

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4年度 研究代表・分担報告書

研究代表者 頭金 正博

令和 5 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告	
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 ---	1
頭金正博 (研究代表者)	
II. 研究分担報告	
1. データベースを用いた有効性の解析 -----	8
頭金正博 (研究代表者)	
2. 用法・用量及び副作用診断基準等調査 -----	32
中村亮介 (研究分担者)	
3. 副作用報告データベース解析及び遺伝子多型頻度調査 -----	39
佐井君江 (研究分担者)	
4. 臨床試験と医療実態の調査 -----	48
熊谷雄治 (研究分担者)	
5. 治験状況の実態調査 -----	50
宇山佳明 (研究分担者)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	53

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。抗精神病薬のアリピプラゾールを対象にして東南アジア地域を含むアジア地域での国際共同治験のデータを用いて有効性・安全性の地域差（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の違いは、地域差ではなく施設間の違いに起因する可能性が考えられた。東南アジア諸国での用法・用量の調査から、シンガポールで承認され日本でも承認済みの4品目について調査したところ、用法・用量は基本的に日本国内と同様であった。一方、有効成分の含有量の異なる剤がシンガポールでのみ開発されている例があった。また、副作用の診断基準は東南アジア諸国と欧米諸国とで大きな差異はないと考えられた。主要な薬物応答関連遺伝子の多型を対象に、東南アジアを含むアジア地域ならびに欧州地域集団のアレル頻度を比較した研究からは、アジア民族（東、東南、南アジア）の間で、機能変化をもたらす主要な責任アレルの種類や、それらのアレル頻度に大きな差が認められる多型など、留意すべき多型が複数存在することが明らかとなった。アジア地域での国際共同治験の動向についての調査結果から、東南アジア地域での国際共同治験は、比較試験よりも非対照試験での参加が多く、国際共同治験への参加は限定的であった。東南アジア諸国での臨床試験の実施環境に関する調査から、東南アジアにおける国際共同試験は十分に実施可能と思われたが、国・地域による審査制度、機器等の輸入の問題、臨床試験実施のための資源等を考慮する必要性が示唆された。以上の事項を踏まえて、今後は、日本と東南アジア諸国がさらに連携することで、東南アジア地域での国際共同治験の活性化に繋がると考えられた。

研究分担者 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
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 (独) 医薬品医療機器総合機構 医療情報活用部 部長
研究協力者 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

A. 研究目的

本研究事業では、東南アジア諸国での新規医薬品開発のため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主な目的とした。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4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し、東南アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意点等の情報を提供することとした。

B. 研究方法

B-1 データベースを用いた有効性の解析

PubMed、EMBASE、ClinicalTrials.gov、医中誌及び（独）医薬品医療機器総合機構（PMDA）が公表している申請資料概要と審査報告書を利用し、アリピプラゾールを対象にした臨床試験データを網羅的に収集し、システマティックレビューを実施した。

B-2 用法用量及び副作用診断基準等調査

添付文書情報および審査報告書情報は、インターネット上で公開されている各国規制当局の情報を利用した。また、東南アジアの臨床医の SNS を対象に、臨床試験における副作用診断基準等に関するアンケート調査を行った。調査項目は、Q1.民族差の存在の自覚、Q2.副作用の診断基準、Q3.副作用診断基準の差異、の3項目とした。

B-3 薬物応答関連遺伝子多型の頻度調査

副作用発現や有効性に関わる3遺伝子4多型を調査対象に追加し、アジア各国（日本、韓国、ベトナム）の遺伝子多型データベ

ース、及び国際的なヒトゲノムプロジェクト等（1000 genome project, gnomAD, Genome Asia 100K）の公開情報を用いて、アジア民族（東、東南、南アジア）及び欧州地域集団のアレル頻度を比較した。また、これまでの全調査対象遺伝子多型の民族差について評価結果をまとめた。

B-4 国際共同治験状況の実態調査

2018年度及び2019年度に承認された医薬品のうち、国際共同治験のデータが主たる臨床成績であった品目を対象に、PMDAのホームページで公表されている審査報告書、申請資料又は ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>) 等の公表情報をもとに解析を実施した。

B-5 臨床試験と医療実態の調査

インドネシア、フィリピン、ベトナム、マレーシアの4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4名（インドネシア、フィリピン、ベトナム）から5名（マレーシア）選定しwebを介して調査を行った。

B-6 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まとめ

各分担研究者の成果をもとに、班会議を令和4年度は合計3回開催して、留意事項案を作成した。

（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

双極 I 型障害の躁病あるいは混合性エピソードと診断された患者を対象にして、アジア地域でプラセボ対照二重盲検比較試験として実施されたアリピプラゾールの国際共同治験の結果を用いて、東アジア地域（日本、中国、台湾）と東南アジア地域（インドネシア、マレーシア、フィリピン）での有効性をヤング躁病評価尺度 (YMRS) の変化量を指標にして比較した。その結果、マレーシアを除いて、YMRS の変化量は実地国による違いは見られなかった。マレーシアで実施された試験の結果を確認すると、プラセボ群の YMRS 変化量が、他国での試験の変化量と比較して、著しく高い値になっていた。一方、本剤群での変化量は他国での試験のデータと大きな差はなかった。以上の結果から、マレーシアで観察された有効性指標が他国のデータと著しく高い結果は、プラセボ群の値の違いが影響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

今年度はシンガポールの審査報告書を用いた用法・用量等の設定根拠の調査と、東南アジアの臨床医を対象とするアンケート調査による副作用診断基準の調査を担当した。シンガポールの審査報告書として、今年度新たに 6 品目が加わっていた。このうち、日本でも承認されていたものは 4 品目であり、その効能・効果および用法・用量を調べたところ、日本と大きく異なるものはなかった。アシミニブについては、両国とも 1 日 80mg の推奨用量であったが、日本が「1 回

40mg を 1 日 2 回」であるのに対し、シンガポールでは「80mg を 1 日 1 回または 40mg を 1 日 2 回」とされていた。ニラパリブについても、推奨用量は両国とも同様であるが、日本が 100mg 錠 1 種類であるのに対し、シンガポールでは 100mg 錠、200mg 錠、300mg 錠の 3 種があるなどの細かい違いがあった。また、人種差に関しては、ほぼ全てにおいて白人との比較が検討されていたが、臨床的に意味のある違いは認められないとの結論であった。東南アジアの臨床医を対象とするアンケート調査からは、民族差の存在は自覚しているものの、副作用の診断基準としては自国の基準と同程度に欧米の基準が採用されており、かつ両者の基準に大きな相違はない、という認識が示された。

C-3 薬物応答関連遺伝子多型の頻度調査

令和 2 年度から 4 年度までの全調査対象の多型 (12 遺伝子 19 多型) について、それらのアレル頻度のアジア民族差に関する評価をまとめた結果、対象の多型のうち、8 遺伝子 13 多型において、アジア民族（東、東南、南アジア）全体の間でアレル頻度に 2 倍以上の差が認められた。また、そのうち、5 遺伝子 5 多型 (*CYP2B6 Q172H*, *CYP2D6*4*, *UGT1A1*6*, *NUDT15 R139C*, *VKORC1 -1639A >G*) においては、東アジアと東南アジア民族の間でも、差が 2 倍以上認められ、また、1 遺伝子 2 多型 (*NAT2*5*, *NAT2*6*) についても、2 倍に近い差が見られた。

C-4 国際共同治験状況の実態調査

対象となった 165 の国際共同治験について詳細を検討したところ、その 90%以上は欧米等を含む広範な地域で実施される国際

共同治験であり、アジアのみで実施されている国際共同治験は少数であった。また、東南アジアが参加している国際共同治験の90%以上は、東アジアが参加している国際共同治験であった。東アジアが参加している国際共同治験を対象に東南アジアの参加傾向を検討したところ、東南アジアは比較試験よりも非対照試験での参加が多く、総症例数としては500-1,000例程度の国際共同治験に最も多く参加していたが、企業種別(内資又は外資)や疾患領域において特記すべき傾向は認められなかった。また、東アジアが参加していたが、東南アジアが参加していなかった国際共同治験について、同様の臨床試験が別途東南アジアで実施されている試験の割合は約9%と限られていた。

アジアからの参加が国際共同治験における日本人症例の組入れ割合に与える影響を検討した結果、第Ⅱ相又は第Ⅲ相のいずれの開発相であっても、他のアジアからの参加の有無にかかわらず、日本人症例の割合は約10%程度であり、アジアの参加は日本人症例の組入れに影響していなかった。一方で、アジア人種の症例割合は、日本のみが参加している国際共同治験よりも、東アジアが参加する国際共同治験、東アジア及び東南アジアのいずれもが参加する国際共同治験の順で徐々に増加しており、日本が他のアジアと同時に国際共同治験に参加した場合は、日本が単独で参加した場合よりもアジア人種の症例割合は20%程度大きいことが明らかとなった。アジア地域で罹患者数が多い疾患の治療薬等の治験の場合は、アジア人種の症例割合が多くなる可能性が考えられることから、アジア人種症例割合の年次変化を比較する場合は、試験の対象

品目の特徴の影響も考慮する必要があるが、傾向としては日本が他のアジア諸国と国際共同治験に参加した場合、日本が単独で参加した場合よりも治験全体のアジア人割合は大きいと考えられた。

C-5 臨床試験と医療実態の調査

臨床試験と医療実態調査の回答者の背景としては、インドネシア、フィリピン、ベトナムからは4名、マレーシアからは5名の回答が得られた。専門は多岐にわたっているが、おおむね医師経験10年以上であり、臨床試験の経験も多かった。直近3年間の試験数は国内試験、国際共同試験とも5件未満がほとんどである。試験計画作成への関与に関しては、14名が試験計画作成から関与していたが、その多くは国内試験であり、国際共同試験の試験計画作成に関与したもの2名のみであった。また、今回の調査から明らかになった国際共同試験で直面する問題点として挙げられたものは、データベースの共通化と審査委員会に要する時間であった。特にベトナムでは2つの委員会を通す必要があり、6-9か月要すること、また海外からの機器の輸入のための労力が大きいことが述べられていた。

臨床試験の実施体制に関する調査からは、臨床試験を行うための人的資源について、インドネシアは4名中3名が充足している(satisfied)と回答したが、それ以外の国では約半数が不足している(dissatisfied)と回答した。実施施設的环境については、ほとんどが充足している(neutral-satisfied)としていた。責任医師としての施設内の処遇については17名中6名が十分ではないとしていたが、国による明らかな違いは認めな

かった。臨床試験施行のために現在行われている支援として、インドネシア、マレーシア、ベトナムでは政府による支援体制、臨床試験ネットワークが挙げられており、さらに必要なものとして支援システムの構築、政府による支援、研究資金の確保が挙げられていた。

C-6 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まとめ

「はじめに」として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まとめることの必要性を述べ、続いて、各論として、各研究分担者の成果を記載した。以上の内容を踏まえて、最後に「東南アジア諸国(地域)での国際共同治験を実施する際の留意事項」をまとめた。

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。

既存の臨床試験データを用いた有効性の民族差に関する研究では、比較的有效性に関する地域差が生じる可能性が高いと言われている抗精神病薬の中からアリピプラゾールのアジア地域内での国際共同治験の成果を用いて、民族差(地域差)を検討したところ、一カ国(マレーシア)のみで有効性が他国の値と大きく異なっていた。これは、プラセボ群の値の違いを反映していたことから、抗精神病薬の有効性については、民族間(地域間)の影響より、施設間の影響を受ける可能性が高いと考えられた。

東南アジア諸国での用法・用量の調査から、日本とシンガポールにおいて、今回の調査品目について用法・用量の大きな違いはなかった。また、人種差については白人との比較が一般的となっている。一方、日本と欧米において診断基準の異なる副作用がある場合、そのような副作用は東南アジアの診断基準とも相違する可能性が高いと考えられるため、国際共同治験実施の際には十分な留意が必要になると思われる。

各民族(各地域)での薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度の比較研究から、東南アジアを含むアジア民族の間で、機能変化をもたらす主要な責任アレルの種類や、アレル頻度に大きな差が認められる多型など、留意すべき多型が複数存在することが明らかとなった。これらのことから、東南アジア地域を含む国際共同治験を実施する際には、*in vitro* 試験等において遺伝的要因による薬物応答性への影響が大きいことが推定される場合や、特に遺伝的要因の民族差が大きいと想定される場合には、地域および責任アレル等に基づく併合部分集団による解析を行い、遺伝的要因及びその他の民族的要因による医薬品の有効性及び安全性への影響について検討することは、医薬品評価において有用な情報となり得ると考えられた。

