

厚生労働行政推進調査事業費(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

研究要旨： 令和 3 年度における本分担課題では、世界保健機関（WHO）の副作用報告データベースを用いて、抗精神病薬及び免疫抑制剤を対象に、副作用報告のプロファイルを、日本を含む東アジア、東南アジア及び非アジアの間で比較した。今回の対象医薬品については、東南アジアの症例報告件数は少なく、情報は限定的であったが、共通の比較薬を用いた解析から、対象医薬品ごとに特徴的な副作用の発生動向（報告オッズ比）は、日本と東アジア、東南アジアで同様の傾向にあり、東と東南アジア地域間で大きな差は無いことが示唆された。一方で、国ごとに、報告の多い副作用のカテゴリーや、個々の副作用名に違いが見られる場合もあることから、診断基準や規制上の国間の違いが影響している可能性が示唆された。また、国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、主要な薬物応答関連遺伝子多型（9 遺伝子 15 多型）を対象に、東南アジアを含むアジア民族のアレル頻度を比較した結果、機能変化をもたらす責任アレルの種類や、それらのアレル頻度がアジア民族間で大きく異なる多型が複数存在することが明らかとなった。このことから、東南アジア地域を含む治験計画においては、初期段階から遺伝的要因の民族差を考慮する必要性が示唆された。

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調査、ならびに内的要因として、医薬品の有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度を調査し、日本を含む東アジアとの違いの有無や特徴を明らかとし、東南アジア地域との国際共同治験を実施する上での留意点を考察することを目的としている。

令和 3 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/>) を用いて、昨年度の東南アジアの副作用報告の実態調査を踏まえ、抗精神病薬と免疫抑制剤を対象に、比較薬を用いた副作用報告プロファイルを、日本を含む東アジア、東南アジア及び非アジアの間で比較した。また、国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、アジア（東・東南・南）ならびに欧州地域集

団の主要な薬物応答関連遺伝子多型（9 遺伝子 15 多型）のアレル頻度を比較し、アジア民族内での遺伝的要因の差について考察した。

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報告の比較

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（VigiBase）され、規制当局や研究機関で安全性シグナルの検出等に利用されている。令和 3 年度は、昨年度の糖尿病薬を対象とした各国間の副作用報告特性の比較方法に準じて、統合失調症や双極性障害等の治療に用いられる抗精神病薬アリピプラゾール（比較薬としてオランザピン）および関節リウマチ等の治療に用いられる免疫抑制剤トシリズマブ（比較薬としてメトトレキサート）を対象に解析を行った。

B-1-1. 解析対象集団

解析には、重複症例の除外処理（UMC によるアルゴリズムの適用）がなされた後のデータを用いた。対象国としては、各対象医薬品の副作用報告が 50 件以上ある国を

選択し、抗精神病薬については、東アジア 3 か国（フィリピン、マレーシア、シンガポール）、免疫抑制剤については、東アジア 2 か国（日本、韓国）及び東南アジア 1 か国（マレーシア）とし、さらに非アジア地域として米国を比較に用いた（表 1）。調査期間は、各国の VigiBase への登録開始時から、2021 年 4 月 7 日（抗精神病薬）または 2021 年 7 月 14 日（免疫抑制剤）とした。なお、日本のデータは、何れの医薬品も登録開始時から 2019 年 12 月（取得可能期間）までとした。なお、メトトレキサートは、抗腫瘍薬としての適応で用いられる場合は、用法・用量が異なるため、使用目的が悪性腫瘍または抗腫瘍薬が併用されている症例は除外し、トシリズムブについても抗腫瘍薬との併用または新型コロナウイルス感染症への適応症例は除外した。また、抗精神病薬及び免疫抑制剤の何れの解析も、対象薬と比較薬とともに被疑薬として報告されている症例は、各集団から除外した。

B-1-2. 背景要因の比較

国別の各対象薬・比較薬の副作用報告件数とともに、背景要因として、男女別、年齢層別、報告者のタイプ別の件数の割合を解析し、国間で比較した。また、抗精神病薬に関しては、重篤例（転帰：death, life threatening, Caused/prolonged hospitalization, Disabling/incapacitating, Congenital anomaly/birth defect, Other medically important condition）に限定した集団の解析も行った。

B-1-3. 副作用報告の比較

抗精神病薬に関しては、Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)の器官別大分類 (System Organ Class ; SOC)を用い、医薬品ごとの全報告件数に対する各 SOC の報告割合を解析し、それらのうち、各国に共通の上位 2 種の SOC (“神経系障害”及び“精神障害”)について、オランザピン (比較薬) に対するアリピプラゾール (対象薬) の報告オッズ比 (Reporting Odds Ratio: ROR) を算出し、国・地域間で比較した。免疫抑制剤に関しては、添付文書情報より、重大な副作用である感染症 (SOC: “感染症および寄生虫症”)、骨髄抑制 (SOC: “血液およびリンパ

系障害”)、間質性肺疾患 [Standardised MedDRA Queries (SMQ): “間質性肺疾患”]及びリンパ増殖性疾患を含む良性・悪性腫瘍 (SOC: “良性、悪性および詳細不明の新生物”) を対象に、国別に、医薬品別の報告割合、ならびに比較薬に対する ROR を算出し、国・地域間で比較した。国ごとに、ROR の 95%信頼区間下限値>1、または 95%信頼区間上限値<1 を、比較薬に対して有意差有とみなした。

B.2. 東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型のアレル頻度の比較

医薬品の有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子を対象に、各国・地域の遺伝子多型・バリエーションのアレル頻度の公開情報を用いて、アジア地域（東、東南、南）ならびに欧州地域とのアレル頻度を比較した。令和3年度は、9遺伝子15多型に関して（表2）、下記の公開データ¹⁻⁶ならびに文献情報⁷の国・地域の集計データを利用した。本調査では、各アジア地域（東、東南、南）の間における遺伝子多型のアレル頻度差が、2倍以上の場合には、地域差が大きいものとみなした。

<アジア各国の遺伝子多型/バリエーションデータベース>

- 14KJPN¹⁾ (日本)
14,129人の日本人（東北の一般住民）全ゲノム解析データに基づく変異から作成した全ゲノムリファレンスパネル
 - Korean Reference Genome Database (KRGDB)²⁾ (韓国)
1722人の韓国人全ゲノム解析データをもとに作成した全ゲノムリファレンス
 - Vietnamese Genetic Variation Database³⁾ (ベトナム)
406人のベトナム人（健康人）全ゲノムまたはエキソーム解析データをもとに作成した遺伝子変異データベース
- <国際ゲノム・エキソームプロジェクト等データベース>
- 1000 genome project (phase 3)⁴⁾
2504人のゲノムの遺伝子変異マップ（2015年）。東アジア504人（漢民族、日本、ベトナム人を含む）、南アジア489人（インド、バングラデシュ、スリランカ人を含む）
 - gnomAD (The Genome Aggregation

Database)⁵⁾

ヒトエキソームやゲノム解析の様々な研究から得られたデータを集約。

V3.1 : 76,156人のゲノム(疾患無し:16,465人、うち、東アジア(一部の東南アジア含む) 1,215人、南アジア1,558人)

<アジア地域集団の遺伝子多型情報>

• **Genome Asia 100K⁶⁾**

ゲノムアジア100Kコンソーシアムにより構築中のデータベース。これまでに、1739人のアジア全域を含む64か国219民族集団の全ゲノム解析結果を公開。

(倫理面への配慮)

本研究で調査・解析に用いる副作用報告データベースは、規制当局での利用が許諾されている公開データであり、また遺伝子多型情報は、Web上で公開された集計データであることから、いずれも倫理指針の適用外であるが、成果公表時には、それぞれの出典を明記し、指定の注意事項に従い報告する。

C. 研究結果

C-1. VigiBase を用いた東アジア及び東南アジアの副作用報告の比較

VigiBaseを用いて、抗精神病薬及び免疫抑制剤を対象に、東・東南アジア及び米国における主要な副作用報告プロファイルと比較し、以下の結果が得られた。

C-1-1. 抗精神病薬の背景及び副作用報告の国・地域間の比較

東及び東南アジア各国ならびに米国のアリピプラゾール及びオランザピンによる副作用報告症例(表1)の背景特性を、図1(全報告例)及び図2(重篤例)に示す。全症例(7か国)では、両医薬品ともに、何れの国も、報告症例の性別はほぼ均等であり、年齢層では18~44歳の報告割合が多い傾向にあった。報告者のタイプは国ごとに異なっており、日本及びシンガポールでは医師の割合が高く、フィリピン、マレーシアでは薬剤師の割合も多く、韓国や米国では、消費者の報告割合も高い特徴が見られた(図1)。重篤例では東アジア(3か国)と米国との比較のみ可能であったが、背景の特性は全症例の場合と同様であった(図2)。

