

事例紹介と解説 (機構の立場から)

医薬品医療機器総合機構

新薬審査第二部

大坪 泰斗

本発表の内容と目的

- 本邦でのMRCTを用いた医薬品の承認審査において、基本的に全体集団と日本人集団との一貫性が評価される
- MRCTにおける各地域の症例数が十分な検出力を有する設定であることは希であり、全体集団と日本人集団の比較結果の解釈が困難となることが少なくない
- そのような状況においては、多角的な評価と考察が重要であり、機構及び申請者の両者が考えを整理することが効率的な審査と承認可能性の向上につながる。

申請者：申請資料（CTD）、照会回答に反映

機構：審査報告書に反映



実際の審査事例に基づき
MRCTの評価に関する理解を深める

MRCTにおける一貫性評価 のポイント

治療効果の一貫性評価

地域間及び属性別集団間の一貫性の検討

統計解析計画には、地域間及び属性別集団間の治療効果の一貫性評価を含めるべきである。ここで言う**治療効果の一貫性とは、異なる地域間あるいは属性別集団間の治療効果について臨床的に重要な差がないことと定義**される。この評価を行うために様々な解析方法が考えられ、以下の（１）から（４）に示すものに限らないが、これらを含め、おそらくこれらを組み合わせて用いることになる。

E17ガイドライン 2.2.7項より引用



**基本的に「一貫性」は、治療効果（結果）に着目したもの。
一貫性の検討は、集団間で治療効果について臨床的に重要な差が認められた場合に、その理由を重要な民族的要因で説明することも含んでいる。**

さまざまなアプローチを組み合わせ て一貫性評価に役立てる


(1) **記述的要約**

(2) **グラフ表示** (フォレスト・プロットなど)

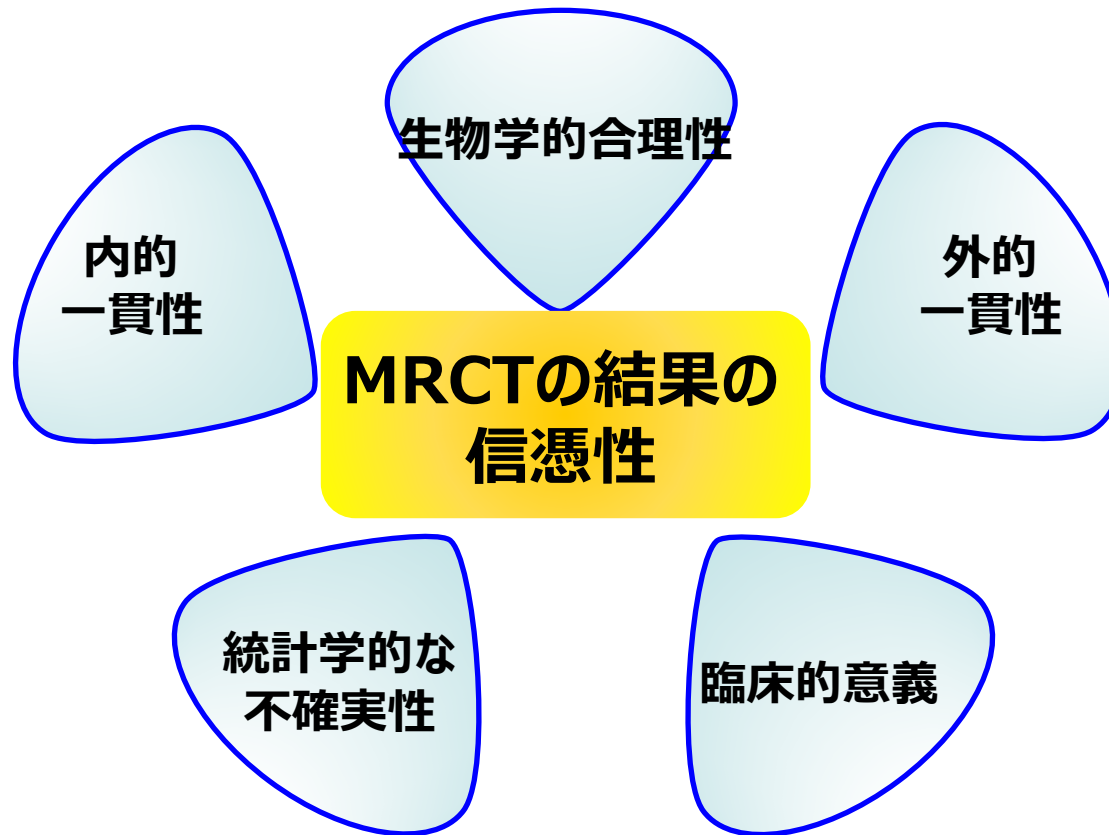
(3) **モデルに基づく推定** (共変量で調整した解析など)

