

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

○福永悟史, Frank Arnold, 草間真紀子, 小野俊介, 杉山雄一
東京大学大学院 薬学系研究科

【背景】

- 日本で承認申請される医薬品の申請資料に、海外臨床試験データが含まれることは多い。
- 海外臨床試験データを利用する場合、開発企業またはPMDAの審査では、民族的要因の影響が慎重に検討される。
- 内因性民族的要因を検討する重要な指標として薬物動態がある
 - ICH-E5では新地域を代表する住民集団における薬物動態試験が必要とされている。
 - ブリッジング戦略の採否に関わらず、海外臨床試験データが含まれる場合は、国内外の薬物動態試験成績に基づき民族的要因が検討されている。
- 日本人と欧米人の薬物動態の違いは、その後に実施する国内臨床試験デザイン、さらには国内承認用量の決定に影響する可能性がある。

【目的】

本研究では、国内申請資料における日本人および欧米人の薬物動態の違いの程度をAUCを指標として調査した。

また、薬物動態の違いと日本・米国の承認用量との関連を検討した。

【方法】

- 対象医薬品: 2001年～2008年の国内承認品目 (n=119)
 - 除外基準 新有効成分含有医薬品、効能追加された医薬品、配合剤 以外のもの
治療を目的としない医薬品(診断薬、ワクチン)、外用剤(点眼剤含む)は除外
日本人と欧米人のAUCならびに日米の用量が入手可能な品目
- 収集項目:
 - AUC*¹(日本人、欧米人)
 - 用量*²(日本、米国)、
 - 開発プロファイル(開発企業、ブリッジング)
 - 医薬品プロファイル(新有効成分、薬効分類、投与単位、剤形、消失経路)
- 情報源:
 - 申請資料概要(CTD module2)、添付文書、インタビューフォーム、米国Label
- 解析:
 - AUC比は日本人AUC/欧米人AUCで求め、0.8以上1.25以下の範囲にある場合は、日本人と欧米人におけるAUCは同等とみなした。
 - 日本人と欧米人におけるAUCの分布はKruskal-Wallis test、AUCの同等性はFisher's exact testで検定。

*¹AUCは、原則的に日本人と欧米人で同一用量・剤形が投与された時の値を集め、用量が異なる場合は比例換算した。また、体重や体表面積で換算していない値を用いた。

*²用量は、日本と米国それぞれにおける最大用量を用い、最大用量が明確に示されていない場合は維持用量の上限、それも利用できない場合は開始用量の上限を用いた。

【結果】

- 申請資料に含まれる薬物動態試験において、AUCは約45%(53/119)の医薬品で、日本人と欧米人で異なっていた。
 - AUC比が2を超えるものはリセドロン酸、ロスバスタチン、ラベプラゾールの3つのみであった(図1)。
 - 薬効分類毎にAUC比の分布に違いは認められなかった^{*4}が、AUCが日本人と欧米人と同等の医薬品の割合は薬効分類毎に差が認められた^{*5}(図1)。
 - 抗ウイルス薬は、その他の医薬品と比し、AUCが同等の医薬品の割合が多かった^{*6}。
- AUC比と用量比に相関は認められなかった(図2~9)。
 - 新有効成分か否か(図3)、ブリッジングの有無(図4)、審査・申請区分(図5)、開発企業の国籍(内資/外資)(図6)、投与経路³(図7)、投与量単位^{*6}(図8)、遺伝多型に人種差が知られている排泄経路(図9)に分けても、AUC比と用量比に係性は認められなかった。

^{*3} p=0.57, Kruskal-Wallis test, ^{*4} p=0.25, Kruskal-Wallis test, ^{*5} p=0.034, Fisher's exact test, ^{*6} p=0.022, Fisher's exact test

