

臨床的同等性評価とその医薬品開発への応用に関する研究

## Evaluation of Clinical Equivalence and Its Application to New Drug Development

平成 28 年度 論文博士申請者 塩見 真理 (Shiomi, Mari)

指導教員 高橋 晴美

新規薬物療法が、既承認の有効成分を同一量含み、同一の投与経路及び用法・用量で投与されるものの製剤特性が異なる場合、当該療法が既存の治療と代替可能であることを示すには、既承認の治療法と臨床的な同等性を確認する必要がある。一方で効率的かつ倫理的な医薬品開発を行うためには、目的に応じた必要最小限の臨床試験がなされるべきである。全身適用薬物の場合、作用発現部位中薬物濃度と平衡にある定常状態の血中薬物濃度は、一般的には臨床上引き起こされる反応の唯一の原因因子であることから、この類似性を確認することで臨床的同等性が評価できる。これが生物学的同等性の概念であり、ジェネリック医薬品の評価法として汎用されている。しかし医薬品における臨床上の同等性は、効果・作用を対象にした比較試験で評価されるべきという観点から、薬物血中濃度でなく臨床効果の指標マーカーを対象とした臨床試験が実施されている場合もある。更に生物学的同等試験により効果が同等であることが保証されているはずのジェネリック医薬品と先発医薬品で、効果に相違が認められた報告がなされ、それらを理由に血中濃度で比較する問題点が指摘されている。

これらの背景より、第一部では、治療効果のマーカーを比較項目とし、臨床的同等性を検討している論文を対象に、臨床試験デザインや統計手法

を評価し、治療効果を指標に用いる課題を明らかにした。次に第二部では、第一部で明らかにした知見を踏まえ、新規に開発した抗 HIV 治療薬の PK/PD を考慮し、臨床効果の同等性を評価するバイオマーカーとして血中濃度を選択し、臨床試験のデザイン及び適切な統計手法に基づく評価法を構築した。更に第三部では、当該医薬品で懸念される食事の影響に注目し、食事摂取時の同等性を血中濃度にて評価した。

## 1. 治療効果を指標とした臨床的同等性の評価法及び統計的問題点の検討

医学中央雑誌データベースを用い、1983年から2016年に報告された論文を対象に、ジェネリック医薬品および先発品の統制語を検索語とし系統的に論文検索を行った。論文を研究主題により分類し、臨床効果に関する論文を抽出し、試験デザイン<sup>1)</sup>と統計手法の点<sup>2)</sup>から評価した。

論文は 29 報が該当し、全て盲検化されておらず、プラセボ効果が排除できないデザインであった。うち 20 報で一定期間先発品を投与した患者を対象に、休薬期間を設定することなくジェネリック医薬品へ変更し、その投与前後で効果のマーカーを同一被験者内で比較していた。したがって時期効果、病態進行効果及びプラセボ効果等、製剤以外に効果の指標に反映する可能性のある諸因子が全てジェネリック医薬品の評価に加算され、効果の同等性を評価するには不十分なプロトコルが採用されていた。

更にプラバスタチンに関する報告のうち、血清脂質の変化とその変動及び検討症例数は同程度であるにもかかわらず、効果の指標に比率を用いて比較を実施した試験では有意差が報告され<sup>3),4)</sup>、一方、効果の指標の差を用いた試験では有意差が認められていなかった<sup>5),6)</sup>。そこで、この統計検定結果の相違の原因をシミュレーションの手法を用いて検討した。

