

JPMA/PhRMA/EFPIA/PMDA共催ワークショップ
「グローバル開発戦略における長期投与試験の考え方」

事例紹介①～企業提案が了承された事例～

長期投与データ（12か月間）として海外データを 利用した事例 [ベルソムラ[®]錠の例]

2015年11月24日

MSD株式会社
グローバル研究開発本部
薬事領域 開発薬事2グループ
増田 貴之

事例の概略

長期投与データ（12か月間）として海外データを利用した事例

- ▶ 品目： ベルソムラ®錠15mg, 20mg
 [一般名 スポレキサント]
- ▶ 疾患領域： 中枢神経系／不眠症
- ▶ 担当審査部： 新薬審査第三部（第3分野の1）
- ▶ 申請区分： 新有効成分含有医薬品
- ▶ 事例の時期
 - PMDA相談： 2009年（Ph-2実施中）
 - 国内承認審査： 2012年申請～2014年承認
 （米国 2014年承認）

品目の概要

▶ 開発状況

- 新規の作用機序（オレキシン受容体拮抗薬）
- Ph-2から国際共同治験に参加
- 米国と並行して承認審査

▶ 疾患領域の特徴（外因性の民族的要因など）

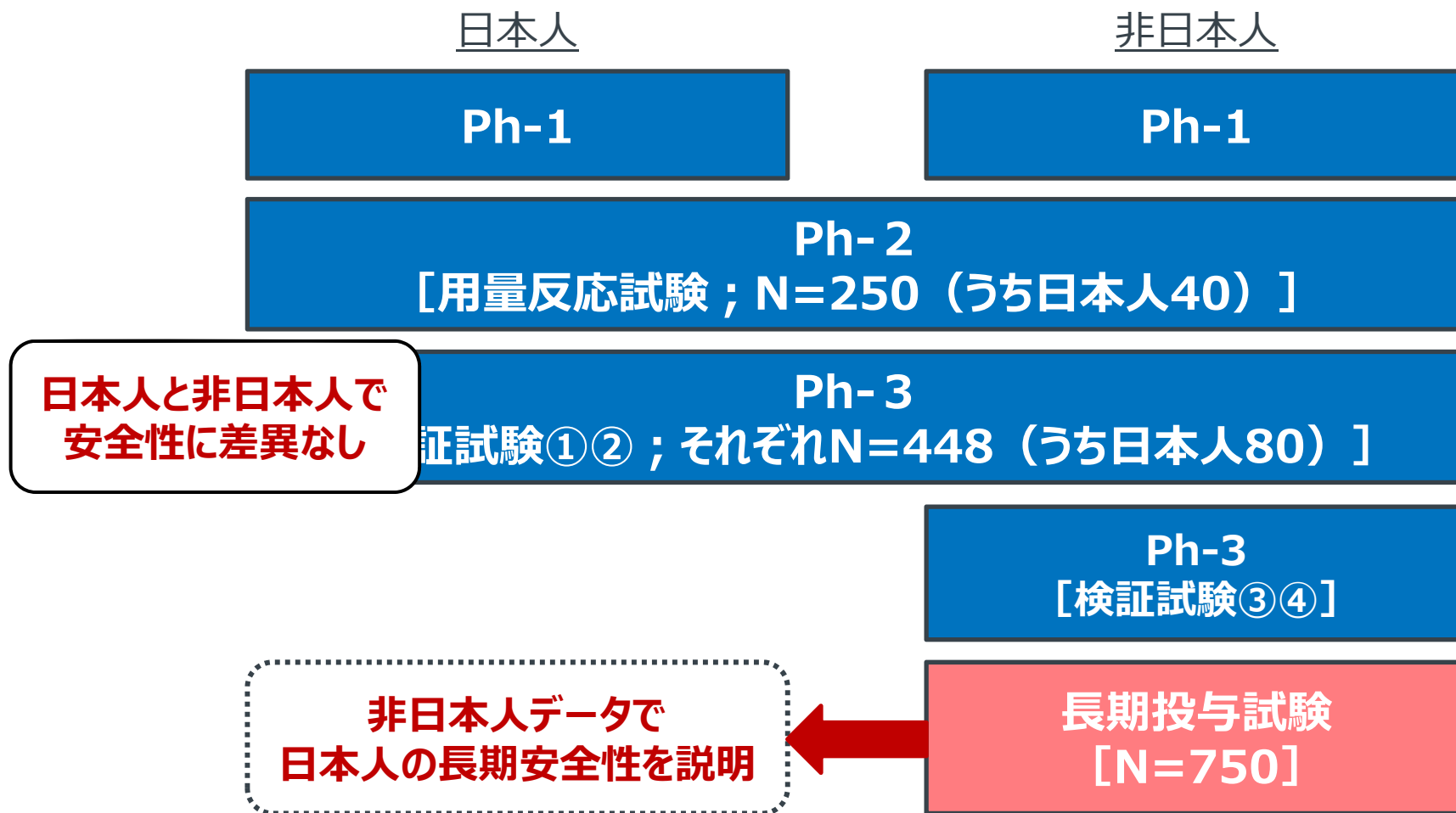
- 国内外とも同一の疾病診断基準が普及
- 国内外で同様の薬物治療が行われており、医療環境に大きな差異なし
- 臨床評価ガイドラインでは、“6カ月以上”の長期投与

