

| 報告番号   | 甲 乙 第 号 | 氏 名 | 城谷 真理 |
|--|---------|-----|-------|
| <p>主 論 文 題 名 :</p> <p>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</p>  |         |     |       |
| <p>(内容の要旨)</p> <p><b>【背景】</b></p> <p>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。</p> <p>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。</p> |         |     |       |

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。

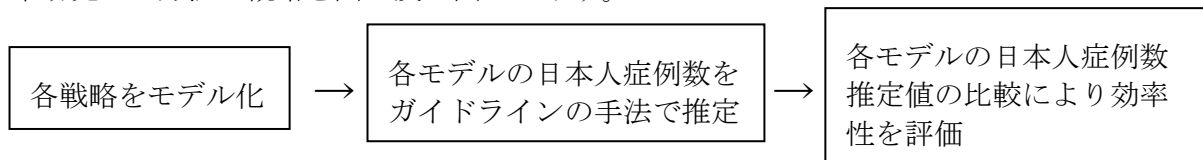


図1. ブリッジング戦略及び国際共同治験戦略の日本人症例数比較のスキーム

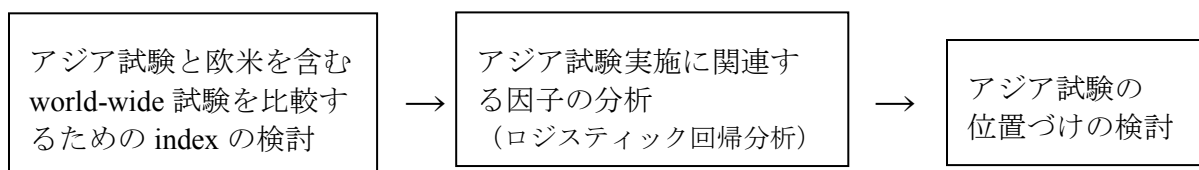


図2. アジア試験の位置づけの検討のスキーム

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 $\pi$ 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。

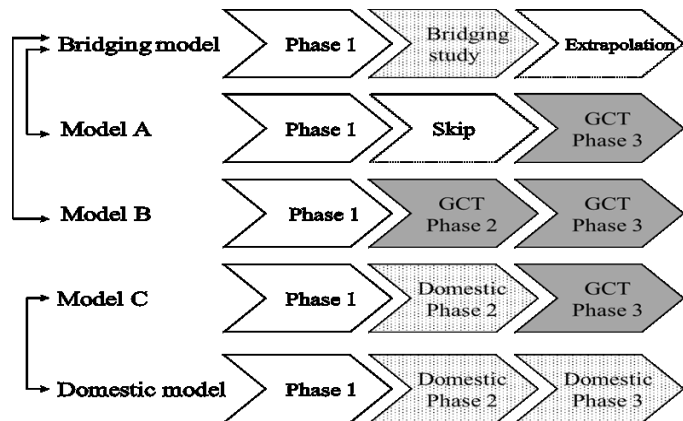


図3 ブリッジング戦略及び国際共同治験戦略モデル

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

$f_1$  : effect サイズを1と設定した際の日本人症例数の割合  
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。

$$P = \prod_{j=1}^s \Phi\{\sqrt{P_j}(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})\}$$

P : 各地域の D（群間差）が0を上回る確率（80%を設定）  
 $P_j$  : j 地域の症例数の割合、s : 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いた値を 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

