

Highlights

- There are no specific guidelines or notifications on PGt/PGx in Asia to date; however, most countries have begun serious consideration of developing guidelines.
- The importance of bioethics is widely recognized in Asia and various types of ethical guidelines have been issued in each country.
- The 'Bioethics and Biosafety Law' was passed by the National Assembly in the Republic of Korea in December 2003 and will be effective in January 2005.
- Every country is educating people via various symposia and workshops.
- There are many projects working toward establishing a foundation for PGt/PGx in Asia.
- DNA banks have been established in most countries.
- Many clinical trials have already been conducted in every country.
- There are already some examples of practical use of PGt/PGx.

Control Genomic Database was also founded in 2002 to create a control pool that enables the comparison and contrasting of various local diseases, and more than 3000 blood samples have been collected, to date. In addition, the Pharmacogenomics Program at the Institute of Biomedical Sciences, Academia Sinica, and the Hepatitis B and C Pharmacogenomic Project are ongoing.

Recent developments in the pharmaceutical industry

In Japan

According to the results of a questionnaire survey given by the JPMA on experiences in clinical trials involving PGt/PGx, over 50 clinical trials have been performed by companies belonging to this organization. Although the majority of them concern metabolic enzymes, some concern drug reactions. At present, there are three examples of the use of PGx information on labels for prescribing information in Japan. They are trastuzumab, rituximab, and imatinib mesylate. Diagnostic kits are also under development.

In the Republic of Korea

Several bioventures are applying genotyping to clinical practice and multinational pharmaceutical companies are sponsoring several clinical trials, searching for any relationship between drug efficacy or adverse effects and specific genotypes.

In Singapore

A total of 20 clinical trials incorporating PGt/PGx, 10 of which are Phase I trials, 4 are Phase II trials and 6 are Phase III trials, were initiated by both industry (16) and hospitals or research institutes (4) from 2003 through to the first quarter of 2004, which account for approximately 15% of all trials.

In Taiwan

A number of multinational Phase III and post-marketing clinical trials, including blood sample collection for PGx analysis and the evaluation of pharmacokinetic-related genetic polymorphisms, have been started. A proprietary DNA-based diagnostic technology has already been developed using PGx approaches to determine which patients and carriers are susceptible to the conventional mono and combinational therapies involving interferon drugs for the treatment of hepatitis C.

Expert opinion

Which polymorphism people are interested in and from what studies advances have been made might depend on the frequencies of the polymorphism, the number of patients in the area, and the diseases each country is interested in. For example, the frequency of poor metabolizers of CYP2C19 in the Japanese population has been reported to lie in the range of 18–23%, while only 2.5–6% of Caucasians are poor metabolizers. In addition, the high incidence of stomach cancer in Japan presents a larger health-care problem. Therefore, many reports exist on CYP2C19 for *Helicobacter pylori* eradication therapy in Japan. Although the polymorphisms that each researcher or country is interested in might be different, international cooperation is necessary to promote PGt/PGx globally.

Outlook

Regulatory agencies are getting ready to prepare PGx guidance documents in the USA, Europe, and Japan. It is necessary to respond to them in Asia so that people in every country can enjoy the benefit of medicine based on PGt/PGx. This paper shows that the pool of basic data and the building of the necessary infrastructure is beginning to be realized in PGx-based medicine in Asia. It is expected that all of the countries will make collaborative efforts toward global harmonization with each other.

Acknowledgments

We very much appreciate the following people's cooperation in preparing this report: Prof. Hong-Hao Zhou, Pharmacogenetics Research Institute, Central South University, Changsha, Hunan, China; Dr Sang-Goo Shin, Professor of Clinical Pharmacology/Pharmacology, Department of Pharmacology, Seoul National University College of Medicine & Clinical Pharmacology Unit/SNUH, Leader, KPRN/KMHW; Dr Kerwin Low, Assistant Director, Centre for Drug Administration, Health Sciences Authority, Singapore; Dr Yi-Jin Chiou, Director of Drug Metabolism & Pharmacokinetics (DMPK), Quest Pharmaceutical Services (QPS), Taiwan.

Bibliography

1. Sumino Y: Research Activities at the Pharma SNP Consortium: research into pharmacokinetic gene polymorphisms in the Japanese population. *GOR* 6(2), 1-7 (2004).
2. Council for International Organizations of Medical Sciences (Switzerland): Pharmacogenomics – Towards improving treatment with medicines. Geneva (2004).

Websites

101. <http://www.fda.gov/cder/guidance/5900dft.pdf>
FDA's Draft Guidance for Industry on Pharmacogenomic Data Submissions.
102. <http://search.e-gov.go.jp/servlet/Public?CLASSNAME=Pcm1010&BID=495040017>
Submitting clinical trials information in which pharmacogenomic approaches were used to the regulatory agency for making a guidance document for pharmacogenomic approaches on pharmaceutical developments (Draft) (Japanese only).
103. <http://www.mhlw.go.jp/english/index.html>
The MHLW homepage.
104. <http://unesdoc.unesco.org/images/0013/001342/134217e.pdf>
International Declaration on Human Genetic Data.
105. http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/index.htm
Fundamental principles of research on the human genome.
106. http://www.mext.go.jp/a_menu/shinkou/seimei/genomeshishin/html/kanren_shishin.htm
Ethics guidelines for human genome/gene analysis research.
107. <http://www.moh.gov.sg/cmaweb/attachments/publication/3352285aef1r/GeneGuidelines.pdf>
Ethical guidelines for gene technology by the National Medical Ethics Committee.
108. <http://www.cnphars.org/page0813e.htm>
The Chinese Pharmacology Society homepage.
109. <http://www.chgc.sh.cn/>
The Chinese Human Genome Center homepage.
110. <http://www.eohsi.rutgers.edu/>
The Environmental and Occupational Health Sciences Institute homepage.
111. http://www.jhsf.or.jp/English/index_e.html
The Japan Health Sciences Foundation homepage.
112. <http://www.jpma.or.jp/12english/index.html>
The JPMA homepage.
113. <http://english.mohw.go.kr/index.jsp>
The Ministry of Health and Welfare homepage (in English).
114. <http://www.kfda.go.kr/>
The Korea Food & Drug Administration homepage.
115. <http://www.most.go.kr/most/english/index.jsp>
The Ministry of Science and Technology homepage (in English).
116. <http://www.cde.org.tw/english/english.htm>
The Center for Drug Evaluation homepage (in English).
117. <http://www.nhgri.nih.gov>
The International HapMap Project homepage.

Utilisation of Foreign Clinical Data in Japanese New Drug Approval Review On What Basis Did the Regulatory Agency Accept Them?

Shunsuke Ono,¹ Osamu Kato,² Kiichiro Tsutani³ and Yasuo Kodama⁴

1 Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

2 Medical Support Business Unit, Regulatory Affairs Group, BellSystem24, Tokyo, Japan

3 Department of Pharmacoeconomics, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

4 Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center, National Institute of Health Sciences, Ministry of Health, Labor and Welfare, Tokyo, Japan

Abstract

Objective: Foreign clinical evidence for efficacy and safety of new pharmaceutical drugs was utilised in decisions for marketing approval in Japan without specific regulatory guidelines until a new internationally harmonised guidance for bridging strategy was introduced in 1998. We examined how foreign clinical studies were used in recent marketing approval decisions and also how the new guidelines affected the trends of foreign data acceptance.

Methods: New drug applications (NDAs) approved between 1999 and 2003 with review reports issued by the regulatory authority available on the official website were scrutinised. Focusing on critical clinical trials including dose response studies in phase II and confirmatory studies in phase III, we classified the type of utilisation of foreign clinical data into several groups.

Results: Of the 171 NDAs approved during this period, 55 (32%) contained foreign studies as formally submitted data. Twenty NDAs (12%) were approved based on the bridging strategy. In 24 NDAs (14%) important foreign data were used as references, but not as formally submitted materials. NDAs that were given orphan drug status or priority review status were more likely to be submitted and approved on the basis of foreign clinical data. The number of bridging-based NDAs successfully approved increased from three in 2000 to ten in 2002, although confusion about the application of the new guidelines was observed after the guidelines' introduction.

Conclusions: While the traditional method of acceptance of foreign clinical data still persist, the bridging strategy is becoming a common and practical basis for the decision making of marketing approvals of new drugs in Japan.

Background

Irrespective of the diversities in regional regulatory requirements, the basic principles of new drug approval are the same worldwide: pharmaceutical products should be effective and safe for the population in each region for which the regulatory authority is responsible. In light of scientific efficiency *per se*, there is no doubt that the most convincing clinical evidence on a specific population should be obtained from studies that target the population of interest and that are conducted in the specific medical environment where the medications are actually prescribed.

Nevertheless, foreign clinical data have historically been utilised in new drug applications (NDAs) in many situations.

