

# 国際共同治験で留意すべき民族的要因の整理

2014年 10月

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

平成25年度 タスクフォース3

## 要約

国際共同治験は、「新規の医薬品の世界的規模での開発及び承認を目指して企画される治験であって、一つの治験に複数の国や地域の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行するもの」と定義されている。国際共同治験は、複数の民族や各地域から得られたデータを一纏めにして試験全体で評価することを前提に計画されるが、治験薬の有効性及び安全性には何らかの民族的要因が影響を及ぼす可能性があるため、計画時にそのような民族的要因の有無を予め検討してデータを一纏めに評価することの妥当性を確認する必要がある。しかし、薬剤の有効性や安全性に影響を及ぼす可能性のある民族的要因は多岐にわたるため、個々の薬剤の開発過程でその評価に影響し得る民族的要因をすべて特定することは必ずしも容易ではない。

本報告書では、2012年までに国際共同治験のデータを利用して国内で承認を取得した薬剤の中から、非弁膜性心房細動、2型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、双極性障害、結腸・直腸癌、胃癌の6つの疾患を適応とする薬剤を対象に、審査報告書に記載された民族的要因に関する議論を集約して、国際共同治験を実施する際に留意すべき要因と実施上の留意点を要約表にまとめた。本調査の結果、審査報告書で指摘された民族的要因はいずれも各疾患の予後因子やリスク因子の一つであり、その分布が地域や民族によって異なるために地域あるいは民族間で結果に差異を生じさせていると考えられた。国内の審査報告書では、国際共同治験の結果を解釈する際に全集団の結果と日本人集団のみの結果を比較して両集団での結果の一貫性を議論していることが多い。しかし、予後因子やリスク因子の分布が違うことにより全集団と日本人集団の結果に差異が生じているのであれば、必ずしも全集団と日本人集団の結果を比較して一貫性を論じることは得策ではない。全集団のデータを利用して民族的要因を考慮した調整解析を実施し、その結果に基づいて日本人集団における結果を推定できるならば、差異の原因となった民族的要因を特定しやすくなるとも様々な集団に対する有効性、安全性の安定した推定値が得られ、ベネフィットリスクに関してより柔軟な議論が可能になると考えられる。蓄積される国際共同治験の情報を継続的に集約して疾患別に民族的要因の影響を明らかにしていくことは、国際共同治験の適切かつ効率的な計画と医薬品のベネフィットリスク評価にとって必要不可欠な作業である。

# 目次

1. はじめに.....	4
2. 疾患別にみた留意すべき民族的要因.....	6
2.1. 調査対象疾患.....	6
2.2. 非弁膜性心房細動（抗凝固薬）.....	9
2.3. 2型糖尿病（経口血糖降下薬）.....	11
2.4. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）.....	14
2.5. 双極性障害.....	17
2.6. 結腸・直腸癌.....	19
2.7. 胃癌.....	22
3. まとめ.....	24
4. 参考文献.....	27
5. 資料作成者.....	29

## 1. はじめに

日本が国際共同治験に参画する事例が年々増加しており、日本を含む複数地域での新薬の同時開発が珍しくなくなってきた。国際共同治験とは、「新規の医薬品の世界的規模での開発及び承認を目指して企画される治験であって、一つの治験に複数の国や地域の医療機関が参加し、共通の治験実施計画書に基づき、同時並行的に進行するもの」と定義されている（厚生労働省医薬食品局 2007. 以下、基本的考え方）。2012年までに日本では約40の医薬品が国際共同治験のデータを利用して承認を取得しているが、その多くは第III相比較検証試験として実施されており、当該新薬の有効性、安全性のエビデンス確立に重要な役割を果たしている。一方で、その計画、実施、解析方法、結果の解釈、データの品質など数多くの課題があることが指摘されている（例えば、Ando et al. 2010, Khin et al. 2013）。特に、医薬品の有効性と安全性は民族的要因の影響を受ける可能性があることから、国際共同治験の計画、実施、結果の解釈にはいずれも民族的要因を考慮する必要がある。民族的要因とは、集団の遺伝的・生理学的特徴（内因性）や文化的・環境的特徴（外因性）に関連した要因であり（厚生省医薬安全局 1998, ），主なものとして図1.1に示したような要因があげられる。

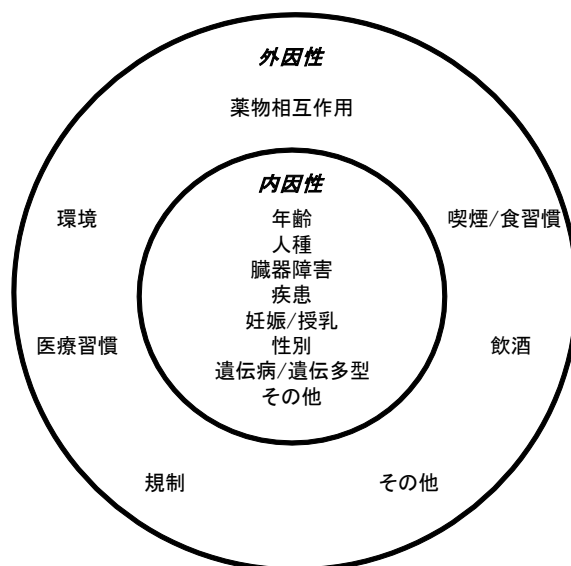


図 1.1. 医薬品の曝露量や反応に影響を及ぼす民族的要因（Khin et al. 2013）

図 1.1 にも表現されているように、一般に内因性に比べて外因性の要因の方が地域あるいは民族間での「ばらつき」は大きいと考えられる。しかし、これらの民族的要因が国際共同治験の結果にどのような影響を及ぼすかは、薬剤や対象疾患のみならず国際共同治験の実施地域や試験デザインなど様々な条件に依存するため、一概に論じることはできない。また、医療習慣や環境といった外因性の要因は、症例報告書で収集されない情報であるため、他の交絡する外因性の要因（例えば、地域や国）からその影響を判断する必要がある。したがって、国際共同治験を計画する際は、あらかじめ治験薬の有効性や安全性に影響を及ぼしうる要因を可能な限り特定し、民族的要因の影響を最小限に抑えるような施策を講じる必要がある。

国際共同治験が数多く実施されるようになったとはいえ、新たに国際共同治験を計画するたびに被験薬の有効性、安全性に影響を及ぼす可能性がある民族的要因を特定することは必ずしも容易ではない。Ando et al. (2010)や Khin et al. (2013)は規制当局での審査経験に基づき、国際共同治験の課題について非常に興味深い結果を報告しているが、それらの課題に対する具体的な対応策は必ずしも明確ではない。医薬品の有効性や安全性に影響を及ぼす民族的要因を特定するためには相当量の情報の蓄積と労力が必要となる。蓄積されていく国際共同治験の結果を継続的に評価し、その原因と対策を検討する仕組みが必要と考えられる。

このような背景の下、本タスクフォースは国際共同治験の情報から薬剤と民族的要因の関係を継続的に整理し、将来の開発治験に生かすための仕組みを構築することを目的に発足した。初年度の活動として、国際共同治験の結果を基に国内で承認を得た医薬品の審査報告書に記載された議論をレビューし、国際共同治験を計画、実施、解釈する際に留意すべき民族的要因を疾患別に整理して本報告書にまとめた。調査した疾患は、非弁膜性心房細動、2型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、双極性障害、悪性腫瘍（結腸・直腸癌、胃癌）である。各疾患とも調査対象となった国際共同治験の数が少なく、調査結果が不完全な部分もあるが、本タスクフォースの活動を継続的に行っていくとともに、この活動をきっかけに規制当局やアカデミックの間でも同様の議論が活発に行われるようになることを期待したい。

