



これからの医薬品評価

－国際共同開発での日本人データの意義って何？－

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会

データサイエンス部会 2020 年度タスクフォース5

2022 年 7 月

目次

これからの医薬品評価 – 国際共同開発での日本人データの意義って何? –	1
はじめに	3
エビデンスを高めるための基礎的な考え方	5
効果修飾因子とは	11
効果修飾因子の候補を見つける	15
効果修飾因子のさらなる探求	17
効果修飾因子の適用場面	19
どうしていきべきか	25
結語	32

コラム :

[効果修飾因子と関連する用語](#)

[代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型](#)

[効果修飾因子の探索 アログリブチンの例](#)

[効果修飾因子の探索 ゲフィチニブの例](#)

[地域とは, 地域間の治療効果の一貫性評価とは](#)

[効果修飾因子を将来の予測に役立てる: 個別化医療への取り組み](#)

[医薬品開発の歴史: 単独開発から国際共同開発へ](#)

[少数例のデータに基づく議論](#)

[日本人とは](#)

[コロナ禍という緊急時に見えてきたこと](#)

はじめに

国際共同開発は今や珍しくなくなっている。医薬品を世界の市場へ同時に導入することを最初から考えているグローバル企業にとってはもちろんのこと、日本での開発を先行しつつ、市場を世界に広げる戦略をとる日本企業にとっても、国際共同開発は必然的な開発戦略となっている。このような考え方は日本に限ったことではなく、国際共同開発に積極的に参加している他の国々にとっても（それぞれの国が歴史や環境の違いを抱えているが）同様である。日米欧 3 極の規制調和を目指して発足した ICH（International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use（医薬品規制調和国際会議））は、発足から四半世紀を経た 2015 年に再建を行い、多くの国々の規制当局や団体等が参加する国際会議へと発展してきた。ICH は 2021 年 12 月に改めて「Overview of ICH」を公表し¹、ICH の目的を以下のように整理している。英語表記は原文のまま、日本語表記は我々の翻訳である。

Purpose of ICH (ICH の目的)

Promotion of public health through **international harmonisation** that contributes to（以下のことに貢献する国際的な調和を通じて公衆衛生を促進すること）：

- Prevention of unnecessary duplication of clinical trials and post market clinical evaluations（不必要な臨床試験や市販後臨床評価の重複の防止）
- Development and manufacturing of new medicines（新医薬品の開発と製造）
- Registration and supervision of new medicines（新医薬品の登録と監視）
- Reduction of unnecessary animal testing without compromising safety and effectiveness（医薬品の安全性と有用性を損なうことなく、不必要な動物実験を削減）

Accomplished through **Technical Guidelines** that are implemented by the regulatory authorities（これらが、規制当局が実装する技術的な指針によって達成されること）

本報告書に直接関係するのは、最初の Bullet「不必要な臨床試験や市販後臨床評価の重複の防止」であり、医薬品評価をグローバルな視野を持って考え、臨床試験や市販後臨床評価の重複を避けることが述べられている。この ICH の目的は変更されたものではないが、ICH に参加する規制当局や団体等が飛躍的に増えたため²、これを改めて周知させる意義がある。ICH は日米欧 3 極の規制調和会議ではなくなったのであり、医薬品評価に関わる規制当局、産業界、アカデミア、患者等、世界中の関係者が

¹ ICH, Overview of ICH, December 2021(4 頁参照), (https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-12/OverviewOfICH_2021_1202.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日)

² 2022 年 6 月時点で、メンバー、オブザーバーである規制当局や団体の数は 50 を超える。

(<https://www.ich.org/page/members-observers>; 最終アクセス確認 2021 年 6 月 9 日)

ICH の目的を共有している。このような状況下で、医薬品評価に関する我々の思考パターンや戦略、これらに基づく我々の行動（規制当局とのコミュニケーションを目的として作成される文書等に反映される）を変える必要があるのではないのか？日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会の2020年度タスクフォース5では、このような問題意識を出発点として、議論を重ね、本報告書をまとめるに至った。

承認申請に至るまでの医薬品評価は、さまざまな背景（患者背景、環境）を持つ患者に対してその医薬品が有効かつ安全であるのか、そのベネフィット・リスクのバランスは受け入れ可能であるかをグローバルな視野で見極めるための学習過程である。その一方で、個々の国（我々にとっては日本）においては、承認申請に至るまでの医薬品評価によって、将来その国で医薬品を使う患者における有効性や安全性をどのように“見積もることができるのか”が、それぞれの規制当局による医薬品の承認の意思決定の重要な拠りどころとなる。これらグローバルな視点と各国の視点をいかにバランスさせるかが大きな課題であるが、例えば日本においては従来、日本で収集されたデータを中核に据え、日本と他の国々（あるいは日本を含めた試験全体）を比較し、類似性や一貫性を示し、反応性に違いがあるならその違いを説明してきた。このような従来型のアプローチを良しとするならば、国際共同開発に参加するどの国にとっても同様なアプローチが正当化され、くり返されるかもしれない。さらには個々の国の評価の違いに合理的な説明ができない、各国が自国の症例数を確保しようと主張するなどの混乱が生じるかもしれない。このような混沌が広がることになれば、上で紹介した ICH の目的にも明らかに反することになるし、そもそも科学的にも疑問符が付くようなありさまになるであろう。

医薬品の承認は、ある医薬品の有効性・安全性を知るための学習過程の大きなマイルストーンであるが、ゴールではない。学習過程は市販後も続いていく。市販後の医薬品評価は、世界の育薬の一端を担うという側面を持ちながら、日本であれば、日本の医療環境を含めた環境の中にある日本人での有効性、安全性、さらには日本における医薬品の価値を評価していくという側面ももつ。開発から市販後までを俯瞰した上で、どのような思考に基づいて医薬品評価を行っていくべきか考え、「治療効果に影響を及ぼす要因」（効果修飾因子）に関する理解を深めることが、あらたな思考の軸となり、発想の転換につながるのではないかと我々は考えた。効果修飾因子を軸とした思考は、国際共同開発に限らず、他のさまざまな状況下での医薬品開発にも適用できる科学的思考であることを確信するに至った。本報告書は、国際共同開発を中心に議論を進めるが、外国のデータや文献情報など利用可能なエビデンスがある場合の他の医薬品開発にも適用できる考え方も含まれる。まずは、国際共同開発に限らず、どんな場合であっても、我々が立ち戻って考えようとするときの“故郷”たる科学的思考から始めよう。

エビデンスを高めるための基礎的な考え方

医薬品の開発から市販後までを含めライフサイクルを通じて、医薬品の有効性や安全性を理解するためのさまざまな**学習過程 (learning process)** が存在する。その学習過程の中で、非臨床研究、臨床試験／研究などさまざまなタイプの研究、試験を継続的に行うことによって、医薬品評価において重要な知見に関するエビデンスを高め、それらの知見を確固たるものにしていくことができる。

医薬品評価を含めて科学の学習過程は、さまざまな命題（注）についての、**演繹 (deduction)** と **帰納 (induction)** の繰り返しであり、この学習過程を通じて知識は更新され続け、情報の不確実性が減少し、確信は深まっていく。

（注）命題とは、論理学上は一つの判断の内容を「A は B である」のような形で表したものである。数学ではその理論において真か偽が原理的に定まっているものをいう³。医薬品評価における命題の例は、

- 「評価項目 X について、医薬品 A は対照薬 B よりも高い有効性をもつ」、
- 「ある因子 X は、医薬品 A の治療効果に大きな影響を及ぼす効果修飾因子である」、
- 「医薬品 A は副作用 B を引き起こす」などである。

命題には、多くの場合に適用できる原理原則としての「**一般的に言えること (General)**」のレベルと、「**個別の状況下で言えること (Particular)**」のレベルがある（図 1）。General から Particular へ適用しようとする思考を**演繹**と言い、Particular から General へ一般化しようとする思考を**帰納**と言う。我々が観察したり、経験したりできるのは Particular であり、General は一般化された概念、あるいは原理原則である。たとえば、1 つの臨床試験の結果、さらにはその一部分である 1 つの部分集団解析や、探索目的で臨床試験データの一部分を切り取ったさまざまな**所見 (finding)** は Particular である。我々は Particular で得た所見を経験として将来に活かそうと考え、一般的に妥当であると考えられる General のレベルに概念化しようとする。次回 Particular を経験するときには、経験に裏付けられた General が目の前にある Particular にも適用できるかを考える。うまく適用できたならば General は更に確固たるものになっていくだろうし、うまく適用できなかった場合には General は更新されていく。次々回の Particular、さらにその先の Particular へと進みながら、帰納・演繹を繰り返す学習過程は続いていく。⁴

³ 新明解国語辞典第七版、三省堂（2011 年）

⁴ Bosland W.M., Curran, J.M. Introduction to Bayesian Statistics, 3rd Edition (Wiley ,2016)

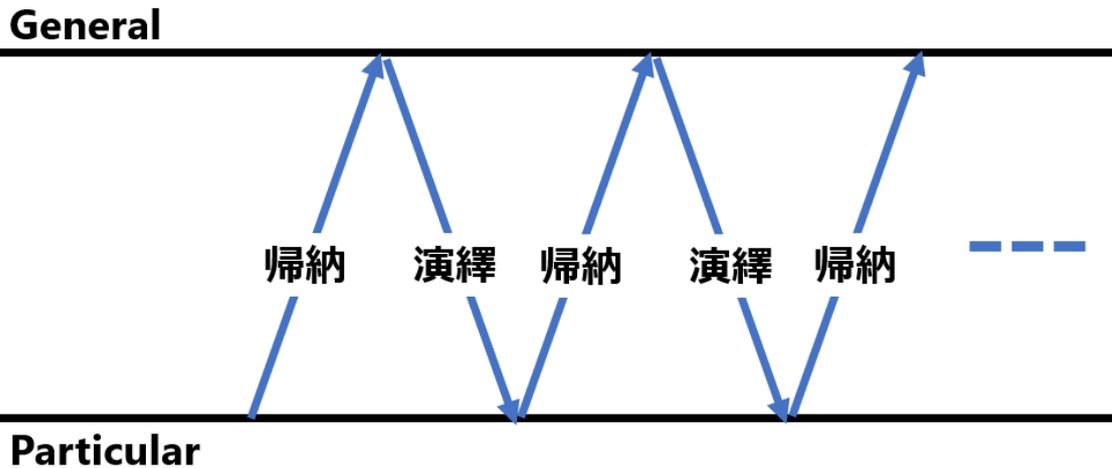


図 1 科学的な学習過程：帰納と演繹の繰り返し

このような学習過程は、広く人類の思考パターンと合致している。たとえば、新たに社会人となった若者は、それぞれの職場、専門領域で Particular を経験していく。彼／彼女は、自身の経験を自身の思考の中で一般化、概念化できることに気づき、頭の中で General を形成していく。次に与えられた仕事に、過去の経験が活かせないかと「演繹」を試みる。うまくいけば自分が持っていた General は補強される。うまく行かなければ、自分が持っていた General はどうして適用できなかったのか、General をどう更新すれば今回の Particular も包含できるようになるのかを考えるだろう。このような思考を長年にわたって重ね、“その道”に熟達したベテランになっていく。

医薬品の有効性や安全性に関わる学習過程も、上の思考パターンと本質的に同じである。図 2 は、20 世紀を代表する応用統計家の一人、George Box が彼らの著書⁵の中で描いた図を改変したものである。科学的な学習過程を通じて知識を高めていくことを説明したものは他にもあり、著名なものとして、Kolb's Experimental Learning Theory⁶がある。図 2 では帰納と演繹を繰り返す科学的な学習過程がループの形で描かれており、General の更新に焦点をあてた説明をしている。

⁵ Box, E.P.G, J., Hunter, J.S., Hunter, W.G., Statistics for Experimenters: Design, Innovation, and Discovery, 2nd Edition (Wiley, 2005)

⁶ Experiential learning: helpful review of sites by Tim Pickles

(<https://reviewing.co.uk/research/experiential.learning.htm>; 最終アクセス確認 2021 年 5 月 22 日)

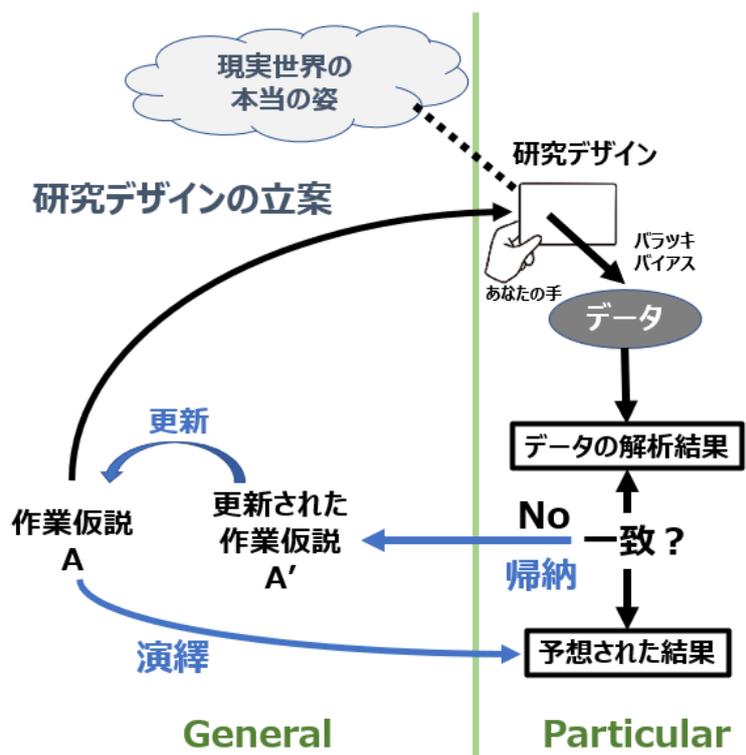


図 2 科学的な学習過程

あなたの最初の General、つまり作業仮説（例えば、「本剤は主要評価項目〇〇において、有効性が認められる」）は A として図 2 の左側にある。あなたは演繹的に「A が正しいとしたら、どのような結果が観察されるだろうか？」を考える。A から右下に伸びた矢印の先には演繹によって予想された結果がある。一方、A から右上に伸びた矢印の先には、あなたがデザインした研究が**四角い窓**として描かれている。窓を持っている手はあなたの手であり、どのような窓をデザインするかはあなた的手中にある。この窓を通して、現実の世界の一面をデータとして見ることになるが、データはバラツキやバイアスによって、見えにくいものになっていたり、偏った見え方になっているかもしれない。あなたがデザインした研究から得たデータの解析結果は、予想された結果と比べられる。予想された結果もデータから導かれた結果も Particular のレベルにある。それらが一致するなら命題は証明されたことになり、ループは終了する。有効性の主要評価項目について検証的試験で検証する場合はこれに当てはまる。予想された結果は、事前規定され臨床試験のプロトコルや統計解析計画書に明示される。データ解析の結果が予想された通りの結果であった時、「命題（試験の目的に直結する仮説）は検証された」ということができ、命題が真であることを支持するエビデンスが高いことが示される。もし、データ解析の結果が予想された結果と一致しなかった場合には、学習過程を打ち切る（開発を中止する）こともあるが、学習過程はまだ道半ばであり、命題が真であったとしても、これを支持するエビデンスが十分に高まっていないことを意味しているのかもしれない。学習過程が継続されるのであれば、作業仮説 A は更新され、新しい作業仮説 A' が設定される。これが帰納である。更新された General である作業仮説 A' に基づき新たな研究が行われ、ループは継続していく。

有効性の主要評価項目のように明示的に検証が行われる場合には、図 2 の説明は理解しやすいだろう。しかし、医薬品のライフサイクルにおいては、検証的な命題以外にも、医薬品の有効性、安全性に関わるさまざまな重要な命題がある。たとえば、以下のような命題である。

【通常、検証の枠組みでは評価されないが、医薬品評価において重要な命題】

- 主要評価項目に関する検証的な命題以外の命題
- 検証の枠組みに含まれない副次評価項目に関する命題
- 何らかの属性によって定義されたサブグループにおける命題
- 効果修飾因子に関する命題
- 検証を目的としない安全性評価に関する命題など

これらの命題は、医薬品のライフサイクルの中で学習過程が同時並行的に進められる命題であり、「*Know the drug*（その薬のことを知る）」を目標にする我々の医薬品評価の大半がそのような命題であると言ってよい。これらの命題の学習過程においても、図 1 のような演繹と帰納の繰り返しが行われるはずであるが、図 2 のような形式では学習過程が進んでいかないことも多いであろう。では、どのようにして演繹と帰納を繰り返して行けばよいのだろうか。

ある命題について、たった一つの試験または研究から十分なエビデンスとなる所見が得られる可能性は高くない。だからこそ医薬品評価の学習過程の中で得られるさまざまな情報、試験結果を継続的に評価していく必要がある。単独では十分な説明に至らない所見を蓄積し、命題が真であることを支持するエビデンスを高めていくためには、

『同じ方向を指し示す（同じ結論を支持する）所見が多いほど、それらが真のシグナルであると確信する度合いが高まる』

という考え方が重要である⁷。このような考え方に基づき有効性や安全性の評価を行うための視点は、E17 ガイドラインの本文及び Training Material Module 6⁸では、**内的一貫性**および**外的一貫性**と説明されている。これら 2 つの視点に生物学的合理性、臨床的意義、統計学的な不確実性を加え、**5 つの視点**としてまとめられている（図 3）。

⁷ くすりの安全性を科学する、小宮山靖、酒井弘憲、木村友美らによる翻訳(サイエンティスト社、2012 年) 原著は Klepper, M.J., Cobert, B., Drug Safety Data: How to Analyze, Summarize, and Interpret to Determine Risk (Jones & Bartlett Learning, 2011))

⁸ 「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」に関するトレーニングマテリアル等 (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0022.html> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 20 日)



図 3 MRCT の結果の信憑性を評価するための 5 つの視点 ; ICH E17 Training Material Module 6 の 8~9 ページに記載の図を和訳