While evidence on the similarities and differences in pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) profiles among different populations has been accumulating,^[1,2] pharmaceutical firms now tend to compile a clinical data package for NDAs, making the most of such evidence. Because the need to make pharmaceutical research and development (R&D) activities more efficient and speedy is always pressing,^[3] and competitive markets force the players to take the least costly approach to obtaining marketing approvals, duplication of clinical trials in different regions is not a preferable option for the industry. Even from the societal perspective in each region, duplication could lead to inefficient resource allocation in clinical R&D and delay the benefit from

new therapies, unless the information from such duplicated studies is really indispensable for critical decisions in marketing approval, as well as in daily medical practice.

The activities of the International Conference on Harmonisation (ICH) are a key regulatory response to the current concern.^[4] The ICH, which consists of the regulators and the industries in the EU, the US and Japan, has issued more than 60 guidelines for pharmaceutical R&D and NDA since 1989. With respect to how to handle ethnic differences between the regions, the ICH-E5 guidelines for assessing ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data, which were agreed upon in 1998 among the three regions, elucidate the scientific considerations when extrapolating foreign clinical data to a new region where an NDA is submitted.^[5] In particular, foreign data extrapolation under the concept of the 'bridging study' is a bold but practical approach for both the regulators and the industries.

In Japan, where the major population (the east Asians) is apparently different from those in the US and EU, the regulatory attitudes toward the acceptability of foreign clinical data have been ambivalent. On one hand, the Ministry of Health, Labor and Welfare (MHLW) in a public notification in 1985, before the ICH-E5 guidelines' implementation, officially stated that it could accept any foreign clinical data as long as several conditions were met.^[6,7] On the other hand, the MHLW required in the same notification that important studies, such as PK studies, population dose response studies in phase II and comparative studies (e.g. well controlled, randomised trials) in phase III should be performed in Japan. The focus of NDA review would inevitably be on those domestic studies, even if US/EU studies were submitted together. As a result, foreign clinical data that the applicants actually submitted to the MHLW as the components of a complete clinical data package were limited to non-pivotal studies, such as those for long-term efficacy/safety, special populations such as the elderly and those with renal dysfunction. The introduction of the ICH-E5 guidelines in 1998, however, allowed the applicants to consider the option to skip Japanese pivotal studies and submit US/EU trials of equivalent importance instead.

Aside from the rigid stance of the MHLW for official data acceptance, foreign study results have often been submitted as references, not as formal documents. There was no clear official rule for such reference purpose submissions. For orphan drugs and other drugs used in small numbers of patients, for example, it is sometimes the case that domestic studies are not practically feasible and there is no choice but to make use of foreign clinical data. In many of those cases, the MHLW seemed to have accepted evidence from abroad in relatively loose ways on a case-by-case basis. Considering the somewhat murky handling of foreign clinical data in the past, it is important to assess whether the objec-

tives of the guidelines have actually yielded a substantially favourable payoff in the form of increasing foreign data utilisation.

The purpose of this research was to investigate quantitatively how foreign clinical trials in pivotal phases were utilised in recent Japanese new drug approvals. Foreign data utilisation based on the ICH-E5 guidelines was our primary interest, but we also delved into other types of foreign data utilisation (i.e. somewhat arbitrary utilisation for both formal and reference purposes) that occurred regardless of the implementation of the ICH-E5 guidelines.

Methods

NDAs approved by the MHLW between September 1999 and April 2003 were scrutinised to evaluate how foreign clinical data were utilised. NDA review reports prepared by the reviewers of the MHLW are available on the Internet (in Japanese).^[8,9] The review reports for NDAs approved before September 1999 were not published by the MHLW. By the definition of the Pharmaceutical Affairs Law, NDAs include applications for new molecular entities, new combinations, new routes, new indications, new dosage forms or new regimens.

The total number of approvals between September 1999 and April 2003 was 178. For five of these, the reports were unavailable on the Internet. We excluded another two because they were about antiseptics for medical instruments and their clinical evaluation was significantly different. There were 171 NDAs approved with review reports that allowed us to assess how foreign clinical data were handled. Of these, 101 (59%) were NDAs for new molecular entities.

In Japan, the dichotomy between 'formal data' and 'reference data' is traditionally applied to classify the importance of submitted materials. 'Formal data' is an accurate translation of the Japanese. It refers to all the data used to support registration for the proposed use and commonly includes PK studies, PD studies, dose response studies in phase II, and the phase III studies essential for approval. Those data should be obtained and submitted in compliance with all the Japanese domestic regulations, and thus be subject to all the inspections by the regulatory authorities (e.g. Good Clinical Practice [GCP] inspections). On the other hand, 'reference data', which is also an accurate translation of the Japanese, refers to any supportive study results submitted by the applicants to help the reviewers to evaluate the efficacy and safety of the drugs. They are submitted for reference use and strict compliance with Japanese regulations is not necessarily required. Regarding the handling of foreign clinical data obtained in compliance with the US/EU GCP guidelines, the applicants have a choice between submission as formal data and submission

Table I. Utilisation of foreign clinical trials in new drug approval review in Japan

	A. No. of NDAs ^a (% of the total)	B. No. of NDAs already approved in the US or EU [B/A] (%)	C. No. of NDAs given orphan status [C/A] (%)	D. No. of NDAs given priority review status ^b [D/A] (%)
Formal use of foreign data				
I-1 Foreign studies were formally accepted under bridging strategy in line with E5 GL	20 (12)	20/20 (100)	2/20 (10)	6/20 (30)
I-2 Foreign studies were formally accepted, but not under bridging strategy	35 (21)	33/35 (94)	17/35 (49)	6/35 (17)
Reference use of foreign data				
II-1 Foreign studies were cited for reference use	21 (12)	19/21 (91)	6/21 (29)	2/21 (10)
II-2 Foreign studies were cited to show that the drug was standard therapy in the US or EU	3 (2)	3/3 (100)	0/3 (0)	0/3 (0)
III Foreign studies were not utilised	92 (54)	50/92 (54)	11/92 (12)	0/92 (0)
Total	171 (100)	125/171 (73)	36/171 (21)	14/171 (8)

a NDAs approved between September 1999 and April 2003 and for which reviewers' reports were published on the web (n = 171).

b The numbers of priority NDAs include those of orphan NDAs (C).

E5 GL = International Conference on Harmonisation (ICH) E5 guidelines; NDA = new drug application.

as reference data, depending on their NDA strategy and the availability of Japanese data. Although the review should be supposedly done on the basis of formally submitted data, it seems from review reports that reference data submitted attracted considerable attention and sometimes played critical roles in approval decisions.

Focusing on the handling of the most important clinical trials (e.g. dose response studies in phase II, confirmatory randomised trials in phase III) in the data package, the pattern of foreign clinical data use was classified into five groups (table I). That is, important foreign clinical trials were: (i) accepted as formal data under the bridging strategy in line with the ICH-E5 guidelines; (ii) accepted as formal data, but not under the bridging strategy; (iii) used just as references, not as formal data; (iv) used to show that the application of a drug was considered to be historically established and accepted as a standard therapy worldwide (e.g. N-acetylcysteine for acetaminophen detoxification); and (v) not used. Examples of category (ii) included the cases in which for-

foreign data were submitted as formal data in addition to Japanese formal data and also some exceptional cases of orphan drugs in which foreign data were the only clinical evidence. In such cases the similarity of PK/PD profiles between different populations was generally examined on a case-by-case basis, and not necessarily in line with the ICH-E5 guidelines. For NDAs submitted with an abbreviated or unusual data package (e.g. orphan drugs), we classified them according to the handling of trials that were most emphasised by the clinical reviewers in the reports.

Whether the bridging strategy based on the ICH-E5 guidelines was successfully accepted by the MHLW for each submission of NDA was judged based on the descriptions in the report.

Results

Foreign clinical studies played important roles in a significant number of approval decisions in the past 5 years, and the importance seems to be increasing (table I and table II).

Table II. Changes in the use of foreign clinical trials between 1999 and 2003

	Year of approval				
	1999 ^a	2000 [no. (%)]	2001 [no. (%)]	2002 [no. (%)]	2003 ^b
I Formal use of foreign data (I-1 and I-2)	9	17 (26)	11 (29)	16 (40)	2
{I-1. Accepted under bridging strategy}	{2}	{3 (5)}	{4 (11)}	{10 (25)}	{1}
II Reference use of foreign data (II-1 and II-2)	0	5 (8)	10 (26)	7 (18)	2
III Foreign data were not used (III)	9	44 (67)	17 (45)	17 (42)	5
Total	18	66 (100)	38 (100)	40 (100)	9

a NDAs approved after September 1999.

b NDAs approved as of April 2003.

NDA = new drug application.

