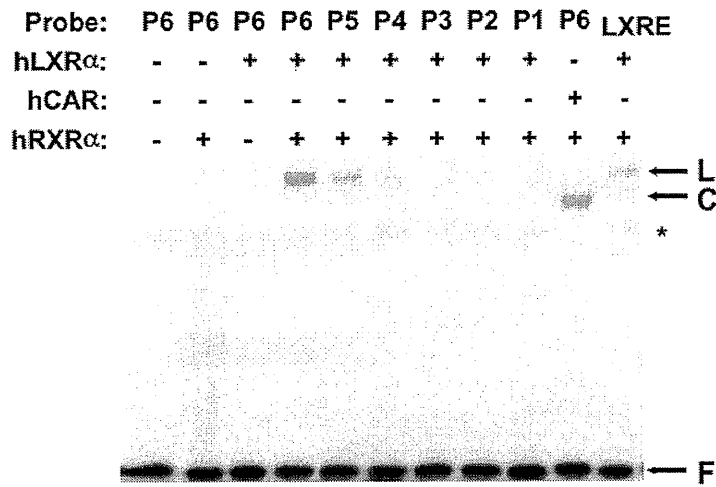
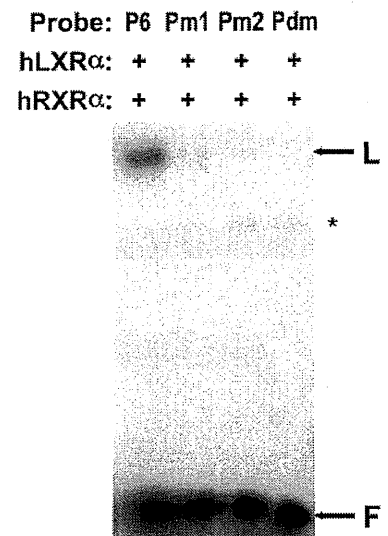


**A**

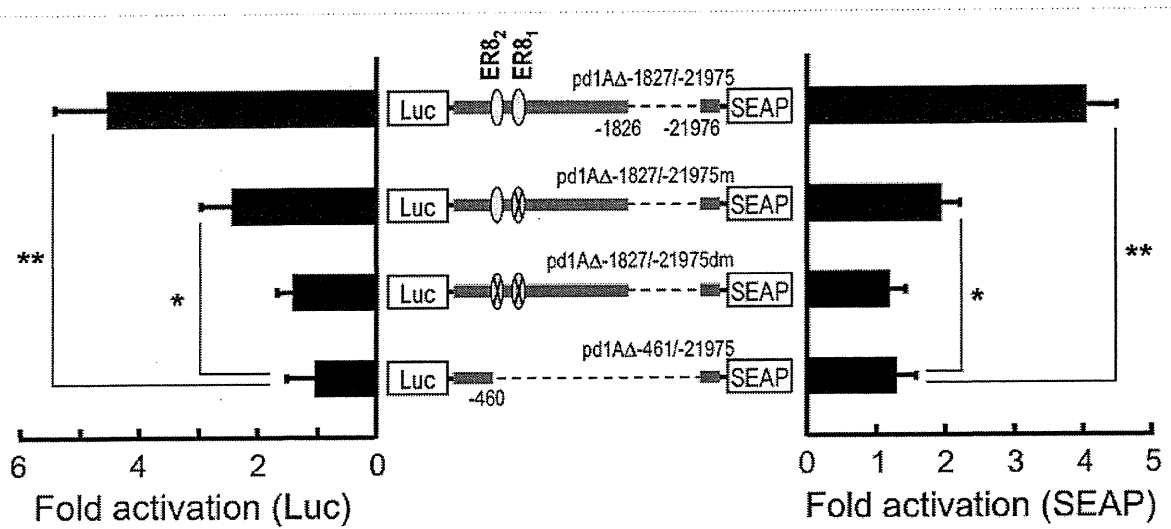
-504                      ER8<sub>1</sub>                      -529  
 5' -CTGCGACCCCAGCCCTGAGGTCACGG-3'

P1            5' -ACCCCAGCCCTGAGGTCACGG-3'  
 P2            5' -GACCCCAGCCCTGAGGTCACGG-3'  
 P3            5' -CGACCCCAGCCCTGAGGTCACGG-3'  
 P4            5' -GCGACCCCAGCCCTGAGGTCACGG-3'  
 P5            5' -TGCGACCCCAGCCCTGAGGTCACGG-3'  
 P6            5' -CTGCGACCCCAGCCCTGAGGTCACGG-3'  
 Pm1          5' -CTGCGACCCCAGCCCTGATGTAACGG-3'  
 Pm2          5' -CTGCTTACACCAGCCCTGAGGTCACGG-3'  
 Pdm          5' -CTGCTTACACCAGCCCTGATGTAACGG-3'

**B****C**

**Fig. 7. Identification of a hLXRα/hRXRα heterodimer binding motif at around -520 of hCYP1A1.**  
 (A) Sequences of the oligonucleotide probes used are shown. Underlined nucleotides represent mutated ones. ER8<sub>1</sub> motif is indicated with bold letters and arrows. (B, C) Gel shift assays were carried out with radiolabeled probes and in vitro synthesized proteins as indicated. Probe LXRE contains the DR4 motif from rat *Cyp7a1* (Chiang et al., 2001). Asterisk indicates non-specific bindings. L; hLXRα-hRXRα-probe complex, C; hCAR-hRXRα-probe complex, F; free probe.





**Fig. 5. Role of two ER8 motifs in the hLXR $\alpha$ -mediated transcription of hCYP1A genes.**

Schematic structures of the reporter plasmids used are shown in the middle. X indicates mutation. Reporter assays were performed as in Fig. 6. Data are shown as the ratio of reporter activities of hLXR $\alpha$ -transfected/24S-HC-treated cells against those of mock-transfected/vehicle-treated cells for each reporter construct (the mean  $\pm$  S.D.,  $n = 3-4$ ). \*, \*\*;  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ , respectively, versus pd1AΔ-461/-21975 (one-way ANOVA followed by Dunnett's post-hoc test).

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)

研究分担報告書

薬物応答性の民族差に関する研究

研究分担者：渡邊 裕司 (浜松医科大学医学部臨床薬理学 教授)  
研究協力者：山田 静雄 (静岡県立大学薬学部薬学科薬物動態学分野 教授)  
三坂 眞元 (福島県立医科大学医学部薬理学講座 助教)

研究要旨：薬物応答性の民族差は、遺伝子多型などの内的因子と共に、習慣的に摂取する食物や飲料などの外的因子も関与することが知られている。特に日本人の場合は緑茶の影響を検討することが重要である。本研究では、緑茶抽出物が薬物代謝酵素 Cyp3a 活性およびシンバスタチンの薬物動態に及ぼす影響をラットで検討するとともに、カテキン高含有緑茶がβ遮断薬ナドロールのヒト体内薬物動態および薬効へ及ぼす影響を検討した。その結果、緑茶抽出物はラット肝ミクロソームにおける midazolam 1'-hydroxylation を 12.5 μg/mL の IC<sub>50</sub> 値で抑制し、シンバスタチンの C<sub>max</sub> を 3.3 倍、AUC を 3.4 倍上昇させた。一方、2 週間の緑茶 (カテキン 640mg/日) 飲用によりナドロールの C<sub>max</sub> および AUC は、ともに約 75%低下し、ナドロールによる収縮期血圧低下作用はほとんど消失した。これらの結果は、緑茶が CYP3A 活性を阻害し、CYP3A の基質となる薬物の血中濃度を高め、薬効を変化させる可能性があることを示している。ナドロール血中濃度を緑茶がどのようなメカニズムで低下させたのかについては現在検討中だが、本研究により、緑茶は医薬品の応答性における民族差の潜在的要因となることが強く示唆された。

A. 研究目的

薬物応答性に個体間差、民族差が存在し、その機序として薬物代謝酵素、薬物トランスポーター、薬物受容体や関連シグナル経路あるいは HLA の遺伝子多型などの内的要因が深く関わり、さらに、食事や文化などの外的要因も関与することが知られている。