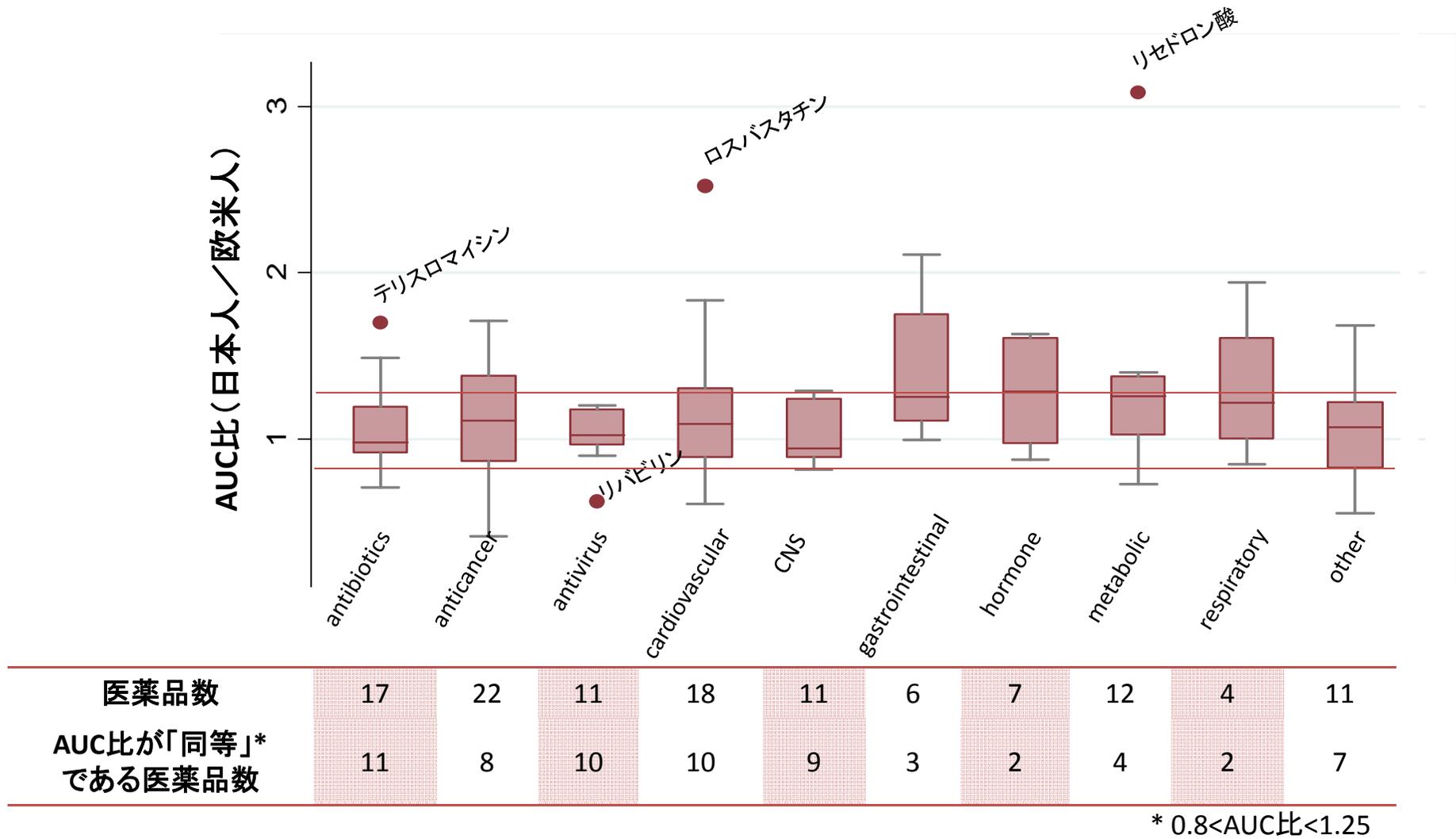
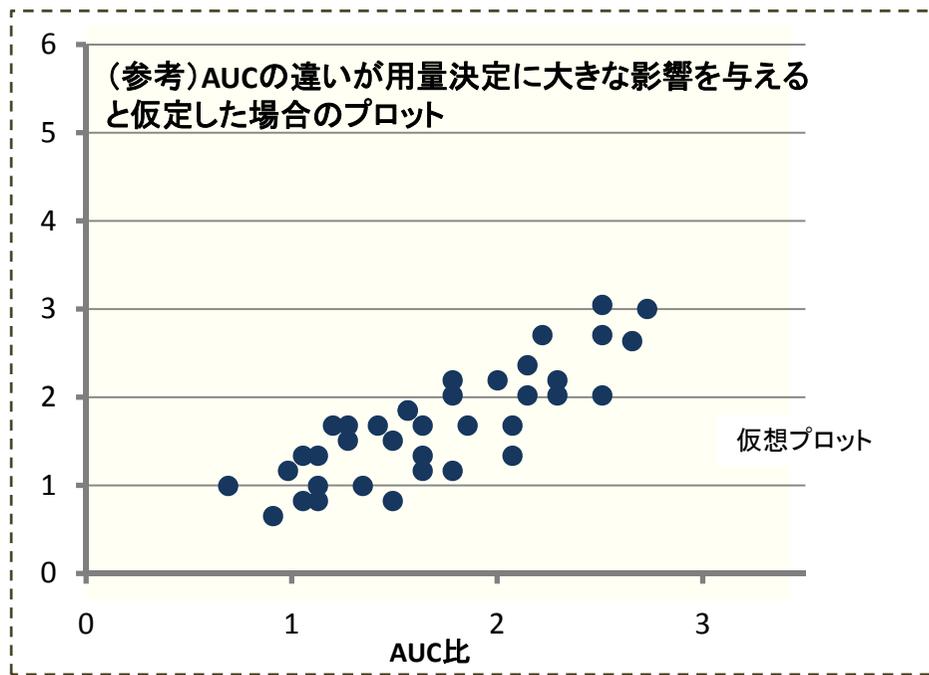
