

東アジア地域における国際的な医薬品開発及び 安全性監視活動の推進に向けた民族的要因の検討

佐井君江

Research on ethnic factors for promoting global drug development and pharmacovigilance in East Asia

Kimie Sai

In recent years, the number of global clinical trials for simultaneous drug development has been rapidly increasing worldwide in an effort to eliminate the drug lag. In June 2018, the guideline “General principles for planning and design of multi-regional clinical trials” with the aim of increasing the acceptability of multi-regional clinical trials (MRCTs) in global regulatory submissions has been issued based on the agreement of the International Conference on Harmonization of Pharmaceutical Regulations (ICH). This guideline (ICH E17 guideline) introduces the concept of pooling strategy, which is highly expected to be applied to the East Asian populations due to their ethnic similarities. For applying the ICH E17 guideline to MRCTs in East Asia, it is important to clarify whether or not there are ethnic differences in drug response in East Asian populations and the factors that contribute to such differences. In addition, it is also important to consider the post-marketing risk management of drugs in each country, and to study ethnic differences in the risk of serious adverse drug reactions. This paper reviews several case studies of the analysis of population differences in drug efficacy and safety in Asian populations using multiple data sources, and discusses the issues and points to be considered to promote efficient global drug development and pharmacovigilance in East Asia, for which Japan is expected to play a leading role in the future.

Keywords: ethnic factor, East Asia, multi-regional clinical trial, pharmacovigilance, real world data

1. はじめに

近年、ドラッグ・ラグ（欧米で承認されている医薬品が我が国では未承認であって国民に提供されない状況）の解消に向けて、国内と海外の同時開発に向けた国際共同治験の実施が世界的にも急増してきた。本邦においても、2007年に「国際共同治験に関する基本的考え方」¹⁾が発出され、さらに2012年に「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）について」²⁾、2014年には「国際共同治験開始前の日本人での第Ⅰ相試験の実施に関する基本的考え方について」³⁾の発出に伴い、医薬品のグ

ローバル開発が急速に進展してきた。また、2018年6月には、医薬品規制調和会議（ICH）の合意に基づき「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」⁴⁾（以下、ICH E17ガイドライン）が発出された。本ガイドラインは、「世界各地域での承認申請において国際共同治験の受け入れ可能性を高めるため、国際共同治験の計画及びデザインの一般原則を示すこと」を目的としている。また、本ガイドラインには、民族的要因の類似性の高い地域を併合する併合戦略の考え方も記されている。特に、東アジア地域集団は、その民族的類似性から本ガイドラインの適用可能性が注目されており、併合戦略による医薬品共同開発の促進及び効率化への期待が高まっている。一方、本ガイドラインの適用においては、東アジア地域集団の薬物応答性における民族差の有無や、その要因を明らかとし、東アジア地域を含む国際共同治験の実施における留意点を示すことが重要である。

To whom correspondence should be addressed:

Kimie Sai; Division of Medicinal safety Science,
National Institute of Health Sciences, 3-25-26,
Tonomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki, Kanagawa 210-
9501, Japan; Tel: +81-44-270-6600 ext.2613; Fax: +81-44-
270-6627; E-mail: sai@nihs.go.jp

また、医薬品の国際同時開発を推進する上では、各国の市販後の医薬品リスク管理の在り方についても十分に考慮する必要がある。実際、当該医薬品が各国で同時期に販売承認を得たとしても、国ごとに医療環境や併用される医薬品の種類も異なることから、リアルワールドにおける副作用発現リスクやその要因の地域間差に関する情報の蓄積も必要である。

筆者らは、特に東アジア地域を中心とした国際的な医薬品開発ならびに安全性監視活動の推進に向けて、薬物応答性の民族差に関する課題を、これまでの知見を踏まえ、複数のデータソースを用いたアプローチにより検討してきた。本稿では、関連のICHガイドラインの趣旨及び先行研究の知見にも触れながら、筆者らの取り組んだ民族差に関する解析事例について概説し、今後、日本の先導が期待される東アジア地域を含む国際的な医薬品開発ならびに安全性監視活動における課題や留意点について考察する。

2. ICH E17ガイドラインにおける民族的要因と併合戦略の考え方

1) 治療効果に影響する民族的要因

ICH E17ガイドライン⁴⁾における民族的要因は、既発出の「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」⁵⁾(以下、ICH E5 ガイドライン)に記されている治療効果に影響する民族的要因に準じており、大きく内因性民族的要因と外因性民族的要因に分けられる。内因性民族的要因は、さらに遺伝的要因(性別、人種、薬物代謝に関わる遺伝子多型、遺伝病など)と、生理的および病理的要因(年齢、肝臓、腎臓、心血管機能、疾患など)に分けられる。外因性民族的要因(または環境要因)には、気候、環境汚染、社会経済的要因、教育水準、医療習慣、疾病の定義、治療法、服薬順守の程度、規制、臨床試験の実施方法等、様々な要因が含まれる(ICH E5ガイドライン補遺A:内因性及び外因性民族的要因の分類)。ICH E17ガイドラインには、「本ガイドラインに準じて実施される国際共同治験では、全体集団において、安全性評価を含む医薬品の治療効果を評価することが可能となるだけでなく、内因性及び外因性民族的要因が治療効果に及ぼす潜在的な影響を検討することも可能となる」と記述されている。また、「医薬品開発プログラムにおいて重要な内因性・外因性民族的要因は早期に特定されるべきであり、これらの要因に関する情報は、治療効果への影響を評価できるように、検証的国際共同治験においても収集されるべきである」旨が記されており、全体集団の結果と異なる治療効果を示す地域の特定において、特に考慮すべき要因として、「疾患の定義、診断法、医療習慣及び治療法、食事・環

境要因、文化的または社会経済的要因、被験者の医薬品に対する反応性」などが挙げられている。

2) 併合された地域と併合された属性別集団地域

ICH E17ガイドラインでは、新たに「併合された地域と併合された属性別集団地域」という概念が導入された。「併合された地域」とは、いくつかの地理的な地域、国又は規制上の地域における被験者集団が対象疾患や治験薬に関連する内因性・外因性民族的要因の観点から十分に類似していると考えられる場合に、これらを併合した地域をいう。また、「併合された属性別集団」とは、複数の内因性・外因性民族的要因が、ある地域の被験者の部分集団と他の地域の被験者の部分集団で類似している場合に、これらを併合した部分集団をいう(ICH E17ガイドライン:用語集より)。本ガイドラインによると、民族性は通常、地域の境界を超えて存在し、疾患あるいは治療効果に関連する重要なリスク因子となる可能性があること、例えば、遺伝子型に基づいて地域を超えて属性別集団を併合する場合も想定されている。

薬物代謝酵素などの遺伝子型は、主要な内因性民族的要因の一つであるが、近年の薬理ゲノム学の進展により、薬物応答性関連の遺伝子多型アレル頻度の民族差に関する知見も蓄積されてきた。次節では、東アジア民族における薬物応答関連の遺伝的要因の民族差に関するこれまでの知見について概説する。

3. 遺伝的要因の民族差

近年の国際的な薬理ゲノム学の進展により、東アジア民族における薬物応答関連遺伝子多型の特徴が明らかとなってきたが⁶⁻⁸⁾、概して、主要な薬物代謝酵素やトランスポーターの機能変化に関わる遺伝子多型のアレル頻度は、日本人と他の東アジア民族(韓国人や中国漢民族)の間で大きな違いは無いこと(アレル頻度比で2倍未満)が示唆されている。一方で、ヒト白血球抗原(HLA)分子の遺伝子型の中には、重篤な副作用(重症薬疹や薬物性肝障害等)の発現との関連が知られているものがあり、それらの遺伝子型の頻度に大きな民族差が認められる場合がある。以下に、代表的な薬物代謝酵素やHLA遺伝子型のアレル頻度について、東アジア人(主として日本人、韓国人ならびに中国漢民族)と欧州人(東西南北4地域の白人)との比較の例⁶⁻⁸⁾を記す。