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、国際共同治験への東アジアの参加は定着しつつあるが、東南アジアの参加については限定的であり、今後、日本は他のアジア、特に東南アジアとさらに連携して対応することが必要と考えられた。日本と東アジアが参加している国際共同治験で実施されている民族的要因を早期に探索する目的

の臨床試験は東南アジアでほとんど実施されていなかったことから、日本と東南アジアとのさらなる連携は、アジアにおける医薬品開発の促進や効率化に寄与するものと考えられた。また、本研究対象となった試験と同様の傾向が今後も維持されるのであれば、東アジアや東南アジアが参加することで、日本人症例数に影響なく、アジア人種症例数の割合を増加させることが期待でき、アジア人種のデータをさらに充実させることで、ICH E17 ガイドラインで述べられている開発早期の段階からの民族的要因の考慮に関し、科学的知見に基づく検討を促進できる可能性があると考えられた。そして、同一プロトコル下でのアジア人種データのさらなる集積は、ICH E17 ガイドラインで提唱されている *pooled regions* 又は *pooled subpopulations* の適切な運用の検討にも役立つものと考えられた。

インドネシア、フィリピン、ベトナム、マレーシアの4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。今回調査を行った4カ国について国際共同試験が可能な状況にあることは、前回調査においてすでに明らかになっていたが、それに加えて責任医師、スタッフ等の経験と問題点について検討を行った。国際臨床試験の参加経験を有する研究者であっても、研究計画作成自体から関与することは少なく、おそらく企業等から依頼された試験に参加することが主体であると思われた。また、試験施行の人的資源は不足しており、何らかの支援を要すると回答した研究者が7割程度存在していた。このことから、国際共同試験への参加を依頼する場合には、地域における試験の施行環境を踏まえた上

で実施可能性を高める方策を考慮することも必要かと思われる。人的資源の不足は品質と関連することからも、国際共同試験に限る問題ではないが、効率の良い実施方法の模索も必要と思われる。我が国でも共通する問題である臨床試験を行う動機は社会への貢献が主であり、医師、研究者の義務として認識されていることがうかがえた。

E. 結論

東南アジア地域あるいはアジア地域での有効性及び安全性の民族差(地域差)について検討した。抗精神病薬の国際共同治験で一部の国での有効性に違いが見られたが、試験実施施設の影響が大きく、内的要因が関与する民族差とは考えられなかった。また、用法・用量に関する調査からは、国内のみで独自に開発を起している医薬品については、用量の違いになっている例があり、このような医薬品の有効性や安全性には他国と違いが生じる可能性が考えられた。また、東南アジア地域での治験環境や国際共同治験の実施状況についての調査からは、東南アジア地域での国際共同治験では、研究計画作成への関与が小さいことや、比較試験よりも非対照試験に参加している例が多いことが明らかになった。これらを踏まえて、今後は、日本と東南アジア諸国がさらに連携することで、東南アジア地域での国際共同治験の活性化に繋がると考えられる。

F. 健康危険情報 該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- Ambe K., Akita A., Wei J., Yoshii Y., Onishi M., Tohkin M. Comparison

of Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin between Patients in Asian and non-Asian Regions: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis *Clin Pharmacol. Ther* Mar 2. doi: 10.1002/cpt.2881

3. その他 該当無し

2. 書籍

該当無し

3. 学会発表

- 吉井優花、大西真由、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 既存の臨床試験データによる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の解析 第32回日本医療薬学会年会 9月23日-25日 高崎
- 大西真由、吉井優花、劉臨風、安部賀央里、頭金正博 臨床試験データを用いた生物学的製剤およびJAK阻害薬のメトトレキサート併用療法における有効性と安全性に関する研究 第43回日本臨床薬理学会学術総会 JPW2022 11月30日(水)~12月3日(土) 横浜
- 佐井君江、斎藤嘉朗 VigiBaseを用いた東及び東南アジア諸国の副作用発生状況の比較 - 抗精神病薬及び免疫抑制剤の解析 - : 第43回日本臨床薬理学会学術総会 JPW2022 11月30日(水)~12月3日(土) 横浜

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

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

東南アジア地域各国で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。直接経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性について、アジア地域と主に欧米諸国を含む非アジア地域で実施された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、血液凝固系機能を含む内的要因が影響している可能性が考えられた。メトトレキサートのアジア地域と欧米地域で実施された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。抗精神病薬のアリピプラゾールの有効性におけるアジア地域内での違いを検討した結果、有効性の違いは試験を実施した国の違いよりも、試験実施施設のの違いによる影響を受けた可能性が考えられた。以上の研究成果から、アジア地域と欧米地域との有効性の違いは内的要因の影響が大きく、一方、アジア地域内での有効性の違いは、外的要因の影響が大きいことが示唆された。

A. 研究目的

東南アジア地域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。最終年度の令和4年度は、これまでに解析を行ってきた新規経口抗凝固薬(DOAC)の有効性と安全性の民族差に関する研究および関節リウマチ(RA)患者への第一選択薬であるメトトレキサート(MTX)の有効性における民族差に関する研究の仕上げを行うとともに、新たに統合失調症・双極性障害における躁状態の改善

薬であるアリピプラゾールの有効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に関する研究を実施した。

抗凝固薬のワルファリンは有効性と安全性において、欧米系民族とアジア系民族との間で違いが示唆されているが、最近開発されたた 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、公表されている臨床試験データを用いてアジア地域と欧米諸国を中心とする非アジア地域を比較することで、民族差(地域差)の有無を検討した。令和4年度は、特に臨床試験毎で異なる被験者の背景因子をメタ回帰分析の手法を用いて調整し、真の民族差(地域差)の

有無について詳細に検討した。

また、MTXは、広く世界各地でRA患者に第一選択薬として使用されているが、各地域での投与量に違いがあることが明らかになっており（令和3年度 中村亮介研究分担報告書）、MTXの有効性あるいは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の審査報告書に加えて文献等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。

一般に、抗精神病薬の有効性については、臨床試験毎のばらつきが比較的大きく、また、試験の実施地域(民族)による違いが報告されている例がある。そこで、本研究では、統合失調症・双極性障害における躁状態の改善を目的に使用されているアリピプラゾールに着目し、東アジア地域と東南アジア地域での有効性の地域差(民族差)について、公表されている国際共同治験のデータを用いて検討した。

最終的に、以上の3種の研究成果をもとにして、アジア地域と主に欧米諸国を中心とした非アジア地域との間で生じる民族差(地域差)とアジア地域内での民族差が生じる要因を比較して考察した。

B. 研究方法

B-1 新規経口抗凝固薬(DOAC)のメタ回帰分析

PubMed、EMBASE、医中誌web及び(独)医薬品医療機器総合機構(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網羅的に抽出した。MTXの有効性は米国リウマチ学会の複合指標であるACR20%改善率を指標とした。安全性に関する指標は感染症等の有害反応のデータを抽出し相対リスク比(RR)を算出した。

B-3 アリピプラゾールの有効性の民族差(地域差)に関する解析

日本、中国、インドネシア、マレーシア、フィリピン、台湾で実施された国際共同治験の臨床試験データを用いて解析を行った。

当国際共同試験は、双極 I 型障害の躁病あるいは混合性エピソードと診断された患者を対象としたプラセボ対象二重盲検比較試験として実施され、有効性の主要評価項目としては、気分障害の評価指標であるヤング躁病評価尺度(YMRS)が用いられていた。

(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)のメタ回帰分析による民族差(地域差)の検出

PMDA による DOAC の審査報告書および公表文献を網羅的に検索し、令和 3 年度の検索結果を精査したところ、1 試験が非該当と判断され、最終的には合計 11 試験を対象にして DOAC の有効性と安全性に関するデータおよび各試験での被験者の背景情報を収集した。その結果、これらの試験から合計で 60,400 名のデータを集積することができ、そのうち 7,118 人がアジア地域、53,282 人が非アジア地域のデータであった (Figure 1)。各地域で実施され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(VKA)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。

まず、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 Stroke/SEE の発症リスクは、ワルファリンで治療された患者よりも低かった (アジア地域での RR : 0.62、95%CI : 0.49–0.78、I2 = 0%；非アジア地域での RR : 0.83、95%CI : 0.75–0.92、I2 = 0%)。さらに、Stroke/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 = 0.02) (Figure 2(A))。

安全性の比較では、アジア地域の大出血のリスクは、ワルファリン群よりも DOAC 群の方が低かった (RR:0.62、95%CI:0.51–0.75、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、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 = 0.004) (Figure 2(B))。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、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、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、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つ

た ($p = 0.36$) (Figure 2(B))。

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 (Stroke/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(A), (B))。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よりも高いことを示唆していた。

以上の 11 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、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 1)。有効性の主要評価項目である Stroke/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 2)。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。Stroke/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 ($p = 0.0021$)。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 3)。その結果、ワルファリン群に対する DOAC の Stroke/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 Stroke/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) ($p = 0.4426, 0.9207$)。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 ステマティックレビューによるメメトトレキサートの有効性と安全性における民族差(地域差)の検出

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 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 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 (Table 4)、6 試験がアジア地域で実施されたものであり (Table 5)、12 試験が欧米地域で実施された試験であった (Table 6)。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。

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。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。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。

Table 4 から Table 6 までの結果、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 4)。

C-3 アリピプラゾールの有効性の民族差 (地域差)に関する解析

双極 I 型障害の躁病あるいは混合性エピソードと診断された患者を対象にして、アジア地域でプラセボ対照二重盲検比較試験として実施された国際共同治験の結果を用いて、東アジア地域 (日本、中国、台湾) と東南アジア地域 (インドネシア、マレーシア、フィリピン) での有効性を YMRS の変化量を指標にして比較した。その結果、マレーシアを除いて、YRMS の変化量は実地国による違いは見られなかった (Table 7)。マレーシアで実施された試験の結果を確認すると、プラセボ群の YMRS 変化量が、他国での試験の変化量と比較して、著しく高い値になっていた。一方、本剤群での変化量は他国での試験のデータと大きな差はなかった。以上の結果から、マレーシアで観察された有効性指標が他国のデータと著しく高い結果は、プラセボ群の値の違いが影響していると考えられた。

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Stroke/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 (Stroke/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 3)。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Stroke/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、Stroke/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に着目した場合、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 (Figure 2(B))。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 (データは表示していない)。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、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 6mf/week~16 mg/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 10 mg/week 以上の用量が用いられており、最高用量も 12.5 mg/week あるいは 25 mg/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 (Figure 4)。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(Figure 4)。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。

抗精神病薬の有効性については、臨床試験の実施地域の影響を受けやすいことが報告されている。そこで、本研究では、アジア地域で実施されたアリピプラゾールの有効性を指標として、東アジア地域と東南アジア地域で比較した。その結果、両地域での有効性については、大きな違いが見られなかったものの、シンガポールで実施した試験の有効性のみが、他国のデータと比較して、著しい高値を示していた(Table 7)。高値を示した原因としては、有効性指標を本剤群とプラセボ群との差を有効性の指標としたため、プラセボ群での有効性の指標が他国より著しく低いためと考えられた。すなわち、アリピプラゾール自体の有効性の違いではなく、プラセボ群での指標の違いが原因と考えられる。抗精神病薬の有効性では、医療者の対応等でプラセボ群の値が変動することが知られており、今回の国際共同治験においても、実施地域の違いというより、試験施設違いが影響したものと思われ、今後の抗精神病薬の国際共同治験での留意点になると考えられた。

E. 結論

DOAC および MTX の有効性に関するア

ジア地域と欧米諸国を中心とする非アジア地域との間の民族差は、内的要因に起因する可能性が示唆された。一方、MTX とアリピプラゾールの有効性に関する東アジア地域と東南アジア地域での民族差(地域差)は、外的要因に起因する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表 (令和2年度～4年度)

1. 論文発表

1. Ambe K., Akita A., Wei J., Yoshii Y., Onishi M., **Tohkin M.** Comparison of Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin between Patients in Asian and non-Asian Regions: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis *Clin Pharmacol. Ther* Mar 2, 2023. doi: 10.1002/cpt.2881

