
③企業でのFIH試験導入の考え方
日本での規制面・実施施設での問題点

November 18, 2011

Shiro Akinaga, Ph.D.

Development Division / Kyowa Hakko Kirin Co., Ltd.

Hallmarks of Cancer : Next Generation

(Cell 144: 646 2011)

Imatinib, Gefitinib, Lapatinib
Herceptin, Cetuximab
Crizotinib, Vemurafenib
AC220

EGFR inhibitors

Cyclin-dependent kinase inhibitors

Flavopiridol, CYC202, AT7519
SNS-032, PD0332991

Aerobic glycolysis inhibitors

Sustaining proliferative signaling

Evading growth suppressors

Immune activating anti-CTLA4 mAb

Ipilimumab
Anti-PD1 Ab

ABT-263, Obatoclax, G3139

Proapoptotic BH3 mimetics

Deregulating cellular energetics

Avoiding immune destruction

Resisting cell death

Enabling replicative immortality

Telomerase Inhibitors

GRN163L

iniparib (BSI-201) , ABT-888
AZD2281

PARP inhibitors

Genome instability & mutation

Tumor-promoting inflammation

Inducing angiogenesis

Activating invasion & metastasis

Selective anti-inflammatory drugs

Capoxigem

Bevacizumab, Sorafenib
Temusirolimus

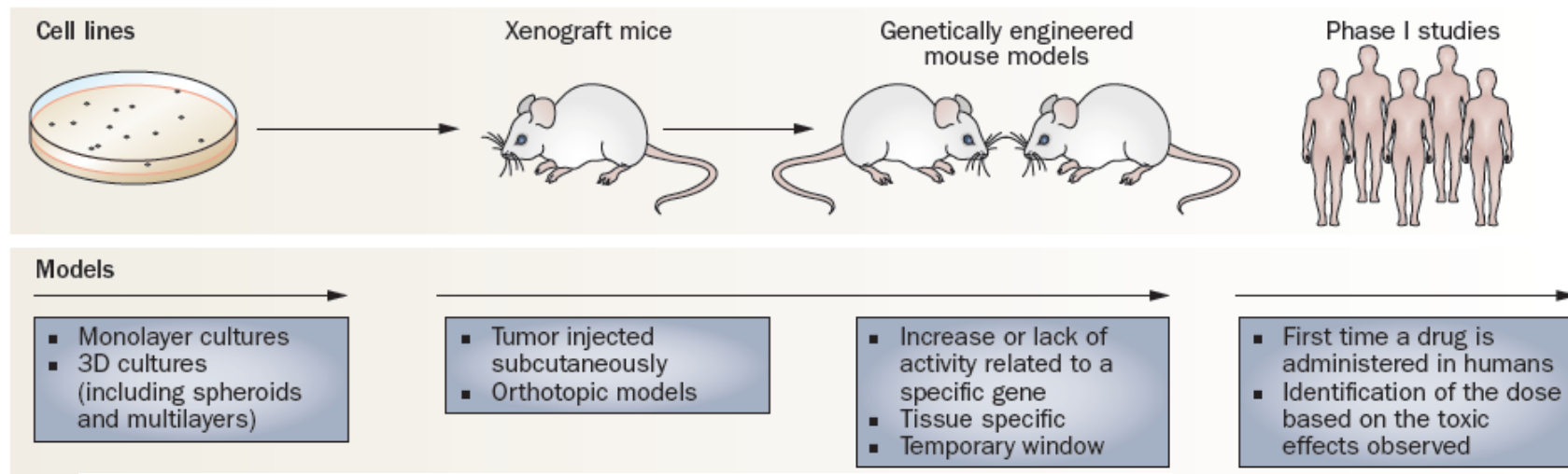
Inhibitors of VEGF signaling

Inhibitors of HGF/c-Met

ARQ 197, MetMab, XL184?

