

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)
研究分担報告書

副作用報告データベース解析及び遺伝子多型頻度調査

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

研究要旨：令和2年度における分担課題では、日本の承認薬を対象に、東南アジア諸国における副作用報告の実態を調査し、日本を含む東アジア諸国との違いの有無や、特徴を明らかにすることを目的とした。世界保健機関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、被疑薬（薬効群）や報告件数の多い副作用の種類は、東アジアと東南アジアで異なる特徴も認められた。一方、今回の解析対象国では、全症例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が示唆された。糖尿病薬を対象とした共通のコントロール薬との比較解析から、日本及び東アジアで認められる特徴的な副作用は、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。さらに、重篤例での解析も含め、種々の薬効群での検討が必要と考えられる。

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

A. 研究目的

本研究では、これまでの東アジア地域を対象に実施した研究成果を基盤として、東南アジア諸国に関し、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によって、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。本分担課題では、日本の承認薬を対象に、東南アジア諸国における副作用報告の実態を調査し、日本を含む東アジア諸国との違いの有無や、特徴を明らかにすることを目的とする。また、内的要因に関する検討として、医薬品の有効性や安全性に関係する遺伝子多型の頻度に関して、東南アジア諸国と東アジア諸国のものと比較し、差の程度を考察する。遺伝子多型調査は、有効性や安全性の民族差の調査結果をもとに選定し、

その結果は次年度以降に報告する、令和2年度は、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/>) を用いた予備的知見について報告する。なお、副作用報告は国ごとに報告制度や承認薬等の条件が異なることを踏まえ、今回は国ごとの副作用報告の実態及びその特徴を把握することを主たる目的とし、さらに、各国共通の比較コントロール薬を用いた副作用報告プロファイルの国間の比較も行い、結果の共通性や解釈の留意点についても考察する。

B. 研究方法

B-1. VigiBaseを用いた東アジア及び東南アジアの副作用症例報告の特性比較

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。なお、今回は VigiBase のデータのうち、重複症例の除外処理がなされた後のデータを用いた。東及び東南アジア各国における全症例の報告件数、ならびにそのうち重篤症例（転帰；death, life threatening, Caused/prolonged hospitalization, Disabling/incapacitating, Congenital anomaly/birth defect, Other medically important condition）の報告件数を調査し、それらについて、男女別、年齢層別、報告者のタイプ別の割合を国間で比較した。副作用の比較では、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)の器官別大分類 (System Organ Class ;SOC)を用い、被疑薬カテゴリーは Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC 分類法)にて、国ごとに各分類の全報告件数に対する割合を解析し、そのプロファイル为国間で比較した。今回は、東及び東南アジア各国について、それぞれ報告件数の多い国 (3 万件以上) を 3~4 か国を選択し、東アジアでは日本、韓国、中国、東南アジアは、フィリピン、タイ、マレーシア、シンガポールに関する結果を報告する。

B-2. 糖尿病薬の副作用プロファイルの国間の比較

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、インスリングルルギン、シタグリプチン、メトホルミン) を対象として (表1)、全症例でのSOC別の全報告件数に対する割合、及びインスリンをコントロールとした各薬剤の報告オッズ比(Reporting Odds Ratio : ROR)を算出した。RORの95%信頼区間下限値>1、または95%信頼区間上限値<1を、コントロールとの比較において有意差をとみなした。薬剤ごとに、報告件数の割合が、いずれかの国も5%未満のものは非表示とした。

