

Table 4は、*in vitro* simulationによりドリベネムをそれぞれの用法・用量で投与したときのtime above MICを示しています。この非臨床の検討からは、250mg×3回/日の用法・用量が、500mg×2回/日よりもより高い有効性が期待されていたにもかかわらず、治験の段階においては増量規定として500mg×2回/日の検討が中心に行われ、250mg×3回/日の用法・用量については十分な検討が行われませんでした。

機構としては、本剤の審査においてこの問題点を指摘していました。本剤の有する効力を十分に発揮するために、さらなる用法・用量の検討が必要であると結論づけており、現在、製造販売後臨床試験において250mg×3回/日の有効性、および

安全性の情報収集が実施されています (Table 5)。

このような開発では、その医薬品の持てる能力を最大限に引き出しているとは言えないと思います。このように、一定の有効性、安全性が確認されている場合には、その医薬品を承認するものの、至適な用法・用量についてさらなる検討を行うように指示しています。

一方、米国での用法・用量についてはいかがでしょうか。米国においては、多少の副作用が認められても、最大の効果が得られる用法・用量が選択される傾向にあったと考えられ、結果、冒頭にもご紹介した論文にも報告されているように (Table 1)、米国では日本や欧州よりも高い用量が承認されている状況にあります (Table 6)。

Table 4 Time above MIC (TAM) を超えている時間の割合

	time above MIC (% , 30 - 60分点滴静注時)				
	0.25 µg/mL (80%)*	0.5 µg/mL (86%)	1 µg/mL (88%)	2 µg/mL (91%)	4 µg/mL (96%)
250 mg × 2回/日	43.3 - 45.6	36.0 - 38.2	28.6 - 30.8	21.1 - 23.1	13.5 - 15.1
500 mg × 2回/日	50.6 - 52.9	43.3 - 45.6	36.0 - 38.2	28.6 - 30.8	21.1 - 23.1
250 mg × 3回/日	65.0 - 68.3	54.0 - 57.3	42.9 - 46.3	31.7 - 34.8	20.2 - 22.7
500 mg × 3回/日	75.8 - 79.4	65.0 - 68.3	54.0 - 57.3	42.9 - 46.3	31.7 - 34.8

□ : TAM25%以上

■ : TAM40%以上

* : 2002年臨床分離株のうち申請適応菌種 (1,311株) における、該当する数値以下のMICを示した菌株の占める割合 (%)

Table 5 ドリベネムの例

[審査結果]

- 1) 提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤 (250mg×2回/日) は類薬であるMEPM (500mg×2回/日) と有効性・安全性において同程度であると判断した。
- 2) 本剤の有する効力を最大限に発揮できる用法・用量としては、250mg×3回/日、500mg×3回/日などの候補が考えられるが、本申請で提示された臨床データパッケージでは、これらの用法・用量での有効性・安全性が必ずしも十分に検証されたとは言い難く、引き続き、市販後臨床試験及び特別調査において検証していく必要がある。
- 3) 本剤の副作用としては、特に肝機能検査値異常が懸念されることから、本剤高用量投与時、また、超高齢者及び重症・難治性感染症患者等への投与時における安全性については市販後調査において早期に情報収集する必要がある。

(審査報告書より抜粋)

しかしながら、米国においては、一度承認された医薬品についても、承認後に用法・用量の適切性についての検討が行われた結果、用法・用量の変更がなされている医薬品も多く、そのような変更の約8割は用量を減ずる変更であったとの報告もあります。

その報告は、2002年に「*Pharmacoepidemiology and Drug Safety*」に公表された論文ですが、1980年から99年の20年間に米国で承認された499剤のうち、比較検討可能であった354剤について調べたところ、21%にあたる73剤で用量変更が行われていました。さらに、その73剤のうち58剤、79%は用量を減量する変更がなされていたという報告です (Table 7)。

この論文における結果を見てみると、米国にお

いてはどちらかといえば有効性重視、すなわち副作用のリスクが増大してもより高い効果を好む傾向にありましたが、広く多くの患者さんに使用してみると、リスクの大きさから用量を下げねばならなくなったという事例が多いと言えるのではないのでしょうか。ご存じのことかと思いますが、近年、FDAは「FDA's Drug Safety Initiative」を公表し、安全対策の充実を図っています。それもこのような背景が原因なのかもしれません。

2. 国際共同治験における用法・用量の問題

さて、ここから国際共同治験に視点を戻して、用法・用量に関する問題点についてお話ししたい

Table 6 米国における用法・用量について

- 米国においては、多少の副作用が認められても最大の効果が得られる用法・用量が選択される傾向にあった。
- 米国ではより高い有効性が追求されてきた結果、日欧よりも高用量が承認されている状況にある。
- しかしながら、米国においては、一度承認された医薬品についても、承認後に用法・用量の適切性についての検討が行われた結果、用法・用量の変更がなされている医薬品も多い。そのような変更の約8割が用量を減ずる変更であったとの報告もある。
(Postmarketing drug dosage changes of 499 FDA-approved new molecular entities, 1980-1999 *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11: 439-446)

Table 7 最大効果の追求がベストか？

- ◆FDAが1980年から1999年の間に承認した新規有効成分含有医薬品のうち調査可能であった354医薬品について検討。
 - 73有効成分において、安全性の観点から承認後に用量変更。
 - うち79% (58成分) は減量。
 - 特に、過去に比して近年の方が減量している医薬品が多く、1980-1984年に承認された成分に比して、1995-1999年に承認された成分ではその数は3.15倍であったとされている。
 - このようなデータを見てみると、米国においても効力追求のみならず安全性とのバランスを重視する傾向が高まってきていると言えるかもしれない。
(Postmarketing drug dosage changes of 499 FDA-approved new molecular entities, 1980-1999 *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002; 11: 439-446)
- ◆FDAにおいては、「FDA's Drug Safety Initiative」を公表し、組織改革も含め、安全対策の充実がなされつつある。

と思います (Fig. 3)。これまでの医薬品の開発は、国内独自で開発していたことから、対照薬は開発対象疾患に対する国内の標準的な治療薬を選択することがほとんどでした。

しかし近年、国際共同開発がさかんになるにつれ、対照薬選択に関する問題が生じてきました。例えば海外に本社がある製薬企業の場合、国際共同治験における対照薬は、海外の主要な市場における標準的な治療薬が選択されているのではないのでしょうか。この場合、選択された対照薬が国内で承認されていない薬剤であったり、対照薬の用法・用量が国内での標準的な用法・用量と異なっていたりすることが、大きな問題となっています。

国際共同治験を実施するに際して、はたしてそのような対照薬を選択することでよいのでしょうか。開発を急ぐあまり、国内の医療実態をかえりみず、仮に国内未承認薬が対照薬として臨床試験が実施されたとしても、未承認薬、つまり使った

ことのない薬剤との力関係を評価したエビデンスは、臨床の現場に問題なく受け入れられるのでしょうか (Table 8)。

また、国内の標準的な用法・用量と異なる用法・用量で比較試験を実施した場合、新たに開発された薬剤の有効性や安全性について十分な理解が得られるのでしょうか。承認され、臨床現場に流通させることが可能になったのちも、医薬品が医療現場にスムーズに浸透するように、医療現場がその薬剤を使用する上で、なるべく活用しやすいようなエビデンスが得られるように、また医療現場の信頼が得られるような開発をするべきではないかと考えています。

さて、国際共同治験の対照薬として選択した薬剤の承認用法・用量が、国内外で異なる場合について、なぜ国内外で異なる用法・用量が設定されてきたのか。その背景について一度考えてみたいと思います (Table 9)。

Fig. 3 対照薬選択

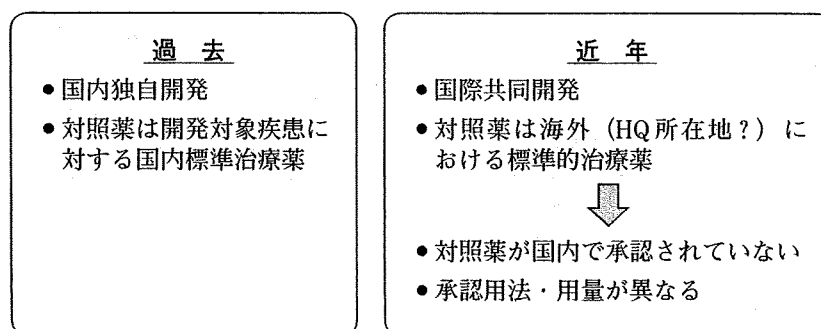


Table 8 どのように解決するか?

