

201034009B

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

医薬品による有害事象の発生における個人差の要因に関する研究

平成20年度～22年度 総合研究報告書

研究代表者 頭金 正博

平成23（2011）年 4月

目 次

I. 総合研究報告	
医薬品による有害事象の発生における個人差の要因に関する研究	----- 1
頭金 正博	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 1 5
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 1 9

医薬品による有害事象の発生における個人差の要因に関する研究

研究代表者 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
研究分担者 杉山雄一 東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室 教授
研究分担者 山本弘史 国立がん研究センター中央病院 薬剤部長
研究分担者 齋藤充生 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部主任研究官（平成 20 年度）
研究分担者 東雄一郎 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部研究員（平成 21, 22 年度）

研究要旨：国立がん研究センター中央病院の電子カルテより診療情報を収集し、抗悪性腫瘍剤の使用による副作用の発症での患者背景因子や治療効果との関係を後方視的に検討した。その結果、トラスツズマブによる **Infusion Reaction** の発症とカペシタビンによる手足症候群の発症には抗がん効果との間に関連性が示唆された。また、ソラフェニブによる手足症候群の発症には開始投与量との間に関連性があることが示唆され、一般臨床で集積された診療情報を後ろ向きに解析する方法によって、有害事象発現に関連した疫学的検討を行うことができ、研究を深める前段階調査としては有用であることが示された。また、副作用の発症に関与している薬物トランスポーターである P-糖蛋白 (*MDR-1* 遺伝子) の発現量の個人差が生じる要因を、遺伝子の転写制御の観点から検討し、P-糖タンパク質の遺伝子転写調節領域にある一塩基置換やエピジェネティックな制御機構の一つである DNA メチル化によって P-糖タンパク質の発現量が異なる可能性を示した。また、薬物トランスポーターの機能変動が基質となる医薬品の体内動態にどの程度の影響を与えるのかを検討する評価モデルを用いて、末梢臓器での医薬品の暴露量を予測したところ、組織への取り込み過程にトランスポーターが関与している場合、その機能阻害は末梢臓器への医薬品暴露を増加させ、薬効の増強・副作用の発現のリスクが高くなることを明らかにした。以上の実験研究の成果から、副作用の個人差が生じる機構において重要な要因である薬物の臓器暴露量を推定するモデルの構築が可能であること、臓器暴露量に影響をあたえる薬物トランスポーターの発現量に遺伝的要因が関与していることが示された。

A. 研究目的

市販後に明らかになる医薬品による有害事象は、発生頻度が低い場合が多いことから、発症機構に服用患者の個別的要因が関与していると考えられる。しかし、その機構が明らかにされた例は少なく、同様の有害事象が繰り返される危険性がある。そこで、本研究においては、有害事象の発症に個人差が生じる機構を、有害事象の発症機構に大きな影響を与える薬物動

態学的観点から解析することを目的とした。また、医薬品の開発過程における基礎研究や治験では、被験者の個人差に着目したデータを得ることはきわめて困難であり、承認されてのちの実臨床の場から個人差に関する有用なデータを取得する方法論の開発が必要である。そこで、本研究では、実臨床の場で得られたデータを非介入、後方視的に分析する方法で、抗がん剤による有害事象の個人差に着目した有益な知見

を得ることについても目的とした。

具体的には、副作用発症臓器への暴露量を決定する重要な要因である薬物トランスポーターの発現に関して、代表的な薬物トランスポーターである P-糖タンパク質 (*MDR1*) の発現量における個人差が生じる機構を遺伝薬理学的観点から解析するとともに、各種の薬物トランスポーターの機能変動が基質となる医薬品の体内動態にどの程度の影響を与えるのか定量的に予測するヒト体内動態予測モデルを構築し、さらに末梢臓器への医薬品暴露により生じる有害作用の予測モデルを構築することを研究の目的とした。

また、実臨床の場で得られた医薬品の使用実態や副作用データを非介入、後方視的に分析する研究については、国立がんセンターでの実診療での電子化された診療録情報(電子カルテ情報)を用いて、平成20年度は、結腸直腸がんに対するベバシズマブ併用FOLFFOX療法施行における有害事象に関連する背景因子の探索を、平成21年度は乳がんの術前及び術後トラスツズマブ療法における副作用発現状況に関する解析を、平成22年度は、抗悪性腫瘍剤ソラフェニブ及びカペシタビンによる皮膚症状(HFS)に関する調査を実施した。

有害事象を回避する方策を見いだすことは、厚生労働行政においても重要な課題である。本研究では有害事象発症の個人差を決定づける要因を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

電子カルテ情報を用いた抗がん剤による副作用発症の個人差に関する研究

国立がん研究センター(平成20年度及び21年度は国立がんセンター)中央病院の電子カルテ情報を対象とし、特定の薬剤によるがん治療について、有害事象の発生とその要因について、非介入の観察研究により解析を行った。研

究は疫学研究の倫理指針に基づき、国立がん研究センター及び国立医薬品食品衛生研究所の倫理審査委員会の承認を得て行った。平成20年度は、結腸直腸がんに対するベバシズマブ併用FOLFFOX療法施行における有害事象に関連する背景因子の探索を、平成21年度は乳がんの術前及び術後トラスツズマブ療法における副作用発現状況に関する解析を、平成22年度は、抗悪性腫瘍剤ソラフェニブ及びカペシタビンによる皮膚症状(HFS)に関する調査を実施した。

1. ベバシズマブ併用FOLFFOX療法

2007年6月～2008年12月の間に治療を受けた患者166例について、電子カルテから、患者背景に関する項目、抗がん剤に関する項目及び有害事象に関する項目を抽出して、多変量解析を行った。

