

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 中村亮介 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 室長

研究要旨：本分担研究は、昨年度から始めたシンガポールの審査報告書を用いた用法・用量等の設定根拠の調査、および、東南アジアの臨床医を対象とするSNSを通じたアンケート調査による副作用診断基準の調査を担当した。今年度は、シンガポール当局で6品目の審査報告書が公開されており、このうち4品目（アシミニブ塩酸塩、ソトラシブ、ペマフィブラート、ニラパリブ）が日本でも承認を受けていた。これらの医薬品の用法・用量は基本的に両国間で同一であったが、1日の用量は同じでも1回あたりの用量が異なる場合や、1錠あたりの有効成分含有量が異なる場合などの細かい差異が認められることがあった。民族差に関する記述を調べたところ、基本的に白人との比較がなされていたが、有効性や安全性において臨床的に意味のある変化を見出すことはなかったとされていた。一方、アンケート調査からは、適応症・投与量・薬物動態・有効性・安全性のいずれかにおいて白人等との民族差の存在を自覚することはあるものの、副作用の診断基準としては自国の基準と同程度に欧米の基準が採用されており、かつ両者の基準に大きな相違はない、という認識が示された。日本と欧米で診断基準が異なる副作用に関しては、東南アジアにおいても基準の相違がある可能性が考えられるため、国際共同治験実施時には十分に留意すべきと思われる。

研究協力者 斎藤嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部 部長

(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・地域差をもたらさう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

本研究では、東南アジア諸国との国際共同治験を推進するため、医薬品の有効性と安全性に関する民族差の原因となりうる内的要因と外的要因を明らかにすることを目指している。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ICH E17におけるPooled populationの考え方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

本分担研究においては、用法・用量及び副作用診断基準等の調査を担当する。昨年度までの研究より、東南アジア各国での診断基準を原著論文から調査するのは難しいことが分かったため、今年度は、昨年度に引き続き、シンガポールにおける審査報告書を

参照し、今年度中に承認された医薬品の用法・用量に関し、設定根拠の追加調査を行った。

また、今年度も、新型コロナウイルス感染症の影響により、現地調査を実施することは困難であったため、本研究班の熊谷分担研究者（北里大学）らの実施したSNS調査に、本分担研究に関する調査項目を含めていただくこととした。

## B. 研究方法

添付文書情報および審査報告書情報は、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>

台湾：

<https://info.fda.gov.tw/MLMS/H0001.asp>

シンガポール（HSA）：

<https://www.hsa.gov.sg/therapeutic-products/register/summary-reports-of-benefit-risk-assessment>

調査対象としては、シンガポールにおいて審査報告書が公開されている品目のうち、今年度中に追加された6品目（Crisaborole、Asciminib hydrochloride、Sotorasib、Pemafibrate、Luspatercept、Niraparib）の

うち、日本でも承認されていたアシミニブ塩酸塩、ソトラスィブ、ペマフィブラート、ニラパリブの計4品目とした。

また、東南アジアの臨床医のSNSを対象に、臨床試験における副作用診断基準等に関するアンケート調査を行った。調査方法の詳細は、熊谷分担研究者（北里大学）の報告書を参照のこと。

調査対象国と人数は下記の通り。

マレーシア：5名

インドネシア：4名

フィリピン：4名

ベトナム：4名

計17名の医師に対して、下記3点の質問を投げかけた。

Q1. Are you usually aware of the ethnic differences in drug indication, dosage, pharmacokinetics, efficacy and safety between your population and the populations of the early clinical trial stage (e.g., Caucasian population)?

（和訳：初期臨床試験の集団（例：白人集団）と自国集団との間における、薬剤の適応症、投与量、薬物動態、有効性、安全性における民族差について、しばしば意識されることはありますか？）

Q2. What standard criteria do you usually use for diagnosing each adverse drug reaction in the clinical trials? (multiple answers allowed)

（和訳：臨床試験において、一般的にどのような基準を用いてそれぞれの副作用を診断していますか？（複数回答可））

Q3. Do you have any experience on the differences in the diagnostic criteria for adverse drug reactions between your

country (e.g. guideline of the academic society) and the other regions where early clinical trial stage was performed (e.g. Europe and US)?