なお、本報告書は疾患別に作成した調査報告書を要約したものである。本報告書のベースとなった「疾患別の調査報告書」、「調査結果のまとめの表」、「承認取得品目の

申請に利用された国際共同治験に関するデータ」も別途公開しているので、本報告書の内容をより詳しく確認したい場合は、これらの資料を参照していただきたい。

## 2. 疾患別にみた留意すべき民族的要因

はじめに2.1節で国際共同治験の結果を基に国内で承認を得た医薬品の数とその対象疾患について述べ、本調査で対象とした疾患の選定理由を説明する。その後、非弁膜性心房細動、2型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、双極性障害、結腸直腸癌、胃癌の順にそれぞれの疾患を対象に国際共同治験を実施する際の留意すべき民族的要因について述べる。民族的要因の調査は、審査報告書に記載された民族的要因に関する議論を「疾患の定義と治療法」、「対照薬」、「併用薬/併用療法」、「評価項目」、「人口統計学的特性」、「薬物動態/薬力学」、「その他」に分けて整理し、各疾患ごとに薬剤のベネフィットリスク評価に影響する民族的要因を洗い出して疾患ごとに表にまとめた。前節でも述べたように本報告書のベースとなった3つの資料を必要に応じて参照しながら読み進めていただきたい。

### 2.1. 調査対象疾患

図2.1.1は、医薬品評価委員会臨床評価部会平成24年度継続タスクフォース10が構築した国内の承認取得品目データベースを利用して作成した疾患領域別の国際共同治験実施数（1999年9月～2012年12月）のグラフである。この期間に承認を取得した医薬品のうち40品目で計45の（日本を含む）国際共同治験が実施されている。最も国際共同治験が多かった疾患は悪性腫瘍（14試験）であり、以下、内分泌・代謝系（8試験）、呼吸器系（7試験）、循環器系（5試験）の順であった。また、実施地域別の内訳では16試験（36%）が日本を含むアジア地域のみで実施された試験であり、残りの29試験（64%）が米国もしくは欧州の少なくともどちらか一方を含む試験であった。内分泌・代謝系、泌尿器生殖系、感染症などはアジア地域のみでの国際共同治験が多いが、悪性腫瘍、呼吸器系、循環器系の疾患では欧米が参画した治験が多いことが分かる。

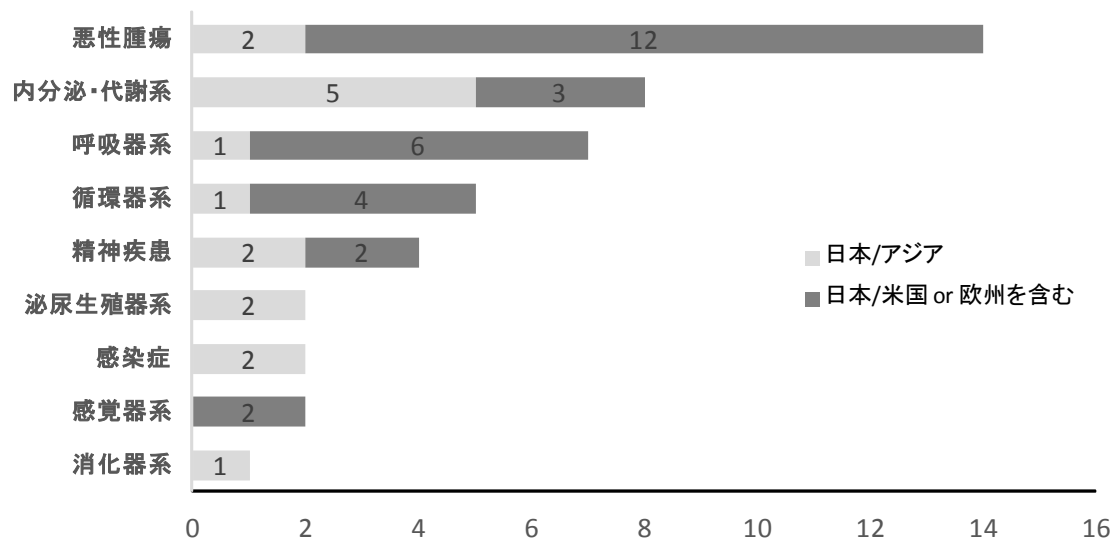


図 2.1.1 疾患領域別の国際共同治験数（日本製薬工業協会 2013）。

表 2.1.1 は、国際共同治験の規模、実施した地域（欧米を含む多地域試験，アジア試験）及び疾患別にみた日本人被験者の割合である。特徴として悪性腫瘍と循環器系では全試験で日本人被験者の割合が 20%未満であったが，内分泌・代謝系では逆に 20%未満の試験はなく，すべての試験が 20～40%もしくは 40～60%であった。一方，呼吸器系や精神疾患系では，特に日本人被験者の割合に特徴的な偏りはなく，ほぼ一様に分布していた。一般にアジア地域のみで実施される国際共同治験は，欧米を含んだ国際共同治験と比較して日本人被験者が多い傾向にある。したがって，疾患別にみた日本人被験者数の割合は国際共同治験の実施地域にも関連していると考えてよい。本報告書では，これらの特徴的な情報をもとに国際共同治験の数が多かった循環器系疾患，内分泌・代謝系疾患，呼吸器系疾患，精神疾患，悪性腫瘍の中から，それぞれ非弁膜性心房細動，2 型糖尿病，慢性閉塞性肺塞栓症，双極性障害，結腸・直腸癌，胃癌を調査対象として選択した。これらの疾患に対し国際共同治験のデータを利用して承認を得た医薬品（表 2.1.2）の審査報告書に記載された議論から医薬品のベネフィットリスク評価に影響を及ぼす可能性のある民族的要因を取りまとめ，国際共同治験を実施する際の留意点について考察した。

表 2.1.1 国際共同治験での日本人被験者の割合

	日本人被験者の割合							
	<20%		20-<40%		40-<60%		>-60%	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	21	50%	9	21%	7	17%	5	12%
試験の例数								
<500例	7	37%	6	32%	4	21%	2	11%
500-<750例	3	33%	2	22%	3	33%	1	11%
750-<1000例	3	60%	0	-	0	-	2	40%
>-1000例	8	89%	1	11%	0	-	0	-
地域								
アジア試験	2	14%	3	21%	4	29%	5	36%
多地域試験	19	68%	6	21%	3	11%	0	-
領域								
がん	13	100%	0	-	0	-	0	-
内分泌・代謝系	0	-	4	50%	4	50%	0	-
呼吸器系	2	33%	2	33%	2	33%	0	-
循環器系	4	100%	0	-	0	-	0	-
精神疾患	1	25%	2	50%	0	-	1	25%
感覚器系	1	50%	1	50%	0	-	0	-
感染症	0	-	0	-	0	-	2	100%
泌尿生殖器系	0	-	0	-	1	50%	1	50%
消化器系	0	-	0	-	0	-	1	100%

なお、2型糖尿病のアログリプチンはブリッジング戦略を用いて外国臨床試験の結果を国内に外挿しているが、審査報告書で内因性及び外因性の民族的要因について詳細に議論しているため、調査対象に加えた。また、胃癌のベバシズマブは承認申請がなされていないが、トラスツズマブと同様に一次治療の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌を対象に国際共同治験を実施し、論文が公表されていることから、必要に応じて引用し考察に加えることにした。



