

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

2015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26年度]

目次

1. はじめに	- 3 -
2. 2014年度国際共同治験詳細調査	- 4 -
2.1. ラニビズマブ(遺伝子組換え)	- 7 -
2.2. 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	- 9 -
2.3. パリペリドンパルミチン酸エステル	- 12 -
2.4. 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	- 14 -
2.5. アフリベルセプト(遺伝子組み換え)	- 18 -
2.6. リオシグアト	- 21 -
2.7. タダラフィル	- 23 -
2.8. ツロクトコグアルファ(遺伝子組換え)	- 25 -
2.9. ラニビズマブ(遺伝子組換え)	- 27 -
2.10. ファビピラビル	- 30 -
2.11. トルバプタン	- 33 -
2.12. タペンタドール塩酸塩	- 36 -
2.13. トホグリフロジン水和物	- 39 -
3. おわりに	- 41 -
4. 付録	- 42 -

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、外国臨床データ利用の状況、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}。

今年度は、2013 年 7 月から 2014 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/tk14_201406.pdf

2. 2014 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)。2010、2011、2012、2013 及び 2014 年承認品目において、外国データを評価資料として利用している品目の割合はそれぞれ 43.1、35.6、43.0、33.6 及び 46.5%と横ばいであったが、国際共同治験を利用しているものは 6.4、6.8、15.7、12.0 及び 20.2%と年々増加傾向を示している。よって、2014 年度においても継続的に情報を蓄積し、これまでと同様の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 4 回更新し、最新版を日本製薬工業協会(JPMA)ホームページ上に一般公開している⁵。

<調査対象>

CTD が公開されている部会審議品目を対象に、2013 年 7 月から 2014 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 16 品目のうち、抗悪性腫瘍用薬(3 品目)を除いた計 13 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

⁵ 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/pdf/shouninhinmoku.html>(URL 確定後修正予定)

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	ラニズマブ(遺伝子組換え)	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
2	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	<u>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)</u>	新配合	ノバルティス ファーマ
3	Asia	パリペリドンパルミチン酸エステル	統合失調症	新有効	ヤンセンファ ーマ
4	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	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)	新有効 新配合	グラクソ・スミ スクライン
5	MRCT	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
6	MRCT	リオシグアト	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
7	Asia	タダラフィル	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
8	MRCT	ツロクトコグ 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	新有効	ノボノルディ スクファーマ
9	Asia	ラニズマブ(遺伝子組換え)	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. <u>糖尿病黄斑浮腫</u> (下線部今回追加)	新効能	ノバルティス ファーマ
10	Asia	ファビピラビル	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
11	MRCT	トルバプタン	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 ・ <u>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</u> ・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	新効能 新用量 剤型追加	大塚製薬

	試験 分類	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分※	承認取得者
			<p>・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</p> <p>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</p> <p>(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)</p>		
12	MRCT	タペンタドール塩酸塩	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
13	MRCT	トホグリフロジン水和物	2 型糖尿病	新有効	興和 サノフィ

MRCT: 国際共同治験

※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. ラニビズマブ(遺伝子組換え)

(病的近視における脈絡膜新生血管による視力障害)

本申請はラニビズマブ(遺伝子組換え)として 2 回目の申請で、新効能及び新用量に係るものである。本申請では、「病的近視における脈絡膜新生血管による視力障害」及び「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」の 2 つの効能・効果で申請されており、CTD や審査報告書で個別に評価/審査されている。なお、「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫による視力障害」の臨床データパッケージとしては、国際共同試験を含んでいないため、以下、「病的近視における脈絡膜新生血管による視力障害」の臨床データパッケージについてのみ調査した。

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

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 1 試験のみであり、合計被験者数 277 例(日本人 50 例)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

第 Ⅲ 相 試 験	国際共同第Ⅲ相試験(F2301 試験) <ul style="list-style-type: none">・実施国:オーストリア、カナダ、フランス、ドイツ、香港、ハンガリー、インド、イタリア、日本、韓国、ラトビア、リトアニア、ポーランド、ポルトガル、シンガポール、スロバキア、スペイン、スイス、トルコ及びイギリス計 20 カ国・対象:PMに伴うCNVによる視力障害を有する患者・症例数:277 例(日本人 50 例)・観察期間:12 ヶ月・投与群:本剤Ⅰ群(初回及び初回投与1ヶ月後に投与。それ以降は月に1回、一定の基準に基づいて投与)、本剤Ⅱ群(初回投与。それ以降は月に1回、一定の基準に基づいて投与)、vPDT 対照群・主要評価:初回投与1~3ヶ月後における最高矯正視力スコアのベースラインからの期間平均変化量
-----------------------	--

略語一覧

PM:病的近視, CNV:脈絡膜新生血管, vPDT:ベルテポルフィンを用いた光線力学的療法

2.1.2. 国際共同治験の実施目的

PMに伴うCNVによる視力障害を新効能する開発計画は、米国では実施されていないが、EUその他の国では実施され、EUでは2012年9月にNovartis Pharma AGによって申請された。2013年4月現在では、エジプト、エクアドル及びトルコの3か国で承認されている。

国内での開発計画は、国際共同第Ⅲ相試験(F2301 試験)への参加可能性の検討から開始された。国際共同第Ⅲ相試験(F2301 試験)への参加を検討する時点で、診断基準、治療方針(標準療法)、医療習慣は国内外で大きく変わらないこと、局所投与であることから人種・民族による影響を受けにくいことに加え、初回申請の滲出型加齢黄斑変性症の効能・効果でも日本人と日本人以外とで民族差が認められていないことが確認されており、ラニビズマブを硝子体内注射したときの有効性及び安全性は民族的要因の影響を受けないと推定された。このことから、日本が国際共同第Ⅲ相試験(F2301 試験)に参加してPMに伴うCNVによる視力障害を有する患者におけるラニビズマブの有効性及び安全性を評価する計画とした。

2.1.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、CNV を有する PM 患者における本薬の薬物動態は検討していないが、同一の用法・用量で投与したとき、初回申請の滲出型加齢黄斑変性症患者と比較して CNV を有する PM 患者における本薬の全身曝露が著しく高値となることはないと推察した。

機構は、CNV を有する PM と滲出型加齢黄斑変性症は異なる疾患であり、本来であれば CNV を有する PM 患者における本剤の薬物動態について評価する必要があったと考えるが、滲出型加齢黄斑変性症患者と比較して CNV を有する PM 患者における血清中本薬濃度が著しく高値となることはないと推察する申請者の説明について、一定の理解はできると考えた。なお、滲出型加齢黄斑変性症患者と比較した CNV を有する PM 患者における本薬投与時の全身性の安全性については、臨床試験成績に基づき評価する必要があると考えた。

2.1.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は、申請者の見解を踏まえて、審査報告書中で次のように機構の考えを記載している。

- ① 病態に民族的な差異はないと考えられること
- ② 本薬は硝子体内へ局所投与される薬剤であり、民族的な差異が薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考えること
- ③ 現時点でPMに対する医療体制に国内外で大きな差異があるとは考えにくいこと

2.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、審査報告書中で有効性と安全性の一貫性評価について以下のように記載している。

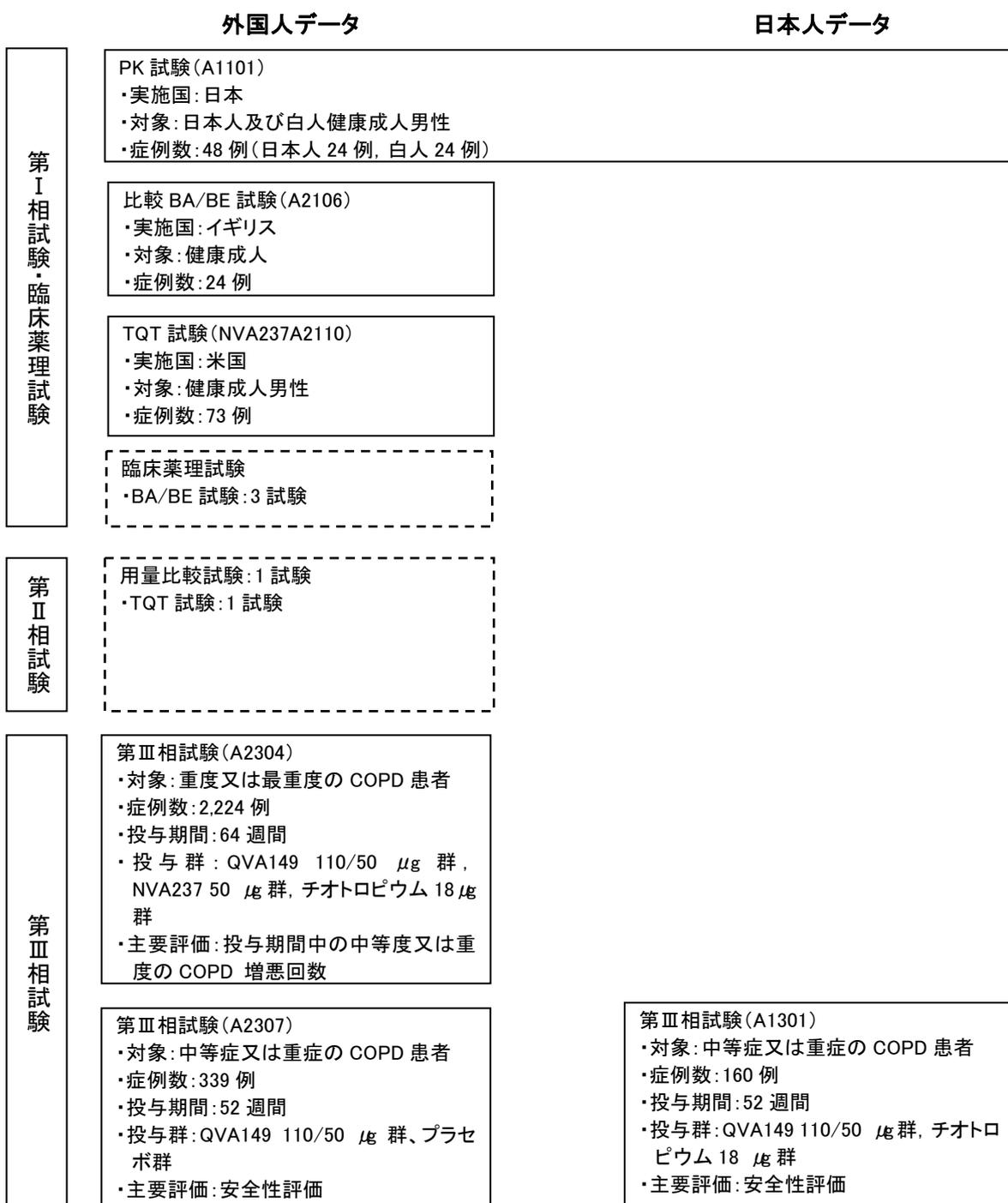
有効性について、国際共同第Ⅲ相試験(F2301 試験)における日本人集団と外国人集団で概ね同様の結果が示されており、日本人集団における全集団に対する有効性の一貫性が示されていると考えられる。安全性について、国際共同第Ⅲ相試験(F2301 試験)における外国人集団と比較して、日本人集団において特段安全性上の問題は認められておらず、国内外で大きな差異はないと考えられる。