近年、我が国の治験において国際共同治

験の割合が増加し、海外と同一プロトコールで臨床試験を実施する機会が増大している。このような背景で、薬物応答に民族差が存在するのか、存在したならばそれはどのような要因に由来するのかを明らかにすることは、今後わが国で国際共同臨床試験を実施していく上でも非常に重要である。

平成 21-22 年度「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」では、既存データから民族差が存在すると推測されたモキシフロキサシン、メロキシカム、シンバスタチン、モキシフロキサシンの血中濃度に、アジア人種間のみならず欧米人との間にも有意差は認められないことが明らかにされた。上記研究結果は、真の民族差を検討するためには、プロトコル、試験体制、検体測定、飲食物など外的変動要因を可能な限り統一することの重要性を強く示唆している。一方、日常における薬物応答は飲食物の嗜好など外的要因により修飾される可能性があり、これが広い意味での薬物応答の民族差の構成要素となりうるがその実態は明らかではない。

本研究では、日本人に飲用の機会が多い緑茶が薬物応答に及ぼす影響について検討し、民族差の外的要因となりうるのかを考察した。

## B. 研究方法

(1) 非臨床試験：雌性 SD ラット(11 週齢、250-300g)に緑茶抽出物 400mg/kg あるいは Cyp3a 阻害剤 troleandomycin 500mg/kg あるいは生食をシンバスタチン投与前に投与し、シンバスタチン投与後 6 時間までのシンバスタチンおよびシンバスタチン酸の血中濃度を解析した。さらに、ラット肝ミクロソームを用い Cyp3a プロブ薬の midazolam から midazolam 1'-hydroxylation への代謝に及ぼす緑茶抽出物の影響を検討した。

(2) 臨床試験：文書同意が得られた日本人が試験に参加した。試験はランダム化クロスオーバー法を用い、被験者は、緑茶またはミネラルウォーターをそれぞれ 14 日間交差して飲用した。日本人の緑茶摂取量は 1 日 700ml、カテキン換算量として 640mg/日

であった。被験者には、緑茶またはミネラルウォーターの飲用期間最終日にナドロール 30mg を単回投与し、投与前、投与後 0.5、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、6.0、8.0、24.0、48.0 時間のナドロールの血中濃度と血圧を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言に基づき、また「臨床研究の倫理指針」、「ゲノム薬理学を適用する臨床研究と審査に関するガイドライン」に則り実施した。すべての被験者から文書による同意を取得した。

## C. 研究結果

緑茶抽出物により、ラットではシンバスタチンの Cmax および AUC はそれぞれ 3.3 倍、3.4 倍上昇し、シンバスタチン酸の Cmax および AUC はそれぞれ 3.1 倍、2.3 倍上昇した(Table1)。これらの作用は、緑茶抽出物が troleandomycin と同様に Cyp3a を阻害するためと考えられた。一方、2 週間の緑茶（カテキン 640mg/日）飲用により  $\beta$  遮断薬 ナドロールの Cmax および AUC は、ともに約 75%低下し、ナドロールによる収縮期血圧低下作用はほとんど消失した(Figure 1)。緑茶という外的要因が薬物血中濃度を変化させ、薬物応答の民族差を生じさせる一因となる可能性が示唆された。

## D. 考察

本研究により緑茶抽出物が CYP3A を阻害し、その基質となるシンバスタチンの血中濃度を上昇させることが示唆された。CYP3A は多くの薬物を基質とする薬物代謝酵素であり、シンバスタチン以外の薬物

動態にも緑茶が影響を与える可能性がある。欧米人に比し、日本人は血中濃度が高くなることが多いとされるが、その要因に緑茶飲用が関与しているのかもしれない。一方、ナドロール血中濃度における緑茶の影響の機序については、薬物代謝酵素のみならず、薬物トランスポーターへの作用も含めて現在検討中である。

#### E. 結論

緑茶飲用により薬物動態が変化し、薬物効果も影響される可能性が示された。薬物応答の民族差を考慮する場合、日本人での緑茶飲用は無視できない外的因子と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Misaka S, Kawabe K, Onoue S, Werba JP, Girolini M, Watanabe H, Yamada S: Green tea extract affects cytochrome P450 3A activity and pharmacokinetics of simvastatin in rats. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* (in press), 2013.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

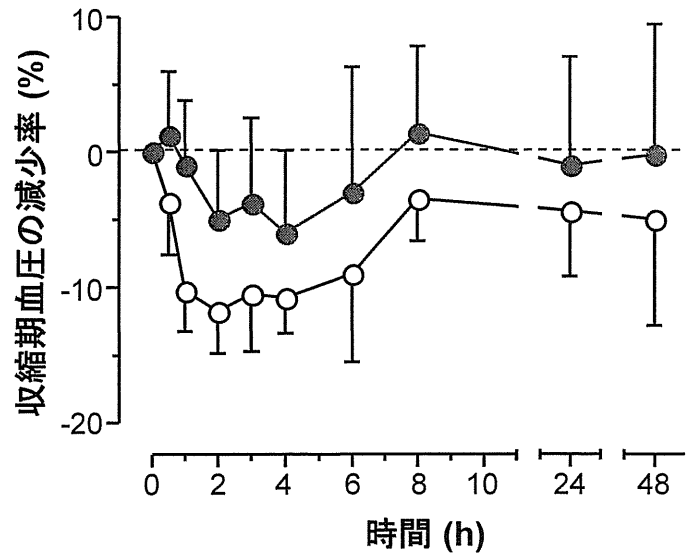
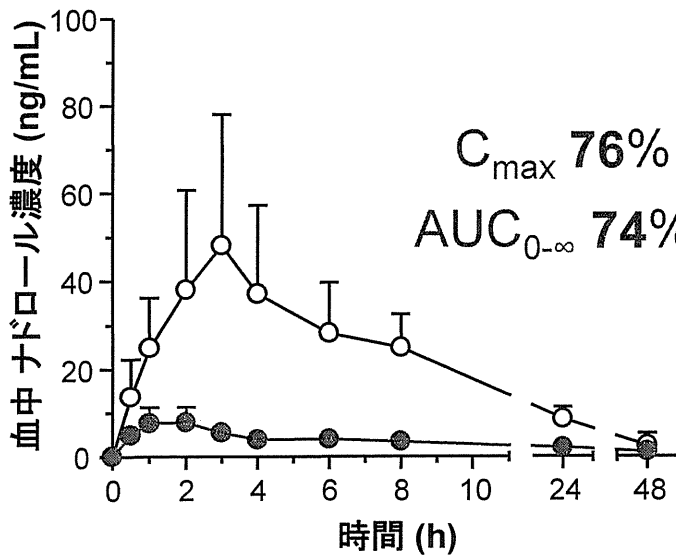
Table 1. Pharmacokinetic parameters of simvastatin and simvastatin acid after single oral administration of simvastatin (20 mg/kg) in rats pretreated with saline (control), green tea extract (GTE, 400 mg/kg) or troleandomycin (500 mg/kg)

	Control	GTE	Troleandomycin
Simvastatin			
$C_{max}$ (ng/mL)	115±23	378±102	1096 ±113***
$t_{max}$ (h)	1.5 (1.0-3.0)	4.0 (1.5-4.0)	1.5 (1.5-2.0)
$t_{1/2}$ (h)	1.6±0.6	1.2±0.2	1.8 ±0.3
AUC <sub>0-6</sub> (h·ng/mL)	301±51	1032±134*	3069 ±304***
Simvastatin acid			
$C_{max}$ (ng/mL)	655±273	2062±1123	2424 ±613
AUC <sub>0-6</sub> (h·ng/mL)	1918±880	4319±1730	6201 ±1586

<sup>a</sup> median values with range.  $C_{max}$ , maximum plasma concentration;  $t_{max}$ , time to maximum concentration;  $t_{1/2}$ , elimination half-life; AUC<sub>0-6</sub>, area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 6 h. \*,  $P<0.05$ , significant difference from control. Data expressed as the mean±SEM ( $n=5$ ).

