

部会資料

国際共同治験を含む臨床データパッケージ
の詳細調査

2016年9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27年度〕

目次

1. はじめに	- 3 -
2. 2015年度国際共同治験詳細調査	- 4 -
2.1. ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	- 8 -
2.2. エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)	- 13 -
2.3. エフィナコナゾール	- 15 -
2.4. ルキシソリチニブリン酸塩	- 17 -
2.5. デラマニド	- 20 -
2.6. アフリベルセプト(遺伝子組換え)	- 23 -
2.7. スポレキサント	- 25 -
2.8. ポスチニブ水和物	- 28 -
2.9. エドキサバントシル酸塩水和物	- 31 -
2.10. アフリベルセプト(遺伝子組換え)	- 35 -
2.11. チオトロピウム臭化物水和物	- 38 -
2.12. エフラロクトコグ アルファ(遺伝子組換え)	- 41 -
2.13. セクキヌマブ(遺伝子組換え)	- 43 -
2.14. エンパグリフロジン	- 47 -
2.15. ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	- 50 -
2.16. エロスルファージェ アルファ(遺伝子組換え)	- 52 -
2.17. アリピプラゾール水和物	- 54 -
2.18. ガドブトロール	- 57 -
2.19. ラムシルマブ(遺伝子組換え)	- 59 -
2.20. エリグルスタット酒石酸塩	- 62 -
2.21. カトリデカコグ(遺伝子組換え)	- 64 -
2.22. レンバチニブメシル酸塩	- 67 -
2.23. ボルテゾミブ	- 70 -
3. おわりに	- 72 -
4. 付録	- 73 -

1. はじめに

本タスクフォースは、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として発足して以来、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継続的に活動している。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、更に、疾患領域ごとの開発戦略の特徴等の分析を実施している。

これまでに臨床データパッケージの構築戦略と審査経緯、外国データ利用の状況、国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細を成果物として報告している^{1,2,3,4,5}。

今年度は、2014 年 7 月から 2015 年 6 月までに国際共同治験を用いて承認された品目の臨床データパッケージを調査し、それぞれの開発戦略の特徴をまとめた。

¹ 日本製薬工業協会， 2010 年度 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

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/tf4_20130724.pdf

² 日本製薬工業協会， 2011 年度 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

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/tk13_20130724.pdf

³ 日本製薬工業協会， 2012 年度 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－

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/tk10_20130724.pdf

⁴ 日本製薬工業協会， 2013 年度 国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/shounihinmoku_1_20130724.pdf

⁵ 日本製薬工業協会， 2014 年度 国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査

http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/shounihinmoku_1_20140513.pdf

2. 2015 年度国際共同治験詳細調査

本タスクフォースでは、2011 年度の活動から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ている（各年度の調査品目は「4. 付録」参照）。臨床データパッケージに外国データが組み込まれている品目数及び国際共同治験が組み込まれている品目数は、調査以降増加しており、2011 年度の全承認品目数に占める割合（それぞれ 52.3%及び 6.8%）に対し、2014 年では、それぞれ 68.2%及び 26.5%となっている。

	2011	2012	2013	2014	2015*
承認品目	132	121	125	132	49
外国データ	69	79	68	90	36
国際共同治験	9	19	15	35	11

* 2015 年度は 6 月までに承認を取得した品目を対象

2015 年度においても継続的に情報を蓄積し、以下に示す調査対象の品目の事例を調査した。なお、近年抗悪性腫瘍剤の承認品目が増加してきたことを考慮して、今年度からは抗悪性腫瘍剤を本部会資料の検討対象に取り上げた。

<調査方法>

調査・分析は、国内において承認された品目のうち、臨床データパッケージに国際共同治験あるいはアジア治験が組み込まれている品目を対象とし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、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[以下、CTD]）に基づき実施した。

なお、国際共同治験の用語としての表記については、機構が公開している承認情報に基づいて引用しているため、品目間で統一されていないことをご容赦頂きたい。

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。このデータベースは、年 4 回更新し、最新版を日本製薬工業協会（以下、JPMA）ホームページ上に一般公開している⁶。

<調査対象>

CTD が公開されている部会審議品目を対象に、2014 年 7 月から 2015 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 23 品目（表 1）を対象に調査を行った。

<調査内容>

対象品目について、以下の項目を調査した。

- 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 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	MRCT	ウメクリジニウム臭化物/ピランテ ロールトリフェニル酢酸塩(アノー ロエリプタ吸入用)	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 (長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間 作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場 合)	新有効 新配合	グラクソ・スミ スクライン
2	MRCT	エフトレノナコグ アルファ(遺伝子 組換え) (オルプロリクス静注用)	血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血 傾向の抑制	新有効	バイオジェ ン・アイデッ ク・ジャパン
3	MRCT	エフィナコナゾール (クレナフィン爪外用液 10%)	<適応菌種>皮膚糸状菌(トリコフィトン属) <適応症>爪白癬	新有効	科研製薬
4	Asia	ルキシリチニブリン酸塩 (ジャカピ錠 5mg)	骨髄線維症	新有効	ノバルティス ファーマ
5	MRCT	デラマニド (デルティバ錠 50mg)	<適応菌種>本剤に感性の結核菌 <適応症>多剤耐性肺結核	新有効	大塚製薬
6	Asia	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL、アイリーア硝子体内注 射用キット 40mg/mL)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変 性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 <u>病的近視における脈絡膜新生血管</u> (下線部今回追加)	新効能	バイエル薬 品
7	MRCT	スポレキサント (ベルソムラ錠)	不眠症	新有効	MSD
8	MRCT	ボスチニブ水和物 (ボシュリフ錠 100mg)	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄 性白血病	新有効	ファイザー
9	MRCT	エドキサバントシル酸塩水和物 (リクシアナ錠)	①リクシアナ錠 15 mg、リクシアナ錠 30 mg <u>非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳 卒中及び全身性塞栓症の発症抑制</u> <u>静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血 栓塞栓症)の治療及び再発抑制</u> 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	新効能 新用量 剤型追加 その他	第一三共

	試験 分類	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分※	承認取得者
			骨折手術 (下線部追加) ②リクシアナ錠 60 mg <u>非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳 卒中及び全身性塞栓症の発症抑制</u> <u>静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血 栓塞栓症)の治療及び再発抑制</u> (下線部今回申請)		
10	MRCT	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリーア硝子体内注射液 40mg/mL、アイリーア硝子体内注 射用キット 40mg/mL)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変 性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管 糖尿病黄斑浮腫 (下線部今回追加)	新効能 新用量	バイエル薬 品
11	MRCT	チオトロピウム臭化物水和物 (スピリーバ2.5μgレスピマット60 吸入)	<u>下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状 の緩解</u> 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気 腫)、 <u>気管支喘息(重症持続型の患者に限 る)</u> (下線部追加)	新効能	日本ベーリ ンガーインゲ ルハイム
12	MRCT	エフラロクトグ アルファ(遺伝子 組換え) (イロクテイト静注用)	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血 傾向の抑制	新有効	バイオジェ ン・アイデッ ク・ジャパン
13	MRCT	セクキヌマブ(遺伝子組換え) (コセンティクス皮下注 150 mg シ リンジ、コセンティクス皮下注用 150mg)	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬、関節症性乾癬	新有効	ノバルティス ファーマ
14	MRCT	エンパグリフロジン (ジャディアンス錠)	2型糖尿病	新有効	日本ベーリ ンガーインゲ ルハイム
15	Asia	ダルベポエチン アルファ(遺伝子 組換え) (ネスブ注射液プラシリンジ)	腎性貧血 <u>骨髄異形成症候群に伴う貧血</u> (下線部追加)	新効能 新用量	協和発酵キ リン

	試験 分類	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分※	承認取得者
16	MRCT	エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え) (ビミジム点滴静注液 5 mg)	ムコ多糖症 IVA 型	新有効	BioMarin Pharmaceutical Japan
17	Asia	アリピプラゾール水和物 (エビリファイ持続性水懸筋注用、エビリファイ持続性水懸筋注用シリンジ)	統合失調症	新投与経路	大塚製薬
18	MRCT	ガドブトロール (ガドピスト静注 1.0mol/L 7.5mL、ガドピスト静注 1.0mol/L シリンジ)	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影	新有効	バイエル薬品
19	MRCT	ラムシルマブ(遺伝子組換え) (サイラムザ点滴静注液)	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	新有効	日本イーライリリー
20	MRCT	エリグルスタット酒石酸塩 (サデルガカプセル 100mg)	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善	新有効	ジェンザイム・ジャパン
21	MRCT	カトリデカコグ(遺伝子組換え) (ノボサーティーン静注用 2500)	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制	新有効	ノボ ノルデイスクファーマ
22	MRCT	レンバチニブメシル酸塩 (レンビマカプセル)	根治切除不能な甲状腺癌	新有効	エーザイ
23	MRCT	ボルテゾミブ (ベルケイド注射用 3mg)	多発性骨髄腫 マンタル細胞リンパ腫 (下線部今回追加)	新効能 新用量	ヤンセンファーマ

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、新配合: 新医療用配合剤

2.1. ウメクリジニウム臭化物/ピランテロールトリフェニル酢酸塩

(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(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合))

2.1.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・アジア治験)

臨床データパッケージは、合計 66 試験であり、評価資料は 27 試験(国際共同治験 5 試験、国内 1 試験、海外 14 試験、臨床薬理試験 7 試験)で構成されている。評価資料 27 試験及び参考資料 38 試験の合計被験者数は 19,451 例(日本人*1,595 例)だった(1 試験は公開資料から特定できず含めていない)。評価資料である国際共同治験の被験者数は合計 5,481 例で、日本人*は 596 例(10.9%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験・臨床薬理試験	臨床薬理試験 ・対象:健康成人 1 試験 ・対象:健康成人及び中等度の肝機能低下者 1 試験 ・対象:健康成人被験者及び重度腎機能低下者 1 試験 ・対象:健康成人及び CYP2D6 の PM の健康成人 1 試験 TQT 試験 ・対象:健康成人 1 試験	臨床薬理試験 (AC4113377 試験) ・実施国:日本 ・対象:日本人健康成人 ・症例数:48 例 ・投与群:本薬群, プラセボ群
	臨床薬理試験: 25 試験	臨床薬理試験 (DB2113208 試験) ・実施国:オーストラリア ・対象:日本人健康成人 ・症例数:16 例 ・投与群:本薬群, プラセボ群
第 II 相試験	前期第 II 相試験 (DB2113120 試験) ・実施国:米国 ・対象: COPD 患者 ・症例数:52 例 ・投与群:本薬群, プラセボ群	
	用量設定試験 (AC4113589 試験) ・実施国:米国, ドイツ, エストニア, ポーランド ・対象: COPD 患者 ・症例数:285 例 ・投与群:本薬 4 群, プラセボ群	
	用量設定試験 (AC4113073 試験) ・実施国:米国, ドイツ ・対象: COPD 患者 ・症例数:179 例 ・投与群:本薬 5 群, プラセボ群, 3 期不完全ブロッククロスオーバー	
	前期第 II 相試験: 5 試験	

*日本人を含むアジア人の症例数

第II相試験	<p>用量設定試験(AC4115321 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国 ・対象:COPD 患者 ・症例数:163 例 ・投与群:本薬 8 群, プラセボ群, 3 期不完全ブロッククロスオーバー
	<p>用量設定試験(B2C111045 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, カナダ, 欧州 6 ヶ国, その他 6 ヶ国 ・対象:COPD 患者 ・症例数:605 例 ・投与群:本薬5群, プラセボ群
	<p>用量設定試験(HZA113310 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国 ・対象:持続型喘息患者 ・症例数:75 例 ・投与群:本薬 4 群, プラセボ群, 5 群 5 期クロスオーバー
	<p>用量設定試験(B2C109575 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国 ・対象:持続型喘息患者 ・症例数:614 例 ・投与群:本薬 5 群, プラセボ群
第III相試験	<p>国際共同第III相試験(DB2113361 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本, 米国, ベルギー, デンマーク, エストニア, フランス, ドイツ, ハンガリー, オランダ, ノルウェー, スロバキア, スウェーデン, ウクライナ, フィリピン ・対象:COPD 患者 ・症例数:1,493 例(日本人を含むアジア人 147 例) ・投与群:本薬 3 群, プラセボ群 ・主要評価項目:投与 169 日目の FEV₁トラフ値
	<p>国際共同第III相試験(DB2113373 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本, 米国, カナダ, チリ, メキシコ, ブルガリア, チェコ, ギリシャ, ポーランド, ロシア, スペイン, 南アフリカ, タイ ・対象:COPD 患者 ・症例数:1,536 例(日本人を含むアジア人 124 例) ・投与群:本薬 3 群, プラセボ群 ・主要評価項目:投与 169 日目の FEV₁トラフ値
	<p>前期第III相試験(DB2113360 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, ドイツ, イタリア, ポーランド, ルーマニア, ロシア, ウクライナ, メキシコ, ペルー ・対象:COPD 患者 ・症例数:843 例 ・投与群:本薬 3 群, 実薬対照群
	<p>前期第III相試験(DB2113374 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, アルゼンチン, オーストラリア, カナダ, チリ, ドイツ, 韓国, メキシコ, ルーマニア, 南アフリカ ・対象:COPD 患者 ・症例数:869 例 ・投与群:本薬 3 群, 実薬対照群

第Ⅲ相試験

前期第Ⅲ相試験(DB2114417 試験)
 ・実施国: 米国, ドイツ, 英国, ブルガリア, エストニア, ロシア
 ・対象: COPD 患者
 ・症例数: 349 例
 ・投与群: 本薬 5 群, プラセボ群

前期第Ⅲ相試験(DB2114418 試験)
 ・実施国: 米国, チェコ, 南アフリカ, デンマーク, カナダ, ウクライナ, 英国
 ・対象: COPD 患者
 ・症例数: 308 例
 ・投与群: 本薬 5 群, プラセボ群

前期第Ⅲ相試験(DB2113359 試験)
 ・実施国: 米国, チリ, ルーマニア, ロシア, スロバキア, 南アフリカ
 ・対象: COPD 患者
 ・症例数: 563 例
 ・投与群: 本薬 2 群, プラセボ群

国際共同第Ⅲ相試験(AC4115408 試験)
 ・実施国: 米国, 日本, ドイツ
 ・対象: COPD 患者
 ・症例数: 206 例(日本人を含むアジア人 21 例)
 ・投与群: 本薬 2 群, プラセボ群
 ・主要評価項目: 投与 85 日目の FEV₁ トラフ値

長期投与試験(DB2115362 試験)
 ・対象: COPD 患者
 ・症例数: 159 例
 ・投与群: 本薬群

国際共同治験(H2C112206 試験)
 ・実施国: チリ, エストニア, ドイツ, 日本, 韓国, フィリピン, ポーランド, ロシア, 米国
 ・対象: COPD 患者
 ・症例数: 1,030 例(日本人を含むアジア人 254 例)
 ・投与群: 本薬 4 群, プラセボ群
 ・主要評価項目: 投与 168 日目の FEV₁ 加重平均値

国際共同治験(H2C112207 試験)
 ・実施国: チェコ, ドイツ, 日本, ポーランド, ルーマニア, ロシア, ウクライナ, 米国
 ・対象: COPD 患者
 ・症例数: 1,224 例(日本人を含むアジア人 50 例)
 ・投与群: 本薬 5 群, プラセボ群
 ・主要評価項目: 投与 168 日目の FEV₁ 加重平均値

第Ⅲ相試験(H2C102871 試験)
 ・実施国: 15ヶ国
 ・対象: COPD 患者
 ・症例数: 1,622 例
 ・投与群: 本薬 4 群

第Ⅲ相試験	第Ⅲ相試験(HZC102970 試験)			
	<ul style="list-style-type: none"> ・実施国:15ヶ国 ・対象:COPD 患者 ・症例数:1,633 例 ・投与群:本薬 4 群 			
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px dashed black;">外国第Ⅲ相試験:3 試験</td> <td style="border: 1px dashed black;">国内第Ⅲ相試験:2 試験</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border: 1px dashed black;">国際共同治験:3 試験</td> </tr> </table>	外国第Ⅲ相試験:3 試験	国内第Ⅲ相試験:2 試験	国際共同治験:3 試験
外国第Ⅲ相試験:3 試験	国内第Ⅲ相試験:2 試験			
国際共同治験:3 試験				

略語一覧 CYP2D6:シトクロム P450 2D6, PM:Poor Metabolizer, COPD:慢性閉塞性肺疾患, FEV ₁ :1 秒量

2.1.2. 国際共同治験の実施目的

本剤は、長時間作用性抗コリン薬(以下、LAMA)であるウメクリジニウム臭化物(以下、UMEC)及び長時間作用性 β_2 刺激薬(以下、LABA)であるピランテロールトリフェニル酢酸塩(以下、VI)を有効成分とした COPD 治療用配合剤である。国内において、UMEC は承認されていないが、VI はステロイド薬であるフルチカゾンフランカルボン酸エステルとの配合剤として、気管支喘息に係る効能・効果で承認されていた。作用機序の異なる LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されているが、LAMA 及び LABA を配合し、1 つの吸入器での投与を可能とすること、さらに 1 日 1 回投与製剤とすることにより、服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与することを目的として、開発が行われた。本剤は、米国では COPD の効能・効果で 2013 年 12 月に承認され、欧州では 2014 年 2 月現在審査中であった。国内における開発は 2008 年 9 月から開始され、日本人健康被験者での臨床薬理試験を実施し、日本人における UMEC と VI 投与後の安全性、併用時の薬物相互作用、並びに欧米人と日本人での薬物動態の民族差の有無について検討し、機構からの助言に基づき、国際共同治験に日本から参加した。

2.1.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人及び外国人健康成人を対象とした試験、日本人及び外国人 COPD 患者を対象(国際共同第Ⅲ相試験)とした PPK などの成績から、UMEC の薬物動態について、臨床的に問題となる人種差は認められていないと判断され、また VI についても臨床的に問題となる薬物動態の人種差は示唆されていない(レルベア審査報告書参照)と判断された。

2.1.4. 内因性・外因性民族的要因

性別、サルブタモールに対する可逆性、サルブタモール及びイプラトロピウム投与後の可逆性、スクリーニング時の吸入コルチコイドの使用、喫煙習慣、人種(日本人を含む)及びベースラインの予測 FEV₁ は UMEC 及び VI の薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった。

2.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

本剤(UMEC/VI)125/25 μ g 投与時の有効性及び安全性が検討された国際共同第Ⅲ相試験(DB2113361 試験)並びに本剤 62.5/25 μ g 投与時の有効性及び安全性が検討された国際共同第

Ⅲ相試験(DB2113373 試験)の全集団の結果について、中止例がそれぞれ 24.9%(371/1489 例)及び 23.1%(354/1532 例)認められたことから、事前に計画された感度解析結果及び申請者に別途提示を求めた追加解析結果に基づき、中止例による全集団の結果への影響について検討した結果、中止例の影響に対する主解析の結果は頑健であることが確認された。

国際共同Ⅲ相試験(DB2113361 及び DB2113373 試験)の日本人部分集団の成績については、主要評価項目である投与 24 週後の FEV₁トラフ値のベースラインからの変化量について、VI 群と本剤群の比較においては全集団と同様の傾向が認められたものの、UMEC 群と本剤群との対比較においては両試験ともに本剤群の効果が UMEC 群を上回る傾向は認められず、全集団と日本人部分集団の結果に一貫性が認められなかった。また、副次評価項目などにおいても、全集団と日本人部分集団の結果に一貫性が認められなかった。申請者に提示を求めた追加解析などにおいて、全集団と日本人部分集団の背景因子の違いが日本人部分集団における有効性の結果に影響を及ぼした可能性は示唆されなかった。機構は、複数の知見に基づき、LAMA と LABA による併用治療は国内外の COPD 診療ガイドラインに記載され、その臨床的意義についてコンセンサスが得られていることも勘案すると、UMEC、VI 各単剤に対する有効性は全集団と同様に認められているにもかかわらず、UMEC と VI 併用時の上乘せ効果が日本人においては発現しない可能性は低いと考えた。以上を踏まえ、この結果は偶発的な結果である可能性が高いと判断した。

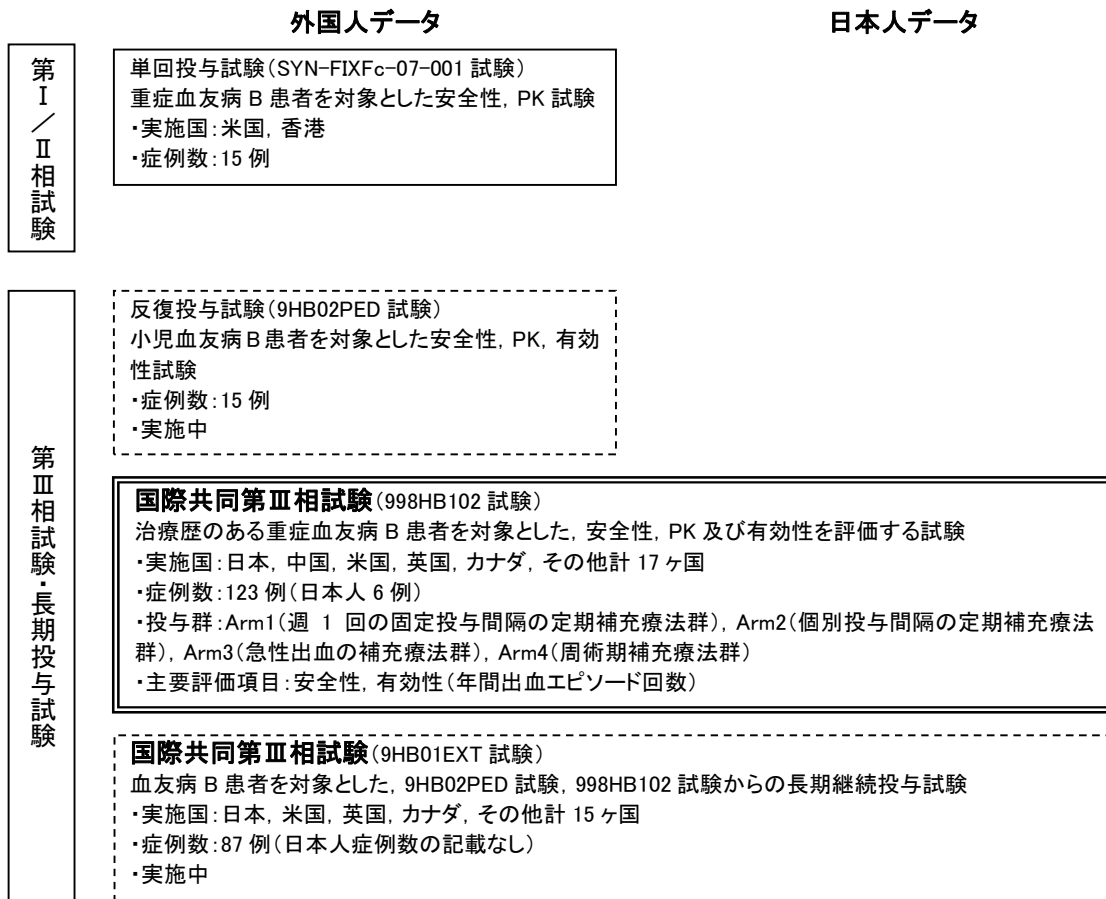
ただし、製造販売後調査において、既承認の LAMA 又は LABA 単剤投与、LAMA と LABA の併用投与から本剤に切り替えられた際の有効性に係る情報(FEV₁の変動等)を収集し、使用実態下での本剤の有効性を確認すべきと判断した。

2.2. エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え)

(血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制)

2.2.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・アジア治験)

臨床データパッケージは、評価資料として海外第 I / II 相試験 1 試験、第 III 相国際共同治験 1 試験、参考資料として海外第 III 相試験 1 試験、第 III 相国際共同治験 1 試験で、合計被験者数 240 例(日本人 6 例*)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 123 例で、日本人は 6 例(4.9%)だった。



* 9HB01EXT 試験の日本人症例は未記載のため含めていない。

2.2.2. 国際共同試験の実施目的

血液凝固第 IX 因子(以下、FIX)欠乏症は、内因性 FIX の量的低下又は質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり、止血に必要十分量の FIX を補充することが、FIX 製剤の投与の目的である。血友病 B 患者の症例数は全世界で約 25,000 人、国内で 990 人と極めて少ないことから、国内だけで対照薬投与群を設定し、臨床的有効性指標を評価する無作為化試験を実施することが困難である。また、本薬は内因性 FIX と同様、活性化血液凝固第 VII 因子(以下、FVIIa)及び組織因子による活性化を受けて活性化 FIX となり、血友病 B を含む FIX 欠乏症患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血予防の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因の国内外の差異は少ないと考えられる。これらの状況を考慮し、機構は FIX 製剤の臨床評価としては、既に有効性が確立されている既存の FIX 製剤と薬理活性及び薬物動態を国際共同試験において比較することより、有効性を推測することは可能と判断した。

2.2.3. 国内外での薬物動態の比較

国際共同第Ⅲ相試験(998HB102 試験)で日本人被験者 6 例が登録され、Arm1 の 4 例には本薬 50 IU/kg、Arm2 の 2 例には本薬 100 IU/kg が単回静脈内投与された。用量を 50 IU/kg に正規化した日本人被験者の薬物動態パラメータについて、Arm1 の逐次的薬物動態サブグループの外国人被験者(20 例)との比較を行った結果、いずれの薬物動態パラメータも同程度であった。

2.2.4. 内因性・外因性民族的要因

本薬は内因性 FIX と同様、FVIIa 及び組織因子による活性化を受けて活性化 FIX となり、血友病 B を含む FIX 欠乏症患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血予防の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因の国内外の差異は少ないと考えられた。

2.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

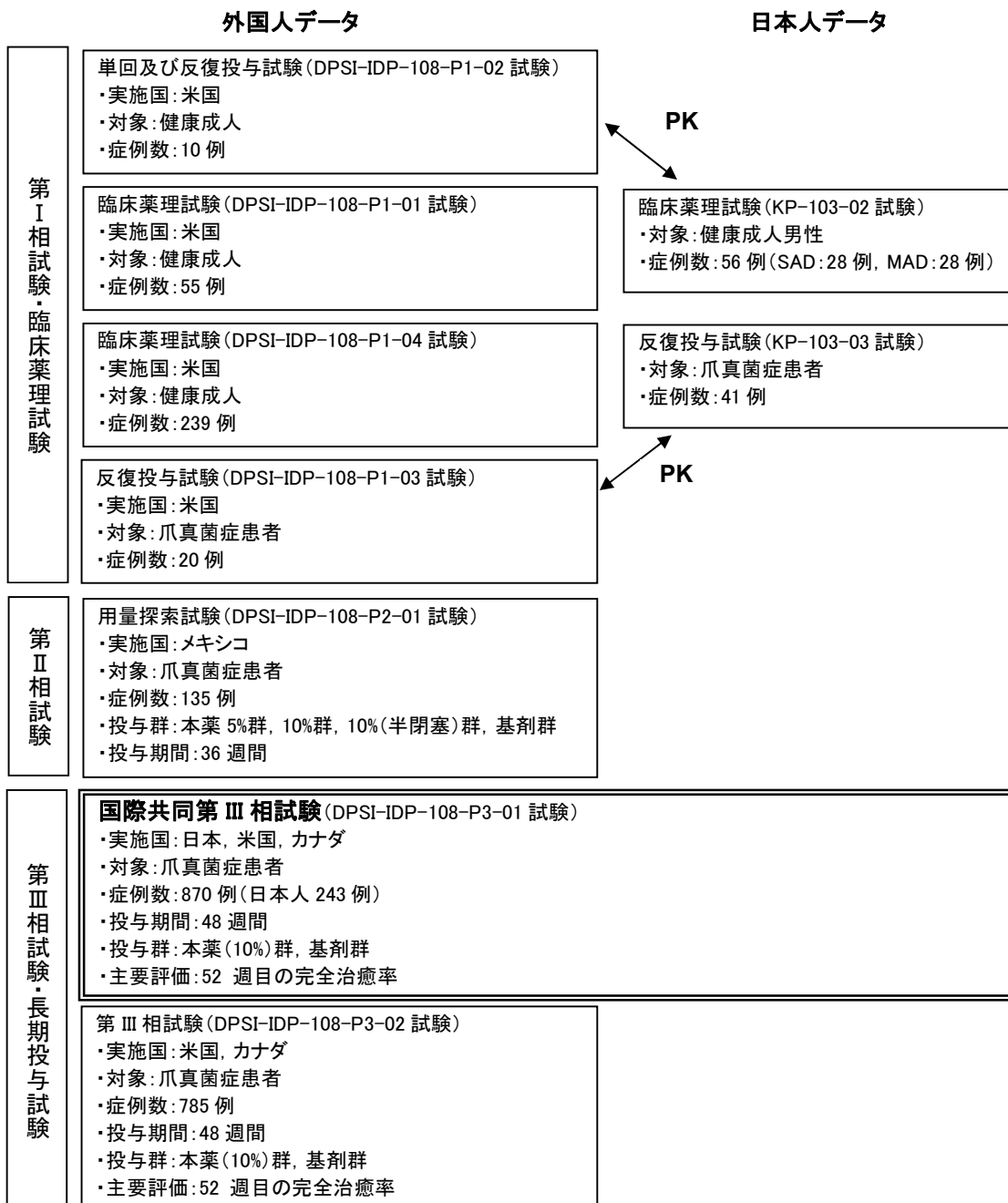
国際共同第Ⅲ相試験(998HB102 試験)においては、本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合が全集団と比べて日本人集団で低かった。より客観的な指標である初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合については全集団と日本人集団で同程度であった。日本人集団の症例数は極めて限られており、個々の患者における評価・判断のばらつきや、患者の状態の差異等、考慮すべき点はあるものの、結果として、日本人集団における有効性は、全集団と比較して矛盾なく、本薬の有効性は期待できると判断された。

2.3. エフィナコナゾール

(<適応菌種>皮膚糸状菌(トリコフィトン属) <適応症>爪白癬)

2.3.1. データパッケージ概略図(□ 評価資料、 ▨ 参考資料、 ◻ 国際共同治験・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 6 試験で、合計被験者数 2,211 例(日本人 340 例)で構成されている。国内及び海外第 I 相試験で薬物動態の類似性を比較し、第 III 相で国際共同治験に日本から参加した。国際共同治験の被験者数は合計 870 例で、日本人は 243 例(27.9%)だった。



2.3.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は欧米に開発権を導出し、導出先が世界に先立ち第 I 相試験を実施し、用量探索試験を開始した。その後、国内開発が開始され、第 I 相試験で安全性・忍容性を確認した後、用量探索試験を実施せずに海外の用量探索試験結果を利用して臨床推奨用量を決定し、国際共同第 III 相試験を実施する計画とされた。

2.3.3. 国内外での薬物動態の比較

国内外で爪中本薬濃度及び血中本薬濃度に大きな差異は認められていない。

2.3.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因

- 1) 皮膚刺激性を検討した KP-103-02 試験及び DPSI-IDP-108-P1-01 試験の結果、日本人及び外国人で大きな違いは見られなかった。
- 2) 国内外で薬物動態を検討した臨床試験を比較した結果、本薬の血漿中濃度及び全身曝露量はいずれも低く、本薬を皮膚又は趾爪に塗布した結果、全身的な安全性を懸念するような血漿中濃度の上昇は見られず、その有効性は投与局所に限られる。
以上より、内因性の民族的要因による影響は受けにくいと考えられた。

外因性民族的要因

- 1) 国内外における爪白癬の診断法及び治療法に大きな差異は認められない。
- 2) 爪白癬の原因菌について、国内外ともに 70～85%が *T. rubrum*、15～25%が *T. mentagrophytes* であると報告されている。
- 3) 各国の生活様式の違いに起因する靴を履いている時間の差が想定され、その影響により趾爪の閉塞状態に違いが生じる可能性が考えられたが、DPSI-IDP-108-P2-01 試験で、本薬の血漿中濃度は非閉塞群と半閉塞群で大きな差がなかったことから、趾爪の閉塞状態の違いは本薬の薬物動態に大きな影響を与えないと考えられた。
以上より、本薬は局所に作用し、人種差等の民族的要因による影響は受けにくいと考えられた。

2.3.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

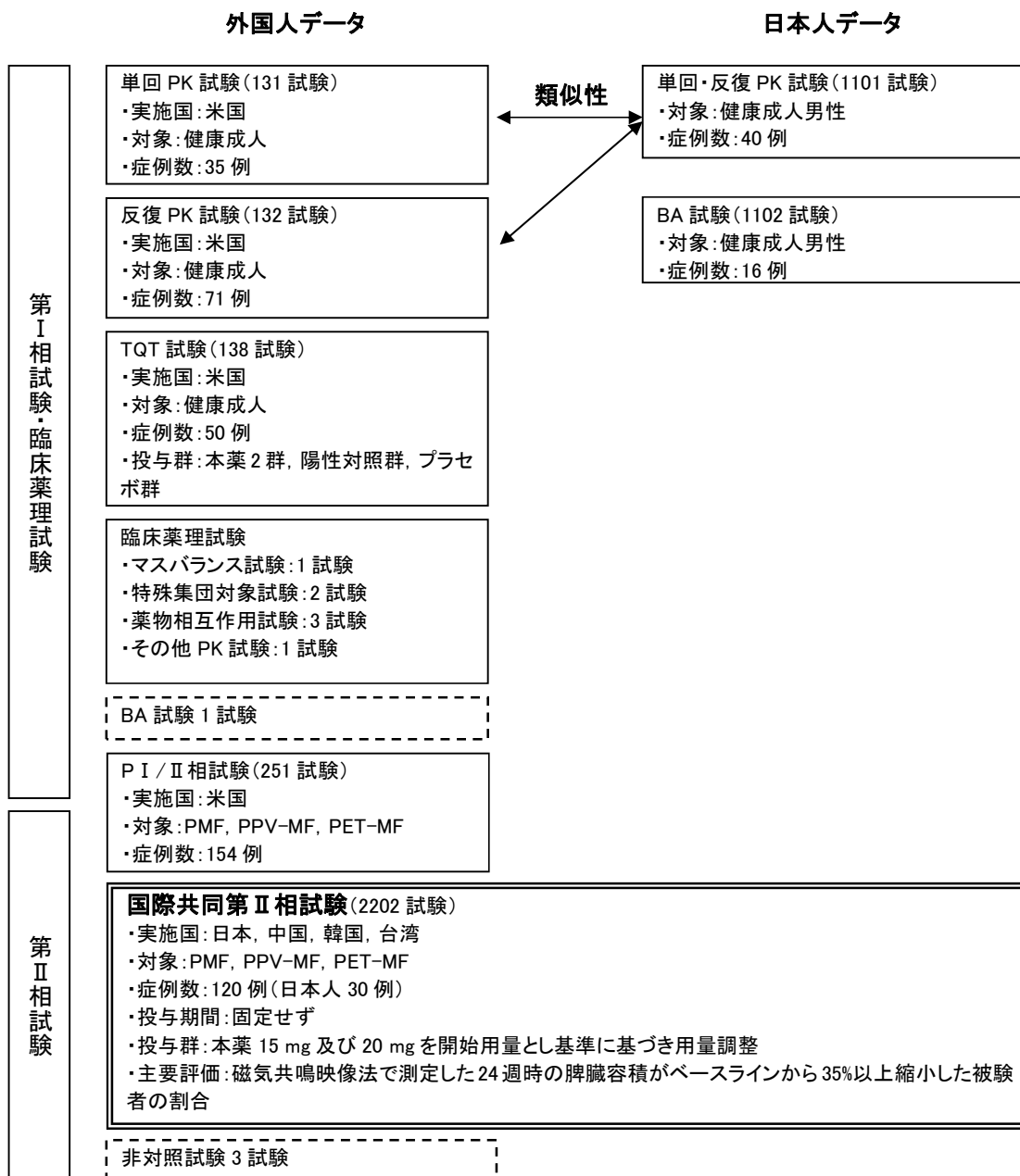
機構は DPSI-IDP-108-P3-01 試験及び DPSI-IDP-108-P3-02 試験において、主要評価項目である投与 52 週目の完全治癒率について、プラセボ(基剤)に対する本薬の優越性が検証されたと判断できることから、本薬の有効性は示されたと考えた。また、日本人を含む DPSI-IDP-108-P3-01 試験において、日本人部分集団と外国人部分集団を比較したところ、日本人部分集団における本薬群及びプラセボ群の完全治癒率について、外国人部分集団よりも高い傾向が認められているが、いずれの部分集団においても、本薬群とプラセボ群との群間差は同様であり、日本人における臨床的な有効性は示されていると考えた。

2.4. ルキソリチニブリン酸塩

(骨髄線維症)

2.4.1. データパッケージ概略図(□: 評価資料、 ▨: 参考資料、 ◻: 国際共同治験・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 13 試験、参考資料として海外 4 試験で、合計被験者数 1,306 例(日本人 86 例)で構成されている。国内 1101 試験と海外 131 試験及び 132 試験で薬物動態の類似性を比較し、海外第Ⅲ相試験(351 試験)と類似した試験デザインで第Ⅱ相の国際共同治験を実施した。国際共同治験の被験者数は合計 120 例で、日本人は 30 例(25%)だった。



第Ⅲ相試験・長期投与試験

比較試験(351 試験)
・実施国:オーストラリア, カナダ, 米国
・対象:PMF, PPV-MF, PET-MF
・症例数:309 例
・投与群:本薬 15 mg 及び 20 mg を開始用量とし基準に基づき用量調整, プラセボ
・投与期間:144 週(24 週で中間解析)
・主要評価:磁気共鳴映像法で測定した 24 週時の脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合

比較試験(2352 試験)
・実施国:欧州 9 ヶ国
・対象:PMF, PPV-MF, PET-MF
・症例数:219 例
・投与群:本薬 15 mg 及び 20 mg を開始用量とし基準に基づき用量調整, BAT 群
・投与期間:144 週
・主要評価:磁気共鳴映像法で測定した 48 週時の脾臓容積がベースラインから 35%以上縮小した被験者の割合

略語一覧

PMF:原発性骨髄線維症, PPV-MF:真性多血症から移行した骨髄線維症, PET-MF:本態性血小板血症から移行した骨髄線維症, BAT:best available therapy

2.4.2. 国際共同治験の実施目的

国際共同第Ⅱ相試験(2202 試験)では、既に実施されていた海外第Ⅲ相試験(351 試験)と同様の試験集団及び主要評価項目が設定され、アジア人患者に対する有効性、安全性及び薬物動態を評価した。この試験において、日本人とアジア人(全体)との間で臨床上の大きな違いが認められず、かつ、海外第Ⅲ相試験(351 及び 2352 試験)の結果とも臨床上大きな違いがないと考えられる場合には、海外第Ⅲ相試験(351 及び 2352 試験)をピボタル試験成績として利用する臨床パッケージとして計画された。

2.4.3. 国内外での薬物動態の比較

骨髄線維症(以下、MF)患者における薬物動態の比較は、国際共同第Ⅱ相試験(2202 試験)並びに海外第Ⅰ/Ⅱ相試験(251 試験)及び海外第Ⅲ相試験(351 及び 2352 試験)のデータを用いて検討した結果、本薬の CL/F の母集団推定値は、白人と比較して日本人で低値を示したが、これは白人において CL/F が高値を示す患者が認められたことに起因すると考えられた。国際共同第Ⅱ相試験(2202 試験)における日本人と日本人以外のアジア人の MF 患者との定常状態における血漿中トラフ濃度に明確な差異は認められず、MF 患者を対象とした臨床試験成績に基づく PPK 解析においても、日本人と日本人以外のアジア人との間で本薬の CL/F の母集団推定値は同程度であった。また、健康成人を対象とした国内試験及び海外試験における薬物動態データから、健康成人での日本人と外国人で明確な差異は認められなかった。

以上より、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていないと申請者は説明し、機構も受

け入れ可能と判断した。

2.4.4. 内因性・外因性民族的要因

本薬の薬物動態は線形であり、代謝活性に民族差を生じる遺伝多型が報告されていない CYP3A4 により代謝され消失する。また、食事の影響を受けにくいことから、本薬の薬物動態は民族的要因を受けにくいと考えられた。さらに、MF の診断、治療などの医療実態は日本と欧米あるいは日本と日本以外のアジア諸国の間で大きな違いはない。

2.4.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

国際共同第Ⅱ相試験(2202 試験)において、全集団で有効性の判断基準を満たし、また、日本人集団と全集団との間で、投与 24 週時点の 35%脾臓縮小率の結果に差異は認められなかった。加えて、国際共同第Ⅱ相試験(2202 試験)の日本人集団と海外第Ⅲ相試験(351 及び 2352 試験)の本薬群との間で、投与 24 週時点の 35%脾臓縮小率の結果に明らかな差異は認められなかった。

2.5. デラマニド

(適応菌種: 本剤に感性の結核菌、適応症: 多剤耐性肺結核)

2.5.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・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 2 試験、海外 10 試験、参考資料として海外 3 試験と、治療転帰を確認する非介入・観察試験が提出され、合計被験者数 1,370 例(日本人 99 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 694 例で、日本人は 19 例(2.79%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験 ・臨床薬理試験	第 I 相試験 ・単回投与試験: 1 試験 ・反復投与試験: 1 試験	単回投与試験(242-xx-001 試験) ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 56 例
	単回/反復投与試験(242-xx-101 試験) ・実施国: 英国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 104 例	反復投与試験(242-xx-001 試験) ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 24 例
	単回投与試験(242-xx-801-01 試験) ・実施国: 中国 ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 48 例	
	反復投与試験(242-xx-801-02 試験) ・実施国: 中国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 32 例	
	投与法検討試験(242-xx-211 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 36 例	
	マスバランス試験(242-xx-102 試験) ・実施国: 英国 ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 6 例	
	薬物相互作用試験(①242-xx-202 試験, ②242-xx-209 試験, ③242-xx-212 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: ①55 例, ②89 例, ③30 例	
第 II 相試験 ・長期投与試験	7 日間 EBA 試験(242-xx-102 試験) ・実施国: 南アフリカ ・対象: 肺結核患者 ・症例数: 24 例 ・投与群: 本薬 1 群, INH 群 ・投与期間: 7 日間	
	14 日間 EBA 試験(242-xx-101 試験) ・実施国: 南アフリカ ・対象: 肺結核患者 ・症例数: 54 例 ・投与群: 本薬 4 群, Rifafour 群 ・投与期間: 14 日間	
	用量漸増試験(242-xx-210 試験) ・実施国: ラトビア, リトアニア ・対象: 治療抵抗性の MDR-TB 患者 ・症例数: 10 例 ・投与期間: 196 日間	

第Ⅱ相試験・長期投与試験

国際共同第Ⅱ相試験(242-xx-204 試験)

- ・実施国:米国, ペルー, エストニア, ラトビア, エジプト, 中国, 韓国, 日本, フィリピン
- ・対象: 多剤耐性肺結核患者
- ・症例数: 481 例(日本人 12 例)
- ・投与期間: 56 日間
- ・投与群: 本薬 2 群, プラセボ+OBR 群
- ・主要評価: 投与前値において MDR-TB であることが確認された被験者(MITT 集団)の中で, 57 日目までに MGIT における MGIT SCC を達成していた被験者の割合

国際共同長期投与試験(242-xx-208 試験)

- ・実施国:ペルー, エストニア, ラトビア, 中国, 韓国, 日本, フィリピン
- ・対象: 多剤耐性肺結核患者
- ・症例数: 213 例(日本人 7 例)
- ・投与期間: 26 週間

略語一覧

INH: イソニアジド, EBA: 初期殺菌効果, MDR-TB: 多剤耐性肺結核, OBR: 最適な標準治療法, MITT: modified intent-to-treat, MGIT SCC: Mycobacterial Growth Indicator Tube 喀痰培養陰性化

2.5.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は、既存の抗結核薬に感受性及び耐性を示す臨床分離結核菌株のいずれに対しても抗結核作用を示し、既存の抗結核薬との交叉耐性は認められていない。さらに本薬は、肺結核治療を目的として厚生労働省、欧州医薬品庁及び米国食品医薬品局より希少疾病用医薬品の指定を受けていた。

また、国内における多剤耐性肺結核患者は年間 100 例程度と限られていることから、本申請において日本人が参加した国際共同第Ⅱ相試験(242-xx-204 試験)の成績を中心として臨床データパッケージが構築された。

2.5.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、国際共同第Ⅱ相試験(242-xx-204 試験)における日本人患者での本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} 並びに DM-6705 の C_{max} は、外国人患者の変動の範囲内にあったことから、日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな差異はないと考え、機構は了承した。

2.5.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明し、機構は了承した。

- ① 患者背景について、菌の活動化を促す要因として、免疫障害、ある種の免疫抑制薬等があるが、これらの要因は患者個々の状態によるものであり、民族による差異ではない。
- ② 地域ごとの OBR で、多剤耐性結核に対する治療は、WHO が作成した薬剤耐性治療ガイドラインが世界的に広く使用されている。一方、日本では日本結核病学会治療委員会により、薬剤の分類及び薬剤選択の方法が示されている。WHO ガイドラインと国内の治療指針を比較すると、薬剤選択の優先順位に違いが認められるが、多剤耐性結核に対する治療方針に国内外で大きな差異はないと考える。
- ③ 多剤耐性結核菌の感受性に国内外で大きな差異はないと推測される。

2.5.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、国内における多剤耐性結核は年間 110～120 例程度とされており、国際共同第Ⅱ相試験(242-xx-204 試験)に組み入れられた日本人被験者数が限定的(12/481 例)であったことはやむを得ないと考える。また、12 例のうち 2 ヶ月時の SCC が評価可能であった被験者は 8 例であり、本薬の有効性について国内外の一貫性を検討することは困難であるが、本薬が投与された被験者における 24 ヶ月時点での培養陰性化に基づく治療転帰は日本人及び外国人で大きな差異は認められていないことから、本薬の日本人多剤耐性肺結核患者における有効性は期待できると考える。

2.6. アフリベルセプト(遺伝子組換え)

(病的近視における脈絡膜新生血管)

2.6.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・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 試験であり、被験者数 122 例(日本人 90 例)で構成されている。

本申請は新効能についてであり、既承認の効能の申請時に提出した評価資料及び参考資料が参照資料として提出された。

外国人データ

日本人データ

第Ⅲ相試験	国際共同第Ⅲ相試験 (MYRROR 試験(15170 試験)) <ul style="list-style-type: none">・実施国: 日本, 香港, シンガポール, 韓国, 台湾・対象: PM における CNV 患者・症例数: 122 例(日本人 90 例)・投与期間: 48 週間・投与群: VEGF Trap-Eye 群, 偽注射(Sham)群・主要評価: 24 週目での ETDRS チャートを用いて評価した BCVA 文字数のベースラインからの平均変化量
-------	--

略語一覧

PM: 病的近視, CNV: 脈絡膜新生血管, VEGF: 血管内皮増殖因子, ETDRS: 糖尿病網膜症に対して行われた臨床試験, BCVA: 最高矯正視力, AMD: 加齢黄斑変性, DME: 糖尿病黄斑浮腫, CRVO: 網膜中心静脈閉塞症

2.6.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は 2012 年 9 月 28 日に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」の効能・効果が承認され、2013 年 11 月 22 日に「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」が新効能として承認された。

Regeneron 社は、本薬の適応症として滲出型 AMD、DME、CRVO に伴う黄斑浮腫の臨床計画に次いで、Bayer HealthCare 社と共に「PM における CNV」に対する臨床開発を計画し、実施した。PM における CNV の新効能については、日本に先行して申請され、審査中である(国名不明)。

国内においては、PM における CNV 患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験として日本を含むアジア 5 ヶ国の国際共同治験である MYRROR 試験が計画された。

2.6.3. 国内外での薬物動態の比較

PM における CNV を有する日本人及び外国人(アジア人)患者を対象に硝子体内投与したとき、頻回採血による薬物動態の詳細な検討が行われた日本人患者 8 例の薬物動態パラメータ、また、日本人及びアジア人患者における初回投与 4 週目の結合型本薬濃度において、日本人及び他のアジア人で大きな差はないと判断されている。なお申請者は、本薬 2 mg 硝子体内投与時の薬物動態パラメータは、滲出型 AMD 患者及び CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者と比較して大きな差はないと考えることを説明した。

機構は、本薬を PM における CNV を有する患者に硝子体内投与したときの薬物動態について、滲出型 AMD 患者及び CRVO に伴う黄斑浮腫を有する患者と異なる傾向は認められておらず、本

薬の薬物動態に関して臨床上新たな問題が生じる可能性は低いと考える。

2.6.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすと考えられる民族的要因について、以下のように説明した。

- ① 本薬は代謝に薬物代謝酵素が関与しないタンパク製剤であり、硝子体内に局所投与されるため、薬物動態学的要因による民族差が影響する可能性は低い。
- ② PM における CNV の形成には眼球の過度な進展に伴うブルッフ膜の断裂による Lacquer crack の形成、脈絡膜の菲薄化、脈絡膜循環の遅延等が関連し、VEGF が中心的役割を果たすと考えられており、PM における CNV の病態に民族差はないと考えられる。
- ③ PM における CNV を有する患者の視力の自然経過について、日本と欧米で差異がないと考えられる。
- ④ PM における CNV の国際的に統一された診断基準は存在しないが、屈折度、眼軸長及び病的眼底所見に基づく定義が広く用いられており、MYRROR 試験では当該定義を用いた。
- ⑤ PM における CNV の治療薬として、欧米及び日本以外のアジア諸国では光線力学療法に用いるベルテポルフィンが承認されているが、国際的な治療指針はなく、MYRROR 試験の実施時点で国内外において PM における CNV の確立された治療法は存在しなかった。

以上より、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はないと考え、機構は了承した。

2.6.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、有効性について、MYRROR 試験においては、日本人集団及び外国人集団について大きな差異はなく、全集団及び日本人集団との一貫性が示されていると考えられること、安全性について、MYRROR 試験における外国人集団と比較して、日本人集団において鼻咽頭炎の発現割合が高い傾向が認められるものの、その他の有害事象の種類及び発現状況が特に異なる傾向はなく、国内外で安全性上大きな問題となる差異はないと考えられることより、国際共同試験として実施された MYRROR 試験の成績に基づき、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に大きな問題はないと判断した。

2.7. スポレキサント

(不眠症)

2.7.1. データパッケージ概略図(□ 評価資料、 ▨ 参考資料、 ■ 国際共同治験・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 1 試験、海外 33 試験で合計被験者数は 3,998 例(日本人 325 例)で構成されている。また参考資料は提出されていない。国際共同治験の被験者数は合計 1,276 例で、日本人は 281 例(22.0%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	単回投与試験 ・生物薬剤学試験:4 試験(020, 007, 041, 051 の各試験) ・健康成人対象 PK 及び初期忍容性試験:4 試験(001, 011, 012(ADME), 018(用量比例性)の各試験) ・内因性要因検討試験:3 試験(004(高齢者), 017(肝機能障害), 023(腎機能障害)の各試験) ・外因性要因(薬物相互作用)検討試験:2 試験(008, 038 の各試験) ・PK 試験:6 試験(002(PSG 時), 010(アルコールとの相互作用), 021(高齢者夜間覚醒安全性), 022(Thorough QT 延長), 025(薬物乱用), 040(健康成人呼吸器系安全性)の各試験)	生物薬剤学試験(042 試験) ・対象:健康成人男女 ・用法・用量:40 mg 単回クロスオーバー ・症例数:12 例 ・投与群:2 群
	反復投与試験 ・健康成人対象 PK 及び初期忍容性試験:1 試験(003 試験) ・内因性要因検討試験:1 試験(027 試験(高齢者)) ・外因性要因(薬物相互作用)検討試験:5 試験(013, 015, 016, 024, 026 の各試験) ・PK 試験:4 試験(035(自動車運転能力), 039(高齢者自動車運転能力), 032(COPD), 036(OSA)の各試験)	内因性要因検討試験(005 試験) ・対象:健康成人男性(海外で実施) ・用法・用量:4, 20, 76 mg(朝), 76 mg(就寝前)又は 10, 50, 100, 10 mg(食後)漸増単回 ・症例数:32 例(2 パート 4 パネル)
第 II 相試験	国際共同第 II 相試験(006 試験) ・実施国:日本, 米国 ・対象:原発性不眠症患者 ・症例数:254 例(日本人 34 例) ・投与群:本剤群, プラセボ群 ・投与期間:4 週間 ・主要評価:SE(TST より算出)	
第 III 相試験・長期投与試験	国際共同第 III 相試験(028 試験) ・実施国:日本, 米国, オーストラリア, ブラジル, カナダ, デンマーク, フィンランド, フランス, ドイツ, ペルー, ロシア, 南アフリカ共和国, スペイン, 台湾, スウェーデン, 英国 ・対象:原発性不眠症患者 ・症例数:1,022 例(日本人 247 例) ・投与群:本剤群, プラセボ群 ・投与期間:3 ヶ月(延長期 3 ヶ月+二重盲検退薬期 1 週) ・主要評価:sTSTm, WASO, sTSOm, LPS	
	海外第 III 相試験(029 試験) ・実施国:米国他 ・対象:原発性不眠症患者 ・症例数:1,019 例 ・投与群:本剤群, プラセボ群 ・投与期間:3 ヶ月+二重盲検退薬期 1 週 ・主要評価:sTSTm, WASO, sTSOm, LPS	
	長期投与試験(009 試験) ・実施国:米国他 ・対象:原発性不眠症患者 ・症例数:781 例 ・投与群:12 ヶ月及び二重盲検退薬期 2 ヶ月)	

略語一覧

COPD:慢性閉塞性肺疾患, LPS:持続睡眠潜時, OSA:閉塞性睡眠時無呼吸, PSG:ポリソムノグラフィ, SE:睡眠効率, TST:総睡眠時間, sTST_m:主観的総睡眠時間の平均値, sTSO:主観的睡眠潜時, sTSO_m:主観的睡眠潜時の平均値, WASO:中途覚醒時間

2.7.2. 国際共同治験の実施目的

本薬の有効成分スボレキサントは米国メルク社が創製したオレキシン受容体1及び2に対して拮抗作用を有する新規化合物である。2014年3月現在、本薬が承認されている国又は地域はない。

有効性及び安全性に関する評価資料として日本、米国の国際共同第Ⅱ相試験(P006試験)、日本、米国を含む16の国又は地域の国際共同第Ⅲ相試験(P028試験)の成績が提出された。

2.7.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、本薬投与約9時間後の血漿中未変化体濃度(C_{9h})の分布は、いずれの用量においても日本人及び外国人間で視覚的に概ね同様であったことを説明した。健康成人を対象とした統合解析(R612)及び健康成人又は不眠症患者を対象としたPPK解析(R613、R616)では一貫してBMIの影響が認められ、BMIが高値を示す被験者において曝露量が高値を示す傾向が示唆されたこと、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では外国人と比較して日本人ではBMIが低値を示していたことから、PPK解析(R613)において日本人及び外国人で予測された曝露量の差異は、主に両者のBMIの差に起因したものと考えることを説明した。

機構は、検討内容を踏まえると、日本人及び外国人における薬物動態は概ね類似しており、人種の違いが本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。

2.7.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因について申請者は、本薬の主要な代謝酵素はCYP3Aであるが、活性に明確な民族差はないと報告されていること、また日本人及び外国人健康成人における本薬単回又は反復投与時の薬物動態パラメータ(P005、P001、P003)は類似していたことから、薬物動態は国内外で大きな差異はないと考えた。

外因性民族的要因については、国内外とも1)診断基準として、DSM-IV-TR、ICSD-2及びICD-10が普及していること、2)ベンゾジアゼピン系及び非ベンゾジアゼピン系が薬物治療の主体であり、その他にメルトニン受容体作動薬が使用されていること、3)国際共同第Ⅲ相試験実施に当たりトレーニングを実施し評価の均質化に努めたことにより、民族的要因の影響は少ないと考えられた。

2.7.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、入眠効果に対する評価項目としてのsTSO_mと、睡眠維持効果に対する評価項目としてのsTST_mの、ベースラインからの変化量について、外国人集団と比較して日本人集団で群間差が小さい傾向が認められたものの、群間差の点推定値ではいずれの評価項目、評価時点、用量群及び集団においても本薬群でプラセボ群を上回る改善を示しており、全集団と日本人集団で一貫した結果が得られたことを説明した。また、主な有害事象のうち、治療期における傾眠の発現割

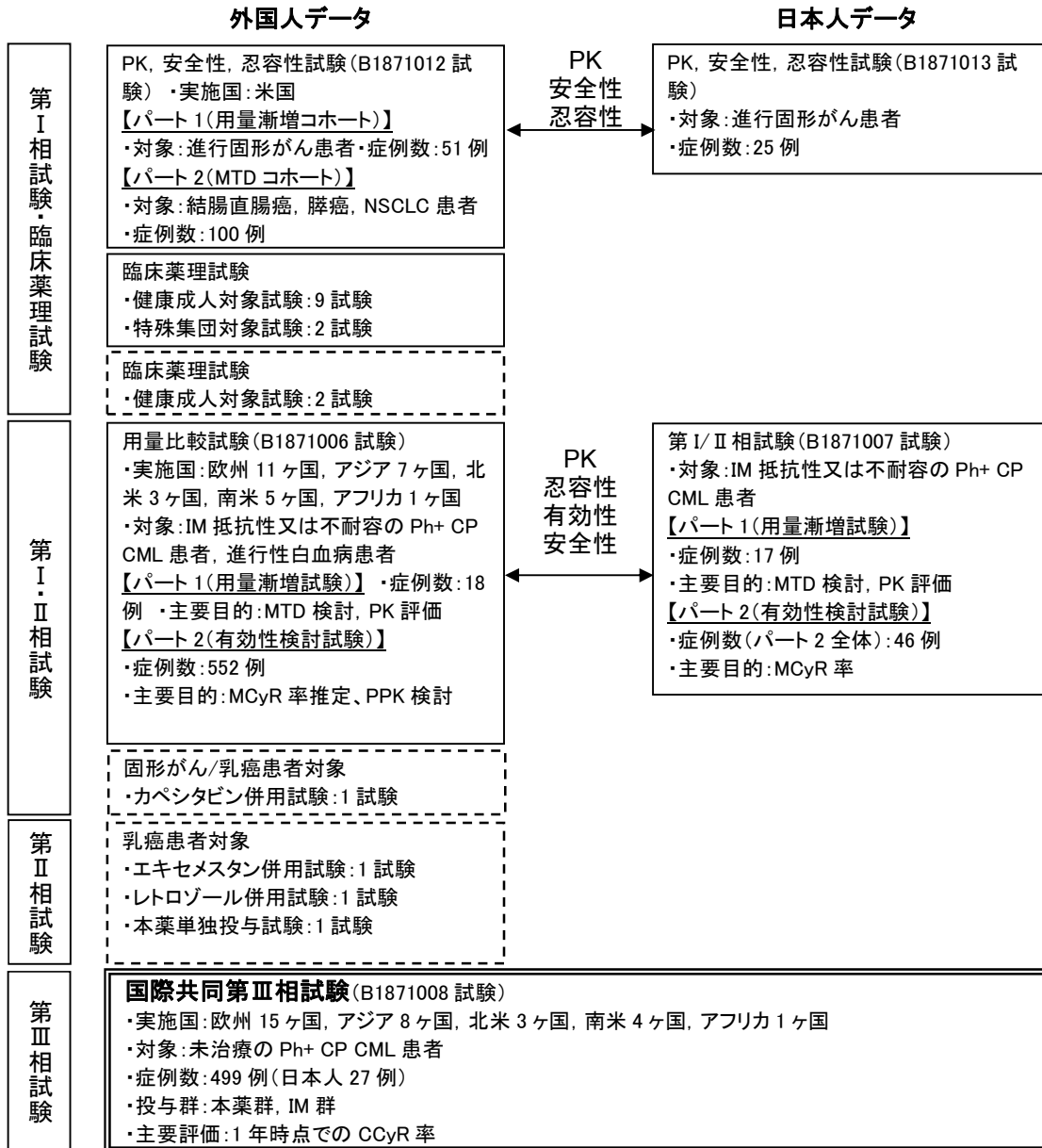
合が外国人集団と比較して日本人集団でやや高かったものの、日本人集団で発現した傾眠は、本薬高用量群の 1 例が中等度であった以外は、いずれも軽度であったことから、安全性プロファイルに大きな差異はないと考えることを説明した。機構は国際共同第Ⅲ相試験を基に日本人患者における本薬の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと考えた。

2.8. ポスチニブ水和物

(前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病)

2.8.1. データパッケージ概略図(□ 評価資料、 ▨ 参考資料、 ◻ 国際共同治験・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 13 試験、参考資料として海外 6 試験で、合計被験者数 2,069 例(日本人 115 例)で構成されている。国内 2 試験と海外 2 試験で薬物動態、安全性、忍容性、及び有効性を検討し、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合計 499 例で、日本人は 27 例(5%)だった。



略語一覧

MTD: 最大耐量, NSCLC: 非小細胞肺癌, IM: イマチニブ, Ph+: フィラデルフィア染色体陽性, CP: 慢性期, CML: 慢性骨髄性白血病, MCyR: 細胞遺伝学的大寛解, CCyR: 細胞遺伝学的完全寛解

2.8.2. 国際共同試験の実施目的

海外において、2004年10月から固形癌患者を対象とした第I相試験(B1871012試験)が実施され、2006年1月からフィラデルフィア染色体陽性の白血病患者を対象とした第I/II相試験(B1871006試験)が実施された。欧州では2011年7月に、また米国では2011年11月に、B1871006試験を主要な試験成績として本薬の申請が行われ、米国では2012年9月に、また欧州では2013年3月に承認された。なお2014年5月時点において、本薬はCMLに関する適応で、35ヶ国で承認されている。

国内では、2006年2月から固形癌患者を対象とした第I相試験(B1871013試験)が実施され、2007年12月からイマチニブメシル酸抵抗性又は不耐容のCML患者を対象とした第I/II相試験(B1871007試験)が実施された。今般、2013年12月にB1871006試験及びB1871007試験を主要な試験として本薬の申請が行われた。

機構は、提出された評価資料のうち、有効性を評価する上で重要な試験は、前治療に抵抗性又は不耐容のPh+CML患者を対象とした海外第I/II相試験(B1871006試験)及び国内第II相試験(B1871007試験)であると判断した。また、本薬の安全性を評価する上で、上記2試験に加えて、初発のPh+CML患者を対象とした国際共同第III相試験(B1871008試験)も重要であることから、当該3試験を中心に評価する方針とした。

2.8.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、本薬400~600mgを食後に1日1回反復経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータに日本人と外国人との間で明確な差異は認められておらず、本薬の薬物動態に国内外差は認められていないと考える旨を説明し、機構もこれを了承した。

2.8.4. 内因性・外因性民族的要因

本剤のPKに対する内因性及び外因性要因の影響を検討するため、以下のPPK解析が実施された。

1)健康成人を対象としたPPK解析(注:対象試験には健康成人又は肝機能障害患者を含む)

用量補正した本薬のAUC(以下、NAUC)及び C_{max} (以下、 NC_{max})に対する有意な共変量として、肝機能及び食事の有無が選択された。NAUC及び NC_{max} はいずれも、①食後投与時ではそれぞれ絶食下投与時の1.57倍及び1.68倍に上昇すること、並びに②健康成人と比較して、軽度の肝機能障害患者ではそれぞれ2.03及び1.83倍、中等度の肝機能障害患者ではそれぞれ1.81及び1.50倍、重度の肝機能障害患者ではそれぞれ1.73及び1.15倍に上昇することが推定された。

2)がん患者を対象としたPPK解析

本薬の経口クリアランス(CL/F)及びみかけの末梢分布容積(V_z/F)に対して、年齢、体重、体表面積、BMI、性別、人種、治験対象集団、ECOG PS、 CL_{cr} 、総ビリルビン、ALT、AST及びアルブミンはいずれも明確な影響を及ぼさないことが示唆された。また、本薬のCL及び中央コンパートメントのみかけの分布容積(V_2)に対する有意な共変量として日本人は選択されなかった。

2.8.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

・有効性

機構は、国際共同第Ⅲ相試験(B1871008 試験)を本薬の有効性を評価する上で重要な試験とは判断しなかった。

・安全性

国際共同第Ⅲ相試験(B1871008 試験)の本薬群において、外国人患者と比較して日本人患者での発現率が 20%以上高かった有害事象は、下痢(日本人患者 93.3%、外国人患者 66.1%、以下、同順)、悪心(53.3%、29.2%)、発熱(40.0%、15.0%)、肝機能異常(20.0%、0%)、鼻咽頭炎(46.7%、4.3%)、血中 ALP 増加(26.7%、5.2%)、低リン酸血症(26.7%、5.2%)及び発疹(53.3%、19.3%)であった。一方、日本人患者と比較して外国人患者での発現率が 20%以上高かった有害事象は認められなかった。

専門協議において、下痢等の有害事象が外国人患者と比較して日本人患者で多く発現した原因として、外国人患者と比較して日本人患者の体重や体表面積が少ないことが考えられるとの意見が出され、機構は、臨床試験における有害事象の発現状況と患者の体重及び体表面積との関連について説明を求めた。申請者は、本薬の AUC の上昇に伴って発現率の増加傾向が認められた下痢及び発疹に関して、これらの事象(全 Grade)の発現の有無と患者の体重又は体表面積との関連を、B1871006 試験、B1871007 試験及び B1871008 試験(国際共同第Ⅲ相試験)を基にそれぞれ検討した結果、明らかな差異は認められなかったと説明した。これに対し機構は、現時点までに得られている試験成績を基に、本薬投与による有害事象の発現と体重及び体表面積との関連について結論付けることは困難であることから、当該内容については、製造販売後調査等において引き続き情報収集し、新たな情報が得られた場合には、医療現場に適切に提供すべきと考えた。

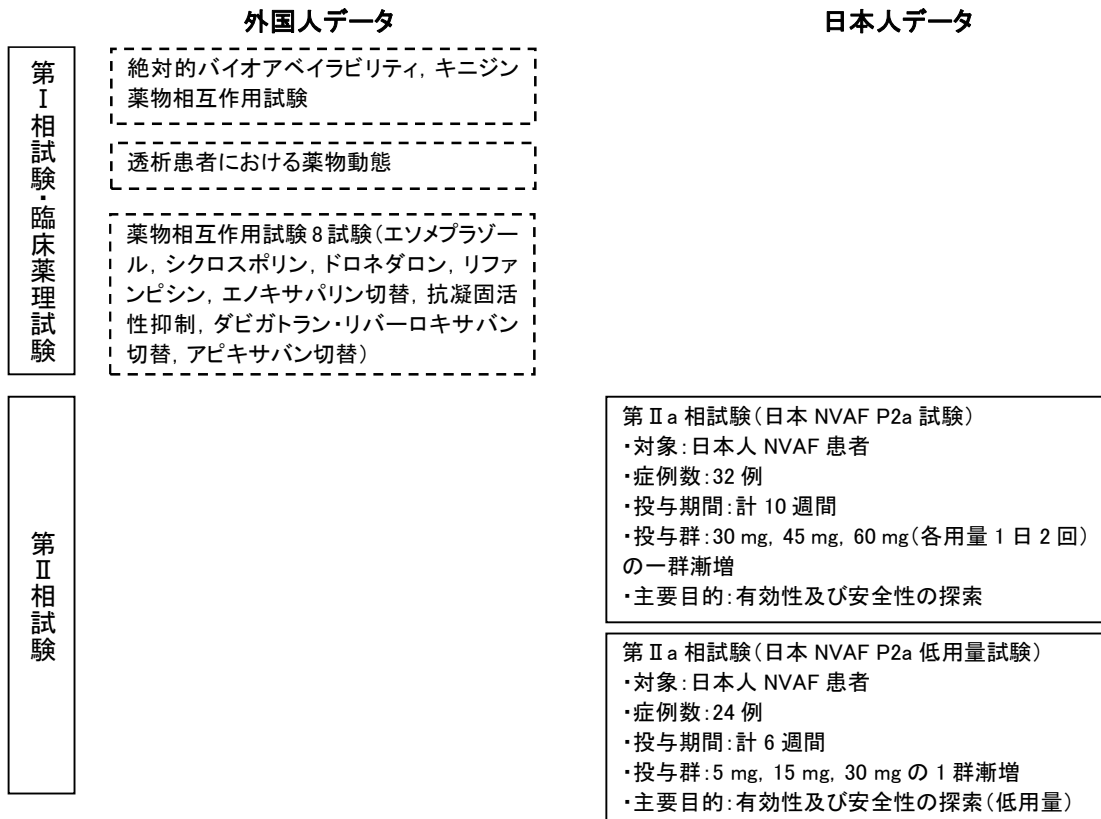
2.9. エドキサバントシル酸塩水和物

(非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制／静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制)

2.9.1. データパッケージ概略図 (□: 評価資料、▣: 参考資料、▣: 国際共同治験・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5試験、参考資料として海外12試験で、合計被験者数31,829例(日本人1,983例)で構成されている。このうち、国内4試験、海外2試験、国際共同治験1試験(ENGAGE AF-TIMI 48試験)は、非弁膜症性心房細動患者(以下、NVAF)を対象とした試験である。静脈血栓塞栓症(以下、VTE)患者を対象とした試験は、国際共同治験(Hokusai VTE試験)のみである。一方、下肢整形外科手術施行患者におけるVTEの発症抑制に係る用法・用量を変更する申請の根拠として、国内第Ⅲ相試験(日本SRI^{*} DVT P3試験)を実施したが、当該試験は添付文書上投与が禁忌とされている高度腎機能障害を有する下肢整形外科手術施行患者での安全性を評価した試験であり、有効性が検証されていないため、既承認用法・用量を変更する申請の根拠が不足していると判断され、当該一変申請については審査の過程で取り下げられた。

ENGAGE AF-TIMI 48試験の被験者数は合計21,105例で、日本人は1,010例(4.8%)だった。また、Hokusai VTE試験の被験者数は合計8,292例で、日本人は209例(2.5%)だった。



* 重症腎機能障害

第Ⅱ相試験	<p>第Ⅱb相試験(欧米 NVAF P2b 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 欧米 ・対象: 外国人 NVAF 患者 ・症例数: 1,146 例 ・投与期間: 3ヶ月間 ・投与群: 30 mg 1 日 1 回群, 30 mg 1 日 2 回群, 60 mg 1 日 1 回群, 60 mg 1 日 2 回群, ワルファリン群 ・主要目的: 本薬とワルファリンとの安全性の比較 	<p>第Ⅱb相試験(日本 NVAF P2b 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 日本人 NVAF 患者 ・症例数: 536 例 ・投与期間: 12 週間 ・投与群: 30 mg 群, 45 mg 群, 60 mg 群, ワルファリン群 ・主要目的: 本薬とワルファリンとの安全性の比較
	<p>第Ⅱb相試験(アジア NVAF P2b 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 台湾, 韓国, 香港, シンガポール ・対象: 外国人 NVAF 患者 ・症例数: 234 例 ・投与期間: 3ヶ月間 ・投与群: 30 mg 群, 60 mg 群, ワルファリン群 ・主要目的: 本薬とワルファリンとの安全性の比較 	
第Ⅲ相試験	<p>国際共同第Ⅲ相試験(ENGAGE AF-TIMI 48 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 欧州, 北米, 中南米, アジア, 日本など, 46ヶ国 ・対象: 日本人を含む AF 患者 ・症例数: 21,105 例(日本人 1,010 例) ・投与期間: 主要評価項目のイベントが必要数に到達すると予測された, 試験全体の終了日(CSED)の後 90 日以内 ・投与群: 30 mg 群, 60 mg 群, ワルファリン群 ・主要評価: 脳卒中又は全身性塞栓症の複合エンドポイント 	
	<p>国際共同第Ⅲ相試験(Hokusai VTE 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 欧州, 北米, 南米, アジア, 日本など, 38ヶ国 ・対象: 日本人を含む急性症候性 VTE 患者 ・症例数: 8,292 例(日本人 209 例) ・投与期間: 3ヶ月以上, 最長 12ヶ月 ・投与群: 60 mg 群, ワルファリン群 ・主要評価: 症候性 VTE の再発 	
	<p>第Ⅲ相試験(日本 SRI NVAF P3 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 日本人の腎機能障害を有する NVAF 患者 ・症例数: 93 例 ・投与期間: 12 週間 ・投与群: 15 mg 群, 30 mg 群, 60 mg 群 ・主要評価: 安全性の検討 	<p>第Ⅲ相試験(日本 SRI DVT P3 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 日本人下肢整形外科手術施行患者 ・症例数: 79 例 ・投与群: 15 mg 群, 30 mg 群, フォンダパリヌクス群 ・主要評価: 安全性
<p>略語一覧 NVAF: 非弁膜症性心房細動, AF: 心房細動, VTE: 静脈血栓塞栓症</p>		

2.9.2. 国際共同試験の実施目的

ENGAGE AF-TIMI 48試験として、日本人を含むAF患者を対象に、本薬の有効性に関してワルファリンに対する非劣性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外46ヶ国の計1,420施設で実施された。また、Hokusai VTE試験として、日本人を含む急性症候性深部静脈血栓症及び急性肺塞栓症患者を対象に、5～12日間の低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリンの投与に引き続き本薬を3～12ヶ月間投与したときの有効性に関して、低分子量ヘパリン又は未分画ヘパリン投与開始時からワルファリン投与を開始し、5～12日後にワルファリン単独で3～12ヶ月間投与したときの有効性に対する非劣性を検証する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内外38ヶ国の計532施設で実施された。本申請は2013年12月に実施されたが、2014年1月に米国及び欧州において、上記の国際共同試験の成績を主要な根拠として、NVAF、並びにVTEに関する適応症で申請がなされている。

2.9.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人及び白人健康成人を対象とした単回投与試験において、本薬60、90及び120 mg投与時の曝露量は白人より日本人の方が高い傾向を示したが、ENGAGE AF-TIMI 48試験のデータを用いたPPK解析及びHokusai VTE試験のデータを用いたPPK解析により推定したエドキサバンの曝露量の経験ベイズ推定値は日本人部分集団と全集団の間で類似していたこと、並びに本薬投与時のプロトロンビン時間(以下、PT)、国際標準化比(INR)、活性化部分トロンボプラスチン時間等の薬力学的指標の変動に日本人と白人との間で大きな差は認められなかったことを踏まえると大きな国内外差はないと機構は判断した。

2.9.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は以下のように考えた。

内因性要因

申請者のエドキサバンの薬物動態及び薬力学に大きな国内外差はないとの主張については、2.9.3項で検討したとおり、妥当と考える。

外因性要因

<ENGAGE AF-TIMI 48試験>

心房細動の疾患概念には国内外差はないと考える。本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼし得る外因性民族的要因のうち、NVAFにおける抗凝固療法に関して、治療の方針や治療選択に大きな国内外差はない。一方、国内では、70歳以上のNVAF患者の目標PT-INR値が、海外よりも低めの1.6～2.6とされているが、ENGAGE AF-TIMI 48試験では、試験に参加した各地域における標準的な治療法を実施するための方策がとられており、試験結果の評価において大きな問題とはならないものとする。また、日本NVAF P II b試験及び欧米NVAF P II b試験の安全性に関する同様の判断によりENGAGE AF-TIMI 48試験の検討用量として同じ用法・用量が選択可能と判断できることから、ENGAGE AF-TIMI 48試験を日本人を含めた国際共同試験として実施したことは妥当と考える。

<Hokusai VTE試験>

VTEの疾患概念や抗凝固療法に関する基本的な治療方針に、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすような大きな国内外差はないと考える。一方で、VTEの初期治療時の抗凝固療法には国内外差があり、Hokusai VTE試験での初期治療として、海外では主に低分子量ヘパリンが使用され、国内では未分画ヘパリンが使用されていたが、初期治療による部分集団解析の結果から、初期治療の国内外差が当該試験の評価に大きな影響を及ぼしていないものと判断できる。また、肺静脈血栓症患者に対する抗凝固療法の目標PT-INR値について、海外のガイドラインで推奨されている2.0～3.0と比較し、国内VTEガイドライン(2004年度版)では1.5～2.5と低い値が推奨されているが、Hokusai VTE試験では国内外ともに、2.0～3.0と規定されていたことから、国内の実臨床と比較しHokusai VTE試験のワルファリン群におけるPT-INRは高めにコントロールされていた可能性は否定できない。しかし、Hokusai VTE試験の日本人部分集団では、PT-INRが2.0未満にコントロールされた期間の割合が全集団よりも多く、至適範囲内時間も日本人部分集団では全集団をやや下回っていたことから、日本人部分集団では、国内の実臨床に近い抗凝固療法が実施されていた可能性が示唆される。

2.9.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

<ENGAGE AF-TIMI 48試験>

ENGAGE AF-TIMI 48試験に組み入れられた日本人被験者は1,010例(本薬30 mg 群337例、本薬60 mg 群336例、ワルファリン群337例)であり、試験全体の4.8%程度であった。ENGAGE AF-TIMI 48試験の主要評価項目とされた脳卒中又は全身性塞栓症の発現率は高くないため、主要評価項目の成績からは、全集団の成績と日本人部分集団の成績が一貫しているのかを判断することは難しい。しかしながら、ENGAGE AF-TIMI 48 試験から得られた成績では、有効性の主要評価項目や各構成要素、出血性イベントについて、本薬群とワルファリン群の関係という視点からは、全集団の成績と日本人部分集団の成績に齟齬は認められておらず、これらの成績から総合的に判断すると、試験全体で認められた成績と矛盾しない本薬の有効性及び安全性が、日本人患者においても期待できるものとする。

<Hokusai VTE試験>

Hokusai VTE 試験に組み入れられた日本人被験者は209例(本薬群106例、ワルファリン群103例)であり、試験全体の2.5%程度と極めて少数であったため、Hokusai VTE 試験の全集団の成績と日本人部分集団の成績の一貫性を主要評価項目の成績から判断することは非常に困難である。しかし、Hokusai VTE 試験では、有効性の各評価項目や出血性イベントのいずれについても、本薬群とワルファリン群の関係という観点からは、全集団と日本人部分集団の成績に大きな齟齬は認められていない成績が得られていることから、Hokusai VTE 試験を日本人を含めた国際共同試験として実施したことは概ね妥当であり、Hokusai VTE 試験の成績からは、日本人においても試験全体で認められた成績と同様の本薬の有効性及び安全性が期待できるものとする。Hokusai VTE 試験には主要評価項目の成績から一貫性を評価できる日本人症例数は組み入れられておらず、限られた症例数であったことを考慮し、製造販売後調査では、使用実態下の日本人患者における本薬の有効性及び安全性に関する情報を収集し、適切に臨床現場に情報提供することが重要であるとする。

2.10. アフリベルセプト(遺伝子組換え)

(糖尿病黄斑浮腫)

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

臨床データパッケージは、評価資料として海外第 I 相試験、海外第 II 相試験、海外第 III 相試験、国際共同第 III 相試験及び国内第 III 相試験、安全性の参考資料として、海外第 I 相試験が合計被験者数 1,180 例(日本人 150 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 406 例で、日本人は 77 例(19%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	第 I 相試験 (VGFT-OD-0512 試験) ・実施国: 米国 ・対象: DME ・投与群: VTE 4 mg 単回 IVT 投与 ・症例数: 5 例	
	第 I 相試験 (VGFT-OD-0307 試験) ・実施国: 米国 ・対象: DME ・症例数: 9 例 ・投与群: VEGF Trap 又は生理食塩水を 2 週ごと 4 回静脈注射	
第 II 相試験	第 II 相試験 (VGFT-OD-0706 試験) ・実施国: 米国, カナダ, オーストラリア ・対象: DME ・症例数: 221 例 ・投与期間: 48 週 ・投与群: 0.5Q4*群, 2Q4**群, 2Q8 群***, 2PRN****群, レーザー治療群 ・主要評価: BCVA 文字数のベースラインからの変化量(24 週)	
第 III 相試験	第 III 相試験 (VGFT-OD-1009 試験) ・実施国: 米国 ・対象: DME ・症例数: 466 例 ・投与期間: 148 週 ・投与群: 2Q4**群, 2Q8***群, レーザー治療群 ・主要評価: BCVA 文字数のベースラインからの変化量(52 週)	第 III 相試験 (15657 試験) ・対象: DME ・症例数: 73 例 ・投与期間: 48 週 ・投与群: VTE 2 mg を 4 週ごと 5 回 IVT 投与し, その後は 8 週ごとに 4 回 IVT 投与 ・主要評価: 安全性, 忍容性
	国際共同第 III 相試験 (91745 試験) ・実施国: 欧州, オーストラリア, 日本 ・対象: DME ・症例数: 406 例(日本人 77 例) ・投与期間: 148 週間 ・投与群: 2Q4**群, 2Q8***群, レーザー治療群 ・主要評価: BCVA 文字数のベースラインからの変化量(52 週)	
略語一覧 DME: 糖尿病黄斑浮腫, VTE: VEGF Trap-Eye, IVT: 硝子体内, BCVA: Best Corrected Visual Acuity, PRN: 必要に応じて, 随時		

* VTE 0.5 mg を 4 週ごと IVT 投与, ** VTE 2 mg を 4 週ごと IVT 投与, *** VTE 2 mg を 4 週ごと IVT 投与し(0706 試験: 3 回, 1009 と 91745 試験: 5 回), その後は 8 週ごと IVT 投与, **** VTE 2 mg を 4 週ごと 3 回 IVT 投与し, その後は PRN

2.10.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は2012年9月28日に「中心窩脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」の効能・効果で初回承認され、2013年11月22日に「網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」、2014年9月19日に「病的近視における脈絡膜新生血管」が新効能として承認された。

DMEを有する患者を対象とした臨床開発計画について、国内第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験を行わず、直接国際共同第Ⅲ相試験に参加する計画を機構と相談し、了承を得た。日本人症例数については、日本人安全性プロファイルを明らかにするため、長期(1年間)安全性データとして100例程度を収集する必要があると指摘を受けたことから、安全性を主要評価項目とする国内第Ⅲ相臨床試験を実施し、国際共同第Ⅲ相試験に含まれる日本人と併せて100例程度の日本人症例を収集することを計画した。

2.10.3. 国内外での薬物動態の比較

国際共同第Ⅲ相試験において、日本人及び外国人DME患者を対象に、本薬2mgを片眼に4週ごとに13回(48週目)まで反復硝子体内投与(2Q4)、又は4週ごとに5回(16週目まで)、その後は8週ごとに4回(48週目まで)反復硝子体内投与(2Q8)したときの血漿中遊離型及び結合型濃度の結果から、日本人集団と外国人集団で明らかに異なる傾向は認められなかった。

機構は、提出された臨床試験成績等から、DME患者における本薬硝子体内投与時の薬物動態について新たな問題点は認められていないと判断した。

2.10.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、本薬の有効性安全性に影響を及ぼすと考えられる民族的要因について、以下のよう

内因性民族的要因

- ・本薬は代謝に薬物代謝酵素が関与しないタンパク製剤であり、硝子体内に局所投与されるため、薬物動態学的要因による民族差が影響する可能性は低い。
- ・欧米及びアジア等で実施された地域住民を対象とした35試験から得られたデータ分析結果から、糖尿病におけるDME有病率は白人8.42%、アフリカ系アメリカ人10.35%、ヒスパニック系7.15%及び日本人を含むアジア人全体で5%と報告されていること、国内における文献報告から糖尿病患者におけるDMEの有病率は3~6%程度と推察されることから、糖尿病患者におけるDMEの有病率は国内外で大きく異ならないと考えられる。
- ・高血糖、高血圧、高脂血症などの全身性因子の改善によるDMEの変化はみられるが、自然寛解及び視力の回復は極めて稀である。これらの全身性因子に関する民族間の比較は困難であるが、これまで得られている報告から、全身性因子に関して日本人集団と外国人集団の間に明らかな違いはないと考える。

外因性民族的要因

- ・国内外においてDMEの診断及び分類にETDRSの定義及びBresnick分類が用いられている。
- ・国際共同第Ⅲ相試験開始(2011年5月)時点では、国内外においてDMEに対する標準治療

としてレーザー光凝固療法が実施されていた。また、薬物療法について、欧州では 2011 年 1 月にラニズマブ(遺伝子組換え)が DME の効能・効果で承認されていた一方、国内で承認された治療薬はなかったものの、国内外のいずれにおいても抗 VEGF 薬及びステロイドの硝子体内投与等が実施されていた。

2.10.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、以下の点から、国際共同第Ⅲ相試験の成績に基づき、日本人 DME 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することに大きな問題はないと考えた。

- ① 本薬は硝子体内に局所投与するタンパク製剤であり薬物代謝酵素の影響を受けないこと、国内外における DME の有病率及び患者背景に大きな違いは認められないこと、国内外における DME の定義及び診断基準について大きく異なることから、本薬の有効性安全性に影響を及ぼす可能性のある内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異は認められていないと考えること。
- ② 有効性について、2Q8 群の日本人集団における投与開始後 20 週の測定時点で BCVA スコアに変動がみられたものの、評価期間を通じた経時的変化は日本人集団と外国人集団で類似しており、全集団と日本人集団でほぼ同様の有効性が認められていること。
- ③ 安全性について、全集団と日本人集団で有害事象の発現状況に明らかな違いは認められていないこと。

2.11. チオトロピウム臭化物水和物

(気管支喘息(重症持続型の患者に限る))

2.11.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・アジア治験)

申請時の臨床データパッケージは、評価資料として計 10 試験* (国際共同治験 4 試験、国内 1 試験、海外 5 試験)、参考資料として計 7 試験であり、合計被験者数は 5,215 例(日本人 305 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 3,015 例で、日本人は 305 例(10.1%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅱ相試験	外国第Ⅱa相試験(205.341 試験) ・実施国:デンマーク, ドイツ, オランダ ・対象:成人重症持続型喘息患者 107 例 ・投与群:実薬 2 群, プラセボ(クロスオーバー) ・投与期間:3 期 x8 週間	
	外国第Ⅱa相試験(205.342 試験) ・実施国:オーストリア, フランス, ドイツ, イタリア, ロシア, 南アフリカ, 英国等 14 ヶ国 ・対象:B16-Arg/Arg ホモ接合型成人中等度喘息患者 388 例 ・投与群:実薬 2 群, プラセボ(クロスオーバー) ・投与期間:16 週間	
	外国第Ⅱ相試験(205.380 試験) ・実施国:ドイツ, オーストリア, ウクライナ ・対象:成人中等症持続型喘息患者 149 例 ・投与群:実薬 3 群, プラセボ(クロスオーバー) ・投与期間:4 期 x4 週間	
	外国第Ⅱ相試験(205.420 試験) ・実施国:チェコ, エストニア, ラトビア, オーストリア, ドイツ ・対象:喘息患者 94 例 ・投与群:実薬 2 群, プラセボ(クロスオーバー) ・投与期間:3 期 x4 週間	
	第Ⅱ相試験 ・青少年, 児童, 成人対象:計 7 試験	
第Ⅲ相試験	外国第Ⅲ相試験(205.442 試験) ・実施国:アルゼンチン, オーストリア, インド, イタリア, 韓国等 12 ヶ国 ・対象:成人軽症持続型喘息患者 465 例 ・投与群:実薬 2 群, プラセボ(クロスオーバー) ・投与期間:12 週間	国内長期投与試験(205.464 試験) ・対象:成人中等症から重症持続型喘息患者 285 例 ・投与群:実薬 2 群, プラセボ(クロスオーバー) ・投与期間:52 週間
	国際共同第Ⅲ相試験(205.416 試験) ・実施国:日本, オーストラリア, カナダ, デンマーク, ドイツ, イタリア, オランダ, ロシア, 米国等 14 ヶ国 ・対象:成人重症持続型喘息患者 459 例(日本人 27 例) ・投与群:本薬群, プラセボ ・投与期間:48 週間 ・主要評価:ピーク FEV _{1(0-3h)} , トラフ FEV ₁ , 喘息増悪までの期間	

* 205.416 試験と 205.417 試験、205.418 試験と 205.419 試験の各併合解析も評価資料として提出している。

第 Ⅲ 相 試 験	国際共同第Ⅲ相試験 (205.417 試験) <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本, オーストラリア, カナダ, デンマーク, ドイツ, イタリア, オランダ, ロシア, 米国等 15ヶ国 ・対象: 成人重症持続型喘息患者 453 例(日本人 38 例) ・投与群: 本薬群, プラセボ ・投与期間: 48 週間 ・主要評価: ピーク FEV_{1(0-3h)}, トラフ FEV₁, 喘息増悪までの期間
	国際共同第Ⅲ相試験 (205.418 試験) <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本, ラトビア, ポーランド, ロシア, ブラジル, 中国, インド, 米国等 11ヶ国 ・対象: 成人中等症持続型喘息患者 1,071 例(日本人 122 例) ・投与群: 本薬群, 実薬対照群, プラセボ ・投与期間: 24 週間 ・主要評価: ピーク FEV_{1(0-3h)}, トラフ FEV₁, 喘息管理質問票
	国際共同第Ⅲ相試験 (205.419 試験) <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本, ポーランド, ルーマニア, ブラジル, 中国, コロンビア, インド, 米国等 11ヶ国 ・対象: 成人中等症持続型喘息患者 1,032 例(日本人 118 例) ・投与群: 本薬群, 実薬対照群, プラセボ ・投与期間: 24 週間 ・主要評価: ピーク FEV_{1(0-3h)}, トラフ FEV₁, 喘息管理質問票
略語一覧 FEV ₁ : Forced expiratory volume in one second, 1 秒量, B16-Arg/Arg ホモ接合型: β ₂ アドレナリン受容体 16 位アミノ酸残基がアルギニンホモ接合型	

2.11.2. 国際共同試験の実施目的

本薬(チオトロピウム臭化物水和物)は、長時間作動型の抗コリン作動性気管支拡張薬であり、現在、2 種類のチオトロピウム製剤(スピリーバ)が世界各国で上市されており、国内では両剤とも海外と同様の用法・用量で承認を取得している。前者は、チオトロピウム 18 μg を含有する吸入用カプセル剤であり、吸入用器具である「ハンディヘラー(Tio HH)」を用いて吸入する。一方、後者はチオトロピウム吸入液を充填したカードリッジと、その吸入液をソフトミスト化して噴霧する携帯型の吸入用器具「レスピマット(Tio R5)」を組み合わせた製剤であり、1 日 1 回 5 μg を投与する。今回、日本人喘息患者における至適用量を検討した試験が実施されていないが、日本人 COPD 患者を対象とした Tio R5 と Tio HH の比較試験で海外臨床試験と同様の反応性が得られていること、日本人での Tio R5 の安全性は許容できると考えられたことから、チオトロピウムの有効性及び安全性の国内外の類似性は喘息患者を対象とした開発計画にも適用可能であるとされ、先行する国際共同試験に参加した。

2.11.3. 国内外の薬物動態の比較

機構は、日本人及び外国人喘息患者を対象とした 205.416/417 試験、205.418/419 試験における単回又は反復吸入投与したときの薬物動態を検討した結果を踏まえ、両者に明らかな違いは認められないと判断した。

2.11.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、喘息患者におけるチオトロピウムの薬物動態は、検討した内因性因子と外因性因子

のいずれによる影響も受けなかったとしている。

2.11.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

国際共同治験において全集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子は、前治療薬、性別、体重、喫煙歴のある患者の割合等であった。これら因子に加え、年齢、BMI、喫煙状況、喘息罹患期間、%FEV₁)について部分集団解析を実施した結果、本薬群とプラセボ群との群間差の傾向は各部分集団でおおむね一致しており、個々の試験における部分集団解析結果でも同様の傾向が認められた。以上より、全集団と日本人部分集団で異なる傾向が認められた背景因子が本薬の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと判断された。

2.12. エフラロクトグ アルファ(遺伝子組換え)

(血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制)

2.12.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・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、海外 1 試験、参考資料として国際共同治験 1 試験、海外 1 試験で、合計被験者数 386 例(日本人 27 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 315 例で、日本人は 27 例(8.6%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 II 相試験	<p>第 I / II a 相試験(998HA101 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, イスラエル, 香港 ・対象:治療歴を有する重症血友病 A 患者 ・症例数:19 例 ・投与群:2 群 (25IU/kg 対象薬+25 IU/kg 本薬 or 65 IU/kg 対象薬+65 IU/kg 本薬) 	
第 III 相試験・長期投与試験	<p>国際共同第 III 相試験(997HA301 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:19 ヶ国(オーストリア, ベルギー, フランス, ドイツ, イタリア, スペイン, スウェーデン, スイス, 英国, カナダ, 米国, オーストラリア, ブラジル, 香港, インド, イスラエル, 日本, ニュージーランド, 南アフリカ) ・対象:治療歴を有する重症血友病 A 患者 ・症例数:165 例(日本人 14 例) ・投与群:本薬 3 群 ・投与期間:28~52 週間 ・主要評価:身体所見, バイタルサイン, 有害事象, インヒビター(中和抗体)の発生頻度, 出血エピソード, 主要 PK 	
	<p>小児試験(8HA02PED 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:英国, アイルランド, ポーランド, オランダ, 米国, オーストラリア, 香港, 南アフリカ ・対象:治療歴を有する小児重症血友病 A 患者 ・症例数:52 例 ・投与群:本薬 1 群 投与期間:約 30 週間 	
	<p>長期継続試験(8HA01EXT 試験):997HA301 試験及び 8HA02PED 試験からの移行</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:19 ヶ国(オーストリア, ベルギー, フランス, ドイツ, イタリア, スペイン, スウェーデン, スイス, 英国, カナダ, 米国, オーストラリア, ブラジル, 香港, インド, イスラエル, 日本, ニュージーランド, 南アフリカ) ・対象:997HA301 試験, 8HA02PED 試験, 又は他の第 III 相試験完了患者 ・症例数:150 例(日本人 13 例) ・投与期間:約 4 年間又は各参加国において承認が得られるまで ・主要評価:インヒビター(中和抗体)の発生頻度 	

2.12.2. 国際共同治験の実施目的

既存のヒト血漿由来血液凝固第 VIII 因子(以下、FVIII)製剤に代わる FVIII 欠乏症における出血傾向の抑制の適応取得を目的として国際共同治験を実施した。

国際共同治験の実施に際しては、各国の規制当局から得た助言を、有効性主要評価項目の選択、インヒビター発生リスク評価、申請データとして必要な大手術の件数及び薬物動態評価などの治験デザインに反映させた。さらに、米国医薬食品局からの助言に従い治験の規模を設定し、インヒビター発生率の 95%信頼区間の上限が 6.8%未満であった場合に許容できないインヒビター発生率ではなかったと判断することとし、日本を含む 19 ヶ国が参加した。

なお、2014 年 10 月時点において、米国、カナダ、オーストラリアにて承認され、欧州及び米国では希少疾病用医薬品の指定を受けている。

2.12.3. 国内外での薬物動態の比較

997HA301 試験で日本人被験者と外国人被験者との比較を行った結果、FVIII 上昇値は日本人被験者で低かったが、その他の薬物動態パラメータは同程度の値であった。

日本人被験者の FVIII 上昇値の幾何平均値(1.68)が外国人被験者(2.22)に比べて低値を示した原因については体重との関連性を報告しており、日本人被験者の体重及び BMI の平均値(56.9 kg 及び 19.8)は外国人被験者の平均値(78.2 kg 及び 25.5)に比べて低かったことが、FVIII 上昇値の差異の原因と考えられると説明されている。なお、当該結果は日本人特有のものではなく、他の FVIII 製剤においても同様に、痩せた被験者では FVIII 上昇値が低いことが報告されていることが記述されている。

2.12.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は、本薬が内因性 FVIII と同様、トロンビンによる活性化を受けて活性化 FVIII となること、並びに、血友病 A 患者を含む FVIII 欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、止血及び出血傾向の抑制の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因については、国内外の差異は小さいと考えられると判断している。

2.12.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

国際共同第Ⅲ相試験(997HA301試験)で得られた結果から、全集団と日本人集団での有効性の一貫性について、申請者は以下のように説明している。

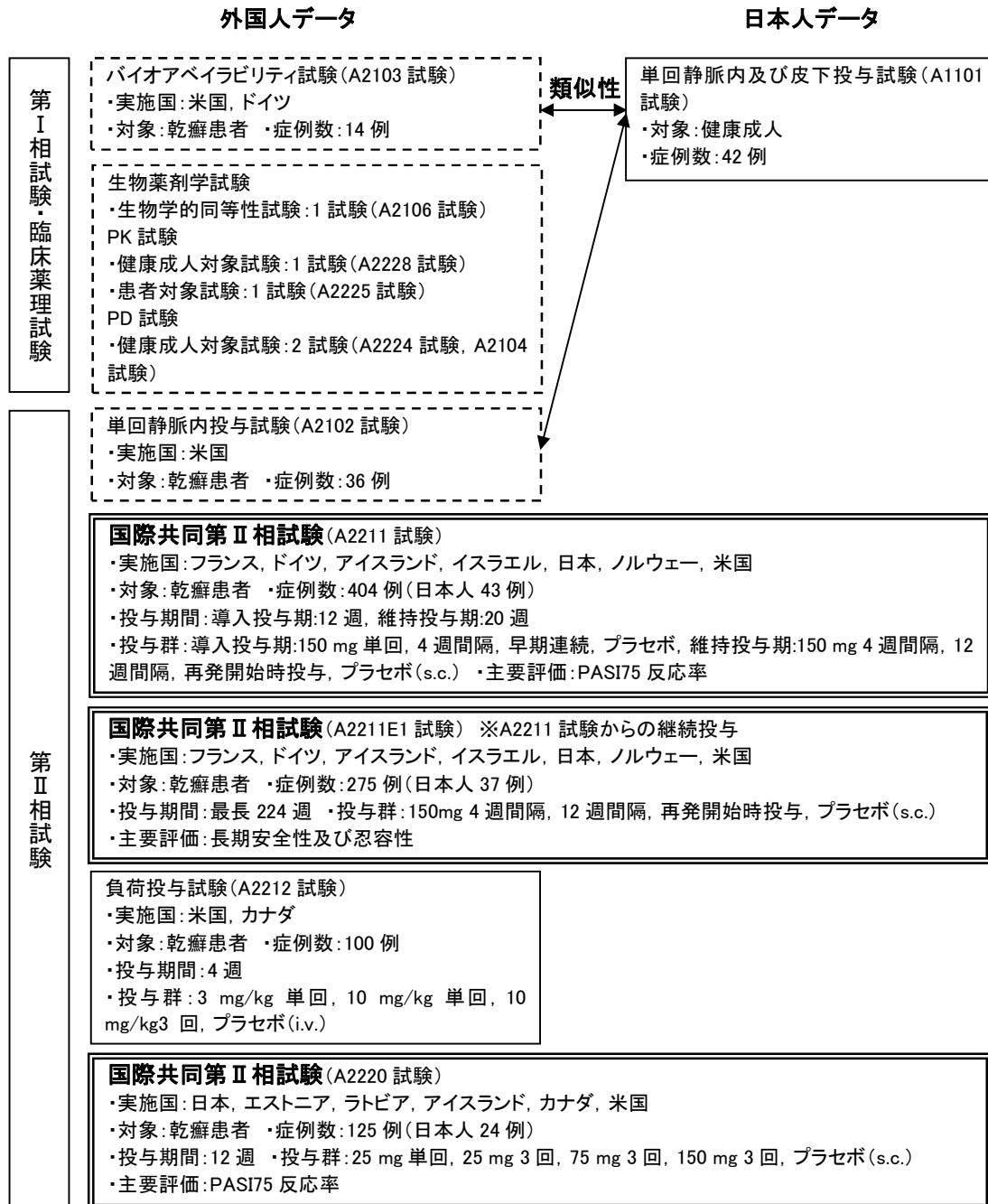
本薬の初回投与に対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合、初回投与で止血が達成された出血エピソードの割合は、いずれも全集団と日本人集団で同程度であったことから、全集団と日本人集団で、本薬の止血効果に大きな差異はないものとする。また、年間出血エピソード回数については、日本人被験者数は限られているものの、定期的に投与されている群(2群)はいずれも急性出血時投与群(1群)と比べて低い値となっており、定期的な投与による年間出血エピソード回数の低減効果についても全集団と日本人集団の結果に矛盾はないと考える。

2.13. セクキヌマブ(遺伝子組換え)

(既存治療で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾癬)

2.13.1. データパッケージ概略図(□: 評価資料、 ▨: 参考資料、 ◻: 国際共同治験・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 8 試験、国内 1 試験、海外 7 試験、参考資料として海外 8 試験で、合計被験者数 6,875 例(日本人 421 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 4,010 例で、日本人は 379 例(9%)だった。



第Ⅱ相試験	<p>PsA に対する PoC 試験 (A2206 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: ドイツ, オランダ, 英国 ・対象: PsA 患者 ・症例数: 42 例 ・投与期間: 3 週 ・投与群: 10 mg/kg, プラセボ (i.v.)
	<p>PoC 試験からの継続投与試験 (A2206E1 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: ドイツ, オランダ, 英国 ・対象: PsA 患者 ・症例数 28 例 ・投与期間: 最長 52 週
	<p>比較対照試験: 1 試験 (A2204 試験)</p>
第Ⅲ相試験・長期投与試験	<p>国際共同第Ⅲ相試験 (A2302 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: アルゼンチン, カナダ, コロンビア, エストニア, アイスランド, イスラエル, 日本, ラトビア, リトアニア, メキシコ, 台湾, 米国 ・対象: 乾癬患者 ・症例数: 738 例 (日本人 87 例) ・投与期間: 12 週 + 40 週 ・投与群: 150, 300 mg, プラセボ (s.c.) ・主要評価: PASI75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率
	<p>プラセボ及びエタネルセプト対照比較試験 (A2303 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: アルゼンチン, オーストラリア, カナダ, フランス, ドイツ, インド, イタリア, 韓国, スペイン, 英国, 米国, エジプト等 計 23 ヶ国 ・対象: 乾癬患者 ・症例数: 1,306 例 ・投与期間: 12 週 + 40 週 ・投与群: 150, 300mg, エタネルセプト, プラセボ (s.c.) ・主要評価: PASI75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率
	<p>プラセボ対照比較試験 (A2308 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: カナダ, エストニア, フランス, ドイツ, 米国 ・対象: 乾癬患者 ・症例数: 177 例 ・投与期間: 12 週 + 40 週 ・投与群: 150, 300mg (PFS 製剤), プラセボ (s.c.) ・主要評価: PASI75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率
	<p>プラセボ対照比較試験 (A2309 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: カナダ, エストニア, フランス, ドイツ, 米国 ・対象: 乾癬患者 ・症例数: 182 例 ・投与期間: 12 週 + 40 週 ・投与群: 150, 300 mg (オートインジェクター製剤), プラセボ (s.c.) ・主要評価: PASI75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率
	<p>国際共同第Ⅲ相試験 (A2302E1 試験) ※A2302 試験、A2303 試験からの継続投与</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: アルゼンチン, オーストラリア, カナダ, コロンビア, エストニア, アイスランド, イスラエル, 日本, ラトビア, リトアニア, 韓国, 台湾, 英国, 米国等 計 26 ヶ国 ・対象: 乾癬患者 ・症例数: 825 例 (日本人 70 例) ・投与期間: 208 週 ・投与群: 150, 300 mg, プラセボ (s.c.) ・主要評価: PASI75 反応の累積消失率
	<p>PsA に対するプラセボ対照比較試験 (F2306 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: アルゼンチン, オーストラリア, ブラジル, カナダ, ドイツ, イタリア, タイ, 英国, 米国等 19 ヶ国 ・対象: PsA 患者 ・症例数: 606 例 ・投与期間: 104 週 ・投与群: 75, 150 mg, プラセボ (s.c.) ・主要評価: ACR20 反応率

第Ⅲ相試験・長期投与試験	国際共同第Ⅲ相試験 (A2304 試験) ・実施国: オーストリア, ブルガリア, カナダ, チェコ, フランス, ドイツ, インド, イタリア, 日本, ポーランド, シンガポール, スロバキア, スイス, 英国, 米国, ベトナム ・対象: 乾癬患者 ・症例数: 966 例 (日本人 62 例) ・投与期間: 12 週 + 40 週 ・投与群: 150 mg 4 週間隔, 150 mg 再発開始時, 300 mg 4 週間隔, 300 mg 再発開始時 (s.c.) ・主要評価: PASI75 反応率
	国際共同第Ⅲ相試験 (A2307 試験) ・実施国: オーストリア, カナダ, ドイツ, フランス, インド, 日本, スロバキア, 米国 ・対象: 乾癬患者 (A2304 での 12 週時 PASI 部分反応例) ・症例数: 43 例 (日本人 5 例) ・投与期間: 8 週 + 32 週 ・投与群: 10 mg/kg (i.v.), 300 mg (s.c.) ・主要評価: PASI75 反応率及び IGA スコアの 0 又は 1 への改善率
	国際共同第Ⅲ相試験 (A2304E1 試験) ※A2304 試験、A2307 試験からの継続投与 ・実施国: オーストリア, ブルガリア, カナダ, チェコ, フランス, ドイツ, イタリア, 日本, ポーランド, シンガポール, スロバキア, スイス, 英国, 米国, ベトナム ・対象: 乾癬患者 ・症例数: 634 例 (日本人 51 例) ・投与期間: 208 週 ・投与群: 150, 300 mg (s.c.) ・主要評価: 長期安全性及び忍容性
略語一覧 s.c.: 皮下投与, i.v.: 静脈内投与, PsA: 関節症性乾癬, PoC: proof-of-concept, PFS: プレフィルドシリンジ, PASI: psoriasis area and severity index, IGA: investigator's global assessment, ACR: 米国リウマチ学会	

2.13.2. 国際共同治験の実施目的

日本人健康被験者を対象とした試験 (A1101 試験) 及び外国人乾癬患者を対象とした試験 (A2102 試験、及び A2103 試験) の結果、日本人と外国人でセクキヌマブの安全性及び薬物動態プロファイルに大きな差はみられなかったこと、並びに乾癬の病態、症状、及び治療体系に国内外で違いはみられないと考えられたことから、日本は第Ⅱ相試験から国際共同治験に参画した。日本人被験者が含まれた 2 つの第Ⅱ相試験 (A2211 試験、A2220 試験) の中間解析の結果、セクキヌマブの有効性及び安全性は日本人と外国人で同様であったことから、世界同時申請を目指し、国際共同第Ⅲ相試験の 5 試験 (A2302 試験、A2304 試験、A2307 試験、A2302E1 試験、A2304E1 試験) に参加した。

2.13.3. 国内外での薬物動態の比較

健康成人を対象とした第Ⅰ相試験 (A1101、A2104 及び A2106 試験) 成績より、本薬を単回静脈内又は皮下投与したときの薬物動態は日本人と外国人でほぼ同程度であった。日本人及び外国人乾癬患者を対象とした第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (A2220、A2211、A2211E1、A2302 及び A2304 試験) 成績より、日本人乾癬患者に本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値は、外国人乾癬患者とほぼ同程度であった。また、PPK により推定された体重補正した CL を民族別に比較したところ、日本人乾癬患者における CL の中央値 (0.21 L/day) は PPK 解析で推定された典型的な外国人乾癬患者における CL (0.19 L/day) と比較して約 10% 高かったが、分布は非アジア人 (日本人及び台湾人以外) と類似しており、明らかな民族差は認められなかった。以上より、本薬の薬物動態に本質的な民族差は示されなかった。

2.13.4. 内因性・外因性民族的要因

乾癬の病態、症状等に大きな民族差はないと考えられ、また乾癬の診断、治療目標、治療体系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かった。また、前項の通り、本薬の薬物動態に民族差は認められていない。

2.13.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

国際共同治験として実施された第Ⅱ相試験において、本薬の有効性及び安全性成績は全集団と日本人部分集団で類似していたことから、局面型皮疹に対する有効性を検討する国際共同第Ⅲ相試験(A2302試験)に日本が参画可能とした。

1) 有効性

尋常性乾癬及び関節症性乾癬の局面型皮疹に対する有効性について、A2302試験において、全集団における成績と日本人部分集団における成績との一貫性が確認されたことから、当該試験成績に基づき日本人尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者の局面型皮疹に対する本薬の有効性は期待できた。

関節症性乾癬の関節症状に対する有効性について、A2302及びA2304試験において、少数例での評価ではあるものの、関節症状の改善傾向が認められた。ただし、日本人関節症性乾癬患者の成績は非常に限られていることから、製造販売後調査等において関節症状に対する本薬の有効性について、さらに検討する必要があると考える。

2) 安全性

併合したデータより、日本人部分集団では全集団と比較して有害事象発現率がやや高い傾向が認められ、鼻咽頭炎等の発現率が高かったことによるものと考えられたが、認められた事象の種類は全集団と類似していたこと、有害事象の大部分は軽度又は中等度であったことから、日本人乾癬患者において特に懸念される安全性上の問題はない。

2.14. エンパグリフロジン

(2 型糖尿病)

2.14.1. データパッケージ概略図(□ 評価資料、 ▨ 参考資料、 ◻ 国際共同治験・アジア治験)

臨床データパッケージは、評価資料として国内第 I 相 2 試験、海外第 I 相 23 試験、国内第 II 相用量設定及び長期安全性試験、国際共同治験(単独療法)及びその延長試験である国際共同治験としての第 III 相延長長期試験、国内第 III 相長期投与試験(併用療法)、腎機能障害を伴う外国人 2 型糖尿病患者を対象とした第 III 相試験で構成されている。その他、参考資料として海外 15 試験が提出されている。合計被験者数は 1,7347 例(日本人 2,114 例)で、国際共同治験の被験者数は合計 866 例で、日本人は 170 例(19.6%)だった(延長長期試験は複数試験からの移行のため除く)。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	海外第 I 相 21 試験 ・単回, 反復, BA, ADME, 腎機能障害, 肝機能障害, 食事の影響, 各種薬剤との薬物相互作用	単回投与試験(1245.5 試験) ・症例数:48 例 ・用量:1~100 mg ・漸増投与試験
	海外 PD 2 試験 ・QT/QTc(1245.16 試験) ・2 型糖尿病患者を対象とした PK/PD(1245.4 試験)	腎機能障害試験(1245.53 試験) ・対象:2 型糖尿病患者 ・症例数:32 例 ・用量:25 mg 単回
第 II 相試験・長期試験	海外第 I 相 6 試験 海外第 II 相 7 試験	PK/PD 試験(1245.15 試験) ・対象:2 型糖尿病患者(併用療法) ・症例数:100 例 ・投与群/期間:1, 5, 10, 25 mg/4 週
		用量検討及び長期安全性試験(1245.38 試験) ・対象:2 型糖尿病患者(単剤療法) ・症例数:547 例 ・投与群/期間:5, 10, 25, 50 mg, プラセボ/12 週+40 週
第 III 相試験・長期試験	海外第 III 相 2 試験(1245.19 試験, 1245.23 試験)	長期安全性試験(1245.52 試験) ・対象:2 型糖尿病患者(併用療法) ・症例数:1160 例 ・投与群/期間:10, 25 mg/52 週
	第 III 相試験(1245.36 試験) ・実施国:米国, 英国, 香港, インド他計 15 ヶ国 ・対象:腎機能障害を有する 2 型糖尿病患者 ・症例数:741 例 ・投与群/期間:10, 25 mg, プラセボ/52 週 ・主要評価項目:投与 24 週後の HbA _{1c} のベースライン値からの変化量	
	国際共同第 III 相試験(1245.20 試験) ・実施国:ベルギー, カナダ, 中国, ドイツ, インド, アイルランド, 日本, スイス, 米国, 計 9 ヶ国 ・対象:2 型糖尿病患者(単剤療法) ・症例数:866 例(日本人 170 例) ・投与群/期間:10, 25 mg, プラセボ/24 週 ・主要評価項目:投与 24 週後の HbA _{1c} のベースライン値からの変化量	
	国際共同第 III 相延長長期試験(1245.31 試験)(1245.19, 1245.20, 1245.23 試験から継続) ・実施国:日本, 中国, インド, 韓国, ベルギー, フランス, カナダ, 米国, その他計 20 ヶ国 ・症例数:1,828 例(日本人 137 例 ※1245.20 試験からの移行として) ・投与群/期間:10, 25 mg, プラセボ/76 週(先行 3 試験(1245.19, 1245.20, 1245.23 試験)を含む) ・主要評価項目:主目的は安全性	

2.14.2. 国際共同治験の実施目的

日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験で薬物動態の線形性と外国人健康成人との間に大きな差がないことを確認した。欧米人 2 型糖尿病患者に本薬を単回投与した時の薬物動態は欧米人健康成人と大きな差はなく、さらに欧米人 2 型糖尿病患者に反復投与した時の薬物動態は単回投与後の薬物動態から予想される範囲であった。このことから日本人反復投与後の薬物動態も日本人健康成人での単回投与から予測できる範囲と推定され、機構相談を経て日本人健康被験者での反復投与は実施せず 2 型糖尿病患者を対象とした前期第 II 相試験を実施した。また、この結果と外国人 2 型糖尿病患者の結果から、薬物動態及び薬力学的作用に人種差がないと判断できたため国際共同治験を実施した。

2.14.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人及び外国人健康成人を対象とした単回投与試験の結果から日本人では白人と比較して $AUC_{0-\infty}$ が 1.38~1.61 倍、 C_{max} が 1.19~1.68 倍高かった。また、この傾向は 2 型糖尿病患者を対象とした反復投与試験においても同様であった。この差は日本人と外国人の体重差が 1 つの要因であると考えられた。PPK 解析によって体格等の背景因子で補正した時の日本人と白人の $AUC_{\tau,SS}$ の変化は 7.15%増加する程度と推定されていること、PK/PD 解析において白人と日本人の PD パラメータは同程度であり、人種差の影響は認められなかったことから、本薬の薬物動態及び薬力学的作用には国内外で大きな差はないと説明され、機構もこれを了承した。

2.14.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因として、2 型糖尿病の病態に関しては、欧米人ではインスリン抵抗性が、日本人ではインスリン分泌低下が主に関与すると考えられているが、国際共同第 III 相試験の結果、ベースラインにおけるインスリン抵抗性及びインスリン分泌能の指標は、本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

外因性民族的要因としては、2 型糖尿病の診断基準、治療目的、治療方法、臨床試験の実施方法及び臨床試験の規制に日本と参加各国で大きな違いはないと考えられた。機構は国際共同治験に参加した各国と日本において、食事習慣に違いがあると考えられること、被験者背景に違いが認められること、本薬の薬物動態及び薬力学的作用について体重による影響が認められていることから、内因性及び外因性民族的要因が臨床的有効性及び安全性に及ぼす影響を検討した(2.14.5.全集団/日本人集団の一貫性評価の項を参照)。

2.14.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

主要評価項目である糖化ヘモグロビン(以下、HbA1c)変化量について、全集団において本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証されていること、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されていること、同一のサブグループにおける日本人集団と全集団の HbA1c 変化量の結果について臨床的に問題となるような違いはなかったことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな離れは認められず、一貫性が見られていると判断された。また、安全性において、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ような安全性上の違い

はなく、日本人に特有の安全性上の懸念はみられていないと判断された。

2.15. ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)

(骨髄異形成症候群に伴う貧血)

2.15.1. データパッケージ概略図(: 評価資料、 : 参考資料、 : 国際共同治験・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、海外1試験で、合計被験者数 258 例(日本人 31 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 51 例で、日本人は 31 例(60%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅱ相試験	国際共同第Ⅱ相試験 (KRN321-401 試験) <ul style="list-style-type: none">・実施国: 日本, 韓国・対象: IPSS によるリスク分類の低又は中間-1 リスクに分類された赤血球輸血依存の MDS 患者・症例数: 52 例(日本人 31 例)・投与期間: 48 週間(初期用量評価期: 1-16 週, 継続用量評価期: 17-48 週)・投与群: 60, 120 又は 240 μg を週 1 回又は 2 週に 1 回反復皮下投与・主要評価: 初期用量評価期における赤血球マイナー反応以上が認められた被験者の割合	
	海外第Ⅱ相試験 (20030207 試験) <ul style="list-style-type: none">・対象: IPSS によるリスク分類の低又は中間-1 リスクに分類された不応性貧血、鉄芽性不応性貧血又は芽球増加を伴う不応性貧血の MDS 患者・症例数: 206 例・投与群: 500 μg を 3 週に 1 回皮下投与・投与期間: 52 週間・主要評価: 治験薬投与開始後 13 週間に赤血球反応を示した被験者の割合	
	海外公表論文 16 報	
略語一覧 IPSS: International prognostic scoring system, MDS: 骨髄異形成症候群		

2.15.2. 国際共同治験の実施目的

日本人 MDS 患者における推奨用量を検討する目的で計画したが、国内のみで必要な患者数の確保は困難であると考えられることから、韓国を含めた国際共同治験として実施することとした。

2.15.3. 国内外での薬物動態の比較

KRN321-401 試験において、日本人と韓国人との間で本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} に明確な差異は認められなかった。また、欧米人 MDS 患者における本薬の薬物動態は検討されていないものの、日本人慢性腎臓病(以下、CKD)患者を対象とした KRN321-SC/00-A02 試験及び欧米人 CKD 患者を対象とした海外臨床試験で得られた薬物動態パラメータを比較した結果、日本人と欧米人の CKD 患者との間で明確な差異は認められなかった。これらのことから、MDS 患者における本薬の薬物動態に明確な国内外差はないと申請者は説明し、機構も受入可能と判断した。

2.15.4. 内因性・外因性民族的要因

MDS 診療基準、治療ガイドライン、治療効果判定基準、赤血球輸血基準、本薬の薬物動態を確認した。赤血球輸血基準を反映していると考えられるベースライン Hb 濃度のみ国内外で差異が認められた。海外公表論文のデータを用いる際は、赤血球輸血基準の違いが有効性に及ぼす影響を考慮する必要があるが、日本人 MDS 患者におけるリスク・ベネフィットの評価において、外国データを利用することは可能と申請者は考えた。特にこの考えに対して、機構の判断は記載なし。

2.15.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

特に記載なし。

2.16. エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え)

(ムコ多糖症 IVA 型)

2.16.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・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、海外 1 試験で、参考資料は海外 3 試験、合計被験者数 427 例(日本人 12 例)で構成されている。国際共同治験(MOR-004 試験)に参加し、有効性・安全性並びに薬物動態につき評価した。MOR-004 試験の被験者数は合計 177 例で、日本人は 6 例(3.4%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I / II 相試験	第 I / II 相試験 (MOR-002 試験) ・実施国: 英国 ・対象: ムコ多糖症 IVA 型患者 ・症例数: 20 例 ・投与期間: 72~84 週間	
	継続試験 (MOR-100 試験)	
第 II 相試験	第 II 相試験 (2 試験, MOR-007 及び 008 試験)	
第 III 相試験	国際共同第 III 相試験 (MOR-004 試験) ・実施国: アルゼンチン, ブラジル, カナダ, コロンビア, デンマーク, フランス, ドイツ, イタリア, 日本, ポルトガル, カタール, サウジアラビア, 韓国, 台湾, オランダ, 英国, 米国 ・対象: ムコ多糖症 IVA 型患者 ・症例数: 177 例(日本人症例 6 例) ・投与期間: 24 週間 ・主要評価: 第 24 週の 6 分間歩行試験歩行距離のベースラインからの変化量	
	国際共同第 III 相試験の継続試験 (MOR-005 試験) ・実施国: アルゼンチン, ブラジル, カナダ, コロンビア, デンマーク, フランス, ドイツ, イタリア, 日本, ポルトガル, カタール, サウジアラビア, 韓国, 台湾, オランダ, ノルウェー, トルコ, 英国, 米国 ・対象: ムコ多糖症 IVA 型患者 ・症例数: 173 例(日本人症例 6 例) ・投与期間: パート 1, 12 週間, パート 2, 12 週間	

2.16.2. 国際共同治験の実施目的

申請者は、医薬品第Ⅱ相試験終了時相談を行い、機構は申請者が提案した臨床データパッケージを受け入れた。ムコ多糖症 IVA 型の希少性及び重篤性等を勘案し、計画された症例数での日本人被験者の MOR-004 試験への参加は受け入れ可能とされた。

2.16.3. 国内外での薬物動態の比較

機構は、MOR-004 試験における日本人被験者数はいずれの投与群においても極めて少数であることから、日本人と外国人との薬物動態の差異について明確に結論付けることは困難であると考えられるものの、第 22 週では、曝露量が低値を示した日本人被験者 1 例を除いて、日本人と外国人の曝露量に顕著な差異は認められないことから、定常状態の薬物動態は日本人と外国人で概ね類似しているとの申請者の見解に大きな問題はないと考えた。

2.16.4. 内因性・外因性民族的要因

国内と海外において診断方法に違いはなく、初期徴候及び初期症状は患者によって大きく異なり、単独又は複合して発現する等様々とされているが、国内外での違いは報告されていない。

2.16.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、日本人が参加した MOR-004 試験と MOR-005 試験について、日本人症例数は 6 例と少なく、プラセボ群に組み入れられていないことから、全集団において本薬の有効性を検討することとし、日本人被験者の有効性については個別症例ごとに検討することとした。

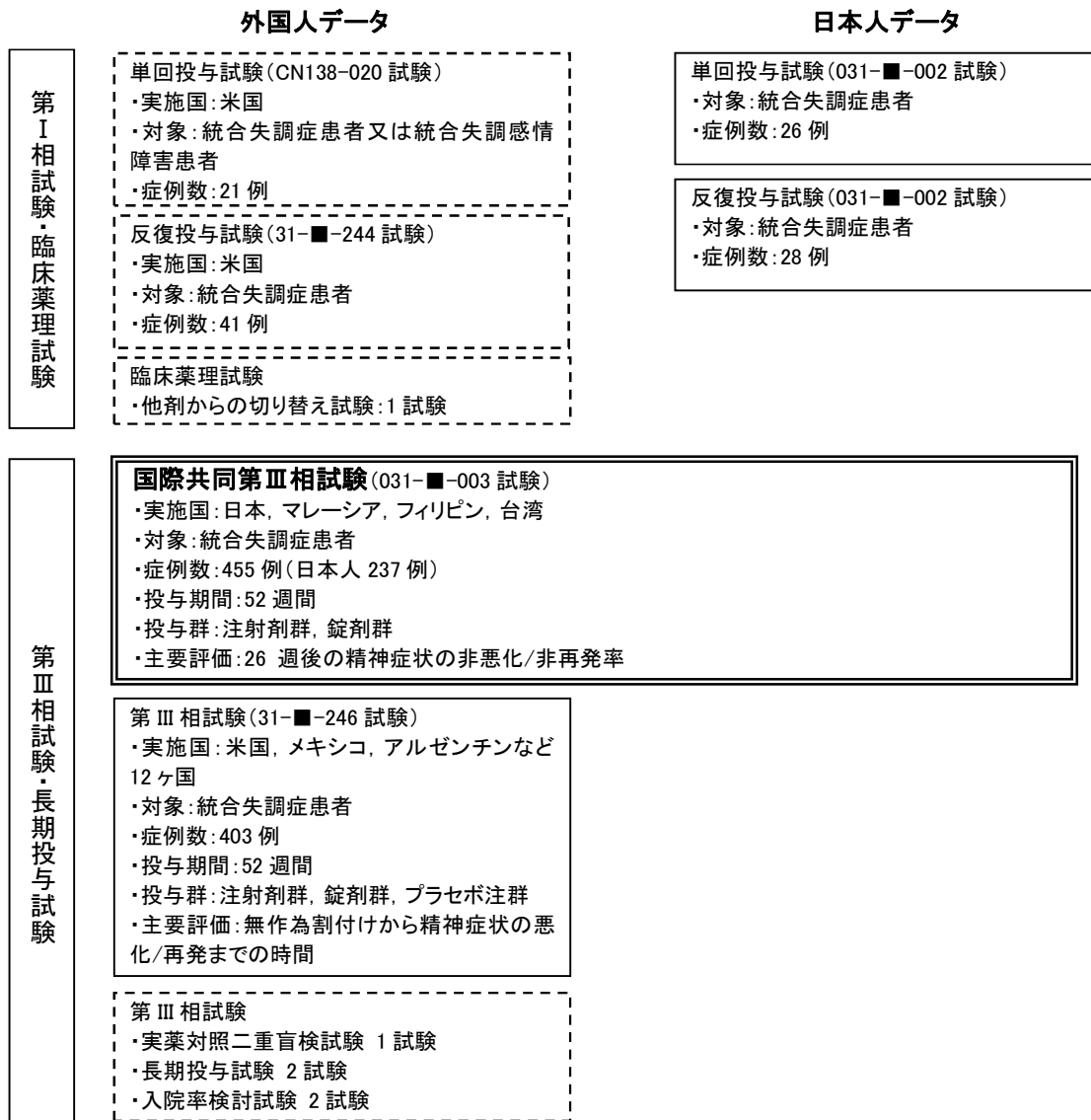
その結果、日本人患者も含めた国際共同第Ⅲ相試験において、主要評価項目とされた全集団における第 24 週の 6 分間歩行試験歩行距離のベースラインからの変化量は、本薬毎週投与群においてプラセボ群に対する優越性が認められていた。日本人の被験者においても本薬毎週投与群で改善傾向が認められていた。また、長期投与時の有効性についても効果の持続が示されていた。以上を踏まえると、機構は、本薬のムコ多糖症 IVA 型に対する有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと考えた。

2.17. アリピプラゾール水和物

(統合失調症)

2.17.1. データパッケージ概略図(□評価資料、 ▨参考資料、 ■国際共同治験・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 8 試験で、合計被験者数 3,404 例(日本人 291 例)で構成されている。海外臨床第 I 相試験で薬物動態の類似性を比較し、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合計 455 例で、日本人は 237 例(52.1%)だった。



2.17.2. 国際共同治験の実施目的

統合失調症の治療においては、長期にわたり安定的な薬物治療を行う事がアドヒアランスの維持に大きな意味があることを踏まえ、本薬の開発に着手した。本薬の臨床試験を海外において開始し、国内においても同様に、日本人における薬物動態を確認するため、単回投与試験を開始した。その後、検証試験の実施に先立ち医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を行った。検証試験は、多くの症例数が必要であることから国際共同治験として計画した。

2.17.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人及び外国人統合失調症患者を対象に実施された本薬の単回投与試験では、日本人において C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が高値を示した症例が 1 例ずつ認められたものの、他の被験者については国内外における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の範囲は同様であった。また、日本人を含む PPK においては、本薬の一次吸収速度定数、全身クリアランス及び分布容積に対する民族の影響が認められ、外国人の C_{max} 及び $C_{max, ss}$ は日本人と比較して約 1.6~1.9 倍であったものの、日本人と外国人で安全性に大きな差異はなく臨床的に問題となる差ではないと考えられた。以上を踏まえ、日本人及び外国人に本薬を投与したときの薬物動態に顕著な差はなく、国内外で同様の用法・用量を設定することに大きな問題はないと考えた。

2.17.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性要因

- 1) 本薬は主に CYP3A4 及び CYP2D6 により代謝される。CYP3A4 については酵素活性に大きな影響を及ぼす遺伝多型については明確になっていない。
- 2) CYP2D6 の代謝型に関する報告を基に代謝型の民族差を検討したところ、アジア民族間で代謝型の頻度に大きな差異はない。

外因性要因

- 1) 各地域（日本、マレーシア、フィリピン及び台湾）では、統合失調症の診断基準として DSM-IV-TR 及び ICD-10 が普及しており同一の基準に基づいて診断が行われている。
- 2) 統合失調症に対しては非定型抗精神病薬による治療が広く行われている。
- 3) 国際共同第Ⅲ相試験の開始前に、治験責任医師及び治験分担医師に対して症状評価尺度（PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale)、DIEPSS (Drug-induced Extrapyrimal Symptoms) 及び C-SSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale)）に関する講習を行い、評価の統一性を図った。

以上より、統合失調症に対する治療環境にアジア地域間で大きな差異はないと考えられた。

2.17.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

国際共同第Ⅲ相試験アジア治験における地域別の Kaplan-Meier 法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率において、国内における本薬群の錠剤群に対する群間差とその 95% 信頼区間は、全体と同様の傾向が認められた。マレーシア及びフィリピンでは錠剤群と比較して本薬群で非悪化/非再発率が低い傾向が認められた。また、アジア治験における PANSS 合計スコアの

変化量において、フィリピン及び台湾では本薬群と比較して錠剤群で有効性が高い傾向が認められた。しかしながら、地域間で評価例数に偏りがあり結果の解釈には限界があると考え、カプラン・マイヤー法による投与 26 週後の精神症状の非悪化/非再発率はいずれの地域でも 90%以上と高い値を示していることから、地域間で本薬の有効性に大きな差異はないと考える。

二重盲検期における有害事象の地域別の発現割合において、重症度が高度の有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合は地域間で大きな差異は認められなかった。一方で、日本において鼻咽頭炎が、台湾において注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹が他地域と比較して多く発現する傾向が認められたものの、これらの事象はいずれも軽度又は中等度で投与継続が可能であった。以上より、地域間で本薬の安全性プロファイルに大きな差異はないと考えた。

2.18. ガドブトロール

(磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯体部・四肢造影)

2.18.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、▨:参考資料、■:国際共同治験・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3試験、海外8試験、参考資料として国際共同治験1試験、国内1試験、海外8試験の合計被験者数4,511例(日本人688例)で構成されている。国内外の第I相5試験(310865、93016、97113、307362及び92001試験)で薬物動態の類似性を比較し、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合計765例で、日本人は229例(29.9%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第I相試験・臨床薬理試験	TQT試験(307362試験) ・対象:健康成人男女 ・実施国:米国・症例数:64例 ・用量:0.1, 0.3, 0.5mmol/kg ・プラセボ及び陽性(モキシフロキサシン)対照二重盲検 ・5期クロスオーバー	PK試験(310865試験) ・対象:健康成人男性・症例数:40例 ・用量:0.1, 0.2, 0.3, 0.1+0.1mmol/kg ・用法:単回及び2回投与 ・プラセボ対照単盲検
	臨床薬理試験 ・健康成人のPK:2試験 ・非高齢及び高齢の健康男女のPK:1試験	PK試験(93016試験) ・対象:健康成人 ・症例数:32例
第II相試験	用量比較試験(308200試験) ・対象:脳・脊髄病変患者・実施国:米国, 南米 ・症例数:229例・用法用量:0.03, 0.1, 0.3mmol/kg, 単回, ・実薬(ガドベルセタミド)対照二重盲検	第II/III相単盲検試験(310864試験) ・対象:転移性脳腫瘍患者 ・症例数:164例 ・用量:0.1, 0.3mmol/kg ・実薬(ガドテリドール)対照クロスオーバー, ・主要評価:検出病変個数
第III相試験・長期投与試験	第III相非盲検試験(95062試験)・対象:透析患者, 慢性腎機能障害患者・実施国:ドイツ・症例数:32例	
	国際共同脳幹部・四肢実薬対照第III相試験(13297試験) ・実施国:日本, 中国, 韓国・症例数:363例(日本人120例)・対象:躯体部・四肢病変患者 ・実薬(ガドペンテ酸メグルミン)対照単盲検・用法用量:0.1mmol/kg, 単回 ・主要評価:非造影画像と本剤造影画像の組み合わせの, 非造影画像と対照薬造影画像の組み合わせに対する造影効果, 辺縁明瞭度, 内部構造の非劣性	
	第III相非盲検試験(310788試験)・対象:小児・若年患者・実施国:EU, カナダ・症例数:138例	第III相非盲検試験(16260試験) ・対象:脳・脊髄病変患者 ・症例数:223例 ・主要評価:検出病変個数(非造影画像との非劣性), 造影効果, 辺縁明瞭度, 内部構造(非造影画像との優越性)
	第III相非盲検試験(310124試験)・対象:脳・脊髄病変患者・実施国:米国, アジア, 南米・症例数:343例	
	第III相単盲検試験(304561試験)・対象:腎病変患者・実施国:EU・症例数:466例	
	第III相非盲検試験(97099試験)・対象:脳幹部血管病変患者・実施国:EU・症例数:179例	
	第III相非盲検試験(91759試験)・対象:腎動脈病変患者・実施国:米国, EU, アジア, 南米・症例数:315例	
第III相試験 ・乳癌:2試験・脳幹部:1試験・脳脊髄病変:1試験		
国際共同脳・脊髄実薬対照第III相試験(310123試験) ・実施国:米国, ドイツ, 日本, オーストラリア, オーストリア, コロンビア, スイス ・対象:脳・脊髄病変患者・症例数:402例(日本人109例)・実薬対照二重盲検・クロスオーバー		

2.18.2. 国際共同治験の実施目的

本薬はドイツ Schering 社 (現 Bayer HealthCare 社) により合成されたガドリニウムキレート化合物である。本薬 1.0 mmol/mL 製剤 (以下、本剤) は、欧州では 1988 年にスイスで「脳・脊髄の MRI における造影」が承認された後、2002 年に「磁気共鳴血管撮影における造影」、2006 年に「良悪性の鑑別診断を必要とする限局性病変を有する又は強く疑う患者における肝又は腎の造影 MRI」、2012 年に「全身における病変の造影 MRI」が追加された。また、2009 年に 7 歳以上、2012 年に 2~6 歳の幼児での使用が認められた。米国では 2011 年に承認後、2013 年に適応追加申請された。2014 年 10 月現在、欧米やアジアを含む 100 ヶ国以上で承認されている。

国内では「磁気共鳴コンピューター断層撮影における脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影」の承認を目指すものの申請に至らず、その後「転移性脳腫瘍を有する又は疑われる患者における造影 MRI」の開発を開始したが、2 度の申請と取り下げを経験している。今回、「磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影: 脳・脊髄造影及び躯幹部・四肢造影」の効能・効果で承認申請し、評価資料として日本、中国、韓国の 13297 試験の成績が提出された。

2.18.3. 国内外での薬物動態の比較

本剤又は本薬 0.5 mmol/mL 製剤を用いた国内外第 I 相 5 試験において、本薬は代謝を受けず、投与 12 時間後までにほぼ完全に尿中排泄されることから、日本人と外国人の間で差は認められなかった。AUC や CL の差は、PPK 解析より体重や年齢の差に起因することが考えられた。

機構は、AUC は日本人で低い傾向を示したものの、初期平均血漿中ガドリニウム濃度は同様で、薬物動態の観点から国内外で同一の用量を設定することは可能と考えた。

2.18.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性・外因性民族的要因について申請者は、以下のように説明した。本薬は速やかに体内に分布し、腎より排泄され、血漿たん白結合率が低く代謝を受けない。また、脳腫瘍あるいは転移性脳腫瘍の正常脳組織に対するコントラストノイズ比について薬力学-用量関係が認められ、国内外の類似性が示されている。診断、治療、MRI 機器や撮像条件も参加国において異なる。したがって、特記すべき差異はないと考えた。機構は申請者同様、内因性・外因性民族的要因について差が認められていないと考えた。

2.18.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、以下のように説明した。本剤群とガドペンテ酸メグルミン群の「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の総スコアの全集団と日本人部分集団の成績は類似しており、「非造影画像」と比較した「非造影画像と造影画像の組み合わせ」の総スコアの向上についても、日本人部分集団と全集団とは類似していた。有害事象の発現割合、重症度にも差はなく、13297 試験において、日本人集団と全集団の有効性及び安全性の成績には一貫性が認められる。機構は、有効性は示されていると結論付けた。

2.19. ラムシルマブ(遺伝子組換え)

(治療切除不能な進行・再発の胃癌)

2.19.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・アジア治験)

臨床データパッケージは、評価資料として、国内第 I 相試験 2 試験、国際共同第 III 相試験 1 試験、並びに海外第 I 相試験 2 試験、第 II 相試験 1 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 7 試験、参考資料として、国内第 I 相試験 2 試験、並びに海外第 II 相試験 9 試験及び第 III 相試験 1 試験の計 12 試験の合計被験者数 2,857 例(日本人 179 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 665 例で、日本人は 140 例(21%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	第 I 相試験 (I4T-IE-JVBM 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 進行固形癌 ・投与群: RAM 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16 mg/kg を 1 週間間隔 ・症例数: 37 例	第 I 相試験 (I4T-IE-JVBI 試験) ・対象: 進行固形癌 ・投与群: RAM 6 若しくは 8 mg/kg を 2 週間間隔又は 10 mg/kg を 3 週間間隔 ・症例数: 15 例
	第 I 相試験 (I4T-IE-JVBN 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 進行固形癌 ・投与群: RAM 6, 8, 10 mg/kg を 2 週間間隔又は 15, 20 mg/kg を 3 週間間隔 ・症例数: 25 例	第 I 相試験 (I4T-IE-JVBW 試験) ・対象: 胃癌* ・投与群: PTX 80 mg/m ² と RAM 8 mg/kg 併用 ・症例数: 6 例 第 I 相試験 2 試験
第 II 相試験	QTc 試験 (I4T-IE-JVBK 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 進行固形癌 ・投与群: RAM 10 mg/kg を 3 週間間隔 ・症例数: 66 例 第 II 相試験 9 試験	
第 III 相試験	国際共同第 III 相試験 (I4T-IE-JVBE/RAINBOW 試験) ・実施国: 日本を含む 27 ヶ国 ・対象: 胃癌* ・症例数: 665 例(日本人 140 例) ・投与群: PTX 80 mg/m ² と併用で、RAM 8 mg/kg 群、プラセボ群 ・主要評価: 全生存期間	
	第 III 相試験 (I4T-IE-JVBD/REGARD 試験) ・実施国: 米国, 他計 29 ヶ国 ・対象: 胃癌* ・症例数: 355 例 ・投与群: RAM 8 mg/kg 群、プラセボ群 ・主要評価: 全生存期間	
	第 III 相試験 (I4T-IE-JVBC 試験) ・実施国: 米国, 他計 21 ヶ国 ・対象: 再発又は遠隔転移を有する乳癌 ・症例数: 1,144 例 ・投与群: DTX 75 mg/m ² と併用で、RAM 10 mg/kg 群、プラセボ群 ・主要評価: 無増悪生存期間	
略語一覧 RAM: ラムシルマブ, PTX: パクリタキセル, DTX: ドセタキセル		

* フツ化ピリミジン系又は白金系抗悪性腫瘍剤に対して増悪が認められた遠隔転移を有する胃又は胃食道接合部腺癌患者

2.19.2. 国際共同試験の実施目的

本薬の臨床活性は開発早期の2つの第I相試験(JVBM試験及びJVBN試験)で見られた。国内では、日本人を対象として、2つの第I相試験(JVBI試験及びJVBN試験)が実施され、胃癌では重要なアンメット・メディカル・ニーズがあることや非臨床データ及び早期の臨床データで本薬の活性が支持されたことから、第III相試験の2試験を含め、本薬を進行胃癌患者に対する治療薬として評価することとした。

最初の海外第III相試験(JVBD/REGARD試験)で、本薬単剤投与の二次化学療法、2番目の国際共同第III相試験(JVBE/RAINBOW試験)で、本薬とパクリタキセルの併用投与の二次化学療法で、胃又は胃食道接合部腺癌を対象に実施された。

2.19.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、以下の点から、日本人と外国人との間で本薬の薬物動態に明確な差異は認められないと考える、と説明している。

- ・ 国内第II相試験及び海外第II相試験で得られた本薬8 mg/kgを単回投与した際の薬物動態データ、並びに国内第I相試験及び海外第I相試験で得られたPTXとの併用下において本薬8 mg/kgを単回投与した際の薬物動態データを比較した結果、本薬の薬物動態は概ね同程度であったこと。
- ・ PPK解析において、人種は本薬の薬物動態パラメータの有意な共変量として選択されなかったこと。

2.19.4. 内因性・外因性民族的要因

- ・ 年齢、性別、人種による部分集団における有害事象プロファイルに臨床的に意義のある違いは見られなかった。
- ・ PPK解析の結果、肝臓の状態の指標(ALT、AST、アルカリホスファターゼ、総ビリルビン)及び腎機能(計算されたクレアチニンクリアランス)は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。
- ・ 本薬の安全性は、地域による明確な違いはなく、同様であった。

2.19.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

本薬とパクリタキセルの併用投与により、死亡のリスクは19%減少し(ハザード比0.807、95%信頼区間:0.678~0.962)、全生存期間の中央値は本薬群(9.63ヶ月)でプラセボ群(7.36ヶ月)に比べて31%(2.27ヶ月)長かった。

日本人集団でのハザード比は0.880(95%信頼区間:0.603~1.284)であった。投与群間で全生存期間の中央値に違いは見られなかった(11.35ヶ月、11.53ヶ月)。日本人患者を含むJVBE/RAINBOW試験の全生存期間の中央値は、いずれの投与群でも日本人集団で全集団と比べて長かった。試験治療中止後に全身性の抗癌剤治療を受けた被験者の割合は、いずれの投与群でも、日本人集団で全集団に比べて高かった。したがって、全生存期間がいずれの投与群でも日本人集団で全集団と比べて長かった理由として、試験治療中止後の抗癌剤治療の実施が影響

している可能性が考えられた。

2.20. エリグルスタット酒石酸塩

(ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状)の改善)

2.20.1. データパッケージ概略図(評価資料、 参考資料、 国際共同治験・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、海外 4 試験、参考資料として、海外 13 試験で、合計被験者数例(日本人 848 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 170 例で、日本人は 10 例(5.9%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	QT/QTc 試験 (GZGD01707 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 47 例 ・投与群: プラセボ or 対照薬 or 本薬	
	・単回投与試験: 1 試験 ・反復投与試験: 1 試験 ・マスバランス試験: 1 試験 ・薬物相互作用試験: 7 試験 ・相対的バイオアベイラビリティ試験: 1 試験 ・食事の影響試験: 1 試験	
第 II 相試験	第 II 相試験 (GZGD00304 試験) ・実施国: ロシア, アルゼンチン, 米国, イスラエル, メキシコ ・対象: ゴーシェ病 1 型患者 ・症例数: 26 例 ・投与群: 本薬 ・投与期間: 52 週間	
	第 II 相バイオマーカーサブスタディ (GZGD03310 試験) ・GZGD00304 試験の 26 例中同意が得られた 21 例を対象として実施	
第 III 相試験・長期投与試験	国際共同第 III 相試験 [GZGD03109 (EDGE) 試験] ・実施国: 17 ヶ国 (日本, 中国, インド, オーストラリア, ロシア, ブラジル, 米国, カナダ, ヨーロッパ) ・対象: ゴーシェ病 1 型患者 ・症例数: 170 例 (日本人 10 例) ・投与群: 本薬 ・投与期間: 最大 78 週間 ・主要評価: ヘモグロビン値, 血小板数, 脾容積, 肝容積, 臨床的症候性骨疾患	
	第 III 相試験 [GZGD02507 (ENGAGE) 試験] ・実施国: ラテンアメリカ, 米国, カナダ, 中東及び北アフリカ, インド, ヨーロッパ ・対象: ゴーシェ病 1 型患者 ・症例数: 40 例 ・投与期間: 39 週間 ・投与群: 本薬 or プラセボ	
	酵素補充療法からの切替え患者を対象とした第 III 相試験 [GZGD02607 (ENCORE) 試験] ・実施国: ラテンアメリカ, 米国, カナダ, オーストラリア, 中東, ヨーロッパ ・対象: ゴーシェ病 1 型患者 ・症例数: 160 例 ・投与期間: 52 週間 ・投与群: 本薬 or 対照薬	

2.20.2. 国際共同試験の実施目的

日本でのエリグルスタットの臨床開発に関しては機構と相談後、EDGE 試験及び申請を機構の助言に従って行っている。日本では、国際共同試験開始後の 2011 年 3 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

なお、希少疾病用医薬品指定は、欧州(2007年12月)、米国(2008年9月)及びオーストラリア(2013年8月)で得られており、米国においては2014年8月に、欧州においては2015年1月に承認された。

2.20.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人ゴーシェ病 1 型患者を含む EDGE 試験で得られた日本人データと外国人データを基に検討したところ、高用量投与群の日本人 1 例で C_{max} 及び AUC の値が高かったが、被験者背景を含めて曝露量に影響する因子はなく、固体内のばらつきの範囲内と説明されている。機構は、日本人の限られたデータでの比較検討ではあるが、国内外の薬物動態について大きな違いは認められないとする申請者の説明は了承できると述べている。

2.20.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性要因: 本疾患は希少疾患であるため、患者における薬物動態及び忍容性試験、並びに内因性民族的要因を検討する薬物動態試験は現在まで行われていない。その代わりに、第 II 相及び第 III 相試験計画の一部として薬物動態、忍容性及び PPK の評価[患者の併合薬物動態データ(第 II 相試験、ENCORE 試験、EDGE 試験)及び健康被験者のデータを用いて PPK 解析]を実施した。本 PPK 解析において検討した内因性の変動要因[年齢、性別、体重、人種、被験者タイプ(健康被験者/患者)及び CYP2D6 表現型]のうち、CYP2D6 表現型が主要な内因性変動要因として特定された。本薬は主として、CYP2D6 及び CYP3A4 により代謝されることから、これらの酵素を阻害あるいは誘導する薬剤との併用については併用注意、併用禁忌等の注意喚起をすることとした。外因性要因: 地域、最近の ERT(酵素補充療法)曝露(本薬投与開始前 9 ヶ月以内)、及び食事との相互作用について検討した。いずれの項目においても、大きな差は認められないと説明している。

機構は、本薬は主に CYP2D6 や CYP3A4 により代謝されるため、それらの阻害薬と本薬の併用により曝露量の増加が認められていることから、併用する薬剤については適切な注意喚起を設定した上で、慎重な投与を促す必要があると述べている。

2.20.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

EDGE試験で得られた結果から、有効性の一貫性について申請者は以下のように説明している。酵素補充療法の治療歴ありの患者を対象に有効性を検討したところ、すべての治療達成基準を満たした被験者の割合は、日本人集団で100%(10/10例)、全集団で83%(94/113例)と、ほとんどの被験者が治療目標を達成し、両集団で大きな違いはなかった。

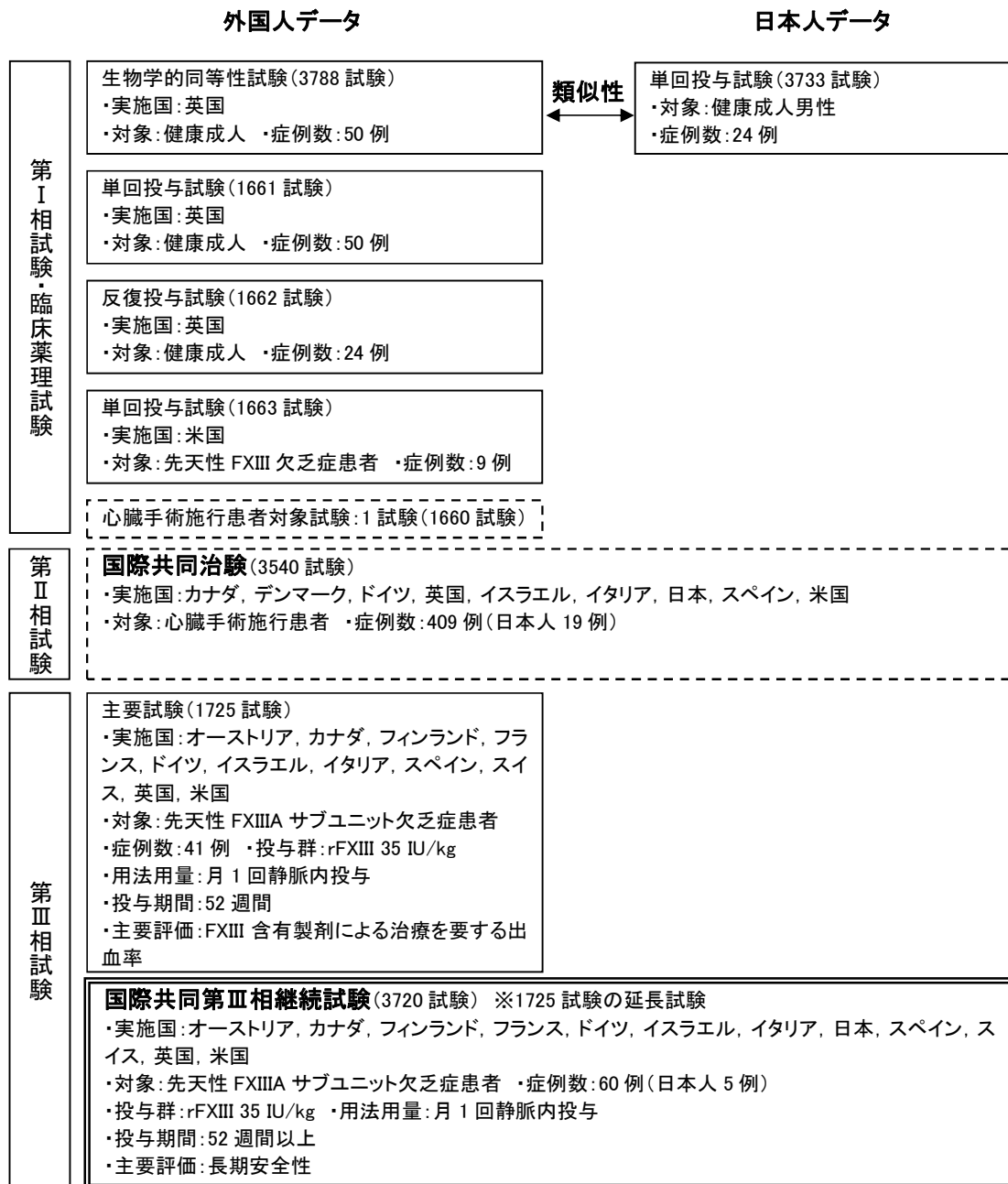
機構も上記説明を支持しているが、日本人における検討例数が少数であったことから、製造販売後調査において引き続き本薬の有効性に関して情報収集する必要があると述べている。

2.21. カトリデカコグ(遺伝子組換え)

(先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制)

