

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 塩見 真理 (Shiomi, Mari)

ジェネリック医薬品が先発医薬品と代替可能であることを証明するためには、臨床的同等性試験が必要である。しかし、全身適用薬物の場合、薬物投与後の効果は、作用発現部位中薬物濃度と平衡にある定常状態時の血中薬物濃度と相関する。そのため、血中濃度が効果の指標と成り得る場合は、血中薬物濃度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同等性評価法として汎用されている。しかし、本邦で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て以降、血中濃度で同等性を評価する問題点が学会等で指摘されている。そこで本研究の第一部では、治療効果のマーカーを比較項目とし、本邦で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することを目的として論文検索を行った。その結果、本邦で行われた効果を指標とする臨床試験は、多くが観察研究であり、ジェネリック医薬品の効果を結論付けるには、不十

分な試験デザインで実施されていたことを明らかとした。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、統計的に誤った結果を招くことが推測された。これらの結果から、本邦では試験デザインや解析手法が適切でない臨床研究が論文として報告されたため、本来は血中濃度を指標に同等性を評価できる場合でも、効果そのものを指標とするべきとする根拠になっている可能性が示唆された。

次に第二部では、第一部で明らかにした知見を踏まえ、新規に開発された抗 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、単一錠剤レジメン群（スタリビルド配合錠；エルビテグラビルを主薬とする他の HIV 治療薬との合剤）と各成分毎の複数錠剤レジメン群の同等性を評価するために、臨床試験のデザイン及び適切な統計手法に基づく試験プロトコールを立案・実施した。その結果、単一錠剤レジメン群と複数錠剤レジメン群中のエルビテグラビルは生物学的に同等であることを立証した。また、日本人健康成人男性にスタリビルド配合錠または複数錠剤を 10 日間反復経口投与した時、エルビテグラビルの濃度が十分な有効性を示すと期待できる値であったことを確認した。

更に第三部では、スタリビルド配合錠の欧米白人試験で報告されている食事の影響に注目し、食事摂取時の生物学的同等性を評価した。その結果、スタリビルド配合錠を投与した際のエルビテグラビルの日本人における曝露は、空腹時投与では普通食摂取と比較して 50%低下していたが、脂質含有（高蛋白）栄養ドリンク剤摂取時は普通食摂取時と同等であった。この結果からスタリビルド配合錠は、普通食または脂質含有（高蛋白）栄養ドリンク剤とともに服用することが望ましいことが添付文書に追記された。

本研究により、本邦で生物学的な同等性が確認された医薬品について臨床効果に相違が認められたと報告された論文は、効果を検討するには不十

分な試験デザインが採用されていたこと、及び効果の差異を検討する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したものであり、博士論文として十分値するものと評価する。

平成 29 年 2 月 28 日

主査 明治薬科大学 教授

高橋 晴美 印

副査 明治薬科大学 教授

赤沢 学 印

副査 明治薬科大学 准教授

植沢 芳広 印