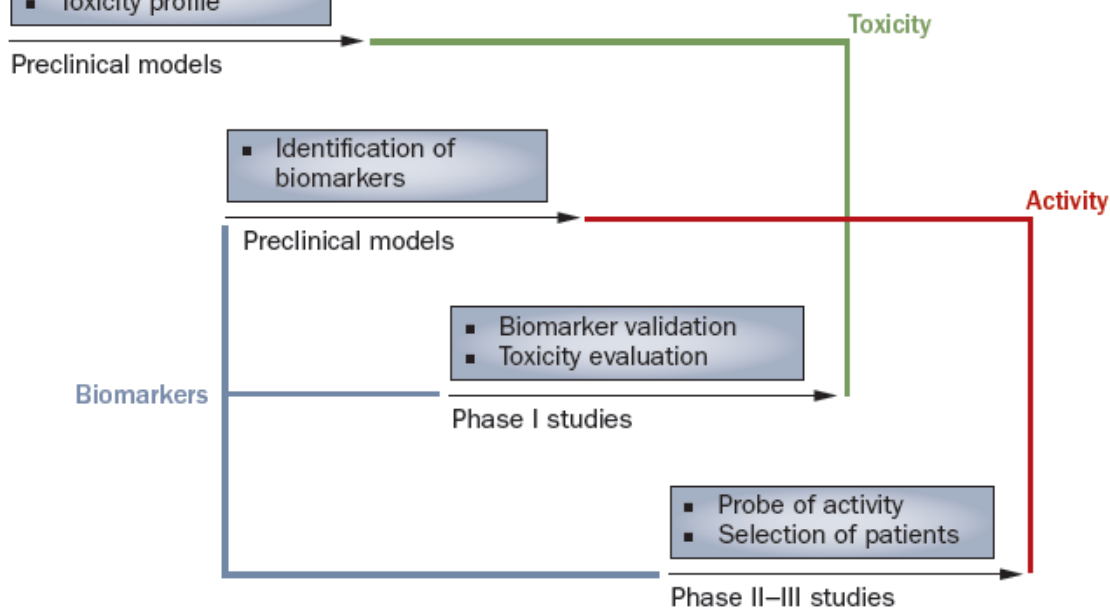
How could we find out a new molecular target for cancer therapy?

FIH試験: Pre-clinicalからClinicalの重大なステップ



- Probe of activity
- Toxicity profile

Ocana, A. et al. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 8, 200–209 (2011)



新薬の成功確率は非常に低くかつR&D経費は増大 成功確率は僅か4%未満(Pre-clinical candidate以降)