2.2. 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

(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)

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

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 1 試験、国内 2 試験、海外 4 試験、参考資料として海外 10 試験で、合計被験者数 6,375 例(日本人 366 例)で構成されている。国内 1 試験と国際共同治験 1 試験で薬物動態の類似性を比較し、第Ⅲ相で国際共同治験を実施した。国際共同治験の被験者数は合計 2,144 例で、日本人は 182 例(8.4%)だった。



第Ⅲ相試験

国際共同治験 (A2303)

- ・実施国: 欧州 14ヶ国, アジア 5ヶ国, 北米 2ヶ国, 中南米 4ヶ国, オセアニア 1ヶ国, アフリカ 1ヶ国
- ・対象: 中等症又は重症 COPD 患者
- ・症例数: 2,144 例 (日本人 182 例)
- ・投与期間: 26 週間
- ・投与群: QVA149 110/50 μg 群, QAB149 150 μg 群, NVA237 50 μg 群, プラセボ群
- ・主要評価: Week 26 のトラフ FEV₁

第Ⅲ相試験: 3 試験

略語一覧

COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FEV₁: 1 秒量, NVA237: グリコピロニウム臭化物, QAB149: インダカテロールマレイン酸塩, QVA149 110/50 μg : QAB149 110 μg と NVA237 50 μg の固定用量配合剤

2.2.2. 国際共同治験の実施目的

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解の適応取得を目的として、日本を含む全 17 ヶ国において、QAB149 (インダカテロールマレイン酸塩) 150 μg 及び NVA237 (グリコピロニウム臭化物) 50 μg に対する QVA149 110/50 μg (インダカテロールとグリコピロニウム 50 μg の固定用量配合剤) (以下、本剤) の優越性を検証する国際共同治験が実施された。本申請は 2012 年 11 月に実施されたが、2013 年 7 月現在、本薬が承認されている国又は地域はなく、欧州において承認審査中であったことから、本薬の臨床開発は日本及び欧州の同時申請を目的として立案・実施されたと推測される。

2.2.3. 国内外での薬物動態の比較

外国人と比較して日本人の血漿中曝露量が高い傾向を示したことについて、インダカテロールとグリコピロニウム間の薬物動態学的な薬物相互作用に起因する可能性は低いと考えられること、また、既承認の各単剤でも同程度の人種差が認められているものの、有効性及び安全性プロファイルには特段の人種差は示唆されていないことから、臨床で大きな問題となる差異ではないと判断された。

2.2.4. 内因性・外因性民族的要因

除脂肪体重 (LBW): 外国人と比較して日本人で高い曝露量を示したのは、日本人の LBW が外国人に比べ小さかったことが要因の一つと考えられるとの申請者の説明に対し、臨床で大きな問題となる差異ではないと判断された。

国際共同第Ⅲ相試験 (A2303 試験) 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、年齢、男性の割合、BMI、COPD の罹病期間、重症患者の割合、ベースライン時に ICS [吸入ステロイド薬] を使用していた患者の割合、ベースライン時に喫煙中であった患者の割合であった。これらの因子に加え、気管支拡張薬投与後の FEV₁ の可逆性及び各前治療薬の使用の有無 (ICS/LABA [長時間作用性 β_2 刺激薬], LABA, LAMA [長時間作用性抗コリン薬]) も因子とし、それぞれ部分集団と投与後の交互作用項を含む混合効果モデルに基づく部分集団解析が行われた結果、各部分集団における傾向は全集団の主要解析結果とおおむね同様であったことから、本剤の日本人 COPD 患者における有効性は示されたと判断された。

2.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

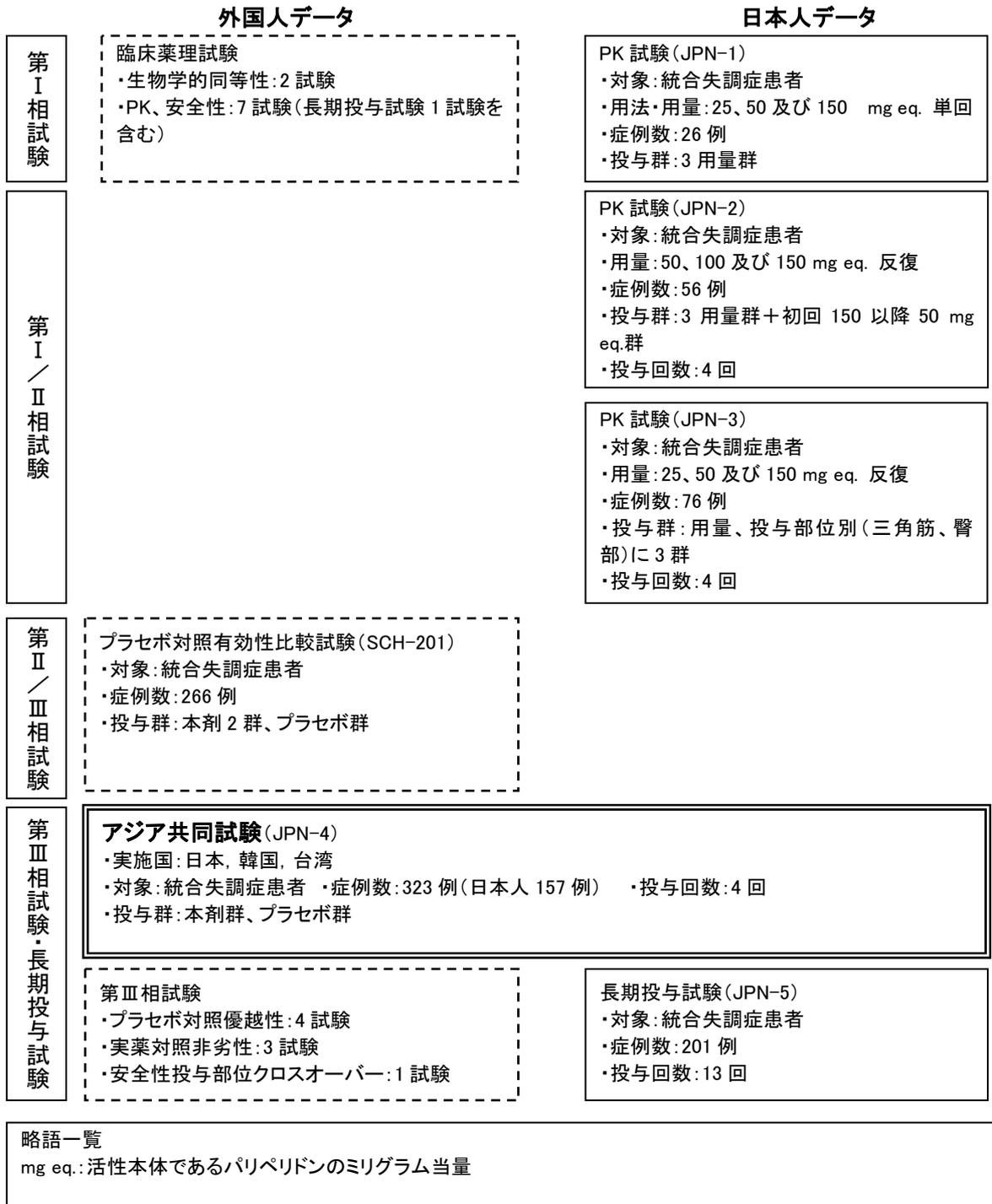
本剤の配合成分であるインダカテロール及びグリコピロニウム各単剤の日本人 COPD 患者における有効性は国際共同第Ⅲ相試験(A2303 試験)の成績に基づき評価されており、各単剤の有効性及び安全性プロファイルに大きな人種差は認められていないこと、両剤の併用による薬物動態学的相互作用は認められておらず、本剤投与時の日本人におけるインダカテロール及びグリコピロニウムの血漿中曝露量はいずれも外国人に比べて高かったものの、各単剤で認められた差異と大きな違いはなかったことから、日本人 COPD 患者における本剤の有効性を評価することは可能であると判断された。

2.3. パリペリドンパルミチン酸エステル

(統合失調症)

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、評価資料としてアジア治験 1 試験、国内 4 試験で合計被験者数は 682 例(日本人 516 例、75.7%)、また参考資料として海外 18 試験(合計 6,246 例)で構成されている。



2.3.2. 国際共同治験の実施目的

本薬の有効成分パリペリドンパルミチン酸エステルはパリペリドンのプロドラッグであり、活性本体のパリペリドンは国内において2010年10月に「統合失調症」を効能・効果として承認されている。また本薬は、2009年7月に米国で「統合失調症の急性期及び維持期の治療」の効能・効果で、2011年3月に欧州で「統合失調症の維持治療」の効能・効果で承認され、2012年12月現在、統合失調症関連の効能・効果で66の国・地域で承認されている。

評価資料として日本、韓国、台湾のアジア共同第Ⅲ相試験の成績が提出されたが、海外で実施した第Ⅲ相プラセボ対照優越性検証試験を参考にして設定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ためにアジア共同治験が実施されたものと推察される。

2.3.3. 国内外での薬物動態の比較

経口剤の申請時に活性本体のパリペリドンについて、日本人と外国人の薬物動態が類似していると判断されている。申請者は、本薬投与時の血漿中パリペリドン濃度は個人間のバラツキが大きく厳密な比較は困難なものの、日本人と外国人で薬物動態に異なる傾向は示唆されていない。国際共同第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験での実測値の分布は、PPKモデルによる推定血漿中パリペリドン濃度の範囲と大きく異ならなかったと説明した。

機構は、維持用量に大きな問題はないと考えるが、最終的な維持用量範囲については臨床試験成績も踏まえて判断する必要があり、また初期負荷投与法の適切性については有害事象発現状況等をさらに検討の上判断する必要があると考えている。