2. 学会発表

- 吉井優花、大西真由、秋田彩佑、安部賀央里、頭金正博 既存の臨床試験データによる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の解析 第32回日本医療薬学会年会 9月23日-25日 高崎
- 大西真由、吉井優花、劉臨風、安部賀央里、頭金正博 臨床試験データを用いた生物学的製剤およびJAK阻害薬のメトトレキサート併用療法における有効性と安全性に関する研究 第43回日本臨床薬理学会学術総会 JPW2022

11月30日（水）～12月3日（土）横浜

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

Table 1 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
CHADS2	0.2179	0.1276	0.0876
History of VKA use	0.0257	0.0085	0.0026
History of ASA use	-0.0233	0.0159	0.1426
Follow-up duration	-0.0017	0.0032	0.5881
Major bleeding			
Weight	0.0223	0.0081	0.0058
Age	0.1602	0.0363	<0.0001
CLcr	0.0481	0.0178	0.0071
Male	-0.0324	0.0211	0.1250
CHADS2	0.1289	0.2027	0.5248
History of VKA use	0.0109	0.0045	0.0166
History of ASA use	-0.0058	0.0231	0.802
Follow-up duration	-0.0011	0.0041	0.7841
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
CHADS2	0.5263	0.6441	0.4138
History of VKA use	0.0198	0.014	0.1561
History of ASA use	-0.0947	0.0361	0.0087
Follow-up duration	0.004	0.0097	0.6823
Intracranial hemorrhage			
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	0.2706
CHADS2	0.391	0.1912	0.0408

History of VKA use	0.0119	0.01	0.2326
History of ASA use	0.0096	0.0322	0.7647
Follow-up duration	-0.0064	0.0057	0.2629

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

Table 2 . Estimate of each coefficient when accounted for study region

Coefficients	Estimate of other factors listed			Estimate of study region (Asian/non-Asian)		
	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
Major bleeding						
Weight	-0.0102	0.0556	0.8539	0.5938	1.0022	0.5535
Age	0.1320	0.0428	0.0021	0.1687	0.1311	0.1980
CLcr	-0.0144	0.0601	0.8105	0.566	0.5197	0.2761
History of VKA use	0.0079	0.0027	0.0036	0.3164	0.1242	0.0108
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
Intracranial hemorrhage						
CHADS2	0.3621	0.192	0.0593	0.4335	0.2705	0.9636

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

Table 3 . 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	0.0770	0.0677	0.2559	3.0463
History of VKA use	0.0040	0.0059	0.5034	4.9330
Warfarin	-0.0325	0.0699	0.6417	4.7486
Study region (Asian/non-Asian)	0.1626	0.2118	0.4426	3.0250
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 4 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)

Table 5 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)

Table 6 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

Table 6 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)

Table 7 アリピプラゾールの地域別(東アジア)の主要評価項目(YMRS)の変化量

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

Table 7 アリピプラゾールの地域別(東南アジア)の主要評価項目(YMRS)の変化量

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

Figure 1

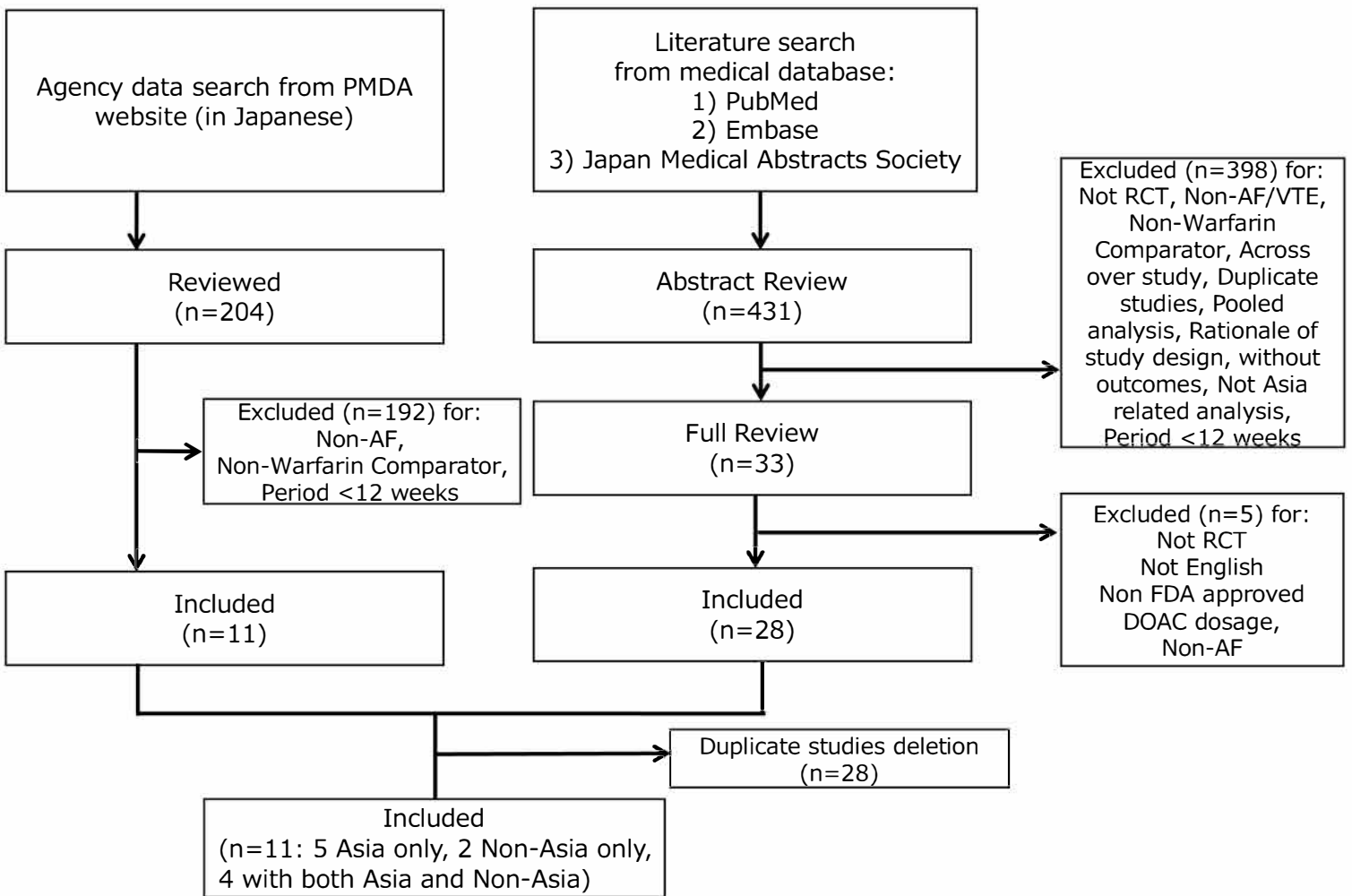


Figure 2

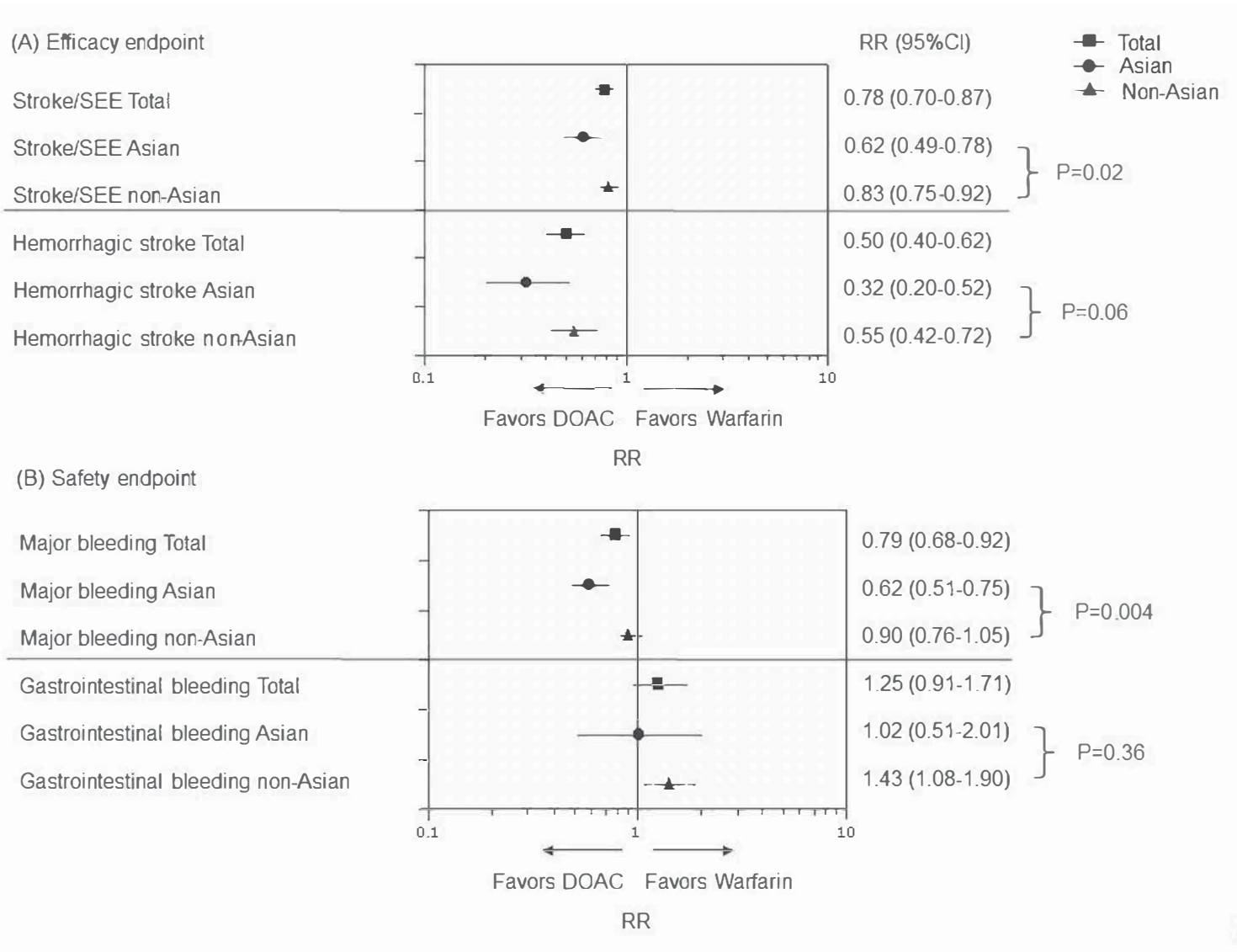
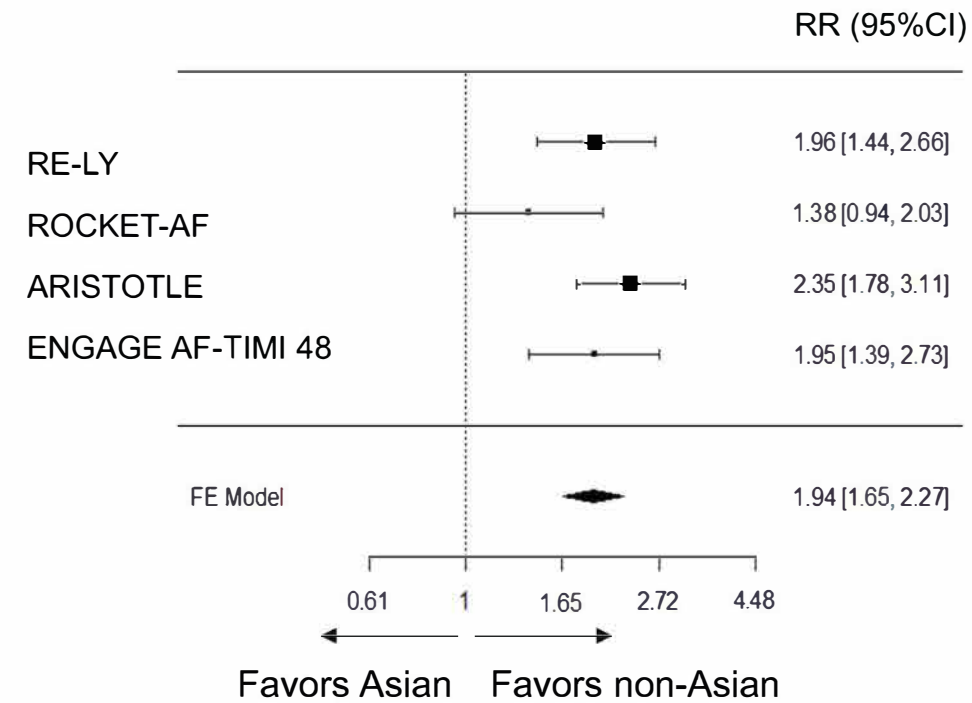
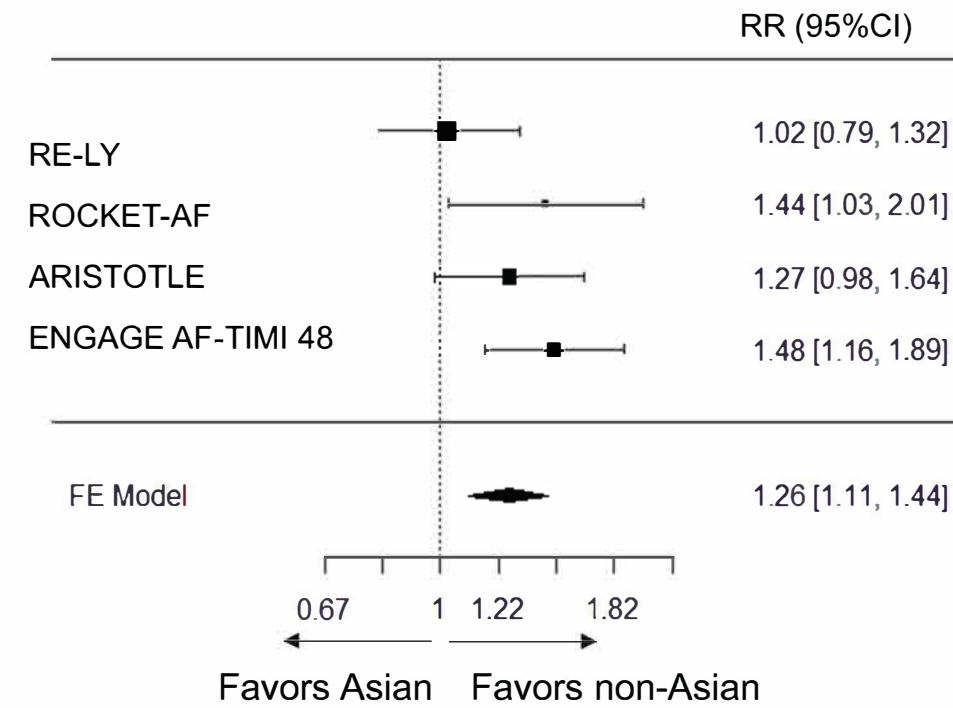


