

ICH-1開催前のFDAの参画というのは、それほど積極性があるというものではありませんでした。CBER, CDER, CDRHという内部組織がありますが、最初はCBERの次長の方お一人だけが出てこられて、いろいろ取り回しをされていたことが記憶にあります。ICH-1の段階になると、CDER、つまり生物ではなく化学薬品のほうのヘッドが代表として出てお話をされていました。米国の会合の場合にはFDAの長官が来て話をされていますが、最初はなかなかそこまでいかないという雰囲気でした。

ヨーロッパについては、ドイツ、フランス、イギリス、オランダなどの国々が伝統というか、それぞれ蓄積のある医薬品群と、規制秩序を持っていました。しかし、それそのままでは、医薬品の域内流通、あるいは承認の域内の単一化はできない。これは何とか克服していかなければいけない。その際、例えば世界で三極が一緒になろうという動きがある。あるいはそこに参加しないと日・米だけがハーモナイズをして、われわれは取り残されてしまう。そういう内部の危機意識を高めて政策効果を上げるような、そういうアプローチがあったように思います。

そこでEUは、EUの努力を一挙に世界の努力の規模に広げるために、このICHを活用しない手はない、活用しようではないかということで、当初から産業界と規制当局が協力してICHの成功に向け、大きな貢献と努力をされていました。

わが国はどうかというと、医薬品のハーモナイズーションについては、先ほどの日米MOSSトークにあるとおり、それまでは例えば他のハイテク製品、マイクロ・エレクトロニクス、あるいはコンピュータなどと同じように、国際貿易や経済的な議論の枠組みの中でとらえられることが多かったわけです。ところが、人種差などのデータ受け入れに伴う問題などについて深い議論がないまま、そういう貿易問題の一環として議論を進めることについては、サイエンスを背景に仕事をしている人たちからすると、非常に懸念のあることである。公衆衛生的な配慮、医学・薬学など科学的

に議論をする場がどうしても必要であり、ICHはその点でscientifically soundな立場が説得力を持ち、共通言語は科学である。そういう意味では、日本の医学・薬学関係者にとってもかけがえのない価値があったということになります。

成果の一端ですが、例えばEMEAは95年に発足に至っています。EUの医薬品行政制度が今日うまく機能しているのも、ICHの適切な応用どころか、その場を利用したレバレッジ効果が大きいように思います。また、米国も医薬品規制の面で非常にオープンな国になり、ディスカッションにどんどん参加する。そして、米国の官報にバラバラに載っていたようなものがこれを機会に整備されるなど、相当メリットがあったようです。規制当局同士で見れば、課長レベル、課長補佐レベル、担当者レベルと、様々なレベルで複数の、それもお互いに顔がよくわかって、電話で連絡ができるチャンネルができてきたということであり、非常にメリットが大きかったということになります。もちろんわが国もそう考えることができます (Table 16)。

産業界から見ると、欧米間では当時はまだイギリス、あるいはスウェーデンに本拠を置く企業、フランスに本拠を置く企業や、米国の企業など、それぞれ独立して申請資料作成などが行われていました。提携は存在し、その中でやっ

**Table 16 欧州や米国の規制当局からみた成果を考える**

- 欧州医薬品庁 (EMEA) 1995年に発足
- EUの医薬品行政制度構築に少なからぬ追い風の効果
- ガイドラインの整備ならびに審査体制が最も充実していたFDAでは、公布後年月を経過しすぎたガイドラインの改定や、インターネットによる情報交換ならびにCANDAへの対応などがICHで促進
- 規制当局同士の情報交換チャンネルの複数レベルでの確立

したが、実際には相当な確率でリジェクトされていたと伝えられています (Table 17).

したがって、日本と欧米間だけではなく、EUと米国の間でのデータ相互受け入れを大きく促進した面があると考えます。これはずっと拡大されて続いています。あるいは企業の合併などが進んだ現在、「もう既に一つの企業になってしまった」ということで、まさにこれがうまく機能するわけです。日本では、内田英二先生が大変活躍されたE5が97年に公布されたあとに、どんどん活発に動いたということが言えると思います。

当時の日本で活動していた企業、とくに外国企業の希望としては、いずれにせよ医薬品の承認申請に必要なデータは、その本質はほぼ変わらない。また品質、動物などを用いた安全性、臨床での位置づけを示す臨床データもあまり違いはな

い。変わらない、違いがないにもかかわらず、洋食、和食とお皿に合わせて別々に盛り付け、場合によっては料理までしなおすというのはたまらない。何とかしてほしい。

また、規制官庁と対話が自由にできるような場が欲しい。要するに scientifically soundな議論であれば、産官学の間にもまったく立ち位置の違いはないはずで、もちろん他の分野でもそうあるべきですが、そこは文化・社会的な背景があって、なかなかお話ししてくださらないとか、どうも話にくい。しかし、例えば科学を共通材料にして話を始めたとしたら、相当直裁的な話ができます。そういった場が欲しい。実際にそれが機能したということになります (Table 18).

日本は、当時世界第2位の経済規模を誇る日出ずる国・日本という時代でした。日本の中での経済活動で十分食べていけたわけですが、それだけではうまくいかないという実感が伴いはじめていた。その中で、国際化への対応、足がかりとして機能したということになります。

日本の事情についてももう少し詳しくお話しすると、わが国では抗ウイルス薬ソリブジンによる健康被害、残念な事件が起きて、1990年代の前半、医薬品開発のあり方はもう少し何とかならないかという議論がなされています。要するに臨床試験の段階で因果関係不明といったものの中に重要な情報が入っていた。どうしてこれがわからなかったのかということ、臨床開発について体系化された方法論もないし、専門家もほとんど居ないという話になります。94年10月に設置された医薬品安全性確保対策検討会で、国際的に通用するレベルでわが国の制度もきちんとしていこうということになり、それが直接間接に反映されたのがICHのGCPです (Table 19).

治験の強化・充実としては、製薬企業責任下での実施が明らかにされ、GCP遵守、治験届のチェック導入、治験相談の充実などが示されています。今やっていることのかなりの部分がこのところに入ってきていますが、96年2月に改正方針が出され、法整備が進んできました。今から振

Table 17 欧米の医薬品産業に与えた影響

- ◆欧米間では、ICH以前にも臨床試験データは、行われていたが、実際には相当な確率でリジェクトされていた (当時のインタビュー)
- ◆ICHは、日本と欧米間のみならず、EUと米国のデータ相互受け入れを大きく促進した
  - 日本と欧米とのデータ相互受け入れに関しては、E5：外国データ相互受け入れのための人種差ガイドラインが1997年に交付された後に活発となった

Table 18 産業側の希望と成果

- 新薬申請に必要なデータの本質は同じであるにも関わらず、各規制官庁・システム毎に資料をテラーメードする非生産的かつ不合理な状況からの脱却
- 規制官庁と対等に議論できる場と方法への渴望
- 国際化への対応、足がかり (とくにわが国の産と官)
- これらはその太宗が実現

り返してみると、現在の承認審査システムが出来上がる前の大きなターニングポイントになっています。

臨床試験あるいは臨床試験データを語るときに、どうしてもGCPが話題になりますが、このGCPの議論は83年か84年ぐらいから始まっています。その直前に臨床試験申請データの症例をまるきり造ってしまったという事件があって、これは何とかならないか。しかし、治験そのものがある種、医局運営のプロペラントというか、そうい

う形で使われることが多いし、そもそも治験の理解に乏しい。また、いわゆる医療の場に存在する急峻な権威の傾斜、あるいはパターンリスティックな中で、何を今さら文書・紙で被験者の同意を取るのか。今までは患者と私の信頼関係の中で、あうんの呼吸で同意を得ていたのに、そんな面倒なことはいやだ。80年代はそういう空気でしたが、これを90年代には大変な苦勞をして変えていったわけです (Table 20)。

