

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こっ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