2.3.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因

申請者は、パリペリドンの代謝にはCYP2D6が関与するが、海外試験において薬物動態パラメータとCYP2D6の各種遺伝子型及び表現型に関連が認められなかったことを説明した。その上で、国際共同治験前に得られていた日本人の薬物動態データと、海外で得られた韓国人と台湾人の薬物動態データを比較し、大きな差異は認められなかったことから、日本人、韓国人、台湾人の薬物動態データに大きな差異はないと考えた。

外因性民族的要因

日本、韓国、台湾において、1)診断基準が同一で、2)非定型抗精神病薬による治療が広く行われ、3)本アジア共同試験実施に当たり、評価方法の講習を実施し評価者間信頼性を確保したことを説明し、機構はこれを了承した。

2.3.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は国際共同治験の評価スコアの変化量について、台湾人ではほとんど変化が認められなかったが、これは一部の症例で大幅な悪化が認められたためで、20%及び30%レスポンス率について日韓を含め全集団との差異は認められず、地域間で有効性に差異はないと説明した。有害事象については、原疾患関連事象に地域差が見られたが、それぞれの地域内でのプラセボ群との比較では大きな差異は認められず、地域間で安全性に差異はないと説明し、機構は了承した。

2.4. 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

(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))

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 3 試験、国内 3 試験、海外 66 試験、参考資料として国内 1 試験、海外 10 試験、合計被験者数は 19014 例(日本人 726 例)で構成されている。国際共同治験の合計被験者数は 3214 例で、日本人は 148 例(4.6%)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 ・BA 試験(健康被験者):2 試験 ・PK 及び初期忍容性試験(健康被験者):13 試験 ・PK 及び初期忍容性試験(喘息患者):14 試験 ・内因性民族的要因を検討した PK 試験(健康被験者、肝機能低下者、腎機能低下症):3 試験 ・外因性民族的要因を検討した PK 試験:3 試験 ・PD 及び PK/PD 試験(健康被験者):9 試験 ・PD 及び PK/PD 試験(喘息患者):2 試験	第 I 相単回投与試験(HZA102940) ・対象:健康被験者 ・投与群:FF800 群、VI50、FF/VI800/50、 プラセボ群 ・症例数:16 例
		第 I 相反復投与試験(DB1112017) ・対象:健康被験者 ・投与群:VI12.5 群、25 群、プラセボ群 ・症例数:32 例
		第 I 相反復投与試験(HZA112018) ・対象:健康被験者 ・投与群:FF200 群、400 群、800 群、 プラセボ群 ・症例数:48 例
		第 I 相単回投与(DB1112146) ・対象:健康被験者 ・投与群:VI50、GSK233705 200、 GSK233705/VI 200/50、プラセボ群 ・症例数:16 例
		第 I 相単回投与(DB2113208) ・対象:健康被験者 ・投与群:VI50 群、GSK573719 500、 GSK573719/VI 500/50、プラセボ群 ・症例数:16 例
		PK 試験(HZA113477) ・実施国:オーストラリア ・対象:健康な白人、日本人、韓国人及び中国人の被験者 ・症例数:白人、日本人、韓国人及び中国人、各 20 例 ・投与群:FF200, 800; IH; 7 日間, FF250; IV; 単回投与 (2 期クロスオーバー)

第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験：2試験（FFA20001、FFA106783）

- ・対象：喘息患者
 - －朝投与と夜投与の比較（2試験とも）
 - －1日1回投与と1日2回投与の比較

後期第Ⅱ相試験：6試験

- ・対象：喘息患者
 - －用量設定：4試験
 - －1日1回投与と1日2回投与の比較：2試験

用量設定試験（B2C111045）

- ・実施国：北米2ヶ国、欧州6ヶ国、その他6ヶ国
- ・対象：COPD患者
- ・症例数：602例

第Ⅱ相試験：2試験

- ・対象：COPD患者

第Ⅲ相試験：4試験

- ・対象：喘息患者
 - －有効性・安全性：FF、VI 各1試験
 - －FF/VI vs FP/SALM：1試験（FF/VI）
 - －HPA-axis への影響：1試験（FF/VI）

国際共同治験（HZA106827）

- ・実施国：日本、ドイツ、ポーランド、ルーマニア、ウクライナ、米国
- ・対象：FEV₁が予測値の40～90%の喘息患者 ・症例数：609例（日本人50例） ・投与期間：12週
- ・投与群：FF/VI100/25 OD群、FF100 OD群、プラセボ群
- ・主要評価：FEV₁トラフ値の変化量、治験薬投与後0～24時間の連続FEV₁加重平均値

国際共同治験（HZA106829）

- ・実施国：日本、ロシア、米国、ルーマニア、ドイツ、ポーランド
- ・対象：FEV₁が予測値の40～90%の喘息患者 ・症例数：586例（日本人36例） ・投与期間：24週
- ・投与群：FF/VI200/25 OD群、FF200 OD群、FP500 BD群
- ・主要評価：FEV₁トラフ値の変化量、治験薬投与後0～24時間の連続FEV₁加重平均値

長期投与試験（HZA106839）

- ・実施国：米国、ドイツ、ウクライナ、タイ
- ・対象：FEV₁が予測値の≥50%の喘息患者
- ・症例数：503例
- ・投与期間：52週

国際共同治験（HZA106837）

- ・実施国：日本、米国、ドイツ、ロシア、ウクライナ、ポーランド、アルゼンチン、メキシコ、ルーマニア、フィリピン、オーストラリア
- ・対象：FEV₁が予測値の50～90%の喘息患者 ・症例数：2019例（日本人62例） ・投与期間：24週
- ・投与群：FF/VI100/25 OD群、FF100 OD群
- ・主要評価：最初の重度の喘息増悪までの期間

第Ⅲ相試験：8試験

- ・対象：COPD患者

長期投与試験（HZA113989）

- ・対象：FEV₁が予測値の≥50%の喘息患者
- ・症例数：243例
- ・投与期間：52週

長期投与試験（HZC114156）

- ・対象：COPD患者

第Ⅲ相試験・長期投与試験

略語一覧

FF:フルチカゾンフランカルボン酸エステル、FP:フルチカゾンプロピオン酸エステル、VI:ビランテロールトリフェニル酢酸塩(ビランテロール α -フェニルケイ皮酸塩も含む)、SALM:サルメテロール、COPD:慢性閉塞性肺疾患、FEV₁:1秒量

2.4.2. 国際共同治験の実施目的

本剤は、新規ドライパウダー吸入器 (NDPI) を用いて経口吸入する、新規の吸入ステロイド薬 (フルチカゾンフランカルボン酸エステル: FF) 及び新規の長時間作用性 β_2 刺激薬 (ビランテロールトリフェニル酢酸塩: VI) の配合剤である。FF は、アレルギー性鼻炎治療薬として 2009 年 4 月に国内において承認され (販売名: アラミスト点鼻液)、2013 年 8 月現在、108 カ国で上市されているが、吸入剤としては VI とともに承認されていない。

国際共同治験に先立ち、日本人健康成人での臨床薬理試験が実施された。各配合成分 (FF または VI) では計 5 試験、FF/VI 配合剤では 1 試験が実施された。その結果、日本人で FF 及び VI を併用投与したときの薬物動態に薬物相互作用は認められなかった。また、白人及び日本人での FF 及び VI の薬物動態及び薬力学的作用を検討した結果、日本人における FF の曝露量は白人より高いものの、明らかな民族差はみられなかった。このことから、海外で実施した FF 及び VI の第 II 相試験の結果に基づき選択した用量を用いた喘息の国際共同第 III 相試験に日本が参加し (HZA106827、HZA106829、HZA106837)、FF/VI の有効性及び安全性における民族的要因による影響の有無を評価した。

2.4.3. 国内外での薬物動態の比較

申請者は、FF 及び VI の薬物動態に人種差は認められたものの、臨床的に問題となる差ではないと説明した。機構は、本剤吸入投与時の日本人喘息患者の血漿中 FF 及び VI 濃度が外国人喘息患者と比較して高い傾向を示したことについて、添付文書に記載し臨床現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後調査において本剤長期投与時の FF 及び VI の全身性有害事象の発現状況を注視していくとともに、特に高齢喘息患者における全身性有害事象の発現リスクについて慎重に検討する必要があると判断した。

2.4.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因

喘息患者を対象に実施した母集団薬物動態解析の結果、東アジア人の FF の曝露量は白人よりも高かった。また、VI の AUC₀₋₂₄ は東アジア人と東アジア人以外とで同程度であったが C_{max} は東アジア人で高かった。しかし、この差に臨床的意義はなく、東アジア人での FF 及び VI の用量整節は不要であると申請者は判断した。機構は、国際共同第 III 相試験において、日本人被験者と全被験者集団の間で、FF/VI の有効性及び安全性に一貫性が示され、臨床的に意義のある民族差が認められなかったことから、日本人の喘息患者の有効性及び安全性を、海外の臨床開発プログラム全体から得られた FF/VI の有効性及び安全性のデータで評価することが可能であると判断した。

外因性民族的要因

喘息治療において、日本と主な欧米諸国の間で、疾患特性の理解、特定のクラスの薬物療法の使用法のみならず、治療管理へのアプローチは概ね一致している。また、現在臨床に供されている吸入ステロイド薬及び長時間作用性²刺激薬の国内における喘息に対する治療法は、欧米と同じ治療法が推奨されている。

2.4.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

・有効性

申請者は、日本人を含む国際共同試験(HZA106827、HZA106829、HZA106837)の成績に基づき、全集団と日本人集団の結果の一貫性は示されたと説明した。機構は、申請者の説明を了承し、日本人喘息患者における本剤の有効性は期待できると評価することは可能であると考えた。

・安全性

申請者より、日本人集団及び全被験者集団における有害事象の概要について、日本人を含む臨床試験 6 試験(HZA106827、HZA106829、HZA106837、B2C109575、FFA109685、FFA109687)の併合データが示された。日本人における実薬投与群では、全被験者集団の同じ投与群に比べて、有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたが、プラセボ群でも同様な傾向が認められた。また、日本人集団で比較的好く見られた有害事象は鼻咽頭炎、頭痛、気管支炎、上気道感染であり、全被験者集団においても同様であった。機構は、臨床的に意義のある民族差は認められなかった判断した。

2.5. アフリベルセプト(遺伝子組み換え)

(網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫)

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

臨床データパッケージは、評価資料として海外第Ⅲ相試験 1 試験、国際共同治験 1 試験で合計被験者数 366 例(日本人 21 例)で構成されている。本申請は新効能、新用量についてであり、前述した試験のみが提出された。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅲ相試験・長期投与試験	第Ⅲ相試験(VGFT-0D-0819) ・実施国:米国、カナダ等 ・対象:CRVO ・症例数:189 例	
	国際共同治験(14130) ・実施国:欧州、日本を含むアジア/太平洋地域 ・対象:CRVO ・症例数:177 例(日本人 21 例) ・投与期間:24 週間から 76 週間 ・投与群:Sham+PRN 群、VTE 2Q4+PRN 群 ・主要評価:24 週目におけるベースラインから 15 文字以上の視力改善がみられた被験者の割合	