Figure 3

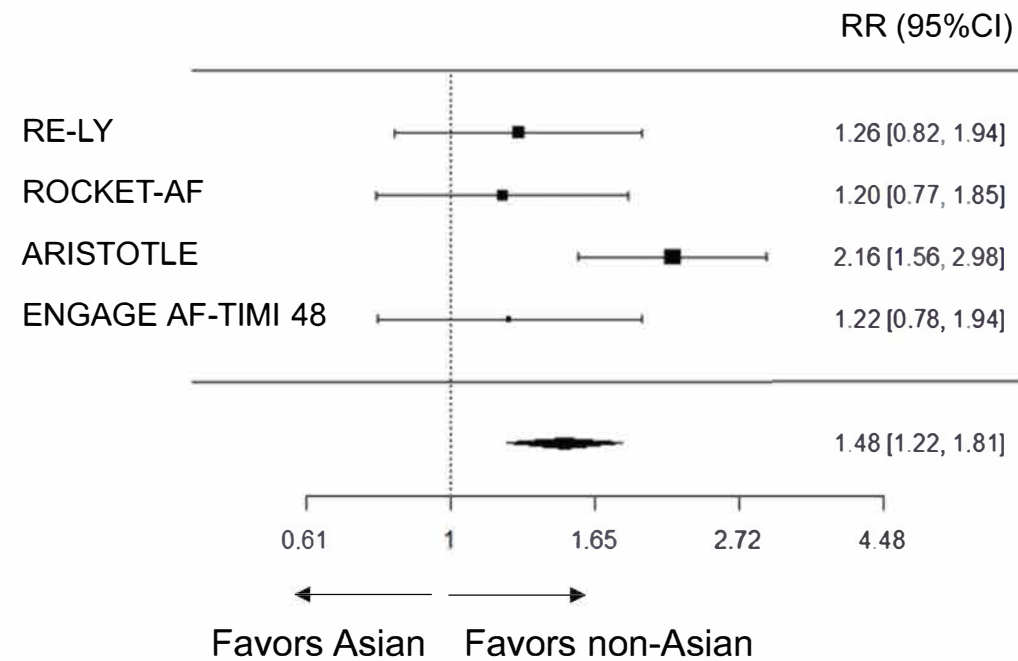
(A) Efficacy endpoint of warfarin only (stroke/SEE)



(B) Safety endpoint of warfarin only (major bleeding)



(C) Efficacy endpoint of DOACs only (stroke/SEE)



(D) Safety endpoint of DOACs only (major bleeding)

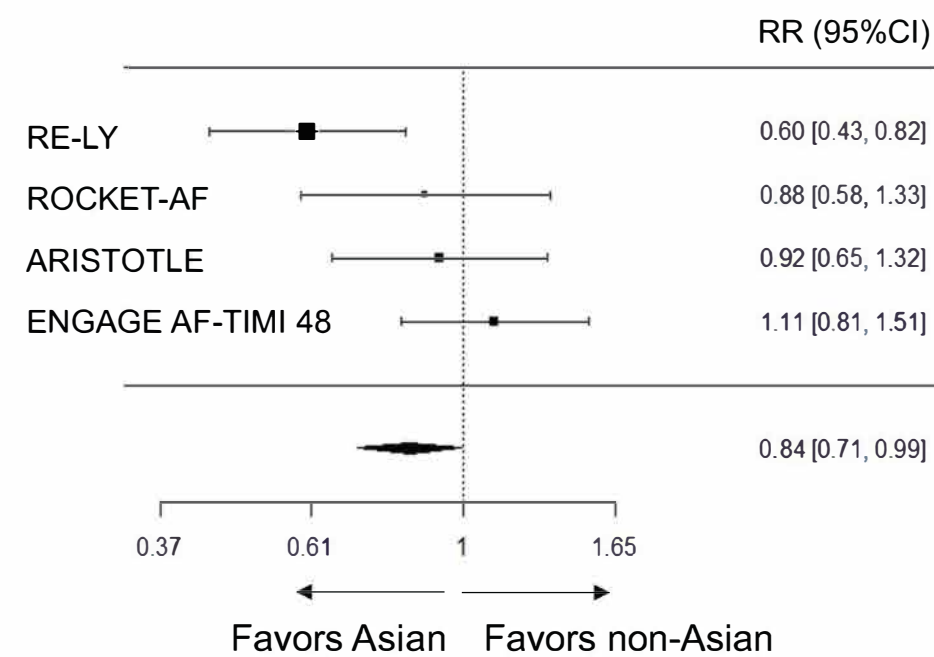


Figure 4 有効性指標(12週) 日本 vs アジア

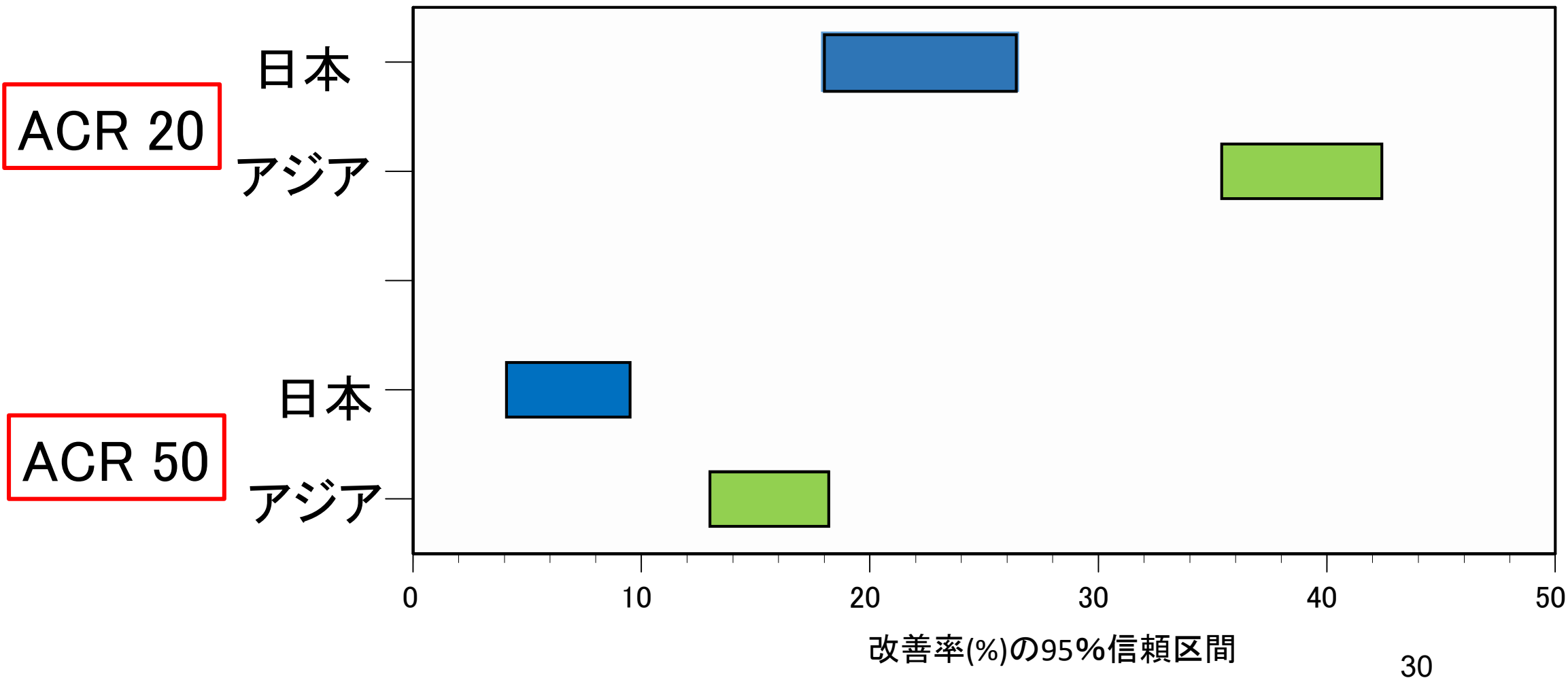
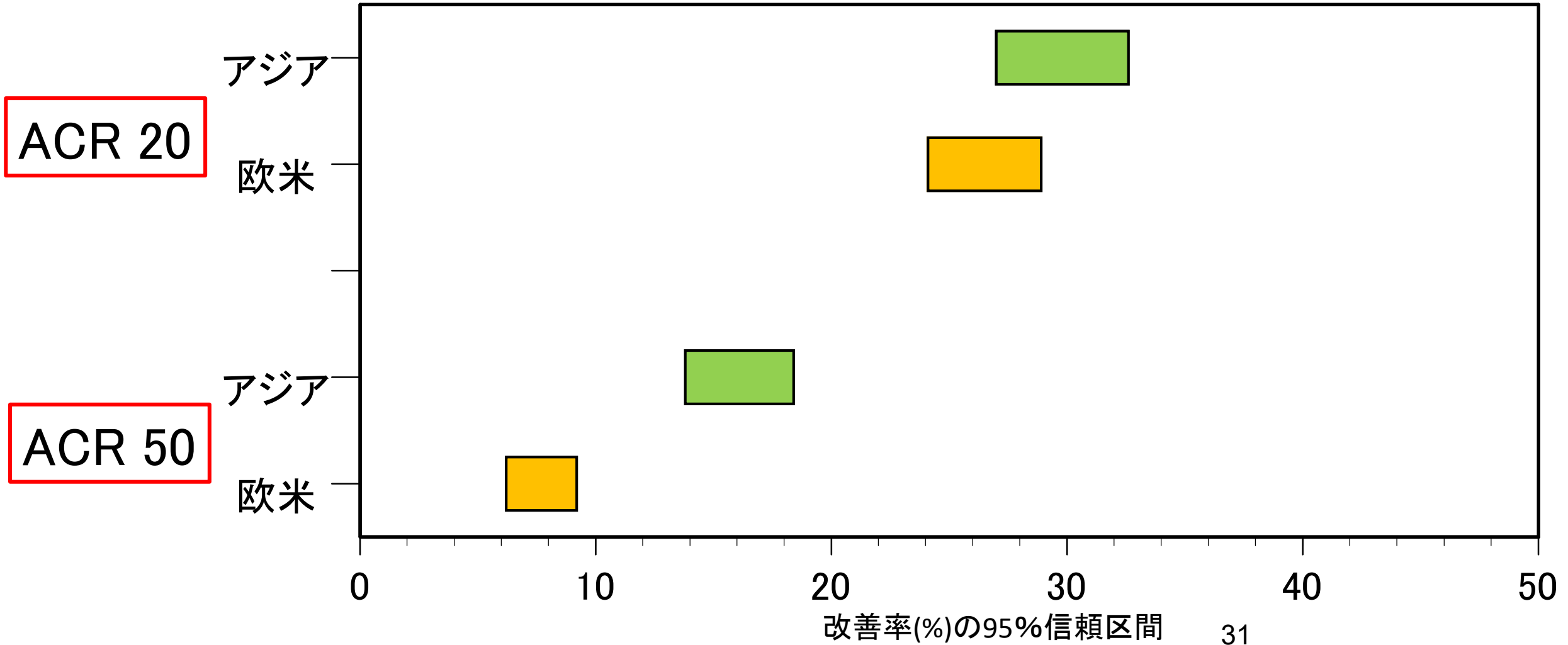


