

200mgを比較していますが、両者で有害事象に関しても差がない、効果についても差がないことから100mgを基準とし、不十分な方の場合は200mgまで使うという、リーズナブルな用量設定になっています。

現在臨床試験中のアデノシンの拮抗薬についてですが、これは開発の途中ですが論文として、あるいは学会のデータとして発表されているものを用いています^{*1-3}。用量が20mgと40mg、欧米では20mgと60mgだったものを比較しています。効果に関して有効時間はほぼ変わりなく、同じくらいの時間になっています。それに対してdyskinesia (有害事象) についてみると、日本と欧米を比べると若干欧米で多いのではないかと読むことができます。ただこれはベースとなる併用薬のL-dopaの用量が異なります。現在、日本では300mgの後半から400mgくらいが用いられていますが、FDAの添付文書を見ると、L-dopaの基準を800mgとしていますので、臨床試験の結果と併せて考えても大体700-800mgというのが欧米での標準のL-dopaの用量と考えられます。そうすると、dyskinesiaで差がありますが、もともとL-dopa用量に差があるので、その1つの表現と考えられます。パーキンソン病に関しては治療薬の用量、基準となるL-dopaの用量が倍になってい

Table 10 Differences of dosage among area, countries or ethnics (地域における用量差について)

●治療薬により地域別に低用量あるいは高用量の試験を行う。Clinical trials with broad dose range will be required in global trials.

ます。このことからL-dopaの調整薬を用いる時には至適用量は差があると考えられるのではないかと思います。

5. 地域における用量差について

(Table 10)

治療薬によっては地域別に低用量あるいは高用量の試験が必要になります。グローバル試験では用量を設定する時に同じプロトコルで行うことが必要です。その際、用量幅を広げればいいのですが、用量に幅があるとプロトコルは複雑になり、経費も掛かります。多くの薬では2倍に、例えば1, 2, 4をみる場合に1, 2, 4, 8とか、0.5, 1, 2, 4とか1つ追加することにより、大体はカバーできると考えられます。高脂血症の場合はかなり幅を広くとらざるを得ないということがあります。実際にグローバル試験を行う時は用量幅を1つとることにより、グローバル試験における用量設定ができると思います。

<質疑応答>

水野 最初の降圧薬であれほど維持量が違うとは知らずに驚きました。あの維持量は何かの根拠があって決めたのか、適当に決めたのか、その辺はいかがでしょうか。かなり古い薬物なので、適当に決めたものもあるのではないかと思います。

野元 当然、Phase Iで安全性をみて、Phase IIで用量に対する効果をみて決めます。その時に、効果のみられる用量と、βブロッカーの場合にはかなり徐脈になるので、その忍容量とのバランスで用量が決められたと思います。

Ca拮抗剤でしたら顔のhotnessなどが有害事象

*1 Mizuno Y, et al. Clinical efficacy of istradefylline (KW-6002) in Parkinson's disease: a randomized, controlled study. *Mov Disord.* 2010 ; 25 : 1437-43.

*2 Hauser RA, et al. Study of istradefylline in patients with Parkinson's disease on levodopa with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2008 ; 23 : 2177-85.

*3 LeWitt PA, et al. Adenosine A2A receptor antagonist istradefylline (KW-6002) reduces "off" time in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, multicenter clinical trial (6002-US-005). *Ann Neurol.* 2008 ; 63 : 295-302.

として起こりますので、そのようなバランスから決められたと思います。以前と現在では、どの用量までカバーするか、ある量で6割の人が効果を得られているが、用量を上げると7割の方まで改善が得られるますので、より良い効果を得るために用量が上がってきているという面はあると思

ます。

実際には診療の現場で効果をみながら用量を上げますので、現場の認識が高く、薬を使うコンセプトが広がってくると、かなり高い用量まで持って行けるのではないかと思います。

* * *

Medication use in Caucasian patients attending the Royal Adelaide Hospital Parkinson's Disease Clinic



Thomas Kimber
Royal Adelaide Hospital and Clinical Associate Professor,
Adelaide University Medical School, Australia

Introduction

I will be discussing the medical management of patients with Parkinson's disease (PD), not only in my institution, the Royal Adelaide Hospital, but in Australia more broadly. And I want to touch on the issue of potential racial differences that might influence the medication response and even the adverse effect profile of these medications.

I will discuss several issues in my talk. I will address the potential effects of race on medication response in PD. I will also discuss several other issues: how the government regulates medications in Australia, prescribing practices in the Royal

Adelaide Hospital PD clinic and, finally, the potential role that genetic and cultural factors may play in the efficacy and side effect profile of anti-parkinsonian medications.

1. Ethnicity and PD trials

There is very little data on how ethnicity affects response to Parkinson's medications; certainly very little data from studies done in English-speaking countries. A recent paper in *Parkinsonism and Related Disorders* looked at minority enrolment in Parkinson's disease clinical trials from the United States (Table 1). These authors looked at all United States clinical trials in Parkinson's disease from

Table 1 Ethnicity and PD trials: There is little data!

Minority enrollment in Parkinson's disease clinical trials

Myra G. Schneider, Christopher J. Swearingen, Lisa M. Shulman, Jian Ye, Mona Baumgarten, Barbara C. Tilley

Parkinsonism and Related Disorders. 2009 ; 15 : 258-62.

- US clinical trials in PD from 1985-2007
- Case reports, reviews and methodological papers excluded
- 239 publications
- 41 (17%) reported ethnicity of subjects
 - 8% of subjects were non-Caucasian

1985 to 2007. They excluded from their analysis case reports, reviews and methodological papers, and looked at more large-scale clinical trials. They had 239 publications in their paper, and in only 41 (17%) of the studies was ethnicity of subjects even reported. In the studies where ethnicity was reported, only 8 percent of the subjects were non-Caucasian. The logical conclusion from this is that the American literature tells us very little about the response to anti-Parkinsonian medications in patients of non-Caucasian background.

1.1 Treatment guidelines: One size may not fit all

For this reason, even the most masterful of clinical guidelines papers, such as this recent paper on the management of Parkinson's disease by Olanow, Stern and Sethi, draws its data largely (when recommending drug dosages and drug selection) from data in white patients studied in English-speaking countries. However, these recommendations may not necessarily be applicable to patients of all ethnic backgrounds.

As some of the earlier speakers have mentioned, there is much better data about the potential impact of ethnicity on response to cardiovascular medications. Other speakers talked about the difference between Asian and non-Asian subjects in the risk of intra-cerebral hemorrhage in anti-platelet drug studies.

