

日本を含む国際共同治験実施に寄与する因子に関する研究

六田 光洋

2018 年

目次

序論	1
第一章 方法	8
第一節 対象医薬品の特定	8
第二節 データ収集	8
第三節 データ解析	10
第二章 結果	11
第一節 解析対象の医薬品	11
第二節 MRCT-JP 品目の承認状況	26
第三節 MRCT-JP の開発相	28
第四節 MRCT-JP の試験規模	30
第五節 ガイドライン発出後の MRCT-JP 品目の推移	33
第六節 企業背景別の MRCT-JP 実施状況	36
第七節 薬剤特性と MRCT-JP 実施状況の関係	39
第三章 考察	46
第一節 対象疾患領域による MRCT-JP 実施状況への影響	46
第二節 薬剤タイプによる MRCT-JP 実施状況への影響	50
第三節 薬事上の特性による MRCT-JP 実施状況への影響	51
第四節 企業背景による MRCT-JP 実施状況への影響	52
第五節 本研究の制限	53
総括	55
謝辞	57

略語一覧	58
引用文献	59
主論文の基礎となる公表論文	67

序論

医薬品産業はハイリスク・ハイリターンの業種といわれている[1]。日本製薬工業協会の DATA BOOK 2017 によると、医薬品の開発は、開発期間が長い（5-14 年）、研究開発費用が高い（日本大手 10 社平均で 2007 年以降は年間 1,000 億円以上）、成功確率が非常に低い（1-3 万分の 1）という特徴を有している[2]。製薬企業では、新たな医薬品開発に向けて懸命な努力が行われているが、開発成功率低下により研究開発の効率は年々下がり（Figure 1）、それに伴い生産性の低下が問題となっている[3-5]。このような状況下で研究開発される医薬品は、投資に見合う高い薬価の設定を迫られている。一方で、昨今、日本における医療費は増加の一途を辿っており、社会問題となっている。医療費の内訳として薬剤費は 20%以上を占めており[6]、適切な薬価算定が求められる。類似薬のない新薬の薬価の決定には原価計算方式という手法が用いられ、研究開発費を含む原価が考慮されることから[7]、研究開発費の抑制が重要である。製薬企業の立場としては、規制当局の要求を満たす承認申請のためのデータをいかに効率的に収集するか、すなわち研究開発の効率化が重要であり、喫緊の課題である。製薬企業はその課題に立ち向かうべく、効率的な医薬品開発手法を探し求めている。

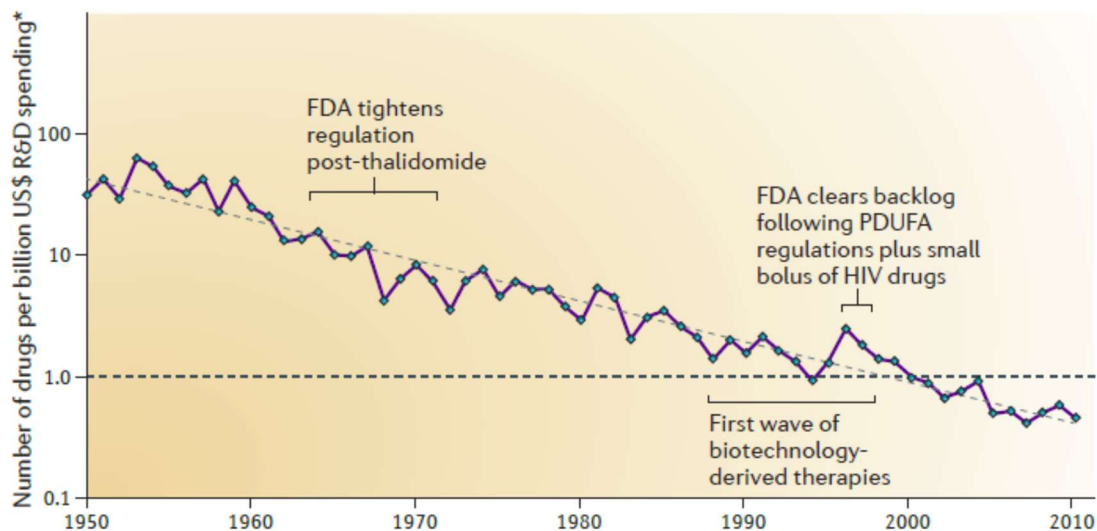


Figure 1 10億US\$当たりの承認数の変化

(出典 : Nat Rev Drug Discov. 2012 Mar 1;11(3):191-200, Figure 1 a [3])

日本は、米国、中国に次ぐ世界第三位の医薬品市場規模を有していることから[8]、製薬企業にとっては重要な市場である。また、日本、米国、欧州、カナダ、スイス、及びオーストラリアの各規制当局による審査期間を比較すると、日本が最短である[9]。さらに、日本は国民皆保険制度を有し、前述の薬価制度は独自で、改定により時間経過とともに薬価が引き下げられるものの、承認から薬価算定までは原則60日であり、他の先進国と比較して保険償還の決定が早いことで知られている[10]。そのため、日本における製造販売承認取得後の販売計画は立てやすく、製薬企業にとって魅力的な地域となっている。これらのことから、製品の価値最大化の観点で日本を含めた開発計画の策定が必要と考えられる。

日本の医薬品承認申請においては、海外臨床試験による外国人データを有していたとしても、有効性と安全性に与える民族差の懸念から、日本での臨床試験を重複して行うことが求められてきたが[11]、有効性と安全性を確保しつつ unnecessaryな試験を減らす取り組みが、医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation

of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH) にて検討され、その成果の一つとして ICH E5 ガイドライン「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」が公表された[12]。ICH E5 の公表以降、日本においてもグローバル開発の幕が開けた。ICH E5 ガイドラインでは、外国人データを医薬品承認審査に用いる開発戦略についても言及されており、日本人と外国人のデータを繋ぐ戦略であるブリッジング戦略が 2002 年頃までは多く用いられた[13, 14]。しかしながら、海外で承認された新薬が日本で承認されていない、いわゆる「ドラッグ・ラグ」の問題が提起されるようになり[15]、ブリッジング戦略は、海外で開発が先行することを前提とした開発戦略であることから、その欠点が社会問題となった[14]。そこで、今日では、同一の治験実施計画書を用いて多地域を対象とした臨床試験である国際共同治験 (Multi-regional clinical trials, MRCT) が行われるようになってきている[16]。

これまでの日本政府の政策もグローバル開発を後押ししており、近年では MRCT の実施地域に日本が参加すること、すなわち日本を実施地域に含む MRCT (MRCT including Japan, MRCT-JP) を推奨している。Table 1 に MRCT-JP 実施に影響を与えた日本のガイドライン・通知を示した。先述のとおり、日本では未承認である「ドラッグ・ラグ」が社会的に注目されており、ドラッグ・ラグが生じることにより、日本の患者が最新の医療を享受できないという点で問題であると言える。政府はその解消に MRCT-JP の活用を推進し、有効かつ安全な革新的医薬品を遅滞なく日本から社会に提供できるように各省庁に働きかけ、2007 年に内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省より「革新的医薬品・医療機器創出のための 5 か年戦略」が発出された[17]。この中で「我が国の優れた研究開発力をもとに、革新的医薬品・医療機器の国際的開発・提供体制へ我が国が参加していくとともに、日本で開発される革新的医薬品・医療機器の、世界市場におけるシェアが拡大されることを通じて、医薬品・医療機器産業を日本の成長牽引役へ導くとともに、世界最高水準の医薬品・医療機器を

国民に迅速に提供することを目標とする」こと，さらに「日本先行の開発や，日本参加の世界同時開発とそのための国際共同治験が，革新的医薬品・医療機器の開発の原則となるよう，研究開発・審査段階における諸施策を講ずる」とされており，MRCT-JP 実施を推奨している[17]。この動きを受け，医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, PMDA）は，2007年に「国際共同治験に関する基本的な考え方について」を発出し，2012年には「国際共同治験に関する基本的な考え方（参考事例）について」，2014年に「国際共同治験開始前の日本人での第I相の実施に関する基本的考え方について」の3つのMRCT-JPに関するガイドラインを発出した[18-20]。MRCT-JPに関する各種ガイドラインが整備され，MRCT-JP実施環境は整いつつある。

Table 1 MRCT-JP 実施に影響を与えた日本のガイドライン・通知

発出時期	ガイドライン・通知名<作成者>
1998年8月	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の指針 (ICH E5) <医薬安全局審査管理課長発, 医薬審第 672 号) >[12]
2003年4月	全国治験活性化3カ年計画<文部科学省・厚生労働省>[21]
2004年2月	「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の指針」に関する Q&A<厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡>[22]
2006年10月	「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の指針」に関する Q&A (その2) <厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡>[23]
2007年3月	新たな治験活性化5カ年計画<文部科学省・厚生労働省>[24]
2007年4月	革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略<内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省>[17]
2007年9月	国際共同治験に関する基本的考え方について<厚生労働省医薬食品局審査管理課長発, 薬食審査発第 0928010 号>[18]
2012年3月	臨床研究・治験活性化5か年計画 2012<文部科学省・厚生労働省>[25]
2012年9月	「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例)」について<厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡>[19]
2014年10月	「国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方」について<厚生労働省医薬食品局審査管理課発, 事務連絡>[20]

Ueno らは、日本で承認された医薬品を分析し、MRCT-JP を臨床開発計画に組込む戦略 (MRCT-JP 戦略) がドラッグ・ラグの解消に寄与することを報告している [26]。また、Shirovani らは、臨床試験のコストの観点からブリッジング戦略よりも MRCT-JP 戦略が有利であることを報告していることから [11]、MRCT-JP 戦略は、製薬企業の生産性向上に寄与する可能性があると考えられる。しかしながら、全ての医薬品開発において、MRCT-JP を適用できるわけではない。Ichimaru らは MRCT-JP に関する治験届の PMDA への提出数及び全体の治験届に対する割合が顕著に増加したこと、2007 年度から 2009 年度にかけて 168 個の MRCT-JP に関する治験実施計画届の中で、主な対象疾患は悪性腫瘍と循環器疾患であったことを報告している [16]。すなわち、日本だけでは必要な症例の組入れが難しい希少疾患、医療ニーズが高く世界同時開発が望まれる疾患、疾患の定義やエンドポイントが明確であり大規模アウトカムスタディが必要な疾患の場合は、MRCT-JP が選ばれ易いと考えられる。一方で、日本人と外国人で薬物動態が異なったり、承認用量が異なる薬剤があることが報告されている [27-30]。日本人と外国人との薬物動態や反応性の面で民族差が少なければ、結果のバラつきが少なく、日本人と全地域で一貫した結果が得られやすいと推測される。そこで、我々は MRCT-JP に適した対象疾患や薬剤の特性があると仮説を設定した。

対象疾患や薬剤タイプ (剤形や有効成分分類等) といった薬剤の特性に関して、我々の仮説を支持するような情報は明らかとなっていない。MRCT-JP に関するガイドラインでは、①PK と有効性が相関するか、②有効性は客観的な指標で評価可能か、③医療環境等の外的要因の影響については、「同一疾患に対する先行試験の結果等からも確認可能な場合があると考えられる事項」とされており、MRCT-JP 実施に適した対象疾患や薬剤タイプが存在する可能性がある (Figure 2) [18]。そこで本研究では、MRCT-JP 実施の有無に寄与する因子を同定するために、日本で承認された医薬品について網羅的に調査した。我々は、既承認薬、すなわち成功事例のみを分析したため、本研究で同定された因子は MRCT-JP 実施の意思決定に重要な役割があると考えら

れた。

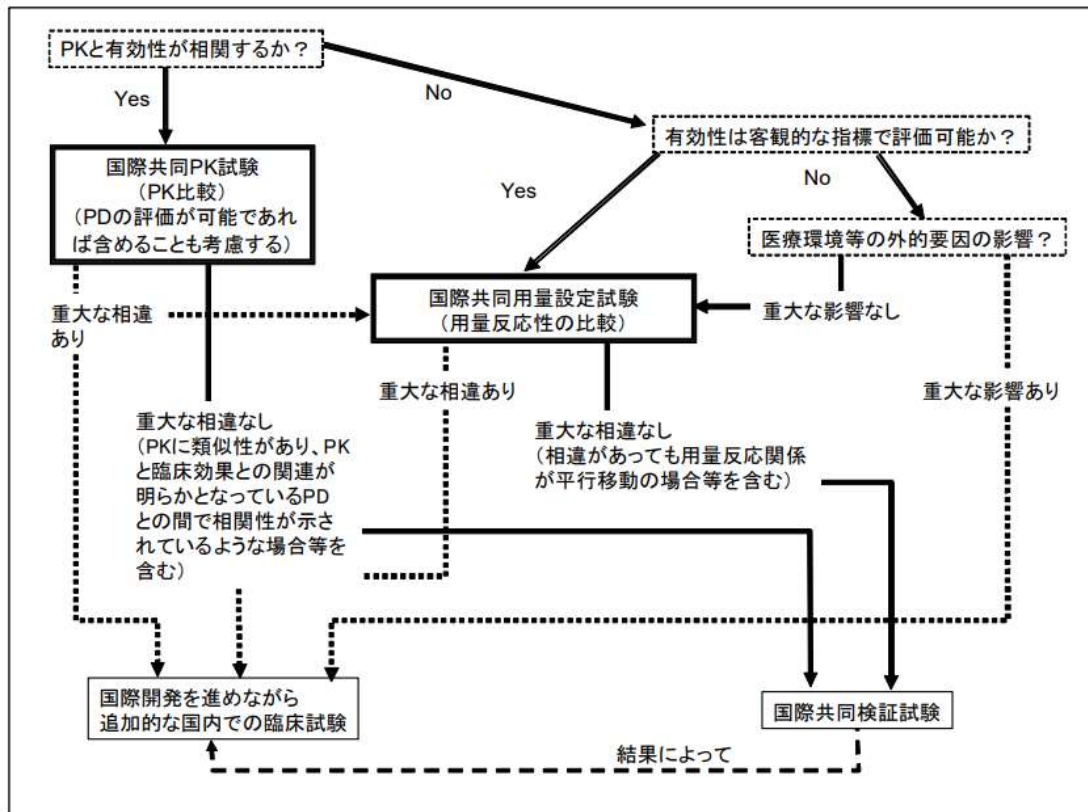


Figure 2 MRCT-JP 実施の適否判断のフローチャート

(出典：国際共同治験に関する基本的考え方について<厚生労働省医薬食品局審査管理課長発，薬食審査発第 0928010 号>，7 頁[18])

