

第十回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム
「次のステップへ：日本およびアジアからのグローバル開発」
2011年2月19日(土曜日)
(財)癌研究会癌研究所内
吉田富三記念講堂及びセミナー室A&B

日本から世界へ ～国際共同開発の現状と課題～

医薬品医療機器総合機構 新薬審査第5部 審査役代理

井口 豊崇

Toyotaka Iguchi M.D., Ph.D.

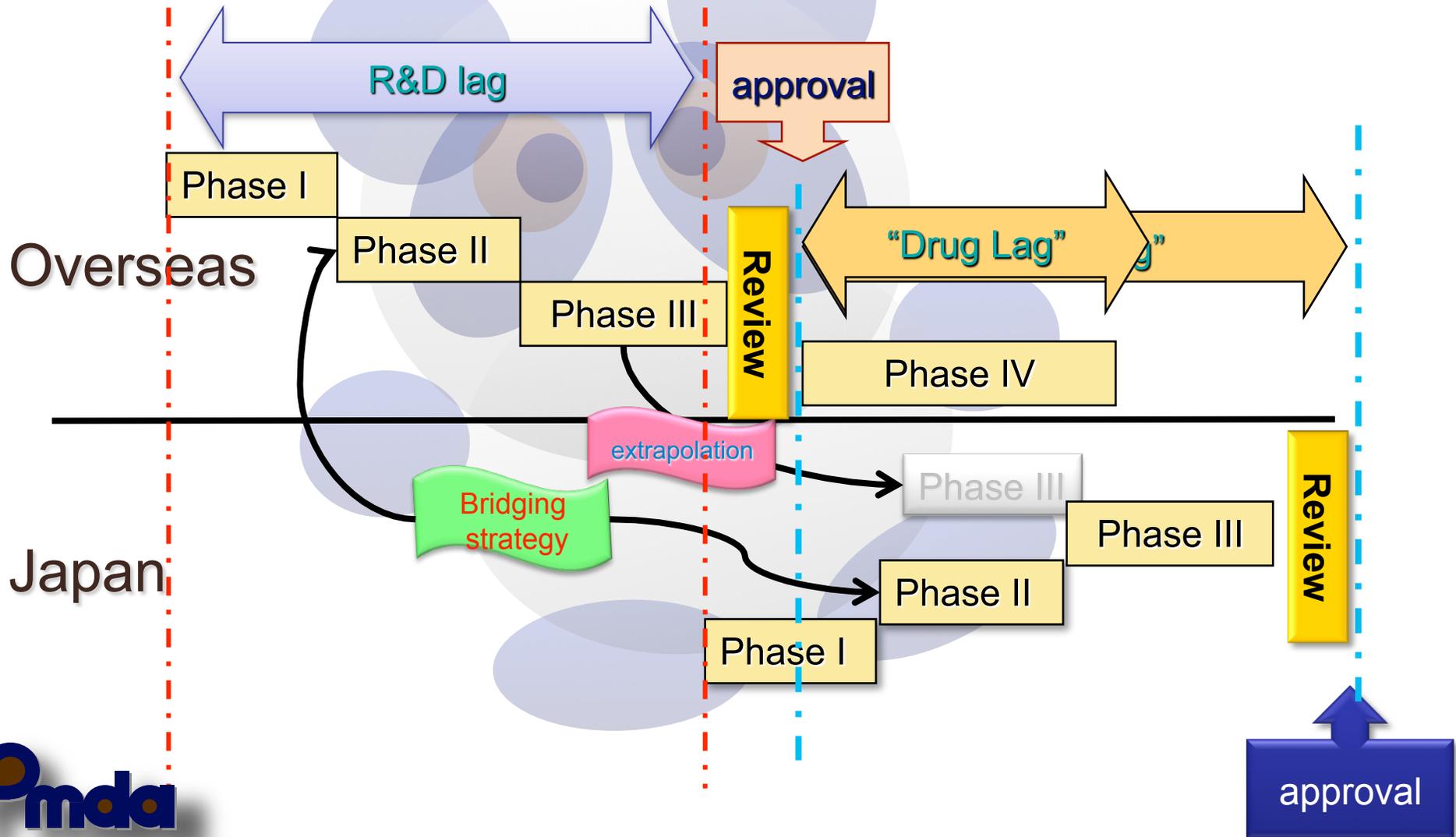
本発表は演者の個人的見解を示すものであり、所属する組織の公式な見解ではないことをご留意ください。

米国とのドラッグラグの推移 (PMDA試算)

