

非弁膜性心房細動

調査対象薬剤

非弁膜性心房細動については、ダビガトランとアピキサバンを調査対象とした。近年、リバーロキサバンもワルファリンに代わる抗凝固薬として国内で承認を取得しているが、リバーロキサバンは国内外で用量が異なるために日本が国際共同治験に参加していないことから調査対象外とした。なお、ダビガトランとアピキサバンの国際共同治験の概略は以下のとおりである。

表 1. ダビガトランとアピキサバンの国際共同治験（概略）

一般名	ダビガトラン	アピキサバン
フェーズ(試験名)	第Ⅲ相(RE-LY試験)	第Ⅲ相(ARISTOTLE試験)
目的	ダビガトラン110, 150mg(1日2回投与)のワルファリンに対する非劣性の検証	アピキサバンのワルファリンに対する非劣性の検証
対象	脳卒中発症の危険因子を1つ以上有する心房細動患者	脳卒中のリスク因子を1つ以上有する18歳以上の心房細動患者
試験デザイン	非盲検並行群間比較試験(ダビガトランの用量のみ盲検化)	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
投与群(投与期間)	ダビガトラン110mgBID/ダビガトラン150mgBID/ワルファリンQD(中央値2年)	アピキサバン5mgBID(平均値1.71年)ワルファリンQD(平均値1.68年)
主要評価項目(有効性)	脳卒中(虚血性, 出血性又は特定不能)又は全身性塞栓症	脳卒中(虚血性, 出血性又は特定不能)又は全身性塞栓症
実施地域	日本を含む44カ国	日本を含む40カ国
被験者数	18113例(110mg群:6015例, 150mg群:6076例, ワルファリン群6022例)(当初の計画は5000例/群)	18201例(本薬群:9120例, ワルファリン群:9081例)

疾患の定義と治療法

非弁膜性心房細動は、「頻度の高い不整脈のひとつで、心房全体としての統制がとれたまとまった興奮がなく、心房が心室に血液を送るための律動的な収縮を行えなくなる状態を呈する疾患」（医薬品医療機器総合機構，以下 PMDA，2010）とされ、ダビガトラン、アピキサバンのいずれの審査報告書でも国内外で疾患の定義に違いはないとさ

れている。また、治療法についても国内外の治療ガイドラインにおいて、脳梗塞又は TIA（一過性脳虚血発作）の既往、糖尿病、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性心房細動患者に対して適切な抗血栓療法を行うことが推奨されており、国内外で治療方針に差がないことが申請者と PMDA の間で合意されている。これらのガイドラインは今後も適宜改訂されると考えられるが、現時点では疾患の定義や治療法に国内外で大きな差はないと考えられる。

対照薬

長年にわたり経口抗凝固薬はワルファリンのみだったため、両薬剤とも国際共同治験の対照薬には、ワルファリンを選択していた。一般にワルファリンを投与する際のプロトロンビン時間国際標準比（PT-INR）の目標値は 2.0～3.0 と設定されるが、いくつかの前向き研究の結果から、国内の治療ガイドラインでは、70 歳以上の患者に対する目標値として 1.6～2.6 を推奨している。このため、両試験とも国内の 70 歳以上の被験者に対して異なる目標値を採用していた（ダビガトラン：2.0～2.6、アピキサバン：1.6～2.6）。

PMDA は国内外のガイドライン、診療実態及び試験実施時期を踏まえ、対照薬にワルファリンを選定したこと、及び国内の 70 歳以上の被験者に対して異なる PT-INR の目標値を採用したことは妥当と判断している。しかしながら、ダビガトランでは、全集団の大出血、すべての出血の発現率はともにワルファリン群の方が高かった一方で、日本人集団では大出血は両群で同程度、すべての出血ではダビガトラン 150mgBID 群の発現率がワルファリン群をわずかながら上回っていた。PMDA は、この結果がワルファリン投与時の PT-INR のコントロール目標値の国内外差による可能性が否定できず、国内でのベネフィットリスクを評価する上で考慮に入れる必要性を示唆していると指摘している。一方、アピキサバンでは逆に日本人集団でワルファリン群の大出血の発現率が高率だったことが PMDA から指摘されており、当該治験では国内の実臨床よりも PT-INR が高めに管理されていた可能性が否定できないと指摘している。

ワルファリンを対照薬にする場合、国内のガイドラインに照らして 70 歳以上の PT-INR の目標値を低めに設定することは許容されているが、PT-INR の目標値の違いにより出血事象や有効性イベントの発現割合に差異が認められる可能性がある。このため、あらかじめその影響を考慮して適切な目標値を治験実施計画書に反映させるととも

に、試験中も実臨床での目標値と大きな差異が生じないようにモニタリングすべきである。

なお、ダビガトラン、アピキサバン、リバーロキサバンはともにワルファリンに対して有効性イベントの抑制効果が検証されていることから、将来はワルファリンに代わってこれらの経口抗凝固薬が対照薬として選定されることが多くなると予想される。

併用薬・併用療法

非弁膜性心房細動の治療としては、はじめに抗血栓療法である経口抗凝固薬が推奨されており、状況に応じて抗不整脈薬による洞調律維持や β 遮断薬、Ca拮抗薬等による心拍数調節を選択するとされている。ダビガトラン、アピキサバンともに国際共同治験で規定されている治療は被験薬もしくはワルファリンのみのため、併用薬・併用療法についての国内外差は議論されていない。しかしながらPMDAは、抗凝固薬が処方されている非弁膜性心房細動患者には高齢者が多く、冠動脈疾患合併症例も少なからずあることから、ダビガトラン、アピキサバンのいずれの審査報告書（PMDA 2010a, 2012）においても被験薬である抗凝固薬と抗血小板薬との併用リスクについて申請者と議論している。表2はアピキサバンとアスピリンを併用した際の出血事象の発現頻度である。

表2. アピキサバンの国際共同治験でのアスピリン併用有無別の出血事象発現頻度

	アピキサバン群		ワルファリン群	
	併用	非併用	併用	非併用
大出血	3.42%	1.78%	4.59%	2.70%
全出血	23.46%	16.60%	35.14%	22.53%

このように、全集団、日本人集団に限らず、抗血小板薬併用例では出血事象の頻度が増加しているため、PMDAは抗血小板薬と併用した際の安全性に関しては添付文書による注意喚起とともに製造販売後にさらなる情報収集を求めている。したがって、国際共同治験の計画に際しては実施地域における抗凝固薬とアスピリン等の抗血小板作用のある薬剤との併用頻度を調査するとともに出血事象の発現頻度への影響を検討し、抗

血小板薬併用例の組入れ可否や組入れた場合の出血リスクの評価方法をあらかじめ規定しておく必要があると考えられる。

評価項目

抗凝固療法の目的が、血栓の形成を防止して虚血性疾患や塞栓症を予防することにあることから、いずれの試験でも脳卒中及び全身性塞栓症の複合臨床イベントを主要評価項目としている。現時点では、抗凝固療法における代替評価指標は存在しないため、引き続き検証試験では上記の臨床イベントを主要評価項目として問題はない。ただし、臨床イベントの評価に地域間で差異が生じないように、イベント評価委員会を設置し、可能であれば盲検下で一括評価すべきである。

人口統計学的特性

抗凝固療法は出血リスクを伴うことから、虚血性疾患や塞栓症の発症を抑えるとともに出血リスクを可能な限り軽減することが課題とされている。後述するように両薬剤とも腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者で薬物濃度が上昇し、出血リスクが増大することが示唆されている。このため、両薬剤の審査報告書には、こうした患者に対する投与量の減量や添付文書での注意喚起の必要性に関して薬物濃度や有効性、安全性のサブグループ解析の結果に基づく詳細な議論が記録されており、最終的に表3に示す用法用量が承認されている。

表3. ダビガトランとアピキサバンの用法・用量

薬剤名	ダビガトラン	アピキサバン
用法用量	150mg 1日2回経口投与	5mg 1日2回経口投与
用法に関連する使用上の注意	以下の患者では、110mg 1日2回投与を考慮し、慎重に投与すること。 中等度の腎障害患者 (Ccr30-50mL/min) P-gp阻害剤(経口剤)を併用している患者 70歳以上の患者 消化管出血の既往を有する患者	次の基準の2つ以上に該当する患者は、2.5mg 1日2回経口投与すること。 血清クレアチニン1.5mg/dL以上 体重60kg以下 80歳以上

表 3 から分かるように、減量規定や注意喚起の内容は薬剤間で異なっている。PMDA は、各リスク因子と出血の関係が定量的に示されているわけではないので、投与量の減量を判断するためのカットオフ値や必要な減量幅は臨床試験データからは明確ではないと指摘しており、両薬剤に対して市販後調査でさらに情報を収集することを求めている。なお、その他の人口統計学的特性については審査報告書で議論されておらず、有効性、安全性に大きな差異が生じる因子は特定されていない。