2.21.1. データパッケージ概略図(□: 評価資料、 ▨: 参考資料、 ◻: 国際共同治験・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 6 試験、参考資料として国際共同治験 1 試験、海外 2 試験で、合計被験者数 270 例(日本人 29 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 60 例で、日本人は 5 例(8%)だった。ただし対象患者が異なる国際共同治験(3540 試験)は算定から除いた。



第 Ⅲ 相 試 験	小児試験 (3760 試験) ・実施国: 英国, イスラエル, 米国 ・対象: 先天性 FXIII A サブユニット欠乏症小児患者 ・症例数: 6 例 ・投与群: rFXIII 35 IU/kg ・用法用量: 単回静脈内投与 ・主要評価: 薬物動態特性
	小児試験の延長試験: 1 試験 (3835 試験)

略語一覧

FXIII: 血液凝固第 XIII 因子, rFXIII: 遺伝子組換え血液凝固第 XIII 因子, IU: 国際単位

2.21.2. 国際共同試験の実施目的

先天性 FXIII A サブユニット欠乏症患者を対象として 4 つの第Ⅲ相臨床試験が実施された。ピボタル試験である 1725 試験には日本人患者は組み入れられていないものの、日本人患者における出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性及び安全性を検討する試験を国内のみで実施することには患者数から限界があるため、長期投与時の安全性評価を主な目的とした 1725 試験の継続試験に日本を加えた国際共同試験 (3720 試験) において検討されている。

2.21.3. 国内外での薬物動態の比較

3733 試験で得られた日本人被験者の薬物動態パラメータと 3788 試験で得られた外国人被験者の薬物動態パラメータを比較したところ、クリアランス、 $AUC_{0-\infty}$ 及び $t_{1/2}$ に差異が認められた。当該結果について、申請者は、臨床において本薬は 28 日ごとに投与される予定であることから、3733 試験及び 3788 試験における 28 日目の血漿中 FXIII 活性値は両試験で同程度であったため、日本人においても、本薬の予定臨床用量である 35 IU/kg の投与により、十分な出血予防効果を得るための血漿中 FXIII 活性 (0.1 IU/mL) の維持が期待できると考えられ、認められた差異は臨床的に問題となるものではないと考察した。

機構は、提出された資料から、先天性 FXIII A サブユニット欠乏患者における本薬の薬物動態パラメータは複数の臨床試験の結果において類似しており、また、临床上問題となるような年齢の影響や国内外差はないと考える。

2.21.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、開発プログラムの規模が限られていたことから、rFXIII の薬物動態に影響する可能性のある内因性及び外因性要因の詳細な検討は不可能であった、としている。

機構は、以下のように考える。本薬は、内因性 FXIII A サブユニットと同様の構造を有しており、その機能も内因性 FXIII A サブユニットと同様であると考えられることから、評価に影響を及ぼすような国内外の差異は少ないと考える。したがって、日本人患者が組み入れられた 3720 試験の成績に加え、日本人患者が組み入れられていない試験ではあるものの、1725 試験の成績を利用して、本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

2.21.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

3720 試験の実施症例数は 60 例(日本人 5 例)であり、有効性及び安全性の一貫性評価については、審査報告書中で言及されていない。

機構は、日本人患者が組み入れられた 3720 試験の成績に加え、日本人患者が組み入れられていない試験ではあるものの、1725 試験の成績を利用して、本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

申請者は次のように説明している。1725 試験において、本薬の定期的な投与を行った結果、低い平均年間出血率(0.138 回/人・年)が認められた。また、Poisson 回帰モデルに基づく年間出血率の推定値[95%信頼区間]は、0.048[0.0094, 0.2501]回/人・年であった。95%信頼区間の上限値は、定期的な投与を受けていない患者の年間出血率 2.91 回/人・年(事前に設定された閾値)未満であり、本薬を定期的に投与した場合の年間出血率は統計学的に有意に閾値を下回ったことから、本薬は有効であると結論する。日本人患者における有効性については、3720 試験に組み入れられた 5 例の日本人被験者に対して、カットオフ日までに、52 週間以上にわたって本薬が投与されたところ、FXIII 含有製剤による治療を要する出血は認められなかった。なお、日本人集団と全集団で、血漿中 FXIII 活性の平均トラフ値の比較を行ったところ、両集団のいずれの被験者も、血漿中 FXIII 活性の平均トラフ値は、0.10 IU/mL 以上であった。

機構は、限られた情報ではあるが、年間出血率に関する当該結果から、本薬の定期的な投与は、出血率の低下に寄与し、本薬の有効性は期待できると判断した。

2.22. レンバチニブメシル酸塩

(根治切除不能な甲状腺癌)

2.22.1. データパッケージ概略図 (□: 評価資料、 ▨: 参考資料、 ◻: 国際共同治験・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 3 試験、海外 11 試験で、合計被験者数 903 例で構成されている。参考資料は国内 1 試験、海外 6 試験である。国際共同治験の被験者数は合計 392 例で、日本人は 40 例(10.2%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験・臨床薬理試験	第 I 相試験 (E044-101 試験) ・対象: 固形癌及び悪性リンパ腫患者 ・実施国: オランダ, 英国 ・症例数: 82 例 ・投与量・投与方法: 0.2-32 mg QD	第 I 相試験 (J081-103 試験) ・対象: 固形癌患者 ・症例数: 28 例 ・投与量・投与方法: 0.5-20 mg BID
	臨床薬理試験 (マスバランス評価、E044-104 試験) ・対象: 固形癌及び悪性リンパ腫患者 ・実施国: オランダ	第 I 相試験 (J081-105 試験) ・対象: 固形癌患者 ・症例数: 9 例 ・投与量・投与方法: 20-24 mg QD
	臨床薬理試験 健康成人対象 8 試験・実施国: 米国 ・カプセル剤と錠剤の BA の比較 (A001-001 試験) ・QT/QTc の評価 (A001-002 試験), ・BA に対する食事の影響の評価 (A001-003 試験), ・薬物相互作用の検討 (A001-004 試験、A001-007 試験), ・腎機能障害の PK への影響の検討 (A001-005 試験), ・肝機能障害の PK への影響の検討 (A001-006 試験), ・BE 試験 (A001-008 試験)	(虚線枠) 第 I 相試験 (J081-110 試験) ・対象: 非小細胞肺癌患者
第 II 相試験	(虚線枠) 第 I / I b 相試験 (A001-102 試験) ・対象: 固形癌及びメラノーマ患者	
	(虚線枠) 第 I b / II 相試験 (701 及び 702 試験) ・対象: 卵巣癌及びメラノーマ患者	
	第 II 相試験 (G200-201 試験) ・対象: RAI 抵抗性の DTC 及び MTC 患者 ・実施国: 米国, オーストリア, フランス, 英国, イタリア, ポーランド ・症例数: 117 例 ・投与量・投与方法: 10 mg BID 又は 24 mg Q ・主要評価項目: 奏効率	第 II 相試験 (J081-208 試験) ・対象: RAI 抵抗性の DTC, MTC 及び MTC 患者患者 ・症例数: 36 例 ・投与量・投与方法: 24 mg QD ・主要評価項目: 安全性
	(虚線枠) 第 II 相試験 (G000-203, 204 及び 206 試験) ・対象: 悪性神経膠腫, 子宮体癌及びメラノーマ患者	
第 III 相試験	国際共同第 III 相治験 (G000-303 試験) ・対象: RAI 抵抗性の DTC 患者 ・実施国: 欧州, 北米, アジア太平洋, 日本, ラテンアメリカ ・症例数: 392 例 (日本人症例 40 例) ・投与量・投与方法: 無作為期 24 mg QD, オープンラベル期 20 mg QD 又は 24 mg QD ・主要評価項目: 無増悪生存期間	
略語一覧 RAI: 放射性ヨード製剤, DTC: 甲状腺分化癌, MTC: 甲状腺髄様癌, ATC: 甲状腺未分化癌, QD: 1 日 1 回投与		

2.22.2. 国際共同試験の実施目的

申請者は、G200-201 試験における本薬の有効性データ及び、各極規制当局との協議並びに医薬品第Ⅱ相試験終了時相談結果を踏まえて、RAI 抵抗性の局所進行又は遠隔転移を有する DTC 患者を対象に本薬 24 mg QD の有効性及び安全性をプラセボと比較することを目的として、G000-303 試験を実施した。

2.22.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、J081-103 試験、E044-101 試験及び A001-102 試験で得られた本薬(錠剤)4-25 mg を単回経口投与した際の薬物動態パラメータを検討し、PPK 解析結果より市販予定製剤(カプセル)投与時の薬物動態パラメータを推測し、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていないと考えると説明した。

機構は、下記の理由から、本薬の薬物動態の国内外差に関する厳密な評価には限界があると考えるものの、提出された資料からは、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていない旨の申請者の説明は受け入れ可能と判断した。

- ・ 国内外で同一の用法・用量で本薬を投与した際の薬物動態データは限られていること
- ・ 市販予定製剤(カプセル)を用いて、本薬を申請用法・用量(本薬 24 mg QD 反復経口投与)で投与した際の薬物動態の比較は、推定値に基づく検討に留まると考えること。

2.22.4. 内因性・外因性民族的要因

DTC の治療体系は、キナーゼ阻害剤の位置付けを除き日米欧で同様である。国内において DTC に対して化学療法は推奨されていない。さらに、米国及び欧州のガイドラインにおいても化学療法を推奨していない。近年、米国及び欧州において放射性ヨード難治性の DTC に対する治療薬としてソラフェニブが承認された。

国内において MTC に対する有効な化学療法は存在しない。なお、米国及び欧州においてキナーゼ阻害剤である Vandetanib 及び Cabozantinib(米国のみ)が MTC に対する適応を有し、ガイドラインにおいて投与が推奨されている。

国内において切除不能の ATC に対する有効な化学療法は存在しない。なお、欧州のガイドラインでは、ATC に対する化学療法で推奨されているものはない。米国のガイドラインではパクリタキセル等の化学療法の記載がある。

2.22.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は以下のように考えた。

G000-303 試験における日本人の患者数及びイベント数は限られており、日本人の甲状腺癌患者における本薬の有効性を評価することには限界があるが、PFS のハザード比の点推定値の結果等から、日本人集団においても全集団と同様の有効性が期待できる。

また、日本人の甲状腺癌患者に対する本薬の使用患者数は限られており、国内外の甲状腺癌患者における安全性プロファイルの比較には限界はあるものの、G000-303 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高く、grade 3 以上が認められた有害事象である手掌・足底

発赤知覚不全症候群、タンパク尿、血小板減少症等については注意が必要であり、臨床試験における国内外での本薬の安全性の差異に関する検討結果に関しては、医療現場に適切に情報提供
する必要がある。

2.23. ボルテゾミブ

(マントル細胞リンパ腫)

2.23.1. データパッケージ概略図(□ 評価資料、 [] 参考資料、 ■ 国際共同治験・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、海外 1 試験、参考資料として海外 1 試験で、合計被験者数 806 例(日本人 18 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 487 例で、日本人は 18 例(3.7%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅱ相試験	外国第Ⅱ相試験(26866138-LYM2034 試験) ・実施国:ロシア, ドイツ, トルコ, ポルトガル, 韓国, 他 18ヶ国 ・対象:未治療の非胚中心 B 細胞型 DLBCL ・症例数:164 例 ・投与群:VcR-CAP 群, R-CHOP 群 ・投与期間:6 サイクル(総投与期間 18 週)まで ・主要評価:IRC 判定に基づく完全奏効率	
	外国第Ⅱ相試験(M34103-053 試験) ・実施国:米国, 英国, ドイツ ・対象:再発又は難治性の MCL ・症例数:155 例 ・投与群:単剤療法 ・投与期間:17 サイクルまで(約 1 年) ・主要評価:無増悪期間の中央値	
第Ⅲ相試験	国際共同第Ⅲ相試験 (26866138-LYM-3002 試験) ・実施国:ロシア, 中国, ウクライナ, ベルギー, ブラジル, 日本, 他 28ヶ国 ・対象:造血幹細胞移植の適応とならない未治療の MCL 患者 ・症例数:487 例 ・投与群:VcR-CAP 群, R-CHOP 群 ・投与期間:6 サイクル(6 サイクル目に初めて奏効が認められた場合は最大 8 サイクル) ・主要評価:無増悪生存期間	
略語一覧 DLBCL:びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 VcR-CAP:VELCADE, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin and prednisone R-CHOP:rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone MCL:マントル細胞リンパ腫		

2.23.2. 国際共同治験の実施目的

国内では、第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議(2010年4月)において、医療上の必要性に係る基準に該当すると判断され、同年5月に厚生労働省からMCLに対する開発が要請された。当該要請を踏まえ、26866138-LYM-3002試験に参加するに至った。

なお、本薬は、2006年10月に「再発又は難治性の多発性骨髄腫」を効能・効果として承認されて以降、2011年9月に効能・効果を「多発性骨髄腫」に変更、2012年12月に皮下投与を新投与経路として追加している。なお、本薬は米国を始めとする世界54ヶ国では再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫に対する治療薬として承認されている。

2.23.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人MCL患者における本薬の薬物動態を検討した臨床試験成績は得られていないものの、以下2点より国内外での薬物動態に差はないとされている。

- ・ MCLを含む非ホジキンリンパ腫患者又は多発性骨髄腫(MM)患者を対象とした海外第I相試験で得られた薬物動態データ(静脈内注射)より、MCL患者とMM患者との間で明確な差異は認められていないこと。
- ・ MM患者の薬物動態データ(静脈内注射)に明確な国内外差は認められていないこと。

なお、本申請時は静脈内投与に加え、皮下投与も設定していたが、MCLでは静脈内投与での試験成績しか得られていないこと、また本薬は静脈内投与する他の抗悪性腫瘍剤と併用される薬剤であり、本薬のみ皮下投与する利点が乏しい等の理由を踏まえ、静脈内投与のみで承認されている。

2.23.4. 内因性・外因性民族的要因

当該申請時には、民族的要因の影響について触れられていないが、MMの申請の際に以下の点について協議されている。

- ・ 再発又は難治性MMの治療体系や予後に国内外で大きな差がないと考えられる。
- ・ MMの病態に民族差はないと考えられる。
- ・ 本薬のヒトにおける薬物動態については民族的要因が影響を及ぼす可能性が示唆されているものの、個体間変動を超える民族差は現時点で確認されていない。

2.23.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

26866138-LYM-3002試験で得られた結果を踏まえ、以下の通り機構見解が得られている。

日本人の患者数及びイベント数は限られており、本試験成績を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、PFSのハザード比の点推定値の結果等から、日本人集団においても全集団の結果と同様の傾向が認められており、日本人患者に対しても本薬の有効性は期待できるものと判断した。また安全性について、外国人患者と比較して日本人患者では、全Grade及びGrade3以上、並びに減量又は休薬に至った有害事象の発現率が高いものの、Grade5及び重篤な有害事象の発現率に大きな差異はなく、休薬・減量・投与中止等の適切な対応により、本薬は忍容可能と判断した。

3. おわりに

今年度は、2014年7月から2015年6月までに承認された国際共同治験を用いた品目について、臨床データパッケージの構成を図示し、その詳細をまとめた。

本タスクフォースでは、国際共同治験を用いた臨床データパッケージ構築事例について今回の調査を含め、これまでに62品目の調査を実施した(「2. 2015年度国際共同治験詳細調査」表1及び「4. 付録」表2参照)。今後の活動においても、事例集として継続的に提供する予定である。

最後に、本報告書を始め、本タスクフォースの活動成果物が、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。

4. 付録

表 2 過去の詳細調査実施品目一覧

調査年度	試験分類	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
2011	Asia	酒石酸トルテロジン (デトルシールカプセル)	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性失禁	新有効	ファルマンシア (現ファイザー)
	MRCT	ロサルタンカリウム (プレミネント錠)	高血圧及び尿蛋白を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症	新配合	萬有製薬 (現 MSD)
	Asia	インスリン グルリジン(遺伝子組み換え) (アピドラ注)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新有効	サノフィ・アベンティス (現サノフィ)
	MRCT	タダラフィル (アドシルカ錠)	肺動脈性肺高血圧症	新効能 新用量 その他	日本イーライリリー
	MRCT	トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩 (デュオトラバ配合点眼液)	緑内障・高眼圧症	新配合	日本アルコン
	MRCT	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (プラザキサカプセル)	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	新有効	日本ベーリンガーインゲルハイム
	MRCT	プラミペキソール塩酸塩水和物 (ミラベックス錠)	パーキンソン病	新剤型 新用量	日本ベーリンガーインゲルハイム
	Asia	インダカテロールマレイン酸塩 (オンプレス吸入用カプセル)	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	新有効	ノバルティス ファーマ
2012	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
	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
	Asia	アリピプラゾール (エビリファイ錠等)	統合失調症、双極性障害における躁症状の改善(下線部今回追加)	新効能 新用量 新剤型	大塚製薬
	MRCT	ホルモテロールフマル酸塩水和物 (オーキシスタービューヘイラー)	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
	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ーヘイラー)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	新用量	アストラゼネカ
	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、ピ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
	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

調査年度	試験分類	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
2013	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用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合) 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)(下線部追加)	新効能 新用量	アストラゼネカ
	Asia	アトモセチン塩酸塩 (ストラテラカプセル)	小児期における注意欠陥/多動性障害 (AD/HD)(下線部削除)	新効能 新用量	日本イーライリリー
	MRCT	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリーア硝子体内注射液)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性	新有効	バイエル薬品
	MRCT	グリコピロニウム臭化物 (シーブリ吸入用カプセル)	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	新有効	ノバルティス ファーマ
	MRCT/ Asia	インスリン デグルデク(遺伝子組換え) (トレシーバ注)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新有効	ノボ ノルディスク ファーマ
	MRCT	アピキサバン (エリキユース錠)	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身塞栓症の発症抑制	新有効	ブリistol・マイヤーズ
	Asia	フェソテロジンフマル酸塩 (トビエース錠)	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	新有効	ファイザー
	MRCT/ Asia	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) (ライゾデグ配合注)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新配合	ノボ ノルディスク ファーマ
	MRCT	プレガバリン (リリカカプセル)	末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛(下線部削除)	新効能	ファイザー
	MRCT	トファシチニブクエン酸塩 (ゼルヤンツ錠)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	新有効	ファイザー
MRCT/ Asia	リキシセナチド (リキスマア皮下注)	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ① 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ピグアナイド系薬剤との併用を含む)を使用 ② 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用を含む)を使用	新有効	サノフィ	
2014	MRCT	ラニズマブ(遺伝子組換え) (ルセンチス硝子体内注射液)	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 (下線部今回追加)	新効能 新用量	ノバルティス ファーマ
	MRCT	インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム臭化物 (ウルティプロ吸入用カプセル)	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(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	新配合	ノバルティス ファーマ
	Asia	パリペリドンバルミチン酸エステル (ゼプリオン水懸筋注)	統合失調症	新有効	ヤンセンファーマ

調査年度	試験分類	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
2014	MRCT	ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル (レルベアエアリブタ吸入用)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	新有効新配合	グラクソ・スミスクライン
	MRCT	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリーア硝子体内注射液等)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 (下線部追加)	新効能新用量	バイエル薬品
	MRCT	リオングアト (アデムバス錠)	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症	新有効	バイエル薬品
	Asia	タダラフィル (ザルティア錠)	前立腺肥大症に伴う排尿障害	新効能新用量 剤型追加 その他	日本イーライリリー
	MRCT	ツロクトコグ アルファ(遺伝子組換え) (ノボエイト静注用)	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	新有効	ノボ ノルディスク ファーマ
	Asia	ラニビズマブ(遺伝子組換え) (ルセンティス硝子体内注射液)	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 4. 糖尿病黄斑浮腫 (下線部今回追加)	新効能	ノバルティス ファーマ
	Asia	ファビピラビル (アビガン錠)	新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症(ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)	新有効	富山化学工業
	MRCT	トルバプタン (サムスカ錠)	①・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留 ・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留 ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制 ②・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留 ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制 ③腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制 (下線部今回追加、二重下線部は本承認申請後の平成 25 年 9 月 13 日付けで追加)	新効能新用量 剤型追加	大塚製薬
	MRCT	タベンタドール塩酸塩 (タベンタ錠)	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	新有効	ヤンセンファーマ
	MRCT	トホグリフロジン水和物 (デベルザ錠、アブルウェイ錠)	2型糖尿病	新有効	興和 サノフィ

MRCT:国際共同試験、Asia:アジア試験

※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、新配合:新医療用配合剤

臨床評価部会 継続課題対応チーム 10 (KT10)

資料作成者 (会社名の五十音順で表示)

アストラゼネカ株式会社	祢宜 英夫	
アッヴィ合同会社	荒川 由美子	
エーザイ株式会社	久田 正人	
キッセイ薬品工業株式会社	鈴木 直暁	
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	柴田 裕子	
大日本住友製薬株式会社	後田 貫太郎	
武田薬品工業株式会社	福永 慎一	
日本化薬株式会社	菅野 佳和	
日本たばこ産業株式会社	清水石 裕	(~2015. 7)
日本たばこ産業株式会社	織田 学	(2015. 8~)
ファイザー株式会社	眞野 章	リーダー
ブリストル・マイヤーズ スクイブ 株式会社	有馬 達矢	
持田製薬株式会社	水島 誠一	(~2015. 12)

監修

臨床評価部会	部会長	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
臨床評価部会	前部会長	中島 唯善	武田薬品工業株式会社
臨床評価部会	副部会長	高杉 和弘	持田製薬株式会社
臨床評価部会	推進委員	田畑 智之	E Aファーマ株式会社
臨床評価部会	政策委員	大島 裕之	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 国忠委員長、稲垣前委員長並びに本資料の査読を実施頂いた査読担当の諸氏に感謝いたします。