

201003009B

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保険課題推進研究事業

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～22年度 総合研究報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成 23 (2011) 年 5 月

報告書の〔修正〕について

本報告書を利用することが可能であるため、以下の通り〔修正〕しました。

文献番号：201003009B

課題番号：H21-地球規模-指定-01

補助金名：厚生労働科学研究費補助金

研究事業名：地球規模保健課題推進研究（地球規模保健課題推進研究）

年度・研究成果の区別：平成21年度～22年度 総合研究報告書

研究課題名：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

研究代表者名：川合 眞一

【修正箇所】

奥付ページ

「禁・無断転載・複製」を削除。

【修正理由】

当初「禁・無断転載・複製」と記載されていたが「厚生労働科学研究データベース閲覧システム コンテンツ利用規約」に則り、本報告書を利用する事が可能であるために記載を削除した。

平成30年10月11日

研究代表者 川合 眞一

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保険課題推進研究事業

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～22年度 総合研究報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成 23 (2011) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告

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	1
川合眞一	

II. 総合研究報告（分担研究者報告）

東アジア民族での薬物動態における民族的要因を明らかにするための臨床薬物 動態試験	7
頭金正博 宮本晃子 鹿庭なほ子	

（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）および臨床試験計画書（日本語版）

（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：安全性に関する報告（終了報告：2010年12月24日現在）および臨床試験計画書（日本語版）

（資料3）

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メロキシカムの薬物動態学的臨床試験（終了報告：2011年3月31日現在）および臨床試験計画書（日本語版）

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

分担研究者（班員）

頭 金 正 博

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

蓮 沼 智 子

北里大学臨床薬理研究所医学管理部

竹 内 正 弘

北里大学薬学部臨床医学

山 添 康

東北大学大学院薬学研究科

渡 邊 裕 司

浜松医科大学臨床薬理学

I . 総合研究報告

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）
総合研究報告書

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 2008 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に 2009 年度から 2 年間の研究を実施した。

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種々の形の民族差が示唆されたモキシフロキサシン・シンバスタチン・メロキシカムについて、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。頭金班の成績では、モキシフロキサシンは、日の AUC は中および白人よりも大きく、中と白人との間には差が無かった。シンバスタチンは、日の AUC は白人に比べ大きく、さらに日中韓米の承認初期用量に差がみられている。また、メロキシカムについては、中の AUC が日と白人に比べて大きかった。これに対し、今回、同一試験計画の薬物動態試験によって日中韓米の比較をしたところ、シンバスタチンの薬物動態には若干の民族差が認められたものの、いずれも頭金班の文献的な成績に比べて民族間の差は明らかに減少または消失することが示された。これらの成績は、本邦の医薬品行政に大きく貢献するとともに、東アジアのみならず、世界の医薬品開発の効率化に役立つことが期待されるものである。

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

竹内正弘・北里大学薬学部臨床医学・教授

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

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 2008 年度に国立医薬品食品衛生研究所の頭金正博氏（現所属：名古屋市立大学）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

B. 研究方法

1. 臨床試験受託機関および施設の選定

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。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。

薬物動態試験の実実施施設については、日本は分担研究者の所属施設である北里研究所に依頼した。中韓については研究班で議論した結果、従来からわが国と関連した臨床試験を多く手掛けており、過去に今回の CRO からの依頼経験があった施設を選定した。また、米での試験については、当研究班の意向を十分に伝えやすいという要素も考慮して、わが国に本社のある米の臨床試験受託施設を選定した。

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. 試験薬の選定

本研究班の前提となった頭金班の検討による。即ち、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、No 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。これらの PK データを用いて、製薬協、PhRMA、EFPIA メンバーと、東北大学・山添康氏、(独) 医薬品医療機器総合機構・宇山佳明氏からなる 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最大血漿中濃度 (Cmax)、血中濃度曲線下面積 (AUC)、半減期 (t1/2) 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、最高血漿中濃度到達時間 (Tmax)、クリアランスに関する情報があれば、同時に収集した。その結果、以下の 3 薬物を試験薬として決定した。なお、詳細については本報告に続く頭金らによる分担研究者報告を参照されたい。

4. モキシフロキサシンの薬物動態試験

臨床試験のプロトコールについての詳細は、本報告書の (資料 1) を参照されたい。各実施施設では、20 例を対象として試験を実施した。本試験計画は UMIN に臨床試験登録をし、各施設の臨床試験審査委員会で承認を受けて実施した。

5. シンバスタチンの薬物動態試験

臨床試験のプロトコールについての詳細は、本報告書の (資料 2) を参照されたい。各実施施設では、40 例を対象として試験を実施した。本試験計画は臨床試験登録をし、各施設の臨床試験審査委員会で承認を受けて実施した。