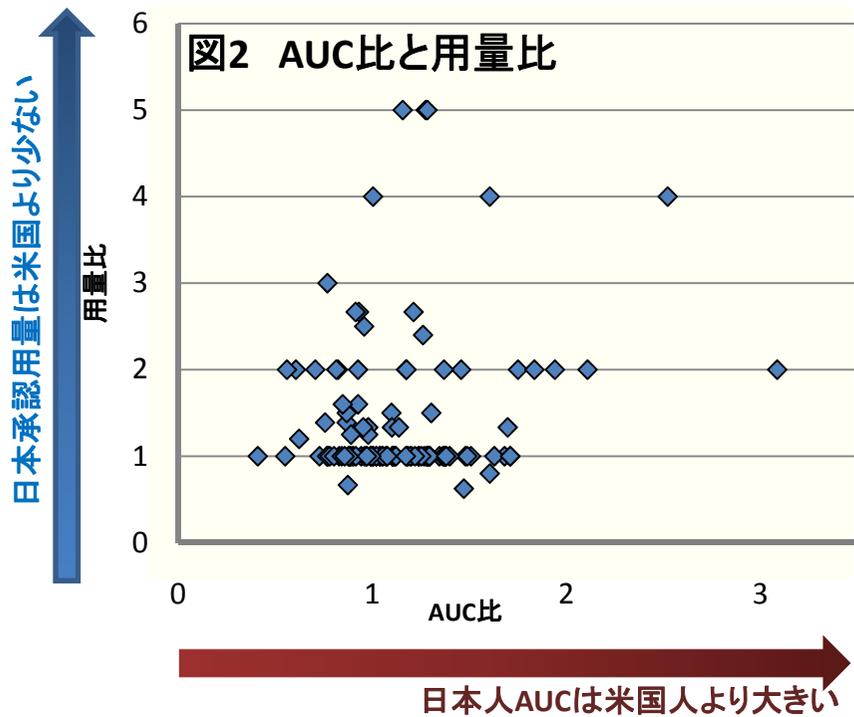
