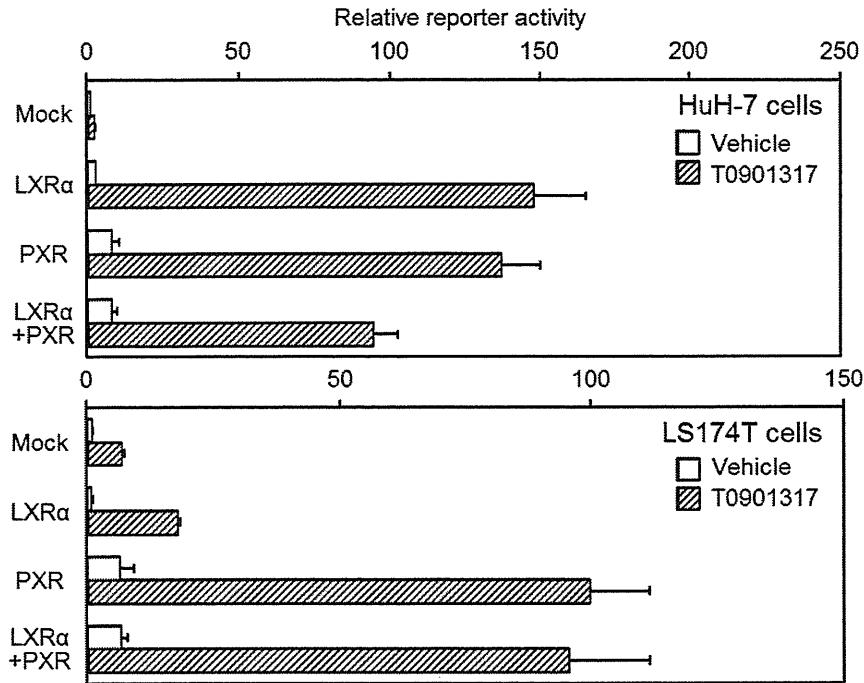
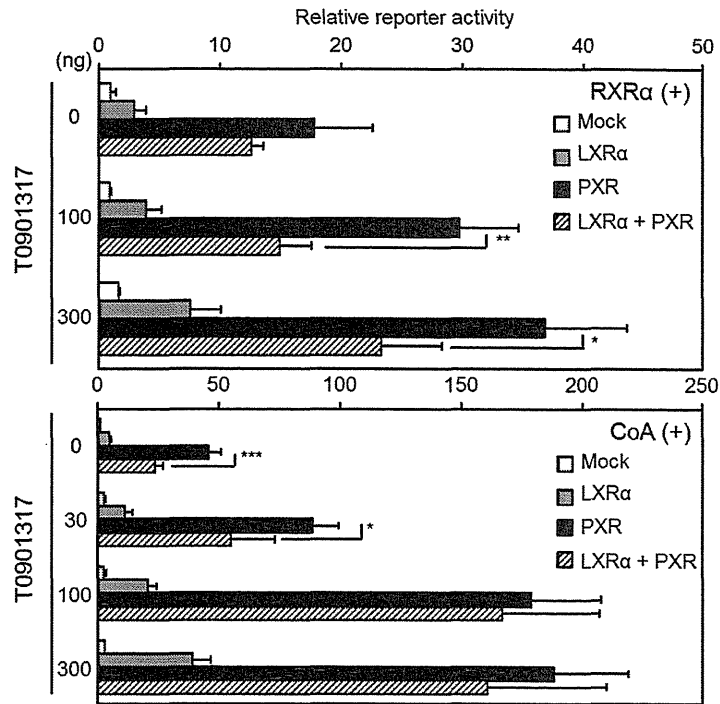


**Fig. 5. Influence of LXR $\alpha$  knock-down on GW3965- and/or rifampicin-induced changes in CYP3A4 mRNA levels**  
 HepaRG cells were transfected with control or LXR  $\alpha$  -targeting siRNA (#1 and #2) and were treated with vehicle (0.2% DMSO), GW3965 (2  $\mu$ M) and/or rifampicin (10  $\mu$ M) for 48 h. mRNA levels were determined and are expressed as relative levels to those in control siRNA-transfected and vehicle-treated cells. Data are the mean  $\pm$  SD (n = 4) of one representative experiment from 2 independent experiments.



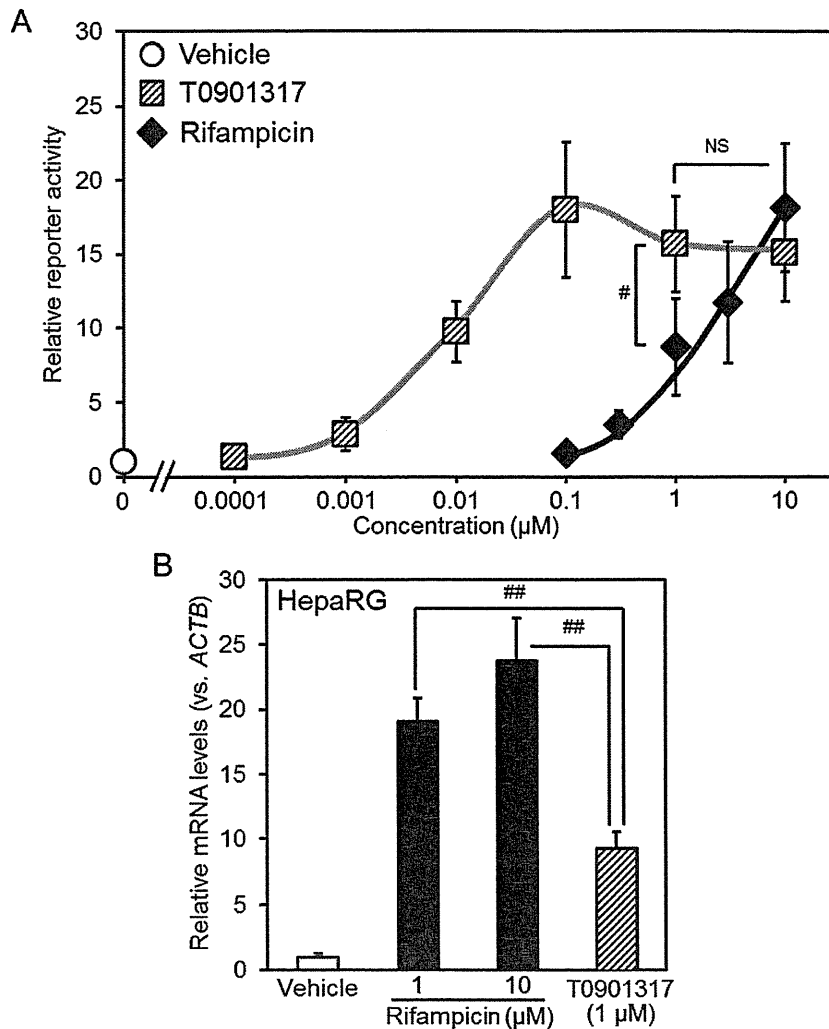
**Fig. 6. Influences of LXR $\alpha$  activation on the PXR-dependent *CYP3A4* transactivation in HuH-7 and LS174T cells.**