表 2.1.2. 疾患別民族的要因の検討対象疾患と薬剤

対象疾患	一般名	国際共同治験 実施地域	承認取得日
非弁膜性心房細動	ダビガトラン	日米欧を含む44カ国	2011年1月
	アピキサバン	日米欧を含む40カ国	2012年12月
2型糖尿病	エキセナチド	日本, アジアの5カ国	2012年3月
	アログリプチン	-	2010年7月
慢性閉塞性肺疾患	グリコピロニウム	日米欧を含む13カ国	2012年9月
	ホルモテロール	日欧の4カ国	2012年6月
双極性障害	オランザピン	日米アジアの5カ国	2012年2月
	アリピプラゾール	日本, アジアの6カ国	2012年1月
結腸・直腸癌	パニツムマブ	日米欧を含む24カ国	2010年4月
胃癌	トラスツズマブ	日欧を含む24カ国	2011年2月
	ベパシズマブ	日米欧を含む17カ国	未承認

## 2.2. 非弁膜性心房細動（抗凝固薬）

非弁膜性心房細動については、抗凝固薬のダビガトランとアピキサバンを調査対象とした。表 2.2.1 に示すように両剤とも第 III 相の段階で日米欧を含む大規模な国際共同治験を実施している。非弁膜性心房細動は、「頻度の高い不整脈のひとつで、心房全体としての統制がとれたまとまった興奮がなく、心房が心室に血液を送るための律動的な収縮を行えなくなる状態を呈する疾患」(医薬品医療機器総合機構, 以下 PMDA, 2010a) とされ、国内外の主要な治療ガイドラインにおいて、「脳卒中等のリスクの層別化を行い適切な抗血栓療法を選択する」ことが奨励されている。(PMDA 2010a) このため、PMDA はダビガトラン、アピキサバンのいずれの審査報告書でも疾患の定義及び治療法に地域間で大きな違いはないと判断している。対照薬は、これらの薬剤が開発されるまで抗凝固薬はワルファリンのみであったことから、両試験ともワルファリンを用いている。今後、ダビガトランやアピキサバンなどの新規抗凝固薬がワルファリンに代わって対照薬となる可能性があるが、いずれも世界的に上市されている薬剤のため、今後も対照薬の選択は難しくないと考えられる。

表 2.2.1. ダビガトランとアピキサバンの国際共同治験（概略）

一般名	ダビガトラン	アピキサバン
フェーズ(試験名)	第Ⅲ相(RE-LY試験)	第Ⅲ相(ARISTOTLE試験)
目的	ダビガトラン110, 150mg(1日2回投与)のワルファリンに対する非劣性の検証	アピキサバンのワルファリンに対する非劣性の検証
対象	脳卒中発症の危険因子を1つ以上有する心房細動患者	脳卒中のリスク因子を1つ以上有する18歳以上の心房細動患者
試験デザイン	非盲検並行群間比較試験(ダビガトランの用量のみ盲検化)	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
投与群(投与期間)	ダビガトラン110mgBID/ダビガトラン150mgBID/ワルファリンQD(中央値2年)	アピキサバン5mgBID(平均値1.71年)ワルファリンQD(平均値1.68年)
主要評価項目(有効性)	脳卒中(虚血性, 出血性又は特定不能)又は全身性塞栓症	脳卒中(虚血性, 出血性又は特定不能)又は全身性塞栓症
実施地域	日本を含む44カ国	日本を含む40カ国
被験者数	18113例(110mg群:6015例, 150mg群:6076例, ワルファリン群6022例)(当初の計画は5000例/群)	18201例(本薬群:9120例, ワルファリン群:9081例)

本疾患の治療に対する有効性の主要評価項目は、脳卒中及び全身性塞栓症の複合臨床イベントが一般に用いられている。

以上から、診断、治療法、対照薬、評価項目といった外因性の要因に大きな地域間差はなく、これらが国際共同治験の障害となることはないと考えられる。

両剤の審査報告書には出血のリスク因子の違いが、有害事象の発現頻度に地域間差や民族間差を生じる可能性が示唆されている。抗凝固薬の投与による出血リスクは、抗血小板薬といった出血傾向を有する薬剤との併用や薬物濃度の上昇に伴い高まることがわかっている。薬物濃度が上昇する原因として CYP3A4 や P-糖蛋白阻害剤との薬物相互作用、腎機能障害、高齢、低体重などがあり、これらの要因が重なれば、さらに出血のリスクが高まることが懸念される。したがって、抗凝固薬の開発においては、国際共同治験の実施の有無に関らず、これらの要因による薬物動態/薬力学への影響及び出血事象と薬物動態/薬力学との関連の検討は必須である。出血のリスク因子の影響の程度に応じて、検証試験ではリスク因子を持つ患者に対する減量規定や除外基準、併用禁忌等を設定することになる。国際共同治験を計画する際には、こうした用法用量に関する規定や対象患者への制限が各実施地域で受け入れられる必要がある。また、これらのリ

スク因子の分布が地域や民族間で異なる場合は、その分布の違いを考慮して結果を評価する必要がある。

なお、プロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の目標値の違いが、ワルファリン群の出血事象の発現頻度に影響する可能性が示唆されているため、ワルファリンを対照薬にする場合は PT-INR の目標値に地域間で大きな差異が生じないようにモニタリングすることも重要である。

表 2.2.2. 評価への影響要因と実施上の留意点（非弁膜性心房細動）

薬剤名	ダビガトラン	アピキサバン
国際共同治験	RE-LY試験(第Ⅲ相)	ARISTOTLE試験(第Ⅲ相)
参加地域	日米欧を含む44カ国	日米欧を含む40カ国
ベネフィットリスクへの影響要因*	<b>1)出血のリスク 因子</b> 高齢(70歳以上) 低体重(50kg未満) 腎機能障害(中等度) P-糖蛋白阻害薬併用 消化管出血の既往 抗血栓薬併用	<b>1)出血のリスク 因子</b> 高齢(80歳以上) 低体重(60kg以下) 腎機能障害 (血清クレアチニン1.5mg/dL以上) 抗血小板薬併用
	<b>2) 有効性および出血のリスク因子 (対照薬ワルファリンのみ)</b> 目標PT-INR値	<b>2) 有効性および出血のリスク因子 (対照薬ワルファリンのみ)</b> 目標PT-INR値

**国際共同治験を実施する際の留意点**

・出血のリスク因子の影響を開発の早期から検討して用量調整の必要性や併用薬の制限等を明確にしておくとともに、これらのリスク因子の分布が地域や民族で異なる場合は、その分布の違いを考慮して結果を評価する。

・ワルファリンを対照薬にした場合、目標PT-INR値の分布が異なると有効性、安全性の結果に差異が生じる可能性が指摘されているため、被験者へのベネフィットリスクを考慮した上で可能な限り目標PT-INR値に地域や施設間差が生じないように配慮した方がよい。

\*審査報告書の議論から影響要因と判断したもののみを掲載

## 2.3. 2 型糖尿病（経口血糖降下薬）

2 型糖尿病については、GLP-1 受容体作動薬のエキセナチド、DPP-4 阻害薬のアログリプチンを調査対象とした。アログリプチンは国際共同治験ではなく、ブリッジング戦略により外国臨床試験の結果を国内に外挿しているが、審査報告書（PMDA 2010b）で内因性及び外因性の民族的要因について詳細に議論しているため、調査対象に加えた。（表 2.3.1）