C. 研究結果

C-1. 各国の副作用報告件数及びその特性

C-1-1. 全報告件数及び重症例の割合

東及び東南アジア各国の全症例件数及び重篤症例 (serious) の割合を図1に示す。2020年10月4日時点でVigiBaseに登録されていた全症例の件数は、東アジアでは韓国 (1,782,014) が最も多く、次いで中国 (1,314,473)、日本 (448,416) の順であったが (図1-A)、そのうち、重篤症例の割合は、日本は86%で最も高く、中国では33%、韓国では8%であった (図1-B)。東南アジアの全症例の件数は、多い順に、タイ (397,645)、シンガポール (251,855)、マレーシア (136,162)、フィリピン (35,026) であったが、重篤度に関する情報は全般的に少なく、重症例として特定された割合は、フィリピンは25%、マレーシアは7%、タイは2%であり、シンガポールでは情報は不明であった。重篤度の割合及びその情報に国間の差があることから、以下では、全報告及び重篤例 (シンガポールを除く) のそれぞれの特性についても比較した。

C-1-2. 基本属性、報告者の国間比較

報告症例の性別、年齢層、及び副作用報告者の特性について、全報告症例及び重症例別に国間で比較した (図2)。

性別は、日本を除き、女性の割合が、特に東南アジアでは多い傾向がみられるが、重症例においては、その差は小さく男性と概ね同じ割合であった (図2-A)。年齢層では、東アジアでは45-64歳をピークとし、東南アジアでは18-44歳~45-64歳での割合が高い傾向にあったが、重症例においても、それぞれ同様の傾向であった (図2-B)。報告者のタイプについては、全症例では、日本は医師の割合が80%で最も高いが、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、中国では報告者の情報は登録されていなかった。東南アジアでも医師の報告が最も高い傾向にあった。一方、重篤例については韓国では医師と非医療従事者の割合が高く、タイ及びマレーシアでは薬剤師による報告が大半であった (図2-C)。

C-1-3. 被疑薬及び副作用プロファイルの国間比較

各国の報告被疑薬は、ATC分類法でカテゴリー化し、国ごとの全報告件数に対する割

合を求め、その被疑薬プロファイルを国間で比較した。全症例では、日本は抗悪性腫瘍薬(ATC:L)による報告が最も多く、韓国では神経系薬(N)、中国及び東南アジア各国(フィリピン、タイ、マレーシア、シンガポール)では、全身用抗感染薬(J)の報告が最も多かった。また、重篤例では、日本と同様に、韓国及びフィリピンも抗悪性腫瘍薬(L)の報告が最も多く、中国及び他の東南アジア(タイ、マレーシア)では全症例と同じく全身用抗感染薬(J)の報告割合が高かった(図3)。

副作用に関して、各SOCの全報告件数に対する割合を求め、その副作用プロファイルを国間で比較した。日本では、著しい特徴ではないが「神経系障害」の報告割合が多く、韓国では「胃腸障害」、中国及びマレーシアでは「一般・全身障害および投薬部位の状態」及び「皮膚および皮下組織障害」の割合が高く、フィリピンでは「一般・全身障害および投薬部位の状態」、タイ、マレーシア及びシンガポールでは、「皮膚および皮下組織障害」の報告割合が著しく高い傾向にあった。重症例の報告では、韓国は「一般・全身障害および投薬部位の状態」の方が高い傾向であり、タイは全症例での報告割合よりは低いが、「皮膚および皮下組織障害」の割合が最も高く、他の国々(日本、中国、フィリピン、マレーシア)においても、全症例で多く報告されている副作用の特徴と同様であった(図4)。

C-2. インスリンに対する各種糖尿病薬の副作用報告プロファイルの国間の比較

次に、4種の糖尿病薬(インスリン、インスリングルルギン、シタグリブチン、メトホルミン)を対象に、インスリンを比較コントロールとしたRORを指標として、3種の糖尿病薬による特徴的な副作用について、東アジアと東南アジアで比較した。

インスリングルルギンによる各副作用報告件数の割合は、日本では「代謝および栄養障害」が最も高く、インスリンと比較したRORも有意に高かった。この傾向は、韓国、中国、ならびにフィリピン、マレーシアでも同様であり、東南アジアでのROR値も比較的高値であった(図5, 図8-A)。