5. メロキシカムの薬物動態試験

臨床試験のプロトコールについての詳細は、本報告書の (資料 3) を参照されたい。各実施施設では、30 例を対象として試験を実施した。本試験計画は臨床試験登録をし、各施設の臨床試験審査委員会で承認を受けて実施した。

【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「臨床研究に関する倫理指針」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、各試験実施施設の第三者による審査委員会 (倫理委員会など) で審査され承認を受けた。また、責任医師または担当医師の十分な説明に基づいた文書同意を各被験者から得た患者を対象とした。

C. 研究結果

1. 臨床試験受託機関および実施施設の選定

CRO の選定については、海外、特に今回の対象地域である日中韓での 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。

実施施設については、わが国については分担研究者の所属施設である北里研究所（分担研究者；蓮沼智子氏）に依頼した。また、中国についてはPeking University First Hospital（研究協力者；Dr. Cui Yimin）、韓国についてはSeoul National University Hospital（研究協力者；Dr. In-Jin Jang）に依頼した。また、対照として行う米国での白人を対象とした臨床試験については、（株）新日本科学の米国臨床試験実施施設であるSNBL Clinical Pharmacology Center（研究協力者；Dr. Masaru Kaneko）を選定した。

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。

3. 試験薬の選定

モキシフロキサシン、シンバスタチン、メロキシカムの臨床試験を選定した。

4. 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）として実施した。

【安全性評価】

試験デザインは非盲検、モキシフロキサシン400mgの単回経口投与試験であった。前述の4施設が試験に参加し、2010年2月23日から2010年4月12日にかけて試験が実施された。

日中韓および米の4カ国で80例（各国20例）が試験に組み込まれた。日中米ではその全例に試験薬としてモキシフロキサシン400mgを単回経口投与した。韓では、1例が投薬前日の入院後に個人的理由により同意を撤回したため、モキシフ

ロキサシンを投与された被験者数は19例であった。その結果、選択基準を満たし、除外基準に該当しない被験者は合計79例であった。これらの被験者について背景（人口統計学的データ）および安全性について評価を行った。

有害事象は合計で14件（日5例6件、中1例1件、韓3例4件、米3例3件）が観察された。そのうち試験薬と因果関係があると思われるものは4件であった。内訳は、日1例に蕁麻疹、韓2例にめまいおよび頭痛、米1例に頭痛であった。最も多く見られた有害事象は不快感（日2例3件）と頭痛（米2例2件、韓1例1件）であった。有害事象は概して持続時間が短く、治療や処置を必要とせず回復し、重症度においては、頭痛（1件）を除き軽度であった。また臨床検査値やバイタルサイン、診察所見、心電図による安全性の評価においてはモキシフロキサシンの投与に起因する異常所見は見られなかった。4施設間での安全性評価において同じような傾向が観察された。

以上より、日中米韓の健康成人男性におけるモキシフロキサシン400mgの経口投与は安全で忍容性が良好であった。

【薬物動態試験成績】

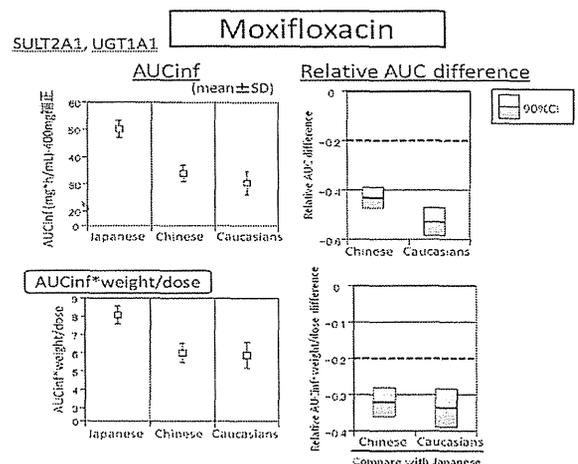


図1. 頭金班の文献的検討によるモキシフロキサシンのAUCの民族間比較

図1は頭金班の成績だが、中と白人は日よりもAUCが小さいことが文献的に示された。これに対し、今回の同一試験計画による薬物動態試験の結果を図2と図3に示した。図2は平均血中濃度の推移だが、日中米韓で有意な差はみられなかった。また、図3はモキシフロキサシンの未変化体のAUCを示したものだが、韓でやや大きい傾向がみられたものの、民族間に大きな差は認められなかった。

Mean Plasma Concentrations of Moxifloxacin in Japanese, Chinese, Korean, and Caucasian