# 緑茶がナドロールの体内動態に与える影響

● 緑茶  
○ プラセボ





平成 24 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）  
研究分担報告書

東アジア民族のデータを用いる新薬開発戦略の構築

研究分担者 宇山佳明

（独）医薬品医療機器総合機構 審査マネージメント部審査企画課長

**研究要旨：**

わが国での国際共同治験の実施は、2007年度以降増加傾向にあり、その対象疾患は、がん、循環器系疾患、精神・神経疾患が多いが、近年ではそれ以外の疾患領域でも実施されており多様化しつつある。しかしFY2012年度においても、その多くは医薬品開発の後期（第Ⅲ相）で実施されている場合が多く、今後より早期の国際共同治験に日本が参加していくことについて検討が必要と考えられた。また、近年では、国際共同治験を主たる臨床試験として承認される医薬品も増加している。特にアジア地域のみが参加して実施された国際共同治験に基づき承認される品目も増加傾向にあり、アジア地域での医薬品開発の重要性が高まっているものと考えられた。承認された品目に関して、国際共同治験の結果を評価する上での主な留意点を調査したところ、民族的要因の検討、民族間での薬物動態比較、日本人と全集団での結果の一貫性評価、極端に症例数が少ない場合の評価の限界等が挙げられ、バイオマーカー等の民族差にも着目した医薬品開発を考慮していくことが重要と考えられた。

以上より、日本における国際共同治験の実施は定着しつつあるが、より適切な評価を行うためには民族的要因が医薬品の有効性や安全性に及ぼす影響を科学的かつ正確に理解することが重要であり、さらなる事例の集積が必要と考えられる。今後、アジア地域、特に東アジア地域におけるデータの集積を積極的に行うことで、臨床開発の効率化と質の向上に貢献するとともに、東アジア地域で実施された国際共同治験の承認申請における利用を促進することにもつながるものと考えられる。

**A. 研究目的：**

1990年に設立されたICH（The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use）での成果として、医薬品規制に関する国際的整合化が着実に進んでいるが、それとともに医薬品開発の国際化も近年進展してきている。1998年に合意されたICH E5ガイドライン（外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針）の施行以降、日本での承認申請において、海外臨床データを利用するケースが増加しており、近年では、国際共同治験のデータが承認申請時の資料に含まれているケースも増加する傾向にある。また、最近では日中韓における規制当局間の連携が進みつつあり、これら東アジア地域で実施された臨床試験データの適切な利用も検討課題となっている。

このような状況において、日本人におけるベネフィット/リスクを適切に評価するためには、外国人データの収集方法や評価方法の最適化が重要と考えられる。

そこで、本研究では、医薬品の国際共同開発の現状を把握するとともに、海外データ、特に東ア

ジア地域で実施された臨床試験データを適切に評価するための留意点等を検討することを目的とした。

**B. 研究方法：**

本邦における医薬品承認審査情報や治験データ等に基づき、現状の把握と課題を抽出し、今後の方策について考察を加えた。

（倫理面での配慮）

本研究は、直接ヒトを対象としたり、ヒトのサンプルを用いる研究ではなく、個人情報等を取り扱うものではない。

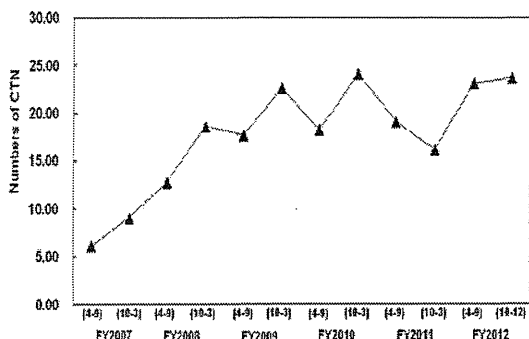
**C. 研究結果及び考察：**

日本で実施されている治験で、国際共同治験の割合は、2007年に「国際共同治験に関する基本的考え方について」（通知）が公表されて以降、年々増加しており、2012年度では、全治験の約23%程度が国際共同治験として実施されており、昨年よりも増加し、前期及び後期のいずれにおいても同様であった（図1）。

これら国際共同治験は、日米欧の他、他の東アジア地域、南米、オーストラリア、南アフリカ等

の多地域にまたがって実施されている場合が多かったが、日本を含む東アジア地域のみで実施されている治験もあった。

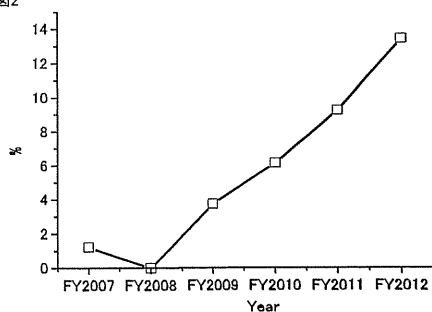
図1



これらの傾向は昨年とほぼ同様である。また、国際共同治験として実施されている治験の開発相は、2012年度において、約67%が第Ⅲ相試験、約28%が第Ⅱ相試験であり、これらの傾向は昨年度と同様で、依然として第Ⅲ相試験の割合が多く、第Ⅱ相試験が増加する傾向は認められていない。国際共同治験の対象疾患は、癌、循環器系疾患、中枢神経疾患が上位を占めていたが、近年では様々な疾患において国際共同治験が実施されていた。したがって、日本における国際共同治験の実施は定着しつつあると考えられるが、日本がより早期の段階から国際共同治験に参加できるように検討を進めていく必要があると考えられた。

また、2007年度以降に国際共同治験の実施が増加したことで、近年では、承認申請資料における主たる臨床試験が国際共同治験であった品目が増加しており、2012年度では、承認された医薬品のうち、約13%を占めていた(図2)。また、その中でも国際共同治験がアジア地域のみで実施された品目の割合も増加する傾向にあった。したがって、近年ではアジア地域における医薬品開発の重要性が高まっているものと思われ、治験における国際共同治験の実施割合を考慮すると、今後さらに国際共同治験を主たる臨床試験とする承認申請が増加するものと推測される。

図2



承認された品目について審査報告書での記載

内容から、国際共同治験の結果を評価する上での主な留意点を整理すると、以下のようなものであった。なお、いずれも承認可と判断された品目であり、承認上の大きな問題は認められていないことを考慮する必要がある。

- 東アジアを国際共同治験の主な治験実施地域とする場合であっても、民族的要因の考察は重要である。
- 日本人と白人との間で薬物動態に大きな差異が認められるが、日本人と東アジア人との間における差異が小さい場合には、東アジア地域における国際共同治験の実施が有用な選択肢となり得る。
- 全グループでの結果と日本人グループでの結果を比較して、結果の一貫性を確認することが評価において有用である。
- あるグループでの症例数が極端に少ないと、民族間で大きな差異があった場合に、その要因等について結論づけることは困難となる。

また、医薬品の標的分子や代謝酵素における遺伝子多型等の差異が医薬品の有効性及び安全性に影響を及ぼす具体的事例も集積されるつあり、目的とするバイオマーカーの発現頻度がアジア地域で多い場合(EGFRの変異等)等には、アジアにおける国際共同治験の実施が有用な開発手段になりえるものと考えられ、今後、民族的要因を考慮したバイオマーカーの適格性確認を進める必要がある、十分な科学的データを集積するためにも、治験において遺伝子検査用サンプルの長期保存等を進めていく必要があると考えられた。

なお、これらの審査経験や新たな科学的知見等を踏まえて平成24年9月に国際共同治験に関する基本的考え方(参考事例)が公表されている([http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new\\_drug/GCT\\_jirei.pdf](http://www.pmda.go.jp/kijunsakusei/file/guideline/new_drug/GCT_jirei.pdf))

#### D. 健康危険情報：

該当なし

#### E. 研究発表：

##### 論文発表

1. Ando Y, Uyama Y: Multiregional Clinical Trials: Japanese Perspective on Drug Development Strategy and Sample Size for Japanese Subjects. *J Biopharm Stat* (2012) 22(5): 977-987.
2. Otsubo Y, Ishiguro A, Uyama Y. Regulatory perspective on remaining challenges for utilization of pharmacogenomics-guided drug developments. *Pharmacogenomics*. (2013) 14(2): 195-203.

2. 宇山佳明. 国際共同治験の現状と海外データの評価. レギュラトリーサイエンス学会誌. (2013) 3(1): 67-73.

