

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
総括研究報告書

東南アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意事項に関する研究

研究代表者 頭金正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

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

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

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

B-1 データベースを用いた有効性の解析

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

B-2 用法用量及び副作用診断基準等調査

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

B-3 副作用報告データベース解析

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

B-4 治験状況の実態調査

2018 年度及び 2019 年度に承認された医薬品のうち、国際共同治験のデータが主たる臨床成績であった品目を対象に、PMDA のホームページで公表されている審査報告書、申請資料又は ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>) の情報をもとに、対象とすべき調査項目や情報収集

の可能性を検討し、探索的に個別品目の情報を収集した。

B-5 臨床試験と医療実態の調査

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

C-1 データベースを用いた有効性の解析

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

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

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

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

向が認められた。

C-2 用法用量及び副作用診断基準等調査

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

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

C-3 副作用報告データベース解析

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

C-4 治験状況の実態調査

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

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

C-5 臨床試験と医療実態の調査

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

D. 考察

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

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

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

東南アジア地域での実診療下での用法・

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

いて知ることができず、次年度以降、さらに調査の必要があると思われた。

E. 結論

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

F. 健康危険情報 該当無し

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

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

2. 学会発表

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

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