

201403022A

厚生労働科学研究費補助金  
地球規模保健課題推進研究事業  
(地球規模保健課題解決推進のための研究事業)

# 機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究 (H25-地球規模-指定-007)

平成 26 年度 研究報告書

研究代表者：斎藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部  
研究分担者：渡邊 裕司 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座  
竹内 正弘 北里大学薬学部 臨床医学 (臨床統計学・医薬開発学)  
成川 衛 北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学  
宇山 佳明 (独) 医薬品医療機器総合機構 安全第一部  
佐井 君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部

# 目 次

## I. 研究総括報告書

機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究 . . . . .	2
齋藤 嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部)	

## II. 研究分担報告書

東南アジア地域と日本との薬剤反応性に関する民族差調査 . . . . .	14
齋藤 嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部)	
渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座)	
竹内 正弘 (北里大学薬学部 臨床医学 (臨床統計学・医薬開発学))	
成川 衛 (北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学)	
宇山 佳明 ((独) 医薬品医療機器総合機構 安全第一部)	

機能遺伝子多型頻度の調査 . . . . .	20
佐井 君江、齋藤 嘉朗	
(国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部)	

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表と別刷

研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	29
--------------------------	----

# I. 研究総括報告書

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業  
（地球規模保健課題解決推進のための研究事業）） 研究総括報告書

機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究

研究代表者 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 渡邊 裕司 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座教授  
研究分担者 竹内 正弘 北里大学薬学部 臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授  
研究分担者 成川 衛 北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学 准教授  
研究分担者 宇山 佳明 （独）医薬品医療機器総合機構 安全第一部課長  
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  
研究協力者 今任 拓也 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部主任研究官  
研究協力者 伊藤 幸子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部派遣研究員

研究要旨：

医薬品開発を地球規模で推進するにあたり、今後は日本と欧米諸国に加え、東南アジア諸国との共同開発が活発化するものと期待される。本研究では、2つの課題を遂行した。

- 1) 製薬企業が実施した国際共同治験のデータを利用することとし、昨年度に行った民族差の基礎的情報を得るための一次調査結果に基づき、本年度は対象とする8種(3領域)の医薬品の臨床試験結果に関して、日本と東南アジア及び周辺国との間で、薬力学的効果に影響を及ぼす可能性がある背景因子の相違の有無を検討し、日本人と異なる背景因子を特定した。これらの因子の影響を考慮して、日本と他の国(地域)との薬力学的効果の違いを評価するための二次調査を企画し、協力企業へ調査を依頼した。
- 2) 薬物応答性の内因性因子である遺伝子多型情報の活用が、円滑な国際共同治験の遂行に求められている。東南アジア諸民族を中心に、欧米人、アフリカ人を含め、薬物応答性関連分子の機能変化をもたらす遺伝子多型頻度を調査し、日本人との人種差・民族差を明らかとし、これらの情報公開を行う。本年度は、5遺伝子(7多型)の調査を行い、そのうち東南アジア諸国の多型情報が得られた3遺伝子(4多型) [*ALDH2*(\*2)、*SLCO1B3*(334G>T, 699A>G)、及び *HLA-B\*51:01*]を中心に集計し、日本と東南アジア諸民族の頻度差と、欧州の各地域間の頻度差の比較により民族差の程度を評価した。調査の結果、活性消失を招く *ALDH2*\*2の頻度において、日本人と東南アジア5民族との間で基準値以上の差が認められた。また、一部の抗てんかん薬による重症薬疹発症と関連する *HLA-B\*51:01*に関して、日本人と東南アジア1民族との間において基準値以上の差が認められた。以上のことから、今年度の調査対象遺伝子多型では、日本と東南アジア諸国を含む国際共同開発の推進の上、*ALDH2*\*2および *HLA-B\*51:01*頻度の民族差を考慮した治験計画が重要であると示唆された。

## A. 研究目的

近年、地球規模での医薬品開発は年々増加し、日本においても世界同時開発を実現する手段として国際共同治験の重要性は益々高まっている。特に、人口が多く経済発展が著しい東南アジア地域は、医薬品市場として注目され、また医薬品開発においても重要な役割を果たすものと考えられ、今後は東南アジア地域で実施される国際共同治験が増加するものと予測される。そのため、日本での医薬品開発や医薬品審査においても東南アジアとの人種差・民族差を踏まえた科学的な判断が求められることになる。しかしながら、東南アジア地域における民族差の有無や日本人との差異について詳しく解析した研究例は少ないのが現状である。

そこで本研究では、東南アジア地域を含んだ国際共同治験に注目し、製薬企業の協力を得て日本とアジア各国の薬物反応性に関する民族差について検討を行うこととした。なお、現在までに承認された医薬品の国際共同治験の実施状況によると、東南アジア地域を含む実施例は多くはなかったため、本研究ではアジアでの国際共同治験を先導する東アジア地域を基準としつつ、可能な限り東南アジア地域を含む解析を実施することとした。昨年度は、研究開始に先立ち、データ管理規定等を定め、製薬企業との協力体制を確立し、民族差の解析に必要な基礎的情報を得る目的で一次調査を実施した。本年度は、この一次調査結果を集計し、薬力学的効果に影響を及ぼす可能性のある背景因子の相違を検討し、これらの背景因子の影響を考慮した、日本と他の国（地域）との薬力学的効果の違いを評価するための二次調査を企画し、各企業に依頼し

た。

また、薬物応答性の人種差・民族差の重要な内因性因子として、薬物関連分子の遺伝子多型の影響を考慮する必要があり、国際共同治験においても多型情報の活用が求められている。近年、文献や全遺伝子の多型データベースなど、膨大な多型情報が蓄積されつつあるが、これらの散在する公開情報から実際に医薬品開発において重要となる遺伝子多型情報を抽出し活用するには、多くの労力と時間が必要となる。そこで、本研究では、今後のグローバルな医薬品開発において重要な役割を果たすべき東南アジア諸民族を中心に、欧州人、アフリカ人を含め、薬物応答性に関連する機能遺伝子多型頻度を調査し、日本人との民族差を明らかにし、これらの情報を公開することを目標とする。その成果は製薬企業における国際共同治験の立案やデータの解析、さらには規制当局における新薬審査において直接役立つ情報となる。これにより東南アジア地域を中心とする国際共同治験の推進、医薬品開発の効率化が進み、本邦を中心とするアジア地域での新薬創出の増加や経済発展に結びつくものと期待される。

