〈記録〉第31回 日本臨床薬理学会年会 2010年12月1~3日 京都
シンポジウム16：国際共同治験における用量差とエビデンス

2. 国際共同治験における用量差とエビデンス

中 村 哲 也*

Ethnic factors in drug dosing and evidence-based medicine in global clinical trials

Tetsuya Nakamura

Clinical Investigation and Research Unit, Gunma University Hospital, Japan

Recent breakthroughs in science and technology have the potential to transform our ability to prevent, diagnose and treat disease. Global clinical trials are expanding. A number of difficulties emerged in conducting global clinical trials in Japan. Ethnic factors in multinational clinical trials have been apparent to determine drug dosing. Regulatory science is the science of developing new tools, standards, and approaches to assess the safety, efficacy, quality, and performance. It is important to promote regulatory science for establishment of evidence-based medicine.

1. はじめに

アジア諸国においても拠点的な治験センターの整備が進み、医薬品の開発競争は激化している。わが国では、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について」平成10年8月11日医薬審第672号）¹⁾が公表されて以来、ブリッジング開発戦略を通じて、医薬品の種類、対象疾患領域および臨床開発の国際的進展状況などに応じて、国内外の治験データが活用されてきた。国際共同治験における用量差のデータを臨床の現場に活かせるエビデンスにすることは、たいへん重要な課題である。

2. 民族的要因について

ICH-E5 ガイドラインにおいて、Ethnicity とは、nation や people を意味するギリシャ語の ethnos に由来するとしている。ICH-E5 ガイドラインにおける民族的要因とは、共通した特徴や慣習に係る要因であり、文化的、遺伝的な示唆も含む。民族的要因には外因性のものと内因性なもの2つがある。外因性なものはより文化や慣習によるものを示し、医療行為、食事習慣、喫煙、アルコール、汚染、日照、ストレスなどが含まれる。内因性なものは、遺伝的多型、年齢、性差、身長、体重、体格指数などである。規制当局によるプラクティスやGCPも外因性の民族的要因に分類されている。

このような民族的要因を治験において、どのように扱うかについて、厚生労働省は平成19年9月に、「国際共同治

験に関する基本的考え方」を明らかにしている（「国際共同治験に関する基本的考え方について」平成19年9月28日薬食審発第0928010号）²⁾。「国際共同治験における基本的考え方」では、Q & A がまとめられている。このQ & Aの中から、「グローバル開発に参加すべき時期について」および「国内での用量設定試験の必要性について」の2点を以下に引用する。

「患者を対象とした国際共同治験を実施する場合に、その試験開始前に日本人での第Ⅰ相試験や日本人での薬物動態情報は必須か？

国際共同治験で用いる用法・用量が日本人においても安全性上特段の問題がないかについて、予め確認しておく必要がある。そのためには、国際共同治験を開始する前に、少なくとも日本人の健康な志願者又は患者を対象とした治験薬の単回投与試験による安全性や薬物動態等を検討し、外国人における結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人におけるリスクと遜色ないことを確認しておくことが求められる。海外で実施された第Ⅰ相試験の結果から日本人に対する安全性を判断することが可能な場合や類薬での状況等から日本人と外国人における推奨用量が同様と判断できる場合等においては、必ずしも国際共同治験開始前に第Ⅰ相試験を実施する必要はない。なお、この場合においても薬物動態と臨床効果との関連等を日本人と外国人で比較検討しておくことが日本人に適切な用量を設定する上で有用であると考えられること、また、国際共同治験の結果の解釈に際しても重要な情報となりうると考えられることなどから、必要に応じ、国際共同治験の実施と並行して適切な臨床薬理試験を実施したり、国際共同治験の中で薬物動態と臨床効果との関連を検討するなどして、その結果を承認申請資料に含めることが望まれる。」

「海外臨床試験成績に基づき用量設定を行い、国内での用量反応試験を実施せずに、検証的な第Ⅲ相試験から日本人を組み入れるという開発計画は受入れ可能か？

日本人と外国人との間で薬物の体内動態等が異なることもあり、また、外国人での臨床試験結果に基づき設定された推奨用量が日本人での推奨用量であると結論付けることは困難である場合もみられることから、質問のような開発計画を基本的考え方とすることは有効かつ安全な医薬品を日本人患者の元へ届けるという本来の目的からして適切ではない。

* 群馬大学医学部附属病院臨床試験部
〒371-8511 前橋市昭和町 3-39-15

したがって、開発を円滑に進め、日本における承認時期を諸外国と同時期とするためには、用量反応試験に日本人の患者等を組み入れ、民族間での用量反応性の差異を臨床開発の早期に同定し、その後の検証的試験を計画することが望まれる。また、仮に日本人と外国人とで推奨用量が異なっている場合、各地域ごとに設定した用量について、有効性及び安全性の検証が同等に扱えることを適切に説明できるのであれば、その後の第Ⅲ相国際共同治験（検証的試験）において各地域での結果を統合し主要な解析集団として取り扱うことも可能である。

