

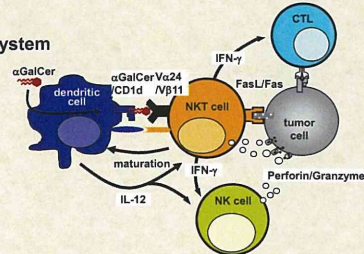
Invariant Natural Killer T cell (iNKT cell)

Characteristics

1. Possess both T cell receptor and NK receptor
2. Express invariant antigen receptor (human: V α 24, mice: V α 14)
3. Recognize glycolipid antigens (α -Galactosylceramide or microbial pathogen-derived glycolipids), presented by MHC class Ib molecule, CD1d

Functions

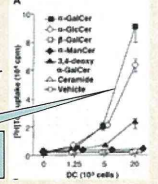
1. Regulation of immune system
2. Anti-tumor Immunity
3. Allergy
4. Autoimmune disease
5. Transplantation



CD1d-Restricted and TCR-Mediated Activation of V α 14 NKT Cells by Glycosylceramides

Kawano, et al. Science 1997

α -galactosylceramide was identified as a ligand for V α 14 TCR. V α 14 invariant NKT cell shares distinct recognition systems with either T or NK cells.

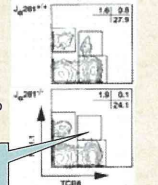


α -Galactosylceramide 刺激により NKT細胞が増殖

Requirement for V α 14 NKT Cells in IL-12-Mediated Rejection of Tumors

Junqing Cui, et al. Science 1997

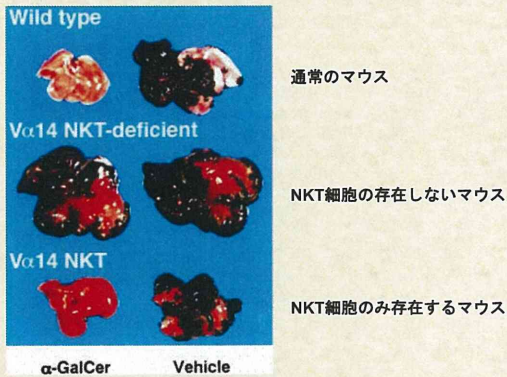
Mice with a deletion of the J α 281 gene segment were found to exclusively lack iNKT cell subpopulation (iNKT knock out mice). The iNKT cell-deficient mice could no longer mediate the interleukin-12 (IL-12)-induced rejection of tumors. V α 14 iNKT cells were found to be an essential target of IL-12.



J α 281 knock out mice ではNKT細胞が欠損

Natural killer-like nonspecific tumor cell lysis mediated by specific ligand-activated V α 14 NKT cells

Kawano, et al. PNAS 1998



Inhibition of Experimental Tumor Metastasis by Dendritic Cells Pulsed with α -Galactosylceramide

Toura, et al. J Immunol 1999

Lung LLC metastasis

LLC : 4×10^5 , i.v. day 18
DC : 3×10^5 , i.v. (day 1)

Liver B16 metastasis

B16 : 3×10^6 , i.s. day 14
DC : 3×10^5 , i.v. (day 7,9,11,13)

DC pulsed with

Vehicle

α GalCer



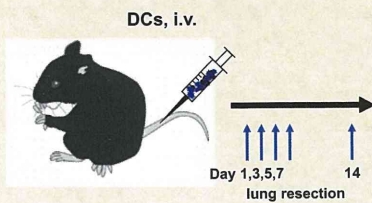
DC pulsed with

Vehicle

α GalCer

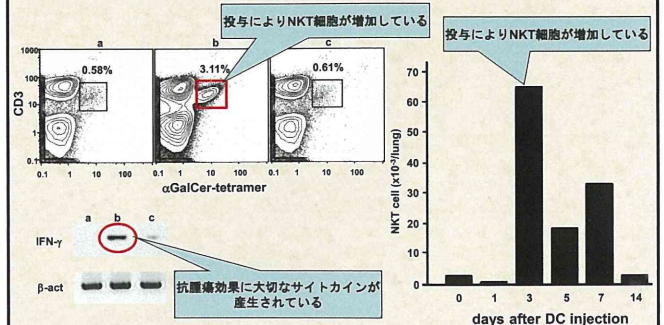


Proliferation and activation after administration of α GalCer-pulsed DCs



Expansion of Lung V α 14 NKT Cells by Administration of α -Galactosylceramide-pulsed Dendritic Cells

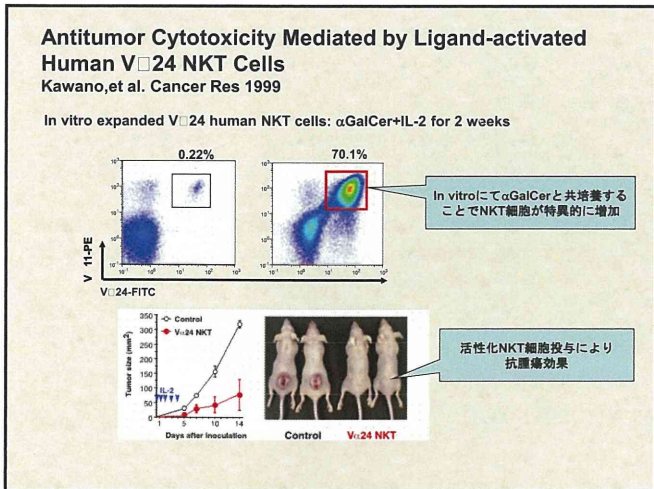
Akutsu, et al. Jpn J Cancer Res 2002



投与によりNKT細胞が増加している

投与によりNKT細胞が増加している

抗腫瘍効果に大切なサイトカインが産生されている



自然免疫系に属する新しいリンパ球系列であるNKT細胞免疫系を標的にしたがん免疫細胞療法

	CTL療法	NKT細胞療法
免疫系	獲得免疫系	自然免疫系
活性化	ペプチド・MHC	α GalCer/CD1d
MHC	多型に一致したペプチド・多型MHC	糖脂質・種属で一つのMHC
キラー活性	MHC発現がん細胞	すべてのがん細胞
治療対象	特定のMHCタイプの患者	万人に可能
両者の併用も可能		

NKT細胞による肺癌免疫療法

- * FDA細胞治療ガイドラインに沿った臨床研究
- * GMP基準に沿った品質管理
- * GCPガイドラインを遵守した臨床治療
- * 倫理審査承認済み (H11.8, H13.2, H15.9...)
- * GMP α GalCer(KRN7000)キリンビール
- * 世界3カ所のみ (千歳大・米ロックフェラー大・豪クイーンズランド病院)

患者末梢血 全単核球細胞 → IL-2+GM-CSF → α GalCer (KRN7000) 樹状細胞(DC)

成分採血 点滴

Phase I study (2001-2003) 再発・進行期静脈内投与 *Clin Cancer Res* 2005
 Phase III study (2004-2007) 再発・進行期静脈内投与 *J Immunol* 2009
 Pilot study (2007-2009) 進行期術前静脈内投与と投与 *J Clin Immunol* 2011
 Phase I study (2009-2011) 再発・進行期気管支鏡下投与
 参考Review: *Clin Immunol* 2011, *Semin Immunol* 2010, *Immunotherapy* 2009

GMPハードの構築 (細胞調製室の設置)

2000年医学部胸部外科学にCell Processing Room整備

2003年医薬系総合研究棟内CPC設置 (4部屋, 50m²)

医薬系総合研究棟 (2003年竣工)

名称	細胞調製室
用途	細胞調製
構造	鉄骨造
床	コンクリート
壁	石膏ボード
天井	石膏ボード
照明	蛍光灯
換気	機械換気
空調	空調機
給排水	給排水
電気	電気
その他	

Center for Advanced Medicine

附属病院未来開拓センター (TR実践、GMP施設)
 総面積 700m² GMP: 100m²

治療ゾーン ウィルススペクター (GMP) 品質管理 細胞調製室 (GMP) grade B grade C grade A

研究計画書を含む文書作成

1. キリンビール（株）医薬カンパニー開発部の担当者によるプロトコル作成支援（2000年～Phase I プロトコル）
2. 臨床研究情報センター（TRI）による生物統計家へのコンサルテーションも含めたサポート（2004年から一部のプロトコルに限って）
3. 臨床試験部でのプロトコルレビュー
4. 細胞治療効果安全性評価委員会の設置，有害事象対应手順書の作成



1. シーズ評価専門部会（「臨床研究基盤整備推進委員会」および「先端医療開発委員会」）
2. 生物統計学 佐藤泰憲先生赴任

GMP（製造管理及び品質管理の基準）の構築

GMPソフトの構築

2次文書：製品標準書，製造管理基準書，品質管理基準書，衛生管理基準書

3次文書：手順書（各基準書の下位文書，SOP，異常発生時の対応についての手順書など）

4次文書：記録書（環境モニタリング記録，浮遊菌試験結果記録，付着菌試験結果記録，清浄度試験結果記録，セットアップ作業記録，クリーンアップ作業記録，チェンジャーオーバー結果記録，定期清掃作業記録等，50種類以上）

