

	しろたに まり
氏名・（本籍）	城谷 真理（奈良）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博士甲第 4007 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	医薬品臨床開発における国際共同治験の効率性に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 望月 眞弓（医学博士） 准教授 鈴木 岳之（薬学博士） 准教授 漆原 尚巳（博士（医学）） 横浜薬科大学 千葉 康司 教授（博士（医学））

論文内容の要旨

【背景】

近年、医薬品の開発の成功確率は減少し、これに伴い開発コストは増加の一途を辿っている。開発コストの半分以上を占めるのが臨床試験のコストであり、1990 年代後半に総額 5 億ドルであったコストは 2000 年代前半には 9.9 億ドルに約 2 倍増加した。また、医薬品の承認申請では、有効性及び安全性に与える民族差の懸念から、外国人データがあったとしても新地域で臨床試験を重複して行うことが求められてきた。このことから、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) は 1998 年に「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」(ICH-E5) を公表し、用量反応における民族差を評価するためのブリッジング試験を実施し、民族間の類似性を補完するデータを示すことにより外国人データを外挿できることとした。国内第 1 相から第 3 相臨床試験データが必要とされていた日本においても、ブリッジング試験の結果、民族間の類似性が示せば、多くの症例を必要とする国内第 3 相試験を実施せず、海外第 3 相試験データを日本人に外挿して（ブリッジング戦略）申請することが可能となった。その結果、2000~2005 年に承認された医薬品の 11%がブリッジング戦略を用いて申請されていた。

一方、これまで欧米の医薬品承認申請のための臨床試験は、主に欧米諸国で実施されてきたが、近年、被験者を短期間に集めるために試験実施地域をグローバルに設定するいわゆるグローバル試験（国際共同治験）が多く実施されるようになった。このように臨床開発では国際共同治験が増加傾向にある一方で、市場原理が働き臨床試験コストが

比較されるようになった。2005 及び 2010 年当時の調査において、日本の臨床試験コストは、韓国及び台湾の 4~5 倍、中国の 10 倍と報告され、日本の国際共同治験への参加は進まなかった。このため厚生労働省は、2007 年に「治験活性化 5 か年計画」を発表し国際共同治験への参加を推奨するとともに、「国際共同治験の基本的考え方」(以下、「ガイドライン」という)を通知し、民族的要因が日本人の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響について評価すること、また、全集団と日本人集団で、たとえば有効と無効のように逆転が生じることがなく、結果に一貫性があることを示すこととした。このガイドライン以降、日本を含んだ国際共同治験が増加し、特にアジア試験の増加が顕著となった。しかしながら、国際共同治験では多くの症例数を必要とする第 3 相試験に高コストの日本人を一部含めて実施しなくてはならず、日本人第 3 相試験を実施しなくても承認申請が可能なブリッジング試験とどちらが日本の臨床開発において低コストなのか疑問が残る。

そこで本研究では、臨床試験コストが高くなる要因の 1 つとして考えられる臨床試験症例数に着目し、医薬品開発を効率的に進める戦略について検討することとした。本研究は、症例数の観点から本邦臨床試験の効率性について検討した初めての報告である。また、国際共同治験において増加するアジア試験の位置づけについても検討する。

【目的】

ブリッジング及び国際共同治験戦略に必要な日本人症例数を比較し、また、これらの特徴を分析し、日本人症例数の観点から医薬品開発の効率化に繋がる戦略を検討することを目的とした。