HuH-7 cells and LS174T cells ( $3 \times 10^4$  cells/well in 48-well plate) were transfected with p3A4 (0.5  $\mu$ g), phRL-TK (0.025  $\mu$ g) and expression plasmids (LXR $\alpha$ ; pTarget-hLXR $\alpha$  (0.05  $\mu$ g) and empty pTarget (0.05  $\mu$ g), PXR; pTarget-hPXR (0.05  $\mu$ g) and empty pTarget (0.05  $\mu$ g), PXR + LXR $\alpha$ ; pTarget-hPXR (0.05  $\mu$ g) and pTarget-hLXR $\alpha$  (0.05  $\mu$ g)). Twenty hours after transfection, the cells were treated with vehicle (0.2% DMSO), T0901317 (1  $\mu$ M), GW3965 (2  $\mu$ M) or rifampicin (10  $\mu$ M) for 48 h, and reporter activities were measured. Firefly luciferase activities were normalized with *Renilla* luciferase activities.



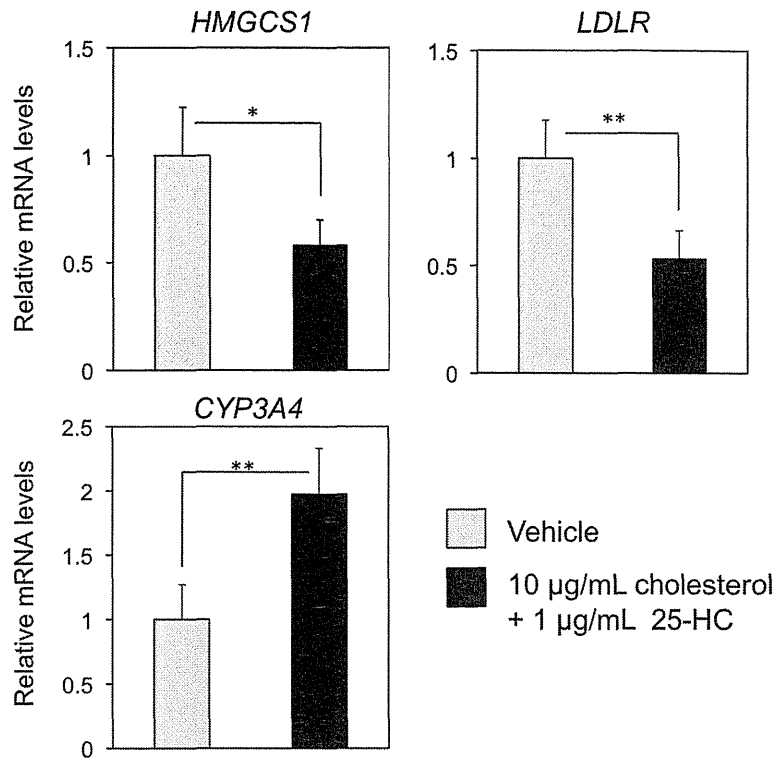
**Fig. 7. Influences of RXR $\alpha$  or coactivators on the inhibitory effects of LXR $\alpha$  in reporter assays**

HepG2 cells were seeded and transfected with plasmid DNA as in result 1 except that the increasing amount of RXR $\alpha$  expression plasmid or mixture of coactivator (SRC-1, GRIP-1 and PGC-1 $\alpha$ ) expression plasmids (CoA mix) were co-transfected. Twenty hours after transfection, the cells were treated with T0901317 (1  $\mu$ M) for 48 h, and reporter activities were measured. Firefly luciferase activities were normalized with *Renilla* luciferase activities. Data are expressed as relative activities to those in mock-transfected and T0901317-treated cells. Student's t-test was performed between two groups indicated; \*,  $P < 0.05$ ; \*\*,  $P < 0.01$ ; \*\*\*,  $P < 0.001$ .



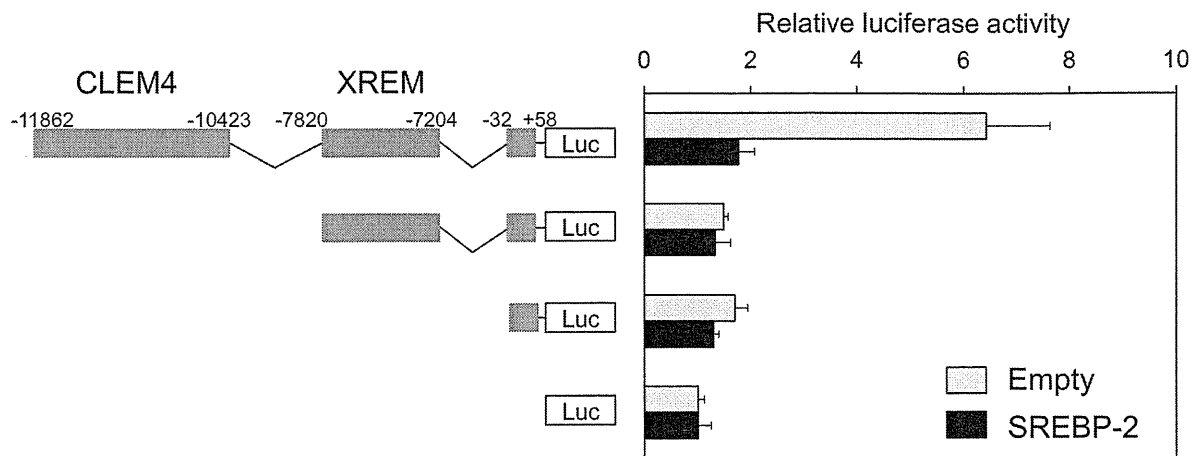
**Fig. 8. Influence of T0901317 treatment on *CYP3A4* reporter activities and *CYP3A4* mRNA levels in HepaRG cells.**

A. HepG2 cells ( $3 \times 10^4$  cells/well in 48-well plate) were transfected with pCYP3A4-362-7.7k (0.5 μg), phRL-TK (0.025 μg) and pTarget-hPXR (0.1 μg). Twenty hours after transfection, the cells were treated with rifampicin (0.1–10 μM) or T0901317 (0.0001–10 μM) for 48 h, and reporter activities were measured. Firefly luciferase activities were normalized with *Renilla* luciferase activities. Data are expressed as relative activities to those in vehicle-treated cells. Data are the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ) of one representative experiment from 3 independent experiments. B. Differentiated HepaRG cells (HPRGC10, #1224919), cultured as described in Materials and Method, were treated with vehicle (0.1% DMSO), rifampicin (1 or 10 μM) or T0901317 (1 μM) for 48 h. *CYP3A4* and *ACTB* mRNA levels were determined as described in Materials and Method. The results are expressed as relative mRNA levels to those in the vehicle-treated cells. Data are the mean  $\pm$  SD ( $n = 4$ ). Experiments with HepaRG cells were carried out twice and representative data from one experiment are shown. #,  $P < 0.05$ ; ##,  $P < 0.01$ , significantly different from the corresponding T0901317 (1 μM)-treated cells based on one-way ANOVA followed by Dunnett's post hoc test; NS, not significant.