- ◆ 目先の開発を速やかに進めることだけでなく、医療現場の信頼が得られるような開発をすべき
 - 使ったことのない薬との力関係は?
 - 使ったことのない用法・用量との比較?

Table 9 なぜ異なる用法・用量に?

- ◆ 日本の承認用法・用量が決定された経緯は?
 - 忍容性 (生物学的? 精神的?)
 - データがないだけ?
 - ◆ 臨床現場の使用実態は?
 - 承認用法・用量と使用実態が異なっているのであれば、既承認用法・用量の是正も考慮
(例: ABK など)
- 能率的な開発と被験者安全性確保

考えられる理由としては、国内外で副作用の発現頻度や重篤度が異なることや、抗菌薬などのように、国内外で下痢などの副作用の発現頻度や重篤度に大きな違いがないものの、日本人はそれらの副作用に対する許容できる度合いが欧米人に比べて低く、欧米より低い用量で開発せざるをえなかったことなどがあげられると思います。

一方で、臨床現場では広く用いられている用法・用量が、承認用法・用量と異なっており、対照薬の用法・用量の設定に悩む場合もあるかと思えます。この場合には、臨床現場では広く用いられている用法・用量を対照薬の用法・用量として選択することも、考え方としてはあると思います。ただし、この場合、既承認の用法・用量を臨床現場における一般的な用法・用量に是正すべく、並行して用法・用量の検討や評価が必要ではないでしょうか。

なお、国際共同治験の例ではありませんが、抗菌薬であるアルベカシンについては、当初の承認時には1日2回投与で承認されていましたが、承認後における国内外の様々な検討により、1日1回投与方法がより適切であることが明らかとなり、臨床現場で広く使われるようになっていました。その後、1日1回投与が申請され、現在は臨床実態と承認用法・用量が一致しています。

以上のように、承認用法・用量が異なる理由としては複数の理由が考えられることから、その背景を十分に理解した上で検討する必要があると思います。医薬品の開発会社としては、より効率的な開発を進める必要があることは理解します。しかし、医薬品が実際に投与される被験者の安全性を確保する観点も忘れてはならないと思います。

では、以上の問題解決に対して、われわれはどのようなことができるのでしょうか (Table 10)。製薬企業だけでも、行政だけでも、国際共同治験の推進は難しいと思います。さらなる効率的な開発のために、国際共同治験は重要なツールだと思います。それをうまく取り入れていくためには、医療従事者、製薬企業、行政など、医薬品開発を取り巻く人たちが、各々の考える問題点を共通認識し、患者に必要とされているものは何かをまず考えた上で、問題点の解決のためには何ができるのかを、相互に検討していくことが重要であると考えています。

今回は用法・用量についてご紹介しましたが、それ以外にもいくつかの問題があり、それらを一度に解決するのは非常に難しいと思います。ですから、プライオリティが高い問題から、PMDA、製薬企業、医療従事者、学会など、それぞれの立場でできることを話し合うことが重要だと思います。

PMDAとしては、これまでの審査における経験を生かして、開発段階の早期で国際共同治験にかかわる問題について有益なアドバイスができればと思っています。例えば先ほど例にあげた対照薬の用法・用量が国内外で異なる理由が、副作用の発現頻度や重篤度が欧米に比べて高い薬剤の場合には、日本人における副作用の程度にもよりますが、海外の用法・用量で国際共同治験を実施することも可能ではないかと思っています。

もちろん先ほども申し上げたように、このような設定が臨床現場で受け入れられるのかについても、十分な検討が必要だとは思っています。ただし、この場合、日本人での忍容性を慎重に確認した上

Table 10 問題解決のために…

<p>◆患者に必要とされているものは何か？</p> <p>◆洗い出された問題について</p> <ul style="list-style-type: none"> ● どのような順で？ ● どのように解決するか？ <p>◆解決のために各Stakeholderが出来ることは？</p>

で国際共同治験に参加することを考慮する必要があると考えます。また、臨床試験としては実施できたとしても、結果として日本人のほとんどで減量や休薬、投与中止が行われた場合には、日本人での用法・用量についてさらなる検討が必要となるリスクが伴うことが想定され、開発者としてはこれらの点を十分に認識した上で、国際共同治験を実施すべきであると考えています。以上です。どうぞ清聴ありがとうございました。

<Q&A>

座長（熊谷） 用法・用量の問題というのは非常に悩ましい問題です。先ほど言われたように、国際共同試験をするときの用法選択は非常に問題だと思いますが、今発表していただいた内容からすると、用量反応がたぶん違うだろう、あるいはPK/PDが違うだろうというものに関しては、あらかじめ国際共同治験において日本人の群では低い用量を設定する等のやり方が考えられるという

ことですね。

中西 はい。例えば日本人の曝露量が欧米人に比べて明らかに高いという場合には、異なる用量で設定していくという考え方も十分あると思います。

座長（熊谷） 何が何でも同一用量とか、明らかにPK/PDが違うのに同じだと言い張って同じプロトコルでやらないようにする。そういう意味ですね。

中西 もちろん同一用量で実施するというのもありうるのですが、その場合はリスクが伴う。その後実際に試験をした結果、日本人で副作用が多いとか、その他問題点が生じるリスクもありますので、そこのところは慎重に考えていただきたいと思います。

座長（熊谷） 私もそのへんをよく企業の方に申し上げるのですが、だいたい同じだと言い張ることが多いように思います。中西先生、ありがとうございました。

* * *

三極における医薬品承認用量の多様性の分析

Exploring international differences in approved dose



Frank Arnold* 草間 真紀子
小野 俊介 杉山 雄一

Frank Arnold Makiko Kusama Shunsuke Ono Yuichi Sugiyama
東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学教室
Pharmaceutical Regulatory Science, Graduate School of
Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

はじめに

このような機会を設けていただき、心より感謝しております。先ほどのお話と若干かぶる部分が出てきますが、私はアカデミアの立場から承認用量に関するお話をしたいと思います。

1. 研究の背景と方法

まず背景ですが、遺伝的・文化的背景の異なる民族間ですので、至適投与量は同一とは限らないということが言えます。そういうことがあって、日本では欧米と同様に、自国民のデータをもとに最適と判断される用量が選択されます。ただ、Cui

Yi-min先生のお話にもあったように、日本がここまできちんとやっているというのは、アジアではめずらしく、その他の国々では、それぞれFDAの用量をそのまま自国の承認用量としてアクセプトしているということがあります (Table 1)。

そういうこともあって、日本でわざわざ費用もかけ、時間もかけて用量設定試験をしています。そういうことが本当に必要なのかという疑問の声があがってきます。この議論があることはいいことですが、残念なことに、どれぐらいの差があるのか、なぜ差があるのかということについて、定量的なデータを示した上での議論ではなく、いわばデータがないまま「これは正しいことなのか。正しくないことなのか」という議論が先走っているという現状があります。

Table 1 背景①

- 遺伝的・文化的背景の異なる民族間では、投与量は同一とは限らない。
- 日本では、欧米と同様に、自国民を対象にした用量設定試験を実施し、それに基づき最適と判断される用量が選択される。
- 一方で、日本での用量設定試験に要する時間・費用の観点から、欧米諸国と異なる用量設定の必要性を疑問視する意見もある。
- 申請・承認用量の選択には、患者側の要因、試験実施上の各種制約、用量を選択する者の好み等多数の要因が関係しているが、それらの関係の定量的な分析は従来ほとんど行われていない。

* 写真と筆頭著者は、発表者。

Table 2 背景②

◆先行研究

- Wardell, ICH1 1991
- 安原一, 内田英二, 内藤周幸, ICH2 1993
- 景山茂, 臨床医薬 2006
- 五味晴美, 週刊医学界新聞 2006
- Malinowski et al., J Clin Pharmacol 2008

上記研究において, 定量的な要因の分析は行われていない

→本研究において, 医療用医薬品承認用量の日米蘭の差異に影響する因子を調査する.

Table 3 方法①

第一部:

◆2001-2007年に日本 (JP) で承認された医薬品を対象に, JPと米国 (US) の用量比 (US/JP) を調査し, 要因の回帰分析を行った.

