

201303020B

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 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成 26 (2014) 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 23～25 年度 総合研究報告書

研究代表者 川 合 眞 一

平成 26 (2014) 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 9

竹内 正弘 19

吉成 浩一 26

渡邊 裕司 42

宇山 佳明 45

齋藤 嘉朗 50

松本 宜明 62

田中 廣壽 68

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

吉 成 浩 一

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

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抗体・ワクチンセンター免疫病態分野

Ⅱ. 総括研究報告

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、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。平成 19～20 年度には文献調査により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、平成 21～22 年度には日中韓米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た。しかし、民族差を知るためには薬物動態のみならず、医薬品の応答性、すなわち薬力学的観点から検討する必要がある。そのため、平成 23-25 年度の本研究では、医薬品の国際共同開発及び臨床データ共有において、薬物動態および薬力学的観点から特に東アジアでの民族的要因を明確化することを目的とした。

【薬物動態における民族差が生じる要因に関する研究】

平成 21～22 年度の日中韓米における薬物動態試験について母集団薬物動態解析を行った。メロシキカム、シンバスタチン及びモキシフロキサシンの母集団薬物動態解析を行い、薬物動態に対する影響因子を調べ、さらに薬効への影響を考察した。メロシキカムの解析では、クリアランスに対する CYP2C9 遺伝子多型の影響が大きく認められた。 $*3/*3$ の変異は薬効に大きく影響すると考えられる。シンバスタチンの解析では、オープンアシッド体の分布容積に対する年齢の影響が認められたが、薬効への変動は小さいと考えられる。モキシフロキサシンの未変化体については、腎クリアランスに対する GFR と韓国人、分布容積に対する LBM と韓国人の影響が認められた。代謝物 2 種については BSA、UGT1A1 遺伝子多型並びに白人及び韓国人の影響が認められた。これらの影響による薬効への変動は小さいと考えられる。（松本）

民族差要因として重要な機能変化を有する薬物動態関連の 23 遺伝子 40 多型について、東アジア諸民族と日本人との多型頻度差を文献調査した。CYP2A6*4、CYP2D6*10、HLA-A*31:01、HLA-B*58:01、HLA-B*75、HLA-DQA1*02:01、FCGR2A H131R で、あらかじめ設定した基準値以上の頻度差が認められたことから、注意すべきと考えられた。また代謝酵素の遺伝子多型が、医薬品の蛋白質アダクト形成に関与することを示唆する結果が得られ、副作用発現の人種差の一因となっている可能性が考えられた。（斎藤）

CYP3A4 の発現とコレステロールホメオスタシスの関連について培養細胞を用いて解析した。その結果、コレステロール代謝物で活性化される LXR α は CYP3A4 の構成的発現を正に調節すること、LXR α の活性化は異物応答性の PXR を介した CYP3A4 発現を抑制すること、培地中コレステロールの欠乏やコレステロール欠乏時に活性化される SREBP-2 の過剰発現は CYP3A4 発現を抑制することを見出した。（吉成）

pregnane X receptor (PXR) は胆汁酸や薬剤をリガンドとし、それらの吸収・分配・代謝・排泄を担う転写因子である。質量分析法による検討から、PXR のコファクターとして、すでに報告のある SHP/NCOB2、NCoR2/SMRT、SRC1/NCOA1 と 2、SRC2/GRIP1、NRIP1/RIP140、PGC-1、FOXO1、CBP/p300、に加え、PKM2 を同定した。近年、PKM2 は悪性腫瘍における代謝を介した腫瘍増殖促進因子として注目されている。すなわち、われわれの結果は PXR による薬物などの代謝と腫瘍の関連を示唆し、腫瘍発生の民族差や新たな抗悪性腫瘍薬開発に新たな方向性を与える。（田中）

【薬力学における民族差が生じる要因に関する研究】

東アジア諸民族を対象にした国際共同治験を推進するためには、東アジア民族間での医薬品による応答性の民族差に関する研究が重要になる。そこで、日本、韓国および米国での実診療における抗凝固薬（4 薬剤）、降圧薬（8 薬剤）、抗糖尿病薬（3 薬剤）の処方量を調査し、各国での個々の患者に最適化された処方量の平均値を比較した。その結果、3 カ国での平均処方量は、日韓では平均処方量の

差はないが、米国の平均処方量とは大きな差がみられるものが多かった。しかし、一部の医薬品については、各国での承認用量に影響を受けていると考えられ、日韓の間においても差がみられた。(頭金・川合)

関節リウマチ治療薬に対する薬物反応性は国によって異なることがある。手術時に得られた関節リウマチ患者の滑膜組織から DNA を抽出し、外来微生物の潜在感染を検討した。今年度は EB ウイルス感染を検討したが、対照の変形性関節症とは感染率に有意差がなかった。また、*HLA-DRB1* 遺伝子との関連性も認めなかった。関節リウマチの代表的治療薬であるメトトレキサートは細胞内でグルタメート化して作用するプロドラッグである。メトトレキサートの細胞内代謝に関わる種々の酵素と細胞内濃度との関連性を調べたところ、GGH の遺伝子変異がある群では細胞内濃度が高く、副作用の一部と関連していた。(川合)