1.2 Ethnicity and response to BP medication

Similarly there is quite robust data showing that patients of different racial origins respond differently to anti-hypertensive medications. In the 1982 Veterans Administration Cooperative Study, a massive United States study looking at cardiovas-

cular disease, thiazide diuretics were more effective in black patients, whereas beta-blockers were more effective in white patients. Differences between races in response to cardiovascular medicines extend to adverse effects. There is, for example, a higher risk of angioedema in black patients on certain types of anti-hypertensive medication. And it is reported that the risk of cough from angiotensin converting enzyme inhibitors is higher in Asian than in Caucasian patients. I was very interested to hear in Professor Nomoto's talk about the lower doses of ACE-inhibitors* that are recommended in the Japanese population than in United States and U.K. It is recognized that polymorphisms in genes of the renin angiotensin system underlie some of the differences in blood pressure response to angiotensin converting enzyme inhibitors. It is tempting to presume that that fact may also apply in the Japanese situation; that the differences in response may be from pharmacogenetic differences in the renin angiotensin system.

2. Pharmacogenetics and movement disorders

Well, what information do we have concerning pharmacogenetic influences on response to medications in movement disorders? Well, there is some data (Table 2). There was a recent Chinese paper by Liu and colleagues that examined the effect of different polymorphisms in the dopamine receptor D3 (DRD3) gene on the motor response to pramipexole in patients with Parkinson's disease. Patients who had the Serine/Serine genotype at the DRD3 gene had a statistically significantly better response to pramipexole (as measured by the UPDRS motor examination score) than patients with other genetic profiles. This provides evidence that different

* 野元正弘. 用量の地域差について. 臨床評価. 2011 ; 38 (4) : 690-6.

polymorphisms in a dopamine receptor gene influence the clinical response to a dopamine agonist in Parkinson's disease. In the Greek literature, there is a recent paper demonstrating that different polymorphisms at the DRD3 and serotonin receptor genes influence a patient's susceptibility to tardive dyskinesia in response to neuroleptic medication.

3. Medication regulation in Australia

Turning now to the issue of treatment of Parkinson's disease in Australia, I need to say a few words of introduction to tell you a little bit about the way medications are regulated and funded in Australia. In Australia, most medications are subsidized by the government, that is, the majority of the cost of medication is borne by the government with only a small fraction being passed on to the patient themselves. On average, the monthly cost of any medication that a patient must pay out of their own pocket is about 30 Australian dollars, which is about 2,400 yen. And for pensioners and those on low incomes the cost might only be about 3 or 4 Australian dollars per month. Expensive

medications will only be subsidized by the government for special indications or on specialist advice. So general practitioners might not necessarily be allowed to prescribe these more expensive medications and obtain them for a reduced cost for their patient. In Australia, regardless of the fact that we are fortunate to be a wealthy country, patients, regardless of their own financial situation, are generally reluctant to pay extra for unsubsidized medications. There is an expectation in the population that the government will provide most of the costs. To be listed on the Pharmaceutical Benefits Scheme, which subsidizes medications, any new medication in a drug class must demonstrate superiority to an existing drug in that class and/or be offered at or below the price of an existing drug. And this second requirement in particular makes Australia, which has a relatively small population of only 25 million, a relatively unattractive prospect for pharmaceutical companies wanting to launch new and potentially expensive medications into the Australian market, because they will be required to match the price of an already existing product.

Table 2 Pharmacogenetics and movement disorders

| <ul style="list-style-type: none"> • Dopamine receptor D3 (DRD3) gene polymorphisms influence clinical response to pramipexole in PD | | | | |
|---|-------------------|----------------------|----------------|-------|
| Genotype | Response (n = 11) | No response (n = 19) | Total (n = 30) | P |
| Ser/Ser | 9 (81.8%) | 6 (31.6%) | 15 | 0.024 |
| Ser/Gly | 2 (18.2%) | 9 (47.4%) | 11 | |
| Gly/Gly | 0 (0%) | 4 (21%) | 4 | |
| Total | 11 | 19 | 30 | |
| Liu, et al. <i>Eur J Clin Pharmacol.</i> 2009 ; 65 : 679-83. | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Polymorphisms in DRD3 and serotonin receptor genes influence susceptibility to tardive dyskinesia in Greek patients | | | | |
| Rizos, et al. <i>Psychiatr Genet.</i> 2009 ; 19 : 106-7. | | | | |

4. Parkinson's disease drugs in Australia

There are a number of subsidized anti-Parkinsonian medications in my country. Levodopa-carbidopa and levodopa-benserazide (both standard and controlled release formulations) are available. Our only catechol-O-methyl transferase inhibitor is entacapone which is available as a stand-alone drug as well as packaged with Levodopa-carbidopa in the form of Stalevo. Of the dopamine agonists, we have several ergot dopamine agonists (bromocriptine, cabergoline, pergolide), but, at the present time, only one non-ergot agent, pramipexole. We do have access to the parenterally administered dopamine agonist apomorphine. Our only monoamine oxidase B inhibitor is selegiline, and we also have amantadine and anticholinergic medications.

Licensed and available in Australia, but currently not subsidized and, therefore, prohibitively expensive for most patients, are duodopa, the enterically administered levodopa-carbidopa ester, and the transdermal dopamine agonist rotigotine. Unavailable in Australia at this time are rasagiline, tolcapone and ropinirole, although ropinirole is available, but not subsidized by the government, for the treatment of restless legs syndrome.

Table 3 Royal Adelaide Hospital Parkinson's Disease Clinic

| |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Over 150 PD patients• Movement disorders neurologists• PD specialist nurse• Comprehensive care for early to late disease• Continuous dopaminergic stimulation (apomorphine, duodopa)• Deep brain stimulation• Extensive clinical trials experience including sumanirole, rotigotine, droxidopa, duodopa |
|---|

5. Royal Adelaide Hospital - Parkinson's Disease Clinic

So with that background, I want to tell you a little bit about the medical management of patients in our Parkinson's disease clinic at the Royal Adelaide Hospital, and I think this would be representative of the situation broadly in Australia (Table 3). In our clinic, we look after over 150 patients with Parkinson's disease. The clinic is staffed by movement disorders neurologists and a Parkinson's disease specialist nurse. We have an interest in providing comprehensive care for patients with early to late disease including the use of continuous dopaminergic stimulation (eg. apomorphine and duodopa). We have strong links with our neurosurgical colleagues for patients having deep brain stimulation, and we look after these patients post-operatively (including programming of stimulators). Our clinic provides a conduit for us to participate quite extensively in clinical trials, and recent trials have included the agents sumanirole, rotigotine, droxidopa and duodopa.

5.1 RAH Parkinson's Clinic:

Case note review

For the purposes of this talk, I did a retrospective case note review of 119 patients from our clinic (Table 4). Of these patients, I excluded 28 from the analysis - 18 on the basis that they had Parkinson's disease that had been treated with deep brain stimulation (and, as you know, that fundamentally alters the medication requirement post-operatively) and 10 on the basis that they had a diagnosis other than Parkinson's disease. That left me with 91 patients with medically treated Parkinson's disease. For this analysis I looked at gender, age, disease duration, disease severity according to the Hoehn and Yahr score, and the

medication regimen.

