

デトルシトールの日本及び韓国国際共同試験

吉 永 幸 生

Multinational Clinical Trial in Japan and Korea on Detrusitol

Yukio YOSHINAGA

Clinical Research, Pfizer Japan Inc., 3-22-7 Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589, Japan

(Received October 10, 2008)

A randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled study was conducted in 69 centers to compare detrusitol and oxybutynin with placebo in Japanese and Korean patients with an overactive bladder (OAB). Detrusitol had similar efficacy but was better tolerated than oxybutynin in Japanese and Korean patients with OAB. The study result was acknowledged as pivotal data in the clinical data package when NDA was filed and successfully approved both in Japan and Korea. Some differences were found in the efficacy and safety of the drug between the Japanese and Korean data, though. We therefore investigated the differences through stratified analysis; however exact causes could not be identified. This study is positioned as a first multinational clinical trial conducted in East Asia. From the aspects of utilization of interoperable data obtained from such multinational clinical trials for NDA filing and earliest possible registration of drugs in the participating countries, we believe it is important to accumulate more experiences in conducting multinational clinical trials. At this time, it is our prime task to minimize the “drug lag” in Japan; I think improving the speed of clinical trials is one of the factors to solve the issue. Global clinical trials involving Western and Asian countries make it possible to use the study data effectively and commonly in many countries. Moreover, from the viewpoint of revitalization of clinical trials, conducting global clinical trials is critically important; so we intend to continue accumulation of our experiences in global clinical trials.

Key words—Detrusitol®; overactive bladder (OAB); global clinical trial; multinational clinical trial; Japan; Korea

1. はじめに

欧米で標準的に使用されている医薬品が日本で承認されていないあるいは使用できないというドラッグ・ラグが問題視されている。したがって、解決のアプローチとして、開発の初期段階から日本が医薬品の国際開発の一翼を担うこと及び臨床試験のスピード化が挙げられる。アジアを1つのポピュレーションと捉え日本及び韓国などのアジア諸国を含めた国際共同試験の実施が、欧州及び米国と同時期に新薬を市場に供給することを可能とする有効な手法の1つと考えられる。

デトルシトール®（一般名：酒石酸トルテロジン）の開発において、日本及び韓国共同の第Ⅲ相臨床試験を実施し本邦における承認を取得した¹⁾ 経験及び

有効性、安全性に対する民族差を臨床的見地から考察する。

2. デトルシトールの日本・韓国国際共同試験

2-1. デトルシトール デトルシトールは抗ムスカリン作用を有する過活動膀胱治療薬であり、唾液腺と比較し膀胱に対する選択性が高いという特徴を有する。²⁾ われわれが日本・韓国国際共同試験を実施した2001年時点において57カ国で不安定膀胱あるいは過活動膀胱に対して承認され、300万人以上の患者さんに処方されていた薬剤である (Fig. 1)。

2-2. 過活動膀胱 (Overactive Bladder; OAB)

過活動膀胱とは、2002年の国際禁制学会 (International Continence Society; ICS) 用語基準において提案された症状症候群であり、尿失禁の有無を問わず、通常は頻尿及び夜間頻尿を伴う尿意切迫感として定義されている (Fig. 2)。³⁾ 日本では、2005年に世界で初めて過活動膀胱診療ガイドライン⁴⁾ が作成され、過活動膀胱の疾患概念、診療方法等が泌尿器科専門医のみならず一般臨床医にも広く浸透しつ

ファイザー(株)クリニカル・リサーチ統括部 (〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7)

e-mail: yukio.yoshinaga@pfizer.com

本総説は、日本薬学会第128年会シンポジウムS33で発表したものを中心に記述したものである。

Detrusitol

- Developed specifically for overactive bladder
- Selective for bladder over salivary glands
- Approved for the treatment of overactive bladder or unstable bladder in 57 countries, with more than 3 million people treated worldwide in 2001

Nilvebrant L et al. *Life Sci.* 1997;60:1129-1136.

Fig. 1 Outline of Detrusitol

Overactive Bladder

Overactive bladder (OAB) is a symptom syndrome

- *Urgency, with or without urge incontinence, usually with frequency and nocturia*

Abrams et al. *Neurourology and Urodynamics.* 2002; 21:167-78.