薬物応答の民族差には、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。本研究では緑茶が薬物応答に及ぼす影響を検討し、高カテキン含有緑茶の飲用により β 遮断薬ナドロールの C_{max} と AUC が低下し、その降圧や心拍数低下作用は消失することを明らかにした。緑茶は薬物トランスポーター OATP1A2 を阻害し、その基質薬の腸管吸収を低下させることにより薬物応答を変化させ、民族差を生じる潜在的要因となる。(渡邊)

多地域臨床試験における薬物動態、治療効果の一貫性を評価するために、頻度論および経験ベイズ法による評価指標を提案した。モンテカルロシミュレーションを用いて、これらの指標と従来法との比較検討を行った。頻度論に基づいた指標は量的かつ包括的な方法で、従来法の質的な方法とほぼ同程度の性能があると示唆された。経験ベイズ法に基づいた指標は、ある条件のもとでは従来法よりも高い性能を持つことが示唆された。(竹内)

日本での国際共同治験の実施状況、審査における留意点、開発戦略による開発ラグへの影響等を検討した。その結果、2007 年の通知以降、がん等をはじめ様々な疾患で国際共同治験の実施が増加し、民族的要因の影響や集団間での結果の一貫性等が承認審査における主たる論点となっていた。日本での開発を遅延なく適切に進めるためには、日本の臨床開発能力を高く維持し、海外と同調しながら開発を進めることができるように開発戦略を構築することが重要と考えられた。(宇山)

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

吉成浩一・東北大学大学院薬学研究科・准教授

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・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情報を得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、基礎的・臨床的な観点から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。さらに、各分担研究者が薬力学に影響のあるさまざまな要因について、個別に検討した。

(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. 研究結果および考察：

【薬物動態における民族差が生じる要因に関する研究】

1) 医薬品の開発時間の短縮は、近年の大きな課題となっている。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、遺伝子情報等を組み込んだ母集団薬物動態解析を行い、民族的要因について明らかにすることを目的とした。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。東アジア民族間における民族的要因の探索としてメロシキカム、シンバスタチン及びモキシフロキサシンの母集団薬物動態解析を行い、最終モデルを決定することができた。そのモデルにより薬物動態に対する影響因子を調べ、さらに薬効への影響を考察した。シンバスタチンの解析では、オープンアシッド体の分布容積に対する年齢の影響が認められたが、その薬効への影響は小さいとことが示唆された。モキシフロキサシンの未変化体については、腎クリアランスに対するGFRと韓国人、分布容積に対するLBMと韓国人の影響が認められた。代謝物2種についてはBSA、*UGT1A1*遺伝子多型並びに白人及び韓国人の影響が認められた。これらの影響による薬物動態の変動は顕著ではなく、薬効への変動は小さいと思われる。メロシキカムの解析では、クリアランスに対する*CYP2C9*遺伝子多型の影響が大きく認められた。*CYP2C9**3/*3の変異は薬効に影響すると考えられる。(松本)

2) 民族差要因として重要な機能変化を有する薬物動態関連の22遺伝子39多型・ハプロタイプについて、東アジア諸民族と日本人との多型頻度差を文献調査し、ヨーロッパにおける地域差と比較した。*CYP2A6**4は、2倍以上の頻度差が日中間で認められたことから、注意すべきと考えられた。さらに、*HLA-A**31:01, *HLA-B**58:01, *HLA-B*75, *HLA-DQ*

AI*02:01において、設定した基準値以上の頻度差が日中韓または日中間で認められ、一部は比が10以上であった。結論として、薬物代謝酵素・トランスporter・抗体受容体分子の遺伝子多型・ハプロタイプに関しては、日中韓における民族差はヨーロッパ同様、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。また、フェニトインのタンパク質アダクト形成に関与するCYP2C19において、活性消失型多型はアダクト形成を低下させることが示唆され、副作用発現における人種差の一因となっている可能性が考えられた。(斎藤)

3) 薬物代謝酵素の発現レベルには大きな個人間差、人種間差、民族間差が認められるが、その原因は必ずしも明確になっていない。栄養・生理状態の変化は肝P450発現に影響を与えることが知られていることから、当研究室では、栄養素摂取量とP450発現の関連性に関する解析を進めている。本分担研究では、ステロール応答性転写因子LXR α およびSREBP-2に着目し、ヒトCYP3A4およびCYP1A2の発現制御機構の解明を試みた。ヒト肝細胞におけるmRNAレベル変動解析および培養細胞を用いたレポーターアッセイ等の結果、LXR α の活性化は、異物応答性転写因子PXRを介したCYP3A4の発現を抑制し、これにはコアクチベーターの競合が関与する可能性が示された。また、このLXR α による遺伝子発現抑制は、他のPXR標的遺伝子であるCYP2B6やCYP2A6でも認められることが明らかになった。一方で、SREBP-2の活性化は、ヒト肝細胞においてCYP3A4の発現を抑制することが示された。しかし、その抑制には、マウスとは異なりHNF-4 α は関与していない可能性が示された。さらに、LXR α は、*CYP1A1*および*CYP1A2*遺伝子の転写を共通の転写調節領域を介して活性化することも明らかになった。以上の結果より、摂取コレステロール量の変化は、肝P450分子種の発現レベルに影響を及ぼすことが強く示唆された。

