アジア地域における国際共同治験の推進に向けた環境整備に関する研究

研究代表者：花尻（木倉）瑠理 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

研究要旨:本研究は、ICH加盟国(地域)が少なく、また臨床試験に関する知見も少ない東南アジア地域や南アジア地域を主な対象として、国際共同治験の実施例調査により課題を抽出し、臨床試験関連の指針、臨床試験サイトの体制、対照薬を含む試験デザイン等を調査した上で、アジア地域での国際共同治験推進のための規制環境及び臨床試験環境に関する留意点文書を作成することを目的とする。令和6年度は、当該地域における臨床試験に関連する指針や臨床試験サイトの体制等調査、対照薬を含む試験デザイン等に関する調査を実施し、下記の結果を得た。

1. 国際共同治験の現状と課題: 日本の承認申請に含まれる国際共同治験は、抗悪性腫瘍剤分野での実施が多い。国際共同治験への東アジアの参加は定着しているが、東南アジアの参加は限定的であり、増加傾向は見られない。ベンチャー企業等の比較的小規模な企業が実施する国際共同治験には他のアジア諸国の参加が多いものの、日本が参加できているケースは限られる。日本の国際共同治験への参加状況は、疾患領域によって異なる。

2. 東南アジア・南アジアの実施状況: 東南アジアでは、タイ、シンガポール、マレーシア、フィリピン、ベトナムで国際共同治験が積極的に実施されている。南アジアのインドでは約4,000件の臨床試験が登録されているが、国際共同治験の割合は高くない。これらの国々では悪性腫瘍領域の試験が多く、タイとフィリピンでは感染症、マレーシアとインドでは内分泌・代謝領域の試験も多く見られる。

4. 臨床試験サイトの体制と規制環境:①インドとパキスタンの臨床試験サイトは、基本的なインフラと設備が整備され、基礎的な教育体制も構築されている。インドでは電子カルテ導入状況と国際共同治験の経験値が、パキスタンでは規制当局との手続きが留意点である。韓国では、KoNECTを中心とした国家レベルの包括的支援体制が確立されており、国際共同治験推進のモデルとなり得る。②インドでは2019年のNDCT規則により、治験申請の審査期間短縮、オンライン申請システムの導入、倫理委員会の審査基準明確化、国際基準(ICH-GCP等)に基づくガイドラインの導入などが図られた。特定の医薬品についてはインド国内での臨床試験が免除される規定も設けられている。しかし、データ信頼性と品質管理の確保、倫理的課題への対応、インフラと人材の課題、知的財産権保護の欠如など、解決すべき課題が多い。③パキスタンは倫理委員会の審査範囲、監督、安全性報告、品質要件等はすべてICH E6(R2)に準拠しており、GCP基準に基づいて治験が実施されているが、資金不足、人材不足、規制の複雑さ、倫理審査の遅れ、文化的・宗教的要因が障害となっている。

今後、日本が国際共同治験を推進し、医薬品開発を効率化するためには、東南・南アジアとの連携をさらに促進する必要があると思われる。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に日本が積極的な役割を果たす必要があると考えられる。国際共同治験の推進には、外因性要因による地域差に着目した補正手法の開発が重要である。本研究で明らかになった規制環境及び臨床試験環境に関する知見は、東南アジア及び南アジアの薬事規制当局間の議論等に活用可能であると考えられる。

研究分担者(アイウエオ順)

安部 賀央里 名古屋市立大学大学院
データサイエンス研究科 准教授
宇山 佳明 医薬品医療機器総合機構 執行役員
塚越 絵里 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 主任研究官
成川 衛 北里大学薬学部 教授
花尻(木倉)瑠理 国立医薬品食品衛生研究所
医薬安全科学部 部長
前田 実花 北里大学薬学部 臨床薬剤疫学 講師

研究協力者(アイウエオ順)

熊谷 雄治 北里大学北里研究所病院 研究部
頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科
元教授