2. 乳がんの術前及び術後トラスツズマブ療法

2008年2月～2009年9月に術前・術後トラスツズマブ療法を受けた患者23例及び術後トラスツズマブ療法を受けた患者37例について、患者背景(年齢、診断名(Stage分類)、HER2status、ホルモン受容体、初潮年齢、閉経の有無、妊娠・出産の有無、腋下线リンパ節転移、PS、既往歴、治療歴(処方薬など)、身長、体重、体表面積、BMI、喫煙の有無、飲酒の有無、アレルギーの有無)、抗がん剤(前化学療法歴、併用した抗がん剤、治療クール数)、有害事象(Infusion reaction・心障害の症状、発生時期、治療、重症度(CTCAE, NYHA分類)、その他の副作用)及び検査値(超音波(腫瘍径、心駆出率)、病理組織診断(手術日))のデータを電子カルテから抽出して、患者の副作用発現状況について調査するとともに、術前療法を施行された患者について、Infusion reaction(IR)と治療効果との関連性について検討を行った。

3. 抗悪性腫瘍剤ソラフェニブによる皮膚症状(HFS)

2008年3月～2010年10月にソラフェニブの

投与を受けた患者91例について、患者背景に関する項目(診断名(Stage分類)、年齢、性別、身長、体重、体表面積、PS、Child-Pugh分類、転移部位、既往歴(合併症)、処方薬(併用薬)、喫煙の有無、飲酒の有無、アレルギーの有無、その他(活動度、生活パターン、職業、スキンケア励行の有無等))、治療・抗がん剤に関する項目(抗がん剤の投与量、投与状況(投与期間・休薬・再開)、治療クール数、前治療歴、併用した抗がん剤、治療効果(RECIST、腫瘍マーカー等)、有害事象に関する項目(皮膚症状発現時期、grade、皮膚症状消失時期、皮膚科コンサルト状況、対症療法、その他副作用発現状況)検査値に関する項目(炎症マーカー:CRP、血算:白血球、好中球、血小板、赤血球、好酸球、血圧 生化学:T-Chol、HDL、LDL、TG 肝機能指標:AST、ALT、ALP、ALB、T-Bil、 γ -GTP、腎機能指標:SCr、24h-CCr、BUN、尿酸)を電子カルテから集出して、HFSの発現状況、患者背景、治療背景等を調査した。

4. 抗悪性腫瘍剤カペシタビンによる皮膚症状(HFS)

国立がん研究センター中央病院で、2007年8月1日から2010年3月31日の間にカペシタビン投与が開始された乳がん患者について、以下の診療情報が電子カルテから抽出され、匿名化された後に国立医薬品食品衛生研究所・医薬安全科学部へ電子データとして提供された。患者背景に関する項目については年齢、診断名(Stage分類)、転移部位、性別、身長、体重、体表面積、HER2 status、ホルモン受容体、PS、既往歴(合併症)、喫煙の有無、飲酒の有無、アレルギーの有無等を調べた。治療内容に関する項目については、抗がん剤の投与量、投与状況(投与期間、休薬、再開)、治療クール数、前治療歴、併用した抗がん剤、治療効果(RECIST、腫瘍マーカー)等を調べた。有害事象に関する項目については、皮膚症状発現時期、grade、皮膚症状消失時期、皮膚科コンサ

ルト状況、対症療法、その他副作用発現状況を調べた。検査値に関する項目については、血算:白血球、好中球、血小板、赤血球、好酸球 生化学:T-Chol、HDL、LDL、TG、肝機能指標(AST、ALT、ALP、ALB、T-Bil、 γ -GTP)腎機能指標(SCr、BUN、尿酸)を調べた。これらの国立がん研究センターから得られた診療情報についてHFSの発現グレード(Grade 0~3)により症例分類し、HFSの発現状況と患者背景因子についてMann-Whitney U-test及びFisher's exact testを用いて群間の差異を解析した。また、カペシタビンの治療効果の指標としてRECIST(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)基準による転移巣での奏効率、カペシタビン治療継続期間及び腫瘍マーカーを利用し、それらとHFSの発現状況との関係をFisher's exact test、Log-rank test、Kruskal-Wallis test、Welch test等の方法を用いて解析した。

なお、本研究での個人情報の取り扱いは、「国立がん研究センター保有個人情報管理規定」及び「国立がん研究センターが扱う個人情報ガイドライン」に従っている。また、本研究は国立がんセンター倫理審査委員会、国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会により承認を得ている。

P-糖蛋白の発現量の個人差の要因に関する遺伝薬理学的研究

1. 一塩基多型によるP-糖タンパク質(MDR1)の発現量の変動

MDR1のプロモーター領域をクローニングし luciferase 遺伝子の upstream につないだレポータープラスミドを作製した (Fig. 1, Fig. 5)。多型部位への変異の導入には QuikChange Multi Site-Directed Mutagenesis Kit (Stratagene) を用いた。得られた変異導入プラスミドは、変異導入部以外の塩基配列にエラーのっていないことをシーケンシングによ

り確認した。ヒト小腸由来培養細胞株 Caco-2 に、上記の野生型 (WT) あるいは変異型 (VT) のレポータープラスミドと核内受容体発現プラスミド、ウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子発現プラスミドを co-transfection した。24 時間培養後、各核内受容体のリガンドを添加し、さらに 3.5 時間培養した。その後、Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega) により細胞内に発現しているルシフェラーゼの酵素活性を測定し、それぞれの遺伝子についての誘導の指標とした。トランスフェクション効率は、co-transfection したウミシイタケルシフェラーゼの測定値で補正した。ゲルシフトアッセイに用いたヒト RXR α 、VDR、TR、CAR、PXR は TNT T7 and SP6 Quick Coupled Transcription/Translation Systems (Promega) により *in vitro* で合成した。ゲルシフトアッセイで用いるプローブは 5'末端が FITC ラベル化されている相補的な合成オリゴヌクレオチドをアニーリングさせて使用した。プローブの塩基配列については Fig. 3 に示した。VDR、TR、CAR、PXR と RXR α を両方加える場合には 1:1 で混合し、10 分間室温で反応した。1 μ L の 5x binding buffer (15 mM MgCl₂, 0.5 mM EDTA, 2.5 mM DTT, 50% glycerol, 100 mM HEPES, pH 7.8) と 0.5 μ L の 1 mg/mL poly(dI-dC)、0.5 μ L の 0.33 μ M FITC ラベル化オリゴヌクレオチドを混合した。最後に *in vitro* で合成した核内受容体を 3 μ L 加え、20 分間室温で反応した。競合実験では、非標識オリゴヌクレオチドを同時に反応系に添加した。核内受容体とプローブの複合体は、6%の非変性ポリアクリルアミドゲル (0.5x TBE) で島津スラブゲル DNA シークエンサー DSQ-2000L を用いて泳動し、蛍光を検出した。

