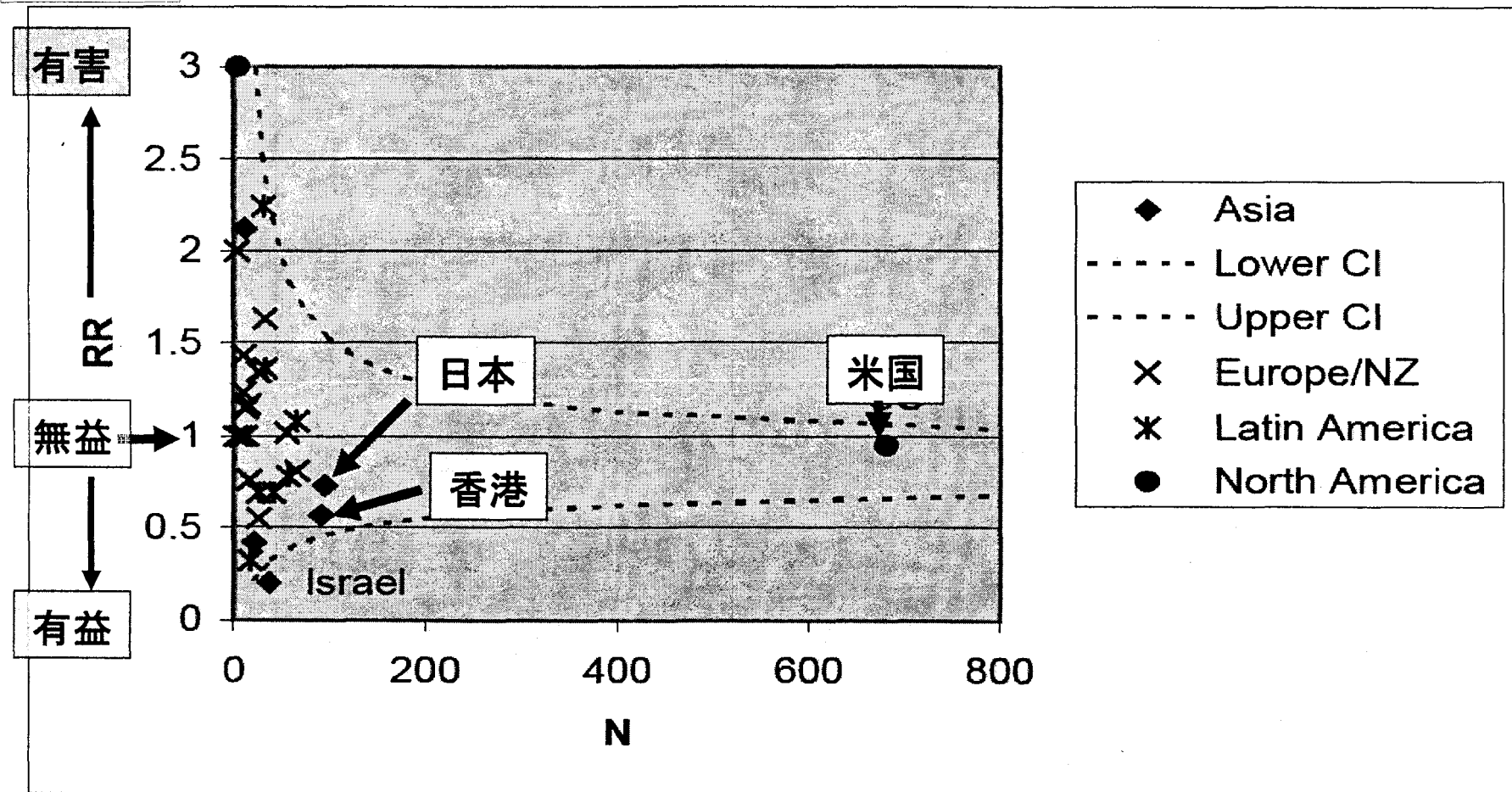


世界同時開発を行うならば

- 出来るだけ初期段階から参加すべき
- POC試験を世界に先駆けて実施しよう
- 市販後に日本の医療現場で起きる事態を予見、把握できるように、十分な症例数と多様性のある患者集団での検討が重要
- 海外データのうち日本の患者、医療環境に当てはまる部分は徹底活用し、無駄な試験の繰り返しは排除

FDAの審査報告書にみる国際共同試験

Relative Risk of Primary Composite Endpoint by Country.