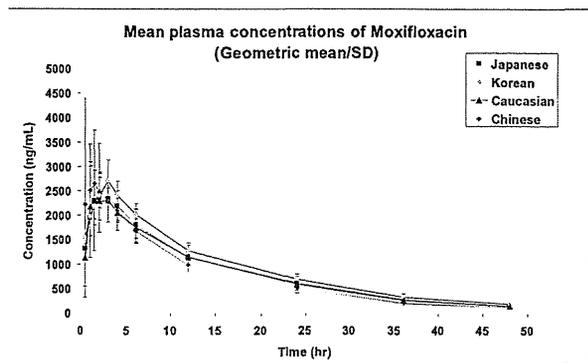


図 2. 今回の同一試験計画によるモキシフロキサシン服用後の平均血中濃度の推移

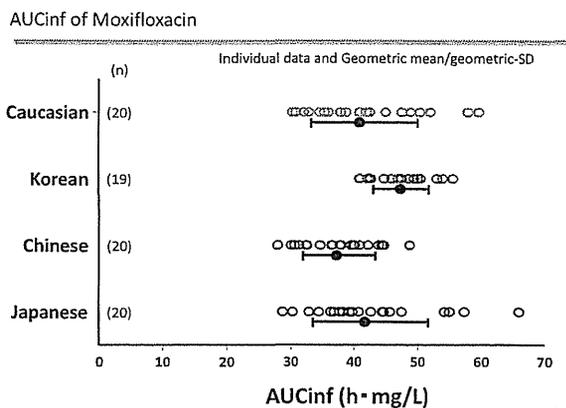


図 3. モキシフロキサシン服用後の AUC の民族間比較

4. シンバスタチンの薬物動態試験

シンバスタチンの臨床試験 (UMIN 試験 ID : UMIN000003644) 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」として実施した。

【安全性評価】

試験デザインは、非盲検、シンバスタチン 20 mg の単回経口投与試験であった。前述の 4 施設が試験に参加し、2010 年 7 月 5 日から 2010 年 10 月 10 日にかけて試験が実施された。

日中米韓の 4 カ国で 164 例(日中韓は各 40 例、米 44 例) が試験に組み込まれた。日中韓ではその全例に試験薬としてシンバスタチン 20 mg を単回経口投与した。米では 2 例が投与前に個人的理由により同意を撤回し、さらに別の 2 例に逸脱(他の薬剤との併用禁止の逸脱 1 例、研究責任者が心電図検査の必要性を認めた者 1 例) が認められたため、シンバスタチンを投与された被験者数

は 40 例であった。その結果、選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった被験者は合計 160 例であり、これら全例について背景(人口統計学的データ) および安全性の評価を行った。

有害事象は 10 件(日 6 例 7 件、韓 2 例 2 件、米 1 例 1 件) 発現した。そのうち試験薬との因果関係が「多分関連あり」と判定されたのは、韓 1 例に発現した下痢 1 件であった。最も多く発現した有害事象は、傾眠と下痢(各 2 件) であった。重症度においては、米 1 例に発現したビリルビン増加 1 件が中等度であった以外はすべて軽度であった。追跡調査に応じなかった米 1 例を除いて、有害事象はいずれも持続時間が短く、治療や処置を必要とせずに回復した。また、臨床検査値、バイタルサインおよび診察所見による安全性評価においては、シンバスタチンの投与に起因する異常所見は認められなかった。

以上より、シンバスタチン 20 mg の経口投与は日中韓米の健康成人男性において安全で、忍容性が良好であることが示された。

【薬物動態試験成績】

図 4 に示したように、頭金班の文献的成績では白人の AUC は日の AUC に比べて小さかった。なお、シンバスタチンの中韓の薬物動態試験成績は調べた限りでは公表されたものは見出せなかった。これに対し、今回、同一試験計画で検討した薬物動態試験成績を図 5 および 6 に示した。未変化体であるラクトン体の AUC は日で低い傾向がみられたが、文献的検討結果とは一致しなかった。現在、シンバスタチンの代謝物の測定や薬物代謝関連分子の遺伝子多型について検討を進めている。