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

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

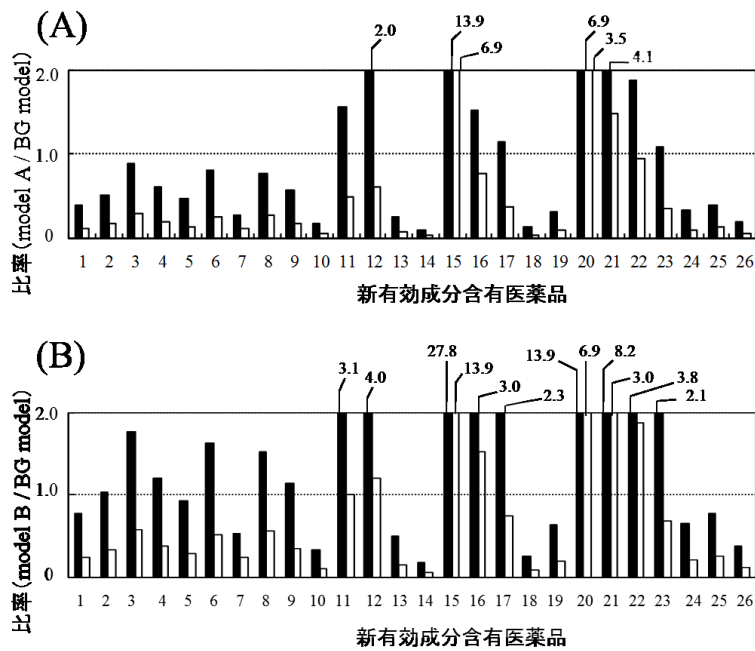


図4 Bridging modelと比較した症例数の割合。1より小さいと国際共同治験の方が日本人症例数は少ない。  
■ 方法1 □ 方法2

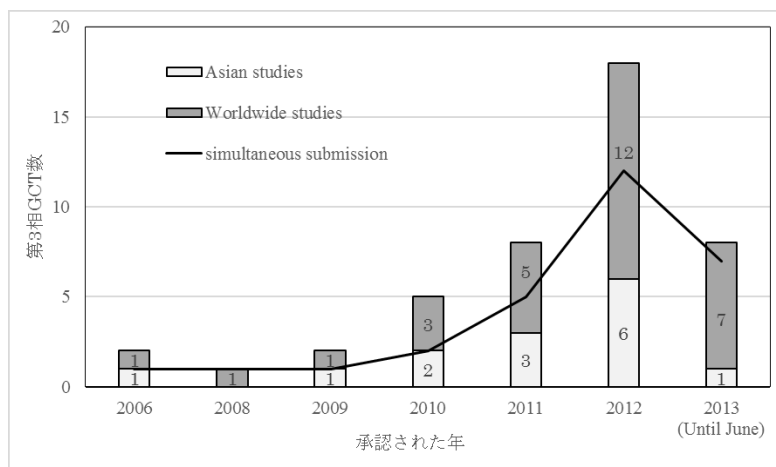


図5 国際共同治験数の推移

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))。

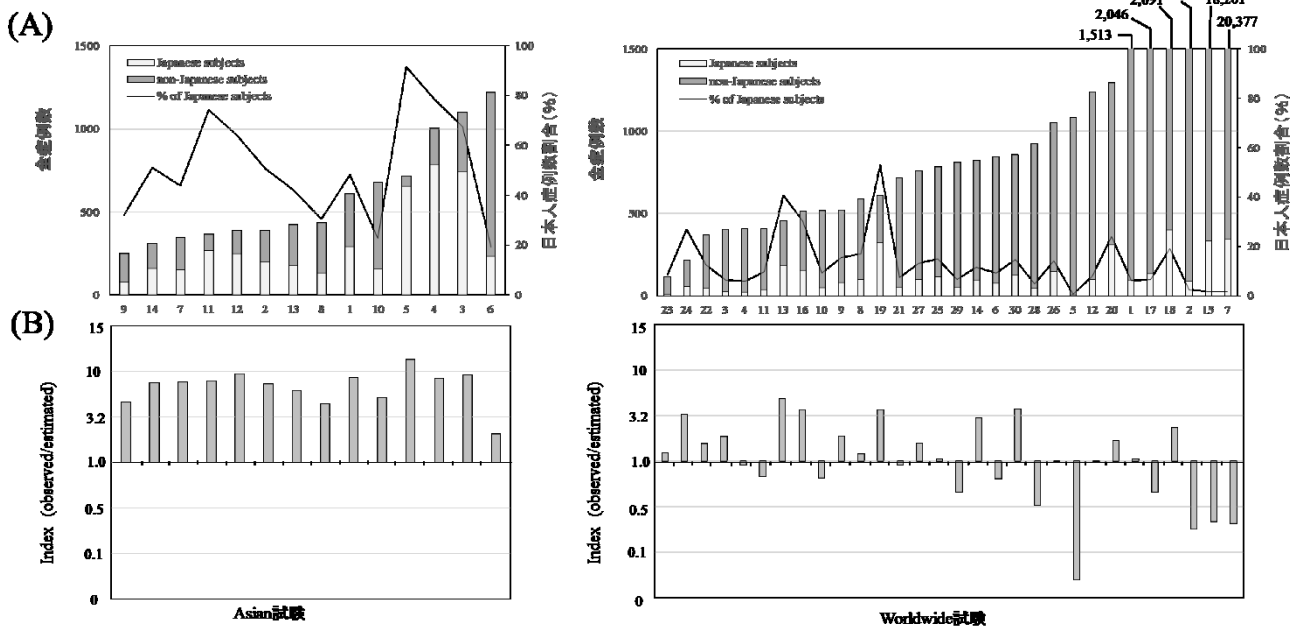


図 6 アジア試験及び worldwide 試験での日本人症例数の比較

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 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。

**【主論文に関する原著論文】**

- 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.

**【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

## 主 論 文 要 旨

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. 厚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>