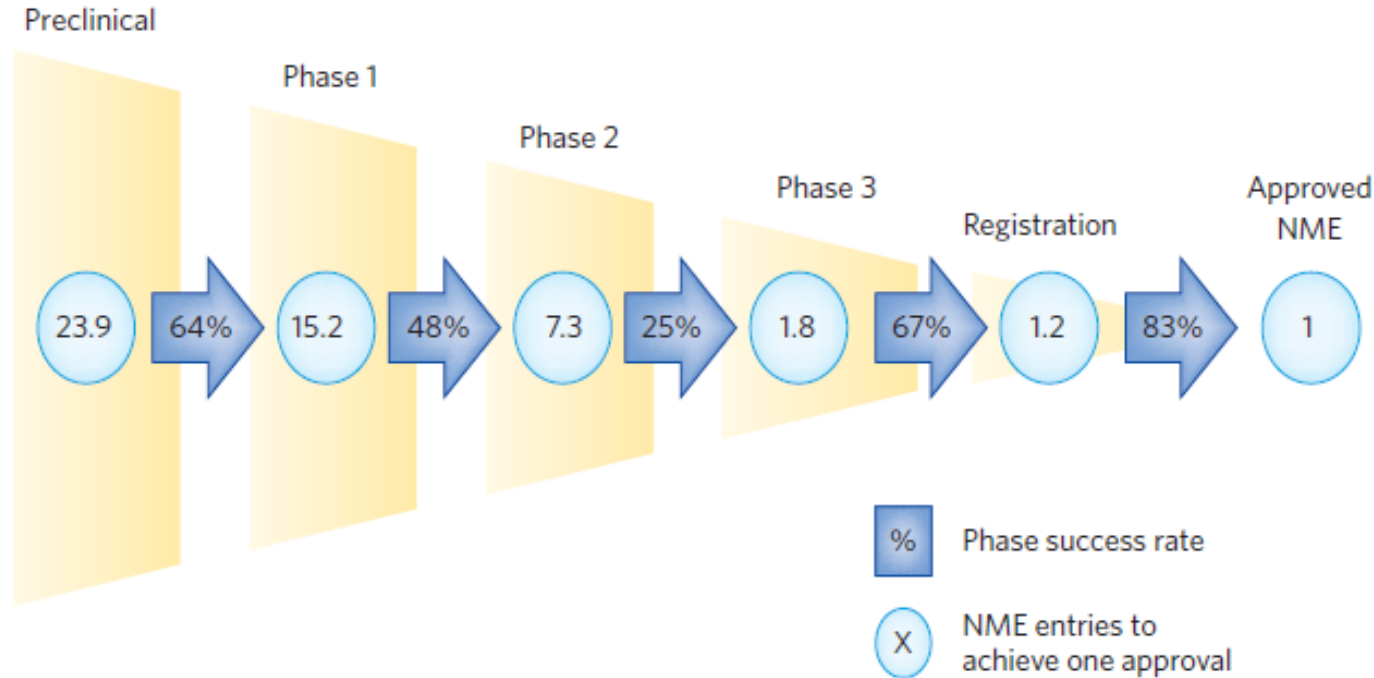


Figure 2 | NME success rate by phase. Combined R&D survival by development phase for 14 large pharmaceutical companies (Abbott, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis and Schering-

NATURE CHEMICAL BIOLOGY | VOL 7 | JUNE 2011 | www.nature.com/naturechemicalbiology

Approval data is based on approval of NME by a regulatory authority in a major market (EU, US or Japan).

1. Selection of molecular target

First-in-class (Un-validated target)

Collaboration with academia/Literature search

Druggable target?

Unmet medical needs

Best-in-class (Validated target)

Weak points in first-in-class drugs (PK, Toxicology, Patent)

Rooms for competition

Drug resistance

Drug delivery system

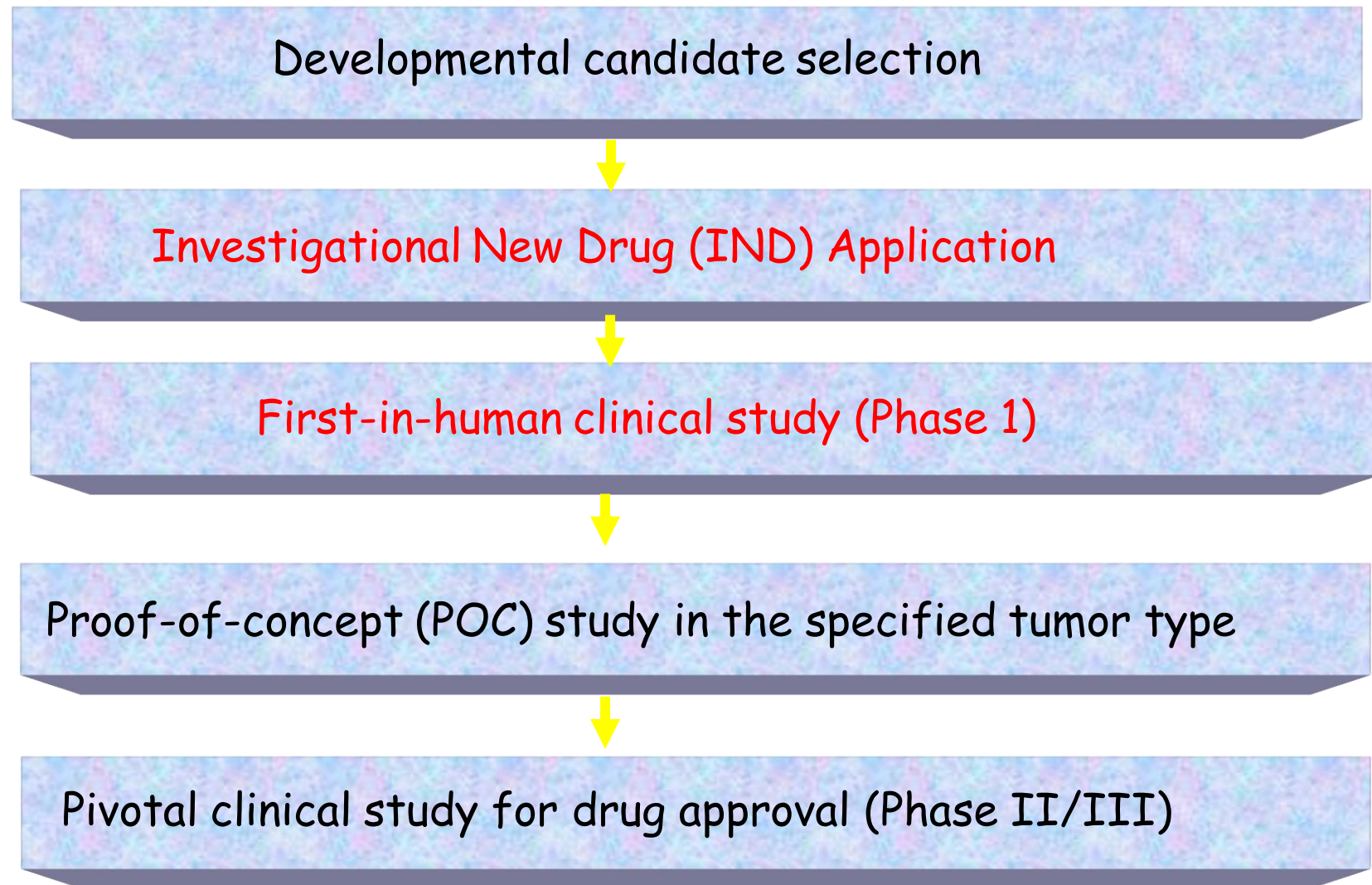
2. Selection for type of chemical entity

