

ロナセンテープ[®] 成人統合失調症

住友ファーマ株式会社
渡部 恵

ロナセンテープ

- ロナセンテープ（2019年承認取得）
 - ブロナンセリンのテープ製剤 ※経口剤は2008年発売
 - 日本のみで承認取得、適応症：統合失調症

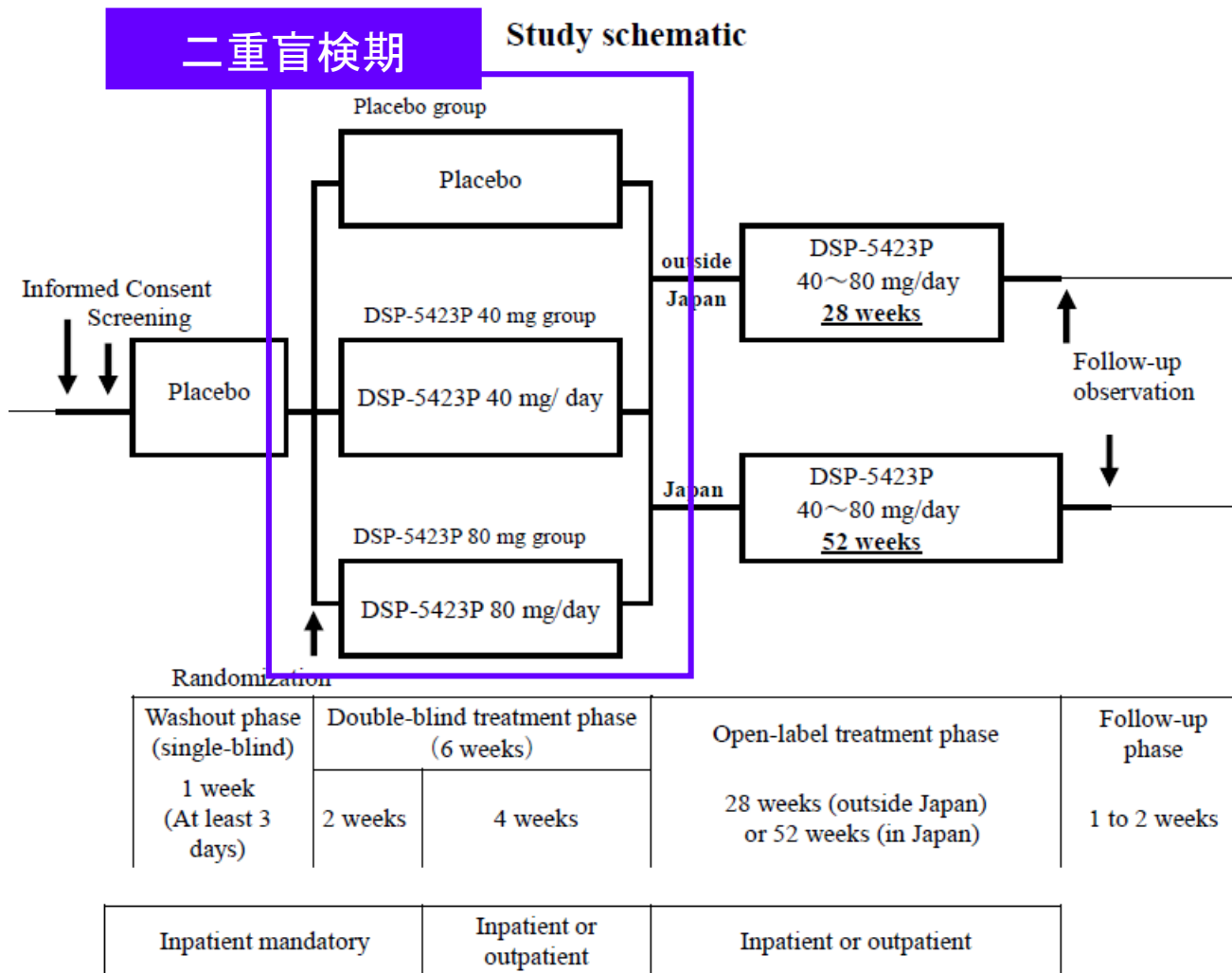
6. 用法及び用量
 通常、成人にはブロナンセリンとして 40mg を 1 日 1 回貼付するが、患者の状態に応じて最大 80mg を 1 日 1 回貼付することもできる。
 なお、患者の状態により適宜増減するが、1 日量は 80mg を超えないこと。
 本剤は、胸部、腹部、背部のいずれかに貼付し、24 時間ごとに貼り替える。

- 申請パッケージの概要（第2相以降の試験のみ）

Phase	試験番号 試験略名	試験デザイン	対象
第2相試験	D4904019 PET試験	10～60 mg群：ランダム化、非盲検、無対照 80 mg群：非盲検、無対照	統合失調症患者
第3相試験	D4904020 20試験	二重盲検治療期：ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較 非盲検治療期：非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者
	D4904040 40試験	非盲検、無対照、漸増漸減法	統合失調症患者

