保健医療科学　2011　Vol.60 No.1 p.18－26

特集：臨床試験・治験の最近の動向

＜総説＞

医薬の世界同時開発と多地域試験

上坂浩之

大阪大学臨床医工学融合研究教育センター

Worldwide simultaneous clinical drug development and multiregional clinical trials

Hiroyuki UESAKA

The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University

抄録

新薬開発と臨床試験の方法は1990年以降大きく変化した．それは日米欧の医薬品規制調和国際会議（ICH）によるものである．本報告では，はじめにICHガイドラインを軸とした臨床開発の方法論の変遷の跡をたどり，どのようにして現在の同時開発と国際共同試験が推進されるに至ったかを明らかにする．次いで，現在の臨床開発の基本にあるブリッジング概念と，その主要な課題である民族的要因の評価ならびにブリッジング試験の方法を概説する．現在医薬品の臨床開発は世界的な同時開発を意識しつつ行われている．そこでは多地域試験が主要な試験方法となっている．多地域試験は薬物応答性に関する民族的要因の影響が異なりうる複数の地域を含む国際共同試験であり，全地域にわたる薬剤の全体的な効果の検出とともに地域間一貫性の評価を主要な目的とする試験である．したがって，従来の欧米を中心とした国際共同試験と多地域試験の特徴と相違を明らかにし，多地域試験の計画と実施における留意事項を述べる．そのうえで，世界的な同時開発に基づき日本住民における適切な用法・用量の選択と有効性ならびに安全性の評価をどのように実施すればよいかを考察する．最後に医師主導型の国際共同試験における留意事項を述べる．

キーワード：ブリッジング試験，民族的要因，国際共同試験，多地域試験

Abtract

Strategic approaches to the clinical development and methodology of clinical trials of new drugs dramatically changed in the 1990's due to the implementation of International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). In this article, we review how approaches to clinical drug development have changed and led to the current multinational clinical trials for the simultaneous global drug development. Next, we explain the concept of bridging, ethnic factors and bridging trials that underlie the current Japanese methods of global drug development. In current clinical drug development, simultaneous submission is planned to obtain registration and approval in Europe, the United States, and Japan. Multiregional clinical trials play an important role in the current approach. These trials include several geographic regions where ethnic factors may differ and, as a result, the response to a drug may vary according to the different ethnic background. The main purposes of multiregional trials are to show an overall treatment effect across regions and to assess consistently of the treatment effect across regions. Therefore, it is important to clarify differences between multiregional trials and traditional multinational trials, which are mainly conducted in Western countries. We also discuss points to consider when designing and conducting multiregional clinical trials, as well as how to determine appropriate doses and dosing regimen and evaluate efficacy and safety of a new drug. Finally, we briefly discuss

連絡先：上坂浩之
〒565-0871　大阪府吹田市山田丘２－２
2-2 yamadaoka, suita-shi, Osaka, 565-0871 Japan.
FAX:06-6879-3598
E-mail:uesaka@medstat.med.osaka-u.ac.jp
[平成23年1月17日受理]

investigator-initiated clinical trials.

Keywords：bridging study, ethnic factors, multinational clinical trial, multiregional clinical trial

Ⅰ．はじめに

近年日本が国際共同試験に参加する機会が増えつつある．1980 年代には新薬の承認のための臨床試験は国内のみで実施されていたが，1989 年に始まった ICH 活動（2.1 節参照）によって，新薬開発における臨床試験の方法が大きく変化した．これに伴い，医師主導臨床試験においても国際共同試験が実施されるようになってきている．本報告では新薬の臨床開発の発展の経緯をたどり，国際共同試験・多地域試験の計画，実施，解釈に関する問題を整理し，今後の課題を示したい．第 2 章では国際共同試験への歩みを紹介し，第 3 章で国際共同試験への参画と結果の解釈の基礎となる，民族的要因とブリッジング試験の概念を示す．第 4 章で国際共同試験および多地域試験の定義と相違を明らかにする．第 5 章では多地域試験の計画と実施に関わる種々の問題とその対応策を概説する．第 6 章では同時開発における留意点を概説し，第 7 章で医師主導国際共同試験における留意点を述べる．本報告では，民族間差あるいは地域間差の問題を様々な観点で述べるが，その具体的事例は新医薬品の承認にあたっての審査報告書および承認申請者による審査提出資料（common technical document）の公開資料を参考としている．これらについては個別の引用はしないので，読者は医薬品医療機器総合機構の WEB を参照されたい．

