

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～

2015年11月24日

JPMA/PhRMA/EFPIA/PMDA共催ワークショップ

大塚製薬株式会社 新薬開発本部
原 純子

本事例の背景

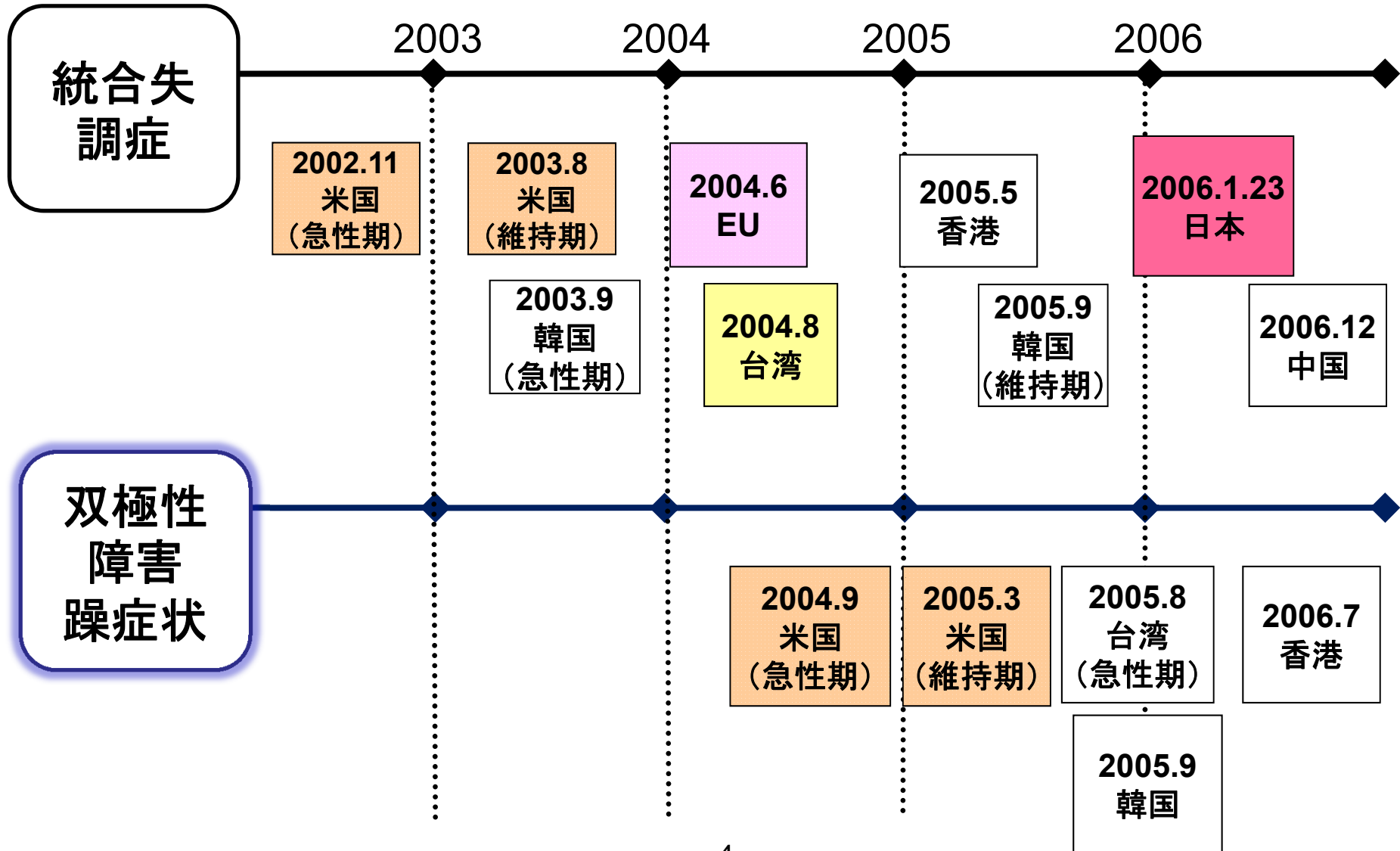
- 非定型抗精神病薬 エビリファイ錠
一般名 アリピプラゾール
- 2006年「統合失調症」承認
- 「双極性障害そう症状」で効能追加を計画
- 対面助言2007年
- 申請 2011年1月
- 承認 2012年1月
- 新薬審査第三部