図 3 は国際共同治験（MRCT）の結果の信憑性を評価するための視点を整理したものであるが、MRCT に限らず【通常、検証の枠組みでは評価されないが、医薬品評価において重要な命題】のエビデンス評価にも広く適用可能である。**5 つの視点**は以下のように説明できる。

生物学的合理性 :	生物学的に説得力のある説明が可能か
臨床的意義 :	臨床的な判断や治療方針の決定の根拠を与える重要な知見か 何らかの集団間で観察された差異は臨床的に注目すべきものか
統計学的な不確実性 :	得られた所見がどの程度確からしいか、言い換えれば、推定に無視できないバイアスは混入していないか、推定の精度はどの程度高いか
内的 一貫性 :	同一試験内で互いに支持する複数の所見が得られているか、たとえば生物学的あるいは医学的に関連のある複数の評価項目において、同じ結論（命題）を支持する所見が得られているか
外的 一貫性 :	ある試験で得られた所見と、他の試験結果などの外部情報とを並べて見て、それらが同じ結論（命題）を支持する所見であるか

上で述べたような【通常、検証の枠組みでは評価されないが、医薬品評価において重要な命題】のエビデンス評価は、この 5 つの視点で行われるべきであり、個々の所見は、統計学的な不確実性を考慮しな

がら、臨床的意義はどうか、命題を支持するエビデンスとしてどの程度の重みをもつかという視点から評価される。一つの試験から得られたさまざまな所見はそれらの関連性や、同じ結論を支持するかを確かめたり（内的一貫性）、他の試験や既知の情報との一貫性や整合性（外的一貫性）を確かめたりすることによって、エビデンスは一段、また一段と高まっていくことになる。内部一貫性、外部一貫性を確かめる過程で、それぞれの所見が生物学的にも合理性を持つならば、なお一層、命題が真であるとの確信は補強されることになるだろう。

効果修飾因子とは

医薬品にどのような反応を示すかは、人によって異なる。よく効く人もいれば、期待したほどの効果が得られない人もいる。生活に支障をきたしたり、治療を継続できない副作用を経験する人もいれば、有害事象をほとんど経験しない人もいる。この反応性の差異は、人口統計学的属性、遺伝的特徴、病歴、健康状態などの個人の特性や、生活環境、医療環境などによって生じる。⁹一般には、個人の特性を**患者要因 (patient factor)**、生活環境、医療環境などを**環境要因 (environmental factor)**と分類することができる。医薬品の国際共同開発の中で民族差を説明しようとする場合には、前者を**内因性民族的要因 (intrinsic ethnic factor)**、後者を**外因性民族的要因 (extrinsic ethnic factor)**と分類する。民族的要因は、ICH E5 ガイドラインの「補遺 A：内因性及び外因性民族的要因の分類」(図 4)¹⁰で整理され、外国で実施された臨床試験の結果をある国の承認申請に用いるためのブリッジ試験や国際共同試験、あるいは、これらを含んだ国際共同開発における臨床データパッケージの解釈に用いられてきた。図 4 に記載されている内因性・外因性民族的要因は一般的な例示であり、これらの要因が“特定の医薬品の治療効果に影響を及ぼすかどうか”は別の問題である。

患者要因(patient factors)		環境要因(environmental factors)
内因性民族的要因		外因性民族的要因
遺伝的要因	生理的及び病理的要因	環境要因
性	年齢 (小児・高齢者)	気候
身長		日光
体重		環境汚染
	肝臓	文化
	腎臓	社会経済的要因
	心血管機能	教育水準
	ADME	言語
	レセプターの感受性	医療習慣
人種		疾病の定義と診断
薬物代謝の遺伝多型		治療法
遺伝病		医薬品服薬順守の程度
	喫煙	
	飲酒	
	食事習慣	
	ストレス	
	疾患	規制方法/GCP
		臨床試験の実施方法/エンドポイント

図 4 ICH E5 ガイドライン 補遺 A：内因性及び外因性民族的要因の分類（最上段の患者要因、環境要因のみ追記）

⁹ European Medicines Agency(EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the investigation of subgroups in confirmatory clinical trials., 31 January 2019; https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-subgroups-confirmatory-clinical-trials_en.pdf (最終アクセス 2022 年 5 月 20 日)

¹⁰ 厚生省医薬安全局長通知、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、医薬審第 672 号、1998 年 8 月 11 日 (<https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 20 日)

本報告書では、内因性・外因性民族的要因に“特定の医薬品の治療効果に影響を及ぼすかどうか”という視点を加えた、**効果修飾因子 (Effect Modifier)** を導入する。つまり、図 4 に記載されたさまざまな要因を「治療効果に影響を及ぼすこと（後述の効果修飾）を支持するエビデンスの強さ」という新たな軸で並び替えることにより、十分なエビデンスに基づいて特定の医薬品の治療効果に対する効果修飾因子として確立された要因や、確立まではいかないまでも候補として考えられる要因、効果修飾のエビデンスが得られていない要因に分けて考えることができる（図 5）。効果修飾を支持するエビデンスが得られていない要因には、開発プログラムのある時点あるいは承認申請の時点までに未知である効果修飾因子が含まれている可能性はあるが、この問題に対処するためにも国単位などよりも大きなくりの地域や人種といった視点からの評価が重要である。本報告書では、主に国際共同開発の文脈で議論を進めていくが、ここで行われる考察は、医薬品評価のあり方に関わるものであり、国際共同開発に限定せず、以下のような多くの場合に適用できる。

- 民族的な多様性が限定的である国（例えば日本）だけで開発され、その国における承認を目指す医薬品の評価など
- 検証的試験の実施が困難な稀少疾患を対象とする医薬品の開発
- 小児や高齢者などの特別な患者集団を対象とする医薬品の開発
- モデルから得られた情報に基づく医薬品開発（MIDD； Model-informed Drug Development）

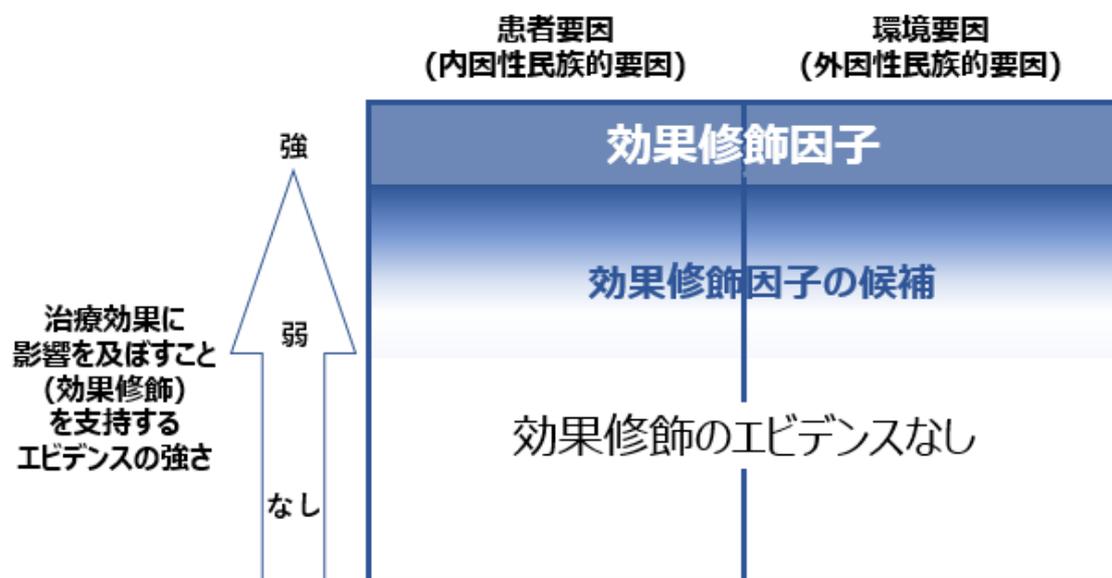
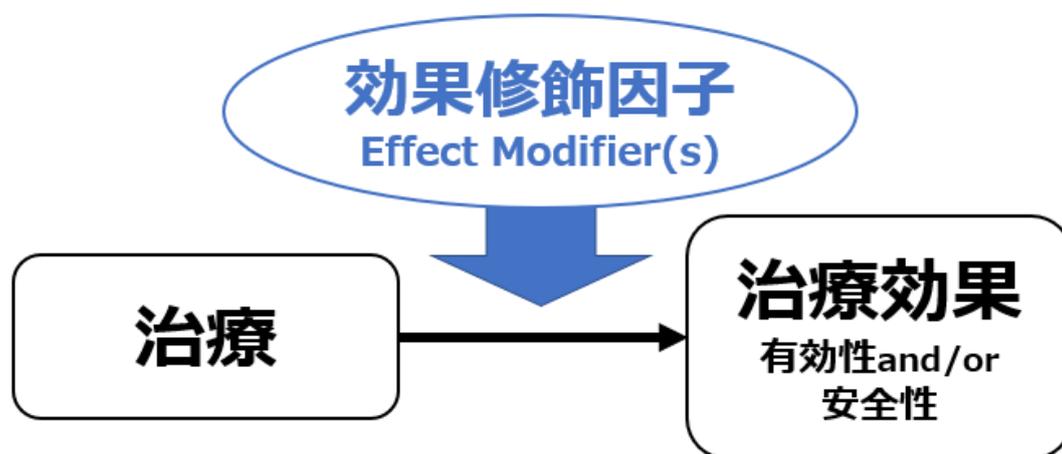


図 5 患者要因・環境要因と効果修飾因子の関係

一般に、状況によって治療効果（注）が異なる生物学的現象を、**効果修飾（Effect Modification）**と呼び、効果修飾を引き起こす要因を**効果修飾因子（Effect Modifier）**という¹¹（図6）。

（注）疫学を含めた、より一般性の高い定義では「曝露による影響」とすることがある。



効果修飾 Effect modification

図6 効果修飾と効果修飾因子

ml コラム：効果修飾因子と関連する用語

効果修飾因子は、治療と治療効果に関する情報がさらに蓄積されると、新たな効果修飾因子を同定することもあるが、ここでは治療開始前に得られる情報に基づいて定義する。治療方針決定の時点で利用可能な情報でなければ治療効果の“予測”に役立たないことが主な理由である。疾患の予後因子が効果修飾因子となる場合もあるし、疾患の予後因子としては知られていない患者要因や環境要因が効果修飾因子となる場合もある。安全性評価においては、ある副作用のリスクを高める要因はリスク因子と呼ばれるが、これも上の定義に従えば、効果修飾因子である。有効性が得られるための生体内反応経路に関連する副作用の場合には、有効性と安全性が同じ効果修飾因子によって影響を受ける場合もあるだろうし、有効性とは異なったメカニズムで起きる副作用に対しては、有効性とは異なる効果修飾因子が考えられる場合もあるだろう。例えばフェニトインやカルバマゼピンに曝露された患者のステーブンス・ジョンソン症候群のリスク増大と関連した HLA 抗原は有効性の効果修飾には寄与しない⁷。

¹¹ Boston University School of Public Health, Effect Modification (https://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/mph-modules/bs/bs704_multivariable/BS704_Multivariable4.html ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 22 日)

効果修飾の存在を知るための単純で典型的な方法は、患者要因あるいは環境要因の中の何らかの要因によって集団をサブグループに分け、治療効果の違いを検討する方法である（図 7）。治療効果がサブグループ間で異なる場合には、その要因が効果修飾因子である可能性を示唆する。この効果修飾因子の候補を見つける手順については次のセクションで詳しく議論する。

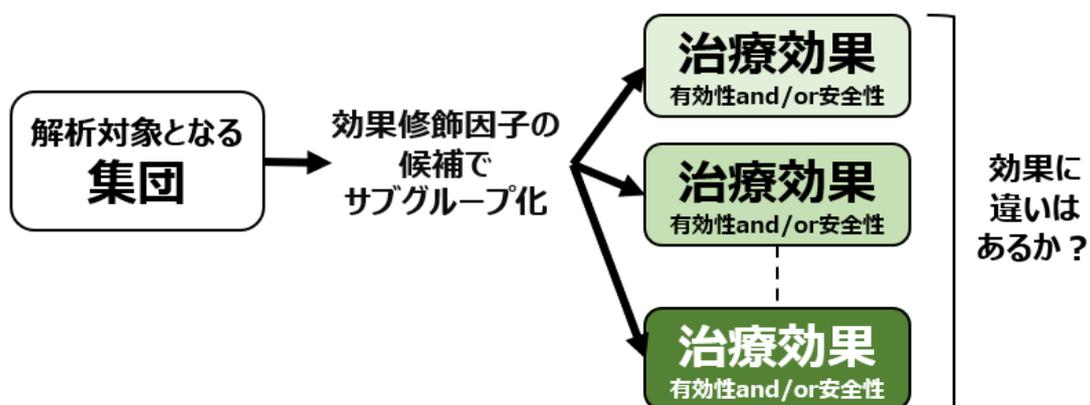


図 7 サブグループ解析による効果修飾因子の探索

効果修飾因子の候補を見つける

医薬品ごと、さらには評価項目によっても、実際には非常に多数の効果修飾因子が存在する可能性がある。しかし、些細な影響しか及ぼさない因子も含めてあらゆる効果修飾因子を検討することは、現実的ではないし実用性も低い。医薬品評価を目標とする我々の興味の対象は、人によって反応性が異なることをよく説明でき、かつ製造販売承認が得られ医薬品が医療現場で広く使用されるようになったときに利用可能な効果修飾因子である。そのような効果修飾因子の候補に繋がるヒントは創薬研究の段階から臨床開発のいたるところで得られるかもしれない。例えば、医薬品の標的となる病態に関連した生体反応過程に関わる様々な分子や測定可能なバイオマーカー、それらの中でヒトにおいて知られている遺伝子多型など、ヒトにおける個人間の反応の違いを説明する効果修飾因子の候補が潜んでいるかもしれない。First In Human 以降の臨床開発において効果修飾因子の候補を見つける努力は続けられる。しかし、開発早期（特に Proof of Concept 以前）では、開発後期に向けた大きな投資の決定前であり、その決定のための評価が最優先事項であり、Nice-to-have 的な検討を十分に行える資金／予算がない場合も多い。つまり、候補医薬品がヒトにおいて期待される有効性、安全性プロファイルをもつ可能性が高いかを検討することに軸足があり、特定の国や地域で反応性に違いがみられるかどうかは検討課題としては副次的なものになる。そのため、環境要因よりは患者要因に焦点を当てて効果修飾因子の候補の探索が続けられる。

薬物を投与した後、治療効果（有効性及び安全性）が観測されるまでの過程は、薬物投与による体内の薬物濃度、それにより引き起こされる薬力学的作用、及びその延長としての治療効果の段階とそれぞれの関係として捉えることができる。

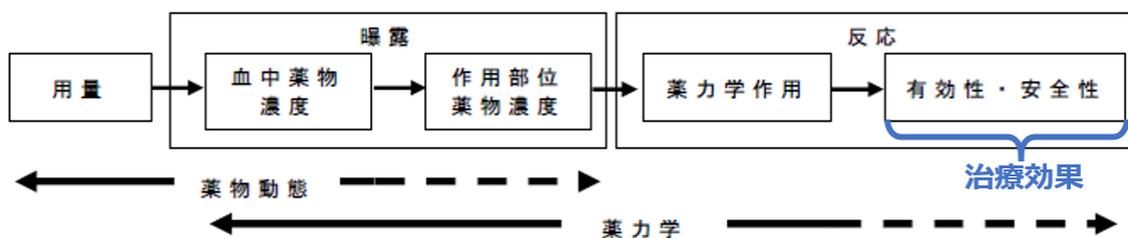


図 8 薬物の用量、曝露と反応の関係（「医薬品の曝露 - 反応解析ガイドライン」図 1：令和 2 年 6 月 8 日付け薬生審発 0608 第 4 号厚生労働省医薬・活衛局品審査管理課長通知）

曝露の個人間差は、吸収・分布・代謝・排泄での個人間差に起因する。患者要因として一般的に年齢、性別、体格（体重や BMI 等）、肝・腎機能、代謝酵素の遺伝子多型等が、環境要因として薬物相互作用や食事の影響が検討されることが多い。

例えば、多くの低分子薬の代謝に関わるチトクローム P 450（CYP）の遺伝子多型による活性への影響や人種ごとの遺伝子多型頻度については多くの知見が蓄積されてきている。代謝実験などの in vitro 試験、多数の薬物の臨床試験の結果、遺伝子解析など、多様なソースによって蓄積された知見といえる（コラム参照）。また、抗体薬については、例えばさまざまな医薬品の母集団解析モデルを検討し、薬物動態へ影響を及ぼす一般的な要因について考察した例も報告されている。¹²

コラム：代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型

反応については、患者要因として疾病の状態等の予後因子または治療の予測因子となりうる要因が探索されることが多く、環境要因として診断基準や治療法、併用薬等が検討されることが多い。

臨床開発を通じて、個々の臨床試験においても効果修飾因子の候補を見つけるための努力、その反応への影響（反応のばらつきを要因でどの程度説明できるのか）の検討が続けられる。個々の試験結果をまとめる段階での典型的なアプローチについては、後のセクション **効果修飾因子の適用場面** の「A）既存の情報に対して洞察を加える」で述べる。効果修飾因子の探索は、臨床開発が進むにつれて、患者要因に加えて、診断基準や治療法、併用薬等の医療環境などの環境要因にも広がっていく。

この過程において影響の程度を理解するには、要因の有無で特徴づけられた「集団」の比較が重要である。また、要因が特定できない段階でも、例えばある人種の遺伝子多型分布が他人種と異なる場合や、ある国では全員が同じ外因性民族的要因の影響を受けている場合のように、人種や国といったさまざまな要因が含まれる大くりの切り口からの比較で治療に対する反応の差が見えることもある。大くりの切り口には、未知の効果修飾因子が潜んでいるかもしれないという視点を持ち続けることは重要である。これらの検討は、究極には患者「個人」の反応を予測するための要因を検討していることとなる。