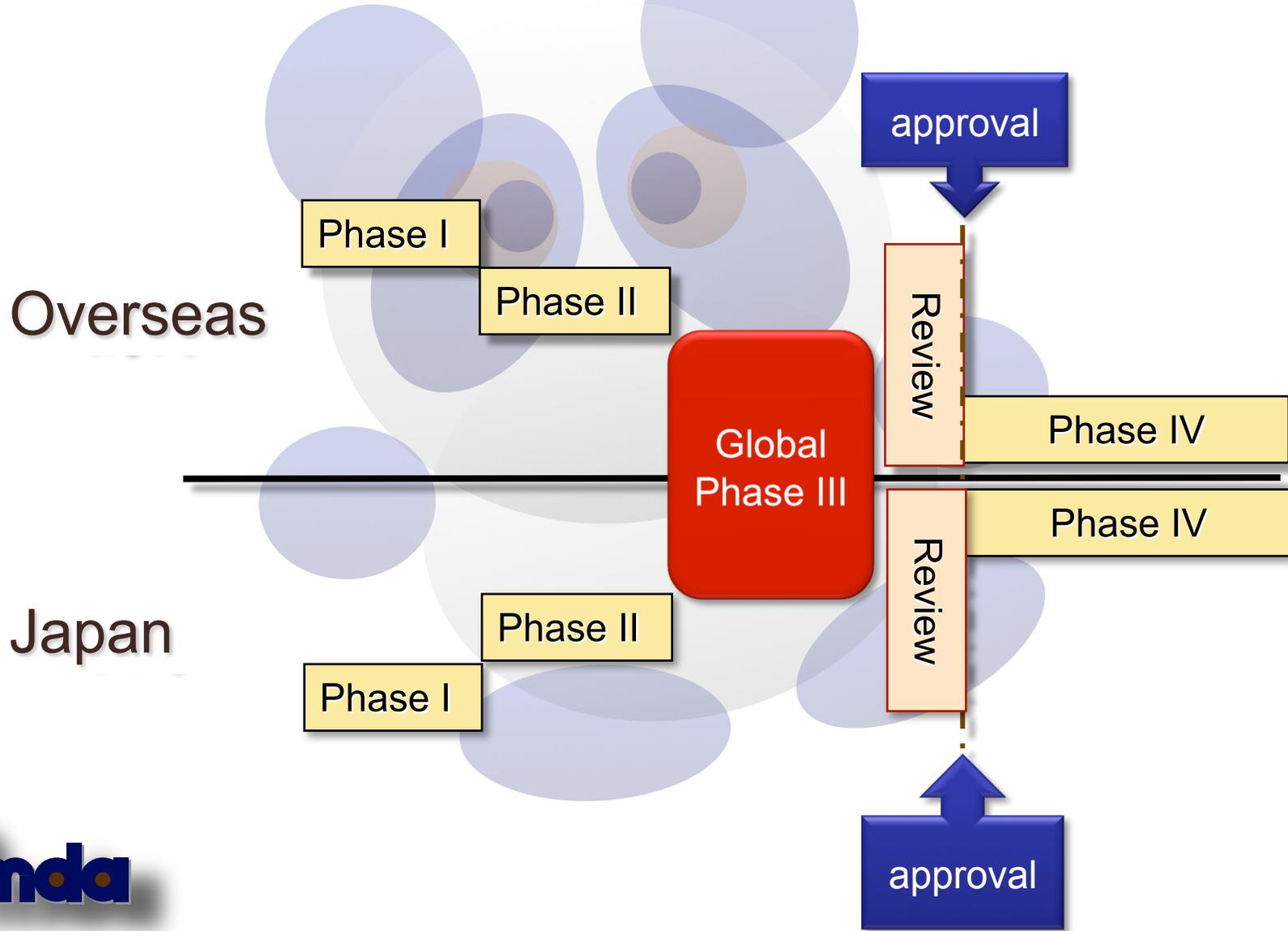
	2006年度	2007年度	2008年度	2009年度
申請ラグ	1.2年	2.4年	1.5年	1.5年
審査ラグ	1.2年	1.0年	0.7年	0.5年
ドラッグラグ	2.4年	3.4年	2.2年	2.0年

申請までの期間の差異の占める割合が大きい
↑
着手するまでの期間
||
“開発着手ラグ”

