

200903010A

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

日中韓大臣声明に基づく  
医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究

(H21-地球規模-指定01)

平成21年度 総括研究年度終了報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成22 (2010) 年 7月

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究  
(H21-地球規模-指定01)

平成21年度 総括研究年度終了報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成22 (2010) 年 7月

## 目 次

### I. 総括研究年度終了報告

日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究  
川合眞一

### II. 分担研究報告

日中韓および米における臨床薬物動態試験で用いる試験薬の選定  
頭金正博

#### (資料1)

日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究：  
健康成人男性を対象としたモキシフロキサシンの薬物動態学的臨床試験  
[安全性に関する報告]

(終了報告：2010年7月31日現在)

#### (資料2)

日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究  
健康成人男性を対象としたシンバスタチンの薬物動態学的臨床試験  
(終了報告：2010年7月31日現在)

研究代表者（班長）

川 合 眞 一

所属

東邦大学医学部内科学講座(大森)膠原病科

分担代表者（班員）

頭 金 正 博

蓮 沼 智 子

山 添 康

渡 邊 裕 司

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

北里大学臨床薬理研究所医学管理部

東北大学大学院薬学研究所

浜松医科大学臨床薬理学

# I. 総括研究年度終了報告

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）  
総括研究年度終了報告書

日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究

研究代表者 川合 眞一 東邦大学 教授

**研究要旨：**

わが国における新規医薬品の開発期間が長期化する要因の一つとしてあげられている国内治験の遅れを解消する有効な手段として、遺伝的な背景が類似していると思われる日本を含む東アジア地域を一つの地域として症例を登録し、効率的に日本人を含む東アジア諸民族を国際共同治験に組み込む治験システムが考えられる。しかし、医薬品の有効性や安全性は、遺伝などの内的要因以外にも環境などの外的要因にも影響を受けることから、東アジア諸民族での医薬品の応答性に関する全般的な民族差についての科学的な検証を行う必要がある。そこで、2007 および 08 年度に国立医薬品食品衛生研究所の頭金正博氏を中心とした厚生労働省研究班が組織され、東アジア諸民族および欧米系民族を対象にした治験データや原著論文として公表された臨床研究データなどを用い、薬物動態学的観点から民族差に関する包括的な検討を行った。その結果、一部の医薬品では東アジア民族間でも薬物動態に差がみられ、その原因としては内的要因以外の要因が示唆された。そこで、本研究班では、頭金班で東アジア民族間に差の認められた医薬品について、日中韓米において同一試験計画で薬物動態試験を実施することにより、東アジア民族間の薬物動態特性を厳密に比較すると同時に、差が認められた場合はその要因を検討することを目的とした。

頭金班の文献調査から、東アジア民族間で薬物動態において民族差が示唆されたモキシフロキサシンについて、同一試験計画による日中韓米の施設における健常男性成人を対象とした薬物動態試験を実施した。臨床試験は実施できたものの、4カ国に及ぶ計画であったことから、一部で血中濃度測定の手続きなどでの障害があり、血中濃度の測定などの最終結果は年度内に得られなかった。また、次の試験としてシンバスタチンを候補薬として準備し、日韓で実施準備が整った。2010年度には残る2カ国での試験を計画・実施して、その後全ての血中濃度を測定することにより完了する。さらに、同じ2010年度にはメロキシカムの薬物動態試験を実施する予定である。

**分担研究者氏名・所属機関名・職名：**

頭金正博・国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部・室長

蓮沼智子・北里大学臨床薬理研究所医学管理部・部長

山添 康・東北大学大学院薬学研究科・教授

渡邊裕司・浜松医科大学臨床薬理学・教授

に国立医薬品食品衛生研究所の頭金正博氏を中心とした厚生労働省研究班が組織され、東アジア諸民族および欧米系民族を対象にした治験データや原著論文として公表された臨床研究データなどを用い、薬物動態学的観点から民族差に関する包括的な検討を行った。その結果、一部の医薬品では東アジア民族間でも薬物動態に差がみられ、その原因としては内的要因以外の要因が示唆された。そこで、本研究班では、頭金班で東アジア民族間に差の認められた医薬品について、日中韓米において同一試験計画で薬物動態試験を実施することにより、東アジア民族間の薬物動態特性を厳密に比較すると同時に、差が認められた場合はその要因を検討することを目的とした。

**A. 研究目的：**

わが国における新規医薬品の開発期間が長期化する要因の一つとしてあげられている国内治験の遅れを解消する有効な手段として、遺伝的な背景が類似していると思われる日本を含む東アジア地域を一つの地域として症例を登録し、効率的に日本人を含む東アジア諸民族を国際共同治験に組み込む治験システムが考えられる。しかし、医薬品の有効性や安全性は、遺伝などの内的要因以外にも環境などの外的要因にも影響を受けることから、東アジア諸民族での医薬品の応答性に関する全般的な民族差についての科学的な検証を行う必要がある。そこで、2007 および 08 年度

**B. 研究方法：**

**1. 臨床試験受託機関の選定**

本研究計画は、東アジア民族間での薬物動態を比較することを主目的としているため、各国で臨床試験を実施する必要がある。しかし、臨床試験の実施には極めて多くの実務があり、研究者のみ

では実施できず、一般に企業主導の臨床試験では CRO (clinical research organization) と呼ばれる臨床試験受託機関に委託して行っている。特に今回は、日中韓で同一の臨床試験計画を実施する必要があることから、日中韓で臨床試験を受託した経験のある CRO に委託しなければ、本研究の遂行は不可能である。そのため、わが国の CRO の中で海外での臨床試験の経験のある 4 社 (イーピーエス株式会社、クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン株式会社、シミック株式会社、東京 CRO 株式会社) から選定した。

