

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年6月10日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2009～2012

課題番号：21790109

研究課題名（和文） 医薬品承認用量の三極における多様性の要因やその影響の分析

研究課題名（英文） Exploring international differences in approved doses of drugs

研究代表者

草間 真紀子 (KUSAMA MAKIKO)

東京大学・大学院薬学系研究科・講師

研究者番号：80313146

研究成果の概要（和文）：日本の承認用量は欧米に比して低く、欧米の用量は類似していた。また、日米承認用量比は、薬物動態の違いで説明できなかった。日米医薬品用量が同じとなる傾向は、薬効分類などの品目特性に極端に偏ること無かったが、申請企業が外資系企業の場合、特に日本人用量設定試験を実施できない場合に有意に高かった。市販後安全性については、承認用量は米国が高くても、日米で市販後安全性に大差はなかった。

研究成果の概要（英文）：Japan tended to have lower dose compared to the US, whose doses were similar to that of Europe. Dose differences in Japan and the US could not be accounted for by differences in pharmacokinetics between the two regions. The dose in Japan was more likely to be same to that of the US when non-Japanese firms were the sponsors and when Japanese dose-finding study was not conducted. No relation between dose differences and drug characteristics, such therapeutic class, could be identified. Post-market safety profiles did not show any obvious differences in Japan and the US in spite of dose differences.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	900,000	270,000	1,170,000
2010 年度	600,000	180,000	780,000
2011 年度	700,000	210,000	910,000
2012 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学、創薬化学

キーワード：レギュラトリーサイエンス 評価科学 民族差 人種差 医薬品評価

1. 研究開始当初の背景

医薬品の承認用量については、自然科学をベースに化合物の物理化学的性質、毒性などの非臨床情報、薬物動態などに言及し、用量や民族差を調査する報告・総説が多いが、医薬品の臨床開発プロセスやその間の意思決

定を合わせ、さらに網羅的に、体系的に検討したものは少ない。

医薬品の評価は、このように自然科学情報を人間が評価することの反復で形成されるため、われわれは医薬品の用量設定について自然科学的アプローチだけでは限界がある

と考えた。そこで、本研究では、自然科学的アプローチと社会科学のアプローチを合わせて、承認用量や処方用量の差異を網羅的かつ定量的に研究することとしたのが特徴である。さらに、承認用量と処方用量、患者の安全性・有効性も網羅的にみる点も大きな特徴である。

2. 研究の目的

日本の医薬品開発に影響を及ぼすと考えられる日本人臨床データに関する申請要件の問題点に取り組み、日本国民の健康増進のみならず、医薬品産業の振興にも活用される、確固とした情報基盤を構築することを目標とする。ここでは、医薬品の承認用量が決定される際の意味決定に及ぼす要因や市販後のそのアウトカムを、自然科学と社会科学の両面からアプローチすることにより明らかにすること、医薬品評価にまつわる規制・施策のありかたに提言できる科学的根拠を提供することを目的とする。

3. 研究の方法

(1) データベース構築

まず、日本および欧米の医薬品の承認用量データを、成書やウェブサイトの情報源として収集する。対象は、2000年以降に日本で承認された部会審議品目とし、データは医薬品の適応症毎に作成する。また、承認用量のみならず、申請資料(概要)より申請データパッケージ、また、審査結果報告書より審査内容、のそれぞれに関する変数を含め、膨大なデータベースを手作業で構築する。そのほかに医薬品の開発に関する変数(開発企業、ライセンス、海外との開発・申請・承認の時期)や、さらに、医薬品の薬物動態(主なクリアランス経路、AUC(血中濃度曲線下面積)、クリアランスの日欧米比較)の情報も収集する。

(2) 記述統計、回帰分析

医薬品の承認用量の国際的な差異は、薬の薬効分類や薬物体内動態といった薬の特性以外にも、臨床開発の戦略、薬効や投与経路などの薬の特性、企業の性質、規制当局などに影響を受ける、という仮説を考えた。収集した変数で回帰分析することにより、その差異に大きく影響を及ぼしている要因を定量的に説明することとする。これにより誰のどのような意思で医薬品の承認用量が決定されるかという現状を示すことが可能となる。

