

表 1 中国 GCP と ICH-GCP の違い

| | 中国 GCP | ICH GCP |
|----------|-------------|-------------------------|
| 臨床研究許可書 | SFDA の批准書 | FDA への届出 |
| 臨床施設選定 | SFDA 指定施設・科 | 不要 |
| 臨床実施施設 | 医療機関 | CRO、臨床試験施設、 実験室 |
| 研究者の資格 | 医師 | 医師又は医師からの指導 を得られる研究者 |
| 臨床試験資料保存 | 試験終了後 5 年以内 | 2 年以上 |
| IRB | 臨床試験施設内 | 独立した第 3 者機関 |

中国における医薬品の登録の為の臨床試験は中国 GCP により実施されるが、国際共同試験においては、欧米申請の為の試験では ICH-GCP により、また日本申請の為の試験では日本又は ICH-GCP により実施されている。中国の医療機関では欧米企業が多く臨床試験を実施しており、中国 GCP や ICH-GCP には慣れていないが、日本 GCP には必ずしも慣れていない。従って、試験開始までには医師への日本 GCP の教育・訓練やスポンサー側のしっかりとした管理が必要である。

1.2.5 薬事法に関する特記事項

(1) 新薬登録特殊審査管理規定

抗がん剤、HIV 治療薬等の審査をより早く行うことが記載されているが²⁾、必ずしも審査が早くなることはないようであり、著者もそのような経験は一般的に行われていることはないと考えている。中国においては日本のような orphan drug 制度はなく、中国における患者数が少ない領域の治験を行う場合には、IND 申請の際に①臨床試験における患者数の減少②臨床試験の免除を願ういわゆる嘆願書を添付することは可能である。実際に患者数が規定 1 群 100 例より少ない臨床試験により輸入承認取得した例もあり、このことは臨床論文によりわかる。

(2) 配合剤

輸入医薬品でも製造医薬品でも配合によるメリットがあれば承認される。例えば、輸入品のなかで気管支喘息治療薬サルメテロール/フルチカゾンや、製造 1 類承認品の中で結核治療剤リファンピシン/イソニアジドや抗生物質セフトリアキソントリウム/タゾバクタムナトリウム等がある³⁾。日本から中国へ配合剤の輸入承認を取得する場合、配合剤にする根拠は

日本承認時の考え方を IND 申請書に記載すれば何ら問題ない。

2. 中国における臨床試験

2.1 中国における臨床試験の位置づけ

臨床試験に関して、輸入・製造開発では中国における臨床試験の実施が必要であり、治験許可を取得するには IND 申請する必要がある。その他、国際共同試験では IND 申請が、販売促進用試験では実施病院の IRB が必要となる。

2.2 申請区分による臨床試験の内容

表 2 に新薬の分類を示したが、1, 2 類は国内外において未だ販売されていない医薬品であり、そのうち 2 類は投与経路を変更した医薬品の分類である。これらの類の開発には、PI (phase I; 第一相)–PIV の臨床試験実施が必要である。必要症例数は PI では 20 ~ 30 例、PII では 100 例以上、PIII では 300 例以上、PIV では 2000 例以上であり、(表 3)負担が大きい。

表 2 新薬の分類と臨床試験

| 新薬分類 | 定義 | 詳細 | 必要な臨床試験 |
|------|---|---------------------|-----------------|
| 1 類 | 国内外で販売されていない医薬品 | | PI、PII、PIII、PIV |
| 2 類 | 投与経路を変更し、且つ国内外で販売されていない製剤 | | PI、PII、PIII、PIV |
| 3 類 | <u>国外ですでに販売され、国内で販売されていない医薬品</u> | | <u>PK、RCT</u> |
| 4 類 | すでに販売されている医薬品の塩基・アルカリ基を変え、薬理作用には変更のない原料薬およびその製剤 | | PK、RCT |
| 5 類 | すでに国内で販売されている医薬品の剤形を変更し、投与経路を変更しない製剤 | 経口、固形製剤 | BE |
| | | BE 試験が実施困難な経口、固形製剤 | RCT |
| | | 徐放性製剤 | PK(単回、反復)、RCT |
| | | 同一活性成分の注射剤、輸液間の相互変更 | 免除 |
| 6 類 | <u>既に国家医薬品品質基準のある原料薬または製剤</u> | 経口固体制剤 | <u>BE*</u> |