したがって、コレステロールや摂取量やその代謝・合成能力の差が、薬物代謝酵素発現レベルの個人差・民族間差を生じる一因となっている可能性が示された。(吉成)

4) 我が国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の構築において、医薬品の応答性における民族的要因を補完することはきわめて重要と思われる。近年、核内レセプターの分子生物学的研究基盤を背景にその作用を選択的に制御する創薬が活発に展開されている。本研究は、核内レセプターの中でも臨床薬理的に重要な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、を通じて、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する。

GRに関しては、核内タンパクHEXIM1がGRにリガンド非依存性に結合し、その機能を抑制することがわかった。HEXIM1は7SK RNAを介さず、タンパク-タンパク相互作用によってGR機能を負に制御する。今後、HEXIM1の遺伝子レベルの多型解析からGRを標的とした薬剤の効能に関する民族差に迫る。PXRはある種の薬物依存性にCYP3A4などの薬物代謝酵素の発現を遺伝子レベルで制御する。これまでPXR自体の民族的差は軽微とされていた。わたしどもは、質量分析法などによって新たなPXR結合タンパク候補を複数単離した。まず、CBP/p300は転写共役因子として知られ、PXRの転写調節機構にもすでに関与することが報告されていた。今回、それに加え、PXRと相互作用する因子としてp60を単離した。P60はPXR応答性レポーター遺伝子発現を負に制御した。かかるタンパク-タンパク相互作用は乳がん細胞株において顕著に認められ、乳がんの病因病態とこれらの分子の関係が示唆された。今後、GR、PXRによる遺伝子発現制御のエピジェネティック制御機構をさらに明確にすることによって、これらのレセプターを標的とする医薬の薬効・副作用の民族差・人種差に関

わる分子基盤を解明しようとする。 (田中)

【薬力学における民族差が生じる要因に関する研究】

1) 日本人を含む東アジア諸民族を対象にした国際共同治験を推進するためには、東アジア民族間での医薬品による応答性の民族差に関する研究が重要になるが、特に薬力学的な観点からの研究は少ない。一方、実診療における処方量は、各患者での有効性と安全性を最大限に発揮できるように最適化されていると考えられる。そこで、日本、韓国および米国での実診療における処方量を調査し、各国での個々の患者に最適化された処方量の平均値を比較することによって、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ことを目的とした。今年度は、抗凝固薬 (4薬剤)、降圧薬 (8薬剤)、抗糖尿病薬 (3薬剤) を調査対象にした。抗凝固薬の中では、ワルファリンは、日韓で平均処方量に差は見られなかったが、米国とは2倍程度の差がみられた。その他の抗凝固薬については、3カ国で差はみられなかった。降圧薬に関しては、アンジオテンシン受容体拮抗薬およびカルシウム拮抗薬のいずれも全般に日韓では差が少ないが、米国での平均処方量が高いものが多かった。作用機序の異なる抗糖尿病薬 (3剤) を対象に調査したところ、3剤とも米国での平均処方量が高いものの、DPP-4阻害剤のシタグリブチンは日韓においても差が認められた。以上の結果から、3カ国での平均処方量は、日韓では差はないが、米国の平均処方量とは大きな差がみられるものが多かった。しかし、一部の医薬品については、各国での承認用量に影響を受けていると考えられ、日韓の間においても差がみられた。(頭金・川合)

2) メトトレキサートは、関節リウマチ治療のアンカードラッグであるが、欧米との承認用量に大きな差がある薬剤の1つである。MTXは細胞内でポリグルタメート化されて薬効を発揮するとされ

るが、その細胞内代謝酵素の活性には遺伝子多型の影響が知られている。そこで、我々は赤血球内MTX濃度を測定し、さらにMTXの治療効果・副作用の発現および民族差要因として重要な機能変化を有すると考えられる2種の細胞内代謝酵素の遺伝子多型につき検討した。MTX赤血球内濃度は、従来の欧米での報告と比較すると、内服用量は2-3倍差があるにもかかわらず赤血球内濃度の差は、1.5倍程度でこれには人種差も関連している可能性が考えられた。細胞内でMTXポリグルタメートをMTXに転換させる酵素であるγグルタミルヒドラーゼの遺伝子多型の中で、遺伝子多型のいくつかでは赤血球内MTX濃度の増加と関連していた。また、今回の結果では日本人の16T>Cのマイナーアレル頻度は0.85/0.15であったのに対して、欧米の報告では0.50/0.50と差があり、わが国と欧米との赤血球内メトトレキサート濃度の違いに関与している可能性が示唆された。

関節リウマチ治療薬に対する薬物反応性は国によって異なることがある。手術時に得られた関節リウマチ患者の滑膜組織からDNAを抽出し、外来微生物の潜在感染を検討した。今年度はEBウイルス感染を検討したが、対照の変形性関節症とは感染率に有意差がなかった。また、HLA-DRB1遺伝子も検討したが、EBウイルス感染との間に有意な関連性を認めなかった。他の外来微生物および民族差については今後検討の予定である。(川合)

3) 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。特に日本人の場合は外的要因として緑茶の影響を検討することが重要である。本研究ではまず、薬物応答の民族差の有無を明らかにするため、日本人とイタリア人で緑茶(高濃度カテキン含有茶)がHMG-CoA還元酵素阻害薬シンバスタチンの血中濃度に与える影響について検討

