

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)  
分担研究報告書

臨床試験と医療実態の調査

研究分担者 熊谷 雄治 北里大学 医学部附属臨床研究センター 教授

研究要旨：アジアにおける国際共同試験の対象国として、今後可能性のある東南アジアの5ヶ国、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの臨床試験をとりまく状況について調査した。COVID-19 流行により現地調査が不可能であったため、現地 CRO の協力を得て、各国の臨床試験における key opinion leader にあらかじめ健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙を送付、その回答に基づいて web 面談を行った。5ヶ国いずれにおいても新薬開発のための臨床試験数は増加しており、国際共同試験にも相当数参加していた。新薬開発の規制状況、試験開始前の手続きなどについては国により軽微な相違があるものの、臨床試験を施行している医療機関、試験を担当する医師は質の高い国際共同試験を行うことが総論的には可能であると思われた。一方で臨床試験の対象疾患によっては、医療機関の得意分野、疾患の疫学等につき留意する必要があると思われる。

研究分担者 熊谷雄治 北里大学  
医学部附属臨床研究センター 教授

A. 研究目的

医薬品の開発のための臨床試験では、当該地域の患者における効果と安全性の確認が重要であるが、必要とされる症例数は増加しており、ひとつの地域のみでの開発は非効率的であり、多くの患者へ迅速に新規医薬品を提供するためには国際共同試験が必須となっている。国際共同試験における留意点について記した ICH-E17 ガイドラインでは、民族差を考慮した上での試験計画に加え、複数の地域を統合して解析する pooled region の考え方も示されている。これまででは主に東アジア地域における共同試験の可能性に興味を持たれていたが、我が国にとって pooled region の可能性がある地域として東南アジア地域もあげられる。これらの国々では臨床試験の体制整備が不十分であった歴史があり、具体的な調査の数が少なく、共同試験を行う可能性について検

討するための情報が不足している。

このため、今回、東南アジアの各国における医療環境、臨床試験の実施状況、試験の種類、体制の整備状況に加え、主な疾患の疫学について公表資料と現地での情報収集による調査を行うこととした。初年度はタイ、ベトナム、インドネシア3ヶ国の公表資料をもとに医療環境、臨床試験の可能性について調査を行い、本年度はその理解をさらに深めるために、各国の臨床試験における key opinion leader を対象に健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙を送付、その回答に基づいて web 面談を行うこととした。

B. 研究方法

インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの5カ国について、日本のCROであるEPSインターナショナルに調査の仲介を依頼した。現地CROの協力を得て、各国の臨床試験における key opinion leader (KOL)を選定した。各国のKOLに対

しあらかじめ国民の背景、健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙（添付資料1）を送付し、その回答に基づいてweb面談を行った。インドネシア、タイ、ベトナムの調査結果によっては昨年度の公表資料による調査と重複あるいは数字が異なる部分もあるが、今回の調査により得られた情報を更新されたデータとした。（各国の質問紙への回答を資料2-6として添付）

## C. 研究結果

### 1) インドネシアの状況と臨床試験を行う際の留意点

インドネシアは主な島が13、総数17000以上の島から構成される国家であり、人口2億7000万人以上、その58%がジャワ島に居住している。平均年齢は28.1歳と若年者が多い国である。若年層の識字率は高い。300以上の他民族国家であるがジャワ人、スダ人で半数を越え、少数民族は地域的に分布しており、臨床試験を行う医療機関では、共通語であるインドネシア語での意思疎通が十分可能である。脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、結核、肝硬変、下痢性疾患、慢性閉塞性肺疾患などが死因として多い。がんの有病率は乳がん、肺がん、前立腺がん、大腸がん、肝がんの順に高く、進展した状態で診断されることが多い。感染症は特に結核が喫緊の課題となっている。マラリアも多数例存在する。さらに島嶼部におけるワクチン接種の普及も課題であるようだ。

ヘルスケアシステムとして政府のユニバーサルヘルスケアシステムがほぼ全人口をカバーしており、公的医療提供者以外の民間組織もこのシステムに参加している。公的償還は貧困層に対するものが基本で、それ以上のカバーは民間保険に加入することで行われ、官民混合の保険制度である。

臨床試験の規制当局はインドネシア保健省（Badan Pengawas Obat dan Makanan, BPOM）である。臨床試験は国独自のシステムへ登録する必要がある。