シタグリブチンに関しては、フィリピン

での報告件数は少なかったが、日本、韓国、マレーシアでは「胃腸障害」の報告割合は比較的高く、インスリンと比較したRORは、全ての国に共通して有意に高かった(図6, 図8-B)。

メトホルミンによる副作用については、日本での報告件数は比較的少ないが、インスリンとの比較によるRORは「胃腸障害」が有意に高く、他の国々(韓国、中国、フィリピン、タイ、マレーシア)では、「胃腸障害」の報告件数割合も高く、RORについても有意に高かった(図7, 図8-C)。

D. 考察

本研究では、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たが、登録される症例報告は、各国の自発報告制度に基づいているため、報告の対象(重篤度)や用いる医学用語、併用薬、報告者のタイプ等に違いがあり、また自発報告のための報告バイアスや投薬された母数情報は得られない等、定量的なリスク比較の目的には適していないと考えられる。しかしながら、東南アジア地域を含む国際共同治験を推進するにあたり、市販後の国ごとの規制上の違いや、既承認の同効薬の副作用発生状況を踏まえて、リスク管理計画を策定することが重要と考えられる。そのため、今年度の研究では、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把握することを主たる目的とし、さらに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。

その結果、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、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。また、糖尿病薬を対象に、インスリンをコントロールとした解析事例から、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。

今回用いたRORは、国ごとの報告基準等の違いにより影響を受ける可能性もあり、国間での比較では半定量的な評価にとどまると考えられるが、今回の解析から、日本及び東アジア各国で、共通の主要な副作用は、東南アジアでも有意に検出された。このことから、本手法のように、コントロール薬の副作用プロファイルについても国間で比較しながら、RORの有意差の有無や大きさの程度について比較することで、民族に共通あるいは異なる出方の副作用について、予備的知見を得ることが可能と考えられる。

なお、前述のように重篤症例の割合は、国間で異なっており、特に東南アジアでは非重篤例もしくは重篤度不明の症例割合が高かった。今回解析した症例データからは、東南アジアでは皮膚障害の報告が全般的に高い傾向にあったが、重篤例で上位ランクの副作用の特徴は、全症例でも同様であった。また、少数例ではあるが重篤例での比較による解析で、メトホルミン(vs. インスリン)による胃腸障害のRORは、全症例の場合と同様に、日本、韓国、中国、マレーシアで有意に高い傾向が確認された(data not shown)。また、韓国及びフィリピンでは、重篤例で報告されている被疑薬は、日本のプロファイルに類似する傾向があり、副作用プロファイルも韓国と日本の類似性が認められた。これらのことから、全症例での副作用プロファイルは、重篤例の特徴をある程度は反映しており、定性的な比較においては可能であることが示唆されるが、国ごとに非重篤例の特徴も異なることが推察されることから、全症例での結果とともに、重篤例での比較による検証がより有用と考えられる。

今回は、特に各国副作用の共通性に着目したが、さらに他の薬効別の比較データも蓄積し、国・地域で異なる副作用の有無について、重篤例での解析も含めて、検討することが必要である。また、本手法の限界を考慮し、得られた知見をもとに、さらに他のデータソースを用いた解析や調査を行うことも重要と考えられる。

E. 結論

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。さらに、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が必要と考えられる。

【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(ICSR)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。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