SOC別の副作用報告割合のプロファイルを図3(全症例)及び図4(重篤例)に示す。

全症例では、アリピプラゾールの主要な報告副作用として、何れの国も、神経系障害の報告割合が最も高く(アジアでは20%~30%以上、米国では15%以上)、次いで精神障害の報告割合が高く、殆どの国で上位2~3の範囲にあった。オランザピンについても、神経系障害の報告割合が上位1~2の範囲で高かったが、精神障害に関しては、フィリピン及び米国では上位1~2であり、他の東及び東南アジアでは上位4~5以下の範囲であった(図3)。重篤例の場合、アリピプラゾールに関しては、韓国及び米国で精神障害の報告割合が上位1であったが、神経系障害の報告割合は、何れの国も上位1または2の範囲であり、オランザピンについても、全症例での傾向と同様に、神経系障害の報告割合は高く、上位1~3の範囲であった(図4)。

神経系障害ならびに精神障害に関して、オランザピンに対するアリピプラゾールの報告オッズ比(ROR)を図5に記す。全報告例の神経系障害のRORは、中国、シンガポールで高い傾向(2.0以上)にあり、精神障害のRORは、フィリピンを除き、何れの国も1.0以上で、韓国及びシンガポールでは高い傾向(2.0以上)にあった。両副作用ともに、RORの95%信頼区間は、東アジア地域と東南アジア地域ならびに米国にも重なりが見られた。重篤例では、東アジア地域のデータに限定されるが、全体例と同じ傾向にあった。

C-1-2. 免疫抑制剤の背景及び副作用報告の国・地域間の比較

トシリズマブ及びメトトレキサート(抗腫瘍薬の適応及び抗腫瘍薬の併用者を除く集団)について、東(日本、韓国)及び東南アジア(マレーシア)ならびに米国の副作用報告症例(表1)の背景特性を図6に示す。両医薬品ともに、何れの国においても、女性および45~55歳の年齢層の報告割合が高かった。報告者のタイプは、国ごと及び医薬品により違いが見られ、日本は両医薬品ともに医師の割合が高いが、韓国及び米国では、トシリズマブは消費者の割合が高く、メトトレキサートは、マレーシアを含めて、医師または薬剤師の割合が高かった。なお、マレーシアのトシリズマブについて

は情報が殆ど欠損していた。

解析対象の4種の副作用カテゴリーの報告割合を図7に示す。「感染症および寄生虫症」は、何れの国も、両医薬品ともに報告の多い副作用であるが、特に、日本での報告割合が高く、トシリズマブに関しては40%以上であり、他の国（20%以下）よりも高い傾向にあった。「血液およびリンパ系障害」は、何れの国もメトトレキサートの方が、トシリズマブよりも報告割合が高く、特に韓国ではその傾向が顕著であった。「間質性肺疾患」は、日本では、メトトレキサートで8%以上、トシリズマブでは5%以上あり、米国では、メトトレキサートでは2%、トシリズマブは1%未満、韓国及びマレーシアでは、両医薬品ともに0~0.5%未満であった。「良性、悪性および詳細不明の新生物」は、日本のメトトレキサートでの報告割合が45%以上、トシリズマブでは約10%であったが、他の国では、両医薬品ともに報告割合は3%未満であった。

各副作用カテゴリーに関して、メトトレキサートに対するトシリズマブのRORを図8に記す。「感染症および寄生虫症」のRORは、韓国では他の国よりも高かったが(>10.0)、他のアジア及び米国においても、RORは1.0より高い傾向にあり、東アジア及びアジア全体で同様の傾向にあった。「血液およびリンパ系障害」のRORに関しては、何れの国も、RORは有意に低く(95%信頼区間上限<1.0)、東アジア及びアジア全体でも同様の傾向にあった。「間質性肺疾患」については、日本と米国のデータに限られるが、何れの国もRORは有意に低く、特に米国で低い傾向にあった。「良性、悪性および詳細不明の新生物」のRORは、日本と米国で有意に低値であった。

各副作用カテゴリーについて、個々の副作用名(MedDRA PT)を、各国で比較した(図9)。「感染症および寄生虫症」では、何れの国も「肺炎」、「敗血症」等が両医薬品ともに多かった。「血液およびリンパ系障害」では、何れの国も、両医薬品に共通して「好中球/白血球減少症」が多いが、メトトレキサートでは「汎血球減少症」の報告も多かった。日本のトシリズマブに関しては、「播種性血管内凝固症候群」が多いのが特徴的であった。「間質性肺疾患」につ

いては、日本では「間質性肺疾患」の用語が主体であるが、他の国(マレーシア、米国)では、「肺線維症」、「肺炎」、「急性呼吸窮迫症候群」が比較的多く報告されていた。「良性、悪性および詳細不明の新生物」に関しては、メトトレキサートでは、マレーシアを除き、「リンパ腫」が各国共通で報告されていたが、日本では「リンパ増殖性疾患」が、メトトレキサートの報告例の25%を占めているのに対し、他の国では0.1%未満であった。トシリズマブに関しては、何れの国も報告割合は低いが、種々の固形がんが報告されていた。

C-2. 東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度の比較

今年度は、ヒトゲノムプロジェクト等の国内外の遺伝子多型データベースの公開情報をもとに、薬物応答性への影響が示唆されている主要な薬物代謝酵素等の機能多型を対象に、東、東南及び南アジア地域、ならびに欧州地域(白人)の遺伝子多型アレル頻度を比較した。調査対象の遺伝子多型を表2に記す。なお、今回利用したgnomADでは、東アジアの地域分類に東南アジア民族も僅かな割合で含まれており、Genome Asia 100Kの北アジア(North Asia)分類には、ロシア人が少数の割合で含まれていたが、いずれも東アジア民族が主体(90%以上)であることから、これらは東アジア地域集団とみなし、他のアジア(東南、南)及び欧州地域との比較・考察に用いた。その結果、各アジア及び欧州地域間の遺伝子多型アレル頻度差の傾向は、各データベースを通して一貫しており、互いに情報を補完することを確認した。そこで、本報告においては、データベースごとの集計情報を図10-13に示すとともに、地域差の評価に関しては、各データベース情報からの総合的な結果に基づいて行った。なお、本研究では、主としてGenome Asia 100Kプロジェクトのデータを用いて、遺伝子多型アレル頻度の地域間差が2倍以上の場合に、差が大きいものとみなした。なお、一つの遺伝子について複数の多型を有する場合、各アレル頻度が比較的高い場合(NAT2等)は、

それらの連鎖の可能性を考慮する必要はあるが、本解析では、民族差の特性を調べる目的で、複数の多型を有する遺伝子に関しては、各アレル頻度を単純に加算した値も、参考値として表示した。以下に、遺伝子(多型)別の調査結果について記す。

1) *Cytochrom P450 (CYP) 3A5*3*

CYP3A5は、ミダゾラムやタクロリムスの代謝に関わり、*CYP3A5*3*はスプライシング異常により活性が消失する。本多型のアレル頻度は、欧州人では非常に高く(>0.9)、アジア人では比較的低かった。なお、東アジア人(>0.7)よりも東南アジア及び南アジア(0.6~0.7)でより低い傾向にあったが、アジア内の地域間差は2倍未満であった(図10)。

2) *CYP2B6*6*_[516G>T(Q172H)]

CYP2B6は、エファビレンツやシクロホスファミドの代謝に関与し、*CYP2B6*6*は、活性低下をもたらす。欧州人と東アジア人ではアレル頻度は同程度(0.17~2.0)であるが、東南及び南アジア人(0.35)では、約2倍高かった(図10)。

3) *CYP2C9* *2/*3

CYP2C9は、フェニトイン、スルフォニルウレア、ワルファリン等の代謝に関わり、*CYP2C9*2*及び**3*は、活性低下をもたらす。*CYP2C9*2*のアレル頻度は、欧州人で(>0.075)で比較的高いが、東及び東南アジア人では非常に低く(<0.01)、南アジア人(>0.02)では東・東南アジア人と比較して高かった。*CYP2C9*3*のアレル頻度は、欧州人及び南アジア人(≒1.0)よりも、東及び東南アジア人(≒0.05)は低い傾向にあった。*CYP2C9*2*及び**3*を合わせたアレル頻度は、東と東南アジア人で差は見られないが、南アジア人では、東・東南アジアよりも2倍以上高かった(図10)。

