

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

2020年4月

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 臨床評価部会

〔2019年度〕

## 目次

はじめに	- 4 -
1. 調査方法	- 5 -
2. 2019年度国際共同治験詳細調査	- 11 -
2.1. オビヌツズマブ(遺伝子組換え)	- 11 -
2.2. オラパリブ	- 16 -
2.3. デュルバルマブ(遺伝子組み換え)	- 20 -
2.4. ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)	- 24 -
2.5. ニボルマブ(遺伝子組換え)	- 27 -
2.6. イピリムマブ(遺伝子組換え)	- 33 -
2.7. アベマシクリブ	- 34 -
2.8. ギルテリチニブフマル酸塩	- 38 -
2.9. ダモクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)	- 41 -
2.10. ビベグロン	- 44 -
2.11. ロルラチニブ	- 48 -
2.12. ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	- 51 -
2.13. エンコラフェニブ	- 60 -
2.14. ダコミチニブ水和物	- 65 -
2.15. ビニメチニブ	- 68 -
2.16. ラコサミド	- 69 -
2.17. ロモソズマブ(遺伝子組換え)	- 74 -
2.18. アパルタミド	- 80 -
2.19. タファミジスメグルミン	- 84 -
2.20. ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物	- 88 -
2.21. デュピルマブ(遺伝子組換え)	- 91 -
2.22. トシリズマブ(遺伝子組換え)	- 94 -
2.23. フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩	- 96 -
2.24. ペフィシチニブ臭化水素酸塩	- 99 -
2.25. リサンキズマブ(遺伝子組換え)	- 103 -
2.26. pH4処理酸性人免疫グロブリン	- 106 -
2.27. pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)	- 109 -
2.28. エヌトレクチニブ	- 112 -
2.29. グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物	- 115 -
2.30. パチシランナトリウム	- 120 -
2.31. ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物	- 124 -
2.32. ブロナンセリン	- 129 -
2.33. ラブリズマブ(遺伝子組換え)	- 133 -

2.34.ロミプロスチム(遺伝子組換え).....	- 136 -
3. 調査対象品目の臨床データパッケージの分析.....	- 138 -

## はじめに

医薬品開発のグローバル化の進展に伴い、国際共同治験データを活用する国内申請は着実に増加してきており、国内外の開発戦略や臨床データパッケージが多様化してきている。そうした中、2018年6月に「国際共同治験の計画及びデザインに関する一般原則(ICH E17 ガイドライン)」が新たに通知され、今後ますます国際共同治験のあり方が重要になってくると予想される。

本検討チームは、2010年に「開発期間の短縮に向けてのグローバル開発戦略の分析」を課題とする継続課題検討チームとして発足して以来、国際共同治験及びブリッジングコンセプトを活用した国内承認品目の臨床データパッケージを調査し、その結果を日本製薬工業協会(以下、JPMA)ホームページ(<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/shouninhinmoku.html>)で継続的に提供してきた。本調査開始当時、海外治験データを国内申請に用いるには、ブリッジングコンセプトに基づく臨床データパッケージの構築が主流であり、国際共同治験の実施事例はまだ少数だった。しかしながら、調査開始後は急速に、日本を含む国際共同治験で臨床データパッケージを構築した承認品目が増加しており、国際共同治験の開発相や規模、試験デザインも多岐にわたっている。

このような背景から、本検討チームでは2013年度より国際共同治験を用いた承認品目の臨床データパッケージに着目し、臨床データパッケージ概略図や国際共同治験実施の経緯、日本人と外国人の国内外薬物動態の比較、内因性・外因性民族的要因、全集団及び日本人集団の一貫性評価など国際共同治験で重要と考えられる項目について、審査報告書及び申請資料概要(以下、CTD)を根拠資料として調査してきた。更に、2016年度からは上述の項目に加え、審査時の議論(審査報告書)の中で、「本来であればこのようにすべき」等の機構見解が明確に読み取れ、臨床データパッケージに関連し、かつ他剤・他領域に参考にできる事例を、「その他、注目される機構見解」としてまとめている。

今年度は、日本を含む国際共同治験を用いて2018年7月から2019年6月までに承認された品目を調査した。また、最近の傾向を把握するため、同様の条件で調査対象品目を抽出し、年度間の比較が可能な過去4年間について、品目の特徴や臨床データパッケージの構成(国際共同治験の症例数、試験の構成)を分析した。

## 1. 調査方法

本調査・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日本を含む国際共同治験が含まれる品目を対象とし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、機構)が公開している承認情報に基づき調査した。

なお、臨床データパッケージ図中の試験名は、原則としてCTDで使用している名称を用いたが、スペースの関係で簡略化しているものもある。そのため、機構が公開している承認情報とは試験番号をもって結び付けられたい。

調査対象は、本検討チームにより作成・更新した承認取得品目データベースを基に特定した。このデータベースは、年 4 回更新し、最新版を JPMA ホームページで一般公開している (<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/shouninhinmoku.html>)。

### <調査対象>

承認取得品目データベースから以下の条件で抽出し、34 品目(表 1)を対象とした<sup>1</sup>。なお、承認時期順に記載した。

- 区分: 審議
- 承認日: 2018 年 7 月 1 日から 2019 年 6 月 30 日まで
- 国際共同治験: 実施

表 1 詳細調査実施品目一覧

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分 <sup>※1</sup>	審査部	特記 事項 <sup>※2</sup>	承認取得者
1	オビヌズマブ(遺伝子組換え) (ガザイバ点滴静注 1000 mg)	CD20 陽性の濾胞性リンパ腫	新有効	第五部	-	中外製薬
2	オラパリブ (リムバーザ錠 100 mg, 同錠 150 mg)	白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌 における維持療法 <u>がん化学療法歴のある BRCA 遺伝子変異 陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発 乳癌</u> (下線部追加)	新効能	第五部	希少	アストラゼネカ
3	デュルバルマブ(遺伝子組換え) (イミフィンジ点滴静注 120 mg, 同点滴静注 500 mg)	切除不能な局所進行の非小細胞肺癌にお ける根治的放射線療法後の維持療法	新有効	第五部	-	アストラゼネカ
4	ノナコグ ベータ ペゴル(遺 伝子組換え) (レフィキシア静注用 500, 同 静注用 1000, 同静注用 2000)	血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血 傾向の抑制	新有効	ワクチン 等審査 部	-	ノボノルディ スクファーマ

<sup>1</sup> 本調査では、申請製剤ごとに CTD が作成されている等の理由で、承認取得品目データベースでは複数件として扱った品目[ニボルマブ(遺伝子組換え), ラコサミド]でも、審査報告書が同じものについては、1 件として扱った。

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分※1	審査部	特記 事項※2	承認取得者
5	ニボルマブ(遺伝子組換え) (オプジーボ点滴静注 20 mg, 同点滴静注 100 mg, 同点滴 静注 240 mg)	根治切除不能な悪性黒色腫 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ 腫 再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌 がん化学療法後に増悪した治療切除不能 な進行・再発の胃癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な進 行・再発の悪性胸膜中皮腫 (下線部追加, 取消線部削除)	新効能 新用量 剤形追加	第五部	希少 優先	小野薬品工 業
6	イピリムマブ(遺伝子組換え) (ヤーボイ点滴静注液 50 mg)	根治切除不能な悪性黒色腫 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (下線部追加)	新効能 新用量	第五部	優先	ブリistol・マ イヤーズスク イブ
7	アベマシクリブ (ページニオ錠 50 mg, 同錠 100 mg, 同錠 150 mg)	ホルモン受容体陽性かつ HER2 陰性の手 術不能又は再発乳癌	新有効	第五部	-	日本イーライ リリー
8	ギルテリチニブフマル酸塩 (ゾスパタ錠 40 mg)	再発又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 の急性骨髄性白血病	新有効	第五部	先駆け 希少	アステラス製 薬
9	ダモクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) (ジビ静注用 250, 同静注用 500, 同静注用 1000, 同静注 用 2000, 同静注用 3000)	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	ワクチン 等審査 部	-	バイエル薬 品
10	ビベグロン (ベオーバ錠 50 mg)	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	第二部	-	杏林製薬
11	ロルラチニブ (ローブレナ錠 25 mg, 同錠 100 mg)	ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又 は不耐容の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不 能な進行・再発の非小細胞肺癌	新有効	第五部	条付	ファイザー
12	ペムブロリズマブ(遺伝子組換 え) (キイトルーダ点滴静注 20 mg, 同点滴静注 100 mg)	根治切除不能な悪性黒色腫 PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小 細胞肺癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ 腫 がん化学療法後に増悪した根治切除不能 な尿路上皮癌 がん化学療法後に増悪した進行・再発の 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療 が困難な場合に限る) (下線部追加, 取消線部削除)	新効能 新用量	第五部	希少 条付 優先	MSD
13	エンコラフェニブ (ビラフトビカプセル 50 mg)	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な 悪性黒色腫	新有効	第五部	希少	小野薬品工 業
14	ダコミチニブ水和物 (ビジンプロ錠 15 mg, 同錠 45 mg)	<i>EGFR</i> 遺伝子変異陽性の手術不能又は再 発非小細胞肺癌	新有効	第五部	優先	ファイザー

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分※1	審査部	特記 事項※2	承認取得者
15	ビニメチニブ (メクトビ錠 15 mg)	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫	新有効	第五部	希少	小野薬品工業
16	ラコサミド (ビムパットドライシロップ 10%, 同錠 50 mg, 同錠 100 mg, 同点滴静注 200 mg)	ビムパットドライシロップ 10%, 同錠 50 mg, 同錠 100 mg てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む) (変更なし) 同点滴静注 200 mg 一時的に経口投与ができない患者における, 下記の治療に対するラコサミド経口製剤の代替療法 てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)	新投与 新用量 剤形追加	第三部	-	ユーシービー ジャパン
17	ロモソズマブ(遺伝子組換え) (イベニティ皮下注 105 mg シリンジ)	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	新有効	第一部	-	アステラス・ アムジェン・ バイオファーマ
18	アパルタミド (アーリーダ錠 60 mg)	遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌	新有効	第五部	-	ヤンセンファ ーマ
19	タファミジスメグルミン (ビンダケルカプセル 20 mg)	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制 <u>トランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型及び変異型)</u> (下線部追加)	新効能 新用量	第二部	希少 先駆け 先相	ファイザー
20	ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物 (フォシーガ錠 5 mg, 同錠 10 mg)	2 型糖尿病 <u>1 型糖尿病</u> (下線部追加)	新効能 新用量	第一部	-	アストラゼネ カ
21	デュピルマブ(遺伝子組換え) (デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ)	既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎 <u>気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)</u> (下線部追加)	新効能 新用量 その他	第四部	-	サノフィ
22	トシリズマブ(遺伝子組換え) (アクテムラ点滴静注用 80 mg, 同点滴静注用 200 mg, 同点滴静注用 400 mg)	○既存治療で効果不十分な下記疾患 関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む), 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎, 全身型若年性特発性関節炎 ○キャスルマン病に伴う諸症状及び検査所見(○反応性タンパク高値, フィブリノーゲン高値, 赤血球沈降速度亢進, ヘモグロビン低値, アルブミン低値, 全身倦怠感)の改善. ただし, リンパ節の摘除が適応とならない患者に限る. <u>○腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群</u> (下線部追加)	新効能 新用量	第四部	迅速	中外製薬

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分 <sup>※1</sup>	審査部	特記 事項 <sup>※2</sup>	承認取得者
23	フルチカゾンフランカルボン酸 エステル/ウメクリジニウム臭 化物/ビランテロールトリフェニ ル酢酸塩 (テリルジー100 エリプタ 14 吸 入用, 同 100 エリプタ 30 吸入 用)	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, 長 時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作 用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)	新配合	第四部	-	グラクソ・スミ スクライン
24	ペフィシチニブ臭化水素酸塩 (スマイラフ錠 50 mg, 同錠 100 mg)	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を含む)	新有効	第四部	-	アステラス製 薬
25	リサンキズマブ(遺伝子組換 え) (スキリージ皮下注 75 mg シリ ンジ 0.83 mL)	既存治療で効果不十分な下記疾患 尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症	新有効	第四部	-	アッヴィ
26	pH4 処理酸性人免疫グロブリン (ピリヴィジェン 10%点滴静注 5 g/50 mL, 同 10%点滴静注 10 g/100 mL, 同 10%点滴静注 20 g/200 mL)	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低 下の改善 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機 能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認 められた場合)	新有効	第三部	-	GSL ベーリン グ
27	pH4 処理酸性人免疫グロブリン (皮下注射) (ハイゼントラ 20%皮下注 1 g/5 mL, 同 20%皮下注 2 g/10 mL, 同 20%皮下注 4 g/20 mL)	無又は低ガンマグロブリン血症 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機 能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認 められた場合) (下線部今回追加)	新効能 新用量	第三部	-	GSL ベーリン グ
28	エヌトレクチニブ (ロズリートレクカプセル 100 mg, 同カプセル 200 mg)	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形 癌	新有効	第五部	先駆け 希少	中外製薬
29	グリコピロニウム臭化物/ホル モテロールフマル酸塩水和物 (ビベスピエアロスフィア 28 吸 入, 同エアロスフィア 120 吸 入)	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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場 合)	新有効 新配合	第四部	-	アストラゼネ カ
30	パチシランナトリウム (オンパットロ点滴静注 2 mg/mL)	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリ ニューロパチー	新有効	第三部	希少	Alnylam Japan
31	ブデソニド/グリコピロニウム 臭化物/ホルモテロールフマ ル酸塩水和物 (ピレーズトリエアロスフィア 56 吸入, 同エアロスフィア 120 吸 入)	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, 長 時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作 用性吸入 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)	新有効 新配合	第四部	-	アストラゼネ カ
32	ブロナンセリン (ロナセンテープ 20 mg, 同テ ープ 30 mg, 同テープ 40 mg)	統合失調症	新投与	第三部	-	大日本住友 製薬

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分※1	審査部	特記 事項※2	承認取得者
33	ラブリズマブ(遺伝子組換え) (ユルトミリス点滴静注 300 mg)	発作性夜間ヘモグロビン尿症	新有効	第一部	希少	アレクシオン ファーマ
34	ロミブロスチム(遺伝子組換え) (ロミプレート皮下注 250 µg 調 製用)	慢性特発性血小板減少性紫斑病 <u>既存治療で効果不十分な再生不良性貧血</u> (下線部追加)	新効能 新用量	第一部	-	協和キリン

※1 申請区分:新有効:新有効成分含有医薬品, 新配合:新医療用配合剤, 新投与:新投与経路医薬品, 新効能:新効能医薬品,  
新用量:新用量医薬品, 剤形追加:剤形追加に係わる医薬品, その他:その他の医薬品(再審査期間中のもの)

※2 特記事項:希少:希少疾病用医薬品, 優先:優先審査, 迅速:迅速審査, 先駆け:先駆け審査指定医薬品, 条付:条件付き早期承認  
制度, 先相:先駆け相談実施品目

### <調査内容>

対象品目について、審査報告書及びCTDに記載されている以下の項目をまとめた。

- 臨床データパッケージ概略図
  - ・ 臨床データパッケージの試験構成
  - ・ 評価資料の合計被験者数<sup>2</sup>
  - ・ 国際共同試験の合計被験者数<sup>2</sup>
  - ・ 臨床データパッケージ図
- 開発の経緯
- 日本人と外国人との薬物動態の比較
- 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
- その他、注目される機構見解

本調査・分析では、各試験の投与群の説明を簡略化するため、以下のルールに基づいて「+」,  
「/」,「→」の表記を用いた。

- ・ 一般名 A と B を併用投与 : A+B
- ・ 一般名 A と B の配合剤を投与 : A/B
- ・ 一般名 A を投与後, B を投与 : A→B

「臨床データパッケージ図」では、各試験の実施時期を調査し、開発相ごとに可能な限り時期順に  
配置した。ただし、実施時期が特定できない試験や、参考資料等の試験は、各相の一番下に配置し  
実施時期の記載は不問とした。なお、審査報告書及びCTD中で完了していない試験は「実施中」、  
実施時期の記載がない試験は「時期不明」、マスキングされている試験は「■」で表記した。

「その他、注目される機構見解」では、審査報告書の機構における審査の概略の中で、機構が申  
請者に対し「本来であればこのようにすべき」との見解が明確に読み取れ、その見解が臨床データパ  
ッケージに関連し、かつ他剤・他領域に適用可能な事例を抽出した。更に、抽出した事例の経緯を共  
に示した。なお、上記に該当する事例がなかった品目は「特筆すべき記載はなかった」と表記した。

<sup>2</sup> 複数試験に参加した被験者はダブルカウントして集計

注目される機構見解に該当した事例を以下にまとめた(表 2)。

表 2 注目される機構見解の事例一覧

一般名	審査報告書 記載場所	事例
オビヌツズマブ(遺伝子組換え)	7.R.2.2	海外第 III 相試験, 国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間を設定することが適切だった事例
オビヌツズマブ(遺伝子組換え)	7.R.5.4	導入療法では, 本薬を CHOP, CVP 又はベンダムスチンと併用する旨を用法・用量にて明確に記載することが適切であると判断された事例
オラパリブ	7.R.2.2	国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間を設定することが適切だった事例
オラパリブ	7.R.4.1	投与対象を効能・効果にて明確にすることがより適切であると判断された事例
デュルバルマブ(遺伝子組み換え)	7.R.5.1	投与期間については用法・用量において明確にする必要があると判断された事例
ニボルマブ(遺伝子組換え)	7.1.R.3.1	投与対象を効能・効果において明確にすることが適切であると判断された事例
ニボルマブ(遺伝子組換え)	7.2.R.1.2	国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間を設定することが適切だった事
ニボルマブ(遺伝子組換え)	7.4.R.1	投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断された事例
アベマシクリブ	7.R.2.2	国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間を設定することが適切だった事例
ギルテリチニブフマル酸塩	7.R.3.1	国際共同第 III 相試験について本薬の有効性は全生存期間の結果に基づき評価すべきだった事例
ビベグロン	7.R.6	本薬の効能・効果は既承認の過活動膀胱治療薬と同様に設定することが適切と判断された事例
ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	7.1.R.1.2	国際共同第 III 相試験の主要評価項目としては全生存期間を設定することが適切だった事例
ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	7.1.R.4.2	投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断された事例
ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	7.3.R.2.2	本薬の効能・効果を治験の対象に基づき設定することが適切であると判断された事例
エンコラフェニブ	7.R.2.2	国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間を設定することが適切だった事例
ダコミチニブ水和物	7.R.2.2	国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間を設定することが適切だった事例
アパルタミド	7.R.2.2	国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間を設定することが適切だった事例
アパルタミド	7.R.4	効能・効果を「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断された事例
タファミジスメグルミン	7.R.2	試験デザインが, 一般的には妥当とはいえないが実施可能性が考慮された事例
パチシランナトリウム	7.R.5.1	本剤の用法・用量は国際共同第 III 相試験と同様とすることが適切であると判断された事例
プロナンセリン	7.R.7.2	受容体占有率の成績に基づく用量設定は必ずしも頑健なものではないが, 国際共同第 III 相試験の結果, 申請者の用量設定が可能とされた事例

## 2. 2019 年度国際共同治験詳細調査

### 2.1. オビヌツズマブ(遺伝子組換え)

(CD20 陽性の濾胞性リンパ腫)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

#### 2.1.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 2 試験、国内治験 2 試験、参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 4 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1962 例(日本人 177 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1401 例で、日本人は 129 例(9.2%)だった。

#### 外国人データ

#### 日本人データ

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	海外第 I 相試験: 2 試験 (BO21000, YP25623) 海外第 I/II 相試験 (BO20999) 【2007 年 9 月～2013 年 11 月】 ・実施国: ドイツ, フランス ・対象: <第 I 相パート> CD20 陽性悪性固形癌患者, 白血病 (B-CLL, NHL 等) 患者, <第 II 相パート> 再発・治療抵抗性の iNHL (FL 等) 及び aNHL (MCL, DLBCL) 患者 ・症例数: 134 例 (第 I 相パート: 34 例, 第 II 相パート: 100 例) ・投与群: <第 I 相パート> 初回本薬 50 mg から最大 1600 mg まで BID→2 回目以降本薬 100 mg から最大 2000 mg まで BID (最長サイクル 8) <第 II 相パート> 低用量群; 本薬 400 mg, 高用量群; 第 1 サイクルは第 1, 8 日目に本薬 1600 mg, 第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 800 mg (最長サイクル 8)	国内第 I 相試験 (JO21900) 【2008 年 ■ 月～2011 年 ■ 月】 ・対象: 再発又は難治性の CD20 陽性 B-NHL 患者 ・症例数: 12 例 ・投与群: コホート 1; 初回本薬 200 mg, 2 回目以降 400 mg, コホート 2; 初回本薬 400 mg, 2 回目以降 800 mg, コホート 3; 初回本薬 800 mg, 2 回目以降 1200 mg, コホート 4; 初回本薬 1200 mg, 2 回目以降 2000 mg
	海外第 I/II 相試験: 1 試験 (BO21003)	
第 II 相試験	海外第 II 相試験 (GAO4915g) 【2011 年 8 月～実施中】 ・実施国: 米国 ・対象: 未治療の CD20 陽性 DLBCL 患者 ・症例数: 100 例 ・投与群: 1 サイクルを 21 日間とし, CHOP との併用で (第 1～6 サイクル), 第 1 サイクルは第 1, 8 及び 15 日目, 第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1000 mg を静脈内投与 (最長サイクル 8) ・主要評価: 改変版 Revised RC に基づく治験責任医師判定による ORR 及び CR	国内第 II 相試験 (JO29737) 【2015 年 ■ 月～2016 年 ■ 月】 ・対象: 未治療の CD20 陽性 B-NHL 患者 ・症例数: 36 例 ・投与群: 1 サイクルを 21 日間とし, CHOP との併用で (第 1～6 サイクル), 第 1 サイクルは第 1, 8 及び 15 日目, 第 2 サイクル以降は第 1 日目に本薬 1000 mg を静脈内投与 (最長サイクル 8)

海外第Ⅲ相試験(GAO4753g/GADOLIN)  
 【2010年4月～実施中】  
 ・実施国:14カ国  
 ・対象:リツキシマブ抵抗性のCD20陽性低悪性度B-NHL患者 ・症例数:413例  
 ・投与群:  
 <導入療法期>本薬群;1サイクルを28日間とし、ベンダムスチンとの併用で第1サイクルは第1, 8及び15日目, 第2サイクル以降は第1日目に本薬1000mgを静脈内投与, ベンダムスチン群;第1及び2日目にベンダムスチン120mg/m<sup>2</sup>を投与(最長サイクル6)  
 <維持療法期>本薬群;本薬1000mgを2カ月間隔で単独静脈内投与, ベンダムスチン群;無治療(最長2年間)  
 ・主要評価:改変版 Revised RCに基づく中央判定によるPFS

**国際共同第Ⅲ相試験(BO21223/GALLIUM)【2011年7月～実施中】**  
 ・実施国:日本を含む18カ国 ・対象:未治療のCD20陽性低悪性度B-NHL患者  
 ・症例数:1401例(日本人129例)  
 ・投与群:  
 <導入療法期[1サイクルを21日間(CHOP又はCVP併用時)又は28日間(ベンダムスチン併用時)とし, CHOP, CVP又はベンダムスチンとの併用で本薬又はリツキシマブを静脈内投与]>本薬群;第1サイクルは第1, 8及び15日目, 第2サイクル以降は第1日目に本薬1000mg, リツキシマブ群;各サイクルの第1日目にリツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>(CHOP又はCVP併用時は最長サイクル8, ベンダムスチン併用時は最長サイクル6)  
 <維持療法期(2カ月間隔で本薬又はリツキシマブを単独静脈内投与)>本薬群;本薬1000mg, リツキシマブ群;リツキシマブ375mg/m<sup>2</sup>(最長2年間)  
 ・主要評価:FL患者の改変版 Revised RCに基づく治験責任医師判定によるPFS

国際共同第Ⅲ相試験(BO21005)

用語・略語一覧

B-CLL: B細胞性慢性リンパ性白血病, NHL: 非ホジキンリンパ腫, iNHL: 低悪性度非ホジキンリンパ腫, FL: 濾胞性リンパ腫, aNHL: 中高悪性度非ホジキンリンパ腫, MCL: マントル細胞リンパ腫, DLBCL: びまん性大細胞型 B細胞リンパ腫, BID: 1日2回, B-NHL: B細胞性非ホジキンリンパ腫, CHOP: シクロホスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン及びプレドニゾン, Revised RC: 改訂版非ホジキンリンパ腫の効果判定基準の標準化国際ワークショップレポート, ORR: 全奏効率, CR: 完全奏効, PFS: 無増悪生存期間, CVP: シクロホスファミド, ビンクリスチン及びプレドニゾン

2.1.2. 開発の経緯

オビヌツズマブ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, ヒトCD20に対する免疫グロブリン(Ig)G1サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり, B-NHL細胞の細胞膜上に発現するCD20に結合し, B-NHL細胞に対して抗体依存性細胞傷害(ADCC)及び抗体依存性細胞貪食(ADCP)活性を誘導すること等により, 腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本薬は, 主に造血器腫瘍を対象に臨床開発が進められており, 米国及び欧州では未治療の慢性リンパ球性白血病(CLL)に対する治療薬として承認を取得している。

海外において, 再発又は難治性のCD20陽性のB-NHL患者を対象とした第I/II相試験(BO20999試験)が2007年9月から実施された。その後, リツキシマブ抵抗性のCD20陽性の低悪性度B-NHL患者を対象とした海外第Ⅲ相試験(GADOLIN試験)及び未治療のCD20陽性の低悪性度B-NHL

患者を対象とした国際共同第 III 相試験(GALLIUM 試験)が、それぞれ 2010 年 4 月及び 2011 年 7 月から実施された。米国及び欧州では、GADOLIN 試験を主要な試験成績として、いずれも 2015 年 8 月に本薬のリツキシマブ抵抗性の FL に関する申請が行われ、米国では 2016 年 2 月に、欧州では 2016 年 6 月に承認された。また、米国及び欧州では、GALLIUM 試験を主要な試験成績として、2017 年 6 月及び 2016 年 10 月に未治療の進行期 FL に関する申請が行われ、米国では 2017 年 11 月に、欧州では 2017 年 9 月に承認された。

国内においては、再発又は難治性の CD20 陽性の B-NHL 患者を対象とした第 I 相試験(JO21900 試験)が 2008 年から実施された。また、上記の GALLIUM 試験への患者登録が 2011 年から開始された。

なお、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験は iNHL 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を評価した試験であるが、①最新の WHO 分類では、iNHL や aNHL といった悪性度に基づく分類ではなく、病理組織型に基づく分類が一般的となってきたこと、②GALLIUM 試験では有効性及び安全性の主たる評価は FL 患者を対象に行われたこと、③GADOLIN 試験にランダム化された iNHL 患者のうち、FL 患者が 81.1%と大部分を占めており、それ以外の iNHL の組織型の患者数は限られていることの 3 点から、本申請の効能・効果は FL に限定することとした。

#### 2.1.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、JO21900 試験及び BO20999 試験で得られた本薬単独投与時の  $AUC_{last}$  を比較した結果、両試験間で本薬の  $AUC_{last}$  は概ね同程度だったこと等から、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えたと説明した。

#### 2.1.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

#### 2.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、未治療の FL 患者を有効性の解析対象とした GALLIUM 試験において、主要評価項目とされた改変版 Revised RC に基づく PFS について、リツキシマブと CHOP, CVP 又はベンダムスチンの併用群に対する本薬と CHOP, CVP 又はベンダムスチンの併用群の優越性が検証され、日本人集団において全集団と一貫した結果が得られたことから、FL 患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

また、GALLIUM 試験に組み入れられた日本人症例数が限られていること等から、GALLIUM 試験の結果を基に安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難であると判断した。

#### 2.1.6. その他、注目される機構見解

- 1) 海外第 III 相試験, 国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間(以下, OS)を設定することが適切だった事例

(経緯)

低悪性度 B-NHL の主な治療目的から PFS の延長は、臨床的に意義があると考えられることから、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の主要評価項目として PFS を設定した理由について、以下のように説明した。

低悪性度 B-NHL の主な治療目的は、病勢進行の遅延である。PFS の延長は、病勢進行の遅延だけではなく、次治療までの期間の延長も期待され、臨床的に意義があると考えられることから、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

低悪性度 B-NHL に対する治療目的は延命であると考えことから、当該患者に対する本薬の有効性を評価する上では、OS を主要評価項目として設定することが適切だったと考える。しかしながら、PFS に関する上記の申請者の説明は一定の理解は可能であることから、本薬の有効性については、主要評価項目と設定された改変版 Revised RC に基づく PFS の結果を中心に評価し、OS の結果についても確認することとした。

2) 導入療法では、本薬を CHOP, CVP 又はベンダムスチンと併用する旨を用法・用量にて明確に記載することが適切であると判断された事例

(経緯)

申請用法・用量では、導入療法として本薬単独投与、並びに CHOP, CVP 及びベンダムスチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与が可能となるように設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、GALLIUM 試験及び GADOLIN 試験では、導入療法として本薬単独投与は設定されておらず、本薬と CHOP, CVP 又はベンダムスチンとの併用投与が設定されていた一方で、申請用法・用量では、導入療法として本薬単独投与、並びに CHOP, CVP 及びベンダムスチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与が可能となるように設定されていたことから、当該設定根拠について説明を求めた。

申請者は、BO21003 試験の第 II 相部分における部分集団解析の結果、申請用法・用量と本薬の用法・用量が異なるものの、リツキシマブ単独投与と比べて本薬単独投与で良好な有効性の結果が得られたことから、導入療法における本薬単独投与は許容可能と考えた。また、BO21000 試験の結果、本薬とフルダラビンリン酸エステル及びシクロホスファミド(以下、FC)との併用投与と本薬と CHOP との併用投与の奏効率は同程度であり、かつ本薬と FC との併用投与は忍容可能だったことから、本薬と CHOP, CVP 及びベンダムスチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与について、リツキシマブと併用可能な抗悪性腫瘍剤に関しては許容可能と考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

導入療法として本薬を単独投与した際、並びに本薬と CHOP, CVP 及びベンダムスチン以外の抗

悪性腫瘍剤を併用した際の臨床的有用性を検証した臨床試験成績は得られていないことから、現時点において、導入療法として本薬の単独投与、並びに本薬と CHOP, CVP 及びベンダムスチン以外の抗悪性腫瘍剤との併用投与は推奨されないと考える。したがって、導入療法では本薬を CHOP, CVP 又はベンダムスチンと併用する旨を用法・用量において明確に記載することが適切であると判断した。

## 2.2. オラパリブ

(がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌)

申請区分: (4)新効能医薬品

### 2.2.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、国内治験 1 試験、海外治験 12 試験で構成されていた。評価資料(国際共同治験)の合計被験者数は 302 例で、日本人は 24 例(7.9%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	安全性忍容性確認試験: 1 試験(D0810C00002) 臨床薬理試験: 8 試験(D0810C00024, D0816C00004, D0816C00005, D0816C00006, D0816C00007, D0816C00008, D081CC00001, D081BC00002)	進行固形癌患者を対象とした第 I 相試験(D081BC00001)
第 II 相試験	有効性確認試験: 3 試験(D0810C00008, D0810C00020, D0810C00042)	
第 III 相試験・長期投与試験	国際共同第 III 相試験(D0816C00002)【2013 年 8 月～実施中】 <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 16 カ国</li> <li>・対象: <i>BRCA</i> 変異を有する白金製剤感受性の高悪性度漿液性又は類内膜進行卵巣癌患者</li> <li>・症例数: 295 例(日本人 14 例)</li> <li>・投与群: 本薬 300 mg BID, プラセボ BID</li> <li>・投与期間: 変更した RECIST ガイドライン(第 1.1 版)に基づく画像診断による客観的病勢進行と治験担当医師により判定されるまで、又は治験担当医師によって治療ベネフィットがあると判断され、その他の中止基準に抵触しない限り、治験薬の投与を継続</li> <li>・主要評価: 変更した RECIST ガイドライン(第 1.1 版)に従った治験担当医師の評価に基づく PFS</li> </ul>	
	国際共同第 III 相無作為化二重盲検試験[D0819C00003(OlympiAD)]【2014 年 3 月～実施中】 <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 19 の国又は地域</li> <li>・対象: 生殖細胞系 <i>BRCA1/2</i> 変異を有する転移性乳癌患者</li> <li>・症例数: 302 例(日本人 24 例)</li> <li>・投与群: 本薬群: 300 mg BID, 化学療法群: 医師選択の化学療法(カペシタビン, ピノレルビン, エリブリンのいずれかを投与。用法・用量は実施国の添付文書で規定された用法・用量に基づく)</li> <li>・投与期間: 画像診断により RECIST ガイドラインに基づく客観的病勢進行と治験担当医師により判定されるまで、又は許容できない毒性が認められるまで、その他の中止基準に抵触するまで</li> <li>・主要評価: RECIST ガイドライン(第 1.1 版)に基づき BICR を実施したデータから求めた PFS</li> </ul>	

#### 用語・略語一覧

*BRCA*: 乳癌感受性遺伝子, BID: 1 日 2 回, RECIST: 固形がんにおける効果判定規準, PFS: 無増悪生存期間, BICR: 盲検下独立中央評価

## 2.2.2. 開発の経緯

オラパリブ(以下、本薬)は、経口投与が可能なヒトポリアデノシン 5' ニリン酸(ADP)リボースポリメラーゼ(PARP)の強力な阻害剤(PARP-1, PARP-2, 及び PARP-3 阻害剤)であり、DNA 修復機構が破綻した細胞を標的とし、正常細胞には作用せずに腫瘍細胞を選択的に死滅させる薬剤である。

乳癌に対する本薬の臨床開発として、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)陽性かつヒト上皮成長因子受容体 2(HER2)陰性であり、化学療法歴を有する手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第 III 相試験(OlympiAD 試験)が 2014 年 3 月から実施された。米国では、OlympiAD 試験を主要な試験成績として、2017 年 8 月に本薬の *BRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌に関する申請が行われ、2018 年 1 月に承認された。

なお、2018 年 2 月時点において、本薬は、*BRCA* 遺伝子変異陽性の乳癌に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

国内においては、OlympiAD 試験への患者の組入れが 2014 年 4 月から開始された。今般、OlympiAD 試験を主要な試験成績として、乳癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

## 2.2.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

## 2.2.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

## 2.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について、機構は、日本人集団の PFS の解析結果について、全集団と同様の結果が得られたと判断した。

安全性について、申請者は、本薬の安全性の国内外差について、OlympiAD 試験の本薬群の成績を基に、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった旨を説明した。

機構は、日本人の乳癌患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は Grade 2 以下であり、日本人患者において特に注意を要する有害事象は認められないと判断した。

## 2.2.6. その他、注目される機構見解

- 1) 国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間(以下、OS)を設定することが適切だった事例

(経緯)

手術不能又は再発乳癌患者において、PFS を延長することは、臨床的意義があると考えられるこ

とから、主要評価項目として PFS を設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、OlympiAD 試験における主要評価項目として BICR 判定による PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明した。

手術不能又は再発乳癌患者において、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられることから、主要評価項目として PFS を設定したことは適切だったと考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、有効性評価にあたっては、OS を主要評価項目とすることが適切だったと考える。しかしながら、手術不能又は再発乳癌患者において、PFS が延長することには効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考え、PFS の結果に加えて OS の結果も含めて、本薬の有効性評価を総合的に行う必要があると判断した。

## 2) 投与対象を効能・効果にて明確にすることがより適切であると判断された事例

(経緯)

申請時には、「臨床成績」の項に OlympiAD 試験の対象患者に関する詳細な情報を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、HER2 陽性患者における有効性・安全性は確立していない旨及び適応患者の選択について注意喚起し、効能・効果では本薬の投与対象を明確に記載しなかった。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、手術不能又は再発乳癌における本薬の臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明した。

OlympiAD 試験の結果、生殖細胞系列の *BRCA* 遺伝子変異(病的変異又は病的変異疑い)陽性かつ HER2 陰性であり、化学療法歴(アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤)を有する手術不能又は再発乳癌患者に対して本薬の臨床的有用性が示されたことから、本薬は OlympiAD 試験の対象患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

以上より、添付文書の臨床成績の項に OlympiAD 試験の対象患者に関する詳細な情報(アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤の治療歴を有する患者だったこと等)を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「*BRCA* 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発乳癌」と設定した。

- ・ HER2 陽性の患者における有効性及び安全性は確立していない。
  - ・ 本薬の術前・術後療法における有効性及び安全性は確立していない。
  - ・ 術前・術後療法又は転移乳癌に対する治療として化学療法を施行後の患者を対象とすること。
- 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者

の選択を行うこと。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、OlympiAD 試験の対象患者は、化学療法歴のある患者であることから、本薬の投与対象ががん化学療法歴のある患者である旨に関しては少なくとも効能・効果において明確にする必要があると判断した。

また、国内において乳癌に係る適応でこれまでに承認された抗悪性腫瘍剤の効能・効果では投与対象が「HER2 陰性」である場合であっても「HER2 陰性」は明記されていなかった。しかしながら、OlympiAD 試験の対象患者は HER2 陰性の患者であり、また、国内外の診療ガイドラインでは、乳癌の治療体系が、HER2 が陽性か陰性かによって明確に区別され、HER2 の発現状況別の治療体系が医療現場において広く受け入れられていること等を考慮すると、本薬の投与対象が HER2 陰性の患者であることについても本薬の効能・効果において明確にすることがより適切であると判断し、効能・効果を「がん化学療法歴のある *BRCA* 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌」とした。また、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ 本薬の手術の補助療法としての有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 本薬の投与を行う場合には、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤及びタキサン系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある患者を対象とすること。

## 2.3. デュルバルマブ(遺伝子組み換え)

(切除不能な局所進行の非小細胞肺癌における根治的化学放射線療法後の維持療法)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.3.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験、参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料(国際共同治験)の合計被験者数は 919 例で、日本人は 280 例(30.5%)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	<b>国際共同第 I 相試験 (D4190C00002)【2013 年 9 月～実施中】</b> ・実施国: 日本, 韓国, 台湾 <用量漸増期> ・対象: 進行固形癌患者 ・症例数: 22 例(日本人 22 例) ・投与群: 本薬 1, 3, 10 mg/kg Q2W, 15 mg/kg Q3W, 20 mg/kg Q4W <用量拡大期> ・対象: 白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法歴のある治癒切除不能な胆道癌, 食道癌又は頭頸部扁平上皮癌患者 [単独療法] ・症例数: 116 例(日本人 109 例) ・投与群: 本薬 10 mg/kg Q2W IV [併用療法] ・症例数: 72 例(日本人 37 例) ・投与群: 本薬 20 mg/kg+トレメリムマブ 1 g/kg Q4W IV 併用療法は初めの 16 週間(最大 4 回)実施し, その後は本薬を単独投与
第 II 相試験	海外第 I/II 相試験(NSCLC コホート)(CD-ON-MED14736-1108)【2012 年 8 月～実施中】 ・実施国: 9 カ国 ・対象: 切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 国際共同第 II 相試験 [D4191C00003(ATLANTIC)]【2014 年 2 月～実施中】 ・実施国: 日本を含む 18 カ国 ・対象: 白金系抗悪性腫瘍剤を含む 2 つ以上の化学療法歴のある切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ・投与群: 本薬 10 mg/kg Q2W IV ・投与期間: 進行又はその他の中止基準に該当するまで(最長 12 カ月間, 12 カ月間の投与終了後に進行となった場合は最長 12 カ月間再投与可)
第 III 相試験	<b>国際共同第 III 相試験 [D4191C00001(PACIFIC)]【2014 年 5 月～実施中】</b> ・実施国: 日本を含む 26 カ国 ・対象: 白金製剤を用いた根治的同時化学放射線療法後に進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者 ・症例数: 709 例(日本人 112 例) ・投与群: 本薬 10 mg/kg 又はプラセボ Q2W IV ・投与期間: 最長 12 カ月間(進行又は中止基準に該当するまで) ・主要評価: OS 及び PFS
用語・略語一覧 Q2W: 2 週に 1 回, Q3W: 3 週に 1 回, Q4W: 4 週に 1 回, IV: 静脈内, NSCLC: 非小細胞肺癌, OS: 全生存期間, PFS: 無増悪生存期間	

