



一般財団法人 日本製薬医学会

日本製薬医学会ニュース No. 7 2010年11月

JAPhMed Mail News No. -2010 Nov-

■Headline

Message from the Chairperson

Updates from the Education committee of JAPhMed

MA committee: Open Discussion for Medical Science Liaison

Report: Kansai Committee

Report: 10th Kitasato-Harvard Symposium

Report: 5th ACPE& 16th JSPE

PMS working group has transferred to Medical Safety working group.

Public Relations Committee

<English Version>

Message from the Chairperson

For further promotion of pharmaceutical medicine in our community

Amid a scorching summer, we successfully organized our lectures on almost monthly basis such as co-sponsored symposium at Japanese Society of Toxicology (Jun 16), the third JAPhMed seminar (Jul 24), and the media seminar focused on medical science liaison (Aug 3). Also we started monthly publication of our members' manuscripts on 'Medicina', 'Japan Medicine Monthly', and 'Clinical Research Professionals'. Furthermore, we have renewed our homepage for better view. We would appreciate it if you would forward our activity to those who are interested in pharmaceutical medicine. Thank you for your continued support for us.

Updates from the Education committee of JAPhMed

4th Pharmaceutical Medicine Seminar

The fourth seminar on pharmaceutical medicine is to be held on the 27th of November 2010(12:30~18:30PM) at Asia Centre, Tokyo. The program consists of the following three parts;

- (1) Managing conflicts of interests in medical research(Prof. Sone from Tokushima University School of Medicine),
- (2) Pharmacoeconomics seen in the UK pharmacies (Dr Kasai from Eisai), (3) Safety Management (pharmacovigilance) at PMDA(Dr Yoda from PMDA). Further details can be obtained from the website below.

(http://member.japhmed.jp/schedule/index.asp?patten_cd=28&page_no=15).

Members and non-members are welcome and expected their active participation.

MA committee: Open Discussion for Medical Science Liaison

The opening seminar for this year's Japanese Association of Pharmaceutical Medicine (JAPhMed) , led by the members of Medical Affairs Working Group, was held at Janssen Pharmaceutical KK office on the evening of Aug.3. The seminar for 35 people including about 20 journalists in the audience was kicked off with the greeting and the introduction by Dr Imamura, followed by Dr Takahashi gave the lecture "What is the Medical Scientific Liaison (MSL)" and the presentation "Medical Affairs in UCB Japan" by Dr. Kasamo of UCB Japan.

Dr.Hatake, the director of The Cancer Institute Hospital of JFCR, made a comment from the perspective of a clinician. MSLs from several companies also joined the open discussion and there was an active exchange of views about the activities at the field and the differentiation between MR and MSL.

This was a good opportunity for the journalists to acknowledge MSL as a new job category, and for MSLs to interact with each other as well.

The meeting was JAPhMed's third seminar for the media, and we will work out the new project next year to get a proper understanding from the media.

Report: Kansai Committee

The Kansai Committee Seminar was held at Bayer Co.Ltd. Office Building near Osaka station on Friday the 8th of October. Dr. Maki Ito, Medical Affairs, Shionogi and Co., Ltd. gave a presentation titled "ICH E14, Current climate and future trends". She is a topic leader of JPMA, ICH E14. She knows the whole story of the implementation of ICH E14 guideline including Japan situation. The event was highly successful and more than 20 attendees listened to her with enthusiasm and discussion was fruitful. The next seminar will be held in Feb. 2011.

Report: Kitasato-Harvard Symposium 2010

The 10th Kitasato-Harvard Symposium 2010 was held in Oct 13/14 at Nikkei hall in Ohtemachi, Tokyo. The symposium is the 10th anniversary this year, and the day marked the first anniversary of Dr Stephen W Lagakos's death, who was professor of Harvard School of Public Health and had taken his leadership for this symposium from the 1st meeting. May he rest in peace.

In this symposium, various problems that pharmaceutical companies face in drug development and clinical trials have been discussed for these 10 years. The themes included 'bridging study' in the 1st meeting followed by 'global clinical trials', 'Japanese critical path for global drug development' and 'global public health' this year. This symposium has played a unique and significant role that industry, academia and regulatory authority meet and discuss directly about current issues in drug development.