4) *CYP2C19* *2/*3

CYP2C19は、クロピドグレル、プロトンポンプ阻害剤等の代謝に関わり、*CYP2C19*2*はスプライシング異常により活性が消失し、*CYP2C19*3*は活性低下をもたらす。*CYP2C19*2*のアレル頻度は、欧州人(<0.15)よりアジア人で高く、

アジア内では、東及び東南アジア人(≒0.3)と比較し、南アジア人(≒0.35)でやや高い傾向にあった。*CYP2C19*3*は、欧州人では認められないが、アジア内では、東アジア人(≒0.1)、東南アジア人(≒0.05)、南アジア(<0.02)の順で低く、東・東南アジアと南アジアで差が見られた。*CYP2C19*2*及び**3*を併せた場合のアレル頻度では、アジア内では差は見られなかった(図11)。

5) *CYP2D6* *4/*10

CYP2D6は、タモキシフェンやβブロッカー等の代謝に関わり、*CYP2D6*4*はスプライシング異常により活性が消失し、*CYP2D6*10*は活性低下をもたらす。*CYP2D6*4*のアレル頻度は、欧州人(≒0.20)はアジア人より高く、アジア内では、東アジア人(≒0.02)では非常に低く、東南アジア人(≒0.05)及び南アジア人(≒0.1)では比較的高い傾向にあった。*CYP2D6*10*は、欧州人及び南アジア人(≒0.2)と比較し、東アジア人及び東南アジア人(0.4~0.5)で高かった。*CYP2D6*4*及び**10*を併せた場合のアレル頻度は、東南アジアでは東及び南アジアよりも高く、南アジアとの間で差が見られた(図11)。

6) *N-acetyl transferase (NAT)2*5/*6/*7*

NAT2は、イソニアジド、スルフォンアミド、ヒドララジン等のアセチル化に関わり、*NAT2*5*、**6*及び**7*は活性低下をもたらす。*NAT2*5*のアレル頻度は、欧州人(>0.45)はアジア人より高く、アジア内では、東アジア人(≒0.06)、東南アジア人(<0.10)よりも、南アジア人(≒0.3)で高かった。*NAT2*6*は、欧州人(<0.3)と比較し、東アジア人(≒0.2)は低い傾向にあったが、東南アジア(>0.3)及び南アジア人(≒0.4)で比較的高かった。*NAT2*7*のアレル頻度は欧州人ではアジア人より低く(<0.05)、東及び東南アジア人(≒0.15)では南アジア人(≒0.07)よりも高かった。*NAT2*5*、**6*及び**7*のアレル頻度を併せた場合は、東アジア人よりも、東南アジア、南アジア人の順位に高かった(図12)。

7) *UDP-glucuronosyl transferase (UGT) 1A1* *6/*28

UGT1A1は、SN-38（イリノテカンの活性代謝物）、エトポシド、ラロキシフェン等のグルクロン酸抱合に関わり、UGT1A1*6は活性低下をもたらす、UGT1A1*28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、アジア内では、東アジア人のアレル頻度(≒0.2)と比較し、東南及び南アジア人(<0.05)では低かった。UGT1A1*28のアレル頻度は、欧州人及び南アジア人(>0.4)で高く、東及び東南アジア人(<0.14)で低かった。UGT1A1*6及び*28のアレル頻度を併せた場合は、南アジア人(>0.4)が最も高く、東南アジア人(<0.2)との間で差が見られた(図13)。

- 8) *Fcγreceptor(FCGR)2A 533A>G(H131R)*
FCGR2Aは、リツキシマブ等の応答性に関わる受容体であり、FCGR2A 533A>G(H131R)リツキシマブの奏効率の低下との関連が知られる。本多型のアレル頻度は、欧州人(≒0.5)はアジア人と比較して高く、東アジア人(≒0.3)よりも東南及び南アジア人(≒0.4)で高い傾向にあるが、アジア内での差は見られなかった(図13)。
- 9) *FCGR3A 818A>G(F158V/F176V)*
FCGR3Aは、リツキシマブやトラスツズマブの応答性に関わる受容体であり、FCGR3A 818A>G(F158V/F176V)は、リツキシマブ及びトラスツズマブの奏効率や無再発生存期間の増強との関連が示唆されている。本多型のアレル頻度は、欧州人と東及び南アジア人(≒0.35)との間で差は見られず、東南アジア人(≒0.4)でやや高い傾向にあるが、アジア内での差は見られなかった(図13)。

D. 考察

D-1. VigiBase を用いた東アジア及び東南アジアの副作用報告の比較

本研究では、VigiBase を用いて、東及び東南アジアにおける副作用発現状況及び地域間の違いの有無やその特徴を評価、考察することを目的としているが、その評価指標としては、VigiBase の特性を考慮し、以下の理由から、2つの評価指標(報告割合及びROR)を用いた。

まず、VigiBase の利用の前提として、登

録されている副作用症例は、各国の自発報告制度に基づいているため、国ごとに報告の対象(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症例数(母数)の情報は得られないことから、定量的なリスク評価の目的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、東南アジア地域を含む国際共同治験を推進する上では、国ごとの規制の違いや、既承認の同効薬による副作用情報をもとに、国・地域差の要因を考慮し、それらの情報を治験デザインやリスク管理計画の作成時に導入することは重要と考えられる。そのため、VigiBase で得られる情報から、国・地域ごとの報告症例の背景や報告の多い副作用の特徴等を分析することは有用である。昨年度は、医薬品全般について、国ごとの報告件数の割合(/対象薬の全報告件数)を指標として、国・地域ごとの症例報告の特徴(性別、年齢層、重篤度、報告者、被疑薬・副作用)を明らかとした。また、全症例での結果は、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、アジアを含む国際共同治験の計画においては、東及び東南アジア地域の併合の可能性を検討することが重要である。前述のように、国ごとに副作用の報告基準やバイアスの程度は異なる可能性があるが、同一国内においては、同じ副作用の報告基準は医薬品の間で概ね同等と仮定すると、対象医薬品ごとに、各国で共通の同効薬を比較薬として、注目する副作用のRORを用いることで、地域間の報告バイアスを調整し、このRORの傾向を比較することで、地域間差を半定量的に評価することが可能と考えられる。昨年度は、複数の糖尿病薬に関して、インスリンを比較薬としたRORを算出し、地域間で比較した結果、日本及び東アジア諸国で認められる医薬品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。

そこで、これらの知見を基に、令和3年度は、さらに抗精神病薬及び免疫抑制剤に関して、それらの重大な副作用に着目し、国別の報告件数の割合ならびに比較薬に対するRORについて、国・地域間の違いや差の程度を考察した。今回の解析対象のアリ

ピプラゾール、トシリズマブに関しては、東南アジアの症例報告件数は非常に少なく、背景情報も限定的であったが、昨年度の全医薬品で認められた結果と同様に、重篤例の割合や、報告者のタイプにおいて、国間で違いが見られるが、対象薬ごとの年齢層、性別等は、国・地域間で大きな差は見られなかった。また、ROR を指標とした対象薬に特徴的な副作用の発生動向は、日本を含む東アジア、東南アジア、ならびに米国でも概ね一致しており、東アジア内の国・地域間差 (ROR の 95%信頼区間) と、東南アジア内の国間差には重なりがあることから、東と東南アジアを併合した集団においても、東アジア内の地域差の範囲内にある可能性が示唆された。一方で、免疫抑制剤に関しては、副作用カテゴリ (SOC, SMQ) での報告割合にも、国ごとに特徴が見られた (例えば、日本では「間質性肺疾患」、良性・悪性及び詳細不明の新生物) の割合が高く、韓国では「血液およびリンパ系障害」が高い)。また、個々の副作用名 (PT) においても、国ごとに特有の場合も見られた (例えば、日本のトシリズマブによる「播種性血管内凝固症候群」や、メトトレキサートによる「リンパ増殖性疾患」など)。このことから、各国の診断基準、報告制度や、リスク管理計画等で対象となる副作用に、国間で違いがある可能性が推察された。さらに、これらの診断基準や規制の違いに関する情報調査や、重篤例や同効薬での解析事例を蓄積し、それらを基に副作用の地域差の有無、その要因を考察することが必要と考えられる。

D-2. 東・東南アジア民族の薬物応答関連遺伝子多型の頻度の比較

東南アジア地域との国際共同治験では、被験者として中国系 (東アジア)、マレー系 (東南アジア)、インド系 (南アジア) など、複数の民族集団が対象となる。文献情報の集約により遺伝子多型の民族差をまとめた先行研究において、主要な薬物代謝酵素等の遺伝子多型頻度は、東アジア民族内で差が小さいことが示唆されたが⁷⁾、東南アジア地域における多型情報は限定的であり、以後も文献からの情報収集には限界があった。一方、昨今はアジア地域を含め、国内