### 2.3.2. 開発の経緯

デュルバルマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒトプログラム細胞死リガンド 1(以下、PD-L1)に対する免疫グロブリン(Ig)G1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 とプログラム細胞死-1(以下、PD-1)の結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

米国及び欧州では、PACIFIC 試験を主要な試験成績として、2017 年 8 月に本薬の NSCLC に関する申請が行われ、米国では 2018 年 2 月に承認され、欧州では審査中である。なお、2018 年 2 月時点において、本薬は、NSCLC に係る効能・効果にて米国のみで承認されている。

国内においては、第 I 相試験(02 試験)及び第 III 相試験(ATLANTIC 試験及び PACIFIC 試験)への患者の組入れが行われた。今般、PACIFIC 試験を主要な成績として、本薬の申請が行われた。

### 2.3.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、02 試験における日本人患者及び 1108 試験から得られた本薬の薬物動態データに基づき、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。

初回投与時の  $C_{max}$  及び  $AUC_{14days}$  は、外国人患者と比較して、日本人患者で低値を示す傾向が認められたことについて、下記の点を考慮し、両試験において得られた  $C_{max}$  及び  $AUC_{14days}$  を実投与量で補正し、日本人患者及び外国人患者における本薬の薬物動態を比較した。

- ・ PPK 解析において、本薬の CL に対する有意な共変量として体重が選択されたこと。
- ・ 本薬が体重換算用量で投与された日本人患者(02 試験)と外国人患者(1108 試験)における体重に差異があったこと。

その結果、日本人患者及び外国人患者の実投与量で補正した  $C_{max}$  及び  $AUC_{14days}$  は、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかった。

以上より、臨床試験に組み入れられた日本人患者と外国人患者の体重差を考慮すると、本薬の薬物動態に明確な国内外差はないと考えた。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 2.3.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

### 2.3.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、下記の理由等から、PACIFIC 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- ・ 主要評価項目の一つとされた PFS について、PFS の延長には一定の臨床的意義があるとの申請者の説明は理解可能であり、また、プラセボ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義がある効果の大きさが認められたこと。
- ・ もう一つの主要評価項目とされた OS について、プラセボ群と比較して本薬群で短縮される傾向は認められていないこと。
- ・ 日本人患者の部分集団解析結果について、全集団と同様の結果が得られたこと。

申請者は、安全性の国内外差について、以下のように説明した。

PACIFIC 試験において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、放射線性肺臓炎及び鼻咽頭炎だった。日本人患者で発現率が 2%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、放射線性肺臓炎だった。日本人患者で発現率が 2%以上高かった重篤な有害事象は、放射線性肺臓炎だった。日本人患者で発現率が 2%以上高かった休薬に至った有害事象は、放射線性肺臓炎、肺臓炎、肺感染、気胸及び甲状腺機能亢進症だった。日本人患者で発現率が 2%以上高かった死亡に至った有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりだった。

日本人の NSCLC 患者に対する本薬の投与例数は限られており厳密な比較は困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で Grade 3 以上や重篤な有害事象も含めて発現率が高かった放射線性肺臓炎については、国内外での当該発現状況の差異の原因を含め、更に検討を行うこととした。

申請者は、本薬投与による間質性肺炎(以下、ILD<sup>3</sup>)に関して、PACIFIC 試験における、ILD の発現状況の国内外差について、以下のように説明した。

外国人患者と比較して日本人患者で ILD の発現が高かった理由は不明である。しかしながら、下記の理由等を考慮すると、本薬投与による ILD の発現には注意が必要であるものの、日本人患者で特段問題となることはないと考えた。

- ・ PACIFIC 試験の日本人患者及び外国人患者における、プラセボ群と本薬群との間の ILD の発現率の差はそれぞれ 6.7%及び 5.3%であり、本薬の投与による ILD の発現リスクの増加は日本人患者と外国人患者で同程度であること。
- ・ 日本人患者で認められた ILD の大部分が Grade 2 以下だったこと。
- ・ 日本人の NSCLC 患者に対する根治的放射線療法(以下、CRT)による放射線性肺臓炎の発現率は、全 Grade 及び Grade 3 以上でそれぞれ 10~80%及び 1~10%と報告されており、ばらつきが大きく評価には限界があると考えられるものの、PACIFIC 試験の日本人患者における ILD の発現率は当該報告の範囲内であること。

機構が考察した内容は、以下のとおりだった。

外国人患者と比較して日本人患者で放射線性肺臓炎の発現率が高かった理由は不明であり、本薬の製造販売後には放射線性肺臓炎の既往がある患者に対する本薬の投与が想定されることも考慮し、根治的 CRT による放射線性肺臓炎の既往の有無別の本薬投与後の ILD の発現状況等、本薬による放射線性肺臓炎を含む ILD のリスク因子の検討については製造販売後において引き続き検討が必要であると判断した。

#### 2.3.6. その他、注目される機構見解

投与期間については用法・用量において明確にする必要があると判断された事例

---

<sup>3</sup> 「急性間質性肺臓炎」、「胞隔炎」、「びまん性肺胞障害」、「間質性肺疾患」、「肺臓炎」、「肺線維症」及び「放射線性肺臓炎」に該当する事象を集計

(経緯)

PACIFIC 試験では本薬の投与期間を 12 ヶ月間までと設定していたが、本薬の申請用法・用量では投与期間を 12 ヶ月間までに限定しなかった。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、PACIFIC 試験では本薬の投与期間が 12 ヶ月間までと設定されていたものの、本薬の申請用法・用量では設定されていないことから、本薬の投与期間を用法・用量に設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT 後に疾患進行が認められなかった切除不能な局所進行の NSCLC 患者を対象に、12 ヶ月間を超えて本薬を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験は得られていない。しかしながら、下記の理由等から、疾患進行が認められるまで本薬の投与を継続することで、本薬の有効性が期待でき、また、安全性上の懸念は認められないと考えることから、本薬の投与期間を PACIFIC 試験で設定された 12 ヶ月間までに限定する必要はないと考える。

- ・ PACIFIC 試験の本薬群において完全寛解(以下、CR)が得られた患者は 6/443 例(1.4%)のみであり、12 ヶ月間の本薬投与終了後に CR が得られず腫瘍が残存する患者が認められることから、当該患者に対して 12 ヶ月を超えて本薬の投与が可能とする選択肢を残すことには臨床意義があると考えること。
- ・ 本薬に特徴的な有害事象(肺臓炎、皮膚炎、下痢/大腸炎、甲状腺機能亢進症及び甲状腺機能低下)の発現時期について、PACIFIC 試験及び本薬の単独投与の臨床的有用性を検討する目的で実施している臨床試験の併合解析を実施した。その結果、上記の有害事象の大部分は本薬投与開始から 6 ヶ月以内に発現しており、6 ヶ月を超えて有害事象の発現率の増加は認められていないこと。

機構が考察した内容は、以下のとおりだった。

本薬の投与期間については、PACIFIC 試験の対象患者に対して、12 ヶ月間を超えて本薬を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られておらず、当該患者に対して 12 ヶ月間を超えて本薬を投与することを推奨する根拠は乏しいと考える。加えて、PACIFIC 試験の対象患者に対する白金系抗悪性腫瘍剤を用いた根治的 CRT は根治が期待できる治療であり、本薬の 12 ヶ月間の維持療法が終了した患者に対して漫然と本薬が投与されることを回避する必要があることも考慮すると、本薬の投与期間については用法・用量において明確にする必要があると判断した。

以上より、本薬の用法・用量を「通常、成人にはデュルバルマブ(遺伝子組換え)として、1 回 10 mg/kg(体重)を 2 週間間隔で 60 分間以上かけて点滴静注する。ただし、投与期間は 12 ヶ月間までとする。」と設定することが適切であると判断した。

## 2.4. ノナコグ ベータ ペゴル(遺伝子組換え)

(血液凝固第 IX 因子欠乏患者における出血傾向の抑制)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

### 2.4.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 5 試験、参考資料として国際共同治験 1 試験、その他 1 試験で構成されていた。評価資料(国際共同治験)の合計被験者数は 199 例で、日本人は 20 例(10.1%)だった。

#### 外国人データ

#### 日本人データ

第 I 相試験	<p><b>国際共同第 I 相試験</b>(NN7999-3639)【2009 年 8 月～2010 年 7 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本, フランス, ドイツ, スペイン, 英国, 米国, デンマーク, スウェーデン</li> <li>・対象: 重症血友病 B 患者(FIX 活性<math>\leq</math>2%)</li> <li>・症例数: 16 例(日本人 3 例)</li> <li>・投与群: 本薬 25, 50, 100 IU/kg 単回静脈内投与</li> </ul>
第 III 相試験・長期投与試験	<p><b>国際共同第 III 相試験</b>(NN7999-3747)【2011 年 4 月～2013 年 4 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 15 カ国</li> <li>・対象: 重症血友病 B 男性患者(FIX 活性<math>\leq</math>2%)</li> <li>・症例数: 74 例(日本人 8 例)</li> <li>・投与群: &lt;予防治療&gt;本薬 10, 40 IU/kg を週 1 回投与&lt;出血に対する治療&gt;軽度又は中等度の出血には本薬 40 IU/kg, 重度の出血には本薬 80 IU/kg を投与</li> <li>・投与期間: 52 週間の予防治療もしくは 28 週間の出血時治療</li> <li>・主要評価: FIX インヒビターの発生率</li> </ul>
	<p><b>国際共同第 III 相試験</b>(NN7999-3775)【2012 年 4 月～2014 年 3 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 15 カ国</li> <li>・対象: 血友病 B 患者(3747 試験又は 3773 試験に参加した患者)</li> <li>・症例数: 71 例(日本人 6 例)</li> <li>・投与群: 本薬 10, 40 IU/kg を週 1 回又は本薬 80 IU/kg を 2 週間に 1 回(軽度又は中等度の出血には本薬 40 IU/kg, 重度の出血には本薬 80 IU/kg を投与)</li> <li>・投与期間: 12 ヶ月以上(治験薬の供給が不十分だったため, 組み入れ時期によって異なる)</li> <li>・主要評価: FIX インヒビターの発生率</li> </ul>
	<p><b>国際共同第 III 相試験(主要期間)</b>(NN7999-3774)【2012 年 5 月～2014 年 4 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 8 カ国</li> <li>・対象: 12 歳以下の重症血友病 B 男性患者(FIX 活性<math>\leq</math>2%)</li> <li>・症例数: 25 例(日本人 3 例)</li> <li>・投与群: 本薬 40 IU/kg を週 1 回投与(軽度又は中等度の出血には本薬 40 IU/kg, 重度の出血には本薬 80 IU/kg を投与)</li> <li>・投与期間: 52 週間</li> <li>・主要評価: FIX インヒビターの発生率</li> </ul>
	<p>国際共同第 III 相試験(延長期間)(NN7999-3774)*1</p>

第 III 相試験・長期投与試験

**国際共同第 III 相試験 (NN7999-3773)**

【2012 年 6 月～2013 年 12 月】

- ・実施国: 日本を含む 17 カ国
- ・対象: 重症血友病 B 男性患者 (FIX 活性  $\leq 2\%$ ) で大手術を予定している患者 (3747 試験及び 3775 試験から移行する患者を含む)
- ・症例数: 13 例 (日本人 0 例)
- ・投与群: 手術当日 本薬 80 IU/kg, 手術後 1～6 日 本薬 40 IU/kg の 2 回投与
- ・投与期間: 手術当日～術後 6 日まで (治験に参加する期間は全体で 3～12 週)
- ・主要評価: 手術中の止血効果

第 III 相試験 (NN7999-3895)\*2

\*1 日本人が含まれているか不明.

\*2 実施国及び日本人が含まれているか不明.

用語・略語一覧

FIX: 血液凝固第 IX 因子

#### 2.4.2. 開発の経緯

血友病 B (先天性血液凝固第 IX 因子欠乏症) は, FIX の量的低下あるいは質的異常によって引き起こされる出血性疾患であり, 重篤な出血症状を呈する場合がある. 血友病 B 患者に対する基本的な治療は, 止血に必要な分量の FIX を投与することである.

ノナコグ ベータ ペゴル (遺伝子組換え) (以下, 本薬) は, 遺伝子組換えヒト FIX 類縁体であり, 活性化ペプチド内の N 結合型糖鎖にポリエチレングリコール (PEG) 鎖 (平均分子量: 約 42000) を付加することにより消失半減期を延長し, 投与頻度を減少させることを目的として開発された.

本薬の開発においては, 重症血友病 B 患者を対象とし, 日本が参加した国際共同第 III 相試験 (3747 試験) 等の成績に基づき, 今般, 申請が行われた. なお, 本薬は, 2018 年 3 月時点で, 欧米を含む 4 つの国又は地域で承認されている.

#### 2.4.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 日本人被験者の薬物動態パラメータについて, 全集団と異なる傾向は認められなかったと説明した.

#### 2.4.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は, 血友病 B 患者を含む FIX 欠乏患者の疫学的背景, 出血傾向の病態, 出血時の止血及び出血の予防のために FIX を補充するとの治療コンセプト等は, 国内外で同様であることから, 内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えた.

#### 2.4.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は, 全集団と日本人集団での有効性の一貫性について, 以下のように考えた.

3747 試験及び 3774 試験において, 日本人症例数は非常に限られているものの, 全集団と日本人

集団で同様の止血効果が認められている。一方、3747 試験の定期的投与(高用量)群において、日本人集団で全集団よりも高い年換算の出血率(以下、ABR)が認められたが、日本人被験者 2 例のうち 1 例で高い ABR を示したことが要因と考えられる。高い ABR を示した日本人 1 例は、3 カ所の標的関節を有し、重度の出血性関節炎を合併しており、治験開始前 12 ヶ月間の既存の FIX 製剤による定期的な投与期間中も 72 回の出血を示していた。当該被験者は、治験の中止基準(治験の手順を遵守できない又は協力する意志がない場合)に該当し、本薬の定期的な投与を 4 回行った時点で試験を中止した。試験期間中に 3 回の軽度又は中等度の出血が認められたが、いずれも本薬 43.1 IU/kg の 1 回の投与で止血に成功した。

内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性への影響は大きくないと考えられること、本薬の臨床薬理試験において、全集団と日本人集団の薬物動態に異なる傾向は認められていないことも踏まえ、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

#### 2.4.6. その他, 注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.5. ニボルマブ(遺伝子組換え)

(悪性黒色腫, がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品, (8)剤形追加に係る医薬品

### 2.5.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 効能・効果ごとにそれぞれ構築された。悪性胸膜中皮腫については, 評価資料として国内治験 1 試験, 参考資料として海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 34 例(日本人 34 例)で構成されていた。悪性黒色腫に対する術後補助療法については, 評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験で構成され, 被験者数は 906 例で, 日本人は 28 例(3.1%)だった。腎細胞癌<sup>4</sup>については, 評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 海外治験 1 試験, 参考資料として海外治験 2 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1249 例(日本人 72 例)で構成されていた。評価資料の国際共同治験の被験者数は 1096 例で, 日本人は 72 例(6.6%)だった。

#### <悪性胸膜中皮腫>

	外国人データ	日本人データ
第 II 相試験	海外医師主導第 II 相試験 (MAPS2)	国内第 II 相試験 (ONO-4538-41) 【20■年■月～実施中】 ・対象: 化学療法歴のある切除可能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫 ・症例数: 34 例 ・投与群: NIVO 240 mg Q2W IV ・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続 ・主要評価: modified RECIST に基づく中央判定による奏効率

#### <悪性黒色腫に対する術後補助療法>

	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 (ONO-4538-21/CA209238) 【2015 年 3 月～実施中】 ・実施国: 日本を含む 25 カ国 ・対象: 完全切除後の再発リスクが高いステージ IIIb/c 又は IV の悪性黒色腫の術後患者 ・症例数: 906 例(日本人 28 例) ・投与群: NIVO 3 mg/kg Q2W IV, IPI 10 mg/kg Q3W で 4 回投与後は Q12W IV ・投与期間: 再発又は治験中止基準に該当しない限り最長 1 年間まで継続 ・主要評価: 治験担当医師判定による RFS	

<sup>4</sup> 腎細胞癌については, 既にニボルマブ単剤で承認を得ているが, 今回はニボルマブとイピリムマブの併用での用法・用量を追加する一変申請での承認(イピリムマブに関する記載は 2.6 項参照)

<腎細胞癌>

外国人データ

日本人データ

第 I 相試験・臨床薬理試験	<p>海外第 I 相試験 (CA209016)【2012 年 2 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国及びカナダ</li> <li>・対象: 切除不能又は転移性の RCC 患者</li> <li>・症例数: 153 例</li> <li>・投与群: ①NIVO 3 mg/kg+IPI 1 mg/kg, Q3W で 4 回投与後, NIVO 3 mg/kg Q2W, IV 投与</li> <li>②NIVO 1 mg/kg+IPI 3 mg/kg, Q3W で 4 回投与後, NIVO 3 mg/kg Q2W, IV 投与</li> <li>③NIVO 3 mg/kg+IPI 3 mg/kg, Q3W で 4 回投与後, NIVO 3 mg/kg Q2W, IV 投与</li> <li>④NIVO 2 又は 5 mg/kg Q3W IV 投与とスニチニブ 50 mg QD を 4 週間 PO 投与後に 2 週間休薬するサイクルを継続</li> <li>⑤NIVO 2 mg/kg Q3W IV 投与とパゾパニブ 800 mg QD PO 投与</li> <li>・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続</li> </ul>
第 II 相試験	<p>海外第 Ib 相試験 (CA209009)</p> <p>海外第 II 相試験 (MDX010-11)</p>
第 III 相試験	<p><b>国際共同第 III 相試験 (ONO-4538-16/CA209214) 【2014 年 10 月～実施中】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 28 カ国</li> <li>・対象: 化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者</li> <li>・症例数: 1096 例 (日本人 72 例)</li> <li>・投与群: NIVO+IPI; NIVO 3 mg/kg+IPI 1 mg/kg を Q3W で 4 回投与後, NIVO 3 mg/kg Q2W IV, スニチニブ; 50 mg QD を 4 週間 PO 投与後に 2 週間休薬するサイクルを継続</li> <li>・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで継続</li> <li>・主要評価: IMDC リスク分類の intermediate/poor リスクの患者集団における①OS, ②IRRC 判定による RECIST ver1.1 に基づく PFS 及び③IRRC 判定による RECIST ver1.1 に基づく奏効率</li> </ul>
<p>用語・略語一覧</p> <p>NIVO: ニボルマブ, Q2W: 2 週に 1 回, IV: 静脈内, RECIST: 固形がんにおける効果判定規準, IPI: イピリムマブ, Q3W: 3 週に 1 回, Q12W: 12 週に 1 回, RFS: 無再発生存期間, RCC: 腎細胞癌, QD: 1 日 1 回, PO: 経口, IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium, OS: 全生存期間, IRRC: 独立画像判定委員会</p>	

## 2.5.2. 開発の経緯

NIVO(遺伝子組換え)は、ヒトプログラム細胞死-1(以下、PD-1)に対する免疫グロブリン(以下、Ig) G4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域(PD-1 リガンド結合領域)に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

IPI(遺伝子組換え)は、細胞障害性 T リンパ球抗原-4(CTLA-4)に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、T 細胞に発現している負(T 細胞の活性化を抑制的に調節)の補助刺激受容体である CTLA-4 と、抗原提示細胞に発現している CD80 及び CD86 分子との結合を阻害し、腫瘍に対する T 細胞の免疫反応を亢進させること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

国内では、NIVO は 2014 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、2016 年 8 月に「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌」を効能・効果として承認されている。IPI は 2015 年 7 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」を効能・効果として承認されている。また、NIVO+IPI 投与については、2018 年 5 月に根治切除不能な悪性黒色腫に対して承認されている。

### <悪性胸膜中皮腫>

NIVO 単独投与の国内第 II 試験(41 試験)を主要な試験成績として、悪性胸膜中皮腫に関する効能・効果を追加する NIVO の一変申請が行われた。本一変申請では、NIVO の既承認の効能・効果に対する用法・用量である体重換算用量(3 mg/kg)を 41 試験で設定された固定用量(240 mg)に変更する一変申請も併せて行われた。2018 年 4 月時点において、悪性胸膜中皮腫に対する NIVO 単独投与が承認されている国又は地域はない。

### <悪性黒色腫に対する術後補助療法>

国内の効能・効果を「悪性黒色腫」に変更するために、NIVO 単独投与の国際共同第 III 相試験(238 試験)を主要な試験成績として、悪性黒色腫の術後補助療法に関する効能・効果を追加する NIVO の一変申請が行われた。2018 年 4 月時点において、米国及び欧州では、それぞれ 2017 年 8 月及び 10 月に悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る NIVO の申請が行われ、米国では 2017 年 12 月に承認され、欧州では審査中である。悪性黒色腫に対する術後補助療法における NIVO 単独投与は 2 カ国で承認されている。

### <腎細胞癌>

NIVO+IPI 投与の国際共同第 III 相試験(214 試験)を主要な試験成績として、NIVO については RCC に対する NIVO+IPI 投与の用法・用量を追加する一変申請、また、IPI については RCC に対する NIVO+IPI 投与の効能・効果及び用法・用量を追加する一変申請が行われた。2018 年 4 月時点において、米国及び欧州では、それぞれ 2017 年 10 月及び 11 月に RCC に対する NIVO+IPI 投与に係る NIVO 及び IPI の申請が行われ、米国では 2018 年 4 月に承認され、欧州では審査中である。RCC に対する NIVO+IPI 投与は米国のみで承認されている。

### 2.5.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

### 2.5.4. 内因性・外因性民族的要因

#### <腎細胞癌>

機構は、RCC の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないと考察した。

### 2.5.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

#### <悪性黒色腫に対する術後補助療法>

機構が有効性について考察した内容は、以下のとおりだった。

根治切除不能な悪性黒色腫患者を対象とした NIVO の二重盲検無作為化海外第 III 相試験において OS の延長が検証されていることを考慮すると、下記の結果から、病期 IIIb/c 又は IV の悪性黒色腫の術後患者に対する NIVO の有効性は示されたと判断した。

- ・ 238 試験において、主要評価項目とされた治験担当医師判定による RFS について、IPI 群に対する NIVO 群の優越性が示され、かつ得られた RFS の延長は臨床的に意義がある結果だったこと。
- ・ 238 試験における日本人の症例数及びイベント数は限られており、238 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における NIVO の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について全集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったこと。

機構が安全性について考察した内容は、以下のとおりだった。

日本人の悪性黒色腫の術後患者に対する NIVO の投与経験は限られており、NIVO の安全性の国内外差について 238 試験の結果に基づいて検討することには限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象はいずれも Grade 2 以下であり、日本人の悪性黒色腫の術後患者においても NIVO は忍容可能と判断した。

#### <腎細胞癌>

機構が有効性について考察した内容は、以下のとおりだった。

214 試験の日本人の症例数及びイベント数が限られていることから、当該日本人集団の結果のみに基づいて日本人患者における NIVO+IPI 投与の有効性を結論付けることは困難であり、また、214 試験の IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクの日本人集団における OS の Kaplan-Meier 曲線では、214 試験全体の結果と一貫しているとはみなせないと考える。しかしながら、214 試験の IMDC リスク分類が intermediate/poor リスクで化学療法歴のない根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者においてスニチニブ群と比較して NIVO+IPI 群で OS の優越性が検証されており、下記の点等を考慮すると、日本人患者を含めた当該患者に対する NIVO+IPI 投与の有効性は示されたと判断した。

- ・ NIVO 及び IPI のそれぞれの既承認の効能・効果において、各薬剤の有効性に明確な国内外差は認められていないこと。
- ・ RCC の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。

機構が安全性について考察した内容は、以下のとおりだった。

日本人の根治切除不能又は転移性の RCC 患者に対する NIVO+IPI 投与の経験は限られており、NIVO+IPI 投与の安全性の国内外差について比較することには限界があるものの、下記の点を考慮すると、日本人の根治切除不能又は転移性の RCC 患者においても NIVO+IPI 投与は忍容可能と判断した。

- ・ 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象の大部分は、Grade 2 以下であり、また、NIVO 又は IPI を単独投与した際に認められる既知の有害事象であることに加え、NIVO 及び IPI の休薬等により管理可能だったこと。

#### 2.5.6. その他、注目される機構見解

##### <悪性胸膜中皮腫>

投与対象を効能・効果において明確にすることが適切であると判断された事例

(経緯)

申請時には、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、化学療法歴のない患者における有効性・安全性は確立していない旨を注意喚起し、効能・効果では化学療法歴に関して明記しなかった。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者における NIVO の臨床的位置付け及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

41 試験の結果から、白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法に不応又は不耐となった切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対する治療選択肢として位置付けられると考え、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者における NIVO の有効性及び安全性には確立していない旨を注意喚起した上で、NIVO の申請効能・効果を「切除不能な進行又は転移性の悪性胸膜中皮腫」と設定した。

機構は、以下のように考察した。

申請者の説明について概ね了承した。ただし、NIVO は 41 試験の対象患者とされた二次治療以降の患者が投与対象となることを考慮すると、NIVO の投与対象が、がん化学療法後に増悪した患者である旨に関しては効能・効果において明確にし、NIVO の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した切除不能な進行又は再発の悪性胸膜中皮腫」と設定した上で、効能・効果に関連する使用上の注意の項において下記の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- ・ NIVO の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。

##### <悪性黒色腫に対する術後補助療法>

1) 国際共同第 III 相試験の主要評価項目として OS を設定することが適切だった事例

(経緯)

悪性黒色腫の術後患者において、RFS が延長することは、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目として RFS を設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、悪性黒色腫の術後患者において、238 試験で定義した RFS が延長することは、再発までの期間を延長することにより、患者の身体機能及び生活の質の維持につながり、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目として RFS を設定したことは適切だったと考えた。

機構は以下のように考察した。

悪性黒色腫の術後患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、238 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切だったと考える。しかしながら、当該患者における RFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であること等から、RFS の結果に基づいて NIVO の有効性評価を行うことは可能と判断した。

## 2) 投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断された事例

(経緯)

238 試験では、NIVO の投与期間は 12 ヶ月だったことから、申請時の用法・用量に関連する使用上の注意の項に、術後補助化学療法を施行する悪性黒色腫患者の場合、1 年を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していない旨を設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は下記の点を考慮すると、NIVO を悪性黒色腫に対する術後補助療法として使用する際の投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断した。

- ・ 悪性黒色腫の術後患者を対象とした 238 試験では、NIVO の投与期間は 12 ヶ月とされ、12 ヶ月を超えて NIVO を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと。
- ・ 238 試験の対象患者に対する手術は根治が期待できる治療であり、12 ヶ月間の術後補助療法が終了した患者に対して漫然と NIVO が投与されることを回避することが適切であること。

## 2.6. イピリムマブ(遺伝子組換え)

(根治切除不能又は転移性の腎細胞癌)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

本申請は, イピリムマブ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)とニボルマブ(遺伝子組換え)との併用療法に関する申請であり, 本薬の臨床データパッケージはニボルマブ(遺伝子組換え)の根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するものと同じだった. 本薬の調査結果は 2.5 項参照.

## 2.7. アベマシクリブ

(ホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.7.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験, 国内治験 1 試験, 海外治験 3 試験, 参考資料として海外治験 11 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1593 例(日本人 160 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1162 例で、日本人は 148 例(12.7%)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	海外第 I 相試験 (I3Y-MC-JPBA) 【2009 年 12 月～実施中】 ・実施国: 米国 ・対象: 進行がん患者 ・症例数: 225 例 ・投与群: パートA: 用量漸増フェーズ [50, 100, 150, 225 mg Q24H, 又は 75, 100, 150, 200, 275, 350, 450 mg Q12H], パートB: 拡大フェーズ [28 日間を 1 サイクルとして, MTD を超えない用量で本薬を Q12H]	国内第 I 相試験 (I3Y-JE-JPBC) 【2013 年 12 月～実施中】 ・対象: 進行固形がん患者及び悪性リンパ腫患者 ・症例数: 12 例 ・投与群: 本薬 100, 150, 200 mg Q12H 経口投与
	海外第 I 相試験 (I3Y-MC-JPBH) 【2014 年 3 月～実施中】 ・実施国: 米国 ・対象: HR+/HER2- の転移性乳癌患者 ・症例数: 67 例 ・投与群: 7 種類の治療レジメンのうち一つと併用して本薬 150～200 mg を Q12H で経口投与	
	BE 及び食事の影響試験 (I3Y-MC-JPCC) 【2016 年 2 月～2016 年 10 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 127 例	
	健康成人を対象とした第 I 相試験: 7 試験 健康成人及び肝機能障害を有する被験者を対象とした第 I 相試験: 1 試験 固形がん患者を対象とした第 I 相試験: 1 試験	
第 II 相試験	第 II 相試験 (I3Y-MC-JPBB) 【2013 年 ■ 月～実施中】 ・実施国: フランス, ドイツ ・対象: 再発又は難治性の MCL 患者 ・症例数: 28 例	
	第 II 相 (MONARCH1) 試験 (I3Y-MC-JPBN) 【2014 年 6 月～実施中】 ・実施国: ベルギー, フランス, スペイン, 米国 ・対象: HR+/HER2- の転移性乳癌患者 ・症例数: 132 例	

第Ⅲ相試験・長期投与試験

**国際共同第Ⅲ相(MONARCH 2)試験**(I3Y-MC-JPBL)【2014年8月～実施中】

- ・実施国: 日本を含む 19 カ国
- ・対象: 内分泌療法歴を有する閉経後の HR+/HER2-の局所進行又は転移性乳癌患者
- ・症例数: 669 例(日本人 95 例)
- ・投与群: 本薬 150 mg\*+フルベストラント群, プラセボ+フルベストラント群 Q12H 経口投与
- ・投与期間: 増悪又はその他の中止基準を満たすまで
- ・主要評価: PFS

**国際共同第Ⅲ相(MONARCH 3)試験**(I3Y-MC-JPBM)【2014年11月～実施中】

- ・実施国: 日本を含む 22 カ国
- ・対象: 全身治療歴のない閉経後の HR+/HER2-の局所再発(根治的治療不能)又は転移性乳癌患者
- ・症例数: 493 例(日本人 53 例)
- ・投与群: 本薬 150mg+NSAI 群, プラセボ+NSAI 群 Q12H 経口投与
- ・投与期間: 増悪又はその他の中止基準を満たすまで
- ・主要評価: PFS

\* 試験中の試験実施計画書変更により投与開始用量を 200 mg Q12H から 150 mg Q12H へ変更

用語・略語一覧

Q24H: 24時間に1回, Q12H: 12時間に1回, MTD: 最大耐量, HR+: ホルモン受容体陽性, HER2-: ヒト上皮成長因子受容体2陰性, MCL: マントル細胞リンパ腫, PFS: 無増悪生存期間, NSAI: 非ステロイド性アロマトラーゼ阻害剤

2.7.2. 開発の経緯

アベマシクリブ(以下、本薬)は、サイクリン依存性キナーゼ4及び6(以下、CDK4/6)に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、CDK4/6とサイクリンDの複合体の活性を阻害し、網膜芽細胞腫タンパクのリン酸化を阻害することにより、細胞周期の進行を停止し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

本薬は、海外において2009年12月から進行がん患者を対象とした第I相試験(JPBA試験)が実施され、それに続いて、内分泌療法歴及び化学療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした海外第II相試験(MONARCH 1試験)が実施された。更に、内分泌療法歴のある手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験(MONARCH 2試験)、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者を対象とした国際共同第III相試験(MONARCH 3試験)がそれぞれ実施された。2018年4月時点で手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果にて、米国のみで承認されている。

国内においては、進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者を対象とした国内第I相試験(JPBC試験)が2013年12月から実施された。今般、MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2.7.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えたと説明した。

- ・ JPBC試験及びJPBA試験において、本薬100～200 mgを単回経口投与、又は本薬200 mgを1日2回で反復経口投与した結果、日本人患者と外国人患者との間で、本薬の薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかったこと。
- ・ PPK解析の結果、人種(日本人及び日本人以外)は本薬の薬物動態パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと。

#### 2.7.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

#### 2.7.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は下記の理由等から、HR陽性かつHER2陰性の手術不能又は再発乳癌患者に対して、本薬と内分泌療法剤との併用投与の有効性は示されたと判断した。

- ・ MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験において、主要評価項目とされた治験責任医師判定によるPFSについて、対照群に対する本薬群の優越性が示され、かつ得られた延長効果の大きさは臨床的に意義がある結果だったこと。
- ・ MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験において、対照群と比較して本薬群でOSが短縮される傾向は認められなかったこと。
- ・ MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験の日本人集団のPFSの解析結果について、全集団と同様の結果が得られたこと。

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験において本薬150 mgを1日2回で投与された患者の成績を基に、それぞれ以下のように説明した。MONARCH 2試験の安全性解析対象集団(150)(本薬150 mgで開始された集団)の本薬+フルベストラント群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった全Gradeの有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、貧血、ALT増加、AST増加、血中クレアチニン増加、血小板数減少及び口内炎であり、5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、ALT増加及びAST増加だった。5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。また、MONARCH 3試験の本薬+NSAI群において、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高かった全Gradeの有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、AST増加、ALT増加及び味覚異常であり、5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、ALT増加、白血球数減少及びAST増加だった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

機構は以下のように考察した。

本薬が投与された日本人の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の投与経験は限られているものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった骨髄抑制、肝機能障害等の発現には注意が必要であり、当該事象の発現状況について、資材等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。

#### 2.7.6. その他、注目される機構見解

国際共同第III相試験の主要評価項目として全生存期間(以下、OS)を設定することが適切だった事例

(経緯)

手術不能又は再発乳癌患者においてPFSを延長することは、臨床的意義があると考えられること等から、主要評価項目としてPFSを設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験における主要評価項目としてPFSを設定したことについて、以下のように説明した。

手術不能又は再発乳癌患者においてPFSを延長することは、腫瘍増悪までの期間を延長させることにより疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、両試験の主要評価項目としてPFSを設定したことは適切だったと考える。

機構は以下のように考察した。

手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験での有効性評価にあたっては、OSを主要評価項目とすることが適切だったと考える。しかしながら、手術不能又は再発乳癌患者においてPFSが延長することには効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があると考え、主要評価項目とされたPFSの結果に加えてOSの結果も確認し、MONARCH 2試験及びMONARCH 3試験における本薬の有効性評価を総合的に行う必要があると判断した。

## 2.8. ギルテリチニブフマル酸塩

(再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

### 2.8.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験1試験、国内治験1試験、海外治験6試験、参考資料として国内治験1試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は716例(日本人48例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計255例で、日本人は24例(9.4%)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	薬物相互作用試験(0108)【2015年4月～2015年9月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 81例	国内第 I 相試験(0102)【2014年6月～2016年6月】 ・対象: 再発又は治療抵抗性の AML 患者 ・症例数: 24例 ・投与群: 本薬 20, 40, 80, 120, 200 及び 300 mg/日群 Cycle 0 に本薬を単回投与, Cycle 1 以降は 1 日 1 回 28 日サイクル
	製剤比較試験(0110)【2015年7月～2015年10月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 42例	
	肝機能障害患者試験(0106)【2015年10月～2016年3月】 ・実施国: 米国 ・対象: 肝機能正常者及び軽度又は中等度の肝機能障害患者 ・症例数: 24例	
	マスバランス試験(0105)【2016年3月～2017年6月】 ・実施国: 米国 ・対象: 進行性固形癌患者 ・症例数: 6例	
	食事の影響試験(0113)【2017年1月～2017年3月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 32例	
第 II 相試験	海外第 I/II 相試験(0101)【2013年10月～実施中】 ・実施国: 米国, ドイツ, イタリア ・対象: 再発又は治療抵抗性の AML 患者 ・症例数: 252例 ・投与群: 本薬 20, 40, 80, 120, 200, 300, 450 mg/日群 ・投与期間: 28 日を 1 サイクルとし, 中止基準のいずれかに該当するまで又は 0109 試験(継続投与試験)に移行するまで	非小細胞肺癌患者を対象としたエルロチニブ併用試験: 1 試験
	<b>国際共同第 III 相試験(0301)【2015年10月～実施中】</b> ・実施国: 日本を含む 14 カ国 ・対象: AML の初回治療に抵抗性又は初回治療後に再発した <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性 AML 患者 ・症例数: 255 例(日本人 24 例) ・投与群: 本薬群(120 mg/日を 1 日 1 回, 28 日サイクル投与), サルベージ化学療法群 ・投与期間: 28 日を 1 サイクルとし, 中止基準に該当するまで ・主要評価: OS, CR+CRh 割合	
第 III 相試験		

#### 用語・略語一覧

AML: 急性骨髄性白血病, FLT3: FMS-like tyrosine kinase 3, OS: 全生存期間, CR+CRh: 完全寛解+部分的血液学的回復を伴う完全寛解

## 2.8.2. 開発の経緯

ギルテリチニブマル酸塩(以下、本薬)は、FLT3等のチロシンキナーゼに対する阻害作用を有する低分子化合物であり、FLT3を介したシグナル伝達を阻害することにより、FLT3遺伝子変異陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

海外において、再発又は難治性のAML患者を対象とした第I/II相試験(0101試験)が、2013年10月から実施された。その後、再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAML患者を対象とした国際共同第III相試験(0301試験)が2015年10月から実施された。米国では0301試験を主要な試験成績として2018年3月に本薬の申請が行われ、審査中である。なお、2018年5月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

国内においては、再発又は難治性のAML患者を対象とした第I相試験(0102試験)が2014年6月から実施された。また、0301試験への患者登録が2016年5月から開始された。

## 2.8.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、0102試験及び0101試験で得られた単回及び反復投与時における本薬の曝露量( $C_{max}$ 及びAUC<sub>24h</sub>)を比較した結果、両試験間で本薬の曝露量は概ね同程度だったこと等から、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えた。

機構は、本薬の臨床薬理等に関する申請者の考察は受入れ可能と判断した。

## 2.8.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

## 2.8.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、0301試験における日本人症例数は限られており、評価に限界はあるものの、全集団と日本人集団との間で、CR+CRh率の結果には明確な差異は認められなかったことから、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると考えた。

機構は、下記の点等を考慮すると、再発又は難治性のFLT3遺伝子変異陽性のAMLに対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

- ・ 0301試験において、本薬投与により一定のCR+CRh率が認められたこと。
- ・ 0301試験における日本人症例数は限られており、評価には限界があるものの、全集団と日本人集団との間で、CR+CRh率の結果に明確な差異は認められなかったこと。