#### 学会発表

1. Uyama Y, Asian Ethnic Similarities and Differences: PMDA Point of View, 48<sup>th</sup> Annual DIA meeting, Philadelphia, USA (2012.6.28)
2. 宇山佳明, 国際共同治験の現状と海外データの評価, 第2回レギュラトリーサイエンス学会学術大会, 東京 (2012.9.2)
3. Uyama Y, genomics in patients with Japanese ancestry, EMA workshop on Pharmacogenomics; from science to clinical care, London, UK (2012.10.9)
4. 宇山佳明, 国際共同治験の現状と課題-レギュラトリーサイエンスの観点から-, 第22回日本臨床精神神経薬理学会/第42回日本神経精神薬理学会合同年会, 宇都宮 (2012.10.18)
5. 宇山佳明, PGxに基づく医療を普及させるためのDNAサンプル長期保存の課題, 第33回日本臨床薬理学会学術総会, 那覇 (2012.11.29)

F. 知的財産権の出願・登録状況:  
該当なし

G. 添付資料  
該当なし

平成 24 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）  
研究分担報告書

薬物動態における民族差が生じる要因に関する研究

研究分担者 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  
研究協力者 佐井 君江 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長  
研究協力者 杉山 永見子 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：

民族差要因として重要な機能変化を有する 2 種の多型及び 5 種の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。免疫グロブリンへの親和性に関連する多型に関しては、*FCGR2A* H131R で 0.131（1.6 倍）の頻度差が日中間で認められたが、ヨーロッパの地域差（0.305, 2.3 倍）より小さいものであった。また、薬疹発症や薬物性肝障害発症に関連する HLA 分子のハプロタイプについては、*HLA-B\*75* および *HLA-DQA1\*02:01* に関し、特に日中間で頻度差が存在した。また、フェニトインをモデル薬物とした反応性代謝物の生成に関する *in vitro* 遺伝子多型影響評価系を構築した。

A. 研究目的：

ドラッグラグの解消のため、本邦を含めた各国同時開発・承認に向けた国際共同治験の推進が重要とされており、さらに近年は、日本人と民族的に類似しているとされる東アジア共同治験の事例が増加している。しかし、その推進において問題となり得る民族差が、東アジアの中で、薬物動態および薬力学（有効性・安全性）において存在するか否かは、十分評価されていない。

ICH E5 ガイドラインによれば、民族差は内因性要因と外因性要因に分類されるが、内因性要因として重要な因子に、ゲノム上の塩基置換や挿入・欠失等の遺伝子多型がある。本研究は、主として東アジア（日中韓）における主要薬物動態・薬力学関連遺伝子の、十分評価の定まった機能変化をもたらす多型に関し、そのアレル頻度を比較して、民族差の有無を明らかにすることを目的とした。

また薬物代謝酵素による反応性代謝物の生成は、酸化ストレスの増大・蛋白質への結合に基づく機能変化による細胞障害、また新規抗原の創生によるアレルギー性副作用の発現につながる可能性が指摘されている。しかし、このような観点から民族差を解析した報告はない。そこで副作用発現につながる薬物動態学的な民族差の要因解明（特に遺伝子多型影響の解明）のため、ヒト肝由来試料を用いた *in vitro* 評価系の構築を行った。

B. 研究方法：

（1）主要薬物動態・薬力学関連遺伝子の機能多型におけるアレル頻度の民族差解析

主として文献調査により下記の機能変化をもたらす遺伝子多型、薬剤による副作用の発症と関連するハプロタイプに関して、主として東アジア各国におけるアレル頻度の比較を行った。

1. *FCGR2A* H131R (R:低親和性)
2. *FCGR3A* F158V (F:低親和性)
3. *HLA-B\*75*
4. *HLA-B\*35:05*
5. *HLA-B\*57:01*
6. *HLA-DQB1\*06:02*
7. *HLA-DQA1\*02:01*

同一民族で複数報ある場合には合算してアレル頻度を算出したが、同一国内でも、民族が明らかに異なる場合（例：中国におけるウイグル族や内モンゴル族）は別々に集計を行った。アレル頻度 0.1 以上の遺伝子多型については 0.1 以上の差を、0.1 未満の場合は 0.05 以上の差に注目した。また比較対照として、白人に関するヨーロッパにおける地域（東・西・南・北）差も併せて解析した。

なお、地域の分類は、国連における分類法（<http://unstats.un.org/unsd/methods/m49/m49regin.htm>）に従った。

（2）反応性代謝物の生成に関する *in vitro* 遺伝子多型影響評価系の構築

対象とするモデル薬物は、薬疹や肝障害が副

作用として報告されているフェニトイン及びアロプリノールとした。<sup>14</sup>Cで標識した各化合物は日本アイソトープ協会（東京）から購入した。白人由来の肝細胞のサイトゾル画分、およびマイクロソーム画分（各々150人分をプールした画分）、ヒト初代肝細胞（個人由来）、並びにNADPH regenerating systemは、日本BD Gentest社（東京）より購入した。

マイクロソーム画分、サイトゾル画分を主として用いたアッセイ系では、0.1 mM フェニトイン（231 KBq）または0.1 mM アロプリノール（227 KBq）、NADPH regenerating systemを含むリン酸緩衝液（pH 7.4）を37°Cで5分加温後、サイトゾル画分およびマイクロソーム画分を加え、攪拌後、37°Cで60分間インキュベートした。氷冷後、100,000 x gで60分間（4°C）遠心し、その上清と沈殿から各々タンパク質を抽出した。

肝細胞を用いたアッセイ系では、ブチオニンスルホキシミン（グルタチオン合成酵素阻害剤）を含むKHB（Krebs-Henseleit buffer）でCO<sub>2</sub>インキュベータにて、37°C、1時間処理後、0.1 mM フェニトイン（924 KBq）または0.1 mM アロプリノール（908 KBq）を含むKHBで37°C、2時間反応させ、100 x gで5分間（4°C）遠心した沈殿（細胞画分）からタンパク質を抽出した。

それぞれ抽出したタンパク質について、SDS-PAGEを行った。電気泳動後のゲルをPVDF膜に転写後、Phosphor screenへの露光を行った。

#### （倫理面での配慮）

本研究のうち、論文調査によるアレル頻度解析に関しては、該当しない。また、*in vitro*評価系に関しては、市販の白人由来肝臓のサイトゾル画分およびマイクロソーム画分、並びに初代培養肝細胞を用いたが、インフォームドコンセントを取得して採取された正当な試料であることを機関倫理審査委員会で認定されているものであり、倫理審査委員会の新たな承認は不要であった。

### C. 研究結果：

（1）主要薬物動態・薬力学関連遺伝子の機能多型におけるアレル頻度の民族差

#### 1. FCGR2A H131R（図1）

Fcγ受容体（FCGR）は、免疫グロブリンのFc領域と結合する受容体で、I、IIA、IIB、IIC、IIIA、IIIBのファミリーから構成される。FCGR2A遺伝子がコードするFcγRIIA受容体は、マクロファージや好中球に発現し

ており、貪食作用等に関与している。本多型は、免疫グロブリンの親和性（Hの方が親和性高い）に関連する多型である。抗CD20モノクローナル抗体抗腫瘍薬リツキシマブの奏効率低下との関連が報告されている。

FCGR2A H131Rのアレル頻度に関しては、日本人で0.207、韓国人で0.274、中国人（漢民族）で0.338であった。日中において、設定した基準値（アレル頻度0.1以上の場合は0.1）以上の差（頻度差0.131）が認められ、1.6倍の差であった。一方、ヨーロッパにおいては、北地域（0.537）、西地域（0.464）、南地域（0.480）の頻度は類似していたが、東地域における頻度（ロシア、スラブ人0.232）は他3地域と比較して低く、基準値以上の差（北地域と東地域間で、頻度差0.305、2.3倍）が認められた。

#### 2. FCGR3A F158V

本遺伝子がコードするFcγRIIIA受容体は、NK細胞やマクロファージに発現しており、抗体依存性細胞障害活性に関与している。本多型は免疫グロブリンの親和性（Vの方が親和性高い）に関与し、リツキシマブの奏効率や無再発生存期間の増加、抗HER2抗体トラスツズマブの奏効率や無増悪生存期間の増加と関連することが報告されている。