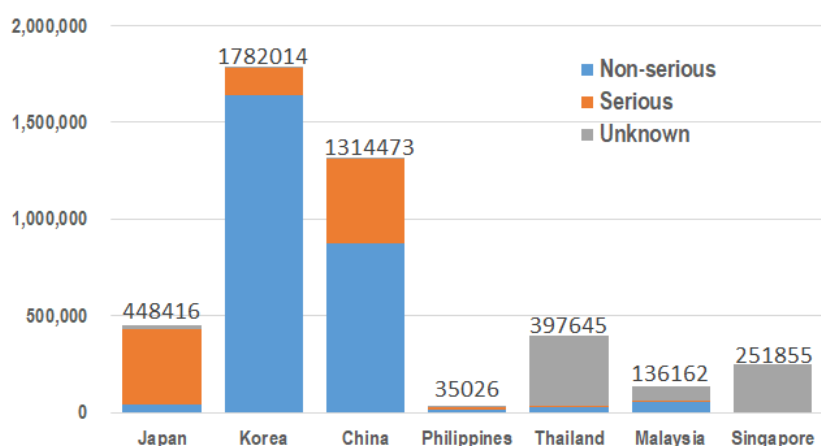
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし

表1 東アジア及び東南アジア各国の糖尿病薬による副作用症例報告件数
(2020/10/04 時点の VigiBase より)

一般名	カテゴリ	Japan	Korea	China	Philippines	Thailand	Malaysia
Insulin	インスリン	322	850	515	215	105	1310
Insulin glargine	インスリンアナログ	893	7279	485	409	nd	160
Sitagliptin	DPP-4阻害薬	1,707	nd	207	751	nd	153
Metformin	ピグアナイド系	1,615	5461	5588	137	1518	4006

nd: not determined (N<50)

(A) 全副作用症例及び重篤症例の報告件数



(B) 重篤症例(Serious)報告件数の割合

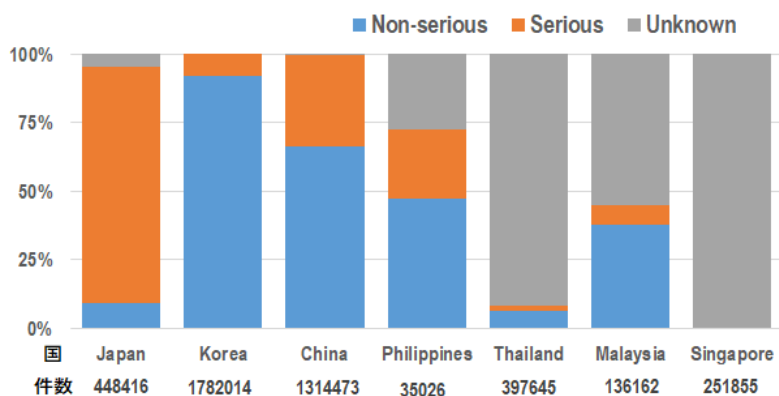
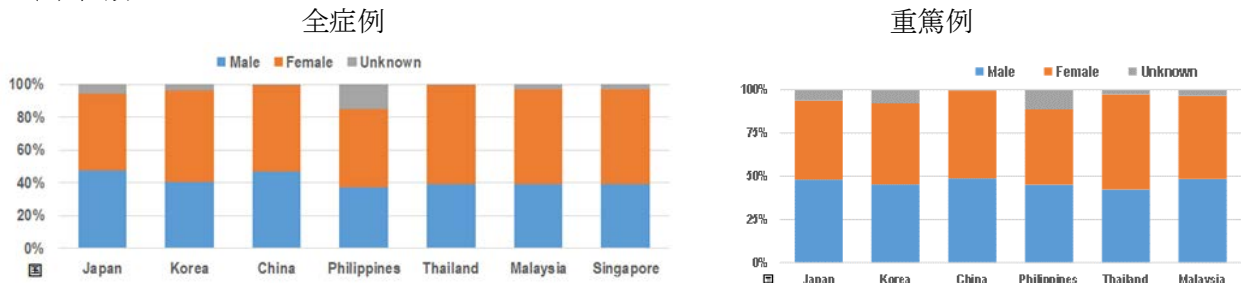


