

Safety of Phase I study

Monro & Metha

3 review of Phase I study (n =93.399, 29.162, 27.424)

Adverse reaction 1-3 %

Transient functional dysfunction 109 (0.073%)

Kumagai et al, 2006

JACIC's survey in 97,987 healthy volunteers

Serious adverse events 49 cases

(Side effects 23 cases)

Shock, allergic reaction, cramp, liver dysfunction etc.

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P256

Tragedy of TGN1412 case

TGN 1412 is an anti CD28 monoclonal antibody specific to human with super agonistic action.

In the FIH trial, all of 6 healthy volunteer suffered from cytokine storm, 2 of them were critically ill with multiple organ failure.

It was considered that non-clinical data did not show any toxicity to be worried.

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P257

Was this case inevitable?

At first, the case was considered to be an exceptional case,

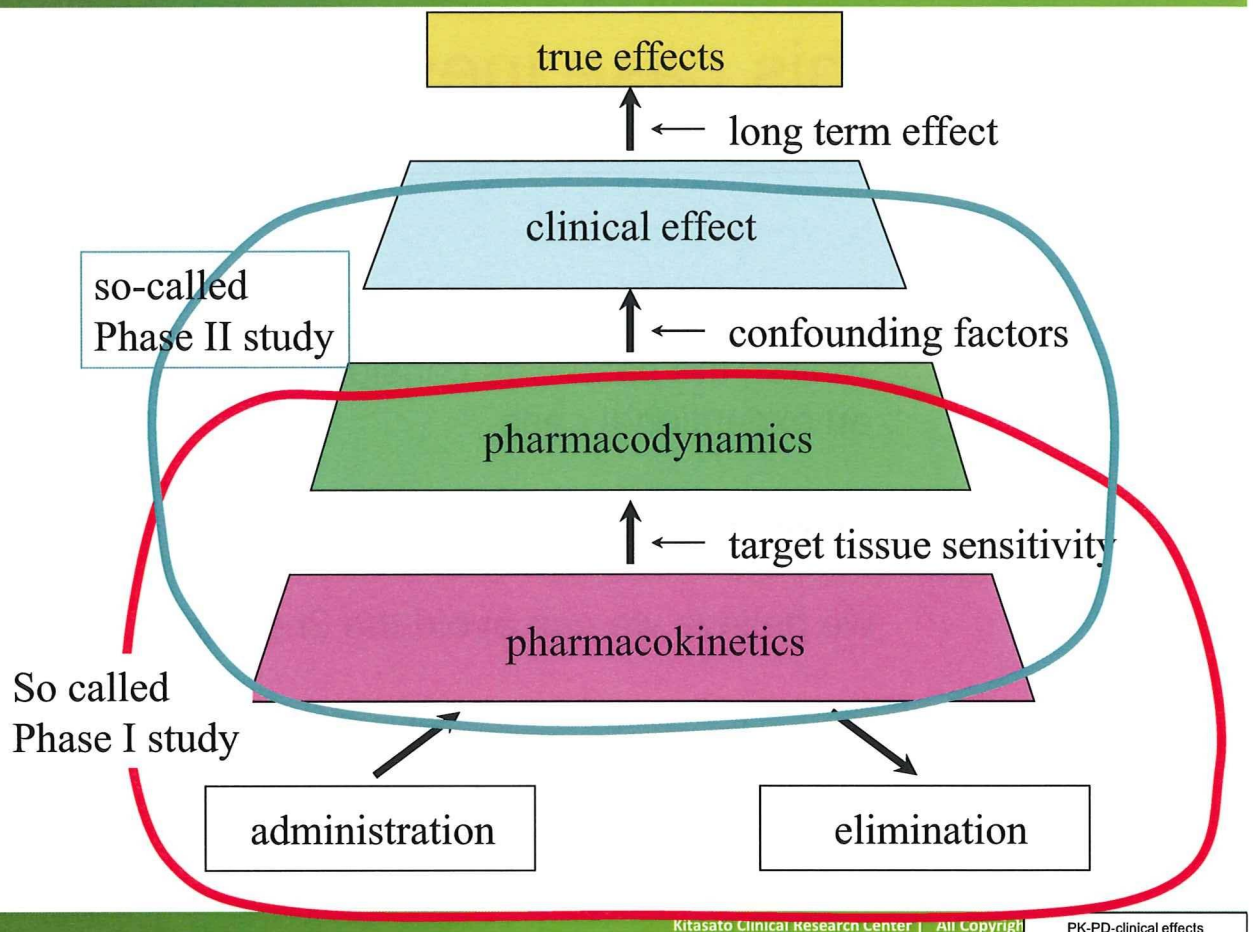
however

we believe we can avoid the 2nd case.

Phase I Trial

(Most typical kind of study: Human Pharmacology)

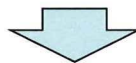
- a) Estimation of Initial Safety and Tolerability*
- b) Pharmacokinetics*
- c) Assessment of Pharmacodynamics*
- d) Early Measurement of Drug Activity*



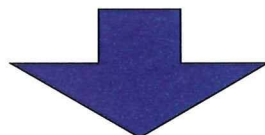
In Planning a Phase I study

Presumption

Little difference in free drug concentration and toxicity according to species



Most toxic reactions is predictable from multiple animal models.



Prepare as many observations and means as possible to minimize possible risks.

