

# 学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)

氏名： 緒方 映子 印

## 【題目】

Research on dose optimization from the aspect of clinical development and real-world use  
(臨床開発及び臨床使用実態からみた用量最適化に関する研究)

## 【背景・目的】

医薬品を有効かつ安全に使用するにあたり、投与量の決定は重要な事項のひとつである。一般に医薬品の推奨用量は臨床開発及び承認審査の過程において臨床試験成績に基づき決定される。しかし、承認時までの臨床試験では、合併症を有する患者の除外や併用薬の使用制限などの制約があり、得られる情報は限定的である。また、臨床開発過程では有効性の検証に主眼が置かれるため、最大耐用量付近の用量を用いて第Ⅲ相試験が行われることが多い。一方、市販後には、臨床試験の適格基準に合致しない患者にも使用が拡大するとともに、個々の患者の状態に応じた調節がなされるため、承認された用量が必ずしも最適とならない場合がある。特に高齢者への適用や副作用軽減の観点からは、承認用量よりも低用量での使用が推奨されるとの考え方もある。

そこで、本研究では、市販後の低用量処方の実態を解明するとともに、低用量処方の要因となりうる特性について、解剖治療化学分類 (ATC 分類)、承認用量の規定、承認申請に用いた臨床データパッケージ及び市販後の要求の観点から検討を行った。また、検証試験における承認用量での有害事象による中止・脱落例の割合と低用量処方の関連性を検討し、用量最適化の方策を考察することを目的とした。

## 【方法】

### 1. 市販後の低用量処方の実態とその要因に関する検討

まず初めに、医療情報データを用いて市販後の低用量処方の実態を調査した。医療情報データから各医薬品の成人 1 日処方量のデータを抽出し承認用量と比較するため、調査対象は 2005 年 1 月から 2014 年 12 月までに承認された新有効成分含有医薬品のうち、(1) 経口剤、(2) 成人に対する承認用量が設定されているもの、(3) 適応症によって 1 日投与量が異なるもの、これらすべての要件を満たす医薬品とし、配合剤、頓服薬、処置薬及び薬価未収載品、承認用量が体重又は体表面積に基づくもの、承認時までには有効性及び安全性の検討を目的とした臨床試験が実施されていないものは、対象から除外した。

医療情報データは、メディカル・データ・ビジョン社及びジヤムネット社のデータベースを用い、調査対象期間 2015 年 1 年間における成人 (処方時 15 歳以上) に対する各医薬品の処方件数を 1 日投与量のカテゴリ別、並びにこれらの最小用量未満及び最大用量超別に集計し、全処方件数に対する割合 (%) を算出した。いずれかのデータベースにおいて、承認用量未満 (初期用量がある場合は承認維持用量未満) のカテゴリに該当する処方件数の割合 (%) が 30%以上の品目を「低用量の逸脱あり」と定義した。

表 1.1 1 日投与量のカテゴリ

1 日投与量のカテゴリ	定義	添付文書の記載項目
承認用量	1 日投与量	
承認初期用量	投与初期又は漸増期間の 1 日投与量	「用法・用量」
承認維持用量	維持用量又は初期用量を除く 1 日投与量	
特殊集団に対する用量	特定集団に対する 1 日投与量	
特殊集団に対する初期用量	特定集団に対する投与初期及び漸増期間の 1 日投与量	「用法・用量に関連する使用上の注意」又は
特殊集団に対する維持用量	特定集団に対する維持用量又は初期用量を除く 1 日投与量	「特定の患者集団への投与」

次に、低用量処方となる要因となりうる特性を検討するため、公表情報である添付文書、承認申請資料概要及び審査報告書より、ATC 分類、承認用量の規定、臨床データパッケージ及び市販後の要求の観点から計 10 要因を抽出した。「低用量の逸脱あり」を応答変数、これら計 10 要因を説明変数として、単変量及び多変量のロジスティクス回帰分析を行った。単変量解析における説明変数の選択には有意水準  $p < 0.1$  を用い、選択された説明変数のうち、クラメール連関係数 0.5 以上の関連が強い要因はいずれか 1 つのみを選択した上で多変量解析に含めた。