コラム：効果修飾因子の探索 アログリプチンの例

¹² Bensalem, A., Ternant, D. Pharmacokinetic Variability of Therapeutic Antibodies in Humans: A Comprehensive Review of Population Pharmacokinetic Modeling Publications. *Clinical Pharmacokinetics*. (<https://doi.org/10.1007/s40262-020-00874-2> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 20 日)

効果修飾因子のさらなる探求

効果修飾因子の特定とは、**エビデンスを高めるための基礎的な考え方**のセクションで【通常、検証の枠組みでは評価されないが、医薬品評価において重要な命題】の一つとして示したように、検証の枠組みを使って証明される類のものではなく、開発プログラムの中で見いだされたさまざまな所見から、ある因子が本当に効果修飾因子であることを説明するエビデンスを積み上げることによって確信を深めていくものである。このような学習過程が続いていく中で、複数の効果修飾因子の候補に関する情報が蓄積されていく。それぞれの因子が治療効果に及ぼす影響の大きさ、因子間の相関関係、臨床現場での利用のしやすさなどを考慮して、効果修飾因子あるいはその候補は絞り込まれていくかもしれない。

効果修飾因子やその候補が、潜在的な要因を含めてどれだけ多くの要因をまとめて捉えているかによって、大雑把には図9のような階層があると考えることができる。この図には説明のために、多くの民族的要因の集合体である「民族」、さらにもっと大きな視点としての「地理的地域・規制地域」も加えてある。

図9のピラミッドを上っていくことが効果修飾因子の学習過程の一側面であり、学習過程に伴ってモデルはアップデートされていく。この学習過程は常に一番下の階層から始めて、一つ一つ登って行かなければならないということではなく、どの階層からでも始めることができる。創薬研究の段階に一番上の階層に含まれる要因の候補（たとえば作用機序において重要な分子の遺伝子多型）が特定され、それを臨床試験において確認していくようなケースもさらに増えていくかもしれない。既知の情報あるいは開発早期の試験の中で効果修飾因子（あるいはその候補）があげられることもあるだろう。

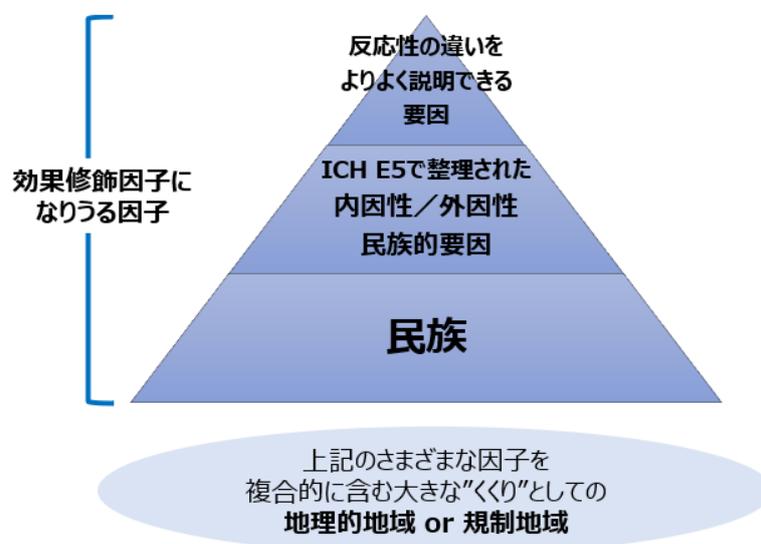


図9 さまざまな効果修飾因子

ある効果修飾因子の候補が見つかったとしても、その後続く医薬品評価の学習過程において、“同一の”効果修飾因子がそのまま追跡されていくとは限らない。特定された効果修飾因子の背後には複数のより詳細な効果修飾因子があり、観測が可能だった表現型として、ある効果修飾因子が認識されている可能性がある。たとえば、体重は患者要因（内因性民族的要因）の一つであり、効果修飾因子と考えられることが多い。体重は測定が容易で、治療効果の解釈や推定に役立つのであれば、臨床上的実用性も高く、体重を効果修飾因子として利用する場合もあるだろう。しかし、体重と密接に関連する遺伝的背景、合併症、生活習慣、あるいは環境要因などが、治療効果に対する影響をよりシャープに説明できることもあるだろう。このような場合には、効果修飾因子が体重から新たに特定された要因へと置き換わっていくだろう。

効果修飾因子の候補を見つける のセクションで述べたように、内因性・外因性民族的要因の探索から始めることは、典型的なアプローチである。「内因性・外因性民族的要因」の階層で、治療効果の違いを説明できるストーリーができあがれば、上位の階層である「さらに特定された要因」の探求に進むこともできるかもしれない。特定された効果修飾因子の分布を知ることにより、下位の階層である「民族」、「地理的地域・規制地域」における治療効果の違いをより合理的に説明できるかもしれない。

一方で、開発早期であれ後期であれ、効果修飾因子の候補すら見つからない場合もある。事後的な効果修飾因子の検討を可能な限り多角的に行えるよう、より広範囲の民族や地域を意図的に試験に組み入れる戦略もある。このような戦略を取らないか、あるいは取るとしたら検討の範囲をどの程度広げるべきかは、医薬品を開発する企業にとっても、規制当局にとっても重要で難しい判断であるが、『承認を得ようとする国や地域の患者集団における治療効果をどのように説明できるか』が判断材料になる。

 [コラム：効果修飾因子の探索 ゲフィチニブの例](#)

効果修飾因子の適用場面

効果修飾因子が明らかになると、どのような恩恵があるのだろうか。効果修飾因子が役に立つ機会は大きくは2つある。

【既存の情報に対して洞察を加える】

試験から得られた結果、あるいは既に得られている情報に対する説明を、効果修飾因子を用いて説明し、医薬品の治療効果の理解に役立てる

【将来の予測に役立てる】

効果修飾に関する既存の知見に基づいて、将来の研究計画に役立てたり、臨床現場において個々の患者の治療効果を予測することにより治療方針選択に有用な情報を提供する

これらの機会について、より詳細な説明を試みよう。

A) 【既存の情報に対して洞察を加える】

効果修飾因子に関連したこれまでの事例を振り返ると、さまざまな因子（人口統計学的データ、疾患の予後因子など）による図7のようなサブグループ解析により効果修飾因子の存在を検討することはよく行われてきた。例えば、治療対象の疾患の重症度が効果修飾因子の候補であるとしよう。重症度を横軸、治療効果を縦軸とすると、個別症例の重症度と治療効果はこの平面上の散布図として表現できる（図10）。重症度が重い患者ほど高い治療効果が得られやすいなど、重症度と治療効果の間に何らかの関連性が認められるならば、重症度が効果修飾因子であることを示唆することになる。各症例のプロットの大半が含まれる楕円の領域を概念的に示したのがE17ガイドライン¹³の図(2a)である。この図では、試験全体で重症度が重い患者ほど治療効果が高くなるという傾向があり、地域間でその傾向は同じであるのに、効果修飾因子である重症度の分布が地域間で異なっていると、地域間の反応性の分布が異なって見えることを説明している。

¹³ 医薬品審査管理課長通知、「国際共同試験の計画及びデザインに関する一般原則、薬生薬審発 0612 第1号、2018年6月12日（<https://www.pmda.go.jp/files/000224557.pdf>；最終アクセス確認 2022年5月20日）

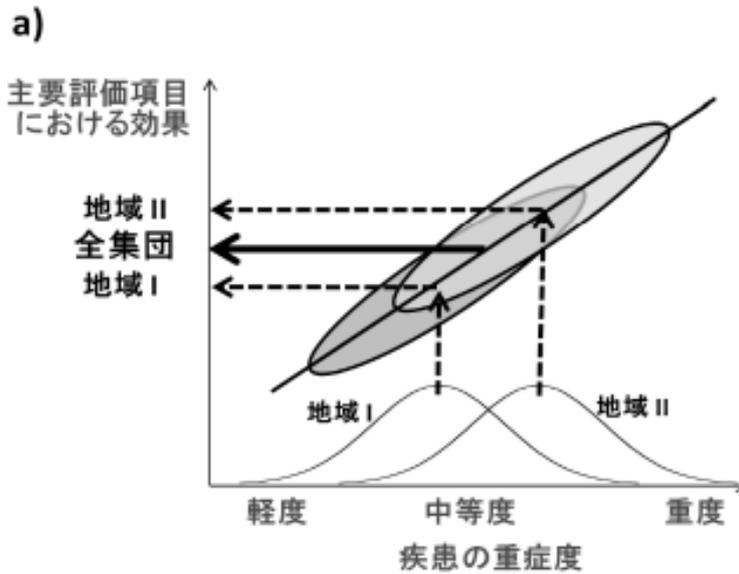


図 10 効果修飾因子の分布と治療効果との関係（ICH E17 ガイドライン本文中の図 2a を引用）

図 10 のような考え方に基づいた説明の仕方は、効果修飾因子が 1 つである場合はわかりやすいかもしれない。効果修飾因子が 2 つ以上の場合（例えば、上の例の重症度に加えて、体重も効果修飾因子である場合）には、効果修飾を説明するためのアプローチがいくつか考えられる。以下にその一部を示す。

A1 : One factor at a time アプローチ

複数ある効果修飾因子のそれぞれに対して、図 7 のようなサブグループ解析に基づいた説明を繰り返すアプローチである。この方法は最も単純で、それぞれの効果修飾因子と治療効果の関係を検討することができるが、複数の効果修飾因子による複合的な効果を説明することはできない。それぞれの効果修飾因子の治療効果に対する影響が他の効果修飾因子に依存しない場合には、複数の効果修飾因子による複合的な効果は個々の効果修飾因子による効果を足し合わせたものになるため、1 つ 1 つの効果修飾因子と治療効果の関係を明らかにしていくことにより得る結論は、以下のアプローチ（A2, A3）で得るものと同じになる。

A2 : 効果修飾因子の組み合わせでサブグループ解析を行うアプローチ

それぞれの効果修飾因子単独の効果および複数の効果修飾因子の複合的な効果も考慮しながら説明を行おうとするアプローチである。例えば、対象疾患の重症度と体重が効果修飾因子である場合を考えよう。重症度を 3 段階（軽度、中等度、重度）、体重を 3 段階（低体重、標準的、高体重）に分けたとすると 2 つの効果修飾因子の組み合わせによるサブグループは 9 とおりとなる。この 9 つのサブグループ間で治療効果がどのように異なるかを見ることで、重症度と体重の複合的な効果を説明しようとするア

アプローチである。懸念事項としては、サブグループの数が多くなればなるほど、十分な情報が得られないサブグループが増え、解釈が困難になる可能性がある。

A3：統計モデルを用いたアプローチ

統計モデルには複数の効果修飾因子を同時に組み入れることができるため、それぞれの効果修飾因子の影響、これらの複合的な影響、即ち効果修飾因子間の交互作用を検討することもできる。A1 や A2 のようなサブグループ解析では、それぞれの効果修飾因子についてどこかに閾値を設定して段階（順序カテゴリー）に分けて考える必要があるが、統計モデルでは効果修飾因子を順序カテゴリーとしても、連続量としても扱うことができ、どちらの場合でも交互作用の検討が可能である。

B) 【将来の予測に役立てる】

効果修飾因子に関する知見を新たな試験計画に反映させることはこの適用場面の例である。過去の試験などから効果修飾因子であることを支持するエビデンスがある場合に、割付け時に層別因子として用いたり、主要な解析において説明変数の一部（共変量）として統計モデルに含めたりすることは従来から行われてきた。（注）

（注）このような適用場面は、効果修飾因子としてのエビデンスが十分でなく効果修飾因子の候補である場合を含んでいる。効果修飾因子としてかなり明確なエビデンスがある場合には、効果修飾因子の観点から被験者集団を絞り込む、エンリッチメント（enrichment）が行われる場合もある。層別因子や共変量として効果修飾因子の候補を用いる場面というのは、効果の予測性は期待していながらも、集団をエンリッチすることに踏み切るまでは効果修飾のエビデンスが得られていない状況かもしれない。効果修飾のエビデンスも、エンリッチメントを行うか、層別因子や共変量として用いるかの判断も、一般的で明確な閾値があるわけではない。効果修飾因子やその候補をどのように扱うかはスポンサーの開発戦略、申請戦略にもよるし、規制当局との合意が必要な点については、各規制当局の判断も関わってくる。

国際共同治験においては、E17 で推奨された併合戦略の事前規定あるいは併合戦略を用いた探索的な解析計画がこの適用場面にあたる。国際共同治験における併合戦略は、効果修飾因子（あるいはその分布）によって特徴づけられる患者“集団”に対する治療効果の予測を支援するものでもあるが、これをさらに進めて、効果修飾因子によって特徴づけられる患者個人の治療効果の予測に役立てることもできる。これを可能にするのはモデルの精緻化である。地理的な地域、国、人種といった大くくりな因子ではなく、人口統計学的データ、疾患進行の程度、遺伝情報などの詳細な患者背景など、患者個人の特徴づけに直結する効果修飾因子がモデルに組み込まれることによって、将来の医療現場において個々の患者の治療効果を定量的に行なうことが可能になる。

me コラム：地域とは、地域間の治療効果の一貫性評価とは

一般に統計モデルは、治療効果や事象発現のリスクなどの**応答変数** (Y)を、これに影響を及ぼす治療、患者要因、環境要因などの**説明変数** (x_1, x_2, \dots) の関数と誤差の和で表現したものである。

応答変数 **説明変数の関数**

$$Y = f(x_1, x_2, \dots) + \text{誤差}$$

説明変数の関数は平均的な値（点推定値）を与え、誤差は平均的な値のまわりのばらつきを表現している。誤差は相対的な概念であり、「説明変数の関数に含めた要因以外の変動要因については、反応の要因として明示せず、さまざまな要因による影響を全てまとめて『誤差』とみなし、特定の確率分布に従うと仮定する」ことを意味する。なお、説明変数の関数には要因間の交互作用を含む場合もある。

B1：効果修飾因子が知られていない場合には、治療（治療の用量を含む）のみが説明変数となり、統計モデルは

$$Y = f(\text{治療}) + \text{誤差}$$

となる。f（治療）の部分は、治療以外の要因にかかわらず、治療を受けたかどうかによって値が決定する。国や地域によって、あるいは人によって反応が異なっても、それは誤差であるという説明になる。

B2：効果修飾因子は特定できないが、地域（1つ以上の国の集合）間での反応が異なることが想定される場合には、治療と地域が説明変数となり、統計モデルは

$$Y = f(\text{治療}, \text{地域}) + \text{誤差}$$

となる。f（治療、地域）の部分は、治療を受けたかどうか、どの地域の人であるか、によって値が決定する。それぞれの地域の中では人によって反応が異なっても、それは誤差であるという説明になる。治療と地域の交互作用の項を説明変数の関数に加えて検討することも可能であり、交互作用が質的なもの（地域によって治療効果が逆方向を示す）なのか量的なもの（地域によって治療効果は同じ方向だが

その大きさが違う) であるのかの検討を加えることはその後の開発計画や承認申請にとって重要なポイントとなる。

B3：効果修飾因子が特定され、これらがモデル化されている場合は、治療に加えてそれら効果修飾因子が説明変数となり、統計モデルは例えば、

$$Y = f(\text{治療}, \text{体重}, \text{バイオマーカー A}, \text{遺伝情報 K}) + \text{誤差}$$

となる。f (治療、体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K) の部分は、その治療を受けた特定の体重、バイオマーカーA (測定値そのものであったり、何らかの分類がされたカテゴリであったり)、遺伝情報 K の情報 (特定の変異の有無であったり、遺伝子多型のようなカテゴリであったり) という3つの効果修飾因子の組み合わせをもつ個人の平均的な値となり、誤差は f (治療、体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K) では説明しきれない残りのばらつきであるという説明になる。効果修飾因子は患者要因であることも環境要因であることもある。反応の違いを説明できる効果修飾因子のモデル化が進むほど、上の例では B1、B2、B3 の順に、誤差は小さくなる。開発プログラムの中でこのようなモデル化ができていれば、新たな試験デザインを検討する際に、試験の成功確率をシミュレーションによって見積もることもできる。たとえば、対象疾患の重症度が効果修飾因子である場合に、被験者の軽度/中等度/重度の構成割合について複数のシナリオを設定し、それぞれのシナリオに対する成功確率を算出して試験デザインを検討する。また、モデルに含まれる説明変数の組み合わせが患者個々人の背景を表現できればできるほど、説明変数の関数部分 (上の例では f (治療、体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K)) が、個々の患者の治療効果の予測値を与えることができ、モデル化できない不確実性を表す誤差とともに治療効果を提示することにより、治療選択のための重要な情報を提供することができる。

me [コラム：効果修飾因子を将来の予測に役立てる：個別化医療への取り組み](#)

B) 【将来の予測に役立てる】のセクションで述べたアプローチが **A) 【既存の情報に対して洞察を加える】**、つまり試験結果の解析や解釈に役立つ場面もあるだろう。試験によって示唆された効果修飾因子の候補を用いて上述の A1, A2, A3 のアプローチを試み、効果修飾因子の候補によって治療効果の説明が強化されることもあるだろう。国際共同試験においては、効果修飾因子の候補を用いて、事後的に併合地域や併合された属性別集団を構成し、これらの集団間で違いが認められれば、その因子が効果修飾因子であることの示唆を与えることにもなる。

効果修飾因子による説明は、開発プログラムで得られた全ての情報を精査し、自国の患者集団への使用を認めるか否かの規制当局による判断にも役立つ。規制当局による判断は、まだデータが得られていない未来の患者集団における治療効果の予測を伴うという意味で難しさがあるが、効果修飾因子が特

定され、かつ自国の患者集団における効果修飾因子の分布が既知であれば予測性は高まるだろう。自国の患者集団（あるいは効果修飾因子で特徴づけられる任意の患者集団）の中で、治療から最も恩恵を受ける可能性のある患者集団や、恩恵を受ける可能性が低い患者集団がどの程度の割合かを予測することにも役立つ。

