

なぜ臨床試験は必要なのか

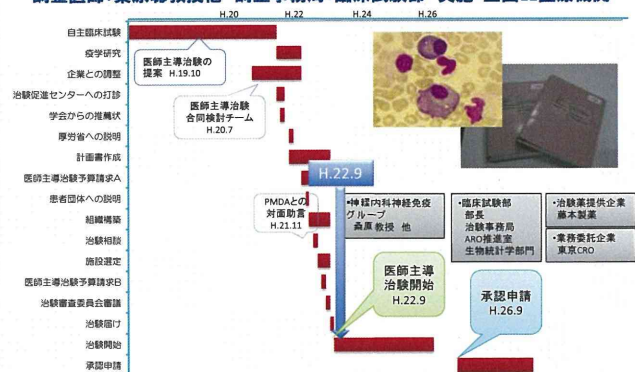
千葉大学医学部附属病院
臨床試験部 花岡英紀

概略

- 臨床試験の具体的な事例
- 臨床試験と倫理的背景
- 法律および指針
- IRBについて

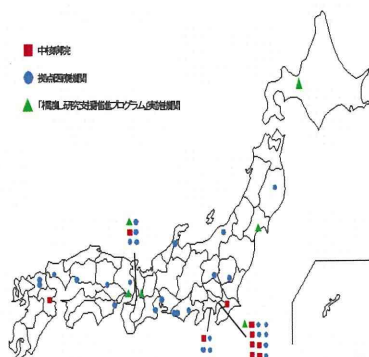
臨床試験の具体的な事例

POEMS 症候群に対するサリドマイドのプラセボ対照第2相試験 調整医師: 桑原聡教授他 調整事務局: 臨床試験部 実施: 全国12医療機関



中核病院等一覧

- 中核病院
- 治験実施機関
- ▲ 17年度1,2期登録臨床試験実施機関



- 国立がんセンター*
- 国立循環器病センター*
- 国立精神・神経センター
- 国立国際医療センター
- 国立成育医療センター*
- 国立病院機構本部医療部研究課*
- 千葉大学医学部附属病院
- 大分大学医学部附属病院
- 北里大学医学部
- 慶應義塾大学医学部*

* 18年度採択済

Antitumor Activity of Thalidomide in Refractory Multiple Myeloma

Seema Singhal, M.D., Jayesh Mehta, M.D., Raman Desikan, M.D., Dan Ayers, M.S., Paula Roberson, Ph.D., Paul Eddlemon, B.S., Nikhil Munshi, M.D., Elias Anaissie, M.D., Carla Wilson, M.D., Ph.D., Madhav Dhodapkar, M.D., Jerome Zeldis, M.D., David Siegel, M.D., Ph.D., John Crowley, Ph.D., and Bart Barlogie, M.D., Ph.D.
N Engl J Med 1999; 341:1565-1571 | November 18, 1999

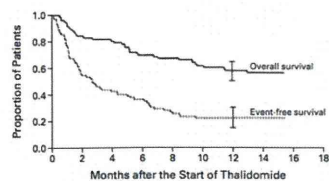


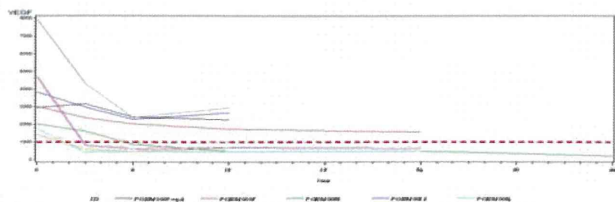
Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Overall Survival and Event-free Survival. Event-free survival was calculated from the start of thalidomide therapy to progression, removal from the study for any reason, death from any cause, or the last follow-up visit, whichever occurred first. I bars indicate standard errors at 12 months.

疫学研究と主要評価項目

24週後の血清VEGFの減少率

$$\frac{\text{VEGF}(0w) - \text{VEGF}(24w)}{\text{VEGF}(0w)}$$

投与開始前の血清VEGFをベースライン値とし、ベースライン値から24週後の血清VEGF値減少量をベースラインで割った値を血清VEGFの減少率とする。



関節リウマチの臨床試験

- 既存薬からMTXへの転換(8mg/day)
- 生物学的製剤(抗TNF α 療法)の導入
- 新しい評価項目(ACR20)を使用した試験
- さらに新しい機序の生物学的製剤の試験
 - 抗IL-6抗体や抗CTLA4-IgG抗体
- 早期関節リウマチに対する生物学的製剤を用いた治療介入
- 我が国のMTX高用量の保険収載

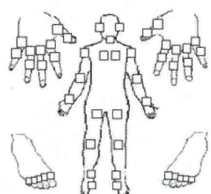
【付録1】

関節リウマチ治療の臨床評価方法

1. 関節リウマチ症状の緩和(Reduction in the signs and symptoms of RA) ACR20%改善の達成率、EULAR 反応基準が推奨される。
2. 著明な臨床的反応(Major clinical response) ACR70%改善の達成率が推奨される。
3. 完全な臨床的反応(Complete clinical response) 連続した6か月間にわたりPinals のACR 寛解基準を満たし、かつX線上の骨破壊進展が阻止された状態を指す。寛解(Remission)はこのうち薬剤を中止後も持続することを指す。

4. 機能障害の防止(Prevention of disability)長期間における臨床研究で推奨され、HAQ、AIMSのような検証済みの評価方法が推奨される。
5. 関節の構造的損傷の防止(Prevention of structural damage)今後開発される抗リウマチ薬においては非常に重要な評価であるが、1年以上の期間を要する。以下の方法が推奨される。
 - 1) Larsen 法、modified Sharp 法等の検証されたX線評価法にて骨、関節破壊進展の遅延効果を証明する。
 - 2) 新たな骨びらん出現の防止を証明する。
 - 3) MRIによる検討: RAMRIS(RA-MRI scoring system)
 - 4) 関節予後の基準としての人工関節置換術施行。
6. 生命予後の改善 究極のアウトカムである死亡率についての検討

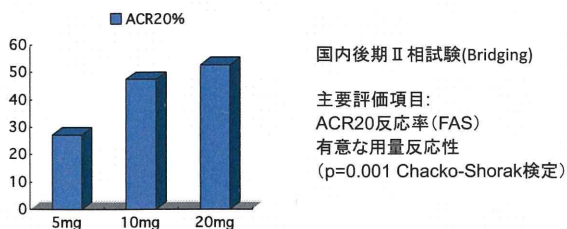
ACR core set / ACR20, 50, 70



- 圧痛関節腫脹関節痛
- 患者による疼痛評価
- 患者全般活動性評価
- 医師による全般性活動性評価
- 身体機能評価急性期反応物質(ESR, CRP)

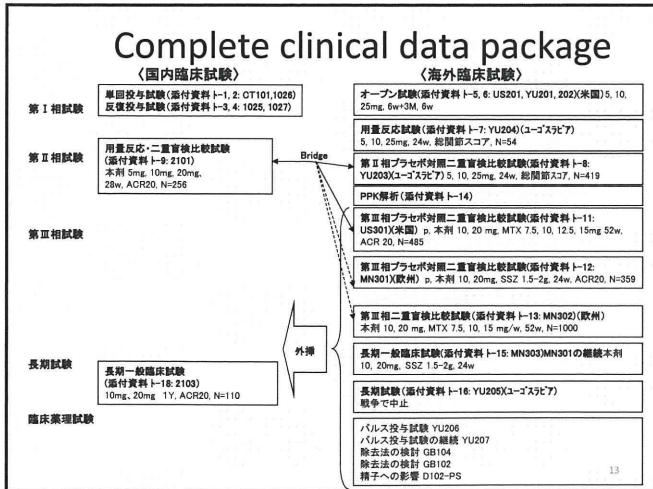
- 上記のACRコアセット7項目のうち、腫脹関節数および疼痛関節数が20%以上改善し、かつ、残り5項目中3項目で20%以上の改善が認められた症例をACR基準20%以上改善ありとする。
- 50%および70%改善は上記の20%改善部分がそれぞれ50%、70%改善した症例を指す。