特定の人種専用の新薬




U.S. Food and Drug Administration



[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#)

FDA Consumer magazine
September-October 2005 Issue

[Email this Page](#) 
[To a Friend](#)

FDA Approves Heart Drug for Black Patients

By Michelle Meadows

The Food and Drug Administration's approval in June 2005 of a heart failure drug aimed at black patients marks the first time that the agency has approved a drug for a specific racial group. When added to standard heart failure therapy, BiDil dramatically reduces death and hospitalization in blacks.

BiDil is a combination of two older drugs, hydralazine and isosorbide dinitrate. Hydralazine relaxes the arteries so the heart doesn't have to work as hard to push blood through them. Isosorbide dinitrate relaxes both the veins and the arteries. Experts say isosorbide dinitrate may work by releasing nitric oxide at the blood vessel wall, but its effect usually wears off after half a day. Hydralazine may prevent the loss of this effect, but it's not fully known how the two drugs work together. BiDil is taken by mouth and started at a dose of one tablet three times a day, which may be adjusted based on patient tolerance. Adverse side effects may include headaches and dizziness.

科学的根拠は明確だが...

The **NEW ENGLAND**
JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 NOVEMBER 12, 2004 VOL. 351 NO. 20

Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure

Anne L. Taylor, M.D., Suzan Ziesche, R.N., Clyde Yancy, M.D., Peter Carson, M.D., Ralph D'Agostino, Jr., Ph.D., Keith Ferdinand, M.D., Malcolm Taylor, M.D., Kirkwood Adams, M.D., Michael Sabolinski, M.D., Manuel Wacziarg, M.D., and Jay N. Cohn, M.D., for the African-American Heart Failure Trial Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND
We examined whether a fixed dose of both isosorbide dinitrate and hydralazine provides additional benefit to blacks with advanced heart failure, a subgroup previously noted to have a favorable response to this therapy.

*From the University of Minnesota (A.L.T., J.N.C.) and Minneapolis Veterans Affairs Hospital (S.Z.) — both in Minneapolis; University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (C.Y.); Veterans Affairs Med.

Taylor, A. L. et al. N Engl J Med 2004;351:2049-2057

PERSPECTIVE

Race-Based Therapeutics

M. Gregg Bloche, M.D., J.D.

Related article, page 2049

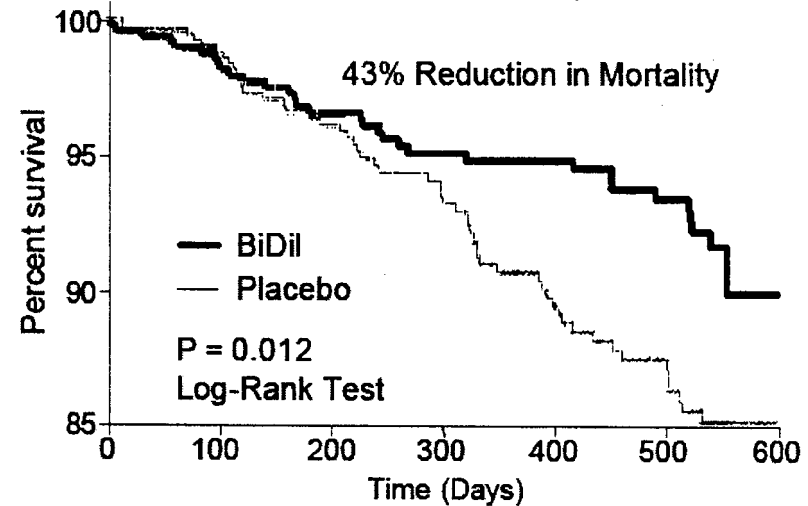
Are we moving into a new era of race-based therapeutics? The publication, in this issue of the *Journal*, of the African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) (pages 2049-2057), a clinical trial of a medication intended for a single racial group, poses this awkward question. The study's most striking finding — that the addition of isosorbide dinitrate and hydralazine to conventional therapy for heart failure reduced relative one-year mortality by 43 percent among blacks — will provoke wide discussion. The trial's sponsor, NitroMed, which holds a

an angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor. Indeed, one of these previous studies helped to establish ACE inhibitors as standard treatment. This trial compared isosorbide dinitrate and hydralazine with the ACE inhibitor enalapril and demonstrated that enalapril resulted in a greater overall reduction in mortality.³

An ill-defined subgroup of patients, though, did well when treated with isosorbide dinitrate and hydralazine and fared poorly with enalapril. Seizing on this opportunity, a biotechnology firm obtained

N Engl J Med 2004; 351:2035-2037, Nov 11, 2004

Figure 1: Kaplan-Meier Plot of Time to Death by All Cause in Black Patients (A-HeFT)



BiDil, n = 518	463	407	360	314	253	16
Placebo, n = 532	466	401	340	285	233	25

BiDil の米国添付文書より

多様な反応集団への対応

- 人種差、性差、遺伝子変異等、様々な個体差要因の知見が集積されてきた
- 特定人種等、特定集団のみに有用な薬剤が承認される時代になった
- 臨床開発から市販後まで、治療対象集団・条件は間断なく多様性を増し、その速度は速い
- 薬剤反応の多様性（様々なサブグループ、様々な投与条件での有効性・安全性の差異）を計画的・効率的に把握し、対処する開発理念と具体的方法論が必要

本当に欲しいのは
何時でも、何処でも、誰にでも
有効で安全な薬

科学の進歩が生み出した問題・課題
は
さらなる科学の進歩で解決しよう！

PGxを組み込んだ臨床開発の重要性

- 観測される民族差には遺伝子要因が深く関与
- 薬効に関するデータ収集、評価、分析にあたっては、代謝酵素、トランスポーター、レセプター等の遺伝子による個体差を想定し、考慮する事が不可欠！
- 臨床開発の過程において、
薬物動態 + 臨床効果・副作用 + 遺伝子情報
を同時一体的に収集・評価・分析することが有益
- 医療環境、生活環境等の外的要因の影響も忘れずに分析・評価することも重要

アジア地域を含めた治験

- ICH-GCPへの適合が急速に進展している
- 低コストかつ迅速に多数の症例を収集可能
- データの質は向上しつつある(但し、油断は禁物)
- 国際共同試験の実施例が急増している
- 医療習慣や医療保険制度が国によりかなり異なる
- 患者の生活習慣、メンタリティー、医師との(力)関係
受け入れられるかどうかを議論する段階は過ぎ去り
如何にして質の高い有用なデータを作るか、審査の
際に何処を注意するか経験を蓄積しつつある状況

より有効で安全な新薬を！

- イノベーションにより創製される新薬がまだまだ必要
- 海外での開発が先行した新薬を導入する方法としてブリッジング開発戦略は有効だが……しかし！
- 世界に遅れず新薬を開発するため、グローバル開発戦略を採用し、国際共同治験を実施
- 国際共同治験はアジア地域（日本を含む）を含めて計画し、十分な症例数を収集できるよう工夫する
- 試験結果を日本の医療環境に当てはめて分析し、市販後安全対策を開発段階から十分検討する戦略が必要不可欠

私達が目指しているのは

- 世界中で開発される新しい医薬品、医療機器が出来る限り早期に世界中の患者さんに利用できるようにすること
- 開発から市販後まで次々に遭遇する未知のリスクの早期発見、迅速な対処により、患者さんが受ける被害を最小限に止めること
- 無駄の無い効率的な開発、安全対策の充実を応援し、医療分野でのイノベーションの発展を促進し、成果を患者さんに還元すること