最初のGCPは、例外として文書ではないもの

Table 19 日本にスポットを当てると？

- 日本ではその頃抗ウイルス薬ソリブジンによる薬剤併用相互作用を背景とする副作用・健康被害事件が発生し、製薬企業における医薬品開発のあり方ならびに行政での審査のあり方の改革の必要に迫られていた
- 1994年10月に設置された医薬品安全性確保対策検討会で、公的関与充実策、なかでも制度改正を中心とする審議が行われ、ICH・GCP等のガイドラインに盛り込まれている考え、ならびに欧米審査システムの優れた点を取り入れ：
  - 1) 治験の充実強化としては、製薬企業責任下での実施（企業の役割強化、社内体制充実）、GCP遵守、治験届のチェック導入、治験相談の充実、治験実施中の重篤な副作用等の情報収集と対応の強化
  - 2) 承認審査の充実強化としては、GCPに沿った試験実施による承認申請資料の信頼性に対する製薬企業の責任強化、医薬品機構の活用によるデータ照会等調査業務の強化、各領域の専門職員による事務局審査（チーム審査）の強化、ならびに中央薬事審議会における審査の質の高度化、迅速化、透明化
  - 3) 市販後対策の充実強化等
- 以上から成る改正方針が1996年2月に出される。その後、同提案のほとんどが実施され、法整備などが進んだ。現在の審査システムに至る一つのターニングポイントとなった

Table 20 ICH・GCP

- ICH・GCPは我が国においては、単なるガイドラインの施行に留まらず、基本的な部分が薬事法に組み込まれることによって、その効力が強められることになった。
- 医師・医療機関に対しては、患者（被験者）の人権擁護のための文書によるインフォームド・コンセントの取得、IRBの機能強化さらには記録の保管等の充実が求められた。
- その結果、治験関連業務はかなりの負担増となり、体制強化が求められることになった。また製薬企業に対しては、治験推進上の責任強化が各方面で図られた。
- 多くの国内医療機関では、1997年に薬事法が改正されたものの、対応する治験実施体勢が整わず、いわゆるローカル・ドラッグを中心に治験数が激減するとともに、グローバル事業展開を考える製薬企業による海外治験先行実施がもたらされることとなった。数年後には、海外治験データを元に国内申請する日本企業も出現した。

も認められました。口頭でもしかたがないときもあります，ということでしたが，それでは国際的に通用しない。そこで，薬事法が改正されるに際して，法律的にも文書でいただくという話になりました。他の部分についても同様な改正がどんどん行われています。

また，治験のデザインも，日本ではパラメトリックに処理できるようなデータの集め方をして，わざわざそれをノンパラの方法に変える。例えば全般改善度などに丸めなおしてもう一回やってみるとか，そういうことがかなりありましたが，それではかえって国際的に通用しなくなる。

これを何とか通用する形にしたい (Table 21)。評価項目も患者のメリットを反映するものにしていかなければいけない。統計も，多重性無視などが珍しくありませんでした。それらを何とかする必要がありましたが，求めるだけではなかなかうまくいかない。潜在的に私どもの心の中に存在する舶来上等というか黒船的な議論，「欧米ではこうだよ」「そうかな」というインフェリア・コンプレックスをうまく活用しながら，何とか全体を向上させていこうということだったと思います。

Table 21 ICHに対する戦略 1990年初頭

<p>◆日本の治験環境の国際的なレベルへの対応促進：とくにGCPと治験デザイン，評価項目の設定，統計手法など</p> <p>◆医師・医療機関の医薬品開発に関する理解と協力の促進</p> <p>◆国際的に通用する医薬品の研究開発促進</p> <p>◆当初から参画することによる利益                  ●言語・ビューロー・議題選択・メンバーシップ選択など</p> <p>◆集中化による少ないリソースという絶対的な弱点の克服</p> <p>◆わが国に潜在的に継続存在する，「舶来上等，黒船的な議論」を視野に入れた進行</p> <p>◆医療の場における治験の地位向上</p>
---

また，医師・医療機関の医薬品開発に関する理解と協力を促進していかなければいけない。これも日本だけではなく，世界を市場にする医薬品の研究開発を促進する重要な前提条件で，そのための方法論が重要です。

さらにこれがある意味最も大きいことかもしれませんが，ICHは非常に数少ない，わが国が起源段階から制度設計に参加できた大型国際会議でした。したがって，創業者利益がある。言語や議長団，今度は何を議題に取り上げようかという選択，記録の書き方，メンバーシップの選択などに，一つひとつははじめから対等な立場で参画できる。これはなかなか例のないことであり，ICHの運びに非常に大きな影響があったと思います。ぜひ皆様がんばっていただいて，今後もこういった場を継続，あるいは増やしていただきたいと思っています。

今医薬品の審査や安全対策について絶対的に人が少ないということが言われていますが，平成に変わったばかりのころですから，員数はもっと少ない。国際関係はこの人とこの人がやっていると片手で勘定できるぐらいでした。それまでにも，バイラテラルでいくつもあったという話をしましたが，そうすると例えばAさんがヨーロッパのスイス，イギリス，フランスとやり，残りは全てBさんという式で，非常に大変なことになりますが，ICHで集中化することによって1回ですむ。

少ないリソースをカバーするために，マルチのしっかりした場を一つ設けて，そこに全力投球することによって，日本の人が少ないという弱点を克服する。そういった戦略が当時は機能していたように思います。

治験届出数の推移を見ると，97年に法律に入ってから，手続きがとても大変だということでどんどん減ってきました。ようやく治験活性化3カ年計画や引き続く5カ年計画その他で，最近に至って治験の件数が上向いてきているという形になっています (Table 21)。

#### 4. 現在の状況と国際共同試験の必要性

さて、ICHをめぐる山を登ってくるような感じでだんだん現代に近づいてきていますが、成果は非常に大きいものがあったと思います。しかし、良いことばかりではなくて、相対的に難しい問題が残っています。また、わりと短期間に成果を求める方々の理解、サポートを得るためにも、解きやすい問題を俎上に上げてどんどん処理していこうという戦略でしたが、後で考えてみると、これは良いことばかりでは無かったと思われま (Table 22)。これは役に立つかもしれないと一度認識されると、そこに問題の大半が持ち込まれる。そうすると、そもそもリソースが少なかったわが国にしてみれば、あっという間に手が回りにくくなって、体系的な取り組みが難しくなる。次第に全体としてのガバナンスが希薄になり、個人従属的な活動が増え、またそのように見なされやすくなってしまふ。他の人に説明をするひまがないと、「あの人が何かやっているな。また運営委員会の時期が来た」ということでワッと集まり、終わったら次の会合まで別の仕事に掛かりきりにならざるを得ない。そういう形になりやすくなり、なかなか体系的に取り組んでいくだけの体力がない。要すればこういうことになりやすい。

また、最も大きな違いかもしれませんが、90年代当時、新薬・臨床開発では姿が見えなかった韓国、台湾、シンガポールなどのアジア諸国や、後にインドが力量を蓄えて、ふさわしい位置づけを求めてきている。これはまったく自然の姿ですが、それが医薬品開発の相対的なわが国の地位低下にタイミングが一致してしまつた。これも巡り合わせの面がありますが、大変なときにはさらに大変なことが重なるものと思ひます。

実は2008年に、大学院生と一緒に教育の一環として米国に行きましたが、医薬品安全性に関してSNPsのレベルからコンソーシアムを作つて、データを集めて問題を共通のプールで解決していこうという動きを学びました。それが機能してい

ますが、Table 23にあるような会社が入っています。もちろんFDAやEMAも入ってやっていますが、残念ながら厚生労働省や総合機構、日本起源の企業というのは入っていません。何か離されてしまつている、ということになります。