本年度は、薬物応答性への影響が示唆されている薬物応答関連の5遺伝子（7多型）の調査を行い、そのうち東南アジア諸国の多型情報が得られた3遺伝子（4多型）[*ALDH2*(\*2)、*SLCO1B3* (334G>T, 699A>G)、及び*HLA-B\*51:01*]を中心に集計し、日本と東南アジア諸民族との頻度差と、欧州各地域間の頻度差との比較から、民族差の程度を評価し、今後の国際共同治験の推進に重要となる機能多型について考察した。

なお前記の治験データ解析により、新たに民族差の要因として認められた関連遺伝子の多型については、最終年度にその頻度の民族差を明らかにする予定である。

## B. 研究方法

### 1. 薬剤反応性に関する臨床試験情報調査

#### 1-1. 一次調査結果の集計

9 品目の調査候補品目について、製薬企業各社に依頼した結果、8 品目についての調査協力が得られた。回答のあった一次調査票の結果を集計し、二次調査の方針を討議する資料とした。

なお、データ管理規定に基づき、製薬企業から提供された原資料（一次調査の回答）ならびに原資料から作成した中間データの取扱いに際しては、予め各研究班員および協力研究者に利用届の提出を依頼し、資料利用者の範囲、期間、場所等を特定した上で、討議を行った。

#### 1-2. 二次調査の企画、調査票の作成

一次調査結果を踏まえ、背景要因を考慮した有効性指標の日本と他の国（地域）との比較方法を企画し、研究班内での討議を基に、企業に依頼する二次調査票様式(Ⅲ, Ⅳ)を作成した。

### 2. 機能遺伝子多型頻度の調査

#### 2-1. 調査対象の機能遺伝子多型

これまでに、*CYP2C19*\*3, *UGT1A1*\*6・\*28, *SLCO1B1* 521T>C (Val174Ala)等のシトクロム P450 酵素、グルクロン酸転移酵素、トランスポーター等の 28 遺伝子 52 多型・ハプロタイプについては調査済みであることから、本年度は未調査分の遺伝子から選定して調査

を行うこととした。

主として PubMed による文献調査、ならびに HapMap プロジェクトや Allele Frequencies 公開データベース情報を利用し、機能変化が示唆されている薬物動態関連（代謝酵素、薬物トランスポーター）の多型ならびに重篤副作用との関連が知られる *HLA* 遺伝子型に関し、日本人と東南アジア諸民族との間、また対照として欧州地域間ならびにアフリカ地域間のアレル頻度の差を調査した。今回は、下記の 5 遺伝子（7 多型）を対象に調査したが、そのうち、東南アジア地域のアレル頻度情報は、1), 3), 5) の 3 遺伝子（4 多型）に限られていたため、他の多型情報については南・西アジア地域の多型情報も含め、日本と欧州ならびにアフリカ地域の頻度情報について集計した。

- 1) *ALDH2*\*2 [1510G>A (Glu504Lys)]
- 2) *SULT1A1*\*2 [638G>A (Arg213His)]
- 3) *SLCO1B3* 334G>T (Ala112Ser) 及び 699A>G(Ile233Met)
- 4) *SLCO2B1*\*3 [1457C>T(Ser486Phe) 及び 935G>A(Arg312Gln)]
- 5) *HLA-B*\*51:01

同一民族で複数報ある場合には対象者を合算してアレル頻度を算出した。なお、集計に用いるデータは、健常人を主体としたが、健常人データの情報が非常に限られている場合(*SULT1A1* 等)も考慮し、単一疾患集団以外の病院コントロール（複数の疾患群を含む集団）のデータも使用した。

#### 2-2. 民族差の判定と評価

日本人のマイナーアレル頻度 (MAF) が 0.1 未満の場合は 0.05 以上の差、0.1 以上の

場合は0.1以上の差を差の判定基準とした。欧州またはアフリカの各地域間の差については、東西南北の4地域における最大頻度と最小頻度の差をもとに、同様に地域間のMAFが0.1未満の場合は0.05以上の差、0.1以上の場合は0.1以上の差を基準とした。

アジア地域内の民族差の評価は、日本と東南アジア地域間のアレル頻度差と、欧州EMAが一地域として扱う欧州内の地域差を比較し、その差の程度を基に考察した。また、アフリカ地域内における差についても検討した。

なお、地域の分類は、国連における分類法(<http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm>)に従った。

(倫理面での配慮)

本研究は、個人情報を伴わない集計データ及び論文・公開データの調査であるため、該当しない。なお、製薬企業の非公開データを扱うことから、研究班で設けたデータ管理規定、公表時の匿名化の規定に基づき、データ利用者はデータ管理を徹底し、機密保持遵守の下に実施している。

## C. 研究結果

### 1. 薬剤反応性に関する臨床試験情報調査

#### 1-1. 一次調査結果について

##### 1-1-1. 品目別の集計

調査候補とした、3種の薬効カテゴリー(糖尿病薬、閉塞性慢性肺疾患薬及び精神・神経薬)の各3品目(計9品目)のうち、協力企業からは下記1)の8品目について、一次調査の回答が得られた。下記2)の集計ポイントに基き、品目ごとに、日本と各国の背景要因の違い、有効性の一致性について検討した。

今回の研究では、背景要因の違いに関し、各群の平均値(または割合)が日本の80%から125%の範囲を超える場合を差が有るものと判定し、日本と差のある要因を特定した。また、有効性の一致性については、日本での結果の有意性(傾向性)と相反するか否かを基に判定した。これらの集計結果ならびに審査報告書における記述も参照し、二次調査に必要となる要因の考察を加えた中間集計データを作成した。

#### 1) 調査品目の薬効カテゴリー及び品目数

- ① 糖尿病治療薬 3品目
- ② 閉塞性慢性肺疾患薬 2品目
- ③ 精神・神経薬 3品目

#### 2) 集計におけるポイント

- ・日本と他の国(地域)における背景要因の違いの程度
- ・日本と他の国(地域)における有効性(傾向性)の一致の程度
- ・有効性(傾向性)に違いが見られる場合の要因考察の可能性(内的・外的要因の考察が可能であるか、さらに何を調査すべきであるか、等)

#### 1-1-2. 全品目に関する総括

上記の各品目の集計結果より、今回実施した一次調査結果として、以下のように総括された。

- 1) 3種類の薬効カテゴリー8品目について、日本と東及び東南アジア諸国を中心に、薬力学的効果(主要評価項目ならびに副次評価項目)の国別(地域別)の有無に関する一次調査結果が得られた。
- 2) 症例数が比較的多い国あるいは地域別の