略語一覧

CRVO:網膜中心静脈閉塞症、Sham:偽注射、PRN:必要に応じ、随時

2.5.2. 国際共同治験の実施目的

国内において本薬は 2012 年 9 月に「中心窩脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性」の効能・効果が承認されている。網膜中心静脈閉塞症(CRVO)と網膜静脈分岐閉塞症(BRVO)について、それぞれ開発が行われているが、CRVO には標準治療がなかったことを考慮し、医療上の必要性の高さから CRVO に伴う黄斑浮腫に対する開発が先行された。主に北米患者を対象にした海外第Ⅲ相試験及びヨーロッパ、オーストラリア及び日本を含むアジアの患者を対象にした国際共同第Ⅲ相試験が実施された。なお、これらの試験の 24 週間の成績を主たる有効性と安全性の成績と位置付けた臨床データパッケージに基づき 2011 年 11 月に米国で申請、2012 年 9 月に承認、2012 年 12 月に EU で申請、2013 年 8 月に承認されていた。米国、EU と比べ、遅れた申請となっているが、構築された臨床データパッケージに日本人が含まれていることから、臨床試験の計画時には既に全世界における適応取得を目的としていたと推察される。

2.5.3. 国内外での薬物動態の比較

本薬は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全身曝露量が極めて低く、薬物動態学的な要因による民族差が影響する可能性は低いと考えられた。

2.5.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因

1) 薬物動態

本薬の薬物動態学的な民族差が影響する可能性は引くと考えられた(1.3 項参照)。

2) 有病率・危険因子

CRVO 有病率は 0.1~0.5%と推定され、地域・人種を問わずほぼこの範囲に含まれると考えられている。また、CRVO の危険因子に関して、全ての民族に共通し、高血圧、糖尿病、年齢などが CRVO 発症の危険因子として指摘されていることから、危険因子に関しても明らかな民族差はないと考えられた。

外因性民族的要因

1) CRVO の病態は国内外で明らかに異なる傾向は示されていないと考えられた。

2) CRVO の診断基準は確立されておらず、国内外ともに視力検査、細隙灯顕微鏡検査、フルオレセイン蛍光造影(FA)検査による無灌流領域の評価及び光干渉断層撮影(OCT)による黄斑浮腫の評価に基づき診断が行われている。

3) CRVO の治療に関し、国際共同第Ⅲ相試験開始時点で、国内外ともに標準的な治療法は確立されておらず、Royal College of Ophthalmologists によるガイドラインに基づき経過観察が行われていた。

4) 血管新生の治療に関し、国際共同第Ⅲ相試験において、治療のタイミングに国内外で差異はなかった。

以上より、内因性・外因性の民族的要因について、国際共同第Ⅲ相試験に参加した地域間で大きな差異はないと考えられた。

2.5.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

国際共同第Ⅲ相試験の有効性に関し、申請者は以下のように説明した。

- ① 投与 24 週目、52 週目及び 76 週目におけるベースラインから 15 文字以上の視力改善が認められた症例の割合は、全集団と日本人集団で同程度であった。
- ② 投与 24 週目、52 週目及び 76 週目における BCVA スコアのベースラインからの平均変化量、並びに投与 76 週目までの BCVA スコアの推移に、全集団と日本人集団で異なる傾向は認められていない。
- ③ 投与 24 週目、52 週目及び 76 週目における CRT(中心網膜厚)の変化量は、いずれの投与群、評価時期においても、全集団と比較し、日本人集団で大きい傾向が認められたが、Sham 群と本薬群の群間差では、各集団において大きな差異は認められなかった。
- ④ PRN 投与期及び長期追跡期における本薬の投与開始数において、各集団に大きな差異は認められなかった。

安全性に関して申請者は、日本人の評価例数が少なく厳密な比較は困難であるが、全般に全集団と比較して日本人集団において発現した有害事象に大きな違いはなく、特に日本人集団において注意が必要な安全性の問題が生じる可能性は低いと考えた。

以上から、国際共同第Ⅲ相試験の成績に基づき、日本人における有効性と安全性を評価することは可能と考えた。機構は国際共同第Ⅲ相試験成績に基づき、日本人における有効性と安全性を評価することは可能と判断した。

なお、国際共同第Ⅲ相試験に組み入れられた日本人症例は限られていることから、日本人CRVO患者における本薬の有効性と安全性については製造販売後に引き続き情報を収集することが必要であると機構は判断した。

2.6. リオシグアト

(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)

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

臨床データパッケージは、評価資料として国内で実施された臨床薬理試験 4 試験、国際共同治験として実施された第Ⅲ相試験 2 試験、長期継続投与試験 2 試験、海外で実施された臨床薬理試験 2 試験、第Ⅰ/Ⅱ相試験 1 試験の計 11 試験で構成されている。国際共同治験の被験者数は合計 1337 例で、日本人は 77 例(5.8%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅰ相試験	食事の影響試験(13010 試験) ・即放錠 2.5 mg、症例数:46 例	HV 単回投与試験(12639 試験) ・0.5 mg 群、1.0 mg 群、2.5 mg 群 ・症例数:36 例
	QTc間隔評価試験(13796 試験) ・実施国:ドイツ、オーストラリア、シンガポール ・症例数:110 例	HV 反復投与試験(12640 試験) ・1.0 mg 群、1.5 mg 群 ・症例数:24 例
第Ⅱ相試験	単回投与試験、反復投与試験、絶対的 BA 試験、相対的 BA 試験、吸収部位検討試験、食事の影響試験、用量比例性検討試験、マスバランス試験、特殊集団試験(喫煙・非喫煙、高齢者、腎障害、肝障害)、各種薬物動態試験、骨代謝影響試験など計 26 試験	BE 試験(14769 試験:0.5 mg 錠) ・症例数:47 例
	PHA/CTEPH 対象 第 1/2 相試験(12166) ・実施国:ドイツ ・投与群:本剤 1.0 mg-2.5 mg 群 ・症例数:75 例→長期継続期(68 例)	BE 試験(14845 試験:1.0 mg 錠) ・症例数:47 例
	血行動態・ガス交換・肺機能試験(2 試験) 間質性肺疾患に伴う肺高血圧患者 PK 試験 PHA 患者を対象とした有効性・安全性試験	
第Ⅲ相試験・長期投与試験	PH-sLVD 国際共同治験(14308 試験) ・実施国:日本、中国、米国、英国、カナダ、その他計 18 カ国、症例数:201 例(日本人 15 例)	
	CTEPH 対象 国際共同治験(11348 試験) ・実施国:日本、中国、韓国、米国、英国、カナダ、その他計 26 カ国 ・症例数:261 例(日本人 16 例) ・投与群:本剤 0.5 mg-2.5 mg 群、プラセボ群 ・主要評価項目:6 分間歩行距離の第 16 週におけるベースラインからの変化量	
	CTEPH 対象 国際共同治験(11349 試験) ※11348 試験からの長期継続投与試験 ・症例数:237 例(日本人 14 例)	
	PHA 対象 国際共同治験(12934 試験) ・実施国:日本、中国、韓国、米国、英国、カナダ、その他計 30 カ国 ・症例数:443 例(日本人 26 例) ・投与群:本薬用量調整群(1.0 mg-2.5 mg 1 日 3 回)、本剤 1.5 mg 群、プラセボ群 ・主要評価項目:6 分間歩行距離の第 12 週におけるベースラインからの変化量	
	PHA 対象 国際共同治験(12935 試験) ※12934 試験からの長期継続投与試験 ・症例数:396 例(日本人 21 例)	
略語一覧 HV:健康被験者、CTEPH:慢性血栓塞栓性肺高血圧症、PAH:肺動脈性肺高血圧症、PH-sLVD:左室収縮機能不全に伴う肺高血圧症		

2.6.2. 国際共同試験の実施目的

本薬は CTEPH 及び PAH の適応症に対して開発が行われ、本申請は CTEPH に関するものである。CTEPH に関する本薬の有効性及び安全性は、主として国際共同第Ⅲ相試験(11348 試験)で評価し、本試験から継続して実施した国際共同第Ⅲ相長期継続試験(11349 試験)により長期投与の安全性を評価した。また、PAH を対象として実施された国際共同試験(12934 試験、12935 試験)の成績も安全性の評価資料として本申請資料にまとめられた。

国内においては、CTEPH の希少性を考慮すると、国内のみで本薬の有効性及び安全性を検証する臨床試験の実施は極めて困難であった。外因性、内因性のいずれにおいても民族差は少ないと考えられ、さらに被験者ごとの用量調整を行う用法・用量であることから、国内第Ⅱ相試験は実施せず、国際共同第Ⅲ相試験に参加することが計画された。

2.6.3. 国内外での薬物動態の比較

本薬の薬物動態の民族差は、全ての第Ⅰ相試験の併合解析の結果(白人 339 例、アフリカ系アメリカ人 7 例、中国人 12 例、日本人 112 例、いずれも非喫煙者)、投与量で補正した AUC に大きな民族差は認められなかった。第Ⅲ相試験のデータを用いて構築した PPK モデルを用いて、第Ⅲ相試験の PPK 解析対象集団の CTEPH 患者について、AUC の個別推定値を算出し、民族ごとに集計して定常状態での AUC の幾何平均値を比較した結果、それぞれの人種の AUC 値のばらつきの範囲は同様であった。

2.6.4. 内因性・外因性民族的要因

CTEPH の各地域における内因性民族的要因に関し、11348 試験の被験者では年齢、手術既往の有無及び PVR 値に地域間差が認められたが、CTEPH の病態自体に民族差はないと考えられ、これらの差異が試験全体の評価に大きな影響を及ぼした可能性は低いと判断された。外因性民族的要因に関しては、肺血管拡張薬以外の併用治療について一部の地域間で差があり、手術の適応可否の判定についても施設間差のあることが推察されるものの、併用療法の差は治験薬投与前から安定している場合に限り組み入れ可能とされていたこと、手術の適応可否は中央判定で決定されていたこと、国内外においてほぼ同様のガイドラインに基づいた治療が行われていることから本薬の評価に影響を与えるような国内外差はないと判断された。

