

三極における承認用量の 多様性の分析

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 医薬品評価科学教室

背景①

- 遺伝的・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。
- 申請・承認用量の選択には、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。

背景②

- 先行研究
 - Wardell, ICH1 1991
 - 安原一、内田英二、内藤周幸、ICH2 1993
 - 景山茂、臨床医薬 2006
 - 五味晴美、週間医学界新聞 2006
 - Malinowski et al., J Clin Pharmacol 2008

上記研究において、定量的な要因の分析は行われていない

⇒本研究において、医療用医薬品承認用量の
日米間の差異に影響する因子を調査する。

方法①

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。
 - 小児適応承認申請は除外
 - ワクチンは除外
 - 経口投与、注射剤以外は除外

*unit of analysis is formulation plus indication

方法②

第2部：

- 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。
 - CNS: US 72 and NL 73 eligible
 - CVS: US 77 and NL 79 eligible

*unit of analysis is compound plus ROA

用量の差異

極量、通常維持用量上限、初期用量上限の順位で、日本又は日蘭の双方で用法用量に明記されているものの商をとった

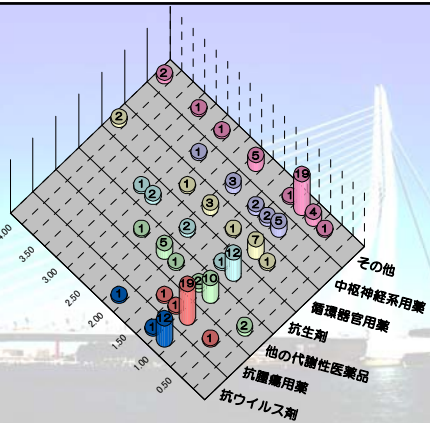
海外 極・最大維持・最大初期用量
本邦 極・最大維持・最大初期用量

単位の換算が不可、その他比較困難な品目は除外

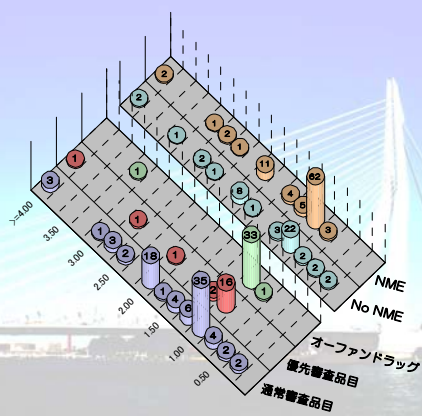
◆第一部～結果①◆

- 経口投与 & 注射剤：137品目が対象
- 薬効分類は次のように再分類：
 - 抗生物質製剤+抗菌化学療法剤⇒抗生物剤
 - 抗ウイルス化学療法剤⇒抗ウイルス剤

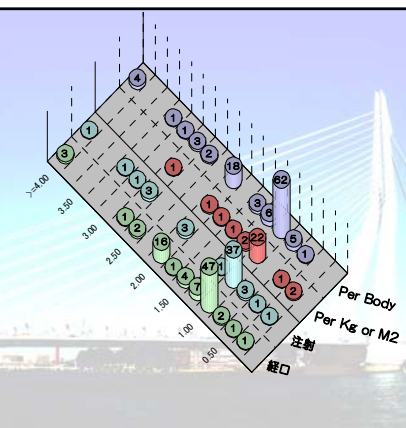
◆第一部～結果②◆



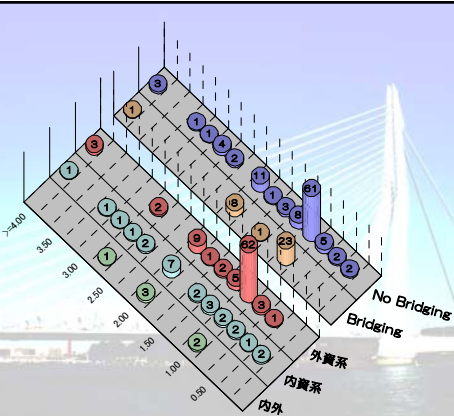
◆第一部～結果③◆



◆第一部～結果④◆



◆第一部～結果⑤◆



第一部～結果⑥

用量比が1.0を超える場合を Positive Outcomeとし、

- 薬効分類
- 投与経路
- 単位
- 「適宜増減」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

説明変数としたLogistic回帰

| | 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 |
| 抗生物剤(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 m2/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 | |
| 申請年: 内(6) | 2.33 | 2.47 |
| 外(6) | 0.94 | 0.10 |
| 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 |

**p<0.05

第一部～結果⑥

適宜増減の記載ありのものには、米の方が用量が高いものが**比較的多い**。

希少疾病品目に関しては、米の方が用量が高いものが**比較的小さい**。

用量比が2.0を超える品目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。

| | 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 m2/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: 0.94 | 0.10 | |
| 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 |

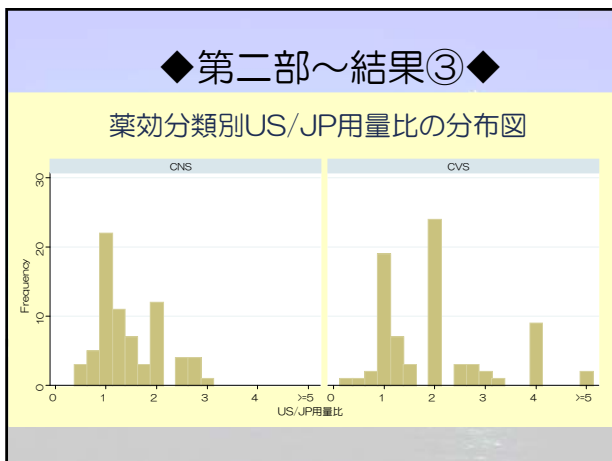
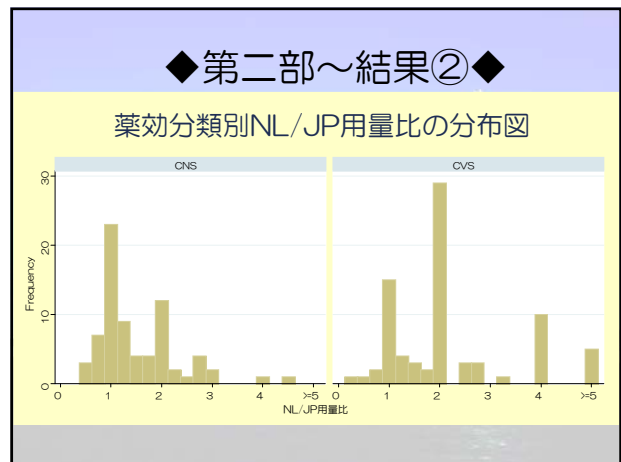
**p<0.05

第一部～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。
- 承認申請年に関する（用量比への）時期的効果は見られなかった。

第二部～結果①

- 中枢神経系用薬:
 - US/JP 72品目
 - NL/JP 73品目
- 循環器官用薬:
 - US/JP 77品目
 - NL/JP 79品目



第二部～結果④

| 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%) |

日本の用法用量は、開始用量の記載が比較的小さいこと、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。

◆第二部～考察◆

- 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と思われる。
- 第一部同様、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唆された。
- 経口薬に比べ、注射剤では用量比が1を超える品目は比較的少ない。
- 承認年に関する（用量比への）時期的効果は見られなかった。

◆今後の取り組み◆

- 今回、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。
- 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。

今後の取り組み：

- 承認用量とdrug PK characteristicsとの関係を調査
- 申請パッケージ内の臨床試験の種類の定量化