## 2.8.6. その他、注目される機構見解

国際共同第III相試験について本薬の有効性は全生存期間(以下、OS)の結果に基づき評価すべきだった事例

(経緯)

0301試験の開始時点では、主要評価項目としてOSを設定していた。しかし、本試験の対象患者

において CR 又は CRh が得られることには、臨床的意義があると考え、OS 及び CR+CRh 率に変更した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML に対する治療は延命を期待して実施されていることから、0301 試験の開始時点では、主要評価項目として OS を設定していた。その後、下記の点等を考慮し、0301 試験の主要評価項目を OS 及び CR+CRh 率に変更した。

以下の点を考慮すると、本試験の対象患者において CR 又は CRh が得られることには、臨床的意義があると考えること。

- ・ 同種造血幹細胞移植(以下、HSCT)の適応となる再発又は難治性の AML 患者では OS の延長を期待して HSCT が実施されており、かつ HSCT の治療成績は非寛解期の患者と比較して寛解期の患者で優れていること。
- ・ HSCT の適応とならない再発又は難治性の AML 患者に対する治療は寛解導入による病勢進行の遅延等を期待して実施されること。

以下の点を考慮すると、第一種の過誤確率の観点から、上記の主要評価項目の変更に伴う統計学的な問題は生じないと考えること。

- ・ 上記の主要評価項目の変更は、試験開始当初に予定されていた有効性に関する解析より前に実施されること。
- ・ ①主要評価項目の変更に伴い、CR+CRh 率及び OS に対する名目上の片側有意水準をそれぞれ 0.0005 及び 0.0245 と配分すること、及び②CR+CRh 率に関しては仮説検定に基づく群間比較を実施しないことから、多重性の問題は生じないと考えること。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

0301 試験の主要評価項目について、再発又は難治性の *FLT3* 遺伝子変異陽性の AML 患者に対する治療は延命を期待して実施されることから、本薬の有効性については、OS の結果に基づき評価すべきだったと考える。しかしながら、上記の申請者の説明に加え、現時点において当該患者に対して OS を延長した標準的な治療はないこと等も考慮すると、申請者の説明については一定の理解が可能であり、CR+CRh 率の結果に基づき本薬の一定の有効性を評価することは可能と判断した。

ただし、0301 試験において主要評価項目の一つとされた本薬群における CR+CRh 率の結果に基づき本薬の有効性を説明する場合には、もう一つの主要評価項目である OS の結果解釈にも影響を及ぼすこと等を考慮すると、CR+CRh 率についても仮説検定に基づく解析計画とした上で、主要評価項目間の多重性を調整する解析計画とすることが適切だったと考える。

2.9. ダモクトコグ アルファ ペゴル(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)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.9.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験、海外治験 3 試験、参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 377 例(日本人 22 例)で構成されていた。評価資料の国際共同治験の被験者数は合計 290 例で、日本人は 22 例(7.6%)だった。

外国人データ

日本人データ

第 I 相試験	<p>海外第 I 相試験(13401)【2010 年 10 月～2011 年 10 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国</li> <li>・対象: 治療歴のある 18 歳以上の重症血友病 A 患者</li> <li>・症例数: 14 例</li> <li>・投与群: 低用量群; コージネイト FS 25 IU/kg を単回投与後、3 日間以上の休薬期間を経て本薬 25 IU/kg を単回投与、25 IU/kg を週 2 回 8 週間反復投与</li> <li>高用量群; コージネイト FS 50 IU/kg を単回投与後、3 日間以上の休薬期間を経て本薬 60 IU/kg を単回投与、60 IU/kg を週 1 回 8 週間反復投与</li> </ul>
第 II/III 相試験	<p><b>国際共同第 II/III 相試験 主試験</b>(13024)【2012 年 4 月～2014 年 6 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 20 カ国</li> <li>・対象: 治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者</li> <li>・症例数: &lt;パート A&gt; 134 例(日本人 11 例), &lt;パート B&gt; 16 例(日本人 0 例)</li> <li>・投与群: &lt;パート A&gt; <ul style="list-style-type: none"> <li>出血時投与群; 急性出血時, 出血部位及び重症度に応じて決定(本薬 最大 60 IU/kg)</li> <li>定期的投与群; 最初の 10 週間は週 2 回本薬 25 IU/kg を投与. この 10 週間の出血回数が 2 回未満の場合は, 5 日ごと本薬 45～60 IU/kg 又は 7 日ごと 60 IU/kg に 1:1 で各 40 例となるまで無作為に割付けられ, それ以降は週 2 回 Forced 群として週 2 回 30～40 IU/kg を投与. 出血回数が 2 回以上の場合は, 週 2 回本薬 30～40 IU/kg を投与</li> </ul> </li> <li>&lt;パート B&gt; (大手術時) <ul style="list-style-type: none"> <li>投与頻度及び用量は手術に必要な FVIII 活性に応じて決定</li> </ul> </li> <li>・投与期間: &lt;パート A&gt; 36 週間(日本人集団は 16 週間の追加投与を含む 52 週間) <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;パート B&gt; 術後投与期間は 3 週間を超えないこととし, 薬物動態評価用採血時, 及び外科手術から術後退院するまでの間</li> </ul> </li> <li>・主要評価: 推定年間出血率及びレスポンス(本薬の投与頻度の増加又は試験の中止がなく, 推定年間出血率が 9 回/年未満であった被験者)の割合</li> </ul>
	<p><b>国際共同第 II/III 相試験 継続投与及び継続組入期間</b>(13024)【2012 年 5 月～2014 年 12 月】*</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 20 カ国</li> <li>・対象: &lt;パート A&gt; 主試験パート A を終了し, 本薬の継続を希望する患者</li> <li>&lt;パート B&gt; 治療歴のある 12 歳以上の重症血友病 A 患者(大手術時)</li> <li>・症例数: &lt;パート A&gt; 121 例(日本人 11 例)</li> <li>&lt;パート B&gt; 19 例(日本人 0 例), ただし継続組入期間での新規登録は 3 例のみ</li> <li>・投与群: &lt;パート A&gt; 主試験と同じ又は治験責任(分担)医師が投与頻度及び用量を決定</li> <li>&lt;パート B&gt; 主試験と同じ</li> <li>・投与期間: &lt;パート A&gt; ED が 100 日に達するまで又は承認まで</li> <li>&lt;パート B&gt; 主試験と同じ</li> <li>・主要評価: 推定年間出血率</li> </ul>
	<p>国際共同第 II/III 相試験 継続投与期間 パート A(13024)*</p>

第Ⅲ相試験・長期投与試験

海外第Ⅲ相試験 主試験(15912)【2013年5月～2015年3月】  
 ・実施国:13カ国  
 ・対象:治療歴のある小児重症血友病A患者(12歳未満)  
 ・症例数:61例  
 ・投与群:投与頻度及び用量は臨床的必要性に応じて、本薬 25～60 IU/kg を週2回、45～60 IU/kg を5日ごと、又は60 IU/kg を7日ごとのいずれかで定期的に投与  
 ・投与期間:少なくとも6ヵ月以上かつEDが50日に達するまで  
 ・主要評価:推定年間出血率及び被験者又は親による本薬の止血効果に対する4段階評価

海外第Ⅲ相試験 パート2(15912)  
 【2015年10月～2016年8月】  
 ・実施国:6カ国  
 ・対象:治療歴のある小児重症血友病A患者(6歳未満)  
 ・症例数:12例  
 ・投与群:投与頻度は週2回とし、用量は臨床的必要性に応じて、本薬 25～60 IU/kg の範囲で調節  
 ・投与期間:12週間  
 ・主要評価:推定年間出血率及び被験者又は親による本薬の止血効果に対する4段階評価

海外第Ⅲ相試験 主試験, パート2(15912)の継続投与

\* 本申請時において、継続投与期間は実施中であるが定期的投与群の最後の被験者のEDが100日となる時点として算出した中間結果については評価資料として提出され、更に進行中の継続投与期間で得られた予備的結果については、参考資料として提出された。

用語・略語一覧

FVIII:血液凝固第Ⅷ因子, ED:曝露日

2.9.2. 開発の経緯

ダモクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、60kDa の分枝型ポリエチレングリコール(以下、PEG)が、部位特異的に結合した、B ドメイン欠失(BDD)遺伝子組換えヒト血液凝固第Ⅷ因子(以下、rFVIII)製剤である。PEGを部位特異的に結合することにより消失半減期の延長が期待できることから、出血予防の観点から作用時間がより長く、かつ出血時の治療にも使用可能なrFVIII製剤を開発することを目的として、本薬の開発を開始した。

国内においては、欧米に遅れることなく臨床開発及び申請を行うため、「国際共同治験に関する基本的考え方について」を参考に、12歳以上の小児及び成人を対象とした国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験(13024試験)に参加し、日本人における有効性及び安全性を検討することを計画した。13024試験等の成績に基づき、今般、申請が行われた。なお、本薬は、米国では2017年8月に、欧州では2017年9月に申請され、いずれも2018年6月時点で審査中である。

2.9.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、薬物動態パラメータについて、18歳以上の日本人被験者と日本人以外の被験者との比較においても明らかな差は認められなかったと説明した。

2.9.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は、血友病A患者を含むFVIII欠乏患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の止血及

び出血の予防のために FVIII を補充するとの治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えた。

#### 2.9.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、有効性について、以下のように考えた。

13024 試験に組み入れられた日本人被験者数は非常に限られているものの、定期的投与群における年間出血回数(以下、ABR)については、全集団と日本人集団で同様の結果が得られている。一方、日本人集団において、「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合及び 2 回以下の投与で止血した出血事象の割合が全集団と比較して低い傾向が認められた。当該結果は、日本人被験者 11 例のうち、出血時投与群の 1 例において 25 回の出血事象が発現し、「非常に良好」又は「良好」と評価された出血事象の割合及び 2 回以下の投与で止血した出血事象の割合が低かったことによるものと考えられる。なお、当該被験者の ABR は、治験開始前 12 ヶ月間と比べて本薬投与開始後に出血回数の増加傾向は認められていない。

内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性への影響は大きくないと考えられること、本薬の臨床薬理試験において全集団と日本人集団の薬物動態に異なる傾向は認められていないことも踏まえ、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

#### 2.9.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.10. ビベグロン

(過活動膀胱における尿意切迫感, 頻尿及び切迫性尿失禁)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.10.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験1試験, 国内治験3試験, 海外治験3試験(うち, 2試験は日本人を対象に実施), 参考資料として海外治験13試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は3760例(日本人1827例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計2240例で, 日本人は359例(16.0%)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	<p>TQT 試験(012)【20■年■月～20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 不明</li> <li>・対象: 健康成人</li> <li>・症例数: 52 例</li> </ul>	<p>単回投与試験(003)【2010年5月～2010年7月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 不明(日本以外)</li> <li>・対象: 健康成人男性</li> <li>・症例数: 19 例</li> <li>・投与群: 本薬 10, 50, 100, 200, 300 mg 又はプラセボ群</li> </ul>
	<p>単回投与試験(001)</p> <p>【20■年■月～20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 不明 対象: 健康成人</li> <li>・症例数: 48 例</li> <li>・投与群: 本薬 2, 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200, 300, 450, 600 mg 又はプラセボ群</li> </ul>	<p>反復投与試験(009)【2010年10月～2011年5月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 不明(日本以外)</li> <li>・対象: 健康成人</li> <li>・症例数: 40 例</li> <li>・投与群: 本薬 50, 100, 200 mg 又はプラセボ 14 日間 QD 投与群</li> </ul>
	<p>反復投与試験(002)</p> <p>【20■年■月～20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 不明 対象: 健康成人</li> <li>・症例数: 129 例</li> <li>・投与群: Part 1 本薬 25, 50, 100, 150 mg 又はプラセボ 14 日間 QD 空腹時投与群</li> <li>Part 2 本薬 100 mg 又はプラセボ 14 日間 QD 空腹時投与群</li> <li>Part 3 本薬 150 mg 又はプラセボ 28 日間 QD 空腹時投与群</li> <li>Part 4 本薬 200, 300, 400 mg 又はプラセボ 14 日間 QD 空腹時投与群</li> <li>Part 5 本薬 150 mg 又はプラセボ 14 日間 QD 食後投与群</li> <li>Part 6 本薬 200 mg 又はプラセボ 7 日間 QD 空腹時投与群</li> </ul>	<p>食事の影響試験(T101)</p> <p>【20■年■月～20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象: 健康成人男性</li> <li>・症例数: 8 例</li> <li>・投与群: 本薬 50 mg 空腹時又は食後単回経口投与群</li> </ul>
	<p>薬物動態試験: 4 試験</p> <p>薬物相互作用試験: 5 試験</p> <p>生物学的同等性試験: 2 試験</p>	

第 II 相試験	<p><b>国際共同第 II 相試験(008)【2011年4月～2013年10月】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:日本を含む18カ国 ・対象:OAB患者</li> <li>・症例数:2240例(日本人359例)</li> <li>・投与群: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;ベース試験&gt;Part 1 本薬 3, 15, 50, 100 mg, TOL 4 mg, プラセボ, 本薬 50 mg+TOL 4 mg (4週間)</li> <li>→本薬 50 mg(4週間)QD 経口投与群, Part 2 本薬 100 mg, TOL 4 mg, 本薬 100 mg+TOL 4 mg, プラセボ QD 経口投与群</li> <li>&lt;延長長期試験&gt;本薬 50, 100 mg, TOL 4 mg, 本薬 100 mg+TOL 4 mg QD 経口投与群</li> </ul> </li> <li>・投与期間: <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;ベース試験&gt;Part 1 8週間, Part 2 4週間</li> <li>&lt;延長長期試験&gt;52週間</li> </ul> </li> <li>・主要評価:8週時の1日平均排尿回数のベースラインからの変化量</li> </ul>
第 III 相試験・長期投与試験	<p>第 III 相長期試験(T302) 【2015年3月～2016年6月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象:OAB患者</li> <li>・症例数:169例</li> <li>・投与群:本薬 50(通常用量), 100(増量時用量) mg QD 経口投与群</li> <li>・投与期間:52週間(増量時は通常用量 8週間, 増量時用量 44週間)</li> </ul>
	<p>第 III 相比較試験(T301) 【2015年7月～2016年6月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象:OAB患者</li> <li>・症例数:1232例</li> <li>・投与群:本薬 50, 100 mg, プラセボ QD 経口投与, 又は IMD 0.1 mg BID 経口投与群</li> <li>・投与期間:12週間</li> <li>・主要評価:12週時の1日平均排尿回数のベースラインからの変化量</li> </ul>
<p>用語・略語一覧 QD:1日1回, OAB:過活動膀胱, TOL:トルテロジン ER, IMD:イミダフェナシン, BID:1日2回</p>	

### 2.10.2. 開発の経緯

ビベグロン(以下, 本薬)は, 選択的 $\beta_3$ アドレナリン受容体作動薬であり,  $\beta_3$ アドレナリン受容体を介した膀胱平滑筋の弛緩作用によって尿意切迫感, 頻尿, 夜間頻尿, 切迫性尿失禁等のOAB症状を改善すると考えられる。

外国人を対象に第I相試験(001及び002試験)を実施後, 日本人を対象とした第I相試験(003及び009試験)を実施し, 本薬の安全性, 忍容性及び薬物動態プロファイルを評価した。国際共同第II相試験(008試験)への日本の参加を検討するにあたり, 日本人及び外国人との間で問題となる外因性及び内因性要因がないことが確認されたことから, 日本も008試験に参加した。

2018年5月現在, 本薬はいずれの国及び地域でも承認されていない。

### 2.10.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 日本人と外国人における本薬の薬物動態の異同について, 以下のように説明した。

健康成人を対象とした 009 試験及び 002 試験の結果に基づき, 日本人と外国人における本薬の薬物動態を比較検討した。

日本人及び外国人に本薬 50 mg 又は 100 mg を空腹時に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  は、002 試験に組み入れられた外国人の結果と比較して、009 試験に組み入れられた日本人で高い傾向が認められた。009 試験と 002 試験で本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  に差異が認められたことについては、009 試験の被験者の平均体重が 002 試験の被験者と比較して軽かったこと、並びに体重あたりの投与量で補正した本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  を用いて検討した場合、外国人健康成人に対する日本人健康成人の本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の幾何平均値の比は、補正前と比較して日本人と外国人での本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  の差は小さくなったことを踏まえると、試験間での体重差に起因するものと考えた。

機構は、009 試験及び 002 試験の結果から、本薬の曝露量は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められたことについて、申請者が説明するように、試験間での体重差に起因する可能性はあると考えた。しかしながら、体重あたりの投与量で補正した値を用いて検討した場合でも、高齢者における本薬の  $C_{max}$  は外国人と比較して日本人で高い傾向が認められており、その要因も現時点で明確でないことを踏まえると、現時点において日本人と外国人で本薬の薬物動態に差異がある可能性は否定できない。

#### 2.10.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

008試験に基づき日本人OAB患者における本薬の有効性及び安全性を評価したことの妥当性について、国内外でOABの病因に違いはなく、同様のOABの診断及び治療が実施されていることから、外因性民族的要因に大きな差はないと考える。

#### 2.10.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、以下のように説明した。

008試験ベース試験において、全集団と日本人集団で被験者の人口統計学的特徴に体重を除き大きな差異はなく、008試験ベース試験Part 1の主要評価項目は全集団と日本人集団で一貫した結果が認められ、副次評価項目についても全集団及び日本人集団のいずれでも本薬がプラセボ群を上回る改善が示された。安全性について、008試験ベース試験での有害事象の発現割合及び発現した事象は、全集団及び日本人集団で大きな差異はなかった。以上より、008試験において、全集団の試験成績に基づき日本人OAB患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

機構は、国内外のOABの診断及び治療に大きな差異はないことを始めとして、外因性の民族的要因に大きな国内外差は認められていないこと、及び外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高い傾向が認められたものの、008試験ベース試験における全集団と日本人集団で有効性及び安全性について一貫した結果が得られていると判断できることを踏まえ、008試験の成績に基づき日本人OAB患者におけ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した。

#### 2.10.6. その他、注目される機構見解

本薬の効能・効果は既承認の OAB 治療薬と同様に設定することが適切と判断された事例

(経緯)

申請時に効能・効果を「過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿、夜間頻尿及び切迫性尿失禁」として、既承認の OAB 治療薬では明記していない「夜間頻尿」を明記した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明した。

T301 試験における 12 週時の夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量はプラセボ群と比較して本薬群で有意に大きかったことが確認されたため、夜間頻尿についても効能・効果に明記することにより、個々の患者の症状に応じた最適な治療薬を選択することが容易になると考え、本剤の効能・効果に夜間頻尿を記載することが適切と考えた。

機構は、以下のように考えた。

夜間頻尿診療ガイドラインを踏まえた夜間頻尿の治療意義に関する申請者の説明は理解できる。しかしながら、過活動膀胱治療薬の臨床評価方法に関するガイドラインでは、2002 年の国際禁制学会の定義を踏まえ、「新たな定義によると、過活動膀胱とは、尿意切迫感・頻尿・切迫性尿失禁で構成される症状症候群を呈する病的状態である。症状症候群の構成では、尿意切迫感が必須で、通常は頻尿と夜間頻尿を伴い、切迫性尿失禁を伴うこともある。」としており、本邦で承認された OAB 治療薬の効能・効果でも、「頻尿」と「夜間頻尿」を分けて表記しない取扱いとしてきた。そのような状況下では、T301 試験の夜間平均排尿回数のベースラインからの変化量の絶対値について、本薬群の成績がプラセボ群の成績を上回ったとはいえ、副次評価項目の結果でもあり、参照薬の結果も考慮すると、当該結果が既承認の OAB 治療薬では明記されていない夜間頻尿について、本薬の効能・効果に明記して既承認薬との差別化を図る根拠として十分な結果だったとまでは結論できず、頻尿と切り分けて夜間頻尿を効能・効果に設定することが妥当とは判断できない。したがって、本薬の効能・効果は、既承認の OAB 治療薬と同様に設定することが適切と判断する。

## 2.11. ロルラチニブ

(ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の *ALK* 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.11.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、参考資料として海外治験 7 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 332 例(日本人 42 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 332 例で、日本人は 42 例(12.7%)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	代謝物の薬物動態試験:1 試験 BA 試験:2 試験 薬物相互作用, 食時の影響, BA 試験:1 試験 BE 試験:1 試験 薬物相互作用試験:2 試験	
第 I/II 相試験	<b>国際共同第 I/II 相試験(B7461001)【2014 年 1 月～実施中】</b> ・実施国:日本を含む 13 カ国 ・対象:<第 I 相パート> <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性又は <i>ROS1</i> 融合陽性進行 NSCLC 患者, <第 II 相パート>コホート 1; 化学療法歴のない <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者コホート 2~5; <i>ALK</i> -TKI による治療後に増悪した <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発 NSCLC 患者コホート 6; <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・症例数:332 例(日本人 42 例)[第 I 相パート;54 例(日本人 0 例), 日本人リードインコホート;3 例*, 第 II 相パート;275 例(日本人 39 例)] ・投与群:<第 I 相パート>本薬 10 mg を開始用量とし, 最大 200 mg まで QD 又は BID, 経口投与<第 II 相パート>本薬 100 mg QD, 経口投与 ・投与期間:治験担当医師の判定による疾患の進行, 許容できない毒性, 死亡又は同意撤回のいずれかが発生するまで ・主要評価:<第 II 相パート>奏効率及び頭蓋内病変の奏効率	
	* 第 II 相パートへの日本人患者の組入れを開始する前に, 日本人の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性又は <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対する, 本薬の忍容性及び安全性を確認することを目的とした日本人リードインコホート(3 例, 100 mg QD)を実施。	
	<b>用語・略語一覧</b> ALK:未分化リンパ腫キナーゼ, <i>ROS1</i> :c-ros 癌遺伝子 1, NSCLC:非小細胞肺癌, ALK-TKI:ALK チロシンキナーゼ阻害剤, QD:1 日 1 回, BID:1 日 2 回	

### 2.11.2. 開発の経緯

ロルラチニブ(以下, 本薬)は, チロシンキナーゼ阻害剤であり, 既存の *ALK*-TKI に抵抗性となった G1202R(1202 番目のグリニンがアルギニンに置換)等の耐性変異を有する *ALK* 融合遺伝子陽性の腫瘍に対して, *ALK* のリン酸化を阻害すること等により腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者等を対象とした第 I/II 相試験(1001 試験)が、日本を含む国際共同治験として実施された。

米国及び欧州は、1001 試験を主要な試験成績として、それぞれ申請が行われ、審査中である。なお、2018 年 5 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

本薬は、医薬品の条件付き早期承認制度の適用の対象とされている。

### 2.11.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えた。

- ・ 1001 試験の第 II 相パートにおいて、本薬 100 mg を単回経口投与又は QD で反復経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータに日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったこと。
- ・ PPK 解析の結果、人種は本薬の薬物動態パラメータに対する有意な共変量として選択されなかったこと。

機構は受け入れ可能と判断した。

### 2.11.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

### 2.11.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について、申請者は次のとおり説明した。

1001 試験の第 II 相パートのコホート 2~5 の併合解析における奏効率は 47.2%だった。また、各コホートにおける本薬の奏効率の結果に加えて、前治療として投与された ALK-TKI の種類別における本薬の奏効率の結果から、前治療として投与された ALK-TKI の種類及び前治療数にかかわらず、ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で本薬投与により腫瘍縮小効果が認められた。

更に、コホート 2~5 の併合解析の日本人集団における RECIST (固形がんにおける効果判定規準) ver1.1 に基づく中央判定による奏効率は、51.6%だった。

上記の 1001 試験の第 II 相パートのコホート 2~5 の結果に加え、①本薬は癌細胞の増殖の本体 (Oncogenic driver) を標的とした薬剤であること、②既存の ALK-TKI に耐性となる変異として報告されている G1202R 変異等を有する患者に対して奏効が認められたこと等を考慮すると、既存の ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。

機構は、本薬の有効性が検討された日本人症例数は限られており、日本人における本薬の有効性の評価には限界があるものの、1001 試験の第 II 相パートにおけるコホート 2~5 の全集団と同様に日本人集団においても奏効が認められていること等から、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

安全性について、申請者は、1001 試験の第 II 相パートにおいて、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 15%以上高かった全 Grade の有害事象は、高トリグリセリド血症、血中コレステロール

増加及び末梢性感覚ニューロパチーであり、10%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、高トリグリセリド血症だった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 10%以上高かった死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、本薬が投与された日本人症例数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった高トリグリセリド血症、血中コレステロール増加、末梢性感覚ニューロパチー等について、重篤な有害事象、並びに投与中止及び減量に至った有害事象の発現率は低く、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 2.11.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.12. ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)

[悪性黒色腫, 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌, がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)]

申請区分:(4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

### 2.12.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 効能・効果ごとに構築された。悪性黒色腫に対しては, 評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験で構成され, 被験者数は 1019 例で, 日本人は 15 例(1.5%)だった。切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌(以下, NSCLC)に対しては, 評価資料として日本を含む国際共同治験 3 試験, 国内治験 1 試験, 海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 2647 例(日本人 179 例)で構成されていた。評価資料の国際共同治験の被験者数は 2449 例で, 日本人は 153 例(6.2%)だった。がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌に対しては, 評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験で構成され, 被験者数は 155 例で, 日本人は 14 例(9.0%)だった。

<悪性黒色腫>

外国人データ

日本人データ

第 III 相 試 験 ・ 長 期 投 与 試 験	<b>国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-054)【20■年■月～実施中】</b> <ul style="list-style-type: none"><li>・実施国: 日本を含む 23 カ国</li><li>・対象: 再発リスクの高い悪性黒色腫の術後患者</li><li>・症例数: 1019 例(日本人 15 例)</li><li>・投与群: 本薬 200 mg 又はプラセボを Q3W で静脈内投与</li><li>・投与期間: 再発又は治験中止基準に該当するまで最長 12 カ月間継続</li><li>・主要評価: 治験担当医師判定による RFS</li></ul>
--	---

<NSCLC>

外国人データ

日本人データ

<p>第 I 相試験・臨床薬理試験</p>		<p>国内第 I 相試験(KEYNOTE-011)【20■年■月～実施中】パート B 及びパート C</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象: 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者</li> <li>＜パート B＞NSQ-NSCLC 患者</li> <li>＜パート C＞SQ-NSCLC 患者</li> <li>・症例数: 26 例</li> <li>・投与群及び投与期間: 併用薬と本薬 200 mg を 4 サイクル静脈内投与した後, パート B では PEM 500 mg/m<sup>2</sup> との併用で, パート C では本薬単独で, 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最長 24 カ月間静脈内投与</li> </ul>
<p>第 I/II 相試験</p>	<p>海外第 I/II 相試験(KEYNOTE-021)【20■年■月～実施中】(第 I 相: コホート A 及び C, 第 II 相: コホート G)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: &lt;第 I 相&gt; 2 つの国又は地域, &lt;第 II 相&gt; 米国</li> <li>・対象: 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者(コホート C 及び G; NSQ-NSCLC 患者)</li> <li>・症例数: 第 I 相 49 例, 第 II 相 123 例</li> <li>・投与群及び投与期間: 第 I 相パートでは, 併用薬と本薬 2 又は 10 mg/kg を 4 サイクル静脈内投与した後, コホート A では本薬単独(2 又は 10 mg/kg), コホート C では PEM 500 mg/m<sup>2</sup> と本薬併用で静脈内投与, 第 II 相パートでは, 本薬/CBDCA/PEM 群は併用薬と本薬 200 mg を 4 サイクル静脈内投与した後 PEM 500 mg/m<sup>2</sup> と併用で本薬 200 mg を, CBDCA/PEM 群は併用薬を 4 サイクル静脈内投与した後 PEM 500 mg/m<sup>2</sup> を, 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最長 24 カ月間静脈内投与</li> <li>・主要評価: &lt;第 II 相&gt; RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率</li> </ul>	
<p>第 III 相試験・長期投与試験</p>	<p><b>国際共同第 III 相試験(KEYNOTE-189)【2016 年 2 月～実施中】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 16 カ国</li> <li>・対象: 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC 患者</li> <li>・症例数: 616 例(日本人 10 例)</li> <li>・投与群及び投与期間: 白金系抗悪性腫瘍剤(CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> 又は CBDCA AUC 5 mg・min/mL 相当量) 及び PEM 500 mg/m<sup>2</sup> との併用で本薬 200 mg 又はプラセボを 4 サイクル静脈内投与した後, PEM 500 mg/m<sup>2</sup> との併用で本薬 200 mg 又はプラセボを, 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最大 35 サイクル静脈内投与</li> <li>・主要評価: RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による PFS</li> </ul> <p><b>国際共同第 III 相試験(KEYNOTE-407)【2016 年 8 月～実施中】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 17 カ国</li> <li>・対象: 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC 患者</li> <li>・症例数: 559 例(日本人 50 例)</li> <li>・投与群及び投与期間: CBDCA AUC 6 mg・min/mL 相当量と PTX 200 mg/m<sup>2</sup> 又は nab-PTX 100 mg/m<sup>2</sup> との併用で本薬 200 mg 又はプラセボを 4 サイクル静脈内投与した後, 本薬 200 mg 又はプラセボを, 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最大 35 サイクル静脈内投与</li> <li>・主要評価: RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による PFS 及び OS</li> </ul>	

第 III 相試験・長期投与試験

**国際共同第 III 相試験 (KEYNOTE-042)【20■年■月～実施中】**

- ・実施国: 日本を含む 32 カ国
- ・対象: 化学療法歴のない PD-L1 陽性 (TPS  $\geq$  1%) の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者
- ・症例数: 1274 例 (日本人 93 例)
- ・投与群及び投与期間:  
本薬群では, 本薬 200 mg を疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最大 35 サイクル静脈内投与  
化学療法群では, CBDCA AUC 5 又は 6 mg・min/mL 相当量並びに PEM 500 mg/m<sup>2</sup> 又は PTX 200 mg/m<sup>2</sup> を 6 サイクル静脈内投与した後, PEM 500 mg/m<sup>2</sup> を疾患進行又は治験中止基準に該当するまで静脈内投与
- ・主要評価: PD-L1 陽性 (TPS  $\geq$  50%) の患者集団における OS

<MSI-High を有する固形癌>

外国人データ

日本人データ

第 II 相試験

**国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-164)【20■年■月～実施中】**コホート A

- ・実施国: 日本を含む 9 カ国
- ・対象: 切除不能な局所進行又は転移性の MMR 欠損又は MSI-High 結腸・直腸癌患者
- ・症例数: 61 例 (日本人 7 例)
- ・投与群及び投与期間: 本薬 200 mg を Q3W で, 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最大 35 サイクル静脈内投与
- ・主要評価: RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率

**国際共同第 II 相試験 (KEYNOTE-158)【20■年■月～実施中】**

- ・実施国: 日本を含む 15 カ国
- ・対象: 進行性 MSI-High 癌 (結腸・直腸癌を除く) 患者
- ・症例数: 94 例 (日本人 7 例)
- ・投与群及び投与期間: 本薬 200 mg を Q3W で, 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで最大 35 サイクル静脈内投与
- ・主要評価: RECIST ver.1.1 に基づく中央判定による奏効率

用語・略語一覧

Q3W: 3 週に 1 回, RFS: 無再発生存期間, NSQ-NSCLC: 扁平上皮癌以外の非小細胞肺癌, SQ-NSCLC: 扁平上皮非小細胞肺癌, 1 サイクル: 3 週間, PEM: ペメトレキセドナトリウム水和物, CBDCA: カルボプラチン, RECIST: 固形がんにおける効果判定規準, CDDP: シスプラチン, PFS: 無増悪生存期間, PTX: パクリタキセル, nab-PTX: パクリタキセル (アルブミン懸濁型), OS: 全生存期間, PD-L1: プログラム細胞死リガンド 1, TPS: 腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合, MMR: ミスマッチ修復, MSI: マイクロサテライト不安定性, MSI-High: 高頻度マイクロサテライト不安定性

## 2.12.2. 開発の経緯

ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒトプログラム細胞死-1(以下、PD-1)に対する免疫グロブリン(Ig)G4 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体であり、PD-1 の細胞外領域(PD-L 結合領域)に結合し、PD-1 とそのリガンドである PD-L1 及び PD-L2 との結合を阻害することにより、がん抗原特異的な T 細胞の活性化及びがん細胞に対する細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

国内では、本薬は、2016 年 9 月に「根治切除不能な悪性黒色腫」、2016 年 12 月に「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」、2017 年 11 月に「再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫」、2017 年 12 月に「がん化学療法後に増悪した根治切除不能な尿路上皮癌」を効能・効果として承認されている。

### <悪性黒色腫>

本薬は、「根治切除不能な悪性黒色腫」に対してのみ体重換算用量(2 mg/kg Q3W 投与)で承認されており、その他の効能・効果では固定用量(200 mg Q3W 投与)で承認されている。今般、「根治切除不能な悪性黒色腫」に対する用法・用量について、PPK 解析の結果等に基づき、既承認の体重換算用量から固定用量に変更する本薬の一変申請が行われた。

また、申請者により、悪性黒色腫の術後患者を対象とした本薬単独投与の国際共同第 III 相試験(054 試験)が開始され、今般、054 試験を主要な試験成績として、悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

海外での承認状況については、2018 年 8 月時点において以下のとおりである。

- ・ 根治切除不能な悪性黒色腫に対する本薬の固定用量での用法・用量(200 mg Q3W 投与)に関しては、米国及び欧州では、PPK 解析の結果等に基づき 2016 年 8 月及び 2018 年 4 月に申請され、それぞれ 2017 年 5 月及び 2018 年 8 月に承認された。56 の国又は地域で承認されている。
- ・ 悪性黒色腫に対する術後補助療法に関しては、米国及び欧州では、054 試験を主要な試験成績として 2018 年 4 月に申請され、審査中である。承認されている国又は地域はない。

### <NSCLC>

現在、本薬は、「PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌」を効能・効果として、化学療法歴のない NSCLC 患者に対しては PD-L1 陽性(TPS $\geq$ 50%)に対して単独投与で承認されている。

申請者により、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象とした主に 3 つの国際共同第 III 相試験(189 試験, 407 試験, 042 試験)が開始され、今般、これら 3 試験を主要な試験成績として、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSCLC に係る以下の内容を追加する本薬の一変申請が行われた。

- ・ NSCLC 患者(PD-L1 の発現状況を問わず、また、189 試験の対象とされた NSQ-NSCLC, 407 試験の対象とされた SQ-NSCLC を併せて NSCLC 患者)に対する本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与
- ・ PD-L1 陽性(TPS $\geq$ 1%)の NSCLC 患者に対する本薬単独投与

海外での承認状況については、2018年8月時点において189試験、407試験及び042試験の対象患者別にそれぞれ以下のとおりである。

- ・ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の NSQ-NSCLC に対する本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用投与:021 試験のコホート G を主要な試験成績として、米国では 2016 年 11 月に申請され、2017 年 5 月に迅速承認された。また、米国及び欧州において、189 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 3 月に申請され、米国では 2018 年 8 月に承認され、欧州では審査中である。28 の国又は地域で承認されている。
- ・ 化学療法歴のない切除不能な進行・再発の SQ-NSCLC に対する本薬と白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法との併用投与:米国及び欧州において、407 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 4 月及び 7 月に申請され、審査中である。承認されている国又は地域はない。
- ・ 化学療法歴のない PD-L1 陽性(TPS $\geq$ 1%)の切除不能な進行・再発の NSCLC に対する本薬単独投与:米国及び欧州において、042 試験を主要な試験成績として、2018 年 7 月に申請され、審査中である。承認されている国又は地域はない。

#### <MSI-High を有する固形癌>

化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の MMR の欠損又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象とした本薬単独投与の国際共同第 II 相試験(164 試験)及び化学療法歴のある治癒切除不能な進行・再発の固形癌患者を対象とした本薬単独投与の国際共同第 II 相試験(158 試験)が開始され、今般、164 試験及び 158 試験を主要な試験成績として、MSI-High を有する固形癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。

海外での承認状況については、2018年8月時点において以下のとおりである。米国において、164試験及び158試験を主要な試験成績として、2016年9月に申請が行われ、2017年5月に迅速承認された。14の国又は地域で承認されている。

#### 2.12.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、200 mg Q3W 投与時の定常状態における 6 週間の濃度-時間曲線下面積(AUC<sub>ss, 6wk</sub>)に関して、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったと説明した。

機構は、申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

#### 2.12.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

#### 2.12.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

##### <悪性黒色腫>

機構は、054 試験における日本人の症例数及びイベント数は限られており、054 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について全集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったと考察した。

申請者は、054 試験において認められた安全性情報を基に、本薬の安全性の国内外差について、

日本人の悪性黒色腫の術後患者に対する本薬の投与経験は限られており、本薬の安全性の国内外差について 054 試験結果に基づいて検討することには限界があるものの、日本人患者で複数例に認められた重篤な有害事象は認められなかったこと等から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考えた。

機構は、日本人の悪性黒色腫の術後患者に対する本薬投与の投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

#### <NSCLC>

機構は、189 試験、407 試験及び 042 試験における日本人の症例数及びイベント数は限られており、当該 3 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について全集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかったと考察した。

機構は、本薬の安全性の国内外差について、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象であり、Grade 3 以上又は重篤な有害事象等の発現状況を考慮しても、引き続き休薬等の適切な対応がなされる場合には、切除不能な進行・再発の NSCLC の日本人患者において本薬は忍容可能と判断した。

#### <MSI-High を有する固形癌>

申請者は、日本人の MSI-High を有する固形癌患者に対する本薬の投与経験は限られており、本薬の安全性の国内外差について 164 試験及び 158 試験の結果に基づいて検討することには限界があるものの、日本人患者で複数例に発現が認められた重篤な有害事象は認められなかったこと等から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと考えた。

機構は、日本人の MSI-High を有する固形癌患者に対する本薬投与の投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

#### 2.12.6. その他、注目される機構見解

##### 1) 国際共同第 III 相試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切だった事例

###### (経緯)

悪性黒色腫の術後患者において、RFS が延長することは、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目を RFS に設定した。

###### (審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、054 試験における主要評価項目として RFS を設定したことの適切性について、以下のように説明した。

054 試験における主要評価項目とされた RFS について、①局所再発、所属リンパ節転移若しくは

遠隔転移又は②死亡をイベントとして取り扱う旨が規定された。悪性黒色腫の術後患者において、上記①及び②がイベントとして含まれるRFSが延長することは、再発までの期間が延長することにより患者の身体機能及び生活の質の維持につながり、臨床的な意義があると考えことから、主要評価項目としてRFSを設定したことは適切だったと考えた。

機構が考察した内容は、以下のとおりだった。

悪性黒色腫の術後患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、054試験の主要評価項目としてはOSを設定することが適切だった。しかしながら、当該患者におけるRFSの延長については臨床的な意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であること等から、RFSの結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

## 2) 投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断された事例

(経緯)

054試験では本薬の投与期間を12ヵ月間までと設定していたが、本薬の申請用法・用量では投与期間を12ヵ月間までに限定しなかった。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、054試験において、本薬投与の投与期間が最長12ヵ月間と設定されていたことから、本薬の用法・用量等において本薬投与の投与期間を設定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