臨床試験の審査は倫理委員会が行う。国立ヘルスリサーチ倫理委員会が各倫理委員会の向上のために

設立され、現在30以上の施設倫理委員会が存在する。試験の承認は連続プロセスであり、倫理委員会の承認後にBPOM科学委員会の承認を受け、試験開始となる。倫理委審査に要する期間は4-6週間、BPOMの承認は20日とされている。2015年から生物学的検体の送付に許可が必要となり、国際共同試験数が一時的に減少したが、現在ではBPOMの努力もあり再び増加している。臨床試験の数については添付資料2に詳細を示す。主な試験の対象疾患は感染症、代謝疾患、呼吸器疾患、循環器疾患等である。BPOMへの申請は原則としてインドネシア語であり、現地CROを介して試験を開始することが通常である。医療機関、責任医師等の公式な認定制度はないが、十分な研修が行われている。

インドネシアは国際共同試験参加の大きなポテンシャルを有している。患者プールは大きく、さらに未治療患者が大多数であることが挙げられ、大規模な試験に適している。ワクチンの治験のような大規模で緊急の試験についても参加できる能力を有している。その一方で試験が可能な医療機関の数はまだ少なく、承認までの時間が比較的長いことから、適応疾患、試験の種類によって選択される地域となると思われる。

### 2) タイの状況と臨床試験を行う際の留意点

タイはインドシナ半島に位置する人口6980万人の国である。約半数がバンコク周辺に居住しているが、基本的には米作農家が主体の国家である。2018年の平均余命は75歳、人口の17%が60歳をこえており、高齢化社会となっている。若年層の識字率は高いが、高齢者では約80%である。多民族国家であるが人口の95%以上がタイ人であり、そのほかは居住地域が限定された少数民族である。このため、臨床試験のICFはタイ語で作成されている。

主な死因は非伝染性疾患（NCD）が占めている。罹患率として高いものは、循環器疾患、がん、呼吸器疾患、糖尿病、慢性腎臓病である。特にライフスタイルの変化により高血圧、糖尿病などが増加しており、慢性腎臓病への対応が最近の課題になっているとのことであった。その一方で感染症も多く、45万

人が HIV に感染しており、毎年数万人がデングに感染（2013 年には 15 万人）、マラリアは減少傾向であるものの年間 1 万人が感染している。アジア諸国で問題となっている結核は多く、多剤耐性/リファンピシン耐性例が多い。

ユニバーサルヘルスケアが国家医療保障制度（NHSS）に基づいて行われているが、その制度は複数に分かれている。私立病院は公的保障制度に加入しているものもあるが、多くは自己負担あるいは民間保険のカバーとなっている。

グローバル企業の支社が以前より存在していたため国際共同試験へは古くから参加しており、がん領域、HIV 感染症などの経験が豊富である。これらの試験は国の主導もあり、主に大学病院で施行されてきた。現在、臨床試験の増加に伴って大学病院が飽和状態となる疾患領域もあり、一般病院での臨床試験が増加している。また倫理審査とタイ FDA での審査に時間を要し、試験施行まで時間がかかるという問題点が存在していたが、並行審査システムの導入、レビュー期間の短縮が図られ、開始までの期間は短縮されている。FDA は one stop agency と標榜しており、効率化に努めている。臨床試験の審査は FDA が認定した倫理委員会で行われ、施設固有のものに加えて中央審査委員会も存在している。

タイで臨床試験を行う利点として、多くの疾患について未治療の患者プールが大きいこと、臨床試験に関する人材、とくに薬剤師が多く CRO も充実していること、臨床試験実施のためのインフラが整備されており、コストパフォーマンスが高いことが挙げられる。

### 3) フィリピンの状況と臨床試験を行う際の留意点

フィリピンは西太平洋の 7,000 以上の島からなる国家であり、人口は 1 億 9 百万人で、タガログ、セブアノ、イロカノなどの多民族からなる。35 歳未満が半数以上を占める若い国であるが、高齢化が進み始めている。識字率は若いほど高いが、全年齢層で 90% を超えている。使用されている言語の種類は多いが、先住少数民族が臨床試験にふくまれることはきわめて稀で、ICF としてはタガログ語または英語

による文書でほとんどがカバーできるとの KOL からの情報であった。

公的な保険制度によりカバーされる領域は広くはなく、特にがん領域において経済的な理由で臨床試験に参加する患者数も相当数あるとの情報であった。

死因としては虚血性心疾患、脳卒中、がん、糖尿病が多く、有病率としては心血管疾患、糖尿病、がん、慢性閉塞性肺疾患の順であった。がんは乳がん、肺がん、大腸がん、肝がんが多い。臨床試験の規制はフィリピン FDA (PFDA) が行っている。審査プロセスは平行であるが、倫理委員会のプロセスに 3-5 ヶ月を要する。これは施設の契約プロセスが非常に高位の、場合によっては首相レベルの、署名が必要なことが一因とも考えられる。倫理委員会は Philippine Health Research Ethics Board (PHREB) によってレベルも含めて認定される。