Ⅱ． 新薬開発の変遷

1. ICH E5 ガイドライン

医薬品が日常診療で使用されるためには厚生労働省の審査と認可が必要である．審査に必要な主要な臨床試験成績である，薬物動態，用量反応，対照薬との比較に関しては，従来は，日本人を対象とした試験の成績が必要であった．1989 年に開始された日米 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: ICH）は「優れた医薬品を早く，病で苦しんでいる世界中の患者に届ける」ことを共通の目標としており [1]，医薬品開発における，品質，動物，人試験における概念，用語，試験方法，統計的方法などの，科学的及び技術的方法を日米 EU 間で共通にし，試験データの地域間相互利用の道を開いてきた．臨床試験データの相互利用に関しては，その基本的な考え方が，E5 ガイドラインと呼ばれる指針「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」[2-3]（以後 ICH-E5 ガイドライン）として１９９８年に公表された．この指針は，ある地域で得た臨床試験の結果を別の地域の住民集団に一般化し適用することを試験データの外挿 (extrapolation) と呼び，地域間での外挿可能性の評価に関する考え方を示している．また外挿可能性を評価するための臨床試験をブリッジング試験（bridging study）と呼んでいる．

2. ブリッジング開発

ICH-E5 ガイドラインでは，承認申請先の規制当局の承認審査に関わる規制要件を満たしかつ当該地域を代表する住民集団の薬物動態データを含む臨床試験の集まりを完全な臨床データパッケージ(complete clinical data package，以後 CCDP と略記する）と呼んでいる．日本における承認申請の CCDP には，日本人における薬物動態データ，用量反応データ，および有効性に関する検証試験データが必要である．しかしブリッジング試験によって外国の検証試験の結果を日本の住民集団に適用できると判断された場合には，有効性に関する検証試験として外国で実施された検証試験を用いることができる．CCDP の主要な試験を評価資料と呼び，外国臨床試験を評価資料に含む臨床開発をブリッジング開発と呼んでいる．日本における新薬開発の多くは既に海外で承認された後に開始される場合が多く，海外で実施された用量反応試験と同様の試験デザインの用量反応試験をブリッジング試験として実施し外国データが外挿可能であることを示すことによって，第 3 相検証試験は海外試験で代用する方法が採用された [4]．このブリッジング開発に基づき承認された新医薬品または新効能は 2000 年頃から現れ，最近の新医薬品の承認申請では半数以上がブリッジング開発によっているとの調査結果がある [5]．

3. E5 ガイドラインの Q&A

外国で使用できる医薬品が日本で承認申請されていないため，または承認されていないために日本では使用できない状況を Drug-lag と言っている．ブリッジング開発ではあっても，通常は日本人を対象とした第 1 相薬物動態試験および第 2 相の用量反応試験が必要であるため，これらの試験の実施に要する期間の分だけ承認申請が遅れることになる．また，ブリッジング開発が可能であるために必要な外挿可能性の前提となるいくつかの条件が満たされないためにブリッジング開発が困難と判断された薬効領域も多く認められた．その結果ブリッジング開発を容易にするために，外挿可能性を評価するための条件を緩和すべきであるとの意見や，Drug-lag 解消のためには国際共同試験あるいは同時開発が可能なように，ICH-E5 ガイドラインの見直しまた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．これを受けて，ICH にて非公式の検討会が開かれた [4]．その結果，ブリッジング開発の経験は日本のみであるため，新たなガイドライン

作成の基盤が整っていないことから新ガイドラインの策定は時期早尚であり，ICH-E5 ガイドラインの基本的な考え方をより良く理解できるようにすることが必要であるとして，10 個の Q&A が作成された [6-7]. その第 1Q&A はブリッジング試験を臨床開発の早期に国際共同試験として実施することによって，より効果的な世界的視野に立った開発が可能であることに言及している．

4. E5 ガイドラインの第 11Q&A

ICH-E5 ガイドラインの Q&A は外国の関係者の理解を促進することが目的で作成されたともいえるものであった．したがって，同時開発のための新たなガイドラインの必要性は依然として日本の課題であった．ICH-E5 ガイドラインの Q&A 作成後日本では，治験費用の高騰と試験実施国としてのアジア地域の台頭による国内での治験の減少，および Drug-lag が一層深刻化してきた．これらの問題を解消するためには，日本が国際共同試験に参加し欧米での開発と並行して開発を進めることが必須であると考えられるようになってきた．しかし，国際共同試験のデザインや結果の解釈，承認にあたっての基準などが未整備であったため，国際共同試験の実施が躊躇される状況が続いていた．このような状況を打開するために，ICH において国際共同試験のガイドラインの作成が必要であるとして日本製薬工業協会はその作成を ICH 運営委員会に提案した．この提案がなされた頃は，日本製薬工業協会以外の団体はまだ新ガイドラインの作成には消極的であった．しかし米国 FDA は，欧米諸国で実施された国際共同試験 [8] について，審査段階で欧州地域と米国の 2 地域間で層別し地域差を調べた結果，治療との交互作用が有意であり米国住民部分集団では点推定値で被験薬はプラセボに劣っている結果であることに注目していた [9]．また，欧米では承認に必要な臨床データへの要求がより厳しくなり開発期間の長期化と開発経費の高騰を招いていた [10]．そのため製薬会社はより低費用で短期間で被験者を募集できる，東欧，アジア，ラテンアメリカなどで開発後期の試験をするようになってきた [11-12]．このような状況の変化を背景に，日本製薬工業協会は，国際共同試験でなく，データの地域間相互利用を促進するための試験として多地域試験の概念を提案し，2006 年に同時ブリッジング試験のための多地域試験に関する基本的な考え方が ICH-E5 ガイドラインの第 11 Q&A として合意を見るに至った [13-14].

