

アドメノート

レギュラトリーサイエンスにおける 薬物動態研究の役割(第2回) 国際共同治験における薬物動態研究の役割

バイエル薬品株式会社
谷河賞彦



本稿では、国際共同治験における薬物動態研究の役割と題し、新規医薬品のグローバル開発における臨床薬物動態研究の重要性及びその発展可能性について触れたい。

1. 国内における新医薬品開発

新規医薬品の臨床開発は一般的に次のような開発段階を経る。非臨床試験が終わった候補医薬品を用い、健康成人被験者を対象とした第I相臨床試験を実施し、少数の対象疾患患者を対象とした第II相臨床試験(用法用量を設定)、さらに大規模臨床試験である第III相臨床試験と進められ、規制当局に対し承認申請を行う。最近では、医薬品開発の効率化を進める目的で、PoC試験(Proof of Concept study)が臨床第IIa試験として行われる事が増えている。すなわち、小規模な患者試験において薬物動態及び薬力学的作用データを取り、非臨床試験成績から期待される効果が臨床でも発現する事を確認してから、大規模臨床試験を行うことが多くなってきた。

本邦での医薬品の臨床開発計画は、外国臨床データを積極的に活用できることになり、過去数年で大きく変わった。1985年以前は、海外の臨床試験成績の有無にかかわらず、第I相臨床試験から第II相臨床試験、第III相臨床試験を国内に於いても実施し数年間(もしくは10年以上)をかけ国内臨床開発が行われてきた。1970年代頃から始まった創薬段階における科学的進歩に伴う医薬品候補物質の大量創出の結果として、1980年代にそれらが臨床ステージに続々と移行したこともあり、膨大なコスト(人財、時間、お金)がかかる試験の国内での繰り返しについて規制当局と製薬会社の間で協議がもたれた。承認申請にかかる文書(CTD)のうち、理化学試験データ(CMC)及び動物試験データ(非臨床試験データ)については、GLPに則った試験環境などの整備によって試験成績の再現性を整えることが出来たので、これら国内以外で実施したデータの利用については比較的簡単に合意できた。一方臨床試験については、1990年から始まったICH(The International Conference on Harmonization of Technical Requirements for

Registration of Pharmaceuticals for Human Use: 日米欧医薬品規制調和会議)¹⁾において、三局が担当しているそれぞれの規制地域以外の臨床試験成績の活用について協議され、1998年ICH-E5ガイドライン「Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical data」²⁾(本邦では「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」³⁾として発令)として合意に至った。このガイドラインでは、薬物動態試験(PK-PD試験)とブリッジング試験⁴⁾と呼ばれる臨床試験を行うことで海外試験成績を利用することが可能になった。さらに我が国での新規医薬品開発が欧米に比べて遅延するいわゆる「ドラッグ・ラグ」が社会的に大きな問題となり、その解消を推し進める目的で2007年「国際共同治験に関する基本的考え方」⁵⁾が公布されたことで、従来の臨床試験におけるフェーズ(第I相から第III相)の概念が薄れ、国内臨床開発戦略は転換期を迎えた⁶⁻⁸⁾。これらの臨床開発戦略を構築するうえでも、臨床試験成績を評価する観点からも、健康成人及び対象疾患患者群における臨床薬物動態さらには薬物動態と薬力学の関係(PK-PD)の評価が重要であることは論を待たない。また国際共同治験における薬物動態(および薬理作用パラメータ)の民族差評価は、生物学的同等性の基準の適用、パワーモデルの使用、母集団解析手法の適応など種種の方法があるが、薬剤の特徴に合わせた評価が必要となる。

2. 新たな展開(Pharmacometrics)

現在の新医薬品の開発においては、創薬段階におけるコストの増加に加え、必要とされる被験者数および相互作用試験数の増加、さらには複雑さを増す第III相臨床試験など、超えるべき「壁」は年々高く厚くなっている。そのため新医薬品開発に必要な経費は年々増加の一途を辿っているが、その逆に新規医薬品の承認数は年々低下している。実際に米国では、臨床開発に進み承認が得られた品目は、2003年にはピーク時(1996年)の約半分に減少し⁹⁾、また、2000年代以降では第I相臨床試験に進んだ新医薬品(候補)のうち承認申請に至るものは20%以下であり、第III相臨床試験においてさえその成功率が約50%と激減している。言い換えれば、医薬品開発における「生産性」が低下していると言わざるを得ない。これは、米国のみならず本邦においても同様であり、年間新薬承認数の減少に反し開発費用の増加という傾向が認められている^{10,11)}。