- 小児適応承認申請は除外
- ワクチンは除外
- 経口投与, 注射剤以外は除外

* unit of analysis is formulation plus indication

Table 4 方法②

第二部:

◆中枢神経系用薬及び循環器官用薬について全医薬品へと範囲を広げ, オランダ (NL) を含めた三極で承認されている医薬品を対象に用量比の差異を調査・解析した.

- CNS: US 72 and NL 73 eligible
- CVS: US 77 and NL 79 eligible

* unit of analysis is compound plus ROA

Table 5 用量の差異

極量, 通常維持用量上限, 初期用量上限の順位で, 日米又は日蘭の双方で用法用量に明記されているものの商をとった.

海外 極・最大維持・最大初期用量
本邦 極・最大維持・最大初期用量

単位の換算が不可, その他比較困難な品目は除外

今回, この問題についてお話ししたいと思います, これは決して新しいトピックではなく, ICH-E5の案が出される前からこの話がありました. ICH1でW. M. Wardell先生がこの問題に関して言っていました. それに答えるようなかたちで, 安原一先生, 内田英二先生, 内藤周幸先生が研究を行い, 実際にその用量の違いがどうなっているかということ調べてものが, ICH2で発表されています (Table 2).

最近のものでは, これは網羅的な研究ではなく薬効群別ですが, 景山茂先生の場合は糖尿病薬に関する研究で用量差のことについてお話をされています. 五味晴美先生は, 日本の抗菌薬の承認用量があまりにも低いということを報告されています. また, ごく最近では, 中西民二先生の発表にもありましたが, もう少し網羅的にベストセラートップ100の薬について用量の差がどうなっているかという研究もあります. しかし, このような研究において, 定量的な数値化したような分析は行われておりません.

今回の発表は, われわれの教室で行っている研究の一つで, 医療用医薬品承認用量の日米蘭の差異に影響する因子を調査するというものです.

研究は, 大きく2部で構成されています. 第一部では, 最近の薬を対象としております. 2001年から2007年の間に日本で承認された薬を対象に, アメリカの用量がどうなっているか, その背景因子はどうなっているかということ調べてものです (Table 3).

第二部では, 中枢神経系用薬と循環器官用薬について, 現在日本で薬価収載されている全医薬品に範囲を広げて, さらにオランダを含めた三極間で用量の差がどうなっているかということ調査しております. 第二部では, 中枢神経系用薬ではアメリカが72品目, オランダが73品目で, 循環器官用薬ではアメリカが77品目, オランダは79品目がそれぞれ解析の対象となりました (Table 4).

用量の差異の数値化についてです. 海外で使われている維持用量の上限あるいは最大量の上限を, 日本の維持用量上限, 最大量の上限で割った

ものを採用しています。初期用量も別に計算していますが、今回紹介するデータではそれは反映されていません (Table 5)。

2. 第一部の結果と考察

Table 6は第一部の結果です。最近の薬を見たものですが、2001年から2007年で137品目が対象になりました。まずは薬効分類別に用量の差異がどうなっているかを検討しましたが、それを検討する際に少し分類を変えてみました。JSCCの分類では、化学療法剤と抗生物質製剤、生物学的製剤が、実際の薬効と必ずしも一致しないと感じましたので、抗生物質製剤と抗菌作用を有する化学療法剤を抗生物質と新しく分類して、化学療法剤の中にあつた抗ウイルス剤を抗ウイルス剤として再分類しました。したがって、JSCCの分類とは多少異なります。

Fig. 1はヒストグラムですが、左のほうに用量比の軸があります。アメリカの用量÷日本の最大用量です。右のほうに薬効分類がありますが、抗ウイルス剤のほうは分布の幅が狭くて、抗ウイルス剤で一つだけアメリカの用量が日本の2倍とい

うのがあります。中枢神経系用薬、循環器官用薬、抗生物質では、分布の幅がもっと広がっております。

次に、Fig. 2はその同じ用量比を希少疾病医薬品であるか、それ以外の優先審査品目であるか、通常審査品目であるかによって分けたものですが、一番手前が通常審査品目です。それに比べると優先審査品目と希少疾病医薬品は分布が狭いのが目立ちます。優先審査品目の場合はポツポツとありますが、基本的に希少疾病医薬品と優先審査品目では、アメリカと日本の用量が同じというものが比較的多く見られます。

右のほうは、新有効成分含有医薬品とそれ以外のものを表しています。若干の差は見られますが、審査区分ほどの大きな差は見られません。

Table 6 第一部～結果①

◆	経口投与&注射剤：137品目が対象
◆	薬効分類は次のように再分類：
●	抗生物質製剤+抗菌化学療法剤 → 抗生物質
●	抗ウイルス化学療法剤 → 抗ウイルス剤

Fig. 1 第一部～結果②

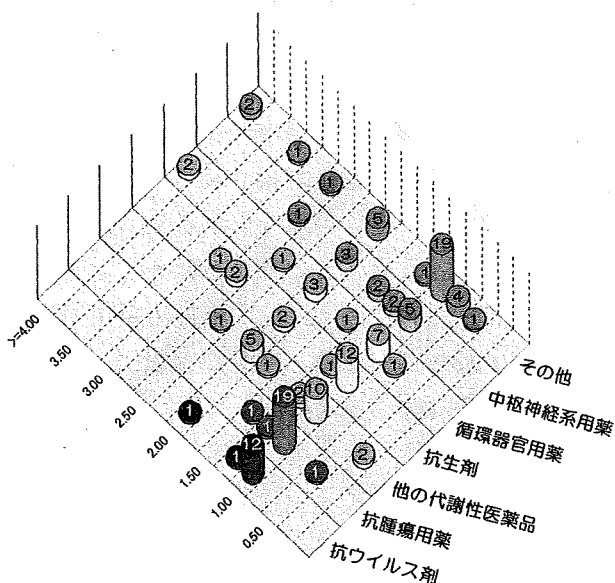
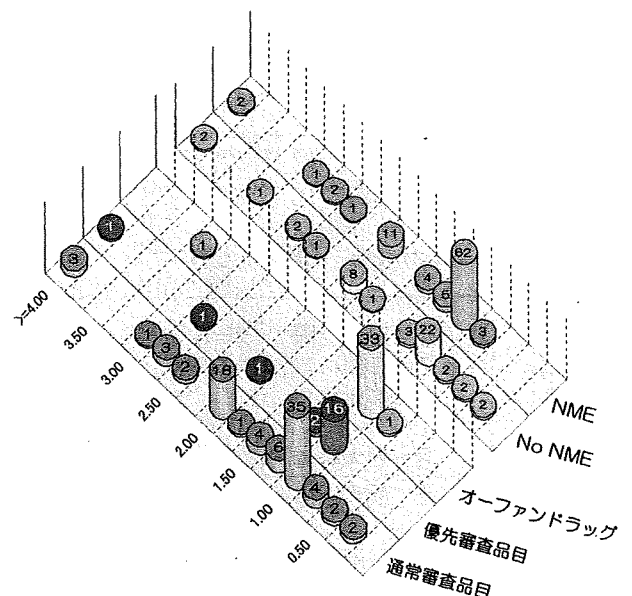


Fig. 2 第一部～結果③



次に薬の投与経路と用量の記載方法がどうなっているか (Fig. 3). per body というのは例えば 20mg などのドーズのことを指していて、その下が体表面積や、体重によって用量が変動する医薬品です。これを見てわかるのは、経口薬では用量比が 2.0 という品目が比較的多いのですが、注射剤のほうでは比較的小さい。また、用量の書き方についても、per body の場合だと用量比 2.0 の品目が比較的多いのですが、体表面積あたり、kg あたりという書き方の場合は少ないです。

今度は内資系、外資系と、ブリッジング戦略の有無でも分けてみました (Fig. 4). 外資系企業では目立って日米の用量が同じというのが高い。それが内資系だと、特に日米とも同じ用量というのが高いとは言えず、外資系の場合と比較してヒストグラムがフラットになっています。

ブリッジングに関しては、n 数の差があることからはっきりとしたことは言えませんが、パッと見たところでは、ブリッジングをした場合は、用量比が 1.0 または 2.0 になる場合がほとんどであることが言えると思います。ブリッジング戦略を用いた品目は、米の承認用量と同様の用量、或いは米の用量のちょうど半分を、日本の用量として採用する傾向があるように見えます。

以上、Fig. 1 ~ 4 のグラフで示しましたが、要

因がいろいろありますので、これが一番影響している因子だというのは言いにくいことから、それを手助けするために回帰分析も行いました (Table 7, 8). 先ほど紹介した要因を入れています。用量比が 1.0 を超えるものをいわゆる positive outcome としました。

グラフではお示ししませんでしたでしたが、用法・用量の記載方法があります。日本の用法・用量で「適宜増減」という記載がよく見られます。おもしろいことに、その適宜増減の記載があるというものでは、用量比が 1.0 を超えるということが比較的多く見られます。適宜増減という記載がある場合には、米のほうの用量の高いものが比較的多いということになります (Table 7, 9).

