

申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ  
ー臨床薬理領域の電子データについてー



# 電子データ提出範囲の事例検討 イグザレルト錠(新有効成分含有医薬品)

---

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
次世代審査等推進室  
佐藤 正延

# はじめに

---

- 本事例検討は、臨床薬理領域の電子データの提出範囲の考え方に対する理解を深めるため、既承認品目を題材としたケーススタディーです。
- 想定される電子データの利用に言及しますが、本品目の実際の審査を解説するものではありません。

# 品目情報

販売名 イグザレルト錠10 mg、同錠15 mg

一般名 リバーロキサバン

申請者 バイエル薬品株式会社

承認年 2012年

効能・効果

非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制

用法・用量

通常、成人にはリバーロキサバンとして15 mgを1日1回食後に経口投与する。なお、腎障害のある患者に対しては、腎機能の程度に応じて10 mg1日1回に減量する。

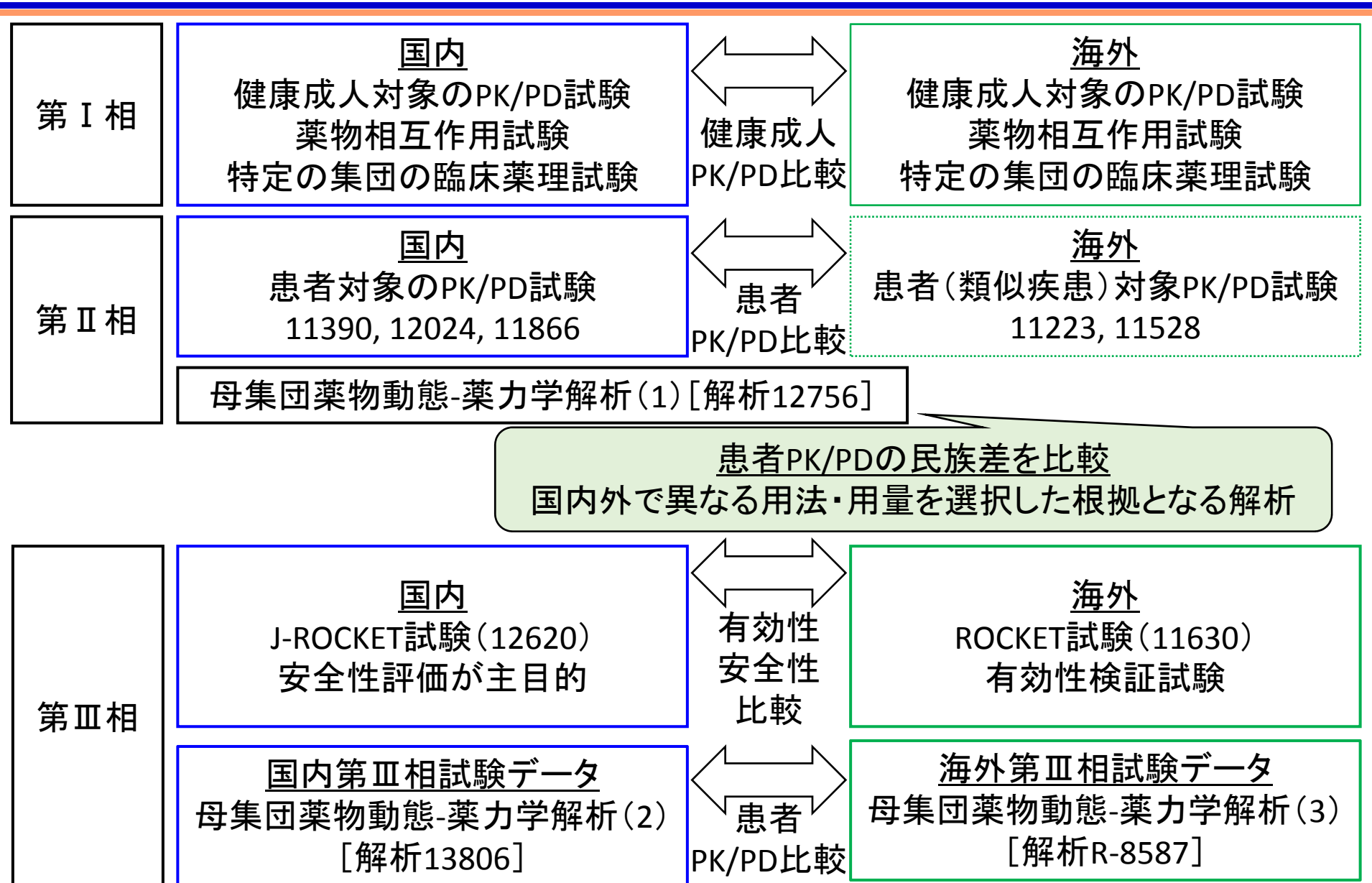
用法・用量  
(米国)