5. 国際共同試験ガイドラインの公表とその後

E5 の第 11Q&A を基礎として 2007 年に厚生労働省は「国際共同治験に関する基本的な考え方について」[15] を公表し，日本の国際共同試験への参加の道を開いた．これにより，国際共同試験への日本の参加が促進され，数多くの国際共同試験が実施されるようになった [5,16]．国際共同試験を評価資料として，2005 年から 2009 年に承認申請された新医薬品または新効能は 9 件であったとされている [5].

他方，2007 年にはアメリカ研究製薬工業協会とＦＤＡ合同のワークショップが開催され，また，EMEA の concept paper[17] および reflection paper[18] が公表されるなど，欧米の規制当局が欧米以外の地域の試験データの扱いについての検討に取り組み始めた．このようにして，国際共同試験は，主として欧米を舞台として展開されていた状況から，欧米以外の国々を含む世界規模の試験へと変容しつつある．これに伴い試験の計画，実施，解析及び解釈に新たな問題が浮上している [12,19-20].

Ⅲ．ブリッジングの概念とブリッジング開発

1. 民族的要因とその影響の評価

臨床試験における薬物の薬理学的効果及び臨床効果（安全性の結果も含む）は多くの因子に影響される．第一に，性，年齢，体重，遺伝的素因などの患者固有の特性や，疾患のサブタイプ，重症度，罹病期間，治療歴，症状・徴候の状態など治療対象とする疾患の状態，併存疾患や臓器機能などの患者の特徴は，患者の薬物応答性を決定する重要な要因である．このような生体側の因子を内因性因子という．

患者の居住地域や国の間で異なる文化，食事や嗜好を含む生活様式，医療の質と普及状態，保健衛生的環境，社会・経済的条件，地理的条件など，患者の外部にある影響因子を外因性因子という．ICH-E5 ガイドラインでは，これらの内因性因子および外因性因子を，それぞれ内因性民族的要因および外因性民族的要因と呼んでいる．これらの民族的要因が試験結果に影響する場合，それらの特徴が地域間で異なると観測される平均的効果の大きさや有害事象の発生状況が異なる可能性があり，外挿が困難になると考えられる．

疾病の疫学的特徴が地域間で異なる場合がある．疾患のサブタイプ間で効果が異なり，サブタイプの頻度分布が地域間で異なるとき，これを無視して試験すると全体としての結果は地域間で異なるであろう．あるいは，たとえ結果が類似していても，サブタイプ間で反応性が異なるならば，全体の結果を直ちに外挿することは困難である．また，2 型糖尿病では，日本と欧米では疾患の特性における民族差があるため外挿は困難と考えられていた [21]．しばしば，日本を含めてアジア諸国の間では民族的差異は小さいのではないかとの議論がなされるが，それを示す疫学データは極めて不足している．他方，アメリカでは医療環境や薬物応答性に関する人種差の研究が多数報告されている．たとえば，心不全患者や高血圧患者において ACE 阻害薬は黒人では白人にくらべて効果が小さいといわれている [22-23]．この所見に基づき，対象を黒人の心不全患者に限定して実施された臨床試験 [24] に基づいて，黒人に限定して承認された薬剤の事例が存在する．

内因性因子が薬物動態や薬物応答性に関係していることは多くの研究で明らかにされてきている [25]．内因性因子のなかには，体重，一部の薬物代謝酵素の遺伝子多型などのように，その分布が地域によって異なるものがある．そのような酵素で代謝される薬物では血中濃度に差が生じ、

それが薬物応答の地域間差となって現れる可能性がある．内因性因子の各々はそれ自体で決定的な相違をもたらすのでなく，複数の因子が寄与し差異を生じる可能性がある．したがって，内因性因子を共変量として薬物動態の個人差の説明を試みることは，新薬開発の過程での重要な課題である．そのためには多様かつ多数の患者が必要であり，第2相や第3相の被験者から収集した1被験者ごとでは少数個の薬物濃度データを用いた，母集団薬物動態解析が行われる．共変量の影響が全ての地域で共通であれば，この因子は外挿可能性には影響しないと言える．他方，外因性因子の影響が地域全体でほぼ一様とみなせるならば，地域を層別因子としてその影響を評価できる．多地域試験は薬物応答における地域間の相違の有無や程度を評価することを主要な目的の一部としているので，地域はそれ自体が重要な層別因子となる．

