

部会内資料

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
(2006年～2011年)

2012年5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23年度 継続タスクフォース13]

目次

1. はじめに	- 3 -
2. タスクフォースの目的	- 4 -
3. 方法	- 4 -
3.1. 外国データ利用状況の調査項目	- 6 -
3.2. 国際共同治験実施品目の調査項目	- 6 -
4. 外国データ利用状況調査結果	- 7 -
4.1. 外国データ利用状況の概要	- 7 -
4.2. 審査の種類別 外国データ利用状況	- 8 -
4.3. 承認年別外国データ利用状況	- 10 -
4.4. 内資系、外資系企業別の外国データ利用状況	- 13 -
4.5. 分野別の外国データ利用状況	- 14 -
4.6. 新有効成分含有医薬品における外国データ利用状況	- 16 -
4.7. データパッケージの構成と審査期間	- 16 -
4.8. 審査区分と審査期間	- 18 -
4.9. 承認年別審査期間	- 19 -
4.10. ブリッジングコンセプトが成立した品目	- 20 -
4.11. 国際共同治験承認品目	- 24 -
4.12. 審査期間の短かった品目(部会審議品目)	- 28 -
4.13. 審査期間の短かった品目(部会審議品目・新有効成分含有医薬品・通常審査)	- 32 -
5. 国際共同治験詳細調査	- 36 -
5.1. 酒石酸トルテロジン	- 38 -
5.2. ロサルタンカリウム	- 42 -
5.3. インスリン グルリジン(遺伝子組み換え)	- 44 -
5.4. タダラフィル	- 48 -
5.5. トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩	- 50 -
5.6. ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	- 52 -
5.7. プラミペキソール塩酸塩水和物	- 54 -
5.8. インダカテロールマレイン酸塩	- 56 -
5.9. 品目間の比較	- 58 -
5.10. まとめ	- 60 -
6. おわりに	- 61 -
7. 付録	- 61 -
7.1. 承認品目一覧(電子媒体)	- 61 -

1. 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672)が通知されて以降、外国データを活用する申請・承認事例は著しく増加した。

近年、国際共同治験のデータを用いた申請も増加傾向を示している。

外国データを活用することのメリットとして、国内開発における成功確率の向上、症例数の最適化による開発コストの抑制等が報告されているが、開発期間の短縮に関しては、外国の臨床データの利用しやすさが薬効領域により異なること、国内と海外で用いる薬効評価指標が異なること等から一定の成果に繋がっていないとの報告もある¹⁾。

臨床評価部会では、2006年9月、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が示された。

その後、2010年には、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、対象期間内に特定の疾患において複数品目が承認された品目を抽出し、申請に用いられた国内・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。

本調査は上記の昨年からの継続調査として実施したものであり、今回は2006年から2011年までに承認された561品目を対象に、先の調査と同様に外国データの利用状況の調査を行うとともに、国際共同治験(アジア治験を含む。以下、国際共同治験と記載)のデータを用いて承認された品目のデータパッケージ、薬物動態、内因性・外因性民族的要因及び審査経緯等の詳細調査を実施し、それぞれの開発戦略の特徴をまとめた。

1) 政策研ニュース No.25、2008.7、No.29、2010.1

2. タスクフォースの目的

本調査は、2006年から2011年に承認された品目について承認事例のデータパッケージを分析し、開発戦略を立案するうえで有用となる情報を集約することを目的とした。

そこで、公開されている審査報告書及びCTDを用いて、承認品目における外国データの利用状況を把握するとともに、国内での開発期間短縮を図る上で、効率的と考えられるデータパッケージ構築事例を調査した。さらに今回は、国際共同治験のデータを用いて承認された19品目のうち、治験環境が特殊な抗がん剤(8品目)、抗インフルエンザ薬(2品目)及びリナグリプチンを除いた(リナグリプチンは、併用療法に関する国際共同治験を実施したものの、単独療法のための適応取得を目的とした申請であったため、調査対象外とした)8品目に注目し、データパッケージ、薬物動態、内因性・外因性民族的要因及び審査経緯等の詳細な調査を行い、それぞれの開発戦略の特徴をまとめた。

3. 方法

審査報告書(公開版)、CTD(公開版)を用いて、2006年から2011年までに承認された医薬品561品目について調査を実施した。(表3-1)

表 3-1 調査対象品目の内訳

項目		部会 審議 品目	部会 報告 品目	合計	
合計		369	192	561	
承認年	2006	53	18	71	
	2007	60	24	84	
	2008	56	23	79	
	2009	55	40	95	
	2010	71	31	102	
	2011	74	56	130	
審査の 種類	通常審査	249	93	342	
	迅速審査・迅速処理	21	41	62	
	優先審査	30	7	37	
	その他※	69	51	120	
分野	第 1 分野	消化器官用薬、外皮用薬等	38	25	63
	第 2 分野	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	46	24	70
	第 3 分野の 1	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。麻酔用薬を除く	42	2	44
	第 3 分野の 2	麻酔用薬、感覚器官用薬、麻薬	24	5	29
	第 4 分野	抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤(エイズ*医薬品分野を除く)	35	28	63
	第 5 分野	泌尿生殖器官・肛門用薬、医療用配合剤	24	12	36
	第 6 分野の 1	呼吸器官用薬、アレルギー用薬、感覚器官用薬	47	11	58
	第 6 分野の 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)	40	22	62
	体内診断薬分野	造影剤	4	6	10
	放射性医薬品分野	放射性医薬品	1	4	5
	抗悪分野	抗悪性腫瘍用薬	38	38	76
	エイズ医薬品分野	HIV 感染症治療薬	5	3	8
	生物製剤分野	ワクチン、抗毒素	18	1	19
	血液製剤分野	血液凝固因子製剤、遺伝子治療確認、カルタヘナ確認	7	10	17
細胞治療分野	細胞治療用医薬品	0	0	0	
バイオ品質分野	抗体製剤品質	0	1	1	

※希少疾病用医薬品、事前評価品目、特例承認、適応外通知等を含む

3.1. 外国データ利用状況の調査項目

調査項目は以下のとおりである。

- 分野、初回申請年月日、承認年月日、審査期間、承認取得者、内資/外資
- 販売名、一般名、効能・効果、申請区分、特記事項(審査の種類※)

※: 審査の種類は審査報告書の特記事項の記載に従い以下のように分類

- ◇ 通常審査:「特記事項なし」
- ◇ 迅速審査及び迅速処理:「迅速審査」及び「迅速処理」を同分類として集計
- ◇ 優先審査:「優先審査」を含む「優先審査及び迅速処理」、「優先審査及び迅速審査」と記載のあった 2 品目を同分類として集計
- ◇ その他:希少疾病用医薬品、事前評価品目、特例承認、適応外通知等を含む

- 外国データ利用状況
 - ◇ 外国データを評価資料として利用
 - ◇ 外国データを参考資料としてのみ利用
 - ◇ 国内データのみ使用
 - ◇ 試験データなし(公知申請など)
- ブリッジングコンセプト又は国際共同治験の記述の有無

3.2. 国際共同治験実施品目の調査項目

2006年から2011年までに国際共同治験のデータを用いて承認された8品目に注目し、データパッケージ、薬物動態、内因性・外因性民族的要因及び審査経緯等の詳細な調査を行い、それぞれの開発戦略の特徴をまとめた。

4. 外国データ利用状況調査結果

4.1. 外国データ利用状況の概要

外国データの利用状況について表4-1及び図4-1に示した。

調査対象561品目中、360品目(64%)が外国データを申請に利用していた。その内訳は、評価資料として申請したものが241品目(43%)、参考資料としてのみ申請したものが119品目(21%)であった。また、国内データのみ、あるいは公知申請等により試験データを使用せずに申請した品目が201品目(36%)あり、その内訳は、前者が111品目(20%)、後者は90品目(16%)であった。

部会審議品目においては、369品目中、外国データを評価資料として申請したものは195品目(53%)、参考資料としてのみ申請したものは94品目(25%)、国内データのみで申請したものは74品目(20%)、試験データを使用しなかったものは6品目(2%)であった。

部会報告品目においては、192品目中、外国データを評価資料として申請したものは46品目(24%)、外国データを参考資料としてのみ申請したものは25品目(13%)、国内データのみで申請したのは37品目(19%)、試験データを使用しなかったものは84(44%)品目であった。

表 4-1 外国データ利用状況(部会審議品目、部会報告品目、合計)

項目	外国データ 評価資料あり	外国データ 参考資料のみ	国内データのみ	試験データなし※	合計
部会審議品目	195	94	74	6	369
	53%	25%	20%	2%	100%
部会報告品目	46	25	37	84	192
	24%	13%	19%	44%	100%
合計	241	119	111	90	561
	43%	21%	20%	16%	100%

※公知申請等により試験データを使用しなかったもの

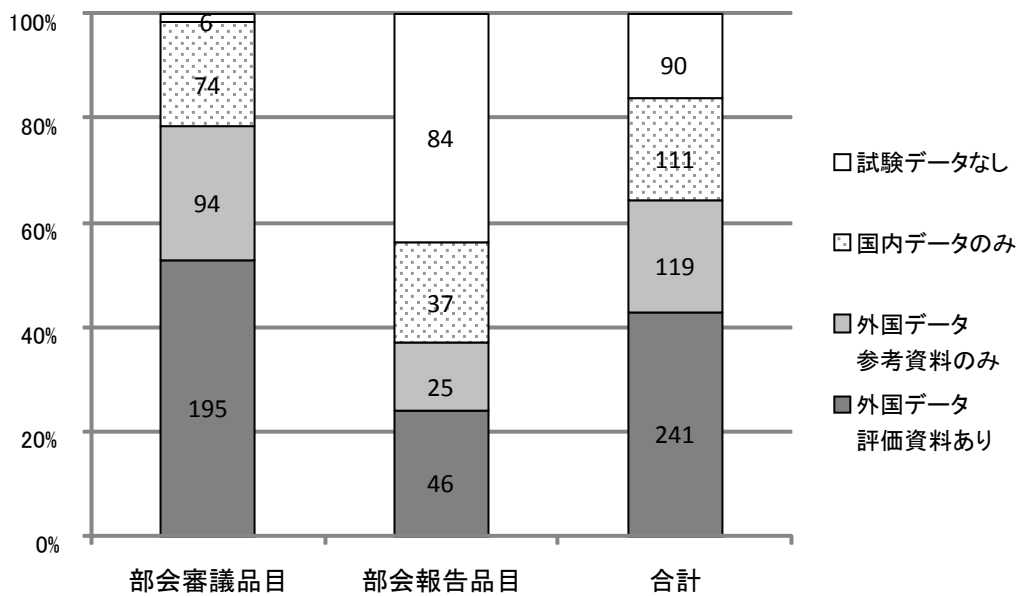


図 4-1 外国データ利用状況

4.2. 審査の種類別 外国データ利用状況

審査の種類別の外国データ利用状況を図 4-2 に示した。

迅速審査・迅速処理やその他(希少疾病用医薬品、事前評価品目、特例承認、適応外通知等を含む)の分類において、試験データを使用せずに申請した品目数が多かった。

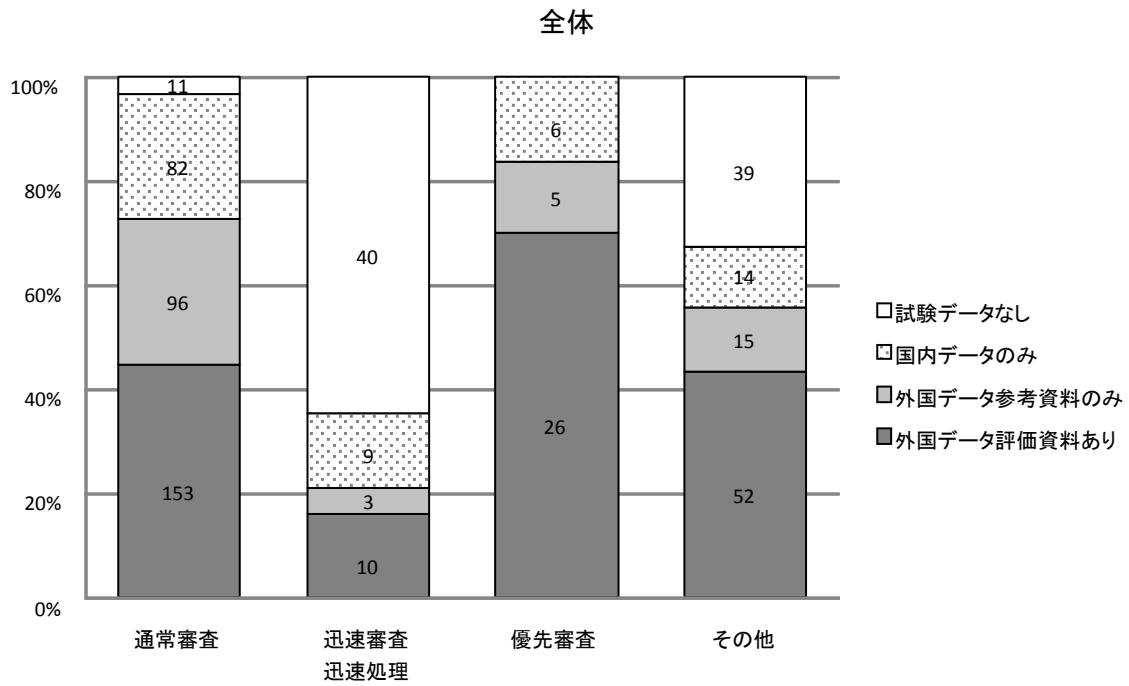


図 4-2 審査の種類別外国データ利用状況 (1/3)

図 4-2 審査の種類別外国データ利用状況 (1/3)

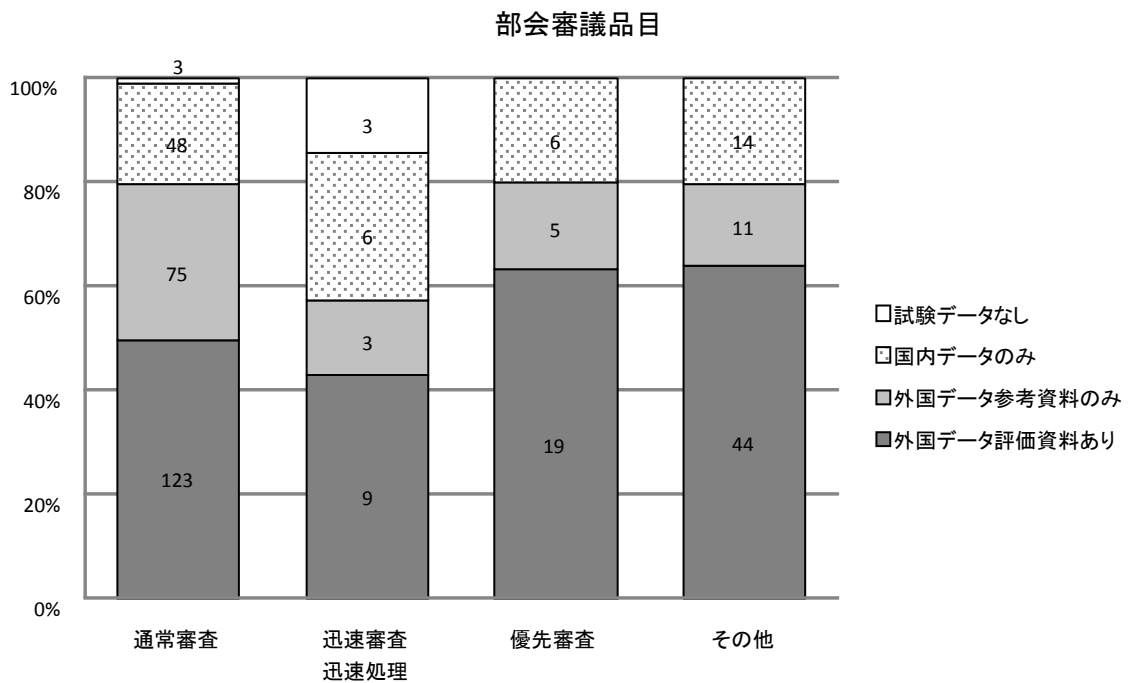


図 4-2 審査の種類別外国データ利用状況 (2/3)

図 4-2 審査の種類別外国データ利用状況 (2/3)

