

国際共同治験開始前に日本人での第I相試験の実施が必ずしも必要でない事例

第一三共株式会社

開発薬事部

齋藤 宏暢

オルメサルタンの用法・用量

■ 日本

通常用量: 10、20mg

← 十分な降圧効果が期待でき、安全性については低用量(5mg)と同様であることが確認された

最大投与量: 40mg

← 20mgまでで効果不十分な場合にも増量により十分な降圧効果が期待でき、安全性についても問題ないことが確認された

用法: 1日1回

← 1日1回投与により、24時間持続する安定した降圧効果が示唆された

■ 米国

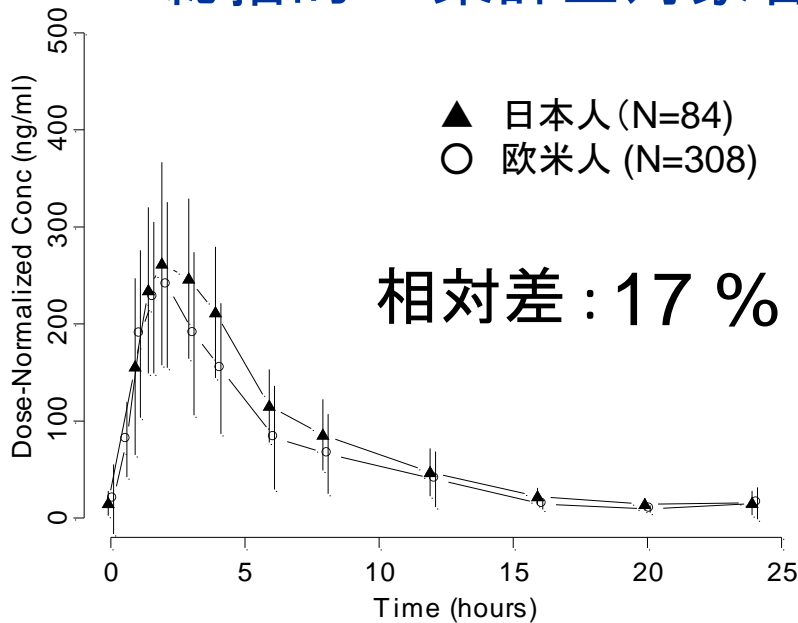
- 1日1回**20mg**が通常の推奨開始用量
- 1日1回**40mg**まで増量可能

■ ドイツ

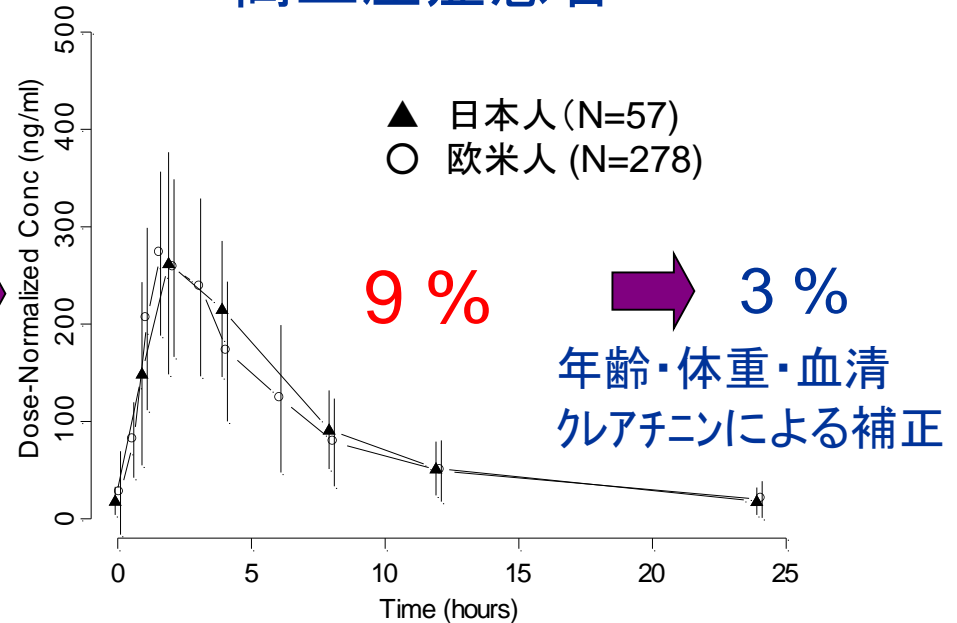
- 1日1回**10mg**が通常推奨用量
- 必要に応じ、**40mg**まで増量可能