薬物動態/薬力学

ダビガトラン、アピキサバンとも腎機能障害患者、高齢患者、低体重患者で薬物濃度が上昇することが分かっている。また、両薬剤は P-糖蛋白の基質になることから P-糖蛋白阻害剤との併用で薬物濃度が上昇することが分かっている。さらにアピキサバンは CYP3A4 で代謝されることから、CYP3A4 阻害剤との併用でも薬物濃度が上昇する。ダビガトランは、日本人と日本人以外で薬物動態に顕著な差異は認められなかったが、アピキサバンは、臨床用量である 5mg 投与時の血漿中濃度が非アジア人に比べて日本人で高く、2.5mg 投与と 5mg 投与での曝露量の差が日本人患者で顕著だったことが指摘されている。

一方、薬力学についてダビガトランは、日本人と白人の健康成人男子を対象に反復投与試験（110 及び 150mg を食後に 1 日 2 回 7 日間反復投与）で活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT）、エカリン凝固時間（ECT）を検討しており、日本人と白人で両パラメータに差がないことを確認している。アピキサバンは日本人と白人の健康成人男子を対象とした単回投与試験（プラセボ又は 2.5, 10, 25 及び 50mg）で PT-INR, aPTT, 修正プロトロンビン時間（mPT）を検討しており、最高 PT-INR がいずれの用量でも日本人より白人で高かったが、aPTT と mPT については日本人と白人との間で顕著な差は認められなかったとされている。

上記の薬物動態及び薬力学の検討結果を踏まえ、PMDA は、ダビガトラン、アピキサバンともに国内外で同一の用量を設定することについて最終的に許容できると判断しているが、第 II 相及び第 III 相臨床試験の有効性及び安全性の成績も踏まえて、相互作用に関する注意喚起や曝露量を増加させる因子を有する患者に対する減量規定を添付文書に反映するよう指導している。

参考文献

医薬品医療機器総合機構 (2010a). ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩
(販売名 プラザキサカプセル 75mg, 同 110mg) 審査報告書

医薬品医療機器総合機構 (2012). アピキサバン (販売名 エリキュース錠 2.5mg, 同錠
5mg) 審査報告書

医薬品医療機器総合機構 (2011). リバロキサバン (販売名 イグザレルト錠 10mg, 同
錠 15mg) 審査報告書

2 型糖尿病

調査対象薬剤

2 型糖尿病については、GLP-1 受容体作動薬のエキセナチド、DPP-4 阻害薬のアログリプチンを調査対象とした。アログリプチンは国際共同治験ではなく、ブリッジング戦略により外国臨床試験の結果を国内に外挿しているが、審査報告書（PMDA 2010b）で内因性及び外因性の民族的要因について詳細に議論しているため、調査対象に加えた。

疾患の定義と治療法

調査対象の薬剤が開発されていた当時は、日本、米国、欧州、カナダといった世界の主要国の診断基準は世界保健機関（WHO）の診断基準をベースに作成されており、血糖値を指標とした非常に類似した基準となっていたことから、いずれの薬剤の審査報告書でも 2 型糖尿病の診断基準は国内外で大きな差はないと結論づけられている。ただし、診断基準は適宜見直されており、近年は血糖よりも HbA1c を重視した診断基準に変わってきている。2010 年に発表された米国糖尿病学会の診断基準（The international committee 2009）では HbA1c \geq 6.5%のみでも糖尿病と診断され、日本でも糖尿病型の判定基準に HbA1c \geq 6.5%が加えられているが（日本糖尿病学会 2010）、日本の場合は HbA1c のみで糖尿病と判定することはできない。国際共同治験を実施する際は、その時点で実施地域の診断基準を確認した上で対象患者の選択基準を設定すべきである。

糖尿病の治療は、食事療法・運動療法、生活習慣の改善から開始して、それらの治療でも血糖コントロールが不良の場合は経口血糖降下薬又はインスリン製剤を開始し、患者の病態や血糖コントロールの状況に応じて治療薬の増減、併用、変更を行うという治療方針に地域間で大きな差異はないとされる。ただし、日本人ではインスリン分泌不全が 2 型糖尿病の主たる成因とされているため、薬物療法としては SU 剤が第一選択薬となることが多いが、欧米人はインスリン抵抗性が成因のためメトホルミンが第一選択薬となる。また、2010 年 5 月まで国内では 750mg/日を超えるメトホルミンの使用が認められていなかった。

表 1. エキセナチドの国際共同治験とアログリプチンのブリッジング試験（概略）

一般名	エキセナチド	アログリプチン(ブリッジング開発)		
フェーズ(試験名)	第Ⅲ相(GWCK試験)	第Ⅱ相(国内用量設定試験:CCT-001)	第Ⅱ相(海外用量設定試験:SYR-322-003)	第Ⅲ相(海外検証試験:SYR-322-010)
目的	BID 製剤に対するQW 製剤の非劣性の検証, 及び非劣性が検証された場合の優越性の検証	プラセボ及び α -グルコシダーゼ阻害薬を対照とした用量反応性の検討	プラセボを対照とした用量反応性の検討	プラセボに対する優越性の検証
対象	既存の経口糖尿病薬で効果不十分の日本人及びアジア人2型糖尿病患者	食事療法, 運動療法で効果不十分の日本人2型糖尿病患者	現在治療していない, 又は既存の経口糖尿病治療薬で効果不十分の外国人2型糖尿病患者	食事療法, 運動療法で効果不十分の外国人2型糖尿病患者
試験デザイン	ランダム化, 非盲検, 並行群間比較試験	ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較試験	ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較試験	ランダム化, 二重盲検, 並行群間比較試験
投与群(投与期間)	QW製剤群/BID製剤群(26週間)	プラセボ群/6.25mg群/12.5mg群/25mg群/50mg群/ボグリボース群(12週間)	プラセボ群/6.25mg群/12.5mg群/25mg群/50mg群/100mg群(12週間)	プラセボ群/12.5mg群/25mg群(26週間)
前治療	SU薬, BG薬, TZD薬の単剤又は2種類併用, これらに加えて α -GI 又は速効型インスリン分泌促進薬の併用	前治療糖尿病薬なし	前治療糖尿病薬なし(現在糖尿病治療を受けていない), 又はスルホニル尿素薬, メトホルミン	前治療糖尿病薬なし
併用薬・併用療法	併用薬: 前治療に記載された経口糖尿病薬, ただし, α -GI 又は速効型インスリン分泌促進薬を使用している被験者は治験薬投与開始1週前にこれら薬剤の服用を中止した. 併用療法: 食事療法及び運動療法	併用薬: 糖尿病薬の併用なし 併用療法: 食事療法及び運動療法	併用薬: 糖尿病薬の併用なし 併用療法: 食事療法及び運動療法	併用薬: 糖尿病薬の併用なし 併用療法: 食事療法及び運動療法
主要評価項目(有効性)	投与26週目のHbA1C のベースラインからの変化量	投与12週目のHbA1C のベースラインからの変化量	投与12週目のHbA1C のベースラインからの変化量	投与26週目のHbA1C のベースラインからの変化量
実施地域	日本, インド, 韓国, 台湾, 中国	日本	不明(白人被験者8割以上)	アメリカ, メキシコ, 中央/南アメリカ, 西ヨーロッパ, オーストラリア, ニューージーランド
被験者数	ランダム化例数681例(QW群341例, BID群340例)	ランダム化例数480例(プラセボ群75例/6.25mg群79例/12.5mg群84例/25mg群80例/50mg79群/ボグリボース群83例)	ランダム化例数265例(プラセボ群43例/6.25mg44例/12.5mg44例/25mg45例/50mg44例/100mg45例)	ランダム化例数329例(プラセボ群65例/12.5mg群133例/25mg群131例)

アジア地域で国際共同治験を実施したエキセナチドの審査報告書 (PMDA 2012b)では、2型糖尿病の治療法について参加各国で同様と考えられると結論付けられている。しかし、エキセナチドは既存の薬物治療で効果不十分な患者を対象としていることから、PMDA はメトホルミンの用量と有効性、安全性との関係について説明を求めている。申請者は、メトホルミンの用量 (750mg/日以下と 750mg/日超) で分けたサブグループ解析の結果を示し、メトホルミンの用量の違いで有効性、安全性に大きな差がないことを説明している。一方、欧米の臨床試験データを外挿したアログリプチンの審査報告書では、欧米の経口血糖降下薬の第一選択薬はメトホルミンであり、用量も国内より高用量であると指摘されているが、「血糖コントロール指標と評価等の治療における基本的考え方に大きな相違はない」とされており、この差異が有効性や安全性の評価に与える影響についての具体的な議論は記載されていない。これは、アログリプチンが食事療法、運動療法で血糖コントロールが不十分だった患者を対象とした単独療法及び α グルコシダーゼ阻害剤 (α -GI) との併用療法での開発だったためと考えられる。

エキセナチドのように既存の薬物療法での効果が不十分だった患者を対象とする場合には、前治療あるいは併用治療の違いによる影響をあらかじめ評価した上で国際共同治験を計画すべきである。