Fig. 2 Definition of Overactive Bladder (OAB)

つある。

2-3. 臨床試験実施に至る経緯 ICH-GCP が導入された 1998 年直後は、日本における臨床試験実施が非常に困難な時期であった。それは同意取得の困難さ、またプラセボ対照試験の実施困難さが大きな要因と考えられた。

韓国では 2001 年 1 月に ICH-GCP を踏まえた韓国 GCP (KGCP) が施行された。⁵⁾ また、韓国食品医薬品安全庁 (Korea Food and Drug Administration; KFDA) は臨床研究を実施できる施設を定め、当時 第 I 相臨床試験として 17 施設、第 II 相臨床試験として 49 施設及び第 III 相臨床試験として 72 施設が特定されていた。これにより韓国における臨床試験を取り巻く環境は大きく改善し、国際共同試験への参画が可能となり、現在では数として韓国ローカル試験を上回るまでになった。

以上の日本及び韓国の臨床試験環境を鑑み、承認申請を目的とするデトルシトールの日本・韓国国際共同試験が計画され、実施された。試験実施に際し

事前に規制当局と相談を行い、ICH-GCP に準拠すること、韓国及び日本における過活動膀胱患者が比較可能であること及び主要評価項目等に対する確認を実施した。

2-4. 臨床試験結果及び日本人及び韓国人間の比較 以下、本試験結果を踏まえ過活動膀胱患者における有効性、安全性に関する日本人及び韓国人の間で認められた類似性及び相違に関して考察する。

本試験は米国、欧州、カナダ、オーストラリア及びニュージーランドで実施された第 III 相臨床試験⁶⁾ と同じデザインで実施された、二重盲検、ダブルダミー、無作為化、プラセボ及び実薬対照、並行群間、多施設共同試験であり、日韓両国から 69 施設が参加した。⁷⁾ 過活動膀胱症状を 6 ヶ月以上有する 20 歳以上の男女を無作為にデトルシトール (4 mg 1 日 1 回投与) 群、オキシブチニン (3 mg 1 日 3 回投与) 群、プラセボ群のいずれかに割り付け、各薬剤を 12 週間経口投与した (Fig. 3)。

本試験の主要評価項目は 1 週間当たりの尿失禁回数の平均変化率であり、副次評価項目は、1 日排尿回数、1 回自排尿量等であった。

日本から 293 例、韓国から 315 例 (総計 608 例) の患者が、デトルシトール群 (240 例)、オキシブチニン群 (246 例)、プラセボ群 (122 例) に割り付けられた (Fig. 4)。

韓国人及び日本人における有効性及び安全性の観点から本試験結果を考察すると、日本人は韓国人と比較し若干有効性が高いことが示され、また有害事象発現率も若干高いという結果が得られた。また、ほぼ同時期に実施した日本人、韓国人及び欧米人を対象とした薬物動態試験結果から C_{max} 及び AUC とともに韓国人は日本人より若干高いとの結果が得られた。一方、日本人の C_{max} 及び AUC は欧米人と類似していた。

以下個々の結果について考察する。



吉永幸生

ファイザー株式会社 クリニカル・リサーチ統括部長。1962 年鹿児島生まれ。東京薬科大学薬学部薬学専攻科卒業。同大学大学院薬学研究科修士課程終了。1988 年ファイザー製薬 研究開発本部に入社、英国研究所出向後、クリニカル・リサーチ統括部において炎症・代謝疾患、消化器・泌尿器科疾患、循環器疾患等の疾患領域部長を経て 2008 年 4 月より現職。

Japanese-Korean Combined Phase III Study Study Design

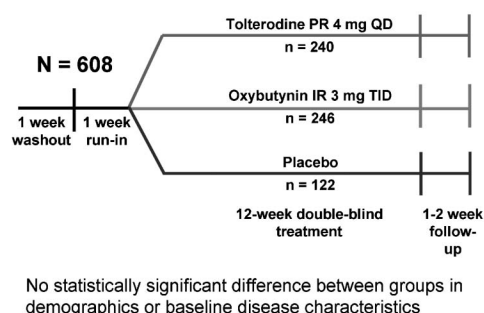


Fig. 3 Japanese-Korean Combined Phase III Study: Study Design

Japanese-Korean Combined Phase III Study Study Summary

Country	Number of Centers	Number of patients			
		Placebo (n = 122)	Tolterodine PR 4 mg q.d. (n = 240)	Oxybutynin 3 mg t.i.d. (n = 246)	Total
Korea	12	65	126	124	315
Japan	57	57	114	122	293
Total	69	122	240	246	608

