

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3年度 研究代表・分担報告書

研究代表者 頭金 正博

令和 4 年 5 月

目 次

I. 研究代表報告	
研究班統括 -----	3
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 -----	12
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 -----	32
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 -----	41
佐井君江 (研究分担者)	
臨床試験と医療実態の調査 -----	62
熊谷雄治 (研究分担者)	
治験状況の実態調査 -----	68
宇山佳明 (研究分担者)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	71

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国際共同治験を推進するために必要となる医薬品の有効性と安全性における民族差を生じ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以下の研究を実施した。直接経口抗凝固薬(DOAC)およびメトトレキサート(MTX)を対象にして東南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・安全性の民族差について検討したところ、アジア地域内で見られた有効性等の違いは投与量の違いに起因するケースが多いのに対して、アジア系民族と欧米系民族の間で見られた違いは、内的要因が影響していると考えられた。東南アジア諸国での用法・用量の調査から、東南アジア各国・地域における添付文書の記載は、欧米での記載をそのまま導入している例が多かったが、近年の承認品は国際共同治験の割合が高く、その場合、用法・用量に関し、日本との差は生じにくいと考えられた。アジア地域内での副作用プロファイルの比較では、日本を含む東アジア、東南アジア、ならびに米国でも概ね一致しており、東アジア内の国・地域間差と東南アジア内の国間差には重なりがあることから、東アジアと東南アジアを併合した集団においても、東アジア内の地域差の範囲内にある可能性が示唆された。アジア地域での国際共同治験の動向については、日本の国際共同治験への参加の増加とともに東アジアの参加も増加しているものの、東南アジアの参加は増加傾向が認められなかったことから、日本と東南アジア地域とのさらなる連携の可能性が示唆された。東南アジア諸国での臨床試験の実施環境については、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアにおいては臨床試験の体制整備はかなり進んでおり、程度の差はあるものの国際共同試験の参加経験を有していた。臨床試験の規制、審査制度には若干の相違があるものの、基本的な手順は我が国を含む東アジアと同様であり、試験立案の際のバリアーになるものはすくないと思われた。

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

A. 研究目的

本研究では、東南アジア諸国における国

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た。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 の概念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最終的な目的とした。東南アジア諸国の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）とし、令和3年度は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・地域差をもたらさうる要因を明らかにすることにより、最終年度（令和4年度）に予定している東南アジア地域を含む国際共同治験実施する際の留意点をまとめる作業に必要な情報を収集した。

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、ClinicalTrials.gov、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、DOACあるいはMTXを対象にした臨床試験データを網羅的に収集し、システムティックレビューおよびメタ解析メタ回帰分析を実施した。

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日本、米国、欧州、マレーシア、シンガポール、タイ、インドネシア、フィリピン、ベトナム、香港の各地域での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）をデータベース化したVigiBaseを用いて各地域での副作用報告を比較した。

B-4 薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度の比較

医薬品の有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子を対象に、各国・地域の

遺伝子多型・バリエーションのアレル頻度の公開情報を用いて、アジア地域（東、東南、南）ならびに欧州地域とのアレル頻度を比較した。

B-5 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、添付文書、インタビューフォーム又はClinicalTrials.gov等の公表情報をもとに整理し、開発相、治験実施期間、治験実施国、対象疾患、症例数の調査項目等について、データを収集し解析を行った。

B-6 臨床試験と医療実態の調査

インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの5カ国について、各国の臨床試験におけるkey opinion leader (KOL)を選定した。各国のKOLに対しあらかじめ国民の背景、健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙（添付資料1）を送付し、その回答に基づいてweb面談を行い臨床試験の環境について情報を収集した。

（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

C-1 データベースを用いた有効性の解析

心房細動患者における新規経口抗凝固薬である直接経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性について、日本を含む東アジア地域や東南アジア地域でのワルファリンを対

照として臨床試験データを比較した。その結果、対象となった 12 試験の試験成績を統合したところ、脳卒中/全身性塞栓症、出血性脳卒中、大出血において、DOAC はワルファリンに対して有意に優越性を示した。また、その優越性は非アジア地域に比べアジア地域で有意に高かった。大出血については、アジア人の方がワルファリンに対する感受性が高く出血を起こしやすいことが DOAC の優越性に関与したと考えられる。メタ回帰分析の結果、脳卒中/全身性塞栓症の DOAC 対ワルファリンのリスク比は有意に地域の影響を受けることが示唆された。一方、安全性の DOAC 対ワルファリンのリスク比では有意な地域の影響が見られなかった。安全性でみられた地域差は見かけ上の差である可能性があり、被験者の年齢に地域差があったために差が出ていた可能性が示唆された。以上の結果から DOAC はワルファリンに比べ、非アジア地域よりもアジア地域で脳卒中/全身性塞栓症の発症リスクを下げることを示唆され、アジア系民族にとって DOAC による治療効果がワルファリンと比較して高い可能性が示唆された。

また、リウマチ患者を対象にしたメトトレキサート(MTX)の臨床試験データを用いて有効性の地域差を検討した。その結果、日本とアジア地域では有効性に地域差が認められたが、各地域での投与量に大きな違いがあり、有効性の地域差は投与量によるものと考えられた。また、アジア地域と欧米地域間においても有効性の地域差が認められたが、両地域での投与量に違いは認められず、アジア地域と欧米地域間において見られた有効性の地域差は、投与量以外の要因

による内的要因が関与していると考えられた。

C-2 用法用量及び副作用診断基準等調査

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実施した。今年度は、用法・用量調査に関し、昨年度の調査対象国である日本、米国、欧州（一部、イギリス）、マレーシア、シンガポール、タイ、インドネシア、フィリピンに加え、ベトナム、台湾、香港について、昨年度対象とした 28 品目中、日本と東南アジア 2 カ国間で用量が異なっていた又は本研究班の対象医薬品として選定した計 14 種について、追加調査を行った。さらに 10 品目を対象として追加した。具体的には令和 2 年度からの対象薬で、日本と用量が異なるとして詳細調査を行った医薬品：抗がん剤 1 種（イリノテカン）、抗てんかん薬 1 種（カルバマゼピン）、糖尿病薬 3 種（グリベンクラミド、レパグリニド、シタグリプチン）、高脂血症薬（スタチン）3 種（ロスバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン）、抗血小板薬 1 種（チクロピジン）の計 10 種および本研究班にて対象薬に選定した糖尿病薬 1 種（リキシセナチド）、非定型抗精神病薬 1 種（アリピプラゾール）、抗リウマチ薬 2 種（メトトレキサート、トシリズマブ）の計 4 種、新規の調査対象として、プロトンポンプ阻害薬 4 種（ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラゾン）、高血圧薬 4 種（カンデサルタン、バルサルタン、アムロジピン、ニフェジピン）、抗血小板薬 1 種（クロピドグレル）、骨粗鬆薬 1 種（リセドロン酸）の計 10 種を新たに調査した。その結果、今年度、対象とした 24 医薬品中 18

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。このうち、日本人と欧米人間で AUC が 2 倍以上異なるリセドロン酸、ラベプラゾール、ロスバスタチンに関しても、東南アジアでは一部の国・地域を除き、欧米の用量を用いるケースが多かった。日本人の薬物動態データを、国際共同治験のデザインに活用するスキームが重要と考えられた。また用量設定の根拠に関し、シンガポールの審査報告書を調査したが、日本と用量が異なる医薬品はなく、概ね国際共同治験において用いられた用量で十分な有効性・安全性が示された用量が採用されていた。近年の承認品は、国際共同治験が多く、根拠となる臨床試験での用量の差異は生じにくい可能性が考えられた。

C-3 副作用報告データベース解析

世界保健機関 (WHO) の副作用報告データベースを用いて、抗精神病薬 (アリピプラゾール及びオランザピン) 及び免疫抑制剤 (トシリズマブ及びメトトレキサート) を対象に、副作用報告のプロファイルを、日本を含む東アジア、東南アジア及び非アジアの間で比較した。今回の対象医薬品については、東南アジアの症例報告件数は少なく、情報は限定的であったが、共通の比較薬を用いた解析から、対象医薬品ごとに特徴的な副作用の発生動向 (報告オッズ比) は、日本と東アジア、東南アジアで同様の傾向にあり、東と東南アジア地域間で大きな差は無いことが示唆された。一方で、国ごとに、報告の多い副作用のカテゴリーや、個々の副作用名に違いが見られる場合もあることから、診断基準や規制上の国間の違いが影響している可能性が示唆された。

C-4 薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度の比較

国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、主要な薬物応答関連遺伝子多型 (9 遺伝子 15 多型 ; *CYP3A5**3, *CYP2B6**6, *CYP2C9* *2/*3, *CYP2C19* *2/*3, *CYP2D* 6*4/*10, *NAT2**5/*6/*7, (*UGT*) *1A1* *6/*28, *FCGR2A* 533A>G(H131R), *FCGR3A* 818A>G(F158V/F176V)) を対象に、東南アジアを含むアジア民族のアレル頻度を比較した結果、機能変化をもたらす責任アレルの種類や、それらのアレル頻度がアジア民族間で大きく異なる多型が複数存在することが明らかとなった。このことから、東南アジア地域を含む治験計画においては、初期段階から遺伝的要因の民族差を考慮する必要性が示唆された。

C-5 治験状況の実態調査

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、東アジア地域等と比較しながら検討した。主に 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) (<https://www.clinicaltrials.gov/>) 等の公表情報をもとに解析を実施した。その結果、日本で承認された医薬品のうち、国際共同治験を主な臨床成績として承認された医薬品の割合は、年々増加し 2020 年度には 50% を超え、日本の国際共同治験への参加が定着してきているものと考えられた。治験実施地域として、東アジアの参加は増加傾向が認

められたが、東南アジア及び南アジアの参加については、増加傾向は認められなかった。また、抗悪性腫瘍剤に関する国際共同治験が約 40%と最も多く、第Ⅲ相試験として実施された試験が約 80%であったが、アジア地域のみが参加して実施された治験は全体の約 8%で、多くは、欧米等を含む多地域での治験であった。東アジアは小規模から大規模な治験のいずれにも参加が認められたが、東南アジアは小規模から中規模な治験での参加が多かった。さらに、アジアからの参加が第Ⅲ相試験における日本人症例の組み入れ割合に与える影響を検討したところ、東アジア、東南アジア又は南アジアのいずれが参加した治験であっても、総症例数に占める日本人症例数の割合には大きな変化はなく、一方で、各地域ごとでの症例数については不明な場合も多く、解釈には限界があるが、東アジア又は東南アジアが参加した治験においては、総症例数に占めるアジア人種の割合の増加が認められた。したがって、日本とアジア地域、特に東南アジア地域とのさらなる連携の可能性が示唆され、東アジアや東南アジアが参加することで、アジア人種のデータを充実できる可能性もあり、アジア地域におけるさらなる連携が重要と考えられた。

C-6 臨床試験と医療実態の調査

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 5ヶ国、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの臨床試験をとりまく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、現地 CRO の協力を得て、各国の臨床試験にお

ける **key opinion leader** にあらかじめ健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙を送付、その回答に基づいて **web** 面談を行った。5ヶ国いずれにおいても新薬開発のための臨床試験数は増加しており、国際共同試験にも相当数参加していた。新薬開発の規制状況、試験開始前の手続きなどについては国により軽微な相違があるものの、臨床試験を施行している医療機関、試験を担当する医師は質の高い国際共同試験を行うことが総論的には可能であると思われた。一方で臨床試験の対象疾患によっては、医療機関の得意分野、疾患の疫学等につき留意する必要があると思われる。

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。

DOAC および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、欧米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。DOAC の有効性と安全性の地域差については、有効性と安全性の各評価項目について DOAC 対ワルファリンのリスク比 (RR) を算出し地域間の違いを調べた。その結果、有効性の指標である脳卒中/全身性塞栓症、出血性脳卒中と安全性の指標である大出血のいずれにおいても、DOAC はワルファリンに対して有意に優越性を示した。また、その優越性は非アジア地域に比べアジア地域で有意に高かった。被験者の患者背景要因の偏りの影響を平準化すること目的にメタ回

帰分析を行った結果、脳卒中/全身性塞栓症の RR は有意に地域の影響を受けることが示唆された一方、安全性(大出血)の RR では有意な地域の影響が見られなかった。以上の結果から、アジア系民族にとって DOAC による治療効果がワルファリンと比較して高い可能性が示唆された。一方、安全性でみられた地域差は見かけ上の差である可能性があり、被験者の年齢に地域差があったために差が出ていた可能性が示唆された。MTX の有効性に関する地域差の比較では、日本地域の試験とアジア地域の試験での有効性の違いは投与量の違いが大きく影響していると考えられ、外的要因の関与が示唆された。一方、アジア地域と欧米地域での同じ投与量でアジア地域での有効性が高く MTX の応答性などの内的要因が影響していると考えられた。

東南アジア諸国での用法・用量の調査から、東南アジア各国・地域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。これは自国民に関し、PK 試験や臨床試験を行っていない場合が多く、欧米の用量をそのまま用いている場合が多いと考えられた。リセドロン酸、ロスバスタチン、ラベプラゾール等、日本人と欧米人間で AUC が 2 倍以上異なる医薬品でも、欧米の用量をそのまま受け入れている東南アジア国・地域が多かった。一方、今回、シンガポールの審査報告書で見いだされたように、近年の承認品は国際共同治験の割合が高く、その場合、用法・用量に関し、日本との差は生じにくいと考えられた。また、ある種の医薬品では日本人と欧米人間で薬物動態に差が認められることから、日本人の薬物動態

結果が欧米と異なる場合、積極的に日本人の用量を国際共同治験の用量段階として取り込むデザインが、重要と考えられた。

VigiBase を用いて、東及び東南アジアにおける副作用発現状況及び地域間の違いの有無やその特徴を評価、考察することを目的とした研究では、抗精神病薬及び免疫抑制剤に関して、それらの重大な副作用に着目し、国別の報告件数の割合ならびに比較薬に対する報告オッズ比 (Reporting Odds Ratio: ROR) について、国・地域間の違いや差の程度を考察した。今回の解析対象のアリピプラゾール、トシリズムブに関しては、東南アジアの症例報告件数は非常に少なく、背景情報も限定的であったが、昨年度の全医薬品で認められた結果と同様に、重篤例の割合や、報告者のタイプにおいて、国間で違いが見られるが、対象薬ごとの年齢層、性別等は、国・地域間で大きな差は見られなかった。また、ROR を指標とした対象薬に特徴的な副作用の発生動向は、日本を含む東アジア、東南アジア、ならびに米国でも概ね一致しており、東アジア内の地域間差 (ROR の 95%信頼区間) と、東南アジアとの地域間差には重なりがあることから、東と東南アジアを併合した集団においても、東アジア内の地域差の範囲内にある可能性が示唆された。一方で、免疫抑制剤に関しては、副作用カテゴリー(SOC, SMQ)での報告割合にも、国ごとに特徴が見られた (例えば、日本では「間質性肺疾患」、「良性・悪性及び詳細不明の新生物」の割合が高く、韓国では「血液およびリンパ系障害」が高い)。また、個々の副作用名 (PT) においても、国ごとに特有の場合も見られた (例えば、日本のトシリズムブによる「播種性血管内凝固症候群」

や、メトトレキサートによる「リンパ増殖性疾患」など)。このことから、各国の診断基準、報告制度や、リスク管理計画等で対象となる副作用に、国間で違いがある可能性が推察された。さらに、これらの診断基準や規制の違いに関する情報調査や、重篤例や同効薬での解析事例を蓄積し、それらを基に副作用の地域差の有無、その要因を考察することが必要と考えられる。

東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度の比較研究では、様々な医薬品の代謝や応答に影響する主要な薬物応答関連の遺伝子多型（9遺伝子15多型）を対象に、東、東南、南アジア地域及び欧州地域集団のアレル頻度を、国内外の複数の公開データベース情報をもとに比較した。その結果、東、東南、南アジア地域集団の間で、機能変化をもたらす主な責任アレルの種類や、それらのアレル頻度に大きな違いのある多型が複数存在し、それらは、以下に示すパターンに分類された。

- ・ 東アジアと東南・南アジア人との間でアレル頻度が異なる多型：*CYP2B6* 516G>T (Q172H)
- ・ 東・東南アジアと南アジア人との間でアレル頻度または主な責任アレルが異なる多型：*CYP2C9**2/*3, *CYP2C19**3, *CYP2D6**10, *NAT2**7, *UGT1A1**6/*28
- ・ 東、東南、南アジアの順にアレル頻度が高い多型：*CYP2D6**4, *NAT2**5/*6

これらの結果から、アジア地域との国際共同治験を推進する上では、非臨床試験で責任アレルを特定するとともに、治験の初期段階で責任アレルの薬物動態等への影響を明らかとし、さらに後期の試験で、地域および責任アレルに基づく併合部分集団による

解析を組み入れ、遺伝的要因による併合の可能性を検証することが重要と考えられる。

東南アジア地域での国際共同治験の実施状況、臨床試験環境についての調査研究からは、国際共同治験の結果を主な臨床試験成績として日本で承認された医薬品数は年々増加しており、その割合も50%超となっていることから、日本の国際共同治験への参加が定着してきているものと考えられた。また、東アジアの参加は同様に増加しているものの、東南アジアの参加は増加傾向が認められなかったことから、日本と東南アジア地域とのさらなる連携の可能性が示唆された。また、東アジアや東南アジアが参加することで、アジア人種のデータを充実できる可能性もあり、アジア地域におけるさらなる連携が重要と考えられた。また、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの5カ国について、国際共同試験を行うパートナーとしての視点から調査を行なった。いずれの国においても臨床試験の体制整備はかなり進んでおり、程度の差はあるものの国際共同試験の参加経験を有していた。臨床試験の規制、審査制度には若干の相違があるものの、基本的な手順は我が国を含む東アジアと同様であり、試験立案の際のバリアーになるものはすくないと思われた。一方で立案時に参加国の事情を配慮する必要がある点もみられた。また、東南アジアという地理的に近い国々であっても、好発する疾患の種類・がん腫により患者プールが異なることもうかがえる。がん領域の臨床試験においてはいずれの国も我が国より進行癌の症例が多く、肝がん、上咽頭がんなど地域特有のものも見られている。KOLから聴取した意見では生活習慣病など

の非伝染性疾患の国際共同試験が多く行われているが、国民のために必要な新しい医薬品として、抗結核薬、デング熱治療薬、ワクチンなどが挙げられていることは、今後の協力体制の確立において重要であると思われた。今回調査した国々において、臨床試験を行う施設の整備、スタッフの教育と経験は国際共同試験を行うために十分なものであるが、その臨床試験を行う施設が限られていることも認識する必要がある。実際、大学病院での治験が飽和状態となり、あらたな施設の参加が求められている部分も存在していた。多民族国家や少数民族が存在する国、あるいはヘルスケアシステムがカバーする範囲が異なる国におけるインフォームドコンセントのあり方は懸念の一つであったが、いずれの国においても問題なく施行されているとのことであった。いくつかの国で、臨床試験に携わる医師のキャリアパスに関する意見を聴取できたことは興味深いものであった。我が国と同様に医師は日常の多忙な業務と並行して臨床試験を行っているが、そのサポート体制、業績としての評価、経済的な見返りなどの点で問題点を指摘する KOL もあった。この問題は各国の方針、体制に関わるものであるが、情報、問題意識をアジア全体で共有して議論する価値がある問題であると思われた。臨床試験の申請、責任医師の選定にあたっては各国特有の制度、状況がありうるため、十分な事前調査を行うこと、必要に応じて現地 CRO の協力を求めることが望ましいと思われたが、今回調査した 5 カ国について、国際共同試験のパートナーとすることは十分に可能なものと考えられる。

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なかった。一方、東南アジア地域での用法・用量が欧米系の用量を用いている例が多いことが外的要因となり、日本人と東南アジア系民族との応答性の違いになっている例があった。国際共同治験の実施状況についての調査からは、一部の東南アジア諸国では治験の環境整備が行われているものの、日本や東アジア諸国が参加している国際共同治験が増加しているのに対して東南アジアでは増加傾向が見られず、日本と東南アジア諸国とのさらなる連携が期待される。