「図中[]で示した事項は，同一疾患に対する先行試験の結果等からも確認可能な場合があると考えられる事項」とされている。

第一章 方法

第一節 対象医薬品の特定

日本で新医薬品として承認された医療用医薬品を対象とした。PMDA ホームページの「新医薬品の承認品目一覧」より承認品目を特定した[31]。同様に、PMDA のホームページの「医療用医薬品情報検索」を利用し[32]、審査報告書及び申請資料概要から詳細情報を調査し、MRCT-JP が申請データパッケージに含まれた医薬品 (MRCT-JP 品目) を特定した。調査期間は 2017 年 9 月までとした。さらに、対照として、MRCT-JP を申請データパッケージに含まない医薬品 (non-MRCT-JP 品目) を、調査期間における最新のものから同数選択した。

第二節 データ収集

日本の承認時点における海外の審査・承認状況は、審査報告書に加え、必要に応じて医薬品インタビューフォーム、欧米規制当局が公開している情報も参照した[33, 34]。対象疾患領域は世界保健機構 (World Health Organization, WHO) 解剖治療化学 (Anatomical therapeutic chemical, ATC) / 規定一日用量 (defined daily dose, DDD) index にて分類 (ATC 分類) した[35]。ATC 分類は、A (消化管と代謝作用)、B (血液と造血器官)、C (循環器系)、D (皮膚科用薬)、G (泌尿生殖器系と性ホルモン)、H (全身ホルモン製剤、性ホルモンとインスリンを除く)、J (全身用抗感染薬)、L (抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬)、M (筋骨格系)、N (神経系)、P (抗寄生虫薬、殺虫

剤と防虫剤), R (呼吸器系), S (感覚器), V (その他), O (該当なし) の計 15 分類とした。企業のランキングは 2017 Pharm Exec 50 における 2016 年の医薬品売上ランキングを基に分類した[36]。

収集したデータは、一般名、日本における承認申請日、承認日、審査期間 (承認日と承認申請日の差)、開発企業情報 (日本に本社がある内資系企業もしくは海外に本社がある外資系企業、企業規模、売上ランキング)、申請区分、特記事項、薬事・食品衛生審議会の部会審議状況 (部会審議・部会報告)、対象疾患領域 (ATC 分類にて分類)、剤形、有効成分分類 (化合物、バイオ医薬品、ペプチド、ワクチン、その他)、MRCT-JP 情報 (開発相、総被験者数、日本人症例数、全体に対する日本人症例数の割合)、及び日本の承認時点における米国・欧州・その他の地域の審査・承認状況とした。

なお、開発企業情報の収集において、グループ会社の場合は親会社で統一した。共同開発の場合、売上ランキング上位の会社情報を優先した。また、MRCT-JP 情報の収集においては、薬剤の有効性及び安全性の評価に重要な位置付けの試験のみとし、例えば長期安全性評価のための二重盲検試験後の非盲検継続試験は、先行試験と情報が重複するため除外した。米国・欧州・その他の地域の審査・承認状況は、「承認済」、「審査中」、「未申請」として収集した。開発中、開発未着手、申請取下げ、及び審査・承認状況を確認ができない品目は「未申請」に分類した。

non-MRCT-JP 品目においては、承認申請のための臨床試験が行われたもののみとし、公知申請等の臨床試験が行われずに承認された品目は除外した。

第三節 データ解析

MRCT-JP と non-MRCT-JP を目的変数とし，各説明因子の影響度合いをロジスティック回帰分析にて解析した。有意水準は $P < 0.05$ とした。なお，データ解析には統計解析ソフトウェア EZR (version 1.33) と R (version 3.3.1) を使用した[37]。

第二章 結果

第一節 解析対象の医薬品

本研究の解析対象として抽出した医薬品の一覧を Table 2 に示した。2017 年 9 月までに MRCT-JP が申請データパッケージに含まれた医薬品 (MRCT-JP 品目) は、2006 年 4 月承認の酒石酸トルテロジンから 2017 年 9 月承認のフルベストラントの計 165 品目であった。MRCT-JP が申請データパッケージに含まれなかった品目 (non-MRCT-JP 品目) には、2015 年 9 月承認のスクロオキシ水酸化鉄から 2017 年 9 月承認のグレカプレビル水和物/ピブレンタスビル (配合剤) の計 165 品目を抽出した。

Table 2 List of drugs for analysis

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
1	Tolterodine Tartrate	2002/2/28	2006/4/20	Yes
2	Losartan Potassium	2002/4/24	2006/4/20	Yes
3	Trastuzumab	2006/11/30	2008/2/29	Yes
4	Insulin Glulisine	2007/6/27	2009/4/22	Yes
5	Tadalafil	2008/8/29	2009/10/16	Yes
6	Peramivir Hydrate	2009/10/30	2010/1/13	Yes
7	Everolimus	2009/1/28	2010/1/20	Yes
8	Travopros/Timolol Maleatet	2008/4/15	2010/4/16	Yes
9	Panitumumab	2008/6/30	2010/4/16	Yes
10	Temsirolimus	2009/12/10	2010/7/23	Yes
11	Laninamivir Octanoate Hydrate	2010/1/29	2010/9/10	Yes
12	Nilotinib Hydrochloride Hydrate	2010/1/29	2010/12/21	Yes
13	Dabigatran etexilate	2010/3/4	2011/1/21	Yes
14	Trastuzumab (genetical recombination)	2010/3/19	2011/3/10	Yes
15	Pramipexole	2010/3/19	2011/4/22	Yes
16	Edoxaban Tosilate Hydrate	2010/3/29	2011/4/22	Yes
17	Dasatinib Hydrate	2010/7/29	2011/6/16	Yes
18	Indacaterol Maleate	2010/7/30	2011/7/1	Yes
19	Linagliptin	2010/8/30	2011/7/1	Yes
20	Gefitinib	2010/10/29	2011/11/25	Yes
21	Everolimus	2010/12/8	2011/12/22	Yes
22	Aripiprazole	2011/1/21	2012/1/18	Yes
23	Denosumab (genetical recombination)	2011/2/28	2012/1/18	Yes
24	Olanzapine	2011/3/3	2012/2/22	Yes

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
25	Crizotinib	2011/3/31	2012/3/30	Yes
26	Exenatide	2011/5/20	2012/3/30	Yes
27	Budesonide/Formoterol Fumarate Hydrate	2011/8/31	2012/6/22	Yes
28	Esomeprazole Magnesium Hydrate	2011/10/21	2012/6/22	Yes
29	Axitinib	2011/7/29	2012/6/29	Yes
30	Formoterol Fumarate Hydrate	2011/8/31	2012/6/29	Yes
31	Budesonide/Formoterol Fumarate Hydrate	2011/11/30	2012/8/10	Yes
32	Atomoxetine Hydrochloride	2011/10/12	2012/8/24	Yes
33	Aflibercept (genetical recombination)	2011/6/24	2012/9/28	Yes
34	Glycopyrronium Bromide	2011/11/25	2012/9/28	Yes
35	Pazopanib Hydrochloride	2011/12/13	2012/9/28	Yes
36	Insulin Degludec (genetical recombination)	2011/12/22	2012/9/28	Yes
37	Apixaban	2011/12/21	2012/12/25	Yes
38	Everolimus	2012/2/27	2012/12/25	Yes
39	Insulin Degludec (genetical recombination)/Insulin Aspart (genetical recombination)	2012/3/9	2012/12/25	Yes
40	Fesoterodine Fumarate	2012/3/15	2012/12/25	Yes
41	Paclitaxel	2012/2/29	2013/2/21	Yes
42	Pregabalin	2012/3/27	2013/2/28	Yes
43	Tofacitinib Citrate	2011/12/1	2013/3/25	Yes
44	Ofatumumab (genetical recombination)	2012/4/27	2013/3/25	Yes
45	Regorafenib	2012/7/31	2013/3/25	Yes
46	Bevacizumab (genetical recombination)	2012/9/19	2013/6/14	Yes
47	Pertuzumab (genetical recombination)	2012/5/25	2013/6/28	Yes

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
48	Lixisenatide	2012/6/11	2013/6/28	Yes
49	Ranibizumab (genetical recombination)	2012/10/29	2013/8/20	Yes
50	regorafenib	2013/4/19	2013/8/20	Yes
51	Paliperidone Palmitate	2012/9/25	2013/9/20	Yes
52	Vilanterol Trifenatate/Fluticasone Furoate	2012/9/25	2013/9/20	Yes
53	Glycopyrronium Bromid/Indacaterol Maleate	2012/11/7	2013/9/20	Yes
54	Bevacizumab (genetical recombination)	2012/10/5	2013/11/22	Yes
55	Aflibercept (genetical recombination)	2012/12/26	2013/11/22	Yes
56	Afatinib Maleate	2012/11/30	2014/1/17	Yes
57	Turoctocog Alfa (genetical recombination)	2012/12/27	2014/1/17	Yes
58	Tadalafil	2013/2/25	2014/1/17	Yes
59	Riociguat	2013/5/17	2014/1/17	Yes
60	Ranibizumab (genetical recombination)	2012/3/30	2014/2/21	Yes
61	Goserelin Acetate	2013/3/29	2014/3/17	Yes
62	Pazopanib Hydrochloride	2013/3/29	2014/3/17	Yes
63	Everolimus	2013/4/26	2014/3/17	Yes
64	Favipiravir	2011/3/30	2014/3/24	Yes
65	Tapentadol Hydrochloride	2013/4/18	2014/3/24	Yes
66	Tofogliflozin Hydrate	2013/4/26	2014/3/24	Yes
67	Tolvaptan	2013/5/30	2014/3/24	Yes
68	Alogliptin Benzoate	2013/8/27	2014/5/23	Yes
69	Anti-Inhibitor Coagulant Complex	2013/6/28	2014/6/20	Yes
70	Sorafenib	2013/9/30	2014/6/20	Yes
71	Efinaconazole	2012/10/23	2014/7/4	Yes

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
72	Delamanid	2013/3/27	2014/7/4	Yes
73	Umeclidinium Bromide/Vilanterol Trifenatate	2013/4/22	2014/7/4	Yes
74	Eftrenonacog Alfa (genetical recombination)	2013/9/4	2014/7/4	Yes
75	Ruxolitinib Phosphate	2013/9/30	2014/7/4	Yes
76	Lamotrigine	2013/9/12	2014/8/29	Yes
77	Aflibercept (genetical recombination)	2013/11/28	2014/9/19	Yes
78	Suvorexant	2012/12/4	2014/9/26	Yes
79	Edoxaban Tosilate Hydrate	2013/12/19	2014/9/26	Yes
80	Bosutinib Hydrate	2013/12/25	2014/9/26	Yes
81	Tiotropium Bromide	2013/12/19	2014/11/18	Yes
82	Aflibercept (genetical recombination)	2014/2/27	2014/11/18	Yes
83	Darbepoetin Alfa (genetical recombination)	2014/3/31	2014/12/18	Yes
84	Empagliflozin	2013/10/8	2014/12/26	Yes
85	Insulin Glargine (genetical recombination) [Insulin Glargine Biosimilar 1]	2013/12/24	2014/12/26	Yes
86	Nitisinone	2013/12/25	2014/12/26	Yes
87	Secukinumab (genetical recombination)	2013/12/26	2014/12/26	Yes
88	Nonacog Gamma (genetical recombination)	2013/12/26	2014/12/26	Yes
89	Efralococog Alfa (genetical recombination)	2014/1/24	2014/12/26	Yes
90	Elosulfase Alfa (genetical recombination)	2014/3/26	2014/12/26	Yes
91	Riociguat	2014/4/23	2015/2/20	Yes
92	Trifluridine/Tipiracil Hydrochloride	2014/9/29	2015/3/20	Yes
93	Aripiprazole Hydrate	2014/1/15	2015/3/26	Yes
94	Umeclidinium Bromide	2014/5/23	2015/3/26	Yes
95	Gadobutrol	2014/6/26	2015/3/26	Yes

