

過活動膀胱治療薬ミラベグロンのアジア人における
薬物動態試験とその民族間差に及ぼす要因分析

2016年1月

飯塚博美

過活動膀胱治療薬ミラベグロンのアジア人における
薬物動態試験とその民族間差に及ぼす要因分析

筑波大学大学院

生命環境科学研究科

生命産業科学専攻

博士（生物工学）学位論文

飯塚博美

略号

略号	定義
Ae% Cumulative percentage of unchanged drug excreted into the urine	尿中排泄率
ADME 吸収：absorption、分布：distribution、代謝：metabolism、排泄：excretion の頭文字	生体に投与された薬物が、吸収されて体循環血液中に入り、生体内に分布し、肝臓などで代謝され、尿中などに排泄されて生体内から消失する過程
AUC _{24h} Area under the plasma concentration-time curve from time zero to 24h	時間0から投与後24時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{inf} Area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity	時間0から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{last} Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the time of the last measurable plasma concentration	時間0から血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC _{tau} Area under the plasma concentration-time curve during a dosage interval	時間0から投与間隔(24時間)までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BMI Body mass index	体格指数 = 体重(kg)/身長(m) ²
bpm Beats per minute	拍/分
CI Confidence interval	信頼区間
CL/F Apparent total body clearance from plasma after oral administration	経口クリアランス
CL _R Renal clearance	腎クリアランス
C _{max} Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP Cytochrome P450	チトクロム P450
EM Extensive metabolizer	酵素活性の通常代謝型
EU European Union	欧州連合
FAO Food and Agriculture Organization of the United Nations	国際連合食糧農業機関
GCP Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GMR Geometric mean ratio	幾何平均比
ICH International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IM Intermediate metabolizer	通常代謝型よりやや酵素活性の低下した中間代謝型
OECD Organisation for Economic Co-operation and Development	経済協力開発機構
P-gp P-glycoprotein	P-糖蛋白
PM Poor metabolizer	酵素活性が完全に消失している低代謝型
PMDA Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

略号	定義
$t_{1/2}$ Terminal elimination half-life	消失半減期
t_{max} Time to reach C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
UGT UDP-glucuronosyltransferase	UDP グルクロン酸トランスフェラーゼ
UM Ultrarapid metabolizer	通常代謝型に比べて活性の高い変異型
V_z/F Apparent volume of distribution during terminal phase after non-intravenous administration	経口投与時の消失相における分布容積
WHO World Health Organization	世界保健機構

目次

諸言	1
第1章 日本人非高齢健康成人男性におけるミラベグロンの薬物動態試験	9
1. 日本人非高齢健康成人男性における単回投与試験	10
1.1 試験方法	10
1.2 結果	10
1.2.1 被験者背景.....	10
1.2.2 薬物動態.....	10
1.2.3 安全性	11
2. 日本人非高齢健康成人男性における反復投与試験	12
2.1 試験方法	12
2.2 結果	12
2.2.1 被験者背景.....	12
2.2.2 薬物動態.....	13
2.2.3 安全性	13
3. 日本人非高齢健康成人男性における個体内増量試験	14
3.1 試験方法	14
3.2 結果	14
3.2.1 被験者背景.....	14
3.2.2 薬物動態.....	14
3.2.3 安全性	15
小括	16
第2章 日本人を含むアジア人における薬物動態試験	31
1. 日本人非高齢健康成人男性における食事の影響試験	32
1.1 試験方法	32
1.2 結果	32
1.2.1 被験者背景.....	32
1.2.2 薬物動態.....	32
1.2.3 安全性	33
2. 日本人非高齢健康成人男性及び女性における食事内容の影響試験	34
2.1 試験方法	34
2.2 結果	34
2.2.1 被験者背景.....	34
2.2.2 薬物動態.....	35
2.2.3 安全性	35

3.	台湾人非高齢健康成人における食事の影響試験	36
3.1	試験方法	36
3.2	結果	36
3.2.1	被験者背景.....	36
3.2.2	薬物動態.....	36
3.2.3	安全性	37
4.	中国人非高齢健康成人における単回、反復投与時の薬物動態試験	38
4.1	試験方法	38
4.2	結果	39
4.2.1	被験者背景.....	39
4.2.2	薬物動態.....	39
4.2.3	安全性	39
	小括	40
第3章	総括	69
	今後の展望	87
	謝辞	88
	Appendix.....	89
	Appendix 1. 各民族的要因の相関.....	89
	Appendix 2. 外因性民族的要因に関する詳細データ	89
2.1	供給熱量	89
2.2	脂肪供給量	89
2.3	乳製品供給量.....	89
2.4	グレープフルーツ供給量.....	89
2.5	医療習慣（経口避妊薬）	90
2.6	喫煙	90
	Appendix 3. 内因性民族的要因に関する詳細データ	91
3.1	体格	91
	引用文献	107
	発表論文目録	111

図表目次

諸言

図-1	ミラベグロンの構造式	6
図-2	ミラベグロン及びムスカリン受容体拮抗薬の過活動膀胱に対する作用機序（仮説）	7
図-3	ミラベグロンのアジアにおける臨床薬理試験	8
表-1	内因性及び外因性民族的要因の分類	5

第1章

図 1-1	日本人非高齢健康成人男性における単回投与試験の方法	18
図 1-2	日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの血漿中濃度推移	20
図 1-3	日本人非高齢健康成人男性における反復投与試験の方法	22
図 1-4	日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを食後に単回もしくは反復投与したときの血漿中濃度推移	24
図 1-5	日本人非高齢健康成人男性における個体内増量試験の方法	26
図 1-6	日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの血漿中濃度推移	27
図 1-7	静脈内投与時及び経口投与時の用量調整 AUC_{inf}	29
表 1-1	日本人非高齢健康成人男性における単回投与試験の被験者背景	19
表 1-2	日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ	21
表 1-3	日本人非高齢健康成人男性における反復投与試験の被験者背景	23
表 1-4	日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを食後に単回もしくは反復投与したときの薬物動態パラメータ	25
表 1-5	日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ	28
表 1-6	ミラベグロンを単回投与したときの日本人及び外国人（主に白人）非高齢健康成人男性における曝露量の比較	30

第2章

図 2-1	日本人非高齢健康成人男性における食事の影響試験の方法	43
図 2-2	日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの血漿中濃度推移	44
図 2-3	日本人非高齢健康成人における食事内容の影響試験の方法	46

図 2- 4	日本人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時、低脂肪食もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの血漿中濃度推移.....	48
図 2- 5	台湾人非高齢健康成人における食事の影響試験の方法.....	52
図 2- 6	台湾人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時もしくは低脂肪食食後に単回投与したときの血漿中濃度推移.....	54
図 2- 7	中国人非高齢健康成人における単回、反復投与時の薬物動態試験の方法.....	57
図 2- 8	中国人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの血漿中濃度推移	59
図 2- 9	中国人非高齢健康成人にミラベグロンを食後に反復投与したときの血漿中濃度推移	60
図 2- 10	日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人でのミラベグロンの薬物動態における食事の影響.....	64
図 2- 11	日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人でのミラベグロンの薬物動態における性差	65
図 2- 12	ミラベグロンの代謝経路（仮説）	68
表 2- 1	日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ.....	45
表 2- 2	日本人非高齢健康成人における食事内容の影響試験の被験者背景.....	47
表 2- 3	日本人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時、低脂肪食もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ	50
表 2- 4	日本人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータにおける性差.....	51
表 2- 5	台湾人非高齢健康成人における食事の影響試験の被験者背景.....	53
表 2- 6	台湾人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時もしくは低脂肪食食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ	55
表 2- 7	台湾人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータにおける性差.....	56
表 2- 8	中国人非高齢健康成人における単回、反復投与時の薬物動態試験の被験者背景	58
表 2- 9	中国人非高齢健康成人にミラベグロンを単回もしくは反復投与したときの薬物動態パラメータ	61
表 2- 10	中国人非高齢健康成人にミラベグロンを単回もしくは反復投与したときの薬物動態パラメータにおける性差.....	62
表 2- 11	中国人非高齢健康成人におけるミラベグロンの薬物動態パラメータへの食事の影響	63
表 2- 12	ミラベグロン 25 mg を単回投与したときの日本人及び中国人非高齢健康成人	

男性における曝露量の比較.....	66
表 2-13 ミラベグロン 50 mg を単回投与したときの日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人における曝露量の比較.....	67

第3章

図 3-1 ミラベグロンのアジア人における臨床薬理試験のまとめ.....	76
図 3-2 1人当たりの各種供給量 (2011年)	78
図 3-3 1人当たりの供給熱量の推移 (1961~2013年)	80
図 3-4 1人当たりの脂肪供給量の推移 (1961~2013年)	81
図 3-5 経口避妊薬の使用割合	82
図 3-6 15歳以上の喫煙率 (OECD)	83
図 3-7 各国における肥満(A)及び過体重もしくは肥満(B)の割合 (2013年)	84
表 3-1 調査内容とデータベース	77
表 3-2 各代謝酵素のアレル頻度	85
表 3-3 日本人及びコーカシアンにおける CYP3A4 のアレル頻度	86

Appendix

図 A-1 供給熱量と民族的要因の相関図.....	93
図 A-2 脂肪供給量と民族的要因の相関図.....	94
図 A-3 乳製品供給量と民族的要因の相関図.....	95
図 A-4 グレープフルーツ製品供給量と民族的要因の相関図.....	96
図 A-5 経口避妊薬の使用割合と民族的要因の相関図.....	97
図 A-6 15歳以上における喫煙率と民族的要因の相関図.....	98
図 A-7 1人当たりの供給熱量 (2011年)	99
図 A-8 1人当たりの脂肪供給量 (2011年)	100
図 A-9 1人当たりの乳製品供給量 (2011年)	101
図 A-10 1人当たりのグレープフルーツ製品供給量 (2011年)	102
図 A-11 15歳以上の喫煙率 (OECD)	104
図 A-12 15歳以上の喫煙率推移 (OECD、2004~2012年)	105
図 A-13 各国における肥満及び過体重もしくは肥満の割合 (2013年)	106
表 A-1 各要因間の相関係数 (R)	92
表 A-2 結婚又はそれに準じた関係の中で避妊を行っている女性における経口避妊薬の使用割合 (国際連合)	103

諸言

世界の医薬品市場規模（販売額）は9,529億ドル（2011年）であり、日本の医薬品市場は世界の11.7%を占め、国別にみたシェアではアメリカに次いで世界第2位の市場である。日本国内市場及び海外の市場ともに拡大している上に、日本以外のアジアやアフリカ、オセアニア並びに中南米における市場が伸びてきており、2007年と2011年を比較すると、日本以外のアジアやアフリカ、オセアニアは898億ドルから1650億ドル（全体に対する割合は12.4%から17.3%）、中南米は433億ドルから679億ドル（全体に対する割合は6.0%から7.1%）と大きく増加している¹。

近年の医薬品開発は、より早く多くの患者に医薬品を届けるために、1国に限らず、多くの国々を対象に効率的に行うことが主流となっており、より効率的な医薬品開発を行う上で各国の臨床データを相互に利用することは重要である。この相互利用のためには、医薬品の有効性及び安全性に与える民族的要因の影響を科学的に評価する必要があることから、民族的要因の検討は現在の医薬品開発において、重要な科学的評価項目となってきた。日米EU医薬品規制調和国際会議（ICH）では、日本、アメリカ、欧州連合（EU）で新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の品質、有効性、安全性等の特性を検討するための非臨床試験及び臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率性を排除することで、よりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることを目的として協議が重ねられている。これらの考え方は、日本では、以下の通知として発表されている。

- 「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」（平成10年8月11日 医薬発第739号、厚生省医薬安全局長通知）²
- 「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」（平成10年8月11日 医薬審第672号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知）³（ICH-E5）

民族的要因は、ICH E5の中で共通の特性や習慣に基づきグループ分けされる人種又は大きな住民集団に関係する要因であり、遺伝的のみならず文化的な意味合いも有すると論じられ、大きく2つに分けられた要因と定義されている（表-1）。

外因性民族的要因（Extrinsic Ethnic Factors）：

個人が住んでいる環境や文化に関連した要因である。外因性要因は遺伝よりも文化及び行動様式によってより強く決定される傾向がある。外因性要因には、地域の社会的及び文化的側面に関係するものが含まれる。例えば医療習慣、食事、喫煙、飲酒、環境汚染や日光への暴露、社会経済的地位、処方された薬の服用遵守、並びに異なる地域の臨床試験の信頼性にとって特に重要なものとして、臨床試験の計画及び実施方法が挙げられる。

内因性民族的要因 (Intrinsic Ethnic Factors) :

住民集団のサブグループを定義、同定する際に有用で、地域間の臨床データの外挿可能性に影響を与え得る要因である。内因性要因の例としては、遺伝多型、年齢、性、身長、体重、除脂肪体重、身体の構成及び臓器機能不全が含まれる。

その後 2007 年には、「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成 19 年 9 月 28 日 薬食審査発第 0928010 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)⁴も公表され、新医薬品開発において、すでに終了している海外での臨床試験の結果を相互利用するだけでなく、国際共同治験、すなわち一つのプロトコルを用いて多地域で実施する臨床試験による医薬品の開発が増加し、さらに近年では欧米との国際共同試験だけではなく、本邦を含めたアジア地域での国際共同治験も増加している⁵。

この流れの中で、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 (PMDA) は、医薬品の国際開発が進む上で、本邦がより早い段階から国際開発に円滑に参加するとともに、今後も増加が予想される東アジア地域における国際共同治験等の円滑かつ適切な実施に資することを目的に、国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例) を取りまとめ、発表した (平成 24 年 9 月 5 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「国際共同治験に関する基本的考え方 (参考事例) について」⁶)。それによると、代謝酵素の遺伝多型の種類や頻度等は東アジア地域の民族間では類似していると考えられるとしている一方で、東アジア民族間においても民族的要因 (内因性民族的要因のみならず、医療習慣や社会経済的要因等の外因性民族的要因) の差異が、医薬品の有効性及び安全性 (データそのものだけではなく、評価に及ぼす影響も含む) に影響を及ぼす可能性があるため、東アジア地域で実施する治験も、欧米諸国と実施する国際共同治験と同様に、民族的要因の差異が医薬品の有効性及び安全性に及ぼす影響についてあらかじめ検討した上で、国際共同治験を計画し実施する必要があるとしている。

このような臨床試験データの相互利用や国際共同治験の実施において、日本では海外データを利用する前提として、医薬品の有効性及び安全性に与える民族的要因の影響を科学的に評価するため、多くの医薬品の場合、日本人の健康な志願者もしくは患者を対象とした治験薬の第 1 相試験により安全性や薬物動態等を検討して、外国人における結果と比較して、日本人におけるリスクが外国人でのリスクと遜色ないことを確認しておくことが求められる。また、第 1 相試験及び臨床薬理試験は、直接有効性を示す試験ではないものの、安全性、有効性に密接に関連する情報であることから、現在の医薬品開発において薬物動態は極めて重要なデータであると考えられる。

一方、日本以外のアジア諸国では、医薬品開発の法令は、ICH ガイドラインを基に、各国当局の要件を盛り込んだ形態をとっている。アジア地域での医薬品開発を進める上で重要なポイントとなるのは ICH E5³ であり、韓国や台湾では、民族学的要因の評価報告書を申請書類の一部として提出する必要がある。また、中国、韓国、インドでは、自国民の臨

床データが必要であり、自国と自国以外の国における臨床試験データに齟齬がないかという点に着目し審議を行っている。これら以外のアジア諸国では、自国の臨床試験データは必須ではなく、自国以外の国における臨床データをもとに審査を行っている⁷。このようにアジアにおける医薬品開発においても、民族的要因は重要な検討事項である。

ミラベグロン (図-1) は、選択的 β_3 アドレナリン受容体作動性過活動膀胱治療薬であり、日米欧並びにアジアにおいて臨床試験が実施され、開発されている⁸。

1989 年にヒトの β_3 アドレナリン受容体が同定され、当初、主にげっ歯類を用いた実験の結果から脂肪細胞における熱産生に関与するとの報告があり、 β_3 アドレナリン受容体作動薬は 2 型糖尿病や肥満症治療薬として開発がすすめられた。ミラベグロンも、2 型糖尿病治療薬の創製を目指した化合物スクリーニングから発見された化合物であったが、ミラベグロンを含む多くの治療薬候補は、臨床試験で良好な有効性を示せなかった。

一方で、 β_3 アドレナリン受容体は蓄尿機能にも関与することが明らかとなった。蓄尿及び排尿は、主に、交感神経 (下腹神経)、副交感神経 (骨盤神経) 及び体性神経 (陰部神経) の 3 つの神経系により調節されている。生成された尿を膀胱内に溜める蓄尿期では、膀胱における神経支配は交感神経が優位で、交感神経である下腹神経終末より放出されるノルアドレナリンが膀胱平滑筋に存在する β アドレナリン受容体を刺激することで膀胱を弛緩させる。一方、膀胱内に貯留された尿を排出する排尿期では、膀胱における神経支配は副交感神経が優位となり、副交感神経である骨盤神経終末より放出されるアセチルコリンが膀胱平滑筋に存在するムスカリン受容体を刺激することで膀胱を収縮させる。これらを踏まえ、ミラベグロンの薬理作用を *in vitro* 及び *in vivo* の非臨床試験で確認したところ、ミラベグロンは膀胱弛緩作用を有し (図-2)、またムスカリン受容体拮抗薬と異なり、排尿時の膀胱収縮力を抑制することなく平均 1 回排尿量を増加させた。以上のことから、ミラベグロンは蓄尿期において、膀胱平滑筋に存在する β_3 アドレナリン受容体を刺激し、膀胱を弛緩させることで蓄尿機能を亢進させることが考えられた。また、副交感神経支配が優位な排尿期において、ミラベグロンは膀胱収縮力に影響を及ぼしにくいことが示唆された⁹。

過活動膀胱の標準治療薬としてムスカリン受容体拮抗薬が使用されているが、ムスカリン受容体拮抗薬は口内乾燥、便秘、霧視などの副作用を発現することが知られている⁹。上記ミラベグロンの薬理作用から、異なる作用機序を有する過活動膀胱治療薬として開発されることとなった。なお、過活動膀胱とは、蓄尿障害を示唆する症状症候群であり、尿意切迫感を主症状とし、通常これに頻尿や夜間頻尿を伴い、場合によっては切迫性尿失禁を伴う¹⁰。日本排尿機能学会が本邦における下部尿路症状に関する疫学調査を 2002 年に行い、4570 名の調査を解析した結果、過活動膀胱の症状を排尿回数 1 日 8 回以上、かつ尿意切迫感が週 1 回以上と定義すると、その有症状率は全体の 12.4%であった。これを当時の人口と、相当する性別及び年齢別の過活動膀胱の頻度を掛け合わせて積算すると、40 歳以上の日本人における過活動膀胱患者の実数は 810 万人と推定された。過活動膀胱による生

活全般に対する影響については、「影響ある」以上が 11.2%、「少し影響ある」以上が 53.0%と約半数であった¹¹。

ミラベグロンは、日本人における薬物動態や海外で実施した臨床試験結果に基づいて、2011年7月に世界に先駆け本邦にて「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁」の効能効果で承認され、販売された⁹。現在アメリカやヨーロッパ、アジア等で承認され発売されている。

日本人におけるミラベグロンの薬物動態を検討する臨床試験として、日本人非高齢健康成人男性での単回及び反復投与試験、個体内増量試験を実施し、日本人非高齢健康成人男性におけるミラベグロンの薬物動態並びに安全性・忍容性を検討し、薬物動態に与える食事の影響を検討する目的で日本人非高齢健康成人における食事の影響試験2試験を実施し、日本人健康成人における薬物動態を計4試験で検討した。また、東アジアにおける薬物動態の比較を行うことも目的の一つとして、試験デザインや食事の内容をほぼそろえた台湾人非高齢健康成人における食事の影響試験、中国人非高齢健康成人を対象にした単回及び反復投与試験2試験を実施し、ミラベグロンの薬物動態における民族的要因について知見を得た(図-3)。第1章及び第2章では、これら日本人、台湾人及び中国人健康成人で実施した7試験のデータに基づき、ミラベグロンの外因性及び内因性民族的要因について論じる。第3章では、総括としてミラベグロンの日本人を含むアジア人における薬物動態並びに、ミラベグロンで認められた薬物動態に影響を及ぼす要因やICH E5³を参考に外因性及び内因性民族的要因である、食習慣、医療習慣(経口避妊薬)、喫煙状況、体格、代謝酵素について、日本を含むアジア、特に東アジア及び東南アジアを中心に網羅的に調査、整理した。

表-1 内因性及び外因性民族的要因の分類

内因性民族的要因		外因性民族的要因
遺伝的要因	生理的及び病理的要因	環境要因
		気候
性	年齢(小児—高齢者)	日光
		環境汚染
身長		
体重		文化
		社会経済的要因
	肝臓	教育水準
	腎臓	言語
	心血管機能	
ADME		医療習慣
		疾病の定義と診断
レセプターの感受性		治療法
		医薬品服薬遵守の程度
人種	喫煙	
	飲酒	
薬物代謝の遺伝多型		
	食事習慣	
遺伝病	ストレス	
	疾患	規制方法/GCP
		臨床試験の実施方法/エンドポイント

ICH E5³ 補遺 A より

ADME: 生体に投与された薬物が、吸収されて体循環血液中に入り、生体内に分布し、肝臓などで代謝され、尿中などに排泄されて生体内から消失する過程(吸収:absorption、分布:distribution、代謝:metabolism、排泄:excretion の頭文字)

GCP: 医薬品の臨床試験の実施の基準

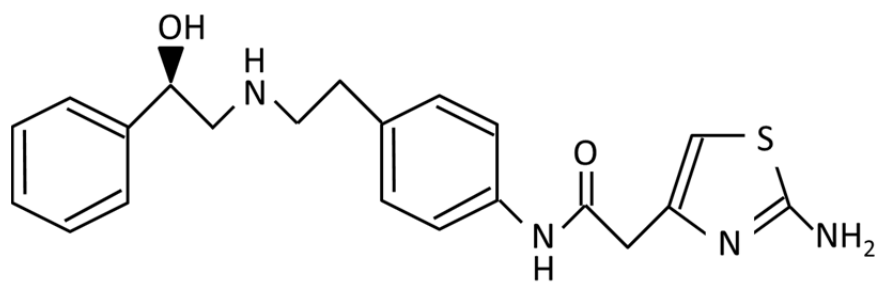


図-1 ミラベグロンの構造式

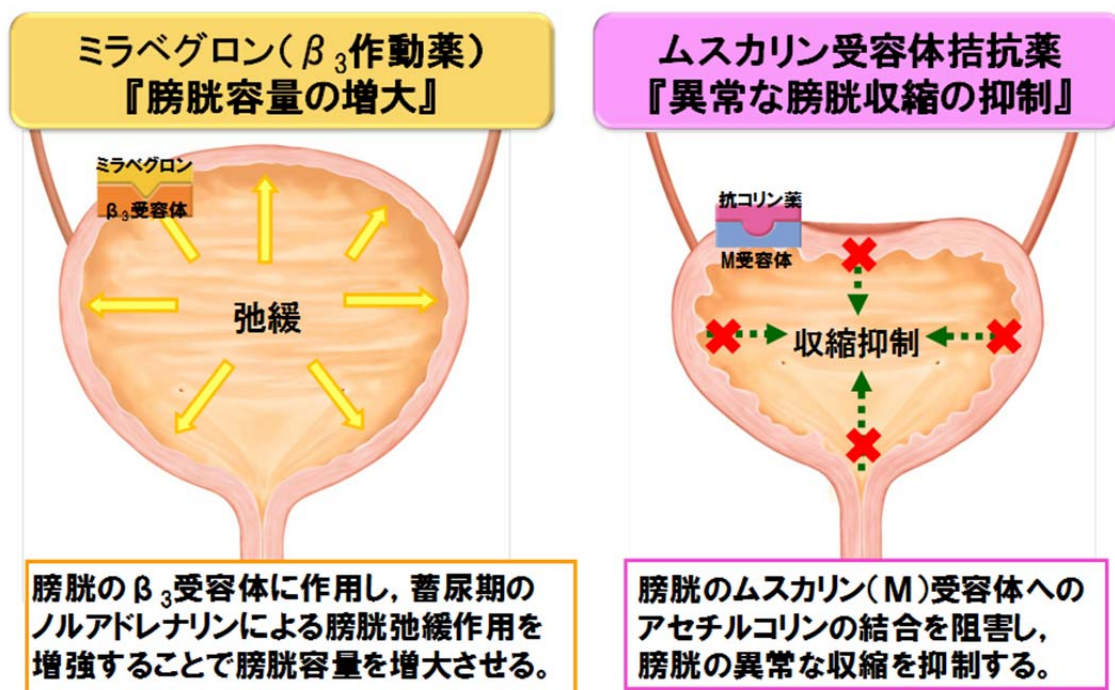


図-2 ミラベグロン及びムスカリン受容体拮抗薬の過活動膀胱に対する作用機序(仮説)

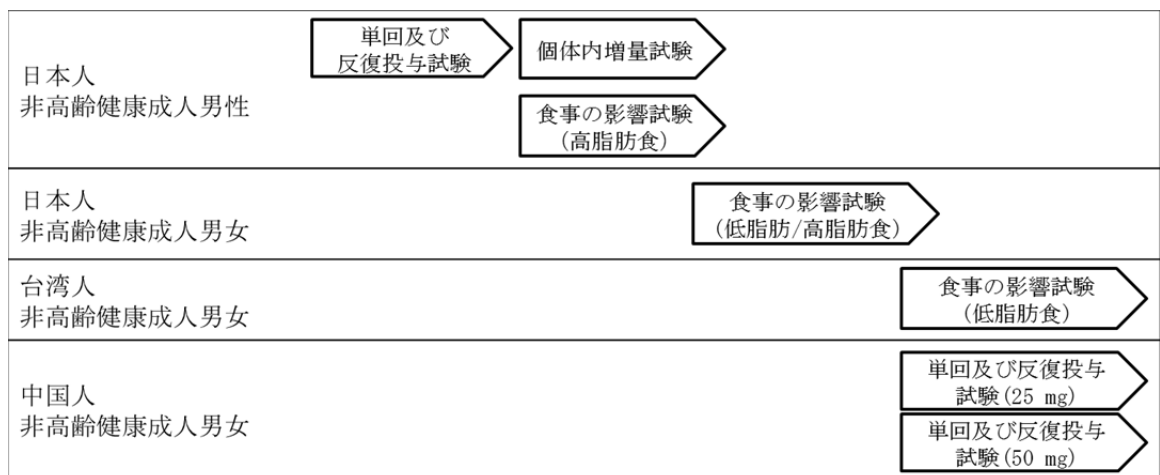


図-3 ミラベグロンのアジアにおける臨床薬理試験

第1章 日本人非高齢健康成人男性におけるミラベグロンの薬物動態試験

本章では、日本人非高齢健康成人男性において薬物動態を検討した 2 つの臨床試験¹²について論じる。

日本人非高齢健康成人男性における単回及び反復投与試験は、第一部で単回投与、第二部で反復投与試験を実施しており、まずは単回投与パートについて、次いで反復投与パートについて論じる。その次のセクションでは、同じ被験者における投与量増量試験の結果について論じる。さらに、日本人非高齢健康成人男性の結果と、類似したデザインで実施した白人を中心とした被験者における臨床試験の結果と比較し、その内因性民族的要因を中心に考察する。

1. 日本人非高齢健康成人男性における単回投与試験

日本人非高齢健康成人男性における単回及び反復投与試験として実施した試験のうち、ここでは単回投与時の安全性及び薬物動態を検討した結果について記載する。

1.1 試験方法

本試験は、治験薬投与前日の夕食以降絶食下の被験者に、ミラベグロン（50、100、200、300、400 mg）あるいはプラセボを水 200 mL とともに単回経口投与した単盲検、ランダム化、プラセボ対照試験で、目標被験者数はミラベグロン 6 例及びプラセボ 2 例を含む各群 8 例、全体で 40 例である。対象被験者の主な選択基準は、年齢が 20 歳以上 45 歳未満、体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満で体格指数 (BMI) が 18.5 以上 25.0 kg/m² 未満の男性とした。

図 1-1 に試験の概略を示す。血漿中未変化体濃度を測定する目的で、投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24、36、48 及び 72 時間に採血を行った。また、尿中未変化体濃度を測定する目的で、投与前 12 時間と投与後 0～12、12～24、24～36、36～48 及び 48～72 時間に畜尿した。これらの血漿中及び尿中未変化体濃度から、薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態パラメータは用量ごとに要約統計量を算出した。算出した薬物動態パラメータのうち、最高血漿中濃度 (C_{max}) 及び時間 0 から無限時間まで外挿した血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{inf}) を主要評価変数とし、薬物動態の用量依存性を検討する目的で、これらのパラメータの対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットした際の傾きとその 95%信頼区間 (CI) を算出した。さらに、安全性に関しては、自覚症状、他覚所見、バイタルサイン（体温、仰臥位血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、有害事象のモニタリングにより評価した。

なお、ヘルシンキ宣言、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) 及び治験実施施設の倫理委員会において承認された計画書に従い実施した。被験者には事前に本試験の目的、方法及び副作用等について説明した上で文書による同意を得た。

1.2 結果

1.2.1 被験者背景

40 例の被験者、すべての被験者が脱落することなく、試験を完了した（表 1-1）。

1.2.2 薬物動態

ミラベグロンを 50～400 mg の範囲で単回投与したとき、血漿中濃度は経口投与後速やかに上昇し（図 1-2）、 C_{max} 、時間 0 から血漿中濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{last}) 及び AUC_{inf} はいずれも用量に依存して増加した。最高血漿中濃

度到達時間(t_{max})の平均値は2.8~4.0時間と用量に依らずほぼ一定であり、消失半減期($t_{1/2}$)の平均値は23.9~36.4時間であった。また、経口クリアランス(CL/F)と経口投与時の消失相における分布容積(Vz/F)の平均値は、いずれも用量増加に伴い減少する傾向が認められた。腎クリアランス(CL_R)の平均値は9.91~15.2 L/hといずれの用量でも同程度であった。尿中排泄率(Ae%)は用量依存的に増加した(表1-2)。

50~400 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットした際の傾き [その 95% CI (上限~下限)] はそれぞれ 1.501 (1.222~1.781) 及び 1.260 (1.120~1.400) であり、ともに 1 を含まず、非線形性が示された。

1.2.3 安全性

治験薬と因果関係の有無にかかわらず確認された事象(有害事象)が 100 mg 群、300 mg 群、400 mg 群の各 6 例中それぞれ 1 例、3 例、4 例に認められたが、すべて軽度であった。プラセボ群、50 mg 群、200 mg 群では有害事象は認められなかった。