こういった状況の下、危機感を持った製薬企業およびFDAから方策が打ち出された^{12,13)}。そのうちの一つにPharmacometrics(以下PMx)がある。対象疾患患者を対象にした臨床試験成績(たとえばPoC試験の成績)を元に、PK-PDおよび疾患モデルなどをベースにした定量的な解析を行うことで、それに続く後期臨床試験における用量の

設定、症例数等について曝露量をベースにした(薬物動態の観点から)議論および理論構築が出来るようになってきた。医薬品の臨床開発を、薬の「投与=曝露=作用=効果のメカニズム」を小規模の適応患者集団における成績を用いて、明らかにすることであると考えると PMx を用いる必然性は明らかである。これは Sheiner らに1997年に、“The concept of model-based drug development, in which pharmaco-statistical models of drug efficacy and safety are developed from preclinical and available clinical data, offers an important approach to improving drug development knowledge management and development decision-making”¹⁴⁾と提唱されていた考え方によるものである。複雑な要因が絡み合った臨床試験成績の解釈について、多くの要因を同時に考慮でき、客観的に「数字」として表すことで複雑さを排除できること、また客観的なモデルを用いることで意思決定におけるバイアスとリスクを減少させ、結果としてコストおよび期間を短縮できると考えられる。生産効率という見方をすれば、複雑な工程により完成される製品は、より早い段階に後工程で起こりうる問題を予想し回避する“Front-Loading”¹⁵⁾という考えを医薬品開発に適応させたものであると捉えることが出来る。こういった臨床開発における PMx 研究およびその適応については、まだ確立されたものではないが、規制当局からステートメントが発表されはじめている¹⁶⁾。

国際共同治験から得られる日本人を含む患者集団の成績は、種々の要因が複雑に絡み合っており、上述した薬物動態を含む PMx の手法を用いることで、数字として客観的に評価可能とすることで、紐解く糸口が見つかる可能性がふえる。すなわち治験に参加した母集団から得られた PMx モデルから日本人患者集団へ内挿可能性について検討し、さらに対象患者集団に外挿可能なのかを検討できれば、国際共同治験で得られた臨床成績に併せた理論構築が可能となる。新規医薬品の国内外の開発、その戦略・手法・解析方法は、スピードを増し改革が進んでいる。薬物動態が「投与=曝露=作用=効果のメカニズム」を説明するツールであると捉え、その評価研究がますます発展することを望む。

参考文献および注

- 1) ICH ホームページ, <http://www.ich.org/>
- 2) ICH-E5: Ethnic Factors in the Acceptability of Foreign Clinical Data, <http://www.ich.org/cache/compo/475-272-1.html#E5>, Feb, 1998
- 3) 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) www.pmda.go.jp/ich/e/e5_98_8_11.pdf
- 4) Uyama, Y., *et al.*: Successful bridging strategy based on ICH E5 guideline for drugs approved in Japan, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **78**: 102-113 (31 July 2005).
- 5) 国際共同治験に関する基本的考え方について(薬食審査発第0928010号 平成19年9月28日), <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>
- 6) Tanaka, M., *et al.*: Characterization of clinical data packages using foreign data in new drug applications in Japan, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**(3): 340-346 (2008).
- 7) Hirai, Y., *et al.*: Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **87**(2): 212-218 (2010).
- 8) Ichimaru, K., *et al.*: Effective global drug development strategy for obtaining regulatory approval in Japan in the context of ethnicity-related drug response factors, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **87**(3): 362-366 (2010).
- 9) Mervis, J.: Productivity Counts—But the Definition Is Key, *Science*, **29**: 726 (July 2005).
- 10) 八木 崇, 大久保昌美, 小野俊介: 医薬品開発の期間と費用—アンケートによる実態調査—, 政策研ニュース, No. 29, 2010.
- 11) トムソン・ロイター, 2011年版 製薬 R&D ファクトブック.
- 12) FDA White Paper, “Challenge and Opportunity on the Critical Path to New Medical Products,” 2004 <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/ucm113411.pdf>
- 13) FDA White Paper, “Critical Path Opportunities Report,” 2006 <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/CriticalPathInitiative/CriticalPathOpportunitiesReports/UCM077254.pdf>
日本語訳 <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4241B1-02-25-FDA-Critical%20Path%20report.pdf>
- 14) Sheiner, L. B.: Learning vs Confirming in Clinical Drug Development, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **61**: 275-291 (1997).
- 15) Thomke, S. and Fujimoto, T.: The effect of “front-loading” problem-solving on product development performance, *J. Product Innovation Management*, **17**: 128-142 (2000).
- 16) Jonsson, S., *et al.*: Role of modeling and simulation—A European regulatory perspective—, *Clin. Pharmacokinet.*, **51**(2): 69-76 (2012).