日本人の用量設定の妥当性



a randomized, placebo-controlled, phase II study placebo or leflunomide at 5 mg, 10 mg, or 25 mg daily

Arthritis Rheum 1995 Nov;38(11):1595-603



世界同時開発試験

※2019年4月改訂 (第9版)
※2019年5月改訂

日本標準薬品目録番号
2103

品名	承認
承認番号	特許番号
承認日	特許年月日
特許権者	特許権年月日
特許権期限	特許権年月日

新薬承認品
従前の承認品: 注意・取扱い上の点に注意し、
従前品より取扱いすること

用法: 薬量保存 (詳細は添付資料にて説明すること)
使用期限: 3年
使用期限: 外箱に表示 (使用期限内であっても、
開封後は必ず3ヶ月以内で服用すること)

A-Ⅱアンタゴニスト

ニューロタン錠25

ニューロタン錠50

NU-LOTAN® Tablets 25, 50
ロワランタリウム錠

14

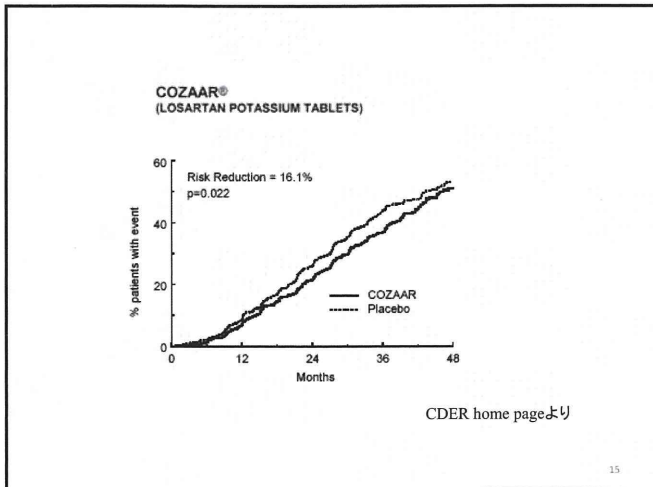
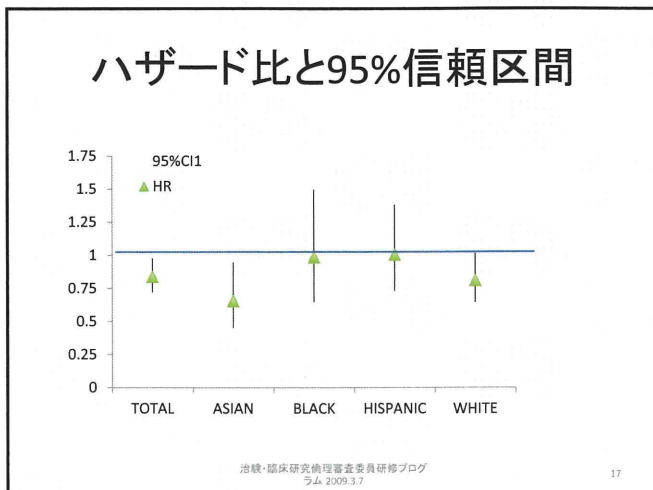


Table 2 Efficacy Outcomes within Demographic Subgroups

	No. of Patients	Primary Composite Endpoint			ESRD		
		COZAAR Event Rate %	Placebo Event Rate %	Hazard Ratio (95% CI)	COZAAR Event Rate %	Placebo Event Rate %	Hazard Ratio (95% CI)
Overall Results	1513	43.5	47.1	0.839 (0.721, 0.977)	19.6	25.5	0.714 (0.576, 0.885)
Age							
<65 years	1005	44.1	49.0	0.784 (0.653, 0.941)	21.1	28.5	0.670 (0.521, 0.863)
≥65 years	508	42.3	43.5	0.978 (0.749, 1.277)	16.5	19.6	0.847 (0.560, 1.281)
Gender							
Female	557	47.8	54.1	0.762 (0.603, 0.962)	22.8	32.8	0.601 (0.436, 0.828)
Male	956	40.9	43.3	0.892 (0.733, 1.085)	17.5	21.5	0.809 (0.605, 1.081)
Race							
Asian	252	41.9	54.8	0.655 (0.453, 0.947)	18.8	27.4	0.625 (0.367, 1.066)
Black	230	40.0	39.0	0.983 (0.647, 1.495)	17.6	21.0	0.831 (0.456, 1.516)
Hispanic	277	55.0	54.0	1.003 (0.728, 1.380)	30.0	28.5	1.024 (0.661, 1.586)
White	735	40.5	43.2	0.808 (0.645, 1.013)	16.2	23.9	0.596 (0.427, 0.831)

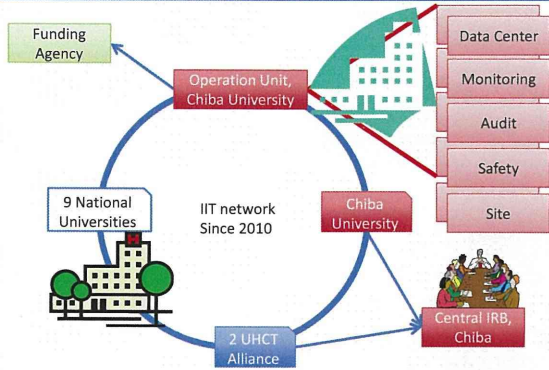
CDER home pageより

16

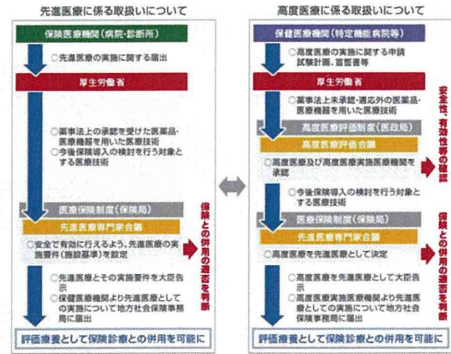


- ## 臨床試験の形
- 治験
 - 医師主導治験
 - 疫学研究
 - 自主臨床試験
 - 高度医療評価制度

Organization of investigator initiated clinical trial



高度医療評価制度

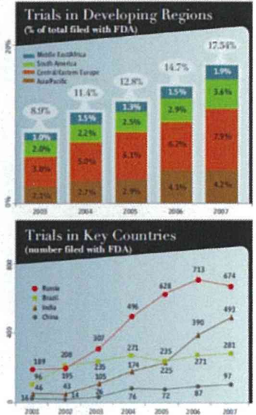


国際共同治験推進と懸いているが、欧米企業の臨床試験の実施場所は欧米、ロシア、南米、インド、中国へ

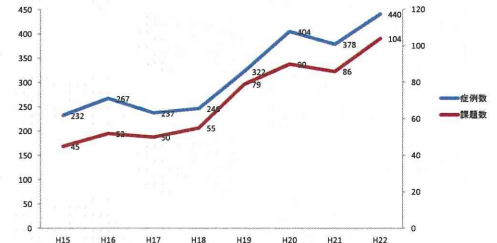


The Promise and Pitfalls of Clinical Trials Overseas

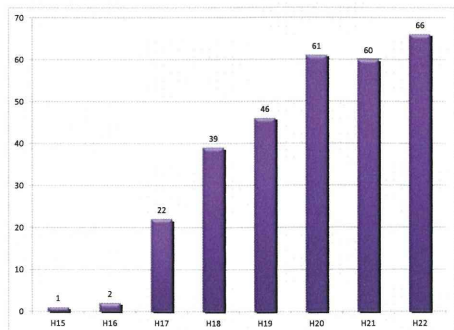
Science 322: 210-223 (2008) (Oct 10)