逆に比較的小さいというのはオーファンドラッグのほうです。これはオッズ比というものですが、これが 0.04、適宜増減のほうは 5.07 と、非常に強い傾向です。先ほどのブリッジングについては、今回は 1.0 で区切っていますので何も出ていませんが、単純に数を数えたら用量比が 2.0 を超える品目の割合は、ブリッジングなしで 104 のうちの 11、ブリッジングありでは 33 のうち 1 つでした。

第一部のまとめになりますが、日米間の用量の差異は薬効群で異なります (Table 10). ただし、抗生剤、循環器官用薬、中枢神経系用薬では、優

Fig. 3 第一部～結果④

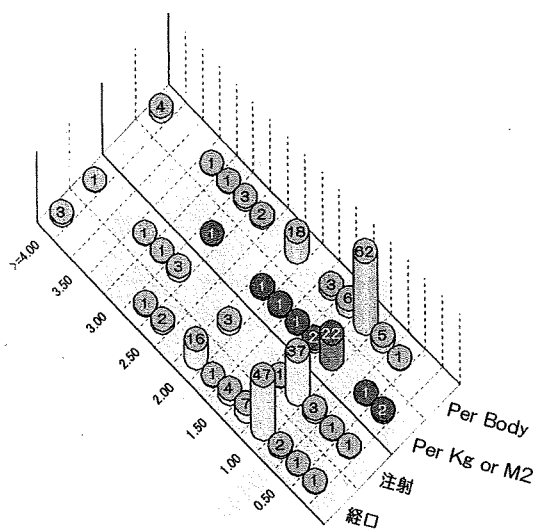
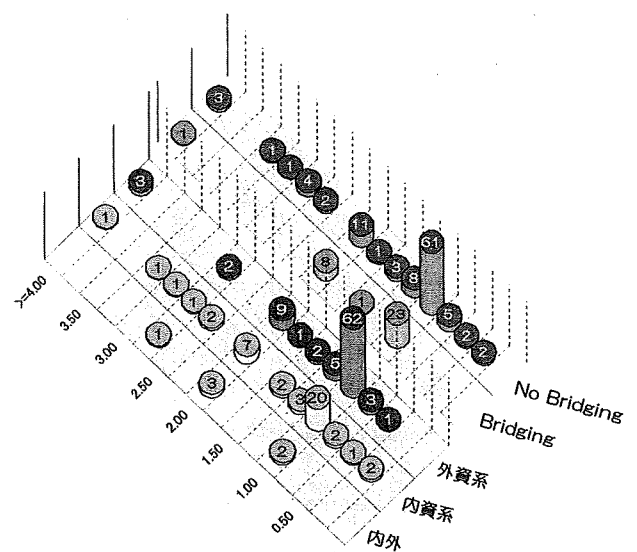


Fig. 4 第一部～結果⑤



先審査品目とオーファンドラッグが少ないことがうかがえるため、薬効群が影響しているというよりは、こちらの影響が主なのではないかと考えられます。また、適宜増減の記載でも違いが見られましたので、用量の差異を考える際には、記載方

法の違いにも注目しなければならないと思います。

今回はグラフでお示ししませんでしたでしたが、承認申請年に関する時期的効果、承認申請年によって用量比が高い傾向にあるとか、低い傾向にあるとか、そういうことは見られませんでした。

Table 7 第一部～結果⑥-1

	Odds Ratio	Std. Err.
薬効分類：中枢神経系用薬 (13)	0.97	0.94
循環器官用薬 (15)	1.19	0.96
抗生剤 (18)	1.34	0.96
代謝性医薬品 (21)	1.90	1.31
腫瘍用薬 (22)	0.57	0.60
抗ウイルス剤 (14)	1.46	1.63
その他 (34)	1.00	
投与経路：内服 (85)	1.00	
注射 (52)	0.63	0.39
単位：per body (106)	1.00	
per m2/per kg (31)	1.15	0.91
用法用量の記載：適宜増減の記載無し (109)	1.00	
適宜増減の記載有り (28)**	5.07	3.54
申請区分：新有効成分含有医薬品 (91)	1.00	
その他 (46)	1.17	0.61
資本区分：内資系 (43)	1.85	0.94
外資系 (88)	1.00	
内・外 (6)	2.33	2.47
申請年	0.94	0.10
ブリッジング戦略：ブリッジング無し (104)	1.00	
ブリッジング有り (33)	0.71	0.39
審査区分：通常審査 (81)	1.00	
優先審査 (21)	0.78	0.57
希少疾病 (35)**	0.04	0.05

** p < 0.05

Table 8 第一部～結果⑥-2

用量比が1.0を超える場合を Positive Outcome とし、

- 薬効分類
- 投与経路
- 単位
- 「適宜増減」の有無
- 新有効成分含有医薬品の有無
- 資本の内外
- 申請年
- ブリッジングの有無
- 審査区分

を説明変数とした Logistic 回帰

Table 9 第一部～結果⑥-3

適宜増減の記載ありのものには、米の方が用量が高いものが比較的多い。

希少疾病品目に関しては、米の方が用量が高いものが比較的少ない。

用量比が2.0を超える品目の割合はブリッジング無しで 11/104、ブリッジング有りでは 1/33。

Table 10 第一部～考察

- 日米間の用量の差異は薬効群で異なる。抗生剤、循環器官用薬、中枢神経系用薬では比較的優先審査品目、希少疾病医薬品が少ないことがうかがえるため、差異の要因の一つとして考えられる。
- 用量の差異を考える際には、用法用量の記載方法の違いに注目することも重要であることが示された。
- 承認申請年に関する（用量比への）時期的効果は見られなかった。

3. 第二部の結果と考察

第二部です。薬価収載されている中枢神経系用薬及び循環器官用薬全薬剤で、アメリカとオランダのいずれかで承認されているものを採用しております。もちろんなければ比較が不可能です。日本では各薬効分類で150ぐらいあったものが、結局他の国にはないものも多く、半分以上が落ちて、このような品目数になっております (Table 11).

Fig. 5も単純なヒストグラムですが、オランダと日本の用量比の分布図です。用量比1.0のところにピークが見えて、用量比2.0のところにもピークが見えます。左のほうが中枢神経系用薬、右側

が循環器官用薬です。中枢神経系、循環器官用薬ともに用量比2.0の品目が非常に多いことがわかります。

Fig. 6はアメリカと日本の用量比ですが、だいたい同じような感じのヒストグラムになっています。

Table 11 第二部～結果①

<p>◆中枢神経系用薬:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● US/JP 72品目 ● NL/JP 73品目
<p>◆循環器官用薬:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● US/JP 77品目 ● NL/JP 79品目

