

厚生労働科学研究委託費（地球規模保健課題解決推進のための研究事業）

委託業務成果報告書（業務項目）

担当研究課題：薬物動態、安全性等に影響するゲノムバイオマーカーの頻度比較

担当責任者 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

研究要旨：日本ならびに東アジア地域における新規医薬品開発の活性化のためには、各地域の治験データの相互利用及び国際共同治験の推進が重要となる。一方、遺伝的に類似しているアジア諸民族の間においても、薬物動態や有効性・安全性に違いが生じる可能性があり、その一つの要因である薬物動態及び薬力学関連分子の遺伝的要因の民族差を明らかとしておくことが必要である。そこで、本研究では、東アジア地域における薬物応答性に関わるゲノムバイオマーカー頻度の民族差の程度を明らかとするため、文献調査等により民族・地域毎のアレル頻度を集計し、日本人と各民族間の頻度差を求め、欧州地域内における頻度差との比較からその程度を評価する。今年度は、対象ゲノムバイオマーカーとして、5 遺伝子（7 多型）[*ALDH2*(\*2)、*SULT1A1*(\*2)、*SLCO1B3*(334G>T, 699A>G)、*SLCO2B1*(\*3, 935G>A)、及び *HLA-B\*51:01*]について調査した。その結果、*ALDH2*\*2 の頻度は、欧州 4 地域で非常に低く、地域内の差は認められなかったが、日本人と東アジア 4 民族との間で基準値以上の差が認められた。また、*HLA-B\*51:01* に関しては、日本人と複数の東アジア民族との間、ならびに欧州 3 地域内においても基準値以上の差が見られた。また、東アジア諸国の医薬品添付文書を基に、安全性に関わるゲノムバイオマーカーを調査し、抗がん剤ラパチニブの肝障害ゲノムマーカー情報（*HLA-DQA1*\*02:01 及び *DRB1*\*07:01）を収集した。東アジア地域における医薬品開発の推進においては、本調査で明らかとなったゲノムバイオマーカーの民族差を考慮すべきことが示唆された。

担当者（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  
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  
杉山 永見子 国立医薬品食品衛生研究所  
医薬安全科学部 非常勤職員  
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

日本ならびに東アジア地域における新規医薬品開発を活性化する上で、各国・地域における治験データの相互利用や東アジア地域の連携による国際共同治験の推進が重要となる。一方、欧米人と比較して、遺伝的に類似しているとされる東アジア諸民族の間においても、薬物動態や、有効性・安全性に違いが生じる可能性が指摘されている。その要因の一つとして、薬物動態や薬力学関連分子の遺伝的要因の民族差が関わる可能性がある。そこで、本研究では、

A. 研究目的

東アジア地域における薬物動態・安全性等の民族差に関する調査の一環として、東アジア諸民族における薬物動態および薬力学に影響するゲノムバイオマーカーとその頻度に関する情報を収集し、東アジア地域における医薬品開発において考慮すべきゲノムバイオマーカーを明らかとし、この成果を、東アジア地域の国際共同治験に関する指針作成や多国間会合で活用することを目標としている。

本年度は、2種の薬物代謝酵素、2種のトランスporter分子、及び1種の免疫応答関連分子のゲノムバイオマーカー(全7種のマーカー)について文献調査を行い、東アジア諸民族のアレル頻度を集計して日本との頻度差を求め、欧州地域内における頻度差との比較から、その違いの程度を考察した。また、東アジア諸国の医薬品添付文書を基に、抗がん剤ラパチニブを例として、安全性のゲノムバイオマーカーとその民族差に関する情報を調査した。

## B. 研究方法

### B.1 ゲノムバイオマーカー頻度調査

#### 1) 調査対象のゲノムバイオマーカー

主としてPubMedによる文献調査ならびにHapMapプロジェクトやHLA Allele Frequencies 公開データベースより、機能変化が示唆されている下記の代謝酵素や薬物トランスporterのゲノムバイオマーカー、ならびに重篤副作用との関連が示唆されているHLA遺伝子型に関して、日本人と東アジア諸民族、ならびに対照として欧州地域間のアレル頻度の差を調査した。