治験 (症例数と課題数) の推移



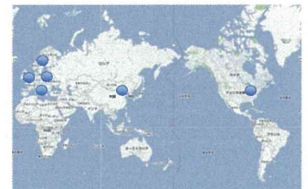
自主臨床試験年度別推移



新薬開発における海外AROの試験実施体制 (例)

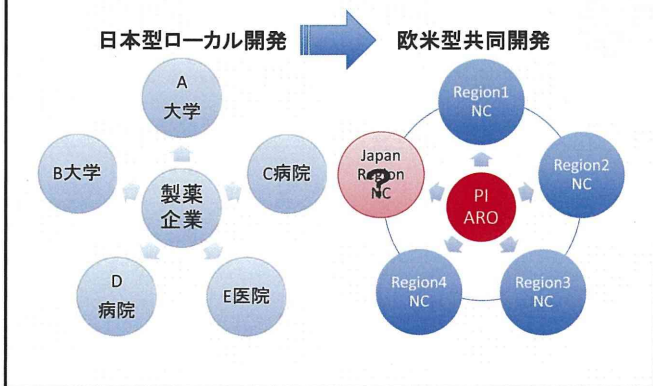
UK, North America, China, Germany, Italy, Scandinavia

CTSU Clinical Trial Service Unit & Epidemiological Studies Unit



PIによるSteering committeeと世界のAROの連携

臨床試験の国際化への対応



未承認薬・適応外薬解消に向けての検討について

欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応(未承認薬等)を解消するため、未承認薬等の優先度の検討、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。未承認薬・適応外薬に係る要望の公募を実施。募集期間は昨年6月18日から、8月17日まで。

<公算する要望の条件>

- 未承認薬
 - 欧米4か国(米、英、独、仏)のいずれかの国で承認されていること
- 適応外薬
 - 欧米4か国のいずれかの国で承認(公的医療保険制度の適用を含む)されていること

「医療上その必要性が高い」とは次の(1)及び(2)の両方に該当するもの

(1) 適応外薬の重要性が改訂のいずれかの場合

- ア 生命の重大な影響がある疾患(致死的な疾患)
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(2) 医療上の有用性が改訂のいずれかの場合

- ア 既存の適応が国内にない
- イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている

※ 学会等によっては、科学的エビデンスに基づく有効性及び安全性の評価等を添付して提出

【今後の検討の流れ】

【学会、患者団体等】未承認薬・適応外薬に係る要望
→約200の団体・個人から約600の要望が提出、重複をまとめると374件の要望(未承認薬89件、適応外薬等285件)

【製薬業界】要望に係る見解の提出(昨年11月、本年2月)

医療上の必要性を評価
医療上の必要性を評価
医療上の必要性を評価

【医薬企業】承認申請に向けた開発の実施

【開発支援】承認申請に向けた開発の実施

- ・希少疾病用医薬品指定等により開発支援
- ・公知申請への該当性の妥当性を確認
- ・承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認

【審議会】必要に応じて、評価報告書等の事前評価等

臨床試験と倫理的背景

米ファイザーの試験薬訴訟 ナイジェリア犠牲者と賠償金和解



©AFP/Aminu ABLBAKAR

米医薬品大手のファイザーがナイジェリア北部のカノ州で髄膜炎の子供に未承認薬を試験的に200名に投与し、11人が死亡、多数の子供に重度の後遺症が残ったとして、犠牲者の家族らがファイザーに賠償を求めていた問題で、ファイザーは賠償金の支払いに合意した。写真は、ナイジェリア・カノ州で1996年に米医薬品大手ファイザーの試験薬を投与されたモハメッドさん

倫理的立場からの問題点

- ・対象者をアフリカの貧困層としていること
- ・十分な説明がないこと
- ・死亡という結果に至っていること
- ・開発した医薬品は欧米で使用されること

ベルモント原則に当てはめると

- ・人格の尊重・・・本人の自己決定権
- ・善行・・・人を傷つけてはならない
- ・公正・・・研究への利益や負担を公平に分配しなければならない



人格の尊厳

- 個人は自律的な主体として扱われるべきである
- 自律性の弱くなっている個人は保護を受ける権利がある
- つまり人間の自律性を認めること、弱くなっている自律性を保護すること

善行

- 害をなしてはならない
- 利益をできるだけ大きくし、害をできるだけ小さくする
- 一人の人間を傷つける行為はそれが他の人々に利益をもたらすことがあっても行ってはならない
 - しかし、害をさけるということにおいてさえ何が害になるのかを学ばなければならないそのための情報を得られる過程で人は害を受ける危険にさらされるかもしれない

公正(正義)

- 分配の公平性
- ある種の人々が利用しやすさ、立場の弱さ、扱いやすさなどの理由だけから系統的に被験者に選択をされていることはないかということを含味する必要がある
- 研究によって得られる利益に預かれない人たちを不当に被験者として参加させることはあってはならない

倫理綱領を知っていますか？

- ニュルンベルグコード
- ヘルシンキ宣言
- ベルモントレポート
- ICH-GCP

ヘルシンキ宣言(研究のリスク)

- 医師は、内在するリスクが十分に評価され、かつそのリスクを適切に管理できることを確信できない限り、人間を対象とする研究に関与することはできない。医師は潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合、または有効かつ利益のある結果の決定的証拠が得られた場合は、直ちに研究を中止しなければならない
- 人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が研究に内在する被験者のリスクと負担に勝る場合にのみ行うことができる

ヘルシンキ宣言(プラセボの使用)

- 新しい治療行為の利益、リスク、負担および有効性は、現在最善と証明されている治療行為と比較考慮されなければならない。ただし、以下の場合にはプラセボの使用または無治療が認められる。
 - 現在証明された治療行為が存在しない研究の場合、または、
 - やむを得ない、科学的に健全な方法論的理由により、プラセボ使用が、その治療行為の有効性あるいは安全性を決定するために必要であり、かつプラセボ治療または無治療となる患者に重篤または回復できない損害のリスクが生じないと考えられる場合、この手法の乱用を避けるために十分な配慮が必要である。

臨床研究の科学性と倫理性

- 臨床研究は基本的に“potentially harmful”と認識されているため、倫理性を保つためには高い科学性が要求される
- この場合の「科学性」とは、
 - 当該研究を実施する必要性と目的の科学的価値
 - 目的を達成することのできる研究デザイン
 - 研究参加者が研究の中で受ける医療のレベルの妥当性
 - 研究の危険性に暴露される参加者を最小限に抑制する方法
 - 研究に内在する危険性と、研究から得られる利益とのバランスの適切さ
 - 研究に内在する危険性に関するコントロール 等

参考：ヘルシンキ宣言

年月	WMA総会	開催場所
1964年6月	第18回	ヘルシンキ
1975年10月	第29回	東京
1983年10月	第35回	ベニス
1989年9月	第41回	九龍
1996年10月	第48回	サマーセットウエスト
2000年10月	第52回	エジンバラ
2002年10月	ワシントン総会	ワシントン
2004年10月	東京総会	東京
2008年10月	ソウル総会	ソウル