2 例以上に報告された有害事象は心拍数増加と血中アミラーゼ上昇であった。心拍数増加の有害事象がみられた被験者(400 mg 群 6 例中 3 例)では、治験薬投与後 4~6 時間に 100 拍/分(bpm)を超え、1 例には治験薬投与後 3 時間に動悸も発現した。プラセボ群と比較すると、200 mg 以上の群において投与後 6 時間の心拍数が用量依存的に増加する傾向が認められた。300 mg 群では血中アミラーゼ増加が 6 例中 2 例に発現し、100 mg 群の 6 例中 1 例にも発現した。いずれの血中アミラーゼ増加も、治験薬と因果関係が否定されず、副作用と判定された。

2. 日本人非高齢健康成人男性における反復投与試験

日本人非高齢健康成人男性における単回及び反復投与試験として実施した試験のうち、ここでは反復投与時の安全性及び薬物動態を検討した結果について記載する。

2.1 試験方法

本試験は、治験薬投与日の朝食後 30 分～1 時間に、ミラベグロン (100、200 mg) あるいはプラセボを水 200 mL とともに単回経口投与し、2 日間の休薬後、更に 7 日間 (Day 4～10) 反復経口投与した、単盲検、ランダム化、プラセボ対照試験であり、ミラベグロン 8 例及びプラセボ 4 例を含む各群 12 例、全体で 24 例を目標被験者数とした。対象被験者の主な選択基準は、年齢が 20 歳以上 45 歳未満、体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満で BMI が 18.5 以上 25.0 kg/m² 未満の男性とした。

図 1-3 に試験の概略を示す。血漿中未変化体濃度を測定する目的で、単回投与 (Day 1) 及び反復投与最終日 (Day 10) の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24、36、48 及び 72 時間に採血を行った。さらに、反復投与期間中である、Day 5、6、7、8、9 の投与前にも採血を行った。また、尿中未変化体濃度を測定する目的で、単回投与 (Day 1) 時の投与前 12 時間と投与後 0～12、12～24、24～36、36～48 及び 48～72 時間に畜尿した。これらの血漿中及び尿中未変化体濃度から薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態パラメータは用量ごとに要約統計量を算出した。また、単回投与 (Day 1) 時の C_{max} に対する反復投与最終日 (Day 10) の C_{max} 及び単回投与 (Day 1) 時の時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{24h}) に対する反復投与最終日 (Day 10) の時間 0 から投与前 (24 時間) までの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC_{tau}) の幾何平均比 (GMR) とその 90% CI を算出し、反復投与時の蓄積性の検討を行った。さらに安全性に関しては、自覚症状、他覚所見、バイタルサイン (体温、仰臥位血圧及び脈拍数)、12 誘導心電図、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査)、有害事象のモニタリングにより評価した。

なお、ヘルシンキ宣言、GCP 及び治験実施施設の倫理委員会において承認された計画書に従い実施した。被験者には事前に本試験の目的、方法及び副作用等について説明した上で文書による同意を得た。

2.2 結果

2.2.1 被験者背景

24 例の被験者、全員が脱落することなく、試験を完了した (表 1-3)。

2.2.2 薬物動態

ミラベグロンを反復投与したとき、血漿中濃度は経口投与後速やかに上昇し（図 1- 4）、Day 10（反復投与最終日、7 日目）の C_{max} は、100 mg 群で Day 1（単回投与時）と比較して上昇し、Day 10 の AUC は 100 及び 200 mg 群ともに Day 1 と比較して上昇した（表 1- 4）。100 及び 200 mg 群での AUC の Day 1 に対する Day 10 の GMR [90% CI (上限～下限)] は、それぞれ 2.12 (1.74～2.58) 及び 1.75 (1.44～2.14) であった。一方、100 及び 200 mg 群での C_{max} の Day 1 に対する Day 10 の GMR は、それぞれ 1.55 及び 0.91 であった。また、Day 10 の t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL_R は、いずれの用量でも第 1 日目と比較してほぼ同じであった。

2.2.3 安全性

プラセボ群、100 mg 群、200 mg 群の各 8 例中それぞれ 2 例、2 例、1 例に有害事象が認められた。そのうち、2 例が治験薬と関連あり（副作用）と判定された。有害事象はすべて軽度であり、同一被験者に同一有害事象又は同一副作用が複数回（複数件）発現することはなかった。初回投与から 6 時間後の脈拍数は、200 mg 群でプラセボ群と比較して増加する傾向がみられた。最終投与日では、投与後 6 時間の脈拍数において、100 及び 200 mg 群でプラセボ群と比較して増加する傾向が認められた。

3. 日本人非高齢健康成人男性における個体内増量試験

日本人非高齢健康成人男性を対象とし、同一被験者にミラベグロン 25、50 及び 100 mg を低用量から順次単回経口投与したときの薬物動態における用量比例性の検討を行った。

3.1 試験方法

本試験は、非高齢健康成人男性 12 例を対象とした 3 期、単回投与非盲検用量漸増試験である。治験薬投与前日の夕食以降絶食下の被験者に、各期においてそれぞれミラベグロン 25 mg (第 1 期)、50 mg (第 2 期)、100 mg (第 3 期) を水 150 mL とともに単回経口投与し、各期のそれぞれの治験薬投与前日の間隔は少なくとも 12 日間とした。対象被験者の主な選択基準は、年齢が 20 歳以上 45 歳未満、体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満で BMI が 17.6 以上 26.4 kg/m² 未満の男性とした。

図 1-5 に試験の概略を示す。血漿中未変化体濃度を測定する目的で、すべての期で投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24、36、48 及び 72 時間に採血を行った。これらの血漿中未変化体濃度から、薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態パラメータは用量ごとに要約統計量を算出した。対数変換した C_{max} 及び AUC_{inf} を用量の対数変換値に対してプロットし、その傾きと 95% CI を算出して、用量依存性の検討を行った。さらに、安全性に関しては、自覚症状、他覚所見、バイタルサイン (体温、仰臥位血圧及び脈拍数)、12 誘導心電図、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査)、有害事象のモニタリングにより評価した。

なお、ヘルシンキ宣言、GCP 及び治験実施施設の倫理委員会において承認された計画書に従い実施した。被験者には事前に本試験の目的、方法及び副作用等について説明した上で文書による同意を得た。

3.2 結果

3.2.1 被験者背景

12 例 (22~37 歳、54.9~73.1 kg、BMI 19.2~23.4 kg/m²) の日本人非高齢健康成人男性に投与され、すべての被験者が試験を完了した。

3.2.2 薬物動態

空腹時に 25、50 及び 100 mg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC は用量に依存して増加したが、t_{max} 及び t_{1/2} は一定であった。C_{max}、AUC_{inf} 及び AUC_{last} は 25~100 mg の投与範囲で、用量比を超えて上昇した。CL/F 及び Vz/F は用量増加に伴い減少した (図 1- 6、表 1- 5)。同一被験者において 25~100 mg 投与時の C_{max} 及び AUC_{inf} の対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットした際の傾き [95% CI (上限~下限)] はそれぞれ 1.501 (1.146

～1.856) 及び 1.342 (1.102～1.583) であり、非線形性が示された。

3.2.3 安全性

12 例中 4 例 (33.3%) に計 6 件 (25 mg : 2 例 2 件、50 mg : 3 例 4 件) の有害事象がみられ、程度はすべて軽度であり、いずれも 1 例のみで認められた事象であった。平均脈拍数が投与後 6 時間に用量依存的に増加した。収縮期血圧の平均値は投与後 3～6 時間に増加する傾向がみられたが、日内変動の範囲内の変動と考えられた。拡張期血圧の平均値に明らかな変動はみられなかった。12 誘導心電図に特記すべき所見はみられなかった。

小括

空腹時にミラベグロン 25~400 mg を単回投与したとき、 C_{max} 及び AUC_{inf} とともに用量比を超えて上昇し、50~400 mg の用量範囲の結果について、対数変換した C_{max} 及び AUC_{inf} を用量の対数変換値に対してプロットし、その傾きの 95% CI を算出したところ、 C_{max} 及び AUC_{inf} それぞれの 95% CI は 1.222~1.781、1.120~1.400 であり、ともに 1 を含まず、非線形性が示された。ミラベグロンの薬物動態パラメータはばらつきが大きく、単回投与試験における C_{max} 及び AUC_{inf} の変動係数は大きいものでは 58% であった。この試験は、異なる被験者において用量を増量した結果であることから、個体間変動を除外し、同一被験者内においても非線形性を示すのかを確認する目的で、すでに安全性が確認されている用量範囲である 25~100 mg を同一被験者に投与し、用量に対する曝露量の増加について検討した。この試験において、対数変換した C_{max} 及び AUC_{inf} を用量の対数変換値に対してプロットし、その傾きの 95% CI を算出したところ、それぞれ 1.146~1.856、1.102~1.583 とともに 1 を含まず、非線形性が示された。従って、個体間変動を除外しても、ミラベグロンの薬物動態は非線形を示すことが明らかとなった。一方、静脈内投与試験では、用量比に従った曝露量の上昇を示すとの報告¹³がある（図 1-7）。このように、静脈内投与時には用量比に従った曝露量の上昇を示す一方で、経口投与時には用量比を超えた曝露量の上昇を示すことから、この経口投与時の非線形性を示すのは吸収過程に何らかの要因があると考えられる。一方、ミラベグロンは、小腸内にある細胞内から管腔へ薬物を排出するトランスポーター [主に P-糖蛋白 (P-gp)] の基質であり、吸収には P-gp が関与している¹⁴。これらのことから、経口投与では、用量が増加するに従い、P-gp による排泄作用が飽和していくことにより、非線形性を示すものと考えている。Ae%が、50 mg 投与時 7.20%、300 mg 投与時 14.6%と用量依存的に増加したことから、経口投与時の用量が増えることにより吸収が増加していることがわかる。

100 及び 200 mg の反復投与の結果、7 日以内には定常状態に到達していた。反復投与最終日 (Day 10) の AUC_{tau} と単回投与時 (Day 1) の AUC_{24h} の GMR は、100 mg 投与時は 2.12、200 mg 投与時は 1.75 であり、1 日 1 回投与のミラベグロンでは反復投与することにより約 2 倍蓄積することが明らかとなった。一方、100 及び 200 mg 投与時の単回投与時 (Day 1) に対する反復投与最終日 (Day 10) の C_{max} の GMR は、それぞれ 1.55 及び 0.91 であった。

これら薬物動態は欧米で実施された試験の結果と類似した結果であった¹⁵。日本人と主に白人のデータを比較したところ、25、50、100 mg 投与時の血漿中濃度は日本人で高い傾向が認められた。両試験間で、被験者の体重に差異が認められたことから、体重で補正した C_{max} 及び AUC_{inf} を比較したところ、その各薬物動態パラメータの差は小さくなった (表 1-6)。白人男性及び女性被験者で静脈内投与後の曝露量を比較した結果、被験者の体重の差による影響が認められたという報告¹³も踏まえ、体重差が曝露量に影響しているものと考えられた。

これらの試験結果より、ミラベグロンは健康成人男性の単回及び反復投与時において、用量比を超えた曝露量を示すことが明らかとなった。7 日以内で定常状態に到達し、蓄積性は約 2 倍であった。

また、内因性民族的要因として被験者の体重がミラベグロンの薬物動態に影響を及ぼすことが明らかとなった。



Day -1	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
	★投与 (空腹時)			
	 採血 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72時間			
	 畜尿 投与前12時間～投与直前, 投与後0～12, 12～24, 24～36, 36～48及び 48～72時間			

図 1-1 日本人非高齢健康成人男性における単回投与試験の方法

表 1-1 日本人非高齢健康成人男性における単回投与試験の被験者背景

	プラセボ群	50 mg 群	100 mg 群	200 mg 群	300 mg 群	400 mg 群
例数	10	6	6	6	6	6
年齢 (歳)	24.5 (20 – 29)	22.5 (21 – 25)	23.3 (20 – 31)	23.2 (22 – 26)	23.2 (21 – 29)	23.8 (20 – 27)
体重 (kg)	61.9 (53.7 – 74.0)	60.9 (57.5 – 65.5)	57.0 (51.7 – 63.4)	64.5 (57.2 – 72.1)	59.3 (51.6 – 65.8)	62.0 (52.8 – 73.1)
BMI (kg/m ²)	20.8 (19.1 – 22.7)	20.8 (19.4 – 22.1)	20.0 (18.9 – 22.4)	21.6 (19.1 – 23.5)	20.2 (19.0 – 22.8)	20.9 (18.5 – 24.0)

平均値 (範囲)

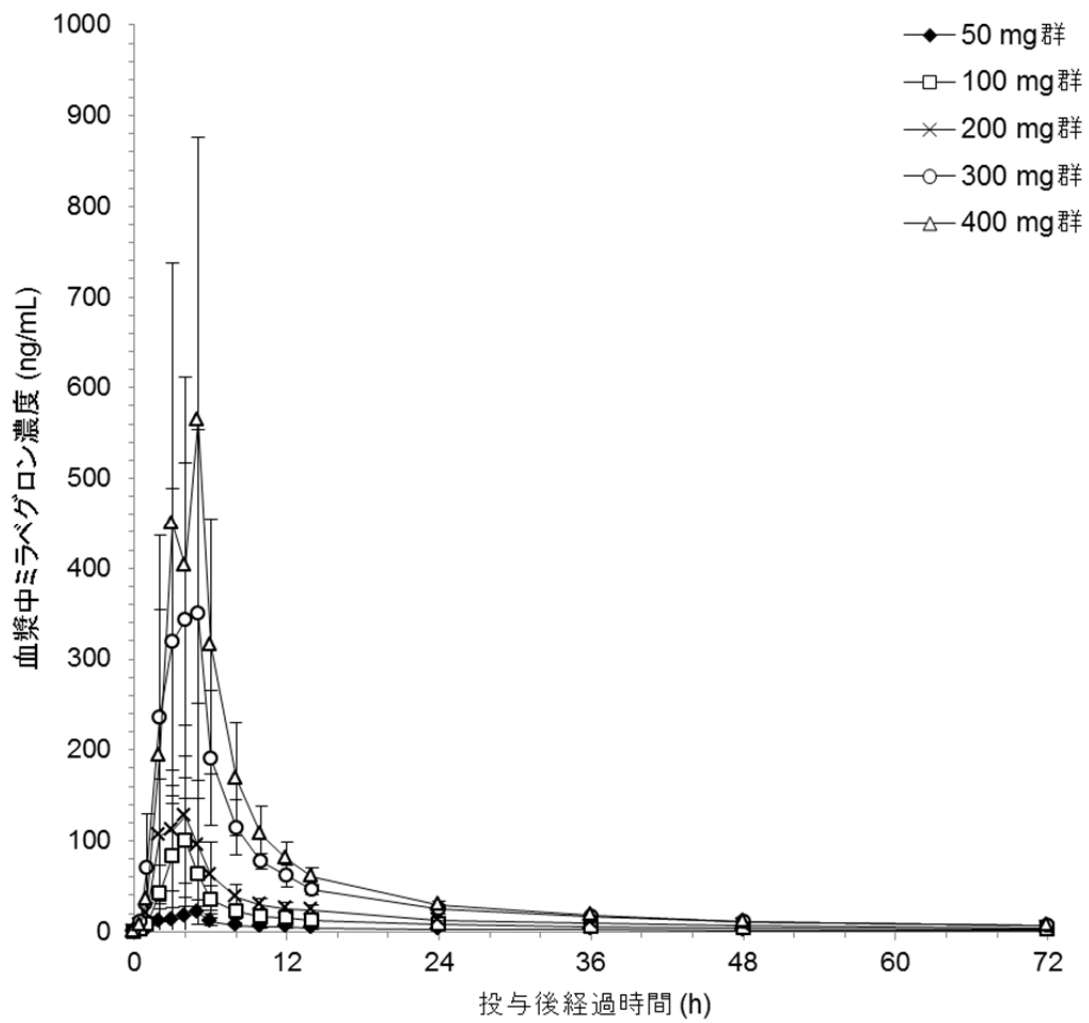


図 1-2 日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの血漿中濃度推移

表 1-2 日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	50 mg 群 (n = 6)	100 mg 群 (n = 6)	200 mg 群 (n = 6)	300 mg 群 (n = 6)	400 mg 群 (n = 6)
C _{max} (ng/mL)	31.0 (18.1)	131 (43.8)	165 (83.0)	549 (92.5)	720 (264)
t _{max} (h)	3.5 (1.4)	3.3 (0.8)	2.8 (1.3)	3.7 (1.0)	4.0 (1.3)
AUC _{last} (ng·h/mL)	224 (79.0)	773 (216)	1252 (417)	3053 (300)	3917 (695)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	292 (76.9)	882 (235)	1383 (441)	3285 (334)	4143 (736)
t _{1/2} (h)	36.4 (11.8)	30.8 (3.4)	26.4 (3.6)	25.1 (4.3)	23.9 (4.9)
CL/F (L/h)	183 (58.1)	119 (28.1)	158 (50.6)	92.2 (10.9)	99.8 (22.0)
Vz/F (L)	9818 (4880)	5405 (1742)	5934 (1879)	3300 (373)	3347 (465)
Ae%	7.20 (2.32)	7.61 (3.62)	9.01 (2.66)	14.6 (2.48)	11.8 (2.55)
CL _R (L/h)	15.2 (1.85)	9.91 (4.45)	14.6 (1.96)	14.3 (1.80)	12.1 (2.07)

n 例数

平均値 (標準偏差)

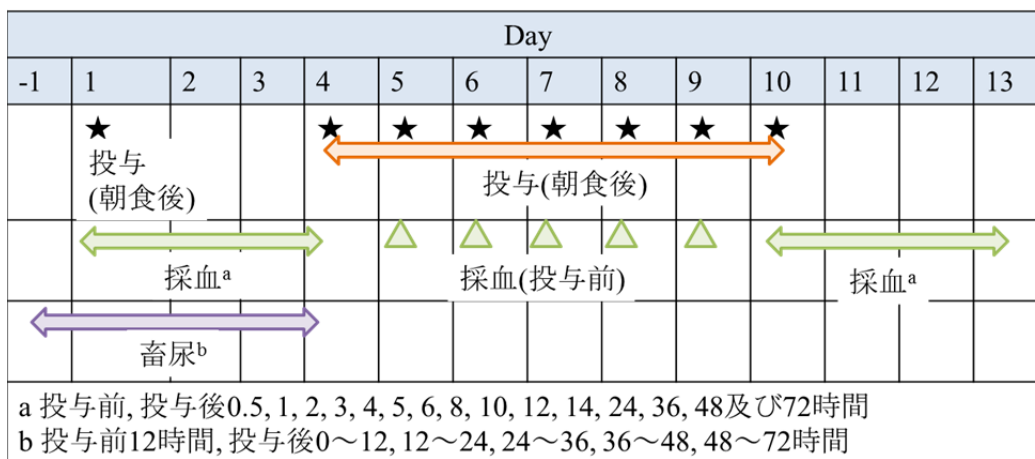


図 1-3 日本人非高齢健康成人男性における反復投与試験の方法

表 1-3 日本人非高齢健康成人男性における反復投与試験の被験者背景

	プラセボ	100 mg	200 mg
例数	8	8	8
年齢 (歳)	24.0 (20 – 31)	23.3 (21 – 29)	23.6 (20 – 27)
体重 (kg)	59.8 (54.5 – 64.7)	62.7 (55.7 – 70.4)	63.5 (56.2 – 75.1)
BMI (kg/m ²)	20.8 (19.0 – 22.9)	21.3 (19.7 – 23.9)	21.0 (19.5 – 22.5)

平均値 (範囲)

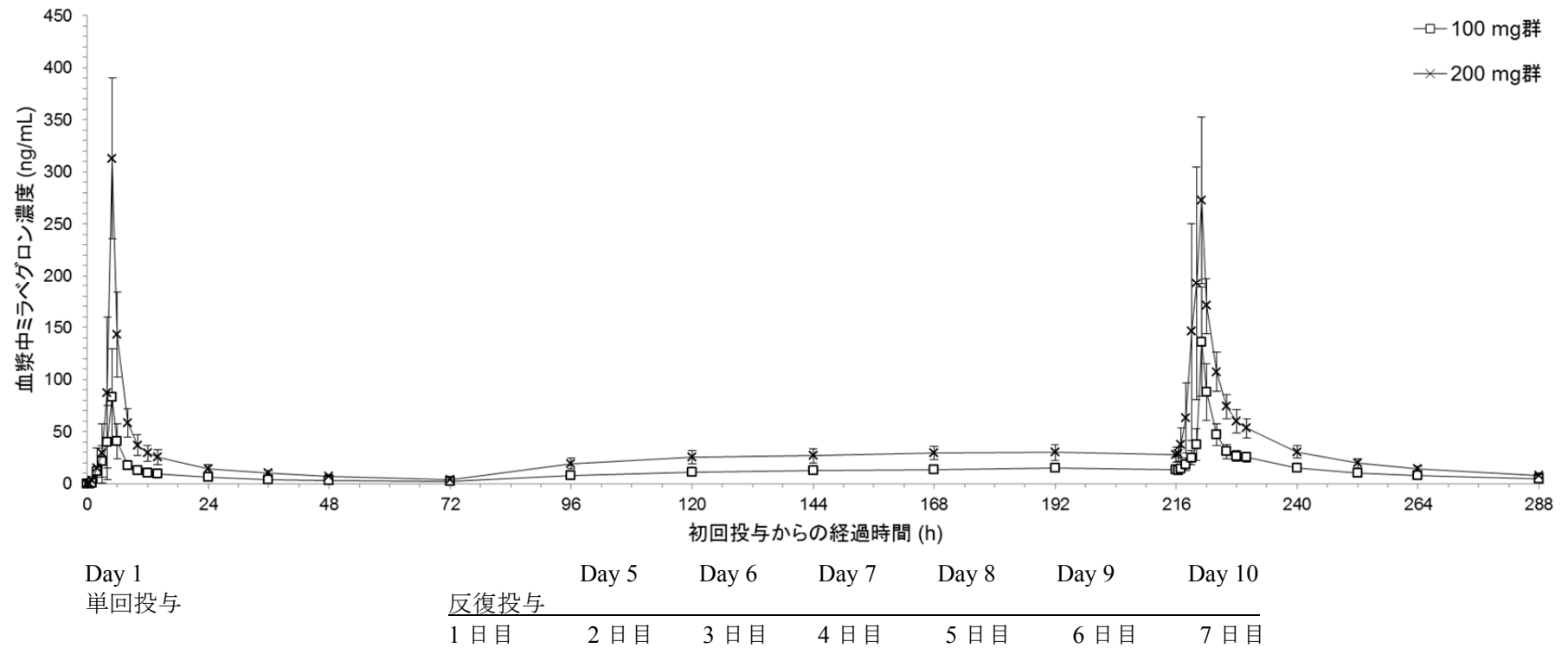


図 1-4 日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを食後に単回もしくは反復投与したときの血漿中濃度推移

表 1-4 日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを食後に単回もしくは反復投与したときの薬物動態パラメータ

	100 mg 群		200 mg 群	
	Day 1 (n = 8)	Day 10 (n = 8)	Day 1 (n = 8)	Day 10 (n = 8)
C_{max} (ng/mL)	91.2 (42.0)	136 (52.5)	313 (77.6)	291 (90.6)
t_{max} (h)	4.8 (0.5)	5.0 (0.0)	5.0 (0.0)	5.0 (0.5)
AUC_{last} (ng·h/mL)	537 (112)	1198 (190)	1471 (365)	2663 (426)
AUC^a (ng·h/mL)	616 (111)	793 (157)	1632 (373)	1909 (366)
$t_{1/2}$ (h)	28.8 (6.8)	30.0 (4.4)	27.4 (7.7)	28.0 (1.8)
CL/F (L/h)	167 (31.4)	132 (33.4)	128 (27.2)	108 (19.8)
Vz/F (L)	7088 (2681)	5690 (1502)	5063 (1734)	4390 (943)
Ae%	7.91 (1.93)	11.9 (2.17)	10.1 (2.88)	12.4 (2.79)
CL _R (L/h)	14.8 (2.00)	15.2 (2.11)	13.8 (2.78)	13.0 (2.03)

n 例数

平均値 (標準偏差)

a Day 1 は AUC_{inf} 、Day 10 は AUC_{tau}

1期				休薬期間 (少なくとも12日間)	2期				休薬期間 (少なくとも12日間)	3期			
Day 1	Day 2	Day 3	Day 4		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
★ ^a 25 mg					★ ^a 50 mg					★ ^a 100 mg			
採血 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72時間					採血 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72時間					採血 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72時間			

図 1-5 日本人非高齢健康成人男性における個体内増量試験の方法

a 空腹時投与

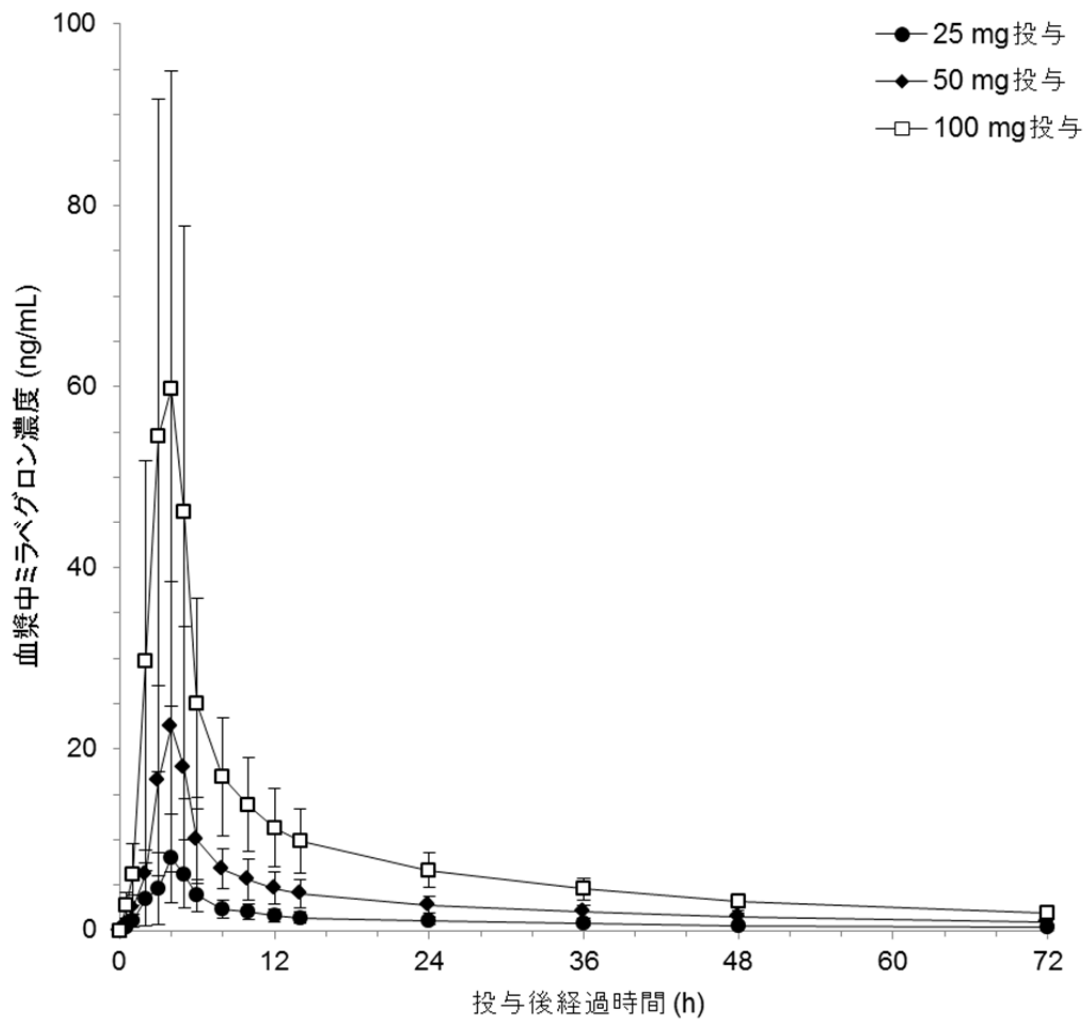


図 1-6 日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの血漿中濃度推移

表 1-5 日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	25 mg (n = 12)	50 mg (n = 12)	100 mg (n = 12)
C_{max} (ng/mL)	9.88 (3.91)	30.1 (16.8)	80.5 (31.7)
t_{max} (h)	3.6 (1.0)	3.5 (0.9)	3.3 (1.1)
AUC_{last} (ng·h/mL)	85.6 (34.1)	230 (81.3)	578 (193)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	106 (40.7)	275 (90.0)	663 (214)
$t_{1/2}$ (h)	32.9 (7.8)	31.9 (6.3)	28.6 (5.3)
CL/F (L/h)	288 (159)	202 (73.8)	174 (89.5)
V_z/F (L)	13020 (5892)	9325 (3681)	7049 (3406)

n 例数
 平均値 (標準偏差)