Small molecule

Antibody or antibody-like biologics

Si RNA

vaccine (cell therapy)



FIH試験：日本における規制面での問題点

欧米と格差は存在するのか？

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL
REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE

ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE

**NONCLINICAL EVALUATION FOR
ANTICANCER PHARMACEUTICALS**

S9

Current *Step 4* version
dated 29 October 2009

This Guideline has been developed by the appropriate ICH Expert Working Group and has been subject to consultation by the regulatory parties, in accordance with the ICH Process. At Step 4 of the Process the final draft is recommended for adoption to the regulatory bodies of the European Union, Japan and USA.

薬食審査発 0604 第 1 号
平成 22 年 6 月 4 日

都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドラインについて

今般、新たに「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」を別添のとおり定めましたので、下記事項を御了知の上、貴管内関係業者等に対し周知方御配慮願います。

記

1. 背景

近年、優れた医薬品の国際的な研究開発の促進及び患者への迅速な提供を図るため、承認審査資料の国際的なハーモナイゼーション推進の必要性が指摘されている。このような要請に応えるため、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）が組織され、その合意に基づき、「抗悪性腫瘍薬の非臨床評価に関するガイドライン」（以下「本ガイドライン」という。）が制定された。

1. 緒言

1.1 ガイドラインの目的

本ガイドラインの目的は、抗悪性腫瘍薬開発における非臨床試験プログラムを適切にデザインするための情報を提供することにある。本ガイドラインは、進行がんで治療方法の選択肢が限られた患者の治療を目的として臨床試験を行う抗悪性腫瘍薬の開発にあたって必要となる非臨床評価について勧告を行うものである。

本ガイドラインは、3R（使用動物数の削減・動物の苦痛軽減・代替法の利用）の原則に従い動物及びその他の資源の不必要な使用を避ける一方、抗悪性腫瘍薬の開発を促進・加速し、かつ患者を不必要な副作用から守ることを目的としている。

抗悪性腫瘍薬の開発においては、他の ICH ガイドラインに記載されている原則を適宜考慮するものとする。本ガイドラインでは、非臨床試験についての勧告が他のガイドラインに必ずしも準拠しない点について記載する。

基本的には3極でFIH実施に必要な非臨床試験項目に差異は存在せず、わが国におけるFIH試験実施に際して規制面での大きな課題は存在しない（3極で微妙なニュアンスの存在はあるが..）

Information Needed to Conduct First-in-Human Oncology Trials in the United States: A View from a Former FDA Medical Reviewer

Adrian M. Senderowicz

Clin Cancer Res; 16(6); 1719–25. ©2010 AACR.

Table 2. Elements of an IND

Cover sheet: FDA form 1571

Table of contents

Introductory statements and general investigations:

developmental plan for the drug into perspective and plans contingent on the outcome of the studies

Investigator's brochure

Chemistry, manufacturing, and control information

Pharmacology and toxicology information

Protocols (21 CFR 312.23(a) (6))

Previous human experience with the investigational drug: presented in an integrated summary report

NOTE: From the Electronic Code of Federal Regulations (24).