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。続いて、緑茶が β 遮断薬ナドロールの薬物動態および薬効へ及ぼす影響を検討した。2週間の緑茶（高カテキン含有緑茶700mL/日）飲用は、ナドロールの腎クリアランスを変化させることなく、ナドロールの C_{max} およびAUCとともに約85%低下させ、その血圧低下作用および心拍数低下作用を著明に減弱した。そのメカニズムとして、ナドロールがOATP1A2の基質となり、緑茶がOATP1A2を阻害してナドロールの腸管吸収を阻害することが示唆された。本研究により、緑茶は薬物応答の民族差を生じる外的要因となることが強く示唆された。（渡邊）

4) 1998年に日米欧医薬品国際医薬品規制調和会議(ICH)のE5ガイドラインが通知され、ブリッジング試験の実施要件などがまとめられた。これにより海外の既承認薬を日本でより早期に承認できるようになった。さらに、医薬品の世界同時開発を目的とした国際共同試験も近年増加傾向にある。しかし、メトプロロールの国際共同試験などで治療効果が地域ごとに異なるといった事例が報告されている。こういった地域間の違いは内因性要因(遺伝的要因など)および外因性要因(医療設備など)によるものであるとICHのE5ガイドラインで規定されている。国際共同試験は同一のプロトコールで臨床試験を実施するため、こういった要因を可能な限り小さくすることができるが、あくまでグレープフルーツジュースによる薬物代謝酵素阻害などの既知の要因のみを取り除くものである。そのため、未知の要因が存在する場合には、薬物動態や治療効果の一貫性を示すことが困難になる。そこで、本研究ではこういった未知の要因による変動をある程度許容して一貫性評価を行う方法を2つ提案した。1つは地域間差の最大値の分布がある同等領域に入る確率を計

算し、この値が一定以上になったときに一貫性があると判断する指標である(1年目)。もう1つは経験ベイズ法の仮定の妥当性を評価する指標を利用した方法である(2~3年目)。これら2つの提案法の性能評価のためにそれぞれ比較対照の手法を設定して、モンテカルロシミュレーションを実施した。多地域臨床試験における薬物動態、治療効果の一貫性を評価するために、頻度論および経験ベイズ法による評価指標を提案した。モンテカルロシミュレーションを用いて、これらの指標と従来法との比較検討を行った。頻度論に基づいた指標は量的かつ包括的な方法で、従来の質的な方法とほぼ同程度の性能があると示唆された。経験ベイズ法に基づいた指標は、ある条件のもとでは従来法よりも高い性能を持つことが示唆された。（竹内）

5) わが国での国際共同治験の実施は、2007年に「国際共同治験移管する基本的考え方」が通知されて以降増加傾向にある。主な対象疾患は、がん、循環器系疾患、精神・神経疾患が多いが、近年では様々な疾患領域で実施されている。また、国際共同治験の中でもアジア地域のみにおいて実施されるアジア国際共同治験も毎年一定程度実施されるようになり、日本における国際共同治験の実施が定着するとともに、その連携の様式も多様化し、アジア諸国における連携も進みつつあると考えられる。しかしながら、実施されている国際共同治験の多くは医薬品開発の後期(第Ⅲ相)であることから、今後は、より早期の段階から日本が開発に参加できるよう検討を進めていく必要があると考えられた。特に東アジア地域での国際共同治験には、より早期の段階から参加している傾向があり、また、1試験に組み入れられる日本人症例数も比較的多いことから、アジアでの国際共同治験の実施が、一つのオプションとしては有用と考えられた。実際に国際共同治験の実施が、どの程度ドラッグ・ラグ、特に近年課題となっている開発ラグを短縮できるのかについて検討した。その結

果、国際共同治験を主な臨床試験成績として承認された医薬品の開発ラグは、他の国内開発やブリッジングにより開発した場合の開発ラグよりも有意に短く、国際共同治験の実施は、開発ラグの短縮に有効であることが明らかとなった。また、同時に、開発ラグの短縮には、国内での臨床開発開始時期や開発している企業と開発品目との関係なども大きな影響を及ぼしていることが確認され、シーズ発見のための国内基礎研究能力の更なる向上や日本で早期に臨床開発を開始するための環境整備なども重要と考えられた。

以上より、国際共同治験を主たる臨床試験成績として承認された医薬品も増加しつつあり、日本における国際共同治験の実施はほぼ定着しつつあると考えられる。様々な開発戦略が考えられる中、国際共同治験の実施が、開発ラグそしてドラッグ・ラグの改善に有用であることが明らかとなり、今後は、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が開発戦略の一つのオプションとなりうるものと考えられる。また、承認審査時の留意点等もある程度整理されつつあるが、より適切な評価、そして添付文書等でのより適切な情報提供のためには、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、さらなる事例の集積が必要であり、こういった観点からも国際共同治験に日本が参加し、様々な民族間での比較が可能なデータを収集していくことが重要と考えられた。そして上記のような取り組みを進めることが、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。(宇山)

