

別紙 1

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

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

令和2年度 研究代表・分担報告書

研究代表者 頭金 正博

令和 3 年 5 月

目 次

I. 研究代表報告	
研究班統括 -----	2
頭金正博 (研究代表者)	
II. 研究分担報告	
データベースを用いた有効性の解析 (1) -----	9
頭金正博 (研究代表者)	
用法・用量及び副作用診断基準等調査 -----	24
斎藤嘉朗 (研究分担者)	
副作用報告データベース解析及び遺伝子多型頻度調査 -----	30
佐井君江 (研究分担者)	
臨床試験と医療実態の調査 -----	38
熊谷雄治 (研究分担者)	
治験状況の実態調査 -----	41
宇山佳明 (研究分担者)	
データベースを用いた有効性の解析 (2) -----	43
川合眞一 (研究分担者)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	50

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)
総括研究報告書

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

研究代表者 頭金正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨： 東南アジア諸国での医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにするために、直接経口抗凝固薬(DOAC)およびアリピプラゾール、メトトレキサートを対象にして東南アジア地域あるいはアジア地域を含む国際共同治験のデータを用いて有効性の民族差について検討したところ、内的要因が関与する差は認められず、投与量の違い等の外的要因による影響が大きいことが示唆された。各国の規制当局から WHO に報告された副作用症例報告のデータベースを用いて、各国の規制上の違いも反映した症例報告の実態ならびに副作用報告のプロファイルの特徴を検討したところ、日本及び東アジア諸国で認められる薬剤ごとに特徴的な副作用は、東南アジア各国でも共通に有意に検出されることが確認された。また、東南アジア地域での用法・用量や国際共同治験の実施状況、臨床試験環境について調査を行ったところ、東南アジア地域での用法・用量については、概ね、欧米いずれかの記載をそのまま又は参考に導入している傾向にあると推定された。また、国際共同治験の実施状況についての調査からは、日本が参加している国際共同治験に関し、実施地域として欧米だけでなく、東南アジアや南アジア地域の参加が確認できた。東南アジア地域での臨床試験の環境について、タイ、ベトナム、インドネシアを対象にして公表資料等を元に調査をしたところ、各国について臨床試験を計画する際に重要な背景情報、医療の状況、臨床試験の概況についてまとめることができた。

研究分担者 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長
研究分担者 佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長
研究分担者 熊谷雄治 北里大学 教授
研究分担者 宇山佳明 医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 部長
研究分担者 川合眞一 東邦大学医学部 教授

医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにする。特に、国際共同治験の計画およびデザインに関する一般原則のガイドラインである ICH E17 における Pooled population の考えを東南アジア地域へ拡大適用する際の留意点を明らかにすることを目的とする。具体的な研究対象地域としては、台湾及び東南アジア諸国で治験が活発化している国(タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等)を主な対象に、内的要因としての遺伝子多型、外的要因としての併用薬(用法・用量)、診断基準、臨床・治験環境に関する

A. 研究目的

本研究においては、東南アジア諸国との国際共同治験を推進することを目的として、

調査・検討を行い、総合的に東南アジア地域を含む国際共同治験において、日本との国・地域差をもたらさしめる要因を明らかにし、東南アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意点等の情報を提供することを目的とした。

B. 研究方法

B-1 データベースを用いた有効性の解析

PubMed、EMBASE、医中誌及び医薬品医療機器総合機構が公表している申請資料概要と審査報告書を利用し、PRISMAガイドラインに準拠して関連する臨床試験のデータを網羅的に収集し、システマティックレビューを実施した。

B-2 用法用量及び副作用診断基準等調査

インターネット上で公開されている添付文書情報を利用して用法用量等を調査した。

B-3 副作用報告データベース解析

各国規制当局より WHO に報告される個別症例安全性報告（自発報告）は、データベース化され（VigiBase）、規制当局や研究に利用されている。今回は、東アジア及び東南アジアの副作用報告の実態及びその特性を比較するため、各国の VigiBase への登録開始時（大半は 2010 年以降）から、2020 年 10 月 4 日時点までに登録された全症例報告データを用いて解析した。

B-4 治験状況の実態調査

2018 年度及び 2019 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/>) の情報をもとに、対象とすべき調査項目や情報収集

の可能性を検討し、探索的に個別品目の情報を収集した。

B-5 臨床試験と医療実態の調査

タイ、ベトナム、インドネシアの 3 国について医療環境、臨床試験の状況につき公表された資料、論文、書籍を検索し、臨床試験を行う環境について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は公表された臨床試験データを用いた 2 次解析になるので、ヒトを対象にした医学系研究に関する倫理指針等の対象には該当しない。

C. 研究結果

C-1 データベースを用いた有効性の解析

新規経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性における民族差を調査するために、システマティックレビューを行い、基準に該当する 4 報を採用とし、データを抽出した。4 試験のアジア地域患者の 6,074 人と非アジア地域患者の 52,560 人が今回の有効性と安全性の解析対象となった。DOAC 群対ワルファリン群の有効性と安全性を比較したところ、地域に関わらず、DOAC はワルファリンに比べ、主要有効性評価項目である脳卒中/全身性塞栓症と主要安全性評価項目である大出血がより優れている傾向を示し、さらにアジア地域は非アジア地域よりもワルファリンと比較した場合に DOAC の有効性と安全性の優越性が大きいことが示唆された。さらに、日本とアジア地域との間に、有効性と安全性の相違の有無を確認したところ、ワルファリンと比較した DOAC の主要有効性評価項目脳卒中/全身性塞栓症と主要安全性評価項目大出血において、日本

とアジア地域との間には明らかな差が見られず、DOACの有効性と安全性について、日本とアジア地域の傾向が一致していることが考えられた。

統合失調症および双極性障害における躁状態の改善治療薬として開発されたアリピプラゾールのアジア地域国際共同治験の臨床試験データから、日本、中国、台湾の東アジア地域とインドネシア、マレーシア、フィリピンの東南アジア地域での有効性を比較したところ、有効性指標においては日本、中国、台湾ではほぼ同じ程度の有効性をしめしていた。また東南アジア地域のインドネシアとフィリピンでも東アジア地域と同じ程度の有効性を示したが、マレーシアのデータはアリピプラゾールの有効性が認められない結果となっていた。これは、プラセボ群での値が大きいことが主な要因と考えられ、本剤群での有効性は全体での本剤群の有効性と大きな違いは認められなかった。

PMDAより公表されている審査報告書から、疾患修飾抗リウマチ薬の開発のための第3相試験として実施された臨床試験で対照群として投与されたメトトレキサートの試験結果を網羅的に収集した。その中から無作為割付比較試験等の選択基準をクリアした試験を選択し、該当する試験から投与量や投与期間、有効性指標としてACR20、50等のデータを抽出して試験実施地域毎に比較した。その結果、32試験が該当したので、実施地域を日本、欧米を中心とした白人系が多い地域、アジアを中心とした地域で分けてメトトレキサートの有効性を比較した。その結果、メトトレキサートの有効性についてアジア系が多い試験では白人系が多い試験より有効性が高い傾

向が認められた。

C-2 用法用量及び副作用診断基準等調査

対象薬として、抗がん剤2種（イリノテカン、ゲムシタビン）、抗てんかん薬3種（カルバマゼピン、ラモトリギン、バルプロ酸）、糖尿病治療薬11種（メトホルミン、グリメピリド、グリベンクラミド、レパグリニド、アカルボース、ピオグリタゾン、インスリンデグルデク、エキセナチド、リキシセナチド、サキサグリプチン、シタグリプチン）、高脂血症薬（スタチン）6種（ロスバスタチン、ピタバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン）、抗血症板薬3種（クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾール）、統合失調症薬1種（アリピプラゾール）、リウマチ薬2種（メトトレキサート、トシリズマブ）の計28種について、日米欧及びマレーシア、シンガポールについて検討した。その結果、日本と東南アジア2カ国間で何らかの差が認められた、カルバマゼピン、グリベンクラミド、レパグリニド、シタグリプチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、チクロピジン、イリノテカンの9種について、他の東南アジア3カ国（タイ、インドネシア、フィリピン）の調査を行った。また、研究班全体の方針として、アリピプラゾールメトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの4医薬品を対象に比較検討することとなったため、追加調査に含めた。その結果、対象とした28医薬品中9種で、日本と東南アジア間で用法・用量の何らかの相違が認められた。一方、本研究班で比較を行う、アリピプラゾール、メトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの4医

薬品に関しては、大きな用法・用量の相違は、日本と東南アジア 5 カ国（タイ、マレーシア、シンガポール、インドネシア、フィリピン）間で認められなかった。

C-3 副作用報告データベース解析

WHOの副作用報告データベースを用いて、東及び東南アジアの副作用報告の実態を調査した結果、重篤例の割合や報告者のタイプ、被疑薬（薬効群）や報告件数の多い副作用の種類について、東アジアと東南アジアで異なる特徴も認められた。一方、全症例での報告データは重篤例での副作用の特徴を概ね反映していることも示唆された。糖尿病薬を対象に、共通の比較コントロール薬を用いた解析事例から、日本及び東アジア諸国で認められた特徴的な副作用は、東南アジア各国でも有意に検出されることが確認された。

C-4 治験状況の実態調査

2018 年度及び 2019 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調査した結果、対象疾患や実施時期、実施国等の治験の実施内容の情報を入手することが可能であることがわかったが、民族毎の症例数等については、不明な場合が多いこともわかった。本年度は約 100 品目の医薬品について、国際共同治験に関する情報を探索的に収集したところ、抗悪性腫瘍分野での国際共同治験の実施が比較的多かった。また、国際共同治験の実施地域は欧米だけでなく、対象となった国際共同治験のうち、約 50% 程度で東アジア地域が、30%程度で東南アジア地域が含まれており、南アジア地域も

少ないものの一部の国際共同治験においては参加が確認され、検討項目について一定程度の情報収集が可能であることが確認できた。

C-5 臨床試験と医療実態の調査

当初予定していたタイ、ベトナムとインドネシアを加えた 3 ヶ国の公表資料をもとに医療環境、臨床試験の可能性について調査を行った。タイの実態については、臨床試験を行うことのできる医療機関の数は多く、インフラも整えられている。医療機関によるネットワークも構成されており、患者プールも大きい。生活習慣病等の増加による疾患構成の変化がある一方、感染症がまだ多いという状況は、種々の臨床試験を行う地域として期待され、また東南アジアの中で最も医療環境、臨床試験のインフラが充実しているものと思われた。ベトナムについては、臨床試験が可能な大病院はホーチミン市、ハノイ市に集中しているが、患者プールは大きく、疾患領域によっては国際共同試験を行える可能性は高い。また、インドネシアで試験を行う利点としては、患者プールは大きく、さらに未治療患者が大多数であることが挙げられる。その一方で試験が可能な医療機関の数はまだ少なく、承認までの時間が比較的長い。疾患によっては選択される候補地域となると思われる。

D. 考察

東南アジア諸国との国際共同治験を推進するために、医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的として本研究を実施した。まず、DOAC および向精神薬

であるアリピプラゾール、メトトレキサートを対象にして東南アジア地域あるいはアジア地域を含む国際共同治験のデータを用いて有効性の民族差について検討したところ、DOAC およびアリピプラゾールにおいては、アジア地域あるいは東南アジア地域で実施された治験での有効性の程度と我が国で行われた治験での有効性の程度に違いは認められなかったが、メトトレキサートについては、コケージアン系の民族が多い地域とアジア系民族が多い地域での有効性の差が認められたが、臨床試験での投与量にアジア地域と我が国での違いが認められ、アジア地域内での民族差に関する評価は行えなかった。これらの結果は限られた品目での研究成果であるものの、内的要因が関与する差は認められず、投与量の外的要因による影響が大きいことが示唆された。

また、各国の規制当局から WHO に報告された副作用症例報告のデータベースを用いて、各国の規制上の違いも反映した症例報告の実態、ならびに副作用報告のプロファイルの特徴を検討したところ、重篤副作用の報告の割合や報告者、被疑薬や副作用のプロファイルについて、東アジアと東南アジアで異なる特徴もみられた。一方、各国共通の比較コントロールの薬剤を用いて、評価対象薬剤の副作用特性を ROR で比較する方法について、糖尿病薬を事例として検討したところ、日本及び東アジア諸国で認められる薬剤ごとに特徴的な副作用は、東南アジア各国でも共通に有意に検出されることが確認された。今後は、本手法を用いて、重篤例での解析も含め、種々の薬効群での検討する予定である。

東南アジア地域での実診療下での用法・

用量や国際共同治験の実施状況、臨床試験環境について調査を行った。日本と東南アジア各国の用法・用量について、日本、米国、欧州の他、東南アジア地域としてマレーシア及びシンガポールについて、用法・用量の調査を行った。その結果、対象とした 28 医薬品中 9 種で、日本と東南アジア間で用法・用量の何らかの相違が認められた。一方、本研究班で共通して比較を行う予定の、アリピプラゾール、メトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの 4 医薬品に関しては、大きな用法・用量の相違は、日本と東南アジア 5 カ国（タイ、マレーシア、シンガポール、インドネシア、フィリピン）間で、認められなかった。概ね、東南アジア各国における添付文書の記載は、欧米いずれかの記載をそのまま又は参考に導入している傾向にあると推定された。また、東南アジア地域での国際共同治験の実施状態について、日本が参加している国際共同治験に関し、実施地域として欧米だけでなく、東南アジアや南アジア地域の参加が確認されたことから、実施地域が多様化していると考えられた。また、本年度に検討した調査項目を指標として情報収集することの実施可能性が確認され、これらの指標に基づき解析を進めることで、国際共同治験の特徴と各種要因との関連を整理できる可能性が示唆された。東南アジア地域での臨床試験の環境について、タイ、ベトナム、インドネシアを対象にして公表資料等を元に調査をしたところ、各国について、臨床試験を計画する際に重要な背景情報、医療の状況、臨床試験の概況についてまとめることができたが、実際に試験を行っている医療機関における患者群の特徴、試験施行のパフォーマンス等につ

いて知ることができず、次年度以降、さらに調査の必要があると思われた。

E. 結論

東南アジア地域あるいはアジア地域での有効性及び安全性の民族差について検討したところ、内的要因が関与する差は認められず外的要因による影響が大きいことが示唆された。また、東南アジア地域での用法・用量については、概ね、欧米いずれかの記載をそのまま又は参考に導入している傾向にあると推定された。国際共同治験の実施状況についての調査からは、日本が参加している国際共同治験に関し、東南アジアや南アジア地域の参加が確認できた。タイ、ベトナム、インドネシアでの臨床試験の環境について調査をしたところ、各国について臨床試験を計画する際に重要な背景情報、医療の状況、臨床試験の概況について情報を入手した。

F. 健康危険情報 該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- Asano K., Aoi Y., Kamada S., Uyama Y., Tohkin M. Points to consider for implementation of the ICH E17 guideline: learning from past multi-regional clinical trials (MRCTs) in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* doi.org/10.1002/cpt.2121
- Ito Y, Ambe K, Hayase T, Kobayashi M, Tohkin M. Comparison of efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients:

a meta-analysis. *Clin Transl Sci.* 2020 May;13:498-508. doi: 10.1111/cts.12732

- Sai, K., Nakatani, E., Iwama, Y., Hiraoka, S., Tohkin, M., Uyama, Y., Saito, Y. Efficacy comparison for a schizophrenia and a dysuria drug among East Asian populations: A retrospective analysis using multi-regional clinical trial data *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2021 May;55(3):523-538. doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.
- Sato, T., Cheng, C.-L., Park, H.-W., Kao Yang, Y.-H., Min-Suk Yang, M.-S., Fujita, M., Kumagai, Y., Tohkin, M., Saito, Y., Sai, K. Real World Evidence of Population Differences in Allopurinol-related Severe Cutaneous Adverse Reactions in East Asians: A Population-based Cohort Study *Clin Transl Sci.* 2020 Dec 31. doi: 10.1111/cts.12964.