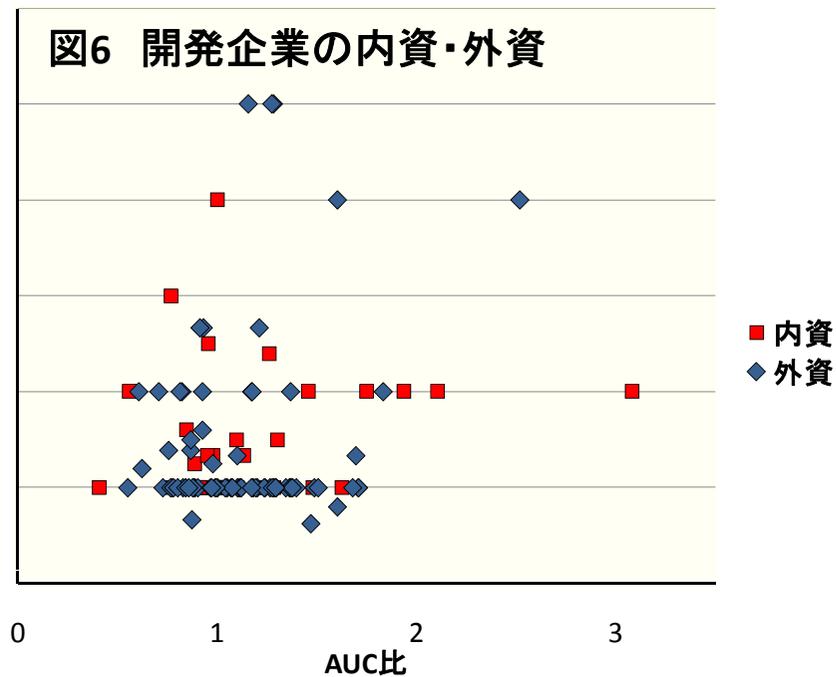
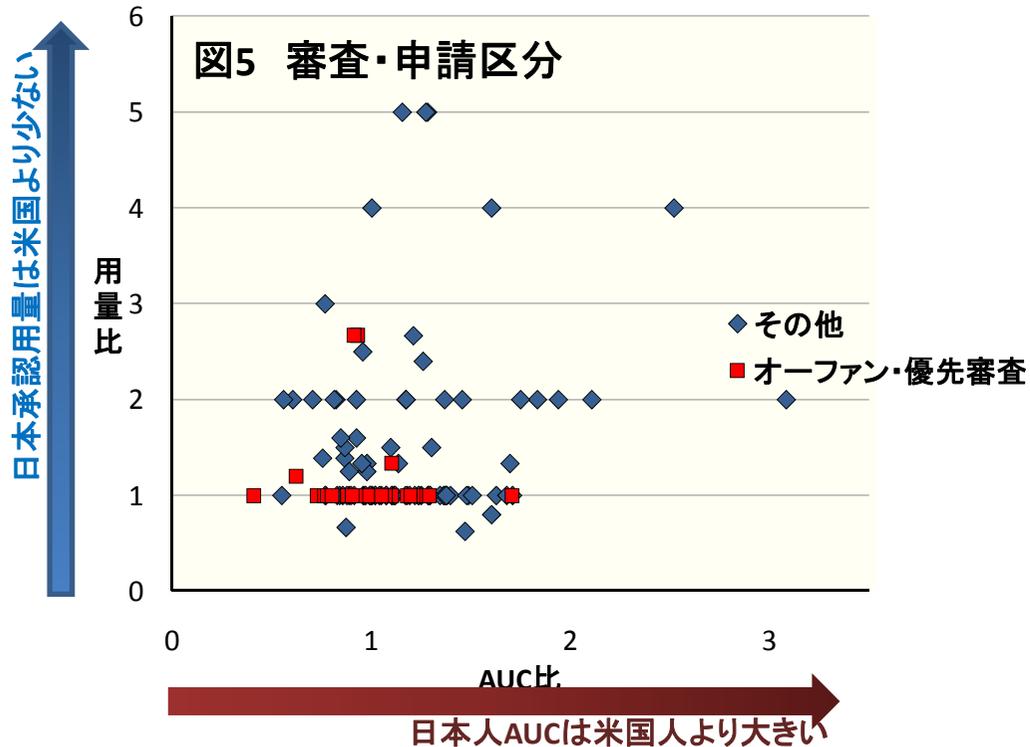
