

# 喘息治療薬FF/VI開発における 国内長期投与試験の例数

## 事例紹介②

～ 企業提案が了承されなかった事例 ～

2015年11月24日  
グラクソ・スミスクライン(株)  
開発本部 医薬開発部門  
呼吸器領域開発室 室長  
大川 育利

# Disclosure

---



- Yasutoshi Okawa is an employee of GlaxoSmithKline K.K. (GSK)
- The case in this presentation is based on the experience in the GSK company but the message discussed is purely from my personal view

# レルベア100エリプタ14吸入用

## レルベア200エリプタ14吸入用



ブリスター中にビランテロールトリフェニル酢酸塩(VI)/フルチカゾンフランカルボン酸エステル(FF)を40 $\mu$ g(ビランテロールとして25 $\mu$ g)/100 $\mu$ g又は40 $\mu$ g(ビランテロールとして25 $\mu$ g)/200 $\mu$ g含有する定量式吸入用散剤

### 【適応症】

気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)

### 【用法・用量】

通常、成人にはレルベア100 エリプタ1 吸入(ビランテロールとして25 $\mu$ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして100 $\mu$ g)を1 日1 回吸入投与する。

なお、症状に応じてレルベア200 エリプタ1 吸入(ビランテロールとして25 $\mu$ g 及びフルチカゾンフランカルボン酸エステルとして200 $\mu$ g)を1 日1 回吸入投与する。

- 申請区分 新有効成分を配合した新医療用配合剤
- 審査部 新薬審査第4部 6-1分野
- 申請:2012年9月25日 承認:2013年9月20日



1日2回

アドエア  
シムビコート

長時間作用性

1日1回

レルベア

ICS/LABA (Fluticasone propionate/Salmeterol)  
ICS/LABA (Budesonide/Formoterol)

ICS/LABA (FF/VI)  
(Fluticasone furoate/Vilanterol)

- いずれも新有効成分である長時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)と吸入ステロイド薬(ICS)を配合した新医療用配合剤
- 気管支喘息の長期管理薬として既承認のアドエアの1日2回投与に対して1日1回の投与を可能にした薬剤
- ガイドライン上でアドエアと同様の位置付け
- 新規吸入器(エリプタ)による利便性の向上

## 2回の対面助言を実施し、開発戦略を確認

### ◆対面助言1(医薬品第Ⅰ相試験開始前相談)

- ✓本邦における第Ⅱ相試験の用量と試験計画の妥当性
- ✓本剤の臨床データパッケージを構築することについて

### ◆対面助言2(医薬品第Ⅱ相試験終了後相談)

- ✓**臨床開発データパッケージ全体の妥当性**
  - 本剤の用量(各配合単剤の用量)について
  - 本剤およびFF単剤の臨床開発データパッケージ全体について
- ✓最終製剤のPKデータ

# Key Clinical Data Package (承認申請時)



Ph	LABA単剤 (VI)		ICS単剤 (FF)		FF/VI (配合剤)	
	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian	Japanese	Caucasian
II		Dose Ranging Study  QD vs BD Study		Dose Ranging Study  QD vs BD Study		
III		Japanese pts #=50	Pivotal efficacy study and safety study (low-dose: 12wks)			
		Japanese pts #=36	Pivotal efficacy study and safety study (high-dose: 24wks)			
		Japanese pts #=62	Exacerbation study (low-dose: ~76wks)			
		FF/VI 100: 32 pts				
		Efficacy and safety study VI, SLM vs placebo  Long-term safety study (52wks) FF 100: 90 pts	Efficacy and safety study FF, FP vs placebo  Long-term safety study (52wks) FF/VI 100: 60 pts FF/VI 200: 93 pts	Efficacy and safety study FF/VI vs Adair  Long-term safety study FF/VI 100: 201 pts FF/VI 200: 202 pts  HPA axis study		

## 日本における長期投与試験(案)

Run-in (2weeks)	Treatment period (52weeks)	Follow up (2weeks)
Cohort A	FF/VI 200/25 µg (n=50)	
Cohort B	FF/VI 100/25 µg (n=50)	
Cohort C	FF 100 µg (n=80)	

日本人長期投与症例数:

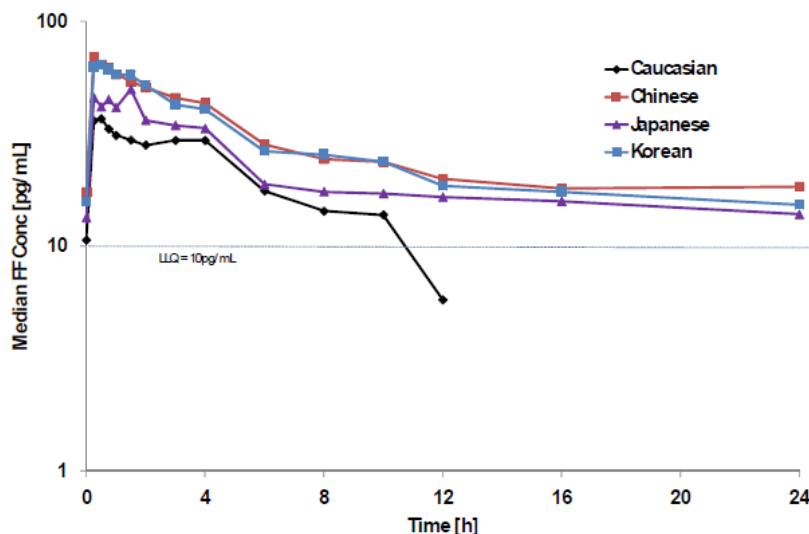
試験	FF単剤	FF/VI 100/25µg	FF/VI 200/25µg
国際共同治験	30	30	-
<b>国内長期試験</b>	<b>80</b>	<b>50</b>	<b>50</b>
合計	110	80	50

# 血漿中ICS (FF) のEthnicity Study



健康被験者にFFの800 $\mu$ gを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中FFのPKパラメータ

パラメータ (単位)	白人 N=19		中国人 N=20		日本人 N=20		韓国人 N=20	
	n	幾何平均値 (95% CI)	n	幾何平均値 (95% CI)	n	幾何平均値 (95% CI)	n	幾何平均値 (95% CI)
Cmax (pg/mL)	18	118 (99.6, 141)	20	181 (146, 225)	20	164 (144, 186)	20	206 (181, 234)
tmax (h)	18	0.63 (0.25-2.00)	20	0.75 (0.25-4.00)	20	0.50 (0.00-1.00)	20	0.50 (0.25-1.50)
AUC(0-24) (pg.h/mL)	18	1203 (947, 1528)	20	1989 (1630, 2428)	20	1817 (1546, 2136)	20	2093 (1841, 2380)
t <sub>1/2</sub> (h)	15	25.5 (22.6, 28.8)	19	32.5 (30.7, 34.5)	19	30.6 (27.6, 33.9)	20	27.0 (25.2, 28.9)



健康被験者にFFの200 $\mu$ gを1日1回7日間吸入投与したときの血漿中FF濃度推移(中央値)



- これまでのデータから日本人が外国人と比較してICSの曝露量が高いことが判明しており安全性について慎重に検討する必要がある
- 100/25 µg製剤と同程度に200/25 µg製剤の長期安全性症例数を確保することが望ましい

日本人長期投与試験での200/25 µg製剤の症例数を積増すことが望ましい

➡ 【GSK回答】 以下のとおり高用量群30症例増加することを考慮

試験	FF単剤	FF/VI 100/25µg	FF/VI 200/25µg
国際共同試験	30	30	-
国内長期試験	80	50	<b>50 → 80</b>
合計	110	80	<b>50 → 80</b>

- ICS

肺炎/副腎皮質機能/骨/眼障害

- LABA

心血管系有害事象/過敏症/カリウムへの作用

→いずれも、国内外喘息併合データより解析

- 臨床試験における日本人喘息患者の評価例数は限られていることから、肺炎を含むICSに関連する有害事象、 $\beta_2$ 刺激薬に関連する有害事象、高用量投与時及び長期投与時の安全性、高齢患者における安全性等について、さらに情報収集する必要があると考える  
また、本剤を含むLABA含有製剤の喘息関連死等の発現リスクについても、引き続き検討が必要と考える
- 観察期間を1年、目標症例数を1200例とする長期特定使用成績調査を実施し、ステロイドの全身性副作用、 $\beta_2$ 受容体刺激薬に関連する副作用を重点調査項目として、高用量投与時及び長期投与時の安全性等を検討することを審査時に説明し、受け入れられた

## 日本人長期投与試験から得られた知見は限定

- 開発初期より機会をとらえて積極的に開発計画を対面助言で相談
- 開発計画策定に関して考慮していること
  - 早期から国際共同治験に参加を考慮
  - 可能な限り海外と協調し、国際共同治験を最大限に利用
  - 日本における有効性・安全性の評価は海外と一貫性をもって説明
- 適切に製造販売後調査・試験を実施し、臨床現場に有益な情報を届ける

**意義のある臨床試験を実施し、充実したRMPを遂行していくことが重要**