There were 91 patients, with a slight pre-dominance of males (55M, 36F); mean age of 68.8 years with a broad age range, mean disease duration of 6.7 years, again with a very broad disease duration range from 1 to 22 years, and a mean Hoehn and Yahr score of 2.5, with a broad range between early, newly diagnosed disease and the most severely affected patients (Table 5).

5.2 Medication use

Fig. 1 is a snapshot of the percent of our 91 patients that are being treated with particular anti-Parkinsonian drugs. You'll notice from Fig. 1 that by far and away the most commonly used medication in these patients is levodopa, with 95 percent of patients being on levodopa. We certainly use levodopa at all disease stages, from mild to severe. Second and third are pramipexole and entacapone which are each used in approximately 40 percent of our patients. Other drugs are used much less commonly. About 10 percent of patients are on cabergoline, and this is an ever diminishing number because of safety concerns (particularly concerns about fibrotic reactions) surrounding the ergot dopamine agonists. About 8 percent of patients are on apomorphine. This would be higher than the average in Australia and it reflects the fact that

that our clinic has a special interest in the use of apomorphine for patients with PD. And we have approximately 5 percent of patients, respectively, on selegiline, amantadine and anti-cholinergics.

Table 4 RAH Parkinson's Clinic: Casenote review

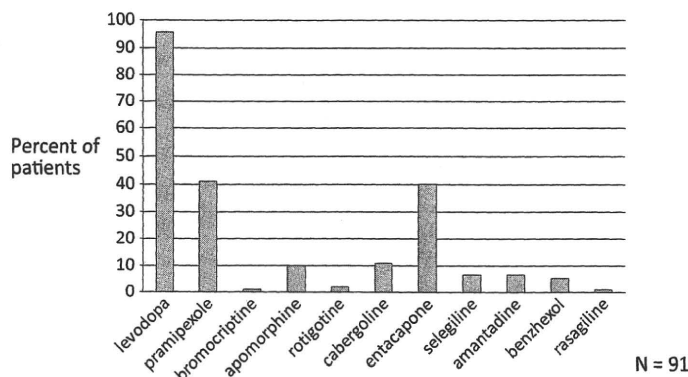
- 119 consecutive patients
- 28 excluded
 - 18 PD treated with DBS
 - 10 diagnosis other than PD (1 CBD, 3 MSA, 4 PSP, 1 FTD-parkinsonism)
- 91 patients with medically-treated PD
 - Gender
 - Age
 - Disease duration
 - Severity
 - Medication regimen

CBD = corticobasal degeneration
 MSA = multiple system atrophy
 PSP = progressive supranuclear palsy
 FTD-parkinsonism = frontotemporal dementia-parkinsonism

Table 5 RAH Parkinson's Clinic

- 91 patients (55M, 36F)
- Mean age 68.8 yrs (range 46-86)
- Mean disease duration 6.7 years (range 1-22)
- Mean Hoehn and Yahr 2.5 (range 1-4, SD 0.9)

Fig. 1 Medication use



5.3 Treatment with levodopa, pramipexole, entacapone

Looking at the doses that are used in our Parkinson's patients, here I've graphed the severity according to Hoehn and Yahr score against levodopa daily dose. And I think it probably reflects what Professor Nomoto has said about non-Japanese patients being on high doses of levodopa. In our most mildly affected patients, we have mean doses of about 400 mg a day and there's a fairly clear correlation with increasing disease severity and increasing dose. In our most severely affected patients, we have a very broad dose range; probably a mean daily dose of approximately 1 gram a day and there are some patients who are on very high doses of levodopa of approximately 2 grams a day. The use of very high levodopa doses (> 1.5g/day) is something we very much discourage now. In the past there was a tendency to use much larger doses of levodopa. Many of our patients on larger doses would have had long disease durations and would have developed a degree of psychological dependence on high levodopa intake.

5.4 Most common PD medication regimens

Pramipexole and entacapone were each used in

about 40 percent of our patients (Table 6). Firstly, pramipexole. There isn't the same correlation between disease severity and dose for pramipexole as we saw for levodopa, except perhaps to say that our most severely affected patients don't tolerate the dopamine agonists very well, largely because they often have cognitive impairment and issues with postural instability and orthostatic hypotension. So we can't use very high doses in these patients. But in the mild to moderate disease spectrum, broad dose ranges for pramipexole are seen from about 125 microgram a day (this dose would probably be in patients where it's being used to treat restless legs syndrome) up to 4.5 mg daily. Secondly, entacapone. In Australia, entacapone is restricted by the government to patients with fluctuating disease, and cannot be used (or at least is not subsidized by the government) for early disease without motor fluctuations.

Table 6 summarized the medical management of PD in our clinic, taking into account patient age and severity of disease, including the presence/absence of motor fluctuations and dyskinesias. In young patients, we prefer to use either dopamine agonist monotherapy or combined levodopa-dopamine agonist therapy, with a view to the agonist

Table 6 Most common medication regimens

| Mild disease No motor fluctuations H and Y 1-2 | Moderate disease Fluctuations/dyskinesias H and Y 2.5-3 | Severe disease Fluctuations/dyskinesias H and Y 4-5 |
|--|---|---|
| DA monotherapy (young patients) | levodopa/entacapone +/- DA | levodopa/entacapone +/- DA |
| levodopa monotherapy (older patients) | levodopa plus apomorphine (bolus or infusion) | levodopa plus apomorphine (bolus or infusion) |
| Combined levodopa/DA | Occasional use of selegiline | Occasional use of amantadine for dyskinesias |
| Occasional use of anticholinergics in young, tremor-dominant patients | Occasional use of amantadine for dyskinesias | Occasional use of duodopa |
| DA, amantadine and anticholinergics avoided in the very elderly/cognitively impaired | | |

DA = dopamine agonist
H and Y = Hoehn and Yahr score

having a levodopa sparing effect. In older patients with mild disease, we would more commonly use levodopa monotherapy. We only occasionally use anti-cholinergics in younger patients, and avoid them altogether in older patients. Virtually all patients with moderate disease will be on levodopa, to which we would usually add entacapone and, where possible, a dopamine agonist. We use intermittent apomorphine in selected patients with moderate disease who have disabling off periods. We occasionally use selegiline and amantadine, the latter for dyskinesias, but only in the minority as you saw from Fig. 1 (only in about 5 percent). The most severely affected patients, who often encounter difficulties with cognitive impairment, falls, and gait disturbance, are managed primarily with levodopa and entacapone. Dopamine agonists may be used in some severely affected patients (especially younger and cognitively intact patients). Where possible and practical, we use apomorphine infusions in some of these patients, and occasionally we use amantadine for dyskinesias. We avoid the use of dopamine agonists, amantadine and anticholinergics in very elderly and cognitively impaired patients.