A. 研究目的

人口が多く経済発展が著しいアジア地域において、日本発の国際共同治験を効果的に拡大することは、我が国のみならず、アジア地域での医療の発展に寄与し、結果としてアジア地域の公衆衛生の向上のために大きく貢献する。そこで、これまでの厚生労働科学研究(前研究代表者 頭金正博)において、アジア地域での国際共同治験を実施する際の重要なポイントであるアジア地域での医薬品の有効性と安全性における民族差の要因の解明研究を行い、国際共同治験を東アジアや東南アジアで実施する際の留意点として公表してきた。この研究の過程で、特に東南アジア等のICH加盟国が少ない地域では、有効性や安全性の民族差に関する検討に加え、規制環境や臨床試験サイトにおける受け入れ環境に関しても日本が主導して国際調和を行う必要があることが明らかになった。そこで、本研究は、ICH加盟国(地域)が少なく、また臨床試験に関する知見も少ない東南アジア地域や南アジア地域を主な対象として、国際共同治験の実施例調査により課題を抽出したうえで、臨床試験に関連する指針や臨床試験サイトの体制等調査や対照薬を含む試験デザイン等の調査を行い、それらを踏まえた上でアジア地域での国際共同治験推進のための規

制環境及び臨床試験環境に関する留意点文書作成を行うことを目的とする。

令和6年度は、下記の通り、東南アジア地域や南アジア地域を主な対象として、臨床試験に関連する指針や臨床試験サイトの体制等調査や対照薬を含む試験デザイン等の調査を行った。

1. 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が、民族的要因の考慮などを考えると、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、特に東アジア地域だけでなく、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、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(宇山)。
2. 今後のアジア地域における国際共同開発推進のための基礎資料を得ることを目的として、東南アジア及び南アジアに焦点を当てて、近年の国際共同治験(MRCT)の実施状況を調査・分析した(成川)。
3. アジア地域で実施された医薬品開発のための臨床試験の試験デザインおよび臨床試験で用いられた対照薬を調査した(安部)。
4. 南アジア地域(インド、パキスタン)における臨床試験サイトの体制・設備等の実態を把握するとともに、東アジア地域代表国(韓国)における臨床試験へのQMS(Quality Management System)の取り組み状況を調査した(前田)。
5. 南インド地域の代表としてインドに着目し、臨床試験関連の規制状況と実施に関する調査を行った(花尻)。
6. ICH非加盟国であるパキスタンを対象として、臨床試験関連の規制状況と実施に関する調査を行った(塚越)。

B. 研究方法

1. 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(宇山)

令和5年度はアジア地域における国際共同治験の

実施例について、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 等のデータを収集し、主に単年度データに基づき検討したが、令和 6 年度は、複数年度のデータに基づき、検討対象を広げて詳細を検討した。

2. 東南アジア及び南アジア地域に焦点を当てた国際共同治験の実施状況調査(成川)

臨床試験データベース (Trialtrove) を用いて、2015 年 1 月以降に開始された臨床試験 (Ph.2 又は Ph.3) であって、実施国にアジア諸国を含む試験を抽出した。次いで、抽出した試験を MRCT (2 カ国以上が参加する試験) とローカル試験 (当該 1 カ国のみの試験) に分類し、これまでの研究結果から MRCT への参加が少なかった東南アジア及び南アジア地域に焦点を当てて、対象国が参加した MRCT の対象疾患領域等を集計比較した。

3. 臨床試験デザイン調査(安部)

PMDA の申請資料概要及び審査報告書や PubMed 等の文献データベースを活用しシステムティックレビューを実施した。79 の RCT 試験が解析対象となり、実施地域(実施国)および用いられている臨床試験のデザインの詳細、有効性、安全性評価項目について調査を行った。

4. アジア地域における臨床試験サイトの体制や設備等の調査(南アジア地域(インド、パキスタン)および東アジアの代表国(韓国)における調査)(前田)

南アジア地域調査では、イーピーエス株式会社と Freyr Solutions 社の協力のもと、インド 5 施設、パキスタン 5 施設の臨床試験サイトに対して質問紙調査を実施した。韓国では、KoNECT とソウル大学病院の責任者を対象とした半構造化インタビュー、5 つの臨床試験サイトへの質問紙調査を通じて、臨床試験環境と組織的な QMS 活動の実態を総合的に調査した。

5. アジア地域(インド)における臨床試験関連の規制状況と実施に関する調査(花尻)

医薬品、医療機器、健康関連製品の規制を行う、インド政府機関が運営するウェブサイト等を適切な情報

源として、掲載されているインドで実施される臨床試験(治験)に関連するガイドライン等について調査した。MRCT の推進状況は、米国の Clinicaltrial.gov のデータベースから、加盟している各国およびインドの臨床試験登録状況について、ウェブサイトを中心に調査した。

6. アジア地域(パキスタン)における臨床試験関連の規制状況と実施に関する調査(塚越)