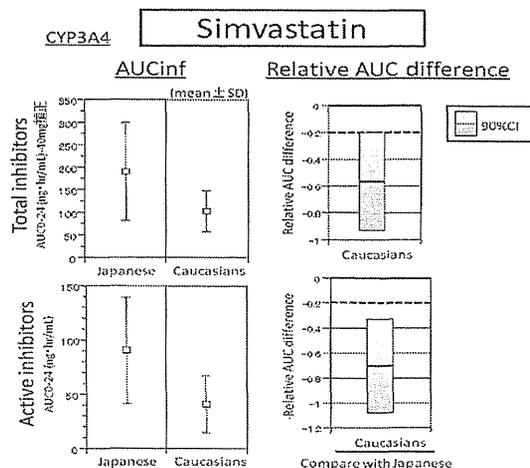


図 4. 頭金班の文献的検討によるシンバスタチンの AUC の民族間比較

Concentration-time profiles of Simvastatin-Geometric mean

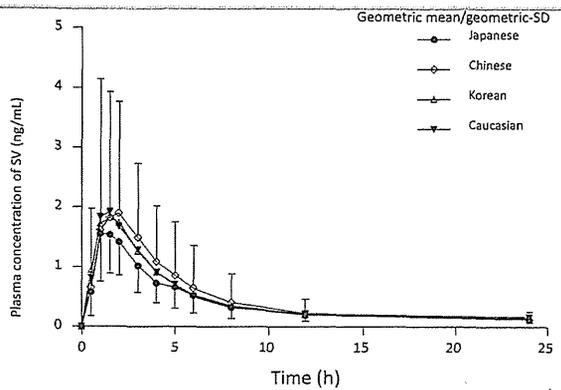


図 5. 今回の同一試験計画によるシンバスタチン服用後の未変化体（ラクトン体）の平均血中濃度の推移

AUCinf of SV

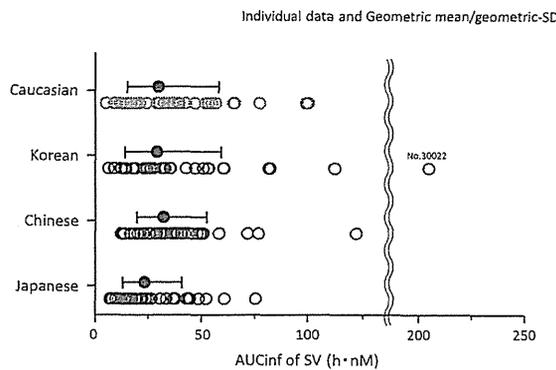


図 6. シンバスタチン服用後のラクトン体 AUC の民族間比較

5. メロキシカムの薬物動態試験

メロキシカムの臨床試験（UMIN 試験 ID：UMIN000004173）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」として実施した。

【安全性評価】

試験デザインは、非盲検、メロキシカム 7.5 mg の単回経口投与試験であった。前述の 4 施設が試験に参加し、2010 年 11 月 16 日から 2010 年 12 月 21 日にかけて試験が実施された。

日中韓米の 4 カ国で 121 例（日中韓は各 30 例、米 31 例）が試験に組み込まれた。日中ではその全例に試験薬としてメロキシカム 7.5 mg が単回経口投与された。韓では 1 例が投与前に除外基準に抵触することが判明し、米では 1 例が投薬前に同意を撤回したため、メロキシカムを投与された被験者数はそれぞれ 29 例と 30 例であった。その

結果、選択基準を満たし、除外基準に抵触しなかった被験者は合計 119 例であり、これら全例について背景（人口統計学的データ）および安全性の評価を行った。

有害事象は 23 件（日 3 例 3 件、中 4 例 5 件、韓 8 例 11 件、米 3 例 4 件）発現した。最も多く発現した有害事象は、血中トリグリセリド増加とそう痒症（各 2 件）であった。重症度においては、高ビリルビン血症、C-反応性蛋白増加、総コレステロール増加、LDL コレステロール増加の各 1 件が中等度であった以外はすべて軽度であった。試験薬との因果関係が「多分関連あり」と判定されたのは 8 件であった。内訳は、中 2 例 3 件（血中尿酸増加、白血球数減少、ヘモグロビン減少の各 1 件）および韓 3 例 5 件（斑状丘疹状皮疹、全身性皮疹、そう痒性皮疹の各 1 件、そう痒症の 2 件）であった。有害事象の持続期間はフォローアップに応じなかった 2 例 3 件（C-反応性蛋白増加、総コレステロール増加、LDL コレステロール増加）を除いていずれも短く、治療や処置を必要とせず回復した。また、臨床検査値、バイタルサインおよび診察所見による安全性評価においては、メロキシカムの投与に起因する異常所見は認められなかった。

以上より、メロキシカム 7.5 mg 経口投与は日本人、中国人、韓国人およびヨーロッパ系コケージアン健康成人男性において安全で、忍容性が良好であることが示された。

【薬物動態試験成績】

頭金班の文献的成績では、中のメロキシカムの AUC は日および白人のそれに比べて大きかった。これに対し、今回、同一試験計画で検討した薬物動態試験成績（図 7 および 8）によれば、白人の AUC がやや大きい傾向がみられたものの、民族間で有意な AUC の違いは認めなかった。なお、この成績は文献データと異なっていた。