2. エピジェネテュクスによる P-糖タンパク質 (*MDR1*) の発現量の変動

CaoCO2 細胞培養にはダルベッコ改変イー

グル培地 (DMEM) に 10% 牛胎児血清 (FBS)、ペニシリン/ストレプトマイシン、非必須アミノ酸 (NEAA) を添加したものをを用いた。

ビタミン D 受容体 (VDR) をトランスフェクションした細胞の活性型ビタミン D₃ (VD₃) による誘導実験では、各種細胞株に VDR 発現プラスミドを transfection し、24 時間培養後、VD₃ を添加してさらに 24 時間培養した。5-aza-2'-deoxycytidine (5aza)、トリコスタチン A (TSA) 処理細胞の VD₃ による誘導実験では、各種細胞株を 5aza 添加培地にて 96 時間培養後、TSA、VD₃ 添加培地で処理し、さらに 24 時間培養した。これらの細胞から、RNeasy Plus Mini kit (Qiagen) を用いて total RNA を抽出した。逆転写反応による cDNA の作成には High capacity cDNA synthesis kit (Applied Biosystems) あるいは Prime Script RT-PCR kit (Takara) を用いた。TaqMan プローブを用いたリアルタイム PCR は、ABI PRISM 7000 (Applied Biosystems) を用いて行った。遺伝子発現量の定量は、 β -actin あるいは Cyclophilin を内部標準遺伝子とし、比較 Ct 法にて解析した。各細胞株から DNeasy Blood & Tissue kit (Qiagen) を用いて genomic DNA を抽出した。genomic DNA のバイサルファイト変換には BisulFast DNA Modification kit for Methylated DNA detection (Toyobo) を用いて行った。バイサルファイト処理産物をテンプレートとし、*MDR1* のプロモーター、エンハンサー領域を特異的に増幅するプライマーを使用して、PCR を行い、得られた PCR 産物を TOPO TA cloning kit for sequencing (Invitrogen) を用いてクローニングし、各クローンの塩基配列を決定して、メチル化の解析を行った。*MDR1* のプロモーター領域をクローニングし luciferase 遺伝子上流につないだレポータープラスミドを作製した。多型部位への変異の導入には QuikChange Multi Site-Directed

Mutagenesis Kit (Stratagene) を用いた。得られた変異導入プラスミドは、変異導入部以外の塩基配列にエラーのっていないことをシーケンシングにより確認した。ヒト小腸由来培養細胞株 Caco-2 に、上記の野生型 (WT) あるいは変異型 (VT) のレポータープラスミドと核内受容体発現プラスミド、ウミシイタケルシフェラーゼ遺伝子発現プラスミドを co-transfection した。24 時間培養後、各核内受容体のリガンドを添加し、さらに 3.5 時間培養した。その後、Dual-Glo Luciferase Assay System (Promega) により細胞内に発現しているルシフェラーゼの酵素活性を測定し、それぞれの遺伝子についての誘導の指標とした。トランスフェクション効率、co-transfection したウミシイタケルシフェラーゼの測定値で補正した。

薬物動態の個体間変動の定量的評価法の開発

ラットにおいて、医薬品の定速静注を行い、定常状態で全身クリアランス、肝クリアランス、腎クリアランスを測定した。Multiple Indicator Dilution (MID) 法により、*in vivo* での肝取り込み能力を測定した。

ラット遊離肝細胞、ヒト凍結肝細胞、ラット・ヒト新鮮腎組織切片を用いて、細胞内への医薬品の取り込みを測定し、取り込み固有クリアランスを算出した。ラット、ヒト肝ミクロソームを用いて、肝代謝の定量を行い、肝代謝固有クリアランスを測定した。

In vitro パラメータを細胞数や含量など生理的パラメータで *in vivo* パラメータへと補外し、*in vivo* パラメータと比較した。ラットでは *in vitro* と *in vivo* パラメータの乖離を埋めるためのスケールンクファクター (SF) を設定し、ヒト *in vitro* パラメータの補外に使用した。

薬物動態・副作用発現両方を加味した、抗がん剤が引き起こす好中球減少症を定量的に表す数理モデルが過去に提唱されている (Friberg et al.,

2002)。薬物動態、薬効 (副作用) を決める個々の因子にはそれぞれ個体間変動があるが、数理モデル中においてはパラメータのばらつきとして考えることができる。そこで、過去に報告例のある docetaxel の好中球減少症を説明する PK/PD モデルを用いて、各パラメータのばらつきを考慮に入れたモンテカルロシミュレーションによる仮想的なヒトのパラメータセットを発生させ、好中球数の最低値を基に好中球減少症の重篤度の grade 判定を行った。

C. 研究結果

電子カルテ情報を用いた抗がん剤による副作用発症の個人差に関する研究

1. ベバシズマブ併用 FOLFFOX 療法

多変量解析の結果、ベバシズマブ投与群は、有害事象の有無における比較において、出血・高血圧に関して有意に発生が多かった。逆に便秘は有意に少なかった。重篤な有害事象の比較においては、手足症候群と好中球減少が有意に多かった。

2. 乳がんの術前及び術後トラスツズマブ療法

IR は 42% (術前・術後 T 療法: 48%、術後 T 療法: 38%) に発現し、全て Grade 1, 2 であった。また、術前・術後 T 療法において、術前で IR が発現した症例の 50% は、術後においても IR を発現した。心障害は 10% でみられたが、いずれも軽度であった。