（注）希少疾病用医薬品又は生命に関わるような疾患で他の治療法が確立していないような場合、そもそも国内での用量反応試験を行うことが困難な場合があり、このような場合には、医師の厳重な管理下で第Ⅲ相試験を行うなどの工夫を検討すべきである。」

医師の厳重な管理下で第Ⅲ相試験を行う場合には、医療機関に過重な負担を強いることになる。国内での用量反応試験が省かれると、承認申請資料のデータパッケージにおいて、用量反応試験の部分は海外データの外挿となる。また、データが社内資料ということで、論文化されない場合には、臨床医へのデータの提供の点で問題が生じる。

日本人の用量を設定するうえで、抗悪性腫瘍薬の場合はより複雑である。抗悪性腫瘍薬は健常人に通常投与できない。したがって、用量を設定する第Ⅰ相試験では、いきなり患者への投与になる。抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発第1101001号、平成17年11月1日）³⁾を以下に引用する。

「Ⅳ. 第Ⅰ相試験 2. 試験担当者及び試験施設 新GCPに規定される実施医療機関としての条件を満たし、非臨床試験成績について十分な知識を有する研究者、臨床薬理学に精通した研究者及び抗悪性腫瘍薬について十分な知識と経験を有する治験担当医師が協同して実施することが望ましい。

第Ⅰ相試験では、予期せぬ副作用の出現をみることがある。このため試験担当者相互の連絡を密にして試験を安全に実施できるように、初期にはできるだけ単一施設で行うことが望ましい。やむを得ず多施設の共同試験により第Ⅰ相試験を行う場合は、均一な臨床の能力を持つ必要最小限の施設の共同試験とする。また、各施設における代表者たる治験責任医師及び治験依頼者は、情報の交換を速やかに行うとともに、各施設における試験の進行状況を定期的に確実に把握しておくよう努力する必要がある。」

抗悪性腫瘍薬の第Ⅰ相臨床試験を行うためには医療機関の体制整備が重要となる。非臨床試験についての十分な知識を有する研究者、臨床薬理学に精通した研究者、抗悪性腫瘍薬について十分な経験を有する治験担当医師が共同して実施できることが望ましいとあるが、被験者を十分に確

保できるこうした施設が国内にどれほど充足しているのか、課題は多い。いずれにしても実施医療機関において、臨床試験のためのハード面の設備が整っていることが必要である⁴⁾。

3. 国際共同治験におけるエビデンスについて

日本においては、治験は、医薬品や医療機器の承認申請のために行われる臨床試験というとなえ方が根強く、治験データを論文化することが十分浸透していない。治験に協力する医師に、より前向きに取り組んでもらうためにも、治験に協力することが、エビデンスの構築を通して医学の進歩に貢献する、そしてその医師の業績が、医学史に刻まれるといえる枠組みも整備する必要がある。

国際製薬団体連合会（IFPMA）、欧州製薬団体連合会（EFPIA）、日本製薬工業協会（JPMA）および米国研究製薬工業協会（PhRMA）に代表される、研究開発型製薬業界は、平成22年6月10日、臨床試験に関する医学雑誌における論文公表に関する共同指針を発表した。このなかで、「我々は、臨床試験の結果をピアレビュー医学雑誌において論文公表を目指すことの重要性を認識している。企業が依頼するすべての臨床試験において、その結果が臨床試験を依頼する者の医薬品にとって肯定的なものであるか否定的なものであるかにかかわらず、医学雑誌での論文公表を検討すべきである。すなわち、最低限として、すべての第Ⅲ相試験の結果、並びに試験を問わず医学的に重要と判断される試験結果は、論文公表するための投稿をするべきである。これには開発が中止された治験薬の試験結果も含まれる。」

治験の結果がどのように論文公表されるかは、エビデンスの利用の点からは、極めて重要である。治験を依頼する者は、この共同指針を真摯に受け止め、論文に公表されて初めて、臨床の現場で医療者と患者の間に共有される有用なエビデンスとなることを認識しなければならない。

4. おわりに

最近FDA（食品医薬品局）ではAdvancing Regulatory Science Initiativeを発表している⁵⁾。治験を科学研究ととらえないと解決されない問題も数多くある。わが国の新薬開発能力を、より活性化するには、治験を巡る諸課題を効率的に解決し、国際的な共同研究への積極的な参加を進めることが必要である。

文 献

- 1) <http://www.nihs.go.jp/mhlw/tuuchi/1998/980811b.pdf>
- 2) <http://www.pmda.go.jp/operations/notice/2007/file/0928010.pdf>
- 3) http://home.att.ne.jp/red/akihiro/anticancer/MHLW_gl_notice.pdf
- 4) 久保田有香, 加藤さおり, 齋藤悦子, 松本篤, 温井智美, 増井和美, ほか. 治験専用検体処理保管室運用に関する報告. *Jpn J Clin Pharmacol Ther.* 2010; 41 (Suppl 2010): S293.
- 5) <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm201706.htm>