本多型のアレル頻度は、日本人で0.279、韓国人で0.327、中国人で0.349と類似しており、設定した基準値以上の民族差は認められなかった。ヨーロッパにおける地域差においても、北地域（0.322）、西地域（0.371）、南地域（0.380）の頻度は非常に類似しており、東アジアと同様に基準値以上の差は認められなかった。また、東アジア人とヨーロッパ人間の頻度も類似しており、本多型の民族差は小さいと考えられた。

#### 3. HLA-B75

HLA-B分子は、ヒト白血球抗原の一種で、クラスI型に属している。HLA抗原の血清型の一つB75には、HLA-B\*15:02、HLA-B\*15:08、HLA-B\*15:11、HLA-B\*15:21等が含まれている。HLA-B\*15:02は主として東南アジア人においてカルバマゼピン（CBZ）誘因性スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）と強い関連性があることが報告されている。また、HLA-B\*15:11は、日本人においてCBZ誘因性SJS/TENのマーカーである。また韓国人および台湾人ではHLA-B\*15:11が、タイ人ではHLA-B\*15:11とHLA-B\*15:21が、イン

ド人では *HLA-B\*15:08* が、それぞれ SJS/TEN 患者から検出されたとの報告がある。さらに CBZ は *HLA-B75* 分子に直接結合し、患者由来 T 細胞を活性化させて、細胞障害性を惹起することが示されている。

*HLA-B75* の頻度は、日本人 (0.008)、韓国人 (0.022) とともに低く、その差は 0.014 と基準値内 (0.1 未満の場合は 0.05 以上) であった。中国人 (漢民族) では日韓と比較して 0.144 と高く、特に日中では 0.136 のアレル頻度差 (18 倍) が認められ、民族差が存在することが示唆された。

一方、ヨーロッパでは、北、西、南、東どの地域においても *HLA-B75* のアレル頻度は極めて低く、調査した文献では検出されていなかった。

#### 4. *HLA-B\*35:05*

東南アジア人 (タイ人) において、抗 HIV 薬であるネビラピン誘因性皮膚疹の発症との関連が報告されている。

*HLA-B\*35:05* は、日本人及び韓国人では検出されず、中国人 (漢民族) でもアレル頻度 0.005 であり、東アジア人 3 民族ともに非常に稀なアレルであった。ヨーロッパに関しても、*HLA-B\*35:05* は、北、南、東では検出されず、西でもアレル頻度 0.0001 と非常に低かった。

一方、東南アジア人では、インドネシア人 (0.084)、マレーシア人 (0.081)、タイ人 (0.010)、ベトナム人 (0.041) で検出されており、東南アジア人特有のハプロタイプであると考えられた。

#### 5. *HLA-B\*57:01*

本ハプロタイプは、白人や黒人において、抗 HIV 薬であるアバカビル誘因性過敏症発症と関連性があることや、白人において、βラクタム系抗生物質であるフルクロキサシリン (国内未承認) による薬物性肝障害発症との関連性が報告されている。

*HLA-B\*57:01* のアレル頻度は、日本人では 0.0003、韓国人では 0.0021、中国人 (漢民族) では 0.010 であり、3 民族ともに頻度 0.010 以下と低く、基準値以上の差は認められないものの、日韓間で 7 倍、日中間で 33 倍の差が認められた。

ヨーロッパでも、北地域 (0.011)、西地域 (0.033)、東地域 (0.034)、南地域 (未検出) において基準値以上の差は認められなかった。

#### 6. *HLA-DQB1\*06:02*

*HLA-DQB1* は、ヒト白血球抗原のクラス II

型に属している分子である。*HLA-DQB1\*06:02* は、白人において、選択的 COX-2 阻害剤ルミラコキシブ (国内未承認) による薬物性肝障害発症との関連が報告されている。

本ハプロタイプの頻度は、日本人では 0.065、韓国人では 0.074、中国人 (漢民族) では 0.085 と、頻度差は設定した基準値以下であり、顕著な差は認められなかった。ヨーロッパ 4 地域における頻度は、東 (0.119)、北 (0.156)、西 (0.114)、南 (0.124) と類似しており、いずれも頻度差は基準値以下であった。本ハプロタイプによる薬物性肝障害に関し、民族差は少ないと考えられる。

#### 7. *HLA-DQA1\*02:01* (図 2)

*HLA-DQA1* は、ヒト白血球抗原のクラス II 型に属している分子である。主に白人において、EGFR と HER2 に働く分子標的薬ラパチニブによる薬物性肝障害発症との関連が報告されている。

東アジア 3 民族では、韓国 (0.070)、中国 (0.102) と比較して、日本人における頻度は 0.007 と非常に低く、日韓で 0.063、日中で 0.095 と基準値以上の差が認められ、ともに 10 倍以上の差であった。従って、日本人と韓国人及び中国人の間で、ラパチニブに起因する薬物性肝障害発症の頻度に差が見られる可能性が考えられる。一方、ヨーロッパ 4 地域における各頻度は、北 (0.138)、西 (0.112)、南 (0.149)、東 (0.141) と、類似しており、顕著な差は認められなかった。

#### (2) 反応性代謝物の生成に関する *in vitro* 遺伝子多型影響評価系の構築

マイクロソーム画分 (2mg) を用いて、NADPH 添加条件下で <sup>14</sup>C-フェニトインと反応させた沈殿画分から得られた抽出タンパク質を対象に解析した結果、バンドが検出された。また、初代培養肝細胞を用いた実験でも、細胞内グルタチオンレベルを低下させた条件で、薄いながらバンドが認められた。これらバンドは、<sup>14</sup>C-フェニトインが共有結合したアダクトタンパク質と推定された。

フェニトインを用いた実験を踏まえて、<sup>14</sup>C-アロプリノールを用いて、マイクロソームおよびサイトゾル画分を主として用いたアッセイ系、肝細胞を用いたアッセイ系を実施したが、どちらも明確なバンドは得られなかった。

#### D. 考察

(1) 主要薬物動態・薬力学関連遺伝子の機能多型におけるアレル頻度の民族差

調査対象とした2種の遺伝子多型、及び5種のHLAタイプにおいて、ヨーロッパ4地域における頻度差は、FCGR2A H131R以外の多型、ハプロタイプについては、基準値として設定した値以下であった。FCGR2Aの多型は、東アジア3民族間及びヨーロッパの4地域において、基準値以上の頻度差が認められたが、ヨーロッパにおいては最大で2.3倍(頻度差0.305)、日中間で1.6倍(頻度差0.131)とヨーロッパにおける違いの方が大であった。一方、東アジア3民族では、HLA-B\*57:01、HLA-DQA1\*02:01、HLA-B\*57:01において、特に日本と中国間で10倍以上の差が認められた(基準値以上の差は、前2者)。

従って、抗体医薬の有効性に関する多型頻度については、東アジア3民族、日中韓における民族差は、ヨーロッパの地域差に比べて小さいことが示唆された。一方、薬疹や薬物性肝障害発症に関連するHLA分子のハプロタイプでは、民族差の存在が、特に日中間で示唆された。

今後も、薬物動態・薬力学関連の遺伝子につき、対象を増やして、さらなる調査・解析を行う予定である。

(2) 反応性代謝物の生成に関する *in vitro* 遺伝子多型影響評価系の構築

アロプリノールによる重症薬疹では、HLA-B\*58:01の関与が報告されており、このハプロタイプでは東アジア内で頻度に民族差が認められている(日本人:0.004、韓国人:0.061、中国人:0.074)。しかし、本ハプロタイプのみで、重症薬疹発症の民族差は説明できないとされる。さらなる民族差要因の探索のため、ヒト肝由来試料を用いた、ハプテン仮説に基づく *in vitro* 評価系の構築を行った。

モデル化合物として用いたフェニトインでは、ミクロソーム画分でNADPH依存的にバンド(フェニトイン結合蛋白質)が認められ、その生成にシトクロムP450酵素の関与が示唆された。即ち、シトクロムP450の活性がアダクト形成に重

要と考えられ、その遺伝子多型が重症薬疹発症の民族差要因になり得ると考えられた。また細胞内グルタチオンの関与も示唆され、グルタチオン転移酵素等の遺伝子多型の重要性が推定された。

一方、アロプリノールでは、明確なバンドは認められなかった。特に、肝細胞を用いたアッセイ系では、アロプリノールが肝細胞中に取り込まれていない可能性が考えられたため、次年度は肝細胞を破碎したホモジネートを用いたアッセイ系等を検討する予定である。

#### E. 健康危険情報:

該当無し

#### F. 研究発表:

##### 論文発表

1. Kaniwa N, Saito Y.: Pharmacogenomics of severe cutaneous adverse reactions. *Pharmacogenomics*, **14**: 595-598 (2013).
2. Kaniwa N, Saito Y.: Pharmacogenomics of severe cutaneous adverse reactions and drug-induced liver injury. *J. Hum. Genet.*, in press.