臨床試験と死亡事故

Healthy volunteer death 2001.6.2



2800の臨床試験の中止および
2000以上の訴訟が提起された。

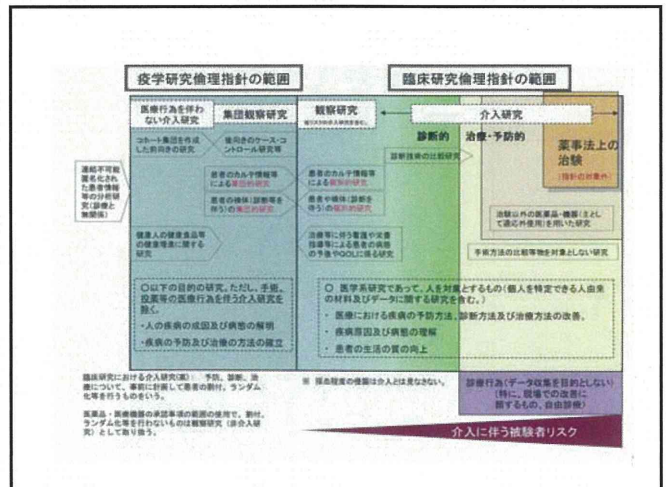
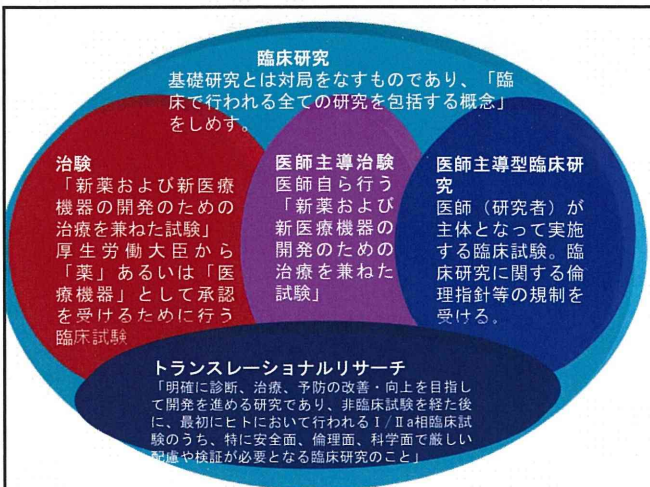


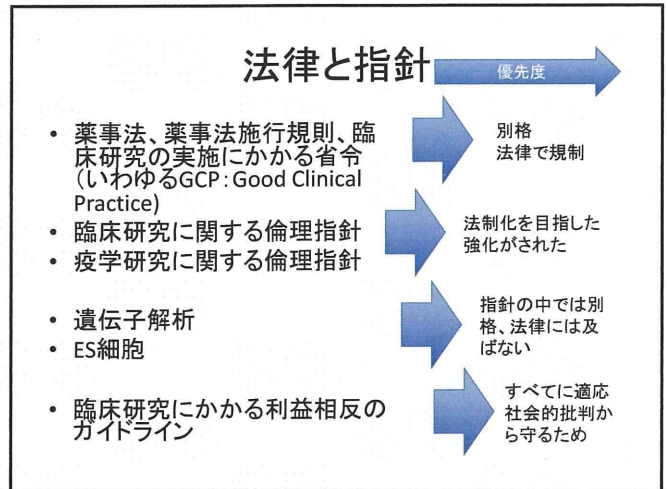
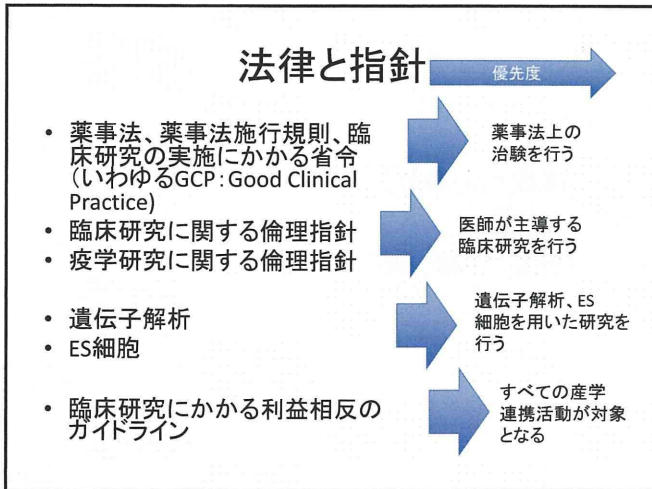
Research leader of Johns Hopkins



Ellen Marie Roche(24)

法律および指針





臨床研究に関する倫理指針改正

平成21年4月1日施行

1. 観察研究のインフォームド・コンセント、検体の保存、提供、利用について、「疫学研究に関する倫理指針」と同等の規定を整備。
2. 臨床研究実施に際しての研究者等への研修受講の義務づけ。
3. 医薬品、医療機器による予防、診断、治療方法に関する臨床研究においては、健康被害発生時の補償のために事前に保険等手段を講ずること
4. 侵襲性を有する介入研究については、臨床研究の公表を目的とするデータベースへの登録を求める。
5. 侵襲性を有する介入研究で発生した予期しない重篤な有害事象、不具合等については、対処内容の公開、厚生労働大臣等への報告を求める。
6. 全ての臨床研究において、重大な指針違反が判明した場合には、対処内容の公表及び厚生労働大臣等への報告を求める。
7. 倫理審査委員会については、定められた事項について、年一回、厚生労働大臣等への報告を求める。

これまでの経緯

- 平成15年(2003)7月30日に制定
- 平成16年(2004)12月28日に改正
- この改正は、個人情報保護法への対応

今回の改正

- 平成19年8月17日から平成20年7月10日まで「臨床研究の倫理指針に関する専門委員会」を9回開催
- 平成20年7月31日に改正
- 平成21年4月1日に施行
- 次回は平成25年

改正の傾向

- 臨床研究機関の長の責任
- 臨床研究と疫学研究をできるかぎり同じ基準で規制(試料保存など)
- 補償
- 法制化はしない

改正のポイント

- 倫理審査委員会関係
- 健康被害に対する補償について
- 研究者等の教育の機会の確保について
- 臨床研究計画の事前登録について
- 臨床研究の適切な実施確保について
- 観察研究、資料等の保存及び他の機関等の資料等の利用について

1. 倫理審査委員会関連

- 設置者(NPO, 国立大学法人も可)
- 他施設への審査依頼
- 迅速審査
- 手順書、名簿、議事の概要の公開

2. 健康被害に対する補償について

- 介入を伴う研究を実施する場合
- 被験者に生じた健康被害に対する補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない
- 「補償内容をインフォームド・コンセント」

3. 研究者等の教育の機会の確保

- 研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他必要な知識についての講習等必要な教育を受けなければならない
- 臨床研究機関の長は、研究者等が必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない
- 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない

4. 臨床研究計画の事前登録

- 出版バイアスを避ける措置
- umin、JAPIC、日本医師会治験促進センター
- 雑誌投稿に必要

5. 臨床研究の適切な実施確保

- 主に病院長と事務局関連の改正
- (4)臨床研究機関の長は、臨床研究について、本指針に対する重大な不適合があることを知った場合には、倫理審査委員会の意見を聴き、必要な対応をした上で、その対応の状況及びその結果を公表し、厚生労働大臣等に報告しなければならない

IRBについて

治験審査委員会



IRBの出席者

- 附属病院教授 9名
- 附属病院課長 1名
- 臨床試験部長
- 外部委員 3名
- 成立要件
- 過半数+1名
- 外部委員／非専門家の出席
- 伊豫(委員長)
- 北田(副委員長)
- 横須賀(前委員長) 桑原
- 丹沢、松原、吉野
- 野村、中谷
- 鈴木(法科大学院)
- 他4名