術前 T 療法を受けた症例のうち、病理学的完全奏功 (pCR) は 39% で認められた。IR を発現した症例は、発現しない症例に比べ有意に高い pCR が認められた ($p=0.013$)。他に pCR と有意な関連性が認められた因子として組織学的異型度があつた ($p=0.0365$)。IR の発現と他の因子とは有意な関連性は認められなかった。

3. 抗悪性腫瘍剤ソラフェニブによる皮膚症状 (HFS)

解析対象 91 例中、HFS を発現したのは 61

例 (grade1 : 22 例、grade2 : 24 例、grade3 : 15 例) であった。HFS 非発現群 (grade0) と HFS 発現群 (grade1-3) の患者背景と治療背景について群間比較した結果、性別、治療レジメン (CDDP-TAI 併用の有無)、喫煙歴、飲酒歴による HFS 発現割合の差は認められなかったが、年齢、がん種、開始投与量による有意な差が認められた。治療効果が評価されている症例 (78 例) のうち最大治療効果が「進行 (PD : progressive disease)」の症例は、HFS 非発現群で 22 例中 9 例 (41%)、発症群で 56 例中 8 例 (14%) であり、HFS の発現と治療効果との間に有意な関連性が認められた。

4. 抗悪性腫瘍剤カペシタビンによる皮膚症状 (HFS)

カペシタビン治療による HFS 発現状況は、研究期間内に集積された診療情報は 100 症例であった。HFS を発現しなかった患者集団 (Grade 0 群)、Grade 1 の HFS を発現した患者集団 (Grade 1 群) と Grade 2 以上の HFS を発現した患者集団 (Grade 2&3 群) に分類し、患者背景情報及び治療効果について以下の解析を行った。Grade 1、2 及び 3 (最大 Grade) の HFS を発現した症例はそれぞれ 37 例、33 例及び 3 例であり、HFS の発現が認められなかった Grade 0 の症例は 27 例であった。HFS 発現時期及び HFS 発現時のカペシタビン累積投与量については、Grade 1 と Grade 2 以上では明確な違いが認められ、Grade 2 以上の HFS は Grade 1 の HFS に比べてより早期に発現しており、累積投与量も少なかった。また、Grade 0 群と Grade 2&3 群の患者背景について群間で比較した結果、Grade 2&3 のカペシタビン投与期間は Grade 0 の群よりも有意に長いことが明らかとなった。また Grade 2&3 の群の下痢発現症例割合、口内炎発現症例割合は、Grade 0 の群に比して有意に高かった。また、HFS 発現と治療効果との関係について、転移巣における奏効率から検討したところ、肝

転移巣における治療効果が評価されている症例のうち最大治療効果が「進行 (PD : progressive disease)」の症例は、Grade 0 群で 7 例中 4 例、Grade 2&3 群で 11 例中 1 例であり、HFS の発現と肝転移巣における治療効果との間に有意な関連性が認められた。また、肝以外の転移巣における治療効果が評価されている症例のうち最大治療効果が PD の症例は、Grade 0 群で 17 例中 5 例、Grade 2&3 群で 29 例中 2 例であり、Grade 0 群は Grade 2&3 群に比べ PD の症例が多い傾向を示した。なお、原発巣の治療効果に関しては、最大治療効果の情報が得られた例数が少ないため、統計的な解析は行わなかった。また、投与継続期間についても検討したところ、カペシタビン投与継続期間を群間で比較した結果、Grade 1 群、Grade 2&3 群ともに Grade 0 群に比べて有意に長いカペシタビン投与継続期間が観察された。また、Grade 1 群と Grade 2&3 群の間に違いは見られなかった。なお、カペシタビン投与中止理由は PD が大半を占めており、群間で特段の違いはみられていない。腫瘍マーカーについては、Grade 0 群及び Grade 2&3 群における各症例のカペシタビン治療開始時からの腫瘍マーカー (CEA、CA15-3、ST439) の推移を調べた。Grade 2&3 群の症例は Grade 0 群の症例に比べ、治療開始後の CEA、CA15-3 が低下する傾向が示唆され、HFS の好発時期である投与開始後 9 週目 (63 日目) の CEA 及び CA15-3 変動率 (変化なしを 1 とした場合) は、Grade 0 群に比べ Grade 2&3 群で有意に低かった。

P-糖蛋白の発現量の個人差の要因に関する遺伝薬理学的研究

MDR1 遺伝子の -7.9~-7.8 kbp 近辺に存在している転写調節領域には、ビタミン D 受容体 (VDR)、甲状腺ホルモン受容体 (TR)、恒常的アンドロスタン受容体 (CAR)、プレ

グナン X 受容体 (PXR) が結合して転写を活性化する。この領域には DR3、DR4、ER8 など、核内受容体が認識する塩基配列パターン (モチーフ) が複数存在しており、いずれの核内受容体も複数のモチーフに結合するが、各モチーフの転写活性化への寄与割合は核内受容体ごとに異なる。モチーフを構成している-halfサイトの一つ、Hs5 上に-7833C>T (転写開始点を+1 とした場合の位置) という一塩基多型 (SNP) が報告されており、日本人でのアレル頻度は 0.2%程度である。そこで、*MDR1* の誘導における-7833C>T の機能的な意義を調べるために、多型部位に変異を導入したレポータープラスミドを用いて、核内受容体ごとに転写活性化能に対する SNP の影響を調べた。まず、VDR のリガンドである VD3 による *MDR1* の誘導に対する SNP の影響を調べた。転写活性は SNP を導入することによって低下した。次に、TR のリガンドである甲状腺ホルモン (T3) による *MDR1* の誘導に対する SNP の影響を調べた。VD3 と同様に、転写活性は SNP を導入することによって低下した。CAR を細胞内に過発現させるとリガンド非存在下で *MDR1* の誘導を起こす。従って、CAR については、過発現させた場合とさせない場合の比を比較した。CAR による転写活性は SNP を導入することによって低下した。PXR を細胞内に過発現させると転写活性が上昇し、これにリガンドであるリファンピシンを加えるとさらに 2 倍強の上昇がみられた。SNP を導入することによって PXR の過発現による誘導活性は低下したが、リファンピシンによる誘導には影響を与えなかった。以上の結果から、Hs5 上に存在する-7833C>T はリファンピシンによる P-糖タンパク質の誘導には影響を与えないものの、VD3、T3、CAR、PXR による P-糖タンパク質の誘導能を低下させる可能性があると考えられ、アレル頻度は少ないものの P-糖タンパク質の誘導における個人差の原因の一