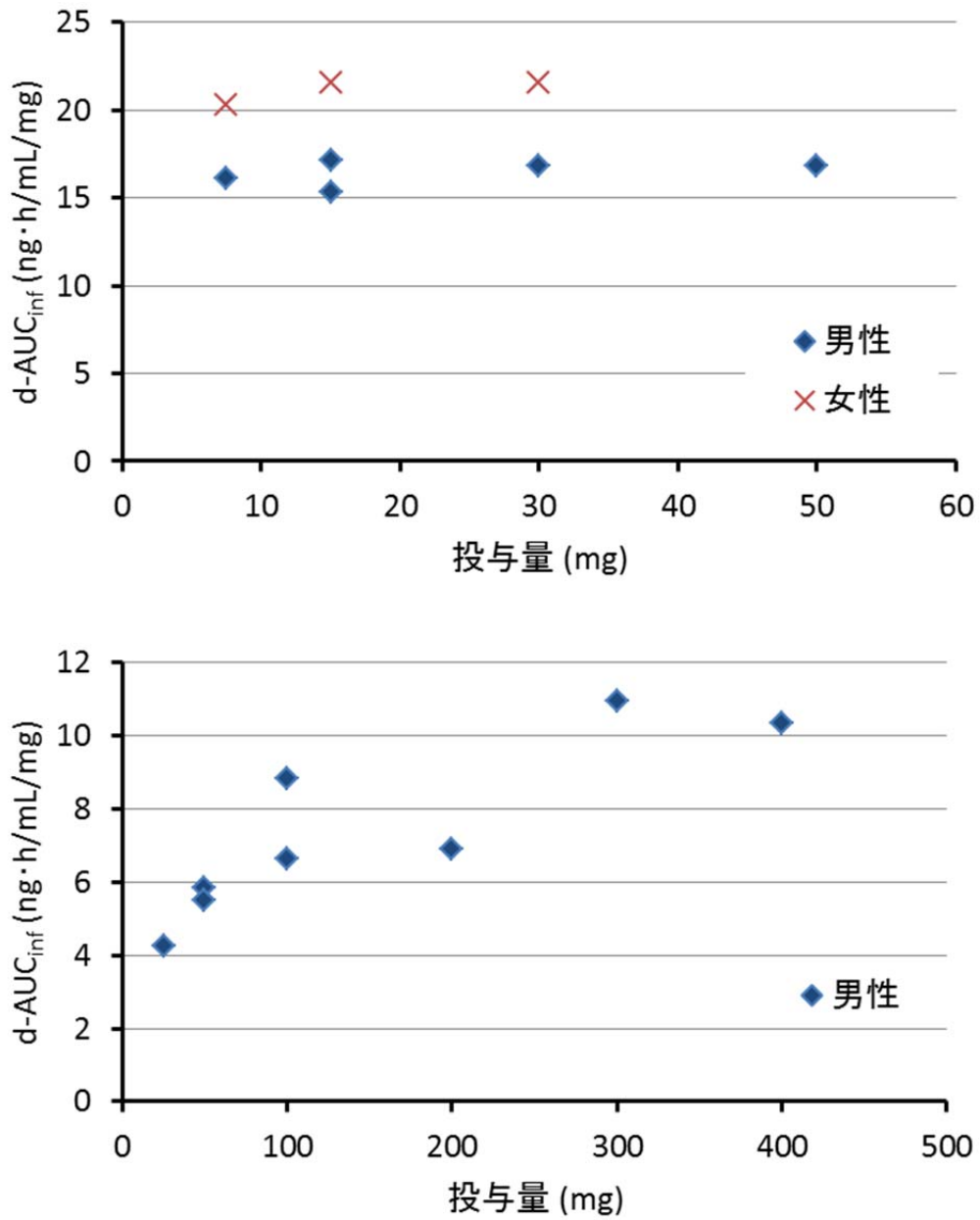


図 1-7 静脈内投与時及び経口投与時の用量調整 AUC_{inf}

上図 欧米で実施した静脈内投与時の用量調整 AUC_{inf}

下図 日本で実施した経口単回投与時の用量調整 AUC_{inf}

(引用文献中の数字を使って作図)

表 1-6 ミラベグロンを単回投与したときの日本人及び外国人（主に白人）
非高齢健康成人男性における曝露量の比較

	25 mg		50 mg		100 mg		200 mg	
	日本人 (n = 12)	外国人 ^a (n = 17)	日本人 (n = 18)	外国人 ^a (n = 26)	日本人 (n = 18)	外国人 ^a (n = 23)	日本人 (n = 6)	外国人 ^a (n = 6)
体重 (kg)	59.8 (4.90)	83.5 (15.4)	60.2 (4.4)	82.9 (12.4)	58.8 (4.8)	80.5 (12.2)	64.5 (5.27)	80.0 (9.5)
C _{max} (ng/mL)	9.88 (3.91)	7.51 (4.21)	30.4 (16.7)	21.8 (8.61)	97.2 (42.5)	61.4 (27.1)	165 (83.0)	158 (75.7)
Weight-corrected C _{max} (ng/mL·kg)	591 (234)	626 (354)	1832 (1020)	1820 (786)	5670 (2357)	4860 (2090)	10422 (4846)	12050 (4500)
AUC _{inf} (ng·h/mL)	106 (40.7)	96.8 (39.1)	281 (84.0)	278 (70.5)	736 (239)	658 (152)	1383 (441)	1195 (501)
Weight-corrected AUC _{inf} (ng·h/mL·kg)	6347 (2471)	8080 (3330)	16870 (4952)	22930 (6250)	43032 (13354)	52780 (13820)	88272 (25476)	92750 (30760)

n 例数
 平均値（標準偏差）
 a 主に白人

第2章 日本人を含むアジア人における薬物動態試験

本章では、日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人において薬物動態を検討した5つの臨床試験の類似したデザインで実施したパートの試験結果¹⁶を基に、ミラベグロンの薬物曝露量に関する内因性（性別、民族）及び外因性（食事）民族的要因について論じる。

最初に、日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時もしくは高脂肪食食後に投与したときの薬物動態を検討した試験結果について、さらにその結果を受け食事の影響について詳細に検討する目的で実施した日本人非高齢健康成人男性及び女性にミラベグロンを空腹時、低脂肪食もしくは高脂肪食食後に投与したときの薬物動態を検討した試験結果について論じる。次に、台湾人非高齢健康成人男性及び女性にミラベグロンを空腹時もしくは低脂肪食食後に投与したときの薬物動態を検討した試験結果及び中国人非高齢健康成人男性及び女性における単回及び反復投与試験について、その詳細を論じる。さらに、日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人は類似したデザインで実施したパートの試験結果の比較から外因性及び内因性民族的要因を中心に考察する。

1. 日本人非高齢健康成人男性における食事の影響試験

日本人非高齢健康成人男性を対象に、ミラベグロン 50 mg 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

1.1 試験方法

本試験は、日本人非高齢健康成人男性 24 例を対象に、非盲検無作為 2×2 クロスオーバーデザインで、各試験薬投与期間にミラベグロン 50 mg を空腹時もしくは食後に単回経口投与したときのミラベグロンの薬物動態を検討する試験である。試験薬を投与する直前の食事は高脂肪食（900 kcal 以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上）とし、第 1 期試験薬投与後、12 日以上の休薬期間後に、第 2 期試験薬投与を行った。対象被験者の主な基準は、年齢が 20 歳以上 45 歳未満、体重が 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満で BMI が 17.6 以上 26.4 kg/m² 未満の男性とした。

図 2-1 に試験の概略を示す。血漿中未変化体濃度を測定する目的で、すべての期で投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、8、10、12、14、24、36、48 及び 72 時間に採血を行った。これらの血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態パラメータは食事条件別に要約統計量を算出した。C_{max} 及び AUC_{inf} を主要評価項目として空腹時投与に対する食後投与の GMR 並びにその 90% CI を算出し、ミラベグロンの薬物動態に対する食事の影響を検討した。さらに安全性に関しては、自覚症状、他覚所見、バイタルサイン（体温、仰臥位血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、有害事象のモニタリングにより評価した。

なお、ヘルシンキ宣言、GCP 及び試験実施施設の倫理委員会において承認された計画書に従い実施した。被験者には事前に本試験の目的、方法及び副作用等について説明した上で文書による同意を得た。

1.2 結果

1.2.1 被験者背景

20～40 歳（平均 26.4 歳）、54.0～76.9 kg（平均 63.9 kg）、BMI 18.5～26.1 kg/m²（平均 21.55 kg/m²）の 24 例の日本人非高齢健康成人男性に投与され、1 例が第 2 期（空腹時投与）に有害事象（頭痛、発熱、下痢）により試験を中止し、23 例が試験を完了した。

1.2.2 薬物動態

血漿中濃度推移を図 2-2、薬物動態パラメータを表 2-1 に示す。食事の存在下において、C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は減少したが、CL/F 及び Vz/F は増加した。また、t_{max} の平均値は、空腹時投与では 3.5 時間であったのが、食後では 4.7 時間と遅延した。一方で、t_{1/2} は

空腹時及び食後で同程度であった。

1.2.3 安全性

空腹時投与（食後投与先行群、第2期）の1例に重篤な有害事象3件（頭痛、発熱及び下痢）が認められ、これらは「中等度」で「関連あるかもしれない」と判定された。いずれも追跡調査にて、発現日の翌日もしくは翌々日に回復した。

2. 日本人非高齢健康成人男性及び女性における食事内容の影響試験

日本人非高齢健康成人を対象に、ミラベグロン 50 もしくは 100 mg の投与したときの薬物動態に及ぼす低脂肪食もしくは高脂肪食の影響を 6 群 3 用法 3 時期のクロスオーバー法にて検討した。

2.1 試験方法

本試験は、ミラベグロンの薬物動態に及ぼす低脂肪食もしくは高脂肪食の影響を検討するため、ミラベグロン 50 もしくは 100 mg の投与群にそれぞれ非高齢健康成人 36 例を割り当て、各投与群で同一被験者による非盲検無作為化 6 群 3 用法 3 時期のクロスオーバーで実施した試験である。食事は低脂肪食（約 450 kcal）と高脂肪食（約 960 kcal）の 2 種類とし、食後投与の場合、投与前 30 分に食事を開始した。第 2 期及び第 3 期の治験薬投与は、前時期での治験薬投与後 12 日以上のおいた。対象被験者の主な選択基準は、年齢が 20 歳以上 55 歳未満、体重が男性で 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満、女性で 40.0 kg 以上 70.0 kg 未満で、BMI が 17.6 以上 26.4 kg/m² 未満である男性及び女性被験者とした。

図 2-3 に試験の概略を示す。血漿中未変化体濃度を測定する目的で、すべての期で投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、10、12、14、24、36、48、72 及び 96 時間に採血を行った。これらの血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態パラメータは、食事内容別に要約統計量を算出した。ミラベグロンの薬物動態に対する食事の影響を検討するため、C_{max} 及び AUC_{inf} を主要評価項目として空腹時投与に対する食後投与の GMR 並びにその 90% CI を算出した。また、ミラベグロンの薬物動態における性差の影響を検討するため C_{max} 及び AUC を評価項目として男性に対する女性のパラメータの GMR 並びにその 90% CI を算出した。さらに、安全性に関して、自覚症状、他覚所見、バイタルサイン（体温、仰臥位血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、有害事象のモニタリングにより評価した。

なお、ヘルシンキ宣言、GCP 及び治験実施施設の倫理委員会において承認された計画書に従い実施した。被験者には事前に本試験の目的、方法及び副作用等について説明した上で文書による同意を得た。

2.2 結果

2.2.1 被験者背景

各 36 例（男性 18 例、女性 18 例）の日本人非高齢健康成人男女被験者に 50 もしくは 100 mg が投与され、2 例が都合により試験を中止し、70 例が試験を完了した（表 2-2）。

2.2.2 薬物動態

血漿中濃度推移を図 2-4、薬物動態パラメータを表 2-3 に示す。低脂肪食もしくは高脂肪食食後に 50 もしくは 100 mg を単回投与したとき、 C_{max} 、 AUC_{last} 、 AUC_{inf} の平均値はいずれも空腹時投与のそれに比べ低く、減少の程度は低脂肪食食後投与時の方が高脂肪食食後投与時より大きかった。高脂肪食食後にミラベグロン 50 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータは、空腹時投与に比べ、 C_{max} は約 53%、 AUC_{inf} は約 29%低かった。低脂肪食食後に単回投与したときの薬物動態パラメータは、空腹時投与に比べ、 C_{max} は約 66%、 AUC_{inf} は約 51%低かった。高脂肪食食後にミラベグロン 100 mg を投与したときの薬物動態パラメータは、空腹時投与に比べ、 C_{max} は約 49%、 AUC_{inf} は約 27%低かった。低脂肪食食後に単回投与したときの薬物動態パラメータは、空腹時投与に比べ、 C_{max} は約 64%、 AUC_{inf} は約 49%低かった。すべての条件において、 C_{max} 、 AUC_{inf} は個体間差が大きく、変動係数はそれぞれ 54~91%及び 32~49%であった。

用量にかかわらず、低脂肪食もしくは高脂肪食食後投与時の平均 t_{max} はいずれも空腹時投与のそれに比べ遅延したが、 $t_{1/2}$ はいずれの食事条件でも類似していた。また、男女別で薬物動態パラメータを検討したところ、 C_{max} 、 AUC_{inf} の平均値は、いずれの食事条件においても女性被験者で男性被験者より高く、50 及び 100 mg 群でそれぞれ、 C_{max} は約 1.3 倍及び約 1.5 倍、 AUC_{inf} は約 1.3 倍及び 1.6 倍であった（表 2-4）。

2.2.3 安全性

100 mg 群では、投与条件（空腹時、食後）にかかわらず、投与後 6 時間に臥位脈拍数（平均値）が増加する傾向がみられた。空腹時、低脂肪食食後、高脂肪食食後投与後の 6 時間の脈拍数の増加はそれぞれ 7.5、5.5、5.4 bpm であった。

3. 台湾人非高齢健康成人における食事の影響試験

台湾人非高齢健康成人を対象に、ミラベグロン 50 mg を投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を 2 群 2 時期のクロスオーバー法にて検討した。

3.1 試験方法

本試験は、台湾人非高齢健康成人男女各 6 例、計 12 例を対象に、非盲検無作為 2×2 クロスオーバーデザイン（単回投与）として、各試験薬投与期間にミラベグロン 50 mg を空腹時もしくは食後に経口投与した試験である。第 1 期試験薬投与後、8 日以上 of 休薬期間後に、第 2 期の試験薬を投与した。なお、試験薬を食後投与する際の食事は低脂肪食（約 450 kcal）とした。対象被験者の主な選択基準は、年齢が 20 歳以上 45 歳未満、体重が男性で 50 kg 以上、女性で 45 kg 以上で、BMI が 18.5 以上 26.9 kg/m² 未満の男性及び女性被験者とした。

図 2-5 に試験の概略を示す。血漿中未変化体濃度を測定する目的で、すべての期で投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、24、36、48、72 及び 96 時間に採血を行った。これらの血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態パラメータは、食事条件別に要約統計量を算出した。ミラベグロンの薬物動態に対する食事の影響を検討するため、C_{max} 及び AUC_{inf} を主要評価項目として空腹時投与に対する食後投与の GMR 並びにその 90% CI を算出した。また、ミラベグロンの薬物動態における性差の影響を検討するため C_{max} 及び AUC_{inf} を評価項目として男性に対する女性のパラメータの GMR 並びにその 90% CI を算出した。さらに、安全性に関して、自覚症状、他覚所見、バイタルサイン（体温、仰臥位血圧及び脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、有害事象のモニタリングにより評価した。

なお、ヘルシンキ宣言、GCP 及び試験実施施設の倫理委員会において承認された計画書に従い実施した。被験者には事前に本試験の目的、方法及び副作用等について説明した上で文書による同意を得た。

3.2 結果

3.2.1 被験者背景

12 例（男女 6 例ずつ）の台湾人非高齢健康成人男女に投与され、全員が試験を完了した（表 2-5）。

3.2.2 薬物動態

血漿中濃度推移を図 2-6、薬物動態パラメータを表 2-6 に示す。低脂肪食食後投与において、C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は減少し、t_{max} の平均値は空腹時投与に比べ 1 時間遅延し

た。低脂肪食食後に単回投与したときの薬物動態パラメータは、空腹時投与に比べ C_{max} は約 29%、 AUC_{inf} は約 23%低かった。

また、男女別で薬物動態パラメータを検討したところ C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は、いずれの食事条件においても女性被験者で男性被験者より高く、 C_{max} 及び AUC_{inf} は約 2.2 倍、約 1.9 倍であった（表 2-7）。

3.2.3 安全性

重篤な有害事象はなかった。食後投与時の 2 例で 3 件の有害事象（血中トリグリセリド上昇、頻脈、腹部圧痛）が報告され、すべて軽度と判定された。このうち 2 件は、治験責任医師により治験薬に関連ありと判定された。有害事象による中止例はなかった。投与後 6、8 及び 12 時間に脈拍数が増加する傾向がみられた。

4. 中国人非高齢健康成人における単回、反復投与時の薬物動態試験

中国人非高齢健康成人男女被験者における、ミラベグロンの単回並びに反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討するため、同じデザインで 25 mg と 50 mg を投与した 2 試験をそれぞれ日本及び中国で実施した。

4.1 試験方法

本試験は、空腹下の中国人非高齢健康成人男女被験者に、ミラベグロン 25 もしくは 50 mg を単回経口投与 (Day 1) し、9 日間 (25 mg 投与群) もしくは 14 日間 (50 mg 投与群) の休薬後、更に 8 日間反復経口投与した。反復投与時は低脂肪食 (約 450 kcal) 食後に投与した。両試験とも、24 例を目標被験者数とした。25 mg を投与した試験の対象被験者の主な選択基準は、年齢が 20 歳以上 45 歳未満、体重が男性で 50 kg 以上 80 kg 未満、女性で 40 kg 以上 70 kg 未満で、BMI が 17.6 以上 26.4 kg/m² 未満の男性及び女性被験者とした。一方、50 mg を投与した試験の対象被験者の主な選択基準は、年齢が 18 歳以上 40 歳未満、体重が 50 kg 以上、BMI が 19 以上 24 kg/m² 未満である男性及び女性被験者とした。

図 2-7 に試験の概略を示す。血漿中未変化体濃度を測定する目的で、単回投与時及び反復投与期の最終日の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、12、16、24、36、48、72 及び 96 時間に採血を行った。また反復投与期の初日の投与前、投与後 0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、12、16 及び 24 時間に採血を行った。反復投与期の 5、6 及び 7 日目の投与前にも採血を行った。測定した血漿中未変化体濃度から薬物動態パラメータを算出した。

薬物動態パラメータは、各試験で単回投与時、反復投与初日、反復投与最終日で要約統計量を算出した。ミラベグロンの薬物動態に対する食事の影響を検討するため、C_{max} 及び AUC_{tau} を主要評価項目として空腹時投与に対する食後投与の GMR 並びにその 90% CI を算出した。また、ミラベグロンの薬物動態における性差の影響を検討するため C_{max} 及び AUC を評価項目として男性に対する女性のパラメータの GMR 並びにその 90% CI を算出した。さらに、蓄積性を検討するため、反復投与初日の C_{max} 及び AUC_{24h} に対する反復投与最終日の C_{max} 及び AUC_{tau} の GMR とその 90% CI を算出した。さらに安全性に関しては、自覚症状、他覚所見、バイタルサイン (体温、仰臥位血圧及び脈拍数)、12 誘導心電図、臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査)、有害事象のモニタリングにより評価した。

なお、ヘルシンキ宣言、GCP 及び治験実施施設の倫理委員会において承認された計画書に従い実施した。被験者には事前に本試験の目的、方法及び副作用等について説明した上で文書による同意を得た。

4.2 結果

4.2.1 被験者背景

25 もしくは 50 mg 投与それぞれ 24 例の被験者に投与されすべての被験者が脱落することなく、試験を完了した (表 2- 8)。

4.2.2 薬物動態

血漿中濃度推移を図 2- 8 及び図 2- 9、薬物動態パラメータを表 2- 9 に示す。単回投与時の平均 C_{max} は 25 及び 50 mg 群でそれぞれ 9.70 及び 37.13 ng/mL、平均 AUC_{inf} はそれぞれ 139.11、416.73 ng·h/mL、平均 AUC_{24h} は 64.09、208.49 ng·h/mL であり、同一試験ではないものの、用量比を超えて曝露量が上昇した。 t_{max} は用量に関係なく約 4 時間であった。また、両試験を比べると、平均 CL/F は用量が増加すると減少し、 $t_{1/2}$ は変化なかった。

反復投与初日における t_{max} は両群ともに約 5 時間、平均 C_{max} はそれぞれ 4.69、16.06 ng/mL、平均 AUC_{24h} はそれぞれ 33.75 及び 109.97 ng·h/mL であり、反復投与最終日における AUC_{tau} はそれぞれ 98.96、320.99 ng·h/mL であった。開始 8 日目の C_{max} と AUC は、初回投与時と比較して上昇し、25 mg 群で GMR は 1.800 及び 2.946 であり、50 mg 群ではそれぞれ 2.284 及び 3.105 であった。

また、男女別で薬物動態パラメータを検討したところ、 C_{max} 、 AUC_{inf} 、 AUC_{tau} の平均値は、いずれの食事条件においても女性被験者で男性被験者より高く、単回投与時、反復投与初日及び最終日における男性被験者に対する女性被験者の 25 mg 群での C_{max} の GMR は 1.136~1.412、 AUC_{inf} は 1.432、 AUC_{24h} もしくは AUC_{tau} は 1.374~1.480、50 mg 群では C_{max} で 1.164~1.712、 AUC_{inf} は 1.347、 AUC_{24h} もしくは AUC_{tau} は 1.354~1.675 であった (表 2- 10)。

さらに、この試験は一般的な食事の影響試験ではないが、単回投与時と反復投与初日のパラメータを比較することにより、中国人における薬物動態への食事の影響を検討したところ、食後投与時のほうが曝露量は減少した (表 2- 11)。

4.2.3 安全性

25 mg 群では単回投与時 24 例中 1 例に 1 件の有害事象 [軽度麦粒腫 (ものもらい)] が発生したが、治験薬との関連は否定され、フォローアップ時に回復した。50 mg 群では、24 例中 3 例に 10 件の有害事象が報告され、そのうち治験薬関連ありと判定された有害事象は動悸、頻脈、肝機能異常、白血球数の減少であった。確認された有害事象はすべて軽度でフォローアップ時に回復した。

小括

食事の影響

日本人及び台湾人非高齢健康成人の食事の影響試験の結果、 t_{max} は空腹時投与で 3.5～3.9 時間、食後投与時で 4.7～5.6 時間であり、ミラベグロンを食後に服用した場合は吸収が若干遅れることが明らかとなった。食後にミラベグロンを投与したときの C_{max} 及び AUC_{inf} は、空腹時に比べ約 30～65%減少し、50 mg を低脂肪食食後投与したとき、日本人では C_{max} 及び AUC_{inf} が 66%及び 51%減少であったのに対し、台湾人では C_{max} 及び AUC_{inf} が 29%及び 23%減少と、曝露量に対する影響は台湾人のほうが小さかったものの、傾向としては類似していた。中国人非高齢健康成人での 2 つの臨床試験においても、食後投与を行った反復投与初日と空腹時投与を行った単回投与時と比較すると、25 mg 群で空腹時及び食後投与時の C_{max} はそれぞれ 9.70 及び 4.69 ng/mL、 AUC_{24h} はそれぞれ 64.09 及び 33.75 ng·h/mL、50 mg 群では、 C_{max} はそれぞれ 37.13 及び 16.06 ng/mL、 AUC_{24h} はそれぞれ 208.49 及び 109.97 ng·h/mL であり、日本人及び台湾人における食事の影響試験の結果同様に食後投与時の反復投与初日のほうが C_{max} 及び AUC_{24h} は減少した (図 2-10)。

日本人非高齢健康成人男女における食事の影響試験で、ミラベグロンを低脂肪食もしくは高脂肪食食後投与したときの薬物動態を検討したところ、高脂肪食に比べ、低脂肪食食後投与時でさらに曝露量が減少し、50 mg 投与群の高脂肪食食後投与時の C_{max} は 53%、 AUC_{inf} は 29%減少したのに対し、低脂肪食食後投与時の C_{max} は 66%、 AUC_{inf} は 51%減少し、100 mg 投与群の高脂肪食食後投与時の C_{max} は 49%、 AUC_{inf} は 27%減少したのに対し、低脂肪食食後投与時の C_{max} は 64%、 AUC_{inf} は 49%減少した。一般的に薬物の吸収は、原薬の溶解性及び膜透過性のデータに基づいた Biopharmaceutics Classification System により分類されることが報告されている。クラス 1 は溶解性及び膜透過性ともに高い薬物で、クラス 2 は低い溶解性かつ高い膜透過性を示す薬物、クラス 3 は高い溶解性かつ低い膜透過性を示す薬物、クラス 4 は溶解性及び膜透過性ともに低い薬物と定義されている¹⁷。ミラベグロンは高い溶解性と低い膜透過性の性質を有することから、クラス 3 に分類される¹⁴。クラス 3 に分類される薬物は、消化管を受動拡散で透過する割合が減少し、吸収方向に働くトランスポーターの寄与が相対的に大きくなること、消化管の部位により吸収性が異なること、及び吸収部位での滞留時間により経口吸収性が影響を受けることから、個体間変動及び個体内変動が大きくなりやすく血漿中濃度にバラつきが生じやすいとも言われている。さらに食事により薬物の吸収に影響を受け、食後投与は食前投与よりも経口吸収性が低下するケースが散見される¹⁷。クラス 3 の薬物であるミラベグロンは、P-gp の基質であることが報告されている¹⁴。ミラベグロンの食事の影響を受けるメカニズムは明確ではないものの、トランスポーターを介した薬物 - 食事間の相互作用の可能性も考えられる。また、食事成分への吸着も考えられ、特にミラベグロンは低脂肪食の成分であるシリアルに吸着するとの報告もあり、低脂肪食と高脂肪食の成分の違いがミラベグロンの薬物動態への影響の程度の違いが生じる可能性が示唆される。アメリカで実施した食事の影響試験で

も、同様に空腹時に比べ、食後で血漿中濃度は減少し、高脂肪食に比べ低脂肪食食後投与時でより減少した¹⁸。

体重差及び性差の影響

中国人非高齢健康成人におけるミラベグロンの単回及び反復投与試験を実施した結果、単回投与時及び反復投与時それぞれの t_{max} は約 4 時間及び 5 時間であり、定常状態は 7~8 日間で到達すると考えられ、反復投与することによる蓄積性は約 2~3 倍であった。これらは第 1 章で示した日本人非高齢健康成人における単回及び反復投与試験の結果と類似した傾向を示していた。また、別の試験であるものの、中国人非高齢健康成人においても、25 mg と 50 mg 投与時における C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比を超えて増加した。

日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人において、 C_{max} 及び AUC_{inf} における性差を検討したところ、男性被験者に比べ女性被験者で C_{max} 及び AUC_{inf} は大きく (図 2- 11)、3 つの民族では性差は同程度であった。ヨーロッパにおける試験では、女性被験者における C_{max} は 44%、 AUC_{tau} は 38% 男性被験者に比べ高値であり、体重で補正した C_{max} 及び AUC_{tau} はそれぞれ 23% 及び 18% とその差は小さくなった¹⁵。日本人、台湾人及び中国人試験における男性の平均体重は 60.9~70.2 kg であるのに対し、女性の平均体重は 53.0~56.6 kg と軽かったことから、この東アジア人で認められた性差の一部は体重で説明できると考えられる。また、吸収過程の影響を受けない静脈内投与試験における性差を検討した結果、男性に比べ女性では絶対バイオアベイラビリティが大きな値を示した (約 12.7%)¹³。これらのことから、ミラベグロンで認められた性差は体重と絶対バイオアベイラビリティで説明できると考えている。

第 1 章では日本人と白人の曝露量を比較したが、同様に第 2 章で述べた日本人、台湾人及び中国人における試験結果と白人の臨床試験の結果¹⁵と比較したところ、ミラベグロン 50 mg 単回投与後の AUC は白人に比べ東アジア人において、高値を示した。同様に被験者背景を確認したところ体重に差があり、東アジア人男性 60.9~70.2 kg、東アジア人女性 53.0~56.6 kg、白人男性 68.9~77.1 kg、白人女性 58.8~64.6 kg と東アジア人に比べ、白人で重たかった。一方で、東アジア人間においては、体重も同程度であり、 C_{max} 及び AUC は類似していた (表 2- 12、表 2- 13)。このように、日本人のみならず台湾人や中国人の結果からも、ミラベグロンの曝露量に体重の影響が関係していると考えられた。

東アジアにおける内因性民族的要因

薬物動態における民族差を考察する上で代謝は重要な因子であり、ミラベグロンにおいて代謝は消失経路の重要な一つである。ミラベグロンの代謝は *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果からブチリルコリンエステラーゼ、UDP グルクロン酸トランスフェラーゼ (UGT) 及びおそらくアルコールデヒドロゲナーゼが関与していると考えられている^{19, 20}。また、肝性酸化の代謝酵素として主にチトクロム P450 (CYP) 3A4 が関与し、CYP2D6 も一部関与

していることが明らかとなっている²⁰。このように、ミラベグロンは単体の酵素により代謝されるのではなく、複数の経路で代謝される(図 2-12)¹⁹。

ミラベグロンの薬物動態における CYP の関与に関しては、いくつかの臨床試験により検討されている。ミラベグロンは CYP3A4 により代謝されるので、強力な CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾール、強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与試験を実施されている。さらに、ミラベグロンは CYP2D6 によっても代謝されるので、CYP2D6 の表現型における薬物動態を検討されている。その結果、CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールとの併用投与により、ミラベグロンの曝露量は約 2 倍上昇した一方で、CYP2D6 の表現型の違いは影響が小さかった。CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンとの併用投与により、ミラベグロンの曝露量はおよそ半減した²¹。CYP3A4/5 及び CYP2D6 を含む 6 つの CYP の表現型を日本人、第 1 世代の日本人、第 3 世代の日本人、韓国人、中国人及びコーカシアンで比較する目的で、各 CYP で代謝される医薬品の未変化体とその CYP で代謝されたときに生じる代謝物の比を比較した報告では、これらの CYP の表現型は日本、中国及び韓国で類似しており、大きな民族差はないものと考えられている²²。また CYP3A4 の遺伝多型についてはアジア諸国では大きな違いは報告されていない²³。従って、東アジアにおけるミラベグロンの薬物動態に関しては、CYP の遺伝多型による影響は小さいと考えられる。

一方、ミラベグロンの代謝には、ブチリルコリンエステラーゼ及び UGTs も関与する。ブチリルコリンエステラーゼや、4 つのサブタイプ (UGT1、UGT2、UGT3、UGT4) がある UGTs に関して^{24, 25, 26}、アジア間での民族差については、いまだ明確ではない。しかし、ミラベグロンに関しては、複数の代謝経路により代謝されることから、東アジアにおける薬物動態へのブチリルコリンエステラーゼ及び UGTs の遺伝多型が与える影響は小さいと考えられる。

	1期				(少なくとも12日間) 休薬期間	2期			
	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4		Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
A群	★ 空腹時					★ 高脂肪食食後			
B群	★ 高脂肪食食後					★ 空腹時			
採血	←→ 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72時間					←→ 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72時間			

図 2-1 日本人非高齢健康成人男性における食事の影響試験の方法

A群 空腹時投与先行群

B群 高脂肪食食後投与先行群

高脂肪食 (900 kcal 以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合は 35%以上)