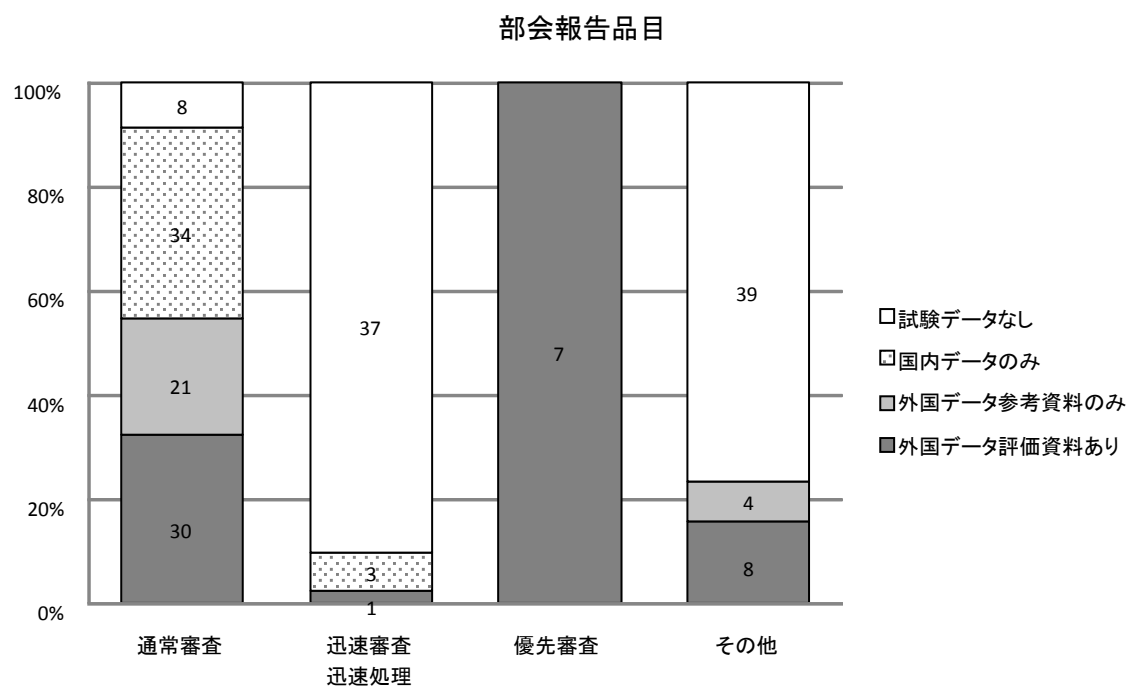


図 4-2 審査の種類別外国データ利用状況 (3/3)

図 4-2 審査の種類別外国データ利用状況 (3/3)

4.3. 承認年別外国データ利用状況

承認年別外国データ利用状況の年別推移を図 4-3 に示した。全品目の集計において、外国データの利用状況に明らかな変化は見られなかったが、部会報告品目においては、2010 年から 2011 年に、外国データ利用の割合が減少している。その原因は試験データを使用せずに申請した品目の数が上昇し、その割合が部会報告品目全体の 60% に及んだためであった。

全品目

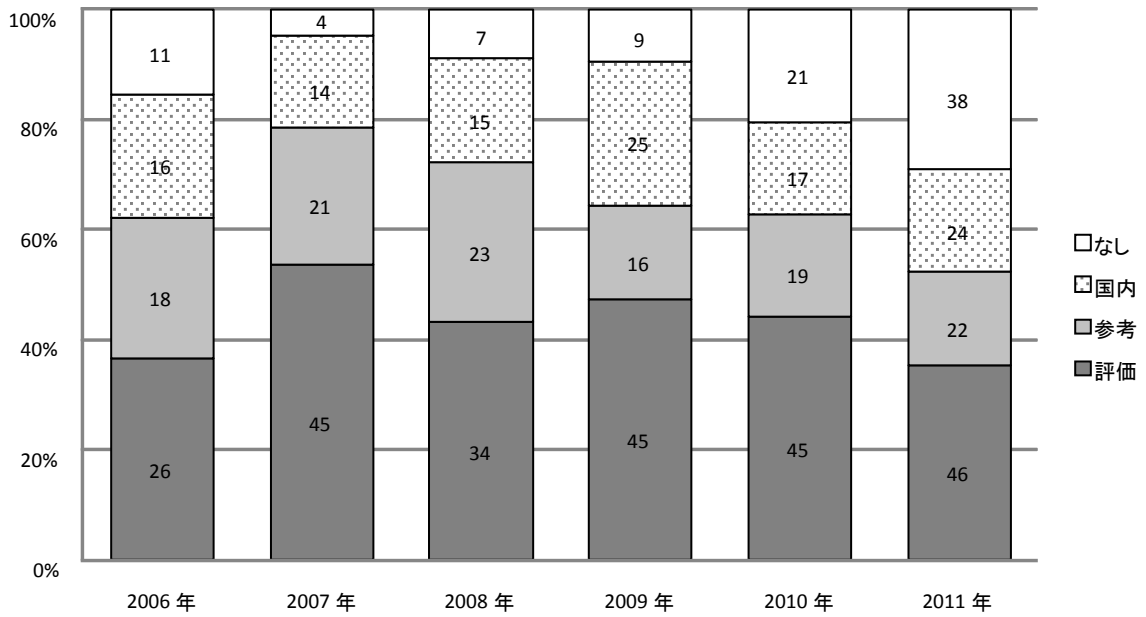


図 4-3 承認年別外国データ利用状況(1/3)

図 4-3 承認年別外国データ利用状況(1/3)

部会審議品目

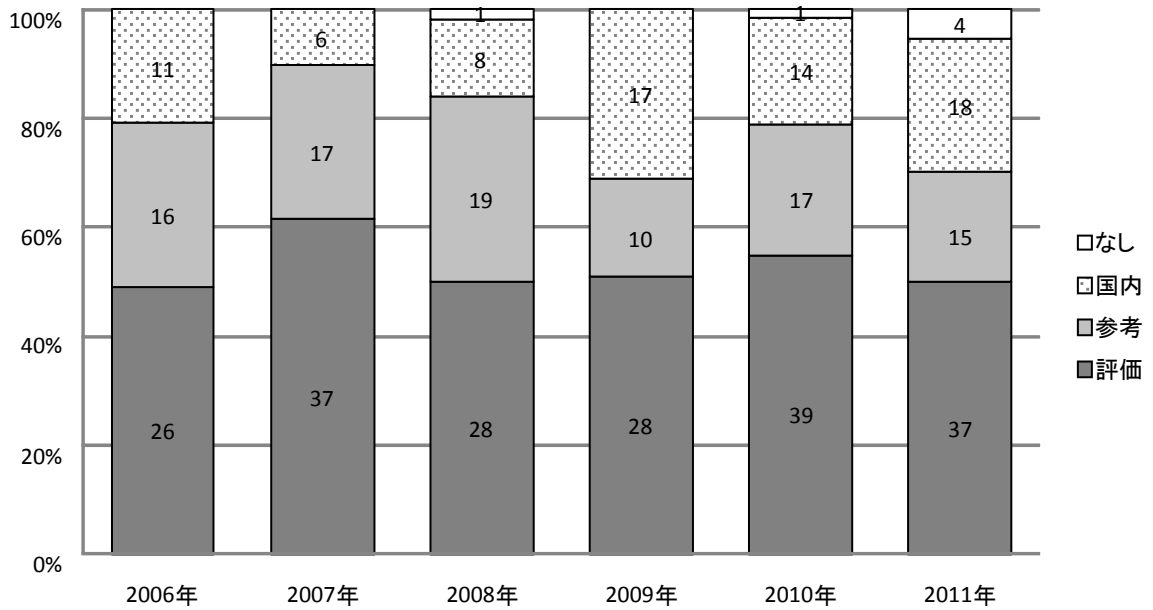


図 4-3 承認年別外国データ利用状況(2/3)

図 4-3 承認年別外国データ利用状況(2/3)

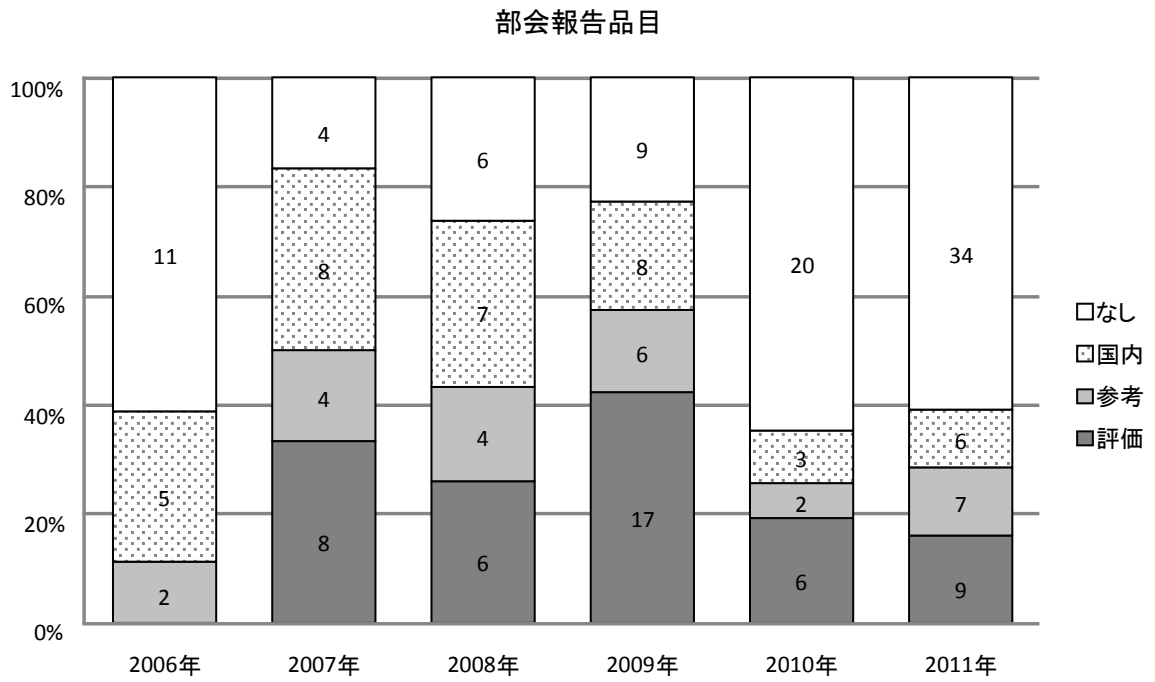


図 4-3 承認年別外国データ利用状況(3/3)

図 4-3 承認年別外国データ利用状況(3/3)

4.4. 内資系、外資系企業別の外国データ利用状況

承認取得者を内資系企業又は外資系企業に分類し、外国データの利用状況を調査した。結果を表 4-4 及び図 4-4 に示した。外資系企業と内資系企業が共同申請したものがあり、一部重複があるものの、外資系企業において、外国データ利用の割合が高かった。

表 4-4 承認取得者別の外国データ利用状況(内資、外資)

項目	外国データ 評価資料あり		外国データ 参考資料のみ		国内データのみ		試験データなし	
	内資	外資	内資	外資	内資	外資	内資	外資
部会審議品目	52	149	51	46	64	11	3	3
部会報告品目	12	35	13	15	31	8	51	40
合計	64	184	64	61	95	19	54	43

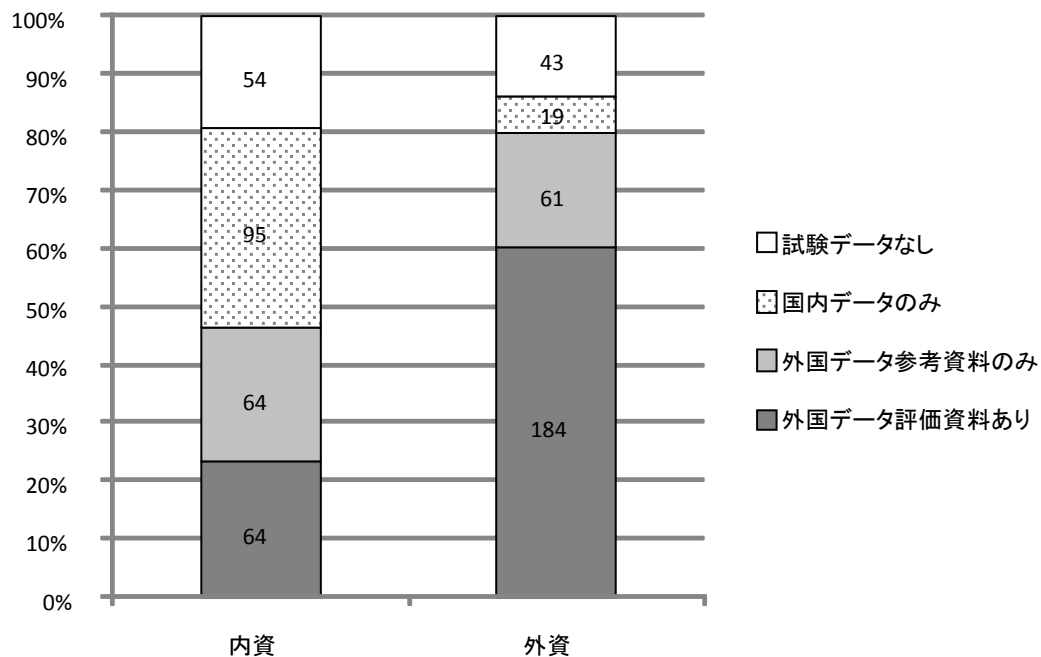


図 4-4 承認取得者別の外国データ利用状況(内資、外資)

図 4-4 承認取得者別の外国データ利用状況(内資、外資)

4.5. 分野別の外国データ利用状況

分野別の外国データ利用状況を図 4-5 に示した。

抗癌分野、エイズ医薬品分野、第3分野の1、第3分野の2は比較的外国データ利用の割合が高く、第1分野、生物製剤分野は、国内データのみを使用している割合が高かった。バイオ品質分野においては1品目(部会報告品目)であったが外国データを参考資料として利用していた。

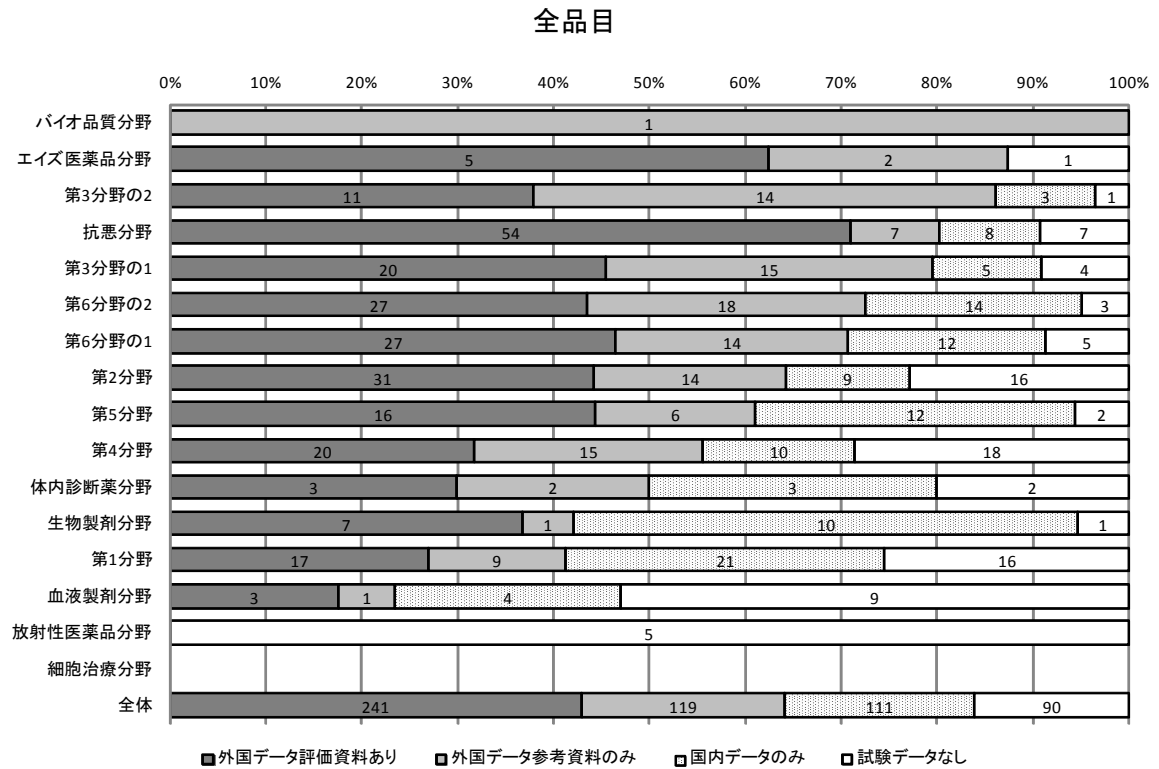


図 4-5 分野別の外国データ利用状況(1/3)