【方法】

本研究での方法の概略を図 1 及び図 2 に示す。

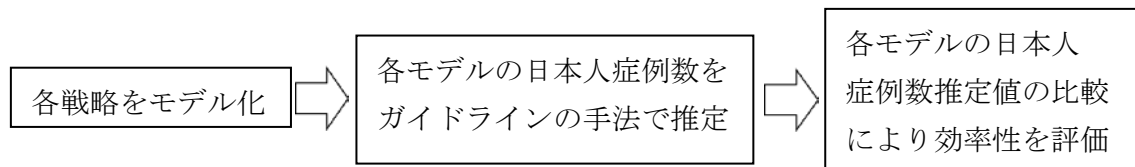


図 1. ブリッジング戦略及び国際共同治験戦略の日本人症例数比較のスキーム

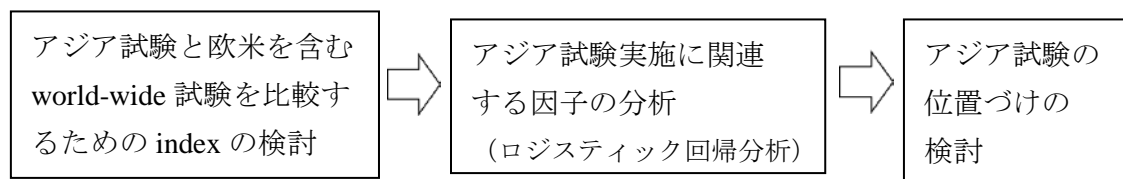


図 2. アジア試験の位置づけの検討のスキーム

ブリッジング戦略と国際共同治験戦略の比較では、ブリッジング試験データが提出され承認された新有効成分含有医薬品を調査対象とし、PMDA 及び日本医薬情報センター (JAPIC) のホームページで公開されている審査報告書及び申請資料概要から情報を得た。なお、オーファンドラッグ、抗がん剤及び抗 HIV 薬は調査対象から除外した。

次に比較検討する戦略モデルとして、実際に用いられている戦略を考慮し、Bridging model、国際共同治験戦略として Model A、B、C、国内戦略として Domestic model を設定した (図 3)。Bridging model は、第 1 相以降は第 2 相試験規模の Bridging 試験のみで完了するため、少ない日本人症例数で実施

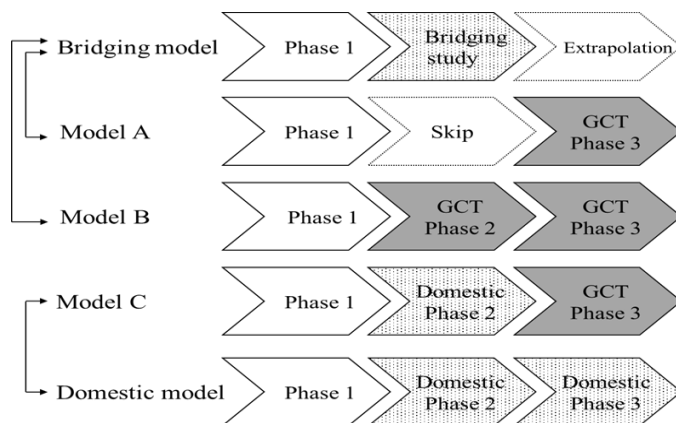


図 3 ブリッジング戦略及び国際共同治験戦略モデル

できる効率的な戦略とも考えられたことから、国際共同治験戦略モデルの症例数は最大の条件を設定した。モデルごとの症例数の設定は、Bridging study の症例数は実際のブリッジング試験での症例数を、GCT Phase 2 は GCT Phase 3 と同じ症例数に設定することにより、実際のケースよりも多くの症例数を想定した。Domestic Phase 2 および 3 は Bridging study と同じ症例数とし、Model A および B よりも有利となるように実際の症例数よりも少なめに設定した。GCT Phase 3 の日本人症例数については、ガイドラインに示されている日本人症例数の算出法を用いることとした。なお、ガイドラインでは、2 種の手法 (方法 1 及び 2) が例示され、それぞれに対応する以下の算出方法で計算した。

<方法 1*1>

$D_{Japan}/D_{all} > \pi$ (本研究では π を 0.5 に設定) となる確率が 80%以上になるように日本人症例数を設定した。

$$f_1 = \frac{Z_{1-\beta}^2}{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (1-\pi)^2 + Z_{1-\beta}^2 (2\pi - \pi^2)}$$

f_1 : effect サイズを 1 と設定した際の日本人症例数
D : 被験薬群とプラセボ群との群間差、

<方法 2*2>

$D_A > 0$ かつ $D_B > 0$ かつ $D_C > 0$ となる確率が 80%以上となるように日本人症例数を設定した。

*1: Quan 氏ら, *Pharm.Stat.* 2010;9(2):100-112、*2: Kawai 氏ら, *Drug Inf. J.* 2008;42:139-147

$$P = \prod_{j=1}^s \Phi\{\sqrt{P_j}(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})\} \quad P: \text{各地域の D (群間差) が 0 を上回る確率 (80\% を設定)}$$