2 型糖尿病は、日本、米国、欧州、カナダといった世界の主要な地域で診断と治療のガイドラインが公表されている。診断基準はいずれも血糖値や HbA1c の値に基づくものであり、ほぼ類似した基準となっている。

表 2.3.1. エキセナチドの国際共同治験とアログリプチンのブリッジング試験（概略）

一般名	エキセナチド		アログリプチン(ブリッジング対象試験)	
フェーズ(試験名)	第III相試験(GWCK試験)	第II相(国内用量設定試験)	第II相(海外用量設定試験)	第III相(海外検証試験)
試験デザイン	ランダム化, 非盲検, 並行群間比較試験	ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較試験	ランダム, 二重盲検, 並行群間比較試験	ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較試験
目的	BID 製剤に対するQW 製剤の非劣性の検証, 及び非劣性が検証された場合の優越性の検証	本剤6.25mg, 12.5mg, 25mg又は50mg投与時の有効性及び安全性の用量反応関係について, プラセボを対照として検討, ボグリボースを対照として本剤の臨床的有用性を探索的に検討	本剤6.25mg, 12.5mg, 25mg, 50mg又は100mg投与時の有効性及び安全性の検討	本剤12.5mg又は25mgを26週間投与したときの本剤の有効性及び安全性をプラセボを対照に検討
対象	日本人及びアジア人2型糖尿病患者	日本人2型糖尿病患者	外国人2型糖尿病患者	外国人2型糖尿病患者
投与群(投与期間)	QW製剤群/BID製剤群(26週間)	プラセボ群/6.25mg群/12.5mg群/25mg群/50mg群/ボグリボース群(12週間)	プラセボ群/6.25mg群/12.5mg群/25mg群/50mg群/100mg群(12週間)	プラセボ群/12.5mg群/25mg群(26週間)
主要評価項目(有効性)	投与26週目のHbA1cのベースラインからの変化量	投与12週目のHbA1cのベースラインからの変化量	投与12週目のHbA1cのベースラインからの変化量	投与26週目のHbA1cのベースラインからの変化量
実施地域	日本, インド, 韓国, 台湾, 中国	日本	不明(白人被験者8割以上)	アメリカ, メキシコ, 中央/南アメリカ, 西ヨーロッパ, オーストラリア, ニュージーランド
被験者数	計画例数680例, 各群340例 (解析時: 日本: 155(22.9%), 日本以外: 523(77.1%))	ランダム化例数480例(プラセボ群75例/6.25mg群79例/12.5mg群84例/25mg群80例/50mg群79例/ボグリボース群83例)	計画例数234例 各群39例 (ランダム化例数プラセボ群43例/6.25mg群44例/12.5mg群44例/25mg群45例/50mg群44例/100mg群45例)	計画例数325例以上プラセボ群65例, 本剤各群130例 (ランダム化例数 プラセボ群65例/12.5mg群133例/25mg群131例)

治療についても、食事療法・運動療法、生活習慣の改善から開始して、それらの治療でも血糖コントロールが不良の場合は経口血糖降下薬又はインスリン製剤を開始し、患者の病態や血糖コントロールの状況に応じて治療薬の増減、併用、変更を行うという治療方針に地域間で大きな差異はないとされる。また、血糖コントロールに基づく治療目標も地域間で大きな差はなく、臨床試験では一般に HbA1c が主要評価項目となる。対照薬は、プラセボも可能だが、既存の標準薬を選択する場合には、アジア人と欧米人では 2 型糖尿病の主たる成因が異なるため、標準薬として選択される薬剤が異なる可能性を考慮する必要がある。日本を含むアジア人ではインスリン分泌不全の患者が多く、特に日本では SU 剤が用いられることが多いが、欧米人はインスリン抵抗性が成因のためメトホルミンが第一選択薬となっている。エキセナチドを含むインスリン製剤の国際共同試験が、近年すべてアジア地域で実施された理由の一つとして、このような民族間での糖尿病の成因の違いがあると考えられる。

エキセナチドと SU 剤を併用した場合に低血糖のリスクが上昇することが指摘されている。エキセナチドのように複数の経口血糖降下薬併用で効果不十分例を対象とする場合や既存の経口血糖降下薬との併用効果を検討する場合には有効性、安全性の両面から併用薬の影響をあらかじめ検討しておくとともに、地域や民族間等で併用の頻度が異なる場合には低血糖の発現頻度にも差異を生じる可能性があることを考慮して安全性データを評価すべきである。

糖尿病の成因以外にも、糖尿病の発症や予後に関連しそうな体格 (BMI) や食事に関する民族差の影響が懸念されているが、いずれもその影響の大きさにはなっていない。PMDA もこれらの民族差が糖尿病治療の有効性や安全性に及ぼす影響を明確にすることには限界があるとしており、これらの要因による有効性、安全性への影響は事後的なサブグループ解析で評価せざるを得ないとしている。また、エキセナチドでは抗エキセナチド抗体価が高い被験者で有効性の減弱と注射部位反応等の有害事象の増加が指摘されているが、抗体価の民族間差については議論されていない。

以上から、2 型糖尿病に関しては、国際共同試験をアジア地域で実施する場合には民族差の影響を受けにくいと考えられるものの、欧米とアジアの両方の地域で国際共同試験を実施する場合は、糖尿病の成因や体格、食事による影響及び対照薬や併用薬の違いが及ぼす影響を考慮して計画する必要がある。

表 2.3.2. 評価への影響要因と実施上の留意点 (2 型糖尿病薬)

薬剤名	エキセナチド	アログリプチン
国際共同治験/ブリッジング試験	GWCK試験(第Ⅲ相) 国際共同治験	CCT-001(国内第Ⅱ相) SYR-322-003(海外第Ⅱ相) SYR-322-010(海外第Ⅲ相) ブリッジング試験
参加地域	日本, インド, 韓国, 台湾, 中国	国内第Ⅱ相: 日本 海外第Ⅱ相: 不明 海外第Ⅲ相: 米国, メキシコ, 中南米, 西ヨーロッパ, オーストラリア, ニュージーランド
ベネフィットリスクへの影響要因*	1) 血中濃度の低下による有効性の減弱および注射部位反応等の有害事象増加 高エキセナチド抗体価  2) 低血糖リスク上昇 SU剤併用	なし
国際共同治験を実施する際の留意点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・欧米ではメトフォルミン、アジアではSU剤が汎用されており、薬物療法に違いがあることから、欧米とアジアの両地域で国際共同治験を実施する場合は、既存薬の無効例を対象にする場合や既存薬との併用投与を検討する場合には薬物療法の違いを考慮して実施地域や試験デザインを検討する必要がある。</li> <li>・SU剤など他の血糖降下薬の併用で低血糖のリスクが上昇する可能性があるため、併用例が含まれる場合の安全性の評価は地域や民族間での併用薬の分布の違いを考慮する必要がある。</li> <li>・食事や体格の違いが有効性、安全性に影響を及ぼす可能性は明らかになっていない</li> </ul>	

\*審査報告書の議論から影響要因と判断したもののみを掲載

## 2.4. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) では、グリコピロニウム臭化物 (以下、グリコピロニウム) とホルモテロールフマル酸塩水和物 (以下、ホルモテロール) を調査対象とした。

(表 2.4.1)

グリコピロニウムは長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) , ホルモテロールは長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) に分類される薬剤である。COPD の疾患概念, 病気分類及び治療方針については, 国際的な GOLD ガイドライン及びその内容が反映された各地域のガイドラインが存在しており, 国際共同治験の支障となるような大きな地域間差はない。対照薬としてはプラセボ対照が基本である。実薬対照の必要性は各規制当局の要件

