



入手方法の検討を行った。

日本：医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページ (<http://www.info.pmda.go.jp/>) より入手した。

韓国：食品薬品安全省 (MFDS) のホームページ中に、医薬品の検索ページはなく、添付文書も掲載されていないため、各製薬企業のホームページより入手した。

中国：国家食品薬品监督管理局 (CFDA) のホームページ中に、医薬品の検索ページ (英語) はあるものの、添付文書は掲載されていないため、各製薬企業のホームページより入手した。

台湾：衛生福利部食品薬物管理署 (TFDA) の各医薬品のページ ([http://www.fda.gov.tw/MLMS/\(S\(hh3ivwf22hd0xn45by30s555\)\)/H0001.aspx](http://www.fda.gov.tw/MLMS/(S(hh3ivwf22hd0xn45by30s555))/H0001.aspx)) より、英語または中国語の添付文書を入手した (但し、英語の添付文書はごく一部しかない)。

対象医薬品としては、日本で 2000 年以降 (ピオグリタゾンのみ、1999 年 12 月) に承認が得られ、韓国、中国、台湾で 1 か所でも添付文書が取得可能な医薬品とした。韓国語、中国語 (簡体字)、中国語 (繁体字) の添付文書は翻訳して利用した。

#### < 倫理面への配慮 >

本研究は、公開されている日本、中国、韓国、台湾の添付文書の比較研究であり、準拠すべき倫理指針はない。

## C. 結果

まず日本、中国、韓国、台湾の添付文書構造

を、複数の添付文書を基に明らかにした (図 1 ~ 4)。効能・効果を確認後、記載内容のうち、用法・用量、薬物動態、有効性、安全性に関して情報を抽出 (図中、オレンジの背景部分) し、国間で比較した。本研究で対象とした医薬品と国・地域、及び解析結果は以下の通りである。

1) シタグリプチン (ジャヌビア): 日韓中台 2 型糖尿病を効能・効果とする、インレクチンの分解酵素 dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) 阻害薬である。

a) 用法・用量: 日本では成人の用量は 50 mg/day であり、十分な効果が得られない場合 100 mg/day に増量するが、韓中台の推奨用量は 100 mg/day と倍量であった。腎不全患者における用量も、他の 3 カ国・地域に比して日本は半量であった。

b) 薬物動態: 韓国では薬物動態自体の記載がなく、中国と台湾に記載の薬物動態パラメータは同一であった。健常性人 100 mg を単回投与した際のシタグリプチンの薬物動態パラメータは下記の通りであり、類似していた。

日本:

$AUC_{0-}$ : 8.43  $\mu\text{M}/\text{h}$ ,  $C_{\text{max}}$ : 944 nM,  $t_{1/2}$ : 9.6 h

中国、台湾:

$AUC_{\text{ave}}$ : 8.52  $\mu\text{M}/\text{h}$ ,  $C_{\text{max}}$ : 950 nM,  $t_{1/2}$ : 12.4 h

c) 有効性・副作用: 有効性に関しては、韓国では記載がない。中国と台湾は外国人データを記載していた。安全性に関しては、日本では臨床試験における副作用頻度は 11.2% (195/1,734 例) であり、頻度の高いものは、低血糖 4.2% (73 例)、便秘 1.1% (19 件) であった。また臨床検査値異常は 3.7% (64/1,732 例) であり、頻度の高いものは ALT 増加 1.2% (20 例)、AST 又は  $\gamma$ -GTP 増加 1.2% (各 12 例) であった。臨床試験時の副作用

に関する中国と韓国の記載は同一であり、台湾を含めて記載内容は海外データと思われた。韓国では、市販後調査結果が記載されており、副作用(因果関係を否定できないもの)が、1.56%(54/3,453人)に出現した。頻度の高いものは、低血糖0.26%(9例)、消化不良、めまい0.12%(4例)であった。なお、日本では使用成績調査の結果は公表されていないため、比較は困難であった。