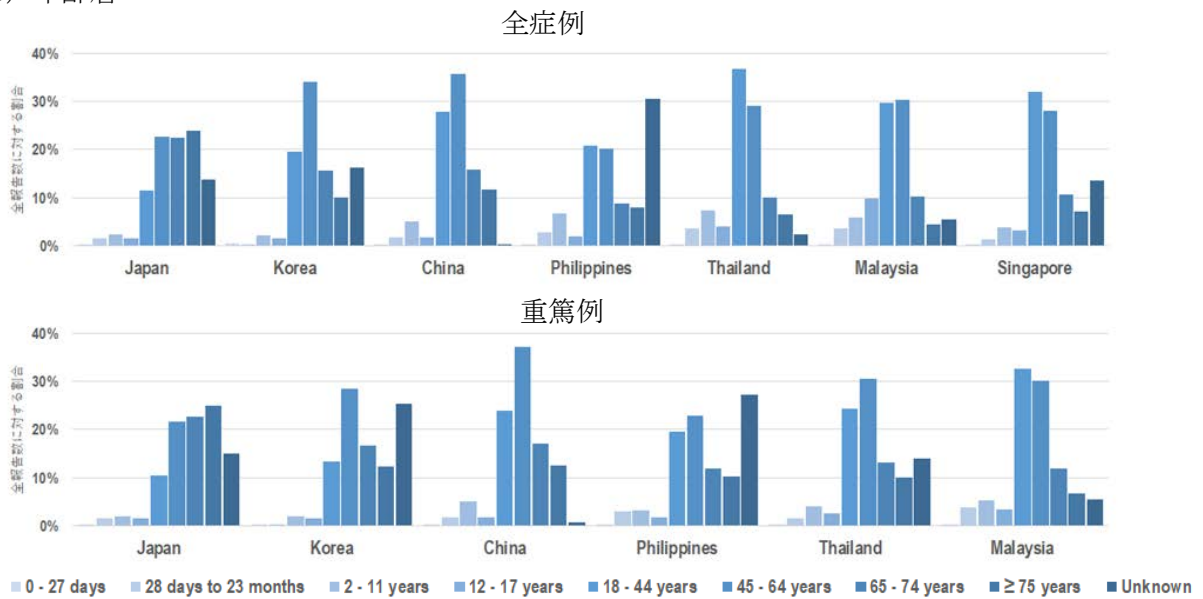
図1 東及び東南アジア各国の副作用報告件数及び重篤症例(serious)の割合の比較
(2020/10/04 時点の VigiBase より)

Serious (重篤例) : death, life threatening, caused/prolonged hospitalization, disabling/incapacitating, congenital anomaly/birth defect, other medically important condition