に依存するが、同種同効薬も少なくないことから、実薬対照を含めた国際共同治験も可能である。評価項目は客観的な肺機能検査項目である FEV1 が用いられており、地域や人種間の比較もしやすい。

表 2.4.1. グリコピロニウムとホルモテロールの国際共同治験（概略）

一般名	グリコピロニウム	ホルモテロール
フェーズ(試験名)	第Ⅲ相(A2304試験)	第Ⅲ相(D5122C00001試験)
目的	本剤を26週間吸入投与したときのプラセボに対する優越性の検証	本剤を12週間吸入投与したときのプラセボに対する優越性の検証
対象	GOLDガイドライン(2008年版)に準拠した40歳以上の喫煙歴(10 pack-years以上)を有するCOPD患者	日本人はJRSガイドライン(2004年版)、外国人はGOLDガイドライン(2006年版)に準拠した40歳以上の喫煙歴(10 pack-years以上)を有するCOPD患者
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間比較試験	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
投与群(投与期間)	50 μg QD群, プラセボ群 QD(26週間)	4.5 μg BID群, 9 μg BID群, プラセボ群 BID(12週間)
主要評価項目(有効性)	主要評価項目: 投与12週でのトラフFEV1	主要評価項目性: 投与4, 8及び12週での治験薬投与60分後のFEV1
実施地域	日本を含む13カ国	日本を含む4カ国
被験者数	800例 (535例/50 μg QD群, 265例/プラセボ群)	613例 (206例/4.5 μg 群, 199例/9 μg群, 208例/プラセボ群)

内因性の民族的要因についても、グリコピロニウム、ホルモテロールともに有効性及び安全性に大きな影響を与える要因は同定されていない。

グリコピロニウムでは、母集団薬物動態解析の結果から体重差に起因して日本人の血漿中曝露量が外国人よりも高くなると推定されているが、臨床的に用量調節が必要なほどの差ではないと結論付けられている。

一方、ホルモテロールでは、日本人集団において全有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象がいずれも外国人集団より発現割合が高く、申請者は日本人集団では高齢の割合、喫煙量の平均値、既往歴及び合併症の割合が大きかったことが影響している可能性があるかと推察しているが、安全性プロファイルに差異があるというほどの差ではないと結論付けられている。

なお、日本人被験者の特徴として、65歳以上の高齢者が多い、体重が軽い（BMIが小さい）、重症または最重症の患者が少ない、罹病期間が短い、喫煙歴が長い、前治療

SABA（短時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬）あるいはLABAの使用割合が小さいことなどが指摘されている。

このようにグリコピロニウムやホルモテロールでは民族的要因による大きな影響は認められていないものの、年齢、体重、重症度、喫煙歴など有効性や安全性に影響する可能性のある要因の分布に地域間差があることが指摘されていることから、これらの要因による有効性や安全性への影響、及び地域や人種間での各要因の分布の違いについては事前に検討しておくべきと考えられる。また、審査報告書では議論されていないが、COPDでは日本人の重症患者は少ないため、重症患者を対象とする国際共同試験に日本が参画する際には、登録前の患者数の予測、集積期間中の登録状況の分析ならびに試験の遅延を回避する対策などを、事前に考慮すべきと考えられる。

表 2.4.2. 評価への影響要因と実施上の留意点（慢性閉塞性肺疾患）

薬剤名	グリコピロニウム	ホルモテロール
国際共同試験	A2304試験(国際共同試験)	D5122C00001試験(国際共同試験)
参加地域	カナダ, アルゼンチン, オーストラリア, インド, 日本, 韓国, オランダ, ルーマニア, ロシア, シンガポール, スペイン, トルコ, 米国	日本, ルーマニア, ロシア, ウクライナ
ベネフィットリスクへの影響要因*	<b>1)CCVリスク因子</b> 高脂血症, 高血圧症, 糖尿病などの既往歴, BMI(>30kg/m <sup>2</sup> ), 年齢(65歳以上), 喫煙の数が3以上  <b>2)安全性リスク因子</b> 高齢者(特に低体重でかつ腎クリアランス低下患者)	<b>安全性リスク因子</b> 既往歴の有無, 合併症の有無

・年齢、体重、重症度、喫煙歴など有効性や安全性に影響する可能性のある要因の分布に地域間差があることが指摘されていることから、これらの要因による有効性や安全性への影響、及び地域や人種間での各要因の分布の違いについては事前に検討しておくべきと考えられる。

**国際共同試験を実施する際の留意点**

・日本では重症患者はより少ないことから、重症患者を対象とする国際共同試験に日本が参画する際には、登録前の患者数の予測、集積期間中の登録状況の分析ならびに試験の遅延を回避する対策などを、事前に考慮すべきである。

・LABA及びLAMA特有のクラスエフェクトに関連する有害事象の潜在的リスクを同クラスの他の承認薬と比較できるように情報を十分収集しておくべきである。

\*審査報告書の議論から影響要因と判断したもののみを掲載



## 2.5. 双極性障害

双極性障害については、国際共同治験の結果に基づき国内で承認を得たオランザピン（双極性障害におけるうつ症状の改善）及びアリピプラゾール（双極性障害における躁症状の改善）の2品目を調査対象とした。（表 2.5.1）

双極性障害は、国際的な診断基準があり、評価項目についても国際的に普及した症状評価尺度がある領域だが、国際共同治験を実施する際には診断及び症状評価を評価者間で可能な限り統一するため、トレーニングなどの対策を講じることが重要である。双極性障害の薬物療法ガイドラインは海外にいくつも存在しており、標準的な治療法が確立しているとは言い難い。このため、国際共同治験では、前治療薬や気分安定化薬などの併用薬の地域の違いについて、有効性及び安全性への影響を最小限にするために、それらをウォッシュアウトするなどの対策が必要と考えられる。対照薬については、日本及び米国においてはプラセボとの比較が基本である。しかし、EMA はプラセボ及び実薬の3-arm の試験を推奨しており、欧州を含めた国際共同治験では、実薬対照の設定を考慮する必要がある。評価項目として、オランザピンは MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ; うつ病の評価尺度) 合計点を、アリピプラゾールは、YMRS (Young Mania Rating Scale ; ヤング躁病評価尺度) を用いている。いずれも信頼性及び妥当性が検討され国際的に普及した症状評価尺度であり、今後もこれらの評価項目は、国際共同治験で主要評価項目とすることが可能である。ただし、いずれも評価者に対して評価方法に関するトレーニングを実施して評価の均質性を保つ必要がある。

オランザピンでは、部分集団解析の結果、体重の軽い患者、現在のエピソード期間の短い患者、ベンゾジアゼピン系抗不安薬／睡眠薬を前治療薬として使用していなかった患者及び急速交代型の患者において有効性が減弱する傾向が認められている。またアリピプラゾールでは入院患者に比べて外来患者の有効性が低い傾向が認められている。これらが実際に本疾患での予後因子なのか、両薬剤で実施された国際共同治験で偶発的に認められたものであるのか、現時点では不明である。しかしながら、オランザピンでは日本人集団にベンゾジアゼピン系抗不安薬／睡眠薬を併用した患者が多い傾向があること、及び米国人集団は体重が重いことが報告されている。また、アリピプラゾールでは、日本以外の地域では双極性障害患者を必ずしも長期入院により管理する医療環境ではなく外来患者の割合が高いことが報告されている。