2. 学会発表

- 秋田彩佑、魏捷、安部賀央里、頭金正博 システムティックレビューによる心房細動患者における直接経口抗凝固薬の有効性と安全性に関する民族差(地域差)の研究 第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 9月11日(金)・12日(土) 東京
- 浅野邦仁、青井陽子、鎌田修二、宇山佳明、頭金正博 ICH-E17ガイドラインに適應した国際共同治験の開発状況に関する検討 第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 9月11日(金)・12日(土) 東京

- 魏捷、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博
Systematic Reviewによる臨床試験データを用いた直接経口抗凝固薬(DOAC)の長期投与患者での有効性と安全性に関するAsia地域とNon-Asia地域の比較
第41回日本臨床薬理学会学術総会 12月3日～5日 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当無し
2. 実用新案登録
該当無し
3. その他
該当無し

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

データベースを用いた有効性の解析(1)

研究代表者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

研究要旨

東南アジア地域の各国を含む医薬品の国際共同治験を促進するために、医薬品の有効性や安全性における民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的とし、新規経口抗凝固薬である DOAC と向精神薬であるアリピプラゾールの有効性について、日本を含む東アジア地域や東南アジア地域での臨床試験データを比較したところ、いずれの薬効群での有効性と安全性において、臨床的に意味のある民族差はないと推測された。

頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

A. 研究目的

東南アジア地域の各国を含む医薬品の国際共同治験を促進するために、医薬品の有効性や安全性における民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的とした。研究対象地域としては、台湾及び東南アジア地域で治験が活発化している国(タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等)を主な対象に、これらの地域で実施された臨床試験のデータを用いて、医薬品の有効性と安全性において東南アジア地域と日本との国・地域差をもたらさしめる要因を明らかにすることとした。

具体的には、予備検討で有効性や安全性において民族差が示唆された新規経口抗凝固薬(DOAC)に加えて、東南アジア諸国を含む多地域で実施された国際共同治験からの

データを元に、日本で承認された医薬品の承認情報を網羅的に探索し、我が国と東南アジア諸国での臨床試験データの入手が可能であった向精神薬を対象にして、PMDAの審査報告書、FDAやEMAのCTD、臨床試験データベース、公表論文等の臨床試験データを用いた医薬品の有効性における民族差に関するシステムティックレビュー研究を実施し、有効性と安全性における民族差について検討を行った。

B. 研究方法

B-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)のシステムティックレビュー

PubMed、EMBASE、医中誌及び医薬品医療機器総合機構が公表している申請資料概要と審査報告書を利用し、PRISMAガイドラインに準拠して関連する臨床試験のデータを網羅的に収集し、システムティックレビューを実施した。

DOAC (ダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン) の臨床試験のうち、心房細動患者を対象としたワルファリン 対照無作為化試験で、投与期間が1年以上の試験を選定した。有効性と安全性の評価項目について、DOAC 群対ワルファリン群のハザード比 (HR) を試験実施地域別 (アジア地域/非-アジア地域) に解析した。主要有効性評価項目を脳卒中/全身性塞栓症とし、主要安全性評価項目を大出血とした。

B-2 向精神薬のシステマティックレビュー

本邦において、2007～2015年度までに承認された医薬品 (1,017品目) のうち、日本人が参加して実施された国際共同治験が医薬品の承認申請資料において主たる評価試験に位置づけられる評価資料として申請された医薬品を調査対象とした。医薬品医療機器総合機構 (PMDA) のホームページで公開されている審査報告書、申請資料、並びに ClinicalTrials.gov 及び NIPH clinical Trials Search で公開されている情報を用いて、臨床試験の実施地域に関する情報を収集した。また、該当した各医薬品の国際共同治験の実施状況を精査した。

(倫理面への配慮)

本研究は公表された臨床試験データを用いた2次解析になるので、ヒトを対象にした医学系研究に関する倫理指針等の対象には該当しない。

C. 研究結果

C-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と

安全性における民族差

医学雑誌の文献データベースでは、検索語により431報がヒットした。これらを選択基準/除外基準をもとにアブストラクトをレビューし、33報にフルレビューを行った。その結果、4報を採用とし、データを抽出した。4試験のアジア地域患者の6,074人と非アジア地域患者の52,560人が今回の有効性と安全性の解析対象となった。DOAC 群対ワルファリン群の HR [95%CI] について、有効性に関する脳卒中/全身性塞栓症の結果から、地域に関わらずワルファリンに比べて DOAC の方が安全性も有効性も優れており、かつアジア地域では有意に DOAC の優越性が高いことが示された。これは、対照薬ワルファリン自体の地域差が大きく影響している可能性が考えられた (Figure1)。

次に、主要安全性評価項目の解析結果から、DOAC はワルファリンに比べ、アジア地域で約42%、非アジア地域で約10%、大出血の発症リスクを減少させる傾向が見られることがわかった。また、アジア地域は非アジア地域よりも DOAC のワルファリンと比較した大出血における優越性が有意に大きい(大出血、DOAC 対ワルファリン HR [95%CI]、アジア地域 0.58 [0.47, 0.71]、非アジア地域 0.90 [0.75, 1.07]、地域間を比較した時の P 値=0.002) ことも示された (Figure 2)。以上の研究から、地域に関わらず、DOAC はワルファリンに比べ、主要有効性評価項目である脳卒中/全身性塞栓症と主要安全性評価項目である大出血がより優れている傾向を示し、さらにアジア地域は非アジア地域よりもワルファリンと比較した場合に DOAC の有効性と安全性の優

越性が大きいことが示唆された。

さらに、日本とアジア地域との間に、有効性と安全性の相違の有無を確認した。日本人のデータは PMDA が公表する医薬品の審査報告書/申請資料概要から収集した。日本独自に行った臨床試験 J-ROCKET AF のリバーロキサバン介入群の用法用量 (15mg を 1 日 1 回) は他の地域で行われた国際共同試験 ROCKET AF の用法用量 (20mg を 1 日 1 回) と異なるため、日本とアジア地域との比較はダビガトラン、アピキサバン、エドキサバン 3 剤の統合結果を示した。なお、日本地域サブグループから患者人年が取れないことが多く、日本とアジア地域との比較は患者人年が不要な効果量リスク比 (RR) で行った (Figure 3)。その結果、ワルファリンと比較した DOAC の主要有効性評価項目脳卒中/全身性塞栓症と主要安全性評価項目大出血において、日本とアジア地域との間には明らかな差が見られなかった。DOAC の有効性と安全性について、日本とアジア地域の傾向が一致していることが考えられた。

C-2 向精神薬の有効性における民族差

本邦において、2007～2015 年度までに承認された医薬品のうち、日本人が参加して実施された国際共同治験が医薬品の承認申請資料において主たる評価試験に位置づけられる評価資料として申請された医薬品は 1,017 品目であった。そのうち、ブリッジングスタディや日本人のみを対象にした臨床試験を除いたところ、121 品目の 175 試験が調査対象となった (Figure 4)。そのうち、全地域を対象にしたいわゆるグローバル国際共同治験を主たる評価試験に位置

づけられた試験から承認された医薬品は 90 品目、139 試験であった。一方、主にアジア地域を対象として実施された国際共同治験を主たる評価試験に位置づけられた試験から承認された医薬品は 31 品目、36 試験であった (Figure 4)。

そこで、次に主にアジア地域を対象として実施された国際共同治験を主たる評価試験に位置づけられた試験から承認された医薬品は 31 品目、36 試験について、対象となった医薬品の「疾患分類(ICD-10)」、「効能・効果」および対象となった国際共同治験での「各試験の日本以外のアジア実施国」を個別に調査した (Table 1)。さらに、本研究事業の研究対象地域とした台湾及び東南アジア諸国で治験が活発化している国 (タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等) のみで実施され、日本、中国、韓国の東アジア地域を含む国際共同治験と識別可能な臨床試験を臨床試験情報から探索した。その結果、統合失調症および双極性障害における躁状態の改善治療薬として開発されたアリピプラゾールのアジア地域国際共同治験の臨床試験データから、日本、中国、台湾の東アジア地域とインドネシア、マレーシア、フィリピンの東南アジア地域での有効性を比較することが可能であることがわかった。そこで、アリピプラゾールの有効性の主要評価項目である最終評価時の FAS (Full Analysis Set)における YMRS (Young Mania Rating Scale)の試験薬投与分のプラセボ群からの変化量を比較すると Table 2 (東アジア地域) に示すように、日本では-6.1 (-13.4 - -2.4; 95% CI)、中国では-4.2 (-11.4 - -2.9; 95%CI)、台湾では-3.2 (-12.5, 6.1)となっていた。一方、Table 3 (東南アジ

ア地域)では、インドネシアでは-19.6 (-36.0, -3.2)、マレーシアでは3.5 (-5.7, 12.7)、フィリピンでは-7.6 (-18.3, 3.0)であった。このうち、マレーシアのデータのみで、プラセボ群から本剤群への変化量の差を指標にしたとき、アリピプラゾールの有効性が認められない結果となっていた。これは、プラセボ群での変化量の値が大きい(-14.0)ことが主な要因と考えられ、本剤群での変化量(-10.0)は全体での本剤群の変化量(-12.0)と大きな違いは認められなかった。

アリピプラゾールの有害事象の発生頻度については、国別のデータは取得できなかったが、日本での発生率と日本以外(中国、台湾、インドネシア、マレーシア、フィリピン)での頻度比較では、一部の有害事象(頭痛、不眠症)で日本と日本以外の地域で発生頻度に違いが認められたが、有害事象の評価を行うためには、各地域での評価対象人数が少なく、正確な比較はできなかった(Table 4, 5)。

D. 考察

DOACの有効性と安全性に関するアジア地域と非アジア地域での比較から、地域に関わらず脳卒中/全身性塞栓症について、DOACはワルファリンに対して有意な優越性を示したが(Figure 1)、脳卒中/全身性塞栓症に含まれる虚血性脳卒中では優越性傾向は見られなかった(データは示していない)。一方で脳卒中/全身性塞栓症に含まれる出血性脳卒中では有意な優越性を示した。主要有効性評価項目である脳卒中/全身性塞栓症は虚血イベントの他に出血脳卒中も含んでいる。そのため、脳卒中/全身性塞栓症

でDOACがワルファリンに対して優越性を示したのは、出血性脳卒中が大きく影響していると考えられた。

また、安全性に関してはアジア地域では非アジア地域よりもDOACのワルファリンと比較した大出血における優越性が有意に大きいことが明らかになった(Figure 2)。採用された4つの試験のいずれにおいても、対照薬ワルファリンはアジア地域の方が出血しやすい傾向が見られ、一方、DOACには大出血の年間発症率において明らかな地域差は見られなかった。以上の各投与群の大出血の年間発症率から、アジア地域は非アジア地域よりもDOACのワルファリンと比較した大出血における優越性が有意に大きい理由には、対照薬であるワルファリン自体の地域差が大きく寄与されていることが考えられた。

本邦において、2007~2015年度までに承認された医薬品(1,017品目)のうち、日本人が参加して実施された国際共同治験が医薬品の承認申請資料において主たる評価試験に位置づけられる評価資料として申請された医薬品を調査対象とした。医薬品医療機器総合機構(PMDA)のホームページで公開されている審査報告書、申請資料、並びにClinicalTrials.gov及びNIPH clinical Trials Searchで公開されている情報を用いて、臨床試験の実施地域に関する情報を収集した。また、該当した各医薬品の国際共同治験の実施状況を精査した(Table 1)。その結果、統合失調症、双極性障害における躁状態の改善薬であるアリピプラゾールについては、東アジア地域と東南アジア地域での有効性の民族差(地域差)を比較可能なデータが利用できた。アリピプラゾールの有効性を検

証する目的で実施した臨床試験での最終評価時における YMRS 合計点のベースラインからの変化量について、地域別の解析結果は Table 2 と Table 3 のとおりであり、日本を含めて東アジア地域での YMRS の変化量はプラセボ群とアリピプラゾール投与群のいずれでも同じ程度で、プラセボ群とアリピプラゾール投与群の差もほぼ同じで、東アジア地域での有効性に差は認められなかった。また、東南アジア諸国での YMRS の変化量は、Table 3 に示すように、全体での変化量と比べて、インドネシアでのプラセボ群の変化量が+になっていることやマレーシアのプラセボ群での変化量が大きい点で相違がみられた。一方、アリピプラゾール投与群での変化量については、いずれの東南アジア諸国での変化量に大きな違いはみられず、有効性指標であるプラセボ群との差の違いは、主にプラセボ群での変化量の違いによると考えられた。インドネシアと、マレーシアでの被験者数は、東アジア諸国の被験者と比較すると相対的に少ないことが、プラセボ群での変化量の違いの一因である可能性が考えられた。また、アリピプラゾールの有害事象の地域差については、日本と日本以外との比較データしか入手できなかったことに加えて、有害事象の頻度を比較するために被験者数が少ないこともあり、アジア地域と東南アジア地域での有害事象の発生頻度の比較はできなかった。ただし、「頭痛」と「不眠症」については、日本と日本以外の地域での発生率に大きな違い見られることは、今後の市販後調査等のデータから地域差を検討する必要があると考えられた。

アリピプラゾールは主に CYP3A4 及び

CYP2D6 により代謝される。CYP2D6 についてはアジア系民族と欧米系民族との間で遺伝子多型の頻度に違いがあることが知られているが、アジアの民族間で表現型に影響を与える遺伝子型の頻度は類似していることが報告されている (Myrand SP et al, Clin Pharmacol Ther, 84: 347-361, 2008)。また、日本人及び外国人健康成人における薬物動態に大きな差異は認められておらず、外国人統合失調症患者を対象とした母集団薬物動態解析 (白人 396 例、黒人 217 例、ヒスパニック 53 例、アジア人 15 例及びその他の人種 13 例) では、本剤の薬物動態に影響を及ぼす因子として人種差の影響は認められなかったことから、アリピプラゾールの薬物動態にも民族差は認められないと考えられた。

以上の結果から、東アジア地域と東南アジア地域での有効性の比較が可能であったアリピプラゾールについては、薬物動態と有効性においては臨床的に意味のある民族差はみられないと考えられた。

E. 結論

新規経口抗凝固薬である DOAC と向精神薬であるアリピプラゾールの有効性について、日本を含む東アジア地域や東南アジア地域での臨床試験データを比較したところ、臨床的に意味のある民族差はないと推測された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Asano K., Aoi Y., Kamada S., Uyama Y., Tohkin M. Points to consider for implementation of the ICH E17 guideline: learning from past multi-regional clinical trials (MRCTs) in Japan. *Clin Pharmacol Ther.* doi.org/10.1002/cpt.2121
- Ito Y, Ambe K, Hayase T, Kobayashi M, Tohkin M. Comparison of efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients: a meta-analysis. *Clin Transl Sci.* 2020 May;13:498-508. doi: 10.1111/cts.12732
- Sai, K., Nakatani, E., Iwama, Y., Hiraoka, S., Tohkin, M., Uyama, Y., Saito, Y. Efficacy comparison for a schizophrenia and a dysuria drug among East Asian populations: A retrospective analysis using multi-regional clinical trial data *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 2021 May;55(3):523-538. doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.
- Sato, T., Cheng, C.-L., Park, H.-W., Kao Yang, Y.-H., Min-Suk Yang, M.-S., Fujita, M., Kumagai, Y., Tohkin, M., Saito, Y., Sai, K. Real World Evidence of Population Differences in Allopurinol-related Severe Cutaneous Adverse Reactions in East Asians: A Population-based Cohort Study *Clin Transl Sci.* 2020 Dec 31. doi: 10.1111/cts.12964.