## 2) ピオグリタゾン(アクトス): 日韓台

インスリン抵抗性が推定される2型糖尿病を効能・効果とする PPAR- $\gamma$  (peroxisome proliferator-activated receptor)作動薬である。

a) 用法・用量: 日本では、インスリンとの併用以外(単独、スルホニルウレア剤、ビグアナイド、又は $\alpha$ -グリコシダーゼ阻害薬との併用)では、成人用量は15 mg~30 mg/dayであり、45 mg/dayまで増量できる。インスリンとの併用では、15 mg/dayで開始し、30 mg/dayを上限とする。韓国では、いずれの場合も成人は15 mg/dayで開始し、上限は30 mg/dayである。台湾では、いずれも15又は30 mg/dayで開始し、単剤療法のみ45 mg/dayまで増量できる。

b) 薬物動態: 韓国の添付文書には、薬物動態に関する記載がなく、台湾でも具体的なAUC値や $C_{max}$ 値の記載はないため、比較解析はできなかった。

c) 有効性・安全性: 有効性については、韓国では記載がない。日本と台湾では記載があるものの、台湾の添付文書における単剤療法の結果は、米国での試験であった。スルホニルウレア剤、ビグアナイド、インスリンとの併

用療法では、HbA1c値の低下度は日台で同様であった。

安全性に関しては、台湾の添付文書の記載は、米国又は全世界の数値であった。韓国についても、外国での結果の記載が主ではあるが、韓国国内での13,454人を対象にした使用成績調査の結果では、212例(1.58%)に副作用(因果関係を否定できない有害事象)が認められ、頻度が高いものから、浮腫0.54%(73人)、体重増加0.46%(62人)、低血糖症0.13%(17人)、めまい0.07%(9人)、上気道感染又はALT/AST上昇0.03%(各4人)等であった。一方、日本における製造販売後調査では、3,241例中556例(16.3%)に副作用が認められ、内訳は浮腫4.65%(159例)、末梢性浮腫3.30%(113例)、体重増加2.4%(82例)、ALT増加1.60%(50例)、AST増加1.14%(39例)、浮動性めまい0.41%(14例)、低血糖症0.35%(12例)等であった。従って、日本における各副作用頻度は、5倍以上であった。

## 3) アトルバスタチン(リピトール): 日韓

HMG-CoA還元酵素阻害薬として、高コレステロール血症(家族性を含む)に用いられる。

a) 用法・用量: 日本では、成人の用量は10 mg/dayで、高コレステロール患者では20mgまで、家族性の場合には40 mgまで増量できる。韓国では、通常は10 mg/dayであるが、必要に応じて43 mgまで増量して開始できる。また家族性を含め最大80 mg/dayまで増量できる。

b) 薬物動態: 韓国の添付文書には、薬物動態に関する記載がなく、比較解析はできなかった。しかし、健康高齢者への投与に関する記

載で、日本人(66-73歳)では若年者(20-22歳)に比して $C_{max}$ と $AUC_{0-}$ が約2倍に増加したとの記載があり、韓国では65歳以上では、若い成人に比して、30-40%増加したとの記載がある。

- c) 有効性・安全性：韓国の添付文書には有効性に関する臨床試験結果の記載はなく、安全性に関しても概略的な記載のみである。日本では臨床試験における副作用頻度は8.7%(78/897例)、市販後の使用成績調査では12.0%(576/4,805例)であった。一方、韓国では使用成績調査における有害事象頻度として、1.78%(205/11,535例)、12週以上継続使用した長期使用成績調査の場合は3.70%(97/2,656例)であり、日本の方が頻度が高い傾向にあった。

#### 4) バルサルタン(ディオバン)：日韓

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬として高血圧症に用いられる。

- a) 用法・用量：日本では、成人の用量は40mg~80mg/dayであり、韓国では、成人は80mg/day、高齢者は40mg/dayであるため、相違はない。一方で、日本では6歳以上の小児にも適用可能であるが、韓国では18歳未満の小児と青少年では安全性、有効性が確立されていないとの記述がある。

- b) 薬物動態：韓国の添付文書には、薬物動態に関する記載がなく、比較解析はできなかった。

- c) 有効性・安全性：韓国の添付文書には有効性に関する臨床試験結果の記載はない。また安全性に関しても、臨床試験成績に関しては、人種を越えた10件の試験の統合解析結果しか記載はない。市販後に関しては、1,171人

を対象にした調査で、3.07%(36例)に副作用が認められ、内訳はBUN上昇0.85%(10例)、頭痛、めまい、又は咳0.43%(5例)、浮腫0.17%(2例)等であった。一方、日本における使用成績調査では、7,258例中550例(7.6%)に副作用が認められ、内訳はめまい0.8%(57件)、尿酸値上昇0.5%(39件)、貧血0.5%(35件)、BUN上昇0.5%(34件)、頭痛0.4%(26件)等であった。従って、発症割合が非常に低く比較は難しいものの、大きな相違はないと考えられた。