Bridging Strategy

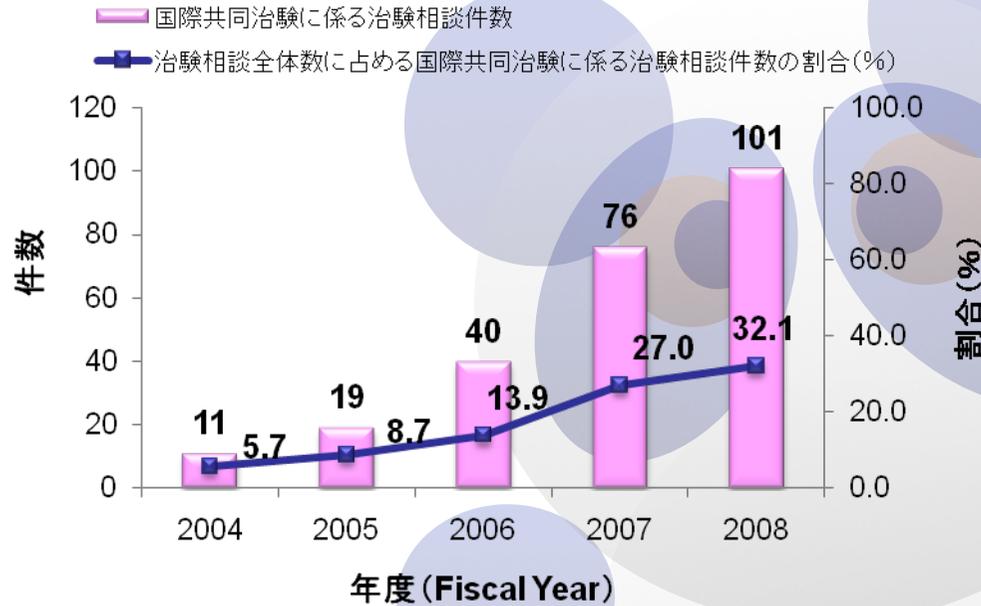


ドラッグラグの解決には？



国際共同治験に関する状況の変化

【国際共同治験に係る相談件数の推移】



【2008年度の治験計画届】

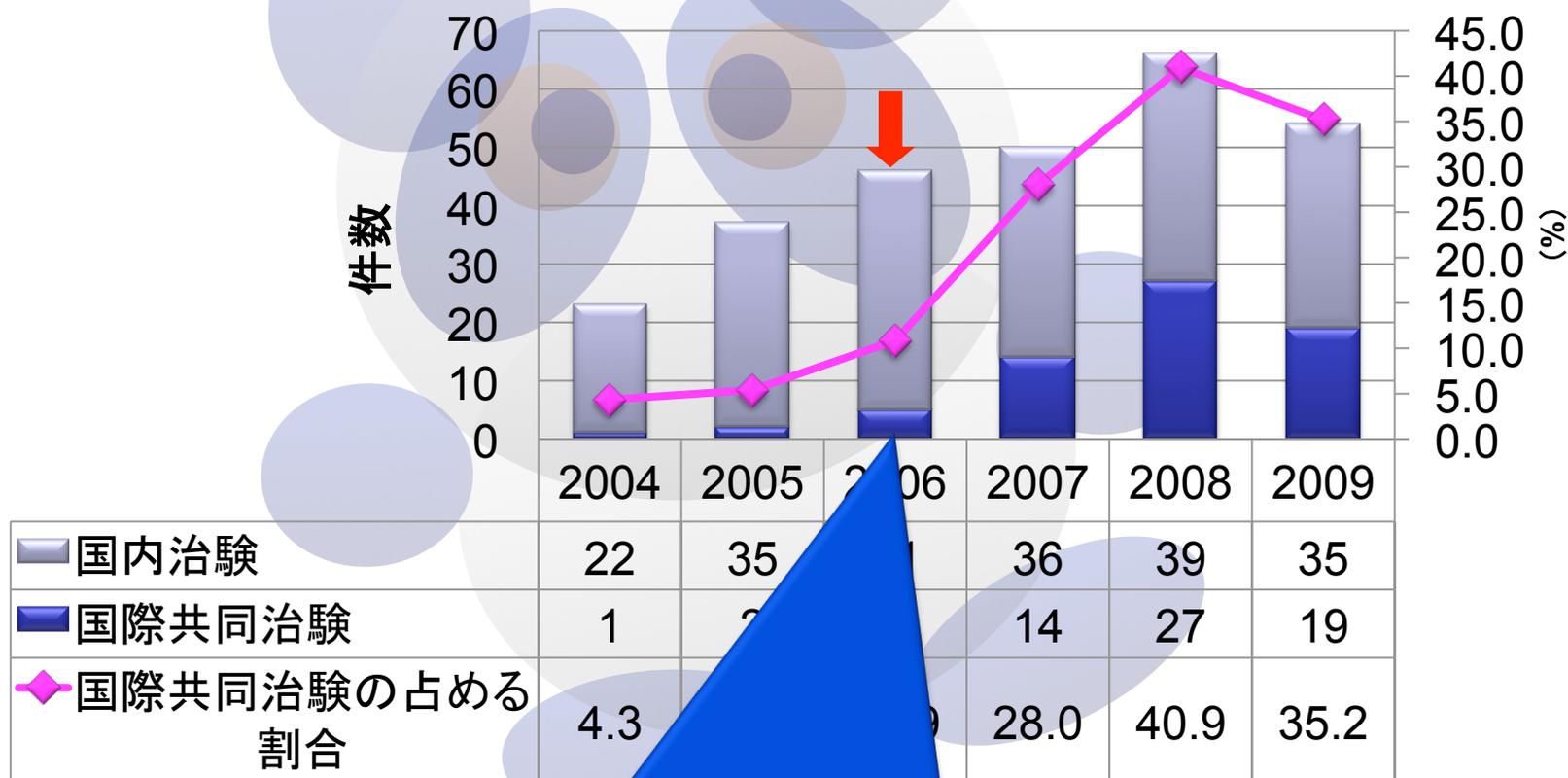
	初回 治験計画届	n回 治験計画届	合計
届出件数	128 (129)	396 (379)	524 (508)
届出件数のうち 国際共同治験関係	9 (3)	73 (35)	82 (38)
届出件数のうち 国際共同治験関係 に係る届出の割合	7.0% (2.3%)	18.4% (9.2%)	15.6% (7.5%)