Fig. 5 第二部～結果②

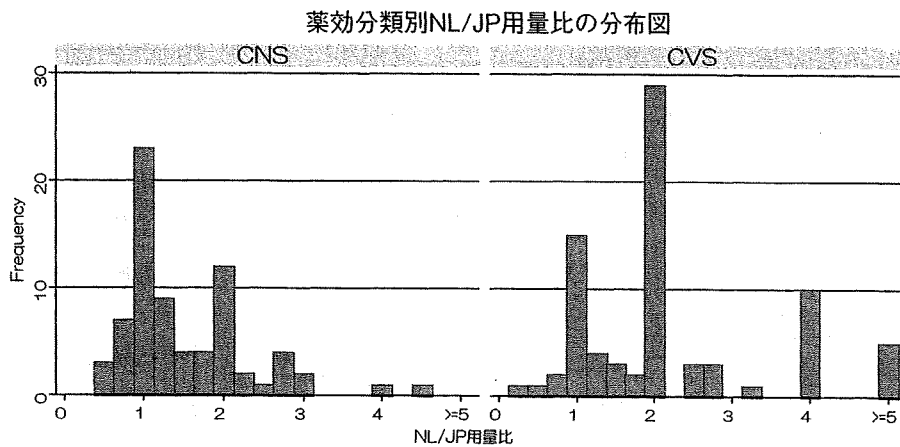
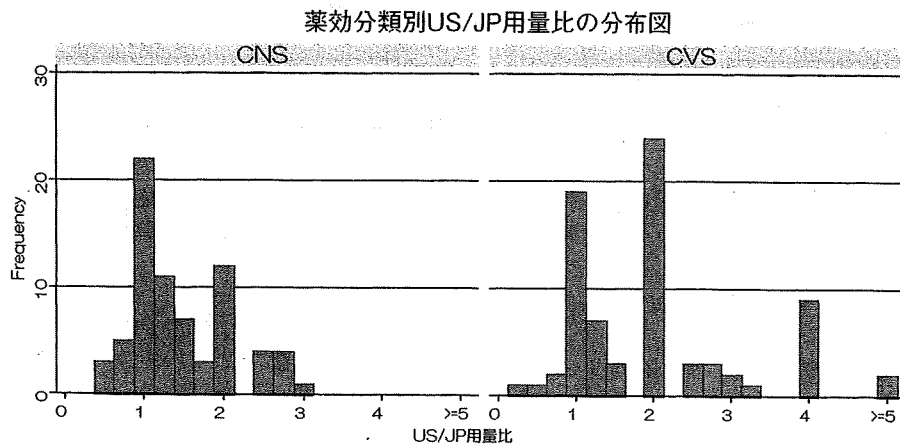


Fig. 6 第二部～結果③



先ほど、適宜増減の用法・用量の記載方法もよく見なければいけないということを申し上げましたが、こちらでもやっています (Table 12). 日本とアメリカとオランダの用法・用量の記載の方法で、この8つの項目に分けて検証しました。目立つところは、アメリカでは用法・用量の記載にいわゆる臨床試験成績を引用している薬剤が多いことです。もちろん日本の添付文書にも、臨床(試験)成績の項目がありますが、アメリカでは用法・用量の記載に、例えばはじめは10mgから投与して、具体的にどこまで投与していいかという記載はなく、臨床試験ではここまで投与したということが、dosage and administrationの欄に書いてあります。

第二部の考察です (Table 13). 用量比の分布

は多峰性であり、1.0と2.0が最頻値でした。これは、用量設定が倍数、整数倍比で行われていることが多いためではないかと考えます。第一部同様、やはり記載方法の違いに注目することが重要であるということが示唆されました。

また、図ではお示ししていませんが、経口薬に比べ、注射剤では用量比が1を超える品目は比較的少なく、第一部同様、承認年に関する時期的効果は見られませんでした。昔は用量比が高い傾向にあった、低い傾向にあった等という発言を否定しているわけではありませんが、データとしてははっきりとしたものが出てきませんでした。

今後の取り組みですが、今回いくつか海外用量が日本用量より高いという現象に起因する要素を示せたかと思えます (Table 14). 私が所属する

Table 12 第二部～結果④

用法用量記載内容	日本	U.S.	オランダ
通常用量 (範囲) 記載あり	68 (56%)	71 (58%)	66 (55%)
通常用量 (ポイント) 記載あり	39 (32%)	22 (18%)	34 (28%)
漸増明記	13 (11%)	25 (21%)	22 (18%)
漸増示唆	22 (18%)	21 (17%)	22 (18%)
効果不十分時用量明記	19 (16%)	17 (14%)	17 (14%)
極量明記	50 (41%)	44 (36%)	66 (55%)
開始用量明記	43 (35%)	77 (63%)	70 (58%)
臨床試験成績の引用	0 (00%)	28 (23%)	0 (00%)

日本の用法用量は、開始用量の記載が比較的少ないこと、また米以外では臨床試験成績が用法用量で引用されていないことが分かる。尚、米で臨床試験成績が引用されていない薬剤では9.6%が、引用されている薬剤では28.9%が用量比>1であった。

Table 13 第二部～考察

- 用量比の分布は多峰性であり、1.0及び2.0が最頻値であった。これは、用量設定が倍数で行われていることが多いためと思われる。
- 第一部同様、用量の差異を考える際には、用法用量の記載方法の違いに注目することも重要であることが示唆された。
- 経口薬に比べ、注射剤では用量比が1を超える品目は比較的少ない。
- 承認年に関する (用量比への) 時期的効果は見られなかった。

Table 14 今後の取り組み

- 今回、海外用量>日本用量の現象に起因する要素の幾つかを定量的に示せた。
 - 各薬剤の申請パッケージ内の薬物動態パラメータや、臨床試験の種類などの変数を盛り込んだ更なる研究が必要である。
- 今後の取り組み：
- 承認用量と drug PK characteristics との関係を調査
 - 申請パッケージ内の臨床試験の種類の定量化

教室では、本研究をチームで行っていて、私が今申し上げたようなものを見ていて、ほかの者が申請パッケージ内の薬物動態パラメータのほうを見えています。これ以外に、申請パッケージ内の臨床試験の種類などによって、用量比への影響が出てくるのかということも調査していく予定です。

<Q&A>

座長 (熊谷) 非常に興味深い結果ですね。

座長 (渡邊) オーフアンドラッグと優先審査品目で日米間の用量差が比較的少ないとおっしゃいましたが、その理由を先生はどうお考えになっていますか。

Arnold これも、数値で示せないとはっきりとしたことは言いたくないというアカデミアの強い癖がありますが、日本人のデータがない、あるいは非常に少ないから、向こうのデータを採用せざるをえないという現状が関係しているのではないかと思います。

座長 (渡邊) 可能性として、例えば希少疾病の場合には、リスク/ベネフィット評価の重み付けが、より有効性を重視する側に傾くことは考えられませんか。治らなければいけない。あるいは病気がよくなるということを重視するために、アメリカと同じように、リスクというよりもむしろ有効性を追求するから、用量が比較的近くなるという可能性はいかがですか。

Arnold 可能性としてはあると思います。

座長 (熊谷) それと同じで、内資系と外資系では、外資系のほうが有効性を重視するというお話ですね。

Arnold 先ほどの話にもあったと思いますが、たしかにそのように言われています。ただ、外資

系及び内資系の好みそのものを数値化するのは困難ですので、それをどうやってモデルに組み込むかというのが、現在も検討中のところですよ。

座長 (熊谷) 樹形図分析などが非常に向いているのではないかと考えて拝見しました。

Q 今のお話の中で2回ほど出てきたのは、要するに経口剤だとわりにきれいな人種間の差が出てきていますが、注射剤はあまり差がないということですね。

Arnold いや、注射剤であまり差がないとは一概には言えません。

Q 少ないというようなお話だったと思うんですよ。2回ほど出てきました。

Arnold そうですね。1.0を超えるか否かというところだけの話をしたらということですよ。ただ、薬の用量の差というのは、用量比が1.0を超えていたら差があるとみなすか、それとも2倍以上違っていたら差が出ていると定義するのか等、定義によって結論が大きく変わってくる可能性があります。

Q お話の中で、PKとの関係の解析を今後やりになるということですが、今の印象として、要するに注射剤と経口剤に大きく分けると、やはり標的が違いますね。そのほうが重要なのか。一般に言われていることは、体内動態というのは、注射の場合には大きな差は出てこない。人種間もそうだし、個人間もそうです。経口の場合には、そういうものが大きいので、今の段階でどちらのほうが大きいのか。印象で結構です。

Arnold チームでやっていて私の担当のところではないので、あまり深い話はできないのですが、AUCが必ずしも用量比ときれいに相関しているということはないのではないかとというのが印象です。

第1部 考慮すべき点, 明確にすべき点, 改善しなければならない点

海外主導プロトコルに関して — 医師の立場から

The problems concerning the clinical trial of an overseas initiative protocol —
From a doctor's viewpoint



