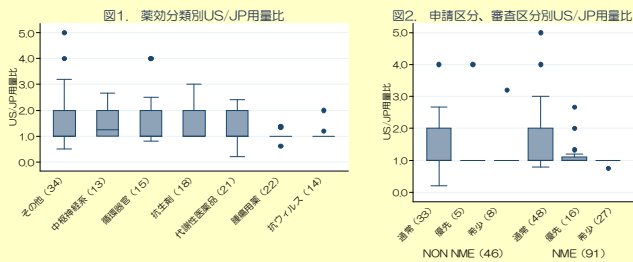


背景

- ・遺传的・文化的背景の異なる民族間では、投与量は同一とは限らない
- ・日本では、欧米と同様に、自国民を対象にした用量設定試験を実施し、それに基づき最適と判断される用量が選択される。
- ・一方で、日本での用量設定試験に要する時間・費用の観点から、欧米諸国と異なる用量設定の必要性を疑問視する意見もある。
- ・用量の選択には、患者側の要因、試験実施上の各種制約、用量を選択する者の好み等多数の要因が関係しているが、それらの関係の定量的な分析は従来ほとんど行われていない。

【第1部】薬効分類別、審査区分別用量比について



目的

医療用医薬品承認用量の日米欧の差異に影響する因子を調べる。

方法

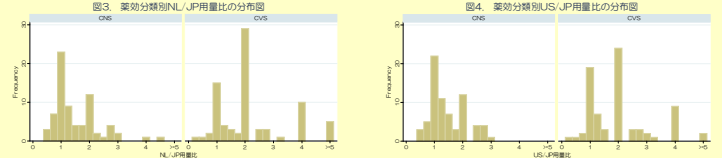
【第1部】2001-2007年に日本（JP）で承認された医薬品を対象に、JPと米国（US）の用量比（US/JP）を調査し、要因の回帰分析を行った。

【第2部】上記で特徴的だった中枢神経系用薬及び循環器用薬について全医薬品へと範囲を広げ、オランダ（NL）を含めた三極で承認されている医薬品を対象に用量比の差異を調査・解析した。

用量比は、「極量、通常維持用量、通常初期用量のうち、比較可能（1日量）の上限」とした
 ・Label (US)、Physicians' Desk Reference (US)、Farmacotherapeutisch Kompas (NL) 等よりデータを収集した
 ・「一般名+投与経路+適応症」で一致する内服薬・注射用医薬品を対象とし、治療を目的としない医薬品（診断薬、ワクチン類、消毒薬など）、外用剤は除外した

【第2部】CVS及びCNS用薬の用量比について

NL/JPの用量比(mean±SD) :
 CNSは1.51 ± 0.8, 73品目
 CVSは2.36 ± 2.0, 79品目
 US/JPの用量比(mean±SD) :
 CNSは1.45 ± 0.6, 72品目
 CVSは2.07 ± 1.4, 77品目



【第1部】承認申請時のPropertiesについて

- ✓日米間で137品目が対象となった。
- ・US/JP用量比>1 : 44/137品目【32%】

用量比が1.00を超える場合をPositive Outcomeとし、薬効分類、投与経路、単位、用法用量の記載に「適宜増減」の文言の有無、新有効成分含有医薬品の有無、資本の内外、申請年、ブリッジングの有無、審査区分を説明変数としたLogistic回帰の結果を以下に示す：

	Odds Ratio	Std. Err.
薬効分類:		
中枢神経系用薬 (13)	0.97	0.94
循環器官用薬 (15)	1.19	0.96
抗生剤 (18)	1.34	0.96
代謝性医薬品 (21)	1.90	1.31
腫瘍用薬 (22)	0.57	0.60
抗ウイルス剤 (14)	1.46	1.63
その他 (34)	1.00	
投与経路:		
内服 (85)	1.00	
注射 (52)	0.63	0.39
単位:		
per body (106)	1.00	
per m ² /per kg (31)	1.15	0.91
用法用量の記載:		
適宜増減の記載無し (109)	1.00	
適宜増減の記載有り (28)**	5.07	3.54
申請区分:		
新有効成分含有医薬品 (91)	1.00	
その他 (46)	1.17	0.61
資本区分:		
内資系 (43)	1.85	0.94
外資系 (88)	1.00	
内・外 (6)	2.33	2.47
申請年:		
ブリッジング戦略:		
ブリッジング無し (104)	1.00	
ブリッジング有り (33)	0.71	0.39
審査区分:		
通常審査 (81)	1.00	
優先審査 (21)	0.78	0.57
希少疾病 (35)**	0.04	0.05

- ✓用法用量の記載方法：US/JP用量比が1.0を超えるオッズは、用法用量に「適宜増減」の記載のあるもので、5.07であった (p=0.020)。
- ✓審査区分別用量比：US/JP用量比が1.0を超えるオッズは、希少疾病用医薬品で0.043であった (p=0.006)。
- ✓申請年の影響：本データでは申請年による傾向は認められなかった。
- ✓ブリッジング戦略の影響：本解析においては、ブリッジング戦略の影響は認められなかったが、用量比が2.0を超える医薬品の割合はブリッジング無しで11/105、ブリッジング有りで1/33であった。

【第2部】CVS及びCNS用薬の用法用量の記載について

各国の用法用量の記載方法を、8つの特徴に関して出現頻度 (%) を集計した結果を下記に示す (日米蘭三国で承認されている122品目のみ)。日本の用法用量は、開始用量の記載が比較的少ないこと、また米以外では臨床試験成績が用法用量で引用されていないことが分かる。尚、米で臨床試験成績が引用されていない薬剤では9.6%が、引用されている薬剤では28.9%が用量比>1であった。

用法用量記載内容	日本	U.S.	オランダ
通常用量(範囲)記載あり	68 (56%)	71 (58%)	66 (55%)
通常用量(ポイント)記載あり	39 (32%)	22 (18%)	34 (28%)
漸増明記	13 (11%)	25 (21%)	22 (18%)
漸増示唆	22 (18%)	21 (17%)	22 (18%)
効果不十分時用量明記	19 (16%)	17 (14%)	17 (14%)
極量明記	50 (41%)	44 (36%)	66 (55%)
開始用量明記	43 (35%)	77 (63%)	70 (58%)
臨床試験成績の引用	0 (00%)	28 (23%)	0 (00%)

考察

- ・日米間の用量の差異は薬効群で異なる。抗生剤、循環器官用薬、中枢神経系用薬では比較的優先審査品目、希少疾病医薬品が少ないことが伺えるため、差異の要因の一つとして考えられる。
- ・用量比の分布は多峰性であり、1.0及び2.0が最頻値であった。これは、用量設定が倍数で行われていることが多いためと思われる。
- ・【第1部】、【第2部】共に、注射剤においては用量比が1.0を超えることは少ない傾向にあることが示唆される。
- ・【第1部】で「適宜増減」の記載があるもの、【第2部】で「FDA-labelで臨床試験成績の引用」があるものは、用量比>1.0と相関していることが示された。用量の差異を考える際には、用法用量の記載方法の違いに注目することも重要であることが示された。
- ・【第1部】の承認申請年、【第2部】の承認年から、用量比に関する時期的効果は認められなかった。
- ・本研究において、海外用量>日本用量の現象に起因する要素の幾つかを定量的に示せたが、各薬剤の申請パッケージ内の薬物動態パラメータや、臨床試験の種類などの変数を盛り込んだ更なる研究が必要である。

謝辞

研究にあたりご協力いただいた医薬情報研究所井上様に感謝いたします