比較において、全体を通して、日本と東アジア各国（中、韓）、東アジア地域（中、韓、台、香）ならびに東南アジア地域で、主要評価項目（ならびに大半の副次評価項目）について、同様の有効性（その傾向性）があることが示唆されたものと考えられた。

- 3) しかし、幾つかの評価項目においては、民族差が現れる可能性が示され、その要因（背景因子等）を探索する必要性が示唆された。

そこで、上記の知見を踏まえ、二次調査では、背景の違いによる影響確認を含め、日本と各国(地域)における評価項目の結果に関する相違の有無（交互作用）について、評価・考察を行うこととした。

## 1-2. 二次調査について

### 1-2-1. 調査の方針

二次調査での評価項目としては、各薬効カテゴリー内で同類の項目を 2～3 種選択することとし、下記（二次調査の内容）に記す 2 種の調査票(Ⅲ、Ⅳ)を作成し、協力企業に解析作業を依頼することとした。調査票Ⅲでは、まず、これらの評価指標に影響を及ぼす可能性がある共通の背景要因（年齢、性別、体重、開始時のベースライン等）を研究班で選定し、協力企業には、これらの背景要因について、個々の影響の有無を解析頂くものとした。さらにその中で有意な背景要因を選択して評価項目のモデル式を作成頂くこととし、このモデル式を用いて、調査票Ⅳにおいて、日本と各国（地域）における評価項目指標の違いの有無を解析頂くものとした。

#### [二次調査の内容]

**【調査票Ⅲ】**(背景要因の有効性指標への影響の解析)

目的：各背景要因が有効性（評価項目）に影響を及ぼす程度を明らかとし、影響する背景要因のみを選択した評価指標のモデル式を作成する。

**【調査票Ⅳ】**(日本と各国（地域）との有効性指標の違いについての解析)

目的：調査票Ⅲのモデル式を用いて、背景要因を考慮した日本と各国（地域）との結果の相違について考察する。

### 1-2-2. 解析の手順・流れ (図 1)

以下に、協力企業に依頼する各調査票の作成（解析）の手順を記す。

#### **【調査票Ⅲ】**

1) 評価項目への影響解析に用いる背景要因（研究班で選定）の選定

2) 影響解析

##### ① 第一次選択

[投与群]、[背景]を共変量とした共分散分析 (Type III)を実施する。

##### ② 第二次選択

各共変量の解析により、有意 ( $p < 0.15$ ) となった背景および交互作用項を全て選択し、Forward 法、Backward 法及び Stepwise 法にて有意 ( $p < 0.05$ ) となった因子を選択する (3 種の変数選択法が一致しない場合には Stepwise 法を優先)。

##### ③ 共分散分析モデル式の作成

上記②で交互作用項が有意でない場合 ( $p \geq 0.05$ )、共分散モデル (国以外) を作成し、各パラメータを求める。

##### ④ 群別回帰モデル式の作成



上記②で交互作用項が有意となる背景がある場合、投与群別に回帰モデル式（国以外）を作成し、各パラメータを求める。

- ⑤ 評価項目がベースラインからの変化量の場合、上記③または④において、ベースラインが有意な共変量として選択された場合には、ベースラインを共変量として含む場合と含まない場合の両方のモデル式を作成する。

#### 【調査票Ⅳ】

- 1) 調査票Ⅲで交互作用が無い場合、上記③の共分散分析モデル式にて、全ての対象国（地域）を含む「国」及び「国・投与群」項を加えて解析する。
- 2) 調査票Ⅲで背景による交互作用がある場合、上記④の群別回帰モデルにて、国別に、全症例及び当該背景要因で層別化した値（平均値または頻度、95%信頼区間）を解析する。層別化は、主として背景要因が離散変数の場合を対象とし、連続変数の場合には、基準値でカテゴリー化する。国別に群別の背景要因の範囲（平均値または頻度、95%信頼区間）を求める。
- 3) 調査票Ⅲと同様に、評価項目がベースラインからの変化量の場合で、ベースラインが有意な共変量としてモデル式に選択されている場合には、ベースラインを共変量として含む場合と含まない場合の両方のモデル式にて解析する。

#### 1-2-3. 日本と各国（地域）の有効性の比較方法

二次調査の解析結果を基に、日本と各国（地域）との有効性の違いは以下の比較方法により評価を行う。

- 1) 背景要因に交互作用が無い場合  
調査票Ⅳの共分散分析の結果より、[投与群]\*[国・地域（vs.日本）]の交互作用項の有意差の有無を基に評価する。
- 2) 背景要因に交互作用が有る場合（統計学的評価は行わず、視覚的に考察）  
調査票Ⅳの群別回帰モデル式を用いて、背景要因で層別化した国別の評価指標の分布を図示化し、視覚的に考察する。併せて、国別に、群別の背景要因の分布を図示化し、背景要因の地域差の程度を考察する。

#### 2. 機能遺伝子多型頻度の調査

##### 2-1. *ALDH2*\*2 [1510G>A (Glu504Lys)] (図2)

*ALDH2* は飲酒時に生じるアセトアルデヒドの分解や、狭心症治療薬であるニトログリセリンの代謝活性化にも関わる。活性低下型の *ALDH2*\*2 では、ニトログリセリンの薬効低下、あるいは糖尿病、消化器系癌、高血圧、心筋梗塞、アルツハイマー等のリスクとの関連も示唆されている。

欧州の4地域（東・西・南・北）ならびにアフリカの3地域（東・西・中央）における *ALDH2*\*2 のMAFは、何れも非常に低く（それぞれ 0.000~0.004 及び 0.000~0.002）、地域内における差も見られなかった。一方、日本人の *ALDH2*\*2 頻度は0.267で欧州・アフリカ地域と異なり高頻度であるが、東南アジアの5地域における頻度は何れも基準値を超えて日本よりも低く（平均MAF: 0.072）、ベトナム（0.152）では2倍未満の差であるが、タイ（0.086）、ラオス（0.047）、マレーシア（0.034）、フィリピン（0.006）では、3倍から44倍以上の違いが認められた。

## 2-2. *SLCO1B3* 334G>T (Ala112Ser) 及び 699A>G(Ile233Met) (図 3)

*SLCO1B3* は肝臓に特異的に発現する有機アニオントランスポーターであり、ロスバスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害剤、パクリタキセル、ドセタキセル等の肝臓への取り込みに関わる。基質により活性変化が異なる可能性が示唆されているが、334T>G (Ser112Ala) 及び 699G>A (Met233Ile) との共発現は、ロスバスタチンやテストステロンの肝取り込み減少に関わることが報告されている。日本人では 334T アレル及び 699G アレルがマイナーで、これらの間には連鎖が認められている。

