



グローバル開発時の日本人第I相試験の意義に関する研究

千葉 康司 (ちば こうじ)

慶應義塾大学薬学部臨床薬物評価学講座 准教授

【スライド-1】

私の研究はスライドに示す「日本人第I相試験の意義に関する研究」ですが、今日はその中から、医薬品の承認審査時の薬物動態類似性評価と曝露量との関係を中心に発表させていただきます。

【スライド-2】

皆さんご存知だと思いますが、医薬品の開発のステージとその意義について、日本における医薬品開発を考えた場合に、最近では主に欧米の方が先行する例が多くあります。

欧米では、最初に非臨床試験の情報に基づき、第I相試験で最初に人に投与される試験の結果を予測してから実際に実施し確認する。ここで、安全性それから薬物動態の結果が得られ、それをもとに次相の第II相前期試験の結果を予測して試験を実施し薬効の確認をする。このあたりでGoのデシジョンがされ、第II相後期そして第III相の検証試験のデータをもって承認申請に至ります。

一方日本では、欧米で一番の難関の「死の谷」と呼ばれる第I相試験を越えた後に、日本人の第I相試験が実施される。従ってこの第I相試験の意義は、欧米と日本では大きく違います。日本での意義というのは、米国あるいは欧州等で行われたものに対して、アジア人あるいは日本人で安全性、薬物動態が同じかどうかを検討するところに焦点が移っているわけです。

そしてこの日本人データをもって次に何をするかと言いますと、最近では国際共同治験、

スライド-1

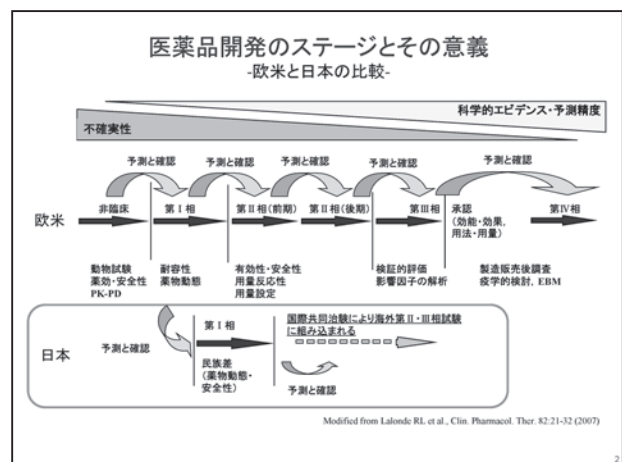
グローバル開発時の日本人第I相試験の意義に関する研究

医薬品承認審査時の薬物動態類似性評価と曝露量の関係

慶應義塾大学薬学部
臨床薬物評価学講座
千葉康司

本研究は公益財団法人ファイザーヘルスリサーチ振興財団の研究助成を受け実施されました

スライド-2



つまり一つのプロトコールで実施されるグローバルな治験の中に入れるかどうかという判断をします。

【スライド-3】

この第 I 相試験の意義についてですが、2007年に発出された「国際共同治験に関する基本的考え方」に「国際共同治験を開始する前に少なくとも日本人の健康な志願者または患者を対象とした単回投与試験により安全性・薬物動態を検討し、それから外国人の結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人と比べて遜色ないことを確認しておくこと」と記載されています。しかし、類似か非類似かということに対する判断基準は示されていません。これは、ある意味で言うところの当然で、薬それぞれについて安全性・有効性は異なり、その安全域は薬ごとに設定されます。従って、それを基に判断されるので、当然明確な一律の「何倍だったらよい」という基準は設け難いわけです。

そこで本研究の目的ですが、承認審査時の薬物動態の類似性、日本人・欧米人の薬物動態の差異の科学的な値、それから当局が判断する色々なものを含めた総合的な判断との関係を体系的にまとめて、できれば予測するところまで因子を解析していきたいというところにあります。

【スライド-4】

用いたデータは、ICH-E5 発出以降、1998年8月から2010年6月までの新有効成分含有医薬品276品目から日本人と外国人の民族差を検討しているものを抽出した53品目になります。この53品目には薬物動態のデータがあり、また当局側により類似・非類似に関して判断したデータがあります。これに基づいて分類すると、類似と示されているものが29品目、非類似と示されているものが24品目でした。

これは、外国人と日本人の薬物動態に対する判断が類似または非類似とされているもので、若干類似の方が多いですけれども、だいたい均等にデータが得られております。

スライド-3

背景：国際共同治験における日本人薬物動態試験の意義

国際共同治験で用いる用法・用量が日本人においても特段の問題がないかについて、予め確認しておく必要がある。そのためには、**国際共同治験を開始する前に、少なくとも日本人の健康な志願者又は患者を対象とした治験薬の単回投与試験による安全性や薬物動態等を検討し、外国人における結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人におけるリスクと遜色ないことを確認しておくことが求められる。**