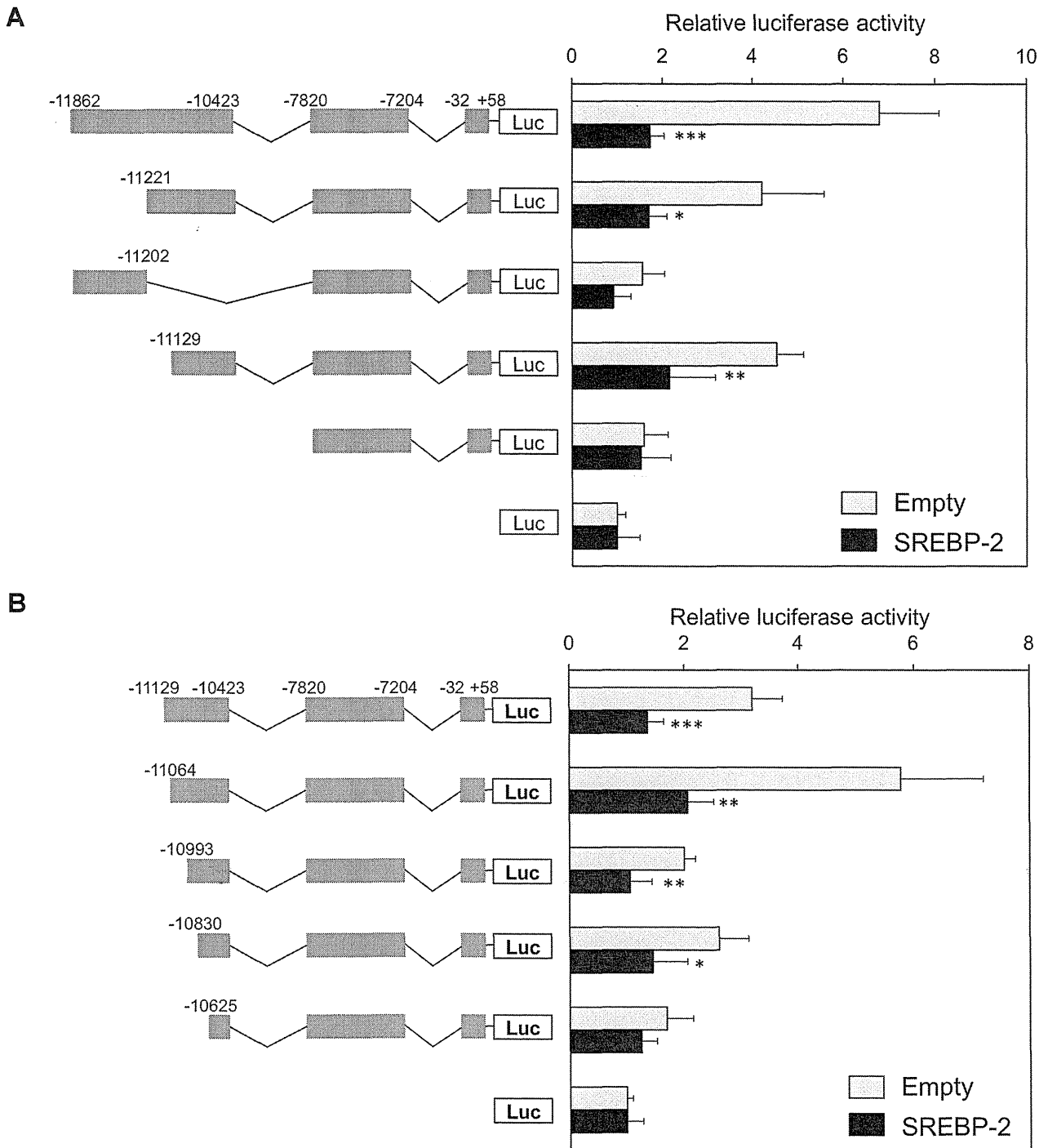
**Fig. 9. Influence of the treatment with cholesterol and 25-hydroxycholesterol (25-HC) on mRNA levels of *CYP3A4* and *SREBP-2* target genes.**

HepaRG cells were treated with either vehicle (0.2% ethanol) or cholesterol (10 µg/mL) and 25-hydroxycholesterol (1 µg/mL). Total RNA of the cells were isolated and the mRNA levels were determined by quantitative reverse transcription-PCR. Asterisks represent significant differences: \*P < 0.05, \*\*P < 0.01).



**Fig. 10. Influences of SREBP-2 activation on the *CYP3A4* transcription.**

HepG2 cells were transfected with each reporter plasmid (0.2  $\mu$ g), pRL-SV40 (0.001  $\mu$ g) and either empty or SREBP-2 expression plasmid (0.01  $\mu$ g). Eight hours after transfection, the cells were cultured in 10% FCS-containing medium for 40 h, and then harvested. Reporter activities in the cells were determined as described above.



**Fig. 11. Identification of the SREBP-2-responsive region in the *CYP3A4* promoter.**  
Reporter assays were performed as in Fig. 10 using the reporter constructs shown on the left.