表 2.5.1. オランザピンとアリピプラゾールの国際共同治験（概略）

一般名	オランザピン	アリピプラゾール
フェーズ(試験名)	第Ⅲ相(F1D-MC-HGMP 試験)	第Ⅲ相(031-003 試験)
目的	オランザピンのプラセボに対する優越性の検証	アリピプラゾールのプラセボに対する優越性の検証
対象	双極Ⅰ型障害の大うつ病エピソードの患者(最も新しいエピソードがうつ病)	双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者(最も新しいエピソードが躁病又は混合性)
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間比較試験(非盲検の継続投与期間を含む)	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
投与群(投与期間)	オランザピン5~20 mgQD(5 mg を開始用量として1 週間以内に10 mg に増量し以後の増減幅は5 mg)/プラセボQD, 6週間投与(継続投与期は18 週間)	アリピプラゾール 12 mg/アリピプラゾール 24mgQD/プラセボQD, 3週間投与
主要評価項目(有効性)	MADRS 合計点(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)	YMRS合計点(Young Mania Rating Scale)
実施地域	日本, 中国, 韓国, 台湾及び米国	日本, 中国, インドネシア, マレーシア, フィリピン, 台湾
被験者数	514 例 (本薬群:343例, プラセボ群:171例)	258例 (本薬群:128例, プラセボ群:130例)

もしこれらの要因が予後因子であれば民族差を生じる可能性があるため、国際共同治験を計画する場合には同様の因子の地域間の違いの影響の可能性について留意しておく必要があると考えられる。

薬物動態に関しては両剤とも代謝に関連する遺伝子多型の民族差の有無にかかわらず薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられ、また、母集団薬物動態解析の結果からも人種の影響は大きくないと考えられている。

表 2.5.2 評価への影響要因と実施上の留意点（双極性障害）

<b>薬剤名</b>	オランザピン (双極 I 型障害の大うつ病)	アリピプラゾール (双極 I 型障害の躁病)
<b>国際共同治験</b>	第Ⅲ相 (F1D-MC-HGMP 試験)	第Ⅲ相 (031- -003 試験)
<b>参加地域</b>	日本, 中国, 韓国, 台湾及び米国	日本, 中国, インドネシア, マレーシア, フィリピン, 台湾
<b>ベネフィットリスクへの影響要因*</b>	原因は不明だがプラセボとの有効性の差が小さくなった因子 体重 現在のエピソード期間 前治療薬及び急速交代型の有無	原因は不明だがプラセボとの有効性の差が小さくなった因子 入院・外来
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・診断と評価項目(症状評価尺度)における評価者間のばらつきを最小化する対策(事前の評価者トレーニング等)が必要である。</li> <li>・治療法の地域の違いの影響を最小化する対策が必要である。</li> </ul>	
<b>国際共同治験を実施する際の留意点</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本及び米国では、対照薬はプラセボとが基本と考えられるが、EMAにおいてはプラセボ及び実薬の3-armの試験が求められているため、欧州を含めた国際共同治験では適切な実対照薬を選択する必要がある。</li> <li>・体重、前治療の有無、エピソード期間、病態、入院/外来などが有効性に影響する可能性があるため、これらの影響を確認して適切に評価する必要がある。</li> </ul>	

\*審査報告書の議論から影響要因と判断したもののみを掲載

## 2.6. 結腸・直腸癌

結腸・直腸癌を含む大腸癌を対象に国際共同治験が実施され、承認申請がなされた薬剤がパニツムマブ（遺伝子組み換え）及びレゴラフェニブの2剤である。現時点で調査可能な資料はパニツムマブの審査報告書のみであるが（PMDA 2010d），本薬剤は特定の遺伝子型を標的とした分子標的薬であること、また有効性のバイオマーカーの存在が確認されている薬剤であることから、民族的要因の検討に資すると考え調査対象とした。

大腸癌は、本邦で戦後に顕著に増加した癌である。世界的には、罹患率の高い地域では罹患率の高止まり、もしくは減少傾向である。一方、罹患率の低い地域では生活の欧米化などが原因で上昇傾向であり、地域別の違いは小さくなる傾向である。

表 2.6.1. パニツムマブの国際共同治験（概略）

一般名	パニツムマブ(遺伝子組換え)
フェーズ(試験名)	第Ⅲ相(20050181試験)
目的	FORFIRIにパニツムマブを併用した際の有効性及び安全性を, FORFIRIを対照に検討する
対象	切除不能進行再発大腸癌の患者
試験デザイン	非盲検ランダム化比較試験
投与群(投与期間)	本薬群(FORIFIRI併用):6 mg/kg 2週毎投与 FORIFIRI群(CPT-11, 5-FU, LV併用レジメン) 忍容性が得られなくなるまで継続投与
主要評価項目	有効性:PFS及びOS
実施地域	日本を含む24カ国(190施設)
被験者数	1186例(本薬群:591例, 対照群:595例)

大腸癌の主要なガイドラインは、本邦の「大腸癌治療ガイドライン」及び米国のNCCN ガイドライン「結腸癌」・「直腸癌」が存在し、重症度の Stage 分類 及び直腸の解剖学的定義などの相違点が認められるが、その差異は小さく、用語の定義を明確にすることで国・地域での違いを考慮できる要因である。また、大腸癌の治療では、早期に発見された場合は手術治療が先立って行われるが、その後の再発抑制やもしくは切除不能の場合の化学療法に関しては国内外での相違はほとんどなく、国際共同治験での併用治療及び対照薬の設定は比較的容易な疾患と考えられる。留意点としては、化学療法もしくは放射線治療が利用されるステージでは、放射線治療による治療方針は国・地域により異なることから、治験実施前及び実施中の治療方針を治験実施計画書で規定する、又は割付け因子に含めるなど、国・地域間で生じうる評価に対する影響をコントロールすることが必要であると考えられる。

パニツムマブは、結腸や直腸がんによく存在するヒトの上皮成長因子受容体 (EGFR) に対して特異的かつ高親和性に結合し、腫瘍の増殖を抑制するとされるが、EGFR 遺伝子を標的とする肺がんでは、EGFR 遺伝子の変異が外国人と比べ日本人では高いとの報告もあり (Cancer Therapy.jp) , EGFR を標的とした薬剤の国際共同治験を実施する際は、今後の研究結果を考慮する必要がある。また、パニツムマブの有効性バイオマーカーとして KRAS 遺伝子が確認され、野生型 KRAS 集団での有効性が認められている。EGFR と同様に、KRAS 遺伝子変異の発現頻度にも人種差が報告されているが

(Cancer Therapy.jp) , 変異型でない野生型を対象に国際共同治験を実施する際は、影響はないと考えられる。

安全性に関しては、パニツムマブを含むこれまでの類薬などの情報から EGFR を介した低マグネシウム血症や角膜・結膜への影響など留意すべき有害事象などが特定されつつある。遺伝子変異の発現頻度に人種差がある場合は、こうした有害事象の発現頻度にも人種間で差異が生じる可能性があることから、必要に応じて国際共同治験の計画や結果の解釈の際に考慮すべきである。

表 2.6.2. 評価への影響要因と実施上の留意点 (結腸・直腸癌)