(3) 薬剤疫学研究

さらに、スタチン薬とその代表的副作用として筋障害を例に、レセプトデータベース(医科レセプトと臨床検査値結果)を用いて、発生率を検討する薬剤疫学研究も実施した。横紋筋融解症の定義を、診断名、もしくは、CK値上昇(正常値10倍以上)とし、さらに腎障害の有無、投与中止や切替え、入院の有

無で層別しながら、それぞれのクライテリアもしくは両方を満たすクライテリアでの横紋筋融解症発生頻度を算出した。

4. 研究成果

(1) 日米欧の承認用量の比較

日本、米国、オランダについて、循環器系用薬(CVS)ならびに中枢神経用薬(CNS)について、2007年現在共通して発売されている医薬品を抽出し、承認用量を比較した。CVS薬は73品目、CNS薬や79品目が該当した。承認用量を日本に対する比とし、ヒストグラムを図1に示した。いずれも大半の品目において用量は日本より大きく(図1 Dose ratio 1.0より大きい品目)、また米国とオランダは類似の用量を有していることがわかった。

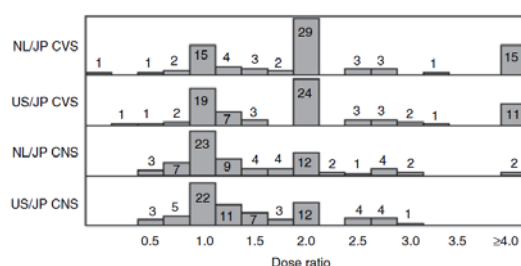


図1 日本(JP)用量に対するオランダ(NL)や米国(US)における医薬品承認用量比 (CVS:循環器用薬、CNS:中枢神経用薬)

(2) 日米の承認用量比と体内動態比

日本で2001年から2008年に承認され、米国承認もあり、白人における薬物体内動態情報の得られた117品目について、承認用量比とAUC比の関連をみた。種々の薬剤特性、開発特性に層別した散布図を図2に示す。AUC比は0.5から2.0に分布し、承認用量比とは特に特徴的な傾向はみられなかった。

(3) 日本人用量設定試験実施の検討

開発戦略まで考慮するために、対象を日本で2001年か2007年に承認され、米国承認のみられる137品目に限定した。日本人用量設定試験を実施し、かつその投与群のうち米国承認用量が試験されてない場合に、日米用量比は1になりやすい傾向がみられた。このことより、日本人用量設定試験の実施が日本用量を決定する上で大きな分岐点となることが分かった。

次に日本人用量設定試験実施有無で層別した回帰分析をした。先述の全体の分析では、外資系企業であると日米用量比は1になる傾向が有意にみられたものの、日本人用量設定試験実施群では外資や内資系企業の違いがみられず、非実施群では外資系企業であると日米用量比は1になる傾向が有意にみられた。また、外国有効性資料が申請資料に含まれていた場合や、新有効成分含有医薬品の場合は、

