医薬品の世界同時開発における統計的課題(セミナーの趣旨) Statistical Issues of Worldwide Simultaneous Clinical Drug Development — Introduction —

上坂浩之
Hiroyuki Uesaka

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター,
日本イーライリリー株式会社
The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University,
Eli Lilly Japan, K.K.
e-mail:uesaka@medstat.med.osaka-u.ac.jp

This article aims to give a brief review of current drug development procedures and issues which were to be discussed in the biostatistics seminar which was held on 19, December 2010 in Kobe. A few typical global development plans for clinical development of a new drug are presented. These plans use the bridging concept and multiregional trials. It is necessary to take several factors into account when we plan global development of a new drug. Points to be discussed are given below: 1) definition of regions, 2) how to look at similarity of response to drugs among different ethnic groups, and how to measure the similarity of trial results? 3) definition of the treatment main effect, 4) design of a multiregional trial and how to allocate sample sizes to regions, 5) how to evaluate the effect of covariates and ethnic factors, 6) statistical persuasiveness of the trial results, 7) evaluation of consistency of the quality of a trial among regions, 8) cross-cultural reliability of rating scales, 9) evaluation of safety, 10) relationships between exploration and confirmation.

Key words: bridging study, ethnic factors, multinational clinical trial, multiregional clinical trial.

1. 序

医薬品はそれによる治療の有益な結果が、それによって生じうる健康に好ましくない結果を上回ると判断されることが必要である。薬物の有益な作用と有害な作用は、製剤の特性と品質、投与方法そして投与量などに加えて、患者の特性や状態によって異なる。医薬品の適切な投与量は、個人の特性を考慮し有益な作用の用量反応関係と、有害な作用の用量反応関係を明らかにしたうえで決定すべきである。したがって、新医薬品の臨床開発は用量反応情報の理解を深化していく過程でもある(上坂 2006c, 2008; Hemmings 2007) (図 1)。

新医薬品の開発は極めて長期にわたり膨大な労力と経費、資源を必要とする。医薬品開発を世

図 1. 伝統的な臨床開発の過程

界的規模で合理化し、一日も早く有効な医薬品を世界の患者に届けることを共通の目標として、新医薬品の開発に必要な科学的方法と技術を日米欧3地域で共通にし、試験結果を相互に利用するためのガイドラインの整備が、日米EU医薬品規制調和国際会議(International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 以後ICHと略記する)にて進められてきた(土井 2003)。一方で、海外で既承認の多数の医薬品が日本では未承認であることが明らかとなり、この状況はDrug-lagと呼ばれ深刻な問題として認識されるようになった。同時に、ある地域で有効性が示されている薬物の臨床試験を別の地域や国で繰り返すことを避けるため、ICHガイドライン「外国臨床試験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」(以後ICH-E5ガイドライン; ICH 1998a)が合意された。このガイドラインは、ある地域の住民集団を対象として実施された試験結果を別の地域の住民集団に適用しうることと判断するための基本的な考え方を示している。これによって日本における新医薬品または新適応症の承認に必要な臨床試験の一部に外国臨床試験を含めることが可能となり、これに基づき多くの新医薬品が日本において承認されてきている(石橋, 小野 2010)。しかし承認申請に当たっては日本人における薬物動態試験と用量反応試験が必要であり、これらの試験の開始の遅れによりDrug-lagは依然として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における臨床開発の開始時期を海外の開発開始時期に合わせることが重要であるとの認識が醸成され、ICH-E5ガイドラインの第11 Q&A (ICH 2006)が作成された。このQ&Aは多地域試験の概念を導入し多地域同時ブリッジング試験の計画と評価の考え方の概要を示した(例えば上坂, 小宮山, 岩崎 (2007)を参照のこと)。厚生労働省はこの第11 Q&Aを受けて「国際共同治験に関する基本的考え方について」(厚生労働省 2007)を示し、日本の国際共同試験参加を促進することとなった。