血漿中活性代謝物濃度推移の民族間の比較 (総括的PKの集計)

総括的PK集計全対象者

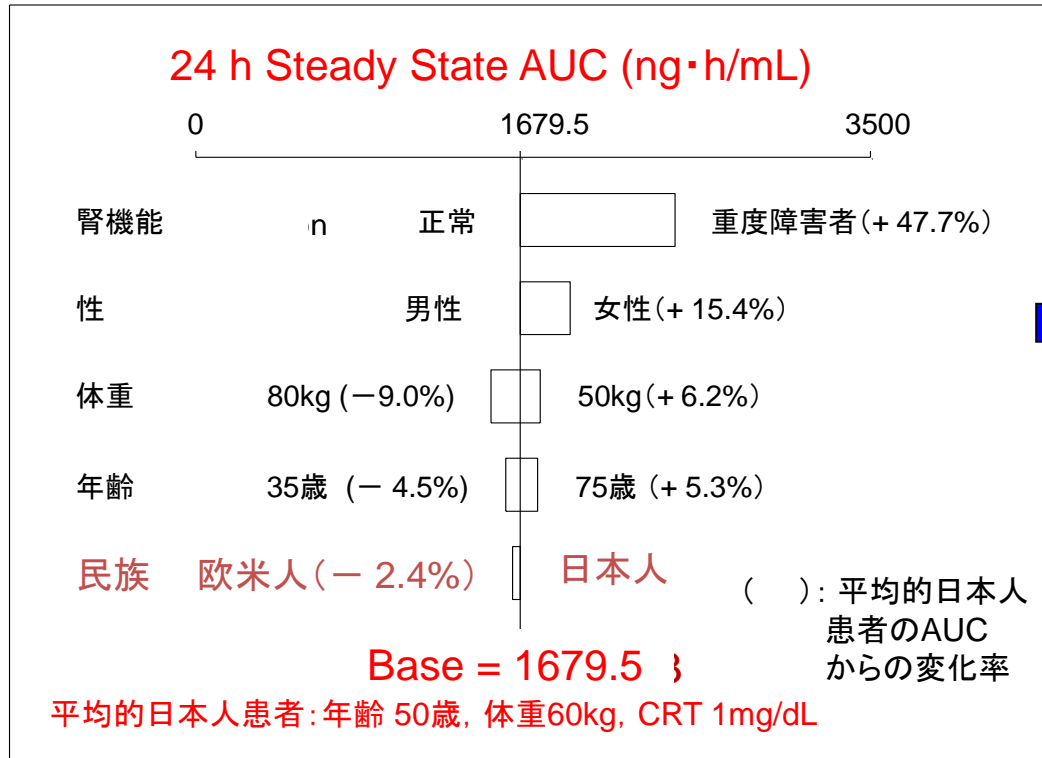


高血圧症患者



高血圧症患者のみを対象とした集計では、
欧米人と日本人のAUCの相対差は、ほとんど認められなかった。

内因性因子によるRNH-6270のAUCの変化 (ポピュレーションPK解析)



活性代謝物のAUCは、
民族の影響を
ほとんど受けない。

内因性因子		年齢 (歳)	体重 (kg)	CRT a) (mg/dL)	性別	患者区分	AUC (μg·h/L)	平均的日本人患者のAUCからの変化率	
民族	日本人患者	平均例	50	60	1.0	男	患者	1683.3	-
	欧米人患者	体重 60kg	50	60	1.0	男	患者	1643.4	- 2.4%
		平均例	50	80	1.0	男	患者	1495.0	-11.2%

a) 1.0 mg/dL=88.4 μmol/L, CRT: 血清クレアチニン

国内及び外国における安全性の評価方法

◆ 評価手法

- 有害事象の定義 → 違いはなし
- 臨床検査
 - 測定項目及び測定時期に大きな違いはなく比較可能
- 治験薬との因果関係の判定方法 → 違いはなし

◆ 集計方法

- 有害事象の集計方法 → 違いはなし
- 使用した辞書 → WHO-ART辞書又は医薬品副作用用語集

◆ 取り上げ方法

- 具体的データにて検討

安全性データの欧米データとの比較

- 自他覚症状の比較

1%以上発現した因果関係が否定できない自他覚症状

– 国内:10.6% 外国:10.9% (内容もほぼ一緒)

- 臨床検査値異常変動の比較

1%以上発現した因果関係が否定できない臨床検査値異常変動

– 国内:18.3% 外国:1.8%

臨床検査値異常変動の比較

1%以上発現した因果関係が否定できない臨床検査値異常変動
(6ヵ月投与時)