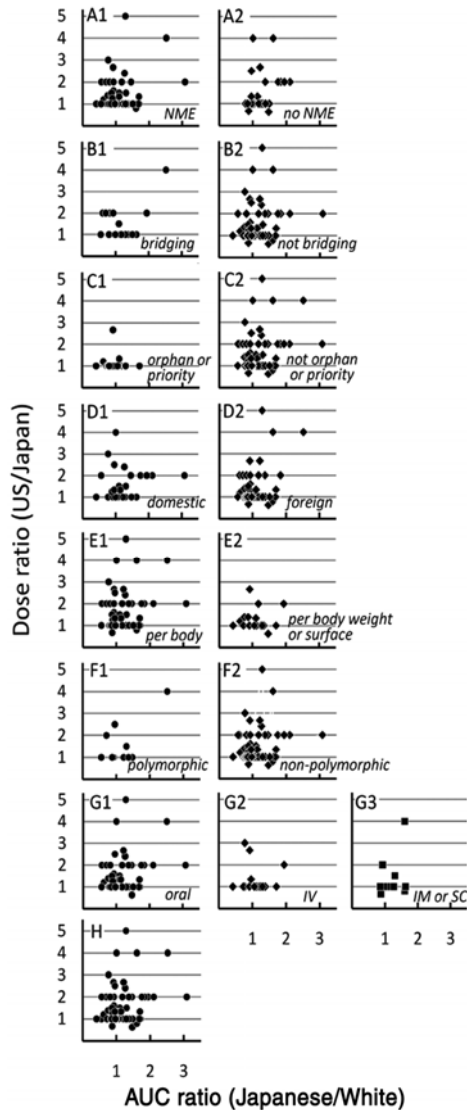


図2 日本人と白人の AUC 比と、日米承認用量の比較
 (A) 新有効成分 (NME)か否か、(B)ブリッジング戦略による日本開発か否か、(C)優先審査品目や希少疾病用薬か否か、(D)申請企業国籍、(E)投与量単位、(F)遺伝子多型のみられる代謝・排泄経路か否か、(G)投与経路、(H)全体

特に日米用量比は 1 になる傾向が強まった。さらに日本人用量設定試験実施の有無を解析したところ、審査種別（優先審査品目や希少疾病用薬）や特定の薬効分類（抗生物質、抗悪性腫瘍薬、代謝系用薬）では同試験を実施しない傾向が有意にみられた。逆に新有効成分含有医薬品では同試験を実施する傾向にあった。これにより同試験実施の有無は企業特性や企業戦略というよりは、むしろ医薬品の特性に依ると考えられる。

以上より、医薬品の日米用量比は、薬物動態や企業特性に応じて決まると一般に思われる傾向にあるが、日米用量比が 1 になるか否かは薬物動態や代謝酵素の遺伝子多型といった内因性民族差の影響を受けず、また、

薬効分類などの品目特性や企業戦略のいずれかに極端に偏ること無く決まっていることがわかった。上記の属性の関連を図 3 に図示した。

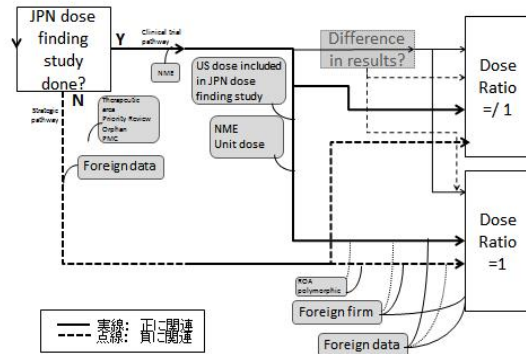


図3 医薬品開発における日本用量決定スキーム(モデル)

(4) 用量の日米比と市販後副作用発生頻度
 米国よりも用量比の少ないスタチン系薬剤と代表的副作用である横紋筋融解症の発症率についてレセプトデータを用いて調べた。添付文書で頻度について記載があるのは 6 つのスタチン薬のうちロスバスタチン (0.1%未満) とシンバスタチン (0.01%) のみである。横紋筋融解症の定義を、諸外国の疫学研究をもとに「診断名かつ臨床検査値異常、さらに処方中止もしくは腎機能低下もしくは入院」としたところ、発生率は 7.1-9.5/100,000 person-years と算出され、諸外国の疫学研究 (主に白人) での発生頻度 (2.5-4.4/100,000 person-years) と大差は見られなかった。

また、承認用量に幅のある場合は、下限値で処方されることが多かった。今後はこの処方量での有効性についても追跡したいと考えている。

この研究により、医薬品の用量設定の傾向や根拠を提示することにより、日本の規制当局の行動や、製薬企業の開発戦略の決定のための具体的な指針を協議することが可能となる。また、市販後の医薬品の使用実態、副作用発生頻度を観察することにより、医薬品開発時の意思決定と市販後のアウトカムを結びつけることができた。

国際共同治験は年々増加しており、民族差が世界的な問題となりつつあるなかで、民族差の判断材料を提供することができたと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 8 件)