医薬品、医療機器、健康関連製品の規制を行う、パキスタンの政府機関が運営するウェブサイト適切な情報源として、掲載されているパキスタンで実施される臨床試験(治験)に関連するガイドライン等について、株式会社グローヴァによる英文翻訳を実施した。MRCT の推進状況は、WHO の国際臨床試験登録プラットフォーム、および米国の Clinicaltrial.gov のデータベースから、加盟している各国およびパキスタンの臨床試験登録状況について、ウェブサイトを中心に調査した。

C. 結果

1. 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(宇山)

本年度はより多くのデータに基づき検討した結果、日本の承認申請に含まれる国際共同治験の多くは抗悪性腫瘍剤分野での実施であり、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おいて、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。

2. 東南アジア及び南アジア地域に焦点を当てた国際共同治験の実施状況調査(成川)

東南アジアで登録試験数が多かったタイ、シンガポール、マレーシア、フィリピン、ベトナムで

は、絶対数はそれほど多くないものの、MRCT が積極的に実施されていた。一方、南アジアで試験数が多かったインドでは 4,000 近い臨床試験が登録されていたが、MRCT の割合は大きくはなかった。これら東南アジア及び南アジア地域の 5 か国では、いずれの国でも悪性腫瘍領域の試験が比較的多く実施されており、また、タイ、フィリピンでは感染症、マレーシア、インドでは内分泌・代謝領域の試験も多く実施されていた。

3. 臨床試験デザイン調査(安部)

疾患修飾性新規抗リウマチ薬の開発のための臨床試験の検討から、国際共同治験として実施されている試験では、主な試験デザインは日本、アジア及び欧米地域を含めたグローバルで統一されているものの、投与量や投与期間に関しては、国内試験のみがアジア地域を含めた他地域と異なっていた。したがって国際共同治験から民族差を検討する場合は、用量や投与期間の違いを考慮することが重要だと考えられた。また、安全性の指標において国内試験とそれ以外の地域で差がみられ、医療制度の違いが要因の 1 つとして示唆された。

4. アジア地域における臨床試験サイトの体制や設備等の調査(南アジア地域(インド、パキスタン)および東アジアの代表国(韓国)における調査)(前田)

インド、パキスタンの臨床試験サイトは、治験実施に必要な基本的インフラと設備、標準業務手順書等が整備され、基礎的な教育体制も構築されていた。インドでは、電子カルテ導入状況、国際共同治験の経験値が、パキスタンでは規制当局との手続きが留意点として挙げられた。韓国では、KoNECT を中心とした国家レベルの包括的支援体制が確立されており、組織的な人材育成、先端技術活用、患者ポータルシステム等による効率的な被験者リクルート体制など、アジア地域における国際共同治験推進のためのモデルとなり得る先進的取り組みが確認された。

5. アジア地域(インド)における臨床試験関連の規制状況と実施に関する調査(花尻)

インドにおける国際共同治験の取り組みは、近年急

速に進展している。インドは、その巨大な人口と多様な遺伝子プールを持つため、臨床試験の実施国としてメリットも多い。インドにおける新薬開発と臨床試験の規制を大幅に合理化し、透明性を高めることを目的として、2019 年に New Drugs and Clinical Trials (NDCT) 規則が制定された。本規則(その後の改訂を含む)では主に、①治験申請の審査期間を短縮し、通常の承認プロセスを、インド国内で開発される医薬品については 30 日以内、それ以外は 90 日以内とする。②治験申請をオンラインで行えるシステムを導入。③治験申請に必要な書類の要件の見直し。④倫理委員会の審査基準の明確化。⑤新しい治療法や医薬品に関する治験の優遇措置。⑥国際的な基準(ICH-GCP 等)に基づいたガイドライン等が取り入れられた。米国、英国、日本、オーストラリア、カナダ、欧州連合の 6 拠点(E6 諸国)で承認されている特定のカテゴリーの医薬品(希少疾病用医薬品、遺伝子・細胞治療製品など)については、インド国内での臨床試験が免除される規定が設けられるなど、海外の臨床試験データの受け入れに関する規制も改訂されている。また、近年では、医薬品のサプライチェーンにおける中国依存からの「リスク回避」の動きもあり、臨床試験や初期段階の製造においてインドへの注目が高まっている。一方で、データ信頼性と品質管理の確保、倫理的課題への対応、インフラと人材の課題、知的財産権保護(臨床試験データの独占権)の欠如など、解決すべき課題も多いと思われる。

6. アジア地域(パキスタン)における臨床試験関連の規制状況と実施に関する調査(塚越)