2. 学会発表

- 秋田彩佑、魏捷、安部賀央里、頭金正博 システムティックレビューによる心房細動患者における直接経口抗凝固薬の有効性と安全性に関する民族差(地域差)の研究 第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 9月11日(金)・12日(土) 東京
- 浅野邦仁,青井陽子, 鎌田修二, 宇山佳明, 頭金正博 ICH-E17ガイドラインに適応した国際共同治験の開発状況に関する検討 第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 9月11日(金)・12日(土) 東京
- 魏捷、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 Systematic Reviewによる臨床試験データを用いた直接経口抗凝固薬(DOAC)の長期投与患者での有効性と安全性に関するAsia地域とNon-Asia地域の比較 第41回日本臨床薬理学会学術総会 12月3日～5日 福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当無し

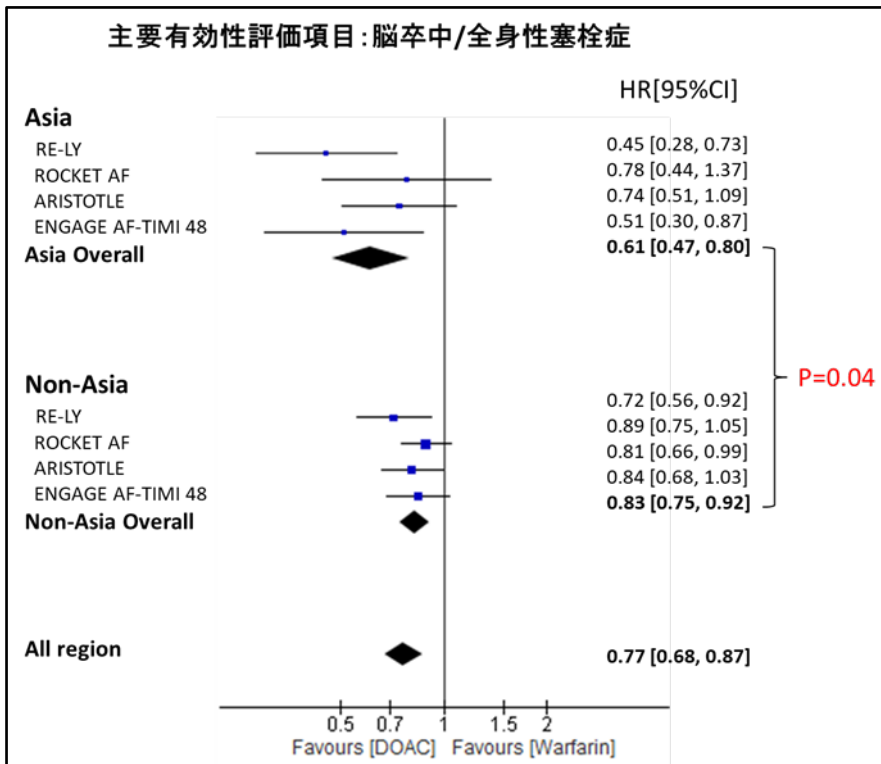


Figure 1 有効性主要評価項目脳卒中/全身性塞栓症の HR フォレストプロット

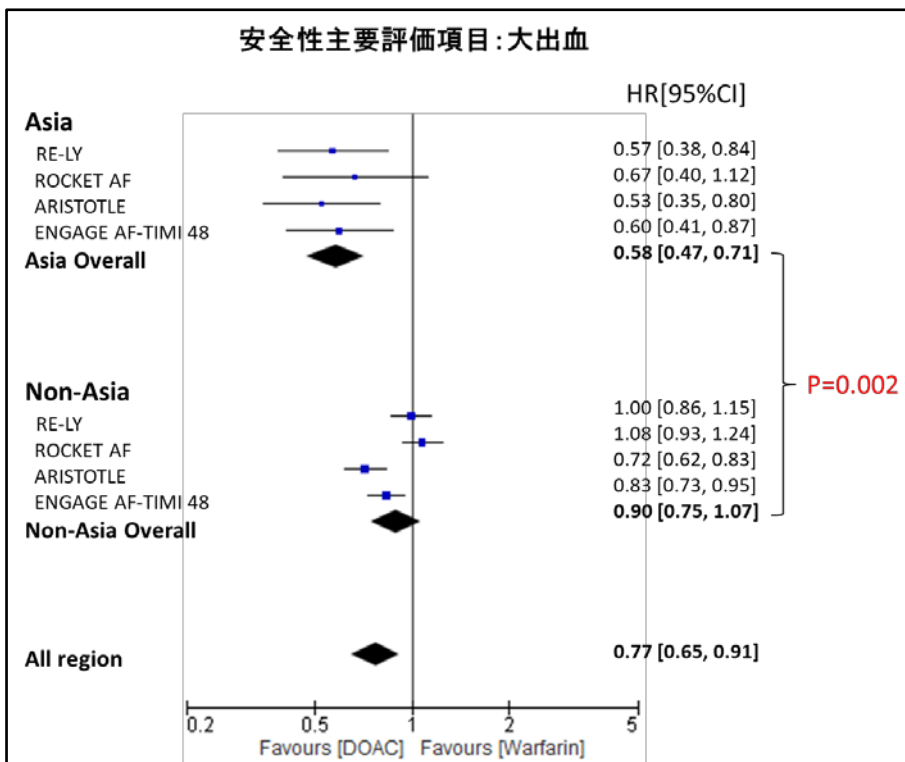


Figure 2 安全性主要評価項目大出血の HR フォレストプロット

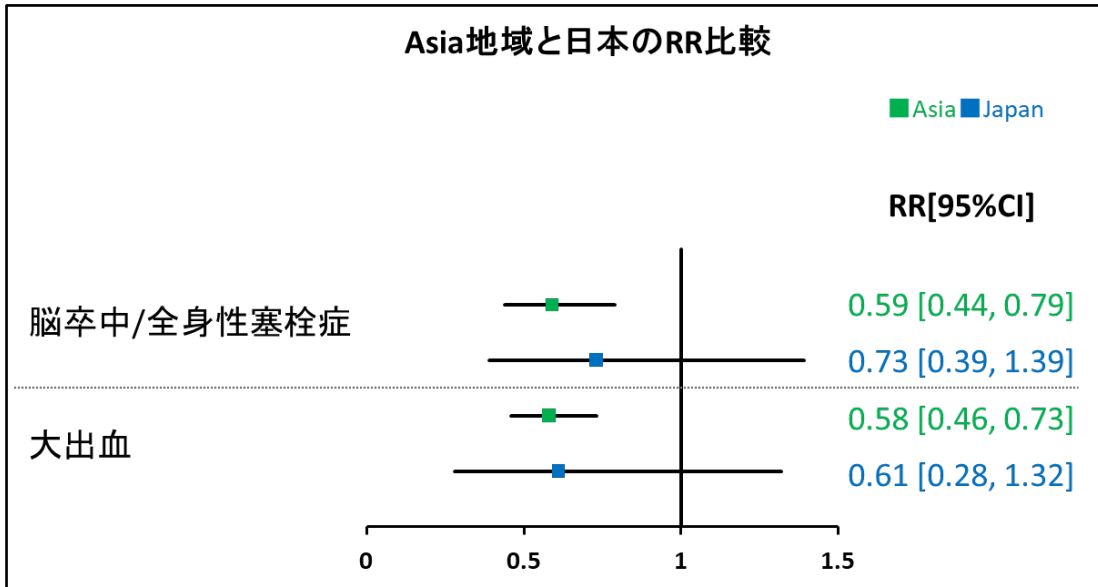


Figure3 アジア地域と日本の RR の比較

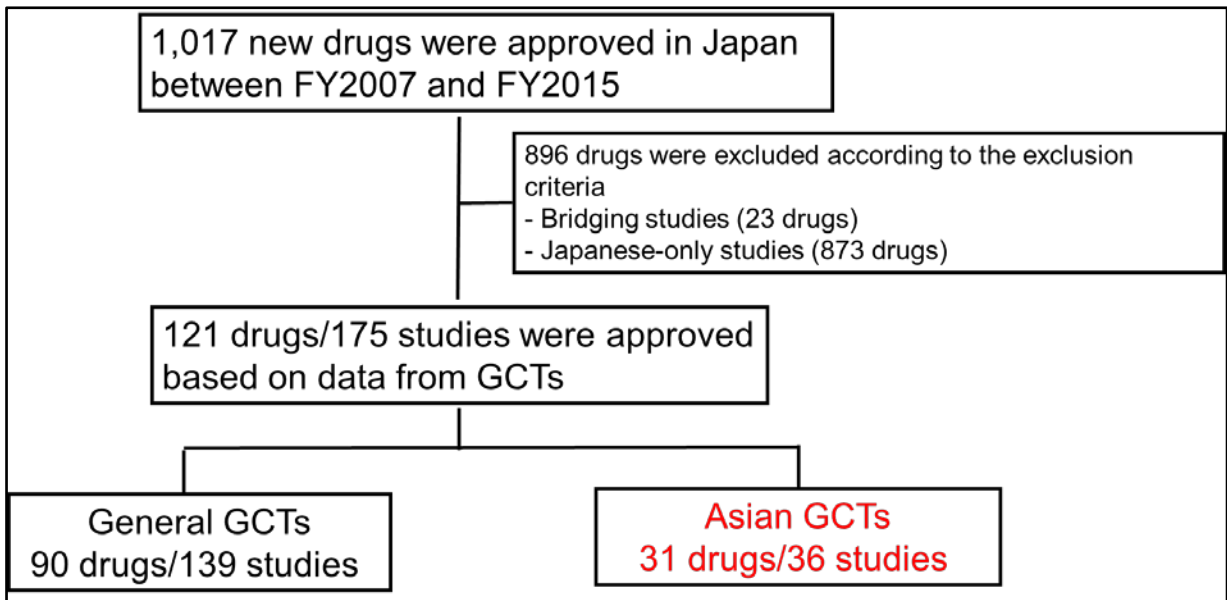


Figure 4

Table 1

一般名	疾患分類 (ICD-10)	効能・効果	各試験の日本以外のアジア実施国
インスリン グルリジン(遺伝子組換え)	内分泌,栄養および代謝疾患	インスリン療法が適応となる糖尿病	・韓国
ペラミビル水和物	感染症および寄生虫症	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	・韓国、台湾
テムシロリムス	新生物	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	・中国、韓国
ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	感染症および寄生虫症	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療	・韓国、香港、台湾
エドキサバントシル酸塩水和物	循環器系の疾患	下記の下肢整形外科手術施行患者における 静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術	・台湾 ・台湾
インダカテロールスルエン酸塩	呼吸器系の疾患	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	・韓国、台湾、インド、香港、シンガポール
ゲノチニナ	新生物	EGFR遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌	・中国、香港、インドネシア、スロベニア、フィリピン、シンガポール、台湾及びタイ
アリピプラゾール	精神および行動の障害	双極性障害における躁症状の改善	・インドネシア、台湾、中国、スロベニア及びフィリピン ・インドネシア、台湾、中国、スロベニア及びフィリピン ・インドネシア、台湾、中国、スロベニア及びフィリピン
エキセナチド	内分泌,栄養および代謝疾患	2型糖尿病	・インド、韓国、台湾、中国
エソメプラゾールマグネシウム水和物	消化器系の疾患	低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制	・台湾、韓国

Table 1 (※)

一般名	疾患分類 (ICD-10)	効能・効果	各試験の日本以外のアジア実施国
アトモキセチン塩酸塩	精神および行動の障害	注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)	・韓国、台湾
インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	内分泌、栄養および代謝疾患	インスリン療法が適応となる糖尿病	・韓国、 ロシア 、台湾、 タイ 、香港
フェソテロジン fumarate 酸塩	尿路性器系の疾患	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	・韓国、台湾、香港
インスリンデグルデク/インスリンアスパルト(遺伝子組換え)	内分泌、栄養および代謝疾患	インスリン療法が適応となる糖尿病	・韓国、 ロシア 、台湾、香港
オファツムマブ(遺伝子組換え)	新生物(希少疾病)	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	・韓国
リキシセナチド	内分泌、栄養および代謝疾患	2型糖尿病	・韓国、 フィリピン 、台湾
パリペリドンパルミチン酸 エステル	精神および行動の障害	統合失調症	・韓国、台湾
タダラフイル	尿路性器系の疾患	前立腺肥大症に伴う排尿障害	・韓国、台湾 ・韓国
ラニズマブ(遺伝子組換え)	内分泌、栄養および代謝疾患	糖尿病黄斑浮腫	・中国、香港、韓国、 シンガポール 、台湾
ゴセリン酢酸塩	新生物	閉経前乳癌	(実施国は確認できず)
コアピピラビル	感染症および寄生虫症	新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症	・韓国、台湾
タペンタール塩酸塩	症状、徴候および異常臨床所見・異常検査所見で他に分類されないもの	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	・韓国

Table 1 (続前)

一般名	疾患分類 (ICD-10)	効能・効果	各試験の日本以外のアジア実施国
ルキソリチニグリン酸塩	新生物	骨髄線維症	・韓国、中国、台湾
ラモトリギン	神経系の疾患	てんかん患者の下記発作に対する単剤療法、部分発作（二次性全般化発作を含む）、強直間代発作	・韓国
アクリベルセプト（遺伝子組換え）	眼および付属器の疾患	病的近視における脈絡膜新生血管	・香港、 シンガポール 、韓国、台湾
ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	新生物	骨髄異形成症候群に伴う貧血	・韓国
ガドトロール	健康状態に影響をおよぼす要因および保健サービスの利用	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影	・中国、韓国
アリピプラゾール水和物	精神および行動の障害	統合失調症	・ ロシア 、 フィリピン 、台湾
ラモトリギン	神経系の疾患	てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 定型欠神発作	・韓国
レベチラセタム	神経系の疾患	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法	・中国
アセナピンマレイン酸塩	精神および行動の障害	統合失調症	・韓国及び台湾 ・韓国及び台湾

Table 2 アリピプラゾールの地域別（東アジア）の主要評価項目(YMRS)の変化量

	投与群	例数	変化量	プラセボ群との差
全体	プラセボ群	125	-6.0 ± 14.4	-6.1 (-9.4, -2.6)
	本剤群	122	-12.0 ± 12.9	
日本	プラセボ群	40	-8.0 ± 13.3	-7.9 (-13.4, -2.4)
	本剤群	39	-16.4 ± 11.5	
中国	プラセボ群	28	-2.9 ± 12.9	-4.2 (-11.4, 2.9)
	本剤群	28	-7.4 ± 13.4	
台湾	プラセボ群	18	-7.9 ± 15.7	-3.2 (-12.5, 6.1)
	本剤群	17	-10.4 ± 11.3	

Table 3 アリピプラゾールの地域別（東南アジア）の主要評価項目(YMRS)の変化量

	投与群	例数	変化量	プラセボ群との差
全体	プラセボ群	125	-6.0 ± 14.4	-6.1 (-9.4, -2.6)
	本剤群	122	-12.0 ± 12.9	
インドネシア	プラセボ群	8	6.3 ± 14.5	-19.6 (-36.0, -3.2)
	本剤群	7	-13.3 ± 13.3	
マレーシア	プラセボ群	13	-14.0 ± 10.9	3.5 (-5.7, 12.7)
	本剤群	12	-10.0 ± 11.7	
フィリピン	プラセボ群	18	-4.1 ± 16.6	-7.6 (-18.3, 3.0)
	本剤群	19	-12.5 ± 15.6	

Table 4 アリピプラゾールの地域別の主な有害事象(1)

有害事象	日本		日本以外	
	プラセボ群 % (39)	本剤群 % (40)	プラセボ群 % (86)	本剤群 % (83)
アカシジア	2.6 (1)	17.5 (7)	7.0 (6)	24.1 (20)
不眠症	2.6 (1)	10 (4)	12.8 (11)	19.3 (16)
振戦	0	7.5 (3)	4.7 (4)	14.5 (12)
頭痛	2.6 (1)	10.0 (4)	9.3 (8)	4.8 (4)
血中CPK増加	2.6 (1)	12.5 (5)	0	3.6 (3)

Table 5 アリピプラゾールの地域別の主な有害事象(2)

有害事象	日本		日本以外	
	プラセボ群 % (10)	本剤群 % (22)	プラセボ群 % (32)	本剤群 % (32)
アカシヅア	10 (1)	31.8 (7)	18.8 (6)	34.4 (11)
不眠症	0	9.1(2)	21.9 (7)	15.6 (5)
体重増加	0	18.2 (4)	3.1 (1)	15.6 (5)
流涎過多	0	13.6 (3)	6.3 (2)	9.4 (3)
運動緩慢	0	4.5 (1)	0	12.5 (4)

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)
研究分担報告書

用法・用量及び副作用診断基準等調査

研究分担者 齋藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

研究要旨：本分担研究は、日本と東南アジア各国の用法・用量及び副作用診断基準等調査を担当する。今年度は、まず日本、米国、欧州の他、東南アジア地域としてマレーシア及びシンガポールについて、用法・用量の調査を行い、さらに日本と東南アジア2カ国間で差が認められた医薬品に関し、追加でタイ、インドネシア、フィリピンの調査を行った。その結果、対象とした28医薬品中9種で、日本と東南アジア間で用法・用量の何らかの相違が認められた。一方、本研究班で比較を行う予定の、アリピプラゾール、メトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの4医薬品に関しては、大きな用法・用量の相違は、日本と東南アジア5カ国（タイ、マレーシア、シンガポール、インドネシア、フィリピン）間で、認められなかった。

研究分担者 齋藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

合的に東南アジア地域を含む国際共同治験において、日本との国・地域差をもたらさるる要因を明らかにし、東南アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意点等の情報を提供する。

A. 研究目的

東南アジア諸国との国際共同治験を推進することを目的として、医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにする。特に、国際共同治験の計画およびデザインに関する一般原則のガイドラインであるICH E17におけるPooled populationの考えを東南アジア地域へ拡大適用する際の留意点を明らかにすることを目的とする。具体的な研究対象地域としては、台湾及び東南アジア諸国で治験が活発化している国（タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等）を主な対象に、内的要因としての遺伝子多型、外的要因としての併用薬（用法・用量）、診断基準、臨床・治験環境に関する調査・検討を行い、総

本分担研究は、用法・用量及び副作用診断基準等調査を担当する。今年度は、まず日本、米国、欧州の他、東南アジア地域としてマレーシア及びシンガポールについて、用法・用量の調査を行い、さらに日本と東南アジア2カ国間で差が認められた医薬品に関し、追加でタイ、インドネシア、フィリピンの調査を行った。