つとなっている可能性が考えられた。

一般に、プロモーターから転写開始領域にかけての CpG アイランドがメチル化されていない場合、遺伝子は転写可能な状態にある。一方、CpG アイランドがメチル化されていると、メチル化 DNA 結合タンパク質 (MBD) がメチル化 CpG 配列に結合し、更に MBD がヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) と結合し、ヒストンが脱アセチル化し、クロマチン構造が凝集して転写因子の結合が妨げられ、遺伝子は不活性化される。*MDR1* 遺伝子については急性骨髄性白血病患者のリンパ球や前立腺で、*MDR1* 遺伝子のプロモーターにおけるメチル化が亢進している検体において、メチル化されていない検体に比べて *MDR1* mRNA 量が減少していることが報告されており、*MDR1* の発現量や誘導の個人差においても DNA メチル化が関与している可能性が考えられる。そこで、LS180 細胞、MCF-7 細胞、Caco-2 細胞の 3 種類の細胞株を用いて、VD3 を添加した際の *MDR1* と *CYP3A4* の mRNA の誘導量を比較した。その結果、LS180 では、VD3 の添加によって *MDR1* のみならず *CYP3A4* の mRNA 量が増加したが、MCF-7 では、VD3 によって *MDR1* と *CYP3A4* の mRNA の増加は見られなかった。一方、Caco-2 細胞においては、VD3 によって *CYP3A4* の誘導は見られたものの、*MDR1* の mRNA 量には変動が見られなかった。MCF-7 細胞と Caco-2 細胞で VD3 による *MDR1* の誘導がみられなかった原因として VDR の発現量が低い可能性が考えられたため、3 種類の細胞株に VDR を強制発現させて VD3 による *MDR1* mRNA の発現量を測定したところ、MCF-7 細胞では VD3 によって *MDR1* mRNA が誘導されたが、Caco-2 細胞では VDR を充分量発現させても、VD3 による *MDR1* mRNA の誘導はみられなかった。これら結果は、Caco-2 細胞においては、VD3 による遺伝子の転写活性化に必要な受容体等は細胞に備

わっているものの、MDR1 の誘導を阻害している機構があることを示唆していた。そこで、VD3 による *MDR1* 遺伝子の転写調節レベルでの活性化の程度を、*MDR1* 遺伝子の転写調節領域を用いたレポータージーンを用いて測定した。その結果、今回調べた 3 種類の細胞株では、VD3 の添加によって *MDR1* 遺伝子の転写活性は上昇することが示された。従って、Caco-2 細胞では VD3 の添加によってレポータージーンの転写活性は上昇するものの、mRNA の誘導が起こっていないことが明らかになった。この測定で用いたレポータージーンは、*MDR1* 遺伝子のプロモーター領域を用いているが、レポータージーンでは CpG 配列はメチル化されていない。従って、レポータージーンの結果と mRNA 誘導の結果の相違は、転写調節領域での CpG 配列のメチル化に起因する可能性が考えられた。そこで、MDR1 の発現誘導への DNA のメチル化の関与を調べるために、Caco-2 細胞、LS180 細胞、MCF-7 細胞を脱メチル化剤の 5aza と HDAC 阻害剤の TSA で前処理をして、*MDR1* 遺伝子のプロモーター領域を脱メチル化し、VD3 による MDR1 mRNA の誘導の程度を測定した。その結果、LS180 細胞では、VD3 による MDR1 mRNA の誘導に対して脱メチル化剤等の影響は見られなかったものの、MCF-7 細胞と Caco-2 細胞においては脱メチル化剤等の前処理により、MDR1 mRNA の誘導は増強された。この結果は、MCF-7 細胞と Caco-2 細胞において VD3 による MDR1 mRNA の誘導がみられなかった原因の一つに、塩基のメチル化が関与していることを示唆していた。3 種類の細胞株での *MDR1* 遺伝子のプロモーター領域における CpG 配列のメチル化の程度を調べたところ、MCF-7 細胞においては、転写開始点付近の基本転写因子の作用する付近のメチル化の程度が高いことがわかった。しかし、Caco-2 細胞では、この近傍のメチル化の程度は

LS180 細胞と変わらないことから、転写開始点から 7kbp 以上上流の VDR が作用するエンハンサー領域のメチル化の程度を測定した。その結果、Caco-2 細胞のこの領域でのメチル化の程度は、LS180 細胞に比べて高いことが示された。従って、Caco-2 細胞では VDR が作用するエンハンサー領域のメチル化によって MDR1 の誘導が抑制されている可能性が考えられた。

薬物動態の個体間変動の定量的評価法の開発

Pravastatin 以外のアニオン性スタチンについては、MID で測定した取り込み能力と肝固有クリアランスの値は近く、肝消失の律速段階は取り込み過程となっていることが示唆された。ラットで決定した SF を用いて、ヒト凍結肝細胞の結果を *in vivo* へと外挿すると、補外した取り込みクリアランスは、臨床報告から見積もったヒト肝固有クリアランスと一致しており、ヒト肝臓においても、スタチンの肝消失は取り込み律速になっていることが示唆された。ヒト肝ミクロソームから外挿した値は、肝固有クリアランスから大きく乖離していた。スタチン以外にも、candesartan, olesartan, valsartan などサルタンの肝消失の律速段階が取り込み過程であることが示唆された。