2. 薬物動態

薬効は一般に血中濃度や組織中濃度と関連するため，ブリッジングの計画に際しては薬物動態における地域間差異の実態及び差異の程度を明らかにすることが重要である．民族間比較に用いる薬物動態定数は血中濃度曲線下面積（AUC），最大濃度（Cmax），最大濃度到達時間（Tmax），消失速度，分布容積，クリアランスなどである．薬物の血中濃度に影響しうる因子として性，年齢，体重，薬物代謝酵素や薬物輸送蛋白の遺伝子多型，臓器機能などの内因性民族的要因と食事，喫煙などの外因性民族的要因がある．薬物血中濃度には大きな個人差が認められる．薬物によっては，代謝酵素の遺伝子多型により非常に代謝能の高い人と低い人及び中間の人が存在する．この場合，代謝酵素の多型に応じて投与量を調節することが必要になる．いくつかの代謝酵素では遺伝子多型の頻度分布が人種間で異なることが知られている [25-27].

薬物動態が民族的要因の影響を受けやすいか否かをみる一つの性質として薬物動態の線形性が挙げられている．線形性の評価は通常血中濃度の投与量比例性，すなわち血中濃度が投与量に比例して増大する性質の有無の評価を通して行われている．投与量比例性を評価するためには，投与量間の偏りのない比較ができるように，無作為化を伴う並行群デザイン，無作為化（不完備）ブロックデザイン，ラテン方格デザインなどを用いることが必要である．解析方法に関してはSmith et al.[28] 上坂 [29] などを参照されたい．

3. 用量反応試験とその評価

従来の後追ブリッジング開発では日本人を対象とした，プラセボと臨床推奨用量の候補用量との比較を主要な目的とする検証試験を省略することを意図するので，代表的なブリッジング試験は，用量反応関係の存在確認とその民族間比較を目的としたものとなる．用量反応関係を比較する対象としての既存の外国の試験をブリッジング参照試験と呼ぶことにしよう．ブリッジング試験の計画に当たって，外国の試験結果，ブリッジング参照試験の実施地域住民における薬物動態と日本住民における薬物動態の比較，民族的要因の比較考察，時に日本の患者における小規模試験などに基づき，日本住民における臨床推奨用量を予測する．そして，ブリッジング試験により日本住民集団において臨床推奨用量の候補用量が有効であること，および，当該用量を含む複数の用量の間に用量反応関係が存在することを検証する．さらに，ブリッジング試験とブリッジング参照試験の間で，用量反応関係が類似しているか否かを評価する．したがって，ブリッジング試験のデザインは可能な限りブリッジング参照試験と同様のデザインとし，用量反応関係を比較できるように2ないし3用量を設定する．このように用量反応ブリッジング試験は，用量反応関係の存在検証と臨床推奨用量の候補用量の有効性の検証および用量反応関係の地域間類似性の評価を目的とした試験であり，上坂 [30] は検証的用量反応試験と呼んでいる．用量反応関係の存在検証と臨床推奨用量の候補用量の有効性の検証は多重性を考慮した統計的推測によって評価できる．

4. 類似性および外挿可能性の評価

用量反応関係の類似性とは何であろうか．用量反応関係は通常母集団用量反応曲線 [30] によって記述される．ブリッジング試験とその参照試験で同一の用量が試験されており，各用量における応答の平均値が2試験間でほぼ等しい，即ち2つの用量反応曲線がほぼ重なっていれば，類似していると言える．しかし，薬効の大きさはプラセボ群と試験用量群との差によって計量されるので，各用量とプラセボの差が同程度であれば良いと考えられるであろう．これは用量反応曲線の平行性を意味し，交互作用検定が有意でなければ類似していると判断できると考えられるかも知れない．しかし，交互作用の検定は検出力が非常に低く，有意でないことをもって類似していることを主張するには，通常の試験の規模では不十分である [29]．さらに，日本住民における薬物血中濃度は欧米人に比べ高い場合があり，たとえばブリッジング参照試験の投与量の1/2量が日本住民ではほぼ同等の効果をもたらす場合には，同一投与量間の比較では，試験と投与量の交互作用が顕れる．

用量反応関係の類似性については合意された判断基準はない．一つの基準で画一的に評価することは困難であり，薬物動態，血中濃度と薬理学的作用の関係および臨床効果との関係を参照しつつ，プラセボ反応の大きさ，各用量とプラセボの差，用量反応曲線の視覚的な類似性が評価される．外挿可能性の観点からは，さらに有害事象の発生状況を比較し，日本住民に特有な有害事象の発生の可能性が低いこと，日本住民における臨床投与量において安全性が確保できると判断されることなどもふくめて総合的に判断される．ブリッジングに関しては日本の承認申請で多くの経験が蓄積されつつある．承認された医薬品に関する公開資料で閲覧できる（http://www.info.pmda.go.jp/shounin_index.html）．

