

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_{max} , T_{max} は大差ありませんが、 $T_{1/2}$, 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_{max} , T_{max} , $T_{1/2}$ 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中間でした。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_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	13.12 (5.95, 31.51)	15.01 (7.74, 30.6)
t_{max} (h)	1.00 (0.50, 3.00)	1.01 (0.50, 4.00)
AUC_{0-t} ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$)	43.72 (14.9, 188.35)	70.97 (25.84, 338.34)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$)	46.01 (16.69, 195.27)	72.74 (26.41, 342.26)
$t_{1/2}$ (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_{max} ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)	6.94 (5.97, 7.91)	8.03 (7.46, 8.59)	7.51 (28)
t_{max} (h)	6.00 (4.0, 10.0)	6.0 (2.0-8.0)	6.0 (3.0)
$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$)	299 (242, 344)	351 (304, 397)	220 (37)
$t_{1/2}$ (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バンの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 ⁻¹)	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 ⁻¹)	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 ⁻¹)	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 ⁻¹)	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

によれば両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_{max}とAUCは両人種でほぼ同じでしたが、T_{1/2}は欧米人と比べて中国人は短い、皮下注射のためT_{1/2}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 _{max} (μg/l)	141 (15.5)	143.2 (0.91)
t _{max} ^a (h)	2.00 (0.50-2.50)	2.25 (1.00-4.00)
AUC _τ (μg·h/l)	1020 (14.9)	1022 (0.13)
t _{1/2} (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 _{max} (ng/ml)	*	233.9 (26)	*
T _{max} (h)	*	3 (2, 4)	*
AUC _{0-last} (h·ng/ml)	*	2273 (27)	*
t _{1/2} (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 _{max} (pg/mL)	315	315 [28.6]
AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	~ 880	837 [23.6]
t _{max} (h)	2.1	1.00 [1.00-2.00]
t _{1/2} (h)	2.4	1.25 [0.880-1.87]
V _z /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ていません。

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_{max}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ていません (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 _{max} (ng/ml)	910.78 ± 414.57	911.0 ± 354.0	992.8 ± 384.34
T _{max} (h)	1.90 ± 1.22	2.19 ± 1.09	1.917 ± 0.8805
AUC _{0-last} (h·ng/ml)	2229.71 ± 2370.12	2564.4 ± 1120.5	2152.9 ± 1224.65
t _{1/2} (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 _{max} (hr)	1.42 ± 1.77	2.0 ± 1.5	2.25 ± 1.73	1.9 ± 1.6
C _{max} (ng/mL)	32.06 ± 8.33	26.70 ± 7.48	59.33 ± 17.55	48.47 ± 12.35
AUC _{0~tn} (hr·ng/mL)	114.54 ± 13.86	136.82 ± 46.38	327.68 ± 76.71	270.17 ± 54.66
t _{1/2} (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 \pm 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 \pm 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	CYP2D6/10	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
Sildenafil	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。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じゃないかな。

それから、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。企業の方たちをお願いしたいと思います。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くれば、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_{max}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。

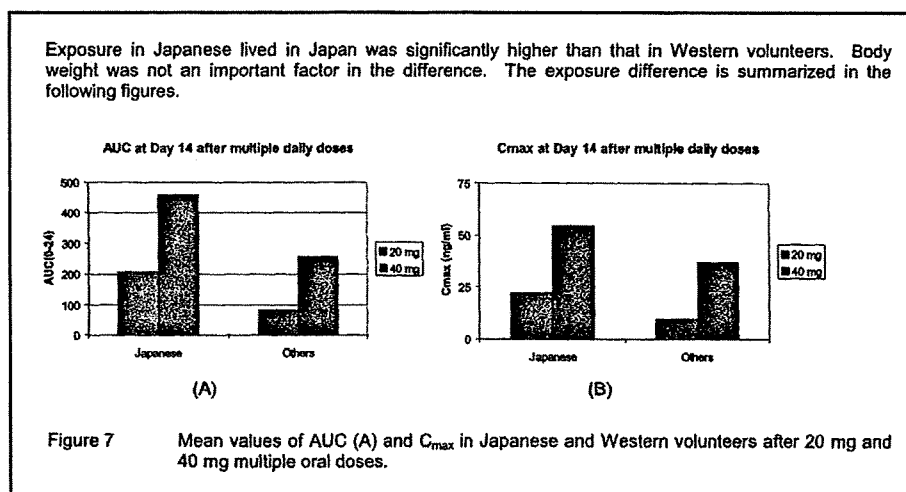
また用量反応関係についての解析から、日本人

Table 2 用法・用量の国内外差は？-2

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

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なら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と関連するとされています。

Fig. 2 How about E/R ?