平成 23-25 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）  
総合分担研究報告書

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 Cmax および AUC をともに約 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。

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。臨床試験における民族差とは、このよ

うな医薬品の応答性に関する民族差ばかりでなく、医療環境、医薬品のリスク／ベネフィット評価の国民性や規制当局の判断基準、臨床試験の実施法などの相違までも含んだ広い概念で捉えられている。これまでも存在していた臨床試験の民族差が、最近にわかに注目されるのは、国内で実施される国際共同治験の割合が年々増加し、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たことによる。このような背景で、アジア人種間で真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、今後アジア地域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、プロトコール、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、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)日本人とイタリア人における緑茶(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の検討：文書同意が得られた日本人およびイタリア人の健常男性それぞれ12名が試験に参加した。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約640mg/日、イタリア人の緑茶摂取量は1日600ml、カテキン換算量として約350mg/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シンバスタチン(日本人10mg、イタリア人20mg)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、10.0時間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LC/MS/MSにより測定した。

(2)緑茶が $\beta$ 遮断薬ナドロールの薬物動態および薬効へ及ぼす影響の検討：試験はランダム化クロスオーバー法を用い、文書同意が得られた10名の日本人が試験に参加した。被験者は、緑茶(ヘルシア緑茶, Kao)またはミネラルウォーターをそれぞれ14日間飲用し、その翌朝30mgのナドロールを350mLの緑茶あるいはミネラルウォーターで内服し、ナドロール投与後の30分間でさらに350mLの緑茶あるいはミネラルウォーターを飲用した。ナドロール投与前、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および心拍数の変化を測定した。

### (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

本研究で使用した緑茶には、エピカテキ

ン(EC)、エピガロカテキン(EGC)、エピカテキンガレート(EGC)、エピガロカテキンガレート(EGCG)がそれぞれ~80,240,130,460  $\mu$ g/mL 含まれていた。すなわち緑茶 700mL/日の飲用により、EC, EGC, ECG, EGCG が 56, 168, 91, 322mg それぞれ摂取される。

緑茶飲用により、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変化しなかったが、日本人では活性代謝物であるシンバスタチン酸の最高血中濃度が 1.6 倍、AUC は 1.5 倍に有意に上昇した。

一方、緑茶飲用は、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<sub>max</sub> を 85.3%(range: ミネラルウォーター投与時の 4.6-50.4%, P=0.007)、および AUC を 85%(range: ミネラルウォーター投与時の 6.8-37.6%, P<0.001)低下させた。また、緑茶飲用によりナドロールの血圧低下作用および心拍数低下作用は著明に減弱した。

#### D. 考察

イタリア人はシンバスタチン投与量が日本人の 2 倍であり、シンバスタチン濃度は日本人より高値であったが、シンバスタチン酸濃度には大きな差を認めなかった。シンバスタチン酸の代謝過程に関わる酵素系の活性に民族差が存在する可能性があり、検討課題と考えられる。

また本研究と並行して実施した基礎的研究により、緑茶およびその含有成分である EGCG が薬物トランスポーターOATP1A2を阻害し、OATP1A2 依存的なナドロールの腸管吸収を阻害することが示唆された。この結果、ナドロールの血中濃度は緑茶飲用時に著明に低下し、薬効が減弱したことが推測される。

#### E. 結論

緑茶飲用により薬物トランスポーターOATP1A2を介して薬物動態が変化し、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

(1) Misaka S, Kawabe K, Onoue S, Werba JP, Giroli M, Watanabe H, Yamada S: Green tea extract affects cytochrome P450 3A activity and pharmacokinetics of simvastatin in rats. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 28(6): 514-518, 2013.

(2) Misaka S, Yatabe J, Muller F, Takano K, Kawabe K, Glaeser H, Yatabe MS, Onoue S, Werba JP, Watanabe H, Yamada S, Fromm MF, Kimura J: Green tea ingestion greatly reduces plasma concentrations of nadolol in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 95(4):432-438, doi: 10.1038/clpt.2013.241. 2014.

##### 2. 学会発表

(1) Watanabe H : Ethnic difference in drug response among Asians, The 12th Meeting of The Asia Pacific Federation of Pharmacologists, Shanghai (China) ,2013年7月12日.

#### H. 知的財産権の出願、登録状況

なし

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。

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し、日本での効率的な臨床開発戦略を考察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、国内外での承認申請関連情報等に基づき、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. 研究結果および考察：

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1/4程度が国際共同治験として実施されていた。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、日本を含むアジア地域のみで実施されている治験も近年では毎年数%程度を占めるようになっていた。治験の開発相については、多くの国際共同治験が、第Ⅲ相試験として実施されているものであったが、東アジア地域のみで実施されている場合には、第Ⅱ相試験の割合がそれ以外の場合に比べて多かった。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、東アジア地域のみで実施されている治験では、それ以外の場合に比べて、中枢神経疾患の割合が高かった。なお、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環境整備を進めていく必要があり、中でもアジア地域における国際共同治験の重要性が高まっていると考えられた。

日本で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について審査報告書での記載内容を調査し、国際共同治験の結果を適切に評価する上での主な留意点を整理すると、以下のようであった。なお、承認可と判断された品目のみを対象としていることから、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。
- 内因性民族的要因のみならず、併用薬等の外因性民族的要因が評価に影響を与えることがあるため、事前の検討が重要である。
- 母集団薬物動態解析結果は、民族的要因の有無を確認するために有用であり、治験での適切な用量範囲を決定するために重要な情報となりうる。
- 全集団での結果を評価し、そして全集団と日本人集団での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。
- ある集団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。
- 有害事象等の安全性評価においては、データの収集方法が影響を与える場合があり、事前の検討が重要である。

また、民族的要因が添付文書での記載や情報提供の内容に及ぼす影響を検討するため、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、対象となった54の医薬品での添付文書のうち61%で記載している内容や注意喚起レベルが異なっていた。違いが認められたバイオマーカーの多くは、民族間で発現頻度等に差異があることが知られているバイオマーカー(CYP2D6, CYP2C19, HLA-B\*1502など)で、安全性に関する注意喚起に関連するものが多かった。逆に抗がん剤等の分子標的薬で有効性に関するバイオマーカーについては、違いが認められない場合が多かった。これらの差異を生む要因には、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、添付文書での個別化医療に関する記載を充実させるためにも、東アジア地域における国際共同治験等を積極的に実施し、この地域における科学的データを充実させていく必要があると考えられた。

国際共同治験の実施が一般的となるにつれ、国際共同治験を主たる臨床試験成績として承認され医薬品の割合は近年増加している(図1)。一方、ブリッジングに基づく承認は、2002年には全体の25%を占めていたが(Uyama Y et al, Clin Pharmacol Ther, 78: 102-113, 2005)、近年では減少傾向にあり、ここ数年では全体の2%以内に留まっている。これは、近年では国際共同治験の実施が一般化し、海外で既に実施された臨床試験

結果をブリッジングに基づき国内に外挿するという開発戦略よりも、国際共同治験に日本も参加し海外と同時に開発を進めるといふ開発戦略が増加したためと考えられる。治験届における国際共同治験の実施割合を考慮すると、国際共同治験を主たる臨床試験成績とする承認申請が今後さらに増加するものと推測される。