悪性黒色腫の術後患者に対して、12ヵ月を超えて本薬を投与した際の臨床試験成績は得られていない。ただし、054試験において本薬投与の投与期間が最長12ヵ月間と設定されていた旨については、添付文書の臨床成績の項で情報提供することから、悪性黒色腫に対する術後補助療法に係る本薬の用法・用量として投与期間を最長12ヵ月間と制限する必要はないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、下記の点を考慮すると、本薬を悪性黒色腫に対する術後補助療法に使用する際の投与期間については用法・用量で明確にする必要があると判断した。

- ・ 悪性黒色腫の術後患者を対象とした054試験では、本薬の投与期間は12ヵ月とされ、12ヵ月を超えて本薬を投与した際の臨床的有用性を検討した臨床試験成績は得られていないこと。
- ・ 054試験の対象患者に対する手術は根治が期待できる治療であり、12ヵ月間の術後補助療法が終了した患者に対して漫然と本薬が投与されることを回避することが適切であること。

## 3) 本薬の効能・効果を治験の対象に基づき設定することが適切であると判断された事例

(経緯)

申請時は、効能・効果は「局所進行性又は転移性のMSI-High癌」、使用上の注意の項に「本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない」と設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、164 試験及び 158 試験の成績に基づく本一変申請における本薬の投与対象について、以下のように説明した。

164 試験の結果から、本薬は既存の標準的な化学療法後に増悪した MMR 欠損(dMMR)又は MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する治療選択肢として位置付けられ、また、164 試験では、一次治療としてフルオロウラシル(5-FU)、オキサリプラチン(L-OHP)及びイリノテカン(CPT-11)を含む FOLFOXIRI(上記 3 剤及びレボホリナートによる併用療法)が投与された患者が組入れ可能とされていたことから、FOLFOXIRI による治療歴がある患者であれば、本薬を二次治療以降の治療選択肢の一つとして推奨することは可能と考える。なお、現在、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者を対象に、本薬と既存の標準的な化学療法との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化国際共同第 III 相試験(177 試験)が実施中である。また、158 試験の結果に加えて、免疫チェックポイント阻害剤である本薬は、癌腫を問わず、MSI-High を有する固形癌に対して有効性が期待できる薬剤であると考え、本薬は、158 試験に組み入れられなかった癌腫を含め、化学療法歴があり、かつ他に標準的な治療のない進行・再発の MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌に対する治療選択肢として位置付けられると考える。なお、本薬は、下記の点を考慮すると、結腸・直腸癌以外の固形癌では、既存の標準的な化学療法後に増悪した二次治療における治療選択肢として位置付けられると考える。

- ・ 158 試験において、前治療歴が 1 つ、2 つ及び 3 つ以上の患者集団における奏効率に明確な差異は認められなかったこと。
- ・ 061 試験において、MSI-High を有する患者集団(本薬群 15 例、PTX 群 12 例)で本薬は、標準的な二次化学療法の一つである PTX より高い奏効を示したこと。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の申請効能・効果を「局所進行性又は転移性の MSI-High 癌」と設定した。

- ・ 本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。  
機構が考察した内容は以下のとおりである。

申請者の説明を概ね了承した。ただし、MSI-High を有する結腸・直腸癌に対する本薬の検証的な試験の成績は得られていないこと等を考慮すると、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者に対して、標準的な治療であるフツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 より優先して本薬を使用することは推奨されないことから、効能・効果において本薬の投与対象が標準的な治療の適応とならない患者である旨を明記するとともに、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、フツ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない旨を注意喚起することが適切であると判断した。

また、MSI-High を有する結腸・直腸癌以外の固形癌についても、検証的な試験の成績は得られていないこと等を考慮すると、効能・効果において本薬の投与対象が標準的な治療の適応とならない患者である旨を明記するとともに、一次治療における有効性及び安全性は確立していない旨及び二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先する必要がある旨を注意喚起することが適切であると判断した。

加えて、本一変申請においては、主に奏効率の結果を基に本薬の有効性の評価が行われ、延命効果に関する情報が得られておらず、本薬以外の治療法の実施についても慎重に検討する必要があることから、効能・効果に関連する使用上の注意の項において本薬以外の治療法の実施を十分に考慮した上で、本薬投与の可否を慎重に判断する旨を注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、添付文書の臨床成績の項に 158 試験に組み入れられた癌腫、最良総合効果等を記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項で下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「がん化学療法後に増悪した進行・再発の MSI-High を有する固形癌(標準的な治療が困難な場合に限る)」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 十分な経験を有する病理医又は検査施設における検査により、MSI-High が確認された進行固形癌患者に投与すること。検査にあたっては、承認された体外診断薬を用いること。
- ・ 結腸・直腸癌の場合、フッ化ピリミジン系抗悪性腫瘍剤、L-OHP 及び CPT-11 による治療歴のない患者における本薬の有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 結腸・直腸癌以外の固形癌の場合、本薬の一次治療における有効性及び安全性は確立していない。また、二次治療において標準的な治療が可能な場合にはこれらの治療を優先すること。
- ・ 本薬の手術の補助療法における有効性及び安全性は確立していない。
- ・ 臨床試験に組み入れられた患者の癌腫等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本薬以外の治療の実施についても慎重に検討し、適応患者の選択を行うこと。

## 2.13. エンコラフェニブ

(*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

### 2.13.1. 臨床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)

本申請は、エンコラフェニブ(以下、ENCO)とビニメチニブ(以下、BINI)との併用療法に関する申請であり、臨床データパッケージは ENCO 単剤, BINI 単剤, ENCO 及び BINI 併用でそれぞれ構築された。ENCO 単剤としては、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 海外治験 5 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 226 例(日本人 4 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 107 例で、日本人は 4 例(3.7%)だった。BINI 単剤としては、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 国内治験 1 試験, 海外治験 12 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 925 例(日本人 28 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 402 例で、日本人は 7 例(1.7%)だった。ENCO 及び BINI 併用としては、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験, 海外治験 3 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1264 例(日本人 21 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 921 例で、日本人は 21 例(2.3%)だった。

<ENCO 単剤>

外国人データ

日本人データ

第 I 相試験・臨床薬理試験	<p><b>第 I 相試験 (CLGX818X2101)【2011 年 9 月～実施中】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: フランス, ノルウェー, スイス, スペイン, オーストラリア, 米国, 日本</li> <li>・対象: 局所進行又は転移性の <i>BRAF</i> V600 変異陽性悪性黒色腫及び <i>BRAF</i> 遺伝子変異陽性大腸癌患者</li> <li>・症例数: 107 例(日本人 4 例)</li> <li>・投与群: &lt;用量漸増パート&gt; ENCO 50, 100, 150, 200, 300, 450, 550, 700 mg QD 又は 75, 100, 150 mg BID &lt;用量拡大パート&gt; ENCO 300 mg QD, 又は段階的用量群として ENCO 300 mg QD で投与開始され忍容性がある場合に 450 mg QD に増量</li> </ul>
	<p>食事の影響試験: 1 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症例数: 40 例</li> </ul> <p>マスバランス試験: 1 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症例数: 4 例</li> </ul> <p>肝機能障害患者対象試験: 1 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症例数: 13 例</li> </ul> <p>薬物相互作用試験: 2 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症例数: 62 例</li> </ul>

<BINI 単剤>

外国人データ

日本人データ

第 I 相試験・臨床薬理試験	<p>第 I 相試験 (ARRAY-162-111)【2009 年 8 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国</li> <li>・対象: &lt;用量漸増パート&gt; 進行又は転移性固形癌患者 &lt;用量拡大パート&gt; 進行又は転移性胆道癌患者, <i>KRAS</i> 遺伝子変異又は <i>BRAF</i> 遺伝子変異 CRC 患者</li> <li>・症例数: 93 例</li> <li>・投与群: &lt;用量漸増パート&gt; BINI 30, 45, 60, 80 mg BID &lt;用量拡大パート&gt; 用量漸増フェーズで決定された最大耐用量を BID</li> </ul>	<p>第 I 相試験 (CMEK162X1101)【2011 年 11 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象: 進行性固形癌患者</li> <li>・症例数: 21 例</li> <li>・投与群: &lt;用量漸増パート&gt; BINI 15 mg QD (サイクル 1 Day 1), BINI 30~45 mg BID &lt;用量拡大パート&gt; BINI 45 mg BID</li> </ul>
	<p>第 I 相単回投与試験 (ARRY-162-0601)【20■年■月～20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 25 例</li> <li>・投与群: BINI 5, 10, 20, 30, 40 mg</li> </ul>	
	<p>第 I 相反復投与試験 (ARRY-162-0602)【20■年■月～20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 50 例</li> <li>・投与群: BINI 5, 10, 20 mg QD, 20 mg BID, 80 mg 単回, 40, 60 mg QD, 40 mg BID</li> </ul>	
	<p>相対的 BA 試験: 1 試験 ・症例数: 37 例</p> <p>相対的 BA 及び食事の影響試験: 1 試験 ・症例数: 12 例</p> <p>食事の影響試験: 1 試験 ・症例数: 12 例</p> <p>マスバランス試験: 1 試験 ・症例数: 6 例</p> <p>肝機能障害患者対象試験: 1 試験 ・症例数: 27 例</p> <p>腎機能障害患者対象試験: 1 試験 ・症例数: 12 例</p> <p>薬物相互作用試験: 2 試験 ・症例数: 45 例</p>	
第 II 相試験	<p>第 II 相非盲検試験 (CMEK162X2201)【2011 年 3 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: ドイツ, イタリア, オランダ, スイス, 米国</li> <li>・対象: 局所進行切除不能又は転移性 <i>BRAF</i> V600 又は <i>NRAS</i> 遺伝子変異陽性悪性黒色腫患者 ・症例数: 183 例</li> <li>・投与群: BINI 45 mg BID 又は 60 mg BID</li> <li>・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで</li> <li>・主要評価: 治験責任医師判定による RECIST に基づく奏効率</li> </ul>	
第 III 相試験	<p>非盲検無作為化比較試験 (CMEK162A2301)【2013 年 7 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 27 カ国</li> <li>・対象: 局所進行切除不能又は転移性の <i>NRAS</i> 遺伝子変異陽性悪性黒色腫患者</li> <li>・症例数: 402 例 (日本人 7 例) ・投与群: BINI 群 (BINI 45 mg BID 経口投与), ダカルバジン群 (3 週間ごとにダカルバジン 1000 mg/m<sup>2</sup> を 30~60 分間かけて静脈内投与) ・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで ・主要評価: RECIST に基づく中央判定による PFS</li> </ul>	

<ENCO 及び BINI 併用>

外国人データ

日本人データ

第 I 相試験	<p>第 Ib/II 相非盲検試験 (CMEK162X2110) 【2012 年 5 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 5 カ国 ・対象: &lt;第 Ib 相&gt; 悪性黒色腫, mCRC 又は他の固形癌患者 &lt;第 II 相&gt; mCRC 又は悪性黒色腫患者</li> <li>・症例数: 126 例</li> <li>・投与群: &lt;第 Ib 相&gt; BINI 45 mg BID+ENCO 50 mg, 100 mg, 200 mg, 400 mg, 450 mg, 600 mg 及び 800 mg QD &lt;第 II 相&gt; BINI 45 mg BID+ENCO 450 mg QD 及び BINI 45 mg BID+ENCO 600 mg QD</li> <li>・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで</li> <li>・主要評価: &lt;第 II 相&gt; 病勢コントロール率又は客観的奏効率</li> </ul>
	<p>第 II 相非盲検試験 (CLGX818X2102)* 【2013 年 11 月～2015 年 3 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 6 カ国 ・対象: 局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者</li> <li>・症例数: 16 例 (Part 1; 15 例, Part 2; 1 例)</li> <li>・投与群: &lt;Part 1&gt; ENCO 300 mg QD &lt;Part 2&gt; ENCO 300mg QD+BINI 45 mg BID</li> <li>・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで</li> </ul>
	<p>第 II 相非盲検試験 (CLGX818X2109)【2014 年 7 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 9 カ国 ・対象: 局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫成人患者</li> <li>・症例数: 201 例 (Part 1; 158 例, Part 2; 43 例)</li> <li>・投与群: &lt;Part 1&gt; ENCO 450 mg QD+BINI 45 mg BID &lt;Part 2&gt; ENCO 450 mg QD+BINI 45 mg BID+分子標的薬</li> <li>・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで</li> </ul>
第 III 相試験	<p><b>非盲検無作為化比較試験 (CMEK162B2301:Part 1)【2013 年 ■月～実施中】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 28 カ国 ・対象: 局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者 ・症例数: 577 例 (日本人 11 例) ・投与群: Combo 450 群 (ENCO 450 mg QD+BINI 45 mg BID), ENCO 群 (ENCO 300 mg QD), ペムラフェニブ群 (ペムラフェニブ 960 mg BID)</li> <li>・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで</li> <li>・主要評価: RECIST に基づく中央判定による PFS</li> </ul>
	<p><b>非盲検無作為化比較試験 (CMEK162B2301:Part 2)【2013 年 ■月～実施中】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む 24 カ国 ・対象: 局所進行切除不能又は転移性 BRAF V600 変異陽性悪性黒色腫患者 ・症例数: 344 例 (日本人 10 例)</li> <li>・投与群: Combo 300 群 (ENCO 300 mg QD+BINI 45 mg BID), ENCO 群 (ENCO 300 mg QD)</li> <li>・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで</li> </ul>

\* CLGX818X2102 試験は, Part 2 において BINI 以外の分子標的治療薬との併用が計画されていたが, Part 1 に 15 例の患者が組み入れられた時点で, 患者の登録が遅延していたことから患者組入れが中止された.

用語・略語一覧

*BRAF*: B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase, QD: 1 日 1 回, BID: 1 日 2 回, *KRAS*: KRAS proto-oncogene, GTPase, CRC: 結腸直腸癌, *NRAS*: NRAS proto-oncogene, GTPase, RECIST: 固形がんにおける効果判定規準, PFS: 無増悪生存期間, mCRC: 転移性大腸癌

2.13.2. 開発の経緯

ENCO 及び BINI は, それぞれ BRAF 及び mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase kinase (MEK) のキナーゼ活性を阻害することにより, *BRAF* 遺伝子変異を有する腫

瘍の増殖を抑制すると考えられている。

米国及び欧州では、ENCO+BINI 投与の国際共同第 III 相試験 (B2301 試験) を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 6 月及び 7 月に ENCO 及び BINI 併用の申請が行われ、米国では 2018 年 6 月に、欧州では 2018 年 9 月に承認された。なお、2018 年 9 月時点において、ENCO 及び BINI 併用は悪性黒色腫に関する効能・効果にて、32 の国又は地域で承認されている。

今般、B2301 試験を主要な試験成績として、*BRAF* 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する ENCO 及び BINI 併用のみに係る申請が行われた。

### 2.13.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点等を考慮すると、ENCO 単独投与及び ENCO+BINI 投与時の ENCO の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えた。

- ・ X2101 試験で得られた ENCO 300 mg を単独投与した際の ENCO の薬物動態パラメータに日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。
- ・ B2301 試験及び X2110 試験で得られた BINI 45 mg と ENCO 450 mg を併用投与した際の ENCO の薬物動態パラメータに日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

また、申請者は、以下の点等を考慮すると、BINI 単独投与及び ENCO+BINI 投与時の BINI の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えた。

- ・ X1101 試験及び X2201 試験で得られた BINI 45 mg を単独投与した際の薬物動態パラメータについて、第 1 日目において日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。また、第 15 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  は外国人患者と比較して日本人患者で高値を示す傾向が認められたものの、 $C_{max}$  及び  $AUC_{tau}$  の範囲は重なっていたこと等を考慮すると、第 15 日目においても日本人患者と外国人患者との間で BINI の薬物動態に明確な差異は認められなかったと考えること。
- ・ B2301 試験及び X2110 試験で得られた BINI 45 mg と ENCO 450 mg を併用投与した際の BINI の薬物動態パラメータに日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

### 2.13.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

### 2.13.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性に関して、機構は、B2301 試験における日本人の症例数は限られており、B2301 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における ENCO+BINI 投与の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について全集団の結果と明確に異なる傾向は認められないと考察した。

安全性に関して、機構は、ENCO+BINI 投与が行われた日本人患者は 10 例のみであり、症例数が非常に限られているため、B2301 試験結果に基づき安全性の国内外差を比較考察することには限界があるものの、Grade 3 以上の有害事象及び重篤な有害事象の発現率について国内外で明確な差異はなく、また、日本人患者特有の有害事象は認められないこと等から、現時点において、ENCO

+BINI 投与の明確な国内外差は認められていないと考察した。

#### 2.13.6. その他, 注目される機構見解

国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間(以下, OS)を設定することが適切だった事例

(経緯)

根治切除不能な悪性黒色腫患者において PFS が延長することは, 臨床的意義があると考えられること等から, 主要評価項目として PFS を設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は, 根治切除不能な悪性黒色腫患者において PFS が延長することにより, 病勢進行に伴う脳転移, 肺転移, 消化管転移等による諸症状の悪化を遅らせることが期待でき, 症状の良好な状態が継続することが期待でき, 臨床的意義があると考えられること等から, B2301 試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切だったと考えた。

機構が考察した内容は, 以下のとおりである。

BRAF V600 変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから, B2301 試験の主要評価項目としては, OS を設定することが適切だったと考ええる。しかしながら, 当該患者における PFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから, B2301 試験における OS の結果を確認した上で, 主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて ENCO+BINI 投与の有効性評価を行うことは可能と判断した。

## 2.14. ダコミチニブ水和物

(EGFR 遺伝子変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

### 2.14.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 3 試験、国内治験 1 試験、海外治験 10 試験、参考資料として海外治験 10 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1742 例(日本人 205 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1449 例で、日本人は 192 例(13.3%)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	<b>第 I 相非盲検用量漸増試験 (A7471001)</b> 【2005 年 10 月～2010 年 9 月】 ・実施国: 米国, オランダ ・対象: 進行固形癌患者 ・症例数: 121 例 ・投与群: <スケジュール A> 本薬 0.5 mg, 1 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 16 mg, 30 mg, 45 mg 又は 60 mg QD <スケジュール B> 本薬 60 mg QD 14 日間後 7 日間休薬の 1 サイクル 21 日間経口投与	<b>第 I 相非盲検用量漸増試験 (A7471005)</b> 【2008 年 11 月～2011 年 3 月】 ・対象: 進行固形癌患者 ・症例数: 13 例 ・投与群: 本薬 15 mg, 30 mg 又は 45 mg QD 経口投与
	進行固形癌患者を対象とした臨床薬理試験: 1 試験 ・症例数: 16 例 肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験: 1 試験 ・症例数: 25 例 健康成人を対象とした臨床薬理試験: 7 試験 ・症例数: 118 例	
	臨床薬理試験: 3 試験 推奨用量を決定する第 I/II 相非盲検単群試験 (A7471003)	
第 II 相試験	<b>国際共同第 II 相非盲検試験 (A7471017) 【2009 年 3 月～2015 年 4 月】</b> ・実施国: 香港, 日本, 韓国, 台湾, 米国 ・対象: <コホート A> 化学療法歴のない非喫煙者若しくは軽度の元喫煙者又は EGFR 遺伝子変異陽性 NSCLC 患者, <コホート B> HER2 遺伝子増幅又は変異を有する NSCLC 患者 ・症例数: 119 例(日本人 8 例) ・投与群: <コホート A> 本薬 45 mg QD 又は 30 mg QD, <コホート B> 前治療がない場合は本薬 30 mg QD, 前治療がある場合は本薬 45 mg QD, いずれのコホートも 1 サイクル 28 日間経口投与 ・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで ・主要評価: コホート A に組み入れられたすべての被験者のうち 4 カ月時に無増悪で生存していた被験者の割合	
	有効性確認試験: 4 試験 有害事象予防的介入評価試験: 1 試験	

第Ⅲ相試験・長期投与試験	<b>国際共同第Ⅲ相無作為化非盲検試験 (A7471009)【2011年6月～2015年9月】</b> ・実施国: 日本を含む 23 カ国 ・対象: 1 又は 2 つの化学療法歴を有する切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ・症例数: 878 例(日本人 103 例) ・投与群: 本薬 45 mg QD 経口投与群, エルロチニブ 150 mg QD 経口投与群 ・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで ・主要評価: PFS
	<b>国際共同第Ⅲ相無作為化二重盲検試験 (A7471050)【2013年5月～2017年2月】</b> ・実施国: 中国, 香港, イタリア, 日本, ポーランド, 韓国, スペイン ・対象: 化学療法歴のない EGFR 遺伝子の活性型変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者 ・症例数: 452 例(日本人 81 例) ・投与群: 本薬 45 mg QD 経口投与群, ゲフィチニブ 250 mg QD 経口投与群 ・投与期間: 初回投与日から起算して 48 カ月あるいは疾患進行又は治験中止基準に該当するまで ・主要評価: PFS
	プラセボ対照無作為化二重盲検試験: 1 試験
用語・略語一覧 QD: 1 日 1 回, EGFR: 上皮増殖因子受容体, NSCLC: 非小細胞肺癌, HER2: ヒト上皮成長因子受容体 2, PFS: 無増悪生存期間	

#### 2.14.2. 開発の経緯

ダコミチニブ水和物(以下、本薬)は、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤であり、EGFR チロシンキナーゼのリン酸化を阻害すること等により、EGFR 遺伝子変異陽性の NSCLC の増殖を抑制すると考えられている。海外において、進行固形癌患者を対象とした第Ⅰ相試験(1001 試験)が実施され、その後、2 つの国際共同第Ⅲ相試験(1009 試験及び 1050 試験)が実施された。

米国及び欧州では、1050 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 1 月及び 2018 年 2 月に申請が行われ、審査中である。国内でも、今般、1050 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

なお、2018 年 8 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

#### 2.14.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、1005 試験、1001 試験等において、本薬 45 mg を単回経口投与又は QD で反復経口投与した際の本薬の曝露量( $C_{max}$  及び  $AUC_{inf}$ )に明確な差異は認められなかったこと等から、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えた。

機構は、提出された資料に基づき、本薬の臨床薬理等に関する申請者の説明について受入れ可能と判断した。

#### 2.14.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

#### 2.14.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について機構は、下記の理由等から、1050 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

- ・ 主要評価項目とされた PFS について、ゲフィチニブ群に対する本薬群の優越性が示され、かつ臨床的に意義のある効果の大きさが認められたこと。また、日本人集団において、全集団と一貫した結果が得られたこと。

安全性について機構は、日本人の *EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の投与経験は限られていることから、本薬の安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難であるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった重篤な有害事象は認められていないこと等を考慮すると、現時点において、本薬の安全性に明確な国内外差は認められていないと考えた。

#### 2.14.6. その他、注目される機構見解

国際共同第 III 相試験(1050 試験)の主要評価項目として全生存期間(以下、OS)を設定することが適切だった事例

(経緯)

*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC において PFS を延長することは、臨床的意義があると考えられること等から、1050 試験の主要評価項目として PFS を設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、1050 試験における主要評価項目として PFS を設定したことの適切性について、以下のように説明した。

*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC において PFS を延長することは、疾患進行までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があると考えられること等から、当該試験の主要評価項目として PFS を設定したことは適切だったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

*EGFR* 遺伝子変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、1050 試験の主要評価項目として OS を設定することが適切だったと考える。しかしながら、当該患者において、PFS が延長することは効果の大きさ等によっては一定の臨床的意義があることから、本薬の有効性については、1050 試験において主要評価項目とされた PFS の結果に加えて、OS の結果を確認し、総合的に評価することが適切であると判断した。

## 2.15. ビニメチニブ

(*BRAF* 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

本申請は、ビニメチニブとエンコラフェニブとの併用療法に関する申請であり、ビニメチニブの臨床データパッケージはエンコラフェニブと同じだった。本薬の調査結果は 2.13 項参照。

## 2.16. ラコサミド

申請区分: (3)新投与経路医薬品, (6)新用量医薬品, (8)剤形追加に係る医薬品

### 2.16.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、経口製剤(以下、本薬経口製剤)及び点滴静注製剤(以下、本薬 IV 剤)でそれぞれ構築された。本薬経口製剤としては、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 2 試験(うち 1 試験は日本人対象に実施)、参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 4 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 504 例(日本人 70 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 137 例で、日本人は 46 例(33.6%)だった。本薬 IV 剤としては、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、国内治験 1 試験、海外治験 3 試験(うち 2 試験は日本人対象に実施)、参考資料として海外治験 9 試験で構成されていた(本薬経口製剤と重複あり)。評価資料の合計被験者数は 539 例(日本人 105 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 137 例で、日本人は 46 例(33.6%)だった。

<本薬経口製剤(ビムパットドライシロップ 10%, 同錠 50 mg, 同錠 100 mg)>

#### 外国人データ

#### 日本人データ

第 I 相試験・臨床薬理試験	BE 試験:1 試験 薬物動態試験:1 試験	錠剤と DS の BE 試験(EP0059)【2016 年 10 月～2017 年 3 月】 ・実施国:英国 ・対象:日本人健康成人男性 ・症例数:24 例 ・投与群:本薬 100 mg 錠, 100 mgDS
第 II 相試験	ラコサミド併用投与における長期投与試験(SP848)【2012 年 9 月～実施中】 ・実施国:日本, ベルギー, ドイツ, フランス, ハンガリー, ポーランド, メキシコ, 米国 ・対象:小児てんかん患者 ・症例数:137 例(日本人 46 例) ・投与群:本薬経口服液 2 mg/kg/日～12 mg/kg/日, 本薬錠剤 100 mg/日～600 mg/日 ・投与期間:日本では本薬経口製剤の承認日又は中止日まで, 海外では最長約 2 年間	
	用量漸増試験:1 試験	

第Ⅲ相試験・長期投与試験

ラコサミド併用投与における二重盲検比較試験 (SP0969)【2013年8月～2017年1月】

- ・実施国:北米, ラテンアメリカ, 西ヨーロッパ, 東ヨーロッパ, アジア太平洋地域等
- ・対象:部分発作を有する4～17歳未満の小児てんかん患者
- ・症例数:343例
- ・投与群:体重30kg未満 本薬経口液 2mg/kg/日～12mg/kg/日群, プラセボ群  
体重30kg～50kg未満 本薬経口液 2mg/kg/日～8mg/kg/日群, プラセボ群  
体重50kg以上 本薬錠剤 100mg/日～400mg/日群, プラセボ群
- ・投与期間:最長24週間
- ・主要評価:観察期間に対する維持期間の28日あたりの部分発作回数の変化量

部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する日本人及び中国人の成人てんかん患者を対象とした二重盲検試験:1試験

部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした長期投与試験:1試験

<本薬Ⅳ剤(ビムパット点滴静注 200mg)>

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:2試験  
BE試験:1試験  
薬物動態試験:2試験

点滴静注液と錠剤のBA試験(EP0036)【2013年11月～2013年12月】

- ・実施国:英国
- ・対象:日本人健康成人
- ・症例数:26例
- ・投与群:本薬200mg錠, 200mg(IV)

錠剤とDSのBE試験(EP0059)【2016年10月～2017年3月】

- ・実施国:英国
- ・対象:日本人健康成人男性
- ・症例数:24例
- ・投与群:本薬100mg錠, 100mgDS

第Ⅱ相試験

ラコサミド併用投与における長期投与試験(SP848)【2012年9月～実施中】

- ・実施国:日本, ベルギー, ドイツ, フランス, ハンガリー, ポーランド, メキシコ, 米国
- ・対象:小児てんかん患者
- ・症例数:137例(日本人46例)
- ・投与群:本薬経口液 2mg/kg/日～12mg/kg/日, 本薬錠剤 100mg/日～600mg/日
- ・投与期間:日本では本薬Ⅳ剤の承認日又は中止日まで, 海外では最長約2年間

用量漸増試験:1試験  
二重盲検試験:1試験

第 III 相試験・長期投与試験	<p>ラコサミド併用投与における二重盲検比較試験 (SP0969)【2013 年 8 月～2017 年 1 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 北米, ラテンアメリカ, 西ヨーロッパ, 東ヨーロッパ, アジア太平洋地域等</li> <li>・対象: 部分発作を有する 4～17 歳未満の小児てんかん患者</li> <li>・症例数: 343 例</li> <li>・投与群: 体重 30 kg 未満 本薬経口液 2 mg/kg/日～12 mg/kg/日群, プラセボ群</li> <li>          体重 30 kg～50 kg 未満 本薬経口液 2 mg/kg/日～8 mg/kg/日群, プラセボ群</li> <li>          体重 50 kg 以上 本薬錠剤 100 mg/日～400 mg/日群, プラセボ群</li> <li>・投与期間: 最長 24 週間</li> <li>・主要評価: 観察期間に対する維持期間の 28 日あたりの部分発作回数の変化量</li> </ul>	
	<p>部分発作を有する小児てんかん患者を対象とした長期投与試験: 1 試験</p> <p>ラコサミド経口投与の代替療法として, ラコサミド点滴静注液を 2 日間投与した時の二重盲検試験: 1 試験</p>	<p>ラコサミド経口投与の代替療法としてのラコサミド点滴静注を評価する非盲検試験 (EP0024)【2014 年 6 月～2014 年 12 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象: 部分発作(二次性全般化発作を含む)を有する日本人の成人てんかん患者</li> <li>・症例数: 9 例</li> <li>・投与群: 本薬 IV 剤 200 mg/日～400 mg/日</li> <li>・投与期間: 5 日間</li> </ul>
<p>用語・略語一覧</p> <p>DS: ドライシロップ, IV: 静脈内</p>		

### 2.16.2. 開発の経緯

ラコサミド(以下, 本薬)は, 機能性アミノ酸の一種であり, 国内において本薬錠剤は 2016 年 7 月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められてないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する抗てんかん薬との併用療法」の効能・効果で承認され, その後 2017 年 8 月に部分発作(二次性全般化発作を含む)の単剤療法に係る効能・効果で承認されている。

海外で本薬経口製剤は 2017 年 11 月現在, 77 の国又は地域で承認されており, このうち小児部分発作に対する併用療法の効能・効果では 32 カ国で承認されている。また, 本薬 IV 剤は 2017 年 11 月現在, 72 の国又は地域で承認されている。

国内では, 2012 年 9 月から小児部分発作に対する本薬経口製剤の臨床試験が開始された。国内における, 小児における本薬経口製剤の開発計画を検討する段階では, 本薬経口製剤の小児てんかん患者を対象とした臨床試験は, 海外第 III 相試験(SP0969 試験)及び国際共同第 II 相試験(SP848 試験)が計画されていた。類薬であるレベチラセタムでは, 部分発作に対する併用療法において, 日本人成人と外国人成人, 日本人小児と外国人小児, 日本人成人と日本人小児でそれぞれ曝露-反応関係が類似していることが明らかになっていたことも踏まえ, 日本人成人と外国人成人の曝露-反応関係が類似していること, 日本人小児と外国人小児の薬物動態が類似していることが示されれば, 日本人成人と日本人小児の曝露-反応関係は類似すると考えられる。したがって, 国内においては, 非盲検非対照試験である SP848 試験に参加し, 当該試験において日本人小児と外国人

小児で有効性に差異がないことを確認した上で、日本人小児における併用療法に対する有効性について確認を行うこととした。なお、日本人成人と外国人成人の曝露-反応関係は類似していることが確認されている(初回申請時)。

単剤療法については、成人てんかん患者では、国内における併用療法と単剤療法で用法・用量は同じであること、設定された用法・用量において小児と成人の曝露量は同程度であることから、成人てんかん患者における有効性を外挿することが可能と考え、本薬の有効性を検討するための臨床試験は実施しなかった。

また、2014年6月から本薬IV剤の臨床試験が開始された。本薬静注製剤は一時的に経口投与が困難なてんかん患者に対して経口投与以外の代替経路で投与する薬剤の位置付けとして開発された。本薬静注製剤の臨床的位置付けを踏まえると、本薬経口製剤と本薬静注製剤の血漿中本薬濃度推移が類似していること、本薬経口製剤から本薬静注製剤に切り替えて投与した際の安全性及び有効性に問題がないことを示すこととした。

#### 2.16.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下のように説明した。

小児を対象とした母集団薬物動態解析(CL0430解析)において、人種及び民族はCL/Fに対する共変量として選択されなかった。また、成人を対象とした母集団薬物動態解析とCL0430解析から推定された $k_a$ 及び成人で報告されたV/FとCL0430解析から推定されたV/Fは同程度だった。以上を踏まえると、日本人と外国人、及び成人と小児で薬物動態は類似していると考えられた。

#### 2.16.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下の点から、SP848試験の参加国間で内因性及び外因性の民族的要因に大きな差異はなく、SP848試験成績を基に日本人小児と外国人小児における本薬の有効性を比較可能と判断した。

- ・ 本薬の薬物動態に大きな民族差は認められず、小児を対象とした臨床試験から得られた血漿中本薬濃度データを用いた母集団薬物動態解析においても、人種はCL/Fに対する有意な共変量ではなかった。
- ・ 薬物動態が線形を示す、バイオアベイラビリティが高く個体差が少ない等の薬物動態学的特徴等から本薬は民族的要因に影響される可能性が低いと判断した。
- ・ 小児の部分発作の診断基準について、部分発作の診断基準には成人と小児の区別はなく、脳波や臨床症状によって診断され、SP848試験の参加国はいずれも国際抗てんかん連盟(ILAE)の発作分類及び症候群分類に準拠しており、試験開始時に各地域で承認されていた抗てんかん薬の承認状況についても各国間で大きな違いは認めなかった。
- ・ 治験責任医師等に対し、部分発作の識別・記録方法、日誌の記載方法、被験者候補の適格性判定の方法等について説明し、評価の均質化を図った。

機構は、以上について了承した。

#### 2.16.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、日本人小児における本薬経口製剤の有効性について、以下のように説明した。

SP848 試験の有効性評価項目である維持期間の最初 70 日間における 28 日あたりの部分発作回数のベースラインに対する変化率は、日本人集団において、外国人集団と比較して絶対値が小さい傾向だった。その原因について、背景因子を基に検討したところ、いずれも重症の患者と考えられる過去に使用した抗てんかん薬の数が多い患者、治験薬投与開始時の併用抗てんかん薬の数が多い患者、観察期間又はベースラインにおける発作回数が多い患者及び合併症精神遅滞有の患者が、日本人集団に多い傾向だった。それぞれの患者背景別の部分集団解析結果では日本人集団と外国人集団で大きく異ならなかったことから、国内外で小児てんかん患者に対する本薬経口製剤の有効性に大きな差異はないと考えられる。

申請者は、本薬投与が小児の成長に及ぼす影響について、以下のように説明した。

SP0969 試験及び SP848 試験において、いずれの投与群においても身長及び体重の増加が認められ、日本人と外国人の間で増加量は大きく異ならなかった。

#### 2.16.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.17. ロモソズマブ(遺伝子組換え)

(骨折の危険性の高い骨粗鬆症)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.17.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験, 国内治験 1 試験, 海外治験 8 試験(うち, 1 試験は日本人データを含む), 参考資料として海外治験 8 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 9204 例(日本人 795 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は 7425 例で, 日本人は 519 例(7.0%)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	ヒト初回投与試験(20060220) 【2006年12月～2007年7月】 ・実施国:米国 ・対象:健康な男性及び閉経後女性 ・症例数:72例 ・投与群:本薬 0.1, 0.3, 1, 3, 5, 10 mg/kg, プラセボ 単回投与(SC), 1, 5 mg/kg, プラセボ 単回投与(IV)
	第 Ib 相用量漸増反復投与試験(20060221) 【2007年11月～2008年12月】 ・実施国:米国 ・対象:低骨量の健康男性及び健康閉経後女性 ・症例数:48例 ・投与群:本薬 1, 2 mg/kg Q2W 6回投与, 2, 3 mg/kg Q4W 3回投与(SC)
	単回投与第 I 相試験(20090378)【2010年5月～2010年11月】 ・実施国:米国 ・対象:健康な閉経後の日本人及び非日本人女性 ・症例数:30例(日本人24例) ・投与群:本薬 1, 3, 5 mg/kg 単回投与(SC)
	生物学的同等性試験(20■0197) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:188例 ・投与群:本薬 210 mg を単回投与(SC) A 群;Oaks で製造した原薬を用いた本薬 B 群;Amgen Rhode Island で製造した原薬を用いた本薬
	第 Ib 相アレンドロネート切替え(20■0223) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:米国 ・対象:低骨量状態の閉経後女性 ・症例数:40例 ・投与群:本薬 3 mg/kg 単回投与(SC), アレンドロネート 70 mg QW
	生物学的同等性試験:4 試験 腎機能障害患者における薬物動態試験:1 試験 低骨密度の閉経後女性を対象とした試験:2 試験

<p>第II相試験</p>	<p>海外第IIa 相用量範囲探索試験(20060326)  <b>【2009年6月～2016年3月】</b>          ・実施国:7カ国 ・対象:低骨密度の健康閉経後女性          ・症例数:419例          ・投与群:          &lt;初期投与期&gt;本薬 70, 140, 210 mg, プラセボ QM(SC), 本薬 140, 210 mg, プラセボ Q3M(SC), アレンドロネート 70 mg QW→本薬 140 mg QM(SC), テリパラチド 20 µg QD 24カ月          &lt;デノスマブ投与期&gt;デノスマブ 60 mg, プラセボ Q6M 12カ月          &lt;再投与期&gt;本薬 210 mg QM(SC) 12カ月          &lt;追跡期&gt;ゾレドロン酸 5 mg, 無治療 24カ月          ・投与期間:72カ月 ・主要評価:12カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率</p>	<p>国内第IIb 相用量範囲探索試験(20101291)  <b>【2012年10月～2015年1月】</b>          ・対象:閉経後骨粗鬆症日本人女性          ・症例数 252例          ・投与群:本薬 70, 140, 210 mg, プラセボ QM(SC)          ・投与期間:12カ月          ・主要評価:12カ月時点の腰椎 BMD のベースラインからの変化率</p>
<p>第III相試験・長期投与試験</p>	<p><b>FRAME 試験(20070337)【2012年3月～2015年12月】</b>          ・実施国:日本を含む25カ国 ・対象:閉経後骨粗鬆症女性 ・症例数:7180例(日本人492例)          ・投与群:          &lt;二重盲検期&gt;本薬 210 mg, プラセボ QM 12カ月(SC)          &lt;非盲検期&gt; デノスマブ 60 mg Q6M 12カ月          &lt;延長投与期&gt;デノスマブ 60 mg Q6M 12カ月          ・投与期間:36カ月 ・主要評価:投与12及び24カ月時における新規椎体骨折の発生率</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>ARCH 試験(20110142)  <b>【2012年5月～2017年6月】</b>          ・実施国:41カ国 ・対象:閉経後骨粗鬆症女性          ・症例数:4093例          ・投与群:本薬 210 mg QM(SC), アレンドロネート 70 mg QW 12カ月→アレンドロネート 70 mg QW 12カ月          ・投与期間:24カ月          ・主要評価:臨床骨折(非椎体骨折及び臨床椎体骨折)の発現率, 24カ月時点までの新規椎体骨折の発現率</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>STRUCTURE 試験(20080289)  <b>【2013年1月～2015年4月】</b>          ・実施国:北米, ラテンアメリカ, 欧州          ・対象:ビスホスホネートによる治療経験のある閉経後骨粗鬆症の女性 ・症例数:436例          ・投与群:本薬 210 mg QM, テリパラチド 20 µg QD(SC) ・投与期間:12カ月          ・主要評価:投与12カ月時点までの大腿骨近位部 BMD のベースラインからの変化率</p>	