(4) **シグナル検出の方法としての治療と地域の交互作用の検定**

Training Material Module 6 (slide#10) を和訳

 これら4つのアプローチは例示であり、他のアプローチもありうる。
一貫性評価で行われる解析は検証的なものではなく、補完的なものである。

MRCTの結果は さまざまな側面から検討される



Training Material Module 6 (slide#7-9) を和訳

結果として何が示されているかを、MRCTの評価時に注意深く検討

特定の地域（本邦での審査においては基本的に日本）で全体と異なる傾向がみられた場合

- 主要評価項目に関して、「日本人集団の結果が症例数設定時に得られると期待した結果となっていない」＝「一貫性が示されていない」とは限らない

<申請資料等においてよく見られる説明>

- ✓ 全体集団に占める日本人症例の数は限られており、統計学的な検出力を担保したものではないから、偶発的にこのような結果もあり得る
- ✓ 日本人集団の信頼区間は広く、全体の信頼区間と重なりがみられる
- ✓ 地域・国を要因とした部分集団解析で意味のある交互作用は示されなかった



いずれも承認への手懸かりとなる主張ではあるが、承認を可能と判断する上で「十分」とも言い難い

具体的な事例を踏まえた解説

事例①：ベレイシグアト

出典：ベリキューボ錠審査報告書

https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210602001/630004000_30300AMX00275_A100_1.pdf

作用機序	可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬
効能・効果	慢性心不全 ただし、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。
用法・用量	通常、成人にはベレイシグアトとして、1回2.5 mgを1日1回食後経口投与から開始し、2週間間隔で1回投与量を5 mg及び10 mgに段階的に増量する。なお、血圧等患者の状態に応じて適宜減量する。
開発背景	検証試験を国際共同治験として実施。 心不全領域において同様の作用機序を有する既存薬なし。

国際共同第Ⅲ相試験（試験16493）の概略

デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数4,872例、必要イベント数782件）
対象	<ul style="list-style-type: none">心不全の標準治療を受けているHFrEF患者無作為割付け前6カ月以内に心不全による入院の既往又は無作為割付け前3カ月以内に入院を要しない静注用利尿薬の投与経験がある患者NYHA心機能分類（Ⅱ～Ⅳ度）左室区出率45%未満
用法・用量	プラセボ又は本薬を1日1回食後に経口投与。本薬は2.5 mgより投与を開始し、投与2週間後に5 mg、投与4週間後に目標用量の10 mgに増量（血圧値等に応じて用量調節可能）
主要評価項目	心血管死又は心不全による入院（独立判定委員会により盲検下にて判定）

国際共同第Ⅲ相試験（試験16493）の結果 （主要評価項目と各イベント）

有効性の各評価項目の発現状況 (ITT)

全体集団	プラセボ群 (2524例)	本薬群 (2526例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管死又は心不全による入院(初回) (主要評価項目)	38.5(972)	35.5(897)	0.90 [0.82, 0.98]
心血管死(CV死)	17.5(441)	16.4(414)	0.93 [0.81, 1.06]
心不全による入院(初回)	29.6(747)	27.4(691)	0.90 [0.81, 1.00]
全死亡	21.2(534)	20.3(512)	0.95 [0.84, 1.07]
日本人集団	プラセボ群 (158例)	本薬群 (161例)	ハザード比 ^b [95%CI]
心血管死又は心不全による入院(初回) (主要評価項目)	31.0(49)	30.4(49)	0.93 [0.63, 1.39]
心血管死(CV死)	7.0(11)	14.3(23)	2.01 [0.98, 4.12]
心不全による入院(初回)	27.8(44)	23.6(38)	0.82 [0.53, 1.26]
全死亡	9.5(15)	15.5(25)	1.60 [0.85, 3.04]