- D4904020：パッケージで唯一の国際共同治験
 - ・ 実施国・地域数：8（日本、中国、韓国、台湾、マレーシア、フィリピン、ロシア、ウクライナ）

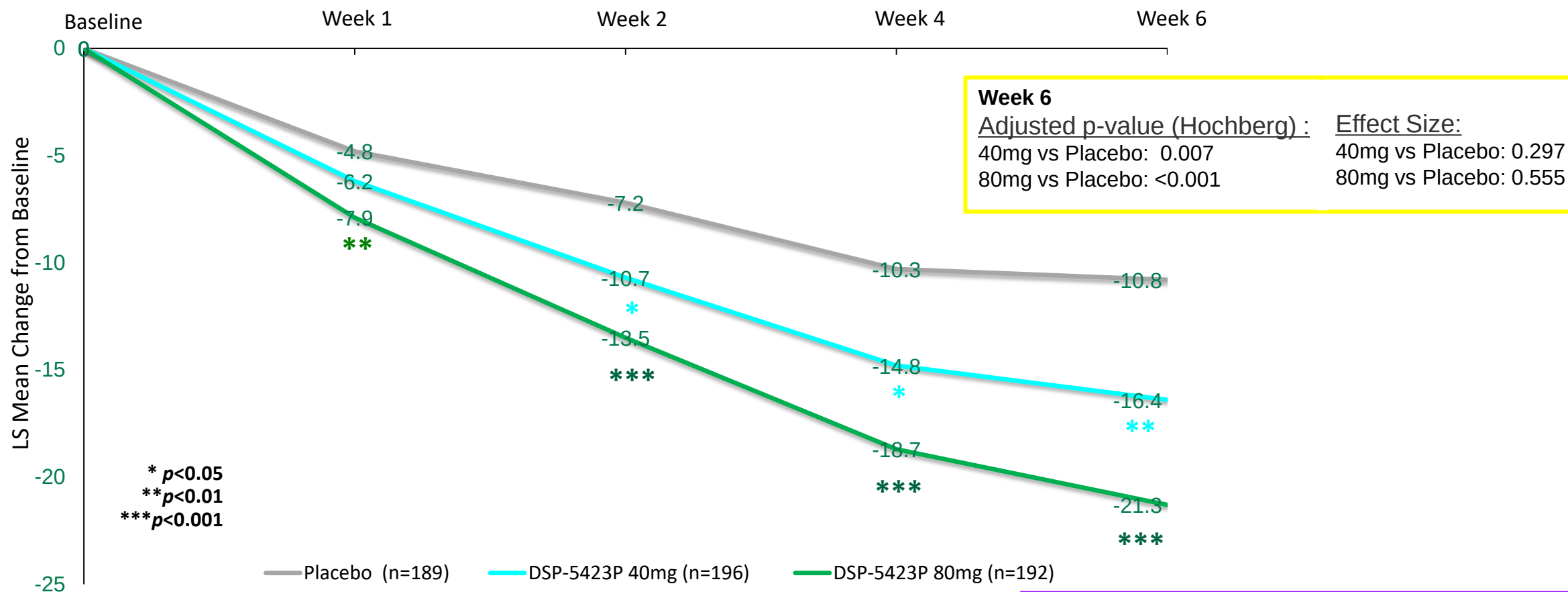
D4904020 試験デザイン



- 二重盲検期＋継続の非盲検期が1つの試験になったデザイン
 - 今回注目するのは「二重盲検期」
- エンドポイント（有効性）
 - 主要評価項目: Week6のベースラインからのPANSS合計スコア変化量
 - 副次評価項目: Week6のベースラインからのCGI-Sスコア変化量
- 主要な解析方法:
 - 反復測定のための混合効果モデル（MMRM）による解析
- 主要な解析集団:
 - Modified intent-to treat集団（mITT）
 - ランダム化され、治験薬を貼付し、かつ baselineと post-baselineのPANSSスコアをもつ被験者

