

## 日本における国際共同治験の現状

宮田 雅代

**要約：**近年の臨床開発計画では「国際共同治験」という言葉がよく聞かれる。ドラッグ・ラグ（欧米で承認されている医薬品が日本では未承認であり使用できない状況）の解消のためには国際共同治験は重要な開発戦略である。日本における国際共同治験の実施数は増加しているが、国際共同治験を円滑に進めるにはいくつかの課題がある。治験実施の観点からは、治験依頼者（製薬会社など、医療機関に治験の実施を依頼する者）および治験実施医療機関とも言語への対応に加え、実施体制の整備、外国の規制等に対する具体的な方策の検討が必要である。世界同時開発を目指すためには、より早期の段階から国際共同治験に参加することも重要であり、臨床開発に携わる関係各位の協力が不可欠である。

### はじめに

国際共同治験とは、1つの治験に複数の国や地域が参加し、共通の治験実施計画書に従って同時に実施する治験であり、近年日本も参加する機会が増えている。

国際共同治験が増加している影響で、日本の治験環境は急速にグローバル化を求められている。たとえば、治験を実施する医療機関では、国際電話回線や海外へのデータ送信用回線の設置、血液などの臨床検体の海外検査会社への輸送、英語の書類作成などが必要となり、治験を依頼する製薬会社においては外国の規制要件の確認、英語の報告書のレビューなどを実施しなければならない。さらに最近では、日本主導で実施するアジア地域の国際共同治験も増えており、実施上の課題だけではなく、日本以外の状況を考慮した治験実施計画書の作成や、他国の規制要件への対応など新しい課題もある。国際共同治験は今後も増えることが予想され、製薬会社や医療機関など医薬品開発に携わるも

のは治験環境のグローバル化を積極的に進めていかなければならない。

本稿では、国際共同治験が増加した背景や実施における課題から今後の取り組みまでを集約して述べてみたい。

### 1. 国際共同治験推進の背景

日本において国際共同治験が本格的に開始されるようになったのはごく最近のことである。日本国内のみですべての治験を実施していた時代から現在のような世界同時開発の推進へ変遷した背景にはいくつかのきっかけがあった。

1998年に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因について」(ICH-E5 ガイドライン)が厚生省医薬安全局審査管理課（当時）から通知され、外国の臨床試験成績を日本の新薬承認申請に利用できるようになった。それ以前は日本における承認申請のためには、薬物動態試験、用量設定試験、検証試験（第Ⅲ相比較試験）までの一連の国内臨床試験データを新薬の承認申請のために提出しなければならず、外国で承認されている医薬品であっても日本国内で臨床試験を実施しなければならなかった。これがいわゆるドラッグ・ラグの原因の1つとなっていた。本通知により製薬会社は外国の臨床データを利用して承認申請できるようになり、開発期間は飛躍的に短縮された。

しかし、外国の臨床データを利用した申請では、外国のデータと日本のデータの類似性を証明した後に申請するため、多くの場合日本の開発は外国の臨床試験に追従する形になる。ドラッグ・ラグを本質的に解消するためには諸外国と開発時期をあわせることが重要であり、2006年の総合科学技術会議報告書や2007年厚生労働大臣の検討会報告書では、外国との国際共同

キーワード：グローバル、ドラッグ・ラグ、課題

MSD 株式会社 グローバル研究開発本部（〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア）

E-mail: masayo.miyata@merck.com 原稿受領日：2011 年 9 月 27 日、依頼原稿

Title: Multi regional clinical trials in Japan. Author: Masayo Miyata

治験の実施の推進や、実施に当たっての基本的な考え方を明らかにする必要があると指摘していた。

国際共同治験では国内治験と異なり、複数の国にまたがる民族が参加するため、民族的要因を考慮して治験を計画しなければならない。しかし、当時はその計画の妥当性を判断する基準などがなく、国際共同治験を実施するにあたり確認すべき事項を製薬会社は個々に規制当局へ相談しており、治験開始までに時間を要していた。

