

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年5月30日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2010～2012

課題番号：22659108

研究課題名（和文） 創薬分野の課題に対する科学的根拠に基づいた定量的予測及び評価方法の研究

研究課題名（英文） A study of evaluating issue of the drug development scientifically and predicting the adaptive development quantitatively.

研究代表者 牧江 俊雄 (MAKIE TOSHIO)

大阪大学・医学部附属病院・特任教授（常勤）

研究者番号：80435891

研究成果の概要(和文)：創薬開発に関する情報は医療保健科学院が発信している臨床研究(試験)検索サイトとWHOが運営するサイトの2か所を利用できる。最終的にすべての情報はWHOのサイトに集約される。実際に調査したC型肝炎の登録情報では、WHOのサイトでは日本の治験のほとんどの情報を入手可能であったが、国内サイトでは臨床試験及び研究の約半数の情報しか入手できなかった。これらのサイトを利用すれば、論文発表よりも2年早く動向を知ることができることも分かった。

研究成果の概要(英文)：Information about a drug development is available at two sources, one is from the National Institution of Public Health and the other is the international clinical trial research platform managed by WHO. Finally all information of the clinical study is collected to the site managed by WHO. Almost all the information of Hepatitis type C was available from the portal site managed by WHO, while only a half of the information was available from the portal site of the domestic institution. We showed that the information of the drug development can be obtained more than two years earlier rather than waiting the publication of the study, using these sites.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,200,000	0	1,200,000
2011年度	500,000	150,000	650,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
交付決定額	2,200,000	300,000	2,500,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：(1) 臨床試験(治験)、(2) 創薬、(3) 薬剤疫学、(4) 規制科学、(5) 臨床試験登録サイト、(6) International Clinical Trial Research Portal (ICTRP) site、(7) Drug lag

## 1. 研究開始当初の背景

世界中で健康意識が高まるとともに、創薬市場は世界中に拡大しており、競争が激しくなっている。日本も治験活性化5カ年計画に基づきその競争に参入を行っている。しかし、日本は地域からみて

も治験対象人口からみても、欧米に比べて規模の劣勢を否定することはできない。

一方、同様に欧米に比べて劣勢の環境下にある中国、韓国、台湾は、日本も含めて、民族的に近い国の中で治験を行うアジア治験の戦略を展開してきている。

自国の治験戦略を考える上では科学的根拠に基づいた治験の評価を行う必要があるが、その評価方法は定まっていない。

## 2. 研究の目的

近年、インターネット網の発達と情報公開の機運の高まりによって、治験、承認審査、市販後情報など、また、学会等の抄録、講演の情報など世界レベルで利用可能な情報が膨らみつつある。したがって、この研究の目的は、これらの情報を基に創薬市場を科学的根拠に基づいて評価する方法と将来予測を行う方法について研究することとした。

## 3. 研究の方法

C型慢性肝炎治療薬に関する臨床試験及び臨床研究の情報を、国内の臨床研究(試験)情報検索サイト(以後、国内検索サイト)、ICTRPサイトの順に、これらのサイトから検索した。国内検索サイトで検索できる項目は、臨床研究[試験]の内容、対象疾患、主要評価項目、試験デザイン、試験進捗状況、試験実施地域、年齢、性別、実施責任組織である。そこから「C型慢性肝炎」とそれ以外の情報に選別した。

世界規模での臨床試験及び臨床研究をICTRPサイトから入手できる。このサイトから本邦で実施されている臨床試験及び臨床研究の情報を検索した。さらに、製薬企業と研究施設に分けることによって、臨床試験と臨床研究に2分した。これらの作業の過程で得られた試験情報を、国内検索サイトだけに登録されているもの、両方に登録されているもの、ICTRPサイトだけに登録されているものに分類した。