Pharmacological and Pharmacokinetic Studies

The basis and direction of the clinical exploration and development rests on the non-clinical pharmacokinetic and pharmacology profile, which includes information such as:

- a) Pharmacological basis of principal effects (mechanism of action).
- b) Dose-response or concentration-response relationships and duration of action
- c) Study of the potential clinical routes of administration
- d) Systemic general pharmacology, including pharmacological effects on major organ systems and physiological responses
- e) Studies of absorption, distribution, metabolism and excretion

Recommended non-clinical studies before first-in-human trial

- 1) Safety pharmacology
- 2) Toxicokinetics and pharmacokinetics
- 3) Single dose toxicology (2 species)
- 4) Repeated dose toxicology (>2 weeks)
- 5) Genotoxicity
- 6) Carcinogenicity*
- 7) Reproductive toxicology*

* not needed in initiating human studies.

Safety Pharmacology

includes the assessment of effects on vital functions, such as

cardiovascular system

central nervous system

respiratory system

should be evaluated prior to human exposure.

The data are used for determining extent, frequency, and timing of checkup including CV and CNS.

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P264

TOXICOKINETIC AND PHARMACOKINETIC STUDIES

Before human studies, information on absorption, distribution, metabolism and excretion in animals should be made available to compare human and animal metabolic pathways, although prediction of pharmacokinetics in human is difficult*.

Practically, investigators rely on toxicokinetic data more than pharmacokinetic data.

*Microdose clinical study is expected.

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P265

Single dose Toxicity

should be evaluated in two mammalian species prior to the first human exposure.

The data are extrapolated to the prediction of accidental over dosage.

In revised M3, the study may not be essential for initiating human studies.

Repeated dose toxicity

Check points are;
Evident toxicity (anatomical, histological)
Surrogate markers (laboratory testing)
Excessive pharmacological action

To avoid unacceptable adverse effects in human, lethal dose and NOAEL are important.

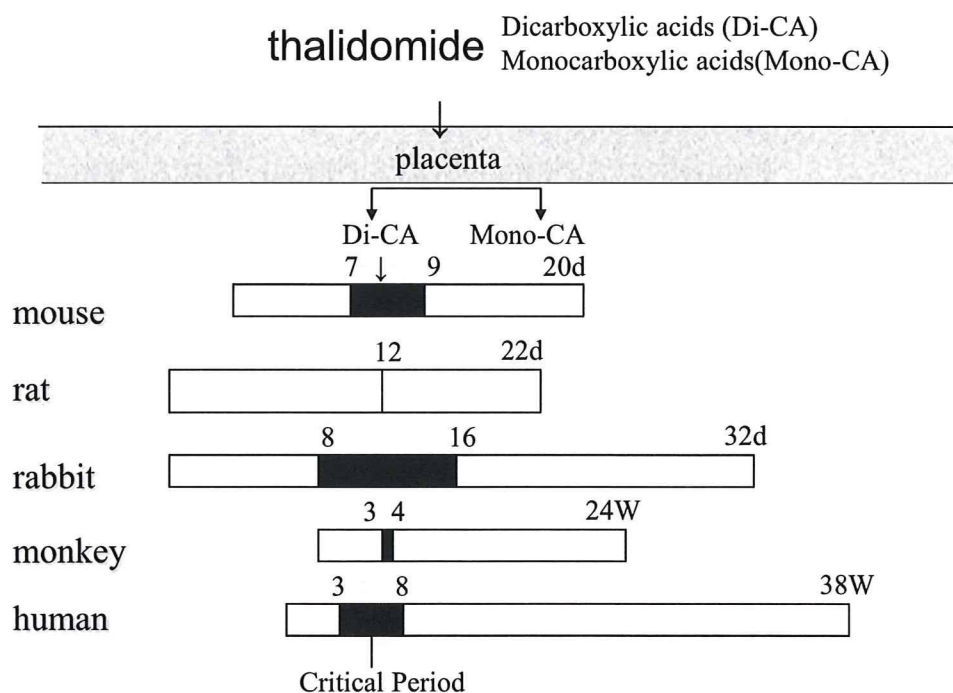
A repeated dose toxicity study in two species (one non-rodent) for a minimum duration of 2 weeks would support Phase I .

GENOTOXICITY STUDIES

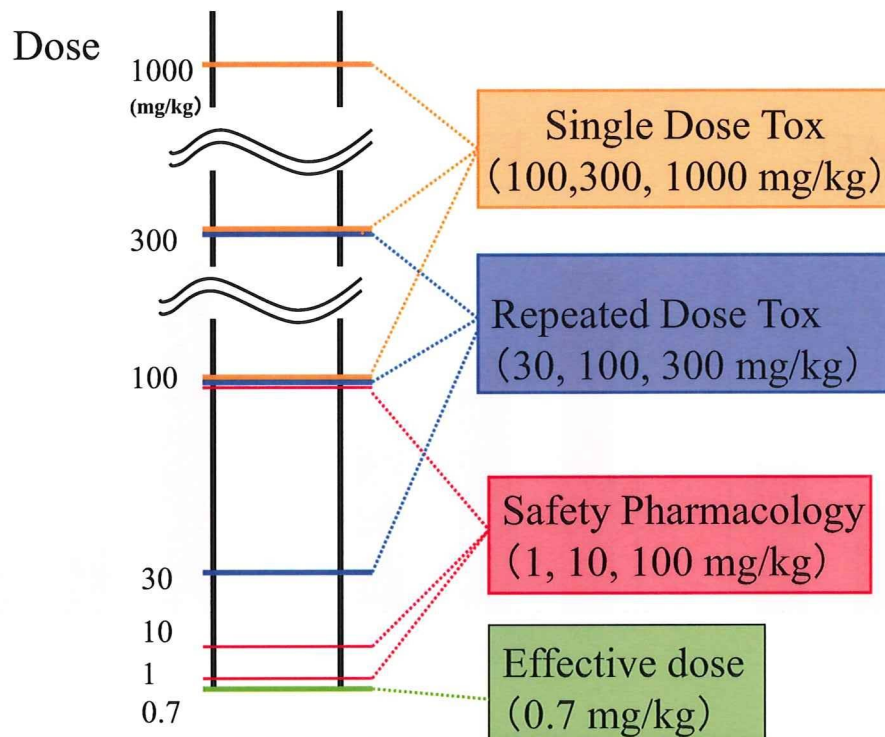
In vitro tests for the evaluation of mutations and chromosomal damage are generally needed.

