

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)
総括研究報告書

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 頭金正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨：東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に関する提言と留意点文書作成を行うことを目的とし、令和5年度は、日本が参加した国際共同治験における東南アジアの関与について検討した。その結果、国際共同治験における日本と東南アジア地域との連携があまり進んでいないことが明らかになり、東南アジアとの連携をさらに発展させることで、有効性や安全性における民族差の要因に関する科学的検討を強化しながら、適切な医薬品開発を促進できると考えられた。そこで、民族差が生じる要因の一つである東南アジアで実施された治験の臨床試験デザインやタイ、マレーシア、インドネシアでの薬事規制や臨床試験サイトの体制・設備について調査した。その結果、今回の調査対象国(タイ)では、国際共同治験に積極的に参加しており、臨床試験デザインも欧米での実施プロトコールに準拠していた。また、薬事規制も国際基準に準拠していた。一方で、専門人材の育成やネットワーク形成は十分でない点もあった。今後はこれらの要因の詳細を検討することで、最終年度には我が国と東南アジア地域との国際共同治験での連携方法についての提言をまとめる予定である。

研究分担者 中村亮介 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

研究分担者 成川衛 北里大学薬学部医薬開発学 教授

研究分担者 宇山佳明 (独) 医薬品医療機器総合機構 執行役員

研究分担者 前田実花 北里大学薬学部臨床薬剤疫学 講師

科学研究において、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国際規制調和会議(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非常に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

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

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提言と留意点文書作成を行うことを目的とした。令和 5 年度は、日本が参加した国際共同治験において、東南アジアおよび東アジア等の関与について検討した。また、東南アジアで実施されていた治験の臨床試験デザイン、東南アジア地域での薬事規制や臨床試験サイトの体制・設備等について調査した。

B. 研究方法

B-1 日本で承認された医薬品開発における東南アジア地域の参加状況に関する調査

我が国で承認された新薬の承認申請資料等のもとに国際共同治験（日本を含めて 2 か国以上が参加した試験）に関する医薬品名、承認取得会社名、効能効果、試験名、参加国及びその数、試験の相、実施地域等に関する情報を収集した。さらに Clinical Trial.gov のデータに基づき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。

B-2 アジア地域で実施された臨床試験のデザイン等に関する調査

承認申請資料、PubMed、EMBASE、CENTRAL、医中誌 web より関節リウマチ（RA）患者を対象とした疾患修飾性新規抗リウマチ薬の生物学的製剤（bDMARDs）および分子標的薬（tsDMARDs）の開発のための臨床試験および双極 I 型障害の躁病あるいは混合性エピソードと診断された患者を

対象として、アジア地域で実施されたアリピプラゾールの臨床試験を網羅的に抽出した。抽出した各試験に関する情報から試験デザインおよび対照薬について調査した。

B-3 東南アジア地域での薬事規制に関する調査

タイ王国（タイ）を対象に調査を行った。まずタイ FDA の担当者に対し、同国における臨床研究と国際共同治験（MRCT）の推進に関する問い合わせを行った。そこで提示された資料を翻訳し、タイにおける治験環境の調査を行った。

B-4 東南アジア地域での臨床試験サイトの体制・設備等についての調査、東アジア地域の臨床試験サイトにおける臨床試験への QMS の取組みに関する調査

タイ、マレーシア、インドネシアの 3 カ国での臨床試験の施設選定にかかわる豊富な情報を有するスタッフの協力のもと、各国の臨床試験の経験を豊富に有する Key Opinion Leader (KOL) を選考し、臨床試験サイトの体制や設備等について調査した。同様に中国の KOL から得られた情報をもとに臨床試験サイトを選考し、臨床試験への Quality Management System (QMS) の取り組みの実態を調査した。

（倫理面への配慮）

本研究は公表された臨床試験データを用いた 2 次解析になるので、ヒトを対象にした医学系研究に関する倫理指針等の対象には該当しない。

C. 研究結果

C-1 日本で承認された医薬品の開発における東南アジア地域の参加状況に関する調査

対象となった 87 の国際共同治験について

て詳細を検討したところ、90%以上は欧米等を含む広範な地域で実施される国際共同治験であり、アジアのみで実施されている国際共同治験は少数であった。また、癌領域での国際共同治験が最も多く、東南アジアが参加している国際共同治験のすべてに東アジアが参加していた。東アジアが参加している国際共同治験を対象に東南アジアの参加傾向を検討したところ、東南アジアはプラセボ、実薬対照等の比較試験や長期投与試験及び非対照試験へ参加し、総症例数としては中規模程度の国際共同治験に多く参加していた。アジアからの参加が国際共同治験における日本人症例の組入れ割合に与える影響を第Ⅲ相試験等で検討した結果、他のアジアからの参加の有無にかかわらず、日本人症例の割合は約10%程度であり、アジアの参加は日本人症例の組入れに影響していなかった。一方で、アジア人種の症例割合は、日本のみが参加している国際共同治験の場合よりも、東アジア及び東南アジアが同時に参加した場合の方が顕著に多かった。