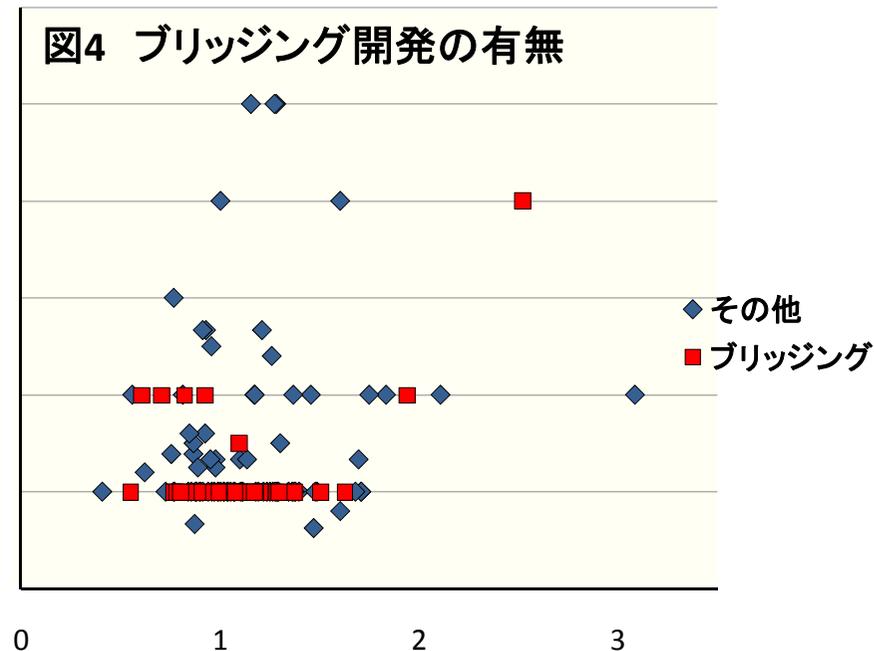
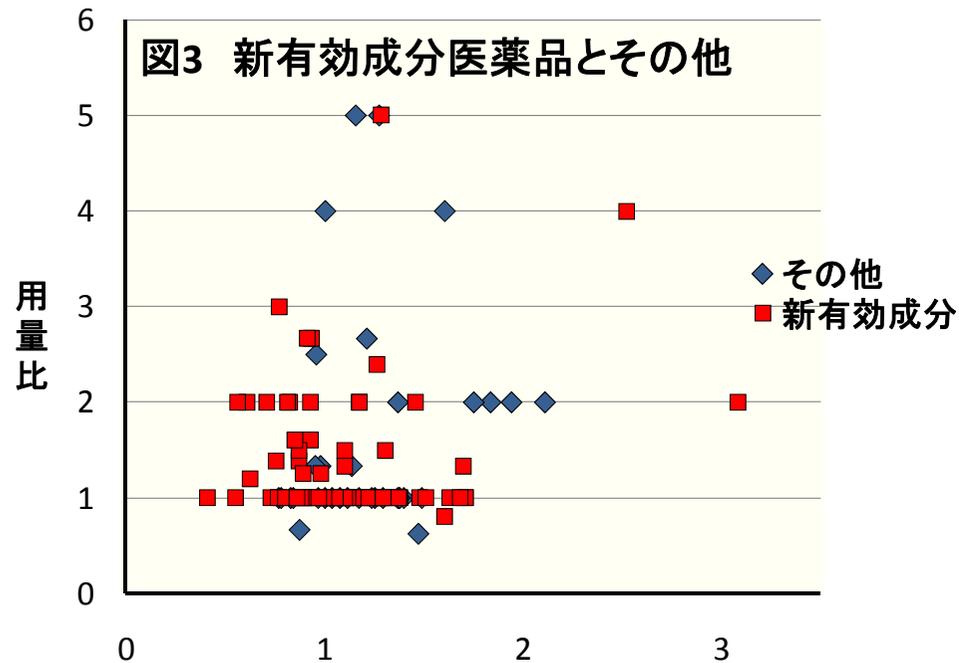