IRBの出席者-2

- 治験責任医師
- 自主臨床試験責任医師
- IRBに指名された専門家
- 治験事務局職員など

IRB Institutional Review Board

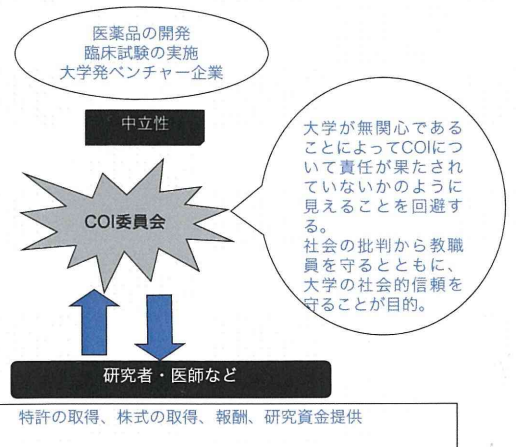
- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • 機関審査委員会 | <ul style="list-style-type: none"> • 治験審査委員会 |
| <ul style="list-style-type: none"> • 45CFR46 (連邦行政命令)ヒト被験者の保護に関する規制 | <ul style="list-style-type: none"> • 薬事法、薬事法施行規則、GCP |
| <ul style="list-style-type: none"> • FDA: Food and Drug Administration • OHRP: Office of Human Research Protection | <ul style="list-style-type: none"> • 厚労省 • 医薬品医療機器総合機構 |

IRBの審査の目的

- 被験者の権利は科学知識の進歩に先行する
- 研究活動の客観的な審査が最も被験者を保護しやすく、倫理的に妥当な研究を推進しやすい
- 研究を前もって審査をすることは、ヒトの権利と福祉が嚴重に考慮されているということの重要な証明である

臨床研究の利益相反

- 産学連携を通じた活動の中で個人の利益と大学職員としての本来の責務との間に責務や利益の衝突が生ずる
- 臨床研究の対象となる被験者との関係においてより高度の倫理的判断が要求される



千葉大学医学部附属病院 先進医療開発推進経費(制度)

1. 目的

高難度先進医療となる新たなシーズ開発の支援を目的とする千葉大学医学部附属病院先進医療開発推進経費(制度)を創設いたします。

先進医療実現のための質の高い臨床試験の実施に係る経費を支援するものとし、本制度により実施された臨床試験の成果が新たな治療法として確立され広く患者及び国民、社会へ貢献されることを期待するものです。

2011/12/07

千葉大学医学部附属病院 先進医療開発推進経費(制度)

2. 概要

(1) 支援する経費の対象

▶「先進医療取得の実現性が高いと評価される臨床試験、シーズ」または「医師主導治験」の実施に必要な経費(物品費、人件費・謝金、旅費、委託費、その他の経費)

▶先進医療承認後必要な経費

(2) 支援額等

支援額は、1研究につき1年間3,000万円以内とし、年2回の募集を行います。

また、使用可能期間は第二期中期計画期間(平成23年度～平成27年度)の研究期間中とします。

2011/12/07

千葉大学医学部附属病院 先進医療開発推進経費(制度)

3. 留意事項

(1) 事業全体に関する事項

▶本事業は基礎研究あるいは臨床研究の単なる実施ではなく、明確なアウトプットを目指した臨床試験を実施することを目的とする。すなわち、先進医療取得の実現性が高いと評価される臨床試験、シーズ又は医師主導治験を実施することにより、最終的に厚生労働省の承認を取得し、広くその医療技術、医薬品・医療機器が国民に利用されることとする。

▶単独で実施するものではなく、臨床試験部を含む千葉大学の幅広い職種の職員で明確な役割分担のもと構成された臨床研究チームにより実施する事業であることとする。

▶計画の申請に当たり、十分な科学的・倫理的検討を関係者とともに行うこととする。

2011/12/07

千葉大学医学部附属病院 先進医療開発推進経費(制度)

▶研究期間は原則3年以下とし、当該年度内に終了しない場合には新たに申請を行うこととする。

▶研究費の適正使用に努め、年度による繰り越しを認めることとする。

▶本事業の成果は、本院の活動で実績として広く周知することとする。

(2) 参加者に関する事項

▶参加者は千葉大学の職員(常勤・非常勤)であり、エビデンスを発信し病院運営の改善に活用しうる者であること。

▶参加者は上記の要件を満たす者であれば、医学部附属病院所属である者に限定されない。

2011/12/07

千葉大学医学部附属病院 先進医療開発推進経費(制度)

4. 選定方法

シーズ評価専門部会での臨床研究計画書等の審査の後、先端医療開発委員会の審査を経て採否を決定し、千葉大学医学部附属病院先進医療開発推進経費(制度)決定通知書(様式第2号)により研究代表者に通知します。