F. 健康危険情報

該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- **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 Transla Sci*. 2021 May; 14(3): 1002 - 1014. doi: 10.1111/cts.12964.
- 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*. 2021 Jun;109(6):1555-1563. doi: 10.1002/cpt.2121.
 - Ri, M., Iida, S., Maruyama, D., Sakabe, A., Kamei, R., Nakashima, T., **Tohkin, M.**, Osaga, S., Tobinai, K., Fukuhara, N., Miyazaki, K., Tsukamoto, N., Tsujimura, H., Yoshimitsu, M., Miyamoto, K., Tsukasaki, K., Nagai, H. HLA genotyping in Japanese patients with multiple myeloma receiving bortezomib: An exploratory biomarker study of JCOG1105 (JCOG1105A1). *Cancer Sci*. 2021 Dec;112(12):5011-5019.
 - Noguchi, A., Hanaoka, H. & **Uyama, Y.** Potential future drug development lag in Japan based on an analysis of multiregional clinical trials in the US, Europe, and East Asia. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 56, 523-9 (2022). 10.1007/s43441-022-00381-5
2. 書籍
- **Uyama, Y.**, Otsubo, Y., Kamada, S. & Aoi, Y. General introduction of E17. In: *Simultaneous Global New Drug Development: Multi-Regional Clinical Trials after ICH E17* (eds. Li, G., Binkowitz, B., Wang, W., Quan, H. and Chen, J.) 1-10 (CRC Press, Florida, 2022).
 - Aoi, Y., Kamada, S., Otsubo, Y. & **Uyama, Y.** Implementation of the ICH E17 guideline in Japan. In: *Simultaneous Global New Drug Development* (eds. Li, G., Binkowitz, B., Wang, W., Quan, H. and Chen, J.) 95-102 (CRC Press, Florida, 2022)
3. 学会発表
- 吉井優花、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 臨床試験データを用いた疾患修飾性抗リウマチ薬とメトトレキサート併用時の有効性と安全性に関する研究 医療薬学フォーラム2021/第29回クリニカルファーマシーシンポジウム 7月24日～25日 那覇(オンライン)
 - 秋田彩佑、魏捷、安部賀央里、頭金正博 既存の臨床試験データを用いた直接経口抗凝固薬の有効性と安全性に関する民族差の検討 第31回日本医療薬学会年会 10月9日～10日 熊本(オンライン) **Young Investigator Award受賞**
 - 島田裕脩、頭金正博 FAERSを用いたMTXの投与経路ごとの副作用プロファイルの比較 第42回臨床薬理学会学術年会 12月9日～11日 仙台
 - 熊谷雄治 シンポジウム ICH E17の国際共同治験への実装「アジアにおける治験の実施環境」 第42回日本臨床薬理学会学術総会 12月9日～11日 仙台
- 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

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た。心房細動患者における新規経口抗凝固薬である直接経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性について、日本を含む東アジア地域や東南アジア地域でのワルファリンを対照として臨床試験データを比較した。その結果、ワルファリンと比較した時の DOAC の有効性には地域差が認められたが、安全性では地域差は認められなかった。また、メトトレキサート(MTX)の臨床試験データを用いて有効性の地域差を検討した。その結果、日本とアジア地域で見られた有効性の地域差は投与量によるものと考えられたが、アジア地域と欧米地域で見られた有効性の地域差は、投与量以外の要因による内的要因が関与していると考えられた。

研究協力者 川合眞一 東邦大学名誉教授

A. 研究目的

東南アジア地域の各国での医薬品開発のため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東南アジア地域と欧米地域や東アジア地域との民族差の原因となる内的要因と外的要因を、既存の臨床試験のデータを用いて明らかにすることを目的とした。

抗凝固薬のワルファリンは有効性と安全性において、欧米系人種と東アジア系人種との間で民族差が示唆されているが、最近開発された新規経口抗凝固薬(DOAC)の民族差の有無については明らかにされていない。そこで本研究では、DOACの有効性と安全性について、(独)医薬品医療機器総合機構(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てアジア地域と非アジア地域および東南アジア地域と東アジア地域を比較することで、民族差の有無を検討することを目的とした。

また、関節リウマチ(RA)患者への第一選択薬であるメトトレキサート(MTX)は、広く世界各地域で使用されているが、研究協力者の川合らは、MTXの代謝に関与するfolylpolyglutamate synthase (FPGS)の遺伝変異によって細胞内MTX濃度が影響をうけ、この変異型の頻度に民族差があることを報告している。これらの報告はMTXの有効性と安全性に地域差があることを示唆している。そこで、本研究では疾患修飾性抗リウマチ薬(bDMARDs)の開発を目的とした第III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

審査報告書から網羅的に収集し、試験の実施地域が MTX の有効性に与える影響を検討した。

B. 研究方法

B-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)のシステマティックレビュー

PubMed、EMBASE、医中誌 web 及び PMDA 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。

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。有効性に関する評価項目は脳卒中 / 全身性塞栓症 (Stroke/SEE)、出血性脳卒中とし、安全性に関する評価項目は大出血、消化管出血とした。各評価項目について DOAC 対ワルファリンのリスク比 (RR) を算出し地域間の違いを調べた。また有効性と安全性の結果に有意に影響を与える患者背景因子を探索するため、評価項目ごとにメタ回帰分析を行った。

B-2 メトトレキサートのシステマティックレビュー

PMDA が公表している申請資料概要及び審査報告書、PubMed、EMBASE、医中誌 web から、MTX 治療効果が不十分な日本人 RA 患者を対象とした bDMARDs・MTX 介入の MTX 対照無作為化比較試験を抽出した。有効性に関する米国リウマチ学会の複

合指標である ACR20%改善率と安全性に関する指標となる感染症のデータを抽出し、発症率の相対リスク比を算出した。

(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

PMDA による DOAC の審査報告書を網羅的に検索し、204 試験がヒットした。そのうち 12 試験が選択基準を満たした。また、文献検索では、「NVAf」, 「DOAC」, 「Warfarin」, 「RCT」をキーワードとして 431 件の文献をヒットした。これらのうち、398 試験はタイトルと要約のレビューの後で除外され、33 試験は詳細な評価のために全文レビューを実施した。全文レビューの後、18 試験が選択基準を満たした。最後に、両方のデータソースからの重複を削除し、12 の試験が最終的な解析対象になった (Figure 1)。

12 試験のうち、10 試験がアジア地域で実施され、6 試験が非アジア地域で実施された臨床試験であった。また、4 試験がアジア地域と非アジア地域の両方の地域で実施された試験であった。これらの試験には合計 60,451 人の患者が参加し、そのうち 7,169 人がアジア地域から、53,282 人が非アジア地域からであった (Table 1)。アジア地域の試験では、3,581 人の患者が DOAC 投与を受け、3,588 人の患者がワルファリンで治

療されていた。非アジア地域の試験では、26,728人の患者がDOACで治療され、26,554人の患者がワルファリンで治療された。各地域での実施した試験での患者データを比較したところ、平均年齢、体重、CLcr、性別、CHADS2スコア、ワルファリンとアセチルサリチル酸(ASA)の使用履歴、フォローアップ期間に違いは見られなかった。一方、体重とCLcrはアジア以外の地域で高くなる傾向があり、男性の割合はアジア地域で高くなる傾向があった。

全地域での臨床試験のデータを使用すると、DOACを投与された患者のワルファリンを投与された患者に対する脳卒中/SEEのRRは1.00未満であった(RR: 0.78、95%CI: 0.70-0.87、I2 = 14%)。この結果は、DOACで治療された患者の脳卒中/SEEの発症リスクがワルファリンで治療された患者の発症リスクよりも低いことを示唆している。続いて、アジアと非アジアの両方の地域での試験データを分析したところ、両方の地域で、DOACで治療された患者の脳卒中/SEEの発症リスクは、ワルファリンで治療された患者の発症リスクよりも低かった(RR: 0.62、95%CI: 0.49-0.78、およびアジア地域のI2 = 0%; RR: 0.83、95%CI: 0.75-0.92、およびI2 = 0% (非アジア地域の場合)。さらに、脳卒中/SEEの場合、ワルファリンに対するDOACの優位性は、非アジア地域よりもアジア地域で有意に大きかった(P = 0.03) (Figure 2)。同様に、地域に関係なく、DOACで治療された患者の出血性脳卒中のリスクはワルファリンで治療された患者のリスクよりも低かった(RR: 0.50、95%CI: 0.40-0.62、およびI2 =

0%)。具体的には、DOACで治療された患者の出血性脳卒中のリスクは、アジア地域(RR: 0.32、95%CI: 0.20-0.52 およびI2 = 0%)と非アジア地域(RR: 0.55、95%CI: 0.42-0.72、およびI2 = 23%)であった。さらに、出血性脳卒中の場合、ワルファリンに対するDOACの優位性は、非アジア地域よりもアジア地域で有意に大きく(P = 0.04)、脳卒中/SEEと同じであった(Figure 2)。

安全性の比較では、DOAC群の大出血の発症リスクは地域に関係なくワルファリン群よりも低かった(RR: 0.78、95%CI: 0.67-0.91、およびI2 = 67%)。アジア地域では、大出血のリスクは、ワルファリン群よりもDOAC群の方が低かった(RR: 0.59、95%CI: 0.48-0.73、およびI2 = 0%)。ただし、アジア以外の地域では、DOACグループとワルファリングループの間で大出血のリスクに有意差は認められなかった(RR: 0.90、95%CI: 0.76-1.05、およびI2 = 76%)。全体として、大出血の場合、ワルファリンに対するDOACの優位性は、非アジア地域よりもアジア地域で有意に大きかった(P = 0.002) (Figure 2B)。逆に、地域に関係なく、DOAC群とワルファリン群の間で消化管出血のリスクに差は認められなかった(RR: 1.25、95%CI: 0.91-1.71、およびI2 = 53%)。アジア地域では、DOACで治療された患者の消化管出血のリスクはワルファリンで治療された患者のリスクと同じであった(RR: 1.02、95%CI: 0.51-2.01、およびI2 = 34%)。ただし、アジア以外の地域では、ワルファリンで治療された患者の方がDOACで治療された患者よりも消化管出血のリスクが低かった(RR: 1.43、95%

CI: 1.08-1.90、および I² = 70%)。全体として、消化管出血については、アジア人と非アジア人および地域の間には差は認められなかった (P = 0.36) (図 2B)。

一方、ワルファリン群のみでアジア地域の有効性と安全性を非アジア地域と比較したところ、アジア地域から非アジア地域への RR は、有効性 (脳卒中/SEE の発症) と安全性 (大出血の発症) の両方の点で 1.00 を超えて有意に高かった (Figure 3)。これらの結果は、アジア地域のワルファリンの有効性は非アジア地域のそれよりも低い、アジア地域のワルファリンの安全性のリスクは非アジア地域のそれよりも高いことを示唆している。

以上の 12 試験の系統的レビューとメタアナリシスから、アジア地域と非アジア地域の間で、DOAC とワルファリンの有効性と安全性において有意差が示唆された。一方、Table 1 は、患者の背景のいくつかのパラメーターがアジア地域と非アジア地域で異なることを示しているため、メタ回帰分析を実施して、DOAC 治療を受けた患者の地域差が真の地域差 (民族差) であるかどうかを検討した。最初に、地域の違いに関係なく DOAC 治療を受けた患者の有効性と安全性のエンドポイントと患者の背景要因 (8 種類の患者背景要因: 平均年齢、体重、CLcr、性別、および CHADS2 スコア、VKA および ASA の使用履歴、およびフォローアップ期間) の関係を単変量メタ回帰から検討した (Table 2)。有効性の主要評価項目である脳卒中/SEE では、VKA 使用の履歴のみが、地域に関係なくエンドポイントと有意に相関していた (P = 0.0026)。出血性脳卒中では、有意な要因はなかった。主要な安全性評

価項目である大出血では、平均年齢、体重、CLcr、および VKA の使用歴が、地域に関係なくエンドポイントと有意に相関していた。副次的な安全性の評価項目である消化管出血では、平均年齢、体重、および ASA の使用歴が、地域に関係なくエンドポイントと有意に相関していた。

続いて、単変量メタ回帰で有意差を示した要因を用いて多変数メタ回帰分析し、調査地域 (アジア地域/非アジア地域) を考慮した場合でも、有効性と安全性の結果に相関する要因を検索した (Table 3)。ワルファリングループでのイベント発生率は、地域差があるため、説明変数として強制的に投入した。脳卒中/SEE では、地域に関係なく VKA の使用履歴が統計的に有意な関連性を示した (P < 0.0001)。大出血では、地域に関係なく平均年齢がエンドポイントと有意に相関していた (P = 0.0022)。消化管出血では、地域に関係なく平均年齢とワルファリン群のイベント発生率が統計的に有意な関連性を示した (P = 0.0055, 0.0193)。

最後に、VKA の使用歴、平均年齢、ワルファリン群のイベント発生率などの要因を調整した上で、研究地域 (アジア地域/非アジア地域) の有効性と安全性への影響を評価するため、多変量メタ回帰分析も実施した (Table 4)。その結果、ワルファリン群に対する DOAC の脳卒中/SEE のリスク比が研究地域 (アジア地域/非アジア地域) によって有意に影響を受けることが示された (P = 0.0423)。すなわち、ワルファリンに対する DOAC のリスクは 0.296 であり、患者の背景のバイアスを調整した後においても、アジア地域試験に参加した被験者の方が非アジア地域試験に参加した被験者よりも脳

卒中/SEEの発症リスクが低いことが示された。一方、安全性の結果からは、大出血、および胃腸出血は、有意な地域的影響を示さなかった（アジア地域と非アジア地域）（ $P=0.5502, 0.9207$ ）。多変数分析では、多重共線性を回避するために、すべての分散拡大係数（VIF）を確認した。具体的には、説明変数のすべてのVIFが10以下であったことから、各説明変数に多重共線性がないことが示された。

C-2 メトトレキサートの有効性における民族差

PMDAが公表している申請資料概要及び審査報告書、PubMed、EMBASE、医中誌webから、MTXに関する臨床試験の報告を抽出したところ、1,578件の報告がヒットした。それらの報告の内容を精査し、MTX治療効果が不十分な日本人RA患者を対象とした、bDMARDs・MTX介入のMTX対照無作為化比較試験に該当する試験はTable 5に示す24試験であった。そのうち、6試験が日本の国内で実施された試験であり、6試験がアジア地域で実施されたものであり、12試験が欧米地域で実施された試験であった。

国内で実施された臨床試験で採用されたMTXの1週間あたりの投与量は日本の添付文書の用法及び用量に沿った6 mg/weekから16 mg/weekとなっていた。また、有効性についての観察期間（投与期間）は全ての試験で12週となっており、一部の試験で12週に加えて24週までの観察期間も設定していた。試験毎の被験者数については、28名～88名となっていた。欧米地域で実施された臨床試験（12試験）でのMTXの1週

間あたりの投与量は2試験を除いて10 mg/week以上であり、最高用量は25 mg/weekあるいは30 mg/weekとしている試験が大半であった。有効性の観察期間（投与期間）については、12週としているのは3試験のみで、その他の試験では24週あるいは12週と24週としてした。試験毎の被験者数については、30名～361名となっており、日本国内試験と比べて、被験者数のばらつきが大きかった。アジア地域で実施された臨床試験は6試験であり、用量は試験毎に大きく異なるものの、下限値を設定している全ての試験で10 mg/week以上であった。また、最高用量については、上限値を設定している試験（5試験）では、12.5 mg/weekから25 mg/weekであった。観察期間（投与期間）は12週と24週（併用している試験が2試験）としている試験がそれぞれ2試験ずつであった。

有効性の指標については全ての試験で採用されているACR(American College of Rheumatology; ACR)の20%および50%改善率を用いた。この指標を用いて、観察期間（投与期間）が12週での有効性を日本国内試験とアジア地域で比較しFigure 4にACR20（20%改善率）とACR50（50%改善率）の95%の信頼区間を示した。その結果、いずれの指標でも日本国内試験での有効性はアジア地域の試験での有効性より低く、日本国内で実施されたMTXの臨床試験の有効性は他のアジア地域で実施された臨床試験での有効性より低いことが明らかになった。また、観察期間（投与期間）が24週での有効性をアジア地域で実施された試験と欧米地域で実施された試験を比較したところ、ACR20においては、顕著な差では

ないものの、欧米地区で実施された試験での有効性はアジア地域で実施された試験での有効性より低い結果となった。また、ACR50を指標としたとき、欧米地区で実施した試験での有効性はアジア地域で実施された試験の有効性より明らかに低い結果となった (Figure 5)。

D. 考察

DOACに関する研究では、メタアナリシスとメタ回帰分析の手法を用いて、NVAF患者におけるDOACとワルファリンの有効性と安全性における地域(民族)の違いを検討した。

ワルファリンと比較して、DOACの有効性エンドポイントとしての脳卒中/SEEおよび出血性脳卒中のリスクの低下は、非アジア地域よりもアジア地域で強かった (Figure 2)。さらに、メタ回帰分析は、有効性エンドポイント(脳卒中/SEE)におけるワルファリンに対するDOACのRRが研究実施地域によって有意に影響を受けることを示唆している (Table 5)。アジア人は非アジア人よりも脳卒中が多く、心筋梗塞が少ないことが示されている (Steg et al., 2007)。また、本研究と同様に (Figure 3)、Lipらはワルファリン投与群での脳卒中/SEEが非アジア人患者よりもアジア人患者で高い発生率であることを報告している (Lip et al., 2015)。Lipらによって分析された各臨床試験において、アジア人と非アジア人の患者の平均CHADS2スコアに有意差は認められなかった。したがって、脳卒中を発症するリスクはほぼ同じであると考えられる。一方、ワルファリン群のアジア人の治療範囲 (TTR) の時間は、世界平均の

TTRおよびPT-INRよりも短く、制御が不十分であった可能性がある (Wallentin et al., 2010)。ワルファリン投与群での制御が不十分なTTRおよびPT-INRが、アジア系人種での脳梗塞の発生率を高めた可能性が考えられる。これらの知見は、脳卒中/SEEにおいて、ワルファリンに対するDOACのRRの地域的(民族的)な違いに影響を与えた可能性が考えられる。

安全性のエンドポイントとして大出血があるため、ワルファリンと比較した時のDOACのリスクの低下は、非アジア地域と比較してアジア地域でより著しい可能性がある。ただし、メタ回帰分析で、薬の有効性と安全性に影響を与える患者の背景要因を調整した場合、大出血はアジア地域と非アジア地域の間地域差を示さなかった。アジア人はワルファリンに非常に敏感で出血しやすいと報告されているため (Shen et al., 2007; Hori et al., 2013)、ワルファリンに対する感受性の違いはアジア地域におけるDOACの優位性に関連していた可能性がある。実際、ワルファリンについてもアジア地域で出血を引き起こす傾向があった (図3B)。一方、DOACだけでは、大出血に明確な地域差は見られなかった (データは示していません)。これらは、メタ回帰分析では地域差が見られなかったものの、メタアナリシスにおいて、ワルファリンの使用よりもDOACの使用によりアジア地域では非アジア地域よりも高いリスク低減を示した理由を説明している可能性がある。一方、アジアと非アジアの両方の地域で、胃腸出血のリスクはワルファリンの使用により低下する傾向が見られた。ワルファリンとDOACの抗凝固作用は両方とも消化管で発

揮されるが、DOACでは消化管出血のリスクが高いと考えられており（Ruff et al.、2014）、また、ワルファリンと比較して、DOACは生物学的利用能が低いことが報告されている。特に、ダビガトランのバイオアベイラビリティは6.5%にすぎない。そのため、DOACの場合、薬が消化管に溜まりやすくなっており、消化管出血が起こりやすくなったと考えられる（ダビガトラン インタビューフォーム）。さらに、DOACは胃腸出血の原因の1つである胃腸粘膜の治癒を阻害する。具体的には、消化管粘膜の炎症は、DOACによって誘発され消化管出血を引き起こす可能性がある。

MTXに関する研究では、メタアナリシスの手法を用いて、RA患者におけるMTXの有効性における地域（民族）の違いを検討した。

新規bDMARDsの開発のために各地域で実施された第III相試験で対照群として用いられたMTXでの有効性の指標を用いて、日本国内で実施された試験結果、欧米地域で実施された試験結果、およびアジア地域で実施された試験結果を比較した。その結果、各地域で用いられたMTXの用量に違いが見られて、日本国内で実施された試験では日本の添付文書に記載された用量に準拠した6mg/week~16mg/weekとなっているのに対して、欧米地区とアジア地区で実施された試験では全ての試験で10mg/week以上の用量が用いられており、最高用量も12.5mg/weekあるいは25mg/weekとなっており、日本国内試験より明らかに高用量が用いられていた。また、有効性についての観察期間については、日本国内試験では12週となっている試験が多

いのに対して、欧米地域で実施された試験では24週が多く、またアジア地域で実施された試験では12週と24週としている試験が多かった。有効性の指標として用いたACR改善率は観察期間の影響を受けると考えられたことから、各地域での比較を観察期間が同じ試験間で行った。観察期間が12週の試験は観察期間が日本国内試験とアジア地域での試験のみであったことから、日本とアジアでの有効性を比較したところ、アジアで実施された試験での有効性は日本国内で実施された試験での有効性より有意に高かった。これは主にアジア地域での試験で高用量が用いられていることに起因していると考えられた。また、24週の試験ではアジア地域での試験と欧米地域での試験での有効性を比較した。その結果、ACR20%を指標としたときは両地域で明確な差は見られなかったが、ACR50%を指標としたときは、アジア地域での試験で高い有効性が認められた。アジア地域と欧米地域でのMTXの投与量はほぼ同じであることや、アジア地域と欧米地域での添付文書で規定されている投与量に違いがないことから、アジア地域と欧米地域での有効性の違いは投与量の違いに起因するとは考えにくく、薬物動態や代謝酵素の違い、あるいはMTXの薬効発現の標的因子の感受性の違いによる可能性等が考えられた。

E. 結論

DOACに関する研究では、NVAFの患者において、DOACは、ワルファリンと比較したときの有効性（脳卒中/SEE）は、患者の背景を調整した後でも地域差が認められた。この研究の結果は、特にアジアの患

者において、DOACが抗凝固療法の新しい選択肢としての利点を持っていることを示唆している。

MTXに関する研究では、日本試験とアジア試験での有効性の違いは投与量の違いに起因すると考えられたが、アジア試験と欧米試験で見られた有効性の違いはMTXの有効性に関する応答性が異なるためと考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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.
2. 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.* 2021 May; 14(3): 1002 - 1014. doi: 10.1111/cts.12964.
3. 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.* 2021 Jun;109(6):1555-1563. doi: 10.1002/cpt.2121.