今年度は南アジア地域のパキスタンを対象に治験環境の規制状況を調査した。同国ではパキスタン医薬品規制機関(Drug Regulatory Authority of Pakistan; DRAP)が、薬事法に基づいて、ヒトを対象とした医薬品の臨床試験(治験)を規制している。治験の実施には、医療機関に設置された治験審査委員会による施設レベルの審査の承認に加えて、パキスタン国家公認の国家生命倫理委員会による国家レベルの審査の承認が必要である。倫理委員会の審査範囲

や監督、安全性報告、品質要件等はすべて ICH E6(R2)に準拠しており、パキスタンでの治験は GCP 基準に基づいて実施されている。パキスタンは、WHO 国際臨床試験登録プラットフォーム (International Clinical Trials Registry Platform; ICTRP)における一次登録機関としては認定されていない。また、パキスタンの臨床試験には、資金不足、熟練した人材の不足、規制の複雑さなど多くの障害がある。倫理審査の遅れや政府の規制が煩雑であることも試験の進行を妨げている。さらに、一部の文化的・宗教的信念が試験への参加を阻害する要因となっている。

D. 考察

1. 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(宇山)

今後、日本での国際共同治験を推進し、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、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る。

2. 東南アジア及び南アジア地域に焦点を当てた国際共同治験の実施状況調査(成川)

東アジア地域に比べて絶対数は少ないものの、タイ、シンガポール、マレーシア、フィリピン、インドといった東南アジア及び南アジア諸国においても比較的多くの臨床試験が実施されており、これらの国々では MRCT の経験値が蓄積されつつあることが推測できる。また、MRCT の対象疾患領域には各国の医療環境や社会事情が反映されているものと考えられる。

3. 臨床試験デザイン調査(安部)

国際共同治験の推進には外因性要因による地域差に着目することが重要であり、補正手法の開発が必要であると考えられた。本研究成果は、東南アジア地域や南アジア地域での国際共同治験推進のための規制環境及び臨床試験環境整備に活用できる。

4. アジア地域における臨床試験サイトの体制や設備等の調査(南アジア地域(インド、パキスタン)および東アジアの代表国(韓国)における調査)(前田)

南アジア地域(インド、パキスタン)の調査結果は、当該地域との国際共同治験実施に向けた体制構築の基礎的知見として活用する。韓国の調査結果からは、国際共同治験の窓口機能一元化、国際学会での継続的情報発信、グローバル製薬企業とのパートナーシップ構築、専門人材育成プログラムの充実、デジタル基盤整備などが重要施策として示唆された。

5. アジア地域(インド)における臨床試験関連の規制状況と実施に関する調査(花尻)

過去に、インフォームド・コンセントの不徹底、不適切な補償、倫理委員会の機能不全などが深刻な問題として指摘されている。その後規制は強化されたが、依然として被験者の権利保護に対する国際的な監視の目が厳しい状況である。また、インドの GCP ガイドラインは ICH ガイドラインに準拠しているとされているが、実際の運用において、全ての施設で国際水準の品質管理が徹底されているかどうか、国際的な懸念が存在している。データ信頼性と品質管理の確保、倫理的課題への対応、インフラと人材の課題への対応、知的財産権保護(臨床試験データの独占権)の欠如への対応が、今後の課題と思われる。

6. アジア地域(パキスタン)における臨床試験関連の規制状況と実施に関する調査(塚越)

パキスタンにおける MRCT のさらなる推進を図るためには、政府による支援体制の強化、国際的パートナーシップの構築、研究者の能力開発、そして倫理基準の厳格な適用など、包括的かつ多角的な取り組みが求められる。その実現のためには、DRAP が WHO ICTRP への正式な登録申請を行い、段階的に必要要件を満たしていくことが不可欠である。これらの取り組みを通じて、パキスタンは将来的に国際的な臨床研究の中核拠点としての役割を果たすことが期待される。本研究で明らかになった国際共同治験を実施する際に支障となる規制環境及び臨床試験環境に関する規制調和につい

ての知見は、東南アジア及び南アジアの薬事規制当局間での議論への活用や、東南アジア及び南アジア地域の当該国における規制構築への活用が可能である。

E. 結論

令和 6 年度は、東南アジア地域や南アジア地域を主な対象として、臨床試験に関連する指針や臨床試験サイトの体制等調査や対照薬を含む試験デザイン等の調査を実施し、下記を明らかにした。