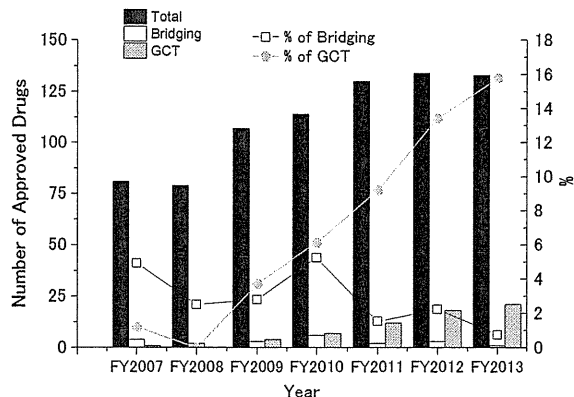


図 1 日本の承認申請数と国際共同治験を主として承認された医薬品の割合

国際共同治験を主とする開発戦略が、日本における臨床開発戦略として、どの程度有効であるのかを検討するため、開発戦略がドラッグ・ラグに及ぼす影響を検討した。ドラッグ・ラグは、承認申請後の承認審査の遅延に基づき生じる審査ラグと、承認申請時期が海外よりも遅延する開発ラグに分類されるが、審査ラグについては、近年の取り組みによって改善していると考えられることから (<http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/file/201011kohyo.pdf>)、本研究では現状でも数年単位のラグが存在し、今後改善に向けた取り組みが必要と考えられる開発ラグに着目して検討を行った。

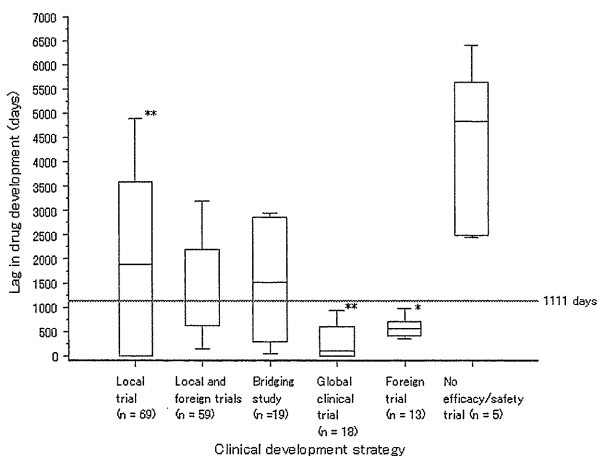


図 2 日本で承認された医薬品の開発戦略と

### 開発ラグとの関係

その結果、2007年度から2012年度までに日本で承認された新有効成分含有医薬品に関して、日本の米国に対する開発ラグは1111日であったが、国際共同治験に基づき開発を進めた場合には、開発ラグが明らかに短縮されていた(中央値:90日)(図2)。また、その他の要因として、開発ラグは、国内第Ⅱ相試験を米国での承認申請前に開始している場合や開発品目が日本の企業により発見され、その企業で臨床開発が実施されている場合などに短縮されていた。したがって、国際共同治験の実施が開発ラグの短縮に有効であるとともに、開発のシーズを日本で発見する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、開発ラグの短縮には重要であると考えられた。

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。

なお、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)が公表されており、本研究での成果が一部活用されている。

([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. Otsubo Y, Asahina Y, Noguchi A, Sato Y,

- Ando Y, Uyama Y, Similarities and Differences between US and Japan as to pharmacogenomic biomarker information in drug labels, *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 27: 142-149 (2012).
2. Ando Y, Uyama Y: Multiregional Clinical Trials: Japanese Perspective on Drug Development Strategy and Sample Size for Japanese Subjects. *J Biopharm Stat* 22(5): 977-987 (2012).
  3. 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.
  4. 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.
  5. Asano, K., Tanaka, A., Sato, T. & Uyama, Y. Regulatory Challenges in the Review of Data from Global Clinical Trials: The PMDA Perspective. *Clin Pharmacol Ther* 94, 195-8 (2013).
  6. Ishiguro, A., Yagi, S. & Uyama, Y. Characteristics of pharmacogenomics/biomarker-guided clinical trials for regulatory approval of anti-cancer drugs in Japan. *J Hum Genet* 58, 313-6 (2013).
  7. Ueno, T., Asahina, Y., Tanaka, A., Yamada, H., Nakamura, M. & Uyama, Y. Significant differences in drug-lag in clinical development among various strategies used for regulatory submissions in Japan. *Clin Pharmacol Ther* 95, 533-41 (2014).
- Workshop highlighting Korea, China and Japan tripartite symposium, Tokyo (2011.11.1)
4. Uyama Y, Implementation of pharmacogenomics and its regulatory applications, Human genomics meeting 2012, Invited Lecture, Sydney, Australia (2012.3.13)
  5. Uyama Y, Asian Ethnic Similarities and Differences: PMDA Point of View, 48<sup>th</sup> Annual DIA meeting, Philadelphia, USA (2012.6.28)
  6. 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)
  7. Uyama Y, genomics in patients with Japanese ancestry, EMA workshop on Pharmacogenomics; from science to clinical care, London, UK (2012.10.9)
  8. 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)
  9. 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)
  10. Uyama Y, PMDA's perspective in global clinical data evaluation for drug approval, 7th Annual conference in Japan for Asian new drug development, Tokyo (2013.4.15)
  11. Uyama Y, Regulatory science research in PMDA, 12th Kitasato University-Harvard School of Public Health Symposium-Advanced and Global Drug Development: Next steps and actions as one of the leading countries, Tokyo (2013.5.14)
  12. Uyama Y, Regulatory use of innovative tools in drug development, Pharmaceutical & Regulatory Science workshop,-Revitalizing clinical trial methodology and translational statistics, Boston, USA (2013.5.23)
  13. 宇山佳明, 日本の医薬品開発における課題とレギュラトリーサイエンスの役割-一向精神薬を例にして-, 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会, 沖縄 (2013.10.26)
  14. Uyama Y, Expectation for the ARO-Regulatory Perspective-, 10th Annual meeting DIA Japan 2013, Tokyo (2013.11.7)
  15. Uyama Y, PMDA's experiences to review data of bridging study based on ICH E5 guideline, FIP SIG Regulatory Science Workshop, "Harmonization of Bridging Studies among Asia-Pacific Region, Taipei, Taiwan (2013.11.27)
  16. Uyama Y, New trend of clinical development in Japan; from sequential bridging to simultaneous
- 学会発表
1. 宇山佳明, 医薬品審査における重要な民族差と民族差を考慮した医薬品開発戦略, 東京大学大学院薬学研究科医薬品評価科学講座第10回Intensive Course, 招待講演, 東京 (2011.5.25)
  2. Uyama Y, What is the best strategy of drug development to provide an innovative drug to patients?-an importance of regulatory contribution-, 11<sup>th</sup> Kitasato-Harvard Symposium, Invited Lecture, Tokyo (2011.9.28)
  3. Uyama Y, East-Asian Contributions to Global Drug Developments for Providing a Better Drug to Patients, 2011 APEC Multi-regional Clinical Trial Tokyo

global development, FIP SIG Regulatory Science Workshop, "Harmonization of Bridging Studies among Asia-Pacific Region, Taipei, Taiwan (2013.11.27)