※括弧内の数値は2007年度における数値。

届出数及び相談件数の両方から
国際共同治験の利用が増加していることが窺える

日本から参加予定の国際共同治験に関する 治験相談の推移（抗悪性腫瘍薬）

今では国際共同治験を利用した開発は珍しくはない！



2006年7月 第一回抗悪性腫瘍薬開発フォーラム開催
「日本における抗がん剤の臨床開発」～欧米からの周回遅れを挽回するために～



承認品目から見た 国際共同試験の現状

- 承認時の日本人症例数（投与経験例数）の割合が少ない傾向にある。
 - 薬物動態、用量反応性（有効性及び安全性）、民族差の検討が困難
 - 製造販売後の調査への依存
- 国際共同第Ⅲ相試験の実施により、ドラッグラグは小さくなりつつある。

腎細胞癌に対するmTOR阻害薬の 間質性肺疾患の民族差

エベロリムス

•国際第Ⅲ相

•間質性肺疾患*の発現率

•日本人:26.7%(4/15例)

•外国人:12.7%(33/259例)

*:非感染性肺臓炎:肺生検による病理組織像は確認されていないが、感染症及び癌の進行が否定され、本剤投与によると考えられる肺障害を総称する用語として肺臓炎(pneumonitis)を使用することとし、「肺臓炎」や「間質性肺疾患」を含む非感染性肺関連有害事象の総称を「非感染性肺臓炎」と定義

テムシロリムス

•アジア第Ⅱ相:ILD retrospective reviewによる画像評価によるILD

•アジア人(日中韓) :58.4%(45/77例)

•日本人 :55.0%(11/20例)

•中国人 :55.2%(16/29例)

•韓国人 :64.3%(18/28例)

•海外試験:放射線専門医による独立画像評価によるILD

•欧米人 :29.2%(52/178例)

(IFN群:5.8%(8/138例))