対照薬

エキセナチドの国際共同治験は、既承認薬の用法用量の変更を目的としていたことから同一薬剤の既承認製剤を対照薬にしているが、アログリプチンのブリッジング試験ではプラセボを対照薬としている。臨床的評価が確立していると考えられる適切な既存薬がない場合、経口血糖降下薬の単剤療法の比較対照は基本的にプラセボとすることで問題ないと考えられる。既存の薬物治療で効果不十分な患者を対象とした既存薬との併用効果を検討する場合は、次節で述べるような治療薬の選択順や併用方法に地域間差があるため、対照薬と実施地域を併せて検討する必要がある。

併用薬・併用療法

2型糖尿病の治療では、国内外とも薬物治療開始後も食事療法や運動療法を継続することが推奨されており、これらの併用療法の差異が問題になることはない。しかし、薬

剤に関しては、欧米でメトホルミンと他剤の併用が推奨されているのに対し、日本ではSU剤と他剤が併用されることが多い。エキセナチドの審査報告書には、エキセナチドをSU剤と併用した場合に低血糖リスクが上昇するため、SU剤併用時には低血糖の発現を慎重にモニターし、低血糖症状が認められた場合はSU剤の減量もしくは投与中止を考慮する必要があると指摘されている。したがって、併用薬の違いが治療効果や安全性に影響を与える可能性がある。エキセナチドのように複数の経口血糖降下薬併用で効果不十分例を対象とする場合や既存の経口血糖降下薬との併用効果を検討する場合には有効性、安全性の両面から併用薬の影響をあらかじめ検討するとともに、試験の実施地域も留意する必要がある。また、経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン及びそのQ&A（薬食審査発0709第1号2010）には、実臨床において併用が想定される全ての被併用薬群との組み合わせについて、併用療法長期投与試験を実施した上で、効能・効果を「2型糖尿病」と設定することが原則であると記載されており、他の経口血糖降下薬との併用治療において日本と欧米で申請要件が異なっていることについても留意が必要である。

評価項目

糖尿病に関してはHbA1cという客観的な評価指標が確立している。現時点では国内外ともHbA1cを主要評価とすることが一般的であり、地域間に差はない。調査対象とした2剤ともにHbA1cを主要評価項目としており、今後もHbA1cが主要評価になると考えられる。なお、調査対象薬剤が開発されていた頃の日本はHbA1c（JDS）を用いていたが、2012年4月1日から国際的に標準とされるHbA1c（NGSP）を採用している。HbA1c（JDS）はHbA1c（NGSP）に比べて約0.4%低値となるとされる。

人口統計学的特性

両薬剤の審査報告書において、2型糖尿病の成因（日本人を含むアジア人ではインスリン分泌不全、欧米人ではインスリン抵抗性が主体）、体格（BMI）、食事（栄養素の比率）に民族差があると指摘されているが、PMDAはこれらの民族差が糖尿病治療の有効性や安全性に及ぼす影響は明らかでなく、それらを明確にすることにも限界があるとし、現時点では事後的なサブグループ解析によりこれらの民族差が有効性、安全性に及ぼす影響を評価することはやむを得ないとしている。両薬剤とも有効性、安全性に地

域間で問題となるような大きな差異は認められていないため、上記の民族差による影響は少ないと考えられている。ただし、他剤でも同様に影響が少ないとは限らないため、国際共同治験を計画する前にこれらの要因の影響は薬物動態、薬力学も含めて可能な限り検討しておくことが望ましいと考えられる。

薬物動態/薬力学

PMDA は、エキセナチド、アログリプチンの審査報告書において GLP-1 及び DPP-4 に関する民族差の有無は明らかでないと指摘しているが、最終的に両薬剤とも薬物動態、薬力学について国内外で大きな差異はないと結論付けられている。ただし、アログリプチンに関しては、日本人において未変化体の Cmax が米国人よりも高くなる傾向があった。その理由は明らかにならなかったが、AUC や DPP4 阻害率には国内外で差異はなく、国内長期投与試験での安全性にも目立った影響がなかったことから未変化体の Cmax が高くなることは特に問題とはならなかった。

その他

抗体価

エキセナチドの審査報告書で抗エキセナチド抗体価が高い被験者で有効性の減弱と注射部位反応等の有害事象の増加が指摘されている。有効性の減弱については抗エキセナチド抗体により、本剤の血中濃度が低下することが原因と推定されている。また、有害事象の増加に関してはほとんどが軽度だったため、大きな問題とはならなかった。なお、抗エキセナチド抗体価が高い集団のこれらの傾向について日本人集団と全集団との間に大きな違いは認められなかった。

日本人集団で発現割合が高かった有害事象

エキセナチドの国際共同治験では、被験者背景因子で日本人集団と全集団で違いが認められた因子は、年齢、腎機能の程度の割合であった。これらの背景因子の違いは、有効性及び安全性について影響を及ぼすものではなかったが、日本人集団では全集団と比べて全体の有害事象、悪心、便秘、低血糖症等の有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。参加各国において BID 群と本剤群との間に有害事象の発現傾向に明らかな乖離は認められていないこと、また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題とな

る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 PMDA により判断された。

参考文献

医薬品医療機器総合機構 (2012b). エキセナチド (販売名 ビデュリオン皮下注用 2mg) 審査報告書

医薬品医療機器総合機構 (2010b). アログリプチン安息香酸塩 (販売名 ネシーナ錠 6.25mg, 同錠 12.5mg, 同錠 25mg) 審査報告書

医薬品医療機器総合機構 (2010c). リナグリプチン安息香酸塩 (販売名 ネシーナ錠 6.25mg, 同錠 12.5mg, 同錠 25mg) 審査報告書

The international committee (2009). International expert committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes care* 32. 1344-1345.

日本糖尿病学会 2010. 糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告

薬食審査発 0709 第 1 号 (2010). 「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について

慢性閉塞性肺疾患（COPD）

調査対象薬剤

COPDでは、近年（2012年～2013年）承認を得たグリコピロニウム臭化物（以下、グリコピロニウム）とホルモテロール fumarate 水和物（以下、ホルモテロール）を調査対象とした。COPDの薬物療法は気管支拡張薬が使用されており、グリコピロニウムは長時間作用性抗コリン薬（LAMA）、ホルモテロールは長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA）に分類される。長時間作用性気管支拡張薬は主に中等症以上のCOPD患者に推奨されている。

表 1. グリコピロニウムとホルモテロールの国際共同治験（概略）

一般名	グリコピロニウム	ホルモテロール
フェーズ(試験名)	第III相(A2304試験)	第III相(D5122C00001試験)
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間比較試験	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
目的	本剤を26週間吸入投与したときのプラセボに対する優越性の検証	本剤を12週間吸入投与したときのプラセボに対する優越性の検証
対象	GOLDガイドライン(2008年版)に準拠した40歳以上の喫煙歴(10 pack-years以上)を有するCOPD患者	日本人はJRSガイドライン(2004年版)、外国人はGOLDガイドライン(2006年版)に準拠した40歳以上の喫煙歴(10 pack-years以上)を有するCOPD患者
投与群(投与期間)	50 μ g QD群, プラセボ群 QD(26週間)	4.5 μ g BID群, 9 μ g BID群, プラセボ群 BID(12週間)
主要評価項目(有効性)	主要評価項目: 投与12週でのトラフFEV1	主要評価項目: 投与4, 8及び12週での治験薬投与60分後のFEV1
実施地域	日本を含む13か国(施設数は不明)	日本を含む4か国(65施設)
被験者数	800例(535例/50 μ g QD群, 265例/プラセボ群)	613例(206例/4.5 μ g 群, 199例/9 μ g 群, 208例/プラセボ群)

疾患の定義と治療法

グリコピロニウムの審査報告書では、COPDの国際的なガイドライン（GOLD）に基づき、疾患概念、病気分類及び治療方針は、日本と海外で大きな違いがないとされている。一方、ホルモテロールの審査報告書では、日本人は日本呼吸器学会（JRS）発行のCOPD診断と治療のためのガイドライン（JRSガイドライン、2004年版）、外国人はGOLDガイドライン（2006年版）に従ってCOPDを診断したとしている。日本では2009年にGOLDガイドラインに基づく「COPD診断と治療のためのガイドライン第3

版」が発表されており、疾患の定義、重症度分類及び治療方針に国内外で大きな差はないと考えられる。

対照薬

グリコピロニウム、ホルモテロールでの日本を含む第 III 相国際共同治験はともにプラセボ対照試験である。グリコピロニウムの第 II 相国際共同治験（日本を含む）及び海外で実施された第 III 相国際共同治験（日本を含まず）では、プラセボ対照に加えて同種同効薬（LAMA）でかつ同投与方法（1 日 1 回）である既承認のチオトロピウムも実薬対照として含めている。実薬対照設定の推奨及びその選択は、各規制当局の要件が存在すると考えられる。

併用薬・併用療法

グリコピロニウム、ホルモテロールともにこの時点では、他の併用薬の使用及び併用療法として位置づけた適応ではなく、単剤治療として承認申請されており、併用薬や併用療法の影響については議論されていない。