2.6.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

CTEPH が希少疾病であるためやむを得ないとはいえ、11348 試験に組み入れられた日本人患者は少数であったことから、全集団の結果と日本人集団の結果の比較、並びに日本人集団の結果における詳細な検討をするには限界がある。そのような状況の中で、副次評価項目も含めた有効性及び安全性の比較において、全集団の成績と日本人集団の成績との間に大きな齟齬は認められないこと、また、日本人集団における個別の成績も確認したところ、全集団の成績と日本人集団の成績に一貫性があることに矛盾しないものであったことから、本薬の有効性及び安全性について全集団と日本人集団で一貫した成績が示されているものと判断された。

2.7. タダラフィル

(前立腺肥大症に伴う排尿障害)

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

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同試験・アジア治験 2 試験、国内と海外で実施の 1 試験(被験者は日本人及び外国人)、国内 1 試験(二重盲検期間と非盲検継続期間)で、合計被験者数 2062 例(日本人 1619 例)で構成されている。参考資料は海外 10 試験である。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	第 I 相試験(H6D-MC-LVIY) ・実施国: 日本、ドイツ ・対象: 前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する患者 ・症例数: 24 例(日本人 12 例)	
第 II 相試験	薬物動態 第 II 相試験(1 試験) 有効性・安全性 第 II 相試験(3 試験)	国内第 II 相試験(H6D-JE-LVIA) ・対象: 前立腺肥大症に伴う排尿障害を有する日本人患者 【二重盲検期間】 ・症例数: 422 例、・投与期間: 12 週間 ・投与群: プラセボ群、本薬 2.5 mg 群、本薬 5 mg 群 【非盲検継続期間】 ・症例数: 394 例、・投与期間: 42 週間 ・投与群: 本薬 5 mg 群
第 III 相試験・長期投与試験	アジア治験 第 III 相試験(H6D-MC-LVHB) ・実施国: 日本、韓国、台湾 ・対象: 前立腺肥大症に伴う排尿障害を有するアジア人患者 ・症例数 612 例(日本人 342 例) ・投与期間: 12 週間 ・投与群: プラセボ群、本薬 2.5 mg 群、本薬 5 mg 群、タムスロシン群	
	アジア治験 第 III 相試験(H6D-JE-LVJF) ・実施国: 日本、韓国 ・対象: 前立腺肥大症に伴う排尿障害を有するアジア人患者 ・症例数 610 例(日本人 449 例) ・投与期間: 12 週間 ・投与群: プラセボ群、本薬 5 mg 群	
	有効性・安全性 第 II/III 相試験(1 試験) 有効性・安全性 第 III 相試験(4 試験) 有効性・安全性 第 IIIb 相試験(1 試験)	

2.7.2. 国際共同治験の実施目的

タダラフィルは、日本では、勃起不全の治療薬として販売名シアリスの 10 又は 20 mg 必要時投与、肺動脈性肺高血圧症の治療薬として販売名アドシルカの 40 mg1 日 1 回投与が承認されている。前立腺肥大症に伴う排尿障害に対する開発を国内で進めるに当たり実施した機構相談の見解に基づき、用量反応性試験(H6D-JE-LVIA)及び検証試験(アジア治験、H6D-MC-LVHB)の 2 試験を実施することとした。上記 2 試験及び海外における臨床試験の試験結果を基に実施した機構相談の見解に基づき、検証試験(アジア治験、H6D-JE-LVJF)を追加することとした。

2.7.3. 国内外での薬物動態の比較

第Ⅲ相試験として 2 つのアジア治験を実施していたことから、日本人と 2 試験に参加した他の地域患者(韓国、台湾)における薬物動態の異同について説明を求められた。前立腺肥大症に伴う排尿障害患者の日本人以外のアジア人における薬物動態のデータは得られておらず、申請者は既承認時データや前立腺肥大症に伴う排尿障害患者を対象に実施した臨床薬理試験(LVIY 試験)の結果を用いて、日本人、韓国人及び台湾人の間で薬物動態に顕著な差はないことを説明した。機構は申請者の考察には少数例での検討結果も含まれており評価に限界はあるものの、既承認時の臨床試験成績から、健康成人、勃起不全患者及び肺動脈性肺高血圧症患者における本薬の薬物動態に民族差は認められていないことも踏まえると、薬物動態の観点からは 2 つのアジア治験に参加した各地域の患者集団の成績を一纏めに評価することに大きな問題点はないと判断した。

2.7.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因

アジア治験実施前の情報から明らかな国内外差は認められておらず、実施した 2 つのアジア治験における全集団及び日本人部分集団の特徴も、試験内で一般的に類似しており、アジア治験を実施する上で大きな問題となるほどの相違点はないと判断した。

外因性民族的要因

前立腺肥大症の治療実態に関しては、5 α 還元酵素阻害薬の承認時期に違いがあるものの大きな差異はなかった。また、実施した臨床試験では考えうる前治療薬等についてウォッシュアウト期間、併用薬剤、選択・除外基準の設定により適切に切替えや試験への組入れからの除外を行った。以上より、既承認薬が本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響も含め、地域間にアジア治験を実施する上で大きな問題となるほどの相違点はないものと判断した。

2.7.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

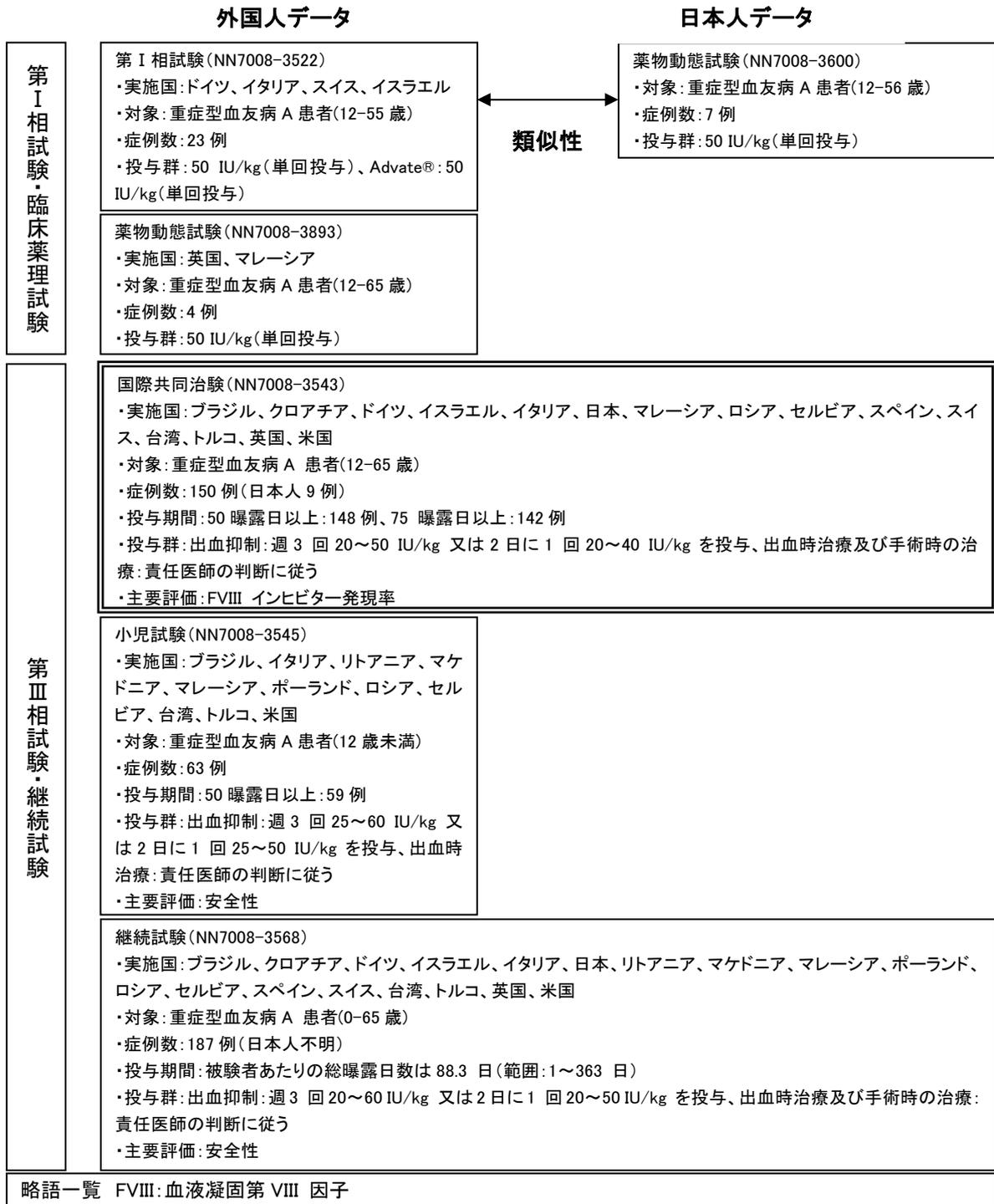
2 つのアジア治験の全集団と日本人集団における有効性の主要評価項目は、いずれの試験でも同様の傾向を示しており、副次的評価項目でもそれらの傾向を支持していると判断できることから、両試験における全集団と日本人集団の有効性は一貫していると判断した。また、安全性についても、両試験において、全集団と日本人集団の間に明らかな差異は認められないと判断した。さらに、各地域における内因性及び外因性の民族的要因の類似性の検討も踏まえ、2 つのアジア治験の全集団での結果に基づいて日本人集団での有効性及び安全性を評価することは妥当と判断した。

2.8. ツロクトコグアルファ(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)

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

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 2 試験、国内 1 試験、海外 3 試験で構成されている。国際共同治験(NN7008-3543 試験)の被験者数は合計 150 例で、日本人は 9 例(6%)だった。



2.8.2. 国際共同治験の実施目的

国際共同開発への参加に先立ち、2009年5月22日に機構に対する医薬品第Ⅱ相試験終了後相談を実施した。その結果、国際共同第Ⅲa相治験へ参加することを含む臨床データパッケージについて、「出血時治療については提示した臨床データパッケージで評価することに異論はない」、「日本人症例数は全体症例数の約10%とすることで異論はない」旨の見解が得られたことから、2009年より重症型血友病A患者を対象に日本を含む15か国が参加する国際共同第Ⅲa相治験(NN7008-3543試験)に参加した。また、「第Ⅲa相試験において日本人の薬物動態を確認しないのであれば、別途日本人を対象とした薬物動態試験を実施する必要がある」旨のコメントに基づき、NN7008-3543試験を終了した日本人患者を対象に第Ⅰ相薬物動態試験(NN7008-3600試験)を実施した。さらに、第Ⅲ相安全性継続試験(NN7008-3568試験)にも参加している。