B. 研究方法

添付文書情報は、インターネット上で公開されているものを利用した。各サイトのアドレスは下記の通りである。
日本（PMDA）：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

米国 (FDA) :

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

欧州 (EMA) :

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human

英国 (MHRA : EMA で当該医薬品が承認されていない、又は同じ製品がない場合に調査して記載) :

<https://products.mhra.gov.uk/>

マレーシア :

<https://npra.gov.my/index.php/en/consuomers/information/products-search.html>

シンガポール :

https://eservice.hsa.gov.sg/prism/comment/enquirepublic/SearchDRBProduct.do?action=load&_ga=2.183810082.563179921.1554083187-551332391.1551944793

タイ、インドネシア、フィリピン :

<https://www.mims.com/>

可能な限り同一商品名の薬剤を選択すると共に、同じ適応症及び同じ対象患者群に関して比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、公開資料のみを対象とした研究であり、特に倫理申請等は不要と考えられた。

C. 研究結果

まず対象薬として、抗がん剤2種 (イリノテカン、ゲムシタビン)、抗てんかん薬3種 (カルバマゼピン、ラモトリギン、バルプロ酸)、糖尿病治療薬11種 (メトホルミン、グリメピリド、グリベンクラミド、レパグリニ

ド、アカルボース、ピオグリタゾン、インスリンデグルデク、エキセナチド、リキシセナチド、サキサグリプチン、シタグリプチン)、高脂血症薬 (スタチン) 6種 (ロスバスタチン、ピタバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン)、抗血症板薬3種 (クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾール)、統合失調症薬1種 (アリピプラゾール)、リウマチ薬2種 (メトトレキサート、トシリズマブ) の計28種について、日米欧及びマレーシア、シンガポールについて検討した。その結果、日本と東南アジア2カ国間で何らかの差が認められた、カルバマゼピン、グリベンクラミド、レパグリニド、シタグリプチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、チクロピジン、イリノテカンの9種について、他の東南アジア3カ国 (タイ、インドネシア、フィリピン) の調査を行った。また、研究班全体の方針として、アリピプラゾールメトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの4医薬品を対象に比較検討することとなったため、追加調査に含めた。その結果を表1に示す。

1) カルバマゼピン (てんかん発作)

1日開始用量が日本に比べ、米国を除く調査国では半分量であり、通常維持用量も日本は600 mg、米国を除く調査国では400 mgで低かった。一方、1日最大用量は日本が1,200 mgであるのに対し、東南アジア国では、1,600 - 2,000 mgであった。従って、東南アジア各国の推奨用量は、米国や英国の内容とは異なるものであった。

2) グリベンクラミド (2型糖尿病)

通常1日用量が、日本では1.25 - 2.5 mgなのに対し、東南アジアの一部の国では5 m

gからの開始も許容していた。また最大用量も日本よりも高いものであった。推奨開始用量及び最大用量は、概ね英国とは同様であった。

3) レパグリニド (2型糖尿病)

通常1日用量として、日本では0.75 mgから開始し、維持用量が0.75 - 1.5 mgなのに対し、東南アジア各国では0.5 mgからの開始であった。また日本の最大用量は3 mgであったが、東南アジアでは維持用量の推奨4 mgが多く、最大用量は16 mgであった。内容として、米国又は欧州と同一であった。

4) シタグリプチン (2型糖尿病)

日本では通常1日用量が50 mgであり、最大で100 mgであったが、東南アジア各国では、欧米と同様に100 mgであった。

5) リキシセナチド (2型糖尿病)

情報が入手可能であったマレーシア、シンガポールの用法・用量は、米国や欧州と同一であり、概ね日本とも類似していた。

6) ロスバスタチン (高コレステロール血症)

通常1日用量として、日本の開始時の推奨は2.5 mgであるが、東南アジア各国では、5 mg又は10 mgであった。しかし、いずれもアジア人では、推奨開始用量は5 mgを検討すべきと記載されていた。最大用量もアジア人では、日本と同様であった。なお、このアジア人 (欧州では日本人と中国人と記載) の記載に関しては、欧米の添付文書にも記載されていた。

7) フルバスタチン (高コレステロール血症)

日本では通常1日用量が20 - 30 mgであるが、マレーシアでは40 or 80 mgであり、またシンガポール、タイでは80 mg錠のみ販売 (添付文書入手可) であった。

8) シンバスタチン (高コレステロール血症)

日本では、通常開始1日用量が5 mgであり、最大20 mgとなっているが、東南アジア各国では、通常開始1日用量が5 - 20 mgであり、最大用量も80 mgであった。これは開始用量に5 mgが含まれる点以外、欧米と同様であった。

9) チクロピジン (血栓塞栓症)

日本での1日推奨用量は200-300 mgであるが、マレーシアでは500 mg、タイ及びインドネシアでも250-500 mgであった。500 mgは、米国FDAの添付文書と同一であった。

10) アリピプラゾール (統合失調症)

1日用量に関し、日本と東南アジア各国 (及び欧米) 間で大きな相違は認められなかった。東南アジア各国の記載は、欧米のものと同様であった。

11) メトトレキサート (関節リウマチ)

1週用量に関し、日本と東南アジア各国 (及び米英) 間で大きな相違は認められなかった。

12) トシリズマブ (関節リウマチ)

レジメンに関し、日本と東南アジア各国 (及び欧州) 間で大きな相違は認められなかった。米国における静注製剤の開始用量は、日本を含む他国の半量であった。

13) イリノテカン (結腸・直腸がん)

日本では毎週又は2週間隔のレジメンであるが、東南アジア各国及び欧米では3週間隔のレジメンのみ、または追加されていた。

D. 考察

概ね、東南アジア各国における添付文書の記載は、欧米いずれかの記載をそのまま又は参考に導入している傾向にあると推定された。また、ロスバスタチンに関しては、日本人や中国人では、半分の用量で概ね白

人と同様の血中濃度となることが知られているが、アジア人特有の用量が欧米の添付文書にも記載されており、東南アジア各国でも同様に記載されていた。しかし、添付文書の項目としてはSpecial populationと同様に記載されており、また一般的な用法・用量の記載と場所的に少し離れている国もあることから、きちんと読まないと把握できず、問題となる事態が発生する可能性は否定できないと思われる。また、解毒代謝にUGT1A1酵素が関与しているイリノテカンでは、白人にはないアジア人特有の活性低下型遺伝子多型UGT1A1*6も知られており、東南アジア各国の至適レジメンは、民族的には日本に近いと思われる。日本における新薬承認時の、日本人を対象にした臨床薬物動態情報、及び臨床試験の有効性・安全性情報を、英語で東南アジア各国と迅速に共有することは、重要と考えられた。

E. 結論

対象とした28医薬品中9種で、日本と東南アジア間で用法・用量の何らかの相違が認められた。一方、本研究班で比較を行う、アリピプラザール、メトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの4医薬品に関しては、大きな用法・用量の相違は、日本と東南アジア5カ国（タイ、マレーシア、シンガポ

ール、インドネシア、フィリピン）間で、認められなかった。

来年度は調査対象に、台湾及びベトナムを加えると共に、診断基準等の調査を開始する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

1日推奨用量

分類	一般名 (商品名)	剤形	比較した適応	Japan	Malaysia	Singapore	Thailand	Indonesia	Philippines	US	EU
抗てんかん薬	Carbamazepine (Tegretol)	錠	精神運動発作、てんかん性格及びびてんかんに伴う精神障害、てんかんの臨床発作：痙攣前代発作 (全般痙攣発作、大発作)	通常、200-400mg開始、通常600 mg、最大1200 mgまで	100-200 mg開始、通常400 mg、最大1,600-2,000 mgまで	100-200 mg開始、通常400 mg、最大1,600-2,000 mgまで	100-200 mg開始、通常400 mg、最大1,600-2,000 mgまで	100-200 mg開始、通常400 mg、最大1,600-2,000 mgまで	400 mg開始、通常800-1,200 mg、最大1,600-2,000 mgまで	(UK) 100-200 mg開始、通常800-1,200 mg、最大1,600-2,000 mgまで	
				錠	通常1.25-2.5 mg、最大10 mg	2.5 - 5 mgから開始し、2.5 mgずつ増量、最大15 mg	2.5 mgから開始し、1-2週間毎に2.5 mgずつ増量、最大15 mg	2.5 mgから開始し、1週間毎に2.5 mgずつ増量、最大20 mg (Glindaniil)	2.5 - 5 mgから開始し、2.5 mgずつ増量、最大20 mg (RiteMed)	添付入手不可	添付入手不可
糖尿病薬	Glibenclamide (Daonil)	錠	インスリン非依存型糖尿病 (ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	通常、0.75 mgより開始、維持用量は通常0.75 mg-1.5 mgで、最大量は3 mg。(シニアホスト)	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg
				錠	通常50 mg、最大100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
	Sitagliptin (Januvia)	錠	2型糖尿病 (食事療法・運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り)	通常、1日1回10μgから開始し、1週間以上投与した後1日1回15μgに増量し、1週間以上投与した後1日1回20μgに増量。1日20μgを超えない	1日1回10μgから開始し、15日後、維持用量として1日1回20μg。	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、10 mgまで増量可能、重症では最大20 mgまで	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常用量は推奨しない) 販売薬と同じ	5 or 10 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常用量は推奨しない) 販売薬と同じ	10 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常用量は推奨しない) 販売薬と同じ	10 or 20 mgから開始、通常5-40 mg (最大40 mg): アジア人では、5 mgからの開始を検討 (通常、20 mgを超える容量は推奨しない)	10 or 20 mgから開始、通常5-40 mg (最大40 mg): アジア人では、5 mgからの開始を検討 (通常、20 mgを超える容量は推奨しない)
				皮下注	2型糖尿病	1日1回10μgから開始し、15日後、維持用量として1日1回20μg。	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常用量は推奨しない) 販売薬と同じ	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常用量は推奨しない) 販売薬と同じ	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常用量は推奨しない) 販売薬と同じ	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常用量は推奨しない) 販売薬と同じ	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常用量は推奨しない) 販売薬と同じ
高脂血症薬	Fluvastatin (Lescol, Locho)	錠	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	通常20-30 mg: 開始20 mg、重症では60 mgまで	開始40 mg or 80 mg (軽症では20 mgでも)	開始80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)
				錠	通常5 mg、最大20 mg	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始10 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)

表1 13種の医薬品に関する用法・用量の調査結果

分類	一般名 (商品名)	剤形	比較した適応	1日推奨用量							
				Japan	Malaysia	Singapore	Thailand	Indonesia	Philippines	US	EU
抗血小板薬 非定型抗血小板薬	Ticlopidine (Panalidin, Ticlid)	錠	血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善	通常200-300 mg	500 mg	添付入手不可	250-500 mg (Ticlopidin)	250-500 mg (Ticuring)	添付入手不可	推奨用量は、500 mg	添付入手不可
			通常、成人には1日6~12mgを開始用量、1日6~24mgを維持用量として経口投与。年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えない。	1日10~15mgで投与開始と維持を推奨、1日10~30mgを維持用量とする (Arian) or 1日10~15mgで投与開始、1日15 mgでの維持を推奨用量とする (Aparlife)	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	
抗リウマチ剤	Methotrexate (メソトレキサート) (名多様)	錠	関節リウマチ	通常、1週間単位の投与量は6mg、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。	RAに適用ある薬剤の添付文書入手不可	開始推奨用量は、週7.5 mgで、反応性のない患者では6週間後に15 mg/週に増量可能で、さらなる増量も可能。しかし、20 mg/週は超えない。	RAに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAに適用ある薬剤の添付文書入手不可	添付文書入手不可	推奨開始用量は、7.5 mg。反応性により調節するが、20 mg/週は超えない。	(UK) 重症/急性/過剰療法で反応しない患者では、推奨開始用量は、7.5 mg。反応性により調節するが、20 mg/週は超えない。
			関節リウマチ	通常、成人には、1週間162mgを2週間隔で皮下注射。効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮可能。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、DMARDsとの併用も可能)。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。
抗リウマチ剤	Tocilizumab (Actemra)	静注	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	通常、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、480 mg以上とする)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。
			既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	通常、成人には、1週間100 mg/m ² を1週間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬。150 mg/m ² を2週間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。
抗がん剤	Irinotecan (Campto)	点滴静注	単剤療法と比較 結腸・直腸癌 (手術不能又は再発)	100 mg/m ² を1週間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬。150 mg/m ² を2週間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で250 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	3週に1回で350 mg/m ² 。	3週に1回で350 mg/m ² 。 (irinotel)	3週に1回で350 mg/m ² 。	3週に1回で125 mg/m ² で4週間後に2週休薬。3週に1回では350 mg/m ² 。	1週に1回では125 mg/m ² で4週間後に2週休薬。3週に1回では350 mg/m ² 。	1週に1回では125 mg/m ² で4週間後に2週休薬。3週に1回では350 mg/m ² 。
			既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	通常、成人には、1週間100 mg/m ² を1週間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬。150 mg/m ² を2週間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。

表1 13種の医薬品に関する用法・用量の調査結果 (続き)

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)
研究分担報告書

副作用報告データベース解析及び遺伝子多型頻度調査

研究分担者 佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

研究要旨：令和2年度における分担課題では、日本の承認薬を対象に、東南アジア諸国における副作用報告の実態を調査し、日本を含む東アジア諸国との違いの有無や、特徴を明らかにすることを目的とした。世界保健機関の副作用報告データベースを用いて、東及び東南アジアの副作用報告の実態を調査した結果、重篤例の割合や報告者、被疑薬（薬効群）や報告件数の多い副作用の種類は、東アジアと東南アジアで異なる特徴も認められた。一方、今回の解析対象国では、全症例データは重篤例での副作用の特徴を概ね反映していることが示唆された。糖尿病薬を対象とした共通のコントロール薬との比較解析から、日本及び東アジアで認められる特徴的な副作用は、東南アジア各国でも有意に検出されることが確認された。さらに、重篤例での解析も含め、種々の薬効群での検討が必要と考えられる。

研究分担者 佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

A. 研究目的

本研究では、これまでの東アジア地域を対象に実施した研究成果を基盤として、東南アジア諸国に関し、民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることによって、ICH E17における Pooled population の考えを東南アジア地域へ拡大適用する際の留意点を明らかにすることを目的とする。本分担課題では、日本の承認薬を対象に、東南アジア諸国における副作用報告の実態を調査し、日本を含む東アジア諸国との違いの有無や、特徴を明らかにすることを目的とする。また、内的要因に関する検討として、医薬品の有効性や安全性に関係する遺伝子多型の頻度に関して、東南アジア諸国と東アジア諸国のものと比較し、差の程度を考察する。遺伝子多型調査は、有効性や安全性の民族差の調査結果をもとに選定し、

その結果は次年度以降に報告する、令和2年度は、世界保健機関（WHO）の医薬品モニタリング協力センター（Uppsala Monitoring Centre: UMC）にて管理されている VigiBase (<https://www.who-umc.org/vigibase/vigibase/>) を用いた予備的知見について報告する。なお、副作用報告は国ごとに報告制度や承認薬等の条件が異なることを踏まえ、今回は国ごとの副作用報告の実態及びその特徴を把握することを主たる目的とし、さらに、各国共通の比較コントロール薬を用いた副作用報告プロファイルの国間の比較も行い、結果の共通性や解釈の留意点についても考察する。

B. 研究方法

B-1. VigiBaseを用いた東アジア及び東南アジアの副作用症例報告の特性比較

各国規制当局より WHO に報告される個別症例安全性報告（自発報告）は、データベース化され（VigiBase）、規制当局や研究に

利用されている。今回は、東アジア及び東南アジアの副作用報告の実態及びその特性を比較するため、各国の VigiBase への登録開始時（大半は 2010 年以降）から、2020 年 10 月 4 日時点までに登録された全症例報告データを用いて解析した。なお、今回は VigiBase のデータのうち、重複症例の除外処理がなされた後のデータを用いた。東及び東南アジア各国における全症例の報告件数、ならびにそのうち重篤症例（転帰；death, life threatening, Caused/prolonged hospitalization, Disabling/incapacitating, Congenital anomaly/birth defect, Other medically important condition）の報告件数を調査し、それらについて、男女別、年齢層別、報告者のタイプ別の割合を国間で比較した。副作用の比較では、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)の器官別大分類 (System Organ Class ;SOC)を用い、被疑薬カテゴリーは Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC 分類法)にて、国ごとに各分類の全報告件数に対する割合を解析し、そのプロファイル为国間で比較した。今回は、東及び東南アジア各国について、それぞれ報告件数の多い国 (3 万件以上) を 3~4 か国を選択し、東アジアでは日本、韓国、中国、東南アジアは、フィリピン、タイ、マレーシア、シンガポールに関する結果を報告する。