## 2. 検証試験における中止・減量例の割合が市販後の低用量処方に及ぼす影響に関する検討

承認申請に用いた臨床データパッケージのうち、承認審査の過程で有効性・安全性に係る主要な試験（検証試験）と位置付けられた臨床試験を特定した上で、当該試験における中止・脱落に関連するデータを抽出し、「低用量の逸脱あり」との関連性を分析した。

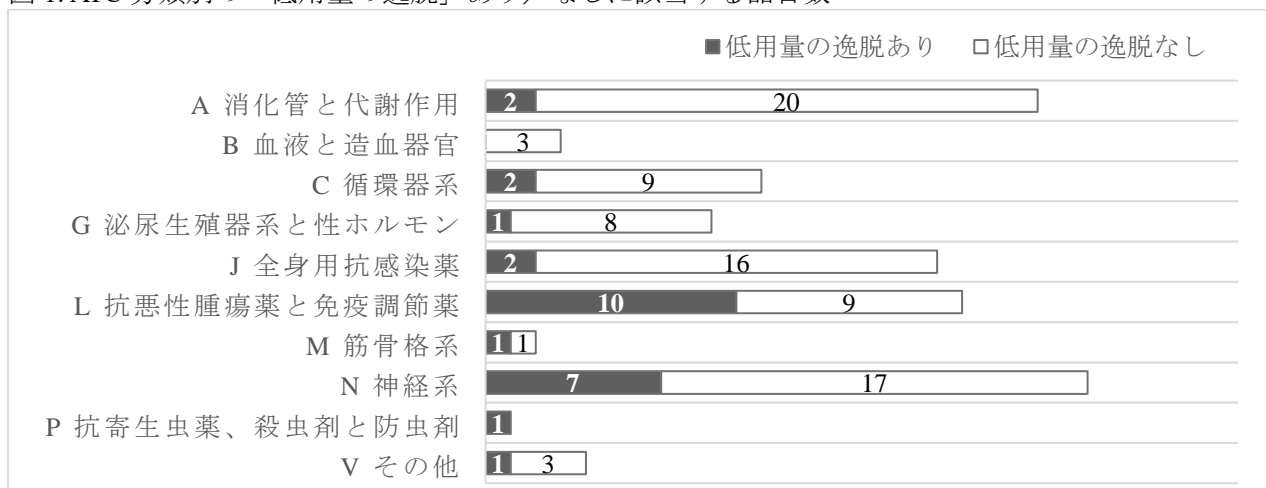
調査対象は、抗悪性腫瘍薬では臨床開発過程における用量選択の手法が他の医薬品とは大きく異なることから、方法 1 の調査対象から抗悪性腫瘍薬（ATC 分類「L01 抗悪性腫瘍薬」に該当するもの）を除く医薬品とした。公表情報である審査報告書及び承認申請資料概要から、検証試験における (1) 承認用量範囲内の曝露症例数、(2) 治験中止・脱落した症例数（理由によらない）、(3) 有害事象により当該医薬品の投与を中止した症例数、(4) 有害事象により当該医薬品を減量又は中断した症例数のデータを抽出した。有害事象による減量・中断については、プロトコルに規定がなく、かつ承認申請資料概要に該当症例の記載がない品目は該当症例なしと見做して集計した。検証試験が複数ある場合はそれらを合算し、各医薬品における承認用量範囲内の曝露症例数を分母、(2) から (4) をそれぞれ分子として割合を算出し、「低用量の逸脱あり」又は「低用量の逸脱なし」別で異なる傾向が認められるか、Mann-Whitney U 検定を用いて検討した。

### 【結果】

#### 1. 市販後の低用量処方の実態とその要因に関する検討

調査対象期間に日本で承認された新有効成分含有医薬品 342 品目から選択基準をすべて満たす 140 品目を選択し、ここから 27 品目を除外し、113 品目のデータセットを構築した。「低用量の逸脱あり」は調査対象 113 品目中 27 品目（23.9%）であった。ATC 分類第 1 レベル別では、「L 抗悪性腫瘍薬と免疫調節薬」及び「N 神経系」で「低用量の逸脱あり」に該当する品目の割合がそれぞれ 52.6%（10/19）及び 29.2%（7/24）と比較的多かった（図 1）。