$P_j: j \text{ 地域の症例数の割合、 } s: \text{地域数}$

アジア試験の位置づけについては、日本を含めた GCT Phase 3 が提出され承認された医薬品（効能追加等の承認事項一部変更含む）を調査対象とし、米国又は EU への同時申請（日米欧同時申請：日本との申請ラグが 1 年以内と定義）の有無、症例数、全集団と日本人集団での結果における一貫性の有無、民族差の有無等の観点から検討した。アジア試験実施に関連すると考えられた要因を検討するため、全症例数 500 例未満か以上、アジア試験開始時に欧米で既承認あるいは欧米での第 3 相試験計画がない、及び日本人の症例数の割合（30%未満か以上）を独立変数因子としてロジスティック回帰分析を行い、オッズ比を算出した。解析には IBM SPSS Statistics version 21.0 (IBM Corp, Amonk, New York)を使用した。また、各 GCT Phase 3 は、全症例数、実施国数等の試験条件が異なることから、ガイドラインで示された方法により算出した日本人サンプルサイズにて日本人実症例数を除した値を index とし、アジア及び欧米を含む国際共同治験（worldwide 試験）と比較した。

【結果】

1998 年 8 月から 2012 年までにブリッジング戦略で承認された医薬品は 26 品目あった。Bridging model 及び Model A との比較では（図 4(A)）、国際共同治験戦略である Model A の症例数の方が Bridging model よりも少なかった（方法 1 および 2：それぞれ 65.4% および 88.5%）。Bridging model 及び Model B との比較（図 4(B)）では、第 2 相及び第 3 相試験を実施する Model B の症例数が多くな

