

分担研究課題:アジア地域における国際共同治験の実施例の調査と課題の抽出

研究分担者:宇山佳明・医薬品医療機器総合機構 執行役員

研究要旨:本研究では、日本が参加した国際共同治験の特徴を検討し、東南アジアの関与について、東アジア等と比較しながら検討した。まず、2007～2022 年度に本邦で承認された医薬品での国際共同治験 660 試験について特徴を検討したところ、日本以外の東アジアを含む試験が 455 試験(68.9%)、東南アジアを含む試験が 227 試験(34.4%)あり、対象は抗悪性腫瘍剤分野が多く、東アジアを含む試験は、年々増加傾向にあったが、東南アジアを含む試験で増加傾向は認められず、日本の参加状況は疾患ごとに異なっていた。また、抗悪性腫瘍剤分野において、試験規模の大小にかかわらず、東アジアを含む試験が実施されていたが、東南アジアを含む国際共同治験は、試験数も少なく試験規模の大小により一定の傾向は認められなかった。Clinical Trial.gov に基づく検討では、売り上げ上位 50 社以外の企業が実施する東南アジアが参加している試験 388 試験について検討したところ、対象疾患はほとんどが抗悪性腫瘍剤で、感染症、ワクチン(主に予防)、眼科の領域では、10 試験以上の国際共同治験が実施されていたが、日本を含んでいる試験はなかった。また、売り上げ上位 50 社以外の企業の多くは、米国に本社を有する企業であり、当該企業が実施する治験にはシンガポール、韓国、台湾、タイ等の日本以外のアジア諸国が多く参加していた。

したがって、日本の承認申請に含まれる国際共同治験への東アジアの参加は定着しつつあるが、東南アジアの参加は限られており、また、ベンチャー企業等の売り上げ規模が比較的大きくない企業が実施する国際共同治験への日本の参加も限られていたことから、ドラッグロス・ラグ問題の解決に向け、日本での国際共同治験をさらに促進するためには、東アジアとの連携を継続しつつ、東南アジアとの連携促進、ベンチャー企業等への助言・支援体制の強化、日本とアジアとの連携を視野に入れた治験実施環境の整備などの取組みを進めていく必要があると考えられた。

A. 研究目的

2017年11月に医薬品規制調和国際会議(ICH: International Council for Harmonization of technical requirements for pharmaceuticals for human use)において国際共同治験のガイドラインが合意され、本邦においても2018年6月にICH E17ガイドライン(国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則に関するガイドライン、薬生薬審発0612第1号、2018年6月12日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)が施行されている。これらの背

景により、本邦の医薬品承認申請に向けて、国際共同治験のデータに基づき、医薬品のベネフィット・リスクを評価する事例が増加している。

ICH E17ガイドラインにおいて、民族的要因を予め十分に考慮したうえで国際共同治験を計画することが求められていることから、本邦の医薬品開発を検討するうえでアジア諸国との連携を考えることが重要である。そしてその地域については、東アジア地域だけでなく、近年の経済的發展を背景として、東南アジア地域での国際共同治験の実施が注目されている。

そこで本研究では、国際共同治験の特徴を検討し、東南アジアの関与について、東アジア地域等と比較しながら検討した。

B. 研究方法

2007～2022 年度に本邦で承認された医薬品のうち、国際共同治験のデータが臨床データパッケージにおける主たる臨床成績であった品目を対象に、実施された国際共同治験に関して、PMDA のホームページで公表されている審査報告書、申請資料、添付文書、インタビューフォーム又は ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>) 等の情報をもとに、下記の調査項目等について、データを収集し解析を行った。

- 開発相
- 治験開始年
- 治験実施国
- 対象疾患
- 症例数 等

また、治験実施国については、下記に従い東アジア又は東南アジアに分類した。

- 東アジア:韓国、中国、香港、台湾
- 東南アジア:ベトナム、マレーシア、シンガポール、タイ、フィリピン、インドネシア等

また、Clinical Trial.gov の 2013～2022 年のデータに基づき東アジア又は東南アジアで実施されている製薬企業による国際共同治験を特定し、その特徴等についても検討した。

C. 結果

承認品目を対象とした検討では、総計 660 の国際共同治験が解析対象で、そのうち日本以外の東アジアを含む試験が 455 試験 (68.9%)、東南アジアを含む試験が 227 試験 (34.4%) あり、多くの試験で東アジアは含まれていたが、東南アジアの参加は限定的であった。

国際共同治験が対象としている疾患については、PMDA における審査担当分野別でみると、抗悪性腫瘍剤分野と第 6 分野の 1 (呼吸器用薬、炎症性疾患用薬など) での実施が多く、東アジアを含む国際共同治験の約 60%、東南アジアを含む国際共同治験の約 50%が、当該分野で実施されていた。

抗悪性腫瘍剤分野と第 6 分野の 1 について、試験開始年に着目して国際共同治験の年次推移をみると、東アジアを含む国際共同治験については、年々増加傾向にあり、2017 年に開始した国際共同治験では、抗悪性腫瘍剤分野では約 90%、第 6 分野の 1 では約 60%の治験で東アジアが含まれており、近年では第 6 分野の 1 でも増加傾向が認められている。一方、東南アジアを含む国際共同治験については、増加傾向は認められず、近年での割合は、抗悪性腫瘍剤分野で 20-40%、第 6 分野の 1 で 5-35%程度であり、年によって異なりばらつきが大きかった。