20 mg 1日1回投与、中等度～重度の腎障害(クレアチンクリアランス15～50mL/min)患者には15mg 1日1回投与

本品目に関して電子データの利用時に想定される論点の例

- ① 国内外で用法・用量が異なるが、PK/PDの観点から用法・用量の違いが妥当なのか。
- ② 本薬はCYP3Aで代謝される。CYP3A阻害剤/誘導剤との併用時の注意点は。
- ③ 抗血小板薬、他の抗凝固薬併用時の注意点は。

# 臨床データパッケージ



# PK/PDの国内外差の検討～健康成人～

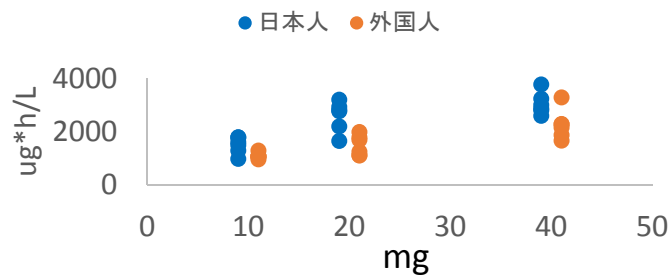
## 電子データ提出対象となる試験

	国内	海外
第 I 相	健康成人単回投与 (11126) 健康高齢単回投与 (11325) 健康成人反復投与 (11127)	健康成人単回投与 (10842) 健康高齢単回投与 (11529) 健康成人反復投与 (10847)

PMDA

電子データ利用例

投与量別のAUCの分布



✓ 薬物動態パラメータの分布の確認

検討内容例

- 民族差の検討
- 単回投与時の線形性
- 反復投与時の蓄積性

第 I 相

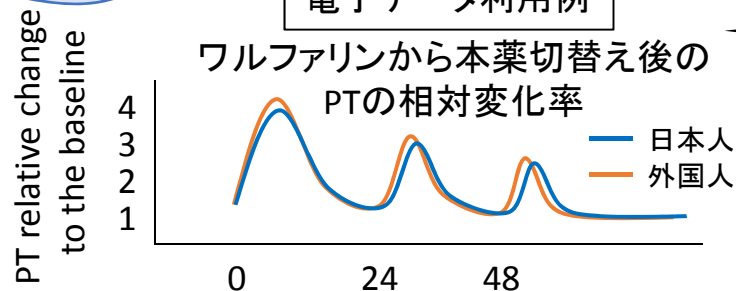
国内: ワルファリンから切替え (14883)

海外: ワルファリンから切替え (10849)

PMDA

電子データ利用例

ワルファリンから本薬切替え後のPTの相対変化率



✓ 各種薬力学的パラメータ推移の図示

検討内容例

- 民族差の検討
- 薬力学指標の推移 (反応性)

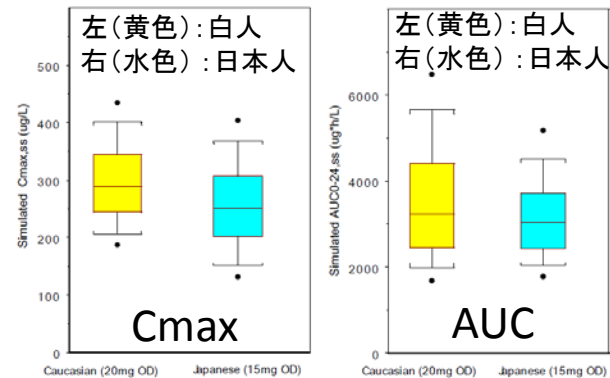
# PK/PDの国内外差の検討～患者～

## 電子データ提出対象となる解析

第Ⅱ相

母集団薬物動態-薬力学解析(1) [解析12756]