他方、欧米では臨床開発に必要な時間と経費は増大の一途をたどり、かつ臨床開発に入った後

の開発中止の割合は 80% にも上ると推定されている(例えば Dickson and Gagnon 2004; DiMasi et al. 2010 を参照のこと). Heerdink et al. (2002) は, アメリカでは開発段階での用量反応情報の評価が不十分であることを指摘しているが, この点が開発後期における開発中止の要因の一つであるとして, アメリカ研究製薬工業協会 (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America: PhRMA) では早期に開発の是非を判断する方法及び臨床推奨用量推定のための合理的なデザインの研究を開始した (Bornkamp et al. 2007). また, 欧米に本拠を置く世界規模の製薬会社は, 開発経費を削減し, 同時に試験期間を短縮するために, 欧米を軸にした臨床開発から豪州や南米, アジア諸国, 東欧諸国も含む臨床開発へと移行している(例えば Thiers et al. (2008) を参照のこと). このような状況の中で, 日本のガイドライン「国際共同治験に関する基本的考え方について」の発出とともに, 海外でも多地域試験に関する関心が急速に高まりつつある. たとえば, EU の規制当局 EMA (European Medical Agency) は欧米以外の地域のデータの受け入れに関する考え方の検討を開始した (EMA 2007, 2008, 2009). 米国では, 食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) と PhRMA とのワークショップが開催され外国データの受け入れについての FDA の意見が示されている (Temple 2007; O'Neill 2007a,b). また, 生物薬剤学関係の専門雑誌に地域間差に関する論文や多地域試験の特集 (Wang 2010 参照のこと) 等が掲載されるようになった. 本報告では, これらの最近の議論も踏まえ, 同時開発を進めていくうえで考慮すべき事項ならびに臨床試験と薬効評価に関する問題をいくつか提起し, 今後の議論の足掛かりとしたい. なお, ブリッジング開発から多地域試験による同時開発への歩みと多地域試験の課題については, 上坂 (2011) も参考に使いたい.

2. 様々な臨床開発モデル

2.1 従来型ブリッジング開発

従来の日本のブリッジング試験の標準的なデザインは, 日本住民を対象とした, 参照試験としての海外で既に実施された用量反応試験とほぼ同様の試験計画による用量反応試験である. ブリッジング試験の目的は, 用量反応性の存在と海外データより推定された日本住民に対する臨床推奨用量の候補用量の有効性を検証し, さらに海外試験の用量反応関係と日本住民における用量反応関係の類似性を示すことによって海外臨床試験の結果を日本住民に適用できることを示すことである. 従来型のブリッジング試験による開発方式を図 2 に示した. この開発は海外で開発に成功した後に日本での開発を進めるので後追いブリッジングともいうべきものである. 本開発方式では, 海外の豊富な情報に基づいて試験を計画できるという利点があり, 海外で用量反応試験が終了した直後にブリッジング試験を開始すれば, 日本の申請の遅れを短くできる.

2.2 多地域同時ブリッジング開発

多地域同時開発の進め方には様々な方式が考えられる. モデルの例を図 3.a-3.c に示す. 関連する議論については Ichimura, et al. (2010) も参考に使いたい. 図 3.a の方式では, 第 1 相試験を日本と他の地域で同時試験として実施し, 第 2 相前期において日本では群増量デザインにより安全性を確認しながら有効用量を探索する. 他方海外では無作為化比較試験により有効性の初期評価を行う. この段階で薬力学的情報ならびに患者における薬物動態情報を収集でき, これらの結

図 2. 従来型のブリッジング開発

果から用量反応関係が全地域にわたり共通であるとの前提が確かそうであれば、用量反応試験を多地域試験として実施し用量反応関係の存在と地域間一貫性を評価する。全地域での結果を日本の住民集団にも適用できると判断されれば、その後の検証試験を、日本住民を含む国際共同試験として実施できる。あるいは他の地域で実施される検証試験を日本の住民集団に適用することもできる。

図 3.b は第 2 相前期までは図 3.a と同様であるがブリッジング試験を多地域同時試験として実施するのではなく、ほぼ同一の試験実施計画の用量反応試験を、他地域と日本で独立に実施し、

図 3 a. 同時開発プログラム(1)

用量反応関係の類似性を評価する場合を示している。投与量の相違が懸念される場合に有益な方法であろう。図 3.c は第 1 相試験を海外で実施し、第 2 相前期で日本では患者における安全性を確認しながら有効用量を探索するために群増量デザインの実験を実施する場合を示している。第 2 相以降で健康な志願者を対象とした薬物動態試験を無作為化試験として実施し投与量比例性を評価することができる。

3. 外国臨床試験データの利用可能性について

外国の臨床試験データの利用に関する基本的な課題は、外国臨床試験で得られた所見を日本住民の患者集団に適用できると判断するための基準の確立である。かつて海外で有効と認められている薬剤であれば、日本人にとっても同様に有効であり、日本人を対象とした臨床試験がなくても承認