(和訳: 自国(例: 学会のガイドライン)と初期臨床試験が実施された他の地域(例えば、欧州や米国)との間で副作用の診断基準に差異を認めた経験はありますか?)

(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

### C-1) 審査報告書による用量設定根拠の調査

昨年度よりシンガポールで審査報告書の公開が始まったため、日本とシンガポール間で用法・用量が異なる品目があるかどうか、また、民族差に関する記述があるかどうかを調査した。令和4年3月現在、前年度までに調査した37品目に加え、新たに6品目加わっていた。このうち、日本でも承認されていたものは、前述の4品目であった。これら4品目の効能・効果および用法・用量を表1にまとめた。

効能・効果としては、フィラデルフィア染色体やトリグリセリド濃度などのバイオマーカーが適応条件に含まれているかどうかという違いがいくつか見られた。ニラパリブについては、国内では卵巣癌のみであるが、シンガポールでは卵巣癌に加えて卵管癌や原発性腹膜癌が適応に含まれている。ただし、通常これらの癌の化学療法レジメンは同一であり、国内における治験でも、卵巣癌患者には卵管癌や原発性腹膜癌を含むとされている。

アシミニブの用法・用量については、両国とも1日80mgの推奨用量であったが、日本が「1回40mgを1日2回」であるのに対し、シンガポールでは「80mgを1日1回または40mgを1日2回」とされていた。また、40mgの場合、「約12時間間隔で」との用法の指定があった。国内の用法では特に時間間隔に関する記述はない。なお、米国ではシンガポールと同様、欧州では日本と同様(ただし約12時間間隔で)であった。

ニラパリブについても、推奨用量は両国とも同様であるが、日本が100mg錠1種類であるのに対し、シンガポールでは100mg錠、200mg錠、300mg錠の3種がある。なお、用量が体重と血小板数により変化するの欧米の添付文書においても同様であった。

以上、新規に承認された4品目について、効能・用量および用法・用量は、日本とシンガポールで同様であった。

次に、審査報告書中に民族差に関する記述があるかどうか、ある場合はその内容について調査した。

アシミニブについては、患者の大半は白人(74.7%)であり、アジア人が14.2%であった。また、アシミニブの全身曝露は、性別、人種、体重によって臨床的に意味のある程度の影響を受けることはなかった。

ソトラシブについては、その薬物動態について、年齢、性別、人種(白人、黒人、アジア人)に基づく臨床的に意味のある差は認められなかったとの記述があった。

ペマフィブラートについては特に民族差に言及した記載は認められなかった。

ニラパリブについては、事前に特定したサブグループ解析では、年齢層、人種(白人、非白人)を含むサブグループ間で主要評価

項目に対する一貫した治療効果が示された。一方で、ニラパリブ薬物動態に対する人種の影響について結論づけるには、人種間のデータは不十分である、としている。

いずれの場合も、主に白人との比較を行っており、臨床的に意味のある程度の差異が見出されることはなかった。

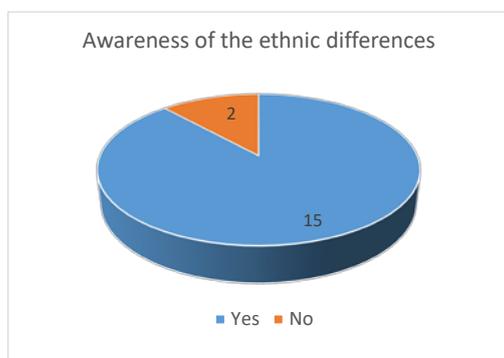
#### C-2) 東南アジアの臨床試験における副作用診断基準に関するアンケート調査