外でヒトゲノム解析プロジェクトが進展し、それらを統合した地域別の遺伝子多型・バリエーション頻度情報も公開されるようになった。そこで、本研究では、有効性・安全性に関わる主要な薬物応答関連遺伝子を対象に、各国・地域集団の遺伝子多型・バリエーションのアレル頻度の公開情報を用いて、アジア地域 (東、東南、南) ならびに欧州地域とのアレル頻度を比較した。

今回は、様々な医薬品の代謝や応答に影響する主要な薬物応答関連の遺伝子多型 (9 遺伝子 15 多型) を対象に、東、東南、南アジア地域及び欧州地域集団のアレル頻度を、国内外の複数の公開データベース情報をもとに比較した。その結果、東、東南、南アジア地域集団の間で、機能変化をもたらす主な責任アレルの種類や、それらのアレル頻度に大きな違いのある多型が複数存在し、それらは、以下に示すパターンに分類された。

- ・ 東アジアと東南・南アジア人との間でアレル頻度が異なる多型 : *CYP2B6* 516G>T (Q172H)
- ・ 東・東南アジアと南アジア人との間でアレル頻度または主な責任アレルが異なる多型 : *CYP2C9**2/*3, *CYP2C19**3, *CYP2D6**10, *NAT2**7, *UGT1A1**6/*28
- ・ 東、東南、南アジアの順にアレル頻度が高い多型 : *CYP2D6**4, *NAT2**5/*6

これらの結果から、アジア地域との国際共同治験を推進する上では、非臨床試験で責任アレルを特定するとともに、治験の初期段階で責任アレルの薬物動態等への影響を明らかとし、さらに後期の試験で、地域および責任アレルに基づく併合部分集団による解析を組み入れ、遺伝的要因による併合の可能性を検証することが重要と考えられる。

最終年度には、アジア人に特徴的な他の機能遺伝子多型の調査を追加し、アジア地域を含む国際共同治験における留意点についてまとめる。

E. 結論

令和3年度は、WHO の副作用報告データベースを用いて、抗精神病薬及び免疫抑制剤を対象に、副作用報告のプロファイルを、日本を含む東アジア、東南アジア及び非ア

ジアの間で比較した。今回の対象医薬品については、東南アジアの症例報告件数は少なく、情報は限定的であったが、共通の比較薬を用いた解析から、対象医薬品ごとに特徴的な副作用の発生動向（ROR）は、日本と東アジア、東南アジアで同様の傾向にあり、東と東南アジア地域間で大きな差は無いことが示唆された。一方で、国ごとに、報告の多い副作用のカテゴリーや、個々の副作用名に違いが見られる場合もあることから、診断基準、報告制度、リスク管理計画の対象となる副作用などに、国間で違いがある可能性が示唆された。また、国内外のヒトゲノムプロジェクト等の公開情報を用いて、アジア（東・東南・南）ならびに欧州地域集団の主要な薬物応答関連遺伝子多型（9 遺伝子 15 多型）を対象に、東南アジアを含むアジア民族のアレル頻度を比較した結果、機能変化をもたらす責任アレルの種類や、それらのアレル頻度がアジア民族間で大きく異なる多型が複数存在することが明らかとなった。このことから、東南アジア地域を含む治験計画においては、初期段階から遺伝的要因の民族差を考慮する必要性が示唆された。

最終年度は、さらに薬物応答性の民族差に影響する要因について情報を蓄積・整理し、東南アジア地域との国際共同治験を実施する上での留意点を考察する。

【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。

<参考文献> URL情報は2022年5月1日現在

- 1) 14KJPN : <https://jmorp.megabank.tohoku.ac.jp/202112/variants>
- 2) Korean Reference Genome Database : <https://nih.go.kr/contents.es?mid=a50303020100>
- 3) Vietnamese Genetic Variation Database ; <http://genomes.vn/>
- 4) 1000 genome project (phase 3) : <https://asia.ensembl.org/info/genome/variation/species/populations.html>
- 5) gnomAD <https://gnomad.broadinstitute.org/about>
- 6) Genome Asia 100K : <https://browser.genomeasia100k.org>
- 7) Kurose K, Siguyama E, Saito Y. Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(1):9-54.

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

Kimie Sai, Yoshiro Saito: Comparison of drug safety reporting features among East and Southeast Asian countries. Asian Conference on Pharmacoepidemiology (ACPE) 2021 (2021/09) .

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 VigiBaseにおける各国の抗精神病薬及び免疫抑制剤による副作用症例報告件数
(2021/4 または 2021/7 までの期間)

医薬品名	集団	Japan	Korea	China	Philippines	Malaysia	Singapore	USA
アリピプラゾール	全症例	1,808	2,763	1,553	300	107	49	39,493
	重篤例	1,725	146	865	nd	nd	na	14,514
オランザピン	全症例	1,125	1,916	4,471	62	440	152	25,544
	重篤例	1,037	149	2,642	nd	nd	na	13,866
トシリズマブ	対象者	2,281	472	ND	nd	86	nd	10,601
メトトレキサート	対象者	11,166	3,674	ND	nd	222	nd	52,307

nd:本剤または比較薬の症例数が50例未満(比較不可)、na:情報無し

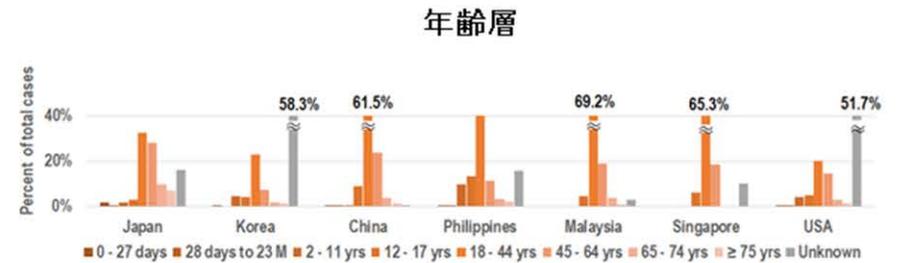
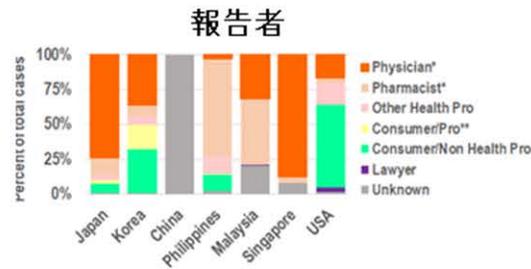
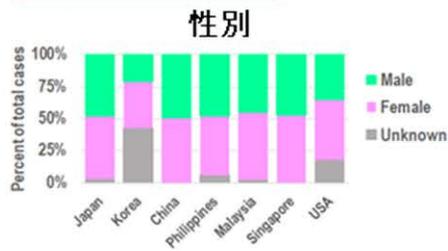
対象者：がん以外への適応

表2 調査対象の薬物応答関連遺伝子多型リスト

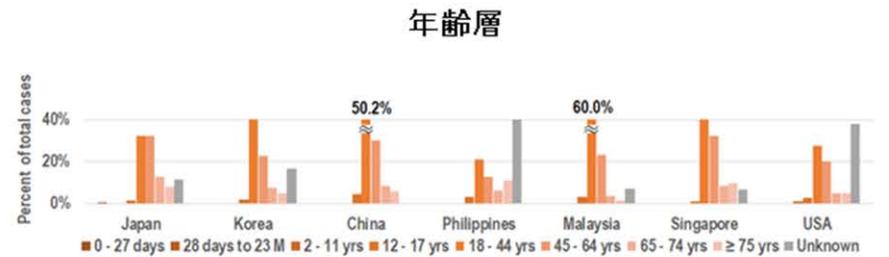
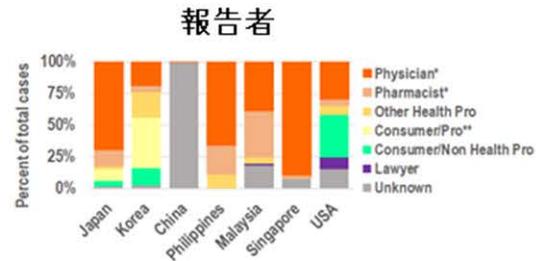
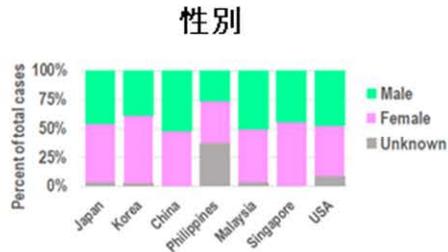
Gene	Allele	SNP	Protein	rs#	Function	Substrates
CYP3A5	*3	6986A>G	splicing defect	rs776746	None	midadoram, tacrolimus, calcium channel blockers
CYP2B6	(*6)	516G>T	Q172H	rs3745274	Decreased	efavirenz, cyclophosphamide
CYP2C9	*2	430C>T	R144C	rs1799853	Decreased	phenytoin, sulfonyleureas, S-warfarin, NSAIDs
CYP2C9	*3	1075A>C	I359L	rs1057910	Decreased	
CYP2C19	*2	681G>A	splicing defect	rs4244285	None	clopidogrel, proton pump inhibitors, tricyclic antidepressants
CYP2C19	*3	636G>A	W212X	rs4986893	Decreased	
CYP2D6	*4	1864G>A	splicing defect	rs3892097	None	tamoxifen, β-blockers, class I antiarrhythmics, antipsychotics
CYP2D6	*10	100C>T	P34S	rs1065852	Decreased	
NAT2	*5	341T>C	I114T	rs1801280	Decreased	isoniazid, sulfonamide, procainamide, hydralazine,
NAT2	*6	590G>A	R197Q	rs1799930	Decreased	
NAT2	*7	857G>A	G286E	rs1799931	Decreased	
UGT1A1	*6	211G>A	G71R	rs4148323	Decreased	SN-38, etoposide, raloxifen, atazanavir
UGT1A1	*28	A(TA)7TAA	reduced transcription	rs3064744	Decreased	
FCGR2A		c.535A>G	H131R	rs1801274	Decreased (response rate)	rituximab
FCGR3A		c.818A>C	F158V(F176V)	rs396991	Increased (response rate, relapse-free survival)	rituximab trastuzumab