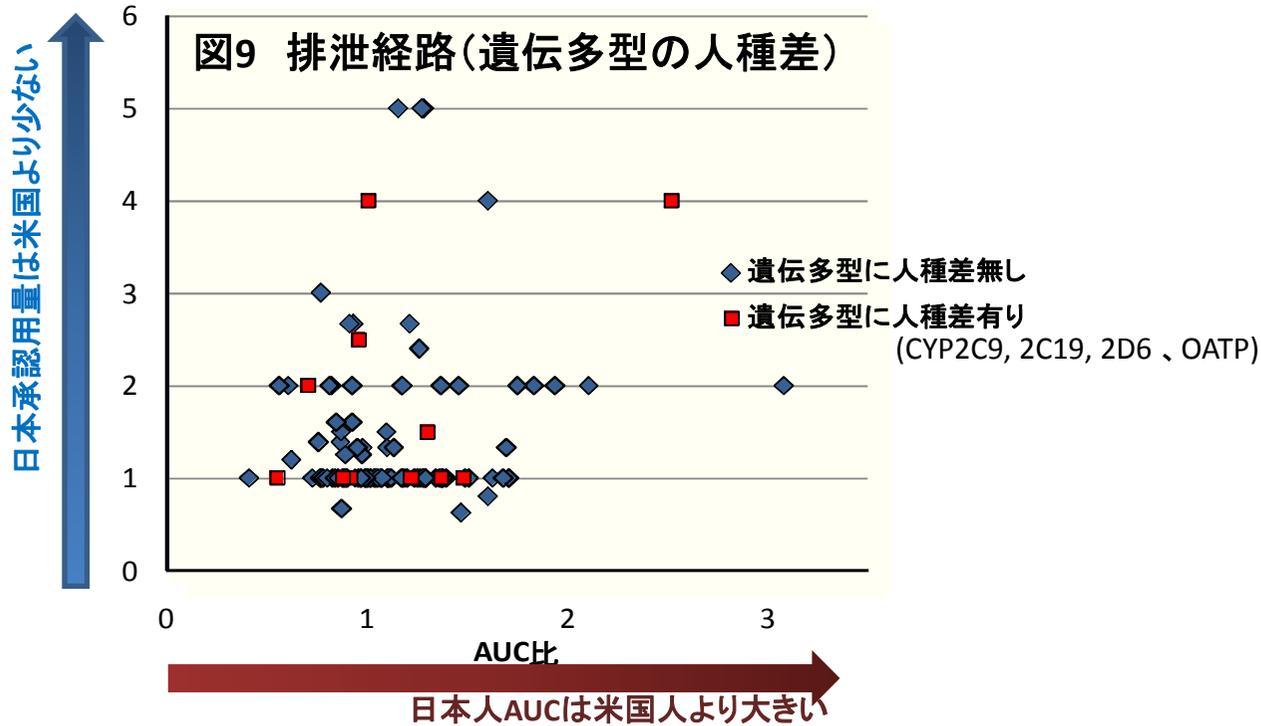