部会審議品目

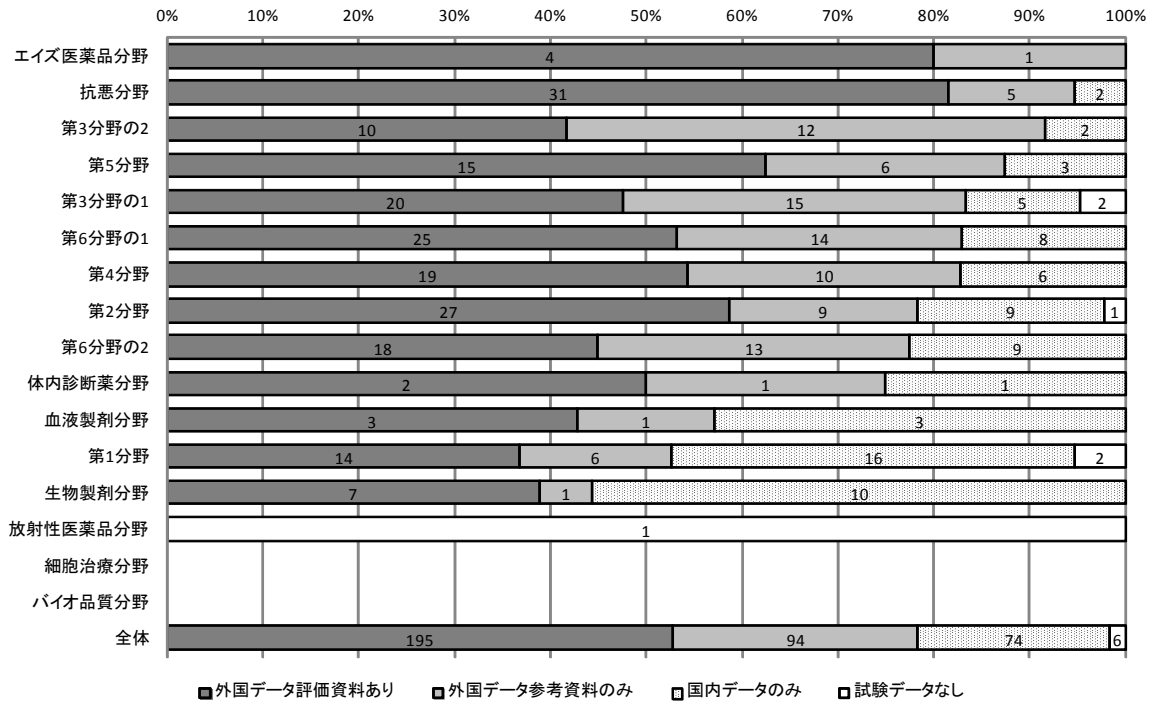


図 4-5 分野別の外国データ利用状況(2/3)

部会報告品目

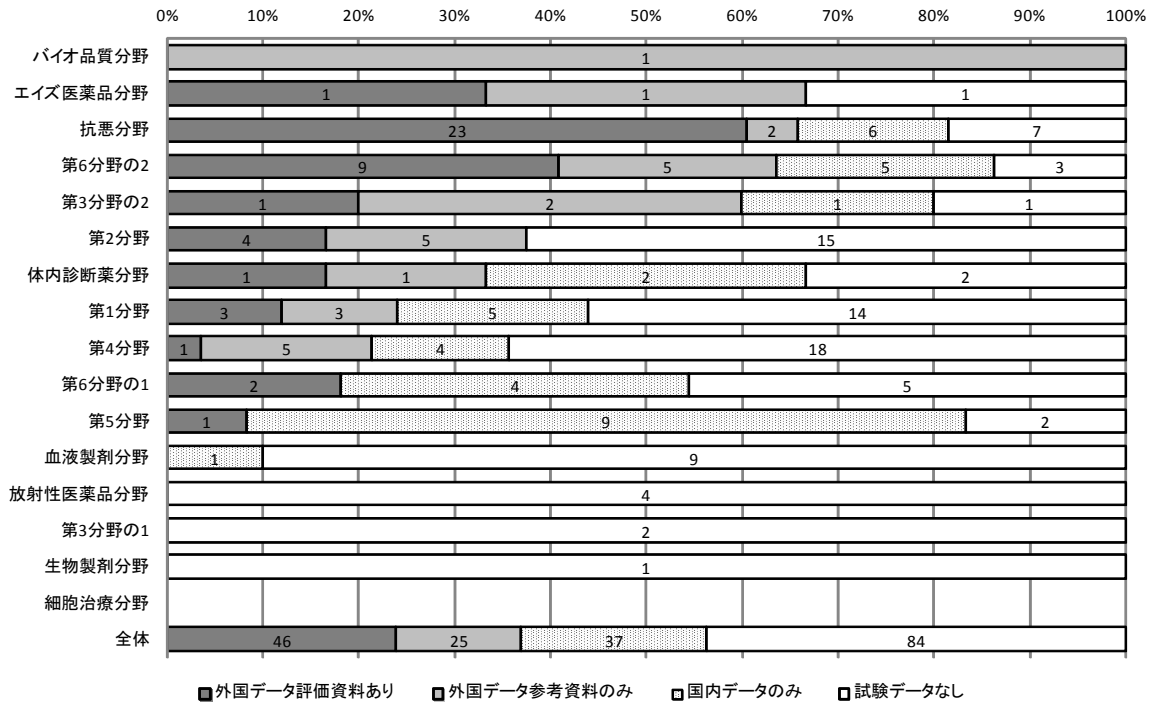


図 4-5 分野別の外国データ利用状況(3/3)

4.6. 新有効成分含有医薬品における外国データ利用状況

新有効成分含有医薬品における外国データ利用状況を表 4-6 及び図 4-6 に示した。
193 品目中 127 品目 (65.8%) が外国データを評価資料として利用していた。

表 4-6 新有効成分含有医薬品における外国データ利用状況

	外国データ 評価資料あり	外国データ 参考資料のみ	国内データのみ	試験データなし
品目数 (%)	127 (65.8)	43 (22.3)	17 (8.8)	6 (3.1)

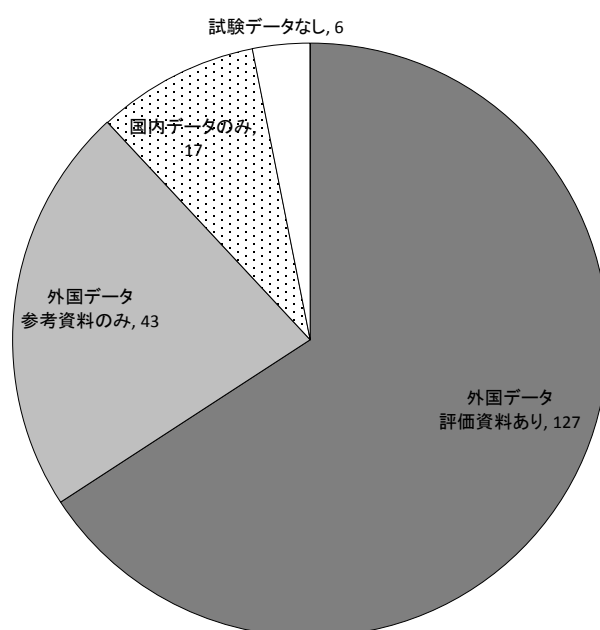


図 4-6 新有効成分含有医薬品における外国データ利用状況

4.7. データパッケージの構成と審査期間

データパッケージの構成と審査期間について表 4-7 及び図 4-7 に示した。なお、「試験データなし」は審査期間の分析から除外した。「外国データ／評価資料あり」については、さらに「ブリッジング」、「国際共同治験」、「その他」に分類し、集計した。また、図には中央値、第 3 四分点及び第 1 四分点のみを示した。

「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ものとした。「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」へと分類した。

外国データ利用と国内データのみ使用では中央値、平均値においては大きな差はないが、ブリッジングと国際共同治験を比較した場合、国際共同治験の方が審査期間は短い傾向にあった。また、国際共同治験を評価資料として利用した品目の審査期間の中央値は 12 ヶ月であった。

表 4-7 データパッケージの構成と審査期間

	外国データ/ 評価資料あり	外国データ/ 参考資料のみ	国内データのみ	外国データ/評価資料あり*		
				ブリッジング	国際共同治験	その他
n	241	119	111	26	19	198
最大値	135	123	192	50	49	135
第3四部位点	23	26	23	24.25	17.5	24
中央値	18	20	15	21	12	18
第1四部位点	11	13	11.5	18.25	10	11
最小値	1	1	1	8	2	1
平均値	19.7	22.7	20.7	23.6	16.1	19.7
標準偏差	13.6	16.6	22.3	11.0	12.4	14.0

※各分類で重複している品目についてはそれぞれで算出している。

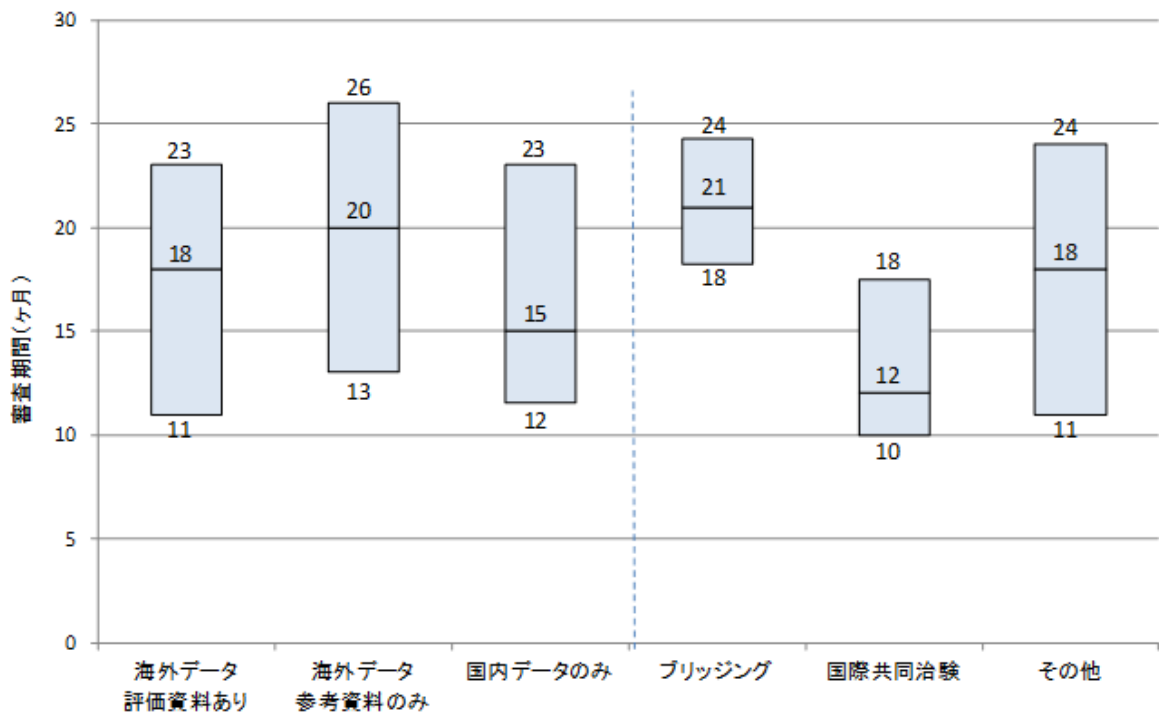


図 4-7 データパッケージの構成と審査期間

4.8. 審査区分と審査期間

審査区分別の審査期間について表 4-8 及び図 4-8 に示した。

表 4-8 審査区分別の審査期間

審査区分	通常審査	迅速審査／迅速処理	優先審査	その他
n	342	62	37	120
最大値	192	67	24	135
第 3 四部位点	25	14.5	18	20
中央値	19	6	12	13
第 1 四部位点	12	5	11	9
最小値	2	1	2	1
平均値	21.8	10.9	13.5	17.5
標準偏差	16.5	11.3	5.5	17.2

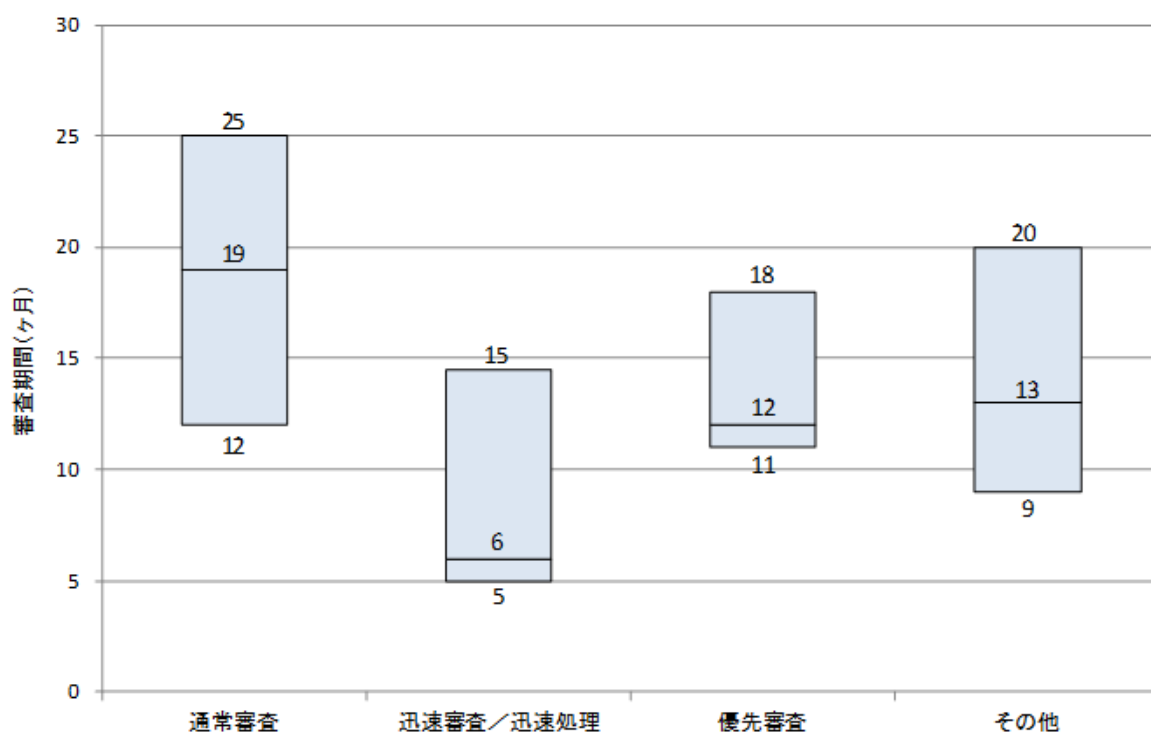


図 4-8 審査区分別の審査期間

4.9. 承認年別審査期間

データパッケージ構成(試験データなしを除く)と審査期間の年別推移を表4-9及び図4-9に示した。

データパッケージの構成と審査期間に明らかな関係は認められなかった。

表 4-9 承認年別審査期間(全品目)

承認年	2006年			2007年			2008年			2009年			2010年			2011年		
審査資料*	評価	参考	国内	評価	参考	国内	評価	参考	国内	評価	参考	国内	評価	参考	国内	評価	参考	国内
n	26	18	16	45	21	14	34	23	15	45	16	25	45	19	17	46	22	24
最大値	66	123	49	135	52	119	33	69	29	43	31	43	43	25	192	49	27	67
第3四部位点	36.25	38.25	30.25	34	36	18.75	21.75	27	23	24	24.25	25	22	21.5	21	13	13	15
中央値	21.5	28	18	20	23	15	18	23	17	19	20.5	21	18	19	15	11	10.5	11
第1四部位点	17.25	22.25	15.25	14	18	11.25	12.5	19	12.5	15	10.75	13	11	14.5	12	9.25	9	9
最小値	2	1	11	2	5	8	2	2	1	2	8	9	1	5	7	7	7	5
平均値	28.5	37.5	22.8	26.1	25.7	21.6	17.4	25.4	16.9	20.0	18.6	21.1	16.7	17.7	29.8	12.9	12.0	14.3
標準偏差	16.7	29.3	11.1	21.7	12.9	28.3	7.3	15.4	7.4	7.8	7.0	9.0	8.8	5.1	45.8	6.7	4.7	12.2

※評価: 外国データを評価資料として利用、参考: 外国データを参考資料としてのみ利用、国内: 国内データのみ使用

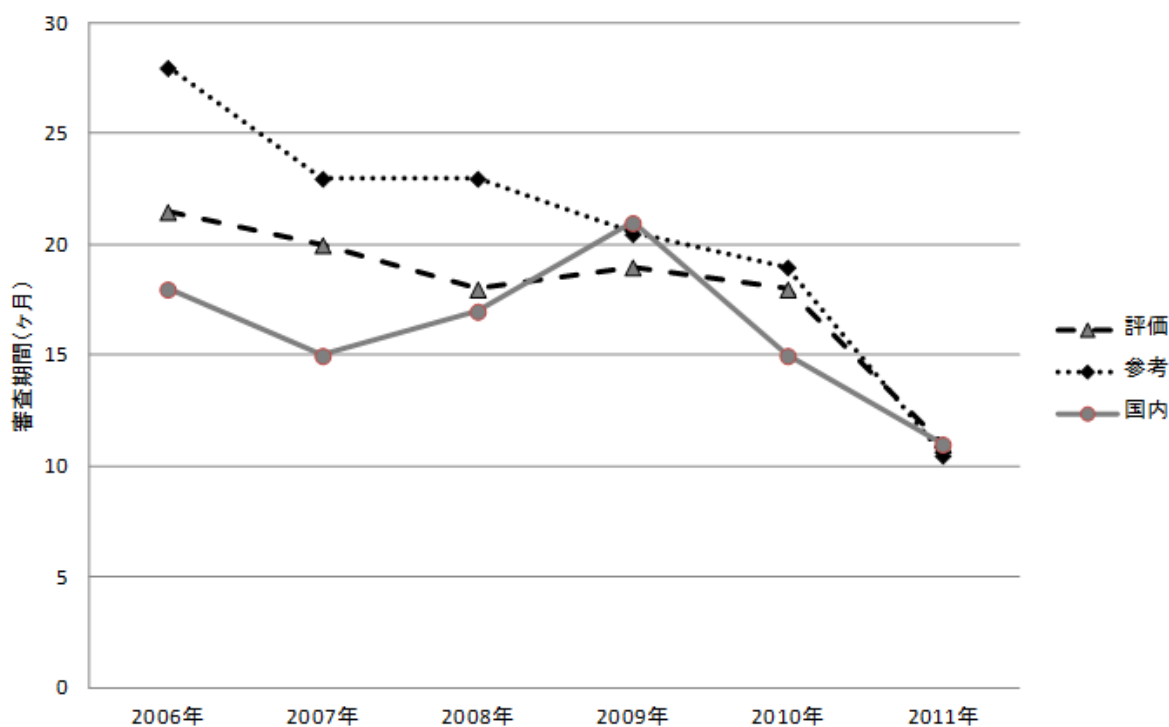


図 4-9 承認年別審査期間(中央値)の推移

4.10.ブリッジングコンセプトが成立した品目

今回の調査対象品目 561 品目中、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ものは以下の 26 品目(部会審議品目:23 品目、部会報告品目:3 品目)であった(表 4-10)。2006 年から 2011 年の年別推移を図 4-10 に示した。