有効性の結果（主要評価項目）：全体

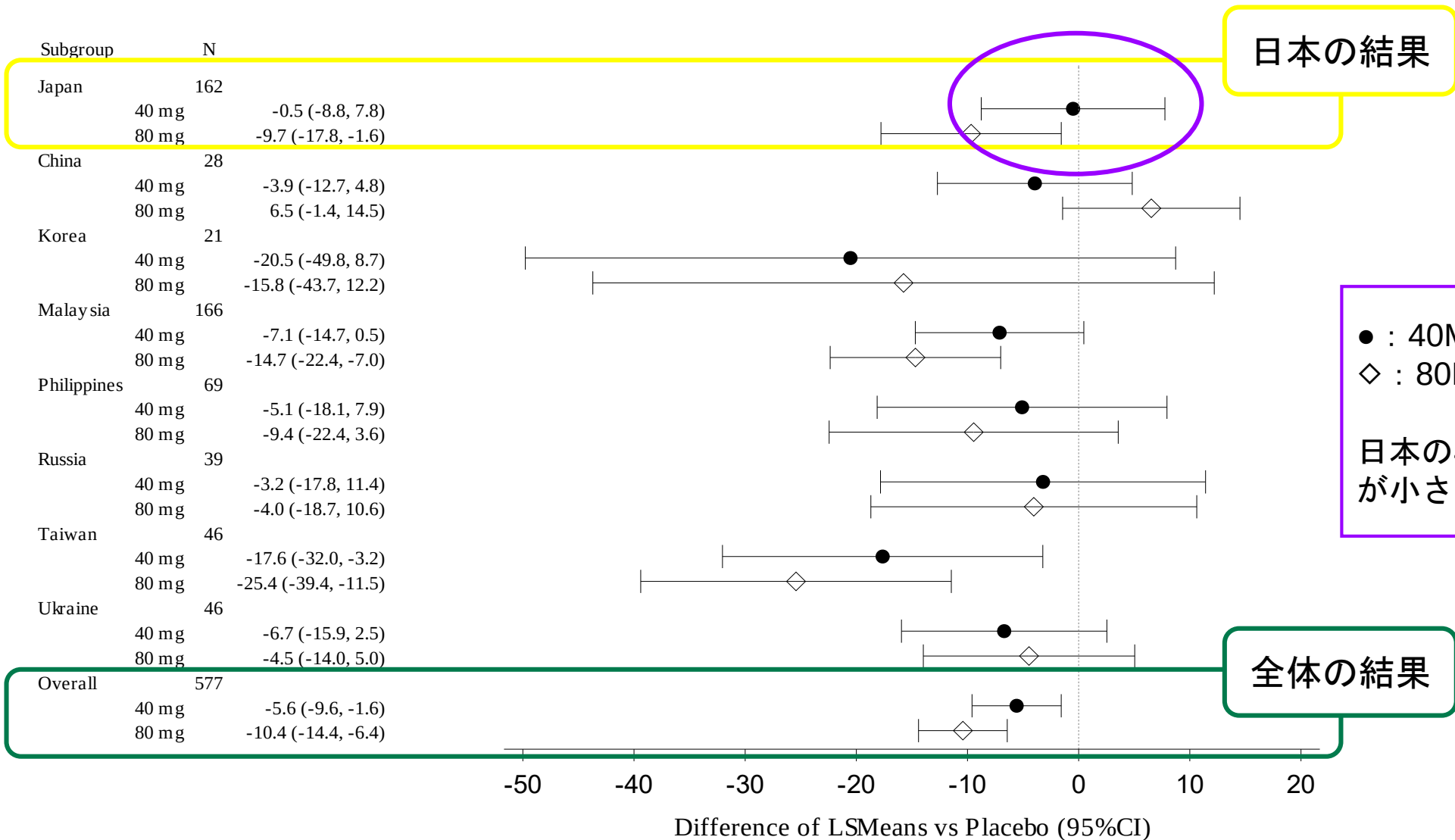
PANSS 合計スコア (MMRMの結果) – mITT



実薬2群でともに有効性が検証された

有効性の結果（主要評価項目）：実施国・地域別

PANSS 合計スコア (MMRMの結果) – mITT



安全性の結果

有害事象の要約

		全体の結果			日本の結果		
		全体			日本		
		PLCB (N = 190)	40MG (N = 196)	80MG (N = 194)	PLCB (N = 52)	40MG (N = 55)	80MG (N = 57)
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象	Subjects with any TEAE	114 (60.0)	123 (62.8)	130 (67.0)	36 (69.2)	36 (65.5)	45 (78.9)
	Leading to death	0	0	1 (0.5)	0	0	0
	Leading to treatment discontinuation	17 (8.9)	16 (8.2)	11 (5.7)	10 (19.2)	7 (12.7)	1 (1.8)
	Serious	9 (4.7)	8 (4.1)	10 (5.2)	3 (5.8)	3 (5.5)	1 (1.8)
	Extrapyramidal (錐体外路症状)	15 (7.9)	21 (10.7)	40 (20.6)	4 (7.7)	7 (12.7)	15 (26.3)
	Skin related (貼付部位関連)	8 (4.2)	26 (13.3)	36 (18.6)	5 (9.6)	15 (27.3)	19 (33.3)
副作用	Subjects with any treatment-related TEAE	58 (30.5)	69 (35.2)	82 (42.3)	17 (32.7)	24 (43.6)	31 (54.4)
	Leading to death	0	0	0	0	0	0
	Leading to treatment discontinuation	7 (3.7)	10 (5.1)	2 (1.0)	3 (5.8)	4 (7.3)	0
	Serious	2 (1.1)	5 (2.6)	3 (1.5)	2 (3.8)	2 (3.6)	0
	Extrapyramidal (錐体外路症状)	10 (5.3)	17 (8.7)	37 (19.1)	2 (3.8)	6 (10.9)	15 (26.3)
	Skin related (貼付部位関連)	7 (3.7)	24 (12.2)	35 (18.0)	5 (9.6)	15 (27.3)	19 (33.3)