4. Ri, M., Iida, S., Maruyama, D., Sakabe, A., Kamei, R., Nakashima, T., **Tohkin, M.**, Osaga, S., Tobinai, K., Fukuhara, N., Miyazaki, K., Tsukamoto, N., Tsujimura, H., Yoshimitsu, M., Miyamoto, K., Tsukasaki, K., Nagai, H. HLA genotyping in Japanese patients with multiple myeloma receiving bortezomib: An exploratory biomarker study of JCOG1105 (JCOG1105A1). *Cancer Sci.* 2021 Dec;112(12):5011-5019. doi.org/10.1111/cas.15158
- ##### 2. 学会発表
- 吉井優花、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 臨床試験データを用いた疾患修飾性抗リウマチ薬とメトトレキサート併用時の有効性と安全性に関する研究 医療薬学フォーラム 2021/第29回クリニカルファーマシーシンポジウム 7月24日～25日 那覇(オンライン)
 - 秋田彩佑、魏捷、安部賀央里、頭金正博 既存の臨床試験データを用いた直接経口抗凝固薬の有効性と安全性に関する民族差の検討 第31回日本医療薬学会年会 10月9日～10日 熊本(オンライン) **Young Investigator Award受賞**
 - 島田裕脩、頭金正博 FAERSを用いたMTXの投与経路ごとの副作用プロフ

ファイルの比較 第42回臨床薬理学会学
術年会 12月9日～11日 仙台

- 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

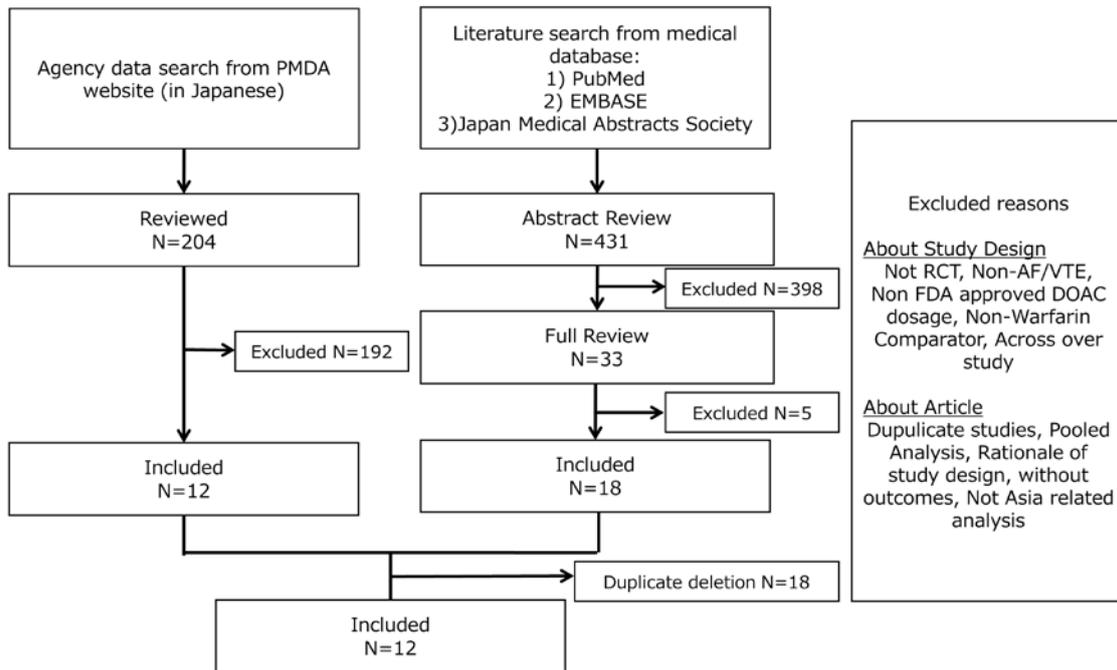


Figure 1 Flowchart of the study selection process. Two reviewers independently screened and reviewed literature and reviewed, according to the inclusion and exclusion criteria.

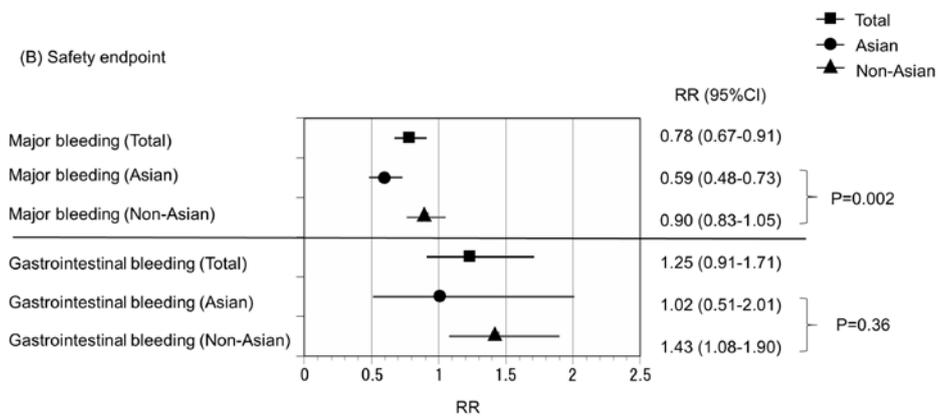
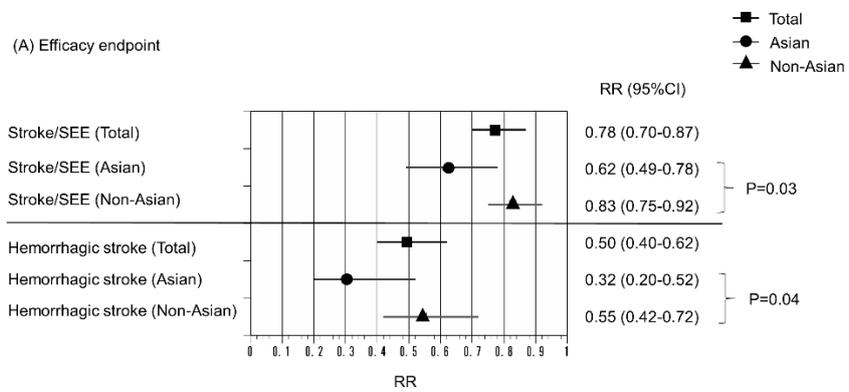


Figure 2. Forest plot of the efficacy and safety of DOACs against warfarin in Asian and non-Asian regions.

CI: confidence interval; DOACs: direct oral anticoagulants; RR: risk ratio; SEE: systemic embolic events

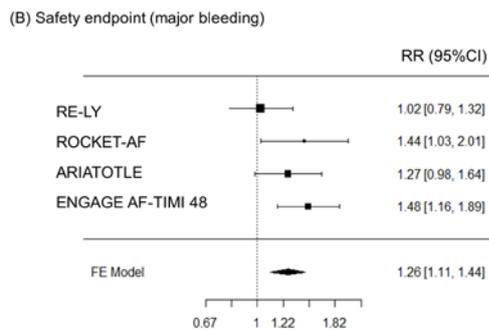
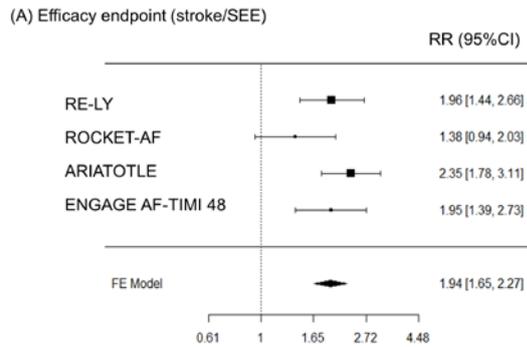


Figure 3. Comparison of efficacy and safety of warfarin alone in Asian and non-Asian regions. In the (A) efficacy (stroke/SEE) and (B) safety (major bleeding) endpoints, the RR and 95% CI of Asian against non-Asian regions were calculated for the warfarin group only.

CI: confidence interval; RR: risk ratio; SEE: systemic embolic events

有効性指標(12週) 日本 vs アジア

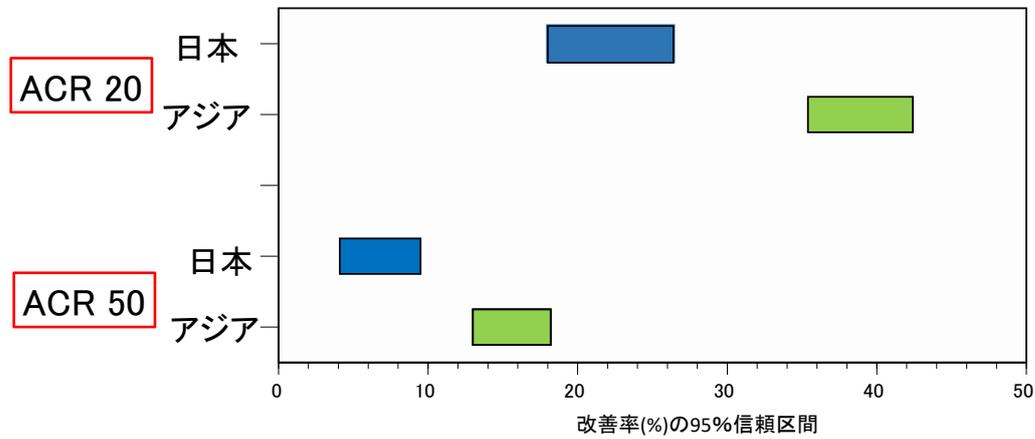


Figure 4 Comparison of efficacy of MTX between Japan and Asian region at 12 weeks study.

有効性指標(24週) アジア vs 欧米

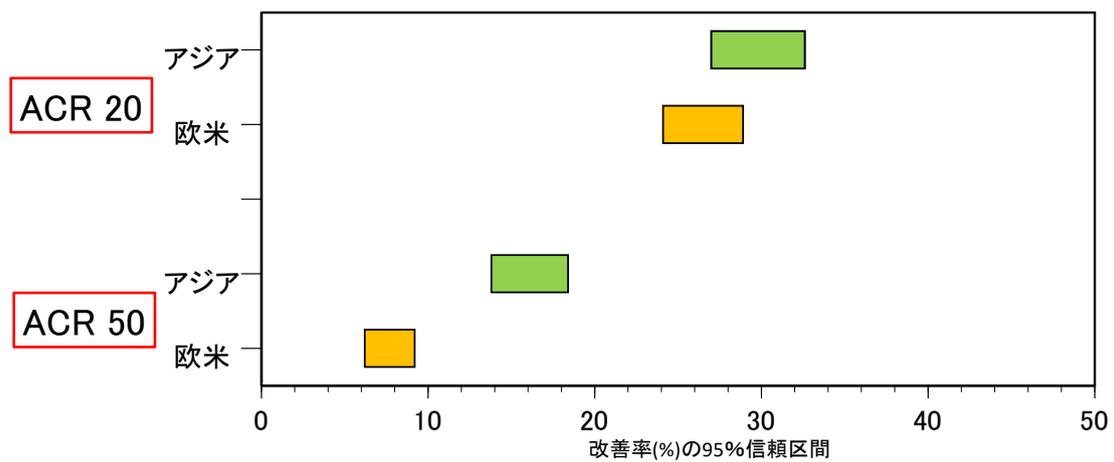


Figure 5 Comparison of efficacy of MTX between Asian region and European and American region at 24 weeks study.

Table 1. Characteristics of included studies

No	Study ID	Trail	Randomized (N) (DOACs/Warfarin)	Age (years) (SD)	Weight (kg) (SD)	CLcr (mL/min)(SD)	Male (%)	CHADS2 score (SD)	History of VKA use (%)	History of ASA use (%)	Follow- up duration (week)
Asia											
1	Hori et al., 2013	RE-LY	933/926	68 (9.8)	66.3 (12.8)	65.3 (22.1)	63.8	2.2 (1.1)	36.5	47.1	104
2	Wong et al., 2014	ROCKET AF	468/464	69.6 (DOACs) 69.7 (Warfarin)	67.3 (DOACs) 66.4 (Warfarin)	64 (DOACs) 66.1 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	3.2 (DOACs) 3.2 (Warfarin)	48.5 (DOACs) 49.6 (Warfarin)	37 (DOACs) 39.4 (Warfarin)	79
3	Goto et al., 2014	ARISTOTLE	988/1005	69 (DOACs) 69 (Warfarin)	66 (DOACs) 67 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	63.8 (DOACs) 66.3 (Warfarin)	2.1 (1.2) (DOACs) 2.1 (1.2) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	32.7 (DOACs) 31 (Warfarin)	94
4	Yamashita et al., 2016	ENGAGE AF-TIMI 48	646/644	70.1 (8.7)	67 (12.6)	ND	72.0	2.9 (1.0)	27.9	ND	130
5	Mao et al., 2014	Rivaroxaban	177/176	75 (DOACs) 75 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	66 (DOACs) 66 (Warfarin)	61 (DOACs) 62.5 (Warfarin)	3.39 (0.96) (DOACs) 3.41 (0.95) (Warfarin)	62.7 (DOACs) 63.6 (Warfarin)	35.6 (DOACs) 34.7 (Warfarin)	ND
6	Chung et al., 2011	DU-176b-C-J226	80/76	65.9 (7.7) (DOACs) 64.5 (9.5) (Warfarin)	71.5 (12.1) (DOACs) 68.1 (12.1) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	68.8 (DOACs) 62.7 (Warfarin)	1.9 (1.03) (DOACs) 1.8 (1.1) (Warfarin)	50 (DOACs) 54.7 (Warfarin)	41.3 (DOACs) 34.7 (Warfarin)	12
7	Yamashita et al., 2012	DU-176b-C-J225	132/134	68.4 (8.2) (DOACs) 68.8 (8.2) (Warfarin)	66 (12.0) (DOACs) 64.9 (9.8) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	81.7 (DOACs) 82.9 (Warfarin)	2.1 (DOACs) 2.2 (Warfarin)	85 (DOACs) 86 (Warfarin)	29 (DOACs) 23 (Warfarin)	12
8	Ogawa et al., 2011	CV185067	74/74	70 (8.1) (DOACs) 71.7 (7.0) (Warfarin)	65 (10.3) (DOACs) 64.7 (10.0) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	82.4 (DOACs) 81.1 (Warfarin)	2.1 (DOACs) 1.9 (Warfarin)	87.3 (DOACs) 84 (Warfarin)	28.2 (DOACs) 25.3 (Warfarin)	12
9	Dabigatran review report, 2011	1160.49	59/62	68.3 (9.1) (DOACs) 67.4 (8.8) (Warfarin)	68.8 (12.9) (DOACs) 68.2 (10.7) (Warfarin)	75.6 (25.2) (DOACs) 82.1 (22.8) (Warfarin)	91.4 (DOACs) 91.9 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	12
10	Rivaroxaban review report, 2012	11866	24/27	67.4 (7.2) (DOACs) 68.7 (8.4) (Warfarin)	67 (7.3) (DOACs) 65.9 (11.0) (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	87.5 (DOACs) 74.1 (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	ND (DOACs) ND (Warfarin)	4

Non-Asia											
11	Hori et al., 2013	RE-LY	5143/5096	72.1 (8.3)	85.6 (19.2)	74.2 (28.1)	63.5	2.1 (1.1)	52.0	38.1	104
12	Wong et al., 2014	ROCKET AF	6663/6669	71.3 (DOACs)	83.1 (DOACs)	73.6 (DOACs)	ND (DOACs)	3.5 (DOACs)	63.3 (DOACs)	36.2 (DOACs)	79
				71.3 (Warfarin)	82.7 (Warfarin)	73 (Warfarin)	ND (Warfarin)	3.5 (Warfarin)	63.4 (Warfarin)	36.5 (Warfarin)	
13	Goto et al., 2014	ARISTOTLE	8132/8076	70 (DOACs)	84 (DOACs)	ND (DOACs)	64.6 (DOACs)	2.1 (1.1) (DOACs)	ND (DOACs)	31.2 (DOACs)	94
				70 (Warfarin)	84 (Warfarin)	ND (Warfarin)	64.8 (Warfarin)	2.1 (1.1) (Warfarin)	ND (Warfarin)	30.5 (Warfarin)	
14	Yamashita et al., 2016	ENGAGE AF-TIMI 48	6389/6392	70.7 (9.5)	85.6 (20.0)	ND	60.9	2.8 (1.0)	29.4	ND	130
15	Weitz et al., 2010	DU-176b-PRT018	235/251	64.9 (8.8) (DOACs)	87.8 (17.9) (DOACs)	86.3 (27.5) (DOACs)	66.2 (DOACs)	ND (DOACs)	33.8 (DOACs)	52.1 (DOACs)	12
				66 (8.5) (Warfarin)	88 (18.6) (Warfarin)	85.3 (31.7) (Warfarin)	60.4 (Warfarin)	ND (Warfarin)	35.2 (Warfarin)	52.8 (Warfarin)	
16	Ezekowitz et al., 2007	PETRO	166/70	70.2 (8.1) (DOACs)	89.4 (17.0) (DOACs)	72.4 (18.9) (DOACs)	81.3 (DOACs)	ND (DOACs)	100 (DOACs)	ND (DOACs)	12
				69 (8.3) (Warfarin)	92 (21.1) (Warfarin)	73.8 (17.9) (Warfarin)	84.3 (Warfarin)	ND (Warfarin)	100 (Warfarin)	ND (Warfarin)	

ASA: acetylsalicylic acid; CHADS2: [congestive heart failure, hypertension, age ≥75 years, diabetes mellitus, stroke or transient ischemic attack \(double weight\)](#); CLcr: creatinine clearance; ND: not determined; VKA: vitamin K antagonist

Table 2. Results of the univariable meta-regression

Coefficients	All studies (univariable meta-regression)		
	Estimate	SE	<i>P</i> value
Stroke/SEE			
Weight	-0.001	0.019	0.9598
Age	0.401	0.1002	0.6888
CLcr	0.0325	0.0272	0.2323
Male	-0.0065	0.0386	0.8662
History of VKA use	0.0257	0.0085	0.0026
History of ASA use	-0.0233	0.0159	0.1426
Warfarin	-0.0604	0.0475	0.204
Hemorrhagic stroke			
Weight	0.0221	0.0142	0.12
Age	0.0773	0.0935	0.408
CLcr	0.066	0.0503	0.1897
Male	-0.0394	0.0357	0.1017
History of VKA use	0.0119	0.01	0.2326
History of ASA use	0.0096	0.0322	0.7647
Warfarin	-0.2313	0.1023	0.0238
Major bleeding			
Weight	0.0222	0.0081	0.006
Age	0.1596	0.0363	<0.0001
CLcr	0.0481	0.0178	0.0071
Male	-0.0307	0.0207	0.1389
History of VKA use	0.0109	0.0045	0.0166
History of ASA use	-0.0058	0.0231	0.802
Warfarin	-0.0499	0.0491	0.3099
Gastrointestinal bleeding			
Weight	0.0314	0.015	0.0364
Age	0.2338	0.0686	0.0007
CLcr	-0.0016	0.226	0.9942
Male	-0.035	0.0477	0.4627
History of VKA use	0.0198	0.014	0.1561
History of ASA use	-0.0947	0.0361	0.0087
Warfarin	-0.528	0.3223	0.1014

ASA: acetylsalicylic acid; CLcr: creatinine clearance; VKA: vitamin K antagonist; SE: Standard error; SEE: systemic embolic events

Table 3. Estimate of each coefficient when accounted for study region

Coefficients	Estimate of other factors listed			Estimate of study region: non-Asia		
	Estimate	SE	P value	Estimate	SE	P value
Stroke/SEE						
History of VKA use	0.0312	0.0069	<0.0001	-0.2942	0.2124	0.166
Warfarin	0.0813	0.07	0.2453	0.495	0.2167	0.0223
Major bleeding						
Weight	-0.0104	0.0556	0.852	0.5937	1.0017	0.5534
Age	0.1315	0.0428	0.0022	0.1674	0.1311	0.2015
CLcr	-0.0144	0.0601	0.8105	0.566	0.5197	0.2761
History of VKA use	0.0078	0.3362	0.4514	0.4058	0.3362	0.2275
Warfarin	-0.0051	0.0466	0.9133	0.3479	0.163	0.0328
Gastrointestinal bleeding						
Weight	-0.0731	0.4243	0.8632	1.9812	8.0301	0.8051
Age	0.2393	0.0861	0.0055	-0.0319	0.2999	0.9152
History of ASA use	-0.0701	0.1083	0.5174	0.1659	1.3541	0.9025
Warfarin	-0.447	0.191	0.0193	0.4864	0.2389	0.0417

ASA: acetylsalicylic acid; CLcr: creatinine clearance; VKA: vitamin K antagonist; SE: Standard error; SEE: systemic embolic events

Table 4. Results of the multivariable meta-regression: Effect of study region after adjusting other factors