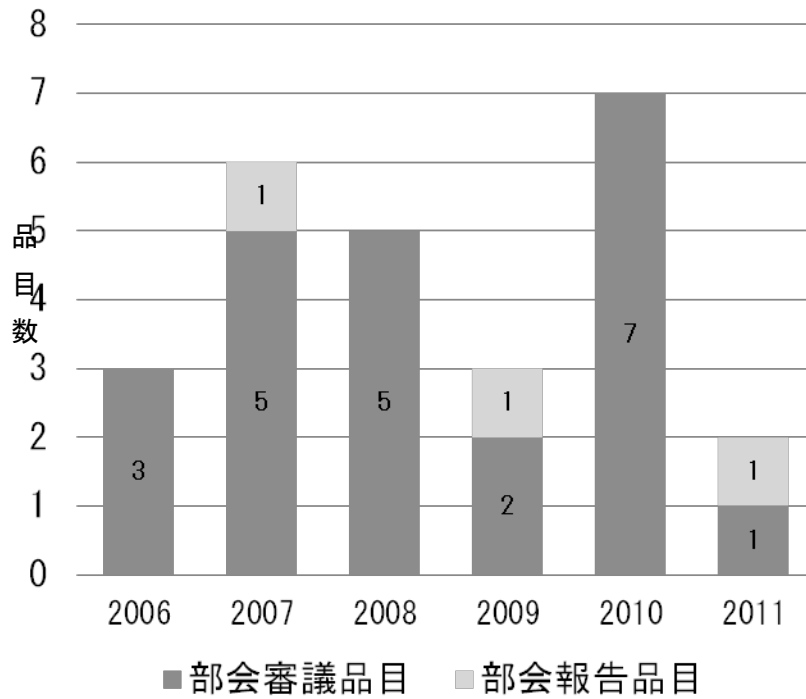


図 4-10 ブリッジングによる承認品目数の年別推移

表 4-10 ブリッジングコンセプトが成立した品目(部会審議品目:23品目)(1/3)

分野	承認日	承認取得者	一般名	効能・効果
第 5	H18.4.20	ファイザー	酒石酸トルテロジン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁
第 4	H18.4.20	大日本住友製薬	アムホテリシン B	1.真菌感染症 アスペルギルス菌、カンジタ属及びクリプトコッカス属による下記感染症 真菌血症、呼吸器真菌症、真菌髄膜炎、播種性真菌症 2.真菌感染が疑われる発熱性好中球減少症
第 4	H18.7.26	ブリistol・マイヤーズ	エンテカビル水和物	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制
第 1	H19.1.26	中外製薬	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)	① 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)との併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 1. セログループ 1(ジェノタイプ I (1a)又は II (1b))で HCV-RNA 量が高値の患者 2. インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者 ② PEG-IFN α -2a 1. C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 2. リバビリンとの併用による以下のいずれかの C 型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善 (1) セログループ 1(ジェノタイプ I (1a)又は II (1b))で HCV-RNA 量が高値の患者 (2) インターフェロン単独療法で無効又はインターフェロン単独療法後再燃した患者
第 2	H19.1.26	ノバルティスファーマ	エンタカボン	レボドパ・カルピドパ又はレボドパ・塩酸ペンセラジドとの併用によるパーキンソン病における病状の日内変動(wearing-off 現象)の改善

表 4-10 ブリッジングコンセプトが成立した品目(部会審議品目:23品目)(2/3)

分野	承認日	承認取得者	一般名	効能・効果
第6の2	H19.2.6	大日本住友製薬	アガルシダーゼ アルファ(遺伝子組換え)	ファブリー病
第3の2	H19.7.31	日本アルコン	トラボプロスト	緑内障、高眼圧症
第5	H19.7.31	日本イーライリリー	タダラフィル	勃起不全(満足な性行為を行うに十分な勃起とその維持ができない患者)
第2	H20.1.25	グラクソ・スミスクライン	ナラトリプタン塩酸塩	片頭痛
第3の1	H20.1.25	ファイザー	バレニクリン酒石酸塩	ニコチン依存症の喫煙者に対する禁煙の補助
第2	H20.1.25	ファイザー	シルデナフィルクエン酸塩	肺動脈性肺高血圧症
第6の1	H20.4.16	アボットジャパン	アダリムマブ(遺伝子組換え)	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)
第5	H20.7.16	日本オルガノン	ガニレリクス酢酸塩	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止
第6の2	H21.4.22	サノフィ・アベンティス	インスリン グルリジン(遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病
抗癌	H21.10.16	サノフィ・アベンティス	ラスブリカーゼ(遺伝子組換え)	がん化学療法に伴う高尿酸血症
第3の2	H22.1.20	ファイザー	ラタノプロスト/チモロールマレイン酸塩	緑内障、高眼圧症

表 4-10 ブリッジングコンセプトが成立した品目(部会審議品目:23品目)(3/3)

分野	承認日	承認取得者	一般名	効能・効果
第3の2	H22.1.20	シェリング・プラウ	スガマデクスナトリウム	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
第3の1	H22.4.16	ファイザー	プレガバリン	帯状疱疹後神経痛
第6の2	H22.4.16	武田薬品工業	アログリブチン安息香酸塩	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、運動療法のみ ②食事療法、運動療法に加えて α -グルコシダーゼ阻害剤を使用
第6の2	H22.7.23	日本イーライリリー	テリパラチド(遺伝子組換え)	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
第6の1	H22.7.23	ブリistol・マイヤーズ	アバタセプト(遺伝子組換え)	関節リウマチ(既存治療で効果不十分な場合に限る)
第6の2	H22.7.23	ファイザー	バゼドキシフェン酢酸塩	閉経後骨粗鬆症
第3の1	H23.1.21	エーザイ	B型ボツリヌス毒素	痙性斜頸

表 4-10 ブリッジングコンセプトが成立した品目(部会報告品目:3品目)

分野	承認日	承認取得者	一般名	効能・効果
抗悪	H19.12.12	中外製薬	カペシタビン	結腸癌における術後補助化学療法
第6の2	H21.6.17	ノボノルディスクファーマ	ソマトロピン(遺伝子組換え)	骨端線閉鎖を伴わないSGA (small-for-gestational age)性低身長症
第1	H23.5.20	日本イーライリリー	テリパラチド(遺伝子組換え)	骨折の危険性の高い骨粗鬆症

4.11. 国際共同治験承認品目

今回の調査対象品目 561 品目中、国際共同治験のデータを用いて承認された品目は、以下の 19 品目(部会審議品目:15 品目、部会報告品目:4 品目)であった(表 4-11)。

国際共同治験承認品目数の年別推移を図 4-11 に示した。

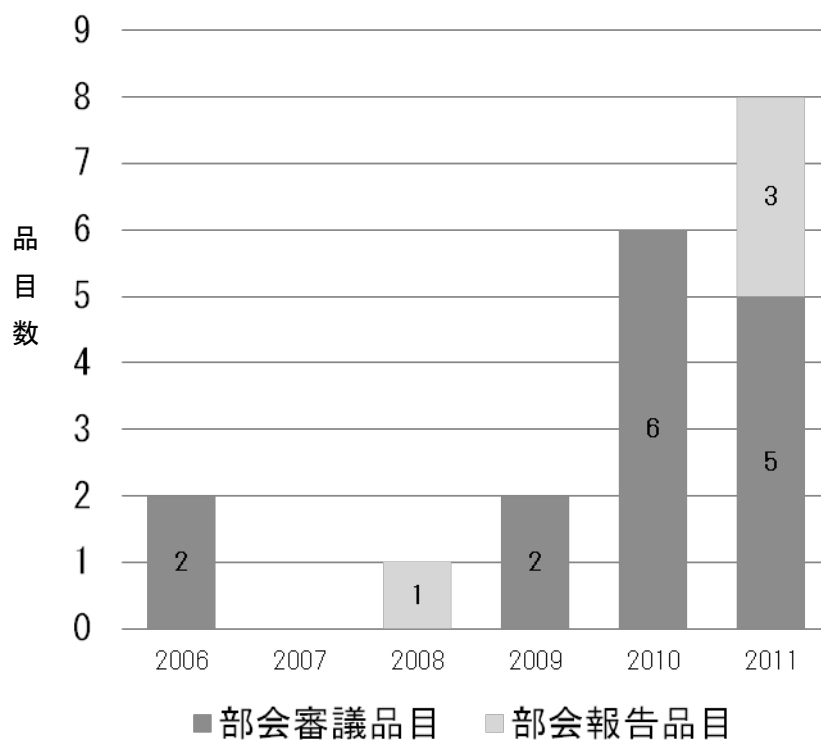


図 4-11 国際共同治験による承認品目数の年別推移

表 4-11 国際共同治験のデータを用いて承認された品目(部会審議品目:15品目)(1/2)

分野	承認日	承認取得者	一般名	効能・効果	実施国
第 5	H18.4.20	ファイザー	酒石酸トルテロジン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	日本、韓国
第 2	H18.4.20	萬有製薬	ロサルタンカリウム	(下線部追加又は変更) 1. 高血圧症 2. <u>高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症</u>	アジア地域: 香港、イスラエル、日本、マレーシア、シンガポール 欧州地域: オーストリア、チェコ共和国、デンマーク、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、オランダ、ニュージーランド、ポルトガル、ロシア連邦、スロバキア、スペイン、イギリス 中南米地域: アルゼンチン、ブラジル、チリ、コスタリカ、メキシコ、ペルー、ベネズエラ 北米地域: カナダ、米国
第 6 の 2	H21.4.22	サノフィ・アベンティス	インスリン グルリジン (遺伝子組換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病	韓国、日本
第 2	H21.10.16	日本イーライリリー	タダラフィル	肺動脈性肺高血圧症	米国、フランス、イタリア、日本、カナダ、ベルギー、ドイツ、アイルランド、スペイン、英国
第 4	H22.1.13	塩野義製薬	ペラミビル水和物	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症	日本、韓国、台湾
抗癌	H22.1.20	ノバルティスファーマ	エベロリムス	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌	オーストラリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、ポーランド、オランダ、スペイン、日本、アメリカ
第 3 の 2	H22.4.16	日本アルコン	トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩	緑内障、高眼圧症	日本、米国

表 4-11 国際共同治験のデータを用いて承認された品目(部会審議品目:15品目)(2/2)

分野	承認日	承認取得者	一般名	効能・効果	実施国
抗癌	H22.4.16	武田薬品工業 武田バイオ開発センター	パニツムマブ(遺伝子組換え)	KRAS 遺伝子野生型の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌	米国、オーストラリア、西欧、東欧、日本
抗癌	H22.7.23	ファイザー	テムシロリムス	根治切除不能又は移転性の腎細胞癌	日本、中国、韓国
第 4	H22.9.10	第一三共	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症の治療	日本、韓国、香港、台湾
第 2	H23.1.21	日本ベーリンガーインゲルハイム	ダビガトランエテキシラー トメタンスルホン酸塩	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	日本含む 44 ヶ国
第 2	H23.4.22	日本ベーリンガーインゲルハイム	プラミペキソール塩酸塩 水和物	パーキンソン病	米国、欧州、日本を含むアジア(計 94 施設、うち 15 施設が国内)
第 6 の 1	H23.7.1	ノバルティスファーマ	インダカテロールマレイン酸塩	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	日本、韓国、台湾、インド、香港、シンガポール
第 6 の 2	H23.7.1	日本ベーリンガーインゲルハイム	リナグリプチン	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。)	1218.15 試験: オーストリア、ギリシャ、ハンガリー、日本、ポルトガル、ルーマニア、スペイン 1218.35 試験: アルゼンチン、ハンガリー、インド、日本、ポーランド、ロシア、米国 1218.40 試験: 欧州、北米、南米、アジア 32 ヶ国
抗癌	H23.11.25	アストラゼネカ	ゲフィチニブ	EGFR 遺伝子変陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 (下線部追加)	日本、中国、香港、インドネシア、マレーシア、フィリピン、シンガポール、台湾及びタイ

表 4-11 国際共同試験のデータを用いて承認された品目(部会報告品目:4品目)

分野	承認日	承認取得者	一般名	効能・効果	実施国
抗癌	H20.2.29	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	(下線部追加部分) HER2 過剰発現が確認された転移性乳がん <u>HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法</u>	日本を含む 39 ヶ国
抗癌	H23.3.10	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	HER2 過剰発現が確認された転移性乳癌 HER2 過剰発現が確認された乳癌における術後補助化学療法 <u>HER2 過剰発現が確認された治癒切除不能な進行・再発の胃癌</u> (下線部追加)	日本を含む 24 ヶ国
抗癌	H23.6.16	ブリistol・マイヤーズ	ダサチニブ水和物	1. <u>慢性骨髄性白血病</u> 2. 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病 (下線部変更)	日本を含む 26 ヶ国
抗癌	H23.12.22	ノバルティスファーマ	エベロリムス	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 <u>腓神経内分泌腫瘍</u> (下線部追加)	日本を含む 18 ヶ国

4.12. 審査期間の短かった品目(部会審議品目)

部会審議品目において、審査期間の短かった上位 20 品目を表 4-12 に示す。

審査期間が 3 ヶ月以内だったものは、抗悪性腫瘍薬、HIV 感染症治療薬、インフルエンザワクチンのいずれかであった。

表 4-12 審査期間の短かった品目(部会審議品目)(1/3)

順位	分野	承認日	審査期間	承認取得者	一般名	効能・効果	申請区分	特記事項
1	抗悪	H18.10.20	2ヶ月	麒麟麦酒	ブスルファン	ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、神経芽細胞腫における自家造血幹細胞移植の前治療	新効能 新用量	希少疾病用
1	エイズ	H19.1.4	2ヶ月	ヤンセンファーマ	ドキシソルピシン塩酸塩	エイズ関連カポジ肉腫	新効能 新剤型 新用量	希少疾病用 事前評価対象品目
1	エイズ	H19.11.22	2ヶ月	ヤンセンファーマ	ダルナビル エタノール付加物	HIV 感染症	新有効成分含有	希少疾病用 事前評価対象品目
1	エイズ	H20.12.25	2ヶ月	ファイザー	マラビロク	CCR 指向性 HIV-1 感染症	新有効成分含有	希少疾病用 事前評価品目
1	エイズ	H20.12.25	2ヶ月	ヤンセンファーマ	エトラビルン	HIV-1 感染症	新有効成分含有	希少疾病用 事前評価対象品目
1	第 4	H22.1.13	2ヶ月	塩野義製薬	ペラミビル水和物	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症	新有効成分含有	優先審査
1	生物	H22.1.20	2ヶ月	ノバルティスファーマ	乳濁細胞培養 A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)	新型インフルエンザ(H1N1)の予防	新有効成分含有	特例承認の検討対象

表 4-12 審査期間の短かった品目(部会審議品目)(2/3)

順位	分野	承認日	審査期間	承認取得者	一般名	効能・効果	申請区分	特記事項
8	エイズ	H20.6.24	3ヶ月	萬有製薬	ラルテグラビルカリウム	HIV 感染症	新有効成分含有	希少疾病用 事前評価対象品目
8	生物	H22.1.20	3ヶ月	グラクソ・スミスクライン	乳濁 A 型インフルエンザ HA ワクチン(H1N1 株)	新型インフルエンザ(H1N1)の予防	新有効成分含有	特例承認の検討対象
10	第 3 の 1	H22.10.27	5ヶ月	ファイザー	プレガバリン	末梢性神経障害性疼痛	新効能	なし
11	抗癌	H19.1.4	6ヶ月	日本イーライリリー 日本化薬 Bristol 製薬 ファイザー マルコ製薬 メルク製薬 日医工	ペメトレキセドナトリウム水和物 シスプラチン	悪性胸膜中皮腫	新有効成分含有 新効能 新用量	優先審査 迅速処理
11	第 2	H22.7.23	6ヶ月	グラクソ・スミスクライン	アンブリセンタン	肺動脈性肺高血圧症	新有効成分含有	希少疾病用
11	放射性	H23.7.1	6ヶ月	日本メジフィジックス	ペンテト酸カルシウム 三ナトリウム、ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	新有効成分含有	迅速処理

表 4-12 審査期間の短かった品目(部会審議品目)(3/3)