問題点

GMP施設の管理・維持負担が非常に大きい

文書管理が基本（必須）であるが，膨大な量の文書が発生



基礎と臨床の綿密な協力体制の確立

1. 千葉大学大学院免疫発生学と呼吸器病態外科学または耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室との共同研究，人的交流
2. 定期的な三科合同免疫療法カンファレンス開催による情報共有
3. 医学部附属病院臨床試験部(2005年～)を介した連携
4. 医学部附属病院内での輸血部・事務・検査部等との協力体制の確立



Phase I-II study of α GalCer-pulsed antigen presenting cells (APCs) in patients with advanced or recurrent NSCLC

Entry criteria

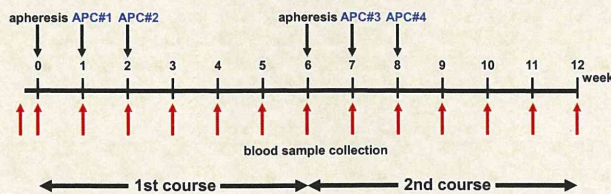
advanced or recurrent NSCLC refractory to standard treatments
at least, 4 weeks after the previous chemotherapy or radiotherapy
20 < age < 80, Performance Status < 3
normal or near normal renal, hepatic, and hematopoietic function
V α 24⁺V β 11⁺ invariant NKT cells in peripheral blood > 10 cells/ml
no use of concurrent corticosteroid administration

Primary endpoint : investigate the safety profile

Secondary endpoints : measure iNKT cell-specific immune responses
: evaluate the anti-tumor activity

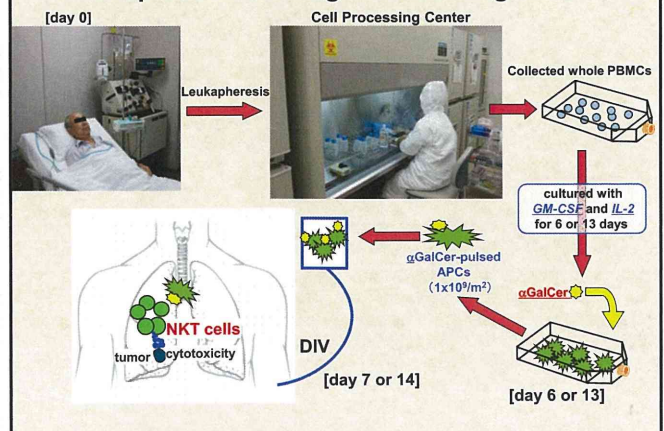
Total number completed: 17 cases

Treatment and Immunomonitoring schedule



- Peripheral blood iNKT cells and NK cells: FACS analysis
- IFN- γ production: Spot number of IFN- γ after *in vitro* stimulation with α GalCer (ELISPOT)

Preparation of Antigen Presenting Cells



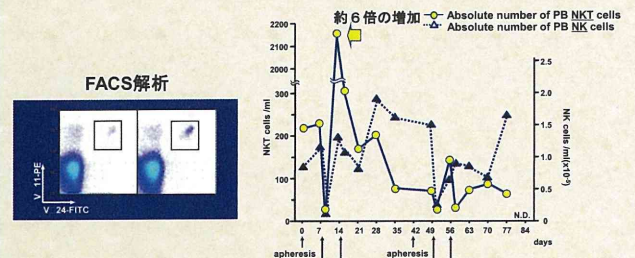
Results: Adverse Events

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
001	Fever AST, ALT and potassium elevation		
002	General fatigue	Anemia	
003	Creatinine elevation DOE		
004	LDH elevation		
005	Anemia		
008			
010	General fatigue	Fever	
012	Fever, Dyspnea		
013		Fever	
016	Fever LDH and ALP elevation		
017	Chill, DOE LDH elevation		
018		Fever	Recurrence of deep vein thrombosis*
019	Chest pain	Fever	
022	Creatinine and amylase elevation		
023	Fever, LDH elevation		
024	LDH elevation	Bloody sputum	
025	General fatigue, Chest pain Total bilirubin elevation		

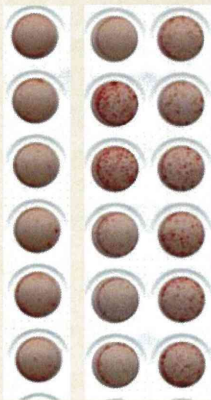
*Reviewed by Chiba University Quality Assurance Committee on Cell Therapy

NKT細胞特異的免疫反応の検出

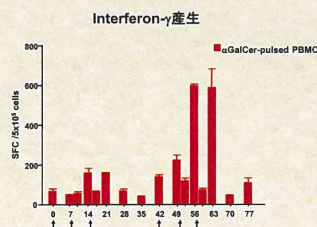
Proof of conceptである、本治療によるNKT細胞特異的免疫反応が測定可能



NKT細胞特異的免疫反応の検出



-ELISPOT assay-
Sample: Freeze stocked PBMC
Stimulation: α GalCer or Vehicle pulse
Incubation time: 16 hours

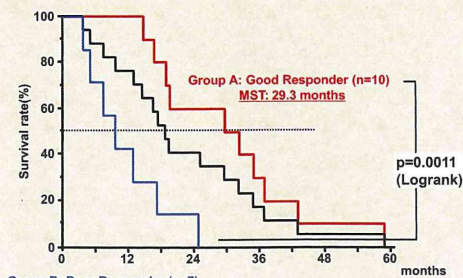


Immunomonitoring and Clinical outcome

case	baseline NKT	FACS Max	ELISPOT Max	anti-tumor effect	TTP (days)	follow (months)	prognosis
005	0.004%	2.6 (d56)	19.5 (d56)	SD	252	36.6	dead
004	0.057%	6.2 (d14)	15.3 (d56)	PD	71	19.4	dead
002	0.014%	11.9 (d14)	10.8 (d56)	SD	>84	32.2	dead
013	0.009%	21.1 (d21)	5.6 (d35)	PD	63	27.6	alive
025	0.041%	0.7 (d14)	5.3 (d35)	PD	77	18.9	alive
008	0.015%	0.9 (d14)	4.9 (d21)	PD	63	16.4	dead
018	2.000%	3.2 (d14)	3.3 (d14)	PD	77	21.6	alive
010	0.240%	0.5 (d49)	2.8 (d35)	SD	260	32.7	alive
019	2.500%	1.8 (d14)	2.1 (d49)	PD	61	14.5	dead
003	0.023%	0.9 (d21)	2.0 (d56)	SD	153	18.6	dead
012	0.200%	1.0 (d49)	1.7 (d49)	SD	208	25.0	dead
017	0.039%	3.6 (d21)	1.4 (d21)	PD	84	5.1	dead
022	0.023%	1.3 (d21)	1.4 (d14)	PD	72	17.4	dead
024	0.013%	1.9 (d84)	1.3 (d42)	PD	35	13.0	dead
016	0.015%	1.0 (d14)	1.1 (d28)	PD	70	3.6	dead
023	0.026%	1.7 (d21)	1.1 (d42)	PD	72	9.6	dead
001	0.017%	1.3 (d21)	1.0 (d21)	PD	71	7.5	dead

