

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

2014年6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25年度]

## 目次

1. はじめに .....	- 1 -
2. 2013年度国際共同治験詳細調査 .....	- 2 -
2.1. ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物 .....	- 4 -
2.2. アトモキセチン塩酸塩 .....	- 6 -
2.3. アフリベルセプト(遺伝子組換え) .....	- 9 -
2.4. グリコピロニウム臭化物 .....	- 11 -
2.5. インスリン デグルデク(遺伝子組換え) .....	- 13 -
2.6. アピキサバン .....	- 16 -
2.7. フェソテロジンフマル酸塩 .....	- 19 -
2.8. インスリン デグルデグ(遺伝子組換え)/インスリン アスパルト(遺伝子組換え) .....	- 23 -
2.9. プレガバリン .....	- 26 -
2.10.トファシチニブクエン酸塩 .....	- 29 -
2.11.リキシセナチド .....	- 32 -
3. おわりに .....	- 35 -
4. 付録 .....	- 36 -

## 1. はじめに

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

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が発足し、2005 年 7 月から 2010 年 11 月までに承認された 459 品目を対象に外国データの利用状況を調査し、その実態を明らかにした。更に、この期間内に複数の品目が承認された疾患領域について、国内・海外の臨床試験数、症例数及び審査経緯等を調査し、近年における開発戦略の傾向を分析した<sup>1</sup>。

2011 年度は、2006 年 1 月から 2011 年 12 月までに承認された 561 品目を対象に外国データの利用状況を調査するとともに、国際共同治験(アジア治験を含む)のデータを用いた品目の臨床データパッケージの構成、国内外での薬物動態の比較、内因性・外因性民族的要因及び審査経緯等を詳細に調査し、それぞれの開発戦略の特徴をまとめた<sup>2</sup>。

2012 年度は、2006 年 1 月から 2012 年 12 月までに承認された 692 品目を対象に外国データの利用状況を調査し、また、臨床データパッケージに国際共同治験及びブリッジングコンセプトが適用された疾患を対象に開発戦略の特徴を分析した。更に、国際共同治験を用いた品目について、前年度と同様に、臨床データパッケージの構成、国内外での薬物動態の比較、内因性・外因性民族的要因及び一貫性評価に関する内容をまとめた<sup>3</sup>。

今年度は、前年度と同様に、2006 年 1 月から 2013 年 12 月までに承認された 815 品目を対象に外国データの利用状況を調査・分析するとともに、2012 年 7 月から 2013 年 6 月までに承認された国際共同治験を用いた品目の臨床データパッケージを調査し、日本製薬工業協会(JPMA)ホームページで公開した<sup>4</sup>。

<sup>1</sup> 日本製薬工業協会, 臨床データパッケージの構築戦略と審査経緯調査報告書[部会内資料] (2011)

<sup>2</sup> 日本製薬工業協会, 国内承認品目における外国臨床データの利用状況調査報告書[部会内資料] (2012)

<sup>3</sup> 日本製薬工業協会, 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－[部会資料] (2013)

<sup>4</sup> 日本製薬工業協会, 承認取得品目の臨床データパッケージの調査・分析

上記 1～4 については、JPMA のホームページ上で公開

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

## 2. 2013 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)。2013 年度においても継続的に情報を蓄積し、同様な抽出条件で新たに承認された品目の事例を調査した。

### <調査方法>

調査・分析は、国内において 2012 年 7 月から 2013 年 6 月までに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(以降、機構)が公開している承認情報(審査報告書及び申請資料概要[以降、コモン・テクニカル・ドキュメント: CTD])に基づき実施した。

また、これらの調査・分析は、本タスクフォースにより作成・更新した承認取得品目データベースを活用している。このデータベースは、年数回更新し、最新版を JPMA ホームページ上に一般公開している<sup>5</sup>。

### <調査対象>

CTD が公開されている部会審議品目を対象に、2012 年 7 月から 2013 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 17 品目のうち、抗悪性腫瘍用薬(6 品目)を除いた計 11 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

<sup>5</sup> 日本製薬工業協会、承認取得品目データベース  
<http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/shouninhinmoku.html>

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	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物 (シムビコートタービュヘイラー)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合) 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動型吸入 $\beta_2$ 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
2	Asia	アトモキセチン塩酸塩 (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
3	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
4	MRCT	グリコピロニウム臭化物 (シープリ吸入用カプセル)	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
5	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
6	MRCT	アピキサバン (エリキュース錠)	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	ブリストル・マイヤーズ
7	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
8	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
9	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
10	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
11	MRCT/ Asia	リキシセナチド (リクスマミア皮下注)	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(ビ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

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. ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物

(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合))

### 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、評価資料として国際共同治験 2 試験、国内 3 試験、海外 9 試験で合計被験者数は 9242 例(日本人 1183 例、12.8%)で構成されている。参考資料はなかった。

	外国人データ	日本人データ
臨床薬理試験・第Ⅱ相試験	臨床薬理試験(本剤(ST160/4.5 $\mu$ )) ・生物学的同等性: 2 試験 - 本剤 vs ST320/9 $\mu$ g - 本剤 vs ST320/9 $\mu$ g vs pMDI 160/4.5 $\mu$ g	ホルモテロール第Ⅱ相試験(D5892C00001) ・対象: COPD ・症例数: 36 例 ・投与群: FOR, プラセボ ・投与期間: 7 日
第Ⅲ相試験・長期投与試験	<b>ホルモテロール国際共同第Ⅲ相試験(D5122C00001)</b> ・実施国: 日本, ルーマニア, ロシア, ウクライナ計 4 ヶ国 ・対象: COPD ・症例数: 613 例(日本人 324 例) ・投与期間: 12 週間 ・投与群: FOR, プラセボ	
	<b>国際共同第Ⅲ相試験(D589DC00007)</b> ・実施国: 日本, 韓国, 台湾, フィリピン, ベトナム, インド, ロシア, ポーランド及びウクライナ計 9 ヶ国 ・対象: COPD ・症例数: 1293 例(日本人 312 例) ・投与期間: 12 週間 ・投与群: 本剤, FOR	
	第Ⅲ相試験(SD-039-0629) ・対象: COPD ・症例数: 812 例 ・投与群: 本剤, プラセボ, ブデソニド, FOR ・投与期間: 12 ヶ月	ホルモテロール国内長期投与試験(D5122C00002) ・対象: COPD ・症例数: 251 例 ・投与期間: 52 週
	第Ⅲ相試験(SD-039-0670) ・対象: COPD ・症例数: 1022 例 ・投与群: 本剤, プラセボ, ブデソニド, FOR ・投与期間: 12 ヶ月	長期投与試験(D589DC00008) ・対象: COPD ・症例数: 260 例 ・投与期間: 52 週
	pMDI 第Ⅲ相試験(D5899C00001) ・対象: COPD ・症例数: 1964 例 ・投与群: pMDI 2 用量, プラセボ, FOR ・投与期間: 12 ヶ月	
	pMDI 第Ⅲ相試験(D5899C00002) ・対象: COPD ・症例数: 1704 例 ・投与群: pMDI 2 用量, ブデソニド 2 用量, プラセボ, FOR ・投与期間: 6 ヶ月	
	第Ⅳ相試験 3 試験	
<b>略語一覧</b> ST: シムビコートタービュヘイラー, pMDI: 加圧式定量噴霧吸入製剤, COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FOR: ホルモテロールフマル酸塩水和物, FEV <sub>1</sub> : 1 秒量		

### 2.1.2. 国際共同治験の実施目的

本剤は気管支喘息の治療薬として2000年にスウェーデンで初めて承認され、2012年4月現在、気管支喘息及びCOPD(慢性閉塞性肺疾患)治療薬として117ヶ国で承認されている。日本では気管支喘息の適応症として2009年に承認取得後、気管支喘息の維持治療薬に加えて、症状発作時に要時吸入を追加で行なう用法・用量の追加について国際共同治験を用いて2011年8月に申請し、2012年6月に承認された。

本申請は、COPDの効能追加を目的としたものであり、上記の気管支喘息の用法・用量の追加の申請とほぼ同時期である2011年11月に申請し、2012年8月に承認されており、主要な評価資料として日本人を含む国際共同第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験の成績が提出された。目標症例数の全例を国内のみで組み入れることが困難であったことから、国際共同治験が実施された。

### 2.1.3. 国内外での薬物動態の比較

本申請はブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物として3回目の申請で、新効能及び新用量に係るものであり、国内外の薬物動態の比較は審査されていない。なお、審査報告書で、本剤(本薬の吸入剤)は肺局所での作用を期待した吸入製剤であり、全身循環血中の薬物濃度が標的臓器での薬効を直接示すものではないと説明されている。

### 2.1.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、本剤は肺局所での作用を期待した吸入製剤であり、内因性民族的要因の影響を受けにくいこと、COPDの疾患概念、診断及び薬物治療方針等の外因性民族的要因についても、国内と海外で重要な差は認められないこと等から、第Ⅲ相試験(D589DC00007)を国際共同治験として実施したことを説明している。

### 2.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、主要評価項目である全投与期間中の平均投与前 $FEV_1$ のベースラインに対する比について、外国人部分集団と日本人部分集団で異なる推移を示したこと、また、日本人部分集団及び外国人部分集団の患者背景において年齢、前治療薬の使用割合等に異なる傾向が認められていることから、患者背景の相違による有効性評価への影響を検討し、両集団の結果の一貫性について説明するよう求めた。

申請者は、投与前 $FEV_1$ 及び投与後1時間の $FEV_1$ の経時推移について、ベースライン値及び各評価時期における値は、日本人部分集団では外国人部分集団と比較して小さく、ベースラインに対する比も小さかったが、本剤群とFOR群の群間差は、各部分集団で同程度であり、投与群と集団(日本人部分集団及び外国人部分集団)間の交互作用は統計学的に有意ではなかった。また、日本人部分集団の患者背景の主な特徴として、年齢、前治療薬の使用割合等に異なる傾向が認められたが、これらの因子と投与群との交互作用を含む統計モデルを用いた解析を行ったところ、いずれの項目における交互作用も統計学的に有意ではなく、本試験の結果を解釈する上で大きな影響はないものと考えたと回答し、機構は了承した。

## 2.2. アトモキセチン塩酸塩

(成人期 注意欠陥/多動性障害)

### 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、評価資料としてアジア治験 1 試験、国内 2 試験、海外 4 試験、参考資料として海外 8 試験で合計被験者数は 4408 例(日本人 503 例)で構成されている。本薬の薬物動態は初回申請時に評価されており、効能追加である本申請では、国内 1 試験(LYED 試験)と海外 1 試験(LYEH)で薬物動態の民族差について比較し、第Ⅲ相でアジア治験に参加した。国際共同治験の被験者数は合計 391 例で、日本人は 247 例(63%)であった。

