

## 付録

# 審査資料で欠測データが議論された事例

2014年7月

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

タスクフォース2

## 目次

1. はじめに .....	3
2. 事例調査の方法 .....	3
3. 各事例の審査報告書での欠測データに関する記述 .....	5
3.1. LURASIDONE (LATUDA) の FDA 審査事例 .....	5
3.1.1. 背景 .....	5
3.1.2. 欠測メカニズムに関する記載 .....	5
3.1.3. 欠測データの取り扱い (感度分析) に関する記載 .....	5
3.1.4. 参考文献 .....	7
3.2. ASENAPINE (SYCREST) の EMA 審査事例 .....	8
3.2.1. 背景 .....	8
3.2.2. 欠測データに対する統計的対処 .....	8
3.2.3. 欠測割合に対する CHMP のコメント .....	8
3.2.4. Assessment Report における感度分析の結果の提示例 .....	9
3.2.5. 参考文献 .....	11
3.3. プレガバリン (リリカカプセル) の PMDA 審査事例 .....	12
3.3.1. 背景 .....	12
3.3.2. 試験概要 .....	12
3.3.3. 審査の概略 (審査報告書より抜粋) .....	14
3.3.4. 参考文献 .....	15
3.4. DRY POWDER MANNITOL : FDA と EMA での審査事例 .....	16
3.4.1. 背景 .....	16
3.4.2. FDA 審査事例 .....	16
3.4.3. EMA 審査事例 .....	22
3.4.4. 参考文献 .....	25
4. 調査結果のまとめ .....	26

## 1. はじめに

本タスクフォースでは、医薬品開発において欠測データが生じさせる問題を把握するために、承認審査において欠測データについて議論された事例を調査した。本調査では、2010年以降に ICH 三極（日米欧）で承認された中枢神経および疼痛領域の品目について、審査報告書中に欠測データに関する具体的な記述の有無を確認した。調査のリソースの問題から疾患領域は限定したが、この領域では中止割合が他の領域に比べて高く、欠測データが議論の対象となっていると予測し、事例の抽出に十分であろうと考えたためである。そして、上記の系統的な事例調査に加え、FDA と EMA で欠測データの問題が承認可否に影響を及ぼした品目（Dry Powder Mannitol：商品名 Bronchitol）の事例も報告する。

本報告書では2節に事例調査の方法、3節に各事例の審査報告書での欠測データに関する記述、および4節に事例調査の結果の一覧を掲載する。なお、公開されている審査報告書による調査のため、事例によってはより広い調査によって公表されている情報が得られるかもしれない。

## 2. 事例調査の方法

### 2.1. 手順

事例調査は規制当局ごとに以下の手順で行った。

#### FDA：

- ① FDA の Web\* 上に公開されている承認品目一覧（年次 NME Drug and New Biologic Approvals）から、承認日が2010年1月から2013年6月までの品目（希少医薬品を除く新規化合物に限定）93品目を特定  
[\\*http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/default.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/NDAandBLAApprovalReports/default.htm)
- ② 承認された適応症に基づき、疾患領域が中枢神経もしくは疼痛領域である9品目を特定
- ③ 上記で特定した9品目の Statistical Review を調査し、第3相試験などの主な試験について、主要評価項目、主解析、感度分析（副次解析）、および中止割合を抽出（4節の調査結果一覧を参照）
- ④ 上記で特定した9品目の Statistical Review および Summary review において、欠測データについて特筆すべき議論がされていた品目（1品目：Lurasidone）を特定（記載内容は3節参照）

#### EMA：

- ① EMA の Web\* 上からエクセルファイル形式でダウンロード可能である全承認品目の

European public assessment reports の一覧から、承認日が 2010 年 1 月から 2013 年 5 月までの品目かつ、「Status」の項目が Authorised, 「Is Orphan」, 「Is Generic」, および「Biosimilar」の項目が No となっている 108 品目を特定

\*[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)

- ② エクセルファイルの Therapeutic area の情報に基づき、中枢神経もしくは疼痛領域である 7 品目を特定
- ③ 上記で特定した 7 品目の第 3 相試験などの主な試験について、主要評価項目、主解析、感度分析（副次解析）、および中止割合を抽出（4 節の調査結果一覧を参照）
- ④ 上記で特定した 7 品目の Public assessment report において、欠測データについて特筆すべき議論がされていた品目（1 品目：Sycrest）を特定（記載内容は 3 節参照）

#### **PMDA :**

- ① 日本製薬工業協会の Web で公開されている「承認取得品目の臨床データパッケージの調査・分析」の承認品目一覧表 <sup>\*1</sup>に基づき、承認日が 2010 年 1 月から 2012 年 6 月までの部会審議承認品目 187 品目を特定

承認日が 2012 年 7 月から 2013 年 6 月までの品目は PMDA の Web で公開されている承認情報 [(医薬品・医薬部外品), 新医薬品, 新医療機器承認品目一覧 <sup>\*2</sup>] と厚生労働省医薬食品局審査管理課の事務連絡（新医薬品として承認された医薬品について）を基に、部会審議承認品目 71 品目を特定

\*1 <http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/shouninhinmoku.html>

\*2 <http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/new.html>

- ② 承認された適応症に基づき、疾患領域が中枢神経もしくは疼痛領域である 14 品目を特定
- ③ 上記で特定した 14 品目の第 3 相試験などの主な試験について、主要評価項目、主解析、感度分析（副次解析）、および中止割合を抽出（4 節の調査結果一覧を参照）
- ④ 上記で特定した 14 品目の審査報告書において、欠測データについて特筆すべき議論がされていた品目（1 品目：プレガバリン）を特定（記載内容は 3 節参照）

### 3. 各事例の審査報告書での欠測データに関する記述

#### 3.1. Lurasidone (Latuda) の FDA 審査事例

##### 3.1.1. 背景

Lurasidone (商品名 Latuda) は統合失調症に対する治療薬として 2010 年 10 月に承認されている。本品目は、4 つある pivotal 試験のうち 2 つの第 2 相試験 (D1050006, D1050196) の有効性解析結果について、中止割合が高かった (順に、約 70%, 約 50%) ことによりエビデンスの強さについての懸念が示され、審査官の間で議論になった。

以下、審査過程において議論された D1050006 試験における欠測データに関する記載を掲載した。

##### 3.1.2. 欠測メカニズムに関する記載

###### 3.1.2.1. Statistical Review (s) での記載

BPRS total スコアのベースラインからの変化量について、最終 visit ごとに患者をグループ化して経時推移を図 1 に示した。BPRS total スコアが増加 (悪化) すると中止する傾向が見られた。SM-13496 (Lurasidone) 投与群では、早期中止患者と比べて、長く投与された患者で改善が大きかった。

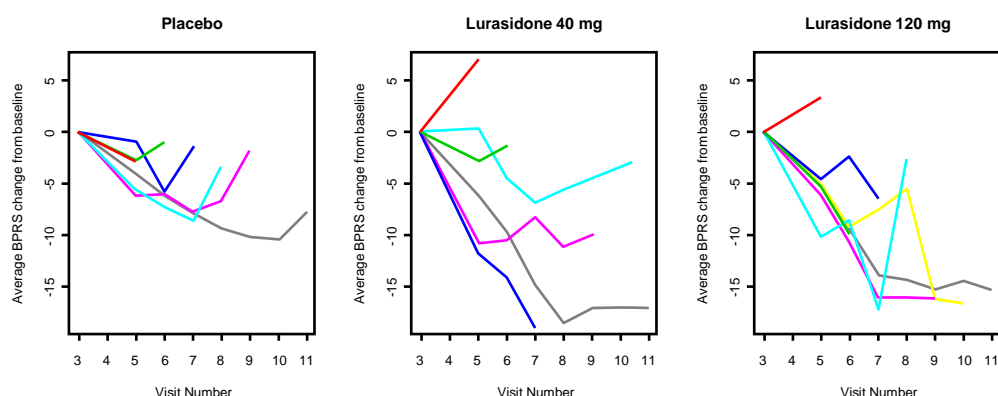


図 1 BPRS total score response profiles by treatment group  
(審査官による解析。Statistical Review (s), Figure 2 より改変)