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
96	Lenvatinib Mesilate	2014/6/26	2015/3/26	Yes
97	Eliglustat Tartrate	2014/6/30	2015/3/26	Yes
98	Ramucirumab (genetical recombination)	2014/7/25	2015/3/26	Yes
99	Catridecacog (genetical recombination)	2014/8/29	2015/3/26	Yes
100	Aflibercept (geneticalrecombination)	2014/8/28	2015/6/26	Yes
101	Bortezomib	2014/10/17	2015/6/26	Yes
102	Insulin glargine (genetical recombination)	2014/7/29	2015/7/3	Yes
103	Panobinostat lactate	2014/9/26	2015/7/3	Yes
104	Nintedanib ethanesulfonate	2014/10/14	2015/7/3	Yes
105	Asfotase alfa (genetical recombination)	2014/10/15	2015/7/3	Yes
106	Insulin degludec (genetical recombination)	2014/10/31	2015/8/24	Yes
107	Ruxolitinib phosphate	2014/9/12	2015/9/24	Yes
108	Lamotrigine	2014/10/24	2015/9/24	Yes
109	Sucroferric oxyhydroxide	2014/11/19	2015/9/28	No
110	Ozenoxacin	2014/7/23	2015/9/28	No
111	Leuprorelin acetate	2014/9/5	2015/9/28	No
112	Tiotropium bromide hydrate/Olodaterol hydrochloride	2014/10/17	2015/9/28	Yes
113	Esflurbiprofen/Mentha oil	2014/10/20	2015/9/28	No
114	Omarigliptin	2014/11/21	2015/9/28	Yes
115	Dutasteride	2014/11/25	2015/9/28	Yes
116	Vildagliptin/Metformin hydrochloride	2014/11/27	2015/9/28	No
117	Vandetanib	2014/12/3	2015/9/28	No
118	Lusutrombopag	2014/12/17	2015/9/28	No
119	Histamine dihydrochloride	2014/12/22	2015/9/28	No

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
120	Iloprost	2014/12/25	2015/9/28	No
121	Glatiramer acetate	2014/12/25	2015/9/28	No
122	Venlafaxine hydrochloride	2014/12/26	2015/9/28	No
123	Trabectedin	2015/1/5	2015/9/28	No
124	Dermatophagoides farinae extract, Dermatophagoides pteronyssinus extract	2015/1/26	2015/9/28	No
125	Ombitasvir hydrate/Paritaprevir hydrate/Ritonavir	2015/2/12	2015/9/28	No
126	Indium pentetoreotide (111In)	2015/3/27	2015/9/28	No
127	Bosentan hydrate	2015/3/31	2015/9/28	No
128	Escitalopram oxalate	2014/11/28	2015/11/20	No
129	Oxaliplatin	2014/12/19	2015/11/20	No
130	Capecitabine	2014/12/19	2015/11/20	No
131	Freeze-dried polyethylene glycol treated human normal immunoglobulin	2014/12/25	2015/11/20	No
132	Nogitecan hydrochloride	2015/1/28	2015/11/20	No
133	Lapatinib tosilate hydrate	2015/1/30	2015/11/20	Yes
134	Nivolumab (genetical recombination)	2015/7/21	2015/12/17	No
135	Lenalidomide hydrate	2014/12/22	2015/12/21	No
136	Anagliptin	2015/2/4	2015/12/21	No
137	Apixaban	2015/2/18	2015/12/21	No
138	Selegiline hydrochloride	2015/2/23	2015/12/21	No
139	Secukinumab (genetical recombination)	2015/3/3	2015/12/21	No
140	Infliximab (genetical recombination)	2015/5/15	2015/12/21	No
141	Haemophilus influenzae type b vaccine absorbed (mutated diphtheria CRM197 conjugate)	2013/9/26	2016/1/22	No
142	Ibandronate sodium hydrate	2015/2/10	2016/1/22	No

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
143	Progesterone	2015/2/10	2016/1/22	No
144	Luliconazole	2015/2/27	2016/1/22	No
145	Bexarotene	2015/3/16	2016/1/22	No
146	Evolocumab (genetical recombination)	2015/3/20	2016/1/22	Yes
147	Methacholine chloride	2015/3/23	2016/1/22	No
148	Bixalomer	2015/3/17	2016/2/29	No
149	Levetiracetam	2015/3/26	2016/2/29	Yes
150	Risperidone	2015/4/24	2016/2/29	No
151	Adsorbed diphtheriapurified pertussistetanus combined vaccine	2015/4/30	2016/2/29	No
152	Rituximab (genetical recombination)	2015/6/26	2016/2/29	No
153	Eribulin mesylate	2015/7/30	2016/2/29	No
154	Sorafenib tosilate	2015/7/30	2016/2/29	No
155	Nivolumab (genetical recombination)	2015/7/31	2016/2/29	No
156	Duloxetine hydrochloride	2014/12/11	2016/3/18	No
157	Fosaprepitant meglumine	2015/5/27	2016/3/18	No
158	Adsorbed cell culturederived influenza vaccine (H5N1)	2015/8/28	2016/3/18	No
159	Insulin glargine (genetical recombination) [insulin glargine biosimilar 2]	2014/10/27	2016/3/28	No
160	Ibrutinib	2014/11/25	2016/3/28	No
161	Progesterone	2014/12/26	2016/3/28	No
162	Rurioctocog alfa pegol (genetical recombination)	2015/4/16	2016/3/28	Yes
163	Radium dichloride (223Ra)	2015/4/24	2016/3/28	No
164	Barium sulfate	2015/4/24	2016/3/28	No
165	Dabrafenib mesilate	2015/4/27	2016/3/28	No

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
166	Vigabatrin	2015/4/27	2016/3/28	No
167	Trametinib dimethyl sulfoxide	2015/4/27	2016/3/28	No
168	Sebelipase alfa (genetical recombination)	2015/5/22	2016/3/28	Yes
169	Mepolizumab (genetical recombination)	2015/5/22	2016/3/28	Yes
170	Maxacalcitol/Betamethasone butyrate propionate	2015/5/25	2016/3/28	No
171	Atovaquone/Proguanil hydrochloride	2015/5/27	2016/3/28	No
172	Asenapine maleate	2015/5/28	2016/3/28	Yes
173	Ceritinib	2015/6/24	2016/3/28	Yes
174	Octocog beta (genetical recombination)	2015/6/29	2016/3/28	Yes
175	Perampanel hydrate	2015/7/27	2016/3/28	Yes
176	Osimertinib mesilate	2015/8/21	2016/3/28	Yes
177	Infliximab (genetical recombination)	2015/7/10	2016/5/13	No
178	Ramucirumab (genetical recombination)	2015/5/26	2016/5/23	Yes
179	Botulinum toxin type A	2015/6/22	2016/5/23	No
180	Febuxostat	2015/7/29	2016/5/23	No
181	Bevacizumab (genetical recombination)	2015/9/17	2016/5/23	No
182	Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate	2016/3/4	2016/6/17	Yes
183	Ramucirumab (genetical recombination)	2015/7/23	2016/6/20	No
184	Adalimumab (genetical recombination)	2015/7/28	2016/6/20	No
185	Oxcarbazepine	2014/6/4	2016/7/4	No
186	Adapalene/Benzoyl peroxide	2015/6/22	2016/7/4	No
187	Lacosamide	2015/6/26	2016/7/4	Yes
188	Sodium picosulfate hydrate/Magnesium oxide/Anhydrous citric acid	2015/7/16	2016/7/4	No

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
189	Progesterone	2015/7/22	2016/7/4	No
190	Ixekizumab (genetical recombination)	2015/7/28	2016/7/4	Yes
191	Brodalumab (genetical recombination)	2015/7/30	2016/7/4	No
192	Not applicable for this infusion solution	2015/7/31	2016/7/4	No
193	Alirocumab (genetical recombination)	2015/8/6	2016/7/4	No
194	Carfilzomib	2015/8/26	2016/7/4	No
195	Propranolol hydrochloride	2015/9/25	2016/7/4	No
196	Levodopa/Carbidopa hydrate	2015/10/23	2016/7/4	Yes
197	Everolimus	2015/9/18	2016/8/26	Yes
198	Remifentanil hydrochloride	2015/9/29	2016/8/26	No
199	Laninamivir octanoate hydrate	2015/10/7	2016/8/26	No
200	Tiotropium bromide hydrate	2015/10/29	2016/8/26	No
201	Nivolumab (genetical recombination)	2015/12/11	2016/8/26	Yes
202	Bendamustine hydrochloride	2015/12/24	2016/8/26	No
203	Telmisartan/Amlodipine besilate/Hydrochlorothiazide	2015/7/31	2016/9/28	No
204	Pasireotide pamoate	2015/7/31	2016/9/28	No
205	Ticagrelor	2015/8/24	2016/9/28	Yes
206	Alogliptin benzoate/Metformin hydrochloride	2015/9/28	2016/9/28	No
207	Zoledronic acid hydrate	2015/9/30	2016/9/28	No
208	Carteolol hydrochloride/Latanoprost	2015/10/1	2016/9/28	No
209	Trafermin (genetical recombination)	2015/10/1	2016/9/28	No
210	Choriogonadotropin alfa (genetical recombination)	2015/10/14	2016/9/28	No
211	Desloratadine	2015/10/15	2016/9/28	No
212	Budesonide	2015/10/23	2016/9/28	No

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
213	Adalimumab (genetical recombination)	2015/10/29	2016/9/28	Yes
214	Mesalazine	2015/10/29	2016/9/28	No
215	Freeze-dried polyethylene glycol treated human normal immunoglobulin	2015/11/5	2016/9/28	No
216	Bilastine	2015/11/13	2016/9/28	No
217	Insulin degludec (genetical recombination)	2015/11/30	2016/9/28	No
218	Aripiprazole	2015/12/7	2016/9/28	No
219	Albutrepenonacog alfa (genetical recombination)	2015/12/17	2016/9/28	Yes
220	Ombitasvir hydrate/Paritaprevir hydrate/Ritonavir	2015/12/17	2016/9/28	No
221	Pembrolizumab (genetical recombination)	2015/12/22	2016/9/28	No
222	Elotuzumab (genetical recombination)	2015/12/24	2016/9/28	Yes
223	Rifaximin	2015/12/24	2016/9/28	No
224	Ribavirin	2015/12/25	2016/9/28	No
225	Selexipag	2016/1/7	2016/9/28	No
226	Lomitapide mesilate	2016/1/8	2016/9/28	No
227	Ponatinib hydrochloride	2016/1/8	2016/9/28	No
228	Carglumic acid	2016/1/27	2016/9/28	No
229	Idarucizumab (genetical recombination)	2016/2/23	2016/9/28	Yes
230	Grazoprevir hydrate	2016/3/11	2016/9/28	No
231	Elbasvir	2016/3/11	2016/9/28	No
232	Darunavir ethanolate/Cobicistat	2016/7/29	2016/11/22	No
233	Dienogest	2016/1/27	2016/12/2	No
234	Vilanterol trifrenatate/Fluticasone furoate	2016/2/26	2016/12/2	Yes
235	Nivolumab (genetical recombination)	2016/3/18	2016/12/2	No
236	Ibrutinib	2016/3/31	2016/12/2	No

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
237	Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate	2016/8/12	2016/12/9	No
238	Crisantaspase	2015/12/17	2016/12/19	No
239	Daclatasvir hydrochloride/Asunaprevir/Beclabuvir hydrochloride	2015/12/21	2016/12/19	No
240	Etelcalcetide hydrochloride	2016/1/14	2016/12/19	No
241	Plerixafor	2016/1/27	2016/12/19	No
242	Florbetapir (18F)	2016/1/28	2016/12/19	No
243	Duloxetine hydrochloride	2016/2/9	2016/12/19	No
244	Haemophilus influenzae type b vaccine adsorbed (mutated diphtheria toxin CRM197 conjugate)	2016/2/9	2016/12/19	No
245	Linaclotide	2016/2/24	2016/12/19	No
246	Lixisenatide	2016/2/25	2016/12/19	Yes
247	Artemether/Lumefantrine	2016/2/26	2016/12/19	No
248	Drospirenone/Ethinylestradiol betadex	2016/2/26	2016/12/19	No
249	Apremilast	2016/3/24	2016/12/19	No
250	Insulin lispro (genetical recombination)	2016/3/25	2016/12/19	No
251	Tenofovir alafenamide fumarate	2016/3/31	2016/12/19	Yes
252	Eplerenone	2016/3/31	2016/12/19	No
253	Dimethyl fumarate	2016/4/15	2016/12/19	Yes
254	Canakinumab (genetical recombination)	2016/4/25	2016/12/19	Yes
255	Polyethylene glycol treated human normal immunoglobulin G	2016/4/28	2016/12/19	No
256	Bendamustine hydrochloride	2016/10/5	2016/12/19	No
257	Pembrolizumab (genetical recombination)	2016/10/6	2016/12/19	Yes
258	Epoprostenol sodium	2016/3/4	2017/3/2	No
259	Triamcinolone acetonide	2016/3/31	2017/3/2	No

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
260	Tosufloxacin tosilate hydrate	2016/5/23	2017/3/2	No
261	Lenalidomide hydrate	2016/6/24	2017/3/2	No
262	Zinc acetate dihydrate	2016/4/26	2017/3/24	No
263	Omalizumab (genetical recombination)	2016/6/17	2017/3/24	Yes
264	Nivolumab (genetical recombination)	2016/7/27	2017/3/24	Yes
265	Sofosbuvir	2016/8/31	2017/3/24	No
266	Ribavirin	2016/9/27	2017/3/24	No
267	Ribavirin	2016/11/18	2017/3/24	No
268	Guanfacine hydrochloride	2016/1/27	2017/3/30	No
269	Ustekinumab (genetical recombination)	2016/3/30	2017/3/30	Yes
270	Naldemedine tosilate	2016/3/30	2017/3/30	Yes
271	Hydromorphone hydrochloride	2016/3/31	2017/3/30	No
272	Not applicable for this dialysate fluid	2016/3/31	2017/3/30	No
273	Golimumab (genetical recombination)	2016/4/22	2017/3/30	Yes
274	Aflibercept beta (genetical recombination)	2016/4/27	2017/3/30	No
275	loversol	2016/5/16	2017/3/30	No
276	Fluticasone furoate	2016/5/30	2017/3/30	Yes
277	Clobetasol propionate	2016/5/31	2017/3/30	No
278	Forodesine hydrochloride	2016/6/7	2017/3/30	No
279	Ixazomib citrate	2016/7/4	2017/3/30	Yes
280	Freeze-dried human prothrombin complex concentrated	2016/8/25	2017/3/30	No
281	Teriparatide acetate	2016/7/22	2017/5/18	No
282	Mesalazine	2016/7/26	2017/5/18	No
283	Carfilzomib	2016/8/25	2017/5/18	Yes