■申請時の考察（有効性）

- CTD：20試験の日本集団に対する検討を記載

- PANSS合計スコア（mITT集団、PP集団の結果）、副次評価項目の評価（PANSSサブスケールスコア、PANSS 5因子モデル別スコア、CGI-Sスコア及びPANSS responder割合）の結果を示した

※いずれも20試験の非盲検期での検討も加えた

- 全体と日本を比較し、結果に矛盾がないことを説明した
 - 日本の40mgの結果に特に言及しなかった

- 申請後の当局とのやりとり：照会事項

- 実施国・地域間の有効性の一貫性を説明：中国、韓国、ウクライナに着目
 - 部分集団解析の結果からは、傾向の違いの理由はわからなかった
 - 実施国・地域別の薬物動態と有効性を関連づける傾向はなかった
- 日本の40mgの有効性の説明（日本人で日本人以外と同様の有効性が期待できるかの観点から）
 - 被験者背景・その他ベースライン特性、疾患データ、前治療薬や併用薬データで、全体と比較して日本で異なる傾向がある項目を抽出した
 - ・ 日本で罹病期間が長い被験者が多く、それが結果に影響した可能性がある
 - ・ PANSS合計スコアに基づく多方面からの検討より、全体/日本/日本以外で有効性に違いはなく、日本人でも日本人以外と同様の有効性が期待できる

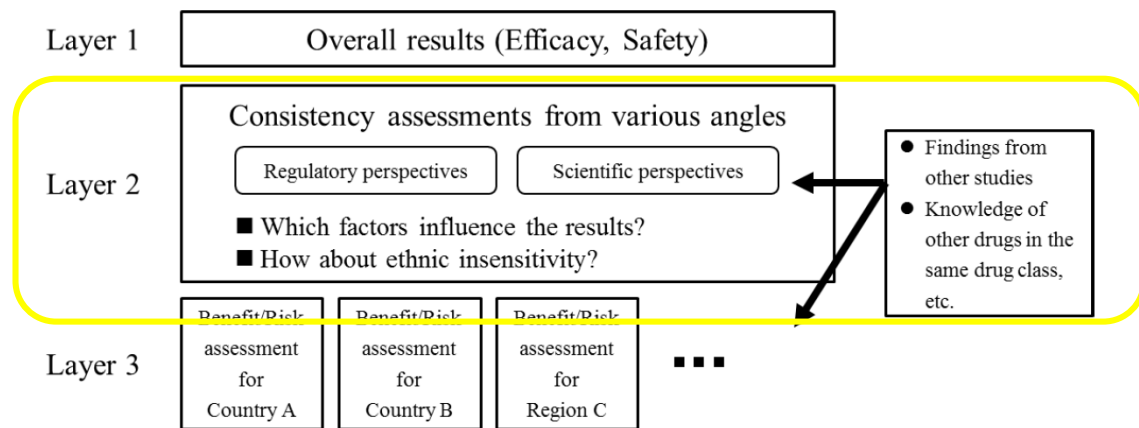
ICH E17の考えを取り入れた考察

検討方針

ここまで：全体と日本の比較や「日本ではどうだったか」という視点に終始し、効果修飾因子等の発想をもって結果の説明を試みていなかった

“全体の中での一つの地域が日本である”という発想に基づき、日本の有効性の結果（40mg）を効果修飾因子をもって説明ができないか検討する

3-layer approachに沿って考察する



- 内因性・外因性民族学的要因の検討*
- 被験者の背景因子の検討
- 効果修飾因子の有無の検討

*：CTDで人種差・地域差がないことを考察済みのため、本発表では検討を省略する

図 2-1 3-layer approach の概略⁸

■ 効果修飾因子の探索：被験者の背景因子の検討

Baseline Parameter	No of subjects			Week 6: LS Mean (SE): Difference from PLCB	
	PLCB	40MG	80MG	40MG	80MG
Sex: Male	113	116	114	-6.2 (2.61)	-8.7 (2.62)
Sex: Female	76	80	78	-4.3 (3.33)	-12.7 (3.26)
Age (years): <65	176	185	180	-6.2 (2.13)	-10.4 (2.13)
Age (years): ≥65	13	11	12	5.6 (6.68)	-8.0 (6.48)
Weight: ≥60.50	101	91	97	-7.9 (2.62)	-8.5 (2.56)
Weight: <60.50	88	105	95	-3.7 (3.15)	-12.9 (3.18)
Hospitalization Status: Inpatient	183	188	187	-5.7 (2.08)	-10.2 (2.06)
Hospitalization Status: Outpatient	6	8	5	-3.6 (11.25)	-19.6 (12.70)
Duration of illness (years): <10.66	94	92	98	-8.7 (3.08)	-16.9 (3.02)
Duration of illness (years): ≥10.66	93	100	91	-3.8 (2.75)	-3.7 (2.77)
発症年齢（歳）：≥25.0	101	94	94	-8.1 (2.85)	-12.2 (2.83)
発症年齢（歳）：<25.0	86	98	95	-3.4 (3.07)	-9.0 (3.05)
Any prior hypnotic drugs: Yes	60	68	63	-11.3 (3.80)	-12.4 (3.87)
Any prior hypnotic drugs: No	129	128	129	-3.5 (2.46)	-9.8 (2.42)
Any prior psychotropic drugs: Yes	62	75	72	-4.1 (3.68)	-12.5 (3.67)
Any prior psychotropic drugs: No	127	121	120	-6.6 (2.50)	-9.4 (2.48)
前治療 抗精神病薬なし	27	26	27	5.7 (6.20)	-14.7 (6.00)
非定型抗精神病薬のみ	115	118	112	-5.1 (2.61)	-9.8 (2.61)
定型抗精神病薬のみ	26	25	30	-6.3 (5.79)	-11.7 (5.37)
非定型及び定型抗精神病薬	21	27	23	-10.7 (5.52)	-4.7 (5.86)
PANSS total score: ≥98.0	89	106	113	-5.5 (3.16)	-12.3 (3.08)
PANSS total score: <98.0	100	90	79	-6.0 (2.51)	-7.4 (2.58)