ここで述べたような医薬品の治療効果の予測モデルが構築された例は、現時点ではほとんどない。骨粗しょう症¹⁴や乳がん¹⁵等において、疾患の予後を予測するモデルの一部として医薬品の効果が検討された事例があるし、フラミンガム研究においてはさまざまなイベント発現のリスクを予測するモデルが考案されている^{16, 17}。これらの事例は我々に重要なヒントを与えてくれている。医薬品の効果と効果修飾という視点からの予測モデルを構築することを目指し、さまざまな試みがなされ、臨床現場で有用なモデル構築に至る学習過程（新たな情報に基づく予測モデルのアップデートを含む）が広く共有されていくことを期待する。

¹⁴ N.C.Harvey, FRAX and the effect of teriparatide on vertebral and non-vertebral fracture, *Osteoporos Int* 26(11):2677-84(2015)

¹⁵ Candido dos Reis et.al., An updated PREDICT breast cancer prognostication and treatment benefit prediction model with independent validation., *Breast Cancer Research* 19-58(2017)

¹⁶ Hirai, H. et.al., New risk prediction model of coronary heart disease in participants with and without diabetes: Assessments of the Framingham risk and Suita scores in 3-year longitudinal database in a Japanese population, *Scientific Reports* volume 9, Article number: 2813 (2019)

¹⁷ Lloyd-Jones, D.M., Framingham risk score and prediction of lifetime risk for coronary heart disease, *Am J Cardiol* 94(1):20-24(2004)

どうしていくべきか

現状の課題と歴史的な背景

自国で収集されたデータに基づいて、その国の患者集団における医薬品の有効性や安全性を評価することは説得力をもつと考えられてきたし、今日においても日本を含めたいくつかの国々において多くの人々が共通に持つ考え方である。これには、国際共同開発が進展してきた今日に至るまでの歴史的な背景が影響している。



[コラム：医薬品開発の歴史：単独開発から国際共同開発へ](#)

2000年代半ばから国際共同開発が次第に進み、日本における承認審査の対象となる臨床データパッケージの中に外国で収集されたデータも増えていった。これに伴い、日本人集団単独での治療効果の検証だけでなく、日本人集団単独での有効性の副次的な評価や安全性評価においても、日本で収集されるデータだけでは不十分な事例が増えていった。国際共同開発、国内開発を問わず、希少疾患や特殊な集団を対象とする医薬品においても同様な問題を抱えている。しかし、そのような状況においても、「日本人集団の結果 vs 全体集団あるいは日本人集団以外の集団の結果」をデータ提示やデータの評価の中核に据えるようなアプローチ（ここでは、「E5 的なアプローチ」と呼ぶ）が、日本人集団における有効性、安全性を評価するための Golden Standard であり続けた。E5 的なアプローチは医薬品開発における以下のような多くの場面に適用されてきた。

- 日本人集団を含む国際共同試験
- 国際共同試験参加前の日本人第 I 相試験
- 国際共同開発プログラムにおける日本人集団を対象とする長期安全性試験
- 外国データから有効性・安全性プロファイルがある程度理解されている状況での日本人集団における追加的な試験など

E5 的なアプローチが de fact standard(事実上の規範)であるとする企業は、「上のような試験を行うことが規範であり、可能ならばこれらの試験をスキップできないか？、日本人の症例数を減らせないか？」と考える傾向がある。しかし、今一度、考えてみてほしい。医薬品開発のさまざまな局面において、製造販売承認を得るために日本人データが必須と考え、どのくらいの日本人の症例数が必要かを議論の出発点とすること自体が E5 的なアプローチになってしまっている。これらのアプローチを前提とした議論は、本報告書で論じてきたような、効果修飾因子の視点から有効性や安全性、PK/PD といった治療効果を説明しようとする考え方とはあまり親和性が高くない。「我が社の主張が規制当局からなかなか受け入れられな

い、「規制当局は“分からず屋”で既存の通知を杓子定規的に適用してくる」などと業界内では囁かれているが、本当にそうだろうか？それぞれの立場で異なった帰結を考えている企業、アカデミア、規制当局、医療従事者、患者間のコミュニケーションあるいは“議論の土俵”自体に問題がありそうである。議論する相手、コミュニケーションする相手が“分からず屋”だと考えることは、自己を正当化するための手っ取り早い逃げ方である。規制当局、スポンサー、それぞれの立場は異なりながらも科学的な同じ土俵で議論できているだろうか？そのような議論の土俵の中で、「日本人 vs …」に飛びつかずにどの規制当局にも説明できるストーリーで議論を展開できていただろうか？日本の規制当局だけでなく、世界のどの規制当局に対しても受け入れられるような説明が構築できていただろうか？何を議論の出発点として、どのように説明を展開していくかによって、計画段階の対面助言の内容も、CTD のストーリーも違ってくるはずである。E17 ガイドラインが 2017 年に ICH で合意されてから数年経過した現在においても、E17 ガイドラインの理解や実装がなかなか進まないことの本質はここにあるのかもしれない。E5 ガイドライン本体あるいは国際共同治験を E5 の枠組みの中で論じた E5 Q&A No.11 の改定ではなく、別のガイドラインとして E17 が合意されたことの意味をよく考えてみたい。

今日、日本の審査報告書は公式の英訳が公開され¹⁸、諸外国に対して日本の審査情報の提供と利用促進が図られている。添付文書も同様で、多くの国々から参照されている。国際共同開発を行う医薬品や、日本において他の国よりも早く製造販売承認が与えられる医薬品では、日本が医薬品の有効性・安全性評価の最前線に立ち、他の国々にとっても有用であり世界の育薬に貢献する情報を発信する責任を負う時代になっている。

 [コラム：少数例のデータに基づく議論](#)

 [コラム：日本人とは](#)

しかしながら現状は、国際共同治験の全体集団の一部である日本人集団の情報を切り取り、全体集団との比較を行った結果に基づいた評価が行われている。そのようなデータや評価結果を海外に情報発信しても、他の国々の規制当局や他の国々の医療現場の人々が自国の患者集団の治療効果を予測するための有益な情報にはならないだろう。各国の規制当局は、それぞれの国民の患者集団におけるベネフィット&リスクを考え、それがその国の社会にとって受け入れられるかを考えて販売承認を与えるはずである。日本における承認審査の結果を、外国の規制当局が自国に適用できるか判断するとき、日本と自国の環境要因や患者要因が共通しているかを考えるだろう。ここでもし、より詳細な効果修飾因子とその治療効果に対する影響の情報があれば、外国の規制当局も科学的な考察に基づいて承認の可否などの判断を行うことができるだろう。世界中から得られたデータや開発プログラムの外部の情報から、効果

¹⁸ 令和 3 年度、令和 4 年度及び令和 5 年度審査報告書の英訳業務の仕様書
(<https://www.pmda.go.jp/files/000238622.pdf> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 20 日)

修飾因子を用いて、興味の対象となる患者集団における治療効果を推定しようとするアプローチは、どの国の規制当局も共通に取ることができ、当該医薬品のベネフィット・リスクについて、どの国にとっても理解しやすい説明を提供できるだろう。日本のみならず、承認を得ようとする国の国民に説明するという観点からも、世界で得られたデータ、情報に基づいて、患者要因や環境要因といった効果修飾因子を用いてベネフィット・リスクを論じたほうが説得力は高まる。「どのような背景を持つ人では有効性がどの程度期待でき、臨床的に問題となりそうな副作用のリスクが高まるのか」というところまで情報がきめ細かくなっていけば、患者に向き合う医師にとっても、個々の患者にとっても、ベネフィット・リスクを患者個人に落とし込んで考えるための有用な情報になる。今こそ、従来の E5 的なアプローチを見つめ直し、どのような考え方に基づいて医薬品評価を行っていくべきかをじっくり考えるべきである。

コラム：コロナ禍という緊急時に見えてきたこと

そのような未来に向けて、我々はどうしたらよいのだろうか？

必要なことは、以下のようなアプローチで医薬品評価を行っていくことである。

STEP 1:	開発プログラムにおいて、世界で収集されたデータに基づき効果修飾因子の見極めを行うこと、あるいはそのような視点を持ち続けること。
	効果修飾因子の学習過程は非臨床の研究段階から始まっている。医薬品の作用機序のストーリーの中に登場する分子においてヒトにおける遺伝子多型が知られていれば、地域間差、民族間差を説明する効果修飾因子の候補になりうる。治療対象の疾患について知られている予後因子、国や地域によって異なる環境要因の中にも効果修飾因子の候補はあるかもしれない。これらの候補を念頭に置きながら治療効果を予測する統計モデルの構築を試みていく。臨床開発の中で収集されたデータ、文献等の新たな外部情報も加味しながら、治療効果を予測する統計モデルはアップデートされていく。
STEP 2:	興味の対象となる患者集団（国・地域、属性別集団）を効果修飾因子で特徴づけを行なうこと。
	言い換えれば、興味の対象となる患者集団における効果修飾因子の分布を知ることである。この情報のソースは開発プログラムで収集されたデータのみならず、文献や各国あるいは世界の統計情報などから得られる場合もある。
STEP 3:	効果修飾因子を用いた予測モデルに基づいて、任意の国・地域の患者集団、あるいは任意の患者集団における治療効果を推定可能な論理で説明すること。

	この説明を行えば、ある臨床試験で収集された少数例のデータに依存した解釈から脱却し、“治療効果の推定”に基づいた議論ができるようになる。
--	---

安全性評価についても基本的には同様なアプローチを取ることができる。どのような評価項目によって評価を行うべきかが定まっている有効性評価とは異なり、安全性評価では上の STEP 1, 2, 3 に加えて、以下の検討が常に必要になる。

安全性 評価	どのような有害事象が発現するか の全体像を可能な限り把握し、 医薬品との因果関係を検討する。また必要に応じて、開発プログラムにおいてリスクを最小化するための対策を講じる。
	まずは医薬品を使用したヒトに何が起きるのかを知るために有害事象を網羅的に収集する。個別症例、あるいは複数症例において報告されたそれぞれの有害事象について、1 つ以上の試験結果に基づき医薬品との因果関係の検討が行われる。医薬品との因果関係を支持するエビデンスの強弱がある中で、被験者のリスクを軽減する必要があると考えられた場合には、臨床試験の組み入れ基準に反映させたり、注意深く関連情報を収集し検討を行うなどの対策を講じる。

世界の市場を視野に入れて開発を行う医薬品企業にとって、特に多くのパイプラインを有するメガファーマにとって、国際共同開発プログラムの早期（Proof of Concept 試験まで）における主な興味の対象は、特定の国や地域の患者要因・環境要因ではなく、『医薬品をヒトに投与したときに何が起こるか』を知ることにある。開発早期からの多大な投資を避けるため、『医薬品をヒトに投与したときに何が起こるか』というクエスチョンに効率よく答えるため、スポンサー企業は薬物動態データや薬力学データの精度を高めることを重視する戦略を取り、第 I 相試験や早期第 II 相試験では、試験を実施する国を絞り、施設を絞り、その中で安全性や忍容性についても検討していく傾向にある。開発プログラムの後期になると、試験に参加する国や施設を増やし、さまざまな患者要因、環境要因をもつ被験者集団における有効性・安全性評価に軸足が移っていく。このような国際共同開発プログラムにおいて安全性評価を行っていくときの基本的な考え方は、

『世界を俯瞰する視点で安全性情報を見ていき、発現頻度や重症度の分布などで何らかの要因（個々の事象にとっての効果修飾因子であり、安全性評価ではリスク因子と呼ばれることがある）によって特徴づけられる集団間の不均衡が認められたときに、その原因の探索を行っていく』

という考え方である。臨床的に重要な有害事象があつて、医薬品との因果関係やリスクを高める要因（患者要因、環境要因）が定かでない時点では、人類全体のリスクであり、その事象が報告された国においても、報告されていない国においても、同程度のリスクが存在すると考えるべきである。このような考え方が受け入れられるならば、国際共同開発プログラムに参加する全ての国々は皆、当該医薬品評価の

最前線と一緒に立ち未知のリスクを共有しているのであって、特定の国だけ特段の慎重さを求めたり、自国の患者集団に何が起きるかを最初に考えるアプローチの合理性は乏しくなる。

ここまで述べてきた考え方は、小児などの特別な患者集団における開発、希少疾患に対する医薬品の開発などにも適用可能であろう。特別な集団、希少疾患に対する医薬品の開発は、治療対象となる患者集団の規模が小さく、倫理的な配慮もあって、臨床試験に組み入れられる被験者が少ないことが珍しくない。このような状況こそ、実際に収集された少数例のデータに強く依存することなく、開発プログラムの外部情報も加味して予測モデルを構築することを試み、予測の確からしさと怪しさ（不確からしさ）を見える化しながら医薬品評価を行っていくアプローチのほうが科学的ではないだろうか。

たとえば、成人を対象として国際共同開発が行われ、成人における治療効果についてある程度信用できる予測モデルができていとうしよう。同じ医薬品の小児開発を行うときに小児に対する予測モデルは成人の予測モデルをアップデートする必要があるかもしれない。そのアップデートは世界共通の成人と小児の違いを反映できるものなのか、国や地域特有の環境要因、患者要因によって別々に取り扱うべきものなのかを考えることになる。ICH E11A ガイドライン（小児医薬品開発における外挿）¹⁹は、このような考え方を基礎として、疾患の類似性、薬剤の類似性、治療に対する反応の類似性、多様な既存データなどを論じている。自国の少数例の小児から得られたデータに依存せず、その国の小児患者集団におけるベネフィット・リスクを推定することを可能にするのは、効果修飾因子の理解であり、これを見える化した予測モデルである。

従来の医薬品開発で収集されてきた典型的なデータを前提と考えてしまうと、本報告書で議論してきたアプローチの実現可能性は高くないと思えるかもしれない。しかし、このような状況が今後も長期にわたって続いていくと考えるのは、あまりにも悲観的ではないだろうか。新医薬品の創薬から開発を経て製造販売承認がなされるまで一般的には 10 年以上かかるという時間枠に比べれば、イメージング、Omics、Mobile device 等の分析・測定技術は非常に速く進歩し続け、まさに日進月歩の勢いである。本報告書で議論したアプローチの肝（キモ）は効果修飾因子の理解であるが、患者要因・環境要因をさらに深め、分子レベル、遺伝子レベルの要因などが特定できれば、効果修飾因子の探求は従来よりもずっと深まっていくだろう。我々はこのような未来も想像しながら議論してきたのであるが、この考え方も親和性が高く、ワクワクする将来を示唆する興味深い提案を、欧州のがん関係の研究組織である EORTC（European Organization of Research and Treatment of Cancer）が行っている。図 11 は EORTC の論文²⁰に掲載された図を改変した概念図である。

¹⁹ Draft ICH E11A Pediatric Extrapolation (<https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines> ; 最終アクセス確認 2022 年 6 月 9 日)

²⁰ Lacombe, D. et al. Precision Medicine: From “Omics” to Economics towards Data-Driven Healthcare – Time for European Transformation, *Biomed Hub* **2(suppl 1)**, 212-221(2017).

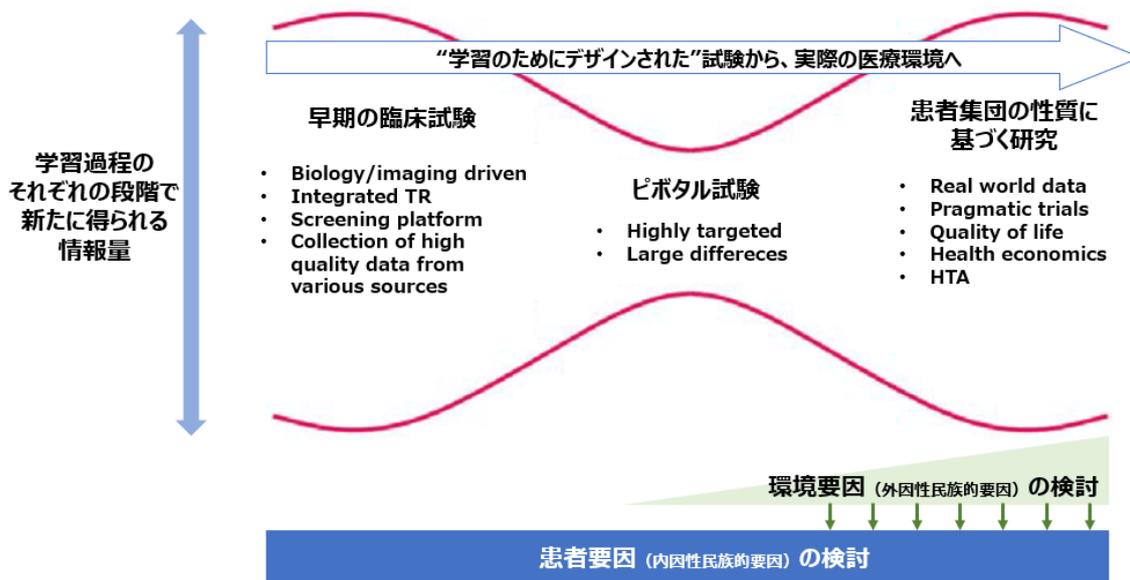


図 11 Diabolo shaped approach (空中ゴマ型アプローチ)

図 11 の横軸は時間、縦軸は“新たに”得られる情報の多さを表している。従来の医薬品開発は、少数例の試験に始まり、瀟沓みに症例数を増やしたり、さまざまな背景を持つ被験者に対象を広げたりして行き、承認申請前の検証的試験（図 11 ではピボタル試験）において半ば博打的要素を持ちながら有効性を証明するとともに安全性プロファイルを描くというアプローチであった。しかし、今後、イメージング、Omics、Mobile device 等から得られる経時的なデータの利用が進むと、被験者一人あたりから得られる情報量が桁違いに増え、開発早期に現在と比べても、それほど被験者数を増やすことなく効果修飾因子の探索が行える事例が増えていくだろう。ピボタル試験を計画する時点までに効果修飾因子の理解が深まり、モデルの熟成が進むと、ピボタル試験は対象集団を絞り、大きなエフェクト・サイズを検出することを目的にして、比較的小規模で、成功確率の高い試験とするアプローチを考えられるようになる。また、個別化医療（Individualized medicine）にも貢献が期待できる。開発初期には患者要因（内因性民族的要因）の検討に軸足を置き、ピボタル試験から市販後になると環境要因（外因性民族的要因）の検討にも焦点が当てられていく。国や地域に特有な環境要因については、その検討がピボタル試験で行われたとしても多くの国や地域にとっては不十分であろう。自ずとこれらの検討の主戦場は承認が得られた後の市販後研究となり、それぞれの国や地域において Real World Data も利用しながら、医療システム、医療環境なども考慮しつつ「患者集団の性質に基づく研究」として続けられるであろう。このような将来像を描いたのが EORTC による提案である。このようなアプローチは、創薬から開発早期の段階までに効