順位	分野	承認日	審査期間	承認取得者	一般名	効能・効果	申請区分	特記事項
14	第6の2	H20.3.28	7ヶ月	アンジェス MG	ガルスルファーゼ(遺伝子組換え)	ムコ多糖症VI型	新有効成分含有	希少疾病用
14	抗癌	H22.7.23	7ヶ月	ファイザー	テムシロリムス	根治切除不能又は移転性の腎細胞癌	新有効成分含有	なし
14	第4	H22.9.10	7ヶ月	第一三共	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療	新有効成分含有	なし
14	第3の1	H23.4.22	7ヶ月	持田製薬	エシタロプラムシュウ酸塩	うつ病・うつ状態	新有効成分含有	事前評価相談実施品目
14	第6の1	H23.9.26	7ヶ月	ノバルティスファーマ	カナキマブ(遺伝子組換え)	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	新有効成分含有	希少疾病用
14	第1	H23.9.26	7ヶ月	中外製薬	ペグインターフェロンアルファ-2a(遺伝子組換え)	B型慢性活動性肝炎におけるウイルス血症の改善 リバビリンとの併用によるC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善	新効能 新用量	優先審査
14	第6の1	H23.12.22	7ヶ月	小野薬品工業	プランルカスト水和物	アレルギー性鼻炎	新効能	なし

4.13. 審査期間の短かった品目(部会審議品目・新有効成分含有医薬品・通常審査)

部会審議品目における新有効成分含有医薬品の通常審査品目において、審査期間の短かった上位 10 品目を表 4-13 に示す。

表 4-13 審査期間の短かった品目(部会審議品目・新有効成分含有医薬品・通常審査)(1/3)

順位	分野	承認日	審査期間	承認取得者	一般名	効能・効果
1	抗悪	H22.7.23	7ヶ月	ファイザー	テムシロリムス	根治切除不能又は移転性の腎細胞癌
1	第4	H22.9.10	7ヶ月	第一三共	ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症の治療
3	第2	H23.1.21	10ヶ月	日本ベーリンガーインゲルハイム	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	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
3	第2	H23.1.21	10ヶ月	ヤンセンファーマ	ガランタミン臭化水素酸塩	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
3	第4	H23.7.1	10ヶ月	MSD	ダプトマイシン	<p><適応菌種></p> <p>ダプトマイシンに感性のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)</p> <p><適応症></p> <p>敗血症、感染性心内膜炎、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、びらん・潰瘍の二次感染</p>
3	第6の2	H23.7.1	10ヶ月	日本ベーリンガーインゲルハイム	リナグリプチン	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。)

表 4-13 審査期間の短かった品目(部会審議品目・新有効成分含有医薬品・通常審査)(2/3)

順位	分野	承認日	審査期間	承認取得者	一般名	効能・効果
7	第 5	H21.7.7	11 ヶ月	グラクソ・スミスクライン	デュタステリド	前立腺肥大症
7	第 5	H22.7.23	11 ヶ月	バイエル薬品	ドロスピレノン/エチニルエ ストラジオール ベータデク ス	月経困難症
7	第 2	H23.1.21	11 ヶ月	第一三共	メマンチン塩酸塩	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制
7	第 6 の 1	H23.7.1	11 ヶ月	ノバルティスファーマ	インダカテロールマレイン酸 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
7	生物	H23.7.1	11 ヶ月	MSD	組換え沈降 4 価ヒトパピロ ーマウイルス様粒子ワクチ ン(酵母由来)	ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する以下の疾患 の予防 子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮 内腫瘍(CIN)1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌(AIS)) 外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2 及び 3 並びに腔上皮内腫瘍(VaIN)1、2 及び 3 尖圭コンジローマ

表 4-13 審査期間の短かった品目(部会審議品目・新有効成分含有医薬品・通常審査)(3/3)

順位	分野	承認日	審査期間	承認取得者	一般名	効能・効果
7	第 1	H23.7.1	11 ヶ月	アストラゼネカ	エソメプラゾールマグネシウム水和物	<p>①ネキシウムカプセル 10mg 胃潰瘍、十二指腸潰瘍、吻合部潰瘍、逆流性食道炎、非びらん性胃食道逆流症、Zollinger-Ellison 症候群、非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍</p> <p>又は十二指腸潰瘍の再発抑制</p> <p>下記におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助</p> <p>胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃 MALT リンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃</p> <p>② ネキシウムカプセル 20mg (記載省略)</p>

5. 国際共同治験詳細調査

2010年度のタスクフォースでは、特定の疾患を対象に、疾患概要、開発経緯、臨床データパッケージの概要（申請に用いられた国内・海外の臨床試験数、症例数）及び審査経緯等、疾患領域共通の開発期間短縮に繋がる可能性について調査を実施した。調査した疾患の中には、ブリッジングコンセプトや国際共同治験データを用いた承認事例が含まれており、疾患領域における薬効評価指標が国際的にハーモナイズされている領域については、今後も世界同時開発戦略が積極的に活用されていくものと考えられた。

そこで、今回は臨床データパッケージ中に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、国内での開発期間短縮を図る上で効率的と考えられるデータパッケージ構築事例について調査を実施した。調査内容は以下の通りとした。

対象：2006年から2011年までに承認された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19品目のうち、治験環境が特殊な抗癌剤（8品目）及び抗インフルエンザ薬（2品目）を除いた。また、本条件にて抽出されたリナグリプチン（糖尿病）は、併用療法に関する国際共同治験を実施したものの、単独療法のための適応取得を目的とした申請であり、国際共同治験を用いた国内外データの比較検討についての記載がされていなかったため今回の調査対象からは除外した。

従って、抗癌剤、抗インフルエンザ薬、リナグリプチンを除外した計8品目（表5）を対象に調査を行った。

主な調査内容：データパッケージ、薬物動態、内因性・外因性民族的要因、機構見解など

なお、詳細調査を進めるに際し、「日本人データ」や「国内データ」など、品目によって複数の用語が使われていることが議論となった。一つの結論として、外国において日本人を対象とした臨床試験のデータは、国内で承認取得を目指した薬効評価を行うに際し、臨床試験の実施国、環境などの外因性民族差の影響は小さいとの判断がなされていたと思われた。そのため、各品目で使用された用語とは異なるが、「日本人データ」（あるいは「外国人データ」）がより単純かつ正確にデータを表現している用語と考え、調査対象 8 品目で統一して表記した。なお、外国で実施された試験に日本人が含まれていれば、それをそのまま容易に日本人データとして評価できるということを指す結論ではないことに注意されたい。

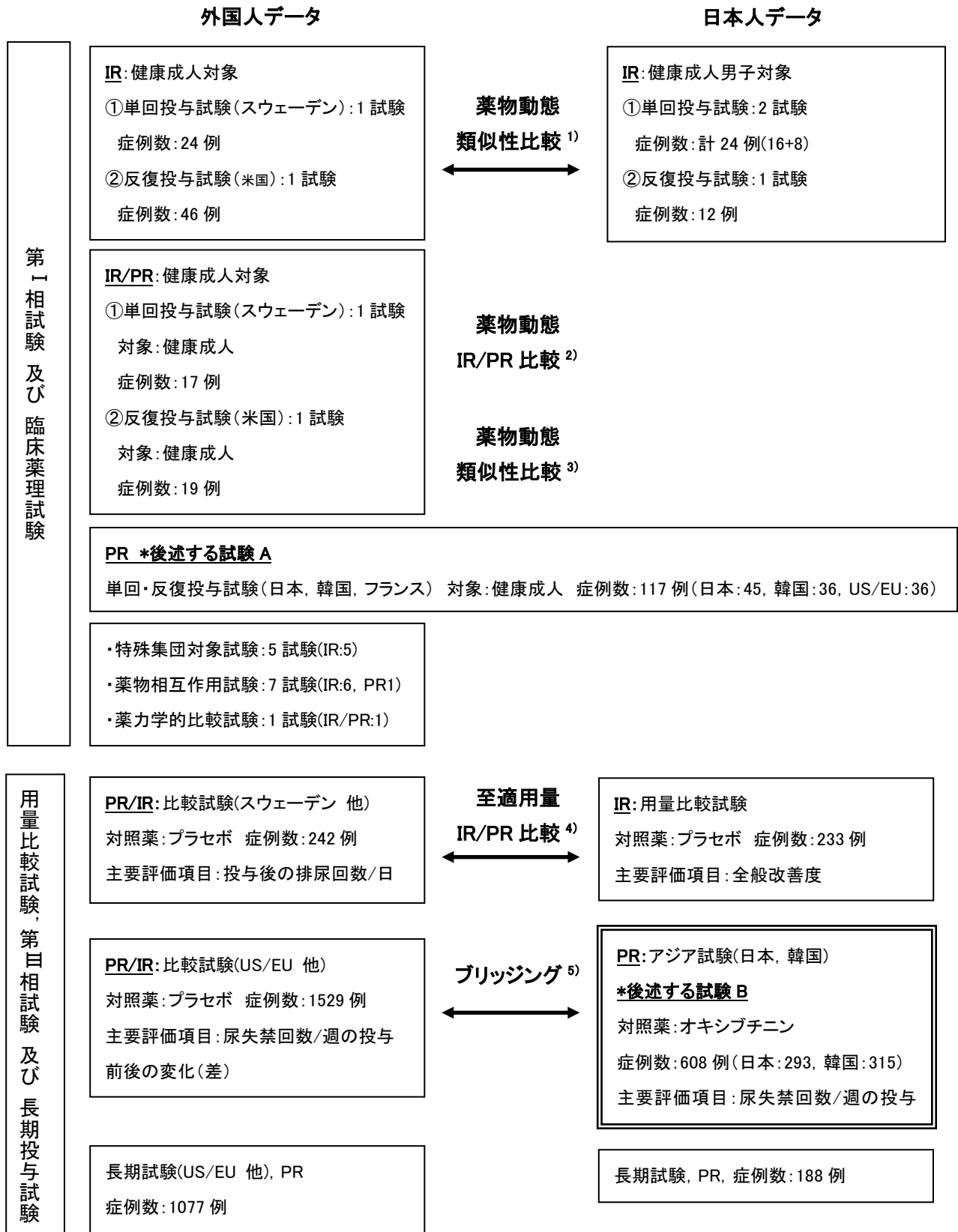
表 5 詳細調査実施品目一覧

No.	試験分類	一般名	効能・効果	承認取得者
5.1	アジア治験	酒石酸トルテロジン	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	ファルマシア(現 ファイザー)
5.2	国際共同治験	ロサルタンカリウム	高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症	萬有製薬(現 MSD)
5.3	アジア治験	インスリン グルリジン (遺伝子組み換え)	インスリン療法が適応となる糖尿病	サノフィ・アベンティス
5.4	国際共同治験	タダラフィル	肺動脈性肺高血圧症	日本イーライリリー
5.5	国際共同治験	トラボプロスト/ チモロールマレイン酸塩	緑内障・高眼圧症	日本アルコン
5.6	国際共同治験	ダビガトランエテキシラ ートメタンスルホン酸塩	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	日本ベーリンガーインゲルハイム
5.7	国際共同治験	プラミペキソール塩酸塩 水和物	パーキンソン病	日本ベーリンガーインゲルハイム
5.8	アジア治験	インダカテロール マレイン酸塩	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	ノバルティスファーマ

5.1. 酒石酸トルテロジン

(過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁)

5.1.1. データパッケージ概略図



5.1.2. 調査結果の要約

本薬の臨床開発は速放錠(IR)を用いて開始した。開発の途中において、海外ではIRから速放性カプセル(PR)への切り替えが進行し、IRの至適用量が日本人と欧米人の間で同様と判断されたことから、開発製剤をIRからPRへ変更した。

臨床データパッケージはIR及びPRの双方の臨床試験データから構成されていた。海外臨床試験データの活用については、IRによる国内用量比較試験において用量反応性は示されず、PRによる第Ⅲ相試験(アジア治験)は1用量で実施されたため、PRによる海外用量比較試験データの外挿は認められなかった。

なお、PRによる第Ⅲ相試験(アジア治験)はブリッジング試験として、日本と韓国で実施された。US/EU等で実施された海外第Ⅲ相試験データと類似性を検討し、ブリッジングは成立した。

5.1.2.1. 薬物動態における類似性(前述の図中1)~3)の比較)

日本人及び欧米人におけるIR及びPRを用いた国内外の薬物動態試験から、以下の3点について、類似性を評価していた。

- 1)IRにおける日本人と欧米人の薬物動態の比較
- 2)IRに対するPRのバイオアベイラビリティの比較
- 3)PRにおける日本人と欧米人の薬物動態の比較(韓国人含む)

機構は薬物動態の国内外の比較について、試験Aにおいて日本人と比較し、韓国人の曝露量は高いが、韓国人における有害事象の種類及び頻度が少ないことへ説明を求め、日本人と韓国人で認められた薬物動態の差が臨床的に影響しないとの申請者の説明(下記要約)を了承した。

- ・ 過活動膀胱患者を対象とした試験Bにおいて、薬物動態の評価は行っていなかったが、同様の投与条件における日本人及び韓国人のAUC₀₋₂₄の範囲は、それぞれ、11.2~40.7及び14.7~52.7 ug·h/mLであった。有害事象の種類及び頻度について、試験Aは韓国人が高いが、試験Bでは逆に韓国人で少ない傾向であった。試験Aの成績からみて、韓国人で非結合形活性体の曝露量が高い可能性は否定できないが、試験Bの成績からみて、この曝露量の差は安全性に差が生じる程のものではない。

機構はCYP2D6の遺伝多型の影響について、EMとPMにおける薬物動態情報及び薬理作用への寄与を添付文書の薬物動態の項において情報提供することを了承した。

5.1.2.2. 日本人のPRの至適用量(前述の図中4)の比較)

日本人のPRの至適用量は、国内用量反応試験の主要評価項目(全般改善度)において、プラセボといずれの用量群も統計学的有意差は認められなかったが、4 mg/日は有意な薬力学的効果を発揮していると判断された。また、IRとPRの薬物動態は日本人と欧米人の間で類似しており、欧米人においてIRとPRの至適用量は同様であったことから、日本人におけるPRの至適用量はIRと同様に4 mg/日と推定された。

日本人におけるPRの至適用量である4 mg/日は、第Ⅲ相比較試験(アジア治験)において、プラ

セボに対し優越性を示し、オキシブチンに対して非劣性を示した。また、海外第Ⅲ相比較試験成績と第Ⅲ相比較試験(アジア治験)成績の間に類似性が認められ、ブリッジングは成立したと考えられた。従って、PRの至適用量は4 mg/日と検証された。

5.1.2.3. 外国データを利用することの妥当性(前述の図中5)の比較)

ICH-E5	根拠
内因性・外因性民族的要因	<p>過活動膀胱の定義、診断及び CYP2D6 遺伝子型の影響について評価していた。</p> <p>評価結果:</p> <p>過活動膀胱の定義について、本邦は国際的な診断基準に従った診断名で統一が図られていた。過活動膀胱の診断は患者の自覚症状により診断される傾向が国内外と同様であった。また、各民族における CYP2D6 遺伝子の構成比率を検討し、本薬の薬物動態に影響を与えないと考えられた。</p>
有効性・安全性	<p>①IRにおける日本人と欧米人の有効性の比較</p> <p>②欧米人におけるPRとIRの有効性及び安全性の比較</p> <p>③PRにおける日本人と欧米人の有効性及び安全性の比較</p> <p>について評価していた</p> <p>評価結果:</p> <p>①最大膀胱容量(投与前後の変化量)において、類似した増加傾向であった。</p> <p>②PRは平均残尿量と用量に用量反応性があり、尿失禁回数/週(投与前後の変化量)において、PRとIRはプラセボに比べ有意な改善を示し、PRとIRの間に差はなかった。</p> <p>③症例の内訳(中止/脱落、プロトコル逸脱)ならびに患者背景(性別、年齢、主要評価項目のベースラインなど)は類似であった。有効性は主要評価項目(尿失禁回数/週の変化率)において、欧米人よりも日本人がやや高く、日本人と韓国人は類似していた。副次評価項目(1日排尿回数など)において、欧米人、日本人及び韓国人は類似していた。</p> <p>安全性は有害事象、臨床検査値異常において欧米人と日本人は類似していた。日本人と韓国人も類似していた。</p>