FVⅢ欠乏症は、内因性FVⅢ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、止血に必要な分量のFVⅢを補充することが、FVⅢ製剤の投与の目的である。したがって、機構は、FVⅢ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FVⅢ製剤と薬物動態及び薬理活性を比較することにより(NN7008-3522試験)、有効性を推測することは可能と考えた。

2.8.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人被験者を対象に実施したNN7008-3600試験では、NN7008-3522試験とは被験者の年齢の違いが関与したと考えられる若干の違いが見られたが、全体としては同様の薬物動態プロファイルが得られた。

2.8.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は、本薬は内因性FVⅢと同様、トロンビンによる活性化を受けて活性化FVⅢとなり、血友病A患者を含む血友病患者の疫学的背景、出血傾向の病態及び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ないと考えられることから、海外臨床試験成績の受入れに大きな懸念はないと考える。

2.8.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、NN7008-3543試験において、日本人での止血成功率や推定年間出血率による有効性については、全集団に比べ矛盾しないと考えられ、全集団に比べて日本人集団での推定年間出血率が低かった原因について、患者背景の違いが一因と考えられるとの申請者の説明は受け入れられると考える。

2.9. ラニビズマブ(遺伝子組換え)

(糖尿病黄斑浮腫)

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

臨床データパッケージは、評価資料としてアジア治験1試験、海外2試験、参考資料として海外1試験で合計被験者数は892例、うちアジア治験の被験者数は合計で396例、日本人は154例(38.9%)であった。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅱ相試験	<p>用量比較試験(D2201)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:オーストラリア, オーストリア, デンマーク, フランス, ドイツ, イタリア, 韓国, ニュージーランド, ポルトガル, スペイン, スイス, イギリス ・対象:中心窩に及ぶDMEに伴う視力障害を有する患者 ・症例数:151例(Group A:42例, Group B:109例) ・投与群:本剤2群, シャム群 ・観察期間:12ヶ月 ・主要評価:Group A:Month 6における黄斑浮腫のベースラインからの平均変化率, Group B:Month 1-12におけるBCVAスコアのベースラインからの期間平均変化量 	
第Ⅲ相試験・長期投与試験	<p>海外第Ⅲ相試験(D2301)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:オーストラリア, ベルギー, カナダ, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, イタリア, オランダ, ニュージーランド, スペイン, スイス, トルコ, イギリス ・対象:DMEに伴う視力障害を有する患者 ・症例数:345例 ・投与群:本剤群, 本剤+レーザー群, レーザー群 ・観察期間:12ヶ月 ・主要評価:Month 1-12におけるBCVAスコアのベースラインからの期間平均変化量 	
	<p>アジア国際共同治験(D2303)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本, 中国, 香港, 韓国, シンガポール, 台湾 ・対象:DMEに伴う視力障害を有する患者 ・症例数:396例(日本人154例) ・観察投与期間:12ヶ月 ・投与群:本剤群, 本剤+レーザー群, レーザー群 ・主要評価:Month 1-12におけるBCVAスコアのベースラインからの期間平均変化量 	
	<p>継続長期投与試験(D2301E1)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:スイス, EU, 豪州, カナダ, 他 ・対象:D2301試験を完了し, ラニビズマブの治療が適切と判断されたDME患者 ・症例数:240例 ・投与群:本薬硝子体内注射群 ・投与期間:24ヶ月(D2301試験から通算で36ヶ月) ・主要評価:D2301試験のベースラインからMonth 36までの安全性評価 	
<p>略語一覧 DME:糖尿病黄斑浮腫, BCVA:最高矯正視力,</p>		

2.9.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は、VEGF に対する遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体の Fab 断片である。国内において、本薬の硝子体内注射液である本薬は2009年1月に「中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症」を効能・効果として承認され、2013年8月に「網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫」及び「病的近視における脈絡膜新生血管」に対する効能・効果が追加承認されていた。

本申請は、糖尿病黄斑浮腫(DME)の新効能を目的としたものであり、米国及び欧州においてそれぞれ2012年8月及び2011年1月に承認を取得して以来、2013年9月現在、103の国又は地域で承認されていた。日本では、日本を含むアジア6ヶ国での国際共同第Ⅲ相試験が2009年9月から2011年8月まで実施されていた。

2.9.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人 DME 患者を対象とした薬物動態は検討されていない。評価資料として、第Ⅲ相アジア国際共同試験(D2303:中国人 DME 患者(薬物動態解析例数 9 例))の成績が提出され、また、参考資料として、海外第Ⅲ相継続投与試験(D2301E1)の成績及び母集団薬物動態(PPK)に関する資料が提出された。PPK 解析は日本人 AMD 患者を対象とした 1 試験(1201)、外国人滲出型 AMD 患者を対象とした 5 試験(初回申請時添付資料)及び外国人 DME 患者を対象とした 1 試験(D2301E1)で得られた血清中本薬濃度データ(滲出型 AMD 患者: 250 例 717 点、DME 患者: 14 例 136 点)を用いて実施された。

機構は、提示された臨床試験成績から、DME 患者に本薬を硝子体内投与した時に、臨床上問題となる血清中本薬濃度の上昇は認められていないと考えるが、DME 患者における VEGF 阻害作用に関連する全身性の有害事象については、臨床試験成績等を踏まえて慎重に判断する必要があると考えた。

2.9.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、本薬は①薬物代謝酵素が関与しないタンパク製剤であり、網膜及びその近傍の組織に作用する局所作用薬で、硝子体容積に人種差及び民族差はないことから、薬物動態的な要因による民族差が影響する可能性は低い。②DME の診断には ETDRS 試験による診断基準が、DME の分類には FA を用いた Bresnick 分類又は ETDRS 分類が記載されており、国内外で大きな差異はない。③糖尿病患者における DME の有病率は国内外で大きく異なる。④D2301 試験開始時における海外での治療実態は、国内と大きな差はない。以上より、DME における内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はないと考えられたと説明し、機構も DME において内因性及び外因性の民族的要因に国内外で明らかな差異はないと判断した。

2.9.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価(臨床データパッケージの適切性及び海外第Ⅲ相試験成績の利用可能性について)

申請者は、同一の試験デザインで実施された D2301 試験、並びに D2303 試験における全集団及び日本人集団における患者背景、有効性及び安全性について検討を行った結果、試験間及び集団間で異なる傾向は認められず、日本人 DME 患者においても本薬 0.5 mg の硝子体内投与によ

り視力改善が期待できると考えると説明した。

機構は、一貫性について審査報告書では述べられていないが、D2301 試験と D2303 試験において、投与 12 ヶ月までの BCVA スコアの変化量及び推移に明らかな差異は認められておらず、いずれの試験においても安全性に大きな問題がないことが確認されていること、D2301 試験では本薬群及び本薬+レーザー群において CRT の減少が認められており、D2303 試験においても、同様に CRT の減少が認められていることより、海外臨床試験成績を利用し、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは適切と判断したと思われた。

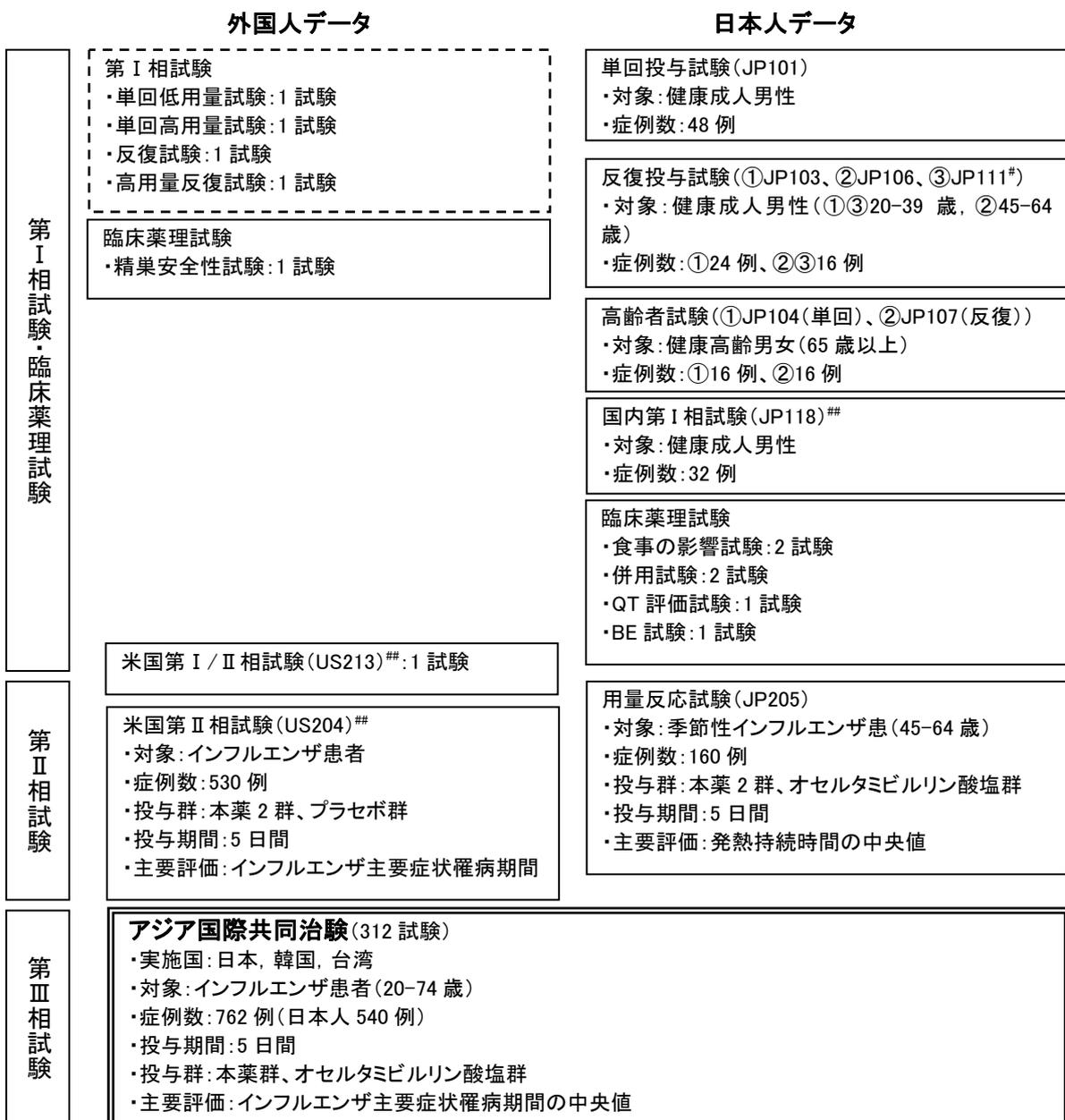
なお、本来、日本人を含むアジア国際共同第Ⅲ相試験(D2303)が検証的な試験であったと考えられるが、データ取扱いの不備により、安全性及び一部の有効性の検討に利用することに留まった。そのため、本薬の有効性が検証された海外第Ⅲ相試験(D2301)と、それと同一の試験デザインの D2303 試験で得られた有効性に関するデータを比較することにより、日本人 DME 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することとなったと考えられる。