Table III. New drug applications approved in Japan for which the bridging strategy was sought when submitted

Name of substance	Applicant	Indication	Date of approval	Review status	BS accepted by MHLW?	Comments
Sildenafil citrate	Pfizer	Erectile dysfunction	25 Jan 1999	Priority	Yes	
Donepezil hydrochloride	Eisai	Alzheimer's disease	8 Oct 1999		No → Yes	Additional dbt (vs placebo) was implemented after the submission
Zanamivir hydrate	GlaxoSmithKline	Influenza A/B	27 Dec 1999	Priority	No	Approved based on CPAC's decision
Eptacog alfa	Novo Nordisk	Haemophilia A/B	10 Mar 2000	Orphan	No	
Fexofenadine hydrochloride	Aventis	Allergic rhinitis	22 Sep 2000		No → Yes	Additional dbt (vs placebo) was implemented after the submission
Lansoprazole/clarithromycin/ amoxicillin	Consortium of 8 companies	<i>Helicobacter pylori</i>	22 Sep 2000	Priority	No	Supplementary indication
Olanzapine	Eli Lilly	Schizophrenia	22 Dec 2000		No	Foreign studies were reviewed as references
Anastrozole	AstraZeneca	Breast cancer	22 Dec 2000		Yes	
Oseltamivir phosphate	Roche	Influenza A/B	22 Dec 2000	Priority	Yes	
Alendronate sodium hydrate	Banyu/Teijin	Osteoporosis	20 Jun 2001		No → Yes	Additional dbt was implemented after the submission
Zolmitriptan	AstraZeneca	Migraine	20 Jun 2001		Yes	
Sumatriptan succinate	GlaxoSmithKline	Migraine	20 Jun 2001		Yes	
Insulin aspart	Novo Nordisk	Diabetes mellitus	2 Oct 2001		Yes	
Palivizumab	Abbott	Respiratory syncytial virus	17 Jan 2002	Priority	Yes	
Infliximab	Tanabe	Crohn's disease	17 Jan 2002	Orphan	Yes	
Sodium risedronate hydrate	Takeda/Ajinomoto	Osteoporosis	17 Jan 2002		Yes	
Goserelin acetate	AstraZeneca	Endometriosis	17 Jan 2002		Yes	Supplementary indication
Basiliximab	Ciba-Geigy	Acute organ rejection	17 Jan 2002	Orphan	Yes	
Oseltamivir phosphate	Roche	Influenza A/B	17 Jan 2002	Priority	Yes	Dry syrup for paediatric patients
Eletriptan hydrobromide	Pfizer	Migraine	11 Apr 2002		Yes	
Omeprazole/clarithromycin/ amoxicillin	Consortium of 7 companies	<i>H. pylori</i>	11 Apr 2002		Yes	
Gefitinib	AstraZeneca	Non-small cell lung cancer	5 Jul 2002	Priority	No	
Exemestane	Pharmacia	Breast cancer	5 Jul 2002		Yes	
Carvedilol	Daiichi	Heart failure	8 Oct 2002		No	Supplementary indication. Foreign studies were reviewed as references
Brinzolamide	Alcon Japan	Glaucoma	8 Oct 2002		Yes	
Leftunomide	Aventis	Rheumatoid arthritis	16 Apr 2003		Yes	

BS = bridging strategy; dbt = double-blind trial; CPAC = Central Pharmaceutical Affairs Council; MHLW = Ministry of Health, Labor and Welfare.

Types and Numbers of Foreign Data Utilisation

Table I illustrates in what way foreign clinical studies were utilised in each approval decision between 1999 and 2003. In 55 of 171 (32%) NDAs, foreign studies constituted a formal clinical data package; 20 NDAs (12%) were approved on the basis of successful bridging strategy (see table III for examples), and in 35 NDAs (21%) foreign data were formally accepted based on

other justifications. Orphan drug status was granted prior to submission for 19 of 55 NDAs (35%), for which trials in Japan were not feasible mainly due to insufficient numbers of patients. NDAs given priority review status accounted for 22% (12/55), which was in clear contrast to the NDAs with no foreign studies (0/92). With respect to therapeutic categories, it is noteworthy that 12 out of 20 oncology NDAs were approved with foreign studies submitted as formal evidence; three NDAs were approved on the

basis of bridging strategy. For most of these 55 NDAs, marketing approvals were already in place in the US or EU at the time of the Japanese approval, with a few exceptions.

Foreign studies were also not utilised in such formal ways, but as references for reviewers. In 24 NDAs (14%) important foreign studies were presented in the review reports just as references (table I). There were three NDAs (2%) approved based on the recognition that the pharmaceuticals were standard therapies worldwide. Approvals with the same or similar indications were obtained in the US or EU for most of these NDAs (22/24 [92%]). Among the NDAs with foreign data submitted for reference use, 6 of 21 (29%) were orphan drugs. Priority review status was given to only two NDAs.

In about half of all the NDAs (92 NDAs [54%]), foreign studies were not utilised at all or, if presented, they were only used to outline the developmental situations in the US/EU, although 50 of these 92 NDAs (54%) had already been approved in the US or EU (table I).

Changes in Foreign Data Utilisation

Recent changes in the use of foreign clinical data since 1999 are shown in table II. It is difficult to infer the long-term trend because of our short observation timeframe, but these figures suggest that the utilisation of foreign clinical data is growing. The number of approvals based on the bridging strategy has increased steadily since the first success (sildenafil citrate for erectile dysfunction, table III) in 1999. The MHLW approved ten bridging-based NDAs in 2002, which accounted for 25 percent of all the NDA approvals of that year. In contrast, the proportion of approvals without foreign data decreased from 67% in 2000 to 42% in 2002.

Table III provides a list of those approved NDAs in which the applicants claimed at the first stage of submission that foreign data extrapolation was possible based on the bridging study. Many of them (20/26 [77%]) were approved in line with the applicants' claim, while for six NDAs the MHLW approved them based on different justifications and logic other than bridging. The unsuccessful examples, however, were mostly observed in the transition period (i.e. 1999 and 2000) just after the implementation of the ICH-E5 guidelines. For most of the NDAs in table III, the bridging studies were done as efficacy/safety studies in phases II and III. There were only a few NDAs, including basiliximab (orphan drug) in table III, for which bridging was established solely on the similarities in PK/PD profiles without conducting efficacy/safety studies in Japan.

Among the 26 NDAs in table III, seven NDAs were given priority review status. Three NDAs were for orphan drugs and, thus, were automatically given priority status.

Discussion

Two Aspects of Impact of the International Conference on Harmonisation (ICH)-E5 Guidelines

When evaluating the efficacy and safety of a drug by extrapolating foreign clinical data, sufficient attention should be paid to race and ethnic differences between two different regions.^[2] A variety of genetic or intrinsic differences have been observed in important PK components, such as drug-metabolising enzymes (e.g. cytochrome P450s, N-acetyltransferases).^[2,10] For example, the incidence of poor drug metabolisers varies to a great extent between populations. In addition to the PK characteristics, PD responses are likely to be different between the regions.^[11] Environmental or extrinsic differences, as well as genetic or intrinsic differences play critical roles too. For example, surveys have shown that the average daily drug dose in Japan is generally lower than in the US and Europe.^[11] This was allegedly associated not only with PK/PD disparities but also the historical preferences of Japanese physicians for applying a composite and somewhat subjective measure called 'usefulness', as well as efficacy and safety in clinical evaluation.^[11]

Despite all these possible concerns in clinical evaluation, the MHLW was open to foreign clinical data even before the ICH-E5 guidelines.^[7] However, formal use of foreign data did not occur substantially in most NDAs because the MHLW required that the critical studies be implemented in Japan and that foreign trials could be submitted only in addition to those studies.^[6] From a historical perspective, this regulatory stance on new drug approval had its root in the implementation of the basic principle of 1967. The aim of the basic principle to introduce a scientific efficacy/safety evaluation system has been achieved; however, with all changes observed in the current pharmaceutical R&D environments, it is apparently time for the whole system to be substantially renovated.

The ICH-E5 guidelines have had a critical impact on Japanese clinical development activities in at least two respects. First of all, for the first time they provided a scientifically and internationally acceptable approach to asserting that data extrapolation is justified. Both the possible applicants and the MHLW benefited from the scientific contents and instructions of the guidelines. However, the real impact in Japan came from the fact that the guidelines forced the MHLW to accept foreign clinical data more than before. The nature of the ICH-E5 guidelines is

somewhat different from other ICH guidelines in that the ICH-E5 guidelines inevitably touch on the heart of regulatory principles, i.e. what to accept as evidence of efficacy and safety in NDAs. Although the guidelines clearly state that "this guidance (E5 guidelines) is not intended to alter the data requirements for registration in the new regions", it was of course impossible for the MHLW to keep the same regulatory stance as it did under the previous notification of 1985.^[6] The MHLW issued a new notification at the same time as the guidelines' implementation and proclaimed that Japan would accept any type of foreign trial, including pivotal phase III comparative studies, as long as scientific and procedural requirements were satisfied.^[12]

Acceptance of Foreign Data Under the ICH-E5 Bridging Strategy

It is apparent from table II and table III that the use of foreign data in NDA review has gained in importance since 1999. For the NDAs approved successfully based on the bridging strategy, confirmatory phase III trials in Japan were avoided or at least downsized, which lead to a reduction in development costs (e.g. direct and indirect costs associated with the time to application, opportunity costs for subjects and investigators accrued to the avoided trials) for not only the pharmaceutical firms but society as a whole. Regarding the improvement in efficiency in this context, table I suggests that there might be some room for further utilisation of foreign clinical data, since 54% of NDAs submitted were approved without substantial support from existing foreign clinical data. Although it might be difficult for some of these NDAs to use foreign data because of practical hurdles such as conflicts in licensing, the present regulatory environments indeed increase the numbers of R&D options for the industry and investigators in the long run.

