

平成 28 年度医療研究開発推進事業費補助金  
(医薬品等規制調和・評価研究事業) 成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

補助事業課題名：(日本語) 薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究  
(英語) Evaluation of ethnic/population differences in incidence of adverse drug reactions using pharmacoepidemiological databases

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長 佐井 君江  
所属 役職 氏名：(英語) Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Section Chief, Kimie Sai

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 薬剤疫学データベースによる副作用民族差の評価法開発及び各国自発  
分担課題名：報告データベース等を用いた解析  
(英語) Development of evaluation method of ethnic differences in incidence of adverse drug reactions using pharmacoepidemiological databases and analysis using spontaneous adverse reaction report databases

補助事業担当者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長 佐井 君江  
所属 役職 氏名：(英語) Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences, Section Chief, Kimie Sai

分担研究 (日本語) 副作用発現頻度の民族差に関する文献調査  
分担課題名：(英語) Literature research on ethnic differences in incidence of adverse drug reactions

補助事業分担者 (日本語) 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部長 斎藤 嘉朗  
所属 役職 氏名：(英語) National Institute of Health Sciences, Director of Division of Medicinal Safety Science, Yoshiro Saito

## II. 成果の概要（総括研究報告）

本事業では、副作用に対する機能多型の頻度差の影響を、各国の薬剤疫学データベースを用いて実証すること目的としている。本年度は、事業計画に従い、下記の課題に取り組み、それぞれの成果を得た。

### 1. 副作用発現頻度の民族差に関する文献調査

東アジア（日本、韓国、中国、台湾）の国・地域間で、副作用発現及びその基礎となる薬物動態の相違に関する論文調査を行い、副作用頻度差が示唆されたトルテロジンの代謝酵素 CYP2D6 の遺伝子多型に関してアレル頻度を調査し、リスト化した。またデータベース解析を行う対象薬であるアロプリノール、比較対照候補医薬品であるフェニトイン、カルバマゼピン、及びフェブキソスタットに関し、日本と台湾の適用疾患、用法用量について調査を行った。

### 2. 各薬剤疫学データベースを用いた副作用解析基盤の確立

#### 1) 対象副作用-医薬品の選定

これまでに集積した機能遺伝子多型情報を基に、以下の2つのカテゴリーを基準に、解析対象の副作用-医薬品を選定した。

①東アジア地域内で薬物応答関連の機能遺伝子多型に頻度差があり、副作用発症との関連が示唆されている医薬品と副作用との組合せ：

②機能遺伝子多型頻度に民族差が見られない医薬品と副作用との組合せ

機能多型情報、東アジア各国の副作用報告方法等を基に、①はアロプリノールによる重症薬疹発症（機能多型 *HLA-B\*58:01* との関連）、②はワルファリンによる出血（*CYP2C9\*2/\*3*、*VKORC1* 多型）を選択することとした。

#### 2) 東アジアの薬剤疫学データベースの特性に関する調査

日本、韓国、中国および台湾において利用可能なレセプト等の薬剤疫学データベース（DB）の特性について Web サイトおよび文献等をもとに調査し、利活用の実施可能性について検討した。特に、台湾で利活用されている the Health and Welfare Database（HWD）のオンライン利用の実際について、国立成功大学（National Cheng Kung University、台南）内の支部を訪問して調査を行った。

#### 3) 定量的副作用リスク評価手法の開発

上記 2-1) で選定した副作用のうち、重症薬疹に関し、背景要因（年齢、性別、原疾患、併用薬、等）を考慮し、かつ各国データベース共通に適用可能な副作用評価手法を開発した。また、国ごとのデータベースの特性、医療環境の違いを考慮し、個別または共通に適用すべき要件を検討中である。

#### 4) 東アジアの協力施設との連携確立・調整

東アジア各国の協力施設として、韓国のソウル大学および台湾の成功大学との連携体制を構築するに至り、上記 2-3) で開発した副作用リスク評価手法について、各国との調整を開始した。

This study is aimed to evaluate the ethnic differences in risk of adverse drug reactions (ADRs) among East Asians using in-country/in-house pharmacoepidemiological databases, focusing on its relevance to differences in genetic factors. According to our plan, we have conducted each research subject and

achieved the following results.