Figure 4 有効性指標(24週) アジア vs 欧米



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 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

研究要旨：本分担研究は、昨年度から始めたシンガポールの審査報告書を用いた用法・用量等の設定根拠の調査、および、東南アジアの臨床医を対象とするSNSを通じたアンケート調査による副作用診断基準の調査を担当した。今年度は、シンガポール当局で6品目の審査報告書が公開されており、このうち4品目（アシミニブ塩酸塩、ソトラシブ、ペマフィブラート、ニラパリブ）が日本でも承認を受けていた。これらの医薬品の用法・用量は基本的に両国間で同一であったが、1日の用量は同じでも1回あたりの用量が異なる場合や、1錠あたりの有効成分含有量が異なる場合などの細かい差異が認められることがあった。民族差に関する記述を調べたところ、基本的に白人との比較がなされていたが、有効性や安全性において臨床的に意味のある変化を見出すことはなかったとされていた。一方、アンケート調査からは、適応症・投与量・薬物動態・有効性・安全性のいずれかにおいて白人等との民族差の存在を自覚することはあるものの、副作用の診断基準としては自国の基準と同程度に欧米の基準が採用されており、かつ両者の基準に大きな相違はない、という認識が示された。日本と欧米で診断基準が異なる副作用に関しては、東南アジアにおいても基準の相違がある可能性が考えられるため、国際共同治験実施時には十分に留意すべきと思われる。

研究協力者 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

(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。

A. 研究目的

本研究では、東南アジア諸国との国際共同治験を推進するため、医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となりうる内的要因と外的要因を明らかにすることを目指している。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ICH E17におけるPooled populationの考え方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

本分担研究においては、用法・用量及び副作用診断基準等の調査を担当する。昨年度までの研究より、東南アジア各国での診断基準を原著論文から調査するのは難しいことが分かったため、今年度は、昨年度に引き続き、シンガポールにおける審査報告書を

参照し、今年度中に承認された医薬品の用法・用量に関し、設定根拠の追加調査を行った。

また、今年度も、新型コロナウイルス感染症の影響により、現地調査を実施することは困難であったため、本研究班の熊谷分担研究者（北里大学）らの実施したSNS調査に、本分担研究に関する調査項目を含めていただくこととした。

B. 研究方法

添付文書情報および審査報告書情報は、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>

台湾：

<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.asp>
[x](#)

シンガポール（HSA）：

<https://www.hsa.gov.sg/therapeutic-products/register/summary-reports-of-benefit-risk-assessment>

調査対象としては、シンガポールにおいて審査報告書が公開されている品目のうち、今年度中に追加された6品目（Crisaborole、Asciminib hydrochloride、Sotorasib、Pemafibrate、Luspatercept、Niraparib）の

うち、日本でも承認されていたアシミニブ塩酸塩、ソトラシブ、ペマフィブラート、ニラパリブの計4品目とした。

また、東南アジアの臨床医のSNSを対象に、臨床試験における副作用診断基準等に関するアンケート調査を行った。調査方法の詳細は、熊谷分担研究者（北里大学）の報告書を参照のこと。

調査対象国と人数は下記の通り。

マレーシア：5名

インドネシア：4名

フィリピン：4名

ベトナム：4名

計17名の医師に対して、下記3点の質問を投げかけた。

Q1. Are you usually aware of the ethnic differences in drug indication, dosage, pharmacokinetics, efficacy and safety between your population and the populations of the early clinical trial stage (e.g., Caucasian population)?

（和訳：初期臨床試験の集団（例：白人集団）と自国集団との間における、薬剤の適応症、投与量、薬物動態、有効性、安全性における民族差について、しばしば意識されることはありますか？）

Q2. What standard criteria do you usually use for diagnosing each adverse drug reaction in the clinical trials? (multiple answers allowed)

（和訳：臨床試験において、一般的にどのような基準を用いてそれぞれの副作用を診断していますか？（複数回答可））

Q3. Do you have any experience on the differences in the diagnostic criteria for adverse drug reactions between your

country (e.g. guideline of the academic society) and the other regions where early clinical trial stage was performed (e.g. Europe and US)?

(和訳: 自国(例: 学会のガイドライン)と初期臨床試験が実施された他の地域(例えば、欧州や米国)との間で副作用の診断基準に差異を認めた経験はありますか?)

(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) 審査報告書による用量設定根拠の調査

昨年度より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用法・用量が異なる品目があるかどうか、また、民族差に関する記述があるかどうかを調査した。令和4年3月現在、前年度までに調査した37品目に加え、新たに6品目が加わっていた。このうち、日本でも承認されていたものは、前述の4品目であった。これら4品目の効能・効果および用法・用量を表1にまとめた。

効能・効果としては、フィラデルフィア染色体やトリグリセリド濃度などのバイオマーカーが適応条件に含まれているかどうかという違いがいくつか見られた。ニラパリブについては、国内では卵巣癌のみであるが、シンガポールでは卵巣癌に加えて卵管癌や原発性腹膜癌が適応に含まれている。ただし、通常これらの癌の化学療法レジメンは同一であり、国内における治験でも、卵巣癌患者には卵管癌や原発性腹膜癌を含むとされている。

アシミニブの用法・用量については、両国とも1日80mgの推奨用量であったが、日本が「1回40mgを1日2回」であるのに対し、シンガポールでは「80mgを1日1回または40mgを1日2回」とされていた。また、40mgの場合、「約12時間間隔で」との用法の指定があった。国内の用法では特に時間間隔に関する記述はない。なお、米国ではシンガポールと同様、欧州では日本と同様(ただし約12時間間隔で)であった。

ニラパリブについても、推奨用量は両国とも同様であるが、日本が100mg錠1種類であるのに対し、シンガポールでは100mg錠、200mg錠、300mg錠の3種がある。なお、用量が体重と血小板数により変化するものは欧米の添付文書においても同様であった。

以上、新規に承認された4品目について、効能・用量および用法・用量は、日本とシンガポールで同様であった。

次に、審査報告書中に民族差に関する記述があるかどうか、ある場合はその内容について調査した。

アシミニブについては、患者の大半は白人(74.7%)であり、アジア人が14.2%であった。また、アシミニブの全身曝露は、性別、人種、体重によって臨床的に意味のある程度の影響を受けることはなかった。

ソトラシブについては、その薬物動態について、年齢、性別、人種(白人、黒人、アジア人)に基づく臨床的に意味のある差は認められなかったとの記述があった。

ペマフィブラートについては特に民族差に言及した記載は認められなかった。

ニラパリブについては、事前に特定したサブグループ解析では、年齢層、人種(白人、非白人)を含むサブグループ間で主要評価

項目に対する一貫した治療効果が示された。一方で、ニラパリブ薬物動態に対する人種の影響について結論づけるには、人種間のデータは不十分である、としている。

いずれの場合も、主に白人との比較を行っており、臨床的に意味のある程度の差異が見出されることはなかった。

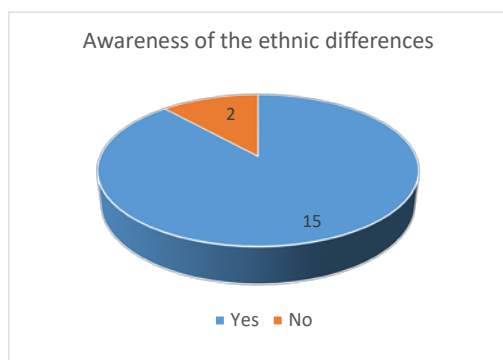
C-2) 東南アジアの臨床試験における副作用診断基準に関するアンケート調査

東南アジアの臨床医17名に、SNSを通じて臨床試験に関するアンケート調査を行った。回答した医師の専門分野は多岐にわたっており、内訳は下記の通りであった。

Cardiology	1
Dermatology	2
Endocrinology	1
Haematology	1
Immunology	1
Internal medicine	1
Neurology	2
Neurosurgery	1
Orthopedics	1
Plastic Surgery	1
Pulmonology	1
Respirology	1
Urology	3

これらの医師に対して、前述のQ1～Q3の質問を行ったところ、下記の回答を得た。

Q1. 民族差の存在の自覚



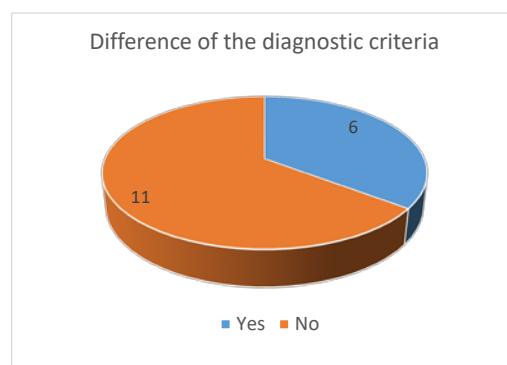
88%が、薬剤の適応症、投与量、薬物動態、

有効性、安全性のいずれかに関し、白人等の治験が先行した集団との差異の存在を自覚していた。

Q2. 副作用の診断基準

選択肢から複数回答可として回答をいただいた結果を表2にまとめた。「Guideline in US or EU」、「Guideline in your country」と回答したのがいずれものべ10名で最も多かった。続いて、「Independent central review」と「Provided by the companies」としたのがそれぞれ6名と5名おり、「Clinical experience」という回答も1名あった。

Q3. 副作用診断基準の差異



副作用の診断基準に関しては、約3分の2 (64.7%) が欧米等との違いを感じていないと回答した。

D. 考察

今年度は、審査報告書が公開されたシンガポールを中心に用法・用量とその設定根拠を調査した。基本的に用法・用量に日本との違いは認められなかった。アシミニブにおいて、日本が「1回40mgを1日2回」であるのに対し、シンガポールでは「80mgを1日1回または40mgを1日2回」とされていたため、これらの投与条件間においては、日内に体内動態の差異が予想されるが、有効性や安

全性に影響があるほどではなかったものと思われる。また、ニラパリブにおいては、日本が100mg錠1種類であるのに対し、シンガポールでは100mg錠、200mg錠、300mg錠の3種が承認されている。用法・用量としては差異はないが、含量のわずかに異なる剤の開発には異なる製造プロセスや品質管理を必要とするため、開発側にはコストがかかる。比較対象としての欧米、日本、そしてニラパリブが承認されていた台湾においては、いずれも100mg錠のみの承認となっている。シンガポールだけこのように細かい含量の設定を必要とした理由は、今回の調査では不明であった。また、これらの医薬品審査報告書において、民族差に関する記述があるかどうかを調べた。基本的に先行薬の開発地域を反映して白人との比較が行われていたが、臨床的に意味のある程度の差異は認められなかった。