前述の臨床試験の結果では、Odds 比は、OATP1B3 rs11045585 のヘテロ接合体で 5.44、MRP2 rs12762549 のヘテロ接合体で 2.00、ホモ接合体で 7.73 であった。一方、シミュレーションで、docetaxel の全身クリアランスを 80% にまで低下させた場合 (OATP1B3 の機能低下を想定)、および docetaxel の最大の副作用発現の半分を示す血中濃度を表す定数を 70% にまで低下させた場合 (MRP2 の機能低下を想定) について、各パラメータのばらつきを考慮してランダムに生成された 500 人分の仮想パラメータセットに基づきシミュレーションを行い、毒性非発現群と grade3, 4 の好中球減少が発現した群とで分類した際の

Odds 比をそれぞれ算出したところ、5.1, 7.6 と臨床報告に近いリスクの上昇が認められた。

D. 考察

医薬品による有害事象の発生において、発現臓器への暴露量を決定する重要な要因である薬物トランスポーターに着目して、有害事象の発症における個人差が生じる要因を解析した。まず、医薬品の相互作用による有害事象や医薬品による異常行動への関与が示唆されている薬物トランスポーターである P-糖タンパク質 (*MDR1*) の発現量における個人差が生じる機構を遺伝薬理学的観点から解析した。その結果、*MDR1* の転写調節領域にある一塩基置換 (-7833 C>T) および DNA のメチル化がビタミン D 受容体等による *MDR1* の転写活性を低下させ、P-糖タンパク質の発現量を低下させることが明らかとなった。以上の点から、一塩基置換およびエピジェネティックな制御機構の一つである DNA メチル化は副作用の発生における個人差が生じる原因の一つである可能性が考えられる。また、トランスポーターの機能変動が医薬品の体内動態に与える影響を定量的に評価する研究から、アニオン性医薬品の血中動態は主にクリアランス臓器への取り込みに関わるトランスポーターの輸送能力で決定され、代謝・排泄過程の機能変動は律速が変わるほど大きな影響でなければ、血液中濃度にはほとんど影響しないことを明らかにした。さらに、docetaxel の肝取り込みに関わるトランスポーターを明らかにし、その遺伝子多型により生じる肝取り込み能力の個人間変動に基づいて、血中動態の曝露の変動ならびに有害作用である好中球減少をコンパートメントモデルとモンテカルロシミュレーション法により予測したところ、取り込みトランスポーターの遺伝子多型による輸送機能の低下に伴い、好中球減少の発症リスクを再現するモデルの構築に成功し

た。これらの研究成果より、取り込みクリアランスと組織固有クリアランスが一致したことから、临床上重要なスタチンやサルタンなどアニオン性医薬品について、取り込み過程が全体の律速段階となっていることが示唆された。この結果、代謝過程の薬物間相互作用が、代謝酵素の阻害から予測されるほど血液中濃度が増加しない、という臨床試験の結果とも一致している。すなわちアニオン性薬物の血中暴露を決定する要因は、取り込み過程に働くトランスポーターの輸送能力であることを意味し、代謝に関わる酵素や管腔側への排出に関わるトランスポーターの機能の若干の変動は、血液中濃度に影響を与えないことを示している。スタチン同様、末梢臓器への暴露(ひいては薬効や有害作用発現)は取り込み過程のトランスポーターの機能変動(薬物間相互作用や遺伝子多型)が密接に関連しており、肝臓内に標的蛋白が存在している場合には、取り込み過程ではなく、代謝や排泄過程の変動が大きく関与する。この場合、血漿中濃度の変動からだけでは判断できないため、薬効レベルでの相互作用あるいは個体間変動要因と考えられている中にも動態で説明できる可能性がある。また、肝取り込み能力の遺伝子多型と前駆細胞での docetaxel に対する感受性を決定するトランスポーターの機能変動により、臨床で報告されている Odds 比を再現することができた。臨床報告ではヘテロでの報告に留まるが、シミュレーションの結果、ホモで変異を有する場合の Odds 比は野生型をホモで有する患者に比べて 30 倍にも達することが示唆された。

実臨床の場で得られたデータを非介入、後方視的に分析する方法で、抗がん剤の有害事象の個人差に着目した有益な知見を得ることを目的として実施したトラスツズマブ(T)による副作用であるインフージョン反応(IR)発現に関する研究から、治療効果と IR の間に有意な関連性が認められた。さらに組織学的異型度においても治療効果と有意な関連性が認められた。

新規薬理作用を有する抗がん剤であるベバシズマブ投与により、出血及び血圧上昇リスクが高まるという結果が得られた。また、多変量解析の結果、好中球減少に及ぼす背景因子として、性別の関連性が示唆された。

カペシタビンの治療患者を対象にした研究では、HFS の発現に関連可能性のある患者背景因子を見出すことはできなかった。一方、HFS の発現と治療効果との関係については、以下の興味深い知見が得られた。

- Grade 2 以上の HFS を発現する患者では、HFS を発現しない患者に比べて肝転移巣における奏効率が高い
- HFS (Grade を問わず) を発現する患者では、HFS を発現しない患者に比べてカペシタビン投与継続期間が長い
- Grade 2 以上の HFS を発現する患者では、HFS を発現しない患者に比べて HFS 好発時期における腫瘍マーカー (CEA、CA15-3) が低下する傾向がある
- HFS 発現と他の副作用である下痢および口内炎発現とは関連しており、これらの副作用発現に関し、少なくとも一部のメカニズムは関連している可能性がある

これらの結果は、カペシタビンの治療効果と HFS の発現との間に相関がある可能性を示唆するものである。また、ソラフェニブによる HFS 発現と患者背景及び治療背景の関連を検討し研究からは、年齢、疾患による差が認められた。疾患による差は、開始投与量の違いが関連していることが示唆された。適応上の投与量は、腎細胞がん及び肝細胞がんに対して同一の 800mg/日であるが、泌尿器科では少ない投与量から開始する傾向にあった。HFS 発現と治療効果が関連している可能性があることから、HFS 症状を軽度に維持したまま、ソラフェニブを長く服用していけるように、症状悪化のリスクファクターや効果的な対処方法を探索することは重要な意味を持つ。HFS のリスクフ

