◇◇日本薬物動態学会第14回ワークショップ◇◇ (テーマ2: 治験における薬物動態の役割)

ICH-E5 を踏まえた医薬品の国際開発

松井 秀文

Global Drug Development Based on ICH-E5 Guideline

Hidefumi MATSUI

Development Division, Novartis Pharma K.K. Tokyo

Summary: The ICH-E5 guideline issued in August, 1998 brought great change concept and strategy of drug development not only for Japanese pharmaceutical companies but also US and European companies. As only two years have passed since then, Pfizer's Viagra is so far the only product that obtained NDA approval in Japan with ICH-E5-based development. However many companies are now developing various products based on diverse ICH-E5 strategies and plans, and many successful cases will continuously appear within several years. Incidentally, what is important would be that complete clinical data package consisting of Japanese and foreign clinical data should clearly elucidate clinical efficacy and safety, and provide rationale for dosage and dose regimen. It is reported that number of OPSR consultation with bridging study is increasing year by year. A great level of disclosure of information for OPSR consultation on bridging manners is highly desirable, because many people are strongly concerned with what strategies and plans would be possible. The ICH-E5 guideline highlighted the importance of PK and PD studies in clinical development. They are essentially needed not only for analyzing similarity/difference in PK and PD between Japanese and Americans/Europeans, but also elucidating correlation of dosage/dose regimen and clinical efficacy/safety. Further great progress of PK and PD studies is highly expected.

Key words: ICH-E5, Bridging strategy, Complete clinical data package, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics

はじめに

日本の医薬品開発の歴史を振り返ってみて、自社研究品を欧米で自社開発し始めたのが1990年頃からであり、それから10年弱でICH-E5時代に入ったことを思う時、20世紀後半の物事の進歩の速さに改めて驚かされる次第である。

日本では1998年8月11日にICH-E5ガイドライン、すなわち「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」が公表された。爾来、当然のことながら、内資系製薬企業も外資系製薬企業もICH-E5を踏まえた開発戦略、開発計画を案出するようになってきた。しかし何分にもまだ2年しか経ってはず、日本ではICH-E5を踏まえた開発によって承認取得に成功した例は、唯一パイアグラだけである。筆者自身もICH-E5を踏まえた開発戦略、開発計画に基づいて開発をしている最中であり、それらの結果について語れるのは数年先になると思う。したがってこれから述べる内容に具

まつい ひでふみ

松井秀文: 1941年京都生まれ。1965年京都大学薬学部卒業。1968年京都大学大学院薬学研究科修士課程修了後、同年山之内製薬株式会社に入社、中央研究所勤務となる。大学院時代から山之内製薬中央研究所時代を通じて、薬物体内動態研究に携わる。1986年開発研究所代謝研究室長、1988年順天堂大学医学部にて医学博士号取得を経て、1989年開発部開発第三室長、1991年開発第一部長となり臨床開発に携わる。1992年研開政策部長を経て1993年山之内ヨーロッパB.V. 副社長、1995/1996年山之内UK Ltd 取締役副社長/取締役社長として四年間ヨーロッパでの開発業務に携わる。1997年山之内製薬国際開発部長を経て1999年ノバルティスファーマ株式会社取締役開発本部長に転職、2000年同社常務取締役開発本部長、現在に至る。

ノバルティス ファーマ株式会社 〒106-8618 東京都港区西麻布4丁目17番30号

体例が少なく、机上論的になりがちな点はご了解いただきたいと思う。

ICH-E5 ガイドライン

内容は **Fig. 1** に示すように、大きくいって pharmacokinetics (PK) が線形で、pharmacodynamics (PD) 曲線の勾配が緩やかで、治療用量域の広い薬剤については外国臨床データを用いて complete clinical data package を作成することができるというガイドラインである。それでは、bridging study とは何かというのが関心の集まる場所であるが、本ガイドラインを読んだり規制当局の方々の講演を聴いたりする限り、それは原則的には P-IIb 用量設定試験を意味するようである。PK/PD 試験のみによる bridging は、現時点では受け入れられないようである。なお、ここで PD というのは血圧や血中コレステロール値のように代替エンドポイントとしての正当性が確立した PD パラメーター（これらは PD パラメーターであると同時に、降圧剤、高コレステロール血症薬に対する臨床的エンドポイントでもある）

を指すのではなく、それ以外の PD パラメーター（臨床的エンドポイントを除く）を使った場合を意味する。また、PK/PD 試験というのは PK パラメーターの測定はあるが、PD パラメーターの測定なしの臨床的エンドポイントを指標とした通常の臨床試験を意味するものでもない。なお、本稿においては PD および PK/PD は上記の定義に基づいて用いる。