図 1. ATC 分類別の「低用量の逸脱」あり／なしに該当する品目数



単変量解析の結果、選択された説明変数は抗悪性腫瘍薬、維持用量と異なる初期用量、適宜増減、用量設定試験の実施、検証試験における承認用量未滿の検討、安全性の懸念の 6 要因であった（表 2）。このうち抗悪性腫瘍薬と用量設定試験の実施の間に強い関連性 ( $V=0.534$ ) が認められたため、用量設定試験

の実施を除く、抗悪性腫瘍薬、維持用量と異なる初期用量、適宜増減、検証的試験における承認用量未満の検討、安全性の懸念の計 5 要因を多変量解析における説明変数として選択した。多変量解析の結果、抗悪性腫瘍薬、維持用量と異なる初期用量、適宜増減の 3 要因に有意な関連が認められた ( $p < 0.05$ ) (表 3)。

表 2. 単変量解析の結果

因子		「低用量の逸脱あり」 該当品目数の割合		オッズ 比	(95% 信頼区間)	p 値
ATC 分類						
抗悪性腫瘍薬 <sup>a)</sup>	あり	9/12	75.0%	13.83	(3.40–56.24)	< 0.001
	なし	18/101	17.8%			
承認用量の規定						
用量範囲 <sup>b)</sup>	あり	19/67	28.4%	1.88	(0.74–4.76)	0.183
	なし	8/46	17.4%			
維持用量と異なる初期用量	あり	9/10	90.0%	42.50	(5.06–356.79)	< 0.001
	なし	18/103	17.5%			
適宜増減 <sup>c)</sup>	あり	9/15	60.0%	6.67	(2.10–21.11)	0.001
	なし	18/98	18.4%			
臨床データパッケージ						
希少疾病用医薬品	あり	9/28	32.1%	1.76	(0.68–4.55)	0.241
	なし	18/85	21.2%			
ブリッジング戦略又は 国際共同治験	あり	8/23	34.8%	1.99	(0.74–5.40)	0.175
	なし	19/90	21.1%			
用量設定試験の実施 <sup>d)</sup>	あり	14/85	16.5%	0.23	(0.09–0.58)	0.002
	なし	13/28	46.4%			
検証試験における 承認用量未満の検討 <sup>e)</sup>	あり	8/16	50.0%	4.11	(1.37–12.34)	0.012
	なし	19/97	19.6%			
安全性の懸念 <sup>f)</sup>	あり	18/53	34.0%	2.91	(1.17–7.23)	0.021
	なし	9/60	15.0%			
市販後の要求						
承認条件 <sup>g)</sup>	あり	11/34	32.4%	1.88	(0.76–4.65)	0.170
	なし	16/79	20.3%			

a) 抗悪性腫瘍薬：ATC 分類「L01 抗悪性腫瘍薬」に該当するもの

b) 用量範囲：承認用量がある幅で規定されているもの。例えば、「症状に応じて 1 日 X mg から Y mg を投与する」、「1 日 X mg を投与する。効果不十分な場合には最大 Y mg を投与する」など

c) 適宜増減：適宜増減又は適宜減量の記述があるもの

d) 用量設定試験の実施：有効性及び安全性を 2 用量以上の固定用量で検討したもの。例えば、最大耐用量 1 用量のみを用いて第 II 相以降の臨床試験を実施した品目や任意漸増のみの場合は「なし」に分類

e) 検証試験における承認用量未満の検討：検証試験（複数の第 III 相試験が実施されている場合はいずれかの試験）において承認用量未満の検討がなされているもの

f) 安全性の懸念：用法・用量の設定根拠に副作用発現状況に関する記述があるもの

g) 市販後の要求：承認条件として、全例調査又は市販後臨床試験の実施が要求されているもの

表 3. 多変量解析の結果

因子	オッズ比	(95% 信頼区間)	p 値
抗悪性腫瘍薬	14.44	(2.73–76.51)	0.002
維持用量と異なる初期用量	79.82	(8.49–750.26)	< 0.001
適宜増減	6.05	(1.33–27.59)	0.020
検証試験における承認用量未満の検討	2.16	(0.42–11.39)	0.349
安全性の懸念	1.54	(0.42–5.61)	0.514