5.5 Adverse effects of dopamine agonists in PD patients

A brief word about the adverse effects of dopamine agonists in our population (Table 7). Many of the adverse effects we see are probably seen globally (eg. orthostatic hypotension, sedation, constipation). However, I want to spend what remains of this talk talking about an adverse effect which is very topical at the moment: impulsive and compulsive disorders. Impulsive and compulsive disorders particularly occur in younger PD patients on high dose dopaminergic therapy (especially dopamine agonists). I think there may be important racial and cultural differences affecting the susceptibility of PD patients to impulsive and compulsive disorders,

and the way in which these disorders manifest.

6. Impulsive and compulsive disorders in PD

The impulsive and compulsive disorders in Parkinson's disease can be broadly categorized into three main types – the impulse control disorders which include pathological gambling, compulsive shopping, binge eating, and hypersexuality; punding which involves the repetitive performance of tasks, seemingly without purpose, and the dopamine dysregulation syndrome, which is the habitual self-dosing and overdosing by Parkinson's patients with dopaminergic medication beyond what is prescribed by their physician (Table 8).

Table 7 Adverse effects of dopamine agonists in our PD patients

- Older patients (> 70 years)
 - Confusion, hallucinations
 - Orthostatic hypotension
 - Sedation
- Younger patients (< 70 years)
 - Leg oedema
 - Sedation
 - Constipation
 - Impulse control disorders

Table 8 Impulsive and compulsive disorders in PD

- Common in English-speaking societies
 - Punding in 8%
 - Impulse control disorders in 14% (17% in those on DA)
- Is the manifestation of ICDs influenced by culture and cultural taboos?
- Is susceptibility to ICD influenced by genetics?
 - Dopamine receptor D3 gene polymorphisms influence stimulant-induced behavioural response to novelty

Pritchard, et al. *Brain Res Bull.* 2006 ; 70 : 296-303.

The video provided by my colleague, Dr Graham Norton, is of a 70 year old woman with a 10 year history of Parkinson's disease, who is on 1 gram of levodopa and 2 mg of cabergoline per day. She compulsively collects and hoards spoons. There are 1,000 spoons in her collection and she spends a lot of time, including overnight, organizing and re-arranging her collection. This is an example of punding, the repetitive performance of a task without apparent purpose. Her other hobby is wood-work, which she does compulsively as well. Despite her dyskinesias, as you can see she uses the saw with surprising dexterity This is an example of punding of the collecting and hoarding type.

Impulsive and compulsive disorders are not at all uncommon in PD patients in the English-speaking literature. Punding is estimated to occur in 8 percent of patients with Parkinson's disease and impulse control disorders in 14 percent (up to 17 percent in those treated with a dopamine agonist). I think it's very interesting to speculate whether the manifestations of impulsive and compulsive disorders are influenced by culture and cultural taboos. For example, cultural taboos may potentially influence the expression of certain impulse control disorders, such as over-spending and hypersexuality. And, returning to my previous theme, is it possible that pharmacogenetic factors may influence a patient's susceptibility to impulse control disorders? We heard earlier that polymorphisms in the

DRD-3 gene influence a patient's motor response to pramipexole and the susceptibility to tardive dyskinesia from neuroleptic medication. It has also been shown that polymorphisms at the same locus influence our response to novel stimuli in response to stimulant medications. So it's quite likely, I think, that polymorphisms at this locus may also govern the susceptibility to impulse control dysfunction in response to dopaminergic medication.

7. Summary (Table 9)

In summary, there is still very little data on the differences between races in the response to anti-Parkinsonian medication. I believe that differences between races in medication response are likely to be both culturally and genetically determined. These are issues that are very ripe for further study. I'd like to thank my mentor and colleague, Professor Philip Thompson, for his assistance in presenting this talk today, and I thank you very much for your attention.

<Q&A>

Nomoto : Concerning the dose of anti-Parkinsonian drugs, the doses we apply is about half of your patients. However, we often experience psychosis or hallucination, when we increase the dose of a drug. When you adjust the dose of L-dopa or other drugs, which doses the patient or the family prefer, the high dose or the low dose? I think some patients prefer the low dose to avoid such side effects of the medication.

Kimber : Certainly wherever there are cognitive side effects such as hallucinations from levodopa, we would tend to reduce the dose as well. I think that for many of our patients that are treated with very high doses of levodopa, it is often the psychological effect of the levodopa that is

Table 9 Summary

- There is little data on differences between races in response to PD medication
- Racial differences in medication response are likely to be both culturally and genetically determined
- These issues are ripe for further study

driving their enthusiasm for the high dose, the dysphoria that occurs with declining plasma levels of levodopa, and the almost euphoric effect that some patients get from the next dose of medication. We find it very difficult in patients like that to convince them to reduce the dose. Another effect that may influence the patient's desire in this situation is the tolerance of dyskinesias. We find that

patients are often quite happy to tolerate dyskinesias and much prefer the "on-state" even if at the expense of dyskinesias than the "off-state". Where there is concern about dyskinesia, it is often more from the spouse or the family than the patient themselves. I wonder whether the acceptance or otherwise of dyskinesias in different cultures may influence the dose of levodopa that is given.

* * *

新医薬品の用量に関する議論を健全に行うためには

Paths to sound discussions on dose setting of new drugs



小野 俊介

Shunsuke Ono

東京大学大学院薬学系研究科医薬品評価科学講座

Pharmaceutical Regulatory Science, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
The University of Tokyo

1. はじめに:

用法用量の決め方を考えるモデル

用法用量が今回のテーマですが, 単に用量といっても患者や国, 企業など, 受け取る主体によって問題意識が違います。私がここで取り上げるのは, 製薬企業の方々が臨床試験を行って国に提出する, その用法用量の決め方を巡る議論だというご理解をいただければと思います。

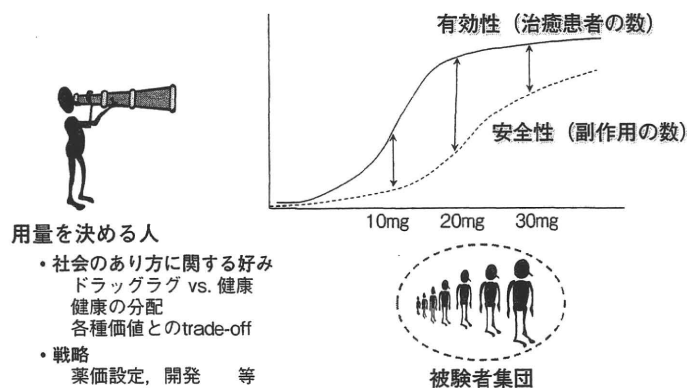
ある医師による投書が朝日新聞に載りました*。 「外国人には日本の薬の用量では足りない。増やそうとしても保険で切られる。どうなっているのか」と怒っておられるのです。この先生の怒りは

もともとで, 主張には共感します。ただその論理には問題があります。外国人の用量は合理的に決まっているが, 日本では合理的に決まっていないう非対称的な主張が前提になっている点です。

ではどのように日本の用法用量承認が決まるのかということを考えなければいけません。考える上では, 実際のプロセスはこうだという説明をするだけでなく, 承認の用法用量の決め方を考える, 社会科学的なモデルが必要です。

ここにモデルの例があります (Fig. 1)。臨床試験で出てくる, 被験者集団から得られたデータです。用量を上げていくと有効性が高まるが, 安全性, 副作用も高まっていく。そのどこかの点で用

Fig. 1 「申請・承認用量 = 集団における用量」がいかに設定されるかのモデル



* 黒須 譲. 外国人への投薬 健康保険の制限量を見直せ. 朝日新聞. 2010 Jan 21.