考えられる臨床開発戦略

大別して **Fig. 2** および **3** に示す二通りの戦略があるのではないかと考えられる。戦略(1)のほうは、まず米国/ヨーロッパで P-I 試験から P-III 試験までを実施する。日本は多分少し遅れて P-I 試験から開始する。P-I 試験では安全性はもちろん、PK が線形であるかどうか、PD 測定が可能な場合は PD 曲線の勾配が緩やかかどうかを検討すると同時に、PK/PD と安全性に関する健常日本人と健常欧米人の異同を検討する。P-IIa 試験は臨床エンドポイントと PD を指標として行う。P-IIb は用量設定試験であって、この試験を用いて bridging を行

Drugs having the following profile;

- Linear Pharmacokinetics
- Mild Slope in Pharmacodynamics
- Broad Therapeutic Dose Range

Fig. 1 ICH-E5 guideline

CE, Clinical Endpoints

DCS, Dose Confirming Study

FCD, Foreign Clinical Data such as Confirmatory Study, Long Term and Special Patient Population Study

Fig. 2 Possible clinical development strategy (1)

Fig. 3 Possible clinical development strategy (2)

う。すなわち、用量—臨床効果関係および用量—副作用関係について日本人患者と欧米患者の異同を検討する。そして P-I, P-IIa, P-IIb の各試験の結果から、欧米人を用いた臨床試験データが日本人に外挿することができると判断された場合は、欧米の P-III 試験データを用いて日本での承認申請用の complete clinical data package を作成する。

戦略(2)の戦略(1)との違いは最も要となる試験を日米欧のグローバル規模で実施し、日本もその試験に参画する点である。図では P-IIb 試験を日米欧グローバル試験とした。この戦略をとる場合に留意しなければならない点のひとつはグローバル試験の開始時期が日米欧ではほぼ同時でないと難しいだろうということと、もうひとつは層別解析して、日本人患者と欧米人患者の異同を検討する時に十分な数の日本人患者が組み入れられていることである。

上記の二戦略はほんの一例を示したに過ぎず、それぞれの薬剤の特性に合わせた種々の戦略が考えられるだろう。事実、各企業とも種々の戦略を考案して現実的に開発を進めておられることと思う。そして、それらの効果がこれから数年の間に陸続と出現してくることだろうと期待している。

具 体 例

ICH-E5 を踏まえた開発によって承認取得に成功した具体例は、今までのところファイザー社のバイアグラだけであると筆者は認識している。審査センターの審査報告書¹⁾から、バイアグラの complete clinical data package の中味を要約すると Table I のようになる。すなわち、P-I 試験、P-IIa 試験、P-IIb 用量設定試験は日本で実施し、それらのデータに欧米で実施された P-III 試験データを加えて complete clinical data package が形成されたことがうかがい知れる。戦略的には戦略(1)がとられたことになる。

PK/PD と臨床効果、副作用との関連性

近年欧米の企業では P-IIa, P-IIb, P-III の患者を用いた臨床試験においても、可能な限り PK, PD を測定してそれらのパラメーターと臨床効果や副作用との関連

Table I Complete clinical data package of Viagra

Phase	Territory	Results/Study size
P-I	Japan	1) Almost linear elevation of C_{max} and AUC in proportion to dose escalation 2) $T_{1/2}=1.75\sim3.23$ h 3) Post-prandial administration: Reduction of C_{max} by 42% Delay of T_{max} by 1.8 h Reduction of AUC by 14% 4) 7 day repeated administration: 1.3 times increase of C_{max} 1.2 times increase of AUC
P-IIa	Japan	25 mg, 11 pats; 50 mg, 19 pats; 100 mg, 16 pats; Total, 46 pats
P-IIb DCS	Japan	Placebo, 60 pats; 25 mg, 60 pats; 50 mg, 58 pats; 100 mg, 65 pats; Total, 243 pats
P-III	USA	Dose confirming study; Total 501 pats
	Europe	Dose confirming study; Total 481 pats
	USA	Flexible dose study; Total 276 pats
	Europe	Flexible dose study; Total 274 pats
	UK	Efficacy onset study; Total 17 pats
	UK	Efficacy duration study; Total 16 pats