これらの事情から、2007年に「国際共同治験における基本的考え方」が厚生労働省医薬食品局審査管理課より発出され、国際共同治験へ日本が参加する場合の開発戦略や症例数の考え方などの指針が示された。これにより早期の国際共同治験に参加する意義も示され、国際共同治験の推進とともに、世界同時開発が本格的に開始されるようになった。通知の発出以降、治験全体における国際共同治験の割合は増加しており、2009年の4月～9月の6ヵ月間では、提出された治験届のうち17.3%（48/277試験）が国際共同治験であった(1)。

実際に国際共同治験を利用して承認申請した医薬品は、2006年に初めて承認されて以来2010年に承認された7品目を含め現在までに15品目が承認されている(2)。国際共同治験を実施し、その臨床データを利用して世界同時申請した品目もあり、ドラッグ・ラグの解消のために国際共同治験は有用な戦略の1つであることは明らかである。今後も国際共同治験を利用した承認申請は増えていくことが予想される。

## 2. 国際共同治験実施における課題

治験を実施する基準はGCP (Good Clinical Practice) とよばれ、1996年に日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH: International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) において合意された。その後各国での実施にむけて具体的内容が検討され、日本では1997年3月に「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(GCP省令)として公布された。このような経緯から日本と欧米各国での治験実施のための規制要件に大きな乖離はないはずだが、国際共同治験には日本国内の治験では求められていなかった業務負荷があり、GCPで求める規定以外の課題もあると考えられている(3)。

### 1) 言語の違い

国際共同治験推進の大きな壁が言語の違いである。国際共同治験は複数の国で同時に実施されるため、通

常共通言語として英語が使用される。すなわち、英語で作成された治験実施計画書を使用し、データは英語で収集される。臨床データには、検査値などの数値だけでなく、患者の症状や疾患の経緯、医師の見解など叙述的な記載も含まれる。日本以外の国を含め、治験に参与するスタッフは英語の理解を求められ、データの記載だけでなく、海外からのファックスやEメールへの対応も英語で行う必要がある。

このように、国際共同治験では通常英語を共通言語として用いるが、日本では英語の資料だけで治験を実施することは現実的ではない。日本の規制当局へ治験の届出をする際には治験実施計画書や治験薬概要書の和訳の添付が求められる。また、治験依頼者および医療機関のすべての担当者が英語の資料のみで治験を実施できるとは限らないため、手順書なども通常和訳を用意している。

多くの製薬会社では、世界で共通に使用されている文書の言語は英語であり、和訳は参考資料という認識が一般的だが、医療機関にはその認識が十分に浸透しているとはいえない。治験依頼者の開発担当者へのアンケート結果では、英語版が共通資料であるという理解を得られていると感じられる担当医療機関は約60%であった(図1)(3)。

和訳の作成にはかなりの時間を要し、国際共同治験開始までのスピードに影響している。翻訳の質をあげるほど人的・金銭的負荷がかかり、時間も要する。被験者へ提供しない、治験関係者のみが利用する資料は、和訳を参考資料として英語の共通資料を参照することが治験費用の削減と治験期間の短縮につながる。国際共同治験推進のためには、治験依頼者、医療機関とも

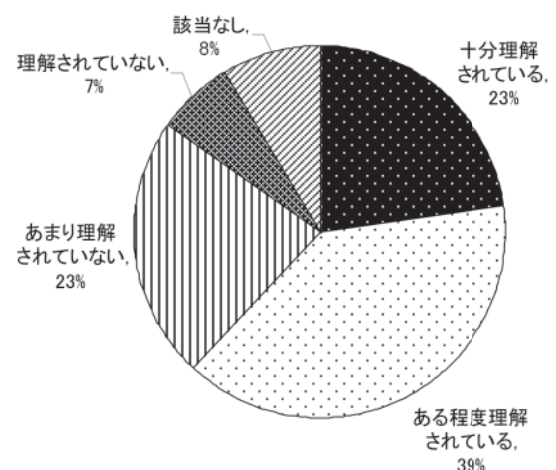


図1 医療機関別英語の資料が共通文書であることの理解度 (n=105) (文献3より改変)  
該当なし：和訳版を参考資料とは位置付けていない、和訳版のみ提供している等の場合