調査の結果、日本人の 334G>T (Ser112Ala) 及び 699A>G(Ile233Met) の頻度は、それぞれ 0.276 及び 0.285 であった。東南アジア地域の情報は限定的であるが、シンガポールのマレー民族の多型頻度は、それぞれ 0.198 及び 0.193 であり、何れも日本人との差は認められなかった。一方、欧州の 3 地域 (西・南・北) における 334G>T (Ser112Ala) 及び 699A>G(Ile233Met) の平均頻度はそれぞれ 0.174 及び 0.231 であり、前者については 3 地域の間で基準値を超え、かつ 2 倍以上の差 (0.114~0.230) が認められた。なお、アフリカ 2 地域 (東・西) における平均の頻度はそれぞれ 0.624 及び 0.634 であり、日本及び他の地域より高頻度であり、地域内における差は認められなかった。

## 2-3. *HLA-B\*51:01* (図 4)

*HLA-B\*51:01* は、日本人においてフェノバルビタールやフェニトイン誘因性の重症

薬疹発症との関連が示唆されている。

日本人における *HLA-B\*51:01* 頻度は 0.0805 であり、東南アジア 4 地域の平均アレル頻度は 0.0424 で日本より低頻度であるが、そのうちタイにおける頻度は 0.0155 で基準値以上に日本人よりも頻度が低く、かつ 5 倍以上の差があった。さらに、欧州 3 地域 (東・南・北) 及びアフリカ 5 地域の平均アレル頻度は 0.065 及び 0.037 であり、日本と比較して低頻度であるが、それぞれの地域内においても、基準値以上の差 (それぞれ 0.0316~0.0844、0.000~0.0773) が認められた。

## D. 考察

### 1. 薬剤反応性に関する臨床試験情報調査

製薬企業各社より回答の得られた 3 種の薬効カテゴリー 8 品目に関する一次調査の結果、日本と東南アジアを含むアジア各国 (地域) において、大半の有効性評価項目に関して同様の有効性あるいはその傾向性が確認されたものの、一部の評価項目においては、評価結果に相違のある可能性も示され、その要因 (背景因子等) 探索の必要性が示唆された。そこで、背景要因による影響確認も含め、日本と他の国 (地域) における有効性指標の比較を行う目的で、二次調査を企画した。内容として、今後の国際共同開発の推進に結びつく貴重な情報資源となるよう、学術性・実用性ともに充実したものとなるよう考慮とした。そのため、同種の薬効品目で共通の評価項目を選択した上で、その評価指標に影響を及ぼす可能性が考えられる共通の背景要因の影響について全ての症例データで確認し、その結果を踏まえて、日

本と各国（民族）との有効性の違いの有無、その程度を解析頂く内容とし、各企業へ依頼を行った。本調査により、アジア諸国を対象とした国際共同治験計画において、特に留意すべき要因が何であるか（治療薬に共通の要因、あるいは薬効ごとに留意すべき要因等）を提示し、今後の国際共同治験推進の上で役立つ情報源となることを目指したい。

## 2. 機能遺伝子多型頻度の調査

本年度の調査対象とした機能多型において、特に *ALDH2\*2* は、欧州及びアフリカ地域では頻度も低く、地域差は見られないのに対し、日本と東南アジア地域では頻度が比較的高く、さらに日本人との民族差も大きいことが明らかとなった。このことから、東南アジア地域と日本を含む国際共同治験においては、*ALDH2\*2* の民族差を考慮すべきであることが示唆される。また、*HLA-B\*51:01* に関しては、東南アジア地域における平均の頻度は日本人と比較して低く、タイにおいて基準値以上の差があることが明らかとなった。さらに、欧州地域ならびにアフリカ地域における *HLA-B\*51:01* の頻度についても、日本人と比較して低頻度であり、アフリカ中部及び南部において基準値以上の差が認められた。このことから、*HLA-B\*51:01* については、東南アジア地域も含め、多地域の国際共同開発において考慮すべき多型の一つと考えられる。なお、今回の調査では、*SULT1A1\*2* 及び *SLCO2B1* の多型情報は限定的であったが、欧州またはアフリカ地域内における頻度差が見られること、また日本との地域差も大きいことから、東南アジア地域における情報収集が今後も必要と考えられる。

## E. 結論

### 1. 薬剤反応性に関する臨床試験情報調査

昨年度の一次調査結果を踏まえ、背景影響を考慮した東南アジア地域の民族差に関する二次調査を企画・依頼した。この調査結果は、今後のアジア諸国を対象とした国際共同治験計画の策定ならびに国際共同開発の推進に役立つ情報となると期待される。

### 2. 機能遺伝子多型頻度の調査

今回の調査結果から、日本と東南アジア地域における医薬品開発の推進の上では、特に *ALDH2\*2* 及び *HLA-B:5101* の民族差を考慮すべきであることが示唆された。今後も、薬物応答性に関わる受容体分子や *HLA* 遺伝子型等を含め、さらなる調査を行う予定である。

## F. 健康危険情報：

該当無し

## G. 研究発表：

論文発表等

- 1) Takahashi H, Sai K, Saito Y, Kaniwa N, Matsumura Y, Hamaguchi T, Shimada Y, Ohtsu A, Yoshino T, Doi T, Okuda H, Ichinohe R, Takahashi A, Doi A, Odaka Y, Okuyama M, Saijo N, Sawada J, Sakamoto H, Yoshida T. Application of a combination of a knowledge-based algorithm and 2-stage screening to hypothesis-free genomic data on irinotecan-treated patients for

identification of a candidate single nucleotide polymorphism related to an adverse effect. *PLoS One*. 2014; 9: e105160.

- 2) 前川京子、佐井君江：薬物相互作用に影響を及ぼす遺伝子多型とその人種差。 *ファルマシア*: 2014; 50, 669-673.
- 3) 斎藤嘉朗、児玉進、杉山永見子、中村亮介：重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー。 *薬学雑誌*: 2015; 135, 589-595.
- 4) 斎藤嘉朗、頭金正博：医薬品開発・適正使用におけるバイオマーカー利用とレギュラトリーサイエンス。 *薬学雑誌*: 2015; 135, 647-648.