B-2. 糖尿病薬の副作用プロファイルの国間の比較

糖尿病薬 (ATC分類: A10) のうち、複数国で報告件数の多い4種の被疑薬 (インスリン、インスリングルルギン、シタグリプチン、メトホルミン) を対象として (表1)、全症例でのSOC別の全報告件数に対する割合、及びインスリンをコントロールとした各薬剤の報告オッズ比(Reporting Odds Ratio : ROR)を算出した。RORの95%信頼区間下限値>1、または95%信頼区間上限値<1を、コントロールとの比較において有意差をとみなした。薬剤ごとに、報告件数の割合が、いずれかの国も5%未満のものは非表示とした。

C. 研究結果

C-1. 各国の副作用報告件数及びその特性

C-1-1. 全報告件数及び重症例の割合

東及び東南アジア各国の全症例件数及び重篤症例 (serious) の割合を図1に示す。2020年10月4日時点でVigiBaseに登録されていた全症例の件数は、東アジアでは韓国 (1,782,014) が最も多く、次いで中国 (1,314,473)、日本 (448,416) の順であったが (図1-A)、そのうち、重篤症例の割合は、日本は86%で最も高く、中国では33%、韓国では8%であった (図1-B)。東南アジアの全症例の件数は、多い順に、タイ (397,645)、シンガポール (251,855)、マレーシア (136,162)、フィリピン (35,026) であったが、重篤度に関する情報は全般的に少なく、重症例として特定された割合は、フィリピンは25%、マレーシアは7%、タイは2%であり、シンガポールでは情報は不明であった。重篤度の割合及びその情報に国間の差があることから、以下では、全報告及び重篤例 (シンガポールを除く) のそれぞれの特性についても比較した。

C-1-2. 基本属性、報告者の国間比較

報告症例の性別、年齢層、及び副作用報告者の特性について、全報告症例及び重症例別に国間で比較した (図2)。

性別は、日本を除き、女性の割合が、特に東南アジアでは多い傾向がみられるが、重症例においては、その差は小さく男性と概ね同じ割合であった (図2-A)。年齢層では、東アジアでは45-64歳をピークとし、東南アジアでは18-44歳~45-64歳での割合が高い傾向にあったが、重症例においても、それぞれ同様の傾向であった (図2-B)。報告者のタイプについては、全症例では、日本は医師の割合が80%で最も高いが、韓国では医療従事者と非医療従事者が併記される割合が高く、中国では報告者の情報は登録されていなかった。東南アジアでも医師の報告が最も高い傾向にあった。一方、重篤例については韓国では医師と非医療従事者の割合が高く、タイ及びマレーシアでは薬剤師による報告が大半であった (図2-C)。

C-1-3. 被疑薬及び副作用プロファイルの国間比較

各国の報告被疑薬は、ATC分類法でカテゴリー化し、国ごとの全報告件数に対する割

合を求め、その被疑薬プロファイルを国間で比較した。全症例では、日本は抗悪性腫瘍薬(ATC:L)による報告が最も多く、韓国では神経系薬(N)、中国及び東南アジア各国(フィリピン、タイ、マレーシア、シンガポール)では、全身用抗感染薬(J)の報告が最も多かった。また、重篤例では、日本と同様に、韓国及びフィリピンも抗悪性腫瘍薬(L)の報告が最も多く、中国及び他の東南アジア(タイ、マレーシア)では全症例と同じく全身用抗感染薬(J)の報告割合が高かった(図3)。

副作用に関して、各SOCの全報告件数に対する割合を求め、その副作用プロファイルを国間で比較した。日本では、著しい特徴ではないが「神経系障害」の報告割合が多く、韓国では「胃腸障害」、中国及びマレーシアでは「一般・全身障害および投薬部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」の割合が高く、フィリピンでは「一般・全身障害および投薬部位の状態」、タイ、マレーシア及びシンガポールでは、「皮膚および皮下組織障害」の報告割合が著しく高い傾向にあった。重症例の報告では、韓国は「一般・全身障害および投薬部位の状態」の方が高い傾向であり、タイは全症例での報告割合よりは低いが、「皮膚および皮下組織障害」の割合が最も高く、他の国々(日本、中国、フィリピン、マレーシア)においても、全症例で多く報告されている副作用の特徴と同様であった(図4)。

C-2. インスリンに対する各種糖尿病薬の副作用報告プロファイルの国間の比較

次に、4種の糖尿病薬(インスリン、インスリングルルギン、シタグリブチン、メトホルミン)を対象に、インスリンを比較コントロールとしたRORを指標として、3種の糖尿病薬による特徴的な副作用について、東アジアと東南アジアで比較した。

インスリングルルギンによる各副作用報告件数の割合は、日本では「代謝および栄養障害」が最も高く、インスリンと比較したRORも有意に高かった。この傾向は、韓国、中国、ならびにフィリピン、マレーシアでも同様であり、東南アジアでのROR値も比較的高値であった(図5, 図8-A)。

シタグリブチンに関しては、フィリピン

での報告件数は少なかったが、日本、韓国、マレーシアでは「胃腸障害」の報告割合は比較的高く、インスリンと比較したRORは、全ての国に共通して有意に高かった(図6, 図8-B)。

メトホルミンによる副作用については、日本での報告件数は比較的少ないが、インスリンとの比較によるRORは「胃腸障害」が有意に高く、他の国々(韓国、中国、フィリピン、タイ、マレーシア)では、「胃腸障害」の報告件数割合も高く、RORについても有意に高かった(図7, 図8-C)。

D. 考察

本研究では、各国の規制当局からWHOに報告された副作用症例報告のデータベースを用いたが、登録される症例報告は、各国の自発報告制度に基づいているため、報告の対象(重篤度)や用いる医学用語、併用薬、報告者のタイプ等に違いがあり、また自発報告のための報告バイアスや投薬された母数情報は得られない等、定量的なリスク比較の目的には適していないと考えられる。しかしながら、東南アジア地域を含む国際共同治験を推進するにあたり、市販後の国ごとの規制上の違いや、既承認の同効薬の副作用発生状況を踏まえて、リスク管理計画を策定することが重要と考えられる。そのため、今年度の研究では、各国の規制上の違いも反映した症例報告の実態、ならびに副作用報告のプロファイルの特徴を把握することを主たる目的とし、さらに同一国内における報告基準は概ね同等と仮定して、各国共通の比較コントロールの薬剤を用いて、評価対象薬剤の副作用特性をRORで比較する方法について、糖尿病薬を事例として検討した。

その結果、重篤副作用の報告の割合や報告者、被疑薬や副作用のプロファイルについて、東アジアと東南アジアで異なる特徴もみられた。一方、全症例での報告データは重篤例での副作用の特徴を概ね反映していることも示唆された。また、糖尿病薬を対象に、インスリンをコントロールとした解析事例から、日本及び東アジア諸国で認められる薬剤ごとに特徴的な副作用は、東南アジア各国でも共通に有意に検出されることが確認された。

今回用いたRORは、国ごとの報告基準等の違いにより影響を受ける可能性もあり、国間での比較では半定量的な評価にとどまると考えられるが、今回の解析から、日本及び東アジア各国で、共通の主要な副作用は、東南アジアでも有意に検出された。このことから、本手法のように、コントロール薬の副作用プロファイルについても国間で比較しながら、RORの有意差の有無や大きさの程度について比較することで、民族に共通あるいは異なる出方の副作用について、予備的知見を得ることが可能と考えられる。

なお、前述のように重篤症例の割合は、国間で異なっており、特に東南アジアでは非重篤例もしくは重篤度不明の症例割合が高かった。今回解析した症例データからは、東南アジアでは皮膚障害の報告が全般的に高い傾向にあったが、重篤例で上位ランクの副作用の特徴は、全症例でも同様であった。また、少数例ではあるが重篤例での比較による解析で、メトホルミン(vs. インスリン)による胃腸障害のRORは、全症例の場合と同様に、日本、韓国、中国、マレーシアで有意に高い傾向が確認された(data not shown)。また、韓国及びフィリピンでは、重篤例で報告されている被疑薬は、日本のプロファイルに類似する傾向があり、副作用プロファイルも韓国と日本の類似性が認められた。これらのことから、全症例での副作用プロファイルは、重篤例の特徴をある程度は反映しており、定性的な比較においては可能であることが示唆されるが、国ごとに非重篤例の特徴も異なることが推察されることから、全症例での結果とともに、重篤例での比較による検証がより有用と考えられる。

今回は、特に各国副作用の共通性に着目したが、さらに他の薬効別の比較データも蓄積し、国・地域で異なる副作用の有無について、重篤例での解析も含めて、検討することが必要である。また、本手法の限界を考慮し、得られた知見をもとに、さらに他のデータソースを用いた解析や調査を行うことも重要と考えられる。

E. 結論

WHOの副作用報告データベースを用いて、東及び東南アジアの副作用報告の実態を調査した結果、重篤例の割合や報告者のタイプ、被疑薬(薬効群)や報告件数の多い副作用の種類について、東アジアと東南アジアで異なる特徴も認められた。一方、全症例での報告データは重篤例での副作用の特徴を概ね反映していることも示唆された。糖尿病薬を対象に、共通の比較コントロール薬を用いた解析事例から、日本及び東アジア諸国で認められた特徴的な副作用は、東南アジア各国でも有意に検出されることが確認された。さらに、本手法を用いて、重篤例での解析も含め、種々の薬効群での検討が必要と考えられる。

【補足事項】

- ・ 本研究で用いたVigiBaseは、各国の個別症例安全性報告(ICSR)に基づいたWHOのグローバルデータベースである。
- ・ 本データベースにおける情報は、種々のデータソースに由来するものであり、有害事象と医薬品との因果関係の確かさは、必ずしも同等ではない。
- ・ また、本情報は、UMCならびにWHOの見解を代表するものではない。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

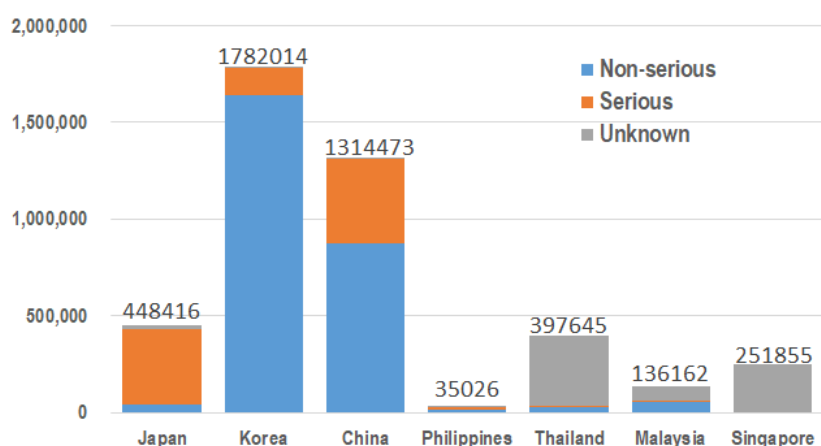
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし

表1 東アジア及び東南アジア各国の糖尿病薬による副作用症例報告件数
(2020/10/04 時点の VigiBase より)

一般名	カテゴリ	Japan	Korea	China	Philippines	Thailand	Malaysia
Insulin	インスリン	322	850	515	215	105	1310
Insulin glargine	インスリンアナログ	893	7279	485	409	nd	160
Sitagliptin	DPP-4阻害薬	1,707	nd	207	751	nd	153
Metformin	ピグアナイド系	1,615	5461	5588	137	1518	4006

nd: not determined (N<50)

(A) 全副作用症例及び重篤症例の報告件数



(B) 重篤症例(Serious)報告件数の割合

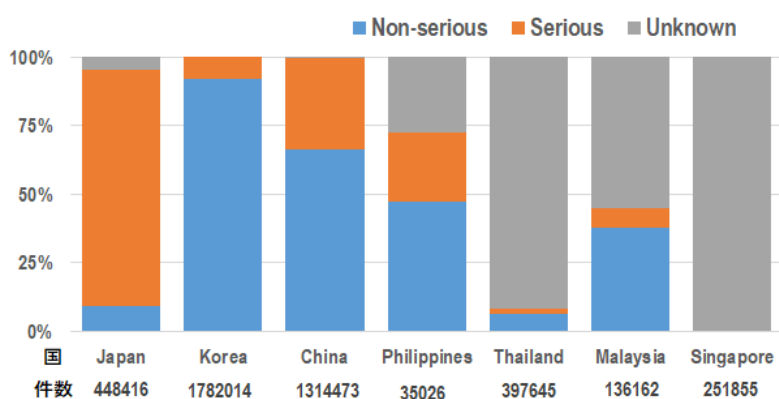
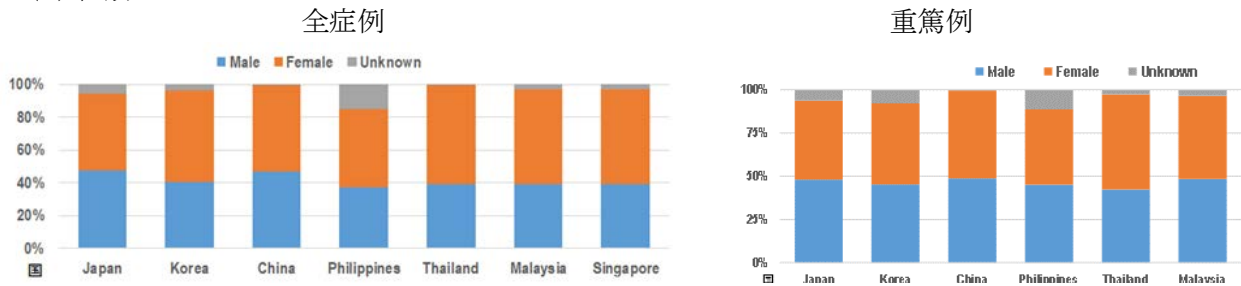


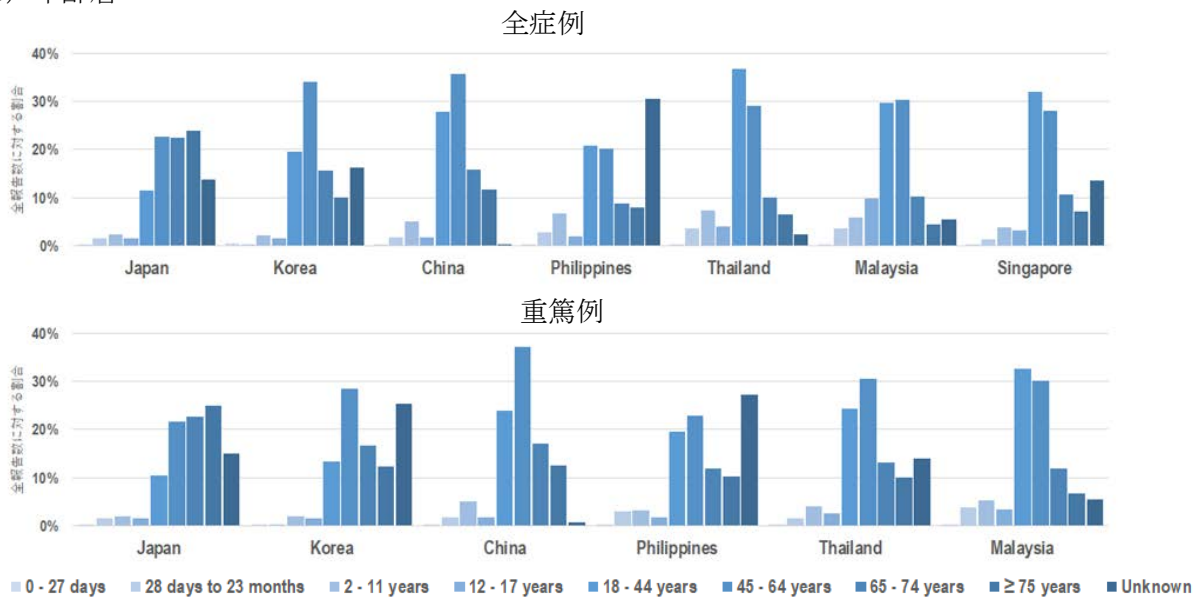
図1 東及び東南アジア各国の副作用報告件数及び重篤症例(serious)の割合の比較
(2020/10/04 時点の VigiBase より)

Serious (重篤例): death, life threatening, caused/prolonged hospitalization, disabling/incapacitating, congenital anomaly/birth defect, other medically important condition