LDL-C(F式)		プラセボ ^a 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 ^a (mg/dL)	平均 ±SD	190.04 ±13.79 (15例)	184.04 ±14.96 (16例)	184.93 ±11.89 (18例)	181.27 ±12.06 (15例)	182.19 ±15.93 (15例)	185.84 ±15.93 (19例)	181.00 ±10.40 (14例)
6週時値 (mg/dL)	平均 ±SD	182.00 ±16.03	117.40 ±20.45	101.29 ±13.38	86.58 ±11.13	92.50 ±39.48	76.22 ±14.32	62.08 ±8.39
変化率 (%)	平均 ±SD p値 ^b	-3.88 ±7.74 —	-35.63 ±10.29 <0.0001	-44.99 ^c ±6.35 <0.0001	-52.49 ^c ±5.83 <0.0001	-49.60 ^c ±28.94 <0.0001	-58.32 ^c ±9.22 <0.0001	-65.77 ±5.04 <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 ^a 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 ^a (mg/dL)	平均 ±SD	196.8 ±15.0	188.7 ±17.0	188.6 ±14.8	192.8 ±15.8	190.0 ±16.2	183.8 ±16.9	184.2 ±19.3
6週時値 (mg/dL)	平均 ±SD	182.0 ±23.3	119.9 ±15.0	108.8 ±14.5	106.7 ±16.6	90.7 ±20.4	75.2 ±19.8	67.8 ±16.4
変化率 (%)	LS mean ±SE	-7.3 ±2.5	-36.2 ±2.4	-42.7 ±2.4	-44.5 ^c ±2.1	-52.4 ^c ±2.2	-58.9 ^c ±2.4	-63.4 ^c ±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 ~-22.1	-42.2 ~-28.6	-43.5 ~-30.8	-51.6 ~-38.6	-58.5 ~-44.6	-62.5 ~-49.6
	p値 ^c	—	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

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

Table 4は、*in vitro* simulationによりドリペ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 ドリペネムの例

[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えず、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いると、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、その背景についていま一度考えてみたいと思います (Table 9).

Fig. 3 対照薬選択

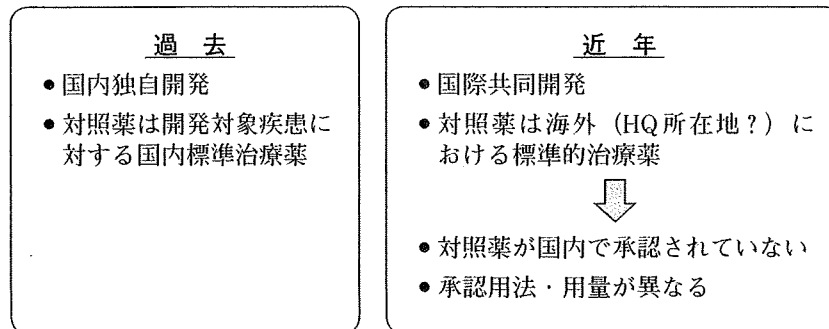


Table 8 どのように解決するか?

- ◆ 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えます。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えます。

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"> ● どういう順で？ ● 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。どうもご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。

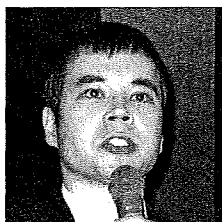
中西 もちろん同一用量で実施するというのもありうるのですが、その場合はリスクが伴う。その後に実際に試験をした結果、日本人で副作用が多いとか、その他問題点が生じるリスクもありますので、そのところは慎重に考えていただきたいと思います。

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しているというのは、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たものが、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たものです (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ありますが、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剤と新しく分類して、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、抗生剤では、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 ➡ 抗生剤
●抗ウイルス化学療法剤 ➡ 抗ウイルス剤