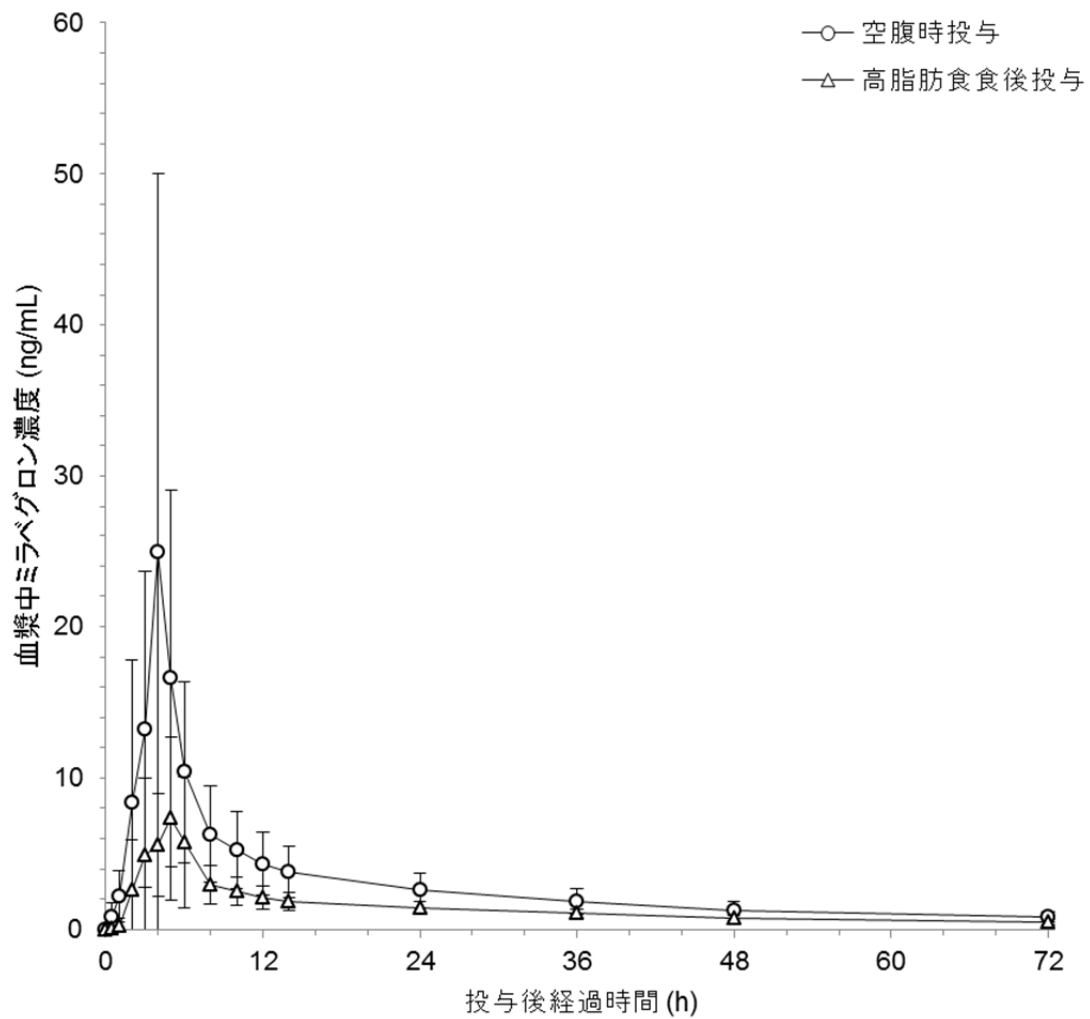


図 2-2 日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの血漿中濃度推移

表 2-1 日本人非高齢健康成人男性にミラベグロンを空腹時もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	空腹時投与 (n = 23)	食後投与 (n = 23)
C_{max} (ng/mL)	29.40 (23.79)	10.28 (6.19)
GMR of C_{max} (90% CI)	-	0.389 (0.275 – 0.552)
t_{max} (h)	3.5 (0.9)	4.7 (1.5)
AUC_{last} (ng·h/mL)	214.91 (105.50)	100.96 (31.51)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	246.82 (117.97)	122.13 (35.26)
GMR of AUC_{inf} (90% CI)	-	0.532 (0.441 – 0.643)
$t_{1/2}$ (h)	28.1 (3.3)	30.7 (4.6)
CL/F (L/h)	260.66 (143.36)	452.50 (178.19)

n 例数
 平均値 (標準偏差)




1期		（少なくとも12日間） 休薬期間	2期		（少なくとも12日間） 休薬期間	3期	
Day 1	Day 2～5		Day 1	Day 2～5		Day 1	Day 2～5
★			★			★	
 採血 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72及び96時間			 採血 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72及び96時間			 採血 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 24, 36, 48, 72及び96時間	

図 2-3 日本人非高齢健康成人における食事内容の影響試験の方法
 空腹時、低脂肪食（約 450 kcal）もしくは高脂肪食（約 960 kcal）食後投与の 3 期クロスオーバー

表 2-2 日本人非高齢健康成人における食事内容の影響試験の被験者背景

	50 mg 群	100 mg 群
例数 (男性/女性)	36 (18/18)	36 (18/18)
年齢 (歳)	33.3 (20 – 53)	32.4 (20 – 53)
体重 (kg)	57.92 (46.2 – 74.0)	59.89 (40.9 – 74.0)
男性	62.9 (52.5 – 74.0)	65.4 (57.4 – 74.0)
女性	53.0 (46.2 – 66.3)	54.3 (40.9 – 69.1)
BMI (kg/m ²)	21.13 (18.1 – 26.1)	21.88 (17.6 – 25.8)

平均値 (範囲)

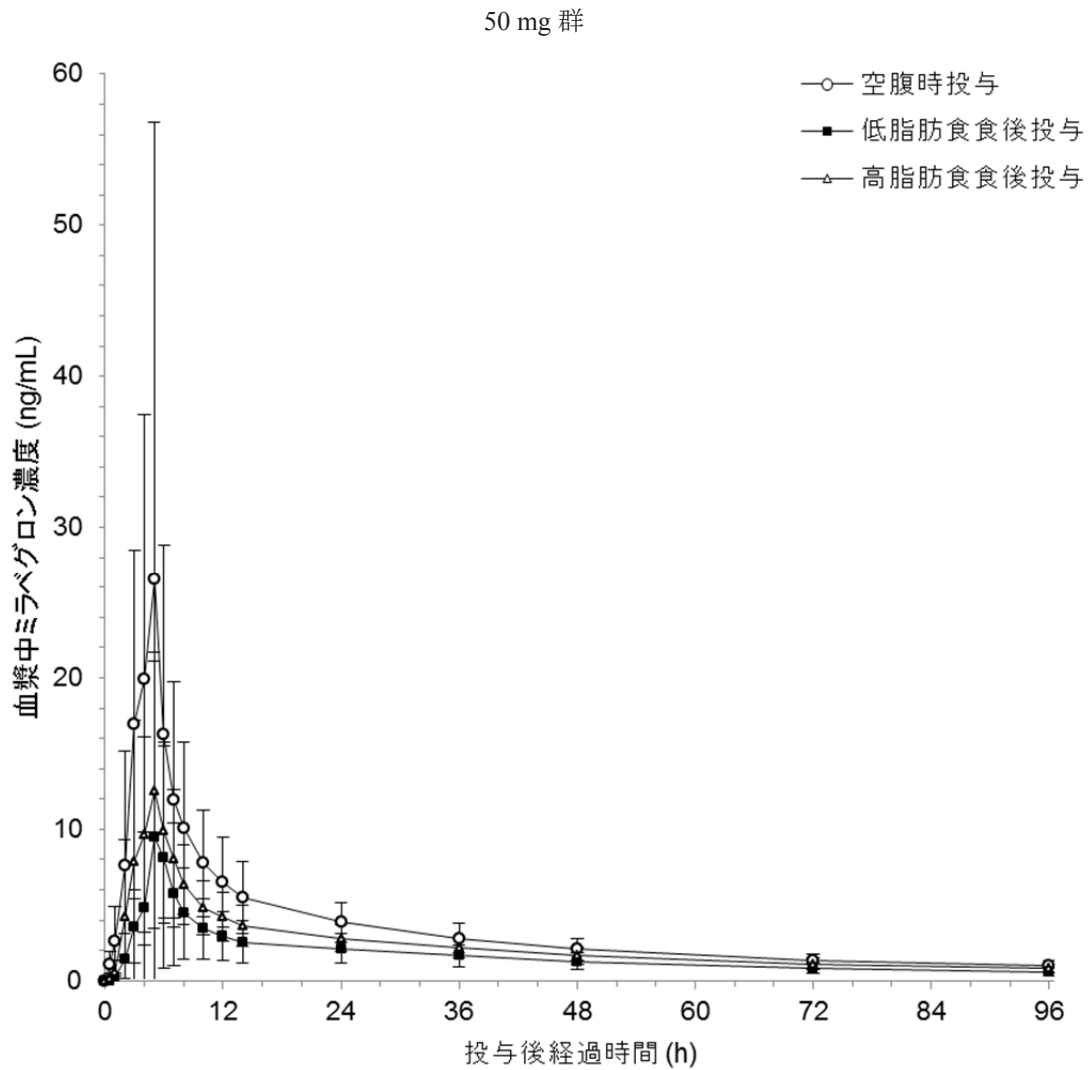


図 2-4 日本人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時、低脂肪食もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの血漿中濃度推移

100 mg 群

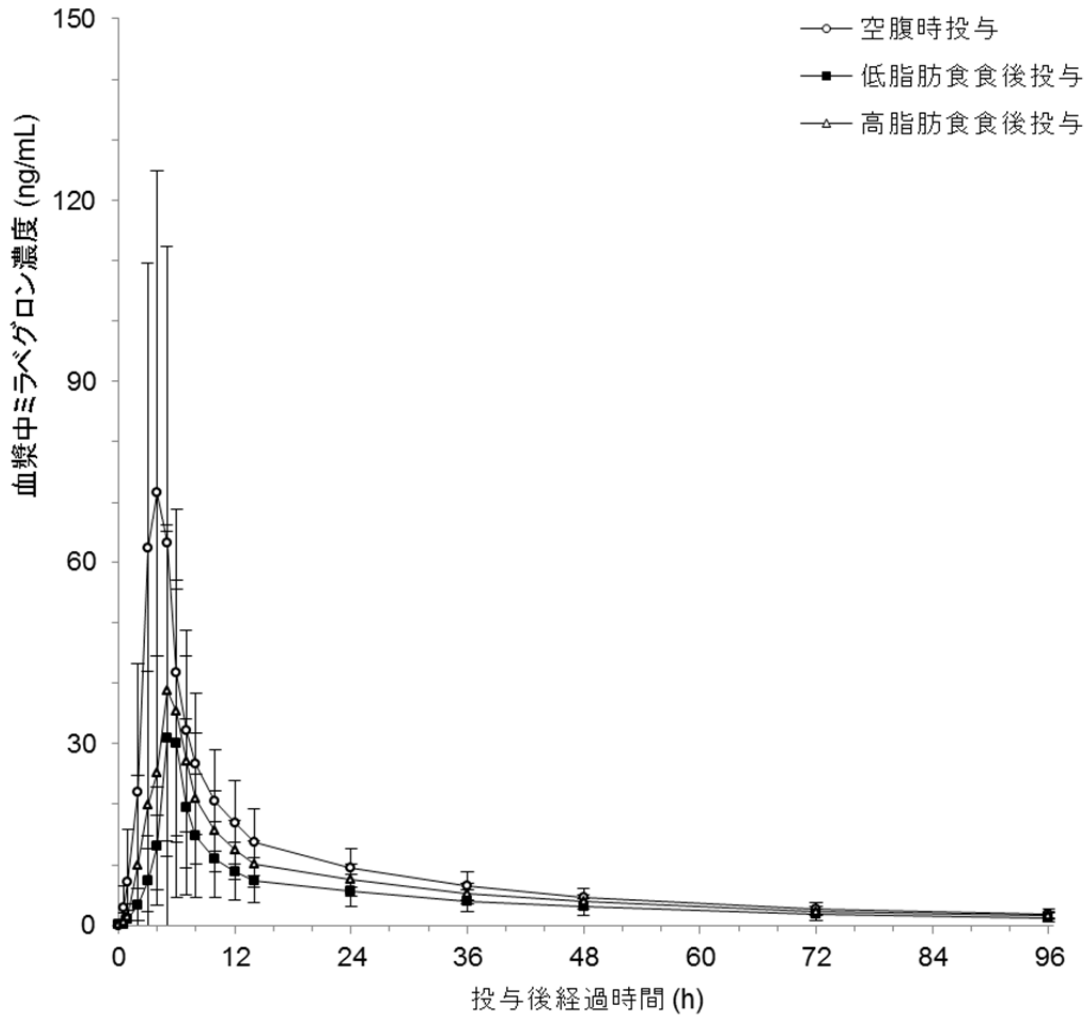


図 2-4 日本人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時、低脂肪食もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの血漿中濃度推移 (続き)

表 2-3 日本人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時、低脂肪食もしくは高脂肪食食後に単回投与したときの薬物動態パラメータ

	50 mg 群			100 mg 群		
	空腹時 (n = 35)	低脂肪食食後 (n = 35)	高脂肪食食後 (n = 35)	空腹時 (n = 35)	低脂肪食食後 (n = 35)	高脂肪食食後 (n = 35)
C_{\max} (ng/mL)	35.37 (29.91)	13.40 (12.26)	16.31 (10.74)	103.29 (57.17)	42.86 (35.30)	52.31 (28.09)
GMR of C_{\max} (90% CI)	-	0.342 (0.263 – 0.443)	0.474 (0.366 – 0.615)	-	0.357 (0.288 – 0.444)	0.514 (0.414 – 0.639)
t_{\max} (h)	3.55 (1.20)	4.89 (1.35)	4.91 (1.42)	3.57 (1.04)	5.32 (1.18)	5.63 (1.68)
AUC_{last} (ng·h/mL)	330.45 (133.85)	158.09 (75.67)	222.38 (81.31)	841.16 (316.15)	431.53 (210.07)	589.78 (192.96)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	387.13 (153.15)	195.60 (90.05)	272.50 (98.66)	944.53 (351.88)	506.16 (250.25)	674.36 (214.35)
GMR of AUC_{inf} (90% CI)	-	0.494 (0.440 – 0.555)	0.712 (0.634 – 0.800)	-	0.507 (0.459 – 0.560)	0.728 (0.659 – 0.805)
$t_{1/2}$ (h)	39.9 (8.5)	43.4 (14.1)	43.7 (8.9)	36.3 (6.6)	37.1 (10.2)	35.6 (6.8)
CL/F (L/h)	150.45 (59.48)	310.13 (136.67)	209.48 (81.39)	122.98 (53.54)	256.87 (149.74)	165.43 (61.46)

n 例数
 平均値 (標準偏差)

表 2-4 日本人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータにおける性差

		50 mg 群	100 mg 群
C _{max}	平均値 (女性)	42.51	117.78
	平均値 (男性)	28.63	89.60
	GMR (90% CI)	1.276 (0.877 – 1.856)	1.452 (1.053 – 2.002)
AUC _{inf}	平均値 (女性)	446.32	1156.92
	平均値 (男性)	331.22	743.94
	GMR (90% CI)	1.337 (1.078 – 1.658)	1.600 (1.334 – 1.918)

GMR 女性/男性

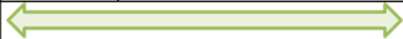
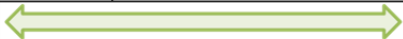
	1期		休薬期間 (少なくとも8日間)	2期	
	Day 1	Day 2~5		Day 1	Day 2~5
A群	★ 空腹時			★ 低脂肪食食後	
B群	★ 低脂肪食食後			★ 空腹時	
採血	 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96時間			 投与前, 投与後0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72時間	

図 2-5 台湾人非高齢健康成人における食事の影響試験の方法

A 群：空腹時投与先行群、B 群：低脂肪食食後投与先行群
 低脂肪食（約 450 kcal）

表 2-5 台湾人非高齢健康成人における食事の影響試験の被験者背景

例数 (男性/女性)	12 (6/6)
年齢 (歳)	27.0 (21.0 – 36.0)
体重 (kg)	63.4 (50.0 – 77.0)
男性	70.2 (62.0 – 77.0)
女性	56.6 (50.0 – 65.5)
BMI (kg/m ²)	22.9 (20.6 – 26.0)

平均値 (範囲)

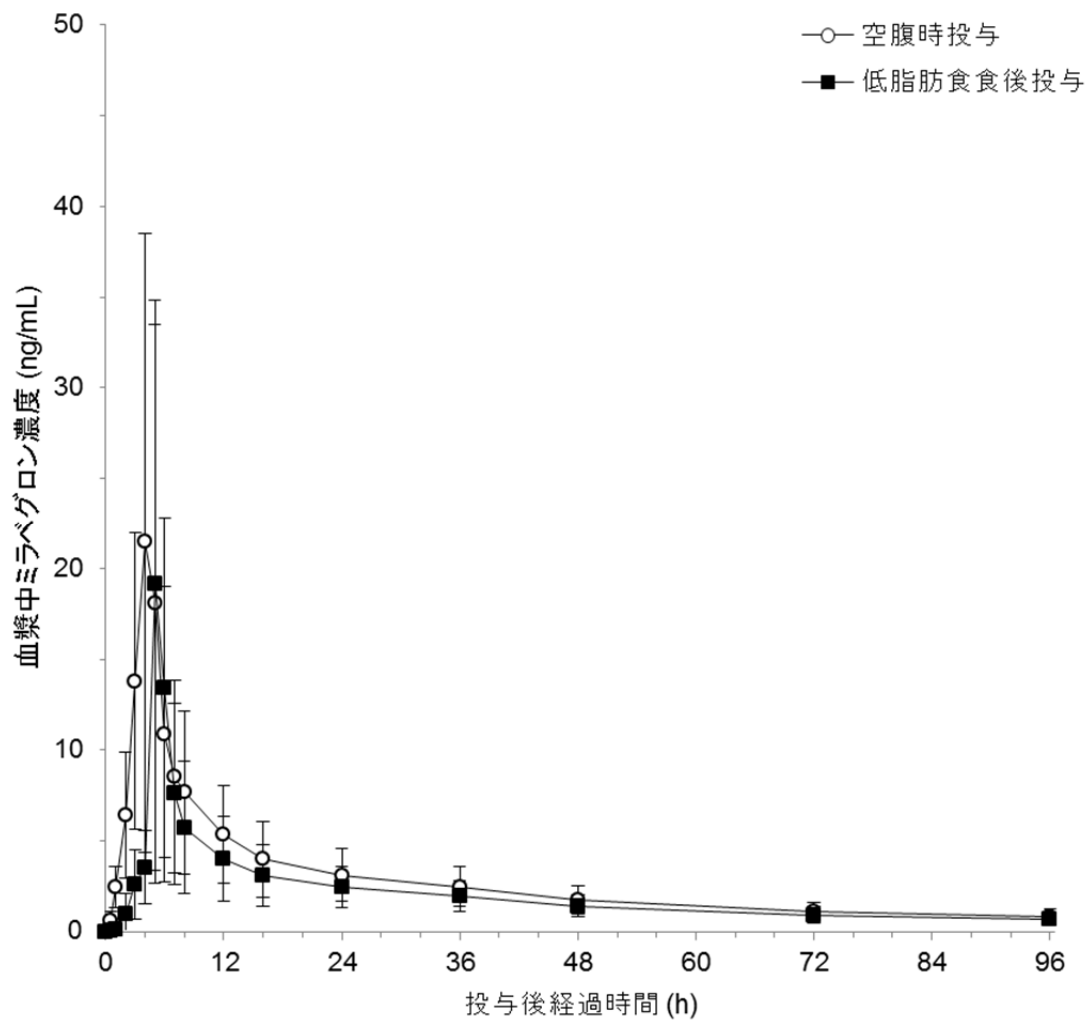


図 2-6 台湾人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時もしくは低脂肪食食後に単回投与したときの血漿中濃度推移

表 2-6 台湾人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時もしくは低脂肪食食後に
単回投与したときの薬物動態パラメータ

	空腹時投与 (n = 12)	低脂肪食食後投与 (n = 12)
C_{max} (ng/mL)	27.03 (18.05)	20.23 (15.11)
GMR of C_{max} (90% CI)	-	0.7111 (0.4228 – 1.1958)
t_{max} (h)	3.92 (0.79)	5.09 (0.79)
AUC_{last} (ng·h/mL)	274.0 (131.8)	199.9 (97.9)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	333.5 (154.5)	249.6 (116.2)
GMR of AUC_{inf} (90% CI)	-	0.7684 (0.5865 – 1.0069)
$t_{1/2}$ (h)	47.53 (15.60)	49.38 (15.54)
CL/F (L/h)	194.91 (128.65)	237.58 (95.50)

n 例数
 平均値 (標準偏差)

表 2-7 台湾人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの薬物動態パラメータにおける性差

		50 mg 群
C _{max}	平均値 (女性)	37.50
	平均値 (男性)	16.56
	GMR (90% CI)	2.211 (1.149 – 4.254)
AUC _{inf}	平均値 (女性)	429.5
	平均値 (男性)	237.4
	GMR (90% CI)	1.869 (1.174 – 2.974)

GMR 女性/男性

単回投与期					反復投与期												
Day																	
1	2	3	4	5	~	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
★ 投与 ^a					休 薬 ^b	★	★	★	★	★	★	★	★				
←→						←→								←→			
採血 ^c						採血 ^d		採血(投与前)					採血 ^c				
						投与(朝食後)											

図 2-7 中国人非高齢健康成人における単回、反復投与時の薬物動態試験の方法

a 空腹時投与

b 25 mg 投与試験：9 日間、50 mg 投与試験：14 日間

c 投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 72, 96 時間

d 投与前, 投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24 時間

表 2-8 中国人非高齢健康成人における単回、反復投与時の薬物動態試験の被験者背景

	25 mg 群	50 mg 群
例数 (男性/女性)	24 (12/12)	24 (12/12)
年齢 (歳)	25.0 (20 – 41)	23.4 (19 – 31)
体重 (kg)	58.38 (48.2 – 79.4)	59.26 (50.2 – 71.7)
男性	61.9 (53.1 – 78.5)	63.3 (52.1 – 71.7)
女性	54.4 (47.4 – 62.6)	55.3 (50.2 – 65.2)
BMI (kg/m ²)	20.94 (17.6 – 24.5)	21.17 (19.1 – 23.7)

平均値 (範囲)

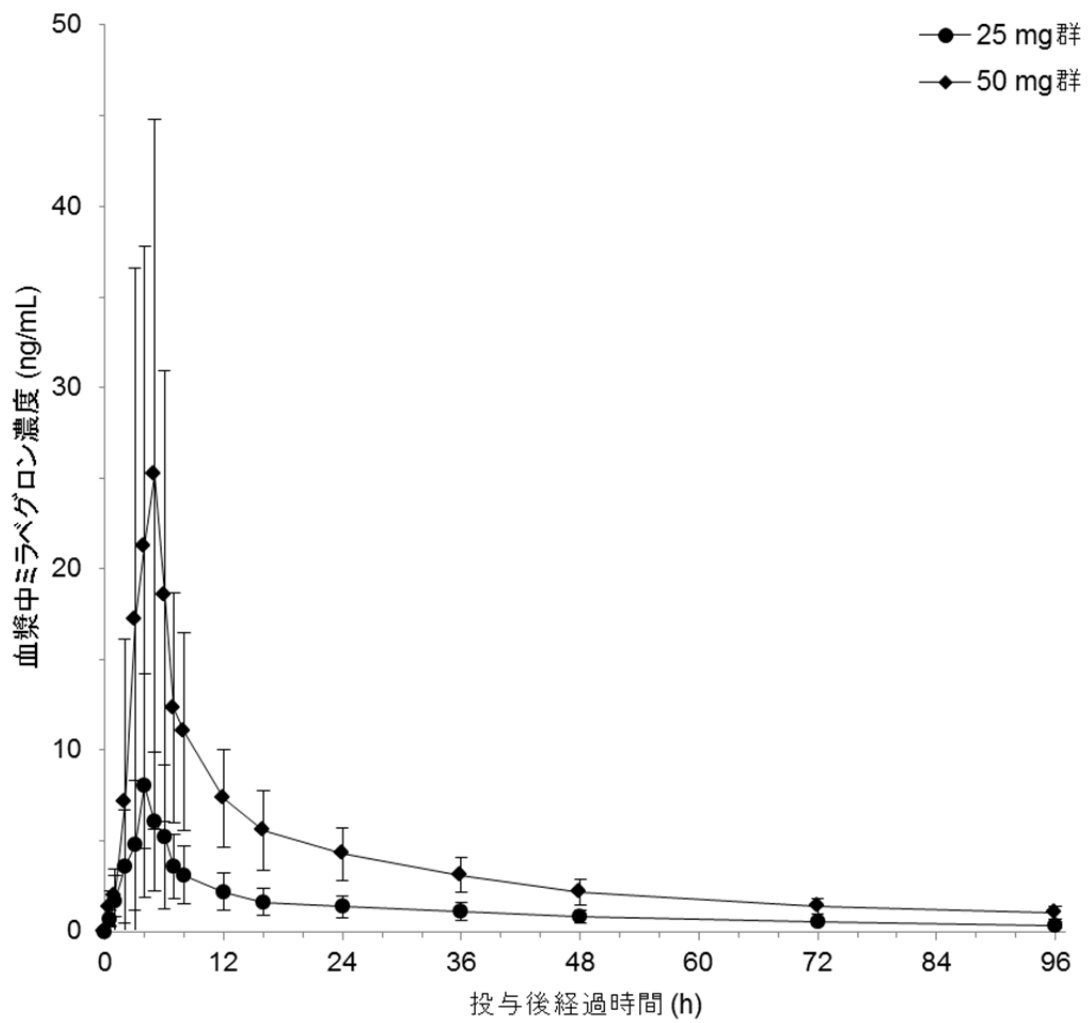


図 2-8 中国人非高齢健康成人にミラベグロンを空腹時に単回投与したときの血漿中濃度推移

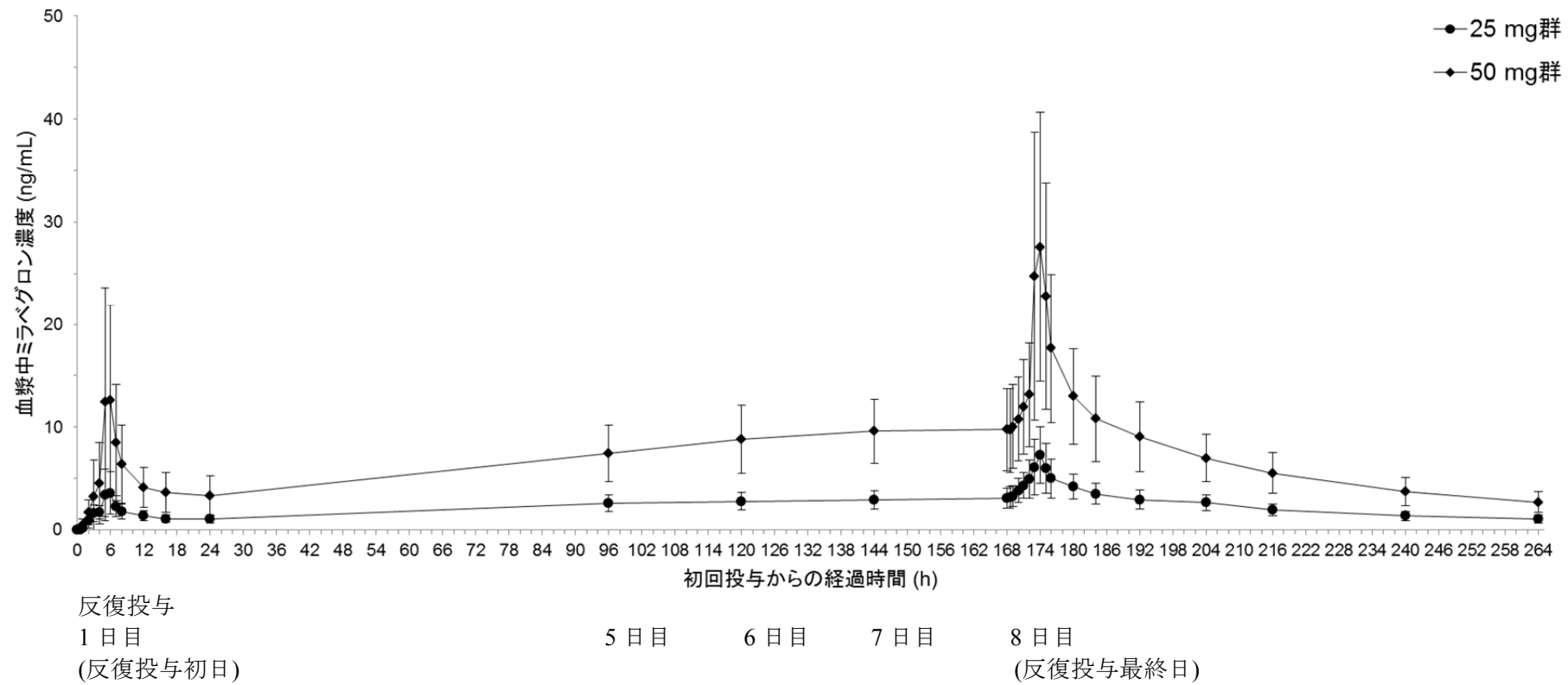


図 2-9 中国人非高齢健康成人にミラベグロンを食後に反復投与したときの血漿中濃度推移

表 2-9 中国人非高齢健康成人にミラベグロンを単回もしくは反復投与したときの薬物動態パラメータ

	25 mg 群			50 mg 群		
	単回投与時 (n = 24)	反復投与		単回投与時 (n = 24)	反復投与	
		初日 (n = 24)	最終日 (n = 24)		初日 (n = 24)	最終日 (n = 24)
C_{max} (ng/mL)	9.70 (6.14)	4.69 (2.35)	8.24 (3.06)	37.13 (22.41)	16.06 (10.99)	32.59 (14.87)
t_{max} (h)	3.88 (1.26)	4.92 (1.38)	5.42 (1.14)	4.00 (1.25)	5.21 (0.88)	5.42 (1.56)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	139.11 (57.95)	-	-	416.73 (138.52)	-	-
AUC^a (ng·h/mL)	64.09 (29.80)	33.75 (11.16)	98.96 (28.72)	208.49 (79.18)	109.97 (53.70)	320.99 (113.66)
$t_{1/2}$ (h)	40.39 (8.75)	-	48.30 (9.04)	41.30 (8.27)	-	45.89 (11.00)
CL/F (L/h)	207.61 (79.60)	-	282.51 (116.28)	134.14 (46.11)	-	192.69 (132.47)

n 例数

平均値 (標準偏差)

a 単回投与時は AUC_{24h} 、反復投与時は AUC_{tau}

表 2-10 中国人非高齢健康成人にミラベグロンを単回もしくは反復投与したときの薬物動態パラメータにおける性差

		単回 投与時	反復投与	
			初日	最終日
25 mg 群				
C _{max}	平均値 (女性)	11.36	5.05	9.34
	平均値 (男性)	8.05	4.33	7.14
	GMR (90% CI)	1.276 (0.828 – 1.965)	1.136 (0.811 – 1.591)	1.412 (1.048 – 1.904)
AUC _{inf}	平均値 (女性)	167.71	-	-
	平均値 (男性)	110.50	-	-
	GMR (90% CI)	1.432 (1.121 – 1.830)	-	-
AUC ^a	平均値 (女性)	78.81	38.95	114.48
	平均値 (男性)	49.38	28.56	83.45
	GMR (90% CI)	1.480 (1.124 – 1.949)	1.374 (1.106 – 1.705)	1.423 (1.156 – 1.751)
50 mg 群				
C _{max}	平均値 (女性)	37.32	21.00	37.23
	平均値 (男性)	36.93	11.11	27.95
	GMR (90% CI)	1.164 (0.764 – 1.772)	1.712 (0.991 – 2.957)	1.521 (1.019 – 2.271)
AUC _{inf}	平均値 (女性)	474.45	-	-
	平均値 (男性)	359.02	-	-
	GMR (90% CI)	1.347 (1.081 – 1.680)	-	-
AUC ^a	平均値 (女性)	236.76	135.80	388.09
	平均値 (男性)	180.22	84.14	253.88
	GMR (90% CI)	1.354 (1.053 – 1.741)	1.615 (1.091 – 2.390)	1.675 (1.275 – 2.199)