## 2. 薬物濃度の定量および薬物代謝酵素遺伝子多型の測定の委託先の選定

今回の薬物動態試験において、血中薬物濃度の測定や薬物代謝酵素遺伝子多型については、中国人血液検体の国外への輸送が諸規制によりときに困難であることから、中国人検体については現地での測定が必要となる場合がある。この場合、測定拠点が日本および中国の 2 箇所になるが、データ信頼性の観点からクロス・バリデーションの実施可能な測定機関で行うことが必要であり、この業務もわが国と中国に拠点を有する分析受託会社を選定した。

## 3. モキシフロキサシンの薬物動態試験

モキシフロキサシンについては、頭金班の結果から、被験者を薬物動態に影響を与える要因を用いて層別化することによって民族差がみられなくなる可能性が考えられたことから、今回の薬物動態試験の第 1 候補薬に選定した。班員によって臨床試験概要を検討し、その後 CRO と共に試験計画案を作成した。

各国における臨床試験実施施設は、それぞれ日本の臨床試験を受託した実績の有無などを勘案して班員が選定した。

## 4. シンバスタチンの薬物動態試験

第 2 候補薬としては、頭金班において東アジア民族での薬物動態データの補強を行う必要性があると判断されたシンバスタチンを選定した。また、本年度中に日韓における薬物動態試験を実施した。2010 年度に残る中米の試験が終了次第、血中濃度測定を行い、それらの結果を検討する予定である。

### (倫理面での配慮)

本研究はヒトにおける薬物動態を調べる臨床試験であり、厚生労働省の臨床試験に関する倫理指針に則って行われた。本研究計画は、実施前に大学病院医療情報ネットワーク (University hospital Medical Information Network, UMIN) にインターネットで登録した。また、各国の実施設においては施設内審査委員会で試験計画は

審査され、被験者からは十分な説明に基づいた同意を取得して行った。

## C. 研究結果：

### 1. 臨床試験受託機関の選定

CRO の選定については、海外、特に今回の対象地域である日本・中国・韓国での CRO 業務に実績のある会社であること、および見積もり額が妥当であることを根拠に設定することとした。

本研究班発足前の 2008 年 12 月 25 日に東邦大学にて、班員予定者および厚生労働省担当者が参加して「日中韓共同試験に関する CRO 選定会議」を開催した。前述の 4 社に実績などを発表していただき、日中韓での実績があり、実施可能性が高かったイーピーエス株式会社およびシミック株式会社を一次候補として選定した。

二次選考は、これら 2 社に対して一般的な薬物動態試験を日中韓で行うことを想定した見積書作成を依頼し、2009 年 4 月 23 日に厚生労働省にて、班員および厚生労働省担当者が協議した。その結果、シミック株式会社を本研究班の臨床試験を委託する CRO に選定した。

### 2. 薬物濃度の定量および薬物代謝酵素遺伝子多型の測定の委託先の選定

中国では中国国内で採取したヒト DNA サンプル (DNA を抽出できるヒト血液を含む) を国外に輸出することを原則的に禁止している。そこで、本研究では中国国内で被験者の末梢血での薬物濃度の定量、および薬物代謝酵素遺伝子多型の測定を実施する機関を確保する必要がある。そのため、日本および中国に拠点を有し、同一条件で分析受託を行っている新日本科学に委託することに決定した。なお、モキシフロキサシンの臨床試験では、血中濃度測定はドイツのバイエル社に最終的に依頼することになったが、遺伝子多型の測定は同社に委託した。

### 3. モキシフロキサシンの薬物動態試験

モキシフロキサシンの臨床試験に関しては、2010 年 4 月 16 日までに得られた情報について、中間報告書として添付した (資料 1)。なお、本臨床試験は「日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究：健康成人男性を対象としたモキシフロキサシンの薬物動態学的臨床試験」(UMIN 試験 ID : UMIN000002968) で臨床試験登録を行った。

なお、薬物血中濃度測定は血清の搬送の問題があつて測定が完了しておらず、以下に臨床試験の安全性報告を添付した。

### 4. シンバスタチンの薬物動態試験

第 2 候補薬のシンバスタチンについては、当初は本年度中に 2 施設 (日本および韓国) におい

て実施した。なお、本試験は「日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究：健康成人男性を対象としたシンバスタチンの薬物動態学的臨床試験」（UMIN 試験 ID：UMIN000003644）で臨床試験登録を行った。

なお、臨床試験は日韓で実施準備が整った。2010 年度に、残る 2 カ国の試験を実施する予定であり、それらが終了した後に薬物血中濃度を測定する計画である。そのため、日韓の臨床試験の 2009 年度分で行った臨床試験計画などの経緯をまとめ、添付した。

**D. 健康危険情報：**

特になし。

**E. 研究発表：**

本研究に関する研究発表はない。

**F. 知的財産権の出願・登録状況：**

特になし。

**G. 添付資料**

（資料 1）日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究：健康成人男性を対象としたモキシフロキサシンの薬物動態学的臨床試験：安全性に関する報告（終了報告：2010 年 7 月 31 日現在）

（資料 2）日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究：健康成人男性を対象としたシンバスタチンの薬物動態学的臨床試験（終了報告：2010 年 7 月 31 日現在）



## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）  
分担研究年度終了報告書

日中韓および米における臨床薬物動態試験で用いる試験薬の選定

研究分担者 頭金 正博 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 第二室長  
研究協力者 宮本 晃子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 派遣研究員