*ALDH2*\*2 [1510G>A (Glu504Lys)]

*SULT1A1*\*2 [638G>A (Arg213His)]

*SLCO1B3* 334G>T (Ala112Ser) 及び  
699A>G(Ile233Met)

*SLCO2B1*\*3 [1457C>T(Ser486Phe) 及び  
935G>A(Arg312Gln)

*HLA-B*\*51:01

使用するデータは、健常人を主体としたが、健常人データが非常に限られている場合を考慮し、*SULT1A1*等は、単一疾患の集団を除き、病院コントロール(複数の疾患群を含む集団)のデータも合算することとした。

同一民族で複数報ある場合には合算してアレル頻度を算出したが、同一国内でも、民族が明らかに異なる場合(例:中国におけるウイグル族等)は別々に集計を行った。

#### 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、同様に最少地域の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においては、日本と東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。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。

### B.2 添付文書に基づくゲノムバイオマーカー情報: ラパチニブ(韓国)

抗がん剤ラパチニブに関し、韓国の添付文書を基に、重大な副作用リスクに関するゲノムバ

イオマーカ情報を収集した。

#### < 倫理面への配慮 >

本研究では、論文ならびに添付文書等の公開情報に基づきアレル頻度を解析しているものであり、研究倫理審査の対象外である。

### C. 研究結果

#### C.1 ゲノムバイオマーカー頻度調査

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

*ALDH2* は飲酒時に生じるアセトアルデヒドの分解や、ニトログリセリン(狭心症治療薬)の代謝活性化に関わる。活性低下型の *ALDH2*\*2 では、ニトログリセリンの薬効低下や、糖尿病、消化器系癌、高血圧、心筋梗塞、アルツハイマー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)における *ALDH2*\*2 アレル頻度(MAF)は何れも非常に低く(0.000~0.004)、地域内における差も見られなかった。一方、日本人の *ALDH2*\*2 の MAF は 0.267 であり、漢民族(MAF=0.256)との差は見られなかったが、韓国人(0.160)、チベット族(0.058)、モンゴル族(0.135)及びウイグル族(0.054)の MAF は何れも基準値以上を超えて低く、かつチベット族、モンゴル族及びウイグル族については 2 倍以上の差が認められた。このことから、*ALDH2*\*2 の MAF は、欧州人と東アジア人との差が大きいことに加え、東アジア地域内においても比較的民族差が大きいことが明らかとなった。

##### 2) *SULT1A1*\*2 [638G>A (Arg213His)] (図 2)

*SULT1A1* はフェノール性基質の硫酸抱合反応を触媒し、タモキシフェンやアセトアミノフェン等の代謝に関わる。低活性型(熱不安定型)

の *SULT1A1*\*2 は、タモキシフェンの治療効果への影響や、種々の発癌リスクとの関連を示唆する報告がある。

日本人の *SULT1A1*\*2 の MAF は 0.136 であり、漢民族(0.088)、韓国人(0.107)及び台湾人(0.0546)との間に差は見られなかった。一方、欧州諸国の *SULT1A1*\*2 の MAF は東アジア人よりも高く、4 地域(東・西・南・北)間で基準値以上の差も認められたが、その差は 2 倍未満であった(0.259~0.441)。

##### 3) *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porter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、699G>A (Met233Ile) 及び 334T>G (Ser112Ala) 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、これらには連鎖が認められている。集計の結果、日本人の 334G>T (Ser112Ala) 及び 699A>G(Ile233Met) の MAF は、それぞれ 0.276 及び 0.285 であった。日本人と漢民族(0.228 及び 0.246)ならびに韓国人(0.302 及び 0.250)の間では、何れも頻度差は認められなかった。欧州の 3 地域(西・南・北)においては、東アジア地域の MAF よりも何れも低いが、334G>T (Ser112Ala) の MAF 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。

#### 4) *SLCO2B1*\*3[1457C>T(Ser486Phe) 及び

935G>A(Arg312Gln) (図 4)

