

## 〔別紙2〕

## 審査の結果の要旨

氏名 福永 悟史

福永悟史は、国内及び海外で実施された治験（製造販売承認取得のための臨床試験）を対象に、承認された新薬（被験薬）群と対照薬群の効果の差の大きさのいわば弁別度にあたる効果量と試験デザイン要素、及び製薬企業の新薬開発経験等の関係を探索的に分析した。分析における新たな方法的な試みとして、疾患領域、対照薬、及び治験に固有の観察不可能な影響を階層モデルで調整することで、異なる疾患領域の新医薬品の異なる対照薬を用いた治験結果を同時に分析対象とした。分析結果に基づき、日本に特徴的な医薬品開発環境及び規制（海外先行を前提とするデータ受け入れ方針等）の下で実施される国内治験での開発経験、治験デザインの意義や役割を議論するとともに、当局の施策や製薬企業の開発戦略のあり方と有効性評価に与える影響を考察した。

本論文では、二群の薬剤の効果の差の弁別度を示す効果量と関係する要因として、主として治験条件・環境等の「患者の身体的要因以外の要因」が具体的に検討された。ただし、本格的な検討の前に、そのような要因の検討が現在の医薬品開発・承認審査において果たして実質的・実用的な価値があるのかという根本的な問いに対する間接的な回答として、後述の分析ではモデルにおける制御因子として扱われ、必ずしも分析の直接の視点とはしていない「患者の身体的要因」のばらつきが医薬品開発・承認審査の判断の結果にどの程度反映されているのかについて予備的に検討を行った。

2001年から2008年までの国内承認品目を対象に「患者の身体的要因」の重要な例である日本人と白人の薬物動態の違い（AUC比）と、医薬品開発・承認審査の重要な判断の帰結である日本及び米国の承認用法・用量の違い（日米承認用量比）とどの程度強く関係するかが検討された。AUC比と日米承認用量比には容易に観察可能な関係性は認められず、少なくとも調査対象とした新薬においては、AUC比が日本人（と米国人）の承認用量設定に直接的な影響を与えているわけではないことが示唆された。国内承認用法・用量の設定を含む薬効評価の結果及びそれに基づく判断は、薬物動態パラメータ等の「患者の身体的要因」のみによって単純に（自動的に）決まるようなものではなく、それ以外の要因、例えば国内外の用量反応性の違いを有効性又は薬力学的評価指標で検討可能な用量反応試験、特に国内の検証的試験における有効性及び安全性の成績を踏まえていると考えられた。この予備的な結果を踏まえ、以降の検討では分析モデルにおいて「患者の身体的要因」を制御因子としてとして取り扱い、「患者の身体的要因以外の要因」である治験条件等が薬効評価においてどのような役割を果たしているかが検討された。

現在の薬効評価で一般的に実施されているランダム化比較試験の結果の最も本質的な要素である「被験薬群と対照薬群の薬効の差」は、被験者の集団を所与とすると、第一に被験薬と対照薬の薬効及びその差に依存する。しかし、同じ被験薬-対照薬の組み合わせでも、所与とされる被験者集団の変動（体格、疾患の重症度等）、製薬企業が設定する治験デザイン、企業の治験経験などの治験条件の設定によって（観察される）差は当然変化する。先行研究の多くはメタアナリシス

の文脈で有効性の差を検討しているが、効果の差を定義づける被験薬と対照薬の組み合わせ、及び治験毎の属性を制御した上で、異なる疾患領域の多数の薬剤や治験の組み合わせに共通して存在する関係を探索するというアプローチは採っておらず、また「実薬（対照）と被験薬」の組み合わせを「プラセボ（対照）と被験薬」と同じ枠組みで考慮した分析研究は少ない。日本の治験を対象にした実証研究も存在しない。試験の計画・実施においてきわめて重要な役割を果たす製薬企業属性等との関係、特に国内臨床試験開始時までに蓄積された国内外の関連する先行治験の情報量（臨床開発経験）の影響に着目した分析は行われていない。

