

医薬品開発における 人種差・民族差要因について

第69回

2000年代初め、わが国における新薬審査の遅れ、特に国際的に見た新薬承認の遅れが、ドラッグラグという形で表面化した。欧米に比べて、5年程度も遅れた新薬しかわが国の医療の場には提供されていないことが明らかになり、その解決策が強く社会から求められた。

■問題は、ドラッグラグから申請ラグへ

ドラッグラグが生じる要因は複合的なものであるが、最も大きなものは、PMDAにおける審査の遅れとわが国独特の治験データの要求、治験相談体制の不備などが想定されていた。その結果として、国際的な共同治験のわが国からの逃避という事態が発生した。その後、PMDAの相談体制や審査体制は大幅に強化され、審査側のドラッグラグはほぼ解消された。しかしながら、申請者側の申請ラグはまだ解決していない。

1998年、ICH-E5ガイドラインの受入れにより、外国臨床データの受け入れがわが国でも解禁されたことから、国際共同治験の大きなうねりは、1990年代の終わりから2000年代初めにかけてわが国にも押し寄せていた。その頃は、わが国もようやく国際的な新薬開発の波に乗ることができる、国際共同治験に参加することによりわが国の治験のレベルも国際標準レベルまで引き上げられる、最先端の医薬品がわが国にも欧米に間をおかずに導入されるに違いない、との大きな期待が医療関係者や企業関係者には高まっていた。

しかしながらその後、わが国が審査において人種差・民族差を重視し、ブリッジング試験による日本人治験データの要求を強化したことや、厚生労働省がまとめた医薬品産業ビジョンにおいて、わが国の治験は「遅い、高い、質が

悪い」と世界に宣言したこともあり、わが国の治験環境の悪さが国際的にも認知されてしまった。そのため、国際共同治験の波はわが国から遠ざかり、同じアジアの中国、韓国、台湾、シンガポール等の治験環境の良い国へと移行し、わが国は完全に置き忘れられてしまっていた。

■PMDAが状況打開へ「基本的な考え方」を取りまとめる

このような状況を打開するため、2007年にPMDAは、「国際共同治験に関する基本的考え方(案)について」をまとめ、PMDAがこれまでに経験した国際共同治験に関する相談事例を踏まえて、12課題についてQ&A方式で対応を示した。

課題としては、①試験実施上の基本要件、②グローバル開発に参加すべき時期、③日本人の第I相試験等の必要性、④国内での用量設定試験の必要性、⑤試験デザイン上の基本的留意事項、⑥症例設計と日本人症例の割合の決定方法、⑦海外で確立されている評価指標の受入れの可能性、⑧海外の国際共同治験と同一プロトコルの国内試験実施、⑨国際共同治験での対照群、⑩併用薬剤や併用療法の設定、⑪国際共同治験が望ましい領域、⑫国際共同治験の実施の適否を判断する考え方、が挙げられていた。

その中では、③については、「国際共同治験で用いる用法・用量が日本人においても安全性上特段の問題がないことを原則として、国際共同治験を開始する前に日本人で確認しておくこと」と、また、④については、「外国人での臨床試験結果に基づき設定された推奨用量が日本人での推奨用量であると結論付けることは困難である。開発を円滑に進め、日本における承認時期を海外と同時期とするためには、

国際共同治験で実施される用量設定試験に日本人患者を組み入れ、民族間での用量反応性の差異を臨床開発の早期に同定して、その後の検証的試験を計画することが望まれる」としていた。

また、⑥については、「国際共同治験では、全集団での結果を前提とした症例数の設定も可能であり、日本人の部分集団において統計的な有意差を検出するだけの検出力を必ずしも確保する必要はない」としながらも、「日本人の部分集団での結果が、全集団での結果と著しく乖離している場合には、その理由を検討し、場合により、更なる臨床試験の実施を考慮すべき」としていた。更に、「症例数については、一般的に推奨できる方法は現時点では確立されておらず、実施地域の数、試験規模、対象疾患、全体での症例数と日本人症例数とのバランス等を考慮して決定することが必要」としていた。その上で、参考例として、「プラセボ対照とした2群での並行群間比較試験では、各地域での有効性が同様であると仮定した場合、全体の症例数の増加を適度に抑制しながら日本人症例数を最小としようとする場合、おおよそ20%の日本人症例の確保が必要である」としていた。

PMDAは2010年に、これらの基本的な考え方を補足するものとして、「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」をまとめて、中国や韓国などの東アジア民族を対象とした臨床試験結果の取り扱いを公表している。しかしながら、同じアジア人であるにもかかわらず、その内容はほぼ予想通り、欧米人を対象とした臨床試験結果の取り扱いと同じ考え方であり、製薬企業にとっては、そのデータを中国や韓国に提出することを目的とするならばメリットはあるが、日本のみに提出することを目的とするならば、国際共同治験に無理をして東アジア民族集団を加えることによるメリットはほとんどないということを示していた。

人種差要因については、過去においてもいくつかの医薬品で薬物代謝能の違いや薬剤に対する用量反応性の違いなどが報告されており、科学的に見て決して誤りではない。しかしながら、日本人と欧米人・アジア人との間で人種差・民族差があるといった場合、その意味するところは必ずし

も明確ではない。欧米人の中には一般的に日本人が欧米人と考える白人の他に、アフリカ系欧米人、アジア系欧米人が当然含まれている。白人とはいっても体の大きさから食生活まで、その幅は非常に広く、決して単一ではない。

人種差要因が問題とされるのは、薬剤反応性などについての分布曲線が、ある集団と他の集団で異なるような場合であり、あくまでも個人レベルでの反応性の違いの集積である。人種差要因は学問的には興味のある研究課題であるが、実際の医療の場では患者にそのくすりが効くかどうか、副作用が起きるかどうかであり、集団としての反応性を対象としているわけではない。

■世界は個人差に注目、PGxの導入へ

わが国が人種差・民族差に専念している間に、欧米はPGxを医薬品分野に導入すべく、官民上げて取り組んでいた。特にFDAは個人差に注目して、副作用が出やすい患者を排除することにより医薬品の安全性を高めたり、有効性が出やすい患者の絞込みを行うなどのPGxを使うために業界と連携して積極的に取り組んでいた。

各国が、わが国のように人種や民族ごとに統計解析可能なデータを要求するならば国際共同開発は成り立たなくなる。このような問題には科学的な考え方に基づくある程度の割り切りが必要である。それを補完するものとして、承認条件等の有効活用を検討することが重要である。

近年、欧州においては医療保険財政のひっ迫により、新薬の医療保険適用の際に医療技術評価(HTA)を実施するため、承認を得ても保険適用されなかったり、更なるデータを要求されたり、価格の引き下げを要求されることが多くなった。

最近では欧米の製薬企業は、HTAもなく、承認を得ればほぼ自動的に保険適用されるわが国に魅力を感じて、わが国での新薬開発を優先させるような戦略に変わってきた。それに伴い、わが国を含む国際共同治験も増加し、ドラッグラグの解消に向かっている。この流れを活かすよう、従来の人種差・民族差のしがらみから脱却すべき時である。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長)