5. 研究セミナーについて

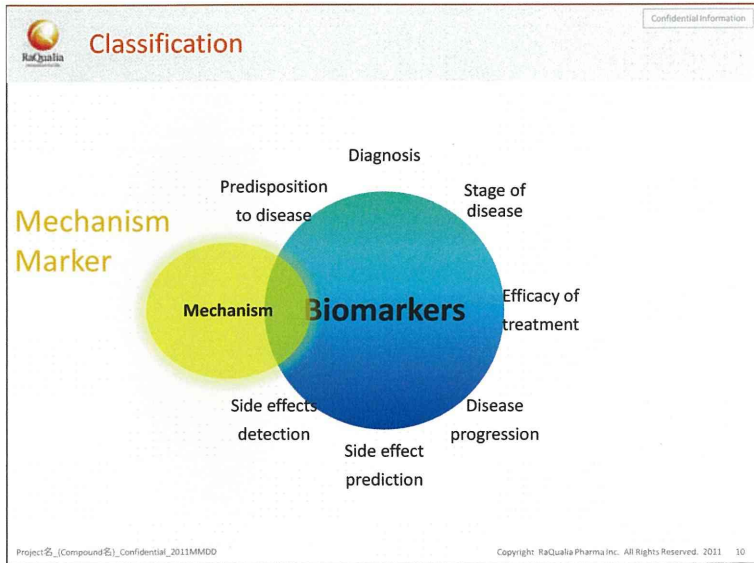
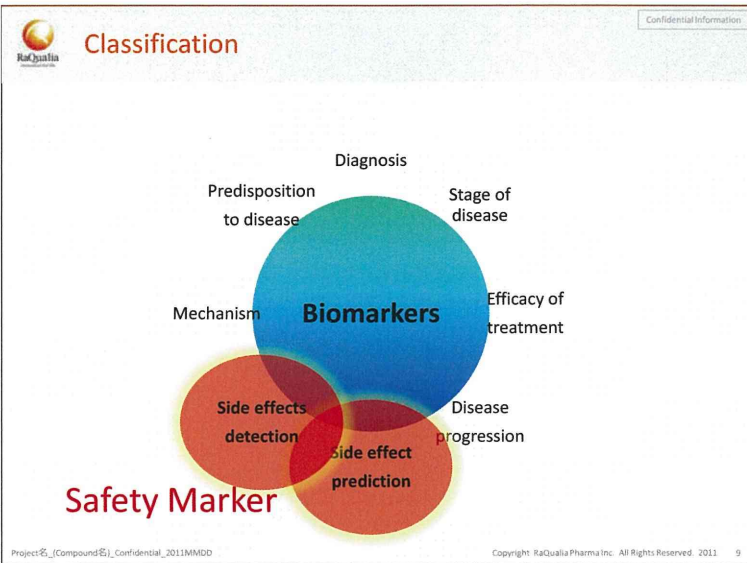
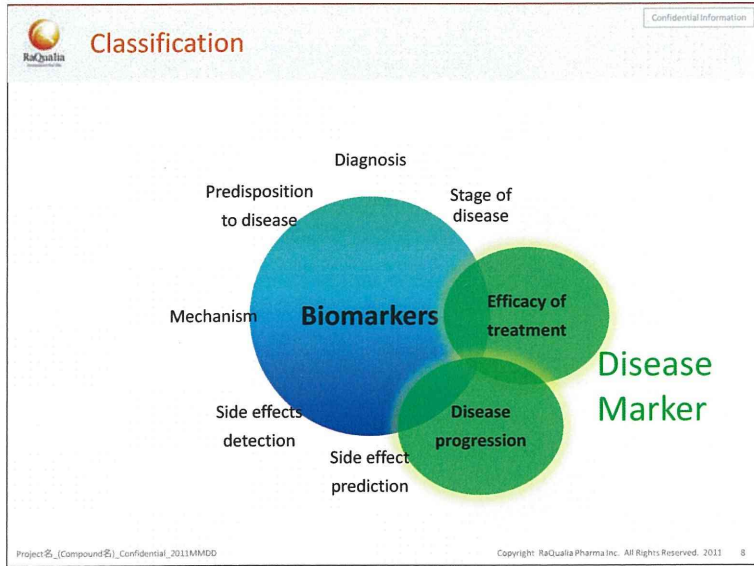
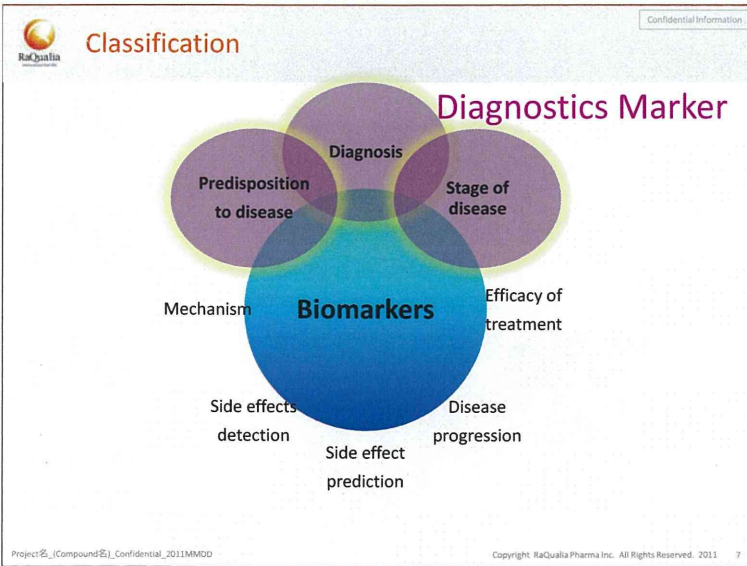
シーズ評価専門部会での臨床研究計画書等の審査の後、先端医療開発委員会の審査を経て採否を決定し、千葉大学医学部附属病院先進医療開発推進経費(制度)決定通知書(様式第2号)により研究代表者に通知します。

2011/12/07

採択研究課題

1. 急性脊髄損傷に対する顆粒球コロニー刺激因子を用いた神経保護療法の確立のための臨床試験
2. NKT細胞免疫系を用いた癌免疫細胞治療の開発(Chiba-NKT)
3. 重症虚血性心疾患に対する末梢血単核球移植による血管再生治療

2011/12/07



Question Confidential Information

Any example of biomarker?

-

Project: [Compound], Confidential_2011MMDD Copyright: RaQuaila Pharma Inc. All Rights Reserved. 2011 11

Question Confidential Information

What is necessary for the translational study of innovative treatment for neuropathic pain

- High rate of placebo effects ~40% with VAS score
- No biochemical marker for Pain
- Healthy volunteer has no symptom of neuropathic pain

Project: [Compound], Confidential_2011MMDD Copyright: RaQuaila Pharma Inc. All Rights Reserved. 2011 12



-



Mechanism Biomarker

The most relevant marker for the drug discovery.

Disease Marker & Safety Marker

The most useful for the drug development and clinical use.



新薬開発ステージでの Translational Researchの使い方

ラクオリア創薬株式会社
二井 智子
RaQualia Pharma Inc.

目次

新薬を生み出すための 研究開発

トランスレーショナル リサーチ

新薬の研究開発

- アイデアから上市まで
- 臨床開発における相
- 各相の成功率
- Proof-of-Concept
- 開発初期と開発後期の違い
- Translational Research: 開発初期成功の鍵

- NIHの医学研究ロードマップ
- Translational Researchとは
- 医薬品開発におけるProof-of-Conceptとは
- "Translation"できるかどうかの評価因子
- "Translation"のツールとしてのバイオマーカー
- "Translational Research"と開発初期計画
- 製品コンセプト: 研究開発戦略の根本
- 開発初期におけるバイオマーカーの役割
- バイオマーカーと有効性評価
- バイオマーカーと安全性評価
- Translational Researchをどのように使うか
- 新薬研究開発における Translational Research

Copyright © RaQualia Pharma Inc. All Rights Reserved. 2013



新薬を生み出すための研究開発

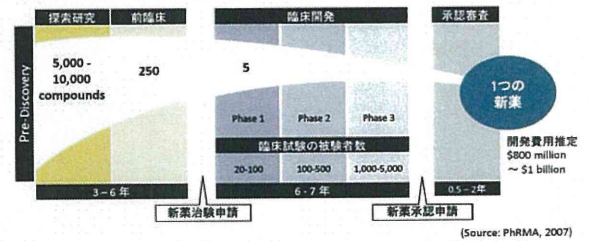
Research and Development (R&D)
of creating new drugs

Copyright © RaQualia Pharma Inc. All Rights Reserved. 2013

新薬の研究開発: アイデアから上市まで



新薬の研究開発は長い時間と多額の費用を要し、成功率は低い



(Source: PhRMA, 2007)

Copyright © RaQualia Pharma Inc. All Rights Reserved. 2013

新薬の研究開発: アイデアから上市まで

新薬開発におけるアイデアから上市までの流れの概略



- 創薬: 治療目標とする疾患に有効で安全と考えられる化合物の創製と選定
- 前臨床: 動物を用いた薬効、毒性、体内動態の評価、ヒトへ投与する品質の薬物の製造
- 第1相: 健康成人への投与による忍容性、安全性、体内動態の評価
- 第2相: 比較的小数の患者への投与による忍容性、安全性、薬効、至適用法・用量の評価
- 第3相: 第2相の結果から求めた用法・用量により、多数の患者で有効性、安全性の検証
- 承認審査: 上記一連の試験結果から、その医薬品を上市してよいかの行政審査

Copyright © RaQualia Pharma Inc. All Rights Reserved. 2013

新薬の研究開発: 臨床開発における相

臨床試験の第1相~第3相 (ICH E8 臨床試験の一般指針, 1998年)



- | | |
|-----|---|
| 第1相 | <ul style="list-style-type: none"> 治験薬を初めて人に投与することから開始される 通常、臨床薬理試験は、第1相において実施されると見なされる 開発におけるこの相の試験は、通常、治療効果を見ることを目的としない試験である |
| 第2相 | <ul style="list-style-type: none"> 通常、患者における治療効果の探索を主要な目的とする試験を開始する段階である 初期の探索的臨床試験では、同時対照や投与前の状態(ベースライン)との比較等、様々な試験デザインが用いられる それに続く試験として、特定の適応に対するその治験薬の有効性と安全性を評価するために、通常、無作為化同時対照比較試験が実施される |
| 第3相 | <ul style="list-style-type: none"> 第3相は、通常、治療上の利益を証明又は確認することを主要な目的とする試験を開始する段階である 第3相に実施される試験は、意図した適応及び対象患者群においてその治験薬が安全で有効であるという第2相で蓄積された予備的な証拠を検証するためにデザインされる このような試験は、承認のための適切な根拠となるデータを得ることを意図している |