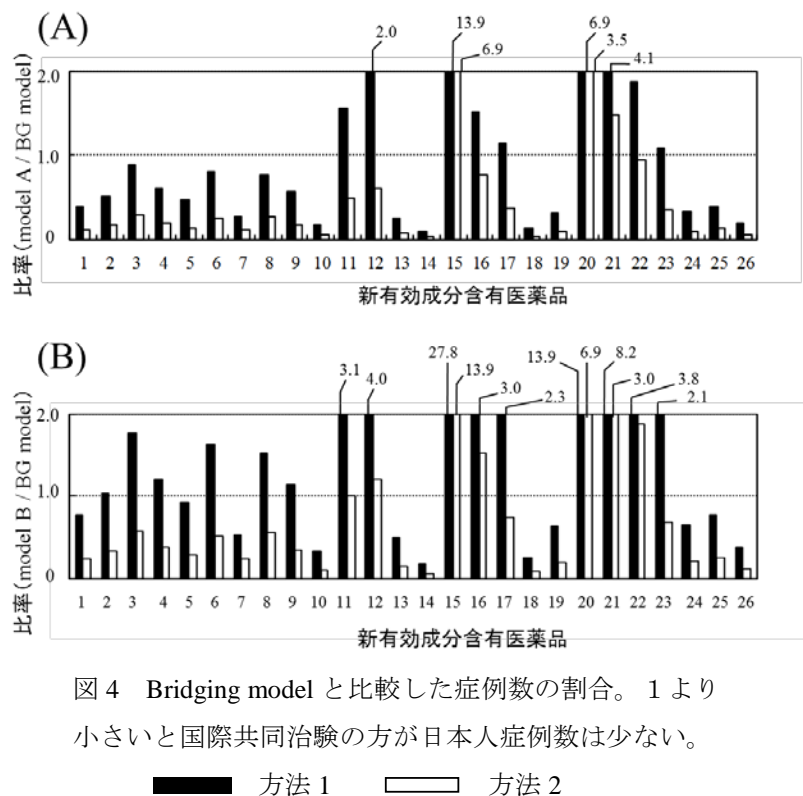


図 4 Bridging model と比較した症例数の割合。1 より小さいと国際共同治験の方が日本人症例数は少ない。

■ 方法 1 □ 方法 2

ると予想されたが、Model A の次に少ない結果となった（方法 1 及び 2: それぞれ 42.3% 及び 73.1%）。

一方、raloxifene hydrochloride、bazedoxifene acetate 及び palivizumab については、方法 1 及び 2 いずれにおいても、Bridging model の方が症例数は少なかった。Model C は、日本人第 2 相試験の結果により、第 3 相国際共同治験に参加できるケースに該当し、参加できない場合には日本人での国内第 3 相試験を実施すること（Domestic model: 第 1~3 相を日本人で実施）になる。このため、Model C と Domestic model と比較した結果、Model C の方が少ない症例数であった。以上の結果から、最も効率的な戦略は Model A であり、次いで Model B、Bridging model であると考えられた。また第 2 相試験まで国内で実施せざるをえなかったとしても、第 3 相で国際共同治験に参加する Model C のほうが Domestic model より効率的と考えられた。このように Bridging model が有利になるように戦略モデルを設定したにもかかわらず、国際共同治験を組み入れた Model A および B がより効率的な戦略であることが示された。

次に、国際共同治験の中でもアジアのみで実施されるアジア試験の位置づけについて検討した。1998 年以降 2013 年 6 月までに GCT Phase 3 が提出され承認された医薬品は 42 品目（44 試験）であった。国際共同治験およびアジア試験は 2009 年以降、顕著に増加した（図 5）。こ

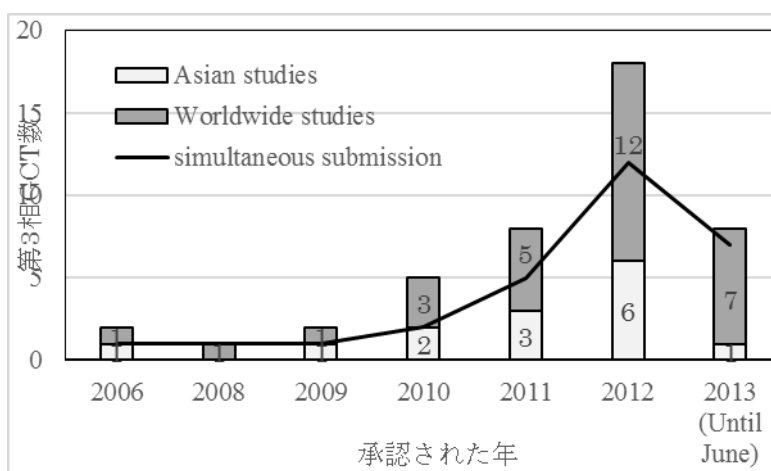


図 5 国際共同治験数の推移

のうちアジア試験は 14 試験であり、29%が日米欧同時申請に使用されている一方で、worldwide 試験では 83%が使用されていた。

全被験者数 500 症例未満の試験数はアジア試験が worldwide 試験より高値を示し、アジア試験はより小規模で実施され、また、アジア試験の日本人症例数の割合は worldwide 試験より高かった（図 6(A)）。

一方で、日本人集団における有効性エンドポイントについて、対照群との比較で有意差が得られた試験については、アジア試験（36%）が worldwide 試験（10%）より多く、アジア試験では日本人集団での有意な結果が求められていると示唆された。

このようにアジア試験と worldwide 試験では実施する目的が異なると考えられたことから、アジア試験を実施する要因のロジスティック回帰モデルにより変数選択をした結果、「全症例数 500 未満」及び「アジア試験開始時に既に欧米で承認あるいは欧米での第 3 相試験未計画」がアジア試験実施に有意な関連を示す要因として選択された（オッズ比：13.2、30.2、 $P < 0.05$ ）。さらにアジア試験および worldwide 試験における日本人症例数の差について比較した結果、ガイドラインに示された方法により算出した日本人症例数の推定値と実数症例数との比（index: 実症例数/推定値）の平均値は、それぞれ 6.71（信頼区間：5.30-8.50）および 0.999（信頼区間：0.686-1.46）であった（図 6(B)）。一方、分子標的薬（抗がん剤等）のように人種差の影響を受けにくい領域、既に他の適応疾患で承認され使用経験（データ）がある医薬品の効能追加のための試験は