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
284	Crizotinib	2016/8/31	2017/5/18	Yes
285	Infliximab (genetical recombination)	2016/9/6	2017/5/18	No
286	Monoethanolamine oleate	2016/6/28	2017/6/26	No
287	Tocilizumab (genetical recombination)	2016/8/25	2017/6/26	No
288	Regorafenib hydrate	2016/10/31	2017/6/26	Yes
289	Pemafibrate	2015/10/19	2017/7/3	No
290	Baricitinib	2016/3/11	2017/7/3	Yes
291	Amenamevir	2016/4/27	2017/7/3	No
292	Fluvoxamine Maleate	2016/7/25	2017/7/3	No
293	Lanreotide Acetate	2016/7/27	2017/7/3	No
294	Deferasirox	2016/7/28	2017/7/3	No
295	Teneligliptin Hydrobromide Hydrate/Canagliflozin Hydrate	2016/8/4	2017/7/3	No
296	Quetiapine Fumarate	2016/8/9	2017/7/3	No
297	Pralatrexate	2016/8/30	2017/7/3	No
298	Romidepsin	2016/9/2	2017/7/3	No
299	Denosumab (genetical recombination)	2016/9/23	2017/7/3	No
300	Nusinersen sodium	2016/12/7	2017/7/3	Yes
301	Lacosamide	2016/8/26	2017/8/25	Yes
302	Lyophilized human antithrombin III concentrate	2016/9/13	2017/8/25	No
303	Paclitaxel	2016/10/27	2017/8/25	No
304	Eltrombopag olamine	2016/11/30	2017/8/25	No
305	Tocilizumab (genetical recombination)	2016/11/30	2017/8/25	No
306	Ciclosporin	2016/11/30	2017/8/25	No
307	Leuprorelin acetate	2016/12/19	2017/8/25	No

Table 2 List of drugs for analysis (Continued)

No.	Generic name	Submission date	Approval date	MRCT-JP
308	Nalfurafine hydrochloride	2016/9/28	2017/9/22	No
309	Rabeprazole sodium	2016/10/28	2017/9/22	No
310	Ceritinib	2016/11/29	2017/9/22	Yes
311	Nivolumab (genetical recombination)	2016/12/27	2017/9/22	Yes
312	Nusinersen sodium	2017/7/5	2017/9/22	Yes
313	Infliximab (genetical recombination) [Infliximab biosimilar 2]	2015/9/30	2017/9/27	No
314	Flutemetamol (18F)	2016/10/3	2017/9/27	No
315	Sarilumab (genetical recombination)	2016/10/7	2017/9/27	No
316	Rupatadine fumarate	2016/10/19	2017/9/27	No
317	Lonococog alfa (genetical recombination)	2016/10/27	2017/9/27	Yes
318	Budesonide	2016/10/28	2017/9/27	No
319	Palbociclib	2016/10/31	2017/9/27	Yes
320	Bezlotoxumab (genetical recombination)	2016/10/31	2017/9/27	Yes
321	Rituximab (genetical recombination) [Rituximab biosimilar 1]	2016/11/4	2017/9/27	Yes
322	Ezetimibe/Atorvastatin calcium hydrate	2016/11/25	2017/9/27	No
323	Belimumab (genetical recombination)	2016/12/13	2017/9/27	Yes
324	Daratumumab (genetical recombination)	2016/12/20	2017/9/27	Yes
325	Aminolevulinic acid hydrochloride	2017/1/31	2017/9/27	No
326	Sildenafil citrate	2017/2/14	2017/9/27	Yes
327	Avelumab (genetical recombination)	2017/3/7	2017/9/27	Yes
328	Not applicable (Cryptomeria japonica D.Don extract)	2017/12/25	2017/9/27	No
329	Fulvestrant	2017/3/30	2017/9/27	Yes
330	Glecaprevir hydrate/Pibrentasvir	2017/2/14	2017/9/27	No

第二節 MRCT-JP 品目の承認状況

対象疾患領域別に MRCT-JP 品目の承認状況を Figure 3 に示した。2006 年度から 2016 年度にかけて MRCT-JP 品目の承認数は顕著に増加した。本調査期間全体では、対象疾患領域の分類 L (抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬) の品目数が最も多く (63 品目)、A (消化管と代謝作用) の 21 品目、N (神経系) の 18 品目、B (血液と造血器官) の 16 品目、R (呼吸器系) の 15 品目と続いた。また、分類 L の薬剤は 2012 年度に著しく増加し、その後も同様の傾向が維持された。分類 A と B は 2014 年度に顕著な増加がみられ、分類 N と R は毎年ほぼ一定の品目数で推移した。

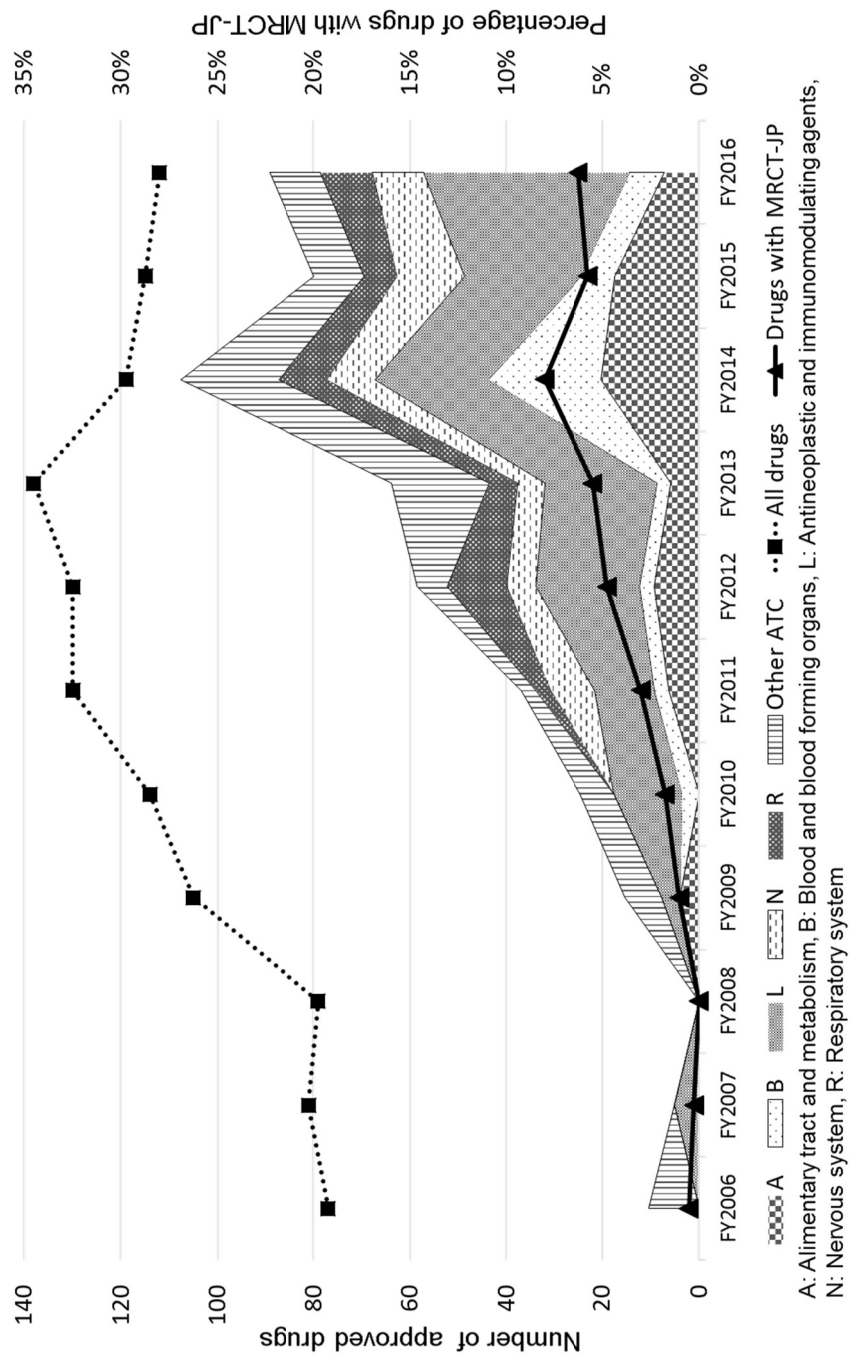


Figure 3 Trends of approved drugs trialed using MRCT-JP
 The dash line shows the total number of approved drugs in each year and the solid line shows the total number of approved drugs trialed using MRCT-JP. The stacked areas show the trends for each therapeutic classification, according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system.

第三節 MRCT-JP の開発相

165 の MRCT-JP 品目において、MRCT-JP は合計で 216 試験あった。Phase I 1 試験 (0.5%)、Phase I/II 1 試験 (0.5%)、Phase I/III 2 試験 (0.9%)、Phase II 22 試験 (10.2%)、Phase II/III 8 試験 (3.7%)、Phase III 182 試験 (84.3%)であり、Phase III が最も多かった。対象疾患領域別の MRCT-JP の開発相を Table 3 に示した。A (消化管と代謝作用)、B (血液と造血器官)、及び L (抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬) において、Phase III 以外の開発相で複数件数の MRCT-JP が認められ、Phase II の実施は L が最も多かった。

Table 3 Trial phases of MRCT-JP by therapeutic classification

	Therapeutic classification (ATC)													Overall
	A	B	C	D	G	J	L	M	N	R	S	V		
Total number of MRCT-JP	30	22	8	1	7	9	82	3	20	24	8	2	216	
Phase I	0 (0.0%)	1 (4.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	
Phase I/II	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (1.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (0.5%)	
Phase I/III	0 (0.0%)	2 (9.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (0.9%)	
Phase II	4 (13.3%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	1 (11.1%)	11 (13.4%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (4.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	22 (10.2%)	
Phase II/III	2 (6.7%)	3 (13.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (14.3%)	0 (0.0%)	2 (2.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	8 (3.7%)	
Phase III	24 (80.0%)	13 (59.1%)	8 (100.0%)	1 (100.0%)	5 (71.4%)	8 (88.9%)	68 (82.9%)	3 (100.0%)	19 (95.0%)	23 (95.8%)	8 (100.0%)	2 (100.0%)	182 (84.3%)	

A: Alimentary tract and metabolism, B: Blood and blood forming organs, C: Cardiovascular system, D: Dermatologicals, G: Genito urinary system and sex hormones, H: Systemic hormonal preparations, excl. Sex hormones and insulin, J: General antiinfectives for systemic use, L: Antineoplastic and immunomodulating agents, M: Musculo-skeletal system, N: Nervous system, P: Antiparasitic products, insecticides and repellents, R: Respiratory system, S: Sensory organs, V: Various

第四節 MRCT-JP の試験規模

Table 4 に総被験者数 1,000 人以上の MRCT-JP, Table 5 に総被験者数 100 人未満の MRCT-JP の一覧を示した。MRCT-JP 全 216 試験のうち, 38 試験が総被験者数 1,000 人を超える大規模臨床試験であった。さらに, 8 試験で総被験者数は 5,000 人を超え, そのうち B (血液と造血器官) が 5 試験を占めた。一方, 総被験者 100 人未満の MRCT-JP は 18 試験が該当し, B が最多の 8 試験を占めた。

Table 4 MRCT-JP with over 1,000 subjects

Generic name	ATC	Phase	Sample size	Japanese subject number	Ratio of Japanese
Ticagrelor	B	III	21162	903	4.3%
Edoxaban TosilateHydrate	B	III	21105	1010	4.8%
Apixaban	B	III	18201	336	1.8%
Dabigatran etexilate	B	III	18113	326	1.8%
Lapatinib tosilate hydrate	L	III	8381	14	0.2%
Edoxaban TosilateHydrate	B	III	8292	209	2.5%
Alogliptin Benzoate	A	III	5380	209	3.9%
Trastuzumab	L	III	5090	138	2.7%
Evolocumab (genetical recombination)	C	III	2928	337	11.5%
Tiotropium bromide hydrate/Olodaterol hydrochloride	R	III	2624	204	7.8%
Glycopyrronium Bromid/Indacaterol Maleate	R	III	2135	182	8.5%
Budesonide/Formoterol Fumarate Hydrate	R	III	2091	400	19.1%
Denosumab (genetical recombination)	M	III	2046	136	6.6%
Vilanterol Trifenatate/Fluticasone Furoate	R	III	2019	62	3.1%
Bevacizumab (genetical recombination)	L	III	1873	44	2.3%
Vilanterol trifrenatate/Fluticasone furoate	R	III	1620	370	22.8%
Umeclidinium Bromide	R	III	1532	68	4.4%
Losartan Potassium	C	III	1513	96	6.3%
Umeclidinium Bromide	R	III	1489	74	5.0%
Tolvaptan	C	III	1444	177	12.3%
Evolocumab (genetical recombination)	C	III	1324	219	16.5%
Baricitinib	L	III	1305	249	19.1%
Ixekizumab (genetical recombination)	L	III	1296	33	2.5%
Budesonide/Formoterol Fumarate Hydrate	R	III	1293	312	24.1%
Vilanterol trifrenatate/Fluticasone furoate	R	III	1224	47	3.8%
Gefitinib	L	III	1217	233	19.1%
Aflibercept (genetical recombination)	S	III	1204	101	8.4%
panitumumab	L	III	1186	20	1.7%
Bezlotoxumab (genetical recombination)	J	III	1167	94	8.1%
Pazopanib Hydrochloride	L	III	1110	60	5.4%
Peramivir Hydrate	J	III	1099	743	67.6%
Ramucirumab (genetical recombination)	L	III	1072	136	12.7%
Golimumab (genetical recombination)	L	II/III	1064	102	9.6%
Paclitaxel	L	III	1038	147	14.2%
Pembrolizumab (genetical recombination)	L	II/III	1033	91	8.8%
Vilanterol trifrenatate/Fluticasone furoate	R	III	1030	42	4.1%
Suvorexant	N	III	1021	247	24.2%
Laninamivir Octanoate Hydrate	J	III	1003	787	78.5%