For more detail, click Web Site below

<http://www.pharm.kitasato-u.ac.jp/biostatis/khsympo201010/index.html>

Report: 16th JSPE& 5th ACPE Joint Meeting

16th JSPE& 5th ACPE Joint Meeting was held from Oct29 to 30 in Tokyo. The attendees were around 320 members

from 12 countries including North America, European countries and Asian countries. The main topic was National Health Database and pharmacoepidemiology, which is already completed in Korea and Taiwan. In the training session, all attendees received lectures from Dr. Soko Setoguchi who gave us an educational speech in the PMS committee in Japan last year from Duke University and Dr. Arnold Chan from Harvard Medical School, then were divided into 2 groups by topics and participated in a small discussion groups to share the experience. During the meeting, Dr. Kimura from JAPhMed presented the research results as a poster presentation, entitled "A Drug Safety Questionnaire Survey for Medical Doctors Working in Pharmaceutical Industry in Japan" which was based on the result obtained from the web-based survey conducted this spring. Next ACPE will be held in Beijing, China in 2011.

PMS working group has transferred to Medical Safety working group.

The PMS working group started ahead of a couple of working groups of JAPhMed. On the other hand, recommendations by CIOMS and guidelines by ICH indicate seamless approach on the safety issues from first-in-human to post-marketing. We decided to restructure the ex-PMS (post-marketing safety) working group in accordance with the global movement.

We sent "Call for the restart with the PMS working group" to the members of ex-PMS working group in August, and held a kick off meeting in early October. We adopted the name of new working group as "Medical Safety Working Group", the vision as "Contribute to the public health by optimizing the benefit-risk of medicinal products with seamless approach from preclinical to post-marketing", and the structure consisted of two groups; one covers preclinical to early development and the other covers development to post-marketing.

We have a plan to hold a social gathering with kick-off after the fourth seminar of JAPhMed on 27 November, 2010.

Public Relations Committee



一般財団法人 日本製薬医学会

New logo and our website were renovated in Oct this year. New logo keeps in harmony with our activities' image. From this issue, we provide a chance to receive JAPhMed web mail news for nonmember of JAPhMed. English version of JAPhMed website is now under renovation You are encouraged to offer any comments if you

like.

/JAPhMed -Enhance Pharmaceutical Medicine- /

一般財団法人 日本製薬医学会 (JAPhMed)

<http://japhmed.jp>

事務局: ランスタッド株式会社

〒102-8578 東京都千代田区紀尾井町4-1

ニューオータニガーデンコート21F

ランスタッド株式会社

担当:玉手、山川

phone:03-6674-1395

※2010年9月より電話番号が変更になりました。

fax :03-5275-1878

E-mail:japhmed@gmail.com

先週末の八ヶ岳フォーラムでは、JAPhMedの今村先生、井上先生、今井先生はじめ、諸先生方の貴重なご出席を賜り、深く御礼申し上げます。お蔭様で、ナイトセッションにはじまり、星の美しい原村での懇親会へと、先生方と直接のディスカッションの時間を戴き、視界が開けて行く感じが致しました。

奈川から八ヶ岳へ開催地を移し、交通の便の良さもあり、最終的に延べ参加者は130人を越え、夏の新記録となりました。

2005年の奈川フォーラムではじめてギリ先生より直接対話でのジョイントディスカッションをご提言戴き、諸先生の多大なご尽力により、JAPMed 連携により日本トキシコロジー学会シンポジウム「ファーマコビジランス」が実現され、お蔭様で、ジョイントディスカッションの重要性への認識が高まり、非臨床に「PVの基礎的勉強が必要」との声を戴き、2009年冬のセミナーから「基礎からのファーマコビジランス」としてPVセッションを継続中です。

春のセミナーに続き、今回、八ヶ岳フォーラムで川上先生がご講演下さり、日本の医薬品業界が抱える問題と解決すべき点をわかりやすくご講演頂き、規制の枠組みを見直し治験と臨床研究の統一により特許から上市までの期間短縮が必須であること、バイオマーカーによる診断・治療の一体化による開発の迅速化、バイオマーカーの感度と特異性の調査に疫学が必要であること、さらに社会的経済効果を含めて医薬品審査が実施される方向にあること等、重要な視点をお話し頂き、継続的なジョイントディスカッションへの要望がさらに高まっています。