1) *Cytochrom P450 (CYP) 2C9*

CYP2C9は、経口糖尿病薬(スルフォニルウレア)、非ステロイド性抗炎症剤、抗てんかん薬(フェニトイン)、抗凝固薬(ワルファリン)等の代謝に関わる主要なシトクロムP450酵素であり、CYP2C9*2(430C>T、

Arg144Cys) 及び*3 (1075A>C, Ile359Leu) は活性低下をもたらす。CYP2C9*2のマイナーアレル頻度(MAF)は、欧州人(0.112~0.143)では比較的高いが、東アジア人は非常に低く(0.000~0.001)、CYP2C9*3に関しても、欧州人(0.064~0.086)よりも東アジア人(0.029~0.037)では低い。2種の何れの多型に関しても、東アジア民族の間でMAFに大きな差は認められない(1.5倍未満)^{6,7)}。

2) CYP2C19

CYP2C19は、プロトンポンプ阻害剤や抗血小板薬(クロピドグレル)等の代謝に関わり、CYP2C19*2(681G>A)はスプライシング異常により活性が消失し、CYP2C19*3(636G>A, Trp212X)は活性低下をもたらす。CYP2C19*2のMAFは、欧州人(0.122~0.161)より東アジア人(0.275~0.293)で高く、CYP2C19*3に関しても、欧州人(≤0.002)では殆ど認められないが、東アジア人(0.042~0.124)では比較的高い。CYP2C19*2及び*3を併せた活性低下型に関して、東アジア民族間でMAFに大きな差は見られない(1.5倍未満)^{6,7)}。

3) CYP2D6

CYP2D6は、抗不整脈薬(βブロッカー)、抗精神病薬、抗うつ薬、抗腫瘍薬(タモキシフェン)等の代謝に関わり、CYP2D6*4(1846G>A)はスプライシング異常により活性が消失し、CYP2D6*5は遺伝子欠損型で、CYP2D6*10(100C>T, Pro34Ser)は活性低下をもたらす。CYP2D6*4のMAFは欧州人(0.160~0.236)と比較し、東アジア人(0.002~0.004)では非常に低い。CYP2D6*5のMAFは、欧州人(0.021~0.037)よりも東アジア人(0.058~0.060)が高い傾向にあるが、CYP2D6*10のMAFは、欧州人(0.015~0.042)と比較して、東アジア人(0.379~0.526)では高い。CYP2D6*4、*5及び*10を併せた場合には、東アジア民族間でMAFに大きな差は認められない(1.5倍未満)^{6,7)}。

4) UDP-glucuronosyl transferase (UGT) 1A1

UGT1A1は、抗腫瘍薬(イリノテカン)の活性代謝物(SN-38)や、骨粗鬆症薬(ラロキシフェン)等のグルクロン酸抱合に関わり、UGT1A1*6(211G>A, Gly71Arg)は活性低下をもたらす。UGT1A1*28[A(TA)₆TAA>A(TA)₇TAA]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、東アジア人ではMAF(0.155~0.220)が高いのが特徴である。UGT1A1*28は、東アジア人(0.110~0.127)よりも欧州人(0.318~0.344)で比較的高い。UGT1A1*6及び

*28を併せた場合に、東アジア民族間でMAFに大きな差は認められない(1.5倍未満)^{6,7)}。

5) HLA-A*31:01

クラスI型のHLAに属するHLA-A分子の遺伝子型であり、日本人において抗てんかん薬カルバマゼピン誘因性の薬疹との関連が知られている⁹⁾。欧州人のアレル頻度(0.022~0.032)は比較的低いが、日本人のアレル頻度(0.087)は、韓国人(0.050)及び中国漢民族(0.022)より高く、日本人と中国漢民族の間で約4倍の差が見られる⁶⁾。なお、中国人ではカルバマゼピン誘因性の重症薬疹(スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死症)の発症と、HLA-B*15:02との関連、及び同じセロタイプB75に属するHLA-B*15:11、B*15:21、B*15:08との関連も示唆されている¹⁰⁻¹²⁾。(後述6. 参照)

6) HLA-B*58:01

クラスI型のHLAに属するHLA-B分子の遺伝子型であり、高尿酸血症薬アロプリノール誘因性の重症薬疹(スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症及び薬剤性過敏症症候群)発症との関連が知られている¹³⁾。欧州人のアレル頻度(0.005~0.012)ならびに日本人のアレル頻度(0.004)は、他のアジア民族より非常に低く、韓国人(0.061)及び中国漢民族(0.074)との間で、それぞれ15倍及び18倍以上の差が認められている^{6,7)}。

4. アジア地域を含む国際共同治験データを用いたレトロスペクティブ解析

本邦における医薬品開発の効率化のためには、民族的類似性の高い東アジア地域を対象とした国際共同治験の実施や臨床データの相互活用が重要となる。筆者らは、日本と東アジア諸地域との薬物応答性(有効性)の民族差の有無や、民族差に影響を及ぼす可能性のある要因について探索するため、開発企業との連携にて、国内既承認薬を対象に、東アジア地域を含む国際共同治験データを用いたレトロスペクティブ解析を実施した。まず先行研究として、日本や他のアジア民族(東、東南、南アジア人を含む)が参画した国際共同治験から3種の薬効群(糖尿病薬、呼吸器病薬、精神・神経薬)の8品目を対象に、日本人と他のアジア民族集団との有効性(評価項目の本剤群と対照群との投与群間差)の差の有無を解析した¹⁴⁾。その結果、計17の有効性評価項目のうち、日本との有効性の差が示唆されたものは糖尿病薬の一項目であり、全般的に日本と他のアジア地域間において有効性は大きく異なることを示唆する知見を得

た。また、国・地域差をもたらす要因として、特に比較対照とする患者群の背景（病態の重症度）や投薬条件（併用薬等）の違いが影響する可能性も示唆された。なお、本研究に用いた各国際共同治験は、地域差・民族差を調べることを目的にデザインされた試験ではなく、これらのデータの二次利用による解析であるため、各国・地域別のアジア人の症例数は少ない中での分析であり、さらなる事例の蓄積が必要と考えられた。そこで後続の研究として、さらに東アジア国際共同治験データを用いたレトロスペクティブ解析を行った¹⁵⁾。以下に結果の一部を紹介する。

1) 解析対象の東アジア国際共同治験

本研究では、東アジア諸国（日本・韓国・台湾）で実施された統合失調症薬「シクレスト[®]舌下錠（一般名：アセナピンマレイン酸）」（以下、ASN）ならびに前立腺肥大症に伴う排尿障害治療薬「ザルティア[®]錠（一般名：タダラフィル）」（以下、TDL）に関するアジア共同第Ⅲ相試験データを用いて、有効性の国間差の有無ならびに有効性に影響する要因の探索を目的としたレトロスペクティブ解析を行った。本解析における有効性指標は、アジア国際共同治験で実施された主要評価項目及び副次評価項目から全2項目を選択した（表1. 有効性評価項目（本解析用）参照）。

2) 評価方法

本研究では、解析対象製品を開発した製薬会社とは独立に解析計画を立て、解析はその製薬会社の統計家に依頼して実施し、集計後の解析結果のみを弊所で受領し

た。予め、投与群間で差の見られる背景因子、評価項目に強く影響を与える（治療効果の予測に役立つ）予測因子、ならびに有効性に影響を与える（異なる治療効果をもたらす）効果修飾因子を探索した。有効性の国間差の評価は、国、投与群、及び国と投与群との交互作用項に、評価項目のベースライン、投与群間で有意差の見られた因子、ならびに予測因子を加えた多変量回帰モデルにて、交互作用項の有意差検定にて判定した。なお、効果修飾因子が認められた場合は、該当の因子で層に分けて、同様の解析を実施した（図1）。