発現割合%(発現例数)

a: 無作為割付け時の層別因子を含めたCox比例ハザードモデルにより推定した。

b: 無作為割付け時の層別因子を含めないCox比例ハザードモデルにより推定した。

機構による一貫性評価①

- 主要複合エンドポイントの発現抑制効果については、日本人集団においても全体集団と一貫した成績が得られている。
- 日本人集団では臨床的に重要なCV死においてプラセボ群に対する本薬群のハザード比が1を上回ったものの、複合エンドポイントの各構成要素の発現状況の一貫性について十分に検討可能な例数であったとは言い難く、日本人集団では治療開始時に心不全の予後に関わるリスク因子を有する被験者がプラセボ群よりも本薬群で多く組み入れられたことが、影響した可能性があるとの申請者の説明に一定の合理性がある。
- 日本人集団で認められたCV死のほとんどは治験担当医師により治験薬との因果関係が否定され、全体集団及び日本人集団におけるNT-proBNP変化量の結果等から、本薬の投与がCV死の発現を惹起する明確なシグナルは示されていない。

NT-proBNP：N末端プロ脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド

機構による一貫性評価②

(ベレイシグアト投与によって、死亡 (CV死) が
かえって増えるおそれはないか)

- *In vitro*試験、臨床試験 (心電図評価、不整脈発現状況) から、本薬に催不整脈作用は示唆されていない。
- 日本人のCV死発現例のうち、時間経過の観点から治験薬との関連性が否定できないと考えられる治験薬投与終了後14日以内に発現したCV死13例 (プラセボ群4例、本薬群9例) について、症例毎の詳細な経過を確認したが、CV死の発現時期は、プラセボ群で投与18~693日後、本薬群で投与65~749日後であり、投与群間に偏りは認められなかった。
- 本薬群で認められたCV死について、症例経過の詳細が不明であった急性心不全及び死亡を除く7例については、治験担当医師により本薬との関連なしと判断された。
- ICDの使用の有無が突然死及び原因不明の死亡に影響した可能性は低く、β遮断薬の目標用量が低い集団で本薬の有効性が減弱する傾向が認められたものの、各地域で推奨される目標用量の分布は国内外で同様であり、ICD植込み率及びβ遮断薬の用量分布の国内外差が日本人集団における突然死の増加につながっている可能性は低い

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における専門家による 審議の結果、製造販売後調査においてCV死の発現状況について 詳細な評価を行うこととされた

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_21821.html

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_21843.html

使用成績比較調査

【安全性検討事項】

低血圧、硝酸剤及び NO 供与体との併用、PDE5 阻害剤との併用、肝機能障害患者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性、血圧が 100mmHg 未満又は症候性低血圧の患者の安全性、長期投与時の安全性（心血管死の発現状況を含む）

【目的】

1. 契約医療機関において本調査への参加に係る同意書に署名の上、本剤の投与を開始した慢性心不全患者を対象に、使用実態下における低血圧、硝酸剤及び NO 供与体との併用、PDE5 阻害剤との併用、肝機能障害患者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性、血圧が 100mmHg 未満又は症候性低血圧の患者への投与時の安全性を検討する。
2. 契約医療機関において本調査への参加に係る同意書に署名した慢性心不全患者のうち、本剤の投与を開始した患者と慢性心不全の標準治療薬が投与されている本剤非投与の患者とを比較して、心血管死の発現状況を含む長期投与時における本剤の安全性について検討する。