小林 洋一* 渡辺 則和 河村 光晴 浅野 拓 丹野 郁

Yoichi Kobayashi Norikazu Watanabe Mitsuharu Kawamura Taku Asano Kaoru Tanno

昭和大学内科学講座循環器内科学部門

Division of Cardiology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

久保 由美子 俵積田 ゆかり 日比野 文代 川村 芳江 内田 英二

Yumiko Kubo Yukari Tawaratsumida Fumiyo Hibino Yoshie Kawamura Eiji Uchida

昭和大学病院臨床試験支援センター

Clinical Trial Support Center, Showa University Hospital

はじめに

私に与えられた命題は「海外主導プロトコルに関して—医師の立場から」ということですので、プラクティカルな話になりますが、DRI5165という2005年に行われた国際共同治験に参加した経験を主にお話したいと思います。

1. Babydaroneの国際共同治験の概要

これはBabydaroneという薬で、不整脈に使う薬ですが、この国際共同治験の問題点としては、本邦では治験の進行が非常に遅いという問題が一つあります。それから、コントロール薬、あるいは実薬対照が本邦で未承認である。あるいは先ほどから出ているように、承認されていても、海外の用量では本邦では未承認である。また、治験中のデータ転送がセントラルに送られるので、入手するのが遅れる。あるいは言葉の問題、機器が日本で売っていない。かなり不慣れなものを使わなければいけない。海外のセントラルラボとのコンタクトが現場で必要である。このような問題もあります (Table 1)。

Table 2は心房細動/粗動を対象としたプラセボ対照の二重盲検用量設定試験ですが、一つ大きな特徴はアミオダロンを実薬対照として使う。アミオダロンというのは非常に副作用の強い薬で、そこが問題となりました。

Table 1 国際共同治験問題点

治験内容自体
1. 本邦では治験の進行が遅い
2. コントロール薬あるいは実薬対照が本邦で未承認
3. 承認されていても海外の用量で本邦では未承認
4. 治験中のデータ転送が遅延する
言語と機器
1. 英文のプロトコル
2. 海外の機器で取り扱いが不慣れ
3. 海外とのコンタクトが現場で必要

Table 2 SSR149744C (Babydarone)

心房細動/粗動を対象とした SSR149744Cの プラセボ対照二重盲検 用量設定試験 アミオダロンを実薬対照 (Calibrator) として
--

* 写真と筆頭著者は、発表者。

日本では60症例を集める。施設は10です。参加するかどうかということで何施設かで話をしました (Table 3)。

その時の問題点から話していきたいと思いますが、治験は6群に分けてありました。もうプロトコルが既にできあがっていました。この6群の中に塩酸アミオダロンが入っていました。治験対象患者は心房細動、心房粗動です。本邦ではアミオダロンは主に致死的な不整脈に使う薬で、唯一心房粗動で適応がとれているのは肥大型心筋症に伴う場合のみです。この治験では用量も問題で、これをloading dose 600mgで10日ほど使って、それ

から200mgに減らすということでしたが、これは日本の用量と全然違う。本邦でもアミオダロン高用量の安全性が保証できるのかということが、一番問題になりました (Fig. 1)。

Table 4はアミオダロンのドラッグ・インフォメーションに載っている警告ですが、施設の限定があったり、患者の限定があったり、患者への説明と同意、副作用に関する注意、相互作用に関する注意などが載っています。具体的には副作用が非常に多い。当初、オーファンドラッグで104例中63例に副作用が認められた。そのあとに、途中で1,248例を分析すると、副作用が44.6%あった。また、主な副作用として、肺の障害が8.5%、角膜の異常が8.5%、甲状腺を全部合わせると15%となっています。特に肺障害のほうは致死的なものを含み、肺線維症、あるいは間質性肺炎が3%出ます。われわれもかなり慎重に使う薬です。

日本での適応は、心室細動、心室頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動ですが、これはすぐに血行動態が破綻してしまうので、この心房細動には使っていないことになっています。導入期が400mgで、維持期が200mgという用量で使いますが、他のフランス、イギリス、アメリカを見ると、フランスでは導入期が600から1,000mg、イギリスでは600mg、アメリカでは800から1,600mgと大量を投与しています。維持期もアメリカでは400mg、イギリスでは200mg、フランスでも400mgということで、本邦とはまったく異なっています (Table 5)。

Table 3 参加国と目標症例数 (DRI5165)

国名	施設数	目標症例数
アメリカ合衆国	15	90
カナダ	14	78
オランダ	12	72
日本	10	60
オーストラリア	10	60
ドイツ	9	54
ポーランド	6	36
ハンガリー	5	30
アルゼンチン	4	24
フランス	5	24
イタリア	5	24
スウェーデン	4	24
ロシア	4	24
スペイン	4	24
チリ	2	12
デンマーク	2	12
スイス	3	12
合計	114	660

Fig. 1 DRI5165国際共同治験

各国の塩酸アミオダロンの承認状況が異なる

投与群：SSR149744C 50mg群、100mg群、200mg群、300mg群及びプラセボ群、塩酸アミオダロン群の計6群

対象患者：心房細動/心房粗動

アミオダロン (Calibrator) の用法・用量：

1日目～10日目：600mg (loading dose)

11日目以降：200mg



アミオダロン高用量に対する安全性を保證するデータが必要

Table 4 本邦でのアミオダロン高用量の安全性が保証できるか？

【警告】	
1. 施設の限定	本剤の使用は致死的不整脈治療の十分な経験のある医師に限り、諸検査の実施が可能で、緊急時にも十分に対応できる設備の整った施設でのみ使用すること。
2. 患者の限定	他の抗不整脈薬が無効か、又は副作用により使用できない致死的不整脈患者にのみ使用すること。[本剤による副作用発現頻度は高く、致死的な副作用（間質性肺炎、肺肺炎、肺線維症、肝障害、甲状腺機能亢進症、甲状腺炎）が発現することも報告されているため。「4. 副作用」の項参照]
3. 患者への説明と同意	本剤の使用に当たっては、患者又はその家族に本剤の有効性及び危険性を十分説明し、可能な限り同意を得てから、入院中に投与を開始すること。
4. 副作用に関する注意	本剤を長期間投与した際、本剤の血漿からの消失半減期は19～53日と極めて長く、投与を中止した後も本剤が血漿中及び脂肪に長期間存在するため、副作用発現により投与中止、あるいは減量しても副作用はすぐには消失しない場合があるので注意すること。
5. 相互作用に関する注意	本剤は種々の薬剤との相互作用（相互作用の項参照）が報告されており、これらの薬剤を併用する場合、また本剤中止後に使用する場合にも注意すること。

4. 副作用	<p>総症例104例中、副作用は63例（60.6%）に認められた。主な副作用は、甲状腺機能異常27件、角膜色素沈着22件、血清T₃値上昇12件、T₄値の増加10件及びTSH上昇10件であった。（承認時）</p> <p>総症例1,248例中、副作用は556例（44.6%）に認められた。主な副作用は、肺機能障害107件、角膜色素沈着106件、甲状腺機能低下96件、甲状腺機能異常55件及びTSH上昇40件であった。（再審査終了時）</p>
--------	--

Table 5 主要国の適応症及び用法・用量

国名	効能・効果	用法・用量
フランス	<ul style="list-style-type: none"> ● 狭心症 ● 他剤での治療に抵抗性の下記の重篤な心臓律動障害による発作の治療及び再発の予防 上室性、結節性、心室性、WPW症候群 	導入期：600mg/日、8～10日間 800～1,000mg/日まで増量可能 維持期：100～400mg/日（5日/週投与も可能）
イギリス	多剤無効の場合の下記不整脈 <ul style="list-style-type: none"> ● WPW症候群に伴う頻拍症 ● すべての型の再発性の頻拍症 上室性、結節性頻拍及び心房細動・粗動心室細動、心室性頻拍 	導入期：600mg/日、少なくとも1週間継続後徐々に減量 維持期：200mg/日、必要により増減
アメリカ	他の入手し得る抗不整脈薬を明らかに十分な用量で投与しても反応しないか、又はそれらの薬剤に耐えられない以下に示す生命に危険のある再発性心室性不整脈の治療 <ul style="list-style-type: none"> 再発性心室細動 血行動態の不安定な再発性心室性頻拍 	導入期：800～1,600mg/日、1～3週間 移行期：600～800mg/日、1ヵ月以内 維持期：400mg/日