▶ 内因性の民族的要因

- 代謝酵素（CYP3A）の活性に民族差なし
- 日本人と非日本人で薬物動態に大きな差異なし
- 日本人と非日本人で薬力学的な作用に大きな差異なし

PMDA相談

提案した臨床データパッケージ



試験デザイン

Ph-3検証試験①②

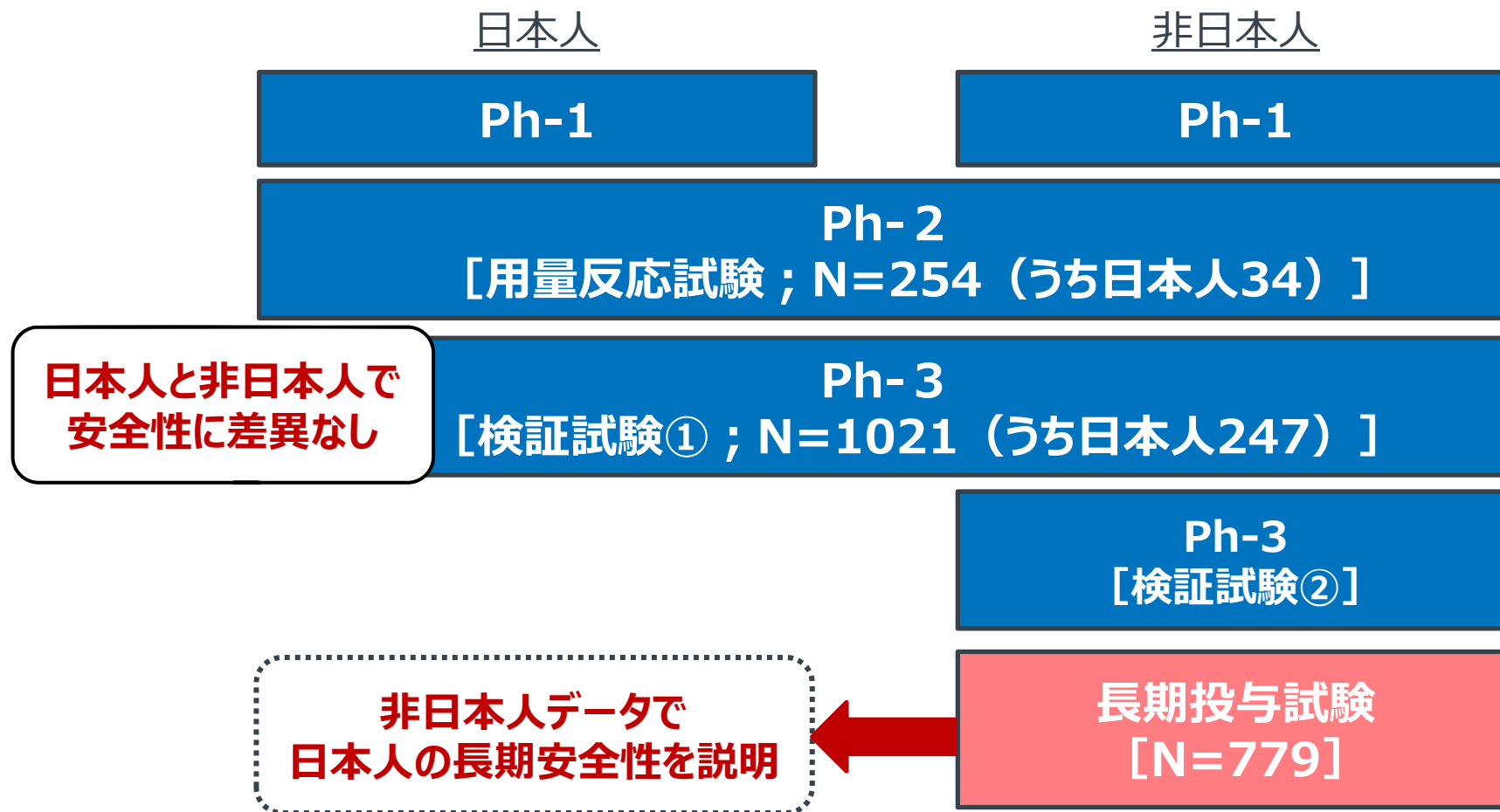
- ▶ 参加国： 未定（日本も参加予定）
- ▶ 投与期間： 6カ月
- ▶ 症例数： [非高齢者] プラセボ224例、実薬224例
[高齢者] プラセボ224例、実薬224例