薬食審査発第0912810号厚生労働省医薬安全局審査管理課長通知
国際共同治験に関する基本的考え方について（2007/09/28）

薬物動態の類似性について、明確な判断基準は示されていない。

目的

承認審査時の薬物動態の類似性評価と、日本人と欧米人の薬物動態の差異の関係を調査し体系的にまとめる。

3

スライド-4

薬物動態データと承認審査時の評価

【対象医薬品】

- 1998年8月から2010年6月に製造販売承認を取得した医薬品
- 新有効成分含有医薬品（点眼剤・皮膚用剤・ワクチン・インスリンは除く）
- 日本人と外国人の民族差を検討しているもの

【薬物動態データ】

- 単回投与時のAUCおよびCmax（健康人単回投与または他の臨床薬理試験）
- 複数の投与量がある場合には線形性を確認した後投与量で補正後統合

【第 I 相試験の薬物動態類似性の評価】

- 審査報告書より、審査側の「類似」「非類似」の評価を収集
- 審査側の評価の記載がない場合には、申請者側の評価を採用

276品目
53品目
↓
類似 29品目
非類似 24品目

4

【スライド-5】

得られたデータを基に、全品目を並べたのがこちらの図です。AUCを指標に、日本人を分子に外国人を分母にして示しています。曝露量が日本人の方が大きいと1.0より上の方に出ます。薄いグレーで類似、濃いグレーで非類似という当局側の判断を示しており、だいたい上は1.5近辺、下は0.7近辺で非類似と類似が入れ替わります。しかし、この類似であろう範囲においても、このように非類似という判断がなされています。この因子を解析することを試みました。一般にAUCというのは時間依存적입니다ので、どちらかという薬効を反映するパラメータと言われております。

【スライド-6】

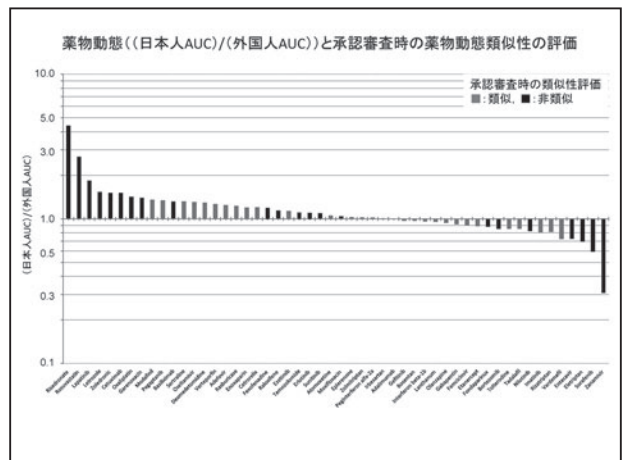
次に示すこちらのCmaxは、一番薬物濃度が高い時点ですので、副作用が出やすいポイントになります。こちらも同様に比較したところ、このように同じぐらいの1.5、0.6ぐらいのあたりで非類似と類似が入れ替わって、この類似の中にも非類似と判断されているものがあり、この要因を解析していこうと思いました。

【スライド-7】

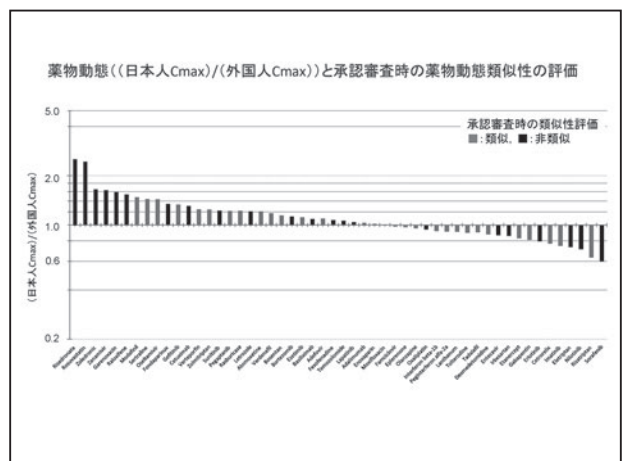
まず最初に、AUCとCmaxが一番合理的に分類できる点を求めることを試みました。