Ⅳ．国際共同試験と多地域試験

1．国際共同試験

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 [31-32]，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 [11-12]．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効果の評価であり，治療主効果に関する結論は全ての参加施設あるいは国へ適用することを意図している．したがって，参加施設間，それゆえ国間では，対象患者母集団，主要評価変数，標準治療，医療実態，試験の管理を含む試験実施の実態，文化などに重要な差異がないことが前提とされている．

国際共同試験では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．通常，多施設試験では施設間での結果の一貫性が問題とされ，施設と治療との交互作用の評価が行われる [33]．とくに米国 FDA は，試験の質が全ての参加施設で保たれているか否かを含めて，試験全体での結果の妥当性を評価するため，交互作用の検定のみでなく，施設ごとに詳細な結果の要約を求めている．さらに国または地域間差異に関する補足的な解析は，施設間不均一性と同様に重要であるとしている [9]．

2．多地域試験

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，複数の国の施設が参加する試験であるという点では国際共同試験ではあるが，その目的は従来の国際共同試験とは大きく異なる．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，２地域間での結果の一貫性の評価は，全体の結果を日米双方の住民集団に適用するためには必須である．したがって，そのような評価が可能なように試験を計画すべきで，このような試験は多地域試験とみなされる．

多地域試験は 2 つの主要な目的を有する．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．第二の目的は，薬剤効果の地域間の一貫性を評価することである．薬剤効果が地域間で一貫していると認められた場合に，薬剤主効果に関する結論を全地域に適用することができる．用量反応試験を多地域試験として実施し，用量反応関係が地域間で類似していれば，地域間でブリッジングが可能と判断できる．他方，ある地域は他の地域との間でブリッジングが困難と判断されれば，当該地域では地域住民を対象にした試験を実施することになる．このように世界規模の開発計画において第 2 相で多地域同時ブリッジング試験を実施すれば，その結果に基づいてそれ以後の開発計画を最適化できる．

従来の後追いブリッジング試験による薬物応答性の試験間比較は，既存の試験との比較であるため，試験デザインの詳細において試験間に無視できない差が生じえること，および実施時期，実施組織，試験の運営に差が生じるため，試験間変動は大きくなり，比較の精度が低下する．また上記の試験条件の相違からくる偏りの可能性も存在する．偏りがなく精度のよい地域間比較ができるように全参加地域が同一試験計画書に従い，同時に同一の実施組織の下で試験を実施することが望ましい．多地域試験は，このことを意識し，地域間比較を主要な目的の一つとした試験であり，従来の国際共同試験とは性格が異なることに留意すべきである．

Ⅴ．多地域試験の計画

本章では多地域試験の計画段階で考慮すべき事項を概観する．多地域試験は，前節で述べたように，参加地域間で民族的要因が類似している状況で，治療効果は地域間で一貫していることを前提として試験治療の効果の存在を確認し，その後に結果の地域間一貫性を評価することを意図している．薬物応答に影響する可能性のある民族的要因に差が認められる場合には，そのような民族的要因が結果に影響していないことを示すことができればブリッジングが可能と判断されるであろう．したがって，地域に依存する要因以外の制御可能な因子については，可能な限り地域間で共通にするか，地域とは独立した層別因子とするなど，地域差のある因子の影響を評価しうるような試験デザインを採用すべきである．また，影響の有無あるいは程度を評価しうるように十分な被験者数と精度が要求される．

1．試験実施計画書の主要な事項

新薬の承認申請においては，その試験は承認のための評価に用いられる．したがって，試験計画の主要な事項は当該国の規制要件を満たさなければならない．地域間で治療目標，主要評価変数，組み入れ基準，被験薬の臨床推奨用量の候補，併用治療，治療期間などが異なる場合がある．このような医療実態の相違がある場合の考え方については，ICH-E5 ガイドライン [3] とその Q&A[7,13] 及び「国際共同治験に関する基本的考え方について」[15] を参照されたい．

2．治療主効果の定義と地域間の一貫性

薬剤効果は地域間である程度異なるのが実際であろう．地域間で効果が一様でない場合には治療主効果の定義は一意的ではない．治療主効果の推定値と推定精度は，治療主効果の定義に依存する [30]．通常は，全地域にわたり一様であるとの仮定の下での最良推定値を求め，治療主効果が

有意なとき地域間での差異を探索することになる．

試験結果に基づく地域間一貫性の評価基準は明確ではない．また，各地域における効果の大きさの推定や地域間比較で，どれくらいの統計的精度が要求されるかという点において現在までに合意された基準はない．

用量反応ブリッジング試験では，用量反応関係の地域間一貫性評価が求められる．しかし，用量反応関係はプラセボと被験薬の２治療間の比較に比べ，はるかに多様な側面から考察されるべきものであり，単一の基準で評価することは不適切と言わざるを得ない．これに関しては 3.3 節および 3.4 節を参照されたい．

