＜教育講演　(2)-4＞

薬物療法の効果を向上させる技術～グローバルの視点をふくめて～

野元　正弘[1)]　永井　将弘[1)]　西川　典子[1)]　辻井　智明[1)]　岩城　寛尚[1)]

要旨：用量の国際比較，治療薬の個体差，添付文書の評価と使い方，およびグローバル化と医学・医療を取り上げた．日本での承認用量は海外よりも少ないものが多い．用量幅が広いと個体差に対応して用量の調節が可能となり，治療効果は高くなる．一方，効果と副作用を見極める細かな観察が求められる．個体差には個体間差と個体内差がある．いずれにも薬物動態が影響しており相互作用など情報を収集して治療をおこなう．添付文書は法的根拠を持つ薬の唯一の取扱説明書とされる．アジア諸国の発展とともに日本の役割も変化しつつある．脳神経系の薬はもっとも発展しており，日本の研究が世界の医療に貢献しつつあり神経内科医の役割は大きい．

（臨床神経 2013;53:907–910）

Key words：用量の国際比較，個体差，添付文書，世界への貢献

はじめに

脳神経疾患における薬物療法の効果を高めるための技術について概説する．テーマを用量の国際比較，治療薬の個体差，添付文書の評価と使い方，グローバル化と医学・医療を取り上げる．

治療薬用量の国際比較

日本は明治以来，海外から治療薬を導入してきた．このために欧米で開発された治療薬を日本人で安全に使用するための用量，用法という観点で臨床試験をおこない，審査・承認されてきた．このことから臨床試験の開始時には治療薬の適応，効果，用法・用量はほぼ確定しているため，安全使用，すなわち pharmacovigilance がもっとも大きなテーマとして取り上げられ，体格差や治療薬の代謝における民族差や地域差を中心に臨床試験で検討されてきた．その結果，日本では一般に少ない用量で設定されている．たとえば降圧薬の enarapril では日本での承認用量は 5 ～ 10 mg/day で，US/EU では 10 ～ 40 mg/day と設定されている．同様に perindopril では 2 ～ 4 と 4 ～ 8，captopril では 37.5 ～ 75 と 50 ～ 150，lisinopril では 10 ～ 20 と 20 ～ 40 と設定されており，日本では欧米の 50％から 25％の用量で設定されている[1)]．また，カルシウム拮抗薬も 50％程度に設定されている薬が多い．欧米人 Caucasian と日本人では体格差は 20％程度であり，薬物代謝における民族差では，CYP2D6 と CYP2C19 などで差のあることが知られているが，いずれも一部の治療薬のみがかかわるもので，上述の治療薬をふくめて，ほとんどの治療薬で代謝に民族差はみられない．これは民族差に基づくよりも，安全使用に視点が置かれたためと考えられている．現場では設定された用量幅の中で，個人差に合わせて治療薬をもちいることが基本であるが，個人差よりも安全性に重点が置かれて低めの用量に設定された治療薬では，安全性は高まるものの，効果のえられる患者は少なくなる．

薬物動態の個人差

治療薬は服薬から効果を表すまでに，多くのステップが想定される（Fig. 1）．前半は pharmacokinetics 薬物動態で，後半は pharmacodynamics 薬力学（薬理作用）と呼ばれる．ここでは前者の個体差について取り上げる．個体差には inter-individual difference 個体間差と intra-individual difference 個体内差がある．薬物の血中濃度をしらべると AUC（area under the curve）に多くは 10 倍程度の差をみとめる（Fig. 2A）．このため，添付文書における標準用量を参考にして，効果を見ながら最適な用量を決めることが必要である．同じ個体でも日によって，あるいは一日の間でも動態には差が起こる．ほとんどの薬物は腸で吸収されるため，胃の運動によって吸収の早さや程度に差が生じる．食事に内容やタイミング，また同時に服用する薬物との相互作用も個体内差の原因となる（Fig. 2B）[2)3)]．

添付文書

添付文書は法的根拠のある唯一の治療薬解説書とされるが，処方時の情報は充分ではない．相互作用が報告されると添付文書に記載されるが，その程度までは必ずしも記載されていない．一般には 2 倍程度の相互作用であれば重大な副作用の起こることは少ないが，10 倍の相互作用では重篤な副