The increasing successes of bridging approval (table III) seem to have been achieved in part by the intensive use of consultation services offered by the Organisation for Pharmaceutical Safety and Research (OPSR), as well as accumulated experience by both applicants and reviewers. In Japan, the OPSR (a quasi-governmental organisation) instead of the MHLW provided fee-based consultation services aimed at several steps of new drug development (e.g. end of phase II, before submission). The number of consultations on bridging strategies was 59 (40%) in 1998 and 98 (51%) in 1999, accounting for a significant share of the total consultations.^[13] When the ICH-E5 guidelines were introduced in 1998, most attempts at bridging were implemented retrospectively with already existing clinical data on hand. The role of the OPSR was limited under such conditions because the OPSR was not a final decision maker in approval. In recent de-

velopment programmes, however, the bridging strategy is applied prospectively, and regulatory advice can be available at a very early stage of development. There was a drastic change in the review agencies in April 2004, which could also improve the timing and quality of regulatory advice and decisions. In April 2004, the OPSR was merged with a review agency under the MHLW, the Pharmaceuticals and Medical Devices Evaluation Center, to form a new independent review agency, the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). The PMDA is now responsible for scientific decisions in new drug development and registration from the pre-Investigational New Drug (IND) phases to the approval and postmarketing phases. It is thus likely that scientific and technical advice on successful bridging would be provided at an earlier stage and more consistently than before.

With respect to the clinical perspectives related to the applicability of foreign clinical data, however, there still remain many unsolved issues. For example, it is arguable whether foreign clinical data in psychiatry (e.g. schizophrenia, depression) could be extrapolated because of some observable variations in both intrinsic (e.g. severity of diseases) and extrinsic factors (e.g. daily medical practice).^[14,15] It is a challenge for medical researchers, industry and the regulatory agencies to examine how far the guidelines can be applied while maintaining an appropriate level of scientific validity, and to accumulate evidence for their applicability.

Acceptance of Foreign Data Outside the Bridging Scheme

Another notable finding in the present survey is that Japan accepted a significant amount of foreign clinical data outside the strict bridging justification. In 21% of NDAs, foreign phase II or III studies were utilised in the formal data packages, and orphan drugs accounted for 49% (17/35). Both are shown in row I-2 of table I. Anti-HIV drugs developed in the US or EU were all designated as orphan drugs and accounted for a significant portion in row I-2 in table I. This reflects MHLW's historically flexible stance for accepting foreign data for orphan drugs.^[7,16]

Foreign data were more readily accepted by the MHLW for anti-cancer drugs than for the other drug categories. Taking into account the specifics of oncology drugs, we came up with several reasons for this result. Many anti-cancer drugs were given orphan status, which, along with the flexibility of the MHLW, resulted in intensive utilisation of foreign trial data. Moreover, clinical development in oncology is typically different from other therapeutic fields. In most cases, NDAs are submitted after the completion of phase II trials, and phase III comparative trials are usually done after marketing approval. Also, there are historical

disputes over the appropriateness of traditional clinical evaluation in Japan.^[17] All these backgrounds could enhance the use of foreign clinical studies in this field.

NDA's that contained foreign data formally were also much more likely to be those given priority review status (column D in table I). This is probably because most candidate drugs for priority review were those that already had excellent reputations in the US or EU and, therefore, the MHLW was inclined to give priority to them. We need to be careful about this causality relationship when interpreting these data.

Conclusions

Foreign clinical studies in the data packages of NDA's have played critical roles in recent approval decision making. They were identified as formally acceptable data in more than 30% of NDA's approved in Japan between September 1999 and April 2003. Their roles are becoming more important and expanded in response to the implementation of the ICH-E5 guidelines.

Finally, it is important to recognise that utilisation of foreign data itself is not the goal of the current policy changes. The true endpoints applied to evaluate the guidelines' implementation should be the accuracy and correctness of the decisions on both NDA submissions and approvals, overall societal costs saved in pharmaceutical R&D processes and the reduction of time to marketing approval. Further research is necessary to assess these aspects of the current internationalisation trends.

Acknowledgements

We are indebted to Ms Chisato Yoshioka for her support in preparing our manuscript.

No sources of funding were used to assist in the preparation of this study. The authors have no conflicts of interest that are directly relevant to the content of this study.

References

1. Wood AJJ. Racial differences in the response to drugs: pointers to genetic differences. *N Engl J Med* 2001; 344: 1393-6
2. Burchard EG, Ziv E, Coyle N, et al. The importance of race and ethnic background in biomedical research and clinical practice. *N Engl J Med* 2003; 348: 1170-5
3. Taylor D. Fewer new drugs from the pharmaceutical industry. *Br Med J* 2003; 326: 408-9
4. International Federation of Pharmaceutical Manufacturers Association (IFPMA). The value and benefits of ICH to industry. Geneva: IFPMA, 2000
5. International Conference on Harmonisation (ICH) harmonised tripartite guideline (step 4). Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. Geneva: ICH-Secretariat, 1998
6. Pharmaceutical Affairs Bureau. Notification on new drug application [in Japanese]. Notification no. 660. June 29 1985 [online]. Available from URL: <http://www.mhlw.go.jp/> [Accessed 2003 May 20]
7. Tominaga T, Narukawa M. Commentary on notifications of the Ministry of Health [in Japanese]. In: Changing international strategies for new drug R&Ds. Tokyo: Yakugyo-jihou, 1998: 97-124
8. Organization of Pharmaceutical Safety and Research. Information on new drug approval [online; in Japanese]. Available from URL: <http://www.pharmasys.gr.jp/> [Accessed 2003 May 20]
9. Japan Pharmacists Education Center. Information on new drug approval [online]. Available from URL: <http://www.jpec.or.jp/contents/c01/shinyaku.html> [Accessed 2003 May 20]
10. Gaedigk A. Interethnic differences of drug metabolizing enzymes. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 61-8
11. Balant LP, Balant-Gorgia EA. Cultural differences: implications on drug therapy and global drug development. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 47-52
12. Pharmaceutical Affairs Bureau. Notification on acceptance of foreign clinical data. Notification no. 739. August 11 1998 [online]. Available from URL: <http://www.mhlw.go.jp/> [Accessed 2003 May 20]
13. Hirayama Y. Current issues surrounding E5 guidelines [in Japanese]. *Iyakuhinkenkyu* 2002; 9: 600-8
14. Yoshino H. Clinical and pathophysiological background between Japan and western countries in the fields of neurology and psychiatry [in Japanese]. *Clin Eval* 2001; 28: 81-3
15. Murasaki M. Problems of development of psychotropic drugs in Japan [in Japanese]. *Clin Eval* 2001; 28: 77-9
16. Pharmaceutical Review Division. Notification on ethnic factors in consideration of foreign data extrapolation. Notification no. 672. August 11 1998 [online]. Available from URL: <http://www.mhlw.go.jp/> [Accessed 2003 May 20]
17. Fujiwara Y, Kobayashi K. Oncology drug clinical development and approval in Japan: the role of the pharmaceuticals and medical devices evaluation center (PMDEC). *Crit Rev Oncol Hematol* 2002; 42: 145-55

Correspondence and offprints: Dr Shunsuke Ono, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University, Kakuma-machi, Kanazawa, Ishikawa 920-1192, Japan.
E-mail: ono-shun@p.kanazawa-u.ac.jp

Erratum

Vol. 18, No. 1, 2004, Page 28: In the second paragraph of section 9, the fourth and fifth sentences should read 'For example, the cost per quality-adjusted life year (QALY) [a method of analysis chosen for such evaluation] of β -interferon for multiple sclerosis (MS) ranges between 16 000 and 3 million euros (EUR) [2000/01 values]. The National Institute for Clinical Excellence in the UK previously used a cost per QALY of over EUR1 million as the basis of its decision in not recommending this class of product for MS patients.'