GMR 女性/男性

a 単回投与時は AUC_{24h}、反復投与時は AUC_{tau}

表 2-11 中国人非高齢健康成人におけるミラベグロンの薬物動態パラメータへの食事の影響

	GMR (90% CI)	
	25 mg 群 (n = 24)	50 mg 群 (n = 24)
C _{max}	0.519 (0.409 – 0.658)	0.397 (0.292 – 0.539)
AUC	0.547 (0.478 – 0.627)	0.489 (0.404 – 0.593)

n 例数

GMR 反復投与初日/単回投与時＝低脂肪食食後投与/空腹時投与

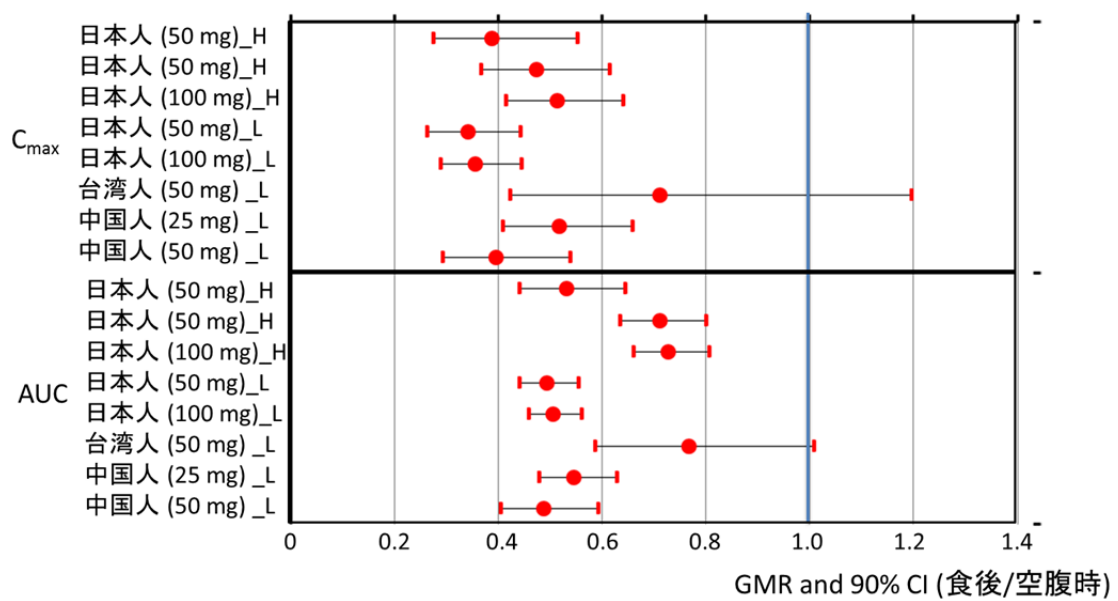


図 2-10 日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人でのミラベグロンの薬物動態における食事の影響

H：高脂肪食、L：低脂肪食

AUC：日本人及び台湾人のデータは AUC_{inf} 、中国人データは AUC_{tau}

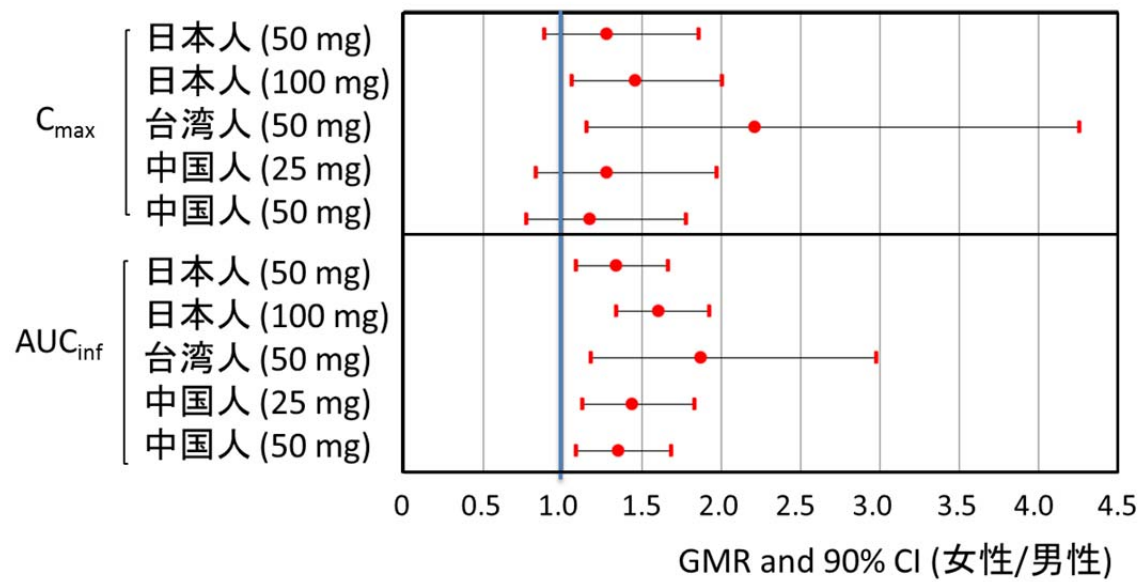


図 2-11 日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人でのミラベグロンの薬物動態における性差

表 2-12 ミラベグロン 25 mg を単回投与したときの日本人及び中国人非高齢健康成人男性
 における曝露量の比較

	日本人 ¹² (n = 12)	中国人 ¹⁶ (n = 12)
体重 (kg)	59.8 (54.9 – 73.1)	61.9 (53.1 – 78.5)
C _{max} (ng/mL)	9.88	8.05
AUC _{inf} (ng·h/mL)	106	110.50

n 例数
 空腹時投与
 平均値 [体重のみ平均値 (範囲)]

表 2-13 ミラベグロン 50 mg を単回投与したときの日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人における曝露量の比較

		日本人 ¹²	日本人 ¹²	日本人 ¹⁶	日本人 ¹⁶	台湾人 ¹⁶	中国人 ¹⁶
男性	例数	6	12	23	18	6	12
	体重 (kg)	60.9 (57.5 – 65.5)	59.8 (54.9 – 73.1)	63.90 ^a (54.0 – 76.9)	62.9 (52.5 – 74.0)	70.2 (62.0 – 77.0)	63.3 (52.1 – 71.7)
	C _{max} (ng/mL)	31.0	30.1	29.40	28.63	16.56	36.93
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	292	275	246.82	331.22	237.4	359.02
女性	例数	—	—	—	17	6	12
	体重 (kg)	—	—	—	53.0 ^b (46.2 – 66.3)	56.6 (50.0 – 65.5)	55.3 (50.2 – 65.2)
	C _{max} (ng/mL)	—	—	—	42.51	37.50	37.32
	AUC _{inf} (ng·h/mL)	—	—	—	446.32	429.5	474.45

空腹時投与

平均値 [体重のみ平均値 (範囲)]

a 24 例のデータ、b 18 例のデータ

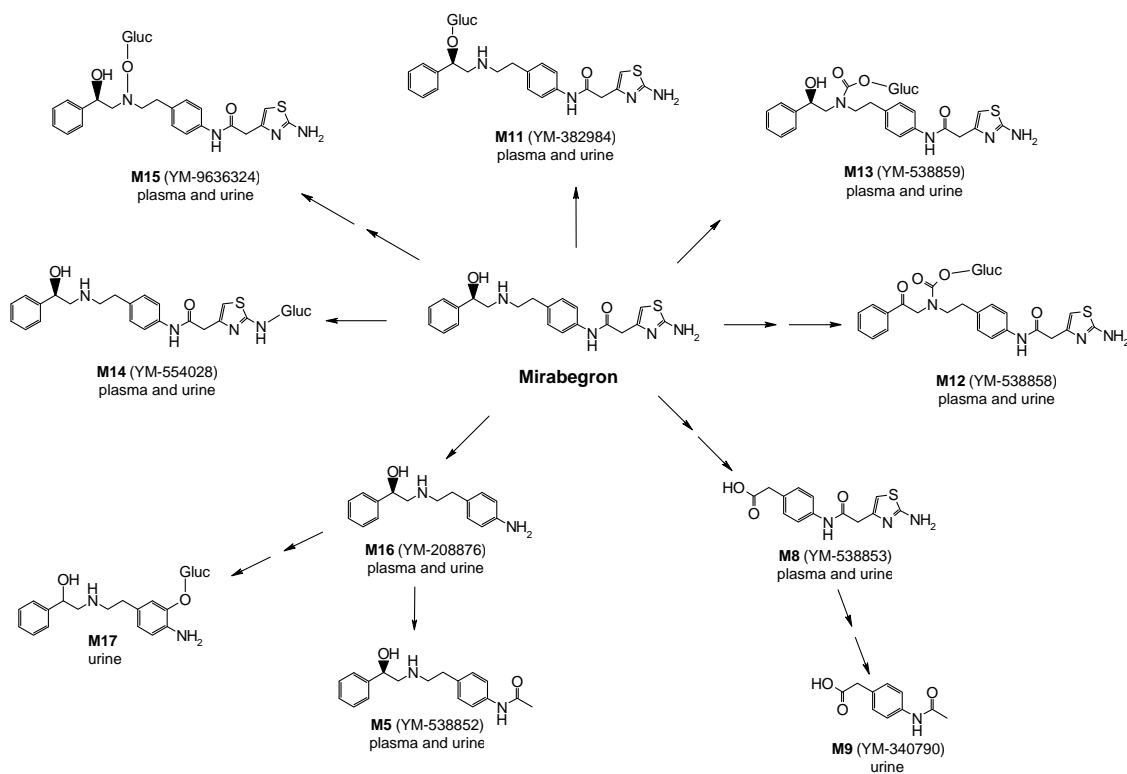


図 2-12 ミラベグロンの代謝経路 (仮説)

引用文献¹⁹より

Gluc: glucuronosyl group

第3章 総括

本研究により得られた知見と考察、それらに基づく今後の展望を以下に総括としてまとめる。

日本人非高齢健康成人男性における単回及び反復投与試験の試験結果より、ミラベグロンは健康成人男性の単回及び反復投与時において、用量比を超えた曝露量を示すことが明らかとなった。さらに、日本人非高齢健康成人男性における個体内増量試験を実施した結果においても、ミラベグロンは非線形の薬物動態が示された。この理由としては、経口投与では、用量が増加するに従い、小腸内にある細胞内から管腔へ薬物を排出するトランスポーター（主に P-gp）による排泄作用が飽和していくことにより、非線形性を示すものと考えている。反復投与後の結果から、7日以内で定常状態に到達し、蓄積性は約2倍であった。これらの傾向は白人を中心とした臨床試験と同様の結果であり、その白人のデータと比較したところ、内因性民族的要因として被験者の体重がミラベグロンの薬物動態に影響を及ぼすことが明らかとなった。

ミラベグロンの薬物動態に与える食事の影響を検討した結果、空腹時に比べ食後にミラベグロンを投与した際の曝露量が減少した。また、ミラベグロンを低脂肪食と高脂肪食の食後に投与したときは、低脂肪食食後でより曝露量が減少した。これらはすでに報告されている白人における結果と同様であり、また台湾人及び中国人における臨床試験でも同様な結果を示した。ミラベグロンの食事の影響を受けるメカニズムは明確ではないものの、トランスポーターを介した薬物 - 食事間の相互作用の可能性が考えられる。また、食事成分への吸着も考えられ、特にミラベグロンは低脂肪食の成分であるシリアルに吸着するとの報告もあり、低脂肪食と高脂肪食の成分の違いがミラベグロンの薬物動態への影響の程度の違いが生じる可能性が示唆される。

日本人、台湾人及び中国人非高齢健康成人で、薬物動態における性差を検討したところ、男性に比べ女性被験者で曝露量が大きかった。その被験者背景を確認したところ、日本人、台湾人及び中国人試験で男性に比べ、女性の平均体重は軽かった。ヨーロッパにおける試験で、白人男性及び女性被験者で静脈内投与後の曝露量を比較した結果、被験者の体重の差による影響が認められ、薬物動態に認められた性差の一部は体重差により説明できるものと考えられた。さらに、白人における静脈内投与試験の結果、男性に比べ女性では絶対バイオアベイラビリティが大きな値を示した（約 12.7%）ことから、ミラベグロンの薬物動態における性差は体重差と絶対バイオアベイラビリティで説明できると推察される。なお、今回検討した、日本人、台湾人、中国人では、同じ性別において、被験者の体重は同程度であり、 C_{max} 及び AUC は類似していた（図 3-1）。

代謝はミラベグロンの消失経路の重要な一つであることから、ミラベグロンの代謝に関与すると考えられているブチリルコリンエステラーゼ、UGT 及びアルコールデヒドロゲナーゼ、また、CYP で関与している CYP3A4 並びに CYP2D6 について、日本人、台湾人

及び中国人における差の有無について検討した結果、CYP3A4 及び CYP2D6 の遺伝多型についてはアジア諸国では大きな違いは報告されておらず、東アジアにおけるミラベグロンの薬物動態に及ぼす CYP の遺伝多型の影響は小さいと考えられる。一方、ブチリルコリンエステラーゼ及び UGTs についてのアジア間での民族差については、明確ではない。しかし、ミラベグロンは、複数の代謝経路により代謝されることから、東アジアにおける代謝酵素の遺伝多型の薬物動態へ及ぼす影響は小さいと考えられる。

日本人、台湾人、中国人での臨床試験において、アジア人と白人の曝露量の差や性差の結果から、体重が小さいほど曝露量が多いことが示されたこと、体重差を考慮しても、男性に比べ女性で曝露量が高かったこと、空腹時に比べ食後投与時でミラベグロンの曝露量は減少し、さらに高脂肪食に比べ、低脂肪食食後でより曝露量は減少したことから、体重（体格）、性別及び投与時の食事がミラベグロンの薬物動態に影響を及ぼす内因性・外因性民族的要因であることが明らかとなった。

そこで、表 3-1 に示すように、ミラベグロンで認められた薬物動態に影響を及ぼす要因や ICH E5³ を参考に、外因性及び内因性民族的要因と考えられる食習慣、医療習慣（経口避妊薬）、喫煙状況、体格、代謝酵素について、日本を含むアジア、特に東アジア及び東南アジアを中心に網羅的に調査、整理した。

調査対象国として、東アジアからは日本、韓国、中国、香港、台湾、マカオ、東南アジアからはタイ、ベトナム、マレーシア、フィリピン、インドネシア、ブルネイ、比較として欧米はアメリカ、イギリス、オランダ、ドイツを選んだ。代謝酵素については、報告があるデータについては南アジア及び西アジアについても記載した。

食習慣

食習慣について、国際連合食糧農業機関（FAO）のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷を利用した。各地域におけるデータを図 3-2 に示した。

東アジア、東南アジア及び欧米で供給熱量を比較したところ（図 3-2(A)）、欧米 4 か国すべて 3000 kcal/day を超えて最も高く、次いで幅はあるものの約 3000 kcal/day 前後の東アジアと続き、東南アジアの国々はすべて 3000 kcal/day 以下でありこの 3 群の中では最も低い値であった。この中で東アジアは、その地域内においても、東南アジアの値に近い日本とマカオ、欧米の値に近い香港及び韓国では差があり、約 600 kcal/day の幅があった。さらに、1961 年からの推移をみると、一部例外はあるものの、欧米、アジアともに増加傾向にある（図 3-3）。特に中国は 1961 年からの約 50 年で 2 倍程度の増加を示している。東南アジア及び南アジアは、熱量としてはまだ少ないものの、増加傾向が認められ、今後も増加する可能性があると思われる。

脂肪供給量は供給熱量と相関が認められ、同様に供給脂肪量も 4 か国すべて 110 g/day 以上の値であった欧米、約 110 g/day 前後の東アジア、すべて 90 g/day 以下の東南アジアの順に高い値を示した（図 3-2(B)）。しかし、特に東アジアにおける地域内差は供給熱量ほ

どなく、地域内では同様の傾向が示された。一方、1961年からの推移をみても、香港、台湾、マカオは1961年から増加傾向にあったが、2000年代に入り、ほぼ一定となってきた(図3-4)。日本、中国、韓国については2011年では差がないが、経緯は異なっており、日本は1990年代後半からほぼ一定であったのに対し、中国、韓国は継続的に増加しており、さらに今後も増加する可能性がある。東南アジア、南アジアについては、欧米や東アジアに比べ、絶対量は少ないものの、ベトナムでは2000年から急激な増加傾向を示しており、それ以外の国でも緩やかな増加傾向が認められた。一方、欧米は2000年代に入り、ほぼ一定であった。

このように供給熱量と脂肪供給量はほぼ同じ傾向であり、東アジアの中でも日本は東南アジアに近く、アジア諸国全体では欧米に比べると非常に少ない。また、1961年からの傾向も地域内ではほぼ同様の推移を示している。

第2章でも論じたが、ミラベグロンは高脂肪食(960 kcal、脂肪47.4 g)に比べ低脂肪食(450 kcal、脂肪10.9 g)食後投与時でより食事の影響を受け、 C_{max} 及びAUCは減少する。高脂肪食食後投与時のミラベグロンの薬物動態に与える影響について検討した、日本人における試験¹⁶とアメリカで実施した試験¹⁸の2試験において、空腹時投与に比した高脂肪食食後投与時の影響の程度は日本、アメリカでほぼ同程度であり、高脂肪食食後投与時の C_{max} ではそれぞれ53%、45%減少し、 AUC_{inf} はそれぞれ29%、17%減少した。また、低脂肪食食後投与時については日本、台湾¹⁶及びアメリカ¹⁸で比較することができ、 C_{max} はそれぞれ66%、29%、75%減少し、 AUC_{inf} は51%、23%、51%減少し、低脂肪食食後投与時の影響について多少変動はあるものの、同じ食事条件の場合、ミラベグロンの薬物動態に対する食事の影響の程度については、民族差はないものと考えられる。

インジナビル硫酸塩エタノール付加物カプセルは、高カロリー、高脂肪、高タンパク食食後に本剤を投与すると、空腹時投与と比較して C_{max} が約85%、AUCが約80%低下(n=10)することが認められ、一方、軽食(例えば、バターなしのトースト、ジュース、脱脂乳と砂糖入りコーヒー、もしくは脱脂乳と砂糖入りコーンフレーク)食後に投与した場合は C_{max} 及びAUCの低下は2~8%であり、軽食時投与の6及び8時間後の血中濃度は、空腹時投与の場合と類似した値であったとの報告²⁸がある。一方、ダルナビルは、400/100 mgを食事と共に投与したときのダルナビルの C_{max} 及び AUC_{last} は、空腹時投与と比較して約30%増加した。異なる内容の食事(総カロリーは240~928 kcal)を摂取したとき、食事の内容によるダルナビルの C_{max} 及び AUC_{last} に差はみられないとの報告²⁹がある。このように、薬物によって薬物動態への食事の影響はその程度や受け方が様々であり、さらにその食事による薬物動態の変動の有効性や安全性に及ぼす影響は薬物により異なるため、当該薬物の特性を踏まえ、地域の食習慣、さらには当該患者での食習慣を臨床試験のデザインに反映させることを考慮する必要がある。

東アジア、東南アジア及び欧米で乳製品供給量を比較したところ(図3-2(C))、欧米に比べ、東アジア及び東南アジアでの供給量は非常に少なく、この差は明確であった。しか

し、アジア諸国においてはばらつきが大きく、東アジア内では約 5 倍、東南アジア内では約 10 倍の違いがあった。テトラサイクリンの曝露量は、濃縮ミルクを入れたコーヒーや紅茶により 49%減少することが知られており³⁰、このように一部の医薬品の薬物動態は乳製品による影響を受ける。乳製品供給量に地域差が認められることから、乳製品による薬物動態に影響を受ける医薬品の場合は、乳製品を含む食事の影響も踏まえた臨床試験の実施及び上市後の適切な情報提供が必要であろう。

東アジア、東南アジア及び欧米でグレープフルーツ製品供給量を比較したところ（図 3-2 (D)）、アジアで少なく、欧米で多い傾向にあるものの、一概には言えず、地域間差よりも各国の差が大きく、特に東南アジア内での差が大きい。グレープフルーツジュースは CYP3A4 阻害作用を有することが広く知られている。一方で、CYP3A4 で代謝される医薬品は多く、センシティブな CYP3A4 の基質となる薬物には、グレープフルーツジュースによる相互作用が報告されており、フェロジピンはグレープフルーツジュースの飲用により初回通過時の代謝が阻害されることで 284%曝露量が増加し、ロバスタチン、アトルバスタチン及びシンバスタチンではそれぞれ 1400%、200%及び 1500%曝露量が増加した³⁰。このように一部の薬剤においては、グレープフルーツジュースの影響は非常に大きく、グレープフルーツ供給量の違いにより薬物動態に影響を及ぼす可能性もあるため、その影響を踏まえた臨床試験計画及び上市後の適切な情報提供が必要であろう。

以上のように、薬物動態に食事の影響を受ける医薬品については、臨床試験の実施国における患者での食習慣を考慮した臨床試験計画及び実施することが重要であり、その結果、適切な用法用量の設定が可能となり、ひいては医薬品の適正使用に貢献できると考えられる。

医療習慣（経口避妊薬）

国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹を基に、経口避妊薬の使用割合を比較したところ、東アジアの使用割合は世界平均（8.9%）より低く、一方、東南アジア諸国では世界平均より高く、タイは欧州に近い割合であった（図 3- 5）。また欧米では、アメリカが東南アジアとほぼ同様の割合であり、欧米の中では低いが、欧州は割合が高い結果であった。

経口避妊薬はセンシティブではないものの CYP3A4 の基質として知られている。CYP3A4 誘導作用を有する医薬品と併用投与すると、経口避妊薬に含まれる卵胞ホルモンと黄体ホルモンの血漿中濃度は減少し、避妊効果が落ちる可能性があり、その影響は大きい。たとえば、CYP3A4 誘導作用を有するリファンピシンと併用することにより、卵胞ホルモンの C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR はそれぞれ 0.75 及び 0.56、黄体ホルモンの C_{max} 及び AUC_{24h} の GMR はそれぞれ 0.48 及び 0.17 であり、経口避妊薬の薬物動態は併用薬の影響を受けた³²。また、臨床試験実施時は、避妊については十分に注意して実施するものの、経口避妊薬との併用は、市販後の臨床の環境として留意すべき外因性要因である。従って、

経口避妊薬の使用実態を十分把握した上で、情報提供を考慮すべきである。

喫煙

経済協力開発機構（OECD）メンバーもしくはそれ以外の国のデータもしくはメタデータを含む OECD の OECD.Stat³³から喫煙率については、男女によって傾向が異なるため、性別ごとに検討した結果、性別ごとでは、地域内差は小さかった（図 3-6）。男性においては、アジア諸国で割合が多く、3 人に 1 人以上の割合であった。欧米ではアジアよりも少ない喫煙率であった。一方、女性における喫煙率は、全体的に男性に比べると喫煙率は少ないが、地域間差としては男性とは逆で、欧米で高く、アジアで少ない。

喫煙は CYP1A2 誘導作用を有することが広く知られている。一方で、センシティブな CYP1A2 の基質の場合、喫煙による相互作用が報告されている。チザニジンは非喫煙男性に比べ喫煙男性で、 $t_{1/2}$ は 10%短縮し、体重調整した AUC_{inf} は 33%減少した³⁴。このように一部の薬剤においては喫煙の影響が報告されており、喫煙率の違いにより国や地域間における薬物動態に差異が生じている可能性もあるため、その影響を踏まえた臨床試験の実施及び上市後の適切な情報提供が必要であろう。

体格

BMI が 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満を過体重、 30 kg/m^2 以上を肥満と定義し、解析を行った Ng M.らの研究グループらの報告³⁵を基に東アジア、東南アジア及び欧米で比較したところ、地域内差は小さかった。成人における肥満の有病率は、東アジアが最も割合が少なく、次いで東南アジアが多く、欧米での有病率が最も高く、アジア諸国では 10 人に 1 人前後であるのに比べ、欧米では、約 3~5 人に 1 人の割合で BMI が肥満に分類されるヒトが結果であった（図 3-7 (A)）。過体重もしくは肥満の有病率は東アジア及び東南アジアで同程度であるものの、欧米が高い傾向を示すことは肥満の有病率と同じであり（図 3-7 (B)）、過体重もしくは肥満に分類されるヒトはアジアでは約 2~10 人に 1 人であるのに対し、欧米では約半数以上の割合であった。

総体重は薬物消失組織として知られている肝臓や腎臓の重量と相関し³⁶、また薬物投与後の分布容積に影響を与える可能性があることから、医薬品により体重は薬物動態の変動因子の一つであると考えられる。ミラベグロンにおいても、日本人と主に白人のデータを比較したところ、血漿中濃度は日本人でやや高く、体重で補正した C_{max} 及び AUC で比較すると、その差は小さくなり、体重差が曝露量に影響しているものと考えられた。ミラベグロンの曝露量に認められた性差についても、体重差で一部説明できると考えられている。一方、体重差が少ない東アジア人間で曝露量を比較したところ、曝露量は類似した結果を示した。

このように、体重が医薬品の曝露量に影響を与える場合は、国・地域による体格の差異が薬物曝露量に影響を与える要因の一つとして考えられる。東アジアの中では差異は小さ

いが、欧米とアジア諸国の間での差異は大きく、薬物動態に対する過体重並びに肥満の影響は考慮すべき点である。

代謝酵素

代謝酵素である CYP、UGT や P-gp の民族間におけるアレル頻度について表 3-2 及び表 3-3 に示す。なお、それぞれのアレルごとに、頻度を分類し色分けした。

CYP2D6 については、CYP2D6*3、CYP2D6*4、CYP2D6*5 がホモ接合体であれば代謝活性がほとんど消失した poor metabolizer (PM) として知られており、アレル頻度には違いが認められている。CYP2D6*3 は東アジア、東南アジア及び南アジアでは認められておらず、一方でヨーロッパでは頻度は少ないが確認されている。CYP2D6*4 も東アジア、東南アジア及び南アジアで頻度が少ないがヨーロッパでは 0.1 を超える頻度で確認されている。逆に CYP2D6*5 はアジアで多く確認されている。一方、表現型については、PM は東アジア人では約 1% であるが、ヨーロッパにおけるコーカシアンでは 7~10% との報告がある^{37, 38, 39}。

CYP3A4 は、日本人を含め東アジア人の低活性アレルである *16 や *6 は、欧米人ではほとんど検出されない⁴⁰。CYP3A5 では、機能的に影響のあるアレルとしては CYP3A5*3 が知られており、ヨーロッパ (0.9 以上) に比べ、東アジア諸国 (0.761) で頻度は低く、さらに東南アジアや南アジアにおける頻度が低い^{37, 41}。一方で、CYP3A4/5*3 のホモ接合体の頻度は東アジア内では日本 0.61、韓国 0.57、中国 0.52 とほぼ同じで、コーカシアン (0.85) と比べても、顕著な差ではない²²。

活性が低下する CYP2C9*2 及び *3 はよく知られた多型であり、CYP2C9*2 の頻度は東アジアではほとんど認められず、東南アジアでも頻度は低い一方、ヨーロッパでは 0.1 を超えている。CYP2C9*3 は東アジア及び東南アジアではほぼ同程度であり、ヨーロッパではそれよりわずかに高い頻度である^{37, 39}。

CYP2C19 の PM としては CYP2C19*2 及び *3 が重要であり、CYP2C19*17 は活性が増加する。CYP2C19*2 はアジア諸国の中で、西アジア以外ではほぼ同程度であり、西アジア、ヨーロッパより高い頻度を示した。CYP2C19*3 はアジア諸国でヨーロッパよりも高い頻度であった。一方、CYP2C19*17 は東アジアに比べヨーロッパで高い頻度を示した³⁷。CYP2C19 の PM の頻度は、日本人においては 18~23%、白人では 3~5% との報告があり、日本人においては CYP2C19*2 及び *3 を解析することにより PM をほぼ完全に説明でき、白人においては、CYP2C19*2、CYP2C19*3 及び他にも知れている CYP2C19*4 で PM の 86% が説明できるという報告がある³⁹。

UGT1A1*28 のアレル頻度は、東アジア及び東南アジアに比べ、西アジア、ヨーロッパで頻度が高く、さらに南アジアは高い頻度を示した。UGT1A1*36 及び *37 は、アジア諸国では検出されていない一方で、白人及び黒人で少ないものの検出されている。UGT1A1*6 は、東アジアで白人より高い頻度を示し、南アジア以西及び白人、黒人では極めてまれで

ある^{26, 37, 40}。

P-gp で報告されている遺伝多型としてはエクソン 26 上 3435 位の遺伝子多型 (C3435T) が注目されており、T のホモ接合体を有するヒトでは野生型 (C) のホモ接合体に比べ、P-gp の発現量が半分以下になることは報告されている⁴²。T のアレル頻度はアジア及びヨーロッパでは大きな違いはなかった。T のホモ接合体の頻度は、東アジアで 0.12~0.32、東南アジアで 0.2~0.28、南アジアで 0.43、西アジアで 0.24~0.27、ヨーロッパで 0.17~0.36 と大きな違いはなかった^{42, 43}。

代謝酵素において、各アレルにより、頻度やその傾向は異なるが、東アジア及び東南アジアでは類似している。一方、ヨーロッパとの地域差は認められることが多く、PM や Extensive metabolizer (EM) などの人種差が報告されている。

一方、医薬品によっては PM のヒトに投与してもその薬物動態に影響がない、あるいは影響が少ない場合もある。たとえば、ミラベグロンの代謝の一部に CYP2D6 が関与している。CYP2D6 の PM (2 つの変異を持つ被験者) 及び EM (*3、*4、*5 及び*6 の変異を持たない被験者) 各 8 例にミラベグロン 160 mg を単回投与したときの薬物動態を比較するための、非盲検、並行群間試験を実施した結果、PM の C_{max} 及び AUC_{inf} は EM に比べ、わずかに大きい程度であった (14%及び 19%)²¹。また、ミラベグロン投与による QTc 延長を検討する臨床試験⁴⁴の中で、CYP2D6 のジェノタイプ [PM、Intermediate metabolizer (IM)、EM、Ultrarapid metabolizer (UM)] による薬物動態を検討した結果、平均 AUC_{tau} は EM と比較し PM で 8~12%増加し、こちらもわずかであった²¹。