また、全世界的な医薬品の売り上げが上位50社以下の企業が実施する国際共同治験は、上位50社が実施する場合よりも、日本で実施されている国際共同治験へのアジア地域（東アジア、東南アジア）の参加割合及びClinical Trial.govに基づく検討で東南アジア地域で実施されている国際共同治験への国としての日本の参加割合が低い傾向が認められた。

C-2 アジア地域で実施された臨床試験のデザイン等に関する調査

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、東南アジア地域で実施された臨床試験の課題を抽出することとした。その結果、疾患修飾性新規抗リウマチ薬の開発のための臨床試験および抗精神病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、アジア及び欧米を含めたグローバルで統一されていた。また、主要評価項目等についても同じ指標が用いられていた。ただし、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場合もあり、有効性と安全性における民族差の要因の検討を難しくしていた。また、抗精神病薬の試験でのプラセボ群でアジア地域内においても有効性指標に差がみられ、この点においても、有効性と安全性における民族差の要因の検討を難しくしていた。

C-3 東南アジア地域での薬事規制に関する調査

タイ王国ではタイ FDA が研究目的の医薬品の輸入を管理しており、その権限を介して間接的に治験を規制している。治験の実施にはタイ FDA 公認の倫理委員会による治験実施施設の承認（有効期間は2年間）が必要である。提出文書の大半はタイ語または英語による表記が可能であるが、治験実施計画書の概要・説明同意文書・進捗報告書はタイ語、自由販売証明書はまず英語によって示されなければならない。倫理委員会は治験実施計画書のすべての倫理的側面について、独立した適時かつ適切な審査を確保する責任を追うとともに、地域または国の法律、宗教、伝統、文化を考慮しつつ、現行の国際的な倫理指針に従って治験実施

計画書の倫理的側面を検討する必要がある。倫理委員会の審査範囲や監督、社会的弱者集団に対する福祉保護、安全性報告、品質要件等はすべて ICH E6(R2)に準拠しており、タイにおける治験環境はGCP環境下で行われているといえる。

また、タイはアジア太平洋経済協力 (APEC) の枠組みにおいて MRCT を ASEAN 諸国とともに推進している。APEC の基準・適合性小委員会 (SCSC) の規制調和運営委員会 (RHSC) では、MRCT の推進と GCP 査察の調和を規制調和の重要なステップと位置づけており、GCP 査察の分野において、タイは日本とともにリーダー国を務めている。この目的のため、GCP 査察経験者を対象とする査察に関する研修や、優良研修センター (Center of Excellence; COE) における研修内容をコアカリキュラムとして定め、普及に努めている。

C-4 東南アジア地域での臨床試験サイトの体制・設備等についての調査、東アジア地域の臨床試験サイトにおける臨床試験への QMS の取組みに関する調査

タイ、マレーシア、インドネシアの臨床試験サイトは、治験実施医療機関としての基本的要件及び治験に必要となるハード面の環境は概ね整っていることが確認された。一方、共通の課題として国際共同治験の豊富な経験を有する Principal Investigator (PI) や臨床研究コーディネーターなどの専門的人材のリソース不足が課題として挙げられた。インドネシアの KOL からは、臨床試験のための国際的なネットワークの不足やスタッフの英語でのコミュニケーション能力も課題として挙げられた。中国の KOL とな

る臨床試験サイトでは、包括的かつ自律的な QMS 活動が組織的に導入されていることが確認された。IT ツールを活用した先駆的な取り組みも行われていた。

D. 考察

我が国で承認された医薬品の国際共同治験の実態調査から、東アジア地域と比較して国際共同治験における日本と東南アジアとの連携はあまり進んでおらず、また、売り上げ規模が比較的大きくない企業において、その傾向が顕著であることが示された。以上の観点から、日本は医薬品の国際共同治験において、東アジアとの連携を継続しつつ、東南アジアについても焦点を当てて、個々の国々の特徴と、対象疾患や試験デザイン等との関連性を含めて分析することで、医薬品の有効性や安全性における民族差が生じる要因に関する科学的検討を強化しながら、適切な医薬品開発を促進できる可能性が示唆された。

また、東南アジア地域で実施された国際共同治験の試験デザインの調査から、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、東アジア、東南アジア及び欧米を含めたグローバルで統一されているものの、調査対象医薬品 (メトトレキサート) 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おり、民族的要因の解析を複雑にしていることがわかった。そのため、国際共同治験の結果に基づき民族的要因の影響を検討する場合には、用量や投与期間を考慮する必要があると考えられた。また、抗精神病薬のアリピプラゾールの国際共同治験では対照群 (プラセボ群) でアジア地域内に

