医薬品のグローバル開発における レギュラトリーサイエンスの役割

頭金 正博

要約：医薬品の有効性や安全性には、民族差がみられる場合があります。グローバルな多地域で新薬開発を進めるためには、医薬品の応答性における民族差に留意する必要があります。そこで、有効性と安全性の民族差の評価においてレギュラトリーサイエンス研究が必要になる。具体的には、薬物動態をはじめとして、効果や副作用における民族差がどの程度あるのか、また民族差が生じる要因は何か等の課題をレギュラトリーサイエンス研究によって明らかにすることがグローバル開発では必須になる。グローバル開発戦略に関しては、日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) E5 ガイドラインが公表されて以来、ブリッジング戦略が2002年頃までは多く用いられた。一方、ブリッジング戦略は、諸外国で開発が先行することを前提とした開発戦略であり、ドラッグ・ラグの問題が提起されるようになり、最近では、同じプロトコルを用いて複数の地域 (民族) を対象にした臨床研究を同時に実施する、いわゆる国際共同治験が行われるようになった。近年の薬物動態での民族差に関する研究の進展により、遺伝子多型等の民族差が生じる要因が解明される例も多くみられるようになった。一方、有効性や安全性に関する民族差については、民族差が生じる詳細な機構は不明であるが、抗凝固薬の例にみられるように、定量的に民族差を評価することが可能になった。また、最近是有効性や安全性を反映するバイオマーカーに関する研究も進展しているが、バイオマーカーにも民族差がみられる可能性もあり、留意する必要がある。今後は、これらの知見を基にして効率的なグローバルでの医薬品開発の促進が期待される。

1. はじめに

優れた新薬を世界中の必要な患者のもとに速やかに

提供することや、開発コストの削減等を目的として、最近の新薬開発の多くが世界中の多地域で同時期に臨床試験や規制当局への承認申請を行う、いわゆるグローバル開発が行われている。一方、医薬品の有効性や安全性には、民族差がみられる場合があります。グローバルな多地域で新薬開発を進めるためには、医薬品の応答性における民族差に留意する必要があります。他稿で述べられているように、医薬品の開発における有効性と安全性の評価では、レギュラトリーサイエンス研究が重要な役割を果たすが、有効性と安全性の民族差の評価においてもレギュラトリーサイエンス研究が必要になる。具体的には、薬物動態をはじめとして、有効性や副作用における民族差がどの程度あるのか、また民族差が生じる要因は何か等の課題をレギュラトリーサイエンス研究によって明らかにすることがグローバル開発では必須になる。そこで、本稿では、まず始めにレギュラトリーサイエンス研究の観点からグローバルでの医薬品開発戦略について説明する。続いて医薬品の応答性における民族差の評価について具体例を示しながら解説する。また、近年、抗悪性腫瘍薬等の分子標的薬の開発が多くなってきているが、ゲノムバイオマーカーを用いて分子標的薬の開発を迅速化することが期待されている。遺伝子多型には民族差が知られている場合もあり、ゲノムバイオマーカーを医薬品開発に用いる場合にも、民族差を考慮する必要がある。そこで、ゲノムバイオマーカーを用いるグローバル開発についても概説したい。

2. 医薬品のグローバル開発戦略

我が国において新薬を開発する場合は、基本的には日本人を対象にした臨床試験の結果から有効性と安全性を評価する必要がある。一方、前述したように最近

キーワード：国際共同治験、グローバル開発、レギュラトリーサイエンス

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 医薬品安全性評価学分野 (〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1)

E-mail: tohkin@phar.nagoya-cu.ac.jp 原稿受領日：2016年3月14日、依頼原稿

Title: Regulatory science plays an important role in the global development of new drugs Author: Masahiro Tohkin

INTRINSIC		EXTRINSIC
Genetic	Physiological and pathological condition	Environmental
Gender Height Body weight	Liver Kidney Cardiovascular functions	Climate Sunlight Pollution Culture Socioeconomic status Educational status Language
ADME Receptor sensitivity		Medical practice Disease definition/Diagnostic Therapeutic approach Drug compliance
Race		Smoking Alcohol
Genetic polymorphism of the drug metabolism		Food habit Stress
Genetic diseases	Diseases	Regulatory practice/GCP Methodology/Endpoints

図1 臨床データに影響を与える民族的要因

ICH E5 ガイドライン（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の指針）の補遺 A：内因性及び外因性民族的要因の分類を一部改変