反応性の差異

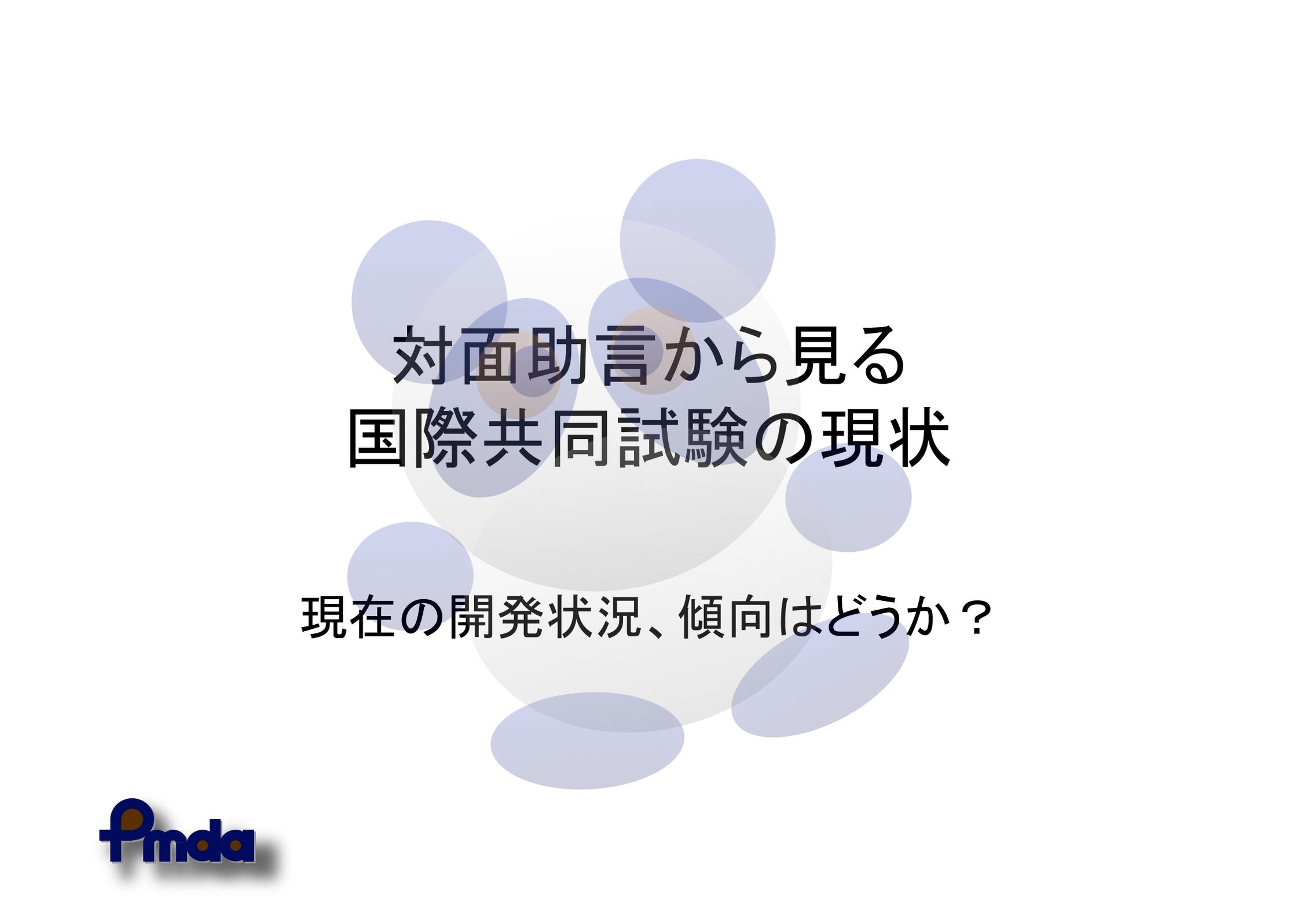
テムシロリムス

- 国内第 I 相試験 (131-JA試験) において、本薬 $45\text{mg}/\text{m}^2$ 群 (平均実投与量は 75mg) の $2/3$ 例に DLT として Grade 3 の下痢が認められた。
- 海外第 I 相試験 (101-EU試験) では、週 1 回投与における本薬の MTD は $220\text{mg}/\text{m}^2$ 以上と推定されているが、国内第 I 相試験 (131-JA試験) では、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ が忍容できないと判断されている。

131-JA試験では、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ (平均実投与量は 75mg) の DLT 発現状況から、 $45\text{mg}/\text{m}^2$ は忍容できない投与量と判断され、MTD は一段低い $15\text{mg}/\text{m}^2$ (平均実投与量は 24.2mg) とされた。国内外で本薬の MTD に大きな違いが認められたが (海外 $220\text{mg}/\text{m}^2$ 以上)、2217-AP 試験計画時において、当該差異の理由・原因が明らかにされないまま、海外第 