	外国人データ	日本人データ
臨床薬理試験	<p>TQT 試験(B4Z-EW-LYDX)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:南アフリカ</li> <li>・対象:CYP2D6 PM 健康成人男性</li> <li>・症例数:131 例</li> <li>・投与群:本薬 2 群, 陽性対照群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:20 mg1 日 2 回, 60 mg1 日 2 回</li> </ul>	
第Ⅱ相試験	<p>第Ⅱ相試験(B4Z-JE-LYEH)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:中国, 韓国, 台湾</li> <li>・対象:成人期 AD/HD</li> <li>・症例数:45 例(投与前中止 1 例含む)</li> <li>・投与群:本薬 1 群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:25 又は 40 mg1 日 1 回</li> <li>・投与期間:8 週間</li> <li>・主要評価:有害事象による試験中止率</li> </ul>	<p>第Ⅱ相試験(B4Z-JE-LYED)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象:成人期 AD/HD</li> <li>・症例数:45 例</li> <li>・投与群:本薬 1 群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:25 又は 40 mg1 日 1 回</li> <li>・投与期間:8 週間</li> <li>・主要評価:有害事象による試験中止率</li> </ul>
第Ⅲ相試験・長期投与試験	<p><b>アジア治験(B4Z-JE-LYEE)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:日本, 韓国, 台湾</li> <li>・対象:成人期 AD/HD</li> <li>・症例数:391 例(日本人 247 例)</li> <li>・投与群:本薬 1 群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:40~120 mg1 日 1 回経口投与</li> <li>・投与期間:10 週間</li> <li>・主要評価:CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア</li> </ul>	
	<p>第Ⅲ相試験(B4Z-MC-LYAA)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:米国, カナダ</li> <li>・対象:DSM-IV AD/HD</li> <li>・症例数:280 例</li> <li>・投与群:本薬 1 群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:30 mg~60 mg1 日 2 回</li> <li>・投与期間:10 週間(Ⅱ期), 4 週間(Ⅲ期)</li> <li>・主要評価:CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア</li> </ul>	
	<p>第Ⅲ相試験(B4Z-MC-LYAO)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:米国</li> <li>・対象:DSM-IV AD/HD</li> <li>・症例数:256 例</li> <li>・投与群:本薬 1 群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:30 mg~60 mg1 日 2 回</li> <li>・投与期間:10 週間(Ⅱ期), 4 週間(Ⅲ期)</li> <li>・主要評価:CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア</li> </ul>	



第Ⅲ相試験・長期投与試験	<p>長期継続投与試験 (B4Z-MC-LYAR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象: LYAA 試験 LYAO 試験に参加した DSM-IV AD/HD</li> <li>・症例数: 211 例</li> <li>・用法用量: 25 mg BID 開始し、50 mg QD 又は 25 mg BID、80 mg QD 又は 40 mg BID、120 mg QD 又は 60 mg BID の 3 用量のいずれかまで 1 用量レベルずつ増量 又は 減量</li> <li>・投与期間: 約 3 年</li> <li>・主要評価: CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア及びサブスケールスコア</li> </ul>	<p>長期継続投与試験 (B4Z-JE-LYEK)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象: LYEE 試験を完了した成人期 AD/HD</li> <li>・症例数: 211 例</li> <li>・投与群: 本薬 1 群、プラセボ群</li> <li>・用法用量: 25 又は 40 mg 1 日 1 回</li> <li>・投与期間: 48 週間</li> <li>・主要評価: CAARS-Inv:SV の AD/HD 症状総スコア</li> </ul>
第Ⅳ相試験	<p>第Ⅳ相試験: 7 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・QD と BID を比較した試験: 1 試験</li> <li>・併存疾患患者を対象とした試験: 2 試験</li> <li>・青年期患者を対象とした試験: 1 試験</li> <li>・6 ヶ月間のプラセボ対照 DB 試験: 3 試験</li> </ul>	

略語一覧  
AD/HD: 注意欠陥/多動性障害, PM: Poor Metabolizer, CAARS-Inv:SV: コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害評価尺度-スクリーニングバージョン-医師評価, DSM-IV: 精神疾患の診断と統計の手引第 4 版, QD: 1 日 1 回投与, BID: 1 日 2 回投与

### 2.2.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は海外において、2012 年 4 月現在、小児期 AD/HD に対して 89 の国又は地域で承認されており、今回の申請効能・効果である成人期を含めた AD/HD の効能・効果については、29 の国又は地域で承認されている。

日本及びアジア(韓国、台湾、中国)において、成人期 AD/HD 患者を対象とした探索的試験 (B4Z-JE-LYED 試験、B4Z-JE-LYEH 試験)を開始し、その後、日本、韓国、台湾において、アジア治験として検証試験 (B4Z-JE-LYEE 試験)を開始した。また、アジア治験を完了した日本人の成人期 AD/HD 患者を対象に長期継続投与試験 (B4Z-JE-LYEK 試験)を実施した。

したがって、本薬のアジア治験の実施目的は、アジア地域での承認取得を目的として実施されたものと推察される。

### 2.2.3. 国内外での薬物動態の比較

国内及び海外(韓国、台湾及び中国)で実施された成人期 AD/HD 患者を対象とした試験 (B4Z-JE-LYED 試験、B4Z-JE-LYEH 試験)における薬物動態の成績が提出された。申請者は、本薬の血漿中濃度推移の比較では、日本人及び日本以外のアジア人(韓国及び台湾)とで本薬の血漿中濃度範囲に重なりが認められ、薬物動態に大きな差異はないことが示唆されたことを説明し、機構は、提出された試験成績に係る申請者の検討及び考察に大きな問題はないものと判断している。

#### 2.2.4. 内因性・外因性民族的要因

##### 内因性要因

- 1)国内第Ⅱ相試験(B4Z-JE-LYED 試験)及び海外第Ⅱ相試験(B4Z-JE-LYEH 試験)における本薬の血漿中濃度推移の比較では、日本人及び日本以外のアジア人(韓国及び台湾)とで本薬の血漿中濃度範囲に重なりが認められ、薬物動態に大きな差異はないことが示唆された。
- 2)成人期の AD/HD の有病率は、アジア治験(B4Z-JE-LYEE 試験)の参加国・地域間では大きな差異が認められなかった。

##### 外因性要因

アジア治験(B4Z-JE-LYEE 試験)実施当時の成人期 AD/HD に対する薬物治療の状況は、いずれの国・地域においても成人期 AD/HD に対する認知度は低く、薬物治療の実態に関する論文は公表されていなかったことから、日本、韓国及び台湾での治療環境には大きな差異はないと考えられた。

#### 2.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

##### 1)有効性

アジア治験(B4Z-JE-LYEE 試験)の最終評価時における CAARS-Inv: SV(コナーズ成人期注意欠陥/多動性障害評価尺度-スクリーニングバージョン-医師評価)AD/HD 症状総スコアのベースラインからの変化量について、日本と全集団との比較及び参加国・地域間での比較のいずれにおいても同様の傾向であった。

##### 2)安全性

アジア治験(B4Z-JE-LYEE 試験)における有害事象の発現状況について、日本での発現傾向は全集団と大きく異ならなかった。また、参加国・地域間で有害事象の発現プロファイルに大きな差異は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性に参加国・地域間で大きな差異はないと考えられ、当該試験に基づき日本人における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。機構は、本剤の有効性及び安全性に関する試験結果について、参加国・地域間でほぼ同様の傾向が示されていると考えられることから、評価可能と判断した。

## 2.3. アフリベルセプト(遺伝子組換え)

(中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性)

### 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、国内試験なし、海外 6 試験、参考資料として海外 11 試験で合計被験者数\*は 2687 例(日本人 101 例)で構成されている。日本人データは第Ⅲ相の国際共同治験のみであった。国際共同治験の被験者数は合計 1240 例で、日本人は 101 例(8.1%)であった。

※本品目の参考資料は被験者数情報の多くが非公開であったため、合計被験者数は評価資料から算出した。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅰ相試験・臨床薬理試験	安全性、忍容性/生物学的作用を検討する探索的試験 (VGFT-OD-0502 PartA, VGFT-OD-0502 PartB, VGFT-OD-0502 PartC) ・実施国:米国 ・対象:滲出型 AMD 患者 ・症例数:PartA 21 例, PartB 2 例, PartC 28 例	
	安全性、忍容性検討する反復投与試験(VGFT-OD-0603) ・実施国:米国 ・対象:滲出型 AMD 患者 ・症例数:20 例	
	PK/PD 試験 ・健康成人男性対象試験:2 試験 臨床薬理試験 ・糖尿病黄斑浮腫患者:2 試験 ・滲出型 AMD (反復):1 試験 (長期):1 試験	
第Ⅱ相試験・長期投与試験	用法・用量検討試験(VGFT-OD-0508) ・対象:滲出型 AMD ・症例数:159 例 ・投与群:本薬 5 群 ・投与期間:12 週 ・主要評価:CR/LT	
	滲出型 AMD の長期安全性:1 試験(502, 508, 603 からの移行) 糖尿病性黄斑浮腫の反復投与:1 試験	
第Ⅲ相試験・長期投与試験	滲出型 AMD を対象とした第Ⅲ相試験 : VIEW1 試験 (VGFT-OD-0605) ・対象:滲出型 AMD ・症例数:1217 例 ・投与群:本薬 3 群, 対照 1 群 ・投与期間:52 週 ・主要評価:52 週目に視力を維持した被験者の割合	
	<b>国際共同治験</b> 滲出型 AMD 患者を対象とした第Ⅲ相試験:VIEW2 試験(311523) ・実施国:日本を含む 186 施設 ・対象:滲出型 AMD ・症例数:1240 例(日本人 101 例) ・投与期間:92 週 ・主要評価:52 週目に視力を維持した被験者の割合	
	滲出型 AMD の長期投与試験:1 試験(605 からの移行) 網膜中心静脈閉塞による黄斑浮腫患者:2 試験	
略語一覧 AMD:加齢黄斑変性, CR/LT:網膜中心部(病変)の厚さ, BCVA:最高矯正視力		

### 2.3.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は、海外において 2011 年 11 月に米国、2012 年 3 月にオーストラリアで承認され、2012 年 5 月現在、新生血管に伴う(滲出型)加齢黄斑変性に対して世界 2 ヶ国で承認されている。

国内においては、有効性評価における内因性・外因性の民族的要因について詳細に検討した結果、日本人と外国人で著しく異なる民族的要因はないと考えられたことより、国内では第 I 相試験及び用量設定試験を実施せず、海外第 I 相及び第 II 相試験の成績を基に設定された用法・用量で国際共同第 III 相試験に参加し、その試験結果から、本薬の日本人被験者における有効性及び安全性を評価することは可能であると判断して機構相談を実施した。その助言を踏まえて、日本も国際共同第 III 相試験(VIEW 2 試験)に参加することとした。

### 2.3.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人での第 I 相試験は実施されていない。第 III 相国際共同治験(VIEW 2 試験)において日本人及び外国人滲出型 AMD 患者(薬物動態評価例数 517 例、うち日本人 76 例)を対象に薬物動態が検討され、本薬投与時の薬物動態は日本人と外国人で大きな差はないと判断されている。

### 2.3.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、内因性民族的要因について、本薬は代謝に薬物動態酵素は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こと、一般住民を母集団とした疫学研究における国内の AMD の有病率及び 5 年発症率は海外に近づきつつあることを説明した。また、外因性民族的要因について、AMD の診断は欧米と同様の国際分類に基づく診断基準が作成されていること、滲出型 AMD の治療薬として、国内外のいずれにおいても血管内皮増殖因子(VEGF)阻害薬が標準的な治療薬として使用されており、既承認の VEGF 阻害薬の用法・用量は国内外で同様であることから、国内外における診断及び治療に大きな差はないと考えていることを説明した。