においても有効性指標に差がみられ、この点でも民族的要因の解析を複雑にしていることがわかった。多地域での国際共同治験の推進にはこのような外因性要因による民族（地域）差を補正する手法の開発が必要であると考えられる。

東南アジア地域での例としてタイ王国の薬事規制制度等に関する調査を行った。タイはICHのメンバー国ではないが、その治験はGCPに準拠しているのみならず、GCP査察をAPECで推進するなど、MRCTの推進に極めて熱心な国の一つであるといえる。将来的に、国際共同治験の実施において、日本と連携可能な有力な国となる可能性がある。また、タイ、マレーシア、インドネシアの臨床試験サイトの状況について調査したところ、治験に必要となるハード面と治験実施医療機関としての基本的要件は概ね整っているものの、共通の課題として国際共同治験の豊富な経験を有するPIや臨床研究コーディネーターなどの専門的人材の不足が課題として挙げられた。国際共同治験実施のための専門的人材の育成、国際共同治験のためのネットワークなどの仕組みによる人材交流、情報交換の場が必要とされていると考えられた。アジア地域での国際共同治験に取り入れ得るQMS活動として、短期的には模範的施設の事例を参考とした臨床試験の全プロセスを管理するためのプロセス管理シートのテンプレートの活用、教育プログラムや教育マテリアルの共有が考えられた。これらを含めたQMS活動は、臨床試験サイトに設置された臨床試験支援部門による中央管理下で導入することが望まれる。そのため、アジア地域の臨床試験サイトにおける自律的なQMS活動の強化に向

け、長期的にはPIや臨床研究コーディネーター等の専門的人材と共に臨床試験サイトの責任者又はリーダーが参加した形での臨床試験サイトにおけるQMS活動の取組みの具体的な事例等の情報交換、交流の機会を創出するなど、共通の文化基盤を構築することが有効であると考えられた。

E. 結論

国際共同治験の実施に関して、我が国と東南アジア地域との連携はあまりすすんでいないことが明らかになった。今後は医薬品の有効性や安全性において民族差が生じる要因のうち、内的要因に加えて、臨床試験デザイン、薬事規制、実施体制等の外的要因を精査することで、医薬品開発における東南アジア地域との連携が促進できる可能性がある。

F. 健康危険情報 該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表
 - Ambe K., Akita A., Wei J., Yoshii Y., Onishi M., **Tohkin M.** Comparison of Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin between Patients in Asian and non-Asian Regions: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis *Clin Pharmacol. Ther* 2023 Jun; **113**(6): 1240 - 1250. doi: 10.1002/cpt.2881.
 - Aoi, Y., Kato, Y., Asano, K., Otsubo, Y., **Uyama, Y.** Characteristics of Asian Participation in Multi-regional Clinical Trials Reviewed for Drug Approval in Japan: Opportunities for Collaboration

Between South-East Asia, East Asia, and Japan. *Ther Innov Reg Sci* 57, 1298-303 (2023). 10.1007/s43441-023-00566-6

- 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*, (2024). 10.1007/s43441-024-00649-y
- 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* (2024). 10.1007/s43441-024-00639-0

2. 書籍

該当無し

3. 学会発表

- 雨宮和奏、**成川衛**. アジア地域に着目した国際共同治験の実施状況の分析. 日本薬学会第144年会(横浜)2024年3月31日
- 大西 真由、劉 臨風、吉井 優花、安部 賀央里、頭金 正博 新規抗リウマチ薬の有効性と安全性に関する研究ーネットワークメタ解析手法を用いた検討 第7回日本臨床薬理学会東海・北陸地方会 2023年6月4日
オンライン
- Yukihiro Shibata, Masahiro Tohkin Influence in the polymorphism (G3751A) of ABCB1 gene on the pharmacokinetics of simvastatin acid 日本薬物動態学会第38回年会/第23

回シトクロムP450国際会議国際合同大会 2023年9月25 ~ 29日 静岡

- 大西真由、劉臨風、吉井優花、安部賀央里、頭金正博 ネットワークメタアナリシスによる新規抗リウマチ薬の有効性と安全性の比較検討 第33回日本医療薬学会年会 2023年11月3 ~ 5日 仙台 優秀演題賞
- Linfeng Liu, Mayu Onishi, Yuka Yoshii, Kaori Ambe, Masahiro Tohkin Comparison of the efficacy and safety of various anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis: Network Meta-Analysis 第44回日本臨床薬理学会学術総会 2023年12月14 ~ 16日 神戸 優秀発表賞

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 該当無し
2. 実用新案登録 該当無し
3. その他 該当無し