17. 宇山佳明, 東アジア圏の民族差についての規制当局の考え方, 第 34 回日本臨床薬理学会学術総会, 招待講演, 東京 (2013.12.5)

**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

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	黒瀬 光一	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	非常勤職員

研究要旨：

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-DQA1*\*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・トランスポーター・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。

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、機能変化をもたらす比較的エビデンスレベルの高い多型に関し、そのマイナーアレル頻度（MAF）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・タンパク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* 評価系を構築し、さらにフェニトインをモデル化合物として、タンパク質への共有結合性における遺伝子多型の影響を検討した。

B. 研究方法：

（1）主要薬物動態関連遺伝子の機能多型におけるマイナーアレル頻度（MAF）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、日本人と他の東アジア各国におけるマイナーアレル頻度（MAF）の比較を行った。

薬物代謝酵素

1. *CYP2A6*\*4
2. *CYP2B6*\*4, \*5, \*6
3. *CYP2C9*\*2, \*3
4. *CYP2C19*\*2, \*3, \*17
5. *CYP2D6*\*4, \*5, \*10
6. *CYP3A5*\*3
7. *UGT1A1*\*6, \*28
8. *NAT2*\*5, \*6, \*7
9. *GSTM1/GSTT1* null genotypes（活性消失）
10. *FMO3* 472G>A (E158K), 923A>G (E308G)



#### 薬物トランスポーター

1. *ABCG2* 421C>A (Q141K)
2. *SLCO1B1* 521T>C (V174A)
3. *ABCB1* 1236C>T (G412G), 2677G>T (A893S), 2677G>A (A893T), 3435C>T (I1145I)
4. *ABCB11* 1331T>C (V444A)
5. *SLC22A2* 808G>T (A270S)

#### 薬物受容体

1. *FCGR2A* H131R (R:低親和性)
2. *FCGR3A* F158V (F:低親和性)

#### 重篤副作用関連遺伝子ハプロタイプ

1. *HLA-A\*31:01*
2. *HLA-B\*58:01*
3. *HLA-B\*75*
4. *HLA-B\*35:05*
5. *HLA-B\*57:01*
6. *HLA-DQB1\*06:02*
7. *HLA-DQA1\*02:01*

使用するデータは、健常人を主体としたが、健常人データが非常に限られている *CYP2B6* 等に関しては、病院コントロール（複数の疾患群を含む集団）、ならびに HIV 感染者や風土病症例（対象遺伝子多型との関連が無いとされる疾患集団）のデータも合算することとした。

同一民族で複数報ある場合には合算して MAF 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。日本人において、MAF が 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) *in vitro* 評価系を用いた、フェニトイン共有結合性に関する遺伝子多型影響の検討

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。各シトクロム P450 分子種のタンパク質を発現したマイクロソーム画分、ヒト肝細胞のマイクロソーム画分（*CYP2C9* および *CYP2C19* の遺伝子型が明示）、ヒト初代肝細胞（個人由来）、および 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を用いたアッセイ系では、0.2 mM フェニトイン（111 KBq）、NADPH regenerating system を含む 0.1 M リン酸緩衝液（pH 7.4）を 37°C で 5 分加温後、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、その沈殿から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）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。

SDS-PAGE 後のゲルを PVDF 膜に転写後、放射性同位体検出用プレート（BAS-MS2040 または BAS-TR2040、GE Healthcare 社、東京）への露光を行い、BAS2500 にて読み取りを行った。

（倫理面での配慮）

本研究のうち、論文調査による MAF 解析に関しては、該当しない。また、*in vitro* 評価系に関しては、市販のヒト肝臓のマイクロソーム画分や初代培養肝細胞等を用いたが、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) 主要薬物動態関連遺伝子の機能多型における MAF の民族差

<薬物代謝酵素>

##### 1. *CYP2A6* (図 1)

*CYP2A6* は、抗がん剤テガフル、アロマトーゼ阻害薬ファドロゾール等の代謝に関わる酵素であり、この多型のうち、全欠損型の\*4 ハプロタイプは、抗がん剤テガフルの有効性低下との関連が示唆されている。

日本人における *CYP2A6*\*4 の MAF が 0.200 であったのに対し、韓国人では 0.110、中国人（漢民族）では 0.086 であり、日本人と中国人の間で、設定した基準値以上の差（0.114）が認められた。一方、欧州の 2 地域（西・南）の\*4 頻度は MAF=0.036~0.038 であり、欧州地域内における基準値以上の頻度差は認められなかった。

従って、*CYP2A6*\*4 は、東アジア地域内（日本と中国間）において、設定した基準値以上かつ 2 倍以上（2.32 倍）の差があり、欧州地域内の頻度差と比較して、民族差が大きいと考えられ

た。

## 2. CYP2B6

CYP2B6 は、エイズ治療薬エファビレンツや、抗がん剤シクロホスファミド等の代謝に関与する。機能変化をもたらす多型として、\*4 [785A>G (Lys262Arg)、活性上昇]、\*5 [1459C>T (Arg487Cys)、上昇または低下]、\*6 [516G>T (Gln172His)及び785A>G (Lys262Arg)、活性低下]ならびに\*18 [983T>C (Ile328Thr)、活性低下]が知られており、特に\*6はHIV治療薬の血中濃度上昇との関連についての多くの報告がある。

日本人における\*4ハプロタイプのMAFは0.082であり、韓国人(MAF=0.058)、中国人(漢民族、0.072)、台湾人(漢民族、0.124)との間に、基準値以上の頻度差は認められなかった。また\*6ハプロタイプにおいても、日本人のMAFが0.180であるのに対し、韓国人で0.137、中国人で0.201、台湾人で0.158と、いずれも基準値以内であった。なお、\*5ハプロタイプの日本人頻度は、0.011であり、他の東アジア諸民族においても頻度は非常に低く(MAF=0.00~0.018)、民族差は認められなかった。また、\*18については、日本人及び東アジア諸民族において検出されていない。

欧州3地域(西・南・北)内では、\*4(MAF=0.022~0.061)と\*6(MAF=0.217~0.282)の頻度差は認められなかった。欧州3地域における\*5の頻度(MAF=0.109~0.122)において、基準値以上の頻度差は見られなかったが、その平均MAFは、日本人の10倍以上であった。なお、\*18については、欧州でも検出されていない。