(A) 性別



(B) 年齢層



(C) 報告者

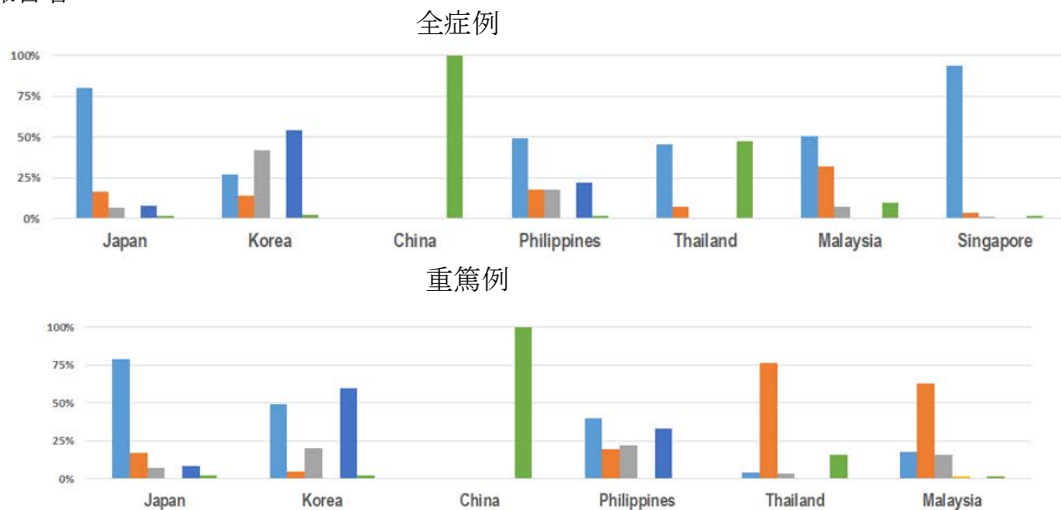


図2. 東及び東南アジア各国の副作用報告症例の基本属性及び報告者の国間比較
縦軸：国別の全症例または重症例の全報告件数に対する割合（%）

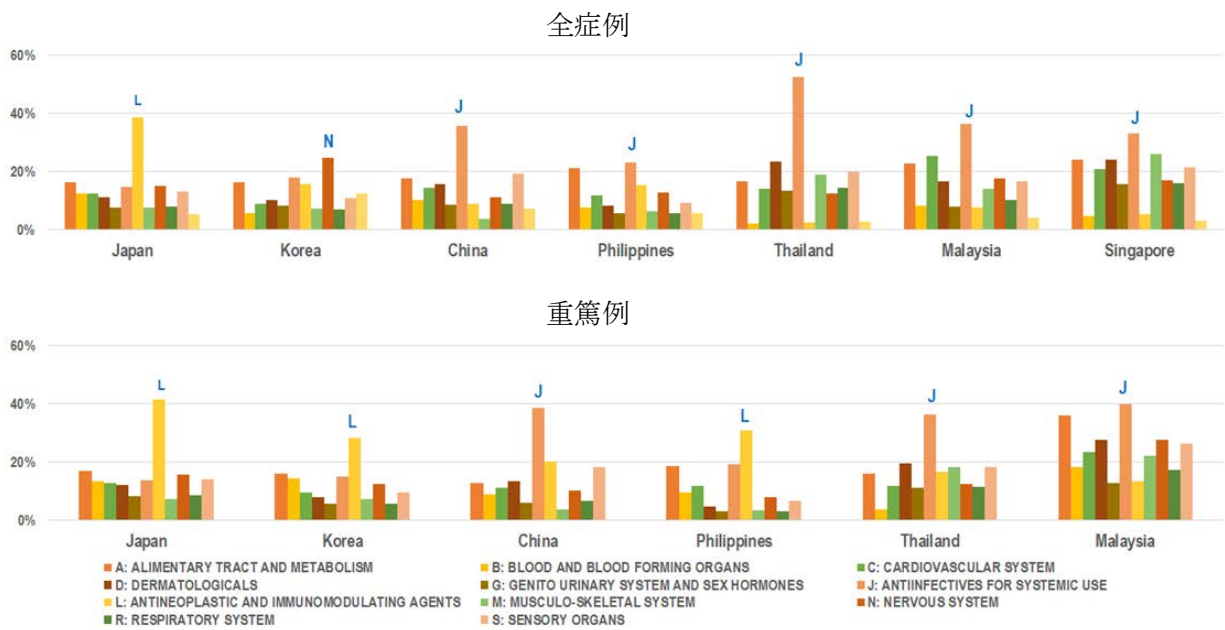


図3 東及び東南アジア各国の被疑薬（ATC分類）の国間比較

J: 全身用抗感染薬, L: 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬, N: 神経系
 縦軸: 国別の全症例または重症例の全報告件数に対する割合 (%)

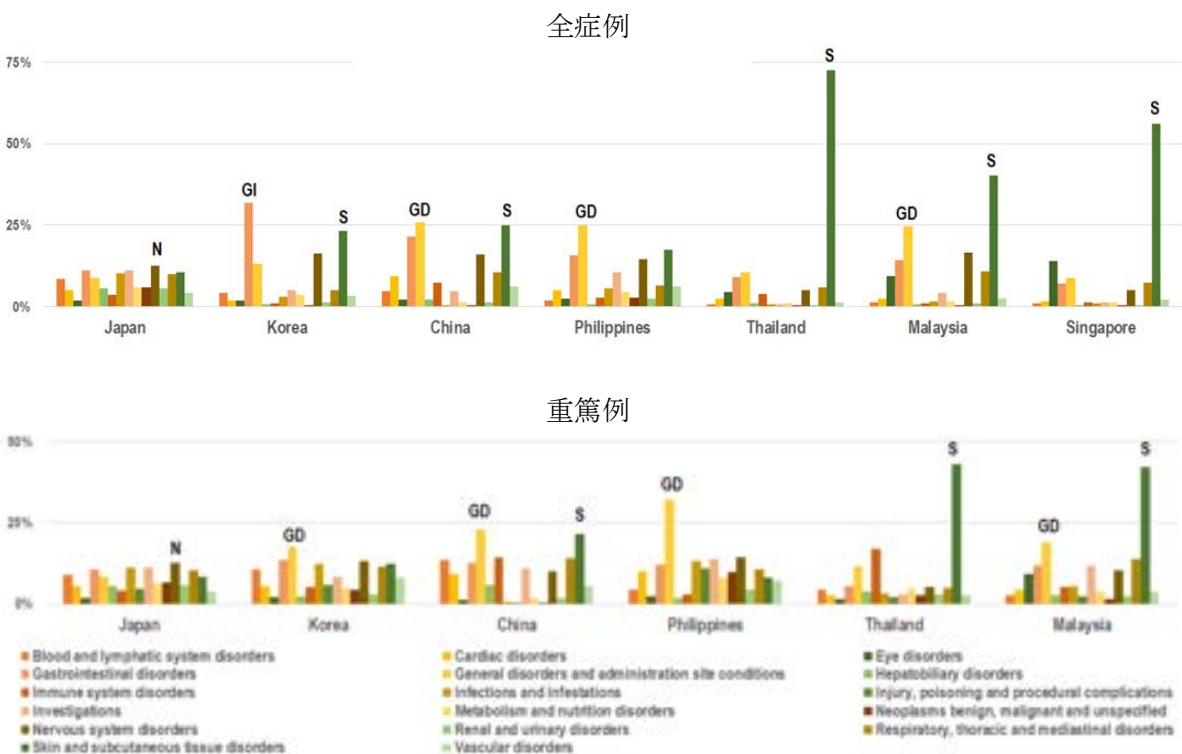


図4 東及び東南アジア各国の副作用報告プロファイル（器官別大分類）の国間比較

GI: 胃腸障害, GD: 一般・全身障害および投与部位の状態, N: 神経系障害,
 S: 皮膚および皮下組織障害
 縦軸: 国別の全症例または重症例の全報告件数に対する割合 (%)

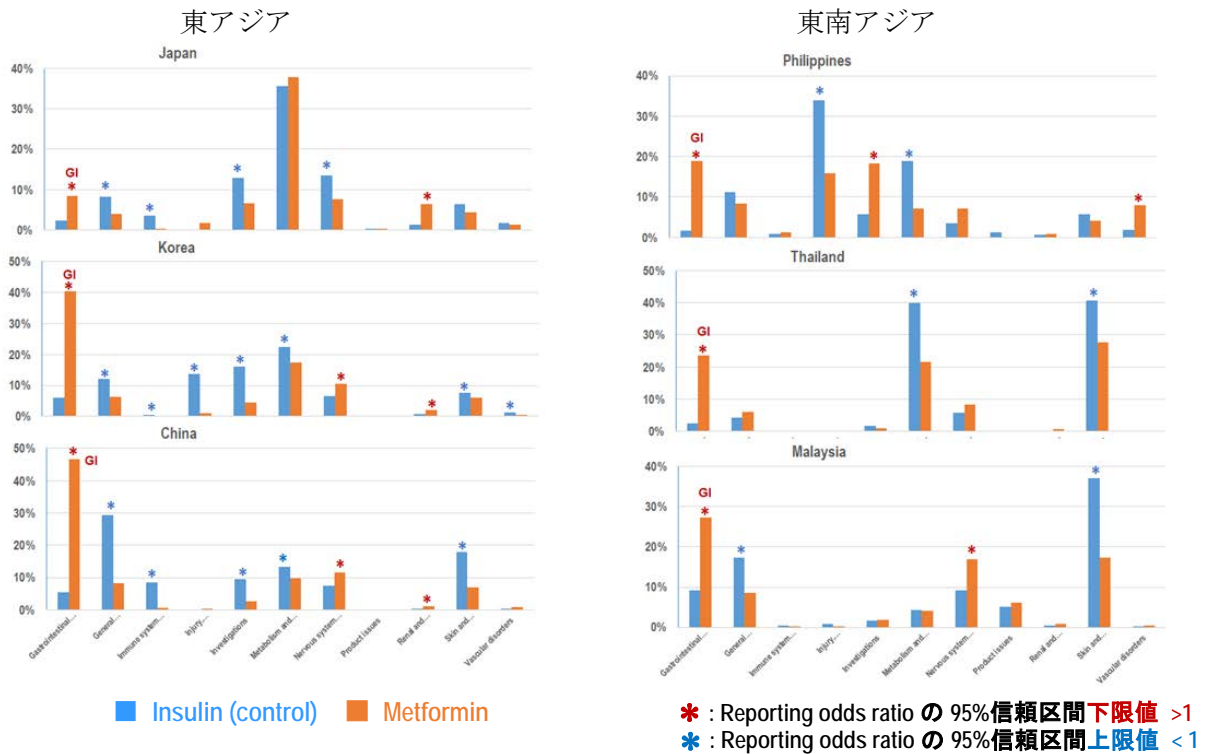


図7 東及び東南アジア各国のメトホルミン(vs. インスリン)による副作用報告プロファイルの国間比較

GI: 胃腸障害, 縦軸: 国別の全報告件数に対する割合 (%)

注) 図の*印は Reporting odds ratio が有意な場合、報告件数の多い製剤側に付記

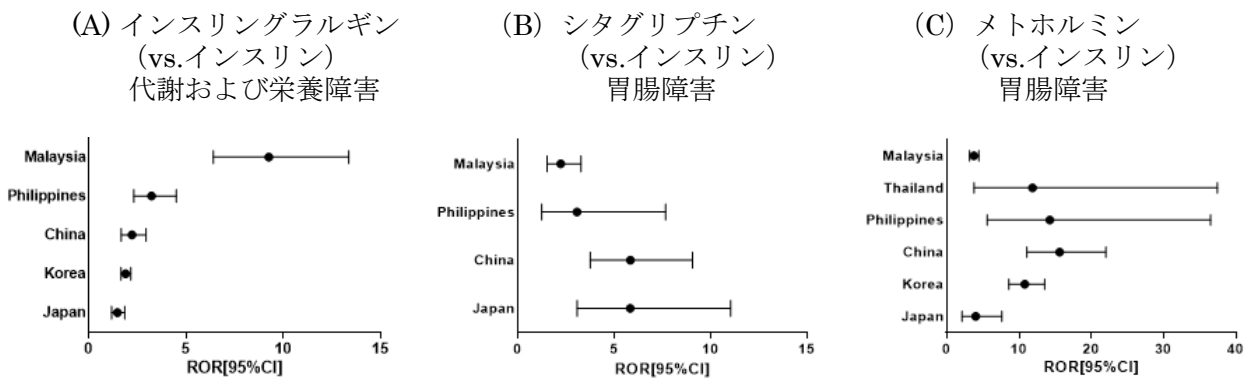


図8 東及び東南アジア各国の糖尿病薬に特徴的な副作用の報告オッズ比の国間比較

研究年度終了報告書

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) 研究年度終了報告書

臨床試験と医療実態の調査

研究分担者 熊谷 雄治 北里大学教授

研究要旨

アジアにおける国際共同試験の対象国として、今後可能性のある東南アジアの3ヶ国、タイ、ベトナム、インドネシアの医療環境、臨床試験の実施状況について調査した。COVID-19 流行により現地調査が不可能であったため、公表資料・文献等による調査とした。3ヶ国の中ではタイがもっとも臨床試験のインフラが充実しており、高齢化社会を迎えている現状からも多くの国際共同試験に参加する可能性が高いと思われた。ベトナム、インドネシアともほかの東アジアと疾患、年齢構成が若干異なるものの患者プールは大であり、実施施設の事前調査を行うことにより、疾患によっては早期の国際共同試験が可能と思われた。

北里大学

医学部附属臨床研究センター 教授
 熊谷雄治

A. 研究目的

医薬品の開発のための臨床試験では、当該地域の患者における効果と安全性の確認が重要であるが、必要とされる症例数は増加しており、ひとつの地域のみでの開発は非効率的であり、多くの患者へ迅速に新規医薬品を提供するためには国際共同試験が必須となっている。国際共同試験における留意点について記した ICH-E17 ガイドラインでは、民族差を考慮した上での試験計画に加え、複数の地域を統合して解析する pooled region の考え方も示されている。これまで我々は韓国、中国、台湾等の東アジア地域における臨床試験の状況を調査し、共同試験の可能性について検討してきた。我が国にとって pooled region の可能性がある地域として東南アジア地域もあげられるが、これらの国々では臨床試験の体制整備が不十分であった歴史があり、具体的な調査の数が少なく、共同試験を行う可能性について検討する

ための情報が不足している。

このため、今回、東南アジアの各国における医療環境、臨床試験の実施状況、試験の種類、体制の整備状況に加え、主な疾患の疫学について公表資料と現地での情報収集による調査を行うこととした。しかし、COVID-19 の流行により現地医療機関・規制当局等を対象とした調査を行うことができなかつたため、当初予定していたタイ、ベトナムとインドネシアを加えた3ヶ国の公表資料をもとに医療環境、臨床試験の可能性について調査を行った。

B. 研究方法

タイ、ベトナム、インドネシアの3国について医療環境、臨床試験の状況につき公表された資料、論文、書籍を検索し、臨床試験を行う環境について検討する。

C. 研究結果

1) ベトナムの状況と臨床試験を行う際の留意点

ベトナムはインドネシア半島東側に位置し、人口は約一億人、そのうち35歳未満が70%という若年者人口が多い国である。54の民族からなる多民族国家であるものの80%以上がキン族とされている、若年者の識字率は高いが、高齢者のそれは90%未満である。平均余命は女性80.9歳、男性71.5歳。主な死亡の原因は脳卒中、心臓病、COPD。ベトナムのヘルスケアシステムは行政により段階的なものに区分されており、わかりにくい部分がある。行政は上位から保健省、各省、地域の保険局となっており、ヘルスケアの提供は保健省管轄の病院・研究機関、大学レベル、省・市の病院・医療センター、都における医療・予防サービス、地区におけるプライマリケアの4レベルで行われる。病院の80%、病床数の95%が公立である。

ベトナムの臨床試験は急速に注目を集めており、CRO等も設立されている。2019年までに登録された臨床試験数は449試験、疾患としては感染症、呼吸器疾患、消化器疾患、免疫疾患などである。

国内に製造企業がないため、医薬品の多くは輸入されたものである一方で伝統医薬についても研究開発が行われている。医薬品の規制は保健省(MoH)が担当している。臨床試験の許可はMoHが行う。MoHはASTT(Administration of Science, Technology and Training, 科学技術研修局)と国家レベルの倫理委員会であるNECBR(National Ethics Committee in Biomedical Research)による審査を行い、許可をする。また、医療機関での実施に当たって、NECBRに登録された倫理委員会(Council of Ethics in Biomedical Research at Grass Root Level, CEBRGL)の審査を受ける必要がある。この2つの委員会は「中央」と「草の根」とレベルは違うものの、5年おきに委員の改選が必要で、その際には少なくとも25%の新委員が求められるという点が共通しており、審査の公平性を保つ努力が行われている。ASTTとNECBRの申請は同時に可能であるが、プロセスとしては連続プロセスである。開始にあって臨床試験の登録は求められていない。臨床試験が可能な大病院はホーチミン市、ハノイ市に集中しているが、患者プールは大きく、疾患領域によっては国際共同試験を行える可能性は高い。