2.10. ファビピラビル

(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))

2.10.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、▢:参考資料、▣:国際共同試験・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 16 試験(国際共同治験 1 試験、国内 14 試験、海外 1 試験)、参考資料として計 4 試験であり、合計被験者数は 1330 例(日本人 992 例)で構成されていた。専門協議(第 1 回)の結果、有効性は示されていないこと、催奇形性リスクの懸念を理由に承認は不可能であると判断された。その後、実施中であったプラセボを対照とした米国第 II 相試験を含む国内外 3 試験の成績が追加提出された。



高用量反復投与試験、## 追加提出された試験

2.10.2. 国際共同治験の実施目的

オセルタミビルリン酸塩を対照とする検証試験では、同一シーズン内に多くの患者を組み入れる必要があることから、日本人と同じ東洋系アジア人で体格が類似し、日本と同様の用法・用量で臨床試験を実施できると考えられる韓国及び台湾が含まれた。

2.10.3. 国内外の薬物動態の比較

本薬を反復経口投与した際の本薬の曝露量(C_{max} 及び AUC)は、日本人は米国人に比べて高値であった。この薬物動態の違いについて、本薬の主代謝酵素である Aldehyde Oxidase 活性の回復性が国内外で異なることに加え、以下に示す内因性及び外因性民族的要因の観点から考察されている。

2.10.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因

国内外の試験より、男性と女性、若年者と高齢者における本薬の血漿中濃度推移と薬物動態パラメータは同様であった。一方、体重及び BMI は海外試験の被験者の方が大きかった。単回投与試験の結果より、体重と本薬の C_{max} 及び AUC は関連性が確認されている。

外因性民族的要因

併用薬、喫煙及び飲酒はいずれも同様の条件であり、いずれも空腹時に本薬を投与していたことから、試験間で違いはないと考えられた。

2.10.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価(312試験の外国人データ利用について)

実施国間の有効性の結果の差異について、各国間の症例数の違い、インフルエンザウイルス型・亜型の分離状況の違いが各国での主要症状罹病期間の違いに影響している可能性を否定できなかった。また、Cox 比例ハザードモデルによる解析の結果において、実施国と投与群との間に統計的に有意な交互作用効果は認められなかったことから、オセルタミビルリン酸塩と本薬との有効性の差について、実施国による大きな違いはないと考えられた。

以上より、外国人データを含んだ 312 試験の結果を基に本薬の有効性を評価することは問題ないと判断された。

[補足事項]

専門協議(第 1 回)において承認は不可能と判断された後、米国第 II 相試験(US204)の成績が得られた。主要評価項目で統計学的に有意な差は認められなかったものの、追加解析により高用量群で有効性が示唆されたため、高用量の検討を含む国内外 3 試験の成績が追加提出された。

機構は、本薬の有効性は十分に示されていないと考えるものの、高病原性のインフルエンザウイルス感染症が蔓延し、既承認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ウイルスも認められていることから、本薬の有効性が期待できる可能性のある場合に、本薬を使用可能な状態にしておくことは意義があると考えた。機構の見解は専門協議(第 2 回)で支持され、承認条件を付した上で承認して差し支えないと判断された。

2.11.トルバプタン

(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)

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

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 1 試験、国内 4 試験、海外 8 試験、参考資料として海外 3 試験で合計被験者数 2819 例(日本人 340 例)で構成されている。第 3 相で国際共同治験に参加しており、国際共同治験の被験者数は合計 1445 例で、日本人は 177 例(12%)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	生物薬剤学試験(食事の影響)(156-X-256) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:14 例	
	生物薬剤学試験(食事の影響及び同等性)(156-X-295) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:58 例	
	生物薬剤学試験(製剤間の同等性とロバスタチンとの相互作用)(156-X-233) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:30 例	
	薬物動態試験(156-X-282) ・実施国:米国 ・対象:腎機能障害患者 ・症例数:37	
	薬物動態試験(最大用量の薬物動態)(156-X-285) ・実施国:米国 ・対象:ADPKD 患者 ・症例数:25 例	
	薬力学試験(腎機能への影響) ADPKD 患者対象:1 試験	
第 II 相試験	薬力学試験(単回用量探索)(156-X-248) ・実施国:米国 ・対象:ADPKD 患者 ・症例数:11 例	用量探索試験(156-X-001) ・対象:ADPKD 患者 ・症例数:18 例
	薬力学試験(反復用量探索)(156-X-249) ・実施国:米国 ・対象:ADPKD 患者 ・症例数:37 例	継続投与試験 I(156-X-002) 156-X-001 からの移行 ・対象:ADPKD 患者 ・症例数:17 例
	薬力学試験(最大用量の腎機能への影響)(156-X-284) ・実施国:オランダ ・対象:ADPKD 患者 ・症例数:29 例	

第Ⅱ相試験	用量設定試験・長期試験(156-X-250) 156-X-248 及び 156-X-249 からの移行 ・実施国: 米国 ・対象: ADPKD 患者 ・症例数: 46 例	
第Ⅲ相試験・長期投与試験	国際共同治験(156-X-251) ・実施国: 欧州 11 ヶ国, アジア 1 ヶ国, 北米 2 ヶ国, 南米 1 ヶ国 ・対象: ADPKD 患者 ・症例数: 1445 例(日本人 177 例) ・投与期間: 最長 3 年 ・投与群: 本薬 1 群(漸増), プラセボ群 ・主要評価: 両側腎容積の変化率	
	継続投与試験(156-X-271) 156-X-251 からの移行 ・実施国: 欧州 4 ヶ国, アジア 1 ヶ国, 北米 1 ヶ国を含む 15 ヶ国 ・対象: ADPKD 患者 ・症例数: 904 例	継続投与試験(156-X-003) 156-X-251 からの移行 ・対象: ADPKD 患者 ・症例数: 115 例
		継続投与試験Ⅱ(156-X-003) 156-X-002 からの移行 ・対象: ADPKD 患者 ・症例数: 13 例
略語一覧 ADPKD: 常染色体優性多発性嚢胞腎		

2.11.2. 国際共同治験の実施目的

本薬は、日本では利尿薬として既に承認されており、海外では、米国において 2009 年 5 月に「低ナトリウム血症の適応症で承認され、その後欧州連合(EU)を含む世界 40 カ国・地域で承認を取得している(2013 年 1 月時点)。今回、本薬の利尿作用とは異なる腎容積増大抑制作用を評価することを目的として ADPKD 患者を対象とした第Ⅲ相国際共同治験(TEMPO 試験)を実施した。TEMPO 試験は、国内のみで検証試験を実施するには対象となる患者数が少ないことから、日本を含む国際共同試験として計画された。なお、米国においても、TEMPO 試験を主要な根拠として申請されたが、不承認とする審査結果が発出されている。

2.11.3. 国内外での薬物動態の比較

ADPKD 患者の薬物動態は、国内外の ADPKD 患者を対象とした臨床試験での血中濃度データを用いて実施された解析等によって検討されており、患者特有の薬物動態学的な懸念は認められていない。また、日本及び米国の ADPKD 患者の曝露量について明らかな違いは認められていない。

2.11.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因

ADPKD は PKD 遺伝子変異により発症する遺伝性疾患と考えられており、PKD 遺伝子として PKD1、PKD2 が知られているが、各遺伝子の変異の割合は、日本人、白人、ラテン系民族間でほ

ほ類似している。患者数についても日本と海外で大きな差は認められていない。

外因性民族的要因

- 1) 診断基準: 各国で共通の診断基準はないが、いずれの基準でも ADPKD の診断はのう胞が腎臓に多発していることが基本であり、国内外とも、腎外病変や高血圧を伴えば、診断がより確実になることは共通である。
- 2) 治療方法: ADPKD によるのう胞増大に対して作用する薬剤はなく、国内外ともに、腹痛または側腹痛や高血圧等の合併症の治療を行っている。

2.11.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、国内外における ADPKD の疾患概念、遺伝子、患者数、病態、ADPKD の定義と診断、治療内容等に大きな違いはなく、TEMPO 試験の日本人部分集団の背景を日本人以外の集団と比較した結果、いくつかの背景に違いが認められたが、これらの違いが有効性の成績に大きく影響するとは考えられなかったと判断している。一方、機構は、TEMPO 試験において、国内外の被験者背景や本薬投与量の相違が認められるものの、ADPKD の病態に国内外で大きな相違はなく、日本人 ADPKD 患者を TEMPO 試験に組み入れ、有効性及び安全性を評価したことは妥当と判断している。さらに、機構は、有効性の主要評価項目および副次評価項目に関して、全集団および日本人部分集団で同様の傾向を示す成績が得られており、TEMPO 試験全体の有効性を日本人に外挿することは可能であり、TEMPO 試験全体で示されたものと同様の有効性が日本人 ADPKD 患者においても期待できると判断している。

2.12. タペンタドール塩酸塩

(中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛)

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

臨床データパッケージは、評価資料としてアジア治験 1 試験、国内 7 試験、海外 3 試験、参考資料として海外 29 試験で合計被験者数 2432 例(日本人 483 例)で構成されている。韓国人との薬物動態の類似性を比較検討した上で、第Ⅲ相としてアジア治験(日本/韓国)を実施した。