Coefficients	All studies			
	Estimate	SE	<i>P</i> value	VIF
Stroke/SEE				
History of VKA use	-0.0016	0.0051	0.7605	1.927
Warfarin	0.1311	0.1218	0.2818	4.7529
Study region (Asian/non-Asian)	0.704	0.3467	0.0423	4.8818
Major bleeding				
Age	0.1463	0.0445	0.001	1.4936
Warfarin	-0.0325	0.0352	0.3555	1.3903
Study region (Asian/non-Asian)	0.0911	0.1524	0.5502	1.8463
Gastrointestinal bleeding				
Age	0.2441	0.163	0.1343	5.6488
Warfarin	0.0125	0.3615	0.9724	3.5842
Study region (Asian/non-Asian)	-0.0424	0.4264	0.9207	3.1888

SE: Standard error; SEE: systemic embolic events; VIF: Variance Inflation Factor; VKA: vitamin K antagonist

Table 5 Methotrexate clinical studies each region

日本での臨床試験

試験番号	投与量 (mg/week)	投与期間(週)	被験者数
CDP870-041	6 - 8	12, 24	77
JNS012-JPN-03	6 - 8	12	88
A3921039	6-	12	28
TA-650-P3-01	6-	12	47
EFC14059	6-16	12, 24	81
14V-JE-JADN	6 - 8	12	49

(6-16)

欧米地域での臨床試験(1)

試験番号	投与量 (mg/week)	投与期間(週)	被験者数
LRO301	10-25	12	
IM101-100	10~30	24	119
IM101-102	10~30	24	214
IM101-043	15 ~	24	110
CDP870-014	15~25	24	119
CDP870-027	10~	24	199

欧米地域での臨床試験(2)

試験番号	投与量 (mg/week)	投与期間 (週)	被験者数
CDP870-050	10～	24	127
CDP870-077	10～25	12	
16.0014	15 ~ 25	12, 24	30
A3921025	7.5~25	12	
CO168T15/17	10	12	
CO168T41	～25	24	361

(7.5-25)

アジアでの臨床試験

試験番号	投与量(mg/week)	投与期 間(週)	被験者数
CO524T02	10 ~	12	35
CO524T05	10-20	24	160
CO524T06	15 ~ 25	12, 24	133
14V-MC-JADA	～15	12	98
14V-MC-JADV	～15	12, 24	488
14V-MC-JADZ	10-20, 7.5-12.5	24	210

(10-25)

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 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した。今年度は、用法・用量調査に関し、昨年度の調査対象国である日本、米国、欧州（一部、イギリス）、マレーシア、シンガポール、タイ、インドネシア、フィリピンに加え、ベトナム、台湾、香港について、昨年度対象とした28品目中、日本と東南アジア2カ国間で用量が異なっていた又は本研究班の対象医薬品として選定した計14種について、追加調査を行った。さらに10品目を対象として追加した。その結果、今年度、対象とした24医薬品中18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。このうち、日本人と欧米人間でAUCが2倍以上異なるリセドロン酸、ラベプラゾール、ロスバスタチンに関しても、東南アジアでは一部の国・地域を除き、欧米の用量を用いるケースが多かった。日本人の薬物動態データを、国際共同治験のデザインに活用するスキームが重要と考えられた。また用量設定の根拠に関し、シンガポールの審査報告書を調査したが、日本と用量が異なる医薬品はなく、概ね国際共同治験において用いられた用量で十分な有効性・安全性が示された用量が採用されていた。近年の承認品は、国際共同治験が多く、根拠となる臨床試験での用量の差異は生じにくい可能性が考えられた。

研究協力者 中村亮介 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

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・地域差をもたらさう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。

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、昨年度から継続して、日本、米国、欧州の他、東南アジア国・地域としてマレーシア、シンガポール、タイ、インドネシア、フィリピン、ベトナム、台湾、香港について、昨年度からの累計

で38品目（今年度は24品目）の用法・用量に関する調査を行った。

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>

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://quest3plus.bpfk.gov.my/pmo2/index.php>

シンガポール：

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

台湾：

<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.aspx>

タイ、インドネシア、フィリピン、ベトナム、香港：

<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。

調査対象としては、

- 1) 令和2年度からの対象薬で、日本と用量が異なるとして詳細調査を行った医薬品：抗がん剤1種（イリノテカン）、抗てんかん薬1種（カルバマゼピン）、糖尿病薬3種（グリベンクラミド、レパグリニド、シタグリブチン）、高脂血症薬（スタチン）3種（ロスバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン）、抗血小板薬1種（チクロピジン）の計10種
 - 2) 本研究班にて対象薬に選定した糖尿病薬1種（リキシセナチド）、非定型抗精神病薬1種（アリピプラゾール）、抗リウマチ薬2種（メトトレキサート、トシリズマブ）の計4種
 - 3) 新規の調査対象として、プロトンポンプ阻害薬4種（ランソプラゾール、ラベプラゾール、エソメプラゾール、ボノプラゾン）、高血圧薬4種（カンデサルタン、バルサルタン、アムロジピン、ニフェジピン）、抗血小板薬1種（クロピドグレル）、骨粗鬆薬1種（リセドロン酸）の計10種を新たに調査した。
- 1)と2)については、昨年度の日本、米国、欧州/英国の他、東南アジア国・地域としてマレーシア、シンガポールタイ、インドネシア、フィリピンに加え、ベトナム、香港、台湾の調査を行った。
- 3)については、全国・地域を調査した。

また用量設定根拠調査のためのシンガポールの審査報告書は、下記にて入手した。
<https://www.hsa.gov.sg/therapeutic-products/register/summary-reports-of-benefit-risk-assessment>

(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

C-1) 用法・用量の調査

用法・用量の調査を行った各医薬品の概要を、令和2年度調査分を含めて下記に示す。

1) カルバマゼピン錠 (てんかん発作)

通常維持1日用量に関し、日本は600 mgであるが、東南アジア各国・地域及び米英では800-1200 mgが高かった。一方、1日最大用量は日本及びインドネシアが1,200 mgであるのに対し、マレーシア、シンガポール、フィリピン、ベトナム、香港、台湾では、欧州と同様に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、比較的、米国や英国と同様の設定が多かった。

2) グリベンクラミド錠 (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、添付文書情報が入手可能であった東南アジア各国・地域では、2.5 - 5 mgからの開始とされていた。また最大用量は、日本が10 mgであるのに対し、東南アジア各国・地域では15 mg - 20 mgと、英国同様に高く設定されていた。

3) レパグリニド錠 (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、添付文書情報が入手可能であった東南アジア各国・地域では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) シタグリプチン錠 (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・地域では、欧米と同様に通常100 mgであった。

5) リキシセナチド皮下注 (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、台湾の用法・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。従って、日本と東南アジア各国・地域間で相違は認められなかった。

6) ロスバスタチン錠 (高コレステロール血症)

日本人と欧米人でAUCが2倍以上異なる医薬品である。通常1日用量として、日本の開始時の推奨は2.5 mg (患者により5 mg) であるが、東南アジア各国・地域では、5 mg又は10 mg (香港では10 - 20 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) フルバスタチン錠 (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、台湾では80 mg錠のみ販売 (他国では、添付文書入手可) であった。

8) シンバスタチン錠 (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・地域では、通常開始1日用量が5 - 10 mg (インドネシア)、5 - 20 mg (タイ)、

10 mg (シンガポール)、10-20 mg (ベトナム、香港、英国)、20 mg (マレーシア、フィリピン、台湾) であり、最大用量も80 mg (インドネシアは40 mg) であった。欧米の通常開始用量は10 - 20 mgであり、最大用量は米国で40 mg、欧州で80 mgとなっており、概ね当該国・地域と同様であった。

9) チクロピジン錠 (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)

日本での推奨1日用量は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 (ベトナム、香港、台湾の情報は入手不可)。500 mgは、米国FDAの添付文書と同一であった。

11) クロピドグレル錠 (経皮的冠動脈形成術 (PCI) が適用される虚血性心疾患)

日本、東南アジア各国・地域、米英の各用法・用量は、1日用量で投与開始日に300mg、その後、維持用量として75mgであり、同一であった。英国では、投与開始日に600 mgも許容されていた。従って、日本と東南アジア各国・地域間で相違は認められなかった。

12) カンデサルタン錠 (高血圧症)

日本では1日用量で通常4 - 8 mgが推奨されている。1日開始用量は、マレーシアとインドネシアでは4 mg、シンガポール、タイ、フィリピン、香港、台湾及び英国は8 mg、ベトナムと米国は16 mgであった。また、最高用量は、日本は8 mg、インドネシアが16 mg、その他の国・地域は32 mgであった。

13) バルサルタン錠 (高血圧症)

日本では1日用量で通常40 - 80 mgが推奨されているが、東南アジア各国・地域及び米英では80 mg - 160 mgであった。また、最高用量は、日本、タイ、インドネシアは1

60 mg、その国・地域は320 mgであった。

14) アムロジピン錠 (高血圧症)

日本では1日用量で通常2.5 - 5 mgが推奨されているが、台湾では2.5 mg、他の東南アジア各国・地域及び米英では5 mgであった。また、最高用量は、日本、東南アジア、米英いずれも10 mgであった。従って、日本と東南アジア各国・地域間で大きな相違は認められなかった。

15) ニフェジピン徐放錠 (高血圧症)

日本では開始用量で通常1日10 - 20 mgが推奨されているが、香港及び欧州では20 mg、他の東南アジア各国・地域及び米国では30 mgであった。また、最高用量は、日本では80 mg、香港と英国では90 mg、他の東南アジア国・地域及び米国では120 mgであった。

16) ランソプラゾール腸溶カプセル (胃潰瘍及び十二指腸潰瘍、逆流性食道炎)

胃潰瘍の用量はいずれも通常1日30 mgであったが、用法は香港と英国で4週まで、それ以外は日本を含め8週までであった。また十二指腸潰瘍の通常1日用量は、台湾と米国で15 mg、それ以外は日本を含め30 mgであり、投与期間は国・地域により2 - 6週と異なっていた。逆流性食道炎に関しては、日本を含めいずれの国・地域も、通常1日用量は30 mgであったが、マレーシア、インドネシア、ベトナム、香港は4週まで、日本、フィリピン、台湾、米英は8週までであった。

17) ラベプラゾール (胃潰瘍及び十二指腸潰瘍、逆流性食道炎)

日本人と欧米人でAUCが2倍以上異なる医薬品である。いずれの適応に関しても、日本、シンガポール、香港は用法・用量が同一であったが、マレーシア、タイ、フィリピン、

ベトナム、台湾とは用法が異なっていた（日本等では胃潰瘍は8週まで、十二指腸潰瘍は6週まで。タイ等では英国同様に胃潰瘍は6週まで、十二指腸潰瘍は4週まで。但し、英国は10 mgの用量はない。）。また逆流性食道炎に関しては、大きな相違は認められなかった。

18) エソメプラゾールカプセル（胃潰瘍及び十二指腸潰瘍、逆流性食道炎）

胃潰瘍及び十二指腸潰瘍の適応に関しては、日本と東南アジア各国・地域で差は認められなかった。一方、逆流性食道炎に関しては、日本は通常20 mgで8週まで、一方、添付文書が入手可能であったタイ、フィリピン、ベトナム、香港では、通常40 mgで4週まで、と異なっていた。

19) ボノプラズン錠（胃潰瘍及び十二指腸潰瘍、逆流性食道炎）

欧米は未承認であり、日本と東南アジア各国・地域の間で、いずれの適応に関しても用法・用量に差は認められなかった。

20) アリピプラゾール錠（統合失調症）

1日用量に関し、日本（通常量で、開始用量6 - 12 mg、維持用量6 - 24 mg）と東南アジア各国・地域（及び欧米。通常量で、開始用量10 - 15 mg、維持用量10 - 30 mg）間で大きな相違は認められなかった。東南アジア各国・地域の記載は、欧米のものと同様であった。

21) メトトレキサート錠（関節リウマチ）

1週用量に関し、日本と東南アジア各国・地域（及び米英）間で大きな相違は認められなかった（タイ、インドネシアの他、ベトナム、香港、台湾の情報は入手不可）。

22) リセドロン酸（骨粗鬆症）

日本人と欧米人でAUCが2倍以上異なる医

薬品である。通常用量は、日本では17.5 mg/週であるが、東南アジア各国・地域（及び米英、インドネシアとベトナムは比較不能）では35 mg/週と倍量であった。

23) トシリズマブ（関節リウマチ）

静注と皮下注、いずれのレジメンに関しても、日本と、台湾を除く東南アジア各国（及び欧州）間で大きな相違は認められなかった。台湾と米国における静注製剤の開始用量（4 mg/kgを4週間隔）は、日本を含む他国（8 mg/kgを4週間隔）の半量であった。また、ベトナムにおける静注製剤の開始用量（162 mgを1週間隔）は、日本を含む他国・地域（162 mgを2週間隔）とは異なるものであった。

24) イリノテカン点滴静注（結腸・直腸がん）

日本では100 mgを毎週又は150 mgを2週間隔のレジメンであるが、東南アジア各国・地域及び欧米では3週間隔で350 mgのレジメンが通常であった。フィリピン及び米国では125 mgを毎週、マレーシアでは250 mgを2週間隔のレジメンも記載されていた。

C-2) 審査報告書による用量設定根拠の調査

シンガポールで、審査報告書の公開が始まったため、日本とシンガポール間で、まず用法・用量が異なる品目を調査した。令和3年3月現在、37品目が公開されていたが、このうち放射性医薬品、抗原、点眼薬、特例承認品等を除き、日本でも承認されているのは16品目であり、いずれも両国での用法・用量に相違は認められなかった。

D. 考察

概ね、東南アジア各国・地域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。これは自国民に関し、PK試験や臨床試験を行っていない場合が多く、欧米の用量をそのまま用いている場合が多いと考えられた。リセドロン酸、ロスバスタチン、ラベプラゾール等、日本人と欧米人間でAUCが2倍以上異なる医薬品でも、欧米の用量をそのまま受け入れている東南アジア国・地域が多かった。一方、これは欧米のみで臨床試験を行っていた過去の事例であり、今回、シンガポールの審査報告書で見いだされたように、近年の承認品は国際共同治験の割合が高く、その場合、用法・用量に関し、日本との差は生じにくいと考えられた。一方で、ある種の医薬品では日本人と欧米人間で薬物動態に差が認められることから、日本人の薬物動態結果が欧米と異なる場合、積極的に日本人の用量を国際共同治験の用量段階として取り込むデザインが、重要と考えられた。

E. 結論

今年度に対象とした24医薬品中18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8カ国・地域（タイ、マレ

ーシア、シンガポール、インドネシア、フィリピン、ベトナム、香港、台湾）間で、認められなかった。一方、近年の承認品は国際共同治験に基づくものが多く、その場合、用量差は生じにくい可能性が示唆された。

来年度は、シンガポールにおける審査報告書の調査を継続すると共に、東南アジア主要国における副作用診断基準等の調査を行う。さらに研究班全体としてまとめる取りまとめ文書作成に貢献する予定である。

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

分類	一般名 (商品名)	剤形	比較した適応	Japan	Malaysia	Singapore	Thailand	Indonesia	Philippines	Vietnam	HongKong	Taiwan	US	EU	
非定型抗精神病薬	Atipirazole (Abilify)	錠	統合失調症	通常、成人には1日6~12mgを開始用量、1日6~2mg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15mgでの維持を推奨用量とする (Aparife)。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30mgで投与。	添付入手不可	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~15mgで投与。最大30mgとする。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~15mgで投与。最大30mgとする。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30mgで投与。	
1. 用量															
抗リウマチ剤	Mechlorexate (販売名多岐)	錠	関節リウマチ	通常、1週間単位で投与量は6mg、1週間単位で投与量として16mgを超えないようにする。	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAIに適用ある薬剤の添付文書入手不可
免疫抑制剤	Risedronate (Actonel)	錠	骨粗鬆症	通常、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注	通常35mg (週)	通常35mg (週)	通常35mg (週)	通常35mg (週)	通常35mg (週)	1週毎の用法なし	通常35mg (週) (pms-Risedronate Tablets)	通常35mg (週)	通常35mg (週)	通常35mg (週)	通常35mg (週) (UK, Risedronate Sodium Accord Once a Week)
その他単剤の用量															
抗リウマチ剤	Tozilzumab (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)	成人の推奨用量は、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 (但し、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、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、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、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、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、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、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、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、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、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、DMARDsとの併用も可能)
	Tozilzumab (Actemra)	皮下注	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)	成人の推奨用量は、1回162mgを2週間隔で皮下注射。効果不十分な場合には、1週間隔で投与間隔を短縮可能。	成人の推奨用量は、1回162mg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162mg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162mg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162mg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162mg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162mg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162mg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162mg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162mg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162mg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162mg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 (Cempra)	点滴静注	単剤療法と比較 (手術不能な癌・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週間休養。150 mg/m ² を2週間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休養。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 、2週に1回は250 mg/m ² 、3週に1回は350 mg/m ² 。

白人と日本人でAUCが2倍以上異なる

米国と類似

欧州・イギリスと類似

表1 24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(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

研究要旨： 令和 3 年度における本分担課題では、世界保健機関（WHO）の副作用報告データベースを用いて、抗精神病薬及び免疫抑制剤を対象に、副作用報告のプロファイルを、日本を含む東アジア、東南アジア及び非アジアの間で比較した。今回の対象医薬品については、東南アジアの症例報告件数は少なく、情報は限定的であったが、共通の比較薬を用いた解析から、対象医薬品ごとに特徴的な副作用の発生動向（報告オッズ比）は、日本と東アジア、東南アジアで同様の傾向にあり、東と東南アジア地域間で大きな差は無いことが示唆された。一方で、国ごとに、報告の多い副作用のカテゴリーや、個々の副作用名に違いが見られる場合もあることから、診断基準や規制上の国間の違いが影響している可能性が示唆された。また、国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、主要な薬物応答関連遺伝子多型（9 遺伝子 15 多型）を対象に、東南アジアを含むアジア民族のアレル頻度を比較した結果、機能変化をもたらす責任アレルの種類や、それらのアレル頻度がアジア民族間で大きく異なる多型が複数存在することが明らかとなった。このことから、東南アジア地域を含む治験計画においては、初期段階から遺伝的要因の民族差を考慮する必要性が示唆された。

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調査、ならびに内的要因として、医薬品の有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度を調査し、日本を含む東アジアとの違いの有無や特徴を明らかとし、東南アジア地域との国際共同治験を実施する上での留意点を考察することを目的としている。

令和 3 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/>) を用いて、昨年度の東南アジアの副作用報告の実態調査を踏まえ、抗精神病薬と免疫抑制剤を対象に、比較薬を用いた副作用報告プロファイルを、日本を含む東アジア、東南アジア及び非アジアの間で比較した。また、国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、アジア（東・東南・南）ならびに欧州地域集

団の主要な薬物応答関連遺伝子多型（9 遺伝子 15 多型）のアレル頻度を比較し、アジア民族内での遺伝的要因の差について考察した。

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報告の比較

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（VigiBase）され、規制当局や研究機関で安全性シグナルの検出等に利用されている。令和 3 年度は、昨年度の糖尿病薬を対象とした各国間の副作用報告特性の比較方法に準じて、統合失調症や双極性障害等の治療に用いられる抗精神病薬アリピプラゾール（比較薬としてオランザピン）および関節リウマチ等の治療に用いられる免疫抑制剤トシリズマブ（比較薬としてメトトレキサート）を対象に解析を行った。

B-1-1. 解析対象集団

解析には、重複症例の除外処理（UMC によるアルゴリズムの適用）がなされた後のデータを用いた。対象国としては、各対象医薬品の副作用報告が 50 件以上ある国を

選択し、抗精神病薬については、東アジア 3 か国（フィリピン、マレーシア、シンガポール）、免疫抑制剤については、東アジア 2 か国（日本、韓国）及び東南アジア 1 か国（マレーシア）とし、さらに非アジア地域として米国を比較に用いた（表 1）。調査期間は、各国の VigiBase への登録開始時から、2021 年 4 月 7 日（抗精神病薬）または 2021 年 7 月 14 日（免疫抑制剤）とした。なお、日本のデータは、何れの医薬品も登録開始時から 2019 年 12 月（取得可能期間）までとした。なお、メトトレキサートは、抗腫瘍薬としての適応で用いられる場合は、用法・用量が異なるため、使用目的が悪性腫瘍または抗腫瘍薬が併用されている症例は除外し、トシリズマブについても抗腫瘍薬との併用または新型コロナウイルス感染症への適応症例は除外した。また、抗精神病薬及び免疫抑制剤の何れの解析も、対象薬と比較薬とともに被疑薬として報告されている症例は、各集団から除外した。

B-1-2. 背景要因の比較

国別の各対象薬・比較薬の副作用報告件数とともに、背景要因として、男女別、年齢層別、報告者のタイプ別の件数の割合を解析し、国間で比較した。また、抗精神病薬に関しては、重篤例（転帰：death, life threatening, Caused/prolonged hospitalization, Disabling/incapacitating, Congenital anomaly/birth defect, Other medically important condition）に限定した集団の解析も行った。

B-1-3. 副作用報告の比較

抗精神病薬に関しては、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)の器官別大分類 (System Organ Class ; SOC)を用い、医薬品ごとの全報告件数に対する各 SOC の報告割合を解析し、それらのうち、各国に共通の上位 2 種の SOC (“神経系障害”及び“精神障害”)について、オランザピン (比較薬) に対するアリピプラゾール (対象薬) の報告オッズ比 (Reporting Odds Ratio: ROR) を算出し、国・地域間で比較した。免疫抑制剤に関しては、添付文書情報より、重大な副作用である感染症 (SOC: “感染症および寄生虫症”)、骨髄抑制 (SOC: “血液およびリンパ