少しテクニカルな話に触れると、今まで様々な歴史的な背景と基本的なデータの横顔をお示しましたが、国際共同試験ではシステムが同じでなければならない。あるいは言語の問題、制度管理、セントラルラボとのやりとりなどの問題がただちに入ってきます。つまり今ある問題の克服も大変なところに、加えてこういったところまで戦線を広げなければいけない (Table 24)。

しかしながら、それについては、今日本の政府も、単に厚生労働省にとどまらず文部科学省や経

Table 22 ICHに関する戦略と、その変遷

- ◆ 成果は上がった しかしその結果は → ?
  - 相対的に難しい問題が残る
  - 置かれる問題の数がどんどん増え、範囲が広がる
  - 90年当時、新薬・臨床開発では姿が見えなかったアジア諸国やインドが力量を貯え、相応しい位置づけを求めるようになった
- ◆ ← 人的・組織的なリソースの制限からすべてに手が回りにくくなり、体系的な取り組みが難しくなる
- ◆ 全体として統合されたガバナンスが難しくなる、個人従属的な活動が増え、またそのように見なされやすくなる傾向
- ◆ その後、アジア諸国の台頭や、わが国の医薬品開発の相対的地位低下にタイミングが一致

Table 23 米国・EU コンソーシアム参加企業

Abbott, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, ClinXus, GlaxoSmithKline, Entelos, Johnson & Johnson Pharmaceutical R&D, Eli Lilly, Merck & Co., Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Schering-Plough, Wyeth

済産業省、内閣府なども含めて、治験活性化5カ年計画を立ててがんばっています。皆様も参加を求められるとか、すでに参加されている方が多いと思います (Table 25)。

### 5. 当面する課題の克服に向けて

当面する課題の克服に向けては、ICHのからみからいうと、日本は発射台としてはいい位置にい

て、それに参画して、そういったハーモナイゼーションの事業を通じて方法論の近代化を目指してやってきたということが言えます。産官学は非常にスケアスなマンパワー、リソースで進めていく中で、本格的にICHが動くにつれてだんだん戦線が延びていった。残った問題がそもそも難しいということで、現在担当している方々は大変ご苦心されていると思います。そういう状況がありません (Table 26)。

Table 24 国際共同治験では

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆共通システム導入が原則                     <ul style="list-style-type: none"> <li>● EDC：医療機関のLAN設備等のIT整備が必要</li> <li>● 被験者登録管理システム：Internet based randomization system</li> </ul> </li> <li>◆使用言語</li> <li>◆治験実施医療機関と海外セントラルラボとの直接のやり取りが原則                     <ul style="list-style-type: none"> <li>● 集中検査用資材の供給、検体の送付など</li> </ul> </li> <li>◆使用（測定）機器の登録、使用方法のトレーニング等</li> <li>◆外国規制当局の査察・調査の受け入れ</li> <li>◆治験実施医療機関が実施すべき治験に関する責務の遂行</li> <li>◆治験コスト</li> </ul>
---

Table 25 新たな治験活性化5カ年計画

<ul style="list-style-type: none"> <li>◆目的；                     <p>国民に質の高い最先端の医療が提供され、国際競争力強化の基礎となる医薬品・医療機器の治験・臨床研究実施体制を確保し、日本発のイノベーションの創出を目指す。</p> </li> <li>◆5年後に期待される治験・臨床研究の姿；                     <ol style="list-style-type: none"> <li>①治験・臨床研究のコスト，スピード，質が米国等外国並に改善されている。</li> <li>②国際共同治験の実施数がアジア周辺国と同等以上の水準まで向上している。</li> <li>③国民が安心して治験・臨床研究に参加することが出来る体制が確保されている。</li> </ol> </li> </ul>
--

Table 26 当面する課題の克服に向けて (1)

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 国際共同治験に対する積極的な参加，それもプロトコル作成段階からの参画</li> <li>● 日本独自の申請資料要請項目やレギュレーション（もし、あれば）について、持続的かつ科学的な見直し・検討・協議とタイムリーな対応</li> <li>● 臨床試験，医薬品臨床開発に関する教育システムの一層の強化充実，それも基礎的な考え方から最新の医学・薬学の発展に対応できる知識までを含むもの</li> <li>● 医学・医療の領域における治験・臨床試験の位置づけの向上と，薬学領域の頑張り，学際的な踏みだしと努力</li> <li>● 医薬品の開発や審査に関係する者相互の対話，考え方の交換や議論の場の確立・充実と活用</li> </ul>
---

そもそも国際共同治験に追いつく努力の最中というところですが、このまま行ってしまうと、プロトコルは諸外国できちんと作って、そのプロトコルを墨守する。知恵を使うプロトコル造りの部分に参加しない、あるいはできないということになる。そうすると、あとは被験者をリクルートして、データをいただくのみという臨床的な力仕事になる。これは私の表現ではなくて、ある米国のCROの方の表現でしたが、rent-a-bodyといわれるのですね。非常に悲しい言葉だと思いました。

もともと日本は、知恵をどううまく使って貢献し、世界の中で地位を得て、経済的に生きていくかという状況にあります。例えば北里研究所の大村智先生とか、遠藤章先生とか、シーズの面では大変すばらしいものを世界に送っています。ポテンシャルはありますが、それを具体化し医薬品の姿にするための環境がどんどん貧しくなっていないか。もちろんそれは気がついていて、政府も努力をしているわけですが、外から見ると、さらに具体化のための精緻な議論や努力が必要なように思います。

もし日本独自の、それも歴史的な意義に立脚するような資料項目やレギュレーションがあれば、「ああ、日本ではこれが要るのか。それでは世界をもう一周してきたら、また声をかけてみよう」ということになって、その間に数カ国で承認が下りてしまう。また来てみると、まだ言っている。じゃあもう一周してみようと言っている間に、ドラッグラグがどんどん増えてしまう。ですから、そういった観点からもしっかり見ないといけない。

また、いわゆる医科学の進歩というのは言うまでもなく日進月歩であり、レギュラトリーサイエンスがそれに追いついているのかどうか。EMAの長官が同趣旨のお話をされていましたが、昔のセレンディピティに基づいた医薬品、低分子中心お薬の承認審査の方法やリクワイヤメントが、現在の再生科学とか、トランスポーターとか、ジーンとか、抗体薬とか、そういうものの審査に最適な形になっているのかどうか。これは医薬品医療

機器総合機構が正に大きなテーマとして努力しているところと思いますが、常に見直しが必要です。

それをきちんと体系立てて考えたり、教育したり、研究の中心に置いたりする部分がまだあまりない。では米国にあるのかということ、そうでもないとのことですが、いまや何か纏まった中心が必要だと思えます。

あとは、繰り返しになってしまいますが、治験や臨床試験の位置づけの向上、薬学領域のがんばりとか、学際的な踏み出しなども重要だと思えます。現在、幸いなことに医薬品総合機構が産業界、国民のご理解を得ながら、人員の強化を目指して進んでいると承知しています。最初から出来合いの審査官がおられるわけではなくて、日々の相互のディスカッションや、お互いに胸を借りたり、知恵を出したりする中から育てられるわけで、そのための学や産、患者などを含めた相互の対話、考え方の交換や議論の場の確立・充実と活用が、今こそ求められているのだと思えます。

他に、全体の生産性を向上する努力としては (Table 27)、あったほうが良いという資料は意識して求めない、作らない。医薬品の安全性の問題がこの数年どんどんクローズアップされてきて、なかなか申請は難しくなってきたという話がありますが、安全性問題は現在のコンベンショナルな方法を強化するだけでは解決しないかもしれませ