[Tsang L. The changing European regulatory landscape: present and future challenges to the development of biotechnological and emerging technology products. *Int J Pharm Med* 2004; 18 (1): 19-29]

〈抄録〉第24回 日本臨床薬理学会年会 2003年12月11~12日 横浜
シンポジウム13:ヘルスサービスシステムの中のファーマコジェネティクス

5. ファーマコジェネティクスとインセンティブ

津谷 喜一郎*

【Scope is wide】

ファーマコジェネティクスは、医薬品の研究・開発から合理的な使用まで、幅広い領域に関係する。2002年にThe Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS, 国際医科学協議会)が設立したWorking Group for Pharmacogenetics and Pharmacoeconomicsが討議するtopicsは、開発から、教育・倫理・経済まで幅広いものである¹⁾。

この領域は、医療技術政策からみると、推進・評価・規制と、基礎研究・臨床研究・採用・普及標準化の2次元に整理できる²⁾。また、市販前を「創薬」、市販後を「育薬」と呼ぶ流れになれば、「ゲノム創薬」から「ゲノム育薬」までと称することができる。

【Possible questions】

各playerにとってのインセンティブを意識しながら、いくつかのquestionの形で考えてみよう。

Q1: Pharmacogenetic (PGx) testを用いると臨床試験の症例数は減るのだろうか？

このquestionは、安全性ではどうか？どのphaseについてか？市販後の臨床試験・臨床研究ではどうか？非臨床研究でゲノム情報を用いて開発された薬ではどうか？などに分けられる。

Q2: effect sizeはどうか？

1990年代後半からのエビデンスに基づく医療 (evidence-based medicine: EBM) のなかで、effect sizeはnumber needed to treat (NNT) を用いて表すことも多い。PGx testを用いたうえで治療すると、NNTはどの程度小さくなるのだろうか？ここでは、responderを見出すためのnumber needed to screen (NNS) と、薬物治療の反応率との双方からなる。いずれも確

率的なものでありパラツキを考慮する必要がある。

Q3: 結果にバイアスはないか？

PGx testを用いて、どの程度、正確 (accurate) な結果が得られるのであろうか？これには研究デザイン (study design) に関係する³⁾、いくつかのタイプがある。(1) PGx testを行う群 vs 行わない群。PGx test +, すなわち responder にのみ投薬。(2) 同じく2群で、PGx testを行った群で、extensive metabolizer (EM), poor metabolizer (PM) に応じて最適の投与量、行わない群では従来の投与量を用いる。(3) 安全性をメインにして、同じく2群で、PGx testを行った群で、副作用が予想される responder には非投与。(4) 長期の効果を見ようとする場合、まず全員にPGx testを行い、responderを2群にわけ、投薬群と非投薬群で、数年後のアウトカムを比較する。(5) PGx testそのものの比較。PGx test AとPGx test Bの2群でそれぞれの responder に投薬して比較する。

これらの研究デザインは、tree structureに書くと分かりやすく、各コスト情報を収集し臨床アウトカムを含めて解析すれば pharmacoeconomics study ができる。ここで2群を構成する時、ランダム割付 (random allocation) を行えばエビデンスの grade は高くなるが、その方法の受容性 (acceptability) は、有効性・安全性・コストに依存する。

2002年10月の大阪での第23回日本臨床薬理学会年会での発表を研究デザインで分類するとTableになる。前向き (prospective study) がほとんどないことが読み取れる。

研究デザインとは別に、臨床研究の質も問題になる。Quality control (QC)/quality assurance (QA) がここでも重要である。さらに、研究結果の如何による publication bias は、他の領域よりも重大な問題となりうる。臨床試験の登録制度が望ましい。

Q4: 誰がPGx testのコストを払うべきか？

* 東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学
〒113-0033 東京都文京区本郷 7-3-1

Table 日本臨床薬理学会年会でのPGx study

2002年	study数
1. Case Report	0
2. PK Study	9
3. PK-PD Study	3
4. Cross-sectional Clinical Analysis	4
5. Cohort Study	0
6. Retrospective Clinical Study	0
7. Prospective Clinical trial	0
8. Pharmacoeconomics Assessment	0
9. Development of PGx diagnosis/test	0

税金か、公的保険か、個人か、また私的保険の場合もあり得、ヘルスサービスシステムの中で、混合診療の是非を含めた論議が必要である。PGx testは発病した患者のみならず、予防にも用いられる。日本の保険制度は原則的に予防給付はしないが、この議論も必要となろう。

Q5：何に対するコストか？

この領域では、便益 (benefit) とともにコストも多様なものとなる⁴⁾。直接コストは薬コストやPGx testコストだけではない。そこで得られた情報を管理するコストも必要である。一方ではPGx testによってコストは低減される。不必要や不適切な投薬が減る。副作用に伴うコストが減る。従来の“try and see”スタイルが変わり受診の回数が減る。また間接コストとしての労働生産性も考慮すべきである。

【Decision making】

エビデンスのgradeは、retrospective designで得られた情報をそのまま添付文書 (labeling) に入れるか、あるいはprospective studyでconfirmすべきかという、行政当局の意思決定にも関わる。

より広く医療における意思決定には、古典的には、効果 (effectiveness)、効率 (efficiency)、公平 (equity) の“3E”が知られているが、開発の視点も含めると「ダイナミズム」(dynamism) も必要になる。

高価な高度医療技術に伴うコストをコントロールす

るには2通りの方法がある。一つは強制的 (coercitive) 方法である。これには需要サイドの医師などに対するnegative listやpositive listによる使用制限、予算制、などが含まれる。また治療ガイドラインの作成も適正使用に加えてコスト抑制に貢献するかもしれない。供給サイドの医薬品企業に対しては開発の抑制である。

もう一つは、刺激的 (incitative) 方法である。コスト低減にインセンティブを与えるもので、医師などに対しては、限られた患者のみに処方したり、低価格の医薬品を用いることに対するインセンティブなどがある。

ゲノム創薬・育薬では、PGx testを用いた処方により、一般に対象となる患者の数は減ることが予想される。ここでは公的資金によるインセンティブが必要になると思われる。2002年9月-10月に、ヒューマンサイエンス振興財団 (HS財団) の賛助会員企業91社に対し、全36問のアンケート調査が行われた。その中で「Non-responderへの無用な投薬が激減する場合、承認・上市にあたり、行政に求めるもの (インセンティブ) はどのようなものか」、「Non-responderの存在が明らかになったとき、non-responderを対象とした薬物の開発にあたり、行政に求めるものは何でしょうか」などが問われた¹⁾。多様な要素をもつこの領域に対処するレギュラトリーサイエンスの進展²⁾が望まれる。

【参考文献】

- 1) ゲノム科学の臨床応用に向けて (HSレポートNo.41)。ヒューマンサイエンス振興財団, 2003. p. 115-48.
- 2) 広井良典. 医学・生命科学研究のあり方と経済. 医療と社会 1998; 7 (4): 37-51.
- 3) Tucker GT. Genetic variability in chytochromes P450: How good is the evidence for clinical relevance. 臨床薬理 2003; 34 (3): 521S
- 4) 津谷喜一郎, 小野俊介, 長谷川節雄. ゲノム時代の臨床試験と医薬品行政-経済的観点を含めて. In: 日本薬学会 (編). 次世代ゲノム創薬. 中山書店, 2003.
- 5) 内山 充 (監修), 津谷喜一郎 (編). レギュラトリーサイエンスの発展-官・学・産のフォーラムを目指して-. エルセビア・ジャパン, 2004.

5) ファーマコジェネティクスとインセンティブ

東京大学大学院薬学系研究科医薬経済学 津谷喜一郎

本日は、「ファーマコジェネティクスとインセンティブ」というタイトルでお話ししたいと思います。

CIOMS Working Group

2002年から、CIOMS Working Groupの“Pharmacogenetics and Pharmacoeconomics”が立ち上がりました（その後“Pharmacogenetics”と変化された）。略してCIOMS WG on PGx and PExと称しています。CIOMSはCouncil for International Organizations of Medical Sciencesの略で、通常、国際医科学協議会と訳されています。このWGには、私を含めて、通算5人の日本人メンバーがいます。WG全体で約30人です。準備会を含め、これまで、ジュネーブ、ロンドン、ボン、ワシントンDC、ワルシャワ、ウインザーでの会議、またe-mailなどで議論したことをまとめ、2004年末までにCIOMS Reportを発行する予定です。

表1に示したのが、現時点（2003年12月）での各章のタイトル案です。まず用語集があり、(1)イントロ、(2)医薬品開発に対するインパクト、(3)医薬品開発におけるPGx、(4)行政的視点、(5)倫理、(6)コミュニケーションと教育、と続きます。このコミュニケーションの章では、研究者、臨床現場の人、行政、国民、患者のすべてが同じような言葉で話すことが大事であると議論されています。

(7)遺伝データと遺伝子検査、(8)既存治療の改善と続き、(9)のADRでは、それによる経済的負担についても触れられます。先ほどの鎌滝先生の話にも、1998年のJAMAに出たADRのmeta-analysisの論文が引用されましたが、CIOMSはdrug safetyに関する活動を長年行ってきており、ADRによる社会的なコストが大変かかる、これをPGxを用いて減少させることができるのかということが、WGを立ち上げる1つのきっかけになっています。

そして、(11)薬剤経済学的、(12)データベースです。このデータベースには2通りの意味があり、1つは十数万とか数十万人の大きなバイオバンクとしてのデータベース、もう1つは、PGxを用いたどんな臨床研究や臨床試験がオンゴーイングであるかというデータベースです。

他に、(13)この領域においてどんな解決すべき問題があるか、(14)各国の報告です。

(最終版のCIOMS Reportは全12章にAnnexが9つという構成になりterminologyはAnnex6のEUの現状の部分に移った。またデータベースは多くの議論がなされたが章として入らなかった。)

医療技術政策の中のファーマコゲノミクス

上記(4)に行政的視点とあります。CIOMS WGの活動に対応する意味もあり、日本では本年2003年（平成15年）度から厚生労働科学研究費補助金・医薬品等医療技術リスク評価研究事業

表1 Topics of CIOMS WG on PGx and PEx (2002→)