#### 学会発表等

- 1) 佐井君江、杉山永見子、松澤由美子、斎藤嘉朗：日本人と東及び東南アジア諸

民族における薬物代謝酵素・トランスポーター遺伝子多型の民族差。 第 35 回日本臨床薬理学会総会 (2014.12, 松山).

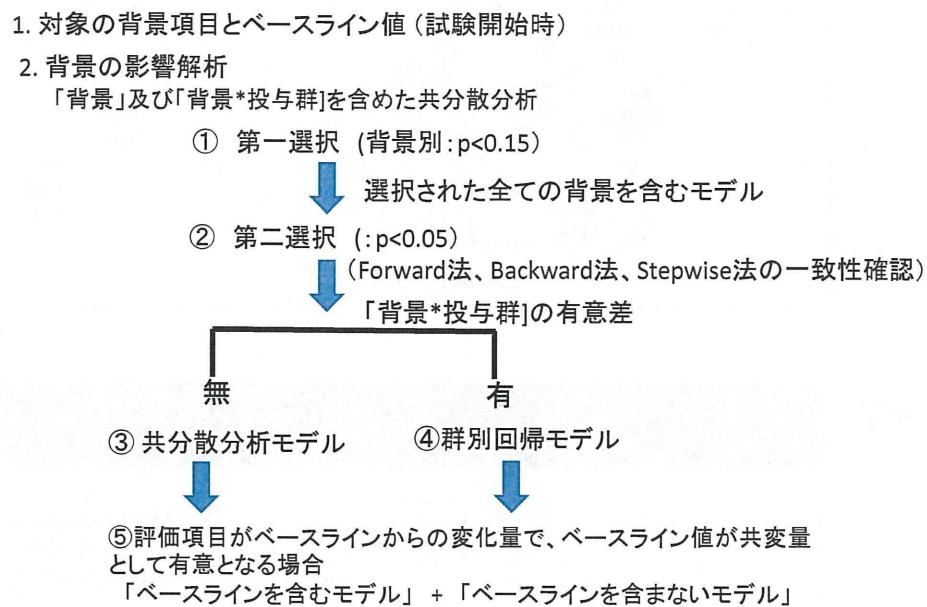
- 2) 斎藤嘉朗、齊藤公亮、児玉進、熊谷雄治、前川京子：ヒト試料を用いたバイオマーカー開発のためのレギュラトリーサイエンス。 第 35 回日本臨床薬理学会総会 (2014. 12, 松山)
- 3) 杉山永見子、佐井君江、今任拓也、斎藤嘉朗：東及び東南アジア諸民族における薬物代謝酵素遺伝子多型の民族差。 日本薬学会 135 年会 (2015.3, 神戸)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況：

該当無し

## 二次調査の方法及び流れ

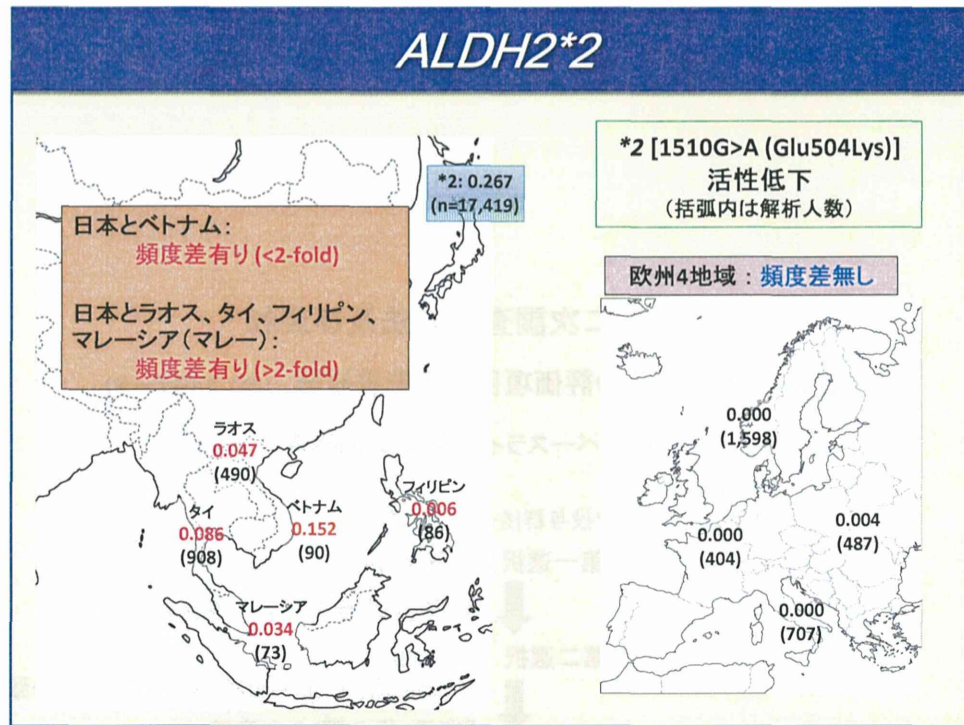
### 【調査票Ⅲ】背景因子の評価項目への影響確認 (全ての国データ)



### 【調査票Ⅳ】国(地域)別の比較

1. 背景と投与群に交互作用が無い場合  
調査票Ⅲの「③共分散分析モデル」を適用  
「国」及び「国\*投与群」を加えた共分散分析  
→ 「国\*投与群」項のp値 (vs. 日本)にて評価
2. 背景と投与群に交互作用が有る場合  
調査票Ⅲの「④群別回帰モデル(それぞれ投与群と対照群)」を適用  
統計解析は行わず、平均値(または頻度)、95%信頼区間を図示化し、  
視覚的に国(地域)の差の程度を考察  
  
全症例及び背景要因で層別化した評価指標  
→ 国ごとの評価指標の差及び当該背景要因の影響する程度を考察  
  
当該背景要因の分布  
→ 背景要因の地域差の程度を考察

図1. 二次調査のスキーム



(B)