This is the most difficult part for extrapolating and we don't have a good tool to detect signals before the damage is reversible.

Species difference of critical period of thalidomide



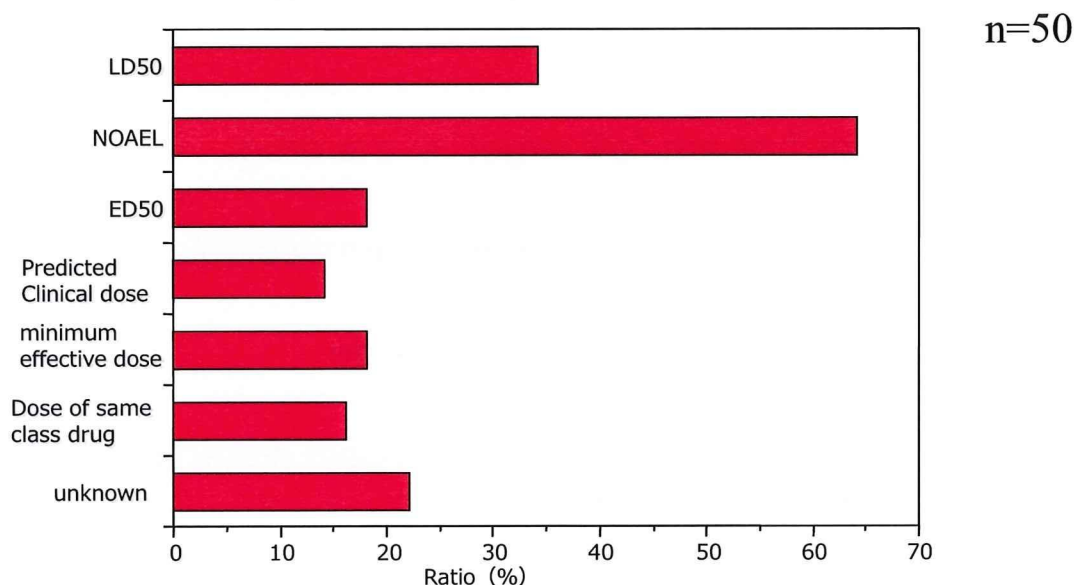
Example of Dose Range of Non-Clinical Study



Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P270

Rationale for the first dose

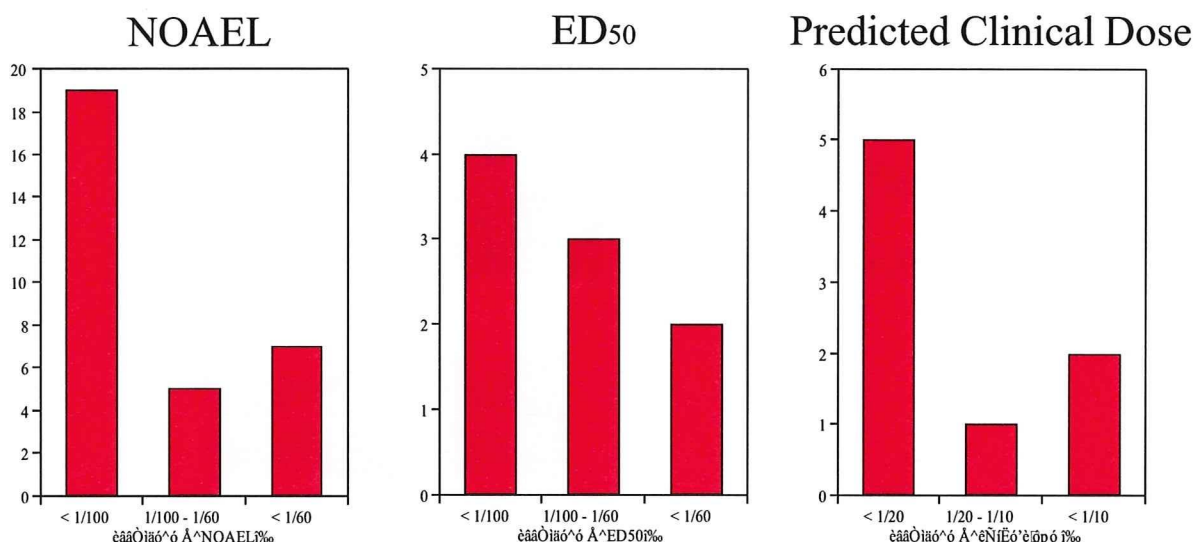
(Ozaki et al 2006)



Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P271

Ratio of First dose / calculated dose

(Ozaki et al, 2006)



Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P272

Change Paradigms

From OFF TARGET to ON TARGET

Toxicities are “off target” of the drug.

TGN case was owing to pharmacological action.

We should turn to another side.

ON TARGET approach to select a starting dose is being interested in.

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P273

MHRA ESG recommendation

A broader approach to dose calculation, beyond reliance on 'No Observable Effect Level' or 'No Observable Adverse Effect Level' in animal studies, should be taken. The calculation of starting dose should utilise all relevant information.