	外国人データ	日本人データ
第Ⅰ相試験・臨床薬理試験		製剤の生物学的同等性試験(PAI-1062) ・対象:健康成人男性 ・症例数:30 例 ・投与群:TRF 25 mg×2, 50 mg×1
		製剤の生物学的同等性試験(PAI-1063) ・対象:健康成人男性 ・症例数:30 例 ・投与群:TRF 50 mg×2, TRF 100 mg×1
		BA 検討試験(PAI-1053/HP64) ・対象:健康成人男性 ・症例数:16 例 ・投与群:TRF 100 mg, PR1 100 mg
	PK・クロスオーバー試験(PAI-1064) ・実施国:不明 ・対象:健康成人男性(日本人及び韓国人) ・症例数:日本人 24 例、韓国人 28 例 ・投与群:TRF 錠 3 群	
	TQT 試験(HP10) ・実施国:不明 ・対象:健康成人男女 ・症例数:39 例 ・投与群:本薬 PR1 2 群, 陽性対照群, プラセボ群	単回投与試験(PAI-1026)) ・対象:健康成人男性 ・症例数:12 例 ・投与群:PR1 錠 3 群
	TQT 試験(PAI-1018/HP25) ・実施国:不明 ・対象:健康成人男女 ・症例数:75 例 ・投与群:本薬 IR 2 群, 陽性対照群, プラセボ群	食事の影響試験(PAI-1052/HP51) ・対象:健康成人男性 ・症例数:16 例 ・投与群:TRF 錠
	臨床薬理試験 ・健康成人男性対照試験:22 試験 ・肝機能低下患者対象試験:1 試験 ・腎機能低下患者対象試験:1 試験	
第Ⅱ相試験		用量調整試験(JPN-C01) ・対象:癌性疼痛患者 ・症例数:78 例 ・投与群:本薬 ER(PR1) 3 群, プラセボ群 ・投与期間:8 日～19 日間+後観察 7 日間 ・主要評価:用量固定期の「疼痛コントロールを維持した症例」の割合
第Ⅲ相試験・長期投与試験	アジア共同第Ⅲ相治験(KAJ-C02) ・実施国:日本、韓国 ・対象:癌性疼痛患者 ・症例数:340 例(日本人 221 例) ・投与期間:4 週間 ・投与群:本薬 ER(TRF)群, オキシコドン CR 群 ・主要評価:平均疼痛強度スコアの変化量	
		第Ⅲ相試験(JPN-C03) ・対象:癌性疼痛患者 ・症例数:100 例 ・投与期間:8 週間 ・投与群:本薬 ER(TRF)群, モルヒネ SR 群 ・主要評価:疼痛コントロールが達成された被験者の割合
略語一覧 PR1:徐放性タイプ 1, TRF:乱用防止製剤, IR:速放性, ER:徐放性, CR:徐放性, SR:徐放性		

2.12.2. 国際共同治験の実施目的

欧米諸国において本薬は、IR 製剤を急性疼痛の治療薬として、ER 製剤を慢性疼痛の治療薬として開発された。なお、欧米の多くの国では、慢性疼痛の適応で承認された薬剤は「癌性」及び「非癌性」の慢性疼痛いずれに対しても同一の用法・用量で使用され、ER 製剤も非癌性の慢性疼痛を対象とした臨床試験成績に基づいて承認を取得している（世界 37 ヶ国で承認、2013 年 11 月時点）。

国内においては、欧米に比較し癌性疼痛に使用可能なオピオイドの種類が少なく新たなオピオイドの拡充、またオピオイド特有な副作用である悪心、嘔吐等の胃腸障害の低減の期待を踏まえ、ER 製剤の開発着手に至った。

第Ⅲ相試験としたアジア治験（日本/韓国）の実施は、日本単独では二重盲検比較試験を実施するための症例集積が困難である、あるいは韓国における申請を見据えたものであると推測された。

2.12.3. 国内外での薬物動態の比較

日本人及び韓国人健康成人を対象に本剤の薬物動態を検討した臨床試験において、日本人と韓国人の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

2.12.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因

1) 本剤の主要な代謝経路は肝におけるグルクロン酸抱合であるが、当該抱合反応に主に関与すると考えられる UGT1A9、UGT2B7 及び UGT1A6 は、日本人と韓国人の民族差は確認されていない。

外因性民族的要因

1) 両国ともに WHO の指針に基づいたガイドラインがあり、がん性疼痛に対する基本的な治療方針に違いがないと考えられた。

2) 両国で承認されている強オピオイド鎮痛剤の種類及び用法・用量に大きな違いはなかった。

3) がん患者のうち疼痛治療を受けている患者の割合は、日本（36%）よりも韓国（64%）が高かった。しかしながら、そのうち強オピオイド鎮痛剤の投与を受けている患者の割合は日本（30%）と韓国（28%）とでほぼ同様であった（KAJ-C02 試験開始前調査）。

4) 両国のガイドラインはいずれも NRS*を推奨しているため、治験実施に際し、Investigators Meeting 及び各医療機関におけるスタートアップミーティングにおいてトレーニングを実施することで評価の統一化を図った。

* NRS: Numerical Rating Scale

2.12.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

日本人と韓国人における本剤の薬物動態、がん性疼痛に対する治療方針、使用可能な強オピオイド鎮痛剤の種類に大きな違いはないことから、内因性及び外因性の要因に大きな違いはないと考えられた。KAJ-C02 試験において、日本人集団と韓国人集団における入院患者の割合の違い

が認められたが、当該試験は対照群が設定された比較試験であること、本薬群と対照群におけるNRSのベースラインからの変化量及び有害事象発現状況が日本人集団と韓国人集団の間で大きく異なる傾向は認められていないことを踏まえ、日本人オピオイド新規導入患者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判断されている。

2.13. トホグリフロジン水和物

(2 型糖尿病)

2.13.1. データパッケージ概略図(□:評価資料、[-]:参考資料、■:国際共同試験・アジア試験)

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同試験 1 試験、国内 10 試験、海外 1 試験、参考資料として海外 5 試験の合計被験者数 1966 例(日本人 1433 例)で構成されている。用量設定試験(第 2 相)を国際共同試験で実施した。国際共同試験の被験者数は合計 394 例で、日本人は 71 例(18%)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	単回投与 (CSG001JP) ・実施国: 日本 ・対象: 日本人及び白人健康成人男性 ・症例数: 80 例(日本人 56 例) ・投与群: 10, 20, 40, 80, 160, 320, 640 mg, プラセボ(日本人) 10, 20, 80 mg, プラセボ(白人)	
	反復投与 (BP21549) ・対象: 2 型糖尿病・症例数: 55	反復投与 (CSG002JP) ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 24 ・投与群: 2.5, 20, 80 mg, プラセボ
	TQT 試験 (BP22464) ・実施国: フランス ・対象: 健康成人 ・症例数: 52 例 ・投与群: 40, 400 mg 陽性対照、プラセボ	食事の影響試験 (CSG010JP) ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 30 例 ・投与群: 20, 40 mg
	臨床薬理試験 ・マスバランス試験: 1 試験 ・薬物相互作用試験: 1 試験 ・腎機能障害患者対象試験: 1 試験 ・24 時間血糖推移評価試験: 1 試験	肝機能障害患者対象試験 (CSG007JP) ・対象: 肝機能障害患者 ・症例数: 17 例 ・投与群: 40mg
第 II 相試験	国際共同試験 (BC21587) ・実施国: 12 ヶ国(米国, カナダ, メキシコ, ブラジル, 日本, 香港, ロシア, ルーマニア, ラトビア, ドイツ, スペイン及びオーストラリア) ・対象: 2 型糖尿病 ・症例数: 394 例(日本人 71 例) ・投与期間: 12 週間 ・投与群: 2.5, 5, 10, 20, 40 mg, プラセボ ・主要評価: HbA1c	
		腎機能障害患者対象試験 (CSG006JP) ・対象: 腎機能の異なる 2 型糖尿病患者 ・症例数: 44 例 ・投与群: 40 mg ・投与期間: 24 週
第 III 相試験・長期投与試験		単独療法比較試験 (CSG003JP) II/III 相 ・対象: 2 型糖尿病患者 ・症例数: 230 例 ・投与群: 10, 20, 40 mg, プラセボ ・投与期間: 24 週 ・主要評価: HbA1c
		単独療法長期投与試験 (CSG004JP) ・対象: 2 型糖尿病患者 ・症例数: 191 例 ・投与群: 20, 40 mg ・投与期間: 52 週 ・主要評価: 安全性
		併用療法長期投与試験 (CSG005JP) ・対象: 2 型糖尿病患者 ・症例数: 593 例 ・投与群: 20, 40 mg(既存薬 [*] と併用) ・投与期間: 52 週 ・主要評価: 安全性

※スルホニルウレア剤, グリニド剤, ビグアナイド剤, チアゾリジン誘導体, α-グルコシダーゼ阻害剤, DPP-4 阻害剤

2.13.2. 国際共同治験の実施目的

第Ⅱ相試験(用量設定)として、2009年1月から日本を含む12ヶ国で国際共同治験を実施している。本薬は、国内開発が先行していたが、海外においても開発が進められる予定であったため、第Ⅱ相試験からMRCTによる開発を予定していたことが想定される。しかしながら、国内において「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」が2010年7月に発出されたことも影響し、第Ⅲ相試験を開始するにあたって4回の治験相談を実施しているが当該ガイドラインに基づく機構の助言を考慮して、国内での単独療法に関する試験(日本人での用量設定の目的も含めた第Ⅱ/Ⅲ相試験及び長期投与試験)及び併用療法に関する長期投与試験が、当該ガイドラインに従って実施されている。

2.13.3. 国内外での薬物動態の比較

日本で実施した第Ⅰ相単回投与試験(CSG001JP)で日本人と白人の薬物動態について探索的な類似性の検討がなされており、申請者は未変化体及びケトン体代謝物のAUC_{inf}の比は日本人と外国人で差はないとしている。また、C_{max}及びAUCは日本人の方が白人と比較して高い傾向を示したが、体重あたりの投与量で標準化した曝露量は日本人及び白人でほぼ等しくなったため、この曝露量の違いは人種差によるものではなく、体重によるものと考えられたと説明している。

2.13.4. 内因性・外因性民族的要因

※審査報告書及びCTDにおいて、内因性・外因性民族的要因に関する説明・考察はなし。

2.13.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

国際共同第Ⅱ相試験(BC21587試験)における全集団と日本人集団の一貫性については、単剤療法に関する有効性の説明として審査報告書で以下のように述べられている。

機構は、国際共同第Ⅱ相試験(BC21587試験)においては、全集団と日本人集団とで主要評価項目であるベースラインからの投与12週時のHbA_{1c}変化量について、一貫した結果は認められていない。本試験成績から日本人における臨床推奨用量は明確にはならなかったものの、日本人集団における本薬の有効性は示唆されたこと、CSG003JP試験において単独療法における臨床推奨用量(1日1回20mg)投与時の有効性が検証されたこと、CSG004JP試験において投与52週までの血糖降下作用の持続が確認されたことから、単独療法における有効性は示されていると考える。

3. おわりに

今年度は、2013年7月から2014年6月までに承認された国際共同治験を用いた品目（抗悪性腫瘍薬など治験環境が特殊と思われた品目を除く）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39品目の調査を実施した（「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 β 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動型吸入β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β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
	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 (エリキウス錠)	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

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)

アストラゼネカ株式会社	祢宜 英夫	
アヴィ合同会社	篠原 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	
ファイザー株式会社	眞野 章	リーダー
ブリistol・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	

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 副部会長	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 稲垣委員長並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。