さらに、このICTRPサイトの信頼性を利用してHIV感染症に関する臨床研究の世界での実施状況についても調査した。

## 4. 研究成果

2011年3月1日時点の登録情報と2011年10月1日時点における登録情報を示した(Table 1)。国内検索サイトにおける全登録数は、7ヶ月で1604件増えて7934件であった。このうち「肝炎」を検索単語として137件(+20件)が検索された。C型慢性肝炎ウイルスに関連する情報は100件(+17件)あり、臨床試験が26件(+7件)、臨床研究が74件(+10件)、その他が37件(+3件)であった。登録先は新たに加えられた情報の登録元は臨床試験が全てJAPIC、臨床研究が全てUMINであった。

ICTRPのサイトから”hepatitis”を検索語として2031件(+234件)が検索された。これに”

Japan”を加えて検索すると163件(+26件)の臨床試験及び臨床研究が検索された。このうち、C型慢性肝炎ウイルスに関連する情報は129件(+22件)であり、臨床試験が42件(+9件)、臨床研究が87件(+13件)、その他が34件(+2件)であった。

臨床試験を試験の進捗状況別に分類したところ、2011年3月1日時点ではI相試験が4件、2相及び3相試験が27件であった。4相試験及び市販後調査の登録が3件であった。新たに加わった+11件は、確認が出来なかった1件を除く、10件全てが2相及び3相試験であった。これらの試験情報のうち2011年10月1日現在、募集中または継続中と提示されている試験情報を表2に示している。2相及び3相試験のうち現在開発中の薬剤は、8種類(Telaprevir (MP-424); BMS-790052 及び BMS-650032; BI 201335; MK-7009; TMC-435; Glycyrrhizin; Interferonλ)であった。このうちDAAは6種類であった。この7ヶ月の間に、Interferonλが加わったが、新たなDAAに関する臨床試験は登録されていなかった。

Table 1. The number of clinical trials and clinical studies at Clinical Trials search site by National Institute of Public Health and ICTRP portal site.

	*1	*2	*3
<b>1797 affairs on March 1st, 2011.</b>			
A	1	18	15
B	0	64	10
C	8	26	6
<b>2029 affairs on October 1st, 2011.</b>			
A	3	23	19
B	0	74	13
C	11	26	8

### Note

\*1: Domestic portal site only

\*2: Both portal site

\*3: ICTRP portal site only

A: Clinical trial related to HCV

B: Clinical study related to HCV

C: Clinical trial & study related to Others

それぞれの臨床試験の開発段階、終了予定も調べられた(Table 2)。次に開発が進んでいる薬剤がTMC435であり、その国内第III相試験の終了予定が2012年12月であることを提供した。Telaprevirは国内第3相試験の終了予定が2010年10月であり、その後、2011年11月28日に発売された。これを参考にすれば、終了予定から早ければ約1年でその開発薬が市場に出ることが予想された。

C型慢性肝炎の臨床試験及び臨床研究を通

して、国内外の臨床試験検索サイトから情報を検索し、比較したことで、いくつかの活用の方法を知ることができた。大量の試験情報から特定の系統の薬剤の情報を包括的かつ効率的に得て、活用するためには国内外両方の検索サイトを使うことが有効である。開発中の薬剤を含めて治療方針を考えるために、国内外の臨床試験検索サイトは重要な情報源となる。

Table 2. Domestic clinical trials on recruiting or active. (On October 1st, 2011)

1*	2*	3*	4*	5*	6*
A	III	Jun-11	Apr-11	Dec-12	A,NR
B	III	Jun-11	May-11	Mar-14	R
C	III	Sep-11	Aug-11	Jun-13	R
D	II	Sep-11	Mar-11	Dec-13	R
E	III	Jun-11	Jun-11	Sep-13	R
F	III	Apr-11	Jul-11	Dec-16	R
G	III	Feb-11	Dec-10	Dec-12	R
H	III	Feb-11	Dec-10	Nov-12	R
I	III	Feb-11	Dec-10	Aug-12	A,NR
J	IV	Jun-10	Jun-10	unwritten	R
K	II	Apr-10	Apr-10	May-12	A,NR
L	II	Nov-10	Dec-09	Oct-10	A,NR
M	II	Jul-09	Jul-09	Aug-11	A,NR
N	II	Apr-09	May-09	Mar-12	A,NR
O	I	Jan-10	Oct-08	Aug-10	A,NR
P	III	Oct-08	Oct-08	Oct-10	A,NR

Note;

1\*: ID&Drug developed

2\*: Phase

3\*: Registered date

4\*: Start date

5\*: Complete date

6\*: Recruiting Status, "A" means active, "R" means recruiting and "NR" means not recruiting.