東南アジアの臨床医17名に、SNSを通じて臨床試験に関するアンケート調査を行った。回答した医師の専門分野は多岐にわたっており、内訳は下記の通りであった。

Cardiology	1
Dermatology	2
Endocrinology	1
Haematology	1
Immunology	1
Internal medicine	1
Neurology	2
Neurosurgery	1
Orthopedics	1
Plastic Surgery	1
Pulmonology	1
Respirology	1
Urology	3

これらの医師に対して、前述のQ1～Q3の質問を行ったところ、下記の回答を得た。

#### Q1. 民族差の存在の自覚



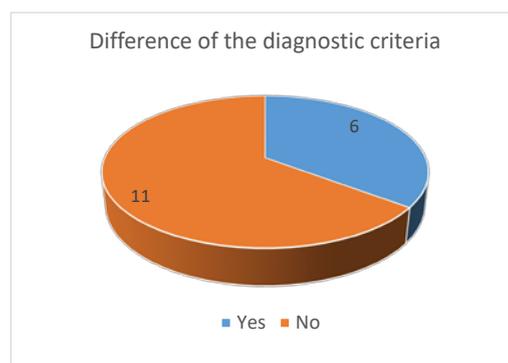
88%が、薬剤の適応症、投与量、薬物動態、

有効性、安全性のいずれかに関し、白人等の治験が先行した集団との差異の存在を自覚していた。

#### Q2. 副作用の診断基準

選択肢から複数回答可として回答をいただいた結果を表2にまとめた。「Guideline in US or EU」、「Guideline in your country」と回答したのがいずれものべ10名で最も多かった。続いて、「Independent central review」と「Provided by the companies」としたのがそれぞれ6名と5名おり、「Clinical experience」という回答も1名あった。

#### Q3. 副作用診断基準の差異



副作用の診断基準に関しては、約3分の2 (64.7%) が欧米等との違いを感じていないと回答した。

#### D. 考察

今年度は、審査報告書が公開されたシンガポールを中心に用法・用量とその設定根拠を調査した。基本的に用法・用量に日本との違いは認められなかった。アシミニブにおいて、日本が「1回40mgを1日2回」であるのに対し、シンガポールでは「80mgを1日1回または40mgを1日2回」とされていたため、これらの投与条件間においては、日内に体内動態の差異が予想されるが、有効性や安

全性に影響があるほどではなかったものと思われる。また、ニラパリブにおいては、日本が100mg錠1種類であるのに対し、シンガポールでは100mg錠、200mg錠、300mg錠の3種が承認されている。用法・用量としては差異はないが、含量のわずかに異なる剤の開発には異なる製造プロセスや品質管理を必要とするため、開発側にはコストがかかる。比較対象としての欧米、日本、そしてニラパリブが承認されていた台湾においては、いずれも100mg錠のみの承認となっている。シンガポールだけこのように細かい含量の設定を必要とした理由は、今回の調査では不明であった。また、これらの医薬品審査報告書において、民族差に関する記述があるかどうかを調べた。基本的に先行薬の開発地域を反映して白人との比較が行われていたが、臨床的に意味のある程度の差異は認められなかった。

また、東南アジアの臨床医を対象とするアンケート調査からは、民族差の存在は自覚しているものの、副作用の診断基準としては自国の基準と同程度に欧米の基準が採用されており、かつ両者の基準に大きな相違はない、という認識が示された。今回の調査では個々の副作用診断基準の内容までは踏み込まなかったが、日本と欧米において診断基準の異なる副作用がある場合、そのような副作用は東南アジアの診断基準とも相違する可能性が高いと考えられるため、国際共同治験実施の際には十分な留意が必要になると思われる。

#### E. 結論

昨年度から調査を開始したシンガポールの審査報告書を用いて、今年度シンガポールで承認され日本でも承認済みの4品目について調査したところ、用法・用量は基本的に国内と同様であった。一方、有効成分の含有量の異なる剤がシンガポールでのみ開発されている例があった。アンケート調査からは、副作用の診断基準は自国と欧米とで大きな差異はないという認識が示された。

