

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K10329

研究課題名（和文）医薬品効能の各国間差異発生要因の解析による行政判断への影響要因の検討

研究課題名（英文）Factors Affecting Regulatory Decisions: Analysis of the Causes of Differences in Drug Indications between Countries

研究代表者

池田 正行（Ikeda, Masayuki）

香川大学・医学部・客員研究員

研究者番号：10242215

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：各国間で疫学的差異が大きい生活習慣病の治療薬では、一見同一疾患を対象とした同一効能と認識されながら、効果判定のエンドポイントや疾患範囲の設定が異なる質的な効能の差異が各国間で生じることがある。本研究では、各国間でのこの質的な効能差に着目し、生活習慣病治療薬を主な対象として質的な効能差を生む要因、つまり臨床的エビデンスに対する評価の差、を検討する。この検討により、医薬品の効能決定をモデルとして、医薬品・医療政策の各国での判断が、どのような科学的、社会的要因に影響を受け決定されているのか明らかにすることを目的として研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一見同一疾患を対象とした同一効能と認識されながら、効果判定のエンドポイントや疾患範囲の設定が異なる質的な効能の差異が、承認審査の結果生じることがある。本研究では、各国間でのこの質的な効能差に着目し、この質的な効能差が認められる生活習慣病治療薬を主な対象として質的な効能差を生む要因、つまり臨床的エビデンスに対する評価の差、を検討する。この検討により、医薬品の効能決定をモデルとして、医薬品・医療政策の各国での判断が、どのような科学的、社会的要因に影響を受け決定されているのかを明らかにした点にある。

研究成果の概要（英文）：In the case of drugs for lifestyle-related diseases, for which there are large epidemiological differences among countries, qualitative differences in indication may occur among countries, where the endpoints for indication determination and the range of diseases differ, even though they are recognized as the same indication for the same disease at first glance. In this study, we focus on this qualitative difference in indication among countries, and examine the factors that cause the qualitative difference in indication, i.e., the difference in the evaluation of clinical evidence, mainly for drugs for lifestyle-related diseases. The purpose of this study was to clarify the scientific and social factors that influence the decisions on pharmaceutical and medical policies in each country, using the indication of drugs as a model.

研究分野：医薬品評価科学

キーワード：レギュラトリーサイエンス 承認審査 国際比較研究 効能効果

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

今や多くの医薬品開発が国際共同試験で行われ、そのエビデンスは世界で共有される。しかし、各国で使用できる医薬品は、申請の有無、承認の可否、そして承認される効能によって各国間でギャップが生じる。ある疾患に対する効能の承認のありなしで判断される承認効能のギャップが問題となったのがドラッグラグであり、申請者らの研究も含め多くの研究がなされてきた。この承認効能ギャップは、臨床試験実施、承認申請実施など、製薬企業の各国に対する医薬品供給の経済的判断に起因し、生じるものも多い。

一方、同一疾患領域に対する承認を有していても、その内容が各国で一致しない場合がある。例えば、効能が「慢性心不全」vs「左室駆出率の低下した有症状慢性心不全」など疾患範囲の差や、「2型糖尿病」vs「2型糖尿病における血糖コントロール」など効能のエンドポイントの違いである。これらは通常、行政上承認に差異があるとはみなされていないが、実際の診療での当該医薬品の使用が異なる可能性がある効能の質的な差異である。この質的効能ギャップは、国際共同試験など、同一の臨床試験データを各国で評価した結果でも生じてきており、承認時期にも大きな差はない。つまり各国の医薬品承認、さらに医療提供に関わる国家・規制当局の考え方・判断の結果が、効能の質的な差異として現れていると判断できる。

2. 研究の目的

本研究の目的は、各国の規制当局における臨床試験成績等のエビデンスに対する評価が、科学的、社会的にどのような要因に影響を受け、最終的な医薬品の効能決定に反映されていくのかが明らかにすることだった。

3. 研究の方法

承認審査や添付文書に関連するデータは、各国の規制当局などから公表されているデータを用いた。エビデンス評価の推奨度に関しては DRUGDEX®(Micromedex)を用いた。