機構は、現時点では滲出型 AMD 患者における本薬の有効性及び安全性を評価する上で、大きな問題となる内因的・外因的・環境的要因は特定されていないと判断した。

### 2.3.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、第 III 相国際共同治験(VIEW 2 試験)において、日本人集団では投与 52 週目における BCVA スコアの変化量に本薬各群で違いが認められたものの、投与 52 週目における BCVA スコアに大きな差はなく、投与 52 及び 96 週目における視力が維持された症例の割合は、全集団と日本人ではほぼ同様の有効性が認められていること、安全性に大きな違いは認められないことから、第 III 相国際共同治験成績に基づき日本人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。

## 2.4. グリコピロニウム臭化物

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

### 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2試験、国内1試験、海外5試験、参考資料として海外8試験の、合計被験者数3215例(日本人302例)で構成されている。日本人及び白人健康被験者を対象とした海外第I相単回投与試験で薬物動態の類似性を比較し、第II相及び第III相で国際共同治験に参加した。国際共同治験の被験者数は合計905例で、日本人は121例(13.4%)であった。

	外国人データ	日本人データ
第I相試験・臨床薬理試験	<b>類似性</b> PK・民族差(単回)試験(A2104) ・実施国:ドイツ ・対象:健康成人男性 ・症例数:日本人18例,白人19例	
	BA試験(A2108) ・実施国:イギリス ・対象:健康成人男女 ・症例数:30例	
	外因性要因(シメチジン)試験(A2109) ・実施国:イギリス ・対象:健康成人男女 ・症例数:20例	内因性要因(腎)試験(A2105) ・実施国:ロシア ・対象:腎障害患者,健康成人 ・症例数:48例
	臨床薬理試験 ・健康成人対照:3試験(QVA149A2101)(-A2103)(-A2106) ・COPD患者対象:1試験(A2103)	
第II相試験	<b>用量比較</b> <b>国際共同治験(A2205)</b> ・実施国:ベルギー,フランス,日本 ・対象:中等症から重症COPD患者 ・症例数:83例(日本人25例) ・投与群:本薬12.5, 25, 50, 100 μg, プラセボ, チオトロピウム	
	PK・安全性・用法比較試験(A2207)(A2206)(A2208) ・対象:COPD患者 ・症例数:33~388例	
第III相試験・長期投与試験	<b>国際共同治験(A2304)</b> ・実施国:カナダ, アルゼンチン, オーストラリア, インド, 韓国, オランダ, ルーマニア, ロシア, シンガポール, スペイン, トルコ, 米国, 日本 ・対象:中等症から重症COPD患者 ・症例数:822例(日本人96例) ・投与群:本薬50 μg, プラセボ	
	<b>有効性・安全性試験(A2303)</b> ・実施国:カナダ, チリ, コロンビア, フランス, ドイツ, ハンガリー, イスラエル, イタリア, 韓国, メキシコ, オランダ, ニュージーランド, ペルー, ポーランド, ロシア, 南アフリカ, タイ, 米国 ・対象:中等症から重症COPD患者 ・症例数:1066例 ・投与群:本薬50 μg, プラセボ	<b>長期投与試験(A1302)</b> ・対象:中等症から重症COPD患者 ・症例数:163例 ・投与群:本薬50 μg, チオトロピウム
	<b>運動耐性能評価試験(A2310)</b> ・対象:中等症から重症COPD患者 ・症例数:108例	

#### 2.4.2. 国際共同治験の実施目的

本薬の COPD に対する適応について 2012 年 6 月現在承認されている国はなく、欧州で審査中 (2011 年 9 月、EMA に申請)、米国では開発中である。国内は 2011 年 11 月、申請を実施した。これらの国内外の開発状況から、本薬の臨床開発計画は国際共同開発として立案し、外国と日本で同時に進められたと推察される。

#### 2.4.3. 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 A2104 試験において、日本人の血漿中曝露量は外国人と比較し大きく、本薬 50、100 又は 200  $\mu$ g を単回吸入投与した時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24h}$  の幾何平均値の比はそれぞれ 1.76~1.84 及び 1.23~1.34 であった。

#### 2.4.4. 内因性・外因性民族的要因

A2104 試験で確認された日本人と白人の薬物動態の民族差は、本薬の有効性及び安全性に影響しないと申請者は判断した。また、国内外のガイドラインで COPD の疾患概念、病期分類、治療指針に大きな違いはなく、臨床データパッケージに海外試験を利用することは可能と考えた。本薬の有効性及び安全性は、試験全体と日本人部分集団で同様であったことから、海外試験データの利用は可能であると判断した。

機構は、A2104 試験において、日本人の血漿中曝露量は外国人に比べて高い傾向であったものの、当該差異は体重差に起因するものと考えられること、A2205 試験において、日本人集団においても全集団と類似した用量反応関係が認められていることから、国際共同治験 (A2304 試験) 成績に基づき、日本人 COPD 患者における、本薬の有効性を評価することは可能であると判断した。

#### 2.4.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

A2304 試験における日本人部分集団の患者背景について、全集団と異なる傾向がみられた因子が有効性評価に影響を及ぼさないか申請者の見解を求めた。

申請者は、各因子について全集団と異なる傾向がみられたが、投与 12 週後におけるトラフ  $FEV_1$  のベースラインからの変化量は、全集団においてはいずれの部分集団においても本薬群でプラセボ群と比べて一貫して大きく、日本人部分集団についても例数が少ない部分集団における結果の解釈に限界はあるものの、おおむね全集団と同様の傾向が認められたことから、有効性評価に対する影響は認められなかったと説明した。

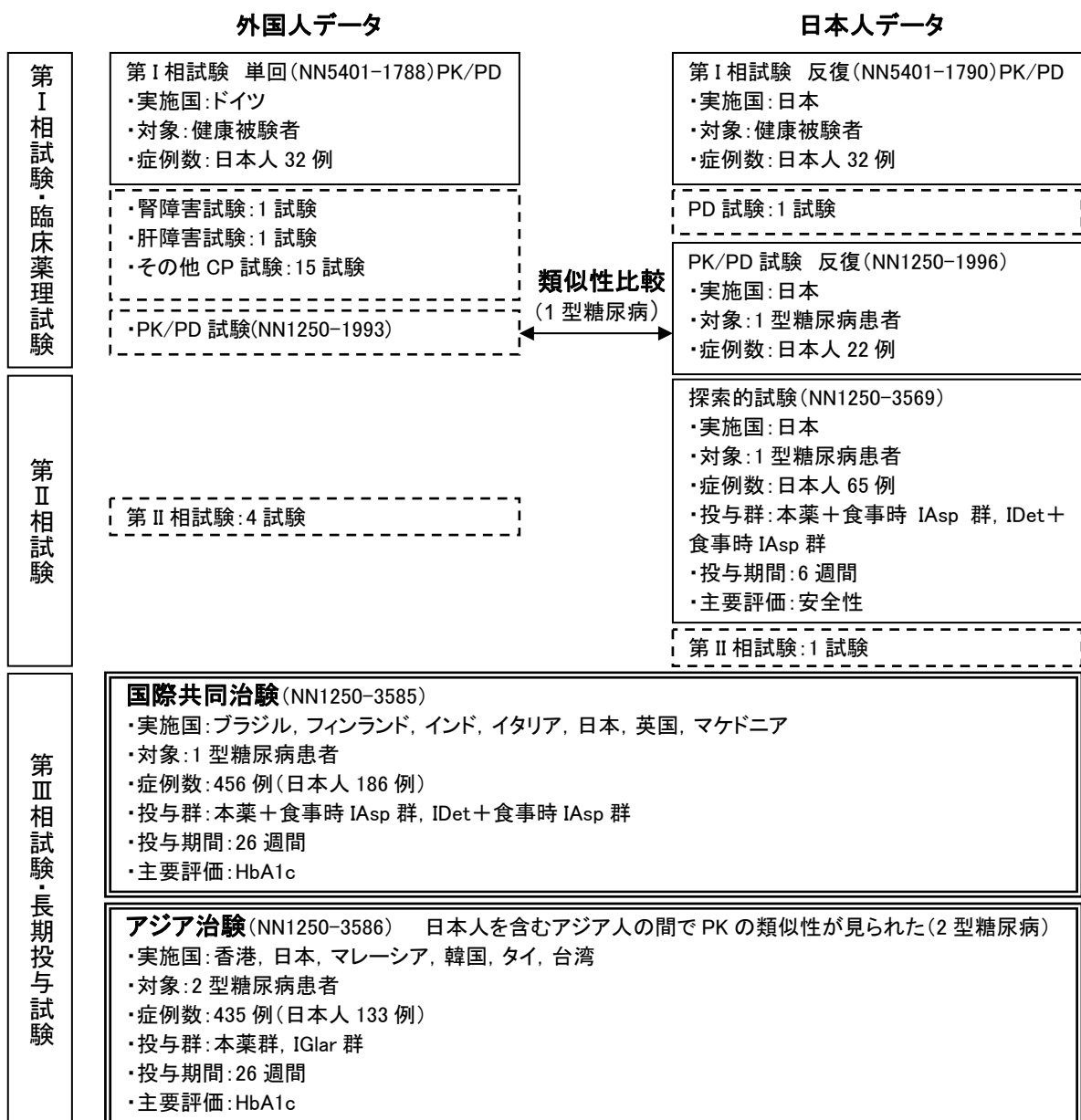
最終的に機構は、A2304 試験において日本人部分集団と全集団で差異が認められた患者背景因子についても確認し、全集団においてプラセボ群と比べて本薬群でトラフ  $FEV_1$  のベースラインからの変化量が大きく、日本人部分集団においても同様の傾向が認められたことから、日本人部分集団と全集団で本質的な差異は示唆されていないと考え、有効性に一貫性は認められており、日本人 COPD 患者における有効性は示されていると判断した。更に、A2304 試験において日本人部分集団と全集団で一貫した成績が得られていることから、A2304 試験と類似した試験デザインで実施された海外第Ⅲ相試験 (A2303 試験) の成績についても参考とすることは可能であると判断した。

## 2.5. インスリン デグルデク(遺伝子組換え)

(インスリン療法が適応となる糖尿病)

### 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、アジア治験 1 試験、国内 3 試験、海外 1 試験、参考資料としてアジア治験 1 試験、海外 37 試験、国内 2 試験で合計被験者数は 11549 例(日本人 903 例)で構成されている。国内 1 試験と海外 1 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 456 例で、日本人は 186 例(41%)であった。アジア治験の被験者数は合計 435 例で、日本人は 133 例(31%)であった。