Factors to be taken into account include the **novelty** of the agent, its **biological potency** and its **mechanism of action**, the degree of **species-specificity** of the agent, the **dose-response curves** of biological effects in human and animal cells, dose-response data from *in vivo* animal studies, pharmacokinetic and pharmacodynamic modelling, the calculation of the **target occupancy** versus concentration and the calculated exposure of targets or target cells in humans *in vivo*.

MABEL (Minimum anticipated biological effect level)

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P274

Case study of TGN1412 NOAEL and MABEL

MRSD(maximum recommended starting dose)

NOAEL in monkey was 50mg/Kg.
⇒1.6mg/Kg

MABEL

In vitro T cell effects 0.1mcg/mL
⇒ 0.001mg/Kg
In vivo rat arthritis
⇒ 0.005mg/Kg

Starting dose was 0.1mg/Kg

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P275

Check points in human study - consideration from tox findings-

Are there any non-invasive measures to detect the toxicological events in human?

Can the measure decrease risk of subjects?
That is if we can get rid of toxicity before it turns to irreversible.

We should make every effort to avoid subjects' permanent dysfunction.

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P276

Cases of Toxicity in reproductive organs

Histological check is out of discussion.
Sperm counts are not reliable enough.

In rats, pathological change in epididymis was found and hypertrophy of testis was also found.

→ Volume of testis were assessed in HVs.

In rats, pathological atrophy of epididymis was found without apparent changes of testis.

→ Exclude young male from subjects.

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P277

When renal toxicity is concerned,

Exclude subjects with possible risks

Check Past history and family history,
Measure Ccr*, urinalysis, urinary proteins.

During studies, check parameters such as

Ccr, urinalysis, micro albumin,
NAG, beta-microglobulin etc.

*Note that calculating formulae of Ccr is not
reliable in healthy volunteer.

When QT prolongation is concerned

Exclude subjects with possible risks

Check family history of sudden death and
LQT, serum electrolytes and ECG findings.

During studies, subjects should be monitored

by telemetry and recorded by Holter ECG.
Normal ECG assessment and blood chemistry
are also needed.

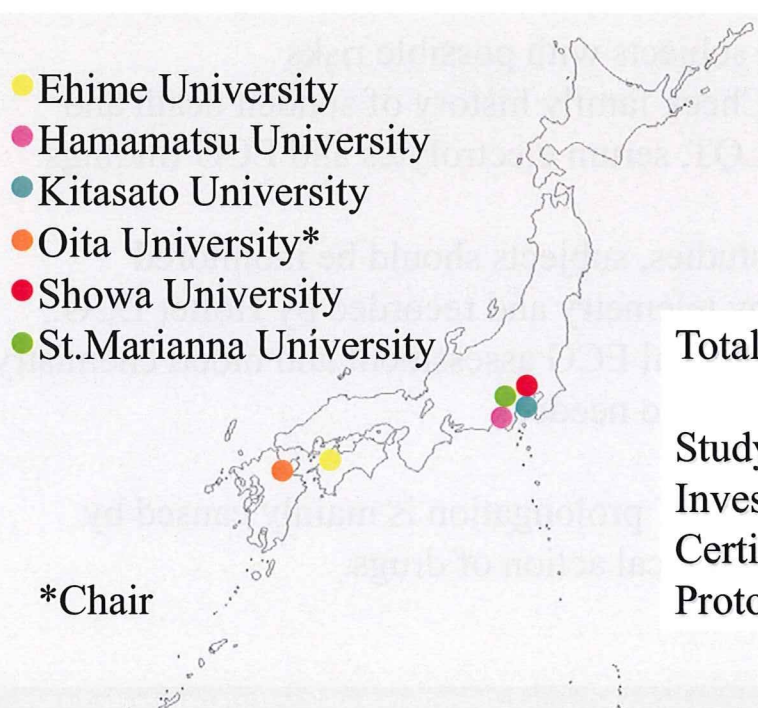
Note that QT prolongation is mainly caused by
pharmacological action of drugs.

Can we extrapolate findings in animal studies?

- 1 . An animal can't speak.
We can miss common symptoms.
- 2 . Special caution to findings in multiple species
However don't forget SMON etc.
- 3 . Special attention to dose response
- 4 . Caution to irreversible findings
You will administer healthy people with future.
- 5 . Drug concentrations is useful than doses.
Clearance may vary according to species.

Kitasato Clinical Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P280

J-CLIPNET Member Sites



Total Scale of J-CLIPNET

Study beds	93
Investigators	31
Certified CRC	26
Protocols/yr	300

Research Center | All Copyrights Reserved 2009 P281

1. 平成19年度
 - ・ 北里臨床研究センター事業計画案
 - ・ SNS型ナレッジシェア情報基盤による治験協力医師のネットワーク化
2. 平成20年度
 - ・ 分担報告書 補足資料
3. 平成21年度
 - ・ 業務効率化施策とその導入効果に関する研究 補足資料
 - ・ 人材雇用と人材育成に関する研究 補足資料

業務効率化施策とその導入効果に関する研究 補足資料

概要

治験体制整備委員会における協議・検討を通じ、オール北里における現状課題の整理および治験事業統合メリットの確認と共有を致しました。

当事業年度の後半においては、さらに具体的整備に着手すべく、事務局としてKITARO事業本部開設準備室を開設し、KITARO事業本部設立（平成22年4月）に向けた準備をいたしますので、ご協力の程、宜しくお願い申し上げます。