A: Alimentary tract and metabolism, B: Blood and blood forming organs, C: Cardiovascular system, J: General antiinfectives for systemic use, L: Antineoplastic and immunomodulating agents, M: Musculo-skeletal system, N: Nervous system, R: Respiratory system, S: Sensory organs

Table 5 MRCT-JP with less than 100 subjects

Generic name	ATC	Phase	Sample size	Japanese subject number	Ratio of Japanese
Ofatumumab (genetical recombination)	L	I/II	10	9	90.0%
Rurioctocog alfa pegol (genetical recombination)	B	I	19	2	10.5%
Lamotrigine	N	III	20	16	80.0%
Asfotase alfa (genetical recombination)	A	II/III	28	5	17.9%
Levodopa/Carbidopa hydrate	N	III	31	23	74.2%
Anti-Inhibitor Coagulant Complex	B	III	36	2	5.6%
Secukinumab (genetical recombination)	L	III	43	5	11.6%
Darbepoetin Alfa (genetical recombination)	B	II	52	31	59.6%
Catridecacog (genetical recombination)	B	III	60	5	8.3%
Albutrepenocog alfa (genetical recombination)	B	II/III	63	10	15.9%
Lamotrigine	N	III	65	39	60.0%
Sebelipase alfa (genetical recombination)	A	III	66	2	3.0%
Nonacog Gamma (genetical recombination)	B	I/III	73	5	6.8%
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabine/Tenofovir alafenamide fumarate	J	III	77	9	11.7%
Octocog beta (genetical recombination)	B	II/III	80	8	10.0%
Temsirolimus	L	II	82	20	24.4%
Glycopyrronium Bromide	R	II	83	25	30.1%
Albutrepenocog alfa (genetical recombination)	B	III	84	9	10.7%

A: Alimentary tract and metabolism, B: Blood and blood forming organs, J: General antiinfectives for systemic use, L: Antineoplastic and immunomodulating agents, N: Nervous system, R: Respiratory system

第五節 ガイドライン発出後の MRCT-JP 品目の推移

2007 年から 2014 年にかけて厚生労働省より発出された MRCT-JP に関する 3 つのガイドライン「国際共同治験に関する基本的な考え方について（2007 年 9 月）」[18]、「国際共同治験に関する基本的な考え方（参考事例）について（2012 年 9 月）」[19]、及び「国際共同治験開始前の日本人での第 I 相試験の実施に関する基本的考え方について（2014 年 10 月）」のうち[20]、先の 2 つのガイドラインが MRCT-JP 実施全般に関するガイドラインであり、MRCT-JP を実施する際に製薬企業が参照すべきガイドラインである。これら 2 つのガイドラインの影響を調べるため、以下の 3 つの期間に分類し、ガイドライン発出前後の MRCT-JP 品目の特性の変遷を Table 6 及び 7 にまとめた。

期間 a : 2007 年 9 月までの承認申請（4 品目）

期間 b : 2007 年 10 月以降、2012 年 9 月までの承認申請（48 品目）

期間 c : 2012 年 10 月以降の承認申請から 2017 年 9 月までの承認（113 品目）

Table 6 Medicinal and MRCT-JP characteristics of surveyed drugs

		MRCT-JP (165)			
		Total	- 2007 ^a	2007- 2012 ^b	2012- ^c
Therapeutic classification*	A: Alimentary tract and metabolism	21	1	6	14
	B: Blood and blood forming organs	16	0	3	13
	C: Cardiovascular system	5	1	0	4
	D: Dermatologicals	1	0	0	1
	G: Genito-urinary system and sex hormones	6	1	2	3
	H: Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones	0	0	0	0
	J: General antiinfectives for systemic use	7	0	3	4
	L: Antineoplastic and immunomodulating agents	63	1	18	44
	M: Musculo-skeletal system	3	0	1	2
	N: Nervous system	18	0	6	12
	P: Antiparasitic products	0	0	0	0
	R: Respiratory system	15	0	6	9
	S: Sensory organs	8	0	3	5
	V: Various	2	0	0	2
	Other	0	0	0	0
	Drug formulation	External	2	0	0
Eyedrop		1	0	1	0
Inhalation		14	0	7	7
Injection		66	2	14	50
Intraocular injection		7	0	2	5
Oral		75	2	24	49
Test drug		0	0	0	0
Vaccine		0	0	0	0
Agent type	Biological drug	57	2	10	45
	Synthetic peptide	4	0	2	2
	Chemical compound	102	2	36	64
	Vaccine	0	0	0	0
	Other	2	0	0	2
Phase of MRCT-JP	Only Phase III	135	4	41	90
	Other**	30	0	7	23

* Classified according to the anatomical therapeutic chemical classification system.

** Included Phase I, I/II, I/III, II, II/III, and/or III

^a New drug application (NDA) by September 2007 (before the MRCT-JP guideline was issued); ^b NDA from October 2007 to September 2012 (between the issuance of the MRCT-JP and 2nd MRCT-JP guidelines); ^c Between NDA from October 2012 and approval by September 2017 (after the 2nd MRCT-JP guideline was issued).

Table 7 Regulatory and company characteristics of surveyed drugs

		MRCT-JP (165)			
		Total	-2007 ^a	2007-2012 ^b	2012- ^c
Review period	Day (mean) [SD]	340.7 [170.9]	1022.5 [540.7]	366.0 [154.1]	305.8 [82.8]
US evaluation status	Approved	114	4	28	82
	Under review	19	0	7	12
	Unsubmitted	32	0	13	19
EU evaluation status	Approved	87	4	23	60
	Under review	46	0	16	30
	Unsubmitted	32	0	9	23
Other areas' evaluation status	Approved	96	3	29	64
	Under review	15	0	4	11
	Unsubmitted	54	1	15	38
NDA classification	New ingredients	83	2	25	56
	New prescription combination preparations	8	0	3	5
	New routes of administration	2	0	0	2
	New indications	66	2	19	45
	New formulations	3	0	2	1
	New dosages	49	1	18	30
	Biosimilar	2	0	0	2
	Additional formulations	9	0	3	6
	Prescription combination Preparations with similar compositions	0	0	0	0
	Other	9	0	2	7
	Review type	Review	131	3	42
Report		34	1	6	27
Special instruction	Priority review	15	1	5	9
	Accelerated assessment	2	0	0	2
	Orphan drug	35	0	5	30
Capital type	Japanese firm	26	0	8	18
	Non-Japanese firm	139	4	40	95
Sales ranking	Top 1-10	73	4	22	47
	Top11-20	53	0	19	34
	Top 21-50	30	0	5	25
	Top 51+	9	0	2	7

^a New drug application (NDA) by September 2007 (before the MRCT-JP guideline was issued); ^b NDA from October 2007 to September 2012 (between the issuance of the MRCT-JP and 2nd MRCT-JP guidelines); ^c Between NDA from October 2012 and approval by September 2017 (after the 2nd MRCT-JP guideline was issued).

審査期間に関して、期間 a が一番長く（1022.5 日）、期間 b の 366.0 日や期間 c の 305.8 日と比較すると約 3 倍の期間を要していた。期間 a から c にかけて審査期間は短縮し、特に期間 a から b にかけて顕著な審査期間の短縮が認められた。対象疾患領域の分類 L はいずれの期間においても最も品目数が多く、分類 A, B, 及び N は期間 a から c にかけて品目数が増加した。剤形では、経口薬が最も品目数が多く、いずれの期間においても約 50%を占めた。バイオ医薬品は期間 a から c にかけて、品目数の顕著な増加が認められ、期間 a から b で 5 倍、期間 b から c で 4.5 倍増加した（期間 a : 2 品目、期間 b : 10 品目、期間 c : 45 品目）。期間 a の全 MRCT-JP4 品目では、日本の承認時点での海外審査・承認状況は、米国及び欧州のいずれにおいても「承認済」であったが、期間 b 及び c においては「審査中」や「未申請」の品目が含まれた。また、期間 b 及び c においては、米国と比較し欧州で「審査中」の品目が多かった。希少疾病用医薬品は期間 a から c にかけて、顕著に増加しており、特に期間 b から c においては 6 倍増加した（期間 a : 0 品目、期間 b : 5 品目、期間 c : 30 品目）。MRCT-JP の実施状況に関して、Phase III 以外の実施が期間 a から c にかけて増加していた（期間 a : 0 品目、期間 b : 7 品目、期間 c : 23 品目）。

第六節 企業背景別の MRCT-JP 実施状況

MRCT-JP は多くの外資系企業により実施されているという報告がある[38]。本研究では、MRCT-JP に関するガイドラインの発出前後のいずれの期間においても、MRCT-JP は主に外資系企業によって実施されていることが確認された

(Table 7)。一方、内資系企業による MRCT-JP 品目数は期間 a から c にかけて徐々に増加していることが確認された（期間 a : 0 品目, 期間 b : 8 品目, 期間 c : 18 品目）。本研究で 2016 年の医薬品売上ランキング上位 50 位に該当した 32 企業（外資系企業 : 24, 内資系企業 : 8）における, MRCT-JP 実施率の平均は 60.2%（MRCT-JP 品目 : 156, non-MRCT-JP 品目 : 103）であった。この平均 60.2%を超えるのは, 外資系 24 企業のうち 13 企業, 内資系 8 企業のうち 0 企業であり, 外資系企業の方がより MRCT-JP の実施が活発であった (Figure 4)。これらのことから, 売上ランキング上位 50 位の企業規模でも, 主に外資系企業によって MRCT-JP が実施されていることが確認された。

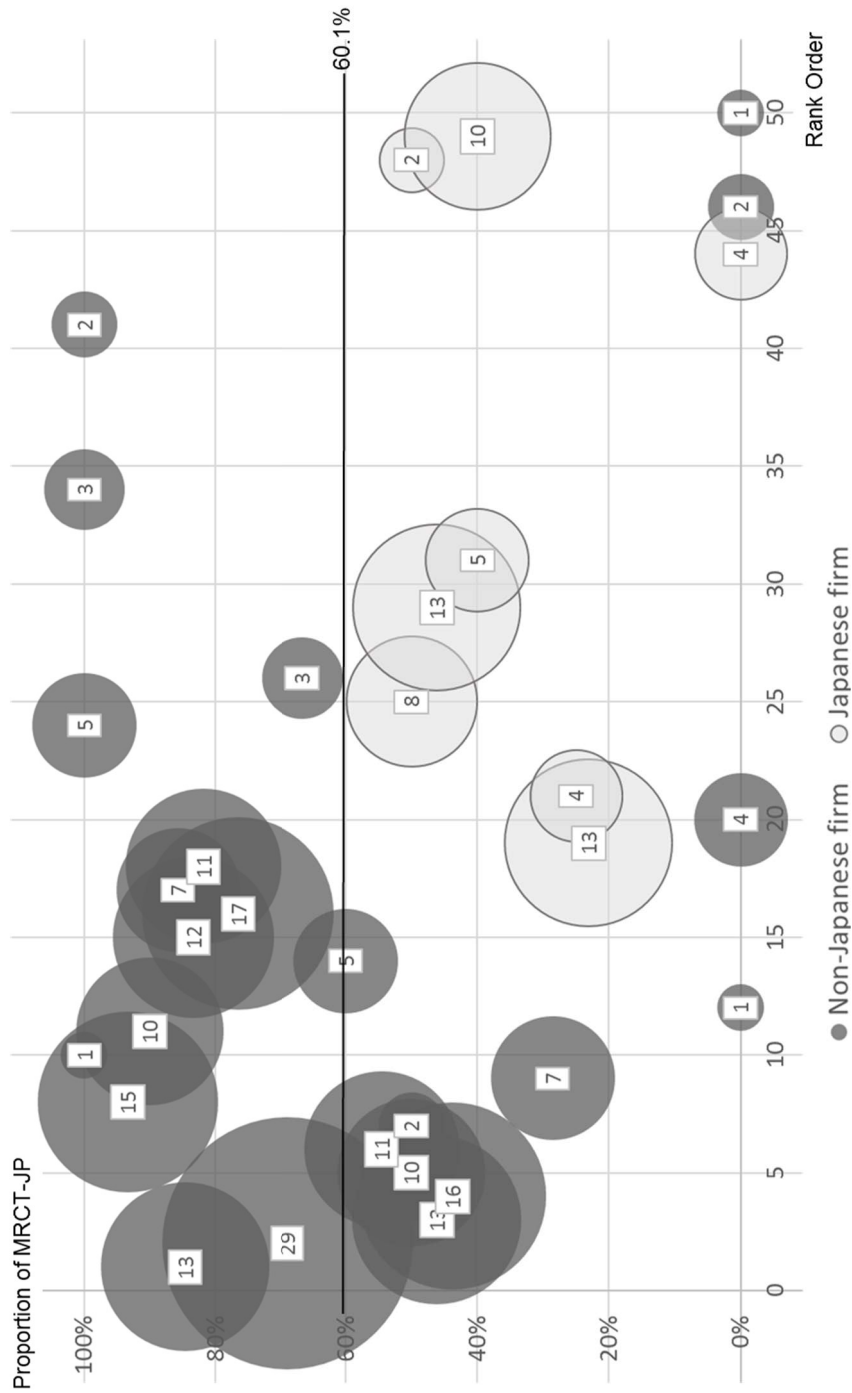


Figure 4 Relationship between company profiles and drugs trialed using MRCT-JP. The horizontal and vertical axes show the sales ranking order and rate of drug development using MRCT-JP, respectively. Each number corresponding to bubble size indicates the number of approved drugs. The solid line indicates the average percentage of drugs trialed using MRCT-JP, which was 60.2% (156/259 drugs), in all 32 of the top 50 firms in sales rankings.