(A) 性別



(B) 年齢層



(C) 報告者

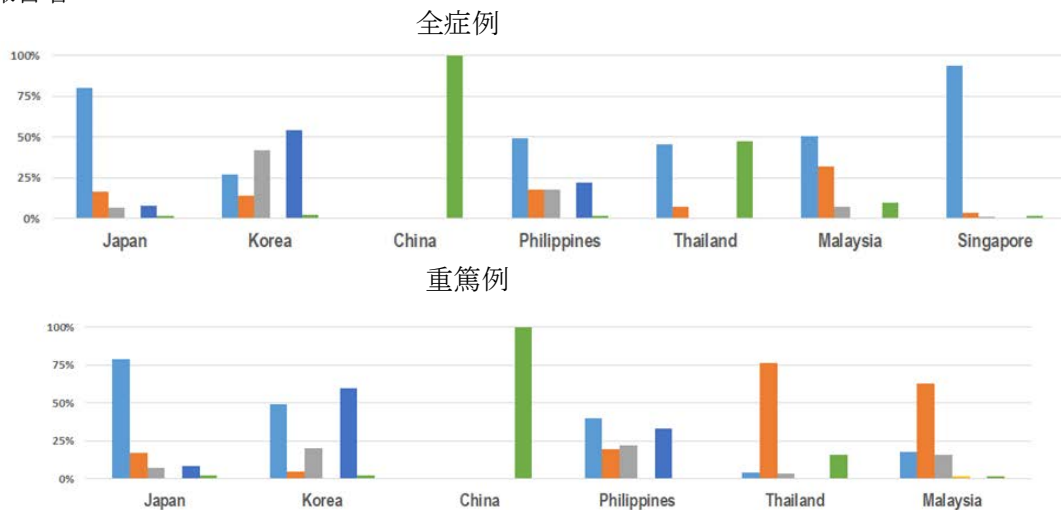


図2. 東及び東南アジア各国の副作用報告症例の基本属性及び報告者の国間比較
縦軸：国別の全症例または重症例の全報告件数に対する割合（%）

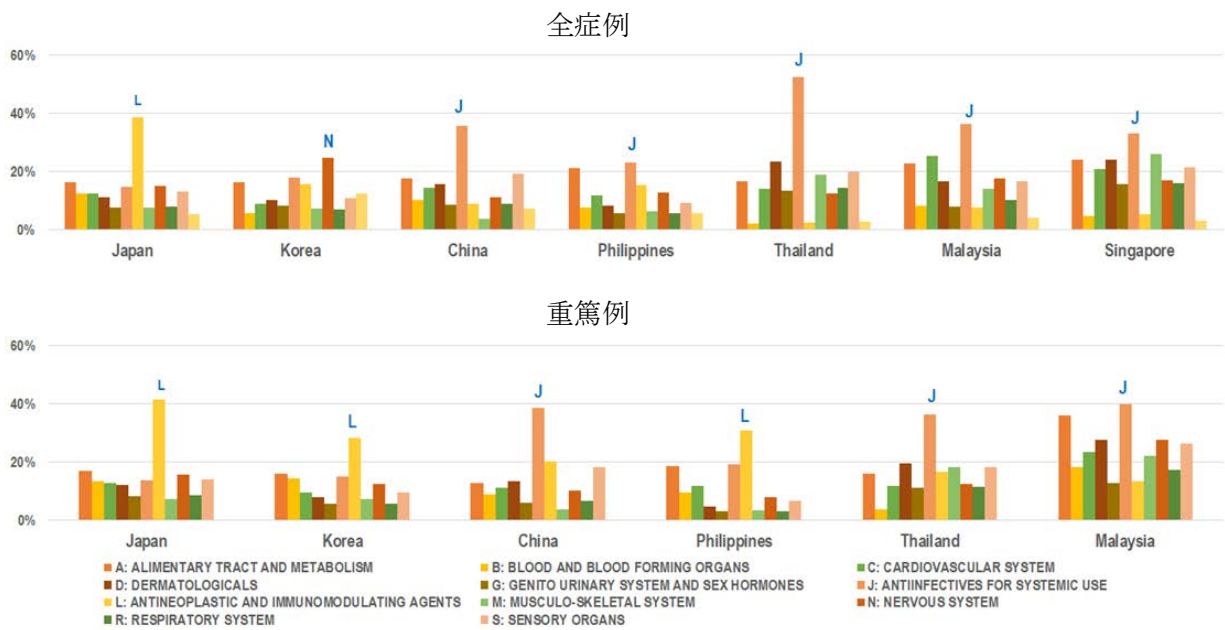


図3 東及び東南アジア各国の被疑薬（ATC分類）の国間比較

J: 全身用抗感染薬, L: 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬, N: 神経系
縦軸: 国別の全症例または重症例の全報告件数に対する割合 (%)