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6945945/pdf/bmh-0002-0212.pdf> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 20 日)

果修飾因子を詳細に探索できる機会に恵まれた候補医薬品の開発プロジェクトで実現され、そのような開発プロジェクトが次第に増えていくのだろう。そして、図 11 のような Diabolo shaped approach（空中ゴマ型アプローチ）が主流となる時代になったとしても、ICH E17 ガイドラインや本報告書で議論してきた考え方に基づくアプローチは陳腐化しないはずである。

結語

「より良い薬をより早く患者さんのもとへ届けること」は、医薬品開発に携わる我々にとって、自身の肌感覚にまで近づけて持つておくべき究極のゴールである。誰もが受け入れるであろうこのゴールを、耳ざわりの良いスローガンだと受け流してはいけない。“より良い薬”とは何なのか、“早い”とは何を意味するのか、“患者さん”とは疾患・症状に苦しんでいる“患者さん”の顔は見えているのか、日本の患者なのか、世界の患者なのか、“患者さんのもとへ届ける”とは何を意味するのか。ゴールの一語一語には深い意味がある。また、そこに至るまでの道は無数にある。このゴールに向かう道を切り開いたり、道なき道に見えるかもしれない道を踏み固めたり、「この道は大丈夫だよ、安心だよ」と科学的なデータに基づいて患者や医療従事者に知らせたりすることが我々の仕事である。少し大上段に構えた言い方かもしれないが、このような視点から考えると、現在の医薬品評価のありようは本来あるべき姿なのか、従来から正しいと信じられてきたお作法をこのまま続けて本当にいいのか、些細な問題に振り回されていないかなど、さまざまな疑問がわいてくる。これらの疑問に明解に答えることは容易ではないが、あえてこの難題に答えようとした試みが、本報告書であった。

本報告書が焦点をあてたのは科学的な思考である。科学的な思考こそが、我々の学習過程を支えるものであり、規制当局、医学専門家、医療に携わる全ての人々、最終顧客である患者に対して提供する説明の拠り所となるものである。個々の医薬品の開発においては、倫理的な配慮、ビジネス上の狙いや制約条件、規制を杓子定規的に適用しようとする“お作法”（特に、日本人集団での試験の実施、日本人集団から得られたデータを軸とした解釈など）があり、科学的な思考のみが医薬品開発を進めていく力にはならないかもしれない。そうであっても、科学的な思考を中核に据えて、他の条件とのバランスをうまく取りながら進めていくのが医薬品開発の醍醐味であり、応用科学あるいは実学たる医薬品開発のあるべき姿ではないだろうか。このときに、“お作法”に囚われるべきではないし、“お作法”を個々の医薬品開発の議論の出発点にするべきではない。個々の“お作法”はなぜ必要とされてきたのか、何を防ぐため、何を守るために運用されてきたのかの歴史も含めて熟慮した結果であるならば、規制当局との前向きな議論を行える可能性は高まるだろう。

前節の最後に述べたようなイメージング、Omics、Mobile device 等の情報が得られないような、既存の知見の Update が期待できないような少数例からのデータの取得を医薬品開発のマイルストーンにせず、もっと広い視点で医薬品評価を捉えていくべきである。開発早期であれ、ピボタル試験の計画時であれ、申請の準備段階であれ、審査中であれ、世界の人類を俯瞰するような視点で考えてほしい。

「Know the drug（その薬のことを知る）」を目標にする我々の学習過程は、医薬品のプロフィールの全体像を完成図とするジグソーパズルを組み上げるような作業の積み重ねである。全体像は医薬品の対象

となる患者集団によって変わってくる。ジグソーパズルのピース（構成要素）は、どんな背景を持った患者にどのような有効性、安全性が得られるか、つまり本報告書で述べてきたような有効性、安全性に関わる効果修飾因子である。計画している試験で得るべき情報は、これらのピースを埋めるための情報になるのかを考えてほしい。



図 12 Know the drug（その薬のことを知る）ための構成要素

日本が創薬立国であり続け、世界の医薬品開発をリードする一角であり続けようとするならば、日本国内向けの考え方を見直すべきである。「日本人のデータに基づいて日本国民に説明する」というマインドセットではなく、「世界のどの規制当局にも同じストーリーで説明する」、「世界の育薬に貢献する」というマインドセットに変えていかなければならない。本報告書が国際共同開発のみならず、さまざまな患者集団を対象とする医薬品開発の一助となれば、また次世代を担う方々の思考の礎となれば幸甚である。

日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会

2020 年度タスクフォース 5

小宮山靖（ファイザーR&D 合同会社）リーダー兼担当副部会長

松島信子（ヤンセンファーマ株式会社）リーダー

関口理砂（ノバルティスファーマ株式会社）

辻本美嘉（日本イーライリリー株式会社）

和田智之（千寿製薬株式会社）

平岡毅彦（丸石製薬株式会社）

謝辞：本報告書の作成にあたり、査読および有益な助言をいただいた中外製薬の浅川誉氏，日本製薬工業協会医薬品評価委員会副委員長，データサイエンス部会正副部会長・監事各位に感謝を申し上げます。

2022 年 7 月 27 日に本資料を公開した直後に、本ページのみ以下の修正を行いました。

（修正前）日本製薬協業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会

（修正後）日本製薬工業協会医薬品評価委員会データサイエンス部会

コラム：効果修飾因子と関連する用語

本報告書においてはできる限り効果修飾因子という用語で統一して議論できるよう試みているが、セクションによっては各適用場面でなじみがある用語で記述していることもあるので、それらについてここにまとめる。

効果修飾因子 Effect modifiers

特定の医薬品の治療効果（有効性・安全性）に影響を及ぼす、即ち治療効果を修飾するエビデンスをもつ因子。

リスク因子 Risk factors

医薬品の有害反応を引き起こすリスクを高める可能性を持つ因子。安全性の枠組みでの効果修飾因子。

予測因子 Predictive factors

当該因子を有さない個人よりも、医薬品への曝露から好ましいまたは好ましくない影響を経験する可能性が高い個人を特定するために使用される因子²¹。効果修飾因子は予測因子を包含するより広い概念である。すでに治療効果の有無が明らかに分かっている場合には、臨床試験の対象集団を絞る「エンリッチメント」目的で利用される場合がある。

予後因子 Prognostic factors

治療の有無にかかわらず、関心のある疾患または病状を有する患者における臨床事象、疾患の再発または進行の可能性を特定するために使用される因子²¹。予後因子は効果修飾因子となりうる。

背景因子・人口統計学的因子 Background/Demographic factors

臨床試験に参加した被験者もしくは観察研究の対象となる患者のベースライン（投与前）における疾患に関連した因子（予後因子を含む）ならびに年齢や性別、参加国、人種など個人を特徴づける因子。当該臨床試験や観察研究の対象集団の特性を示すために必要な情報。

²¹ FDA-NIH Biomarker Working Group, BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource, Last Updated: November 29, 2021

(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/pdf/Bookshelf_NBK326791.pdf ; 最終アクセス確認 2022年7月21日)

共変量 Covariates

統計学的モデルにおいて、応答変数に影響を及ぼす説明変数。共変量が変化するとそれに伴って応答変数が変化することが予想されるもの。狭義では（特に統計解析ソフトなどでは）説明変数のうち連続量として扱われる変数とされることがあるが、それに限らない。

層別因子 Stratification factors

主に無作為化比較デザインで実施される臨床試験で、治療効果に影響を及ぼすことが既に知られている因子の分布が比較群間で偏らないように層内でバランスをとることを目的に無作為化割付時に操作することを層別割付といい、その時に考慮される因子を層別因子とよぶ。臨床試験の対象となる疾患の予後因子や地域・施設などが層別因子として利用されている事例がある。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

コラム：代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型

薬物動態に関連する生体内物質には、その発現量や機能活性に変化をもたらす遺伝子多型が存在する。そのため、ある薬物が投与されたときの曝露量の個人間の差異、ひいては治療効果（有効性や安全性）の個人間の違いに結びつくことが知られている。また、一部の遺伝子多型には、その頻度に大きな人種差・民族差が認められることも知られている。例えば、多くの低分子薬の代謝に関わるチトクローム P 450 (CYP) や UDP-グルクロン酸転移酵素 (UGT) の遺伝子多型、またはトランスポーターの遺伝子多型には多くの報告がある。これらの遺伝子多型については、日本人や中国人等の遺伝子多型頻度をアジア人内及び他の人種と比較した複数の報告がなされており²² ²³、2016 年には、革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業（厚生労働省）に採択された研究「医薬品の非臨床及び臨床第Ⅰ相試験における遺伝子多型評価のため科学的情報（最終案）」として、「日本人を対象とする臨床第Ⅰ相試験で考慮する可能性がある遺伝子多型の種類とその影響の評価方法に関する方法論」がまとめられている²⁴。

以下に、代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型と活性への影響、人種間の遺伝子多型頻度の違いの例を紹介する。

プロトンポンプ阻害剤等多くの医薬品代謝に関与する CYP2C19 は、活性欠損型の多型として、*2 (681G>A) と*3 (636G>A) が知られており、これらの頻度に大きな人種差が認められる²³。表現型として CYP2C19 活性をほとんど有しない低代謝型 (poor metabolizer) を示す*2 及び*3 のホモ接合またはヘテロ接合 (*2/*2、*3/*3、*2/*3) を有する人の割合は、日本人では約 20%に達するのに対して、白人では数%であり、白人の大多数が通常の活性を有する高代謝型 (extensive metabolizer) であることが報告されている²²。

また、UGT の分子種の一つである 1A1 (UGT1A1) は、活性低下を引き起こす変異である*6 (211G>A、G71R)の頻度はアジア人で約 18%であるのに対し、白人では 1%以下であることが報告されている。一方、発現低下を引き起こす変異である*28 (遺伝子プロモーター領域の TA 反復回数の多型) は、白人や黒人での頻度が 30~40%であるのに対して、東アジア人での頻度は 10%程度であることが報告されている²³。UGT1A1 は抗がん剤イリノテカンの活性代謝物の代謝に関与することから、その活性

²² Michael Man et.al. Genetic Variation in Metabolizing Enzyme and Transporter Genes: Comprehensive Assessment in 3 Major East Asian Subpopulations With Comparison to Caucasians and Africans. *Journal of Clinical Pharmacology* **50(8)** 929-940 (2010).

²³ Kurose Kouichi et.al. Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* **27(1)** 9-54 (2012).

²⁴ 東北大学大学院薬学研究科. (2018). 医薬品の非臨床及び臨床第Ⅰ相試験における遺伝子多型評価のため科学的情報（最終案）. (<https://www.pmda.go.jp/files/000221578.pdf> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 24 日)

低下とイリノテカン投与による副作用（好中球減少症）の関連研究が進められた。その結果、2005年には米国のCAMPTOSAR®の添付文書が改訂され、「UGT1A1*28 アレルがホモ接合体であることがわかっている患者では、開始用量を1レベル下げること検討する必要がある」と記載されるようになった²⁵。日本では2006年に添付文書が改訂され、「本剤の活性代謝物(SN-38)の主な代謝酵素であるUDP-グルクロン酸転移酵素(UDP-glucuronosyltransferase、UGT)の2つの遺伝子多型(UGT1A1*6、UGT1A1*28)について、いずれかをホモ接合体(UGT1A1*6/*6、UGT1A1*28/*28)又はいずれもヘテロ接合体(UGT1A1*6/*28)としてもつ患者では、UGT1A1のグルクロン酸抱合能が低下し、SN-38の代謝が遅延することにより、重篤な副作用(特に好中球減少)発現の可能性が高くなることが報告されているため、十分注意すること」と記載されている²⁶。*6及び*28ともにグルクロン酸抱合能の低下を引き起こす遺伝子変異であるが、その遺伝子変異の発現頻度が人種によって違うために、添付文書上の記載に国による違いが生じた例といえる。

トランスポーターの活性を変化させる遺伝子変異として、有機アニオントランスポーターポリペプチド1B1(Organic anion transporting polypeptide 1B1、OATP1B1)の例がよく知られている。OATP1B1は、肝細胞の血管側膜に特異的に発現し、HMG-CoA還元酵素阻害剤等の多くの薬物の肝取り込みに関与するトランスポーターである。OATP1B1をコードする遺伝子であるsolute carrier organic anion transporter family member 1B1(SLCO1B1)には、複数の遺伝子多型が報告されている。例えば、発現量の減少と輸送活性の低下を引き起こす多型として521T>C(V174A)が知られており、その遺伝子多型の頻度は黒人では低く、東アジア人及び白人では約15%である²³。一方、日本人でアレル頻度約60%で見いだされる388A>G(N130D)は、活性がわずかに増加する傾向を有する。521T>Cを含む*5、*15、*17では、一般に基質薬の肝取り込み活性が低下することで、その薬物の血中濃度が上昇するが、388A>Gでは基質薬の血中濃度が低下する傾向があったことが報告されている²⁷。

日本人（日本国内在住、海外在住の日本人一世又は三世）、韓国人、中国人及び白人600名余りを対象として、主要なCYPの遺伝子型と典型的な基質薬を用いた表現型を検討した結果が報告されて

²⁵ CAMPTOSAR label: Drugs@FDA: FDA-Approved Drugs:
(<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=020571> ;
最終アクセス確認 2022年5月24日)

²⁶ イリノテカン塩酸塩 添付文書。
(<https://www.info.pmda.go.jp/psearch/PackinsSearch?dragname=%A5%A4%A5%EA%A5%CE%A5%C6%A5%AB%A5%F3%B1%F6%BB%C0%B1%F6%BF%E5%CF%C2%CA%AA> ; 最終アクセス確認 2022年5月24日)

²⁷ Maeda Kazuya, Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP)1B1 and OATP1B3 as Important Regulators of the Pharmacokinetics of Substrate Drugs. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, **38(2)**155-168 (2015).

いる²⁸ [Myrand, 2008]。典型的な基質薬の代謝物比の平均値から、主要な CYP の代謝活性（表現型）を評価した結果、白人では CYP2D6 活性が低く、アジア人では CYP2C19 活性が低かったことを除き、各人種間で代謝活性は類似していた。例えば、前述の CYP2C19 の代謝活性は、人種にかかわらず、*2 及び*3 対立遺伝子は代謝活性の低下をもたらし、*2/*2、*2/*3 及び*3/*3 のホモ接合又はヘテロ接合の表現型は低代謝型（poor metabolizer）を示した。

以上に紹介した例では、遺伝子多型が薬物動態、ひいては有効性や安全性に影響を及ぼす患者要因（内因性要因）となりうる。同じ遺伝子型を有する集団では差異が認められないものの、特定の人種という集団あるいは国・地域の間で薬物動態や有効性、安全性を比較するとき、遺伝子多型頻度が人種間で異なることに起因して差異が認められることがある。この場合、薬物動態や有効性、安全性に影響するのは人種という要因ではなく、遺伝子多型という要因であるといえる。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

²⁸ Myrand, S.P. et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **84(3)** 347-361 (2008).

コラム：効果修飾因子の探索 アログリプチンの例

アログリプチン（ネシーナ錠）は、その薬物反応における内因性及び外因性民族的要因が検討された事例の一つである。

アログリプチンは DPP-4（ジペプチジルペプチダーゼ-4）阻害薬であり、インクレチンホルモンである GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）および GIP（グルコース依存性インスリン分泌促進ペプチド）の不活性化を遅延させる。日本では、2010 年 4 月に「2 型糖尿病のうち、食事療法+運動療法のみまたは食事療法+運動療法+ α -グルコシダーゼ阻害剤で十分な効果が得られない場合」を適応として承認された。この承認申請にあたり、単独療法についてはブリッジングコンセプトに基づく開発が行われ、 α -グルコシダーゼ阻害剤との併用については国内開発が行われた。単独療法では国内第 II 相試験をブリッジング試験と位置づけ、海外第 II 相試験（用量反応試験）及び第 III 相試験をブリッジング対象試験として承認申請パッケージが構成された²⁹。

承認申請にあたり、2 型糖尿病における内因性及び外因性民族的要因について、日本と欧米の類似性及び違いが比較考察されている。2 型糖尿病の成因や病態には何らかの民族差が存在すると考えられたことから、利用可能であった知見及び外部データに基づき、内因性民族的要因としては、インスリン分泌能、インスリン抵抗性及び BMI の民族差が検討され、外部データに基づいてそれらには日本と欧米の違い、つまり民族差があると述べられている。外因性民族的要因については、糖尿病診断基準や薬物療法の治療目標には国内外で大きな相違はないが、食事栄養素の比率については違いがある可能性が示されている。

アログリプチンの臨床開発では、患者での用量反応関係は HbA1c 変化量を指標として検討された。日本人患者を対象としたブリッジング試験では、外国人を対象としたブリッジング対象試験に比べて HbA1c 変化量が大きかったものの、いずれの試験においても 6.25 mg 群の HbA1c 低下量は 12.5 mg 以上の投与群に比べて小さかったこと、12.5 mg 以上の投与群ではいずれの試験においても同程度の HbA1c 低下が認められたことから、用量反応関係は 3 試験間で類似していると考察された。また、アログリプチンの有効性に及ぼす可能性のある背景要因として、2 型糖尿病の成因や病態に影響すると考えられる BMI、空腹時 C-ペプチド、投与前の HbA1c、インスリン抵抗性について、有効性に及ぼす影響が検討された。日本人または外国人患者を対象とした各試験において、各要因で層別し、サブグループ解析を行った結果、いずれもアログリプチン投与群またはアログリプチン 12.5 mg 以上の投与群でプラセボ群に比較して HbA1c の改善が示された。

²⁹ ネシーナ錠審査報告書 (2010).