研究要旨：東アジア民族および白人での既存の薬物動態試験データ（41品目）を収集し、民族差について比較した。その結果、Moxifloxacin, Rosuvastatin, Caffeine, Nicotine, Amlodipine, Fluconazole, Meloxicam, Tolterodine の薬物動態データは東アジア民族内で民族差を示唆することがわかった。これらの中で Moxifloxacin と Meloxicam、については、被験者を薬物動態に影響を与える要因を用いて層別化することによって民族差がみられなくなる可能性が考えられたことから、これらの要因を検証する必要があると考えられた。また、スタチンとしての Simvastatin については東アジア民族での薬物動態データの補強を行う必要があると判断された。以上の理由から、Moxifloxacin、Simvastatin、Meloxicam を試験薬とした臨床薬物動態試験を日中韓および白人を対象にした米国で実施する必要があると考えられた。

#### A. 研究目的

近年、新規医薬品開発の効率化・迅速化並びにドラッグラグ解消の観点から国際共同治験が推進されている。特に、遺伝的な背景が類似していると考えられる東アジア諸国において国際共同治験が実施できれば、極めて高度の効率化が図られると考えられ、我が国のみならず東アジア諸国にとっても、各国の国民に優良な医薬品を早期に提供できるという共通の利益が期待できる。一方、一部の医薬品には有効性や安全性において民族差を示すことが、これまでの研究で明らかになっている。民族差についてはこれまでに、アジア系民族と白人系民族やアフ

リカ系民族との間に関する研究報告は数多く報告されているが、東アジア民族間での医薬品の応答性に関する研究報告は数少なく、その実態はほとんど明らかにされていない。このような現状から、2007年4月にソウルで開催された「第1回 日中韓三国保健大臣会合」において、3カ国が臨床試験データに関する人種・民族差の明確化に取り組み、最終的には治験データの相互受け入れを目指すことで合意している。そこでこの共同声明に対応するため、我が国では「日中韓の臨床データにおける民族的要因を評価するための研究班（頭金班）」において既存の臨床薬物動態試験データを用いて

民族差に関する検討を行ってきた。この研究成果の過程で、いくつかの薬物動態データ (PK データ) については、民族差が生じた原因についての検証あるいはデータの補強を行う必要性が生じた。そこで、東邦大学・川合眞一教授を研究代表者とする平成 21 年度年度厚生労働科学研究費補助金 (地球規模保健課題推進研究事業)「日中韓大臣声明に基づく医薬品の民族差に関する国際共同臨床研究 (川合班)」を立ち上げ、同一プロトコールによる臨床薬物動態研究を実施することになった。

本報告書では「日中韓の臨床データにおける民族的要因を評価するための研究班 (頭金班)」において既存の臨床薬物動態試験データを用いて民族差に検討を加えてきた医薬品の中から、川合班における臨床薬物動態試験の試験薬を選定した経緯を報告する。

## B. 研究方法

東アジア民族および白人の薬物動態データの収集:

文献情報データベースを用いた予備的な調査で中国人あるいは韓国人で PK データが存在する可能性があるかと判断された 35 品目 (表 1、1-35) について、日本製薬工業協会 (製薬協)、米国研究製薬工業協会 (PhRMA)、欧州製薬団体連合会 (EFPIA) に東アジア民族および白人での PK データの文献調査と治験データ提供を依頼した。また、35 品目以外に EFPIA から 4 品目の新たな PK データの提供があった (表 1、36 - 39)。製薬協、PhRMA、EFPIA メンバーと、東北大学・山添康教授 (研究分担者) からなる PK ワーキング・

グループメンバーが PK データの民族差を検討した。調査した項目は、被験者の民族、例数、年齢、体重、性別、摂食状態、試験薬の剤型、投与量と投与経路、薬物動態学的パラメータとしては  $C_{max}$ 、AUC、半減期とした。パラメータについては、平均値の算出方法 (算術/幾何平均の別) を調べ、遺伝子多型解析の有無、薬物血中濃度の測定方法、 $T_{max}$ 、クリアランスに関する情報があれば、同時に収集した。

## C. 研究結果

東アジア民族および白人での薬物動態データの比較:

収集したデータについて内容を精査したところ、日本人と中国人あるいは韓国人との間で薬物動態学的パラメータを比較することが可能であると判断された品目は 17 (表 1、グレーマーカー) であり、これらのデータを各民族での PK データの比較に用いることにした。また、カフェインとニコチンについては、ファイザー社および金沢大学が発表した原著論文により、日・韓で薬物動態に差があることが示されたので、各民族での PK データの比較に追加して用いることにした (表 1、40・41)。

各民族での薬物動態データの基本的な比較は AUC データを用いて行った。投与量が異なる場合は、線形性が成り立っていると仮定して投与量で補正した。同一の民族で比較が可能な複数の試験結果がある場合には、それらの例数などを考慮して、民族の平均値と標準偏差を算出した。この補正した AUC 値に関して日本人での AUC 平均値と各民族での平均値の差を求め、全体の平均値に対する割合で各民族との差を算

出した。同様に白人と各民族との差も算出した。民族差の有無は、平均値の差が20%以上ある場合に有りと判断した。その結果、以下のように分類された。

1. 日本人を含む東アジア民族および白人間で差がみられないもの  
Lansoprazole, Omeprazole,  
Tolbutamide, Pioglitazone,  
Ranitidine
2. 東アジア民族間では差がみられず、白人とは差がある薬物  
Rosiglitazone, Nifedipine, Sorafenib
3. 東アジア民族間で差があり、日本人と白人との間でも差がある薬物  
Moxifloxacin, Rosuvastatin, Caffeine,  
Nicotine
4. 東アジア民族間で差があり、日本人と白人の間では差がない薬物  
Amlodipine, Fluconazole, Meloxicam,  
Nortriptyline, Tolterodine