3) 解析結果

「ASN 10」（表1. 投与群参照）

主要評価項目の「PANSS（Positive and Negative Syndrome Scale：陽性・陰性症状評価尺度）総スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量」の予測因子として、発症年齢、罹病期間、前治療薬（定型抗精神病薬のみ）及び併用薬（睡眠薬のみ）との有意な関連が認められた。副次評価項目の「CGI-S（Clinical Global Impressions - severity of illness：臨床全般印象評価尺度－重症度）スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量」の予測因子として、発症年齢、罹病期間、CGI-Sスコアベースライン、前治療薬（定型抗精神病薬のみ）及び併用薬（抗不安薬のみ）との関連も認められた。何れの評価項目においても、国以外の効果修飾因子は認められず、多変量回帰モデルによる解析の結果、国と投与群の交互作用項に有意差は無く、国間における有効性（投与群間差）に差が無いことが示唆された（表2、図2）。

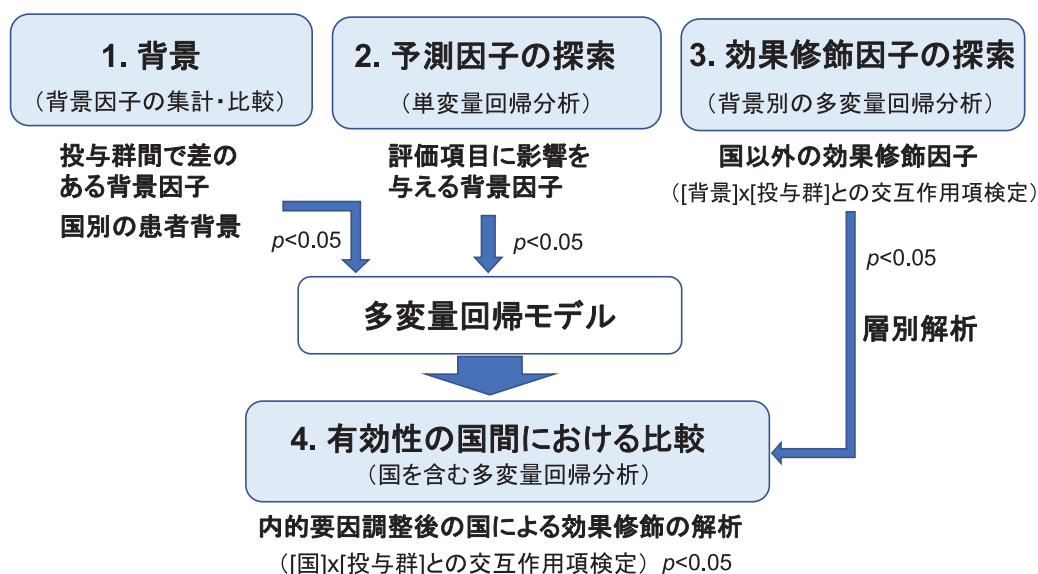


図1 国際共同治験データを用いた有効性の民族差に関する解析の流れ

表1 解析対象のアジア国際共同試験の概要

対象医薬品（一般名）	アセナピンマレイン酸塩（ASN）	タダラフィル（TDL）
ブランド名	シクレスト舌下錠	ザルティア錠
効能・効果	統合失調症	前立腺肥大症に伴う排尿障害
製造販売会社名	Meiji Seikaファルマ（株）	日本イーライリリー（株）
対象試験	国際共同第Ⅲ相試験「P06124」	アジア共同第Ⅲ相試験「LVHB」
試験目的	急性増悪期の統合失調症患者を対象に、本剤の有効性・安全性をプラセボと比較し評価する。	前立腺肥大症に伴う排尿障害を有したアジア人患者の本薬の有効性・安全性評価
国別被験者数：試験開始時（終了時）	Japan： 186（110） Korea： 63（32） Taiwan： 98（52）	Japan： 173（160） Korea： 91（81） Taiwan： 45（41）
投与群；用法・用量	Placebo： placebo 2回/日 ASN 10： ASN 5 mg 2回/日 ASN 20： ASN 5 mg 2回/日（1日目） ASN 10 mg 2回/日（2日目以降）	Placebo： placebo 1回/日 TDL 5： TDL 5 mg 1回/日
投与期間	6週間	12週間
有効性評価項目（本解析用）		
主要評価項目	PANSS総スコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量	IPSS総スコアのベースラインからの変化量
副次評価項目	CGI-Sスコアの最終評価時点でのベースラインからの変化量	IPSSQOLスコアの変化量

CGI-S: Clinical Global Impressions - severity of illness, IPSS: International Prostute Sympton Score, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, QOL: Quality of Life

表2 アセナピン（ASN 10）治療による有効性の東アジア人集団における予測・効果修飾因子及び国間差

評価項目	PANSS総スコア変化量	CGI-Sスコア変化量
予測因子 ^{*1}	罹病期間 ↑ 前治療（定型抗精神病薬） ↑ 併用薬（睡眠薬） ↑ 発症年齢 ↓	罹病期間 ↑ 前治療（定型抗精神病薬） ↑ 併用薬（抗不安薬） ↓ 発症年齢 ↓ CGI-Sスコアベースライン ↓
効果修飾因子（国以外）	無	無
国×投与群 交互作用項のP値		
モデル：調整無	P = 0.5568 ^{*2}	P = 0.4460 ^{*2}
調整有	P = 0.4712 ^{*3}	P = 0.2806 ^{*4}

*1：単変量解析の傾き（↑正、↓負）

*2：国、投与群、国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

*3：国、投与群、ベースライン値、発症年齢（25歳）、罹病期間（5年）、前治療（定型抗精神病薬）、併用薬（睡眠薬）、国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

*4：国、投与群、ベースライン値、発症年齢（25歳）、罹病期間（5年）、前治療（定型抗精神病薬）、併用薬（抗不安薬）、国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

「TDL 5」（表1．投与群参照）

主要評価項目の「IPSS（International Prostate Symptom Score：国際前立腺症状スコア）総スコアのベースラインからの変化量」の予測因子として、年齢、腎機能異常、前立腺特異抗原（Prostate Specific Antigen：PSA）、体重及びIPSS総スコアベースラインとの有意な関連が見られたが、国以外の効果修飾因子は認められなかった。多変量回帰モデルによる解析の結果、

国と投与群の交互作用項に有意差は無く、国間における有効性（投与群間差）に差が無いことが示された。副次評価項目「IPSS QOL（IPSS Quality Of Life：IPSS生活の質）スコアの変化量」の予測因子として、年齢、肝機能異常、IPSS QOLスコアベースラインとの関連が認められた。なお、国以外の効果修飾因子として、心血管疾患併発、高血圧併発が認められ、これらの要因の有無により、有効性（投与群間差）に差が認められた。そ