D. 結論：

これらの研究により、東アジア諸民族間の医薬品の国際共同開発および臨床データの共有を円滑に進めることを目指したい。

F. 健康危険情報：

特になし。

G. 研究発表：

研究業績参照

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

日米韓での実診療における抗凝固薬、降圧薬、抗糖尿病薬の処方量の比較

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：

日本人を含む東アジア諸民族を対象にした国際共同治験を推進するためには、東アジア民族間での医薬品による応答性の民族差に関する研究が重要になるが、特に薬力学的な観点からの研究は少ない。一方、実診療における処方量は、各患者での有効性と安全性を最大限に発揮できるように最適化されていると考えられる。そこで、日本、韓国および米国での実診療における処方量を調査し、各国での個々の患者に最適化された処方量の平均値を比較することによって、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ことを目的とした。今年度は、抗凝固薬（4 薬剤）、降圧薬（8 薬剤）、抗糖尿病薬（3 薬剤）を調査対象にした。抗凝固薬の中では、ワルファリンは、日韓で平均処方量に差は見られなかったが、米国とは 2 倍程度の差がみられた。その他の抗凝固薬については、3 カ国で差はみられなかった。降圧薬に関しては、アンジオテンシン受容体拮抗薬およびカルシウム拮抗薬のいずれも全般に日韓では差が少ないが、米国での平均処方量が高いものが多かった。作用機序の異なる抗糖尿病薬（3 剤）を対象に調査したところ、3 剤とも米国での平均処方量が高いものの、DPP-4 阻害剤のシタグリブチンは日韓においても差が認められた。以上の結果から、3 カ国での平均処方量は、日韓では差はないが、米国の平均処方量とは大きな差がみられるものが多かった。しかし、一部の医薬品については、各国での承認用量に影響を受けていると考えられ、日韓の間においても差がみられた。

A. 研究目的：

医薬品の有効性と安全性において民族差がみられる場合があることは広く認識されている。特にアジア系民族と欧米系民族の間での医薬品の応答性に関する研究は、薬物動態研究を中心に数多くなされてきた。一方、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、東アジア諸民族間に関しても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。しかし、特に薬力学的な観点から民族差を検討した研究は数少なく、東アジア民族間での医薬品の応答性に関する包括的な研究は十分でない。

医薬品の実診療における処方量は、基本的には各患者での有効性と安全性を最大限に発揮できるように最適化されている。そこで、本研究においては、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処方

量を調査し、各国での個々の患者に最適化された処方量の平均値を比較することによって、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ことを目的とした。

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、保険タイプその他、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24年度は、抗凝固薬（ワルファリン、アセチルサリチル酸、クロピドグレル、シロスタゾール）、降圧薬（ロサルタン、イベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、オメサルタン、ジルチアゼム、アムロジピン）、抗糖尿病薬（グリメピリド、ピオグリタゾン、シタグリブチン）を調査対象薬とした。薬剤毎にICD-10コードを指標にした同一疾患への処方量について、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。

（倫理面での配慮）

本研究は資料として既に連結不可能匿名化された公表済みの市販のデータベースのみを用いた調査研究であるので、疫学研究に関する倫理指針等の対象外であると判断した。また、本研究の実施研究者と本研究の調査した医薬品の製造販売会社との間には利害関係はない。

C. 研究結果：

（1）抗凝固薬

ICD-10（国際疾病分類第10版）での脳血管疾患（I60-I69）を対象として使用されている抗凝固薬の処方量調査を行った（表1）。日米韓で上市されている抗凝固薬を予備調査したところ、それぞれ作用機序の異なるワルファリン、クロピドグレル、ダビガトランがあることがわかった。ワルファリンはビタミンKに拮抗することによって抗凝固作用を示し、クロピドグレルはADP受容体に拮抗作用を示すことによって抗血小板作用を示す。ダビガトランはトロンビン阻害作用によって血液凝集を抑制する作用を示す。3カ国でのこれら3剤の使用実績は、いずれの薬剤も日本での使用実績が多かった（表2）。また米国、韓国での使用実績は、日本より使用実績は少ないが、ワルファリンは比較的米国で多く使用されており、クロピドグレルは比較的韓国で多く使用されていた（表2）。市場規模を考慮すると米国での

抗凝固薬の使用量が少ないといえる。今回の調査では脳血管疾患に焦点を絞ったが（表1）、米国では心疾患への適用が多い可能性が考えられる。まず、再診時での3剤の処方量について、各国での性別毎、年齢階層毎で集計を行ったところ、性別、年齢階層の大きな影響は見られなかった（データは省略）。そこで、3カ国での全体の平均処方量を比較したところ、米国でのワルファリンの平均処方量が日韓と比較して突出して多かった（表2）。ワルファリンの処方量は日米ではPT-INR値によって患者毎に最適量を決定していることから、ワルファリンの有効性あるいは安全性において、東アジア間では差がないが、アジア系と欧米系民族との間に差がある可能性が示唆された。その他の2剤に関しては3ヶ国間で平均処方量に大きな差はみられなかった（表2）。また、同様の条件で米国内での平均処方量を白人、黒人、ヒスパニック系、アジア系、その他の民族で分類して調査した。その結果、アジア系民族が最も低用量を示した（図1）。これまでにワルファリンの作用部位であるVKORC1の遺伝子多型のうち、ワルファリン投与量に影響するハプロタイプを有する割合には民族差があると報告されており、このハプロタイプの頻度は、欧米人、アフリカ人、アジア人でそれぞれ0.37、0.14、0.89と報告されている。今回の調査で明らかになった3地域での一日平均処方量の差および米国内での民族の違いによる処方量の差には、これらのハプロタイプ頻度の差が影響していると考えられた。

