ディファレンスからシミラリティへ

中島和彦

From Ethnic Difference to Ethnic Similarity

Kazuhiko NAKAJIMA

*Drug Evaluation Committee, Japan Pharmaceutical Manufacturers Associations, Torii Nihonbashi Bldg.,
3-4-1 Nihonbashi-honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-0023, Japan*

(Received October 10, 2008)

It becomes the important issue for the medical supplies administration to solve the drug lag in our country. As means to overcome both the slow speed and high cost of clinical trial for new drug application in Japan, it seems useful to carry out clinical development simultaneously in East Asia countries such as China, Korea and Taiwan where it is thought that each country has similar ethnicity one another. When conducting simultaneous development with the same protocol in plural countries, it should be avoided that side effect develops abusively. In addition, both the effectiveness and safety expected after marketing should be secured in each country by a recommended amount of medicine for usage provided by simultaneous development between many countries. It is necessary for ethnic similarity to be shown so that development between the many countries in the same dosage is permitted at least. It is expected that the possibility of mutual utilization of clinical trial data of China, Korea and Japan will be shown by pharmacokinetics and pharmacodynamics examinations based on clinical test data of these countries by the Scientific Research funded by MHLW. On the other hand, it seems that it is meaningful and significant to examine the similarity at the gene level from various points of view. In order to give grounds for the validity of carrying out clinical trial in the same protocol in East Asia countries, it may be useful to examine genetic diversity of East Asia countries with plural heredity anthropological techniques such as heredity distance, and compare degree of the genetic diversity between the races of East Asia countries and that of other regions, for example, West Europe countries which have been recognized as one clinical trial field.

Key words——ethnic similarity; east asia country; heredity anthropological technique; ethnic difference; genetic diversity

1. はじめに

わが国におけるドラッグ・ラグ¹⁾の解消が医薬品行政の課題となっている。医薬品市場としての魅力度が低いこと、承認審査行政のパフォーマンスが今まで十分でなかったこと、^{2,3)} 治験環境が整っていないためスピードとコストに難点があったこと、⁴⁾ などの要因により、医薬品開発の場としてのわが国の魅力度、言い換えると日本での開発の優先性が低かったと考えられる。

治験のスピードとコストを解決する手段として、お互いに似通った民族で構成される地域での共同開発が考えられる。最近、厚生労働省、医薬品医療機

器総合機構 (PMDA) が、中国、韓国など東アジア諸国での臨床研究、行政などの面での連携を志向した^{5,6)} 背景の 1 つとしてこれがあると推定される。

多国間の治験を進める場合、倫理面での配慮は最も留意すべきことであり、同一の用法・用量で開発を進めることにより副作用がみだりに発現することを回避することは重要なことであろう。また多国間共同開発により得られた各国同一の推奨用法・用量で、上市后、期待された有効性、安全性が各国で確保されることも求められる。このような前提に立った場合に、同一の用法・用量での開発が許容されるには民族的類似性としてどのような事項が検討されているべきかについて考察したい。

2. 開発戦略のオプションと国際共同開発の現状

欧米の製薬企業が日本を含むグローバル開発において用いた旧来的開発戦略の多くは、欧米で臨床開発を先行開始し、少なくとも狙いとする製品コンセ

日本製薬工業協会・医薬品評価委員会 (〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1 トリイ日本橋ビル)
e-mail: nakajima.kazuhiko.bj@daiichisankyo.co.jp
本総説は、日本薬学会第 128 年会シンポジウム S33 で発表したものを中心に記述したものである。

プトを検証できたのちに、初めて日本における臨床開発が着手されるというプロセスであろう。この方法では早くても前期第Ⅱ相臨床試験が終了した段階で日本において第Ⅰ相臨床試験が始まることとなるため、日本における新薬の臨床導入がかなり遅くなってしまう。また ICH E5 ガイドラインに基づくブリッジング戦略による臨床開発では、海外データが外挿できると判断された場合には日本の臨床試験を省略できることから旧来的開発戦略に比べある程度は開発期間を短縮できるものの、やはり日本の臨床現場への新薬の導入は欧米より遅れてしまうことになる。欧米に遅れないためには日本が開発初期から国際共同治験に参加していくことが必要である⁷⁾ (Fig. 1)。