すべきであるとの意見が多く聞かれた。その根拠として欧米や日本以外のアジア諸国では民族差を問題としていないことがあげられていた。しかし、適切な投与量は全世界で共通とは限らない。実際、日本の承認用量が欧米の承認用量の半量以下である薬剤は少なくないことを Malinowski et al. (2008)、中島 (2009) および Arnold et al. (2010) などが報告している。治療効果があることが直ちにその治療が有用であることを意味するのではない。適切な投与量や有益性は、内因性及び外因性の要因の影響を受けると考えられるので、対象住民集団における有効性と安全性の相対的な関係を明らかにすることも重要であろう。ICH-E5 の第 11 Q&A (ICH 2006) が合意された後、欧米の規制当局も地域間あるいは集団間での薬物応答の類似性に関心を示しつつある。EU の EMA の reflection paper (2009) では、今までは主として西欧、北米、オーストラリア、南アフリカのデータに基づき審査していたが、近年東欧、ラテンアメリカ、アジア地域のデータが増えたことにより、これらの試験結果を欧州住民に適用できるか否かが明らかではないと述べている。一方で、西欧住民集団内での差異は地域間の差異と同程度に大きい場合があるとも述べている。また Anello et al. (2005) および O'Neill (2007b) は西欧のデータと米国のデータの間での結果の食い違いの事例を挙げている。さらに O'Neill (2007a) は、2001 年から 2007 年に FDA に申請された試験 1926 試験を分析し、海外データを根拠とした申請 21 件と大規模な循環器系の試験 1 件の 22 申請中 4 試験は地域間の異質性があるため承認を拒否し、9 試験は承認しうるが地域間差に関する追加情報または、追加試験が必要とし、さらに添付文書情報の制限が必要なものもあったことを報告している。また、Glickman et al. (2009) および Annas (2009) は欧米以外の地域のデータが多くなりつつあることにたいして臨床試験の経験の少ない地域での試験の倫理的な実施、質および外挿可能性等に関する懸念を述べている。すなわち欧米は、ICH-E5 第 11 Q&A 以後になって、地域間差異および ICH 地域以外のデータの取り扱い方に関心を示し始めたといえるだろう。

ICH-E5 の第 11 Q&A はブリッジングを前提として作成されているが、当該地域のみでの有効性の十分な根拠が与えられなくても、全体と地域間の一貫性が認められ、これを支持する他の情報があれば外挿可能と判断しうることを示唆している。日本への申請という観点からは、日本住民における結果と日本以外の地域の住民(日本以外のアジア諸国の住民、西欧諸国、東欧諸国、中東諸国、アフリカ、オセアニア、ラテンアメリカなど)における結果の対比に関心がもたれる。しかし、他の地域間での異質性の評価も必要であろう。他方、薬剤応答性の地域間一貫性という観点からは、全ての地域が対等な関係で議論されなければならないだろう。

薬物応答性における地域・民族間の類似性は、疾患および薬物によって異なることについて、たとえば以下の点を考慮することが必要であろう。

- 1) 日本と外国で承認用量が異なり、日本では欧米の投与量の 50% 以下の薬物が少なからず存在すること(たとえば Malinowski et al. (2008)、中島 (2009) および Arnold et al. (2010) などを参照されたい)、
- 2) 日本人における薬物血中濃度は平均的に白人より高い事例が多数存在すること、
- 3) 薬物代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型により薬物動態が異なり、多型の頻度分布が地域・国間で異なる事例がある(例えば Wilson et al. (2001); Myrand et al. (2008); 家入, 樋口 (2009) などを参照) こと、

- 4) 疾患の性質と疾患に影響する外因性因子に日本住民と欧米人で相違が認められる事例が存在すること(花岡ら 2003),
- 5) 体格等で明らかな差が認められること,
- 6) 薬物効果に関係するバイオマーカーに, 地域・国間でマーカー発現頻度の異なる事例が存在すること(Paez et al. 2004).

4. 国際共同試験と多地域試験

国際共同試験は, 同一の試験実施計画書のもとで複数の国にまたがって実施される多施設臨床試験であり(Spilker 1991; Ho 1998), 主として欧米において実施されてきたが, 現在では欧米以外の国々を含む試験が多く実施されている(Thiers et al. 2008; Glickman et al. 2009). 国際共同試験は国内多施設試験を複数の国を対象とした多施設試験に拡大した試験であり, 短期間に多数の患者を組み入れることができるという利点を有する. 試験の主要な目的は主要評価変数に関する治療主効果の評価である. 地域間差異の評価は試験の主要な目的ではなく, 解析と評価は多施設試験の枠内で議論されてきている.

ICH-E5 ガイドラインの第 11 Q&A で導入された多地域試験は, 5.1 に述べるように試験に関係する諸要因が類似していると考えられる国の集りを一つの地域として, 複数の地域が参加し, 次の二点を主要な目的とする試験である. 第一は, 全参加地域にわたり薬剤が有効であることを評価することである. したがって薬剤効果は全参加地域にわたり比較的均一であることを前提として評価される. 第二は薬剤効果の地域間の一貫性を評価することである. 地域間での結果の一貫性の評価は全体の結果を全参加地域の住民集団に適用するためには必須である. したがって地域間一貫性の評価が可能ないように試験が計画される.

