

## 非弁膜性心房細動

薬剤名	ダビガトラン	アピキサバン	エドキサバン
国際共同試験	RE-LY試験(第Ⅲ相)	ARISTOTLE試験(第Ⅲ相)	ENGAGE試験(第Ⅲ相)
参加地域	日米欧を含む44カ国	日米欧を含む40カ国	日米欧を含む46カ国
議論された要因*1	<b>内因性</b> 性別 年齢 体重 腎機能障害の程度	<b>内因性</b> 年齢 体重 腎機能障害の程度 薬物動態/薬力学	<b>内因性</b> 性別 体重 腎機能障害(クレアチニン クリアランス)の程度 薬物動態/薬力学
	<b>外因性</b> 疾病の定義と診断 医療習慣と治療法 (70歳以上の目標PT-INR値) 評価項目 服薬遵守の程度	<b>外因性</b> 疾病の定義と診断 医療習慣と治療法 (70歳以上の目標PT-INR値) 食生活習慣 対照群 評価項目	<b>外因性</b> 疾病の定義と診断 医療習慣と治療法 70歳以上の目標PT-INR値と治療域内時間(TTR) P-糖蛋白阻害薬併用 ビタミンK拮抗薬による治療歴 脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往 うっ血性心不全の合併
集団間で分布に差異があると指摘された要因*2	<b>目標PT-INR値</b> ・日本人集団での出血事象の発現頻度がワルファリン群と同等もしくはわずかに上まわった理由として、70歳以上のPT-INR目標値に国内外差があることが否定できないとされた。	<b>目標PT-INR値</b> ・PT-INR値の集計結果から、本試験では実臨床より高めにコントロールされていた可能性があると指摘されている ・(有効性、安全性の評価に際しては)70歳以上の目標値に国内外差があることに留意すべきとの指摘がある。	<b>目標PT-INR値</b> <b>性別</b> <b>体重</b> <b>クレアチニンクリアランス</b> <b>用量調整を必要とした被験者の割合</b> <b>PT-INRが2.0~3.0にあった期間</b> <b>ベラパミル又はキニジン併用例の割合</b> <b>ビタミンK拮抗薬による治療歴のある被験者の割合</b> <b>脳卒中又は一過性脳虚血発作の既往を有する被験者の割合</b> <b>うっ血性心不全を合併した被験者の割合</b>
		<b>薬物動態</b> ・5mg投与時の薬物濃度が日本人で高い	
特定された影響要因*3	<b>有効性</b>	<b>目標PT-INR値(対照薬ワルファリンのみ)</b>	<b>目標PT-INR値(対照薬ワルファリンのみ)</b>
	<b>安全性</b>	<b>高齢(70歳以上)</b> <b>低体重(50kg未満)</b> <b>腎機能障害(中等度)</b> <b>P-糖蛋白阻害薬併用</b> <b>消化管出血の既往</b> <b>抗血栓薬併用</b> <b>目標PT-INR値(対照薬ワルファリンのみ)</b>  ・いずれも出血事象の増加が示唆されており、低体重、抗血栓薬併用患者、目標PT-INR値を除き用量調整(減量)の対象となっている。	<b>高齢(80歳以上)</b> <b>低体重(60kg以下)</b> <b>腎機能障害(血清クレアチニン1.5mg/dL以上)</b> <b>抗血小板薬併用</b> <b>目標PT-INR値(対照薬ワルファリンのみ)</b>  ・いずれも出血事象の増加が示唆されており、抗血小板薬併用、目標PT-INR値を除く、2つ以上に該当する場合は用量調節(減量)の対象となっている。
<b>国際共同試験を実施する際の留意点</b>	<p>・出血のリスク因子の影響を開発の早期から検討して用量調整の必要性や併用薬の制限等を明確にしておくとともに、これらのリスク因子の分布が地域や民族で異なる場合は、その分布の違いを考慮して結果を評価する。</p> <p>・ワルファリンを対照薬にした場合、目標PT-INR値の分布が異なるとう有効性、安全性の結果に差異が生じる可能性が指摘されているため、被験者へのベネフィットリスクを考慮した上で可能な限り目標PT-INR値に地域や施設間差が生じないように配慮した方がよい。</p>		