*SLCO2B1* は肝臓、小腸、肺等の種々の組織に発現する有機アニオントランスポーターで、ロスバスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害剤やフェキソフェナジン等の肝臓への取り込み、小腸からの吸収に関与する。活性低下型の\*3により、estrone-3-sulfate の取り込み減少や、セリプロロール投与後の AUC 減少との関連が報告されている。また、935G>A(Arg312Gln)では、モンテルカスト投与後の血中濃度及び AUC の減少との関連が報告されている。

日本人の *SLCO2B1*\*3 及び 935G>A (Arg312Gln)の MAF は、それぞれ 0.340 及び 0.370 であり、漢民族(0.289 及び 0.389)ならびに韓国人 (0.276 及び 0.427) との間で差は認められなかった。また、欧州 3 地域 (西・南・北) の\*3 及び 935G>A (Arg312Gln)の MAF は何れも東アジア地域よりも低く、\*3 は地域内において頻度差は見られなかった (0.0235 ~ 0.0284)。なお、935G>A (Arg312Gln)は、3 地域の間で基準値以上の差 (0.0852 ~ 0.137) が見られたが、その差は 2 倍未満であった。

#### 5) *HLA-B*\*51:01 (図 5)

*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発性の重症薬疹発症リスクとの関連が知られている。

日本人の *HLA-B*\*51:01 頻度は 0.0805 で、漢民族 (0.0935) 及び韓国人 (0.0446) と差は見られなかったが、チベット族の MAF (0.168)は、日本人よりも基準値を超えて高く、かつ 2 倍以上の差があった。一方でモンゴル族 (0.0050) 及び回族 (0.0050) では、日本人よりも基準値を超えて低く、かつ 16 倍の差があった。また、

欧州の 3 地域 (東・南・北) においても、基準値以上の差 (0.0316 ~ 0.0844) があり、かつ 2 倍以上の違いが認められた。

### C.2 添付文書に基づくゲノムマーカー情報:

#### ラパチニブ (韓国)

ラパチニブは HER1 および HER2 を標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害剤で、臨床的には HER2 を有効性のゲノムマーカーとして HER2 過剰発現の乳癌患者の治療に用いられている。ラパチニブによる重大な副作用には、肝機能障害や間質性肺疾患が知られているが、日本の添付文書には安全性に関わるゲノムバイオマーカー情報の記載はない。一方、韓国の添付文書の調査により、ラパチニブの重大な副作用としては、特に肝毒性が注視されており、死亡例の報告もあることから警告欄に記載されていた。さらに肝毒性の安全性ゲノムバイオマーカーとして、以下の *HLA-DQA1*\*02:01 及び *DRB1*\*07:01 に関する情報が記載されていた。HLA 遺伝子型の解析症例 (n=1,194) のうち、重症の肝障害 (ALT が正常値上限の 5 倍超過、NCI CTCAE のグレード 3) の発症率は 2%とされていたが、*HLA-DQA1*\*02:01 及び *DRB1*\*07:01 を保有する症例では発症率は 8% (1:12) であり、それに対し、非保有者における発症率は 0.5% (1:200) と記載されていた。また、これらのゲノムバイオマーカー保有率の民族差については、白人、アジア人、アフリカ人、ラテンアメリカ人では多く (15-25%)、日本人では低い (1%) との情報が記載されていた。

### D. 考察

本年度の調査対象のゲノムバイオマーカー

のうち、特に *ALDH2\*2* は、欧州地域内では頻度も低く、地域差は見られないのに対し、日本人と東アジア 4 民族との間で比較的大きな民族差が認められた。また、*HLA-B\*51:01* に関しては、日本人と複数の東アジア民族との間、また欧州 3 地域内においても基準値以上の差があることが明らかとなった。また、韓国の添付文書の調査により、抗がん剤ラパチニブによる肝障害のゲノムバイオマーカーとして、*HLA-DQA1\*02:01* 及び *DRB1\*07:01* が重要であり、またアジア地域内においても民族差が存在することが示唆された。以上の調査結果より、東アジア地域における医薬品開発の推進においては、本調査で明らかとなったゲノムバイオマーカーの民族差を考慮すべきであると考えられる。

## E. 結論

日本と東アジア地域における医薬品開発の推進の上では、本調査で明らかとなった *ALDH2\*2*、*HLA-B:5101*、*HLA-DQA1\*02:01* 及び *DRB1\*07:01* のゲノムバイオマーカーの民族差を考慮すべきであることが示唆された。

## F. 健康危機情報

該当無し。

## G. 研究発表等

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 Aug 15;9(8):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.