また、東南アジアの臨床医を対象とするアンケート調査からは、民族差の存在は自覚しているものの、副作用の診断基準としては自国の基準と同程度に欧米の基準が採用されており、かつ両者の基準に大きな相違はない、という認識が示された。今回の調査では個々の副作用診断基準の内容までは踏み込まなかったが、日本と欧米において診断基準の異なる副作用がある場合、そのような副作用は東南アジアの診断基準とも相違する可能性が高いと考えられるため、国際共同治験実施の際には十分な留意が必要になると思われる。

E. 結論

昨年度から調査を開始したシンガポールの審査報告書を用いて、今年度シンガポールで承認され日本でも承認済みの4品目について調査したところ、用法・用量は基本的に国内と同様であった。一方、有効成分の含有量の異なる剤がシンガポールでのみ開発されている例があった。アンケート調査からは、副作用の診断基準は自国と欧米とで大きな差異はないという認識が示された。

昨年度までの成果に加え、上記の知見を含めて、研究班のとりまとめ文書の論文化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

一般名 (販売名)	分類	効能・効果 (シンガポール)	用法・用量 (シンガポール)	効能・効果 (日本)	用法・用量 (日本)
アシミニニブ塩 酸塩 (セムブリック クス)	その他の 腫瘍用薬	成人における2種類以上のチロシン キナーゼ阻害剤による治療歴のある 慢性期のフィラデルフィア染色体陽 性慢性骨髄性白血病の治療	1日総投与量80mgを推奨。 80mgを1日1回、毎日ほぼ同 じ時刻に経口投与するか、ま たは40mgを1日2回、約12時 間間隔で経口投与することが できる。	前治療薬に抵抗性又は不耐 容の慢性骨髄性白血病	通常、成人にはアシミニニブとし て1回40mgを1日2回、空腹時に 経口投与する。なお、患者の状 態により適宜減量する。
ソトラシブ (ルマケラス)	その他の 腫瘍用薬	少なくとも1回の全身療法を受けた ことのある成人患者における、 KRAS G12C遺伝子変異を有する局 所進行性または転移性の非小細胞肺 がん (NSCLC)	病勢の進行または許容できな い毒性が現れるまで、960mg を1日1回経口投与することを 推奨。	がん化学療法後に増悪した KRAS G12C変異陽性の切除 不能な進行・再発の非小細 胞肺癌	通常、成人にはソトラシブとし て960mgを1日1回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減 量する。
ペマフィブ ラート (バルモディ ア)	高脂血症 用剤	150mg/dl以上の高トリグリセリド 血症を特徴とする脂質異常症患者、 特に高血圧や喫煙などの関連リスク を有する患者において、トリグリセ リドを減らし、高密度リポタンパク 質-Cレステロールを増やすための 食事やその他の非薬物療法（運動な ど）の補助療法	通常、成人には1回0.1mgを1 日2回投与する。なお、年齢、 症状により適宜増減するが、 最大用量は1回0.2mgを1日2回 までとする。	高脂血症（家族性を含む）	通常、成人にはペマフィブラー トとして1回0.1mgを1日2回朝夕 に経口投与する。なお、年齢、 症状に応じて適宜増減するが、 最大用量は1回0.2mgを1日2回ま でとする。
ニラパリプト シル酸塩 (ゼジュエーラ)	その他の 腫瘍用薬	白金製剤をベースとした一次化学療 法終了後に奏効した進行性上皮性 (FIGOステージIII及びIV) 高悪性 度卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 の成人患者に対する維持療法 白金製剤に感受性があり、再発した 成人の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、 卵管癌または原発性腹膜癌の維持療 法としての単剤療法	開始用量は200mgを1日1回投 与することが推奨される。た だし、体重77kg以上、血小板 数15万/ μ L以上の患者には、 1日1回、300mgから投与を開 始することを推奨。	○卵巣癌における初回化学 療法後の維持療法 ○白金系抗悪性腫瘍剤感受 性の再発卵巣癌における維 持療法 ○白金系抗悪性腫瘍剤感受 性の相同組織換え修復欠損を 有する再発卵巣癌	通常、成人にはニラパリプトとし て1日1回200mgを経口投与する。 ただし、本剤初回投与前の体重 が体重77kg以上かつ血小板数が 150,000/ μ L以上の成人にはニラ パリプトとして1日1回300mgを経 口投与する。

表1 シンガポールの審査報告書による用法・用量等の調査結果

赤字：適応症または用法・用量。緑字：バイオマーカーまたは投与の条件。

Number	Guideline in US or EU	Guideline in your country	Independent central review	Provided by the companies	Clinical experience
4	✓				
4	✓	✓			
2		✓		✓	
2			✓		
1	✓	✓		✓	
1	✓	✓	✓	✓	
1		✓	✓		
1		✓	✓		
1			✓	✓	✓
Total:	10	10	6	5	1

表2 東南アジアの臨床医における副作用の診断に用いている基準の調査結果

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)
分担研究報告書

東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度調査

研究分担者 佐井君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 主任研究官

研究要旨：令和4年度は、昨年度に引き続き、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の多型を対象に、東南アジアを含むアジア地域ならびに欧州地域集団のアレル頻度を比較し、アジア民族内における遺伝的要因の差の有無や特徴を明らかとし、その結果を踏まえ、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した。アジア各国及び国際的なヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、今年度は副作用発現や有効性に関わる3遺伝子4多型を対象として追加調査した。今回の追加結果を含め、これまでの全調査対象の多型(12遺伝子19多型)について、それらのアレル頻度の民族差に関する評価をまとめた結果、アジア民族(東、東南、南アジア)の間で、機能変化をもたらす主要な責任アレルの種類や、アレル頻度に大きな差が認められる多型(CYP2B6 Q172H、CYP2D6*4、UGT1A1*6、NUDT15 R139C、VKORC1-1639A>G)など、留意すべき多型が複数存在することが明らかとなった。これらのことから、東南アジア地域を含む国際共同治験を実施する際には、*in vitro*試験等において遺伝的要因による薬物応答性への影響が大きいことが推定される場合や、特に遺伝的要因の民族差が大きいと想定される場合には、地域および責任アレル等に基づく併合部分集団による解析を行い、遺伝的要因及びその他の民族的要因による医薬品の有効性及び安全性への影響について検討することは、医薬品評価において有用な情報となり得ると考えられた。

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 主任研究官

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4年度は、昨年度に引き続き、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(追加の3遺伝子4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

<遺伝子多型情報の収集>

下記の各国または国際的なヒトゲノムプロジェクトの遺伝子多型の公開データベースを用いた。

- ▶ 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⁾及び38KJPN²⁾ (日本)
それぞれ14,129人¹⁾及び38,722人²⁾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)³⁾ (韓国)
1,722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 Database⁴⁾ (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)⁵⁾
2,504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)⁶⁾
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 100K⁷⁾
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、1,739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

＜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＞

C-1. 追加の対象遺伝子多型

令和4年度は、昨年度に引き続き、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。今年度の追加調査では3遺伝子4多型を対象とした (表1)。今回利用したデータベースのうち、日本人の全ゲノムリファレンスパネルに関しては、昨年度の14KJPNから38KJPNにアップデートされていたが、他のデータソースに更新はなかった。14KJPNと38KJPNで、調査対象のアレル頻度には殆ど差は見

られなかったため、昨年度の調査データも最終のまとめ (民族差の評価) に利用した。また、gnomADには、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、また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) であるため、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に用いた。その結果、今年度の調査対象の多型に関しても、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、相補的であることを確認した。本報告においては、データベースごとの集計情報を図1に示すとともに、地域差の評価に関しては、各データベースの傾向から総合的に行った。なお、本研究では、主としてGenome Asia 100Kプロジェクトのデータに基づき、アジア民族間の遺伝子多型アレル頻度差が2倍以上の場合に、差が大きいものとみなした。

以下に、今年度の追加調査の結果を記す。

1) *Nudix hydrolase15 (NUDT15) c.415C>T (R139C)*

NUDT15は、難治性の炎症性腸疾患、急性リンパ性白血病や治療抵抗性のリウマチ性疾患等の治療に用いられるチオプリン製剤の代謝に関わる。本遺伝子のcodon 139がシステインのホモ接合体の場合、酵素活性が著しく低下し、重篤な副作用 (白血球減少症等) のリスクが高まることから、本多型の遺伝子診断が臨床適用されている。本多型のアレル頻度は、欧州人では非常に低く (<0.01)、アジア人は比較的高いが、東アジア人のアレル頻度 (0.10~0.15) は、東南アジア及び南アジア (0.06~0.08) よりも高く、アジア人のアレル頻度の地域間差は2倍以上であった (図1)。

2) *Vitamin K epoxide reductase complex 1 (VKORC1) -1639A>G*

VKORC1は、ビタミンK依存性凝固因子の生成に関与し、ワルファリンの標的分子である、-1639A>Gの多型は高活性型を呈し、ワルファリンに対する抵抗性が高まる。日本人は抵抗性の多型頻

度が白人よりも低く、投薬量は少ないことが知られている。本調査においても、欧州人のアレル頻度 (0.55~0.64) は比較的高く、アジア民族の中でも、東アジア人は低く (<0.10)、東南アジア人 (0.27) 及び南アジア人 (0.80) との間で、2倍以上の差が見られた (図1)。

3) *Adrenoceptor beta 1 (ADRB1) c.145A>G (S49G), c.1165C>G (R389G)*

*ADRB1*の多型は、高血圧、狭心症、不整脈などの心機能改善に用いられるベータ遮断薬の応答性に関わることが示唆されており、codon 49及びcodon 389における遺伝子多型がグリシンの場合、ベータ遮断薬に対して低応答性を示す。

ADRB1 c.145A>G (S49G) のアレル頻度は、Genome Asia 100Kのデータでは、欧州人のアレル頻度が低い傾向にあったが、他のデータベースの傾向から、アジア人と欧米人でアレル頻度に大きな違いはなく、アジア民族間においてもその差 (0.12~0.18) は2倍未満であった。

ADRB1 c.1165C>G (R389G) のアレル頻度は、欧米人 (0.27~0.36) はアジア人より高い傾向にあり、Genome Asia 100Kのデータでは東アジア人のアレル頻度は低い傾向にあったが、他のデータベースの情報も総合すると、アジア民族間の差は小さく2倍未満であった (0.18~0.30) (図1)。

C-2. 調査対象遺伝子多型のまとめ

今回の追加調査を含め、これまでの全調査対象の多型 (12遺伝子19多型) について、それらのアレル頻度のアジア民族差に関する評価結果を表2にまとめた。対象の多型のうち、8遺伝子13多型において、アジア民族 (東、東南、南アジア) 全体の間でアレル頻度に2倍以上の差が認められた。また、そのうち、5遺伝子5多型 [*CYP2B6* 516G>T (Q172H)、*CYP2D6**4、*UGT1A1**6、*NUDT15* c.415C>T (R139C)、*VKORC1* -1639A>G] においては、東アジアと東南アジア民族の間でも、差が2倍以上認められ (図1, 図2)、また、1遺伝子2多型 (*NAT2**5、*NAT2**6) についても、2倍に近い差が見られた (図3)。

D. 考察

<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>

東南アジア地域には、中国系 (東アジア)、マレー系 (東南アジア)、インド系 (南アジア) のアジア人が在住しており、日本との国際共同治験の実施の際には、被験者として複数のアジア民族集団が対象となる。文献を基に、各国・地域の遺伝子多型情報を集約した先行研究から、主要な薬物代謝酵素等の遺伝子多型のアレル頻度は、東アジア民族内で差が小さいことが示唆されたが⁸⁾、東南アジア地域における多型情報は限定的であり、文献からの追加情報の収集には限界があった。近年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、それらのデータを統合した地域別の遺伝子多型頻度情報も公開されるようになったことから、昨年度に続き、今回も有効性・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。

今回追加の多型を含め、調査対象の全遺伝子多型 (12 遺伝子 19 多型) について比較した結果、アジア民族の間で、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することが、新たな追加多型においても示された。特に、東アジアと東南アジア民族との間においても、2倍以上または2倍近く差のある多型も明らかとなった。また、それらは、以下に示すパターンに分類された。