(1)の民族差が見られなかった医薬品のうち、Lansoprazole (図1)とOmeprazole (図2)、Tolbutamide (図3)については、代謝酵素に遺伝子多型が知られている。今回のPKデータの比較は被験者をExtensive MetabolizerあるいはPoor Metabolizerに層別化したデータを使用しており、被験者を遺伝子型で層別化したことによって、民族差が見られなかったものと考えられる。Pioglitazone (図4)は代謝酵素の遺伝子多型が知られているが、今回のデータは多型解析をしておらず、集団がどの多型で構成されているか不明である。しかし、集団の背景因子(体格等)

が似ていたことによって差がみられなかったものと考えられる。また、Ranitidine (図5)については未変化体のまま腎排泄される薬物であり、健常人を対象にした試験(腎機能は正常と考えられる)であることから、民族差はみられなかったものと考えられる。

(2)の東アジア民族と白人で民族との間で差が見られた薬物のうち、Rosiglitazone (図6)は、CYP2C8で代謝されるが、遺伝子多型の頻度にアジア系民族と白人で差があることが知られている。今回のPKデータでは遺伝子多型が測定されていないことから、被験者を遺伝子型で層別化できず民族差がみられたと考えられる。これについては、遺伝子多型に基づいて、多型毎に被験者を層別化すれば民族差はなくなると推測される。Nifedipine (図7)については、白人と黒人および南アジア系民族との間でPKデータに差があるとする論文が複数発表されている。また、今回の我々の調査から、中国人と韓国人が白人と差がある結果が得られた。日本人データはバラツキが大きいことから、他民族との差は見られなかった。Sorafenib (図8)については、被験者が癌患者であり例数が少ないため、比較した各群間で差がみられたと考えられる。開発企業が健常人を対象にした試験では、差は小さくなる傾向にあるものの依然として、日本人・中国人に比べて白人はAUCが高いため、現在、代謝酵素等を網羅的解析し原因を調べているところである。

(3)(4)については下記を参照。

臨床薬物動態試験での試験薬の選定：

「東アジア民族および白人での薬物動態データの比較」と同じ方法で、民族間の PK データを比較したところ、東アジア民族内でも差を示すことがわかった。そこで、上記「(3) 東アジア民族間で差があり、日本人と白人との間でも差がある薬物」および「(4) 東アジア民族間で差があり、日本人と白人の間では差がない薬物」に示す医薬品の薬物動態特性について、下記のような考察を加えた。

#### Moxifloxacin (図 9)

UGT1A1 と SULT2A1 によって抱合される薬物。日・中および日本人と白人との間で AUC に差がある（韓国人データはない）。中国人と白人の間には差はない。被験者の体重を比較すると白人 > 中国人 >> 日本人であった。AUC 値を体重比で補正すると、民族差は縮まる傾向にあったが、差が解消するまでには至らなかった。これらのデータは全て第 1 相試験のデータである。民族差が生じた要因としては、被験者の体重差（分布容積）に加えて、UGT1A1 と SULT2A1 の遺伝子多型の影響などが考えられる。

#### Rosuvastatin (図 10)

日本人と比べて白人では AUC 平均値で 30% 低く、中国人、韓国人ではそれぞれ 24%、11% 高い値を示している。この傾向は C<sub>max</sub> でも同様にみられるが、t<sub>1/2</sub> については東アジア内での差はなく、欧米と差がみられるのみである。しかも、欧米人は AUC 値、C<sub>max</sub> 値が低いものの半減期は逆に長くなっており、Rosuvastatin の腸管吸収過程が民族差を生じる原因となっている

と考えられる。

中国人と白人は文献データがあり、AUC 値の傾向は第 1 相データと同じである。日・中・韓データの再現性について興味を持たれるが、全て開発企業による第 1 相試験であることから、データの質は高いと思われる。また、再試験の必要はないと思われる。また、代謝経路やトランスポーターの関与する経路が複雑で、臨床試験のみから得られる知見で、Rosuvastatin の民族差の原因を明らかにすることは、現時点では難しい。

#### Caffeine (図 11)

CYP1A2 で代謝される。ファイザーから発表された論文で日本人を基準にしたとき、代謝物との生成比で中国人および韓国人との間で差がある（方向は中と韓で逆）。また、CYP1A2 の遺伝子多型（\*1B, \*1C, \*1D, \*1E, \*1F, \*1H, \*1K, \*2, \*3, \*4, \*5, \*6, \*7）で層別化してもこの差は認められる。最近、CYP1A2 の個人差（性差？）に関して、成長ホルモンの影響を示す論文が発表されたので、東アジア系民族での差が成長ホルモンで説明できる可能性がある。

代謝物との生成比で比較しているので、AUC<sub>inf</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub> 等の値での比較に興味を持たれるが、同一条件で行われた民族間比較データがあるので臨床試験の必要性は低い。

#### Nicotine (図 12)

CYP2A6 で代謝される。代謝物 (cotinine) との生成比で日本人と韓国人の間に大きな差がある。CYP2A6 のハプロタイプが影響している可能性が考えられる。

比較したデータは代謝比のみのデータで

中国人のデータはない。別の試験では韓国人データは白人のデータに類似している。日本人と韓国人での差が大きいこと、中国人でのデータがないこと、および代謝比で比較していることから、AUC<sub>inf</sub>、C<sub>max</sub>、T<sub>1/2</sub>等を用いた比較を日・中・韓で行う価値があると考えますが、CYP2A6には遺伝子多型が多数有り、ハプロタイプも複雑であることから、数十名規模の臨床試験から遺伝子多型別の有意な結果を導くことは困難と考えられる。