系障害”)、間質性肺疾患 [Standardised MedDRA Queries (SMQ): “間質性肺疾患”]及びリンパ増殖性疾患を含む良性・悪性腫瘍 (SOC: “良性、悪性および詳細不明の新生物”) を対象に、国別に、医薬品別の報告割合、ならびに比較薬に対する ROR を算出し、国・地域間で比較した。国ごとに、ROR の 95%信頼区間下限値>1、または 95%信頼区間上限値<1 を、比較薬に対して有意差有とみなした。

B.2. 東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度の比較

医薬品の有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子を対象に、各国・地域の遺伝子多型・バリエーションのアレル頻度の公開情報を用いて、アジア地域（東、東南、南）ならびに欧州地域とのアレル頻度を比較した。令和3年度は、9遺伝子15多型に関して（表2）、下記の公開データ¹⁻⁶ならびに文献情報⁷の国・地域の集計データを利用した。本調査では、各アジア地域（東、東南、南）の間における遺伝子多型のアレル頻度差が、2倍以上の場合には、地域差が大きいものとみなした。

<アジア各国の遺伝子多型/バリエーションデータベース>

- 14KJPN¹⁾ (日本)
14,129人の日本人（東北の一般住民）全ゲノム解析データに基づく変異から作成した全ゲノムリファレンスパネル
 - Korean Reference Genome Database (KRGDB)²⁾ (韓国)
1722人の韓国人全ゲノム解析データをもとに作成した全ゲノムリファレンス
 - Vietnamese Genetic Variation Database³⁾ (ベトナム)
406人のベトナム人（健康人）全ゲノムまたはエキソーム解析データをもとに作成した遺伝子変異データベース
- <国際ゲノム・エキソームプロジェクト等データベース>
- 1000 genome project (phase 3)⁴⁾
2504人のゲノムの遺伝子変異マップ (2015年)。東アジア504人（漢民族、日本、ベトナム人を含む）、南アジア489人（インド、バングラデシュ、スリランカ人を含む）
 - gnomAD (The Genome Aggregation

Database)⁵⁾

ヒトエキソームやゲノム解析の様々な研究から得られたデータを集約。

V3.1 : 76,156人のゲノム(疾患無し:16,465人、うち、東アジア(一部の東南アジア含む) 1,215人、南アジア1,558人)

<アジア地域集団の遺伝子多型情報>

• **Genome Asia 100K⁶⁾**

ゲノムアジア100Kコンソーシアムにより構築中のデータベース。これまでに、1739人のアジア全域を含む64か国219民族集団の全ゲノム解析結果を公開。

(倫理面への配慮)

本研究で調査・解析に用いる副作用報告データベースは、規制当局での利用が許諾されている公開データであり、また遺伝子多型情報は、Web上で公開された集計データであることから、いずれも倫理指針の適用外であるが、成果公表時には、それぞれの出典を明記し、指定の注意事項に従い報告する。

C. 研究結果

C-1. VigiBase を用いた東アジア及び東南アジアの副作用報告の比較

VigiBaseを用いて、抗精神病薬及び免疫抑制剤を対象に、東・東南アジア及び米国における主要な副作用報告プロファイルと比較し、以下の結果が得られた。

C-1-1. 抗精神病薬の背景及び副作用報告の国・地域間の比較

東及び東南アジア各国ならびに米国のアリピプラゾール及びオランザピンによる副作用報告症例(表1)の背景特性を、図1(全報告例)及び図2(重篤例)に示す。全症例(7か国)では、両医薬品ともに、何れの国も、報告症例の性別はほぼ均等であり、年齢層では18~44歳の報告割合が多い傾向にあった。報告者のタイプは国ごとに異なっており、日本及びシンガポールでは医師の割合が高く、フィリピン、マレーシアでは薬剤師の割合も多く、韓国や米国では、消費者の報告割合も高い特徴が見られた(図1)。重篤例では東アジア(3か国)と米国との比較のみ可能であったが、背景の特性は全症例の場合と同様であった(図2)。

SOC別の副作用報告割合のプロファイルを図3(全症例)及び図4(重篤例)に示す。

全症例では、アリピプラゾールの主要な報告副作用として、何れの国も、神経系障害の報告割合が最も高く(アジアでは20%~30%以上、米国では15%以上)、次いで精神障害の報告割合が高く、殆どの国で上位2~3の範囲にあった。オランザピンについても、神経系障害の報告割合が上位1~2の範囲で高かったが、精神障害に関しては、フィリピン及び米国では上位1~2であり、他の東及び東南アジアでは上位4~5以下の範囲であった(図3)。重篤例の場合、アリピプラゾールに関しては、韓国及び米国で精神障害の報告割合が上位1であったが、神経系障害の報告割合は、何れの国も上位1または2の範囲であり、オランザピンについても、全症例での傾向と同様に、神経系障害の報告割合は高く、上位1~3の範囲であった(図4)。

神経系障害ならびに精神障害に関して、オランザピンに対するアリピプラゾールの報告オッズ比(ROR)を図5に記す。全報告例の神経系障害のRORは、中国、シンガポールで高い傾向(2.0以上)にあり、精神障害のRORは、フィリピンを除き、何れの国も1.0以上で、韓国及びシンガポールでは高い傾向(2.0以上)にあった。両副作用ともに、RORの95%信頼区間は、東アジア地域と東南アジア地域ならびに米国にも重なりが見られた。重篤例では、東アジア地域のデータに限定されるが、全体例と同じ傾向にあった。

C-1-2. 免疫抑制剤の背景及び副作用報告の国・地域間の比較

トシリズマブ及びメトトレキサート(抗腫瘍薬の適応及び抗腫瘍薬の併用者を除く集団)について、東(日本、韓国)及び東南アジア(マレーシア)ならびに米国の副作用報告症例(表1)の背景特性を図6に示す。両医薬品ともに、何れの国においても、女性および45~55歳の年齢層の報告割合が高かった。報告者のタイプは、国ごと及び医薬品により違いが見られ、日本は両医薬品ともに医師の割合が高いが、韓国及び米国では、トシリズマブは消費者の割合が高く、メトトレキサートは、マレーシアを含めて、医師または薬剤師の割合が高かった。なお、マレーシアのトシリズマブについて

は情報が殆ど欠損していた。

解析対象の4種の副作用カテゴリーの報告割合を図7に示す。「感染症および寄生虫症」は、何れの国も、両医薬品ともに報告の多い副作用であるが、特に、日本での報告割合が高く、トシリズマブに関しては40%以上であり、他の国（20%以下）よりも高い傾向にあった。「血液およびリンパ系障害」は、何れの国もメトトレキサートの方が、トシリズマブよりも報告割合が高く、特に韓国ではその傾向が顕著であった。「間質性肺疾患」は、日本では、メトトレキサートで8%以上、トシリズマブでは5%以上あり、米国では、メトトレキサートでは2%、トシリズマブは1%未満、韓国及びマレーシアでは、両医薬品ともに0~0.5%未満であった。「良性、悪性および詳細不明の新生物」は、日本のメトトレキサートでの報告割合が45%以上、トシリズマブでは約10%であったが、他の国では、両医薬品ともに報告割合は3%未満であった。

各副作用カテゴリーに関して、メトトレキサートに対するトシリズマブのRORを図8に記す。「感染症および寄生虫症」のRORは、韓国では他の国よりも高かったが(>10.0)、他のアジア及び米国においても、RORは1.0より高い傾向にあり、東アジア及びアジア全体で同様の傾向にあった。「血液およびリンパ系障害」のRORに関しては、何れの国も、RORは有意に低く(95%信頼区間上限<1.0)、東アジア及びアジア全体でも同様の傾向にあった。「間質性肺疾患」については、日本と米国のデータに限られるが、何れの国もRORは有意に低く、特に米国で低い傾向にあった。「良性、悪性および詳細不明の新生物」のRORは、日本と米国で有意に低値であった。

各副作用カテゴリーについて、個々の副作用名(MedDRA PT)を、各国で比較した(図9)。「感染症および寄生虫症」では、何れの国も「肺炎」、「敗血症」等が両医薬品ともに多かった。「血液およびリンパ系障害」では、何れの国も、両医薬品に共通して「好中球/白血球減少症」が多いが、メトトレキサートでは「汎血球減少症」の報告も多かった。日本のトシリズマブに関しては、「播種性血管内凝固症候群」が多いのが特徴的であった。「間質性肺疾患」につ

いては、日本では「間質性肺疾患」の用語が主体であるが、他の国(マレーシア、米国)では、「肺線維症」、「肺炎」、「急性呼吸窮迫症候群」が比較的多く報告されていた。「良性、悪性および詳細不明の新生物」に関しては、メトトレキサートでは、マレーシアを除き、「リンパ腫」が各国共通で報告されていたが、日本では「リンパ増殖性疾患」が、メトトレキサートの報告例の25%を占めているのに対し、他の国では0.1%未満であった。トシリズマブに関しては、何れの国も報告割合は低いが、種々の固形がんが報告されていた。

C-2. 東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度の比較

今年度は、ヒトゲノムプロジェクト等の国内外の遺伝子多型データベースの公開情報をもとに、薬物応答性への影響が示唆されている主要な薬物代謝酵素等の機能多型を対象に、東、東南及び南アジア地域、ならびに欧州地域(白人)の遺伝子多型アレル頻度を比較した。調査対象の遺伝子多型を表2に記す。なお、今回利用したgnomADでは、東アジアの地域分類に東南アジア民族も僅かな割合で含まれており、Genome Asia 100Kの北アジア(North Asia)分類には、ロシア人が少数の割合で含まれていたが、いずれも東アジア民族が主体(90%以上)であることから、これらは東アジア地域集団とみなし、他のアジア(東南、南)及び欧州地域との比較・考察に用いた。その結果、各アジア及び欧州地域間の遺伝子多型アレル頻度差の傾向は、各データベースを通して一貫しており、互いに情報を補完することを確認した。そこで、本報告においては、データベースごとの集計情報を図10-13に示すとともに、地域差の評価に関しては、各データベース情報からの総合的な結果に基づいて行った。なお、本研究では、主としてGenome Asia 100Kプロジェクトのデータを用いて、遺伝子多型アレル頻度の地域間差が2倍以上の場合に、差が大きいものとみなした。なお、一つの遺伝子について複数の多型を有する場合、各アレル頻度が比較的高い場合(NAT2等)は、

それらの連鎖の可能性を考慮する必要はあるが、本解析では、民族差の特性を調べる目的で、複数の多型を有する遺伝子に関しては、各アレル頻度を単純に加算した値も、参考値として表示した。以下に、遺伝子(多型)別の調査結果について記す。

1) *Cytochrom P450 (CYP) 3A5*3*

CYP3A5は、ミダゾラムやタクロリムスの代謝に関わり、*CYP3A5*3*はスプライシング異常により活性が消失する。本多型のアレル頻度は、欧州人では非常に高く(>0.9)、アジア人では比較的低かった。なお、東アジア人(>0.7)よりも東南アジア及び南アジア(0.6~0.7)でより低い傾向にあったが、アジア内の地域間差は2倍未満であった(図10)。

2) *CYP2B6*6*_[516G>T (Q172H)]

CYP2B6は、エファビレンツやシクロホスファミドの代謝に関与し、*CYP2B6*6*は、活性低下をもたらす。欧州人と東アジア人ではアレル頻度は同程度(0.17~2.0)であるが、東南及び南アジア人(0.35)では、約2倍高かった(図10)。

3) *CYP2C9* *2/*3

CYP2C9は、フェニトイン、スルフォニルウレア、ワルファリン等の代謝に関わり、*CYP2C9*2*及び**3*は、活性低下をもたらす。*CYP2C9*2*のアレル頻度は、欧州人で(>0.075)で比較的高いが、東及び東南アジア人では非常に低く(<0.01)、南アジア人(>0.02)では東・東南アジア人と比較して高かった。*CYP2C9*3*のアレル頻度は、欧州人及び南アジア人(≒1.0)よりも、東及び東南アジア人(≒0.05)は低い傾向にあった。*CYP2C9*2*及び**3*を合わせたアレル頻度は、東と東南アジア人で差は見られないが、南アジア人では、東・東南アジアよりも2倍以上高かった(図10)。

4) *CYP2C19* *2/*3

CYP2C19は、クロピドグレル、プロトンポンプ阻害剤等の代謝に関わり、*CYP2C19*2*はスプライシング異常により活性が消失し、*CYP2C19*3*は活性低下をもたらす。*CYP2C19*2*のアレル頻度は、欧州人(<0.15)よりアジア人で高く、

アジア内では、東及び東南アジア人(≒0.3)と比較し、南アジア人(≒0.35)でやや高い傾向にあった。*CYP2C19*3*は、欧州人では認められないが、アジア内では、東アジア人(≒0.1)、東南アジア人(≒0.05)、南アジア(<0.02)の順で低く、東・東南アジアと南アジアで差が見られた。*CYP2C19*2*及び**3*を併せた場合のアレル頻度では、アジア内では差は見られなかった(図11)。

5) *CYP2D6*4*10*

CYP2D6は、タモキシフェンやβブロッカー等の代謝に関わり、*CYP2D6*4*はスプライシング異常により活性が消失し、*CYP2D6*10*は活性低下をもたらす。*CYP2D6*4*のアレル頻度は、欧州人(≒0.20)はアジア人より高く、アジア内では、東アジア人(≒0.02)では非常に低く、東南アジア人(≒0.05)及び南アジア人(≒0.1)では比較的高い傾向にあった。*CYP2D6*10*は、欧州人及び南アジア人(≒0.2)と比較し、東アジア人及び東南アジア人(0.4~0.5)で高かった。*CYP2D6*4*及び**10*を併せた場合のアレル頻度は、東南アジアでは東及び南アジアよりも高く、南アジアとの間で差が見られた(図11)。

6) *N-acetyl transferase (NAT)2*5*6*7*

NAT2は、イソニアジド、スルフォンアミド、ヒドララジン等のアセチル化に関わり、*NAT2*5*、**6*及び**7*は活性低下をもたらす。*NAT2*5*のアレル頻度は、欧州人(>0.45)はアジア人より高く、アジア内では、東アジア人(≒0.06)、東南アジア人(<0.10)よりも、南アジア人(≒0.3)で高かった。*NAT2*6*は、欧州人(<0.3)と比較し、東アジア人(≒0.2)は低い傾向にあったが、東南アジア(>0.3)及び南アジア人(≒0.4)で比較的高かった。*NAT2*7*のアレル頻度は欧州人ではアジア人より低く(<0.05)、東及び東南アジア人(≒0.15)では南アジア人(≒0.07)よりも高かった。*NAT2*5*、**6*及び**7*のアレル頻度を併せた場合は、東アジア人よりも、東南アジア、南アジア人の順位に高かった(図12)。

7) *UDP-glucuronosyl transferase (UGT) 1A1*6*28*

UGT1A1は、SN-38（イリノテカンの活性代謝物）、エトポシド、ラロキシフェン等のグルクロン酸抱合に関わり、UGT1A1*6は活性低下をもたらす、UGT1A1*28は発現低下をもたらす。UGT1A1*6は、欧州人では殆ど認められず、アジア内では、東アジア人のアレル頻度(≒0.2)と比較し、東南及び南アジア人(<0.05)では低かった。UGT1A1*28のアレル頻度は、欧州人及び南アジア人(>0.4)で高く、東及び東南アジア人(<0.14)で低かった。UGT1A1*6及び*28のアレル頻度を併せた場合は、南アジア人(>0.4)が最も高く、東南アジア人(<0.2)との間で差が見られた(図13)。

- 8) *Fcγreceptor(FCGR)2A 533A>G(H131R)*
FCGR2Aは、リツキシマブ等の応答性に関わる受容体であり、FCGR2A 533A>G(H131R)リツキシマブの奏効率の低下との関連が知られる。本多型のアレル頻度は、欧州人(≒0.5)はアジア人と比較して高く、東アジア人(≒0.3)よりも東南及び南アジア人(≒0.4)で高い傾向にあるが、アジア内での差は見られなかった(図13)。
- 9) *FCGR3A 818A>G(F158V/F176V)*
FCGR3Aは、リツキシマブやトラスツズマブの応答性に関わる受容体であり、FCGR3A 818A>G(F158V/F176V)は、リツキシマブ及びトラスツズマブの奏効率や無再発生存期間の増強との関連が示唆されている。本多型のアレル頻度は、欧州人と東及び南アジア人(≒0.35)との間で差は見られず、東南アジア人(≒0.4)でやや高い傾向にあるが、アジア内での差は見られなかった(図13)。

D. 考察

D-1. VigiBase を用いた東アジア及び東南アジアの副作用報告の比較

本研究では、VigiBaseを用いて、東及び東南アジアにおける副作用発現状況及び地域間の違いの有無やその特徴を評価、考察することを目的としているが、その評価指標としては、VigiBaseの特性を考慮し、以下の理由から、2つの評価指標(報告割合及びROR)を用いた。

まず、VigiBaseの利用の前提として、登

録されている副作用症例は、各国の自発報告制度に基づいているため、国ごとに報告の対象(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症例数(母数)の情報は得られないことから、定量的なリスク評価の目的には適していない点を踏まえる必要がある。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上では、国ごとの規制の違いや、既承認の同効薬による副作用情報をもとに、国・地域差の要因を考慮し、それらの情報を治験デザインやリスク管理計画の作成時に導入することは重要と考えられる。そのため、VigiBaseで得られる情報から、国・地域ごとの報告症例の背景や報告の多い副作用の特徴等を分析することは有用である。昨年度は、医薬品全般について、国ごとの報告件数の割合(/対象薬の全報告件数)を指標として、国・地域ごとの症例報告の特徴(性別、年齢層、重篤度、報告者、被疑薬・副作用)を明らかとした。また、全症例での結果は、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、アジアを含む国際共同治験の計画においては、東及び東南アジア地域の併合の可能性を検討することが重要である。前述のように、国ごとに副作用の報告基準やバイアスの程度は異なる可能性があるが、同一国内においては、同じ副作用の報告基準は医薬品の間で概ね同等と仮定すると、対象医薬品ごとに、各国で共通の同効薬を比較薬として、注目する副作用のRORを用いることで、地域間の報告バイアスを調整し、このRORの傾向を比較することで、地域間差を半定量的に評価することが可能と考えられる。昨年度は、複数の糖尿病薬に関して、インスリンを比較薬としたRORを算出し、地域間で比較した結果、日本及び東アジア諸国で認められる医薬品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。

そこで、これらの知見を基に、令和3年度は、さらに抗精神病薬及び免疫抑制剤に関して、それらの重大な副作用に着目し、国別の報告件数の割合ならびに比較薬に対するRORについて、国・地域間の違いや差の程度を考察した。今回の解析対象のアリ

ピプラゾール、トシリズマブに関しては、東南アジアの症例報告件数は非常に少なく、背景情報も限定的であったが、昨年度の全医薬品で認められた結果と同様に、重篤例の割合や、報告者のタイプにおいて、国間で違いが見られるが、対象薬ごとの年齢層、性別等は、国・地域間で大きな差は見られなかった。また、ROR を指標とした対象薬に特徴的な副作用の発生動向は、日本を含む東アジア、東南アジア、ならびに米国でも概ね一致しており、東アジア内の国・地域間差 (ROR の 95%信頼区間) と、東南アジア内の国間差には重なりがあることから、東と東南アジアを併合した集団においても、東アジア内の地域差の範囲内にある可能性が示唆された。一方で、免疫抑制剤に関しては、副作用カテゴリ (SOC, SMQ) での報告割合にも、国ごとに特徴が見られた (例えば、日本では「間質性肺疾患」、「良性・悪性及び詳細不明の新生物」の割合が高く、韓国では「血液およびリンパ系障害」が高い)。また、個々の副作用名 (PT) においても、国ごとに特有の場合も見られた (例えば、日本のトシリズマブによる「播種性血管内凝固症候群」や、メトトレキサートによる「リンパ増殖性疾患」など)。このことから、各国の診断基準、報告制度や、リスク管理計画等で対象となる副作用に、国間で違いがある可能性が推察された。さらに、これらの診断基準や規制の違いに関する情報調査や、重篤例や同効薬での解析事例を蓄積し、それらを基に副作用の地域差の有無、その要因を考察することが必要と考えられる。

D-2. 東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度の比較

東南アジア地域との国際共同治験では、被験者として中国系 (東アジア)、マレー系 (東南アジア)、インド系 (南アジア) など、複数の民族集団が対象となる。文献情報の集約により遺伝子多型の民族差をまとめた先行研究において、主要な薬物代謝酵素等の遺伝子多型頻度は、東アジア民族内で差が小さいことが示唆されたが⁷⁾、東南アジア地域における多型情報は限定的であり、以後も文献からの情報収集には限界があった。一方、昨今はアジア地域を含め、国内

外でヒトゲノム解析プロジェクトが進展し、それらを統合した地域別の遺伝子多型・バリエーション頻度情報も公開されるようになった。そこで、本研究では、有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子を対象に、各国・地域集団の遺伝子多型・バリエーションのアレル頻度の公開情報を用いて、アジア地域 (東、東南、南) ならびに欧州地域とのアレル頻度を比較した。