昨年度までの成果に加え、上記の知見を含めて、研究班のとりまとめ文書の論文化に貢献する予定である。

#### 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

一般名 (販売名)	分類	効能・効果 (シンガポール)	用法・用量 (シンガポール)	効能・効果 (日本)	用法・用量 (日本)
アシミニニブ塩 酸塩 (セムブリック クス)	その他の 腫瘍用薬	成人における2種類以上のチロシン キナーゼ阻害剤による治療歴のある 慢性期のフィラデルフィア染色体陽 性慢性骨髄性白血病の治療	1日総投与量80mgを推奨。 80mgを1日1回、毎日ほぼ同 じ時刻に経口投与するか、ま たは40mgを1日2回、約12時 間間隔で経口投与することが できる。	前治療薬に抵抗性又は不耐 容の慢性骨髄性白血病	通常、成人にはアシミニニブとし て1回40mgを1日2回、空腹時に 経口投与する。なお、患者の状 態により適宜減量する。
ソトラシブ (ルマケラス)	その他の 腫瘍用薬	少なくとも1回の全身療法を受けた ことのある成人患者における、 KRAS G12C遺伝子変異を有する局 所進行性または転移性の非小細胞肺 がん (NSCLC)	病勢の進行または許容できな い毒性が現れるまで、960mg を1日1回経口投与することを 推奨。	がん化学療法後に増悪した KRAS G12C変異陽性の切除 不能な進行・再発の非小細 胞肺癌	通常、成人にはソトラシブとし て960mgを1日1回経口投与する。 なお、患者の状態により適宜減 量する。
ベマフィブ ラート (バルモディ ア)	高脂血症 用剤	150mg/dl以上の高トリグリセリド 血症を特徴とする脂質異常症患者、 特に高血圧や喫煙などの関連リスク を有する患者において、トリグリセ リドを減らし、高密度リポタンパク 質-Cレステロールを増やすための 食事やその他の非薬物療法（運動な ど）の補助療法	通常、成人には1回0.1mgを1 日2回投与する。なお、年齢、 症状により適宜増減するが、 最大用量は1回0.2mgを1日2回 までとする。	高脂血症（家族性を含む）	通常、成人にはペマフィブラー トとして1回0.1mgを1日2回朝夕 に経口投与する。なお、年齢、 症状に応じて適宜増減するが、 最大用量は1回0.2mgを1日2回ま でとする。
ニラパリプト シル酸塩 (ゼジュエーラ)	その他の 腫瘍用薬	白金製剤をベースとした一次化学療 法終了後に奏効した進行性上皮性 (FIGOステージIII及びIV) 高悪性 度卵巣癌、卵管癌又は原発性腹膜癌 の成人患者に対する維持療法 白金製剤に感受性があり、再発した 成人の高悪性度漿液性上皮性卵巣癌、 卵管癌または原発性腹膜癌の維持療 法としての単剤療法	開始用量は200mgを1日1回投 与することが推奨される。た だし、体重77kg以上、血小板 数15万/μL以上の患者には、 1日1回、300mgから投与を開 始することを推奨。	○卵巣癌における初回化学 療法後の維持療法 ○白金系抗悪性腫瘍剤感受 性の再発卵巣癌における維 持療法 ○白金系抗悪性腫瘍剤感受 性の相同組織換え修復欠損を 有する再発卵巣癌	通常、成人にはニラパリプトとし て1日1回200mgを経口投与する。 ただし、本剤初回投与前の体重 が体重77kg以上かつ血小板数が 150,000/uL以上の成人にはニラ パリプトとして1日1回300mgを経 口投与する。

表1 シンガポールの審査報告書による用法・用量等の調査結果

赤字：適応症または用法・用量。緑字：バイオマーカーまたは投与の条件。

Number	Guideline in US or EU	Guideline in your country	Independent central review	Provided by the companies	Clinical experience
4	✓				
4	✓	✓			
2		✓		✓	
2			✓		
1	✓	✓		✓	
1	✓	✓	✓	✓	
1		✓	✓		
1		✓	✓		
1			✓	✓	✓
Total:	10	10	6	5	1

表2 東南アジアの臨床医における副作用の診断に用いている基準の調査結果