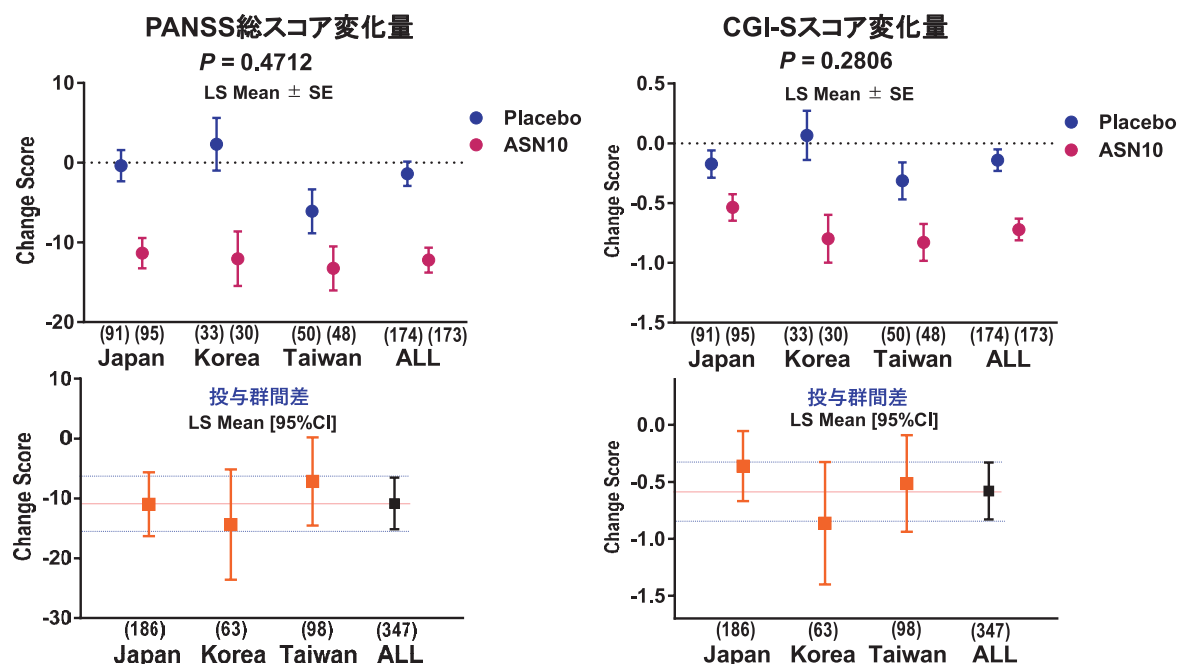


図2 アセナピン (ASN 10) 治療による有効性の東アジア人集団における比較

P: 回帰モデルの [国] x [投与群] の交互作用項のP値, 括弧内の数値: 各群の症例数

ASN10: Asenapine 10 mg/day, CGI-S: Clinical Global Impressions - Severity of Illness, CI: confidence interval, LS: least square, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, SE: standard error

のため、これらの要因の有無により層別化し、多変量回帰モデルを用いて解析を行った結果、何れの層別化集団でも国と投与群の交互作用項に有意差は無く、国間における有効性（投与群間差）に有意な差が無いことが示唆された（表3、図3）。

4) 考察：東アジア地域の有効性の比較

本解析から、統合失調症薬及び排尿障害改善薬の有効性評価項目に影響する因子ならびに効果修飾因子も明らかとなり、これらの影響因子で調整した多変量モデル解析の結果から、何れの有効性指標に関しても、日・韓・台における有意な国間差は認められなかった。また、効果修飾因子についても、本事例では各国に共通していたが、今後の同効薬の開発においては、効果修飾要因の検討とともに、プラセボ群の要因の国間差にも留意が必要であることが示唆された。なお、本研究に関しても、解析対象の国際共同試験プロトコルは、民族差の解析を目的とした試験設計を承認時の要件とされていないため、有効性の国間差の評価において検出力の問題が残るが、少なくとも、殆どの有効性評価指標において、各国の平均値は全併合集団の平均値のばらつき（95%信頼区間）の範囲内であることから、意味のある国間差は無いものと推察された。

5. グローバルの副作用報告データベースを用いた各国の副作用報告の特性比較

副作用自発報告のデータの利用においては、報告バイアスや投薬症例数（母数）の情報は得られない点など、定量的なリスク評価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、グローバルの副作用報告の情報から、国・地域ごとの報告症例の背景、報告の多い副作用の特徴や、既承認の同効薬による副作用発現状況を把握することは、東アジア地域を含む国際共同試験のデザインやリスク管理計画の作成時において有用な情報となり得る。本研究では、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、東アジア各国（日本、韓国、中国）及び非アジアとして米国の副作用報告の実態を比較した。また、副作用報告制度や承認薬等、国ごとに条件が異なることを踏まえ、各国共通の評価対象薬と比較対照薬を選択し、それぞれの報告件数割合や、比較対照薬に対する報告オッズ比（Reporting Odds Ratio: ROR）について国間で比較し、その共通性や評価上の留意点について考察した。

1) 東アジア各国の副作用報告の特性

以下は、2020年10月4日付のVigiBaseデータセットを

表3 タダラフィル（TDL 5）治療による有効性の東アジア人集団における予測・効果修飾因子及び国間差

解析項目	IPSS総スコア変化量	IPSS QOLスコア変化量			
予測因子* ¹	年齢↑ 腎機能異常↑ PSA↑ 体重↓ IPSS総スコア↓	年齢↑ 肝機能異常↑ IPSS QOLスコア↓			
効果修飾因子（国以外）	無	心血管疾患併発 高血圧併発			
国×投与群 交互作用項のP値					
層別化の要因	無	心血管疾患併発 「無」 「有」		高血圧併発 「無」 「有」	
モデル：調整無	P = 0.733* ²	P = 0.223* ²	P = 0.415* ²	P = 0.237* ²	P = 0.425* ²
調整有	P = 0.760* ³	P = 0.529* ⁴	P = 0.201* ⁴	P = 0.526* ⁴	P = 0.235* ⁴

* 1：単変量解析の傾き（↑正，↓負）

* 2：国，投与群，国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

* 3：国，投与群，年齢（65歳），体重（67 kg），腎機能異常，PSA，IPSSトータルスコア（20），IPSS QOLスコア（4.0），国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

* 4：国，投与群，年齢（65歳），肝機能異常，IPSS QOLスコア（4.0），国×投与群の交互作用項を含むモデル解析

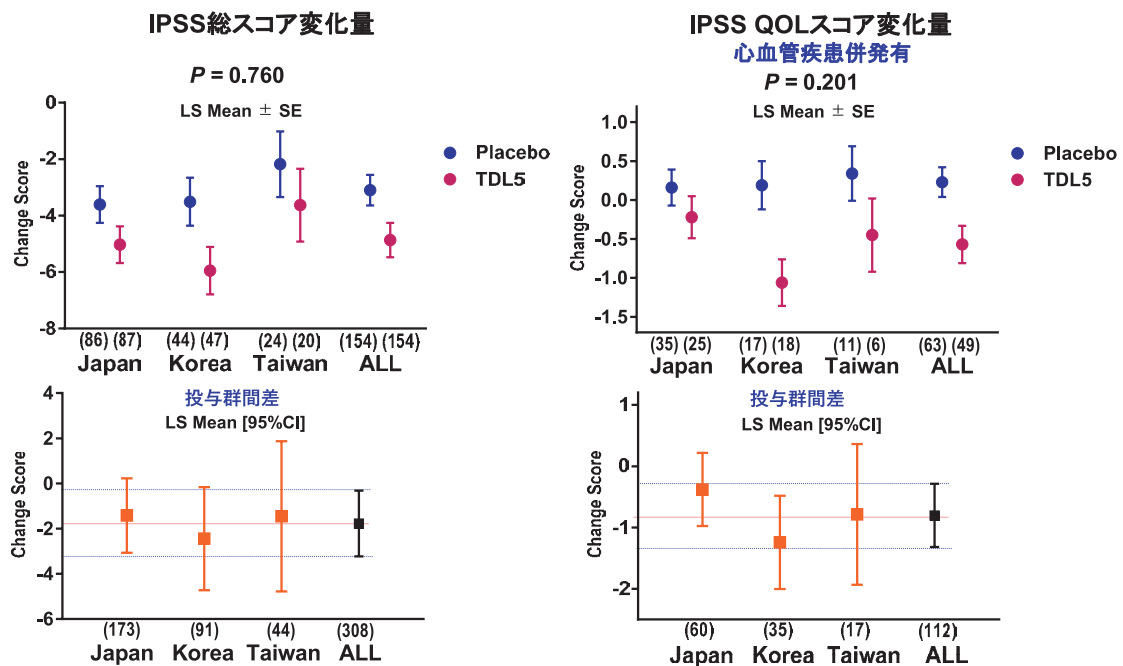


図3 タダラフィル（TDL 5）治療による有効性の東アジア人集団における比較

P：回帰モデルの「国」×「投与群」の交互作用項のP値，括弧内の数値：各群の症例数

CI: confidence interval, IPSS: International Prostate Symptom Score, LS: least square,

SE: standard error, QOL: Quality of Life, TDL 5: Tadalafil 5 mg/day

用いた集計結果である。全医薬品による副作用報告症例件数は、米国（11,616,083）が最も多いが、東アジアでは韓国（1,782,014）の件数が多く、次いで中国（1,314,473）、日本（448,416）の順であった。そのうち、重篤症例の割合は、日本が86%で最も高く、中国は