評価項目

COPD は有害物質の曝露により生じた肺の炎症反応に基づく進行性の気流制限を呈する疾患であることから、主要な目的は気管支拡張効果を示すことである。したがって肺機能検査として評価が確立されている FEV1（グリコピロニウムでは投与 12 週、ホルモテロールでは投与 4、8 及び 12 週）を主要評価項目としている。グリコピロニウムではトラフ FEV1（投与後 23 時間 15 分後及び 23 時間 45 分後の測定値の平均）、ホルモテロールではピーク FEV1（投与後 60 分）であった。その際、施設での肺機能検査では、同一の Spirometry を用いて中央評価機関により統一的に評価しており、評価に地域間差や施設間差が生じないように配慮されている。また、ホルモテロールでは本来はトラフ FEV1 が肺機能検査の主要評価項目とすべきと考えられるものの、トラフ FEV1 でもピーク FEV1 と同様の成績が得られたため、PMDA は最終的に有効性が示されたと判断している。

人口統計学的特性

グリコピロニウム、ホルモテロールともに有効性に影響を与える可能性のある人口統計学的特性は指摘されていない。しかしながら、日本人部分集団の患者背景の特徴として、全体集団と比べて「65歳以上の高齢者が多い、体重が低い、BMIが小さい、重症または最重症の患者が少ない、罹病期間が短い、喫煙歴が長い」こと、COPDの前治療薬関連では「SABAの使用割合が小さい、LABAの使用割合が小さい」こと等があったことから、PMDAからこれらの差異による影響について説明を求められた申請者は、要因ごとのサブグループ解析あるいは交互作用を検討している。いずれの要因についても有効性への影響は小さく、申請者は全体集団と日本人集団の有効性はほぼ同様の傾向が認められたと主張し、PMDAも日本人部分集団と全体集団で有効性に一貫性を認めたと判断している。検討した2剤においてこれらの要因は決定的な影響因子ではなかったものの、日本人集団で分布が明らかに異なっていることから、日本を含む国際共同治験を計画する際には、これらの要因の違いによる評価への影響を考慮することは望ましいと考えられる。

安全性に関しては、年齢、体重、腎機能などの影響が検討されているが、いずれも有害事象の頻度を明らかに上昇させるようなデータは示されておらず、リスク要因とはなっていない。ただし、ホルモテロールでは、日本人集団において全有害事象、死亡以外の重篤な有害事象、投与中止にいたった有害事象がいずれも外国人集団よりも発現割合が高かったことが報告されており、申請者は、その理由として日本人集団は高齢の割合、喫煙量の平均値、既往歴及び合併症の割合がいずれも外国人集団に比べて大きかったことが影響している可能性があるとして推察している。これについてPMDAは日本人集団と外国人集団で安全性プロファイルが大きく異なる傾向は示唆されていないと結論付けているものの、日本人患者への投与の際は安全性により留意すべきとしている。

また、グリコピロニウムに対してPMDAは「既存薬のメタアナリシスからは、抗コリン薬の吸入投与は心血管系イベントによる死亡等のリスクを高めるとの報告」があることから、心血管系・脳血管系（cardio-and cerebrovascular：CCV）関連事象について申請者に検討を求めている。検討の結果、本剤のCCVに関連する有害事象の発現リスクに大きな懸念はないと結論付けられたが、本剤に限らずCCVの病歴やCCVリスク因子（CCVの病歴、高血圧症、高脂血症、糖尿病、BMI>30kg、65歳以上、喫煙中）の数が増すと、CCV関連の有害事象発現が高くなる傾向はあった。CCVの病歴のある患者や

CCV のリスク因子の多い患者を除外する必要性は認められていないが、これらの分布が地域や人種で差が生じている場合には有害事象の評価の際に留意する必要があると考えられる。

薬物動態/薬力学

薬物動態/薬力学については、ホルモテロールの申請が新効能及び新用量に係るもので、「臨床薬物動態の試験成績」が提出されていないことから、グリコピロニウムについてのみ報告する。

薬物動態

日本人の血漿中曝露量が、本剤用量群を含む 3 用量(50 μ g (臨床用量) , 100 μ g, 200 μ g) で、外国人より大きかった。申請者は母集団薬物動態解析を実施し、日本人患者での AUC_{tau} は外国人患者に比べて 30% 大きくなると推定しているが、この差は体重差に起因するものと考察している。しかし、AUC の変化は臨床的に問題となるほど小さくなく、用量調節を行う必要はないと説明している。

腎機能障害及び肝機能障害の影響についても審査報告書で議論されているが、重度腎機能障害患者を除き、安全性が確認されている曝露量を上回る可能性が低いことから、用量調節等の必要性はないとされている。なお、臨床試験成績から腎機能や肝機能に関する民族差は指摘されておらず、本剤に関しては腎機能障害や肝機能障害が留意すべき民族的要因とはなっていない。

薬力学

外国人健康成人を対象とした心拍数及び QT 間隔への影響を検討しており、120, 200 μ g の単回吸入により心拍数の増加及び QT 間隔の低下が観察されたものの、臨床的な重要な不整脈は認められなかったことから臨床的に問題はないとされている。なお、関連する有害事象として、主要な心血管系イベント(major adverse cardiovascular events, MACE) の発現頻度が検討されているが、本剤による発現頻度の上昇の有無のみが議論されており、発現頻度の民族差については議論されていない。

薬物相互作用

シメチジンとの薬物間相互作用を外国人健康成人対象とした *in vitro* データを利用して検討しているが、曝露量への影響は小さいこと、及び本剤の全身からの消失に対する腎

外クリアランスの寄与は40%であるため、併用薬が本剤の代謝を阻害しても曝露量の増加は小さいこと、から、本剤と他剤が相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられており、民族的要因としての検討はされていない。

参考文献

医薬品医療機器総合機構 (2012). ホルモテロールフマル酸塩水和物 (販売名 オーキシスタービューヘイラー28 吸入, 同 60 吸入 [申請時]) 審査報告書

医薬品医療機器総合機構 (2012). グリコピロニウム臭化物 (販売名 シーブリー吸入用カプセル 50 μ g) 審査報告書

双極性障害

調査対象薬剤

双極性障害については、国際共同治験の結果に基づき国内で承認を得た、オランザピン（双極性障害におけるうつ症状の改善）、及びアリピプラゾール（双極性障害における躁症状の改善）の2品目を調査対象とした。双極性障害におけるうつ症状の改善と躁症状の改善では、評価項目の違いなどがあるが、それらの違いは限定的であり民族的要因としては共通する部分が多いと考えられることから併せて調査することとした。

表 1. オランザピンとアリピプラゾールの国際共同治験（概略）

一般名	オランザピン	アリピプラゾール
フェーズ(試験名)	第Ⅲ相(F1D-MC-HGMP 試験)	第Ⅲ相(031-003 試験)
目的	オランザピンのプラセボに対する優越性の検証	アリピプラゾールのプラセボに対する優越性の検証
対象	双極Ⅰ型障害の大うつ病エピソードの患者(最も新しいエピソードがうつ病)	双極Ⅰ型障害の躁病又は混合性エピソードの患者(最も新しいエピソードが躁病又は混合性)
試験デザイン	ランダム化二重盲検並行群間比較試験(非盲検の継続投与期間を含む)	ランダム化二重盲検並行群間比較試験
投与群(投与期間)	オランザピン5~20 mgQD(5 mgを開始用量として1週間以内に10 mgに増量し以後の増減幅は5 mg)/プラセボQD, 6週間投与(継続投与期は18週間)	アリピプラゾール 12 mg/アリピプラゾールの24mgQD/プラセボQD, 3週間投与
主要評価項目(有効性)	MADRS 合計点(Montgomery-Asberg Depression Rating Scale)	YMRS合計点(Young Mania Rating Scale)
実施地域	日本, 中国, 韓国, 台湾及び米国	日本, 中国, インドネシア, マレーシア, フィリピン, 台湾
被験者数	514例(本薬群:343例, プラセボ群:171例)	258例(本薬群:128例, プラセボ群:130例)

疾患の定義と治療法

診断については、オランザピン、アリピプラゾールの審査報告書では、ともに、国際的な診断基準であるDSM-IV-TR(米国精神医学会:精神疾患の診断・統計マニュアル)が参加国においても普及していることや医師間の診断のばらつきを抑えるために講習会が実施されたことが述べられている。

双極性障害の薬物療法ガイドラインは海外にいくつも存在している。仁王（2013）は、ガイドラインの内容が統合失調症や単極性うつと比べてわかりにくい原因として、エビデンスの質、量の不足、1つの神経伝達物質からの説明の限界、横断的視点の行き過ぎを挙げている。このように双極性障害に関しては、標準的な治療法が確立しているとは言い難く、国際共同治験では、前治療薬や気分安定薬などの併用薬の地域の違いについて、有効性及び安全性への影響を最小限にするために、それらをウォッシュアウトするなどの対策が必要と考えられる。