2) タイの状況と臨床試験を行う際の留意点
タイはインドシナ半島に位置する人口6840万人の国であり、2018年の平均余命は75歳、人口の17%が60歳をこえており、高齢化社会となっている。若年層の識字率は高いが、高齢者では約80%である。人口のほとんどがタイ人である。

主な死因は非伝染性疾患(NCD)が占めている。罹患率として高いものは、循環器疾患、がん、呼吸器疾患、糖尿病である。特にライフスタイルの変化により高血圧、糖尿病などが増加している。その一方で感染症も多く、45万人がHIVに感染しており、毎年数万人がデングに感染(2013年には15万人)、マラリアは減少傾向であるものの年間1万人が感染している。アジア諸国で問題となっている結核は多く、多剤耐性/リファンピシン耐性例が多い。

ユニバーサルヘルスがケア国家医療保障制度(NHSS)に基づいて行われているが、その制度は複数に分かれている。私立病院は公的保障制度に加入しているものもあるが、多くは自己負担あるいは民間保険のカバーとなっている。

病床数は22床/10,000人と東南アジア圏の平均の2倍と比較的手厚いものになっている。医療支出の85%が公的機関におけるものである。国家レベルでの研究開発にも力を入れており、国立ワクチン研究所、政府医薬品機構(GPO)、マヒドン大学創薬センター、チュラ創薬開発研究センターなどの機関でデング、エイズ、インフルエンザ、肝炎などを対象とした創薬、ワクチン開発に取り組んでいる。また伝統薬、自然物質由来医薬品などにも取り組んでおり、GPOは医療大麻エキスの開発を行っている。

タイは早い時期からHIV/AIDSの国際共同試験に参加した経緯があり、東南アジアの中では特に臨床試験の体制が整っている。2018年のclinicaltrials.govの調査では臨床試験数は2328件であった(同調査ではインドネシア381件、ベトナム374件)。相の分類ではI相が121件、II相が388件、III相が827件であり、疾患としてはAIDS、呼吸器感染症、糖尿病、非小細胞肺癌などが多い。臨床試験の規制当局はタイFDAである。タイFDAは認可された倫理委員会の承認後に審査を開始するが、一部平行プロセスもある。倫理委員会は20委員会が認可されている。施設内ECは必ずしも存在していないが、場合によっては自施設のECによる審査も要求されることがあり、2階建ての審査もある。試験開始までのタイムラインは3-9ヶ月とかなりの時間を要する。しかし、臨床試験を行うことのできる医療機関の数は多く、

インフラも整えられている。医療機関によるネットワークも構成されており、患者プールも大きい。

生活習慣病等の増加による疾患構成の変化がある一方、感染症がまだ多いという状況は、種々の臨床試験を行う地域として期待され、また東南アジアの中で最も医療環境、臨床試験のインフラが充実しているものと思われた。

3) インドネシアの状況と臨床試験を行う際の留意点

インドネシアは 17000 の島から構成される人口 2 億 7000 万人をこえる国である。人口の半分を 30 歳未満が占め、平均余命は 72.3 歳である。若年層の識字率は高い。他民族国家であるが、ジャワ人、スンダ人で半数を越える。脳卒中、虚血性心疾患、糖尿病、結核、肝硬変、下痢性疾患、慢性閉塞性肺疾患などが死因として多い。感染症は特に結核が多く、またマラリアも多数例存在する。

ヘルスケアシステムとして政府のユニバーサルヘルスケアシステムがほぼ全人口をカバーしており、公的医療提供者以外の民間組織もこのシステムに参加している。公的償還は貧困層に対するものが基本で、それ以上のカバーは民間保険に加入することで行われる。また、公的、民間制度でカバーできない集団に値する非政府組織 (NGO) も存在している。医療機関の大部分は民間病院である。

2015 年から 2019 年の臨床試験数は 258 件、対象は感染症、代謝疾患、呼吸器疾患、循環器疾患等である。CRO を介して試験の開始が可能である。臨床試験の規制当局はインドネシア保健省 (Banadan Pengawas Obat dan Makanan, BPOM) である。

臨床試験の審査は倫理委員会が行う。国立ヘルスリサーチ倫理委員会が各倫理委員会の向上のために設立され、現在 30 以上の施設倫理委員会が存在する。試験の承認は連続プロセスであり、倫理委員会の承認後に BPOM 科学委員会の承認を受け、試験開始となる。倫理委審査に要する期間は 4-6 週間、BPOM の承認は 20 日とされている。生物学的検体の送付には許可が必要である。

インドネシアで試験を行う利点としては、患者プールは大きく、さらに未治療患者が大多数であることが挙げられる。その一方で試験が可能な医療機関の数はまだ少なく、承認までの時間が比較的長い。疾患によっては選択される候補地域となると思われる。

今回、上記 3 ヶ国について公表資料等を元にした臨床試験を行う環境等について調査した。各国について、臨床試験を計画する際に重要な背景情報、医療の状況、臨床試験の概況についてまとめることができたが、実際に試験を行っている医療機関における患者群の特徴、試験施行のパフォーマンス等について知る事ができず、次年度以降、さらに調査の必要があると思われる。

- | | |
|------------------|------|
| D. 健康危険情報 | 該当せず |
| E. 研究発表 | 特になし |
| F. 知的財産権の出願・登録状況 | |
| 1. 特許取得 | 特になし |
| 2. 実用新案登録 | 特になし |
| 3. その他 | 特になし |

令和2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

治験状況の実態調査

研究分担者 宇山佳明・医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 部長

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、欧米あるいは東アジア地域と比較しながら検討し、日本での承認申請に向けて実施される国際共同治験に関する留意点を整理することを目的とした。本年度は、研究目的を踏まえ、2018年度及び2019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/>)の情報をもとに、主として検討すべき指標やその実施可能性等について検討した。

その結果、実施可能性も踏まえ、治験実施企業(内資/外資)、開発相、申請区分、治験実施期間、対象疾患、治験実施国、試験デザイン等を検討指標とすることが有用と考えられ、国際共同治験については、その実地地域により、グローバルMRCTかアジアMRCTに大別し、アジア地域については、東アジア、東南アジア及び南アジアに区分して検討を進めることが可能と考えられた。本年度の調査対象となった約100品目の医薬品について、国際共同治験に関する情報を探索的に収集したところ、抗悪性腫瘍分野での国際共同治験の実施が比較的多かった。また、国際共同治験の実施地域は欧米だけでなく、対象となった国際共同治験のうち、約50%程度で東アジア地域が、30%程度で東南アジア地域が含まれており、南アジア地域も少ないものの一部の国際共同治験においては参加が確認された。

本年度の検討から、日本が参加している国際共同治験の実施地域が多様化していることが示唆された。また、本年度に検討した調査項目を指標として情報収集することの実施可能性及び東南アジア地域の関与の実例について確認できたことから、これらの指標に基づき解析を進めることで、国際共同治験の特徴と各種要因との関連を検討し、留意事項の整理に有用な知見が得られ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、国際共同治験の実施がより促進され、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くものと考えられる。

そして、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、東南アジア諸国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、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、欧米あるいは東アジア地域と比較しながら検討し、日本での承認申請に向けて実施される国際共同治験に関する留意点を整理することを目的とした。

B. 研究方法

本年度は、研究目的を踏まえ、主として検討すべき指標やその実施可能性について検討した。具体的には、2018年度及び2019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/>)の情報をもとに、対象とすべき調査項目や情報収集の可能性を検討し、探索的に個別品目の情報を収集した。また、国際共同治験の検討を進めるにあ

たり、地域の定義に関する検討も行った。

C. 研究結果

2018年度及び2019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調査した結果、下記の事項等について情報を収集することが可能と考えられた。

- 治験実施企業（内資/外資）
- 開発相
- 申請区分
- 治験実施期間
- 対象疾患
- 治験実施国（東アジア、東南アジア、南アジアからの参加の有無）
- 試験デザイン（二重盲検、無作為化、実薬対照、プラセボ対照等）

一方で、症例数については総症例数や日本人症例の割合などについては検討可能であるものの、各地域ごとの症例数については不明な場合も多く、限界があると考えられた。

また今後地域ごとの特色等を検討するために、国際共同治験の種類を実施地域により、グローバルMRCT（アジア、欧米等のグローバルで実施されたMRCT）か、アジアMRCT（アジアの国・地域のみで実施されたMRCT）かに大別し、アジア地域については、現時点での検討においては、下記のような区分を参考として検討を進めていくことが一案と考えられた。

- 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
- 南アジア：インド

上記の検討を踏まえ、本年度は約100品目の医薬品について、国際共同治験に関する情報を探索的に収集したところ、抗悪性腫瘍分野での国際共同治験の実施が比較的多かった。また、国際共同治験の実施地域は欧米だけでなく、対象となった国際共同治験のうち、約50%程度で東アジア地域が、30%程度で東南アジア地域が含まれており、南アジア地域も少ないものの一部の国際共同治験においては参加が確認され、検討項目について一定程度の情報収集が可能であることが確認できた。

D. 考察

日本が参加している国際共同治験に関し、実施地域として欧米だけでなく、東南アジアや南アジ

ア地域の参加が確認されたことから、実施地域が多様化していると考えられた。また、本年度に検討した調査項目を指標として情報収集することの実施可能性が確認され、これらの指標に基づき解析を進めることで、国際共同治験の特徴と各種要因との関連を整理できる可能性が示唆された。

E. 結論

本年度の検討から東南アジア地域の関与について実例をもとに確認できたことから、今後は、調査対象とする医薬品の範囲を拡大し、調査を進めることで留意事項の整理に有用な知見が得られ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.) Sai, K., E. Nakatani, Y. Iwama, S. Hiraoka, M. Tohkin, Y. Uyama and Y. Saito, Efficacy Comparison for a Schizophrenia and a Dysuria Drug Among East Asian Populations: A Retrospective Analysis Using Multi-regional Clinical Trial Data. *Ther Innov Reg Sci*, 55: 523-538, doi:10.1007/s43441-020-00246-9 (2021).
- 2.) Asano, K., Aoi, Y., Kamada, S., Uyama, Y. & Tohkin, M. Points to consider for implementation of the ICH E17 guideline: learning from past multi-regional clinical trials (MRCTs) in Japan. *Clin Pharmacol Ther*, OnlineFirst Publication, doi:https://doi.org/10.1002/cpt.2121 (2020).

2. 学会発表

- 1.) 浅野邦仁, 青井陽子, 鎌田修二, 宇山佳明, 頭金正博, ICH-E17 ガイドラインに適応した国際共同治験の開発状況に関する検討, 第10回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 2020/9/11, 口頭

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

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

データベースを用いた有効性の解析 (2)

研究分担者 川合 眞一 東邦大学医学部 教授 (寄付講座)

研究要旨

東南アジア諸国を含む医薬品の国際共同治験を促進するために、医薬品の有効性や安全性における民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的とし、有効性や安全性において民族差が示唆されたメトトレキサート(MTX)を対象にして、PMDAの審査報告書等の臨床試験データを用いた医薬品の有効性における民族差に関するシステマティックレビュー研究を実施し、有効性における民族差について検討を行った。その結果、MTXの有効性についてアジア系が多い試験ではコケージアン系が多い試験より有効性が高い傾向が認められた。

川合 眞一 東邦大学医学部 教授 (寄付講座)

頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

A. 研究目的

東南アジア諸国を含む医薬品の国際共同治験を促進するために、医薬品の有効性や安全性における民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにすることを目的とした。研究対象地域としては、台湾及び東南アジア諸国で治験が活発化している国 (タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等) を主な対象に、これらの地域で実施された臨床試験のデータを用いて、医薬品の有効性と安全性において東南アジア地域と日本との国・地域差をもたらさうる要因を明らかにすることとした。

具体的には、予備検討で有効性や安全性

において民族差が示唆されたメトトレキサート(MTX)を対象にして、PMDAの審査報告書、FDAやEMAのCTD、臨床試験データベース、公表論文等の臨床試験データを用いた医薬品の有効性における民族差に関するシステマティックレビュー研究を実施し、有効性における民族差について検討を行った。

B. 研究方法

医薬品医療機器総合機構が公表している申請資料概要と審査報告書を利用し、PRISMAガイドラインに準拠して関連する臨床試験のデータを網羅的に収集し、システマティックレビューを実施した。

MTXを比較対照群として実施された疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARDs) の第3相試験の試験結果を網羅的に収集し、試験実施地域と有効性の指標になるACR20, 50、

70 および被験者数等の情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本研究は公表された臨床試験データを用いた 2 次解析になるので、ヒトを対象にした医学系研究に関する倫理指針等の対象には該当しない。

C. 研究結果

PMDA から公表されている審査報告書から表 1 に示す調査対象薬の臨床試験のうち組入基準と除外基準に該当する試験の情報を網羅的に収集した(表 2)。その結果、9 品目の疾患修飾抗リウマチ剤(トシリズマブ、アバタセプト、セルトリズマブ、ゴリムマブ、エタネルセプト、トファシチニブ、インフリキシマブ、サリルマブ、バリシチニブ)を対象にした 31 試験が該当した(表 2)。

31 試験の情報から実施国と被験者の民族割合に関する情報より、日本国内で実施された試験(6 試験)、全被験者のうちアジア民族が 15%~30.4%を占める試験(6 試験)および白人が全被験者のうち 75%以上を占め、かつアジア系民族は 5%以下の試験(12 試験)を選択し、それぞれ「日本試験」、「アジア系が多い試験」、「コケージアン系が多い試験」と分類した(表 4、5、6)。

次にそれぞれのグループでの MTX の投与量と有効性評価のための ACR20 および ACR50、ACR70 の観察期間を調べたところ、日本試験では 1 週間当たりの投与量は 6mg~8mg であった(1 試験だけ 6mg~16mg)。一方、アジア系が多い試験とコケージアン系が多い試験での MTX の投与量は 10mg~30mg とされている試験が多く、15mg~25mg としている試験も多かった。個別の試

験によって 1 週間あたりの投与量は異なるが、日本試験ではおおよそアジア系が多い試験とコケージアン系が多い試験での投与量の半分程度と考えられた。

また、有効性の指標として ACR20、50、70 の改善率のデータを各試験情報から抽出した。また、併せて有効性評価に用いた期間(投与期間)についても調査した。その結果、日本試験では、全ての試験で観察期間(投与期間)は 12 週としており、一部の試験(2 試験)で 24 週のデータもみられた。また、有効性の指標としては、ACR20 を全ての試験(6 試験)で測定しており、5 試験では ACR50 を測定し、ACR70 を測定している試験は 3 試験のみであった。一方、アジア系が多い試験では、12 週の観察期間(投与期間)と 24 週の観察期間(投与期間)はそれぞれ 4 試験ずつであった。また、全てのアジア系が多い試験で、ACR20、ACR50、ACR70 の改善率を測定していた。また、コケージアン系が多い試験は、24 週の観察期間(投与期間)としている試験が多く(8 試験)、12 週の観察期間(投与期間)をとっている試験は 4 試験のみであった。有効性指標については、ACR20、50、70 の改善率を測定している試験は最も多く(9 試験)、ACR20 のみを測定している試験は 3 試験のみであった。

日本試験、アジア系が多い試験、コケージアン系が多い試験のそれぞれのグループでの有効性の特徴を明らかにするために、観察期間(投与期間)が同じ条件のグループの同じ有効性指標を比較した。有効性指標は改善率で示されていることから、各グループの代表値は各試験での改善者数と被験者数をグループで総計して、グループでの改

善率を算出して示した。その結果、日本試験とアジア系が多い試験での有効性を 12 週の観察期間（投与期間）での ACR20 で比較すると、各試験の ACR20 の値はアジア系が多い試験で高く、また代表値も日本試験が 22.2%であるのに対してアジア系が多い試験では 38.9%と高い結果であった。また、アジア系が多い試験とコケージアン系が多い試験を、24 週の観察期間（投与期間）での ACR50 で比較すると、各試験の ACR50 の値はアジア系が多い試験で高く、また代表値もコケージアン系が多い試験が 7.7%であるのに対してアジア系が多い試験では 16.1%と高い結果であった。