3. 総被験者数と各地域の被験者数

多地域試験における総被験者数と被験者数の地域配分について決定的な方法はないが，厚生労働省の指針 [15] は，全体の結果を日本住民に適用するという視点からの一つの考え方を示している．厚生労働省の指針発出後，指針に示された方法に関する研究が主として海外の研究者によって報告されている．これらはいずれもプラセボと被験薬の１治療法の比較を目的とした２群比較試験において効果の地域間均一性を前提とした方式である．用量反応試験を含む被験者数設定の考え方に関しては Uesaka[19] を参照されたい．

4. 共変量および民族的要因の影響の評価

民族的要因の影響は，外因性因子のように地域全体にわたりほぼ一様とみなされる性格のものと，内因性因子のように地域内でも被験者ごとに異なるものがある．内因性因子の影響は治療の個別化に通じる情報を提供してくれる．多地域試験の被験者全体では内因性因子および環境要因は極めて多様である．したがって，それらの影響を評価するには非常に適した対象集団といえる．今後，多地域試験の解析によって，これらの因子の影響の定量的評価が進むことが期待される．

5. 評価および測定の地域間一貫性

主要な評価変数として評価尺度を用いる場合，評価尺度の評価者間信頼性，評価者内信頼性，妥当性をあらかじめ各地域で確認しておくとともに，妥当性や評価尺度の意味等が異文化間でも共通であることの確認が必要である．

安全性の評価に関して，試験実施国の異なる試験間で有害事象の発生頻度が大きく異なる場合がある．これは，有害事象に関する医師および患者のとらえかたが地域間で異なっていること，食生活や医療実態，保健衛生状態が異なることなど，外因性要因が影響している可能性もある．あらかじめ，全参加医師が共通の理解で情報収集できるような対策を講じておくことが必要であろう．

臨床検査値の測定は可能な限り一か所の測定期間で集中測定することが望ましい．しかし，保存，輸送等の手間や費用，あるいは時間的な制約があり得る．少なくとも，地域ごとの集中測定を考慮すべきである．それとともに，測定施設が複数ある場合には，全測定値をまとめる方法をあらかじめ定めておくべきである．

Ⅵ. 同時開発

1. 同時開発の必要性と開発戦略

新医薬品の臨床開発では今や同時開発は必須であろう．しかし，それは常に多地域試験が必要なことを意味するわけではない．個々の新薬の臨床開発は，通常単一の製薬会社の手によって進められる．世界的規模の製薬会社は，世界的視野に立った承認申請を目指して臨床開発戦略をたて，全試験を管理しながら開発を進める．同時開発では，各地域あるいは国へ承認申請するにあたって必要な試験をもとに，いつどこでどの試験を実施するのかという試験の最適な配分を定めることになるだろう．たとえば用量反応試験を早期に複数の地域を含めてブリッジング試験として実施し，ブリッジング可能と判断されれば，検証試験を国際共同試験として実施してもよく，あるいは他地域の試験で代用しても良いことになる．そのうえで各地域での申請に不足する情報を補う試験を実施すればよいだろう．日本への承認申請に当たって，もし外国データを日本に外挿することは困難と判断されれば，検証試験を日本で実施しなければならない [34].

2. 臨床推奨用量の地域間差異の考慮

日本における開発で重要なことは，日本住民における適切な投与量の推定である．投与量は有効性と安全性を考慮して決定されるべきであり，その判断にあたっては，日本住民における有効性と安全性の用量反応情報が必要となる [15]．いくつかの文献 [35-37] でも報告されているように，日本の承認用量は欧米の承認用量と異なる薬剤が多数知られている．その多くにおいて日本の承認用量が欧米の承認用量より低い．その理由はいくつか挙げられているが，投与量と血中濃度，臨床効果および安全性との関係が，日本住民集団と欧米住民集団で異なること，適切な投与量の判断基準の日本と欧米規制当局間での相違，そして，開発手順の相違などが考えられる．さらに，たとえばアメリカでは承認用量は高めであり承認後の用量の下方修正がしばしばなされるとの報告もある．その理由の一つとして，第１相試験で推定された最大耐用量に近い用量を臨床推奨用量とする傾向があり，さらに用量反応試験の評価が十分でないままに第３相試験が開始されているとの指摘がなされている [38-39]．したがって，欧米の結果をそのまま日本住民に適用するのではなく，日本住民においても十分な用量反情報を収集するとともに，投与量と臨床効果および有害作用の発生の関係，内因性及び外因性民族的要因の相違も考慮して，臨床開発を進めるべきである．