量を、10mg、20mg、30mgと決める。平たく言うと健康の損失と利得を集団で考えるということですが、承認の用法用量は、Fig. 1の「用量を決める人」が決められています。これはdecision makingのプロセスです。究極は、この「用量を決める人」がどういうフレームワークでこのデータをみるか、ということです。ここが問題です。

先程面白いディスカッションがありました。用法用量はどう決まるのか、適当に決めておられるのですか、「適当」のところがよく分からない、というやりとりです。用法用量を決める人たちは、これは具体的には製薬企業の開発の方々、そのデータを受けて大丈夫かと判断する当局、医薬品医療機器総合機構の方々ということになります。しかし「適当に」であってはならないと思っています。用法用量の決め方、決め方を、我々の研究室では研究テーマの1つとしています。

2. 「社会のあり方に関する好み」の果たす役割

さて、用量設定の意思決定に際しては、Fig. 1に示したように、「用量を決める人」の社会のあり方に関する好みが大きく影響するはずですが、例えばドラッグラグが大きな問題と考える人は、患者さんの手に早く薬を届けたいので、用法用量をそうそうケチつけてもいられないぞ、どこかで割

り切らねばならないと思うでしょう。国際共同治験というフレームに乗らなければいけないのなら乗るでしょう。ただしその場合には用法用量の設定が、どうしても個々のポピュレーション向けの最適化は甘くなるでしょう。用量設定へのリソースは乏しくなるかもしれない。そこで色々なtrade-offを考える……などということに関して出てくる好みです。

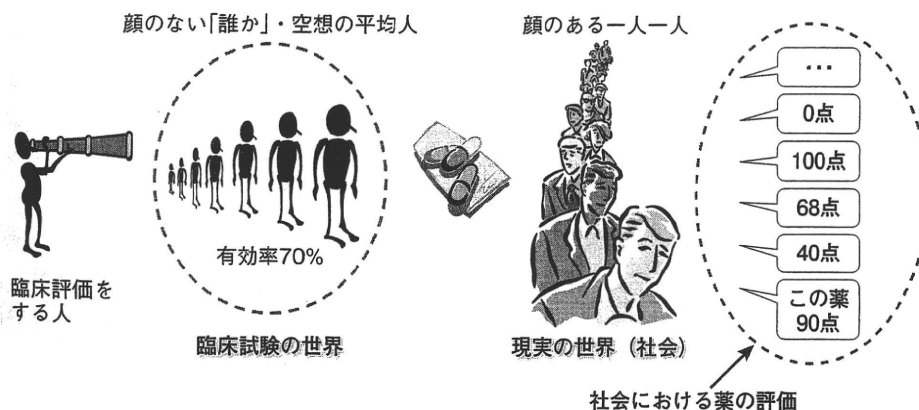
好みの中には健康の分配に関する好みがあります。さらに各種価値とのtrade-off、例えば有効率が80%、そこから10%上げて90%に高める、10%高めることが社会にとってどういう意味があるのか、なども好みによって決まります。

製薬企業の開発の戦略も用量の決め方に影響を与えます。例えば薬価を設定する上で、低い用量が基本用量になるようにしておいたほうが儲けは増える、といった要素も開発戦略に織り込んで企業は当然作戦を立てます。

3. 意思決定を論じる学問世界

「用量を決める人」が、自分の好みで、全てを決める。そういう意思決定のあり方は、意思決定論の世界では独裁と言います。しかし、やはり我々は民主主義に憧れます (Fig. 2)。例えば、国民、患者、一人ひとりが、どの用量の選択を良いかを判断し、表明する立場にあると考えてみま

Fig. 2 話が噛み合わない理由



しょう。ある人はある用量を何点と言い、別の人は何点と言う。対象は国民全体かもしれないし、患者集団かもしれない。これを突き詰めていくのが本来社会においてあるべき用法用量の決め方だという考えです。これは突き詰めていくと社会選択論という学問の世界になります。医学の世界から外に出て、医療経済学とか社会選択論、厚生経済学などの学問世界ですが、そういう観点に基づいて議論しないとどこにも辿り着かない思い付きの議論になってしまいます。

社会における決め方の具体例をイメージで考えてみましょう (Table 1)。薬が3つあります。薬1、薬2、薬3です。治療対象の患者Aさん、Bさん、Cさんがいます。3人だけの小さな社会です。薬1は全員に同じように10ずつ効き、副作用は-5ずつ出る。薬2はAさんにだけすごく効いて、副作用もAさんにだけ出る。それ以外の人には効果も副作用もない。薬3はAさんには効いてすごく良くなるが、Bさん、Cさんには副作用だけが-7.5ずつ出ます。

実は今の薬効評価だと、これらを平均してしまいます。平均すると全部同じ値になるというのはすぐにわかりますね。薬1、薬2、薬3の投与から生まれた世界が、平均をとると、まったく同じになってしまう。しかし誰の目から見ても、これらは違う世界、違う社会状態ですよ。

会場の皆さんの「好み」を知りたいので手を挙げてください。抗がん剤でも降圧薬でも抗コレステロール薬でも構いませんので、ある薬を自由に

頭の中で想定してください。「私は薬1が好きだ」という方、手を挙げていただけますか。多いですね。「薬2が好きだ」という方は、薬1より少し少なめですが、かなりいます。「薬3が私は良い」と思う方は、薬2と同じくらいですね。色々な講演会場でアンケートを取っていますが、聴衆の種類によって手の挙がり方が違います。例えば統計家に聞くと、薬2、薬3の好みが高くなる。薬事系の方々に聞くと、薬1が良いとおっしゃる。この会場の皆さんでも手の挙がり方が確実にばらけていたように、どの用法用量を選ぶかという問いをしても、その人の好みや考え方でかなりばらつきます。これからどういう形で今の仕組みを進化させていくか。行政の仕組み、臨床開発、臨床研究のあり方から変えていくには、それを支える学問を知り、学び、活用する必要がある。決してまゆつばと思わず、医学や薬学の外にある豊潤な社会科学の世界と薬効評価の世界をつなげていく方法を考えるのが建設的だと思います。

