

医療用医薬品承認用量の日米差に影響する要因の分析

3P-22

東京大学大学院 薬学系研究科

○Frank Arnold、草間真紀子、福永悟史、小野俊介、杉山雄一

背景・目的

日本では欧米と同様に自国の患者集団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声もある。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。本研究は、それらの関係を定量的に検証することを目的とした。

方法

2001-2008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用量/JP用量）を調査した。次に、承認された医薬品の特性、申請区分、審査区分、申請者の特性、開発ストラテジー等、用量設定に影響しうるパラメータについて情報を収集し、用量比の分布を層別に検討した。

用量比は、「最大・通常維持・通常初期用量のうち、比較可能（1日量）の上限」とした
• 審議結果報告書、添付文書、FDA Label、RxList、DailyMed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

【結果】 医薬品の特性

Fig. D1: 薬効分類 USOCの薬効分類をベースに、若干の変更を加え、用いた

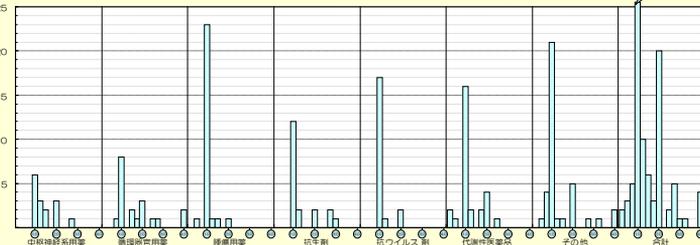


Fig. D2: 主な排泄経路 2D6, 2C9, 2C19又はOATPを主要代謝酵素を持つものをグループし、それに対応しないものを「その他肝排泄」、「その他腎排泄」、「尿排泄」に振り分けている

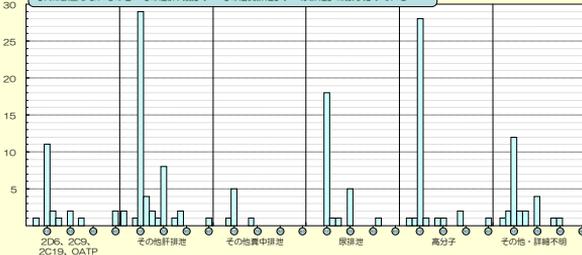
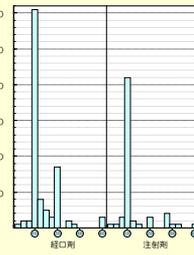


Fig. D3: 投与経路



【結果】 概要

- 165品目が対象となり、62品目で日米間で用量の差異が見られ、そのうち33品目で用量比が2以上であった。
- ヒストグラムでは、用量比を横軸に、各用量比の頻度を縦軸に示した。
- 開発ストラテジーに関しては、審議結果報告書に記載のある範囲に限られている。又、「参考資料」と位置づけられた臨床試験は解析に含んでいない。

【結果】 その他の特性

Fig. M1: 申請区分

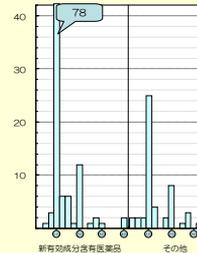
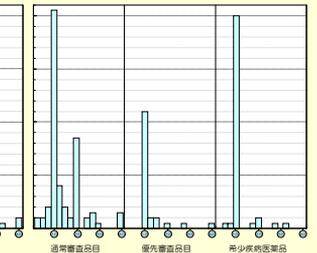


Fig. M2: 審査区分



【結果】 開発ストラテジー

Fig. S1: 用量設定試験の実施態様

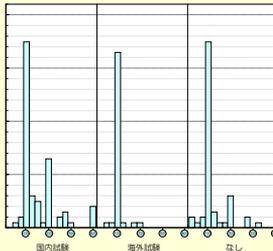


Fig. S2: フリッジングの有無

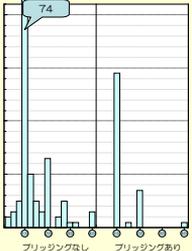


Fig. S3: 国内薬III相試験の有無

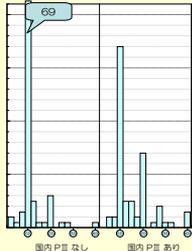
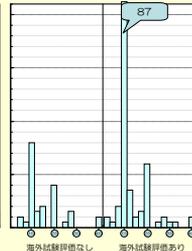
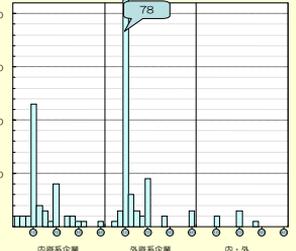


Fig. S4: 参考資料に海外試験の有無



【結果】 申請者の特性

Fig. C1: 申請者の資本区分



【結果】

- ✓ 医薬品の特性：用量比の分布は薬効分類で異なり、中枢神経系用薬及び循環器官用薬でそれぞれ9/15 (60%) と10/19 (53%) で用量比が1.0を超えていた。排泄経路別では、層間で著しい差異は見られなかった。
- ✓ 申請区分：新有効成分含有医薬品では、31/113 (27%) で用量比が1.0を超え、それ以外ではこれが21/52 (40%) で見られた。
- ✓ 審査区分：審査区分別では、通常審査と比較し優先審査品目及び希少疾病では高い用量比が少なかった。用量比が1.0を超える割合はそれぞれ40/89 (45%)、7/29 (24%) 及び5/47 (11%) であった。
- ✓ 申請者の特性：内資系企業では24/53 (45%) で、外資系企業では25/107 (23%) で用量比が1.0を超えていた。
- ✓ 開発ストラテジー：海外用量設定試験のみを評価している場合、3/38 (8%) のみ用量比が1.0を超えていた。フリッジング戦略を用いた品目の殆どで、用量比が1.0又は2.0であった。海外臨床試験を有効性の評価資料として用いている場合、用量比が1.0を超える品目は比較的少なかった【31/125 (25%) vs. 21/40 (53%)】。

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。
- 同様に、希少疾病医薬品では国内で用量設定試験を行わず、海外の用量設定試験を評価に用いることが多い。
- 人種間で functional 遺伝多形が多く見られる酵素に代謝・排泄される医薬品に注目したが、今回の結果から、これらの医薬品で用量比が高い傾向にあることは示唆されていない。
- 今回提示した要因のいくつかは互いに関係していると推察されるため、今後はそれらの関係を織り込んで分析を進めていきたい。