多地域試験は, 複数の国の施設が参加する点では国際共同試験と同様であるが, 単に複数の国が参加するだけでない. たとえば, 民族的要因が類似しているとされる西ヨーロッパ諸国では多数の国際共同試験が実施されているが, これらは単一地域内の国際共同試験であり多地域試験とはみなされない. 他方, 日本と米国の二国国際共同試験は, 民族的要因の異なる 2 地域での試験であり, 多地域試験として実施し評価することになる.

5. 同時開発と多地域試験における統計的課題

ここで, 同時開発ならびに多地域試験の計画と解析に関して留意すべき事柄を私なりに以下にまとめる. これらに関して現時点で私の意見を述べることも可能であるが, 本セミナーは, 様々な問題を幅広く討議することを目的としているので, 問題の提起にとどめる. いくつかの意見は, たとえば, 上坂 (2010a,b) を参考にしていきたい.

5.1 地域の定義

多地域試験は, 従来の国際共同試験とは目的が異なる. すなわち地域は単一の国または民族的要因において類似した複数の国の集合である. ICH-E5 の範囲では地域は, 日, 米, 欧の 3 地域であるが, 臨床試験が地球規模で実施されるようになりつつある現在, 全世界を対象に地域を考える必要がある. また, 臨床試験の質を維持するためには, 地域ごとに臨床試験の実施の信頼性

を確保できることが必要であるため、臨床試験の経験や国の社会経済的条件、公衆衛生や文化、医療実態などの外因性要因の類似性を考慮することが必要になる。

5.2 薬物応答の類似性の視点と尺度

ICH-E5 第 11 Q&A は多地域用量反応試験において、全地域での用量反応関係の存在確認の後、地域間の一貫性を評価することを推奨している。しかし、結果の類似性あるいは一貫性の基準は示されていない。用量反応試験のみでなく、プラセボ対照の検証試験においても被験薬と対照薬との差の地域間一貫性を評価することは、試験の結論を各地域に適用する上で重要となる。

厚生労働省のガイドライン「国際共同治験に関する基本的考え方について」は日本の結果が全地域の結果に大きく劣らないことを基準としている。また Uesaka (2006a, 2009) は、この基準に加えて特定地域以外の全地域を併合した結果との比較についても議論している。しかし、他の地域あるいは地域間一貫性という観点からは全ての地域を同等に扱うことが必要である。この観点からの議論も必要であろう(例えば Kawai et al. 2008; Huang et al. 2010, Quan et al. 2010 などを参照のこと)。

用量反応試験では、用量反応関係の類似性をどのようにみることが重要である。用量反応関係には様々な見方が可能である(上坂 2006a, 2010b)。

5.3 治療主効果の定義

層別因子を含む試験において治療主効果の定義は一意的ではない。薬剤効果は、全ての地域で共通と仮定するのは一般に困難であろう。地域間の相違があっても、各地域での効果が一定以上であれば、全体としての主効果を評価する意義はあるが、地域ごとの重みをどのように定めるかによって、効果の大きさ及び有意性の程度が異なりうる。この問題の詳細な議論については Uesaka (2004)、上坂 (2006c) を参照されたい。

5.4 多地域試験のデザインと被験者数の地域配分

多地域試験において総被験者数と各地域の被験者数をどのように設定すればよいか。この問題は、Uesaka (2006b) で議論され、ガイドライン「国際共同治験に関する基本的考え方について」(厚生労働省 2007) 発出後多くの関心を呼んでいる(Sekiguchi et al. 2007; Uesaka 2009; Ogawa et al. 2009; Quan et al. 2010; Ikeda and Bretz 2010; Ko et al. 2010; Chen et al. 2010; Luo et al. 2010, Tsou et al. 2010)。国際共同試験を用量反応試験として実施する場合と検証試験として実施する場合とでは既存情報が異なる。どのような情報があれば、被験者数をどう配分できるか。

被験者数は、試験で示したい事柄を定量的に定め、それを達成する確率が一定以上となるように設定するのが基本である。したがって、5.2 の類似性の視点を定め、それに基づく基準を具体的に示すことが必要である。他方、実施可能性も考慮すべきであるが、実施可能性のみに目を奪われていると科学的な評価ができなくなる恐れがある。科学的に許容できる範囲を示したうえで、可能な限り実施できるように工夫することが必要であろう。

5.5 共変量および民族的要因の影響の評価

内因性および外因性の民族的要因の影響を考慮した、薬物応答の民族間類似性を評価する生物学的モデル、モデルに基づく試験計画、および試験結果の統計的推測方法はほとんど議論されていない。外国試験の所見の日本住民への適用可能性の解釈にはこれらの要因の影響を考慮しなけ

ればならない。これらの要因の影響の評価方法と解析結果の解釈の方法を明らかにすべきである。上坂 (2010a) はこの問題についての試みを報告している。人種による相違の事例が報告されている (Taylor et al. 2004)。