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

## 2型糖尿病

薬剤名	エキセナチド(注射剤:GLP-1受容体作動薬)	リキシセナチド(注射剤:GLP-1受容体作動薬)	アログリプチン(経口糖尿薬:DPP-4阻害薬)
国際共同治験	GWCK試験(第III相) 国際共同治験	PDY6797(第II相) EFC6015(第III相) 国際共同治験	CCT-001(国内第II相) SYR-322-003(海外第II相) SYR-322-010(海外第III相) ブリッジング試験
参加地域	日本、インド、韓国、台湾、中国	第II相:ドイツ、オランダ、オーストラリア、南アフリカ 第III相:米国、ドイツ、ブルガリア、チェコ、オランダ、ルーマニア、ロシア、韓国、台湾、タイ、インド、イスラエル、トルコ、エジプト、チュニジア	国内第II相:日本 海外第II相:不明 海外第III相:米国、メキシコ、中南米、西ヨーロッパ、オーストラリア、ニュージーランド
議論された要因*1	<b>内因性</b> 2型糖尿病の病態 GLP-1 年齢 BMI 体重 腎機能 HbA1c(ベースライン値) 抗エキセナチド抗体価  <b>外因性</b> 診断基準 治療法 併用薬 前治療	<b>内因性</b> 年齢 性別 体重 腎機能 薬物動態/薬力学 GLP-1 抗リキシセナチド抗体価  <b>外因性</b> 2型糖尿病の疾患定義 診断基準 病態 薬効評価 治療目標 治療法 併用薬の用量及び種類 食事習慣	<b>内因性</b> 年齢 BMI 2型糖尿病の成因と病態 腎機能障害の程度 薬物動態/薬力学  <b>外因性</b> 診断 治療目標 食事栄養素の比率 HbA1cの測定法 安全性の評価方法 規制方法/GCP 臨床試験の実施方法 エンドポイント
集団間で分布に差異があると指摘された要因*2	年齢 腎機能 有害事象の評価方法 併用薬(メトホルミン)の用量	性別 体重 年齢 併用薬(SU剤及びメトホルミンの併用割合) 併用薬(メトホルミン)の用量	2型糖尿病の成因 BMI 食事栄養素の比率 治療(欧米ではメトホルミンが第一選択薬で国内よりも高用量)
特定された影響要因*3	<b>有効性</b> 高エキセナチド抗体価 ・血中濃度の低下による有効性の減弱	なし	なし
	<b>安全性</b> SU剤併用 ・低血糖リスク上昇  高エキセナチド抗体価 ・注射部位反応等の有害事象増加	基礎インスリン併用/SU剤併用 ・症候性低血糖症のリスク上昇 (なお、日本人集団で胃腸障害の発現率が高い傾向が認められたものの、その原因は明らかになっておらず、臨床的にも問題とはされていない。)	なし
国際共同治験を実施する際の留意点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本の「経口血糖降下薬の臨床評価方法に関するガイドライン」では、実臨床で併用が想定される全ての被併用薬群との組み合わせによる非盲検併用療法長期投与試験を実施することが推奨されているため、国内開発されることが多いと考えられる。</li> <li>・欧米ではメトホルミン、アジアではSU剤が汎用されており、薬物療法に違いがあることから、欧米とアジアの両地域で国際共同治験を実施する場合は、既存薬の無効例を対象にする場合や既存薬との併用投与を検討する場合には薬物療法の違いを考慮して実施地域や試験デザインを検討する必要がある。</li> <li>・SU剤など他の血糖降下薬の併用で低血糖のリスクが上昇する可能性があるため、併用例が含まれる場合の安全性の評価は地域や民族間での併用薬の分布の違いを考慮する必要がある。</li> <li>・食事や体格の違いが有効性、安全性に影響を及ぼす可能性は明らかになっていない</li> </ul>		