全症例

アリピプラゾール



オランザピン

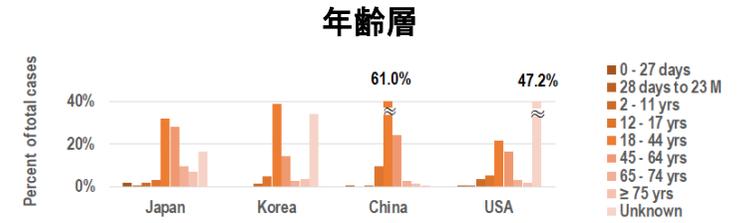
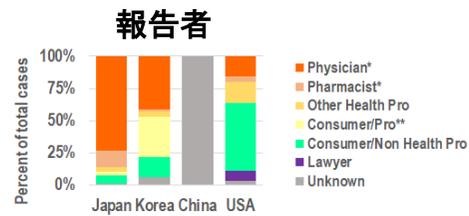
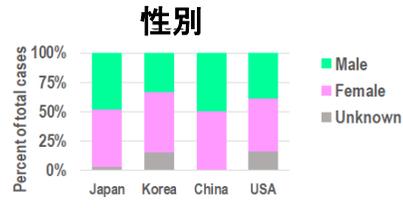


**Pro: 医療従事者 (Physician, Pharmacist, Other Health Pro)

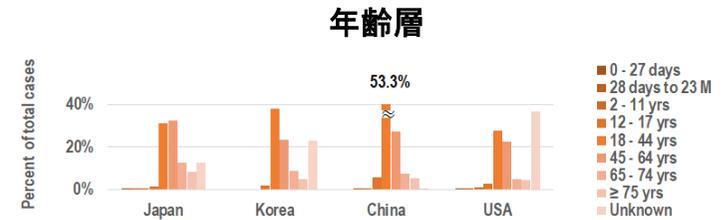
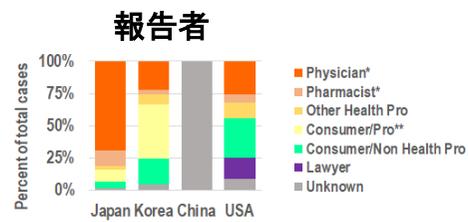
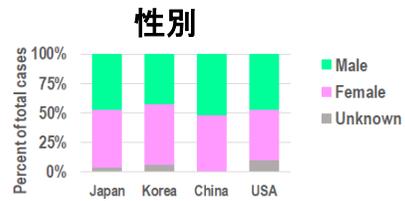
図 1. 各国の抗精神病薬による副作用報告症例（全症例）の基本属性及び報告者の国間比較
縦軸：国別の薬剤ごとの全報告件数に対する割合（%）

重篤例

アリピプラゾール



オランザピン



*他の報告者（下層）との組合せ含む

**Pro: 医療従事者（Physician, Pharmacist, Other Health Pro）

図 2. 各国の抗精神病薬による副作用報告症例（重篤例）の基本属性及び報告者の国間比較
縦軸：国別の薬剤ごとの重篤例の全件数に対する割合（%）

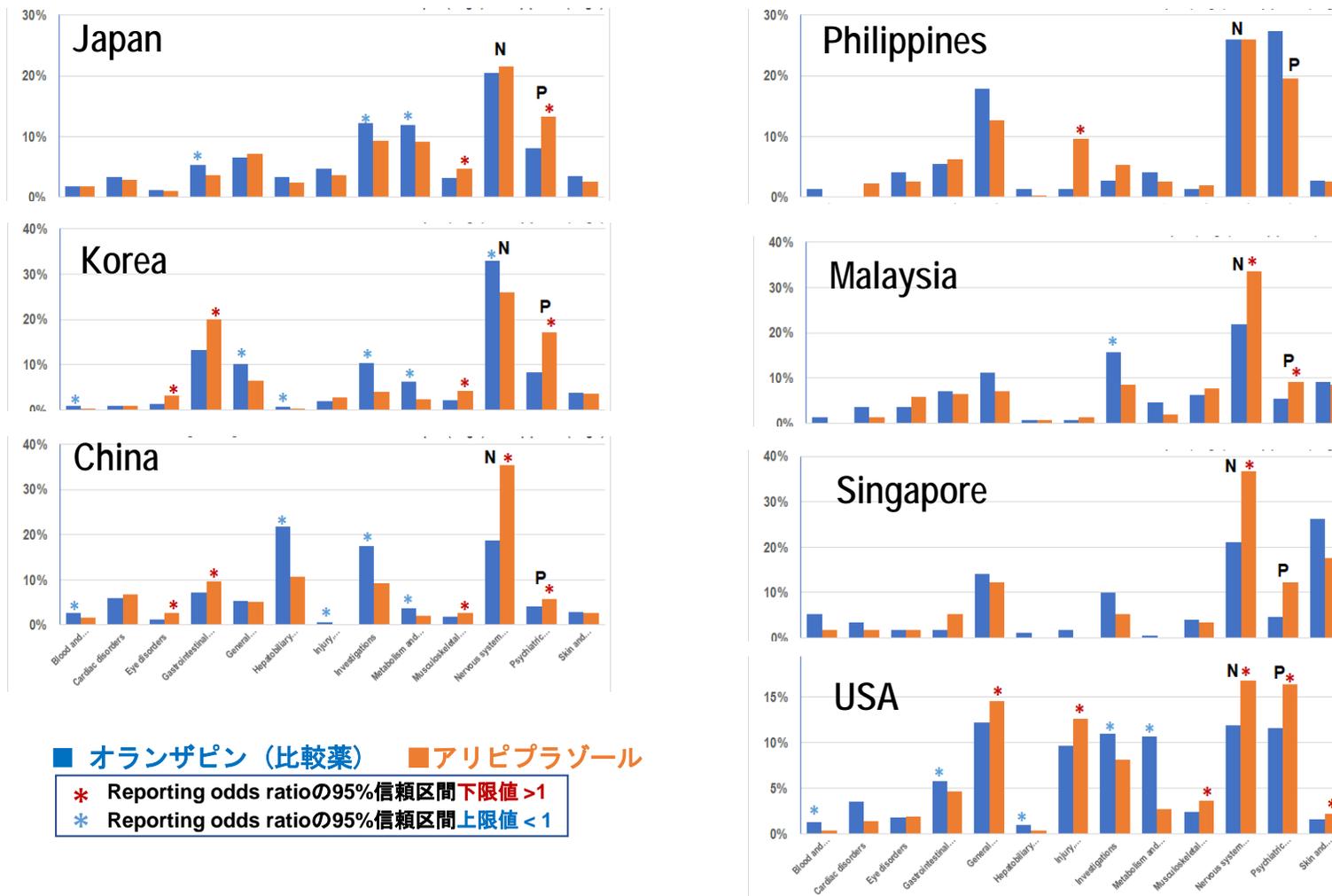


図3 各国の抗精神病薬による副作用報告プロファイル (器官別大分類) の国間比較 (全症例)

縦軸: 国別の薬剤ごとの全症例の報告件数に対する割合 (%)