Copyright © RaQualia Pharma Inc. All Rights Reserved. 2013



Translational Research in Drug Discovery

-attractive but not an easy approach-

Shinich Koizumi
RaQualia Pharma Inc.
Head of Research & CSO

ラクオリア創薬株式会社
All Rights Reserved. RaQualia Pharma Inc. 2008



CV

- 1986 Ph.D. In Biochem, Tokyo Institute of Technology
- 1986-1989 National Institute of Health, USA
Institute of Child Health and Human Development
- 1989-1990 Ciba-Geigy AG, Oncology Res., Basel, Switzerland
- 1990-1999 Ciba-Geigy Japan, International Research Institutes
- 1999-2004 Novartis Pharma, Tsukuba Research Institute
Head of Discovery Biology
- 2004-2008 Pfizer Japan, Central Research Laboratories
Head of Discovery Biology
- 2008-Present RaQualia Pharma Inc.
Head of Research & CSO

All Rights Reserved. RaQualia Pharma Inc. 2008 2



Concept of Translational Research

Translational research can correlate pre-clinical efficacy results to clinical outcomes and predict safety risk in human

What a great idea!!!
Let's do it for all drug discovery study!!!

By the way,
what's the translational research?
What we have to do?

All Rights Reserved. RaQualia Pharma Inc. 2008 3



Concept of Translational Research

Translational Research is Biomarker!
If you have the right biomarker,
you can do "Translational Research".

Understood!!!
Let's find biomarker!!!

By the way, what's the right biomarker?

All Rights Reserved. RaQualia Pharma Inc. 2008 4



Biomarker

Biomarker is the way;

to make quantitative detection of a specific change of the body conditions

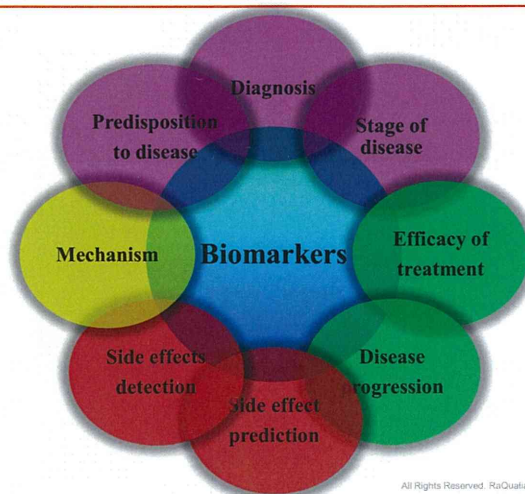
that associates with any pathological state or pharmacological effects

or to predict the efficacy of the treatment or risk of side effects associated with a therapy.

All Rights Reserved. RaQualia Pharma Inc. 2008 5



Classification



All Rights Reserved. RaQualia Pharma Inc. 2008 6

新薬の研究開発：各相の成功率

新薬開発のプロセスにおいて、臨床第2相の成功率は低い



開発化合物の臨床開発が高い比率で中止となる主な原因として、開発化合物を創製する探索研究段階で、ヒトの疾患における有効性および安全性を予測することが難しいことが挙げられる

臨床第2相の成功が新薬開発全体の成功の鍵となる

(Source: DiMasi et al, Clin Pharmacol Ther, 87(3):272-7, 2010)

新薬の研究開発：Proof-of-Concept

第2相は新薬研究開発の要となるProof-of-Conceptのステージ



開発初期段階

- ✓ 製品コンセプトに結びつくデータに基づいて、開発化合物が製品として開発できるかどうかを検討する
- 開発化合物の製品コンセプト検証がゴール

開発後期段階

- ✓ 製品を上市する地域で承認を得るための有効性と安全性のデータを得る
- 各地域での製品の承認取得と上市がゴール

新薬開発はProof-of-Conceptを境に初期と後期に分かれる

新薬の研究開発：開発初期と開発後期の違い

新薬開発の初期段階と後期段階は、目指すゴールが根本的に異なり、達成には異なったスキルとアプローチが必要とされる

コンセプト検証 Proof-of-Concept

Early Stage Development	Late Stage Development
Organizational Goal	
Seek truth	Seek success
Organizational Strength	
Establish novel products promise or lack thereof	Take products to market
Organizational Approach	
<ul style="list-style-type: none"> • Reduce risk • Maintain loyalty to the experiment • Focus on scientific method • Operate with low fixed costs, low capital requirement • Work in small, experiment-based teams • Emphasize testing 	<ul style="list-style-type: none"> • Maximize value • Maintain loyalty to the product • Focus on commercialization • Operate with high fixed costs, high capital requirement • Work in large, product-based teams • Emphasize refining

(Source: Bonabeau et al, Harvard Business Review, March 2008 pp.1-7)

Translational Research: 開発初期成功の鍵

新薬開発の成功確率を高める一つの鍵は、開発初期、特にPOC試験の成功率の改善である

POC試験成功の鍵は、基礎研究から臨床への上手な「トランスレーション」により、開発化合物のヒトでの有効性や安全性をより効果的に予測することである



Translational Research

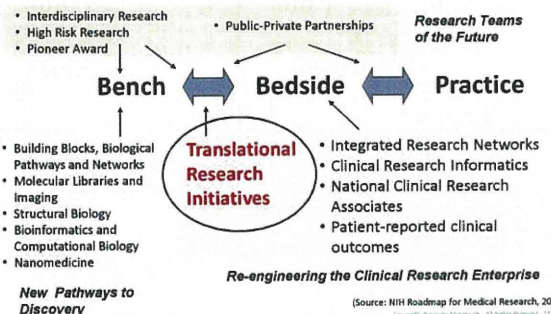
POC試験の成功率の上昇

トランスレーショナルリサーチ

Translational Research

NIHの医学研究ロードマップ (2004年)

- ✓ Accelerate basic research discoveries, and
- ✓ Speed translation of those discoveries into clinical practice



(Source: NIH Roadmap for Medical Research, 2004)

Translational Researchとは

トランスレーショナルリサーチに関するNIHの定義と説明

- To improve human health, scientific discoveries must be translated into practical applications. Such discoveries typically begin at “the bench” with basic research in which scientists study disease at a molecular or cellular level then progress to the clinical level, or the patient’s “bedside.”
- Scientists are increasingly aware that this bench-to-bedside approach to translational research is really a two-way street. Basic scientists provide clinicians with new tools for use in patients and for assessment of their impact, and clinical researchers make novel observations about the nature and progression of disease that often stimulate basic investigations.