グローバルメガ企業が進めてきた国際共同開発は、治験を欧米だけでなく、南米、南アフリカ、東アジアなどで基本的には同じプロトコルで実施している。⁸⁾ 言い換えると用法・用量に関し民族差は全く眼中にないかのごとき開発方法を取っている。また東アジア地域の諸国が開発の途中から参加する場合、その多くは、欧米で検討・決定された用量で第Ⅲ相臨床試験あるいは後期第Ⅱ相臨床試験が実施されている。⁹⁾ 日本の規制当局が重視する「わが国での至適用量」¹⁰⁾ という考え方に東アジア諸国の規制当局は治験段階ではあまり拘泥していないのではないかとも思われる。⁹⁾ 最も、わが国の「至適用量」という表現での求め方と欧米の「推奨用量」という表現での求め方とから推量すると、わが国の「こだわる民族性」がうかがわれるように思う。わわれはもっと肩の力を抜いてもよいのではないだろうか。

3. 医薬品の用量の現状と民族的要因

医薬品の1日の最大用量を循環器用薬ではスタチン類、ACE 阻害薬、カルシウム拮抗薬を、また消化器用薬ではプロトンポンプ阻害薬、H₂ 受容体拮抗薬について整理してみた。その結果かなりの薬剤において、日本の用量が欧米の2/3-1/2であることが分かる (Fig. 2)。この用量の違いがなにに由来するかは不明である。恐らくその理由の1つは欧米人と日本人との体格の違いであろう。また体格以外の民族的特性の違いも関与している可能性もある。しかし安全性の確保という観点で少しでも低い用量を選択するという指向性がわが国には存在しているようにも思われる。

有効性と安全性に係わる因子と民族性について考察してみる。薬物が投与され、有効性、安全性を示すことに大きく係わるものは、1つには標的臓器や標的細胞での薬物濃度（未変化体、活性代謝物）であろう。これに及ぼす主な因子としては、体格、薬物代謝酵素、薬物輸送等が挙げられる。他の1つは標的臓器や標的細胞での薬物に対する感受性であろう。これらの因子は民族的背景に関係していることが考えられる (Fig. 3)。このような因子の民族間の違いが前述の日本と欧米との用量の違いの理由として考えられる。

4. 東アジアにおける治験の現状と東アジアにおけるコラボレーションへの期待

日本の治験の現状を端的に述べると、進捗速度が一般には欧米に比し遅く、開発コストが高額である。¹¹⁾ 一方、アジア諸国では様々な疾患において症例の組み込み速度は欧米に匹敵する。またアジア諸国の開発コストは数年前の調査では日本の1/4-1/3であり、¹²⁾ 最近中国ではやや上昇しているようではあるが、それでも全般に日本に比し相当に低い。したがって民族的に日本人と類似していると感じられる東アジアの国々におけるコラボレーション、すなわち東アジア地域での国際共同開発が円滑に実施できれば、開発候補品の臨床評価の効率化という点で各国相互に有益である。ここで有効性、安全性に影響する用法・用量を各国同一で開発が進められれば一層の効率化が図られることとなる。

厚生労働省、PMDA が、中国、韓国など東アジア諸国での臨床研究、行政などの面での連携を志向した^{5,6)} 背景の1つとしてこれがあると推定される。東アジアでの共同開発の可能性、すなわち東アジア諸国での治験データの相互活用の可能性を探るために、2007年より国立医薬品食品衛生研究所の頭金正博室長を主任研究者とする厚生労働科学研究班「日中韓の臨床データにおける民族差要因を評価するための研究班」が立ち上げられ、治験データに基づく pharmacokinetics (PK)、pharmacodynamics (PD) の両面からの科学的検討が進められている。これにより少なくとも日中韓3国での治験データの相互活用の可能性が示され、さらにアジア地域での国際共同治験を実施する際の留意点、例えば薬剤特性に応じた臨床評価手順といったものが整理され、アジア地区における国際共同治験の効率化が図られ

Fig. 1. Options of Development Strategy

Fig. 2. Comparison of Maximal Daily Dosage between Japan and US/EU

ることを期待したい。

5. 東アジア諸国の民族的類似性の現状

東アジア諸国の民族的類似性に関するデータについて概観する。

日本人と中国人の身長・体重、寿命、死因について比較したデータがある。寿命、死因は香港との比較であり、身長・体重及び寿命については男女毎にデータがあるが、この範囲では日本人と中国人とで

相当程度に近似している (Fig. 4).¹³⁾

またヒト・ゲノムにおける対立遺伝子頻度と単一塩基多型頻度との関係を民族間で比較したデータでは、中国人（北京在住の漢民族）と日本人（東京在住）とは2つの頻度関係が相当に近似しており、白人やアフリカ人とは明らかに異なることが示されている (Fig. 5).¹⁴⁾