1. 国際共同治験の現状と課題

現在、日本の承認申請に含まれる国際共同治験の多くは抗悪性腫瘍剤分野で実施されている。国際共同治験への東アジアの参加は定着しているが、東南アジアの参加は限定的であり、増加傾向は認められない。ベンチャー企業等の比較的小規模な企業が実施する国際共同治験では、他のアジア諸国の参加が多く見られるものの、日本がこれらの治験に参加できているケースは限られている。日本の国際共同治験への参加状況は、疾患領域によって異なる。

2. 東南アジア・南アジアの実施状況

東南アジアでは、タイ、シンガポール、マレーシア、フィリピン、ベトナムで国際共同治験が積極的に実施されている。南アジアのインドでは約 4,000 件の臨床試験が登録されているが、国際共同治験の割合は大きくない。これら東南アジア及び南アジアの 5 か国では、いずれの国でも悪性腫瘍領域の試験が比較的多く実施されている。また、タイ、フィリピンでは感染症、マレーシア、インドでは内分泌・代謝領域の試験も多く実施されている。

3. 臨床試験デザインの考察

疾患修飾性新規抗リウマチ薬の開発のための臨床試験の検討から、国際共同治験として実施されている試験では、主な試験デザインは日本、アジア及び欧米地域を含めたグローバルで統一されている。しかし、投与量や投与期間に関しては、国内試験のみがアジア地域を含めた他地域と異なっている。したがって、国際共同治験から民族差を検討する際には、用量や

投与期間の違いを考慮することが重要である。また、安全性の指標において国内試験とそれ以外の地域で差が見られ、医療制度の違いが要因の一つとして示唆された。

4. 臨床試験サイトの体制と規制環境

①インドおよびパキスタンの臨床試験サイトは、治験実施に必要な基本的インフラと設備、標準業務手順書等が整備され、基礎的な教育体制も構築されている。インドでは電子カルテ導入状況と国際共同治験の経験値が、パキスタンでは規制当局との手続きが留意点として挙げられる。韓国では、KoNECT を中心とした国家レベルの包括的支援体制が確立されており、組織的な人材育成、先端技術活用、患者ポータルシステム等による効率的な被験者リクルート体制など、アジア地域における国際共同治験推進のためのモデルとなり得る先進的取り組みが確認された。

②インドにおける国際共同治験の取り組みは近年急速に進展している。2019 年に制定された New Drugs and Clinical Trials (NDCT) 規則により、治験申請の審査期間短縮、オンライン申請システムの導入、倫理委員会の審査基準明確化、国際基準(ICH-GCP 等)に基づくガイドラインの導入などが図られた。特定の医薬品についてはインド国内での臨床試験が免除される規定も設けられている。しかし、データ信頼性と品質管理の確保、倫理的課題への対応、インフラと人材の課題、知的財産権保護の欠如など、解決すべき課題が多い。

③パキスタンでは、パキスタン医薬品規制機関(DRAP)が薬事法に基づき臨床試験を規制している。治験の実施には、医療機関の治験審査委員会と国家生命倫理委員会の承認が必要である。倫理委員会の審査範囲、監督、安全性報告、品質要件等はすべて ICH E6(R2)に準拠しており、GCP 基準に基づいて治験が実施されている。しかし、パキスタンは WHO 国際臨床試験登録プラットフォーム(ICTRP)の一次登録機関としては認定されていない。また、資金不足、熟練した人材の不足、規制の複雑さ、倫理審査の遅れ、政府の規制の煩雑さ、一部の文化的・宗教的信念が

試験への参加を阻害する要因となっている。

今後、日本での国際共同治験を推進し、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・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す必要があると思われる。国際共同治験の推進には、外因性要因による地域差に着目し、補正手法の開発が重要である。本研究で明らかになった国際共同治験を実施する際に支障となる規制環境及び臨床試験環境に関する規制についての知見は、東南アジア及び南アジアの薬事規制当局間での議論等への活用が可能であると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

学会発表

- 1) Linfeng Liu, Kaori Ambe, Mayu Onishi, Yuka Yoshii, Toshiaki Makino, Masahiro Tohkin: Comparison of Multiple Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Combination Therapies with Methotrexate in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis of Efficacy and Safety. The 9th Nagoya / Gifu / Shenyang / Nanjing Symposium of Pharmaceutical Sciences 2024 Nagoya (2024.9.16, Nagoya)

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

- 3) Liu, L., Ambe, K., Onishi, M., Yoshii, Y., Makino, T., Tohkin, M.: Comparison of the Efficacy and Safety of Disease-Modifying Antirheumatic Drugs Combination Therapies: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Clin Transl Sci*. 2025; 18(3): e70156. doi: 10.1111/cts.70156.

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

該当なし