「罹病期間」に着目し、
詳細に検討した

一部の部分集団の結果のみを示した

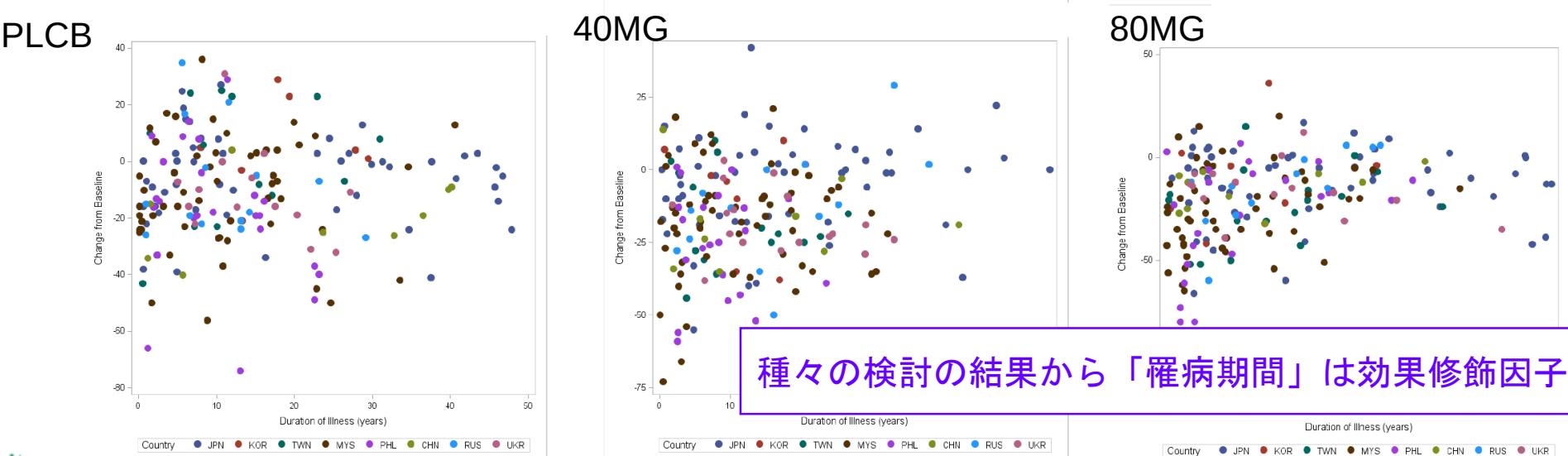
罹病期間に関する検討

「罹病期間」が日本の40 mgの結果に影響している可能性が示唆されたため、より詳細に分析した

● 部分集団解析の結果：

Parameter	Statistics	全体			日本		
		PLCB	40MG	80MG	PLCB	40MG	80MG
Duration of illness (years): <10.66	N	94	92	98	26	19	22
	Difference from Placebo: LS Mean (SE)		-8.7 (3.08)	-16.9 (3.02)		-8.3 (5.78)	-12.4 (5.69)
Duration of illness (years): >=10.66	N	93	100	91	25	34	33
	Difference from Placebo: LS Mean (SE)		-3.8 (2.75)	-3.7 (2.77)		3.9 (6.09)	-7.3 (5.94)

● 散布図（全体）：縦）Week 6（LOCF）のPANSS合計スコア変化量、横）罹病期間



■ 効果修飾因子が見つからない場合の検討

- ICH E17に示されているregional consistencyの評価方法を参考に、以下の検討を実施した
 - 地理的地域別の部分集団解析の実施
 - ロナセンテープ 40mgの治療効果と実施国・地域での交互作用の検定
 - J-S shrinkage estimator (Quan et al. (2014))を用いた検討
 - シミュレーションによる検討（本発表では結果を示していない）



Examination of regional consistency

Evaluation of regional consistency is **NOT** hypothesis testing, but a supportive and/or descriptive investigation, whether prior assumptions hold true.