英語で対応できる環境を整備する必要がある。

## 2) 規制要件の違い

国際共同治験では、日本の医療機関で収集したデータを外国の承認申請にも利用するため、日本の医療機関にも外国の規制要件に従うことが求められる。

日本国内のみで治験を実施していた頃には求められなかった基準として、検査機器の精度確認がある。本格的にグローバル化される以前は、検査機関や検査機器の精密度・正確度の保証や定期的な確認を臨床開発担当者が認識していることはほとんどなく、検査を専門にしている会社を除き、治験を実施する上で医療機関内の測定に利用する機器（検査室の測定機器など）の精度保証を求めることはなかった。しかしながら、外国では臨床データの正確性を保証するために、臨床試験で得られるデータを測定した検査機関・検査機器の精度保証の提示を求められるため、国際共同治験では同じ基準が必要になる。日本の医療機関における機器等の保証書や定期的な精度確認記録の整備状況を2010年に調査した結果では、整備されていたのは52%であり、約30%は試験開始時点で整備状況を確認していなかった（図2）（3）。検査機器の精度をどのように保証するかは現在も検討中の課題である。

また、GCP以外の規制要件の例では、financial disclosure（財務状況開示）がその1つとしてあげられる。これは米国食品医薬品局（FDA: Food and Drug Administration）の規制（21 CFR Part 54）である。治験担当医師と治験依頼者間での金銭的な利害が治験結果にバイアスを生むことがないことを証明するために、治験依頼者からの臨床試験以外の報酬および謝礼金、治験依頼者の株の保有等に関する情報を治験担当医師ごとに収集する必要がある。Financial disclosureは国際共同治験を経験した医師には認識されているが、初めて参加する医師の中には規制を知らないため抵抗を

示されることもあり、治験依頼者は収集の目的とプライバシー保護を説明しなければならない。このように、GCPのみならず外国の承認申請に必要な規制要件およびその対応の理解も重要である。

## 3) 医療環境および治験に対する考え方の違い

薬剤の包装の違いもグローバル化における課題である。日本では多くの錠剤はPTPシートで包装されているが、外国ではボトル包装（ビタミン剤などのように、プラスチックボトルに複数錠を包装したもの）であることが多く、さらにチャイルドロック（子供が簡単に開封できないように、ふたを押さえながら回して開封する手法）を使用している。国際共同治験では治験薬も世界共通なため、日本の包装に慣れた医療機関にとってボトル包装の取扱いに躊躇する場合がある。

また、治験では承認申請した後に、治験を実施した医療機関を規制当局が訪問し、カルテなどの診療記録を閲覧し治験のデータの適切性を調査するが、国際共同治験では外国の規制当局が日本の医療機関を調査することがある。外国の規制当局の調査を受けた医療機関では、これまでと異なる視点からの指摘を受けている。よくある指摘事項は、データをカルテ等に記録した人のサインと日付がないなど、治験データを誰がいつ収集、測定、評価、記録したかを再現できないということだ。日本では「後から治験当時の状況を再現できること」という考え方が十分認識されてなかったが、外国からの調査によってその重要性が明確になった。

## 3. 今後の取り組み

ドラッグ・ラグの本質的な解決には、国際共同治験へ積極的に参加していくことが有効である。現在日本で実施されている国際共同治験の多くは第Ⅲ相（検証試験）であり、2007年～2009年前半では日本で実施された国際共同治験のうち71.4%が第Ⅲ相試験であった（1）。すなわち、外国で投与量を検討した後、日本人における検討が開始され、検証試験から外国と同時に臨床試験を実施するという計画が多いと推測される。世界的に進行している臨床開発ではできるだけ早期にグローバル開発に参加し、世界同時開発を目指した取り組みが日本の臨床開発の課題と考える。