判別分析として矩形法を用いてAUCの比とCmaxの比をプロットしたところ0.7から1.4で、だいたいこの枠で区切るときれいに説明できます。非類似の方は同じ枠で区切りますと、ある程度分離はできるのですが、類似であろうと判断されるところにも非類似の判定がされていることが分かりました。

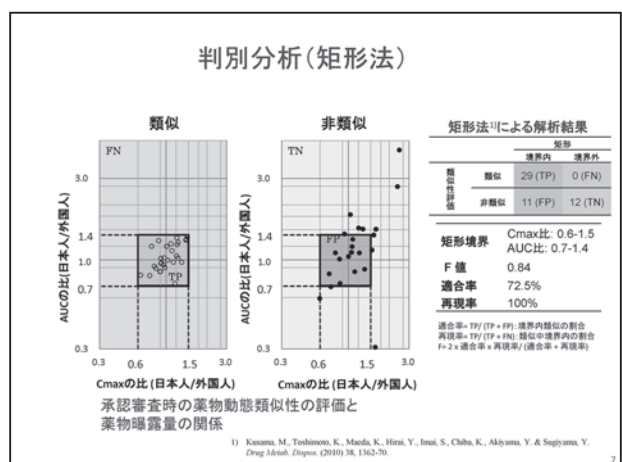
スライド-5



スライド-6



スライド-7



【スライド-8】

この中身を解析するために、審査報告書の中から関連する要因を抽出し集めたところ、低体重者への配慮が必要だから非類似。あるいは、症例数の不足、線形性の違い、個体間変動、採血点の違い。これらの事項には、それぞれ主に安全性およびバラツキの要因が反映するだろうと考え、先ほどの矩形法のあとにさらにロジスティック回帰を実施し、そこにこれらの因子を含めることとしました。

安全性の要因としては、海外の第I相試験における最大耐用量の海外第III相試験の最小投与量に対する比、即ち、やがて市場に出るだろう投与量との比率をとって安全性マージンとして解析の中に入れ込むことにしました。

バラツキの方は、日本人と外国人のバラツキの比、即ち外国人が大きくばらついていて日本人がバラツキが小さい場合には海外の安全性の評価で既に評価され、その逆に日本人のバラツキが大きい場合は評価され難いだろうということで、このバラツキの要因も入れ込みました。

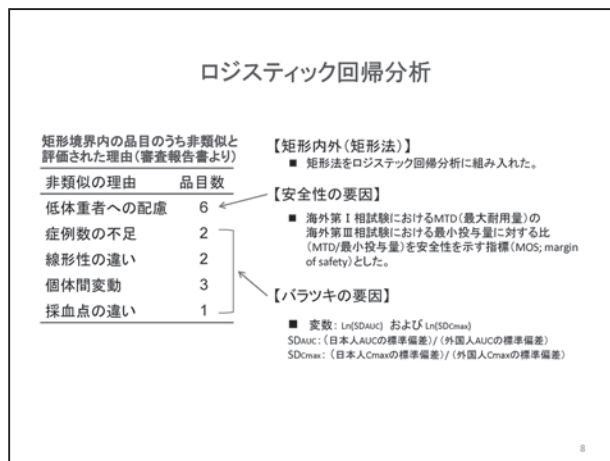
【スライド-9】

それでロジスティック回帰を行ったところ、このような結果になりました。有意に組み込まれたのがAUCにおけるバラツキの比です。先ほどの矩形法の結果、それからバラツキの比率、これによって効率的にある程度予測できることが明らかになりました。