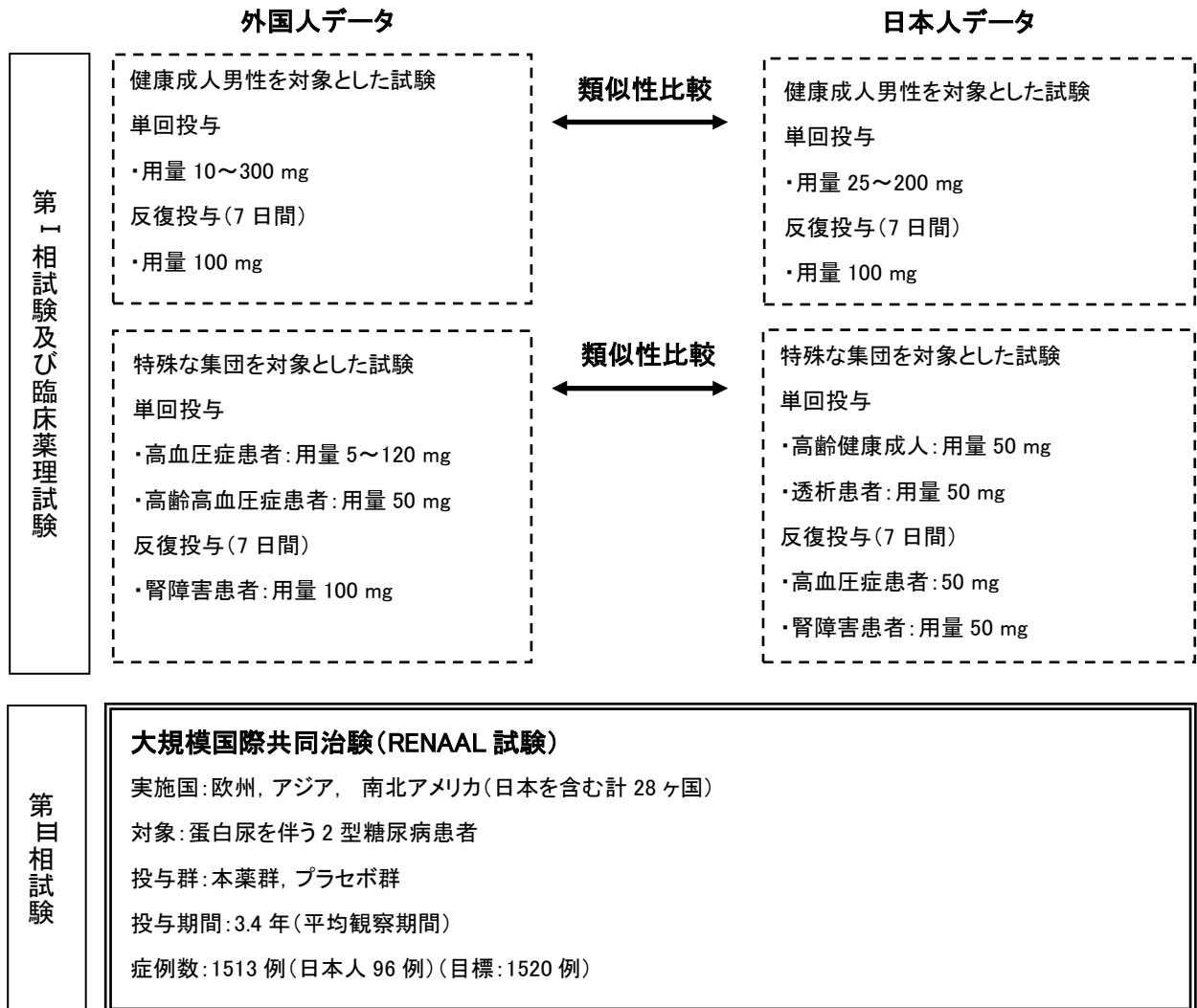
5.1.2.4. アジア治験

過活動膀胱の症状を有する日本人及び韓国人の患者を対象にプラセボ(優越性)及びオキシブチン(非劣性)とPRの有効性を比較検証し、PRの安全性を確認することを目的としていた。評価は日本人と韓国人を合算した成績、日本人のみの集計成績、韓国人のみの集計成績及び日本人と韓国人の比較であった。なお、症例数は優越性と非劣性の両仮説の検証を目的とし、日本人と韓国人を合算して設定していた。

5.2. ロサルタンカリウム

(高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症)

5.2.1. データパッケージ概略図



5.2.2. 調査結果の要約

5.2.2.1. 薬物動態における類似性

図に示した試験は高血圧に関する申請時に提出済みのもので、本申請に際し参考資料として提出された。機構は、日本人では外国人と比較して本薬及び活性代謝物の AUC がそれぞれ 1.3 倍、1.9 倍であった点について申請者に説明を求め、申請者の AUC の差は臨床的に意味のある差ではない、との以下の説明を了承した。

- ・ 人種差が見られた原因については、代謝酵素の遺伝子型に違いがあるものの、これのみからは明確な説明はできない。
- ・ 臨床効果(降圧率、降圧度)については、日本人と外国人でほぼ同様の成績で、明らかな差異は認められていない。
- ・ 海外臨床試験において薬物動態と降圧効果は相関しない。
- ・ 安全性に関しても国内と海外において発現頻度の高い副作用の種類は類似していた。

5.2.2.2. 国際共同試験での民族的要因の評価

本試験は ICH-E5 ガイドラインが施行される前に計画、開始されたものである。申請者は、それまでに得られていた各地域間での内因性及び外因性民族的要因に関する情報を、以下の通り本試験の計画に反映させたと説明している。

- ・ 本薬との治療効果との関連性を検討するために、ベースラインにおけるサブグループ(年齢、性別、人種、地域、BMI、併用薬の有無、HbA1c など)を規定した。
- ・ 選択基準・除外基準には、本試験の結果に影響を与えやすい民族的要因に関する規定(尿蛋白レベルによる層別割付、血清クレアチニン値の体重補正、黒人の割合上限設定など)を設けて、民族的要因の影響を一定水準で排除した。

本試験の結果、試験全体では有効性が認められたが、地域及び国別のサブグループ解析の結果、日本や米国では本薬の有効性が明確に示されなかった。申請者は、治療効果に影響のあった腎症の重症度や試験薬投与中止率に地域差があったことは、以下のような医療環境の違いに起因した可能性もあることを説明している。

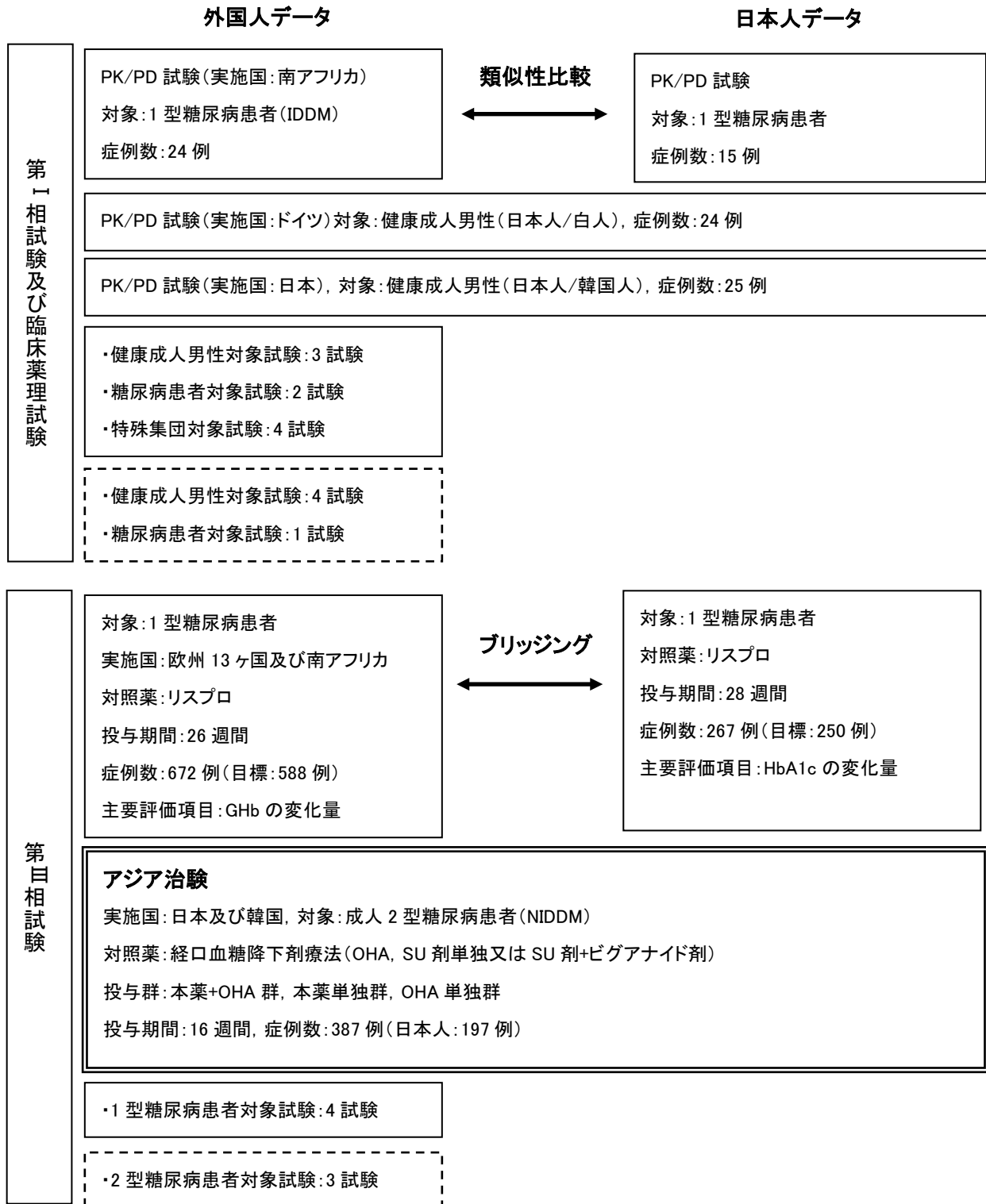
- ・ 日本では、試験担当医師に腎臓病専門医が3分の1含まれており、他地域に比べて重症度の高い腎症患者を試験に組入れた可能性がある。
- ・ 北米では、試験担当医師と主治医が異なっていることから別の治療法を開始したり、本試験の進行中に公表されたガイドラインで心不全及び心筋梗塞予後治療の適応のある ACE 阻害薬が推奨されたりしたことで、試験中止率が高くなった可能性がある。

そのうえで、機構は、日本における本薬の有効性は統計学的に有意ではないものの、試験全体と同様に、本薬の有効性を示す傾向は認められるとしている。また、日本人における本薬の有効性、安全性をプロスペクティブに検討する必要があるとあり、適切な市販後の調査等は必須であると考えている。

5.3. インスリン グルリジン(遺伝子組み換え)

(インスリン療法が適応となる糖尿病)

5.3.1. データパッケージ概略図



5.3.2. 調査結果の要約

5.3.2.1. 薬物動態における類似性

本薬の適応は「インスリン療法が適応となる糖尿病」であるが、民族間の薬物動態及び薬力学の比較に関する主な説明は1型糖尿病(IDDM)患者に0.2単位/kgを投与した際の限られた成績に基づいている。機構が了承した申請者の回答の要約を以下に示す。

- ・ 外国人IDDM患者を対象に本薬0.075~0.3単位/kgで単回投与したとき、薬物動態及び薬力学的パラメータは用量に依存して増加した。
- ・ 本薬と速効型ヒトインスリンの薬力学プロファイルの関係は用量によらず一定だった。
- ・ 本薬の薬物動態及び薬力学的プロファイルは1型・2型の違いによって影響を受けないと考えられた。
- ・ その他、民族的要因による影響の受けやすさは、既に医療現場で使用され有効性及び安全性の評価が十分に行われている他の超速効型インスリンアナログ及び速効型ヒトインスリンと同じである(インスリン療法の使用経験から、性、年齢、受容体の感受性等に民族差があるとの報告はない)。

5.3.2.2. 外国データを利用することの妥当性(IDDM)

ICH-E5	根拠
外因性民族的要因	<ul style="list-style-type: none"> ・ 疾病の定義と診断:国内外ガイドラインのいずれもWHO基準に従い、若干の変更を加えている程度であり、定義・診断の差は小さい。 ・ 治療方法:目標HbA1c値が各ガイドラインで異なるものの、使用する薬剤に国内外の差はない。 ・ 食事習慣が異なるものの、本薬は国内外ともに患者毎に投与量が調節されるため、民族的要因による影響を受けにくい。
内因性民族的要因	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体格及びIDDMの発症率に民族差があるものの、本薬は国内外ともに患者毎に投与量が調節されるため、民族的要因による影響を受けにくい。 ・ 民族的要因による影響の受け易さはインスリンと同様であり、これまでのインスリンの長い使用経験から、性、年齢、受容体の感受性等に民族差があるとの報告はない。 ・ 吸収及び血糖降下作用発現、体内滞留時間及び作用持続時間は日本人と外国人で類似している。
有効性・安全性	ブリッジング試験として第Ⅲ相試験を実施。ブリッジング対象試験と同様、対照薬に対する非劣性が示されたこと(有効性)、症候性低血糖及び有害事象の発現状況並びに抗インスリン抗体産生に関して両試験の投与群間に臨床的に意味のある差はみられなかったことから(安全性)、本薬の有効性は示されたと判断。

5.3.2.3. アジア治験(2型糖尿病:NIDDM)

NIDDM 患者に対する本薬の有効性を確認することを目的としてアジア治験を実施。その結果、投与開始時から最終観測時における HbA1c の変化量において、OHA 群に対する本薬(グルリジン単独群、グルリジン+OHA 群)の優越性が検証された。また、HbA1c 変化量に加え、HbA1c、空腹時血糖及び食後血糖 2 時間値の経時的推移について両民族で同様であったことが確認されている。

なお、当該アジア治験は治験期間が 16 週間であり、日本人 NIDDM 患者に対する長期試験は実施されていないが、以下の理由より長期投与試験の追加実施までは必要ないと判断されている。

- ・ NIDDM 患者も IDDM 患者と同様、患者の状態に応じて投与量が調節される。
- ・ 国内外の NIDDM 患者に対するインスリン療法に大きな差はない。
- ・ 海外では NIDDM 患者に対する本薬の長期投与時の有効性が示されている。
- ・ 低血糖を含む有害事象の発現頻度に人種差(日本人、韓国人、外国人)は認められない。
- ・ 外国人において、低血糖等の有害事象が本薬の長期投与により発現頻度が高くなる傾向はない。

5.4. タダラフィル

(肺動脈性肺高血圧症)

5.4.1. データパッケージ概略図

	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	<p>第Ⅰ相試験(H6D-EW-LVHO) 実施国:英国 対象:健康成人(15例) 用量:40 mg, 単回投与 評価:食事の影響, 安全性, 忍容性</p>	<p>第Ⅰ相試験(H6D-MC-LVHC) 対象:健康成人(24例) 用量(例数):P(6例), 40 mg(18例), 1日1回10日間 評価:薬物動態, 安全性</p>
	<p>臨床薬理試験(薬物相互作用) 実施国:英国 対象:健康成人 用量(例数): ① ボセンタン(H6D-MC-LVGZ(A)) 本薬 40 mg1日1回/ボセンタン 125 mg1日2回、10日間(15例) ② ジゴキシシン(H6D-EW-LVHL) 本薬 40 mg/ジゴキシシン 0.25 mg(1日目のみ 0.5 mg2回) 1日1回、10日間(ジゴキシシンは17日間)(20例) ③ 経口避妊薬(H6D-EW-LVHM(A)) 本薬 40 mg/経口避妊薬 1日1回、21日間(30例) 評価:薬物動態、安全性、忍容性</p>	
第Ⅲ相試験	<p>国際共同第Ⅲ相試験(H6D-MC-LVGY) 実施国:米国, フランス, イタリア, 日本 対象:肺動脈性肺高血圧症患者 用量(例数):P(82例), 2.5 mg(82例), 10 mg(80例), 20 mg(82例), 40 mg(79例), 1日1回16週間 [日本人症例数:P(3例), 2.5 mg(6例), 10 mg(5例), 20 mg(7例), 40 mg(5例)] 評価:臨床効果(6分間歩行距離のベースラインからの変化量), PPK, PK/PD</p>	
	<p>国際共同長期継続投与試験(H6D-MC-LVGX) 実施国:北米, カナダ, ベルギー, フランス, ドイツ, アイルランド, イタリア, スペイン, 英国, 日本 対象:肺動脈性肺高血圧症患者(LVGY試験組入患者) 用量(例数):20 mg→20 mg(63例), 0→40 mg(75例), 2.5~20 mg→40 mg(150例), 40 mg→40 mg(69例), 1日1回52週間 [日本人症例数:20 mg→20 mg(5例), 0→40 mg(3例), 2.5~20 mg→40 mg(10例), 40 mg→40 mg(4例)] ※投与群は、LVGY試験の投与量→本試験の投与量を示す 評価:臨床効果(6分間歩行距離のベースラインからの変化量), 安全性</p>	

5.4.2. 調査結果の要約

本薬は、勃起不全の治療薬(PDE5 阻害薬)として2002年に欧州で承認され、本邦でも2007年に同適応にて承認が取得された[シアリス錠]。その後、肺動脈性肺高血圧症(PAH)の病理にPDE5が関与することから本薬のPAHの効能取得を目的とした開発が進められ、2008年7月及び10月に米国及び欧州で申請が行われ、米国では2009年5月に承認を取得している。本邦では日米欧の国際共同治験として実施されたプラセボ対照二重盲検比較第Ⅲ相試験とその長期継続試験の結果に基づき2008年8月に当該効能に関する申請が行われ、2009年10月に承認を取得している[アドシルカ錠]。本適応を取得するにあたっては、本邦で承認されている用量(10 mg)を超える投与量が必要なことから海外及び本邦とも第Ⅰ相試験により薬物動態及び安全性の検討が行われている。また、薬物動態における類似性、有効性及び安全性評価は第Ⅲ相国際共同プラセボ対照試験により行われており、評価するにあたっての内因性・外因性民族的要因を検討した結果、国内外のデータを一纏めにして評価することに問題はないと結論付けている。