臨床試験数は多く、現時点で ClinicalTrials.gov に登録された試験は約 1,000 件、第 3 相試験が半数以上を占め、総じてがん領域が多いが、最近の傾向として感染症、ワクチンの試験が増加している。（添付資料 4 参照）臨床試験の施設には認定制度はないが、責任医師等の GCP 教育は十分に行われている。現在の問題点としては COVID-19 関連試験により飽和状況が生じ、責任医師、スタッフのリソースが極端に不足していることがあげられる。臨床試験を行う医師は日常診療に加えて業務を行っており、疲弊している状況がうかがえた。これらの状況に対し、医療機関における臨床試験センターの必要性が認識され、マニラ大学が臨床試験センターを設立準備中であるとの情報を得た。

### 4) ベトナムの状況と臨床試験を行う際の留意点

ベトナムはインドネシア半島東側に位置し、人口は 9,820 万人、そのうち 35 歳未満が 70% という若年者人口が多い国である。54 の民族からなる多民族国家であるものの 85% 以上がキン族とされ、実際の臨床試験参加者のほとんどがキン族であるため、ICF はベトナム語で作成される。若年者の識字率は高いが、高齢者のそれは 90% 未満である。平均余命

は 75.25 歳。主な死亡の原因は脳卒中、心臓病、慢性閉塞性肺疾患であり、問題となっている疾患として、ウイルス性肝炎、STD が挙げられる。主ながんは肺がん、肝がん、乳がん、胃がん、大腸がんの順であるが、多くは症状が重篤化して受診するため進行がんが多く早期がんの症例は少ない。現在、がんのレジストリシステムがないため詳細は不明とのことであった。

ベトナムのヘルスケアシステムは行政により段階的なものに区分されている。行政は上位から保健省、各省、地域の保険局となっており、ヘルスケアの提供は保健省管轄の病院・研究機関、大学レベル、省・市の病院・医療センター、都における医療・予防サービス、地区におけるプライマリケアの 4 レベルで行われる。また、各省庁や軍の医療機関も存在する。病院の 80%、病床数の 95%が公立である。臨床試験のほとんどは公立病院で行われてきた。私立病院は医療ケアへの集中と訴訟リスクを避けるために臨床試験には参加していなかったが、最近少数参加する例が現れている。このため、ベトナムの臨床試験が急速に注目を集める中、CRO が多く設立され臨床試験の幅が広がっている。2021 年までに登録された臨床試験数は 636 試験、疾患としては感染症、呼吸器疾患、消化器疾患、免疫疾患などがある。国内に製造企業がないため、医薬品の多くは輸入されたものである一方で伝統医薬についても研究開発が行われている。医薬品の規制は保健省 (MoH) が担当している。臨床試験の許可は MoH が行う。MoH は ASTT (Administration of Science, Technology and Training, 科学技術研修局) と国家レベルの倫理委員会である NECBR (National Ethics Committee in Biomedical Research) による審査を行い、許可をする。また、医療機関での実施に当たって、NECBR に登録された倫理委員会 (Council of Ethics in Biomedical Research at Grass Root Level, CEBRGL) の審査を受ける必要がある。ASTT と NECBR の申請は同時に可能であり、平行プロセスとされている。開始にあつて臨床試験の登録は求められていない。最近、医療施設は臨床試験の実施にあたって、MoH による GCP 認定制度が開始され、倫理委員会、施設、

経験、トレーニングについての基準リストが示されている。臨床試験が可能な大病院はホーチミン市、ハノイ市に集中しているが、患者プールは大きく、疾患領域によっては国際共同試験を行える可能性は高い。ベトナムでは臨床試験に参加した責任医師等へ報酬が発生することもあり、症例のリクルートは円滑である。現在、官民共同で感染症および熱帯病のワクチンの開発、心血管疾患、後期がんおよび腎疾患の臨床試験などに焦点を当てている。

5) マレーシアの状況と臨床試験を行う際の留意点  
マレーシアはマレー半島およびボルネオ島の一部からなる多民族国家である。人口は 3,270 万人で民族的にはマレー系が 70%、中国系 22%、インド系 7% からなる。平均余命は 76.4 歳である。高齢者での識字率は 77.2% であり、他民族性とあいまって ICF の作成には留意すべきである。主な死因は虚血性心疾患、肺炎、脳卒中、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病である。生活習慣病により、増加する慢性腎臓病の増加が問題視されている。主ながんは乳がん、大腸がん、肺がん、鼻咽頭がん、肝がんである。ヘルスケアは Ministry of Health (MOH) が担当している。保険システムは公的なユニバーサルケアと私的保険から成り立っており、私立病院による高度なケアは裕福層が主な対象である。臨床研究は MoH の機関である NIH (National Institute of Health) が担当しており、新薬開発に関しては NPRA (National Pharmaceutical Regulatory Agency) が担当している。マレーシアで行われる臨床試験は国のデータベースである NMRR (National Medical Research Register) に web サイト経由で登録する必要があり、必要書類をまとめた上で NMRR 登録番号を取得するのに 10 日間ほど要する。倫理審査委員会は MoH 管轄の施設および資料を用いる研究を対象とした中央審査委員会 (MREC) と各施設における審査委員会 (LEC) の 2 つが存在する。2 階建構造ではなく、MREC は MoH で行われる治験においては LREC として機能することもある。LEC は NPRA および FERCAP への登録が求められている。