このように、代謝酵素については、医薬品の代謝経路や代謝酵素の寄与率など、さまざまな要因によりその薬物動態への影響の程度が決まってくるものの、医薬品の薬物動態に与える代謝酵素の多型についてはその影響を踏まえた臨床試験計画及び実施、さらに上市後の適切な情報提供が必要である。

今回、選択的 β₃ アドレナリン受容体作動薬であるミラベグロンの開発において、日本人の薬物動態を精査し、さらに台湾人及び中国人での臨床薬理試験並びに欧米人での臨床試験で得られた知見を基に、本剤の外因性及び内因性民族的要因を検討した結果、体重、性別、投与前の食事の有無並びに食事内容が薬物動態に影響を与える要因としてみいだされた。

そこで、ミラベグロンの日本人を含むアジア人での薬物動態試験において得られた知見も踏まえ、薬物動態に及ぼす影響要因としての食習慣、医療習慣としての経口避妊薬の使用率、喫煙率、体格、代謝酵素の遺伝多型についての民族間差について詳細に分析した結果、日本を含めた東アジア、東南アジア及び欧米のそれぞれの地域内ではおおむね類似した結果であった。一部を除いてそれぞれの要因による薬物曝露量への影響の地域内差は小さいものと考えられた。

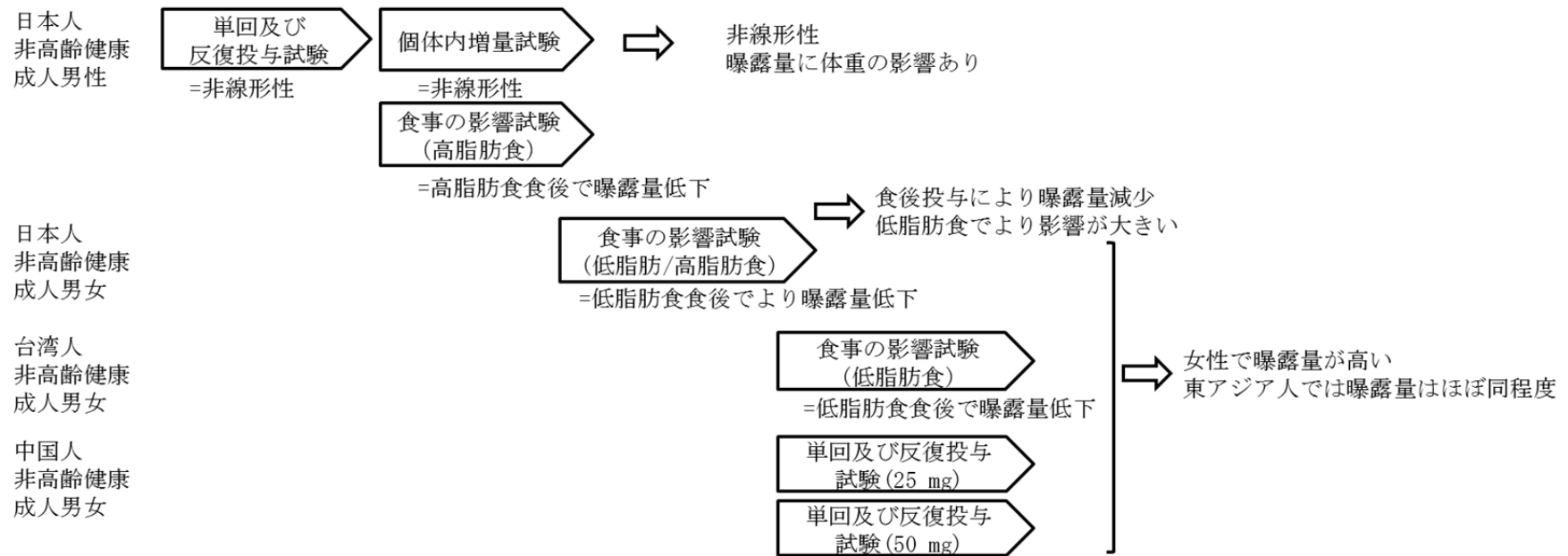


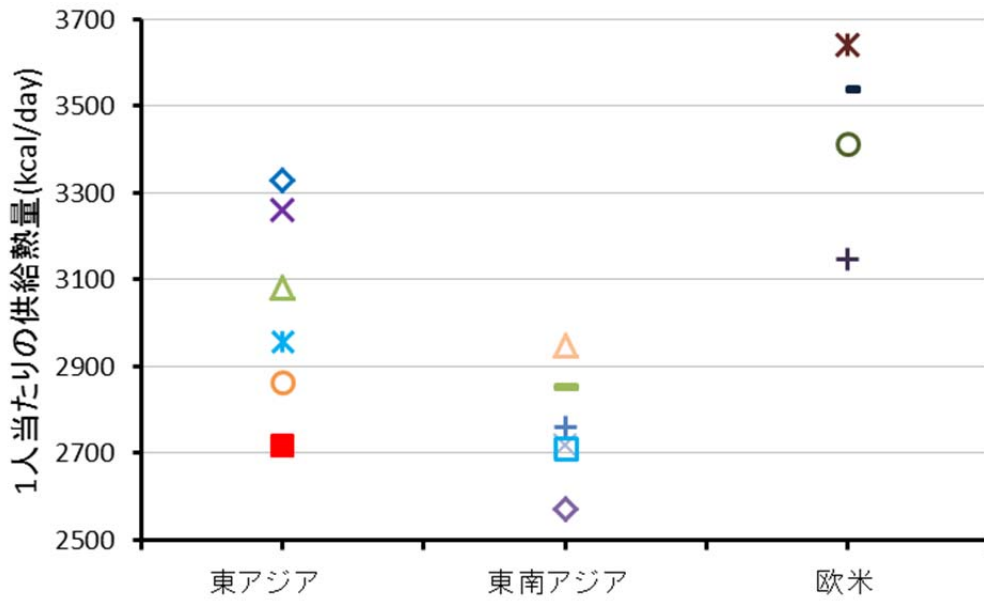
図 3-1 ミラベグロンのアジア人における臨床薬理試験のまとめ

表 3-1 調査内容とデータベース

	要因	項目	選択した理由	データベース
外 因 性 民 族 的 要 因	食習慣	供給熱量 ^a (2011年)	一般的に、高カロリー及び高脂肪の食事は、胃腸の働きに影響を及ぼし、医薬品の生物学的利用能に大きな影響を与えることが言われている ⁴⁵	国際連合食糧農業機関 (FAO) のオンライン統計データベース「FAOSTAT」 ²⁷
		脂肪供給量 (2011年)		
		乳製品供給量 (2011年)	いくつかの医薬品において乳製品に含まれるカルシウムイオンとの間に複合体が形成、吸収が抑制され、薬物動態に影響が認められることが知られている ³⁰	
		グレープフルーツ供給量 (2011年)	グレープフルーツは CYP3A4 阻害作用を有することが知られている	
	医療習慣	経口避妊薬 [国により異なる (2005～2012年)]	センシティブではないものの CYP3A4 の基質として知られており、CYP3A4 誘導作用や阻害作用を有する医薬品と併用した場合には経口避妊薬の AUC が影響を受けるという報告がある ³² 。	国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013 ³¹
	喫煙	国により異なる (2007～2012年)	喫煙により CYP1A2 が中等度に誘導されることが知られている。	経済協力開発機構 (OECD) メンバーもしくはそれ以外の国のデータもしくはメタデータを含む OECD の OECD.Stat ³³
内 因 性 民 族 的 要 因	体格	過体重、肥満の有病率 (2013年)	一般的に薬物動態に影響を与える要因として、体重差はよく知られた要因であり、ミラベグロンの薬物動態に影響を与える因子として体重差が考えられている。	文献 ³⁵
		代謝酵素	CYP2D6	CYP2D6 は医薬品の 25%以上、CYP3A サブファミリーに属する CYP3A5 は医薬品の約半数、CYP2C9 は医薬品の約 15～20%に関与するとの報告があり、また CYP2C19 はヒト肝臓 P450 量に占める割合は 1%に過ぎないものの、多くの医薬品の代謝に関与している ⁴⁶ ことが知られている。 UGT1A1 は、イリノテカンの有害事象に関連するバイオマーカーとして知られている。また、P-gp はミラベグロンの薬物動態に大きな影響を与えるトランスポーターであり、多くの医薬品の薬物動態に関与する。
	CYP3A4		文献 ^{26, 40}	
	CYP3A5		文献 ^{22, 37, 41}	
	CYP2C9		文献 ^{37, 39}	
	CYP2C19		文献 ^{37, 39}	
	UGT1A1	文献 ^{26, 37, 40}		
P-gp	論文 ^{42, 43}			

a 主要な食料の国内向け供給量 (国内生産+輸入-輸出±在庫) から食用以外の飼料用、種子用、加工用 (食用及び食用以外)、減耗などを除き、当該年の人口で除したものの

(A) 供給熱量



(B) 脂肪供給量

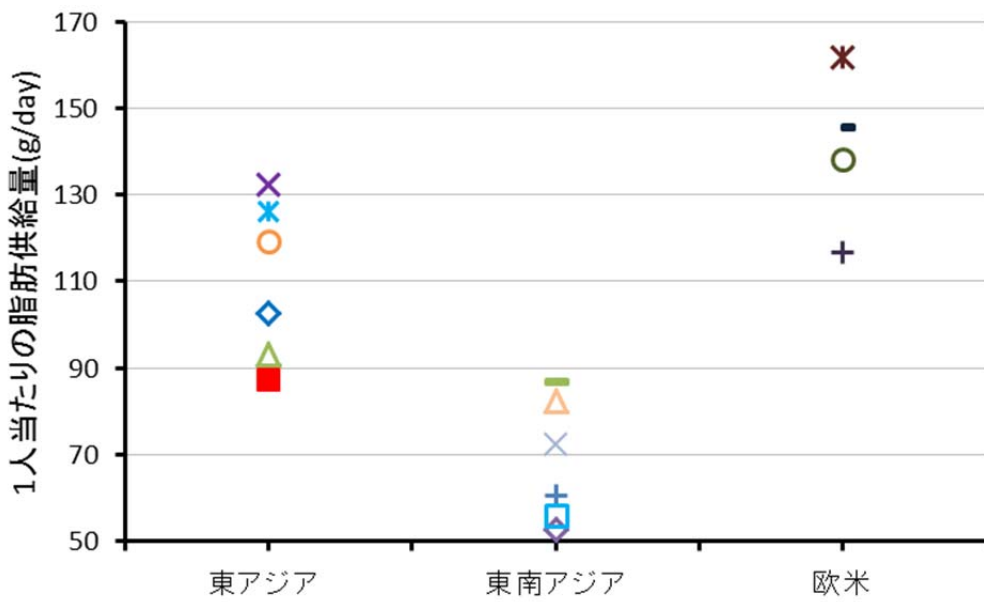
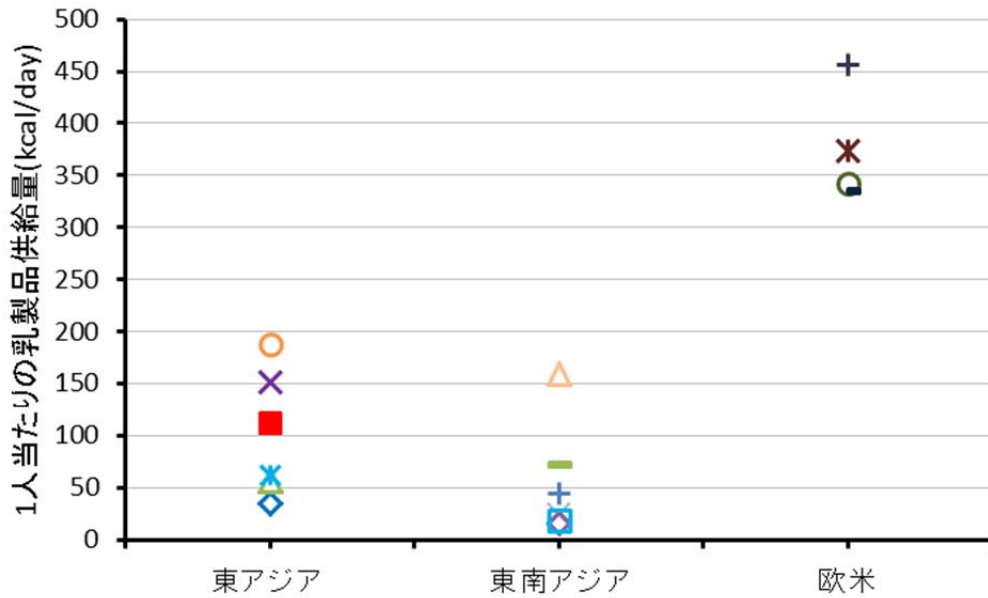


図 3-2 1人当たりの各種供給量 (2011年)

- 日本
- ◆ 韓国
- △ 中国
- × 香港
- ※ 台湾
- マカオ
- + タイ
- × ベトナム
- マレーシア
- ◇ フィリピン
- インドネシア
- △ ブルネイ
- イギリス
- + オランダ
- ドイツ
- × アメリカ

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より

(C) 乳製品供給量



(D) グレープフルーツ製品供給量

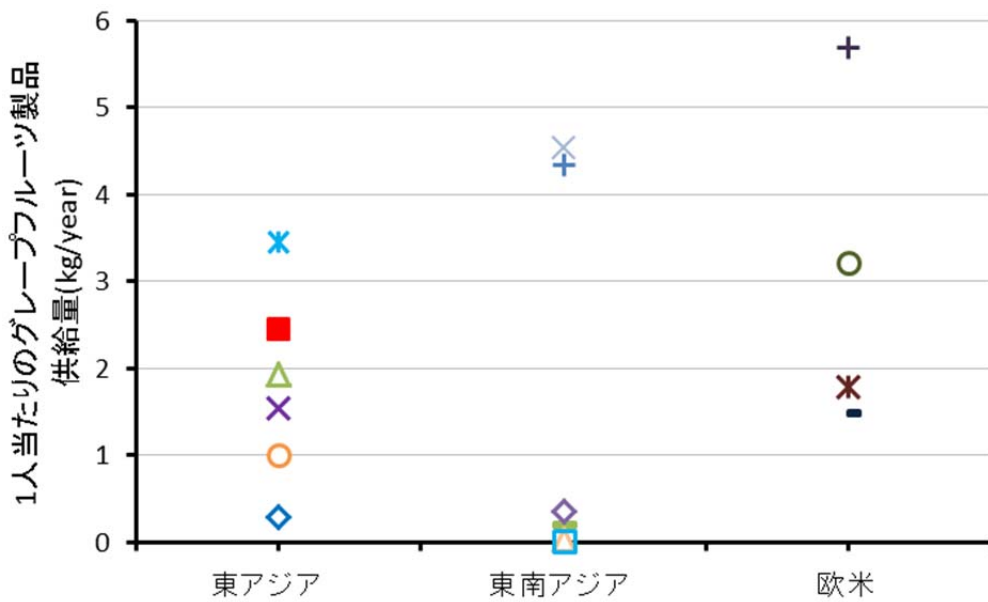


図 3-2 1人当たりの各種供給量 (2011年) (続き)

- 日本
- ◆ 韓国
- ▲ 中国
- × 香港
- ※ 台湾
- マカオ
- + タイ
- × ベトナム
- マレーシア
- ◇ フィリピン
- インドネシア
- △ ブルネイ
- × アメリカ
- イギリス
- + オランダ
- ドイツ

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷ より
乳製品はバターを除く

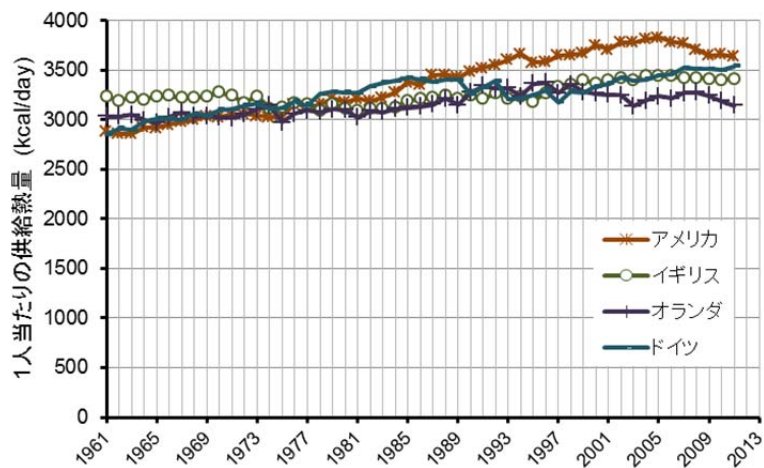
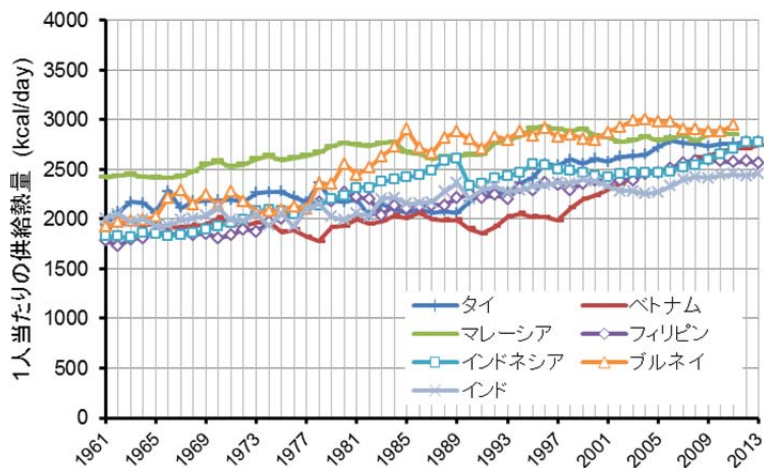
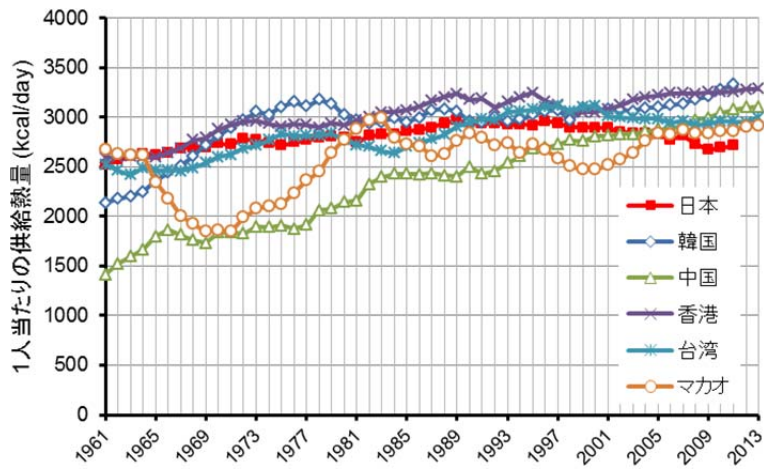


図 3-3 1人当たりの供給熱量の推移 (1961～2013年)

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より

一部、2011年までのデータ

上から、東アジア、東南アジア及び南アジア、欧米の推移図

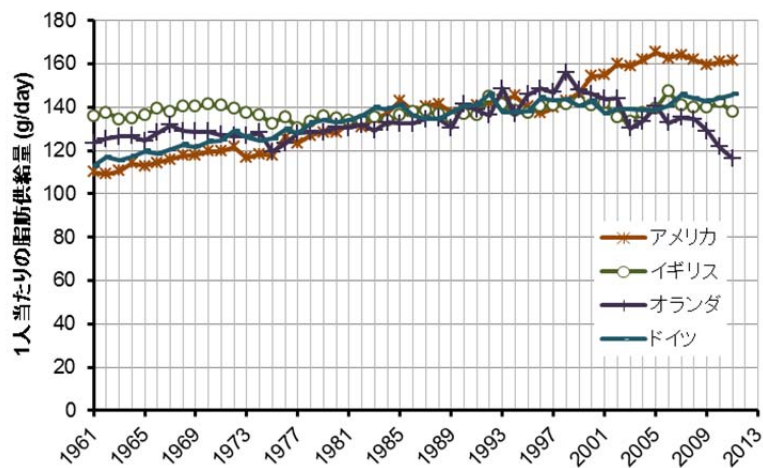
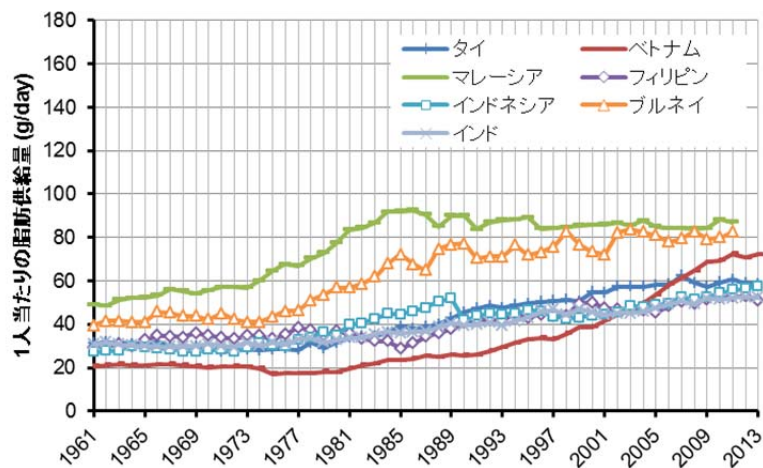
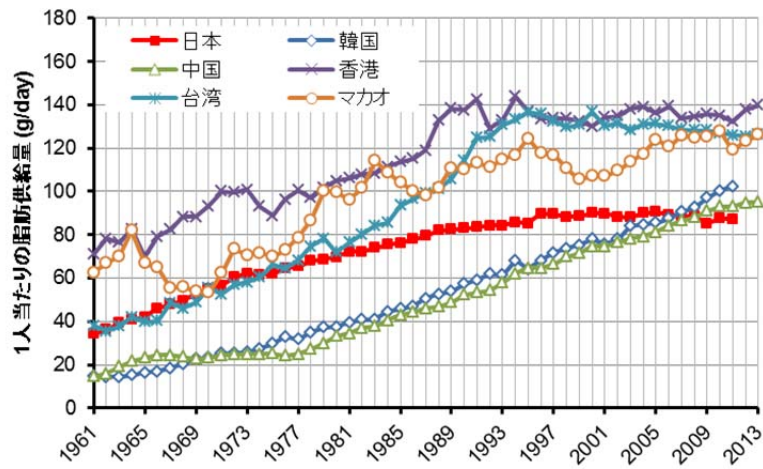


図 3-4 1人当たりの脂肪供給量の推移 (1961～2013年)

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より
 一部、2011年までのデータ
 上から、東アジア、東南アジア及び南アジア、欧米の推移図

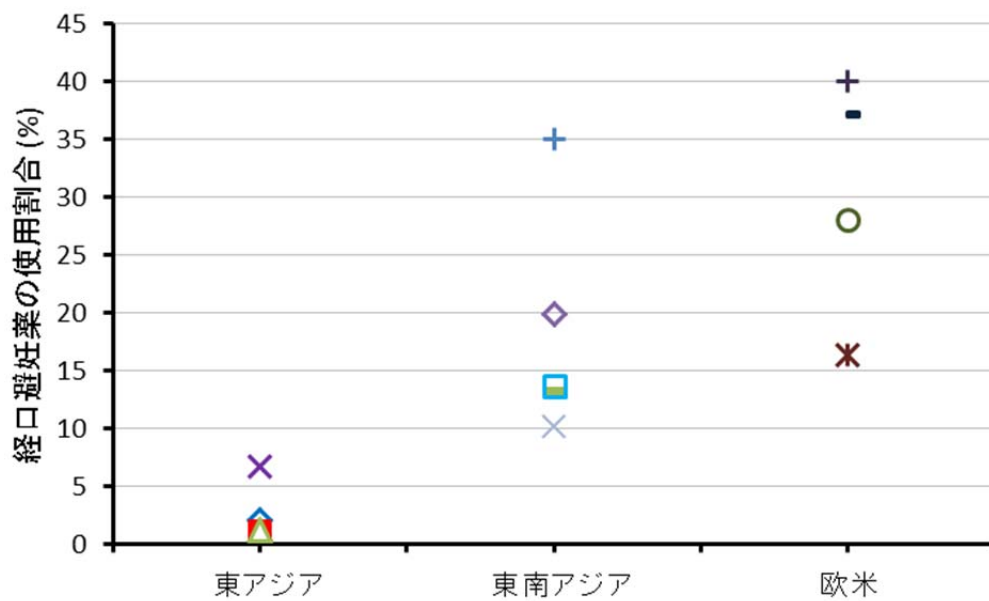


図 3-5 経口避妊薬の使用割合
 国により集計年は異なる (2005~2012 年)

- 日本 ◆ 韓国 ▲ 中国 × 香港 + タイ × ベトナム ■ マレーシア
- ◇ フィリピン □ インドネシア × アメリカ ○ イギリス + オランダ ■ ドイツ

国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹ より

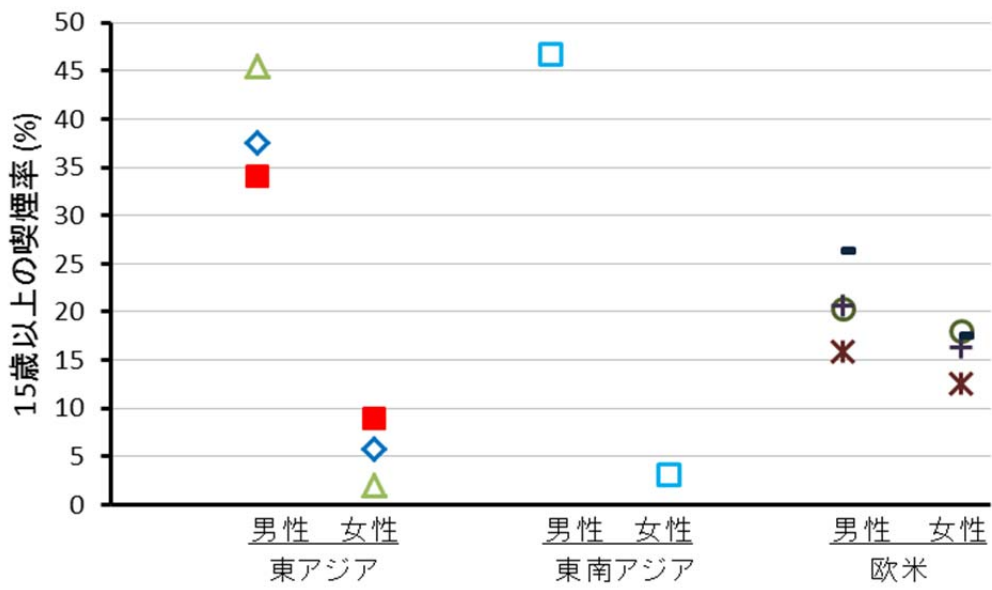
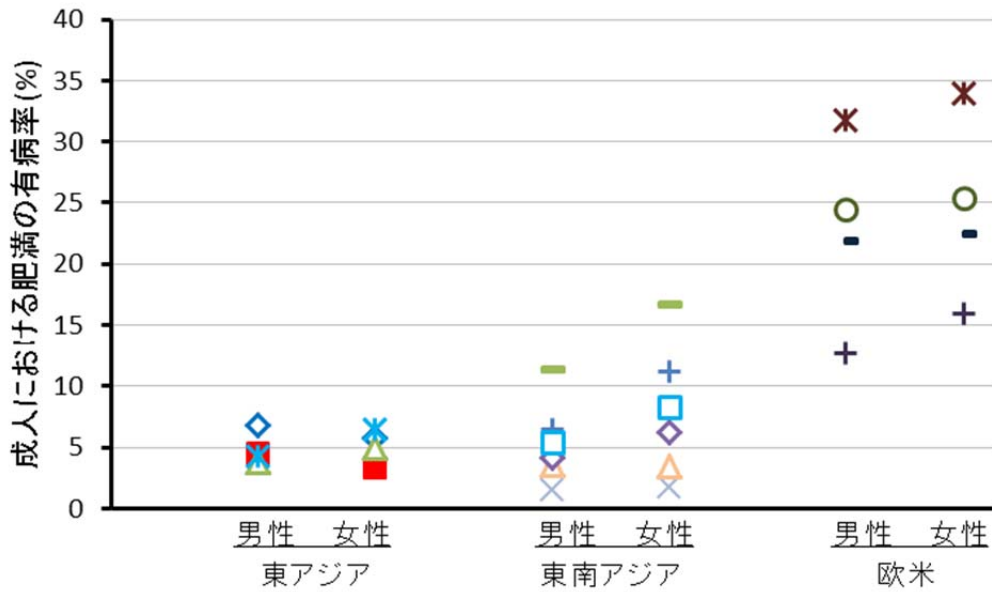


図 3-6 15歳以上の喫煙率 (OECD)

- 日本 ◇ 韓国 △ 中国 □ インドネシア
- × アメリカ ○ イギリス + オランダ ■ ドイツ

OECD の OECD.Stat³³ より
 国により集計年は異なる (2007~2012 年)

(A) 肥満の有病率



(B) 過体重もしくは肥満の有病率

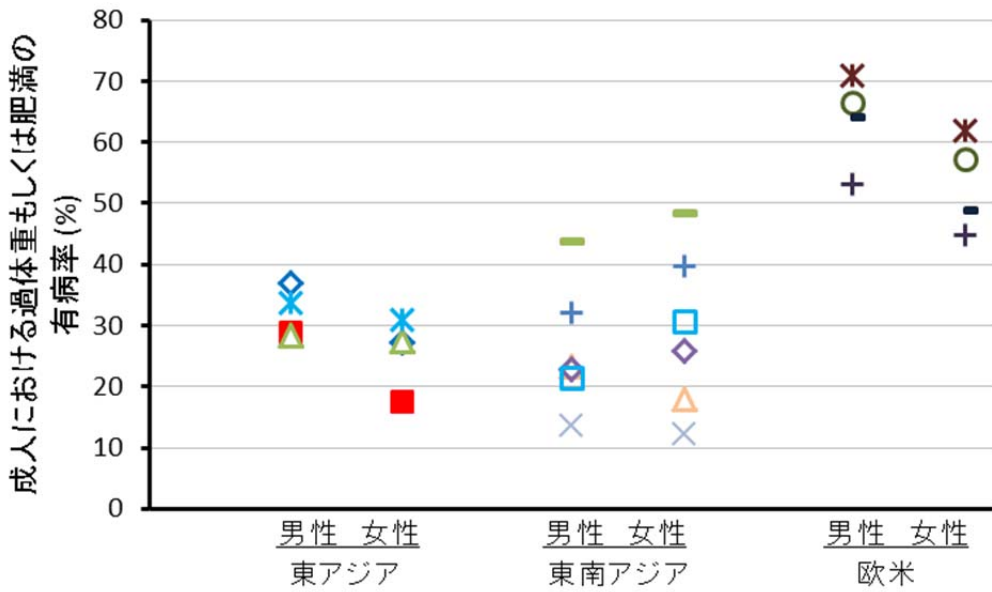


図 3-7 各国における肥満(A)及び過体重もしくは肥満(B)の割合 (2013年)