公開CTDより



日本人患者に15 mg、白人患者に20 mg 1日1回投与  
AUC 及びCmax(シミュレーション値)の比較

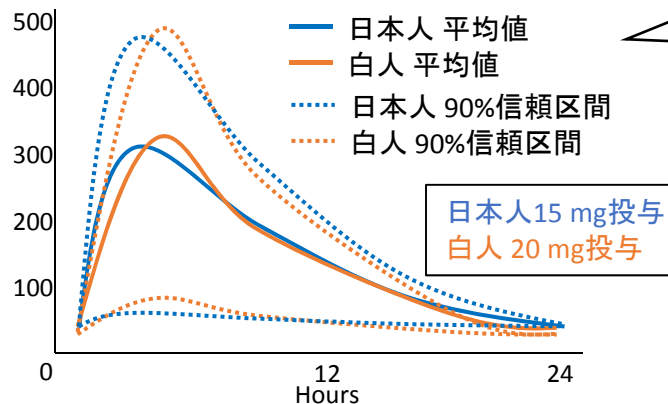
本母集団解析結果に基づき、  
国内第Ⅲ相試験の用法用量を  
15 mg 1日1回に設定

⇒民族差を検討した母集団解析、及び第Ⅲ相試験の用法・用量の設定根拠となった母集団解析に該当する。

PMDA

電子データ利用例

患者における推定血漿中濃度推移



✓ 血中濃度推移を、日本人と白人で重ねて図示して確認

検討内容例

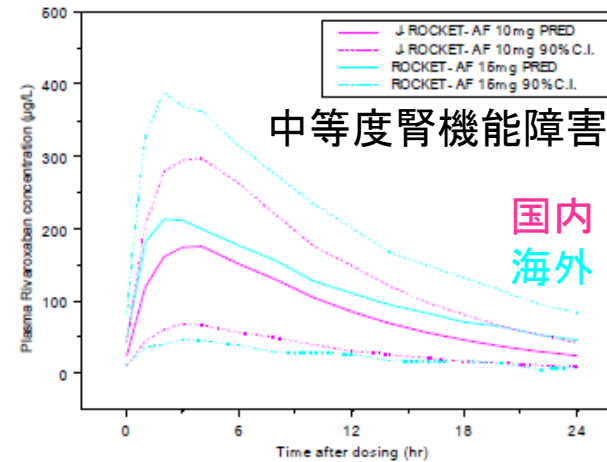
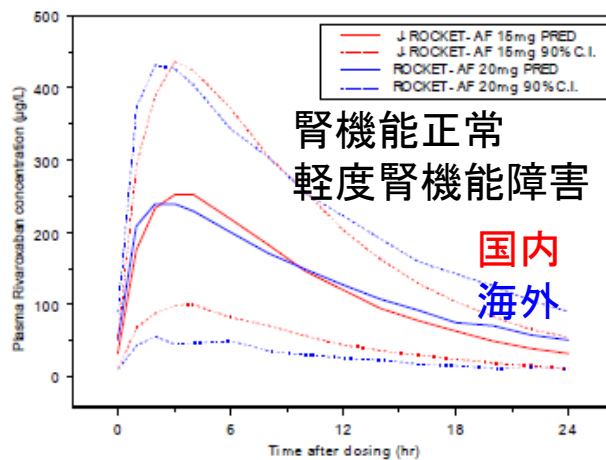
- 民族差の検討
- 第Ⅲ相試験の用法・用量の設定根拠の適切性の確認

# PK/PDの国内外差の検討～患者～

## 電子データ提出対象となる解析

第Ⅲ相	<p align="center"><u>国内</u></p> <p align="center">母集団薬物動態-薬力学解析(2) [解析13806]</p>	<p align="center"><u>海外</u></p> <p align="center">母集団薬物動態-薬力学解析(3) [解析R-8587]</p>
-----	--	---

