

201103012A

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

医薬品の国際共同開発及び臨床データ共有の推進に向けた  
東アジアにおける民族的要因に関する研究

(H23-地球規模-指定-001)

平成23年度 **総括・分担研究報告書**

研究代表者 川 合 眞 一

平成 24 (2012) 年 5 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

医薬品の国際共同開発及び臨床データ共有の推進に向けた  
東アジアにおける民族的要因に関する研究

(H23-地球規模-指定-001)

平成23年度 総括研究年度終了報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成 24 (2012) 年 5 月

# 目次

## I. 研究組織

## II. 総括研究報告

川合 眞一	1
-------	---

## III. 分担研究報告

頭金 正博	6
-------	---

竹内 正弘	13
-------	----

山添 康	16
------	----

渡邊 裕司	18
-------	----

宇山 佳明	21
-------	----

齋藤 嘉朗	24
-------	----

松本 宜明	29
-------	----

田中 廣壽	33
-------	----

## IV. 研究業績

# I . 研究組織

研究代表者

所属

川 合 眞 一

東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病学分野

分担研究者

所属

頭 金 正 博

名古屋市立大学大学院薬学研究科

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

宇 山 佳 明

医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部

齋 藤 嘉 朗

国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部

松 本 宜 明

日本大学薬学部臨床薬物動態学

田 中 廣 壽

東京大学医科学研究所免疫病態分野

## II. 総括研究報告

平成 23 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）  
総括研究年度終了報告書

医薬品の国際共同開発および臨床データ共有の推進に向けた  
東アジアにおける民族的要因に関する研究（H23-地球規模-指定-001）

研究代表者 川合 眞一 東邦大学 教授

**研究要旨：**

わが国における新薬開発期間の長期化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日本を含む東アジア地域を一つの地域として効率的に東アジア諸民族を国際共同治験に組み込む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、東アジア民族での薬物動態的観点における民族的要因を明らかにし、指針としてまとめることを本研究の目的とした。また、医薬品の応答性における民族差を薬力学的観点から解析するため、実診療における使用量の比較、および薬力学的観点からの民族間での比較が可能なバイオ・マーカーを用いて、東アジア諸国での民族差が生じる要因について基礎的に検討することも本研究の目的とした。

**【薬物動態における民族差が生じる要因に関する研究】**

薬物動態パラメータの生物学的同等性を検証する方法として、多地域薬物動態において血中濃度 AUC の一貫性として量的かつ包括的な指標を新たに提案し、モンテカルロシミュレーションを通して質的な包括的な方法と比較し提案指標の性能を評価した。また、薬物代謝酵素発現に関わる転写因子の遺伝子多型とその民族差について、その基礎的研究方法などが検討された。

日本人とイタリア人で緑茶カテキンの影響について検討した。イタリア人のシンバスタチンおよびシンバスタチン酸の血中濃度は緑茶飲用によって変化しなかったが、日本人では緑茶飲用によって、活性代謝物であるシンバスタチン酸の血中濃度が有意に上昇した。緑茶が薬物血中濃度を変化させ、その応答性に民族差が存在することが示唆された。

12 遺伝子の 20 多型・ハプロタイプを対象に、主として東アジア（日中韓）におけるアレル頻度を調査し、ヨーロッパにおける地域差と比較した。薬物代謝酵素・トランスポーター分子の遺伝子多型等に関しては、日中韓における民族差はヨーロッパ同様に小さいことが示唆された。一方、薬疹発症に関連する HLA 分子のハプロタイプについては、民族差の存在が示唆された。

平成 21～22 年度に実施された日中韓および白人を対象とした臨床薬物動態試験のデータを用いて、民族的要因について母集団薬物動態解析により明確化することを目的として薬物動態の基本モデルを検討した。東アジア民族における薬物動態の特性、欧米系民族と東アジア民族との間で民族差がみられる要因、および東アジア内で民族差が生じる要因について詳細に検証した。

**【薬力学における民族差が生じる要因に関する研究】**

米国 FDA が添付文書上に記載されているバイオマーカーとして公表しているものについて、日本での添付文書上での記載と比較したところ、61%で記載している内容や注意喚起レベルが異なっており、遺伝子多型頻度の民族差や日本人における臨床データの充実度が関与していると考えられた。

日本、韓国、米国の処方データを用いて実診療における患者一人あたりの 1 日処方量を比較した。その結果、リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症の患者における初診時および再診時でのわが国のスタチン系高脂血症薬の 1 日処方量（加重平均値）は、いずれの医薬品においても米国の 1/2～1/7 程度、韓国の 1/1.3～1/3 程度であることがわかった。一方、キノロン系抗菌薬のモキシフロキサシンは、3 か国間で大きな差は認められなかった。また、わが国のメロキシカムの用量については、韓国および米国の約 3 分の 2 であることがわかった。

反応性代謝物の生成に関する *in vitro* 民族差評価系の構築を検討した。また、核内薬物受容体の遺伝子多型と薬物反応性に関する基礎的検討を開始した。さらに、核内レセプターの中でグルココルチコイドレセプター GR と PXR に焦点をあて、それらの周辺分子の同定、エピジェネティック制御機構の解明など、これらのリガンドとなる薬剤の薬効と副作用の民族差、人種差を解明する分子基盤を確立することを目的とし、基礎的検討を進めた。