		国内	外国
評価例数		104	442
因果関係が否定できない臨床検査値異常変動発現例数 ^{a)}		19(18.3)	8(1.8)
検査内容	検査項目		
血液学的検査	赤血球数減少	2(1.9)	0(0.0)
	ヘモグロビン減少	3(2.9)	0(0.0)
	ヘマトクリット減少	3(2.9)	0(0.0)
血液生化学的検査	BUN上昇	2(1.9)	1(0.2)
	尿酸上昇	3(2.9)	0(0.0)
	K上昇	2(1.9)	0(0.0)
	Ca低下	1(1.1)	0(0.0)
	P低下	1(1.2)	0(0.0)
	総ビリルビン上昇	1(1.0)	0(0.0)
	GOT上昇	2(1.9)	4(0.9)
	GPT上昇	5(4.8)	4(0.9)
	ALP上昇	2(2.0)	0(0.0)
	LDH上昇	1(1.0)	0(0.0)
尿検査	CK上昇	1(1.1)	2(0.5)
	尿蛋白陽性化	2(2.0)	1(0.2)
	尿沈渣(円柱)陽性化	1(1.2)	0(0.0)

a) : 総発現例数には、発現率が1%未満の因果関係が否定できない臨床検査値異常変動の発現例を含む。
例数 (%)

→発現頻度に違いが認められた。

主な臨床検査値の平均値の比較

検査項目	国内			外国		
	例数	観察期	6カ月時	例数	観察期	6カ月時
		平均値(標準偏差)	平均値(標準偏差)		平均値(最小-最大)	平均値(最小-最大)
赤血球数 (×10 ⁴ /mm ³)	170	455(45)	440(45)	1167	470(180-680)	460(300-710)
ヘモグロビン (g/dL)	170	14.0(1.5)	13.6(1.5)	1167	14.6(6.7-21.5)	14.2(6.5-20.3)
ヘマトクリット (%)	170	41.4(4.1)	40.2(4.2)	1157	44(20-60)	44(24-65)
BUN (mg/dL)	177	15.1(3.8)	16.2(4.6)	1177	15(5-49)	16(4-51)
尿酸 (mg/dL)	173	5.3(1.3)	5.4(1.1)	1177	6.0(0.6-13.8)	6.4(1.3-15.3)
K (mEq/L)	175	4.16(0.36)	4.18(0.39)	1170	4.3(3.1-26.1)	4.4(2.8-7.5)
GOT (U)	177	24(11)	24(13)	1174	25(10-135)	24(10-179)
GPT (U)	178	24(16)	24(16)	1174	28(5-190)	28(2-189)
ALP (U)	176	179.4(56.7)	169.1(54.8)	1174	75(22-235)	73(26-245)
CK (U)	165	116(65)	123(76)	701	139(26-2120)	145(25-3550)

→ いずれも投与前後における臨床検査値の平均値に大きな違いは認められなかった

外国長期安全性データの利用可能性の結論

◆ 総括的PK及びポピュレーションPK 解析

- 日本人と欧米人患者のAUCに大きな差は認められず、民族差は小さいことが明らかとなった

◆ 国内外 有害事象の評価方法及び有害事象発現内容や発現率の比較

- 有害事象の評価方法 / 自他覚症状の発現傾向

国内と外国において類似していた

- 臨床検査値異常変動の発現傾向

国内と外国での有害事象としての取り上げ方が異なるために、国内での発現率が高い傾向であったが、シフトテーブルによる評価において臨床検査値の変動の違いは、ほとんど認められなかった。外国での有害事象も日本の取り上げ方で行えば、日本の発現率と同じ傾向であることが考えられた。

オルメサルタンまとめ

- ◆ 当時の考え方に沿って、日米でそれぞれPhase 1を実施
- ◆ 代謝は単純であり、関与する酵素も複数存在し、民族差、個体差は少ないと考えられる → 実際にPPK解析にて患者の曝露は民族の影響をほとんど受けないことが示された
- ◆ 類薬が存在し、安全性が類推できる