公開CTDより

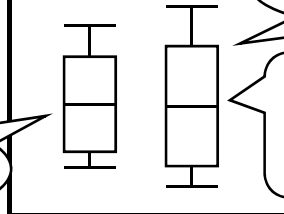


⇒ 民族差を検討した母集団解析、及び検証試験データを含む母集団解析に該当する。

PMDA

電子データ利用例

AUC



腎機能正常  
15mg

中等度腎機能障害  
10mg

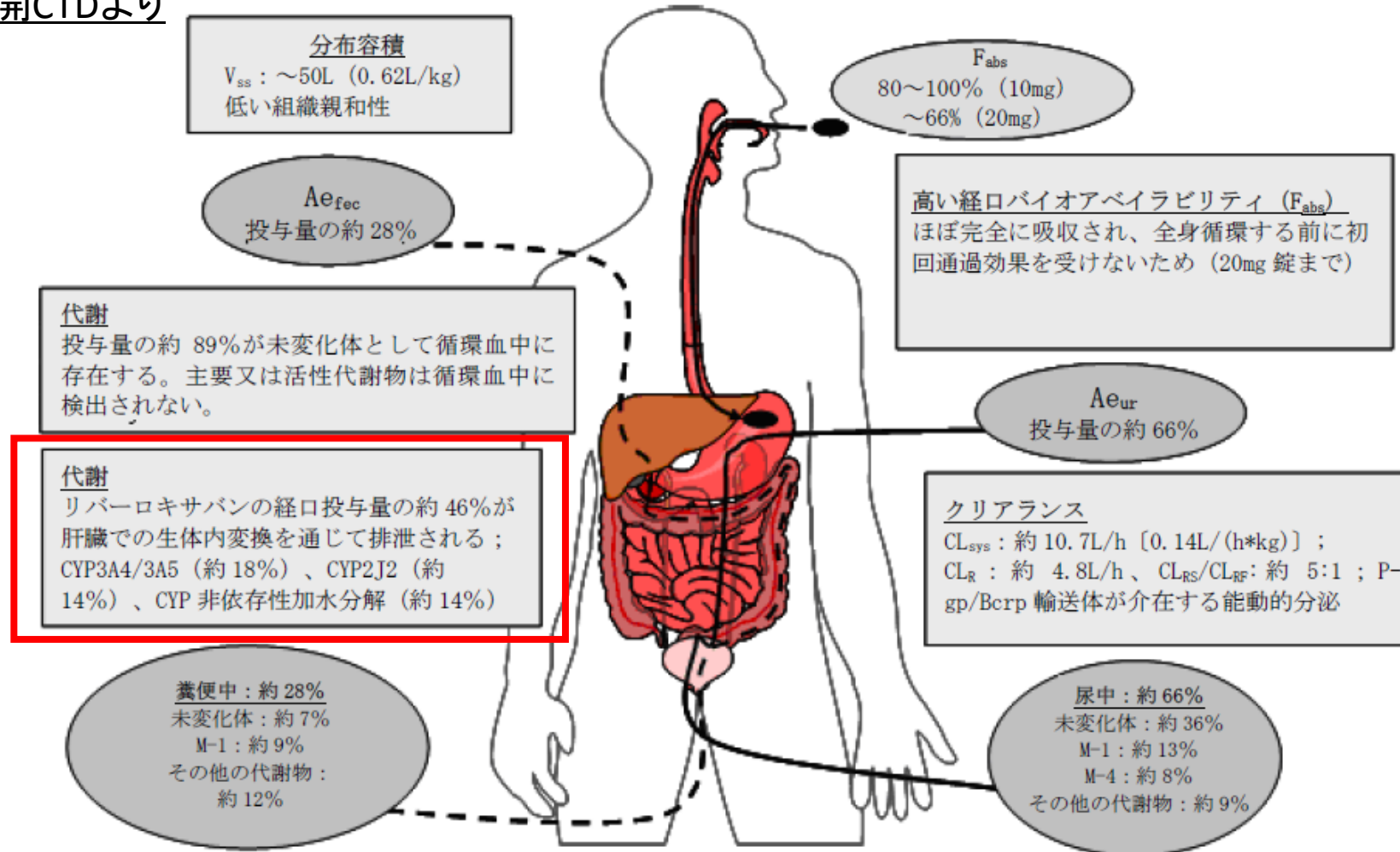
✓ 特定の集団の  
AUCの比較

検討内容例

- 民族差の検討
- 薬物動態に影響を及ぼす因子の把握
- 用量調節の必要性の検討

# 薬物動態学的特徴

## 公開CTDより



CYP3Aを介した薬物相互作用試験を中心に、  
薬物動態学的薬物相互作用試験を13試験実施



着色した試験は  
提出が必要

# 薬物動態学的薬物相互作用試験

	AUC比[90%信頼区間]	Cmax比[90%信頼区間]
吸収過程における薬物相互作用		
ラニチジン併用	1.01 [0.85-1.20]	<b>1.08 [0.77-1.50]</b>
制酸剤併用	0.95 [0.83-1.08]	<b>0.87 [0.73-1.03]</b>
オメプラゾール併用	1.01 [0.95-1.07]	0.94 [0.86-1.02]
代謝・排泄過程における薬物相互作用		
ミダゾラム併用	本薬: 1.01 [0.92-1.12] <b>ミダゾラム: 0.89 [0.75-1.05]</b>	<b>本薬: 0.88 [0.72-1.07]</b> <b>ミダゾラム: 1.00 [0.73-1.40]</b>
ジゴキシン併用	本薬: 0.90 [0.83-0.97] ジゴキシン: 1.08 [0.97-1.20]	本薬: 1.00 [0.85-1.14]
アトルバスタチン併用	本薬: 0.99 [0.91-1.08] アトルバスタチン: 1.01 [0.93-1.10]	本薬: 0.98 [0.89-1.07] アトルバスタチン: 1.03 [0.88-1.20]
ケトコナゾール 200 mg 併用	<b>1.82 [1.6-2.1]</b>	<b>1.53 [1.27-1.85]</b>
