日本学会薬理学会連 臨床薬理シンポジウム 2000年9月27日(水) 札幌
ブリッジング試験のあり方—科学と行政—

3. 各分野のブリッジング試験

2) 糖尿病治療薬

景 山 茂*

はじめに

2型糖尿病の病態には民族差が認められるため、糖尿病治療薬のブリッジング試験では病態の民族差を踏まえて行う必要がある。

1. 2型糖尿病の病態の民族差

2型糖尿病にみられる病態はインスリン抵抗性とインスリン分泌不全により特徴づけられる。欧米白人ではインスリン抵抗性が顕著で、これを代償すべくインスリン分泌が亢進する。一方、日本人ではインスリン分泌不全が病初期より認められ、インスリン抵抗性は顕著ではない場合が多い。

2. 日本と欧米の用量の相違

現在用いられている主な糖尿病治療薬の日本と欧米の用量を比較すると、一部を除き欧米の最高用量は日本の2倍前後である(表1)。用量設定に日本と欧米とでは何故このような大きな開きがあるのかを考察してみる¹⁾。

①α-グルコシダーゼ阻害薬の用量設定

アカルボースの最高用量は300mg/dayでこれは日本と欧米で共通である。一方、ボグリボースのわが国における最高用量は0.9mg/dayである。これを健常成人男子に各食前に1日投与したときの尿中C-ペプチド排泄からみた内因性インスリン

分泌節減効果は、アカルボース300mg/day投与では、投与前に比較して尿中C-ペプチドは42%減少したのに対して、ボグリボース0.9mg/day投与では、10%減少したにとどまった。一方、α-グルコシダーゼ阻害薬の腹部の副作用はボグリボースでは投与前と比較して有意な変化がなかったが、アカルボースではこのスコアが有意に増加した²⁾。

このように、欧米では副作用が認められても薬効が明確に認められるように用量を設定している。一方、わが国では薬効が小さくとも副作用をできる限り小さくするように用量が設定されている。α-グルコシダーゼ阻害薬の場合は薬効と腹部症状とが同一の薬理作用によるところが大きいので、日本と欧米との考え方の差が明確に表れる。すなわち、ここにみられる差は糖尿病の病態の民族差ではなく、医療習慣の差ということになる。

3. ブリッジング試験

①インスリン分泌促進薬

スルフォニル尿素に限らずインスリン分泌を促進する薬物の場合には、日本人と欧米人とはインスリン分泌能に差が大きく、また、インスリン抵抗性の程度も異なるので、この系統の薬物の効果には民族差が予想される。従って、適切な対象における用量設定試験は必要と考えられる。

②α-グルコシダーゼ阻害薬

α-グルコシダーゼ阻害薬の薬効に関しては生物学的な意味での民族差は指摘されておらず、

* 東京慈恵会医科大学薬物治療学
〒105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8

表 1. 日本と外国の用量比較 (mg/day)

	日本	欧米	最高用量比 (欧米/日本)
glibenclamide	~10	~20	2
gliclazide	~120	~240	2
glimepiride	~6	~8	1.3
nateglinide	270	360	1.3
metformin	~750	~3000	4
acarbose	~300	~300	1
voglibose	~0.9	~3	3.3
troglitazone	~400	~600	1.5
pioglitazone	~45	~45	1

現在見られる用量の差は医療習慣に基づくものである。欧米の用量をわが国に導入するのであれば、この系統の薬物では薬物動態試験は当然行われないので、治験は不要の場合が考えられる。腹部の副作用を減らすべく用量を模索するのであれば、用量設定試験は必要である。

③インスリン抵抗性改善薬

インスリン抵抗性の程度・頻度、および体格差については民族差が明らかである。この系統の薬物ではどのような患者に有効かをインスリン抵抗性を表す指標で示すことが重要である。この点が欧米の試験で明らかになっている場合には、日本人糖尿病患者においてもそれが該当することを示すことができれば bridging ができるということになる。しかしながら、欧米の臨床試験の被験者の BMI は 30 kg/m^2 前後のことが多く、日本人の糖尿病患者でこれほどの肥満症例は極少数である。従って、理論的には bridging は可能であろうが、ブリッジング試験に基づいて適応症のとれる日本人糖尿病患者は少なく、現実にはブリッジング試験は意味をなさない可能性がある。

④インスリン

インスリン製剤についてはいずれの試験も不要と考えるのが自然であろう。インスリン療法は1型・2型を問わずすべて tailor-made 治療であって、用量設定試験は存在しない。日本人1型糖尿病患者の1日インスリン投与量は約 0.7 U/kg であり、これは米国人の投与量とほぼ同等である。また、インスリン分子やインスリン受容体に民族差は認められない。

最近開発中のインスリンアナログについても同様の考え方でよいであろう。

おわりに

本稿では糖尿病の病態を踏まえたブリッジング試験について私見を述べた。わが国においては人種差が強調されるが、ブリッジング試験を如何に行うかは未だ手探りの状態である。今後経験を重ね、抜け落ちのない、かつ無駄のないブリッジング試験がわが国で円滑に行われることを期待したい。

文献

- 1) 景山 茂：糖尿病治療薬の開発の現状と臨床試験のあり方。臨床薬理 1999; 30: 417-422.
- 2) Kageyama, S., et al.: Comparison of the effects of acarbose and voglibose in healthy subjects. Clin. Ther. 1997; 19: 720-729.