- Terminology
- 1. Introduction/Problem Statement
- 2. Impact of Pharmacogenomics on Drug Development
- 3. Exploring Pharmacogenetics in Drug Discovery and Development
- 4. Regulatory Perspectives
- 5. Ethical Issues
- 6. Communication and Education
- 7. Genetic Data and Genetic Testing
- 8. Improvements in Existing Therapies
- 9. Abnormal Drug Response (I): Clinical, Social and Economic Burden
- 10. Abnormal Drug Response (II): Opportunities for Risk Reduction
- 11. Pharmacoeconomic Issues in Pharmacogenetics
- 12. Database relating Pharmacogenetics
- 13. Pharmacogenetics: Unresolved Issues and Barriers to Progress
- 14. Progress reports regarding pharmacogenetics from Asia, European countries, Japan, USA, and other regions/countries

として「ファーマコゲノミクスの合理的使用のための医薬品開発と医薬品行政のあり方に関する研究」がはじまりました。私が主任研究者をしています。この研究班ではこのテーマに関係する人をお呼びして講演などをしてもらっています。

表2は、千葉大学の広井良典先生に来ていただいたときに紹介されたもので、1998年に「医療と社会」誌に発表されたものです。横軸に「技術革新のフロー」として、基礎研究と臨床、ここで臨床はさらに臨床研究と採用・普及・標準化に分かれます。縦軸は「政策の各局面」として、推進、評価、規制です。この表は1998年に作成されたもので2001年のヒトゲノムシーケンスのドラフト完成というニュースの前ですので、現在の2003年の時点では若干ずれていると思われるところもありますが、たいへん分かりやすくまとめられた表だと思います。

政策としての「推進」では、基礎研究支援と技術移転政策、臨床研究では位置づけの明確化、最後に医療保険の導入となっています。PGxは基礎研究や臨床研究の段階で、まだ医療保険の導入にまではいっていません。私はPGxという新技術が世の中に登場し、それは各方面に関係する技術であり、そのような場合には早い時期に各方面でディスカスしておくべきではないかと考え、今回のシンポジウムを企画し、鎌滝先生と相談しながら人選を進めました。

政策の局面としての「規制」に、例としてヒト遺伝子研究とあります。ここでは個人情報や倫理に関係した「規制」という意味です。この「規制」という用語に関してですが、現在はレギュラトリーサイエンスという言葉も日本では使われ、それはトップダウン式の上からコントロールするというだけでなく、水平型の「調整」という意味合いも入ってくるのですが、ここでは後者の意味は入ってないようです。

5つのクエスチョン

問題を明確にするためにクエスチョンの形でお話しすると分かりやすいと思います。

(1) クエスチョン1：臨床試験での患者数

まず患者数です。表3に示します。一体、Pharmacogenetic test (PGx test) を行くと、臨床試験での患者の数は減るのでしょうか？

ここで、しばしば有効性のみを考えがちですが、有効性と安全性の両方を考えなければいけません。世の中に出る前には一定の安全性が保証されないといけないのです。

また患者数は、臨床開発のどの相での患者数か、と分けて考える必要があります。

さらに、すでに世の中に出ている薬についての臨床試験、表ではstudy/trialと両方を示しました。広い意味での臨床研究も含んでいます。開発段階における患者数とは意味が違ってきます。先のCIOMS Reportの構成案での(8)既存治療の改善に対応し

	技術革新のフロー		
	基礎研究 (laboratory)	臨床研究	採用・普及・標準化
推進	・基礎研究支援 ・技術移転政策	・臨床研究の位置づけの明確化	・医療保険への導入 (含高度先進医療)等
評価	・研究費配分システム や産学資源配分のあり方	・有効性、経済性等の 評価研究	・診療ガイドライン、 成長研究等
規制	・研究規制 (ex. ヒト 遺伝子研究)	・臨床試験、遺伝子治療 →臨床研究全般の 規制	・医療計画を通じた普及 規制等

出典：広井良典、医学・生命科学のあり方と経済、
医療と社会 1998；7(4):37-51

表2 医療技術政策の全体的なフレーム

表3 Questions to address 1: number of patients

- By using PGx test, will the number of patient in clinical trial be reduced ?
- How about safety ?
- How about in different phase ?
- How about in post marketing stage study/trial ?

ます。

(2) クエスチョン2：レスポnderとノンレスポnder

2つ目のクエスチョンは、outcomeに関して、responder, non-responderの話です。表4に示します。PGx testによってNNTは減るのでしょうか？NNTとは (Number Needed to Treat), 治療必要症例数とも訳します。ある1人にイベントを得るのに、あと何人治療が必要かを表します。NNTは少ないほうがよく、NNT=1がベストです。NNTが1とは、目の前の患者に治療して必ず意味があるということです。現在の治療は生活習慣病に対するものが多くなり、NNTが100, 1000またそれ以上になることもあります。

一方、NNS (Number Needed to Screen), PGx testを行うことによって薬剤による副作用を予防できるとすると、1人の副作用を予防するのに何人にスクリーニングが必要かを表します。NNH (Number Needed to Harm), これは害をなすほうで、1人の患者に副作用を起こさせるのに何人治療するかです。NNSとNNHは似ていますが異なる概念です。

ここでNNT値が100から10になった、10から2になったとしても実際にはバラツキがあります。先ほど野中さんのプレゼンテーションの中でも信頼区間 (confidence interval: CI) が出てきていました。

統計の基本は、バイアス (bias) とバラツキ (variation) です。バラツキを論ずるならば、バイアスについても当然目を向けるべきです。臨床試験・臨床研究で得られるデータには、バイアスの可能性があります。そこでつぎのクエスチョンになります。

(3) クエスチョン3：バイアス

PGx testを用いた研究の結果は正確 (accurate) なのかと問う必要があります。正確さ (accuracy) は、EBMの用語でいうとエビデンスの質のgradeとも称しますが、それは研究デザインに主たる基礎をおくものです。表5に示します。

CIOMS WGの薬剤経済学のトピックの議論においてもこの研究デザインが出てきました。薬剤経済学は「効き目」と「コスト」の双方を考えますが、研究デザインへの対応は基本的に臨床研究と同じです。

CIOMS WGでの議論で出てきたいくつかの研究デザインについて説明しましょう。

図1は一番シンプルなデザインです。Target Populationを、PGx testをする群と、しない群に分けます。した群で結果がpositiveの人には治療して、マイナスの人には治療しません。その結果を、PGx testをしないでそのまま治療する群をcontrolとして用い比較します。ここで2群を構成する時にrandomizeするのがバイアスを避けるうえでは理想的ですが、それが可能でacceptされるかどうかは、倫理や文化的要素が関係します。

図2は図1をもう少し詳しく描いたものです。PGx testを行いpoor metabolizer (PM) には通常量 (average dose), extensive metabolizer (EM) には高用量 (high dose) を投与します。

表4 Q2: responder / non-responder

-
- What will the reduction of NNT (number needed to treat)?
 - How about NNS? (number needed to screen)?
 - How about its variation (CI)?
-

表5 Questions 3: bias

-
- Is it accurate?
 - How about study design?
-

有効性 (efficacy : E) で効く人と効かない人がいると同様に, ある割合で有害事象 (adverse event : AE) も 出てきますので, 図のような tree が描けます。下部の arm は PGx test をしない群です。

図 3 は, 有害事象 (adverse event) を低減することを主目的としたものです。PGx test が positive の人には投与しないというデザインです。

図 4 は, まず Target Population 全員に PGx test をするところから始まります。そして positive な人のみを対象にし, 2 群に分け, 治療する群と治療しない群に分けます。そして長期のエンドポイントで見ましようというものです。

図 5 は, 2 種類の PGx test があり, その評価をしようというデザインです。先ほどの野中明日香さんの話はこれにあります。Target Population を 2 群に分け 2 種の test を行います。各 test で positive, negative の割合がそれぞれことになってきます。Positive な人に治療をして, その結果を比較しようというものです。先と同じで, 有害事象を含んでデザインすることも出来ます。

これまででは, 有効性と安全性というヘルスアウトカムについて述べてきましたが, それぞれの node でのコストを考慮して arm ごとに集計し, 2 群のヘルスアウトカムの差分と, コストの差分を出して, そのバランスを計算すると, 費用対効果 (cost-effectiveness) となり「効率」(efficiency) をみる薬剤経済学的分析 (pharmacoeconomics study) が出来あがります。

では日本ではどういデザインの研究がなされているのでしょうか? デザインによって先のエビデンスの質が異なり, 臨床的な意味合いが違ってきます。昨2002年の大阪での日本臨床薬理学会年会で, 英国の University of Sheffield の G.T.Tucker 先生が “Genetic variability in cytochromes P450 – How good is the evidence for clinical relevance?” と題して招待講演をされましたが, 表 6 は, 彼の考えもいっくらか入れて研究デザインを 9 種に分類したものです。

2002年の学会の抄録と学会誌に載った長めの proceeding には PGx test を用いたものが16編入

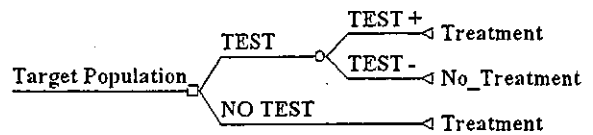


図 1 Cost-effectiveness Study design for patient screening using PGx test identifying responder patients