3. 同時開発および多地域試験に関するその他の問題

承認に必要な有効性の結果には，有意水準を片側 2.5% とした２つの独立な試験により再現性が示されていること

が必要とされている [33,40]．しかし，疾患領域あるいは試験の特徴によってはただ一つの検証試験によっても承認可能とされている [40]．厳しい有意水準のもとで治療主効果が有意であり，多様な患者集団における一貫性と結果の安定性が示されるならば，ただ一つの検証試験が十分な有効性の証拠とみなせるとの主張もある [41,42]．多地域試験が極めて多様な患者集団と試験環境の下で実施され，かつ，厳しい有意水準の下での検出力を確保しうるだけの規模で実施されるならば，上記の条件を満たすといえる [19]．

臨床試験は医療機関，被験者，試験実施者のいずれもが臨床試験の意義を理解して初めて質を確保できる．多地域試験では試験実施経験の少ない国々が含まれる可能性があり，試験の倫理的な実施と，質の確保が問題となりえる [12,43]．

Ⅶ．医師主導型臨床試験と多地域試験

既承認薬を用いた医師主導型臨床試験を国際共同試験として実施する場合にあっても，考え方は新薬開発の臨床試験と同様である．臨床試験の主要な結果は全参加国の住民に適用することが意図されている．しかし，多数の国を対象とした国際共同試験が，民族的要因の特徴の異なる複数の地域から構成されている場合には，民族的要因の影響，地域間での薬物応応性の相違の有無，等をあらかじめ十分考察しておくことが必要である．すなわち，そこには新薬開発の多地域試験と同様の問題が含まれている．当該医薬品がブリッジング開発によって承認されている場合には，その適応症に関しては，ブリッジング参照試験実施地域との間の民族的要因の影響はある程度評価済みである．しかし，薬剤によっては投与量ならびに薬物動態の地域間差，薬物代謝酵素の遺伝子多型などを考慮しなければならない．

臨床試験は，すべての試験担当医師，医療関係者，試験実施担当者が試験実施計画書を同じように理解し，同じように試験計画書ならびに倫理原則を遵守して試験を実施することにより，科学的に妥当なデータを得ることができる．そのためには，医師は臨床試験の実施計画書の内容を理解し，複雑な実施手順を確実に遂行しなければならない．また，試験対象となる患者あるいは被験者は試験責任医師から試験の方法や安全性等に関して説明を受け，臨床試験の方法と意義を理解したうえで，自らの意思で参加し，試験実施計画書を遵守することが必要である．安全性に関する考え方，有害事象のとらえ方と報告のしかた，あるいは患者が有害事象を知覚し報告する程度には，国あるいは文化の違いが影響しうる．有害事象の定義の理解と報告の仕方が試験関係者に共通に理解されるようにしなければならない．

倫理原則を遵守し，試験の質を保つために試験実施者と医療機関が遵守すべき技術的事項の標準は，ICH における「臨床試験の実施の基準」で示されている．ICH に参加していない多くの国がこの基準を導入しており，世界規模での国際共同試験を実施する基盤は整いつつある．しかし，臨床試験の質を支える条件や倫理原則等の理解や遵守の実態は参加国間で異なっているのが現状であり，試験実施者は全参加国で一定の質を確保するための教育・訓練に留意しなければならない [12,43]．

参考文献

[1] 土井脩．ICH の成り立ちと意義．日本製薬工業協会 ICH プロジェクト編集委員会，医薬品開発の国際調和の歩み－ ICH6 まで．東京：じほう；2003．p.3-8.

[2] ICH. Tri-partite guideline on E5: Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. 1998.

[3] 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 .

[4] 平山佳伸．E5 ガイドラインの運用の動向．医薬品研究 2002;33:600-8.

[5] 石橋太郎，小野俊介．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―医薬産業政策研究所．リサーチペーパー・シリーズ No. 50（2010 年 9 月）

[6] 森和彦，上坂浩之．E5 ガイドラインの運用の動向．医薬品研究 2003;34:268-71.

[7] 厚生労働省．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 ; 2004. 平成 16 年 2 月 25 日． (ICH. Tri-partite guideline on E5: Questions and answers (R1) 2003)

[8] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure. The metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). JAMA 2000;283:1295-302.

[9] Anello C, O’Neill RT, Dubey S. Multicenter trials: a US regulatory perspective. Statistical Methods in Medical Research 2005;14:303-18.

[10] Dickson M, Gagnon JP. Key factors in the rising cost of new drug discovery and development. Nature Review Drug Discovery 2004;3:417-29.

[11] Thiers FA, Sinskey AJ, Berndt ER. Trends in the globalization of clinical trials. Nature Review Drug Discovery 2008;7:13-5.

[12] Glickman SW, McHutchison JG, Peterson ED, Cairns CB, Harrington RA, Califf RM, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. New England Journal of Medicine 2009;360:816-23.

[13] 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．

[14] 上坂浩之，小宮山靖，岩崎利信．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 2007;38:78-86.

[15] 厚生労働省医薬食品局審査管理課．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.