## 分担研究者氏名・所属機関名・職名：

頭金正博・名古屋市立大学大学院薬学研究科医薬品安全性評価学分野・教授

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

宇山佳明・医薬品医療機器総合機構レギュラトリーサイエンス推進部・研究課長

斎藤嘉朗・国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部・部長

松本宜明・日本大学薬学部臨床薬物動態学・教授

田中廣壽・東京大学医科学研究所免疫病態分野・准教授

### A. 研究目的：

わが国における新薬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、医薬品の応答性は、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、平成 19～20 年度に国立医薬品食品衛生研究所において、既存の臨床薬物動態研究のデータを用い、薬物動態学的観点から東アジアにおける民族差に関する包括的な検討を行った。また、平成 21 年度～22 年度には、この包括的な既存データを用いた調査から生じた研究課題について、日中韓およびコケージアン民族を対象とした臨床薬物動態試験を実施し、東アジア民族間での薬物動態における共通点および相違点を明らかにしてきた。そこで、これらの研究成果を基盤として、医薬品の国際共同開発及び臨床データ共有において考慮すべき東アジアにおける薬物動態学的観点からの民族的要因を明確化し、東アジアでの臨床研

究を行う際の指針としてまとめることを本研究の目的とした。また、医薬品の応答性における民族差は、薬物動態学的観点に加えて薬力学的観点から解析する必要があることから、薬力学的観点からの東アジア諸国での民族差が生じる要因についても明確化することも目的とした。

### B. 研究方法：

【薬物動態における民族差が生じる要因に関する研究】

東アジア民族における薬物動態の特性を明らかにし、欧米系民族と東アジア民族との間で民族差がみられる要因、および東アジア内で民族差が生じる要因を各分担研究者が個別に検討した。

【薬力学における民族差が生じる要因に関する研究】

東アジア民族における薬力学上の民族差に関する研究については、日中韓および米で市販されている医薬品についての承認用量を比較した。また、医療での実用量データを民間の調査会社から入手した。それらを比較することによって、有効性や安全性に民族差がみられる可能性のある医薬品を選択した。さらに、選択された医薬品について定量的な薬力学的指標として利用可能なバイオマーカーを検討したうえで、それらを用いて、東アジア内およびコケージアンとの民族差について比較した。

(倫理面での配慮)

本研究は基礎研究と臨床研究で構成されている。臨床研究に関しては、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。また、各実施施設においては施設内倫理委員会等で臨床研究計画は審査され、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:

### 【薬物動態における民族差が生じる要因に関する研究】

各分担研究者の研究結果については、個別の分担研究報告書を参照されたい。

#### ・抗リウマチ薬の反応性に関する個別反応性の違いに関する検討

我々は、代表的抗リウマチ薬であるメトトレキサート (MTX) 治療において、患者毎に疾患活動性を抑制し得る用量が大きく異なることを経験している。また、MTX自体の血中半減期は数時間であることが知られているが、細胞内でポリグルタメート化することにより細胞内に留まり、長時間作用することが知られている。そこで、MTXの細胞内蓄積性と臨床効果の関係を検討することを計画し、その測定法およびポリグルタメート化に関わる代謝酵素の遺伝子多型の検出法につき検討した。

#### ・アザチオプリンの副作用発現と薬物代謝酵素の遺伝子多型

アザチオプリンは、抗癌剤・免疫抑制薬として世界的に広く用いられる薬剤であり、2011年にわが国での各種膠原病に対する健康保険での使用が正式に承認された。アザチオプリンは細胞内の代謝酵素により活性型代謝物である6-チオグアニンヌクレオチドとなり、薬効を発揮する。その後は複数の薬物代謝酵素により不活性型の代謝物となり排泄される。これらの代謝酵素にはいずれも遺伝子多型が存在する。

アザチオプリンの重篤な副作用としては骨髄抑制があり、通常用量の投与であっても特定の個体においては致死的な骨髄抑制が生じ得る。我々は、常用量以下で骨髄抑制を呈した4例の膠原病患者を経験した。これら4例のTPMT: thiopurine S-methyltransferase および ITPA: inosine

triphosphate pyrophosphataseの遺伝子多型を解析したところ、TPMTは全例wild typeであったが、ITPAは2例で94C>Aのヘテロ接合体が確認された。

### 【薬力学における民族差が生じる要因に関する研究】

米国FDAが添付文書上に記載されているバイオオマーカーとして公表しているものについて、日本での添付文書上での記載と比較したところ、61%で記載している内容や注意喚起レベルが異なっており、遺伝子多型頻度の民族差や日本人における臨床データの充実度が関与していると考えられた。

各種スタチン系薬剤が「リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症」(ICD10 コード E78) に対して用いられる1日用量を日韓米で調査した。今回の調査対象としたスタチン系薬剤は全て、3カ国で医薬品としての使用が承認されているが、薬剤によっては、「リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症」に対しての処方件数に差があり、処方数が少なく1日使用量の平均値が算出できないものもあった。一定数以上の処方数があるものについて、1日当たりの加重平均値を求めたところ、算出可能な全てのスタチン系薬剤で、初診、再診に係わらず、日本人の使用量が最も低く、次いで、韓国、最も多い使用量はアメリカで処方されていた。例えば、再診時のシンバスタチンでは、日本での平均1日投与量は、韓国の約1/3であり、アメリカの1/7であった。また、女性への処方量は男性に比べて、それほど大きな差はみられなかった。