- 日本
- ◇ 韓国
- △ 中国
- × 台湾
- + タイ
- × ベトナム
- マレーシア
- ◇ フィリピン
- インドネシア
- △ ブルネイ
- × アメリカ
- イギリス
- + オランダ
- ドイツ

Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

身体検査と自己申告の双方による身長、体重のデータを含む調査や報告書、公表された試験を同定した(1769件)。年齢、性、国、年代別の肥満及び過体重の有病率のデータ(1万9244件)を取得し、時空間的ガウス過程回帰モデルを用いて有病率を推定
台湾のデータは中国からの報告

表 3-2 各代謝酵素のアレル頻度

アレル (活性)	アジア				ヨーロッパ もしくはコーカシアン
	東アジア	東南アジア	南アジア	西アジア	
CYP2D6*3 (欠損)	認められず	データなし	認められず	0.006	0.009~0.018
CYP2D6*4 (欠損)	0.003	0.014	0.071	0.119	0.160~0.236
CYP2D6*5 (欠損)	0.059	0.070	0.017	0.015	0.021~0.037
CYP2D6*10 (低下)	0.443	0.521	0.121	0.061	0.015~0.042
CYP3A5*3 (欠損)	0.761	0.657	0.648	データなし	0.922~0.955
CYP2C9*2 (低下)	<0.001	0.007	0.085	0.120	0.112~0.143
CYP2C9*3 (低下)	0.033	0.025	0.072	0.094	0.064~0.086
CYP2C19*2 (欠損)	0.286	0.289	0.298	0.124	0.122~0.161
CYP2C19*3 (欠損)	0.088	0.041	0.028	0.012	<0.001~0.002
CYP2C19*17 (増加)	0.011	データなし			0.188~0.272
UGT1A1*28 (低下)	0.139	0.140	0.465	0.296	0.318~0.344
UGT1A1*36 (増加)	認められず				0.004~0.017
UGT1A1*37 (低下)	認められず				0.002~0.009
UGT1A1*6 (低下)	0.183	0.051	データなし	データなし	0.003~0.006
P-gp C3435T (変異型) ^a	0.39~0.54	0.41~0.66	0.62	0.45~0.53	0.38~0.57

CYP、UGT1A1³⁷

P-gp^{42,43}

a 野生型 CC に比べ、TT では十二指腸における P-gp 発現が半減

頻度を、それぞれのアレルにおいて大きく 3 つに分類し、色分けした。

各調査により国が異なるため、すべての代謝酵素の各地域に以下のすべての国が反映されているわけではない。

東アジア 日本、韓国、中国、台湾

東南アジア ベトナム、シンガポール、タイ、マレーシア、インドネシア、フィリピン、ミャンマー

南アジア インド、パキスタン、イラン、バングラディッシュ、スリランカ

西アジア トルコ、レバノン、イエメン、サウジアラビア

ヨーロッパ デンマーク、フェロー諸島、ノルウェー、スウェーデン、フィンランド、スコットランド、リトアニア、アイスランド、イギリス、ドイツ、オーストリア、オランダ、フランス、ベルギー、ギリシャ、イタリア、ポルトガル、スペイン、ボスニア ヘルツェゴビナ、クロアチア、スロベニア、ロシア、チェコ、ポーランド、ハンガリー

表 3-3 日本人及びコーカシアンにおける CYP3A4 のアレル頻度

アレル (活性)	日本人	コーカシアン
CYP3A4*1B	ND	0.036～0.096
CYP3A4*2 [基質により異なる(<i>in vitro</i>)]	ND	0.027～0.045
CYP3A4*6 [低下(n=1, <i>in vivo</i>)]	0.001	ND
CYP3A4*10 [低下?(<i>in vitro</i>)]	ND	0.002
CYP3A4*11 [低下(<i>in vitro</i>)]	0.002	0.003
CYP3A4*12 [基質により異なる(<i>in vitro</i>)]	ND	0.003
CYP3A4*13 [ホロ蛋白質 ^a なし(<i>in vitro</i>)]	ND	0.003
CYP3A4*16 (低下(<i>in vitro/in vivo</i>))	0.014	ND
CYP3A4*17 (低下(<i>in vitro</i>))	ND	0.021
CYP3A4*18 [増加もしくは変化なし(<i>in vitro</i>)]	0.028	ND

引用文献²⁶

a 補助因子と結合したタンパク質-補助因子複合体

ND: Not detected

今後の展望

1990年代から日本・米国・ヨーロッパの各医薬品規制当局と業界団体が、必要な患者に安全で有効な新医薬品をより早く提供するため、ICHを発足させ、議論を重ねている。さらに、ICHはアジアなど既存メンバー以外の国々も広く参加できるよう話し合いがもたれており、今後新興国も含めICH参加国が増えていくものと考えられ、医薬品開発における枠組みはさらに拡大していくものと思われる。このように日米欧に限らず、アジア、さらに他の新興国においても、医薬品の開発を検討していく必要がある。このような中で、より良い医薬品をいち早く患者に届けるという目的から、医薬品開発において各国の臨床データの相互利用や、国際共同治験の実施がさらに進んでいくものと考えられ、この相互利用のための医薬品の有効性及び安全性に与える民族的要因の影響を科学的に評価する必要があることから、民族的要因の検討は現在の医薬品開発において、今後ますます重要な科学的評価項目となってくるものと考えられる。さらに、治験のみならず、各国・地域で実際に治療に用いられるときの患者の実態を理解した上で、医薬品使用における情報提供を行うことが重要と考える。

今回ミラベグロンの臨床薬理試験を通し、薬物動態に及ぼす外因性民族及び内因性民族的要因の検討と、それらの民族間差について検討を行った。その結果、種々の因子が薬物動態への影響に及ぼす可能性があることから、それらが曝露量における民族差になる要因の一つになることが示唆された。

現在、医薬品の開発においては日本を含むアジア、欧米を含めた国際共同治験やアジア国際共同治験が実施されている実態を踏まえると、薬物動態に影響を与える外因性及び内因性民族的要因を特定することは、医薬品開発において高質な臨床試験を実施する上で非常に重要である。

今後、さらにこれらの外因性及び内因性民族的要因を考慮した高質な臨床試験は、適切な用法用量の設定に貢献できると期待される。

謝辞

本学位論文の作成にあたり、ご指導並びにご鞭撻を賜りました筑波大学 生命環境系 繁森 英幸 教授に謹んで深謝の意を表します。また、ご審査賜りました王 碧昭 教授、山田 小須弥 准教授、並びに吉田 滋樹 准教授に深謝の意を表します。

日本人における臨床薬理試験に関し、その実施並びに論文作成にあたり多大なるご指導とご支援をいただきました豊橋創造大学 保健医療学部 理学療法学科 宮原 英夫先生、医療法人 相生会 にしくまもと病院 臨床薬理センター 田中 孝典先生に謹んで深謝いたします。

本研究の機会を与えて下さいました、アステラス製薬株式会社 上席執行役員 開発本部 本部長 横田 智広氏、プロジェクト推進部部長 宮沢 靖史氏、開発推進部部長 渡辺 勇太氏に心から感謝申し上げます。本研究は、アステラス製薬株式会社 執行役員 臨床薬理部部長 澤本 泰治博士、片島 正貴博士、田草川 伸博士の終始ご懇篤なご指導ご助言のもとに遂行したものであり、厚く御礼申し上げます。さらに、臨床試験実施の際にご尽力いただきましたアステラス製薬株式会社 臨床薬理部 八田 俊史博士、人事部 得能 朝成博士、薬事監査部 天田 陽子氏に厚く御礼申し上げます。また、ミラベグロンのプロジェクトを通じご指導いただいた、元アステラス製薬株式会社 故 松島 浩博士、元アステラス Pharma ヨーロッパ 故 Marcel van Gelderen 博士に感謝申し上げます。

最後に、日常の議論を通じ、多くの知識や示唆をいただいたミラベグロンのプロジェクトにかかわった皆様、繁森研究室の皆様に深く感謝いたします。

Appendix

Appendix 1. 各民族的要因の相関

今回調査した外因性及び内因性民族的要因を整理するにあたり、各要因の相関を検討した。その結果、供給熱量と脂肪供給量に強い相関が認められた(表 A-1、図 A-1～図 A-6)。

Appendix 2. 外因性民族的要因に関する詳細データ

2.1 供給熱量

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷ を利用し、データを収集した。

1人当たりの供給熱量データは、一部例外はあるものの、欧米、東アジア、東南アジアの順に高い値を示した(図 A-7)。アジア内でのばらつきは大きく、中国、韓国、香港では 3000 kcal を超え、欧米に近い値を示している。

2.2 脂肪供給量

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷ を利用し、データを収集した。

脂肪は、アメリカをはじめとする欧米で高い供給量を示した(図 A-8)。アジアの中では香港、台湾、マカオで高い値を示し、欧米に近い値を示した。次いで、日本、中国及び韓国であり、東南アジア及び南アジアは欧米の約 1/3～1/2 であったが、東南アジアの中でも、マレーシアやブルネイなどは日本とほぼ同程度の値を示した。

2.3 乳製品供給量

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷ を利用し、データを収集した。

乳製品供給量は、アジア諸国に比べると欧米で高い値を示している(図 A-9)。東アジア、東南アジア及び南アジアにおける地域での類似の傾向はなく、国によりばらつきがあった。しかし、アジアの中で比較的供給量の多いマカオ、香港、ブルネイであっても欧米の 1/2 以下であり、欧米に比べると非常に少ない。

2.4 グレープフルーツ供給量

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷ を利用し、データを収集した。

グレープフルーツ製品の供給量は、オランダ、ベトナム、タイ、台湾、イギリス、日本の順で多く、欧米及びアジア諸国において、国により違いがあり、欧米で多い傾向にはあるものの、地域で類似の傾向は認められなかった(図 A-10)。

2.5 医療習慣（経口避妊薬）

集計している年は異なるものの、経口避妊薬の使用割合が国際連盟から公表されたのデータ³¹によると、アジア諸国では、日本、韓国、中国、香港及びインドの使用割合が世界平均に比べ低く、タイ、ベトナム、マレーシア、フィリピン、インドネシアでの使用割合は世界平均より高かった（表 A- 2）。特にタイは使用割合が高く、アメリカやイギリスよりも多い結果であった。

2.6 喫煙

OECD メンバーもしくはそれ以外の国のデータもしくはメタデータを含む OECD の OECD.Stat³³ のデータによると、15 歳以上における喫煙率は、全体では欧州とアジア諸国では大きな違いは認められないが、男女別の集計では違いが認められた（図 A- 11）。男性のほうが女性に比べ喫煙率は高く、さらに男性ではアジア諸国で高く、女性では欧米で高い。2004 年から推移をみると全体的に減少傾向にある（図 A- 12）。

Appendix 3. 内因性民族的要因に関する詳細データ

3.1 体格

Ng M.らの研究グループ³⁵は、1980～2013年における世界的な肥満の有病率を調査し、地域別・国別に、BMIが 25 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 未満を過体重、 30 kg/m^2 以上を肥満と定義し、解析を行った。その中で、2013年の肥満の有病率は、欧米で多く、特にアメリカは高い有病率を示している（図 A-13）。アジアは概して少ないが、その中でもマレーシアの成人女性での割合は高かった（16.7%）。また、中国、台湾、インドネシア、ベトナムでは、成人男性よりも未成年男性での肥満の有病率が高い。

過体重の有病率まで広げると、未成年男性においては、日本、韓国、中国、台湾及びマレーシアでの有病率が高く、欧米と変わらない。未成年女性では、欧米のほうが高い傾向が認められた。

表 A-1 各要因間の相関係数 (R)

	脂肪 供給量 ^a	乳製品 供給量 ^a	グレープ フルーツ製品 供給量 ^a	経口避妊薬 使用割合 ^b	喫煙率 ^c	肥満の 有病率 ^d	過体重+肥満 の有病率 ^d
供給熱量 ^a	0.8734	0.7025	0.0266	0.1983	-0.5788	男性 0.8284 女性 0.7525	男性 0.8623 女性 0.6864
脂肪供給量 ^a		0.7466	0.1402	0.1955	-0.7492	男性 0.8119 女性 0.7436	男性 0.8714 女性 0.6745
乳製品供給量 ^a			0.3283	0.5977	-0.7403	男性 0.7973 女性 0.7637	男性 0.8452 女性 0.6918
グレープ フルーツ製品供給量 ^a				0.4779	-0.4416	男性 0.0473 女性 0.0717	男性 0.1384 女性 0.0979
経口避妊薬 使用割合 ^b					0.8381 ^e	女性 0.5129	女性 0.5778
喫煙率 ^c						男性 -0.8560 女性 0.7213	男性 -0.9244 女性 0.7368

a FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より

b 国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹より

c OECD の OECD.Stat³³より

d Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

e 20歳以上の女性における喫煙率と比較

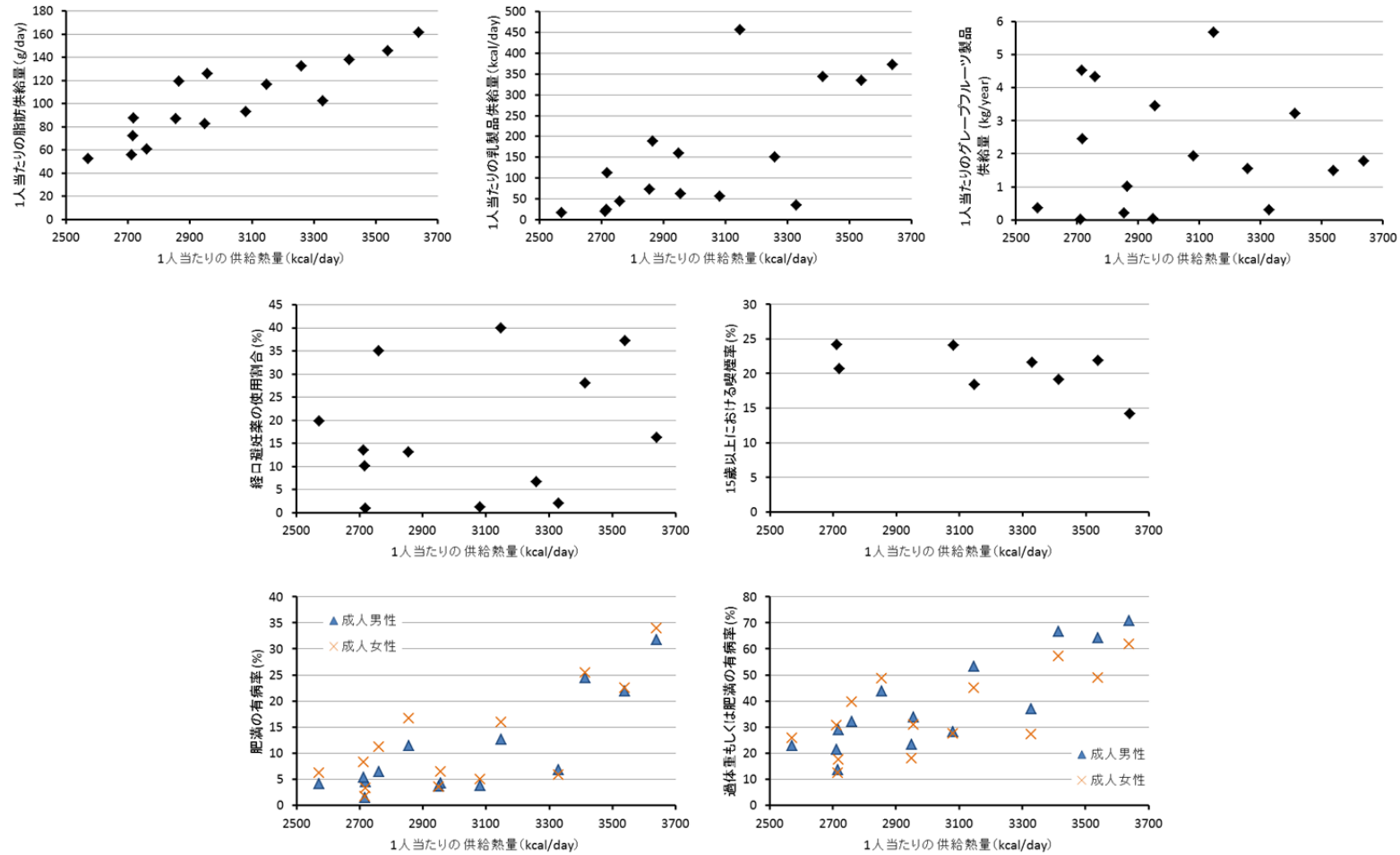


図 A-1 供給熱量と民族的要因の相関図

供給熱量, 脂肪供給量, 乳製品供給量, グレープフルーツ製品供給量: FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より、経口避妊薬の使用割合: 国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹より、喫煙率: OECD の OECD.Stat³³より、過体重+肥満の有病率, 肥満の有病率: Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

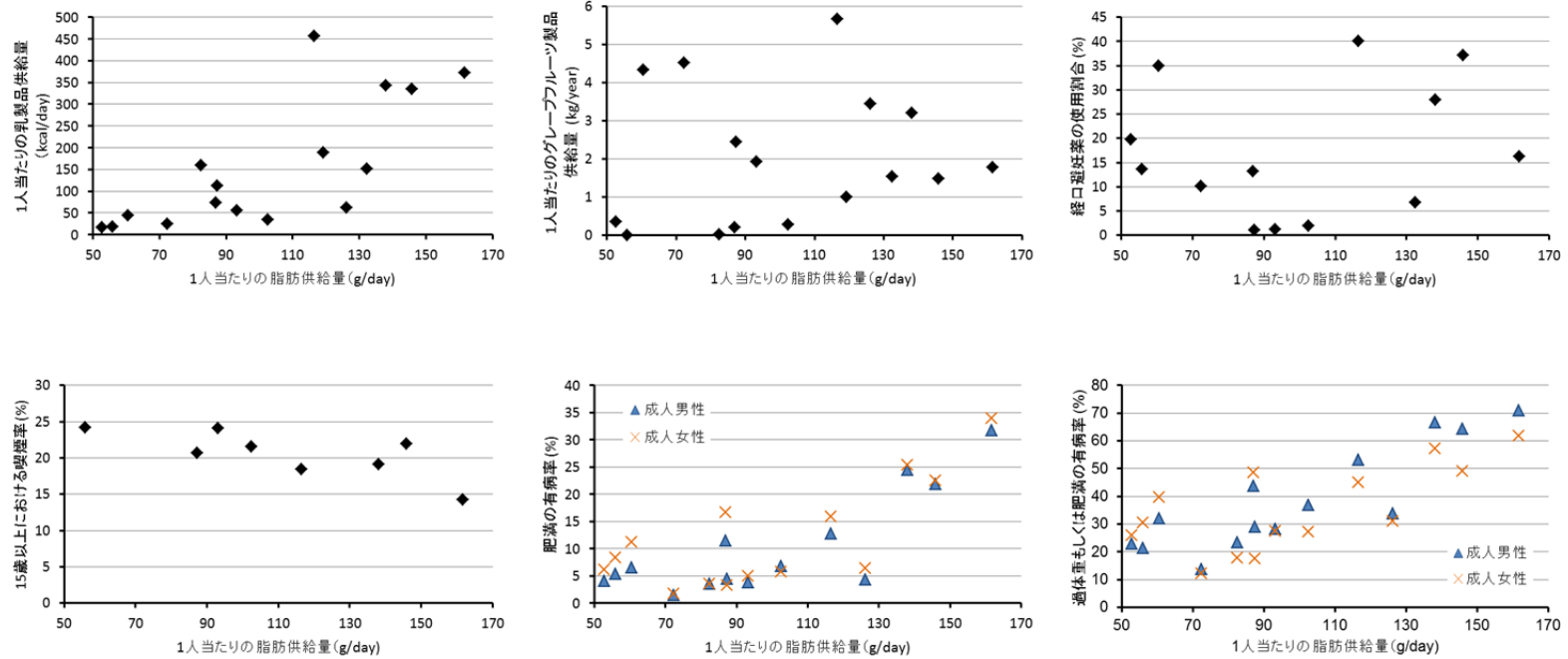


図 A-2 脂肪供給量と民族的要因の相関図

脂肪供給量, 乳製品供給量, グレープフルーツ製品供給量: FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷ より

経口避妊薬の使用割合: 国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹ より

喫煙率: OECD の OECD.Stat³³ より

過体重+肥満の有病率, 肥満の有病率: Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

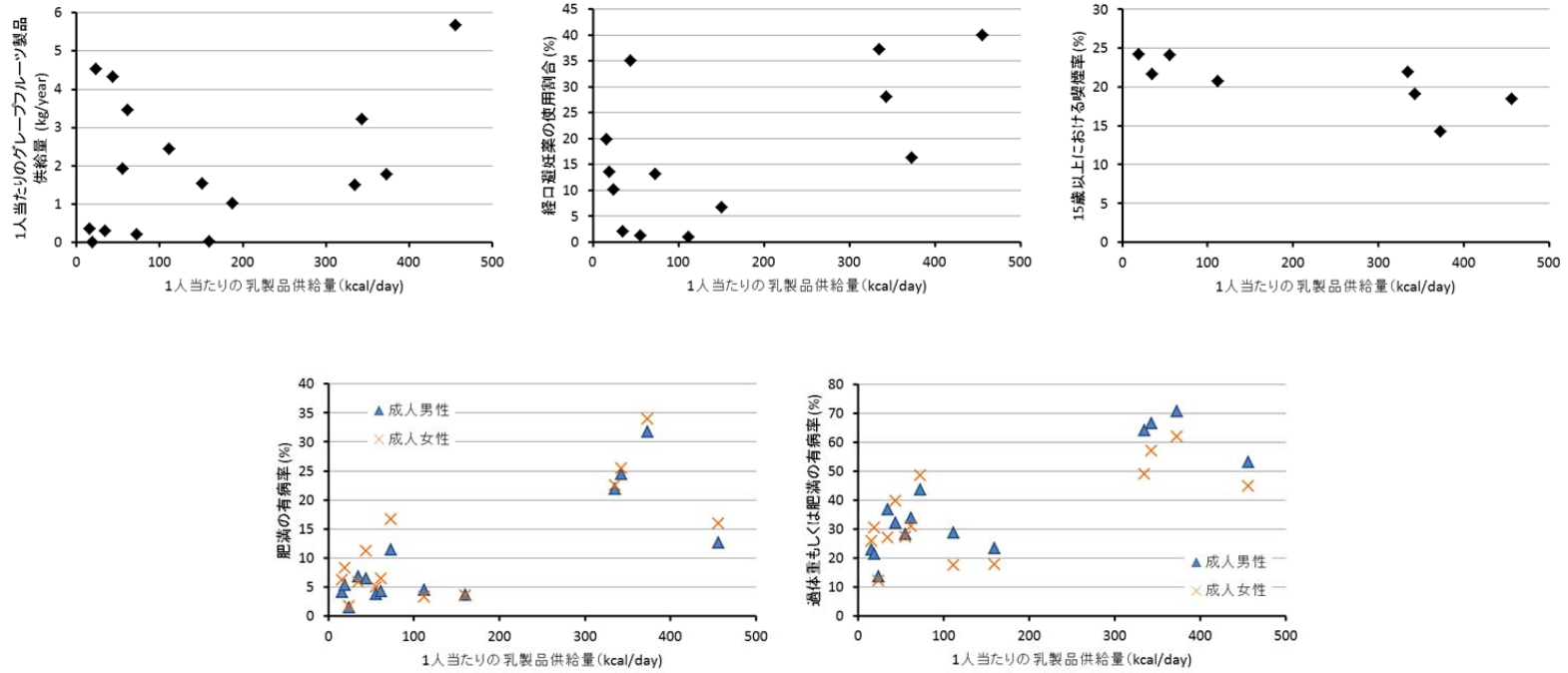


図 A-3 乳製品供給量と民族的要因の相関図

乳製品供給量, グレープフルーツ製品供給量: FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷ より
 経口避妊薬の使用割合: 国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹ より
 喫煙率: OECD の OECD.Stat³³ より
 過体重+肥満の有病率, 肥満の有病率: Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

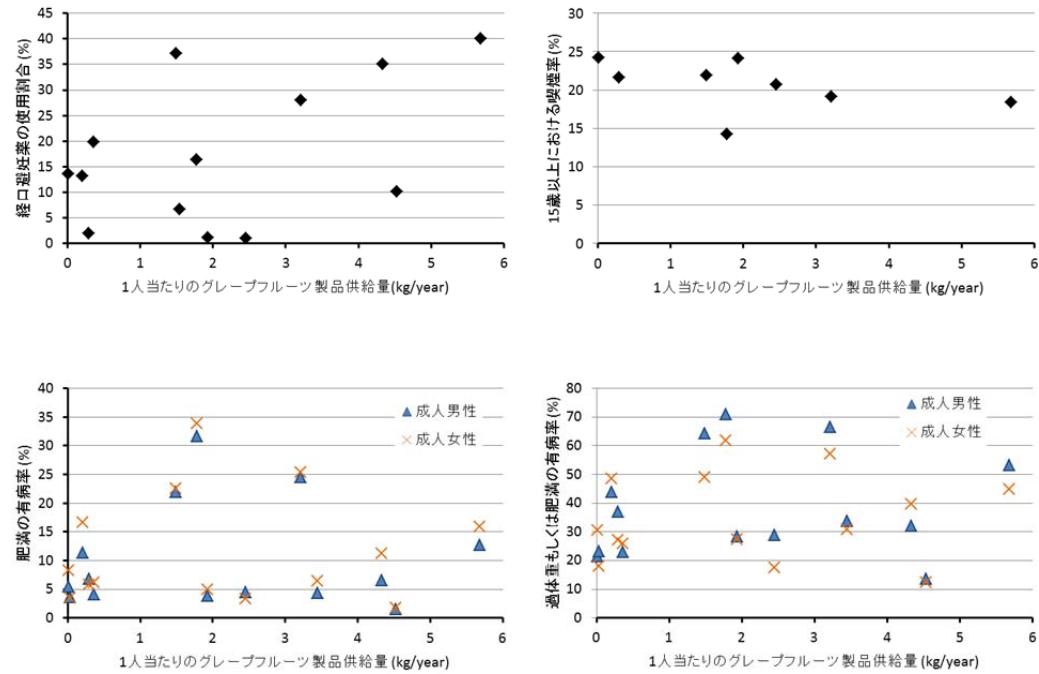


図 A-4 グレープフルーツ製品供給量と民族的要因の相関図

グレープフルーツ製品供給量: FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷ より
 経口避妊薬の使用割合: 国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹ より
 喫煙率: OECD の OECD.Stat³³ より
 過体重+肥満の有病率, 肥満の有病率: Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

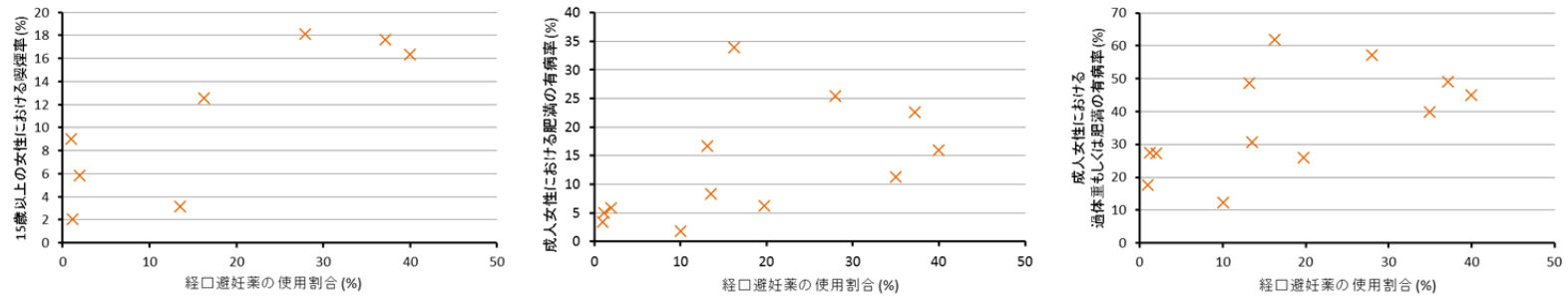


図 A-5 経口避妊薬の使用割合と民族的要因の相関図

経口避妊薬の使用割合: 国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹ より

喫煙率: OECD の OECD.Stat³³ より

過体重+肥満の有病率, 肥満の有病率: Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

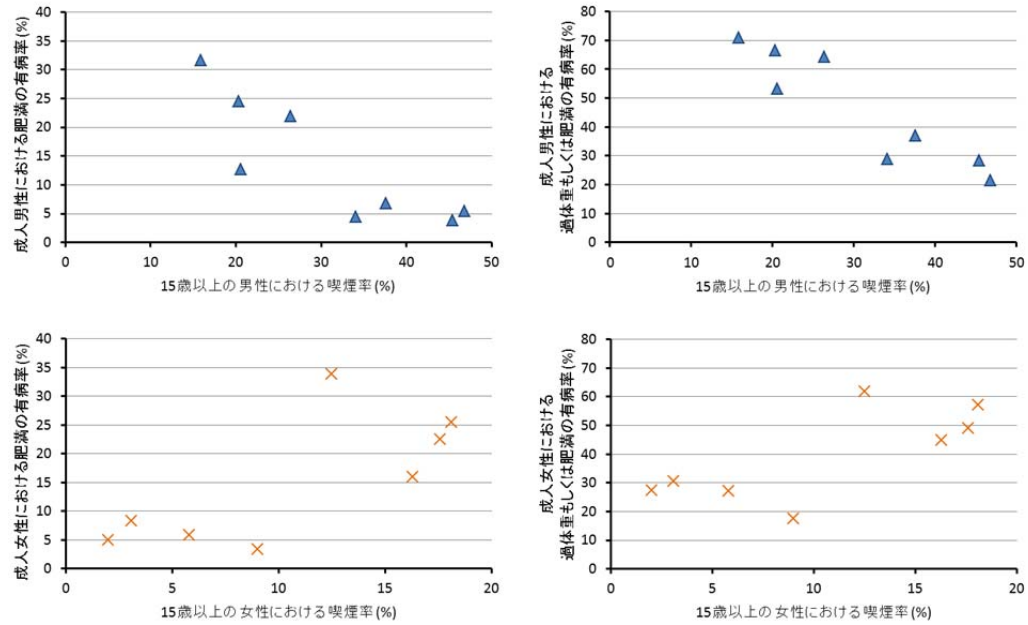


図 A-6 15 歳以上における喫煙率と民族的要因の相関図

喫煙率: OECD の OECD.Stat³³ より

過体重+肥満の有病率, 肥満の有病率: Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

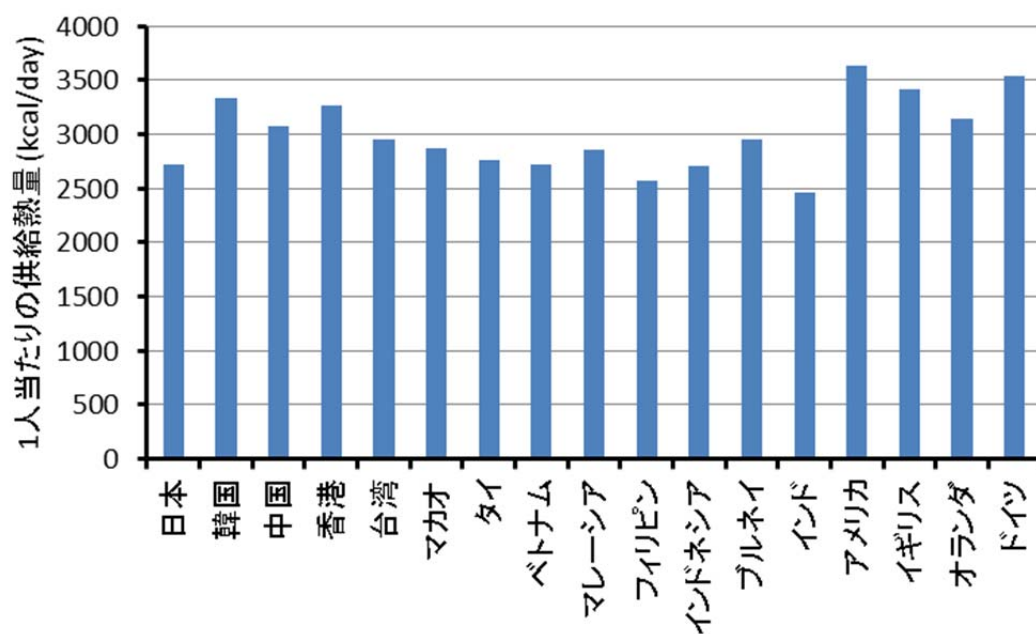


図 A-7 1人当たりの供給熱量 (2011年)
 FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より