長期投与試験

- ▶ 参加国： 未定（日本の参加予定なし）
- ▶ 投与期間： 12か月間
- ▶ 症例数： [非高齢者] プラセボ150例、実薬300例
[高齢者] プラセボ100例、実薬200例

承認審査

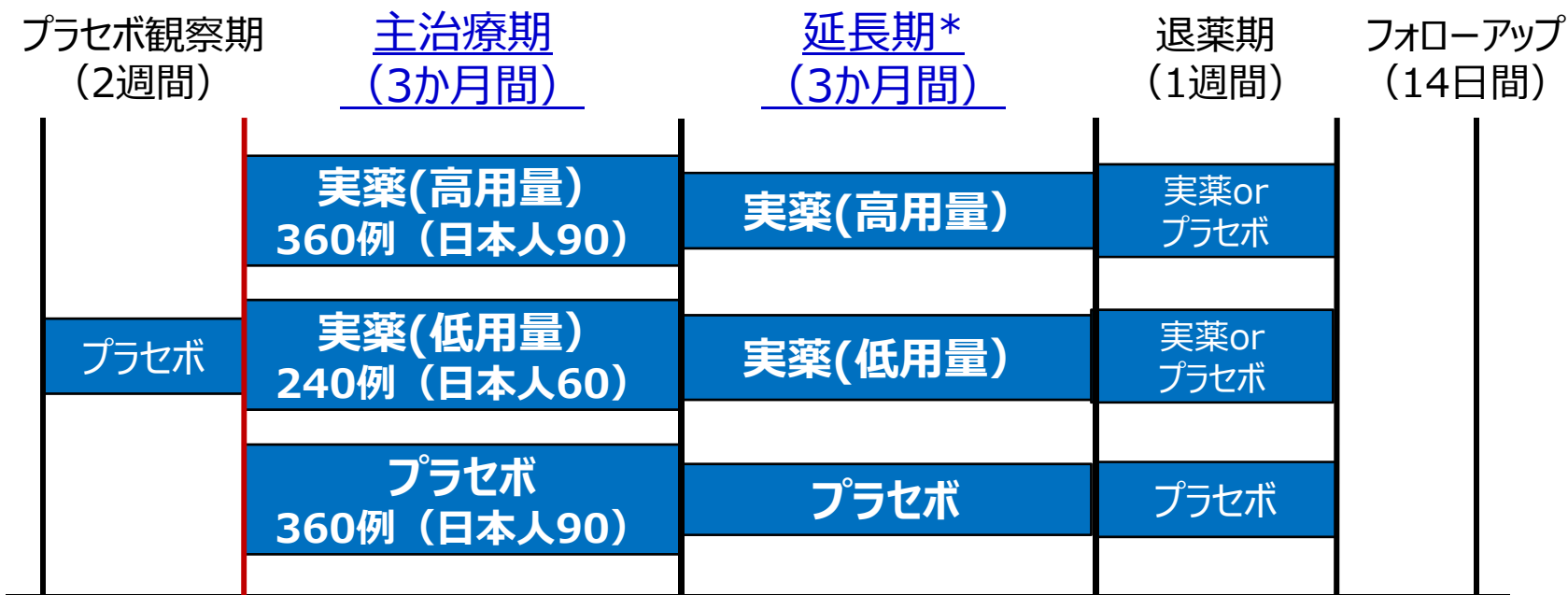
実際の臨床データパッケージ



PMDA相談で提案したパッケージのまま承認

試験デザイン (Ph-3検証試験①)

- ▶ 参加国： 米国、日本はじめ16カ国
- ▶ 目標症例数：960例 [実薬(高用量)：実薬(低用量)：プラセボ = 3:2:3]