- Descriptive summaries
- Graphical displays (e.g., forest plots)
- Model-based estimation (including covariate-adjusted analysis)
- Test of treatment-by-region interaction as a method for signal generation

ICH_E17_Training_Module6_2019_0806

■効果修飾因子がない場合の検討

① 地理的地域別の部分集団解析の実施

- 地域：東アジア（日本、韓国、中国、台湾）、東南アジア（フィリピン、マレーシア）、ヨーロッパ（ロシア、ウクライナ）
- 地域構成の根拠：地理的な類似性

② ロナセンテープ 40mgの治療効果と実施国・地域での交互作用の検定

- 質的な交互作用の検定：Gail-Simon検定(Gail et al., 1985)

①結果：PANSS合計スコアのベースラインからの変化量のプラセボとの差（Week 6）

地域	40MG	80MG
東アジア(N = 257)	-4.6	-11.4
東南アジア(N = 235)	-6.6	-12.8
ヨーロッパ(N = 85)	-5.3	-4.4

考察：

- 40mg：地域間で類似した結果が得られた
- 東アジアでの結果：全体と類似した
- 一貫性を否定する結果ではない⇒日本でも全体と同様の有効性が期待できる

②結果：質的な交互作用の検定：Gail-Simon検定(Gail et al., 1985)

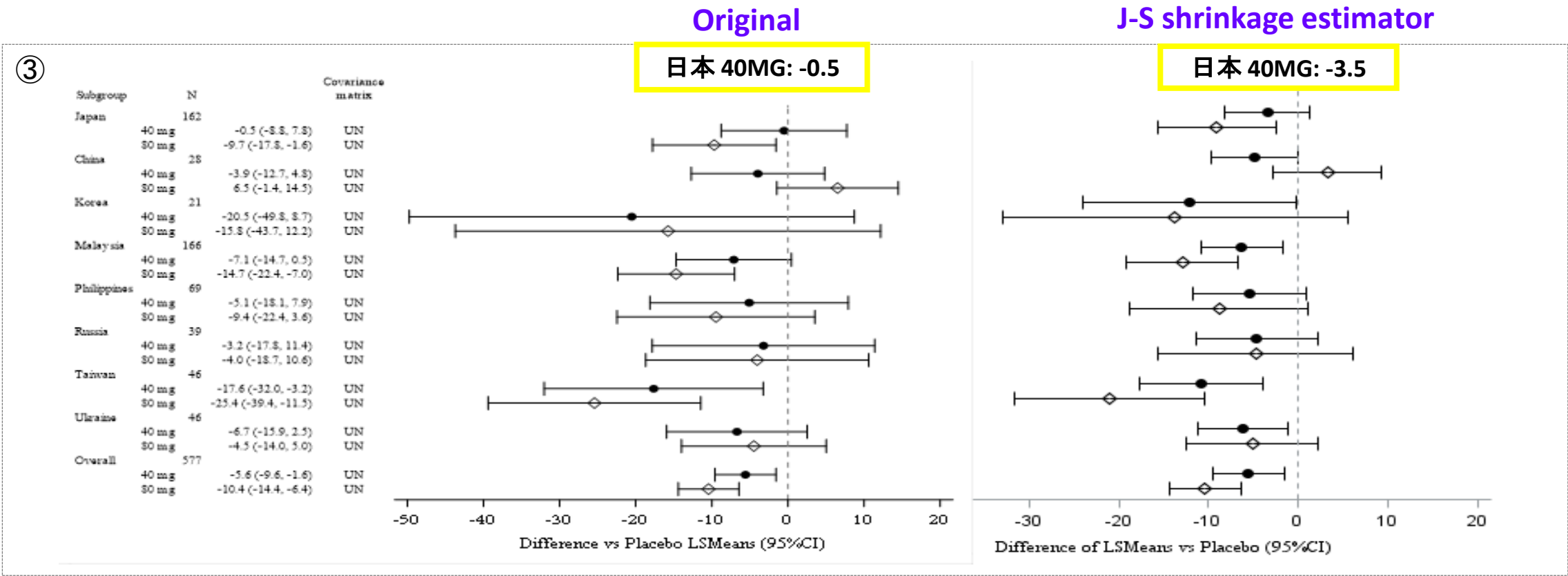
質的交互作用	p値
40 MG vs. PLCB	0.992
80 MG vs. PLCB	0.463