これらの結果より、日本人と他の東アジア民族間で、4種の機能多型での基準値以上の頻度差は認められなかった。

## 3. CYP2C9

経口糖尿病薬(スルホニルウレア剤)、非ステロイド性抗炎症剤、ワルファリン、フェニトイン等の代謝に関与する重要なシトクロムP450酵素である。

\*2 (430C>T, Arg144Cys、活性低下)に関しては、東アジアにおけるMAFは非常に低く、特に日本人と韓国人では、検出されなかった。\*3 (1075A>C, Ile359Leu、活性低下)頻度に関しては、日本人でMAF=0.029、韓国人で0.036、中国人(漢民族)で0.037と、設定した基準値以上の民族差は認められなかった。一方、ヨーロッパにおける地域差は、南(\*2: MAF=0.143, \*3: 0.086)と北(\*2: 0.112, \*3: 0.064)の差が最大であり、設定した基準値以下であった。

これらの結果より、日本人と他の東アジア民族間で、2種の機能多型での頻度差は認められなかった。

## 4. CYP2C19

プロトンポンプ阻害剤や抗血小板薬クロピドグレル等の代謝に関与している。

\*2 (681G>A, splicing defect、活性消失)のMAFに関しては、日本人で0.293、韓国人で0.275、中国人(漢民族)で0.292と、基準値以上の民族差は認められなかった。一方、ヨーロッパにおける地域差は、北(MAF=0.161)と東(0.122)の差が最大であった。

\*3 (636G>A, Trp212X、活性消失)についても、日本人で0.124、韓国人で0.088、中国人(漢民族)で0.042と、基準値以上の差は認められなかった。ヨーロッパにおいては、非常に頻度が低く比較困難であった。

\*17 (-806C>T、活性上昇)の頻度に関しては、日本人で0.011、韓国人で0.012、中国人(漢民族)で0.010と、民族差は認められなかった。一方、ヨーロッパにおける地域差は、東(0.272)と北(0.190)の差が最大であった。

以上の結果から、\*2, \*3, \*17のいずれも、日本人と他の東アジア民族間で、基準値以上の頻度差は認められなかった。

## 5. CYP2D6

肝臓におけるP450発現比率としては低い分子種であるが、抗不整脈薬、精神薬、抗うつ薬、抗ヒスタミン薬等の多くの種類の医薬品代謝に関与する重要な分子種である。

共に活性消失をもたらす\*4ハプロタイプ(1846G>A, splicing defect、活性消失)と\*5ハプロタイプ(gene deletion、活性消失)に関しては、それぞれMAFが日本人で0.003と0.058、韓国人で0.004と0.060、中国人(漢民族)で0.002と0.060であり、設定した基準値(MAF0.1未満の場合は0.05)以上の民族差は認められなかった。一方、活性低下をもたらす\*10ハプロタイプ(100C>T, Pro34Ser 他、活性低下)では、MAFが日本人で0.379、韓国人で0.455、中国人(漢民族)で0.526であり、日本人と中国人(漢民族)間で0.147と、基準値とした0.1以上の頻度差が認められたが、その頻度比は約1.4であった。

CYP2D6酵素に代謝が大きく依存している医薬品では、民族差が認められる可能性がある。しかし、より影響の大きな活性消失をもたらす\*4と\*5を合算した頻度は、日本人で0.061、韓国人で0.064、中国人(漢民族)で0.062と同様

であり、活性低下をもたらす\*10の頻度差の、CYP2D6活性の民族差に与える影響は小さい可能性が考えられた。

一方、ヨーロッパでは、\*4に関し、北(0.236)と南(0.160)間で0.076のMAF差が見られたが、0.1以下であった。\*5と\*10に関しては、頻度が低く、また地域差は認められなかった。

以上の結果から、日本人と他の東アジア民族間では\*10で基準値以上の差が認められるが、その頻度比は約1.4と小さく、影響は小さいと考えられた。

#### 6. CYP3A5

CYP3A5はCYP3A4同様、カルシウムチャネル阻害剤、ベンゾジアゼピン、免疫抑制剤タクロリムス等の非常に多くの医薬品を代謝する。

活性のほぼ消失をもたらす\*3(6986A>G, splicing defect、活性消失)のMAFは、日本人で0.762、韓国人で0.759、中国人(漢民族)で0.737であり、基準値以上の民族差は認められなかった。ヨーロッパに関しても、北で0.922、西で0.931、南で0.923、東で0.932と、地域差は認められなかった。

以上の結果から、日本人と他の東アジア民族間で、\*3多型における基準値以上の頻度差は認められなかった。

#### 7. UGT1A1

グルクロン酸転移酵素の一種であり、第2相代謝反応の重要な分子である。UGT1A1は抗がん剤イリノテカンの活性代謝物SN-38、トロンボポエチン受容体作動薬エルトロンボパグ、閉経後骨粗鬆症治療薬バゼドキシフェン等を代謝する。

\*6(211G>A, Gly71Ar、活性低下)は東アジアから東南アジアに特有の遺伝子多型である。MAFは、日本人で0.155、韓国人で0.220、中国人で0.205と、最大頻度差0.065で基準値として設定した0.1以下であり、ほぼ同様であった。また\*28(A(TA)<sub>6</sub>TAA>A(TA)<sub>7</sub>TAA、活性低下)に関しても、日本人で0.110、韓国人で0.115、中国人で0.127と、ほぼ同様で、民族間差は0.1以下であった。ヨーロッパにおいても、\*28に関し、北で0.318、西で0.340、南で0.330、東で0.344と、4地域間で基準値以上の差は認められなかった。\*6に関しては頻度が非常に低く、比較困難であった。

従って、\*6、\*28共に、日本人と他の東アジア民族間で、基準値以上の頻度差は認められなかった。

#### 8. NAT2

イソニアジドやサルファ剤など、アリアルミンやヒドラジン構造を有する医薬品の代謝に関与する。

いずれも活性低下をもたらすハプロタイプである\*5(341T>C, Ile114Thr(481C>T))、\*6(590G>A, Arg197Gln)、\*7(857G>A, Gly286Glu)の各ハプロタイプ頻度は、それぞれ日本人では0.014、0.205、0.088、韓国人では0.015、0.206、0.119、中国人(漢民族)では0.043、0.227、0.130であり、いずれの頻度差も設定した基準値以下であった。一方、ヨーロッパ4地域における頻度は、\*5に関し0.425(東)~0.498(北)、\*6に関し0.264(北)~0.295(東)、\*7に関し0.013(西、南)~0.026(東)と、いずれも頻度差は基準値以下であった。