Table 27 全体の生産性を向上する努力

- 増加しやすい申請資料と、短時日で陳腐化・旧態化する資料作成・審査・評価方法
- 医薬品に求められる性質や情報の一層の体系化と科学としての領域の確立
- あったほうが良いという資料は作らない (資料の性質を理解した上で、意識して求めない)
- 医療の場で使われる医薬品として必要な情報のうち、どこ段階で何を明らかにするか、戦略の確立と共有
- 患者・医療従事者の当事者意識、一層の参画を求める

ん。そういったところでもっと知恵を出しながら、とにかくお互いに意識して、「nice to have」のようなものはもうやめる。

また、患者・医療従事者の当事者意識、一層の参画を求める。言うまでもなく、今私どもは大変困難な時期に直面しています。新薬を作るために被験者となつていただく患者さんにも、それなりの意識を持っていただく。そういう普及の努力をする必要があります。米国で地下鉄などに乗ると、難病などの財団の新聞広告が見られます。「こんなことが心配だったら、いつでもここへ電話をしてください」とありますが、日本は見たくてもない。そういったことで、いろいろな手段があるのではないかと思います。

次の問題としては、やはり新規化学物質がないと元気が出ません。薬学領域の先生方にぜひお願いしたいと思いますが、今外資系の研究所を中心

として、引越すわけではないけれども、中国で新設が進むのを横目で見ながら日本から消えてなくなるという状況があります。それをとやかく言うのではなくて、がんばらなければいけない。

また、できるだけフラットに物事を見ていく。韓国の2,000床クラスの治験施設、シンガポールの国際医療立国としての政策の見事さ、台湾規制当局の国際性、中国の実力と豊かな将来などは、きちんと認識しないと日本の将来を見誤ってしまうと思います (Table 28)。

繰り返しになりますが、中国、韓国、シンガポールなど、近年臨床開発に参入してきた国々は、1例あたりの費用、エントリー終了までの期間の短さ、データの信頼性が向上していることなど、産業界から見れば「why not」ということになるのではないかと思います (Table 29)。

2007年、FDAが100周年を迎えて、世界の20

Table 28 当面する問題の克服に向けて (2)

<p>◆新規化学物質 (NCEs) の創出</p> <p>◆医薬品開発や臨床研究に関する各種の刷り込み、誤解、思い過ごし、偏見、言い訳などの意識的、科学的かつ継続的な努力による克服</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●南蛮渡来の〇〇、黒船・明治御維新以来の舶来コンプレックスや、謂われのない「アジアの長兄的なムード感覚」などを、事実を直視することにより変える</li> <li>●今日の韓国の治験施設のアトラクティブネス、シンガポールの国際医療立国政策・日本を上回るGNI/人、台湾規制当局の国際性、中国の実力と将来、他の国の高等教育を受けた方々の語学・交渉力など……</li> </ul>
---

Table 29 臨床開発・治験は、ICHメンバー国などの競争力が低下し、相対的に近年臨床開発に参入してきた国々の寄与が大きくなってきている

<ul style="list-style-type: none"> <li>●中国、韓国、台湾、シンガポール、香港、タイ、ブラジルなど</li> <li>●施設の規模・従事者の能力向上、語学の克服、国の支援などからなる環境の整備</li> <li>●1例あたりの費用、エントリーと、エントリーから終了までの期間が短い、データの信頼性が向上、さらに「将来の市場可能性」</li> <li>●製薬企業による研究開発面でのさらなる投資</li> <li>●cf: 医薬品規制官庁サミット アジアでは、シンガポールが一番乗りで開催 (日本ではない)</li> </ul>
--



の医薬品規制官庁から代表を集めて、医薬品規制官庁サミットを開いて議論されたことがあります。2回目がヨーロッパということでアイルランドでした。3回目はアジア地域でどうだということになって、シンガポールが名乗りを上げました。もう会合自体は終わりましたが、シンガポールがアジアで最初に開催しています。たいしたものです。

では、どうしたらいいのか (Table 30)。ICHは何といってもブランドが確立しています。繰り返しになりますが、その再評価と創業者利益を認識して、ぜひ組織体制、人員、予算などを工夫してがんばる価値があるのではないかと思います。新聞報道では、医薬品医療機器総合機構に国際対応のための新しい組織ができると書いてありましたが、ひょっとしてこういうことであればすごいな、という感じを持っています。

アジアがどんどん出てくるということですが、これは米国やEUと日本は、今や同じ利害に立つ

ということかもしれません。高度な教育を受けた方々の雇用の機会、あるいは新たな治療法の提案という意味で、同じような立場であれば新たな協力のしかたが出てくるかもしれません。

また、日本では、伝統的なマイノリティとして「平家・海軍・国際派」というのがあるそうです。この裏側が日本のマジョリティですが、国際派はもっと主張しなければならない。また医学、薬学の研究では基礎と臨床の間に何となく見えないラインが引かれていて、ここからお互いに前へ出てはいけないという意識があります。これを実績などで塗り替えていく必要があります。

昔は「男子一生の仕事」という言葉がありました。今は医薬品開発や国際ハーモナイゼーションを「1人の人間、一生の仕事」とししなければならない。こういった問題を人生の一つの通過点としないでがんばるということだと思います。ご静聴ありがとうございました。

Table 30 当面する問題の克服に向けて (3)

- 確立している「ICHブランド」の再評価と創業者利益の再認識……組織体制、人員と予算
- 日本と同じ様な追われる立場にある (かもしれない) EUや米国との、協力の仕方の再検討
- 国際的な活動に対する認識、すなわち日本に伝統的に伝わる「平家・海軍・国際派」意識や、「基礎と臨床の間にあるコーラスライン」というような意識を、提案、発言、働きかけ、実績などで変えていく
- 一生の仕事として腰を据えて取り組み、「人生の一つの通過点」としない……人材を育てる

# 中国人と海外PKデータの比較

A comparison of pharmacokinetic data — Chinese and foreigners



Cui Yi-min  
Institute for Drug Clinical Trial, Peking University First Hospital

## 1. 各人種のCYPs遺伝子多型の頻度

新薬開発がグローバル化するなか、各国の規制当局をはじめ、開発関係者の間で薬物に対する反応の人種差が注目されていることは、ご存じのとおりです。特に開発過程においてPKやPDの人種差について検討することは、薬剤の国際開発には欠かせません (Table 1)。

ご承知のとおり、2007年に日中韓3国の保健担当大臣が閣僚会談を行い、今後の各国間の協力に関して基本的合意が形成されました。日中韓での協力テーマの一つが、新医薬品の開発推進の相互協力であり、その中で3カ国の官の間で民族差に関する科学的データを蓄積し、近い将来、東アジア

地域における共同臨床試験の実施と、そのデータを利用した迅速な開発、承認審査が目指されています。

欧米との国際共同治験においては、投与量の差や安全性の問題などがあります。一方、国際共同治験におけるアジア地域の重要性として、世界人口の約60%がアジア地域の民族であり、東アジアの中における人種差をどこまで考慮すべきか考える必要があります。中国の現状では、外国が原産の化合物のファースト・イン・マンは規制上認められていませんが、他国でフェーズI終了後で開発中、もしくは外国で市販されている薬剤の開発は、さかんに行われています。

私のいる北京大学第一附属病院臨床薬理研究機構でも、欧米や日本で開発中、もしくは市販されている薬剤のPK試験を多数実施しています。本日は、われわれが実施した薬剤のPK試験結果を欧米や日本の結果と比較しながら紹介したいと思います。

Table 2は民族間の異なるCYP不全例を示したものです。CYPの遺伝子多型によりいくつかの

Table 1 背景

- 新薬開発のGlobal化
- 日中韓の相互協力
- 中国における新薬開発の現状

Table 2 CYPの人種間差

- CYP2D6不全 : 欧米 (7%) > 東アジア (1%)
  - CYP2C19不全 : 欧米 (2%) < 東アジア (19%)
  - CYP2A6不全 : 東アジア (2-4%)
- 東アジア (中国, 日本, 韓国) 間では大差認めず