33%、韓国では8%、米国は35%であった。性別では、日本以外では女性がやや多いが、年齢層では、何れの国も45-64歳の報告が多い傾向にあった。報告者のタイプは、中国では情報が登録されていないが、日本は医師の割合が80%で最も高く、韓国では医療従事者と非医療従

事者が併記される割合が高く、米国では非医療従事者の方が多かった。被疑薬の種類は、日本と米国では抗悪性腫瘍薬（解剖治療化学（ATC）分類：L）による報告が最も多く、韓国では神経系薬（N），中国では全身用抗感染薬（J）の報告が最も多かった。副作用のカテゴリー（器官別大分類）は、日本では著しい特徴はないが「神経系障害」等の報告割合が比較的高い傾向にあり、韓国では「胃腸障害（GI）」，中国では「一般・全身障害および投薬部位の状態（GE）」及び「皮膚および皮下組織障害（S）」，米国では「一般・全身障害および投薬部位の状態（GE）」の割合が特に高かった（図4）。

2) 糖尿病薬に特徴的な副作用の比較

糖尿病薬（ATC分類：A10）のうち、複数国で報告件数の多い4種の被疑薬（インスリン、インスリングルゲン、シタグリプチン、メトホルミン）を対象として、副作用カテゴリー（器官別大分類）ごとの報告件数の全報告症例件数に対する割合、及びインスリンを比較対照薬とした各薬剤のRORを算出した。インスリンによる各副作用カテゴリーの報告割合は、日本では「代謝および栄養障害」が最も高く、インスリンに対するRORも有意に高かったが、この傾向は、米国を除いて、韓国、中国でも同様であった。シタグリプチンに関しては（韓国からの報告は無く）日本、中国、米国では

「胃腸障害」の報告割合が比較的高く、インスリンに対するRORも有意に高かった。メトホルミンによる「胃腸障害」は、日本での報告割合は比較的低いが、他の国々では割合が高く、RORは全ての国で有意に高かった（図5）。

3) 考察：副作用報告データの分析

副作用報告データの限界を踏まえつつ、本研究では、同一国内における報告基準は概ね同等と仮定して、各国共通の比較対照薬を用いて、評価対象薬の副作用特性をRORで比較する方法を、糖尿病薬を事例として検討した。その結果、重篤副作用の報告の割合、報告者のタイプ、被疑薬や副作用のプロファイルについて、国ごとの特徴もみられたが、糖尿病薬に関し、インスリンを比較対照薬とした解析から、日本で認められる薬剤ごとに特徴的な副作用は、東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。なお、副作用報告の限界や特性を考慮し、リアルワールドにおける副作用リスクの国・地域間差について、より定量的な評価を行うためには、レセプト（診療報酬明細書）等の処方人数を把握できるデータソースを用いた薬剤疫学的解析による検討が望まれる。次節では、東アジア各国のレセプトデータベースを用いた共同研究事例について紹介する。

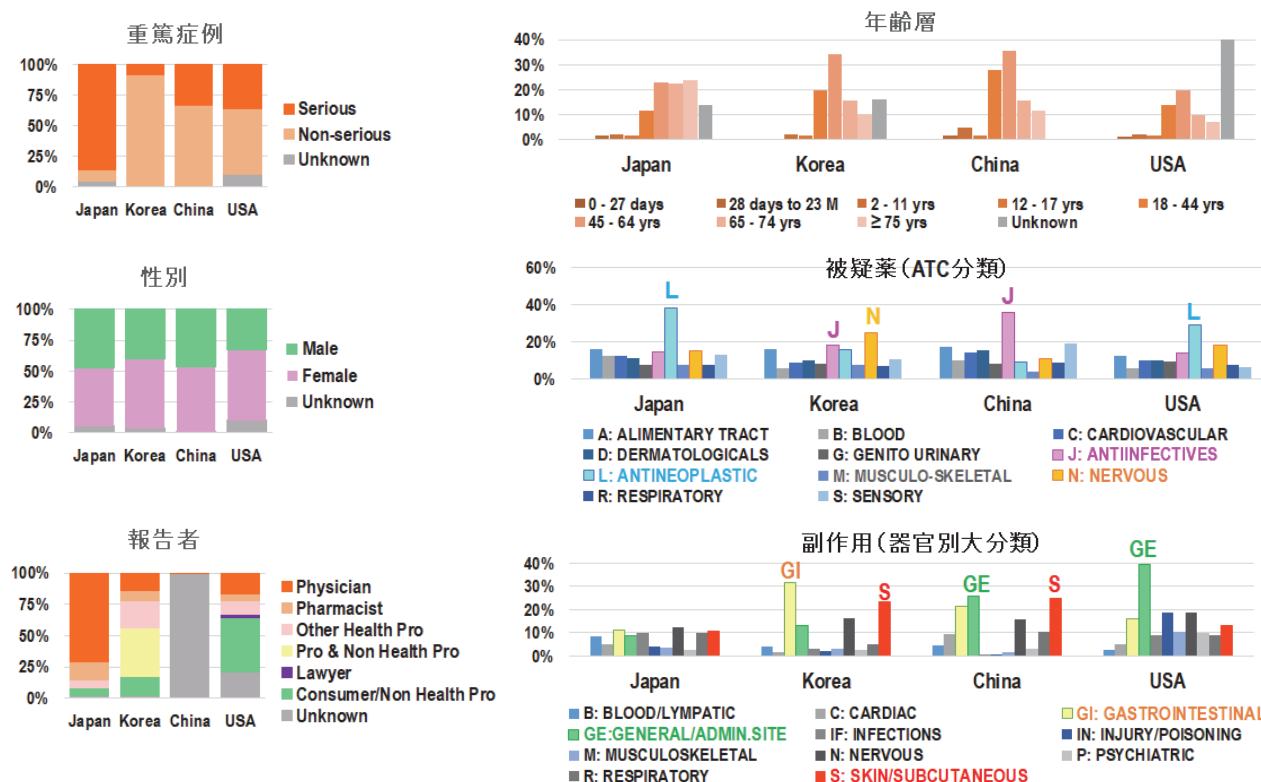


図4 Vigibaseを用いた東アジア各国及び米国の副作用報告の特性

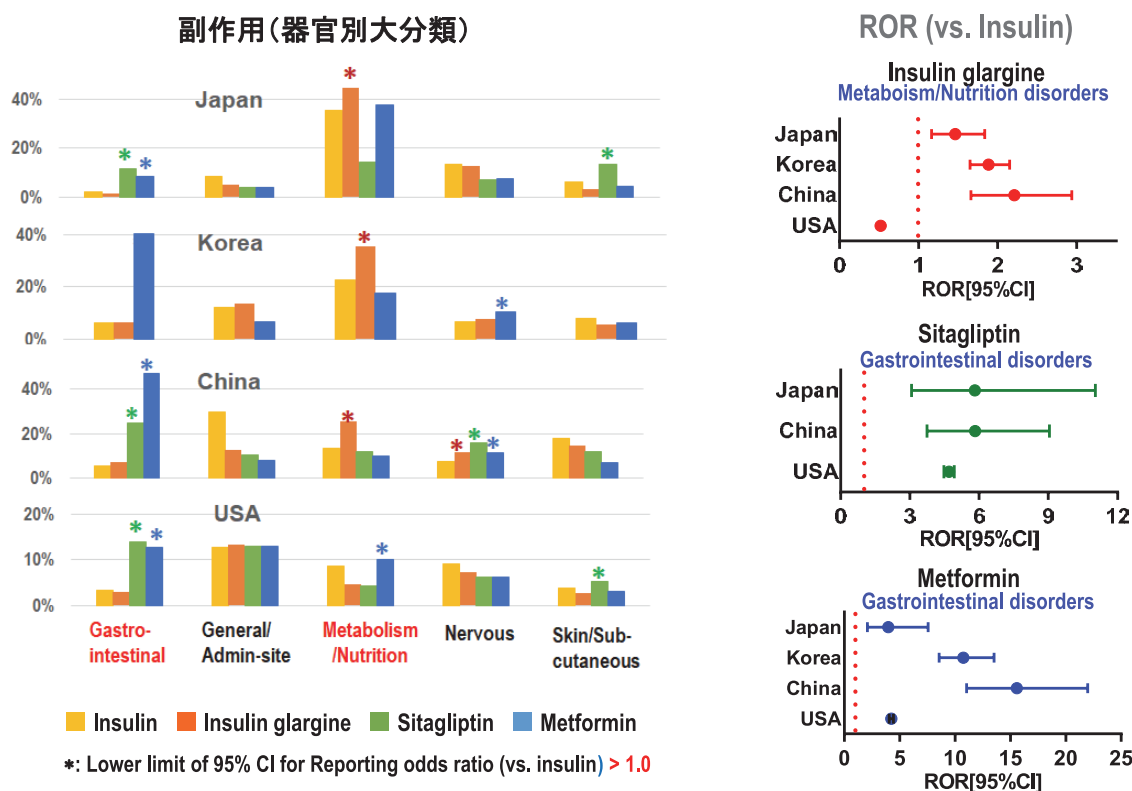


図5 Vigibaseを用いた東アジア各国及び米国の糖尿病薬による副作用報告の比較

CI: confidence interval, ROR: reporting odds ratio

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らしさは、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。