[16] Ando Y, Hamasaki T. Practical issues and lessons learned from multi-regional clinical trials via case examples: a Japanese perspectives. Pharmaceutical Statistics 2010;9:190-200.

[17] Concept paper on the development of a CHMP guideline on extrapolation results in clinical studies to the EU-population. London, 24 January 2007 Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/7799/2007

[18] Reflection paper on the extrapolation of results from clinical studies conducted outside Europe to the EU-population. London, 19 February 2009 Doc. Ref. EMEA/CHMP/EWP/692702/2008

[19] Uesaka H. Sample size allocation to regions in a multiregional clinical trial. Journal of Biopharmaceutical Statistics 2009;19:580-94.

[20] Wang SJ. Multi-regional clinical trials - What are the challenges? Pharmaceutical Statistics 2010;9:171-2.

[21] 花岡英紀，栗屋智一，平山佳伸，藤原康弘．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 2003;17:9-16.

[22] Veterans administration co-operative study group on antihypertensive agents. Racial differences in response to low-dose captopril are abolished by the addition of hydrochlorothiazide. British Journal of Clinical Pharmacology 1982;14:S97-101.

[23] Exner DV, Dries DL, Domanski MJ, Cohn JN. Lesser response to angiotensin-converting-enzyme inhibitor therapy in black as compared with white patients with left ventricular dysfunction. New England Journal of Medicine 2001;344:1351-7.

[24] Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D' Agostino R, Ferdinand K, et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. New England Journal of Medicine 2004;351:2049-57.

[25] Bjornsson TD, Wagner JA, Donahue SR, Harper D, Karim A, Khouri MS, et al. A review and assessment of potential sources of ethnic differences in drug responsiveness. Journal of Clinical Pharmacology 2003;43:943-67.

[26] Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng R-Y, Teng C-H, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and firdt- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2008;84:347-61.

[27] Wilson JF, Weale ME, Smith AC, Gratrix F, Fletcher B, Thomas MG, et al. Populatuion genetic structure of variable drug response. Nature Genetics 2001;29:265-9.

[28] Smith BP, Vandenhende FR, DeSante KA, Farid NA, Welch PA, Callaghan JT, et al. Confidence interval criteria for assessment of dose proportionality. Pharmaceutical Research 2000;17:1278-83.

[29] 上坂浩之．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．東京：朝倉書店；2006. p.444-55.

[30] 上坂浩之．臨床試験の計画と解析．東京：朝倉書店；2006.

[31] Ho HT, Chow SC. Design and analysis of multinational clinical trials. Drug Information Journal 1998;32:1309S-16S.

[32] Spilker B. National versus multinational clinical trials. In: Guide to clinical trials. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins;1991. Chapter 40. p.287-94.

[33] ICH. Tri-partite guideline on E9 Statistical Principles for Clinical Trials. 1998. 厚生省医薬局審査管理課 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.

[34] Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama Y. Effective global drug development strategy for obtaining regulatory approval in Japan in the context of ethnicity-related drug response factors. Clinical Pharmacology and Therapeutics. 2010 Mar;87(3):362-6. (Epub 2010 Jan 27. doi:10.1038/clpt.2009.285.)

[35] Malinowski HJ, Westelinck A, Sato J, Ong T. Same drug, different dosing: differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe, and Japan. Journal of Clinical Pharmacology 2008;48:900-8.

[36] 中島和彦．ディファレンスからシミラリティへ．薬学雑誌 2009;129:223-9.

[37] Arnold FL, Kusama M, Ono S. Exploring differences in drug doses between Japan and Western countries. Clinical Pharmacology and Therapeutics 2010;87:714-20.

[38] Cross J, Lee H, Westelinck A, Nelson J, Grudzinskas C, Peck C. Postmarketing drug dosage changes of 499 FDA-approved new molecular entities, 1980-1999. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2002;11:439-46.

[39] Heerdink ER, Urquhart J, Leufkens HG. Changes in prescribed drug doses after market introduction. Pharmacoepidemiology and Drug Safety 2002;11:447-53.

[40] FDA. Guidance for Industry: Providing clinical evidence of effectiveness for human drugs and biological products. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration,

Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) May 1998.

[41] Shun Z, Chi E, Durrleman S, Fisher L. Statistical consideration of the strategy for demonstrating clinical evidence of effectiveness-one large vs two smaller pivotal studies, with discussion. Statistics in Medicine 2005;24:1619-56.

[42] Maca J, Gallo P, Branson M, Maurer W. Reconsidering some aspects of the two-trials paradigm. Journal of Biopharmaceutical Statistics 2002;12:107-19.

[43] Iba E, Binkowitz B, Saillot JL, Talerico S, Koerner C, Ferreira I, Agarwal A, Metz C, Maman M. Ethical considerations in industry-sponsored multiregional clinical trials. Pharmaceutical Statistics 2010;9:230-41.