

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
研究分担報告書

用法・用量及び副作用診断基準等調査

研究分担者 齋藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

研究要旨：本分担研究は、日本と東南アジア各国の用法・用量及び副作用診断基準等調査を担当する。今年度は、まず日本、米国、欧州の他、東南アジア地域としてマレーシア及びシンガポールについて、用法・用量の調査を行い、さらに日本と東南アジア2カ国間で差が認められた医薬品に関し、追加でタイ、インドネシア、フィリピンの調査を行った。その結果、対象とした28医薬品中9種で、日本と東南アジア間で用法・用量の何らかの相違が認められた。一方、本研究班で比較を行う予定の、アリピプラゾール、メトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの4医薬品に関しては、大きな用法・用量の相違は、日本と東南アジア5カ国（タイ、マレーシア、シンガポール、インドネシア、フィリピン）間で、認められなかった。

研究分担者 齋藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

合的に東南アジア地域を含む国際共同治験において、日本との国・地域差をもたらさるる要因を明らかにし、東南アジア地域で国際共同治験を計画する際の留意点等の情報を提供する。

A. 研究目的

東南アジア諸国との国際共同治験を推進することを目的として、医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となる内的要因と外的要因を明らかにする。特に、国際共同治験の計画およびデザインに関する一般原則のガイドラインであるICH E17におけるPooled populationの考えを東南アジア地域へ拡大適用する際の留意点を明らかにすることを目的とする。具体的な研究対象地域としては、台湾及び東南アジア諸国で治験が活発化している国（タイ、インドネシア、ベトナム、シンガポール等）を主な対象に、内的要因としての遺伝子多型、外的要因としての併用薬（用法・用量）、診断基準、臨床・治験環境に関する調査・検討を行い、総

本分担研究は、用法・用量及び副作用診断基準等調査を担当する。今年度は、まず日本、米国、欧州の他、東南アジア地域としてマレーシア及びシンガポールについて、用法・用量の調査を行い、さらに日本と東南アジア2カ国間で差が認められた医薬品に関し、追加でタイ、インドネシア、フィリピンの調査を行った。

B. 研究方法

添付文書情報は、インターネット上で公開されているものを利用した。各サイトのアドレスは下記の通りである。
日本（PMDA）：

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

米国 (FDA) :

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>

欧州 (EMA) :

https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%253Aname_field/Human

英国 (MHRA : EMA で当該医薬品が承認されていない、又は同じ製品がない場合に調査して記載) :

<https://products.mhra.gov.uk/>

マレーシア :

<https://npra.gov.my/index.php/en/consuomers/information/products-search.html>

シンガポール :

https://eservice.hsa.gov.sg/prism/comment/enquirepublic/SearchDRBProduct.do?action=load&_ga=2.183810082.563179921.1554083187-551332391.1551944793

タイ、インドネシア、フィリピン :

<https://www.mims.com/>

可能な限り同一商品名の薬剤を選択すると共に、同じ適応症及び同じ対象患者群に関して比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、公開資料のみを対象とした研究であり、特に倫理申請等は不要と考えられた。

C. 研究結果

まず対象薬として、抗がん剤2種 (イリノテカン、ゲムシタビン)、抗てんかん薬3種 (カルバマゼピン、ラモトリギン、バルプロ酸)、糖尿病治療薬11種 (メトホルミン、グリメピリド、グリベンクラミド、レパグリニ

ド、アカルボース、ピオグリタゾン、インスリンデグルデク、エキセナチド、リキシセナチド、サキサグリプチン、シタグリプチン)、高脂血症薬 (スタチン) 6種 (ロスバスタチン、ピタバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン)、抗血症板薬3種 (クロピドグレル、チクロピジン、シロスタゾール)、統合失調症薬1種 (アリピプラゾール)、リウマチ薬2種 (メトトレキサート、トシリズマブ) の計28種について、日米欧及びマレーシア、シンガポールについて検討した。その結果、日本と東南アジア2カ国間で何らかの差が認められた、カルバマゼピン、グリベンクラミド、レパグリニド、シタグリプチン、ロスバスタチン、フルバスタチン、シンバスタチン、チクロピジン、イリノテカンの9種について、他の東南アジア3カ国 (タイ、インドネシア、フィリピン) の調査を行った。また、研究班全体の方針として、アリピプラゾールメトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの4医薬品を対象に比較検討することとなったため、追加調査に含めた。その結果を表1に示す。