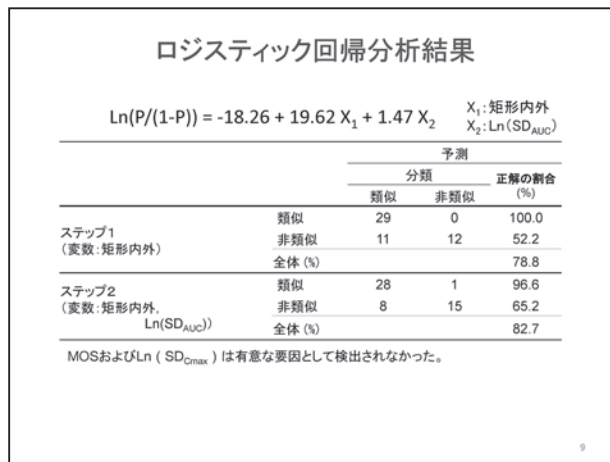
【スライド-10】

そして、例えば今回は全品目により解析を行いました。この品目から数品目が入れ替わってしまった場合

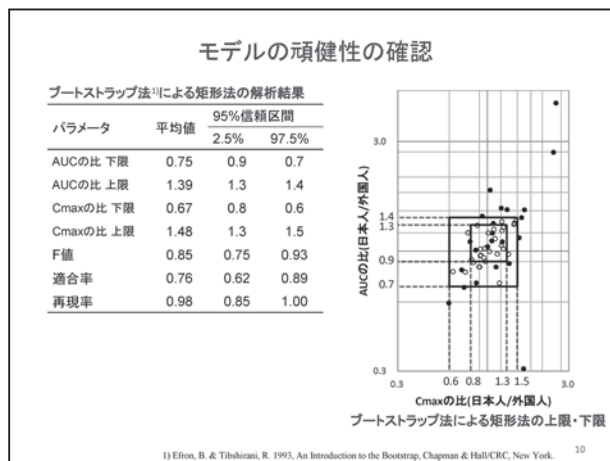
スライド-8



スライド-9



スライド-10



に推定値が変わってくるとこの予測式は使えませんので、得られた式をブートストラップ法という手法を用いて色々検討したところ、概ねAUCの上限は1.3から1.4、下限が0.7から0.9、Cmaxも同様のあたりで、比較的高い信頼度をもってこの予測式が使えることが分かりました。

【スライド-11, 12】

ここまでの解析は2010年までのデータによるものですが、2010年以降2012年夏までのデータをさらに集めて、このモデルに当てはめてどのぐらい予測できるかということを検討しました。スライド-11が用いたデータのAUCで、スライド-12がCmaxです。