- 東アジア人が東南・南アジア人よりもアレル頻度が高い多型：
*UGT1A1**6、*NUDT15* c.415C>T (R139C)
- 東アジア人より、東南・南アジア人のアレル頻度が高い多型：
CYP2B6 516G>T (Q172H)、*CYP2D6**4、*NAT2**5、*NAT2**6、*VKORC1* -1639A>G
- 東南または南アジア民族に特徴的な責任アレル (東アジア民族の平均アレル頻度<0.01)：
*CYP2C9**2 (南) , *CYP2D6**4 (東南<南)

これらの結果から、東南アジア地域を含

む国際共同治験を実施する際には、*in vitro* 試験等において遺伝的要因による薬物応答への影響が大きいことが推定される場合や、特に遺伝的要因の民族差が大きいと想定される場合には、地域および責任アレル等に基づく併合部分集団による解析を行い、遺伝的要因及びその他の民族的要因による医薬品の有効性及び安全性への影響について検討することは、医薬品評価において有用な情報となり得ると考えられた。

E. 結論

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（全 12 遺伝子 19 多型）のアレル頻度について、東南アジアを含むアジア民族間で比較した結果、機能変化をもたらす主要な責任アレルの種類や、それらのアレル頻度に大きな差が認められる多型など、留意すべき多型が複数存在することが明らかとなった。これらのことから、東南アジア地域を含む国際共同治験を実施する際には、遺伝的要因の影響、特にその民族差が大きいと想定される場合には、地域および責任アレル等に基づく併合部分集団による解析を行い、それらの要因による医薬品の有効性及び安全性への影響について検討することは、医薬品評価において有用な情報となり得ると考えられた。

<参考文献> URL情報は2023年4月1日現在

- 1) 14KJPN :
<https://www.megabank.tohoku.ac.jp/news/47145>
- 2) 38KJPN:
<https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/>
- 3) Korean Reference Genome Database :

<https://nih.go.kr/contents.es?mid=a50303020100>

- 4) Vietnamese Genetic Variation Database ;
<http://genomes.vn/>
- 5) 1000 genome project (phase 3) :
<https://asia.ensembl.org/info/genome/variation/species/populations.html>
- 6) gnomAD :
<https://gnomad.broadinstitute.org/about>
- 7) Genome Asia 100K :
<https://browser.genomeasia100k.org>
- 8) 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
佐井君江、斎藤嘉朗：VigiBase を用いた東及び東南アジア諸国の副作用発生状況の比較 - 抗精神病薬及び免疫抑制剤の解析 - : 第 43 回日本臨床薬理学会学術総会（2022/12）

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 追加調査対象の薬物応答関連遺伝子多型

Gene	SNP	Protein	rs#	Function	Substrates/Drugs affected
<i>NUDT15</i>	c.415C>T	R139C	rs116855232	Decreased	6-mercaptopurine, azathioprine
<i>VKORC1</i>	-1639A>G	increased transcription	rs9923231	Increased (warfarin-resistant)	warfarin
<i>ADRB1</i>	c.145A>G	S49G	rs1801252	Decreased	β-blockers
<i>ADRB1</i>	c.1165C>G	R389G	rs1801253	Decreased	

表2 薬物応答関連遺伝子多型のアジア民族におけるアレル頻度の比較

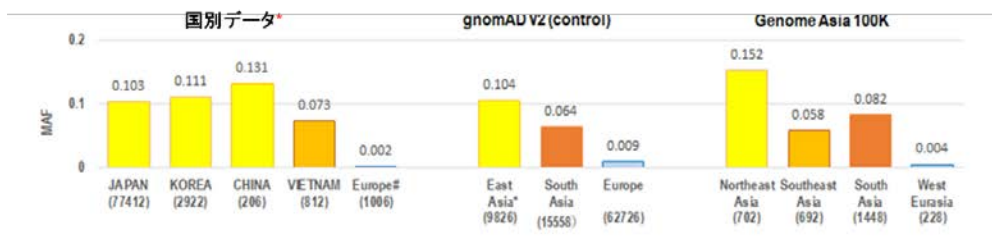
Gene	Allele	SNP	Protein	rs#	Function	Substrates/Drugs affected	Population Differences among Asians*
<i>CYP3A5</i>	*3	6986A>G	splicing defect	rs776746	None	midadoram, tacrolimus, calcium channel blockers	ns
<i>CYP2B6</i>	(*6)	516G>T	Q172H	rs3745274	Decreased	efavirenz, cyclophosphamide	E < SE · S
<i>CYP2C9</i>	*2	430C>T	R144C	rs1799853	Decreased	phenytoin, sulfonylureas,	E · SE < S
<i>CYP2C9</i>	*3	1075A>C	I359L	rs1057910	Decreased	S-warfarin, NSAIDs	E · SE < S
<i>CYP2C19</i>	*2	681G>A	splicing defect	rs4244285	None	clopidogrel, proton pump inhibitors,	ns
<i>CYP2C19</i>	*3	636G>A	W212X	rs4986893	Decreased	tricyclic antidepressants	E · SE > S
<i>CYP2D6</i>	*4	1864G>A	splicing defect	rs3892097	None	tamoxifen, β-blockers, class I	E < SE < S
<i>CYP2D6</i>	*10	100C>T	P34S	rs1065852	Decreased	antiarrhythmics, antipsychotics	E · SE > S
<i>NAT2</i>	*5	341T>C	I114T	rs1801280	Decreased	isoniazid, sulfonamide, procainamide,	E < SE < S
<i>NAT2</i>	*6	590G>A	R197Q	rs1799930	Decreased	hydralazine,	E < SE < S
<i>NAT2</i>	*7	857G>A	G286E	rs1799931	Decreased		E · SE > S
<i>UGT1A1</i>	*6	211G>A	G71R	rs4148323	Decreased	SN-38, etoposide, raloxifen, atazanavir	E > SE > S
<i>UGT1A1</i>	*28	A(TA)7TAA	reduced transcription	rs3064744	Decreased		E · SE < S
<i>FCGR2A</i>		c.535A>G	H131R	rs1801274	Decreased (response rate)	rituximab	ns
<i>FCGR3A</i>		c.818A>C	F158V(F176V)	rs396991	Increased (response rate, relapse-free survival)	rituximab, trastuzumab	ns
<i>NUDT15</i>		c.415C>T	R139C	rs116855232	Decreased	6-mercaptopurine, azathioprine	E[†] > SE · S
<i>VKORC1</i>		-1639A>G	increased transcription	rs9923231	Increased (warfarin-resisitant)	warfarin	E < SE < S
<i>ADRB1</i>		c.145A>G	S49G	rs1801252	Decreased	β-blockers	ns
<i>ADRB1</i>		c.1165C>G	R389G	rs1801253	Decreased		ns

ns: not significant (less than 2-fold difference), E: East Asia, SE; Southeast Asia, S: South Asia

*Differences in allele frequency more than 2-fold among Asians (indicated in red).

[†] Nouttheast

NUDT15 R139C

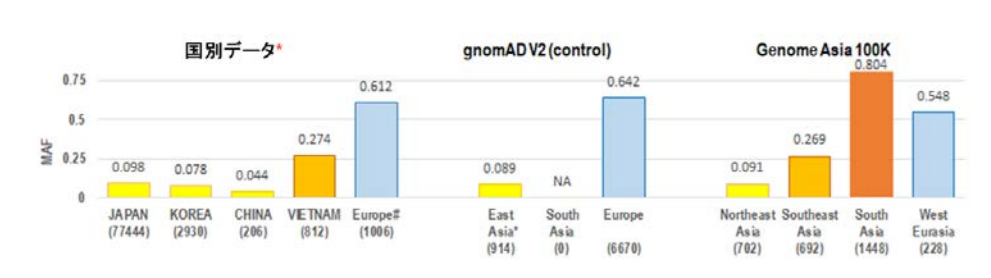


アジア内の差

2倍以上
東† > 東南・南

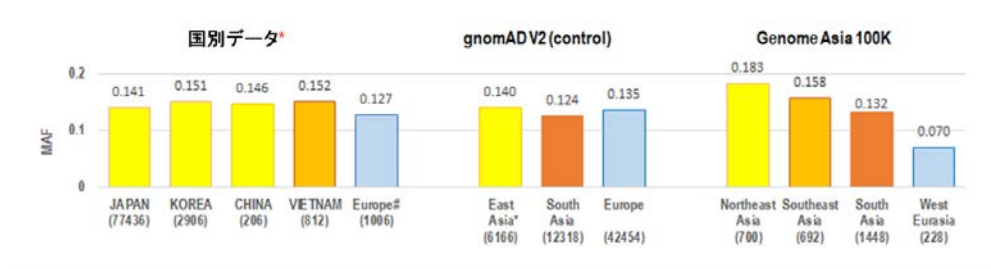
†Northeast

VKORC1 -1639A>G



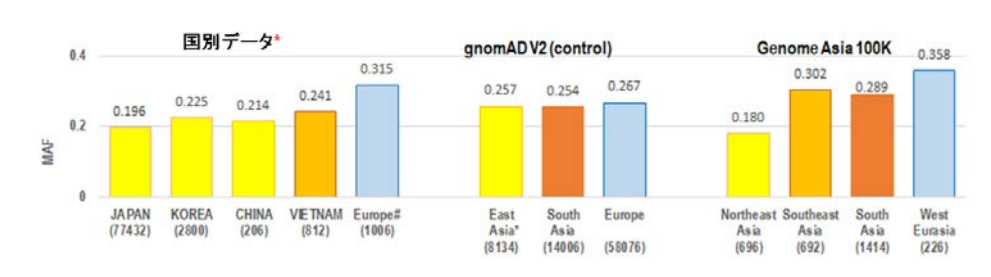
2倍以上
東 < 東南 < 南

ADRB1 S49G



2倍未満

ADRB1 R389G



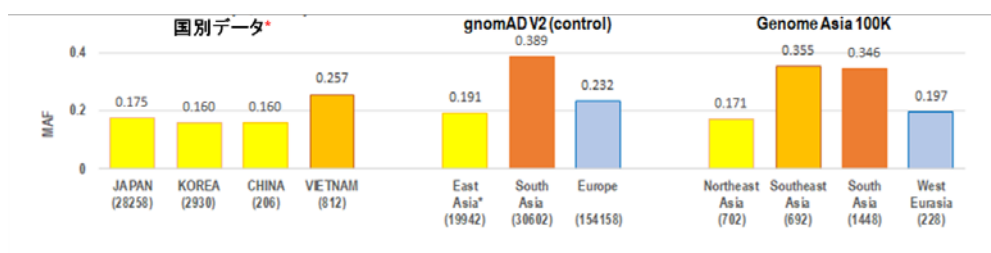
2倍未満

図1 アジア及び欧州地域集団におけるNUDT15、VKORC1及びADRB1多型のアレル頻度の比較

() 内の数値はアレルの総数

*JAPAN:38KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project, VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

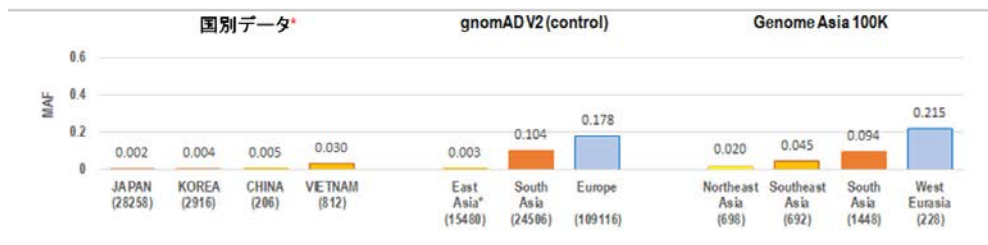
CYP2B6 516G>T (Q172H)