ケトコナゾール 400 mg 併用	<b>2.58 [2.36-2.82]</b>	<b>1.72 [1.61-1.83]</b>
リトナビル併用	<b>本薬: 2.53 [2.34-2.74]</b> リトナビル: 0.99 [0.81-1.20]	<b>本薬: 1.55 [1.41-1.69]</b> <b>リトナビル: 1.06 [0.86-1.30]</b>
エリスロマイシン併用	<b>1.34 [1.23-1.46]</b>	<b>1.34 [1.21-1.48]</b>
クラリスロマイシン併用	<b>1.54 [1.44-1.64]</b>	<b>1.40 [1.30-1.52]</b>
リファンピシン併用	<b>0.51 [0.48-0.55]</b>	<b>0.78 [0.67-0.87]</b>
フルコナゾール併用	<b>1.42 [1.29-1.56]</b>	<b>1.82 [1.12-1.47]</b>

本薬が併用薬に及ぼす影響及び併用薬が本薬に及ぼす影響ともに、  
薬物動態パラメータの幾何平均比の90%信頼区間が  
**0.8-1.25の範囲外の試験は提出対象。**

着色した試験は  
提出が必要

# 薬力学的薬物相互作用試験

## 抗血小板薬、他の凝固薬併用時の薬力学的薬物相互作用

	併用薬	試験結果(一部抜粋)
抗凝固薬	ワルファリンからの切替え(日本人)	PTのピーク値の上昇
	ワルファリンからの切替え(外国人)	PTのピーク値の上昇
	ワルファリン(外国人)	PTのピーク値の上昇
	エノキサパリン	抗第Xa因子活性の増加
抗血小板薬	アスピリン	出血時間の延長
	クロピドグレル	出血時間の延長
	クロピドグレル(レスポンドー対象)	出血時間の延長
NSAIDs	ナプロセキン	出血時間の延長

- 薬力学的薬物相互作用について、PKの基準とは異なり、影響の有無を判断する基準がない。
- 申請時添付文書の重要な基本的注意や併用注意に記載の根拠となった上記の全ての試験が提出対象。