- 5) トルテロジン(デトルシトール)：日韓中台ムスカリン受容体拮抗作用を示すことにより、膀胱収縮を抑制するため、過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、失禁の治療に用いられる。

- a) 用法・用量：日本では4mg/dayとし、認容性に依じて減量である。中国、韓国、台湾でも同様である。但し、台湾のみ2mgの1日2回投与であり、他の3カ国は4mgの1回投与である。

- b) 薬物動態：韓国では薬物動態自体の記載がなく、台湾でも薬物動態パラメータの記載がない。日本と中国では徐放性製剤1日1回4mgの反復投与に関する記載が共通してある。値は下記の通りであり、中国人で $C_{max}$ が高い傾向にあった。

#### <原薬トルテロジン>

日本： $C_{max}$ ：1.3 µg/L,  $t_{max}$ ：4.0 h,  $t_{1/2}$ ：11.3 h

中国： $C_{max}$ ：3.4 µg/L,  $t_{max}$ ：4 h,  $t_{1/2}$ ：6.9 h

#### <活性代謝物 DD01 (5-hydroxymethyl 化体)>

日本： $C_{max}$ ：1.7 µg/L,  $t_{max}$ ：4.4 h,  $t_{1/2}$ ：8.5 h

中国： $C_{max}$ ：2.7 µg/L,  $t_{max}$ ：4 h,  $t_{1/2}$ ：9.9 h

- c) 有効性・安全性：有効性に関しては、韓国では記載がなく、中国では白人データを記載

している。台湾と日本との比較では、1回自排尿量の投与12週間後との差（増加量）のみ両添付文書に共通して記載があり、日本と台湾では、それぞれ19 mLと35 mLと台湾では約2倍であった。

一方、安全性に関しては、日本では臨床試験において、副作用頻度は54.6%(165/302例)で、頻度の高いものは口内乾燥32.8%(99例)、便秘7.6%(23例)、腹痛、消化不良3.0%(各9例)であった。中国では、臨床試験における有害事象が52%(263/505例)に報告され、頻度の高いものとしては口内乾燥23%、便秘又は頭痛各6%、腹痛4%、消化不良等3%であった。韓国では、市販後調査結果が記載されており、副作用（因果関係を否定できないもの）が、8.0%(646/8,090例)に出現した。頻度の高いものは、口渇が5.43%(439例)、便秘0.88%(71例)、消化不良0.87%(70例)、尿閉0.67%(54例)、頭痛0.25%(20例)であった。台湾では頻度の記載はなかった。従って、副作用と有害事象の相違はあるものの、臨床試験における発現頻度は、日本と中国で類似していた。

#### 6) モンテルカスト（シングレア）：日韓

気管支喘息、アレルギー性鼻炎を効能・効果とするロイコトリエン受容体拮抗薬である。

- a) 用法・用量：日本と韓国、共に成人の用量は1日1回10 mgであり、日本ではアレルギー性鼻炎の適用で5~10 mgとなっているものの、大きな相違はない。
- b) 薬物動態：韓国の添付文書には、薬物動態に関する記載がなく、比較解析はできなかった。
- c) 有効性・安全性：韓国の添付文書には有効

性に関する臨床試験結果の記載はない。また安全性に関しても、臨床試験成績に関しては、海外データが含まれると考えられる41件の試験の統合解析結果しか記載はない。市販後に関しては、1,635人を対象にした使用成績調査では、6例（0.37%）に副作用が認められ、内訳は吐き気0.12%（2例）、浮腫又はかゆみ0.06%（1例）等であった。一方、日本では、喘息患者を対象にした特定使用成績調査（長期使用等）結果として、3,891例中94例（2.4%）に副作用が認められ、内訳は肝機能異常、LDH上昇、又は発疹等が各0.2%（8例）、そう痒症0.2%（6例）であった。またアレルギー性鼻炎を対象にした使用及び特定使用成績調査結果として、1,365例中9例（0.7%）に副作用が認められ、内訳は傾眠、又は全身性そう痒症等、各0.1%（2例）であった。従って、発症割合が非常に低く、対象患者も異なるため、比較は困難であったが、大きな相違はないと考えられた。