非定型抗精神病薬 適応症(2015)

日本では、2006年当時、非定型抗精神病薬で双極性障害で適応をもつ薬剤はなかった

非定型 抗精神病薬	海外/ 国内	Schizophrenia	Bipolar Disorder	Major Depressive Disorder
Aripiprazole	US	○	○	○
	Japan	○	○	○
Olanzapine	US	○	○	○
	Japan	○	○	×
Quetiapine	US	○	○	○
	Japan	○	×	×
Risperidone	US	○	○	×
	Japan	○	×	×
Paliperidone	US	○	×	×
	Japan	○	×	×
Clozapine	US	○	×	×
	Japan	○	×	×

アリピプラゾールの主な承認状況



試験計画時の背景

- 統合失調症では海外60カ国以上、双極性障害は20カ国以上で、すでに販売されている。
- 統合失調症において、日本及び海外の有効性及び安全性に大きな違いはない
- 双極性障害の有効性及び安全性に関する海外承認データがある
- 計画当時、日本では双極性障害のそう病患者の来院数は少なく、検証試験と同時に長期投与試験を実施することは困難

治験相談結果の概要

■ 検証試験

- アジア国際共同試験を実施
(実施国: 日本、中国、台湾、フィリピン、マレーシア、インドネシア)
- 日本人被験者を全体の30%以上登録

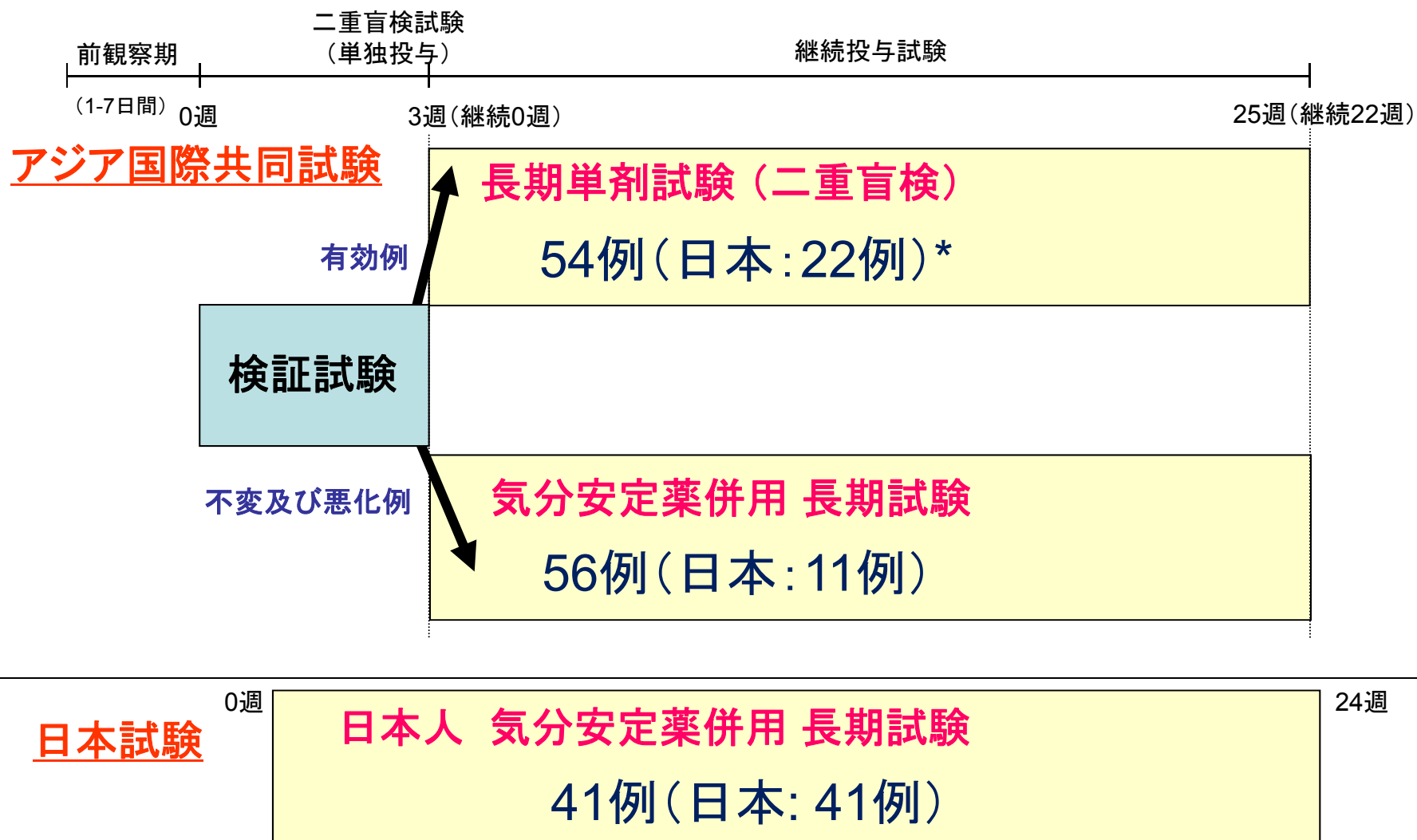
■ 長期試験

- 継続投与試験(計24週間)
 - 単独投与長期試験
 - 気分安定薬併用試験
- 日本人長期投与試験(24週間)
 - 気分安定薬併用長期投与試験 30例

疾患特性について

双極性障害は躁症状とうつ症状が周期的に循環する経過をたどるものであり、本申請では双極性障害の躁症状のみに対する有効性及び安全性が示されたものであることから、躁症状が改善した場合には、漫然と投与しないよう注意喚起し、本剤の適正使用を推進することが重要であると考え

試験全体像と登録症例数



長期投与試験の症例数

	全体症例数	日本人症例数
長期単剤試験 (031-06-004)	54	22 (41%)
気分安定薬併用長期試験 (031-06-005, 031-07-001)	97	52 (54%)
合計	151	74