臨床研究・試験マーケットの伸張

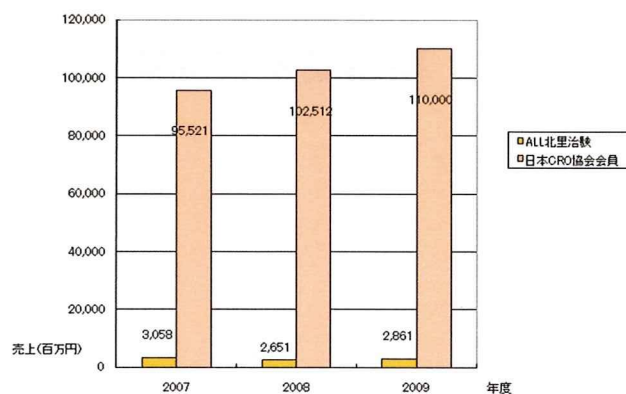
治験マーケットが近年増加傾向にあるなか、ALL北里としての売上推移はまだまだ伸張の余地があると言える。

治験届出数の推移（医薬品）



資料：厚生労働省

CRO業界の売上推移



資料：日本CRO協会

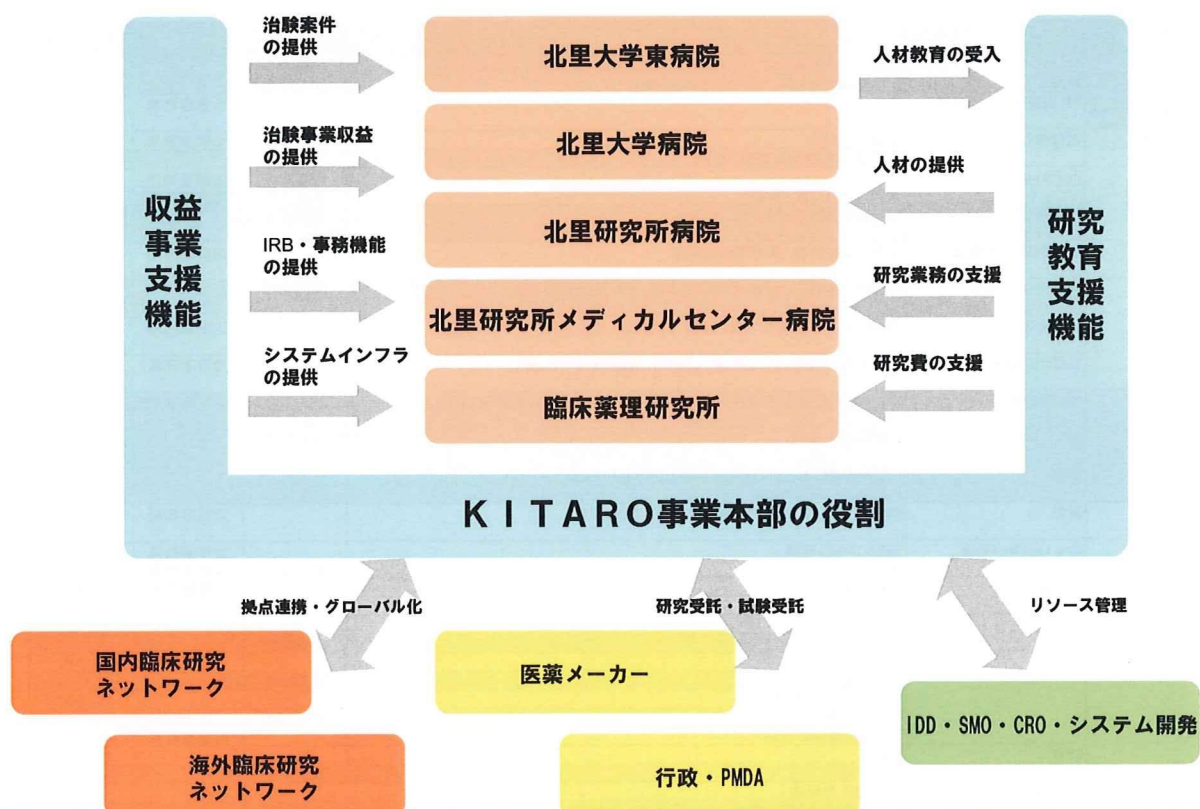
依頼者が北里AROに寄せる期待

ALL北里として医薬開発の初期から市販後調査までをシームレスに実施し、国際共同治験を迅速かつ効率的に進めるフロンティアとしての役割が期待されている。

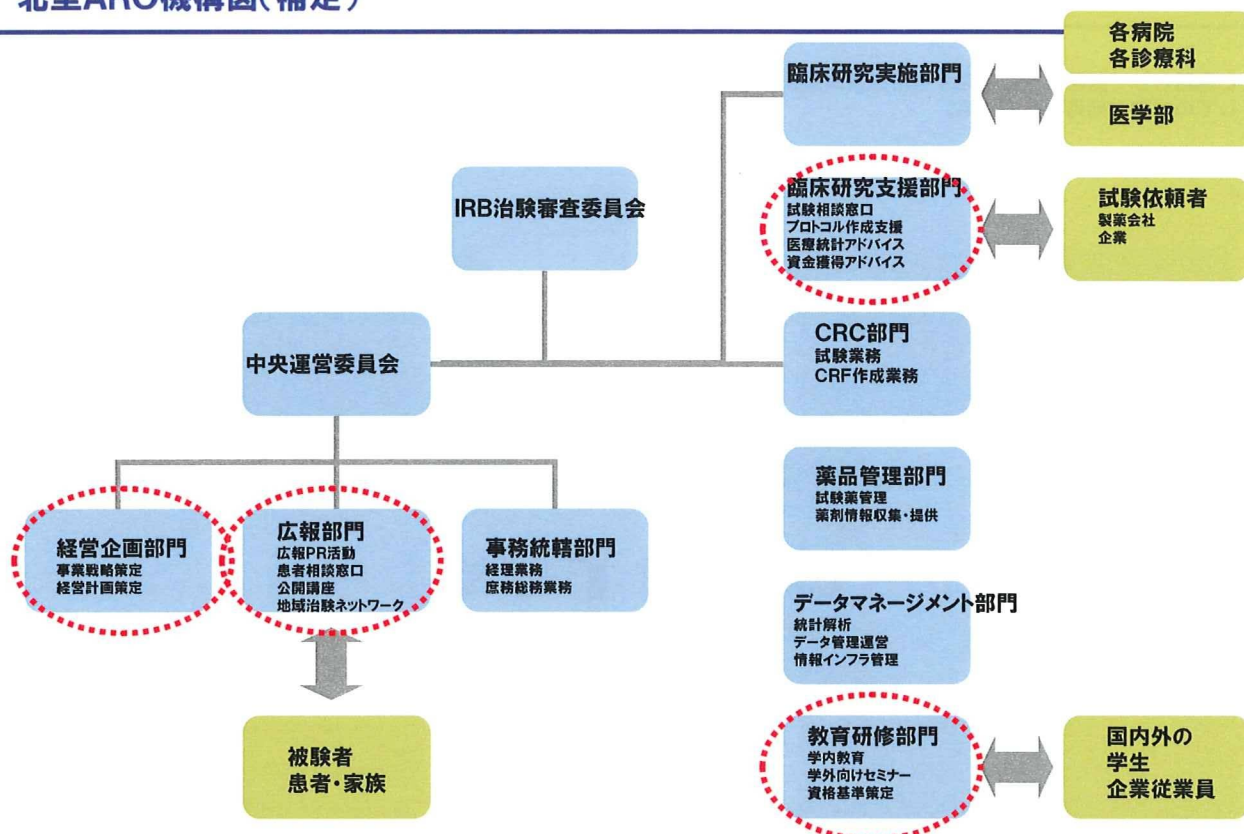


K I T A R O概念図

北里における治験や臨床研究の推進支援と強化のため、K I T A R O事業本部は下記のような支援機能(役割)を担います。



北里ARO機構図(補足)



事業本部と各サイト治験事務局の役割

治験事業の一元化および各サイトの業務負担軽減のため、事業本部は下記のような業務領域を担います。

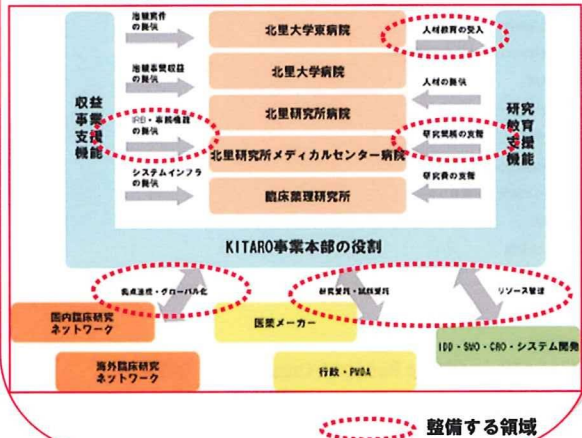
業務の流れ	業務内容	詳細内容	担当部署	
① 依頼打診	打診 富葉 PI(診療科)への連絡	依頼者より試験規模、費用等の提示をうける。提示後営業活動へ移る 自ら依頼者へ赴き、受託試験の交渉を行う。	事業本部 事業本部	
			治験事務局	PI
② 外部交渉	依頼者と打ち合わせ	依頼者対応	事業本部	治験事務局
	秘密保持特約契約の確認、締結		事業本部	PI