D. 考察

MTXは関節リウマチの第一選択薬であり、広く世界各地域で使用されているが、これまでの報告で有効性と安全性に地域差が示唆されている。川合らは、細胞内MTX濃度が、folylpolyglutamate synthase (FPGS)の遺伝変異によって影響をうけ、この変異型の頻度に民族差があることを報告している。そこで、本研究ではDMARDsの開発を目的とした第3相臨床試験において比較対照群として設定されたMTX投与群でのデータをPMDAの公表している申請資料概要から網羅的に収集し、試験の実施地域の有効性に与える影響を検討した。申請資料概要には、臨床試験を実施した国名や被験者集団の民族の構成比等の情報は記載されているが、被験者ごとのデータは得ることはできず、被験者集団としてのデータしか収集できない。そのため、日本で実施された試験は日本人を対象にして実施されたと推測し、当研究では「日本試験」とした。また、被験者集

団の民族の構成比を確認し、アジア民族の構成比が15%以上になる試験を「アジア系が多い試験」とした。さらに、白人が全被験者のうち75%以上を占め、かつアジア系民族は5%以下の試験を「コケージアン系が多い試験」とした。以上の条件に合致しない試験は、有効性の地域差の検討から除いた。その結果、観察期間（投与期間）と有効性指標がほぼ同じ条件で比較をすると、アジア系が多い試験では日本試験より有効性が高かった。1週間あたりの投与量を両グループで比較すると、アジア系が多い試験では日本試験の約2倍となっており、有効性の違いに投与量の違いが影響している可能性が考えられた。また、アジア系が多い試験とコケージアン系が多い試験を比較すると投与量に大きな違いは見られないが、アジア系が多い試験でより高い有効性が認められた。この結果はアジア系民族でMTXの有効性が高いことを示唆している。日本人とアジア系民族では投与量が大きく異なるために、有効性の直接の比較ができなかったが、今後は投与量の有効性に与える影響を補正する統計学的手法を用いて検討したい。

E. 結論

MTXの有効性についてアジア系が多い試験ではコケージアン系が多い試験より有効性が高かった。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし

4. 実用新案登録
該当なし

3. その他

表 1 臨床試験の組入基準と除外基準

	Inclusion	Exclusion
Study design	Randomized clinical trial (RCT)	Pooled analysis of multiple RCT, Pre-clinical study, rationale of study design without results
Participants	Rheumatoid arthritis, RA	Healthy volunteers, non-RA
Intervention	Methotrexate combination therapy with other DMARs	Non-biologics, biologics monotherapy, DMARs
Comparators	Methotrexate monotherapy	Placebo, no-comparator

表2 調査対象となった臨床試験の一覧

薬剤名	試験名	実施国	人種割合	MTX用量	週	ACR20改善率 (%)	ACR50	ACR70	総被験者数
トシリズムゾ	LRO301	Austria, Belgium, The Czech Republic, Denmark, Finland, France, Germany, Hungary, The Netherlands, Norway, Poland, Sweden, Switzerland and United Kingdom		MTXは、10、10.5、15、17.5、20、22.5及び25 mgの7用量を準備し、投与開始時に4週間run-in期間に使用した用量及び割り付けられた投与群をもとに、IVRSにより指定された薬剤番号が処方された。MTXは毎週同一用量に服用することとした。	10	40.8	28.6	16.3	49
					24				
アバタセプト	IM101-100	米国、ヨーロッパ (ベルギー、フランス、ドイツ、アイルランド、オランダ、英国)、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、南アメリカ	白人87%、黒人3%、その他10%	1~180日目は一定の用量でMTX (10~30 mg/週) を併用投与した。181~360日目はMTX (30 mg/週以下) の用量調節を行った。	10				119
					24	35.3	11.8	1.7	
	IM101-102	米国、欧州 (オーストラリア、ベルギー、フランス、ドイツ、アイルランド、イタリア、ポーランド、ポルトガル、ロシア、スペイン、スウェーデン、スイス、イギリス)、カナダ、オーストラリア、アルゼンチン、プエルトリコ、メキシコ、ペルー、南アメリカ、台湾、トルコ	白人88.1%、黒人1.8%、アメリカンディア/アラスカ先住民0.5%、アジア人4.6%、その他5.0%	メトトレキサートはすべての患者が併用し、10~20 mg/週以上、又は毒性がある場合には10 mg/週以下で投与した。	10				214
IM101-043	米国、ヨーロッパ (ポーランド、スペイン、スウェーデン、ロシア、デン	白人76.4%、黒人8.2%、アジア人1.8%、その他13.6%	すべての被験者にメトトレキサートで一定の用量 (最小量15 mg/週) で投与した	10				110	
セルトリゾマブ	CDP870-014	欧州、米国	アジア人0.8%、白人98.3%、その他0.9%	治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (15~25mg、毒性が見られた場合は10mgまで減量可能)。	10				119
					24	22.9	5.9	0	
	CDP870-027	欧州、米国、その他の国・地域	白人89.9%、黒人1.0%、ヒスパニック系/ラチン系アメリカ人8.0%、その他1.0%	治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (最小用量10mg/週)	10				199
					24	13.6	7.6	3	
	CDP870-050	欧州、米国、その他の国・地域	白人99.2%、ヒスパニック系0.8%	治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (最小用量10mg/週)	10				127
					24	8.7	3.1	0.8	
CDP870-077	フランス、米国、カナダ	白人85.5%、黒人7.2%、アメリカンディア/アラスカ先住民1.4%、ハワイ先住	治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (10mg~25mg)	10	92.8	86.5	24.6	69	
				24					
CDP870-041	日本		治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (6mg~8mg)	10	28.6	7.8	0	77	
				24	24.7	16.9	1.3		
ゴリムゾ	CO524T02	米国、カナダ、ベルギー、英国、ドイツ、オーストラリア	白人80.0%、黒人5.7%、アジア人3.6%、その他5.7%	一定用量のMTX (10 mg/週以上) を併用した	10				35
					24				
	CO524T05	アジア (インド、マレーシア、フィリピン、シンガポール、韓国、台湾、タイ)、ヨーロッパ (オーストラリア、ベルギー、ハンガリー、ポーランド、ロシア、スペイン、ラトヴィア、イギリス)、オーストラリア、ニュージーランド、南米 (アルゼンチン、チリ)、北米 (カナダ、アメリカ)	白人71.3%、黒人3.8%、アジア人15.6%、その他9.4%	経口治療薬 (MTX) は10 mg/週から開始し、第8週までに20 mg/週に増量後は同一用量を維持することとした。	10				160
					24	49.4	29.4	13.6	
CO524T06	アルゼンチン、オーストラリア、カナダ、チリ、ドイツ、ハンガリー、メキ	白人75.9%、黒人1.5%、アジア人16.8%、その他16.8%	MTXの投与量はスクリーニング前が投与されていた一定用量 (15 mg ~ 25 mg/週)	10	33.1	9.8	3.8	133	
				24	27.8	13.5	5.3		
JNS012-JPN-03	日本		治験登録前に投与されていた両用量のMTX投与を継続 (6mg~8mg)	10	27.3	9.1	2.3	88	
エタネルセプト	16.0014	?	白人83%、黒人7%、ラチンアメリカ系7%、その他3%	MTXの投与量はスクリーニング前が投与されていた一定用量 (15 mg ~ 25 mg/週)	10	39	0	0	30
					24	27	3	0	
トファシチニブ	A3921032	オーストラリア、オーストラリア、ベルギー、プエルトリコ、カナダ、フランス	白人84.8%、黒人6.8%、アジア人6.1%、その他2.3%	選択基準に適合する範囲内の用量	10		24.43		131
					24				
	A3921044	米国、カナダ、コロンビア、メキシコ、プエルトリコ、日本、韓国、台湾	白人4.8%、黒人1.3%、アジア人18%、その他2.7%	選択基準に適合する範囲内の用量	10				156
					24				
	A3921064	米国、オーストラリア、カナダ、チリ、コスタリカ、ドミニカ、韓国、メ	白人89.4%、黒人2.8%、アジア人18.5%、その他9.3%	組み入れ基準に定めた投与量及び投与頻度 (組み入れ基準MTXの基礎療法を受け	10				108
24									
A3921025	米国、アルゼンチン、プエルトリコ、チリ、メキシコ、トルコ、欧州	白人84.1%、黒人4.3%、その他11.6%	7.5~25mg/週、15mg/週未満の固定用量は忍容性不良または高用量での毒性が認	10		34.78		69	
A3921039	日本		6mg/週以上	10		14.3		28	
インフリキシマブ	CO168T15/17	米国	白人71.4%、ヒスパニック28.6%	10mg/週	10		14.3		7
					24				
	CO168T22	米国、カナダ、欧州	白人88.6%、黒人6.8%、アジア人0%、その他4.6%	スクリーニング前4週間以内に投与されている劑型 (経口または非経口) で、投	10				88
					24				
	CO168T41	北アメリカ、欧州、オーストラリア、アルゼンチン、ニュージーランド	白人78.0%、黒人2.0%、アジア人1.7%、その他18.2%	MTX25mg/週以下。	10				361
					24	28.5			
CO168T29	北アメリカ、欧州、イスラエル	白人78.0%、黒人2.0%、アジア人1.7%、その他18.2%	7.5mg/週で開始し1~2週間あたり2.5mgずつ増量し、4週までに15mg/週、8週までに20mg/週と徐々に増量し、その後後ば可能な限り20mg/週で一定用量。	10				274	
				24					
TA-850-P3-01	日本		登録時から14週目まで6mg/週以上の一定量。ただし、投与開始日から必要に応	10		25.8	9.3		47
				24					
サリムゾ	EFC11072	(EU) [チエコ共和国、エストニア、フィンランド、ハンガリー、リトアニ		各国で承認された投与方法に準拠する。	10		46.2	15.4	1.9
					24				
パリシチニブ	EFC14059	日本		8~16 mg/週	10		6.2	1.2	81
					24		9.9	3.7	
	14V-MC-JADA	クロアチア、チエコ共和国、ハンガリー、インド、メキシコ、ポーランド	American Indian or Alaska Native 7%, Asian 18%, Black or African	試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可	10		41	10	0
					24				
	14V-MC-JADV	アルゼンチン、ベルギー、カナダ、中国、クロアチア、チエコ共和国、ブラ	American Indian or Alaska Native 5.3%, Asian 20.4%, Black or	試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可	10		40.2	16.8	4.7
24						36.7	19.3	6	
14V-MC-JAD2	アルゼンチン、オーストラリア、ベルギー、プエルトリコ、カナダ、ドイツ、メ	American Indian or Alaska Native 5.2%, Asian 26.6%, Black or	10mg/週で開始し、4週ごとに5mg増量して最高20mg/週とした (2回目の4週間には	10		61.9	43.3	21.4	
				24					
14V-JE-JADN	日本		試験期間を通じて安定している必要があるが、安全上の理由で減量することは可	10		30.6	8	0	
アダリムゾ	該当試験なし				24				

表 3 日本試験

試験記号	投与量 (mg)	投与期間	ACR20	ACR50	ACR70
CDP870-041	6 - 8	12	28.6	7.8	0
JNS012-JPN-03	6 - 8	12	27.3	9.1	2.3
A3921039	6-	12	14.3		
TA-650-P3-01	6-	12	25.6	9.3	
EFC14059	6-16	12	6.2	1.2	
14V-JE-JADN		12	30.6	8	0
代表値			22.2	6.8	

表 4 アジア系が多い試験

試験記号	投与量 (mg)	投与期間	ACR20	ACR50	ACR70	投与期間	ACR20	ACR50	ACR70
CO524T02	10 mg/週以上	12	37.1	37.1	8.6				
CO524T05	10-20					24	49.4	29.4	15.6
CO524T06	15 mg ~ 25 mg/週	12	33.1	9.8	3.8	24	27.8	13.5	5.3
14V-MC-JADA	15mg/週未満	12	41	10	2				
14V-MC-JADV	15mg/週未満	12	40.2	16.8	4.7	24	36.7	19.3	8
14V-MC-JADZ	10-20, 7.5-12.5					24	61.9	43.3	21.4
代表値			38.9	15.6		29.8	16.1		

表 5 コケージアン系が多い試験

試験記号	投与量 (mg)	投与期間	ACR20	ACR50	ACR70	投与期間	ACR20	ACR50	ACR70
LRO301	10-25	12	40.8	28.6	16.3				
IM101-100	10~30					24	35.3	11.8	1.7
IM101-102	10~30					24	39.7	16.8	6.5
IM101-043	15 mg 以上					24	41.8	20	9.1
CDP870-014	15~25mg					24	22.9	5.9	2
CDP870-027	10mg 以上					24	13.6	7.6	3
CDP870-050	10mg 以上					24	8.7	3.1	0.8
CDP870-077	10mg~25mg	12	92.8	56.5	24.6				
16.0014	15 mg ~ 25 mg	12	33	0	0	24	27	3	0
A3921025	7.5~25mg	12	34.78						
CO168T15/17	10mg	12	14.3						
CO168T41	25mg/週以下					24	25.5		
代表値						26.5	7.7		

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
該当なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sai, K., E. Nakatani, Y. Iwama, S. Hiraoka, M. Tohkin, Y. Uyama and Y. Saito	Efficacy Comparison for a Schizophrenia and a Dysuria Drug Among East Asian Populations: A Retrospective Analysis Using Multi-regional Clinical Trial Data.	Ther Innov Reg Sci	55	523-538 doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.	2021
Asano, K., Aoi, Y., Kamada, S., Uyama, Y. & Tohkin, M.	Points to consider for implementation of the ICH E17 guideline: learning from past multi-regional clinical trials (MRCTs) in Japan.	Clin Pharmacol Ther	Online first publication	doi:https://doi.org/10.1002/cpt.2121	2021
Ito Y, Ambe K, Hayase T, Kobayashi M, Tohkin M.	Comparison of efficacy of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors between Japanese and non-Japanese patients: a meta-analysis.	Clin Transl Res Clin Sci.	13	498-508 doi: 10.1111/cts.12732	2020

令和3年3月29日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人 名古屋市立大学
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 郡 健二郎

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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）
2. 研究課題名 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（20KC2010）
3. 研究者名 （所属部署・職名） 薬学研究科 教授
（氏名・フリガナ） 頭金 正博 （トウキン マサヒロ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立医薬品食品衛生研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 合田 幸広 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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）
- 2. 研究課題名 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（20KC2010）
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医薬安全科学部 部長
（氏名・フリガナ） 斎藤 嘉朗（サイトウ ヨシロウ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 国立医薬品食品衛生研究所
所属研究機関長 職 名 所長
氏 名 合田 幸広 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 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）
- 2. 研究課題名 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（20KC2010）
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 医薬安全科学部 室長
（氏名・フリガナ） 佐井 君江（サイ キミエ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

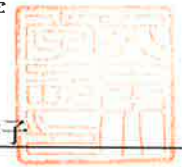
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関：)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由：)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容：)

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 4 月 22 日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 北里大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 島袋 香子



次の職員の令和 2 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属臨床研究センター 教授
(氏名・フリガナ) 熊谷 雄治 (クマガイ ユウジ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



薬機発第 0323019 号

令和 3 年 3 月 23 日

令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金

研究者 宇山 佳明 殿

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構理事長 藤原 康弘

令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金研究者の
利益相反の審査結果について

報告いただいた利益相反管理のための自己申告書の内容について、令和 3 年 3 月 10 日に開催されたレギュラトリーサイエンス研究評価委員会において審査を行った結果を、下記のとおりお知らせいたします。

(事業名) 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

(課題名) 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

記

提出された自己申告書に記載された内容又は令和 2 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金の研究課題に関して、レギュラトリーサイエンス研究評価委員会から改善に向けた特段の措置等の意見は示されませんでした。

ただし、利益相反管理における一般的事項として、下記の点について、留意願います。

- 1) 研究が企業や団体の意向によってその公正性・信頼性を損なうことなく進められていることが適切に説明できること。
- 2) 研究の研究成果がどのように取りまとめられるのか、そのプロセスについて適切に説明できること。
- 3) 産学官連携活動による研究成果がどのような形で資金提供側に提供されるのか契約上明確になっているとともに、産学官連携活動として実施される官民共同研究以外の厚生労働行政推進調査事業とは明確に区別して研究が進められていることが適切に説明できること。

事務局：研究支援・推進部 企画調整課

令和3年3月23日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長)—殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 (独) 医薬品医療機器総合機構
所属研究機関長 職名 理事長
氏名 藤原 康弘 印

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医療情報活用部 ・ 部長
(氏名・フリガナ) 宇山 佳明 ・ ウヤマ ヨシアキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 31 日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
—(国立保健医療科学院長)—

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松 研 印



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 炎症・疼痛制御学講座・教授 (寄付講座)
(氏名・フリガナ) 川合眞一 ・ カワイシンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。