性を究明しようとしている。その一例²⁾を紹介する。E25 というのは組換えヒト型モノクローナル抗 IgE 抗体であり、遊離 IgE 濃度を低下させることによりアレルギー反応を抑制しようとする薬剤である。用法は原則として 4 週間に 1 回の皮下注射である。Fig. 4 は E25 を 50 mg, 100 mg あるいは 300 mg 季節性鼻炎患者に 3 ないし 4 週間隔で皮下注射し、無作為の時間に採取した血清中の総 E25/総 IgE 濃度比と血清中遊離 IgE 濃度との関係を示したものである。プロット点は双曲線を描き、投与量が高いほど総 E25/総 IgE 濃度比は高くなり、その結果血清中遊離 IgE 濃度は急カーブを描いて低下することが認められる。

これに対応する臨床効果を示したのが Table II である。この表における血清中遊離 IgE 濃度はトラフ値を示している。トラフ遊離 IgE 濃度が 50–150 ng/mL になるだけで daily nasal symptom score (DNSS, 低いほど効果は大)は有意に低下し、rescue medication に用いられる錠剤数は有意に減少する。そして、トラフ遊離

Fig. 4 Serum free IgE concentrations vs total E25:IgE ratios

Table II Free IgE versus clinical endpoints in seasonal allergic rhinitis

Serum free IgE(ng/mL)	N	Mean	Estimated difference	p-value
Daily Nasal Symptom Score				
≤25	112	0.82	-0.19	0.007
25-50	119	0.86	-0.14	0.031
50-150	148	0.87	-0.13	0.039
>150	139	0.99	NA	NA
Rescue Medication (Tablets/days)				
≤25	112	0.18	-0.22	<0.001
25-50	120	0.18	-0.22	<0.001
50-150	150	0.21	-0.18	<0.001
>150	141	0.39	NA	NA

NA=not applicable.

IgE 濃度が更に 25-50 ng/mL, 25 ng/mL 以下と低下するに伴って DNSS はさらに低下し, rescue medication の錠剤数も減少することが認められる。

全体開発計画の策定

企業内で開発戦略, 全体開発計画を策定し終えると, それらを医薬品機構(以降, 機構)との相談にかけて, 妥当性を確認することが一般的に行われているようである。時期としては, 日本の P-I 試験あるいは P-IIa 試験の結果がでた時が適当ではないかと考えられる。機構相談をする場合, 相談日の三週間前の月曜日に相談資料を機構に搬入することになる。その資料には日本と外国

の臨床データを用いて臨床上の有効性と安全性, 用法・用量の妥当性をどのように証明しようとしているのかという明確な論理と全体開発計画を示す必要があると考えられる。

因みに bridging study に関する相談件数は年々増加し, 総相談件数に占める割合は 1997 年が 20% 強, 1998 年が 40% 弱, 1999 年は約 50% にいたっているという。

国際開発と国内開発

ICH-E5 時代に入って, 国際開発と国内開発という意味の差は以前より薄れてきたように感じる。事実, 前述の戦略(1)と戦略(2)に関していうと, 外資系企業では欧米試験は欧米の本社が実施するし, 内資系企業では欧米拠点に実施させるというぐらいの違いであり, 大きな差はない。いずれにしても重要なのは, 開発の初期から始めてマイルストーンごとに方針, 論理, 戦略, 全体開発計画について日米欧で十分に検討した上で理解と認識を共有しながら進めることであると考ええる。

おわりに

1998 年の ICH-E5 ガイドラインは, 日本企業のみならず欧米企業に対しても医薬品開発の考え方, 計画策定に大きな変革をもたらした。しかし, 何分にもまだ 2 年しか経っていない, 日本では ICH-E5 を踏まえた開発によって承認取得に成功した例は, 唯一パイアグラだけである。しかし, 各社とも ICH-E5 を踏まえた種々の開発戦略, 開発計画を策定して, 現在開発を実施されていることと思う。その際大切なのは, 日本と外国の臨床

データを用いて complete clinical data package を作成した時に、臨床上の有効性と安全性、用法、用量の妥当性が明確に証明されていることであろうと思う。それらの成功例がこれから数年の間に陸続と出てくると期待している。

機構相談に占める bridging study に関する相談の割合は年々増加しているという。どのような開発戦略や開発計画があり得るのかというのは、多くの人々が関心を寄せるところである。差し障りのない範囲で、機構による最大限の情報公開が望まれる。

ICH-E5 ガイドラインは図らずも臨床開発における PK 試験、PD 試験の重要性を浮き彫りにする格好とな

った。すなわち、PK, PD に関する日本人と欧米人の異同を解明するためのみならず、用法用量と臨床効果あるいは安全性との関係を究明するためにも、それらの試験は不可欠である。PK 研究、PD 研究の益々の発展を期待している。

文 献

- 1) 新医薬品情報公開資料；パイアグラ錠 25 mg，パイアグラ錠 50 mg；承認年月日，平成 11 年 1 月 25 日
- 2) Unpublished