

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：機能遺伝子多型に係る人種差に関する研究
2. 研究開発代表者： 斎藤嘉朗（国立医薬品食品衛生研究所）
3. 研究開発の成果

医薬品開発を地球規模で進めるにあたり、今後は、人口が多く経済発展が著しい東南アジア地域との共同開発が加速すると考えられ、そのため欧米諸国に加え、東南アジア諸国と日本との人種差・民族差は大きな検討要因である。人種差・民族差の重要な内因性因子として、遺伝子上の個人差である遺伝子多型があり、多型情報の医薬品承認審査における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てきたが、これらの散在する公開情報から医薬品開発において実際に重要となる遺伝子多型情報を抽出し利用するには、多くの労力と時間が必要である。本研究は、機能変化が報告されている遺伝子多型の頻度を対象に、文献等を活用し各人種（主に東南アジアの諸民族と日本人）について調査分析するとともに、その成果の公開により、横断的な医薬品開発の推進に貢献することを目的とした。

1) 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を基にした追加遺伝子多型調査

東南アジア地域を主とする国際共同治験は少ないが、国際共同治験に組み入れられている例は存在する。そこで、製薬企業の協力を得て、最近の承認薬を含め対象医薬品を選定し、日本とアジア各国の薬剤反応性に関する民族差について検討し、民族差が認められた医薬品の薬物動態や有効性等に関与する遺伝子を明らかにすることを目的に行った。平成 25 年度より、まず国際共同治験に基づき本邦で承認された医薬品の中で、東南アジア地域の被験者が含まれている医薬品の調査を、審査報告書等を基に行い、9 種（3 領域）の解析候補医薬品を選定し、うち販売企業の協力が得られた 8 種について、一次調査を行った。さらに平成 26 年度は、日本と東南アジア及び周辺国との間で異なる被験者背景因子の抽出方法を決定し、その因子を特定した。平成 27 年度は、さらに抽出した因子が当該品目の臨床試験における主要評価項目及び副次評価項目に与える影響に関し、二次調査として各企業に検討を依頼し、その結果をまとめた。特に追加すべき遺伝子多型は見いだされなかった。

2) 遺伝子多型に関する調査と公開

薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、薬物受容体、及び副作用関連分子につき、機能変化が認められる遺伝子多型に関して、東南アジアの諸民族と日本人（および白人、黒人等）の各民族におけるアレル頻度を調査した。平成 25 年度は 6 遺伝子 13 多型に関

して調査を行い、うち3遺伝子3多型に関し、東南アジア諸民族と日本人間で民族差が示唆された。さらに平成26年度は、5遺伝子7多型の調査を行い、うち2遺伝子2多型で民族差が示唆された。平成27年度は、3種の代謝酵素(6多型)、1種の受容体(2多型)ならびに2種の免疫関連分子多型を対象に、機能遺伝子多型頻度を文献調査した。その結果、2遺伝子の3種の機能多型について、新たに日本と東南アジア地域においてアレル頻度が異なることを明らかとした。合計として、3年間で16遺伝子の30多型に関して調査を行い、うち7遺伝子8多型で基準値以上の民族差が認められ、東南アジアと日本を含む国際共同治験の遂行時に注意すべきと考えられた。

また、これまで実施した主要な機能多型の民族差についての調査結果を、国立衛研のホームページ上で公開した。