##### 学会発表

1. 斎藤嘉朗: 副作用予防における遺伝子情報活用の現状と展望(SJS, TEN)。医療薬学フォーラム2012(2012.7、福岡市)
2. 斎藤嘉朗、前川京子、佐井君江、鹿庭なほ子、黒瀬光一: ヒト試料を用いたバイオマーカー研究の現状と問題点。第33回日本臨床薬理学会学術総会(2012.11、沖縄県宜野湾市)。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況:

該当無し

## FCGR2A H131R

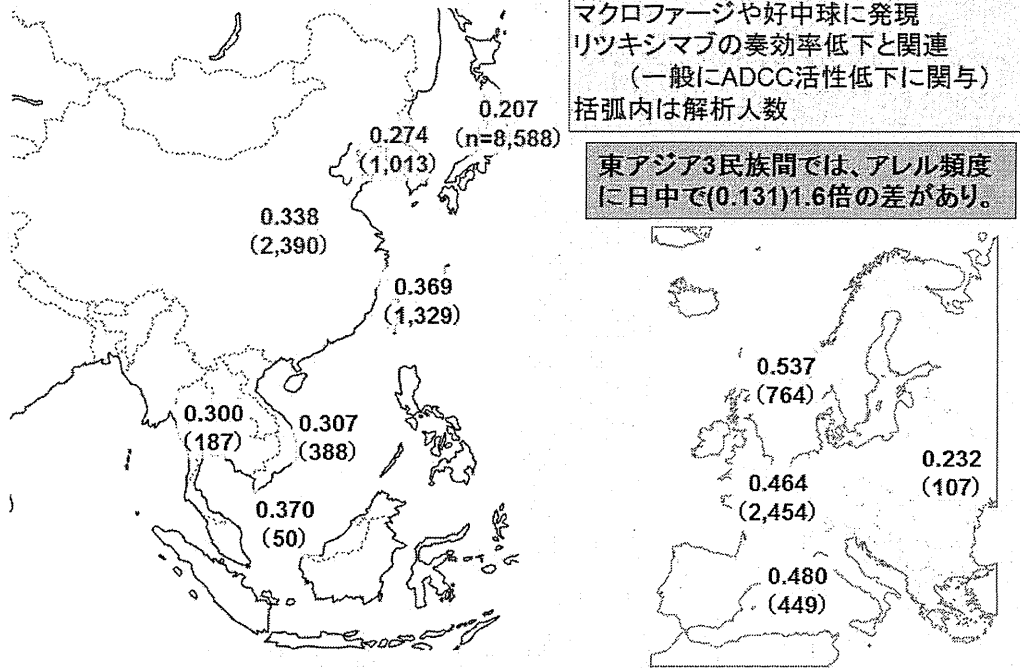


図1 アジアおよびヨーロッパにおける FCGR2A H131R のアレル頻度分布

## HLA-DQA1\* 02:01

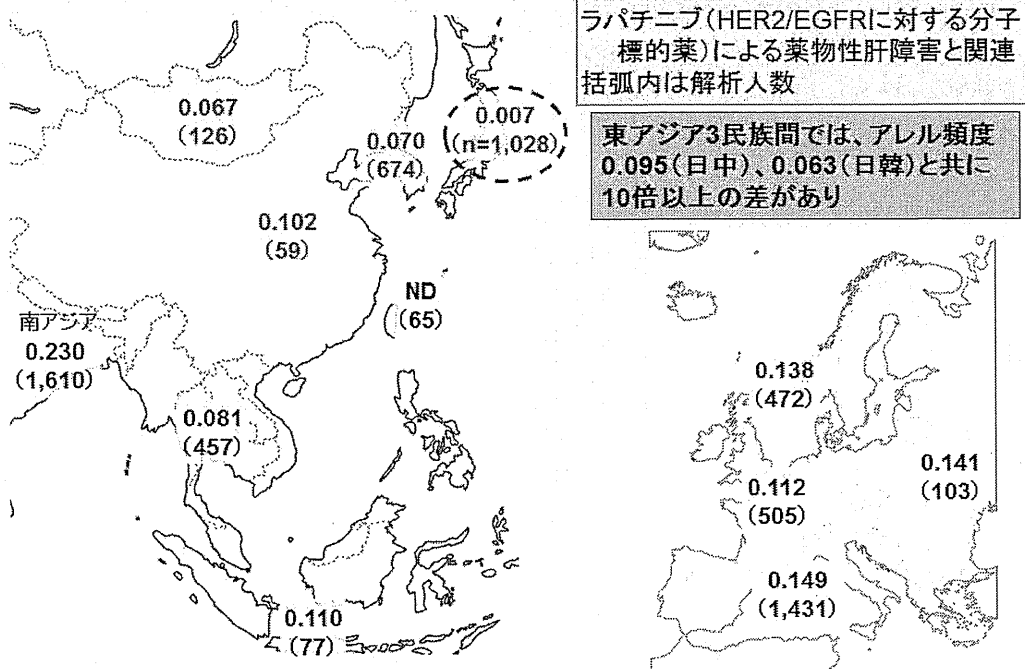


図2 アジアおよびヨーロッパにおける HLA-DQA1\* 02:01 のアレル頻度分布



母集団薬物動態解析による東アジア民族間における民族的要因の探索

研究分担者 松本 宜明 日本大学 教授

**研究要旨：**薬物動態の変動要因を解明することは、医薬品開発に不可欠である。変動要因として遺伝的な内因的要因に加え環境などの外因的要因からも影響を調べる必要がある。これまで東アジア諸民族間での医薬品の有効性及び安全性に関する民族差について科学的な検証が行われている。本研究では、平成 21 年度～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た、遺伝子情報を考慮した母集団薬物動態解析により、民族的要因について明確化することを目的とした。シンバスタチン、モキシフロキサシン及びメロキシカムについて、同一の試験計画に基づいて、日本人、韓国人及び中国人の健康成人男子における臨床試験が行われた。また、対照として、米国在住の白人に対して同様な試験計画による試験が行われた。これらの試験データを用いて母集団薬物動態解析を行ったところ、シンバスタチンについては共変量として、シンバスタチンとオープンアシッド体間のクリアランスに脂肪量が、オープンアシッド体の分布容積に民族差が見出された。また、メロキシカムについては共変量として、メロキシカムのクリアランスに遺伝子多型が、分布容積に除脂肪体重が見出された。モキシフロキサシンは基本モデルが構築でき、モキシフロキサシン代謝物の M1 及び M2 を含めたモデルに対し、継続して共変量探索を実施し、最終モデルを構築する。各々の母集団薬物動態解析により薬物動態学的観点における民族差の本質的な原因について明らかにすることは、医薬品開発の効率化に重要である。

**A. 研究目的：**

医薬品開発は、新規物質の有効性及び安全性を調べ、さらに薬物動態を明確にし、最適な投与量、投与方法で治療が行えるよう研究を進めることである。新規物質は未知なる様々な薬理作用があるため、多岐にわたる応答性の研究が必要である。さらに薬物治療を確実に保証するために、血液中濃度の測定結果を用いて、体内での薬物動態を検討することが必須となる。また、開発候補薬物に対して、開発期間を短縮するためには、東アジア地域において効率的な国際共同治験を行う治験システムが必要となるが、その際には、民族的な背景を明らかにし、医薬品の有効性及び安全性を保証する必要がある。医薬品の有効性及び安全性を担保するための資料として薬物動態の変動要因解析は各臨床試験の段階で重要となるが、薬物動態は環境などの外因的要因からも影響を受けることから、東アジア諸民族での医薬品の薬物動態に関する民族差について遺伝的な内因的要因も含めさらなる科学的な検証を行う必要がある。平成 21 年度～22 年度に、日中韓および白人を対象とした臨床薬物動態試験が実施され、民族間での薬物動態の特徴が明らかにされた。本研究では臨床薬物動態試験の結果から、薬物動態学的観点における民族的要因および遺伝的要因を、母集団薬物動態解析により探索することを目的とした。母集団薬物動態は複合的な要因の影響を分離分