最も処方数が多い65歳以上の患者のみに絞って、1日当たりの処方量を日韓で比較した結果、年齢で層別化しない(全体)時と同様に、日本での処方量は、韓国に比較して、アトルバスタチンとピタバスタチンを除いて半分程度であった。

#### D. 考案：

薬物動態における民族差の原因を調べる目的で、特殊な作用形態をとる代表的な抗リウマチ薬であるMTXについて、種々の基礎的検討を行った。MTXは添付文書上の制限もあって、1999年の承認依頼わが国の承認用量が欧米のみならず東アジア各国とも大きな違いがある薬物であった。MTXは、2011年にわが国で16mg/週までの増量が承認されたが、なおも欧米の30mg/週、東アジアの20mg/週とは上限用量が異なっている。この原因の一部にMTXの細胞内代謝が民族間で異なっている可能性が考えられ、現在検討を進めている。

アザチオプリンによる骨髄抑制を合併した4例の膠原病患者を経験した。従来報告されているTPMTやITPAといった代謝酵素の遺伝子多型を検討したところ、TPMTについては全例wild type、ITPAでは半数が既報告の遺伝子多型が認められた。ただ、アザチオプリンの代謝には他の代謝酵素の関与も知られているため、現在、さらに検討を進めている。

スタチン系薬剤の検討により、日本と韓国の間においても、実診療での処方量に差がみられる例があることがわかった。平成24～25年度は、民族差が生じやすい疾患や年齢等の患者要因を解析するとともに、抗糖尿病薬や中枢神経薬などに調査対象を広げてその解析を行う予定である。また、以上の研究で対象となった薬物に関しては、薬力学的な比較に用いることが可能なバイオマーカーについて検討することを平成24～25年度の研究としたい。

薬物に対する反応性を規定する因子として薬物受容体の遺伝子変異と薬効に関する基礎的検討を開始した。平成24～25年度には患者サンプルを集積して検討する予定である。

#### E. 結論：

これらの研究により、東アジア諸民族間の国際

共同治験システムの構築を目指した指針を作成し、わが国のドラッグ・ラグ解消のみならず国際貢献にも寄与することを目標としている。

#### F. 健康危険情報：

特になし。

#### G. 研究発表：

論文発表

1. Yoshino T, Kusunoki N, Tanaka N, Kaneko K, Kusunoki Y, Endo H, Hasunuma T, **Kawai S**. Elevated serum levels of resistin, leptin, and adiponectin are associated with C-reactive protein and also other clinical conditions in rheumatoid arthritis. *Intern Med*. 2011 Feb 15; 50(4):269-275.
2. Kameda H, Tokuda H, Sakai F, Johkoh T, Mori S, Yoshida Y, Takayanagi N, Taki H, Hasegawa Y, Hatta K, Yamanaka H, Dohi M, Hashimoto S, Yamada H, **Kawai S**, Takeuchi T, Tateda K, Goto H. Clinical and radiological features of acute-onset diffuse interstitial lung diseases in patients with rheumatoid arthritis receiving treatment with biological agents: importance of pneumocystis pneumonia in Japan revealed by a multicenter study. *Intern Med*. 2011 Feb 15; 50(4):305-313.
3. Kojima F, Matnani RG, **Kawai S**, Ushikubi F, Crofford LJ. Potential roles of microsomal prostaglandin E synthase-1 in rheumatoid arthritis. *Inflamm Regen*. 2011 Mar;31(2):157-166.
4. Hanada K, Yamanaka E, Yamamoto N, Minami H, **Kawai S**, Sasaki Y, Ogata H. Effects of surgery and chronic disease states on the concentrations and phenotype distribution of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein: studies in patients with breast cancer and patients with chronic inflammatory disease. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2011 Jul; 49(7):415-421.
5. Kusunoki N, Kitahara K, **Kawai S**. Adiponectin enhances inflammation in rheumatoid synovial fibroblasts and chondrocytes. In: Preedy VR and Hunter RJ (Eds) *Adipokines*., pp 380-392, CRC Press, Jersey, 2011.
6. **Kawai S**, Takeuchi T, Yamamoto K, Tanaka Y, Miyasaka N. Efficacy and safety of additional use of tacrolimus in early rheumatoid arthritis

patients with inadequate response to DMARDs - a multicenter, double-blind, parallel-group trial. *Mod Rheumatol*. 2011 Oct;21(5):458-468.