6. 東アジア各国のレセプトデータベースを用いた重症薬疹の発症頻度比較：遺伝的要因との関連

近年は、欧米をはじめアジア各国でも、リアルワールドデータを用いた市販後の医薬品安全対策や医薬品開発に活用するための基盤整備や取り組みが進展し、リアルワールドエビデンスに基づく適正なリスク管理や臨床開発の実現への期待が高まっている。特に、東アジア各国では、全国規模のレセプトデータベースを用いた安全性評価研究も可能となり、各国共通のプロトコルにて、自国のデータを用いた解析を実施する国際共同研究も進展している。前述のように、これまでの研究から、薬物動態に関連する主要な遺伝子多型のアレル頻度に関しては、日本人と東アジア人との間で大きな差は無いことが示唆されているが^{6,7)}、副作用の中には、その発現が薬物動態と必ずしも相関せず、発現頻度が非常に低い

ため開発段階では検出が困難な重篤副作用もある。その一つである重症薬疹の中には、発症と関連するHLA遺伝子型のアレル頻度に東アジア民族間で大きな差が見られる。一方、リアルワールドでは、こうした内因性民族的要因とともに、様々な外因性民族的要因が副作用発現の民族差に関わる可能性もあるが、そのエビデンスは非常に少ないのが実状である。

そこで、本研究では、発症に $HLA-B^*58:01$ との関連が知られ、そのアレル頻度がアジア民族間で異なるアロプリノール誘因性の重症薬疹を対象として、日本、韓国及び台湾のレセプトデータベースを用いて、リアルワールドにおける発症リスクの民族差の有無、特に遺伝的要因の民族差との関連性、ならびに他の要因について評価を行うことを目的に、以下の共同研究を実施した¹⁶⁾。

1) 連携施設及びデータソース

韓国のソウル大学及び台湾の成功大学と連携し、各国のレセプトデータベースを用いた重症薬疹発症頻度の解析プロトコルを開発した。データソースとして、日本では株式会社JMDCのレセプトデータベース、台湾では、National Health Insurance Research Database (NHIRD)、韓国ではHealth Insurance Review and Assessment Service (HIRA)を用いた。

2) アウトカム及び解析対象医薬品

本研究の重症薬疹は、スティーブンス・ジョンソン症候群／皮膚粘膜眼症候群，中毒性表皮壊死融解症，及び薬剤性過敏症症候群とし，アウトカムの定義として，レセプトデータベースに入院を伴う重症薬疹の傷病名の記録があり，退院後の対象薬剤（評価対象薬及び比較対照薬）の処方無しとした．評価対象薬はアロプリノールとし，比較対照薬としては，重症薬疹発症に関連する遺伝子多型アレル頻度の東アジア民族間差が比較的小さいフェニトインならびにカルバマゼピンとした．

3) 評価指標及び比較方法

リアルワールドにおける副作用リスクの民族差評価においては，国ごとに医療環境，診断基準や病名附与の実態が異なる可能性があるが，本研究では，同じ副作用に関する病名の附与条件は，同一国内では同じ条件であると仮定し，国ごとに，評価対象薬と比較対照薬との相対的な頻度比として発症率比（incidence rate ratio：IRR），及び年齢層，性別，併用薬，病歴で調整したハザード比（adjusted hazard ratio：aHR）を主要な評価指標として解析し，重症薬疹発症に関連する遺伝子型のアレル頻度比（図6）の民族差との関連を考察した．また，副次解析として，遺伝的要因以外の影響因子に関する検討も行った．

4) 結果：重症薬疹発症リスクの比較

フェニトインまたはカルバマゼピンを比較対照としたアロプリノール誘因性重症薬疹のIRRならびにaHRは，いずれも値の高い順に，台湾，韓国，日本であり，日本と他の2か国との差が大きかった．これらの国間差（順序，差の程度）の傾向は，薬剤別の重症薬疹発症と関連する遺伝子多型アレル頻度比の民族差と一致していた（図7）．性別ならびに慢性腎不全併発による重症薬疹発症への影響は，アロプリノール誘因性の発症への影響が最も大きく，カルバマゼピン誘因性の発症に対しては有意な影響は無いことが，各国共通に認められ，その結果，アロプリノール誘因性重症薬疹のIRRは，何れの国も女性ならびに慢性腎不全有の集団で高く（日本では慢性腎不全有の症例は非常に少なく，重症薬疹発症例は認められなかった），各層別集団（男性，女性，腎不全無）でのIRRの順は，遺伝子多型のアレル頻度比の順（台湾＞韓国＞日本）と概ね一致していた（図8）．腎機能と関連して，高年齢層ではアロプリノール誘因性重症薬疹の発症率が高かったが，フェニトインではその傾向は小さく，カルバマゼピンでは年齢の影響は殆ど認められなかった．年齢層別でのそれぞれのIRRの順は，何れも遺伝子多型のアレル頻度比の順と同じ傾向（台湾＞韓国＞日本）であった（data not shown）．

重症薬疹発症と関連する遺伝子多型アレル頻度の東アジア人における民族差

	Allopurinol (A)		Phenytoin (P)		Carbamazepine (C)		AF ratio	
	HLA-B*58:01		CYP2C9*3+ HLA-B*		HLA-B75 ^b + HLA-A*31:01		AF(A)/AF(P)	AF(A)/AF(C)
	AF(A) ^c	Ratio	AF(P) ^{c,d}	Ratio	AF(C) ^{c,d}	Ratio		
Japan	0.004	Reference	0.127	Reference	0.094	Reference	0.032	0.043
Korea	0.061	15.3	0.16	1.3	0.071	0.76	0.381	0.859
Taiwan	0.101	25.3	0.193	1.5	0.073	0.78	0.523	1.384

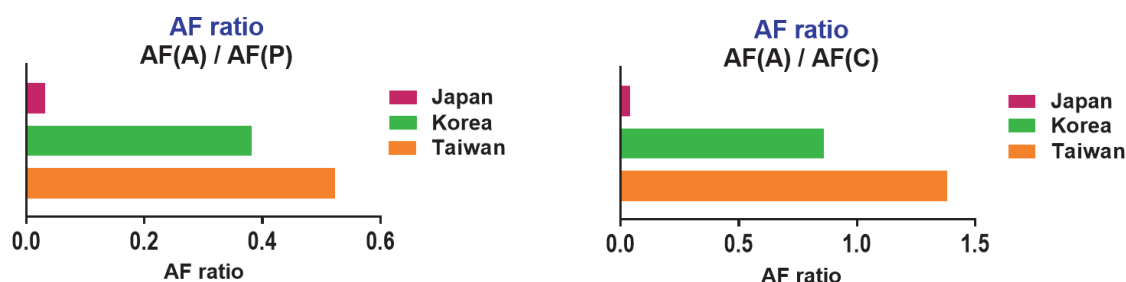


図6 アロプリノール，フェニトイン及びカルバマゼピン誘因性の重症薬疹発症と関連する遺伝子多型アレル頻度の東アジア人における民族差

a: HLA-B*13:01, HLA-B*15:02, or HLA-B*51:01

b: HLA-B*15:02, HLA-B*15:08, HLA-B*15:11, or HLA-B*15:21

c: Kurose, K., Sugiyama, E. & Saito Y. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 27, 9–54 (2012).