5.6 試験結果の統計的な説得力の程度

ICH-E9 ガイドライン「臨床試験のための統計的方法」(ICH 1998b)およびFDA ガイダンス (1998)は医薬品の有効性の検証に当たっては、有意水準を片側 2.5% とし、一般に独立な 2 つの試験によって再現性を確認することが必要と述べている。しかし、後者は一定の条件のもとではただ一つの検証試験で承認に値する説得力を持ちえるとも述べている。多地域試験は地域ごとに治療主効果の検定の検出力を確保しうる程度に大規模となる可能性がある。したがって多地域試験がただ一つの検証試験の条件を満たすようにできるのではないかと考えられる。関連する議論については Maca et al. (2002), Shun et al. (2005), Li and Huque (2003) および Uesaka (2009) を参照されたい。

5.7 試験実施地域間での試験の質の一貫性と質の評価

欧米の規制当局は臨床試験の実施経験の少ない地域での試験の倫理的な実施と質に懸念を示している (O'Neill 2007b)。たとえ医療関係者が十分な経験を持っていたとしても、試験に参加する際の動機づけや試験実施計画書の遵守等が、患者自身の臨床試験に関する認識の程度や医療の必要性、社会経済的条件、保健衛生環境および医療環境により異なりえることが指摘されている。全地域にわたる試験及びデータの質の確保は重要な懸念事項とされている。どのようにして、質を確保するかは、結果の解析方法と関係し、重要な問題であろう。たとえば、Koehn (2005), Iba et al. (2010) などを参照されたい。

5.8 評価尺度の文化間信頼性

評価尺度を用いる場合、文化や言語の違いが尺度の信頼性と妥当性に関係する。評価尺度の文化間信頼性の確保には多大な労力が必要になる。評価の地域間、文化間の相違は、評価者が患者であっても医師あるいは心理士などの専門家であっても問題となりうる。たとえば Frank et al. (2008), Chen et al. (2010) などを参照されたい。

5.9 安全性の評価

有害事象の発生頻度が地域間で大きく異なる場合がある。これは、すでに述べた適切な投与量や同一投与量の下での血中濃度の相違、薬物代謝酵素の遺伝子多型などの内因性因子の分布の相違による平均的応答の相違や、医療実態や生活様式、患者および医師の安全性に関する意識の相違などが関係しうる (Frank et al. 2008)。安全性情報の解析方法は今後の課題であろう。

5.10 探索と検証の関係

基本的な開発手順では、第 2 相後期の用量反応試験により有効と期待される用量を定め、その有効性を検証試験で確認する。しかし、欧米ではしばしば用量反応試験が完了する前に検証試験を開始したり、第 2 相前期の用量間比較試験の後、複数の用量反応試験を検証試験の位置づけのもとに実施する事例が存在する。Cross et al. (2002) は、米国の臨床用量がしばしば市販後に変更されることおよび第 3 相試験の失敗の要因の一つとして、このような開発の進め方があると指摘している。このような開発手順で推定された臨床推奨用量の妥当性ならびに試験が検証試験とし

での説得力あるいは再現性を示していると判断しうる条件を明らかにすべきであろう。

6. 議論と考察

5章で示した課題の一部は、上坂(2010a,b)で議論している。既に日本でも国際共同試験または多地域試験に基づく承認事例(高橋 2009; 吉永 2009; Ando and Hamasaki 2010)が存在する。また、ブリッジングに基づく多くの事例を持っている。これらの事例あるいは蓄積されている臨床試験の統合解析などを通して、地域あるいは民族的要因の影響に関する知識を集積していくことが望まれる。

7. おわりに

本セミナーの後にも多地域試験、同時開発に関して統計家の間での議論が盛んである。たとえば、2011年1月17日の大阪大学における科研費シンポジウムでは4名の講演者と1名の討論者のセッションが組まれた。また2011年2月28日から3月2日にBerlinで行われた第2回 International Symposium on Biopharmaceutical Statisticsでは特別セッションとして Globalization and its impact on drug development in different regions が生まれ、22名が講演または討論者として参加した。地域の実情を考慮しかつ有効な治療の少ない病に苦しむ多くの人たちに、早く有効な医薬品が提供されるように、日本の医薬品開発に携わる人たちの間でも、科学的かつ合理的で迅速な開発のための統計的方法の開発と議論が進められることを期待する。