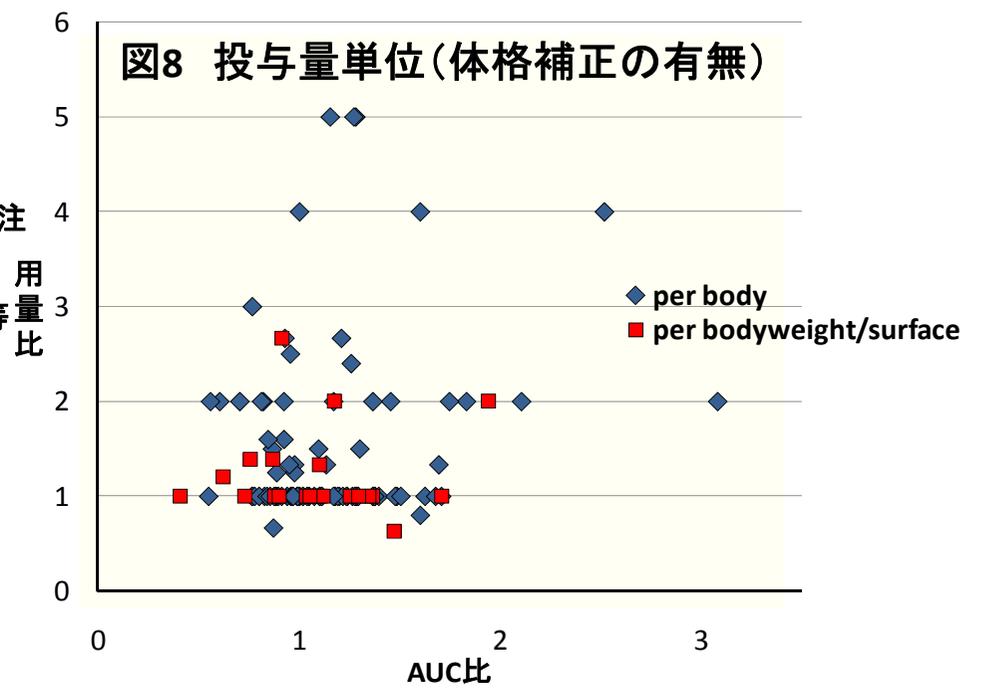
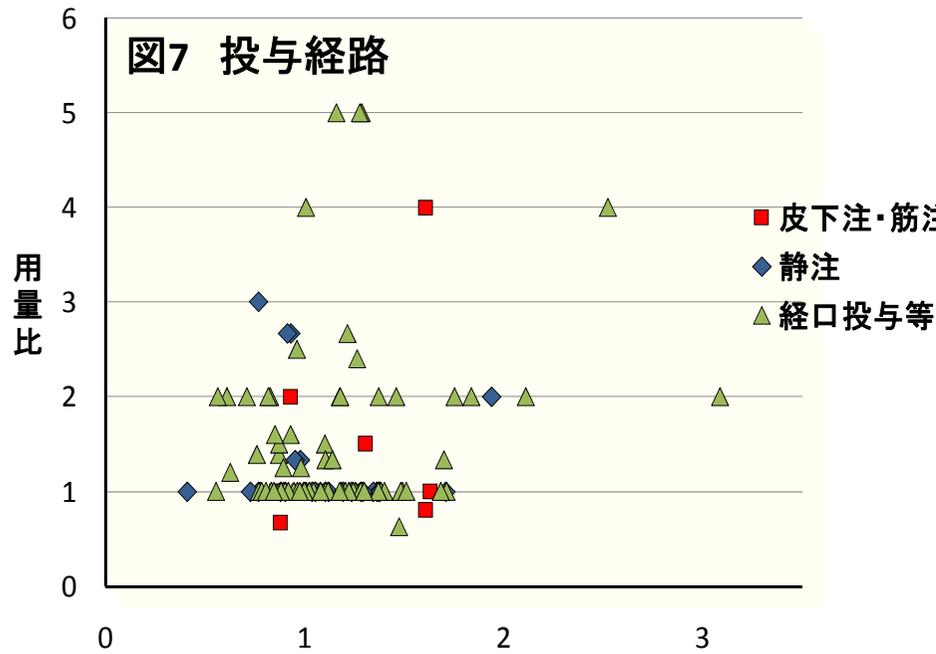