<b>薬剤名</b>	パニツムマブ(遺伝子組換え)
<b>国際共同治験</b>	20050181試験(第Ⅲ相)
<b>参加地域</b>	日本を含む24カ国
<b>ベネフィットリスクへの影響要因*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重</li> <li>・化学療法、放射線療法による治療方針</li> <li>・EGFR遺伝子変異</li> <li>・KRAS遺伝子変異</li> </ul>
<b>国際共同治験を実施する際の留意点</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重の軽い患者に対して薬物濃度の低下が示唆されていることから、薬物動態、有効性、安全性に対する体重の影響を考慮する必要がある。</li> <li>・化学療法、放射線治療による治療方針が国や地域で異なるため、必要に応じて治験前、および治験中の治療方針を治験実施計画書に規定するなどの配慮すべきである。</li> <li>・EGFRに対する特異的かつ高親和性に結合して腫瘍の増殖を抑制することや野生型KRAS集団に対する有効性が示唆されている。これらの遺伝子変異の有無に人種差があることが示唆されているので、対象集団を限定しない場合は必要に応じて遺伝子変異の発現率の人種差を考慮して評価すべきである。対象集団を限定する場合は、発現率の違いにより、被験者のエントリーに影響が出る可能性があるため、注意が必要である。</li> </ul>

\*審査報告書の議論から影響要因と判断したもののみを掲載

## 2.7. 胃癌

胃癌は、トラスツズマブを調査対象とした。現在、一次治療の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌を対象に国際共同治験が実施され、国内で承認を取得している薬剤はトラスツズマブ（遺伝子組み換え）のみだが、ペバシズマブ（遺伝子組み換え）も同様の胃癌患者を対象とした国際共同治験（日本を含む）の論文が公表されている（Ohtsu et.al 2011）ことから、必要に応じて引用し考察に加えることにした。

表 2.7.1. トラスツズマブとペバシズマブの国際共同治験（概略）

一般名	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ペバシズマブ(遺伝子組換え)
試験名	ToGA試験	AVAGAST試験
フェーズ	第III相	第III相
試験デザイン	非盲検ランダム化比較試験	二重盲検ランダム化比較試験
目的	化学療法単独投与に対するトラスツズマブと化学療法の併用投与の有効性及び安全性を比較する	化学療法単独投与に対するペバシズマブと化学療法の併用投与の有効性及び安全性を比較する
対象	HER2陽性(IHC 3+又はFISH陽性)の化学療法未治療例の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌の患者(1 <sup>st</sup> line)	化学療法未治療例の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌の患者(1 <sup>st</sup> line)
投与群	化学療法群: 5-FUとCDDPの併用(FP療法)又はカペシタピンとCDDP(XP療法) 本薬併用群: FP療法又はXP療法にトラスツズマブを併用	プラセボ群: カペシタピンとCDDP(XP療法)にプラセボを併用 本薬群: XP療法にペバシズマブを併用
主要評価項目	有効性: OS	有効性: OS
実施地域	日本を含む24カ国(122施設)	日本を含む17カ国(93施設)
被験者数	584例(本薬併用群: 294例, 化学療法群: 290例)	774例(本薬群: 387例, プラセボ群: 387例)

胃癌の発生頻度は地域によって大きく異なり、東アジア、東欧及び中南米の発生頻度は高いが欧米では低い傾向である。胃癌患者の生存率は胃癌が発見された時点の病期により大きく依存し、特に、進行胃癌（病期 IV）及び手術後の再発又は転移性胃癌の予後は不良である。一般に日本の胃癌患者全体の5年生存率は欧米に比べて高く予後が良いが、化学療法の対象となる進行胃癌（病期 IV）に限った場合の5年生存率は国内外を問わず非常に予後不良である。

胃癌は世界的に確立されたガイドライン（NCCNガイドライン）があり、国内においても胃癌治療ガイドラインが存在する。両者は病期分類で一部相違が認められるものの、大きな違いはなく、共に病期ごとに推奨する治療法を規定している。病期 I～III

の患者は主に外科的治療法が適応となるが、根治手術療法に関して国内と欧米に一部違いがみられる。病期 IV と術後再発の多くは外科的治療法が適応されず、一次療法として化学療法が実施され、さらに病勢進行後に一次治療とは異なった作用機序を有する化学療法を用いて後治療が実施される。一般に国内や東アジアでは後治療が高頻度で行われるのに対して、欧米では後治療の実施頻度が低い傾向にある。手術療法や後治療の実施頻度の違いが患者の予後（生存期間）に影響する可能性はあるものの、根治手術が適用されない進行・再発胃癌患者の 5 年生存率は国内外ともに非常に低く、進行・再発胃癌と診断された時点を起点とした場合は、国内外で生存期間に大きな差はないものと思われる。

Performance Status (PS) , 疾患の進行程度 (局所進行性/転移性) , 内臓転移の有無, 原発 (胃) 切除の有無等は胃癌に限らず一般的な悪性腫瘍治療の予後因子である。ToGA 試験や AVAGAST 試験において、これらの因子に対して部分集団解析を行った結果、部分集団間で薬剤効果 (生存期間のハザード比) に違いは認められず、試験全体の結果は頑健であった。したがって、国・地域間で薬剤効果に違いが認められた場合でも、各地域におけるこれらの因子の分布の違いで説明可能と思われる。実際、ToGA 試験では日本人集団の薬剤効果は、これらの因子の分布の違いにより試験全体の薬剤効果と見かけ上異なった結果であったが、解析モデルに含めることにより一貫性のある結果が得られた。また、AVAGAST 試験においてもこれらの因子に対する薬剤効果に違いは認められず、現時点では有効性に影響を及ぼす内因性民族的要因は特定されていない。

審査報告書では、上述のように有効性に影響を及ぼすような内因性民族的要因はなく、外因性民族的要因では後治療の実施に違いがみられるものの大きな影響はないと結論付けている。しかしながら、ToGA 試験や AVAGAST 試験では、アジア地域での生存期間の治療効果が他の地域よりも小さいという部分集団解析の結果が得られている。これらの結果は検証されているわけではなく、単なるばらつきなのか、それとも後治療を含む他の医療環境等が原因なのかについては、地域と外因性民族的要因が交絡していることもあり、両試験の結果からは特定できない。アジア地域と欧米で治療効果に違いがあるのかは、ネガティブ試験も含めた複数の類似した試験の結果を異質性の要因を考慮したメタアナリシスを行って検討する必要がある。地域間でハザード比が異なる可能性が考えられる場合は、アジア試験のように特定の地域に限定して国際共同試験を実施するか、あるいは、胃癌の罹患率から組み入れられる症例数を地域ごとに推定し、地域ご

とに期待するハザード比を設定した上で試験全体のハザード比や症例数を見積もる必要がある。その際に、影響があると思われる地域は層別割付因子としておくことが重要である。

表 2.7.2. 評価への影響要因と実施上の留意点（胃癌）

<b>薬剤名</b>	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
<b>国際共同試験</b>	ToGA試験
<b>参加地域</b>	日欧を含む24カ国
<b>ベネフィットリスクへの影響要因*</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心臓障害のリスク</li> <li>・性別(女性)</li> <li>・BMI(25以上)</li> <li>・高脂血症の既往</li> <li>・高血圧の既往</li> </ul>
<b>国際共同試験を実施する際の留意点</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性への影響因子として、内因性に違いはない。</li> <li>・外因性の疾病の定義と診断及び医療習慣と治療法に一部違いは見られたものの、生存期間延長効果に影響を及ぼす可能性は低いと考えられるため、国際共同試験の参加は可能である。</li> <li>・しかし、ToGA試験やAVAGAST試験の結果より、アジア地域で生存期間の中央値が他の地域よりも長いことやプラセボに対する治療効果が小さい傾向が認められた。</li> </ul>
*審査報告書の議論から影響要因と判断したもののみを掲載	