第Ⅲ相試験 ・ 長期投与試験	<b>長期投与試験(NN1250-3725)</b> : 3585 試験の 26 週間延長試験 ・実施国: ブラジル, フィンランド, インド, イタリア, 日本, 英国, マケドニア ・対象: 1 型糖尿病患者 ・症例数: 370 例(日本人例数: 167 例) ・投与群: 本薬+食事時 IAsp 群, IDet+食事時 IAsp 群 ・投与期間: 26 週間(NN1250-3585 を含めて 52 週間) ・主要評価: 長期安全性及び忍容性
	<b>アジア治験(NN5401-3597)</b> : 1 試験(IDegAsp) ・実施国: 日本, 韓国, 香港, マレーシア, 台湾 ・対象: 2 型糖尿病患者 ・症例数: 424 例(日本人 179 例)
	第Ⅲ相試験: 15 試験
略語一覧 IAsp: インスリンアスパルト, IDet: インスリンデテミル, IGlar: インスリングルルギン	

### 2.5.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は、グローバルの臨床開発を目指し2006年に開発が開始され、日本における臨床開発プログラムは、グローバルデータを利用し、かつ承認申請に必要な日本人データが得られるよう計画された。第Ⅲ相試験として、1型糖尿病については、ブラジル、フィンランド、インド、イタリア、日本、英国、マケドニアの7ヶ国での国際共同治験、2型糖尿病については、香港、日本、マレーシア、韓国、タイ、台湾の6ヶ国でのアジア治験が実施された。

2012年6月現在承認されている国はなく、欧州、米国(欧州及び米国:2011年9月申請)等において審査中であった。

### 2.5.3. 国内外での薬物動態の比較

#### <1 型糖尿病>

NN1250-1993 試験と NN1250-1996 試験の比較により、日本人と外国人の薬物動態の類似性が示された。

#### <2 型糖尿病>

国内外の臨床試験成績に基づく比較は行われていないものの、日本を含むアジア地域間での類似性(MM1250-3586 試験で PPK 解析を実施)、外国人 2 型糖尿病患者と外国人 1 型糖尿病患者間の類似性、日本人 1 型糖尿病患者と外国人 1 型糖尿病患者間での類似性が示されたことにより、間接的に 2 型糖尿病患者での日本人と外国人の薬物動態に大きな違いがないことが示された。

### 2.5.4. 内因性・外因性民族的要因

#### <1 型糖尿病>

1 型糖尿病の治療法は国内外で同様であり、また本薬を含めてインスリン製剤では個々の患者の状態に応じて投与量が調節され、3585 試験における日本人集団と全集団との間で内因性民族的要因として年齢及び性別、外因性民族的要因としてベースラインのインスリン投与量(単位/日)に違いがみられたものの、これらの違いによる有効性及び安全性の評価への影響は特に問題にならないと機構は判断している。



## <2 型糖尿病>

日本人集団と全集団では、外因性民族的要因である前治療の経口血糖降下薬に違いがみられたが、これらの違いが有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きな問題にならないと機構は判断している。なお、日本人集団においては、海外と異なり 750 mg/日を超えるメホルミンとの併用例のデータが得られなかったことから、製造販売後調査において情報収集する必要があると機構は判断している。

### 2.5.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

#### <1 型糖尿病>

##### ・有効性

主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本薬群の IDet 群に対する非劣性が示された。また、日本人集団と全集団との間に HbA1c 変化量の本薬群と IDet 群の群間差に大きな違いはみられず、更に、日本人集団と非日本人集団との間においても大きな違いがみられていない。なお、有効性の副次評価項目について、日本人集団と全集団との間に空腹時血糖値変化量、ベースラインにおけるインスリン投与量(単位/日)等に違いがみられたものの、臨床的に問題となるほどの違いではないと考えられることから、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、両集団において一貫性がみられていると解釈して差し支えないと機構は判断している。

##### ・安全性

一部の有害事象(糖尿病性網膜症、重大な低血糖等)において日本人集団と全集団で発現状況が異なるものの、全集団において本薬群と IDet 群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いは認められていないこと、また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはみられていないことから、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと機構は判断している。

#### <2 型糖尿病>

##### ・有効性

主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本薬群の IGlar 群に対する非劣性が示された。また、日本人集団と全集団との間に HbA1c 変化量の本薬群と IGlar 群の群間差に大きな違いはみられず、更に、日本人集団と非日本人集団との間においても大きな違いがみられていない。有効性の副次評価項目についても、日本人集団と全集団との間に大きな違いがみられていないことから、日本人集団と全集団における有効性に明らかな乖離は認められず、有効性について一貫性がみられていると解釈して差し支えないと機構は判断している。

##### ・安全性

一部の有害事象(糖尿病性網膜症等)において日本人集団で全集団と比較して発現件数が多く、発現状況が異なるものの、特に問題となる違いではないことが確認された。全集団において、本薬群と IGlar 群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いは認められていないこと、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みられていないことから、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと機構は判断している。

## 2.6. アピキサバン

(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)

### 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、国内 2 試験、海外 32 試験、参考資料として国内外 7 試験、合計被験者数は 47,335 例(日本人 743 例)で構成されている。米国で実施した CV185013 試験、国内 CV185046 試験と海外 CV185002 試験の両試験で薬物動態を比較し、国際共同治験(CV185030)に参加した。国際共同治験の被験者数は合計 18,140 例で、日本人は 336 例(1.9%)であった。



### 2.6.2. 国際共同治験の実施目的

国内においては「非弁膜症性心房細動に伴う虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制」を予定効能として、海外との同時開発が計画された。また、心房細動を対象とした用量設定試験はイベントの発現数が少ないことから、十分な症例数を組み入れる国際共同治験に日本も参加することで、日本人心房細動患者に対する評価が可能と判断された。

### 2.6.3. 国内外での薬物動態の比較

非アジア人、日本人及び中国人における本薬単回投与後の  $AUC_{inf}$  は投与量と体重で補正した場合に民族間で類似していることが確認されたと申請者は説明した。一方、機構は、日本人非弁膜症性心房細動患者に 5 mg 投与したときの血漿中本薬濃度の分布は非アジア人非弁膜症性心房細動患者でのシミュレーション結果と比較高い範囲に分布していることに加え、曝露量への影響が示唆されている背景因子に基づき設定された CV185030 試験での用量設定が妥当と判断できたとしても、日本人に当該用量を適用することが薬物動態の観点からは最適とまでは言えない可能性があるとした。

### 2.6.4. 内因性・外因性民族的要因

#### 内因性民族的要因

健康成人のデータ、非弁膜症性心房細動患者のデータを踏まえると、日本人と欧米人の薬物動態及び薬力学的プロファイルの類似性が確認されており、民族の違いは本薬の薬物動態や薬力学に影響を及ぼさないことが確認された。なお、CV185067 試験での日本人非弁膜症性心房細動患者の薬物動態及び薬力学を外国人非弁膜症性心房細動患者と比較した結果、臨床的に問題となる差は認められなかった。

#### 外因性民族的要因

疾患の定義と診断に関して、国内及び欧米の代表的なガイドラインである「心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版)」及び「ACC/AHA/ESC2006 Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation」に基づく比較から、国内外で疾患の定義に関する違いはない。また、国内外の心房細動の診断及び有病率にも大きな差異はない。国内外ガイドラインにおいて、脳梗塞又は一過性脳虚血性発作の既往、糖尿病、高血圧、うっ血性心不全、高齢といった脳卒中リスクを有する非弁膜症性心房細動患者に対し適切な抗血栓療法を行うことが推奨されており、この点において国内外で違いはない。

### 2.6.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

CV185030 試験における日本人の症例は 336 例(実施可能性から設定した目標症例数は 300 例)と、試験全体における割合は極めて少数であった(1.9%程度)。したがって、全集団の成績と日本人集団の成績の一貫性に関する判断は非常に難しいとされた。しかしながら、得られた成績の範囲内では、主要評価項目を含む評価項目等で大きな齟齬が認められていないこと、また、日本人非弁膜症

性心房細動患者を対象とした CV185067 試験の結果からも、CV185030 試験で認められた成績を支持する結果が得られていることから、CV185030試験で認められた成績と矛盾しない本薬の有効性が、日本人に対しても期待できるものと機構は判断した。