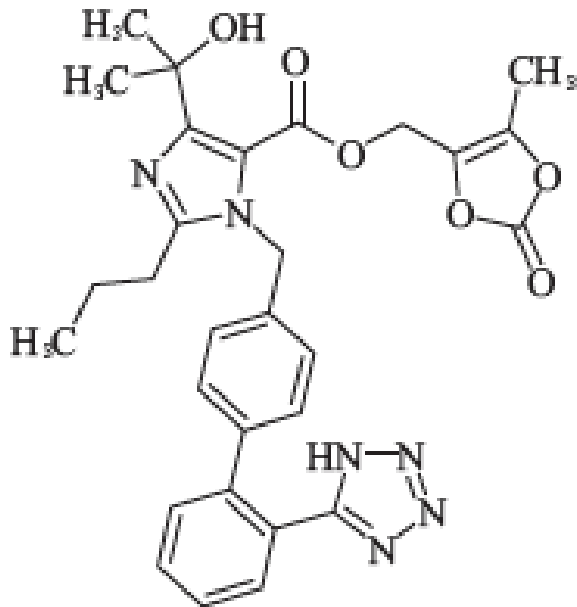
- ◆ 日本人でPhase 1を実施しなくても、日本人の安全性は推測できると考えられる
- ◆ Phase 3では、類薬でわかっている事象を中心に的確にモニタリングする体制をとることで被験者の安全確保は可能
- ◆ Phase 3の有効性評価には客観的指標を用いる



- ◆ 日本と外国の安全性比較で、臨床検査値異常変動の発現傾向に差異が認められたが、有害事象の取り上げ方の違いに起因するものと考察可能
- ◆ 本剤は日米欧それぞれの地域でPhase 3を行い、結果的に同じ用量幅に到達したが、海外先行で開発し、日本が参画する国際共同試験を活用する開発戦略を採用することも可能であった

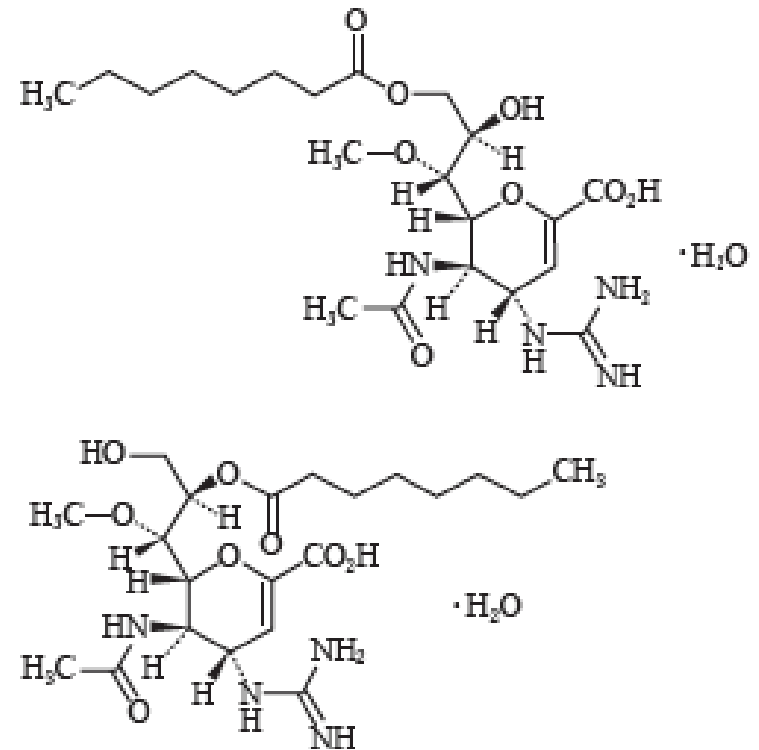
本日紹介する事例

オルメサルタン メドキシミル



降圧剤
錠剤
日本単独試験

ラニナビルオクタン酸 エステル水和物



インフルエンザ治療薬
粉末吸入剤
国際共同試験(アジア)実施

ラニナミビルの特徴

製剤の特徴

- ザナミビルと類似構造
- プロドラッグ
- 吸入粉末剤

薬理作用がわかっており、安全性も推測可能

薬物動態

- 加水分解（複数の酵素が関与）
- 局所作用
- 肺への曝露により効果を示すので、血中にはほとんど出ない

複数の酵素が関与する加水分解により代謝されるので、ある酵素が欠損していても影響は少ない
局所作用（肺）

薬力学

- 標的分子はウイルスのため、民族的差異なし
- 抗ウイルス作用と有効性は相関有りと推察されるが、安全性との相関は不明

内因性要因、外因性要因の観点からは民族差が生じるとは考えにくい

Phase 1 有害事象(日本単独試験)

	投与群	プラセボ	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg
	評価例数	8	8	8	8	8
器官別大分類	基本語	被験者数(%)	被験者数(%)	被験者数(%)	被験者数(%)	被験者数(%)
感染症及び 寄生虫症	鼻咽頭炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	C-反応性 蛋白増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
	白血球数 増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