析できることが特徴の 1 つである。臨床薬物動態試験では、市販されているシンバスタチン、モキシフロキサシン及びメロキシカムを用いて、同一の試験計画に基づいて、日本人、韓国人及び中国人の健康成人男子における臨床試験を実施し、薬物動態の民族差について検討する。対照として、米国在住の白人に対して同様な試験計画による試験を実施し、薬物動態を検討する。これまでにモデルに依存しない方法で民族間における薬物動態が検討されていることから、母集団薬物動態解析法を用いて、薬物動態に影響を与える因子（共変量）の 1 つとして民族差を取り扱い、多面的に遺伝的多型も含め民族差の本質的な原因について検討する。

**B. 研究方法：**

シンバスタチン：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（UMIN000003644）によって得られたデータを対象とした。日本人、韓国人、中国人及び白人、各民族 40 名、合計 160 名の健康成人男性を対象とし、シンバスタチン 20 mg を非盲検下で単回投与した後の血漿中薬物濃度を測定した。採血時間はシンバスタチン投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、5、6、8、12 及び 24 時間後とし、シンバスタチン及び 4 種類の代謝物を測定した。

各測定物のモデルは最も簡易なモデルである 1

ーコンパートメントモデルを用いた。薬物動態パラメータの個体間変動は対数正規分布を仮定した。残差変動は等比誤差モデルを仮定した。最初にモデル構築可能な代謝物の選定を行った。

モキシフロキサシン：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

(UMIN000002968) によって得られたデータを対象とした。例数は日本人、韓国人、中国人及び白人でそれぞれ 20、19、20 及び 20 例、計 79 例であった。モキシフロキサシン 400 mg を単回投与後の未変化体及び代謝物である M1 並びに M2 における血漿及び尿のデータを対象とした。採血時間はモキシフロキサシン投与前、投与後 0.5、1、1.5、2、3、4、6、12、24、36、及び 48 時間、採尿については投与前、投与後 0-6、6-12、12-24 及び 24-48 時間に採取した。

基本モデルとして、未変化体、M1 及び M2 に対して、尿中排泄を加味した経口 1-コンパートメント及び 2-コンパートメントモデルを検討した。また、薬剤の吸収モデルとしてはラグタイム有りの一次吸収モデル及び transit model を検討した。薬物動態パラメータの個体間変動は対数正規分布を仮定した。残差変動は比例誤差モデル、加法誤差モデル及び混合誤差モデルを検討した。

メロキシカム：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

(UMIN000004173) によって得られたデータを対象とし、基本モデルを検討した。メロキシカム体内動態は腸肝循環を示す報告があるため、三角関数および腸管コンパートメントにより腸肝循環を記述するモデル、肝初回通過効果により腸管に排泄されたメロキシカムが、再び吸収され全身循環に到達する初回通過効果-再吸収モデルを新たに検討した。構築された基本モデルに対し共変量探索を行った。

モデル評価：母集団薬物動態解析には非線形混合効果のプログラム NONMEM 7.2.0 (First order conditional estimate with interaction (FOCE-I) 法) を用いて計算を実施した。共変量探索は、基本モデルに共変量を 1 つずつ検討し、最も p 値が低い共変量をモデルに組み入れた。その後、共変量を組み入れたモデルを新たな基本モデルとし、前の共変量探索で p 値の組入れ基準を満たしたものを再度検討した。このステップを繰り返し、基準を満たさなくなるまで共変量探索を実施し full model を構築した。Full model より共変量を 1 ずつ除外し、除外基準を満たした共変量を除いたモデルを最終モデルとした。最終モデルを用いて濃度推移をシミュレーションし、共変量による血中濃度推移への影響を調べた。NONMEM により算出される目的関数値、パラメータ推定値の

95%信頼区間及び血漿中濃度データの予測値 (母集団平均パラメータ推定値より算出した母集団予測値及び被験者ごとの経験ベイズ推定パラメータ推定値より算出した個別予測値) と実測値のプロット、投与後時間および母集団予測値に対する重み付き残差のプロット等の視覚的評価に基づき総合的に判断した。なお NONMEM 7.2.0 による計算結果の検証等を株式会社ベルシステム 24 に委託した。

(倫理面での配慮)

本研究で解析するデータの研究計画は大学病院医療情報ネットワーク (Universityhospital Medical Information Network, UMIN) に登録されている。本研究の解析は、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、母集団薬物動態解析については倫理審査委員会 (日本大学薬学部臨床研究に関する倫理審査委員会及び国立医薬品食品衛生研究所研究倫理審査委員会) で審査され承認を受けた。

### C. 研究結果：

シンバスタチン：シンバスタチン (SV) 及び代謝物の 1 つであるオープンアシッド体 (SVA) のデータは、薬物動態パラメータの計算が正常に収束した。モデル評価の結果、シンバスタチン及びオープンアシッド体を各々 1 つのコンパートメントとし、各コンパートメントから排泄し、シンバスタチンからオープンアシッド体のコンパートメントに連結するモデルが基本モデルとして構築できた。シンバスタチンからオープンアシッド体へのコンパートメント間クリアランスの変動要因として脂肪量および一部の遺伝子多型が認められた。オープンアシッド体の分布容積の変動要因として民族差が認められた。変動要因として認められた脂肪による血中シンバスタチン (図中黒破線) およびオープンアシッド体濃度推移 (図中グレー破線) の変動を確認するため、シンバスタチン 20 mg 単回投与における投与後 24 時間までの典型的な被験者の血中濃度推移をシミュレーションした。図 1 に脂肪量の影響を示す代表的被験者シミュレーションカーブを示す。脂肪の少ない被験者によるコンパートメント間クリアランスの上昇により、オープンアシッド体血中濃度の上昇が認められた (A)。図 2 にオープンアシッド体の分布容積の変動要因として民族差の影響を示す代表的被験者のシミュレーションカーブを示す。日本人に比べ、韓国人、白人、中国人の順に分布容積が大きくなり、対応してオープンアシッド体血中濃度の低下が認められた。

モキシフロキサシン：未変化体、M1 及び M2 の薬物動態を記述するために 11 のコンパーメン

トを用いてモデル構築を試みた。初回通過効果による M1 及び M2 の生成はバイオアベイラビリティを用いて表現した。代謝機構もモデルに加えた。尿中排泄を考慮した経口 2-コンパートメントモデルに対し、全ての薬物動態パラメータに個体間変動を仮定した場合には、薬物動態パラメータの算出のための繰り返し計算は正常に収束しなかったが、吸収速度定数、クリアランス、中心コンパートメント分布容積のみに個体間変動を仮定した場合には、薬物動態パラメータの算出が正常に収束した。また、尿中排泄を考慮した経口 1-コンパートメントモデルに対し、吸収速度定数、クリアランス、分布容積に個体間変動を仮定した解析においても、薬物動態パラメータの算出は正常に収束した。モデル評価の結果、吸収モデルとしてはラグタイム有りの一次吸収モデルが、未変化体、M1 及び M2 のコンパートメントモデルとしては、それぞれ尿中排泄を考慮した経口 2-コンパートメントモデル、経口 2-コンパートメントモデル及び経口 1-コンパートメントモデルが基本モデルとして構築できた。予備的な結果として、未変化体のみモデルに対し、遺伝子及び民族差の影響を含めた共変量探索を実施した。未変化体の腎クリアランスに eGFR と民族差が、未変化体の分布容積に体表面積が、また未変化体のバイオアベイラビリティに民族差が共変量として full model に組み込まれた。