【実施計画】

調査方式：中央登録方式

実施予定期間：市販直後調査後～2027年（4年6ヵ月）

登録予定期間：市販直後調査後～2024年（2年）

目標症例数：本剤投与群 700 例（安全性解析対象症例として 600 例）

心血管死についての比較対照群（慢性心不全の標準治療薬が投与されている本剤非投与患者）700 例（安全性解析対象例として 600 例）

観察期間：2年間

ベレイシグアトの試験成績に関する体系的な一貫性評価

- ・ 主要複合エンドポイントやNT-proBNPの結果は全体集団と日本人集団で類似
- ・ 外因性民族的要因（ICD、 β 遮断薬）が影響した可能性も低い

内的
一貫性

生物学的合理性

- ・ 薬理作用が日本人でだけCV死を増やすような所見はみられない
- ・ 催不整脈作用といったリスクも示唆されない

外的
一貫性

MRCTの結果の
信憑性

（慢性心不全を対象とした他の臨床試験から補強できるデータはなかった）

- ・ 日本人例数が限られており、偶発的な結果である可能性がある
- ・ 日本人集団ではリスク因子に群間で偏りがみられた

統計学的な
不確実性

臨床的意義

HRは想定より大きかったが、臨床的意義は示されたと判断された。ただし、日本人にもそれが当てはまるかが大きな論点となった。

総合判断：認められたCV死の国内外差が真の差である可能性は低いが、製造販売後においてCV死の発現状況を確認し、必要に応じて適切な措置を講じる

事例②：フィネレノン

出典：ケレンディア錠審査報告書

https://www.pmda.go.jp/drugs/2022/P20220317001/630004000_30400AMX00176_A100_1.pdf

作用機序	ミネラルコルチコイド受容体（MR）拮抗薬
効能・効果	2型糖尿病を合併する慢性腎臓病 ただし、末期腎不全又は透析施行中の患者を除く。
用法・用量	通常、成人にはフィネレノンとして以下の用量を1日1回経口投与する。 eGFRが60 mL/min/1.73m ² 以上：20 mg eGFRが60 mL/min/1.73m ² 未満：10 mgから投与を開始し、血清カリウム値、eGFRに応じて、投与開始から4週間後を目安に20 mgへ増量する。
開発背景	検証試験（2試験）を国際共同治験として実施。 慢性腎臓病（CKD）に係る承認効能・効果を有するもので同様の作用機序を有する既存薬なし。

国際共同第Ⅲ相試験（試験16244,試験17530） の概略

	試験16244	試験17530
デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数5,800例、必要イベント数1,068件）	プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（目標被験者数7,400例、必要イベント数970～976件）
対象	<ul style="list-style-type: none">微量アルブミン尿がありeGFR 25～60 mL/min/1.73 m²、又は顕性アルブミン尿がありeGFR 25～75 mL/min/1.73 m²2型糖尿病	<ul style="list-style-type: none">微量アルブミン尿がありeGFR 25～90 mL/min/1.73 m²、又は顕性アルブミン尿がありeGFR 60 mL/min/1.73 m²以上2型糖尿病
用法・用量	（試験共通） プラセボ又は本薬を1日1回で経口投与。本薬群では、eGFRに応じて本薬10 mg又は20 mgで開始し、血清カリウム値及びeGFRに応じて0 mg（中断）、10 mg又は20 mgのいずれかで調整する	
主要評価項目	腎複合エンドポイント	心血管複合エンドポイント
副次評価項目	心血管複合エンドポイント	腎複合エンドポイント

国際共同第Ⅲ相試験（試験16244）の結果 （主要評価項目と各イベント）

有効性の各評価項目の発現状況（FAS）

全体集団	プラセボ群 (2841例)	本薬群 (2833例)	ハザード比 ^a [95%CI]
腎複合エンドポイント(初回)	21.1(600)	17.8(504)	0.825 [0.732, 0.928]
腎不全	8.3(235)	7.3(208)	0.869 [0.721, 1.048]
eGFRがベースラインから40%以上低下の持続	20.3(577)	16.9(479)	0.815 [0.722, 0.920]
腎臓死	0.1未満(2)	0.1未満(2)	—
日本人集団	プラセボ群 (207例)	本薬群 (208例)	ハザード比 ^a [95%CI]
腎複合エンドポイント(初回)	21.3(44)	20.2(42)	0.911 [0.596, 1.392]
腎不全	7.2(15)	10.1(21)	1.349 [0.695, 2.617]
eGFRがベースラインから40%以上低下の持続	20.8(43)	20.2(42)	0.933 [0.609, 1.429]
腎臓死	0(0)	0(0)	—