審査に要する期間は60～90日である。2021年に登録された臨床試験数は121件であり、第2相試験が31件、第3相試験が58件であった。対象疾患は感染症、がん領域、血液疾患等が多かった。臨床試験施設に対する認定制度が存在しており、医療機関ごとに臨床試験センターのような支援組織を有している。また一部の施設では他の東南アジアで見られないタイプの薬物動態試験を行うユニットが設けられている。

マレーシアで特筆すべきことはCRM (Clinical Research Malaysia) の設立である。2012年にMoHにより設立されたこの組織は企業治験の推進に向けた活動を継続して行なっている。企業と実施施設の橋渡しも可能で、2021年には臨床試験広告サービス、治験関連物廃棄業務も開始している。経験豊富なCROも20社以上存在しており、国際協同試験の体制は構築されている。一方でフィリピンと同様に臨床試験を行う医師は多忙な日常診療の傍ら業務を行っているものの、試験業務の評価は高くなく、新しい医師の積極的な参加が難しいという意見も聞かれ、疲弊している状況がうかがえた。

#### D. 考察

インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの5カ国について、国際共同試験を行うパートナーとしての視点から調査を行なった。いずれの国においても臨床試験の体制整備はかなり進んでおり、程度の差はあるものの国際共同試験の参加経験を有していた。臨床試験の規制、審査制度には若干の相違があるものの、基本的な手順は我が国を含む東アジアと同様であり、試験立案の際のバリアーになるものはすくないと思われた。一方で立案時に参加国の事情を配慮する必要がある点もみられた。たとえば、マレーシア、インドネシアでは生物検体の輸出に許可が必要となっており、許可に要するタイムライン、検体の取り扱いに関するあらかじめの配慮が必要であろう。また、東南アジアという地理的に近い国々であっても、好発する疾患の種類・がん腫により患者プールが異なることもうかがえる。がん領域の臨床試験においてはいずれの国も我が

国より進行癌の症例が多く、肝がん、上咽頭がんなど地域特有のものも見られている。KOLから聴取した意見では生活習慣病などの非伝染性疾患の国際共同試験が多く行われているが、国民のために必要な新しい医薬品として、抗結核薬、デング熱治療薬、ワクチンなどが挙げられていることは、今後の協力体制の確立において重要であると思われた。今回調査した国々において、臨床試験を行う施設の整備、スタッフの教育と経験は国際共同試験を行うために十分なものであるが、その臨床試験を行う施設に限られていることも認識する必要がある。実際、大学病院での治験が飽和状態となり、あらたな施設の参加が求められている部分も存在していた。多民族国家や少数民族が存在する国、あるいはヘルスケアシステムがカバーする範囲が異なる国におけるインフォームドコンセントのあり方は懸念の一つであったが、いずれの国においても問題なく施行されているとのことであった。いくつかの国で、臨床試験に携わる医師のキャリアパスに関する意見を聴取できたことは興味深いものであった。我が国と同様に医師は日常の多忙な業務と並行して臨床試験を行っているが、そのサポート体制、業績としての評価、経済的な見返りなどの点で問題点を指摘するKOLもあった。この問題は各国の方針、体制に関わるものであるが、情報、問題意識をアジア全体で共有して議論する価値がある問題であると思われた。臨床試験の申請、責任医師の選定にあたっては各国特有の制度、状況がありうるため、十分な事前調査を行うこと、必要に応じて現地CROの協力を求めることが望ましいと思われたが、今回調査した5カ国について、国際共同試験のパートナーとすることは十分に可能なものと考えられる。

#### E. 結論

東南アジアのインドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシア5カ国において臨床試験の状況について調査を行なったところ、患者プールの種類、規制状況、医療機関の規模などに若干の相違はあるものの、事前に各国の状況を十分に理解し、戦略を練ることにより、国際共同試験を共に行うことは十

分に可能であると思われた。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表 該当せず

2. 学会発表

第 42 回日本臨床薬理学会 学術総会

シンポジウム ICH E17 の国際共同治験への実装

「アジアにおける治験の実施環境」

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当せず

2. 実用新案登録 該当せず

3. その他 該当せず