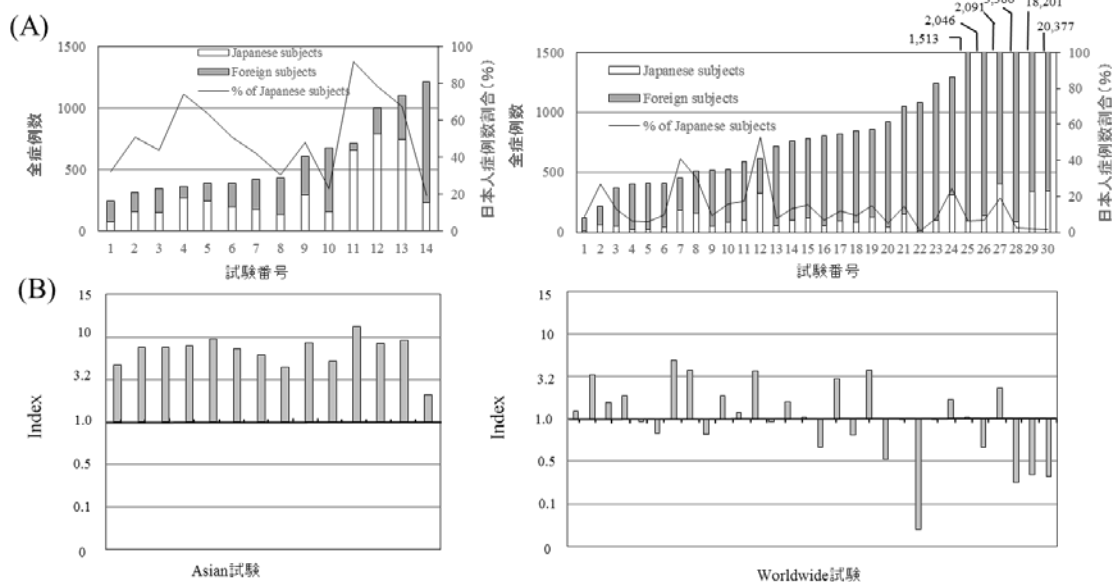


図 6 アジア試験及び worldwide 試験での日本人症例数の比較

worldwide 試験
が実施されてい

た。

【考察】

本研究の結果から、国際共同治験戦略の方がブリッジング戦略より少ない日本人症例数で実施でき、日本人症例数の観点から効率的な戦略であると考えられる。しかし、2つの例外が認められた。1つは、raloxifene hydrochloride 及び bazedoxifene acetate の 2 品目（いずれも骨粗しょう症治療薬）であり、ブリッジング試験での症例数は数百例であったが、外挿した海外第 3 相試験はエンドポイントを骨折発現率に設定した

6,000~8,000 症例規模と大きな差があった。このように第 2 相試験とは異なるエンドポイントの設定により大規模な第 3 相試験が必要となる場合には、ブリッジング戦略が効率的であると考えられた。2 つ目の例外は palivizumab（小児対象の RS ウイルス感染症薬）であり、ブリッジング試験での症例数は 31 症例だったが、外挿した海外第 3 相試験は約 1,500 症例であった。このように小児対象で日本において十分な症例数を集めることが困難な場合には、ブリッジング戦略が効率的と考えられた。

近年増加しつつある国際共同治験について、アジア試験は worldwide 試験と比較して小規模（500 症例未満）で実施され、日本人症例数の割合は高値を示した。アジア試験は、日本人と白人との民族差により用量の変更が必要となる可能性のある医薬品、グローバル試験に参加する機会を逃した医薬品、欧米での臨床試験が計画されていない医薬品に適応される戦略と考えられた。一方、worldwide 試験は、世界同時申請を目的とする医薬品、有効性等に民族差の影響がない医薬品、既に他の疾患で承認され日本人データが収集されている医薬品の効能追加等を目的として実施される臨床試験に適応される戦略と考えられた。

【結論】

日本人症例数の観点から、国際共同治験戦略がブリッジング戦略より効率的であることが示された。近年増加している国際共同治験については、アジア試験は小規模で実施され、しかし日本人症例数の割合は高値を示した。アジア試験は worldwide 試験に参加できない場合に実施され、worldwide 試験は世界同時申請を目的に実施されると考えられた。