[1)] 愛媛大学大学院医学系研究科薬物療法・神経内科〔〒 791-0295　愛媛県東温市志津川 454〕

（受付日：2013 年 5 月 30 日）

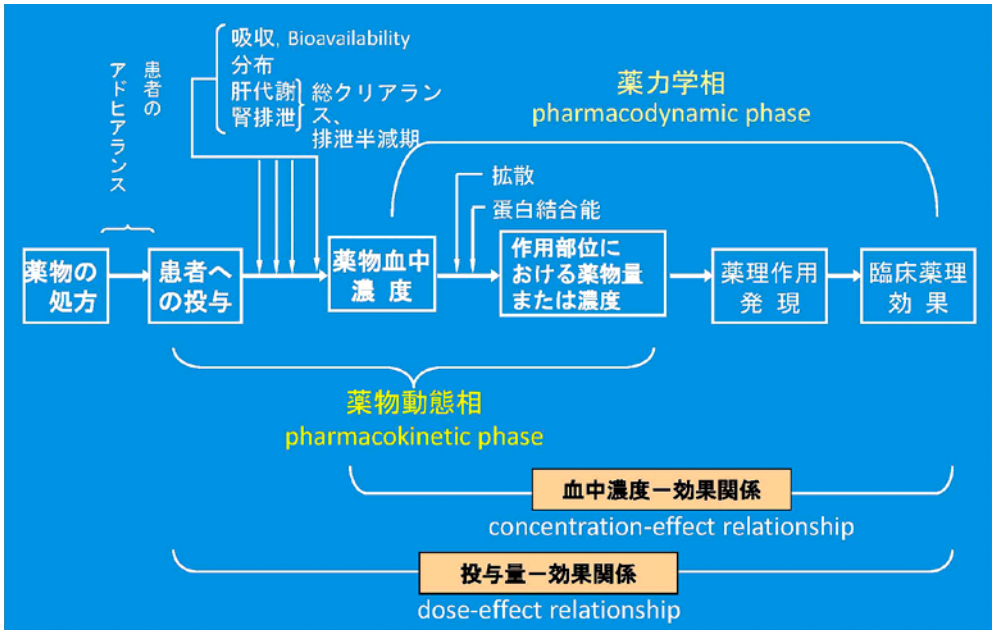

Fig. 1　臨床薬理効果に影響をおよぼす薬物動態 pharmacokinetics および薬力学 pharmacodynamics.

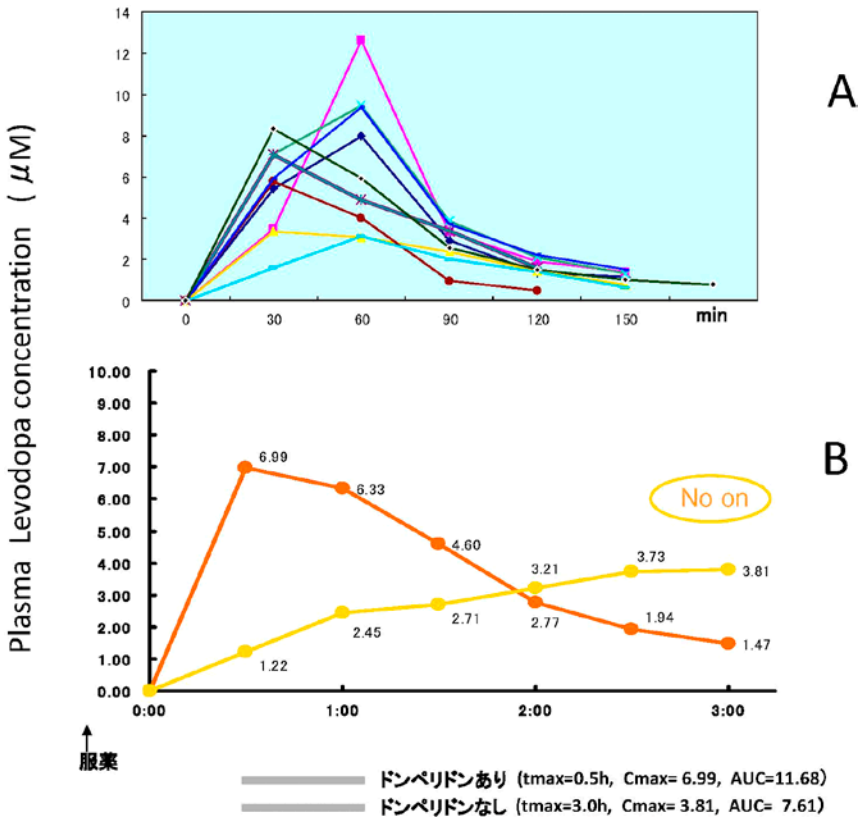

Fig. 2　Levodopa の血中動態

A: Levodopa/benserazide 100/25 mg）服用時の levodopa 血中濃度の推移．B: ドンペリドン併用による L-dopa 血中濃度の変化．58 歳　男性　ドンペリドン併用時の Cmax は非併用時の 1.83 倍, $AUC_{0\text{-}3h}$ は非併用時の 1.53 倍であった．