(https://www.pmda.go.jp/drugs/2010/P201000029/400256000_22200AMX00309_A100_3.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 24 日)

機構の審査では、「用量反応関係の類似性が明確に示されたとは言い難いが、作用機序が酵素阻害であり、12.5 mg 以上の投与群では国内外で同程度の HbA1c の低下が認められたこと、2 型糖尿病の成因や病態に影響すると考えられる背景因子についてそれぞれ層別し、サブグループ解析を行った結果、ブリッジング試験及びブリッジング対象試験の各層において 12.5 mg 以上の投与群ではプラセボ群に比較して HbA1c が改善する傾向が示されたこと」から、海外臨床試験の成績を日本人集団に外挿することが可能だと判断されている。ここで、それぞれの背景因子で層別したサブグループ解析は行われたが、各背景因子が有効性の及ぼす影響と程度については結論づけられてはいない。

その後、アログリプチン又は DPP-4 阻害剤の有効性について、人種やその他の要因の影響を検討したメタアナリシスの結果が多数発表され、非アジア人と比較してアジア人での有効性が高いとする複数の論文が公表されている^{30,31,32}。例えば、アログリプチンのランダム化臨床試験 15 試験によるメタ解析が実施され、2 型糖尿病患者におけるアログリプチンによる HbA1c 低下作用及び目標 HbA1c 到達割合は非アジア人に比較してアジア人で高いことが示された³²。本研究では、成人 2 型糖尿病患者を対象に、単剤療法あるいは add-on 療法としてアログリプチンとプラセボを比較したランダム化試験を対象としてメタアナリシスが実施され、アジア人が多く含まれた試験と非アジア人が多く含まれた試験とで部分集団を作り、アログリプチンの有効性が比較された。その結果、HbA1c の低下は、非アジア人の多い試験 [-0.61% (95%信頼区間-0.68:-0.54)] に比べて、アジア人の多い試験 [-0.75% (95%信頼区間-0.84:-0.65)] で大きかった。目標 HbA1c 達成割合及び食後血糖低下効果についても、アジア人の多い試験で有効性が高い傾向が見られた。

民族間で認められた違いは、BMI、インスリン作用及び食習慣に起因する可能性に言及されている。DPP-4 は肥満者の内臓脂肪で高発現し、全身循環に移行する。また DPP-4 活性は肥満者で高い。従って、DPP-4 阻害薬の有効性は BMI (肥満の程度の指標) が高い非アジア人患者ではアジア人に比較して低くなると考えられる。実際に他の DPP-4 阻害薬の臨床試験やメタアナリシスによってベースライン BMI と HbA1c 低下作用との間に有意な相関が認められている^{30, 33}。メタアナリシスの結果認められた人種間の有効性の違いについて、インスリン感受性及びインスリン感受性に影響を及ぼす遺伝子多型変異頻度到人種間差があることや、DPP-4 阻害薬による HbA1c の低下は魚、EPA 及び DHA の推定摂取量、並びに EPA 及び DHA の血清中濃度と有意に相関することから人種間で食習慣の違いがある

³⁰ Kim, G.Y. et al. Differences in the glucose-lowering efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors between Asians and non-Asians: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* **56(4)** 696-708 (2013).

³¹ Fujita, K. et al. Factors Related to the Glucose-Lowering Efficacy of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis Focusing on Ethnicity and Study Regions. *Clin Drug Investig* **37(3)** 219-232 (2017).

³² Cai, Y. et al.. Ethnic Differences in Efficacy and Safety of Alogliptin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* **9(1)** 177-191 (2018).

³³ Yagi, S. et al. Predictive Factors for Efficacy of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab J.* **39(4)** 342-347(2015).

こと等が要因として言及されている^{30, 31, 32}。これらの要因については、未だ可能性に過ぎないものもある。

以上のアログリプチンの例のように、薬物の有効性または安全性における内因性及び外因性民族的要因は、一薬剤の一試験で結論づけられるものではない。一方で、薬剤のターゲットである DPP-4 活性と肥満の間に関係が認められたように、薬剤の作用機序に基づいて、開発初期から効果修飾因子を検討することは可能かもしれない。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

コラム：効果修飾因子の探索 ゲフィチニブの例

医薬品開発において効果修飾因子が注目される契機となったのは、Gefitinib（商品名イレッサ）であろう³⁴。本剤は、腫瘍縮小効果を主要評価項目とした単独投与の第Ⅱ相臨床試験（主に日本とヨーロッパで実施された国際共同第Ⅱ相臨床試験（IDEAL1）及び米国で実施された海外第Ⅱ相臨床試験（IDEAL2））の結果に基づき、治療歴を有する進行性非小細胞肺癌（NSCLC）を適応症として2002年に世界に先駆けて日本で承認され、米国では2003年に承認条件付きで承認された。IDEAL1試験では、日本人部分集団において非日本人部分集団と比べて高い奏効率が観察された（27.5% vs 9.6%）が、有効性に寄与する患者背景因子についてロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果、民族（日本人 vs 日本人以外）の因子よりも、Performance Status や組織型などの因子の方が大きく影響していることが示され、当時はこれらの因子の日本と海外での分布の違いによる影響の可能性と考えられた³⁵。化学療法未治療の進行性 NSCLC 患者を対象に、白金製剤ベースの標準化学療法への上乗せ効果を検証する海外第Ⅲ相臨床試験が実施されていたものの、上乗せ効果が検証されなかったため、以降の検証試験では gefitinib 単独投与を評価することになった。FDA の承認条件として実施が要請されていた海外第Ⅲ相臨床試験（ISEL 及び INTEREST）が1又は2レジメンの化学療法治療歴を有する進行/再発 NSCLC 患者を対象に、全生存時間を主要評価項目として実施された。ISEL は、gefitinib の best supportive care に対する優越性を検証する試験、INTEREST は、gefitinib の docetaxel に対する非劣性を検証する試験であった。2004年にISELの結果が報告され、腫瘍縮小効果では統計的に有意な改善が見られたものの、主要評価項目の全生存期間において本剤の best supportive care に対する優越性が検証されなかった³⁶。この結果を受けて2005年に米国では使用が制限され、欧州で2003年に申請を行っていたものの治験依頼者はその申請を取り下げることになった。しかし、ISEL試験の部分集団解析から、喫煙経験なしの集団、アジア人で Gefitinib が有効となる可能性が示唆され、その後の検討により、アジア人、女性、非喫煙者、腺癌に効きやすい傾向があることが明らかになった。そこで、これらの臨床的な特性により選択された患者集団に対して（化学療法による治療歴のない NSCLC のうち、「腺癌」、「喫煙歴がない又は軽度の喫煙歴を有する」患者を対象に、「アジア」にて実施）、無増悪生存時間（PFS）を主要評価項目として gefitinib とカルボプラチン/パクリタキセル併用療法を比較する第Ⅲ相臨床試験（IPASS）が実施された。2008年にIPASSの結果が報告され、gefitinib のカルボプラチン/パクリタキセル併用投与に対する

³⁴ Armour, A.A. and Watkins, C.L. The challenge of targeting EGFR: experience with gefitinib in nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir. J.* **19(117)** 186-96 (2010).

³⁵ 審査報告書。

(https://www.pmda.go.jp/drugs/2002/P200200028/67022700_21400AMY00188_110_2.pdf ; 最終アクセス確認 2022年5月25日)

³⁶ アストラゼネカ株式会社プレスリリース、イレッサの進行性非小細胞肺癌における ISEL 試験の結果について

(<https://www.astrazeneca.co.jp/media/press-releases1/2004/20041220.html#> ; 最終アクセス確認 2022年5月25日)

非劣性、並びに優越性が統計的に検証されたが、治療効果は時間により一定ではなく、PFSのカプラン・マイヤー曲線は途中で交差していた。事前に計画されていたバイオマーカーに基づく解析により、EGFR 遺伝子変異の有無が非常に強い効果予測因子（効果修飾因子）であることが示された。また、INTEREST の結果が 2007 年に報告され、gefitinib の docetaxel に対する非劣性が検証された。INTEREST 及び IPASS に基づき、2009 年、欧州で治療歴を問わない EGFR 遺伝子変異陽性の局所進行または転移性非小細胞肺がんの成人患者を対象に販売承認勧告を受けた³⁷。また、日本においても、IPASS を中心とした評価に基づき 2011 年に効能・効果が「EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺がん」に変更された。

以上のように、gefitinib では、第 II 相臨床試験における腫瘍縮小効果に基づき単剤の承認を日本及び米国で得たものの、そこで認められた人種差に関する原因を特定できず、その後の化学療法への上乗せや単剤による延命効果の評価において期待通りの結果が得られなかったために、欧州での申請取り下げを経験した。しかし、更なる検討により、gefitinib が効きやすい臨床的な特性が特定され、さらにその裏にある真の gefitinib の効果予測因子である EGFR 遺伝子変異の有無の特定に至った。治療対象とすべき適切な対象患者集団の特定に長い年月と大規模な研究を要したが、振り返ると、これは、複数の地域を含む世界同時開発の中で無視できない人種間の治療効果の差に出会い、その原因探索を通じて、最終的に効果修飾因子の特定に成功し、適正使用に至った具体的なプロセスの事例として捉えることができる。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

³⁷ アストラゼネカ株式会社プレスリリース、イレッサ®、欧州にて販売承認勧告取得

(<https://www.astrazeneca.co.jp/media/press-releases1/2009/2009050702.html#> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日)

コラム：地域とは、地域間の治療効果の一貫性評価とは

2018年、複数の地域において同時に承認申請を行うことを想定した国際共同治験（MRCT；Multi-regional Clinical Trial）に関する初のICHガイドラインがE17として発出された。E17が発出される前から、我々は多くのMRCTを行い、医薬品の承認申請を行ってきた。E17前後に関わらず、MRCTにおける地域間の治療効果の一貫性評価や各地域の治療効果の推定は、各規制当局がその医薬品の承認の可否を判断する上で重要な情報だろう。各地域の治療効果の推定の際の地域は、各規制当局が自分の管轄と考える地域であり、単一の国（例：MHLW/PMDAにおける日本）であることもあれば、複数の国の併合（例：EMAにおけるEU加盟諸国）であることもある。MRCTへの参加国が増え、1か国の症例数が少なくなるに伴い、1つの国の被験者集団から得られる治療効果の推定値の信頼性が懸念されるケースが増えている。特に規制当局の管轄地域が1つの国である場合に深刻な問題となりつつあった。それに対処するためのアプローチの1つとして、地理的に近い国を併合すること（地域での評価を用いること）の可能性や限界は以前から考えられてきた。E17の下で、地域間の治療効果の一貫性評価や、各地域における治療効果の評価はどのように変わるだろうか？

【E17の3種類の地域の定義】

日常で使われる「地域」は、いわゆる地理的な距離の近い、隣接する国の集合であり、その文脈では共通の独自性や何かしらに等質な特徴を有し、それを基準にして他地域との境界を定めることができるようなものを意図していることが多い。このように、地域を「何らかの共通性を持つ国の集合」と考えると、E17ガイドラインで出てくる3種類の地域（『地理的な地域』、『規制上の地域』、『併合された地域』）は次のように考えることができるだろう。

地域	E17での定義	国を集合する際に着目する 共通性
地理的な地域*		地理的な位置
規制上の地域	医薬品の承認に関する一連の共通した規制要件を有する国から成る地域（例えば、EU）	規制要件
併合された地域**	MRCTの計画立案段階において、いくつかの地理的な地域、国又は規制上の地域における被験者集団が対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因の観点から十分に類似していると考えられる場合に、これらを併合した地域	治療効果に影響を与える重要な民族的要因とその分布（例えば、標準治療にアクセスできるか、治療効果に影響する重症度）

* E17の3用語集にて、「地域：地理的な地域、国または規制上の地域」とある中の『地理的な地域』

** E17で体系化されたアプローチ

『併合された地域』は対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因（つまり効果修飾因子）の共通性にフォーカスした併合戦略で、次のような特徴がある。

- 定義のためには、対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因が特定されており、それらの十分なエビデンスが必要であり、これに規制当局が合意するなら、併合された地域を事前規定し、MRCT の計画に用いることが出来る。
- 併合される国・地域は必ずしも地理的に隣接している必要はなく、飛び地のように離れた国・地域で併合されることもある。

これまで MRCT に参加した日本の被験者数が極端に少なく、日本人集団から得られた治療効果の推定値を信頼することが難しいと感じたとき、東アジア地域のデータから得た治療効果の推定値を日本人における治療効果の評価の参考にできないか、と考えることがあったが、その裏には、日本と地理的な位置に近い国であれば内因性・外因性民族的要因が日本と類似しており、治療効果も類似しているはずである、従って、日本に隣接した国を併合した東アジア（『地理的な地域』）を日本の治療効果の評価の際に用いることが出来るだろう、という期待があった。『併合された地域』及び『地理的な地域』は、どちらも治療効果に影響を与える内因性・外因性民族的要因の分布が類似している国/地域を併合したいという意図があり、目指している方向性は同じと言える。『併合された地域』では、対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因に対するエビデンスと規制当局からの合意を要すること、地理的に離れていても併合の対象とすることが『地理的な地域』と異なる点である。『併合された地域』では対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因のエビデンスに基づき国を併合するので、地域内の国間の治療効果が類似していると期待できるだろうし、その医薬品の治療効果を考えるときには『地理的な地域』よりも地域を構成する国々を代表しているとも考えられる。

【地域間の治療効果の一貫性】

E17 発出前の地域間の治療効果の一貫性評価では、地理的に近い国を併合した地域（例：アジア、ヨーロッパ）に基づき、治療効果が地域間で一貫していることを祈りつつ治療効果の地域間のバラつきを評価していた。結果として地域間で臨床的に重要な差が認められた場合、バラつきの原因となった要因を探するための探索的解析を（ある種の犯人捜しのような心持ちで）行っていた。探索的な解析により、治療効果に影響を与える可能性のある内因性・外因性民族的要因を見つけ、その分布が地域間で異なることが地域間の治療効果のバラつきの原因である可能性にたどり着くことが出来た場合には、そういう可能性を論じたり、また民族的要因の影響を調整した上で地域間の一貫性の再評価を行うことはあっても、治療効果に影響を与える可能性のある民族的要因の影響を反映した上で地域間の治療効果の一貫性評価を行うことはなかった。

E17 における地域間の一貫性評価はどのようなものだろうか？

E17 Training material では、「治療効果に地域間でバラつきが認められた場合、MRCT はその違い（治療効果の地域間のばらつき）を説明できる要因について学ぶための情報を収集する、またない機

会を提供する」³⁸と説明されており、地域間差の評価を、治療効果をより理解するための新たな学びへの始まりと捉えている。また、『併合された地域』を用いれば、治療効果に影響を与える可能性のある内因性・外因性民族的要因による影響を反映した地域の治療効果の検討ができる（注）。したがって、『併合された地域』に基づく地域間の治療効果の一貫性評価は、エビデンスに基づき予想される治療効果の地域間の違いが実際に起きているかどうかを確認するための評価となる。

（注）2 型糖尿病の治療薬において食習慣が治療効果に影響を与える要因であることが分かっている架空のケースで『併合された地域』を考えてみよう。例えば、この治療薬では、高脂質及び/又は低炭水化物な食事により治療効果が高めに、低脂質及び/又は高炭水化物な食事により治療効果が低めになる（つまり、治療と食習慣に量的な交互作用がある）ことが予想されるとする。このエビデンスが十分であり、規制当局が合意するならば、次のような『併合された地域』を事前規定することができ、この『併合された地域』に基づき症例数の地域の分配や、地域間の治療効果の一貫性の評価を行うことが可能となる。

- 地域 a：食習慣が高脂質及び/又は低炭水化物の割合が高い国を併合
- 地域 b：食習慣が低脂質及び/又は高炭水化物の割合が低い国を併合

なお、『併合された地域』の定義及び既知のエビデンスにより、地域内の国間で食習慣の分布が類似しているため、治療効果も類似しているだろうと期待でき、また、地域 a の治療効果は地域 b より高くなる（治療と地域に量的な交互作用がある）ことが事前に予想できる。

以上のように、これからの地域間の治療効果の一貫性の評価では、「地域間で治療効果が一貫している」と結論付けることだけにフォーカスするのではなく、治療効果が内因性・外因性民族的要因によりどのように影響を受けるのかをよく知り、MRCT 全体で得た結果をすべての地域に適応出来るかどうか評価することが求められる。

特に『併合された地域』に基づいた評価は、これまでと異なる視点から治療効果を理解する機会となるだろう。『併合された地域』では、対象疾患や治療薬に関連する内因性・外因性民族的要因の分布が類似した国を併合するため、そこから推定される地域の治療効果はこれらの民族的要因の影響を反映したものとなる。したがって、併合された地域間の治療効果に差があることが事前に想定される。つまり、『併合された地域』に基づく治療効果の一貫性評価は、エビデンスに基づき事前に想定された違いが実際に見られたか、という評価となる。また、規制当局の管轄地域が 1 つの国であるとき、MRCT における当該国の症例数が非常に小さくなり、自国データからの治療効果の推定値を信頼することが難しい場合もあるだろう。『併合された地域』の治療効果の推定値は、その国が受けるだろう民族的要因の影響を反映したものとなることから、地域を構成する国におけるベネフィットリスク評価を助けるような情報を提供出来るかもしれない。

実際には、対象疾患や治療薬に関連する内因性・外因性民族的要因に関する十分なエビデンスがなく、MRCT の計画段階で『併合された地域』を定義することが出来ない場合の方が多いだろうが、そうい

³⁸ 「国際共同試験の計画及びデザインに関する一般原則」に関するトレーニングマテリアル等

(<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0022.html> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日)