論文審査結果の要旨

平成 26 年 2 月 20 日（木）、1 号館マルチメディア講堂にて薬学研究科委員出席のもと学内公開により後期博士課程院生の博士論文発表会が厳粛に実施された。発表会に先立ち、3 名の副査による個人面接が行われ、博士論文の内容が精査されるとともに、発表内容の全体の流れ、評価法選択の根拠および記載項目の追加、解説内容の改善ならびに論文の考察における根拠の明確化など、懇切丁寧な指導を受け予審を通過した。

発表当日は定められた口演時間内に研究の背景・目的から得られた研究結果とその意義など判りやすく発表し、その後の質疑応答では、ICH の理念等基本的な事項から解析手法に至る多岐にわたる質問に対し、バックアップスライドを示しながら受け答えを行い、順調に論文発表を終了した。

当論文申請者は、医薬品の審査に関わる業務に携わる傍ら、本学大学院博士前期課程を修め、さらに1年間、本学研究生として博士論文のテーマについて準備し、研究の可能性を見極めたのち、後期博士課程に進学した。本博士論文は、準備期間を含め5年間に亘る、申請者による調査研究の成果である。

本論文は、2つの研究により構成されている。1つ目は、臨床試験に必要な症例数を指標に、現在、医薬品開発戦略の主流である国際共同治験を用いた戦略と、従来用いられたブリッジング戦略とを比較した研究である。ブリッジング戦略では、多くの症例が必要とされる第3相試験の日本での実施を、海外第3相試験データを外挿することで省略できることから、国際共同治験よりも少ない症例数で実施可能と考えられたが、ガイドラインに示された手法を用いて仮想的に国際共同治験を設定し、日本人症例数をシミュレーションしたところ、国際共同治験の方が少ない日本人症例数で実施できることが示された。2つ目の研究では、この国際共同治験をさらに分析し、我が国における国際共同治験は、アジア地域のみ参加国により構成されるアジア試験と、欧米を中心とした **worldwide** 試験に分類でき、アジア試験の特徴を明らかにした研究である。アジア試験では、ガイドラインに示された日本人症例数よりも多くの症例数が用いられ、一方、**worldwide** 試験では、ほぼガイドラインの症例数と等しいことが示された。

レギュラトリーサイエンス領域の研究には、現状の制度が適切なものか否か、また、新たな制度が必要か否か、検討するものが含まれる。1つ目の研究では現状の手法が効率的であること、2つ目では、アジア試験が、欧米人との民族差が予想される化合物等に対して実施される新たな戦略である可能性が示された。

論文発表会ののち、ただちに開催された研究科委員会による合否判定結果では、特段、問題となる指摘はみられず、城谷真理君が実践し得られた研究業績は、博士学位記の授与に十分に価するものと評価された。

論文目録

1. 主論文

医薬品臨床開発における国際共同治験の効率性に関する研究

2. 主論文に関連する原著論文

- 1) Shirotani M, Suwa T, Kurokawa T, Chiba K. Efficient clinical trials in Japan: Bridging studies versus participation in global clinical trials. *J Clin Pharmacol*. 2013. doi:10.1002/jcph.216.
- 2) Shirotani M, Kurokawa T, Chiba K. Comparison of global versus Asian clinical trial strategies supportive of registration of drugs in Japan. *J Clin Pharmacol*. 2014.

doi:10.1002/jcph.273.

3. 参考論文

- 1) 山口光峰、近藤恵美子、城谷真理、渡邊裕司、楠岡英雄、他。 治験関連文書における電磁的記録の活用について。 *臨床評価 (Clinical Evaluation)* 2013; 41: 209-240
- 2) 池田浩治、山崎直也、岩石千枝、木下奈津美、城谷真理、鈴木由香、他。 医療機器規制における承認審査、品質管理システム及び信頼性調査の適切な役割分担について。 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究。 H24-特別-指定-029. <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201205020A#selectGaiyou>
- 3) 渡邊裕司、成川 衛、近藤恵美子、城谷真理、他。 医師主導治験等の運用に関する研究。 生労働科学研究費補助金健康安全確保総合研究医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究。 H24-医薬-指定-024. <http://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201235055A#selectGaiyou>