考察：

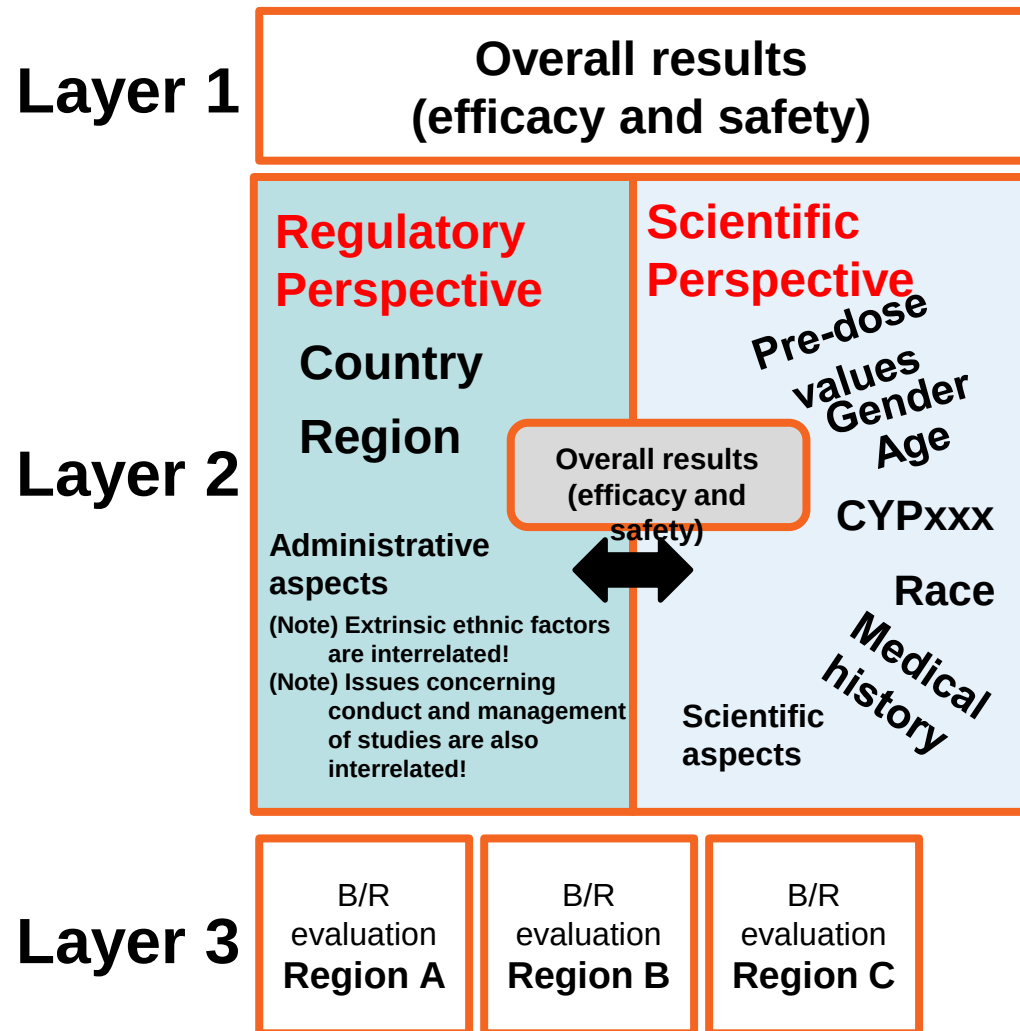
- 治療効果と実施国・地域に質的な交互作用が存在しない
- 40mg：実施国・地域間の一貫性は否定されない⇒日本でも全体と同様の有効性が期待できる

効果修飾因子がない場合の検討

- ③ J-S shrinkage estimator (Quan et al. (2014))を用いた検討
 - 全体の効果の推定値と個々の実施国・地域のデータを利用した推定値の加重平均（縮小推定値）を算出した



3-layer approachによる整理



主要目的は達成され、実薬2群ともに有効性が検証された

- 実施国・地域間の治療効果に影響する内因性・外因性民族学的要因の差異はない
- PKに臨床的に影響を与える内因性民族的要因はない
- 背景因子による部分集団解析の結果、治療効果に影響する因子はない
 - 罹病期間が効果修飾因子となり得ると考えたが、結果的に該当しなかった
- 効果修飾因子は見つからない
- 実施国・地域間の治療効果の一貫性は、複数の解析の結果から否定されない