発現割合%(発現例数)、—:算出していない。

a:投与群を因子とし、地域(北米、欧州、アジア、中南米、その他)、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分(微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿)、スクリーニング来院時のeGFR(25 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

国際共同第Ⅲ相試験（試験16244）の結果 （副次評価項目と各イベント）

有効性の各評価項目の発現状況 (FAS)

全体集団	プラセボ群 (2841例)	本薬群 (2833例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管複合エンドポイント(初回)	14.8 (420)	13.0 (367)	0.860 [0.747, 0.989]
心血管死	5.3 (150)	4.5 (128)	0.855 [0.675, 1.083]
非致死的心筋梗塞	3.1 (87)	2.5 (70)	0.796 [0.581, 1.090]
非致死的大脑卒中	3.1 (87)	3.2 (90)	1.027 [0.765, 1.380]
心不全による入院	5.7 (162)	4.9 (139)	0.857 [0.683, 1.076]
全死亡	8.6 (244)	7.7 (219)	0.895 [0.746; 1.075]
日本人集団	プラセボ群 (207例)	本薬群 (208例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管複合エンドポイント(初回)	6.3 (13)	7.2 (15)	1.116 [0.531, 2.347]
心血管死	1.9 (4)	1.4 (3)	0.735 [0.164, 3.286]
非致死的心筋梗塞	1.4 (3)	0.5 (1)	0.310 [0.032, 2.977]
非致死的大脑卒中	2.4 (5)	3.4 (7)	1.339 [0.425, 4.223]
心不全による入院	0.5 (1)	2.4 (5)	4.827 [0.564, 41.316]
全死亡	7.7 (16)	2.4 (5)	0.298 [0.109, 0.814]

発現割合%(発現例数)

a: 投与群を因子とし、地域(北米、欧州、アジア、中南米、その他)、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分(微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿)、スクリーニング来院時のeGFR(25 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上)を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

国際共同第Ⅲ相試験（試験17530）の結果 （主要評価項目と各イベント）

有効性の各評価項目の発現状況（FAS）

全体集団	プラセボ群 (3666例)	本薬群 (3686例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管複合エンドポイント(初回)	14.2 (519)	12.4 (458)	0.87 [0.76, 0.98]
心血管死	5.8 (214)	5.3 (194)	0.90 [0.74, 1.09]
非致死的心筋梗塞	2.8 (102)	2.8 (103)	0.99 [0.76, 1.31]
非致死的大脑卒中	3.0 (111)	2.9 (108)	0.97 [0.74, 1.26]
心不全による入院	4.4 (163)	3.2 (117)	0.71 [0.56, 0.90]
日本人集団	プラセボ群 (253例)	本薬群 (250例)	ハザード比 ^a [95%CI]
心血管複合エンドポイント(初回)	7.1 (18)	4.8 (12)	0.65 [0.31, 1.36]
心血管死	1.2 (3)	0.8 (2)	0.64 [0.11, 3.83]
非致死的心筋梗塞	0.8 (2)	1.2 (3)	1.59 [0.26, 9.52]
非致死的大脑卒中	4.0 (10)	2.0 (5)	0.48 [0.17, 1.42]
心不全による入院	1.6 (4)	0.8 (2)	0.48 [0.09, 2.64]

発現割合% (発現例数)

a: 投与群を因子とし、地域（北米、欧州、アジア、中南米、その他）、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分（微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿）、スクリーニング来院時のeGFR（25 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上）、心血管系疾患の既往の有無を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