7. Kemmotsu Y, Saji T, Kusunoki N, Tanaka N, Nishimura C, Ishiguro A, **Kawai S**. Serum adipokine profiles in Kawasaki disease. *Mod Rheumatol*. 2012 Feb; 22(1):66-72.
8. Tanaka N, Kusunoki N, Kusunoki Y, Hasunuma T, **Kawai S**. Resistin is associated with inflammation process in systemic autoimmune diseases under glucocorticoid therapy: comparison with leptin and adiponectin. *Mod Rheumatol*. [Epub 2012 Mar 21] (doi: 10.1007/s10165-012-0623-z)

#### H. 知的財産権の出願・登録状況：

特になし。

#### I. 添付資料

特になし

### Ⅲ. 分担研究報告

## 医薬品の応答性における民族差が生じる要因に関する研究

研究分担者 頭金 正博 名古屋市立大学大学院薬学研究科 教授

**研究要旨：**医薬品の応答性における民族差は、薬物動態学的観点に加えて、薬力学的観点から解析する必要がある。そこで、東アジア諸国および米国での実診療における処方量を比較することにより有効性や安全性に民族差があるか検討した。**研究方法：**日本、韓国、米国の処方データを用いて実診療における患者一人あたりの 1 日処方量を比較した。今年度は、スタチン系高脂血症薬を調査対象薬とし、対象疾患を揃えたうえで、3 カ国間での初診時及び再診時での患者一人あたりの 1 日処方量（加重平均値）を処方データから算出した。**結果：**「リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症」（ICD10 コード E78）の患者における初診時および再診時での我が国の患者一人あたりのスタチン系高脂血症薬の 1 日処方量（加重平均値）は、いずれの医薬品においても米国の 1/2～1/7 程度、韓国の 1/1.3～1/3 程度であることがわかった。**まとめ：**スタチン系高脂血症薬の実診療における処方量には、日本と韓国の間においても差があることがわかった。

### A. 研究目的

我が国における新薬開発期間が長期化することによって、諸外国で使用されている医薬品が我が国で使用できないいわゆる「ドラッグ・ラグ」が大きな社会問題となっている。これを解消する有効な手段として、遺伝的な背景が比較的類似している日本を含む東アジア地域を一つの地域として臨床開発を行い、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新薬の開発戦略が考えられる。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、東アジア諸民族を国際共同治験に組み込む新薬の開発戦略を考える前提として、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、2007～08年度には治験データや原著論文などの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。また、2009～10年度には、日中韓およびコケージアン民族を対象とした臨床薬物動態試験を実施し、東アジア民族間での薬物動態試験における留意点等を明らかにしてきた。ところで、医薬品の応答性における民族差は、薬物動態学的観点に加えて、薬力学的観点から解析する必要がある。そこで、本研究においては、有効性や安全性における民族差の有無について検討する基礎的資料を得るため、同一の医薬品による同一疾患を対象にして日本、韓国および米国での実診療における使用量を比較した。

### B. 研究方法

#### 処方データベース

日本、韓国および米国での実診療における使用量については、医薬品マーケットの調査会社である

IMSが構築している、日本、韓国、米国の処方データベースより条件に該当する処方データを購入した。なお、我が国のデータベースは「日本医療統計」と称し、全国から、層別無作為に抽出した医師へのアンケートを元に、作成されている。ドクター母集団は168,500名で、半期ごとに計1,570名のサンプルドクターから、該当する調査日に発行した全ての処方箋に関する情報を収集している。また、韓国のデータベースは「Korea Medical Data Index」と称し、無作為に抽出された医師を対象とし、日本とほぼ同じ調査票を用いるアンケートを元データとしている。ドクター母集団は41,863名で、年間で計1,402名のサンプルドクターから、日本の場合同様に該当する調査日に発行した全ての処方箋に関する情報を収集している。米国のデータベースは「National Disease and Therapeutic Index (NDTI)」と称し、米国9エリア、28の診療科の開業医に対してアンケートを行い、処方・疾病情報をサンプリングしたデータである。ドクター母集団は488,011名で、四半期ごとに計4,140名のサンプルドクターから、日本の場合同様に該当する調査日に発行した全ての処方箋に関する情報を収集している。アンケート内容は、他の2国より詳細で、保険タイプの他、以前に処方されていた医薬品情報についても記載されている。また、患者の人種に関する情報が記載されていることが大きな特徴である。

### **集計方法**

平成23年度は、スタチン系高脂血症薬（プラバスタチン、シンバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ピタバスタチン、ロスバスタチン）を調査対象薬とし、「リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症」（ICD10 コード E78）の患者における初診時および再診時での患者一人あたり

の1日処方量（加重平均値）を求めた。投与を受けた患者の背景として、性別と年齢についてもデータを集計した。

### **C. 研究結果**

#### **日韓米におけるスタチン類の1日処方量の比較**

本研究においては、各種スタチン系薬剤が「リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症」（ICD10 コード E78）に対して用いられる1日用量を日韓米で調査した。今回の調査対象としたスタチン系薬剤は全て、3カ国で医薬品としての使用が承認されているが、薬剤によっては、「リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症」に対する処方件数に差があり、処方数が少なく1日使用量の平均値が算出できないものもあった（表1ではndと表示）。一定数以上の処方数があるものについて、1日当たりの加重平均値を求めたところ、算出可能な全てのスタチン系薬剤で、初診、再診に係わらず、日本人の使用量が最も低く、次いで、韓国、最も多い使用量はアメリカで処方されていた。例えば、再診時のシンバスタチンでは、日本での平均1日投与量は、韓国の約1/3であり、アメリカの1/7であった。また、女性への処方量は男性に比べて、それほど大きな差はみられなかった。

#### **65歳以上の患者での日韓におけるスタチン類の1日処方量の比較**

最も処方数が多い65歳以上の患者のみに絞って、1日当たりの処方量を日韓で比較した（表2）。その結果、年齢で層別化しない（全体）の時と同様に、日本での処方量は、韓国に比較して、アトルバスタチンとピタバスタチンを除いて、半分程度であった。