N: 神経系障害, P: 精神障害

注) 図の*印は Reporting odds ratio が有意な場合、報告件数の多い薬剤に付記

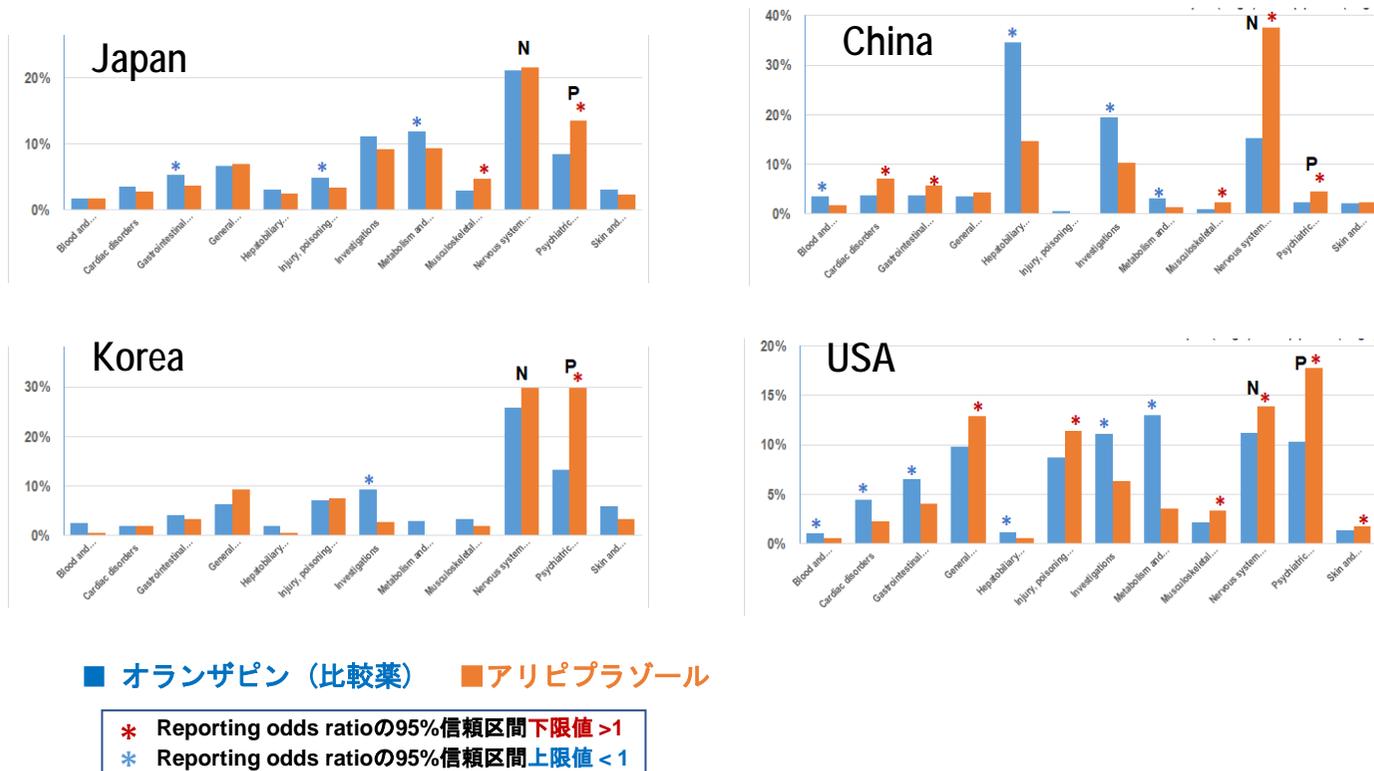


図4 各国の抗精神病薬による副作用報告プロファイル（器官別大分類）の国間比較（重篤例）

縦軸：国別の薬剤ごとの重篤例の報告件数に対する割合（%）

N: 神経系障害, P: 精神障害

注）図の*印は Reporting odds ratio が有意な場合、報告件数の多い薬剤に付記

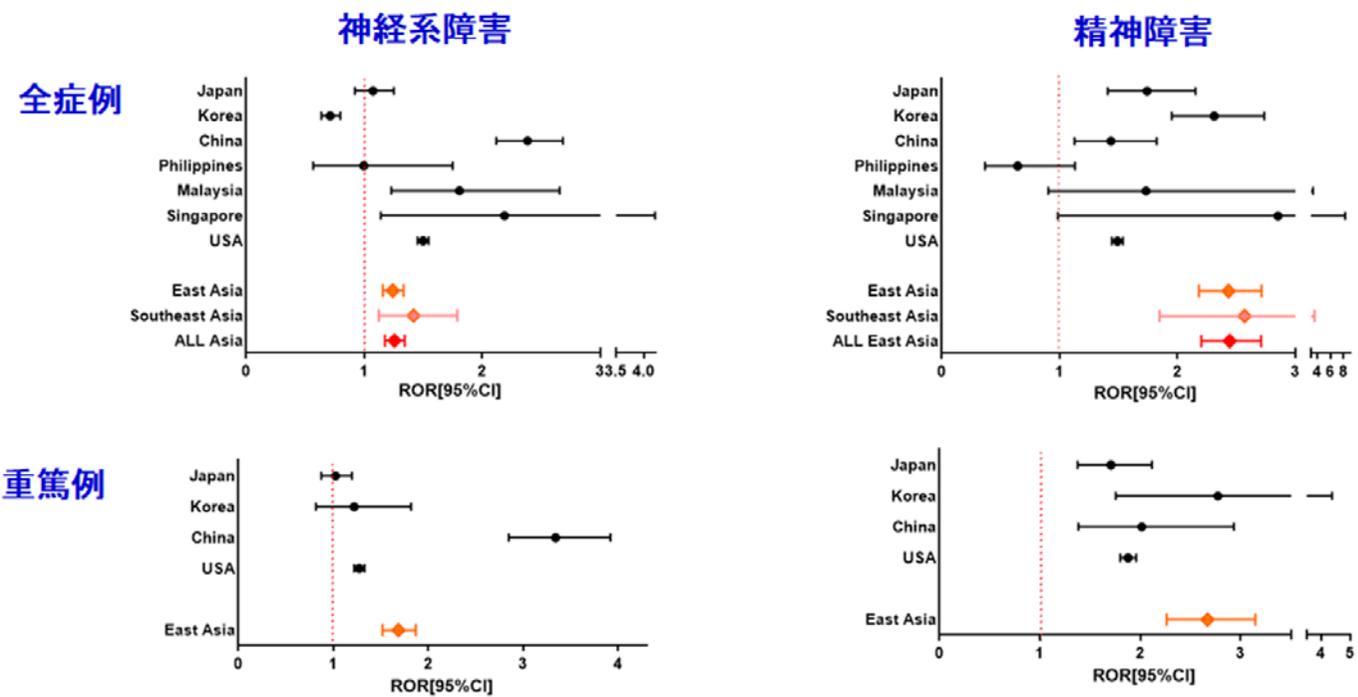
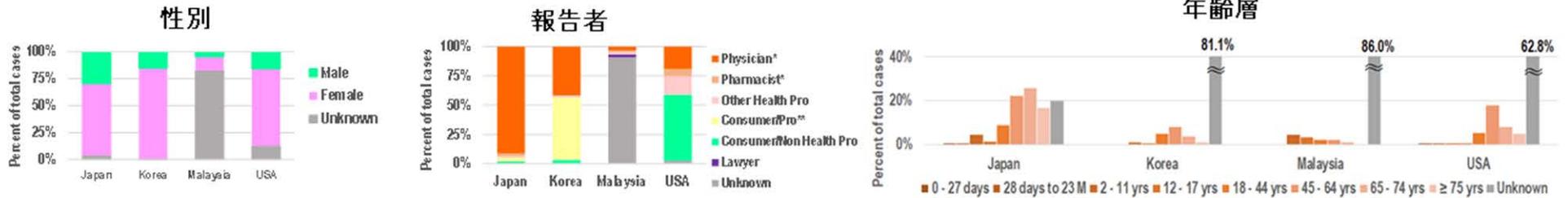