#### D. 考察

添付文書構造について、まず各国の相違が明らかとなった。韓国では、薬物動態、有効性に関する記載がなく、比較が不可能であった。一方で、安全性情報に関しては、特に国内市販後調査の記載があるため、日本でも使用成績調査が実施され、さらに副作用頻度が高い医薬品（抗腫瘍薬等）を選択して比較することが重要と思われた。一方、中国では市販後の国内副作用頻度の記載はなく、台湾も同様である。中国に関しては、一部で薬物動態パラメータや有効性の記載がある。一方で、台湾については、国内データの記載は非常に少ないと考えられた。今年度、比較した6医薬品については、

用法・用量：シタグリブチン（日 vs 韓中台）  
薬物動態：トルテロジン（日 vs 中）  
有効性：トルテロジン（日 vs 台）  
安全性：ピオグリタゾン、アトルバスタチン（日 vs 韓）

で、差がある可能性が考えられた。この差をもたらさしめる要因は、民族以外にも、臨床試験や市販後調査のデザイン、血中濃度測定方法、有効性判定方法、副作用評価基準や報告体制等、非常に多いと考えられ、添付文書のみで民族差を明らかにすることはできない。一方で、各薬効群での傾向など、横の比較は可能と考えられる。次年度は抗腫瘍薬について、比較する予定である。

#### E. 結論

まず日本、中国、韓国、台湾の添付文書構造を把握し、その後、循環器・代謝系薬を主とする6医薬品を対象として比較を行った。一部の医薬品で、用法・用量、薬物動態、有効性、副作用頻度に差が認められた。

#### F. 健康危機情報

該当なし

#### G. 研究発表等

論文発表等

- 1) 斎藤嘉朗、児玉進、杉山永見子、中村亮介：重篤副作用に関する予測ゲノムマーカー。薬学雑誌, in press .
- 2) 頭金正博、斎藤嘉朗：バイオマーカーの適格性評価を支えるレギュラトリーサイエンス。薬学雑誌, in press .

学会発表等

該当なし

報道発表等

該当なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 図1: 日本の添付文書構造

作成・改訂年月日	薬効分類名	日本標準商品分類番号
貯法、取扱上の注意等	販売名	承認番号
規制区分	欧文名	薬価基準収載年月
	一般的名称	販売開始年月
		国際誕生年月
		再審査・再評価の公表年月
警告 禁忌 組成・性状 効能・効果 用法・用量 使用上の注意 慎重投与 重要な基本的注意 相互作用 併用禁忌 併用注意 副作用 重大な副作用 その他の副作用		高齢者への投与 妊産婦・授乳婦への投与 小児等への投与 臨床検査結果に及ぼす影響 過量投与 適応上の注意 その他の注意 薬物動態 臨床成績 薬効薬理 有効成分に関する理化学的知見 承認条件 包装 主要文献および請求先

## 図2: 韓国の添付文書構造

販売名	剤型	医薬品分類
一般的名称		医薬品分類番号
欧文名		
組成		一般的な注意
性状		相互作用
効能・効果		妊産婦・授乳婦への投与
用法・用量		小児への投与
使用上の注意		高齢者への投与
警告		過量投与時の処置
禁忌		保管及び取り扱い時の注意
慎重投与		その他の注意
有害事象		包装単位
有害事象の記載方法は様々		保管方法
		製造元、輸入元

### 図3: 中国の添付文書構造

承認年月日	小児への投与
添付文書改訂年月日	高齢者への投与
販売名	薬物相互作用
医薬品の名称 一般名、商品名、英名、 中国語表音式表記	過量投与
組成 主成分、化学名、構造式、分子式、 分子量、添加物	臨床試験
性状	薬理・毒性 薬理 作用機序、薬力学 毒性 非臨床試験
効能・効果	薬物動態 吸収、分布、代謝、排泄、 動態学的相互作用、特殊集団
剤型(規格)	貯蔵方法
用法・用量	包装
副作用 臨床試験、市販後	有効期限
禁忌	実行標準
注意事項	承認番号
妊産婦・授乳婦への投与	製造元

### 図4: 台湾の添付文書構造

種々の構造があるが、下記は一例を記載。

医薬品の名称 一般名、商品名、英名、剤型	禁忌
承認番号	警告
活性成分	注意事項 一般注意事項
概要	臨床試験の副作用データ
効能・効果	非臨床試験の毒性データ
用法・用量	妊産婦・授乳婦への投与
臨床薬理学 作用機序	小児への投与
薬力学	高齢者への投与
薬物代謝・動態 吸収、分布、代謝、排泄、 薬物相互作用、特殊集団	薬物相互作用
臨床試験の有効性データ	有害事象・副作用
	貯蔵
	包装
	製造元