この図から、欠測メカニズムは LOCF の前提となる Missing Completely At Random (MCAR) であると裏付けることはできない。主要解析として LOCF-ANCOVA が事前に規定されているが、MCAR の前提が成立していないためエビデンスとしては十分ではなく、解析結果の解釈には注意すべきである。

##### 3.1.3. 欠測データの取り扱い (感度分析) に関する記載

###### 3.1.3.1. Statistical Review (s) での記載

主要評価項目に対して、審査官が感度分析として Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) を実施した。モデルには、center, treatment group, visit, および treatment group と visit の交互作用を因子とし、ベースラインの BPRS total スコアを共変量として含めた。その結果、プラセボ投与群に対して SM-13496 (Lurasione) 投与群には統計的に有意な差が見られた。審査官による感度分析は、申請者の主要解析の結果を支持する結果であった。

表 1 BPRS Total Score LS Mean Change from Baseline to Week 6 (LOCF-ANCOVA)  
(申請者による解析. Statistical Review (s), Table 6)

		Placebo	SM-13496 40 mg	SM-13496 120 mg
No patients	N=145	49	49	47
Baseline	Mean (SD)	54.7 (8.13)	54.2 (8.93)	52.7 (7.61)
Change from Baseline	LS Mean (SE)	-3.8 (1.57)	-9.4 (1.58)	-11 (1.58)
Placebo-adjusted Difference	LS Mean Difference	NA	-5.6 (2.13)	-6.7 (2.16)
	95% CI	NA	(-9.8, -1.4)	(-11, -2.5)
	p-value (Dunnett)	NA	0.018	0.004

表 2 BPRS Total Score LS Mean Change from Baseline (MMRM analysis)  
(審査官による解析. Statistical Review (s), Table 8)

Day	Placebo		SM-13496 40 mg		SM-13496 120 mg	
	No	LS Mean (SE)	No	LS Mean (SE)	No	LS Mean (SE)
3	44	-3.2 (1.03)	47	-4.6 (1.01)	44	-5.0 (1.01)
7	44	-4.7 (1.37)	47	-6.2 (1.34)	44	-6.9 (1.37)
14	34	-5.5 (1.50)	32	-11.0 (1.53)	37	-11.5 (1.44)
21	26	-5.2 (2.00)	26	-13.2 (2.00)	24	-10.0 (2.01)
28	18	-6.5 (1.93)	22	-12.5 (1.87)	23	-12.8 (1.83)
35	15	-5.9 (1.92)	17	-13.2 (1.88)	21	-12.7 (1.78)
42	17	-4.1 (2.11)	17	-13.4 (2.10)	19	-13.4 (2.00)
Day 42	LS Mean Difference (SE)		-9.3 (2.95)		-9.2 (2.89)	
	Unadjusted p-value		0.0025		0.0022	

### 3.1.3.2. Summary Review での記載

審査官のコメント：他の統合失調症の試験と比べて、本試験では中止割合が約 70%と非常に高いが、このことにより試験結果が解釈不能になるわけではないと考える。中止の内容は、少なくとも予想された傾向（全中止はプラセボ投与群で最も多く、効果不十分による中止もプラセボ投与群で最も多い）であった。加えて、MMRM と Observed Case (OC)

の解析結果は LOCF の結果を（少なくとも数値としては）支持するものであり， Day3 以降のいずれの時点においても本剤ではプラセボよりも改善がみられた．副次評価項目（CGI-S）の結果でも，本剤ではプラセボよりも大きく改善した．以上より，中止割合が高いことは問題ではあるものの，本試験は SM-13496（Lurasidone）について肯定的な試験と考える．

#### 3.1.4. 参考文献

1. Statistical Review (s)  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/200603Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s000StatR.pdf)
2. Summary Review  
[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2010/200603Orig1s000SumR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2010/200603Orig1s000SumR.pdf)

## 3.2. Asenapine (Sycrest) の EMA 審査事例

### 3.2.1. 背景

Sycrest (asenapine maleate) は統合失調症および双極性 1 型障害に関連する躁病エピソードに対する治療薬として 2009 年 5 月に申請され、2010 年 9 月に双極性 1 型障害に関連する躁病エピソードに対する治療薬として、EMA より承認されている（統合失調症は臨床試験において、十分な有効性が示されていない等の理由により、EMA では承認されなかった）。以下では、CHMP による Assessment Report において、欠測データに関して議論されている記述について、報告する。

### 3.2.2. 欠測データに対する統計的対処

統合失調症および双極性 1 型障害の患者を対象に実施された臨床試験のうち、多くの試験で LOCF に基づく共分散分析を主解析としていた。また、主解析の欠測データに対する安定性を評価する目的で Observed Case (OC) に基づく共分散分析および Mixed Model with Repeated Measures (MMRM) による感度分析が行われていた。一方、MMRM を主解析、LOCF および OC に基づく共分散分析を感度分析とした試験も 2 試験 (Study 25543 および Study 25544) あった。なお、Assessment Report の Statistical Method の項では、感度分析の目的として、「欠測データによる潜在的なバイアスに対する結果の頑健性の評価」と明確に記載されている。また、事後的な感度分析として、Baseline Observation Carried Forward (BOCF)、Multiple Imputation (MI) や欠測データを有する被験者を Non-responder としたレスポナー解析を実施している試験もあった。

### 3.2.3. 欠測割合に対する CHMP のコメント

CHMP は Assessment Report の統合失調症に対する Discussion on clinical efficacy の中で、実施された臨床試験の中止割合が高いことを理由に LOCF と MMRM の結果の頑健性に懸念を示している。

*“The CHMP was also concerned whether the analysis was robust to the method used to impute missing data (LOCF and MMRM), in view of the high proportion of withdrawal before week 6.”*

実際、統合失調症を対象とした主要な第 II 相試験および第 III 相試験の中止割合は以下のようであり、非常に高い中止割合であったことがわかる。



試験（相）	Asenapine			実薬対照	プラセボ
	5 mg	10 mg	5-10 mg		
041004（Ⅱ）	53%			57%	66%
041021（Ⅲ）	50%	42%		43%	
041022（Ⅲ）			53%	53%	48%
041023（Ⅲ）	37%	33%		41%	43%

この CHMP からの指摘事項に対し、申請者は追加の感度分析として BOCF に基づく共分散分析を実施し、臨床試験の結論は欠測データの取扱いによらず、頑健であると回答している。

*“An additional analysis using baseline observation carried forward (BOCF) provided generally similar results to those seen before and provided reassurance that the study conclusions were robust to the method used for handling missing data.”*

なお、CHMP は上記の申請者の対応（BOCF に基づく事後解析）に加え、欠測データを有する被験者を Non-responder としたレスポナー解析を要求し、申請者は追加で対応している。

#### 3.2.4. Assessment Report における感度分析の結果の提示例

上記で述べたように本品目では主解析に加え、いくつかの感度分析が実施されている。本節では、それら感度分析の結果がどのように提示されていたかを紹介する。

### 3.2.4.1. グラフ

Assessment report では、主にフォレスト・プロットを用いて主解析および感度分析の結果が図示されていた。以下に一例を提示した。

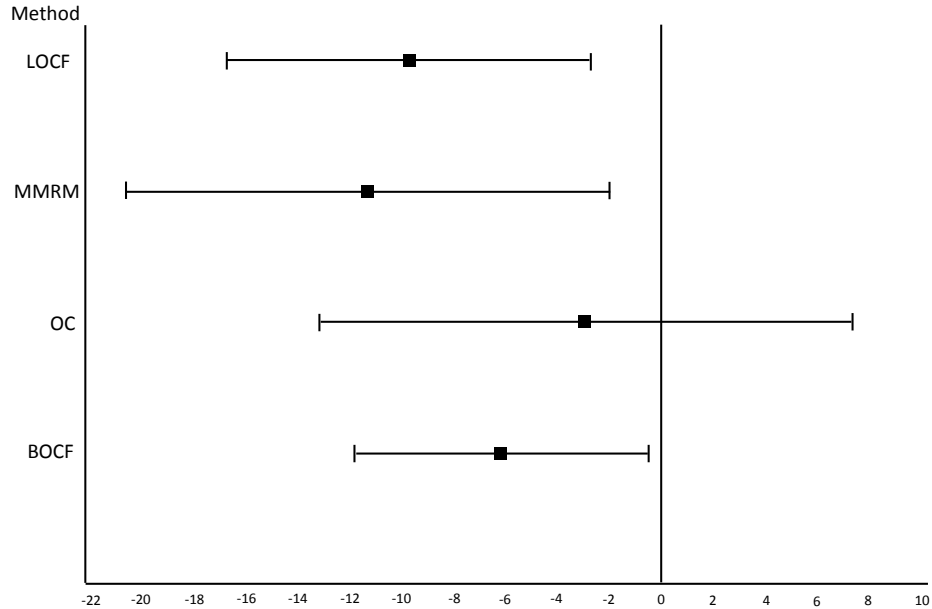


図 2 Efficacy results (CFB PANSS Total score) comparing asenapine (5 mg BID) to placebo (Sycrest Assessment Report. EMA/CHMP/583011/2010, Figure 4 より改変)

### 3.2.4.2. 解析における欠測メカニズムの仮定を明記した表

双極性 1 型障害を対象とした試験の併合解析において、主解析として MMRM、感度分析として MI、LOCF および OC による解析が実施されていた。その結果が提示されている表に各方法における欠測メカニズムの仮定および欠測データの取扱い方法が併せて提示されており、興味深い事例である。

表 3 Estimate of treatment difference of Asenapine vs. Olanzapine (Y-MRS Total score) at Week 12. Intent to Treat population – combined data of 3 trials

(Sycrest Assessment Report. EMA/CHMP/583011/2010, Table 13 より改変)

仮定	方法	欠測データの取扱い	位置付け	群間差の推定値	95%信頼区間
MAR	MMRM	尤度に基づく	主解析	0.6	(-1.3, 2.5)
MAR	MI	多重補完	副次解析	1.0	(-0.5, 2.5)
MCAR	LOCF	単一補完	副次解析	3.1	(1.6, 4.7)
NA	OC	補完しない	副次解析	0.6	(-0.9, 2.2)

### 3.2.5. 参考文献

Sycrest Assessment Report. EMA/CHMP/583011/2010

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001177/WC500096898.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001177/WC500096898.pdf)

### 3.3. プレガバリン（リリカカプセル）の PMDA 審査事例

#### 3.3.1. 背景

プレガバリン（販売名：リリカカプセル）は、ファイザー株式会社により 2008 年 5 月 29 日に新規に申請され（2010 年 4 月承認）、その後、3 回に渡って適応拡大された（表 4）。

表 4 プレガバリンの承認年月および適応症の変遷

	承認年月	適応症
初回	2010 年 4 月	帯状疱疹後神経痛
適応拡大	2010 年 10 月	末梢性神経障害性疼痛
	2012 年 6 月	末梢性神経障害性疼痛，線維筋痛症に伴う疼痛
	2013 年 2 月	神経障害性疼痛，線維筋痛症に伴う疼痛

3 回目の適応拡大では、有効性および安全性の評価のために、国際共同第 III 相試験が行われた。本試験で採用された主要評価項目の解析／補完方法の適切性について機構と議論が交わされている。

#### 3.3.2. 試験概要

脊髄損傷 (Spinal Cord Injury, SCI) に伴う中枢性神経障害性疼痛 (Central Neuropathic Pain, C-NeP) を有する患者 (目標症例数 200 例, 各群 100 例) を対象に、本剤の有効性および安全性を検討するため、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が日本、米国、インド等の 10 の国又は地域 (日本 22 施設, 米国 18 施設, インド 6 施設等, 計 60 施設) で実施された (治験期間 2007 年 1 月 23 日～2011 年 2 月 28 日)。

用法・用量は、1～2 週間の観察期の後、プラセボ又は本剤 150～600mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与し (用量調節期; 150mg/日から投与を開始し, 2 週目以降 300mg/日に増量可能と設定され, 投与 3, 4 および 5 週目に投与量の増減を行って最適用量を選択, 維持用量期; 認容できない有害事象の発現時に 150mg/日の減量を 1 回まで行うことが可能), 投与期間は用量調節期 4 週間, 維持用量期 12 週間と設定された。(治験実施計画書改定前は固定用量。有効性評価の対象は用量調節期から維持用量期までの 16 週間。)

なお、被験者は、治験中どの時点でも、救済薬としてアセトアミノフェン (最大 4g/日, 日本では 1.5g/日まで), 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID), シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬の使用を開始できるとされた。

総投与症例 219 例 (本剤群 111 例, プラセボ群 108 例) 全例が ITT 集団であり, ITT 集団から治験実施計画書第 2 版改訂前に組み入れられた 8 例 (本剤群 6 例, プラセボ群 2 例)

を除外した本剤群 105 例、プラセボ群 106 例が mITT 集団であり、有効性解析対象集団であった。安全性解析対象集団のうち中止例は 35 例（本剤群 19 例、プラセボ群 16 例）であり、主な中止理由は、有害事象（各群 8 例および 8 例）、治験実施計画書からの逸脱（各群 3 例および 5 例）であった（中止例の詳細は表 5 を参照）。

表 5 被験者の内訳

	プレガバリン	プラセボ
スクリーニング例	280	
組み入れ例	220	
投与例	112	107
完了例	93 (83.0)	91 (85.0)
中止例	19 (17.0)	16 (15.0)
治験薬との関連不明	11 (9.8)	8 (7.5)
効果不十分	1 (0.9)	2 (1.9)
同意撤回	3 (2.7)	3 (2.8)
その他	2 (1.8)	0
治験実施計画書からの逸脱	5 (4.5)	3 (2.8)
治験薬との関連あり	6 (5.4)	5 (4.7)
有害事象	6 (5.4)	5 (4.7)
治験薬との関連なし	2 (1.8)	3 (2.8)
有害事象	2 (1.8)	3 (2.8)

例数 (%)

主要評価項目である mITT 集団での被験者日誌の記録による疼痛スコア(11 段階のスケール)のベースラインからの平均変化量 (Duration-Adjusted Average Change, DAAC) は表 6 の通りであり、本剤群とプラセボ群との対比較において統計学的な有意差が認められた (施設および投与群を因子、ベースラインの疼痛の重症度および PCS スコアを共変量とする共分散分析)。なお、DAAC は以下の式より算出された。

DAAC = (ベースライン後の平均値 - ベースライン値) × (ベースライン後の総日数 / 規定された治験日数)

ただし、ベースライン後の総日数が 112 日 (16 週) 以上である場合は、DAAC = (ベースライン後の平均 - ベースライン) とされた。

表 6 投与期間で調整した平均変化量 (DAAC) : mITT

	N	N	平均 (SD)	最小, 最大	最小二乗平均 (SE)	プラセボとの比較		
						差 (SE)	95% 信頼区間	p 値
プレガバリン	105	105	-1.64 (1.465)	-5.9, 1.5	-1.66 (0.157)	-0.59 (0.198)	(-0.98, -0.20)	0.0032
プラセボ	106	106	-1.05 (1.446)	-4.7, 3.1	-1.07 (0.149)	-	-	-

### 3.3.3. 審査の概略 (審査報告書より抜粋)

機構は、国際共同第 III 相試験の主要評価項目の解析/補完方法として DAAC を選択した理由を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本試験の主要有効性解析法の設定に関する米国食品医薬局 (FDA) との協議時に、鎮痛効果の有効性評価に LOCF による欠測データの補完を用いた場合には、早期中止例で認められた効果を解析に含めることにより有効性が過大評価される懸念があると指摘され、BOCFによる欠測データの補完等が推奨されたが、一方で申請者としては、試験に参加した患者の全ての有効性データを一定の重みづけの下で利用することが重要と考え、治療に反応を示していながら試験に早期に中止する患者の有効性への寄与を減らせるよう患者の参加期間を加重した解析として DAAC を主要評価項目の解析とし、BOCF を感度分析又は副次的な解析としたことを説明した。その上で申請者は、感度分析として LOCF 又は BOCF によって欠測データを補完した解析結果における疼痛スコアのベースラインからの変化量およびプラセボ群と本剤群の群間差は表 7 および表 8 の通りであり、いずれにおいても DAAC による解析結果が支持されたことを説明した。

表 7 疼痛スコアのベースラインからの変化量 (LOCF) (mITT)

	評価 例数	平均疼痛スコア		ベースライン からの変化 量 <sup>a) b)</sup>	プラセボ群との比較 <sup>b)</sup>	
		ベースライン	最終評価時 (LOCF)		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群 <sup>c)</sup>	106	6.5±1.41	5.3±2.15	-1.25±0.19	-0.78	0.0028
本剤群	105	6.5±1.45	4.5±2.37	-2.02±0.20	[-1.28, -0.27]	

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) ベースラインの疼痛の重症度および PCS スコアを共変量、施設および投与群を因子とする共分散分析

c) 1 例については治験薬投与後の測定結果が得られていないため、最終評価時の評価例数は

105 例であった。

表 8 疼痛スコアのベースラインからの変化量 (BOCF) (mITT)

	評価 例数	平均疼痛スコア		ベースライン からの変化 量 <sup>a) b)</sup>	プラセボ群との比較 <sup>b)</sup>	
		ベースライン	最終評価時 (BOCF)		群間差 [95%信頼区間]	p 値
プラセボ群	106	6.5±1.41	5.4±2.15	-1.20±0.19	-0.63	0.0131
本剤群	105	6.5±1.45	4.7±2.31	-1.82±0.20	[-1.12, -0.13]	

平均値±標準偏差

a) 最小二乗平均値±標準誤差

b) ベースラインの疼痛の重症度および PCS スコアを共変量、施設および投与群を因子とする  
共分散分析

機構は、欠測データの取扱いが有効性評価に影響を与えることから、本試験の主要評価項目の解析/補完方法として DAAC を設定したことは理解するものの、一般的に欠測データの取扱いに対する確立した方法はないことから、他の解析/補完方法に基づく感度分析も踏まえ、試験成績を検討した。その上で、LOCF および BOCF による結果等からも同様の試験成績が得られたことから、本試験成績の有効性に関する結論に大きな問題はないものと判断した。

### 3.3.4. 参考文献

1. 医療用医薬品の承認審査情報  
<http://www.info.pmda.go.jp/approvalSrch/PharmacySrchInit>
2. 審査報告書  
[http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300010/671450000\\_22200AMX00297\\_A100\\_3.pdf](http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300010/671450000_22200AMX00297_A100_3.pdf)
3. 申請資料概要  
<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/P201300010/index.html>

### 3.4. Dry Powder Mannitol : FDA と EMA での審査事例

#### 3.4.1. 背景

Cystic fibrosis（嚢胞性線維症）の治療薬として Dry Powder Mannitol（商品名 Bronchitol）は、オーストラリア（6歳以上を対象）、EU（18歳以上を対象）でそれぞれ2011年、2012年に承認されている。一方、アメリカではFDAにて2013年1月30日に開かれた Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee (PADAC)にて、Phase 3試験である DPM-CF-301 および DPM-CF-302 試験の有効性の結果について議論された。中止割合が Dry-Powder Mannitol (DPM) 群と Control 群で違いがあり、欠測メカニズムが解析計画時の想定 (MAR) と異なっていたため、欠測データの取扱いが議題にあがった。その結果 PADAC で支持されず、FDA から承認を得られなかった。また CHMP においても承認は勧告されたものの、DPM-CF-301 および DPM-CF-302 試験の有効性の主要解析結果に関し、中止の多さによる不確実性が懸念され、感度分析が実施されている。本章では FDA および EMA の審査過程において議論となった欠測データに関する事項について報告する。

#### DPM-CF-301, DPM-CF-302 試験のデザイン

Phase	III
試験デザイン	二重盲検並行群間比較試験
Primary endpoint	二重盲検期を通じた平均的な FEV1 の絶対差 (ml)
Primary analysis	Mixed model for repeated measurements (MMRM) across the treatment period (Visit 2/Week 6, Visit 3/Week 14 and Visit 4/Week 26)

#### 3.4.2. FDA 審査事例

##### 3.4.2.1. PADAC での議論

以下の点が PADAC の論点になった。本資料では欠測データが与える影響について記載する。

- 有効性の決定について
  - 有効性を証明するエビデンスが充分かどうか
    - ◇ 中止割合の違いおよび欠測データが与える影響について
    - ◇ 感度分析による FEV1 の結果について
    - ◇ 治療効果の臨床的な妥当性について



- 安全性データ
  - 潜在的な安全性の懸念について
- 小児での適応について
  - 有効性のエビデンスと許容できる安全性プロファイルかどうか

### 3.4.2.2. 試験結果

#### 3.4.2.2.1. 中止割合

表 9 Pattern of Withdrawal (Missing FEV1 Data) by Treatment Group, N (%)ITT Population  
(Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package, Table 3 より引用)

	Study CF-301 (N=295)			Study CF-302 (N=305)		
	Number	Number Missing	Percent Missing	Number	Number Missing	Percent Missing
DPM 群						
Week 0	176*	0	0	184	0	0
Week 6	156	20	11.4	174	10	5.4
Week 14	132	44	25	167	17	9.2
Week 26	116	60	34.1	157	27	14.7
Control 群						
Week 0	118	0	0	121	0	0
Week 6	112	6	5.1	119	2	1.7
Week 14	103	15	12.7	116	5	4.1
Week 26	89	29	24.6	111	10	8.3

\*Adapted from FDA statistical briefing document

組み入れられた被験者のうち、26週の二重盲検期をDPM-CF-301試験では約66%の被験者、DPM-CF-302試験では約85%の被験者が完了した。早期中止例がcontrol群(DPM-CF-301試験28%、DPM-CF-302試験12%)に比べDPM群(DPM-CF-301試験37%、DPM-CF-302試験17%)の方が多く発生していた。主な中止理由は有害事象(Cystic fibrosisの悪化を含む)と被験者による同意の撤回であった。

#### 3.4.2.2.2. 事前に規定された主解析 (MMRM)

表 10 Primary Analysis-Absolute Change from Baseline FEV1 (MITT Population)  
(Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package, Table 4 より引用)

	DPM 400mg	Control*	Treatment-Comparison DPM 400 mg – Control

			LS mean (SE)	95% CI	pvalue
Average effect from week 6 to week 26 (LS means (SE))					
Study 301 (m=157, c=112)	118.0 (15.3)	34.9 (17.4)	83.1 (22.2)	(39.5, 126.8)	<.001
Study 302 (m=177, c=120)	106.5 (22.4)	52.4 (25.6)	54.1 (28.5)	(-2.0, 110.3)	0.059
<p>*Control consisted of 50 mg inhaled mannitol which, based on the results of study 202, was felt to be an ineffective does</p> <p>SE=standard error, m=manitol (DPM 400mg) 群, c=control 群</p> <p>For Study 301, the p-value, LS mean, and LSMD obtained from an MMRM repeated model with change from baseline in trough FEV1 as response, and the following predictors: treatment, visit, age, rhDNase use, baseline FEV1, disease severity (baseline FEV1 % predicted), gender, region, and subject (as a random effect). This is the model pre-specified in the SAP for study 301.</p> <p>For Study 302, the p-value, LS mean, and LSMD obtained from a similar MMRM repeated model as was specified in the SAP for Study 301; only difference are replacing region with country and adding the visit by treatment interaction term</p>					

DPM-CF-301 試験では Modified ITT 集団 (MITT : ITT 集団のうち Week 6 より前に中止した症例を除いた集団) を対象に解析した結果、ベースラインからの FEV<sub>1</sub> (ML) の改善値の調整済み平均値は DPM 群で 118.0 mL, control 群で 34.9 mL であった。26 週の治療期全体の治療効果は, control 群に対して DPM 群は統計学的に有意であった (83.1 mL; 95% CI (39.5, 126.8))。DPM-CF-302 試験ではベースラインからの FEV<sub>1</sub> (ML) の改善値の調整済み平均値は DPM 群 106.5 mL, Control 群 52.4 mL であった。しかしながら, 26 週の治療期を通じた全体の治療効果は DPM 群が改善傾向であったものの (54.1 mL; 95% CI (-2.0, 110.3)), 設定した最終の有意水準 (0.0498 訳注: 中間解析を一度計画していた) を達成することができなかった (p=0.059)。

### 3.4.2.3. FDA reviewer の懸念

FDA の reviewer は申請者が提出した上記の有効性の解析について次のような懸念を挙げている。

最も重要なのは, control 群に比べ DPM 群のほうが治療に関連した早期中止がより発生しており不均衡となっている。MMRM は欠測メカニズムが MAR の場合に妥当な結果が得られるが, Bronchitol のような場合, つまり多くの被験者が製品の既知の副作用によって使用の継続が困難になる場合には適していない。つまり, 統計的な観点からみると, FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量を使用した MMRM の治療効果の推定値は信頼できるものではない。さらに, これらの解析において, 申請者側は ITT 集団ではなく MITT 集団を用いており, MMRM モデルは DPM 群の高い中止割合の違いを適切に考慮していないという点で問題であった。

### 3.4.2.4. FDA による追加解析

審査官は群ごとの中止割合の違いを懸念し、早期中止例を含めた ITT 集団での主要評価項目のレスポンス解析を実施した。

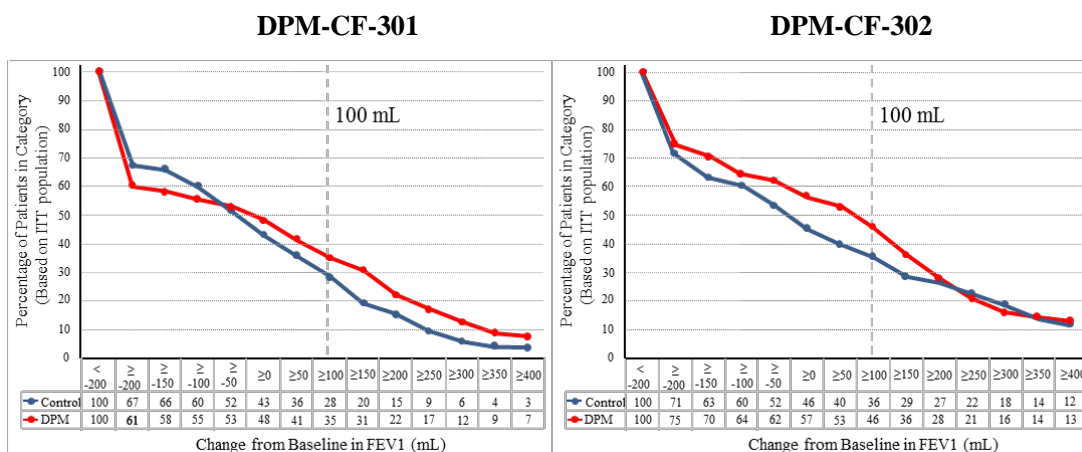


図 3 Responder Analysis for Observed FEV1 Change from Baseline to Week 26  
(Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package, Figure 1 より改変)

26 週時の FEV1 のベースラインからの変化量について、-200 から +400 mL の範囲で閾値を設定し、閾値ごとに、被験者を治療成功・治療失敗に分類した。x 軸は閾値を、y 軸は (ITT 集団に対して) ある閾値における治療を成功した被験者の割合を表している。赤線は DPM 群、青線は control 群を示している。

両方のグラフともに、100%から約 60%まで最初に劇的に下落していることがわかり、これは中止割合と一致している。特に DPM-CF-301 試験においては control 群に比べ DPM 群の中止が多いことがわかる。中止した被験者を failure として補完したため、閾値が小さい段階での有効性は低い結果に見えたが、その後 DPM 群の FEV1 のベースラインからの変化量の閾値が大きくなるごとに control 群に比べ高い割合になっている [ほとんどの場合赤線 (DPM 群) が青線 (control 群) より上を推移している]。

表 11 Responder Analysis Results for the Primary Endpoint at Week 26 (ITT Population)  
(Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package, Table5 より引用)

Response Definition	DPM 400mg	Control*	Odd Ratio 95% CI <sup>1</sup> (DPM vs. Control)	p-value
Study 301				
ITT <sup>2</sup>	176	118		
FEV1 absolute increase $\geq$ 50mL	73 (41%)	42 (36%)	1.23 (0.75, 2.02)	0.420
FEV1 absolute increase $\geq$ 75mL	66 (37%)	35 (30%)	1.34 (0.80, 2.24)	0.259
FEV1 absolute increase $\geq$ 100mL	62 (35%)	33 (28%)	1.31 (0.78, 2.21)	0.312
Study 302				
ITT <sup>2</sup>	184	121		
FEV1 absolute increase $\geq$ 50mL	97 (53%)	48 (40%)	1.99 (1.20, 3.31)	0.008
FEV1 absolute increase $\geq$ 75mL	92 (50%)	44 (36%)	2.01 (1.21, 3.35)	0.007
FEV1 absolute increase $\geq$ 100mL	84 (46%)	43 (36%)	1.69 (1.02, 2.80)	0.041
*Control consisted of 50 mg inhaled mannitol which, based on the results of study 202, was felt to be an ineffective dose				
1. Logistic regression with treatment, rhDNase use, region (or country for Study 302), baseline FEV1, gender, age, and FEV1 severity at screening (SAP pre-specified model)				
2. Included the patients who dropped out before week 6.				
(Source: FDA's Biostatistical Review, Table 8)				

上述したレスポナー解析についてFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量をいくつかの値を閾値（①少なくとも 50mL 以上改善，②少なくとも 75mL 以上改善，③少なくとも 100mL 以上改善）として群間比較を行った。この解析では 26 週より前に中止した症例は治療失敗とした。

その結果、DPM-CF-301 試験では数値としては改善傾向があったが、ベースラインからのFEV<sub>1</sub>の変化量の閾値を達成した被験者の割合の群間差はどの閾値でも統計学的な有意差ではなかった（p 値 0.259-0.420）。しかし DPM-CF-302 試験ではベースラインからのFEV<sub>1</sub>の変化量の閾値を達成した被験者の割合の群間差についてどの閾値でも統計学的な有意差が得られた（p 値 0.007-0.041）。

中止割合が群間で異なっていることを受けて、欠測データを解析に含めた場合と含めない場合で、有効性の結果に一貫性がなかったことは注目すべきであった。

### 3.4.2.5. FDA の結論

上述の議論を踏まえ、FDA は次のような結論を出している。

提出された資料では、6 歳以上の嚥食性線維症患者に対する吸入の mannitol の使用を支持するベネフィットリスクバランスを証明することはできない。

DPM-CF-301 試験では治療に関連する早期中止を主解析で考慮しておらず、DPM-CF-302 試験では主要エンドポイントで統計学的有意性を示すことができなかったため、2つの臨床試験に基づいて有効だと結論することは適切ではない。

### 3.4.3. EMA 審査事例

#### 3.4.3.1. EMA による懸念

DPM-CF-301 試験では、治療期 26 週の完了を待たずして 30%の患者が中止したにもかかわらず、解析手法は欠測を適切に考慮したものではなかった。さらに、申請者による欠測データの結果への影響の確認が不十分であったため、多くの追加の解析・精査が必要と考えられると考えられた。MMRM の結果のみに基づいて治療効果のロバストな推定値が得られたとの申請者の主張は受け入れられない。特に、DPM-CF-301 試験では初期の中止割合が大きいため、事前に計画された MMRM による結果は治療効果を過大評価していると考えられた。そのため、結果の頑健性を確認するために感度分析の実施を申請者に要望した。

#### 3.4.3.2. 感度分析の内容

予想以上の中止割合と MMRM の使用の 2 点が、Bronchitol の治療効果の大きさに対する疑念をもたらす要因として挙げられた。中止割合は予想以上に高かったものの、少なくとも 1 つ以上の結果が測定され解析に使用可能であった患者は 90%を超えており、最終調査までの累積中止割合の大きさ（表 12 内 At least 3 post-baseline observations）で判断すると欠測の潜在的な影響を過大評価してしまっている可能性がある。

表 12 The availability of data for the Studies DPM-CF-301 and 302  
(CHMP assessment report: Bronchitol, Table 6)

Post baseline data available	DPM-CF-301		DPM-CF-302	
	Bronchitol N=177	Control N=118	Bronchitol N=184	Control N=121
At least 1 post-baseline observation	159(89.8%)	113(95.8%)	177(96.2%)	120(99.2%)
At least 2 post-baseline observations	135(76.3%)	104(88.1%)	164(89.1%)	116(95.9%)
At least 3 post-baseline observations	114(64.4%)	84(71.2%)	157(85.3%*)	110(90.9%)

\*元資料では90.9%と記載されていたが、誤記だと思われるので修正した

感度分析では、CHMP より要求された LOCF と BOCF を含む様々な方法を用いて欠測データが補完された。欠測補完後に用いる解析手法とその推定値として、ANCOVA による 26 週時点の効果、もしくは MMRM による治療期を通じた平均的な効果が選択された。以下が実施された各解析の詳細である。

LOCF : LOCF により 26 週時の欠測データを補完した。実薬群の早期中止割合が対照薬群よりも多いため、保守的な結果が期待される。補完後 ANCOVA で解析した。

BOCF : BOCF により 26 週時の欠測データを補完した。LOCF よりもさらに保守的な結果

が期待される。補完後 ANCOVA で解析した。

MI：各時期の欠測データを補完し作成したデータを MMRM で解析し，Rubin's rule を用いて推定値を求めた。

Pattern Mixture Model (PMM)：MI を用いて各時期の欠測データを補完し作成したデータを MMRM で解析し，Rubin's rule を用いて推定値を求めた。なお，複数の欠測データがある被験者については各補完値にペナルティを与えた（1 回目の欠測には 20mL，2 回目の欠測には 40mL，3 回目の欠測には 60mL のペナルティ）。

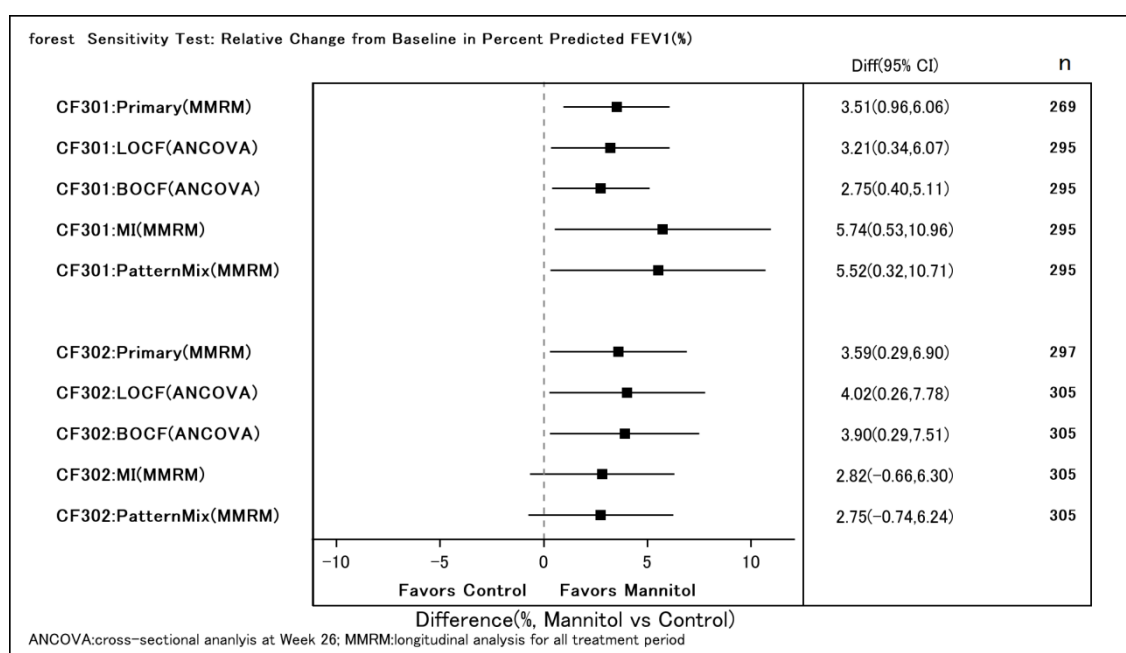


図 4 Forest plot of results of sensitivity analyses – DPM-CF-301 & 302  
(CHMP assessment report: Bronchitol, Figure 3 より改変)

欠測データが主要解析へ与える不確実性を評価するため，上記の感度分析が実施された。その結果，LOCF-ANCOVA と BOCF-ANCOVA は主要解析に用いた MMRM と同様の結論を導き，MMRM が仮定するモデルの不確実性への懸念は緩和された。

MI と PMM (via MI) は，MAR と NMAR の 2 つの欠測メカニズムの可能性を検討するために実施した。DPM-CF-301 試験の MI と PMM の結果は，補完による不確実性の増大により信頼区間が広がった。中止が少ない DPM-CF-302 試験においては信頼区間の変化は小さかった。MI と PMM の結果においても，実薬の有効性が依然として認められた。

以上の感度分析の結果から，治療効果は，解析手法によらず一貫していることが確認された。

### 3.4.3.3. CHMP の結論

両試験での MMRM による治療効果の推定値は、CHMP の要求により実施された LOCF-ANCOVA および BOCF-ANCOVA による解析と一貫していた。

申請者の広範な感度分析の実施により、中止欠測による結果の不確実性は受け入れ可能と判断された。



#### 3.4.4. 参考文献

1. Dry Powder Mannitol Advisory Committees  
<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/ucm329187.htm>
2. Dry Powder Mannitol Advisory Briefing Package  
<http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/pulmonary-allergydrugsadvisorycommittee/ucm336995.pdf>
3. Pharmaxis 社ホームページ  
<http://www.pharmaxis.com.au/>
4. CHMP assessment report: Bronchitol  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/001252/WC500130591.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001252/WC500130591.pdf)

/

#### 4. 調査結果のまとめ

No	規制当局	販売名	一般名	承認日	対象疾患*	第3相試験などの主な試験			
						主要評価項目	主解析	感度分析 (副次解析)	試験中止割合
1	FDA	XEOMIN	INCOBOTULINUMTO XIN A	2010/7/30	頸部ジストニア	・ TWSTRS 総スコアの変化量	・ BOCF-ANCOVA	・ OC-ANCOVA ・ LOCF-ANCOVA ・ MMRM	・ 6%
						・ JRS 重症度サブスコアの変化量	・ LOCF-ANCOVA	・ OC-ANCOVA ・ MMRM	・ 6.4%
						・ TWSTRS 重症度スコアの変化量	・ OC-ANCOVA	・ Imputed (2種:ゼロと群平均) -ANCOVA	・ 2.6%
						・ JRS 総スコアの変化量	・ OC-ANCOVA	・ BOCF-ANCOVA ・ Imputed (群平均) -ANCOVA	・ 2%
2	FDA	GILENYA	FINGOLIMOD HCL	2010/9/21	多発性硬化症	・ 再発率 (年換算)	・ Negative binominal regression	・ PP 集団に対する解析など(欠測データに対する感度分析は報告されていない)	D2301 試験 ・ P : 20.6% ・ 0.5mg : 13.2% ・ 1.25mg:22.6% D2302 試験 ・ IFN : 11.3% ・ 0.5mg : 7.7% ・ 1.25mg : 13.4%
3	FDA	LATUDA	LURASIDONE HCL	2010/10/28	統合失調症	・ BPRS 総スコアの変化量	・ LOCF-ANCOVA	・ OC-ANCOVA  <u>Reviewer analysis</u> ・ MMRM	D1050006 試験 ・ 66% D1050196 試験 ・ 45%
						・ PANSS 総スコアの変化量	・ MMRM	・ LOCF-ANCOVA	D1050229 試験 ・ 34% D1050231 試験 ・ 38%
4	FDA	VIIBRYD	VILAZODONE HYDROCHLORIDE	2011/1/21	うつ	・ MADRS 総スコアの変化量	・ LOCF-ANCOVA  <u>Reviewer analysis</u> ・ Model を変更した MMRM	・ MMRM	Study-7 試験 ・ P : 19.1% ・ V : 19.6% Study-4 試験 ・ P : 24.9% ・ V : 25.9%
5	FDA	HORIZANT	GABAPENTIN ENACARBIL	2011/4/6	むずむず脚症候群	・ IRLS 総スコアの変化量 ・ CGI	・ LOCF-ANCOVA ・ Logistic regression	・ 記載なし	XP052 試験 ・ P : 14.8% ・ 1200mg : 12.3%

							<u>Reviewer analysis</u> ・ LOCF-Logistic regression		XP053 試験 ・ P : 20.6% ・ 600mg : 9.6% ・ 1200mg : 13.3%
6	FDA	POTIGA	EZOGABINE	2011/6/10	てんかん部分発作補助薬	・ 発作回数の変化率	・ Non parametric rank ANCOVA  <u>Reviewer analysis</u> ・ 発作回数を応答変数とした解析 ・ 発作回数を対数変換した解析	・ Model (施設を統合)を変更して同じ解析を実施(欠測データに対する感度分析は報告されていない)	301 試験 ・ P : 17.1% ・ 1200mg : 36.6 % 302 試験 ・ P : 15.1% ・ 600mg : 25.4% ・ 900 mg : 31.5%
7	FDA	AUBAGIO	TERIFLUNOMIDE	2012/9/12	多発性硬化症	・ 再発率 (年換算)	・ Poisson regression  <u>Reviewer analysis</u> ・ 記載なし	・ 記載なし	TESMO 試験 ・ P : 28.7% ・ 7mg : 24.9% ・ 14mg : 26.5% TOWER 試験 (ONGOING) ・ P : 19.7% ・ 7mg : 22.4% ・ 14mg : 21.1%
8	FDA	FYCOMPA	PERAMPANEL	2012/10/22	てんかん	・ 発作回数の変化率	・ LOCF-ANCOVA	・ 対数変化値に対する解析	304 試験 ・ P : 12% ・ 8 mg : 14% ・ 12 mg : 25% 305 試験 ・ P : 12% ・ 8 mg : 16% ・ 12mg : 23% 306 試験 ・ P : 10% ・ 2 mg : 14% ・ 4 mg : 8% ・ 8mg : 14%
9	FDA	TECFIDERA	DIMETHYL FUMARATE	2013/03/27	多発性硬化症	・ 再発率	・ Cox regression	・ Logistic regression	Study301 試験 ・ P : 22% ・ BID : 23% ・ TID : 23%

						・再発率（年換算）	・ Negative regression binominal	・ PP 集団に対する解析など(欠測データに対する感度分析は報告されていない)	Study302 試験 ・ P : 23% ・ BID : 21% ・ TID : 21% ・ GA : 17%
10	EMA	Sycrest	asenapine maleate	2010/9/1	双極性障害 (統合失調症の適応も申請しているが、有効性が認められなかったため、承認されていない)	<統合失調症> <u>Short term:</u> ・ PANSS の変化量 <u>Long term:</u> ・ PANSS の変化量 ・ NSA スコアの変化量	<u>Short term:</u> ・ LOCF-ANCOVA <u>Long term:</u> ・ (LOCF)-ANCOVA ・ MMRM	<u>Short term:</u> ・ OC-ANCOVA ・ MMRM ・ BOCF <u>Long term:</u> ・ LOCF-ANCOVA, OC-ANCOVA	<u>Short term:</u> ・ P: 43-50% ・ 5 mg: 37-53% ・ 10 mg: 33-43% <u>Long term:</u> ・ P: 40-62% ・ 5-10 mg: 30-62%
						<双極性障害> <u>Short term:</u> ・ Y-MRS の変化量 <u>Long term:</u> ・ Y-MRS の変化量	<u>Short term:</u> ・ (LOCF)-ANCOVA <u>Long term:</u> ・ (LOCF)-ANCOVA	<u>Short term:</u> ・ OC-ANCOVA ・ MMRM <u>Long term:</u> ・ OC-ANCOVA ・ MMRM ・ BOCF ・ MI	<u>Short term:</u> ・ P: 39-42% ・ 5-10 mg: 33-37% <u>Long term:</u> ・ P: 47-67% ・ 5-10 mg: 38-62%
11	EMA	Xeplion	paliperidone palmitate	2011/3/4	統合失調症	<u>Short term:</u> ・ PANSS の変化量 <u>Long term:</u> ・ 再発までの時間 ・ PANSS の変化量	<u>Short term:</u> ・ LOCF-ANCOVA <u>Long term:</u> ・ Log-rank test ・ LOCF-ANCOVA	<u>Short term:</u> ・ 記載なし <u>Long term:</u> ・ 記載なし	<u>Short term:</u> ・ P: 57-68% ・ 25 mg: 47-48% ・ 50 mg: 41-48% ・ 100 mg: 39-46% ・ 150 mg: 45-60% <u>Long term:</u> ・ P: 59% ・ A: 50
12	EMA	Gilenya	fingolimod hydrochloride	2011/3/17	多発性硬化症	・再発率（年換算）	・ Negative regression binominal	・ PP 集団に対する解析など(欠測データに対する感度分析は報告されていない)	D2301 試験 ・ P : 20% ・ 0.5mg : 15% ・ 1.25mg : 25% D2302 試験 ・ 約 50% (治療期間 360 日)
13	EMA	Trobalt	retigabine	2011/3/28	てんかん	<u>For EU:</u> ・ Responder rate <u>For US:</u> ・ 部分発作回数の変化率	<u>For EU:</u> ・ Fisher's Exact test <u>For US:</u> ・ Non-parametric rank	<u>For EU:</u> ・ 中止例を non-responder と扱う	・ P: 15-16% ・ 200 mg: 25% ・ 300 mg: 32% ・ 400 mg: 37%

							ANCOVA	For US:	
14	EMA	Fampyra	fampridine	2011/7/20	多発性硬化症	・レスポナー割合 (欠測はノンレスポンスと定義)	・CMH test	・記載なし	203 試験 ・ P : 2% ・ F : 7%
15	EMA	Fycompa	perampanel	2012/7/23	部分てんかん	・レスポナー割合	・LOCF-CMH test	・中止例を non-responder とした解析	304 試験 ・ P : 15% ・ 8mg : 15% ・ 12mg : 25%
16	EMA	Adasuve	loxapine	2013/2/20	双極性障害 統合失調症	・PEC スコア	・LOCF-ANCOVA	・記載なし (欠測が少なかったため)	・ 0%
17	PMDA	サインバルタカプセル 20mg、 同カプセル 30mg	デュロキセチン塩酸塩	2010/1/20	うつ	・HAM-D17 合計の変化量	・LOCF-ANCOVA	・OC-ANCOVA	・ 5mg: 14.8% ・ 40mg: 17.8% ・ 60mg: 29.3%
								・MMRM	・ 40mg: 11.0% ・ 60mg: 9.5% ・ P: 9.0% ・ PAR: 13.4%
18	PMDA	ロゼレム錠 8mg	ラメルテオン	2010/4/16	不眠症	・自覚的睡眠潜時	・ANCOVA	・記載なし	CCT002 試験 ・ P: 3.7% ・ 4mg: 5.9% ・ 8mg: 6.8% CCT003 試験 ・ P: 3.9% ・ 8mg: 4.2%
19	PMDA	リリカカプセル 25mg、同カプセル 75mg、同カプセル 150mg	プレガバリン	2010/4/16	帯状疱疹	・疼痛スコア	・LOCF-ANCOVA	・MMRM	・ P: 15.3% ・ 150mg: 16.1% ・ 300mg: 20.2% ・ 600mg: 27.8%
20	PMDA	イーケプラ錠 250mg、同錠 500mg	レベチラセタム	2010/7/23	てんかん	・部分発作回数	・ANCOVA	・記載なし	・ P: 20.8% ・ 1000mg: 23.3% ・ 3000mg: 19.7%
								・部分発作回数の減少率	・Kruskal-Wallis test
21	PMDA	インヴェガ錠 3mg、インヴェガ錠 6mg、インヴェガ錠 9mg	パリペリドン	2010/10/27	統合失調症	・PANSS 総スコアの変化量	・LOCF-ANCOVA	・記載なし	・ P: 65.9% ・ 6mg: 33.8% ・ OLZ: 36.2%

22	PMDA	メマリー錠 5mg、メマリー錠 10mg、メマリー錠 20mg	メマンチン塩酸塩	2011/1/21	アルツハイマー病	・ SIB-J スコアの変化量 ・ Modified CIBIC plus-J の全般的臨床症状評価	・ OC-Wilcoxon test ・ OC-Mantel	・ LOCF-Wilcoxon test ・ LOCF-Mantel test	・ P: 15.6% ・ 20mg: 13.1%	
23	PMDA	レミニール錠 4mg、レミニール錠 8mg、レミニール錠 12mg、レミニール OD 錠 4mg、レミニール OD 錠 8mg、レミニール OD 錠 12mg、レミニール内用液 4mg/mL	ガラントミン臭化水素酸塩	2011/1/21	アルツハイマー病	・ ADAS-J cog の変化量 ・ CIBIC plus-J	・ OC-t test ・ OC-Wilcoxon	・ LOCF-t test ・ LOCF-Wilcoxon test	・ P: 15.8% ・ 16mg: 17.4% ・ 24mg: 30.2%	
							・ LOCF-ANCOVA ・ LOCF-Wilcoxon test	・ OC-ANCOVA ・ OC-Wilcoxon test	・ P: 17.5% ・ 16mg: 19.8% ・ 24mg: 22.2%	
24	PMDA	イクセロンパッチ 4.5mg、同パッチ 9mg、同パッチ 13.5mg、同パッチ 18mg  リバスタッチパッチ 4.5mg、同パッチ 9mg、同パッチ 13.5mg、同パッチ 18mg	リバスタチグミン	2011/4/22	アルツハイマー病	・ ADAS-J cog の変化量 ・ CIBIC plus-J	・ LOCF-ANCOVA ・ LOCF-Wilcoxon test	・ OC-ANCOVA ・ OC-Wilcoxon test ・ MITT、PP 集団による解析	・ P: 16.0% ・ 5 cm <sup>2</sup> : 22.5% ・ 10 cm <sup>2</sup> : 20.6%	
							・ ADAS-J cog の変化量 ・ ADCS-ADL の変化量 ・ ADCS-CGIC スコア	・ LOCF-ANCOVA ・ LOCF-ANCOVA ・ LOCF-CMH test	・ ITT+ROD、RND 集団による解析 ・ 比例オッズモデル (ADCS-CGIC スコア)	・ P: 18.8% ・ 10 cm <sup>2</sup> : 21.8% ・ 20 cm <sup>2</sup> : 20.5% ・ 12mg: 21.2%
25	PMDA	ルネスタ錠 1mg、ルネスタ錠 2mg、ルネスタ錠 3mg	エスゾピクロン	2012/1/18	不眠症	・ PSG による客観的睡眠潜時 ・ 主観評価による睡眠潜時	・ MMRM (Cross-Over)	・ PP 集団による解析 ・ 対比を用いた用量反応パターン検討	・ 6.9%	
							・ 客観的睡眠潜時	・ ANOVA	・ 記載なし	・ P: 5.1% ・ 2mg: 6.7% ・ 3mg: 3.8%
							・ 睡眠潜時	・ LOCF-ANOVA	・ 記載なし	・ P: 43.4% ・ 3mg: 39.5%
							・ 観的睡眠潜時 ・ 睡眠効率	・ ANOVA	・ 記載なし	・ P: 52.3% ・ 3mg: 37.2% ・ P: 4.7% ・ 1.5mg: 0.0% ・ 2mg: 2.2%
26	PMDA	レグナイト錠 300mg	ガバペンチン エナカルビル	2012/1/18	レストレスレッグス症	・ IRLS スコアの変化量	・ Williams の多重比較	・ PP 集団による解析	・ P: 12.6% ・ 600mg: 18.3% ・ 900mg: 13.4% ・ 1200mg: 15.5%	
						・ IRLS スコアの変化量 ・ ICGI のレスポンス割合	・ LOCF-ANCOVA (2 群) ・ LOCF-Logistic regression (2 群)	・ 全投与群 (3 群) での解析	・ P: 20.6% ・ 600mg: 9.6% ・ 1200mg: 13.3%	

						・ IRLS スコアの変化量 ・ ICGI のレスポンス割合	・ LOCF-ANCOVA ・ LOCF-Logistic regression	・ 記載なし	・ P: 14.8% ・ 1200mg: 12.3%
27	PMDA	① ニュープロパッチ 2.25mg、② 同パッチ 4.5mg、③同パッチ 9mg、④同パッチ 13.5mg	ロチゴチン	2012/12/25	パーキンソン病 レストレスレッグス 症	・ UPDRS Part II 合計スコア と PartIII合計スコアの和の 変化量 ・ UPDRS Part III 合計スコア の変化量	・ LOCF-t test	・ 記載なし	L-dopa 非併用試験 ・ P: 11.1% ・ R:16.7% L-dopa 併用試験 ・ P: 16.1% ・ R: 13.8%
28	PMDA	ノウリアスト錠 20mg	イストラデフィリン	2013/3/25	パーキンソン病	・ 1 日覚醒時における平均オ フ時間の変化	・ ANCOVA (Williams)	・ 記載なし	・ P: 13.5% ・ 20mg: 9.8% ・ 40mg: 7.3%

\* : 適応症に記載されている疾患名

以上

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 2013 年度タスクフォース 2

サブチーム 2. FDA, EMA, PMDA 事例調査担当

松岡 伸篤	ファイザー株式会社 (サブリーダー)
高木 弘毅	サノフィ株式会社
土川 克	ゼリア新薬工業株式会社
棚橋 昌也	興和株式会社
鵜飼 裕之	ヤンセンファーマ株式会社 ~2013 年 9 月, 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 2013 年 10 月~
笹川 裕次	Meiji Seika ファルマ株式会社

以上