Concentration-time profiles of Meloxicam

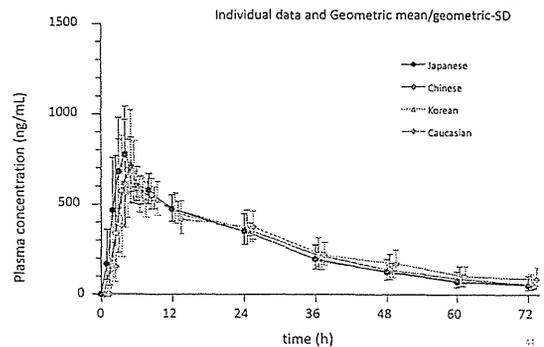


図 7. 今回の同一試験計画によるメロキシカム服用後の平均血中濃度の推移

3. AUCinf of meloxicam

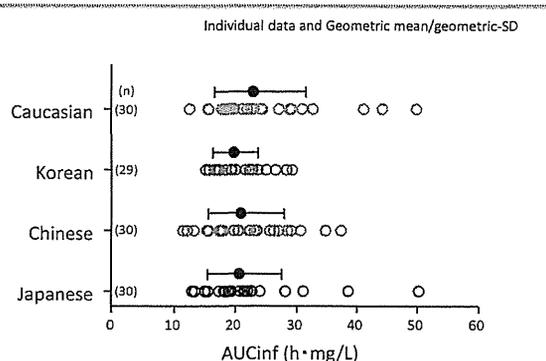


図 8. メロキシカム服用後の AUC の民族間比較

D. 考察

今回の日中韓米において同一試験計画に則って行われた臨床試験により、従来の文献的検討では民族差があるようにみられた薬物動態試験結果でも、厳密に試験計画を一致させることによって、本質的な民族差ではないことを明らかにすることができた。これらの成績は、改めてグローバル試験の有用性を示すとともに、本邦の医薬品行政に大きく貢献するものと思われた。さらに、東アジアのみならず、世界の医薬品開発の効率化に役立つものと期待される。

今回の研究を実施する過程で、研究者主導のグローバル試験を4施設で行うには、適切なCROと実施施設の選定が大変重要であることが明らかとなった。それらが今回のように適切であれば、同一試験計画によって民族差を検討することは十分可能である。

モキシフロキサシンについては前述の通り民族差がないことが示されたが、さらに体内動態に関与することが知られているUGT1A1の遺伝子多型の影響について解析した。その結果、グルクロン酸抱合体のAUCと尿中排泄量に影響を及ぼすことが明らかとなったが、未変化体のAUCには影響を及ぼさなかった。これは、モキシフロキサシンの体内動態においてグルクロン酸抱合の関与の程度が低いことに起因していると考えられた。

(詳細は頭金氏による分担研究者報告参照)

シンバスタチンについては、未変化体であるラクトン体のAUCは日で小さい傾向がみられたが大きな民族差は認めなかった。また、体内動態に関与していると考えられているCYP3A5と薬物トランスポーターSLC01B1の遺伝子多型の影響を調べたところ、CYP3A5遺伝子多型の影響は見られなかったが、SLC01B1については、シンバスタチン・アシッド体のAUCの比率が変異型で高くなること

が明らかになった。以上の成績から、SLC01B1の遺伝子多型はシンバスタチン・アシッド体の薬物動態に影響を及ぼすものの、各民族での変異アレルの頻度が5~17.5%程度であることと、遺伝子多型の輸送活性に与える影響が比較的小さいことから、各民族間でのシンバスタチンの薬物動態には大きな影響を与えないと考えられた。(詳細は頭金氏による分担研究者報告参照)

メロキシカムについては、白人でAUCがやや大きい傾向がみられたが、民族間で有意差は認めなかった。現在、遺伝子多型の解析を加えており、今後、それらをまとめて公表する予定である。

E. 結論

今回、同一試験計画の薬物動態試験によって日中韓米の比較をしたところ、シンバスタチンの薬物動態には若干の民族差が認められたものの、いずれも頭金班の文献的な成績に比べて民族間の差は明らかに減少または消失することが示された。これらの成績は、本邦の医薬品行政に大きく貢献するとともに、東アジアのみならず、世界の医薬品開発の効率化に役立つことが期待されるものである。

F. 研究発表

現時点では本研究に関連した発表なし。

G. 知的所有権の取得状況

特になし。

H. 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）および臨床試験計画書（日本語版）

(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：安全性に関する報告（終了報告：2010年12月24日現在）および臨床試験計画書（日本語版）

(資料3) 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メロキシカムの薬物動態学的臨床試験（終了報告：2011年3月31日現在）および臨床試験計画書（日本語版）

Ⅱ. 総合研究報告（分担研究者報告）

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）

総合研究報告書

東アジア民族での薬物動態における民族的要因を明らかにするための臨床薬物動態試験

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
研究協力者 鹿庭 なほ子 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 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検討した結果から、東アジア民族間で比較的大きな差が見られた Moxifloxacin、Simvastatin、Meloxicam について民族差の要因を検証する必要性が生じた。そこで、日中韓の 3 民族および白人を対象にした臨床薬物動態試験を 4 カ国で実施した。その結果、各薬剤での民族差が生じる可能性のある要因を可能な限り一定の範囲にした統一プロトコルを用いることによって、薬物動態における民族差は著しく減少することが示された。