図1 薬効分類別のAUC比(日本人/欧米人)







考察

- 日本人と欧米人で薬物動態が大きく異なる医薬品は少なかった。実施時期・場所が異なり、検体の測定時期・施設等が同じでないと考えられる試験間の比較をした医薬品が多いことも影響しているかもしれない
- 国内承認用量の決定には、人種差をあらわす薬物動態の違いよりも、たとえば国内外の用量設定試験で得られた実際の有効性や安全性などの要素が重視されていると考えられる
- 以下の点より、開発戦略や規制要件の違いが承認用量の決定に影響を与えている可能性も考えられる
 - ブリッジング戦略の採用の有無にかかわらず、AUC比の分布に違いはなかったが、ブリッジング戦略をとった医薬品の用量比はロスバスタチンを除き1又は2に集中しており、用量比のばらつきは他の医薬品より小さい傾向があった。
 - 希少疾病医薬品・優先審査品目も用量比が1のものが多い。抗ウイルス剤は用量比が1のものが多いが、承認時には国内臨床試験データの提出が要求されないエイズ薬が4/11品目あることがその一因と考えられる。

参考資料(AUC比 ≥ 1.5 の医薬品)

医薬品名	AUC比	海外承認用量	国内承認用量	国内用量設定試験のふり幅	備考
ロスバスタチン	2.5	5~40mg, 推奨開始用量は10mg	2.5mgより開始。漸次10mgまで増量可。重症患者に限り最大20mgまで増量可	1, 2.5, 5, 10, 20, 40mg	ブリッジング
ラベプラゾール (パリエット錠10mg)	2.1	20mg、アモキシシリン1000mg、クラリスロマイシン500mg	10mg、アモキシシリン750mg、クラリスロマイシン200mg	10mg、20mg	効能追加: 胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助
リセドロン酸 (アクトネル錠2.5mg)	3.1	5mg	2.5mg	1, 2.5, 5mg	ブリッジング
アムホテリシン	1.9	3 mg/kg/day, 全身性真菌感染は3-5mg/kg/day (HIV患者のクリプトコッカス髄膜炎は6 mg/kg/dayまで)	2.5mg/kg/day, 5mg/k/dayまで増量可 (クリプトコッカス髄膜炎は6 mg/kg/dayまで)	—	ブリッジング
エキセメスタン (アロマシン錠2.5mg)	1.5	25mg OD	25mg OD	25mg OD、50mg OD	ブリッジング
ロラタジン (クラリチン錠10mg)	1.7	10mg OD	10mg OD。成人は年齢・症状により適宜増減。	5mg OD, 5mg BID, 10mg OD	—
テリスロマイシン	1.7	800mg OD	600mg OD	600mg OD, 800mg OD	—
酢酸セトロレリクス (セトロタイド注射用3mg)	1.6	0.25mg OD 又は3mg	0.25mg又は3mg	—	ブリッジング
塩酸エルロチニブ (タルセバ錠25mg)	1.7	150mg OD	150mg OD	—	—
フォリトロピン ベータ(遺伝子組換え) (フォリスチム注50)	1.6	75IUを14日間、反応が低い場合は7日間ごと37.5IU増量可	50IUを7日間、反応が低い場合は7日間ごと25IU増量可	25 IU, 50IU	視床下部-下垂体機能障害に伴う無排卵及び希発排卵における排卵誘発
フォリトロピン ベータ(遺伝子組換え) (フォリスチム注75)	1.6	150IU又は225IUを4日間投与。その後、75~300IUを投与、375~600IUに増量可	150IU又は225IUを4日間投与。その後、75~375IUを投与	—	複数卵胞発育のための調節卵巣刺激
ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド配合剤 (プレミネント錠)	1.8(ヒドロクロロチアジド)	通常、ロサルタン50mg・ヒドロクロロチアジド12.5mgだがそれぞれ100mg、25mgまで増量可	ロサルタン50mg・ヒドロクロロチアジド12.5mg	50mg/12.5mg, 50mg/6.25mg, 25mg/6.25mg	—
ボルテゾミブ (ベルケイド注射用3mg)	1.7	1日1回1.3mg/m ² 、週2回、2週間	1日1回1.3mg/m ² 、週2回、2週間	—	—
ラベプラゾールナトリウム (パリエット錠10mg)	1.8	20mg OD	10mg OD	—	効能追加: 逆流性食道炎