う場合でも、予期せぬ地域間差が認められたり、対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因の候補が見つかったときに、探索的に『併合された地域』を定義し、それに基づいて治療効果を評価することで、内因性・外因性民族的要因によりどの程度治療効果が影響を受けるのか、に関する理解を深めることができるだろうし、それを将来の臨床試験のデザインや計画に生かすことが出来るだろう。また、このような地域の併合戦略は有効性だけでなく、安全性の評価にも適応できるだろう。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

コラム：効果修飾因子を将来の予測に役立てる：

個別化医療への取り組み

本文で以下のようなモデルを例示した。

$$Y = f(\text{治療、体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K}) + \text{誤差}$$

ここでは、効果修飾因子として体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K が特定され、治療とともに説明変数として、また治療への反応（有効性及び安全性事象など）Y を応答変数とするモデルとして定式化した。この f（治療、体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K）の項は、その治療を受けた、特定の体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K という3つの効果修飾因子の組み合わせをもつ個人の平均的な値を与え、誤差は治療ならびに効果修飾因子（体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K）では説明しきれない残りのばらつきを表す。

逆に考えると、得たい反応又は避けたい反応 Y を想定するとき、体重、バイオマーカーA、遺伝情報 K という効果修飾因子の情報があれば、このモデルは最適な治療を決定するために有用であると考えられる。モデル情報に基づく精密な投与（Model-Informed Precision Dosing, MIPD）は、モデリング&シミュレーションを活用することで、個々の患者の特性に基づき良好なベネフィット・リスクバランスが得られる可能性が最も高い治療法を予測するものである。その基本的な形が、個々の特性に基づく個々の患者の適切な薬物用量の予測、すなわち有効性を改善及び/又は副作用のリスクを低減する可能性が最も高い薬物用量を予測するシミュレーションであるといえる。特に、治療域の狭い薬物への適用、患者間での反応のばらつきが大きい薬物への適用、さらには小児や重大な臓器障害を有する患者、高齢者など特別な集団に属する患者への適用など、薬物投与決定における MIPD への関心が高まっている。^{39 4041} 例えば、パクリタキセルについて中国人非小細胞肺癌患者を対象として、標準的な体表面積あたりの用量とモデルに基づく調整用量を比較した、ランダム化臨床試験についての報告がある⁴²。パクリタキセルによる治療では、その血漿中濃度が 0.05 μmol/L を超える目標時間が 26~31 時間であることに基づき、本試験の調整用量群では、血漿中パクリタキセル濃度及び薬物動態モデルを用いて個別にパクリタキセル

³⁹ Thomas M. Polasek et al. Toward Dynamic Prescribing Information: Codevelopment of Companion Model-Informed Precision Dosing Tools in Drug Development. *Clin Pharmacol Drug Dev* **8**(4) 418–425(2019).

⁴⁰ Adam S. Darwich, et al. Model-Informed Precision Dosing: Background, Requirements, Validation, Implementation, and Forward Trajectory of Individualizing Drug Therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol* **61**:225–245(2021)..

⁴¹ Daniel F.B. Wright et al. Spotlight Commentary: Model-informed precision dosing must demonstrate improved patient outcomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **85**:2238–40(2019).

⁴² Zhang, J et al. Randomized study of individualized pharmacokinetically-guided dosing of paclitaxel compared to body-surface area dosing in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Br J Clin Pharmacol* **85**(10):2292–2301(2019).

ル濃度が 0.05 $\mu\text{mol/L}$ を超える時間を予測するとともに、好中球減少の有無から用量調節を行った。その結果、モデルに基づく調整用量群では、グレード 4 の血液毒性及び好中球減少症が有意に減少し、ハザード比はそれぞれ 0.59 (95%信頼区間 0.39-0.87) 及び 0.57 (95%信頼区間 0.37~0.83) となった一方、客観的奏効や病勢コントロールなどの有効性評価項目は試験群間で差が認められず、無増悪生存期間はモデルに基づく調整用量群で長かったことが示された。すなわち、用量を個別化することで、有効性の低下を伴わずに安全性リスクを低減することが示された。

モデリング&シミュレーションの技術は発展し、現在ではほとんどの医薬品開発プログラムに不可欠なものとなっている。モデリング&シミュレーションは、薬物の投与（曝露）と反応（有効性及び安全性）との関係を明らかにし、添付文書上の投与規定を裏付けたり（既存の情報に対して洞察を加える）、用量設定を含む臨床試験デザインへの情報を与えたり（将来の予測に役立てる）するために、日常的に用いられている。しかしながら、臨床現場における利用は限定的である。MIPD は、患者間及び患者内のばらつきの原因を定量化して説明することにより、個々の患者における薬物反応や用量を予測する手段であり、個々の患者への最も適切な治療法の提供を実現することが期待される。

薬物反応における患者間及び患者内のばらつきは複数の要因が関与している。また、薬物動態に対する効果修飾因子の理解に比べて、薬物反応に対する効果修飾因子の理解は未だ十分ではないことが多く、例えば複数の薬物に対する反応データをプールすることによって、より良い予測モデルが構築されるかもしれない。精度の高いモデルと臨床現場で使える環境が MIPD の実装には不可欠である。そして、実臨床における、幅広い患者要因及び環境要因と薬物反応のデータが蓄積されることにより、さらにモデルの精度を高めていくことが期待される。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

コラム：医薬品開発の歴史：単独開発から国際共同開発へ

地域ごとの医薬品開発から、国際標準への動き

同一のプロトコールの治験に世界から複数の国・地域が参加し、その治験の結果に基づいて複数の国・地域で同時期に承認申請が行われる臨床開発の枠組みは今では珍しくないだろう。もしかすると、そういった臨床開発戦略しか知らない読者も多くいるのではないだろうか？

1990年代半ばまで、国ごとに新薬承認の規制要件があった。その規制要件の下で、製薬企業は、長期にわたり膨大な労力と経費、資源をかけて、国ごとに臨床試験を行い、医薬品開発を行っていた。まずは自国で医薬品開発を始め、承認を得た後に、その他の国の医薬品開発をその規制要件の下で始めることが多く、自国での開発経験やそこから得た知見を後続の国での臨床開発に活かすことが出来るものの、それでも重複した臨床試験を多く行う必要があった。

1990年、拡大する医薬品開発コストへの懸念を背景に、欧州、米国、日本の3地域の規制当局と業界団体の6者により、日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）が発足した⁴³（注）。よりよい医薬品をより早く世界の患者に届けることを共通の目標とし、各地域の規制当局の新薬承認審査の基準を国際的に統一するための活動が進められ、規制要件の違いは大きく改善されることになった。臨床試験の実施基準であるGCP（ICH E6）が1996年に合意されたことによって、科学と倫理に関する共通のスタンダードが定められ、今日にも通じる臨床試験データの国際的な相互利用の基礎が築かれた。また、安全性情報の報告の基準（ICH E2）、国際医薬用語集（ICH M2；MedDRA）、治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICH E3）、臨床開発全体に亘る臨床試験の一般指針（ICH E8）、臨床試験の統計的原則（ICH E9）、Common Technical Document（M4）など、規制のみならず考え方や報告様式の共通化を世界中にもたらす重要なガイドラインが合意されたのも1990年代半ばから後半のことであった。

（注）1990年当時は、欧州においてもECの加盟各国がばらばらに承認審査を行っていたが、7年間の議論を経て、欧州医薬品庁（EMA；European Medicines Agency）の前身である欧州医薬品審査庁（EMEA；European Agency for the Evaluation of Medicinal Products）が1995年に設立され、EU加盟国間のデータ相互受け入れの枠組みができあがった。ICHが発立され、国際的な規制調和が軌道に乗り始めた時期と重なったことは偶然ではなく、必然であったとも言える。ICHが発立された初期の背景については土井の論説⁴⁴が参考になる。

⁴³ Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), ICH 医薬品規制調和国際会議

(<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>；最終アクセス確認 2022年5月25日)

⁴⁴ 土井脩、薬事温故知新第8回「医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議（ICH）」、*Pharmaceutical and Medical Device Regulatory Science* **41(8)** 636-637(2010)

(https://www.pmrj.jp/publications/02/pmdrs_column/pmdrs_column_08-41_08.pdf；最終アクセス確認 2022年5月25日)

ブリッジ戦略：外国臨床試験データの受け入れ

医薬品開発の世界規模での統一化・効率化が進む中、臨床試験の質やデータの信頼性に関する考え方や基準の違い、人種差や地域差が障害となり、外国で実施された臨床試験データの利用は躊躇されていた。しかし、臨床試験の国際的な重複を最小限にし、臨床試験データを相互利用することができれば、人的、経済的、時間的リソースの節減上のメリットは大きい。このような医薬品の承認申請における外国臨床試験データの利用の拡大の要請を受けて、人種差や地域差の問題を科学的に議論し、日本、米国、EUで外国臨床試験データを受け入れるためのガイドラインの作成が提案された⁴⁵。

1998年、ICH E5 ガイドラインとして「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」が発行された⁴⁶。E5では、民族的要因を集団の遺伝的・生理学的（内因性）特徴と文化的・環境的（外因性）特徴と定義して、民族的要因の影響を適正に評価するための基本的な考え方や、外国で有効性が示されている医薬品の臨床試験結果を新地域の住民集団に外挿（ブリッジ）できるかどうかを判断するための考え方、ブリッジ試験（外国臨床データを新地域の住民集団に外挿できるようにするために新地域で実施される臨床試験）に関する要件が示された。日本では、2000年頃からブリッジ戦略に基づき承認された新医薬品または新効能が現れ、2010年頃には医薬品開発の半数以上がブリッジ戦略によるものとなった⁴⁷。外国臨床データを新地域に外挿できるかどうかの判断には、用量反応、安全及び有効性などが外国人と日本人で類似しているかどうか重要なポイントとなる。具体的には、ブリッジ戦略を用いた承認申請では、外国臨床試験データと日本で実施されたブリッジ試験データの類似性もしくは相違点について結果を示し、内因性要因と外因性要因の類似性の観点から外国臨床試験データの外挿可能性が評価された。

一方で、2005年頃には、外国で使用可能な医薬品が日本では使用できない、あるいは使用できるまでに時間がかかるという「ドラッグラグ」についてメディアがさかんに取り上げるようになり、深刻な問題として認識されるようになった⁴⁸。ブリッジ戦略により外国で実施された検証試験データを外挿し、日本での検証試験の実施をスキップすることにより申請までの期間を短縮することが出来るようになったものの、実際は、日本人での薬物動態試験と用量反応試験（ブリッジ試験として実施される）が必要とされることが多く、これらの試験の開始の遅れによるドラッグラグが存在する状況が続いていた。これを解消するためには、日本の承認申請に必要な臨床開発の開始時期を海外の開始時期に合わせる事が重要であるという認識が醸成されていった。

⁴⁵安原 一， ICH E5 の概要， 臨床薬理 **32(4)** 143-144 (2001)

(https://www.jstage.jst.go.jp/article/jscpt1970/32/4/32_4_143/_pdf ; 最終アクセス確認 2022年5月25日)

⁴⁶ 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、医薬審第672号、1998年8月11日

(<https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf> ; 最終アクセス確認 2022年5月25日)

⁴⁷ 上坂浩之， <総説> 医薬の世界同時開発と多地域試験，保健医療科学 **60(1)**18-26 (2011).

(<https://www.niph.go.jp/journal/data/60-1/201160010005.pdf> ; 最終アクセス確認 2022年5月25日)

⁴⁸ 芹生卓， 海外の製薬企業から見た日本の医薬品開発， 臨床血液 **50(7)** 556-562 (2011).

(<https://japhmed.jp/%e8%87%a8%e5%ba%8a%e8%a1%80%e6%b6%b2%e8%aa%8c20090421.pdf> ; 最終アクセス確認 2022年5月25日)

ブリッジング戦略に基づく多地域共同治験による世界同時申請

ドラッグラグ解消のためには国際共同治験あるいは同時開発が可能なように ICH E5 を見直し又は新たなガイドラインの作成が必要であるとの意見が製薬企業間で高まってきた。そして、複数の地域がブリッジングを目的として参加する多地域試験（試験データを地域間で相互利用し承認申請に利用する）に関する基本的な考え方が ICH E5 ガイドラインの第 11Q&A として示された⁶。この考え方をベースに、厚生労働省は 2007 年、『国際共同治験に関する基本的考え方について』（以下、『基本的考え方』）を発行し、日本の承認申請を目的に日本を含む国際共同治験を計画・実施する際の基本的な考え方を示した。『基本的考え方』では、「国際共同治験は、全体集団での結果と日本人集団での結果に一貫性が得られるように計画すべきであり、各地域での一貫性が担保されることで、全体集団での結果を適切に各地域に外挿することが可能となると考えられる」と述べられている。また、国際共同治験における日本人症例数の算出方法として、全体集団と日本人集団において一貫した結果が得られる可能性を考慮した 2 つの考え方を紹介しており、以降の国際共同治験の日本人症例数は『基本的考え方』に基づき設定されることとなった。審査報告書にしばしば「日本人患者における有効性は『基本的考え方』、『基本的考え方（参考事例）』等に基づき、まずは全体集団と日本人集団との間での一貫性の観点から検討する方針である」という記述があることから、日本人部分集団のデータ及び全体集団との結果の一貫性の評価が承認可否審査において重要であることが伺える。

この『基本的考え方』が発出されて以来、日本からの国際共同治験への参加は増加し続けている。治験計画届のうち国際共同治験に係るものの割合は、2007 年度で 7.5%であったものが 2018 年度には過半数を占めるに至っており、また、国際共同治験に基づき承認されている新薬の数も 2007 年以降増加し、2018 年度では約 40%が国際共同治験に基づき承認されている⁴⁹。

複数の地域において同時に承認申請を行うことを想定した国際共同治験の ICH ガイドライン

2000 年前後から、医薬品開発コストの上昇に伴い、アジア、中南米、東欧など 1 症例当たりのコストが安い国からの国際共同治験への参加が増えてきた。参加国が増えると、それぞれの国（地域）の症例数が少なくなる。その結果、自国（地域）の結果と他の地域あるいは試験全体の結果との類似性を評価するために重要な、自国（地域）における治療効果の信頼できる推定値を得ることが困難になってくる。もし国際共同治験に参加した多くの国や地域が自国/地域のデータに強い興味を持ち続け、自国/地域の症例数を確保しようとする、国際共同治験は破綻してしまうだろう。このように、医薬品開発のグローバル化が進む中、世界各地域の承認申請で国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際的に調和された国際共同治験の計画及びデザイン的一般原則を示す必要性が高まり、ICH のトピックスとして国際共同治験を採用することが決まった。そして 2018 年、複数の地域において同時に承認申請を行うことを想定した国際共同治験に関するガイドラインが ICH E17 ガイドラインとして発出された。E17

⁴⁹ 2019 年 12 月 9 日開催ワークショップ「ICH E17 ガイドライン：国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」の考え方」当日資料（<https://www.pmda.go.jp/review-services/symposia/0101.html>；最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日）

は、昨今直面してきた困難に科学的に対応するためのヒントを紹介してくれている。

検証的国際共同治験で最も重要なことは全体で治療効果が示されることだが、地域間や内因性・外因性民族的要因間での治療効果のばらつきの評価も重要となる。E17 では、国際共同治験の全体集団における治療効果の推定値だけでなく、それに影響を及ぼす民族的要因の分析結果も各地域で共有しようとする考え方（Global first）である。つまり、各国/地域の結果を解釈する際には、その国/地域の試験結果に特段の興味を持ち、その部分集団から得た推定値に依存する（Local first）だけではなく、国際共同治験全体のデータを使おうと考えるのである⁵⁰。例えば、E17 Training material では「もし地域間で臨床的に重要な違いが観察されたら、国際共同治験はその違い（治療効果の地域間のばらつき）を説明できる要因について学ぶユニークな機会を提供している」と説明している⁵¹。また、E17 では「併合された地域（pooled regions）」が提案された。「併合された地域」は、対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因やその分布に共通性を持つ国を併合したものである。これまでの地域間の一貫性評価では、地域間で治療効果が一貫していることを説明しようとする観点が強かったが、併合された地域では、その定義に用いられた要因に関する既知のエビデンスから地域間で治療効果に違いがあることが予想されるため、予想された違いが実際に起きたかどうかを確認するような評価となるだろう。この点は、これまでの地域間の一貫性評価と大きく異なるポイントである。E17 はまた、地域ごとの治療効果の推定として、ある地域の症例数が非常に少なく、効果の推定値の信頼性に懸念のある場合に考えられる対応策について、共通性に基づく追加的な地域の併合や、適切な統計モデルを用いて他の地域や併合された地域の情報を活用するなどの選択肢を模索することを紹介している。

結語

以上、各国で独自に行っていた医薬品開発から、国際共同治験に参加し世界同時開発・同時申請を目指す現代の医薬品開発までを振り返ってみた。これは、医薬品開発に関する規制や基準等の世界規模での統一化・標準化を進め、臨床試験の国際的な重複を減らし外国データを受け入れることにより、医薬品開発の期間を短縮し、よりよい医薬品をより早く世界の患者に届ける方向への道のりであるが、一方で、承認申請の臨床データパッケージに占める自国データ量は大きく減少し、自国データが豊富にあった時代に慣れ親しんだ評価や考え方では立ち行かなくなり、対応を迫られてきた歴史でもあるとも言えよう。この中で、外国データを受け入れるにあたり人種差や地域差に直面し、それらの問題を科学的に理解した上で治療効果の評価を行おうと長年藻掻いてきた。そういった経験が ICH E17 の中に息づいている。

ICH E17 は、これらの困難に対して科学的にどうすべきかについての基本的な考え方を与えてくれている。

⁵⁰ 小宮山靖, E17 により三極国際共同治験から世界の治験へ—新薬開発・評価のパラダイムシフト目前, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス **49(5)** 295-301 (2018)

(https://www.pmrj.jp/publications/02/pmdrs_topics/topc49-05_ICH-E17.pdf; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日)