第七節 薬剤特性と MRCT-JP 実施状況の関係

MRCT-JP 品目と non-MRCT-JP 品目における薬剤特性を Table 8 及び 9 にまとめた。審査期間の平均値は MRCT-JP 品目で 340.7 日, non-MRCT-JP 品目で 313.4 日であり, MRCT-JP 品目の方が約 27 日長かったが, 統計的有意差は認められなかった ($P=0.077$, t-test; Figure 5)。

Table 8 Comparison of MRCT-JP and non-MRCT-JP drugs in medicinal characteristics

	MRCT-JP (165)	Non- MRCT-JP (165)	
Therapeutic classification*	A: Alimentary tract and metabolism	21 (12.7%)	18 (10.9%)
	B: Blood and blood forming organs	16 (9.7 %)	8 (4.8 %)
	C: Cardiovascular system	5 (3.0 %)	10 (6.1 %)
	D: Dermatologicals	1 (0.6 %)	5 (3.0 %)
	G: Genito-urinary system and sex hormones	6 (3.6 %)	6 (3.6 %)
	H: Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones	0 (0.0 %)	4 (2.4 %)
	J: General antiinfectives for systemic use	7 (4.2 %)	22 (13.3%)
	L: Antineoplastic and immunomodulating agents	63 (38.2%)	49 (29.7%)
	M: Musculo-skeletal system	3 (1.8 %)	6 (3.6 %)
	N: Nervous system	18 (10.9%)	13 (7.9 %)
	P: Antiparasitic products	0 (0.0 %)	2 (1.2 %)
	R: Respiratory system	15 (9.1 %)	4 (2.4 %)
	S: Sensory organs	8 (4.8 %)	2 (1.2 %)
	V: Various	2 (1.2 %)	14 (8.5 %)
	Other	0 (0.0 %)	2 (1.2 %)
Drug formulation	External	2 (1.2 %)	13 (7.9 %)
	Eyedrop	1 (0.6 %)	1 (0.6 %)
	Inhalation	14 (8.5 %)	4 (2.4 %)
	Injection	66 (40.0%)	61 (37.0%)
	Intraocular injection	7 (4.2 %)	1 (0.6 %)
	Oral	75 (45.5%)	80 (48.5%)
	Test drug	0 (0.0 %)	1 (0.6 %)
	Vaccine	0 (0.0 %)	4 (2.4 %)
Agent type	Biological drug	57 (34.5%)	32 (19.4%)
	Synthetic peptide	4 (2.4 %)	8 (4.8 %)
	Chemical compound	102 (61.8%)	119 (72.1%)
	Vaccine	0 (0.0 %)	4 (2.4 %)
	Other	2 (1.2 %)	2 (1.2 %)

*Classified according to the anatomical therapeutic chemical classification system.

Table 9 Comparison of MRCT-JP and non-MRCT-JP drugs in regulatory and company characteristics

		MRCT-JP (165)	Non- MRCT-JP (165)
Review period	Day (mean) [SD]	340.7 [170.9]	313.4 [99.5]
US evaluation status	Approved	114 (69.1%)	92 (55.8%)
	Under review	19 (11.5%)	5 (3.0 %)
	Unsubmitted	32 (19.4%)	68 (41.2%)
EU evaluation status	Approved	87 (52.7%)	92 (55.8%)
	Under review	46 (27.9%)	8 (4.8 %)
	Unsubmitted	32 (19.4%)	65 (39.4%)
Other areas' evaluation status	Approved	96 (58.2%)	106 (64.2%)
	Under review	15 (9.1 %)	2 (1.2%)
	Unsubmitted	54 (32.7%)	57 (34.5%)
NDA classification	New ingredients	83 (50.3%)	59 (35.8%)
	New prescription combination preparations	8 (4.8 %)	16 (9.7 %)
	New routes of administration	2 (1.2 %)	8 (4.8 %)
	New indications	66 (40.0%)	61 (37.0%)
	New formulations	3 (1.8 %)	7 (4.2 %)
	New dosages	49 (29.7%)	56 (33.9%)
	Biosimilar	2 (1.2 %)	2 (1.2 %)
	Additional formulations	9 (5.5 %)	11 (6.7%)
	Prescription combination		
	Preparations with similar compositions	0 (0.0 %)	2 (1.2 %)
	Other	9 (5.5 %)	1 (0.6 %)
Review type	Review	131 (79.4%)	119 (72.1%)
	Report	34 (20.6%)	46 (27.9%)
Special instruction	Priority review	15 (9.1 %)	5 (3.0 %)
	Accelerated assessment	2 (1.2 %)	5 (3.0 %)
	Orphan drug	35 (21.2%)	41 (24.8%)
Capital type	Japanese firm	26 (15.8%)	92 (55.8%)
	Non-Japanese firm	139 (84.2%)	73 (44.2%)
Sales ranking	Top 1-10	73 (44.2%)	44 (26.7%)
	Top11-20	53 (32.1%)	27 (16.4%)
	Top 21-50	30 (18.2%)	32 (19.4%)
	Top 51+	9 (5.5 %)	62 (37.6%)

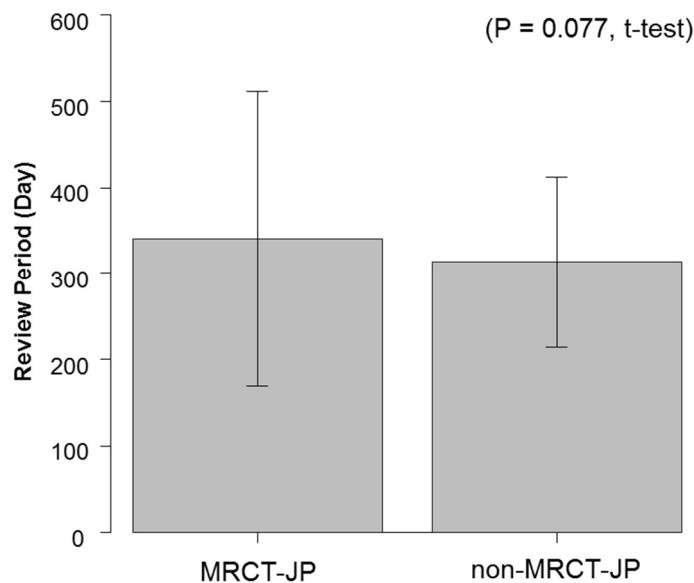


Figure 5 Review period of MRCT-JP and non-MRCT-JP drugs
Data are shown as mean \pm SD.

MRCT-JP 実施の有無に寄与する因子を同定するため、それぞれの因子に対してオッズ比及び 95%信頼区間をロジスティック回帰分析により算出した (Table 10 及び 11)。「呼吸器系」、「吸入剤」、「バイオ医薬品」、米国、欧州及びその他の地域で「審査中」、米国で「承認済」、「外資系企業」、「新有効成分含有医薬品」、「優先審査」、そして「上位 1-10 位」及び「上位 11-20 位」は 95%信頼区間の下限値が 1 を上回ったことから、MRCT-JP を選択する因子として同定された。一方、「全身用抗感染薬」、「その他」、「外用剤」、「化合物」、米国及び欧州で「未申請」、そして「51 位以下」は 95%信頼区間の上限値が 1 を下回ったことから、MRCT-JP を選択しない因子として同定された。

Table 10 Impact of medicinal factors on drug development with MRCT-JP

	Factor	Logistic regression analysis			
		Odds ratio	95% CI		P value
			Lower	Upper	
Therapeutic classification*	A: Alimentary tract and metabolism	1.19	0.61	2.33	0.609
	B: Blood and blood forming organs	2.11	0.88	5.07	0.096
	C: Cardiovascular system	0.48	0.16	1.45	0.195
	D: Dermatologicals	0.20	0.02	1.69	0.138
	G: Genito-urinary system and sex hormones	1.00	0.32	3.17	1.000
	H: Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones	N/A	N/A	N/A	N/A
	J: General antiinfectives for systemic use	0.29	0.12	0.69	0.006
	L: Antineoplastic and immunomodulating agents	1.46	0.93	2.31	0.104
	M: Musculo-skeletal system	0.49	0.12	2.00	0.320
	N: Nervous system	1.43	0.68	3.03	0.347
	P: Antiparasitic products	N/A	N/A	N/A	N/A
	R: Respiratory system	4.02	1.31	12.40	0.015
	S: Sensory organs	4.15	0.87	19.80	0.074
	V: Various	0.13	0.03	0.59	0.008
Other	N/A	N/A	N/A	N/A	
Drug formulation	External	0.14	0.03	0.65	0.012
	Eyedrop	1.00	0.06	16.10	1.000
	Inhalation	3.73	1.20	11.60	0.023
	Injection	1.08	0.69	1.69	0.734
	Intraocular injection	7.27	0.88	59.70	0.065
	Oral	0.89	0.57	1.36	0.581
	Test drug	N/A	N/A	N/A	N/A
	Vaccine	N/A	N/A	N/A	N/A
Agent type	Biological drug	2.19	1.33	3.62	0.002
	Synthetic peptide	0.49	0.14	1.65	0.249
	Chemical compound	0.63	0.39	0.99	0.047
	Vaccine	N/A	N/A	N/A	N/A
	Other	1.00	0.14	7.18	1.000

* Classified according to the anatomical therapeutic chemical classification system.

N/A: Not applicable

Table 11 Impact of regulatory and company factors on drug development with MRCT-JP

Factor		Logistic regression analysis			
		Odds ratio	95% CI		P value
			Lower	Upper	
US evaluation status	Approved/launched	1.77	1.13	2.78	0.013
	Under review	4.16	1.52	11.40	0.006
	Unsubmitted*	0.34	0.21	0.56	<0.001
EU evaluation status	Approved/launched	0.89	0.57	1.37	0.581
	Under review	7.59	3.45	16.70	<0.001
	Unsubmitted*	0.37	0.23	0.61	<0.001
Other areas' evaluation status	Approved/launched	0.77	0.50	1.21	0.259
	Under review	8.15	1.83	36.20	0.006
	Unsubmitted*	0.92	0.58	1.46	0.727
NDA classification	New ingredients	1.82	1.17	2.83	0.008
	New prescription combination preparations	0.48	0.20	1.14	0.096
	New routes of administration	0.24	0.05	1.15	0.074
	New indications	1.14	0.73	1.77	0.572
	New formulations	0.42	0.11	1.65	0.212
	New dosages	0.82	0.52	1.31	0.408
	Biosimilar	1.00	0.14	7.18	1.000
	Additional formulations	0.81	0.33	2.00	0.645
	Prescription combination preparations with similar compositions	N/A	N/A	N/A	N/A
Other	9.46	1.19	75.50	0.034	
Review type (Review vs Report)		1.49	0.90	2.48	0.124
Special instruction	Priority review	3.20	1.14	9.02	0.028
	Accelerated assessment	0.39	0.08	2.05	0.268
	Orphan drug	0.81	0.49	1.36	0.433
Capital type (Non-Japanese vs Japanese)		6.74	4.01	11.30	<0.001
Sales ranking	Top 1-10	2.18	1.37	3.46	<0.001
	Top 11-20	2.42	1.43	4.09	0.001
	Top 21-50	0.92	0.53	1.61	0.778
	Top 51+	0.10	0.05	0.20	<0.001

* Includes undeveloped, under development, and not confirmed

N/A: Not applicable

以上、解析された結果をまとめるために、Table 12 に MRCT-JP を選択する
 する因子・選択しない因子の一覧を示した。

Table 12 MRCT-JP を選択する因子・選択しない因子の一覧

区分	MRCT-JPを 選択する因子	MRCT-JPを 選択しない因子
治療領域	呼吸器系	全身用抗感染薬 その他
薬剤タイプ	吸入剤 バイオ医薬品	外用剤 化合物
海外状況	米国で承認済・審査中 欧州で審査中 その他の地域で審査中	米国で未申請 欧州で未申請
申請区分	新有効成分含有医薬品	—
薬事上の 特別措置	優先審査	—
企業背景	外資系	内資系
企業規模 (売上ランキング)	1-10位 11-20位	51位以下

第三章 考察

2007年に内閣府・文部科学省・厚生労働省・経済産業省より発出された「革新的医薬品・医療機器創出のための5か年戦略」では[17], MRCT-JP 実施を推奨しており, その動きを受け MRCT-JP に関する各種ガイドラインが整備され, 実施環境は整いつつある。また, MRCT-JP に関する治験届の数も増加傾向であることが報告されている[16]。しかしながら, 全ての医薬品開発において MRCT-JP が適切であるとは限らない。本研究では, MRCT-JP 実施の有無に寄与する因子を同定するために, 日本で承認された医薬品についてその薬剤特性と MRCT-JP 実施の有無との関連を網羅的に解析した。その結果, 過去の報告で想定された企業背景や海外の審査・承認状況に加えて, 対象疾患領域や薬剤タイプが MRCT-JP の選択に影響している可能性が示唆された。以下, 詳細を示す。

第一節 対象疾患領域による MRCT-JP 実施状況への影響

本研究では, MRCT-JP 品目の承認数が経時的に, 特に 2007 年及び 2012 年の MRCT-JP 実施に関する 2 つのガイドライン発出以降, 顕著に増加しており, それらは特定の対象疾患領域に偏っていることが確認された (Figure 3, Table 6)。