4. 研究成果

(1) 心血管アウトカム試験で検証された2型糖尿病治療薬の承認：日米欧三極比較(Br J Clin Pharmacol. 2021;87(10):3938-3948)

【目的】2008年、米国食品医薬品局(FDA)は、2型糖尿病(T2D)の新しい血糖降下薬について心血管アウトカム試験(CVOT)の実施を求めるガイダンスを発表した。我々は同一のCVOTデータに対する日米欧3つの規制当局の決定の差異について比較検討した。【方法】CVOTを特定するためにClinicalTrials.govを調査し、FDA、欧州医薬品庁、日本の医薬品医療機器総合機構のデータベースにおける薬剤添付文書の改訂履歴を調査した。【結果】14の医薬品とそれに対応するCVOTを選択し、そのうち12は市販後臨床試験として実施されたものであった。米国とEUでは、14薬剤のラベルに記載されたCVOT前の適応はすべて「血糖コントロールの改善」であった。6剤で心血管リスクの有意な減少が認められたため、米国では心血管有害事象の減少に関する効能が追加され、EUでは成人のT2D治療に関する効能に変更された。日本における当初の適応症であるT2Dは変更されなかった。安全性については、サキサグリブチン試験においてのみ心不全の有意な増加が認められた。EUと日本ではサキサグリブチンの添付文書に警告が追加されたが、FDAは4つのジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬すべての添付文書にクラス効果の警告を追加することを要求した。【結論】同一の臨床試験データを用いた規制当局の判断は、血糖降下薬の安全性と有効性の両面で大きく異なっていた。日本と他の規制当局の初期適応の表現の違いから、これらの地域では臨床試験データとT2Dの解釈が異なっていることが示唆された。

(2) トジナメランを投与された日本人女性における潜在的有害事象(J Pharm Policy Pract. 2021;14:46)

日本を含む世界各国で使用され新型コロナウイルス感染症に対するmRNAワクチンであるトジナメラン(tozinameran BNT162b2, Pfizer-BioNTech)の安全性について、厚労省が公開している資料に基づき接種後の脳卒中を検討したところ、接種後の脳出血が男性よりも女性に、また脳梗塞よりも脳出血が、従前の国民統計・疫学調査よりも多く発生していた。1回目接種者が120万人という接種開始後間もない時点での結果ではあるが、脳出血は今後のモニタリングを重点的に行うべき事象と考えられた。

(3) 2型糖尿病と冠動脈疾患を有する女性は男性よりも心不全リスクが高く、心不全リスクと危険因子管理との間に有意な性差の相互作用がある：後方視的登録研究(BMJ Open Diabetes Res

Care. 2022;10:e002707)

【背景】一般に女性は男性よりも心血管イベントのリスクが低いとされているが、特に糖尿病患者においてはデータが不足している。本研究では、2型糖尿病と冠動脈疾患(CAD)を有する患者における心不全(HF)イベントのリスクの性差を調査した。また、心血管危険因子の管理とHFイベントとの関連も評価した。【結果】2型糖尿病とCADを有する日本人女性は、男性よりもHFのリスクが高い。HFリスクと危険因子管理との関連において、特にLDL-cと収縮期血圧に関して、有意な男女交互作用が観察された。2型糖尿病とCADを有する患者の冠動脈疾患予防に関して、リスクファクター管理の有効性は男女で異なる可能性がある。

(4)循環器疾患における規制当局の承認を目的としない医師主導臨床試験において、早期リスク適応型トリガー式オンサイトモニタリングにより発見されたエラー(Jpn J Clin Pharmacol Ther 2023;54:9-16)