参考文献

- 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.
- Anello, C., O'Neill, R. T. and Dubey, S. (2005). Multicenter trials: a US regulatory perspective. *Statistical Methods in Medical Research*, **14**: 303–318.
- Annas, G. J. (2009). Global clinical trials and informed consent. *The New England Journal of Medicine*, **360**: 2050–2053.
- Arnold, F. L., Kusama, M. and Ono, S. (2010). Exploring differences in drug doses between Japan and Western countries. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **87**: 714–720.
- Bornkamp, B., Bretz, F., Dmitrienko, A., Enas, G., Gaydos, B., Hsu, C. H., Koenig, F., Kram, M., Liu, Q., Neuenschwander, B., Parke, T., Pinheiro, J., Roy, A., Sax, R. and Shen, F. (2007). Innovative approaches for designing and analyzing adaptive dose-ranging trials. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **17**: 965–995.
- Chen, Y-F, Wang, S-J, Khin, N. A., Hung, H. M. J. and Laughren, T. P. (2010). Trial design issues and treatment effect modeling in multi-regional schizophrenia trials. *Pharmaceutical Statistics*, **9**: 217–229.

- Chen, Y.-H., Wu, Y.-C. and Wang, M. (2009). A Bayesian approach to evaluating regional treatment effect in a multiregional trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **19**: 900–915.
- Cross, J., Lee, H., Westelinck, A., Nelson, J., Grudzinskas, C. and Peck, C. (2002). Postmarketing drug dosage changes of 499 FDA-approved new molecular entities, 1980–1999. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **11**: 439–446.
- Dickson, M. and Gagnon, J. P. (2004). Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. *Nature Review Drug Discovery*, **3**: 417–429.
- DiMasi, J.A., Feldman, L., Seckler, A. and Wilson, A. (2010). Trends in risks associated with new drug development: Success rates for investigational drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **87**: 272–277.
- 土井脩 (2003). ICH の成り立ちと意義. 日本製薬工業協会 ICH プロジェクト委員会 編集, 医薬品開発の国際調和の歩み—ICH6 まで. 3–8. じほう.
- European Medicines Agency (2007). Concept paper on the development of a CHMP guideline on extrapolation results in clinical studies to the EU-population. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/7799/2007, London, 24 January 2007.
- European Medicines Agency (2008). EMA strategy paper: Acceptance of clinical trials conducted in third countries, for evaluation in Marketing Authorisation Applications. Doc. Ref. General-EMEA/228067/2008, London, 5 December 2008.
- European Medicines Agency (2009). Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside Europe to the EU-population. Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/692702/2008, London, 19 February 2009.
- Food and Drug Administration (1998). Guidance for Industry: Providing clinical evidence of effectiveness for human drug and biological products. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CEDR) and Center for Biologics Evaluation and Research (CEBER) May 1998.
- Frank, E., Cassano, G. B., Rucci, P., Fagiolini, A., Maggi, L., Kraemer, H. C., Pollock, B., Bies, R., Nimgaonkar, V., Pilkonis, P., Shear, M. K., Thompson, W. K., Grochocinski, V. J., Scocco, P., Battenfield, J. and Forgiarini, R. N. (2008). Addressing the challenges of a cross-national investigation: lessons from the Pittsburgh-Pisa study of treatment-relevant phenotypes of unipolar depression. *Clinical Trials*, **5**: 253–261.
- Glickman, S. W., McHutchison, J. G., Peterson, E. D., Cairns, C. B., Harrington, R. A., Califf, R. M. and Schlman, K. A. (2009). Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *The New England Journal of Medicine*, **360**: 816–823.
- 花岡英紀, 栗屋智一, 平山佳伸, 藤原康弘 (2003). 最近の糖尿病治療薬を中心とした医薬品の承認申請について. 糖尿病合併症, **17**: 9–16.
- Jpn J Biomet Vol.32, Special Issue, 2011