(Source: NIH Common fund, Translational Research)

医薬品開発におけるProof-of-Conceptとは

製品コンセプトの確認のために開発初期で検討すべき要因

Efficacy	Proof of mechanism
	Clinical end points affected
	Target population identified, companion diagnosis identified
Pharmacokinetics (PK)	Drug-target PK/PD* (*:Pharmacodynamics)
	Dose and regimen
Safety	On- and off-target effects
	Clinical measures relevant to preclinical findings
Pharmaceutics	Dose form and formulation
	Manufacturing process
	Cost of Goods
Commercial	Differentiation from competitors
	Intellectual property secured
	Willingness to pay, reimbursement
Regulatory	Approvable indication
	Target population and end points acceptable

(Source: Cartwright et al, Clin Pharmacol Ther, 87(3):278-85, 2010)

“Translation”できるかどうかの評価因子

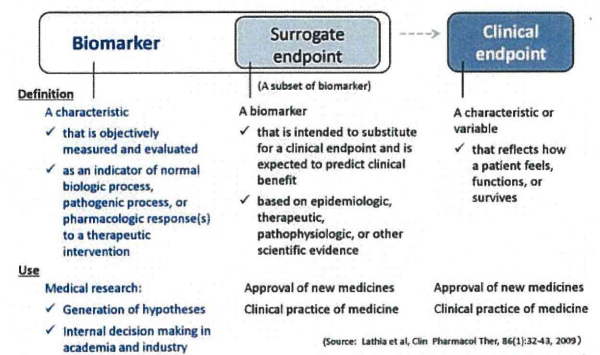
「トランスレーションできるか」を評価するために重要な因子

Starting evidence	<ul style="list-style-type: none"> In vitro evidence, including animal genetics In vivo evidence, including animal genetics (for example, knockout mice and over expression models) Animal disease models Data from multiple species
Human evidence	<ul style="list-style-type: none"> Genetics Model compounds Clinical trials
Biomarkers for efficacy and safety prediction	<ul style="list-style-type: none"> Biomarker grading Biomarker development
Proof-of-mechanism (PoM), proof-of-concept (PoC) testing	<ul style="list-style-type: none"> Biomarker strategy Surrogate or clinical end-point strategy
Personalized medicine aspects	<ul style="list-style-type: none"> Disease sub-classification and concentration of ‘responders’ Pharmacogenetics

(Source: Wehling M, Nat Rev Drug Discov, 8(7):541-6, 2009)

“Translation”のツールとしてのバイオマーカー

臨床エンドポイント予測ツールとしてのバイオマーカー



(Source: Lathia et al, Clin Pharmacol Ther, 86(1):32-43, 2009)

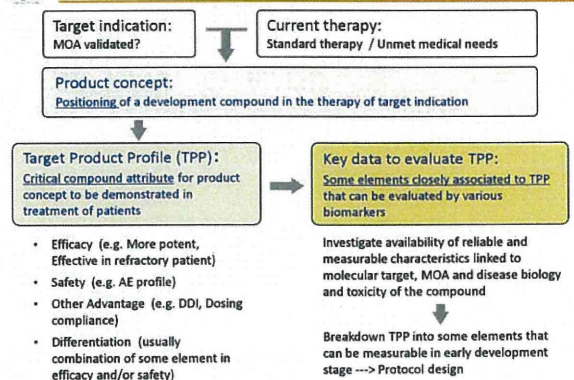
“Translational Research” と開発初期計画

開発初期段階の計画の作成: 当社の事例

- 開発化合物の製品コンセプトの十分な理解
 - 作用メカニズム, 目標適応症, 既存(標準)治療に対する位置づけ
- 目標製品プロファイルの精査
- トランスレーションを可能とするバイオマーカーの検討
 - 開発化合物の標的分子や作用機序に関わるもの
 - 開発化合物を用いた治療による病態の変化を捉えるもの
- 目標製品プロファイルを裏付けるデータを開発初期でどのように得るかの開発戦略と計画概略の立案
 - バイオマーカーの有効な利用による化合物の性質の早期見極め
 - 複数の目的のコホート試験を柔軟に組み合わせる試験計画
 - 目的に合った非臨床試験および治験薬処方検討
- 個々の臨床試験計画の作成

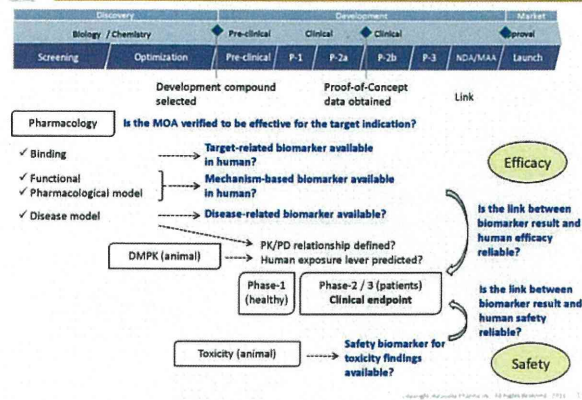
Copyright Kyushu Pharma Inc. All Rights Reserved. 2011

製品コンセプト: 研究開発戦略の根本

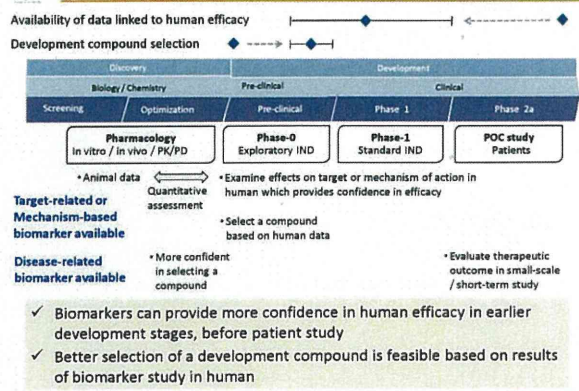


Copyright Kyushu Pharma Inc. All Rights Reserved. 2011

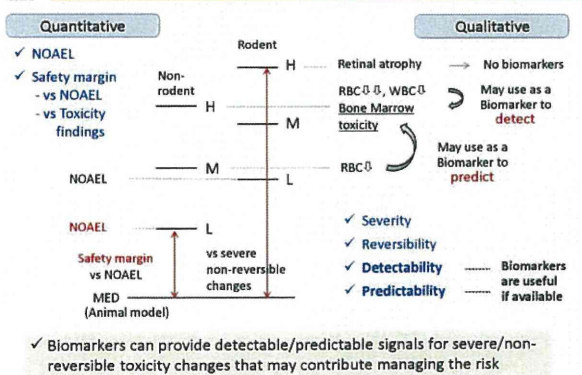
開発初期におけるバイオマーカーの役割



バイオマーカーと有効性評価



バイオマーカーと安全性評価



Translational Researchをどのように使うか

- Translational Researchを新薬開発の中で使うときに、計画段階で考えなければならないこと
- 開発初期においてバイオマーカーによる評価を加える目的は何か？
 - 最も有望な化合物を選択して、その後の開発を進めるため？
 - バイオマーカーの結果で、化合物間の差がみられると期待できるか
 - 開発化合物の、その後の開発のGo/No Goを決めるため？
 - バイオマーカーの結果で、本当にNo Goの結論が出せるのか
 - 開発化合物の治療仮説に対して、開発を進める上での信頼性を得るため？
 - バイオマーカーと疾患治療の相関関係は十分と考えられるか
 - バイオマーカーによる評価は、プロジェクト計画全体からみて効果的に組み込まれているか？
 - バイオマーカー評価はコストも時間もかかる場合が多い
 - バイオマーカー評価はそのプロジェクトにとって本当に必要か？

新薬研究開発における Translational Research

- Translational Researchは、医学における基礎研究での発見を、医療の場での新たな治療手段(医薬品を含む)に効果的に繋げるためのアプローチである
- Translational Researchを成功させるためには、基礎研究からの新たな治療手段の提案と、それを用いた臨床研究の結果のフィードバックという、双方の連携が必要である
- 新たな治療手段の開発初期において、治療エンドポイントと十分な相関を持つバイオマーカーはTranslational Researchの有用なツールとなる
- バイオマーカーによる評価を開発計画に組み込む目的の一つは、結果により開発上の意思決定を行うことである。開発計画全体におけるTranslational Researchとバイオマーカーの役割をよく考えて、臨床試験計画を作成する必要がある



RaQualia Pharma Inc.
Copyright © RaQualia Pharma Inc. All Rights Reserved. 2012