	Protocol Review	依頼者との交渉・調整	事業本部	治験事務局
	費用算定	見積もり、補償費用、ポイント表算出	事業本部	(治験事務局)
	施設実施可能確認	診療科、検査部、薬剤部との調整	事業本部	医事課
			治験事務局	
③ 受託	依頼受付(受託)	依頼者との対応、契約内容の確認等、受託関連業務全般	事業本部	
	担当者を決定する	担当CRC、治験室管理者、治験分担医師、等の治験スタッフを決定		治験事務局
	各部門の調整	分担医師や薬剤部、検査部、診療科、看護部等への調整		(治験事務局)
				CRC
④ IRB	IRB開催準備	IRB事務局関連業務全般(IRB資料準備、委員調整、依頼者対応など)	事業本部	(治験事務局)
	IRB	事務局業務全般	事業本部	
⑤ 承認	承認	IRB結果報告書、IRB結果通知書、議事録の作成、 その他IRB事務局関連業務全般	事業本部 事業本部	
⑥ 契約	契約	契約書作成、契約書の保管 など契約関連業務		治験事務局
⑦ Meeting	Startup Meeting	スタッフへの連絡 依頼者対応	(事業本部)	治験事務局
⑧ 治験薬納入	治験薬納入	治験薬搬入		治験事務局
				薬剤部
⑨ 実施	FPI	実施 進捗管理		PI, CRC
	実施	実施 進捗管理	事業本部	PI, CRC
		有害事象への対応 有害事象情報の収集・調査		PI, CRC
		逸脱・脱落例の対応	事業本部	CRC
	LPO	実施 進捗管理		治験事務局
			事業本部	PI, CRC
⑩ 終了	終了報告書	終了報告書作成 終了業務全般(論文作成、学会発表等への対応)	事業本部	PI