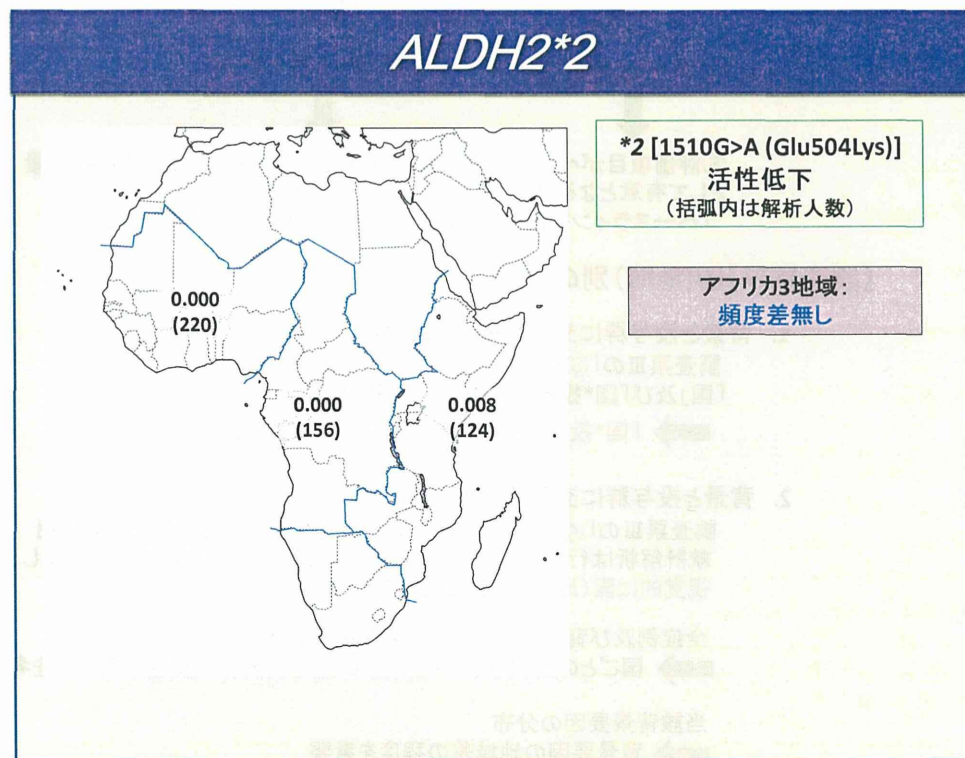
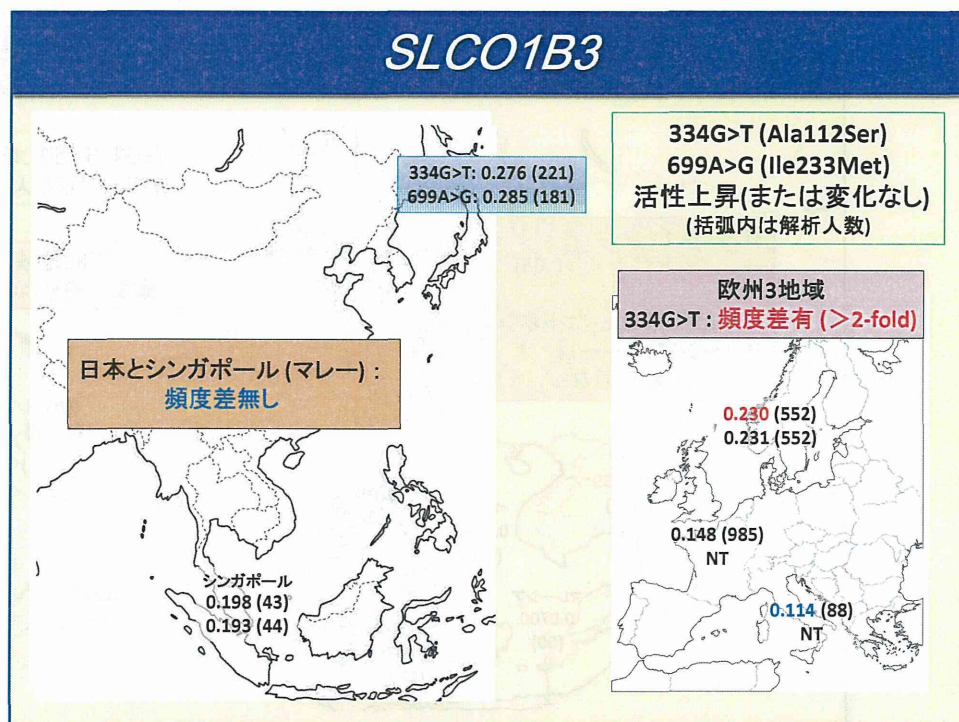


図 2. 日本と東南アジア及び欧州地域(A)ならびにアフリカ地域(B)における *ALDH2\*2* のアレル頻度分布

(A)



(B)