対数正規分布の母集団を仮定し、乱数により効果を想定したデータを 1,000 試験分発生させた。この集団からランダムサンプリングした 2 群を

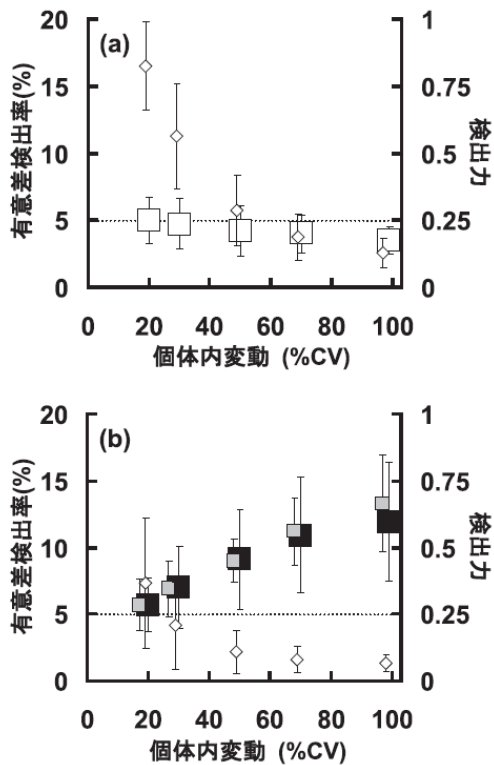


図.1 同一被験者内比較における測定値の差(a)または比率(b)の有意差検出率, 平均検出力と個体内変動の関係

□; 指標に差を用いた平均有意差検出率, ■; 指標に比率を用い t 検定にて算出した平均有意差検出率, ▨; 比率を Wilcoxon 検定にて算出した平均有意差検出率, ◇; 平均検出力

この一見矛盾する結果を t 値の分布を確認することで説明を試みた(図 2)。有意差検出率の検討で得られた t 値の度数を指標毎にプロットしたところ、比率を用いた比較における t 値の度数分布は、測定値の差の分布(図.2-(a))と異なり、左右対称ではなく、最頻値が 1 から外れる偏りが見られた(図.2-(b))。しかもその傾向は、個体内変動の増大に伴って大きくなった。

以上の検討により、効果を指標と

用い、測定値の差あるいは測定値の比率を指標とした場合で同一被験者内比較を想定した対応のある 2 群比較を行い、有意差検出率を求めるとともに、20%の差を検出する検出力を算出した。その結果、検出力はいずれの比較も個体内変動の増大に伴って低下し、差を用いた比較では想定通り 5%前後の有意差検出率を示した(図.1-(a))。一方比率を用いた比較では、個体内変動の増大に伴い有意差検出率はむしろ上昇する傾向が認められた(図.1-(b))。

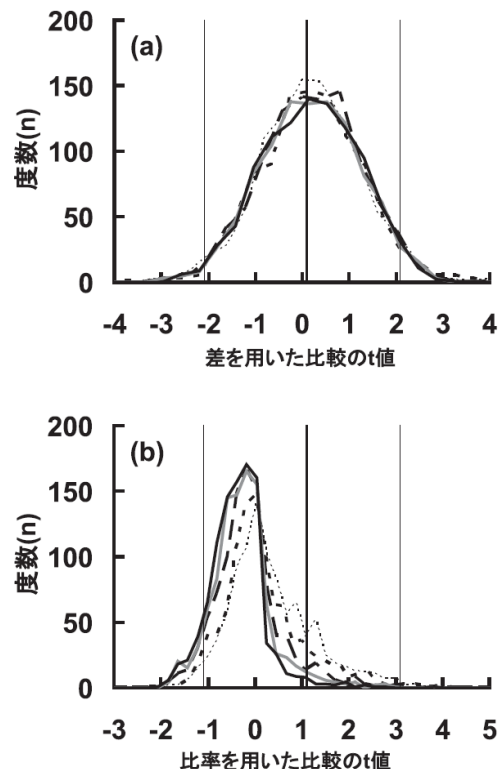


図.2 同一被験者内比較における測定値の差(a)または比率(b)における t 値の度数分布

個体内変動は .....; 20%, -----; 30%, - - -; 50%, ———; 70%, ———; 100%で示した。黒の太い実線の(a)は  $t=0$ , (b)は  $t=1$ , 細い実線は  $p=0.05$  の t 値に相当する値の (a)は  $t=\pm 2.093$ , (b)は  $t=-1.93, 3.093$  を示す

した臨床試験は、ほとんどが適切な試験デザインで実施されていなかったことが示された。また同等性の検定では、指標に比率を用いると t 値の分布に歪みを生じ、この結果統計的に誤った結果を招くことが推測された。以上の検討により、臨床的同等性の評価は血中濃度が効果の指標となる場合は、生物学的同等性試験で代替可能であると考えられた。