1) カルバマゼピン (てんかん発作)

1日開始用量が日本に比べ、米国を除く調査国では半分量であり、通常維持用量も日本は600 mg、米国を除く調査国では400 mgで低かった。一方、1日最大用量は日本が1,200 mgであるのに対し、東南アジア国では、1,600 - 2,000 mgであった。従って、東南アジア各国の推奨用量は、米国や英国の内容とは異なるものであった。

2) グリベンクラミド (2型糖尿病)

通常1日用量が、日本では1.25 - 2.5 mgなのに対し、東南アジアの一部の国では5 m

gからの開始も許容していた。また最大用量も日本よりも高いものであった。推奨開始用量及び最大用量は、概ね英国とは同様であった。

3) レパグリニド (2型糖尿病)

通常1日用量として、日本では0.75 mgから開始し、維持用量が0.75 - 1.5 mgなのに対し、東南アジア各国では0.5 mgからの開始であった。また日本の最大用量は3 mgであったが、東南アジアでは維持用量の推奨4 mgが多く、最大用量は16 mgであった。内容として、米国又は欧州と同一であった。

4) シタグリプチン (2型糖尿病)

日本では通常1日用量が50 mgであり、最大で100 mgであったが、東南アジア各国では、欧米と同様に100 mgであった。

5) リキシセナチド (2型糖尿病)

情報が入手可能であったマレーシア、シンガポールの用法・用量は、米国や欧州と同一であり、概ね日本とも類似していた。

6) ロスバスタチン (高コレステロール血症)

通常1日用量として、日本の開始時の推奨は2.5 mgであるが、東南アジア各国では、5 mg又は10 mgであった。しかし、いずれもアジア人では、推奨開始用量は5 mgを検討すべきと記載されていた。最大用量もアジア人では、日本と同様であった。なお、このアジア人 (欧州では日本人と中国人と記載) の記載に関しては、欧米の添付文書にも記載されていた。

7) フルバスタチン (高コレステロール血症)

日本では通常1日用量が20 - 30 mgであるが、マレーシアでは40 or 80 mgであり、またシンガポール、タイでは80 mg錠のみ販売 (添付文書入手可) であった。

8) シンバスタチン (高コレステロール血症)

日本では、通常開始1日用量が5 mgであり、最大20 mgとなっているが、東南アジア各国では、通常開始1日用量が5 - 20 mgであり、最大用量も80 mgであった。これは開始用量に5 mgが含まれる点以外、欧米と同様であった。

9) チクロピジン (血栓塞栓症)

日本での1日推奨用量は200-300 mgであるが、マレーシアでは500 mg、タイ及びインドネシアでも250-500 mgであった。500 mgは、米国FDAの添付文書と同一であった。

10) アリピプラゾール (統合失調症)

1日用量に関し、日本と東南アジア各国 (及び欧米) 間で大きな相違は認められなかった。東南アジア各国の記載は、欧米のものと同様であった。

11) メトトレキサート (関節リウマチ)

1週用量に関し、日本と東南アジア各国 (及び米英) 間で大きな相違は認められなかった。

12) トシリズマブ (関節リウマチ)

レジメンに関し、日本と東南アジア各国 (及び欧州) 間で大きな相違は認められなかった。米国における静注製剤の開始用量は、日本を含む他国の半量であった。

13) イリノテカン (結腸・直腸がん)

日本では毎週又は2週間隔のレジメンであるが、東南アジア各国及び欧米では3週間隔のレジメンのみ、または追加されていた。

D. 考察

概ね、東南アジア各国における添付文書の記載は、欧米いずれかの記載をそのまま又は参考に導入している傾向にあると推定された。また、ロスバスタチンに関しては、日本人や中国人では、半分の用量で概ね白

