

# 医薬品グローバル開発における統計的問題

魚井技術士事務所

魚井 徹

ICHの活動が始まってほぼ20年が経過しようとしている。この間の医薬品開発のグローバル化は平坦なものではなく、ICHが却ってローカルな動きを助長させることもあった。最近になって、グローバル試験にかかわる考え方がPMDAによって示される、あるいは、日本のGCPをICH-GCPに改めて一致させるなど、アジアも含んで実際にグローバル開発を実施していく環境がやっと整ってきた。

ここで注目に値することは、ローカルな対応方法は数年から10年以上の経過の後に、結局グローバルな方法に調和して来たという点である。たとえば、比較試験に於いて実薬対照試験によって新薬の有効性を示すということは、昭和43年から米国からの批判にもかかわらず、脈々と続けられてきた方法であった。最近になってやっとこの習慣は否定され、米国並みにプラセボ対象試験を中心とした評価方法に変化した。

グローバル化が進展すると共に、当然新しい問題が種々発生してきている。そのうちのいくつかについてはPMDAの文書で考察されている。統計的な問題についても考察されており、グローバルな結果と同様な結果を得るための症例数の設定方法が文書中で議論されている。一方で、この症例数の問題とは別にPKに関する知見の重要性と日本人に対する用法・用量の設定の重要性も指摘されている。

民族差に関する要因の議論はICH-E5ガイドラインでメディカル・アンソロポロジーの観点からよく整理されている。実際の開発においては海外在住の日本人でのデータの利用といった、基本的には手抜きのような発想も検討されてきた。上記のローカルな発想が長持ちせず本来の姿に回帰して来たのと同様に、手抜きから発した思いつきも、ある程度の時間経過の中で淘汰されてきている。

淘汰の例がICH-E5ガイドラインに見られる。このガイドラインの利用は結局、日本におけるドラッグ・ラグを引起す原因となり、ドラッグ・ラグの問題がPMDAのグローバル試験に関する文書作成の原因になっている。

実質科学上の議論の変遷は統計学上の議論にも関連するが、統計学は実質科学上の議論を適切な方向に導くという役割を担うべきであるという考え方も可能である。しかし、残念ながら上記のような経緯を見ると統計学が物の考え方をリードしたという実績は少ない。

現在の統計的手法には、工場の品質管理のように一定の品質のものが工程

上保証されており、一つのデータセット・同一構造の対象として取り扱うという方法が一部分含まれており、民族差のように一様性が必ずしも補償されない状況に対して適用可能かという問題があり得る。

また、従来の医薬品評価の方法は主として一つのデータセットに基づく方法で、複数のデータセットを問題にしても、せいぜい二つの試験間で同じステートメントが支持されることを確認するというものであった。このために、海外データが有効性を支持しないのに日本のデータではプラセボに対して優越性が示されるといった場合にどのような決定に導くべきかといった問題の取り扱いが不明になり得る。

本報告ではグローバル開発に伴う統計的問題の幾つかを指摘し、その解決の困難性を議論する。上記のように、この問題は従来の統計学の枠組みでは想定外の状況であるように思われ、解決の方向を探ることは当面困難なように思われる。しかし、この段階で問題の指摘を行うことは、誤った技術的な解決策に陥らないためには重要であると考えられる。

近年、個別化医療の問題が議論されるようになった。ここでは、医薬品が有効な患者と無効な患者の違いや、推奨用量の患者間の違いが検討されている。地域差について、そこに属する固体の特性の違いによって説明できる場合には、複数のデータセットから一つの答えを見出すことに意味が無い状況かもしれない。

ICH-E5 の検討においては、地域差はいずれ遺伝学上の差異の問題によって解決されるのではないかという期待感があつた。このことは、複数のデータセットを扱う前に生物学的な考察・データによって統計学的併合解析の妥当性を吟味することの重要性を意味しているのかも知れない。

一方で、生物学的製剤の有用性が再認識されるのに伴い、生物学的同等性の観点ではなく、Bio-Similar な医薬品という考え方がなされるようになってきた。この考え方は、上記の遺伝学的な解決のアプローチに比べるとアウトカムレベルでのマクロな類似性を問題にしているように思われる。複数の地域のデータを取り扱うときに、このような発想の飛躍が許容されるか否かを統計学的に検討することも重要かもしれない。