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 日中韓保健衛生担当大臣会合」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、一部の薬物動態データ（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日中韓およびアメリカの4カ国で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と日中韓およびアメリカで実施した臨床薬物動態試験の結果を報告する。

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、No 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、No 36-39)。これらのPKデータを用いて、製薬協、PhRMA、EFPIAメンバーと、東北大学・山添康教授、(独)医薬品医療機器総合機構の宇山佳明氏(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最大血漿中濃度(C_{max})、血中濃度曲線下面積(AUC)、半減期(t_{1/2})

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、最高血漿中濃度到達時間(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。

日中韓の3民族および白人を対象にしたモキシフロキサシン臨床薬物動態試験:

バイエル社が第1相試験の一環として実施した日本と中国およびアメリカでの臨床薬物動態試験から得られた薬物動態パラメータの平均値と分散を用いて、「薬物動態パラメータAUCを指標としたとき日中韓米の4民族間で差がある」という帰無仮説を棄却するのに必要な被験者数を算出した上で、モキシフロキサシンの代謝に関与するUDP-グルクロン酸転位酵素の遺伝子多型を考慮し、各民族20人を対象とする試験を実施した。日中韓米の4つの試験サイト(表2)の医療環境を勘案し、実行可能な統一プロトコールを作製し(資料1)、実施した。被験者の選定には、資料1に示す条件を用いた。UGT1A1の遺伝子多型については、各被験者のUGT1A1 *6, *28, *36, *37を測定した。

日中韓の3民族および白人を対象にしたシンバスタチン臨床薬物動態試験:

日本人と欧米人を対象にしたシンバスタチン薬物動態試験から得られた薬物動態パラメータAUCの平均値と分散を用いて、帰無仮説を「4民族間の薬物動態には差がない」、対立仮説を「少なくとも1つの民族はその他の民族と薬物動態の平均に差がある」とし、帰無仮説を棄却するのに必要な被験者数を算出した。さらに、シンバスタチンの代謝に関与するCYP3A5と有機アニ

オントラnsポーター1B1 (*OATP1B1*/*SLCO1B1*) の遺伝子多型頻度を考慮し、各民族 40 人を対象とする臨床試験を行った。臨床試験機関はモキシフロキサシンと同じである (表 2)。被験者の選定には資料 2 に示す条件を用いた。測定した遺伝子多型は *CYP3A5*3* と *SLCO1B1* の c.521 である。

C. 研究結果

東アジア民族および白人での既存の薬物動態データを用いた比較と臨床薬物動態試験の試験薬の選定：

収集した日本人、中国人、韓国人および白人を対象とした臨床薬物動態試験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 であり (表 1、グレーマーカー)、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ていたので、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、No 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。結果は図 1~5 に示す。

以上の民族差に関するデータの集計結果をもとに、日中韓および白人を対象とする臨床薬物動態試験の試験薬を選定した。試験薬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た。以下に試験薬として選定した Moxifloxacin、Simvastatin、Meloxicam の薬物動態学的特徴と試験薬として選定した理由を記す。

Moxifloxacin (図 6)

UGT1A1 と SULT2A1 によって抱合され、日本人と中国人および白人との間で 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 値を体重で補正すると、民族差は縮まる傾向にあったが、その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* の遺伝子多型の影響などが考えられる。

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できる。

Simvastatin (図 7)

Rosuvastatin の薬物動態と有効性に大きな民族差があることが明らかにされているが、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①薬力学的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 CYP3A4/5 によって代謝をうけ、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。東アジア民族での既存データは揃っていないが、日本人と白人を対象にした論文データはあり、それらを比較すると日本人と白人との間で差が認められる。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 CYP3A4/5 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 8)

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されていない。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%、欧米人は 58% の差が見られた。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 の遺伝子型頻度がこのデータの民族差の要因であると考えられる。

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。

日中韓の 3 民族および白人を対象にしたモキシフロキサシン臨床薬物動態試験：

バイエル社が第 1 相試験の一環として実施した日中および米での臨床薬物動態試験では、日本人における AUC が中国人および白人より 50% 程度高値を示した。その要因としては、①モキシフロキサシンの代謝に係わっている UGT1A1 の遺伝子多型、② BMI、③食事の影響、④腎機能、等が想定された。そこで、これらの条件を可能な限り一定の範囲に入る被験者（各群 20 名）を対象として 4 カ国で臨床薬物動態試験を実施した。被験者の背景データは表 3 に示す。UGT1A1 の遺伝子多型については、各被験者の遺伝子型を測定した（表 4）。その結