⁵¹ 「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則」に関するトレーニングマテリアル等

(<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0022.html>; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日)

E17 のコンセプトを国際共同治験あるいは国際共同開発に実装するために、Local first から Global first へ考え方をシフトすることが重要となる。医薬品開発プログラムを通じて、治療効果に影響を与える民族的要因やその程度、及びそれらの要因の各地域での分布に関する知見を高めれば、そこで得られた知見に基づき地域間の治療効果のばらつきや各地域の治療効果を説明することができるかもしれない。この考え方をさらに進めると、国際共同治験に参加していない国・地域に対しても、その国・地域における治療効果に影響を与える民族的要因の分布が分かれば、治療効果を予測することが出来るということに繋がる。国際的な医薬品開発や国際共同治験が、そこに参加する国・地域だけでのものではなく、全人類をカバーするようなものとなる・・・そんな将来も遠くないのかもしれない。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

コラム：少数例のデータに基づく議論

医薬品開発の中で非常に少数の日本人を組み入れる国際共同治験が計画されたり、実際に実施されることがある。グローバルな視点から、多様な背景を持つ被験者を組み入れることが、効果修飾因子の発見につながる可能性を考え、多くの国や地域への症例数配分を検討した結果、日本人の組み入れが少数例となることはありうる。このようなアプローチは **E5 的なアプローチ**ではなく、E17 の考え方を基礎としたアプローチである。企業にとっては、特に開発早期の試験に日本人を組み入れることを通じて、日本の開発担当者たちがグローバル開発チームの中で一定の地位を築いたり、良い関係を築いていくための下地を作るという組織内の戦略もありうる。しかし、これは科学的な理由ではなく、日本の開発担当者たちのグローバル開発チームへの参画や貢献のしかたの問題、世界的な組織における日本の開発組織のポジショニングの問題である。

ここで、議論したいのは、E5 的なアプローチを基礎としながら少数例の日本人を組み入れる場合や、少数の日本人のデータを追加的に収集しても世界の医薬品評価への貢献度が低い場合であり、これらの科学的な意味である。これらの場合では、統計的不確実性が軽視されたり、科学的には疑問符が付くような少数例の日本人データに基づいた議論が行われることも珍しくない。

たとえ症例数が少なからうとも、日本人集団から収集されたデータを見ておくということには、以下のような漠然とした安心感があるのではないだろうか。

『国際共同治験に参加した日本人の被験者集団は日本特有の環境要因（外因性民族的要因）や患者要因（内因性民族的要因）を持つ集団であり、この集団から得られたデータは、まぎれもなく日本人のデータであり、日本人一般における治療効果を“ある程度”反映した結果と考えることができる。』

この安心感を支えているのは、「効果修飾因子であるとわかっていない未知の環境要因、患者要因があったとしても、日本人の被験者から得られたデータは、そのような未知の要因も反映されたデータである」という考え方ではないだろうか？

日本人集団に特徴的な未知の要因があったとしても、慢性疾患のように数百例、数千例規模の日本人集団からの情報が得られる場合もあるが、ここでの論点は日本人症例が少数の場合である。このような場合であっても、日本人集団に特徴的な未知の要因を分かり易く示すことができるのは、図 4 に示したようなある試験の中の効果修飾因子の候補を含めた様々な要因によるサブグループ解析であったり、日本人集団で行われた試験結果 vs 日本人以外で行われた同様な試験結果の比較である。そのような試験内、試験間の比較を想定しながら、検出されるべき差異が計画している試験において検出できるの

かを検討しておく必要があるだろう。たとえば、高々数十例の日本人集団での第 I 相試験、日本人集団の構成割合が小さい国際共同治験において、日本人以外の集団との比較を行ったときの、

- ✓ 有効性評価項目や PK/PD に関する検討項目における差異
- ✓ 臨床的に注目に値する、有害事象の発現割合の差
- ✓ 臨床的に注目に値する、中止症例の差（特に有害事象の発現が原因の中止症例の差）

などを検出できる確率はどの程度であるかの検討である。計画している試験以降の国際共同開発プログラムに日本人を参加させることを躊躇するほどの差、国際共同開発プログラムあるいは承認審査の過程において日本人に特段の注意が必要なほどの差はどの程度であるか、そのような**看過できない差**を事前に検討した上で、計画している日本人症例数でそれを観察できる確率はどの程度であるかなどの検討である。そのような検討を行った上で、検出されるべき差異がおよそ検出できない試験であるならば、これを実施する妥当性は科学的にも倫理的にも乏しくなるだろうし、国際共同開発における臨床試験の不必要な重複を避けるという ICH の目的⁵²にも反する。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

⁵² ICH, Overview of ICH, December 2021(4 頁参照), (https://admin.ich.org/sites/default/files/2021-12/OverviewOfICH_2021_1202.pdf ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日)

コラム：日本人とは

治験で日本人を対象とするとき「日本人とは、日本生まれで、両親が日本人で、母方と父方の祖父母が日本人」というような定義が使われるが、条件の中に「日本人」が含まれているので条件が循環してモヤモヤする。祖父母が日本人であることもこの定義に従って判断すると考えると祖父母の祖父母（高祖父母）までが日本人である必要があり、更に高祖父母が日本人であることを示すためには高祖父母の祖父母が……。さて、日本人とは？

この問いに対する単純な解はない。

国籍法第二条では、（一）出生の時に父又は母が日本国民であるとき、（二）出生前に死亡した父が死亡の時に日本国民であったとき、（三）日本で生まれた場合において、父母がともに知れないとき、又は国籍を有しないとき、日本“国民”とするとされている。また、人類史的には、3000年以上前から日本に住んでいた縄文人に大陸から来た弥生人が混ざり合うことで、現在の日本人に至っているという説が有力だ。日本人を日本人として認知するための条件として日本人が共有しているものは国籍や先祖だけではなく、近年のある社会学的研究では「日本人であるという意識」「出生地」「日本語」「居住地」「日本の法制度尊重」「仏教・神道の信仰」も日本人の条件として挙げられ、それぞれについて重要と考える人の割合が検討されてたりしている⁵³。「日本人とは？」この問いに対しては、人類学、国籍法、あるいは生物学など様々な視点から日本人を捉え、目的に応じて定義することになるだろう。

話を医薬品開発に戻すと、医薬品開発の目的は治療を必要とする人々に有効かつ安全な薬を提供することである。承認申請に必要な臨床試験データを日本国内で実施した試験のみで構成する場合、治験は日本国内でその薬を使用する可能性のある患者を対象にしているので、「日本人」を定義することに意識は及ばない。実際に、国内で実施する臨床試験での外国人被験者の参加に関する日本製薬工業協会のQ&Aでは、外国人被験者のエントリーを避けるための措置がとられていない理由として、規制上「日本人を対象とすることの必要性」が明確に示されていない、また、国内で実施された臨床試験成績は、GCPが遵守され収集・作成され、かつ信頼性基準に適合していれば、一様に日本（人）における有効性及び安全性の評価を行うための資料として受け入れられると回答されている⁵⁴。他方、承認申請

⁵³ 五十嵐 彰, 研究ノート「日本人の条件」に対する一般的イメージ-Mokken Scale Analysis による条件の重要性の順位の検証一, 理論と方法 **30(2)** 293-306 (2015)
(https://www.jstage.jst.go.jp/article/ojjams/30/2/30_293/_pdf/-char/ja; 最終アクセス確認 2022年5月25日)

⁵⁴ 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会治験119対応チーム。(2) 外国人被験者のエントリー, 治験119 質問・見解集, 2004年12月.
(<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/tiken119/02.html>; 最終アクセス確認 2022年6月1日)

に必要な臨床試験データを日本を含む国際共同試験又は日本以外で実施した試験も含めて臨床データパッケージを構成する開発では、対象集団の背景がより多様になる。ICH-E5 の Q&A26 番では、例えば海外で実施された臨床薬理試験で得た外国在住日系人データを日本人データとしての受け入れる際の留意点として、出生地や世代、食事、環境などに言及されており¹⁰、日本人と日本人ではない人の違い、すなわち日本人の定義が強く意識されるようになる。

上述のような海外で実施された臨床薬理試験データの受け入れでは、薬物動態に影響を及ぼす代謝酵素の遺伝子多型や体格等の違いが気になることであり、より生物学的な側面、すなわち内因性民族的要因での日本人の定義づけが求められる。この場合は、食事等の生活環境等の外因性民族的要因の違いによる影響を考慮する必要があるものの、「両祖父母が日本人」と定義した試験で目的とするデータが十分に得られることもあるだろう。他方、臨床開発後期の国際共同試験 MRCT などでは、診断方法や標準治療等の医療環境、日本の社会や習慣下にあるというような外因性民族的要因が日本人を定義づけるうえで重要になってくる。

これらの内因性及び外因性民族的要因は、薬剤の作用に影響を与え（効果を修飾する）、薬剤の有効性や安全性の集団間又は個人間の差異と関連することがある。個々の人間は様々な要因で構成されており、個々の地域もまた様々な要因を持つ人間で構成されているとともに、外因性民族的要因の影響を受ける。各地域を特徴付ける要因は地域によって異なる場合があれば、共通する場合もある（下図）。日本人を含め各地域の集団は、集団内・集団間でそれぞれ共通性と特異性を持つこれらの要因の分布で特徴付けられるものと考えられ、日本人もその一つである。そして、集団ごとに薬剤の効果を調べていくことは、効果を修飾する因子に関する知見に帰着する。効果を修飾する因子やその影響の程度に関する知見は、それらの因子に基づくベネフィット・リスクバランスの推定に役立ち、究極的には個々の患者さんの持つ効果修飾因子にあった適切な医療を提供することに繋がる。

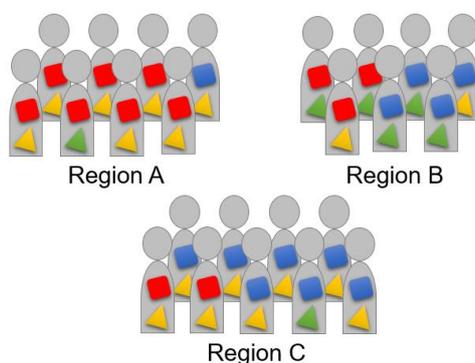


図 効果修飾因子の地域間差の模式図

四角という要因について Region A は赤が多いが、Region C は青が多いという点で両地域間には違いがある。一方、三角という要因については Region A、C ともに黄色が多く、両地域間で共通している。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)

こと、試験の用法・用量は既承認の用法・用量と同様であること等も参考に、試験成績に基づき日本人を含む SARS-CoV-2 による感染症患者に対する本剤の臨床的有用性について一定の評価を行うことは可能と判断した。

・新型コロナウイルス ワクチン

本コラム作成時には、新型コロナウイルスのワクチンは海外で開発された 3 薬剤が承認されていた。

<p>新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方 (当時)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・海外開発型のワクチン候補 <p>海外で開発が先行し、海外で有効性及び安全性を評価する大規模な臨床試験が実施されている場合であっても、国内開発型のワクチン候補と評価の考え方は同様であるが、日本人における有効性及び安全性の確認のため、原則として、国内において臨床試験を実施する必要がある。必要となる国内臨床試験については、できるだけ早期に医薬品医療機器総合機構と相談することが望ましい。</p>
--

臨床試験の概略

一般名	コミナティ筋注	COVID-19 ワクチンモデルナ筋注
承認日	2021 年 2 月 14 日 (特例承認)	2021 年 5 月 21 日 (特例承認)
臨床試験	国内第 I / II 相試験 実薬群：120 例、プラセボ群：40 例 試験の目的：安全性、忍容性、免疫原性	国内第 I / II 相試験 実薬群：150 例、プラセボ群：50 例 試験の目的：安全性、免疫原性
	海外第 I / II / III 相試験 第 I 相パート： 実薬又は BNT162b1 の各用量及び各年齢層：各群 12 例 プラセボ群：各群 3 例 試験の目的：安全性、忍容性	海外第 I 相試験 実薬 25、50、100µg 群：各群 35 例、250µg 群：15 例 試験の目的：安全性、免疫原性
	第 II / III 相パート： 実薬群：21,999 例、プラセボ群：21,999 例 試験の目的：有効性、安全性	海外第 II 相試験 実薬 50、100µg 群： 各群 200 例、プラセボ群：200 例 試験の目的：安全性、免疫原性
		海外第 III 相試験 実薬群：15,000 例、プラセボ群：15,000 例 試験の目的：有効性、安全性、免疫原性

一般名	バキスゼブリア筋注
承認日	2021 年 5 月 21 日 (特例承認)
臨床試験	国内第 I / II 相試験 実薬群：192 例、プラセボ群：64 例 試験の目的：安全性、忍容性、免疫原性
	海外試験【第 I / II 相試験(2 試験)、第

	<p>Ⅱ/Ⅲ相試験及び第Ⅲ相試験の併合解析】 実薬 1 回接種群：1834 例、実薬 2 回接種群：11977 例 髄膜炎菌ワクチン 1 回接種群：1762 例 髄膜炎菌ワクチン 2 回又は髄膜炎菌ワクチン+プラセボ接種群：10200 例 試験の目的：有効性、安全性、免疫原性</p>
--	--

これらのワクチン開発においては、同じような審査方針がとられている。

(審査報告書より抜粋：一部変更)

機構は、現時点で COVID-19 の発症予防効果の代替となる評価指標が明らかになっておらず、発症予防効果と免疫原性との関連は明確ではないものの、迅速な SARS-CoV-2 ワクチンの開発が求められている状況等を考慮すると、本剤の有効性については、海外の検証的試験の成績に基づき評価し、それに加えて国内臨床試験成績から日本人の免疫原性及び安全性を確認することで、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することとした。

いずれのワクチンについても、小数例ながら国内臨床試験を実施したうえで、日本人の有効性、安全性が評価されている。

・今後の治療薬及びワクチンの開発について

国内における新型コロナウイルスの治療薬やワクチン開発において、様々な意見が各方面より出ていた。特にワクチン開発に関しては、メッセンジャーRNA という新しいタイプのワクチンが開発されたことで初期には国内承認に慎重論があったが、他国に比べてワクチン承認が遅れたことについて見直しを求める意見がその後各方面より出ることとなった。例えば、欧米等諸外国の安全性・有効性データを基に緊急承認を行うべき⁵⁵、160 人程度の日本人データで有効性に関する統計的な議論は困難であり、10 万回の接種に 1 人というような頻度の重篤な副反応を検出することはできない⁵⁶といったものがあげられる。

これらの議論と並行し、日本政府が中心となって検討を続け、新型コロナウイルスワクチンの接種が欧米に比べて遅れたことを踏まえて、新たな感染症のパンデミックへの備えとして、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和 4 年法律第 47 号）⁵⁷を公布し、同時に関連通知⁵⁷を発出した。ここでは、緊急承認制度の対象をワクチンや治療薬に限らず医薬品全般、医療機器及び再生医療等製品等に広げ、安全性は通常の薬事承認と同等の水準に確認することを前提にするも、有効性は承認後に追加情報を提出するなどの条件付きで、通常の

⁵⁵ 三木谷 浩史、新経済連盟 コロナ問題を克服するためのワクチン対策の緊急提言
(<https://jane.or.jp/proposal/comments/14036.html> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日)

⁵⁶ 日経ビジネス編集委員 日経バイオテック編集委員 橋本 宗明 (元厚労省職員)
コロナワクチン、「日本での臨床試験」は科学的に正しいか 日経ビジネス電子版より

⁵⁷ 緊急承認制度における承認審査の考え方について、薬生薬審発 0520 第 1 号 令和 4 年 5 月 20 日
(<https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000940766.pdf> ; 最終アクセス確認 2022 年 5 月 25 日)

水準における確認が未完了な状態であっても、入手可能な臨床試験の試験成績から、有効性の推定、安全性の確認がされれば、承認可能である、と提示されたことがこれまでにない内容であるとする。

・まとめ

SARS-CoV-2 に対するワクチンや治療薬の開発は、通常では考えられないほどの緊急の社会的ニーズがあった。そのような状況下でも、これらワクチンや治療薬の開発において日本人からデータを得ることが、申請者においても規制当局においても、さらには一般の方々も納得して重んじられたことは事実であろう。特例承認という枠組みを適用し、結果的には事なきを得た感はあるものの、「日本人のデータを得ることは日本人を対象とした医薬品の評価をする上で重要である」という考え方は Golden Standard であり続け、緊急事態であっても基本的には揺るぎないものであった。ワクチンのような罹患前の多数の罹患していない人々（SARS-CoV-2 では誰でも感染する可能性があったので全国民）を対象とする医薬品においては、日本人集団で何が起こるかを予想できることが極めて重要に思えただろう。未知のメカニズムによって、想定していなかった日本人特有の副反応が起こらないかという危惧、あるいは漠然とした恐怖感があったかもしれない。

しかし、本報告書が論じているような効果修飾因子（副反応に対するリスク因子）という視点から考えることができれば、開発計画も審査も変わっていたかもしれない。世界の Human being で何が観察され、特定の地域で実施された試験の解釈を超えて、どのような背景を持つ人々にどのような Benefit と Risk が示されたか？そこで着目された効果修飾因子で日本人集団を特徴づけることはできるか？その結果、日本人集団における Benefit と Risk はどの程度だと予想できるか？そのような視点から考えたときに有効性・安全性それぞれの側面で、既存の外国で実施された臨床試験の結果でどこまで主張でき、何を補完すべきなのか、その足りない情報（言い換えると、知識の Missing Pieces）を新たに日本人のデータを収集することによってどのように提示するのか、これらを熟慮した上での開発計画であったか、審査であったか？など、今回発出された通知とも照らし合わせながら振り返り、この緊急時に行った対応からの Lessons Learned を整理すべきであろう。さらに、将来的には今回発出された通知は、本論文が論じている効果修飾因子の考え方を取り入れた結果の提示と共通する部分があるので、緊急時でなくてもこのような考え方が浸透すればよいという期待をもって本項を締めたい。

[\(本文の元の位置に戻る\)](#) [\(目次に戻る\)](#)