メロキシカム：三角関数により腸肝循環を表したモデルは、薬物動態パラメータの算出が正常に収束しなかった。薬物動態パラメータの算出が正常に収束し、目的関数値が低値を示した初回通過効果-再吸収モデルを基本モデルとし、共変量探索を行った。クリアランスの変動要因として *CYP2C9* 遺伝子多型が、分布容積の変動要因として除脂肪体重が認められた。薬物動態パラメータの東アジア民族間差および東アジア民族と白人との人種差は見出されなかった。変動要因として認められた *CYP2C9* 遺伝子多型および除脂肪体重による血中メロキシカム濃度推移の変動を調べるため、メロキシカム 7.5 mg 単回投与における投与後 72 時間までの血中メロキシカム濃度推移をシミュレーションした。図 3 に *CYP2C9* 遺伝子多型の影響を示す代表的被験者、図 4 に除脂肪体重の影響を示す代表的被験者のシミュレーションカーブをそれぞれ示す。*CYP2C9* 遺伝子多型によるクリアランスの低下により、消失の遅延が認められた。除脂肪体重の変化による最高血中濃度の変化が認められた。

#### D. 考察：

民族差が生じる可能性のある背景要因の違い

を可能な限り少なくした統一試験計画を用いた臨床薬物動態試験によって、薬物動態における民族差は既存の異なる試験計画に基づいて実施した結果と比較して、著しく減少することが、平成 21 年度～22 年度の「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）により示されている。この報告ではモデルに依存しない方法を用い薬物動態の民族差が検討されている。そこで本研究では様々な要因を分離分析可能な母集団薬物動態解析を用いて検討を行った。

各々の薬剤における共変量探索による民族差の有無の検討方法は以下のように考えられる。個体間変動を仮定した薬物動態パラメータの民族差の有無の検出として、以下に示す式

$$PK_i = PK_{jp} \times \theta_{ETHNIC} \times e^{\eta}$$

に従い、日本人の薬物動態パラメータを基準とし、中国人、韓国人、白人の薬物動態パラメータの平均値と日本人の薬物動態パラメータの平均値の比を算出する。

ただし、 $PK_i$  は個人の薬物動態パラメータ、 $PK_{jp}$  は日本人の母集団薬物動態パラメータの平均値、 $\theta_{ETHNIC}$  は中国人、韓国人及び白人の母集団薬物動態パラメータと日本人の母集団薬物動態パラメータのそれぞれの比、 $\eta$  は平均値ゼロ、分散  $\omega^2$  の正規分布に従う個体間変動を示す。共変量の検出は、個体間変動を加味した薬物動態パラメータに対して、薬物代謝・動態に関連する遺伝子多型情報（シンバスタチン、*CYP3A4/5* 及び *SLCO1B1*；モキシフロキサシン、*UGT1A1*；メロキシカム、*CYP2C9*）および対象薬物の特徴を反映すると推察される臨床検査値（Total Protein、Albumin、Creatinine、Uric Acid、AST、ALT、 $\gamma$ -GTP、Total Bilirubin、Direct Bilirubin、ALP、LDH 等）、年齢、体重、体表面積、BMI、除脂肪体重、脂肪量、eGFR、喫煙歴、日常的なアルコール摂取の有無等を共変量としてモデルに組み込む。連続量は次式

$$PK_i = PK_{pop} \times (COV/COV_{median}) \theta \times e^{\eta}$$

カテゴリカルデータは次式

$$PK_i = PK_{pop} \times \theta_{CATEGORY} \times e^{\eta}$$

に従いモデルに組み込む。ただし、 $PK_i$  は個人の薬物動態パラメータ、 $PK_{pop}$  は薬物動態パラメータの母集団平均値、COV は共変量候補データ、COVmedian は共変量候補データの中央値、 $\theta$  は連続変数の共変量の効果、 $\theta_{CATEGORY}$  はカテゴリカルデータの共変量の効果を示す。

最終モデルの決定として、検出された民族差および共変量探索の工程により検出された共変量候補すべてをモデルに組み込んだモデルを full model とし、共変量候補または民族差を 1 つ除い

たモデルを reduced model とする。Reduced model と共変量候補または民族差を除く前のモデルを比較することにより、影響が大きい共変量候補を選択し、最終モデルを決定することが可能と考える。

以上、同一の試験計画に基づく臨床薬物動態試験を母集団薬物動態解析により薬物動態に影響を与える因子を調べ、民族差の本質的な原因について検討することは、新規医薬品開発に有用な情報を与えると考える。本年度は、遺伝子多型を含め詳細に薬物動態への影響を解析した。シンバスタチンについては共変量として、シンバスタチンとオープンアシッド体間のクリアランスに脂肪量が、オープンアシッド体の分布容積に民族差が見出された。メロキシカムについては共変量として、クリアランスに遺伝子多型が、分布容積に除脂肪体重が見出された。モキシフロキサシンはM1及びM2を含めたモデルに対し、共変量探索を実施し、最終モデルを構築する必要がある。これらの検討は今後さらに詳細に検証する必要があると考えられ、民族差の本質的な原因を明確にすることは、今後の医薬品開発の効率化につながり、開発期間短縮及び諸外国との国際共同治験推進に貢献するものと考ええる。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表：

1. 浅野梓、青山隆彦、山田香苗、林宏行、青山幸生、松本宜明「プロポフォール之母集団薬物動態/薬効解析」(第 29 回 日本 TDM 学会・学術大会 2012 年 6 月 16 日 神戸)
2. 榎石美聡、青山隆彦、飯盛美由紀、中野行孝、林宏行、松本宜明、藤戸博「アジスロマイシン坐剤の in vitro - in vivo 相関を用いた薬物動態モデルの構築」(医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム 2012 年 7 月 14 日 福岡)
3. 島田崇史、辰野正浩、青山隆彦、上野高浩、福田昇、藤田朋恵、鈴木立紀、池田康彦、熊谷雄治、松本宜明「メタボリックシンドロームに関わる検査値(レプチン, アディポネクチン)の 24 時間経時的推移の基礎検討」(医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウム 2012 年 7 月 14 日 福岡)
4. 牧田朋実、辰野正浩、青山隆彦、上野高浩、福田昇、藤田朋恵、鈴木立紀、池田康彦、熊谷雄治、松本宜明「メタボリックシンドロームに関わる検査値 (HDL・LDL コレステロール, 中性脂肪) の 24 時間経時的推移の基礎検討」(医療薬学フォーラム 2012 第 20 回クリニカルファーマシーシンポジウ

ム 2012 年 7 月 15 日 福岡)

5. 平田清貴、白石振一郎、青山隆彦、奈良弘恵、大下順子、松本宜明、片山志郎、横田裕行「集中治療患者におけるアルベカシンの最高血中濃度と効果に関する検討」(第 33 回日本臨床学理学会 2012 年 11 月 30 日 沖縄)
6. 辰野正浩、青山隆彦、牧田朋実、島田崇史、上野高浩、福田昇、藤田朋恵、鈴木立紀、池田康彦、熊谷雄治、松本宜明「メタボリックシンドロームに関わる検査値 (アディポネクチン・レプチン) の 24 時間経時的推移の基礎検討」(第 33 回日本臨床学理学会 2012 年 11 月 30 日 沖縄)
7. 鈴木大輔、青山隆彦、頭金正博、斎藤嘉朗、川合眞一、松本宜明「メロキシカム母集団薬物動態解析による薬物動態の民族間差の検討」(日本薬学会第 133 年会 2013 年 3 月 29 日 横浜)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況：

なし

#### H. 添付資料

- (1) Kajiwara M, Ueno T, Fukuda N, Matsuda H, Shimokawa T, Kitai M, Tsunemi A, Fuke Y, Fujita T, Matsumoto K, Matsumoto Y, Ra C, Soma M. Development of PI Polyamide Targeting Fc Receptor Common Gamma Chain for The Treatment of Immune-Complex Related Renal Disease. *Biol Pharm Bull.* 2012, 35(11), 2028-35.
- (2) Kamei T, Aoyama T, Tanaka C, Nagashima T, Aoyama Y, Hayashi H, Nagase H, Ueno T, Fukuda N, Matsumoto Y. Quantitation of pyrrole-imidazole polyamide in rat plasma by high-performance liquid chromatography coupled with UV detection. *J Biomed Biotechnol.* 2012, Article ID 715928.