## 2. 検証試験における中止・減量例の割合が市販後の低用量処方に及ぼす影響に関する検討

治験中止・脱落した症例数（理由によらない）の割合は、低用量の逸脱あり／なしによって異なる傾向は認められなかったが、有害事象により当該医薬品の投与を中止した症例数の割合及び有害事象により当該医薬品を減量又は中断した症例数の割合は、「低用量の逸脱あり」の品目で統計学的に有意に高値を示した（表4）。

表4. 検証試験における中止・減量・中断症例数の割合

該当品目数	低用量の逸脱あり 18	低用量の逸脱なし 83	p 値
治験中止・脱落した症例数の割合			
評価品目数	16	77	0.118
平均値±標準偏差 (%)	19.6±13.6	14.2±9.4	
中央値 (範囲) (%)	13.6 (0-64.4)	13.9 (0-74.2)	
有害事象により投与中止した症例数の割合			
評価品目数	18	83	0.029
平均値±標準偏差 (%)	9.5±8.3	5.7±5.5	
中央値 (範囲) (%)	7.2 (0-35.7)	4.5 (0-32.5)	
有害事象により減量又は中断した症例数の割合			
評価品目数	17	82	0.045
平均値±標準偏差 (%)	8.6±18.2	2.2±10.7	
中央値 (範囲) (%)	0 (0-65.1)	0 (0-93.0)	

### 【考察】

本研究の結果、2005年から2014年までに日本で承認された調査対象新薬113品目のうち27品目(23.9%)が「低用量の逸脱あり」（すなわち30%以上の処方で承認用量よりも低用量が用いられた医薬品）として特定され、市販後の臨床使用では、相当程度の割合で承認用量よりも低用量で使用されている実態が浮き彫りになった。低用量処方、承認用量を超える高用量処方とは異なり、医師の裁量の下で行われる個々の患者における最適化として容認されると解釈されやすい。もしも最適な用量が承認用量と異なっているのであれば、当該医薬品の添付文書にも明示し、誰もが最適な用量で使用できるような情報提供を行うべきである。30%以上という閾値は、より多くの患者に適用できる用量として、承認用量の見直しを考慮する指標のひとつになりうると思う。

低用量処方の要因となりうる特性については、抗悪性腫瘍薬及び承認用量の規定が影響する可能性が示唆された。一方、臨床データパッケージ及び市販後の要求に関連する要因では、安全性の懸念ありや市販後の要求ありで「低用量の逸脱あり」に該当する割合がやや高い傾向を示したものの、「低用量の逸脱あり」の発生要因とは特定されなかった。このことは、承認時までの臨床試験成績から市販後の多様な使用実態における低用量処方を予測することの限界を示しており、承認用量が必ずしも市販後の最適な用量とは一致しない可能性があることを示しているものと考えられる。しかし、検証試験における有害事象による投与中止及び減量・中断した症例数の割合は、「低用量の逸脱あり」の品目で有意に高値を示したことから、承認時までに最適な用量を特定できなかったとしても、市販後に臨床使用量の積極的なモニタリングを行うべき品目を特定できる可能性はあると考えられる。

市販後には、有害事象の発現状況のみならず、臨床使用量をモニタし、有効性の欠如を来すことなく、より多くの患者に適用できる承認用量を探索することの重要性を認識することが肝要であろう。近年注目されている Real World Data (RWD) を活用して低用量処方されている患者背景を特定し、さらには必要に応じてそれらの特定の集団を対象とした低用量を用いた市販後臨床試験等を計画することにより、最適な用量を特定することができる。RWDの活用が、医薬品の実臨床における最適な用量の情報を速やかに提供するための一助となることが期待される。

以上