- Heerdink, E. R., Urquhart, J. and Leufkens, H. G. (2002). Changes in prescribed drug doses after market introduction. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, **11**: 447–453.
- Hemmings, R. (2007). Discussion of “The White Paper of the PhRMA Working Group on Adaptive Dose-Ranging Designs.” *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **17**: 1021–1027.
- Ho, Hsin-Tsung and Chow, Shein-Chung (1998). Design and analysis of multinational clinical trials. *Drug Information Journal*, **32**: 1309S–1316S.
- Hung, H. M. J., Wang, S-J. and O’Neill R. T. (2010). Consideration of regional difference in design and analysis of multi-regional trials. *Pharmaceutical Statistics*, **9**: 173–278.
- Iba, E., Binkowitz, B., Saillot, Jean-Louis, Talerico, S., Koerner, C., Ferreira, I., Agarwal, A., Metz, C. and Maman, M. (2010). Ethical consideration in industry-sponsored multiregional clinical trials. *Pharmaceutical Statistics*, **9**: 230–241.
- ICH (1998a). Tri-partite guideline on E5: Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. 厚生省医薬安全局審査管理課. 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. 医薬審第 672 号, 平成 10 年 8 月 11 日.
- ICH (1998b). Tri-partite guideline on E9: Statistical Principle for Clinical Trials. 厚生省医薬安全局審査管理課. 臨床試験のための統計的原則; 医薬審第 1047 号, 平成 10 年 11 月 30 日.
- ICH (2006). Tri-partite guideline on E5: Questions and answers (R2). 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「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」に関する Q&A について(その 2). 事務連絡. 平成 18 年 10 月 5 日.
- Ichimura, K., Toyoshima, S. and Uyama, Y. (2010). Effective global drug development strategy for obtaining regulatory approval in Japan in the context of ethnicity-related drug response factors. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. advanced online publication 27 January 2010.
- 家入一郎, 樋口駿 (2009). 人種間の違いと人種内の違い—体内動態, 薬効における遺伝子多型—. 薬学雑誌, **129**: 231–235.
- Ikeda, T. and Bretz, F. (2010). Sample size and proportion of Japanese patients in multi-regional trials. *Pharmaceutical Statistics*, **9**: 207–216.
- 石橋太郎, 小野俊介 (2010). 日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績—2000～2009 年承認品目—. 医薬品産業政策研究所, リサーチペーパーシリーズ, No. 50.
- Kawai, N., Chuang-Stein, C., Komiyama, O. and Ii, Y. (2008). An approach to rationalize partitioning sample size into individual regions in a multiregional trial. *Drug Information Journal*, **42**: 139–147.
- Ko, F. S., Tsou, H. H., Liu, J. P. and Hsiao, C. F. (2010). Sample size determination for a specific region in a multiregional trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **20**: 870–885.

- Koehn, C. L. (2005). The role of ethnicity in willingness to participate in rheumatoid arthritis clinical trials. *The Journal of Rheumatology*, **32**: 2283–2284. Editorial.
- 厚生労働省医薬食品局審査管理課 (2007). 国際共同治験に関する基本的考え方について. 薬食審査発第 0928010 号, 平成 19 年 9 月 28 日.
- Li, Q. H. and Huque, M. F. (2003). A decision rule for evaluating several independent clinical trials collectively. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **13**: 621–628.
- Luo, X, Shih, W. J., Ouyang, S. P. and DeLap, R. J. (2010). An optimal adaptive design to address local regulations in global clinical trials. *Pharmaceutical Statistics*, **9**: 179–189
- Maca, J., Gallo, P., Branson, M. and Maurer, W. (2002). Reconsidering some aspects of the two-trials paradigm. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **12**: 107–119.
- Malinowski, H. J., Westelinck, A., Sato, J. and Ong, T. (2008). Same drugs, different dosing: differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe, and Japan. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **48**: 900–908.
- Myrand, S. P., Sekiguchi, K., Man, M., Lin, X., Tzeng, R-Y., Teng, C-H., Hee, B., Garrett, M., Kikkawa, H., Lin, C-Y., Eddy, S. M., Dostalík, J., Mount, J., Azuma, J., Fujio, Y., Jang, I-J., Shin, S-G., Bleavins, M. R., Williams, J. A., Paulauskis, J. D. and Wilner, K. D. (2008). 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 and Therapeutics*, **84**: 347–361.
- 中島和彦 (2009). ディファレンスからシミラリティへ. 薬学雑誌, **129**: 223–229.
- Ogawa, S., Sekiguchi, R. and Uesaka, H. (2009). Practical considerations in sample size determination of Japanese subgroup for a multi-regional oncology trial. 計量生物学, **30**: 81–91.
- O'Neill, R. T. (2007a). Multi-regional clinical trials: why be concerned? A regulatory perspectives on issues. Presented at the PhRMA-FDA Meeting on “Challenges and opportunities of multi-regional clinical trials,” October 29–30; 2007: Marriot Bethesda North.
- O'Neill, R. T. (2007b). Multi-regional clinical trials: A regulatory perspectives on protocol planning, study reports and evaluation of results. Presented at the PhRMA-FDA Meeting on “Challenges and opportunities of multi-regional clinical trials,” October 29–30; 2007: Marriot Bethesda North.
- Paez, J.G., Jaenne, P. A., Lee, J. C., Tracy, S., Greulich, H., Gabriel, S., Herman, P., Kaye, F. J., Lindeman, N., Boggon, T. J., Naoki, K., Sasaki, H., Fujii, Y., Eck, M. J., Sellers, W. R., Johnson, B. E. and Mayerson, M. (2004). EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to Gefinitib therapy. *Science*, **304**: 1497–1500.