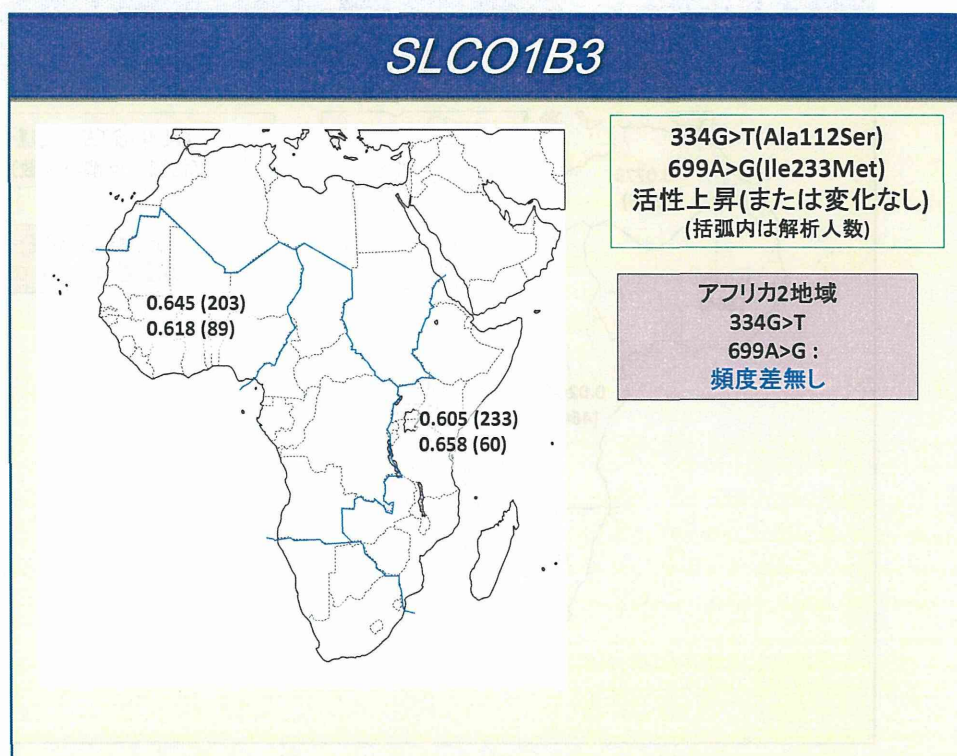


図 3. 日本と東南アジア及び欧州地域(A)ならびにアフリカ地域(B)における *SLCO1B3* 多型のアレル頻度分布

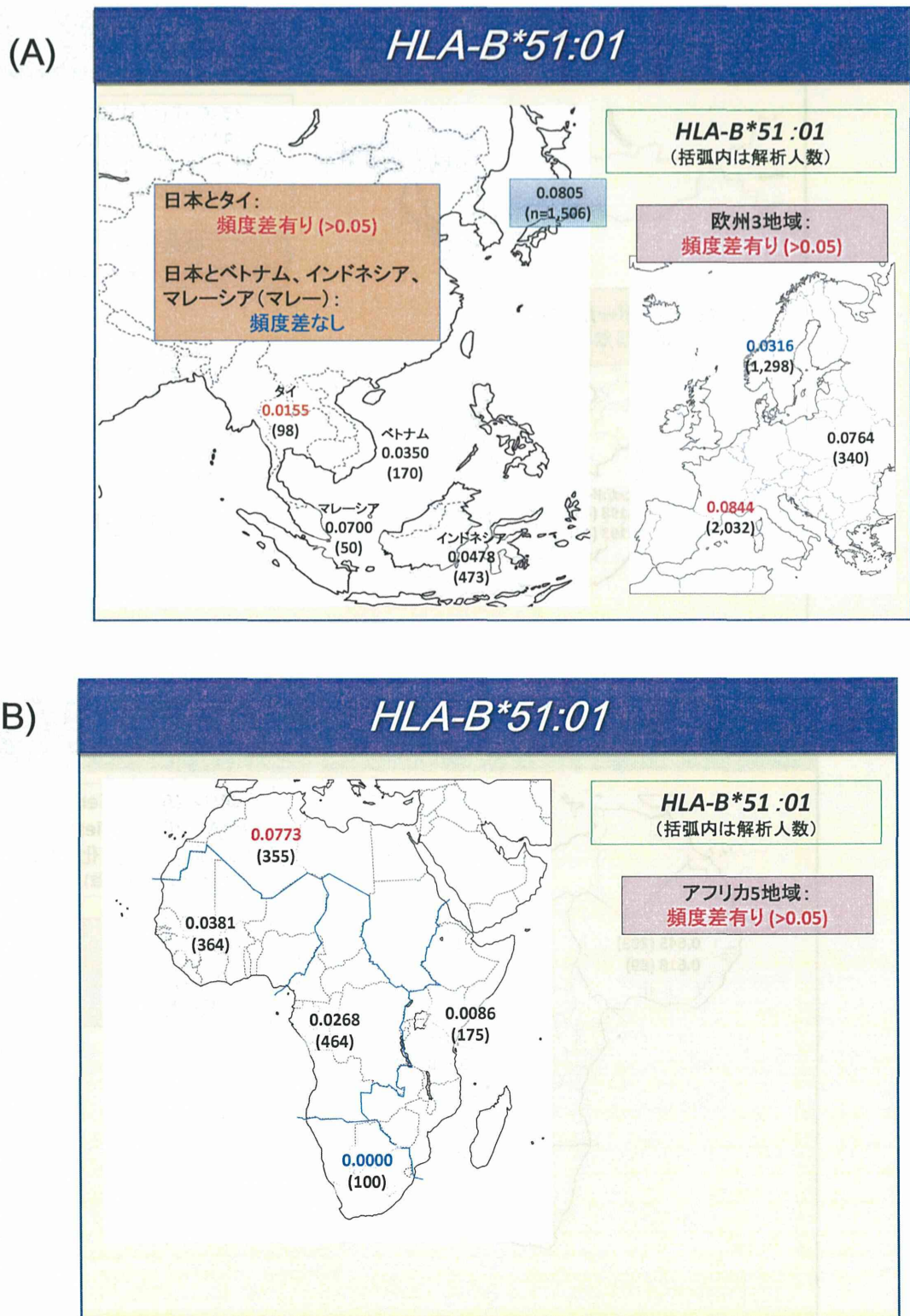


図 4. 日本と東南アジア及び欧州地域(A)ならびにアフリカ地域(B)における *HLA-B\*51:01* のアレル頻度分布



## II. 研究分担報告書

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業  
（地球規模保健課題解決推進のための研究事業）） 研究分担報告書

東南アジア地域と日本との薬剤反応性に関する民族差調査

研究代表者 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  
分担研究者 渡邊 裕司 浜松医科大学医学部 臨床薬理学講座教授  
分担研究者 竹内 正弘 北里大学薬学部 臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）教授  
分担研究者 成川 衛 北里大学大学院薬学研究科 医薬開発学 准教授  
分担研究者 宇山 佳明 （独）医薬品医療機器総合機構 安全第一部課長  
協力研究者 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  
協力研究者 今任 拓也 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：

国際的な医薬品開発を進めるにあたり、今後重要な役目を果たすと考えられている東南アジア地域における薬剤反応性（有効性）に関する民族差の調査を開始した。調査の科学的意義を含む実行可能性を踏まえ、製薬企業が実施した国際共同治験のデータを利用することとし、昨年度は、研究班で立案した解析計画に基づき、企業に解析を依頼する調査協力体制を確立し、民族差の詳細解析を見据えた基礎的情報を得るための一次調査を実施した。本年度は、一次調査結果に基づき、8種（3領域）の医薬品の臨床試験結果に関して、日本と東南アジア及び周辺国との間で、薬力学的効果に影響を及ぼす可能性がある背景因子の相違の有無を検討し、日本人と異なる背景因子を特定した。これらの因子の影響を考慮して、日本と他の国（地域）との薬力学的効果の違いを評価するための二次調査を企画し、協力企業へ調査を依頼した。

A. 研究目的

近年、地球規模での医薬品開発は年々増加し、日本においても世界同時開発を実現する手段として国際共同治験の重要性は益々高まっている。特に、人口が多く経済発展が著しい東南アジア地域は、医薬品市場として注目され、また医薬品開発においても重要な役割を果たすものと考えられ、今後は東南アジア地域で実施される国際共同治験が増加するものと予測される。そのため、日本での医薬品開発や医薬品審査においても東南アジアとの人種差・民族差を