第 III 相 試 験 ・ 長 期 投 与 試 験	海外第 III 相製剤間比較試験(20120156) 【2013 年 12 月～2014 年 12 月】 ・実施国:ポーランド, チェコ, 米国 ・対象:閉経後骨粗鬆症女性 ・症例数:294 例 ・投与群:本薬 210 mg(90 mg/mL, 70 mg/mL 製剤), プラセボ QM(SC) ・投与期間:6 カ月 ・主要評価:腰椎 BMD のベースラインから 6 カ月目ま での変化率
	<b>国際共同第 III 相試験(20110174)【2014 年 6 月～2016 年 4 月】</b> ・実施国:日本を含む 10 カ国 ・対象:骨粗鬆症男性 ・症例数:245 例(日本人 27 例) ・投与群:本薬 210 mg, プラセボ QM(SC) ・投与期間:12 カ月 ・主要評価:12 カ月時点における腰椎 BMD のベースラインからの変化率
用語・略語一覧 SC:皮下, IV:静脈内, Q2W:2 週に 1 回, Q4W:4 週に 1 回, QW:週 1 回, QM:月 1 回, Q3M:3 カ月に 1 回, QD:1 日 1 回, Q6M: 6 カ月に 1 回, BMD:骨密度	

### 2.17.2. 開発の経緯

ロモズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、スクレロスチンに対するヒト化免疫グロブリン(Ig) G2 モノクローナル抗体である。本薬はスクレロスチンに結合し、骨芽細胞系細胞での古典的 Wnt シグナル伝達の抑制を阻害することで、骨形成を促進及び骨吸収を抑制し、海綿骨及び皮質骨の骨量を増加させて骨強度を増強すると考えられている。

今般、申請者は主要な国際共同第 III 相試験(20070337 試験)等の結果から、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、申請を行った。

海外において本薬は、2016 年 7 月に米国において申請がなされたが、日本での申請当初に海外で実施中だった実薬対照比較試験(20110142 試験)において、対照群であるアレンドロン酸群と本薬群との群間で重篤な心血管系有害事象の発現割合に不均衡が認められたことから、米国で 2017 年 7 月に Complete Response Letter が発表された。その後、海外 20110142 試験を含む 3 つの第 III 相試験の再解析が実施され、当該 Complete Response Letter に応じた再申請が 2018 年 7 月に行われており、2018 年 10 月時点では、いずれの国又は地域においても本薬は承認には至っていない。

### 2.17.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

日本人及び外国人における薬物動態の類似性について、申請者は、以下のように説明した。

日本人及び外国人閉経後健康成人女性を対象とした 20090378 試験において本薬 3 mg/kg を投与したときの薬物動態について、当該試験における検討例数が少なく個体間変動が大きかったため、厳密な比較は困難だったが、国内外の薬物動態に大きな違いはなかった。

閉経後骨粗鬆症患者を対象とした 20101291 試験及び低骨量を呈する閉経後女性を対象とした 20060326 試験において、本薬 210 mg を月 1 回投与したときの投与 1 カ月～12 カ月時の血清中本薬濃度のトラフ値は、日本人では外国人と比較して約 20%高い傾向が認められ、日本人と外国人における体重の違いが影響していると考えられた。

男性骨粗鬆症患者を対象とした 20110174 試験においても同様の傾向が認められ、本薬 210 mg を月 1 回投与したときの投与 1 カ月～12 カ月時の血清中本薬濃度のトラフ値は、日本人では外国人

と比較して約 15%高かった。

PK 解析の結果から、体重は本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量と考えられ、体重の増加に伴って、AUC が低下することが示唆された。しかしながら、AUC の変動が骨密度に及ぼす影響を PK/PD モデルを用いて検討した結果、臨床的に大きな影響を及ぼさない変動であると推定された。

機構は、国内外の薬物動態の比較について、日本人で外国人と比較して曝露量は上昇する傾向が認められ、体重の違いが主な要因であるとする申請者の説明を了承した。

#### 2.17.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

骨粗鬆症に関する外因性民族的要因について、骨粗鬆症は低骨量と骨強度の低下を特徴とし、骨折リスクが増大する疾患であると国際的に定義されており、成因及び病態に大きな違いはない。日本人では、近年は椎体骨折の発生率が減少し、一方、大腿骨近位部骨折の発生率が増加しており、骨折発生率の傾向は欧米人と近似してきている。診断基準について、WHO の骨粗鬆症の診断基準及び国内の原発性骨粗鬆症の診断基準ではいずれも脆弱性骨折の有無及び骨密度の YAM(若年成人平均値)からの減少による判定を明記している。また、非外傷性椎体骨折の診断基準についても、国内外ともに X 線像に基づく椎体高の減少を指標に判定される。なお、各国の医療経済等を考慮してカットオフ値は異なるものの、国内外において低骨密度、骨粗鬆症性骨折の既往、グルココルチコイドの長期投与、年齢等の骨折リスク因子による主要骨粗鬆症性骨折及び大腿骨近位部骨折の 10 年リスクを評価する FRAX(骨折リスク評価ツール)スコアが治療開始基準として取り入れられている。骨粗鬆症の予防及び治療の目的は骨折予防であり、治療法として食事療法、運動療法又は薬物療法があり、推奨摂取量等に国内外差はみられるが、十分なカルシウム及びビタミン D の摂取が重要とされている点は国際的に共通している。薬物療法の種類について、ビスホスホネート系薬剤、選択的エストロゲン受容体調節薬等の骨吸収抑制薬又はテリパラチド製剤(骨形成促進薬)が標準的に用いられており、国内外に大きな違いはない。

機構は、以下のように考えた。

検討された外因性民族的要因に関する内容について、大きく国内外で異なるものではなく、本薬の国際共同治験を評価するにあたって影響する因子は特段認められないと考える。

#### 2.17.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

(20070337 試験)

申請者は、閉経後骨粗鬆症患者における有効性に関して、以下のように説明した。

20070337 試験において、被験者背景は、日本人集団では全集団と比較して、主に体重及び BMI が低く、腰椎骨密度 T スコアが高い傾向にあった。

主要評価項目である新規椎体骨折、副次評価項目である臨床骨折(非椎体骨折及び臨床椎体骨折)及びすべての非椎体骨折等の発生率は、日本人集団では全集団と同様に、本薬群(投与 12 ヶ月時)及び本薬→デノスマブ群(投与 24 ヶ月時)で対照群と比較して低かった。また、副次評価項目であるベースラインから投与 12 及び 24 ヶ月時までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率は、日本人集団では全集団と同様に、本薬群(投与 12 ヶ月時)及び本薬→デノスマブ群(投

与 24 ヶ月時)で対照群と比較して高かった。全集団と日本人集団間の被験者背景の違いによる有効性への影響について、ベースラインの BMI 及び腰椎骨密度 T スコアによる部分集団解析を検討した結果、日本人集団及び全集団において本薬の骨折抑制効果に部分集団間で大きな違いはなかった。以上より、本試験の全集団で本薬投与時の骨折抑制効果は認められ、日本人集団においても同様にその有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考えた。

20070337 試験における主要評価項目である投与 12 及び 24 ヶ月時の新規椎体骨折発生率について、日本人集団では全集団と比較しリスク比の点推定値は大きい傾向にあるものの、対照群と比べて本薬→デノスマブ群で改善傾向が認められている点は日本人集団と全集団で同様である。更に、各部位の骨密度変化率については日本人集団と全集団で大きな違いがないこと、日本人集団と全集団で差がある傾向にあった被験者背景に関する項目の部分集団解析について、部分集団間で大きな違いがなかったこと、並びに 20060326 試験及び 20101291 試験においては腰椎骨密度変化率に関する用量反応関係に同様の傾向が認められたことから、日本人閉経後骨粗鬆症患者においても全集団と同様に骨折抑制効果は期待できると考える。なお、日本人は外国人と比較して本薬の曝露量が高い傾向が認められたが、20070337 試験に関する結果を踏まえると、認められた本薬の曝露量の差は有効性に特段影響を及ぼさないものと考えられる。

申請者は、安全性について以下のように説明した。

20070337 試験の投与 12 及び 24 ヶ月時までの日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況、いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、いずれも集団間で大きな違いはなかった。日本人集団と全集団の間で異なる傾向が認められた被験者背景であるベースラインの BMI 及び腰椎骨密度 T スコアについて部分集団解析を行った結果、日本人集団及び全集団において投与 12 ヶ月時までの有害事象の発現割合はいずれの部分集団においても本薬群とプラセボ群で大きな違いはなかった。以上より、20070337 試験の安全性に日本人集団と全集団で大きな違いはないと考える。

(20110174 試験)

申請者は、男性骨粗鬆症患者における有効性について、以下のように説明した。

20110174 試験の被験者背景は、日本人集団では全集団と比較して、主に体重、BMI 及び大腿骨近位部骨密度 T スコアが低い傾向にあった。ベースラインから投与 12 ヶ月時までの腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率は、日本人集団で全集団と同様に、本薬群でプラセボ群と比較して高かった。全集団と日本人集団間の被験者背景の違いによる有効性への影響について、ベースラインの BMI 及び大腿骨近位部骨密度 T スコアによる部分集団解析を検討した結果、日本人集団及び全集団においてベースラインから投与 12 ヶ月時までの腰椎骨密度変化率はいずれの部分集団においても一貫して増加しており、大腿骨近位部及び大腿骨頸部の骨密度変化率においても同様の傾向が認められた。以上より、日本人集団については被験者数が少数だったため結果解釈には限界があるが、本試験の全集団で本薬投与時の骨密度増加作用は認められ、日本人集団においても同様にその効果は期待できると考える。

機構は、以下のように考えた。

本薬の国際共同治験を評価するにあたって影響する因子は特段認められていないと考える点に加え、20110174 試験における主要評価項目であるベースラインから投与 12 ヶ月時までの腰椎骨密度変化率について日本人集団と全集団で大きな違いがないこと、及び日本人集団と全集団で差がある傾向にあった被験者背景に関する項目の部分集団解析において、いずれの部分集団でも腰椎骨密度の増加が認められていることから、日本人男性骨粗鬆症患者においても全集団と同様に骨密度増加作用は期待できると考える。

申請者は、安全性について以下のように説明した。

20110174 試験の日本人集団及び全集団における有害事象の発現状況、いずれかの投与群で 4 例以上(日本人集団については 2 例以上)に発現した有害事象及びその副作用の発現状況は、いずれも集団間で大きな違いはなかった。日本人集団と全集団の間で異なる傾向が認められた被験者背景であるベースラインの BMI 及び大腿骨近位部の骨密度 T スコアについて部分集団解析を行った結果、日本人集団及び全集団において有害事象の発現割合はいずれの部分集団においても本薬群とプラセボ群で大きな違いはなかった。以上より、日本人集団については被験者数が少数だったため結果の解釈には限界があるが、20110174 試験の安全性に日本人集団と全集団で大きな違いはないと考える。

機構は、20070337 及び 20110174 試験について、以下のように考えた。

日本人においては、外国人と比較して曝露量が高くなる傾向が認められたものの、本薬投与時の安全性について有害事象の発現状況等を中心に検討した結果、20070337 及び 20110174 試験において日本人集団と全集団との間に臨床的に問題となるような安全性上の違いはなかったことを確認した。

#### 2.17.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。



## 2.18.2. 開発の経緯

アパルタミド(以下、本薬)は、アンドロゲン受容体(以下、AR)を介したシグナル伝達を阻害する低分子化合物であり、アンドロゲンの AR のリガンド結合部位への結合を競合的に阻害するとともに、転写因子である AR の核内移行を阻害し、AR の DNA 上の転写因子結合領域への結合及び標的遺伝子の転写を阻害することにより、AR を介したシグナル伝達を阻害し、アンドロゲン依存性腫瘍増殖を抑制すると考えられる。

海外において、第 I/II 相試験(001 試験)が 2010 年 7 月から実施され、国際共同第 III 相試験(003 試験)が 2013 年 9 月から実施された。米国及び欧州では、003 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2017 年 10 月及び 2018 年 2 月に申請され、米国では 2018 年 2 月に承認、欧州では審査中である。なお、2018 年 10 月時点において、本薬は、CRPC に関する効能・効果にて、5 カ国で承認されている。

国内においては、第 I 相試験(PCR1008 試験)が 2014 年 7 月から実施され、日本人での忍容性及び安全性を確認後、003 試験へ参加した。今般、003 試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

## 2.18.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、PCR1008 試験、001 試験の第 I 相パート等において、本薬 240 mg を単回経口投与又は QD で経口投与した際の本薬の曝露量( $C_{max}$  及び  $AUC_{24h}$ )に明確な差異は認められなかったこと等から、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていないと考えた。

機構は、提出された資料に基づき、受入れ可能と判断した。

## 2.18.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

## 2.18.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について、機構は以下のとおり考察した。

003 試験における日本人の症例数及びイベント数は限られており、日本人集団の MFS の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について全集団の結果と明確に異なる傾向は認められなかった。

安全性について、機構は以下のとおり考察した。

本薬が投与された日本人症例数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、日本人患者において重篤な有害事象は認められておらず、投与中止及び減量に至った有害事象はいずれも斑状丘疹状皮疹及び全身性皮疹各 1 例の発現に限られること等の点を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

## 2.18.6. その他、注目される機構見解

1) 国際共同第 III 相試験の主要評価項目として全生存期間(以下、OS)を設定することが適切だっ

た事例.

(経緯)

遠隔転移を有しない CRPC 患者において、MFS が延長することは、臨床的な意義があると考えることから、主要評価項目として MFS を設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、003 試験の主要評価項目として MFS を設定したことの適切性について、以下のように説明した。

PSA 倍加時間が 10 ヶ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者において、MFS が延長することは、骨転移に伴う骨関連事象の抑制、骨盤内組織への転移に伴う尿管閉塞の抑制等により、患者の身体機能及び QOL の維持につながり、臨床的な意義があると考えることから、主要評価項目として MFS を設定したことは適切だったと考える。

機構は以下のように考察した。

遠隔転移を有しない CRPC 患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、003 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切だった。しかしながら、003 試験の対象患者における MFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、003 試験における OS、及び局所病変又は所属リンパ節の病勢進行もイベントとして取り扱う無増悪生存期間の結果を確認した上で、主要評価項目とされた MFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

2) 効能・効果を「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断された事例

(経緯)

申請時は、効能・効果は「去勢抵抗性前立腺癌」、使用上の注意の項に「遠隔転移のある患者に対する本薬の安全性及び有効性は確立されていない」と設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、遠隔転移を有しない CRPC 患者における本薬の投与対象及び効能・効果について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

003 試験の対象とされた PSA 倍加時間が 10 ヶ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者に対して本薬の投与は推奨されると考える。一方、003 試験に組み入れられなかった、PSA 倍加時間が 10 ヶ月を超える遠隔転移を有しない CRPC 患者に対して、現時点で本薬を投与した際の臨床的有用性が示された成績は得られていないことから、当該患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。ただし、PSA 倍加時間が 10 ヶ月以下であることを確認中に本薬による治療の機会を逸する可能性があることから、本薬の投与対象となる PSA 倍加時間については効能・効果には設定せず、添付文書の臨床成績の項において、003 試験における設定を情報提供することが適切であると考えます。

以上より、効能・効果に関連する使用上の注意の項において「遠隔転移のある患者に対する本薬の安全性及び有効性は確立されていない。」旨を注意喚起した上で、効能・効果を「去勢抵抗性前立腺癌」と設定した。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。ただし、本薬の適応患者の選択にあたって、本薬の臨床的有用性が確認された 003 試験の対象患者が遠隔転移を有しない患者だったことは重要な情報であることから、当該内容を本薬の効能・効果でより明確にする必要があると判断した。

以上より、003 試験に組み入れられた患者は PSA 倍加時間が 10 ヶ月以下の遠隔転移を有しない CRPC 患者だった旨を添付文書の臨床成績の項に記載し、効能・効果に関連する使用上の注意の項に下記の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を「遠隔転移を有しない去勢抵抗性前立腺癌」と設定することが適切であると判断した。

- ・ 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。

## 2.19. タファミジスメグルミン

[トランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型及び変異型)]

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

### 2.19.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験、海外治験 5 試験、参考資料として海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 840 例(日本人 31 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 693 例で、日本人は 31 例(4.5%)だった。

#### 外国人データ

#### 日本人データ

第 I 相試験	単回投与試験(B3461040)【2012年7月～2012年9月】 ・実施国:シンガポール ・対象:健康成人 ・症例数:9例 ・投与群:本薬 240 mg 群, 350 mg 群, 480 mg 群, プラセボ群
	TQT 試験(B3461031)【2013年1月～2013年4月】 ・実施国:ベルギー, シンガポール, 米国 ・対象:健康成人 ・症例数:42例
	BE 試験(B3461056)【2017年9月～2018年3月】 ・実施国:ベルギー ・対象:健康成人 ・症例数:30例 ・投与群:タファミジス遊離酸 61 mg QD 群, 本薬 80 mg QD 群 ・投与期間:7日間
第 II 相試験	海外第 II 相試験(B3461025) 【2008年8月～2010年1月】 ・実施国:米国 ・対象:ATTR-CM 患者 ・症例数:35例 ・投与群:本薬 20 mg QD 群 ・投与期間:12ヵ月 ・主要評価:投与 6 週後の TTR 安定化
第 III 相試験	海外第 II 相長期継続試験(B3461026) 【2009年9月～実施中】 ・実施国:米国 ・対象:ATTR-CM 患者 ・症例数:31例 ・投与群:本薬 20 mg QD 群 ・投与期間:10年
	<b>国際共同第 III 相試験(B3461028)【2013年12月～2018年2月】</b> ・実施国:日本を含む 13 カ国 ・対象:ATTR-CM 患者 ・症例数:441 例(日本人 17 例) ・投与群:本薬 20 mg QD 群, 80 mg QD 群, プラセボ QD 群 ・投与期間:30ヵ月 ・主要評価:死因を問わない死亡, 心血管事象に関連する入院頻度
	<b>国際共同第 III 相長期継続試験(B3461045)【2016年6月～実施中】</b> ・実施国:日本及びその他不明 ・対象:ATTR-CM 患者, コホート A; B3461028 継続被験者, コホート B; 新規被験者 ・症例数:252 例(日本人 14 例) ・投与群:本薬 20 mg QD 群, 80 mg QD 群 ・投与期間:60ヵ月
その他	非介入試験(B3461024)【2006年4月～2008年12月】 ・実施国:米国 ・対象:ATTR-CM 患者 ・症例数:29例 ・期間:24ヵ月
用語・略語一覧 QD:1日1回, ATTR-CM:トランスサイレチン型心アミロイドーシス, TTR:トランスサイレチン	

## 2.19.2. 開発の経緯

タファミジスメグルミン(以下、本薬)は、生体内でサイロキシン(T4)及びレチノール-レチノール結合タンパク質複合体の輸送を担う TTR の 4 量体に結合して単量体への解離を抑制(安定化)することで、TTR の変性及び不溶性線維状タンパク(アミロイド線維)の形成を抑制する。国内において、本薬は 2013 年 9 月に「トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーの末梢神経障害の進行抑制」の効能・効果で承認された。海外では、欧州で 2011 年 11 月に「Stage 1 の症候性ポリニューロパチーを有するトランスサイレチンアミロイドーシス成人患者における末梢神経障害の進行抑制」の適応で承認されており、2018 年 11 月時点では 41 カ国で承認されている。

今般、申請者は「トランスサイレチン型心アミロイドーシス(野生型及び変異型)に対する死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院頻度の減少」に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたとして一変申請を行った。海外では、本適応症について米国で申請されているが、2018 年 11 月時点でいずれの国又は地域でも承認されていない。

## 2.19.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の試験成績を踏まえ、本薬の薬物動態及び薬力学に明らかな国内外差は示唆されていないと説明した。

- ・ 日本人及び外国人健康成人を対象とした B3461009 試験(本検討チーム註:B3461009 試験は本臨床データパッケージに含まれていない試験)の結果、本薬(20 mg, 40 mg)単回経口投与時の血漿中タファミジスの薬物動態パラメータ及び TTR 安定化率について、日本人と外国人との間で明らかな差は認められなかった。
- ・ ATTR-CM 患者を対象とした B3461028 試験での、非日本人集団と日本人集団の本薬 20 又は 80 mg 反復経口投与時の血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率について、日本人集団の例数は限られるが、日本人集団における血漿中タファミジス濃度及び TTR 安定化率は、非日本人集団の範囲から大きく外れてはいなかった。

機構は、以上の説明も踏まえ、提出された試験成績からは、本薬の薬物動態及び薬力学に明らかな国内外差は示されていないと判断した。

## 2.19.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、B3461028 試験に日本人が参加したことの妥当性及び日本人集団における有効性について、以下のように説明した。

ATTR-CM は、臨床症状、検査結果、生検組織での Congo Red 染色及び免疫組織学的染色による TTR 由来のアミロイド沈着の確認、TTR 遺伝子変異の確認を行い診断することとされており(アミロイドーシス診療ガイドライン)、診断基準は国内外で同様と考える。ATTR-CM の治療については、国内外の肝臓移植及び心臓移植の適応状況に違いはあるが、実臨床では国内外ともに心不全症状に対する対症療法が主体となり大きな違いはない。ATTR-CM の病態について、一般的に変異型では野生型と比較して発症年齢が低く、重症で進行も早いとされているが、野生型及び変異型のいずれにおいても、TTR アミロイドが心筋へ沈着することによって拘束型心筋症やうつ血性心不全に至る拡張機能障害が引き起こされることは共通しており、国内外で病態に違いは報告されていない。国

内外における本薬投与時の薬物動態及び薬力学について、明らかな国内外差は示されていない。以上を踏まえると、内因性及び外因性民族的要因の観点からは、日本人集団と全集団で本薬の有効性評価に影響を及ぼすと考えられる明らかな差異は認められず、B3461028 試験に日本人が参加したことは妥当だったと考える。

機構は、申請者の説明から、内因性及び外因性民族的要因に関して本薬の有効性に影響を及ぼすような国内外差は認められず、B3461028 試験に日本人も参加したことは妥当であると判断した。

#### 2.19.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、日本人集団における有効性について、以下のように説明した。

B3461028 試験に組み入れられた 441 例のうち、日本人被験者は 17 例と限られた症例数だった。日本人での死因を問わない死亡は本薬 80 mg 群に 3 例認められ、その内訳は心血管事象に関連する死亡 1 例、その他の死亡 2 例だった。心血管事象に関連する入院頻度については、プラセボ群と比較して本薬併合群で低かった。また、日本人集団における 6 分間歩行距離及び Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Overall Summary (KCCQ-OS) スコアの結果はプラセボ群と比較して本薬併合群で良好な結果が得られた。以上のように、日本人集団における主要評価項目及び副次評価項目の結果に、全集団と大きく異なる傾向は認められなかった。

機構は、以下のように考えた。

B3461028 試験における日本人集団の被験者数は極めて少数だったため、当該試験の全集団の成績と日本人集団の成績の一貫性を検討することには限界がある。まず、主要評価項目について、死亡した 3 例のうち、心血管事象に関連する死亡は 1 例のみであり、日本人における本薬の有効性に特段の懸念があることを示すシグナルとはいえないものと判断する。また、日本人集団において、プラセボ群と比較して本薬併合群で心血管事象に関連する入院頻度は低く、副次評価項目の投与 30 ヶ月後の 6 分間歩行距離及び KCCQ-OS スコアのベースラインからの悪化の程度は小さく、これらの評価項目において、全集団と同様に本薬の有効性を示唆する結果が得られていると判断する。更に、日本人集団における個別症例の成績も加味した結果、日本人集団においても全集団と同様に本薬の有効性は期待できると判断する。

申請者は、B3461028 試験の日本人集団における本薬の安全性プロファイルについて全集団と大きく異なる傾向は認められなかったと説明した。また、B3461028 試験において、全集団と日本人集団間で違いの認められた背景因子に関連する部分集団解析の結果、各背景因子の部分集団間で安全性の結果に大きな違いは認められなかった。

機構は、B3461028 試験の結果から安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難であるが、全集団と日本人集団の有害事象発現状況に大きな齟齬は認められないと判断できることから、現時点では日本人集団においても全集団と同様に本薬の安全性は許容可能と判断した。

#### 2.19.6. その他、注目される機構見解

試験デザインが、一般的には妥当とはいえないが実施可能性が考慮された事例

(経緯)

B3461028 試験では、本薬の有効性を検証するとともに本薬の用量反応関係に関するデータを取得するため、本薬群を併合してプラセボ群に対する有効性を評価することとした。また、ATTR-CM の真の治療目的は生命予後の改善であるが、ATTR-CM は希少疾病であり、死因を問わない死亡のみを主要評価項目として有効性の検証が可能な規模の臨床試験を実施することは困難であったことから、B3461028 試験では、有効性の主要な評価として死因を問わない死亡に加え、臨床的に重要なイベントである心血管事象に関連する入院を組み合わせて評価を行った。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、B3461028 試験において、有効性の主要な評価項目として、死因を問わない死亡及び心血管事象に関連する入院を組み合わせた複合エンドポイントをういたことの妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ATTR-CM の真の治療目的は生命予後の改善であるが、ATTR-CM は希少疾病であり、死因を問わない死亡のみを主要評価項目として有効性の検証が可能な規模の臨床試験を実施することは困難だったことから、B3461028 試験では、有効性の主要な評価として死因を問わない死亡に加え、臨床的に重要なイベントである心血管事象に関連する入院を組み合わせて評価を行った。

機構は、以下のように考えた。

下記の点を踏まえると、B3461028 試験の計画は、結果によってはその解釈が極めて困難になることが想定されるものであり、一般的には妥当とはいえない。

- ・ 本剤の有効用量に関する事前情報が十分でない状況で、B3461028 試験の主要な解析が 2 用量を併合した結果とプラセボの結果の比較とされたため、臨床推奨用量における本剤の有効性が適切に検証されたと判断されない可能性や臨床推奨用量自体の判断が困難となる可能性があること
- ・ 主要評価項目として死因を問わない死亡と心血管事象に関連する入院頻度を複合的に評価することについて、両構成要素間では臨床的な重みが大きく異なり、「心血管事象に関連する入院頻度」については入院の必要性の判断自体に主治医の主観的判断が影響するため、個々のイベントの意義が異なる可能性があること

一方、ATTR-CM が希少疾病であること等の実施可能性の理由から上記のデザインを選択せざるを得なかった状況であることを考慮すれば、必ずしも最適とはいえない計画で臨床試験を実施したこともやむを得ないものとする。

## 2.20. ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物

(1 型糖尿病)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

### 2.20.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 国内治験 2 試験, 海外治験 2 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1909 例(日本人 347 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 813 例で、日本人は 154 例(18.9%)だった。

#### 外国人データ

#### 日本人データ

第 I 相試験		国内第 I 相試験[D1695C00001(Part A)] 【2015 年 10 月～2016 年 6 月】 ・対象:インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者 ・症例数:42 例 ・投与群:本薬 5, 10 mg, プラセボ QD
第 II 相試験	海外第 II 相試験(MB102072) 【2012 年 2 月～2012 年 10 月】 ・実施国:米国 ・対象:インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者 ・症例数:70 例 ・投与群:本薬 1, 2.5, 5, 10 mg, プラセボ QD ・投与期間:14 日間	
第 III 相試験	海外第 III 相試験(MB102229) 【2014 年 11 月～2017 年 8 月】 ・実施国:17 カ国 ・対象:インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者 ・症例数:833 例 ・投与群:本薬 5, 10 mg, プラセボ QD ・投与期間:<二重盲検期>24 週間 <継続投与期>28 週間 ・主要評価:ベースラインから投与 24 週までの HbA1c 変化量	
	<b>国際共同第 III 相試験(MB102230)【2015 年 7 月～2018 年 4 月】</b> ・実施国:日本を含む 13 カ国 ・対象:インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者 ・症例数:813 例(日本人 154 例) ・投与群:本薬 5, 10 mg, プラセボ QD ・投与期間:<二重盲検期>24 週間, <継続投与期>28 週間 ・主要評価:ベースラインから投与 24 週までの HbA1c 変化量	
		国内第 III 相試験[D1695C00001(Part B)] 【2015 年 10 月～2017 年 6 月】 ・対象:インスリン製剤による治療で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者 ・症例数:151 例 ・投与群:本薬 5, 10 mg ・投与期間:52 週間
用語・略語一覧 QD:1 日 1 回, HbA1c:ヘモグロビン A1c		

## 2.20.2. 開発の経緯

ダパグリフロジンプロピレングリコール水和物(以下、本薬)は、ナトリウム・グルコース共輸送担体 2(以下、SGLT2)阻害薬であり、腎近位尿細管における SGLT2 によるグルコース再吸収を阻害し、尿中へのグルコース排泄を促進することによって血糖降下作用を発現する。国内では、2014 年 3 月に 2 型糖尿病の効能・効果にて承認されている。海外では、2018 年 12 月現在、2 型糖尿病の適応症で欧州、米国を含む 90 カ国以上に承認されている。1 型糖尿病における適応に対して欧州、米国で申請がなされているが、海外のいずれの国・地域においても承認されていない。

国際共同第 III 相試験(MB102230 試験)及び国内第 III 相試験[D1695C00001 試験(Part B)]等によりインスリン療法下で血糖コントロールが不十分な 1 型糖尿病患者において本薬をインスリン製剤と併用投与したときの有効性及び安全性が確認できたとして、一変申請を行った。

## 2.20.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本薬の薬物動態について、日本人 1 型糖尿病患者を対象とした D1695C00001 試験(Part A)と外国人 1 型糖尿病患者を対象とした MB102072 試験において、本薬 5 mg 又は 10 mg を 1 日 1 回経口投与したときの投与 7 日目の  $C_{max}$  及び  $AUC_{\tau}$  は国内外で大きな違いは認められなかったことを説明した。

機構は、日本人及び外国人の 1 型糖尿病患者において、D1695C00001 試験(Part A)と MB102072 試験の成績から本薬の薬物動態には大きな違いが認められなかったことを確認した。

## 2.20.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

1 型糖尿病に関する外因的民族的要因について、1 型糖尿病の病態は膵  $\beta$  細胞の破壊が特徴であり、生命維持のためにインスリン療法が必要となる点では、日本人と外国人との間に違いはない。疫学に関して、1 型糖尿病の発症率は地域間で異なり、日本では欧米と比較して低い。診断は、インスリン自己分泌能の枯渇を示す高血糖による急性代謝失調とインスリン依存状態で判定され、診断基準に国内外で明らかな差はない。治療法について、生涯にわたってインスリン療法が必要となり、強化インスリン療法が長期予後に有効であることは国内外で同様である。強化インスリン療法には、インスリン頻回注射法(以下、MDI)と持続皮下インスリン注入(以下、CSII)があり、CSII を使用している患者の割合は、欧米と比較して日本で低い。

機構は、1 型糖尿病の診断基準、治療方法には国内と国際共同試験に参加した他の地域で大きな違いはなく、内因性及び外因性民族的要因の違いについても、ベースラインの被験者背景において日本人集団と全集団との間で一部違いが認められたが、これらの違いが本薬の有効性の評価に及ぼす影響は大きくないことを確認した。

## 2.20.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。

MB102230 試験における日本人集団における有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週時までの HbA1c 変化量は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、本薬 5 mg

群及び本薬 10 mg 群ではプラセボ群と比較して大きく、プラセボ群との群間差は本薬 5 mg 群より本薬 10 mg 群で大きい傾向が認められた。

日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で差がある傾向が認められた年齢、BMI、糖尿病罹病期間及びインスリン投与方法について、各部分集団別に主要評価項目であるベースラインから投与 24 週までの HbA1c 変化量を検討した結果、両集団のいずれの部分集団においても本薬群で HbA1c の低下が認められ、インスリン投与方法については、日本人集団の CSII 使用例数が少ないため評価に限界はあるが、各部分集団間で大きな違いは認められなかった。

当該結果等から、これらの被験者背景の違いは本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼしていないと考えられ、日本人集団においても本薬の有効性は期待できると考えた。

機構は、主要評価項目であるベースラインから投与 24 週までの HbA1c 変化量について、全集団と同様に日本人集団においてもベースラインからの HbA1c の低下が認められていること等から、日本人患者に対する本薬の有効性は期待できると考えた。

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明した。

MB102230 試験における日本人集団では、いずれの投与群でも全集団と比較して有害事象及び副作用の発現割合が高かった。その要因は、主として軽度の有害事象の発現割合が日本人集団で高かったことと考えられ、軽度の有害事象のうち特に頻尿、口渴及び体重減少の発現割合が日本人集団で高かった。一方、日本人集団における中等度及び重度の有害事象の発現割合は、全集団と比較して低かった。注目すべき有害事象について、日本人集団では全集団と比較して、肝臓関連事象、過敏症及び頻尿又は多尿関連事象の発現割合がやや高かった。日本人集団における肝臓関連事象及び過敏症の発現割合は、本薬群とプラセボ群で同程度又は本薬群で低かった。頻尿又は多尿関連事象のうち、全集団と比較して日本人集団で発現割合が高かった事象は頻尿であり、重症度はすべて軽度だった。また、日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で差がある傾向が認められた年齢、BMI、糖尿病罹病期間及びインスリン投与方法について、部分集団別の有害事象の発現状況を検討した結果、CSII 使用患者の日本人集団の被験者数が少ないため、両集団間におけるインスリン投与方法の違いによる影響を厳密に評価することは困難だったが、各部分集団間で大きな違いは認められなかった。以上より、日本人集団における安全性プロファイルは全集団と概ね類似しており、臨床的に意義のある差は認められないと考えた。

機構は、日本人集団と全集団との間には、臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはなく、日本人に特有の新たな安全性上の懸念は認められていないと考えた。

#### 2.20.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.21. デュピルマブ(遺伝子組換え)

[気管支喘息(既存治療によっても喘息症状をコントロールできない重症又は難治の患者に限る)]

申請区分:(4)新効能医薬品,(6)新用量医薬品,(10)その他の医薬品(再審査期間中のもの)

### 2.21.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 3 試験、参考資料として海外治験 4 試験で構成されていた<sup>5</sup>。評価資料(国際共同治験)の合計被験者数は 4659 例で、日本人は 344 例(7.4%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 I 相薬物相互作用試験(R668-AD-1433)	
第 II 相試験	喘息患者を対象とした前期第 II 相試験(ACT11457)	
	<b>喘息患者を対象とした後期第 II 相用量検討試験(DRI12544)【2013 年 6 月～2015 年 4 月】</b> ・実施国:日本を含む 15 カ国 ・対象:中等症から重症のコントロール不良喘息患者 ・症例数:776 例(日本人 80 例) ・投与群:本薬 200 mg(初回のみ 400 mg)Q2W, 200 mg(初回のみ 400 mg)Q4W, 300 mg(初回のみ 600 mg)Q2W, 300 mg(初回のみ 600 mg)Q4W, プラセボ Q2W ・投与期間:24 週間 ・主要評価:Week 12 時点の FEV <sub>1</sub> のベースラインからの変化量	
第 III 相試験・長期投与試験	6 歳以上 18 歳未満の小児アトピー性皮膚炎患者を対象とした第 IIa 相試験(R668-AD-1412)	
	<b>喘息患者を対象とした第 III 相非盲検延長試験(LTS12551)【2014 年 8 月～実施中】</b> ・実施国:日本を含む 26 カ国 ・対象:先行する喘息試験(DRI12544 試験, PDY14192 試験, EFC13579 試験又は EFC13691 試験)に参加した喘息患者 ・症例数:1981 例(日本人 150 例) ・投与群:本薬 300 mg(DRI12544 試験の追跡調査期間から移行した患者は、初回のみ 600 mg)Q2W ・投与期間:48 又は 96 週間	
	<b>喘息患者を対象とした第 III 相検証的試験(EFC13579)【2015 年 4 月～実施中】</b> ・実施国:日本を含む 22 カ国 ・対象:中用量又は高用量の吸入ステロイド薬と 2 剤目(3 剤目も可)の長期管理薬との併用療法を受けている持続型喘息患者 ・症例数:1902 例(日本人 114 例) ・投与群:本薬 200 mg/1.14 mL(初回のみ 400 mg)Q2W, 300 mg/2 mL(初回のみ 600 mg)Q2W, プラセボ/1.14 mL Q2W, プラセボ/2 mL Q2W ・投与期間:52 週間 ・主要評価:52 週間のプラセボを対照とした治験薬投与期間中の重度喘息増悪の年換算発生率, Week 12 時点の気管支拡張薬投与前の FEV <sub>1</sub> のベースラインからの変化量	
	ステロイド依存性の重症喘息患者を対象とした第 III 相試験(EFC13691)	
用語・略語一覧 Q2W:2 週に 1 回, Q4W:4 週に 1 回, FEV <sub>1</sub> :1 秒量		

<sup>5</sup> その他、データカットオフ時点で進行中の試験(PDY14192 試験等)における予測できない重篤な副作用の疑いが補助的な安全性情報として含まれる

#### 2.21.2. 開発の経緯

デュピルマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、インターロイキン(以下、IL)-4受容体及びIL-13受容体を構成するIL-4受容体 $\alpha$ サブユニット(IL-4R $\alpha$ )に結合し、IL-4及びIL-13シグナル伝達経路を阻害するヒト免疫グロブリン(Ig)G4モノクローナル抗体である。国内において、本薬は2018年1月に既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎を効能・効果として承認されている。本薬は気管支喘息に対して、2018年10月に米国で承認され、欧州では2018年12月現在、審査中である。今般、国内において、日本を含む国際共同試験の成績等に基づき、一変申請が行われた。

#### 2.21.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本薬の薬物動態における民族差の影響について、以下のように説明した。

DRI12544試験及びEFC13579試験において、全集団と比較して日本人集団で血清中本薬トラフ濃度が高い傾向が認められたが、健康成人及び喘息患者を対象とした国内外の臨床試験データを用いたPPK解析において、体重のみが本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量として特定されたこと、及びDRI12544試験及びEFC13579試験の併合データを用いたPPKモデルから、全集団及び日本人集団の体重区分別の本薬の推定曝露量について同一体重区分での民族差は認められなかったことから、血清中本薬トラフ濃度の違いは平均体重の違いによるものであり、民族差に起因するものではないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2.21.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

気管支喘息は、国内においては欧米の診療ガイドラインと同様の診断基準や治療アルゴリズム等に基づいて診断や治療が行われている。また、日本人と外国人で本薬の薬物動態に臨床的な影響を及ぼしうる違いは認められていないことから、日本を含めた国際共同第III相試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人喘息患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

#### 2.21.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、有効性について、以下のように説明した。

日本人気管支喘息患者における有効性の評価に関して、EFC13579試験の全集団と日本人集団で異なる傾向が認められた背景因子は体重だった。体重区分別の部分集団解析を実施した結果、各部分集団で有効性に明らかな相違は認められず、国内外における体重の分布の差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、日本人集団の成績は全集団と同様の傾向が認められていることも踏まえると、EFC13579試験成績に基づき、日本人気管支喘息患者における本剤の有効性を評価することは可能と考える。

機構は、EFC13579試験において、日本人気管支喘息患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

申請者は、安全性について、以下のように説明した。

日本人喘息患者における本薬の安全性について、全集団における安全性プロファイルと比較して明らかな違いは示唆されなかった。

#### 2.21.6. その他，注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.22. トシリズマブ(遺伝子組換え)

(腫瘍特異的 T 細胞輸注療法に伴うサイトカイン放出症候群)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