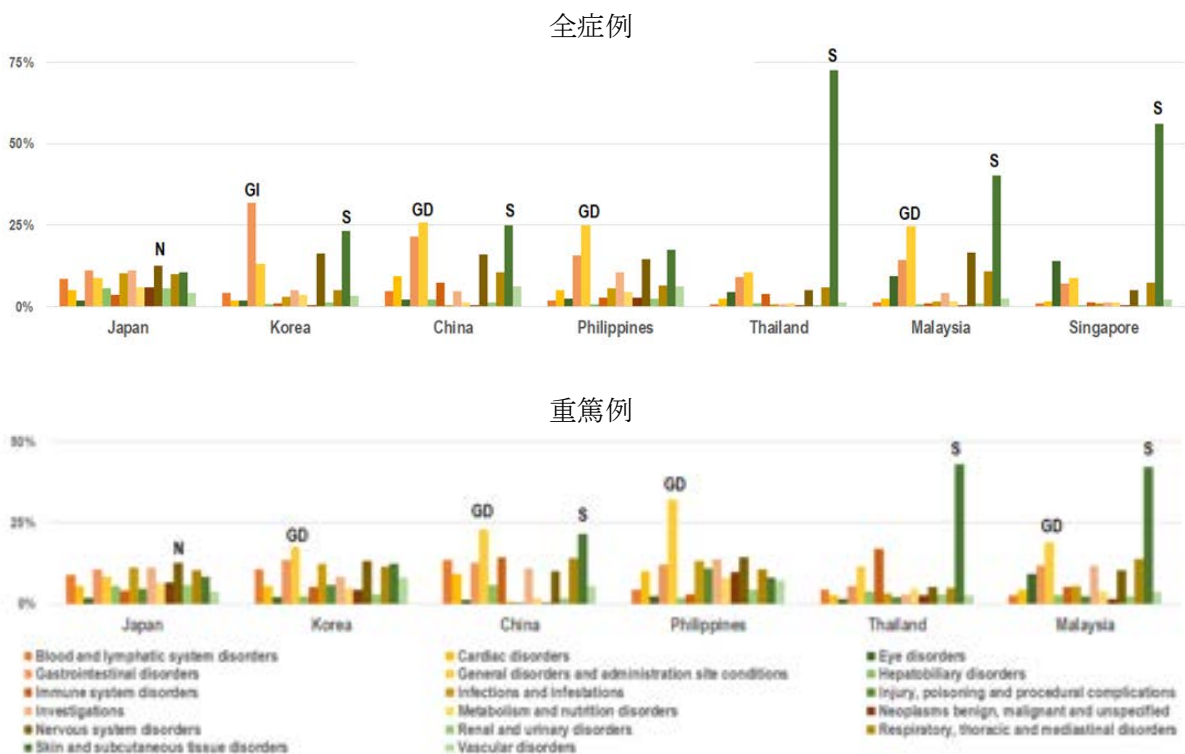


図4 東及び東南アジア各国の副作用報告プロファイル（器官別大分類）の国間比較

GI: 胃腸障害, GD: 一般・全身障害および投与部位の状態, N: 神経系障害,
S: 皮膚および皮下組織障害
縦軸: 国別の全症例または重症例の全報告件数に対する割合 (%)