現代人が15-20万年前にアフリカで誕生後に地球

Fig. 3. Internal Factors Influencing on Drug Effectiveness and Drug Safety

身長・体重

		男性		女性	
		身長	体重	身長	体重
中国人	Adult	169.7cm	67.7kg	158.6cm	59.6kg
日本人	40's	169.3cm	68.2kg	155.7cm	54.5kg
	50's	165.7cm	64.6kg	153.0cm	54.6kg

寿命

日本		香港	
男性	女性	男性	女性
77.6	84.6	78.0	83.9

死因

	1	2	3	4	5
香港	癌 (33.0%)	心疾患 (16.3%)	脳疾患 (10.5%)	肺炎 (8.9%)	突然死/ 中毒 (5.6%)
日本	癌 (31.0%)	心疾患 (15.3%)	脳疾患 (13.6%)	肺炎 (8.8%)	突然死 (4.1%)

Source: J. Clin. Therap. Med., 22, 597-606 (2006).

Fig. 4. Comparison between Chinese and Japanese on Height, Weight, Life Span, and Cause of Death

上の各地に拡散していった経路がヒト化石や遺伝子の研究から推定されている。これによるとヒトは東アジアではインドシナ半島からモンゴル、中国、韓国を経て日本に辿り着いたようである。

「遺伝距離」という指標を用いてヒト集団間の遺伝的な近縁関係を位置付ける研究手法がある。ある研究では血液型や赤血球中の酵素類の計 12 個の遺伝子座における対立遺伝子の頻度データを基に「遺伝距離」を推定し、各集団間の遺伝的な違いの程度

を分析している。各集団間の枝の長さが相対的な違いの程度を示すことになる。この成績でみると、中国北部の中国人、アイヌ人、朝鮮人は日本人にかなり近いことになり、ほかの集団群とは別の集団群を形成している (Fig. 6).¹⁵⁾

7 種の標準薬物パネルに対する cytochrome P450 の活性と genotype の関係を日本人 (日本本国在住、海外在住一世・三世)、韓国人、中国人、白人で検討した成績では、概括的にみて日本人、韓国人、中

Source: Nature, 437, 1300-1320 (2005).

Fig. 5. Correlations on Allele Frequency and SNPs Frequency between Races

Source: Saitou, N. Human Evolution 10,17-33 (1995)

Fig. 6. Hereditary Closely Related Relations between the Homo Sapiens Groups by the Heredity Distance

国人では同等の血清中薬物濃度，薬物代謝プロフィールを期待し得ることが示されている（Fig. 7）.¹⁶⁾

さて先に述べたごとく，グローバルメガ企業が進めてきた国際共同治験では，民族差を考慮しないかのごとき開発手法を取ってきた。最近になって欧米

●7種標準薬物パネル

●6種P450(CYP)

✓ *Mean metabolic ratios(MR)*
*are similar*except for ↓ 2D6 in Caucasian
↓ 2C19 in Asians✓ *Genotype, not ethnicity*活性に影響+: 2C9, 2C19, 2D6
-: 1A2, 2E1, 3A4/5Significant differences in mean
allele frequencies

	Observed (Expected)	
Native Jpn.	<0.05	<0.01
1 st -Jpn.	0 (1.85)	0 (0.37)
3 rd -Jpn.	1 (1.85)	0 (0.37)
Korean	1 (1.85)	0 (0.37)
Chinese	2 (1.85)	1 (0.37)
Caucasian	15 (1.85)	13 (0.37)

Japanese (native, 1st-, 2nd-gen.), Koreans, Chineseでは同等
の血清中薬物濃度、薬物代謝プロフィールを期待しうる。

Source: Myland S.P. et al., Clin. Pharmacol. Ther. (2008).