冬のセミナー(11月27日、土)ではQT延長等の心臓関係のテーマを中心に、非臨床・臨床のジョイントディスカッションを目指しています。是非、準備段階からご参加頂き、非臨床へ投げかけたいご質問等について、お聞かせ頂ければ幸いです。今後とも、どうぞ、よろしくお願ひ申し上げます。

以下、八ヶ岳フォーラム概要をご紹介致します。

#1. 「トランスレーショナルトキシコロジーとしてのバイオマーカー」

非臨床安全性評価のエッセンスとして、医薬品候補の毒作用の検出、有効性との開きがどの程度あるか(安全域)、検出された毒性のヒトへの外挿、毒性を客観的に確認できる指標があり、臨床試験でモニターすることができるか(トランスレーショナルな毒性バイオマーカーの必要性)、休薬による回復性を確認することなどが挙げられる。

安全性バイオマーカーの役割としては、非臨床安全性試験の検出力の向上、開発化合物創製のスピードアップ、毒性-用量反応性の明示、毒性メカニズム解明の向上、臨床試験における安全性モニター、早期の意思決定、リスクの軽減した化合物の創製、臨床開発後期での開発中止を防ぐことなどがある。

特に、非臨床安全性試験から臨床試験に橋渡しできるトランスレーショナルな安全性バイオマーカーの存在は、臨床試験における副作用のモニターに重要であり、現在までに未充足な臓器毒性の新規バイオマーカーの確立が望まれている。このため、現在、日米欧でコンソーシアムが形成され、新規バイオマーカーの確立に向けた取り組みが行われている。

本セッションでは、新規技術を用いたバイオマーカー測定、バイオマーカー検索のためのデータベース、ヒト副作用予測のためのヒト組織用いた評価に関して、ユーロピウムキレート封入蛍光ナノ粒子を利用した高感度蛍光イムノアッセイ法の開発(常盤化学)、電気化学発光法を用いた高感度タンパク定量システム及び新規毒性バイオマーカー多項目同時測定系(メソスケールディスクバリー)、データベース“Biomarkers Module”の紹介と安全性評価における応用例(トムソンロイター)、バイオテクノロジー応用医薬品の臨床での免疫原性を予測するためのヒト細胞を用いた *in vitro* 評価系の検討(中外製薬)の発表が行われ、活発な質疑応答があった。

#2. ナイトセッション臨床・非臨床データをもとに肝障害バイオマーカーとしての血中トランスアミナーゼ活性の信頼性について考える (JT)

JT社より、臨床開発からもご参加戴き、安全性以外の理由で終結した糖・脂質代謝改善領域の開発化合物について、非臨床・臨床・安全性情報部門の緊密な連携により、肝障害以外のALT、AST上昇メカニズムを検証した取り組みが3化合物(A, B, C)について紹介された。さらに今後注目される肝毒性のバイオマーカーについて紹介された。JAPhMedから井上先生、今井先生にご出席頂き、大変、意義のあるジョイントディスカッションの場となった。

講演後、JAPhMedの井上先生から臨床の視点、さらに生物統計長老の芳賀先生から、貴重なコメントが寄せられた。

＜井上先生のコメント＞

化合物Bで、臨床試験でALTが高値を示した3例について

- 非臨床でALT上昇の機序を解明したことは意義深い。
- 作用機序(肝障害でない、薬理作用に起因する)を臨床医や治験担当医師に説明する機会があったならば、試験継続との判断もあったかもしれない。
- 非臨床試験での機序解明は、臨床医にとって有用な情報であり、今後の検討を期待するとともに、治験担当医師等と十分に協議していくことが重要と思う。

＜芳賀先生のコメント＞

化合物Cで、ラット制限給餌の検討など、試験を工夫されたことについて

- 諦めずに更なる検討(ラット制限給餌)をされたことに感動し、ヒト同様の反応を再現したことは素晴らしい
- 条件が揃っていない試験で統計解析をすると、間違った結果を生み出す危険がある。