踏まえた科学的な判断が求められることになる。しかしながら、東南アジア地域における民族差の有無や日本人との差異について詳しく解析した研究例は少ないのが現状である。

そこで本研究では、東南アジア地域を含んだ国際共同治験に注目し、製薬企業の協力を得て日本とアジア各国の薬物反応性に関する民族差について検討を行うこととした。なお、現在までに承認された医薬品の国際共同治験の実施状況によると、東南アジア地域を含む実施例は多くはなかったた

め、本研究ではアジアでの国際共同治験を先導する東アジア地域を基準としつつ、可能な限り東南アジア地域を含む解析を実施することとした。昨年度は、研究開始に先立ち、データ管理規定等を定め、製薬企業との協力体制を確立し、民族差の解析に必要な基礎的情報を得る目的で一次調査を実施した。本年度は、この一次調査結果を集計し、薬力学的効果に影響を及ぼす可能性のある背景因子の相違を検討し、これらの背景因子の影響を考慮した、日本と他の国（地域）との薬力学的効果の違いを評価するための二次調査を企画し、各企業に依頼した。なお、本解析により、新たに民族差の要因として認められた関連遺伝子の多型については、最終年度にその頻度の民族差を明らかにする予定である。

## B. 研究方法

### 1. 一次調査結果の集計

9品目の調査候補品目について、製薬企業各社に依頼した結果、8品目についての調査協力が得られた。回答のあった一次調査票の結果を集計し、二次調査の方針を討議する資料とした。

なお、データ管理規定に基づき、製薬企業から提供された原資料（一次調査の回答）ならびに原資料から作成した中間データの取扱いに際しては、予め各研究班員および協力研究者に利用届の提出を依頼し、資料利用者の範囲、期間、場所等を特定した上で、討議を行った。

### 2. 二次調査の企画、調査票の作成

一次調査結果を踏まえ、背景要因を考慮した有効性指標の日本と他の国（地域）との比較方法を企画し、研究班内での討議を基に、企業に依頼する二次調査票様式(Ⅲ, Ⅳ)を作成した。

（倫理面での配慮）

本研究は、個人情報を伴わない集計データを用いるため、該当しない。なお、製薬企業の非公開データを扱うことから、研究班で設けたデータ管理規定、公表時の匿名化の規定に基づき、データ利用者はデータ管理を徹底し、機密保持遵守の下に実施している。

## C. 研究結果

### 1. 一次調査結果について

#### (1) 品目別の集計

調査候補とした、3種の薬効カテゴリー（糖尿病薬、閉塞性慢性肺疾患薬及び精神・神経薬）の各3品目（計9品目）のうち、協力企業からは下記1)の8品目について、一次調査の回答が得られた。下記2)の集計ポイントに基き、品目ごとに、日本と各国の背景要因の違い、有効性の一致性について検討した。今回の研究では、背景要因の違いに関し、各群の平均値（または割合）が日本の80%から125%の範囲を超える場合を差が有るものと判定し、日本と差のある要因を特定した。また、有効性の一致性については、日本での結果の有意性（傾向性）と相反するか否かを基に判定した。これらの集計結果ならびに審査報告書における記述も参照し、二次調査に必要な要因の考察を加えた中間集計データを作成した。

#### 1) 調査品目の薬効カテゴリー及び品目数

- ① 糖尿病治療薬 3品目
- ② 閉塞性慢性肺疾患薬 2品目
- ③ 精神・神経薬 3品目

#### 2) 集計におけるポイント

- ・日本と他の国（地域）における背景要因の違いの程度
- ・日本と他の国（地域）における有効性

(傾向性)の一致の程度

- ・有効性(傾向性)に違いが見られる場合の要因考察の可能性(内的・外的要因の考察が可能であるか、さらに何を調査すべきであるか、等)

## (2) 全品目に関する総括

上記の各品目の集計結果より、今回実施した一次調査結果として、以下のように総括された。

- 1) 3種類の薬効カテゴリー8品目について、日本と東及び東南アジア諸国を中心に、薬力学的効果(主要評価項目ならびに副次評価項目)の国別(地域別)の有無に関する一次調査結果が得られた。
- 2) 症例数が比較的多い国あるいは地域別の比較において、全体を通して、日本と東アジア各国(中、韓)、東アジア地域(中、韓、台、香)ならびに東南アジア地域で、主要評価項目(ならびに大半の副次評価項目)について、同様の有効性(その傾向性)があることが示唆されたものと考えられた。
- 3) しかし、幾つかの評価項目においては、民族差が現れる可能性が示され、その要因(背景因子等)を探索する必要性が示唆された。

そこで、上記の知見を踏まえ、二次調査では、背景の違いによる影響確認を含め、日本と各国(地域)における評価項目の結果に関する相違の有無(交互作用)について、評価・考察を行うこととした。

## 2. 二次調査について

### (1) 調査の方針

二次調査での評価項目としては、各薬効カテゴリー内で同類の項目を2~3種選択することとし、下記(二次調査の内容)に記す2種の調査票(Ⅲ、Ⅳ)を作成し、協力企業に解析作業を依頼することとした。調査

票Ⅲでは、まず、これらの評価指標に影響を及ぼす可能性がある共通の背景要因(年齢、性別、体重、開始時のベースライン等)を研究班で選定し、協力企業には、これらの背景要因について、個々の影響の有無を解析頂くものとした。さらにその中で有意な背景要因を選択して評価項目のモデル式を作成頂くこととし、このモデル式を用いて、調査票Ⅳにおいて、日本と各国(地域)における評価項目指標の違いの有無を解析頂くものとした。

### [二次調査の内容]

【調査票Ⅲ】(背景要因の有効性指標への影響の解析)

目的:各背景要因が有効性(評価項目)に影響を及ぼす程度を明らかとし、影響する背景要因のみを選択した評価指標のモデル式を作成する。

【調査票Ⅳ】(日本と各国(地域)との有効性指標の違いについての解析)

目的:調査票Ⅲのモデル式を用いて、背景要因を考慮した日本と各国(地域)との結果の相違について考察する。

### (2) 解析の手順・流れ(図1)

以下に、協力企業に依頼する各調査票の作成(解析)の手順を記す。

### 【調査票Ⅲ】

3) 評価項目への影響解析に用いる背景要因(研究班で選定)の選定

### 4) 影響解析

#### ① 第一次選択

[投与群]、[背景]を共変量とした共分散分析(Type III)を実施する。

#### ② 第二次選択

各共変量の解析により、有意( $p < 0.15$ )となった背景および交互作用項を全て