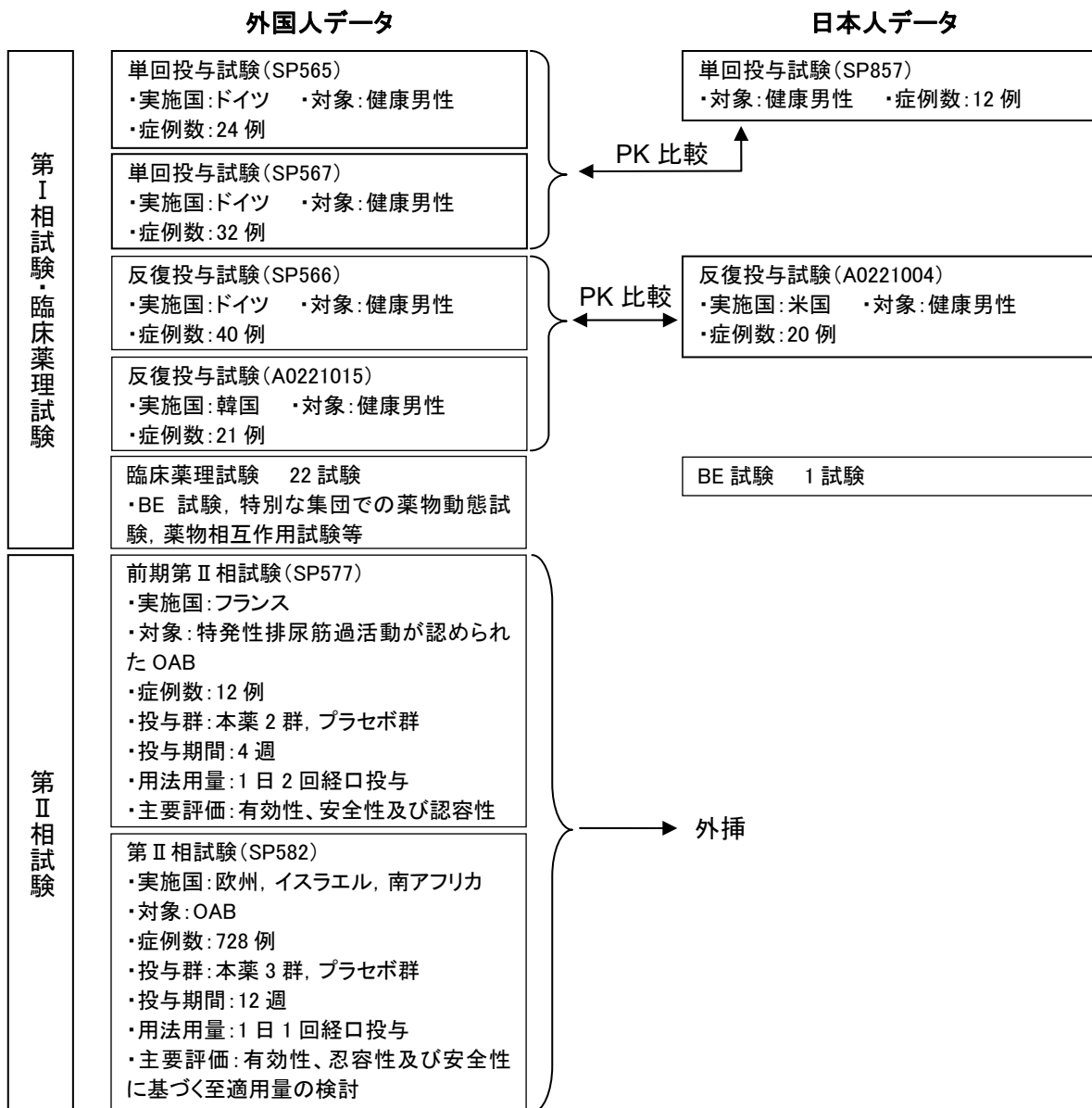
## 2.7. フェソテロジンフマル酸塩

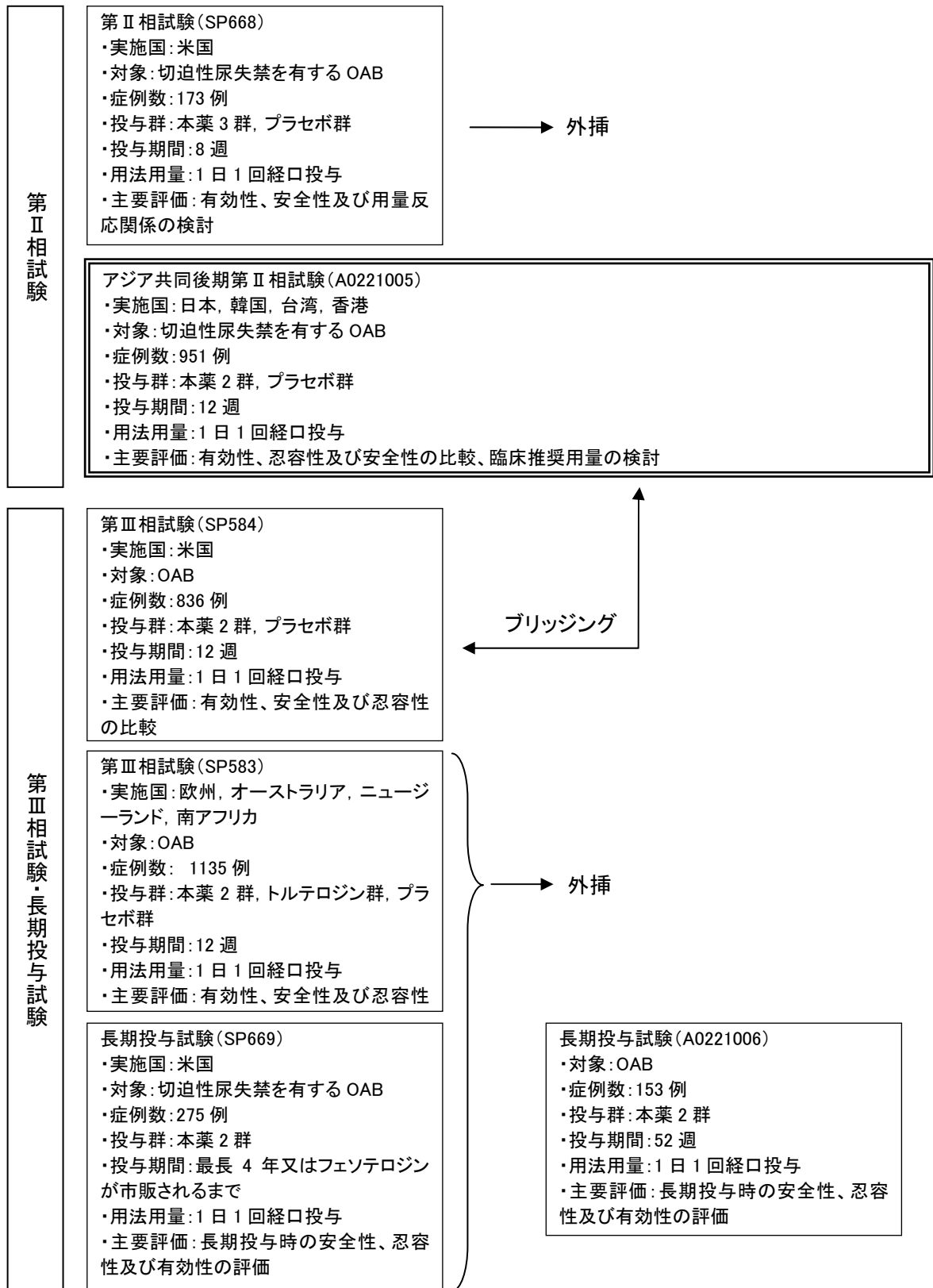
(過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁)

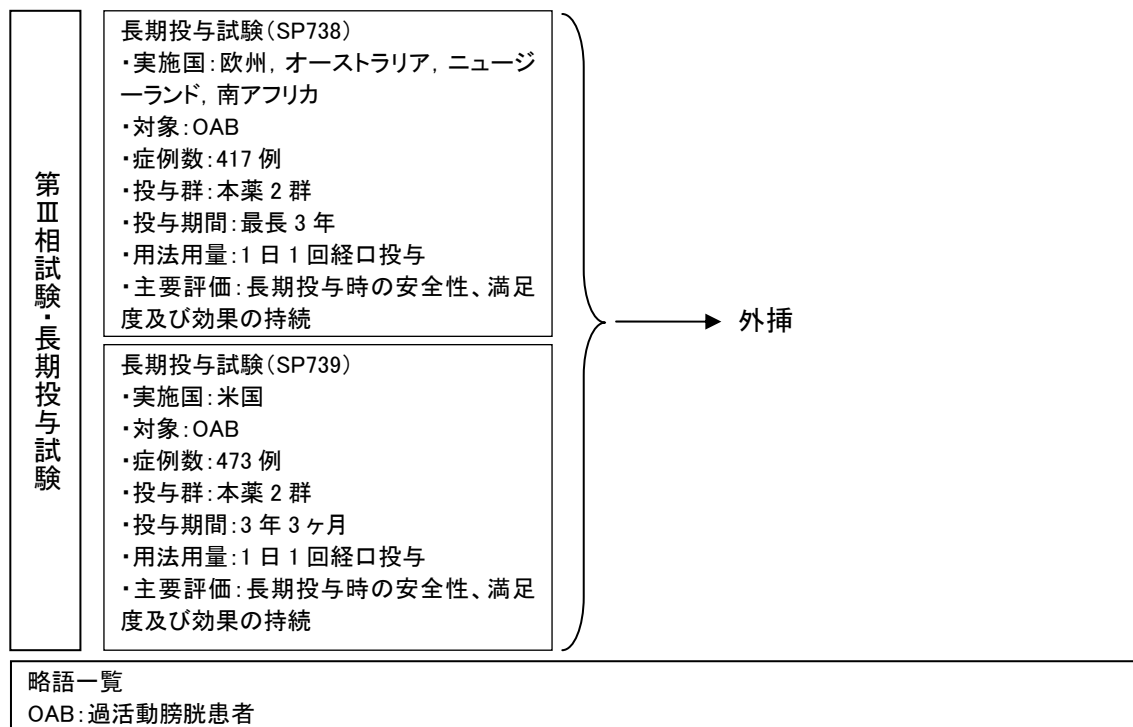
### 2.7.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、□:参考資料、■:国際共同治験・アジア治験)

臨床データパッケージは、評価資料としてアジア治験 1 試験、国内 3 試験、海外 35 試験、参考資料として海外 5 試験で、合計被験者数は 9759 例(日本人 1050 例、10.8%)で構成されている。

国内第 I 相単回投与試験(SP857 試験)、海外で実施された日本人対象第 I 相反復投与試験(A0221004 試験)と、海外第 I 相単回投与試験(SP565、SP567)、海外第 I 相反復投与試験(SP566 試験)で薬物動態を比較した。アジア共同第 II 相試験(A0221005 試験)をブリッジング試験、海外第 III 相試験(SP584 試験)をブリッジング対象試験と位置付け、海外第 II 相試験(SP577、SP582 及び SP668 試験)、海外第 III 相試験(SP583 試験)、海外長期投与試験(SP669、SP738 及び SP739 試験)、及び特別な集団での薬物動態、薬物相互作用試験を外挿した。更に、日本人の長期投与時の有効性及び安全性を国内長期投与試験(A0221006 試験)で検討した。なお、参考資料の海外 5 試験は、DP 図から省略した。







### 2.7.2. 国際共同治験の実施目的

海外では 2000 年より本薬の開発が進められ、2007 年に欧州で、2008 年に米国で承認されて以降、2012 年 8 月末現在 43 ヶ国で承認されている。国内では 2005 年より、ブリッジングコンセプトに基づき開発が開始された。アジア共同治験(日本、韓国、台湾及び香港で実施)はブリッジング試験として計画され、日本人を含むアジア人の OAB 患者に対する本薬の臨床推奨用量を検討し、米国で実施された第Ⅲ相試験(SP584)の結果との類似性を検討することを目的とした。

上記のとおり、本薬は、アジア治験をブリッジング試験として実施し、本薬の有効性及び安全性は外国データを含めて評価している。このことから薬物動態の類似性、内因性・外因性民族的要因については、ブリッジング試験としての妥当性(アジア治験内)及びブリッジング成立の可否の両観点から確認されている。

### 2.7.3. 国内外での薬物動態の比較

#### 1)ブリッジング試験としての妥当性

日本人及び韓国人の第Ⅰ相反復投与試験の成績を比較すると、韓国人に比べ日本人では本薬 8 mg 投与時の  $C_{max}$  及び AUC が約 1/2 であったものの、アジア共同後期第Ⅱ相試験のデータを利用して実施された PPK 解析では、民族間の類似性を検討できる程度の日本人データは含まれており、アジア共同後期第Ⅱ相試験において推定された 5-HMT(本薬の活性本体)の平均値及び分布範囲が日本人と韓国人でほぼ同様であることから、アジア共同後期第Ⅱ相試験の対象となった日本人集団と日本人以外の集団で、薬物動態の差は示唆されていないと機構は判断した。

## 2)ブリッジング成立の可否

日本人及び欧米人に本薬を単回投与及び反復投与したときの5-HMTの薬物動態は類似していると申請者は説明した。

なお、ブリッジング成立の可否は、ブリッジング試験であるアジア治験(A022105 試験)の全集団の結果とブリッジング対象試験である米国第Ⅲ相試験(SP584 試験)の結果における有効性の用量反応性の類似性に関する確認が大部分であり、機構は以下のように判断している。

A022105 試験と SP584 試験の比較において、有効性の主要評価項目でみられた試験間の差の大部分は、データ収集方法、ベースライン値及び被験者の前治療の違いから説明することができ、これらの因子で調整することによりブリッジング評価は可能であった。因子調整の結果、これら 2 試験間において主要評価項目の用量反応関係に大きな違いがないこと、副次評価項目でも主要評価項目の結論を概ね支持していることから、ブリッジングが成立したと判断した。

また、機構は A022105 試験の全集団と同様に日本人部分集団の結果についても SP584 試験と矛盾がないことの確認を申請者に求めている。

### 2.7.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、国内外の内因性・外因性民族的要因について以下のように説明し、ブリッジング試験をアジア治験として実施したこと及びブリッジングで外国データを外挿することは妥当であるとし、機構もそれを了承した。