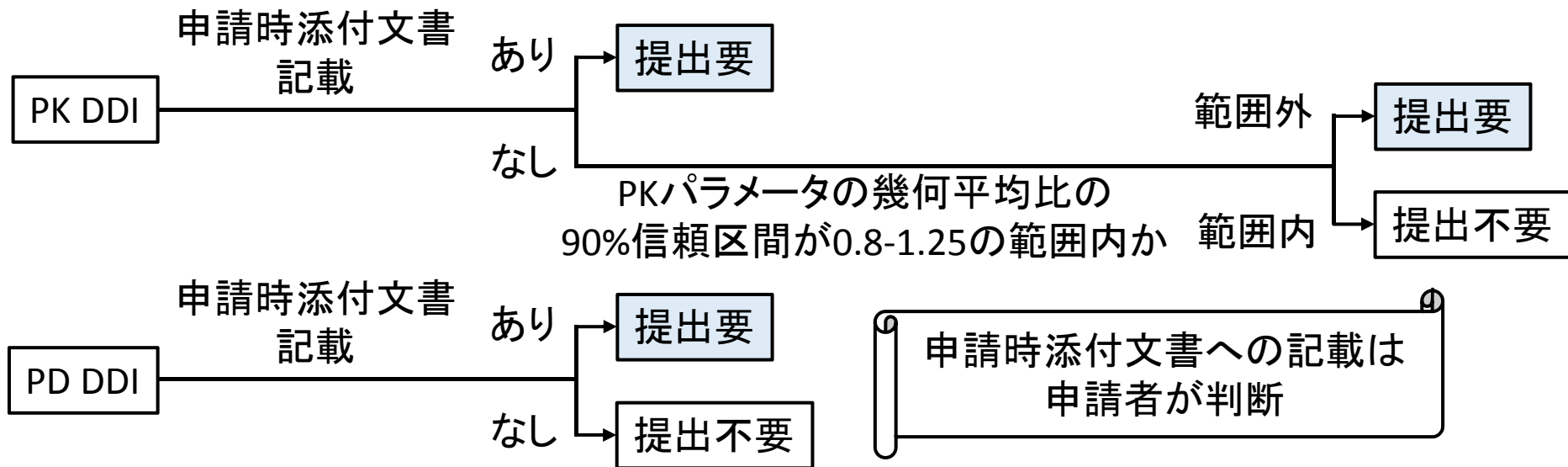
PMDA

薬物動態学的薬物相互作用、薬力学的薬物相互作用ともに、被験者毎のデータを図示する等して、用量調節の必要性や注意喚起の適切性について、審査時に詳細に検討します。

# 本品目に関して寄せられた質問

Q1: 薬物動態学的薬物相互作用試験、薬力学的相互作用試験の提出の判断の仕方を解説してください。

A: 以下のフローを参考に提出の要否を判断してください。



Q2: Q1に基づくと、薬物相互作用等を検討した臨床薬理試験では試験開始前に提出対象となるか判断できません。試験開始前の時点でCDISC標準への対応を準備しておくべきでしょうか。

A: 当該臨床試験の計画時点でCDISC標準へ対応することを推奨します。

申請時電子データ提出にかかる実務担当者のためのワークショップ  
ー臨床薬理領域の電子データについてー



# 電子データ提出範囲の事例検討 ベルソムラ錠(新有効成分含有医薬品)

---

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
次世代審査等推進室  
佐藤 正延

# はじめに

---

- 本事例検討は、臨床薬理領域の電子データの提出範囲の考え方に対する理解を深めるため、既承認品目を題材としたケーススタディーです。
- 想定される電子データの利用に言及しますが、本品目の実際の審査を解説するものではありません。

# 品目情報

販売名

ベルソムラ錠15 mg、同錠20 mg

一般名

スボレキサント

申請者

MSD株式会社

承認年

2014年

効能・効果

不眠症

用法・用量

通常、成人にはスボレキサントとして1日1回20 mgを、高齢者には1日1回15 mgを就寝直前に経口投与する。

用法・用量  
(米国)

患者にとっての最小有効量を使用すること。ベルソムラの推奨用量は10 mg であり、起床予定時間の7時間前までに、1日1回を就寝前30分以内に投与すること。10 mg の忍容性が良好であるが効果が不十分の場合、増量が可能である。ベルソムラの最大推奨用量は1日1回20 mg とする。

## 本品目に関して電子データの利用時に想定される論点の例

- ① 国際共同試験や海外第Ⅲ相試験の利用にあたり薬物動態の民族差の有無
- ② 食事の影響の有無と含量違い製剤の生物学的同等性(生物薬剤学に関する論点)
- ③ 特定の集団における用量調節の必要性や注意喚起の必要性
- ④ 本薬投与時における使用上の注意の内容

# 臨床データパッケージ

## 国内

## 海外

第 I 相	健康成人対象のPK試験 (計2試験)	健康成人対象のPK/PD試験 薬物相互作用試験 特定の集団の薬物動態試験 安全性を評価した臨床薬理試験 (計29試験)
第 II 相	国際共同試験: 用量反応試験(006試験)	
第 III 相	国際共同試験: 有効性検証及び長期投与試験(028試験)	
	有効性検証試験(028及び029)は 高用量群40 mg(高齢者は30 mg)、 低用量群20 mg(高齢者は15 mg)の 2用量で実施。	有効性検証試験(029試験) 長期安全性試験(009試験)
	曝露反応解析(血中濃度-有効性解析、血中濃度-安全性解析) 血中濃度と曝露量の関係の解析	

# 薬物動態学的特徴

## 吸収

- 吸収は比較的速やかかつ良好( $T_{max}$ は2時間、絶対バイオアベイラビリティは0.37-0.82)
- 高脂肪食又は低脂肪食の食後投与で、 $T_{max}$ は1~1.5時間遅延。