4. データに見る日米間の用量比較

我々の研究室では用法用量の決め方を包括的に分析する研究をしています (Fig. 3)。日米を比較すると、最近承認された薬は4割くらい用法用量が違う。3割くらいアメリカのほうが高く、1割くらいは日本のほうが高いという結果になっています。この違いはそれなりの量です。薬が100個あったら10個くらいは日本のほうが用法用量が高く設定されているということになります。

Fig. 4は細かく分布をみたグラフです。日本とアメリカの用法用量の比を公平に比べるのはなかなか難しいのですが、できるだけ公平な比較になるよう比較のルールを決めて、パターンで分析しています。ここには代表的なものを示しています。用量比1.00、つまり日米で同用量が一番多いのですが、日本が低いものもかなりあり、比が0.25と1/4くらい。日本が高く、4倍くらい違うものもある。このようにばらつきが大きいことが、新薬の用量分布の実態です。領域別にみても同様

Table 1 どれが最も良い薬? 挙手を

| | | | | |
|----|-----|-----|------|------|
| 薬1 | Aさん | Bさん | Cさん | |
| | 有効性 | 10 | 10 | 10 |
| | 安全性 | -5 | -5 | -5 |
| 薬2 | Aさん | Bさん | Cさん | |
| | 有効性 | 30 | 0 | 0 |
| | 安全性 | -15 | 0 | 0 |
| 薬3 | Aさん | Bさん | Cさん | |
| | 有効性 | 30 | 0 | 0 |
| | 安全性 | 0 | -7.5 | -7.5 |

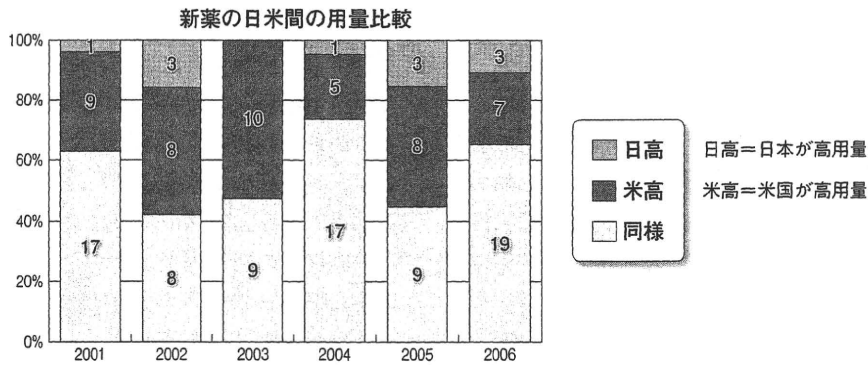
で、循環器や中枢の薬など、イメージと大きく違わないような結果が得られています。

そういう結果がなぜ生じているか。普通これを考察するには、PK (pharmacokinetics) が極めて大事だと考えることでしょう。仮に血中濃度だけで用法用量が決まるとすれば、AUC (area under the blood concentration time curve : 体内の血中濃

度曲線下面積) の日米の比と、実際に最終的に用法用量として設定された用量の日米の比は、この1対1の直線上に集中してきれいに乗ってくるはずですが。そういう仮説を立てて研究したのですが、実際はそうならない。バラバラと相当にちらばっています (Fig. 5)。

領域ごとに分布が違うのではないかと、開発の進

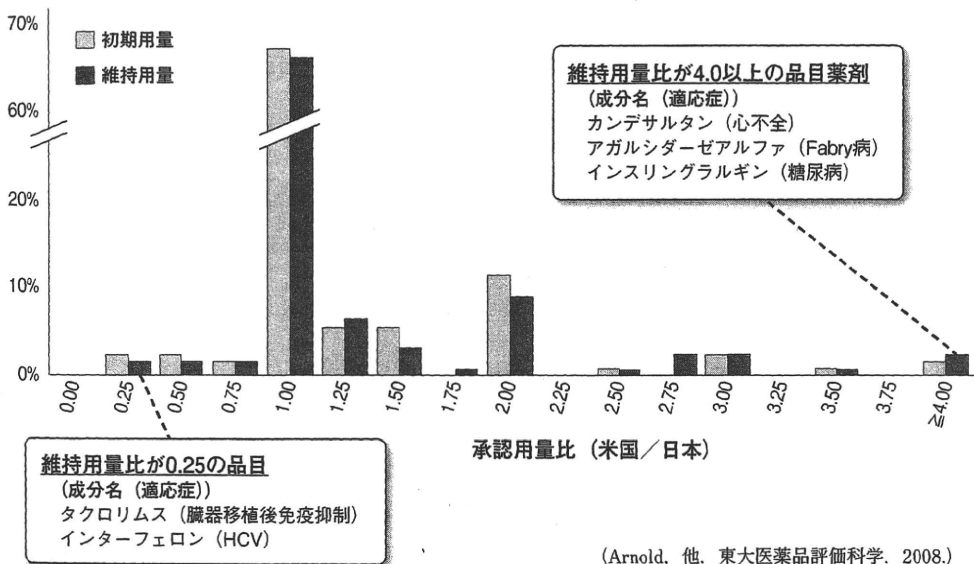
Fig. 3 「わざわざ日本で試験をやる必要はない」は正しいか



- ポイント1: 製薬企業は臨床試験の結果を踏まえて、新薬を各国仕様にカスタマイズしている。せざるをえない。
- ポイント2: カスタマイズしなかったら? 副作用で黄疸が出たり。誰も気づかぬまま、何十年も、少しずつ、死にそうな人や死ぬ人が出る。

(Arnold, 他. 東大医薬品評価科学. 2008.)

Fig. 4 新薬 (2001年 - 2006年) の米国の承認用量と日本の承認用量の比の分布



(Arnold, 他. 東大医薬品評価科学. 2008.)