#### Amlodipine (図 13)

CYP3A4で代謝されるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬。文献の集積データから中国人および韓国人に比較して白人のAUC値は小さい(平均値の差で30%程度)。また、CYP3A4で代謝されるCa拮抗剤であるNifedipineでも、同じく文献の集積データでは、中国人・韓国人と比べて白人のAUC値は小さい(平均値の差で50%程度)。一方、東アジア民族内で比較すると、Amlodipineの日本人のAUC値は中国人および韓国人に比較して小さいが、Nifedipineでは東アジア民族内で差はない。以上のように、CYP3A4で代謝されるジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬では東アジア民族と白人でAUC値に差があるように思えるが、東アジア民族内では医薬品の種類によりAUC値の差が見られる場合と見られない場合がある。人種差が生じた要因としては、CYP3A4の代謝による初回通過効果における民族差が推定される。一方、半減期が大変長いために試験毎にAUCの算出方法にバラツキを生じている可能性もある。

以上の観点から、東アジア民族内で差があるAmlodipineを用いて、日中韓・白人の4民族での臨床薬物動態試験を実施する価値があると考えますが、半減期が長いために被験者の拘束時間が長くなり、費用も高くなる。

#### Fluconazole (図 14)

アゾール系抗菌薬。腎排泄型で消失する。文献の集積データから日本人と韓国人でAUCの平均値で37%の違いが見られるが、日本人と中国人での差はなかった。腎排泄型であるRanitidineでは民族差が見られなかったことから、民族差がみられた要因は、薬物動態学的な特徴にあるのではなく、試験プロトコールが統一されていないためではないかと思われる。共通のプロトコールによる臨床試験では差がなくなることが想定される。

#### Meloxicam (図 15)

CYP2C9で代謝される非ステロイド系消炎・鎮痛薬である。日・中・欧米のデータは治験から得られたものであるが、被験者の遺伝子多型については測定していない。日・欧はカプセル、韓・中は錠剤のデータであるが、日本人を対象にしたカプセルと錠剤の生物学的同等性試験で同等であることが確認されていること、また、生物学的利用率が89%と高いため、製剤による差は小さいと考え、4民族での比較を行った。データの比較から、中国人におけるAUCの平均値は、日本人と比べて44%、韓国人とは37%、Caucasianは58%の差が見られた。中国で実施された臨床試験の中国人データでは、AUCの分布に2峰性が認められ、

代謝が早い群 EM と代謝が遅い群 PM に分かれた。その EM の AUC は比較的日本人と韓国人に近い値となっている。中国人の PM はおそらく CYP2C9 の遺伝子型が PM であると考えられることから、CYP2C9 の遺伝子型頻度 (\*1, \*2, \*3 のヘテロタイプかホモタイプかを決定する) がこのデータの民族差の要因であると考えられる。

#### Nortriptyline (図 16)

CYP2D6 で代謝される抗うつ薬である。日本人のみ CYP2D6 の遺伝子解析を行っていないが、AUC 値から判断すると、おそらく CYP2D6 の EM であると考えられる。CYP2D6 の多型ごとに比較すると、EM と比べて PM や UM では大きな差があり、また、IM でも差が見られる。従って、PK の差の大半は遺伝子多型 (\*1, \*3, \*4, \*5, \*10) で説明出来るが、日本人と中国人の EM (CYP2D6\*1/\*1) を比べると、AUC 平均値の差があり、この違いは上記の多型では説明できないことから、CYP2D6 の未解析の遺伝子多型が影響している可能性がある。

#### Tolterodine (図 17)

CYP2D6 によって DD 01 (活性代謝物) に代謝されるが、一方、CYP3A4/5 によって N-脱アルキル化され不活性化する経路もある。日・韓で AUC 値に比較的大きな差がある。一方、日本人と白人では差がない (中国人データはない)。これらのデータは全て第 1 相試験のデータである。被験者の CYP2D6 の遺伝子多型については、薬物動態試験後に CYP2D6\*3, \*4, \*5,\*10 を調べ、ハプロタイプごとに分類しているが、これらのハプロタイプの層別化からは、

日・韓の差について説明できないと結論されている。従って、民族差がみられた要因としては CYP2D6 の解析していない多型 (CYP2D6\*2, \*14, \*18 など)、あるいは CYP3A4\*4, \*16, \*18 あるいは CYP3A5\*3 などの遺伝子型が影響している可能性が考えられる。

#### D. 考察

臨床試験での試験対象品目選択の基本方針としては、今回の既存データを用いた民族差に関する調査から得られた結果を、臨床薬物動態試験を実施することによって確認し、既存データを用いた今回の調査研究の信頼性を高めることとし、上記の(3)、(4)であげられた品目を中心に、試験対象品目を選択した。

#### Moxifloxacin (図 9)

選考理由---脂溶性が高く、分布容積が大きい。体重・体型 (体脂肪率)・BMI、男女の比率を民族間で揃えることにより分布容積の影響を取り除き、UGT1A1 (遺伝子多型の種類と頻度に民族差が知られている) と SULT2A1 の遺伝子多型を調べることで、日・中の民族差が説明できる可能性がある。また、欠損している韓国人データを収集出来る。

#### Simvastatin (図 18)

Rosuvastatin の民族差について関心があるが、正確な薬物動態の経路が明らかになっておらず、民族差の機序の解析は臨床 PK 試験からは困難である。しかし、スタチン系の薬物は ①PD 解析に有用な情報が得

られる可能性がある、②健常人に投与しても安全性が高い、との観点から候補に挙げた。Simvastatin は CYP3A4 によって代謝を受け、また生物学的利用率が低いという薬物動態学的な特徴を有する。東アジアでの既存データは揃っていないが、日本人と白人では論文データはあり、それらと比較すると日本人と白人で差が認められる。また、Simvastatin は日中韓および欧米人で初期用量に差が認められる。

選考理由…東アジア内での民族差を考えた場合、吸収相での影響が想定されるが、Simvastatin は腸管での CYP3A 代謝を受けやすいので、初回通過効果の民族間の差を明らかにすることができる可能性がある。