Table 4. Summary table

Conduct pharmacodynamic, pharmacokinetic, and toxicity studies using the same schedule, duration, formulation, and route as proposed clinical trial.

Conduct rodent study that identifies life-threatening doses (STD 10). Then, conduct nonrodent study that confirms non-life threatening doses have been identified (HNSTD).

Provide histopathology in one of those studies.

Starting dose: in general is based on rodent information unless nonrodent is more sensitive or rodent is not an appropriate species.

IND clock 30 d: deficiencies need to be addressed.

Otherwise, protocol(s) will be placed on clinical hold.

Pre-IND meetings may be very important for guidance and answers from FDA

FIH試験：日本における実施施設での問題点

欧米と格差は存在するのか？

Performing Phase I Clinical Trials of Anticancer Agents: Perspectives from within the European Union and Japan

Martin D. Forster¹, Nagahiro Saijo², Lesley Seymour³, and Hilary Calvert¹

Clin Cancer Res; 16(6); 1737–44. ©2010 AACR.

Table 2. Factors contributing to “Lag” for approval of new oncology therapeutics in Japan

Stage in approval process	Causes of delays
Delay in the start of development	<ul style="list-style-type: none"> Concerns about cost and delays Requests for additional data unique to Japan Slow review and/or consultation times
Prolonged trial conduct	<ul style="list-style-type: none"> Preference for positive phase II data prior to initiating Lack of protected time for clinical research, high clinical workload Lack of reimbursement and/or recognition for investigators Inexperience in clinical research, limited support staff Infrequent IRB meetings Additional paperwork and/or requirements unique to Japan (J-GCP) Patient reluctance (strong national healthcare system; concerns about safety; negative media releases; expectations about a positive outcome)
Prolonged J-NDA review	<ul style="list-style-type: none"> Limited number of reviewers Inconsistency in reviews and/or requirements

Abbreviations: J-GCP, Japan Good Clinical Practice; J-NDA, Japan New Drug Application.

今世紀に入り、わが国における抗がん剤治験実施環境の整備が急速に進んだ結果、欧米並みのFIH試験を実施可能な施設数は急速に増加し、そのレベルは欧米と同等以上であり、適切な施設を制定すればハードルは基本的には存在しない

欧米と同等レベルでのFIH試験実施可能
治験医師、治験事務局、CRC、看護師、IRB...

協和発酵キリンのFIH試験実施施設の実例(一部)

国立がん研究センター中央病院および東病院
静岡県立がんセンター
愛知県がんセンター
近畿大学病院
四国がんセンター
九州がんセンター

etc.....

わが国における新薬開発の諸問題：産官学連携をどう進めるか：

わが国における抗がん剤のFIH試験実施に際して規制或いは実施施設面でのハードルはもはや存在しない

⇒ 基本的には欧米と殆ど差はない

それにも関わらず日本で世界最初のFIH試験が実施されるケースは多くないのが現状 Why？

- **国内製薬企業でも抗がん剤の初期開発は海外が主体**
- **外資系企業の抗がん剤開発力が強く、FIHは必然的に海外**
- **J-GCPとG-GCPの差異**
- **Phase I実施施設の絶対数が欧米に比べ少ない**
- **心理的なハードル？？**
- **アジア勢の台頭**

KHK Compound name	Target	Indication(s)	Preclinical Phase	Phase-	Phase	NDA
KW-0761 IV	CCR4 Mab	ATL ¹⁾ /PTCL ²⁾		US ²⁾		Japan ¹⁾
ARQ 197 PO	MET TKI	NSCLC ³⁾ /GC		Japan/Korea/Taiwan ³⁾		
KW-2478 IV	Hsp90 AI	MM		UK/US/Philippines		
KW-2450 PO	IGF-1R	Breast		US		
KRN330 IV	A33 Mab	Colon		US		
BIW-8962 IV	GM2 Mab	MM		US		
KRN951 PO	KDR TKI	RCC		Japan		
KHK2866 IV	HB-EGF Mab	Ovary		US		
LY2523355 IV	Eg5 AI	Solid		Japan		

ICH-GCPとの比較 試験体制(一部)