事業統合に向けた段階的移行

移行期間における現状の臨床研究や治験現場の負担増を避けるため、段階的に事業統合を進めます。

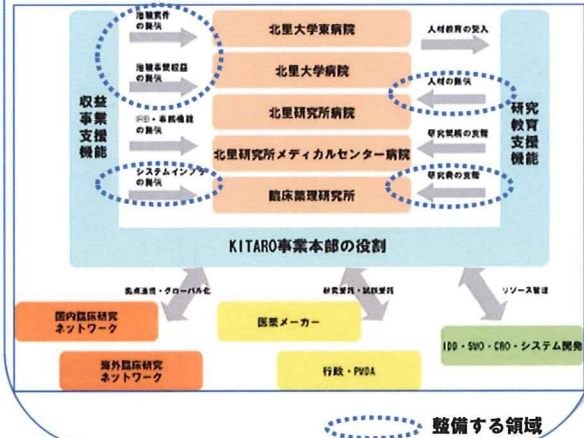
第1段階（H21/11～H22/6）

- ・対外窓口の一本化
治験依頼主およびSMO等、外部企業窓口の一本化。
- ・パイロット案件の実施
統合後のフェーズⅢ・Ⅳ受託のための必要要件の洗い出し。
- ・ネットワーク推進
国内外研究提携ネットワーク化の推進。
グローバルオフィス（仮称）の設置。
- ・中央IRBの運営
セントラルIRBの運営管理。
- ・研究支援
プロトコル設計、データマネージメント、論文作成等の支援。
- ・教育支援
定期セミナーや教育コースの提供。



第2段階（H22/6～H23/3）

- ・治験委託案件の提供
委託案件の受注活動強化。
- ・治験事業収益や研究費の提供
獲得収益の還元。
- ・治験要員の提供
育成された治験支援人材の各施設への提供。
- ・システムインフラの統合
EDCシステム等治験や試験に必要なITプラットフォームの共有。



第1段階のタスクリスト

移行期間において現状の臨床研究や試験現場の負担増を避けるため、段階的に事業統合を進めます。

実施項目	内容	目的1	目的2
事業拡大準備			
国内治験の要件対応	国内治験依頼主の治験要件に対する現状体制の評価。	体制整備	治験依頼主の負担軽減
グローバル治験の要件対応	グローバル治験受入に際しての必要要件への対応。	体制整備	治験依頼主の負担軽減
パイロットプロジェクト実施	統合後イメージでのフェーズⅢ、Ⅳの試行。	体制整備	治験依頼主の負担軽減
契約・会計の一元化			
契約窓口の一本化	治験依頼企業との契約窓口の一本化。	業務効率化	治験依頼主の負担軽減
売上の管理	治験事業売上げの請求業務と集約。	業務効率化	
支出の管理	治験関連の外注費等支出の管理。	業務効率化	外注費削減
生産性管理			
プロジェクトコード制の導入	受注案件単位でプロジェクトコードを採番。	原価管理の精緻化	行政要請対応
工数の記録	プロジェクトコード単位での社内人件費単価と作業工数の管理。	原価管理の精緻化	行政要請対応
外注業務の管理	プロジェクト単位での外注費や経費の管理。	原価管理の精緻化	外注費削減
業務支援			
中央IRBの推進	IRBの拠点毎運営管理。メンバーの育成。	IRB強化	行政要請対応
対外広報の一本化	依頼企業、行政等、外部に対する販促広報活動の一元化。	マーケティング効率化	業務効率化
業務標準化	GCP・SOP対応。クオリティーアシュランス対応。	業務効率化	行政要請対応
研究支援	プロトコル設計、データマネージメント、論文作成等の支援。	業務効率化	
教育支援	定期セミナーや教育コースの提供。	人材育成	行政要請対応

北里AROの付加価値

北里AROは、グループ内の大規模サイト、臨床や研究に関する豊富な専門人材、国内外の研究ネットワーク、アカデミアとしての教育機能を活かし、市中のCROやSMOにはない高付加価値サービスをワンストップサービスで提供します。

Science and Clinical Expertise

- ✓ あらゆる診療科・疾患領域における専門家が所属（北里グループだけでも2400病床、年間10万人患者）
- ✓ 後期臨床試験はもちろん、前臨床試験、橋渡し試験、早期臨床試験の対応も可能なファシリティーとリソース。
- ✓ CRCやデータマネージャーのみならず、生物統計家、臨床疫学者をも有し、新薬開発戦略やプロトコルデザインの支援まで可能。
- ✓ 臨床試験人材を育成する教育プログラムを完備。（アカデミアの役割）

Quality Assurance

- ✓ 全施設の業務標準化を推進し、国際標準GCPに準拠。均質かつ高品質なデータが集積可能。
- ✓ 中央IRBによる一元的かつ継続的なオーディットを実践。
- ✓ アカデミアの機能を使い、CRC、担当医師、スタッフを常に研鑽。

Operational Value

- ✓ 下記のような、あらゆる臨床試験業務領域に対応可能。
リサーチコンサルテーション/サイトマネジメント/プロジェクトマネジメント/データマネジメント/医療統計学/臨床検査サービス/薬学研究 など
- ✓ EDCや統計解析ソフトウェアなど、充実したITインフラ。
- ✓ 国内外の臨床研究ネットワークや医療機関ネットワークを活かし、多施設共同臨床試験も可能。

Financial Value

- ✓ 研究と教育を第一義とし収益のみを目的としない。
- ✓ 成果型、原価積み上げ型のフィー体系、SMOなどのオーバーヘッド排除により、低コストを実現。
- ✓ 契約業務、IRB、進捗管理を一元化することで、依頼主のコスト（時間と工数）削減に寄与。