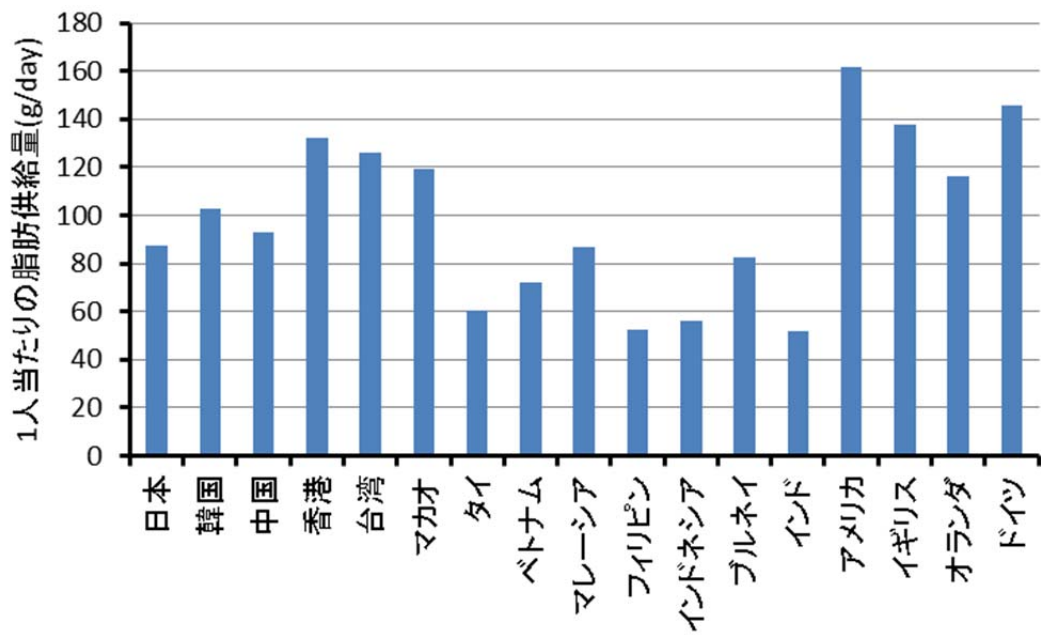


図 A-8 1人当たりの脂肪供給量 (2011年)
 FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より

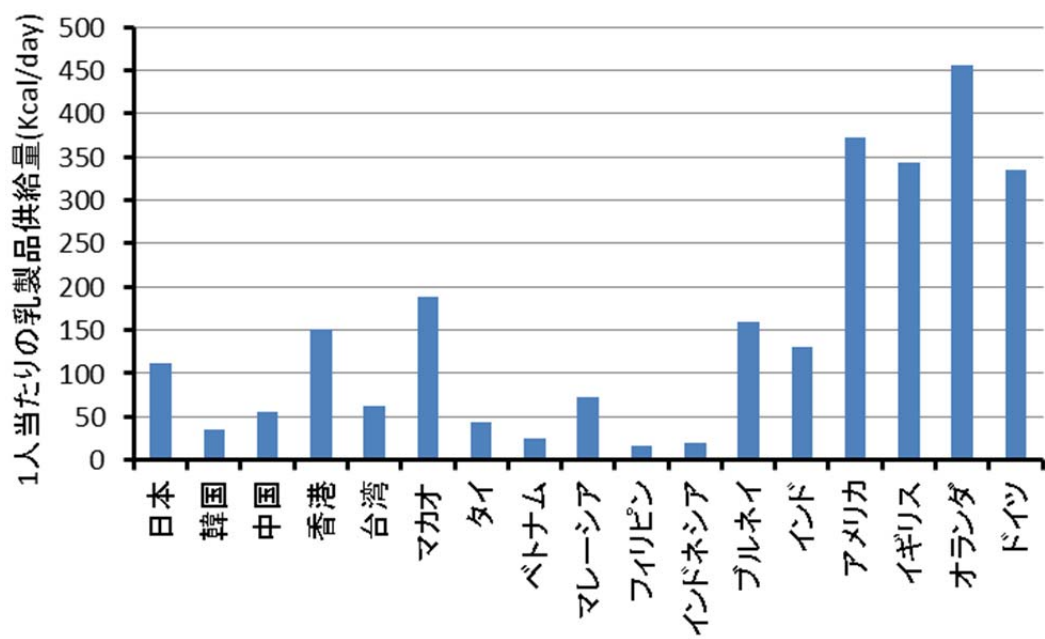


図 A-9 1人当たりの乳製品供給量 (2011年)

FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より
 バターを除く

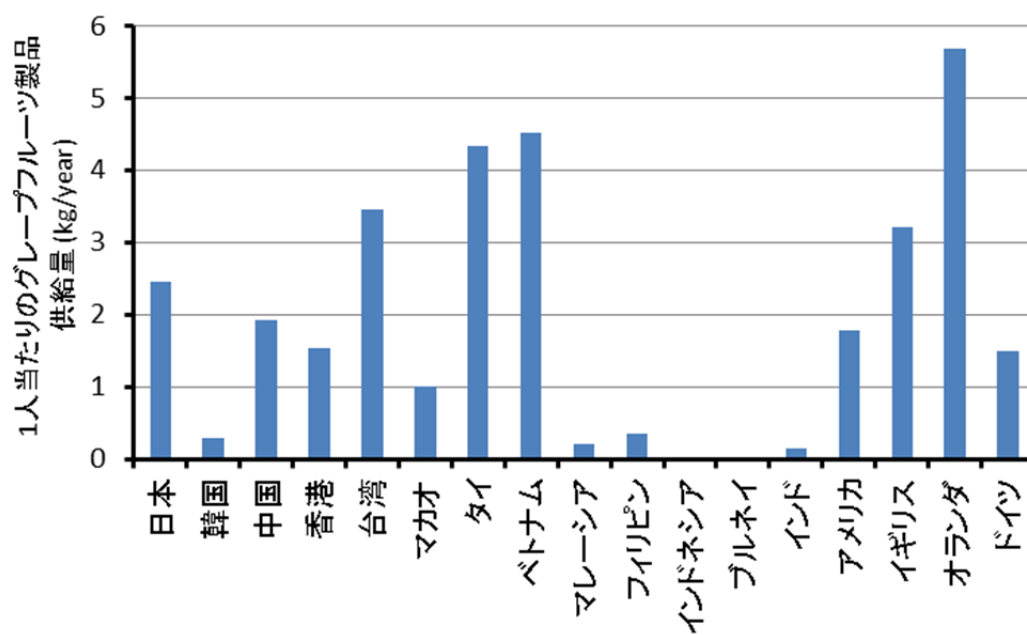


図 A-10 1人当たりのグレープフルーツ製品供給量 (2011年)
 FAO のオンライン統計データベース「FAOSTAT」²⁷より

表 A-2 結婚又はそれに準じた関係の中で避妊を行っている女性における経口避妊薬の使用割合（国際連合）

	世界
年	2011
使用率 (%)	8.9

	日本	韓国	中国	香港	タイ	ベトナム	マレーシア	フィリピン	インドネシア	インド
年	2005	2009	2006	2007	2009	2010/11	2004	2011	2012	2007/08
使用率 (%)	1.0	2.0	1.2	6.7	35.0	10.1	13.2	19.8	13.6	3.6

	アメリカ	イギリス	オランダ	ドイツ
年	2006/10	2008/09	2008	2005
使用率 (%)	16.3	28.0	40.0	37.2

国際連合から発表された World Contraceptive Patterns 2013³¹ より

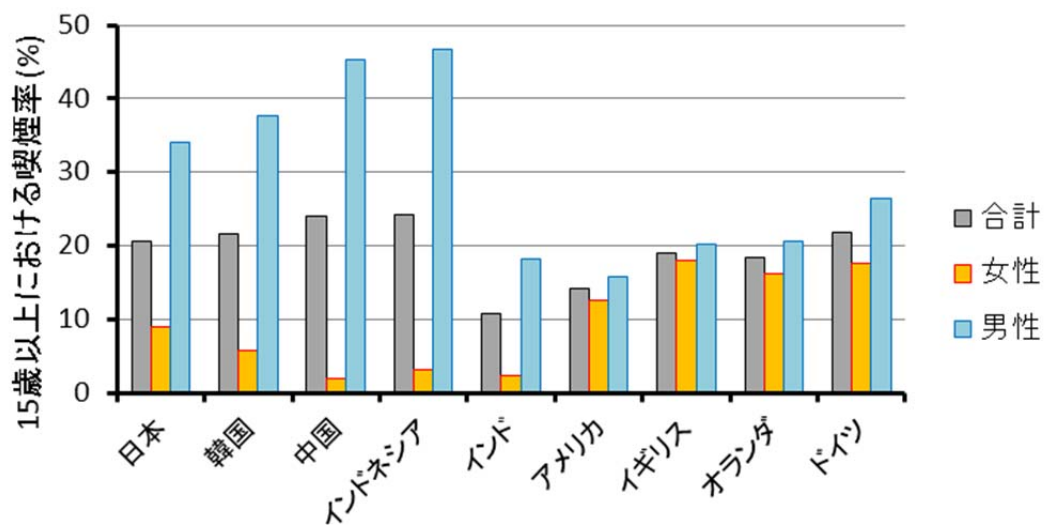


図 A-11 15 歳以上の喫煙率 (OECD)

OECD の OECD.Stat³³ より

日本、韓国、アメリカ、オランダ：2012 年のデータ

イギリス：2011 年のデータ

中国、インド：2010 年のデータ

ドイツ：2009 年のデータ

インドネシア：2007 年のデータ

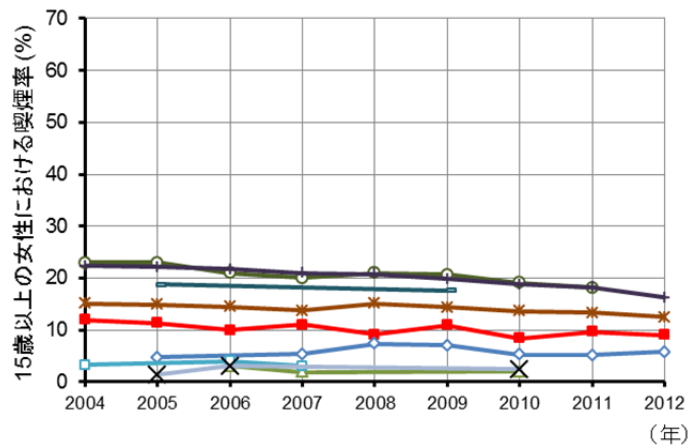
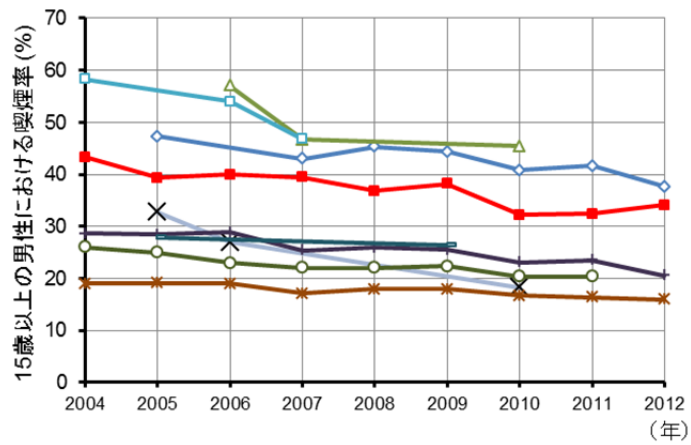
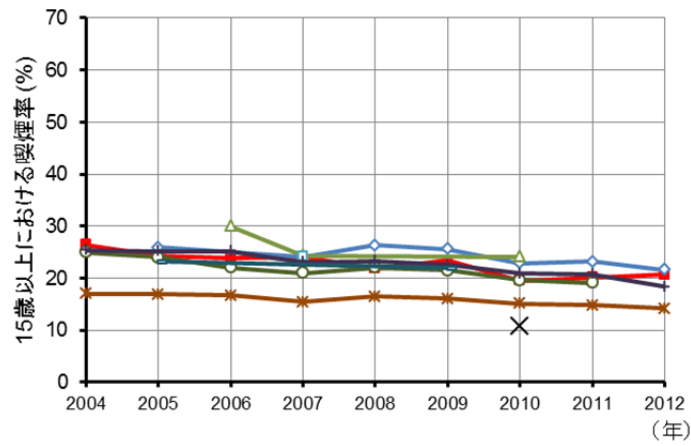


図 A-12 15歳以上の喫煙率推移 (OECD、2004～2012年)

■ 日本 ◇ 韓国 ▲ 中国 □ インドネシア × インド
★ アメリカ ○ イギリス + オランダ — ドイツ

OECD の OECD.Stat³³ より

上から、15歳以上の男女、15歳以上の男性、15歳以上の女性における推移図

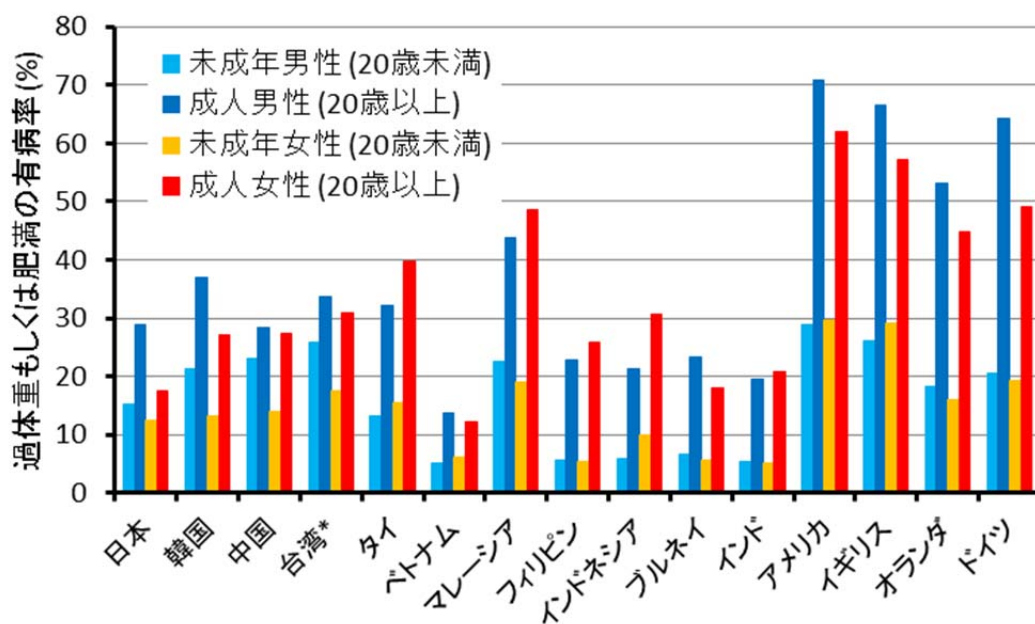
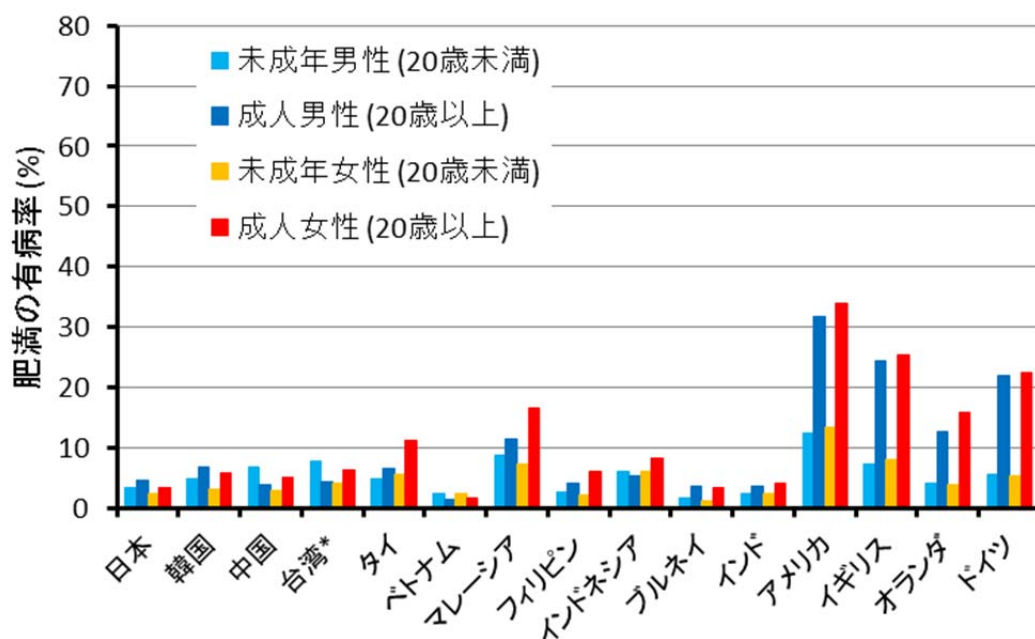


図 A-13 各国における肥満及び過体重もしくは肥満の割合 (2013年)

Ng M.らの研究グループらの報告³⁵

身体検査と自己申告の双方による身長、体重のデータを含む調査や報告書、公表された試験を同定した (1,769 件)。年齢、性、国、年代別の肥満及び過体重の有病率のデータ (1 万 9,244 件) を取得し、時空間的ガウス過程回帰モデルを用いて有病率を推定
台湾のデータは中国からの報告

引用文献

- ¹ 医薬品産業ビジョン 2013 本文並びに資料編、厚生労働省（平成 25 年 6 月 26 日）。
http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuu/shinkou/vision_2013.html
- ² 平成 10 年 8 月 11 日 医薬発第 739 号、厚生省医薬安全局長通知「外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについて」。 <http://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf>
- ³ 平成 10 年 8 月 11 日 医薬審第 672 号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知「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」。
<http://www.pmda.go.jp/files/000156571.pdf>
- ⁴ 平成 19 年 9 月 28 日 薬食審査発第 0928010 号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知「国際共同治験に関する基本的考え方について」。 <http://www.pmda.go.jp/files/000157000.pdf>
- ⁵ Asano K, Tanaka A, Sato T et al. Regulatory Challenges in the Review of Data from Global Clinical Trials: The PMDA Perspective. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2013; 94: 195-8
- ⁶ 平成 24 年 9 月 5 日 厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）について」。 <http://www.pmda.go.jp/files/000157901.pdf>
- ⁷ 岩崎 甫, 北岡 知子, 安達 健 他. 平成 24 年度「レギュラトリーサイエンス推進調査研究事業」研究報告 医薬品開発におけるアジアの患者団体の関与 —アジア各国の患者団体の活動調査報告—. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2013; 44: 890-904
- ⁸ Sacco E, Bientinesi R, Tienforti D et al. Discovery history and clinical development of mirabegron for the treatment of overactive bladder and urinary incontinence. *Expert Opin. Drug Discov.* 2014; 9: 433-48
- ⁹ 鈴木 雅徳, 鶴飼 政志, 笹又 理央 他. 新規過活動膀胱治療薬ミラベグロン（ベタニス[®]錠）の薬理学的特性および臨床試験成績. *日薬理誌*. 2012; 139: 219-25
- ¹⁰ 柿崎 秀宏, 過活動膀胱の病因と発生メカニズム. *日医雑誌*. 2014; 142: 2415-8
- ¹¹ 吉田 正貴, 過活動膀胱の疫学と診断. *日医雑誌*. 2014; 142: 2419-23
- ¹² Iitsuka H, Tokuno T, Amada Y et al. Pharmacokinetics of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist for Treatment of Overactive Bladder, in Healthy Japanese Male Subjects: Results from Single- and Multiple-Dose Studies. *Clin Drug Investig.* 2014; 34: 27-35
- ¹³ Eltink C, Lee J, Schaddelee M et al. Single dose pharmacokinetics and absolute bioavailability of mirabegron, a β_3 -adrenoceptor agonist for treatment of overactive bladder. *Int. J. Clin. Pharm. Ther.* 2012; 50: 838-49

-
- ¹⁴ Takusagawa S, Ushigome F, Nemoto H et al. Intestinal Absorption Mechanism of Mirabegron, a Potent and Selective β_3 -Adrenoceptor Agonist: Involvement of Human Efflux and/or Influx Transport Systems. *Mol. Pharm.* 2013; 10: 1783-94
- ¹⁵ Krauwinkel W, van Dijk J, Schaddelee M et al. Pharmacokinetic Properties of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist: Results From Two Phase I, Randomized, Multiple-Dose Studies in Healthy Young and Elderly Men and Women. *Clin. Ther.* 2012; 34: 2144-60
- ¹⁶ Iitsuka H, van Gelderen M, Katashima M et al. Pharmacokinetics of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist for Treatment of Overactive Bladder, in Healthy East Asian Subjects. *Clin. Ther.* 2015; 37: 1031-44
- ¹⁷ 高木 敏英. 創薬から開発までを見通した BCS 戦略. *日薬理誌*. 2009; 134: 24-7
- ¹⁸ Lee J, Zhang W, Moy S et al. Effects of Food Intake on the Pharmacokinetic Properties of Mirabegron Oral Controlled-Absorption System: A Single-Dose, Randomized, Crossover Study in Healthy Adults. *Clin. Ther.* 2013; 35: 333-41
- ¹⁹ Takusagawa S, van Lier JJ, Suzuki K et al. Absorption, Metabolism and Excretion of [¹⁴C] Mirabegron (YM178), a Potent and Selective β_3 -Adrenoceptor Agonist, after Oral Administration to Healthy Male Volunteers. *Drug Metab. Dispos.* 2012; 40: 815-24
- ²⁰ Takusagawa S, Yajima K, Miyashita A, et al. Identification of human cytochrome P450 isoforms and esterases involved in the metabolism of mirabegron, a potent and selective β_3 -adrenoceptor agonist. *Xenobiotica*. 2012; 42: 957-67
- ²¹ Lee J, Moy S, Meijer J et al. Role of Cytochrome P450 Isoenzymes 3A and 2D6 in the In Vivo Metabolism of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist. *Clin. Drug Investig.* 2013; 33: 429-40
- ²² Myrand SP, Sekiguchi K, Man MZ et al. Pharmacokinetics/Genotype Associations for Major Cytochrome P450 Enzymes in Native and First- and Third-generation Japanese Populations: Comparison With Korean, Chinese, and Caucasian Populations. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008; 84: 347-61
- ²³ Chowbay B, Zhou S, Lee EJD. AN INTERETHNIC COMPARISON OF POLYMORPHISMS OF THE GENES ENCODING DRUG-METABOLIZING ENZYMES AND DRUG TRANSPORTERS: EXPERIENCE IN SINGAPORE. *Drug Metab. Rev.* 2005; 37: 327-78
- ²⁴ Gomes HJP, Souza RLR, Prevedello FC et al. Investigation of Association between Susceptibility to Leprosy and SNPs inside and near the *BCHE* Gene of Butyrylcholinesterase. *J. Trop. Med.* 2012; 2012: 184819
- ²⁵ Mikami LR, Wieseler S, Souza RLR et al. Five new naturally occurring mutations of the *BCHE*

-
- gene and frequencies of 12 butylcholinesterase alleles in a Brazilian population. *Pharmacogenet. Genom.* 2008; 18: 213-8
- ²⁶ Saito Y, Maekawa K, Ozawa S et al. Genetic Polymorphisms and Haplotypes of Major Drug Metabolizing Enzyme in East Asians and Their Comparison with Other Ethnic Populations. *Curr. Pharmacogenom.* 2007; 5: 49-78
- ²⁷ 国際連合食糧農業機関 (FAO) のオンライン統計データベース「FAOSTAT」.
<http://faostat3.fao.org/home> アクセス日 (CSET) 2015/5/27 (熱量)、2015/5/26 (脂肪供給量)、2015/6/2 (熱量と脂肪供給量の推移)、2015/6/6 (乳製品供給量)、2015/5/26 (グレープフルーツ供給量)
- ²⁸ インジナビル硫酸塩エタノール付加物 添付文書 (クリキシバン®カプセル 200 mg) 第 16 版
- ²⁹ ダルナビル エタノール付加物 添付文書 (プリジスタ®錠 300 mg、プリジスタ®錠 600 mg、プリジスタナイーブ®錠 800 mg) 第 12 版
- ³⁰ Schmidt LE, Dalhoff K. Food-Drug Interactions. *Drugs.* 2002; 62: 1481-502
- ³¹ World Contraceptive Patterns 2013 (the United Nations).
<http://www.un.org/en/development/desa/population/publications/family/contraceptive-wallchart-2013.shtml> アクセス日 (JST) 2015/5/30
- ³² Blode H, Zeun S, Parke S et al. Evaluation of the effects of rifampicin, ketoconazole and erythromycin on the steady-state pharmacokinetics of the components of a novel oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest in healthy postmenopausal women. *Contraception.* 2012; 86: 337-44
- ³³ 経済協力開発機構 (OECD) のオンライン統計データ. <http://www.oecd-ilibrary.org/statistics>
アクセス日 (GMT) 2015/5/28
- ³⁴ Backman JT, Schröder MT, Neuvonen PJ. Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64: 17-24
- ³⁵ Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384: 766-81
- ³⁶ Morrish GA, Pai MP, Green B. The effects of obesity on drug pharmacokinetics in humans. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2011; 7: 697-706
- ³⁷ Kurose K, Sugiyama E, Saito Y. Population Differences in Major Functional Polymorphisms of

-
- Pharmacokinetics/pharmacodynamics-related Genes in Eastern Asians and Europeans: Implications in the Clinical Trials for Novel Drug Development. *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2012; 27: 9-54
- ³⁸ 立石 智則. 臨床試験における薬物動態と薬理遺伝学. *Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2014; 45: 105-110
- ³⁹ 久保田 隆廣, 千葉 寛, 伊賀 立二. CYP2C19,CYP2D6,および CYP2C9 の遺伝子多型と人種差. *Xenobio Metabol and Dispos.* 2001; 16: 69-74
- ⁴⁰ 澤田 純一. ゲノム薬理学の医薬品安全性予測への応用. *Bull. Natl. Inst. Health Sci.* 2008; 126: 34-50
- ⁴¹ Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, Drug-Metabolizing Enzymes, and Clinical Practice. *Pharmacol. Rev.* 2006; 58: 521-90
- ⁴² Balram C, Sharma A, Sivathasan C et al. Frequency of C3435T single nucleotide MDR1 genetic polymorphism in an Asian population: phenotypic–genotypic correlates. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 56: 78-83
- ⁴³ Turgut S, Turgut G, Ömer AE. Genotype and allele frequency of human multidrug resistance (MDR1) gene C3435T polymorphism in Denizli province of Turkey. *Mol. Biol. Rep.* 2006; 33: 295-300
- ⁴⁴ Malik M, van Gelderen EM, Lee JH et al. Proarrhythmic Safety of Repeat Doses of Mirabegron in Healthy Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-, and Active-Controlled Thorough QT Study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 92: 696-706
- ⁴⁵ アメリカ食品医薬品局のガイダンス, Guidance for Industry, Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (December 2002).
<http://www.fda.gov/downloads/RegulatoryInformation/Guidances/UCM126833.pdf>
- ⁴⁶ 前川 京子, 佐井 君江. 薬物相互作用に影響を及ぼす遺伝子多型とその人種差. *ファルマシア.* 2014; 50: 669-73

発表論文目録

Iitsuka Hiromi, Tokuno Tomoaki, Amada Yoko, Matsushima Hiroshi, Katashima Masataka, Sawamoto Taiji, Takusagawa Shin, van Gelderen Marcel, Tanaka Takanori, Miyahara Hideo. Pharmacokinetics of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist for Treatment of Overactive Bladder, in Healthy Japanese Male Subjects: Results from Single- and Multiple-Dose Studies. Clinical Drug Investigation. 2014; 34: 27-35

Iitsuka Hiromi, van Gelderen Marcel, Katashima Masataka, Takusagawa Shin, Sawamoto Taiji. Pharmacokinetics of Mirabegron, a β_3 -Adrenoceptor Agonist for Treatment of Overactive Bladder, in Healthy East Asian Subjects. Clinical Therapeutics. 2015; 37: 1031-44