人と同様の血中濃度となることが知られているが、アジア人特有の用量が欧米の添付文書にも記載されており、東南アジア各国でも同様に記載されていた。しかし、添付文書の項目としてはSpecial populationと同様に記載されており、また一般的な用法・用量の記載と場所的に少し離れている国もあることから、きちんと読まないと把握できず、問題となる事態が発生する可能性は否定できないと思われる。また、解毒代謝にUGT1A1酵素が関与しているイリノテカンでは、白人にはないアジア人特有の活性低下型遺伝子多型UGT1A1*6も知られており、東南アジア各国の至適レジメンは、民族的には日本に近いと思われる。日本における新薬承認時の、日本人を対象にした臨床薬物動態情報、及び臨床試験の有効性・安全性情報を、英語で東南アジア各国と迅速に共有することは、重要と考えられた。

E. 結論

対象とした28医薬品中9種で、日本と東南アジア間で用法・用量の何らかの相違が認められた。一方、本研究班で比較を行う、アリピプラザール、メトトレキサート、トシリズマブ、リキシセナチドの4医薬品に関しては、大きな用法・用量の相違は、日本と東南アジア5カ国（タイ、マレーシア、シンガポ

ール、インドネシア、フィリピン）間で、認められなかった。

来年度は調査対象に、台湾及びベトナムを加えると共に、診断基準等の調査を開始する予定である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

1日推奨用量

分類	一般名 (商品名)	剤形	比較した適応	Japan	Malaysia	Singapore	Thailand	Indonesia	Philippines	US	EU
抗てんかん薬	Carbamazepine (Tegretol)	錠	精神運動発作、てんかん性格及びびてんかんに伴う精神障害、てんかんの臨床発作：痙攣間代発作 (全般痙攣発作、大発作)	通常、200-400mg開始、通常600 mg、最大1200 mgまで	100-200 mg開始、通常400 mg、最大1,600-2,000 mgまで	100-200 mg開始、通常400 mg、最大1,600-2,000 mgまで	100-200 mg開始、通常400 mg、最大1,600-2,000 mgまで	100-200 mg開始、通常400 mg、最大1,600-2,000 mgまで	400 mg開始、通常800-1,200 mg、最大1,600-2,000 mgまで	(UK) 100-200 mg開始、通常800-1,200 mg、最大1,600-2,000 mgまで	
				通常1.25-2.5 mg、最大10 mg	2.5 - 5 mgから開始し、2.5 mgずつ増量、最大15 mg	2.5 mgから開始し、1-2週間毎に2.5 mgずつ増量、最大15 mg	2.5 mgから開始し、1週間毎に2.5 mgずつ増量、最大20 mg (Glindaniil)	2.5 - 5 mgから開始し、2.5 mgずつ増量、最大20 mg (RiteMed)	添付入手不可		
糖尿病薬	Glibenclamide (Daonil)	錠	インスリン非依存型糖尿病 (ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	通常、0.75 mgより開始、維持用量は通常0.75 mg-1.5 mgで、最大量は3 mg。(シニアホスト)	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	通常、0.5 mgより開始、推奨維持用量は4 mgで、最大量は16 mg	開始用量は、初回投与やHbA1c値が<8%の場合、0.5 mg。既投与者やHbA1c値が8%の場合、1 or 2 mg。推奨用量は0.5 mg - 4 mgで、最大用量は16 mg (Dexanorm)	開始用量は、初回投与やHbA1c値が<8%の場合、0.5 mg。既投与者やHbA1c値が8%の場合、1 or 2 mg。推奨用量は0.5 mg - 4 mgで、最大用量は16 mg (Pradin)	5 mg (老齢では2.5 mg) から開始し、必要に応じて、2.5 mgずつ増量、最大15 mg (Glibenclamide Tablets)	5 mg (老齢では2.5 mg) から開始し、必要に応じて、2.5 mgずつ増量、最大15 mg (Glibenclamide Tablets)
				通常50 mg、最大100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
	Sitagliptin (Januvia)	錠	2型糖尿病 (食事療法・運動療法を十分に行ったうえで効果が不十分な場合に限り)	通常、1日1回10μgから開始し、1週間以上投与した後1日1回15μgに増量し、1週間以上投与した後1日1回20μgに増量。1日20μgを超えない	1日1回10μgから開始し、15日後、維持用量として1日1回20μg。	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、10 mgまで増量可能、重症では最大20 mgまで	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない) (Rovastator等、複剤販売薬と同じ)	5 or 10 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)	10 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)	10 or 20 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)	5 or 10 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)
				通常、1日1回10μgから開始し、1週間以上投与した後1日1回15μgに増量し、1週間以上投与した後1日1回20μgに増量。1日20μgを超えない	1日1回10μgから開始し、15日後、維持用量として1日1回20μg。	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、10 mgまで増量可能、重症では最大20 mgまで	1日1回10μgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)	5 or 10 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)	10 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)	10 or 20 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)	5 or 10 mgから開始 (患者により5 mg)、最大40 mg: アジア人の開始を検討 (通常、20 mgを超えない)
高脂血症薬	Fluvastatin (Lescol, Locho)	錠	高コレステロール血症、家族性高コレステロール血症	通常20-30 mg: 開始20 mg、重症では60 mgまで	開始40 mg or 80 mg (軽症では20 mgでも)	開始80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	80 mgを推奨 (但し、80 mg錠のみ販売)	通常20-80 mg
				通常5 mg、最大20 mg	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始10 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)	用量範囲は5-80 mg、通常は開始20 mg (家族性高コレステロール血症では、40 mg推奨、重症のみ80 mg)