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

## インスリン療法が適応となる糖尿病(1型糖尿病を除く)

<b>薬剤名</b>	インスリン デグルデク(遺伝子組換え)	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)
<b>国際共同治験</b>	第Ⅲ相(NN1250-3586)(2型糖尿病)	第Ⅲ相(NN1250-3597)(2型糖尿病)
<b>参加地域</b>	日本, 韓国, マレーシア, 台湾, タイ, 香港	日本, 韓国, マレーシア, 台湾, 香港
<b>議論された要因*1</b>	<b>内因性</b> 2型糖尿病の成因と病態 年齢 性別 体重 BMI 糖尿病罹病期間 HbA1c(ベースライン) 空腹時血糖値 薬物動態/薬力学 抗インスリン抗体価  <b>外因性</b> 糖尿病の診断基準 経口血糖降下薬の種類(スクリーニング) SU剤の有無(スクリーニング) 併用されているメトホルミンの用量	<b>内因性</b> 性別 年齢 体重 BMI 糖尿病罹病期間 HbA1c(ベースライン) 空腹時血糖値(ベースライン) 薬物動態/薬力学 抗体産生  <b>外因性</b> 糖尿病の診断基準 メトホルミン併用有無 前治療のインスリンの種類
<b>集団間で分布に差異があると指摘された要因*2</b>	年齢 性別 空腹時血糖値(ベースライン) 経口血糖降下薬の種類(スクリーニング) SU剤の有無(スクリーニング) 併用されているメトホルミンの用量(日本人集団には750 mg/日を超えるメトホルミンとの併用例がない)	年齢 性別 空腹時血糖値(ベースライン) メトホルミンの併用割合
<b>特定された影響要因*3</b>	有効性 なし 安全性 なし	なし なし
<b>国際共同治験を実施する際の留意点</b>	・2型糖尿病の病態にはインスリン分泌の障害及びインスリン抵抗性の増大が大きく関与しており, アジア人2型糖尿病患者ではコーカシアン2型糖尿病患者と比較してインスリン分泌障害の程度が大きく, インスリン抵抗性の程度が小さいと考えられている。地域(民族)間で病態に違いがあることを考慮して実施地域や試験デザインを検討する必要がある。 ・欧米ではメトホルミン、アジアではSU剤が汎用されており、薬物療法に違いがあることから、欧米とアジアの両地域で国際共同治験を実施する場合は、既存薬の無効例を対象にする場合や既存薬との併用投与を検討する場合には薬物療法の違いを考慮して実施地域や試験デザインを検討する必要がある。	

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

## 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)

<b>薬剤名</b>	グリコピロニウム	ホルモテロール
<b>国際共同治験</b>	A2304試験 (国際共同治験)	D5122C00001試験 (国際共同治験)
<b>参加地域</b>	カナダ, アルゼンチン, オーストラリア, インド, 日本, 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, ルーマニア, ロシア, ウクライナ
<b>議論された要因*1</b>	<p><b>内因性</b>            年齢            性別            喫煙量 (pack year)            体重            罹病期間 (年)            重症度            血漿中暴露量            腎機能障害の程度</p> <p><b>外因性</b>            疾病の定義と診断            治療法            前治療</p>	<p><b>内因性</b>            年齢            性別            人種 (日本人vs白人)            喫煙量 (pack year)            罹病期間 (年)            ベースラインFEV1, FVC, FEV1可逆性</p> <p><b>外因性</b>            疾病の定義と診断            治療法            前治療</p>
<b>集団間で分布に差異があると指摘された要因*2</b>	<p>年齢            体重 (BMI)            重症度            罹病期間            喫煙歴            前治療薬            薬物動態</p> <p>・日本人集団は「65歳以上の高齢者が多い, 体重が低い, BMIが小さい, 重症又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」及び血漿中暴露量が高い傾向がみられた。</p>	<p>年齢            喫煙量            罹病期間            FEV1可逆性            前治療薬</p> <p>・日本人集団は, 外国人集団と比較して高齢者が多い, 喫煙量 (pack year)が多い, 罹病年数が短い, FEV1可逆性が高い, 主なCOPDの前治療薬が異なる等の傾向がみられた。</p>
<b>特定された影響要因*3</b>	<p><b>有効性</b> なし</p> <p><b>安全性</b> CCVリスク因子 (高脂血症, 高血圧症, 糖尿病などの既往歴, BMI(&gt;30kg/m<sup>2</sup>), 年齢(65歳以上), 喫煙)の数が3以上            高齢者(特に低体重でかつ腎クリアランス低下患者)</p>	<p>なし</p> <p>既往歴の有無            合併症の有無</p>
<b>国際共同治験を実施する際の留意点</b>	<p>・年齢, 体重, 重症度, 喫煙歴など有効性や安全性に影響する可能性のある要因の分布に地域間差があることが指摘されていることから, これらの要因による有効性や安全性への影響, 及び地域や人種間での各要因の分布の違いについては事前に検討しておくべきと考えられる。</p> <p>・日本では重症患者はより少ないことから, 重症患者を対象とする国際共同治験に日本が参画する際には, 登録前の患者数の予測, 集積期間中の登録状況の分析ならびに試験の遅延を回避する対策などを, 事前に考慮すべきである。</p> <p>・LABA及びLAMA特有のクラスエフェクトに関連する有害事象の潜在的リスクを同クラスの他の承認薬と比較できるように情報を十分収集しておくべきである。</p>	