ァクター探索において、後ろ向き調査から得られる知見はあったが、継続的なフォローアップから得られる、患者の生活習慣を含めたその他要因についても検討する必要があると考える。本研究で用いた手法は、非介入の観察研究であり、その方法からくる限界があった。まず、日常診療においては、診療録への記載が自由記載で定型的でないため、電子化されていながら、自動的に調査する手法がない。また、ある有害事象 (例えば HFS) がカルテに記載されていなくても、起きていないことの確証が得られない。たとえば、医師の見落とし、患者からの聞き落としがあり得る。また、起きていても治療上差し支えないと認識した場合、医師は記載しないことがしばしばある。電子カルテを用いた研究を行う手法において、今後の発展のためには、2つの方向性が考えられる。第一に、正確なデータを求めるには、治療としては非介入の観察研究であっても、予め調査項目、判定クライテリアなどを定めた前向き試験であるほうがインフォームド・コンセントなどの研究の手間はあがるが、有効である。第二に、広く網羅的にやるためには電子カルテに対する後ろ向き観察研究 (とうぜん非介入) は、有力な方法である。ただし、効率よく情報収集ができる環境とするには、電子カルテのシステムに改善の余地がある。現在のシステムは、紙を単に電子化するという部分が大きいですが、それだけでなく、日常診療のデータを構造化することが望まれる。これは、診療報酬請求明細書を用いて、医薬品の有害事象を解析しようとする場合にも、いえる共通の将来の方向性といえる。

E. 結論

本研究では有害事象発症の個人差を決定づける要因を明らかにする研究を行った。その結果、一般臨床で集積された診療情報を後ろ向きに解析する方法によって、有害事象発現に関連

した疫学的検討を行うことができ、研究を深める前段階調査としては有用であることが示された。また、副作用の個人差が生じる機構において重要な要因である薬物の臓器暴露量を推定するモデルの構築が可能であること、臓器暴露量に影響をあたえる薬物トランスポーターの発現量に遺伝的要因が関与していることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Watanabe T, Kusuhara H, Watanabe T, Debori Y, Maeda K, Kondo T, Nakayama H, Horita S, Ogilvie BW, Parkinson A, Hu Z, Sugiyama Y. **Prediction of the overall renal tubular secretion and hepatic clearance of anionic drugs and a renal drug-drug interaction involving OAT3 in humans by in vitro uptake experiments.** *Drug Metab Dispos, in press*
- Saeki M, Kurose K, Hasegawa R, Tohkin M. **Functional analysis of genetic variations in the 5'-flanking region of the human MDR1 gene.** *Molecular Genetics and Metabolism* **102**, 91–98 (2011).
- Watanabe T, Kusuhara H, Sugiyama Y. **Application of physiologically based pharmacokinetic modeling and clearance concept to drugs showing transporter-mediated distribution and clearance in humans.** *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* **37**:575-90 (2010)
- Maekawa K, Harakawa N, Yoshimura T, Kim SR, Fujimura Y, Aohara F, Sai K, Katori N, Tohkin M, Naito M, Hasegawa R, Okuda H, Sawada J, Niwa T, Saito Y. **CYP3A4*16 and CYP3A4*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs.** *Drug Metab Dispos.* **38**, 2100-4(2010).
- Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Kanamaru H, Saito Y, Hu Z, Sugiyama Y. **Investigation of the rate-determining process in the hepatic elimination of HMG-CoA reductase inhibitors in rats and humans.** *Drug Metab Dispos.* **38**:215-22 (2010).
- Tohkin M, Ishihuro A, Kaniwa N, Saito Y, Kurose K, and Hasegawa R. **Prediction of Severe Adverse Drug Reactions Using Pharmacogenetic Biomarkers** *Drug Metab. Pharmacokinetic* **25**: 122-133 (2010)
- Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R **HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients** *Epilepsia* **51**: 2461-2465 (2010)
- 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.* **37**(9):1895-903 (2009).
- 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.* 24(6):553-556 (2009).
- Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther.* 328:652-62, (2009).
 - Saito M, Hasegawa R. Chapter 6 Investigation of New Molecular Entities of Drugs Approved in Three Regions; Japan, US and the EU; pp. 141-148 In: *Drug Approval and Evaluation, Delivery and Control* Editors: Anna O. Hartmann and Lea K. Neumann Publisher: Nova Science Publishers (2008)
 - 頭金正博, 齋藤充生, 石黒昭博, 三宅真二, 鈴木美和子, 折井孝男, 長谷川隆一 病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究 国立医薬品食品衛生研究所報告 126: 104-10 (2008)
 - Kurose K, Saeki M, Tohkin M, Hasegawa R. Thyroid hormone receptor mediates human *MDR1* gene expression - Identification of the response region essential for gene expression. *Arch. Biochem. Biophys.*, 474:82-90 (2008).
 - Saeki M, Kurose K, Tohkin M, Hasegawa R. Identification of the functional vitamin D response elements in the human *MDR1* gene. *Biochem. Pharmacol.*, 76:531-542 (2008).
 - Masahiro Tohkin, Mayumi Saeki, Ryuichi Hasegawa, Yoshiro Saito, and Kouichi Kurose EPIGENETIC REGULATION OF *MDR1* GENE EXPRESSION 第25回日本薬物動態学会年会 (大宮) 平成22年10月
 - 東雄一郎、日本薬学会第131年会 (静岡) 平成23年3月
 - 山本弘史 Occurrence of Infusion Reaction of Trastuzumab in Neoadjuvant and Adjuvant Therapy and Its Relationship with Efficacy 日本臨床腫瘍学会第8回日本臨床腫瘍学会学術集会 平成22年3月
 - M Tohkin, M Saeki, J Ishida, K Kurose, R Hasegawa INTERACTION OF PREGNANE X RECEPTOR AND VITAMIN D RECEPTOR IN *CYP3A4* GENE EXPRESSION 第24回日本薬物動態学会年会 (京都) 平成21年10月
 - 黒瀬光一、佐伯真弓、小泉朋子、頭金正博、長谷川隆一 *MDR1* 遺伝子の発現誘導に関わる5'上流領域の解析 第32回日本分子生物学会年会 (横浜) 平成21年12月
 - 山本弘史 術前、又は術後 Trastuzumab 療法における Infusion Reaction の発現状況と治療効果の検討 第8回臨床腫瘍学会年会 平成21年
 - 齋藤充生、長谷川隆一、澤田康文 医療用医薬品添付文書に対する医師及び製薬企業の意識に関する比較解析 第11回日本医薬品情報学会総会・学術大会 平成20年
 - 齋藤充生、長谷川隆一 市販レセプト情報を用いた高脂血症治療薬の使用量と横紋筋融解症発生数の解析 医療薬学フォーラム 2008 第16回クリニカルファーマシーシンポジウム 平成20年
 - 齋藤充生 添付文書への相互作用に関する記載内容の現状と提案 CBI 学会第287回研究講演会 平成20年