本研究では、第一に、先行研究が特定の疾患領域あるいは目的の試験を対象にしたものがほとんどであり、臨床試験全般の構造的な特徴を探ることが困難であったことから、疾患領域、対照薬、及び治験に固有の観察不可能な影響を階層的モデルの構築によって制御し、興味のある他の要因の効果を推定する試みが行われた。こうした階層モデルが正当化されるためには一定の仮定が必要であるが、そのような仮定の妥当性を確認する直接の方法はない。そこで本研究では階層化に用いた「治験」、「薬剤ペア」ごとに従来の研究結果と事後的な比較を行い、結果の方向や大きさが類似していることを確認した。第二に、治験を企画・実施するスポンサーとしての製薬企業の果たす役割や治験の質に与える影響の大きさを推察するための変数をモデルに明示的に盛り込んだ。従来の研究でも興味の対象となっている治験デザインに関係する要素に加えて、国内治験を対象にした分析では企業がそれまでに蓄積した開発経験と効果量の関係が探索された。具体的には企業の同一薬の海外開発経験及び同種同効薬の国内開発経験に着目した検討が行われた。

国内治験に関する検討では、1970～2011年に本邦で承認された新有効性含有医薬品及び新効能医薬品のうちうつ病・統合失調症・気管支ぜんそく・高血圧・糖尿病（インスリン製剤除く）を効能とする全ての承認医薬品の申請に用いられた第2相または第3相無作為化二重盲検平行群間比較試験145試験が対象にされた。次に、国内治験及び海外治験の比較では、1997年から2011年に日本または米国で承認されたうつ病・統合失調症・気管支ぜんそく・糖尿病（インスリン製剤除く）を効能とする医薬品の承認申請に用いられた第2相または第3相無作為化二重盲検平行群間比較試験として国内59試験及び海外46試験が対象にされた。

国内治験に関する検討として、第2相・第3相試験の両方を含むすべての国内治験の効果量を対象にした分析1においては、「優越性」、「サンプルサイズ」、「用量調節方法（可変用量）」、「主要評価指標」、「被験薬と同一作用機序の対照薬」、「主観的指標（評価スコア）」、「主観的指標（全般改善度）」、「女性被験者の割合」は効果量と関係しており、第3相の治験のみを対象にした分析2でも同様の傾向であった。分析1の説明変数に企業の開発経験を示す変数を加えた分析1'においては「同種同効薬の国内開発経験」が、開発相を第3相に限定した分析2'では「同種同効薬の国内開発経験」及び「同一薬の開発経験」が効果量と有意に正の関連があった。国内治験に関する検討結果は、同種同効薬の国内開発経験及び同一薬の海外開発経験と効果量の正の関係は、過去の開発において治験条件が設定された経緯及び治験結果と計画時の想定との異同や、治験実施医療機関及び治験担当医師に関する情報及び経験から得たノウハウを、製薬企業が将来的に開発する際に参照できる形で残すことで新医薬品の有効性の検証に実質的かつ観察可能な影響を与えうることを示唆している。企業に蓄積された知識とノウハウは、企業による治験デザインの設定や治験実施時の評価精度向上等により被験薬と対照薬の効果の差を大きくすることまたは効果のばらつきを抑えることを介して、

新たに実施する治験での被験薬の効果量の増大と結びつく可能性があると考えられる。

国内治験及び海外治験の比較として、国内治験を対象にした分析 3 及び海外治験を対象にした分析 4 の両方で「優越性」は効果量と有意に正の関係があった。一方、「群の数」は国内治験では群の数が多いと効果量が大きく、全試験がプラセボ対照試験の海外治験では小さかったが、分析 3（国内治験）に「優越性試験（プラセボ対照）×群の数」の交互作用項を加えたところ係数が負で有意になり、国内でもプラセボ対照試験は群の数が多いと効果量は小さいことが示唆された。分析 3（国内治験）のみで「サンプルサイズ」及び「平均年齢」が大きいと効果量は小さく、分析 4（海外治験）のみで「投薬期間（週）」が長いと効果量は大きかった。分析 3（国内治験）では「薬事承認取得年」が近年ほど効果量が大きく、分析 4（海外治験）では近年ほど小さくなった。国内治験及び海外治験の比較結果から、国内及び海外治験ともに、海外先行研究で示唆されていたようにプラセボ対照試験における群の数は、実薬投与確率の変化により被験者及び評価者の効果への期待を変えることで、プラセボ効果を介して効果量に影響したと考えられた。一方、国内治験でのみ認められた薬事承認取得年と効果量の正の関係は、海外での開発先行を前提に「キャッチアップ」型で実施されている日本の開発状況の反映であると考えられた。また、海外治験では基礎的な治療方法等の進歩によりプラセボ群でもかつてより大きな改善が認められた可能性、近年ほど既存治療でも効果が認められない治験薬の効きにくい被験者集団が組み入れられやすくなった可能性が考えられた。同様に、サンプルサイズと効果量の関係が国内治験でのみ強く見られたことは、新薬の開発が欧米先行・主導の下で実施されており、多くの国内治験が先行する海外治験成績を参考に計画されたという状況を反映するものと考えられた。