（2）降圧薬

日米韓の3カ国で上市されているカルシウム拮抗薬およびアンジオテンシン受容体阻害薬（ARB）を調査したところ、カルシウム拮抗薬では、ジルチアゼム、アムロジピン、ARBではロサルタン、イベサルタン、バルサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、オメサルタンが市販されていることがわかった。そこで、ICD-10分類での本態性高血圧症（I10）を対象にして処方されているこれらカルシウム拮抗薬2剤、ARB6剤の再診時での処方量を調査した。まず始めに、抗凝固薬と同様に性別及び年齢で階層化し、処方量に性差あるいは年齢差が無いか確認した。その結果、性別および年齢によって処方量に大きな差はなかった（データは省略）。この結果から、これら8剤について、3カ国での薬剤毎の全ての処方箋を対象として平均処方量を集計した。その結果、図2に示すように、いずれのARBでもアメリカでの平均処方量が高く、韓国の平均処方量は日本と同じレベルか、高い場合が多かった。カルシウム拮抗薬でも同様の傾向が見られた（図3）。この結果を各国でのARBとカルシウム拮抗薬の承認用

量と比較したところ、図4および図5に示すように、米国ではARB及びカルシウム拮抗薬とも、平均処方量は承認用量の中心付近の値となっていた。一方、日本の平均処方量はARBについては、承認用量のうち、通常量の最大値に近い量がい用いられており、カルシウム拮抗薬は通常量の中心付近の値となっていた。また、韓国での平均処方量はARBおよびカルシウム拮抗薬とも、承認用量の最低値に近い量がい用いられていた。

同様の条件下での米国内での各民族での平均処方量を比較したところ、図6および図7に示すように、ARBおよびカルシウム拮抗薬の処方量は各民族間で大きな差は認められなかった。以上の結果から、日本と米国での処方量の違いは、承認用量の違いが大きく影響していると考えられた。一方、韓国の承認用量は米国と類似している薬剤が多かったが、韓国は承認用量の最低値に近い処方量となっており、有効性あるいは安全性に米国との民族差があるため、処方量を調整している可能性が考えられた。

(3) 抗糖尿病薬

日米韓の3カ国で上市されている抗糖尿病薬を調査したところ、スルホニル尿素剤ではグリメピリド、チアゾリジン薬剤ではピオグリタゾン、DPP-4阻害薬ではシタグリプチンが市販されていることがわかった。そこで、ICD-10分類での糖尿病(E10 インスリン依存性糖尿病を除く)を対象にして処方されているこれら3種類の抗糖尿病薬の再診時での平均処方量を調査した(表3)。抗凝固薬および降圧薬と同様に性別及び年齢で階層化し、処方量に性差あるいは年齢差が無いか確認した。その結果、性別および年齢によって処方量に大きな差はなかった(データは省略)。この結果から、これら3剤について、3カ国での薬剤毎の全ての処方箋を対象として平均処方量を集計した。その結果、図8に示すように、日米での処方量を比較すると、3剤とも米国での平均処方量は日本の2倍程度になっていた。一方、韓国での平均処方量については、グリメピリドについては、日米の中間であり、ピオグリタゾンは3カ国で最も低い処方量となっており、シタグリプチンについては、3カ国で最も高い平均処方量となっていた。

また、同様の条件下での米国内での各民族での平均処方量を比較したところ、図9に示すように、3剤の処方量を各民族で比較しても大きな差は認められなかった。以上の結果から、日米韓での平均処方量の関係は、各国での承認用量(表4~6)が影響している可能性が考えられた。また、日米での承認用量の設定には、それぞれの医薬品の代謝酵素等の遺伝子多型頻度も影響している

可能性があるため、日米での平均処方量の差は内定要因が関与している可能性もある。

D. 健康危険情報：

該当無し。

E. 研究発表：

学会発表

1. 小川喜寛、河合加奈、頭金正博 副作用自発報告データベース(AERS)からみたアジア諸国と非アジア諸国におけるダビガトランとワルファリンの出血性副作用の比較 第34回日本臨床薬理学会学術総会(2013.12)(東京)
2. 伊東真紀、山田健人、藤原由希子、萩原宏美、川合真一、頭金正博 日米韓におけるワルファリンの処方量の比較 第34回日本臨床薬理学会学術総会(2013.12)(東京)
3. 頭金正博 日中韓米のPK試験からみた民族差 シンポジウム16: 東アジア圏での薬物動態の民族差を考える 34回日本臨床薬理学会学術総会(2013.12)(東京)
4. Masahiro Tohkin Comparative Studies of Pharmacokinetics among East Asian Populations and Caucasian アジアQAフォーラム第1回国際会議 東京国際交流館プラザ平成7月5日(金)、6日(土)
5. 鈴木大輔、青山隆彦、頭金正博、斎藤嘉朗、川合真一、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
6. Masahiro Tohkin, Contribution of Pharmacokinetics Study to the Global Clinical Trials シンポジウム3 「薬物動態研究者によるTranslational Medicine」2012 東京
7. Masahiro Tohkin, Ethnic Similarities and Differences in Pharmacokinetics of East Asian Populations. DIA 47th Annual Meeting June 19-23, 2011 Chicago, USA
8. Masahiro Tohkin, THE COOPERATIVE ACTIVITY OF CHINA, JAPAN, AND KOREA FOR THE ACCELERATION OF EAST ASIAN CLINICAL TRIALS International Symposium: How can JSSX support Asian clinical trial? -Current clinical practice, DMPK science and application of model based drug development. 2011 広島