OAB は国際的に診断の統一化が図られており、日本を含むアジアと欧米における OAB の診断基準が類似している。OAB の有病率は国内外で同様で、加齢に伴い有病率の上昇傾向が認められている。OAB の主たる治療法はムスカリン受容体拮抗薬による薬物療法である。また、5-HMT の薬物動態は日本人と欧米人で類似していると考えられた。

### 2.7.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、ブリッジング対象試験と比較するブリッジング試験の被験者は日本人のみとすることが適切であるが、A022105 試験の全集団の結果と SP584 試験の結果を比較してブリッジングの成立の可否を判断することが妥当か否かを確認するため、A022105 試験の全集団と日本人部分集団の一貫性について申請者に説明を求めた。

申請者は日本人部分集団と全集団での有効性及び安全性は一貫していると説明し、機構も妥当であると判断した。



## 2.8. インスリン デグルデグ(遺伝子組換え)/インスリン アスパルト(遺伝子組換え)

(インスリン療法が適応となる糖尿病)

### 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・アジア治験 3 試験、国内 5 試験、海外 1 試験(被験者は日本人)で、合計被験者数は 1784 例(日本人 966 例、54.1%)で構成されている。参考資料のうち、審査報告書で詳述された参考資料は海外 7 試験(下図)である。

	外国人データ	日本人データ
臨床薬理試験・第Ⅱ相試験	IDegAsp の単回投与試験 ・対象:外国人 1 型糖尿病患者(5 試験)、 外国人 2 型糖尿病患者(1 試験)	IDegAsp(製剤 50A)の単回投与試験(1788 試験) ・実施国:ドイツ ・対象:日本人健康成人男性 ・症例数:32 例
	IDeg の反復投与試験(1 試験) ・対象:外国人 1 型糖尿病患者	IDegAsp(製剤 30B)の反復投与試験(1790 試験) ・対象:日本人健康成人男性 ・症例数:32 例
		IDegAsp の単回投与試験(1983 試験) ・対象:日本人 1 型糖尿病患者 ・症例数:21 例
		IDeg の反復投与試験(1996 試験) ・対象:日本人 1 型糖尿病患者 ・症例数:22 例
		<b>IDeg の第Ⅲ相アジア治験(3586 試験):本試験の母集団薬物動態(PPK)解析の結果</b> ・実施国:日本, 香港, 韓国, マレーシア, タイ, 台湾 ・対象:2 型糖尿病患者 ・症例数:435 例(日本人 133 例) ・投与期間:26 週間
		IDegAsp(製剤 30B)の探索試験(3570 試験) ・対象:日本人 2 型糖尿病患者 ・症例数:66 例 ・投与期間:6 週間
第Ⅲ相試験・長期投与試験		<b>IDegAsp のアジア治験(3597 試験)</b> ・実施国:日本, 韓国, マレーシア, 台湾, 香港 ・対象:2 型糖尿病患者 ・症例数 424 例(日本人 178 例) 投与期間:26 週間・投与群:IDegAsp, BIAsp30
		IDegAsp の検証的試験(3896 試験) ・対象:日本人 2 型糖尿病患者 ・症例数:296 例 ・投与期間:26 週間 ・投与群:IDegAsp, インスリングルルギン
		<b>IDeg と IAsp を併用した国際共同治験とその延長試験(3585/3725 試験)</b> ・実施国:日本, 英国, フィンランド, イタリア, マケドニア, インド, ブラジル ・対象:1 型糖尿病患者 ・症例数:456 例(日本人 186 例) ・投与期間:26 週間(3585 試験)+26 週間(3725 試験) ・投与群:IDeg+IAsp, インスリンデテミル+IAsp
<b>略語一覧</b> IDegAsp: インスリン デグルデグ/インスリン アスパルト, IDeg: インスリン デグルデグ, BIAsp30: 二相性インスリンアスパルト 30		

## 2.8.2. 国際共同治験の実施目的

日本における臨床開発プログラムは、グローバル開発プログラム(検証的試験プログラムでは種々の糖尿病治療法の状況や選択肢等を想定し広範な検討を行った、との記載がある)のデータと併せて申請に必要なかつ十分な日本人データが得られるように計画された、との記載がある。3597 試験(2010年2月~12月)はアジア治験であり、試験に先立ち、「国際共同治験に関する基本的な考え方」などのガイドラインに基づく評価を行い、また、機構の助言に基づき 3896 試験(2011年1月~9月)は日本で実施した、との記載がある。

## 2.8.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は本薬の薬物動態及び薬力学は、日本人1型糖尿病患者と外国人1型糖尿病患者間、外国人1型糖尿病患者と2型糖尿病患者間並びに日本を含むアジア地域間で同様であったことから、国内外における本薬の薬物動態及び薬力学は類似していると考え、と説明し、機構は申請者の説明を了承している。

## 2.8.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は 3597 試験(アジア治験)の結果の解釈に際し、以下の通り、内因性・外因性民族的要因の違いが有効性及び安全性の評価に臨床的に意味のある影響を及ぼさないと考える、と説明し、機構は申請者の説明を了承している。

- ・ 2型糖尿病患者の年齢、罹病期間、BMI、HbA1c はアジア国間で同様である。
- ・ 糖尿病の診断基準は国際的なガイドライン又は各国のガイドラインに基づいており、3597 試験に参加した地域(日本、韓国、マレーシア、台湾、香港)で大きな違いはない。
- ・ 本配合剤投与時の薬物動態及び薬力学的作用については、民族的要因の影響をほとんど受けず、有効性及び安全性評価への影響はないと考える。
- ・ 3597 試験におけるベースラインの被験者背景は一部を除き、全集団と日本人集団に大きな違いはみられなかった。全集団と日本人集団の間で違いが認められた要因(性別、年齢、メトホルミン併用の有無)による有効性及び安全性の評価への影響を検討したところ、大きな違いはみられなかった。また、有害事象の発現割合に大きな違いはみられなかった。

## 2.8.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

3597 試験の有効性について機構は、全集団において主要評価項目で本薬群の BIA<sub>sp30</sub> 群に対する非劣性が示され、両群間差に全集団と日本人集団で大きな違いはないこと、副次評価項目で両集団に臨床的に問題となるほどの違いはないと考えられることから、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、有効性の結果に一貫性がみられていると解釈して差し支えないと考える、との見解を示している。

3597 試験の安全性について機構は、両集団において有害事象の発現状況に明らかな違いはなく、単位時間あたりの発現件数が多い事象が一部みられているものの両投与群での発現状況に明らかな違いがあるとまでは言えず、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないことから、

日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考える、との見解を示している。

## 2.9. プレガバリン

(神経障害性疼痛、繊維筋痛症に伴う疼痛)

### 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 1 試験、国内 1 試験、海外 2 試験、参考資料として海外 1 試験、合計被験者数は 784 例(日本人 162 例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 220 例で、日本人は 59 例(27%)であった。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅲ相試験・長期投与試験	<b>国際共同治験 (A0081107)</b> ・実施国:チリ, コロンビア, 中国, 香港, フィリピン, インド, 日本, チェコ, ロシア, 米国 ・対象: 脊髄損傷後の慢性中枢性神経障害性疼痛を有する患者 ・症例数: 220 例(日本人 59 例) ・投与期間: 16 週間(4 週間の用量調整+12 週間維持用量期) ・投与群: 本薬, プラセボ ・主要評価: 疼痛スコアのベースラインからの平均変化量 (DAAC)	
	Phase Ⅲb/Ⅳ試験 (A0081063) ・実施国: フィリピン, インドネシア, 香港, 台湾, オーストラリア, インド, 中国, マレーシア, パキスタン, タイ, 韓国 ・対象: 中枢性脳卒中後疼痛患者 ・症例数: 220 例 ・投与群: 本薬, プラセボ ・投与期間: 13 週間 (4 週間の用量調整+8 週間維持用量期+1 週間の減量期) ・主要評価: 11 段階で記録した痛み日誌(自己評価)から算出した最終評価時における平均疼痛スコア	<b>国内長期安全性試験 (A0081252)</b> ・対象: 中枢性神経障害性疼痛(脊髄損傷後疼痛, 脳卒中後疼痛, 多発性硬化症疼痛)を有する日本人患者 (A0081107 から継続する患者+新規に本治験に参加する患者) ・症例数: 103 例 ・投与群: 本薬 ・投与期間: 52 週間(4 週間の用量調整期+48 週間の維持期+1 週間の減量期) ・主要評価: 短縮版 McGill 痛み質問表 (SF-MPQ) 及び修正版簡易疼痛調査 10 項目 (mBPI-10)
	Phase Ⅲb 試験 (1008-125) ・実施国: オーストラリア ・対象: 脊髄損傷後の慢性中枢性神経障害性疼痛を有する患者 ・症例数: 137 例 ・投与群: 本薬, プラセボ ・投与期間: 12 週 ・主要評価: 11 段階で記録した痛み日誌(自己評価)から算出した最終評価時における平均疼痛スコア	
	<b>非盲検長期投与試験</b> Phase Ⅲb 試験 (1008-202) ・実施国: オーストラリア ・対象: 1008-125 試験を完了した患者 ・症例数: 104 例 ・投与群: 本薬 ・投与期間: 1 年間(1008-125 試験 12 週+本薬に切替えて 9 ヶ月) ・主要評価: 簡易版 McGill 疼痛質問表 (SF-MPQ)	
<b>略語一覧</b> DAAC: Duration-Adjusted Average Change, SF-MPQ: Short-Form-McGill Pain Questionnaire, mBPI-10: Modified Brief Pain Interference Scale		

## 2.9.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は、神経障害性疼痛(Neuropathic Pain : NeP)に関しては、米国では糖尿病性末梢神経障害(Diabetic Peripheral Neuropathy : DPN)、帯状疱疹後神経痛(Postherpetic Neuralgia : PHN)、脊髄損傷(Spinal Cord Injury : SCI)のそれぞれの疼痛にかかわる効能・効果で、欧州においては「神経障害性疼痛(NeP)」の効能・効果で承認されており、2012年7月現在、120の国又は地域で「神経障害性疼痛(NeP)」、「末梢性神経障害性疼痛(Peripheral Neuropathic Pain : P-NeP)及び中枢性神経障害性疼痛(Central Neuropathic Pain : C-NeP)」又は神経障害性疼痛(NeP)に関連する各疾患にかかわる効能・効果で承認されている。

国内では2010年4月に「帯状疱疹後神経痛(PHN)」、2010年10月に「末梢性神経障害性疼痛(P-NeP)」の効能・効果で承認されており、本申請後、2012年6月に「線維筋痛症に伴う疼痛」の効能・効果が追加された。今般、末梢性神経障害性疼痛(P-NeP)に加え、脊髄損傷(SCI)患者の中枢性神経障害性疼痛(C-NeP)に対する有効性及び安全性が確認されたことから、神経障害性疼痛(NeP)に対する有効性及び安全性が確認されたとして、「神経障害性疼痛(NeP)」の適応を取得するための一部変更申請を行った。国際共同治験(A0081107 試験)実施時には、参加地域の多くで本薬が既に市販され、脊髄損傷(SCI)患者に対しても中枢性神経障害性疼痛(C-NeP)以外の疼痛に対し本薬が投与されることで組入れが遅延していた。そこで、除外基準を変更し、また治験の進捗を早めるために、治験実施国に日本、チリ、中国、インド、フィリピン等を追加したため、試験開始後に国際共同治験(A0081107 試験)に日本が参画した。