d: <http://www.allele-frequencies.net/hla6006a.asp> (for HLA-B75)

AF: allele frequency

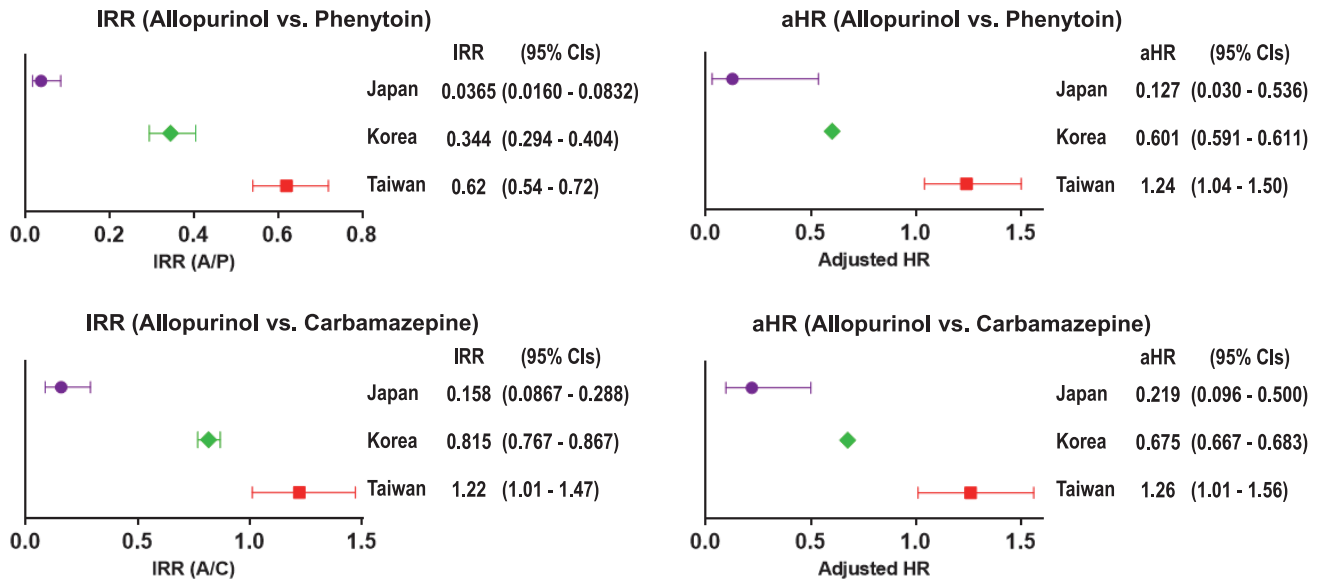
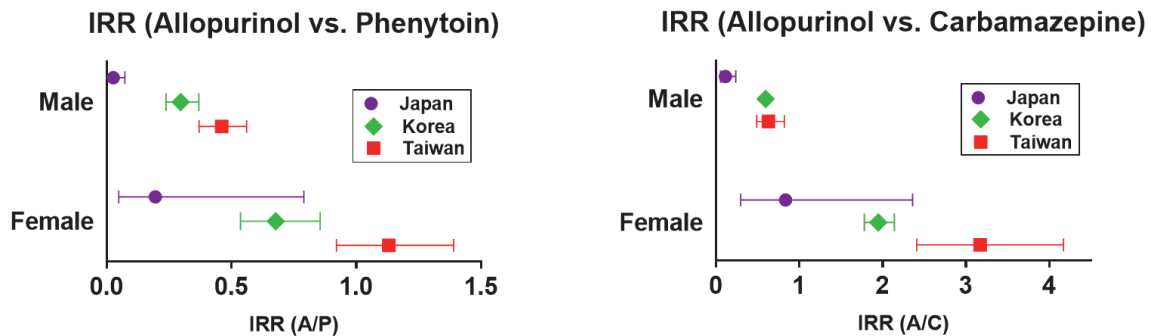


図7 アロプリノール誘因性重症薬疹の発症率比及び調整ハザード比の東アジア民族間差
aHR: adjusted hazard ratio, CI: confidence interval, IRR: incidence rate ratio

性別



慢性腎不全

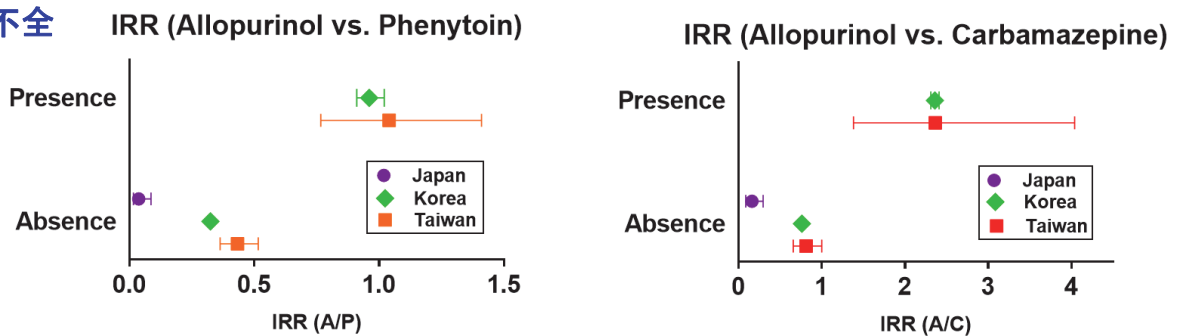


図8 アロプリノール誘因性重症薬疹の発症率比への東アジア民族における性別及び慢性腎不全の影響
IRR: incidence rate ratio

5) 考察：重症薬疹発症の民族差及び要因

各国のレセプトデータベースを用いた解析から、アロプリノール誘因性の重症薬疹発症リスクに民族差があり、この傾向は、重症薬疹関連の遺伝子多型アレル頻度の民族差の傾向と一致していることが示された。さらに、各国共通のリスク要因（女性、慢性腎不全、高齢）

も明らかとなった。このことから、重症薬疹発症の民族差をもたらす要因としては、遺伝的要因とともに、それぞれの薬剤特異的なリスク要因の保有割合の国・地域差が、相加的または相乗的に寄与することが示唆された。なお、様々な外因性民族的要因の影響の可能性に関しても、以下の検討を行った。まず、各国の重症薬疹の診断

基準（オリジナルの基準）は同じであることを確認した。また、遺伝子診断の臨床適用の状況については、アロプリノール誘因性重症薬疹に関連するHLA-A*58:01は、各国ともに保険適用外であり、実質的な普及に至っていないこと、台湾で保険適用とされているカルバマゼピン投薬前のHLA-B*15:02の遺伝子診断に関しては、本解析集団での実施率は低率であり、今回のIRRを用いた民族差評価において実質的な影響はないことを確認した。また、投薬量や併用薬の違いに関しても、各層別化解析や多変量解析による評価、また年齢層の違いに関しても、日本の年齢層分布に標準化した解析により、同様の民族差が見られることを確認した。なお、日本の症例数は他国より少ないという限界があったが、副作用報告データベースやナショナルデータベースオープンデータによる処方総数の情報から、アロプリノール誘因性の重症薬疹は、比較対照薬よりも発症頻度は非常に少ないことが示唆され、本解析結果は、これらの情報とも矛盾しないことを確認した。このような外因性民族的要因に関する検討は、東アジア地域間での臨床試験データの相互活用や、アジア共同治験計画及びリスク管理計画の作成においても考慮すべき点と考えられる。