### 3. まとめ

本報告書では、非弁膜性心房細動、2型糖尿病、慢性閉塞性肺疾患、双極性障害、直腸・結腸癌、胃癌の6つの疾患について国際共同試験を実施する際に留意すべき民族的要因とその対応について国内の審査報告書に記載された議論を中心に検討した。既承認薬を調査対象としたため、民族的要因により結論が覆るようなケースはなかったが、本調査では以下の2つの知見が得られた。いずれも国際共同試験を実施する際に民族的要因への対処を考える上で非常に重要である。



- ① 薬剤の有効性や安全性に影響する可能性がある指摘された民族的要因(特に内因性の要因)は、地域や人種等に関係なくすべての被験者に影響を及ぼし得る要因であり、その分布が地域や人種によって異なるために集団によって薬剤の有効性や安全性に差異を生じさせていた。
- ② 多くの民族的要因は必要に応じて治験実施計画書とモニタリングで制御することが可能である(例えば、診断基準・治療方針、併用薬等の外因性の要因など)。

①は、民族的要因が特定の人種や地域のみで影響する要因ではなく、当該疾患あるいはその疾患の治療における予後因子やリスク因子であることを意味する。例えば、日本人患者で有害事象が多く発現しており、その理由が、日本人患者の平均体重が外国人患者と比べて軽いためと判断されたとする。この場合、外国人患者でも有害事象の発現頻度に体重が関係すると考える方が自然である。なぜなら、全体的に体重の軽い患者層では体重の重い患者層よりも有害事象のリスクは高くなっているからこそ日本人の有害事象の発現頻度が高いことに体重が関係していると判断できるのであり、そうでなければ体重が理由とは判断しにくいであろう。したがって、薬剤の有効性や安全性の評価に影響することがあらかじめ分かっている民族的要因に対しては、一般的な共変量への対応と同様に以下のように対処すべきである。

1. 試験計画及び試験のモニタリングで当該要因の影響をなるべく小さくなるように制御する。
2. 共変量として解析時に調整する。
3. 1及び2で対処できない民族的要因に対しては、試験の実施地域を当該要因が類似した地域に限定するか、もしくは対象を当該要因が類似した患者に限定する。

1による対処例は、非弁膜性心房細動の国際共同治験で目標 PT-INR 値の範囲を設定していることや双極性障害で診断や症状評価に関して評価者トレーニングを行っていることなどが該当する。また、2は ToGA 試験で日本人患者集団における見かけの薬剤効果が全体の効果と異なったことの説明にモデル解析が利用された例が該当する。3については2型糖尿病でアジア地域のみ国際共同治験が多いことがその一例である。

すべての民族的要因の影響が既知であるとは限らないため、国際共同治験の結果を解釈するには、全集団のデータを利用して予後因子あるいはリスク因子の探索が必須と考えられる。「基本的考え方」もこうした事後的な民族的要因の影響の評価は、国際共同治験の要件の一つとしているが、同時に「基本的考え方」は全集団での結果と日本人集団での結果の一貫性の確認も求めていることから、PMDAはほとんどの審査報告書で全集団の結果と日本人集団のサブグループ解析の結果を対比させ一貫性の有無の説明を企業側に求めている。しかし、Khin et al.(2013)も指摘しているように、人種や地域別のサブグループ解析で結果に差異が認められてもそれが偶然の変動なのか、真の差なのかを見極めることはできない。もともと「基本的考え方」が推奨する一貫性評価は、検証的なアプローチではなく、日本人集団の結果が全集団の結果から大きく乖離していないことを念のために確認するための作業である。特定の部分集団における有効性や安全性を推定するのであれば、全集団のデータを利用して民族的要因の影響を考慮した統計モデルを構築し、そのモデルを利用して推定すべきであろう。この考え方は、Komiyama et al.(2013)が提唱する 3-layer approach と同じである。全集団のデータを利用することで、様々な集団に対する有効性、安全性の安定した推定値が得られ、ベネフィットリスクに関してより柔軟かつ広範な議論が可能になると考えられる。3-layer approach については、今後、本 TF で具体的な解析事例について検討し、別途報告する予定である。

平成 28 年度から国内でも申請時に CDISC 標準で臨床試験データを PMDA に提出することになり、PMDA も品目横断的な解析により医薬品開発の効率化に貢献すると宣言している。本 TF も調査対象疾患を広げるなど今後も活動を継続する予定だが、個々の承認薬剤の審査報告書に基づく調査には限界がある。将来は PMDA に集積される臨床試験データを利用して調査・研究が行えるようにすべきであり、そのためには産官学の協力体制を構築する必要がある。PMDA が所有するより広範な情報を利用して国際共同治験で留意すべき民族的要因に関する情報が提供できるようになれば、より一層国際共同治験が増え、さらに有用なデータが蓄積されていくという好循環が生まれることが予想される。本報告書がそのきっかけになることを期待したい。

以上

## 4. 参考文献

### 1. はじめに

厚生労働省医薬食品局 (2007). 国際共同治験に関する基本的考え方.

Ando, Y. and Hamasaki, T. (2010). Practical issues and lessons learned from multi-regional clinical trials via case examples: a Japanese perspective. *Pharmaceutical Statistics* 9, 190-200.

Khin, N.A., Yang, P., Hung, H.M.J., Maung-U, K., Chen, Y-F., Meeker-O'Connell, A., Okwesili, P., Yasuda, S.U., Ball, L.K., Huang, S-M., O'Neill, R.T., and Temple, R. (2013). Regulatory and scientific issues regarding use of foreign data in support of new drug application in the United States: An FDA perspective. *Clinical pharmacology and therapeutics* 94, 230-242.

厚生省医薬安全局 (1998). 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.

### 2. 疾患別にみた留意すべき民族的要因

#### 2.1 調査対象疾患

日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会 平成 24 年度継続タスフォース 10 (2013). 臨床データパッケージにおける外国データの利用状況—国内承認品目を対象とした詳細調査・分析— (2006 年-2012 年)

#### 2.2 非弁膜性心房細動

医薬品医療機器総合機構 (2010a). ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (販売名 プラザキサカプセル 75mg, 同 110mg) 審査報告書

#### 2.3 2 型糖尿病

医薬品医療機器総合機構 (2010b). アログリプチン安息香酸塩 (販売名 ネシーナ錠 6.25mg, 同錠 12.5mg, 同錠 25mg) 審査報告書

## 2.6 結腸・直腸癌

医薬品医療機器総合機構 (2010). パニツムマブ (遺伝子組換え) (販売名 ベクティビックス点滴静注 100mg) 審査報告書

## 2.7 胃癌

Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR et al. (2011). Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*, 29(30): 3968-76

## 3.まとめ

Komiyama O, Hiro S, Isogawa N, Toyozumi S, Matsuoka N, Hashigaki S et al.(2013). Evaluation of Data for Multi-Regional Trials: A Three-Layer Approach. *Applied Clinical Trials*, November 2013

## 5. 資料作成者

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 タスクフォース 3

小山 暢之	第一三共株式会社 (タスクフォースリーダー)
山本 英晴	中外製薬株式会社 (タスクフォースリーダー)
阿達 則昭	MSD 株式会社
東 理恵子	あすか製薬株式会社
小島 慶嗣	大塚製薬株式会社
佐々木 紀幸	日本アルコン株式会社
出本 敏靖	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

### 監修

小宮山 靖	データサイエンス部会長
木村 友美	ヤンセンファーマ株式会社
根岸 孝博	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社