今回は、様々な医薬品の代謝や応答に影響する主要な薬物応答関連の遺伝子多型 (9 遺伝子 15 多型) を対象に、東、東南、南アジア地域及び欧州地域集団のアレル頻度を、国内外の複数の公開データベース情報をもとに比較した。その結果、東、東南、南アジア地域集団の間で、機能変化をもたらす主な責任アレルの種類や、それらのアレル頻度に大きな違いのある多型が複数存在し、それらは、以下に示すパターンに分類された。

- ・ 東アジアと東南・南アジア人との間でアレル頻度が異なる多型: *CYP2B6* 516G>T (Q172H)
- ・ 東・東南アジアと南アジア人との間でアレル頻度または主な責任アレルが異なる多型: *CYP2C9**2/*3, *CYP2C19**3, *CYP2D6**10, *NAT2**7, *UGT1A1**6/*28
- ・ 東、東南、南アジアの順にアレル頻度が高い多型: *CYP2D6**4, *NAT2**5/*6

これらの結果から、アジア地域との国際共同治験を推進する上では、非臨床試験で責任アレルを特定するとともに、治験の初期段階で責任アレルの薬物動態等への影響を明らかとし、さらに後期の試験で、地域および責任アレルに基づく併合部分集団による解析を組み入れ、遺伝的要因による併合の可能性を検証することが重要と考えられる。

最終年度には、アジア人に特徴的な他の機能遺伝子多型の調査を追加し、アジア地域を含む国際共同治験における留意点についてまとめる。

E. 結論

令和3年度は、WHO の副作用報告データベースを用いて、抗精神病薬及び免疫抑制剤を対象に、副作用報告のプロファイルを、日本を含む東アジア、東南アジア及び非ア

ジアの間で比較した。今回の対象医薬品については、東南アジアの症例報告件数は少なく、情報は限定的であったが、共通の比較薬を用いた解析から、対象医薬品ごとに特徴的な副作用の発生動向（ROR）は、日本と東アジア、東南アジアで同様の傾向にあり、東と東南アジア地域間で大きな差は無いことが示唆された。一方で、国ごとに、報告の多い副作用のカテゴリーや、個々の副作用名に違いが見られる場合もあることから、診断基準、報告制度、リスク管理計画の対象となる副作用などに、国間で違いがある可能性が示唆された。また、国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、アジア（東・東南・南）ならびに欧州地域集団の主要な薬物応答関連遺伝子多型（9 遺伝子 15 多型）を対象に、東南アジアを含むアジア民族のアレル頻度を比較した結果、機能変化をもたらす責任アレルの種類や、それらのアレル頻度がアジア民族間で大きく異なる多型が複数存在することが明らかとなった。このことから、東南アジア地域を含む治験計画においては、初期段階から遺伝的要因の民族差を考慮する必要性が示唆された。

最終年度は、さらに薬物応答性の民族差に影響する要因について情報を蓄積・整理し、東南アジア地域との国際共同治験を実施する上での留意点を考察する。

【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。

<参考文献> URL情報は2022年5月1日現在

- 1) 14KJPN : <https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/202112/variants>
- 2) Korean Reference Genome Database : <https://nih.go.kr/contents.es?mid=a50303020100>
- 3) Vietnamese Genetic Variation Database ; <http://genomes.vn/>
- 4) 1000 genome project (phase 3) : <https://asia.ensembl.org/info/genome/variation/species/populations.html>
- 5) gnomAD <https://gnomad.broadinstitute.org/about>
- 6) Genome Asia 100K : <https://browser.genomeasia100k.org>
- 7) Kurose K, Siguyama E, Saito Y. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54.

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

Kimie Sai, Yoshiro Saito: Comparison of drug safety reporting features among East and Southeast Asian countries. Asian Conference on Pharmacoepidemiology (ACPE) 2021 (2021/09) .

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 VigiBaseにおける各国の抗精神病薬及び免疫抑制剤による副作用症例報告件数
(2021/4 または 2021/7 までの期間)

医薬品名	集団	Japan	Korea	China	Philippines	Malaysia	Singapore	USA
アリピプラゾール	全症例	1,808	2,763	1,553	300	107	49	39,493
	重篤例	1,725	146	865	nd	nd	na	14,514
オランザピン	全症例	1,125	1,916	4,471	62	440	152	25,544
	重篤例	1,037	149	2,642	nd	nd	na	13,866
トシリズマブ	対象者	2,281	472	ND	nd	86	nd	10,601
メトトレキサート	対象者	11,166	3,674	ND	nd	222	nd	52,307

nd:本剤または比較薬の症例数が50例未満(比較不可)、na:情報無し

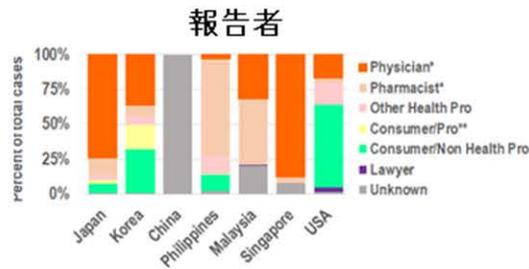
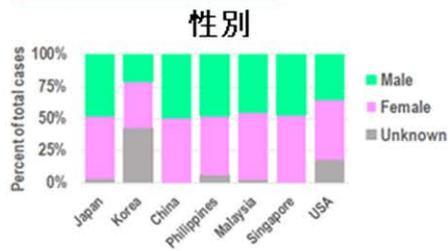
対象者：がん以外への適応

表2 調査対象の薬物応答関連遺伝子多型リスト

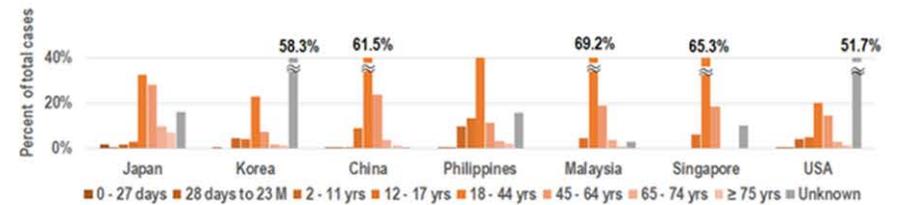
Gene	Allele	SNP	Protein	rs#	Function	Substrates
CYP3A5	*3	6986A>G	splicing defect	rs776746	None	midadoram, tacrolimus, calcium channel blockers
CYP2B6	(*6)	516G>T	Q172H	rs3745274	Decreased	efavirenz, cyclophosphamide
CYP2C9	*2	430C>T	R144C	rs1799853	Decreased	phenytoin, sulfonyleureas, S-warfarin, NSAIDs
CYP2C9	*3	1075A>C	I359L	rs1057910	Decreased	
CYP2C19	*2	681G>A	splicing defect	rs4244285	None	clopidogrel, proton pump inhibitors, tricyclic antidepressants
CYP2C19	*3	636G>A	W212X	rs4986893	Decreased	
CYP2D6	*4	1864G>A	splicing defect	rs3892097	None	tamoxifen, β-blockers, class I antiarrhythmics, antipsychotics
CYP2D6	*10	100C>T	P34S	rs1065852	Decreased	
NAT2	*5	341T>C	I114T	rs1801280	Decreased	isoniazid, sulfonamide, procainamide, hydralazine,
NAT2	*6	590G>A	R197Q	rs1799930	Decreased	
NAT2	*7	857G>A	G286E	rs1799931	Decreased	
UGT1A1	*6	211G>A	G71R	rs4148323	Decreased	SN-38, etoposide, raloxifen, atazanavir
UGT1A1	*28	A(TA)7TAA	reduced transcription	rs3064744	Decreased	
FCGR2A		c.535A>G	H131R	rs1801274	Decreased (response rate)	rituximab
FCGR3A		c.818A>C	F158V(F176V)	rs396991	Increased (response rate, relapse-free survival)	rituximab trastuzumab

全症例

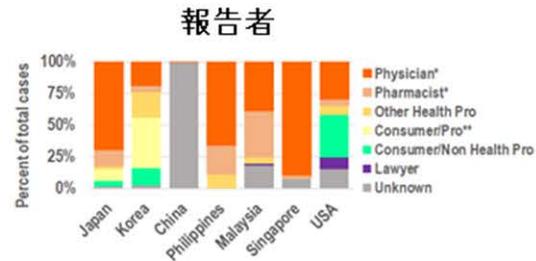
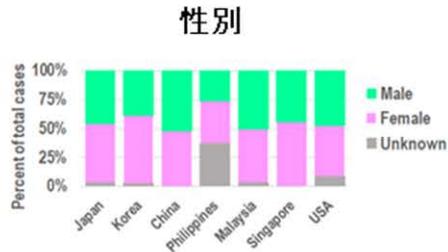
アリピプラゾール



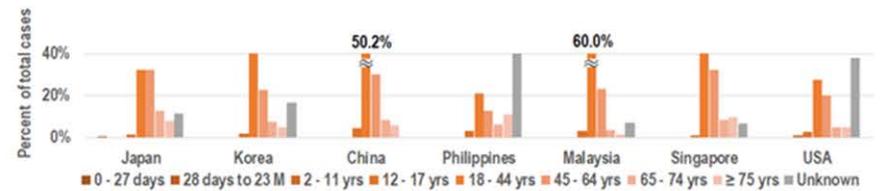
年齢層



オランザピン



年齢層

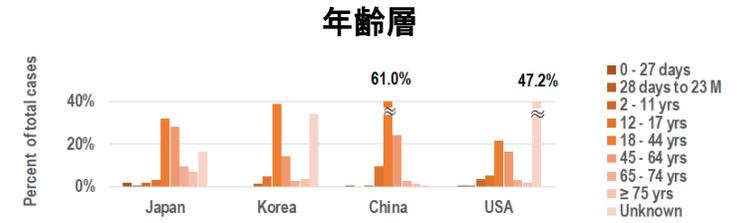
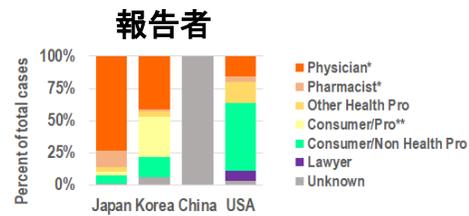
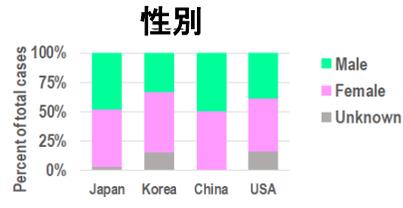


**Pro: 医療従事者 (Physician, Pharmacist, Other Health Pro)

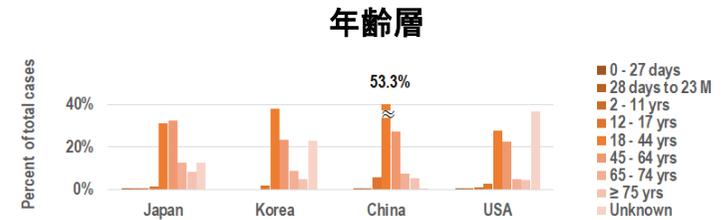
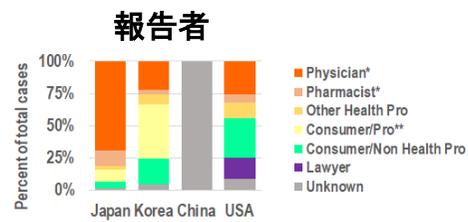
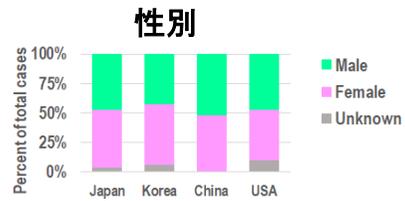
図1. 各国の抗精神病薬による副作用報告症例（全症例）の基本属性及び報告者の国間比較
縦軸：国別の薬剤ごとの全報告件数に対する割合（%）

重篤例

アリピプラゾール



オランザピン



*他の報告者（下層）との組合せ含む

**Pro: 医療従事者（Physician, Pharmacist, Other Health Pro）

図 2. 各国の抗精神病薬による副作用報告症例（重篤例）の基本属性及び報告者の国間比較
縦軸：国別の薬剤ごとの重篤例の全件数に対する割合（%）

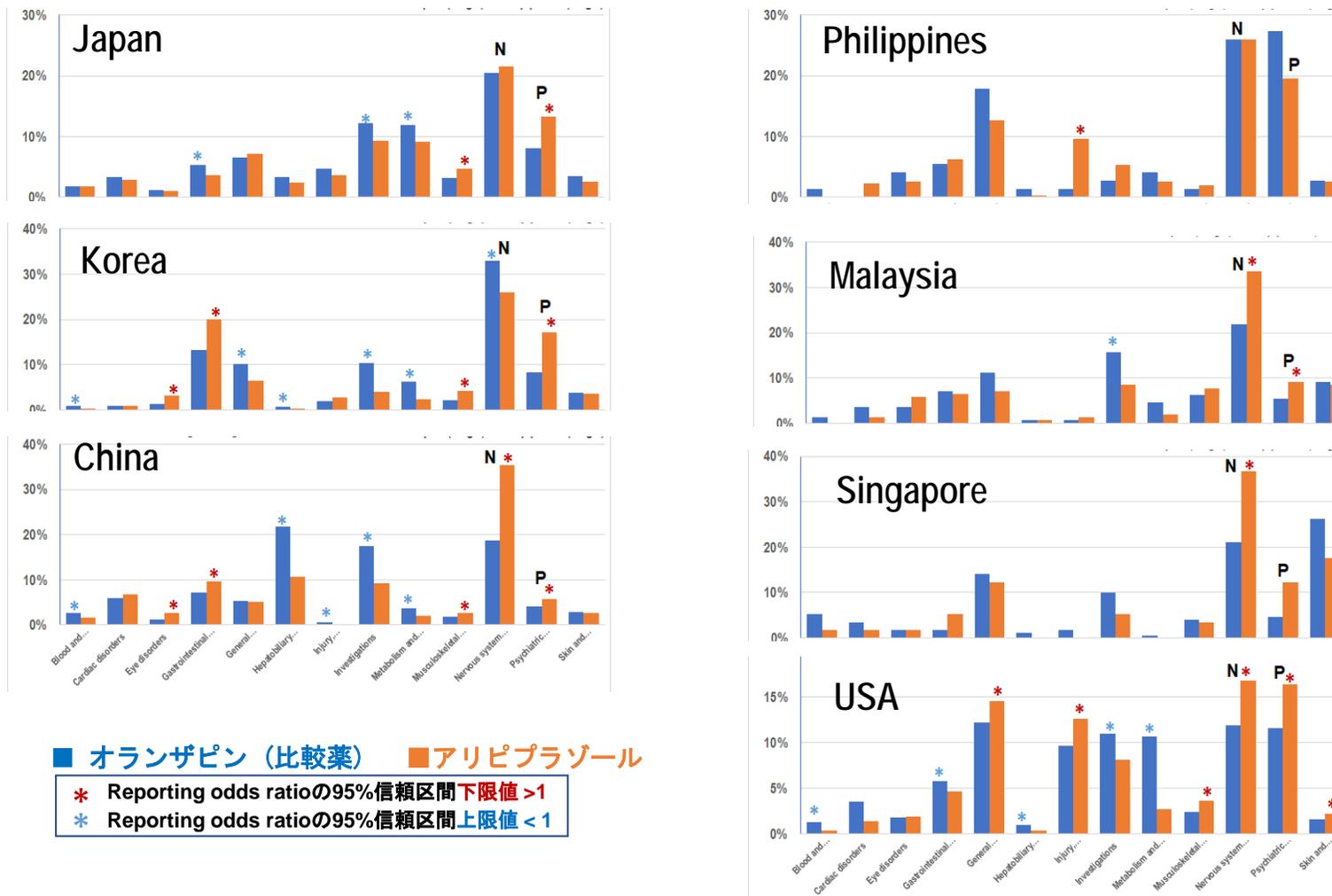


図3 各国の抗精神病薬による副作用報告プロファイル (器官別大分類) の国間比較 (全症例)

縦軸: 国別の薬剤ごとの全症例の報告件数に対する割合 (%)

N: 神経系障害, P: 精神障害

注) 図の*印は Reporting odds ratio が有意な場合、報告件数の多い薬剤に付記

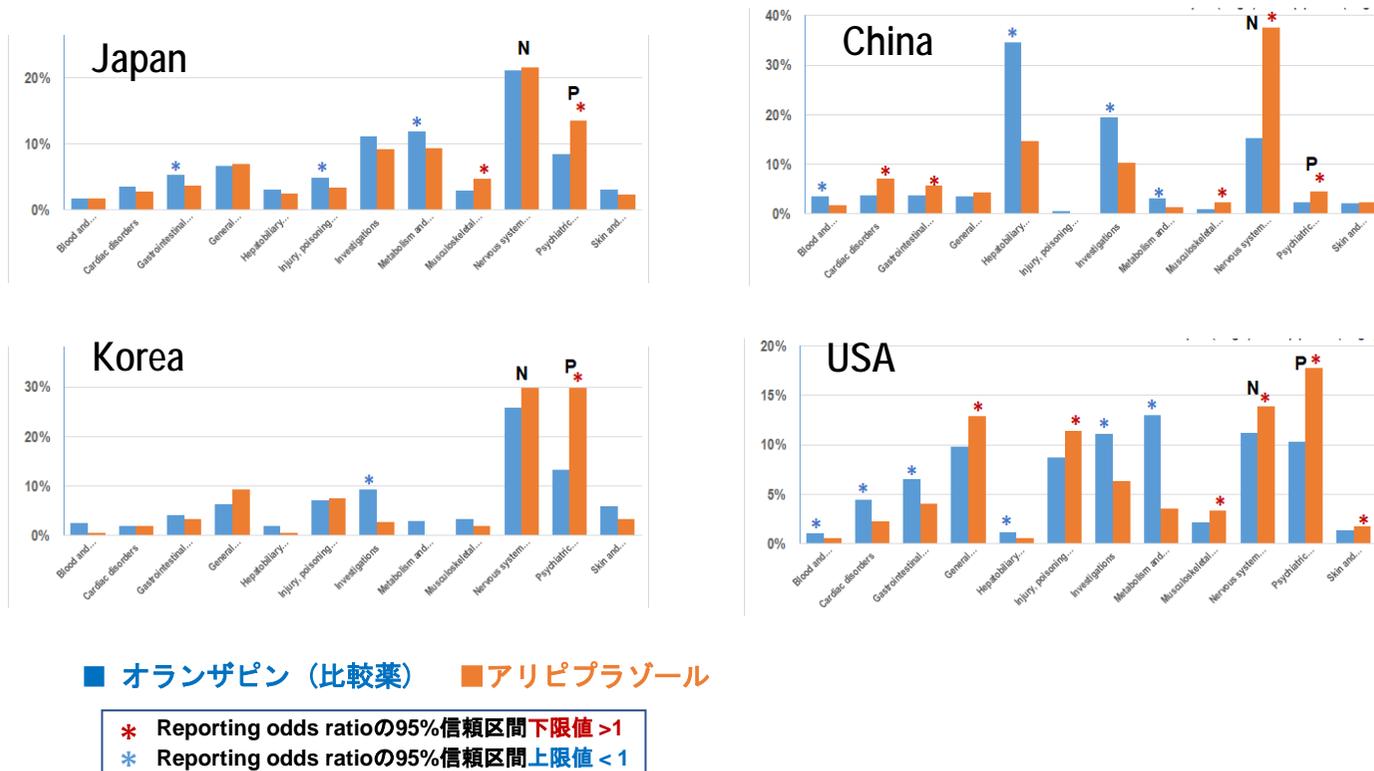


図4 各国の抗精神病薬による副作用報告プロファイル（器官別大分類）の国間比較（重篤例）

縦軸：国別の薬剤ごとの重篤例の報告件数に対する割合（%）

N: 神経系障害, P: 精神障害

注）図の*印は Reporting odds ratio が有意な場合、報告件数の多い薬剤に付記

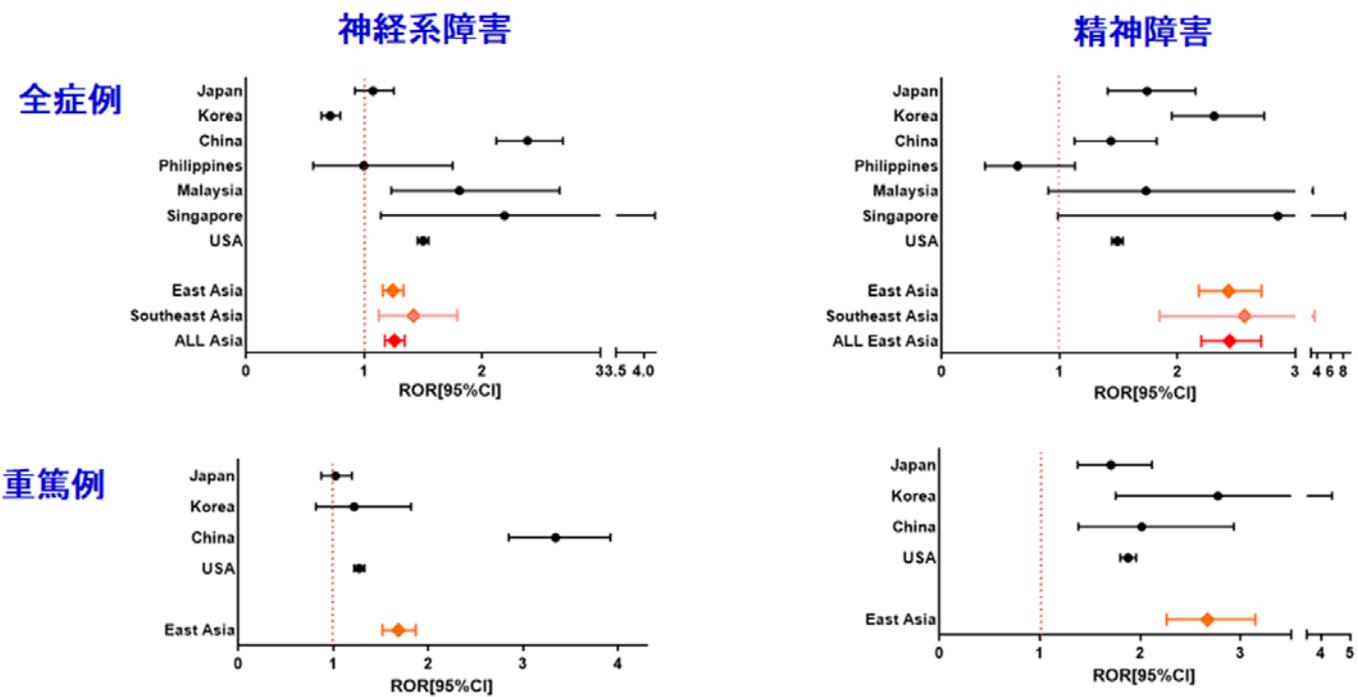
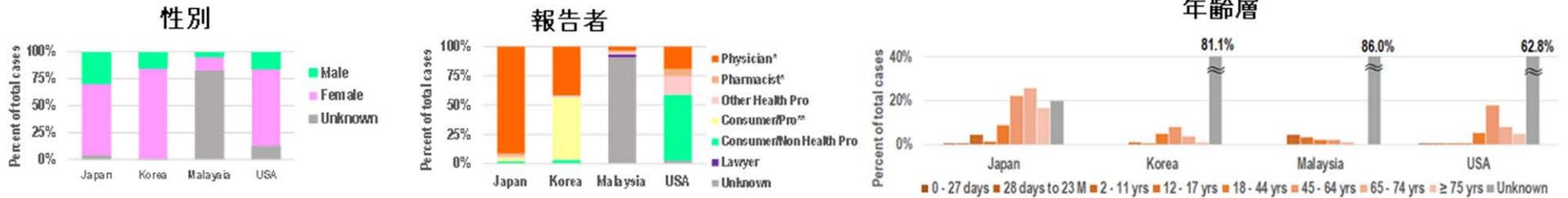