長期投与時の有害事象 試験全体と日本人での比較

長期単剤試験

項目	日本		全体	
	例数	(%)	例数	(%)
アリピプラゾール 対象例数	22		54	
有害事象	22	(100.0)	53	(98.1)
重篤な有害事象	5	(22.7)	7	(13.0)
投与中止に至った有害事象	5	(22.7)	9	(16.7)
副作用	17	(77.3)	39	(72.2)
重篤な副作用	1	(4.5)	2	(3.7)
投与中止に至った副作用	2	(9.1)	5	(9.3)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)

気分安定薬 併用長期試験

項目	日本		全体	
	例数	(%)	例数	(%)
アリピプラゾール群 対象例数	52		97	
有害事象	51	(98.1)	86	(88.7)
重篤な有害事象	4	(7.7)	6	(6.2)
投与中止に至った有害事象	12	(23.1)	14	(14.4)
副作用	47	(90.4)	77	(79.4)
重篤な副作用	3	(5.8)	4	(4.1)
投与中止に至った副作用	11	(21.2)	12	(12.4)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)

長期投与に関するまとめ

- 単剤長期投与54例のうち、日本人は22例
- 気分安定薬併用長期投与97例のうち、日本人は52例
- 単剤投与時及び併用投与時のいずれの安全性も、日本人と試験全体では大きく異なるものではなかった

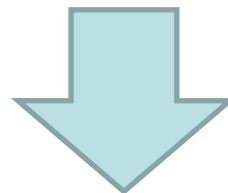


アリピプラゾールの長期投与時の安全性を、試験全体の症例で総合的に分析し、大きな懸念はないことを確認することができた

500例・1年間観察の特定使用成績調査の実施

この事例から考えられること

- 海外の複数国ですでに承認され、日本ではドラッグラグがおきていた
- 大きな海外データベースがあり、アジア諸国で内因性及び外因性要因も大きな差異はない
- 日本では来院数が少ないため、アジア国際共同治験を実施した
- 国内患者さんに早く薬剤を届ける必要がある



アジア国際共同治験の結果が海外の結果と大きな違いがないなら、長期安全性は海外データを参照した開発計画の可能性を前向きに検討