### **D. 考察**

スタチン類の患者への1日投与量は、対象疾患のみならず、性別や年齢の影響を受ける可能性がある。また、肝機能や腎機能等の生理機能の状態によっても変動する可能性がある。そこで、処方データから得られる、患者の性別毎に層別化して1日使用量を比較した(表1、図1)。また、最も使用患者数が多い65歳以上での使用量についても比較した(表2)。肝機能等の生理機能の状態については、今回の処方箋データからは情報が得られなかった。その結果、ほとんどの場合で、日本での平均1日投与量は、韓国の約1/1.3~1/3であり、アメリカの1/2~1/7であった。スタチン類については、薬物動態学上の知見から、肝への取り込みトランポーターSLCO1B1の遺伝子多型頻度に民族間で差があり、薬物動態パラメーターにアジア系民族と欧米系民族との間で差が生じることが、明らかにされつつある。従って、日韓とアメリカでは1日処方量に差があることは想定していたが、今回の調査から明らかになった差は、薬物動態における民族差をはるかに超えるものであった。考えられる1日使用量の民族差が生じる要因としては、薬理作用の応答性における差が考えられる。その他にも、3カ国で承認用量が異なっている影響や、承認用量が異なっているため、市販されている剤型(強度)が、日本と韓国、アメリカで異なっていることなどが影響している可能性がある。

本研究において日韓でのスタチン類の1日使用量において大きな差がみられたことは、大変興味深く、民族差が生じた要因を明らかにする研究が必要であると考えられた。

#### E. 結論

スタチン系薬剤の日本での平均1日投与量は、

韓国の約1/1.3~1/3であり、アメリカの1/2~1/7であった。

#### F. 健康危険情報

該当無し

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Maekawa K, Nishikawa J, Kaniwa N, Sugiyama E, Koizumi T, Kurose K, Tohkin M, Saito Y. Development of a rapid and inexpensive assay for detecting a surrogate genetic polymorphism of HLA-B\*58:01: a partially predictive but useful biomarker for allopurinol - related Stevens - Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in Japanese. Drug Metab Pharmacokinet. 2012 Jan 24.
2. Tohkin M, Kaniwa N, Saito Y, Sugiyama E, Kurose K, Nishikawa J, Hasegawa R, Aihara M, Matsunaga K, Abe M, Furuya H, Takahashi Y, Ikeda H, Muramatsu M, Ueta M, Sotozono C, Kinoshita S, Ikezawa Z. A whole-genome association study of major determinants for allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. Pharmacogenomics J. 2011 Sep 13.

##### 2. 学会発表

1. Tohkin M. Ethnic Factor Research 2011 APEC Multi-Regional Clinical Trials TOKYO Workshop, Nov 1-2 2011, Tokyo
2. 杉山永見子, 鹿庭なほ子, 池田浩子, 相原道子, 松永佳世子, 黒瀬光一, 前川京子, 頭金正博, 古谷博和, 村松正明, 木下茂, 矢上晶子, 安部正通, 外園千恵, 上田真由美, 池澤善郎, 齋藤嘉朗, 高橋幸利 日本人におけるラモトリギン誘因性重症薬疹発症とHLAタイプとの相関解析 日本薬学会 第132年会 札幌 2012年3月
3. 鹿庭なほ子, 齋藤嘉朗, 杉山永見子, 高橋幸利, 古谷博和, 村松正明, 木下茂, **久保充明**, **筵田泰誠**, 黒瀬光一, 頭金正博, 前川京子, 矢上晶子, 外園千恵, 上田真由美, 池田浩子, 池澤善郎, **鎌谷直之**, 松永佳世子, 相原道子 ゴニサミドおよびフェノバ

ルビタール誘因性スティーブンス・ジョンソン症候群／中毒性表皮壊死症の危険因子  
第132年会 札幌 2012年3月

4. 東雄一郎、秦晃二郎、佐井君江、宇田川涼子、頭金正博、龍島靖明、牧野好倫、横手信昭、藤原康弘、斎藤嘉朗、山本弘史 転移性乳がんのカペシタビン療法による手足症候群発症と治療効果との関連 ～カペシタビンの個別化治療に向けて～ 第1回レギュラトリーサイエンス学会学術大会 東京 2011年9月

- H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）  
該当無し



表1 日韓米におけるスタチン類の1日処方量の比較  
(リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症)

プラバスタチン

	日本		韓国		アメリカ	
	初診	再診	初診	再診	初診	再診
男性	8.44	8.87	nd	24.1	34.5	41.81
女性	7.72	8.77	nd	26.29	36.53	40.08

シンバスタチン

	日本		韓国		アメリカ	
	初診	再診	初診	再診	初診	再診
男性	5	5.15	21.02	19.95	36.96	39.22
女性	5	5.12	20	18.9	32.53	35.51

フルバスタチン

	日本		韓国		アメリカ	
	初診	再診	初診	再診	初診	再診
男性	nd	24.32	nd	80	nd	nd
女性	nd	23.57	nd	82.16	nd	60.61

アトルバスタチン

	日本		韓国		アメリカ	
	初診	再診	初診	再診	初診	再診
男性	9.11	9.37	12.22	12.16	29.31	29.35
女性	7.62	8.37	13.14	10.99	30.82	27.25