#### Meloxicam (図 15)

選考理由…中国人データが開発企業のデータであるにも関わらず、日本人と欧米人に比べて差がある。中国人では Meloxicam の代謝型に 2 峰性が認められる。また、これらのデータは製剤が異なっている。よって、代謝酵素である CYP2C9 で被験者を層別化し、同一の製剤を用いることで民族差が説明できる可能性がある。

#### E. 健康危険情報

該当無し

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- Sugiyama E, Lee SJ, Lee SS, Kim WY, Kim SR, Tohkin M, Hasegawa R, Okuda H, Kawamoto M, Kamatani N, Sawada J, Kaniwa N, Saito Y, Shin JG. Ethnic differences of two

non-synonymous single nucleotide polymorphisms in CDA gene. Drug Metab Pharmacokinet. 2009;24(6):553-6.

- Maekawa K, Harakawa N, Sugiyama E, Tohkin M, Kim SR, Kaniwa N, Katori N, Hasegawa R, Yasuda K, Kamide K, Miyata T, Saito Y, Sawada J. Substrate-dependent functional alterations of seven CYP2C9 variants found in Japanese subjects. Drug Metab Dispos. 2009 Sep;37(9):1895-903.

##### 2. 学会発表

- East Asian Populations Masahiro Tohkin Japan-Korean-China Drug Clinical Trial Symposium 2009/12/18 Beijing China

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし



表 1

	薬剤	日本での販売会社	日本人 データ	中国人 データ	韓国人 データ	欧米人 データ	総合評価
1	amitriptyline	萬有製薬	×	○	○	×	×
2	amlodipine	ファイザー	○	○	○	○	○
3	clarithromycin	大正製薬	○	○	○	△	×
4	cyclosporin A	ノバルティス	○	×	○	○	×
5	diazepam	大鵬薬品	○	○	○	△	×
6	diclofenac	ノバルティス	○	○	○	○	×
7	digoxin	中外製薬	○	×	△	○	×
8	doxazosin	ファイザー	○	○	○	○	○
9	enalapril	萬有製薬	△	△	△	△	×
10	felodipine	アストラゼネカ	○	○	×	○	×
11	fluconazole	ファイザー	○	○	○	○	○
12	5-fluorouracil	協和醗酵	○	○	△	○	×
13	glimepiride	サノフィ・アベンティス	○	○	○	○	×
14	haloperidol	メルク製薬	×	×	×	×	×
15	indinavir	萬有製薬	○	△	○	○	×
16	irinotecan	第一三共	△	×	△	△	×
17	lansoprazole	武田薬品	○	○	△	○	○
18	levofloxacin	第一三共	○	○	○	△	×
19	lornoxicam	大正 富山医薬品	○	○	○	×	×
20	meloxicam	日本ベーリンガーイン ゲルハイム	○	○	○	○	○
21	midazolam	アステラス	○	×	○	○	×
22	nifedipine	バイエル薬品	○	○	○	○	○
23	nitrendipine	田辺三菱製薬	△	○	△	○	×
24	nortriptyline	大日本住友製薬	○	○	○	○	○
25	omeprazole	アストラゼネカ	○	×	○	○	○
26	pioglitazone	武田薬品	○	○	×	○	○
27	ranitidine	GSK	○	○	○	○	○
28	risperidone	ヤンセン ファーマ	○	△	○	△	×
29	rosiglitazone	未発売	○	○	○	○	○
30	rosuvastatin	アストラゼネカ	○	○	○	○	○
31	simvastatin	萬有製薬	○	△	△	○	△
32	tolubutamide	サノフィ・アベンティス	○	○	○	○	○
33	tolterodine	ファイザー	○	○	○	○	○
34	trimetazidine	大日本住友製薬	△	○	○	×	×
35	valproic acid	協和醗酵	○	△	×	○	×
36	adefovir	GSK	○	○	○	○	×
37	alosetron	GSK	○	○	×	○	×
38	sorafenib	バイエル薬品	○	○	×	○	○
39	Moxifloxacin	バイエル薬品	○	○	×	○	○
40	caffeine	-	○	○	○	○	○
41	nicotine	-	○	×	○	○	○