項目	相違点			
	ICH-GCP	条文	J-GCP	省令
実施医療機関の長	固有の業務はない	—	各種の責務がある	30条、35条～41条
実施医療機関の手順書	作成の規定なし	—	作成の規定あり	36条
治験事務局の設置	規定なし	—	規定あり	38条

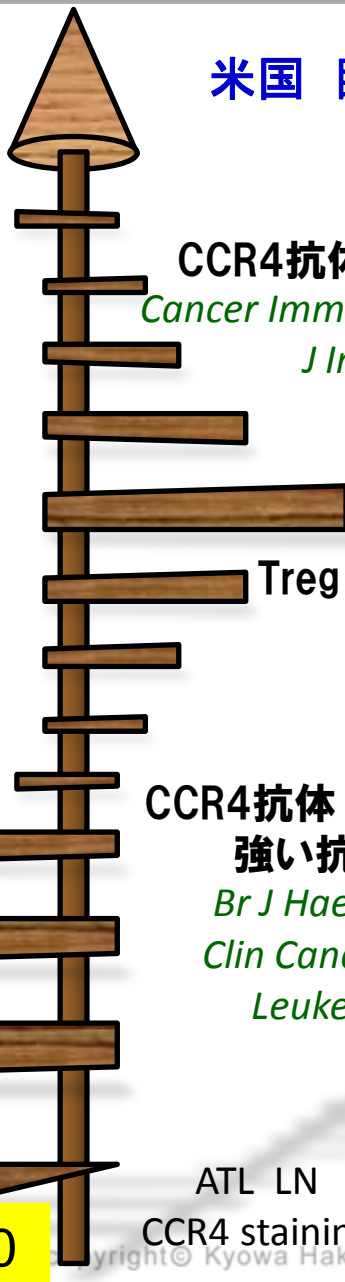
更に、我が国の必須文書の数は、ICH-GCPに基づく文書に比し、非常に多い。

国内 臨床第2相試験(KW-0761)
(2009-2010) 2010

米国 臨床第1/2相試験
(KW-0761)
(2009-2010)

国内 臨床第1相試験(KW-0761)
(2006-2008)

がん抗体薬として
日本で初の臨床試験
J Clin Oncol, 2009



CCR4抗体 ヒト化マウスモデル
Cancer Immunol Immunother, 2009
J Immunol, 2009

CCR4抗体 in vitro でATL 細胞に対し強いADCC
Clin Cancer Res, 2005
Clin Cancer Res, 2004b

Treg 制御としてのCCR4抗体
Int J Cancer, 2007
Cancer Sci, 2006
Cancer Res, 2006

ADCC増強型低フコース CCR4抗体の作製
Cancer Res, 2004

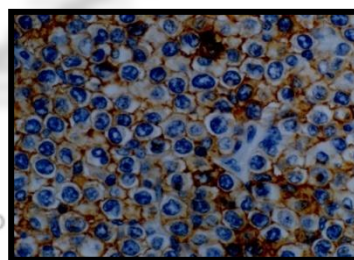
CCR4抗体 マウスモデルで
強い抗腫瘍効果
Br J Haematol 2008
Clin Cancer Res 2007
Leukemia 2006