め方が影響しているのかなどと、層別に色々分けて分析してみたのですが、期待したようなわかりやすい結果は得られていません。つまり、用法用量はAUCだけでは決まらないということです。ある意味当然ともいえる結果です。

多くの人は、こういう気持ち悪い結論を聞くと不愉快になるでしょう。すっきりした仮説を否定するだけの研究にどのような意味があるのか、と思う方も多いでしょう。しかし我々の結論は、「国際共同開発の際に、開発初期の段階で日本人のPKをきちんと測ればそれですべてが済むというほど、臨床開発は簡単なものではない」ということは示唆していると思います。用法用量の設定にはPhase 2の色々な試験や、pharmacodynamicsをみる試験、最終的には患者の好み、評価する側の好みを織り込んで、じっくりデータをみる必要があります。難しい領域ですが今後研究を深めるべき領域です。

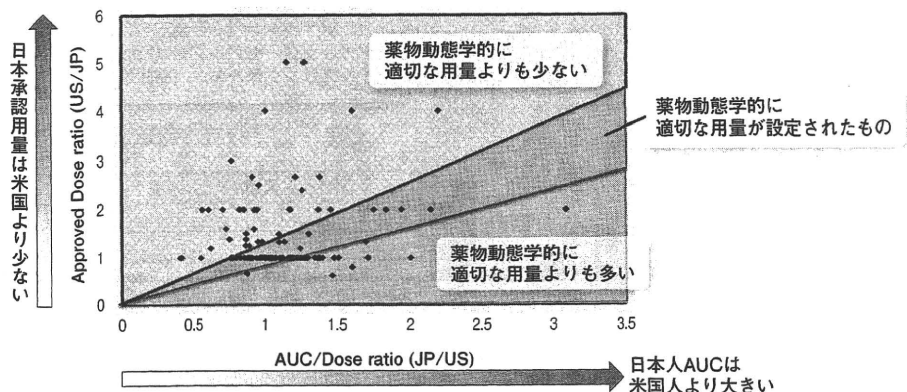
所詮用量設定はバラバラといい加減なのだから、とりえず欧米と同じにしておけばよいではないか、という主張もあります。しかしこうした主張は単なる主張で終わってしまい、どこにも辿り着けません。用法用量の設定の議論は難しいことを認識し、色々な要素を織り込んで、様々な学問的側面から考えながらしていかなければいけな

い (Fig. 6)。だからこそ日本の臨床研究者の先生方にはますますご活躍いただかなければならない、ということをお我々の結果は示唆していると考えています。

海外との用法用量の違いに関しては色々な意見が出てきます。海外とのドラッグラグをなくすためには、用法用量は同じでいいから早く導入しなければならないという意見はどことなく説得力があります。しかし定量的な意見ではありません。こうした意見がどのくらい妥当なのかを実際計算して確かめてみました (Table 2)。マルコフモデルを使って計算すれば誰でも簡単にできます。

用法用量設定のための臨床試験を行わないで日本にいきなり持ってくるとうましよう。その時には、一定の確率で副作用などの問題が出ることが予想されます。用法用量が高すぎると肝障害や横紋筋融解症の発現確率が高まる。ここではスタチン薬を例にとっていますが、用量が低すぎると薬の効果が出ずに心血管イベントが増える、等々となります。それらを試算してみると、1 QALY、つまり1年間健康に寿命を延ばすのに数千円で済むなんていう数値が出てくる。断然やったほうが良いという数字です。むろんこれは問題提起のために、かなり過激な、きつい前提条件を置いていますから、こういう数値が出てても何ら不思議では

Fig. 5 最近承認された新薬のAUCと承認用量を日米比較した結果



対象：2001年から2008年に日本で承認された新有効性含有医薬品および新効能医薬品

(福永, 他. 東大医薬品評価科学. 2009.)

ありません。でも数字が2桁、あるいは3桁ずれても、日本で用量設定試験を行うのは良い投資であるという結果です。

私はこのような学生レベルの荒いモデルの結果に基づいて、日本での用量試験が必要と声高に主張する気はむしろありません。ただ、こういう試算を、臨床開発を実施し国際共同治験を進めていこうとする企業や、我々研究者を含む臨床研究の

世界の住人が、責任をもって社会に示していかなければならないと思います。「小野さんの計算はおかしい。実際は早く薬を持ってきてドラッグラグをなくしたほうが世の中のためになる」と言うなら、そういう試算を出して社会にきちんと提示し、社会の納得を得るといふ努力が必要なのです。それを我々は怠っています。

Fig. 6 承認用量とPK (AUC) の関係を見ての会話 (実話)

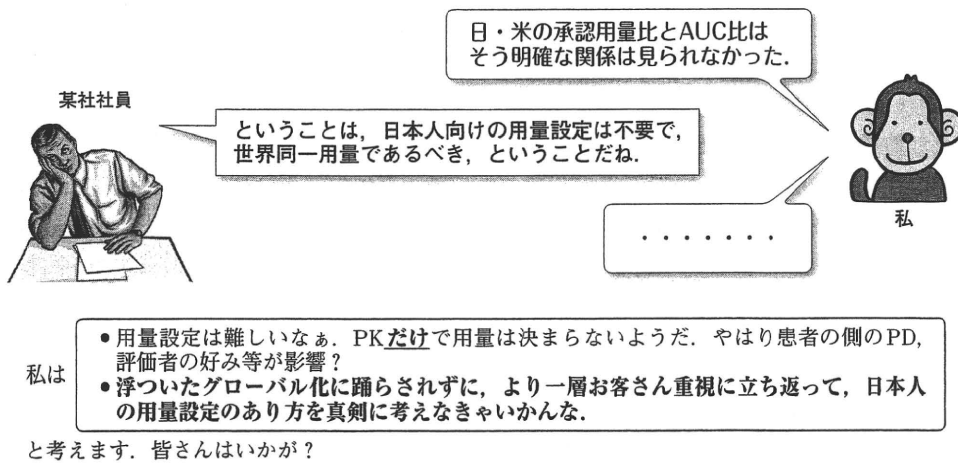


Table 2 日本人の用量設定が必要か?に対する直接の回答

- スタチン系
- 用量設定試験を実施すると：2年間の遅れを仮定
- 臨床試験を実施しないと：高い用量か、低い用量かで間違える可能性
 - 高い用量に間違えると：副作用増える（横紋筋融解症が最適用量の20倍）*（*文献に基づく）、肝障害等が2倍
 - 低い用量に間違えると：有効率が下がる（50%と仮定）
- 30年間（50歳で服用始めて死ぬまで）のQALYs（何年健康で寿命が延びるか）
- 試算の結果：

| | QALYs |
|--------|-------|
| プラセボ群 | 12.02 |
| 最適用量群 | 12.71 |
| 高用量誤り群 | 12.01 |
| 低用量誤り群 | 12.43 |