7. 国際的な医薬品開発及び安全性監視活動の推進のためのアジア地域の連携について

上述の複数のデータベースを用いた民族差の解析事例を基に、アジア地域における国際共同開発ならびに安全性監視活動推進のための連携の有用性について考察する。

1) 東アジア地域を含む国際共同治験計画における留意点

東アジア国際共同治験データを用いたレトロスペクティブ解析から得られた知見は、薬効群ごとにそれぞれ一事例に限られているものの、東アジア民族間で有効性に大きな差は認められないこと、また、効果修飾因子についても各国で共通していることが示唆されたことから、ICH E17ガイドラインに準じて、東アジア地域を併合した評価や、効果修飾因子を基に層別化した併合部分集団による評価の実施可能性について、さらなる検証を推進する上で、有用な情報となると考えられる。ICH E17ガイドラインを活用し、適切な国際共同治験を実施するためには、予め有効性に影響を及ぼす可能性のある内因性・外因性民族的要因を特定し、それらの影響を評価できるよう試験計画を立案することが重要とされている。すなわち、臨床開発の早期の探索的な段階から、本事例のような解析を実施し、東アジアだけではなく、どのような民族的要因が効果に影響するのかを理解してお

くことで、後期の検証試験での成功確率を上昇させ、効率的な医薬品開発につなげられる可能性がある。こうした解析事例を集積することで、併合された集団での評価の妥当性を示すことができれば、これは臨床試験の成功確率の向上とともに無駄な資源投入の抑制にもつながるものと考えられる。

2) 各国のリアルワールドデータを活用した連携の有用性と留意点

日・韓・台の共同研究事例から、各国のレセプトデータベースを用いた民族差の評価研究は、リアルワールドにおける各国の医薬品使用実態の比較とともに、副作用の民族差評価、その要因の特定・考察に有用であることが示唆された。一方で、解析プロトコル作成の際の留意点としては、医療習慣の違い、特に国ごとの傷病名（用語）の違いや、診断基準、レセプトデータへの反映のルール、保険適用の有無、併用薬の違い等の予備調査、比較対照群を用いた相対リスクによる評価方法、共通のアウトカムの定義、層別化解析による要因分析等を十分に検討することが必要となる。なお、今回の事例で得られた知見（内因性及び外因性民族的要因の寄与）に関する一般化可能性については、さらに様々な薬効群と副作用の組合せに関する事例研究が必要と考えられる。

今後もこのような国際的な連携をもとに、リアルワールドデータに基づいた副作用発現リスクの民族差やその要因に関するエビデンスを蓄積し、アジア地域で相互に情報を共有することで、各国の安全性監視活動の推進につなげていくことが望まれる。

8. 最後に

昨今のパンデミック制圧に向けた各国の迅速な医薬品開発への取り組みや情報発信に見られるように、今後もグローバルでの医薬品開発や安全対策のための国際連携が益々重要となると考えられる。特に、民族的に類似性の高い東アジア地域における共同開発や、安全性評価研究のための連携への期待が高まる中、その有用性を示唆するエビデンスや課題に関し、さらなる情報の蓄積が必要と考えられる。本稿では、種々のデータソースを用いた民族差研究の実施可能性を示唆する一事例を紹介したが、昨今は医薬品開発においても、レジストリ等を含むリアルワールドデータの利活用や、さらに、データトランスフォーメーション技術の導入が進むことにより、国際的にも医薬品規制業務に活用されるデータソースの種類も拡大されるものと予想される。しかしながら、リアルワールドデータを用いた民族差の評価においては、内因性民族的要因とともに、利用するデータソースの特性や、医療習慣、医薬品規制等の違い等、様々な外因性民

民族的要因を考慮した解析・評価手法の検討とともに、診断基準や用語の統一化等の国際調和の議論も必要となると考えられる、こうした国際的な連携・議論を通じて、さらに民族差の要因に関するエビデンスを蓄積することで、東アジアにおける効率的な医薬品開発やリスク管理計画の実施が推進されることを期待したい。

謝辞

本稿で紹介した研究の遂行にあたり、国立医薬品食品衛生研究所との共同研究としてご参画頂き、多大なるご協力とご指導を賜りました共同研究者及び協力企業の関係各位、ならびに国立衛研 医薬安全科学部の先生各位に、深く感謝申し上げます。なお、本稿の解析事例は、AMED 補助金 (JP18mk0101052, JP19mk0101083) 及び厚生労働行政推進調査事業費補助金 (20KC2010) の支援を得て実施した研究成果の一部である。

引用文献

- 1) 厚生労働省医薬食品局審査管理課長. 「国際共同治験に関する基本的考え方」(薬食審査発第0928010号:平成19年9月28日). <https://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf>
- 2) 厚生労働省医薬食品局審査管理課. 「国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)」について(事務連絡:平成24年9月5日). <https://www.pmda.go.jp/files/000157901.pdf>
- 3) 厚生労働省医薬食品局審査管理. 国際共同治験開始前の日本人での第I相試験の実施に関する基本的考え方について(事務連絡:平成26年10月27日). <https://www.pmda.go.jp/files/000157480.pdf>
- 4) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長. 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について(薬生薬審発 0612 第1号:平成30年6月12日). <https://www.pmda.go.jp/files/000224557.pdf>
- 5) ICH E5 guideline; Ethnic factors in the acceptability of foreign clinical data, 1998. <https://www.pmda.go.jp/files/000156836.pdf>
- 6) Kurose K, Sugiyama E, Saito Y: Population differences in major functional polymorphisms of pharmacokinetics/pharmacodynamics-related genes in Eastern Asians and Europeans: implications in the clinical trials for novel drug development. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2012;27:9-54.
- 7) 斎藤嘉朗, 宇山佳明, 佐井君江, 頭金正博: 国際共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究. *レギュラトリーサイエンス学会誌*. 2017;7: 61-9.
- 8) Allele frequencies in Worldwide Populations: <http://www.allelefrequencies.net/hla6006a.asp>
- 9) Mushiroda T, Takahashi Y, Onuma T, Yamamoto Y, Kamei T, Hoshida T, Takeuchi K, Otsuka K, Okazaki M, Watanabe M, Kanemoto K, Oshima T, Watanabe A, Minami S, Saito K, Tanii H, Shimo Y, Hara M, Saitoh S, Kinoshita T, Kato M, Yamada N, Akamatsu N, Fukuchi T, Ishida S, Yasumoto S, Takahashi A, Ozeki T, Furuta T, Saito Y, Izumida N, Kano Y, Shiohara T, Kubo M; GENCAT Study Group: Association of HLA-A*31:01 screening with the incidence of carbamazepine-induced cutaneous adverse reactions in a Japanese population. *JAMA Neurol*. 2018;75:842-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0278.
- 10) Chung WH, Wang CW, Dao RL: Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*. 2016;43:758-66. doi: 10.1111/1346-8138.13430.
- 11) Yuliwulandari R, Kristin E, Prayuni K, Sachrowardi Q, Suyatna FD, Menaldi SL, Wichukchinda N, Mahasirimongkol S, Cavallari LH: Association of the HLA-B alleles with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in the Javanese and Sundanese population of Indonesia: the important role of the HLA-B75 serotype. *Pharmacogenomics*. 2017;18:1643-8. doi: 10.2217/pgs-2017-0103.
- 12) Mehta TY, Prajapati LM, Mittal B, Joshi CG, Sheth JJ, Patel DB, Dave DM, Goyal RK: Association of HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome among Indians. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75:579-82.
- 13) Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:4134-9. doi: 10.1013/0378-6323.57718.
- 14) Sai K, Yoshida A, Hanatani T, Imatoh T, Takeuchi M, Narukawa M, Watanabe H, Uyama Y, Saito Y: Population/regional differences in efficacy of three drug categories (antidiabetic, respiratory, and

- psychotropic agents) among East Asians: A retrospective study based on multi-regional clinical trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85:1270-82. doi: 10.1111/bcp.13893.
- 15) 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. *Ther Innov Regul Sci*. 2021: 55:523-38. doi: 10.1007/s43441-020-00246-9.
- 16) Sato T, Cheng CL, Park HW, Kao Yang YH, Yang MS, 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;14:1002-14. doi: 10.1111/cts.12964.