本研究の意義は、第一に、先行研究において調整されていなかった「治験薬の属性」（対象疾患、被験薬及び対照薬）及び「治験毎の属性」（各治験）と関係する固有の効果量をモデル的に制御した上で、複数の疾患領域の治験を同時に分析し、複数疾患で共通して効果量と関係する治験条件を探索することに成功したことである。第二の意義は、先行研究で積極的に着目されることのなかった、企業の国内及び海外における開発経験、すなわち国内治験開始時まで蓄積された情報量に着目して効果量との関係を解析した点である。これらの点において本研究の新規性は高いと考えられる。分析の結果、治験プロトコルの特徴として直接に表現されない要素、すなわち開発企業の経験・ノウハウに基づく開発方針が、効果量と何らかの形で関係していることを初めて見出した。第三の意義は、国内治験及び海外治験それぞれについて効果量と関係する要素を同じモデルを適用して解析し、比較を行ったことであり、企業のグローバル開発戦略（特に欧米での開発が日本での開発に先行すること）と当局の申請データ受け容れ・承認に際しての要求等の歴史的状況が効果量の大きさに反映している可能性が示された。国際共同開発・同時開発の推進に伴って臨床試験実施の帰結（潜在的な成功確率）が変化する可能性が高いことを本研究は示す。本研究は、新薬承認に係る法規制や臨床開発ガイドラインに示される承認条件・治験実施条件をどのように設定すれば、薬効評価の実体に歪みが生じない形で、パブリックヘルスの観点から望ましい帰結が得られるかを考えるための材料を与えていると考えられる。

本研究結果は、承認を取得した医薬品の企業治験において、効果量と関係する治験条件を探索

的に分析することが目的とされており、治験デザインと効果量の関係に関する探索的分析の結果は、効果量に直接的に影響を与える要素を検討する足掛かりとして今後の治験の企画・運用に利用できる。また、分析結果に基づき、製薬企業が新たな治験において設定した治験デザインを基にどの程度の効果量が得られるかを推定することにも役立つと考えられる。

同種同効薬の国内開発経験及び同一薬の海外開発経験が効果量と正に関連していたことは、製薬企業が過去の国内臨床開発の過程で得た様々な議論を踏まえて設定した治験条件とその条件で観察された結果を次の国内開発に何らかの形で活かしていることを示唆している。このことから、治験のグローバル化および国際ハーモナイゼーションが、各国固有の環境・条件のもとで治験結果にどのような方向・大きさの影響を及ぼすか、そして、治験結果が承認審査に活用され、医療における新薬の使い方が規定されることにより各国の、そしてグローバルのパブリックヘルスがどのように変化するかを推察しつつ、具体的な政策を立案していく必要があることが示唆された。

本研究によって得られた知見を踏まえ、近年の規制当局の施策・製薬企業の開発戦略のあり方との関係についてもいくつかの含意を議論することができる。例えば日本の「世界初の臨床開発の推進策」は、先行する情報・成果に依存して企画・立案され、実施されてきた日本の治験の結果（有効性）及び開発の潜在的成功率に大きな影響を与えると予想される。

以上、学位申請者は、日本及び米国における承認医薬品の治験において、被験薬群と対照薬群の効果の差の大きさの弁別度である効果量と治験デザイン・製薬企業の新薬開発経験等の治験条件との関係を具体的に明らかにし、日本の特徴的な医薬品開発環境及び規制（海外先行を前提とするデータ受け入れ方針等）が企業の開発経験（海外先行による情報量の蓄積）を通して国内治験の効果量と関連することを明らかにした。本研究は、規制を踏まえた企業の行動（海外先行開発）、あるいは治験デザインを構成する要素の指標を用いて、効果量への影響を議論するための方法論的な枠組みを与えるものであるとともに、政府による規制を踏まえた企業の行動と帰結が治験の計画及びその有効性に関する結果といかに結びつくかに関する研究の日本における最初の試みでもある。これらの成果は、医薬品政策研究としての研究対象及び方法の新たな可能性を示し、また、日本における新薬開発の改善に向けた具体的な提言に資するものであり、医薬品の規制科学の進展に貢献するものと考えられた。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として合格と認められる。