Fig. 1 第一部～結果②

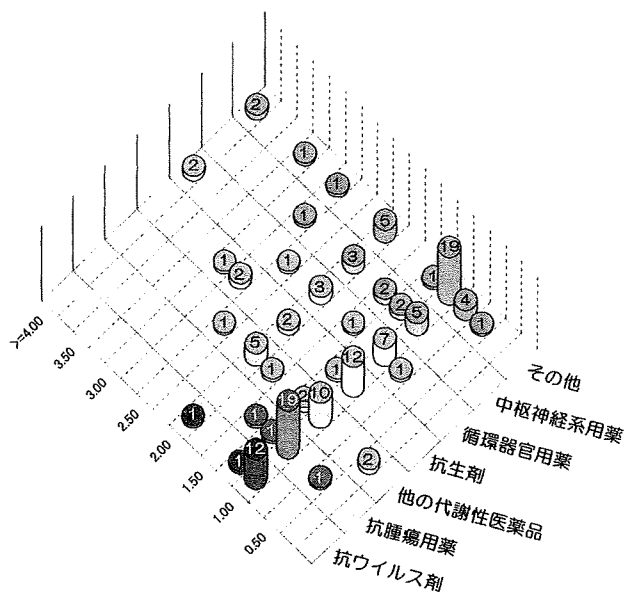
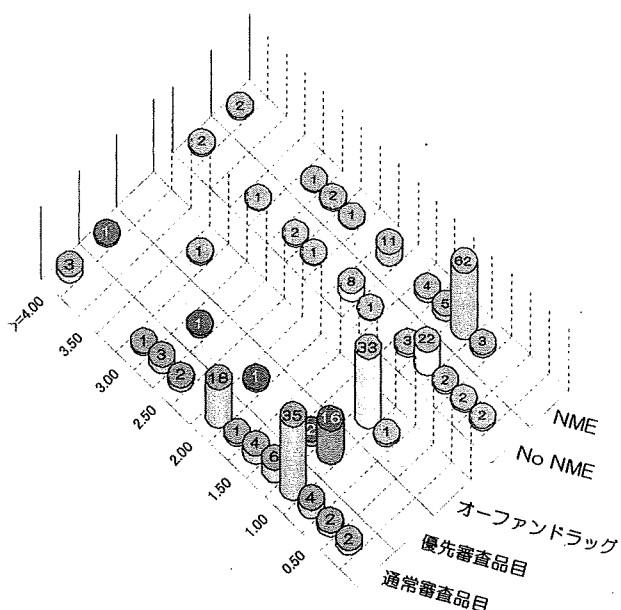


Fig. 2 第一部～結果③



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少ない。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、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、米のほうで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).

逆に比較的少な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

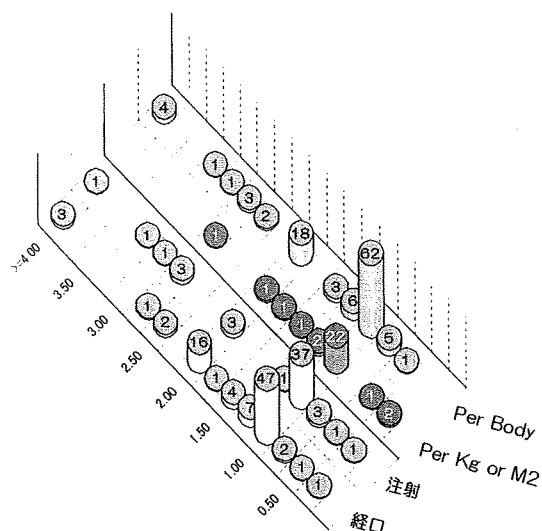
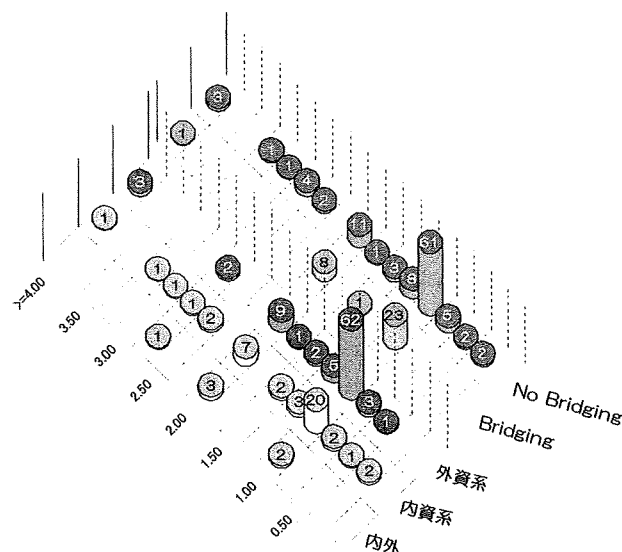


Fig. 4 第一部～結果⑤



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小さい。

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。