国際共同第Ⅲ相試験（試験17530）の結果 （副次評価項目と各イベント）

有効性の各評価項目の発現状況（FAS）

全体集団	プラセボ群 (3666例)	本薬群 (3686例)	ハザード比 ^a [95%CI]
腎複合エンドポイント(初回)	10.8 (395)	9.5 (350)	0.87 [0.76, 1.01]
腎不全	1.7 (62)	1.2 (46)	0.72 [0.49, 1.05]
eGFRがベースラインから40%以上低下の持続	10.5 (385)	9.2 (338)	0.87 [0.75, 1.00]
腎臓死	0.1未満 (2)	0 (0)	—
全死亡	10.1 (370)	9.0 (333)	0.89 [0.77, 1.04]
日本人集団	プラセボ群 (253例)	本薬群 (250例)	ハザード比 ^a [95%CI]
腎複合エンドポイント(初回)	7.5 (19)	8.8 (22)	1.16 [0.63, 2.14]
腎不全	0.4 (1)	1.6 (4)	4.53 [0.50, 40.94]
eGFRがベースラインから40%以上低下の持続	7.5 (19)	8.8 (22)	1.18 [0.64, 2.19]
腎臓死	0	0	—
全死亡	4.3 (11)	2.0 (5)	0.46 [0.16, 1.32]

発現割合(発現例数)、—:算出していない。

a:投与群を因子とし、地域(北米、欧州、アジア、中南米、その他)、スクリーニング来院時のアルブミン尿区分(微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿)、スクリーニング来院時のeGFR(25 mL/min/1.73 m²以上45 mL/min/1.73 m²未満、45 mL/min/1.73 m²以上60 mL/min/1.73 m²未満、60 mL/min/1.73 m²以上)、心血管疾患の既往の有無を層別因子とした層別Cox比例ハザードモデル

機構による一貫性評価（腎イベント）①

- 独立した2つの大規模臨床試験が実施された結果、試験16244の全体集団では主要評価項目である腎複合エンドポイントの発現抑制効果について本薬のプラセボに対する優越性が検証され、試験17530の副次評価項目の結果からも試験16244と同様の結果が得られたことは重視すべきエビデンスである。
- 各試験の日本人集団における腎複合エンドポイントの発現状況は、試験16244では「40%以上の持続的なeGFR低下」以外の腎複合エンドポイントの各構成要素のプラセボ群に対する本薬群のハザード比がいずれも1を上回っており、また、試験17530の日本人集団では腎複合エンドポイント及び各構成要素のプラセボ群に対する本薬群のハザード比がいずれも1を上回っている等、ハザード比の観点では有効性評価項目の多くで全体集団との一貫性が示されているわけではない。

機構による一貫性評価（腎イベント）②

- しながら、以下の点を踏まえると、2つのMRCTの成績を、日本を含む各参加地域に当てはめることは可能と考え、日本人の部分集団には結果の一部に全体集団との不整合はあるものの、総合的には、本薬の腎複合エンドポイントの発現抑制効果が、日本人患者にも適用されるという国際共同試験の仮定を否定する結果ではないと判断する。
 - ✓ 国内外の第Ⅱ相試験では、薬力学的作用（UACRの変化）の用量反応関係に国内外差は認められず、各Ⅲ相試験における本薬の維持用量の分布にも明らかな国内外差は認められなかった。
 - ✓ 医療環境、対象患者の病態等を含め、内因性及び外因性民族的要因に関して本薬の有効性に影響を及ぼすような国内外差は示されておらず、両試験での「腎不全」の発現状況の国別のフォレストプロットからも、試験内及び試験間において、ハザード比が1を上回った国に地理的要因及び民族的要因の明らかな類似性は見出されていない。
 - ✓ いずれの試験においても腎複合エンドポイントの各構成要素に対する全体集団と日本人集団の一貫性の評価が十分に可能な例数ではなく、特に試験17530では比較的重症度の低い患者を含む幅広い範囲のCKD患者を対象とした試験であり、腎複合エンドポイントの発現数が試験16244より少なかった。
 - ✓ 各Ⅲ相試験の日本人集団で認められた全死亡の発現が本薬群よりプラセボ群で多く、全死亡の発現状況の群間の偏りが、各試験での日本人集団の腎複合エンドポイントの発現抑制効果の評価に影響した可能性がある。