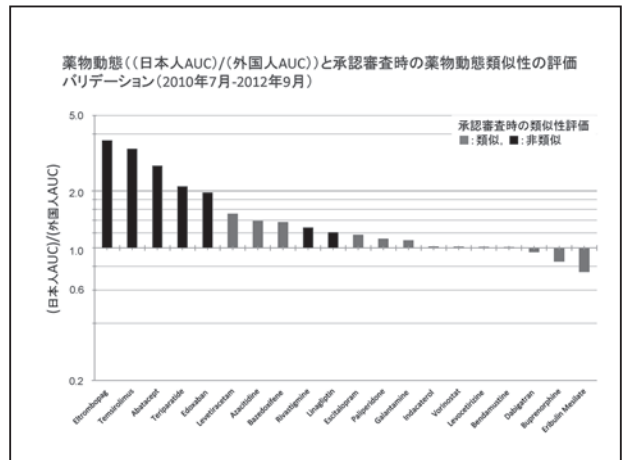
【スライド-13】

これを先ほどの式にあてはめると、適合率95%、再現率92%という、かなりの高い確率で当局側の類似・非類似を予測できるということが分かりました。

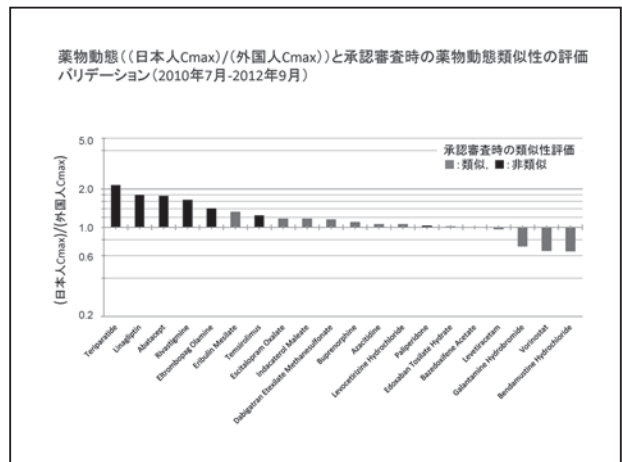
【スライド-14】

以上の結果をまとめますと、ご説明したようにモデルを構築することができました。そ

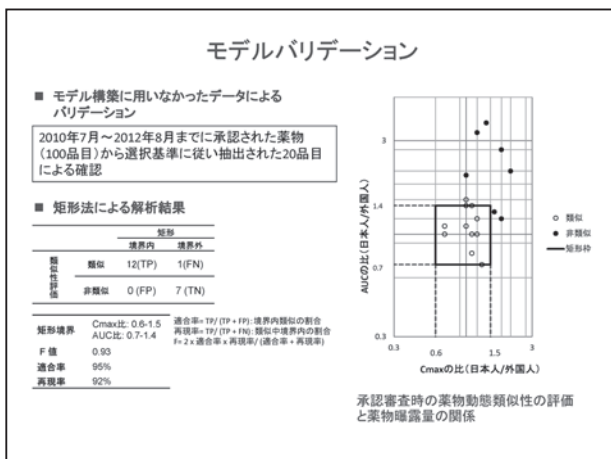
スライド-11



スライド-12



スライド-13



スライド-14

まとめ

- 矩形法を組み入れたロジスティック回帰分析より承認審査時の薬物動態の類似性評価を判別するモデルが構築された。
- 承認審査時の薬物動態類似性評価には日本人と外国人の薬物動態のAUC比およびCmax比、標準偏差の比が関与していることが示唆された。
- 安全性を反映する指標として、外国人におけるMTDと第Ⅲ相試験の投与量の比(MOS)を検討したが、有意な要因として検出されなかった。
- ブートストラップ法によりモデルの頑健性が示された。
- モデル構築に使用しなかった最近承認された20品目を用いてバリデーションしたところ、良好な予測結果が得られた(適合率95%)。
- 本モデルは薬物動態の類似性を検討する際に有用なツールになることが期待される。

れから承認審査時の薬物動態類似性の評価には、薬物動態類のAUC比およびCmax比と標準偏差の比が関与していることが示唆されました。

また、安全性の指標ですが、これは有意な因子としては入りませんでした。

このようにしてモデルを構築することができ、このモデルは薬物動態類似性を検討する際に有用なツールになることが期待されます。

【スライド-15】

最後に、この研究に協力してくださったこちらの方々に深くお礼を申し上げます。

スライド-15

謝辞

鈴木岳之 博士	慶應義塾大学薬学部 准教授
諏訪俊男 博士	慶應義塾大学薬学部 教授
豊守祥亮 氏	慶應義塾大学薬学部 薬学科6年生
大日方伸允 氏	慶應義塾大学薬学部 薬学科5年生

15

質疑応答

座長： 今回は、AUCとCmaxという2つのパラメータを中心にということですが、ご発表でバラツキの話もされていましたが、どこまでAUCが回収されているか。それぞれの医薬品について出されているデータに対する信頼度というものもかなり入ってくるように思います。Cmaxも、採血ポイントがどこかによってCmaxを外しているケースもありますよね。このモデルで解析されると、どこでそういったものはクリアできるのですか。

千葉： 我々がデザインしたときにも、その問題が出てくるだろうと考えました。だから、1つの試験だけのデータから持ってきてしまうと誤差が生じやすいと考えて、基本的に単回投与試験ということに統一しました。単回投与試験だけでも色々な投与量があるので、どこを取るかという話になります。我々はそれに対して、投与量で補正できるものは補正して線形性を確認した後に、その全部のデータ（すごい数になりましたが）を統合して、そのへんの誤差をなるべく無いようなかたちで1つの代表値に求めて、こちらのデータに供しています。そのときに平均値だけだと、先生のご指摘の通りの問題が出てきますので、SDも同じように統合

して結果に供しました。複数の試験を入れ込むことで、かなりノーマライズされているのではないかと考えています。

座長： 海外で開発されて我が国で再度試験する目的の一つで一番大きなのが人種差による代謝の問題ですね。やはりコーカシアンとは違いますよね。投与量も元々かなり違う。そういったところがかなり大きく出るように思うのですが、先生の場合、それが全部AUCなどに入ってしまうていますよね。これは体重のところにも入ってくるのかもしれませんが、そういった要因も少しおっしゃっていたのですが、そのあたりのところはどうでしょうか。要するに日本でやらなければいけない目的です。そこを今回のモデルで解決されたら、どこを重点的に見るべきかということをお勧めいただくと、今後の開発にもすごく有益にモデルが使えるように思うのですが、いかがでしょうか。

千葉： はい、大変重要なところかと思えます。今回の研究期間で全てできなかったのですが、このあと我々は、第Ⅰ相試験で設定した投与量で第Ⅱ相試験の投与量にどれだけ影響を与えるかという検討を進めます。だいたい今データが集まっています。それは、例えば第Ⅰ相試験で高曝露量に日本人がなっているといった場合に、では第Ⅱ相試験で低投与量側に投与量を本当に設定しているのかどうか、それが最終的な第Ⅲ相試験そして添付文書にどう反映されているか、ということです。この添付文書の部分に関しては、既に小野先生たちのグループが公表されており、ここには影響しないとされています。我々の研究でも、第Ⅱ相の投与量設定にはほとんど影響していません。しかし、添付文書を詳細に見てみますと、この第Ⅰ相の民族差が出てきたものは、添付文書で「低体重者においては注意すること」というコメントの形で結構反映されているのがあることが、最近分かってきました。それなりに当局側もこういう情報を医療現場に伝えているという、ある程度の知見を得ています。