果、図 9a, 9b に示すように 4 民族間の血漿中濃度の AUC に大きな差は認められず、図 9c に示すように、日本人を基準とした時の他民族との差は、いずれも±23.3%の範囲内であった。また、腎機能の影響を調べるために、全被験者を対象としてクレアチニン・クレアランス値をもとに 3 群に層別化し、AUC を比較したところ、腎機能の違いによる影響は見られなかった(図 10a)。同様に、体重(図 10b) および *UGT1A1* (図 10c) の遺伝子多型をもとに全被験者を層別化し、AUC を比較したが、各群間で差はみられなかった。さらに、血漿中の代謝物の M-1 (硫酸抱合体) および M-2 (グルクロン酸抱合体) の濃度についても測定したところ(図 11a, 11b)、M-1 の AUC は日本人に比べて韓国人が高く、欧米人が低い傾向にあったが、この代謝を担っていると考えられる *SULT2A1* (sulfotransferase 2A1) の遺伝子多型の影響に関する情報が現時点では不十分であるが未知の遺伝子多型が関与していることも考えられる(図 12 a)。M-2 の AUC は欧米人で高くなっているが、これは *UGT1A1* の多型、特に *UGT1A1*6* の頻度が東アジア人と欧米人では差があることを反映していると考えられる(図 12 b)。よって、全被験者を対象として、*UGT1A1* の遺伝子多型で層別化すると、*UGT1A1*6* アレルの保有者は他の遺伝子多型の被験者と比べて、M-2 (グルクロン酸抱合体) の AUC が低い値を示した(図 13)。尿への排泄率についても測定を行ったところ、未変化体と M-1 については大きな差がなかったものの、M-2 は東アジア民族に比べて欧米人の尿中排泄率が高かった(図 14 a-c)。これは血中の M-2 同様に、

UGT1A1 の遺伝子多型の影響であると考えられるため、全被験者を層別化して比べたところ、*UGT1A1*6* アレルの保有者は他の遺伝子多型の被験者に比べて低い値であった(図 15)。AUC 以外の薬物動態パラメータは表 5-6 に示す。

日中韓の 3 民族および白人を対象にしたシンバスタチン臨床薬物動態試験：

日本人および欧米人を対象とした既存の臨床薬物動態試験からは、日本人における総活性物質の AUC が欧米人より 55%程度高値を示し、アシッド体では 70%程度高値を示すと報告されている。その要因としては、①シンバスタチンの代謝や輸送に係わっている *CYP3A4/5* あるいは *SLCO1B1* の遺伝子多型、③ *CYP3A4/5* の発現量に影響を与える食事やサプリメントの摂取、②その他の要因による *CYP3A4/5* の発現量の個人差、④ *CYP3A4/5* および *SLCO1B1* 以外のシンバスタチンの体内動態に影響をあたえる要因の変動、等が想定された。そこで、食事やサプリメントの摂取を制限したプロトコルに従い、可能な限り体重や BMI を一定の範囲に入る被験者(各群 40 名)を対象として 4 カ国で臨床薬物動態試験を実施した。被験者の年齢や体重、BMI、身長に関する背景データは表 7 に示した。また、*CYP3A5* と *SLCO1B1* の遺伝子多型については、各被験者の遺伝子型を測定した(表 8)。その結果、*CYP3A5* と *SLCO1B1* の変異型アレル頻度は、白人が東アジア民族より高く、遺伝子多型の頻度についても、白人と東アジア民族で分布に差があった。また、東アジア内でも若干の違いがあった。

シンバスタチン(ラクトン体) およびシ

ンバスタチン・アシッド体の血中濃度の経時的な濃度データから算出した薬物動態パラメータ (表 9, 10) をもとにして、民族での薬物動態を比較したところ、図 16A, 16B および図 17A, 17B に示すように、シンバスタチンでは、日本人の AUC が最も低く、シンバスタチン・アシッド体については白人の AUC が最も低い値を示したものの、4 民族間のシンバスタチンおよびそのアシッド体の AUC に大きな差は認められなかった。また、シンバスタチンは体内ではシンバスタチン (ラクトン体) とオープンアシッド体として存在し、これらがさらに酸化反応等の代謝を受けて体外に排泄される体内動態を示す。そこで、血中のシンバスタチン (ラクトン体) とオープンアシッド体をモル数に換算した後に、両者を合計した濃度を用いて各被験者の AUC を算出した (図 18)。その結果、この算出方法を用いた場合でも、4 民族間の AUC の平均には大きな差は見られなかった。日本人と白人を対象にした既存のシンバスタチンの薬物動態の研究では、総活性物質、およびアシッド体のみを対象としたデータが示されており、日本人の AUC は白人のそれに比べてそれぞれ 50%以上、70%以上の高値を示したが、今回の臨床薬物動態研究からは、シンバスタチン (ラクトン体) とオープンアシッド体を併せた場合で平均値の差として 25%程度、アシッド体を対象とした場合で 15%程度の範囲に収まっていた (表 11)。

次に、全被験者を対象にして、シンバスタチンの体内動態に関与することが知られている *CYP3A5* と *SLCO1B1* の遺伝子型ごとに層別化し、シンバスタチンとシンバスタチン・アシッド体の合計量の AUC を比