原著論文

1. Hanatani T, Sai K, **Tohkin M**, Segawa K, Antoku Y, Nakashima N, Yokoi H, Ohe K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. Evaluation of two Japanese regulatory actions using medical information databases: a 'Dear Doctor' letter to restrict oseltamivir use in teenagers, and label change caution against co-administration of omeprazole with clopidogrel. *J Clin Pharm Ther.* 2014 Mar 24.
2. Hanatani T, Sai K, **Tohkin M**, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. 2. A detection algorithm for drug-induced liver injury in medical information databases using the Japanese diagnostic scale and its comparison with the Council for International Organizations of Medical Sciences/the Roussel Uclaf Causality Assessment Method scale. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2014 Mar 5.
3. Hanatani T, Sai K, **Tohkin M**, Segawa K, Kimura M, Hori K, Kawakami J, Saito Y. An algorithm for the identification of heparin-induced thrombocytopenia using a medical information database. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Oct;38(5):423-8.
4. Sai K, Hanatani T, Azuma Y, Segawa K, **Tohkin M**, Omatsu H, Makimoto H, Hirai M, Saito Y. Development of a detection algorithm for statin-induced myopathy using electronic medical records. *J Clin Pharm Ther.* 2013 Jun;38(3):230-5.
5. Azuma Y, Hata K, Sai K, Udagawa R, Hirakawa A, **Tohkin M**, Ryushima Y, Makino Y, Yokote N, Morikawa N, Fujiwara Y, Saito Y, Yamamoto H. Significant association between hand-foot syndrome and efficacy of capecitabine in patients with metastatic breast cancer. *Biol Pharm Bull.* 2012;35(5):717-24.

F. 知的財産権の出願・登録状況：
該当無し。

G. 添付資料
該当無し。

表 1 抗凝固薬の適応疾患

ICD-10 国際疾病分類第10版

脳血管疾患(I60—I69)

- I60 くも膜下出血
- I61 脳内出血
- I62 その他の非外傷性頭蓋内出血
- I63 脳梗塞
- I64 脳卒中, 脳出血又は脳梗塞と明示されないもの
- I65 脳実質外動脈の閉塞及び狭窄, 脳梗塞に至らなかったもの
- I66 脳動脈の閉塞及び狭窄, 脳梗塞に至らなかったもの
- I67 その他の脳血管疾患
- I68 他に分類される疾患における脳血管障害
- I69 脳血管疾患の続発・後遺症

表 2 日米韓での抗凝固薬の一日平均処方量と処方箋枚数

	JAPAN	KOREA	USA
Warfarin	2.06(n=4,811,314)	1.96(n=40,178)	4.08(n=109,991)
Clopidogrel	70.95(n=15,882,959)	75.43(n=226,415)	76.32(n=311,924)
Dabigatran	232.19(n=4,440,118)	231.53(n=18,142)	269.91(n=479,452)