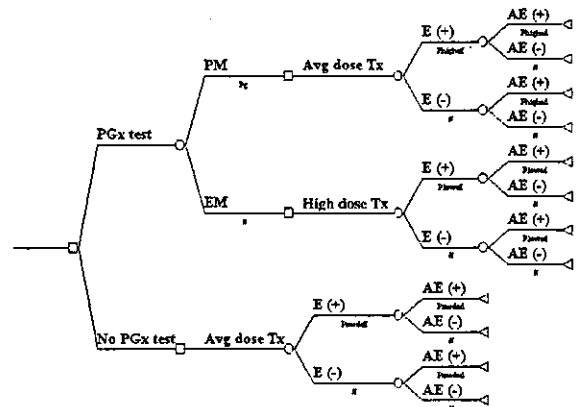


図 2 Study design for Patient screening using PGx test identifying PM/EM

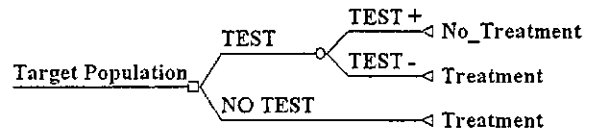


図 3 Study design for patient screening using PGx test identifying high risk of adverse events

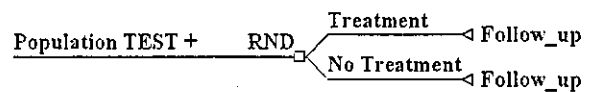


図 4 Long term study design in responder patients (Test +)

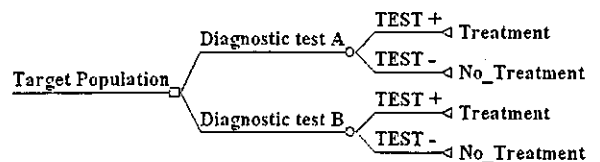


図 5 Prospective study design to assess Diagnostic test properties

りました。それが9種のどこに入るかを判断しました。

(1)case reportは1例もしくは少数例の報告、これは0編です。(2)PK studyは9編、(3)PK/PD studyは3編、(4)Cross-sectional Studyはある時間の断面で切ったstudyで0編。(5) Retrospective clinical analysis, 有害事象のある人とない人の背景を見る、あるいは改善した人の背景を見るといったもので4編。(6)Cohort Study, (7)Prospective Clinical Trial, ここではrandomizeするしないかという話がでてきます。(8)Pharmacoeconomics Assessment, 経済評価, (9)Development of PGx diagnosis/test検査法の開発, ということです。(6)から(9)まではいずれも0編です。

まとめますと、2002年の日本臨床薬理学会年會では、PK studyが一番多く、PK/PD studyとretrospectiveな解析が若干あるということで、前向きなデザインはありません。

また企業スポンサーのものはありません。ただまだ調べていませんが他の学会の発表には存在するかもしれません。

エビデンスの質は、上記の研究デザインだけではなく、実際のstudyがどの程度しっかりなされたかにもよります。治験であれば表7に示すようなモニタリングやオーデッティングがあり、quality control (QC), quality assurance (QA) がなされていますが、治験ではないもの、最近では研究者主導型とか医師主導型臨床試験といいますが、そういったシステムを使わないものが多いのです。

先ほど佐藤大作先生の話で、一定のverificationがないといけないとされました。どのレベルであれば世の中に出してよいか、という判断にこれらが必要になるのです。

またパブリケーションバイアスという問題があります。個々のスタディの質だけではなく、あるresearch questionに対して研究がなされた時、よい結果しか発表されないということがあり得ます。このパブリケーションバイアスを避けるのに一番よいのは、臨床試験の登録制というものです。世界的にいくつかの試みがありますが、なかなか理想的にはいきません。

PGx testでresponderが区別できるのにその結果が公表されないことは、それが有害事象の予防に使えるときには大きな問題です。また有効性についてもそうです。私は研究班の活動として、現在、図6に示すようなwebサイトを作りました。まだアルファ・バージョンですが、スタディの名前、研究デザイン、疾患名、サンプルサイズ、この4項目だけ入れていただくというものです。なるべく簡単にしました。あとはどこへコンタクトするかというものです。

表6 Grade of evidence—study design

JSCPT 2002

1. Case Report	0
2. PK Study	9
3. PK-PD Study	3
4. Cross-sectional Study	0
5. Retrospective Clinical Analysis	4
6. Cohort Study	0
7. Prospective Clinical trial	0
8. Pharmacoeconomics Assessment	0
9. Development of PGx diagnosis/test	0
total	16

表7 QC/QA & Publication bias

- Quality control/
quality assurance
- Publication bias

図6 Registration of clinical trials using pharmacogenetics in Japan (PGxJ) (alpha version)

このシステムは“Registration of clinical trials using pharmacogenetics in Japan” (PGxJ) と呼ぼうかと思っています。しかしこの話を知り合いの研究者や企業の方に話すと、「うーん」と唸って、積極的にやろうという人はあまりおりません。それもよく分かります。

本日の私の話は「ファーマコジェネティクスとインセンティブ」としたのですが、この登録制を用いることになにかインセンティブを与えることはできないかと考えています。皆さん、何か知恵があったらお貸しいただきたいです。

作って公開したのはよいけどあまり登録がないというのも困りますので、このプロジェクトは慎重に進める予定です。

以上が、PGx test を用いたときの、バイアスの防止、正確度 (accuracy) を高めることに関する議論です。

(4) クエスチョン4：支払い

4番目のクエスチョンは、一体誰がこういった検査に要するお金を払うかということです。表8に示します。税金か、insurance companyか。ここでは広い意味での公的な保険者も含まれます。あるいは患者が自分で払うのです。

またPGx testは薬物の予防投与にも用いられます。発症しない健康な状態で使われるのです。そういった時にはどこが払うかということも考えるべきです。

これは、国によって社会保障のシステムが異なるので、共通の解は出ません。それぞれの国が慎重に考えるべきです。

(5) クエスチョン5：コスト

では、一体それはどういうコストについて払っているのでしょうか？。これが最後の5つ目のクエスチョンです。表9に示します。

ここでまず直接と間接とに分けます。薬の価格、検査の価格、PGxの情報をどこかのデータベースに蓄積して必要なときに引き出す、そのためのコスト、あるいはICカードなどで個人が管理する方法もあります。

一方では、PGxによってコストの削減ができます。不必要で不適切な薬の使用を減らすことができます。あるいは副作用によって生じる時間や経費も軽減することができます。“try and error”つまりある薬を使ってよくなるから他のものにしてみようではなく、最初から適切な薬剤を適切な量で使うことができ、医療機関の訪問を少なく出来る。

また間接費用として、PGxによってsick leaveなどが減り、労働生産性が向上し間接コストを下げることもあるでしょう。

ダイナミズムとインセンティブ

こうした医療技術を考える時には、基本的に3Eを考えろといえます。表10に示します。第1

表8 Q4: Payment

-
- Who should pay PGx test in “disease” condition ? Tax, insurance company, or patient ?
 - Who should pay PGx test in “healthy” condition ? Tax, insurance company, or public ?
-

表9 Q5 Cost for what ?

-
- Direct cost
 - Drug cost
 - Pharmacogenetic test
 - Cost for data storage and retrieval
 - Cost saving
 - unnecessary and inadequate drug use
 - time and expense for treatment of ADR
 - number of clinic visit, instead of “try and see”
 - Indirect cost
 - sick leave
-

にEffectiveness, 効果です。ここでは広い意味での安全性も含みます。第2にEfficiency, 効率です。先の費用対効果です。第3にEquity, 公平です。あとへいくほど、その国のヘルスサービスシステムとの関係が強くなり、また各国の文化や価値観が反映されます。

この3Eだけでなく、PGxには産業育成という意味もあります。すなわち「ダイナミズム」が必要だとも考えています。

また別の見方として、医療技術に対する2つのアプローチがあると思われます。表11に示します。1つは強制的 (coercitive)。CIOMS WGのメンバーで、私と一緒にpharmacoeconomicsを担当しているのはフランス人ですが、彼は難しい英語を使います。彼と議論すると、強圧的にコントロールするやり方だけではなく、むしろ刺激的 (incitative) つまりインセンティブを与えながら物事を動かしていくというやり方があり、こちらを使うべきではないかというのです。確かにそれもそうで、私も考えているところです。

HS財団によるアンケート調査

HS財団の遺伝子・ゲノム関連のワーキンググループは、1998年度から情報収集・分析の活動を行っています。経緯を表12に示します。2002年度に『ゲノム科学の臨床応用に向けて』という報告書を出しています。HSレポート・41というものです。この中でアンケート調査を行っています。表13に示します。53社から回答を得ています。HS財団のメンバーは、基本的に内資系の製薬会社が多いのですが、解析対象になった会社の中には診断用機器メーカーも7社あります。