## 分布

- 広範囲の組織に分布(分布容積は48.6L)

入眠効果の発現  
が遅れるおそれ  
がある。

## 代謝

- 主にCYP3Aによって代謝される。

## 排泄

- 未変化体の尿中排泄率は1%未満であり、主に代謝によって消失。



# PKの国内外差の比較

## 電子データ提出対象となる試験

国内

海外

健康成人単回投与(005)  
4~100 mg

健康成人単回投与(001)  
4~120 mg

検討内容例 単回投与時の薬物動態の民族差検討

健康成人反復投与  
シミュレーション(?)

健康成人反復投与(003)  
10~100 mg

検討内容例

蓄積性等を確認し、反復投与時の比較ができないことが問題にならないかの検討

反復投与時の国内外のPKの類似性の考察に、本試験成績を用いる場合には提出対象となる。

## 電子データ提出対象とはならない試験

TQT試験を実施するための高用量の安全性を確認する試験であり、本試験成績から、薬物動態の民族差の検討はしないと考えられるため。

健康成人高用量単回投与(011)  
120~240 mg

# 生物薬剤学試験

## 電子データ提出対象となる試験

食事の影響試験(042): 国内試験、標準的朝食  
食事の影響試験(020): 海外試験、高脂肪食

両試験ともに  
食事の影響あり

042試験及び020試験はそれぞれ異なる食事条件(高脂肪食、低脂肪食)で実施されており、両試験ともに申請時添付文書で食事に関する注意の根拠とされている。

## 第Ⅲ相試験製剤の含量違い製剤のBE試験(051)

第Ⅲ相試験を40 mg群(高齢者30 mg)、20 mg(高齢者15 mg)で実施。  
第Ⅲ相試験成績を評価する上で、含量違い製剤のBEが示されていることが重要。

## 電子データ提出対象とはならない試験

開発初期製剤と後期の製剤のPK比較試験(007)  
錠剤硬度が薬物動態に及ぼす影響(041)

開発途中で用いられた製剤間のバイオアベイラビリティ比較試験や製剤のPK特徴を検討するためのバイオアベイラビリティ比較試験は提出不要。

着色した試験は  
提出が必要

## 内因性要因の検討をした試験

### 年齢、肝機能障害、腎機能障害の影響を検討する試験

外国人高齢者単回投与試験(004)	試験に非高齢者は含まれておらず、試験内での比較はできないが、高齢者では非高齢者よりも高い曝露量を示す。
外国人高齢者反復投与試験(027)	
肝機能障害の影響試験(017)	中等度肝機能障害 AUC比1.03 [0.74-1.43], Cmax比0.94 [0.68-1.29]
腎機能障害の影響試験(023)	重度腎機能障害 AUC比1.22 [0.93-1.60], Cmax比1.15 [0.98-1.34]

- 高齢者で低い用量を設定した根拠となった004試験及び027試験は提出対象。
- 肝機能障害及び腎機能障害の影響試験(017及び023)は、薬物動態パラメータの幾何平均の比の90%信頼区間が、0.8-1.25からはずれているため、提出対象。
- 内因性要因の検討をした試験の提出の要否の考え方は、薬物相互作用試験の提出の要否の考え方と同様。

PMDA

被験者ごとのデータを図示するなどして、  
用量調節の必要性や注意喚起の適切性について、審査時に詳細に検討します。

# 主に安全性を評価した臨床薬理試験

アルコールとの相互作用(007)	申請時添付文書、相互作用、併用注意の項で注意喚起
慢性閉塞性肺疾患患者対象臨床薬理試験(032)	
閉塞性睡眠時無呼吸患者対象臨床薬理試験(036)	
高用量呼吸器安全性臨床薬理試験(040)	
夜間の安全性評価臨床薬理試験(021)	
薬物乱用試験(025)	
非高齢者自動車運転試験(035)	申請時添付文書、使用上の注意、重要な基本的注意の項で注意喚起
高齢者自動車運転試験(039)	

着色した試験は  
提出が必要

不眠症治療薬の用法・用量を検討する上で、  
近年重要視されている試験

- 主に安全性を評価した臨床薬理試験の提出は、申請時添付文書での注意喚起の必要性に基づいて判断。
- 特に本品目における自動車運転試験のように、用法・用量の設定に重要と考えられる試験は提出対象となる。

# 曝露反応解析

曝露反応解析(血中濃度-有効性解析、血中濃度-安全性解析)  
血中濃度と曝露量の関係の解析

⇒ 検証試験データを含む曝露反応解析は提出対象。また血中濃度について曝露量指標としての適切性を検討した解析も提出対象。

**PMDA**

10 mg  
20 mg  
30 mg  
40 mg

✓ 検討濃度範囲で一定の関係性はあるか

例: 高い用量で、関係が異なることはない?