【背景】日本では、多くの医師主導型非承認臨床試験が実施されてきたが、臨床試験における不正行為の発見により、脆弱な品質管理が露呈した。日本では臨床研究法の施行によりモニタリングが義務化されたが、そのような臨床試験で発生するエラーは十分に認識されていなかった。本研究の目的は、循環器疾患患者を対象とした医師主導型臨床試験において、早期にリスクに応じたオンサイトモニタリングを実施し、エラーを明らかにすることである。【結果】本研究で行われたリスク適応型の早期モニタリングでは、医師主導の臨床試験、特に患者登録時に多くのエラーが発生することが示された。このような早期モニタリングは、治験責任医師が重大なエラーを発見し、対処して、進行中の臨床試験の質を改善する上で、修正不可能な状態になる前に解決できる可能性が示された。

(5)新臨床試験法施行前の日本、米国、英国における第 相非商用臨床試験の質の比較(Jpn J Clin Pharmacol Ther 2023;54:95-101)

バルサルタンのスキャンダルに代表される最近の研究不正により、日本では承認を目的としない非商用臨床試験の質に疑問が投げかけられている。欧米と異なり、日本では非商業的臨床試験は法律で規制されておらず、これが試験の質を保証できない理由と考えられていた。しかし、これまで臨床試験の質を各国間で比較した研究はほとんどなかった。本研究では、2018年の臨床試験法(CTA)施行前の日本の非商用第 相臨床試験の質を、データベースに登録されている欧米の非商用臨床試験と、試験デザインを質指標として比較した。その結果、日本の非商用試験ではランダム化比較試験(RCT)の割合が低く(日本70%、米国89%、英国88%)、盲検化デザインも少ない(日本46%、米国59%、英国52%)ことが明らかとなった。がんでも希少疾患でもないシングルアーム試験は、公正な比較ができないため通常質が低いと考えられるが、日本では82%と米国(76%)、英国(50%)よりも多かった。エンドポイントの設定に関しては、日本では非商用試験のほとんどがサロゲートエンドポイントであり、真のエンドポイントを用いた試験は米国(24%)、英国(40%)に比べ少数(5%)であった。CTA実施前後の日本の非商用臨床試験におけるこれらの質指標を比較したところ、RCTと盲検化デザインの割合は増加しなかったが、真のエンドポイントを使用した臨床試験の割合と単一群デザインを適切に使用した臨床試験の割合が増加した。結論として、日本における法的規制の欠如は、当時の日本における非商業的な第 相臨床試験の質に間接的に影響を与えた可能性がある。CTAの施行は、質の向上にいくらか寄与しているが、現時点ではその効果は限定的である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Fujita Y, Morimoto T, Tokushige A, Ikeda M, Shimabukuro M, Node K, Ueda S	4. 巻 10
2. 論文標題 Women with type 2 diabetes and coronary artery disease have a higher risk of heart failure than men, with a significant gender interaction between heart failure risk and risk factor management: a retrospective registry study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open Diabetes Res Care	6. 最初と最後の頁 e002707
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjdr-2021-002707	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Ikehara Y, Morimoto T, Ikeda M, Node K, Ueda S	4. 巻 54
2. 論文標題 Errors identified by early, risk-adapted, triggered on-site monitoring in physician-initiated clinical trials not for regulatory approval in cardiovascular diseases	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 9-16
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3999/jscpt.54.1_9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shimazawa R, Ikeda M	4. 巻 14
2. 論文標題 Potential adverse events in Japanese women who received tozinameran (BNT162b2, Pfizer-BioNTech)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Pharm Policy Pract	6. 最初と最後の頁 46
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s40545-021-00326-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yamauchi Y, Miwa Y, Ikeda M, Ueda S	4. 巻 54
2. 論文標題 Comparison of the quality of phase III non-commercial clinical trials in Japan, the United States, and the United Kingdom before the implementation of the new Japanese Clinical Trials Act	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Jpn J Clin Pharmacol Ther	6. 最初と最後の頁 95-101
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3999/jscpt.54.3_95	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimazawa R, Ikeda M	4. 巻 87
2. 論文標題 Approvals of type 2 diabetes drugs tested in cardiovascular outcome trials: A tripartite comparison	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Br J Clin Pharmacol	6. 最初と最後の頁 3938-3948
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/bcp.14814	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	嶋澤 るみ子 (Shimazawa Rumiko) (00411083)	東海大学・医学部・教授 (32644)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------