A: NCT01366638, JapicCTI-111518 & TMC435

B: NCT01343888, JapicCTI-111528 & BI 201335

C: NCT01358864, JapicCTI-111614 & BI

201335

D: NCT01309932, JapicCTI-111494 & BMS-790052, BMS-650032, IFN $\lambda$

E: NCT01370642 & MK7009

F: NCT01330316 & BI 201335

G: NCT01292239 & TMC435

H: NCT01288209 & TMC435

I: NCT01290731 & TMC435

J: UMIN000003709 & PEG-IFN $\alpha$  2a, RBV

K: NCT01051414, JapicCTI-101100 & BMS-790052, BMS-650032

L: NCT01017575, JapicCTI-090978 & BMS-790052

M: NCT00947349 & BI 201335

N: NCT00880763 & MK7009

O: NCT00780416, JapicCTI-080639 & Telaprevir

P: NCT00780910, JapicCTI-080641 & Telaprevir

HIV 感染症に関連する臨床研究について、2011年の1年間に登録された総参加数は、市販後市場調査として登録された試験 225,000人1件、具体的参加者数が記載されていない試験5件を除いた合計で185,999人であった。1,000人以上の規模でHIVに関連する臨床研究又は臨床試験が行われている国と地域をTable 3に示す。治験参加者が多い地域は北米とアフリカであった。一万を超える登録者を抱えている国は、アメリカ合衆国(40%)、マラウイ(12%)、南アフリカ共和国(9.6%)、中国(7%)であった。実に、世界の2/3が4カ国で行われていた。日本は1,020人であった。

介入か否かを示す研究の種類は、介入研究が327件、観察研究が63件、その他2件であった。

本研究の結果については、現在投稿中である。

Table 3. 1,000人以上の規模でHIVに関連する臨床研究又は臨床試験が行われている国と地域

地域・国	被験者数	割合
Asia	20332	13%
China	11310	7%
India	2319	1%
Thailand	1876	1%
Saudi Arabia	1650	1%
Japan	1020	1%
Europe	14421	9%
France	3372	2%
Spain	2476	2%
Germany	1755	1%
Africa	52892	33%
Malawi	22359	14%
South Africa	17095	11%
Kenya	3245	2%
Zambia	2163	1%
Lesotho	1800	1%
Ethiopia	1522	1%
Rwanda	1205	1%

Table 3. つづき

地域・国	被験者数	割合
North Amerca	61539	39%
United States	60832	38%
Central & South America		
	7533	5%
Puerto Rico	3791	2%
Mexico	1605	1%
Oceania	1932	1%
Australia	1932	1%

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

牧江 俊雄 黒田 祥平、中村 剛、森永紀、今井 優樹、北谷 和之

C型慢性肝炎の治療薬開発を通してみた国内外の臨床試験検索サイトの活用方法の模索. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 査読有、2012;43(5): 446-451

〔学会発表〕(計1件)

牧江 俊雄

第4回抗感染症薬開発フォーラム(感染症学会)、平成23年10月22日、東京

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

牧江 俊雄 (MAKIE TOSHIO)

大阪大学 医学部附属病院・特任教授(常勤)

研究者番号: 80435891

(2)研究分担者

今井 優樹 (IMAI MASAKI)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号: 30440936

北谷 和之 (KITATANI KAZUYUKI)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・助教

研究者番号: 40539235

森永 紀 (MORINAGA OSAMU)

長崎国際大学・薬学部・准教授

研究者番号: 60464771

中村 剛 (NAKAMURA TSUYOSHI)

中央大学 理工学部・客員教授

研究者番号: 80039586