Fig. 4 Japanese-Korean Combined Phase III Study: Study Demographics

2-4-1. 有効性 主要評価項目である「1週間当たりの尿失禁回数の平均変化率」はプラセボ群が-40.9%であるのに対し、デトルシトール群-58.7%、オキシブチニン群-59.3%といずれの実薬群も高い変化率を示し、統計的に優位な改善を認めた。またデトルシトール群はオキシブチニン群と比較し非劣性を示した。人種間の有効性を比較すると、プラセボ群において同程度の変化率を示したが、デトルシトール群及びオキシブチニン群ともに日本人は韓国人と比較し若干高い変化率を示した。認められた有効性相違の原因について可能性のある因子として、年齢、服薬コンプライアンス及び過活動膀胱に対する前治療の有無等が考えられた。

年齢については日本人の平均年齢が64.0歳、韓国人は58.6歳であった。75%以上の服薬コンプライアンスは、日本人は100%、韓国人において95.2%、また過活動膀胱に対する前治療薬の有無は、日本人で19.3%、韓国人において30.4%であった。

これらの差が両国間の有効性相違に何かしらの影響を与えた可能性があるが、最終的には明確な原因を特定することはできなかった。

2-4-2. 安全性 有害事象発現率を各投与群で比較した場合、両人種においてデトルシトール群はオキシブチニン群よりも低い発現率であり、デトルシトール群の高い安全性が示された。一方、人種を因子として比較した場合、いずれの投与群においても日本人における有害事象発現頻度は韓国人と比較し高い傾向が認められた。また、有害事象発現件数においても同様の傾向が認められた。しかしながら、有害事象が認められた患者の割合は人種間で差を認めなかった。加えて、よく認められた有害事象の種類は抗ムスカリン作用に基づくものであり、人種差を認めなかったが、個々の有害事象の発現頻度は、韓国人と比較し日本人が高い傾向を認めた。

認められた人種間の有害事象発現の相違について各種層別解析を行ったものの明確な理由を特定するには至らなかったが、人種差が原因とは考えられなかった。

可能性のある原因としては、日本と異なり、韓国において本臨床試験を実施した当時、デトルシトール即放錠が既に発売され、韓国の研究者は本薬の安全性に対する認識が高かったのに対し、日本の研究者はその安全性を把握しておらず、より注意深い安全性モニタリングを実施していたことが有害事象発現の相違を導いた要因ではないかと考えられた。

また、臨床試験において地理的な要因における有害事象発現頻度の差に関する研究がいくつか行われている。1つの事例として1983年から1996年に消化器領域で実施された127の臨床試験に参加した13カ国、13698例を統合した研究報告⁸⁾によると、地域に関係なく、国により有害事象報告の頻度は明らかに異なると結論付けられている(Figs. 5 and 6)。

日本及び韓国で実施された本国際共同試験で認められた有効性及び安全性の相違について、承認審査のレビュー過程において会社側と規制当局側との間で多くのやりとりが行われたが、結果的に明確な原因を特定するには至らなかった。公開されている審査結果報告書に記載された通り、最終的には、日本人と韓国人の間で認められた有効性及び安全性に関する試験成績の違いは、日本人におけるデトルシトールの有効性及び安全性の評価に大きな影響を与

Geographical Variation in AE Reporting Rates in Clinical Trials

- AEs reported in 127 clinical trials from gastro-intestinal programs studied
- Trials comprised 13,698 patients from 13 countries and conducted between the years 1983 and 1996

Country	No. of patients
Total	13,698
Sweden	2842
UK	2848
Germany	1722
Denmark	1588
Australia	1035
Canada	990
France	941
Norway	466
Belgium	441
The Netherlands	413
Italy	362
Finland	278
Hong Kong	272

Svante Joelsson et al. *Parmacoeepidemiology and Drug Safety*. 1997;6 Suppl 3:S31-S35.