この調査から、本日のテーマに近いクエスチョンを、いくつか取り上げて紹介したいと思います。

図7のQ16は、「現在開発中の薬物で、レトロスペクティブに特定遺伝子型との関連を調査した成績の取り扱いについて、申請にあたっての要望はありますか。添付文書への汎用にあたり、規制当局はプロスペクティブ試験を要求するという観測があります。」というものです。ここでは、「プロスペクティブ試験」がきちんとは定義がされていませんが、先ほど言ったようにcontrolを持つのか、controlを持ったランダム化するのかという話もでてくるはずのもので

表12 財団法人ヒューマンサイエンス振興財団
遺伝子・ゲノム関連調査報告書

1998年度	ゲノム創薬—現状と展望—
1999年度	ファーマコゲノミクス—臨床応用への展開—
2000年度	ゲノム医療—ファーマコプロテオミクスに向けて—
2001年度	ゲノム医療・創薬におけるインフォマティクスの動向 —バイオインフォマティクス, ケモインフォマティクス, システム生物学—
2001年度	規制動向調査報告書 —ゲノム科学の進展と医薬品開発環境の変化—
2002年度	ゲノム科学の臨床応用に向けて
2003年度	(仮称)ゲノム創薬最前線 —評価系を中心に先端科学技術の応用による可能性を探る—

表13 製薬企業におけるゲノム情報を用いた臨床開発の課題—アンケート調査結果より

- 目的:ゲノム情報を用いた臨床開発の現状の把握と課題の抽出
- 期間:2002年9月27日~11月1日
- 対象:HS賛助会員企業91社
- 方法:メールによるアンケート調査
- 回収状況:53社から回答,有効回答数44件
(9社は開発予定なし/業務上関係なし)
- 解析対象44社の内訳:
製薬企業37社,診断薬・機器メーカー等7社

す。

このクエスチョンに対する回答で最も多いのは「必要ならば、プロスペクティブ試験は第IV相で認めて欲しい」というものです。つまり、先ほどのエビデンスのグレードがexploratoryからconfirmatoryまでありますが、confirmatoryまで待つのではなく、ある一定のところまで世の中に出してもらいたいということです。

図8, Q25は「遺伝子型との関連が明らかになることにより、市販時に処方対象となる患者数が減少することについての懸念はありますか。」という質問です。「ある」が66%で、そのうち「遺伝子検査を望まない患者のために予測以上に処方数が減る」が83%、「薬価が対象患者の減少に見合ったものになるかどうか不透明」が58%で、「市場サイズが縮小することに対する営業側の抵抗」が同じく58%です。

それぞれ企業の立場で考えればもっともですが、PGx testを望まない患者が多そうというのは気になります。先のCIOMS reportでも取り上げられた患者・市民へのコミュニケーションと教育の必要性がここでも現れています。

図9, Q26は「特定遺伝子との関連が明らかにされ、ノンレスポonderへの無用な投薬が激減するとの理由がある時、承認・上市に当たり行政に求めるもの（インセンティブ）とはどのようなことでしょうか。」です。

一番多いのは「高い薬価」、ついで「審査期間の短縮」、「遺伝子型との関連が示されていない同一効能を有する市販品への行政指導」です。この最後は皆さんお分かりでしょうか？

我が社がPGx testをとともなう臨床試験を行って、marketが小さくなったとき、competitorの企業の薬物に対しても同様な使用法にしてくれというものです。これはなかなか難しい問題だと思いますが、先に述べましたように、こういう時にインセンティブをどう設計していくかは重要です。

図10, Q20は「ノンレスポonderの存在が明らかになった時、ノンレスポonderを対象とした医薬品の開発にあたり、行政に求めるのは何でしょうか。」です。PGxによって薬物治療のオーファンがぞろぞろ出てくることも予想されます。

Q16. 現在開発中の薬物で、レトロスペクティブに特定遺伝子型との関連を調査した成績の取り扱いについて、申請にあたっての要望はありますか。添付文書への反映にあたり、規制当局はプロスペクティブ試験を要求するという観測があります。

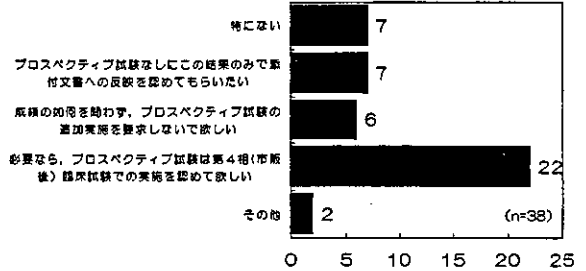


図7 レトロスペクティブな遺伝子型の調査

Q25. 遺伝子型との関連が明らかになることにより、市販時に処方対象となる患者数が減少することについての懸念はありますか。

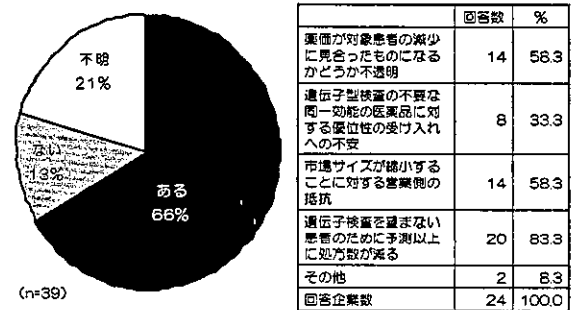


図8 患者数減少の懸念

Q26. 特定遺伝子との関連が明らかにされ、ノンレスポonderへの無用な投薬が激減するとの理由がある時、承認・上市にあたり、行政に求めるもの（インセンティブ）とはどのようなことでしょうか。

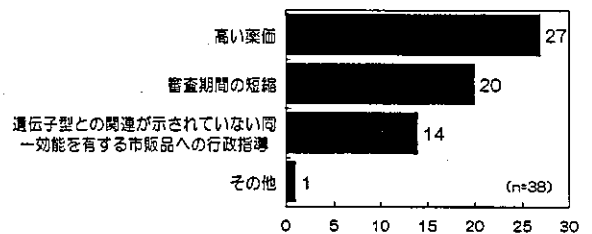


図9 患者数減少に対するインセンティブ

回答としてはオーファン型開発が最も多くなっています。そこでは公的な研究ファンドや審査期間の短縮などが考えられます。治験費用の一部国庫負担はオーファンにある面よく似ています。またプレミアムをついた薬価という回答もありますが、このノンレスポンドーに対する医薬品開発には、国の強力な関与が必要のようです。

おわりに

このHS財団のレポートのアンケート調査の部分のまとめに「光と影」と書いてあります。表14に示します。なかなかうまく書くものだと思います。

私は影をなるべく少なくするためには、2つ対応法があるのではないかと思います。ひとつはリスクマネジメント、ここで言っているリスクというのは副作用という意味ではなくて、先ほど「3つのE」といいました。“effectiveness”として広い意味での効果に関するリスク，“efficiency”効率に関するリスク，“equity”公平に関するリスクです。PGxによっていろいろなリスクが起きてくると思いますが、あらかじめ考えて対策を立てておくということです。

また先に述べましたように、インセンティブを上手に組み立てていく方法です。これは頭を絞る必要がありそうです。

最後に、これまでの治療に対する支払いというのは、基本的には治療に「かかったコスト」について支払ってきたわけです。現在のシステムは、出来高払いを中心にして、一部包括化もあるというのが現状です。

しかし、支払いは「薬のアウトカム」に払うという時代が来ると考えられます。つまり効いた人だけがお金を払う、「治ってなんぼ」という時代がくる。薬の価値はその有効性と安全性にあるのですから、ある面、その方が正しい姿なのです。

先ほどの鎌滝先生の話の中で、「いつこういう時代がくるか？」とおっしゃられましたが、五月雨式に少しずつきているのではないかとも考えられます。

以上で私の話をおわります。今回の発表にあたり、HS財団開発進行委員会・ゲノム医療ワーキンググループの方々、特にリーダーの玉起美恵子さんと、アンケート調査を企画してまとめられた中川英彦さんに、お礼を申し上げます（表15）。

鎌滝 どうもありがとうございました。

Q20. ノンレスポンドーの存在が明らかになった時、ノンレスポンドーを対象とした医薬品の開発にあたり、行政に求めるものは何でしょうか。

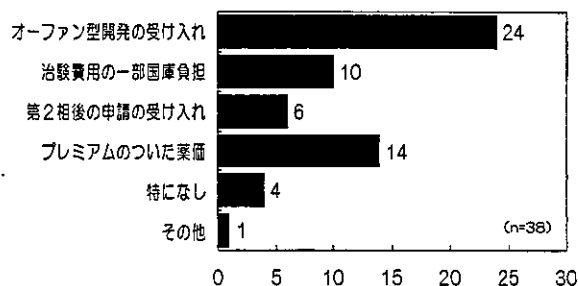


図10 ノンレスポンドーを対象とした医薬品開発

表14 光と影

risk management incentive

かかったコストに払う No
薬のアウトカムに払う Yes

表15 謝辞

HS財団開発振興委員会
ゲノム医療ワーキンググループ
(リーダー: 玉起美恵子)
(中川英彦)