酵素で欠損例が知られていますが、これらの例では投与した薬剤が代謝されにくく、血中濃度が高いまま長時間維持され、毒性が発現することがあります。白人ではCYP2D6-5に起因するCYP2D6不全が比較的多く約7%、また主にCYP2C19-2に起因するCYP2C19の不全が2%あることが知られています。

一方、アジア人の特徴としては、CYP2C19の不全が19%と白人より多く、これはCYP2C19-2、CYP2C19-3の欠損に起因すると考えられています。また、アジア人ではCYP2A6-4の欠損に起因するCYP2A6の不全が2~4%存在するといわれています。いずれの人種でも、CYPの中の主要酵素であるCYP3A4やCYP2C9の不全例は少ないことがわかっています。

Table 3は、文化における各人種におけるCYPsの遺伝子多型を示したものです。CYP2C9-2、

CYP2C9-3、CYP2C19-17の発現頻度は、アジア人より欧米人で多く、CYP2C19-2は逆に欧米人で少ないことが示されています。一方、中国人、日本人、韓国人すべてのCYPs遺伝子多型のプロフィールは、ほとんど同じです。

同様にCYP2D6とCYP3A5の比較です (Table 4)。ここでも、欧米人とアジア人の間には発現率に大差を認める遺伝子多型が散見されますが、アジア人の間では先ほどと同様に大差を認めません。

## 2. PK試験自験例と外国データ

次に、過去にわれわれの研究室でPK試験を行った薬物の結果を紹介させていただきます。紹介する前に、以下の留意点があります (Table 5)。まず研究に使用した製剤は、海外試験と基本的に一致しています。2番目に、中国人のデータは人

Table 3 各人種のCYPs遺伝子多型の頻度-1

Gene	Genotype	Caucasian	Chinese	Japanese	Korea
CYP2C9	*1	0.89	0.95	0.93	0.93
	*2	0.23	0	0	0
	*3	0.21	0.05	0.07	0.07
CYP2C19	*1	0.91	0.9	0.81	0.81
	*2	0.26	0.52	0.56	0.45
	*3	0	0.7	1.6	1.2
	*17	0.33	0.01	0.01	0.01

Table 4 各人種のCYPs遺伝子多型の頻度-2

Gene	Genotype	Caucasian	Chinese	Japanese	Korea
CYP2D6	*1	0.55	0.50	0.61	0.51
	*2	0.27	0.28	0.26	0.30
	*3	0.05	0	0	0
	*4	0.29	0	0.01	0
	*5	0.03	0.12	0.13	0.15
	*10	0.08	0.73	0.52	0.67
CYP3A5	*1*1	0	0.07	0.05	0.06
	*1*3	0.08	0.41	0.34	0.37
	*3*3	0.85	0.52	0.61	0.57
	*1B/C AND *3*3	0.07	0	0	0

口の90%以上を占める漢民族の成績です。欧米人のデータについては一部の人種構成比は不明です。4番目に、海外データの出典は、治験薬概要書もしくは公表文献です。

世界中で広く使用されている向精神薬のリスペリドン2mg錠を単回投与した欧米と中国の結果です (Table 6)。C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>は大差ありませんが、T<sub>1/2</sub>, AUCが中国人では欧米人に対して約1.5倍

大きいことがわかりました。われわれの研究から、本剤のPKパラメータの人種間相違は、CYP2D6-10とMDR1のSNPsの人種差で説明できることが判明しています。

次は、向精神薬のオランザピン5mg錠を単回投与したときの欧米と中国の結果です (Table 7)。本剤の主要代謝酵素はCYP1A2, CYP2D6であり、本剤もP糖蛋白質の基質です。\*がついた中国人データは海外に住む中国人を対象とした結果です。まず中国人のデータの比較から、同じ人種でありながらC<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, T<sub>1/2</sub>は大差ないものの、AUCは約1.5倍異なります。また、中国人と欧米人との比較では、AUCを除き大差ありませんが、AUCは異なる2カ所の中国人データの間でした。この結果から、欧米と中国間で本剤のPKの相違は大きくないと考えられます。

Table 5 確認事項

- 地域が異なっても同一製剤使用
- 中国人データは漢民族の成績
- 欧米人データでは人種構成比は不明
- 海外データの出典は治験薬概要書もしくは公表文献

Table 6 Risperidone 2mg tablet

Parameter	Caucasian	Chinese
n	25	23
C <sub>max</sub> (μg·L <sup>-1</sup> )	13.12 (5.95, 31.51)	15.01 (7.74, 30.6)
t <sub>max</sub> (h)	1.00 (0.50, 3.00)	1.01 (0.50, 4.00)
AUC <sub>0-1</sub> (μg·L <sup>-1</sup> ·h)	43.72 (14.9, 188.35)	70.97 (25.84, 338.34)
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·L <sup>-1</sup> ·h)	46.01 (16.69, 195.27)	72.74 (26.41, 342.26)
t <sub>1/2</sub> (h)	3.6 (1.30, 5.70)	5.55 (1.77, 22.18)

Geometric mean (CV%)

主要代謝酵素はCYP2D6です。我々の研究から、本剤のPKパラメータの人種間相違はCYP2D6-10とMDR1のSNPsの人種差で説明できることが判明しています。

Table 7 Olanzapine 5mg tablet

Parameter	Caucasian*	Chinese*	Chinese
n	12	12	22
C <sub>max</sub> (μg·L <sup>-1</sup> )	6.94 (5.97, 7.91)	8.03 (7.46, 8.59)	7.51 (28)
t <sub>max</sub> (h)	6.00 (4.0, 10.0)	6.0 (2.0-8.0)	6.0 (3.0)
AUC <sub>0-∞</sub> (μg·L <sup>-1</sup> ·h)	299 (242, 344)	351 (304, 397)	220 (37)
t <sub>1/2</sub> (h)	31.2 (26.8, 35.6)	29.1 (25.3, 32.9)	28.2 (30)

Geometric mean (SD) ;

\* : Sathirakul K, Chan C, Teng L, Bergstrom RF, Yeo KP, Wise SD. Olanzapine pharmacokinetics are similar in Chinese and Caucasian subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2003, 56: 184-7.

本剤の主要代謝酵素はCYP1A2, CYP2D6であり、本剤はP-gpの基質です。

小児多動性障害治療薬であるアトモキセチンの結果です (Table 8). 代謝機能が正常の欧米人と中国人を比較した場合, 体重と用量補正後の  $C_{max}$  には大差を認めず,  $T_{1/2}$  も同様でした. 欧米人の代謝不全例では, 正常代謝例と比べて  $C_{max}$  は約2倍,  $T_{1/2}$  は約6倍になっています.

PDE-5拮抗阻害剤で勃起不全に用いられているタダラフィル20mg錠を単回投与した結果です (Table 9). 主要代謝酵素はCYP3A4です. 中国人と欧米人でいずれのPKパラメータも大差を認めていません.

バデナフィルはタダラフィルと同様, PDE-5拮抗阻害剤で, 勃起不全に用いられています. Table 10はバデナフィル20mg錠を単回投与した結果です. 主要代謝酵素はCYP3A4とCYP3A5です. 欧米の結果は, 患者を対象として年齢幅も大きくなっています. 中国人と欧米人でいずれのPKのパラメータも大差を認めていません.

血液凝固因子Xa阻害剤で, *in vitro*と*in vivo*でスロンピン活性を抑制するリバロキサパンの10mg錠を単回投与した結果です (Table 11). 欧米人と中国人とでは体内動態はほぼ同じでした.