*18-24 例

床開発部の基に中国の販社を通して、販社が CRO を管理して医療機関と業務を行う 2 通りがある。輸入・製造開発の場合には②が、国際共同試験の場合には①の場合が多いと考えられる。また、中国における治験に関与する CRO を大きく分けると、大手外資系、大手日系、新興日系及び中国国内 CRO の 4 種類である。開発の目的によるが、大手外資系の経費は高く、日系では大手は新興よりも経費が高い。日系の場合、大手も新興も品質には大きな差はなく、注意すべきは 1 プロジェクト内で担当者が転職する可能性のあることである。これは大手・新興でも同様で中国人の雇用の問題で、担当者が技術を習得するとより条件のよい職場へ転職する日本とは異なる文化の差がある。中国国内 CRO は経費は低い品質の面や言語の問題があり、活用しにくい面がある。

以下、著者の CRO 選定例、トラブル例等経験談を記載する。大手の日系製薬企業の場合、通常は中国の自社内で申請から承認までの開発業務を行う場合が多い。しかし、コンスタントに開発品があるとは限らず、場合により開発コストを考慮して、1-2PJ をこなすことが可能な最少の開発要員で対応する企業もある。このような企業では、以下のように CRO を活用することがある。すなわち、PJ 数が増加した場合や、治験地域が中国の本社から離れていたり、広域の場合には、CRO へ全ての業務を丸投げせず、モニター等の人材派遣による対応を CRO へ委託することが多い。大手日系製薬企業の場合は CRO の選定に際して、経費よりむしろ治験の品質を重視するケースが多く、著者も日系大手 CRO を治験の品質の面から、選択した経験がある。しかし、中国で大手の CRO を活用して臨床試験を実施する場合でも、トラブルなしで臨床試験を終了するケースは少ない。実際に著者が経験したトラブルや困った例では、選択した大手 CRO でさえも、委託した PJ の進行中に担当者が転職し、治験が円滑に進まなかったことを経験した。また、CRO を活用した場合に CRO の蓄積した技術、ノウハウ等を、製薬企業は導入したり、参考にしたりすることが期待できる。しかし、基盤の整った日系製薬企業では CRO から学ぶことはあまりなかったという感想をもった。

2.9 治験実施に伴う特記事項

2.9.1 治験の経費

投与期間、試験期間、評価項目等により差があるが、輸入、製造開発に伴う臨床試験の標準的な経費は 1 患者約 20 万円位である。また、国際共同試験における経費は国内開発の場合と比較してやや高く、販売促進用試験ではやや低い。

表7 Solifenacin の過活動膀胱患者における有効性と安全性 (China J Urol30,22,2009)

| | | | Solifenacin | Tolterodin |
|------|--------|-----------|------------------|------------------|
| 投与方法 | 1日投与回数 | | 1 | 2 |
| | 投与期間 | | 8週間 | 8週間 |
| 患者背景 | 患者数 | | 123 | 123 |
| | 年齢 | | 47.8 ± 13.8 | 45.7 ± 14.7 |
| | 性別 | 男:女 | 17,106 | 26,97 |
| 有効性 | 排尿回数 | | 13.58 ± 4.68 | 14.05 ± 6.47 |
| | 排尿量 / | | 122.36 ± 39.58 | 131.27 ± 39.60 |
| | 1回排尿 | | | |
| | 尿意切迫感 | 回数 | 4.33(0-19.70) | 4.00(1.00-63.00) |
| | 尿失禁 | 例数、回数 | 23 1.00 | 13 2.33 |
| | 夜間頻尿 | 例数、回数 | 117, 2.87 ± 1.63 | 120, 2.70 ± 1.42 |
| 安全性 | 有害事象 | %(患者/全患者) | 11.7 (14/120) | 23.5(27/115)* |
| | 口渇 | % | 5.8 | 10.4* |