Fig. 5 Geographical Variation in AE Reporting Rates in Clinical Trials

Geographical Variation in AE Reporting Rates in Clinical Trials

- AE reporting rates were differed substantially between countries



Fig. 1 The adverse event reporting rate level for 13 different countries

Svante Joelsson et al. *Parmacoeepidemiology and Drug Safety*. 1997;6 Suppl 3:S31-S35.

Fig. 6 Geographical Variation in AE Reporting Rates in Clinical Trials (Continued)

Detrusitol NDA Review

Conclusion of Committee on Drug (Jan 2006)

- The results of combining Korean and Japanese data proved the efficacy of Detrusitol
- The differences in the findings between Japanese and Koreans do not have a great impact on the evaluation of efficacy and safety of Detrusitol in Japanese

(Translated by Pfizer)

Fig. 7 Detrusitol NDA Review: Conclusion of Committee on Drug (Jan. 2006)

えるものでないと判断され、日本人及び韓国人を統合した試験結果を踏まえデトルシトールは承認されるに至った (Fig. 7).

3. おわりに

本試験は韓国及び日本共同で実施された最初の国際臨床試験であり、本試験結果は日本及び韓国における承認申請時の臨床データパッケージの主要データとして扱われ、両国においてデトルシトールは承認されるに至った。

本試験で認められた有効性及び安全性に関する試験成績の違いについて層別解析等を行い検討したが、その原因を特定するには至らなかった。

本試験は最初の東アジア地域における多国間臨床試験であり、今後同様の試験を数多く実施しその経験を積み重ねることが、国際共同試験を活用したデータの相互利用及び薬剤の早期承認という視点から重要であると考えている。

また規制当局の視点からも、欧州地区と同様に、東アジア地区で得られた臨床データの相互利用を視野にいれアジア人を1つの人種と捕らえた審査体制を確立すべきであると考えている。

東アジアは薬物代謝の観点からもその人種差が少ないことは明らかとされており、⁹⁾ 日本を含めたアジア国際共同試験を積極的に促進する最適な地域と考えられる。

現在、われわれはデトルシトールのバックアップ化合物を開発中である。先の経験を活かしかつ新たなチャレンジとして、香港、台湾、韓国及び日本における4ヵ国共同臨床試験を実施中である。先行する試験の経験を踏まえ、科学的・医学的観点からの十分な事前調査、主要な研究者を交えた疾患領域に関するコンセンサス会議開催及び臨床試験のオペレーションに対する標準手順書の導入など試験結果に与える影響を最小化するための工夫を行っている。

日本におけるドラッグ・ラグを最小化することはわれわれの急務であり、臨床試験実施のスピード向上はそれを可能にする1つの要因である。欧米及びアジア諸国との多国間臨床試験はデータの効果的な相互利用を可能とし、また臨床試験の活性化の観点から非常に重要であることから、今後も積極的に経験を蓄積したいと考えている。

REFERENCES

- 1) Review Reports of New Drug Applications for Detrusitol, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Mi-

- nistry of Health, Labour and Welfare, 2006 (in Japanese).
(<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0604.html>)
- 2) Nilvebrant L., Hallén B., Larsson G., *Life Sci.*, **60**, 1129–1136 (1997).
 - 3) Abrams P., Cardozo L., Fall M., Griffiths D., Rosier P., Ulmsten U., Kerrebroeck P. V., Victor A., Wein A., *Neurourol. Urodyn.*, **21**, 167–178 (2002).
 - 4) Clinical Guideline for Overactive Bladder, The Neurogenic Bladder Society, 2008 (in Japanese).
 - 5) Korea Food and Drug Administration Notification No. 1999–67 (in Korean).
 - 6) Kerrebroeck P. V., Kreder K., Jonas U., Zinner N., Wein A., *Urology*, **57**, 414–421 (2001).
 - 7) Homma Y., Paick J. S., Lee J. G., Kawabe K., *BJU Int.*, **92**, 741–747 (2003).
 - 8) Joelson S., Joelson I. B., Wallander M. A., *Parmaepidemiol. Drug Saf.*, **6 Suppl. 3**, S31–S35 (1997).
 - 9) Myrand S. P. et al, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**, 347–361 (2008).