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Mitsuo Saito, Ryuichi Hasegawa	Investigation of New Molecular Entities of Drugs Approved in Three Regions; Japan, US and the EU	Anna O. Hartmann and Lea K. Neumann	<i>Drug Approval and Evaluation, Delivery and Control</i>	Nova Science Publishers, Inc.	Hauppauge NY	2008	141-8

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
頭金正博, 齋藤充生, 石黒昭博, 三宅真二, 鈴木美和子, 折井孝男, 長谷川隆一	病院情報システムを用いた医療用医薬品による副作用の検出に関するパイロット研究	国立医薬品食品衛生研究所報告	126	104-10	2008
Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y.	Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans.	<i>J Pharmacol Exp Ther</i>	328	652-62	2009
Kurose K, Saeki M, Tohkin M, Hasegawa R	Thyroid hormone receptor mediates human <i>MDR1</i> gene expression - Identification of the response region essential for gene expression.	<i>Arch. Biochem. Biophys.</i>	474	82-90	2008
Saeki M, Kurose K, Tohkin M, Hasegawa R	Identification of the functional vitamin D response elements in the human <i>MDR1</i> gene.	<i>Biochem. Pharmacol.</i>	76	531-542	2008
Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Kanamaru H, Saito Y, Hu Z, Sugiyama Y.	Investigation of the rate-determining process in the hepatic elimination of HMG-CoA reductase inhibitors in rats and humans.	<i>Drug Metab Dispos</i>	38	215-22	2010
Watanabe T, Kusuhara H, Maeda K, Shitara Y, Sugiyama Y.	Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans.	<i>J Pharmacol Exp Ther</i>	328	652-62	2009

Sugiyama E, Lee SJ, Lee SS, Kim WY, Kim SR, <u>Tohkin M</u> , 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.	<i>Drug Metab Pharmacokinet.</i>	24(6)	553-556	2009
Maekawa K, Harakawa N, Sugiyama E, <u>Tohkin M</u> , 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.	<i>Drug Metab Dispos.</i>	37(9)	1895-903	2009
Saeki M, Kurose K, Hasegawa R, <u>Tohkin M</u>	Functional analysis of genetic variations in the 5'-flanking region of the human MDR1 gene.	<i>Molecular Genetics and Metabolism</i>	102	91-98	2011
Maekawa K, Harakawa N, Yoshimura T, Kim SR, Fujimura Y, Aohara F, Sai K, Katori N, <u>Tohkin M</u> , Naito M, Hasegawa R, Okuda H, Sawada J, Niwa T, Saito Y.	CYP3A4*16 and CYP3A4*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs.	<i>Drug Metab Dispos.</i>	38	2100-4	2010
Tohkin M, Ishihuro A, Kaniwa N, Saito Y, Kurose K, and Hasegawa R.	Prediction of Severe Adverse Drug Reactions Using Pharmacogenetic Biomarkers	<i>Drug Metab. Pharmacokinet.</i>	25	122-133	2010
Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, <u>Tohkin M</u> , Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R	HLA-B*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients	<i>Epilepsia</i>	51	2461-2465	2010
Watanabe T, Kusuohara H, <u>Sugiyama Y</u>	Application of physiologically based pharmacokinetic modeling and clearance concept to drugs showing transporter-mediated distribution and clearance in humans	<i>J Pharmacokinet Pharmacodyn</i>	37	575-590	2010

Watanabe T, Kusuhara H, Watanabe T, Debori Y, Maeda K, Kondo T, Nakayama H, Horita S, Ogilvie BW, Parkinson A, Hu Z, Sugiyama Y.	Prediction of the overall renal tubular secretion and hepatic clearance of anionic drugs and a renal drug-drug interaction involving OAT3 in humans by in vitro uptake experiments.	<i>Drug Metab Dispos</i>			In press
---	--	-------------------------------	--	--	----------

研究成果の刊行物・別刷

Chapter 6

INVESTIGATION OF NEW MOLECULAR ENTITIES OF DRUGS APPROVED IN THREE REGIONS, JAPAN, US AND EU

Mitsuo Saito and Ryuichi Hasegawa

Division of Medicinal Safety Science, National Institute of Health Sciences,
Tokyo, Japan

ABSTRACT

The number of new molecular entities (NMEs) approved in 2006 was 20 in Japan, 24 in US and 25 in EU, respectively. Among 70 NMEs approved in both Japan and US and/or EU during 2002 to 2006, 69 NMEs had been approved in US and 35 in EU by 2006, and there was only one common approval solely between Japan and EU. On the other hand, 39 NMEs were solely approved in US and EU during this period. Among 109 NMEs approved in either two or three regions, the number of preceding NMEs was 3 in Japan, 85 in US and 21 in EU.

1. INTRODUCTION

In order to promptly supply medicinal products that are needed in medical practice, measures for improving the efficiency of the drug approval review system have been undertaken. In the present study, in order to clarify the situation of drug approval, an investigation was conducted for the circumstances of approval of medicinal products containing a new molecular entity (NME) in 2006 in the three regions: Japan, the US and the EU; and comparative analyses were also conducted for NMEs that were approved between 2002 and 2006.