Increased IFN- γ production correlates with better overall survival

All cases (n=17)
MST: 18.6 months
2-year survival rate: 41.2%

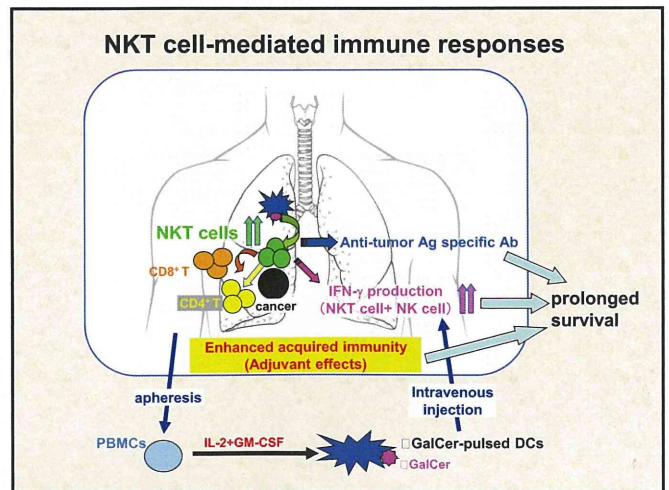
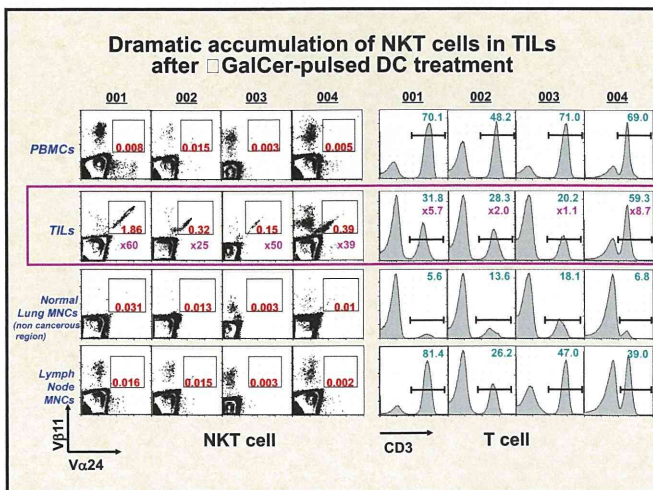
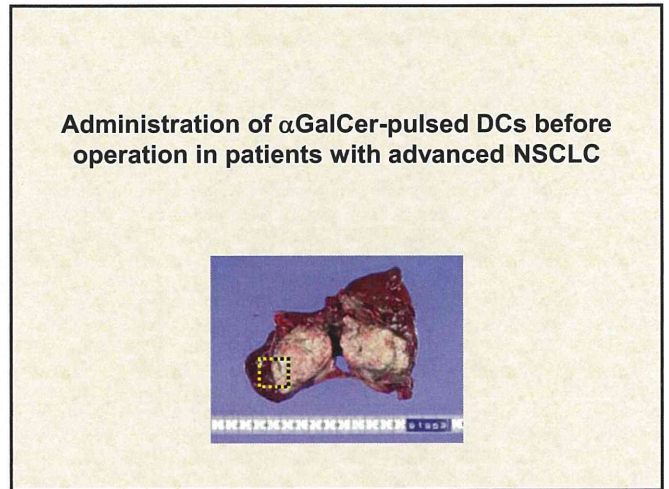
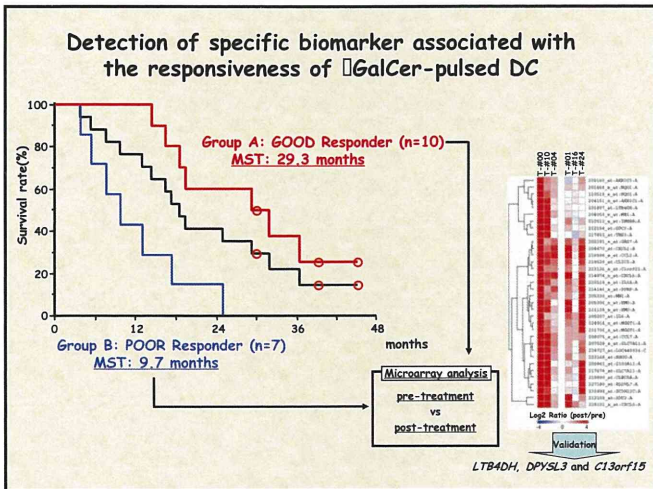
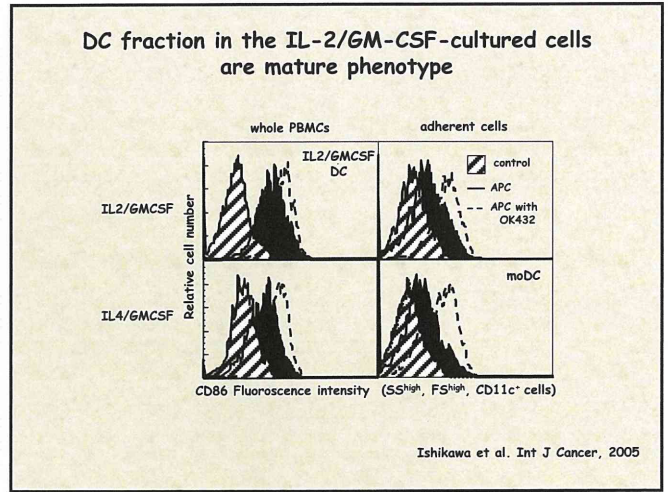
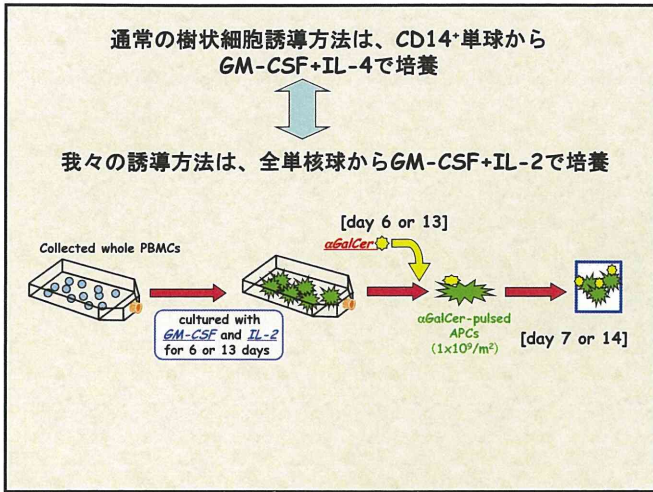


Group B: Poor Responder (n=7)
MST: 9.7 months

Motohashi, et al. J Immunol. 2009

Summary

- α GalCer-pulsed APC administration was well tolerated and could induce NKT cell-specific immune responses.
- A follow-up data indicated that, at least, 10 patients who displayed high IFN- γ producing property after α GalCer-pulsed APC treatment achieved prolonged overall survival.
- The augmentation of IFN- γ production which might be related to the long survival was detected after treatment. We are now investigating the novel biomarker which can predict the IFN- γ responsiveness.



高度医療評価制度（第2項先進医療、第3項高度医療）

- ・薬事法未承認の先進的な医療技術（自費）
- ・保険診療との併用可（混合診療）
- ・科学的に評価可能なデータ収集を目的
- ・先進的な医療を早く受けたいという患者のニーズに対応するための
社会への還元

αGalCer-pulsed APCの高度医療評価制度への申請の道程

- 2010年4月 厚生労働省保険局へ第2項（**先進医療**）へ申請
- 2010年6月 担当官との折衝の後、免疫細胞治療は第3項（**高度医療**）での取り扱いとなり、取り下げ。
- 2010年7月 第3項（**高度医療**）へ申請のために、厚生労働省医政局に第1回目の相談。研究計画書の準備開始。GMP書類整備。
- 2011年2月 医政局へ第2回の事前相談。
- 2011年8月 厚生労働省医政局へ正式申請。構成員（専門家）4人の事前審査にて多数の指摘事項を受け、修正を繰り返す。
- 2011年9月28日 **高度医療評価会議**にて承認。
- 2011年12月 先進医療専門家会議、中央社会保健協議会にて承認。
- 2012年1月1日 厚生労働省より公示となる。

高度医療評価制度（第3項高度医療） αGalCer-pulsed DCの研究計画概要

目的：切除不能進行期または再発非小細胞肺癌の新規2次治療を確立する

Primary endpoint: 全生存期間

Secondary endpoints: 無増悪生存期間、奏効率、安全性、
NKT細胞特異的免疫反応

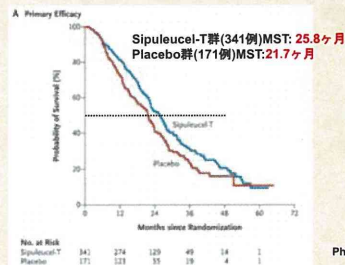
対象：一次治療終了後の非小細胞肺癌
PS 0 or 1, 年齢 20～75歳

方法：成分採血にて採取したPBMCよりGM-CSF及びIL-2にて誘導した
αGalCer-pulsed DCを2回静脈内投与する。これを2コース施行する。

保険適応外自己負担額： 1コース当たり599,500円
2コースで1,199,000円

Sipuleucel-T [Provenge®]

対象：標準治療終了後の転移性ホルモン抵抗性前立腺癌
PBMCより樹状細胞を含む**抗原提示細胞**を調製し、前立腺癌特異的抗原を提示させ、
静脈内投与する**能動免疫療法**



無増悪生存期間：3.7 mo vs 3.6 mo
奏効率：0.3% (1例/341例)

\$93,000/3回投与/1ヶ月

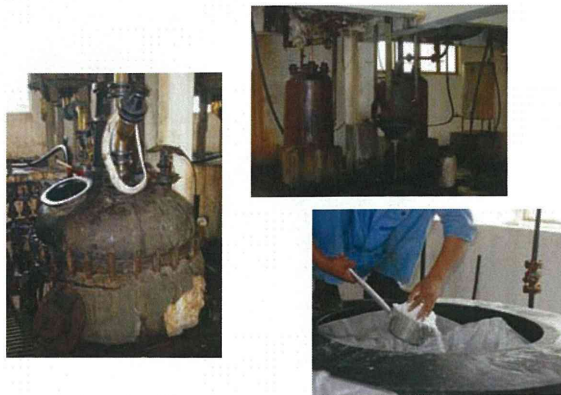
Philip W. Kantoff et al. *N Engl J Med* 2010

平成24年3月1日千葉大学

医薬品製造における 法規制について

独立行政法人
医薬品医療機器総合機構
品質管理部 部長 櫻井信豪
(医療行政学講座客員教授)

某国の医薬品（原薬：有効成分）の製造現場



医薬品自主回収の例

「医薬品自主回収のお知らせ(某ワクチン)」

2011.3.11 厚生労働省プレスリリース



- 2か所の医療機関において、添付溶解液のシリンジ内壁に黒色異物の付着が発見された。
- 発生原因は製造工程に起因し、アンプルの全数検査も実施されていたが見逃された。