- Quan, H., Zhao, P-L., Zhang, J., Roessner, M. and Aizawa, K. (2010). Sample size considerations for Japanese patients in a multi-regional trial based on MHLW guidance. *Pharmaceutical Statistics*, **9**: 100–112.
- Quan, H., Li, M., Gallo, P., Binkowitz, B., Iba, E., Tanaka, Y., Quyang, S. P., Luo, X., Li, G., Menjoge, S., Tlerico, S. and Ikeda, K. (2010). Assessment of consistency of treatment effects in multiregional clinical trials. *Drug Information Journal*, **44**: 617–632.
- Sekiguchi, R., Ogawa, S and Uesaka, H. (2007). Sample size determination of Japanese patients for multiregional clinical trial in oncology. In Proceedings of Joint Statistical Meeting. 1044–1046, Salt Lake City.
- Shun, Z., Chi, E., Durrleman, S. and Fisher, L. (2005). Statistical consideration of the strategy for demonstrating clinical evidence of effectiveness—one large vs two smaller pivotal studies, with discussion. *Statistics in Medicine*, **24**: 1619–1656.
- Spilker, B. (1991). National versus multinational clinical trials. Spilker, B. Guide to Clinical Trials. Chapter 40. 287–294, Lippincott Williams & Wilkins.
- 高橋希人 (2009). 循環器領域における多国籍臨床試験. 薬学雑誌, **129**: 237–240.
- Taylor, A.L., Ziesche, S., Yancy, C., Carson, P., D’Agostino, R., Ferdinand, K., Taylor, M., Adams, K., Sabolinski, M., Worcel, M. and Cohn, J. N., for the African-American Heart Failure Trial Investigators. (2004). Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *The New England Journal of Medicine*, **351**: 2049–2057.
- Temple, R. J. (2007). Regulatory perspective on use of foreign data. Presented at the PhRMA-FDA Meeting on “Challenges and opportunities of multi-regional clinical trials,” October 29–30; 2007.
- Thiers, A. A., Snskey, A. J. and Berndt, E. R. (2008). Trends in the globalization of clinical trials. *Nature Review Drug Discovery*, **7**: 13–15.
- Tsou, H-H., Chow, S-C., Lan, K. K. G., Liu, J-P., Wang, M., Chern, H-D., Ho, L-T, Hsiung, C. A. and Hsiao, C-F. (2010). Proposals of statistical consideration to evaluation of results for a specific region in multi-regional trials — Asian perspective. *Pharmaceutical Statistics*, **9**: 201–206.
- Uesaka, H. (2004). Statistical considerations. Takeuchi, M. and Lagakos, S.W. edited. In Forefront of New Drug Development Strategy. 23–30. 竹内正弘, Lagakos, S. W. 編, 新薬の開発戦略最前線. デジタルプレス. Presented at the 4th Kitazato-Harvard School of Public Health Symposium.
- 上坂浩之 (2006a). 民族間の比較と薬効評価. 丹後俊郎, 上坂浩之 編, 臨床試験ハンドブック, 19章, 朝倉書店.

- 上坂浩之 (2006b). 3 極同時開発と多地域試験における統計的側面. 久留米大学バイオ統計フォーラム. 2006 年 9 月 30 日, 九州大学.
- 上坂浩之 (2006c). 医薬開発のための臨床試験の計画と解析, 朝倉書店.
- 上坂浩之 (2008). 医薬品開発における統計学の活用: 用量反応情報と臨床試験の計画及び解析. 日本計量生物学会チュートリアルセミナー 2008 年 6 月 6 日, 筑波大学.
- Uesaka, H. (2009). Sample size allocation to regions in a multiregional clinical trial. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*, **19**: 580–594.
- 上坂浩之 (2010a). 医薬品の多地域同時開発における統計的論点, 科学研究費(B)「研究開発における多重決定方式の活用」研究代表者 広津千尋, 課題番号 18300096. 平成 22 年 3 月 22 日, 大阪大学中之島センター.
- 上坂浩之 (2010b). 医薬品の多地域用量反応試験の計画と評価方法について. 日本計量生物学会年会, 予稿集.
- 上坂浩之 (2011). 医薬の世界同時開発と多地域試験. 保健医療科学, **60**: 18–26.
- 上坂浩之, 小宮山靖, 岩崎利信 (2007). ICH-E5 ガイドライン(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) Q&A 11 について. 医薬品研究, **38**: 78–86.
- Wang, S-J. (2010). Multi-regional clinical trials — What are the challenges? *Pharmaceutical Statistics*, **9**: 171–172.
- Wilson, J. F., Weale, M. E., Smith, A. C., Gratrix, F., Fletcher, B., Thomas, M. G., Bradman, N. and Goldstein, D. B. (2001). Population genetic structure of variable drug response. *Nature Genetics*, **29**: 265–269.
- 吉永幸生 (2009). デトルシドールの日本及び韓国国際共同試験. 薬学雑誌, **129**: 241–245.