Table 8 Atomoxetine

Dosage	20 ~ 75mg		40mg
	Caucasian ?		Chinese
	EM	PM	EM
n	200	25	16
$C_{max}$ [(ng/ml) / (mg/kg)]	568.11	1165.15	658
$T_{1/2}$ (h)	3.56	20.56	4.15

主要代謝酵素はCYP2D6です.

Table 9 Tadalafil 20mg tablet

Parameter	Caucasian	Chinese
n	18	24
$C_{max}$ (ng·mL <sup>-1</sup> )	297 (30)	274 (23.5)
$t_{max}^a$ (h)	2.00 (0.50-4.00)	4.00 (0.50-4.00)
$t_{1/2}^b$ (h)	17.3 (24)	18.7 (10.8-33.7)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h·mL <sup>-1</sup> )	6419 (32)	7370 (31.8)

Geometric mean (SD)

主要代謝酵素はCYP3A4です.

Table 10 Vardenafil 20mg tablet

Parameter	Caucasian	Chinese
n	21 (ED patients, 22-59 yrs)	8
$C_{max}$ (ng·mL <sup>-1</sup> )	19.3	17.71 (5.04)
$t_{max}^a$ (h)	0.66	0.67 (0.50-1.00)
$t_{1/2}^b$ (h)	4.44	2.77 (0.35)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h·mL <sup>-1</sup> )	69.8	50.89 (15.56)

Geometric mean (SD)

主要代謝酵素はCYP3A4とCYP3A5です.

本剤は肝代謝をほとんど受けず、80%が未変化体で排泄されることがわかっています。

アピキサバンもリバロキサバンと同様の血液凝固因子Xa阻害剤で、主要代謝酵素はCYP3A4ですが、75%が未変化体で排泄されることがわかっています。Table 12は、アピキサバン10mg錠を単回投与した中国人の結果です。日本人と欧米人の具体的なデータは示せませんが、治験薬概要書

によれば兩人種差はほとんどないようです。

エキセナチドは、メトホルミンかスルホニルウレア、もしくは両方を服用する2型糖尿病の補助として使用される皮下注の薬剤です。投与後のC<sub>max</sub>とAUCは兩人種でほぼ同じでしたが、T<sub>1/2</sub>は欧米人と比べて中国人は短い、皮下注射のためT<sub>1/2</sub>の人種差を比較するのは難しいと思われま (Table 13)。

Table 11 Rivaroxaban 10mg tablet

Parameter	Caucasian	Chinese
n	8	8
C <sub>max</sub> (µg/l)	141 (15.5)	143.2 (0.91)
t <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	2.00 (0.50-2.50)	2.25 (1.00-4.00)
AUC <sub>τ</sub> (µg·h/l)	1020 (14.9)	1022 (0.13)
t <sub>1/2</sub> (h)	9.07 (61.8)	7.57 (18.45)

Geometric mean (CV%)    aMean ± SD

Table 12 Apixaban

Parameter	Caucasian	Chinese	Japanese
n	*	24	*
Age (years)	*	35 (32, 39)	*
Weight (kg)	*	63.1 (54, 68)	*
Height (cm)	*	163.7 (152, 169)	*
Sex (m/f)	*	8m, 4f	*
C <sub>max</sub> [ng/ml]	*	233.9 (26)	*
T <sub>max</sub> [h]	*	3 (2, 4)	*
AUC <sub>0-last</sub> [h.ng/ml]	*	2273 (27)	*
t <sub>1/2</sub> [h]	*	11.4 (3.6)	*

主要代謝酵素はCYP3A4です。

Table 13 Exenatide injection 10µg (i.c)

Parameter	Caucasian*	Chinese
n	ND	12
C <sub>max</sub> (pg/mL)	315	315 [28.6]
AUC <sub>0-∞</sub> (pg·h/mL)	~ 880	837 [23.6]
t <sub>max</sub> (h)	2.1	1.00 [1.00-2.00]
t <sub>1/2</sub> (h)	2.4	1.25 [0.880-1.87]
V <sub>z</sub> /F (L)	28.3	21.7 [18.0]

Geometric Mean [CV%] ; a median (range) ;

\* : Bray GM. Exenatide. *Am J Health Syst Pharm.* 2006, 63, 411-8.

プロトンポンプ阻害剤であるランソプラゾール 30mg錠を単回投与したときの、3地域の結果です (Table 14)。主要代謝酵素はCYP2C19です。地域間でPKパラメータに大差を認めません。われわれの研究では、CYP2C19の遺伝子多型がランソプラゾールの代謝に影響を及ぼすと考えられ、またMDR1の多型が吸収に影響を及ぼすことが示唆されましたが、体内動態には人種差を認めません。

シロドシンは前立腺肥大症に伴う排尿障害の治療薬です。シロドシン4mgと8mgカプセルを単回投与した結果を、中国人と日本人で比較しました。シロドシンはCYP3A4とP糖蛋白質の基質です。いずれの用量でも両人種間のPKパラメータに大差ありません (Table 15)。

Table 16は欧米人、日本人および中国人におけるインスリン抵抗性改善薬ピオグリタゾン 30mg錠を単回投与した結果です。主要代謝酵素はCYP3A4とCYP2C8です。C<sub>max</sub>は、欧米人に比べアジア人で若干大きいものの、AUCには大差を認めませんでした。

ピオグリタゾン投与のときの代謝物の体内動態を、中国人と日本人で比較しました。主要代謝物であるMetabolite-IIIとMetabolite-IVのいずれも、両人種で体内動態に大差を認めません (Table 17)。

以上紹介した各人種のAUCをTable 18に示しました。日本人のデータがないので、皆様にお願いします。50%以上異なるデータを白抜きで示しました。

Table 14 Lansoprazole AG-1749 30mg Tablet

Parameter	Caucasian	Chinese	Japanese
n	27	24	24
Age (years)	24.48 ± 4.5	34.9 ± 3.0	21.40 ± 1.3
Weight (kg)	75.01 ± 6.4	65.3 ± 7.1	63.34 ± 7.0
Height (cm)	177.78 ± 6.4	170 ± 10	172.68 ± 6.1
Sex (m/f)	25m, 3f	24m	24m
C <sub>max</sub> (ng/ml)	910.78 ± 414.57	911.0 ± 354.0	992.8 ± 384.34
T <sub>max</sub> (h)	1.90 ± 1.22	2.19 ± 1.09	1.917 ± 0.8805
AUC <sub>0-last</sub> (h·ng/ml)	2229.71 ± 2370.12	2564.4 ± 1120.5	2152.9 ± 1224.65
t <sub>1/2</sub> (h)	1.22 ± 0.71	1.52 ± 0.64	1.13 ± 0.35

主要代謝酵素はCYP2C19です。MDR1 C3435Tが吸収に影響を及ぼす。

Table 15 Silodosin Capsule

Parameter	4 mg		8 mg	
	Japanese	Chinese	Japanese	Chinese
n	6	8	6	8
T <sub>max</sub> (hr)	1.42 ± 1.77	2.0 ± 1.5	2.25 ± 1.73	1.9 ± 1.6
C <sub>max</sub> (ng/mL)	32.06 ± 8.33	26.70 ± 7.48	59.33 ± 17.55	48.47 ± 12.35
AUC <sub>0~tn</sub> (hr·ng/mL)	114.54 ± 13.86	136.82 ± 46.38	327.68 ± 76.71	270.17 ± 54.66
t <sub>1/2</sub> (hr)	4.74 ± 2.67	5.40 ± 2.09	4.52 ± 0.44	6.69 ± 1.98
CL/F (L/hr)	36.09 ± 4.91	32.2 ± 15.5	26.22 ± 7.08	32.7 ± 5.9
V/F (L)	189.1 ± 42.2	164.1 ± 82.9	149.2 ± 57.5	125.3 ± 60.2