「呼吸器系」の薬剤が MRCT-JP を選択する因子として同定された。「呼吸器系」の薬剤の大部分が「吸入剤」であったことが, MRCT-JP を選択する因子と

して同定された一因であると推測した。喘息の基本病態は、長らく気管支平滑筋の攣縮による可逆性の気流閉塞として理解されてきたが、臨床研究の進歩により、喘息が好酸球や T リンパ球などが関与する気道の慢性炎症性疾患であることが明らかになり、長期管理治療の中心的薬剤は従来の気管支拡張薬から吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid, ICS) へと移行した[39]。2009 年に改訂された喘息予防・管理ガイドライン (Japan Asthma Prevention and Management Guideline, JGL) 2009 では、その前の JGL2006 と比較して「喘息治療ステップ」における ICS の位置づけに変化がみられ、短時間作用型 $\beta 2$ 刺激薬の頓用で可とされた治療ステップ 1 (軽症間欠型相当) において、低用量 ICS が長期管理の基本治療となった。さらに、ICS 単剤で効果不十分な場合に併用する他の長期管理薬についても、従来はテオフィリン製剤が筆頭に記載されていたのが、有効性、優位性のエビデンスが豊富で欧米の喘息ガイドラインでも選択するべきとされる長時間作用型 $\beta 2$ 刺激薬 (long acting β agonist, LABA) を筆頭に変更され[39]、さらに JGL2015 では長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬 (long acting muscarinic antagonist, LAMA) が治療ステップ 3 (中等症持続型相当) に追加となった[40]。このような治療指針の変更を受け、本調査期間においても ICS, LABA, LAMA, それらのコンビネーション製剤の 14 品目の吸入剤の開発・承認があった。吸入剤は局所作用であり、薬物動態の民族差を詳細に検討する必要がないと想定されることから、MRCT-JP が選択された可能性が考えられた。

一方、「全身用抗感染薬」は MRCT-JP を選択しない因子として同定された。この理由の一つとして、「全身用抗感染薬」の薬剤には「ワクチン」を含んでいることが考えられる。本研究において、「ワクチン」は全て non-MRCT-JP 品目であり、non-MRCT-JP 品目の 18.2% を占めた。従来、日本では他の先進国で使

用されているワクチンが日本で使用できないという問題、いわゆるワクチンギャップがあると言われている[41]。Saitohらは、ワクチン接種に関する日本固有の事情について、次のように指摘している：①皮下注射が標準的な接種方法である（欧米では筋肉注射が主流）、②乳幼児に対して大腿部の接種は欧米と比較して一般的ではない、③不活化ワクチンや生ワクチンにおける接種間隔が法律によって規制されている[41]。外資系企業にとって、わが国のワクチン規制等は閉鎖的であり、開発ニーズも不明瞭、国の施策におけるワクチン開発の位置づけや方向性も不明確であることから、外資系企業が参入に躊躇している可能性が指摘されており[42]、これらのことがMRCT-JP実施の障壁となっているのかもしれない。

「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」は、MRCT-JP品目の中で最も品目数が多かった（63品目）が、non-MRCT-JP品目数も多く（49品目）、MRCT-JPとnon-MRCT-JPを目的変数としたロジスティック回帰分析においては統計的な有意差は認められなかった。「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」のうち、関節リウマチ、クローン病、乾癬等の自己免疫疾患を対象とした薬剤の割合がnon-MRCT-JP品目では28.6%であり、MRCT-JP品目の15.9%と比較すると高かった。これらの自己免疫疾患は日本のみの実施でも必要症例数を集める公算が大きく、non-MRCT-JP品目数が増加した可能性がある。しかしながら、本研究で、「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」のMRCT-JP品目数は年々増加傾向にあること、さらに現在実施中の抗悪性腫瘍薬のMRCT-JPの数は顕著に増加しているという報告があることから[16, 38]、将来的にはMRCT-JPにより承認される「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」の薬剤はますます増えていくと予測される。また、MRCT-JPの開発相に注目すると、Phase IIは「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」において最も多く11試験あった。治療領域別のPhase IIの割合では、「抗悪性腫瘍薬と免

疫調節薬」は 13.4%を占め、「消化管と代謝作用」(13.3%)、「血液と造血器官」(13.6%)と同様に Phase II の MRCT-JP 実施が他の領域より多かった (Table 3)。悪性腫瘍は疾患の重篤性が高く、患者ニーズが高い。患者アクセスを早期に確保するために、Phase II の MRCT-JP の数が増加している可能性が考えられた。

「血液と造血器官」の薬剤は、MRCT-JP 品目は 16, non-MRCT-JP 品目が 8 であり、ロジスティック回帰分析においては MRCT-JP 品目と non-MRCT-JP 品目の間に統計的な有意差は認められなかったが、品目数としては 2 倍の差があった。「血液と造血器官」の薬剤は、主に抗血栓剤や凝固因子にて構成されていた。これらの対象疾患は、診断基準や治療指針が明確で、かつ日本国内外でほぼ同様であり、臨床試験のエンドポイントもイベント数という客観的な指標が用いられる [43-45]。我々は、血友病のように対象被験者が限られる場合や、血栓症のように発生頻度が少ないイベント (脳卒中や心筋梗塞等) 数を薬剤の評価項目に設定し、膨大な症例数を組入れる必要がある場合には MRCT-JP が選択されていると考えた。本研究で抽出した MRCT-JP を個別にみると、8 試験/216 試験が 5,000 症例以上の大規模試験であり、そのうち「血液と造血器官」の薬剤は 5 試験を占め、それらの試験における日本人の割合は 5%未満であった (Table 4)。一方、100 例未満の MRCT-JP は 18 試験/216 試験であり、そのうち「血液と造血器官」は 8 試験を占め、それらの試験における日本人の割合は 5.6-59.6%と幅があった (Table 5)。そのため、試験が大規模もしくは症例数が限られることは MRCT-JP 実施の要因となりうると考えられた。

第二節 薬剤タイプによる MRCT-JP 実施状況への影響

本研究の調査期間を通じて、MRCT-JP 品目における「バイオ医薬品」の漸増が確認され (Table 6), ロジスティック回帰分析の結果, MRCT-JP を選択する因子として同定された。「バイオ医薬品」の代謝にはシトクロム P450 の関与はないと考えられ[46], 薬物動態の民族差を詳細に検討する必要がないと想定されることが, MRCT-JP を選択する因子として同定された一因と考えた。今日, 抗体医薬の開発が活発になっている[47]。今後, これら抗体医薬の申請データパッケージをさらに調査することで, 我々の考えの正否を確認することが可能と考えられる。

「化合物」は, MRCT-JP を選択しない因子として同定された。しかしながら, 本研究で抽出した品目において, 「化合物」は剤形の大部分を占め, 品目数としては MRCT-JP 品目と non-MRCT-JP 品目でほぼ同様 (MRCT-JP 品目 : 102 (61.8%), non-MRCT-JP 品目 : 119 (72.1%)) であった。MRCT-JP 品目と non-MRCT-JP 品目で明確な特徴の差を見出すことはできなかったものの, バイオ医薬品とは異なり, 日本人と外国人との薬物動態や反応性の面で民族差が生じ易く, MRCT-JP が選択されなかった可能性がある。それらを明らかにするには, 身長・体重や遺伝子多型などの被験者の内因性の因子や医療習慣や食事などの外因性の因子も考慮した, さらなる検討が必要である。

第三節 薬事上の特性による MRCT-JP 実施状況への影響

日本の承認時点での海外審査・承認状況が、米国及び欧州いずれにおいても「審査中」である品目で MRCT-JP が実施される傾向にあった (Table 9)。一方、米国及び欧州において「未申請」である場合は、MRCT-JP は実施されない傾向であった。米国や欧州諸国を含む MRCT-JP の場合、米国・欧州・日本の同時申請が可能となることが知られていることから [38]、我々は、本研究開始時点でこの結果を予想しており、解析の結果、予期した通りの結果が得られた。また、欧米以外の審査・承認状況が「審査中」である品目で MRCT-JP が実施される傾向にあったことから (Table 9)、欧米以外の地域でも日本と同時に開発が進められている可能性が示唆された。

本研究においては、「優先審査」が MRCT-JP を選択する因子として同定された。優先審査の要件としては「適用疾病が重篤であると認められること」かつ「既存の医薬品、医療機器若しくは再生医療等製品又は治療方法と比較して、有効性又は安全性が医療上明らかに優れていると認められること」と規定されており [48]。これらの要件を満たすこと、すなわち医療ニーズが高く世界同時開発が望まれる疾患・薬剤が MRCT-JP が選択されていると考えられた。

Table 7 に示したように、2007 年 9 月までに承認申請を行った MRCT-JP 品目では、審査期間が非常に長かった (1022.5 日) もの、それ以降に承認申請を行った品目においては、短縮する (305.8 日) 傾向が認められた。その理由として、PMDA が機構相談を積極的に活用するよう製薬企業に求めたり、審査官を増員したりしたことによって [49]、MRCT-JP の審査期間を短縮するための受け入れ体制の構築を進めてきたことが考えられる。

第四節 企業背景による MRCT-JP 実施状況への影響

本研究では、2007 年及び 2012 年の MRCT-JP 実施に関する 2 つのガイドライン発出以降、企業背景に関する「内資系企業」、「51 位以下」に関連した MRCT-JP 品目の承認数が増加したことが確認された (Table 7)。これは、内資系企業や中小規模の製薬企業による MRCT-JP がガイドライン発出により、後押しされた可能性が示唆された。しかしながら、MRCT-JP は依然として主に外資系企業により実施されている。また、「上位 10 位以内」、「上位 11-20 位」が MRCT-JP を選択する因子として同定されたが、内資系企業のうち、売上上位に位置する製薬企業でさえも、MRCT-JP 実施率は低い (Figure 4)。我々は企業規模の分類に 2016 年の売上ランキングを参照したが、本研究で抽出した全 MRCT-JP は 2016 年以前に実施されている。しかしながら、2006 年以降 2016 年までの売上上位 20 位の企業の顔ぶれに関して、大きな変化はなかった[36, 50]。さらに、「上位 21-50 位」は MRCT-JP 実施の有無に寄与しなかったことから、本研究結果の解釈に大きな影響はないと考えられる。

製薬企業は、MRCT 実施に際し、地域間の医療環境や臨床試験推進上の環境の違い、倫理や薬事の観点の違い等、様々な課題に直面する[51]。さらに、日本においては、試験実施医療機関の大部分のスタッフが日本語しか使えないことが多く、MRCT-JP 実施に際し、各種資材を日本語に翻訳するなどの手間が生じる[52]。また、内資系企業はこれまで日本ローカル試験の経験が多く、外資系企業に比べ MRCT を実施した経験が少ない。そのため、既にグローバル開発の経験や土壌がある外資系企業が MRCT に日本を含める場合と比較し、内資系企業が MRCT-JP を計画する場合は、業務標準手順書やマニュアル、治験資材、ベンダーや測定機器等をグローバルで統一することに時間と労力を要することが多

い。このことが、内資系企業が MRCT-JP を計画することに抵抗がある理由の一つとなっていると考えた。

全ての薬剤の開発で MRCT-JP が推奨されるわけではない。ガイドラインでは「国際共同治験は、国内臨床試験とは異なり、様々な地域及び民族にまたがって臨床試験が実施されるため、その治験計画に際しては、民族的要因を考慮して計画することが必要である。」とうたっている[18]。特に、日本の承認用量が海外と異なる場合や、代謝酵素や輸送体の遺伝子多型によって薬物動態が異なる場合などは[27-30]、MRCT-JP が推奨されるわけではない。そのため、日本ローカル試験が推奨される場合もあり、様々な情報を基に MRCT-JP を計画するか否かを判断する必要がある。本研究は、MRCT-JP を計画するのに適している薬剤があることを示唆した。今後、どのような薬剤がデータの質や試験期間などの結果に影響を与えたかを評価することで、MRCT-JP を実施することの妥当性をさらに明らかにできると考えている。

第五節 本研究の制限

本研究では、日本の既承認品目の中で申請パッケージに MRCT-JP を含むかどうかを評価した。したがって、現在進行中の開発品目の傾向を反映できていない可能性が考えられる。また、身長・体重や遺伝子多型などの被験者の内因性の因子や医療習慣や食事などの外因性の因子を考慮していない。さらに、本研究では始めに 2017 年 9 月までに承認された MRCT-JP 品目を選択し、その品目数と揃えるために最新の承認品目から MRCT-JP 品目と同数の non-MRCT-JP 品目を抽出したため、MRCT-JP 品目と non-MRCT-JP 品目の承認時期にずれがあ

る。しかしながら、承認時期にずれがあるにも関わらず、MRCT-JP 品目と non-MRCT-JP 品目において、審査期間は大きな差がなかった。本研究では、non-MRCT-JP 品目を最新の承認品目から選択したため、大部分の開発が 2007 年発行の MRCT-JP ガイドライン以降に行われていると考えられる。よって、ガイドライン発行以前と比較し、製薬企業は MRCT-JP 実施の是非に関わる判断基準がより明確になっていたと考えられ、MRCT-JP 実施に関わる因子をより適切に評価できた可能性がある。本研究では、MRCT-JP に適切な疾患領域や薬剤特性の存在が示唆されたものの、上記の制限を考慮し、MRCT-JP 実施に関わるより詳細な因子を明らかにするためにさらなる研究が望まれる。