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回日本臨床薬理学術総会 (2014.12.松山).
- 2) 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。

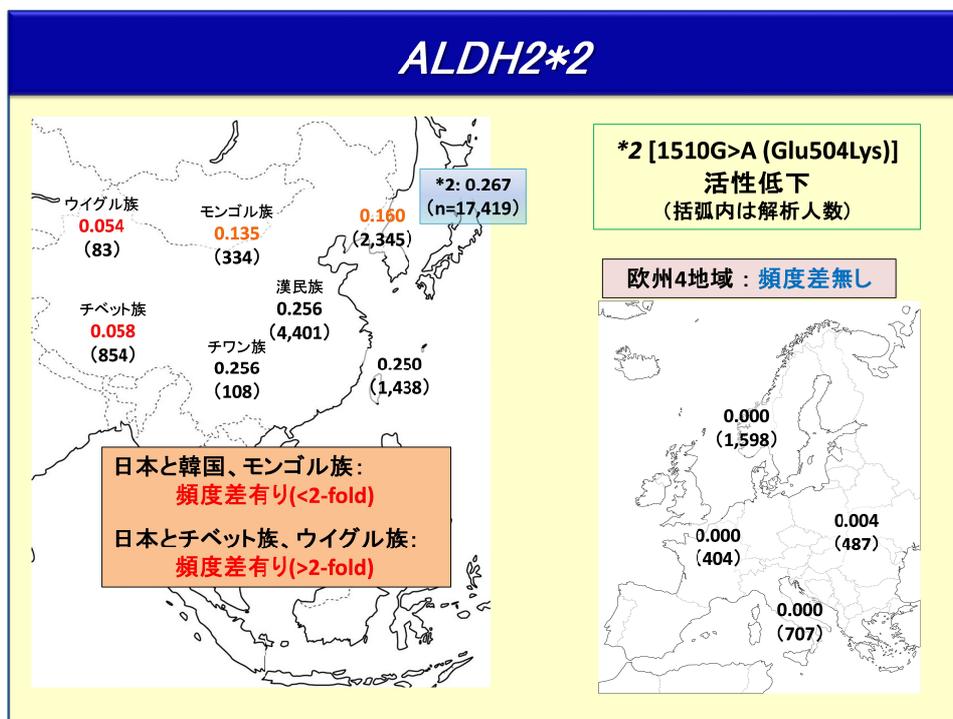