さらに、東アジアを含む国際共同治験について、症例数の観点からみた試験規模別での実施状況を検討したところ、抗悪性腫瘍剤分野では試験規模の大小にかかわらず、実施されていたが、第 6 分野の 1 では、総症例数 500 例以上の比較的規模が大きい試験の実施が多く、500 例未満の試験は少なく近年になってから増加している傾向が認められた。一方、東南アジアを含む国際共同治験については、試験数も少なく試験規模の大小により一定の傾向は認められなかった。

Clinical Trial.gov に基づく検討では、東南アジアが参加している試験は 1462 試験で、そのうちベンチャー企業等の売り上げ上位 50 社以外の企業が実施する 388 試験について検討した。日本は、このうち 60 試験 (15%) にのみ参加しており、対象疾患はほとんどが抗悪性腫瘍剤分野であった。それ以外の疾患領域でも実施されていたが、感染症、ワクチン (主に予防)、眼科の領域では、10 試験以上の国際共同治験が実施されているにもか

かわらず、日本を含んでいる試験はなかった。また、売り上げ上位 50 社以外の企業の多くは、米国に本社を有する企業であり、当該企業が実施する治験のうち、第 1 相試験等の早期の試験にはシンガポール、韓国、香港、台湾、タイなどが多くの場合参加し、後期試験では、韓国、台湾、シンガポール、タイ、マレーシアの参加が多かった。

D. 考察

日本の承認申請に含まれる国際共同治験への東アジアの参加は定着しつつあるが、東南アジアの参加は限られており、増加傾向も認められなかった。また、ベンチャー企業等の売り上げ規模が比較的大きくない企業が実施する国際共同治験に対して、他のアジア諸国の参加は数多く認められたが、これらの治験へ日本が参加できている場合は限られていた。さらに、抗悪性腫瘍剤分野では、比較的日本の参加が多かったものの、日本の国際共同治験への参加状況は、疾患領域ごとに異なっていた。

したがって、ドラッグロス・ラグ問題の解決に向け、日本での国際共同治験をさらに推進し、より適切な医薬品開発の促進や効率化を進めるためには、日本と東南アジアとの連携をさらに促進する必要があると考えられた。特に、ベンチャー企業等が実施する国際共同治験への助言や支援等について、日本が積極的な役割を果たしていく必要があり、韓国やシンガポールなどは多くの国際共同治験に参加できていることから、韓国での KoNECT (Korea National Enterprise for Clinical Trials) 等の取組みなど、これらの国の状況が参考になるものと思われる。

また、国際共同治験の実施状況は、疾患領域ごとに異なっており、抗悪性腫瘍剤領域では比較的日本の参加割合が高かったことから、抗悪性腫瘍剤領域での ATLAS (Asian clinical trials for cancers) project や ARCAD-Asia (The Foundation Aide et Recherche en Cancérologie

Digestive-Asia) project など、日本とアジアや欧米との連携プラットフォームがあり、日本が積極的な役割を果たしていることが寄与しているものと考えられ、他の疾患領域でも同様の取組みを行うことで、国際共同治験への日本の参加を促進できる可能性があると考えられた。

E. 結論

日本でのドラッグロス・ラグ問題の解決に向け、医薬品の国際共同治験への日本の参加を促進するためには、東アジアとの連携を継続しつつ、東南アジアとの連携促進、ベンチャー企業等への助言・支援体制の強化、日本とアジアとの連携を視野に入れた治験実施環境の整備など、総合的な取組みを進めていく必要があると考えられた。

F. 参考文献

- 1) Chee, D. H. Korean clinical trials: its current status, future prospects, and enabling environment. *Transl Clin Pharmacol* 27, 115-118 (2019). doi: 10.12793/tcp.2019.27.4.115
- 2) Terada, M. et al. A new era of the Asian clinical research network: a report from the ATLAS international symposium. *Jpn J Clin Oncol* 53, 619-628 (2023). doi: 10.1093/jjco/hyad033
- 3) Takeda, Y. et al. ARCAD-Asia initiative: leveraging yesterday's data for tomorrow. *ESMO Gastrointestinal Oncology* 2, 100007 (2023). doi: 10.1016/j.esmogo.2023.08.006

G. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Hidaka, M., Hanaoka, H. & Uyama, Y.

Different development strategies affecting Japan's drug lag between Japan-based and foreign-based companies. Ther Innov Reg Sci 58, 714-720 (2024). doi: 10.1007/s43441-024-00649-y

- 2) Singh, R., Wang, W., Chakravarty, A., Wang, J. & Uyama, Y. Simultaneous global drug development and multiregional clinical trials (MRCT): 5 years after implementation of ICH E17 guidelines. Ther Innov Reg Sci 58, 845-854 (2024). doi: 10.1007/s43441-024-00639-0

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

なお、本報告書に記載の内容は、研究者の個人的見解に基づくものであり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の公式見解を示すものではない。