うつ症状の改善が評価されたオランザピンの審査報告書では、参加国で本適応における承認薬及び併用治療の気分安定薬の違いを説明した上で、それらの薬剤が前治療薬として用いられている場合には、その影響を最小限とするため、国際共同治験（検証試験）でウォッシュアウト期間を設定したことが述べられている。

躁症状の改善が評価されたアリピプラゾールの審査報告書では、国際共同治験のいずれの実施地域においてもリチウム及びバルプロ酸による気分安定薬単独治療、抗精神病薬単独治療及びそれらの併用治療が主に用いられていると述べられており、国際共同治験（検証試験）は気分安定薬を併用せず、単独治療で実施されている。

対照薬

オランザピン、アリピプラゾールともに、国際共同治験（検証試験）の対照薬としてプラセボを選択している。「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（薬食審査発 1116 第 1 号(2010)）では、治験薬のプラセボに対する優越性が示されることが基本とされており、双極性障害においても、無効同等の可能性が排除できない状況においてはプラセボとの比較が基本と考えられる。一方、EMEA（現 EMA）のガイダンス（EMEA 2001）においては、プラセボ及び実薬の 3-Arm の試験の実施を推奨している。

併用薬・併用療法

オランザピンの審査報告書では、気分安定薬及び抗うつ病との併用時、アリピプラゾールでは、気分安定薬との併用時の有効性及び安全性について述べられているが、ともに、検証試験は気分安定薬及び抗精神病薬は併用しておらず、長期投与試験で併用時の

評価を行っている。非定型抗精神病薬の単独治療における国際共同治験に日本が参加する際に大きな障害はないと考えられる。

評価項目

オランザピンでは、主要評価項目として、MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ; うつ病の評価尺度) 合計点が、アリピプラゾールでは、YMRS (Young Mania Rating Scale ; ヤング躁病評価尺度) が用いられている。いずれも信頼性及び妥当性が検討され国際的に普及した症状評価尺度であり、今後もこれらの評価項目は、国際共同治験で主要評価項目とすることができると考えられる。なお、オランザピン及びアリピプラゾールのいずれも評価者に対して症状評価尺度 (MADRS, HAM-D (ハミルトンうつ病評価尺度), YMRS, PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale ; 統合失調症の陽性・陰性症状評価尺度)) の評価方法に関するトレーニングを実施し、評価が均質に実施されるように対策を講じたことを述べている。

人口統計学的特性

オランザピンでは、有効性に関する部分集団の検討で、体重の軽い患者、現在のエピソード期間が短い患者、ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬を前治療薬として使用していなかった患者及び急速交代型の患者において有効性が減弱する (MADRS 合計点のベースラインからの変化量のプラセボとの群間差が小さくなる) 傾向が認められた。申請者はこれをプラセボ反応が高かったことに起因するものと主張したが、PMDA は、これらの要因が本剤の有効性に影響を及ぼす可能性は否定できないとして製造販売後も引き続き検討することを要求している。審査報告書では、日本人集団にベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬を併用した患者が多い傾向があること、米国人集団は体重が重く、発症年齢がやや若い傾向が認められることが報告されていることから、国際共同治験を計画する際は、事前にこれらの要因の有効性に与える影響を検討し、必要に応じて無作為化の方法や解析方法を工夫した方がよい。

アリピプラゾールでは、有効性に関する部分集団の検討において外来の患者集団で YMRS 合計点のベースラインからの変化量がプラセボ群と比較して小さかったことが認められている。日本では入院患者のみを対象としていたことから、審査上で問題視さ

れることはなかったが、PMDA は、入院外来の違いが本剤の有効性に及ぼす影響は不明であるとして製造販売後も引き続き検討することを要求している。本試験では、日本以外の地域では双極性障害患者を必ずしも長期入院により管理する医療環境ではないことから、外来患者の組み入れも可能とされていたとのことであり、入院外来の違いが本剤の有効性に及ぼす影響が大きい場合には、国際共同治験の結果を各地域に外挿する際に問題となる可能性があることから、国際共同治験を計画する際は、事前にこれらの要因の有効性に与える影響を検討しておく必要がある。

薬物動態/薬力学

オランザピンは主に UDP グルクロン酸転移酵素 (UGT) 1A4, フラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) 3 及び CYP1A2 で、アリピプラゾールは主に CYP3A4 及び CYP2D6 で代謝されると推定されている。ともに申請者は、代謝に関連する遺伝子多型の民族差の有無にかかわらず薬物動態に大きな影響を及ぼさないと考えられ、また、母集団薬物動態解析の結果からも人種の影響は大きくないと考えられると述べており、両剤とも薬物動態/薬力学に大きく影響する要因はないとされている

参考文献

医薬品医療機器総合機構 (2012). オランザピン (販売名 ジプレキサ錠 2.5mg, 同錠 5mg, 同錠 5mg, 同錠 10mg, 同細粒 1%, 同ザイデイス錠 5mg, 同ザイデイス錠 10mg) 審査報告書

医薬品医療機器総合機構 (2011). アリピプラゾール (販売名 エビリファイ錠 3mg, 同錠 6mg, 同錠 12mg, 同散 1%, 同内用液 0.1%, 同 OD 錠 3mg, 同 OD 錠 6mg, 同 OD 錠 12mg, 同 OD 錠 24mg) 審査報告書

EMA (2001). NOTE FOR GUIDANCE ON CLINICAL INVESTIGATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR THE TREATMENT AND PREVENTION OF BIPOLAR DISORDER

薬食審査発 1116 第 1 号(2010) 「抗うつ薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について

仁王 進太郎 (2013). 世界の双極性障害薬物療法ガイドラインとその限界 *臨床精神薬理* 16 : 1433-1439.

抗悪性腫瘍（結腸・直腸癌）

調査対象薬剤

現在、結腸・直腸癌を含む大腸癌を対象に国際共同治験が実施され、承認申請がなされた薬剤がパニツムマブ（遺伝子組み換え）及びレゴラフェニブの2剤である。現時点で調査可能な資料はパニツムマブの審査報告書のみであるが（PMDA 2010）、本薬剤は特定の遺伝子型を標的とした分子標的薬であること、また有効性のバイオマーカーの存在が確認されている薬剤であることから、民族性要因の検討に資すると考え調査対象とした。

表 1. パニツムマブの国際共同治験（概略）

一般名	パニツムマブ(遺伝子組換え)
フェーズ(試験名)	第Ⅲ相(20050181試験)
目的	FORFIRIにパニツムマブを併用した際の有効性及び安全性を、FORFIRIを対照に検討する
対象	切除不能進行再発大腸癌の患者
試験デザイン	非盲検ランダム化比較試験
投与群(投与期間)	本薬群(FORIFIRI併用):6 mg/kg 2週毎投与 FORIFIRI群(CPT-11, 5-FU, LV併用レジメン) 忍容性が得られなくなるまで継続投与
主要評価項目	有効性:PFS及びOS
実施地域	日本を含む24ヵ国(190施設)
被験者数	1186例(本薬群:591例, 対照群:595例)

疾患の定義と治療法

大腸癌は、本邦で戦後に顕著に増加した癌である。1990年代まで罹患率は増加し、その後罹患率は一定のまま推移している（独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター）。増加傾向であった原因は、生活の西欧化によりリスク因子と考えられる肥満や喫煙などの関連性が報告されている（American Cancer Society 2011）。海外

の罹患率の経時的推移は地域により異なり、増加傾向（アジア地域（イスラエル、クウェート）及び東ヨーロッパ（チェコ、スロバキア、スロベニア））、減少傾向（アメリカ）、横ばい（フランス、オーストラリア）、増加傾向（フィンランド、ノルウェー）などに区別されが、地域別の違いは小さくなる傾向である（男性：20～40 例/10 万人年、女性：10～20 例/10 万人年）（American Cancer Society 2011）。また、死亡率に関しても同様の推移であり、死亡率が高止まりもしくは減少傾向の欧米に対して、その他の地域では死亡率が増加しており、地域別の違いが小さくなる傾向が継続するものと考えられる（男性：10～40 例/10 万人年、女性：5～15 例/10 万人年）（GLOBOCAN 2012）。

パニツムマブ（遺伝子組み換え）の審査報告書では、疾患の定義について国内外での比較は記載されていない。大腸癌の主要なガイドラインは、本邦の「大腸癌治療ガイドライン」及び米国の NCCN ガイドライン「結腸癌」・「直腸癌」が存在するが、背景となる医療制度や医療事情の相違、重症度の Stage 分類 及び直腸の解剖学的定義などの相違点が存在する（大腸癌研究会）。しかしながら、重症度の Stage 分類の違いは、各重症度ステージの細分化の有無のみであり、また直腸の解剖学的定義は上部直腸を結腸とするか直腸と定義するかの違いであることから、国際共同治験を実施する際にはこれらの用語の定義を明確にすることで国・地域での違いを考慮できる。さらに、他の癌と同様に確定診断には病理検査が行われるため、疾患の診断及び検査方法はほぼ同様の内容と考えられる。

結腸・直腸癌を含む大腸癌の治療法は、外科的手術、化学療法、放射線治療のいずれか、もしくはこれらの組み合わせが用いられる。早期がんでは内視鏡治療及び腹腔鏡手術による病巣の切除が最も有効とされ、化学療法は手術後の再発や、手術が困難な場合に用いられる。放射線治療は、日本では外科的手術の試験成績が良好なため標準的な治療として利用されていないが、欧米では、術前・術後の放射線治療は標準的な治療となっている。このように治療方針の欧米との違いや、利用可能な薬剤に若干の違いはあるものの、化学療法は手術が不能な進行・再発の結腸・直腸癌に対する一次治療及び二次治療が対象であり、標準治療薬として FOLFOX4（フルオロウラシル・フォリン酸・オキサリプラチンの 3 剤併用）及び FOLFIRI（フルオロウラシル、ロイコボリン／レボホリナート、イリノテカンの 3 剤併用）が試験実施当時は推奨されており、国内外での相違は大きくないと PMDA は判断している。

対照薬

現在では、セツキシマブやレゴラフェニブなどの分子標的薬も投与可能となったが、大腸癌の化学療法に用いられる薬剤は、レゴラフェニブを除き FOLFOX, FOLFIRI, イリノテカン単剤などの薬剤との併用療法が国内外とも主であり、現時点で標準治療の違いが国際共同試験を実施する際に大きく影響を及ぼす要因ではないと考えられる。

併用薬・併用療法

前述の様に、大腸癌の治療では、早期に発見された場合は通常、内視鏡手術又は手術治療が先立って行われ、その後の再発抑制やもしくは切除不能の場合に化学療法もしくは放射線治療が利用される。放射線治療による治療方針は国・地域により異なることから、試験実施前及び実施中の治療方針を試験実施計画書で規定する、又は割付け因子に含めることなどで、国・地域間で生じうる評価に対する影響をコントロールすることが可能と考えられるが、患者に対する倫理的な側面も含めて十分に検討することが必要と考えられる。

評価項目

20050181 試験の主要有効性評価項目は、無増悪生存期間 (PFS) 及び全生存期間 (OS) とされた。これらの主要有効性評価項目間に優先順位は付けられず、コプライマリーエンドポイントとして設定された。癌治療の真のエンドポイントは生存期間の延長であることから、OS が最も重要な評価指標であり、単一の評価項目とすべきとも考えられる。一方で、化学療法は進行性の結腸・直腸癌に対する一次治療及び二次治療が対象であり、治療の意義は進行の抑制や患者負担軽減であり、PFS そのものが臨床的な意義があるとも考えられ (Yothers 2007; 大橋 2010 CSPOR CRC セミナー資料) , また、大腸癌においては OS と PFS の高い相関性も報告されている (Sargent et al 2007; Buyse et al 2007; Roger Sidhu et al 2011) 。加えて、OS を検討するための試験期間が PFS を評価する試験と比べ長期に渡ることを考慮することが必要である。このような要因を踏まえて、大腸癌を含む進行性の癌では PFS が主要評価項目になりつつある状況であり (大橋, 2010 CSPOR CRC セミナー資料) , 今後の大腸癌の試験においては、PFS を単一の主要評価項目のとして設定することも可能と考えられる。

人口統計学的特性

PK 及び PPK 解析から、体重以外に PK プロファイルに影響を及ぼす因子は確認されていない（次項の薬物動態解析を参照）。パニツムマブは、以下に記載するように、分子標的薬であり、また、その効果に影響する特定の遺伝子も明らかになってきている。これらの因子の発現型などの人種差の検討については審査報告書では言及はない。

薬物動態/薬力学

PK解析の結果から、癌腫、EGFRの発現状況、KRAS遺伝子の有無、人種、性別、中等度までの肝機能障害、中等度までの腎機能障害はパニツムマブのPKに影響を与えないことが報告されている。しかしながら、日本人では外国人と比べ C_{min} 、 C_{max} 及びAUCは低値を示す傾向が認められ、日本人の平均体重が外国人より約20~30%低いことに起因すると申請者より説明された。PMDAは体重と曝露量の関連性を現時点で不明としながらも、このPKの差について投与量の適切性と有効性の観点から今後も情報を収集することが必要と判断した。パニツムマブの事例では、低体重の患者で曝露量が低かったことから、安全性に対する懸念はないものの、有効性の影響が懸念される。このような事例では、第II相以降の国際共同治験に参加しなければ有効性への影響の評価が困難であるが、Modeling and Simulationなどを利用して、国際共同治験の参加の是非を十分に検討することが必要であると考えられる。

その他

分子標的薬としての開発：上皮成長因子受容体（EGFR）

パニツムマブは、結腸や直腸がんによく存在するヒトの上皮成長因子受容体（EGFR）に対して特異的かつ高親和性に結合し、腫瘍の増殖を抑制するとされる。審査では、細胞表面のEGFRの発現量と腫瘍増殖抑制効果の関係とEGFRの遺伝子変異及びパニツムマブに対する耐性化が検討されたが、いずれも明確な結論を導くことはできないと判断され、引き続き検討が必要とされた。薬理的には、EGFR発現腫瘍のみに効果が期待されるが、海外臨床試験成績の検討及びEGFR発現の検査法の有用性を踏まえ、EGFR発現別で有効性に差は認められず、審査時点では有効性を予想するマーカーとし

ては十分でないと判断された。肺がんでは、EGFR遺伝子変異の有無により治療方針が決められるが、大腸癌に関してはEGFR遺伝子変異の有無が治療に及ぼす影響は現在でも明らかになっていない。しかしながら、肺がんではEGFR遺伝子の変異が外国人と比べ日本人では高いとの報告もあることから（Cancer Therapy.jp）、EGFRを標的とした薬剤の国際共同治験を実施する際は、今後の研究結果を留意する必要がある。

EGFRに関連する有害事象についても検討されていた。まず、EGFRを介した低マグネシウム血症及び角膜・結膜に対する影響であり、注意喚起を行うことが必要とされた。また、作用機序は不明であるが、他剤の成績から、チキンシロナーゼ阻害薬と呼吸器障害及び間質性肺疾患の関連性が言及され、審査報告書ではこれらの事象の発現の可能性は低いとされたものの、適切な情報提供と関連情報の収集が必要とされた。

以上のように、EGFRを標的とする作用機序の解明は今後とも十分な研究が必要となるが、安全性情報に関しては、同種の薬剤の開発が進み、治験を実施する際に留意すべき有害事象が明らかになってきており、国際共同治験を実施する上でも有用な情報となってくると考えられる。

有効性のバイオマーカー：KRAS 遺伝子

20050181 試験では、KRAS 遺伝子に変異が認められない野生型 KRAS を発現する腫瘍を有する患者に対して有効性が検証された。KRAS 遺伝子の変異は、抗 EGFR 抗体の細胞増殖抑制効果を減弱させることが分かってきている。20050181 試験及び海外試験成績を評価し、いずれの試験においても野生型 KRAS 集団での有効性が PFS で確認され、変異型 KRAS 集団では PFS が短縮したことから、野生型 KRAS 腫瘍を有する患者に対して投与が推奨された。野生型 KRAS 遺伝子の定義については、がん化学療法の知識と経験のある本邦の医師の間では共通認識されており、野生型 KRAS 腫瘍を有する患者に本剤を限定することは問題ないとされた。また、EGFR と同様に、KRAS 遺伝子変異の発現率に人種差が報告されているが（Cancer Therapy.jp）、いずれかのグループに限定して国際共同治験を実施する際は、影響はないと考えられる。

参考文献

医薬品医療機器総合機構（2010）. パニツムマブ（遺伝子組換え）（販売名 バクティビックス点滴静注 100mg）審査報告書

独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 部位別がんの統計情報. <http://ganjoho.jp/public/statistics/pub/statistics04.html>

American Cancer Society (2010). Global Cancer Facts & Figures, 2nd Edition.

GLOBOCAN (2012). Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr>

大腸癌研究会. NCCNガイドライン 日本語版 大腸がん. <http://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/colorectal/index.html>

Yothers, G (2007). Toward Progression-Free Survival As a Primary End Point in Advanced Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2007 November 20, 2007:5153-5154

大橋靖雄(2010). CSPOR CRCセミナー資料. http://www.csp.or.jp/cspor/upload_files/arch_126.pdf

Sargent, D and et al (2007). End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4569-74.

Buyse M and et al (2007). Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Nov 20;25(33):5218-24.