Mean ± SD

SilodosinはCYP3A4とP糖タンパクの基質です。

Table 16 Pioglitazone 30mg tablet

Parameter	Pioglitazone		
	Caucasian *	Japanese	Chinese
n	26	8	24
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	1.05	1.4 ± 0.2	1.50 ± 0.45
$t_{max}$ (h)	1.75	1.8 ± 0.4	1.46 ± 0.69
$AUC_{0-t_n}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	10.56	11.6 ± 2.2	11.22 ± 2.60
$t_{1/2}$ (h)	---	5.4 ± 1.7	7.58 ± 3.21

Mean ± SD

\* : Wong H, Ozalp Y, Lainesse A, Alpan RS. In vivo bioequivalence of oral antidiabetic agents: pioglitazone tablets. (Canada)

主要代謝酵素はCYP3A4とCYP2C8です。

Table 17 Pioglitazone metabolites

Parameter	Metabolite-III		Metabolite-IV	
	Japanese	Chinese	Japanese	Chinese
n	8	24	8	24
$C_{max}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	0.3 ± 0.0	0.25 ± 0.08	0.6 ± 0.1	0.49 ± 0.11
$t_{max}$ (h)	11.5 ± 2.1	11.94 ± 6.14	14.8 ± 4.0	13.33 ± 5.23
$AUC_{0-t_n}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	12.8 ± 2.1	10.90 ± 3.55	25.0 ± 4.7	22.78 ± 5.04
$t_{1/2}$ (h)	25.0 ± 4.7	20.09 ± 4.13	23.8 ± 2.7	21.07 ± 3.99

Mean ± SD

Table 18 薬剤の主要代謝酵素と各人種に投与後のAUC

	主要代謝酵素	欧米人	中国人	日本人
Risperidone	CYP2D610	43.72 (25)	70.97 (23)	—
olanzapine	CYP1A2, CYP2D6	299 (12)	220 (22)	—
Atomoxetine	CYP2D6	568 (200)	658 (16)	—
Tadalafil	CYP3A4	6419 (32)	7370 (31.8)	—
Vardenafil	CYP3A4, CYP3A5	69.8	50.89 (15.56)	—
Rivaroxaban	—	1020 (14.9)	1022 (0.13)	—
Apixaban	CYP3A4		2273 (27)	
Exenatide	—	~ 880	837 [23.6]	—
Lansoprazole	CYP2C19	2229.71	2564.4	2152.9
Silodosin	CYP3A4	—	327.68	270.17
Pioglitazone	CYP3A4, CYP2C8	10.56	11.22	11.6

数字は平均値, ( ) は例数



### 3. まとめ (Table 19)

11種類の薬剤で中国人と欧米人、日本人のPKパラメータを比較しました。その中で、リスペリドンのみ中国人と欧米人で比較的大きな差異を認めました。中国人と日本人の比較では、体内動態に大きな差を認めた薬剤はありませんでした。以上で私の発表を終わらせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

#### <Q&A>

**座長 (熊谷)** リスペリドンがかなり違うという結果でしたが、リスペリドンの中国で使われている承認用量と欧米での承認用量というのは、かなり違うのでしょうか。それとも同じですか。

**Cui** 同じです。まず1mg、二、三日後に2mgとなっています。

**座長 (熊谷)** ということは、薬物動態の違いは承認用量にあまり影響していないということでは

しょうか。

**Cui** そうですね。これは中国の承認の問題の一つです。

**座長 (熊谷)** われわれが以前調べたところでは、日中の承認用量はかなり違います。大きいものは3倍、4倍というのがありましたが、たぶん日中では民族差はないけれども、承認用量だけが違うということなんではなかろうか。

それなら、先生が見せてくださったデータで日本のデータがないのは、データがこの世に存在しないのではなくて、見せられないということでしょうか。

**Cui** 探しましたが、日本人のデータはないかもしれません。

**座長 (熊谷)** 論文等で公開されていないということですか。

**Cui** そうです。

**座長 (熊谷)** では、どこかにはありますので、ぜひ見せられるようにしていただけたらと思います。企業の方たちにお問い合わせしたいと思います。ありがとうございました。

Table 19 まとめ

- 11種類の薬剤で中国人と欧米人、日本人のPKパラメーターを比較した。
- Risperidoneのみ中国人と欧米人で比較的大きな差異を認めた。
- 中国人と日本人の比較では体内動態に大きな差を認めた薬剤はなかった。

## 国内外の医薬品の用法・用量について

Different Dosing for drugs approved in Japan, the United States, and Europe



中西 民二\*1, 2 佐藤 淳子\*3

Tamiji Nakanishi Junko Sato

独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第一部  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Office of New Drug I

### はじめに

他の国で入手可能な医薬品が日本では承認されていないということが、最近よく世の中の話題になっています。私どもPMDAとしても、必要とされる医薬品については可能な限り速やかにその有効性、安全性を確認し、その医薬品を待っている患者さんのもとへ届けたいと思っています。そのような観点において、国際共同治験というツールは非常に有用であると考え、その促進に努めているところです。

欧米においては、国際共同治験などと銘打たなくても、多国にまたがる医薬品開発はこれまでも数多く実施されてきていますが、本邦においては日本国内のみの開発が長年にわたり実施されてきており、複数の国にわたる開発の経験は著しく少ないのが現実です。したがって、国際共同治験という新しい開発方法に取り組んでみると、種々の障壁に直面することでしょう。しかし、これらは決して乗り越えられない障壁ではないと思います。これらの障壁をいかに解決していくか。われわれは、これが現状の最大の課題であると考えています。

われわれは、治験相談等を通して開発を行う製

薬企業が、どのような課題を抱えているのかを目の当たりにすることがしばしばあります。どの企業も長い時間をかけて悩んでこられたあとがうかがえますが、中には悩む前に一言いっていただければ、いとも簡単に解決できる問題である場合も少なくありません。

今回は、日ごろ医薬品の開発についての相談や審査を行っている立場から、用法・用量の問題についてお話しさせていただければと思います。

### 1. 用法・用量の国内外差について

まずPMDAの佐藤淳子がFDAの審査官と一緒に、米国および日本における医薬品の売上高上位100品目を対象に、用法・用量の比較検討を行った結果をご紹介します (Table 1)。約半数の医薬品において、日本の承認用量が欧米よりも低用量であったことがわかりました。また、欧米間で用量が異なった38の医薬品のうち、32は米国のほうが高用量であったとされています。

Table 2では、各国で承認用法・用量が異なった薬剤の一部を抜粋して示しています。丸で囲ったものは、日本の承認用法・用量が他の承認国と比較して低かったことを示しています。では、なぜ承認された用法・用量が、国内外で異なってい

\*1 写真と筆頭著者は、発表者。

\*2 現所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構新薬審査第四部

\*3 現所属：独立行政法人医薬品医療機器総合機構安全第二部

Table 1 用法・用量の国内外差は？-1

◆米国・日本のトップセールス100の医薬品について用法・用量の異同を検討

Malinowski HJ, Westelinck A, Sato J, Ong T. Same drug, different dosing: Differences in dosing for drugs approved in the United States, Europe, and Japan. *J. Clin. Pharmacol.* 2008 Aug; 48: 900-8.