作用の起こることも少なくない．このため，程度の情報は必須であり，「相互作用の起こることがあるので，注意する」という記載は，「注意して使用を中止する」のか，「注意して使用する」かの判断ができない．また，記載が多すぎても重要な事項が伝わりにくくなるため，重大でない詳細な情報は別に記載する方法を考慮してよい．

グローバル化と医学・医療

産業の歴史は繊維工業などの軽工業に始まり，電気製品や自動車へと発展し，さらに保険・金融，飛行機，健康産業へと推移していく．英国を例にたとえると産業革命で繊維工業などが発展し19世紀は世界の工場といわれている．第一次大戦後には米国が発展し工業生産は北米へ移っていく．英国は国策として金融業を支援し現在も世界の金融や保険をリードしている．日本は明治時代に軽工業を発展させ，太平洋戦争後は電気製品や自動車工業を発展させてきた．1990年以降はこれらの生産工場は海外への移転が進み，またアジア諸国の発展にともない，国内での生産は空洞化しつつある．これに次いで発展が期待されているのは医学医療であり，創薬は日本国民の健康増進を図るのみでなく，世界中の健康に貢献することができる（Fig. 3）．創薬の発展と安全使用には臨床研究が不可欠であり，研究の支援体制の整備と臨床研究の推進が必須である．創薬を進めるために常に世界に目を向けて，海外の情報を入手するとともに，情報を発信して治療のレベルを高めていきたい[4)5)]．

まとめ

治療薬のレベルを高める技術として，用量の国際比較，個体間差と個体内差，添付文書，グローバル化と医学・医療について概説した．新しい治療薬が年々登場し，治療の選択肢が増えている．脳神経系治療薬は新しい治療薬がもっとも発展しつつある分野である．海外の情報を共有してよりよい治療をおこなうとともに，海外へ新しい治療薬を送りだして世界に貢献していきたい．

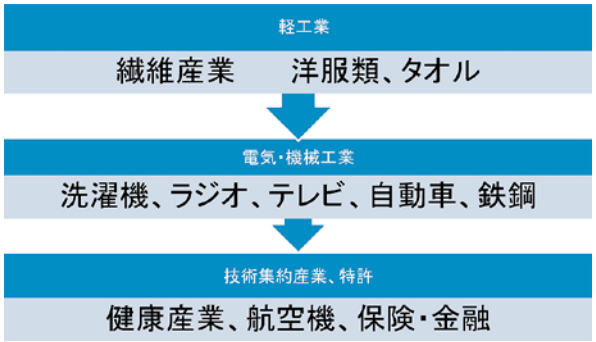

Fig. 3　産業の発展と推移．

※本論文に関連し，開示すべきCOI状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

文　献

1）野元正弘．用量の地域差について．国際共同治験推進会議 in Matsuyama―国際共同治験の現状と課題―．臨床評価 2011;38:690-696.
2）野元正弘．神経疾患の治療に役立つ薬物動態．神経治療学 2012;29:143-149.
3）Nishikawa N, Nagai M, Tsujii T, et al. Coadministration of Domperidone Increases Plasma Levodopa Concentration in Patients With Parkinson Disease. Clin Neuropharmacol 2012;35:182-184.
4）野元正弘．中枢神経疾患について．第10回瀬戸内国際臨床試験カンファレンス．グローバル臨床試験の実施と課題．臨床評価 2012;40:150-155.
5）野元正弘．第3次坂の上の雲としての医療イノベーション．医学界新聞 2012年11月26日号．医学書院.

Abstract

Essential knowledge of Drugs for Neurologists on Pharmacokinetics and Drug Development in Global Aspects to the World

Masahiro Nomoto, M.D., Ph.D.[1], Masahiro Nagai, M.D., Ph.D.[1],
Noriko Nishikawa, M.D., Ph.D.[1], Tomoaki Tsujii, M.D.[1] and Hirotaka Iwaki, M.D.[1]

[1] Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine

In the last 30 years, a lot of drugs to treat neurological disorders have been developed. Now neurology is one of the fields where the medication is the most important factor deciding the prognosis of the treated patients. Neurologists are now required to have precise knowledge of drug metabolisms and interactions on the medication to treat neurological disorders.

Insert Packages contain most useful and important information for medications, however, information for the drugs are not enough to prescribe some drugs, and even though in the same drugs, information offered is different especially on drug interactions. Pharmacists and physicians should choose the drugs which offer proper and useful drug information to treat patients.

Developments of drugs to treat patients are important as a physician in Japan. It can also contribute to treat patients in the all of the world. The role of neurologists is especially big because the drugs of the brain are rapidly developed than any other fields in medicine.

(Clin Neurol 2013;53:907–910)

Key words: Dosage, Individual Differences, Insert Package, Innovation