4. 中国における医薬品製造開発⁷⁾

4.1 申請

4.1.1 製造申請の方法と時期

中国における製造開発には以下の三通りの方法がある。いずれの場合にも IND 申請書を提出する前までに外資企業から中国の工場へ技術移行を行い、製剤製造を行う必要がある。製造申請方法の選択因子として以下のことが考えられる。すなわち、開発コスト、上市時期、採算性、製品力、工場の位置づけ、製造コスト（機器を含む）等が考えられる。

- (1) 一般的な方法としては、日本等原産国の承認後輸入(3類)、小分け、製造承認を取得する方法(6類)である。この方法はより早く中国において上市して販売実績をつくり、その後市場性を鑑み、現地製剤製造承認を取得して、小分け販売から国内製造品に切り替える。尚、輸入承認取得後小分け製品の販売実績により、製造申請の断念の選択もできる。
- (2) 原産国で承認された後に、中国国内製造承認を取得する方法(3-6類)である。この場合、承認取得までの期間が輸入申請の場合と比較して多少遅れるが、承認後2年間製品保護

や病院入札対策にも使用でき、一石二鳥以上の効果がある。これらの臨床試験実施にあたっては現地販社の学術担当者が業務にあたる場合が多い。しかし、実施地域を拡大したり、多くの患者数を用いた大規模臨床試験の場合には学術担当者の業務の負担が大きくなり、その負担軽減や円滑な進捗の為に CRO の活用も必要になってくる。

6. 中国における日中国際共同試験¹¹⁻¹⁵⁾

6.1 国際共同試験の種類

中国における国際共同試験には欧米亜試験、日亜(中)試験、亜(日本を除く中国を含むアジア)試験がある。究極の国際共同試験は日欧米亜試験であるが、現時点では前者の3種類の国際共同試験が中国において実施されている。

6.2 日本当局による日亜試験の承認例

現在までにアジアと日本における国際共同試験実施あるいは中国試験による臨床治験成績を用いた申請が日本当局から承認されたのは、2011 年末までに9件 [トルテロジン(ファイザー; 過活動膀胱治療薬)、ロサルタン(メルク; 糖尿病腎症治療薬)、ハーゼプチン(ロッシュ、乳癌術後治療薬)、クラビット(第一三共; 感染症治療薬)、ペラミビル(塩野義; インフルエンザ治療薬)、アブラキサン(大鵬; 転移性乳癌治療薬)、トーリセル(ファイザー; 腎癌治療薬)、イナビル(第一三共; インフルエンザ治療薬)、オンブレス(ノバルティスファーマ; 慢性閉塞性肺疾患治療薬)] となった。日本厚生当局は2007年に“国際共同治験に関する基本的な考え方について”の中で、日本を含めた国際共同治験の実施の推進を図っている。すなわち臨床試験の基本要件として、“参加する全ての医療機関でICH-GCPに準拠した臨床試験が実施可能で、日本からのGCP実地調査の受け入れが可能なこと。得られた試験結果から、人種、地域、患者背景等の情報に基づき、医薬品の有効性、安全性について部分集団解析が可能であり、適切かつ詳細な考察が可能なこと。試験の管理・運営等に関する各国、各施設における差異及びそれらの評価に与える影響を説明可能なこと。”等が述べられており、これらに沿って多くの日亜国際共同試験が実施されている。

6.3 日中共同試験

日系企業が日中又は日亜国際共同試験を実施できるタイミングは、日本及び中国において、PII 又は PIII を同時に実施できる場合である。開発方法は、日本において PII 開始または終