## 2. 日本人における抗HIV薬配合錠の血中濃度を効果の指標とした生物学的同等性評価

HIV感染症治療は長期的な多剤併用療法を実施することから、簡便な投与によるアドヒアランス向上が薬物治療成功のkeyである。エルビテグラビル(EVG)は新規のインテグラーゼ阻害剤であり、薬物動態学的増強因子(CYP3A阻害薬)のコビシスタット(COBI)との併用で1日1回投与が可能である。更に初回治療推奨のバックボーンであるエムトリシタビン(FTC)とテノホビル(TDF)を加えこれらを1錠中に含有するスタリビルド配合錠(STB)が開発された。しかしEVG及びCOBIを1錠ずつ投与した場合(EVG+COBI+FTC/TDF)とこれら4成分を1錠で投与した場合(STB)の臨床的な同等性のデータは無く、日本人における知見も得られていなかった。HIVのウイルス量は、定常状態における最小EVG濃度( $C_{\tau}$ )と関連することが報告されている<sup>7)</sup> ため(図.3)、定常状態の血中濃度が効果の指標として代用可能であることを提案し、臨床的な効果の評価するための生物学的

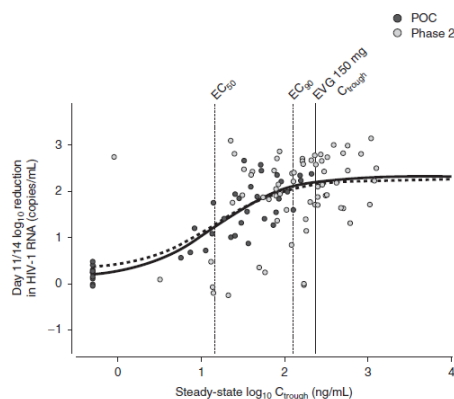


図.3 血中 EVG 濃度と HIV ウイルス量の関係<sup>7)</sup>

同等性試験を立案、実施した<sup>8)</sup>。

日本人健康成人 24 例をランダム化し、第一部で提案したようにクロスオーバーにて、EVG+COBI+FTC/TDF またはSTB を 1 日 1 回朝食摂取後にそれぞれ 10 日間、計 20 日間反復経口投与した。投与 10 日目

にEVGの薬物動態パラメータ( $C_{max}$ 、AUCおよび $C_{tau}$ )を推定し、その際食事の影響を避けるため、空腹時投与した。生物学的同等性は、薬物動態パラメータの対数値に対する投与製剤間の平均値の差と信頼区間を算出し、信頼区間が $\log(0.8)$ - $\log(1.25)$ の範囲であるかで評価した。また投与製剤別のEVGの薬物動態パラメータの対数値に対して分散分析を行い、投与時期、順序効果及び薬物動態に対する投与製剤の影響を検討した。

EVG+COBI+FTC/TDFを対照群とし、投与10日目におけるEVGの $C_{max}$ 、AUC及び $C_{tau}$ の対数値に対する投与製剤間の平均の差とその90%信頼区間は、それぞれ1.05 (0.98-1.13)、1.06 (1.00-1.14)及び1.14 (1.03-1.26)であった(図.4)。 $C_{tau}$ の上限がわずかに基準を上回ったもののAUCと $C_{max}$ は設

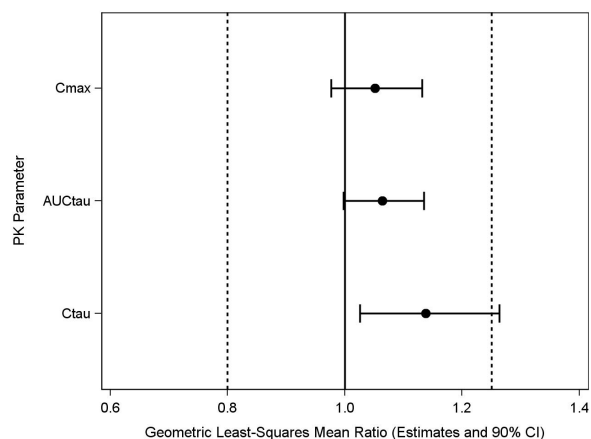


図.4 EVG 薬物動態パラメータにおける投与製剤の影響

Geometric Least-Squares Mean Ratio; 対数変換後の平均比, STB / (EVG+COBI+FTC/TDF)