5.4.2.1. 薬物動態における類似性

国際共同治験(H6D-MC-LVGY 試験)において、本薬20及び40mgの投与後24時間以内に採取された日本人PAH患者における血漿中本薬濃度のプロットのほとんどは、本薬の投与量やボセンタン併用の有無にかかわらず、H6D-MC-LVGY 試験の母集団平均血漿中濃度推移の95%信頼区間の範囲内に分布した。日本人PAH患者から得られた血漿中濃度データは限られたものであるが、白人PAH患者の血漿中濃度データとの視覚的比較において、薬物動態の人種差を示唆する明確な違いはなかった。H6D-MC-LVGY 試験に参加した日本人PAH患者は少数例でありPAH患者における薬物動態を日本人と非日本人で比較することには限界があるものの日本人集団と日本人以外の集団を一纏めに評価することに薬物動態の観点において明確な問題点はないと判断されている。

5.4.2.2. 国際共同治験による評価について

【内因性民族的要因】

内因性民族的要因の検討においては全集団及び日本人部分集団それぞれにおいて実施した各要因に基づく部分集団解析の結果を両集団間で比較すべきであったが、H6D-MC-LVGY 試験に組み入れられた日本人PAH患者が少数であったことを踏まえると、全被験者における部分集団解析結果等からの考察により検討することはやむを得ず、両集団間に認められた年齢、性別及び体重の分布の差異が本薬の有効性及び安全性に及ぼした可能性は低い。また病因の種類に違いがあってもPAHの病態に民族差はないことから、病因の分布の差異が有効性及び安全性に影響を及ぼした可能性は低いと判断する。

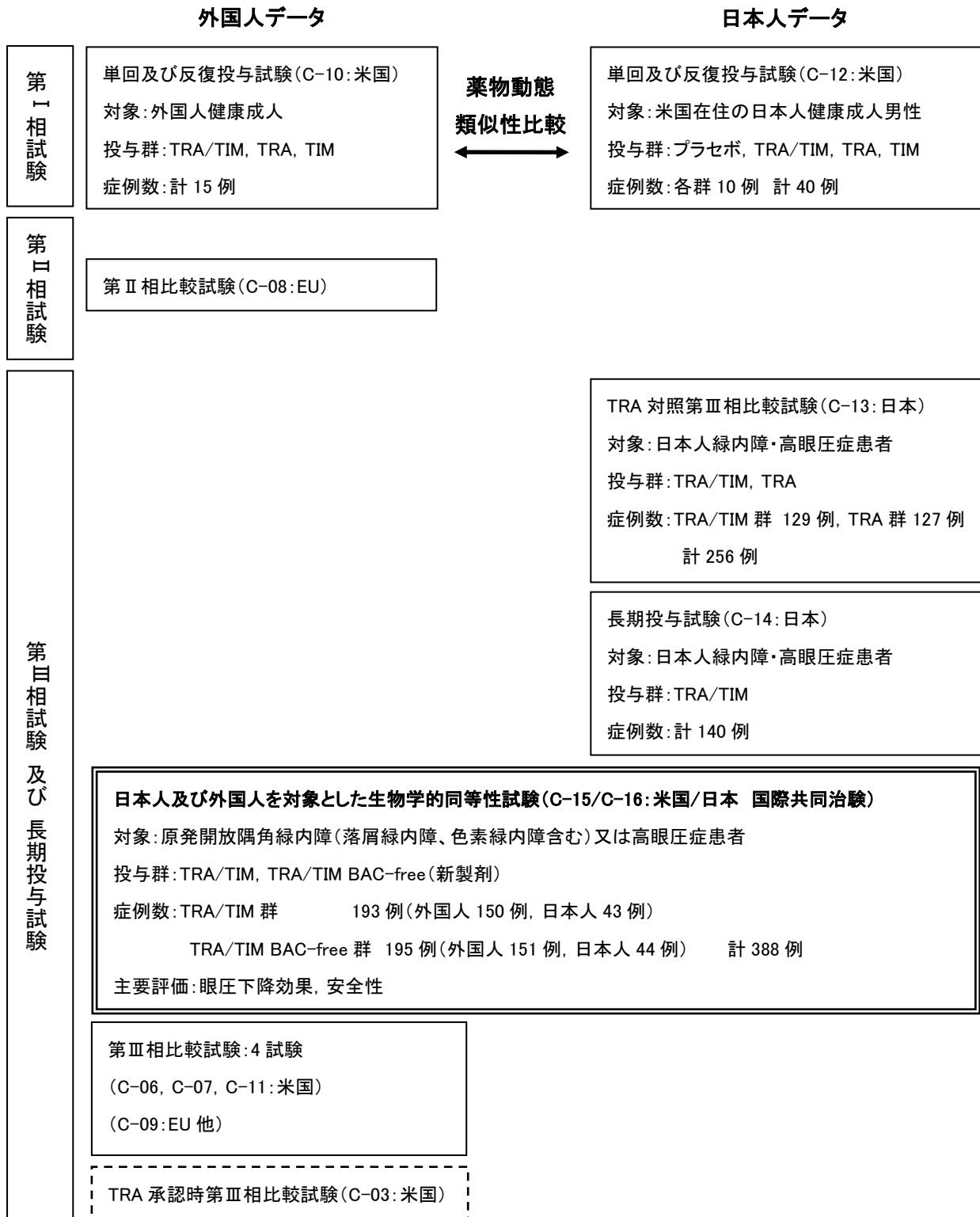
【外因性民族的要因】

国内外ともにACCPガイドラインに基づいた治療が行われていること、日本人被験者でのみベラプロストナトリウムが使用可能とされたものの、本薬の有効性評価に影響を与える可能性は低いと考えられることから、治療において本薬の有効性及び安全性評価に影響を与えるような国内外の差はないと判断する。

5.5. トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩

(緑内障・高眼圧症)

5.5.1. データパッケージの概略



TRA/TIM: トラボプラスト 0.004%/チモロールマレイン酸塩 0.5%配合剤
 TRA/TIM BAC-free: ベンザルコニウム塩化物 (保存剤) 非含有製剤

TRA: トラボプラスト TIM: チモロールマレイン酸塩

5.5.2. 調査結果の要約

本剤は 2007 年に承認されたトラボプロスト(0.004%:TRA)と 1981 年に承認されたチモロールマレイン酸塩(チモロールとして 0.25%及び 0.5%:TIM)を有効成分として含有する配合剤である。配合濃度は、これら既承認製剤に基づき設定されており、チモロールマレイン酸塩についてはより眼圧下降作用が期待できる高濃度 0.5%が選択された。

当初は保存剤としてベンザルコニウム塩化物(BAC)を含有する製剤(TRA/TIM)で申請していたが、審査中に米国と日本の国際共同治験において、BAC から塩化ポリドロニウムへ置き換えた BAC 非含有型製剤(TRA/TIM BAC-free:新製剤)の緑内障又は高眼圧症に対する有効性が確認され、TRA/TIM に対する同等性が検証された。また、安全性プロファイルにも差は認められなかったことから、TRA/TIM BAC-free の濃度、用法用量、効能効果を TRA/TIM と同様に設定できると判断され、新製剤に切り替えて申請された。

5.5.2.1. 薬物動態における類似性

本試験では TRA/TIM と各々の単剤投与時のそれぞれの薬剤の動態に大きな違いは認められなかったことを日本人と外国人で示しており、機構も配合することによる新たな問題は認められていないと判断している。なお、日本人と外国人の薬物動態の比較については審査報告書に記載はないが、CTD において大きな差は認められなかったと示されている。

5.5.2.2. 米国と日本の国際共同治験

本試験デザインは対面助言での機構の助言を参考に計画され、国際共同治験として実施されている。日本人の例数は、薬食審査発第 0928010 号「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)」を参考に、全体(プロトコール適格例として 300 例)の 20%(1 群 30 例、計 60 例)と設定された。同等性については、米国と日本の併合データにおいて、全ての測定時点をプールした眼圧値(平均値)の群間差の 95%両側信頼区間が同等性のマージンとした ± 1.5 mmHg の範囲内に含まれていたことから、TRA/TIM BAC-free の TRA/TIM に対する同等性が検証された。

5.5.2.3. 有効性に関する審査について

機構は、本剤の同等性試験が国際共同治験として実施されていることを踏まえ、有効性について国内外で異なる傾向が認められていないか、TRA 単剤と比較した試験成績をもとに説明を求めている。これに対し申請者は、国内第Ⅲ相試験(C-13)と海外第Ⅲ相試験(C-06)の成績でいずれも TRA 単剤と比較して有意差が認められていることから、眼圧下降作用は国内外で同様であったと説明している。また機構は、国内では TIM 単剤との比較試験が未実施であることから、日本人での TIM 単剤と比較した本剤の有効性について説明を求めている。これに対し申請者は以下の点から有効性は国内外で同様であり、眼圧下降作用は TIM 単剤にも優ると判断できると説明している。

- ・ TRA 単剤は日本でブリッジングコンセプトに基づく開発により承認されている。
- ・ TRA 承認時海外第Ⅲ相試験(C-03)で TRA の TIM に対する優越性が検証されている。
- ・ 国内第Ⅲ相試験(C-13)及び海外第Ⅲ相試験(C-06、C-11)で TRA/TIM の TRA に対する優越性が検証されている。

5.6. ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩

(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)

5.6.1. データパッケージ概略図

	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	①単回投与試験:2試験 症例数:50例 ②反復投与試験:1試験 症例数:40例 ③高齢者:1試験 症例数:36例 ④QT延長試験:1試験 症例数:40例 ⑤肝・腎障害:2試験 症例数:59例	①単回投与試験:1試験(イギリスで実施) 症例数:40例 ②反復投与試験:3試験 (内1試験はフランスで実施) 症例数:97例
	・薬物相互作用試験:17試験 ・バイオアベイラビリティ:12試験 ・患者におけるPK及び初期忍容性試験:1試験	
	(国内外で実施した14の第Ⅰ相試験の併合解析から)	
	薬物動態・類似性を比較	
用量比較試験, 第Ⅱ相試験 及び 長期投与試験	第Ⅱ相試験 患者におけるPD試験 症例数:60(目標症例数)	第Ⅱ相試験 目的:安全性及び血液凝固パラメータのワルファリンとの比較 用量:本薬110又は150mgを1日2回 症例数:174例(無作為化例数) 有効性評価項目:血栓塞栓症イベントの発現例数
	第Ⅱ相試験 目的:ASA併用/非併用時の安全性及び有効性の検討 実施国:デンマーク, オランダ*, スウェーデン, 米国 用量群:本薬(50mg, 150mg, 300mg)×ASA(0mg, 81mg, 325mg)の9群 症例数:計502例(無作為化例)	
	第Ⅱ相試験 目的:ASA併用/非併用で本薬を長期投与したときの安全性及び有効性の検討 実施国:デンマーク, オランダ*, スウェーデン, 米国 用量:本薬(150mg分1, 150mg分2, 300mg分1, 300mg分2) 症例数:計361例 主要評価項目:複合エンドポイント*の年間イベント率	※脳卒中、一過性脳虚血発作、全身性塞栓症、心筋梗塞、他の重大な心イベント、死亡
	第Ⅲ相国際共同試験 目的:治療域のワルファリンに対する非劣性 実施国:日本を含む44ヶ国 症例数:18113例(無作為化例数)(日本:326例) 主要評価項目:全脳卒中又は全身性塞栓症の発生	

5.6.2. 調査結果の要約

5.6.2.1. 薬物動態における類似性

健康成人を対象として国内外で実施した 14 の第 I 相試験の成績を併合した結果、本薬 110 及び 150 mg、1 日 2 回投与に対する $AUC_{t,ss}$ の幾何平均値は日本人の方が白人より 25% 及び 33% 高かったものの、中央値の比較での差は 6% 及び 21% と小さくなり、個別データの 10 パーセンタイルから 90 パーセンタイルの範囲では、日本人データの範囲がほぼ白人データの範囲に含まれていることから、日本人と白人健康成人における薬物動態に顕著な差はないと考えている。

非弁膜症性心房細動患者を対象とした薬物動態の比較では、日本人と白人における血漿中総ダビガラン濃度について、第 II 相試験ではトラフ濃度に違いはなく、第 III 相国際共同試験では試験全体集団と比較して日本人患者ではトラフ濃度 ($C_{pre,ss}$) が約 11%、投与 2 時間後の濃度 ($C_{2,ss}$) が約 19% 低い結果であったが、10 パーセンタイル及び 90 パーセンタイルでは日本人データの範囲が試験全体データの範囲に含まれていたことから、患者においても日本人と外国人において薬物動態に顕著な差はないと判断されている (第 III 相国際共同試験において国内外で同一の用量を設定することが試験成績の解釈において問題となるほどの薬物動態の国内外差は認められていない)。

5.6.2.2. 国際共同試験による評価について

【内因性民族的要因】

第 III 相国際共同試験において、試験全体及び日本人部分集団の特性を比較した結果、年齢、性別には大きな違いはないと考えられた。体重は、日本人部分集団で軽い傾向が認められたが、試験全体で 50 kg 未満の患者と 50 kg 以上の患者で血中濃度を比較すると、50 kg 未満の患者では、トラフ濃度で 21%、投与 2 時間後濃度で 6% 高くなり、日本人患者に限定して比較するとトラフ濃度でほぼ同程度 (2% 低)、投与 2 時間後濃度で 11% 高くなった。国内外の患者を対象とした母集団薬物動態解析でも、体重が薬物動態に及ぼす影響は小さく (1 kg 増加で、 V_2/F が 1.10% 増加)、薬物動態に大きな影響を与える因子ではないと考えられる。また、本薬は腎機能障害の影響を受けると考えられるが、試験全体及び日本人部分集団で腎機能障害の程度を比較したところ、重度及び中等度の割合に大きな違いはないと考えられた。

【外因性民族的要因】

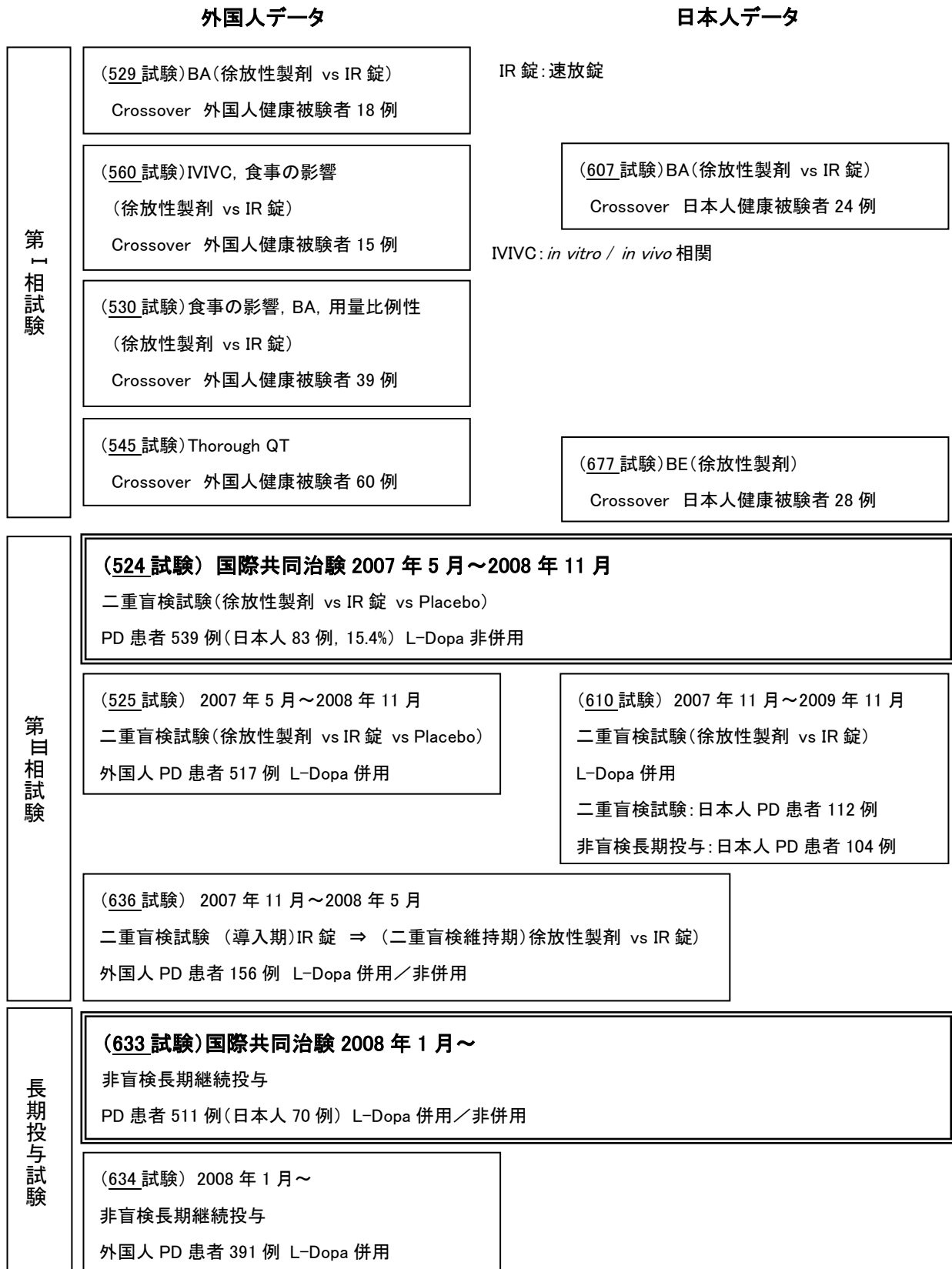
「疾病の定義と診断」について、国内外の代表的なガイドラインでの定義や診断について違いはないと考えられた。「治療習慣及び治療法」について、国内外の代表的なガイドラインでは、70 歳以上の高齢者の場合のワルファリンによる至適治療域が異なるという点以外は、抗血栓療法に大きな差はないと考えられた。また、「試験実施方法」について、エンドポイントとした疾病・事象の定義が同一、又は明確であることから、本薬の治療効果を評価するのにも影響を与えていないと考えられた。「医薬品服薬遵守の程度」について、服薬コンプライアンスは試験全体及び日本人部分集団で大きな違いはなかった。

