

令和5年度 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

東南アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究

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。2022年度に承認された医薬品のうち、国際共同治験のデータが主たる臨床成績であった品目を対象に、PMDAのホームページで公表されている審査報告書、申請資料又はClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>)等の公表情報をもとに解析を実施した。

対象となった87の国際共同治験について詳細を検討したところ、その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社以外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ClinicalTrials.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。

したがって、近年においても、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り、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、東南アジアとの連携をさらに発展させることで、民族的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。

A. 研究目的

近年、医薬品開発の国際化が進み、日本における国際共同治験の実施も増加傾向にある。2017年11月には、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)として施行されている。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、近年の経済的発展を背景として、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

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 \(https://www.clinicaltrials.gov/\)](https://www.clinicaltrials.gov/) 等の公表情報をもとに、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
- 治験実施期間
- 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、2013～2022 年度までに本邦で承認され国際共同治験のデータが主たる臨床成績であった品目を対象として、実施された国際共同治験に関して、東アジア及び東南アジアの参加状況について企業規模別での集計も行った。

さらに [Clinical Trial.gov](https://www.clinicaltrials.gov/) の 2013～2022 年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。

C. 研究結果

- 2022 年度の解析対象品目では、87 の国際共同治験が実施され、そのうち 83 試験は欧米等も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 4 試験にとどまっていた。
- 欧米等も含む広範な地域で実施される国際共同治験 83 試験のうち 60 試験 (72.3%) は日本に加えて、東アジアも参加していた。また、83 試験のうち東南アジアが参加した国際共同治験は 33 試験 (40.0%) であり、このすべての試験に東アジアが参加していた。
- 疾患領域としては、抗悪性腫瘍薬に関する国際共同治験が約 3 割を占め、次いで消化器官用薬、呼吸器官用薬、炎症性疾患用薬などの領域で多かった。
- 東アジアかつ東南アジアが参加していた 33 試験に関しては、プラセボ対照試験が 16 試験、実薬対照試験が 14 試験、長期投与試験が 2 試験、非対照試験 1 試験であり、総症例数として 400～1200 例程度の国際共同治験が多かった。
- 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、全体症例に対する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、全体症例に対する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 (13.5%) よりも、東アジアが参加する国際共同治験の場合 (18.8%)、東アジア及び東南アジアのいずれもが参加する国際共同治験の場合 (49.9%) の順で徐々に増加した。
- 全世界的な医薬品の売り上げが上位 50 社以外の製薬企業が実施する国際共同治験について、東アジア及び東南アジアの参加割合は年毎に異なるものの、調査期間における平均は、それぞれ 67% 及び 24% と、上位 50 社の場合 (平均でそれぞれ 74% 及び 35%) よりも低かった。
- [Clinical Trial.gov](https://www.clinicaltrials.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 試験特定され、日本も参加していた試験は 40.4% と半分以下であり、また日本の参加割合は、売り上げ上位 50 社が実施する試験では 49% 程度だったの対し、売り上げ上位 50 社以外が実施する試験では 15% 程度と、国としての日本の参加割合は、売り上げ規模が大きくない企業において顕著に低かった。

D. 考察

日本が参加してい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、2022 年度のデータにおいても、2018 年度及び 2019 年度と同様に、東南アジアの参加割合は必ずしも多くなかった。したがって、近年においても、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、日本が他のアジア、特に東南アジアと連携を強化することで、国際共同治験をさらに促進し、より適切な医薬品開発の促進や効率化に寄与するものと考えられた。特に売り上げ規模が比較的大きくない企業が実施する場合に、日本で実施されている国際共同治験へのアジア地域の参加や東南アジア地域で実施されている国際共同治験への日本の参加が低い傾向が認められたため、こういった企業が実施する国際共同治験への助言や支援等が課題と考えられた。

また、本研究対象となった試験と同様の傾向が今後も維持されるのであれば、国際共同治験に日本、東アジア及び東南アジアが同時に参加することで、日本人症例数に影響なく、アジア人種症例数の割合を増加させることが期待でき、アジア人

種のデータをさらに充実させることで、ICH E17 ガイドラインで述べられている開発早期の段階からの民族的要因の考慮に関し、科学的知見に基づく検討を促進できる可能性があると考えられた。そして、同一プロトコル下でのアジア人種データのさらなる集積は、ICH E17 ガイドラインで提唱されている pooled regions 又は pooled subpopulations の適切な運用の検討にも役立つものと考えられた。

E. 結論

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、東南アジアとの連携をさらに発展させることで、民族的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。

F. 健康危険情報：

なし

G. 研究発表：

1. 論文発表

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 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* in press.

2. 書籍

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし