

部会資料

# 臨床データパッケージにおける 外国データの利用状況

—国内承認品目を対象とした詳細調査・分析—

(2006年-2012年)

2013年7月

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 臨床評価部会

[平成24年度 継続タスクフォース10]

## 目次

1. はじめに .....	- 1 -
2. タスクフォースの目的 .....	- 2 -
3. 調査方法 .....	- 2 -
4. 外国データ利用状況の概要 .....	- 3 -
4.1. 承認品目の内訳 .....	- 3 -
4.2. 臨床データパッケージの構成 .....	- 4 -
4.3. 分野別の外国データ利用状況 .....	- 5 -
4.4. ブリッジングと国際共同治験の年次推移 .....	- 6 -
4.5. 疾患別(ICD10)外国データ利用状況 .....	- 9 -
4.6. まとめ .....	- 17 -
5. 臨床データパッケージに国際共同治験/ブリッジングコンセプトが適用された疾患の調査 .....	- 18 -
5.1. パーキンソン病 .....	- 19 -
5.2. 肺動脈性肺高血圧症 .....	- 23 -
5.3. 塞栓症 .....	- 28 -
5.4. 双極性障害躁症状 .....	- 32 -
5.5. 緑内障 .....	- 36 -
5.6. 2型糖尿病 .....	- 41 -
6. 2012年度国際共同治験詳細調査 .....	- 46 -
6.1. エドキサバントシル酸塩水和物 .....	- 48 -
6.2. オランザピン .....	- 50 -
6.3. アリピプラゾール .....	- 52 -
6.4. ホルモテロールフマル酸塩水和物/ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物 .....	- 55 -
6.5. エキセナチド .....	- 62 -
6.6. リナグリプチン .....	- 64 -
7. 抗悪性腫瘍薬に関する検討 .....	- 66 -
7.1. 背景 .....	- 66 -
7.2. すべてのがん領域における外国データ利用状況の調査 .....	- 66 -
7.3. 非小細胞肺癌領域の臨床データパッケージの構成についての調査 .....	- 67 -
7.4. 考察及び今後の展望 .....	- 69 -
8. おわりに .....	- 70 -
9. 付録 .....	- 70 -

## はじめに

1998年8月に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針(ICHガイドライン)」(平成10年8月11日付 医薬審第672号、厚生省医薬安全局審査管理課長通知 別添)が通知されて以降、外国データを利用した臨床データパッケージは著しく増加した。2006年以降は、すべての申請・承認事例のうち、外国データを利用した臨床データパッケージの割合は過半数を超え<sup>1</sup>、さらに、2007年9月に「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付 薬食審査発第0928010号、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)も通知され、近年では国際共同治験データを用いた事例が益々増加している<sup>1</sup>。また、外国データを利用した品目は、利用していない品目に比べ、臨床開発期間は短く<sup>2</sup>、国内並びに外国データの利用方法にかかわらず、審査期間は短縮され、かつバラツキは小さくなってきている<sup>1</sup>。

外国データの利用に関して、臨床評価部会では、2005年度に、1999年1月から2005年4月までに承認された品目を対象に、ブリッジングコンセプトに基づく承認事例の調査を行い、「ブリッジング戦略に基づく医薬品承認事例集」を発行した。これにより、ブリッジングコンセプトに基づく臨床データパッケージの構成や審査過程における審査側の見解についての概略をまとめた<sup>3</sup>。

その後、2010年度に「開発期間の短縮に向けてのグローバル開発戦略の分析」を課題とするタスクフォースを発足し、2005年7月から2010年11月までに承認された459品目を対象に外国データの利用状況を調査し、その実態を明らかにした。更に、この期間内に複数の品目が承認された疾患領域について、国内・海外の臨床試験数、症例数及び審査経緯等を調査し、近年における開発戦略の傾向を分析した<sup>4</sup>。

2011年度は、2006年1月から2011年12月までに承認された561品目を対象に外国データの利用状況を調査するとともに、国際共同治験(アジア治験を含む)のデータを用いた品目の臨床データパッケージの構成、薬物動態、内因性・外因性民族的要因及び審査経緯等を詳細に調査し、それぞれの開発戦略の特徴をまとめた<sup>5</sup>。

今年度は、2006年1月から2012年12月までに承認された692品目を対象に外国データの利用状況を調査し、また、臨床データパッケージに国際共同治験及びブリッジングコンセプトが適用された疾患を対象に開発戦略の特徴を分析した。更に、国際共同治験を用いた品目について、昨年度と同様に、臨床データパッケージの構成、国内外での薬物動態の比較、内因性・外因性民族的要因及び一貫性評価に関する内容をまとめた。

<sup>1</sup>承認取得品目の臨床データパッケージの調査・分析。

<sup>2</sup> 医薬産業政策研究所、「日本における新薬の臨床開発と承認審査の実績－2000～2011年承認品目－」リサーチペーパー・シリーズ No. 55 (2012)

<sup>3</sup> 日本製薬工業協会、ブリッジング戦略に基づく医薬品承認事例集 (2006)

<sup>4</sup> 日本製薬工業協会、臨床データパッケージの構築戦略と審査経緯調査報告書[部会内資料] (2011)

<sup>5</sup> 日本製薬工業協会、国内承認品目における外国臨床データの利用状況調査報告書[部会内資料] (2012)

上記 1.4 および 5 については、JPMA のホームページ上で公開

<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/shouninhinmoku.html> (2013年7月)

## 2. タスクフォースの目的

本タスクフォースは、国内において承認された品目の臨床データパッケージ事例を分析し、開発戦略を立案するうえで有用となる情報を提供し、臨床データパッケージの最適化のための提言を目的としている。

この目的を実現するため、承認事例における外国データの利用状況の調査、国際共同治験及びブリッジングコンセプトによる臨床データパッケージの分析、さらに、疾患領域ごとの開発戦略の特徴等の分析を継続的に実施している。

## 3. 調査方法

調査・分析は、国内において 2006 年 1 月から 2012 年 12 月までに承認された品目を対象とし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以降、機構)が公開している承認情報(審査報告書及び申請資料概要[以後、コモン・テクニカル・ドキュメント: CTD])に基づいた。

また、これらの調査・分析は、本タスクフォースにより作成・更新した承認取得品目データベースを活用している。なお、今年度実施した外国データ利用状況調査結果は、本報告書ではなく、日本製薬工業協会(JPMA)ホームページで公開している。データベースは毎年更新され、最新版は 2013 年 7 月、JPMA ホームページ上に一般公開した。<sup>6</sup>

---

<sup>6</sup> <http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/shounihinmoku.html>

#### 4. 外国データ利用状況の概要

2006年1月から2012年12月に承認された品目(調査対象品目)について外国データの利用状況を把握するとともに、ブリッジングコンセプトあるいは日本を実施国に含む国際共同治験の利用状況を調査した。

##### 4.1. 承認品目の内訳

2006年1月から2012年12月までに承認された692品目の承認年別品目数及び部会審議品目、報告品目別の承認品目数を示した(図4-1)。2012年は部会審議品目が83品目、部会報告品目が38品目、合計121品目が新たに承認された。

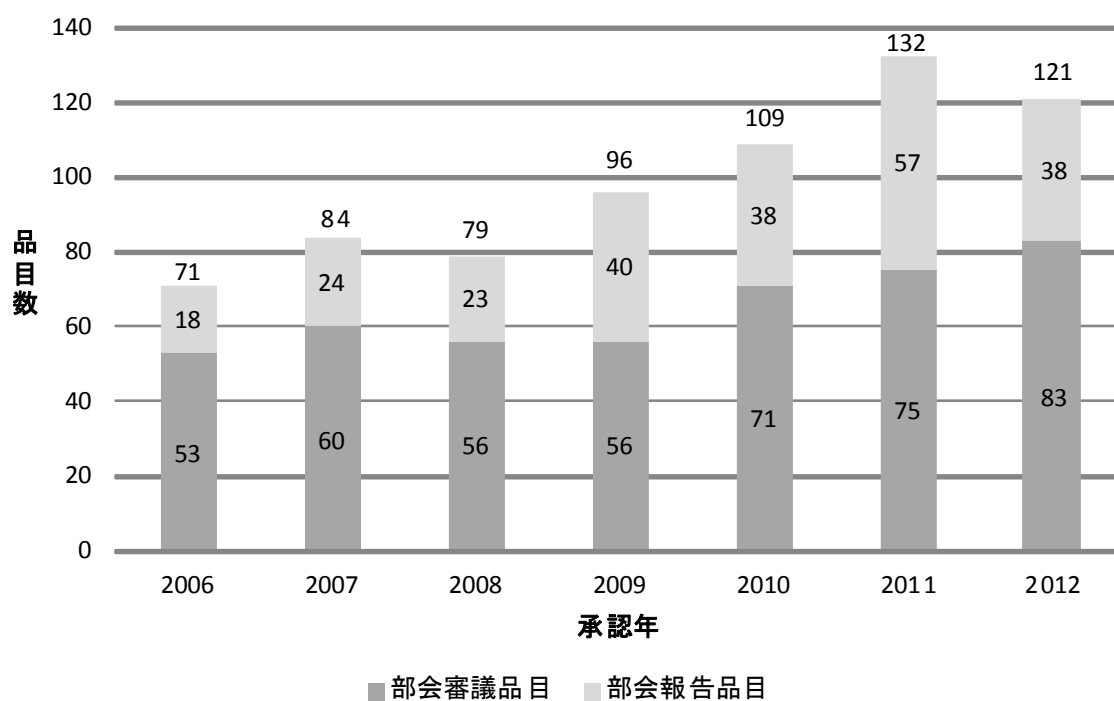


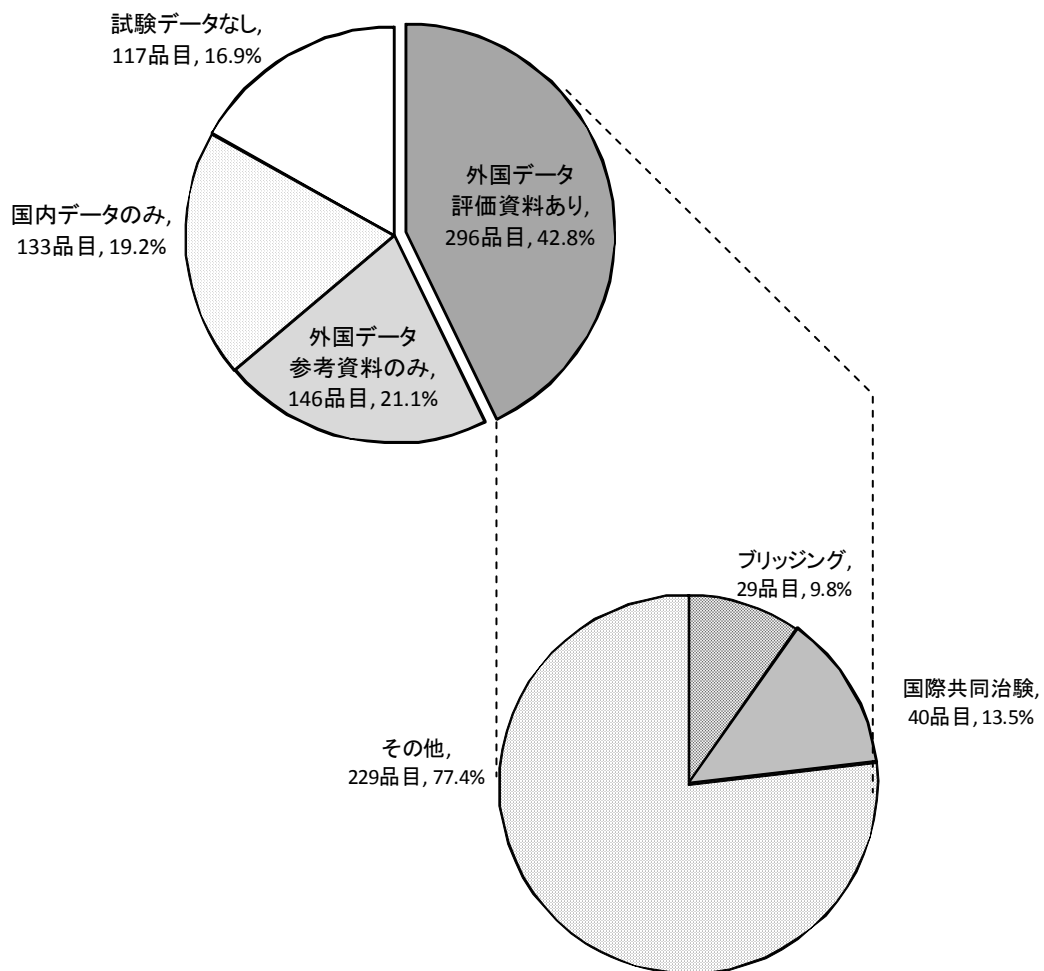
図4-1 承認品目の内訳

#### 4.2. 臨床データパッケージの構成

調査対象品目について、臨床データパッケージの構成を図 4-2 に示した。

「ブリッジング」は、審査報告書に機構の見解としてブリッジングコンセプト成立の記述があった品目とした。「国際共同治験」は、同一プロトコルを用いて日本を含む複数の国で実施された臨床試験データを申請に利用した品目とした。また、それ以外の品目を「その他」に分類した。

臨床データパッケージの構成は、外国データを評価資料として利用している品目が 42.8%で最も多かった。その内訳は、ブリッジングによる利用が 9.8%、国際共同治験による利用が 13.5%であった。また、いずれの戦略も取らない場合であっても外国データを評価資料として利用している品目が 77.4%あった。



注) 外国データ評価資料ありの内訳: 同一品目でブリッジングと国際共同治験の両方に該当した酒石酸トルテロジン及びインスリン グルリジン(遺伝子組換え)の 2 品目は重複してカウントしたため 298 品目となっている

図 4-2 臨床データパッケージの構成

#### 4.3. 分野別の外国データ利用状況

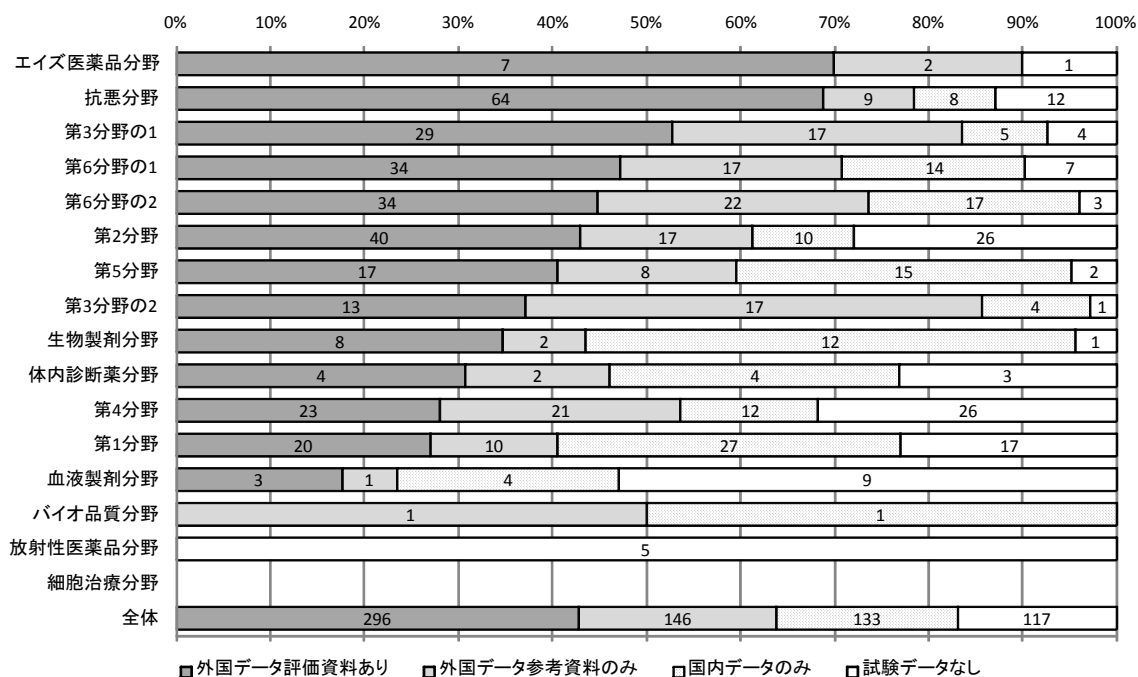
臨床データパッケージの構成のうち、外国データを評価資料として利用している 296 品目を分野別に集計した(表 4-1、図 4-3)。

分野ごとの、全承認品目数に対する外国データを評価資料として利用した品目数の割合では、全承認品目数が 10 品目以上の分野の中で、エイズ医薬品(70.0%)、抗悪(68.8%)、第 3 の 1: 中枢・末梢神経系用薬(52.7%)の順で外国データの利用割合が高かった。一方で血液製剤(17.6%)、第 1: 消化器官・外皮用薬等(27.0%)、第 4: 抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤(28.0%)では外国データの利用割合が低かった。

表 4-1 外国データ評価資料ありの利用状況(分野別)

分野	疾患領域	外国データ 評価資料あり 件数(割合)	全承認 品目数
第 1	消化器官用薬、外皮用薬等	20 (27.0)	74
第 2	循環器官用剤、抗パーキンソン病薬、脳循環・代謝改善薬、アルツハイマー病薬	40 (43.0)	93
第 3 の 1	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く	29 (52.7)	55
第 3 の 2	麻酔用薬、感覚器官用薬(炎症性疾患に係るものを除く)、麻薬	13 (37.1)	35
第 4	抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤(エイズ医薬品分野を除く)	23 (28.0)	82
第 5	泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤	17 (40.5)	42
第 6 の 1	呼吸器官用薬、アレルギー用薬(内服のみ)、感覚器官用薬(炎症性疾患)	34 (47.2)	72
第 6 の 2	ホルモン剤、代謝性疾患用薬(糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等)	34 (44.7)	76
体内診断薬	造影剤	4 (30.8)	13
放射性医薬品	放射性医薬品	0	5
抗悪	抗悪性腫瘍用薬	64 (68.8)	93
エイズ医薬品	HIV 感染症治療薬	7 (70.0)	10
生物製剤	ワクチン、抗毒素	8 (34.8)	23
血液製剤	血液凝固因子製剤、遺伝子治療確認、カルタヘナ確認	3 (17.6)	17
細胞治療	細胞治療用医薬品	0	0
バイオ品質	抗体製剤品質	0	2
合計		296 (42.8)	692

注) ロチゴチンは第 2 分野、第 3 分野の 1 に係る申請であったが、集計上は第 2 分野としてカウントした



注) ロチゴチンは第2分野、第3分野の1に係る申請であったが、集計上は第2分野としてカウントした

図 4-3 外国データの利用状況(分野別)

#### 4.4.ブリッジングと国際共同治験の年次推移

ブリッジングと国際共同治験の年次推移をそれぞれ申請年、承認年で示した(酒石酸トルテロジン及びインスリン グルリジン(遺伝子組換え)の2品目は重複したため、それぞれカウント)。申請年別の推移に関しては、承認された品目を対象としているため、既に申請しているが承認されていない品目は含まれていない。



#### 4.4.1. ブリッジングによる承認品目

ブリッジングコンセプトを利用して2006年以降に承認された29品目(部会審議品目:26品目、部会報告品目:3品目)について、申請年別及び承認年別の承認品目数をそれぞれ図4-4及び図4-5に示した(申請年別の品目数は2005年以前に申請された品目は含めていないため、20品目である)。

申請年別の推移から、ブリッジングコンセプトを利用した申請件数は減少傾向にあり、2009年以降は2件以下で推移している。一方、承認年別の推移から、承認品目数に関する一定の傾向は認められなかった。

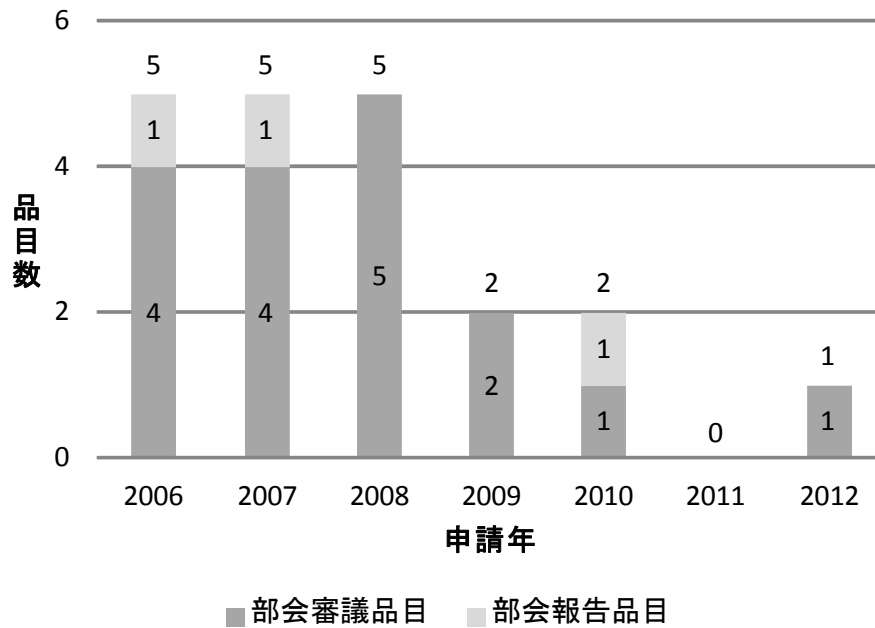


図4-4 ブリッジングによる承認品目数(申請年別)

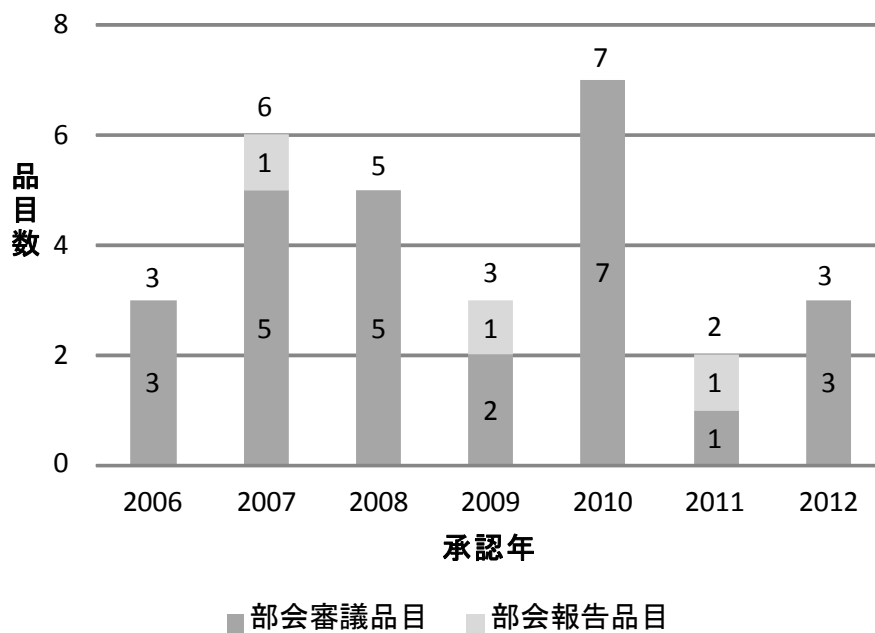


図4-5 ブリッジングによる承認品目数(承認年別)

#### 4.4.2. 国際共同治験による承認品目

国際共同治験データを利用して承認された 40 品目(部会審議品目:34 品目、部会報告品目:6 品目)について、申請年別及び承認年別の承認品目数をそれぞれ図 4-6 及び図 4-7 に示した(申請年別の品目数は 2005 年以前に申請された品目は含めていないため、38 品目である)。

申請年別の推移及び承認年別の推移ともに、国際共同治験データを利用した申請及び承認品目は年々増加傾向を示した。

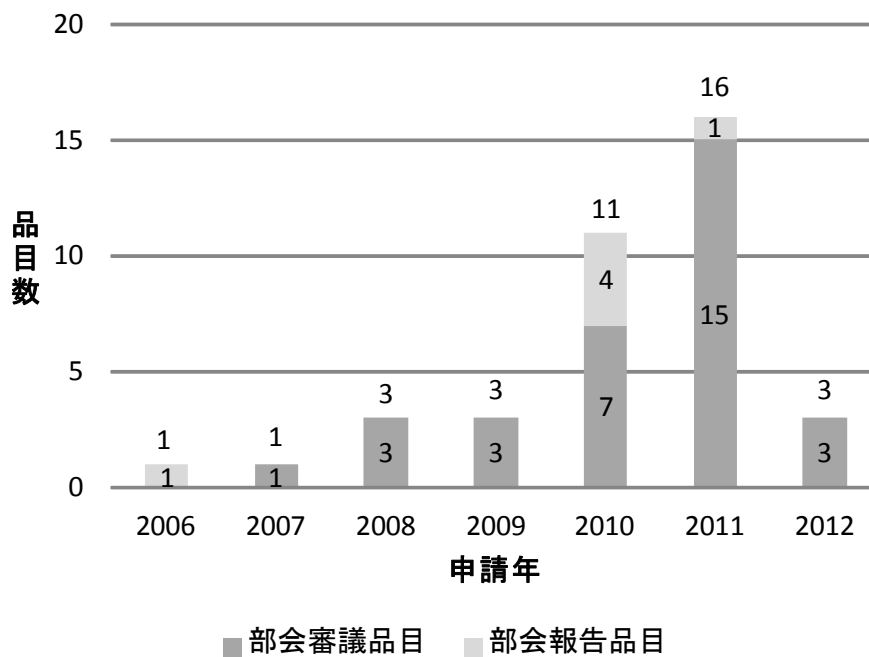


図 4-6 国際共同治験による承認品目数(申請年別)

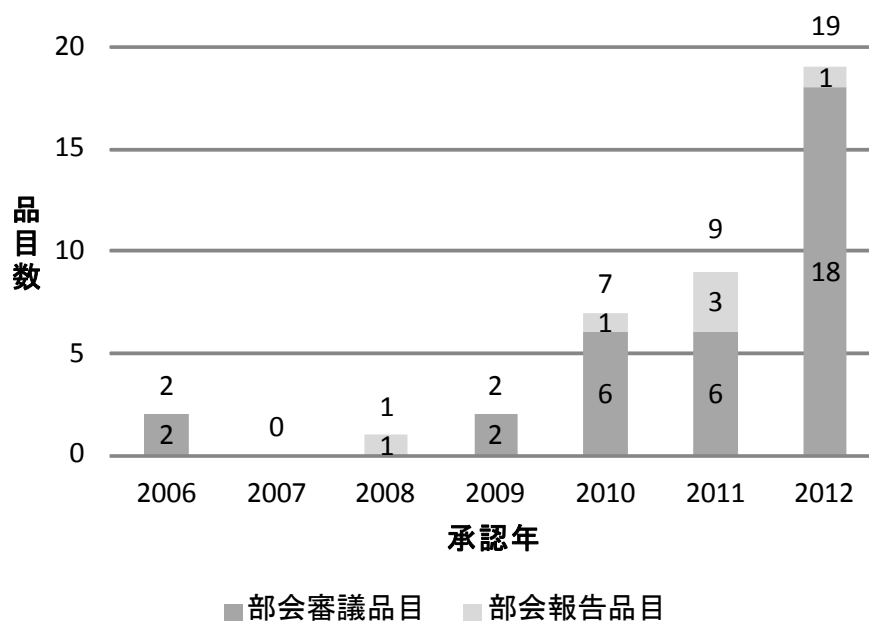


図 4-7 国際共同治験による承認品目数(承認年別)

#### 4.5. 疾患別(ICD10)外国データ利用状況

ブリッジングコンセプトを利用して承認された29品目及び、国際共同治験を利用して承認された40品目の計69品目(2品目は重複したため、それぞれカウント)について、疾患領域及び適応症を、ICD10(国際疾病分類第10版)を用い疾患別にまとめた(表4-2)。また表4-2の品目数を申請年別、承認年別にそれぞれまとめた(表4-3、表4-4)。

疾患別の分類から疾患領域ごとに見てみると、国際共同治験又はブリッジングにより外国データが利用されていた品目が最も多かったのは「新生物」であり、次いで「内分泌, 栄養および代謝疾患」であった。「新生物」では13品目中12品目、「内分泌, 栄養および代謝疾患」では糖尿病領域の7品目中6品目が国際共同治験を利用していた。その他特徴的な分類として、2010年～2012年と比較的最近承認された「呼吸器系の疾患」では全ての品目で国際共同治験が利用されている一方、2006年～2010年承認の「感染症および寄生虫症」、2008年～2012年承認の「筋骨格系および結合組織の疾患」においては全てブリッジングコンセプトが利用されており、承認年にバラツキがある点に留意する必要はあるが、領域によって外国データの利用方法に特徴が見られた。また疾患別では、パーキンソン病、高眼圧症/緑内障、肺動脈性肺高血圧症においては国際共同治験、ブリッジングの双方が実施されていた。

年別ではいずれの疾患においても国際共同治験あるいはブリッジングへの明確な偏りは見られなかったが、調査した疾患全体では、承認年が最近になるにつれて外国データの利用がブリッジングから国際共同治験へと移行しており、申請年ではその傾向がより顕著であった。また神経系の疾患においては、2012年の承認品目でブリッジングコンセプトを利用していたが、申請年でみると国際共同治験、ブリッジングともに2010年が最新となっていた。

なお「耳および乳様突起の疾患」、「皮膚および皮下組織の疾患」、「妊娠, 分娩および産褥」以降のICDコードでは、これまで国際共同治験及びブリッジングによる申請は行われていない。

表 4-2 ICD10 分類別による国際共同治験/ブリッジングによる承認品目一覧 2006 年～2012 年

章	ICD コード※1	ICD10 分類名※1	一般名 (申請年月～承認年月)	開発 戦略※2	申請 区分※3
1	A00-B99	感染症および寄生虫症			
	B022	帯状疱疹後神経痛	プレガバリン (2008 年 5 月～2010 年 4 月)	BRG	新有効
	B181	B 型慢性肝炎	エンテカビル水和物 (2005 年 8 月～2006 年 7 月)	BRG	新有効
	B182 B349	C 型慢性肝炎 ウイルス血症	リバビリン/ペグインターフェロンアルファ -2a(遺伝子組換え) (2005 年 6 月～2007 年 1 月)	BRG	新有効 新効能
	B49	真菌症	アムホテリシン B (2004 年 5 月～2006 年 4 月)	BRG	新剤型 新用量
2	C00-D48	新生物			
	C169	胃癌・HER2 過剰発現	トラスツマブ(遺伝子組換え) (2010 年 3 月～2011 年 3 月)	MRCT	新効能 新用量
	C189	結腸癌	カペシタビン (2006 年 3 月～2007 年 12 月)	BRG	新効能 新用量
	C189 C20	結腸癌 直腸癌	パニツムマブ(遺伝子組換え) (2008 年 6 月～2010 年 4 月)	MRCT	新有効
	C349	非小細胞肺癌	ゲフィチニブ (2010 年 10 月～2011 年 11 月)	MRCT	新効能
	C349	ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌	クリゾチニブ (2011 年 3 月～2012 年 3 月)	MRCT	新有効
	C499	軟部組織悪性腫瘍	パゾパニブ塩酸塩 (2011 年 12 月～2012 年 9 月)	MRCT	新有効
	C509	乳癌・HER2 過剰発現	トラスツマブ(遺伝子組換え) (2006 年 11 月～2008 年 2 月)	MRCT	新効能 新用量
	C64 C790	腎細胞癌 転移性腎腫瘍	エベロリムス (2009 年 1 月～2010 年 1 月) テムシロリムス (2009 年 12 月～2010 年 7 月) アキシチニブ (2011 年 7 月～2012 年 6 月)	MRCT MRCT MRCT	新効能 新用量 新有効 新有効
	C795 C900 C900	骨転移癌 形質細胞性骨髄腫 多発性骨髄腫	デノスマブ(遺伝子組換え) (2011 年 2 月～2012 年 1 月)	MRCT	新有効
	C921	慢性骨髄性白血病	ダサチニブ水和物 (2010 年 7 月～2011 年 6 月) ニロチニブ塩酸塩水和物 (2010 年 1 月～2010 年 12 月)	MRCT MRCT	新効能 新用量 新効能 新用量 剤型追
3	D50-D89	血液および造血器の疾患ならびに免疫機構の障害			
	D177 D432	腎血管筋脂肪腫 上衣下巨細胞性星細胞腫	エベロリムス (2012 年 2 月～2012 年 12 月)	MRCT	新効能 新用量 剤型追

章	ICD コード※1	ICD10 分類名※1	一般名 (申請年月～承認年月)	開発 戦略※2	申請 区分※3
	D377	膵神経内分泌腫瘍	エベロリムス (2010年12月～2011年12月)	MRCT	新効能 新用量
4	E00-E90	内分泌, 栄養および代謝疾患			
	E11	2型糖尿病	アログリプチン安息香酸塩 (2008年9月～2010年4月)	BRG	新有効
			リナグリプチン (2010年8月～2011年7月)	MRCT	新有効
			エキセナチド (2011年5月～2012年3月)	MRCT	新効能 新剤型 新用量
	E112	2型糖尿病性腎症	ロサルタンカリウム (2002年4月～2006年4月)	MRCT	新効能
	E14	糖尿病	インスリン グルリジン(遺伝子組換え) (2007年6月～2009年4月)	BRG/ MRCT	新有効
			インスリン デグルデク(遺伝子組換え) (2011年12月～2012年9月)	MRCT	新有効
			インスリン デグルデク(遺伝子組換え)/ インスリン アスパルト(遺伝子組換え) (2012年3月～2012年12月)	MRCT	新配合
	E343	低身長症	ソマトロピン(遺伝子組換え) (2007年8月～2009年6月)	BRG	新効能 新用量
	E752	ファブリー病	アガルシダーゼ アルファ(遺伝子組換え) (2002年11月～2007年2月)	BRG	新有効
	E790	高尿酸血症	ラスブリカーゼ(遺伝子組換え) (2008年2月～2009年10月)	BRG	新有効
5	F00-F99	精神および行動の障害			
	F172	ニコチン依存症	バレニクリン酒石酸塩 (2006年6月～2008年1月)	BRG	新有効
	F319 F309	双極性感情障害 躁状態	アリピプラゾール (2011年1月～2012年1月)	MRCT	新効能 新用量 剤型追
	F329	うつ状態	オランザピン (2011年3月～2012年2月)	MRCT	新効能 新用量
	F522	勃起不全	タダラフィル (2005年9月～2007年7月)	BRG	新有効
	F900	注意欠陥多動障害	アトモキセチン塩酸塩 (2011年10月～2012年8月)	MRCT	新効能 新用量
6	G00-G99	神経系の疾患			
	G20	パーキンソン病	エンタカポン (2005年4月～2007年1月)	BRG	新有効
			プラミベキソール塩酸塩水和物 (2010年3月～2011年4月)	MRCT	新剤型 新用量
	G243	痙性斜頸	B型ボツリヌス毒素 (2006年12月～2011年1月)	BRG	新有効

章	ICD コード※1	ICD10 分類名※1	一般名 (申請年月～承認年月)	開発 戦略※2	申請 区分※3
	G258	下肢静止不能症候群	ガバペンチン エナカルビル (2009年11月～2012年1月)	BRG	新有効
	G439	片頭痛	ナラトリプタン塩酸塩 (2006年4月～2008年1月)	BRG	新有効
	G470	不眠症	エスゾピクロン (2010年11月～2012年1月)	BRG	新有効
7	H00-H59	眼および付属器の疾患			
	H353	加齢黄斑変性	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (2011年6月～2012年9月)	MRCT	新有効
	H400 H409	高眼圧症 緑内障	トラボプロスト (2004年9月～2007年7月) ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩 (2008年2月～2010年1月) トラボプロストチモロールマレイン酸塩 (2008年4月～2010年4月)	BRG BRG MRCT	新有効 新配合 新配合
8	H60-H95	耳および乳様突起の疾患			
	—				
9	I00-I99	循環器系の疾患			
	I270	肺動脈性肺高血圧症	シルデナフィルクエン酸塩 (2007年2月～2008年1月) タダラフィル (2008年8月～2009年10月)	BRG MRCT	新効能 新用量 剤型追 新効能 新用量 その他
	I48	非弁膜症性心房細動	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (2010年3月～2011年1月) アピキサバン (2011年12月～2012年12月)	MRCT MRCT	新有効 新有効
	I749 I829	血栓塞栓症 静脈血栓症	エドキサバントシル酸塩水和物 (2010年3月～2011年4月)	MRCT	新有効
10	J00-J99	呼吸器系の疾患			
	J101 J101	インフルエンザA型 インフルエンザB型	ペラミビル水和物 (2009年10月～2010年1月) ラニナミビルオクタン酸エステル水和物 (2010年1月～2010年9月)	MRCT MRCT	新有効 新有効
	J459	気管支喘息	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩 水和物 (2011年8月～2012年6月)	MRCT	新用量
	J988 J439 J42 J449	気道閉塞 肺気腫 慢性気管支炎 慢性閉塞性肺疾患	インダカテロールマレイン酸塩 (2010年7月～2011年7月) ホルモテロールフマル酸塩水和物 (2011年8月～2012年6月)	MRCT MRCT	新有効 新効能 新用量 その他

章	ICD コード※1	ICD10 分類名※1	一般名 (申請年月～承認年月)	開発 戦略※2	申請 区分※3
			ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩 水和物 (2011年11月～2012年8月)	MRCT	新効能 新用量
			グリコピロニウム臭化物 (2011年11月～2012年9月)	MRCT	新有効
11	K00-K93	消化器系の疾患			
	K259 K279 K269	胃潰瘍 胃十二指腸潰瘍 十二指腸潰瘍	エソメプラゾールマグネシウム水和物 (2011年10月～2012年6月)	MRCT	新効能 新用量
12	L00-L99	皮膚および皮下組織の疾患			
	—				
13	M00-M99	筋骨格系および結合組織の疾患			
	M0690	関節リウマチ	アダリムマブ(遺伝子組換え) (2005年12月～2008年4月)	BRG	新有効
			アバタセプト(遺伝子組換え) (2008年9月～2010年7月)	BRG	新有効
			セルトリズマブ ペゴル(遺伝子組換え) (2012年1月～2012年12月)	BRG	新有効
	M8109	閉経後骨粗鬆症	バゼドキシフェン酢酸塩 (2007年12月～2010年7月)	BRG	新有効
	M8199	骨粗鬆症	テリパラチド(遺伝子組換え) (2009年4月～2010年7月)	BRG	新有効
			テリパラチド(遺伝子組換え) (2010年8月～2011年5月)	BRG	新用量
14	N00-N99	尿路性器系の疾患			
	N328 N394	過活動膀胱 切迫性尿失禁	酒石酸トルテロジン (2002年2月～2006年4月)	BRG/ MRCT	新有効
			フェソテロジンフマル酸塩 (2012年3月～2012年12月)	MRCT	新有効
15	O00-O99	妊娠, 分娩および産褥			
	—				
16	P00-P96	周産期に発生した病態			
	—				
17	Q00-Q99	先天奇形, 変形および染色体異常			
	—				
18	R00-R99	症状, 徴候および異常臨床所見・異常検査所見で 他に分類されないもの			
	—				
19	S00-T98	損傷, 中毒およびその他の外因の影響			
	—				
20	V00-Y98	傷病および死亡の外因			
	—				
21	Z00-Z99	健康状態に影響をおよぼす要因および保健サービスの利用			
	—				
22	U00-U99	特殊目的用コード			

章	ICD コード※1	ICD10 分類名※1	一般名 (申請年月～承認年月)	開発 戦略※2	申請 区分※3
	—				
該当せず(分類名には効能・効果を記載)					
	—	調節卵巣刺激下における早 発排卵の防止	ガニレリクス酢酸塩 (2006年12月～2008年7月)	BRG	新有効
	—	ロクロニウム臭化物又はベク ロニウム臭化物による筋弛 緩状態からの回復	スガマデクスナトリウム (2007年12月～2010年1月)	BRG	新有効

※1 ICDコード及び分類名については、承認された効能・効果から本タスクフォースで判断した。

※2 開発戦略・・・MRCT:国際共同治験データを利用した申請、BRG:ブリッジングコンセプトによる申請

※3 申請区分・・・新有効:新有効成分含有医薬品、新配合:新医療用配合剤、  
新効能:新効能医薬品、新剤型:新剤型医薬品、新用量:新用量医薬品、  
剤型追:剤型追加に係る医薬品



表 4-3 年別による国際共同治験/ブリッジングによる承認品目数 2006 年～2012 年(申請年)

ICD10 分類名	開発戦略	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	小計
感染症および寄生虫症	BRG			1(1)					1(1)
	MRCT								0
新生物	BRG	1							1
	MRCT	1		1(1)	2(1)	4	4(4)		12(6)
血液および造血器の疾患ならびに 免疫機構の障害	BRG								0
	MRCT					1		1	2
内分泌、栄養および代謝疾患※	BRG		2(1)	2(2)					4(3)
	MRCT		1(1)			1(1)	2(1)	1	5(3)
精神および行動の障害	BRG	1(1)							1(1)
	MRCT						3		3
神経系の疾患	BRG	2(2)			1(1)	1(1)			4(4)
	MRCT					1			1
眼および付属器の疾患	BRG			1					1
	MRCT			1			1(1)		2(1)
循環器系の疾患	BRG		1						1
	MRCT			1		2(2)	1(1)		4(3)
呼吸器系の疾患	BRG								0
	MRCT				1(1)	2(2)	4(1)		7(4)
消化器系の疾患	BRG								0
	MRCT						1		1
筋骨格系および結合組織の疾患	BRG		1(1)	1(1)	1(1)	1		1(1)	5(4)
	MRCT								0
尿路性器系の疾患	BRG								0
	MRCT							1(1)	1(1)
該当せず	BRG	1(1)	1(1)						2(2)
	MRCT								0

注) 括弧内の数字は申請区分が新有効成分含有医薬品の品目数

※MRCT、BRG 両方に該当する品目は重複して記載

表 4-4 年別による国際共同治験/ブリッジングによる承認品目数 2006 年～2012 年(承認年)

ICD10 分類名	開発戦略	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	小計
感染症および寄生虫症	BRG	2(1)	1(1)			1(1)			4(3)
	MRCT								0
新生物	BRG		1						1
	MRCT			1		4(2)	3	4(4)	12(6)
血液および造血器の疾患ならびに 免疫機構の障害	BRG								0
	MRCT						1	1	2
内分泌, 栄養および代謝疾患※	BRG		1(1)		3(2)	1(1)			5(4)
	MRCT	1			1(1)		1(1)	3(1)	6(3)
精神および行動の障害	BRG		1(1)	1(1)					2(2)
	MRCT							3	3
神経系の疾患	BRG		1(1)	1(1)			1(1)	2(2)	5(5)
	MRCT						1		1
眼および付属器の疾患	BRG		1(1)			1			2(1)
	MRCT					1		1(1)	2(1)
循環器系の疾患	BRG			1					1
	MRCT				1		2(2)	1(1)	4(3)
呼吸器系の疾患	BRG								0
	MRCT					2(2)	1(1)	4(1)	7(4)
消化器系の疾患	BRG								0
	MRCT							1	1
筋骨格系および結合組織の疾患	BRG			1(1)		3(3)	1	1(1)	6(5)
	MRCT								0
尿路性器系の疾患※	BRG	1(1)							1(1)
	MRCT	1(1)						1(1)	2(2)
該当せず	BRG			1(1)		1(1)			2(2)
	MRCT								0

注) 括弧内の数字は申請区分が新有効成分含有医薬品の品目数

※MRCT、BRG 両方に該当する品目は重複して記載

#### 4.6. まとめ

外国データ利用状況の概要を、2006年から2012年に承認された692品目を対象に調査した。

臨床データパッケージの構成として外国データを評価資料として利用している品目は、全品目の42.8%に上った。参考資料を含めた外国データの利用は6割を超えており、外国データを含めた臨床データパッケージが主流となってきている。その中で、ブリッジングコンセプトの利用は9.8%、国際共同治験データの利用は13.5%であった。

ブリッジングコンセプト及び国際共同治験を利用した承認品目の申請年別の推移から、ブリッジングコンセプトによる申請品目数は年々減少傾向にある一方で、国際共同治験データを利用した申請品目数は増加傾向にあった。これは、2007年9月の「国際共同治験に関する基本的考え方について」が通知された影響も一つの要因として考えられた。

また外国データを評価資料として用いる場合、ブリッジングコンセプトあるいは国際共同治験の利用が23%に達していたが、これ以外の77%はこれら2つのケースに該当しない場合でも評価資料として外国データを用いていた。

ブリッジングコンセプト及び国際共同治験により外国データが利用されていた品目をその適応症から疾患領域ごとに分類すると、「新生物」が最も多く、次いで「内分泌、栄養および代謝疾患」であった。「新生物」では13品目中12品目、「内分泌、栄養および代謝疾患」では糖尿病領域の7品目中6品目が国際共同治験を利用していた。その他特徴的な分類として、2010年～2012年と比較的最近承認された「呼吸器系の疾患」では全ての品目で国際共同治験が利用されている一方、2006年～2010年承認の「感染症および寄生虫症」、2008年～2012年承認の「筋骨格系および結合組織の疾患」においては全てブリッジングコンセプトが利用されており、領域によって外国データの利用方法に特徴が見られた。

以上、外国データの利用状況の調査から、外国データの利用はもはや主流であり、国際共同治験を利用した臨床データパッケージも明らかに増加している。このことから、これまで既にある外国データの利用を主体とする(受動的な)開発戦略から、開発段階より日本が加わる(能動的な)世界同時開発戦略を選択する企業が増加していると類推され、今後もその傾向は強まると思われた。

## 5. 臨床データパッケージに国際共同治験/ブリッジングコンセプトが適用された疾患の調査

本タスクフォースでは、承認品目の臨床データパッケージについて、2010年には疾患領域ごとに詳細調査を、また2011年には国際共同治験を利用して承認された品目の詳細調査を実施してきた。今年度は、年々外国データを利用する申請・承認事例が増えてきたことから、国際共同治験あるいはブリッジングコンセプトが適用された事例に注目し、疾患ごとに調査を行うことを試みた。今回調査の対象とした疾患別の調査品目一覧を表5-1に示した。具体的には、疾患領域ごとに外国データが利用されている事例を収集し、臨床開発における傾向や臨床データパッケージの類似点/相違点を調査するために下記の3つに大別した事例を含む疾患を抽出した。

- ・ 国際共同治験: 国際共同治験を臨床データパッケージに含んだ品目
- ・ ブリッジング: ブリッジングコンセプトが適用された品目(有効性・安全性の外国データが外挿された品目)
- ・ 国内データ: 国内データのみ、あるいは国内データを中心に臨床データパッケージを構築した品目

注)ここでいう国際共同治験とは日本を実施国に含む試験を指し、日本を含まない国際共同治験は海外試験として取り扱った。

その結果、パーキンソン病、肺動脈性肺高血圧症、緑内障及び2型糖尿病の4つの疾患が調査対象として該当し、各疾患の調査対象品目は比較的申請時期に近い品目や同種同効薬を優先的に選択して調査した。また、今後のさらなる疾患別検討の事例を収集するため、探索的に審議品目の中で同時期(過去3年間)に国際共同治験の実施及び国内データを中心に申請された品目がある塞栓症、双極性障害躁症状についても調査した。

各疾患の調査のまとめでは、それぞれの臨床データパッケージの規模の調査(試験数や症例数)、最短で開発するために欠くことができない各開発相での臨床試験(評価資料)を図示した。また、評価項目や対照薬等、それぞれの疾患の臨床開発で特徴となる類似点/相違点があれば、合わせて報告した。

表 5-1 疾患別の調査品目一覧

適応症	国際共同治験	ブリッジング	国内データ
パーキンソン病	プラミベキソール	エンタカボン	ゾニサミド
肺動脈性肺高血圧症	タダラフィル	シルデナフィル	ベラプロスト
塞栓症	ダビガトラン	—	リバーロキサバン
双極性障害躁症状	アリピプラゾール	—	オランザピン
緑内障	トラボプロスト/チモロール	ラタノプロスト/チモロール トラボプロスト	タフルプロスト ビマトプロスト
2型糖尿病	リナグリプチン	アログリプチン	テネリグリプチン

## 5.1. パーキンソン病

国際共同治験が実施されたプラミペキソール塩酸塩水和物、ブリッジングコンセプトが用いられたエンタカポン、国内データを中心として申請したゾニサミドから、本疾患領域での臨床開発の傾向や臨床データパッケージを調査した。なお、国内データを中心として申請した品目にはアポモルヒネもあったが、当該品目は希少疾病用医薬品であったことから、今回はゾニサミドを調査対象とした。さらに、プラミペキソール塩酸塩水和物にて実施された国際共同治験は、剤型の追加を主目的としていたことから、表 5-2 調査対象品目の一覧にはブリッジングコンセプトを用いた初回申請時の臨床データパッケージについても併せて記載した。

表 5-2 調査対象品目の一覧

一般名	プラミペキソール塩酸塩水和物		エンタカポン	ゾニサミド
CDP の特徴	ブリッジング	国際共同治験	ブリッジング	国内データ中心
申請年月	2001 年 12 月	2009 年 6 月	2005 年 4 月	2005 年 9 月
効能・効果	パーキンソン病		レボドパ・カルビドパ又はレボドパ・塩酸ベンセラジドとの併用によるパーキンソン病における症状の日内変動 (wearing-off 現象) の改善	パーキンソン病 (レボドパ含有製剤の他の抗パーキンソン病薬を使用しても十分に効果が得られなかった場合)
申請区分	新有効成分	新剤型・新用量	新有効成分	新効能・新用量
PK における国内外の差の有無	無	無	無	—
CDP 日本人の割合※	23%	13%	26%	92%
日本人症例数	740	317	887	936
Total 症例数	3237	2410	3435	1018
CDP 国内試験の割合※	26%	33%	16%	58%
国内試験数	7	4	8	11
Total 試験数	27	12	50	19
Ph3 の対照薬	プラセボ	プラセボ	—	プラセボ
対象症例 (検証試験 or ブリッジング試験)	L-DOPA 服用中で Wearing-off 現象を有する患者、効果が減弱してきた患者	Modified Hoehn&Yahr 重症度が 1-3 で、安静時振戦、運動緩慢、筋固縮の少なくとも 2 つ以上の症状が確認された L-Dopa 非併用患者	Wearing-off 現象を有する患者	L-DOPA 製剤の効果が減弱してきた患者
評価項目	UPDRS II 及び III 合計スコアの投与前からの変化量	UPDRS II 及び III 合計スコアの投与前からの変化量	症状日誌に基づく ON 時間	UPDRS III 合計スコアのベースライン (観察期間終了時) からの変化量
承認条件	なし	なし	なし	なし
製造販売後調査	特別調査 (長期使用に関する調査)	特定使用成績調査 500 例 1 年間	使用成績調査 500 例 6 カ月 特定使用成績調査 100 例 2 年間	特定使用成績調査 500 例 1 年間
再審査期間 (年)	6	4	6	4

※: 評価資料と参考資料を合わせた Clinical Data Package (CDP) のうちの日本人症例数又は国内試験数の割合  
 なお、ここでいう国際共同治験とは日本を実施国に含む試験を指し、日本を含まない国際共同治験は海外試験として取り扱った。

### 5.1.1. プラミペキソール塩酸塩水和物: 国際共同治験 (初回申請: ブリッジング)

本薬は、パーキンソン病薬として 2001 年 12 月に申請された。この際、ブリッジングコンセプトを用いており、外因性民族的要因に大きな差はないこと、また内因性民族的要因の影響を受けにくい薬剤

として、外国データの外挿が可能と判断された。

その後、1日投与回数を減らすことを目的として徐放製剤の開発が行われ、国際共同治験並びに国内外の臨床試験成績に基づき、2009年6月に徐放製剤が申請された。徐放製剤の申請に係る臨床データパッケージとしては、臨床薬理試験を含む第Ⅰ相試験6試験(国内2試験、海外4試験)、第Ⅲ相試験4試験(国内1試験、海外2試験、国際共同治験1試験)を評価資料として提出された。

#### 5.1.2. エンタカポン: ブリッジング

本薬の国内開発は、外国にて先行して実施された主要な臨床試験終了後に開始され、ブリッジングコンセプトを用いた申請が行われた。外国データの利用可否については、海外の用量設定の根拠とされた試験と同様のデザインで実施された国内試験にて臨床的な有効性が示されなかった点、また国内のブリッジング試験と海外のブリッジング対象試験とで設定用量が異なり、用量反応関係の比較が困難であることがフォーカスされていたものの、ブリッジング成立の可否に関わる重大な問題ではないとされていた。

臨床データパッケージとしては、臨床薬理試験を含む第Ⅰ相試験20試験(国内3試験、海外17試験)、第Ⅱ相試験3試験(国内2試験、海外1試験)、第Ⅲ相試験11試験(国内3試験、海外8試験)を評価資料として提出された。

#### 5.1.3. ゾニサミド: 国内データ中心

本薬は、抗てんかん薬として1989年に国内で承認を取得した。その後、パーキンソン病に対する新効能の取得を目的に国内データを中心とした臨床データパッケージで申請された。なお、治験相談の際に、対象患者の選択が適切でないこと、用量設定根拠が不十分である等の理由より機構から追加試験の実施を勧められるも、新たな試験を実施することなく申請がなされた。しかしながら、審査過程で追加試験実施を求められたため、審査中に第Ⅲ相試験を実施し、本試験成績が追加提出されていた。

臨床データパッケージとしては、国内で実施された第Ⅱ相試験(1試験)、後期第Ⅱ/Ⅲ相試験(1試験)、長期投与試験(2試験)を評価資料として提出し、更に審査の過程で追加実施された国内第Ⅲ相試験(1試験)を追加提出された。

#### 5.1.4. まとめ

##### 5.1.4.1. 治験対象患者

プラミペキソール塩酸塩水和物はレボドパ併用患者と非併用患者の両者を対象として試験を実施しているのに対し、エンタカポン並びにゾニサミドについては、レボドパ併用患者のみを対象とした試験を実施している。これは、プラミペキソール塩酸塩水和物がパーキンソン病の早期～進行期までを対象としているのに対し、エンタカポンとゾニサミドは進行期のみを対象としていることによる。

##### 5.1.4.2. 評価項目

今回調査対象とした3品目の主要評価項目は、プラミペキソール塩酸塩水和物では「UPDRS

(Unified Parkinson's Disease Rating Scale) II+III」、エンタカポンでは「症状日誌に基づく ON 時間」、またゾニサミドでは「UPDRS III」を使用しており、それぞれ異なっていた。

評価項目の妥当性について、ブリッジングコンセプトを用いた初回申請時におけるプラミペキソール塩酸塩水和物では以下の通り申請者が回答し、機構は了承していた。しかしながら、徐放製剤の開発を目的とした国際共同治験では、「UPDRS II+III」だけでなく、UPDRS part I、part II 及び part III スコア等有効性の各評価項目の値の推移等についても比較検討・評価し、それら結果を含めて全集団の成績と日本人部分集団の成績との一貫性が示されたと判断されていた。

「今回 Part II 及び III の合計スコアを主要評価項目としたのは、運動障害を主症状とする神経疾患であることから、運動能力を検査する Part III が有効性評価に重要であり、また日常生活動作を評価する Part II は運動能力と密接に関連しているためであり、精神症状をみる Part I 及び治療の合併症をみる Part IV については、副次評価項目として評価することで十分であると考えたためである(審査報告書より抜粋)。」

また、エンタカポンの評価項目の妥当性については、「患者の症状日誌にもとづく日中の ON 時間の評価は、パーキンソン病の治療においてより臨床的意義のある評価であり、本薬の臨床評価としてより妥当な有効性評価項目であると考えている(審査報告書より抜粋)」との見解が示されている。

#### 5.1.4.3. 臨床データパッケージ

今回調査対象とした 3 品目(4 製剤)について、各開発相の試験実施の有無を図 5-1 に示した。

ブリッジングコンセプトにて申請されたエンタカポンとプラミペキソール塩酸塩水和物(初回申請時)の臨床データパッケージに占める日本人の症例数並びに試験数は、ほぼ同数であった。また、各品目が利用した海外試験数はエンタカポンの方が倍近く多かったが、これらの多くは臨床薬理試験に該当する試験(臨床薬理試験数/全海外試験数:29/42)であった。ブリッジング試験の規模は、エンタカポンが 340 例(後期第 II 相試験)、プラミペキソール塩酸塩水和物が 315 例(第 III 相試験)と、両品目ともに同規模の試験を実施していた。

一方、ゾニサミドは、国内外で抗てんかん薬として既承認下での新効能・新用量申請であり、薬物相互作用試験を含む開発早期のデータは抗てんかん薬の臨床データパッケージで使用した海外試験を利用している。国内試験としてはパーキンソン病患者を対象とした用量反応試験から開始され、第 II/III 相試験成績を加えた 2 試験、483 例の有効性データを以って申請が行われた。しかしながら、審査過程で追加臨床試験の実施を求められており、200 例規模の追加第 III 相試験を実施している。その結果、臨床データパッケージにおける日本人症例数は 936 例(長期投与への移行例を含む)と、ブリッジングコンセプトを用いたエンタカポン(887 例)、プラミペキソール塩酸塩水和物(740 例)の日本人症例数を超えるものとなった。

また、徐放製剤の開発を目的として実施されたプラミペキソール塩酸塩水和物の国際共同治験では、国内のみでは症例集積の困難なレボドパ非併用患者を対象とし、日本人症例数が 83 例(全体 539 例)と少数で構成されていた。レボドパ併用患者に関しては、国内でプラセボ群を設定せず、速放製剤と徐放製剤の 2 群(1 群 100 例、計 200 例)の試験を実施し、プラセボとの比較については外国

データを利用していた。

		Ph1 (単回)	Ph1 (反復)	Ph2A	Ph2B	Ph3
プラミペキソール塩酸塩水和物 (新有効成分)	国内					
	海外					
プラミペキソール塩酸塩水和物 (新剤型・新用量: 徐放製剤)	国内					
	海外					
エンタカポン (新有効成分)	国内					
	海外					
ゾニサミド (新効能・新用量)	国内					
	海外					

注) 単回・反復投与試験は、Ph1(反復)に、第II相が1試験のみの場合はPh2Bに割り当てた。

グレー: 国際共同治験

斜線: ブリッジング試験及びブリッジング対象試験

図 5-1 評価資料となった国内及び海外試験

#### 5.1.4.4. 本疾患領域の開発の特徴

国内外におけるパーキンソン病の診断基準、有病率、さらに治療指針はほぼ同様とされている。また、UPDRS といった世界中で汎用されているパーキンソン病の一般的な評価指標も存在する。従って、本疾患領域の開発は、異なる民族間で類似する薬物動態特性(有効性評価や安全性評価に大きく影響を与えない)を有する化合物であれば、ブリッジングコンセプトあるいは国際共同治験のデータに基づいた様々な外国データの利用が可能な領域であると考えられる。



## 5.2. 肺動脈性肺高血圧症

国内データのみで申請したベラプロストナトリウム、海外データのみで申請したシルデナフィルクエン酸塩、国際共同治験が実施されたタダラフィルから、本疾患領域での臨床開発の傾向や臨床データパッケージを調査した。いずれの薬剤も、「肺動脈性肺高血圧症(PAH)」は新効能の取得を目的として申請されており、初回申請時に提出されていた試験成績が、今回の評価資料又は参考資料として使用されている。

表 5-3 調査対象品目の一覧

一般名	ベラプロストナトリウム	シルデナフィルクエン酸塩	タダラフィル
CDP の特徴	国内データのみ	ブリッジング※2	国際共同治験
申請年月	2006 年 9 月	2007 年 2 月	2008 年 8 月
効能・効果	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症	肺動脈性肺高血圧症
申請区分	新効能、新形態、新用量の医薬品	新効能、新用量、 剤型追加の医薬品	新効能、新用量、 その他の医薬品
特記事項	優先審査	希少疾病用医薬品	なし
PKにおける国内外の差の有無	-	無	無
Ph3 の対照薬	-	プラセボ	プラセボ
治験相談	初回治験相談 個別相談 第 II 相試験開始前相談	-	後期第 II 相試験開始前相談
CDP 日本人の割合※1	100%	7.2%	7.1%
日本人症例数	206	118	72
Total 症例数	206	1644	1015
CDP 国内試験の割合※1	100%	8.7%	30%
国内試験数	9	2	3
Total 試験数	9	23	10
承認条件	有	有	有
製造販売後調査	全例使用成績調査 1000 例 5 年間	全例使用成績調査	全例使用成績調査
再審査期間(年)	4	10	8

※1: 評価資料と参考資料を合わせた Clinical Data Package (CDP) のうちの日本人症例数又は国内試験数の割合

※2: 国内データ(評価資料)は提出されなかったが、外国データを日本人に外挿することは可能と判断された外国データ中心の臨床データパッケージ

なお、ここでいう国際共同治験とは日本を実施国に含む試験を指し、日本を含まない国際共同治験は海外試験として取り扱った。

### 5.2.1. ベラプロストナトリウム: 国内データのみ

1992 年 1 月に「慢性動脈閉塞症に伴う潰瘍、疼痛及び冷感の改善」を効能・効果として承認、1999 年 9 月に原発性肺高血圧症を効能・効果として追加承認された。

一方、PAH 治療薬としては 2006 年 9 月に申請、2007 年 10 月に承認された。

臨床データパッケージは全て国内データであり、有効性及び安全性の評価資料として、国内で実施された第 I 相試験(7 試験)及び第 II 相試験(非盲検試験、1 試験)の成績が提出された。また、参考資料として国内第 II 相試験を終了した被験者を対象とした本薬の継続提供及び長期投与試験の成績が提出された。なお、国内第 II 相試験は PAH 患者ではなく、原発性肺高血圧症(PPH)及び膠原病に伴う肺高血圧症(CPH)患者を対象とした試験である。

## 5.2.2. シルデナフィルクエン酸塩(希少疾病用医薬品)：ブリッジング

男性勃起不全(MED)の治療薬として、1998年に米国と欧州、1999年に国内で承認された。

一方、PAH治療薬としては、2005年6月に米国、2005年10月に欧州で承認され、2007年10月時点で45ヶ国において承認されている。また、国内では2007年2月に申請、2008年1月に承認された。

PAH治療薬の申請に際し、国内データは提出されていない(申請後に日本人PAH患者6例の薬物動態及び安全性の暫定的な成績が評価資料として提出されている)。有効性及び安全性に関する評価資料として、海外で実施された第I相試験(2試験)、臨床薬理試験(12試験)、第II相試験(1試験)、第III相試験(3試験)の成績が提出された。また、参考資料として、海外で実施された第II相試験(2試験)、第II/III相試験(1試験)、及び国内自主臨床研究データのメタ・アナリシス成績が提出された。

## 5.2.3. タダラフィル: 国際共同試験

MED治療薬として、2002年に欧州で、2007年に国内で承認された。

一方、PAH治療薬としては、米国では2009年5月に承認、また国内では2008年8月に申請、2009年10月に承認された。

臨床薬理に関する資料として、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験、日本人健康成人及びPAH患者における薬物動態、外国人健康成人及びPAH患者における薬物動態、並びに薬物相互作用試験(外国人)の成績が新たに提出された。

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第I相試験(1試験)、国際共同試験として実施された第III相試験及び長期継続投与試験(2試験)、並びに海外で実施された第I相試験及び臨床薬理試験(4試験)の計7試験の成績が提出された。また、参考資料として海外で実施された臨床試験(3試験)の成績等が提出された。

## 5.2.4. まとめ

### 5.2.4.1. 評価項目

いずれの薬剤も、主要評価項目は米国心臓病学会で推奨されている6分間歩行距離を、副次評価項目は血行動態パラメータ(平均肺動脈圧、肺血管抵抗係数)を臨床第II相又は第III相試験の有効性評価指標として使用している。

### 5.2.4.2. 臨床データパッケージ

申請時に評価資料として提出された試験を調査し、各開発相の試験実施の有無を図5-2に示した。また第II相試験以降の国内外の症例数を図5-3に示した。

ベラプロスナトリウムについては、第III相試験は実施されていない。国内第II相試験において、PPH及びCPH患者に対する本薬の有効性が認められ、病態及びその経過等の類似性、臨床における治療実態等より、その他の疾患等が原因となるPAHについても有効性を示すものと判断された。なお、国内第II相試験に組み入れられた患者が46例と少なかったこと、本薬の適応疾患が希少疾

病の条件を満たしていることから(ただし、希少疾病用医薬品としては申請されていない)、製造販売後の全例使用成績調査が必要と判断された。

シルденаフィルクエン酸塩の審査において、PAH 患者に対する本薬の有効性・安全性が日本人と欧米人で異なるとは考えにくいとの主張のもと、全集団の成績を日本人に外挿することは可能であり、日本人 PAH 患者における本薬の有効性についても示されるものと判断された。

タダラフィルの審査において、国際共同第Ⅲ相試験の主要評価項目である 6 分間歩行距離でタダラフィルのプラセボに対する優越性が示されたこと、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人 PAH 患者は少数であったものの(6.4%、405 例中 26 例)、日本人部分集団と全集団の成績に明らかな乖離は認められなかったことから、日本人 PAH 患者におけるタダラフィルの有効性は確認されたと判断された。安全性については、国際共同第Ⅲ相試験及び長期継続投与試験において、プラセボに比べて特に問題となる有害事象は認められず、タダラフィルの安全性は確認されたと判断された。

なお、いずれの薬剤についても、製造販売後の全例使用成績調査の実施が求められている。

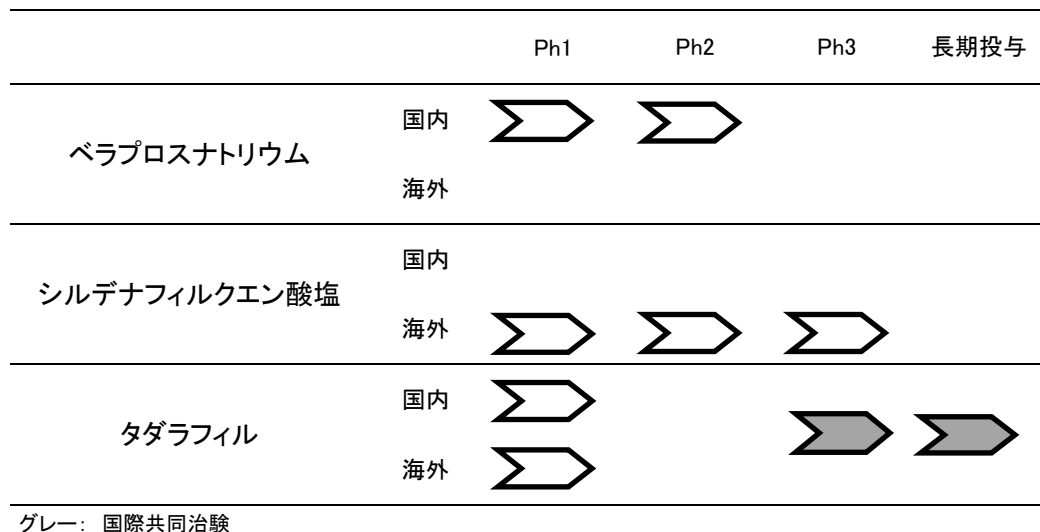


図 5-2 評価資料となった国内及び海外試験

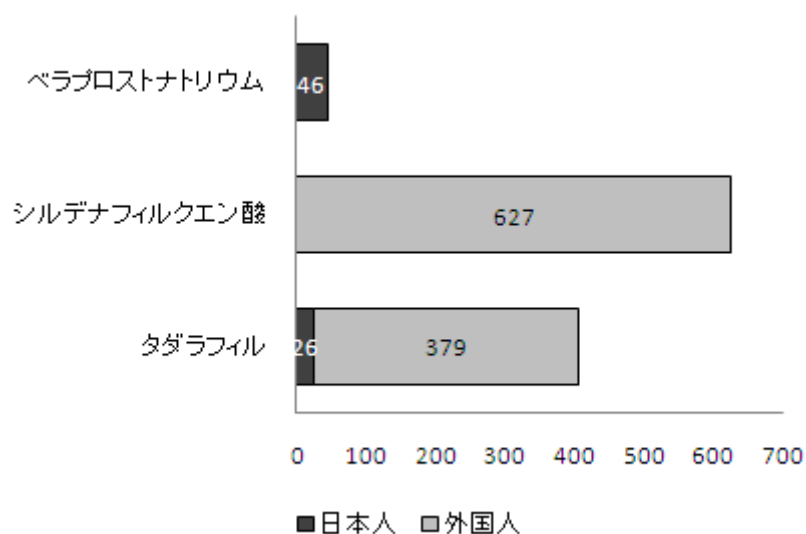


図 5-3 第Ⅱ相試験以降の日本人及び外国人の症例数

#### 5.2.4.3. 外因性(民族的)要因の検討

ベラプロストナトリウムは国内データのみであり、民族差の評価は行われていない。

シルデナフィルクエン酸塩については、日本人 PAH 患者及び外国人 PAH 患者における薬物動態試験、並びに薬物相互作用試験(外国人)の成績をもとに、本薬の薬物動態を健康成人及び PAH 患者を通じて人種間で比較した結果、いずれの人種においても薬物動態に比較的大きな個体間変動が認められたものの、血漿中本薬濃度及び薬物動態パラメータの分布の大部分がオーバーラップしていることを考慮すると、日本人における本薬の薬物動態は外国人の薬物動態と大きな違いはないと判断された。

また、以下の根拠により、外国データを日本人に外挿することが可能であると判断された。

- 国内における PAH の臨床分類、診断や治療方法等の医療環境は、欧米と類似している。
- 本薬の薬物動態は、健康成人における比較及び PAH 患者における比較の結果から、日本人と外国人の間で大きな差はないと考えられる。
- 本薬は MED 治療薬として既承認成分であり、MED の申請の審査過程において本薬の薬物動態や有害事象の傾向が日本人と外国人で類似していることが確認されている。

タダラフィルについては、国際共同第Ⅲ相試験で採取された血漿中濃度データの PPK 解析の結果から、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人集団と日本以外の集団を一纏めに評価することは薬物動態の観点において明確な問題点はないものと判断された。

#### 5.2.4.4. 本疾患領域の開発の特徴

2006 年に申請されたベラプロストナトリウムは、優先審査指定を受けており、国内の臨床第Ⅰ相及び第Ⅱ相成績だけで承認された。続いて申請されたシルデナフィルクエン酸塩については、希少疾

病用医薬品の指定を受けており、申請後に追加提出された日本人データを除き、外国データ中心に承認審査が行われた。タダラフィルについては、国内を含む第Ⅲ相国際共同試験が行われているものの、日本人患者が占める割合は 6.4%と小さいものであった。いずれの品目についてもコンパクトにまとめた臨床データパッケージとなっており、この要因としては、いずれの品目についても、新効能であり、十分な安全性データが得られたものと考えられる。また、①PAH の診断に際しては、客観的指標を用いた評価が可能であること、②疾患及び薬物動態、薬力学的反応に及ぼす民族的影響は小さいと判断されたこと、③QOL の変化が評価可能で、広く認知された評価項目(6 分間歩行距離)があることから、外国データの利用が容易であったと推察される。

PAH 治療に関しては、上述した薬剤が臨床使用可能となっており、今後の PAH 患者を対象とした臨床開発においては、これら既承認薬剤を対照とした比較的大規模な臨床試験の実施が求められる可能性がある。その一方、国内での PAH 患者数は 1200 例程度(2009 年度「呼吸不全に関する調査研究班」による調査)と報告されており、今後の臨床開発に際しては、更に外国データの利用が進むものとする。

### 5.3. 塞栓症

近年承認された塞栓症治療薬 3 剤のうち、適応症として、「非弁膜症性心房細動(NVAF)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」を取得したダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩(以下、ダビガトラン)及びリバーロキサバン 2 剤の臨床データパッケージをそれぞれ調査した。なお、エドキサバントシル酸塩水和物については適応症が他の 2 剤と異なるため(下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制)、今回の調査対象から除外した。

表 5-4 調査対象品目の一覧

一般名	ダビガトラン	リバーロキサバン
CDP の特徴	国際共同治験	国内データ中心
申請年月	2010 年 3 月	2011 年 3 月
効能・効果	NVAF 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	NVAF 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
申請区分	新有効成分	新有効成分
PK における国内外の差の有無	無	有
Ph3 の対照薬	ワルファリン	ワルファリン
治験相談	3 回実施 (時期不明)	4 回実施 (時期不明)
CDP 日本人の割合※	1.7%	9.6%
日本人症例数	572	1,744
Total 症例数	33,718	18,153
CDP 国内試験の割合*	11%	20%
国内試験数	6	10
Total 試験数	53	49
承認条件	なし	なし
製造販売後調査	5,000 例 2 年間	10,000 例 2 年間(予後調査最長 5 年間)
再審査期間(年)	8	8

※：評価資料と参考資料を合わせた Clinical Data Package (CDP) のうちの日本人症例数又は国内試験数の割合  
 なお、ここでいう国際共同治験とは日本を実施国に含む試験を指し、日本を含まない国際共同治験は海外試験として取り扱った。

#### 5.3.1. ダビガトラン: 国際共同治験

本適応症については、心房細動患者を対象として日本を含む 44 ヶ国で国際共同治験が実施され、2009 年 12 月に欧米で申請、2010 年 10 月に米国で初めて「NVAF 患者の脳卒中リスク抑制」の適応で承認された。国内では、2010 年 3 月に申請され、評価資料として国内で実施された第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 1 試験、海外で実施された第 I 相及び臨床薬理試験 39 試験、第 II 相試験 2 試験、国際共同治験 1 試験の計 45 試験の成績が提出された。

#### 5.3.2. リバーロキサバン: 国内データ中心

本適応症については、2011 年 6 月にウクライナで承認後、同年 11 月には米国で承認されている。国内では、2011 年 3 月に申請され、評価資料として、国内で実施された第 I 相及び臨床薬理試験 6 試験、第 II 相試験 3 試験、第 III 相試験 1 試験並びに海外で実施された第 I 相及び臨床薬理試験 36 試験、第 II 相試験 2 試験、第 III 相試験 1 試験の計 49 試験の成績が提出された。

### 5.3.3. まとめ

#### 5.3.3.1. 対照薬及び評価項目

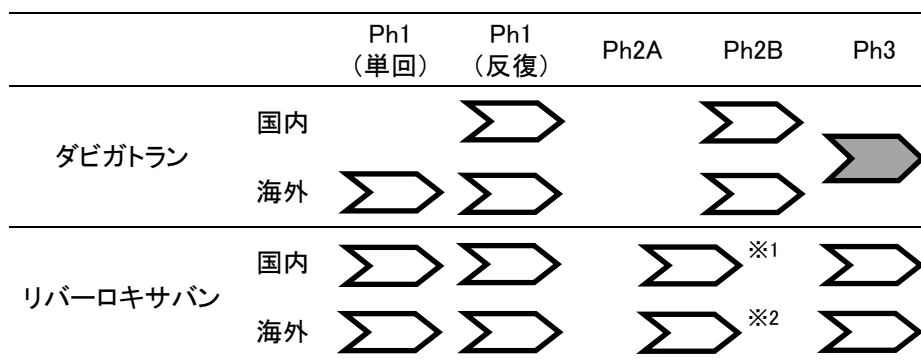
国内外の心房細動治療に関するガイドライン(米国心臓病学会、米国心臓協会及び欧州心臓病学会の合同ガイドライン 2006、日本循環器学会の心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)等)では、心房細動患者における抗凝固療法としてビタミン K 拮抗薬、特にワルファリンが推奨されている。しかしながら、ワルファリンは安全域が非常に狭く、用量調節のために血中濃度や目標プロトロンビン時間の国際標準化比(PT-INR)のような血液凝固パラメータの定期的なモニタリングが必要であり、管理が煩雑である。そのため、固定用量で定期的な検査が不要な、有効性、安全性がワルファリンに比べて劣らない治療薬が期待されている。したがって、固定用量での投与が可能なダビガトランやリバーロキサバンの開発では、対照薬としてワルファリンが設定され、第Ⅲ相試験では主要評価項目として塞栓症の発現率で非劣性を検証する試験が実施されている。

#### 5.3.3.2. 臨床データパッケージ

評価資料となった国内及び海外の各開発相での試験実施の有無を図 5-4 に示した。

ダビガトランでは、健康成人を対象として国内外で実施した 14 の第Ⅰ相及び臨床薬理試験の成績を併合解析した結果、日本人と白人において薬物動態に顕著な差は認められなかったことから、海外第Ⅱ相用量探索試験の成績に基づき同様の用量が選択され、国内第Ⅱ相用量探索試験を 1 試験実施した。その試験での薬物動態及び血液凝固パラメータの反応に関して、海外第Ⅱ相用量探索試験の成績と比較検討した結果、異なる民族間の有効性、安全性に影響を及ぼすような大きな差はないと予測された。そして、日本人における長期投与時での有効性及び安全性を確認することを目的に国際共同試験を実施した。

一方、リバーロキサバンでは、PPK モデルを用いて日本人集団と非日本人集団での薬物動態を比較した結果、日本人患者での推定曝露量は約 20%高くなることが示され、国内外で同一用量を設定できなかった。また、標準治療であるワルファリンの PT-INR の国内外における違い等も考慮し、海外第Ⅲ相試験には参加せず、別途国内第Ⅲ相試験を実施した。国内第Ⅲ相試験では、実施可能性の観点から最大症例数と考えられる約 1,200 例の日本人を対象に、安全性評価を主目的とした試験デザインを計画した。ただし、当該試験は有効性の検証には十分な検出力を有していなかったため、試験デザインを本薬の用量やワルファリンの目標 PT-INR 以外、可能な限り海外第Ⅲ相試験と合わせることにより、両試験成績の一貫性を評価した。その上で、有効性に関する検証成績として、海外第Ⅲ相試験成績を評価資料として利用した。なお、海外での開発では、血栓症予防効果不十分の可能性のある用量を含む試験は倫理的な問題があるとの考えから、心房細動患者を対象とした第Ⅱ相試験は行わず、凝血塊形成の病態・病理が類似している急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした海外第Ⅱ相用量検討試験 2 試験の成績に基づいて用法用量が設定された。



グレー： 国際共同治験

※1： NVAF 患者を対象とした用量検討試験 3 試験

※2： 急性症候性深部静脈血栓症患者を対象とした 2 試験

図 5-4 評価資料となった国内及び海外試験

### 5.3.3.3. 評価資料となった臨床試験の症例数の比較

ダビガトランで集積された 33,718 例（うち日本人 572 例、1.7%）のうち評価資料とされた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で集積された症例数は 19,150 例（うち日本人 500 例、2.6%）であった。そのうち、国際共同治験で集積された症例数は、18,113 例（うち日本人 326 例）であり、日本人の割合は僅か 1.8%であった。本試験では日本人の割合が低い、内因性及び外因性民族的要因に大きな国内外差は認められず、日本人以外の集団の成績も一纏めに評価することは可能であると機構は判断している。

一方、リバーロキサバンで集積された 18,153 例（うち日本人 1,744 例、9.6%）のうち、評価資料とされた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で集積された症例数は 16,938 例（うち日本人 1,518 例、9.0%）であった。そのうち、海外第Ⅲ相試験で集積された症例数は 14,264 例であり、別途国内で実施された第Ⅲ相試験では日本人は 1,280 例であった。

両薬剤の国内申請において評価資料とされた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で集積された日本人の症例数を図 5-5 に示した。第Ⅱ相試験で集積された日本人の症例数はそれぞれ 200 例程度であった。一方、第Ⅲ相試験では、国際共同治験に参加したダビガトランで 326 例、国内第Ⅲ相試験を実施したりバーロキサバンで 1,280 例と約 4 倍の差がみられた。これは、薬物動態の人種差の有無の違いにより、第Ⅲ相でのデザイン（国際共同治験実施の有無）が異なった結果、求められる日本人症例数に差が出たものと考えられる。



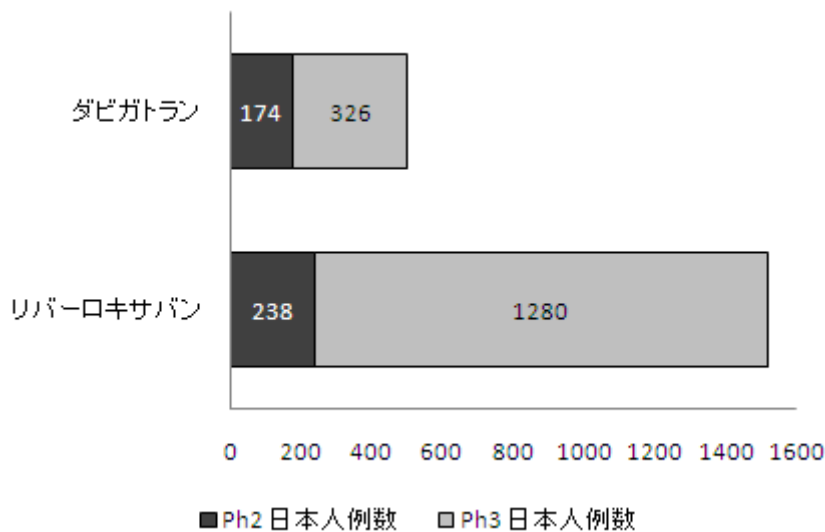


図 5-5 評価資料とされた第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験で集積された日本人の症例数

#### 5.3.3.4. 本疾患領域の開発の特徴

本疾患の治療薬の開発では、発症率が低い疾患の発症抑制を評価することから、臨床データパッケージを構成する全体の被験者数が約 20,000～30,000 例と多くなっていると思われる。そのため、本疾患では国内での日本人患者の集積には限界があることから、早期承認を取得するためには外国データを効率良く利用することが必要不可欠である。また、内因性及び外因性民族的要因に国内外で基本的に顕著な差は認められないことから、日本人と外国人で薬物動態に差が認められなければ国際共同試験にて効率的に患者を集積することが可能である。したがって、この疾患領域においては、今後も国際共同試験を利用した開発が中心に進められていくものと推察される。

#### 5.4. 双極性障害躁症状

国内試験を実施したオランザピン、アジア治験を実施したアリピプラゾールの2剤の臨床データパッケージをそれぞれ調査し、本疾患領域での臨床開発の傾向や臨床データパッケージを調査した。いずれの薬剤も初回申請時に統合失調症の適応で承認取得し、その後双極性障害躁症状に適応拡大する開発戦略であった。

表 5-5 調査対象品目の一覧

一般名	オランザピン	アリピプラゾール
CDP の特徴	国内データ中心	アジア治験
申請年月	2009 年 8 月	2011 年 1 月
効能・効果	双極性障害における躁症状の改善	双極性障害における躁症状の改善
申請区分	新効能・新用量・	新効能・新用量・新剤型
PK における国内外の差の有無	無	無
治験相談	3 回(時期不明)	1 回(時期不明)
Ph3 試験の対照薬	プラセボ、ハロペリドール	プラセボ
CDP 日本人の割合*	8%	4%
日本人症例数	363	221
Total 症例数	4742	6162
CDP 国内試験の割合*	13%	25%
国内試験数	2	6
Total 試験数	15	24
承認条件	なし	なし
製造販売後調査	特定使用成績調査 500 例 最長 1 年間	特定使用成績調査 500 例 最長 1 年間
再審査期間(年)	4	4

※：評価資料と参考資料を合わせた Clinical Data Package (CDP) のうちの日本人症例数又は国内試験数の割合  
なお、ここでいう国際共同治験とは日本を実施国に含む試験を指し、日本を含まない国際共同治験は海外試験として取り扱った。

##### 5.4.1. オランザピン：国内データ中心

米国で双極 I 型障害(躁病エピソードあるいは混合性エピソード)の適応を 2000 年に取得した。続いて 2004 年に維持期の適応を取得した。欧州では中等度から重度の躁病エピソードの適応を 2002 年に取得した。続いて 2003 年に維持期の適応を取得している。

国内での双極性障害における躁症状の改善の申請に際し、国内でのプラセボ対照二重盲検比較試験 1 試験(BMAC 試験)、国内での長期継続投与試験 1 試験(BMEX 試験)、用量設定に参考にした海外でのプラセボ対照二重盲検比較試験 2 試験(HGEH 試験及び HGGW 試験)、中国で実施したリチウム対照試験 1 試験(LOBV 試験)計 5 試験を評価資料として提出された。

本薬の治験実施計画書の作成時には、国内ガイドラインで双極性障害の躁症状に対する非定型抗精神病薬の有用性が記載され始めたものの、国内では非定型抗精神病薬の双極性障害の躁症

状に対する代表的治療薬としてはハロペリドールが該当すると考え、試験開始時には、「オランザピンのプラセボに対する優越性を検証する」主目的に加え、「錐体外路症状の重症度がハロペリドールより軽度であることを評価する」という副次評価のためハロペリドールを対照薬として用いた。なお、国内 BMAC 試験実施中に対照薬ハロペリドールの溶出試験の結果が日本薬局方外医薬品規格に適合しないことが認められたため、一時試験を中止した。試験を再開するにあたり、双極性障害における非定型抗精神病薬の位置付けを再度検討したところ、躁病エピソード及び双極性感情障害に対するハロペリドールの処方割合が減少していた。以上のことを踏まえ、国内 BMAC 試験再開時に、双極性障害治療におけるハロペリドールの臨床的位置付けが低下したと考え、本試験の副次目的を、抗精神病薬の副作用の1つである「錐体外路症状の重症度がハロペリドールより軽度であることを評価する」から「錐体外路症状の重症度をハロペリドールと比較して評価する」と変更し、オランザピンのプラセボに対する優越性を検証することのみを試験の目的と変更した。この試験目的の変更により、ハロペリドールと本薬の対比較は、参考として評価することとし、被験者に対する治療薬の曝露を最小限にすべきと考え、目標症例数並びに割付比率を試験の途中で変更した(オランザピン:125→100例、プラセボ:83→100例、ハロペリドール:56→20例、全体:264→220例)。なお、試験デザインはプラセボ、ハロペリドール(2.5~10mg、開始用量 5mg、増量幅 2.5mg)、オランザピン(20mg、開始用量 10mg、増量幅 5mg)の3群で実薬の用量は増減可能であった。

#### 5.4.2. アリピプラゾール: アジア治験

双極性障害の治療薬として2004年に米国で承認され、その後欧州を含む56ヶ国又は地域で承認されている。日本では2011年1月に申請、同年11月に承認された。

国内では、双極性障害における躁症状の改善の新効能取得を目的とし、アジア治験3試験(検証試験1試験、継続長期試験2試験)と国内長期試験1試験の合計4試験が評価資料として提出された。また、試験デザインはプラセボ、アリピプラゾールの2群で、アリピプラゾールの用量は増減可能であった(24mg、患者の忍容性に応じて12mgに減量可能)。

#### 5.4.3. まとめ

##### 5.4.3.1. 臨床データパッケージ

両剤共に、国内で統合失調症を適応症として承認され、また、海外で新効能の臨床開発が先行しており、外国データから用量の推測が可能であることから、第I相試験及び用量反応性試験の省略が可能であった。初回申請時のデータ及び先行して得られていた外国データを利用し、双極性障害躁症状に対する検証試験のデータのみを示すことにより申請が可能と判断されたと考えられる。なお、両剤は気分障害の薬物治療アルゴリズム(中村2003)並びに気分障害治療ガイドライン(坂元2004)に従って実施されたと考えられる。

		Ph1	Ph2	Ph3	Ph3-Ext
オランザピン (新効能・新用量)	国内			⇒	⇒
	海外			⇒	
アリピプラゾール (新効能・新用量・新剤型)	国内			⇒	⇒
	海外			⇒	⇒

グレー：国際共同治験

図 5-6 評価資料となった国内及び海外試験

#### 5.4.3.2. 評価資料となった臨床試験の症例数の比較

評価資料である第Ⅲ相試験の規模は、いずれの薬剤も 250 例程度であった。ただし、日本人症例数は、国内試験を実施したオランザピンが 221 例に対し、国際共同治験を実施したアリピプラゾールは 79 例と、オランザピンに比べ約 3 分の 1 の症例数であったものの、日本人の割合は 32%(79/247)と評価上で問題となるものではなかった(図 5-7)。オランザピンは国内で実施可能な最少の例数で症例数を設計したが、アリピプラゾールは対象被験者の確保を考慮してアジア治験を実施し、より少ない日本人症例数で承認を得ることができたと考えられる。

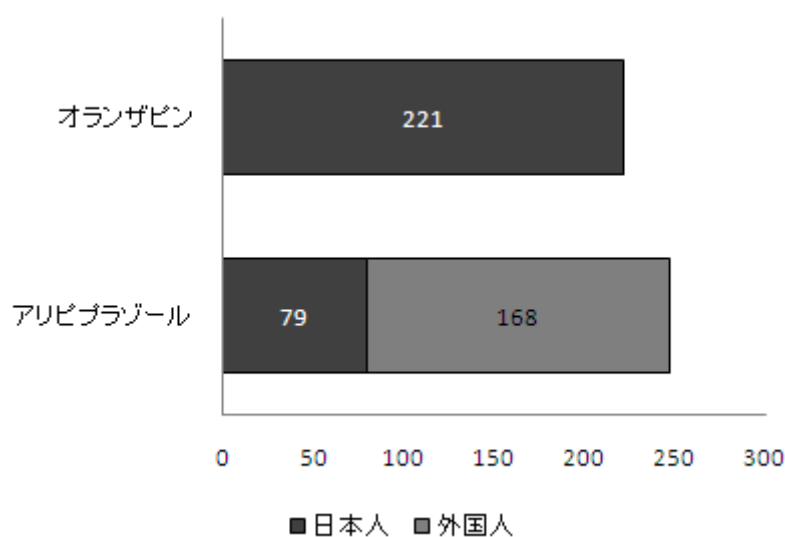


図 5-7 第Ⅲ相試験における日本人及び外国人の症例数

#### 5.4.3.3. 対照薬

オランザピンは試験開始時には主目的の対照薬にプラセボ、副次目的の対照薬にハロペリドールを設定したが、試験実施中に一時試験を中断し、試験再開時の試験の副次目的の変更に伴い、目標症例数並びに割付割合を変更した(5.4.1.参照)。オランザピンは実薬対照薬の前述の問題で一時的

試験を中断したこと、またプラセボ以外に実薬対照薬を設定したことで検証に必要な症例数が多くなったことが試験期間の長さに影響を及ぼしたと考えられる。一方のアリピプラゾールはプラセボのみを対照薬とし、アジア治験を実施したことで、より少ない日本人症例数で試験期間を短縮できたと考えられる。

#### 5.4.3.4. 診断基準・評価項目

双極性障害における躁症状の診断基準は、日本及びアジア諸国で DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、 Fourth Edition、 Text Revision)及び ICD-10 が普及しており、各国間で差はない。また、主要評価項目の評価尺度は海外の臨床試験でも広く使用されている YMRS(Young Mania Rating Scale)を用いている。いずれの薬剤も参加医師間の評価のばらつきを最小限に抑えるため、評価方法に関する講習会を行った。さらに、日本及びアジア諸国において双極性障害治療ガイドラインが普及していることから、薬物治療方針に大きな差はない。以上のことから、本領域では日本人を含むアジア治験の実施により、少ない日本人症例数で申請が可能であると考えられる。

#### 5.4.3.5. 本疾患領域の開発の特徴

本疾患の治療薬の開発は、統合失調症での初回適応取得後の効能追加であり、本疾患の適応取得も海外開発が先行していることから、海外で承認された用量を参考に本疾患での用量が設定でき、日本人で用量反応試験等の第Ⅱ相試験は必ずしも求められず、第Ⅲ相試験のデータのみで申請が可能であった。また、日本単独の治験より日本を含むアジア治験を実施することにより治験期間を短縮でき、少ない日本人症例数で申請が可能であった。

また、欧米の治験に日本が参画する開発戦略が未だ取られていないのは、初回申請の統合失調症の適応での海外と日本での申請時期の大きなタイムラグに起因すると考えられる。かつて日本では統合失調症を対象としたプラセボ対照試験の実施は不可能であったため、海外試験から遅れ日本独自の開発戦略がとられていたが、現在は日本でもプラセボ対照試験の実施が可能となり、海外試験と同じ試験デザインへと変遷してきた。効率的な開発戦略としては、開発早期から日本が国際共同治験に参画し、まずは統合失調症の適応での三極同時申請をする戦略が考えられる。続く効能追加の試験も日欧米の国際共同治験を実施することで、早期の申請が可能になると考えられる。しかしながら、欧米と比較すると日本での症例登録の進捗スピードが遅い傾向にあるため、審査側から求められる日本人の必要症例数確保や日本人のデータの評価のためには、アジア治験の実施によって日本での申請をする戦略が主流になると考えられる。

## 5.5. 緑内障

国際共同治験を実施したトラボプロスト/チモロールマレイン酸塩、ブリッジングコンセプトを用いたトラボプロスト及びラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩、国内試験を中心として申請したタフルプロスト及びビマトプロストについて、本疾患領域での臨床開発の傾向や臨床データパッケージを調査した。

表 5-6 調査対象品目の一覧

一般名	トラボプロスト	タフルプロスト	ビマトプロスト	ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩	トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩
CDP の特徴	ブリッジング	国内データ中心	国内データ中心	ブリッジング	国際共同治験
申請年月	2004 年 9 月	2006 年 7 月	2007 年 6 月	2008 年 2 月	2008 年 4 月
効能・効果	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症	緑内障、高眼圧症
申請区分	新有効成分	新有効成分	新有効成分	新医療用配合剤	新医療用配合剤
PK における国内外の差の有無	無	無	無	無	無
治験相談	初回治験相談 個別相談(第Ⅱ相用量反応試験前) P2 試験終了後相談	初回治験相談	4 回の相談を実施 マスキングのためタイミングは不明。	4 回の相談を実施 マスキングのためタイミングは不明。	第Ⅰ相試験開始前相談
CDP 日本人の割合※1	16%	32%	20%	8%	17%
日本人症例数	614	711	744	403	524
Total 症例数	3737	2221	3780	5137	3035
CDP 国内試験の割合※1	39%	54%	33%	16%	36%
国内試験数※2	7	7	6	3	4
Total 試験数	18	13	18	19	11
承認条件	なし	なし	なし	なし	なし
製造販売後調査	使用成績調査 3000 例 1~2 年間	使用成績調査 3000 例 1~2 年間	使用成績調査 3000 例 1~2 年間	使用成績調査 500 例 1~2 年間	使用成績調査 300 例 1~2 年間
再審査期間(年)	8	8	8	6	6

※1: 評価資料と参考資料を合わせた Clinical Data Package (CDP) のうちの日本人症例数又は国内試験数の割合

※2: 国内試験には海外で実施した日本人を対象とした試験を含めた

なお、ここでいう国際共同治験とは日本を実施国に含む試験を指し、日本を含まない国際共同治験は海外試験として取り扱った。

### 5.5.1. トラボプロスト: ブリッジング

海外では 2001 年に米国で最初に承認され、その後欧州等 101 ヶ国で承認されている。日本では 2004 年 9 月に申請された。

ブリッジングコンセプトに基づき開発が行われ、ブリッジング計画並びにブリッジング試験デザインについて初回治験相談を含め 3 回の治験相談を実施した。海外にて第Ⅱ相用量反応試験 2 試験、第Ⅲ相試験 4 試験及び薬物動態試験 4 試験(男性健康被験者、腎機能障害者、肝機能障害者)を実施した。国内試験は、第Ⅰ相単回・反復投与試験 3 試験(米国で実施)、米国用量反応試験をブリッジング対象試験とした第Ⅱ相用量反応試験及び第Ⅲ相試験 2 試験(1 試験は米国で実施)及び薬物動態試験 1 試験(米国で実施)を評価資料として提出された。

#### 5.5.2. タフルプロスト: 国内データ中心

海外では2007年4月に欧州13ヶ国において申請が行われ、2008年5月現在デンマーク、ドイツ、フィンランド及びオーストリアで承認されている。

日本での臨床データパッケージは、国内7試験(第Ⅰ相試験2試験(海外で実施)、第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験3試験、臨床薬理試験)を評価資料とし、海外6試験(第Ⅱ相試験3試験、第Ⅲ相試験3試験)を参考資料としている。

当初、日米欧3極の同時開発を念頭に臨床開発計画が立案された。また、ブリッジング開発を考慮し、第Ⅰ相試験は日本人と外国人を対象として英国で実施した。機構との初回治験相談は、米国での前期第Ⅱ相試験実施中に行われている。治験相談において、第Ⅰ相試験成績を踏まえ、ブリッジング開発における臨床データパッケージについての助言を受けた結果、ブリッジング開発を実施する場合は、第Ⅰ相試験から直接ブリッジング試験に移行せず、ブリッジング試験デザインの設定根拠を得るための患者対象の眼圧日内変動試験等を実施することを推奨された。ブリッジング開発に係る種々の不確実性等を考慮し、日本人での臨床データパッケージを完備する方針に変更し、国内で第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験が実施された。

#### 5.5.3. ビマトプロスト: 国内データ中心

海外では2001年3月に米国で承認され、英国、ドイツ等73ヶ国で承認されている。

日本での臨床データパッケージは、国内6試験(第Ⅰ相試験2試験、第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験2試験、長期投与試験1試験)を評価資料とし、海外13試験(第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験11試験)を参考資料としている。日本においては、ブリッジングコンセプトに基づいた臨床開発計画を立案し、4回の治験相談が行われた。

ブリッジング試験として第Ⅲ相試験が実施されたが、ブリッジング成立条件である眼圧変化の差の類似性が満たされなかったことから、国内で新たな第Ⅲ相試験が実施され、最終的には国内試験成績のみで臨床データパッケージが構築された。

#### 5.5.4. ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩: ブリッジング

海外において2000年12月にスウェーデンで承認され、その後欧州各国で承認された。

日本においては、ブリッジングコンセプトに基づき臨床開発計画が立案され、4回の治験相談を実施しており、第Ⅲ相試験をブリッジング試験として実施した。

日本での臨床データパッケージは、国内3試験(第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験1試験、薬物動態試験1試験)及び海外16試験(第Ⅱ相試験2試験、第Ⅲ相試験7試験、長期投与試験1試験、臨床薬理試験5試験、同等性試験1試験)を評価資料としている。

#### 5.5.5. トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩: 国際共同治験

欧州において2005年4月に申請、2006年4月に承認された。日本では2008年4月に申請された。

治験相談を参考にブリッジングコンセプトに基づく臨床データパッケージが構築された。海外の第

I 相単回・反復投与試験、第 II 相用量反応試験、第 III 相試験及び国内での第 III 相試験 2 試験(比較試験、長期投与試験)が評価資料として提出された。審査報告書に”ブリッジング”との記載はないが、海外試験の安全性データを評価資料として臨床データパッケージに含めている。申請中に保存剤を含む製剤から、保存剤を含まない製剤に切り替えるため、それら新製剤と旧製剤の生物学的同等性の検討を目的として米国と日本での国際共同試験を実施した。

#### 5.5.6. まとめ

##### 5.5.6.1. 診療ガイドライン

緑内障治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインはないが、疾患の定義として、日本緑内障学会の緑内障診療ガイドライン<sup>7</sup>が引用されていた。

##### 5.5.6.2. 臨床データパッケージ

5 剤で評価資料となった試験を調査し、各開発相の試験実施の有無を図 5-8 に示した。

新有効成分(単剤)で申請した 3 品目は、ブリッジングの有無に関わらず、第 I 相試験単回・反復、後期第 II 相試験及び第 III 相試験を実施して申請された。新医療用配合剤で申請した 2 品目は第 I 相試験及び第 III 相試験のみ国内で実施していた。後期第 II 相試験は海外で実施していた。

---

<sup>7</sup>日本緑内障学会:緑内障診療ガイドライン. 日眼会誌 2003;107:126-57.

日本緑内障学会:緑内障診療ガイドライン第 2 版 日眼会誌 2006; 110 (10): 778-814.

なお、2013 年現在、本ガイドライン第 3 版が発行されている。



		Ph1 (単回)	Ph1 (反復)	Ph2A	Ph2B	Ph3
単剤(新有効成分)						
トラボプロスト	国内					
	海外					
タフルプロスト	国内					
	海外					
ビマトプロスト	国内					
	海外					
配合剤						
ラタノプロスト/ チモロールマレイン酸塩	国内					
	海外					
トラボプロスト/ チモロールマレイン酸塩	国内					
	海外					

注)単回・反復投与試験は、Ph1(反復)に割り当てた。

点線：日本人を対象に海外で実施した試験

斜線：ブリッジング試験及びブリッジング対象試験

図 5-8 評価資料となった国内及び海外試験

### 5.5.6.3. 評価資料となった臨床試験の症例数の比較

評価資料となった第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の総症例数は、海外試験データを利用したトラボプロスト/チモロールマレイン酸塩 2,180 例(うち日本人 484 例)、ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩 4,609 例(うち日本人 373 例)、トラボプロスト 3,166 例(うち日本人 397 例)の 3 品目で多かったが、日本人症例数は国内データのみで申請したビマトプロスト 617 例、タフルプロスト 665 例の 2 品目で多かった(図 5-9)。

いずれの薬剤もブリッジングコンセプトに基づき臨床開発計画を開始しており、ブリッジングの成立により外国データを評価資料として利用できた品目とブリッジングの不成立又はブリッジングを断念したことにより外国データを利用できなかった品目があったが、評価資料とした国内臨床試験数、日本人症例数に大きな差は見られなかった。

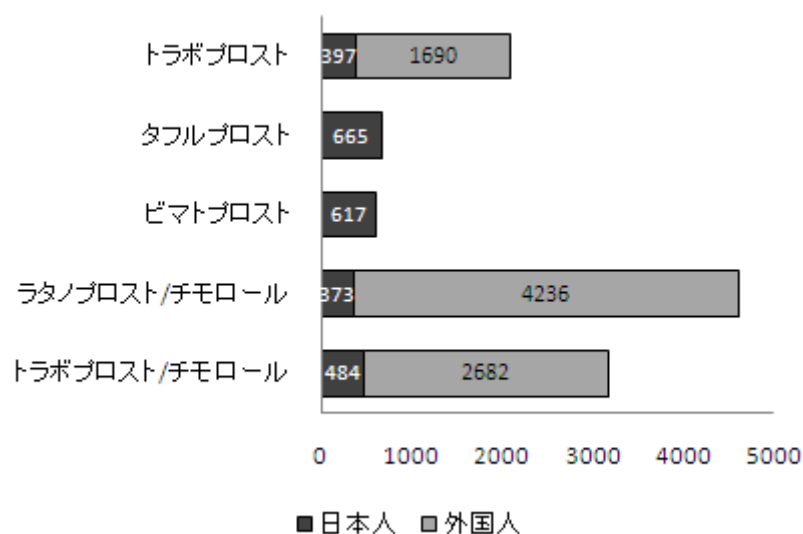


図 5-9 第Ⅱ相試験以降の日本人及び外国人の症例数

#### 5.5.6.4. 本疾患領域の開発の特徴

本疾患領域は薬剤を局所に投与し作用するものであることから、内因性・外因性民族差の影響を受けにくいと考えられる。今回調査した品目では、ブリッジングコンセプト、国際共同治験のいずれの戦略においても外国データを利用可能であり、海外で日本人を含む臨床試験の実施事例が多いことも本疾患領域での開発の特徴である。なお、調査した品目での国際共同治験は製剤の生物学的同等性を確認する目的の試験であり、有効性・安全性の検証試験の事例は確認できていない。また、治験相談を踏まえ、ブリッジングコンセプトから国内データのみを評価資料とする臨床データパッケージへと開発方針を変更した品目があったが、ブリッジングを断念した理由は審査報告書及び CTD からは確認できなかった。

## 5.6. 2型糖尿病

ブリッジングコンセプトが用いられたアログリプチン、国際共同治験が実施されたリナグリプチン、国内試験を中心として申請されたテネリグリプチンから、本疾患領域での臨床開発の傾向や臨床データパッケージを調査した。

表 5-7 調査対象品目の一覧

一般名	アログリプチン	リナグリプチン	テネリグリプチン
CDP の特徴	ブリッジング	国際共同治験	国内データ中心
申請年月	2008 年 9 月	2010 年 8 月	2011 年 8 月
効能・効果	2 型糖尿病 単独療法 $\alpha$ -GI 併用療法	2 型糖尿病 単独療法	2 型糖尿病 単独療法 SU 剤併用療法 TZD 併用療法
申請区分	新有効成分	新有効成分	新有効成分
PK における国内外の差の有無	有	無	無
Ph3 の対照薬	プラセボ、ボグリボース	プラセボ、ボグリボース	プラセボ
治験相談	第 I 相開始前、追加相談、申請前相談	第 III 相開始前	-
CDP 日本人の割合※	23%	13%	62%
日本人症例数	1517	924	1629
Total 症例数	6739	7108	2645
CDP 国内試験の割合※	28%	17%	54%
国内試験数	10	6	13
Total 試験数	37	35	24
承認条件	なし	なし	なし
製造販売後調査	特定使用成績調査 3000 例 3 年間 + EXAMINE 試験	特定使用成績調査 3000 例 3 年間	特定使用成績調査
再審査期間(年)	8	8	8

$\alpha$ -GI:  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤、SU: スルホニル尿素、TZD: チアゾリジン誘導体

※: 評価資料と参考資料を合わせた Clinical Data Package (CDP) のうちの日本人症例数又は国内試験数の割合

なお、ここでいう国際共同治験とは日本を実施国に含む試験を指し、日本を含まない国際共同治験は海外試験として取り扱った。

### 5.6.1. アログリプチン: ブリッジング

海外に先行して国内で承認された国内 3 番目の DPP-4 阻害剤である。

米国では 2007 年 12 月に申請されたが、2008 年 12 月発行の心血管イベント評価に関する FDA ガイダンスに基づいた追加試験を要求されたため承認には至っていない。

海外第 III 相試験成績の外挿により、ブリッジングコンセプトに基づく臨床データパッケージが構築された。国内及び海外の第 I 相単回投与試験で薬物動態・薬力学的作用を評価し、ブリッジング試験として国内第 II 相用量設定試験が、ブリッジング対象試験として海外第 II 相用量設定試験及び海外第 III 相プラセボ対照二重盲検比較試験がそれぞれ位置付けられていた。なお、併用療法に関しては、外国データは外挿されず、国内臨床試験による臨床データパッケージが構築された。

臨床薬理試験では、食事の影響、加齢の影響、ボグリボースとの薬物相互作用試験は国内で実施され、その他の特殊集団対象試験(腎機能障害者、肝機能障害者)、Thorough QT 試験、薬物相互作用試験等は海外で実施された。

#### 5.6.2. リナグリプチン: 国際共同治験

海外では 2010 年 7 月に申請、日本では翌月 8 月に国内 4 番目の DPP-4 阻害薬として申請された。

本申請は単独療法の適応取得を目的としており、評価資料とした国内試験 3 試験は、第 I 相単回及び反復投与試験、第 II 相試験、第 III 相試験(単独療法)であった。日本人を含む国際共同治験 3 試験は評価資料ではあるものの、併用療法試験であったため安全性データのみ評価され、本薬の有効性評価は国内試験(単独療法)に基づいて行われていた。

特殊集団対象試験(腎機能障害者、肝機能障害者)、Thorough QT 試験、薬物相互作用試験等の臨床薬理試験は全て海外で実施され、参考資料として提出された。

#### 5.6.3. テネリグリプチン: 国内データ中心

2011 年 8 月に国内で申請し、2012 年 6 月に承認された。2012 年 2 月時点では、海外未承認で、韓国で開発中である。

国内データを中心とした臨床データパッケージで、評価資料とした国内試験は、第 I 相試験 2 試験(単回及び反復投与)、第 II 相探索的試験、第 II 相検証試験、第 III 相検証試験 4 試験(単独療法 1 試験、併用療法 2 試験、長期投与試験 1 試験)であった。

臨床薬理試験では、食事の影響、生物学的同等性、一部の薬物相互作用試験、糖尿病患者対象臨床薬理試験は国内で実施された。評価資料とした海外試験は Thorough QT 試験のみであり、その他の特殊集団対象試験(腎機能障害者、肝機能障害者)、薬物相互作用試験等は参考資料として提出された。

#### 5.6.4. まとめ

##### 5.6.4.1. 臨床データパッケージへのガイドラインの影響

アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチンの申請時期はそれぞれ 2008 年 9 月、2010 年 8 月、2011 年 8 月であり、開発中に発行された「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン(2010 年 7 月)」の影響を受けた可能性がある薬剤はテネリグリプチンと考えられ、他 2 剤では実施されていない非盲検長期投与試験(単独療法及び SU 併用療法)が実施されていた。

##### 5.6.4.2. 対照薬

ガイドラインでは、治験薬の特性等を考慮して、国内で臨床的評価が確立していると考えられる既存の治療薬を第 III 相試験の対照薬とすることとしている。アログリプチン及びリナグリプチンではプラセボ及びボグリボース、テネリグリプチンではプラセボが使用されていた。現在の医療現場では同じ作用機序の薬剤(DPP-4 阻害剤)が汎用されているものの、第 III 相試験開始時に他の DPP-4 阻害剤が上市されていなかったことから、対照薬としてプラセボが使用されていたものと考えられる。

##### 5.6.4.3. 臨床データパッケージ

各開発相で評価資料となった国内及び海外の第 I 相単回、反復、前期第 II 相、後期第 II 相、第

Ⅲ相試験の実施の有無を図 5-10 に示した。

国内で各開発相での試験を全てカバーしているのは、国内データで臨床データパッケージを構築したテネリグリプチンであった。

アログリプチンはブリッジングコンセプトを用いることにより、国内第Ⅱ相用量設定試験を実施して、外国データを外挿することで効率的に外国データを利用していた。機構は、内因性及び外因性民族的要因が国内外で類似していると結論できる状況ではないものの、民族差による影響を明らかにすることには限界があることや、本薬の用量反応関係及び安全性が国内外で大きく異ならないことが臨床試験によって示唆されていること等から、日本人における臨床用量として選択された用量と同用量である本薬 25mg(米国における申請用量)のプラセボに対する優越性が検証された海外第Ⅲ相試験成績を日本人の単独療法における検証試験の成績として外挿することは可能と判断した。ただし、併用療法の第Ⅲ相試験は外挿できていない。3 剤で共通して実施されている試験は、第Ⅰ相、後期第Ⅱ相であった。

リナグリプチンは、国内では第Ⅰ相の単回投与及び反復投与の評価を 1 試験で完了し、その後第Ⅱ相試験 1 試験で第Ⅲ相に移行している。海外試験は全て参考資料とされているものの、国内第Ⅲ相へ移行するには海外での用量検討試験が利用されていた。単独療法適応取得のための臨床データパッケージにおける併用療法の第Ⅲ相国際共同試験の位置づけは審査報告書からは不明であった。しかし、これまで実施されていなかった 2 型糖尿病領域の経口糖尿病薬においても国際共同試験が実施可能で申請データパッケージに利用できることが示唆された。

アログリプチン、リナグリプチンはともに国内で第Ⅱ相試験を 1 試験実施した後に国内第Ⅲ相試験へ移行、あるいは国内第Ⅲ相試験を省略している。第Ⅱ相試験 1 試験で用量を設定・確認することができれば、効率的に開発期間を短縮することに大きく寄与できると考えられる。

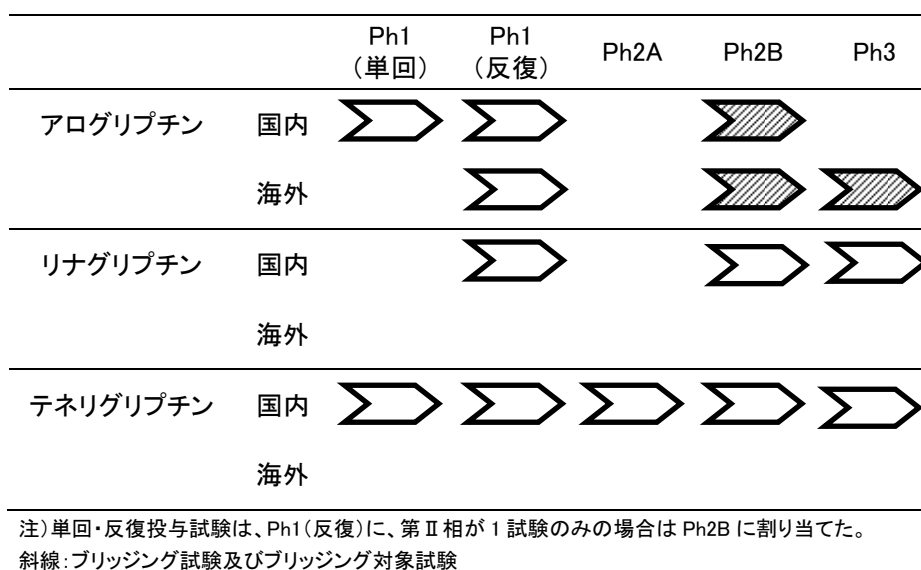


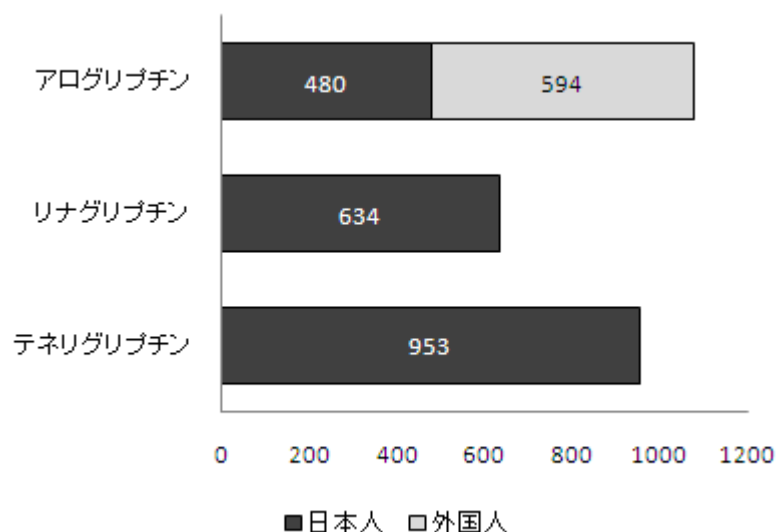
図 5-10 評価資料となった国内及び海外試験(単独療法)

#### 5.6.4.4. 評価資料となった臨床試験の症例数の比較

3 剤の臨床データパッケージの日本人及び外国人症例数を比較する目的で、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で評価資料とされた単独療法試験に絞って集計した(図 5-11)。

リナグリプチンで評価資料とされた国際共同治験はいずれも併用療法試験であったため、合計 634 例は全て日本人データとなった。国内試験を中心としたデータで申請したテネリグリプチンも、合計 953 例全て日本人データであった。一方で、ブリッジングにより外国データを外挿した臨床データパッケージを構築しているアログリプチンは、合計 1,074 例(うち日本人 480 例)で日本人の割合は 45%であった。

全体症例数は、アログリプチンとテネリグリプチンで同様であり、リナグリプチンはやや少なかった。リナグリプチンは海外での用量検討試験(参考資料)及び国内での小規模な第Ⅱ相試験(73 例)で用量を検討し、国内第Ⅲ相試験に移行したことが全体症例数の縮小につながったと考えられる。日本人症例数は、アログリプチン、リナグリプチン、テネリグリプチンの順に少なかった。アログリプチンは第Ⅲ相試験をスキップしたことが、日本人症例数の縮小に大きく寄与していた。



注) 先行試験からの継続投与試験の症例数はダブルカウントしていない。

図 5-11 第Ⅱ相試験以降の単独療法試験における日本人及び外国人の症例数

#### 5.6.4.5. 本疾患領域の開発の特徴

外国データの利用方法は、ブリッジングコンセプト、国際共同治験のいずれにおいても可能であったことから、2 型糖尿病領域での外因性民族的要因は臨床評価に与えるほど大きくないことが示唆された。また、今回調査された DPP-4 阻害剤のように外国データを利用して、国内第Ⅱ相試験 1 試験で第Ⅲ相試験実施のための用量を設定することができるような薬剤プロファイルであれば、より有効に外国データを利用して臨床データパッケージを最適化できるものと考えられる。ただし、今回調査さ

れたブリッジングコンセプト、国際共同治験のいずれも併用療法試験の外国データは、国内申請に利用されていないこと、本疾患領域の臨床評価方法のガイドラインを十分踏まえて開発された品目は未調査であることから、今後の開発動向のさらなる調査が必要と考えられる。

## 6. 2012 年度国際共同治験詳細調査

2011 年度の継続タスクフォースで、2006 年から 2011 年までに承認された品目の中で国際共同治験あるいはアジア治験のデータを利用して承認を取得した 8 品目を対象に、臨床データパッケージ構築事例について調査した。2012 年度においても継続的に情報を蓄積し、今後の調査として利用するために同様な抽出条件で新たに承認された品目の事例を調査した。

対 象：CTD が公開されている部会審議品目を対象に、2011 年度調査から 2012 年 6 月までに国際共同治験あるいはアジア治験を利用して承認を取得した 8 品目のうち、治験環境が特殊な抗悪性腫瘍用薬(3 品目)を除いて調査した。また、2011 年度調査では国際共同治験を用いた国内外データの比較検討を主目的の一つとしていたことから、審査報告書で国際共同治験の評価が安全性のみであったリナグリプチン(糖尿病)を調査対象外としていた。2012 年度では、本品目のような特殊な事例も含め、当該臨床データパッケージにおける国際共同治験の実施目的を推察することも目的の一つとして、事例調査することとした。この他、2011 年度に未調査であったエドキサバントシル酸塩水和物(塞栓症)も今回の調査に加えた。

従って、2012 年に承認された品目(抗悪性腫瘍用薬を除く)にこれまで未調査であった 2 品目を加えた計 7 品目(表 6-1)を対象に調査を行った。

調査内容:臨床データパッケージ、国際共同治験の実施目的、国内外での薬物動態の比較、  
内因性・外因性民族的要因、全集団/日本人集団の一貫性評価



表 6-1 詳細調査実施品目一覧

	試験 分類	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
1	Asia	エドキサバントシル 酸塩水和物 (リクシアナ錠)	下記の下肢整形外科手術施行患者における 静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節 骨折手術	新有効	第一三共
2	MRCT	オランザピン (ジブレキサ錠等)	統合失調症、双局性障害における躁症状及 びうつ症状の改善(下線部今回追加)	新効能 新用量	日本イーライ リリー
3	Asia	アリピプラゾール (エビリファイ錠等)	統合失調症、 <u>双極性障害における躁症状の 改善</u> (下線部今回追加)	新効能 新用量 新剤型	大塚製薬
4	MRCT	ホルモテロールフマ ル酸塩水和物 (オーキス タービュヘイラー)	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫) の気道閉塞性障害に基づく諸症 状の緩解	新効能 新用量 その他	アストラゼネカ
5	MRCT	ブデソニド・ホルモテ ロールフマル酸塩水 和物 (シムビコート タービュヘイラー)	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)	新用量	アストラゼネカ
6	Asia	エキセナチド (ビデュリオン 皮下注)	2 型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホ ニルウレア剤、ビッグアナイド系薬剤及びチア ゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用 療法を含む)による治療で十分な効果が得ら れない場合に限る。	新有効	日本イーライ リリー
7	MRCT	リナグリプチン (トラゼンタ錠)	2 型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法 のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	新有効	日本ベーリン ガーインゲル ハイム

MRCT: 国際共同治験、Asia: アジア治験

※申請区分:

新有効: 新有効成分含有医薬品、新効能: 新効能医薬品、新剤型: 新剤型医薬品、新用量: 新用量医薬品

## 6.1. エドキサバントシル酸塩水和物

(下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制)

### 6.1.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、▢:参考資料、◻:国際共同試験・アジア治験)

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 2 試験、国内 6 試験、海外 6 試験、参考資料として海外 19 試験、合計被験者数 4843 例(日本人 2269 例)で構成されている。国内 3 試験と海外 3 試験で薬物動態の類似性を比較し、第 II 相及び第 III 相で国際共同治験に参加した。国際共同治験の被験者数は第 II 相で合計 264 例、日本人は 254 例、第 III 相では合計 716 例、日本人は 656 例だった。



略語一覧 THR: 人工股関節全置換術, TKR: 人工膝関節全置換術, HFS: 股関節骨折手術

#### 6.1.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は、海外で「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」、「心房細動における脳梗塞症、全身性塞栓症の発症抑制」及び「静脈血栓塞栓症の再発抑制」の効能取得を目指した開発が進められてきた。今回日本で承認された「下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制」の適応は、海外では承認されていない。本薬の日本の臨床データパッケージでは、日本と台湾の国際共同治験が含まれている。国際共同治験の実施目的は、医療ニーズの高い本薬を早急に現場へ提供すること、アジア諸国への本薬の上市を視野に入れていたこと、試験デザインの観点から台湾において試験が実施可能であったことから、実施地域を日本に限定せず、台湾からも被験者を組み入れることとしたと記載されている。

#### 6.1.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人と中国人の薬物動態パラメータは類似していることが示された。一方、日本人と白人においては、60～120 mg の用量範囲での  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-48h}$  の日本人に対する白人の比(白人/日本人)は、それぞれ 0.759～0.971 及び 0.853～1.006 であり、単位体重あたりの投与量で補正すると  $C_{max}$  (norm) は日本人と白人で同程度であった。また、PPK 解析の結果、日本人を含むアジア人の見かけの全身クリアランスは白人と比較して 25%小さいと推定されたと報告されている。

日本と台湾で国際共同治験を実施することの妥当性を否定するような薬物動態の差異は見られていないと機構は判断している。

#### 6.1.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因(日本人と台湾人の成人の平均身長、平均体重等)及び外因性民族的要因(平均寿命、手術時の麻酔方法、手術時間、手術からリハビリ開始までの日数、診断方法等)には、人工股関節全置換術(THR)及び人工膝関節全置換術(TKR)施行後の静脈血栓塞栓症発症抑制効果を検討する日台共同治験を実施することの妥当性を否定するような差異は認められていないと機構は判断している。

#### 6.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

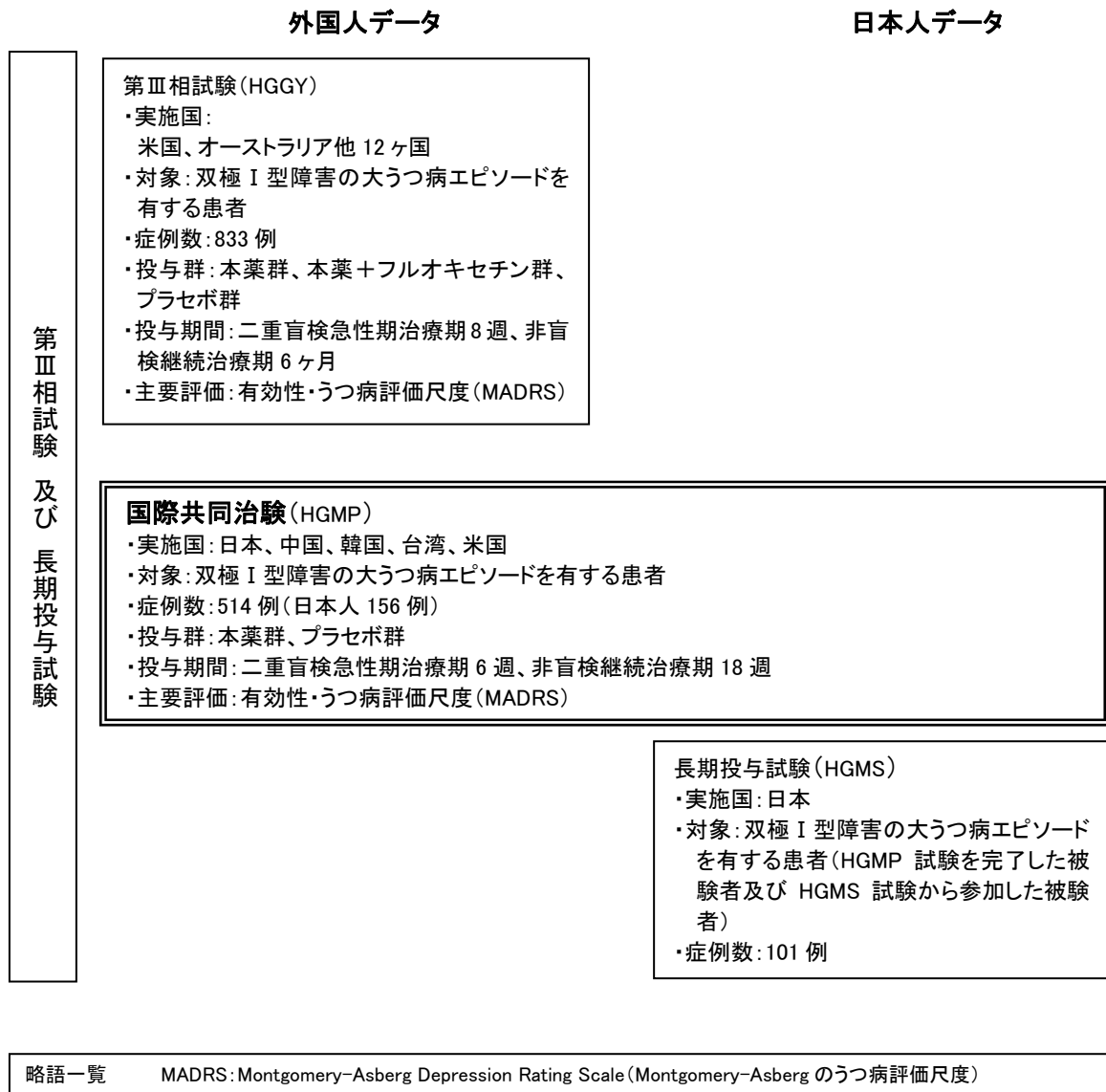
日台 THR 後期第Ⅱ相試験において、組み入れられた台湾の被験者は各群 2～4 例と極めて少数であった。これらの症例では静脈血栓塞栓症発現、大出血又は臨床的に重要な出血の発現は認められず、用量選択において特に重要視された事象について、発現率を大きく左右したとは機構は考えていない。結果的に、日台 THR 後期第Ⅱ相試験全体の成績をもとに、第Ⅲ相試験の用量を決定し、日本 THR 第Ⅲ相試験を実施したことに問題ないと機構は判断している。また、日台 TKR 第Ⅲ相試験の成績について、有効性評価項目及び安全性評価項目のいずれについても、日本人集団と全集団で特に異なった傾向は認められておらず、日台 TKR 第Ⅲ相試験を本薬の日本での TKR 施行患者に対する投与について判断するための検証的試験と位置づけて評価することは可能と機構は判断している。

## 6.2. オランザピン

(双極性障害におけるうつ症状の改善)

### 6.2.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、▢:参考資料、■:国際共同試験・アジア治験)

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 1 試験、国内 1 試験、海外 1 試験で、合計被験者数 1448 例(日本人 257 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 514 例で、日本人は 156 例(30%)だった。



### 6.2.2. 国際共同治験の実施目的

双極性障害におけるうつ症状の改善の適応取得を目的として、当初、日本を含まない全 13 ヶ国において、本薬単独療法又はフルオキセチン(日本では未承認の SSRI)との併用療法の有効性を検証する海外試験(HGGY 試験)が実施された。HGGY 試験において、本薬単独療法については FDA との議論の中で有効性に関するデータが不十分であると判断されたため、米国ではフルオキセチンとの併用療法についてのみ申請が行われ、2003 年に本薬とフルオキセチンの配合剤が本適応を取得している。

その後、日本、中国、韓国、台湾及び米国の 5 ヶ国で、単剤での国際共同治験(HGMP 試験)が実施された。この試験は、第 II 相試験終了後相談で受けた助言に基づき、計画・実施されている。FDA より HGGY 試験における単独療法の有効性データが不十分との指摘があったことから、改めて日本を含めて国際共同治験を実施し、単独療法の申請をしたものと推察される。

### 6.2.3. 国内外での薬物動態の比較

統合失調症を適応症とした本薬の初回申請(2009 年 8 月)において、日本人及び外国人健康成人の薬物動態に大きな差異は認められておらず、また、日本人及び外国人統合失調症患者を対象とした PPK 解析においても、本薬の薬物動態に対する人種の影響は大きくないと説明されている。

### 6.2.4. 内因性・外因性民族的要因

#### 内因性要因

- 1) 本薬の代謝に関与すると推定される酵素(UDP グルクロン酸酵素(UGT)1A4、フラビン含有モノオキシゲナーゼ(FMO)3、CYP1A2)について、UGT1A4 は、遺伝多型に民族差の報告はなく、FMO3 及び CYP1A2 は、遺伝多型に民族差の報告はあるものの、本薬の薬物代謝に与える民族差の影響は大きくないと考えられた。
- 2) 併用薬、体重、発症年齢、メランコリー型の特徴を有する患者の割合等の地域間差は有効性に大きな影響を及ぼすものではないと考えられた。

#### 外因性要因

- 1) 薬剤の各国間差: ウォッシュアウト期間を設定することにより、前治療薬の影響を最小限化した。
- 2) 診断と評価尺度: 診断並びに評価方法に関する講習を行い、参加医師間の評価の統一を図った。

### 6.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

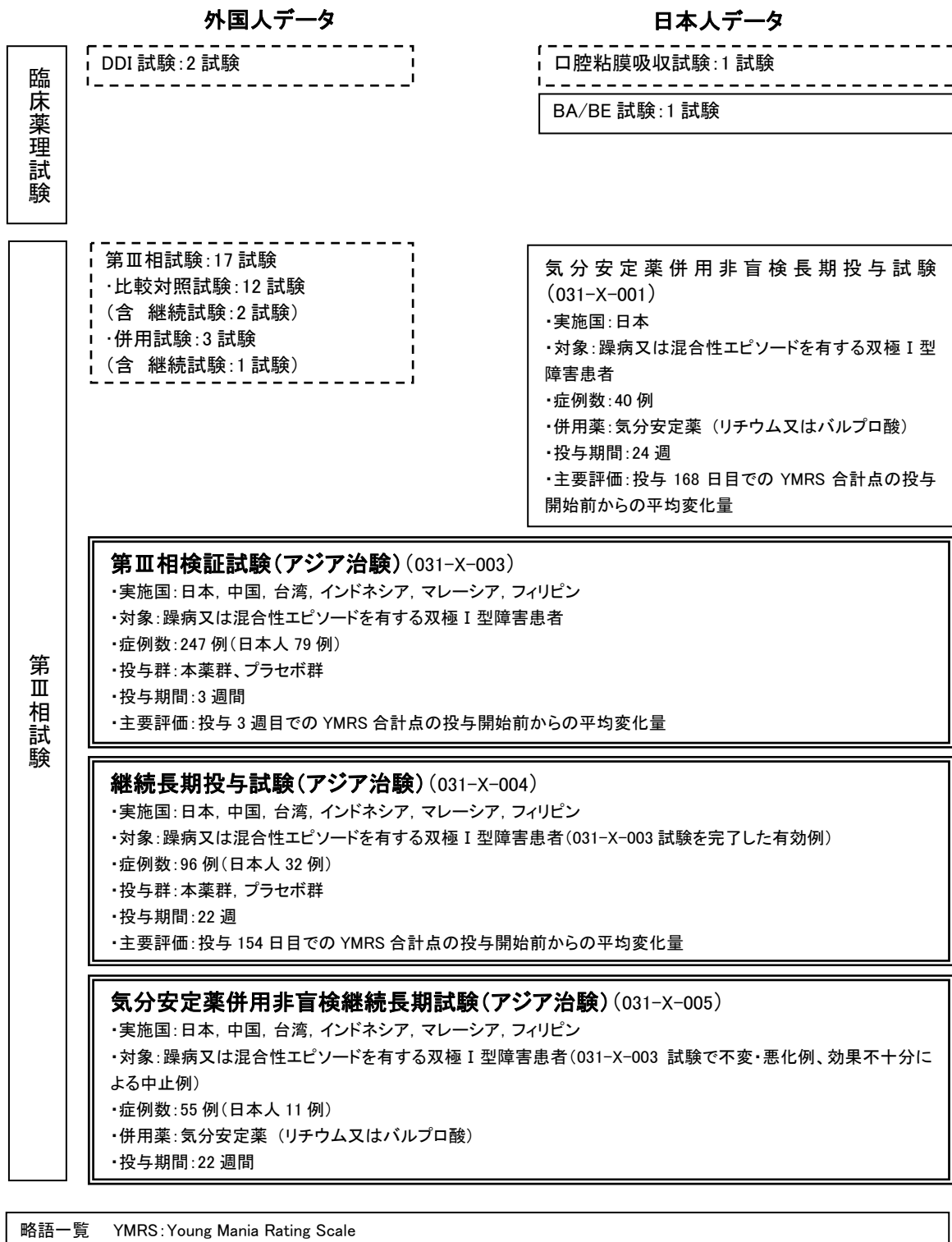
HGMP 試験に関して、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性の民族的要因について、国内外で大きな差異はないと考えられた。また、診断及び臨床評価については、評価者間で可能な限り統一化できるよう対策を講じた。本試験の結果から、本薬の有効性が検証され、日本人集団と全集団との間で同様の傾向にあり、安全性については日本人で発現率が高い有害事象が認められるものの、地域間で発現傾向が大きく異なるものでないと考えられることから、本試験をもとに日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断されている。

### 6.3. アリピプラゾール

(双極性障害における躁症状の改善)

#### 6.3.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、▨:参考資料、■:国際共同試験・アジア治験)

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 3 試験、国内 2 試験、参考資料として国内 1 試験、海外 19 試験で構成されている。日本が参画した国際共同治験の被験者数は合計 399 例、日本人は 122 例(31%)だった。



### 6.3.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は国内で 2006 年に統合失調症の効能・効果で承認を取得している。その後本薬は双極性障害における躁症状の改善の効能・効果について、米国及び欧州を含む 56 の国又は地域で承認されている。対象被験者数確保を目的とした日本、台湾、中国、インドネシア、マレーシア、フィリピンを含む国際共同治験 3 本(検証試験 1 本、継続長期試験 2 本)と、国内試験 2 本の合計 5 試験が本申請の評価資料として提出された。

なお、本薬の国際共同治験を実施した理由は国内だけでなく、中国及び韓国での効能追加を目的にしていたと推察される。

### 6.3.3. 国内外での薬物動態の比較

本薬の全身クリアランス及び分布容積には人種(「日本人」と「中国人又は韓国人」、又は「それ以外」)の影響は認められなかった。

### 6.3.4. 内因性・外因性民族的要因

#### 内因性要因

本薬は主に CYP3A4 及び CYP2D6 により代謝される。CYP3A4 は酵素活性に大きな影響を及ぼす遺伝多型は明確になっておらず、CYP3A4 活性に民族差はないという報告があることから、大きな影響はない。CYP2D6 は東アジアの民族間で表現型に影響を与える遺伝子の頻度は類似していることが報告されていることから、大きな影響はない。本試験の PK データから PPK 解析を実施した結果、本薬の PK に対する人種(日本、中国、フィリピン、台湾、マレーシア、インドネシア)の影響は認められなかった。

#### 外因性要因

- 1) 診断: 日本及びアジア諸国で DSM-IV-TR(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision) 及び ICD-10、かつ双極性障害治療ガイドラインが普及しており、双極性障害の診断基準に差はない。
- 2) 薬物治療: いずれの国においても治療方針が似ている。
- 3) 医療環境: 日本は長期入院により管理する環境であることから、入院患者のみを対象とした。一方、日本以外は外来も可とした。外来患者は介護スタッフのサポートを確認した。
- 4) 診断と評価尺度: 診断並びに評価方法に関する講習を行い、参加医師間の評価の統一を図った。

### 6.3.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

日本人集団と全集団の主要評価スケールの変化量は同様の傾向にあること、安全性についても地域間で大きく異なるものではないことから、国際共同治験成績をもとに、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断された。

なお、日本と日本以外の国で差が認められた以下の事項で、明確な理由はなく、また臨床上問題になるものではないと申請者は説明したが、製造販売後調査や添付文書上の注意喚起を求められ

た。

- ・ アカシジアの発現率:日本において日本以外と比較して発現率が高い
- ・ 体重増加/耐糖能異常:日本以外の地域で体重増加が認められた。
- ・ うつ転のリスク:日本における最終評価時の MADRAS 合計点が日本以外よりも高い値を示した。



#### 6.4. ホルモテロールフマル酸塩水和物/ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物

本申請は、ホルモテロール単剤とブデソニド/ホルモテロールの配合剤それぞれが、異なる効能・効果取得を目的としてなされている。両薬剤はホルモテロールを有効成分として共通に持つが、本申請に先立ちブデソニド/ホルモテロールの配合剤が既に国内で承認されている。本申請では、先の申請時に提出されたホルモテロール及びブデソニドの薬物動態データを共通に利用しており、新たな薬物動態試験は実施していない。

6.4.1. ホルモテロールフマル酸塩水和物

(慢性閉塞性肺疾患[慢性気管支炎、肺気腫]の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩和)

6.4.1.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、▨:参考資料、▣:国際共同試験・アジア治験)

臨床データパッケージは、日本人慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者を対象とした3つの臨床試験(うち、1試験は国際共同試験)が評価資料として提出され、本薬の有効性及び安全性を裏付けるため海外で実施された非日本人を対象とした4つの臨床試験が参考資料として提出されている。

なお、ホルモテロールの薬物動態に関してはシムビコートタービュヘイラー(ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物)の申請時に提出済みである。よって、本申請のために新たな薬物動態試験は実施していない。

	外国人データ	日本人データ
第II相試験	第II相試験(SD-037-0497) 実施国:ベルギー, オランダ, スウェーデン 対象:COPD患者 症例数:35例	第II相試験(D5892C00001) 対象:COPD患者 症例数:36例
	第II相試験(D5127C00001) 実施国:スウェーデン, イタリア, スペイン 対象:COPD患者 症例数:109例	
第III相試験・長期投与試験	第III相試験(SD-037-0399) 実施国:オーストラリア, ベルギー, デンマーク, ドイツ, ハンガリー, オランダ, ノルウェー, ポーランド, 英国 対象:COPD患者 症例数:692例	
	第III相試験(SD-037-0709) 実施国:イスラエル, スペイン, スウェーデン, 英国, ブルガリア, ハンガリー, オランダ, ルーマニア 対象:COPD患者 症例数:657例	
	<b>国際共同第III相試験(D5122C00001)</b> 実施国:日本及びルーマニア, ロシア, ウクライナ 対象:COPD患者 症例数:613例(日本人324例) 主要評価項目:ベースライン値(Visit 3投与前)から投与期間(Visit 4~6)における治験薬投与60分後のFEV <sub>1</sub> における平均変化量	
		第III相試験(D5122C00002) 対象:COPD患者 症例数:251例

略語一覧 COPD:慢性閉塞性肺疾患, FEV<sub>1</sub>:Forced Expiratory Volume in one second(1秒量)

#### 6.4.1.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は COPD に係る効能・効果では 2002 年に欧州で承認され、2012 年 1 月時点で約 70 ヶ国で承認されている。有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅱ相試験及び国際共同第Ⅲ相試験が提出された。安全性の評価資料として国内長期投与試験が提出された。国際共同治験は検証試験として実施されており、日本人 COPD 患者が半数以上含まれ、全集団の成績との一貫性が確認されたことから、日本人 COPD 患者の有効性を評価することは可能であると判断された。症例数設定時に日本での実施可能性が考慮され、日本：欧州＝1：1 とされていることから、日本単独での実施が困難と判断され、国際共同治験が実施されたものと推察される。

#### 6.4.1.3. 国内外での薬物動態の比較

今回の申請は新効能及び新用量に係るものであり、PK 比較は審査されていない。成人気管支喘息に関するシムビコートタービュヘイラーの申請時の審査報告書において、機構は日本人における単剤及びシムビコート投与時の薬物動態について説明するよう求め、申請者の以下の対応に対し、添付文書等における安全性に係る適切な注意喚起と、製造販売後に高用量を長期投与した際の情報収集が必要と述べている。

##### <国内外の薬物動態の差>

- ・ブデゾニド：日本人では  $C_{max}$  が約 2 倍、AUC は約 1.2～1.5 倍
- ・ホルモテロール：日本人では  $C_{max}$  が約 2 倍、AUC は同程度
- ・上記結果について、消失動態は日本人と外国人で同様であることから、一部体重差に起因して吸入投与初期の日本人の血漿中濃度が上昇したことによると考える

#### 6.4.1.4. 内因性・外因性民族的要因

日本人対象試験及び海外臨床試験(被験者の大半は白人)それぞれにおいて、年齢及び性別並びに人種により有害事象プロファイルが異なることを示唆するデータは得られていない。

しかし審査報告書では、本薬の主な適用対象が高齢者と想定されることから、安全性に及ぼす年齢の影響が議論されている。特に国内では高齢者の割合が高く、日本人の高齢患者における検討が限られていることを理由に、製造販売後調査において、10 歳ごとの年齢層別の解析を行い、高齢者における安全性を検討することとしている。

#### 6.4.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性については成績の一貫性が確認された。一方で安全性プロファイルには差異が認められ、機構は下記の申請者の説明を了承しつつも、本薬の日本人 COPD 患者への投与時には安全性により留意が必要との見解を示している。

##### [安全性プロファイルの差異]

- ・全有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象の発現率は、いずれも外国

人集団と比較して日本人集団で高い。

・鼻咽頭炎、気管支炎及び肺炎の発現率が日本人集団で外国人集団と比較してわずかに高かったが、いずれの事象も、本薬群のみならずプラセボ群においても日本人集団の方が外国人集団と比較して発現率が高い傾向がみられた。

[差異の要因]

・日本人で高齢者の割合が高く、年齢が高い方が自然老化過程として健康問題を訴えることがより多い。

・喫煙は心臓や肺に影響を与える多くの疾患や癌等のリスクファクターと考えられ、喫煙量は日本人集団の方が多い。

・既往歴及び合併症の報告率も日本人集団で高い。

・日本人集団と外国人集団の患者背景の差異が有害事象の発現率に影響を及ぼした可能性が考えられる。

6.4.2. ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物

(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)

6.4.2.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、[ ]:参考資料、▣:国際共同試験・アジア治験)

臨床データパッケージは、申請する治療法に係る臨床データが得られた以下の臨床試験 10 試験(国内 2 試験、海外 7 試験、国際共同試験 1 試験)が評価資料として提出された。日本人を対象とした試験は、国際共同第Ⅲ相比較試験 1 試験、国内で実施された第Ⅲ相試験 2 試験であった。高用量忍容性試験は国内と海外で各 1 試験実施され、本薬の維持用量に加えて本薬を追加投与したときの忍容性が国内外でそれぞれ検討された。また国際共同試験の対照薬として使用されたテルブタリン吸入剤が国内未承認であるため、テルブタリンと国内既承認短時間作動型 $\beta_2$ 作動薬であるサルブタモールとの有効性が比較検討された。

外国人データ

日本人データ

臨床薬理	<p>高用量忍容性試験(SD-039-0367)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:スウェーデン</li> <li>・対象(N):気管支喘息患者(14例)</li> </ul>	
第Ⅲ相試験	<p><b>国際共同第Ⅲ相試験(D589LC00001)</b></p> <p>実施国:日本並びにアジア、米国及び欧州の12ヶ国</p> <p>対象(N):気管支喘息患者(2091例,うち日本人400例)</p>	
	<p>第Ⅲ相試験(SD-039-0734)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:南アフリカ他合計20ヶ国</li> <li>・対象(N):気管支喘息患者(3394例)</li> </ul>	<p>第Ⅲ相テルブタリン臨床試験(D589LC00002)</p> <p>対象(N):気管支喘息患者(24例)</p>
	<p>第Ⅲ相試験(SD-039-0735)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:ポーランド他合計16ヶ国</li> <li>・対象(N):気管支喘息患者(3335例)</li> </ul>	<p>第Ⅲ相高用量忍容性試験(D589LC00003)</p> <p>対象(N):気管支喘息患者(25例)</p>
	<p>第Ⅲ相試験(D5890C00002)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:フランス他合計17ヶ国</li> <li>・対象(N):気管支喘息患者(2309例)</li> </ul>	
	<p>第Ⅲ相試験(SD-039-0691)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:ドイツ他合計16ヶ国</li> <li>・対象(N):気管支喘息患者(2143例)</li> </ul>	
	<p>第Ⅲ相急性気管支収縮試験(SD-039-0702)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:アジアの合計5ヶ国</li> <li>・対象(N):気管支喘息患者(104例)</li> </ul>	
	<p>第Ⅲ相急性気管支収縮試験(SD-039-0693)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:アルゼンチン,南アフリカ,メキシコ</li> <li>・対象(N):気管支喘息患者(115例)</li> </ul>	

#### 6.4.2.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は気管支喘息の維持治療薬として、2000年にスウェーデンで初めて承認され、2012年4月現在、気管支喘息及びCOPD治療薬として117ヶ国で承認されている。本申請は、気管支喘息の維持治療薬として定期吸入することに加えて症状発現時に要時吸入を追加で行う治療法に係るものである。本治療法は海外においては2006年に欧州で承認され、2012年4月現在、101ヶ国で承認されている。なお、本申請で評価資料として提出された海外第Ⅲ相試験6試験中4試験が15ヶ国以上で2,000例超と大規模であることから分かるように、国内単独で同規模の試験実施は困難であることから、日本を含む12ヶ国での第Ⅲ相国際共同治験(SAKURA)が実施されたものと推察される。

#### 6.4.2.3. 国内外での薬物動態の比較

今回の申請は新用量に係るものであり、PK比較は審査されていない。シムビコートタービュヘイラー(ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物)の申請時の審査報告書の内容については、ホルモテロールフマル酸塩水和物の項(6.4.1.3.)を参照。

#### 6.4.2.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、本剤(吸入剤)は肺における局所作用のため、内因性民族的要因の影響を受けにくいこと、気管支喘息の定義、診断及び治療方針、医療環境等の外因性民族的要因についても、国内と海外で重要な差は認められないと述べており、機構もその説明を受け入れている。

また申請者は、本申請の評価資料として提出した国際共同治験で対照薬として使用した短時間作用型 $\beta_2$ 刺激薬(SABA)のテルブタリン硫酸塩(以下、「テルブタリン」)吸入剤が国内未承認であるため、テルブタリンと国内既承認のSABAであるサルブタモール硫酸塩(以下、「サルブタモール」)について、日本人患者における有効性を比較検討した試験の成績を提出している。機構は、テルブタリンについて、サルブタモールと同程度の有効性が示されていることから、国際共同治験における対照薬との比較について、国内でも評価に耐え得るものと判断している。

#### 6.4.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は本国際共同治験において有効性評価指標である重症急性増悪発現率については日本人集団で外国人集団と比較して高い結果となった原因について考察を求め、申請者の以下の説明に対し、提出された試験成績に基づき有効性評価は可能と判断している。

- ・急性増悪の発現率に明らかな地理的要因は認められない。
- ・医療制度の質や医療機関へのアクセスのし易さの相違に起因する可能性が示唆される。
- ・社会経済や文化的側面及び医療資源利用における違いの存在や、患者や医師の医療及び疾患に関する見解が多様である等の、複数の要因が関与することが考えられる。
- ・患者背景について日本人集団と外国人集団で有効性に影響を及ぼすような差異はみられない。
- ・日本人集団、外国人集団のいずれにおいても本剤治療群で重症急性増悪の発現率及び発現リスクの低下が認められ、一致した傾向を示している。

#### 6.4.3. まとめ

ホルモテロールフマル酸塩水和物及びブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物の両剤とも海外での承認から 6～10 年遅れての申請である。ホルモテロール単剤は国内で 1986 年に経口剤として承認されており、また両剤とも海外では臨床試験を含む豊富な使用実績に基づき薬剤プロファイルが明らかにされている。また PK 比較についてはブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物の初回申請時(2009 年)において既に審議がなされている。

本申請では両剤ともに外国人集団並びに日本人集団で有効性について成績の一貫性が認められている一方、安全性については差異が認められたことから、その点を中心に審議がなされた。

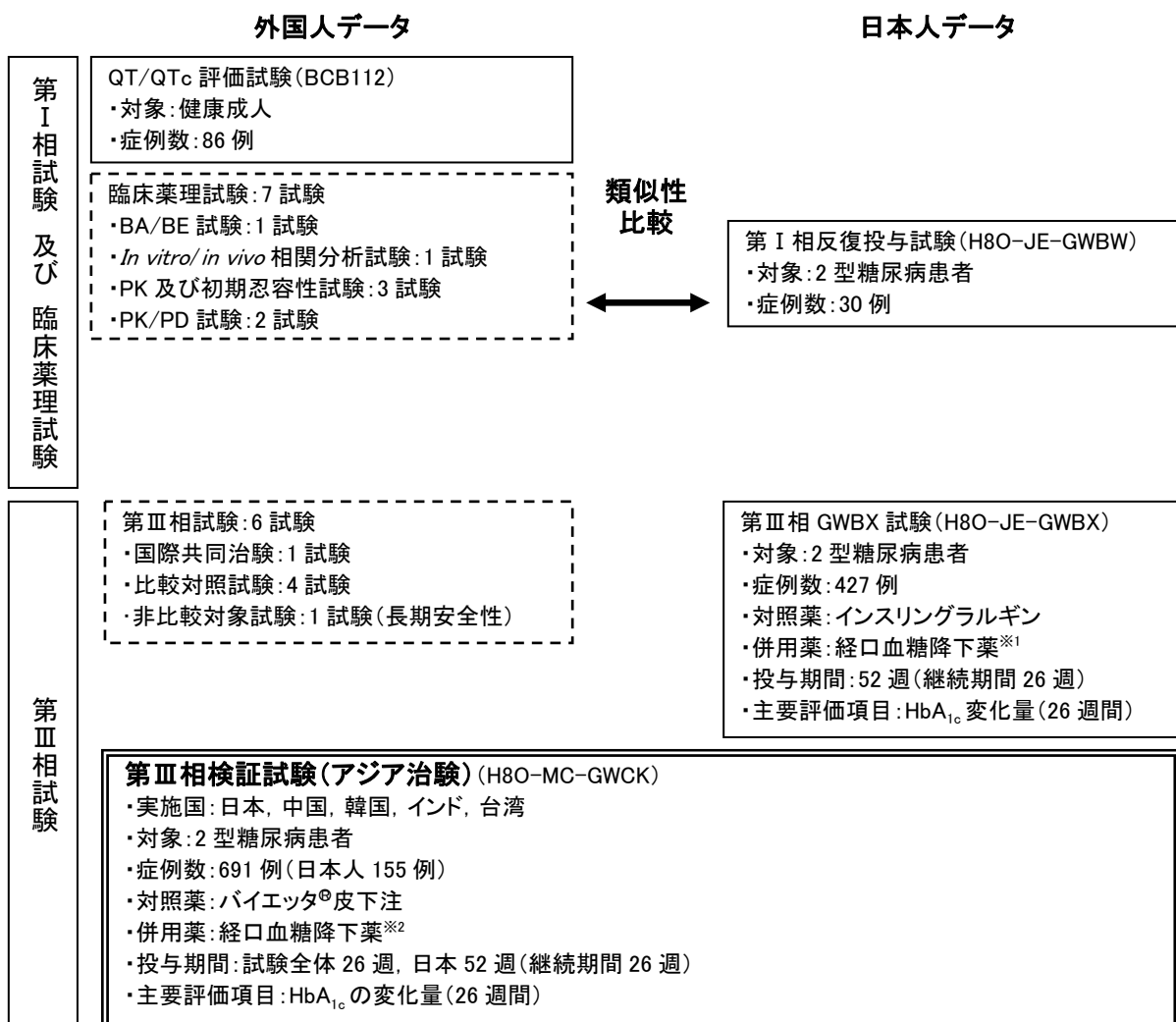
製造販売後調査として、ホルモテロールフマル酸塩水和物においては背景情報の違いにより日本人 COPD 患者で相対的に有害事象の発現リスクが高いと考えられる点を、またブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物では本申請の治療法について、使用実態下での安全性及び有効性を検討すること、特に頻回要時吸入時の安全性については臨床試験での検討症例数が限られていることから重点的に検討することが計画されている。

## 6.5. エキセナチド

### (2 型糖尿病)

#### 6.5.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、▨:参考資料、■:国際共同試験・アジア治験)

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 1 試験、国内 2 試験、海外 1 試験、参考資料として海外 13 試験でのべ被験者数 4664 例(日本人 1161 例)で構成されている。国内第 I 相反復投与試験と海外臨床薬理試験 7 試験で薬物動態の類似性を比較・検討し、第 III 相で国際共同治験(アジア治験)に参加した。国際共同治験の被験者数は合計 691 例で、日本人は 155 例(22%)だった。



※1 単剤(BG)又は 2 種類併用(BG+TZD)

※2 単剤(SU, BG, TZD)又は 2 種類併用(SU+BG, SU+TZD, BG+TZD)

略語一覧 Met:メトホルミン, SU:スルホニルウレア剤, BG:ビグアナイド系薬剤, TZD:チアゾリジン系薬剤



#### 6.5.2. 国際共同治験の実施目的

エキセナチドは、日本を含むアジア諸国(台湾、中国、韓国等)で 2007 年から 2010 年にかけて承認されたバイエッタ®皮下注(1 日 2 回)の持続性製剤(週 1 回)であり、2 型糖尿病患者に対する国際共同第Ⅲ相試験(日本、中国、韓国、台湾、インド)の成績が提出された。

なお、国際共同治験は、アジア地域での申請を目的に実施されたものと推察される。

#### 6.5.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、薬物動態について、日本人と外国人の薬物動態パラメータを提示し(表 6-2)、薬力学について、日本人と外国人の空腹時血糖のベースラインからの変化量の経時的推移を提示した。それに対する機構の見解として、国内外の PK/PD に臨床的に問題となるような大きな違いはみられていないと考える、と記述されていた。なお、日本の推奨用量は、欧州及び米国と同じであった。

表 6-2 本薬 2mg を週 1 回反復投与したときの定常状態におけるパラメータ

パラメータ	日本人	外国人	
	GWBW 試験(n=5)	LAR-104 試験(n=9)	LAR-105 試験(n=86)
C <sub>ss,ave</sub> (pg/mL)	345	309	326
C <sub>max,ss</sub> (pg/mL)	582	426	477
AUC (pg·h/mL)	60800	55800	54800

#### 6.5.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書で機構側は、食習慣の違い及び内因性 GLP-1 に民族差があるのか否か不明であることから、現時点で内因性・外因性民族的要因が類似していると結論できる状況ではないとした。しかし、国内外で、診断・病態・治療法は同様と考えられること、PK/PD に大きな違いは無いこと、バイエッタ®の承認用法・用量が同様であること、参加各国と日本とでは、内因性・外因性民族的要因に大きな違いはないと考えられることから、有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は小さいものと考えたと結論付けられていた。

#### 6.5.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

PK/PD の類似性、アジア治験参加国におけるバイエッタ®皮下注の承認用法・用量が同様であること、主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団と日本人集団、日本人集団と外国人集団との間に大きな違いはみられていないこと等から、日本人集団と全集団の傾向に一貫性がみられていると解釈して差し支えないと結論付けられていた。安全性については、日本人集団で全集団よりも有害事象の発現割合が高い傾向がみられたが、これは日本の治験担当医師が積極的に有害事象を収集した可能性を説明していた。機構は、この点について、有害事象の収集及び評価方法について予め詳細に規定しておくべきであったとしながらも、アジア治験参加各国における本剤群とバイエッタ®皮下注群との間に有害事象の発現傾向に明らかな乖離は認められていないこと、また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となる安全性上の違いはみられていないことから、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考えたと結論付けられていた。

## 6.6. リナグリプチン

### (2 型糖尿病)

#### 6.6.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、▢:参考資料、◻:国際共同試験・アジア治験)

本申請は単独療法の適応取得を目的としており、評価資料とした国内試験 3 試験は、単回・反復漸増投与試験(第 I 相)、単独療法試験(第 II 相)、単独療法試験(第 III 相)であり、日本人を含む国際共同治験 3 試験は併用療法試験であったため安全性データのみ審査報告書に記述されていた。特殊集団対象試験(腎機能障害者、肝機能障害者)、Thorough QT 試験、薬物相互作用試験等の臨床薬理試験は全て海外で実施され、参考資料とされた。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験 及び 臨床薬理試験	臨床薬理試験: 23 試験 ・単回: 1 試験 ・反復: 2 試験 ・BA/BE 試験: 8 試験 ・DDI 試験: 9 試験 ・腎障害試験: 1 試験 ・肝障害試験: 1 試験 Thorough QT: 1 試験	第 I 相単回・反復漸増投与試験(1218. 11) ・対象(N): 健康成人(56 例)
	第 II 相試験: 3 試験 ・臨床薬力学: 1 試験 ・前期第 II 相: 1 試験 ・後期第 II 相: 1 試験	第 II 相単独療法試験(1218. 12) ・対象(N): 2 型糖尿病患者(73 例)
	第 III 相試験: 3 試験 ・単独療法: 1 試験 ・メトホルミン併用療法: 1 試験 ・メトホルミン/スルホニル尿素薬併用: 1 試験	第 III 相単独療法試験(1218. 23) ・対象(N): 2 型糖尿病患者(561 例)
第 III 相試験	第 III 相ピオグリタゾン併用試験(国際共同治験)(1218. 15) ・実施国: 日本, オーストリア, ギリシャ, ハンガリー, ポルトガル, ルーマニア, スペイン ・対象(N): 2 型糖尿病患者(389 例、うち日本人 97 例)	
	第 III 相スルホニル尿素薬併用試験(国際共同治験)(1218. 35) ・実施国: 日本, アルゼンチン, ハンガリー, インド, ポーランド, ロシア, 米国 ・対象(N): 2 型糖尿病患者(245 例、うち日本人 52 例)	
	第 III 相非盲検長期継続試験(国際共同治験)(1218. 40 中間解析) ・実施国: 日本, 欧州, 北米, 南米, アジア 32 ヶ国 ・対象(N): 2 型糖尿病患者(先行試験からの継続投与例 2121 例、うち日本人 85 例) ・第 III 相 4 試験の継続試験	

#### 6.6.2. 国際共同治験の実施目的

2 型糖尿病患者に対する単独療法の適応取得に必須な国内第Ⅲ相試験(単独療法)に加えて、日本人及び外国人を対象とした国際共同第Ⅲ相試験 3 試験(ピオグリタゾン併用療法、SU 剤併用療法、非盲検継続投与試験)の成績が提出された。本申請は単独療法のための適応取得であり、日本が参加した国際共同治験はいずれも併用療法試験であるため安全性データのみが評価され、本薬の有効性評価は国内試験(単独療法)に基づいて行われていた。

なお、他の経口糖尿病薬との併用療法に係る国内臨床試験は別途実施中であり、本申請の国際共同治験のデータは今後の併用療法適応取得時に合わせて用いられるものと推察される。

#### 6.6.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人、白人において、本薬の薬物動態の特徴は同様であることが示されている。

日本人の  $C_{max}$  及び AUC は、白人と比較してそれぞれ 8%、22%高かった。しかし、全集団でトラフ時の DPP-4 阻害率は血糖降下作用が得られると考えられている 80%以上であったため、曝露量の差は臨床的に問題ないと考えられた。

なお、日本、米国、欧州で推奨用量は同じであった。

#### 6.6.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性要因として、腎機能障害、肝機能障害の影響が主に検討されている。この内因性要因は年齢、体重、性別、BMI(Body Mass Index の略)の影響が PPK 解析で検討され、統計学的に有意な影響が認められたものの曝露量の差は±10%以内の範囲内で臨床的に問題にならないと考えられている。

外因性要因として複数の薬物相互作用の検討がなされ、飲酒及び喫煙については PPK 解析から影響がないと結論されていた。

#### 6.6.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

審査報告書では実施された国際共同治験について、結果の一貫性は記述されず、安全性の結果として有害事象及び副作用一覧表を全集団、日本人部分集団でそれぞれ記述しているのみであった。

## 7. 抗悪性腫瘍薬に関する検討

### 7.1. 背景

2011年度の国際共同治験の詳細調査では、抗悪性腫瘍薬は他の疾患領域とは臨床データパッケージの構成が異なること、また、外国データの利用度合いが高く、外国データを利用する開発状況が他の疾患領域とは異なると推測されたため調査対象から除外した。

今年度は、抗悪性腫瘍薬領域において以下の項目を調査し、実際の外国データの利用状況を把握することとした。

- ・すべてのがん領域における外国データ利用状況の調査
- ・非小細胞肺癌領域の臨床データパッケージの構成についての調査

### 7.2. すべてのがん領域における外国データ利用状況の調査

2000年以降に承認となった抗悪性腫瘍薬について、承認年ごとの外国データ利用状況の変化について調査を行った。

承認取得品目データベースを用いて、抗悪性腫瘍薬の分野で承認された品目を調査した。ただし、直接的な抗腫瘍効果以外を効能・効果とする品目(例:パミドロン酸二ナトリウム、効能・効果は溶血性骨転移の抑制)は除外した。対象とした品目について、臨床データパッケージの構成を、①評価資料として外国データを含む、②参考資料としてのみ外国データを含む、③国内データのみ、④公知申請の4つに分類し、承認年ごとに集計した。

2000年以降の抗悪性腫瘍薬の承認品目数の推移を表7-1に示した。2007年以降は、毎年10品目以上の抗悪性腫瘍薬が承認されていた。

外国データの利用状況の承認年別推移を表7-1及び図7-1に示した。2005年以前は、国内データのみ又は参考資料としてのみ外国データを利用した臨床データパッケージが承認品目の多くを占める傾向を示した一方で、2006年以降は、外国データが評価資料となる承認品目数が増加し、国内データのみでの承認品目数が減少した。また、2011年以降は公知申請での承認品目数が増加していた。

表 7-1 各年代で承認された抗悪性腫瘍薬の品目数

承認年	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
品目数	5	7	7	3	10	8	8	10	10	17	12	19	10
外国データ 評価資料	1	4	3	0	0	2	5	7	7	14	9	12	4
外国データ 参考資料 のみ	2	0	2	1	0	1	0	1	3	1	2	0	1
国内データ のみ	1	3	1	2	4	5	3	2	0	2	0	1	0
公知申請	1	0	1	0	5	0	0	0	0	0	1	6	5

※: 併用療法として承認を受けた場合(例:尿路上皮癌に対するM-VAC療法:メトレキセート、硫酸ビンプラスチン、塩酸ドキシソルビシン、シスプラチンの併用療法)は、該当する品目をまとめて1品目として集計した。

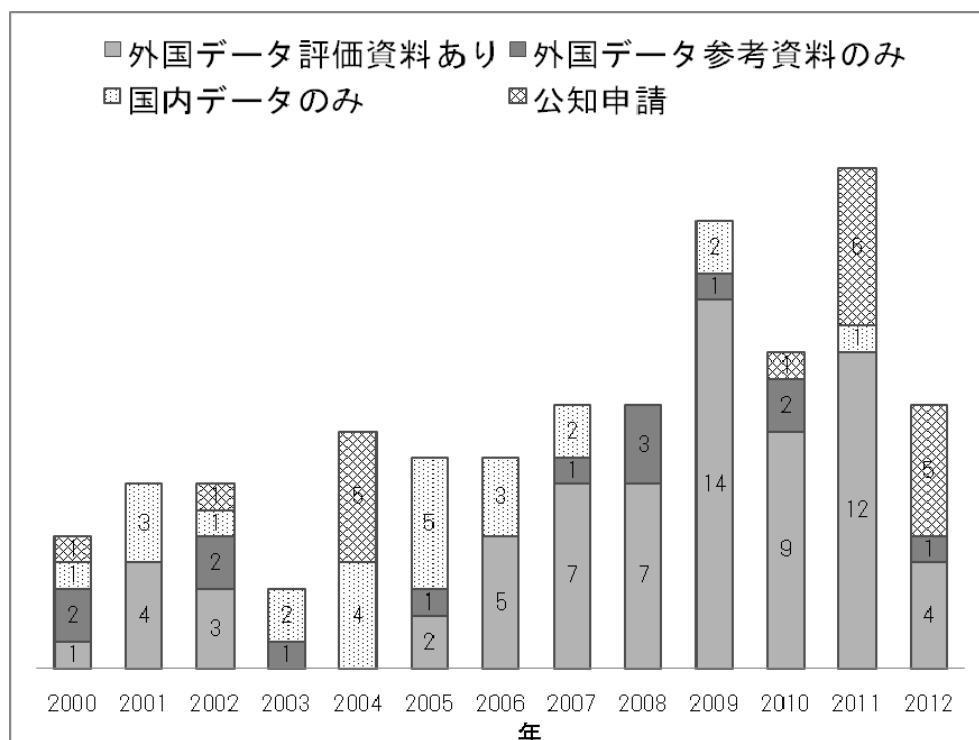


図 7-1 各臨床データパッケージの承認品目数

### 7.3. 非小細胞肺癌領域の臨床データパッケージの構成についての調査

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(以下、旧ガイドライン)は、1991年2月に通知され、その緒言には、「第Ⅲ相試験の成績は承認後に提出することも認められるが、承認時までにその試験計画書を提出することが求められる。」との記載がある。これにより抗悪性腫瘍薬については第Ⅱ相試験までのデータでの申請及び承認の取得が可能であり、他の領域の品目とは臨床データパッケージが異なる原因となっていた。

その後、1998年8月に「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」(ICH E5 ガイドライン)が通知された後、2005年11月に新たに「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(以下、新ガイドライン)が通知された。新ガイドラインには、「海外で臨床開発が先行している抗悪性腫瘍薬については、海外試験成績の導入を考慮し、ICH E5 ガイドラインに基づいて迅速に国内開発が進むような臨床開発計画を立案することを検討すべきである。」とあり、外国データの利用の検討が薦められている。

さらに新ガイドラインでは、「今回のガイドライン改訂では、非小細胞肺癌、胃癌、大腸癌、乳癌等で、取得を目的とする効能・効果の癌腫のうち、その患者数が多い癌腫では、それぞれの癌腫について延命効果を中心に評価する第Ⅲ相試験の成績を申請時に提出することを必須とする。」と記載されており、抗悪性腫瘍薬においても、癌腫により申請時に第Ⅲ相試験のデータが必要となった。

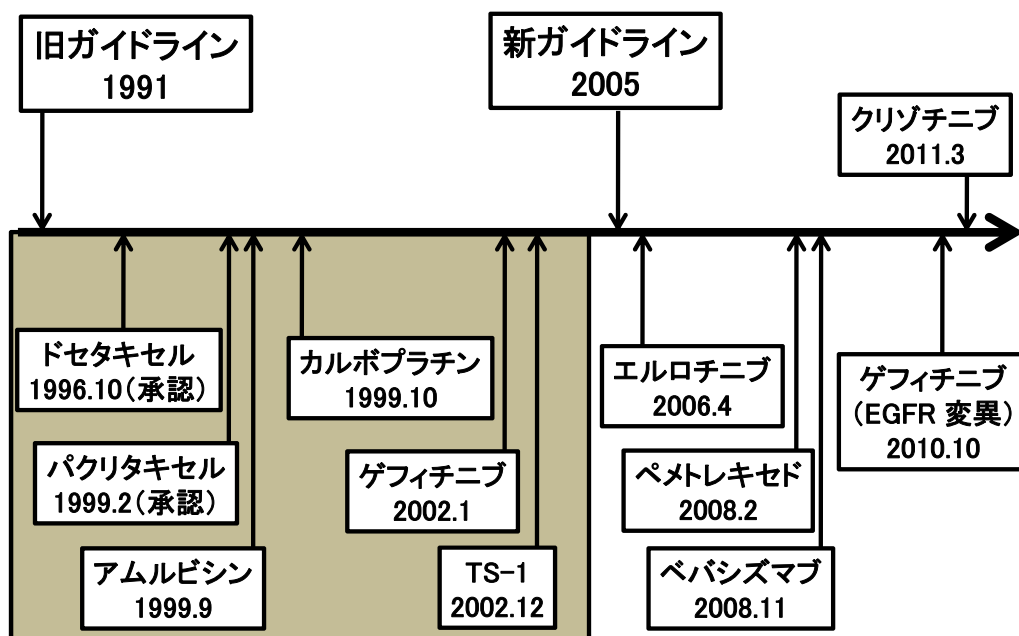
抗悪性腫瘍薬の臨床データパッケージの特徴を知るには、上記のガイドラインの記載を念頭に調査をする必要がある。そこで、承認を取得している品目数をもっとも多い癌腫の一つである非小細胞肺癌についてより詳細な調査として、申請年、ガイドラインとの関係、臨床データパッケージの構成、主要評価項目等を調べた。

今回の調査は、2000年以降に承認を取得した以下の9品目及び1990年代に承認された代表的な品目であるドセタキセル及びパクリタキセルの計11品目について行った。

アムルビシン、カルボプラチン、ゲフィチニブ、テガフル・ギメラシルオテラシルカリウム、エルロチニブ、ペメトレキセド、ベバシズマブ、クリゾチニブ(以上、非小細胞肺癌の効能・効果)、ゲフィチニブ(EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌の効能・効果)

### 7.3.1. 申請時期とガイドラインの関係

非小細胞肺癌領域で、今回の調査対象とした各品目の申請年を図7-2に示した。11品目中、6品目が旧ガイドライン、5品目が新ガイドライン通知後に申請が行われていた。



注) :ドセタキセル、パクリタキセルは、今回の調査では申請時期が不明であったため、承認年月を記載した。

図7-2 調査対象品目の申請時期

### 7.3.2. 臨床データパッケージの構成及び主要評価項目

調査品目の臨床データパッケージのうち、主要な評価資料及び主要評価項目を表7-2に示した。旧ガイドライン期間中に申請された6品目は、公知申請であるカルボプラチン以外の全ての品目が奏効率を主要評価項目とした第Ⅱ相試験まで申請されていた。新ガイドラインの通知以降は、希少疾病医薬品として指定されたクリゾチニブ以外は全て評価資料として第Ⅲ相試験が含まれていた。それらの第Ⅲ相試験は、すべて国際共同治験あるいは海外で実施された試験であり、生存期間が主要評価項目であった。

表 7-2 調査対象品目の臨床データパッケージの構成・主要評価項目

	主要な評価資料	品目(申請年)	主要評価項目
旧ガイドライン	国内第Ⅱ相試験で申請 ※1	ドセタキセル(1996 承認)	奏効率
		パクリタキセル(1999 承認)	奏効率
	公知申請 (第Ⅲ相試験文献データを使用)	カルボプラチン(1999)	生存期間
	国内第Ⅱ相試験で申請 (国内企業により開発された抗悪性腫瘍薬)	アムルビシン(1999)	奏効率
		TS-1(2002)	奏効率
国際共同治験データを利用して申請	ゲフィチニブ(2002) PⅡ ※2	奏効率	
新ガイドライン	国内第Ⅱ相+海外第Ⅲ相試験で申請	エルロチニブ(2006)	生存期間
		ペメトレキセド(2008)	生存期間
		ペバシズマブ(2008)	生存期間
	国際共同治験データを利用して申請	ゲフィチニブ EGFR 変異陽性 (2010) PⅢ ※2	生存期間
		クリゾチニブ(2011)PⅡ ※2	奏効率

※1: 機構ホームページ上に掲載されていないため、各品目のインタビューフォームに記載された情報から推定

※2: 申請データとして国際共同治験を実施した相

#### 7.4. 考察及び今後の展望

抗悪性腫瘍薬について、外国データの利用状況を調査した。

すべてのがん領域の臨床データパッケージについて、承認年ごとに外国データの利用状況の変化を調査した。その結果、新ガイドライン通知後の 2005 年以降に、外国データが評価資料となる承認品目数が増加していた。また、2010 年以降は、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議が開催された影響もあり、公知申請による承認品目数の増加も認められた。今後、新ガイドラインの要求事項を満たすため、さらには公知申請での利用も含めて、外国データの有効利用が欠かせないものとなると予想される。

さらに、非小細胞肺癌の適応を取得した品目について、臨床データパッケージの構成及び主要評価項目を調査した。その結果、新ガイドラインが通知された 2005 年以降の申請品目は、いずれも評価資料として外国データを含む臨床データパッケージであった。また、臨床データパッケージは、国内第Ⅱ相+海外第Ⅲ相試験又は国際共同治験を含むもので構成され、主要評価項目に生存期間を用いる品目が増加していた。今後もこのような傾向が続くと予想される。

新ガイドラインの通知後、第Ⅲ相試験データの提出等申請時までの要求事項が増えたにもかかわらず、今回の調査において、承認品目数の減少は認められず、むしろ増える傾向にあった。

この要因のひとつとして、新ガイドラインにおける外国データの利用の明示があり、抗悪性腫瘍薬の分野での国内申請において、外国データをより積極的に利用できる開発環境の整備が進んだためと推察される。

今後は非小細胞肺癌以外の癌腫についても臨床データパッケージを調査することで、抗悪性腫瘍薬の開発の特徴をより明らかにしたいと考える。

## 8. おわりに

今年度は2006年1月から2012年12月までに承認された692品目を対象に外国データに関する様々な調査・分析を実施した。また、これらの調査・分析に承認取得品目データベースを用いたことで、限定された活動期間に多くの知見を得ることができた。

臨床データパッケージの構成は評価資料として外国データを利用することが主流となり、開発戦略はブリッジングコンセプトから国際共同治験へ移行していた。疾患領域ごとの臨床開発の特徴は様々ではあるものの、外国データを利用する開発戦略の基本的な要件が明らかになった。また、国際共同治験を実施する目的は、国内だけでなく、世界的な承認取得戦略に基づいていたと推察された。

臨床データパッケージに国際共同治験を含む品目の国内外の薬物動態、内因性・外因性民族的要因及び日本人集団の一貫性を評価する方法は品目に依らず基本的に同様と思われた。また、疾患ごとの臨床評価ガイドラインに外国データの利用が具体的に明示されることで、外国データの利用が促進され、開発戦略立案の選択肢が増加すると思われた。

最後に、審査期間等、外国データの利用状況の概要及び最新の承認取得品目データベースはJPMAホームページに掲載した。本報告書並びにJPMAホームページに掲載した情報が、JPMA加盟会社だけでなく、広く医薬品の臨床開発に携わる人々に役立ち、最適な臨床データパッケージ構築の一助になれば幸いである。

## 9. 付録

以下の報告書をJPMAのホームページ上で公開している。

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

- ・ 臨床データパッケージの構築戦略と審査経緯調査報告書[部会内資料] (2011)
- ・ 国内承認品目における外国臨床データの利用状況調査報告書[部会内資料] (2012)



## 臨床評価部会 継続タスクフォース 10

### 資料作成者 (会社名のあいうえお順で表示)

アッヴィ合同会社	篠原 由美子	
エーザイ株式会社	久田 正人	
科研製薬株式会社	小林 史典	
杏林製薬株式会社	中澤 久美子	
協和発酵キリン株式会社	外山 恵三	
生化学工業株式会社	高儀 良一	
大日本住友製薬株式会社	沼波 倫古	
武田薬品工業株式会社	福永 慎一	
トーアエイヨー株式会社	中川 清世	
日本化薬株式会社	町田 芽久美	
日本新薬株式会社	土肥 篤	
ノバルティス ファーマ株式会社	伊藤 泰則	
ファイザー株式会社	真野 章	
ブリストル・マイヤーズ株式会社	有馬 達矢	
丸石製薬株式会社	清水 聡	
Meiji Seika ファルマ株式会社	上薮 智史	
持田製薬株式会社	水島 誠一	
持田製薬株式会社	今野 浩一	リーダー
株式会社ヤクルト本社	関根 信幸	

### 監修

臨床評価部会	部会長	中島 唯善	武田薬品工業株式会社
臨床評価部会	推進委員	高杉 和弘	持田製薬株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 稲垣委員長ならびに本資料の査読を実施頂いた査読担当者の諸氏に感謝いたします。