- 約半数の薬で日本の承認用量は欧米より低い
- 欧米間で用量が異なった38医薬品のうち、32は米国の方が高用量

るのか。いくつか例をあげてみたいと思います。

まずロスバスタチンについてご紹介します。Fig. 1は、ロスバスタチン投与における薬物動態を日本人と欧米人で比較したものです。ここでは20mgと40mgで比較を行っていますが、左のグラフがAUC、右のグラフがC<sub>max</sub>を示しています。いずれのグラフにおいても、欧米人に比べて日本人では約2倍高い値を示していることがおわかりかと思いますが。

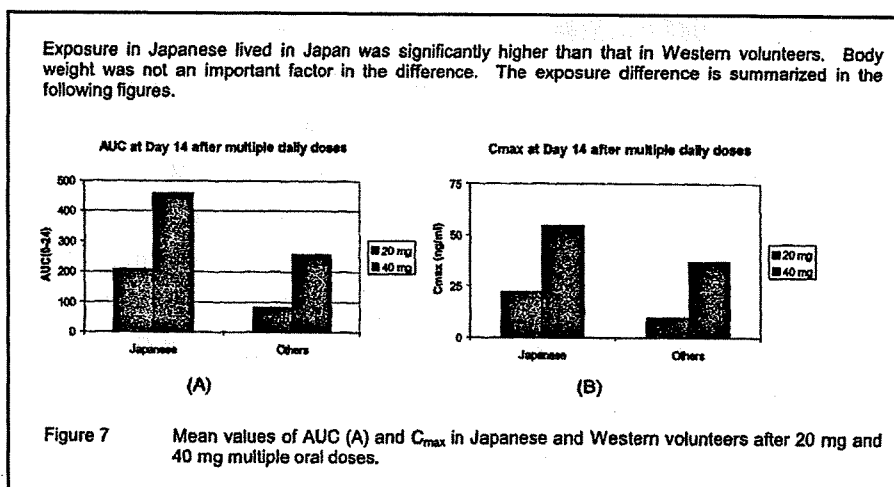
また用量反応関係についての解析から、日本人

Table 2 用法・用量の国内外差は？-2

Drug Name	United States	European Union (United Kingdom)	Japan
Amoxicillin/ clavulanate <sup>a</sup>	750-1750 mg (125 mg clavulanate/dose)	750-1500 mg (125 mg clavulanate/dose)	750-1000 mg <sup>b</sup> (125 mg clavulanate/dose)
Cefdinir <sup>a</sup>	600 mg 300 mg bid or 600 mg once daily	Not approved	300 mg 100 mg tid <sup>b</sup>
Cefuroxime <sup>a</sup>	250-1000 mg	250-1000 mg	750-1500 mg
Ciprofloxacin IV <sup>a</sup>	400-1200 mg	200-800 mg	600 mg
Clarithromycin <sup>a</sup>	500-1500 mg	500-1500 mg	600 mg <sup>b</sup>
Fluconazole <sup>a</sup>	100-400 mg In mucosal candidiasis: 100-400 mg	50-400 mg In mucosal candidiasis: 50-100 mg	60-400 mg
Itraconazole <sup>a</sup>	200-600 mg	100-400 mg	100-200 mg <sup>b</sup> ; maximum 200 mg
Levofloxacin <sup>a</sup>	250-750 mg once-daily regimen	250-1000 mg once-daily or bid regimens	400-600 mg bid or tid regimens
Terbinafine <sup>a</sup>	250 mg once daily	250 mg once daily	125 mg <sup>b</sup> once daily
Diclofenac extended release <sup>a</sup>	100 mg	75-100 mg	75-100 mg
Ketoprofen <sup>a</sup>	200-300 mg	100-200 mg	150 mg <sup>b</sup>
Nabumetone <sup>a</sup>	1000-2000 mg	1000-2000 mg	600 mg <sup>b</sup>
Amlodipine <sup>a</sup>	5-10 mg	5-10 mg	2.5-5 mg <sup>b</sup>
Benazepril <sup>d</sup>	10-40 mg 80 mg gives increased response	10-20 mg Dosing in Belgium; not marketed in United Kingdom	5-10 mg <sup>b</sup>

Malinowski et al, *J. Clin. Pharmacol.*, 2008.

Fig. 1 Ethnic difference in PK



で2.5mgの用量を投与したときのLDL-C変化率は、欧米人に5mgの用量を投与したときとほぼ同様の結果が得られるなど、日本人の用法・用量は欧米のほぼ半量で同等の薬効が認められました (Fig. 2)。このようにロスバスタチンは、薬物動態および用量反応関係の比較から、国内外で異なる用法・用量が設定されることになりました。

次は抗菌薬の代表としてセフェム系薬をあげます (Table 3)。代表的なセフェム系薬の承認用法・用量は、いずれも1日0.5から1gの1日2回を中心に用法・用量が設定されていることが知られています。各薬剤の抗菌力も異なりますし、薬物動

態も異なっています。例えばセフトリアキソンについては、他のセフェム系薬に比べて消失半減期が大きく異なっており、はたして既承認の用法・用量は、それぞれの薬剤にとって至適な用法・用量であるのか考えなくてはいけないのかもしれない。

同じく抗菌薬であるドリペネムですが、抗菌薬の用法・用量については、PK/PDの考え方から検討を行うことが広く知られており、カルバペネム系薬であるドリペネムの薬効は、MIC以上に維持される時間の割合、time above MICと相関するとされています。

Fig. 2 How about E/R ?

LDL-C(F式)		プラセボ* 11例	本薬群					
			1 mg 15例	2.5 mg 17例	5 mg 12例	10 mg 14例	20 mg 18例	40 mg 13例
前値 <sup>a</sup> (mg/dL)	平均	190.04	184.04	184.93	181.27	182.19	185.84	181.00
	±SD	±13.79 (15例)	±14.96 (16例)	±11.89 (18例)	±12.06 (15例)	±15.93 (15例)	±15.93 (19例)	±10.40 (14例)
6週時値 (mg/dL)	平均	182.00	117.40	101.29	86.58	92.50	76.22	62.08
	±SD	±16.03	±20.45	±13.38	±11.13	±39.48	±14.32	±8.39
変化率 (%)	平均	-3.88	-35.63	-44.99	-52.49	-49.60	-58.32	-65.77
	±SD	±7.74	±10.29	±6.35	±5.83	±20.94	±9.22	±5.04
	p値 <sup>b</sup>	-	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

a: -2, -1, 0週時の平均値、b: Williams検定 (対プラセボ)

LDL-C(F式)		プラセボ* 12例	ロスバスタチン群					
			1 mg 13例	2.5 mg 13例	5 mg 17例	10 mg 16例	20 mg 13例	40 mg 18例
前値 <sup>a</sup> (mg/dL)	平均	196.8	188.7	188.6	192.8	190.0	183.8	184.2
	±SD	±15.0	±17.0	±14.8	±15.8	±16.2	±16.9	±19.3
6週時値 (mg/dL)	平均	182.0	119.9	108.8	106.7	90.7	75.2	67.8
	±SD	±23.3	±15.0	±14.5	±16.6	±20.4	±19.8	±16.4
変化率 (%)	LS mean	-7.3	-36.2	-42.7	-44.5	-52.4	-58.9	-63.4
	±SE	±2.5	±2.4	±2.4	±2.1	±2.2	±2.4	±2.1
プラセボ群との比較	差 (%)	-	-28.9	-35.4	-37.1	-45.1	-51.6	-56.1
	差の95%CI	-	-35.7	-42.2	-43.5	-51.6	-58.5	-62.5
	p値 <sup>c</sup>	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
		-	~-22.1	~-28.6	~-30.8	~-38.6	~-44.6	~-49.6

Table 3 セフェム系薬の承認用法・用量

セフェム系薬	承認用法・用量
セファゾリン	0.5 ~ 1.0g, 1日2 ~ 3回
セフメタゾール	0.5 ~ 1.0g, 1日2 ~ 4回
セフトリアキソン	0.5 ~ 1.0g, 1日1 ~ 2回
セフトジジム	0.5 ~ 1.0g, 1日2 ~ 4回
セフェピム	0.5 ~ 1.0g, 1日2回