外国の臨床データを利用できるようになり、ドラッグ・ラグの解消は前進しているが、一方では、日本で治験を実施しなくとも承認申請できる可能性が増え、国内開発離れ、いわゆる「治験の空洞化」が懸念されている。一般に、日本は諸外国に比較し治験費用が高いといわれており（4）、開発費用を抑えるために、製薬会社は外国で治験を実施することを選択する場合があ

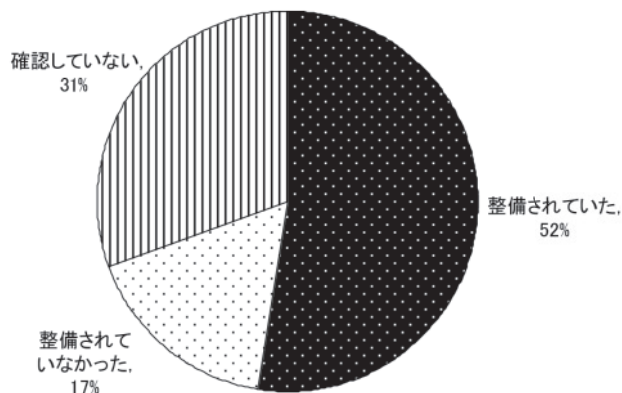


図2 医療機関別機器・検査機関の精度確認記録の整備状況  
(n=105) (文献3より改変)

る。「治験の空洞化」といわれる状況を改善するため、2003年に「全国治験活性化3ヵ年計画」が、2007年に「新たな治験活性化5ヵ年計画」が、ともに文部科学省・厚生労働省により策定され、治験実施環境の改善、効率的な治験実施等について検討が行われた。その検討結果から様々な施策が実行されており、治験中核病院・拠点医療機関の体制整備では、人材育成や国際競争力のある研究開発環境の整備を目的として国費が投入され、治験の推進を図っている。

他のアジア各国でも臨床試験の体制整備が進んでおり、国際共同治験の実施では日本の強力な競争相手になっている。最近では民族的要因を考慮したアジア治験も多く進められている。東アジア地域に多く発現する疾患の場合は、世界全体での治験よりもアジア人を対象としたアジア地域の治験が有用な場合がある。アジア治験では日本が主導で開発計画を推進することも多く、アジア地域の規制要件や医療環境の理解が必要である。特に医療環境の違いは、治験実施計画書を作成する際に十分考慮しなければならない。たとえば中国で頻繁に服用されている漢方薬の取扱い、治験薬の有効性や被験者に対する安全性および治験継続の可否を左右する可能性がある。アジア治験実施における

課題は今後製薬業界でも検討が進むであろう。2008年より、日本、中国、韓国の規制当局は、治験データ相互利用の検討を目的とした局長級会合を開催しており、新しい取り組みが進んでいる。アジア治験の推進や他のアジア各国のデータ利用により開発期間の短縮が期待できる。

日本は世界の中でも新薬を創出できる数少ない国の1つである。日本における国際共同治験の推進は日本の医療水準の向上につながるものであり、早期の臨床開発計画の段階で外国と歩調を合わせ複数の想定を基に適切な計画を立てることが重要であろう。世界同時開発のためには今後の多様な変化にも耐えうるよう、産官学の多くの関係者の協力と、より一層の努力が必要であると考ええる。

## 文 献

- 1) Ichimaru K, et al. Clin Pharmacol Ther. 2010;87:362-366.
- 2) 福島達也, 他. 政策研ニュース. 2011;33:21-29.
- 3) 日本製薬工業協会医薬品評価委員会臨床評価部会・部会資料. 国際共同治験における役割分担－治験依頼者へのアンケートをもとに－. 2011年5月.
- 4) 「新たな治験活性化5ヵ年計画の中間見直しに関する検討会」報告. 2010年1月19日.