図 1. 日本と東アジア及び欧州地域における ALDH2\*2 のアレル頻度分布

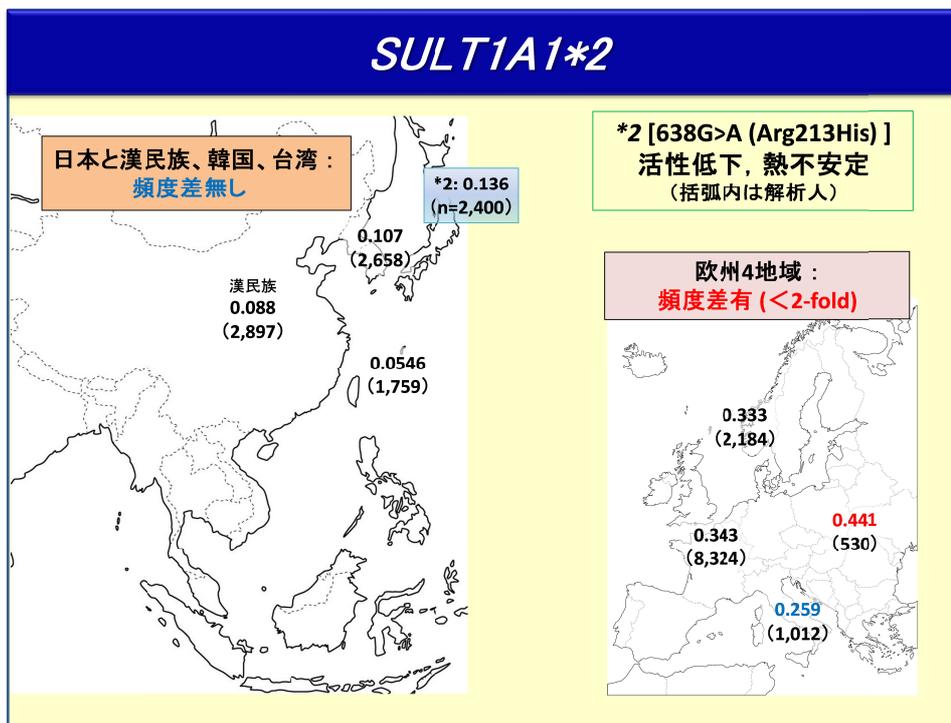


図 2. 日本と東アジア及び欧州地域における SULT1A1\*2 のアレル頻度分布

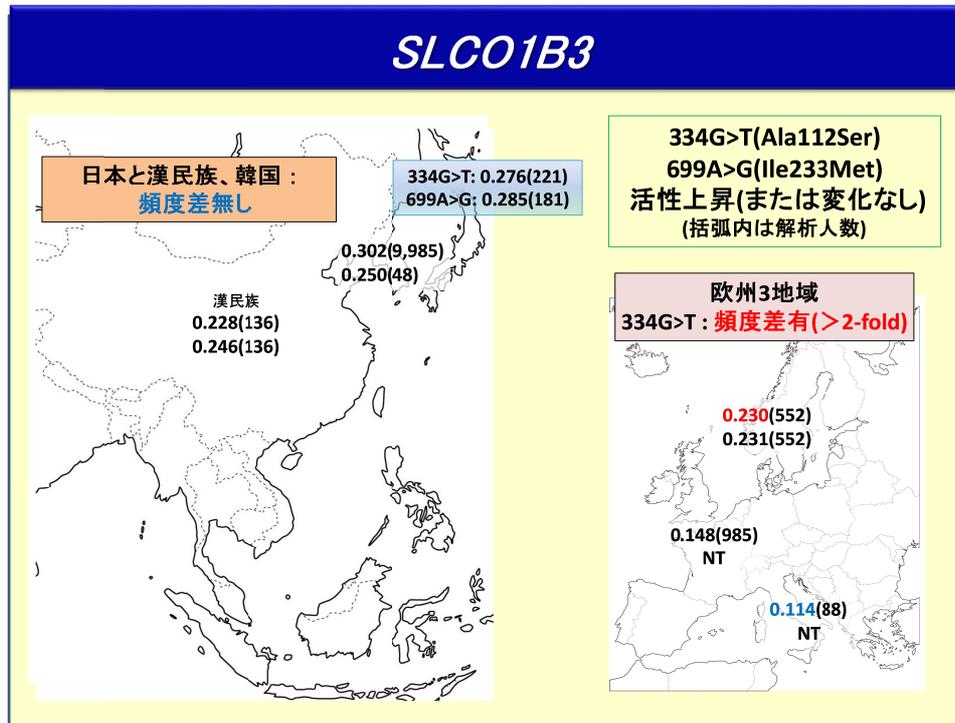


図 3. 日本と東アジア及び欧州地域における *SLC01B3* 多型のアレル頻度分布

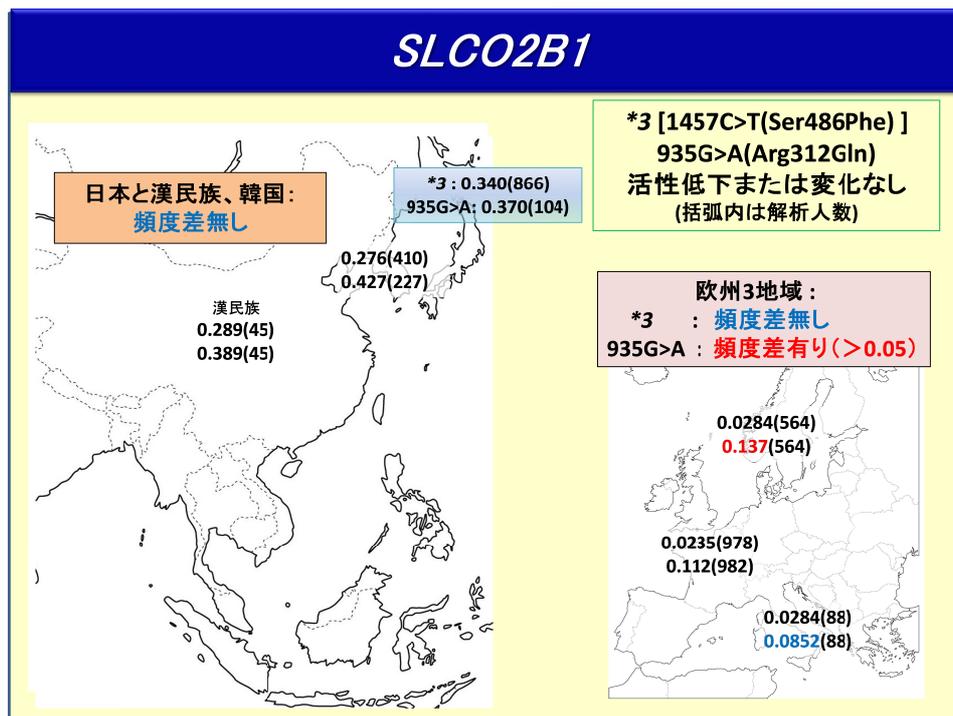


図 4. 日本と東アジア及び欧州地域における *SLC02B1* 多型のアレル頻度分布

# HLA-B\*51:01

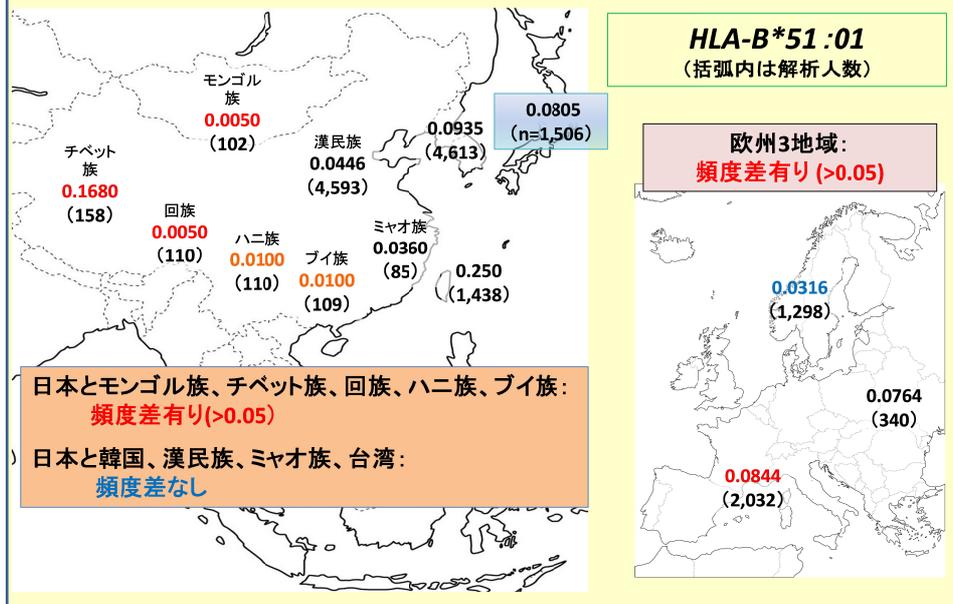


図 5. 日本と東アジア及び欧州地域における HLA-B\*51:01 のアレル頻度分布