→品質確保には法規制(ルール)がもちろん必要。

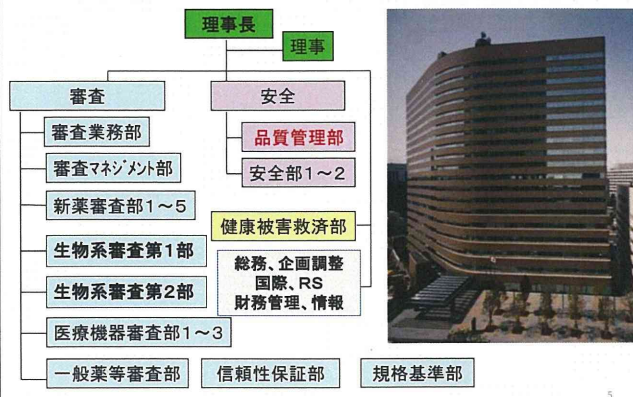
PMDA品質管理部の業務

ひとこと言え

「医薬品、医療機器等を流通させるにあたってその品質が確保されているか」
を製造所(製造工場)を調査することにより確認する業務。

いわゆる <<査察官:Inspector>>の集まりです。

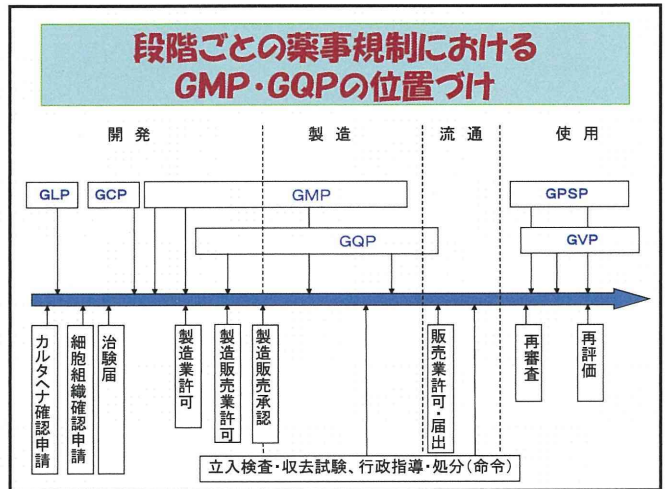
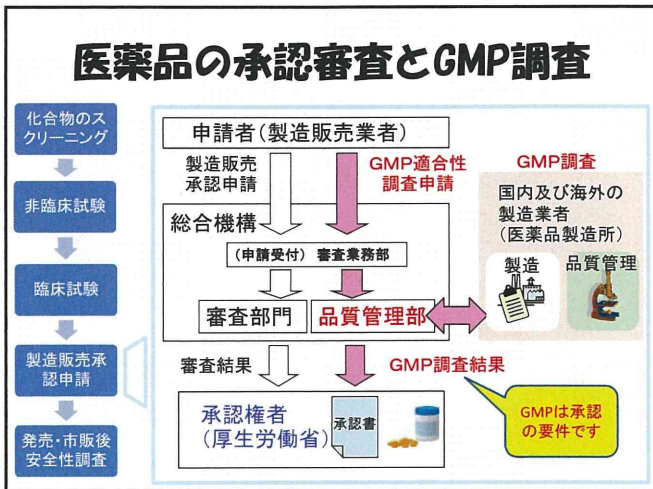
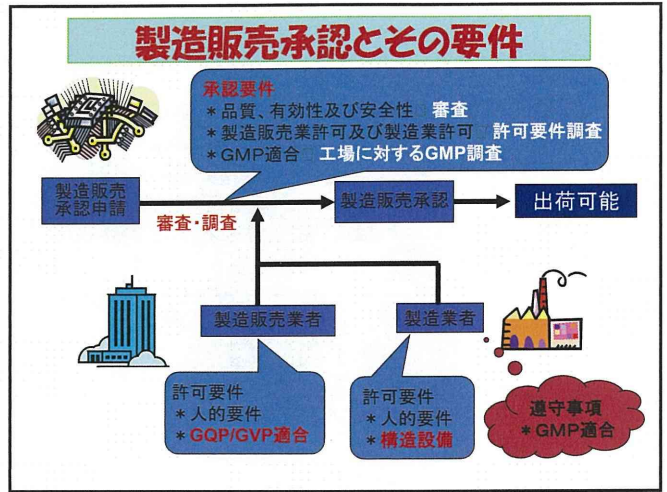
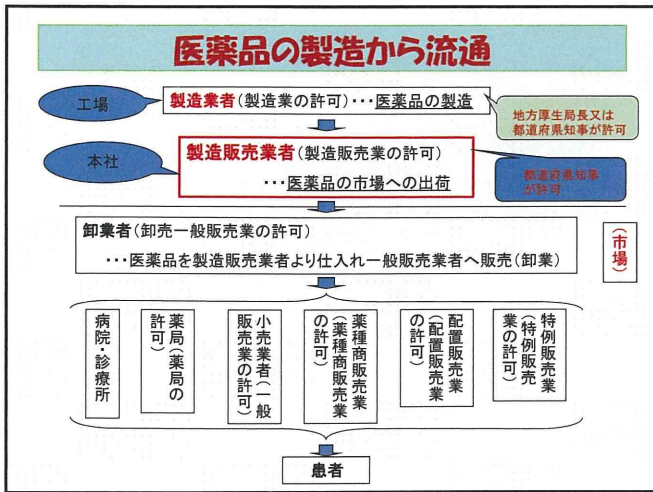
(独)医薬品医療機器総合機構



査察官は都道府県にも

		国内製造所	海外製造所
医薬品	新医薬品、生物学的製剤、放射性医薬品等	総合機構	総合機構
	その他の医薬品	都道府県	総合機構
医療機器	新医療機器、細胞組織医療機器、クラスIV	総合機構	総合機構
	クラスIII、クラスII(認証基準の無いもの)	都道府県	総合機構
	クラスII(認証基準の有るもの)	登録認証機関	登録認証機関

外国製造所の実地調査を行なうのは主に総合機構です！



査察側には査察(調査)の基準 製造者には品質確保の基準

- 医薬品の基準 → GMP という。
Good Manufacturing Practice
- 医療機器の基準 → QMS という。
Quality Management System

※いずれも厚生労働省の省令で定められている。

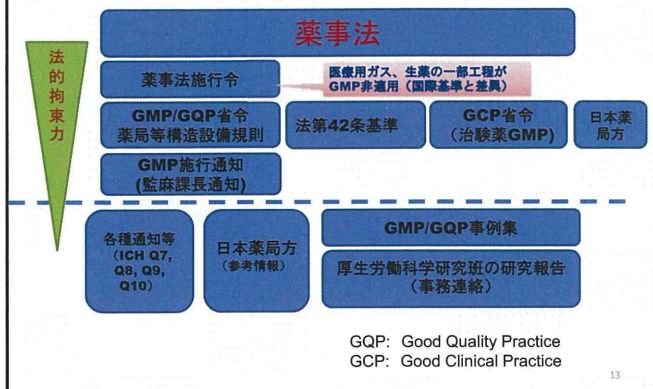
GMPとは

- GMPは、**Good Manufacturing Practice**の略称
- 品質の良い優れた製品を製造するために原料の受け入れから最終製品の出荷にいたる全工程について、必要な製造管理及び品質管理に関する要件をまとめたもの

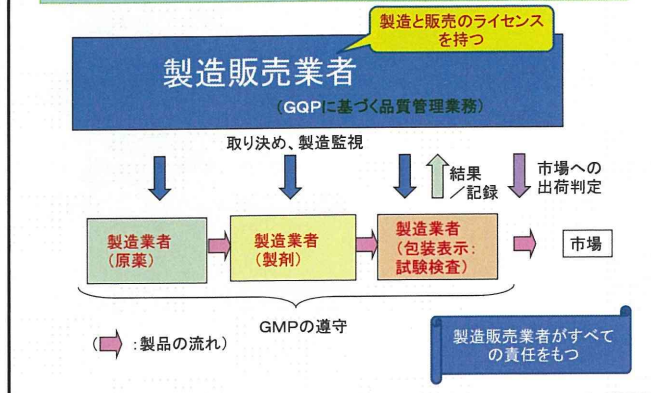
(基本要件)

1. 人為的な誤りを最小限にすること(混同、手違いの防止)
2. 医薬品に対する汚染及び品質低下を防止すること(製造所の立地条件として汚染された環境にないこと)
3. より高度な品質を保証するシステムの設計