Fig. 7. Comparison of Activity and Genotype of Major Cytochrome P450s with Japanese (native, 1st-, 3rd- gen.), Chinese and Caucasian

とも、民族的あるいは地域的な差異を考慮する必要性を認識しはじめているようである。^{17,18)} EU においては他地域の臨床試験データを EU 内に外挿する際の方法を示している。¹⁸⁾ しかし少なくとも EU 域内、特に西ヨーロッパ諸国での臨床試験の実施あるいは臨床試験成績の取り扱いについて特段の考え方は示されていない。

6. おわりに

日中韓を中心とした東アジア諸国での国際共同治験を実施するには、東アジア諸国を同一の治験フィールドとして扱ってよいことが前提となる。東アジアで実施された治験は GCP に準拠して実施され、この地域での治験成績に基づく医薬品が欧米で承認された実績を踏まえると、治験の質については問題がないものと考えられる。⁹⁾ むしろ PK, PD 面での同質性が課題となる。したがって厚生労働科学研究班にて治験データに基づき PK, PD 面から治験データの相互活用性などが検討されることは意義深いことである。

先に述べたごとく、少なくとも臨床開発段階において副作用がいたずらに発現するといったことがないことをある程度保証できていることが望まれる。言い換えると東アジア諸国における民族性に類似性があることを包括的に確認しておくことが必要となる。そういう意味では前述の研究班での取り組みの一方で、遺伝子レベルでの類似性を多角的に検討しておくことも意義深いと思われる。

これらの検討のなかで、異なる地域との遺伝的多

様性の比較により、東アジア地域を 1 つの治験フィールドとして捉えることの妥当性を検討することもできるのではないかと考える。すなわち、遺伝距離など複数の遺伝人類学的手法を用い、東アジア諸国の民族間の遺伝的多様性の程度を、例えば従来 1 つの治験フィールドとして認識されている西ヨーロッパ諸国における遺伝的多様性の程度を比較することは、東アジア諸国において同一のプロトコルで治験を実施することの妥当性を考える上で有用ではないかと考える。またこの検討手法により東アジア諸国における民族間の遺伝的多様性が西ヨーロッパ諸国における民族間の遺伝的多様性と同程度の広がりであることが複数の方法により示されれば、やや乱暴な推論ではあるが、東アジア地域内における副作用発生に係わる均質性について、PD に基づく副作用発生メカニズムの場合のみならず、特異的副作用発生メカニズムをも包含した保証を傍証的に与えるのではないだろうか。

REFERENCES

- 1) Fukuhara H., OPIR Research Paper Series, No. 31 (2006).
- 2) Asaka O., Kawakami H., Ono S., OPIR Research Paper Series, No. 25 (2005).
- 3) Yasuda K., Ono S., OPIR Research Paper Series, No. 37 (2007).
- 4) Kusuoka H., Consolidated Report of Medical Economic Studies about Clinical Trial Cost supported by MHLW Scientific Research

- Funds Subsidy Special Business in 2005FY (2006).
- 5) Joint Statement of the First Tripartite Health Ministers Meeting among the People's Republic of China, Japan and the Republic of Korea (2007).
 - 6) East Asian Pharmaceutical Regulatory Symposium 2008 hosted by MHLW & PMDA (2008).
 - 7) Basic Principles on Global Clinical Trials, Notification from Director of Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, MHLW, No. 0928010 (2007).
 - 8) Ishibashi K., OPIR News, No. 21, 18–21 (2006).
 - 9) Clinical Trial Environment in Asia —South Korea, Taiwan, Singapore, China—, The Asia Delegation Report, Drug Evaluation Committee, JPMA (2008).
 - 10) MHLW, 1st The Meeting to Study How to Offer More Effective and Safer Medicines Rapidly, Material No. 3 (2006).
 - 11) Urushidani A., *Pharm. Mon.*, **47**, 2239–2250 (2005).
 - 12) Recent Clinical Trial Environment in Asia, TF5–2 Report, Clinical Evaluation Subcommittee, Drug Evaluation Committee, JPMA (2005).
 - 13) Kageyama S., *J. Clin. Ther. Med.*, **22**, 597–606 (2006).
 - 14) The International HapMap Consortium, *Nature*, **437**, 1300–1320 (2005).
 - 15) Saito N., *Hum. Evol.*, **10**, 17–33 (1995).
 - 16) Myrand S. P., Sekiguchi K., Man M. Z., Lin X., Tzeng R.-Y., Teng C.-H., Hee B., Garrett M., Kikkawa H., Lin C.-Y., Eddy S. M., Dostalik J., Mount J., Azuma J., Fujio Y., Jang I.-J., Shin S.-G., Bleavins M. R., Williams J. A., Paulauskis J. D., Wilner K. D., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **84**, 347–361 (2008).
 - 17) Anello C., O'Neil R. T., Dubey S., *Stat. Methods. Med. Res.*, **14**, 303–318 (2005).
 - 18) EMEA/CHMP/EWP/7799 (2007).