日本 適応：心室細動、心室頻拍、肥大型心筋症に伴う心房細動
 用量：導入期400mg/日1-2週間、維持期200mg/日

非致死的心疾患にアミオダロンを使っているのか。このプロトコルを承認するかどうかということでだいぶ問題になりました。そこで、まず本邦で高用量使用経験の多い施設（横須賀共済病院）のデータを参考にしようということになりました。機構のほうでもそういうお話でしたので、それが採用されました（Table 6）。

横須賀共済病院で高用量を50例使っていて、用量が600から1,200mg、平均が導入期で712mg、維持期で100から400mgで、平均で200mgなので、だいたいこの治験と同じような量であろうということで、そのデータを見直してみました。そうすると、副作用の発現率は10%であり、1年の経過では最も懸念される肺の副作用がなかったことから、治験を行うこととなりました。

ただし、本邦ではアンカロン（アミオダロン）の添付文書に書いてあるように、投与前と投与1カ月後、3カ月後の胸部レントゲン、肺機能検査（% DLCO）を3回、臨床検査も、肺線維症の検査などを3回、角膜の検査も3回施行することとしました。このことは、本邦独自に検査項目をなさよという機構の見解でもありました（Fig. 2）。

実は、日本だけプロトコルのアミオダロンの量を減らしてくれないかという折衝もしましたが、それは受け入れられませんでしたので、この治験案で施行することになりました。

このBabydaroneという薬は、アミオダロンの最もよくない甲状腺への影響を軽減するためにヨードが入っていません（Fig. 3）。アミオダロンというのは非常に効果の強い薬で、今、抗不整脈薬では唯一残っている薬と言っても過言ではありません。その副作用を取れば一番いいということで、この治験が開始されたわけです。

心房細動、心房粗動、それも器質的心疾患のないものに使う。やはり副作用が一番心配されました（Table 7）。

Table 8はプロトコルの概略です。対象患者は成人です。今まで述べてきたように心房細動の患者になりますが、6群に分かれています。用量設定が50mg、100mg、200mg、300mgと4つに分かれていて、プラセボ群、アミオダロン群が入る。これがキャリブレーターということになりますが、これで6群です。投与期間は3カ月です。目標が60例で、11施設、エントリー期限が2005年9月15日でした。

その他にもこの治験には問題点がありました。テレメトリーを患者さん自身が胸に押し当てて記録し送信するとか、使ったことのないようなデジタルの12誘導心電図をスタッフが取らなければならない、というプロトコルだったのです（Table 9）。また、シンガポールから心電図を送り返してくるので、少しタイムラグがあるという問題点もありました。

Table 6 本邦でのアミオダロン高用量の安全性が保証できるか？

<p>本邦のアミオダロンの適応と用量</p> <p>適応：致死性心室性不整脈、肥大型心筋症に伴う心房細動</p> <p>用量：導入期400mg/日1-2週間、維持期200mg/日</p> <p>（フランスでは、上室性、心室性不整脈に適応があり、初期用量600-1000mg/日、100-400mg/日）</p> <p>本邦で高用量使用経験の多い施設の症例検討を施行し安全性が担保できるか検討</p>
--

Fig. 2 医薬品医療機器総合機構の見解

検査項目、検査実施時期については、アミオダロン添付文書に従い、実施することを医療機関に依頼して下さい。

検査項目	投与前	投与1カ月後	投与3カ月後
胸部X線 肺機能検査	○	○	○
臨床検査	○	○	○
眼科検査	○	○	○

アンカロン錠100の添付文書より抜粋



新たに本邦独自に検査項目が追加された

Fig. 3 SSR149744C : 化学構造式

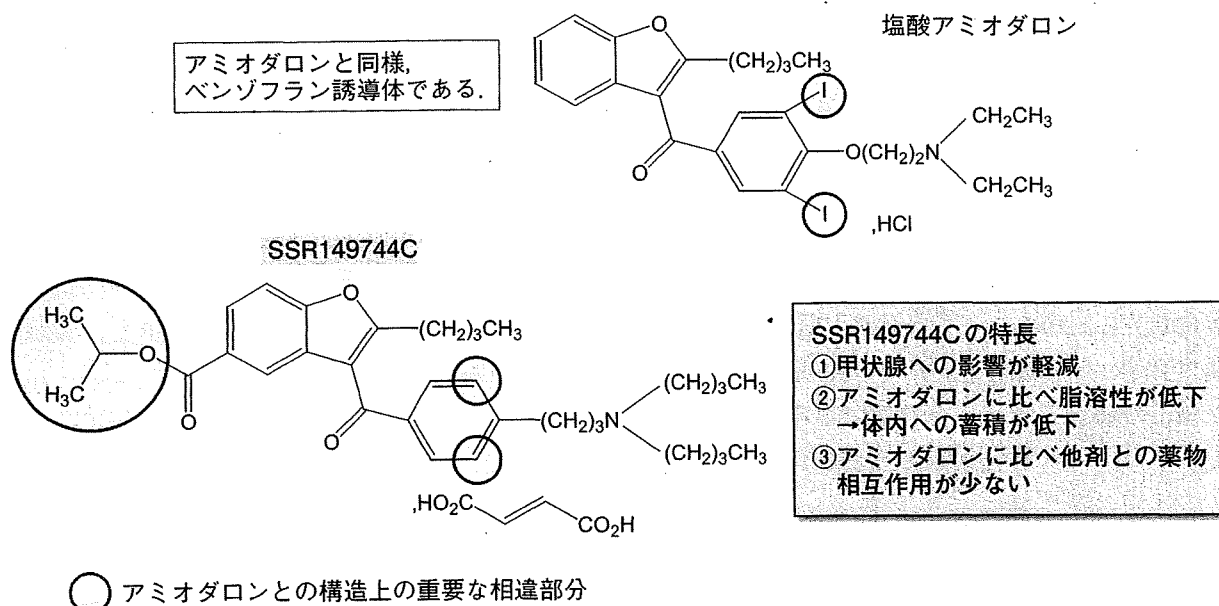


Table 7 DRI5165国際共同治験プロトコル概略①

◆主要目的	心房細動 (AF)・心房粗動 (AFL) からの電氣的, 薬理学的除細動か自然回復をみた洞調律の維持において SSR149744C の有効性を評価し, さらなる検討を進めるための用量を選択する.
◆副次的目的	<ol style="list-style-type: none"> 1) 症候性 AF/AFL 再発と, AF/AF に起因する症状に関し, SSR149744C の有効性をプラセボを対照として評価する. 2) AF/AFL が再発した場合, SSR149744C 各用量群における最初の AF/AFL 発作中の心室レートをプラセボと比較して評価する. 3) SSR149744C の各用量での忍容性をプラセボと比較して評価する. 4) 血漿中 SSR149744C 濃度を記録する.

Table 8 DRI5165国際共同治験プロトコル概略②

対象患者	21歳以上の心房細動/心房粗動
群構成	SSR149744C 50mg群, 100mg群, 200mg群, 300mg群及びプラセボ群, 塩酸アミオダロン群の計6群
デザイン	プラセボを対照とした二重盲検群間比較試験
投与期間	3ヶ月 (スクリーニング及び投与終了後のフォローアップを含めて約4ヶ月)
主要評価項目	無作為化割付けから AF 又は AFL のいずれかの発現が最初に認められるまでの期間
目標症例数	60例以上・11施設 (全世界で660例・17カ国115施設)
エントリー期限	2005年9月15日

参加国はFig. 4に出ているとおりですが、アジアでは日本だけで、心電図のセントラルラボがシンガポールです。臨床データはベルギーにセントラルラボがあるということで開始されました。