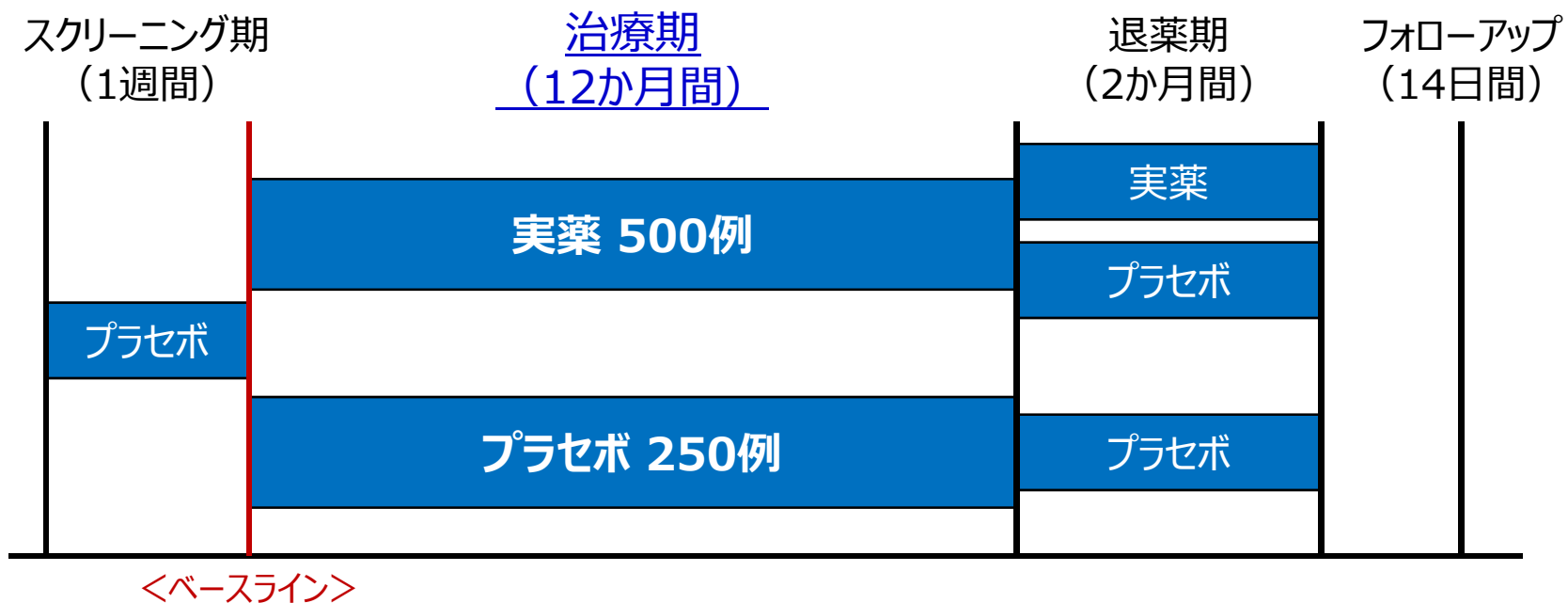
<ベースライン>

*延長期に参加しない患者は主治療期の後、退薬期に移行

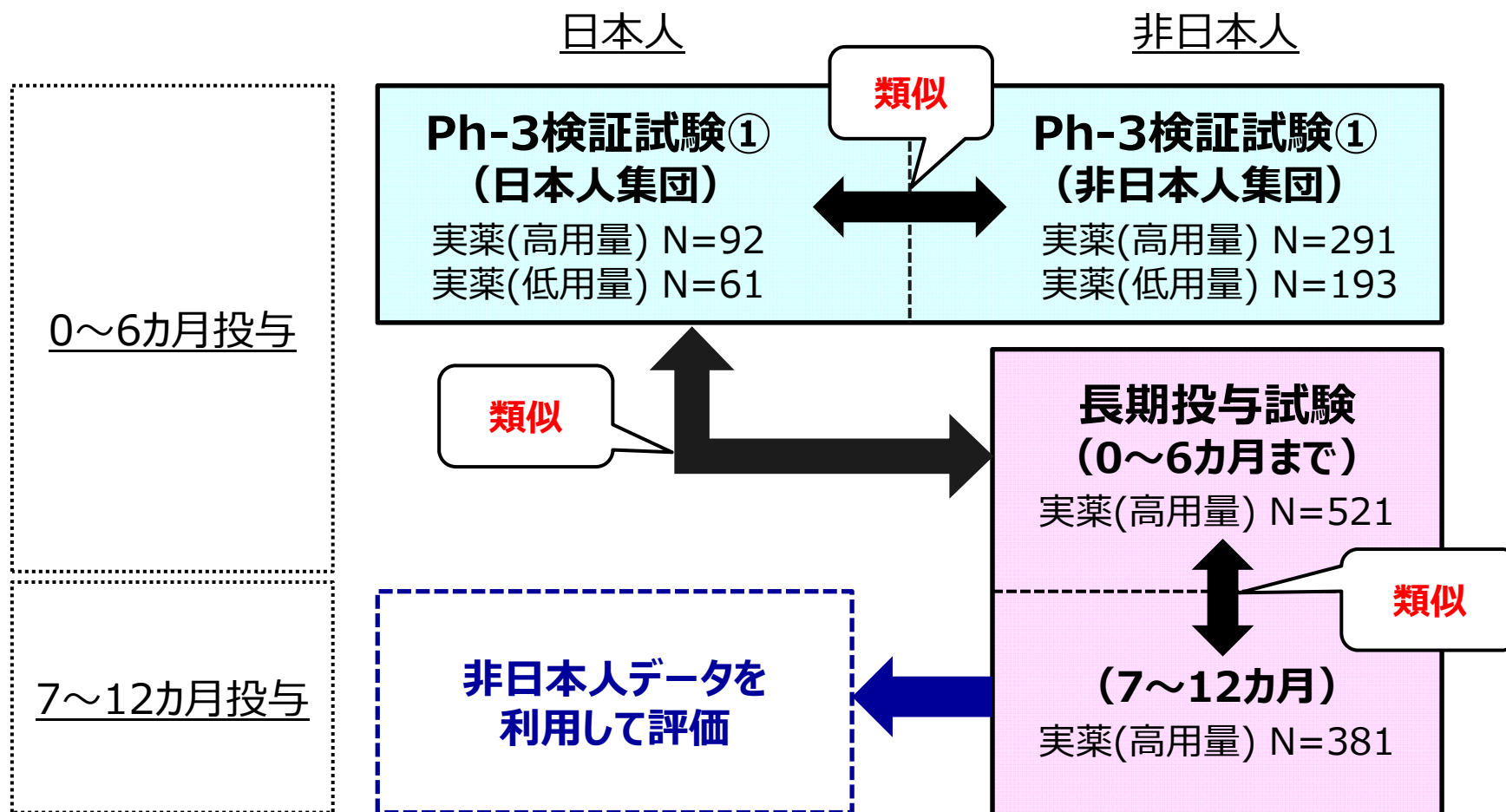


試験デザイン（長期投与試験）

- ▶ 参加国： 米国はじめ15カ国（日本は不参加）
- ▶ 目標症例数：750例 [実薬（高用量）：プラセボ = 2：1]



日本人での長期投与時の安全性評価の流れ



日本人と非日本人のAE発現率 (%) [0~6カ月]

	日本人			非日本人	
	実薬(低用量) N=61	実薬(高用量) N=92	プラセボ N=94	実薬(高用量) N=521	プラセボ N=258
AE発現率	60.7	64.1	46.8	59.9	54.7
重症度別					
軽度	49.2	56.5	42.6	18.2	17.1
中等度	9.8	6.5	2.1	21.5	20.2
重度	0.0	1.1	1.1	5.8	3.9

- ▶ AEの発現率・重症度は、両集団で同程度
- ▶ 日本人集団で非日本人集団より発現率が高かった器官別大分類のAEはほとんどが軽度で、安全性上問題とならない

長期投与試験（非日本人）におけるAE発現率（%） [0~6 vs 7~12カ月]

	0~6カ月		7~12カ月	
	実薬(高用量) N=521	プラセボ N=258	実薬(高用量) N=381	プラセボ N=186
AE発現率	59.9	54.7	49.1	44.6
重症度別				
軽度	18.2	17.1	12.3	13.4
中等度	21.5	20.2	16.0	15.1
重度	5.8	3.9	4.2	2.7

- ▶ 6カ月以降の投与継続による安全性上の問題はない
 - AE発現率に増加はみられなかった
 - 新たに高頻度で発現するAEや安全性上懸念となるAEはなかった
 - 重度のAEの発現率は減少した

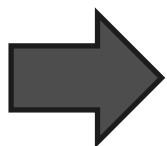
まとめと考察： 長期投与データ（12か月間）として海外データを利用した事例

領域／品目の特性

- 長期投与（12カ月）データの必要性
- 民族的要因による影響の受けにくさ

グローバル開発戦略

- 開発早期から国際共同治験
- Ph-3で安全性に差異が出た場合・・・



海外データの利用を含む柔軟な開発戦略