定した範囲に含まれ、両製剤が同等であると考えられた。

### 3. 日本人における抗HIV薬配合錠の軽食及び普通食摂取時の薬物動態の評価

海外での臨床試験に基づき、EVGは空腹時投与の場合曝露量が低下するため、400 kcal程度の食事摂取後の投与が推奨されている。しかし本邦のHIV患者の特性を考慮すると、より低カロリー食での投与が可能になれば更なるアドヒアランスの向上が期待できる。そこで、低カロリー食でも投与可能であるエビデンスを構築するため、健康成人を対象としEVGの曝露量を評価する試験を実施した<sup>9)</sup>。3期のクロスオーバーデザインを採用し、STB単回投与の薬物動態パラメータを推定した。試験アームは、対照群である普通食、次に空腹及び250 kcalの脂質含有高蛋白栄養ドリンクの3群

とし、各群 4 例の合計 12 例を組み入れた。1 例同意撤回があったため、薬物動態解析対象群を 11 例とした。その結果、 $T_{max}$  や半減期は、いずれの治療群でも概ね同様であったが、AUC や  $C_{max}$ 、血中濃度の 24 時間値は空腹時投与で低い結果が得られた(表 1)。第二部同様、平均値の差を用いて同等性を評価した結果、脂質含有高蛋白栄養ドリンク剤は普通食と比較し 1.1 倍であり、普通食と同様の効果が見込めることが明らかになった。

表 1 EVG 薬物動態パラメータにおける食事の影響

	Treatment A: Standard Breakfast (Reference; n = 11)	Treatment B: Fasted Conditions (Test; n = 11)	Treatment C: Protein-Rich Drink (Test; n = 11)
Elvitegravir			
$T_{max}$ (h)	3.5 (2.5–4.0)	4.0 (3.0–4.5)	4.0 (3.0–4.5)
$C_{max}$ (ng/mL)	2,306 ± 473	1,068 ± 443	2,554 ± 416
AUC <sub>inf</sub> (ng <sup>h</sup> /mL)	28,870 ± 5,907	14,873 ± 5,128	32,164 ± 8,126
$C_{24}$ (ng/mL)	519 ± 201	309 ± 156	686 ± 359
$T_{1/2}$ (h)	4.3 ± 1.0	6.4 ± 1.8	5.1 ± 1.9
Least-squares means ratio for test to reference (90% confidence interval)			
$C_{max}$	—	0.45 (0.39–0.51)	1.12 (0.98–1.27)
AUC <sub>inf</sub>	—	0.50 (0.45–0.55)	1.10 (1.00–1.22)

Values are shown as mean ± standard deviation except  $T_{max}$ , which is shown as median (range).

【総括】本研究により、血中濃度と効果に関連する場合、臨床的同等性評価には効果の指標に血中濃度を代替として用い、その統計検定は平均値の差で評価することが妥当であることを明らかにした。この知見を HIV 治療薬における医薬品開発へ応用することを試み、血中濃度と効果の関係から臨床的同等性を適切に評価できる試験デザインを立案・実施した。更に食事摂取時の同等性を評価し、情報提供のエビデンスを構築した。本研究は、効果の指標として血中濃度を用いて生物学的同等性試験を行い、異なるレジメンの同等性を立証したものであり、必要最低限の臨床試験を行うことで効率的かつ倫理的な医薬品開発に貢献できた。

#### 【参考文献】

- 1) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰, ジェネリック研究, **3**, 18-26 (2009).
- 2) 塩見真理, 伊藤永久佳, 緒方宏泰, ジェネリック研究, **7**, 31-39 (2013).
- 3) 平野勉, *Prog. Med.*, **25**, 2415-2417 (2005).
- 4) 一森伸二, 三森史朗, 三森佳子, 篠原大志, 立山美佐子, *Ther. Res.*, **27**, 2271-2274 (2006).
- 5) 國領俊之, 松本名美, 菅原義生, 山田衆, *医療薬学*, **32**, 912-916, (2006).
- 6) 松本名美, 國領俊之, 菅原義生, 山田衆, *公立甲賀病院紀要*, **8**, 27-32, (2005).
- 7) Ramanathan S., Mathias A.A., German P., Kearney B.P., *Clin Pharmacokinet.*, **50**, 229-244 (2011).
- 8) Shiomi M., Matsuki S., Ikeda A., Ishikawa T., Nishino N., Kimura M., Kumagai Y., Irie S., *Clin. Pharmacol. Drug. Dev.*, **4**, 218-225 (2015).
- 9) Shiomi M., Matsuki S., Ikeda A., Ishikawa T., Nishino N., Kimura M., Irie S., *J. Clin. Pharmacol.*, **54**, 640-648 (2014).