医薬品製造に係る法体系



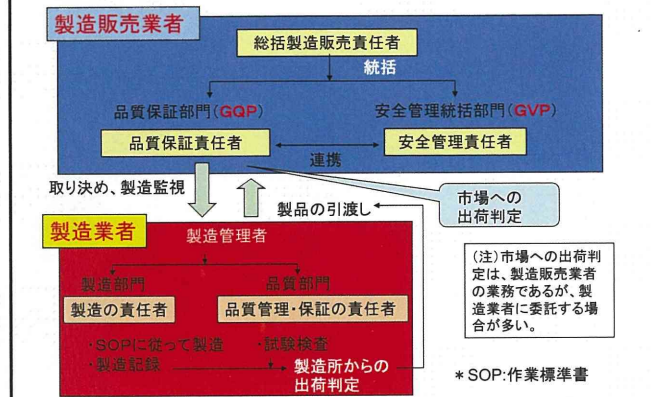
製品の流れと製造販売業者・製造業者



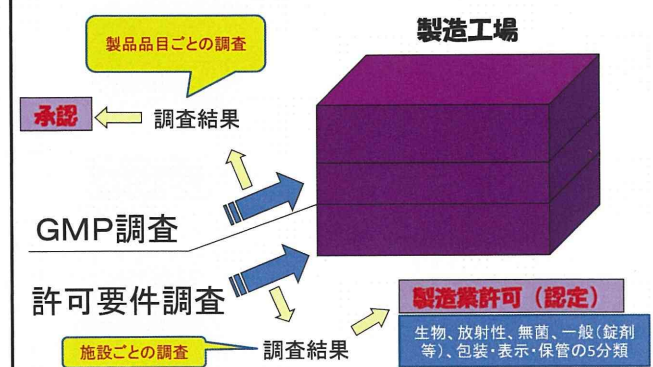
GQPとは

- GQP: Good Quality Practiceの略
- 「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の方法」
- 製造販売業者が品質管理業務を適切に行うための基準
- 品質管理業務(概要)
 - 市場への出荷の管理。
 - 製造に関する業務を行う者に対する管理・監督。
 - 品質等に関する情報の収集及び品質不良等の処理、回収処理。
 - その他製品の品質管理に必要な業務。

製造販売業者と製造業者の連携



GMP調査、許可要件調査



医薬品の品質を守るための製造管理の基準

GMP基準(主にソフト面)

- 原料の保管
- 品質のチェック
- 製造工程途中の中間製品の品質検査による工程管理
- 最終製品の品質検査等の作業の標準化・マニュアル化が行われていること。

薬局等構造設備規則(主にハード面)

- 製造所の建物
- 構造設備
- 製造機器
- 保管設備
- 試験機器等が適切なものであること。

両方の基準が一体となって医薬品の品質が確保される。

PMDAで行うGMP適合性調査(医薬品)

○ 以下の品目の製造に関する国内施設

● **新医薬品**

(* 再審査結果が出るまでの新医薬品)

ただし、定期・一薬に係る適合性調査のうち2回目以降のものは除く。

- 生物学的製剤
- 検定医薬品
- 放射性医薬品
- 遺伝子組換え技術応用医薬品
- 細胞培養技術応用医薬品
- 特定生物由来製品
- 細胞組織医薬品

これ以外は
都道府県が
調査権者

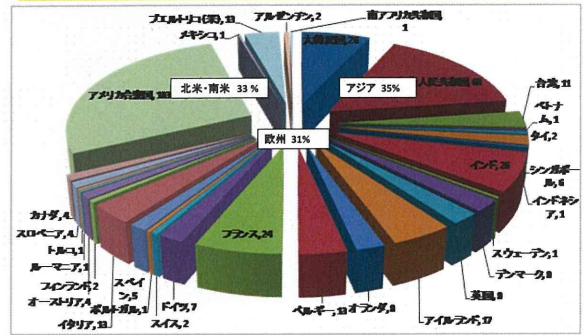
○ **海外のGMP対象施設(H17.4~ 新規)**

19

PMDAは海外製造所も査察する

2005年4月～2011年3月の実施件数

医薬品国別実地調査数【376施設, 31カ国/地域】



40

製造所での調査風景 (書類調査)



GMP省令では、出荷前に安全性の最終確認のための品質検査を義務づけていますが.....



品質検査のうち、以下の2項目を3年間に渡って実施しなかった
 ・重金属試験
 ・不溶性微粒子

2011年1月26日 朝日新聞1面

その後は？

- 厚生労働省と栃木県は1月26日、薬事法に基づき、同社の足利工場(栃木県足利市)に立ち入り調査を実施
- 田辺三菱製薬の株価も急落。一時104円安の1299円に。嫌気売りを浴びた。 1月26日付モーニングスター社
- 一連の責任を取って2月1日付で田辺三菱製薬は製薬協を自主退会
- 7月19日、栃木県から10日間(20～29日)の医薬品製造にかかわる業務停止を命じられた

規制の手前にあるもの

- 企業のコンプライアンス
- 生命関連品を製造しているという責任感
- 経営者が自社をしっかり把握
- 企業の強固な品質マネジメントシステムで対処

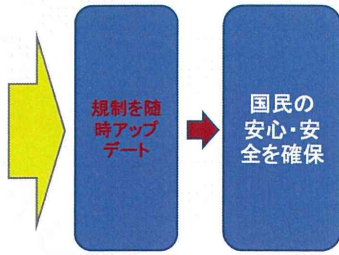
あくまで行政の査察はサンプリングでしかない。
 企業が責任をもって作りこむのが基本。

今後の課題：レギュラトリーサイエンス

品質不良による健康被害の防止のための高度な保証システム

新技術(再生医療、PAT等)への対応

GMP/QMSガイドラインの国際的な整合性



規制を調整 (Regulate)

医薬品製造はグローバルの時代へ

- ベリン問題からの学び
- 低コスト化：製造拠点の低コスト地域(中国やインド)への移動
- 国際共同治験が増加傾向

→ **Global Drug Supply** の時代へ

- 日本も国際的査察当局共同体であるPIC/Sへの加盟を進めている
 - FDAやEMA等、合同査察(API、QbD)による査察手法の摺り合わせ
- **リアルタイムの情報共有、グローバルな監視体制の実現に向けての方向**

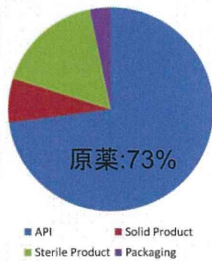
もはや1国だけで世界中の製造所を監視することは不可能

25

医療用後発医薬品に関する地域別、分野別 GMP調査概要

(2006年4月 - 2011年3月)

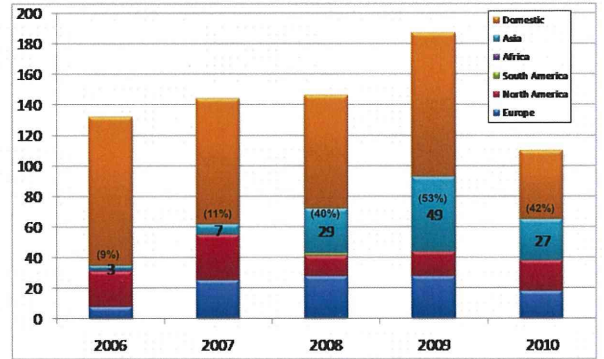
分野	EU	北米	中南米	アジア	その他	合計
無菌医薬品、生物医薬品	64	7	3	29	4	107
固形製剤	15	0	0	30	0	45
原薬(化成品)	152	19	2	283	0	466
包装試験ラボ	10	3	2	6	0	21
合計	241	29	7	358	4	639



全体の73%が原薬でそのうち60%強がアジア地域

27

国内・海外実地調査件数 地域別年次推移

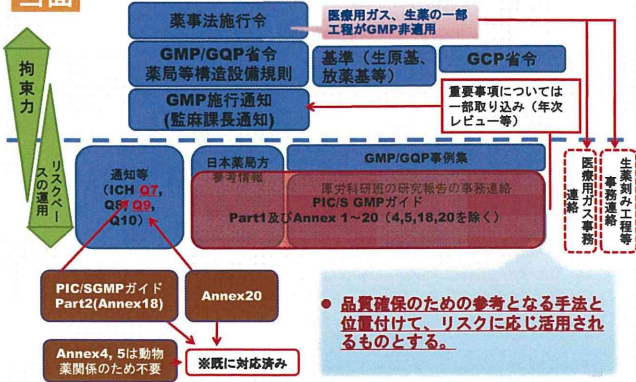


注) %は海外実地件数を100%とした場合のアジア件数%

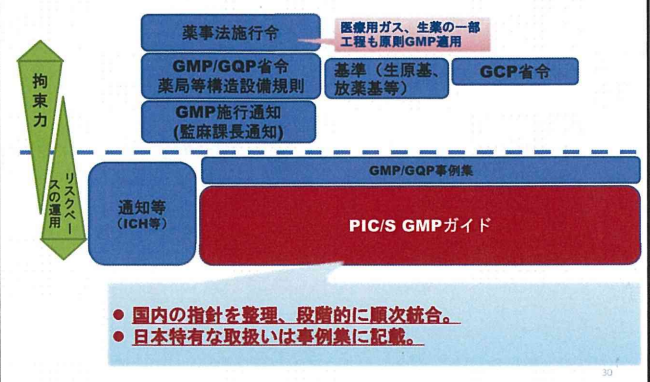
28

国際標準のGMPガイドライン取り込み

当面



将来 最終的な体系 (国際整合を確保)



30

新技術への対応(例)