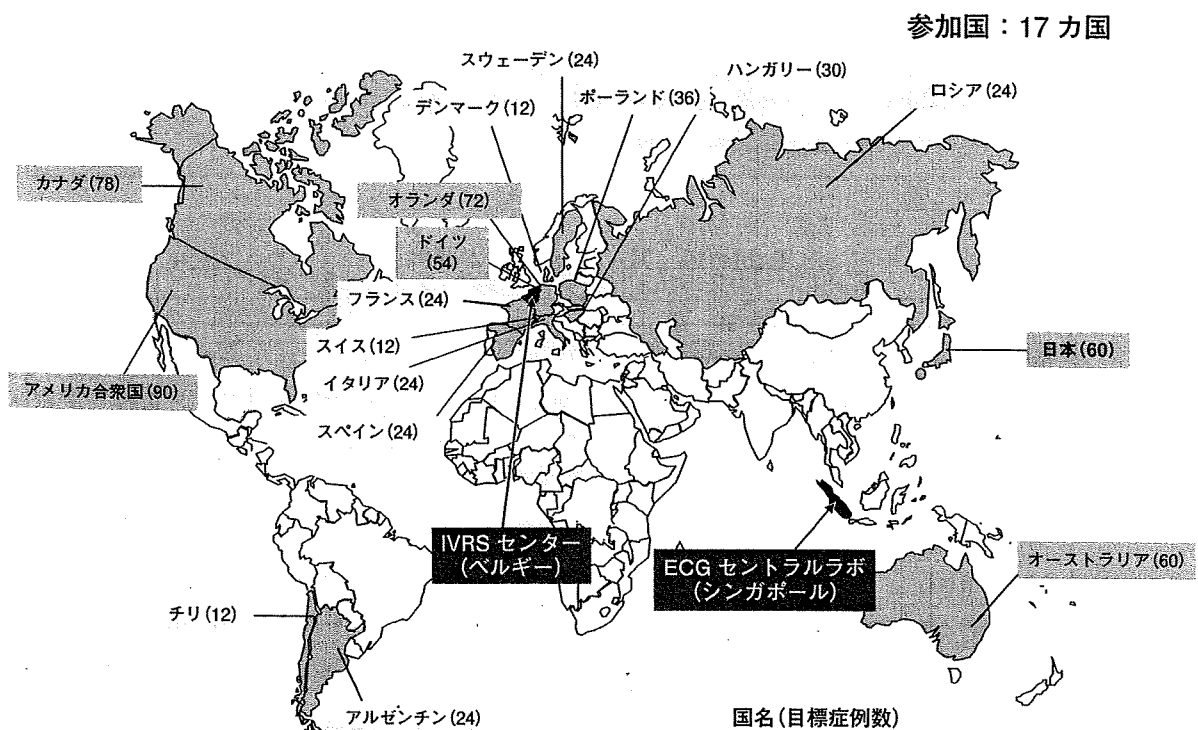
どういふふうになったかという (Fig. 5), 右が患者数です。一番上に達すると終了しますが、いちばん左の折れ線が最初に企画されたものです。やはり出足が悪くて、2回修正されています。

Table 9 治験のフローチャート

評価	スクリーニング		投与 / 追跡調査期間												投与後 E01-M3 の場合のみ
	投与前	日	D1	D2	TTEM			D4	TTEM			TTEM			
		D-7/D1					D5± 2D	D10± 2D	D20± 5D	M1± 5D	M1.5± 5D	M2± 5D	M2.5± 5D	M3± 5D	M3.5± 5D
有効性			X*								X		X		X
症状チェックリスト (BUBIEM and KAY)											X		X		X
12誘導ECG	既往歴の調査		2回測定 (例数>10以上)				X	X		X		X		X	X
			X**												
TTEM			X(テスト)	X	X	X			X		X		X		
安全性															
テレメトリー及び入院			70-チャート(3/3) 参照												
AE/SAE報告			X				X	X		X		X		X	X
各施設における測定	K+, Mg++, CREAT, AST, ALT, HCG		INR*				INR	INR		INR		INR		INR	INR
Central Lab.での測定			(B1, B2, B3, DIG) HCG***				(B1, B2, DIG)***	(B1, B2, DIG)***		(B1, B2, B3, DIG)***, HCG		(B1, B2, B3, DIG)***		(B1, B2, B3, DIG)***	(B1, B2, B3, DIG)***
Central Lab.でのPK解析							X	X		X		X		X	X

*: 無作為割り付け前 **: 退院直前(1日目又はそれ以降) TT: 投与
 ***B1: 血液検査: RBC(赤血球数)、ヘマトクリット、ヘモグロビン、血小板及び白血球(血液像検査を含む)
 ***B2: 血液生化学的検査: 血糖、電解質(Na+, K+, Mg++), クレアチニン、AST、ALT、CPK
 ***B3: FT3、FT4、TSH(超高度法)、トリグリセリド、総コレステロール
 ***DIG: 血中ジゴキシン及びジギトキシン濃度

Fig. 4 参加国 (目標症例数)



日本はどうだったかという、まず2005年1月に世界では第1例目が登録されていますが、日本では2005年2月に治験届を出しています。その前にいろいろな討議をしていたので少し遅れたというのがあります。2005年4月に日本の第1例目が登録されて、その後日本は非常に早く、2005年8月には世界で第1位になりました。2005年9月に世界各国で60例が終わらなかったの

で、治験期間を延長していますが、2005年10月には60例を達成しています。ということで、非常にいいパフォーマンスが出せました (Table 10)。

MAIA studyの国別実績ですが (Fig. 6)、矢印が日本です。こうやって見ていただくと、世界で3番目に症例数を登録できています。3カ月遅れで参加したのに、すばらしいパフォーマンスを示すことができました (Fig. 7)。

Fig. 5 MAIA studyの症例集積

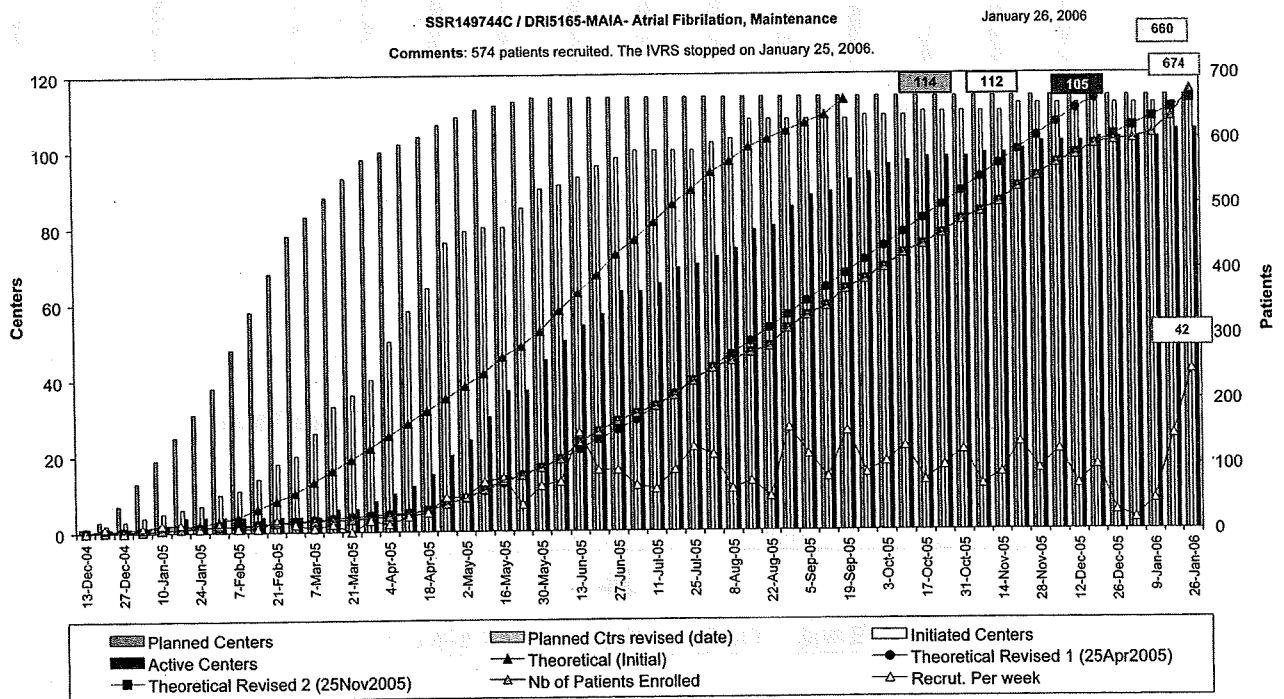


Table 10 MAIA studyの経緯

時期	世界	日本
2005年1月	第1例目が登録される	
2005年2月		治験届を提出
2005年4月		第1例目が登録される
2005年8月		日本、第1位となる
2005年9月	治験期間の延長が決定	治験期間を延長
2005年10月		60例を達成
2005年12月	さらなる治験期間の延長が決定	74例で、登録を終了
2006年1月	674例を集積し、登録を完了	
現在		