- 1) Chang CH, Kusama M, Ono S, Sugiyama Y, Orii T, and Akazawa M. Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan: A cohort study conducted using a claims database and laboratory information. *BMJ Open* 2013; 3:e002040 (doi:10.1136/bmjopen-2012-002040) (査読有)
- 2) Yamada T, Watanabe Y, Kusama M, Sugiyama Y, Ono S. Factors associated with spontaneous reporting of adverse drug reactions in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 22:468-76;2013 (doi:10.1002/pds.3378) (査読有)
- 3) Imawaka H, Kusama M, Ito K, Ono S, Sugiyama Y. Inclusion of human intravenous study data in new drug applications-impact of the Japanese guidance. *J Pharm Sci.* 101:2257-63;2012 (doi:10.1002/jps.23135) (査読有)
- 4) Fukunaga S, Kusama M, Arnold FL, Ono S. Ethnic differences in pharmacokinetics in new drug applications and approved doses in Japan. *J Clin Pharmacol.* 51:1237-1240;2011. (doi:10.1177/0091270010381500) (査読有)
- 5) Yamada T, Kusama M, Hirai Y, Arnold FL, Sugiyama Y, Ono S. Analysis of pharmaceutical safety-related regulatory actions in Japan: Do tradeoffs exist between safer drugs and launch delay? *Ann Pharmacother.* 44:1976-85;2010. (doi:10.1345/aph.1P153) (査読有)
- 6) Arnold FL, Kusama M, Ono S. Exploring differences in drug doses between Japan and Western countries. *Clin Pharmacol Ther.* 87:714-20;2010. (doi:10.1038/clpt.2010.31) (査読有)
- 7) Kusama M, Maeda K, Chiba K, Aoyama A, Sugiyama Y. Prediction of the effects of genetic polymorphism on the pharmacokinetics of CYP2C9 substrates from in vitro data. *Pharm Res.* 26:822-35;2009. (doi:10.1007/s11095-008-9781-2) (査読有)
- 8) Hirai Y, Kinoshita H, Kusama M, Yasuda K, Sugiyama Y, Ono S. Delays in new drug applications in Japan and industrial R&D strategies. *Clin*

Pharmacol Ther. 87:212-8;2010. (doi:10.1038/clpt.2009.215) (査読有)

〔学会発表〕 (計 7 件)

- 1) 張家嫻、草間真紀子、赤沢学、折井孝男、太田かおり。「スタチン薬使用における併用薬と筋障害に関する薬剤疫学研究」日本薬学会 (第 132 年会; 2012 年 3 月 31 日、札幌)
- 2) 横田昌史、草間真紀子、小野俊介、杉山雄一。「新薬審査における効能・効果の決定に關与する要因の分析」日本臨床薬理学会年会 (第 31 年会; 2010 年 12 月 1 日、横浜)
- 3) 高本幹大、草間真紀子、小野俊介、杉山雄一。「日本の添付文書改訂の現状と日米の改訂ラグに関する分析」日本臨床薬理学会年会 (第 31 年会; 2010 年 12 月 1 日、横浜)
- 4) 小西康司、草間真紀子、小野俊介、杉山雄一。「新医薬品の臨床試験で観察された有害事象の民族差」日本臨床薬理学会年会 (第 31 年会; 2010 年 12 月 3 日、横浜)
- 5) Frank Arnold、草間真紀子、福永悟史、小野俊介、杉山雄一。「医療用医薬品承認用量の日米差に影響する要因の分析」日本臨床薬理学会年会 (第 30 回; 2009 年 12 月 5 日、京都)
- 6) 福永悟史、Frank Arnold、草間真紀子、小野俊介、杉山雄一。「日本人と外国人の薬物動態の違いが日本における承認用量に与える影響」日本臨床薬理学会年会 (第 30 回; 2009 年 12 月 5 日、京都)
- 7) 山田 徹、草間真紀子、平井由香、Frank Arnold、杉山雄一、小野俊介。「医薬品の安全性措置に關連する要因の定量的研究」日本臨床薬理学会年会 (第 30 回; 2009 年 12 月 5 日、京都)

〔図書〕 (計 1 件)

- 1) 日本臨床腫瘍学会 (編集) 新臨床腫瘍学改訂第 2 版、南江堂、2009、182~187

6. 研究組織

(1) 研究代表者

草間 真紀子 (KUSAMA MAKIKO)
東京大学・大学院薬学系研究科・講師
研究者番号: 80313146

(2) 研究分担者 (なし)

(3) 連携研究者 (なし)

(4) 研究協力者

小野 俊介 (ONO SHUNSUKE)
東京大学・大学院薬学系研究科・准教授
研究者番号: 40345591