機構による一貫性評価（心イベント）③

- 試験17530では、全体集団において心血管複合エンドポイントの本薬のプラセボに対する優越性が検証され、日本人集団において全体集団との一貫性が示された。
- 試験16244の日本人集団では全体集団と異なり、プラセボ群に対する本薬群のハザード比が1を上回っていたものの、臨床的に重要なイベントである心血管死はいずれの試験の日本人集団でもプラセボ群より本薬群で発現数が少なく、試験16244においてプラセボ群に対する本薬群のハザード比が1を上回った心不全による入院も、試験17530の日本人集団では異なる傾向が示され、両試験で一貫して本薬群で増加する傾向はみられなかった。
- 以上より、日本人においても本薬による心血管複合エンドポイントの発現抑制効果は期待できるものと判断する。

薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会における専門家による審議の結果、本品目に期待される効果が誤解なく伝わるよう、効能・効果に関連する注意の項を変更し、製造販売後調査を腎イベント抑制効果について評価可能なデザインとすることとされた

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25466.html

https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_25779.html

(参考)

【効能・効果に関連する注意】（抜粋）

日本人部分集団では、国際共同第Ⅲ相試験（試験16244）の主要評価項目の腎複合エンドポイントにおいて、本剤のプラセボに対するハザード比は0.911であった一方で、国際共同第Ⅲ相試験（試験16244）の主要評価項目の構成要素の腎不全、及び国際共同第Ⅲ相試験（試験17530）の副次評価項目の腎複合エンドポイントにおいては、本剤のプラセボに対するハザード比が1を上回った。試験の対象となった全体集団と比べて日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性がある

フィネレノンの試験成績に関する体系的な一貫性評価

MRCTの結果の信憑性

生物学的合理性

- ・ CKDの病態に国内外差は認められていない
- ・ 日本人被験者に認められた「腎不全」イベントの発現状況からは、本剤投与と腎機能の悪化に明らかな関連は示唆されていない

外的 一貫性

MRCTが2試験実施され、いずれにおいても有効性が検証されている

日本人集団での有効性評価結果は2つのMRCTの間で異なっている

臨床的意義

日本人では本剤の腎不全への進展抑制効果が弱い可能性が払拭できない

統計学的な 不確実性

- ・ 日本人例数が限られており、複合エンドポイントの構成要素に対する一貫性評価が可能な例数ではなかった
- ・ 日本人集団では死亡の発現状況に群間で偏りがみられた
- ・ 国別のフォレストプロットからも、腎不全のハザード比が1を上回った国に明らかな類似性は見出されていない

内的 一貫性

- ・ 主要複合エンドポイントは全体集団と日本人集団で類似
- ・ PK,PD (UACR) に国内外差はみられない

まとめ

- 一貫性の評価は多角的、体系的に行う必要があり、単一の評価（程度にもよるが、例えば、議論対象のMRCTの主要評価項目において、全体集団の結果と同じ傾向が日本人集団の結果で示されているか否か）のみに基づき結論付けられるものではない。
- 複数の観点からの説明を積み重ねることで「日本人の患者でも全体集団での有効性は期待できる」という判断が支持される場合がある。
- 紹介した各事例の体系的評価について、便宜上、機構及び申請者が行った検討・考察の内容を5つの項目のいずれかに記載しているが、必ずしもその1項目だけに関連する内容というわけではなく、どの項目にもあたらない説明や、複数項目にまたがった説明もある点に留意する必要がある。

特定の地域の集団（日本人）
では効かないかもしれない

どの地域の集団（日本人）
でも効くはず

未知の民族的要因
が影響した可能性

日本人症例についても一
定以上の確率で一貫性が
示される設定だったはず

統計学的偶発性

内的・外的一貫性

生物学的合理性
・・・etc



いかにして右側の
説得力を高めるか