図5 各国のアリピプラゾールによる主要な副作用（カテゴリー）の報告オッズ比（vs. オランザピン）の国間比較

トシリズマブ



メトトレキサート



*他の報告者（下層）との組合せ含む
 **Pro: 医療従事者（Physician, Pharmacist, Other Health Pro）

図6 各国の免疫抑制剤による副作用報告症例の基本属性及び報告者の国間比較
 縦軸：国別の薬剤ごとの対象症例の全報告件数に対する割合（%）

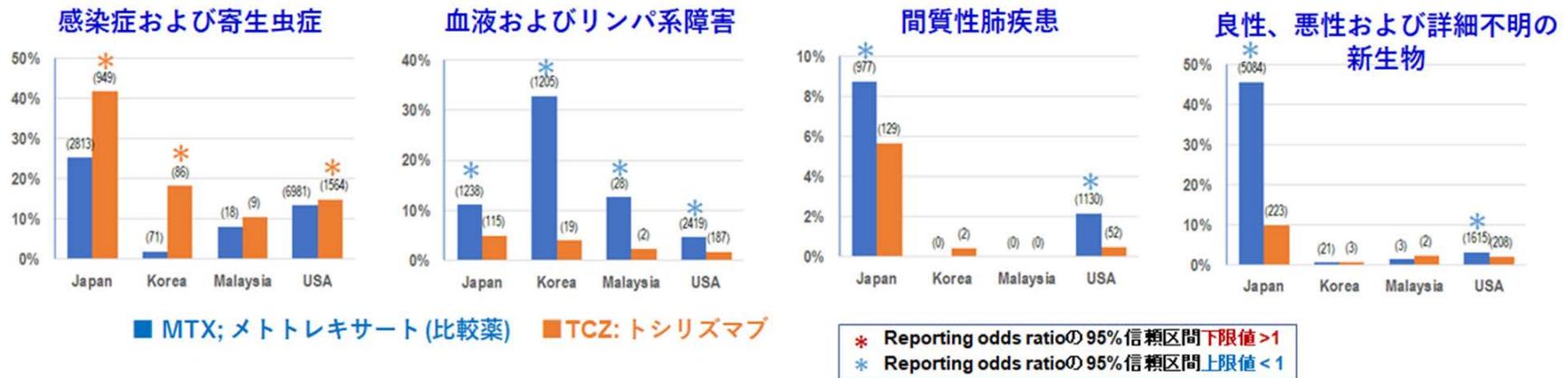


図7 各国の免疫抑制剤による主要な副作用（カテゴリー）の報告割合の国間比較
縦軸：国別の薬剤ごとの対象症例の全報告件数に対する割合（%）
（ ）内の数値は報告件数を示す
注）図の*印は Reporting odds ratio が有意な場合、報告件数の多い薬剤に付記

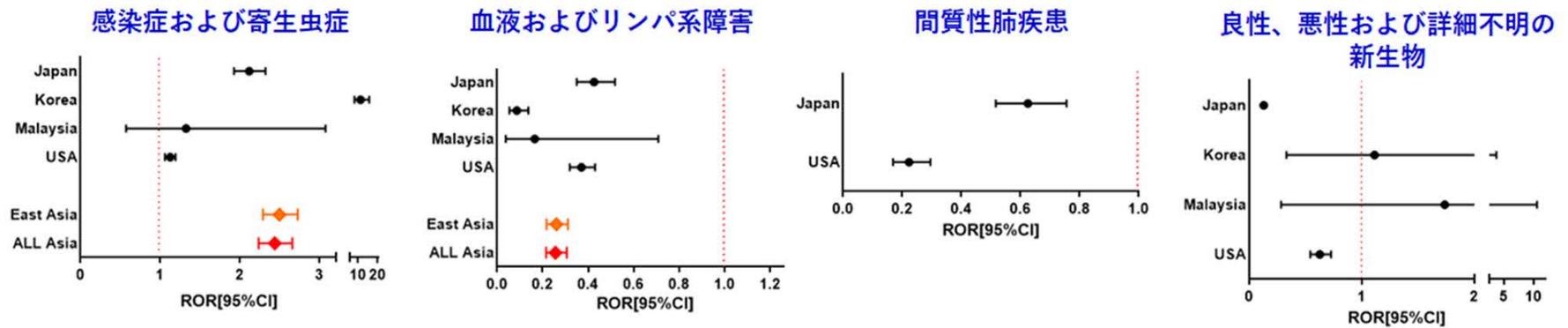


図8 各国のトシリズマブによる主要な副作用（カテゴリー）の報告オッズ比 (vs.メトトレキサート)の国間比

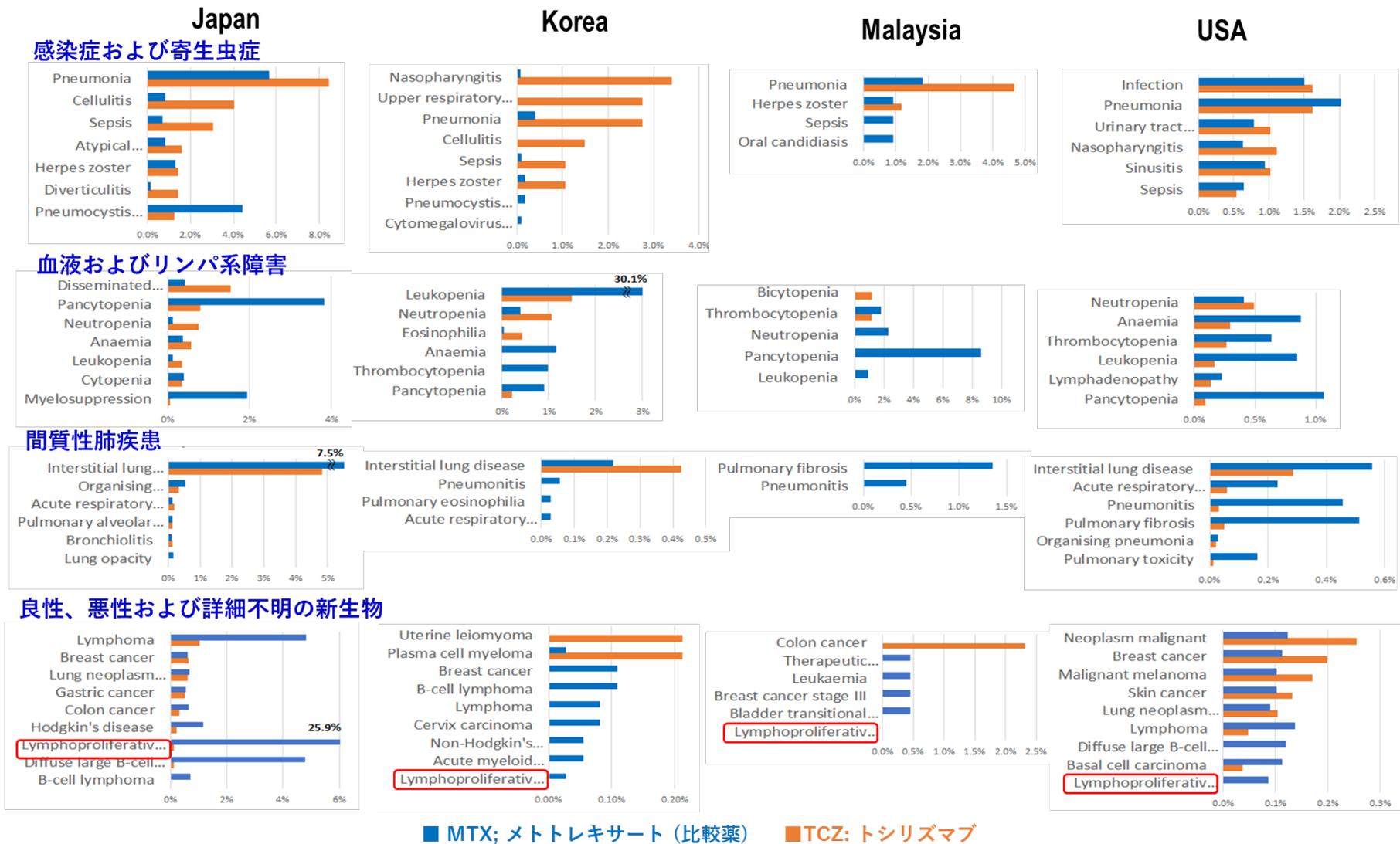
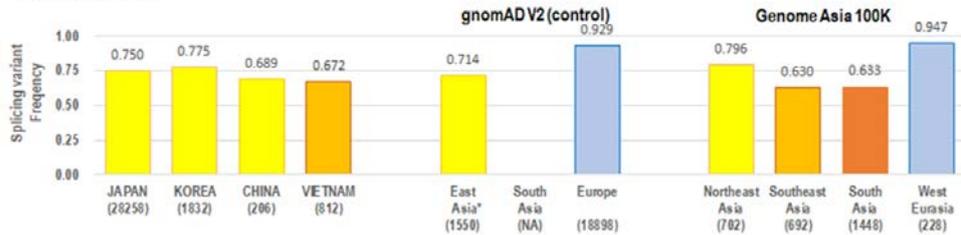


図9 各国の免疫抑制剤による主要な副作用（基本語）の国間比較
縦軸：国別の薬剤ごとの対象症例の全報告件数に対する割合（%）

CYP3A5

CYP3A5*3

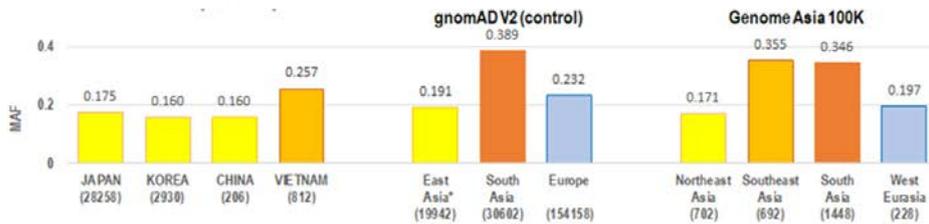


アジア内の差

2倍未満

CYP2B6

CYP2B6 516G>T (Q172H)



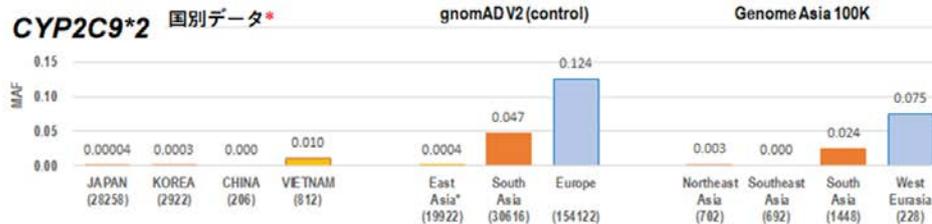
アジア内の差

2倍以上

東<東南・南

CYP2C9

CYP2C9*2 国別データ*



アジア内の差

2倍以上

東・東南<南

CYP2C9*3



2倍以上

東・東南<南

CYP2C9*2+*3



2倍以上

東・東南<南

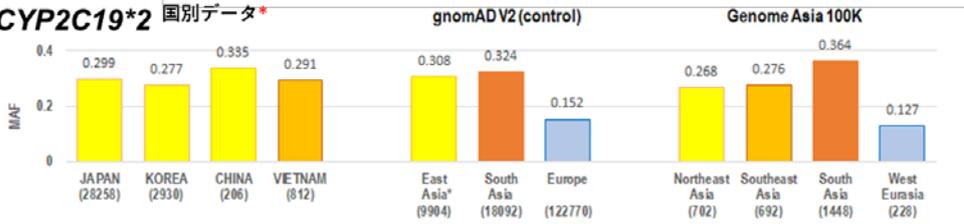
図10 アジア及び欧州地域集団におけるCYP3A5,CYP2B6及びCYP2C9多型のアレル頻度の比較

()内の数値はアレルの総数

*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project, VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

CYP2C19

CYP2C19*2 国別データ*



アジア内の差

2倍未満

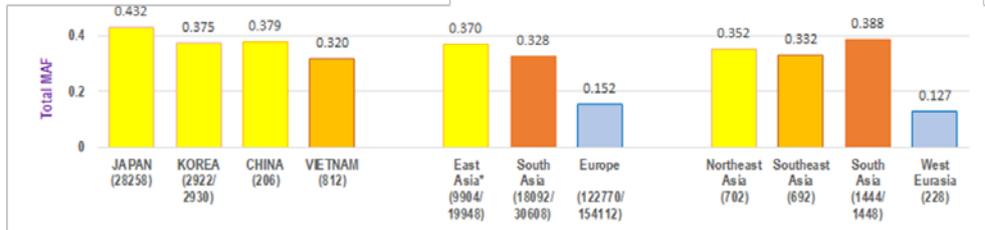
CYP2C19*3



2倍以上

東・東南 > 南

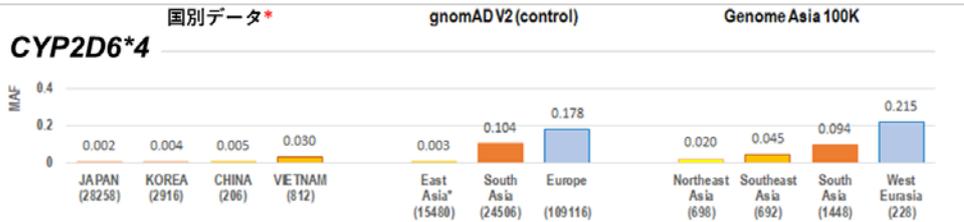
CYP2C19*2+*3



2倍未満

CYP2D6

国別データ*

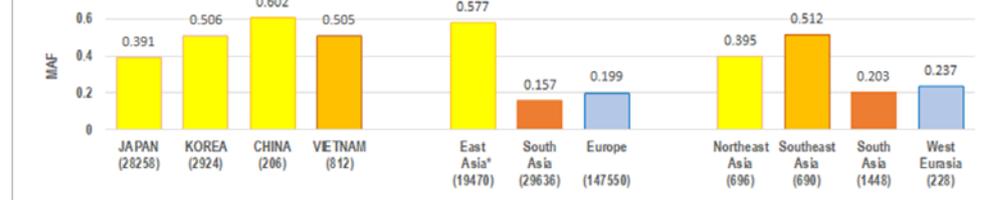


アジア内の差

2倍以上

東 < 東南 < 南

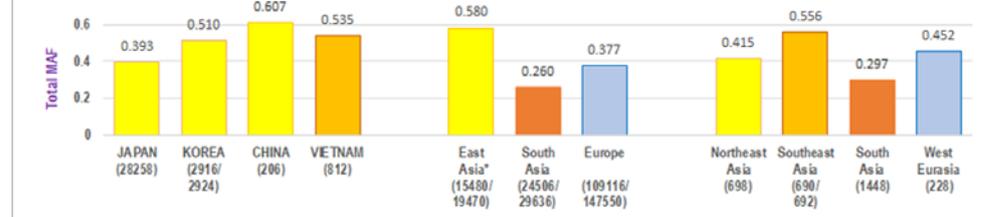
CYP2D6*10



2倍以上

東・東南 > 南

CYP2D6*4+*10



~2倍

東・東南 > 南

図11 アジア及び欧州地域集団におけるCYP2C19及びCYP2D6多型のアレル頻度の比較
()内の数値はアレルの総数

*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project,
VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

NAT2



図12 アジア及び欧州地域集団におけるNAT2多型のアレル頻度の比較
() 内の数値はアレルの総数

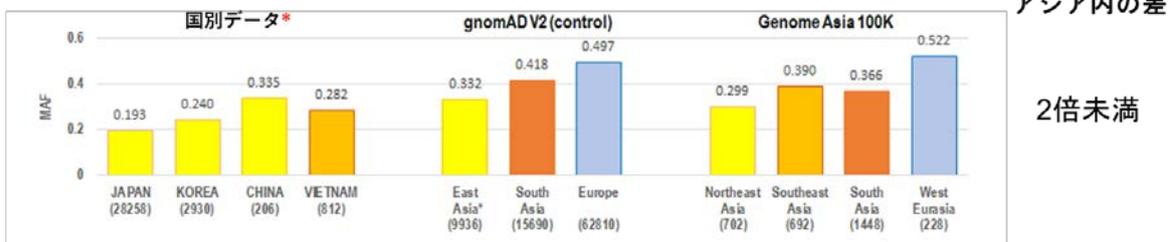
*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project,
VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

UGT1A1



FCGR2A

FCGR2A c.535A>G (H131R)



FCGR3A

FCGR3A c.818A>C (F158V)

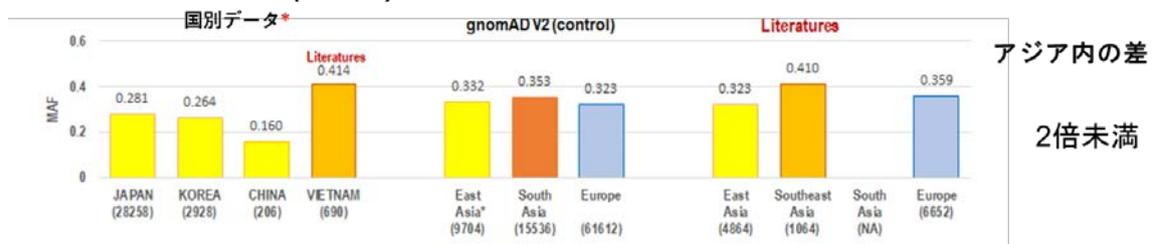


図13 アジヤ及び欧州地域集団におけるUGT1A1, FCGR2A及びFCGR3A多型のアレル頻度の比較

() 内の数値はアレルの総数

*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project, VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Databa

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

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 医学部附属臨床研究センター 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5ヶ国、インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの臨床試験をとりまく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、現地 CRO の協力を得て、各国の臨床試験における key opinion leader にあらかじめ健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙を送付、その回答に基づいて web 面談を行った。5ヶ国いずれにおいても新薬開発のための臨床試験数は増加しており、国際共同試験にも相当数参加していた。新薬開発の規制状況、試験開始前の手続きなどについては国により軽微な相違があるものの、臨床試験を施行している医療機関、試験を担当する医師は質の高い国際共同試験を行うことが総論的には可能であると思われた。一方で臨床試験の対象疾患によっては、医療機関の得意分野、疾患の疫学等につき留意する必要があると思われる。

研究分担者 熊谷雄治 北里大学
医学部附属臨床研究センター 教授

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。これまでは主に東アジア地域における共同試験の可能性に興味を持たれていたが、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。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。初年度はタイ、ベトナム、インドネシア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い、本年度はその理解をさらに深めるために、各国の臨床試験における key opinion leader を対象に健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙を送付、その回答に基づいて web 面談を行うこととした。