ピタバスタチン

	日本		韓国		アメリカ	
	初診	再診	初診	再診	初診	再診
男性	1.49	1.6	2	1.98	nd	nd
女性	1.42	1.52	2	1.9	nd	nd

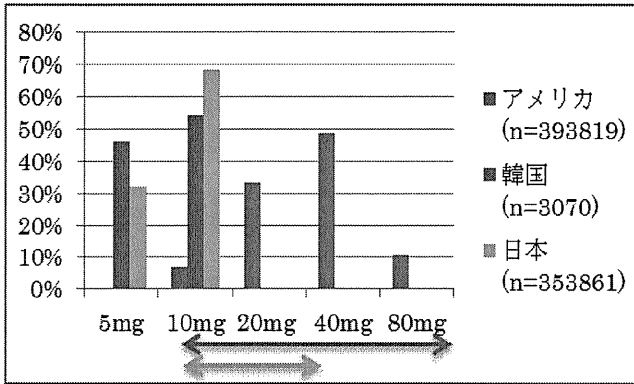
ロスバスタチン

	日本		韓国		アメリカ	
	初診	再診	初診	再診	初診	再診
男性	3.03	3.25	10	9.55	13.1	14.35
女性	3.36	3.27	10	9.64	11.89	12.8

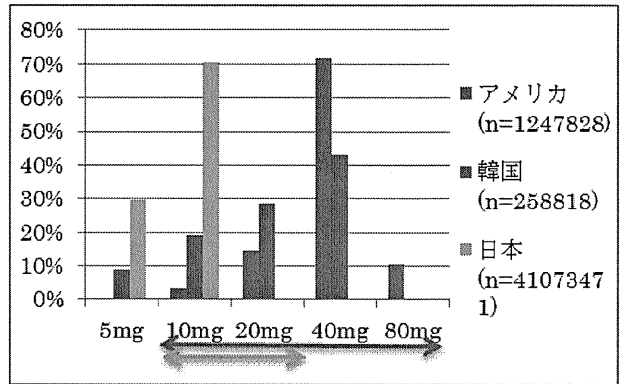
単位  
mg/man/day

図1 日韓米におけるスタチン類の1日処方量の比較 (各用量の処方の割合)

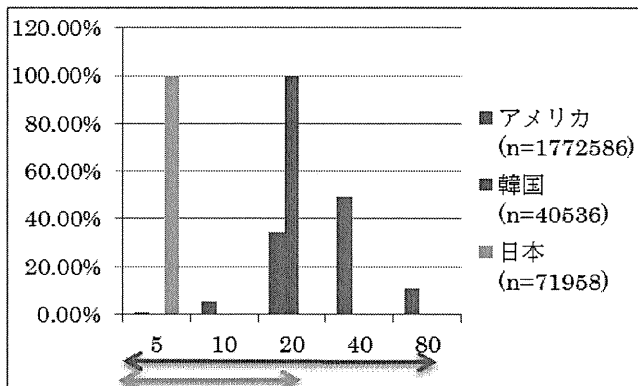
プラバスタチン (初診)



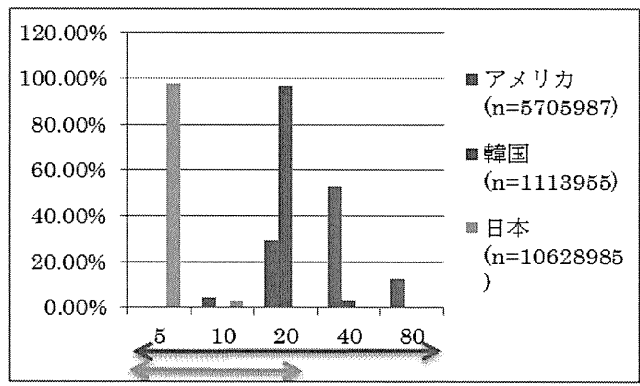
プラバスタチン (再診)



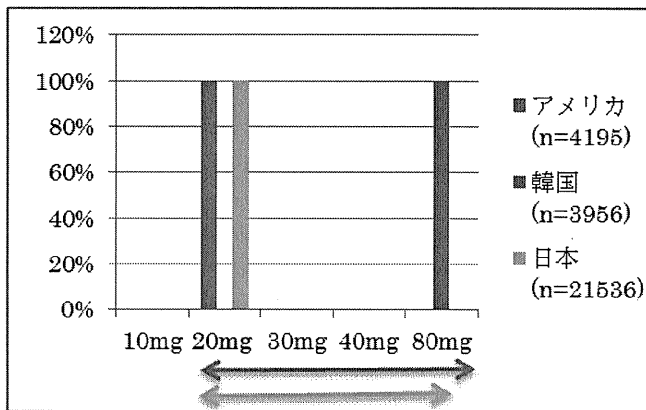
シンバスタチン (初診)