### 2.22.1. 臨床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)

本申請の臨床データパッケージに含める試験は、キムリアの小児及び思春期・若年成人の再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ芽球性白血病(以下, B-ALL), 再発又は難治性のびまん性第細胞型 B 細胞リンパ腫(以下, DLBCL)の申請パッケージと同様の試験とされた(2.22.2 参照)。臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験, 参考資料として海外治験 3 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数<sup>6</sup>は 44 例(日本人 1 例)で構成されていた。評価資料の国際共同治験の被験者数<sup>6</sup>は合計 44 例で、日本人は 1 例(2.3%)だった。

#### 外国人データ

#### 日本人データ

第 I 相試験	CD19 陽性の白血病患者及びリンパ腫患者を対象とした海外第 I 相試験(B2102J)
	CD19 陽性 B 細胞性腫瘍(白血病又はリンパ腫)小児患者を対象とした海外 I/IIa 相試験(B2101J)
	B 細胞性 ALL 及びリンパ腫小児患者を対象とした海外第 II 相試験(B2205J)
第 II 相試験	<p><b>B-ALL 小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験(B2202)【2015 年 4 月～実施中】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:日本を含む 11 カ国</li> <li>・対象:3 歳～21 歳の再発又は難治性の B-ALL 患者のうち, CTL019 投与後に CRS が認められた患者</li> <li>・症例数:CTL019 投与例 75 例(日本人 2 例), 本薬投与例 28 例(日本人 1 例) 日本人追加登録期間における CTL019 投与例 3 例, 本薬投与例 3 例*</li> <li>・投与群:体重 30 kg 未満の場合は, 本薬 12 mg/kg, 体重 30 kg 以上の場合は, 本薬 8 mg/kg(最大 800 mg)までを 1 時間かけて静脈内投与。症状改善が認められない場合は, 最大 2 回(日本のみ最大 3 回)まで反復静脈内投与。</li> <li>・有効性評価項目:本薬投与から CRS 回復判断時点までの期間等</li> </ul>
	<p><b>DLBCL 成人患者を対象とした国際共同第 II 相試験(G2201)【2015 年 7 月～実施中】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:日本を含む 10 カ国</li> <li>・対象:18 歳以上の再発又は難治性の DLBCL 患者のうち, CTL019 投与後に CRS が認められた患者</li> <li>・症例数:CTL019 投与例 111 例(日本人 5 例), 本薬投与例 16 例(日本人 0 例) 日本人追加登録期間における CTL019 投与例 2 例, 本薬投与例 2 例*</li> <li>・投与群:体重 30 kg 未満の場合は, 本薬 12 mg/kg, 体重 30 kg 以上の場合は, 本薬 8 mg/kg(最大 800 mg)までを 1 時間かけて静脈内投与。症状改善が認められない場合は, 最大 2 回(日本のみ最大 3 回)まで反復静脈内投与。</li> <li>・有効性評価項目:本薬投与から CRS 回復判断時点までの期間等</li> </ul>

\*日本人患者における CTL019 の有効性及び安全性を追加で検討することを目的として治験実施計画書が改訂され、日本人患者の追加登録期間が設定された。

#### 用語・略語一覧

B-ALL: B 細胞性急性リンパ芽球性白血病, CTL019:キメラ抗原受容体遺伝子導入 T 細胞を主成分とする再生医療等製品, CRS: サイトカイン放出症候群, DLBCL:びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

<sup>6</sup> トシリズマブの有効性, 安全性及び薬物動態は, CTL019 の試験におけるトシリズマブによる CRS 治療が行われた症例データが評価されたことから, 被験者数はトシリズマブ投与例をカウントした。なお, 本申請は CTL019 の試験成績が用いられていることから, CTL019 投与例数についても, 概略図には記載した。また, G2201 試験については, 海外の審査過程において, 行われた追加カットオフ時点での被験者数をカウントした。

#### 2.22.2. 開発の経緯

トシリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト化抗インターロイキン(IL)-6 受容体モノクローナル抗体である。国内において、本薬は 2005 年 4 月にキャッスルマン病に関する効能・効果で承認されて以降、関節リウマチ、若年性特発性関節炎に関する効能・効果が承認されている。

今般、他社により実施された、キメラ抗原受容体(CAR)-T 細胞を主成分とする再生医療等製品(治験成分記号:CTL019)の有効性及び安全性を検討した国際共同第Ⅱ相試験(B2202 試験, C2201 試験)等において、CTL019 投与後の CRS の管理に本薬が用いられ、その有用性が示唆されたことから、これらの試験成績に基づき、本薬の一変申請が行われた。

なお、海外において、本薬は 2018 年 11 月現在、100 以上の国又は地域で承認され、CRS に関する適応は、米国では 2017 年 8 月、欧州では 2018 年 8 月に承認されている。

#### 2.22.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、B2202 試験及び C2201 試験の成績から、B-ALL 及び DLBCL 患者における血清中本薬濃度推移に明らかな違いは認められず、また、症例数は限られているが B-ALL 及び DLBCL 患者はいずれも、日本人と外国人患者で血清中本薬濃度に明確な民族差は認められていないと説明した。

機構は、以上の説明を了承した。

#### 2.22.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

#### 2.22.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、日本人患者における安全性について、以下のように説明した。

B2202 試験及び C2201 試験の日本人症例数は極めて限られていたことから、日本人患者における CTL019 の有効性及び安全性を追加で検討することを目的として、それぞれ治験実施計画書が改訂され、日本人コホートが追加されている。B2202 試験, C2201 試験ともに、日本人患者への投与経験は非常に限られているものの、日本人患者及び外国人患者の安全性プロファイルに明確な違いは示唆されなかった。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 2.22.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.23. フルチカゾンフランカルボン酸エステル/ウメクリジニウム臭化物/ビランテロールトリフェニル酢酸塩

[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, 長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)]

申請区分: (2)新医療用配合剤

2.23.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験, 海外治験 1 試験, 参考資料として海外治験 4 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 11454 例(日本人 464 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 11410 例で, 日本人は 464 例(4.1%)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	臨床薬理試験: 1 試験(CTT116415) 健康被験者を対象とした第 I 相 臨床薬理試験(200587)【2013 年 7 月~2013 年 9 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 44 例 ・投与群: 下記 4 群の単回投与 FF 400 $\mu$ g/UMEC 500 $\mu$ g/VI 100 $\mu$ g FF 400 $\mu$ g/UMEC 250 $\mu$ g/VI 100 $\mu$ g FF 400 $\mu$ g/VI 100 $\mu$ g UMEC 250 $\mu$ g/VI 100 $\mu$ g	
	COPD 患者を対象とした第 III 相 有効性及び安全性試験: 2 試験(200109, 200110)	
第 III 相試験・長期投与試験	国際共同第 III 相試験(CTT116855)【2014 年 6 月~2017 年 7 月】 ・実施国: 日本を含む 37 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 10355 例(日本人 385 例) ・投与群: FF 100 $\mu$ g/UMEC 62.5 $\mu$ g/VI 25 $\mu$ g 群, FF 100 $\mu$ g/VI 25 $\mu$ g 群, UMEC 62.5 $\mu$ g/VI 25 $\mu$ g 群 1 日 1 回 ・投与期間: 52 週間 ・主要評価: 治療期間中の中等度又は重度の COPD 増悪の年間発現率	
	COPD 患者を対象とした第 III 相 有効性及び安全性試験: 1 試験(CTT116853) 国際共同第 III 相試験(200812)【2016 年 6 月~2017 年 5 月】 ・実施国: 日本を含む 12 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 1055 例(日本人 79 例) ・投与群: FF 100 $\mu$ g/UMEC 62.5 $\mu$ g /VI 25 $\mu$ g+プラセボ群, FF 100 $\mu$ g/VI 25 $\mu$ g+UMEC 62.5 $\mu$ g 群 1 日 1 回 ・投与期間: 24 週間 ・主要評価: 投与 24 週目の FEV <sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量	
用語・略語一覧 FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル, UMEC: ウメクリジニウム臭化物, VI: ビランテロールトリフェニル酢酸塩, COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FEV <sub>1</sub> : 1 秒量		

### 2.23.2. 開発の経緯

吸入ステロイド薬(以下, ICS)であるFF, 長時間作用性抗コリン薬(以下, LAMA)であるUMEC及び長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(以下, LABA)であるVIを有効成分とするテリルジー100エリプタ14吸入用及び同100エリプタ30吸入用(以下, 本剤)は, 定量式吸入粉末剤である。

ICS, LAMA及びLABAを配合し, 1つの吸入器での投与を可能とすること, 更に1日1回投与製剤とすることにより, 服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与することを目的として, 本剤の開発が行われた。

本剤のCOPDに対する臨床開発は, 海外において2013年10月より開始され, 米国では2017年9月, 欧州では2017年11月に承認されて以降, 2019年1月現在, 15の国又は地域で承認されている。国内において, 本剤のCOPDに対する臨床開発は2014年6月より開始され, 今般, 日本を含む国際共同治験の成績等に基づき申請が行われた。

### 2.23.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, FF, UMEC及びVIの薬物動態の民族差について以下のように説明した。

母集団薬物動態解析において, UMEC及びVIの薬物動態に影響を及ぼす共変量として人種は特定されず, UMEC及びVIの薬物動態には明らかな民族差はないものと考えられた。一方, FFの薬物動態に影響を及ぼす共変量として人種(日本人)が特定された。母集団薬物動態解析の結果から, COPD患者に本剤を吸入投与したときのFFの定常状態における曝露量の推定値は, 外国人と比較し日本人で高い傾向にあった。当該傾向は既承認薬であるFF/VIの開発時に得られた結果と一致しており, FFによる副腎皮質機能抑制が発現すると推定されるFFのAUCよりも低値であること等も踏まえると, 安全性上問題となる民族差ではないと考えた。

機構は, 申請者の説明を了承し, 日本人COPD患者における本剤投与時の血漿中FF濃度が外国人COPD患者と比較して高い傾向を示すことについて, 既承認薬と同様に臨床現場に適切に情報提供する必要があると考えた。

### 2.23.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に, 当該項目に関する記載はなかった。

### 2.23.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は, 本剤の有効性について以下のように説明した。

CTT16855試験の日本人COPD患者における有効性に関して, 日本人集団の成績は全集団と同様の傾向が認められた。CTT116855試験の全集団と日本人集団で明らかに異なる傾向が認められた背景因子は年齢, 男女比, BMI, 気道可逆性有の割合だった。これら背景因子の区分別部分集団解析を実施した結果, いずれの部分集団においても全集団と一貫した有効性が認められた。以上を踏まえると, CTT116855試験の成績に基づき, 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と考えた。

機構は, 日本人集団においても全集団と同様の成績が得られていること等から, 日本人COPD患者における本剤の有効性は期待できると考えた。

また、申請者は、本剤の安全性について以下のように説明した。

CTT116855 試験及び 200812 試験の日本人集団における本剤の安全性の概要に関し、肺炎、肺炎を除く下気道感染及び過敏症については、全集団と比較し日本人集団で発現割合が高い傾向が認められたが、各試験における本剤群での肺炎の発現割合は、ICS が投与されている FF/VI 群又は FF/VI+UMEC 群における発現割合を上回るものではなかった。また、過敏症及び肺炎を除く下気道感染についても、日本人集団の本剤群におけるこれらの事象の発現割合は FF/VI 群若しくは UMEC/VI 群又は FF/VI+UMEC 群における発現割合を上回るものではなかった。以上より、COPD 患者における本剤の安全性プロファイルについて、既承認薬である FF/VI 又は UMEC/VI の安全性プロファイルと比較し新たな懸念は認められておらず、既承認薬と同様の注意喚起を行うことで本剤投与時の安全性は管理可能と考えた。

機構は、日本人 COPD 患者では、FF/VI 又は UMEC/VI のリスクを上回る程ではないが、肺炎の発現率が全集団と比較して高い傾向が、また加齢とともに肺炎等の発現割合が高くなる傾向が認められていること等を踏まえ、製造販売後の調査等において本剤の使用実態下における肺炎の発現状況等を引き続き検討するとともに、新たな情報が得られた場合には、臨床現場へ適宜情報提供することが適切であると考えた。

#### 2.23.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.24. ペフィシチニブ臭化水素酸塩

[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を含む)]

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

### 2.24.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験、国内治験 8 試験(うち、1 試験は外国人データを含む)、海外治験 11 試験、参考資料として海外治験 10 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 2704 例(日本人 2206 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1350 例で、日本人は 1221 例(90.4%)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	海外単回投与試験(CL-HV01) 【2008年7月～2008年11月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 72 例 ・投与群: 本薬 3, 10, 30, 60, 120, 200, 300 mg 又はプラセボを経口投与	
	海外反復投与試験(CL-HV02) 【2009年1月～2009年5月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 48 例 ・投与群: 本薬 10, 30, 100 mg を 1 日 2 回経口投与	
	単回・反復投与試験(CL-HV03) 【2009年11月～2010年3月】 ・実施国: 日本 ・対象: 健康成人(日本人及び白人) ・症例数: 72 例(日本人 48 例) [単回投与: 48 例(日本人 24 例), 反復投与: 24 例(日本人 24 例)] ・投与群: <単回投与> 本薬 20, 60, 200 mg 又はプラセボを経口投与 <反復投与> 本薬 10, 30, 100 mg 又はプラセボを 1 日 2 回経口投与	
	海外マスバランス試験(CL-PK03) 【2009年12月～2010年1月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 6 例	
	海外 DDI 試験(ロバスタチン)(CL-PK26) 【2013年5月～2013年7月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 24 例	
	海外高用量単回投与試験(CL-HV07) 【2014年3月～2014年4月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 16 例 ・投与群: 本薬 150, 450 mg 又はプラセボを経口投与	BE 試験(CL-PK27) 【2015年6月～2015年7月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 40 例
	海外 TQT 試験(CL-QT01) 【2014年6月～2014年9月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 56 例	食事の影響試験(CL-PK12) 【2015年11月～2016年2月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 18 例
	海外相対 BA 試験: 2 試験 ・症例数: 54 例 海外 DDI 試験: 3 試験 ・症例数: 69 例	DDI 試験(メトホルミン)(CL-PK20) 【2016年5月～2016年6月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 24 例
	海外相対 BA 試験: 2 試験 海外 DDI 試験: 3 試験	肝機能障害患者を対象とした試験: 1 試験 ・症例数: 24 例 腎機能障害患者を対象とした試験: 1 試験 ・症例数: 31 例

第 II 相試験

海外後期第 II 相試験: 2 試験  
 継続投与試験: 1 試験  
 海外乾癬前期第 II 相試験: 1 試験  
 海外潰瘍性大腸炎後期第 II 相試験: 1 試験

後期第 II 相試験 (CL-RAJ1)  
 【2012 年 3 月～2013 年 7 月】  
 ・症例数: 281 例  
 ・対象: 中等度及び重度の RA 患者  
 ・投与群: 本薬 25, 50, 100, 150 mg 又は  
 プラセボを 1 日 1 回経口投与  
 ・投与期間: 12 週間  
 ・主要評価: 12 週時における ACR20%改善率

第 III 相試験・長期投与試験

**継続投与試験 (CL-RAJ2)【2012 年 6 月～2018 年 5 月】**  
 ・実施国: 日本, 韓国, 台湾  
 ・症例数: 843 例 (日本人 806 例)  
 ・対象: CL-RAJ1, CL-RAJ3, CL-RAJ4 を完了した RA 患者  
 ・投与群:  
 CL-RAJ3 及び CL-RAJ4 からの移行者の場合, 本薬 100 mg を 1 日 1 回経口投与  
 CL-RAJ1 からの移行者の場合, 本薬 50 mg を 1 日 1 回経口投与  
 [全ての患者について, 安全性に問題がなく, 効果が不十分な場合は 100 又は 150 mg に増量可能とし, NCI-CTCAE グレード分類で Grade2 以上の有害事象が発現した場合等に治験責任医師等の判断で 100 又は 150 mg から 50 mg に減量可能 (再増量及び再減量も可能)]  
 ・投与期間: 承認取得まで継続可能  
 ・主要評価: ACR20%改善率など

第 III 相試験 (CL-RAJ4)  
 【2014 年 7 月～2017 年 11 月】  
 ・症例数: 519 例  
 ・対象: MTX で効果不十分な RA 患者  
 ・投与群: MTX との併用下で本薬 100, 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与. プラセボ群では 12 週時 (効果不十分な場合) 又は 28 週時に本薬 100 又は 150 mg に切り替え  
 ・投与期間: 52 週間  
 ・主要評価: 12 週時における ACR20%改善率及び 28 週時における mTSS のベースラインからの変化量 (関節破壊抑制効果)

**第 III 相試験 (CL-RAJ3)【2014 年 8 月～2017 年 11 月】**  
 ・実施国: 日本, 韓国, 台湾  
 ・症例数: 507 例 (日本人 415 例)  
 ・対象: DMARD で効果不十分な RA 患者  
 ・投与群: 本薬 100, 150 mg 又はプラセボを 1 日 1 回経口投与. プラセボ群では 12 週時に本薬 100 又は 150 mg に切り替え. 参照群ではエタネルセプト 50 mg を週 1 回皮下投与  
 ・投与期間: 52 週間  
 ・主要評価: 12 週時における ACR20%改善率

用語・略語一覧

DDI: 薬物相互作用, RA: 関節リウマチ, ACR20%改善率: 米国リウマチ学会の 20%改善基準を達成した被験者の割合, NCI-CTCAE: 米国国立癌研究所の有害事象共通用語基準, MTX: メトトレキサート, mTSS: 修正トータルシャープスコア, DMARD: 疾患修飾性抗リウマチ薬

#### 2.24.2. 開発の経緯

ペフィシチニブ臭化水素酸塩(以下、本薬)は、ヤヌスキナーゼ(以下、JAK)阻害薬である。JAKは種々のサイトカイン受容体や成長因子受容体の細胞内領域に会合し、サイトカインや成長因子のシグナル伝達において重要な役割を果たしており、JAK-シグナル伝達兼転写活性化因子(STAT)シグナル経路とRA等の自己免疫疾患の関連が示唆されていることから、本薬のRAに対する開発が進められた。

本薬の臨床開発は、海外では2008年7月、国内では2009年11月より開始され、今般、国際共同第III相試験(CL-RAJ3試験)及び国内第III相試験(CL-RAJ4試験)の成績等に基づき、申請が行われた。なお、海外では、2019年1月現在、韓国及び台湾で審査中である。

#### 2.24.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は本薬の薬物動態の民族差について、以下のように説明した。

国内で実施したCL-HV03試験において、本薬投与後の曝露量は白人と比較して、日本人で高い傾向が認められた。健康成人を対象としたCL-PK20試験及びCL-PK26試験において、日本人、アジア人及びアジア人以外の健康成人に、本薬150mgを1日1回反復投与したときの薬物動態パラメータは、日本人とアジア人では、本薬及びM2(本薬の代謝物)の曝露量は同程度であり、アジア人以外の被験者と比較して本薬及びM2の曝露量が高い傾向が認められた。なお、CL-RAJ1試験、CL-RAJ3試験及びCL-RAJ4試験のデータを用いた母集団薬物動態解析の結果、実施地域(日本、韓国、台湾)は、本薬の薬物動態モデルを記述する際の共変量として選択されていない。以上より、本薬の薬物動態について、日本人とアジア人で明らかな違いは認められていない。

機構は、以上の説明を了承した。

#### 2.24.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

国内では、米国リウマチ学会(以下、ACR)、欧州リウマチ学会(以下、EULAR)ガイドラインと同様の診断基準、治療アルゴリズム等からなる日本リウマチ学会(JCR)ガイドラインに基づきRA治療が行われ、韓国及び台湾においても、日本と同様、ACR及びEULARのガイドラインに則したRAの治療が行われている。また、日本人とアジア人の薬物動態プロファイルに明確な違いは認められていない。

申請者は、帯状疱疹の発現状況について、以下のように説明した。

RA患者では帯状疱疹の罹患率が高いことが報告されており、トファシチニブ及びバリシチニブでは、欧米人と比較し、日本人及びアジア人で帯状疱疹の発現率が高いとの報告がある。日本及びアジア人で構成されたII/III相併合における帯状疱疹関連事象の発現率(6.5/100人・年)は、II/III相併合(海外II相含む)における発現率(4.8/100人・年)と比較して高い傾向が認められ、他のJAK阻害薬と同様に、日本人を含むアジア人患者において本薬の帯状疱疹発現リスクが高い傾向が示唆された。

機構は、以下のように考えた。

日本及び欧米の疫学研究において、RA患者は非RAの対照群と比較して帯状疱疹発現リスクは

1.7～1.9 倍ほど高いと知られているが、そのオッズ比には日欧米において大きな差はないことが報告されている。一方で、JAK 阻害薬(トファシチニブ及びバリシチニブ)使用患者において、日本、韓国を含むアジア諸国での帯状疱疹発症のリスクは欧米諸国と比べて高いことが報告されており、JAK 阻害薬の投与は日本人にとってより強い帯状疱疹発症のリスク因子となる可能性が示唆された。

#### 2.24.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、RA の臨床症状に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。

従来型 DMARD で効果不十分な RA 患者を対象とした CL-RAJ3 試験及び MTX で効果不十分な RA 患者を対象とした CL-RAJ4 試験において、いずれの試験でも、有効性の主要評価項目である投与 12 週後の ACR20%改善率について、本薬 100 mg 群及び 150 mg 群とプラセボ群との対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬 100 mg 及び 150 mg の優越性が検証された。また、CL-RAJ3 試験における日本人集団における有効性について、投与 12 週後の ACR 改善率(ACR20%改善率、ACR50%改善率及び ACR70%改善率)は、本薬 100 mg 群及び 150 mg 群ともに、全集団と同様の傾向が認められた。

CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験の部分集団解析結果は、本薬の有効性は部分集団に関わらず、大きな差異は認められなかった。以上より、本薬の日本人 RA 患者の臨床症状に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考えた。

CL-RAJ3 試験及び CL-RAJ4 試験において、有効性の主要評価項目である投与 12 週後の ACR20%改善率について、本薬 100 mg 及び 150 mg はいずれもプラセボに対する統計学的な有意差が認められ、各副次評価項目についても本薬群でプラセボ群を上回る改善傾向が認められた。また、CL-RAJ3 試験では、日本人集団における有効性評価項目の結果は全集団と同様の結果が示されたことも踏まえ、日本人 RA 患者における、RA の臨床症状に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

申請者は、本薬の安全性について、国内外の RA 患者を対象とした臨床試験を併合したデータ等に基づき、以下のように説明した。

日本人集団の安全性について、III 相併合(全期間)及び II/III 相併合における日本人集団の有害事象の発現率は、全集団とほぼ同様の発現率が認められており、全集団と比較して、忍容性に影響するような明らかな安全性プロファイルの差は認められなかった。

#### 2.24.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.25. リサンキズマブ(遺伝子組換え)

(既存治療で効果不十分な尋常性乾癬, 関節症性乾癬, 膿疱性乾癬, 乾癬性紅皮症)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.25.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験 4 試験, 国内治験 2 試験, 参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 海外治験 5 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1475 例(日本人 314 例)で構成されていた。評価資料の国際共同治験の被験者数は 1287 例で, 日本人は 126 例(9.8%)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	<b>国際共同第 I 相試験</b> [M16-513(1311.16)][2015 年 8 月~2017 年 6 月] <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:韓国, 日本</li> <li>・対象:健康成人男性</li> <li>・症例数:89 例(日本人 48 例)</li> <li>・投与群及び投与期間:               <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt;ステージ 1&gt;18, 90, 300 mg を漸増単回 SC 投与</li> <li>&lt;ステージ 2&gt;200, 600, 1200 mg を漸増単回 IV 投与(日本人のみ)</li> </ul> </li> </ul>	
	中等症から重症乾癬患者を対象とした SAD 試験:1 試験 DDI 試験:1 試験	
第 II 相試験	<b>国際共同第 II 相試験</b> [M16-002(1311.5)][2016 年 5 月~2017 年 8 月] <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:日本を含む 11 カ国</li> <li>・対象:活動性関節症性乾癬患者</li> <li>・症例数:185 例(日本人 14 例)</li> <li>・投与群, 投与期間:150 mg SC 0, 4, 8, 12, 16 週時投与群, 150 mg SC 0, 4, 16 週時投与群, 150 mg SC 0, 12 週時投与群, 75 mg SC 0 週時投与群, プラセボ SC 0, 4, 8, 12, 16 週時投与群</li> <li>・主要評価:投与 16 週時の ACR20 改善基準を達成した被験者の割合</li> </ul>	
	海外用量設定試験:1 試験	<b>国内第 II/III 相試験</b> [M16-004(1311.38)] <b>【2016 年 12 月~2018 年 6 月】</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象:中等症から重症の尋常性乾癬患者</li> <li>・症例数:171 例</li> <li>・投与群:&lt;パート A&gt;75 mg 群, 150 mg 群, プラセボ群 SC</li> <li>・投与期間:&lt;パート A&gt;0, 4 週時に投与</li> <li>・投与期間:&lt;パート B&gt;12 週間隔で投与(24 週間)</li> <li>・主要評価:投与 16 週時の PASI90 を達成した被験者の割合</li> </ul>
第 III 相試験・長期投与試験	<b>国際共同第 III 相試験</b> [M16-008(1311.3)][2016 年 2 月~2017 年 9 月] <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:オーストラリア, カナダ, チェコ共和国, フランス, ドイツ, 日本, 韓国, 米国</li> <li>・対象:中等症から重症の尋常性乾癬患者 症例数:506 例(日本人 50 例)</li> <li>・投与群:&lt;パート A&gt;本薬 150 mg 群, ウステキヌマブ 45 or 90 mg 群, プラセボ群 SC</li> <li>・投与群:&lt;パート B&gt;本薬 150 mg 群, ウステキヌマブ 45 or 90 mg 群 SC</li> <li>・投与期間:&lt;パート A&gt;0, 4 週時に投与 &lt;パート B&gt;12 週間隔で投与(24 週間)</li> <li>・主要評価:投与 16 週時の PASI90 を達成した被験者の割合及び sPGA0/1 を達成した被験者の割合</li> </ul>	

第 Ⅲ 相 試 験 ・ 長 期 投 与 試 験	<b>国際共同第Ⅲ相試験</b> [M15-992(1311.4)][2016年3月～実施中] ・実施国: オーストラリア, ベルギー, カナダ, チェコ共和国, フランス, ドイツ, 日本, 韓国, 米国 ・対象: 中等症から重症の尋常性乾癬患者    ・症例数: 507例(日本人14例) ・投与群: 150 mg 群, プラセボ群(16週時から本薬 150 mg 投与) SC ・投与期間: 0, 4週時に投与, 16週以降は12週間隔で88週まで投与(sPGAスコアにより用量変更) ・主要評価: 投与16週時のPASI90とsPGA0/1を同時に達成した被験者の割合	
	海外第Ⅲ相試験: 2試験	<b>国内第Ⅲ相試験</b> [M15-988(1311.39)] <b>【2017年1月～実施中】</b> ・対象: GPP患者又はEP患者 ・症例数: 17例 ・投与群: 75 mg 群, 150 mg 群 SC ・投与期間: 0, 4週, 以降12週間隔で投与(172週まで) ・主要評価: GPP患者; GPP臨床効果 EP患者; EP臨床効果
	<b>国際共同第Ⅲ相継続投与試験</b> [M15-997(1311.31)][2017年2月～実施中] ・実施国: 日本を含む16カ国 ・対象: 乾癬患者を対象とする先行試験のいずれか1試験を完了した患者	
用語・略語一覧 SC: 皮下, IV: 静脈内, SAD: 単回投与用量漸増, DDI: 薬物相互作用, ACR20: 米国リウマチ学会反応基準に基づく20%改善, PASI: 乾癬の面積及び重症度指数, PASI90: PASIスコアの90%以上のベースラインからの減少, sPGA: 医師による皮膚病変の静的総合評価指標, sPGA0/1: sPGAスコアが「消失」又は「ほぼ消失」, GPP: 膿疱性乾癬, GPP臨床効果: 日本皮膚科学会のGPP合計スコアに基づき, ベースライン時から投与16週時までの全般的改善度が「わずかに改善」以上と判定された場合, EP: 乾癬性紅皮症, EP臨床効果: 投与16週時の臨床全般印象-全般改善度が「わずかに改善」以上と判定された場合		

## 2.25.2. 開発の経緯

リサンキズマブ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, ヒトインターロイキン(以下, IL)-23 p19 サブユニットに対するヒト化免疫グロブリン(Ig)G1 モノクローナル抗体であり, IL-23 に結合することによりIL-23の生物学的活性を中和することから, 乾癬の治療薬として開発が進められた。

国内での乾癬臨床開発プログラムは, まず日本人, 中国人及び白人健康成人男子を対象とした第Ⅰ相単回漸増投与試験[M16-513(1311.16)試験]を日本及び韓国で実施した。その後PMDAと協議を行った結果, 尋常性乾癬及び関節症性乾癬に対する国内第Ⅱ/Ⅲ相試験[M16-004(1311.38)試験]を実施し, 長期安全性データ確保のためM16-008(1311.3)試験及びM15-992(1311.4)試験にも参加すること, 更に膿疱性乾癬及び乾癬性紅皮症に対する開発をM15-988(1311.39)試験として同時に実施することとなった。また, 関節症性乾癬に対する国際共同治験であるM16-002(1311.5)試験にも日本人が参加した。

米国及び欧州において2019年1月現在, 審査中である。

## 2.25.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 本薬の臨床試験における用法・用量の設定について, 以下のように説明した。

国内臨床試験(M15-988及びM16-004試験)における本薬の用法・用量については, 以下の点を踏まえ, 国際共同及び海外第Ⅲ相試験と同様に, 本薬150 mgを0及び4週時に皮下投与し, 以降12週間隔で皮下投与することが適当と考えたが, 日本人における本薬の用量反応を確認するため,

1 回用量を 150 mg に加え、75 mg を設定することとした。

- ・ 健康成人を対象とした試験において、日本人及び外国人に本薬 18, 90 又は 300 mg を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、白人と比較して日本人で曝露量が高い傾向が認められたが、検討した用法・用量の範囲内では日本人での安全性のプロファイルは良好だった。機構は、以上について了承した。

#### 2.25.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、本薬の有効性を評価するにあたり、国内臨床試験成績を中心に検討するとともに、乾癬の診断、治療体系等の外因性民族的要因について国内外で臨床的に重要な差は認められないこと、本薬の薬物動態に明らかな民族差は認められないことを説明した。

#### 2.25.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、日本人の尋常性乾癬患者及び関節症性乾癬患者における局面型皮疹に対する本薬の有効性について、以下のように説明した。

日本からも参加した局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (M15-992 及び M16-008 試験) では、主要評価項目である投与 16 週時の sPGA(0/1) 達成率及び PASI90 達成率は主たる比較であるプラセボ群と 150 mg 群との対比較において、両主要評価項目で統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する 150 mg の優越性が検証された。副次評価項目及びその他の有効性評価項目についても、150 mg 群がプラセボ群を上回る傾向が認められ、日本人集団の成績は全集団と同程度だった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、日本人尋常性乾癬及び関節症性乾癬患者の局面型皮疹に対する本薬の有効性は示されていると判断した。

#### 2.25.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.26. pH4処理酸性人免疫グロブリン

[慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の筋力低下の改善, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)]

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.26.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験1試験, 海外治験1試験, 参考資料として海外治験1試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は235例(日本人15例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計207例で, 日本人は15例(7.2%)だった。

#### 外国人データ

#### 日本人データ

第Ⅲ相試験・長期投与試験	<p>海外第Ⅲ相試験(PRIMA試験)(IgPro10_3001)【2010年12月～2011年11月】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・実施国:5カ国 ・対象:CIDP患者 ・症例数:28例</li><li>・投与群:非盲検非対照</li><li style="padding-left: 20px;">急性期治療;本剤 2 g/kg(IV)</li><li style="padding-left: 20px;">維持療法;本剤 1 g/kg(IV)</li><li>・投与期間:22週間(急性期治療;1週, 維持療法;21週)</li><li>・主要評価:試験終了来院時の調整 INCAT スコアでのレスポンス率</li></ul>
	<p>慢性ITP患者を対象とした第Ⅲ相試験(IgPro10_4001)</p>
	<p><b>国際共同第Ⅲ相試験(PATH試験)(IgPro20_3003)【2012年3月～2016年9月】</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・実施国:日本を含む16カ国 ・対象:CIDP患者 ・症例数:207例(日本人15例)</li><li>・投与群:IVIg 休薬期間に調整 INCAT スコア等に基づき CIDPが増悪した被験者は再安定化期間に移行して本剤を投与され, CIDPが再安定化した被験者は無作為化後期間に移行し, 皮下注製剤又はプラセボを投与された。無作為化後期間に CIDPの再発が認められた被験者は救済治療期間に移行し, 本剤を投与された。</li><li style="padding-left: 20px;">&lt;再安定化期間及び救済治療期間&gt; 導入用量;本剤 2 g/kg(IV), 維持用量;本剤 1 g/kg(IV)</li><li style="padding-left: 20px;">&lt;無作為化後期間&gt; 皮下注製剤 0.2 g/kg, 0.4 g/kg 又はプラセボ(SC)</li><li>・投与期間:再安定化期間(13週間), 無作為化後期間(24週間)及び救済治療期間(最長13週間)</li><li>・主要評価:設定なし</li></ul>

#### 用語・略語一覧

CIDP:慢性炎症性脱髄性多発根神経炎, IV:静脈内, INCAT:Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, ITP:免疫性血小板減少性紫斑病, IVIG:静注用人免疫グロブリン, SC:皮下

#### 2.26.2. 開発の経緯

pH4 処理酸性人免疫グロブリン(以下, 本剤)は, 冷エタノール分画工程で得た免疫グロブリン(以下, Ig)G 画分を pH4 処理して製造され, 安定剤として L-プロリンを含む IVIG 製剤である。本剤は 2007 年 7 月に米国で原発性免疫不全症候群(PID)及び免疫性血小板減少性紫斑病の効能・効果で承認されて以降, 海外においては, 2018 年 1 月現在, 48 の国又は地域で承認されている。CIDP に係る効能・効果では, 2018 年 8 月現在, 米国, 欧州等 36 の国又は地域で承認されている。

今般申請者は, 海外試験(IgPro10\_3001 試験)及び日本を含む国際共同試験(IgPro20\_3003 試験)で本剤の CIDP の急性期治療及び維持療法における有効性及び安全性が確認されたとして, 申請を行った。また, 申請者は本剤と同様に pH4 処理を行った人免疫グロブリン G を有効成分とする皮下注製剤であるハイゼントラ 20%皮下注の開発も同時に行い, CIDP に係る効能・効果で一変申請を行った。

#### 2.26.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 以下のように説明した。

IgPro10\_3001 試験及び IgPro20\_3003 試験から得られた血清中総 IgG 濃度から構築した母集団薬物動態解析を用いて, 地域(日本及び日本以外)が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。母集団薬物動態解析に用いられたデータに含まれる日本人では外国人と比較して体重が軽く, 血清中 IgG の CL 及び  $V_c$  は低値を示したものの, CL 及び  $V_c$  に対する共変量として体重を組み込んだ最終モデルにおける CL と  $V_c$  の個体間変動は日本人と外国人で同様であり, 体重以外の影響は認められなかった。

機構は, 以上について了承した。

#### 2.26.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は, 以下のように説明した。

- ・ CIDP の病態や本剤の薬物動態に影響を及ぼす民族的要因は現時点において報告されておらず, CIDP の臨床症状, 発症率及び有病率で類似した結果が得られている。
- ・ CIDP について, 現在のところ感受性遺伝子が特定される等の遺伝子多型に関する民族的差異を明確に示唆する公表文献は報告されていない。
- ・ 国内外においては欧州神経学会/末梢神経学会(EFNS/PNS)の CIDP ガイドラインに基づく診断基準が国内外で一般的に用いられている。また CIDP の主な治療法として IVIG, 血漿交換及びコルチコステロイドが第一選択と位置付けられており, 国内外で大きな差異は認められない。
- ・ CIDP に対する IVIG の急性期治療(2 g/kg)及び維持療法(1 g/kg)の用量は国内外のガイドラインで同様である。

以上を踏まえ申請者は, 本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられたことを説明した。

#### 2.26.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は, 以下のように説明した。

- IgPro20\_3003 試験及び IgPro10\_3001 試験における各有効性評価項目について、急性期治療期（4 週目まで）における調整 INCAT スコアは日本人で全集団と比較して小さかった。これは先行する IVIG 休薬期間に調整 INCAT スコアに基づき CIDP の増悪が認められたのは全集団では 207 例中 151 例だった一方で、日本人で 15 例中 6 例のみだったことに起因すると考えられるが、IgPro20\_3003 試験の 4 週目におけるいずれかの有効性評価項目で改善した被験者の割合は全集団と日本人で大きな差異は認められなかった。また、利き手の握力、英国医学研究審議会（以下、MRC）合計スコア、Rasch-built Overall Disability Scale（R-ODS）パーセンタイルスコアでは、日本人において全集団よりも改善が大きかった。
- 維持療法期（4 週目以降）についても、ベースラインと比較した INCAT スコア、利き手握力、MRC 合計スコアは全集団及び日本人において改善が認められた。なお、日本人は全集団よりも INCAT スコアの減少が小さかったが、IVIG 休薬期間に調整 INCAT スコアに基づき CIDP の増悪が認められた被験者の割合が日本人において低かったことが影響を及ぼした可能性がある。しかしながら、IgPro20\_3003 試験の 4 週目及び 13 週目におけるいずれかの有効性評価項目で改善した被験者の割合は全集団と日本人で差異は認められず、日本人においても維持療法に対する有効性は期待できると考える。
- 以上より、急性期治療から維持療法期にかけて全集団及び日本人では調整 INCAT スコア及びいずれかの有効性評価指標で経時的に一貫した改善が認められ、有効性に大きな差異はないと考える。
- 安全性について、本剤の安全性プロファイルに日本人と全集団の間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、IgPro20\_3003 試験及び IgPro10\_3001 試験全体の成績に基づき日本人 CIDP 患者に対す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、以上について了承し、国際共同治験である IgPro20\_3003 試験及び海外で実施された IgPro10\_3001 試験の成績に基づいて日本人 CIDP 患者に対す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た。

#### 2.26.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.27. pH4処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)

[慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の運動機能低下の進行抑制(筋力低下の改善が認められた場合)]

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

### 2.27.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験で構成され, 合計被験者数は 254 例で, 日本人は 21 例(8.3%)だった。

#### 外国人データ

#### 日本人データ

第 III 相試験・長期投与試験	<b>国際共同第 III 相試験(PATH 試験)* (IgPro20_3003) 【2012 年 3 月～2016 年 9 月】</b> <ul style="list-style-type: none"><li>・実施国: 日本を含む 16 カ国</li><li>・対象: CIDP 患者</li><li>・症例数: 172 例(日本人 11 例)</li><li>・投与群: 本剤 200 mg/kg 群, 400 mg/kg 群, プラセボ群</li><li>・投与期間: 最長 24 週間</li><li>・主要評価: 調整 INCAT スコアのベースラインからの変化に基づき, 皮下投与期間中に CIDP の再発が認められた又はその他の理由により試験(皮下投与)を中止した被験者の割合</li></ul>
	<b>国際共同長期投与試験 (IgPro20_3003 試験の継続試験) (IgPro20_3004) 【2014 年 7 月～2017 年 7 月】</b> <ul style="list-style-type: none"><li>・実施国: 日本を含む 11 カ国</li><li>・対象: IgPro20_3003 試験で本剤又はプラセボの投与を受けた CIDP 患者</li><li>・症例数: 82 例(日本人 10 例)</li><li>・投与群: 本剤 200 mg/kg 群, 400 mg/kg 群</li><li>・投与期間: 48 週間</li></ul>

\* 本剤の有効性・安全性は本薬静注製剤による再安定化期間後の無作為化期間に評価されたことから, 無作為化された症例数を記載し, 無作為化後の投与群, 投与期間及び主要評価項目を記載。

#### 用語・略語一覧

CIDP: 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎, INCAT: Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment, IVIG: 静注用人免疫グロブリン

### 2.27.2. 開発の経緯

pH4 処理酸性人免疫グロブリン(皮下注射)(以下, 本剤)は, 冷エタノール分画工程で得た免疫グロブリン(以下, Ig)G 画分を pH4 処理して製造され, 安定剤として L-プロリンを含む皮下注用人免疫グロブリン(SCIG)製剤であり, 国内では 2013 年 9 月に無又は低ガンマグロブリン血症の効能・効果で承認された。海外では, 本剤は 2010 年 3 月に米国で原発性免疫不全症候群(PID)の効能・効果で承認されて以降, 2018 年 1 月現在, 米国, 欧州等 21 の国又は地域で承認されている。このうち CIDP に係る効能・効果では, 2018 年 8 月現在, 米国, 欧州等 7 の国又は地域で承認されている。

今般申請者は, 日本を含む国際共同第 III 相試験(IgPro20\_3003 試験)で本剤の CIDP の維持療法における有効性及び安全性が確認されたとして, 一変申請を行った。また, 本剤と同様に pH4 処理を行った人免疫グロブリン G を有効成分とする静注製剤であるピリヴィジェン 10%静注の開発も同時に行い, CIDP に係る効能・効果で申請を行った。

### 2.27.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下のように説明した。

IgPro10\_3001 試験(本検討チーム註:IgPro10\_3001 試験は臨床データパッケージに含まれていない試験)及び IgPro20\_3003 試験から得られた血清中総 IgG 濃度から構築した母集団薬物動態解析を用いて、地域(日本及び日本以外)が本剤の薬物動態に及ぼす影響について検討した。母集団薬物動態解析に用いられたデータに含まれる日本人では外国人と比較して体重が軽い傾向にあったものの、CL 及び V2 に対する共変量として体重を組み込んだ最終モデルにおける CL と V2 の推定値及び個体間変動は日本人と外国人で同様であり、日本人特有の影響は認められなかった。

機構は、以上について了承した。

### 2.27.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

- ・ CIDP の病態や本剤の薬物動態に影響を及ぼす民族的要因は現時点において報告されておらず、CIDP の臨床症状、発症率及び有病率で類似した結果が得られている。
- ・ CIDP について、現在のところ感受性遺伝子が特定される等の遺伝子多型に関する民族的差異を明確に示唆する公表文献は報告されていない。
- ・ 国内外においては欧州神経学会/末梢神経学会(EFNS/PNS)の CIDP ガイドラインに基づく診断基準が国内外で一般的に用いられている。
- ・ CIDP の主な治療法として IVIG 療法、血漿交換及びコルチコステロイドが第一選択と位置付けられており、国内外で大きな差異は認められない。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で内因性及び外因性の民族的要因の影響は小さいと考えられたことを説明した。

### 2.27.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、以下のように説明した。

- ・ IgPro20\_3003 試験における主要評価項目である無作為化後期間中に CIDP 再発又はその他の理由により試験を中止した被験者の割合について、プラセボ群は日本人と全集団の間で大きな違いはないものの、400 mg/kg 群は日本人で全集団と比較して該当する被験者の割合が高かった。この要因として、日本人集団で 400 mg/kg 群の投与を受けた 4 例のうち 1 例は再発なく治験参加の同意を撤回し試験を中止したこと、1 例は IVIG 再安定化期間中に症状の安定が認められなかったにもかかわらず誤って無作為後期間に移行したこと、他の 1 例は治験組入れ前に複数回 CIDP が再発していたことが影響を及ぼした可能性がある。
- ・ IgPro20\_3003 試験における各有効性評価項目について、各有効性評価項目のベースラインからの変化量のプラセボ群と本剤群との差に日本人と全集団の間で明らかな差異は認められなかった。
- ・ 安全性について、IgPro20\_3003 試験において、本剤の安全性プロファイルに日本人と全集団の間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、国・地域間での本剤の有効性及び安全性に大きな差異は認められな

ったことから, IgPro20\_3003 試験の成績に基づき日本人 CIDP 患者に対す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, 以上について了承し, 国際共同治験である IgPro20\_3003 試験成績に基づいて日本人 CIDP 患者に対す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た.