の新薬は、世界中の多地域での開発研究が実施され、外国人の臨床データが蓄積している場合が多い。そこで、医薬品の応答性における民族差を考慮しつつ、我が国での新薬開発に外国人での有効性と安全性のデータを利用することによって、開発コストの削減と期間を短縮するという開発戦略がとられる場合が多くなった。1997年に作成された日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）E5 ガイドラインでは、グローバルな医薬品開発を行う際に考慮すべき医薬品の応答性における民族差を生じる要因について、遺伝子多型や生理状態等の内的要因と食事や医療環境等の外的要因を挙げている（図1）(1)。また、ICH E5 ガイドラインでは、外国人データを医薬品の承認審査に用いる開発戦略についても言及されている。具体的には、日本人と外国人での薬物動態等における類似性を確認したうえで、外国人を用いた第Ⅲ相試験（検証研究）の結果を評価することで、日本人での有効性と安全性を外国人データから推定する戦略を提唱している(1)。これは日本人と外国人のデータを繋ぐという意味でブリッジ戦略と呼ばれており、ICH E5 が公表されて後、2002年頃までは開発戦略に多く用いられた(2)。ブリッジ戦略においては、外国人と日本人の薬物動態等の応答性における類似性を確認する研究がキーポイントになるが、レギュラトリーサイエンス研究は、類似性の判断に重要な役割を果たした。しかし、近年になって欧米諸国で承認された新薬が、我が国で承認されていない、いわゆるドラッグ・ラグの問題が提起されるようになったが、ブリッジ戦略は、諸外国で開発が先

行することを前提とした開発戦略であり、その欠点が大きな社会問題となった。そこで、最近では、同じプロトコルを用いて複数の地域（民族）を対象にした臨床研究を同時に実施する、いわゆる国際共同治験が行われるようになった(3)。国際共同治験においては、まず試験実施地域（民族）を対象にした薬物動態試験をそれぞれ行い、類似性や相違性を明らかにした上で、有効性と安全性を検証するための国際共同治験に参加する地域（民族）や用量等が決定される。また、全地域を対象にして統計学的に十分な被験者を確保したうえで有効性を判断するとともに、日本人グループの結果が全被験者から得られた結果と矛盾しないことを確認し、日本人での有効性を類推している。前述したブリッジ戦略は2002年をピークにして、最近では徐々に減少し、2007年以降は国際共同治験としてグローバルな多地域で医薬品が開発される例が多くなっている(3,4)。特に、最近では遺伝的背景が比較的類似している東アジア諸国での国際共同治験が多くなっている。国際共同治験においても、多地域での薬物動態試験の類似性や相違性を明らかにする段階や、全地域の被験者と日本人グループの結果から日本人での有効性を類推する過程において、レギュラトリーサイエンス研究の概念が必須となる。

3. 医薬品の応答性における民族差

以前よりメトプロロールや、オメプラゾール等の薬物動態において、日本人と欧米人との間で差があることは知られていた。その後の研究でそれらの薬物動態

図2 既存の臨床薬物動態試験データを基にした民族間での比較
モキシフロキサシン、ロシグリタゾン、ロスバスタチンの日本人、中国人、韓国人、欧米系白人を対象にした既存の臨床薬物動態試験データから、体重で補正した AUC_{inf} を算出し、日本人のデータを基準とした時の各民族との相対的な違いを割合で示した。バーは平均値を示し、カラムは90%信頼区間を示す。

を担っているシトクロム P450 (CYP) 等の薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型の頻度等に民族差があり、薬物動態の民族差が生じる原因のひとつになっていることがわかってきた。一方で、現在明らかになっている遺伝子多型のみでは、説明ができない薬物動態の民族差も存在している (図2)。そこで、我々は主に東アジア諸国で行われた薬物動態試験の結果を集積し、東アジア民族 (日本人、中国人、韓国人) の間で民族差が報告されている薬物の中からモキシフロキサシン、シンバスタチン、メロキシカムを選択し、欧米系白人を加えて4民族を対象にした薬物動態試験を実施した。この臨床研究においては、同一のプロトコルを用い、同じ分析センターで薬物濃度を測定する等に加えて、飲料水や食事、喫煙等を可能な限り一定にする等の外的要因の均質化を行ったところ、遺伝子多型の影響はみられるものの、同じ遺伝子多型を保有する被験者間では、4民族間で薬物動態に差はみられないことを明らかにした (図3)。以上の結果から、薬物動態における民族差については、多くが薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの遺伝子多型に起因し、外的要因に関しては、少なくとも臨床研究においては、制御可能であることがわかった (5)。

薬物動態において大きな差がみられないものの、医

図3 東アジア民族および欧米系白人を対象にしたモキシフロキサシンの臨床薬物動態試験

同一のプロトコルに従って、日本人、中国人、韓国人、欧米系白人を対象にした臨床薬物動態試験を行った。データは、各民族の AUC_{inf} を用いて、日本人のデータを基準とした時の各民族との相対的な違いを割合で示した。バーは平均値を示し、カラムは90%信頼区間を示す。