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

## 喘息 (Asthma)

薬剤名	ビランテロール/フルチカゾン (ICS/LABA配合剤)
国際共同治験	第III相 (HZA106827試験) 第III相 (HZA106829試験) 第III相 (HZA106837試験)
参加地域	HZA106827試験: 日本, 米国, ドイツ, ポーランド, ルーマニア, ウクライナ HZA106829試験: 日本, 米国, ドイツ, ポーランド, ルーマニア, ロシア HZA106837試験: 日本, 米国, ドイツ, ポーランド, ルーマニア, ロシア, ウクライナ, アルゼンチン, メキシコ, フィリピン, オーストラリア
議論された要因*1	<b>内因性</b> 年齢 身長 体重 罹病期間 (年) 重症度 (ベースライン時のFEV <sub>1</sub> 予測値及び予測値に対する割合, FEV <sub>1</sub> 可逆性, 気道可逆性, 試験開始前12ヶ月以内の増悪回数, 前治療) 血漿中暴露量 (人種間: 東アジア人 vs 白人) 腎機能障害の程度 肝機能障害の程度
集団間で分布に差異があると指摘された要因*2	<b>身長</b> <b>体重</b> <b>罹病期間</b> <b>ベースライン時のFEV<sub>1</sub>値</b> <b>ベースライン時のFEV<sub>1</sub>可逆性の絶対値</b>  ・日本人集団で「身長が低い, 体重が軽い, 罹病期間が長い, ベースライン時のFEV <sub>1</sub> 値が低い, スクリーニング時のFEV <sub>1</sub> 可逆性の絶対値が低い」傾向がみられた。
特定された影響要因*3	<b>ベースライン時の気道可逆性, FEV<sub>1</sub>値</b> ・FEV <sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量への影響が示唆されている)  <b>ベースライン時のFEV<sub>1</sub>の可逆性の程度</b> ・投与12週後のFEV <sub>1</sub> トラフ値への影響が示唆されている。)
	<b>有効性</b>
	<b>安全性</b>
国際共同治験を実施する際の留意点	<b>年齢</b> ・65歳以上で有害事象の増加が示唆されている  ・体重, 罹病期間, 年齢 (65歳以上), 重症度等の有効性や安全性に影響する可能性のある要因の分布に地域間差があることが指摘されていることから, これらの要因による有効性や安全性への影響を事前に検討し, 影響が大きい場合は対象患者を限定したり, 解析モデルに共変量として含める等の配慮が必要である。  ・人種間 (特に東アジア人 vs 白人) で薬物動態 (特にCL/F, C <sub>max</sub> ) の分布に違いがあることが指摘されていることから, 薬物動態に差がある場合は, その差が有効性, 安全性に与える影響を事前に検討し, 適切な実施地域を選択すべきである。  ・重症喘息患者では肺炎のリスク発現が高まる傾向があり, その要因は患者の喫煙頻度, 前治療によるコントロール不良に伴う重症喘息が起因していると示唆されている。特に長期にわたり重度の喘息増悪を評価する試験では, これらの要因を考慮して慎重に被験者を登録し, 該当患者に対しては徹底した安全性上のモニタリングを実施すべきである。  ・吸入ステロイド薬 (ICS) に関連する肺炎などの有害事象あるいはβ <sub>2</sub> 刺激薬に関連する心血管系・喘息関連死に係る有害事象の発現状況およびリスク因子について, 情報を十分収集しておべきである。

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間 (主として日本人集団と日本人以外の集団) の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