仮に直接的な試験費用が数十億円程度ならば、数千円/QALYという驚異的な効率の投資となる。犯罪的にすばらしい投資。

<質疑応答>

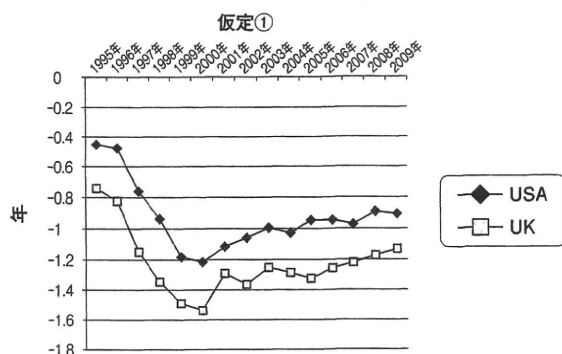
5. ドラッグラグの厳しい状況

ドラッグラグを解消するために国際共同治験に早く乗るべきだ、というのが国や産業界の既定路線になっています。実際開発段階でのドラッグラグは悪化し続けています。ここ十数年、色々な政策をとった上でも日本の開発が欧米から遅れた状況はなかなか改善していません。米国に比べて、また英国に比べてどれだけ遅れているか、新薬開発プロジェクトを全部並べて、一定の仮定をおいて日本の遅れを計算してみると、Fig. 7のようになるわけです。平均すると1年くらい遅れています。このグラフを見て、「ドラッグラグは改善しているのではないか」と思う人がいるかもしれませんが、それは勘違いです。ドラッグラグの悪化のスピードが改善しているだけであって、悪化していること自体には変わりがないのです。これは大変な状況です。この現状が続けば、用法用量の設定は少し甘くしても欧米から早く導入せよということが当然になるかもしれないし、日本人の例数はますます減るかもしれません。そのtrade-offをどう考えるかということは重要な問題です。じっくり、しかし早急に考えていきたいものです。

Q AUCと実際の臨床例ではかなりばらつきがあると思いますが、例えば末梢血によるAUCデータのばらつきはあくまでsubstitutionalなものであって、杉山雄一先生が行っているように、ターゲットサイトのPKデータを入れ込むことによってかなり精度を高め、scientificなものにできるのではないかと。また、国ごとにEPIの評価の仕方が違うこともある。これから先はもう少し絞れるのではないかとと思いますが、いかがでしょうか。

小野 おっしゃる通り、個別化、精緻化の方向に医療は向かっていると思います。一方で、regulation、薬事法の規制などは相変わらず国民集団レベルで動く。その時に用法用量の設定の仕方をどう変えていくのかという問題は重要です。個別化されるにしても、10mg/dayとか一応の標準を決める必要性は残るかもしれません。将来、すべて個人をターゲットとした用量設定に変えていくとすれば、どう上手に変えていくかです。今はまさに過渡期かもしれない。50年後、100年後には、私が本日説明したことはナンセンスになっているかもしれません。今日私が説明したのは、日本人という集団、社会の中でどう標準的などころをとっていくかという現時点での苦しみです。

Fig. 7 日本の新薬開発の遅れの本当の姿はこんな感じ



ある時点で、開発段階にある「すべての新薬候補」が、「どのくらい」遅れているかを仮定に基づき試算。

(山中, 他. (未発表.))

早期探索的臨床試験

Exploratory clinical trials



馬屋原 宏^{*1}

Hiroshi Mayahara

株式会社国際医薬品臨床開発研究所

International Clinical Research Organisation for Medicine (InCROM)

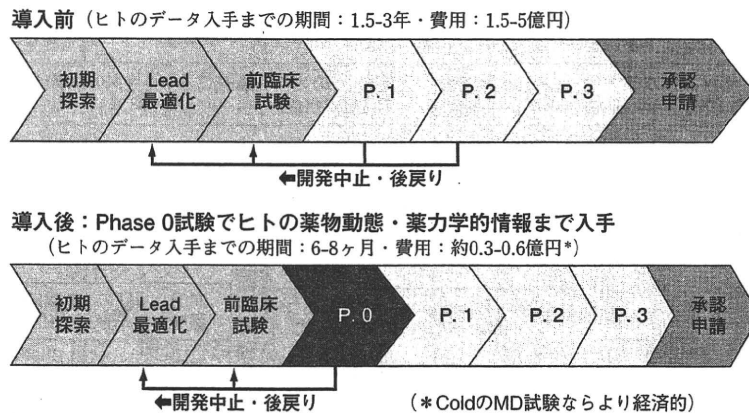
1. 早期探索的臨床試験の定義と導入の意義

早期探索的臨床試験とは、本格的臨床試験段階に進む前に候補化合物のスクリーニングのための情報を得る目的で行う早期の臨床試験を言います。別名はScreening Phase I 試験, あるいはPhase 0 試験とも言い, 2008年に日本でも承認されたマイクロドーズ臨床試験 (以下MD 試験) は, 早期探索的臨床試験のうちの探索的薬物動態試験

というべきものです。早期探索的臨床試験には, もう1種, 探索的薬力学試験というべきものがあり, これはまだ国内では通知されていません^{*2}。これらの試験の実施の前提は, 簡素化された非臨床試験およびCMC (chemistry, manufacturing and control) 要件で開始できることです。この条件が満たされなければ通常のPhase I 試験と変わらず, 早期探索的臨床試験を実施する意义がありません。

これを導入する意義ですが (Fig. 1), 通常の新薬開発の過程では, Phase I 試験で薬物動態学的

Fig. 1 早期探索的臨床試験導入の意義



^{*1} 現所属: 株式会社JCLバイオアッセイ (JCL Bioassay Corporation)

^{*2} 本講演の2010年2月6日時点では未通知であったが, 直後の2月19日, 厚生労働省から「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス (ICH-M3 (R2) ガイダンス)」が通知され, その中で5種類の早期探索的臨床試験が認可された。

情報（ヒトの *in vivo* の情報）が入手でき、Phase II で初期の薬力学情報が入手できます。すなわち、Phase II 試験まで終了して初めてヒトの薬物動態学および薬力学情報が得られるわけですが、これらの成績が良くないと開発中止となり、それまでに実施された毒性試験および臨床試験に掛けた費用と時間が無駄になります。この早期探索的臨床試験を導入すると、Phase 0 という初期段階で薬物動態および薬力学情報を入手できますので、可能性の高いものだけを本格的な臨床試験に進ませることが期待されます。通常の臨床開発と早期探索的臨床試験を導入した場合の違いは、導入によって開発成功率が高くなることに加え、ヒトのデータを入手するまでの期間が短縮され、費用が軽減される点です。早期探索的臨床試験の血中薬物濃度測定を cold で実施しますと、なお一層費用が軽減できます。

2. 早期探索的臨床試験の歴史的経緯

歴史的経緯ですが (Fig. 2), 早期探索的臨床試験の考え方自身は決して新しいものではなく、特に英国では古くから盛んに行われていました。英国等では Phase I 試験に行政が関与せず、倫理委員会 (Ethical Committee) の承認で実施可能な状況が 2003 年まで続いていたからです。

一方、米国では 1963 年という非常に早い段階から IND (investigational new drug) 規制があり、すべての臨床試験が審査されました。したがって早期探索的臨床試験は欧州よりも実施しにくかったのです。この状態が反省され、1993 年から 1996 年頃に幾つかの規制緩和が行われ、その一環として Screening Phase I 試験が承認されます。1997 年に ICH-M3 ガイドラインの三極合意が成

Fig. 2 早期探索的臨床試験の歴史的経緯