北里AROの付加価値

責任担当医師および診療科別患者数

各診療科毎の臨床研究エキスパート、および、グループ内病院における豊富な症例数は下記の通りです。（一部）

診療責任担当医師

診療科	氏名	役職
小児科	石井 正浩	教授
循環器内科	和泉 徳	教授
放射線科	早川 和重	教授
大学病院	藤井 清孝	院長
泌尿器科	馬場 志郎	教授
呼吸器内科	益田 典平	教授
外科	渡邊 昌彦	教授
消化器内科	小泉 和三部	教授
	坂本 望月	
皮膚科		
婦人科		

北里研究所病院 診療科別患者数年報（平成20年度）

〔入院〕				〔外来〕			
診療科	初診	再診	計	診療科	初診	再診	計
内科（Ⅰ）	6,288		6,288	内科（Ⅰ）	48,862		48,862
代 術 内 科	2,046		2,046	代 術 内 科	8,707		8,707
循環器内科	7,076		7,076	循環器内科	25,922		25,922
腎臓内科	544		544	腎臓内科	4,194		4,194
消化器内科	12,322		12,322	消化器内科	29,941		29,941
呼吸器内科	7,307		7,307	呼吸器内科	19,577		19,577
皮膚科	1,181		1,181	皮膚科	16,935		16,935
外科（Ⅱ）	12,591		12,591	外科（Ⅱ）	20,440		20,440
整形外科	16,455		16,455	整形外科	37,959		37,959
形成外科	1,092		1,092	形成外科	5,357		5,357
泌尿器科	4,023		4,023	泌尿器科	14,695		14,695
耳鼻咽喉科	1,004		1,004	耳鼻咽喉科	16,609		16,609
眼科	856		856	眼科	19,250		19,250
婦人科	1,234		1,234	婦人科	10,956		10,956
				放射線科	1,653		1,653
				小児科	5,514		5,514
				アレルギー科	1,804		1,804
				精神科	4,122		4,122
				リハビリテーション科	16,781		16,781

※1：神経内科およびリウマチ科患者数を含む。

※2：乳癌外科、血管外科、消化器外科および呼吸器外科患者数を含む。

北里東病院 診療科別患者数年報（平成20年度）

〔入院〕				〔外来〕			
診療科	初診	再診	計	診療科	初診	再診	計
消化器内科	2,423	2,408	4,831	消化器内科	3,914	63,282	67,196
神経内科	312	320	632	神経内科	284	15,411	15,695
消化器外科	1,797	1,804	3,601	消化器外科	331	28,355	28,686
整形外科	609	603	1,212	整形外科	1,646	24,326	25,972
精神神経科	435	430	865	精神神経科	2,272	95,074	97,346

北里大学病院 診療科別患者数年報（平成20年度）

〔入院〕				〔外来〕			
診療科	初診	再診	計	診療科	初診	再診	計
消化器内科	597	603	1,200	消化器内科	1,143	14,819	15,962
内分科	351	341	692	内分科	1,392	36,162	37,554
循環器内科	1,363	1,395	2,758	循環器内科	2,000	31,286	33,286
腎臓内科	403	414	817	腎臓内科	693	17,393	18,086
血液内科	408	419	827	血液内科	695	14,810	15,505
神経内科	335	354	689	神経内科	2,801	25,605	28,406
膠原病・免疫内科	233	235	468	膠原病・免疫内科	979	25,603	26,582
呼吸器内科	1,445	1,478	2,923	呼吸器内科	2,100	31,368	33,468
皮膚科	508	510	1,018	皮膚科	6,417	50,335	56,752
外科	2,146	2,161	4,307	外科	4,122	48,002	52,124
呼吸器外科	213	218	431	呼吸器外科	401	4,336	4,737
心臓血管外科	229	192	421	心臓血管外科	155	7,664	7,819
脳神経外科	690	694	1,384	脳神経外科	1,403	17,504	18,907
整形外科	614	619	1,233	整形外科	4,702	26,861	31,563
形成外科	648	708	1,356	形成外科	2,103	12,417	14,520
泌尿器科	1,682	1,642	3,324	泌尿器科	3,106	29,448	32,554
耳鼻咽喉科	1,593	1,553	3,146	耳鼻咽喉科	8,028	55,809	63,837
眼科	2,259	2,254	4,513	眼科	6,796	51,517	58,313
小児科	1,059	1,060	2,119	小児科	2,002	31,927	33,929
産科	1,498	1,484	2,982	産科	452	15,005	15,457
婦人科	1,675	1,689	3,364	婦人科	3,591	28,527	32,118
精神神経科	n/a	n/a	n/a	精神神経科	559	8,590	9,149
リハビリ科	26	25	51	リハビリ科	691	8,050	8,741

メディカルセンター病院 診療科別患者数年報（平成21年度）

〔入院〕				〔外来〕			
診療科	初診	再診	計	診療科	初診	再診	計
内 科	1,871	1,828	3,699	内 科	75,817	80,166	155,983
小 児 科	448	443	891	小 児 科	7,693	9,109	16,802
外 科	1,027	1,062	2,089	外 科	22,759	23,630	46,389
整形外科	441	436	877	整形外科	20,002	21,271	41,273
形成外科	80	79	159	形成外科	2,644	3,027	5,671
脳神経外科	233	235	468	脳神経外科	4,712	5,073	9,785
皮膚科	115	111	226	皮膚科	12,286	12,991	25,287
泌尿器科	428	443	871	泌尿器科	13,223	14,425	27,648
産婦人科	1,244	1,245	2,489	産婦人科	18,785	19,877	38,662
眼科	45	45	90	眼科	6,691	6,840	13,531
耳鼻咽喉科				耳鼻咽喉科	1,870	2,020	3,890
放射線科				放射線科	3,685	4,010	7,695
人間ドック	30	30	60	人間ドック	6,578	7,619	14,197