薬品の有効性や安全性に民族差がみられる場合も報告されている。抗凝固薬であるダビガトランとワルファリンによる有効性と安全性を多地域で比較した RE-LY 研究において、サブポピュレーション解析によってアジア系民族と非アジア系民族を比較した結果が報告されている (6)。この報告によると、ダビガトラン投与群では、アジア系民族と非アジア系民族の間で、脳卒中の発生率を指標にした有効性に差はみられなかったものの、ワルファリン投与群では、同じ凝固能 (INR) であっても、アジア系民族の方が非アジア系に比べて、脳卒中の発生率が高く、有効性が低い可能性が示唆されている。一方、ワルファリン投与群での大出血等の副作用については、アジア系民族と非アジア系民族で差は認められないものの、ダビガトラン投与群では、非アジア系民族の間の方がアジア系民族と比べて、大出血のリスクが高い可能性が示唆されている。民族差が生じるメカニズムについては現時点では不明であるが、以上のように経口抗凝固薬の有効性と安全性において、民族差が認められる場合もある。

4. ゲノムバイオマーカーの民族差

画期的な新薬、特に分子標的薬等の開発においては、治療効果や、薬剤反応性 (有効性と安全性) における個人差を客観的に評価することが重要になる。そこで、医薬品開発や市販後調査の質の向上に貢献するために、薬物動態をはじめ、治療効果や薬剤反応性のバイオマーカーが必要となっている (図4) (7, 8)。一方、医薬品開発にバイオマーカーを適用する場合、バイオ

Efficient evaluation in drug treatment

図4 医薬品の有効性や安全性のバイオマーカー
医薬品の開発や市販後調査でのバイオマーカーの活用概念図を示す。
(文献7より改変)

マーカーの民族差が問題となる例も多い。例えば、遺伝子多型をバイオマーカーとした場合、変異型頻度に民族差が認められる多型は多数、存在する。具体的には、薬物トランスポーターの *SLCO1B1* は肝臓に発現しスタチン系医薬品であるロスバスタチンの肝細胞への取り込みを制御しているが、活性に影響を与える遺伝子の変異型保有者では、ロスバスタチンの血中濃度に影響を与える。その変異型の頻度がアジア系民族と欧米系民族で異なっており、結果として欧米系民族とアジア系民族でのロスバスタチンの血中濃度に民族差が生じる(9)。現状では、我が国の用量を欧米諸国より低くして、血中濃度を調節しているが、将来的には、*SLCO1B1* の遺伝子多型をゲノムバイオマーカーとして患者ごとに投与量を調整する、いわゆる個別化医療を実践すれば、基本的には民族差は解消されと考えられる。また、副作用に関連したゲノムバイオマーカーについては重症薬疹（スティーブンス・ジョンソン症候群）の発症に関連したバイオマーカーにおいて、漢民族でのカルバマゼピンによる重症薬疹（スティーブンス・ジョンソン症候群）の発症に関連した HLA タイプは、HLA-B*15:02 であることが明らかにされているが、一方、日本人においては HLA-A*31:01 が関連していると報告されている(10)。このように東アジア民族間においても重篤な副作用の発症に関連する HLA 型に違いが認められる事例が報告されており、特にグローバルな多地域で臨床試験を実施する場合には、バイオマーカーの選択に注意する必要がある。

5. おわりに

医薬品の応答性における民族差を評価する場合は、比較をする民族間でどの程度の差が生じた場合に民族差があると判断するのか問題になる場合がある。このような場合、基本的には、民族差を測定した有効性や安全性の指標における活性の強さと差の程度を勘案して民族差の有無を推定するが、このような研究には、レギュラトリーサイエンスの概念が必須となる。また、民族差が生じる要因が明らかにされた場合は、臨床試験や市販後においてどのように、該当する要因を調節するかが問題となる。例えば、用量を調節することによって血中濃度や、有効性・安全性での民族差を解消させる方法や、民族ごとのゲノムバイオマーカーを用いて層別化した臨床試験や個別化医療を行う方法等が考えられる。これらの方法の有用性を評価する際にも、レギュラトリーサイエンスの概念が必須となる。

現時点では、医薬品の開発段階でのデータは、日米欧の民族を対象にしたものが多いが、今後は、ますますグローバル開発が実施され、様々な民族での薬物動態や、有効性・安全性の臨床データが蓄積していくものと考えられる。これらのデータは、個別の医薬品の承認審査に用いられるだけでなく、データベース化することによって、次世代のグローバル開発に役立つものと考えられる。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) ICH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE, E5(R1) 1998.
- 2) Uyama Y, et al. Clin Pharmacol Ther. 2005;78:102-113.
- 3) Ichimura K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:362-366.
- 4) Asano K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2013;94:362-366.
- 5) Hasunuma T, et al. British J Clin Pharmacol. In press.
- 6) Hori M, et al. Stroke. 2013;44:1891-1896.
- 7) Tohkin M, et al. Yakugaku Zasshi. 2015;135:649-653.
- 8) Saito Y, et al. Yakugaku Zasshi. 2015;135:647-648.
- 9) Birmingham BK, et al. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71:329-340.
- 10) Ozeki T, et al. Hum Mol Genet. 2011;20:1034-1041.

著者プロフィール

頭金 正博（とうきん まさひろ）

名古屋市立大学大学院 薬学研究科、教授、博士（理学）。
◇研究テーマ：レギュラトリーサイエンス。