表1 13種の医薬品に関する用法・用量の調査結果

分類	一般名 (商品名)	剤形	比較した適応	1日推奨用量							
				Japan	Malaysia	Singapore	Thailand	Indonesia	Philippines	US	EU
抗血小板薬 非定型抗血小板薬	Ticlopidine (Panalidin, Ticlid)	錠	血管手術および血液体外循環に伴う血栓・塞栓の治療ならびに血流障害の改善	通常200-300 mg	500 mg	添付入手不可	250-500 mg (Ticlopidin)	250-500 mg (Ticuring)	添付入手不可	推奨用量は、500 mg	添付入手不可
			通常、成人には1日6~12mgを開始用量、1日6~24mgを維持用量として経口投与。年齢、症状により適宜増減するが、1日量は30mgを超えない。	1日10~15mgで投与開始と維持を推奨、1日10~30mgを維持用量とする (Arian) or 1日10~15mgで投与開始、1日15 mgでの維持を推奨用量とする (Aparlife)	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。	1日10~15mgで投与開始及び維持を推奨。1日10~30 mgで投与。		
抗リウマチ剤	Methotrexate (メソトレキサート) (名多様)	錠	関節リウマチ	通常、1週間単位の投与量は6mg、1週間単位の投与量として16mgを超えないようにする。	RAに適用ある薬剤の添付文書入手不可	開始推奨用量は、週7.5 mgで、反応性のない患者では6週間後に15 mg/週に増量可能で、さらなる増量も可能。しかし、20 mg/週は超えない。	RAに適用ある薬剤の添付文書入手不可	RAに適用ある薬剤の添付文書入手不可	添付文書入手不可	推奨開始用量は、7.5 mg。反応性により調節するが、20 mg/週は超えない。	(UK) 重症/急性/過剰療法で反応しない患者では、推奨開始用量は、7.5 mg。反応性により調節するが、20 mg/週は超えない。
			関節リウマチ	通常、成人には、1回162mgを2週間隔で皮下注射。効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮可能。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、DMARDsとの併用も可能)。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。
抗リウマチ剤	Tocilizumab (Actemra)	静注	既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	通常、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、480 mg以上とする)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。	成人の推奨用量は、1回8mg/kgを4週間隔で点滴静注 (但し、100 kg以上の患者でも800 mg以上の投与は推奨されない)。
			既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)	通常、成人には、1回162mgを2週間隔で皮下注射。効果不十分な場合には、1週間まで投与間隔を短縮可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。	成人の推奨用量は、1回162 mgを2週間隔で皮下注射。MTXやDMARDsとの併用も可能。
抗がん剤	Irinotecan (Campto)	点滴静注	単剤療法と比較 結腸・直腸癌 (手術不能又は再発)	100 mg/m ² を1週間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬。150 mg/m ² を2週間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で250 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。
			単剤療法と比較 結腸・直腸癌 (手術不能又は再発)	100 mg/m ² を1週間隔で3~4回点滴静注し、少なくとも2週間休薬。150 mg/m ² を2週間隔で2~3回点滴静注し、少なくとも3週間休薬。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で250 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。	開始用量は125 mg/m ² 。2週に1回で350 mg/m ² 。3週に1回では350 mg/m ² 。

表1 13種の医薬品に関する用法・用量の調査結果 (続き)