処方量の単位は mg/day、括弧内は処方箋枚数

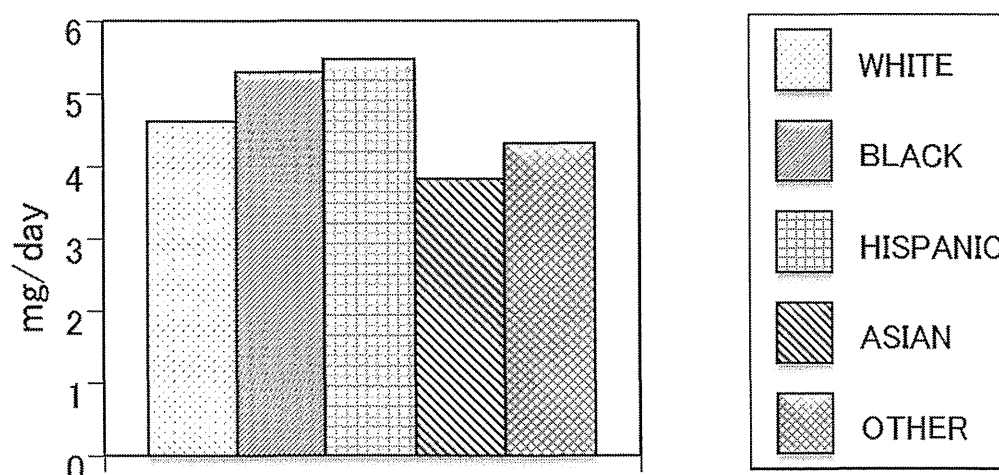


図 1 米国内でのワルファリンの一日平均処方量

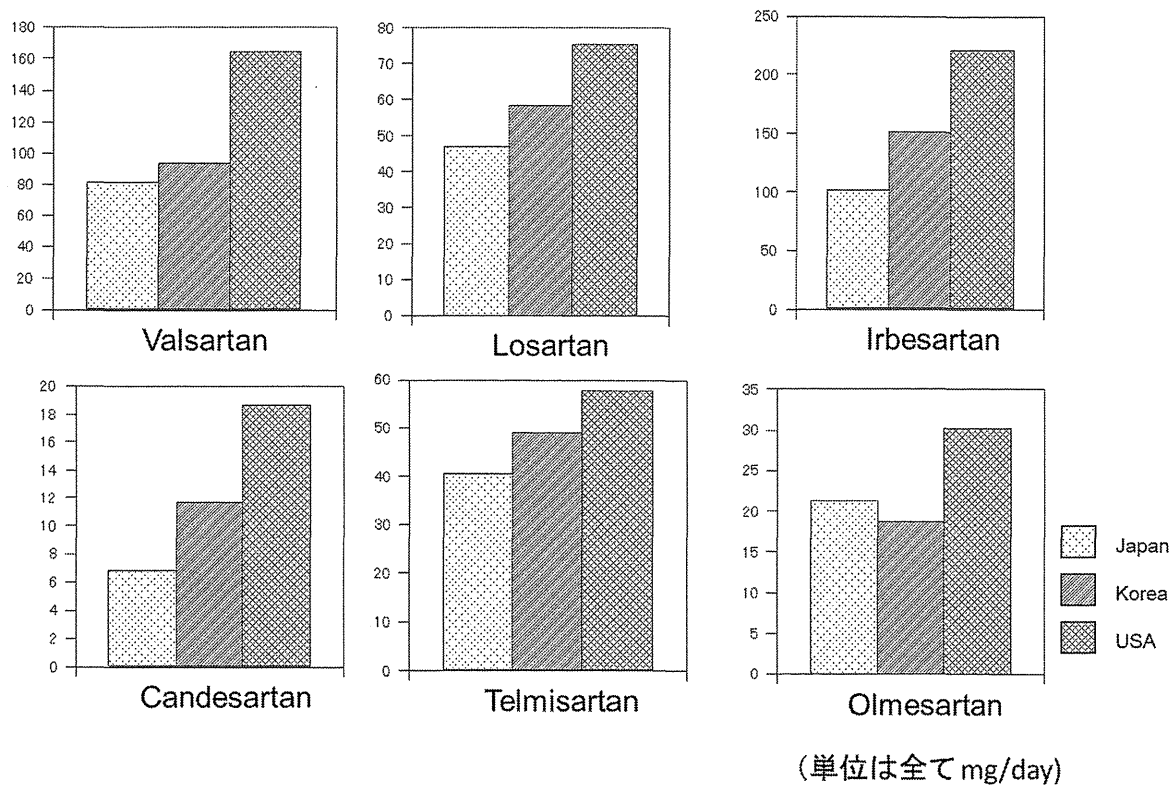


図 2 日米韓での ARB の一日平均処方量

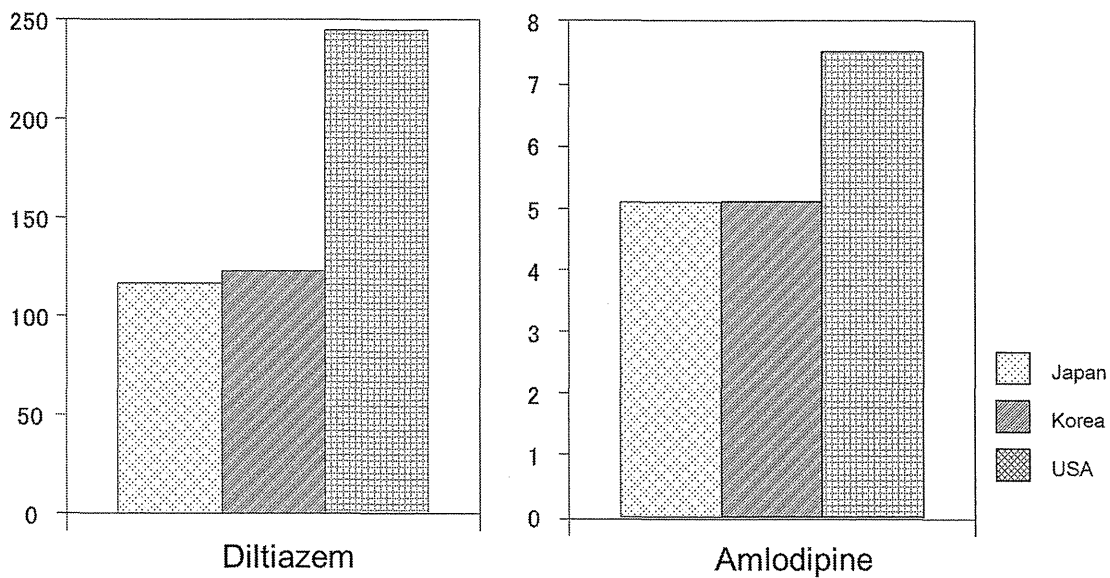


図 3 日米韓でのカルシウム拮抗薬の一日平均処方量 (単位は全て mg/day)