III 相試験で使用された、忍容性が不明な $15\text{mg}/\text{m}^2$ 超の 25mg が日本人にも投与される設定とされていたが、 $15\text{mg}/\text{m}^2$ 超での忍容性を確認することを目的とした試験に計画が変更された。

反応性の差異

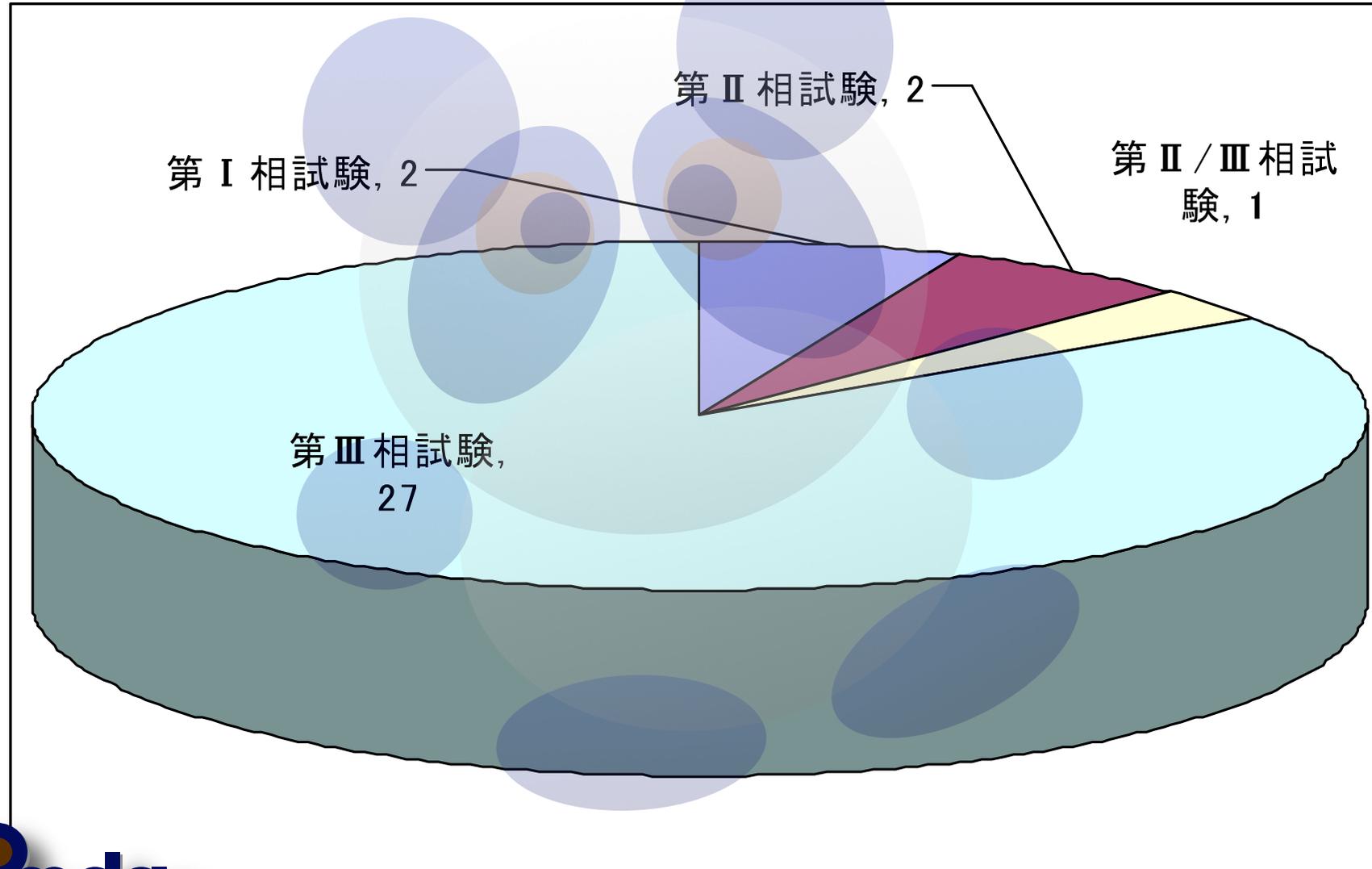
本薬による有害事象発現率について、304-WW 試験と 2217-AP 試験との比較検討による国内外差からは、本薬の特徴的な有害事象のうち、全 Grade の有害事象ではILD、感染症、高脂血症、高血糖、低リン酸血症、口内炎、Grade 3以上の有害事象ではILD、高脂血症、低リン酸血症、口内炎で、日本人の発現率が高い傾向が認められている（以下に記載する、2) ILD について、4) 感染症について、5) 脂質関連有害事象について、6) 高血糖について、7) 低リン酸血症及び低カリウム血症について、8) 粘膜炎関連有害事象についての各項参照）。しかしながら、臨床試験で行われた適切な減量・休薬・処置により対応が可能と考えられ、日本人においても本薬は忍容可能と判断した。ただし、国内外における有害事象発現率の国内外差については、適切に情報提供等を行う必要があると考える。また、現在得られている国内での本薬の使用経験は限られており、以下の各項に記載する有害事象を踏まえ、製造販売後の安全管理を行う必要があると判断した。