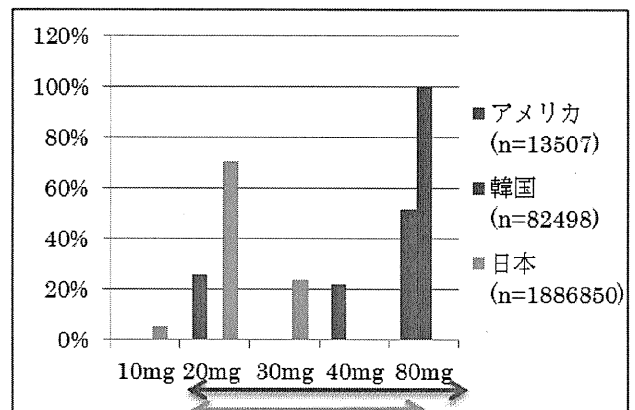
シンバスタチン (再診)



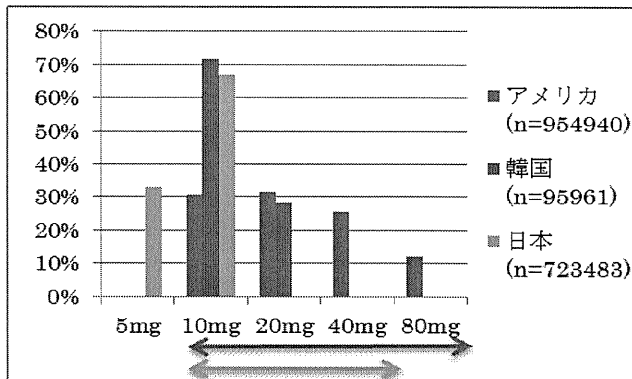
フルバスタチン (初診)



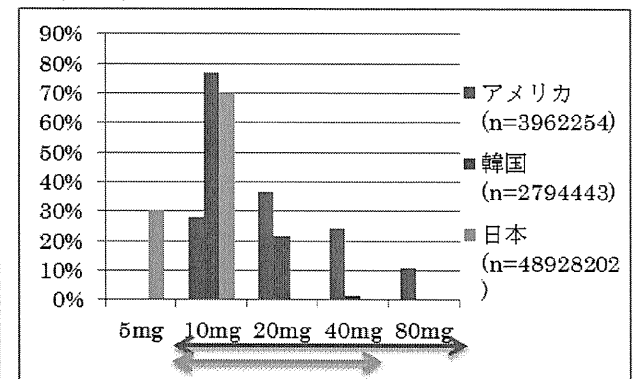
(再診)



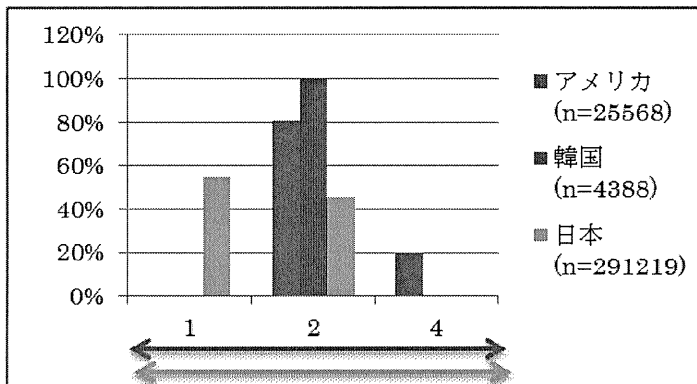
アトルバスタチン (初診)



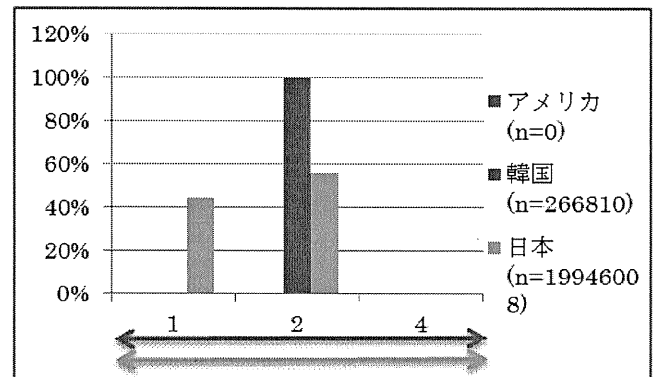
(再診)



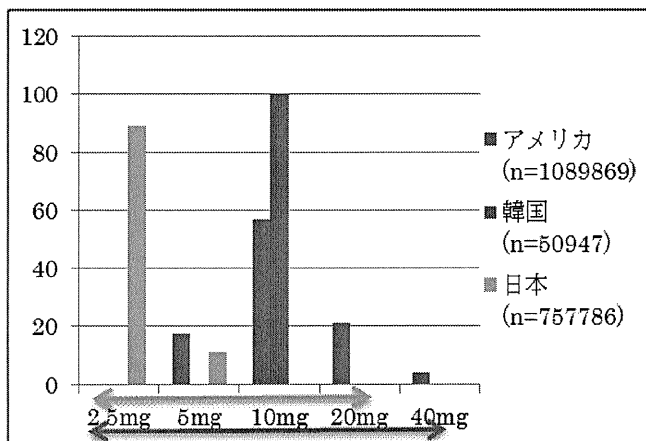
ピタバスタチン (初診)