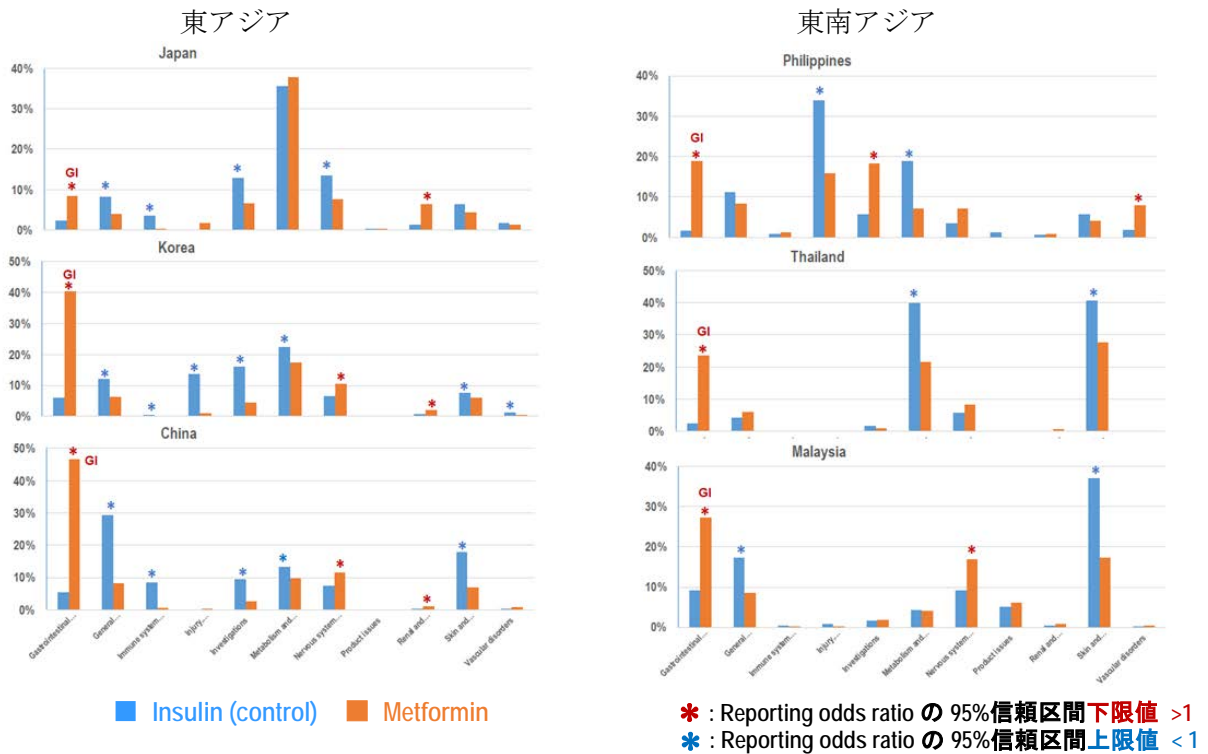


図7 東及び東南アジア各国のメトホルミン(vs. インスリン)による副作用報告プロファイルの国間比較

GI: 胃腸障害, 縦軸: 国別の全報告件数に対する割合 (%)

注) 図の*印は Reporting odds ratio が有意な場合、報告件数の多い製剤側に付記

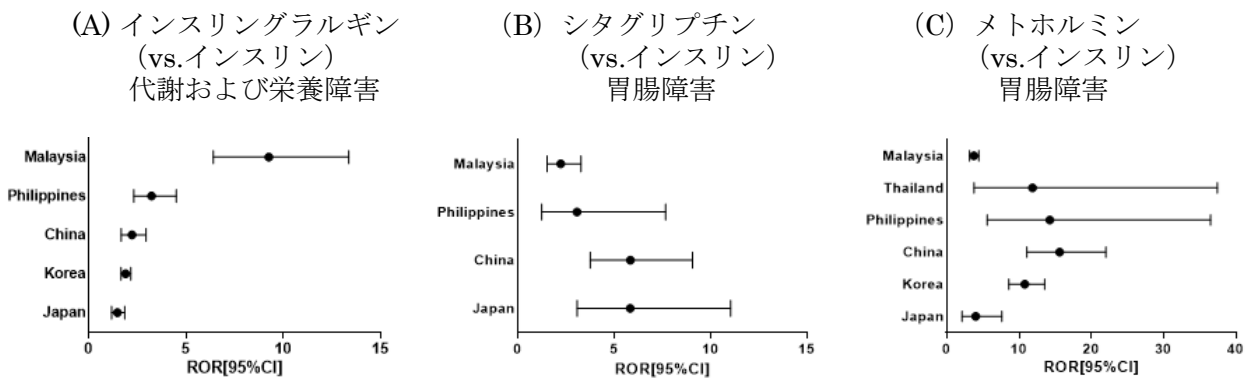


図8 東及び東南アジア各国の糖尿病薬に特徴的な副作用の報告オッズ比の国間比較