なお、フロアからの反響として、フォーラム参加者の方から、「良い発表であった」「興味深かった」とのコメントが寄せられた。

#3. 小児の毒性評価

◇ 欧米における幼若動物試験の動向

◇ 幼若毒性試験 事例研究

小児適用される医薬品開発においては、幼若動物を用いた非臨床安全性評価が必要であるが、その評価方法には一般化されたものではなく、各事例に応じた評価がケースバイケースで実施されている。

本セッションでは、欧米における幼若動物を用いた非臨床安全性試験の動向や小児のみに対して臨床適応される新規薬剤の安全性評価において、幼若動物を用いた試験をどのように行って、小児の安全性を説明したかについて、具体例が紹介された。その薬剤が適応される小児に相当する動物の発達段階は生後何日にあたるのか、本当にその幼若動物を用いた安全性評価は臨床を外挿するのに適した評価であるのか、動物愛護を考慮した必要最小限の評価であるかなど、小児を適応とする薬剤の非臨床安全性評価の困難さが感じられた。

#4. 安全性評価の考え方 承認申請事例を基に考える

◇ 医薬品安全性評価と承認申請：毒作用の解釈を難しく考えない、ダーウィン毒性学的思考のすすめ

医薬品開発は非常にリスクが高いビジネスであり、700万化合物のうちわずか1-2個しか医薬品にならないという極めて低い成功確率に賭け、約12年と800億円をつぎ込む必要がある。しかも、それだけではない。開発のクリティカルポイントにおいて、その場に関わったヒトの「思い入れ」がないと、医薬品となって世に出て行くことができない。今回の講演では、承認申請後のQ&Aを題材に、ダーウィン毒性学を織り交ぜて、「なぜ、毒性発現状態になるのか」という真理に対する憧れが、トキシコロジストにとっていかに重要かをお話いただいた。

#5. グループ討議：医薬品安全性評価と承認申請 事例研究(編集企画委員)

4課題について、グループに分かれディベート形式でディスカッションを行い、関係するガイドラインのまとめと検討成果翌について、翌日の時間枠で報告するという新しい試みであった。いずれのディスカッションも大変、活発であり、これまでになかった可能性が感じられた。

グループ①：遺伝毒性、②代謝物のリスク評価、③光毒性、④一般毒性の内、③について紹介する。

グループ③：光毒性 ～ガイドラインは必要ですか？～

日本では光安全性評価に関するガイドラインは存在しない。このため、欧米のガイドラインを参考にしながら対応しているのが現状であり、具体的な非臨床試験の実施方法、リスク評価は曖昧なままである。そこで、本グループ討議では、具体的な開発事例や光安全性に関する当局照会事項などを整理し、現状の光安全性評価の課題や今後具体化する新規ガイドラインの対応等について議論を行った。その結果、以下の課題が浮き彫りとなった。

- 光吸収波長幅やモル吸光係数、メラニン親和性など、光毒性に及ぼすとされる基準の根拠が曖昧であり、結果として光毒性試験の実施基準が曖昧である。
- 各種光毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*) の試験実施時期及び位置づけが不明確である。
- *In vivo* 光毒性試験の具体的方法やヒトへの外挿性が不明である。
- *In vitro* 光毒性試験 (3T3 NRU試験) の擬陽性頻度が非常に高く、使いづらい。
- しかし、現行の各種光毒性試験 (*in vitro*, *in vivo*) に代替できる系が無い。

#6. 未来の医薬品開発像からみたトランスレーショナル研究のあり方

川上浩司先生(京都大学大学院医学研究科 薬剤疫学分野)

国民皆保険制度は、国民全員が保険料を支払うことにより、将来罹患した個人が公平に恩恵を受けることが前提となっている。ところが、昨今の分子標的薬の登場により、国民皆保険制度の考えが揺らぐ可能性がでてきた。例えば、アービタックスはEGFRを発現する転移性大腸癌に対してのみ有効である。このことは、保険料を払い続けているにもかかわらず、EGFRを発現しない転移性大腸癌にかかった際には、全く恩恵を受けることが出来ず、不公平が生じることになる。医薬品は、高い安全性及び有効性の確保に加えてオーダーメイド化が進んでいるが、この流れが国民皆保険制度そのものに影響することも予想される。

このような社会状況から、これからの医薬品開発では、Healthcare Technology Assessment (HTA)、薬物療法の対費用効果も、承認申請のポイントになってくるであろう。

以上