CCR4; T細胞リンパ腫の予後不良群に発現
Clin Cancer Res, 2004a

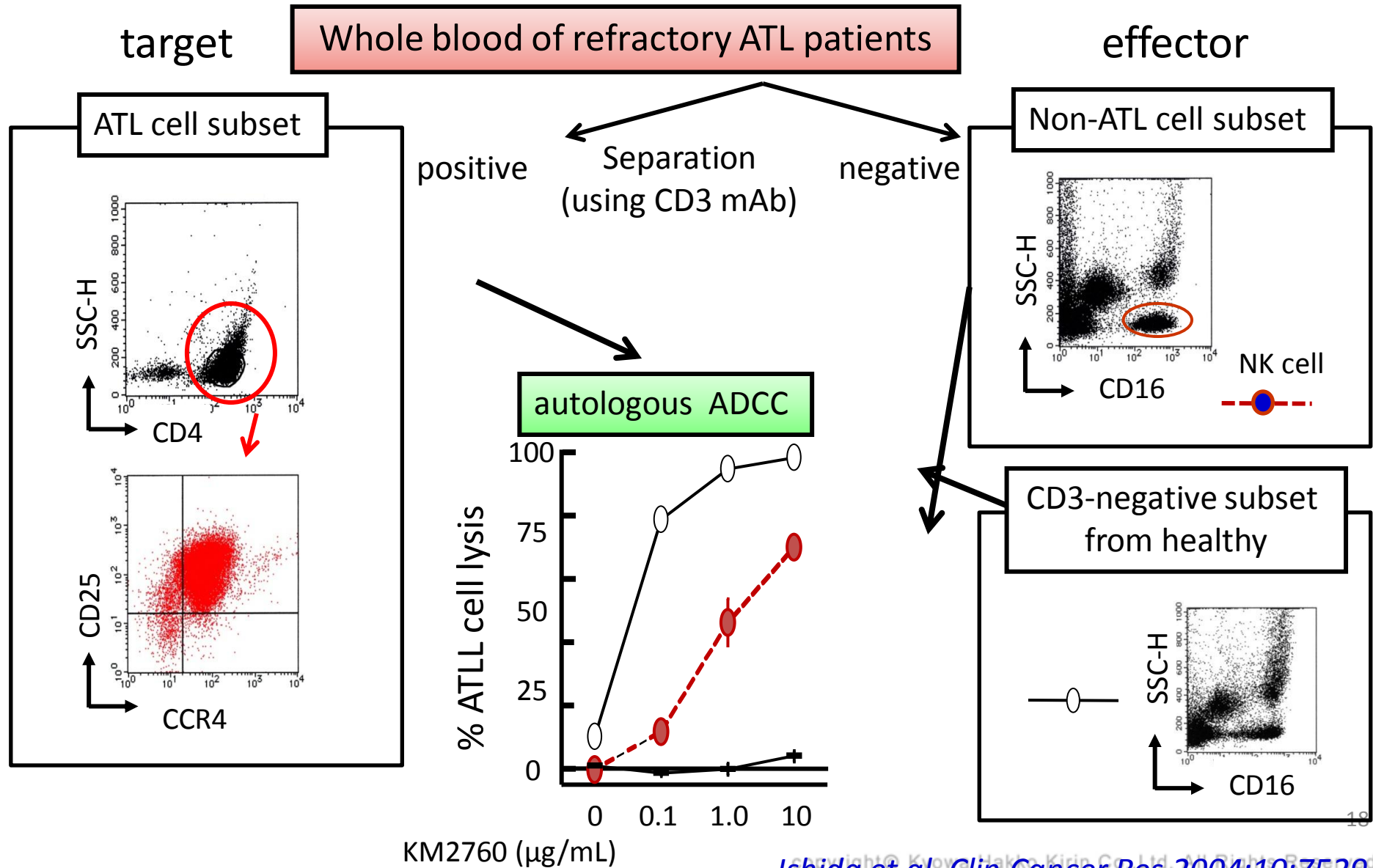
CCR4; ATLに発現 *Clin Cancer Res*, 2003
マウス抗CCR4抗体作製
Int. Immunol, 1999

2000

ATL LN
CCR4 staining



KM2760-induced ADCC activity against ATL cells obtained from patients tested in an autologous setting.



**わが国における新薬開発の諸問題：産官学連携をどう進めるか：
結論に代えて：わが国でのFIH試験促進に向けて・・・**

- ・ **産学連携によるTRの推進**
 - 基礎および臨床の連携→分子標的と疾患の関連に注力**
 - 臨床予見性の高い新規な疾患モデル系の開発**
 - バイオマーカー研究（特に効果予測マーカー）**
- ・ **官（国家）レベルでの臨床試験システムの改革**
 - 日本版NCIの創設（DTPおよびCTEP=TRの実施機関）**
 - 医師主導型治験の促進（CTEP-likeのシステム、公的グラント）**
 - 未承認薬同士の併用治験実施システム**
 - Oncogene-addictionの限界⇒分子標的薬剤同士の併用**

国立がん研究センター がん研究会 エーザイ(株) ヤンセンファーマ	大津 敦 博士
	矢守 隆夫 博士
	大和 隆志 博士
	坂本 倫次 博士
名古屋市立大学	上田 龍三 博士
	石田 高司 博士
協和発酵キリン	塩津 行正 博士
	設楽 研也 博士
	神田 洋紀 氏
	花井 陳雄 博士

KYOWA KIRIN