図5 各国のアリピプラゾールによる主要な副作用（カテゴリー）の報告オッズ比（vs. オランザピン）の国間比較

トシリズマブ



メトトレキサート



*他の報告者（下層）との組合せ含む
 **Pro: 医療従事者（Physician, Pharmacist, Other Health Pro）

図6 各国の免疫抑制剤による副作用報告症例の基本属性及び報告者の国間比較
 縦軸：国別の薬剤ごとの対象症例の全報告件数に対する割合（%）

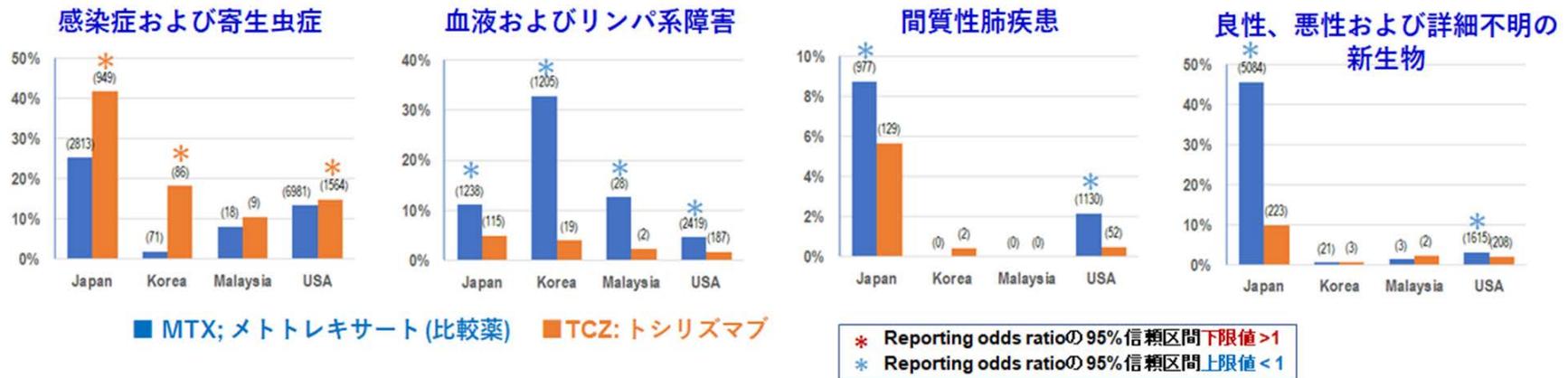


図7 各国の免疫抑制剤による主要な副作用（カテゴリー）の報告割合の国間比較
縦軸：国別の薬剤ごとの対象症例の全報告件数に対する割合（%）
（ ）内の数値は報告件数を示す
注）図の*印は Reporting odds ratio が有意な場合、報告件数の多い薬剤に付記

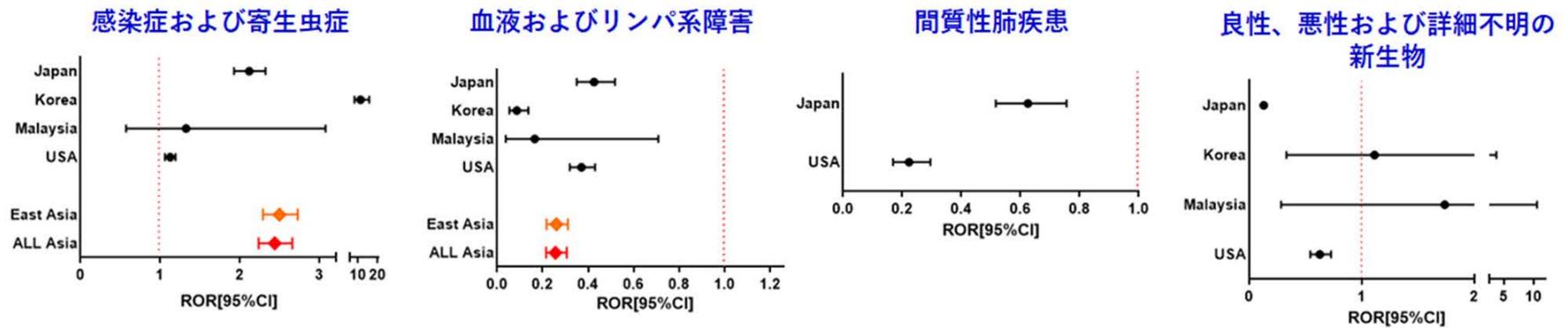


図8 各国のトシリズマブによる主要な副作用（カテゴリー）の報告オッズ比 (vs.メトトレキサート)の国間比

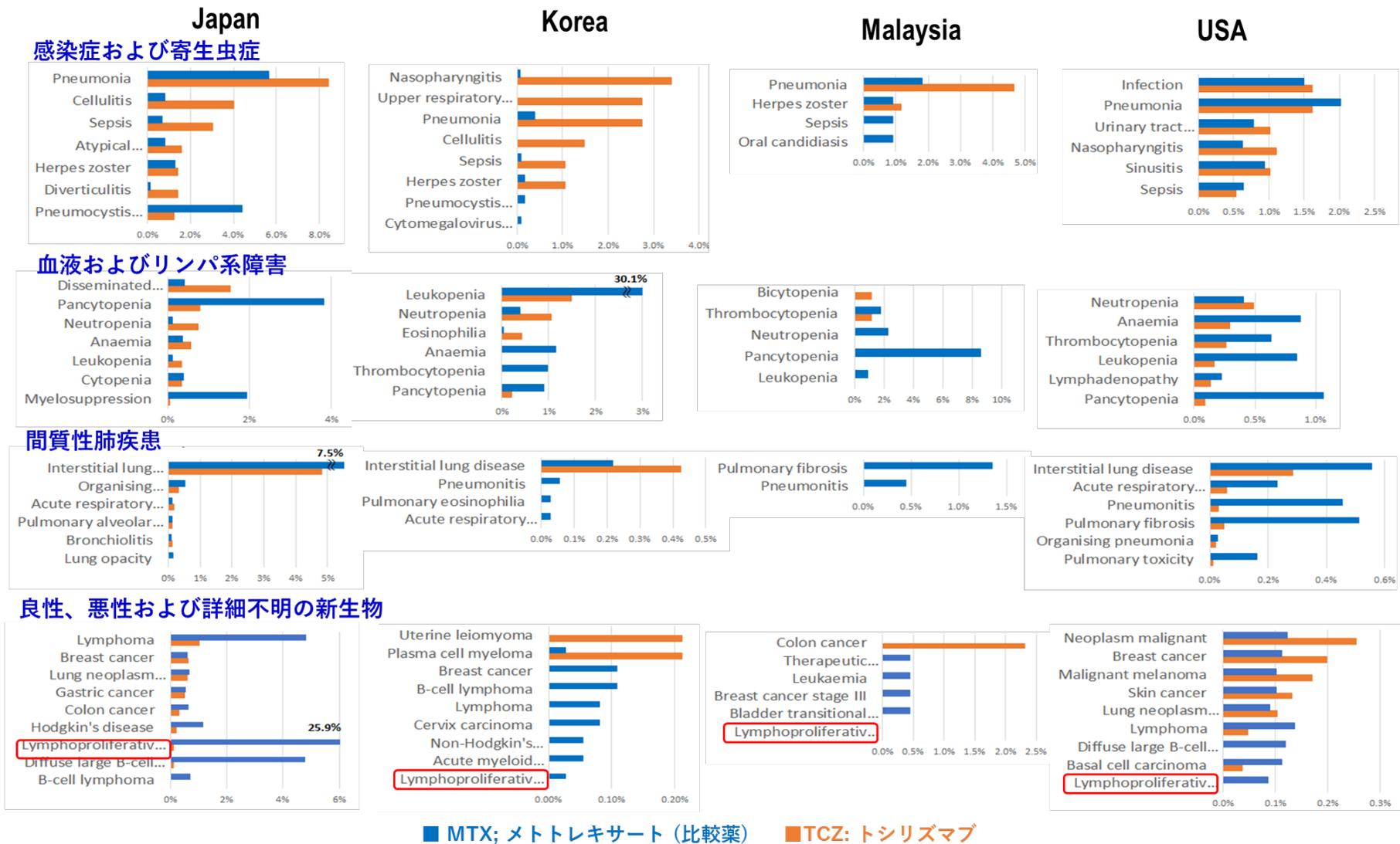
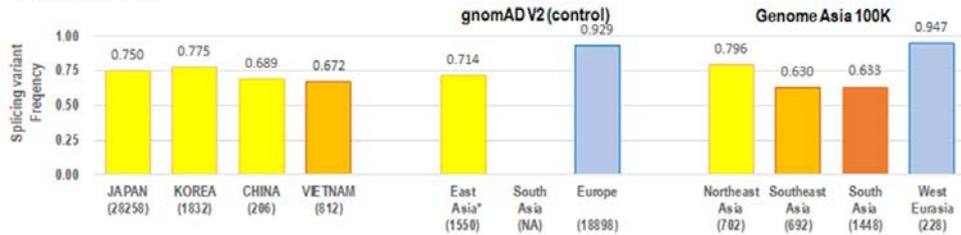