## 双極性障害

<b>薬剤名</b>	オランザピン(双極 I 型障害の大うつ病)	アリピプラゾール(双極 I 型障害の躁病)
<b>国際共同治験</b>	第III相 (F1D-MC-HGMP 試験)	第III相 (031--003 試験)
<b>参加地域</b>	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
<b>議論された要因*1</b>	<p><b>内因性</b> 性別 体重 罹病期間 現在のエピソード期間 発症年齢 精神病性の有無 メランコリー型 急速交代型 薬物動態/薬力学 遺伝子多型</p> <p><b>外因性</b> 疾病の定義と診断 治療法 前治療薬 併用薬 診断と評価項目の評価者間のばらつきを最小化する対策</p>	<p><b>内因性</b> 性別 体重 罹病期間 エピソード躁病又は混合性 現在のエピソード期間 発症年齢 急速交代型 精神病症状の有無 YMRS 合計点ベースライン 薬物動態/薬力学 遺伝子多型</p> <p><b>外因性</b> 疾病の定義と診断 治療法 前治療薬 併用薬 入院/外来 診断と評価項目の評価者間のばらつきを最小化する対策</p>
<b>集団間で分布に差異があると指摘された要因*2</b>	<p>ベンゾジアゼピン系抗不安薬/睡眠薬の併用有無 体重 発症年齢 メランコリー型の特徴の有無</p>	<p>精神症状の有無 罹病期間 入院外来</p>
<b>特定された影響要因*3</b>	<p><b>有効性</b> 体重 現在のエピソード期間 前治療薬及び急速交代型の有無 ・プラセボとの差が小さくなった因子</p> <p><b>安全性</b> なし ・原因は不明であるが中国では有害事象の発現率が低かった。</p>	<p><b>入院外来</b> ・プラセボとの差が小さくなった因子</p> <p>なし</p>
<b>国際共同治験を実施する際の留意点</b>	<p>・診断と評価項目(症状評価尺度)における評価者間のばらつきを最小化する対策(事前の評価者トレーニング等)が必要である。</p> <p>・治療法の地域の違いの影響を最小化する対策が必要である。</p> <p>・日本及び米国では, 対照薬はプラセボとが基本と考えられるが, EMAにおいてはプラセボ及び実薬の3-armの試験が求められているため, 欧州を含めた国際共同治験では適切な実対照薬を選択する必要がある。</p> <p>・体重, 前治療の有無, エピソード期間, 病態, 入院/外来 などが有効性に影響する可能性があるため, これらの影響を確認して適切に評価する必要がある。</p>	

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

## 統合失調症

薬剤名	パリペリドンパルミチン酸エステル
国際共同治験	第Ⅲ相(JPN-4試験)
参加地域	日本, 韓国, 台湾
議論された要因*1	<p><b>内因性</b>            年齢            性別            BMI            発症年齢            罹病期間            病型            ベースライン時のPANSS総スコア            薬物動態            遺伝子多型</p> <p><b>外因性</b>            疾病の定義と診断            有効性の評価項目と評価方法            治療法            前治療薬の種類(非定型のみ, 定型のみ, 非定型及び定型抗精神病薬の併用, リスペリドン又はパリペリドンの有無)            併用薬(抗不安薬の有無, 睡眠薬の有無)            投与部位</p>
集団間で分布に差異があると指摘された要因*2	なし
特定された影響要因*3	<p><b>有効性</b> なし            ・リスペリドン又はパリペリドンによる前治療の有無について機構は有効性評価に与えた影響は否定できないと考えているが, 申請者側は前治療の有無の影響は小さいと主張している。</p> <p><b>安全性</b> なし</p>
国際共同治験を実施する際の留意点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・診断と評価項目(症状評価尺度)における評価者間のばらつきを最小化する対策(事前の評価者トレーニング等)が必要である。</li> <li>・治療法の地域の違いの影響を最小化する対策が必要である。特に前治療薬及び併用薬が有効性に影響を及ぼす可能性があるため, 実施地域間で薬物治療に違いがないことを確認しておくべきである。</li> </ul>