例えば再生医療製品

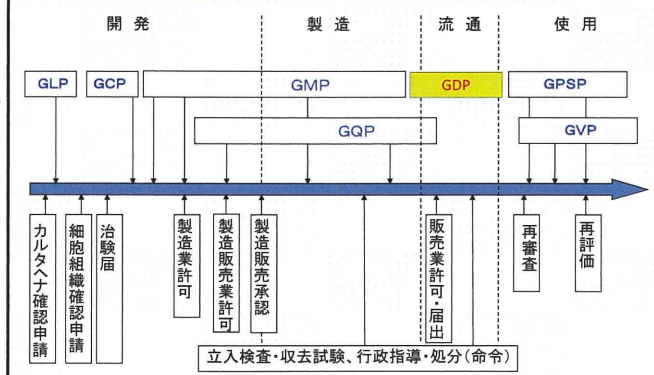
→規制上、医薬品(GMP)か医療機器(QMS)か？

- 製造工程がとてもし長い(種々の汚染の排除)
- 出荷試験結果があとから出る場合も(工程で品質を作り上げる)
- 流通時に変化が起こり得る(GDP: Good Distribution Practiceの考えが必要)
など、考慮すべき部分が多い。

品質保証を高度化するために

- 無菌医薬品の品質保証を高度化
無菌試験→滅菌のパラメータ管理での無菌保証(パラメトリックリリースの推進)
- 流通の適切性の確認
GDP(日本には欧米のようなガイドラインがない)の運用
- 微生物試験等の試験の迅速測定 等

製造所からユーザーまで 品質をしっかり確保



まとめ

- 品質保証の高度化のための研究
- 最新技術に対応するためのガイドライン
- グローバル化への対応(国内状況との調和)
- 査察官の育成

求められるGMP査察官の資質

●個人的資質(ISO 19011より)

- 倫理的である。すなわち、公正である、信用できる、誠実である、正直である、そして分別がある。
- 心が広い。すなわち、別の考え方または視点を進んで考慮する。
- 外交的である。すなわち、目的を達成するように人と上手に接する。
- 観察力がある。すなわち、物理的な周囲の状況及び活動を積極的に意識する。
- 知覚が鋭い。すなわち、状況を直感的に認知し、理解できる。
- 適応性がある。すなわち、異なる状況に容易に合わせる。
- 粘り強い。すなわち、根気があり、目的の達成に集中する。
- 決断力がある。すなわち、論理的な思考及び分析に基づいて、時宜を得た結論に到達する。
- 自立的である。すなわち、他人と効果的なやり取りをしながらも独立して行動し、役割を果たす。

調査員はルールに拘らなれ、科学的判断ができるか？

ご清聴ありがとうございました。

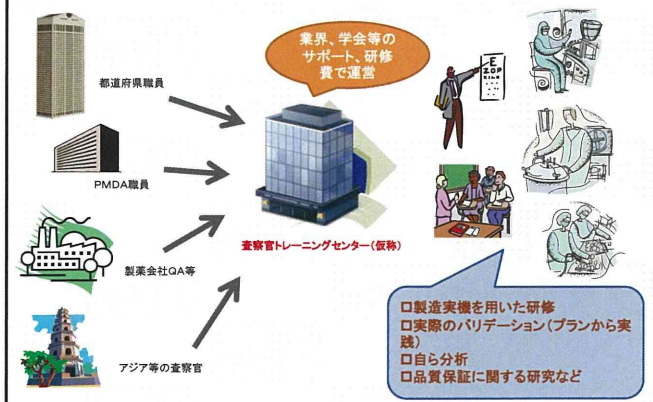
独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部 櫻井信豪

TEL; 03-3506-9446

FAX; 03-3506-9465

Home page; <http://www.pmda.go.jp/>

査察官育成事業イメージ（案）



医薬品開発の国際化と承認審査

—レギュラトリーサイエンスの重要性—

宇山佳明

(独)医薬品医療機器総合機構
千葉大学大学院先進医療科学専攻医療行政学講座客員教授
名古屋大学大学院医学系研究科客員教授

1

承認の原則

2

承認とは？

- 薬事法に基づく新医薬品の承認審査実務は、申請された新医薬品が、法律に定める「承認拒否事由」(薬事法第14条第2項)に該当しないことを確認して行う。
- なお、承認後であっても、承認拒否事由に該当することが判明又は何らかの理由により該当することとなった場合には、承認を取り消したり、承認内容の変更を命ずることが求められている。

3

承認拒否事由(第14条第2項)

- 2 次の各号のいずれかに該当するときは、承認は、与えない
- 三イ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。
 - ロ 申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療用具として使用価値がないと認められるとき。
 - ハイ又は口に掲げる場合のほか、医薬品、医薬部外品、化粧品又は医療機器として不適当なものとして厚生労働省令で定める場合に該当するとき。

4

承認可能な医薬品の一般原則

- ①実施された試験や提出された資料の信頼性が担保されていること
- ②適切にデザインされた臨床試験結果から、対象集団における有効性がプラセボよりも優れていると考えられること
- ③得られた結果に臨床的意義があると判断できること
- ④ベネフィットと比較して、許容できないリスクが認められていないこと
- ⑤品質確保の観点から、一定の有効性及び安全性を有する医薬品を恒常的に供給可能であること

新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項

日本語版: <http://www.pmda.go.jp/topics/h200417kohyo.html>

英語版: <http://www.pmda.go.jp/english/services/reviews/file/points.pdf>

5

承認審査の視点

6

Pmda 承認審査の視点

- 承認審査実務においては、臨床試験で対象となった集団に対する新医薬品の有効性及び安全性を評価することとなる。
- その医薬品を承認可能と判断した場合であっても、当該集団に含まれる個々の患者に対して、その新医薬品が有効であり、かつベネフィットと比較して認められたリスクが許容可能であることを保証するものではない。
- すなわち、集団としての患者を対象とする承認審査と目の前にいる個々の患者を対象とする医療とは、その視点が自ずと異なるものである。

集団でのベネフィット/リスク □ 個人でのベネフィット/リスク

7 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月

Pmda 異なった立場でのベネフィット/リスクの考え方

- PMDA: 患者集団でのベネフィット/リスクを判断(国としての公衆衛生上でのベネフィット/リスク)
- 医師: 患者集団でのデータと医師経験に基づき、個々の患者でのベネフィット/リスクを判断(1患者でのベネフィット/リスク)
- 患者本人: 個人の状況(価値観や財政状況を含む)を考慮したベネフィット/リスクを判断(個人としてのベネフィット/リスク)

8 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月

Pmda 承認審査のジレンマ

- データは多いほど良い。
- データを求めすぎると、時間(コストも)がかかり、承認時期が遅くなる。

どこまで求めるのが適切なのか?

9 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月

Pmda

医薬品の効果と民族差

10 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月

Pmda 医薬品効果に影響する民族的要因

Classification of intrinsic and extrinsic ethnic

INTRINSIC		EXTRINSIC
Genetic	Physiological and pathological condition	Environmental
Gender		Climate Sunlight Pollution Culture Socioeconomic status Educational status Language
Height	Liver Kidney Cardiovascular functions	Medical practice Disease definition/Diagnostic Therapeutic approach Drug compliance
Body weight		
ADME	Diseases	Smoking Alcohol
Receptor sensitivity		Food habit Stress
Race		Regulatory practice/GCP Methodology/Endpoints
Genetic polymorphism of the drug metabolism		
Genetic diseases		

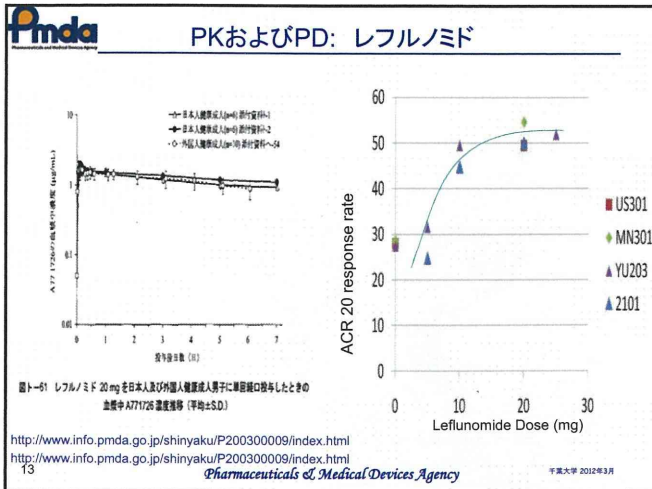
11 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月

Pmda 民族的差異の例

白人との比較で異なる点

Sildenafil	高い副作用発現率
Leflunomide	高い間質性肺炎リスク
Etanercept	より低用量でも有効 (10mg vs 25mg)
Rosuvastatin	PKが2倍高く、半量でも有効

12 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月



[毎日新聞]平成14年1月27日
 リウマチ薬:アラバ錠で5人死亡間質性肺炎などで

- 製薬会社「アベンティスファーマ」(東京都港区)は27日、昨年9月に発売した関節リウマチ治療薬「アラバ錠」(一般名・レフルノミド)を使用した患者5人が間質性肺炎などで死亡したと発表した。同社は外部の専門医らと因果関係を調査中だが、アラバ錠を処方している全国の医療機関に対し、間質性肺炎や肺繊維症の既往歴のある患者への投与を中止するよう呼びかけた。
- アラバ錠は体の免疫反応を調節することで関節リウマチの痛みや炎症を抑える効能・効果があり、昨年4月に厚生労働省の製造承認を受けた。同社によると、26日現在の使用患者は3412人で、16人が間質性肺炎を起こし、50~70代の男女5人が死亡した。このうち2人は主治医が因果関係を「確実」「可能性大」と判断し、残り3人は「不明」とされている。
- また、間質性肺炎を起こした16人のうち9人は間質性肺炎や肺繊維症の既往歴・合併症があったという。同社は服用中に発熱やせきなどの呼吸器症状が表れた患者には速やかに胸部X線検査などをするよう医療機関に呼びかけている。
- アラバ錠は欧米でも処方されており、これまでに80例の間質性肺炎の報告があるが、死亡例はないという。

14 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月

日本人での間質性肺炎リスクは高い

Table 2 Comparison of the incidence rates of drug-induced lung disease in Japan and abroad

	Japan	Overseas
Gefitinib	3.98% (4,473 Japanese cases, AstraZeneca's cohort study)	0.3% (23,000 US cases, FDA Approval Letter)
Lefunomide	1.81% (3,867 Japanese cases)	0.017% (861,860 overseas cases)
Bleomycin	0.66% (3,772 Japanese cases)	0.01% (295,800 global cases)

The incidence rate is markedly higher in Japan than abroad for any of the causative agents.