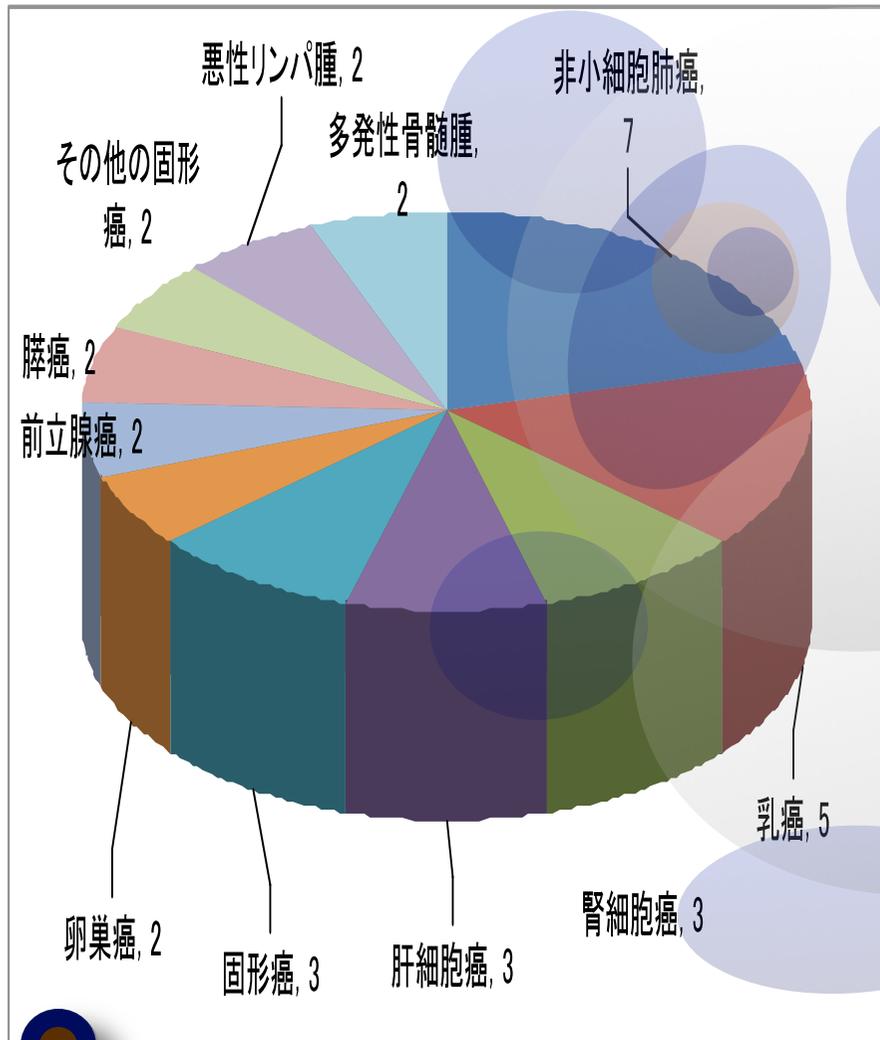
対面助言から見る 国際共同試験の現状

現在の開発状況、傾向はどうか？

試験の相別



開発予定癌腫別



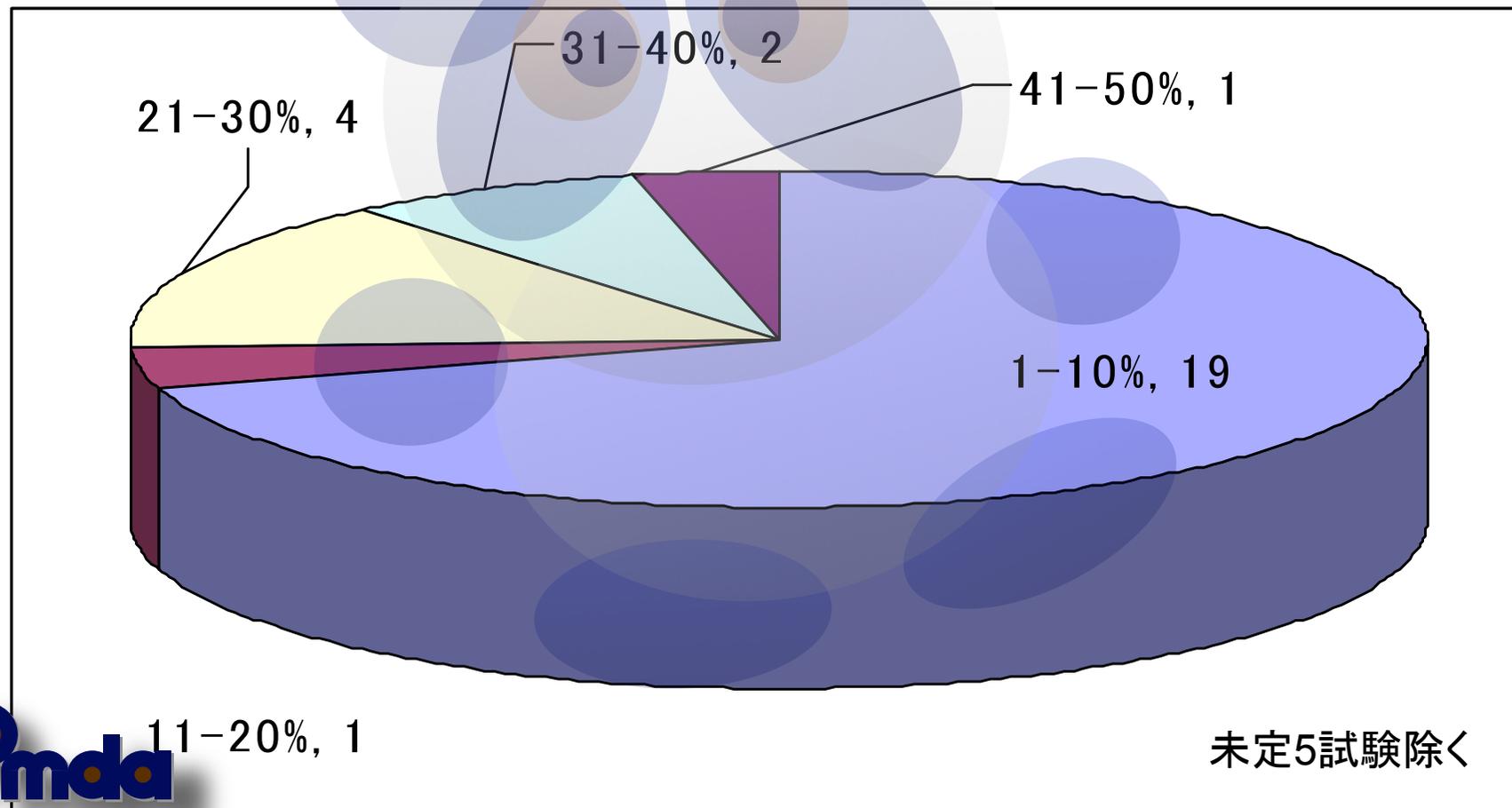
	計	抗体薬及びチロシンキナーゼ阻害薬
国際共同試験関連品目	30件	20件 (66.7%)
固形癌	26件	18件 (69.2%)
血液がん	4件	2件 (50.0%)