#### 1. Literature research on ethnic differences in incidence of adverse drug reactions

Literature search was conducted on incidence rates and PK parameters among East-Asian countries/region (Japan, Korea, China and Taiwan). We found the incidence rate of dry mouth in tolterodine user group was higher in Japan than in Korea, and then investigated differences in functional SNP frequencies of its metabolizing enzyme CYP2D6 between Japanese and Korean. We also compared indications and dosages between Japan and Taiwan for target drug of database analysis (allopurinol) and candidate control drugs (phenytoin, carbamazepine and febuxostat).

#### 2. Establishment of analytical basis on adverse drug reactions (ADRs) using pharmacoepidemiological databases

##### 1) Selection of target ADR-drug sets

The selection principle of the ADR-drug sets for this study was based on scientific knowledge on the functional genetic polymorphisms i) which are associated with the target ADRs caused by a specified drug and ii) which allele frequencies (AFs) are different/equal among East Asians. As a reference set of each ADR, other drugs are also chosen based on the knowledge on the functional genetic polymorphisms i) which are associated with the same ADRs and ii) which AFs are equal among East Asians.

We select “allopurinol-related severe cutaneous adverse reactions (SCARs)” which development is associated with *HLA-B\*58:01*, as a target ADR-drug in Part I study and “warfarin-related bleeding” which is associated with *CYP2C9\*2/\*3* and *VKORC1* polymorphisms as a reference set in Part II study.

##### 2) Research on properties of pharmacoepidemiological databases in East Asian countries

Properties on pharmacoepidemiological databases, such as a national claims database, in Japan, Korea, China and Taiwan were investigated based on website information and literatures, and their utility for evaluation of ethnic differences in incidence of ADRs was examined. In addition, the practical procedures for use of the Taiwanese Health and Welfare Database in online system was surveyed by visiting National Cheng Kung University, one of the Taiwanese online branches.

##### 3) Development of quantitative risk evaluation method using databases

For the Part I study, we developed a risk evaluation method of SCAR, considering the potential confounders, such as age, sex, primary disease and concomitant drugs, which is commonly applicable to analysis using pharmacoepidemiological databases in East Asian countries. Revision is ongoing based on differences in property of databases and medical environments among East Asian countries.

##### 4) Establishment of cooperative research framework in East Asian countries

We have initiated cooperative research framework among Seoul National University in Korea, National Cheng Kung University in Taiwan and our research group in Japan. We have started discussion on adjustments of risk evaluation method and study protocol among collaborative institutions.

### III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 1 件、国際誌 0 件）

1. 齋藤嘉朗、宇山佳明、佐井君江、頭金正博: 国際共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2017, 7, 61-69.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. 東及び東南アジア地域における薬物動態・薬力学関連ゲノムバイオマーカーの民族差, ポスター, 佐井君江, 今任拓也, 望月淑恵, 伊藤幸子, 齋藤嘉朗, 第 37 回 日本臨床薬理学会, 2016/12/2, 国内
2. 国際共同治験データを用いた糖尿病治療薬の有効性に関するアジア諸国間の民族差解析, ポスター, 佐井君江, 吉田顕臣, 今任拓也, 竹内正弘, 成川衛, 渡邊裕司, 宇山佳明, 齋藤嘉朗, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内
3. 日中韓の添付文書における分子標的抗腫瘍薬の薬物動態・有効性・副作用情報の比較, ポスター, 齋藤嘉朗, 佐井君江, 今任拓也, 頭金正博, 日本薬学会第 137 年会, 2017/3/25, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. Scientific insights about ethnic factors. Sai K, Saito Y. PMDA-ATC MRCT Seminar 2017 (APEC Center of Excellence Workshop), 2017/1/20, 国内.

(4) 特許出願

該当無し。

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究  
(英語) Evaluation of ethnic/population differences in incidence of adverse drug reactions using pharmacoepidemiological databases

研究開発担当者 (日本語) 学校法人東京理科大学・薬学部 講師 佐藤 嗣道  
所属 役職 氏名：(英語) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, Junior associate professor, Tsugumichi Sato

実施期間：平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 薬剤疫学データベースによる副作用民族差の評価法開発及び日本のデータベースを用いた解析  
開発課題名：(英語) Development of evaluation method of ethnic differences in incidence of adverse drug reactions using pharmacoepidemiological databases and analysis using a Japanese database

研究開発分担者 (日本語) 学校法人東京理科大学・薬学部 講師 佐藤 嗣道  
所属 役職 氏名：(英語) Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science, Junior associate professor, Tsugumichi Sato

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長 佐井 君江 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 0 件)

1. 佐藤嗣道. 序論：医療情報データベースの現状と利活用に向けた展望. 医薬ジャーナル, 2016, 52, 1851-4.

- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表  
該当無し
  
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当無し
  
- (4) 特許出願  
該当なし

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名： (日本語) 薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究  
(英語) Evaluation of ethnic/population differences in incidence of adverse drug reactions using pharmacoepidemiological databases

研究開発担当者 (日本語) 公立大学法人名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授  
頭金 正博

所属 役職 氏名： (英語) Graduate School of Pharmaceutical Science, Nagoya City University, Professor,  
Masahiro Tohkin

実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日

分担研究 (日本語) 東アジアの薬剤疫学データベースを用いた副作用民族差の解析及び評価  
開発課題名： (英語) Evaluation of ethnic differences in adverse drug reactions using  
pharmacoepidemiological databases in East Asian countries

研究開発分担者 (日本語) 公立大学法人名古屋市立大学 大学院薬学研究科 教授  
所属 役職 氏名： 頭金 正博

(英語) Graduate School of Pharmaceutical Science, Nagoya City University, Professor,  
Masahiro Tohkin

II. 成果の概要 (総括研究報告)

研究開発代表者： 国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長 佐井 君江 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 1 件、国際誌 0 件)

1. 斎藤嘉朗、宇山佳明、佐井君江、頭金正博，国際共同治験の現状と東アジア治験の推進のための民族差研究. レギュラトリーサイエンス学会誌. 2017, 7(1), 61-69.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. East Asian regional clinical trial plays the important role in the new drug development, 口頭 Tohkin M The 5th Annual Seoul-Kitasato Joint Symposium 2017年2月11日(東京)国内
2. 糖尿病薬ジペプチジルペプチダーゼ4(DPP-4)阻害薬の有効性において民族差が生じる要因、ポスター、小林牧由、安部賀央里、伊藤友香、頭金正博、第37回日本臨床薬理学会学術総会、2016年12月1日～12月3日(米子)国内
3. Na+グルコース共輸送担体2(SGLT2)阻害薬の薬剤応答性の民族差調査 第37回日本臨床薬理学会学術総会、口頭、伊藤友香、安部賀央里、小林牧由、頭金正博、2016年12月1日～12月3日、(米子)国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

該当無し

(4) 特許出願

該当なし

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名：(日本語) 医薬品等規制調和・評価研究事業  
(英語) Research on Regulatory Science of Pharmaceuticals and Medical Devices

研究開発課題名：(日本語) 薬剤疫学データベースを用いた医薬品副作用の発現頻度に係る民族差に関する研究  
(英語) Evaluation of ethnic/population differences in incidence of adverse drug reactions using pharmacoepidemiological databases

研究開発担当者 (日本語) 学校法人北里研究所 北里大学医学部附属臨床研究センター 教授  
熊谷 雄治

所属 役職 氏名：(英語) Yuji Kumagai, Professor, Clinical Research Center, Kitasato University School of Medicine

実施期間：平成28年4月1日 ～ 平成29年3月31日

分担研究 (日本語) 東アジア協力施設との連携確立・東アジアのデータベースを用いた解析  
開発課題名：(英語) Establishment of cooperative research framework among East Asian countries and analysis using East Asian pharmacoepidemiological databases

研究開発分担者 (日本語) 学校法人北里研究所 北里大学医学部附属臨床研究センター 教授  
所属 役職 氏名：熊谷 雄治

(英語) Yuji Kumagai, Professor, Clinical Research Center, Kitasato University School of Medicine

II. 成果の概要(総括研究報告)

研究開発代表者：国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長 佐井 君江 総括研究報告を参照。

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧(国内誌0件、国際誌0件)

該当なし

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. How should we promote early clinical trials in East Asia?, 口頭, Yuji Kumagai, The 5<sup>th</sup> Annual Seoul-Kitasato Joint Symposium, 2017/2/11, 国内

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み  
該当なし

(4) 特許出願  
該当なし