従って、\*5、\*6、\*7のいずれも、日本人と他の東アジア民族間で、基準値以上の頻度差は認められなかった。

#### 9. GSTM1/GSTT1 null genotypes

グルタチオンS-転移酵素であり、求電子分子等の酸化ストレス関連分子を解毒化する役割を担っている。種々の医薬品による薬物性肝障害発症との関連が報告されている。

共に遺伝子の全欠損により活性の消失をもたらす遺伝子型が存在する。それぞれGSTM1、GSTT1のNull genotypeの頻度は、日本人で0.501と0.496、韓国人で0.527と0.509、中国人(漢民族)で0.535と0.443であり、いずれも頻度差は0.1以下で民族差は認められなかった。ヨーロッパに関しても、最大の頻度差は、GSTM1に関し南(0.509)と北(0.533)の0.024、GSTT1に関し北(0.165)と南(0.195)の0.030であり、地域差は見られなかった。

従って、GSTM1およびGSTT1のnull genotypeでは、日本人と他の東アジア民族間で、基準値以上の頻度差は認められなかった。

#### 10. FMO3

FMO3は、肝ミクロソーム画分に発現し、含窒素、含硫黄医薬品(消炎・鎮痛薬スリダク、抗真菌薬ポリコナゾール等)のN-,S-酸化反応に関わる。日本人に比較的多くみられる活性低下をもたらす機能多型として、472G>A(Glu158Lys)及び923A>G(Glu308Gly)があり、スリダクによる大腸腺腫抑制効果との関連も報告されている。

日本人のFMO3 472G>A(Glu158Lys)および923A>G(Glu308Gly)の頻度は、それぞれ0.234および0.204であり、韓国人(MAF=0.185およ

び0.174)、中国人(漢民族、0.237 および0.165)との間で、設定した基準値以上の差は認められなかった。

一方、欧州3地域(西・南・北)では、472G>A (Glu158Lys)および923A>G (Glu308Gly)ともに地域内で基準値以上の頻度差が認められた。すなわち、472G>A (Glu158Lys)では、北(MAF=0.435)と西(0.285)地域間で0.150の差が、923A>G (Glu308Gly)では、北(MAF=0.220)と南(0.114)地域間で0.106の差が、それぞれ認められた。しかし、その程度は何れも2倍未満であった。

以上のことから、*FMO3*の2種の多型頻度について、東アジア地域内では民族差は認められないこと、一方で、欧州地域内での地域差は認められるものの、その程度は2倍未満と小さいこと、が明らかとなった。

## <薬物トランスポーター>

### 1. *ABCG2*

ATP 駆動型トランスポーターの1種であり、肝臓(胆管側)、小腸、大腸、胎盤等に発現し、臓器からの基質医薬品(メトトレキサート、イマチニブ、SN-38等の抗がん剤、スルファサラジンおよびグリベンクラミド等)の排泄に関与する。

421C>A (Gln141Lys)多型は、細胞膜発現の低下に基づく活性低下をもたらすことが知られている。日本人におけるMAFは0.313であり、韓国人0.284、および0.315と同様で、設定した基準値以上の民族差は見られなかった。一方、ヨーロッパにおける4地域の頻度も、0.062(南)~0.107(西)と同様であった。

以上の結果から、*ABCG2* 421C>A (Gln141Lys)多型について、日本人と他の東アジア民族間で、基準値以上の頻度差は認められなかった。

### 2. *SLC01B1*

スタチン類を肝臓内に取り込むトランスポーターである。シンバスタチンにおいて、筋傷害発症との関連が報告されている。

521T>C (Val1174Ala)多型は、細胞膜発現の低下に基づく輸送活性低下をもたらすことが報告されている。MAFは、日本人で0.139、韓国人で0.136、中国人(漢民族)で0.127と、ほぼ同様に頻度差は0.1以下であった。一方、ヨーロッパにおいても、北地域で0.202、西地域で0.154、南地域で0.193と、基準値以上の差は認められなかった。

以上の結果から、*SLC01B1*521T>C (Val1174Ala)

多型について、日本人と他の東アジア民族間で、基準値以上の頻度差は認められなかった。

### 3. *ABCB1* (P-gP)

*ABCB1* (P-gP)は、肝臓、小腸、腎臓、血液脳関門等に発現し、細胞内からの化合物の排出に関与するトランスポーターであり、ジゴキシン、シクロスポリン等の脂溶性の高い塩基性・中性の医薬品が幅広く基質となる。最も良く知られる多型として、mRNAの安定性低下を伴う3435C>T (I1145I)があり、十二指腸における発現低下、ジゴキシン血中濃度上昇との関連が報告された後、これと連鎖する1236C>T (Gly412Gly)や2677G>T (Ala893Ser)との組み合わせ(ハプロタイプ)や、アジア人に見られる2677G>A (Ala893Thr)による薬物応答性への影響が報告されている。

*ABCB1* 1236C>Tについては、日本人の頻度は0.606であり、中国人(漢民族、MAF=0.639)および台湾人(0.633)との頻度差は認められなかった。一方、韓国人(0.726)とは設定した基準値以上の頻度差(0.120)が認められたが、その頻度比は約1.2であった。

2677G>T (Ala893Ser)については、日本人の頻度は0.396であり、韓国人(MAF=0.384)、中国人(漢民族、0.424)および台湾人(0.379)との差はみられなかった。また2677G>A (Ala893Thr)でも、日本人の頻度(MAF=0.177)と、韓国人(0.121)、中国人(漢民族、0.147)、台湾人(0.099)の頻度と類似していた。

3435C>T (I1e1145I1e)については、日本人の頻度は0.425と、韓国人(MAF=0.425)と同じであり、また中国人(漢民族、0.396)とも類似していた。一方で台湾人(0.600)とは基準値以上の頻度差(0.175)がみられたが、日本人との頻度比は約1.4であった。

欧州4地域においては、何れの機能多型についても頻度に地域差は見られなかった。

以上の結果から、1236C>Tについては日韓間で、3435C>Tでは日台間で、それぞれ基準値以上の差が認められたが、それぞれ1.2倍、1.4倍の違いと頻度比は小さなものであった。

### 4. *ABCB11* (BSEP)

*ABCB11* (BSEP)は、肝臓の胆管側に発現し、胆汁酸やエストラジオール-17β-D-グルクロニド、抗がん剤パクリタキセルや高脂血症薬プラバスタチン等の胆汁排出に関与している。また薬剤性胆汁うっ滞と*ABCB11*多型との関連も示唆されている。発現低下をもたらす多型に1331T>C (Val1444Ala)が知られている。