○: データあり、△: 条件を満たしたデータでない、×: データなし

図 1

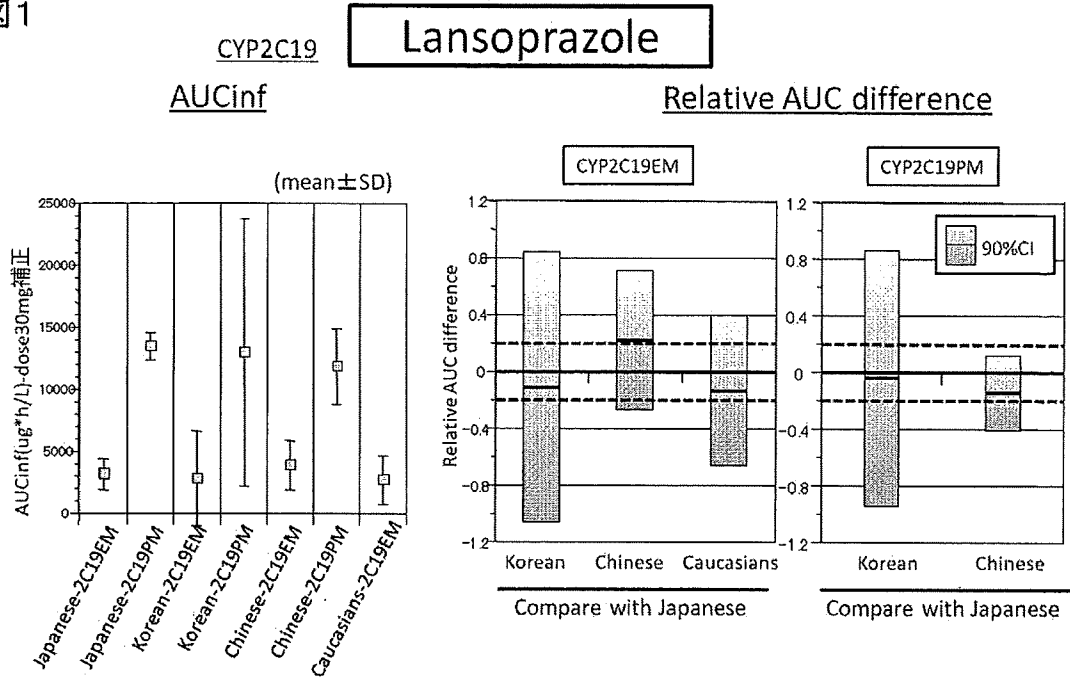


図 2

CYP2C19,  
partially CYP3A4

**Omeprazole**

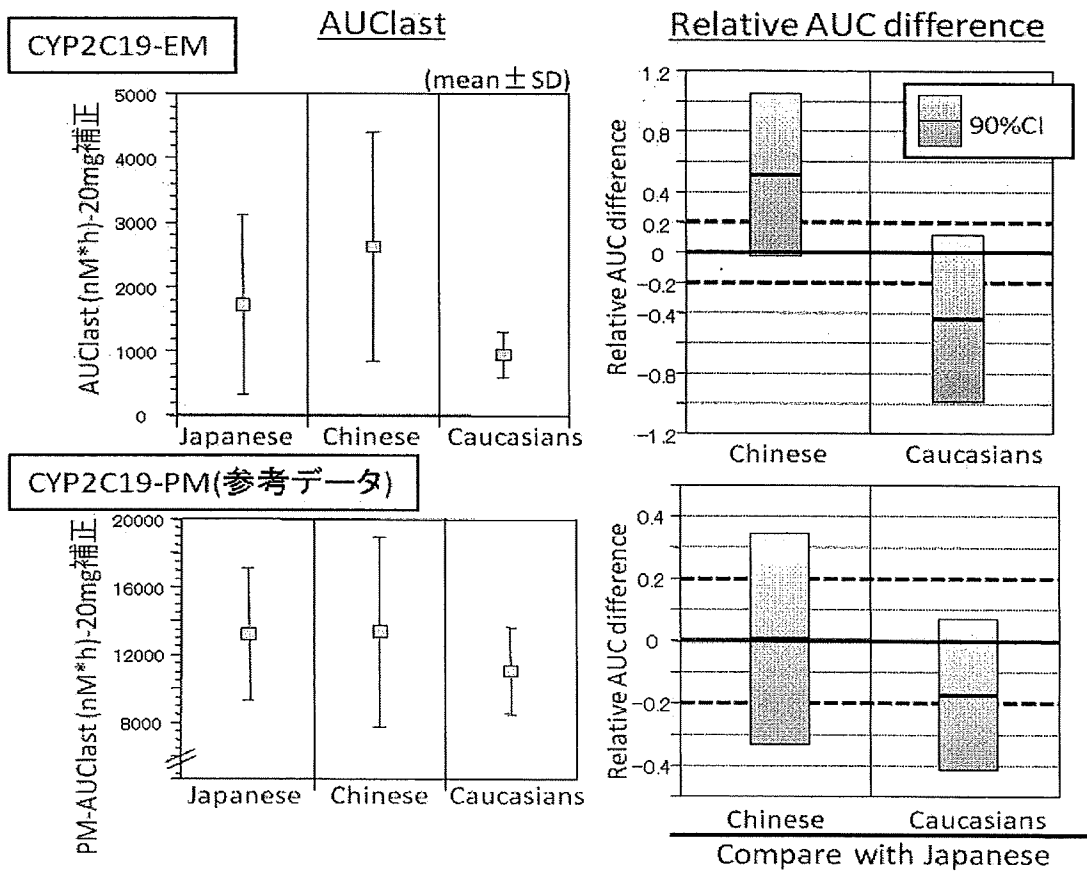


図3

CYP2C9

**Tolbutamide**

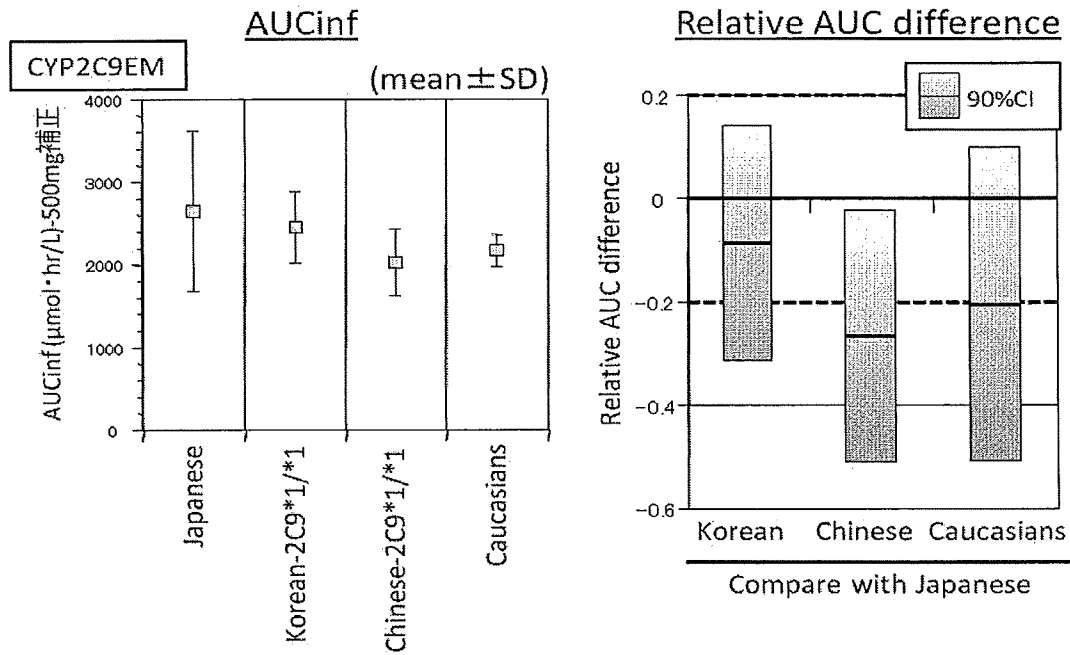