図9 各国の免疫抑制剤による主要な副作用（基本語）の国間比較
縦軸：国別の薬剤ごとの対象症例の全報告件数に対する割合（%）

CYP3A5

CYP3A5*3

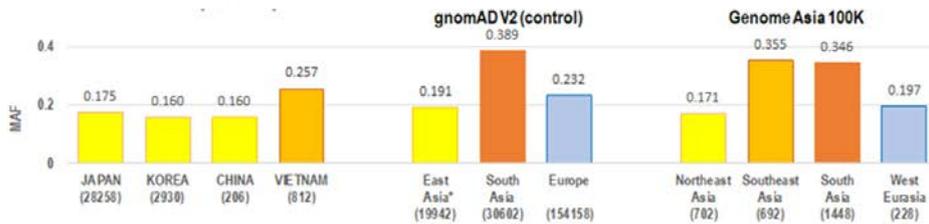


アジア内の差

2倍未満

CYP2B6

CYP2B6 516G>T (Q172H)



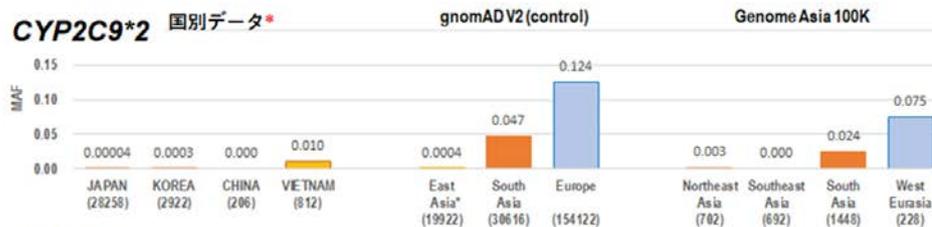
アジア内の差

2倍以上

東<東南・南

CYP2C9

CYP2C9*2 国別データ*



アジア内の差

2倍以上
東・東南<南

CYP2C9*3



2倍以上

東・東南<南

CYP2C9*2+*3



2倍以上

東・東南<南

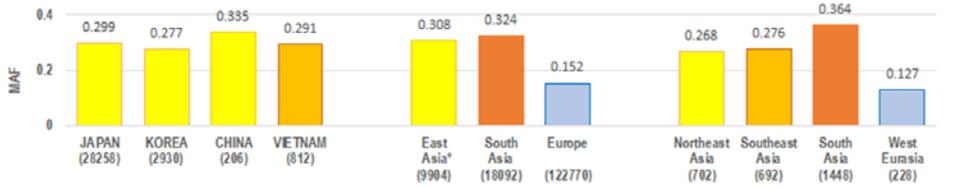
図10 アジア及び欧州地域集団におけるCYP3A5,CYP2B6及びCYP2C9多型のアレル頻度の比較

()内の数値はアレルの総数

*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project, VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

CYP2C19

CYP2C19*2 国別データ*



アジア内の差

2倍未満

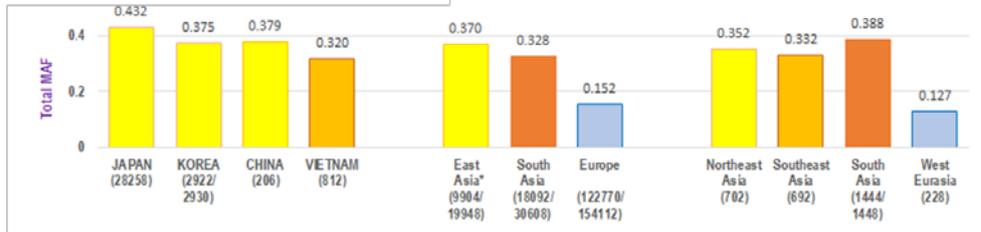
CYP2C19*3



2倍以上

東・東南 > 南

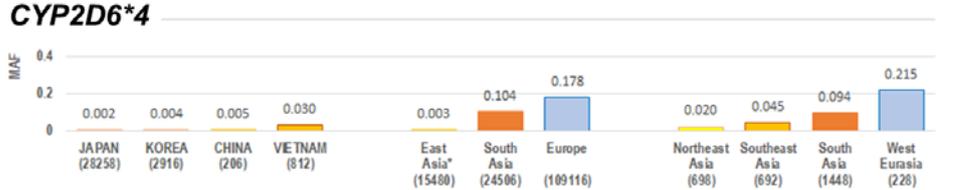
CYP2C19*2+*3



2倍未満

CYP2D6

国別データ*

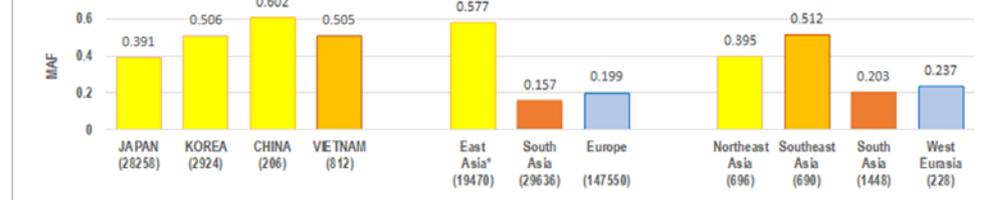


アジア内の差

2倍以上

東 < 東南 < 南

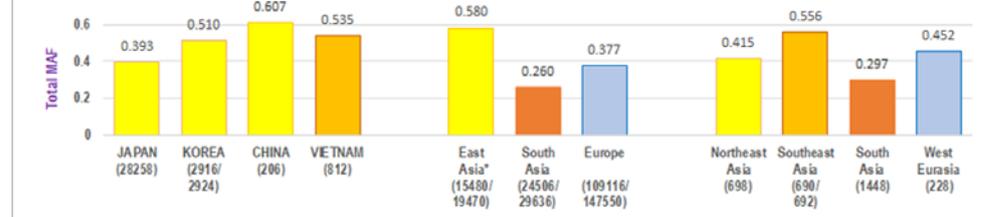
CYP2D6*10



2倍以上

東・東南 > 南

CYP2D6*4+*10



~2倍

東・東南 > 南

図11 アジア及び欧州地域集団におけるCYP2C19及びCYP2D6多型のアレル頻度の比較
() 内の数値はアレルの総数

*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project,
VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

NAT2



図12 アジア及び欧州地域集団におけるNAT2多型のアレル頻度の比較
() 内の数値はアレルの総数

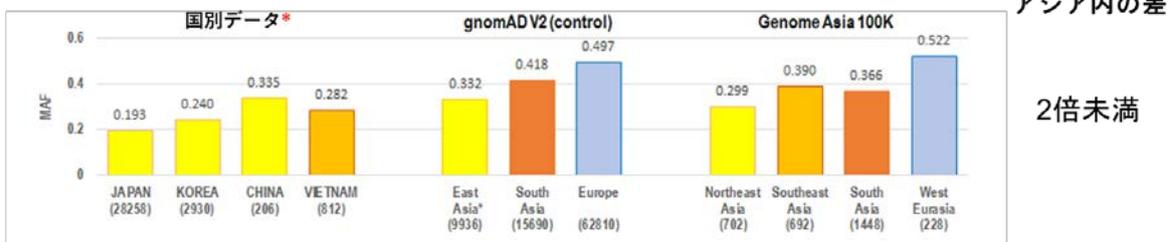
*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project,
VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Database

UGT1A1



FCGR2A

FCGR2A c.535A>G (H131R)



FCGR3A

FCGR3A c.818A>C (F158V)

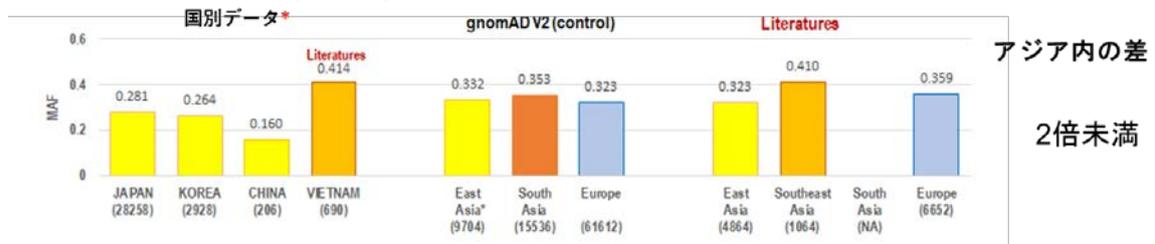


図13 アジア及び欧州地域集団におけるUGT1A1, FCGR2A及びFCGR3A多型のアレル頻度の比較

() 内の数値はアレルの総数

*JAPAN:14KJPN, KOREA:KRGDB, CHINA:1000 genome project, VIETNAM:Vietnamese Genetic Variation Databa