Azuma A, Japan Med Associate J, 50: 405-411, 2007

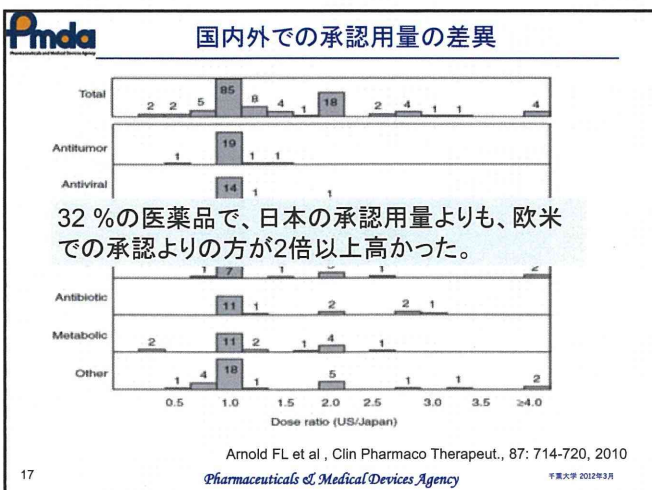
15 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月

市販後の安全対策に影響を及ぼす要因

	Safety-Related Regulatory Action
Patient Population Estimate in million patients	1.18 ± 0.07 (p<0.01)
Launch Lag	0.28 ± 0.18 (p<0.05)
Similar Mode of Action	0.23 ± 0.10 (p<0.01)
Bridging Study	2.50 ± 1.24 (p<0.1)

Modified from data published by Yamada T et al, Ann Pharmacother, 44, 1976-1985, 2010

16 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月



バイオマーカーでの民族差
 例: SJSとHLA-B*1502

18 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千歳大学 2012年3月

Strong Associations of HLA-B*1502 with SJS

A marker for Stevens-Johnson syndrome

Stevens-Johnson syndrome and the related disease toxic epidermal necrolysis are life-threatening reactions of the skin to particular types of medication¹⁻³. Here we show that there is a strong association in Han Chinese between a genetic marker, the human leukocyte antigen *HLA-B*1502*, and Stevens-Johnson syndrome induced by carbamazepine, a drug commonly prescribed for the treatment of seizures. It should be possible to exploit this association in a highly reliable test to predict severe adverse reaction, as well as for investigation of the pathogenesis of Stevens-Johnson syndrome.

	HLA-B*1502
CBZ-SJS	100 % (44/44例)
CBZ-tolerant	3% (3/101例)
Normal	8.6 % (8/93例)

Chung WH et al, Nature, 428: 486, 2004

19 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千葉大学 2022年3月

HLA-B*1502の民族差

アジア人間でも差が認められる
漢民族: 2-7%、日本人: 1%未満

http://www.pyppop.org/popdat

20 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千葉大学 2022年3月

国立医薬品食品衛生研究所と研究協力体制

3) 協力
3) 試料提供
2) 研究への協力要請
副作用報告
SJS/TENの発現報告 (任意)
2) 研究への協力要請
通知
副作用報告
支援

http://www.nihs.go.jp/mss/MSS%20folder/JSCAR/jscar_ronbun.html

21 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千葉大学 2022年3月

日本人では?

ID number	Sex	Age (years)	Disease	Aromatic anti-epileptic drugs prescribed	Severity score in ophthalmic disorders	HLA-B diplotype
1	M	73	SJS	Carbamazepine	1	*151/*4801
2	F	42	SJS	Carbamazepine	3	*4001/*5201
3	M	45	SJS	Carbamazepine	3	*4801/*5601
4	M	54	SJS	Carbamazepine	0	*1501/*5101
5*	F	6	SJS	Carbamazepine	Severity unknown	*4006/*5101
6*	F	52	SJS	Carbamazepine/zonisamide	Severity unknown	*4601/*5901
7	M	17	TEN	Carbamazepine/zonisamide	3	*4601/*5601
8	M	67	SJS	Phenytoin	Ocular involvement unknown	*4001/*4601
9	F	5	SJS	Phenytoin	0	*5504/*6701
10	F	64	TEN	Phenytoin	3	*1501/*5101
11	F	56	TEN	Phenytoin	0	*1501/*5401
12	M	6	SJS	Phenobarbital	Severity unknown	*1501/*5101
13	M	69	SJS	Phenobarbital	1	*1501/*5101
14	F	42	TEN	Phenobarbital	0	*5101/*5401
15	M	25	SJS	Zonisamide	2	*1301/*4601
16	F	71	SJS	Zonisamide	1	*4002/*5101
17	M	52	TEN	Zonisamide	Severity unknown	*3501/*4601
18	M	78	TEN	Zonisamide	Severity unknown	*3901/*6701

*These patients were reported in the previous report [16]. F: Female; M: Male; SJS: Stevens-Johnson syndrome; TEN: Toxic epidermal necrolysis.

Kajiwara N et al, Pharmacogenomics, 9: 1617-1622, 2008

22 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千葉大学 2022年3月

日本人ではHLA-A*3101との相関性が報告

Ozeki T et al, Human Molecular Genet, 2010

■ ヨーロッパ人も日本人と同様であることが報告
McCormack M et al, N Engl J Med, 364: 1134-1143, 2011

23 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千葉大学 2022年3月

カルバマゼピンの添付文書

その他の注意

*(6) 日本人を対象としたレトロスペクティブなゲノムワイド関連解析において、本剤による皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死融解症及び過敏症候群等の重症薬疹発症例のうち、HLA-A*3101保有者は58% (45/77) であり、重症薬疹を発症しなかった集団のHLA-A*3101保有者は13% (54/420) であったとの報告がある。⁴⁾

漢民族 (Han-Chinese) を祖先にもつ患者を対象とした研究では、本剤による皮膚粘膜眼症候群及び中毒性表皮壊死融解症発症例のうち、ほぼ全例がHLA-B*1502保有者であったとの報告がある。⁵⁾ 一方、日本人を対象とした研究において本剤による重症薬疹発症例とHLA-B*1502保有との明らかな関連性は示唆されていない。⁶⁾

なお、HLA-B*1502アレルの頻度は漢民族では0.019-0.124、日本人では0.001との報告がある。⁷⁾

24 Pharmaceuticals & Medical Devices Agency 千葉大学 2022年3月

fmda 日本人に最適な医薬品を提供するためには

- 民族差が医薬品の効果に及ぼす影響を詳細に検討して、日本人における有効性と安全性を評価することが必要
- 日本人を対象とした治験で、より多くのエビデンスを収集して評価することが重要

↓

- 日本で多くの治験を承認申請までに速やかに実施する必要がある。
- しかし近年、その実施が難しくなっている。

25 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

fmda

医薬品開発の現状

26 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

fmda 研究開発費の高騰と新薬の減少

研究開発費

出所: PHARMA Industry Profile 2006

承認状況

出所: PHARMA Industry Profile 2006

米国

出所: 日本製薬工業協会 DATA BOOK 2007

日本

出所: 日本製薬工業協会 DATA BOOK 2007

製薬産業の将来像 - 2015年に向けた産業の使命と課題 -

27 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

fmda 医薬品の開発費

Time (years): 1.0, 2.0, 0.4, 2.7, 1.6, 1.5, 1.5, 2.5, 1.5, Total 15 years

Costs: \$165, \$571, \$411, \$529, \$624, \$670, \$755, \$857, \$881

Failure Costs \$655M

Korn D. and Stanaki D.M., (Eds.), Drug development science: Obstacles and opportunities for collaboration among academia, industry and government. Report presented at An Invitational Conference Organized by the Association of American Medical Colleges and the Food and Drug Administration, January 13-14, 2009; Washington, DC.

Teshirogi I, 11th Kitasato-harvard Symposium, 2011

28 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

fmda 多くの臨床試験は失敗する

Figure 1 | Success rates from first-in-man to registration. The overall clinical success rate is 11%. However, if the analysis is carried out by therapeutic areas, big differences emerge. The data are from the ten biggest drug companies during 1991-2000. (The companies are AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, F. Hoffmann-La Roche, GlaxoWellcome, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer, Pharmacia, Schering-Plough and SmithKline Beecham; data were obtained by Datamonitor in the Pharmaceutical Benchmarking Study). CNS, central nervous system.