Roger Sidhu and et al (2011). Evaluating the relationship between progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in clinical trials of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). <http://www.gi-cancer.net/gi/report/beirinsyo2011/report/3617/index.html>

Cancer Therapy.jp コンセンサス癌治療：肺癌の新たなドライバー遺伝子の発見と治療開発. <http://www.cancertherapy.jp/lcce/2012/09/201209-vol29-special.html>

抗悪性腫瘍（胃癌）

調査対象薬剤

現在、一次治療の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌を対象に国際共同治験が実施され、国内で承認を取得している薬剤はトラスツズマブ（遺伝子組み換え）のみである。ただし、トラスツズマブと同様に一次治療の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌を対象に国際共同治験（日本を含む）を実施したベバシズマブ（遺伝子組み換え）についても論文が公表されている（Ohtsu et.al 2011）ことから、必要に応じて引用し考察に加えることにした。

疾患の定義と治療法

ToGA 試験及び AVAGAST 試験はももには根治手術が適用されない進行・再発胃癌患者を対象としているが、トラスツズマブの審査報告書（PMDA 2011）では、疾患の定義及び治療法についての記載はなく、国内外での比較も記載されていない。そのため国内外の主要なガイドラインから疾患の定義と治療法について国内外の違いを比較した。

主要なガイドラインとして海外では National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Practice Guidelines in Oncology Gastric Cancer (v.2.2010) が、国内では胃癌治療ガイドラインが存在する（第3版 2010）。胃癌は世界的に最も罹患率及び死亡率の高い癌腫の一つである。胃癌の発生頻度は地域によって大きく異なり、発生頻度が高い地域は東アジア、東欧及び中南米諸国であるが、米国、北欧、西欧、オーストラリア及びニュージーランドでは発生頻度は低い（Parkin et.al 2013）。胃癌患者の生存率は胃癌が発見された時点の病期により大きく依存する。国内では胃癌の病期を癌が胃壁のどの層まで浸潤しているか（T）、リンパ節への転移の程度（N）、遠隔部位への転移の有無（M）によって、IA, IB, II, IIIA, IIIB, IVに分けるが、欧米ではリンパ節転移度ではなく転移個数により N 分類を行う点が異なっている。

表 1. トラスツズマブとペバシズマブの国際共同治験（概略）

一般名	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ペバシズマブ(遺伝子組み換え)
試験名	ToGA試験	AVAGAST試験
フェーズ	第III相	第III相
試験デザイン	非盲検ランダム化比較試験	二重盲検ランダム化比較試験
目的	化学療法単独投与に対するトラスツズマブと化学療法の併用投与の有効性及び安全性を比較する	化学療法単独投与に対するペバシズマブと化学療法の併用投与の有効性及び安全性を比較する
対象	HER2陽性(IHC 3+又はFISH陽性)の化学療法未治療例の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌の患者(1 st line)	化学療法未治療例の治癒切除不能な進行・再発又は転移性の胃癌又は胃食道接合部癌の患者(1 st line)
投与群	化学療法群: 5-FUとCDDPの併用(FP療法)又はカペシタビンとCDDP(XP療法) 本薬併用群: FP療法又はXP療法にトラスツズマブを併用 トラスツズマブの用法・用量は3週を1サイクルとして、各サイクル1日目に初回8mg/kg、2回目以降6mg/kgを静脈内投与	プラセボ群: カペシタビンとCDDP(XP療法)にプラセボを併用 本薬群: XP療法にペバシズマブを併用 ペバシズマブの用法・用量は3週を1サイクルとして、7.5mg/kgを1回静脈内投与。ただし、経口摂取が困難な患者の場合はFP療法。
投与期間	病勢の進行又は管理不能な毒性が認められるまで継続投与 ただしトラスツズマブは併用する化学療法を中止後も病勢の進行まで継続投与可能	病勢の進行又は管理不能な毒性が認められるまで継続投与 ただしペバシズマブ又はプラセボは併用する化学療法を中止後も病勢の進行まで継続投与可能
前治療	なし	なし
併用薬・併用療法	3週間を1サイクルとする 5-FU: 1日目から5日まで800mg/m ² /日を持続静脈内投与 カペシタビン: 1日目夜から15日朝まで1000mg/m ² CDDP: 1日目に80mg/m ² を2時間かけて静脈内投与	3週間を1サイクルとする 5-FU: 1日目から5日まで800mg/m ² /日を持続静脈内投与 カペシタビン: 1日目夜から15日朝まで1000mg/m ² CDDP: 1日目に80mg/m ² を2時間かけて静脈内投与
主要評価項目	有効性: OS	有効性: OS
実施地域	日本を含む24カ国(122施設)	日本を含む17カ国(93施設)
被験者数	584例(本薬併用群: 294例, 化学療法群: 290例)	774例(本薬群: 387例, プラセボ群: 387例)

胃癌の生存率は病期が上がるにつれて著明に低下し、特に、進行胃癌（病期 IV）及び手術後の再発又は転移性胃癌の予後は不良である。Global Cancer Statistics 2002（Parkin et.al 2013）によれば、胃癌患者全体の5年生存率は北米では21%、欧州では27%であるのに対して、日本では52%であり、日本では海外と比べて予後が良い。その背景として、日本では欧米に比べ、検診による早期発見が多く、手術成績も良好であることが考えられる。しかしながら、病期 IV の胃癌に限った場合の5年生存率は日

本人が 9%，米国が 3%との報告（Fuchs et.al 1995）があり，国内外を問わず予後不良である。

NCCN，胃癌治療ガイドラインともに病期ごとに推奨する治療法を規定している。病期 I～III の患者は主に外科的治療法が適応となるが，根治手術療法に関しては，国内では第 2 群リンパ節郭清（D2 郭清）が標準的に実施されるのに対して，欧米では合併症を危惧して D2 郭清はほとんど実施されていない（Bonenkamp et.al 1999, Cuschieri et al. 1999, Hartgrink et.al 2004）。一方，病期 IV と術後再発の胃癌の多くは外科的治療法が適応されず一次療法として化学療法が実施され，さらに病勢進行後に一次治療とは異なった作用機序を有する化学療法を用いて後治療が実施されるが，国内では後治療の頻度が高いのに対して，欧米では後治療の実施が低い。これらの手術療法や後治療の実施頻度の違いが国内では胃癌全体の良好な 5 年生存率になっている可能性がある。ただし，前述の通り，根治手術が適用されない進行・再発胃癌患者の 5 年生存率は国内外ともに低く，進行・再発胃癌と診断された時点を中心とした場合は，国内外で生存期間に大きな差はない。したがって，病期 IV の胃癌患者を対象とした化学療法の国際共同治験に関しては，診断や治療の差異が支障とはならないと考えられる。

対照薬

NCCN 胃癌ガイドラインでは手術の適応とならない転移性又は局所進行性胃癌の治療法として，5-FU 又はカペシタビンとオキサリプラチンの併用療法，5-FU とシスプラチン（FP 療法）とドセタキセルの併用療法，FP 療法とエピルビシンの併用療法，フッ化ピリミジン系抗癌剤又はシスプラチンとイリノテカンの併用療法，パクリタキセルをベースとした併用療法など，複数のレジメンが紹介されているが，世界標準的な化学療法は現在も確立していない。そのような状況下，フッ化ピリミジン系薬剤とプラチナ系薬剤との併用療法は，国内外で汎用されている治療レジメンの一つと考えられている。

トラスツズマブの国際共同治験の対照薬として 5-FU とシスプラチン（以下，CDDP）の併用投与（以下，FP レジメン）又はカペシタビンと CDDP の併用療法（以下，XP レジメン）を設定している。ToGA 試験の計画当時は，進行・再発の胃癌に対する化学療法の標準治療は国内外で確立しておらず，5-FU 単独を上回る延命効果が検証された治療法はなかったものの，奏効率や PFS において良好な成績が得られていた FP レジ

メンが、当該患者に対する化学療法として一般的に行われていた。また、ToGA 試験計画当時の国内の胃癌治療ガイドライン第2版では、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と CDDP を含む化学療法が有望であるとの記載があったこと、海外の第III相試験から XP レジメンは FP レジメンと同様の有効性が示されたことから、PMDA はフッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤と CDDP の併用療法は治癒切除不能な進行・再発の胃癌患者に対する初回化学療法として国内外で一般的に用いられる選択肢の1つであり、対照薬として設定されたことは理解できるとの判断であった。一方 AVAGAST 試験は ToGA 試験の実施中に開始したため、対象薬の設定は ToGA 試験と同様である。現時点においても世界標準的な化学療法は確立されていないが、国際共同治験の対照薬として、フッ化ピリミジン系薬剤（5-FU やカペシタビン）とプラチナ系薬剤（CDDP やオキサリプラチン）との併用療法が治療レジメンの一つと考えられている。

併用薬・併用療法

ToGA試験の化学療法はFPレジメン又はXPレジメンとされ、患者ごとにいずれかのレジメンを治験責任医師の裁量で選択可能とされていた。しかしながらFPレジメンの5-FUの用法・用量（800mg/m²/日を5日間持続静脈投与）が国内承認内容の範囲外のため、日本人患者は全てXPレジメンが投与された。FPとXPレジメンの有効性は同様と示唆されているものの、5-FUが静脈投与、カペシタビンが経口投与であることを考えると、嚥下障害などの摂食が困難な患者では5-FUが投与される可能性が高くなり、その結果XPとFPの有効性や安全性に違いが生じ得る可能性は否定できないが、ToGA試験では約87%がXPレジメンと多くがXPレジメンを選択したため、その影響は少ないと思われる。このように併用療法を治験責任医師の裁量で選択可能とする場合は、選択される割合など及ぼす影響を事前に検討する必要があること、実施地域によっては当該レジメンが未承認のため選択が困難な場合等、実施地域の選択に影響する可能性があることに留意する。