#### 2.27.6. その他, 注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった.

## 2.28. エヌトレクチニブ

(*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.28.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 14 試験(うち、1 試験は日本人データを含む)で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 694 例(日本人 28 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 206 例で、日本人は 16 例(7.8%)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	<p>第 I 相試験 (ALKA)【2012 年 10 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: イタリア</li> <li>・対象: <i>NTRK</i>, <i>ALK</i> 又は <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性等の進行・再発の固形癌患者</li> <li>・症例数: 57 例</li> <li>・投与群: スケジュール A; 4 日間本薬 100, 200, 400, 800, 1200, 1600 mg/m<sup>2</sup> を QD, 3 日間休薬を 3 回繰り返した後 7 日間休薬</li> <li>スケジュール B; 本薬 200, 400 mg/m<sup>2</sup>, 又は 600 mg を QD</li> <li>スケジュール C; 本薬 4 日間 400, 800 mg/m<sup>2</sup> を QD, 3 日間休薬を 4 回繰り返す</li> </ul>
	<p>第 I 相試験 (STARTRK-1)【2014 年 7 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国, スペイン, 韓国</li> <li>・対象: 進行固形癌患者</li> <li>・症例数: 76 例</li> <li>・投与群: 本薬 100, 200, 400 mg/m<sup>2</sup>, 又は 600, 800 mg, 又は体表面積に応じて 600～800 mg QD</li> </ul>
	<p>日本人と白人の相対的 BA, 食事の影響試験 (101-04)【2015 年 12 月～2016 年 2 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国</li> <li>・対象: 健康成人</li> <li>・症例数: 24 例(日本人 12 例)</li> </ul>
	<p>マスバランス試験 (101-05)【2016 年 3 月～2016 年 4 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国</li> <li>・対象: 健康成人</li> <li>・症例数: 7 例</li> </ul>
	<p>第 I/b 相試験 (STARTRK-NG)【2016 年 5 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国</li> <li>・対象: &lt;第 I 相パート&gt; 進行・再発の固形癌患者 (2 歳から 22 歳未満), &lt;第 I/b 相パート&gt; <i>NTRK</i>, <i>ALK</i> 又は <i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者 (新生児から 22 歳未満)</li> <li>・症例数: &lt;第 I 相パート&gt; 16 例, &lt;第 I/b 相パート&gt; 0 例</li> <li>・投与群: 本薬 250, 400, 550, 750 mg/m<sup>2</sup> QD</li> </ul>
	<p>相対的 BA, 食事の影響試験 (101-15)【2018 年 2 月～2018 年 6 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 米国</li> <li>・対象: 健康成人</li> <li>・症例数: 83 例</li> </ul>
	<p>薬物相互作用試験: 4 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・症例数: 117 例</li> <li>相対的 BA 試験: 4 試験</li> <li>・症例数: 108 例</li> </ul>

第 II 相試験

**国際共同第 II 相試験 (STARTRK-2)【2015 年 11 月～実施中】**

- ・実施国: 日本を含む 15 カ国
- ・対象: *NTRK*, *ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者
- ・症例数: 206 例 (日本人 16 例\*) : [*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホート: 63 例 (日本人 1 例), *ROS1* 融合遺伝子陽性の NSCLC コホート: 105 例 (日本人 11 例), その他のコホート: 38 例 (日本人 4 例)]
- ・投与群: 本薬 600 mg QD
- ・投与期間: 病勢進行又は治験中止基準に該当するまで
- ・主要評価: RECISTver1.1 に基づく BICR 判定による奏効率

\* 第 II 相パートへの日本人患者の組入れを開始する前に、日本人進行固形癌患者に対する本薬の忍容性及び安全性を確認することを目的とした日本人リード・イン・コホート(5 例, 600 mg QD)を実施。

用語・略語一覧

*NTRK*: Neurotrophic tyrosine receptor kinase, *ALK*: 未分化リンパ腫キナーゼ, *ROS1*: c-ros 癌遺伝子 1,  
QD: 1 日 1 回, NSCLC: 非小細胞肺癌, RECIST: 固形がんにおける効果判定規準, BICR: 盲検下独立中央評価

### 2.28.2. 開発の経緯

エストレクチニブ(以下、本薬)は、*NTRK* 遺伝子によってコードされるトロポミオシン受容体キナーゼ(以下、TRK)等のチロシンキナーゼに対する阻害剤であり、TRK(*TRKA*, *TRKB* 及び *TRKC*)等のリン酸化を阻害し、下流のシグナル伝達分子のリン酸化を阻害することにより、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられる。海外において、2012 年 10 月から *NTRK*, *ALK* 又は *ROS1* 融合遺伝子陽性等の進行・再発の悪性固形腫瘍患者を対象とした第 I 相試験(*ALKA* 試験)が実施され、2015 年 11 月から *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行固形癌患者等を対象とした国際共同第 II 相試験(*STARTRK-2* 試験)が実施された。

米国及び欧州では、*STARTRK-2* 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2018 年 12 月及び 2019 年 1 月に申請が行われ、審査中である。なお、2019 年 3 月時点において、本薬が承認されている国又は地域はない。

国内においては、2015 年 12 月より日本人と外国人のバイオアベイラビリティと薬物動態プロファイルを比較する第 I 相試験(101-04 試験)を海外で実施し、日本人と白人の薬物動態に明確な差がなかったことを確認後に *STARTRK-2* 試験に参画し、本試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

### 2.28.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点を考慮すると、本薬及び M5(本薬の代謝物)の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考える旨を説明した。

- ・ 101-04 試験において、本薬 400 若しくは 600 mg を空腹時に単回経口投与、又は本薬 600 mg を高脂肪食の摂取 30 分後に単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータに日本人と外国人との間で明確な差異は認められなかったこと。
- ・ 本薬及び M5 の  $C_{max,ss}$  の範囲は、*STARTRK-2* 試験における日本人患者と *STARTRK-1* 試験において 600 mg を経口投与された外国人患者で概ね重なっていたこと。

機構は申請者の説明について、受け入れ可能と判断した。

#### 2.28.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

#### 2.28.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について、申請者は次のとおり説明した。

*NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホートにおける奏効率は 56.9%だった。また、STARTRK-2 試験の有効性解析集団の日本人患者 1 例 (NSCLC) の RECIST ver 1.1 に基づく BICR 判定におけるは部分奏効 (以下, PR) であり、データカットオフでの観察期間が 6 ヶ月未満だったため有効性の評価対象には含まれなかったものの、STARTRK-2 試験の *NTRK* 融合遺伝子陽性の固形癌コホートに登録された日本人 3 例全例 (いずれも乳腺相似分泌癌) でも PR が認められた。

機構が考察した内容は以下のとおりである。

STARTRK-2 試験を主要な臨床試験とした *NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者における本薬の評価・結果解釈にあたっては、本薬の有効性が検討された日本人症例数は限られていることから限界がある。しかしながら、日本人患者を含め、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対して本薬の一定の有効性は示されたことから、*NTRK* 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌患者に対する治療選択肢として位置付けられると判断した。

安全性について、申請者は、STARTRK-2 試験において外国人患者と比較して日本人患者で発現率が 20%以上高かった Grade3 以上の有害事象、死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象は認められなかった旨を説明した。

機構は、本薬が投与された日本人症例数は限られており、国内外の安全性プロファイルの比較には限界があるものの、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった下痢、肝機能障害等について、重篤な有害事象並びに投与中止及び減量に至った有害事象の発現率は低く、本薬はがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師により使用されることを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

#### 2.28.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.29. グリコピロニウム臭化物/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 $\beta_2$ 刺激剤の併用が必要な場合)]

申請区分:(1)新有効成分含有医薬品, (2)新医療用配合剤

### 2.29.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験, 国内治験 2 試験, 海外治験 14 試験(うち 1 試験は日本人対象に実施), 参考資料として海外治験 9 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 9835 例(日本人 1003 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 3658 例で, 日本人は 566 例(15.5%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相・臨床薬理試験	Ph1 TQT 評価試験(PT003009) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 70 例 ・投与群: GFF MDI 14.4/9.6 $\mu$ g, 115.2/38.4 $\mu$ g, GP MDI 115.2 $\mu$ g, プラセボ MDI, モキシフロキサシン 400 mg	Ph1 薬物動態の検討試験(PT003010) 【2014 年 7 月～2014 年 9 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 日本人健康成人 ・症例数: 24 例
	安全性の検討試験(PT0030901) 肺への沈着の検討試験(PT003020) 薬物動態の検討試験(PT010001)	
第 I/II 相試験	用量探索試験(PT0050801) 【2008 年 11 月～2009 年 5 月】 ・実施国: オーストラリア, ニュージーランド ・対象: 中等症から重症の COPD 患者 ・症例数: 34 例 ・投与群: FF MDI 2.4, 4.8, 9.6 $\mu$ g, Foradil 12 $\mu$ g, 及びプラセボ MDI ・投与期間: 単回投与 5 回(クロスオーバー) ・主要評価: FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12</sub>	
	用量探索試験(PT0010801)【2009 年 4 月～2009 年 8 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 軽症から中等症の COPD 患者 ・症例数: 33 例 ・投与群: GP MDI 18, 36, 72, 144 $\mu$ g, Spiriva 18 $\mu$ g, 及びプラセボ MDI ・投与期間: 単回投与 4 回(クロスオーバー) ・主要評価: 治験薬投与日のベースラインと比較したピーク FEV <sub>1</sub> の変化量	
第 II 相試験	用量探索試験(PT0031002) 【2010 年 3 月～2010 年 10 月】 ・実施国: オーストラリア, ニュージーランド, 米国 ・対象: 中等症から最重症の COPD 患者 ・症例数: 118 例 ※組み入れ開始に先立つ投与例(4 例)及び薬物動態評価用検体採取対象例(39 例)は除く ・投与群: <Part A> GFF MDI 36/9.6, 72/9.6 $\mu$ g, FF MDI 7.2 $\mu$ g, 9.6 $\mu$ g, GP MDI 36 $\mu$ g, Spiriva 18 $\mu$ g, Foradil 12 $\mu$ g, プラセボ MDI <Part B> FF MDI 7.2, 9.6 $\mu$ g, Foradil 12 $\mu$ g, プラセボ MDI ・投与期間: 7 日間投与 4 回(クロスオーバー) ・主要評価: ベースラインの FEV <sub>1</sub> と比較した 7 日間投与終了時点の FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12</sub>	

第 II 相試験

用量探索試験(PT005003)【2011年5月～2011年7月】  
 ・実施国:米国  
 ・対象:中等症から重症のCOPD患者 ・症例数:50例  
 ・投与群:FF MDI 7.2, 9.6, 19.2 µg, Foradil 12, 24 µg, 及びプラセボ MDI  
 ・投与期間:単回投与6回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:ベースラインと比較したFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT001002)【2011年5月～2011年10月】  
 ・実施国:米国 ・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:103例 ・投与群:GP MDI 4.6, 9, 18, 36 µg, Atrovent 34 µg, 及びプラセボ MDI  
 ・投与期間:7日間投与3回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:ベースラインと比較した7日間投与終了時点のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT003003)【2011年5月～2011年11月】  
 ・実施国:オーストラリア, ニュージーランド, 米国  
 ・対象:中等症から重症のCOPD患者 ・症例数:237例  
 ・投与群:GFF MDI 36/9.6 µg 群, FF MDI 9.6 µg 群, GP MDI 36 µg 群, 及びForadil 12µg 群  
 ・投与期間:14日間

用量探索試験(PT003004)【2011年7月～2011年11月】  
 ・実施国:米国 ・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:185例 ・投与群:GFF MDI 9/9.6, 18/9.6, 36/9.6, 36/7.2 µg, GP MDI 36 µg, 並びにFF MDI 9.6 µg  
 ・投与期間:7日間投与2回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:ベースラインと比較した7日間投与終了時点のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT001003)【2012年4月～2012年8月】  
 ・実施国:米国 ・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:140例 ・投与群:GP MDI 0.6, 1.2, 2.4, 4.6, 9, 18 µg, Spiriva 18 µg, 及びプラセボ MDI  
 ・投与期間:14日間投与4回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:ベースラインと比較した14日間投与終了時点のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT003005)【2012年5月～2012年9月】  
 ・実施国:米国 ・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:159例 ・投与群:GFF MDI 1.2/9.6, 2.4/9.6, 4.6/9.6, 9/9.6, 18/9.6 µg, GP MDI 18 µg, FF MDI 9.6 µg, 並びにSpiriva 18 µg  
 ・投与期間:7日間投与4回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:ベースラインと比較した7日間投与終了時点のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

後期第 II 相試験(PT009001)  
 ・実施国:米国  
 ・対象:中等度から重度のCOPD患者 ・症例数:180例

用量探索試験(PT001004)  
 【2015年1月～2015年9月】  
 ・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:66例  
 ・投与群:GP MDI 7.2 µg 投与期, 14.4 µg 投与期, 28.8 µg 投与期, 及びプラセボ MDI 投与期  
 ・投与期間:7日間投与4回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:第8日目における朝の投与前のトラフFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量

第 III 相試験・長期投与試験

**第 III 相試験(PT003006)【2013 年 6 月～2015 年 2 月】**  
 ・実施国:オーストラリア, ニュージーランド, 米国  
 ・対象:中等度から最重度の COPD 患者 ・症例数:2103 例  
 ・投与群:GFF MDI 14.4/9.6 μg BID, FF MDI 9.6 μg BID, GP MDI 14.4 μg BID, プラセボ MDI BID, Spiriva Handihaler 18 μg QD ・投与期間:24 週  
 ・主要評価:米国アプローチ:トラフ FEV<sub>1</sub>  
 EU 及びハイブリッドアプローチ:トラフ FEV<sub>1</sub>(第 1 の共主要評価項目), TDI focal(第 2 の共主要評価項目)

**第 III 相試験(PT003007)【2013 年 7 月～2015 年 2 月】**  
 ・実施国:米国  
 ・対象:中等度から最重度の COPD 患者 ・症例数:1615 例  
 ・投与群:GFF MDI 14.4/9.6 μg BID, FF MDI 9.6 μg BID, GP MDI 14.4 μg BID, プラセボ MDI BID ・投与期間:24 週  
 ・主要評価:トラフ FEV<sub>1</sub>

**第 III 相安全性継続試験(PT003008)【2013 年 11 月～2014 年 12 月】**  
 ・実施国:オーストラリア, ニュージーランド, 米国  
 ・対象:中等度から最重度の COPD 患者 ・症例数:893 例  
 ・投与群:GFF MDI 14.4/9.6 μg BID, FF MDI 9.6 μg BID, GP MDI 14.4 μg BID, Spiriva Handihaler 18 μg QD  
 ・投与期間:28 週

**国際共同第 III 相試験(PT003014)【2015 年 4 月～2017 年 8 月】**  
 ・実施国:日本を含む 11 カ国 ・対象:中等度から最重度の COPD 患者  
 ・症例数:1756 例(日本人 150 例)  
 ・投与群:GFF MDI 14.4/9.6 μg BID, FF MDI 9.6 μg BID, GP MDI 14.4 μg BID, プラセボ MDI BID  
 ・投与期間:24 週間 ・主要評価:<米国/中国アプローチ>全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化 <日本アプローチ>第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化 <EU/韓国/台湾アプローチ>全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化

**国際共同第 III 相試験(PT010006)【2015 年 8 月～2018 年 1 月】**  
 ・実施国:日本, 米国, 中国, カナダ ・対象:中等症から最重症の COPD 患者  
 ・症例数:1902 例(日本人 416 例)  
 ・投与群:BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群, GFF MDI 14.4/9.6 μg 群, BFF MDI 320/9.6 μg 群, Symbicort TBH 400/12 μg 群 ・投与期間:24 週間  
 ・主要評価:<日本/中国アプローチ>第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化 <EU/カナダアプローチ>全 24 週間の AUC<sub>0-4</sub>, 全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化 <米国アプローチ>第 24 週の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>, 第 24 週の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化

**第 III 相長期投与試験(PT010007)【2016 年 8 月～2018 年 6 月】**  
 ・対象:PT010006 試験を終了した中等症から最重症の COPD 患者  
 ・症例数:347 例 ・投与群:<二重盲検> BGF MDI 320/14.4/9.6 μg 群, GFF MDI 14.4/9.6 μg 群, BFF MDI 320/9.6 μg 群 <オープン>Symbicort TBH 400/12 μg 群  
 ・投与期間:52 週間(PT010006 試験の 24 週間を含む)

中等症から最重症の COPD 患者を対象とした第 III 相試験:5 試験

用語・略語一覧  
 GFF: グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物, MDI: 定量噴霧式吸入剤, GP: グリコピロニウム臭化物, COPD: 慢性閉塞性肺疾患, FF: ホルモテロールフマル酸塩水和物, FEV<sub>1</sub>: 1 秒量, BID: 1 日 2 回, QD: 1 日 1 回, TDI: Transition Dyspnea Index, BGF: ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物, BFF: ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物, TBH: Turbuhaler

#### 2.29.2. 開発の経緯

長時間作用性抗コリン薬(以下, LAMA)である GP 及び長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬(以下, LABA)である FF を有効成分とする, ビベスピエアロスフィア 28 吸入, 同エアロスフィア 120 吸入(以下, 本剤)は, 加圧式吸入エアゾール剤である。

作用機序の異なる LAMA 及び LABA の吸入剤の併用投与は臨床現場において汎用されており, これらの 2 剤を 1 つの吸入器での投与を可能とすることは, 服薬アドヒアランスや患者の利便性の向上に寄与すると考えられている。

本剤の COPD に対する臨床開発は, 海外において 2008 年 11 月より開始され, 米国では 2016 年 4 月, 欧州では 2018 年 12 月に承認されて以降, 2019 年 4 月現在, 36 の国又は地域で承認されている。国内において, 本剤の COPD に対する臨床開発は 2015 年 1 月より開始され, 今般, 日本を含む国際共同治験の成績等に基づき申請が行われた。

#### 2.29.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 日本人健康成人を対象とした PT003010 試験及び外国人健康成人を対象とした PT010001 試験の成績等から, 本剤投与時の GP 及び FF のいずれの薬物動態パラメータについても, 日本人と外国人で明らかな差異は認められなかったことを説明した。

機構は, 申請者の説明を了承した。

#### 2.29.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に, 当該項目に関する記載はなかった。

#### 2.29.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は, 本剤の有効性について以下のように説明した。

PT003014 試験において, 日本人集団における投与 12~24 週の朝の FEV<sub>1</sub> トラフ値のベースラインからの変化量は, 全集団と比較し本剤群, GP 群及び FF 群とプラセボ群との差が大きい傾向が認められたが, 各実薬群のベースラインからの変化量は日本人集団と全集団で明らかな差異はなく, 日本人集団におけるプラセボ群の FEV<sub>1</sub> の低下が大きかったことが原因と考えられた。また, 本剤群と GP 群及び FF 群との各対比較に関しては, 日本人集団における成績は全集団と同様の傾向が認められたことを説明した。

機構は, 日本人集団においても全集団と同様の成績が得られていること等から, 日本人 COPD 患者における本剤の有効性は期待できると考えた。

申請者は, 本剤の安全性について, PT003014 試験の日本人集団及び PT010007 試験における有害事象の発現状況は全集団と同様だったことを説明した。

また, LABA 又は LAMA の投与に伴って発現する可能性のある心血管系事象について, PT003014 試験の日本人集団及び PT010007 試験における発現状況は, 全集団における発現状況と明らかな差異は認められなかった。

心血管系事象以外の LAMA のクラスエフェクトとして想定される有害事象について, PT003014 試験の日本人集団及び PT010007 試験における発現状況は, 投与 24 週後~52 週後で全集団と比較

して本剤群で抗コリン作動性症候群の発現率に高い傾向が認められたが、日本人集団で認められた抗コリン作動性症候群はいずれも非重篤だった。

PT003014 試験の日本人集団及び PT010007 試験における LABA に関連する有害事象の発現状況は投与 24 週後～52 週後で全集団と比較して本剤群で頭痛の発現率に高い傾向が認められたが、日本人集団で認められた頭痛はいずれも非重篤であり、治験薬との因果関係が否定されている。

#### 2.29.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.30. パチシランナトリウム

(トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.30.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 試験、海外治験 3 試験(うち、1 試験は日本人を対象に実施)、参考資料として海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 504 例(日本人被験者数不明)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は 436 例で、日本人は、被験者数が判明している試験では 225 例中 16 例(7.1%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	単回投与試験(ALN-TTR02-001) 【■年■月～■年■月】 ・実施国:英国 ・対象:健康成人 ・症例数:17 例 ・投与群:本薬 0.01 mg/kg 群, 0.05 mg/kg 群, 0.15 mg/kg 群, 0.3 mg/kg 群, 0.5 mg/kg 群, プラセボ群	単回投与試験(ALN-TTR02-005) 【■年■月～■年■月】 ・実施国:英国 ・対象:健康成人 ・症例数:12 例 ・投与群:本薬 0.05 mg/kg 群, 0.15 mg/kg 群, 0.3 mg/kg 群, プラセボ群
第 II 相試験	用量設定試験(ALN-TTR02-002) 【■年■月～■年■月】 ・実施国:欧州, 米国, 南米 ・対象:hATTR 患者 ・症例数:29 例 ・投与群:本薬 0.01 mg/kg Q4W 群, 0.05 mg/kg Q4W 群, 0.15 mg/kg Q4W 群, 0.3 mg/kg Q4W 群, 0.3 mg/kg Q3W 群 ・投与期間:2 回 ・主要評価:安全性及び忍容性	
	長期継続投与試験(ALN-TTR02-003) 【■年■月～■年■月】 ・実施国:欧州, 米国, 南米 ・対象 ALN-TTR02-002 試験でパチシランを 2 回投与された TTR-FAP 患者 ・症例数:27 例 ・投与群:本薬 0.3 mg/kg Q3W 群 ・投与期間:最長約 2 年間	
第 III 相試験・長期投与試験	<b>国際共同第 III 相試験</b> (ALN-TTR02-004)【■年■月～■年■月】 ・実施国:日本を含む 19 カ国又は地域 ・対象:TTR-FAP 患者 ・症例数:225 例(日本人 16 例) ・投与群:本薬 0.3 mg/kg(体重 105 kg 以上の患者では 31.2 mg)Q3W 群, プラセボ群 ・投与期間:18 カ月 ・主要評価:Month 18 時点の mNIS+7 のベースラインからの変化量	
	<b>国際共同延長投与試験</b> (ALN-TTR02-006)【■年■月～継続中】 ・実施国:日本を含む 19 カ国又は地域 ・対象:ALN-TTR02-003 又は ALN-TTR02-004 を完了した TTR-FAP 患者 ・症例数:211 例(日本人不明) ・投与群:本薬 0.3 mg/kg(体重 105 kg 以上の患者では 31.2 mg)Q3W 群 ・投与期間:最長 5 年間	
用語・略語一覧 hATTR:遺伝性トランスサイレチン型アミロイドーシス, Q4W:4 週に 1 回, Q3W:3 週に 1 回, TTR-FAP:トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー, mNIS+7:補正神経障害スコア(+7)		

### 2.30.2. 開発の経緯

パチシランナトリウム(以下、本薬)は、二本鎖の合成オリゴヌクレオチドであり、RNAi 機構により、*TTR* mRNA を切断することで、トランスサイレチン(以下、TTR)タンパク発現を抑制し、TTR の凝集・組織沈着を抑制する。

オンパット口点滴静注 2 mg/mL(以下、本剤)は、新添加剤として、使用前例がない DLin-MC3-DMA、PEG<sub>2000</sub>-C-DMG 及び DSPC 並びに「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」(平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡)において特定の製剤又は特定の条件下においてのみ使用が認められるコレステロールが含まれる。また本薬は、国際共同第 III 相試験として、004 試験及び 006 試験が実施され、2018 年 8 月に米国及び欧州でそれぞれ承認されている。

### 2.30.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本薬はエキソヌクラーゼ及びエンドヌクラーゼにより個々のヌクレオチドに代謝され、ヒトにおいてこれらのヌクラーゼに関する民族差は報告されていないこと、主要な添加剤である DLin-MC3-DMA はシトクロム P450(CYP)3A4 の基質であるものの、主要な代謝経路ではなく、主要な代謝経路は加水分解と考えられることから、全身曝露に民族差が生じる可能性は低いと考えることを説明した。また、標的組織である肝臓への移行について、日本人(005 試験)及び外国人(001 試験)健康成人を対象とした第 I 相試験において、本剤を投与した際の投与後 28 日の血清中 TTR のベースラインからの減少率は、日本人、外国人で大きな差異は認められなかったことから、本剤の薬物動態に民族差が認められる可能性は低いと考えることを説明した。その上で申請者は、日本人及び外国人 TTR-FAP 患者を対象とした 004 試験において本剤 0.3 mg/kg を 3 週に 1 回反復静脈内投与したときの定常状態における血漿中本薬、DLin-MC3-DMA 及び PEG<sub>2000</sub>-C-DMG の薬物動態は、全集団と日本人において明確な差異は認められなかったことから、本剤投与時の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

### 2.30.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

- ・ 本剤は血漿中ではほとんど放出が起きず、肝細胞内に取り込まれた後、エンドソーム内で有効成分が放出される製剤であり、日本人及び外国人健康成人に本剤を投与したときの血清中 TTR 濃度のベースラインからの減少率に大きな差異は認められなかった。本薬の主な代謝酵素であるエキソヌクラーゼ及びエンドヌクラーゼ活性に民族差はないと考えられ、実際に日本人及び外国人健康成人に本剤を投与した際の薬物動態プロファイルを両試験に共通する用量範囲で比較したところ、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-24}$  には大きな差異は認められなかった。
- ・ TTR-FAP は *TTR* 遺伝子の変異により発症すると考えられており、*TTR* 遺伝子変異の種類や出生地等で、発症年齢や疾患進行等が異なる傾向であるとの報告は存在するものの、TTR-FAP の主要な病態は国内外で異ならず、診断についても、症状、遺伝子変異の解析、生検によるアミロイド沈着の確認等に基づき行われており、国内外で大きな差異はないと考えられた。

- ・ TTR-FAP の治療法について、各症状への対症療法に加えて、疾患進行を抑制する方法として、同所性肝移植が行われている。また、薬物療法として国内ではタファミジスメグルミンが承認されているものの、米国等では承認されておらず、また、欧州では、タファミジスメグルミンの適応は FAP stage I の患者に限定されており、タファミジスメグルミンの使用対象に国内と欧州で差異がある。しかしながら、過去に実施した臨床試験において、タファミジスメグルミンと本剤を併用した場合に、薬物動態及び薬力学に異なる傾向は認められなかったことから、タファミジスメグルミンの投与経験のある患者を試験に組み入れた場合でも、有効性及び安全性評価に大きな影響はないと考えた。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性を評価する上で、内因性及び外因性民族的要因の影響は小さいと考えられた。

#### 2.30.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、本剤の投与対象である TTR-FAP 患者は国内で約 130 例であり、実施可能性も考慮して日本人の目標症例数を設定したことを説明した上で、国及び地域間の差異について以下のように説明した。

004 試験の患者には計 39 種類の遺伝子型が認められた。日本人患者で最も頻度が高かった遺伝子変異は、西欧及び日本において他の地域より頻度が高かったものの、変異型により有効性が大きく異なる傾向は認められなかったことから、有効性及び安全性評価に大きな問題はないと考える。

004 試験の主要評価項目である mNIS+7 のベースラインからの変化量の地域別解析結果及び地域別の有害事象の発現状況に大きく異なる傾向は認められなかった。

機構は、国内における TTR-FAP 患者数が極めて少なく、実施可能性の観点から日本人目標症例数を設定したことはやむを得ず、得られた試験成績から国・地域間で有効性及び安全性が大きく異なる傾向は認められていないことから、004 試験成績を基に、本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と考えた。

#### 2.30.6. その他、注目される機構見解

本剤の用法・用量は国際共同第 III 相試験と同様とすることが適切であると判断された事例

(経緯)

004 試験では体重 105 kg 以上の被験者の用量を 31.2 mg/回と設定していたが、003 試験での結果等から、申請用法・用量を、体重 100 kg 以上の患者において固定用量の 30 mg/回と設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、004 試験の用法・用量の設定根拠を説明した上で、申請用法・用量の適切性について申請者に説明を求めた。

申請者は 003 試験の結果、安全性及び薬力学に問題がなかったことから、004 試験における用法・用量を 0.3 mg/kg/回で 3 週間に 1 回投与を行うと設定したこと、003 試験では体重が大きい患者において全身曝露が高くなる傾向が認められた一方、血清中 TTR 減少率については、体重及び投

与量によらず同程度だったことから、体重が極端に大きい患者では体重換算での投与量を減らした場合でも、有効性及び安全性に問題はないと考え、過去の臨床試験における最大体重である105 kgを超える患者では、104 kgの患者に0.3 mg/kg/回を投与した用量と同一の31.2 mg/回を投与することとしたことを説明した。

その上で申請者は、本剤の申請時の製剤の表示量は10 mgであり、利便性の観点及び誤投与を防ぐ観点から、004試験では、体重105 kg以上の患者で固定用量の31.2 mg/回と設定していたものの、申請用法・用量では、体重100 kg以上の患者において、固定用量の30 mg/回と設定したことを説明した。

機構は以下のように考えた。

申請用法・用量を004試験の用法・用量から変更することについて、004試験において特に体重が大きい患者で安全性に問題がなかったこと、本剤は1バイアルあたりの秤取可能量は8.8 mgであり、体重100 kg以上の患者に30 mg/回の投与とした場合でも、3バイアルでは足りず、4バイアルが必要となり特段利便性は向上しないと考えること、誤投与については添付文書及び情報提供資材等により十分に情報提供することで投与量の間違いは減らすことができることから、適切でなく、004試験と同様に、体重104 kg以下の患者では0.3 mg/kg/回、体重104 kg超の患者において、31.2 mg/回の用量とすることが適切である。

2.31. ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/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, 長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入  $\beta_2$  刺激剤の併用が必要な場合)]

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品, (2)新医療用配合剤

2.31.1. 臨床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)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 国内治験 2 試験, 海外治験 13 試験(うち, 1 試験は日本人を対象に実施), 参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 海外治験 8 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 4177 例(日本人 849 例)で構成されていた。評価資料の国際共同治験の被験者数は合計 1902 例で, 日本人は 416 例(21.9%)だった。

外国人データ

日本人データ

第 I 相臨床薬理試験	健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験 (PT010001) 健康被験者を対象とした第 I 相臨床薬理試験 (PT010002) 第 I 相臨床薬理試験: 4 試験	薬物動態試験(PT010003) 【2014 年 9 月~2014 年 10 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 日本人健康成人 ・症例数: 20 例 ・投与群: ①プラセボ MDI→BGF MDI 160/14.4/9.6 $\mu\text{g}$ ②プラセボ MDI→BGF MDI 320/14.4/9.6 $\mu\text{g}$ ③BGF MDI 160/14.4/9.6 $\mu\text{g}$ →BGF MDI 320/14.4/9.6 $\mu\text{g}$
第 I/II 相試験	用量探索試験(PT0050801) 【2008 年 11 月~2009 年 5 月】 ・実施国: オーストラリア, ニュージーランド ・対象: 中等症から重症の COPD 患者 ・症例数: 34 例 ・投与群: FF MDI 2.4, 4.8, 9.6 $\mu\text{g}$ , Foradil 12 $\mu\text{g}$ , 及びプラセボ MDI ・投与期間: 単回投与 5 回(クロスオーバー) ・主要評価: FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12</sub>	用量探索試験(PT0010801)【2009 年 4 月~2009 年 8 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 軽症から中等症の COPD 患者 ・症例数: 33 例 ・投与群: GP MDI 18, 36, 72, 144 $\mu\text{g}$ , Spiriva 18 $\mu\text{g}$ , 及びプラセボ MDI ・投与期間: 単回投与 4 回(クロスオーバー) ・主要評価: 治験薬投与日のベースラインと比較したピーク FEV <sub>1</sub> の変化量
第 II 相試験	用量探索試験(PT0031002) 【2010 年 3 月~2010 年 10 月】 ・実施国: オーストラリア, ニュージーランド, 米国 ・対象: 中等症から最重症の COPD 患者 ・症例数: 118 例 ※組み入れ開始に先立つ投与例(4 例)及び薬物動態評価用検体採取対象例(39 例)は除く ・投与群: <Part A> GFF MDI 36/9.6, 72/9.6 $\mu\text{g}$ , FF MDI 7.2 $\mu\text{g}$ , 9.6 $\mu\text{g}$ , GP MDI 36 $\mu\text{g}$ , Spiriva 18 $\mu\text{g}$ , Foradil 12 $\mu\text{g}$ , プラセボ MDI <Part B> FF MDI 7.2, 9.6 $\mu\text{g}$ , Foradil 12 $\mu\text{g}$ , プラセボ MDI ・投与期間: 7 日間投与 4 回(クロスオーバー) ・主要評価: ベースラインの FEV <sub>1</sub> と比較した 7 日間投与終了時点の FEV <sub>1</sub> AUC <sub>0-12</sub>	

第 II 相試験

用量探索試験(PT005003)【2011年5月～2011年7月】  
 ・実施国:米国  
 ・対象:中等症から重症のCOPD患者・症例数:50例  
 ・投与群:FF MDI 7.2, 9.6, 19.2 µg, Foradil 12, 24 µg, 及びプラセボ MDI  
 ・投与期間:単回投与6回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:ベースラインと比較したFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT001002)【2011年5月～2011年10月】  
 ・実施国:米国・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:103例・投与群:GP MDI 4.6, 9, 18, 36 µg, Atrovent 34 µg, 及びプラセボ MDI  
 ・投与期間:7日間投与3回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:ベースラインと比較した7日間投与終了時点のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT003003)【2011年5月～2011年11月】  
 ・実施国:オーストラリア, ニュージーランド, 米国  
 ・対象:中等症から重症のCOPD患者・症例数:237例  
 ・投与群:GFF MDI 36/9.6 µg 群, FF MDI 9.6 µg 群, GP MDI 36 µg 群, 及びForadil 12µg 群  
 ・投与期間:14日間