以上より、日本人部分集団と日本人以外の集団の成績を一纏めに評価すること、試験全体の成績を日本人に外挿して本薬の治療効果を評価することは可能と判断した。

5.7. プラミペキソール塩酸塩水和物

(パーキンソン病)

5.7.1. データパッケージ概略図



5.7.2. 調査結果の要約

5.7.2.1. 薬物動態における類似性

パーキンソン病(PD)患者における PPK 解析について、健康成人を対象とした第 I 相試験(530、560 試験)、速放錠(IR 錠)の臨床試験(113 試験:外国人腎機能正常者/外国人腎機能障害者)及び PD 患者を対象とした国際共同試験(524 試験)の結果より検討が行われた。

本剤の薬物動態の国内外差は主に体重差に起因するものと考えられた。したがって、体重差を考慮すれば本剤の薬物動態に民族差はなく、国際共同試験として実施した試験成績(524 試験)をもとに日本人患者の有効性を評価することは妥当である。

本剤の用量は、IR 錠投与時との相対的 BA 試験に基づき設定されていること、1 日用量が同じ場合の IR 錠 1 日 3 回投与と本剤 1 日 1 回投与の $C_{max,ss}$ 及び $AUC_{0-24,ss}$ はほぼ同じであることが認められており、その関係は国内外で同様であること、IR 錠の維持用量の最高用量は国内外で同一であること、本剤は個々の患者の忍容性を確認しながら漸増して投与することを踏まえると、臨床的には、同一用量を設定した国際共同試験として実施した試験成績(524 試験)をもとに日本人患者の有効性及び安全性を評価することは可能であると考えられる。

5.7.2.2. 国際共同試験での民族的要因の評価について

【内因性民族的要因】

- ・ IR 錠は内因性民族的要因の影響を受けにくい性質を有している
- ・ 本剤は IR 錠と同様な薬物動態を示した(607、530 試験)
- ・ ⇒本剤は IR 錠と同様に、内因性民族的要因の影響を受けにくい

【外因性民族的要因】

- ・ 「パーキンソン病の有病率」、「診断基準」、「治療ガイドライン」及び「評価の統一」に国内外で大きな違いはない

5.7.2.3. 有効性について

- ・ 国際共同試験(524 試験)において、本剤群のプラセボ群に対する優越性、本剤群の IR 群に対する非劣性、及び全集団と日本人部分集団の有効性成績の一貫性が示されていることから、全集団の成績を日本人集団の成績として外挿することは可能
- ・ 国際共同試験(524 試験)において、主要評価項目だけでなく各評価項目においても、全集団と日本人部分集団の成績に大きな差異は認められず、全集団の有効性成績と日本人部分の有効性成績の一貫性は示された

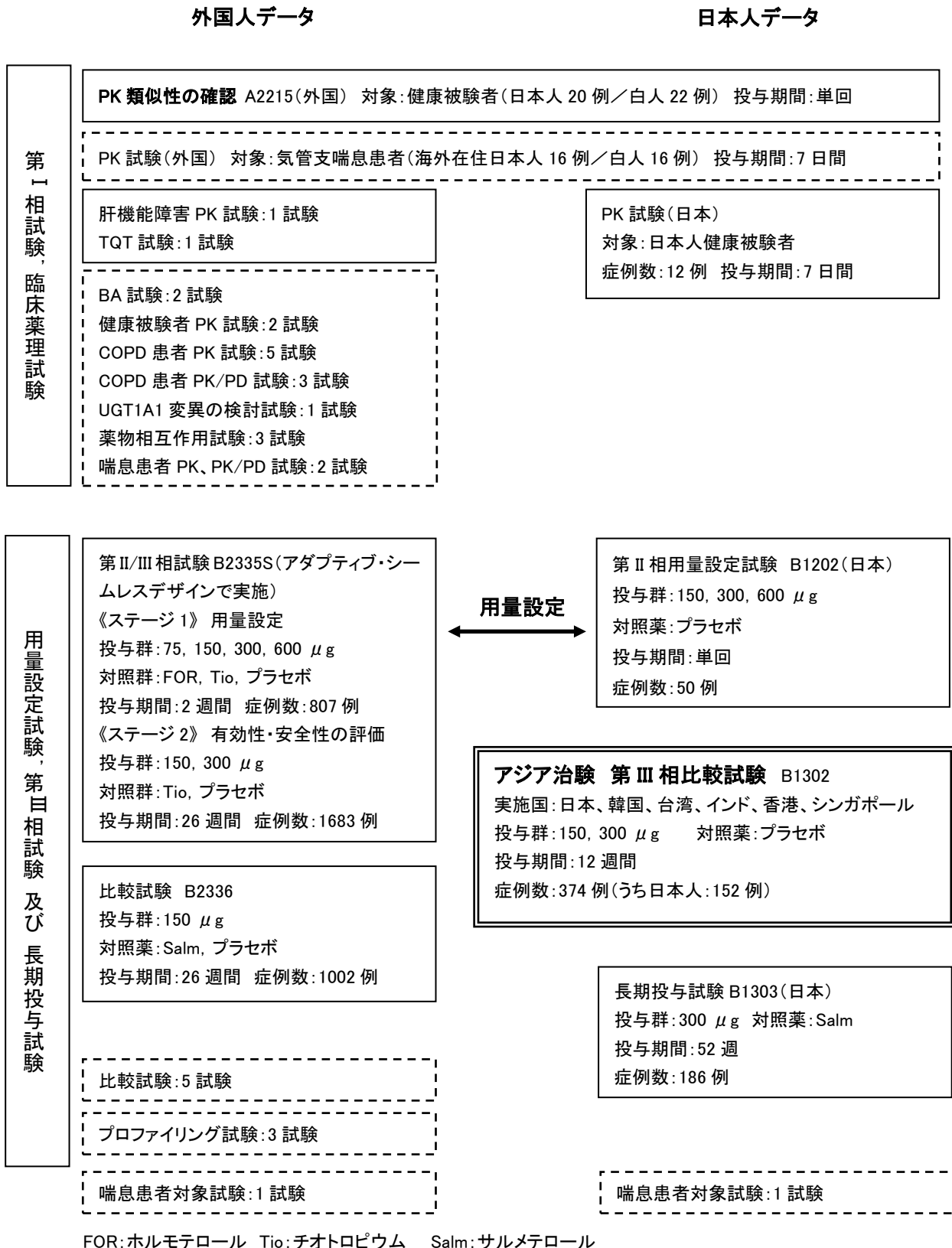
5.7.2.4. 安全性について(以下の観点(参照試験)から審査が行われた)

- ・ 有害事象の発現状況の国内外差について(524 試験)
- ・ 中枢神経系の有害事象について(524、525、610 試験)
- ・ 継続長期投与時の安全性について(633、634、610 試験)
- ・ 腎機能障害患者における安全性について(524、525、610 試験)

5.8. インダカテロールマレイン酸塩

(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)

5.8.1. データパッケージ概略図



5.8.2. 調査結果の要約

5.8.2.1. 薬物動態における類似性

- 日本人及び白人健康被験者対象 PK 単回投与試験(A2215)で PK パラメータに大きな差はないことを確認。
- アジア治験(B1302)において、明らかな民族差はないことを確認。
- COPD 患者対象試験(7 試験)及び気管支喘息患者対象試験(2 試験)の成績を併合して血清中本薬濃度の PPK 解析(非線形混合効果モデル)を実施。

→PPK 解析の非線形混合効果モデルより推定した日本人 COPD 患者の CL/F は外国人 COPD 患者に比べて 8%低いものの、アジア人対象 B1302 試験の AUC_{τ} は主に白人対象の B2335S 試験に比べて 17.7%高く、試験間に差が認められたため、民族差についての結論を得ることができなかった。一方、試験間差がないと仮定した場合でも日本人 COPD 患者と外国人 COPD 患者との曝露量の差は 25%以内であり、民族差の影響は小さいと申請者は考察した。これらの薬物動態の類似性に関する申請者の説明に対して、審査報告書上における機構の見解はなし。

5.8.2.2. 日本人の用量設定

日本人の至適用量は日本人対象第Ⅱ相用量設定試験(B1202)結果をベースに、欧米人を対象とした B2335S 試験の用量設定を目的としたステージ 1 の結果も参考に 150、300 μ g がアジア治験(検証試験)での検討用量として設定された。なお、B1202 試験成績は、同様のデザインで既に実施されていた白人 COPD 患者対象の用量設定試験の成績と類似しており、このことから本薬は民族の違いによる影響を受けにくい薬剤であることが示唆されたと申請者は説明している。

5.8.2.3. アジア治験

検証試験として日本を含むアジア 6 ヶ国においてプラセボ対照比較試験(B1302)が実施された。本アジア治験における日本人症例は 152 例/347 例(43.8%)であった。試験全体の成績と日本人部分集団の成績は有効性及び安全性ともに一貫性が確認された。有効性に関しては、試験全体及び日本人部分集団のいずれにおいても主要評価項目に関して本薬の両用量はプラセボに対して有意な差を認めた。

なお、機構は、アジア治験において日本人症例が約 50%含まれ、試験全体集団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、アジア治験の成績に基づき日本人 COPD 患者における有効性を評価することが可能と判断した。

5.8.2.4. 外国データを利用することの妥当性

ICH-E5	根拠
外因性民族的要因	国際ガイドラインである GOLD と国内のガイドライン(JRS ガイドライン)によると、疾患の病因や定義は国内外で同一であり、また、診断・病期分類、治療方針及び使用できる薬剤の種類等についても国内外で大きな差はない。
有効性・安全性	アジア治験での試験全体集団と日本人部分集団の成績の一貫性を確認。

5.9. 品目間の比較

国際共同治験あるいはアジア治験データを利用して承認を取得した8品目(表5、p.37)について、それぞれの品目の類似点、相違点等を比較検討した(表5-9)。

表 5-9 詳細調査実施品目の比較(1/2)

	5.1	5.2	5.3	5.4
	酒石酸トルテロジン	ロサルタンカリウム	インスリン グルリジン (遺伝子組み換え)	タダラフィル
効能・効果	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	高血圧及び蛋白尿を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症	インスリン療法が適応となる糖尿病	肺動脈性肺高血圧症
主な申請区分	新有効成分	新効能	新有効成分	新効能
投与経路	経口	経口	皮下注	経口
日本人を対象とした第I相試験	有	有	有	有
日本人を対象とした用量反応試験	有	無	無	無
機構相談の実施	有 (アジア治験など)	有 (申請前相談)	有 (ブリッジング)	不明
外因性民族的要因*	疾病の定義と診断、前治療の有無、コンプライアンス	医療環境	疾病の定義と診断、治療方法、食事習慣	疾病の定義と診断、治療方法
内因性民族的要因*	性、年齢、身長、体重、BMI、遺伝多型	無	性、年齢、身長、体重、肝・腎機能、受容体の感受性、人種、遺伝多型、体格、発症率	年齢、性別、体重、病態
薬物動態における差の有無	有	有	有	無
試験分類	アジア治験	国際共同治験	アジア治験	国際共同治験
国際共同治験又はアジア治験における日本人症例の割合	48.2% (293例/608例)	6.3% (96例/1513例)	50.9% (197例/387例)	7.7% (48例/627例)

*審査報告書から読み取れる範囲内で記載した。

表 5-9 詳細調査実施品目の比較(2/2)

	5.5	5.6	5.7	5.8
	トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	プラミペキソール塩酸塩水和物	インダカテロールマレイン酸塩
効能・効果	緑内障、高眼圧症	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血栓症の発症抑制	パーキンソン病	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
主な申請区分	新医療用配合剤	新有効成分	新剤型	新有効成分
投与経路	点眼	経口	経口	吸入
日本人を対象とした第 I 相試験	有(米国)	有(一部、英仏で実施)	有	有
日本人を対象とした用量反応試験	無	有	無	有
機構相談の実施	有 (P I 開始前相談)	有	不明	有 (LP II 開始前相談/ 終了後相談)
外因性民族的要因※	無	疾病の定義と診断、治療方法	有病率、診断基準、診療ガイドライン	無
内因性民族的要因※	無	性、年齢、肝腎機能	食事の影響	無
薬物動態における差の有無	無	無	無	有
試験分類	国際共同治験	国際共同治験	国際共同治験	アジア治験
国際共同治験又はアジア治験における日本人症例の割合	22.4% (87 例/388 例)	1.8% (326 例/18113 例)	15.4% (83 例/539 例)	43.8% (152 例/347 例)

※審査報告書から読み取れる範囲内で記載した。

5.10. まとめ

【薬物動態の類似性】

- いずれの品目も外国人と日本人について薬物動態パラメータの類似性について比較検討していた。
- 薬物動態パラメータに民族間で数値的な差が認められた場合であっても、その差が有効性及び安全性へ与える影響を十分考察することにより、薬物動態は類似と判断されていた。また、同様に国際共同治験成績を日本人の有効性及び安全性の根拠とすることが妥当と判断されていた。

【用量反応/民族的要因】

- 国内で用量反応試験を実施していない品目は5品目あり、その内訳は新有効成分1品目、新効能、新剤型及び新医療用配合剤が計4品目であった。ただし、新効能の1品目については国際共同治験の中で用量について検討されていた。
- 審査報告書で検討されていた外因性民族的要因は、疾病の定義と診断、治療方法、医療環境などであった。また、内因性民族的要因は、人種、性、体格、年齢、食事の影響、肝腎機能、遺伝多型、疾病の発症率、病態などであった。

【国際共同治験/有効性・安全性】

- 今回調査した8品目中、アジア治験は3試験実施されていた。そのうち1試験についてはブリッジング試験として位置付けられていた。
- 試験全体に占める日本人症例の割合は、アジア治験では43.8%-50.9%、国際共同治験では1.8%-22.4%であり、アジア治験の方が高かった。
- 国際共同治験に関しては、国際共同治験に関する基本的考え方に則り、全集団と日本人の部分集団との有効性及び安全性成績の一貫性について評価を行っていた。一方、一部品目で実施されていたブリッジング試験については、日本人と日本人以外の集団が別々の集団として有効性及び安全性の評価を行っていた。

6. おわりに

本調査は2006年から2011年までに承認された561品目を対象に、2010年度と同様な調査により、外国臨床データの利用状況を分析した。また、調査にあたっては公開されている審査報告書、CTD並びに、これらから抽出した情報を整備し、一覧表(データベース:承認品目一覧)を作成した。この一覧表を用いたことで、より効率的な調査が可能となり、限られた活動時間ではあったが、調査結果の議論・分析へより多くの時間を割くことができた。今年度の調査では、疾患ごとの臨床データパッケージの特徴ではなく、増加している国際共同治験を含む臨床データパッケージで承認された品目に着目した詳細な調査が実施できた。

外国臨床データの利用状況の分析の結果、部会審議品目については2006年以降6割を超えており、特に新有効成分含有医薬品については、参考資料も含め8割を超える品目が外国臨床データを利用していた。また、審査期間については、年々審査品目数が増えているにも関わらず、審査期間の短縮傾向が認められ、ドラッグラグ解消へ向けた機構の取り組みの成果の一部が見えたものと思われる。

一方、国際共同治験を含む臨床データパッケージで承認された品目の詳細な調査では、薬物動態、用量反応、有効性・安全性について民族差を検討しており、国内データのみで承認された品目との主な相違は実施国の違いだけと思われた。今回の調査により、民族差の検討に関する評価方法・結果の詳細な情報は整理できたが、その結果に対する機構の判断が審査報告書から読みとれない品目もあった。

今後は、臨床試験登録データベースや新薬開発に関する刊行物等の情報を活用した分析、更にはブリッジングを活用して承認を取得した品目についての詳細調査を追加することで事例を蓄積し、各社が開発戦略を構築する際に有益となる成果物の作成を目指したい。

最後に、付録の承認品目一覧は製薬協公式ホームページに掲載した。製薬協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てていただき、本邦における治験活性化の一助になれば幸いである。

7. 付録

7.1. 承認品目一覧(電子媒体)

臨床評価部会 継続タスクフォース 13

資料作成者 (会社名のあいうえお順で表示)

アボット ジャパン株式会社	篠原 由美子	
エーザイ株式会社	久田 正人	
大塚製薬株式会社	小倉 一晃	
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	金森 祐一	
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istol・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

監修

臨床評価部会長 中島 唯善 武田薬品工業株式会社

以上の資料作成に当たり、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。