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

# リウマチ

<b>薬剤名</b>	トファシチニブクエン酸
<b>国際共同治験</b>	A392104試験(第III相)/ブリッジング試験A3921040試験
<b>参加地域</b>	日本を含む15カ国
<b>議論された要因*1</b>	<p><b>内因性</b>  性別  年齢  人種  体重  肝機能  腎機能  代謝酵素(CYP3A4, CYP2C19)  CRP値  圧痛/疼痛関節数</p> <p><b>外因性</b>  食事  併用薬(MTX以外の関節リウマチ治療薬)  MTXの用量</p>
<b>集団間で分布に差異があると指摘された要因*2</b>	<p>圧痛/疼痛関節数  ・日本人集団で低い</p> <p>MTXの用量  ・承認用量の違いから日本人集団で低い</p> <p>CRP値  ・日本人集団は高い</p>
<b>特定された影響要因*3</b>	<p><b>有効性</b></p> <p>代謝酵素  ・CYP3A4阻害剤/誘導剤, 及びCYP3A4阻害剤かつCYP2C19阻害剤の併用は, 臨床効果が減少又は減弱する可能性がある</p> <p>年齢, 体重及びクレアチニンクリアランス  ・薬物動態に影響</p> <hr/> <p><b>安全性</b></p> <p>併用薬  体重  年齢  ・関節リウマチ患者は, 免疫抑制作用を有する抗リウマチ薬やステロイド等が長期に投与され, 免疫機能が低下している患者が多く, 低体重, 高年齢などの要因が安全性に影響を及ぼす。</p>
<b>国際共同治験を実施する際の留意点</b>	<p>・類薬も含め, 日本人集団でACRの改善率が高い傾向があるが, その原因が特定されていないことから, 有効性の評価には注意が必要である。</p> <p>・アジア人で感染症及び間質性肺炎の発現率の違いが報告されているため, 被験者の安全性に配慮するとともに安全性の評価に際しては併用している他のリウマチ薬との関連性も考慮する必要がある。</p>

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因



## インフルエンザ

薬剤名	ペラミビル	ラニナミビル	ファビピラビル
国際共同治験	○15T0631試験	MARVEL試験(第Ⅲ相)	312試験(第Ⅲ相)
参加地域	日本、韓国、台湾	日本、台湾、香港、韓国	日本、台湾、韓国
議論された要因*1	<b>内因性</b> 性別 合併症の有無  <b>外因性</b> 喫煙の有無 投与前のインフルエンザ症状スコア 前治療薬の有無 国(地域) インフルエンザ症状消失の判断基準 インフルエンザ亜型 ウィルスの耐性化	<b>内因性</b> 開始時インフルエンザ総症状スコア 性別  <b>外因性</b> インフルエンザワクチンの接種有無 インフルエンザ症状消失の判断基準 インフルエンザ型・亜型 ウィルスの耐性化	<b>内因性</b> 性別 年齢 体重 AO活性  <b>外因性</b> 併用薬 喫煙 飲酒 評価項目 インフルエンザ型・亜型
集団間で分布に差異があると指摘された要因*2	インフルエンザ亜型	開始時インフルエンザ総症状スコア 性別 インフルエンザワクチンの接種有無  (香港と韓国は被験者数が少ないため検討から除外されており、上記は日本と台湾間で差異が認められた要因である。)	インフルエンザ型・亜型
特定された影響要因*3	有効性 インフルエンザ亜型  安全性 なし	開始時インフルエンザ総症状スコア 性別 インフルエンザワクチンの接種有無 インフルエンザ型・亜型  なし	インフルエンザ型・亜型  なし
国際共同治験を実施する際の留意点	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内の患者数が多く被験者を集積しやすいこと、季節性の疾患であることなどから近隣のアジア諸国との国際共同治験が実施可能だが、流行するインフルエンザの型が違えば薬剤の有効性が異なるので、あらかじめインフルエンザの型の違いを考慮した解析計画を立てておく必要がある。</li> <li>・インフルエンザの型と同様に治療開始時の症状スコア(重症度)やワクチンの接種有無でも治療効果に差が出る可能性があるため、これらの要因に群間でばらつきが生じないように割付方法やこれらの要因を考慮した解析方法を用いるべきである。特に日本と比較して、近隣のアジア諸国では治療へのアクセスのしやすさや治療に対する考え方が異なるため、重症度等の被験者背景に地域間差が生じる可能性があることに留意すべきである。</li> <li>・症状スコアが被験者の主観的な評価になること、外来患者を対象とした場合は体温の測定も自宅等の医療機関外になることから、被験者が適切なタイミングで自らの症状の評価や体温測定をするように事前の説明やトレーニングが必要である。</li> </ul>		