## 2.9.3. 国内外での薬物動態の比較

本申請は新効能に係る申請で、国内外の薬物動態の比較は審査されていない。なお、本薬はバイオアベイラビリティが高く、血漿蛋白にほとんど結合せず、ほとんど代謝されずに腎排泄されるという薬物動態学的特性を有していることから、民族差の影響を受けにくいと考えられた。

## 2.9.4. 内因性・外因性民族的要因

### 内因性要因

- 1) 本薬は 2.9.3 に示す薬物動態学的特性を有していることから、民族差の影響を受けにくいと考えられた。
- 2) 帯状疱疹後神経痛(PHN)患者を対象とする国内第Ⅲ相試験(帯状疱疹後神経痛(PHN)に係る申請時資料 A0081120 試験)において、海外第Ⅲ相試験(帯状疱疹後神経痛(PHN)に係る申請時資料 1008-196 試験)とのブリッジングが成立したと判断されていることから、本薬に対する反応性に民族的要因が影響を与える可能性は低いと考えられた。

### 外因性要因

- 1) 神経障害性疼痛(NeP)に係る薬物療法は、一部の治療薬で国内外の差異が認められるものの、参加国間での薬物療法の差異は小さいと考えられた。
- 2) 慢性期の脊髄損傷(SCI)の主要な合併症である痙縮、また脊髄損傷(SCI)受傷後に合併する麻

痺に対する薬物・作業療法は国内外で同様であった。

- 3) 主要評価項目である患者日誌における疼痛スコアの記録を地域間で統一できるよう、患者日誌の言語学的バリデーションを行った上で、治験参加医師を対象とした説明会において、同様の説明資料を用いて日誌の記載方法に関する説明会を行った。

#### 2.9.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

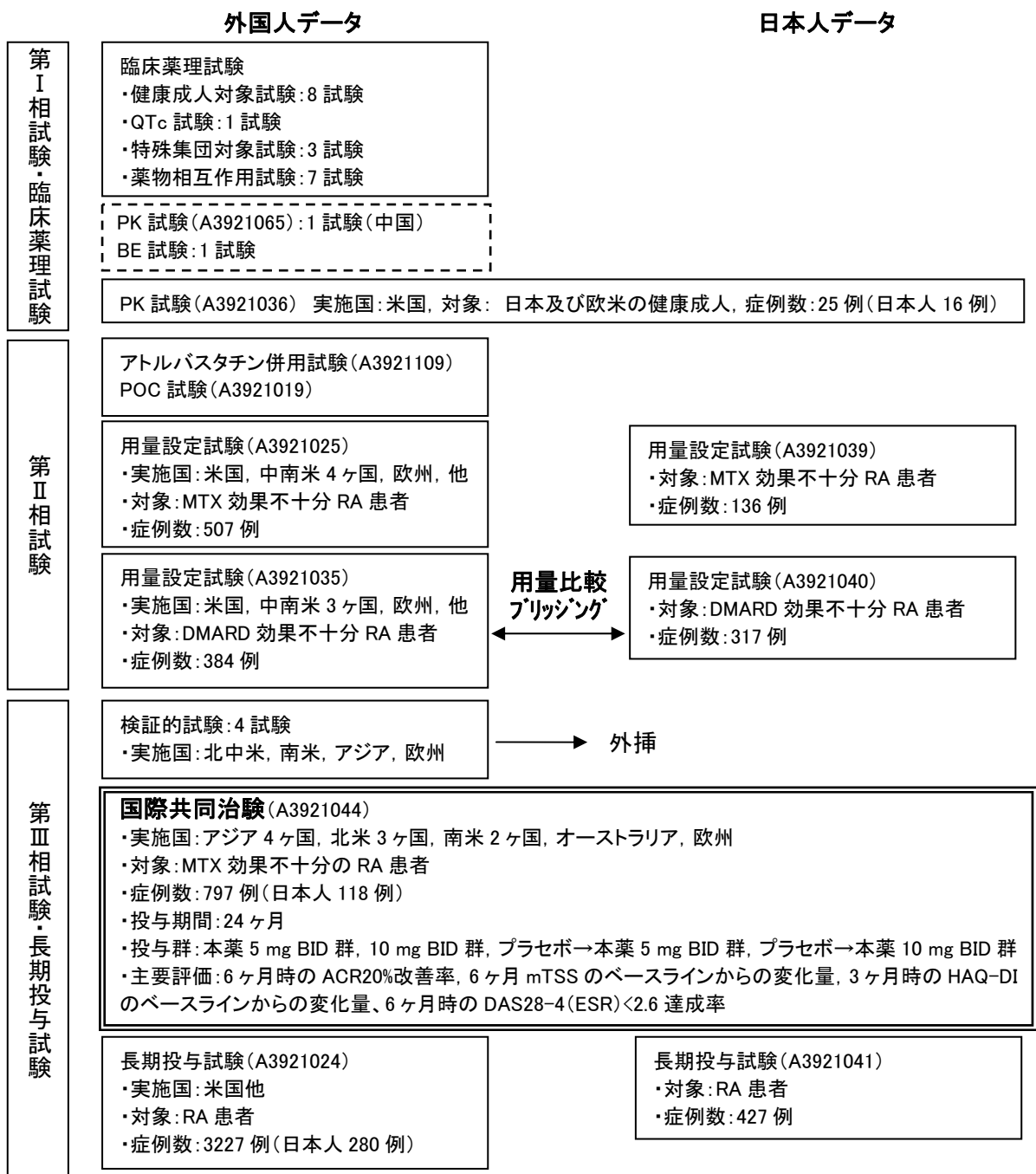
国際共同第Ⅲ相試験(A0081107 試験)の試験計画時に国内外の民族的要因が有効性及び安全性に影響を与える可能性について一定の検討が行われていること、日本人における疼痛スコアのベースラインからの平均変化量(Duration-Adjusted Average Change : DAAC)は全集団と同様の傾向にあること、また、日本人で発現割合が高い有害事象が認められるものの、地域間で重症度は大きく異なることから、実施された A0081107 試験の成績に基づき、脊髄損傷(SCI)に伴う中枢性神経障害性疼痛(C-NeP)を有する日本人患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断された。

## 2.10. トファシチニブクエン酸塩

(既存治療で効果不十分な関節リウマチ)

### 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、評価資料として国際共同治験 1 試験、国内 3 試験、海外 29 試験、参考資料として海外 2 試験の合計被験者数は 9240 例(日本人 1441 例)で構成されている。国内第 II 相試験(A3921040) をブリッジング試験として実施し、海外検証的試験成績を日本人に外挿している。また、「関節の構造的損傷の防止」について検討した第 III 相国際共同治験に参加し、その被験者数は合計 797 例で、日本人は 118 例(15%)であった。



#### 略語一覧

ACR: 米国リウマチ学会, DAS: 疾患活動性スコア, DMARD: 疾患修飾性抗リウマチ薬, HAQ-DI: HAQ 機能障害指数, mTSS: van der Heijde modified Total Sharp Score, MTX: メトトレキセート, RA: 関節リウマチ

## 2.10.2. 国際共同治験の実施目的

海外においては、本薬の RA に対する臨床開発は 2002 年より開始された。米国では本薬 5mg 錠が 2012 年 11 月に MTX で効果不十分又は MTX 不耐性の中等度から重度の活動性 RA の効能・効果で承認され、欧州では 2011 年に申請され、申請時点では審査中であった(2013 年 12 月現在、欧州では未承認)。

国内における本薬の臨床開発は、2007 年 5 月より開始された。「関節痛等の症状の改善」、「身体機能障害の改善」及び「関節の構造的損傷の防止」の適応取得を企図しており、「関節痛等の症状の改善」、「身体機能障害の改善」の適応については、ICH-E5 ガイドラインに基づき、国内第Ⅱ相試験(A3921040)をブリッジング試験、海外第Ⅱ相試験(A3921035)をブリッジング対象試験と位置付け、ブリッジングが成立した場合には、海外検証的試験等(A3921045、A3921046、A3921064等)における ACR 改善率(関節痛等の症状の改善に関する評価項目)及び HAQ-DI (身体機能障害の改善に関する評価項目)の成績を日本人に外挿して国内における申請データパッケージを構築する計画とした。また、「関節の構造的損傷の防止」については、「国際共同治験に関する基本的考え方」(平成 19 年 9 月 28 日付薬食審査発第 0928010 号)を参考に、mTSS(関節の構造的損傷の防止に関する評価項目)を検討する国際共同第Ⅲ相試験(A3921044)に日本も参加し、全集団と日本人集団の一貫性が示された場合には、当該試験成績を国内における当該適応取得のための検証的試験成績として用いることを計画した。

申請時の効能・効果である「既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止、身体機能の改善を含む)」のうち、ブリッジングにより「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」については効能・効果が認められたが、国際共同治験の成績により評価を計画した「関節の構造的損傷の防止」については提出された試験成績から本薬の有効性が示されたとは判断できないことから効能の付与は困難であり、身体機能障害の改善については関節症状の軽減等に付随する効果と考えられることから特記する必要はないと判断された。

## 2.10.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、日本人及び外国人健康成人の薬物動態試験(A3921036)において、本薬単回経口投与時の日本人及び外国人健康成人の薬物動態プロファイルは類似していたこと、国内外で実施した第Ⅱ相試験 5 試験における母集団薬物動態解析より、反復投与時においても日本人及び外国人 RA 患者における薬物動態パラメータはほぼ同様であると推定されたことから、本薬の薬物動態は日本人と外国人で類似していると考えたと説明し、機構は了承した。

## 2.10.4. 内因性・外因性民族的要因

### 内因性要因

本薬の薬物動態について、吸収は良好であり、全身曝露量は用量に比例して増加すること、血漿蛋白結合率は中程度であること、肝及び腎の複数の消失経路が関与していること等から、民族的要因の影響は受けにくい特性を有すると考えられた。

### 外因性要因

併用薬剤の各国間差: 前治療で使用された MTX の用量は、国内外で承認用量が異なるため、



国内第Ⅱ相試験では海外後期第Ⅱ相試験と比較して低かった。しかしながら、患者背景、生物製剤もしくはMTXの使用の有無、あるいはMTX用量を共変量としたロジスティック回帰分析を実施した結果、ACR20%改善率に大きな影響を及ぼすと考えられる因子は特定されなかったことから、これらの因子の相違が有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えられた。

#### 2.10.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

##### 1) 関節痛等の症状に対する軽減効果について

本薬単剤又はMTXを含むDMARD併用のいずれの臨床試験においても、ACR20%改善率が主要評価項目として設定されており、プラセボ群と本薬5mg群又は10mg群との群間差は一貫して臨床的意義を認め得る差が示された。よって、これらの結果に基づき、本薬5mg及び10mgともに既存治療で効果不十分な日本人RA患者における関節痛等の症状に対する軽減効果を示すと判断することは可能と考えられた。