較したところ、*CYP3A5* の遺伝子多型の違いによる影響は見られなかった (図 19)。一方、*SLCO1B1* の遺伝子多型については、シンバスタチン (ラクトン体) とオープンアシッド体を併せた AUC に対するシンバスタチン・アシッド体 AUC の占める比率が変異型で高くなることが明らかになった (図 20)。以上の結果から、*SLCO1B1* の遺伝子多型はシンバスタチン・アシッド体の薬物動態に影響を及ぼすものの、各民族での変異アレルの頻度が 5~17.5 %程度であることと、遺伝子多型の活性に与える影響が比較的小さいことから、各民族での AUC の幾何平均値には大きな影響を与えないと考えられた。

D. 考察

日中韓の東アジア民族および白人を対象にした既存の薬物動態試験データの解析から、ニフェジピン、ロスバスタチン、ロジグリタゾン (体重補正前)、ソラフェニブ等の比較的多くの薬剤では、日本人とコケージアンとの間で比較的大きな差があったものの東アジア民族間では差が少ないことが確認され、これらの薬剤は国際共同治験においては、東アジア民族を同一のグループとして扱うことができると考えられた。一方、メロキシカム、トルテロジン、フルコナゾール、アムロジピンは、日本人とコケージアンとの間の差は小さいものの、東アジア民族間で差が観察される場合があった。また、モキシフロキサシンは、日本人の AUC が中国人および白人と比較して、いずれの場合も高い値を示すことがわかった。そこで、この既存のデータを用いた検討結

果から、東アジア民族間で比較的大きな民族差を示した医薬品のうち、民族差を生じた薬物動態学上の要因が必ずしも明確でないモキシフロキサシンとメロキシカム、および日本人と白人の間では明確な民族差が認められているが、東アジア民族でのデータが充分でない、シンバスタチンを対象にした臨床薬物動態試験を4民族(日本人、韓国人、中国人、白人)で実施した。本報告書では、平成23年3月1日の段階で4民族全ての薬物動態学的パラメータが算出できたモキシフロキサシンとシンバスタチンについて東アジア民族及び白人での結果を報告する。

モキシフロキサシン試験では、薬物動態学上の民族差を生じる可能性のあった被験者の食事、BMI、腎機能を可能な限り一定範囲とする統一プロトコルを用いることによって、東アジア民族および白人の間での薬物動態における民族差はほとんど見られない結果が得られた。また、モキシフロキサシンの体内動態に関与することが知られている *UGT1A1* の遺伝子多型の影響について解析したところ、グルクロン酸抱合体の AUC と尿中排泄量に影響を及ぼすことがわかったが、未変化体の AUC には影響を及ぼさないことが明らかになった。これは、モキシフロキサシンの体内動態においてグルクロン酸抱合の関与の程度が低いことに起因していると考えられた。

シンバスタチン試験では、シンバスタチンの代謝に関与している *CYP3A4/5* の発現量に影響を及ぼす可能性のある食事やサプリメントの摂取と被験者の体重が一定の範囲に入る統一プロトコルを用いることによって、東アジア民族および白人の間での

薬物動態における民族差は著しく縮小する結果が得られた。また、シンバスタチンの体内動態に関与していると考えられている *CYP3A5* と薬物トランスポーター *SLCO1B1* の遺伝子多型の影響を調べたところ、*CYP3A5* 遺伝子多型の影響は見られなかったが、*SLCO1B1* については、シンバスタチン(ラクトン体)とオープンアシッド体を併せた AUC に対するシンバスタチン・アシッド体の AUC の比率が変異型で高くなることが明らかになった。以上の結果から、*SLCO1B1* の遺伝子多型はシンバスタチン・アシッド体の薬物動態に影響を及ぼすものの、各民族での変異アレルの頻度が5~17.5%程度であることと、遺伝子多型の輸送活性に与える影響が比較的小さいことから、各民族でのシンバスタチンおよびシンバスタチン・アシッド体 AUC の幾何平均値には大きな影響を与えないと考えられた。この結果は、既存のデータで観察されたロスバスタチンの薬物動態における民族差は、*SLCO1B1* の遺伝子多型による影響では説明できなかったとする報告の結果とも一致する。今回の研究からスタチン類での薬物動態における民族差を少なくするためには、食事やサプリメントの摂取制限や被験者の体重等を一定の範囲とした統一プロトコルを用いることが重要であることを示唆している。

以上、東アジア民族および白人を対象にした既存の薬物動態研究の成果、およびモキシフロキサシンとシンバスタチンを用いた臨床薬物動態研究の成果から、東アジア民族間で薬物動態における差がみられた薬剤については、民族差が生じる可能性のある要因を可能な限り一定の範囲にした統一