B. 研究方法

インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの5カ国について、日本のCROであるEPSインターナショナルに調査の仲介を依頼した。現地CROの協力を得て、各国の臨床試験における key opinion leader (KOL)を選定した。各国のKOLに対

しあらかじめ国民の背景、健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関する質問紙（添付資料1）を送付し、その回答に基づいてweb面談を行った。インドネシア、タイ、ベトナムの調査結果によっては昨年度の公表資料による調査と重複あるいは数字が異なる部分もあるが、今回の調査により得られた情報を更新されたデータとした。（各国の質問紙への回答を資料2-6として添付）

C. 研究結果

1) インドネシアの状況と臨床試験を行う際の留意点

インドネシアは主な島が13、総数17000以上の島から構成される国家であり、人口2億7000万人以上、その58%がジャワ島に居住している。平均年齢は28.1歳と若年者が多い国である。若年層の識字率は高い。300以上の他民族国家であるがジャワ人、スダ人で半数を越え、少数民族は地域的に分布しており、臨床試験を行う医療機関では、共通語であるインドネシア語での意思疎通が十分可能である。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。がんの有病率は乳がん、肺がん、前立腺がん、大腸がん、肝がんの順に高く、進展した状態で診断されることが多い。感染症は特に結核が喫緊の課題となっている。マラリアも多数例存在する。さらに島嶼部におけるワクチン接種の普及も課題であるようだ。

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、官民混合の保険制度である。

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。臨床試験は国独自のシステムへ登録する必要がある。

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。2015年から生物学的検体の送付に許可が必要となり、国際共同試験数が一時的に減少したが、現在ではBPOMの努力もあり再び増加している。臨床試験の数については添付資料2に詳細を示す。主な試験の対象疾患は感染症、代謝疾患、呼吸器疾患、循環器疾患等である。BPOMへの申請は原則としてインドネシア語であり、現地CROを介して試験を開始することが通常である。医療機関、責任医師等の公式な認定制度はないが、十分な研修が行われている。

インドネシアは国際共同試験参加の大きなポテンシャルを有している。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、大規模な試験に適している。ワクチンの治験のような大規模で緊急の試験についても参加できる能力を有している。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ことから、適応疾患、試験の種類によって選択される地域となると思われる。

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6980万人の国である。約半数がバンコク周辺に居住しているが、基本的には米作農家が主体の国家である。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。多民族国家であるが人口の95%以上がタイ人であり、そのほかは居住地域が限定された少数民族である。このため、臨床試験のICFはタイ語で作成されている。

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、慢性腎臓病である。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おり、慢性腎臓病への対応が最近の課題になっているとのことであった。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ケアが国家医療保障制度（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。

グローバル企業の支社が以前より存在していたため国際共同試験へは古くから参加しており、がん領域、HIV 感染症などの経験が豊富である。これらの試験は国の主導もあり、主に大学病院で施行されてきた。現在、臨床試験の増加に伴って大学病院が飽和状態となる疾患領域もあり、一般病院での臨床試験が増加している。また倫理審査とタイ FDA での審査に時間を要し、試験施行まで時間がかかるという問題点が存在していたが、並行審査システムの導入、レビュー期間の短縮が図られ、開始までの期間は短縮されている。FDA は one stop agency と標榜しており、効率化に努めている。臨床試験の審査は FDA が認定した倫理委員会で行われ、施設固有のものに加えて中央審査委員会も存在している。

タイで臨床試験を行う利点として、多くの疾患について未治療の患者プールが大きいこと、臨床試験に関する人材、とくに薬剤師が多く CRO も充実していること、臨床試験実施のためのインフラが整備されており、コストパフォーマンスが高いことが挙げられる。

3) フィリピンの状況と臨床試験を行う際の留意点

フィリピンは西太平洋の 7,000 以上の島からなる国家であり、人口は 1 億 9 百万人で、タガログ、セブアノ、イロカノなどの多民族からなる。35 歳未満が半数以上を占める若い国であるが、高齢化が進み始めている。識字率は若いほど高いが、全年齢層で 90% を超えている。使用されている言語の種類は多いが、先住少数民族が臨床試験にふくまれることはきわめて稀で、ICF としてはタガログ語または英語

による文書でほとんどがカバーできるとの KOL からの情報であった。

公的な保険制度によりカバーされる領域は広くはなく、特にがん領域において経済的な理由で臨床試験に参加する患者数も相当数あるとの情報であった。

死因としては虚血性心疾患、脳卒中、がん、糖尿病が多く、有病率としては心血管疾患、糖尿病、がん、慢性閉塞性肺疾患の順であった。がんは乳がん、肺がん、大腸がん、肝がんが多い。臨床試験の規制はフィリピン FDA (PFDA) が行っている。審査プロセスは平行であるが、倫理委員会のプロセスに 3-5 ヶ月を要する。これは施設の契約プロセスが非常に高位の、場合によっては首相レベルの、署名が必要なことが一因とも考えられる。倫理委員会は Philippine Health Research Ethics Board (PHREB) によってレベルも含めて認定される。

臨床試験数は多く、現時点で ClinicalTrials.gov に登録された試験は約 1,000 件、第 3 相試験が半数以上を占め、総じてがん領域が多いが、最近の傾向として感染症、ワクチンの試験が増加している。（添付資料 4 参照）臨床試験の施設には認定制度はないが、責任医師等の GCP 教育は十分に行われている。現在の問題点としては COVID-19 関連試験により飽和状況が生じ、責任医師、スタッフのリソースが極端に不足していることがあげられる。臨床試験を行う医師は日常診療に加えて業務を行っており、疲弊している状況がうかがえた。これらの状況に対し、医療機関における臨床試験センターの必要性が認識され、マニラ大学が臨床試験センターを設立準備中であるとの情報を得た。

4) 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 9,820 万人、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 85% 以上がキン族とされ、実際の臨床試験参加者のほとんどがキン族であるため、ICF はベトナム語で作成される。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75.25歳。主な死亡の原因は脳卒中、心臓病、慢性閉塞性肺疾患であり、問題となっている疾患として、ウイルス性肝炎、STDが挙げられる。主ながんは肺がん、肝がん、乳がん、胃がん、大腸がんの順であるが、多くは症状が重篤化して受診するため進行がんが多く早期がんの症例は少ない。現在、がんのレジストリシステムがないため詳細は不明とのことであった。

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いる。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。また、各省庁や軍の医療機関も存在する。病院の80%、病床数の95%が公立である。臨床試験のほとんどは公立病院で行われてきた。私立病院は医療ケアへの集中と訴訟リスクを避けるために臨床試験には参加していなかったが、最近少数参加する例が現れている。このため、ベトナムの臨床試験が急速に注目を集める中、CROが多く設立され臨床試験の幅が広がっている。2021年までに登録された臨床試験数は636試験、疾患としては感染症、呼吸器疾患、消化器疾患、免疫疾患などがある。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。ASTTとNECBRの申請は同時に可能であり、平行プロセスとされている。開始にあつて臨床試験の登録は求められていない。最近、医療施設は臨床試験の実施にあたって、MoHによるGCP認定制度が開始され、倫理委員会、施設、

経験、トレーニングについての基準リストが示されている。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。ベトナムでは臨床試験に参加した責任医師等へ報酬が発生することもあり、症例のリクルートは円滑である。現在、官民共同で感染症および熱帯病のワクチンの開発、心血管疾患、後期がんおよび腎疾患の臨床試験などに焦点を当てている。

5) マレーシアの状況と臨床試験を行う際の留意点
マレーシアはマレー半島およびボルネオ島の一部からなる多民族国家である。人口は3,270万人で民族的にはマレー系が70%、中国系22%、インド系7%からなる。平均余命は76.4歳である。高齢者での識字率は77.2%であり、他民族性とあいまってICFの作成には留意すべきである。主な死因は虚血性心疾患、肺炎、脳卒中、慢性閉塞性肺疾患、慢性腎臓病である。生活習慣病により、増加する慢性腎臓病の増加が問題視されている。主ながんは乳がん、大腸がん、肺がん、鼻咽頭がん、肝がんである。ヘルスケアはMinistry of Health (MOH)が担当している。保険システムは公的なユニバーサルケアと私的保険から成り立っており、私立病院による高度なケアは裕福層が主な対象である。臨床研究はMoHの機関であるNIH(National Institute of Health)が担当しており、新薬開発に関してはNPR(National Pharmaceutical Regulatory Agency)が担当している。マレーシアで行われる臨床試験は国のデータベースであるNMRR(National Medical Research Register)にwebサイト経由で登録する必要があり、必要書類をまとめた上でNMRR登録番号を取得するのに10日間ほど要する。倫理審査委員会はMoH管轄の施設および資料を用いる研究を対象とした中央審査委員会(MREC)と各施設における審査委員会(LEC)の2つが存在する。2階建構造ではなく、MRECはMoHで行われる治験においてはLRECとして機能することもある。LECはNPRおよびFERCAPへの登録が求められている。

審査に要する期間は60～90日である。2021年に登録された臨床試験数は121件であり、第2相試験が31件、第3相試験が58件であった。対象疾患は感染症、がん領域、血液疾患等が多かった。臨床試験施設に対する認定制度が存在しており、医療機関ごとに臨床試験センターのような支援組織を有している。また一部の施設では他の東南アジアで見られないタイプの薬物動態試験を行うユニットが設けられている。

マレーシアで特筆すべきことはCRM (Clinical Research Malaysia) の設立である。2012年にMoHにより設立されたこの組織は企業治験の推進に向けた活動を継続して行なっている。企業と実施施設の橋渡しも可能で、2021年には臨床試験広告サービス、治験関連物廃棄業務も開始している。経験豊富なCROも20社以上存在しており、国際協同試験の体制は構築されている。一方でフィリピンと同様に臨床試験を行う医師は多忙な日常診療の傍ら業務を行っているものの、試験業務の評価は高くなく、新しい医師の積極的な参加が難しいという意見も聞かれ、疲弊している状況がうかがえた。

D. 考察

インドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシアの5カ国について、国際共同試験を行うパートナーとしての視点から調査を行なった。いずれの国においても臨床試験の体制整備はかなり進んでおり、程度の差はあるものの国際共同試験の参加経験を有していた。臨床試験の規制、審査制度には若干の相違があるものの、基本的な手順は我が国を含む東アジアと同様であり、試験立案の際のバリアーになるものはすくないと思われた。一方で立案時に参加国の事情を配慮する必要がある点もみられた。たとえば、マレーシア、インドネシアでは生物検体の輸出に許可が必要となっており、許可に要するタイムライン、検体の取り扱いに関するあらかじめの配慮が必要であろう。また、東南アジアという地理的に近い国々であっても、好発する疾患の種類・がん腫により患者プールが異なることもうかがえる。がん領域の臨床試験においてはいずれの国も我が

国より進行癌の症例が多く、肝がん、上咽頭がんなど地域特有のものも見られている。KOLから聴取した意見では生活習慣病などの非伝染性疾患の国際共同試験が多く行われているが、国民のために必要な新しい医薬品として、抗結核薬、デング熱治療薬、ワクチンなどが挙げられていることは、今後の協力体制の確立において重要であると思われた。今回調査した国々において、臨床試験を行う施設の整備、スタッフの教育と経験は国際共同試験を行うために十分なものであるが、その臨床試験を行う施設に限られていることも認識する必要がある。実際、大学病院での治験が飽和状態となり、あらたな施設の参加が求められている部分も存在していた。多民族国家や少数民族が存在する国、あるいはヘルスケアシステムがカバーする範囲が異なる国におけるインフォームドコンセントのあり方は懸念の一つであったが、いずれの国においても問題なく施行されているとのことであった。いくつかの国で、臨床試験に携わる医師のキャリアパスに関する意見を聴取できたことは興味深いものであった。我が国と同様に医師は日常の多忙な業務と並行して臨床試験を行っているが、そのサポート体制、業績としての評価、経済的な見返りなどの点で問題点を指摘するKOLもあった。この問題は各国の方針、体制に関わるものであるが、情報、問題意識をアジア全体で共有して議論する価値がある問題であると思われた。臨床試験の申請、責任医師の選定にあたっては各国特有の制度、状況がありうるため、十分な事前調査を行うこと、必要に応じて現地CROの協力を求めることが望ましいと思われたが、今回調査した5カ国について、国際共同試験のパートナーとすることは十分に可能なものと考えられる。

E. 結論

東南アジアのインドネシア、タイ、フィリピン、ベトナム、マレーシア5カ国において臨床試験の状況について調査を行なったところ、患者プールの種類、規制状況、医療機関の規模などに若干の相違はあるものの、事前に各国の状況を十分に理解し、戦略を練ることにより、国際共同試験を共に行うことは十

分に可能であると思われた。

F. 健康危険情報 該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表 該当せず

2. 学会発表

第 42 回日本臨床薬理学会 学術総会

シンポジウム ICH E17 の国際共同治験への実装

「アジアにおける治験の実施環境」

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 該当せず

2. 実用新案登録 該当せず

3. その他 該当せず

令和3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

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、東アジア地域等と比較しながら検討した。主に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/>)等の公表情報をもとに解析を実施した。

その結果、日本で承認された医薬品のうち、国際共同治験を主な臨床成績として承認された医薬品の割合は、年々増加し2020年度には50%を超え、日本の国際共同治験への参加が定着してきているものと考えられた。治験実施地域として、東アジアの参加は増加傾向が認められたが、東南アジア及び南アジアの参加については、増加傾向は認められなかった。また、抗悪性腫瘍剤に関する国際共同治験が約40%と最も多く、第Ⅲ相試験として実施された試験が約80%であったが、アジア地域のみが参加して実施された治験は全体の約8%で、多くは、欧米等を含む多地域での治験であった。東アジアは小規模から大規模な治験のいずれにも参加が認められたが、東南アジアは小規模から中規模な治験での参加が多かった。さらに、アジアからの参加が第Ⅲ相試験における日本人症例の組み入れ割合に与える影響を検討したところ、東アジア、東南アジア又は南アジアのいずれが参加した治験であっても、総症例数に占める日本人症例数の割合には大きな変化はなく、一方で、各地域ごとでの症例数については不明な場合も多く、解釈には限界があるが、東アジア又は東南アジアが参加した治験においては、総症例数に占めるアジア人種の割合の増加が認められた。したがって、日本とアジア地域、特に東南アジア地域とのさらなる連携の可能性が示唆され、東アジアや東南アジアが参加することで、アジア人種のデータを充実できる可能性もあり、アジア地域におけるさらなる連携が重要と考えられた。

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、東アジア地域等と比較しながら検討した。

B. 研究方法

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、添付文書、インタビューフォーム又はClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>)等の公表情報をもとに、昨年度の検討を踏まえて整理した下記の調査項目等について、データを収集し解析を行った。

- 開発相
- 治験実施期間
- 治験実施国

- 対象疾患
- 症例数 など

また、治験実施国については、下記に従い東アジア、東南アジア又は南アジアに分類した。

- 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

C. 研究結果

日本で承認された医薬品のうち、国際共同治験を主な臨床成績として承認された医薬品の年度別の割合は、2007年度では1.2%に過ぎなかったものの、その後年々増加し、2018年度には40.7%、2019年度には44.1%、2020年度には50.4%となっており、近年では日本で承認される医薬品の約半数において、国際共同治験の成績を主な根拠として承認されている。これらの国際共同治験に関し、下記の知見が得られた。

- 治験実施地域については、国際共同治験の数が増加するにつれ、東アジアが参加している割合は増加し、近年では国際共同治験の80%程度に東アジアが参加していた。一方、東南アジア及び南アジアの参加については、参加割合が増加する傾向はなく、近年では東南アジアの参加は約30%未満、南アジアの参加は約10-20%未満に留まっていた。
- 第Ⅲ相として実施された国際共同治験については、近年参加国数が増加する傾向が認められたが、アジア地域においては、特に参加国数としての増加は認められなかった。

2018年度及び2019年度に国際共同治験を主な根拠として承認された医薬品について、国際共同治験の特徴をさらに検討した。薬効分類別では、抗悪性腫瘍剤に関する国際共同治験が40%程度と最も多く、また、開発相別では、第Ⅲ相試験として実施された試験が約80%であった。東南アジアからは、マレーシア、タイ、シンガポール、フィリピンの参加が主に認められた。また、国際共同治験のうちアジア地域のみが参加して実施された治験もあったが、その割合は全体の8%程度であり、多くは、欧米等を含む多地域での治験であった。

総症例数に基づき国際共同治験の規模をみると、東アジアは小規模から大規模な治験のいずれにも参加が認められたが、東南アジアは小規模から中規模な治験での参加が多かった。アジアからの参加が第Ⅲ相試験における日本人症例の組み入れ割合に与える影響を検討したところ、対象と

した国際共同治験に関しては、東アジア、東南アジア又は南アジアのいずれが参加した治験であっても、総症例数に占める日本人症例数の割合には大きな変化は認められなかった。一方で、各地域ごとでの症例数については不明な場合も多く、解釈には限界があるが、東アジア又は東南アジアが参加した治験においては、総症例数に占めるアジア人種の割合の増加が認められた。

D. 考察

国際共同治験の結果を主な臨床試験成績として日本で承認された医薬品数は年々増加しており、その割合も50%超となっていることから、日本の国際共同治験への参加が定着してきているものと考えられた。また、東アジアの参加は同様に増加しているものの、東南アジアの参加は増加傾向が認められなかったことから、日本と東南アジア地域とのさらなる連携の可能性が示唆された。また、東アジアや東南アジアが参加することで、アジア人種のデータを充実できる可能性もあり、アジア地域におけるさらなる連携が重要と考えられた。

E. 結論

本年度の検討で東アジア、東南アジア及び南アジアの国際共同治験への参加状況とその特徴が明らかとなった。収集したデータについて、さらに検討を進め、今後の国際共同治験を計画する上での留意事項を整理する予定である。

F. 健康危険情報：

なし

G. 研究発表：

1. 論文発表

- 1) Noguchi, A., Hanaoka, H. & Uyama, Y. Potential future drug development lag in Japan based on an analysis of multiregional clinical trials in the US, Europe, and East Asia. *Therapeutic Innovation & Regulatory Science* 56, 523-9 (2022). 10.1007/s43441-022-00381-5

2. 書籍

- 1) Uyama, Y., Otsubo, Y., Kamada, S. & Aoi, Y. General introduction of E17. In: *Simultaneous Global New Drug Development: Multi-Regional Clinical Trials after ICH E17* (eds. Li, G., Binkowitz, B., Wang, W., Quan, H. and Chen, J.) 1-10 (CRC Press, Florida, 2022).

- 2) Aoi, Y., Kamada, S., Otsubo, Y. & Uyama, Y. Implementation of the ICH E17 guideline in Japan. In: *Simultaneous Global New Drug Development* (eds. Li, G., Binkowitz, B., Wang, W., Quan, H. and Chen, J.) 95-102 (CRC Press, Florida, 2022).

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

別紙 4

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
Uyama, Y. Otsubo, Y. Kamada, S. Aoi, Y.	General introduction of E17.	Li, G. Binkowitz, B. Wang, W. Quan, H. Chen, J.	Simultaneous Global New Drug Development	CRC Press	Florida	2022	1-10
Aoi, Y. Kamada, S., Otsubo, Y. Uyama, Y.	Implementation of the ICH E17 guideline in Japan.	Li, G., Binkowitz, B., Wang, W., Quan, H. Chen, J.	Simultaneous Global New Drug Development	CRC Press	Florida	2022	95-102

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.	Efficacy Comparison for a Schizophrenia and a Dysuria Drug Among East Asian Populations: A Retrospective Analysis Using Multi-	<i>Ther Innov Reg Sci</i>	55	523-538 doi: 10.1007/s43441-020-00015-0	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	<i>Clin Pharmacol Ther</i>	109(6)	1555-1563 doi:https://doi.org/10.1002/cpt.2121	2021
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	<i>Clin Transl Res Clin Sci</i>	14(3):	1002 - 1014. doi: 10.1111/cts.12964.	2021

Ri, M., Iida, S., Maruyama, D., Sakabe, A., Kamei, R., Nakashima, T., Tohkin, M. , Osaga, S., Tobinai, K., Fukuhara, N., Miyazaki, K., Tsukamoto, N., Tsujimura, H., Yoshimitsu, M., Miyamoto, K., Tsukasaki, K., Nagai, H.	HLA genotyping in Japanese patients with multiple myeloma receiving bortezomib: An exploratory biomarker study of JCOG1105 (JCOG1105A1).	<i>Cancer Sci.</i>	112(12)	5011-5019. doi.org/10.1111/cas.15158	2021
Noguchi, A., Hanaoka, H. & Ueyama, Y.	Potential Future Drug Development Lag in Japan Based on an Analysis of Multiregional Clinical Trials in the US, Europe, and East Asia.	<i>Ther Innov Reg Sci</i>	56	523-529	2022

令和4年 3 月 30 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3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。

厚生労働大臣 殿

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

次の職員の令和3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） 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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

厚生労働大臣 殿

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

次の職員の令和3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） 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）
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和4年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 北里大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 島袋 香子 (公印不要)

次の職員の令和3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。

令和4年3月8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



次の職員の令和3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)
人を対象とする生命科学・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"/>
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"/>
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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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。