##### 2) 関節の構造的損傷の抑制効果について

申請者は国際共同第Ⅲ相試験(A3921044)において、主要評価項目の結果で全集団の成績と同様に日本人集団においても一貫して改善の傾向が認められたことから、この試験成績に基づき日本人RA患者における関節破壊の進展防止効果を評価することが可能と判断した。しかし機構は、当該試験成績のみでは本薬の関節の構造的損傷の防止効果に対する有効性が示されたと判断するのは困難であるとした。そのため、全集団と日本人集団の一貫性に関しては評価されていない。

##### 3) 安全性について

本薬による重篤な感染症、带状疱疹及び間質性肺炎については、日本人を含むアジア人集団ではその他の人種に比べ発現率がより高い傾向、更に、有害事象発現率、有害事象による中止率等において日本人RA患者は外国人RA患者に比べ本薬10mgに対する忍容性が劣る傾向が認められた。

## 2.11. リキシセナチド

(2型糖尿病)

### 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)

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験3試験、アジア治験1試験、国内1試験、海外3試験、参考資料として海外24試験で合計被験者数は6204例(日本人461例)で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計1340例で、日本人は233例(17%)、アジア治験では合計311例、日本人159例(51%)であった。なお、TQT試験は、限られた被験者数と測定結果のばらつきのため、再度TQT試験としてTES11807を実施している。

	外国人データ	日本人データ
第I相・臨床薬理試験	<p>TQT試験(TES6865)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:フランス</li> <li>・対象:健康被験者</li> <li>・症例数:91例</li> <li>・投与群:本薬2群, 陽性対照群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:20 μg QD, 30 μg BID</li> <li>・投与期間:28日</li> </ul>	
	<p>TQT試験(TES11807)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:ドイツ</li> <li>・対象:健康被験者</li> <li>・症例数:264例</li> <li>・投与群:本薬2群, 陽性対照群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:20 μg QD, 30 μg BID</li> <li>・投与期間:28日</li> </ul>	
第II相試験	<p>単回投与試験:1試験</p> <p>反復投与試験:1試験(対象:中国人)</p> <p>薬物相互作用試験:6試験</p> <p>臨床薬理試験:9試験</p>	
	<p>第II相プラセボ対照PK/PD試験</p> <p>第II相実薬(リラグルチド)対照試験</p>	
	<p><b>国際共同治験(PDY6797)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:日本, ドイツ, オランダ, 南アフリカ, オーストラリア</li> <li>・対象:2型糖尿病</li> <li>・症例数:120例(日本人63例)</li> <li>・投与群:本薬2群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:5又は10 μg単回投与, その後1週間ごとに1回あたりの投与量を5 μgずつ増量して, 1日量としてQDで30 μgまで又はBIDで60 μgまで投与</li> <li>・投与期間:QD投与期間1日, QD又はBIDでの反復投与増量期間6週±2日</li> <li>・主要評価:標準食朝食PPG-AUC<sub>[0.29h-4.30h]</sub>(h.mg/dL)のベースラインから最大忍容量での最終評価時までの変化量</li> </ul>	
	<p>第II相プラセボ対照試験(DRI6012)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:米国, ブラジル, カナダ, 他4ヶ国</li> <li>・対象:2型糖尿病</li> <li>・症例数:542例</li> <li>・投与群:本薬8群, プラセボ群</li> <li>・用法用量:5, 10, 20又は30 μg QD又はBID</li> <li>・投与期間:13週間</li> <li>・主要評価:HbA1cのベースラインから最終評価時までの変化量</li> </ul>	

**国際共同治験 (EFC6018)**

- ・実施国: 日本, 韓国, 米国, ポーランド, ロシア, インド, 他 6ヶ国
- ・対象: 2型糖尿病 (単独療法)
- ・症例数: 361例 (日本人 43例)
- ・投与群: 本薬 2群, プラセボ 2群
- ・用法用量: 10 μg QD で1週間, 15 μg QD で1週間後, 20 μg QD 投与, 又は 10 μg QD で2週間後, 20 μg QD 投与
- ・投与期間: 12週間
- ・主要評価: ベースラインから 12週までの HbA1c 値の変化量

**国際共同治験 (EFC6015)**

- ・実施国: 日本, 韓国, 台湾, 米国, ドイツ, ロシア, タイ, インド, エジプト, チュニジア, 他 6ヶ国
- ・対象: 2型糖尿病 (SU 剤又は SU 剤+Met 併用)
- ・症例数: 859例 (日本人 127例)
- ・投与群: 本薬 1群, プラセボ群
- ・用法用量: 10 μg QD で1週間, 15 μg QD で1週間後, 20 μg QD 投与
- ・投与期間: 76週間以上 (主要投与 24週間)
- ・主要評価: ベースラインから 24週までの HbA1c 値の変化量

**アジア治験 (EFC10887)**

- ・実施国: 日本, 韓国, フィリピン, 台湾
- ・対象: 2型糖尿病 (基礎インスリン又は基礎インスリン+SU 剤)
- ・症例数: 311例 (日本人 159例)
- ・投与群: 本薬 1群, プラセボ群
- ・用法用量: 10 μg QD で1週間, 15 μg QD で1週間後, 20 μg QD 投与
- ・投与期間: 24週間
- ・主要評価: ベースラインから 24週までの HbA1c 値の変化量

第Ⅲ相試験: 5試験

- ・Met 併用
- ・基礎インスリン又は基礎インスリン+Met 併用
- ・Met 併用, 1段階増量法又は2段階増量法
- ・エキセナチド対照試験 (Met 併用)
- ・シタグリプチン対照試験 (Met 併用)

長期投与試験 (LTS10888)

- ・対象: 2型糖尿病 (単独療法)
- ・症例数: 69例
- ・投与群: 本薬 2群
- ・用法用量: 10 μg QD で1週間, 15 μg QD で1週間後, 20 μg QD 投与, 又は 10 μg QD で2週間後, 20 μg QD 投与
- ・投与期間: 76週間 (主要投与 24週間)
- ・主要評価: 24週での全般的安全性

略語一覧

QD: 1日1回, BID: 1日2回, PPG: 食後血漿グルコース, SU: スルホニルウレア, Met: メトホルミン

2.11.2. 国際共同治験の実施目的

2型糖尿病患者に対するリキシセナチド(以下、本薬)単独投与及び基礎インスリンを含む1剤又は2剤の他の糖尿病治療薬との併用療法による試験成績が提出された。本申請では、本薬とSU剤(ビッグアナイド系薬剤との併用含む)又は本薬と基礎インスリン(SU剤との併用含む)の併用療法の適応が認められた。なお、単独療法については、機構より臨床データパッケージの充足性に疑義が生じたため、効能・効果を取り下げたものと推察される。

本薬の国際共同治験及びアジア治験は、現在の治療法で効果不十分な患者に適した新たな治療選択として、欧州、米国をはじめとする世界各国で同時期に申請する目的で実施されたものと推察される。

### 2.11.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、日本人集団及び外国人集団のいずれにおいても薬物動態パラメータの個体間変動は比較的大きく、日本人集団及び外国人集団間で曝露量が大きく重なっていること、AUC(幾何平均)の日本人集団及び外国人集団間の差には用量との関連がみられないことも考慮すると、日本人集団と外国人集団のAUCには明らかな差はないと考えられると説明した。薬力学について、日本人集団で食後血糖値の変化量が大きかったのは、日本人集団の方が平均体重は小さく、また、本薬血中濃度が高かったことに加えて空腹時血糖値の差に起因していると考えられると説明した。

機構は、国内外の薬力学の差の一つの要因が体重であることは了承できると考えるものの、PDY6797試験結果からは、薬物動態データについて個々の日本人の曝露量(AUC及び $C_{max}$ )は外国人よりも高い傾向にあること、薬力学的に認められた差が大きいことから、国内外の薬物動態に違いがないと結論づけることは困難であるものの、臨床的有効性及び安全性に大きな違いはみられていないことを踏まえ評価を行っている。

### 2.11.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は、国際共同治験に参加した各国と日本との間には食事習慣に違いがあると考えられること、本薬の作用機序と関連する内因性のGLP-1に民族差があるのか否か不明であることを踏まえ、現時点で内因性・外因性民族的要因が類似していると結論できる状況ではないとしながら、2型糖尿病の疾患定義、診断基準、病態及び治療法等は日本を含め参加各国で同様と考えられること、臨床的有効性及び安全性に大きな違いはみられていないことを踏まえ評価を行っている。

### 2.11.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

#### 1) 有効性

主要評価項目である 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、被験者背景の違いによる HbA1c 変化量に対する影響は臨床的に問題となるような大きなものではない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乖離は認められず、両集団の傾向に一貫性がみられていると解釈し、本薬とSU剤(Met併用含む)又は基礎インスリン(SU剤併用を含む)との併用療法の有効性はそれぞれ示されていると判断された。

#### 2) 安全性

日本人集団で全集団と比べて一部の有害事象の発現状況に違いはみられているものの、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いではないと考える申請者の説明に特段の問題はなく、日本人における安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと判断された。

### 3. おわりに

今年度は、2006年1月から2013年12月までに承認された815品目を対象に外国データに関する様々な調査・分析を実施した。そのうち、2012年7月から2013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、今回の調査を含め26品目の調査を継続的に実施してきた(「4. 付録」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とともに、更に調査品目を積み上げることで、内資・外資の比較を含む疾患別の調査・分析や、抗悪性腫瘍薬の品目を対象とした調査・分析を試みたいと考える。

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

#### 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	ファルマシア (現ファイザー)
	MRCT	ロサルタンカリウム (プレミント錠)	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 (ブラザキサカプセル)	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 (オンブ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 (ジプレキサ錠等)	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 $\beta_2$ 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、ビッグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)による治療で十分な効果が得られない場合に限る。	新有効	日本イーライリリー
	MRCT	リナグリプチン (トラゼンタ錠)	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	新有効	日本ベーリンガーインゲルハイム

MRCT: 国際共同治験、Asia: アジア治験

※申請区分: 新有効: 新有効成分含有医薬品、新効能: 新効能医薬品、新剤型: 新剤型医薬品、新用量: 新用量医薬品、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 (会社名のあいうえお順で表示)

アッヴィ合同会社	篠原 由美子	
エーザイ株式会社	久田 正人	
科研製薬株式会社	小林 史典	
杏林製薬株式会社	中澤 久美子	
協和発酵キリン株式会社	外山 恵三	
生化学工業株式会社	狩野 一之	(~2013. 7)
	中島 美都子	(2013. 8~2014. 1)
	柴田 裕子	(2014. 2~)
大日本住友製薬株式会社	沼波 倫古	
武田薬品工業株式会社	福永 慎一	
トーアエイヨー株式会社	中川 清世	
日本化薬株式会社	町田 芽久美	
日本新薬株式会社	土肥 篤	
ノバルティス ファーマ株式会社	呂 言	(~2013. 9)
ファイザー株式会社	眞野 章	リーダー
ブリストル・マイヤーズ株式会社	有馬 達矢	
持田製薬株式会社	水島 誠一	
株式会社ヤクルト本社	関根 信幸	(~2013. 6)

### 監修

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

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