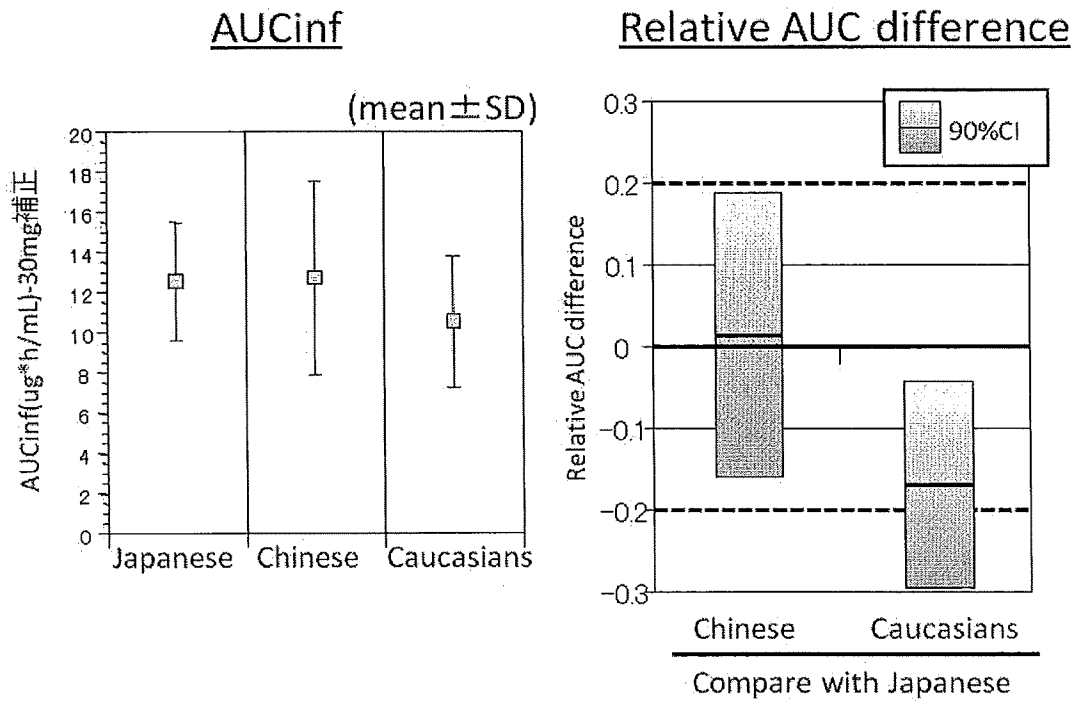


図4

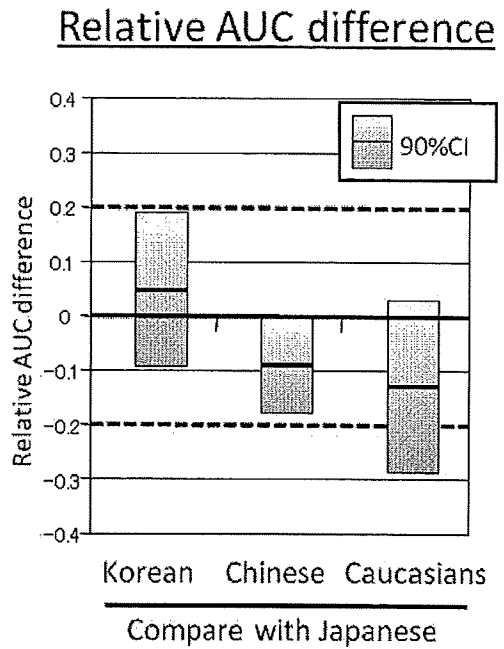
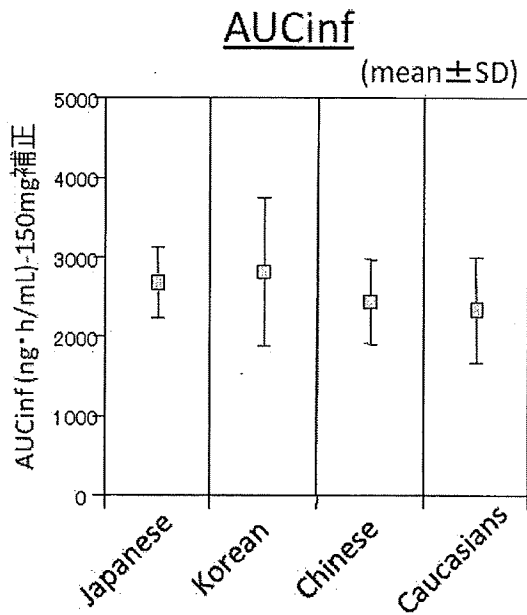
CYP2C8 etc.

**Pioglitazone**



☒5 Renal Exclusion

Ranitidine



☒6

CYP2C8

Rosiglitazone