**電子データ利用例**

非高齢者 臨床効果  
高齢者 臨床効果  
高齢者 有害事象  
非高齢者 有害事象

有害事象発現率

✓ 曝露反応関係の非高齢者と高齢者の比較(高用量? 低用量?)  
✓ 曝露量の指標を投与9時間後の血中濃度からAUCに変更した場合の曝露反応関係の確認

**検討内容例**

- 曝露量指標の適切性の確認
- 患者の曝露反応関係の把握
- 用量調節や注意喚起の必要性の検討

## 電子データ提出範囲の事例検討(その他)

- 抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験
  - 生理学的薬物速度論モデル解析
- 

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
次世代審査等推進室  
佐藤 正延

# 提出対象となる抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験の考え方

例: アイクルシグ錠15 mg (大塚製薬株式会社)

患者対象用量漸増試験	最大耐量(MTD)又は推奨用量を決定する。
健康成人対象PK試験	溶出挙動が異なる製剤ロット間のBE試験
	放射標識体ADME試験

## 提出対象となる試験

用法・用量設定の一部と考えられるものであって、通常、がん患者を対象に実施され、

- 次相の検討用量設定のため
- 患者での忍容性、安全性、薬物動態検討のため

等の目的で実施された第 I 相試験が該当。

## 提出は不要となる試験

- 抗悪性腫瘍剤の第 I 相試験であっても、
- 開発途中で用いられた製剤間のバイオアベイラビリティ比較試験
    - 薬物動態の特徴を検討するためのマスバランス試験
- 等は提出不要。

# 生理学的薬物速度論 (PBPK) モデル解析

例: ファリーダックカプセル 10 mg, 20 mg (ノバルティスファーマ株式会社)

## 臨床試験

- がん患者対象第 I 相試験 3 試験
- ケトコナゾール (CYP3A 阻害剤) との薬物相互作用試験

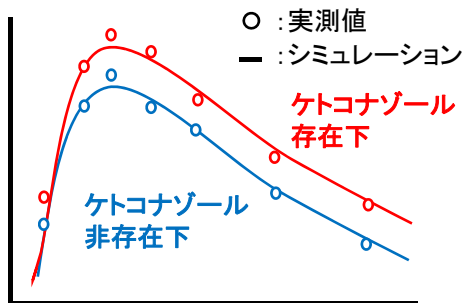
## シミュレーション

リファンピシン (CYP3A 誘導剤) との薬物相互作用試験

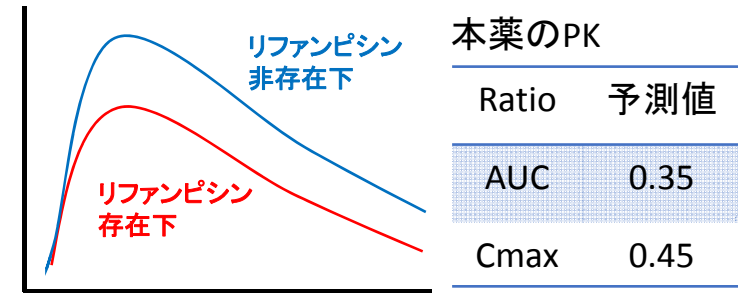
CYP3A 代謝が影響を受けた場合の PK をシミュレーションできる PBPK モデルを作成

CYP3A 代謝が誘導された場合の PK をシミュレーション

シミュレーション



Ratio	実測値	予測値
AUC	1.78	1.78
Cmax	1.62	1.71



Ratio	予測値
AUC	0.35
Cmax	0.45

- 薬物相互作用の予測に用いた PBPK モデル解析の電子データは提出対象。
- 相互作用薬及び被相互作用薬の両方のモデルの電子データを提出してください。

PMDA

- ✓ 感度分析によるモデルパラメータの適切性の検討
- ✓ Worst case scenario を想定したシミュレーションの実施など