因果関係ありの有害事象はなかった

局所作用のため、PKデータで有効性・安全性を検討することはできず、有害事象もこの規模の試験では検出できない

Phase 3 国際共同試験有害事象(因果関係有り)

	投与群	20mg群		40mg群		合計	
	評価例数	326	256	337	263	663	519
器官別大分類	基本語	被験者数(%)		被験者数(%)		被験者数(%)	
胃腸障害	腹部膨満	3(0.9)	2(0.8)	0(0.0)	0(0.0)	3(0.5)	2(0.4)
	腹痛	2(0.6)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.2)
	下痢	15(4.6)	7(2.7)	22(6.5)	14(5.3)	37(5.6)	21(4.0)
	悪心	3(0.9)	0(0.0)	3(0.9)	2(0.8)	6(0.9)	2(0.4)
	胃不快感	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	2(0.4)
	嘔吐	1(0.3)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	1(0.2)
感染症及び寄生虫	胃腸炎	0(0.0)	0(0.0)	2(0.6)	2(0.8)	2(0.3)	2(0.4)
臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	4(1.2)	2(0.8)	3(0.9)	2(0.8)	7(1.1)	4(0.8)
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.6)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.2)
	血中ビリルビン増加	0(0.0)	0(0.0)	2(0.6)	2(0.8)	2(0.3)	2(0.4)
	白血球増加	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	1(0.2)
	好酸球百分率増加	1(0.3)	0(0.0)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	1(0.2)
神経系障害	浮動性めまい	2(0.6)	0(0.0)	2(0.6)	0(0.0)	4(0.6)	2(0.4)
	味覚異常	2(0.6)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	2(0.4)
	頭痛	2(0.6)	1(0.4)	0(0.0)	0(0.0)	2(0.3)	1(0.2)
皮下及び皮下組織障害	蕁麻疹	1(0.3)	1(0.4)	1(0.3)	1(0.4)	2(0.3)	2(0.4)

ラニナミビルまとめ

- ◆ 局所投与であり、PKデータを取得しても重要な意味のある結果は得られない
- ◆ Phase 1 では有害事象は1例のみ(風邪症状)
- ◆ 代謝は単純であり、関与する酵素も複数存在し、民族差、個体差は少ないと考えられる
- ◆ 類薬が存在し、安全性が類推できる



- ◆ 日本人でPhase 1 を実施しなくても、日本人の安全性は推測できると考えられる
- ◆ Phase 3では類薬でわかっている事象を中心に的確にモニタリングする体制をとることで被験者の安全性確保は可能
- ◆ Phase 3の有効性は客観的指標を用いる



- ◆ 海外ではPhase 1 試験を実施しなかったが、問題となるような有害事象は報告されなかった
- ◆ 本剤は日本で開発を開始し、Phase 3で国際共同試験を行ったが、海外先行で開発し、Phase 3 から日本が参画する国際共同試験を実施する活用する開発戦略を採用することも可能であった

薬剤の特徴(通知の検討事項への該当性)

	オルメサルタン	ラニナミビル
製剤の特徴		
製剤特性の既承認製剤との類似性	類似	類似
投与方法の侵襲性	低い	低い
薬物動態特性		
線形性	ほぼ線形	—
複数の代謝経路が関与するか	加水分解のみ	加水分解のみ
代謝酵素やトランスポーターの遺伝子多型等の民族的差異	影響なし	影響なし
曝露量に民族的差異が生じる可能性	低い	低い
血中濃度と有効性及び安全性の相関	相関	非相関／—
薬力学的特性		
有効成分の作用機序の新規性	低い	低い
線形性	ほぼ線形	ほぼ線形
標的分子の遺伝子多型等の民族的差異	なし	なし
薬力学と有効性及び安全性の相関	あり	あり／—

薬剤の特徴(通知の検討事項への該当性)

	オルメサルタン	ラニナミビル
安全性		
海外の臨床試験から日本人の安全性が評価可能か	可能	可能
既存データ(類薬の情報を含む)から具体的な安全性上のリスクが認められていないか	ない	ない
具体的なリスクが認められている場合に、科学的機序	不明	不明
有害事象の発現や重症度が用量依存的か	○	—
作用が局所的か	全身	局所
有害事象に対する対処法やモニタリング方法	ある	ある
他の用法・用量等での安全性が確認されているか*	○	○
国際共同治験で、すべての被験者の安全性を確保するために十分な対策が取られているか 安全性上のリスクが民族差等により異なると考えられ、特定の地域に特有な対策が必要な場合、その対策は妥当であるか	○	—

*: 類薬情報を参考