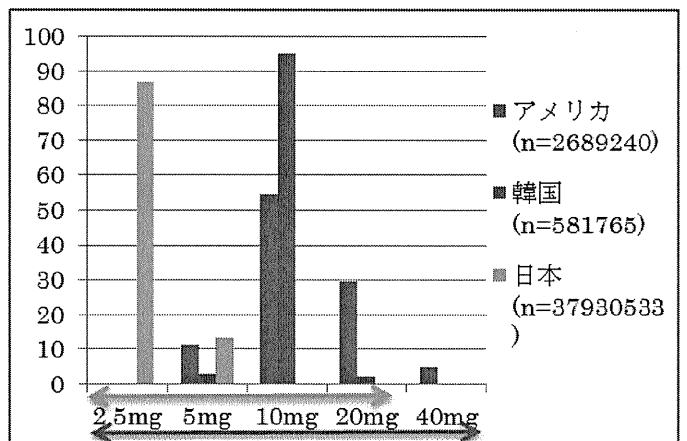
(再診)



ロスバスタチン (初診)



(再診)



(矢印は日米での承認用量を示す)

表 2 65歳以上の患者での日韓におけるスタチン類の1日処方量の比較  
(リポ蛋白質代謝障害及びその他の脂質異常症)

	日本	韓国
プラバスタチン	8.81	21.7
シンバスタチン	5.08	18.82
フルバスタチン	23.75	81.89
アトルバスタチン	8.74	11.38
ピタバスタチン	1.56	1.9
ロスバスタチン	3.23	10.19

単位  
mg/man/day

多地域並行群間試験における薬物動態パラメータの一貫性判断基準に関する研究

研究分担者 竹内 正弘 北里大学薬学部 教授  
研究協力者 高橋 史朗 北里大学薬学部 講師  
研究協力者 張 鳴雨 北里大学大学院薬学研究科

**研究要旨：**

薬物動態パラメータの生物学的同等性を検証する方法として、後発医薬品の開発における生物学的同等性試験の評価方法がある。しかし、多地域薬物動態試験においては個体間差の影響によりこの方法を直接適応することは難しいと考えられた。そこで、多地域薬物動態において血中濃度 AUC の一貫性として量的かつ包括的な指標を新たに提案し、モンテカルロシミュレーションを通して質的な包括的な方法と比較し提案指標の性能を評価した。

**A. 研究目的：**

冗長した試験を減らし、よりよい薬剤をより早く患者のもとへ提供するために、1998年に日米欧医薬品規制調和国際会議（ICH）の E5 ガイドラインが通知された。これにより海外で承認されている薬剤が、ブリッジング試験によって日本でも早期に承認されるようになった。さらに近年では国際同時開発を通して世界各国で同時に新薬が承認されるようになってきた。しかし、ゲフィチニブの国際共同試験に代表される医薬品開発の国際化は、内因性要因（遺伝的要因、生理的要因、病理的要因など）や外因性要因（環境要因など）の違いを再び浮き彫りにした。このような状況を経て、2007年より開催されている日中韓三国保健大臣会合では、遺伝的な背景が類似していると考えられる東アジア地域で、民族的要因に焦点を当てた薬理学・薬物動態に関するデータの収集を日本、中国、韓国で開始し、3カ国が臨床試験データを相互に受け入れることが可能であるかを検討し始めた。2009年より東邦大学・川合眞一教授を中心とした厚生労働科学研究班では、公表論文などで東アジア民族間で薬物動態に民族的差がうかがわれた3つの薬剤について、日中韓米において同一の試験実施計画書で薬物動態試験を実施し、東アジア民族間の薬物動態特性を比較することとなった。

民族的要因と薬物動態の関連を検討した先行研究を調査すると、統計学的仮説検定を用いて2つの地域の薬物動態パラメータに違いがあるかを検討するものが大半であった。積極的に同等性を示すことを目的とした論文であっても、後発医薬品の開発における生物学的同等性試験の評価方法に従って、2つの地域の薬物動態パラメータ

の同等性を評価していた。生物学的同等性試験の評価方法は、これは薬物濃度の AUC の対数値の平均の差の 90%信頼区間が、事前に定められた同等領域 ( $\log(0.8) \sim \log(1.25)$ ) の範囲に含まれるかどうかで判断する方法である。通常は同一被験者に異なる薬剤を投与するクロスオーバー試験が用いられている。これにより個体間の変動の影響を受けにくい方法であると知られている。しかし民族的要因との関連を調査する場合の試験デザインは並行群間試験である。クロスオーバー試験と異なり並行群間試験では個体間変動の影響を排除できないため、通常の薬物動態試験の症例数で薬物動態パラメータの 90%信頼区間が同等領域に含まれる可能性は極めて低くなることが予想される。さらに2つの地域ではなく多地域であることも勘案すると、現状で並行群間多地域薬物動態試験において薬物動態パラメータの一貫性を判断する基準は明確ではないと考えられた。

薬物動態試験以外の臨床研究に目を向けると、民族的要因もしくは地域における結果変数の一貫性を検討する方法としては、メタ解析で用いられる包括的な方法、量的な方法、そして質的な方法がある。包括的な方法は交互作用項の検定に代表されるように、1つの検定統計量によって判断する方法である。量的な方法は、全ての地域の可能な組合せから算出される薬効差が、事前に定めた範囲に全て入るかを評価する方法である。質的な方法は、地域ごとの薬効の点推定が事前に定めた域値より全て大きいことを評価する方法である。これらの方法には一長一短があり、あらゆる状況で最良と考えられる方法は未だ提案されていない。さらに、これらの方法が被験者数および