Kola I et al, Nature Rev Drug Discov, 3: 711-715, 2004

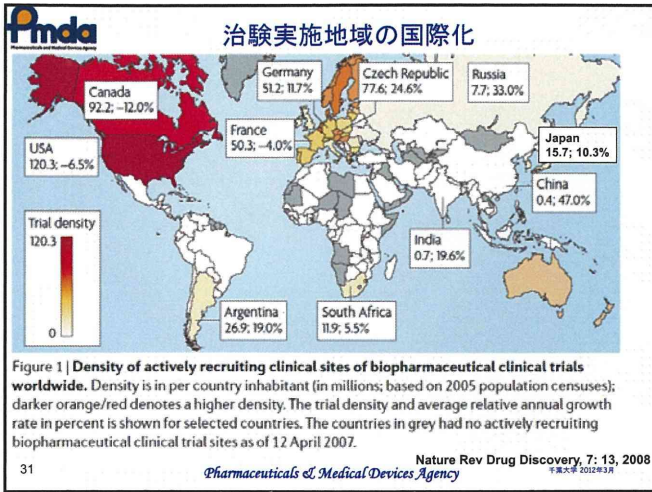
29 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

fmda 医薬品開発の効率化のために

- 国際基準を満たした上で
 - ICH基準(ICH-GCP)
- より早く
 - 中国での治験は、日米欧よりも2-4倍症例組み入れが早い
- より安く
 - 日米欧よりも発展途上国での治験は、3-5割安い

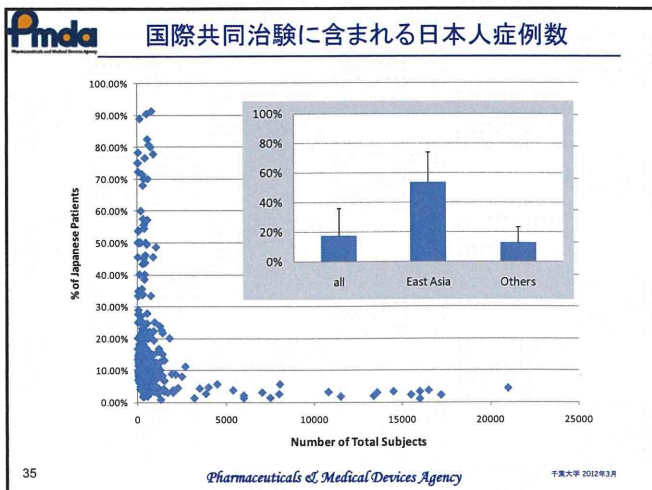
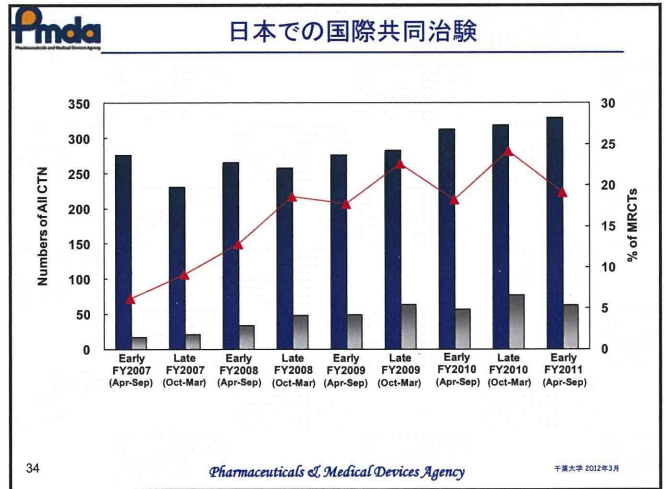
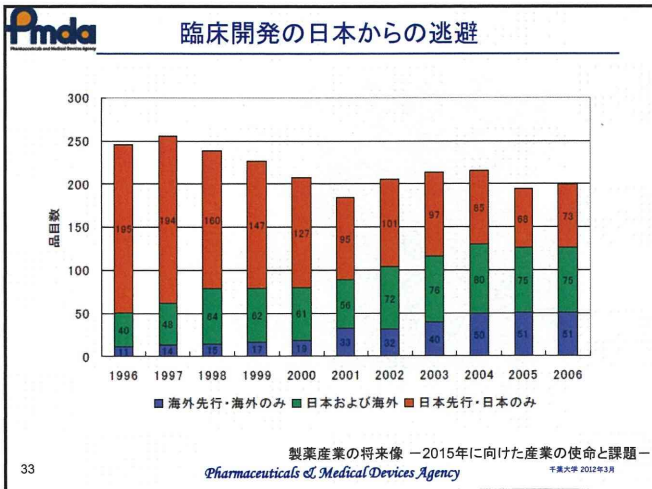
□ 上記を満たす国での治験が増加

30 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月



日本では？

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency
 千歳大学 2012年3月



国際共同治験の例

Pharmaceuticals & Medical Devices Agency
 千歳大学 2012年3月

例：ペラミビル

- 効能・効果： A型又はB型インフルエンザウイルス感染症
- 国際共同検証試験
 - 症例数: 1099症例
 - 日本人: 743, 韓国人: 106, 台湾人: 250
 - 目的: ペラミビル300 mg又は600 mgのオセルタミビルに対する非劣性を検証
 - 主要評価項目: インフルエンザ罹病期間

37 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

例：ペラミビル

主要評価項目：インフルエンザ罹病期間

		300mg	600mg	Oseltamivir
All regions	Median (95%CI) HR (97.5%CI) N	78.0 (68.4, 88.6) 0.946 (0.793, 1.129) 364	81.0 (72.7, 91.5) 0.970 (0.814, 1.157) 362	81.8 (73.2, 91.1) - 365
Japan	Median (95%CI) HR (97.5%CI) N	78.0 (68.1, 88.6) 0.916 (0.740, 1.135) 247	80.7 (71.1, 91.3) 0.946 (0.764, 1.171) 249	80.6 (70.0, 92.3) - 246
Korea	Median (95%CI) HR (97.5%CI) N	68.4 (43.5, 119.0) 1.349 (0.733, 2.482) 36	49.7 (31.1, 103.0) 1.196 (0.635, 2.252) 34	63.4 (37.6, 86.8) - 35
Chinese Taipei	Median (95%CI) HR (97.5%CI) N	80.0 (57.4, 107.8) 0.939 (0.628, 1.402) 81	104.0 (72.2, 150.1) 0.969 (0.658, 1.426) 79	103.4 (77.2, 137.2) - 84

Cox proportional hazard model

38 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

例：ペラミビル

- 国際共同治験での論点
 - 罹病期間は、患者日誌に基づく主観的評価であり、韓国で全体的に短い傾向にあった原因 → ウイルスサブタイプの違いに基づく可能性

	A/H1N1	A/H3N2
Japanese	56.3%	25.9%
Korean	16.1%	69.5%

- ・ 結論
 - オセルタミビルとの比較におけるペラミビルの臨床効果に関し、地域間で大きな差異はない

39 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

国際共同治験での課題

- 適切な評価を行うためには、十分な日本人症例数を組み入れておくことが適切
 - 一貫した結果が得られなかった場合に、症例数のためであるのか、真に民族的差異によるのかを区別することが重要
- 日本人症例は、検証試験だけでなく、探索的である開発段階の早期の臨床試験から組み入れることが適切
 - 用量反応性における民族的要因の関与を検討することが重要

40 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

国際共同治験に関する基本的考え方

Japanese version

薬事審査発覚0928010号
平成19年9月28日

各都道府県衛生主管部（局）長 宛

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

国際共同治験に関する基本的考え方について

従来、我が国においては、ICH-E5ガイドラインに基づく「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について（平成10年8月11日医薬審第762号 厚生省医薬安全局審査管理課長通知）」により、いわゆる「ブリッジング」による海外臨床試験結果を承認申請資料として活用することとされており、また、欧米諸国における非臨床試験等の結果についても必要に応じて承認審査に際して活用しているところである。

日本語版：<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>
英語版：<http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010-e.pdf>

English version

September 28, 2007
Headlines No.0928010

Attention to
Commissioner of Pharmaceutical Health Supervising Department

From Director of Evaluation and Licensing Division,
Pharmaceutical and Food Safety Bureau,
Ministry of Health, Labour and Welfare

Basic principles on Global Clinical Trials

Up to the present according to "Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data" based on SC35-02 guideline (Headlines No. 762, Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health and Welfare, dated August 11, 1998), relying foreign clinical trial data as a new drug application refer to called "Bridging" has been accepted in Japan, and pre-existing data on US and EU have been taken into consideration as a review the regulatory approval where necessary.

41 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月

基本的考え方

- 国際共同治験を計画する際には民族的要因についても考慮して計画すべき
- ICH E5 のブリッジングの考え方は国際共同治験においても有用
- 医薬品開発の早期から、十分な日本人症例を組入れて検討することを奨励
- 個々のケースについては、この文書で述べている事項を原則として予め検討し、詳細については **PMDA** における対面助言で検討

42 *Pharmaceuticals & Medical Devices Agency* 千歳大学 2012年3月