アジア内の差

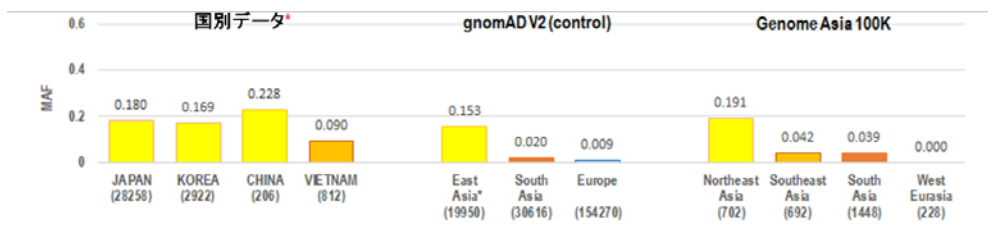
2倍以上
東<東南・南

CYP2D6*4



2倍以上
東<東南<南

UGT1A1*6

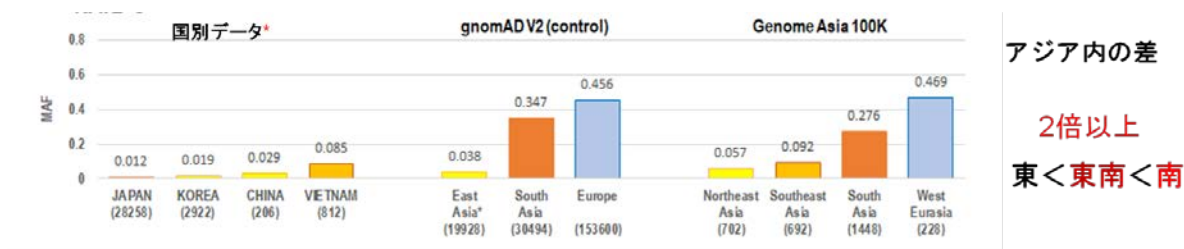


2倍以上
東>東南>南

図2 東と東南アジアの民族間でアレル頻度差のあるCYP2B6、CYP2D6及びUGT1A1多型 ()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*5



NAT2*6

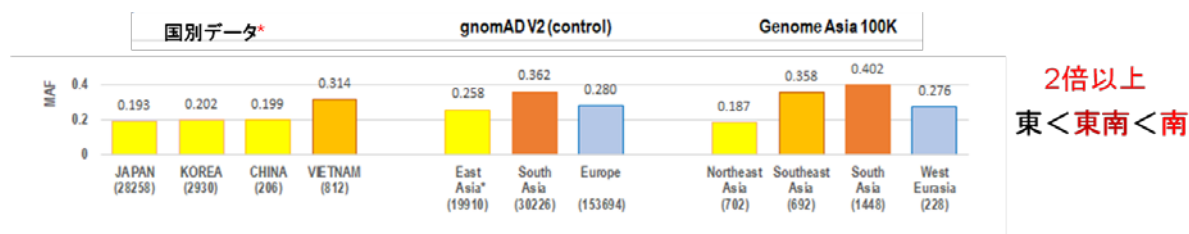


図3 東アジアと東南・南アジア民族間でアレル頻度差の見られるNAT2多型
 () 内の数値はアレルの総数
 *JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project,
 VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

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4ヶ国、インドネシア、フィリピン、ベトナム、マレーシアの臨床試験を実施する状況、特に責任医師の経験と意識について調査を行った。昨年度と同様に 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 に対し、これまでに明らかになってきた研究者の試験施行の環境、待遇、必要とされている支援について web 調査を行った。国によってある程度の違いが見られるものの、臨床試験の施行については政府、学会等からの支援が行われており、多くの研究者はさらなる支援が必要と考えていた。試験施行のためのインフラ及び人的資源は充足されていると感じている研究者が半数以上を占めていた。臨床試験を行う動機としては社会への貢献、新たなエビデンスの創出をあげる研究者が大半であり、経済的な見返りを求める回答は見られなかった。

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。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、初年度、昨年度と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、主な疾患の疫学、健康行政、医療環境、臨床試験の実施状況に関して web 調査を行い、最終年度の今年度はこれまでの調査から浮かび上がってきた臨床試験への支援体制と試験施行に関わる人材の問題について調査をおこなった。

B. 研究方法

インドネシア、フィリピン、ベトナム、マレーシ

アの4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4名(インドネシア、フィリピン、ベトナム)から5名(マレーシア)選定しwebを介して調査を行った(添付資料1)。

C. 研究結果

1) 回答者の背景

資料2に回答者の背景を示す。インドネシア、フィリピン、ベトナムからは4名、マレーシアからは5名の回答が得られた。専門は多岐にわたっているが、おおむね医師経験10年以上であり、臨床試験の経験も多かった。直近3年間の試験数は国内試験、国際共同試験とも5件未満がほとんどである。

2) 試験計画作成への関与

14名が試験計画作成から関与していたが、その多くは国内試験であり、国際共同試験の試験計画作成に関与したもの2名のみであった。

3) 国際共同試験で直面する問題点

具体的な問題点として挙げられたものは、データベースの共通化と審査委員会に要する時間であった。特にベトナムでは2つの委員会を通す必要があり、6-9か月要すること、また海外

からの機器の輸入のための労力が大きいことが述べられていた。

4) 臨床試験の実施体制

臨床試験を行うための人的資源について、インドネシアは4名中3名が充足している(satisfied)と回答したが、それ以外の国では約半数が不足している(dissatisfied)と回答した。実施施設の環境については、ほとんどが充足している(neutral-satisfied)としていた。責任医師としての施設内の処遇については17名中6名が十分ではないとしていたが、国による明らかな違いは認めなかった。臨床試験施行のために現在行われている支援として、インドネシア、マレーシア、ベトナムでは政府による支援体制、臨床試験ネットワークが挙げられており、さらに必要なものとして支援システムの構築、政府による支援、研究資金の確保が挙げられていた。

D. 考察

今回調査を行った4カ国について国際共同試験が可能な状況にあることは、前回調査においてすでに明らかになっていたが、それに加えて責任医師、スタッフ等の経験と問題点について検討を行った。国際臨床試験の参加経験を有する研究者であっても、研究計画作成自体から関与することは少なく、おそらく企業等から依頼された試験に参加することが主体であると思われた。また、試験施行の人的資源は不足しており、何らかの支援を要すると回答した研究者が7割程度存在していた。このことから、国際共同試験への参加を依頼する場合には、地域における試験の施行環境を踏まえた上で実施可能性を高める方を考慮することも必要かと思われる。人的資源の不足は品質と関連することからも、国際共同試験に限る問題ではないが、効率の良い実施方法の模索も必要と思われる。我が国でも共通する問題である臨床試験を行う動機は社会への貢献が主であり、医師、研究者の義務として認識されていることがうかがえた。

E. 結論

東南アジアにおける国際共同試験は十分に実施可能と思われるが、国・地域による審査制度、機器等の輸入の問題、臨床試験実施のための資源等を考慮した上で、計画立案の早い段階からの方策設定が重要と思われる。

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4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。

対象となった165の国際共同治験について詳細を検討したところ、その90%以上は欧米等を含む広範な地域で実施される国際共同治験であり、アジアのみで実施されている国際共同治験は少数であった。また、東南アジアが参加している国際共同治験の90%以上は、東アジアが参加している国際共同治験であった。東アジアが参加している国際共同治験を対象に東南アジアの参加傾向を検討したところ、東南アジアは比較試験よりも非対照試験での参加が多く、総症例数としては500-1,000例程度の国際共同治験に最も多く参加していたが、企業種別(内資又は外資)や疾患領域において特記すべき傾向は認められなかった。また、東アジアが参加していたが、東南アジアが参加していなかった国際共同治験について、同様の臨床試験が別途東南アジアで実施されている試験の割合は約9%と限られていた。

アジアからの参加が国際共同治験における日本人症例の組入れ割合に与える影響を検討した結果、第Ⅱ相又は第Ⅲ相のいずれの開発相であっても、他のアジアからの参加の有無にかかわらず、日本人症例の割合は約10%程度であり、アジアの参加は日本人症例の組入れに影響していなかった。一方で、アジア人種の症例割合は、日本のみが参加している国際共同治験よりも、東アジアが参加する国際共同治験、東アジア及び東南アジアのいずれもが参加する国際共同治験の順で徐々に増加しており、日本が他のアジアと同時に国際共同治験に参加した場合、日本が単独で参加した場合よりもアジア人種の症例割合は20%程度大きいことが明らかとなった。

したがって、医薬品の国際共同治験の実施にあたって、日本は他のアジア諸国とさらなる連携を強化する余地があり、特に東南アジアと連携を強化することで、アジア人種に関するデータを充実化できる可能性があり、ICH E17ガイドラインで述べられている民族的要因の考慮に関し、これらの連携が科学的知見に基づく検討の促進に貢献できる可能性があると考えられた。

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日付け厚生労働省医薬・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。

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、東南アジア地域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 \(https://www.clinicaltrials.gov/\)](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 等

また、治験実施国については、下記に従い東アジア又は東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

C. 研究結果

本年度は、検討対象となった 165 の国際共同治験について、その内容の詳細を東アジアと東南アジアに焦点を当て検討したところ、下記のような知見が得られた。

- 165 試験のうち、151 試験は欧米等も参加する多地域での国際共同治験であり、アジアのみで実施されている国際共同治験は 14 試験にとどまっていた。
- 欧米等も参加する多地域での国際共同治験 151 試験のうち 105 試験 (69.5%) は日本に加えて、東アジアも参加していた。また、151 試験のうち東南アジアが参加した国際共同治験は 44 試験 (29.1%) であり、このうち 40 試験 (90.9%) には東アジアも参加していた。
- 東アジアが参加していた 105 試験に関して、東南アジアの参加傾向を検討したところ、企業種別 (内資又は外資) や疾患領域で特記すべき傾向は認められなかったが、東南アジアは比較試験よりも非対照試験での参加が多く、総症例数としては 500-1000 例程度の国際共同治験に最も多く参加していた。
- 東アジアが参加していた 105 試験のうち、東南アジアが参加していなかった 65 試験について、同様の臨床試験が別途東南アジアで実施されているか確認したところ、該当する試験は 6 試験 (9.2%) のみであった。
- アジアからの参加が国際共同治験における日本人症例の組入れ割合に与える影響を詳

細に検討した結果、第Ⅱ相又は第Ⅲ相のいずれの開発相であっても、他のアジアからの参加の有無にかかわらず、日本人症例の割合は約 10% 程度であり、アジアの参加は日本人症例の組入れに影響していなかった。

- 一方で、アジア人種の症例割合は、日本のみが参加している国際共同治験の場合 (11.9%) よりも、東アジアが参加する国際共同治験の場合 (18.6%)、東アジア及び東南アジアのいずれもが参加する国際共同治験の場合 (32.0%) の順で徐々に増加した。

D. 考察

国際共同治験への東アジアの参加は定着しつつあるが、東南アジアの参加については限定的であり、今後、日本は他のアジア、特に東南アジアとさらに連携して対応することが必要と考えられた。日本と東アジアが参加している国際共同治験の目的と同様の臨床試験は東南アジアでほとんど実施されていなかったことから、日本と東南アジアとのさらなる連携は、アジアにおける医薬品開発の促進や効率化に寄与するものと考えられた。

また、本研究対象となった試験と同様の傾向が今後も維持されるのであれば、東アジアや東南アジアが参加することで、日本人症例数に影響なく、アジア人種症例数の割合を増加させることが期待でき、アジア人種のデータをさらに充実させることで、ICH E17 ガイドラインで述べられている開発早期の段階からの民族的要因の考慮に関し、科学的知見に基づく検討を促進できる可能性があると考えられた。そして、同一プロトコル下でのアジア人種データのさらなる集積は、ICH E17 ガイドラインで提唱されている pooled regions 又は pooled subpopulations の適切な運用の検討にも役立つものと考えられた。

E. 結論

日本は医薬品の国際共同治験において、東アジアとの連携を継続しつつ、東南アジアとさらに連携する余地があり、アジアにおける連携を強化することは、民族的要因に関する科学的検討を強化しながら、適切な医薬品開発の促進に寄与するものと考えられた。

F. 健康危険情報：

なし

G. 研究発表：

1. 論文発表

なし

2. 書籍

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

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
該当無し							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ambe K., Akita A., Wei J., Yoshii Y., Onishi M., Tohkin M.	Comparison of Efficacy and Safety of Direct Oral Anticoagulants and Warfarin between Patients in Asian and non-Asian Regions: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis	<i>Clin Pharmacol. Ther.</i>	113(6)	1240-1250 doi: 10.1002/cpt .2881	2023

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 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(元号) 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) 医薬品安全性評価学分野・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)
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。

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4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 第三室 ・ 室長

（氏名・フリガナ） 中村 亮介 ・ ナカムラ リョウスケ

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4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 第一室・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5年3月31日

厚生労働大臣
(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)

機関名 北里大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 島袋 寛子

次の職員の(元号) 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)
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 未受講

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 無 (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 無 (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 無 (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 無 (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5年3月23日

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

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



次の職員の令和4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。

- 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
- 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
- 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。