総括

MRCT は医薬品の効率的な臨床開発に寄与し、生産性の向上が期待できることから、標準的な手法となってきた。グローバル開発において、日本は重要な市場であることから、製品の価値最大化において、MRCT-JP をいかに有効活用するかが重要である。本研究では、MRCT-JP 実施に適している対象疾患や薬剤の特性を見出すことを目的とし、日本で承認された医薬品について網羅的に調査した。その結果、以下 3 点が明らかとなった。

- ① 治療領域については、「呼吸器系」が MRCT-JP を選択する因子として同定された。「抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」、「血液と造血器官」及び「神経系」は MRCT-JP を選択する因子としては同定されなかったものの、品目数としては多かった。一方、「全身用抗感染薬」は MRCT-JP を選択しない因子として同定された。
- ② 薬剤タイプにおいては、「吸入剤」と「バイオ医薬品」が MRCT-JP を選択する因子として同定され、「外用剤」と「経口剤」は MRCT-JP を選択しない因子として同定された。
- ③ 企業背景に関して、MRCT-JP は主に外資系企業によって実施されていた。内資系大手企業においては、MRCT-JP の実施率は全体の平均と比較して低かった。

以上、MRCT-JP 実施の際に治療領域や薬剤タイプが考慮されていた可能性が示唆された。MRCT-JP が適切な医薬品開発において、MRCT-JP を活用するこ

とは、生産性向上が期待できるが、全ての医薬品開発に MRCT-JP を適用できるわけではない。現在、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」について検討が進められており、Step3（2017年10月時点）である[53]。このガイドラインの発行後は MRCT-JP の活用はますます増加するものと予想される。本研究結果は既承認薬、すなわち成功事例に基づいている。したがって、さらなる研究が必要であるものの、臨床開発計画の策定において重要な情報であると考えられる。適切な MRCT-JP の活用により医薬品産業の生産性向上に寄与することを期待したい。

謝辞

本稿を終えるに臨み、本研究の遂行ならびに本研究を纏めるに際し、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学 グローバル・レギュラトリー・サイエンス寄附講座 塚本桂特任教授に深甚なる謝意を表します。

本研究の遂行ならびに本研究を纏めるに際し、終始ご懇篤なるご指導、ご鞭撻を賜りました、岐阜薬科大学 グローバル・レギュラトリー・サイエンス寄附講座 松丸直樹特任助教に心から感謝致します。

本研究に際し、有益なるご助言を賜りました、岐阜薬科大学 グローバル・レギュラトリー・サイエンス寄附講座 竹中登一客員教授に深謝致します。

博士後期課程進学のお機会を与えていただきましたアステラス製薬株式会社 メディカルアフェアーズ本部 押田卓也本部長、ならびにメディカルサイエンス部 前田英紀部長に深く御礼申し上げます。また、本研究に際し、貴重なご助言をいただいたアステラス製薬株式会社 開発本部 日本・アジア臨床開発第1部 田中茂樹部長、石倉宏明次長、古木聡美氏、ならびにプロジェクト推進部 田中誠氏に厚謝致します。そして、ご支援いただいたアステラス製薬株式会社の皆様に心より感謝の意を表します。

最後に、研究活動を応援し、支えてくれた妻 聡美、娘 知沙、息子 惺太に心から感謝致します。

略語一覧

ATC:	Anatomical Therapeutic Chemical classification (解剖治療化学分類)
DDD:	defined daily dose (規定一日用量)
ICH:	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (医薬品規制調和国際会議)
ICS:	inhaled corticosteroid (吸入ステロイド薬)
JGL:	Japan Asthma Prevention and Management Guideline (喘息予防・管理ガイドライン)
LABA:	long acting β agonist (長時間作用型 β 2 刺激薬)
LAMA:	long acting muscarinic antagonist (長時間作用性ムスカリン受容体拮抗薬)
MRCT:	Multi-regional clinical trials (国際共同治験)
MRCT-JP:	MRCT including Japan (日本を含めた国際共同治験)
non-MRCT-JP:	not MRCT including Japan (MRCT-JP 以外の臨床試験)
PMDA:	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (医薬品医療機器総合機構)
WHO:	World Health Organization (世界保健機構)

引用文献

1. 伊藤勝彦. 我が国の医薬品産業の現状と将来. 都薬雑誌. 2011;33(12):4-7.
2. 日本製薬工業協会 DATA BOOK 2017.
<<http://www.jpma.or.jp/about/issue/gratis/databook/2017/>> (2017).
Accessed December 10, 2017.
3. Scannell JW, Blanckley A, Boldon H, Warrington B. Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nature reviews Drug discovery*. 2012;11(3):191-200.
4. Lindgardt Z, Reeves M, Wallenstein J. Waking the giant: business model innovation in the drug industry. *IN VIVO-NEW SERIES*-. 2008;26(6):54.
5. Paul SM, Mytelka DS, Dunwiddie CT, Persinger CC, Munos BH, Lindborg SR, et al. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature reviews Drug discovery*. 2010;9(3):203-214.
6. 厚生労働省. 薬価改定の経緯と薬剤費お酔い推定乖離率の年次推移.
<<http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000134404.pdf>> (2016). Accessed December 21, 2017.
7. 中村洋. 革新的医薬品に対する薬価算定方式としての原価計算方式の妥当性に関する経済分析. *医療経済研究*. 2002;11:43-62.
8. QuintilesIMS Institute. Outlook for Global Medicines through 2021.(2016).
9. Bujar M, McAuslane N, Liberti L. 2016. R&D Briefing 59: The impact of

the evolving regulatory environment on the approval of new medicines across six major authorities 2006-2015. Centre for Innovation in Regulatory Science.

10. Takayama A, Narukawa M. Pharmaceutical Pricing and Reimbursement in Japan: For Faster, More Complete Access to New Drugs. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science*. 2015;50(3):361-367.
11. Shirotani M, Suwa T, Kurokawa T, Chiba K. Efficient clinical trials in Japan: Bridging studies versus participation in global clinical trials. *Journal of clinical pharmacology*. 2014;54(4):438-445.
12. International conference on harmonization of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data. <<https://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf>> (1998). Accessed December 10, 2017.
13. 松井秀文. ICH-E5 を踏まえた医薬品開発. *薬物動態*. 2000;15(4):381-385.
14. 頭金正博. 医薬品のグローバル開発におけるレギュラトリーサイエンスの役割. *日薬理誌*. 2016;148:18-21.
15. Mori K, Toyoshima S. Recent approaches by the PMDA to promoting new drug development: changes in the status of the PMDA in relation to new drug development over the last five years. *Drug Inf. J*. 2009;43:47-55.
16. Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama Y. Effective global drug development strategy for obtaining regulatory approval in Japan in the context of

ethnicity-related drug response factors. *Clin Pharmacol Ther.*
2010;87(3):362-366.

17. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (MEXT), Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW), Ministry of Economy, Trade and Industry (METI). 5-Year Strategy for the Creation of Innovative Pharmaceuticals and Medical Devices.
<<http://www.mhlw.go.jp/houdou/2009/03/dl/h0305-1b.pdf>> (2007).
Accessed October 1, 2017.
18. Evaluation and licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour, and Welfare. Basic Principles on Global Clinical Trials. Notification no.0928010.
<<https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf>> (2007). Accessed December 10, 2017.
19. Evaluation and licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour, and Welfare. Basic Principles on Global Clinical Trials (Reference Cases). Administrative Notice.
<<https://www.pmda.go.jp/files/000157901.pdf>> (2012). Accessed December 10, 2017.
20. Evaluation and licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour, and Welfare. Basic Principles for Conducting Phase I Trials in the Japanese Population Prior to Global Clinical Trials . Administrative Notice.
<<https://www.pmda.go.jp/files/000157480.pdf>> (2014). Accessed December 10, 2017.

21. 文部科学省&厚生労働省. 全国治験活性化 3 カ年計画.
<<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/03/dl/s0329-13i.pdf>> (2003).
Accessed December 10, 2017.
22. 厚生労働省. 「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の指針」 に関する Q&A について.
<<https://www.pmda.go.jp/files/000156938.pdf>> (2004). Accessed
December 10, 2017.
23. 厚生労働省. 「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の指針」 に関する Q&A について (その 2).
<<https://www.pmda.go.jp/files/000156024.pdf>> (2006). Accessed
December 10, 2017.
24. 文部科学省&厚生労働省. 新たな治験活性化 5 カ年計画.
<<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0330-5a.pdf>> (2007). Accessed
December 10, 2017.
25. 文部科学省&厚生労働省. 臨床研究・治験活性化 5 か年計画 2012.
<http://www.mhlw.go.jp/topics/bukyoku/isei/chiken/dl/120403_3.pdf>
(2012). Accessed December 10, 2017.
26. Ueno T, Asahina Y, Tanaka A, Yamada H, Nakamura M, Uyama Y.
Significant differences in drug lag in clinical development among
various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin
Pharmacol Ther.* 2014;95(5):533-541.
27. Arnold FL, Kusama M, Ono S. Exploring differences in drug doses
between Japan and Western countries. *Clin Pharmacol Ther.*
2010;87(6):714-720.

28. Malinowski HJ, Westelinck A, Sato J, Ong T. Same drug, different dosing: differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe, and Japan. *Journal of clinical pharmacology*. 2008;48(8):900-908.
29. Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ, Lin X, Tzeng RY, Teng CH, et al. Pharmacokinetics/genotype associations for major cytochrome P450 enzymes in native and first- and third-generation Japanese populations: comparison with Korean, Chinese, and Caucasian populations. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(3):347-361.
30. Wilson JF, Weale ME, Smith AC, Gratrix F, Fletcher B, Thomas MG, et al. Population genetic structure of variable drug response. *Nature genetics*. 2001;29(3):265-269.
31. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. 新医薬品の承認品目一覧. <<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html>>. Accessed December 3, 2017.
32. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Information on approved products (in Japanese). <<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>>. Accessed October 1, 2017.
33. European Medicines Agency. Search for medicines. <<http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp>>. Accessed October 1, 2017.
34. US Food and Drug Administration. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. <<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf>>. Accessed October 1, 2017.

35. World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index. <http://www.whocc.no/atc_ddd_index>. Accessed October 1, 2017.
36. Pharmaceutical Executive. 2017 Pharm Exec 50. <http://www.russellreynolds.com/en/Newsroom/Documents/PharmaExec_50_article_2017>.pdf. (2017). Accessed December 1, 2017.
37. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone marrow transplantation. 2013;48(3):452-458.
38. Nishida C, Arai M, Sato H. Current Situation of Development Projects and Analysis of the Multi Regional Clinical Trials Situation in Japan. RSMP. 2016;6(1):21-31.
39. 新実彰男. 特集 気管支喘息診療の進歩 2014 Topics 2 治療の進歩 1—吸入ステロイド薬—. 日呼吸誌. 2014;3(2):162-169.
40. 大田健. 喘息予防・管理ガイドライン (成人喘息). アレルギー. 2016;65(2):97-103.
41. Saitoh A, Okabe N. Current issues with the immunization program in Japan: can we fill the "vaccine gap"? Vaccine. 2012;30(32):4752-4756.
42. 厚生労働省. ワクチン産業ビジョン 感染症対策を支え, 社会的期待に応える産業像を目指して. <<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0322-13d.pdf>> (2007). Accessed 14 December 2017.
43. 医薬品医療機器総合機構. エフトレノナコグ アルファ (遺伝子組換え) (販売名 オルプロリクス静注用 250, 同 500, 同 1000, 同 2000, 同 3000) 審査報告書.

- <http://www.pmda.go.jp/drugs/2014/P201400111/630499000_22600AMX00753_A100_1.pdf> (2014). Accessed December 10, 2017.
44. 医薬品医療機器総合機構. ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (販売名 プラザキサカプセル 75mg, 同 110mg) 審査報告書.
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2011/P201100019/530353000_22300AMX00433000_A100_1.pdf> (2010). Accessed December 10, 2017.
45. 医薬品医療機器総合機構. アピキサバン (販売名 エリキューズ錠 2.5mg, 同錠 5mg) 審査報告書.
<http://www.pmda.go.jp/drugs/2012/P201200166/670605000_22400AMX01496_A100_1.pdf> (2012). Accessed December 10, 2017.
46. Zhou H, Tsukamoto Y, Davis HM. Should clinical pharmacokinetic bridging studies between Caucasian and Asian populations be required for approval of monoclonal antibodies? *Journal of clinical pharmacology*. 2012;52(8):1273-1276.
47. Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nature reviews Immunology*. 2010;10(5):345-352.
48. 厚生労働省. 優先審査等の取扱いについて.
<<https://www.pmda.go.jp/files/000211344.pdf>> (2016). Accessed December 18, 2017.
49. Ichimaru K, Toyoshima S, Uyama Y. PMDA's challenge to accelerate clinical development and review of new drugs in Japan. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(4):454-457.
50. SCRIP100.

<<https://scip.pharmaintelligence.informa.com/scip100/legacy#2017>>.

Accessed October 1, 2017.

51. Shenoy P. Multi-regional clinical trials and global drug development. *Perspectives in clinical research*. 2016;7(2):62-67.
52. Kayamori S. The present state and problems of a Global Clinical Trial Study. *J Anal Bio-Sci (Seibutsu Shiryo Bunseki)*. 2012; 35(5): 383-390.
53. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. ICH Harmonized Tripartite Guideline: General Principle on Planning and Designing Multi-Regional Clinical Trials. ICH E17.
<<http://www.ich.org/products/guidelines/efficacy/efficacy-single/article/general-principle-on-planningdesigning-multi-regional-clinical-trials.html>>. Accessed October 1, 2017.

主論文の基礎となる公表論文

1. Rokuda M., Matsumaru N. and Tsukamoto M. Identification of Drug Characteristics for Implementing Multiregional Clinical Trials Including Japan. *Clinical Therapeutics*, in press (2018).