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

## 結腸・直腸癌

薬剤名	パニツムマブ(遺伝子組換え)	レゴラフェニブ水和物
国際共同試験	20050181試験(第Ⅲ相)	14387試験(第Ⅲ相)
参加地域	日本を含む24ヵ国	日本を含む15ヵ国
議論された要因*1	<b>内因性</b> EGFRの発現状況 KRAS遺伝子の有無 KRAS遺伝子の変異 人種 体重・肥満度 抗パニツムマブ抗体	<b>内因性</b> 代謝酵素(CYP3A4) KRAS遺伝子の有無 人種 性別 年齢 体重
	<b>外因性</b> 有効性の主要評価項目 併用療法 前治療(1次・2次・3次治療)	<b>外因性</b> 対照薬 標準治療 有効性の評価項目 前治療歴 他の抗悪性腫瘍剤との併用投与
集団間で分布に差異があると指摘された要因*2	<b>体重</b> ・日本人では外国人と比べCmin, Cmax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。	<b>曝露量</b> ・欧米人と比較して曝露量が低い傾向が認められ、その要因は特定されていないが、有効性に差の差異はないと判断された。
特定された影響要因*3	<b>体重</b> ・体重と曝露量の関連性を不明としながらも、体重に起因する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された。 <b>KRAS遺伝子変異</b> ・遺伝子変異の場合は有用性が認められなかった。 <b>併用治療</b> ・L-OHP又はCPT-11と、ベパシズマブとの併用療法はPFSの有意な短縮及び有害事象の増加が認められた。	<b>食事</b> ・薬物動態が食事の影響を受けるため、食後投与とされた。
有効性		
安全性	<b>EGFR遺伝子</b> ・低マグネシウム血症、角膜・結膜に対する影響、呼吸器障害、間質性肺疾患といった有害事象が、パニツムマブの作用機序に関連すると考えられる。	<b>食事</b> ・同上 なお、日本人集団において発現率が高かった有害事象が議論されているが、影響要因は特定されていない。
国際共同試験を実施する際の留意点	・化学療法、放射線治療による治療方針が国や地域で異なるため、必要に応じて治験前、および治験中の治療方針を治験実施計画書に規定するなどの配慮をすべきである。 ・特定の遺伝子の有無や変異により、有効性及び安全性に違いが認められる可能性があるため留意が必要である。 ・特定の遺伝子の有無により対象集団を限定しない場合は、必要に応じて遺伝子変異の発現率の人種差を考慮して評価すべきである。対象集団を限定する場合は、発現率の違いにより、被験者のエントリーに影響が出る可能性があるため、注意が必要である。	

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因

## 胃癌

<b>薬剤名</b>	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
<b>国際共同治験</b>	ToGA試験
<b>参加地域</b>	日欧を含む24カ国
<b>議論された要因*1</b>	<b>内因性</b> 生別 年齢 体重/BMI 薬物動態 人種 高脂血症の既往 高血圧の既往  <b>外因性</b> 疾病の定義と診断 医療習慣と治療法(外科的治療法, 術前・術後補助化学療法, 後治療) 評価項目
<b>集団間で分布に差異があると指摘された要因*2</b>	<b>疾病の定義と診断</b> ・国内外の医療環境について, 外科的治療法及び術前・術後補助化学療法は国内外で一部相違が認められる。  <b>医療習慣と治療法</b> ・後治療は国内で約80%, 海外で約30%と実施率に差異がある。
<b>特定された影響要因*3</b>	なし ・国内外の医療環境について一部相違が認められるものの, ToGA試験の対象である手術不能な進行・再発胃癌の5年生存率は国内外とも低く, 再発前に行われた治療法の違いが生存期間の延長に影響を及ぼす可能性は低い。  ・後治療の実施率に差異があるものの, 国内外ともトラスツズマブ併用群と化学療法群では実施率は同様であり, 有効性に対する影響は小さいと考える。
<b>安全性</b>	<b>性別(女性)</b> <b>BMI(25以上)</b> <b>高脂血症の既往</b> <b>高血圧の既往</b> ・心臓障害の発現率が高かった因子は性別を除くと一般的な心臓障害のリスク因子と考えられており, 乳癌患者におけるリスク因子と同様な傾向である。
<b>国際共同治験実施上の留意点</b>	・有効性への影響因子として, 内因性に違いはない。  ・外因性の疾病の定義と診断及び医療習慣と治療法に一部違いは見られたものの, 生存期間延長効果に影響を及ぼす可能性は低いと考えられるため, 国際共同治験の参加は可能である。  ・しかし, ToGA試験やAVAGAST試験の結果より, アジア地域で生存期間の中央値が他の地域よりも長いことやプラセボに対する治療効果が小さい傾向が認められた。

\*1 審査報告書で議論されている民族的要因

\*2 審査報告書で集団間(主として日本人集団と日本人以外の集団)の分布が異なることが指摘されている民族的要因

\*3 審査報告書で被験薬剤あるいは対照薬剤の有効性/安全性の評価に影響を及ぼす可能性が高いと判断されている民族的要因