評価項目

ToGA 試験の主要評価項目は全生存期間（OS）とし、副次的評価項目を無増悪生存期間（PFS）、無増悪期間（time to progression）、全奏効率、奏効期間とした。通常、抗悪性腫瘍の検証試験では OS 又は PFS が主要評価項目に用いられることが多い。特

に胃癌のような標準療法がまだ明確でない場合では通常、主要評価項目に OS を用いることが多い。ToGA 試験や AVAGAST 試験も OS を主要評価項目としているため適切であると考えられた。副次的評価項目では PFS をはじめ RECIST に基づく評価がなされているため地域間で同一の評価が可能である。

人口統計学的特性

Performance Status (PS) , 疾患の進行程度 (局所進行性/転移性) , 内臓転移の有無, 胃 (原発) 切除の有無等は胃癌に限らず一般の抗悪性腫瘍の共変量と考えられる。ToGA 試験では疾患の進行度, 原発部位 (胃/胃食道接合部) , 腫瘍の測定可能性, ECOG PS (0 - 1/2) , 併用する化学療法 (FP 療法/XP 療法) を, AVAGAST 試験では, 疾患の進行度, 併用する化学療法及び地域 (Asia Pacific/Europe/Pan-America) を割付因子として設定していた。一般に, 割付因子を含むこれらの共変量に対して Cox 回帰分析を行い, 主要解析の頑健性を検討することが多い。しかしながら, 共変量の分布に地域間で偏りがあった場合は, 各地域の OS の評価が難しくなる可能性があるため注意が必要である。なお, 胃癌の発生頻度には男女差があるが, 有効性には大きな差はない。また, 疾患の重症度については病期が考えられるが, 上述の通り, 薬物治療の対象となる進行・再発胃癌では国内外問わず予後不良であるため, 重症度の違いが有効性の評価に大きな影響を与えることはないと考えられる。

安全性に関して, 心臓障害はトラスツズマブの特徴的な有害事象として知られている。乳癌患者で報告されているリスク因子 (JCO 2007) は高脂血症の既往歴有り, 高血圧の既往歴有り, BMI25 以上及び女性である。性別を除くこれらの因子は一般的な心臓障害のリスク因子ではあるが, これらの因子において国内外の被験者集団に偏りがあった場合は, 心臓障害の発現率に影響する可能性はある。

薬物動態/薬力学

トラスツズマブはこれまで転移性乳癌及び乳癌における術後補助化学療法の承認申請において, 薬物動態の線形性, 有効性及び安全性に関する薬力学的曲線, 治療量域, 体内での安定性と代謝, 生物学的利用率, 蛋白結合率, 薬物間・薬物-食事及び薬物-疾病間の相互作用, 作用の全身性, 不適切な使用の可能性を検討した結果, 民族的要因

を受けにくい薬剤であることが示唆されている。そのため、進行・再発胃癌のトラスツズマブの PK データはなかったものの、ToGA 試験の PK データを利用して、化学療法併用時のトラスツズマブの PK が検討された。その結果、日本人と外国人との民族差及び性差は認められなかったものの、進行・再発胃癌のトラスツズマブのクリアランスは転移性乳癌と比較して高く、薬物動態パラメータは低値を示す傾向が認められた。胃癌患者の CL が高値を示した原因及び PK の差異の要因は現時点では明らかになっていない。また、血清中トラスツズマブ濃度のトラフ値が低値を示した集団で OS が短かった傾向が示唆されたが、このことがトラフ値の低下に伴いトラスツズマブの有効性が低かったことによるものか、あるいは ECOG PS、胃切除実施の有無、アルブミン値等の患者背景因子の偏りによるものか、その要因は不明である。しかしながら血清中薬物濃度が低い患者において、トラスツズマブの有効性が低い可能性は否定できないと PMDA は指摘している。

その他

有効性の地域間差

ToGA 試験全体の結果は、OS の中央値は化学療法群 11.1 カ月、本薬併用群 13.8 カ月、ハザード比 (HR) は 0.74 (P 値 : 0.0046, Log-rank 検定) であり、本薬群の化学療法群に対する優越性が検証された。一方、日本人患者における有効性について以下のような審査報告書に記載がある。

国内の症例数については試験全体と一貫性が得られる確率により評価され、目標イベント数を 70、症例数を 89 例以上と設定された。国内症例に関して、割付因子については両群間で偏りは少なかったが、割付因子以外の患者背景には両群間で 10%程度異なる因子が認められた。国内集団における OS の中央値は化学療法群 17.7 カ月、本薬併用群 15.9 カ月であり HR は 1.00 (95%CI : 0.59 - 1.69) であった。しかし、ToGA 試験全体の解析に対して計画されたものと同じの共変量 (PS, 内臓転移の有無, 胃切除の有無等) で調整した国内集団の OS の HR は 0.68 (0.36 - 1.27) と推定された。さらに、後治療については国内集団で 80%、海外集団で 30%と実施率に差異はあったものの、国内外ともに本薬併用群と化学療法群では実施率は同様であり、本薬の有効性に対する影響は小さいと考えられる。以上より、ToGA 試験全体で示された本薬の有効性は、日本人患者においても適応可能であるとの申請者の説明に対して、PMDA は ToGA 試

験の国内集団における OS の調整 HR は全体集団と同様の傾向は認められており、日本人患者に対しても、本薬の有効性は期待できると考えるということであった。

一方、AVAGAST 試験全体の結果は、OS の中央値はプラセボ群 10.1 カ月、本薬群 12.1 カ月、HR は 0.87 (P 値 : 0.100, Log-rank 検定) であり、本薬群の化学療法群に対する優越性が検証されなかった。論文中では、Asia, Europe, Pan-America の部分集団結果の記載がある。部分集団の結果のためあくまでも探索的解析であるものの、Asia の MST は Europe, Pan-America よりも長く、特に Placebo 群 (すなわち XP 療法又は FP 療法) の中央値が長かった。HR は Asia, Europe, Pan-America の順に小さくなり、Asia で治療効果が小さい傾向であった。これらの結果は HR の点推定値の大きさに違いがあるものの Asia で治療効果が小さい傾向は ToGA 試験と同様であった (Bang YJ et.al 2009)。

ToGA 試験と AVAGAST 試験は対照薬や評価項目は類似しているが、最大の違いは患者集団を HER2 陽性に限定しているかそうでないかである。そのため治療効果の大きさが異なるのは当然であるが、日本を含むアジアでは欧米よりも治療効果が小さい結果であったことは興味深いことである。この原因が外科的治療法及び術前・術後補助化学療法の違いや後治療の頻度による違いによるものかは現時点では不明である。もしこの原因が単なるばらつきによるものなのか、人種差や医療環境によるものかが分かれば、今後の国際共同試験はアジアとアジア以外で実施する必要もあると考えられる。

表 2. AVAGAST 試験の地域別解析

Region	N	Median (month)		HR	95%CI
		Bevacizumab	Placebo		
Asia	376	13.9	12.1	0.97	0.75 – 1.25
Europe	249	11.1	8.6	0.85	0.63 – 1.14
Pan-America	149	11.5	6.8	0.63	0.43 – 0.94

表 3. ToGA 試験の地域別解析

Region	N	HR	95%CI
Asia	319	0.82	0.61 – 1.11
Europe	190	0.63	0.44 – 0.89
Central or South America	52	0.44	0.21 – 0.90
Other	23	1.22	0.48 – 3.08

参考文献

医薬品医療機器総合機構 (2008). トラスツズマブ (販売名 ハーセプチン注射用 60, 同 150) 審査報告書

医薬品医療機器総合機構 (2011). トラスツズマブ (販売名 ハーセプチン注射用 60, 同 150) 審査報告書

National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in Oncology, Gastric Cancer V.2. 2010

胃癌治療ガイドライン 医師用. 日本胃癌学会／編 第3版 (2010年10月改訂)

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. (2005). Global Cancer Statistics 2002. *CA Cancer J Clin*, 55: 74-108

Fuchs CS, Mayer RJ. (1995). Medical Progress: Gastric Carcinoma. *N Engl J Med*, 333(1): 32-41

Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ. (1999). Extended lymph-node dissection for gastric cancer. *N Engl J Med*, 340(12): 908-14

Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, et al. (1999). Patient survival after D₁ and D₂ resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. *Br J Cancer*, 79(9-10): 1522-30

Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Sougun I, et al. (2004). Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*, 22(11): 2069-77

Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR et al. (2011). Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol*, 29(30): 3968-76

Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. ToGA Trial Investigators (2010). Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet*, 376:687-9