複数癌腫1試験含む

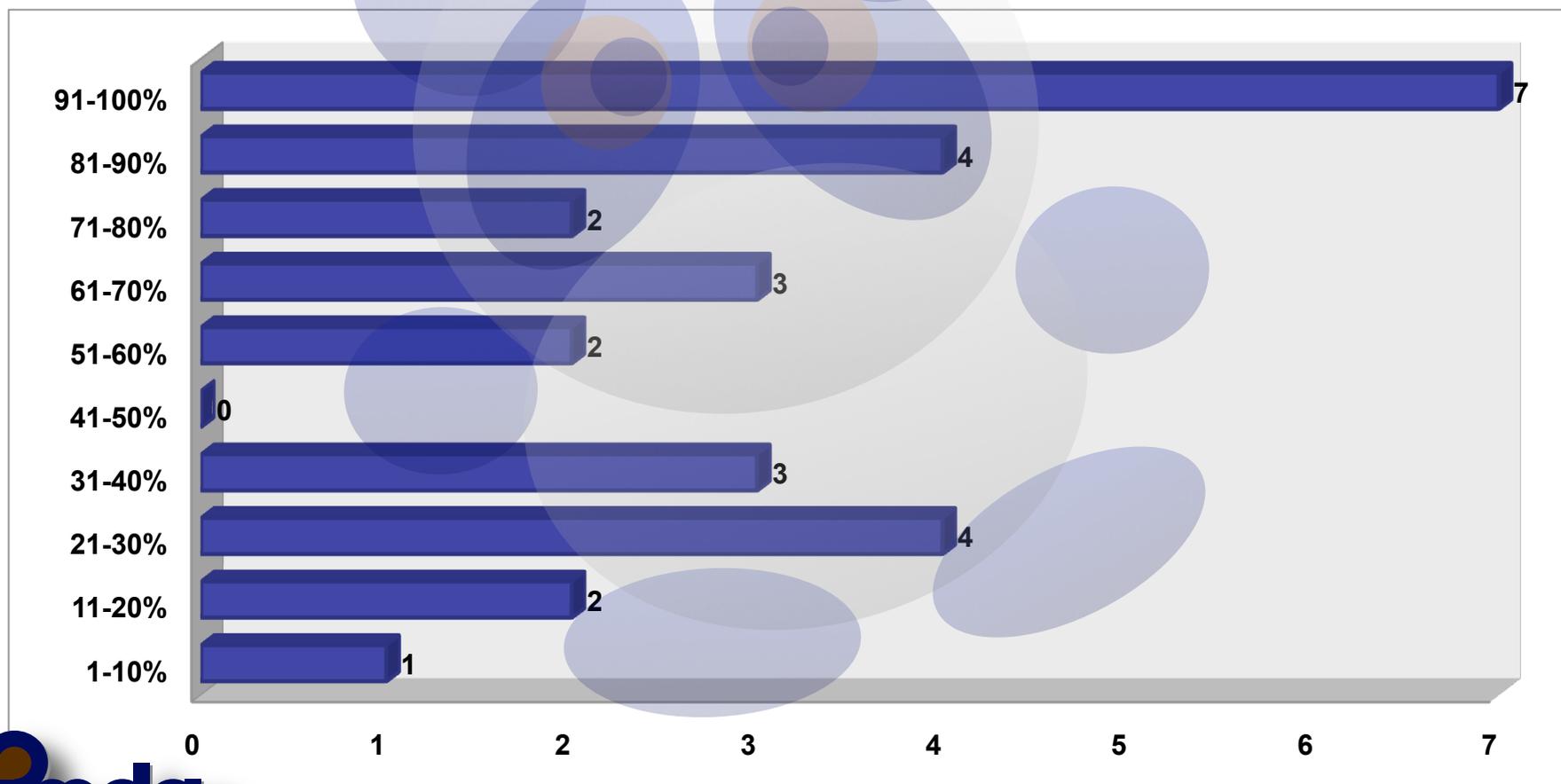
国際共同試験における 日本人症例数の割合

平均13±12%



全登録期間に占める 日本人登録期間

平均64±34%



現状のまとめ

- アジア共同試験を含め、国際共同試験を実施するに当たってのknow-howは蓄積されつつある。
- 国際共同試験のできない領域はなくなりつつある。
- 国際共同試験を実施するに当たって、申請時の日本人症例数が少なくなる傾向に対しては、検討の余地有り。
 - 有効性の観点
 - 安全性の観点
 - 製造販売後調査への依存

Next step

- 特に、日本初のシーズについては、産官学を挙げて、日本がイニシアチブを取りつつ、国際共同試験をリードしていく。
 - 国内開発ではなく、世界的視野を持ったグローバル開発戦略を日本がリードしていく気概
- 国際共同試験を実施していくことについての準備は完了。どの開発段階から国際共同試験として参加するかが次のステップ。
 - “開発着手ラグ”をなくしていく
- 国際共同試験を実施しない方が効率的かつ迅速な開発戦略となる場合もある。
 - 国内第 I 相開始前に、すでに海外で探索的試験が終了している場合
– 用量反応性に大きな民族的差異があることが判明している場合

fmda

Thank you for your attention.