日本で全体と異なる治療効果を示す可能性は低い

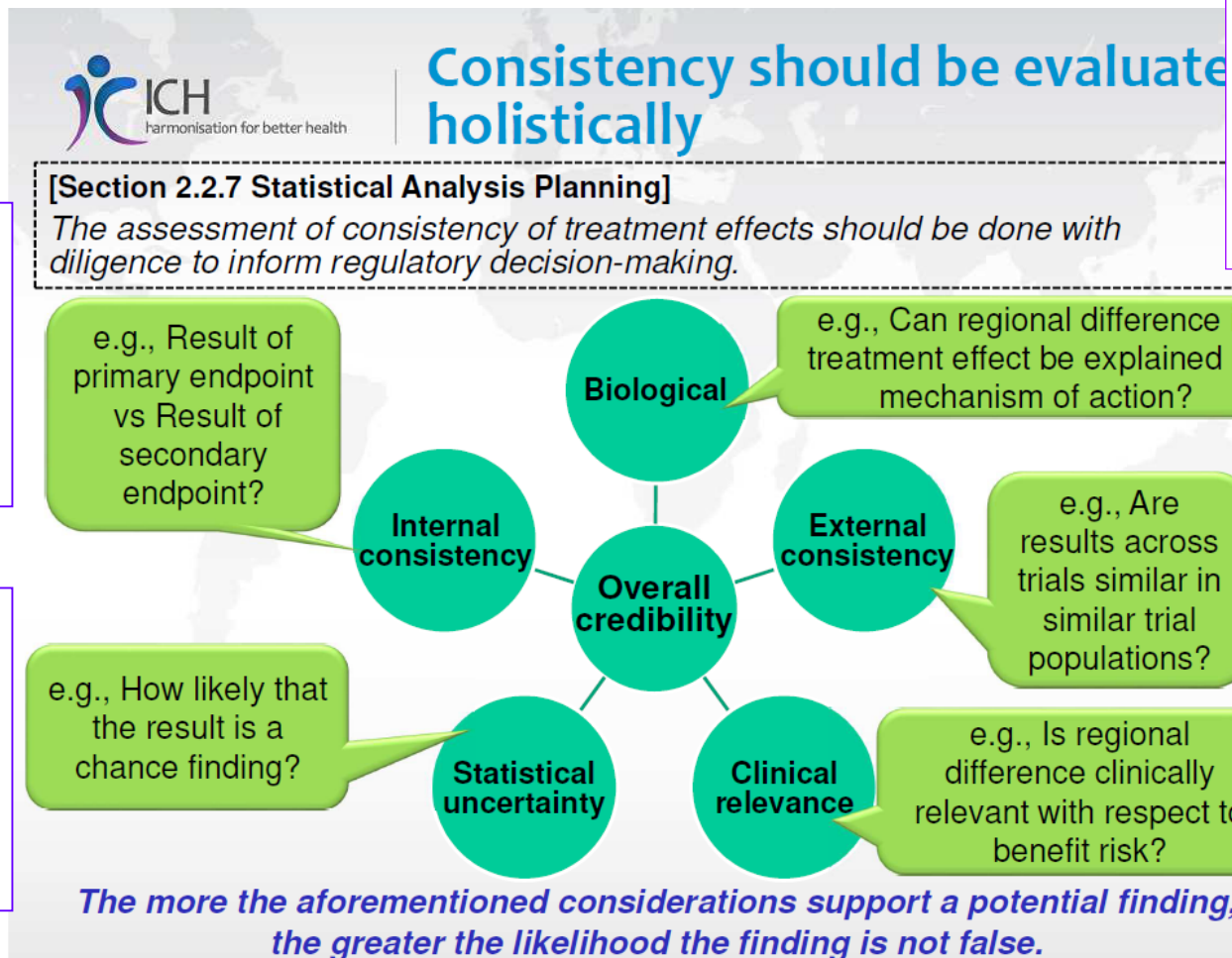
Holistic Evaluation of Consistency

Internal consistency

- 複数の有効性評価項目で一貫性が示唆されている
- 部分集団によらず有効性が示唆されている

Statistical uncertainty

- 被験者数が少ない国・地域がある
- 複数の解析から国・地域間の一貫性が否定されない



Biological

- ロナセンテープに国・地域差につながる臨床的・薬理学的特徴はない

External consistency

- ロナセン経口剤の情報を補足として使えるかもしれない?
- 同適応の薬剤の臨床試験では地域間の一貫性が示されているか?

Clinical relevance

- 治療効果に国・地域差が見られるが、臨床的に意味のある差ではない

ICH_E17_Training_Module6_2019_0806

まとめ

- 日本の40mg：効果修飾因子による説明が可能かを検討した
 - 結果：効果修飾因子は見つからなかった
 - 実施国・地域の有効性の一貫性を説明するための追加解析を実施した
 - 結果：実施国・地域の有効性の一貫性は否定されなかった
- ⇒ 日本の反応が全体と同じであることは否定されない ⇒ 全体の結果を日本の結果として適用可能

	CTD、照会事項、審査報告書	ICH E17の考えを取り入れた考察 ※効果修飾因子なしとした場合
日本で有効性（40mg）が小さかった理由	（CTD）言及していない （照会事項、審査報告書）罹病期間が長い被験者が日本人の40mg群に多かったから	日本で効果が小さくなる特定の理由は見つからなかった 日本の反応は全体や日本以外の集団と異なるとは言えず、全体の結果を日本の結果に適用可能と考える
日本に有効性が期待できると考える理由	・ 薬物動態と有効性を関連づける傾向はない ・ 主要評価項目の副次的解析、副次評価項目の解析、照会対応のために実施した追加解析等の結果から全体と日本の一貫性が示唆された ・ 日本でかつ罹病期間が長い集団でも、PANSS responderが一定割合存在し、プラセボと比較して多かった	・ 薬物動態と有効性を関連づける傾向はない ・ 本剤の有効性に影響する効果修飾因子は見つからない ・ 日本特有の患者背景はなかった ・ 実施国・地域間での主要評価項目に基づく有効性の一貫性は否定されなかった ・ 主要評価項目の副次的解析、副次評価項目の解析等の結果から日本での有効性が示唆された

他の実施国・地域に対しても適用できる、有益な検討結果が得られた