用量探索試験(PT003004)【2011年7月～2011年11月】  
 ・実施国:米国・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:185例・投与群:GFF MDI 9/9.6, 18/9.6, 36/9.6, 36/7.2 µg, GP MDI 36 µg, 並びにFF MDI 9.6 µg  
 ・投与期間:7日間投与2回(クロスオーバー)・主要評価:ベースラインと比較した7日間投与終了時点のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT001003)【2012年4月～2012年8月】  
 ・実施国:米国・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:140例・投与群:GP MDI 0.6, 1.2, 2.4, 4.6, 9, 18 µg, Spiriva 18 µg, 及びプラセボ MDI  
 ・投与期間:14日間投与4回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:ベースラインと比較した14日間投与終了時点のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT003005)【2012年5月～2012年9月】  
 ・実施国:米国・対象:中等症から重症のCOPD患者  
 ・症例数:159例・投与群:GFF MDI 1.2/9.6, 2.4/9.6, 4.6/9.6, 9/9.6, 18/9.6 µg, GP MDI 18 µg, FF MDI 9.6 µg, 並びにSpiriva 18 µg  
 ・投与期間:7日間投与4回(クロスオーバー)・主要評価:ベースラインと比較した7日間投与終了時点のFEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub>

用量探索試験(PT008001)【2014年5月～2015年9月】  
 ・実施国:米国・対象:軽症から中等症の持続型喘息成人患者・症例数:147例  
 ・投与群:GFF MDI 9/9.6, 18/9.6, 36/9.6, 36/7.2 µg, GP MDI 36 µg, 並びにFF MDI 9.6 µg  
 ・投与期間:28日間投与4回(クロスオーバー)  
 ・主要評価:治療期終了時点における朝の投与前のトラフFEV<sub>1</sub>のベースラインからの変化量

第 II 相試験	<p>用量探索試験(PT009001)【2014年8月～2015年3月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:米国 ・対象:中等症から重症の COPD 患者</li> <li>・症例数:180 例</li> <li>・投与群:BFF MDI 80/9.6, 160/9.6, 320/9.6 µg, BD MDI 320 µg 及び FF MDI 9.6 µg</li> <li>・投与期間:28 日間投与 4 回(クロスオーバー)</li> <li>・主要評価:第 29 日目における FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-12</sub></li> </ul>	<p>用量探索試験(PT001004)【2015年1月～2015年9月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象:中等症から重症の COPD 患者</li> <li>・症例数:66 例</li> <li>・投与群:GP MDI 7.2 µg 投与期, 14.4 µg 投与期, 28.8 µg 投与期, 及びプラセボ MDI 投与期・投与期間:7 日間投与 4 回(クロスオーバー)</li> <li>・主要評価:第 8 日目における朝の投与前のトラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化量</li> </ul>
----------	---	--

第 III 相試験 ・長期投与試験	<p><b>国際共同第 III 相試験(PT010006)【2015年8月～2018年1月】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:日本, 米国, 中国, カナダ ・対象:中等症から最重症の COPD 患者</li> <li>・症例数:1902 例(日本人 416 例)</li> <li>・投与群:BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群, GFF MDI 14.4/9.6 µg 群, BFF MDI 320/9.6 µg 群, Symbicort TBH 400/12 µg 群 ・投与期間:24 週間</li> <li>・主要評価:            &lt;日本/中国アプローチ&gt; 第 12～24 週の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化            &lt;EU/カナダアプローチ&gt; 全 24 週間の AUC<sub>0-4</sub>, 全 24 週間の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化            &lt;米国アプローチ&gt; 第 24 週の FEV<sub>1</sub> AUC<sub>0-4</sub>, 第 24 週の朝の投与前トラフ FEV<sub>1</sub> のベースラインからの変化</li> </ul>	
	<p>第 III 相長期投与試験(PT010008)【2015年9月～2017年9月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国:米国 ・対象:PT010006 試験を終了した中等症から最重症の COPD 患者</li> <li>・症例数:456 例</li> <li>・投与群:BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群, GFF MDI 14.4/9.6 µg 群, BFF MDI 320/9.6 µg 群</li> <li>・投与期間:52 週間(PT010006 試験の 24 週間を含む)</li> </ul>	<p>第 III 相長期投与試験(PT010007)【2016年8月～2018年6月】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象:PT010006 試験を終了した中等症から最重症の COPD 患者</li> <li>・症例数:347 例</li> <li>・投与群:            &lt;二重盲検&gt; BGF MDI 320/14.4/9.6 µg 群, GFF MDI 14.4/9.6 µg 群, BFF MDI 320/9.6 µg 群            &lt;オープン&gt; Symbicort TBH 400/12 µg 群</li> <li>・投与期間:52 週間(PT010006 試験の 24 週間を含む)</li> </ul>
	<p>海外第 III 相試験:2 試験</p> <hr style="border-top: 1px dashed black;"/> <p>国際共同第 III 相試験:1 試験</p>	

<p>用語・略語一覧</p> <p>MDI: 定量噴霧式吸入剤, BGF: ブデソニド/グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物, COPD: 慢性閉塞性肺疾患, GP: グリコピロニウム臭化物, FEV<sub>1</sub>: 1 秒量, FF: ホルモテロールフマル酸塩水和物, GFF: グリコピロニウム臭化物/ホルモテロールフマル酸塩水和物, BFF: ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物, BD: ブデソニド, TBH: Turbuhaler</p>
--

### 2.31.2. 開発の経緯

副腎皮質ステロイドである BD, 長時間作用性  $\beta_2$  受容体刺激薬である FF, 及び長時間作用性吸入抗コリン薬である GP を有効成分とするビレーズトリエアロスフィア(以下, 本剤)は, MDI である。本剤の COPD に対する臨床開発は, 海外において 2008 年 11 月より開始され, 米国及び欧州では 2019 年 4 月時点で審査中だった。国内において, 本剤の COPD に対する臨床開発は 2015 年 1 月より開始され, 今般, 日本を含む国際共同治験の成績等に基づき申請が行われた。

### 2.31.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 本剤投与時の BD, GP 及び FF の薬物動態の民族差を以下のように説明した。

PT010003 試験及び PT010001 試験, PT010002 試験の成績等における以下の点を踏まえ, 本剤投与時の BD, GP 及び FF の薬物動態について, 日本人と外国人で明らかな差異はないと考えた。

- ・ 本剤投与時の BD の曝露量について, 外国人と比較し日本人で高い傾向が認められたが, 日本人で観測された  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-12hr}$  の分布範囲は, 概ね外国人で観測された分布の範囲内だった。
- ・ 本剤投与時の GP 及び FF の薬物動態パラメータについては, 日本人と外国人で明らかな差異は認められなかった。

機構は, 申請者の説明を了承し, 日本人 COPD 患者が参加した国際共同治験成績を本剤の有効性及び安全性の根拠として用いることについて, 薬物動態の観点から特段の問題は示唆されていないと考えた。ただし, 日本人における本剤投与時の BD の曝露量は外国人と比較して高い傾向が認められていること, 本剤と同一の吸入器で FF を含む製剤を投与した時の FF の曝露量は既承認製剤投与時と比較して高い傾向が認められていること等を踏まえ, 日本人 COPD 患者における本剤の用法・用量については, 臨床試験成績も踏まえ慎重に判断したいと考えた。

### 2.31.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に, 当該項目に関する記載はなかった。

### 2.31.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は, 日本人 COPD 患者における有効性について, 以下のように説明した。

- ・ PT010006 試験の日本人集団における投与 12~24 週の朝の  $FEV_1$  トラフ値のベースラインからの変化量について, 全集団と同様の傾向が認められた。
- ・ 本剤の長期投与時の有効性に関して, PT010007 試験において, 本剤の投与 24 週間後における呼吸機能の改善は 52 週間まで概ね持続していた。

以上を踏まえ, 日本人 COPD 患者における本剤の有効性は示されたと考える。

機構は, 日本人集団においても全集団と同様の成績が得られていること等から, 日本人 COPD 患者における本剤の有効性は期待できると考えた。

申請者は, 以下のように説明した。

PT010006 試験及び 2 試験併合データ(PT010008 試験, PT010007 試験)における有害事象は, 投与群間で発現率は同様だった。また, PT010006 試験の日本人集団及び PT010007 試験における

有害事象の発現状況は全集団と概ね同様だった。投与 24 週後～52 週後で全集団と比較して本剤群で死亡の発現率に高い傾向が認められたが、PT010007 試験における死亡例はいずれも治験薬との因果関係が否定されている。

#### 2.31.6. その他, 注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.32. プロナンセリン

(統合失調症)

申請区分: (3)新投与経路医薬品

### 2.32.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 国内治験 9 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 958 例(日本人 542 例)で構成されていた。評価資料の国際共同治験の被験者数は合計 580 例で、日本人は 164 例(28.3%)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	単回貼付試験(D4904016)【20■年 2 月～20■年 6 月】 ・対象:健康成人男性 ・症例数:70 例 ・投与群:ステップ 1 を除き, 24 時間貼付, ステップ 1 は 12 時間貼付 ステップ P;本剤(約 0.8 mg/枚)及びプラセボ各 1 枚 ステップ 1;本剤(32 mg/枚)又はプラセボを 1 枚 ステップ 2;本剤(32 mg/枚)又はプラセボを 1 枚 ステップ 3;本剤(32 mg/枚)又はプラセボを 2 枚 ステップ 4;本剤(32 mg/枚)又はプラセボを 3 枚 ステップ A;本剤(32 mg/枚)1 枚を貼付部位 3 カ所(上背部, 胸部, 上腕部)に各期 1 カ所(3 期クロスオーバー)	
	反復貼付試験(D4904017)【20■年 2 月～20■年 3 月】 ・対象:健康成人男性 ・症例数:12 例 ・投与群:本剤(32 mg/枚)又はプラセボを 2 枚 QD	
	PK 比較試験(D4904045)【20■年 3 月～20■年 4 月】 ・対象:健康成人男性 ・症例数:12 例	
	貼付部位試験(D4904059)【20■年 1 月～20■年 3 月】 ・対象:健康成人男性 ・症例数:36 例	
	患者第 I 相試験(D4904063)【20■年 2 月～20■年 5 月】 ・対象:統合失調症患者 ・症例数:8 例 ・投与群:本剤 80 mg を QD14 日間	
	加温の影響試験(D4904066) 【20■年 8 月～20■年 10 月】 ・対象:健康成人男性 ・症例数:12 例	
	72 時間貼付試験(D4904073) 【20■年 9 月～20■年 10 月】 ・対象:健康成人男性 ・症例数:12 例	
	PET 試験(D4904019)【20■年 8 月～20■年 5 月】 ・対象:統合失調症患者 ・症例数:16 例 ・投与群: 服薬期;本薬錠剤 8 又は 16 mg BID, 貼付期;本剤 10, 20, 40, 60 又は 80 mg QD ・投与期間:各期 2 週間(最長 4 週間) ・主要評価:線条体ドパミン D <sub>2</sub> 受容体占有率	
	第 II 相試験	

第Ⅲ相試験・長期投与試験	<p><b>国際共同第Ⅲ相試験(D4904020)【20■年12月～2018年10月】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・実施国: 日本を含む8カ国 ・対象: 統合失調症患者 ・症例数: 580例(日本人164例)</li> <li>・投与群: 二重盲検治療期; 本剤40又は80mg QD, プラセボ QD, 非盲検治療期; 本剤40～80mg QD</li> <li>・投与期間: 二重盲検治療期; 6週間, 非盲検治療期; 28週間(日本以外)又は52週間(日本)</li> <li>・主要評価: Week 6でのベースラインからのPANSS合計スコア変化量</li> </ul>
	<p><b>国内第Ⅲ相長期投与試験(D4904040)【20■年2月～20■年5月】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・対象: 統合失調症患者 ・症例数: 200例</li> <li>・投与群: &lt;コホート1&gt; 錠剤投与期; 本剤錠剤8, 12又は16mg BID, 貼付期; 本剤40, 60又は80mg QD &lt;コホート2&gt; 本剤40, 60又は80mg QD</li> <li>・投与期間: &lt;コホート1&gt; 錠剤投与期; 6週間, 貼付期; 52週間 &lt;コホート2&gt; 52週間</li> </ul>
<p>用語・略語一覧 QD: 1日1回, PET: ポジトロン断層撮影法, BID: 1日2回, PANSS: 陽性・陰性症状評価尺度</p>	

### 2.32.2. 開発の経緯

ブロナンセリン(以下、本薬)は、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体、ドパミン D<sub>3</sub> 受容体及びセロトニン 5-HT<sub>2A</sub> 受容体拮抗作用を有する非定型抗精神病薬であり、国内では、2008年1月に本薬の経口剤が統合失調症の効能・効果で承認されている。

ロナセンテープ(以下、本剤)は、本薬を有効成分とする貼付剤であり、今般申請者は、本剤の統合失調症に対する有効性及び安全性が確認されたとして、申請を行った。なお、海外では、本剤の開発は行われておらず、2018年2月現在、本剤が承認されている国又は地域はない。

### 2.32.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、D4904020 試験において日本人及び外国人統合失調症患者に本剤 40 又は 80 mg を反復貼付したときの血漿中本薬濃度の分布は重なっており、本剤の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えることを説明した。

機構は、以上について了承した。

### 2.32.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、内因性の民族的要因について、以下のように検討し、実施国及び地域間で大きな差異はないと考えたことを説明した。

- ・ 本薬経口剤の臨床試験成績から、血漿中における本薬の薬物動態は日本人と外国人健康成人で類似していること
- ・ 本薬は血漿中で主として未変化体として存在し、未変化体として尿中や胆汁中に排泄されず代謝によって体内から消失するが、本薬の代謝に主に関与するCYP3A4には大きな民族差を引き起こすような要因は報告されていないこと

また申請者は、外因性の民族的要因について、以下のように検討し、実施国及び地域間で大きな差異はないと考えたことを説明した。

- ・ D4904020 試験の実施国の統合失調症患者の疫学、医療環境及び治療実態について、入院期間や統合失調症の病型比率に若干の差異はあるものの、罹病率、男女比、年齢分布、平均発症年齢、診断基準等に大きな差異はなかったこと
- ・ 統合失調症の治療方法について、フィリピンでは抗精神病薬による主流となる薬物療法は明らかでなかったが、各国ともに非定型抗精神病薬による治療が広く行われていると考えられ、主に使用される抗精神病薬も同様だったこと
- ・ D4904020 試験の実施にあたり、有効性評価方法を統一するために、主要評価項目である PANSS のトレーニング及び評価者認定をおこなったこと

#### 2.32.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、D4904020 試験の貼付後 6 週の PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量は、中国、韓国及びウクライナで 40 mg/日群より 80 mg/日群の変化量が小さく、他の実施国及び地域と異なる傾向を示し、患者背景等から有効性が異なった要因を検討したものの有効性が異なる傾向を示した理由は明らかにならなかったことを説明した。また、日本人集団の 40 mg/日群でプラセボ群との変化量の差が小さい傾向を示したことを説明した上で、罹病期間が 20 年以上の被験者の割合が、全集団で約 25%、日本人集団で約 40%であり、一般的に罹病期間が長い部分集団では薬剤反応性が低いと考えられていることから、罹病期間の長い被験者の割合が日本人集団で大きかったことが影響した可能性があることを説明した。その上で申請者は、貼付後 6 週に PANSS 合計スコアが改善した被験者の割合が、日本人集団と全集団で大きな差異が認められなかったことを踏まえると、日本人における本剤の有効性は期待されると考えることを説明した。

次に申請者は、D4904020 試験において、日本人集団では適用部位関連の有害事象の発現割合が日本人以外の集団より高い傾向が認められたものの、すべてが軽度又は中等度の事象だったことを説明した。また、日本人以外の集団に激越及び精神病性障害が多く認められたが、日本人集団より統合失調症の発現割合が低かったことから、日本人以外の集団では、基礎疾患である統合失調症に関連した精神症状の悪化に起因する事象である激越及び精神病性障害が、統合失調症とは報告されずに新たな徴候・症状として報告されたものがあつたと考えられ、日本人集団及び日本人以外の集団で、精神症状の悪化に起因した有害事象の発現状況は大きく異ならないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本剤の有効性及び安全性について実施国又は地域間で大きな差異はなく、D4904020 試験の成績を基に、日本人統合失調症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考えることを説明した。

機構は、以上について了承し、国際共同治験として実施された D4904020 試験の成績を基に、日本人統合失調症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した。

#### 2.32.6. その他、注目される機構見解

受容体占有率の成績に基づく用量設定は必ずしも頑健なものではないが、国際共同第 III 相試験

の結果、申請者の用量設定が可能とされた事例。

(経緯)

本剤と本薬経口剤の受容体占有率の成績から D4904020 試験の用量を設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、D4904020 試験における用法・用量の設定根拠について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、D4904016 試験の成績から本剤貼付後 24 時間においては血漿中本薬濃度が維持されたと考えられたことから 1 日 1 回貼付としたこと、D4904019 試験の成績から本剤 40 mg/日貼付時の線条体ドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率は本薬経口剤における最小維持用量である 8 mg/日投与時の範囲内であり、また、本剤 80 mg/日貼付時では本薬経口剤における 16 mg/日投与時の範囲内だったことから、本薬経口剤の維持用量として承認されている 8 mg/日及び 16 mg/日に相当する用量として、本剤 40 mg/日及び 80 mg/日を設定したことを説明した。

機構は、以下のように考えた。

本剤の用量設定について、非定型抗精神病薬の有効性及び安全性に対してはドパミン D<sub>2</sub> 受容体以外の作用も関与すると考えられることを踏まえると、本薬経口剤及び本剤のドパミン D<sub>2</sub> 受容体占有率の成績に基づく用量設定は必ずしも頑健なものではない。しかしながら、D4904020 試験において本薬経口剤 8 及び 16 mg/日と同様の D<sub>2</sub> 受容体占有率を有する本剤 40 及び 80 mg/日群のいずれもプラセボに対する優越性が示されていることを踏まえると、本剤 40～80 mg/日を用量として設定することは可能である。

## 2.33. ラブリズマブ(遺伝子組換え)

(発作性夜間ヘモグロビン尿症)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

### 2.33.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 2 治験、海外治験 6 試験(うち、1 試験は日本人を対象に実施)で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 570 例(日本人 61 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 443 例で、日本人は 45 例(10.2%)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	外国人データ	日本人データ
第 II 相試験	<p>被験者内用量漸増試験(ALXN1210-PNH-103) 【2015 年 11 月～実施中】 ・実施国:オーストラリア、韓国 ・対象:健康成人 ・症例数:13 例</p> <p>単回投与用量漸増試験(ALXN1210-HV-101) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:カナダ ・対象:健康成人 ・症例数:14 例</p> <p>反復投与用量漸増試験(ALXN1210-HV-102) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:英国 ・対象:健康成人 ・症例数:16 例</p> <p>BA 試験(ALXN1210-SC-101) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:英国 ・対象:健康成人 ・症例数:42 例</p>	<p>単回投与用量漸増及び設定用量反復投与試験(ALXN1210-HV-104) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:英国 ・対象:日本人健康成人 ・症例数:16 例</p>
第 III 相試験	<p><b>国際共同第 III 相試験</b>(ALXN1210-PNH-301)【2016 年 12 月～実施中】 ・実施国:日本を含む 25 カ国 ・対象:補体阻害剤治療未経験の成人 PNH 患者 ・症例数:246 例(日本人 33 例) ・投与群:本薬群、エクリズマブ群 ・投与期間:ランダム割り付け治療期間 26 週、継続期間 2 年 ・主要評価:輸血回避、Day29 から Day183(26w)までの LDH-N により直接評価した溶血</p> <p><b>国際共同第 III 相試験</b>(ALXN1210-PNH-302)【2017 年 6 月～実施中】 ・実施国:日本を含む 11 カ国 ・対象:過去 6 ヶ月以上エクリズマブ投与を受け、臨床的に安定している成人 PNH 患者 ・症例数:197 例(日本人 12 例) ・投与群:本薬群、エクリズマブ群 ・投与期間:ランダム割り付け治療期間 26 週、継続期間 2 年 ・主要評価:ベースラインから Day183(26w)までの LDH の変化率により直接評価した溶血</p>	
<p>用語・略語一覧 PNH:発作性夜間ヘモグロビン尿症, Q4W:4 週に 1 回, Q6W:6 週に 1 回, Q8W:8 週に 1 回, Q12W:12 週に 1 回, LDH:乳酸脱水素酵素, LDH-N:乳酸脱水素酵素の正常化</p>		

### 2.33.2. 開発の経緯

ラブリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、エクリズマブの重鎖のアミノ酸を置換したヒト化モノクローナル抗体であり、ヒト補体第5成分(C5)に結合してその活性化を阻害する。

今般、申請者は、PNH患者を対象とした国際共同治験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、申請を行った。

本薬は2018年12月に米国でPNHに対する治療薬として承認されている。

### 2.33.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、ALXN1210-PNH-301試験及びALXN1210-PNH-302試験において、日本人及び外国人PNH患者を対象に本薬を静脈内投与したときの薬物動態を検討し、全集団と日本人集団の間に大きな差は認められなかったと説明した。

### 2.33.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

### 2.33.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、補体阻害剤未治療のPNH患者における有効性について、次のように説明した。

301試験における主要評価項目について、日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるが、日本人集団における有効性は、全集団と比較し劣る傾向は認められなかった。主な副次評価項目について、全集団と比べ臨床的に問題となるような差異は認められなかった。

機構は、301試験における主要評価項目について、日本人集団における有効性は、全集団の有効性と比較して劣る傾向は認められておらず、日本人集団についても本薬の有効性は期待できると考えた。また、主な副次評価項目についても、日本人集団も全集団と同様の傾向であることを確認した。

申請者は、エクリズマブから本薬に切り替えたPNH患者における有効性について、次のように説明した。

302試験における主要評価項目について、日本人集団の症例数は少なく、結果の解釈には限界があるが、日本人集団における有効性は、全集団と比較して劣る傾向は認められなかった。主な副次評価項目について、日本人集団における本薬の有効性は、全集団と比較して劣る傾向は認められなかった。

機構は、日本人の症例数に限りがあるものの、全集団と日本人集団で臨床的に問題となるような違いは認められなかったことから、日本人集団についても本薬の有効性は期待できると考えた。また、主な副次評価項目について、日本人集団の本薬群の成績についても全集団と比べ劣る傾向はないことを確認した。

申請者は、本薬の長期投与時の有効性について、日本人集団は全集団と大きく異なる傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、日本人集団の結果は、全集団の結果と大きく異なる傾向はないことを確認した。

申請者は、PNH患者に対するエクリズマブと比較した本薬の安全性について、301試験及び302

試験の併合解析の結果から、以下のように説明した。

301 試験及び 302 試験の併合解析(主要評価期間)における有害事象の概要について、日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、全集団と比較して臨床上問題となる傾向は認められなかった。

機構は、PNH 患者を対象とした臨床試験における全集団の有害事象の発現状況について、日本人症例数は限られていることに留意する必要があるものの、全集団と比べて日本人集団で臨床上問題となる差異はないことを確認した。

#### 2.33.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

## 2.34. ロミプロスチム(遺伝子組換え)

(既存治療で効果不十分な再生不良性貧血)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

### 2.34.1. 臨床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)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 66 例(日本人 24 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 31 例で、日本人は 24 例(77.4%)だった。

#### 外国人データ

#### 日本人データ

第 II 相試験	<p>海外第 II 相試験(531-KR001)【2014 年 4 月～2017 年 11 月】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・実施国:韓国 ・対象:免疫抑制療法に不応な血小板減少症を有する AA 患者 ・症例数:35 例</li><li>・投与群: ＜初期用量評価期＞本薬 1 µg/kg 群, 3 µg/kg 群, 6 µg/kg 群, 10 µg/kg 群 QW ＜継続投与期＞最高用量を 20 µg/kg として調整 QW ＜長期投与期＞3～20 µg/kg で調整 QW</li><li>・投与期間: ＜初期用量評価期＞8 週間, ＜継続投与期終了まで＞52 週間, ＜長期投与期終了まで＞156 週間</li><li>・主要評価:Week 9 に血小板反応を示した被験者の割合</li></ul>
第 III 相試験	<p>国際共同第 II/III 相試験(531-002)【2016 年 3 月～2018 年 6 月】</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・実施国:日本, 韓国 ・対象:免疫抑制療法に不応又は免疫抑制療法が適用とならない AA 患者</li><li>・症例数:31 例(日本人 24 例)</li><li>・投与群:開始用量 10 µg/kg, 5 週以降 5～20 µg/kg で適宜増減 QW</li><li>・投与期間:52 週間(投与期間完了後, 延長投与期間として投与継続可)</li><li>・主要評価:Week 27 時点で血液学的反応(血小板反応, 赤血球反応及び好中球反応のいずれか)を示した被験者の割合</li></ul>
<p>用語・略語一覧 AA:再生不良性貧血, QW:週 1 回</p>	

### 2.34.2. 開発の経緯

ロミプロスチム(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, トロンボポエチン(以下, TPO)受容体に対する結合配列を含むペプチド鎖とヒト免疫グロブリン(Ig)G1 の Fragment crystallizable(以下, Fc)領域からなる融合タンパク質であり, エルトロンボパグ オラミン(EPAG)と同様に TPO 受容体作動作用を有する。本薬は, 国内では 2011 年 11 月に「慢性特発性血小板減少性紫斑病」の効能・効果で承認されており, TPO 受容体活性化に伴い多系統の血球産生が亢進されることが示唆されていることから, AA に係る開発に至った。

今般, 申請者は, 既存治療で効果不十分な AA 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験(531-002 試験)において, 本薬の有効性及び安全性が確認できたとして, 一変申請を行った。

なお, 本薬は 2019 年 3 月現在, 欧米等 60 カ国以上で承認されているが, AA に係る適応について承認されている国又は地域はない。

### 2.34.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、日本人及び韓国人 AA 患者における血清中本薬濃度推移について、以下のように説明した。

531-002 試験において、本薬の消失半減期等を踏まえると、理論的には、投与量調節後、2～3 週程度経過すれば、血清中本薬濃度が定常状態に到達していると考えられるが、韓国人 AA 患者において、本薬の投与量が概ね一定に維持された後、血清中本薬濃度が定常状態に到達するまで時間を要する傾向が認められた。韓国人 AA 患者において血清中本薬濃度が定常状態に到達するまで時間を要する傾向が認められた理由は不明であるものの、以下の点等から、日本人と韓国人の AA 患者における本薬の薬物動態の差異が臨床的に特段問題となるようなことはないと考えた。

- ・ 本薬はヒト IgG1 の Fc 領域からなる融合タンパク質であり、薬物動態は民族差の影響を受けにくいと考えられること。
- ・ 本薬の投与量について、日本人患者と韓国人患者で投与量は同様に推移し、AA 治療に必要な投与量は日本人患者と韓国人患者の双方で投与されていると考えられること。
- ・ 有効性について、日本人集団と韓国人集団で異なる傾向は認められなかったこと。
- ・ 安全性について、日本人集団と韓国人集団いずれも臨床上特段問題となる傾向は認められなかったこと。

機構は、韓国人 AA 患者において血清中本薬濃度が定常状態に到達するまで時間を要する傾向が認められた理由については、不明と考えた。しかしながら、本薬は患者の状態に応じて投与量を適宜増減して使用されること、国際共同試験において日本人患者と韓国人患者で本薬の有効性及び安全性について特に異なる傾向が認められなかったこと等を踏まえると、本薬の薬物動態の民族差が臨床的に特段問題となるようなことはないと考えた。

### 2.34.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

### 2.34.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

### 2.34.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

### 3. 調査対象品目の臨床データパッケージの分析

今年度は、2018年7月から2019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日本を含む国際共同治験を含んでおり、かつ薬事・食品衛生審議会の審査で部会審議品目として扱われた34品目を調査対象とした。また、本検討チームでは、2010年度に継続課題検討チームとして発足して以来、臨床データパッケージの調査を継続してきた。そこで、最近の傾向を把握するため、同様の条件で調査対象品目を抽出し、年度間の比較が可能な過去4年間について、品目の特徴や臨床データパッケージ(国際共同治験の症例数、試験の構成)を分析した。なお、それぞれの調査年度は以下期間の承認品目を対象としている。

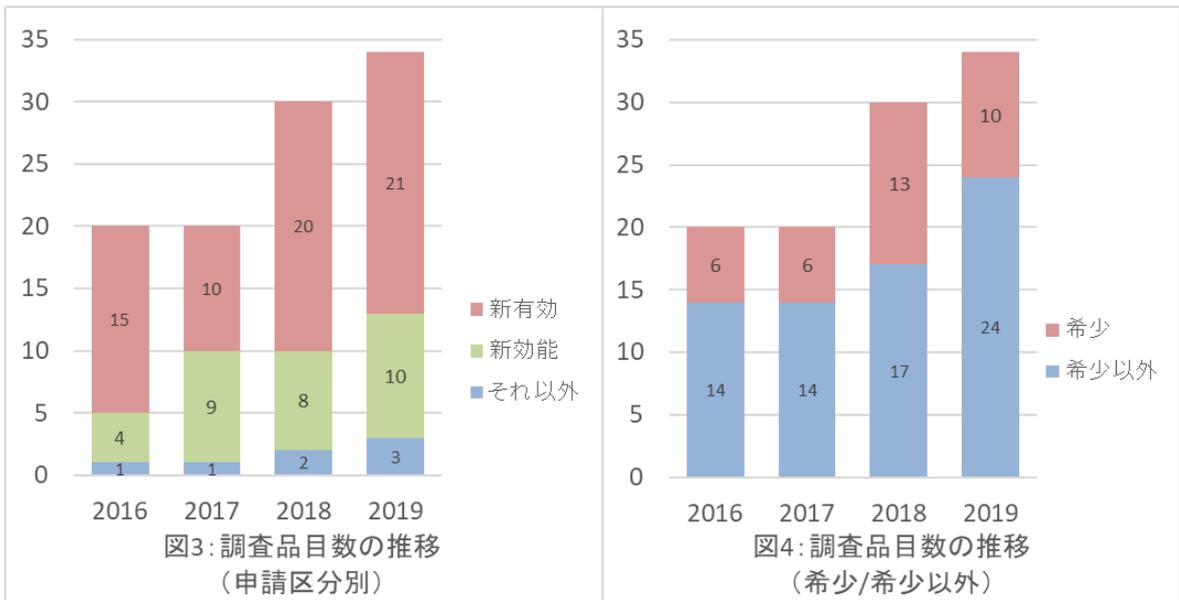
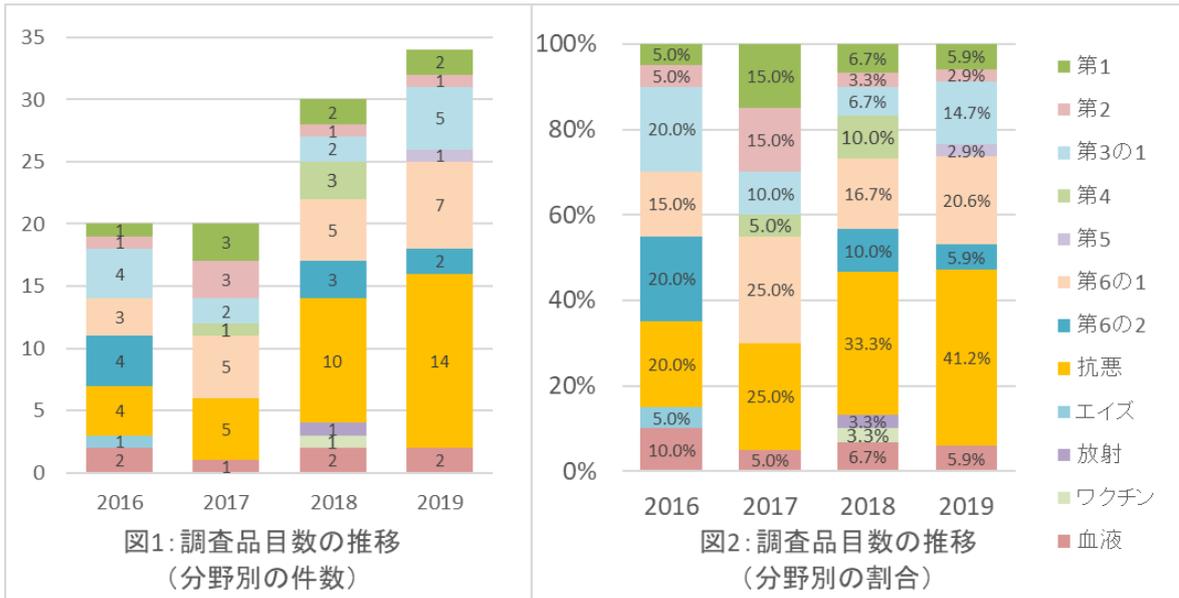
- 2016年度 承認日:2015年7月～翌年6月
- 2017年度 承認日:2016年7月～翌年6月
- 2018年度 承認日:2017年7月～翌年6月
- 2019年度 承認日:2018年7月～翌年6月

#### <調査対象品目の特徴>

過去4年間の調査対象品目(臨床データパッケージに国際共同治験を含む部会審議品目扱いの承認品目)について分野別の品目数及び割合の推移を図1及び図2に、申請区分(新有効, 新効能, それ以外)別の品目数の推移を図3に、希少疾病用医薬品非該当/該当の品目数の推移を図4に示した。

その結果、調査対象品目数は2016年度及び2017年度は20品目、2018年度は30品目、2019年度は34品目であり、年々増加していることが確認された。分野別では、抗悪性腫瘍剤(以下、抗悪)分野が2016年度の4品目(20.0%)から2019年度の14品目(41.2%)と増加が顕著だった。その他の分野の品目数については、特定の分野で増加又は減少等の傾向はみられなかった。したがって、最近の調査対象品目の増加は「抗悪」分野の取扱い品目数の増加に起因していた。

申請区分は、調査対象品目数に応じて各区分(新有効, 新効能, それ以外)の品目数は年々増加傾向であり、調査年度に関わらず「新有効」が半数以上を占めた。希少疾病用医薬品非該当/該当についても、いずれかが顕著に増加するといった傾向はなく、調査年度に関わらず希少疾病用医薬品「該当」が1/3程度だった。したがって、申請区分と希少疾病用医薬品非該当/該当に関しては、調査品目数自体は増加しているものの、近年の傾向に大きな変化はなかった。



- ※1「新有効」; 申請区分に新有効成分含有医薬品が該当する品目(他の申請区分の有無は問わない).
- ※2「新効能」; 申請区分が新有効成分含有医薬品には該当しないが, 新効能医薬品に該当する品目.
- ※3「それ以外」; 申請区分が新有効成分含有医薬品, 新効能医薬品のいずれにも該当しない品目.
- ※4「希少」; 特記事項に希少疾病用医薬品である旨が記載されている品目.

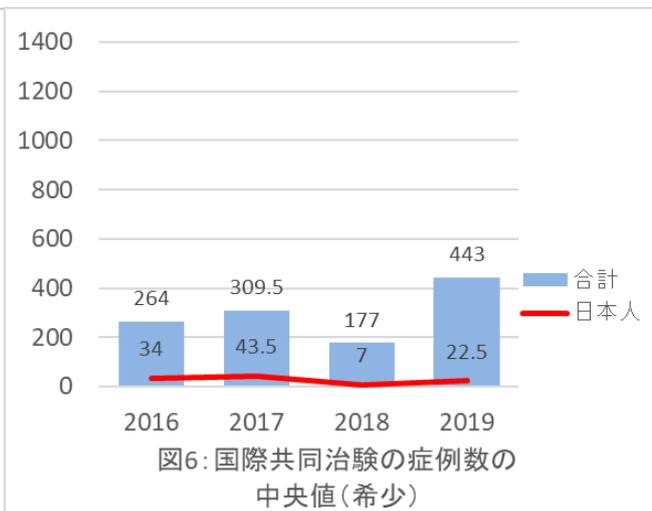
<臨床データパッケージを構成する評価資料の日本を含む国際共同治験の症例数>

過去4年間の調査対象品目について, 希少疾病用医薬品非該当/該当品目別に, 各品目の臨床データパッケージで評価資料とされた国際共同治験の症例数(合計症例数, 日本人症例数)の中央値を図5及び図6に, 日本人割合のカテゴリ(10%以下, 10%超~20%以下, 20%超~30%以下, 30%超)の分布を図7及び図8に示した. 日本人割合は, 全体の傾向を視覚的に捉えるため, 散布図としても図9及び図10に示した. また, 希少疾病用医薬品非該当品目と該当品目では, 症例数が大きく異なることが予測されるため, これらは別々に集計した. なお, 同一品目で複数の臨床データパッケー

ジがある場合は別々に集計したが、以降で集計数を説明する際は便宜上”品目”と表記した<sup>7</sup>。

希少疾病用医薬品非該当の品目では、合計症例数の中央値は2016年度が893.5例(うち日本人141.5例、以下同様)、2017年度が1161例(118例)、2018年度が1228例(132例)、2019年度が1096例(129例)だった。希少疾病用医薬品該当品目では、合計症例数は150例～450例程度、日本人症例数は50例未満と比較的少ない症例数で臨床データパッケージを構成していることが確認された。希少非該当/該当ともに、合計症例数と日本人症例数に増加又は減少等の傾向はみられなかった。

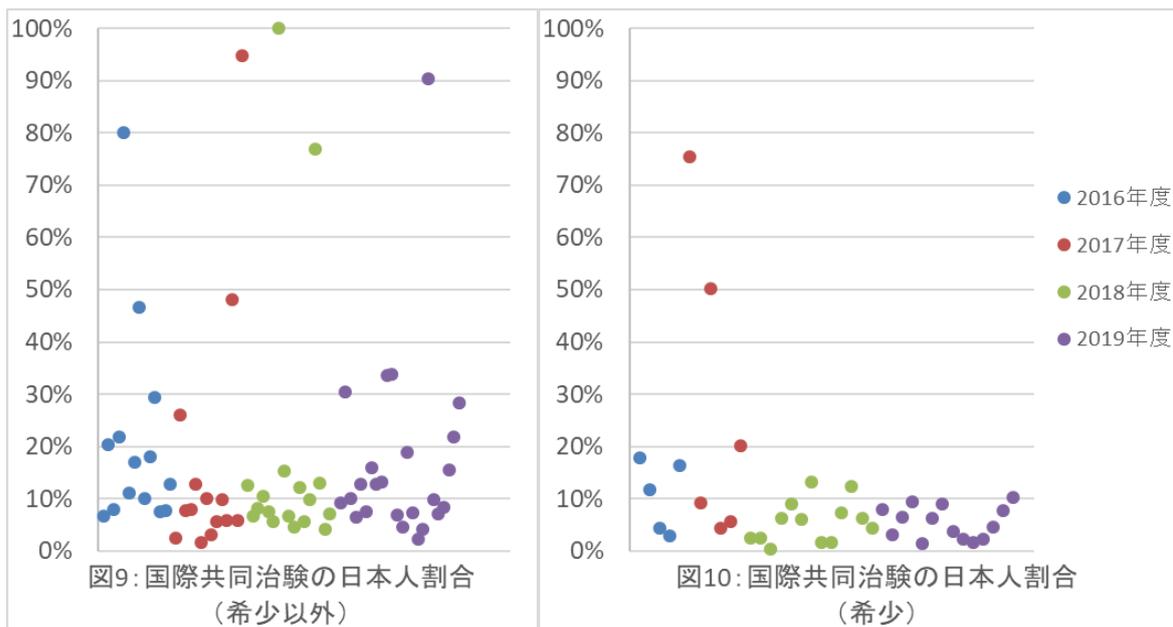
日本人割合は希少疾病用医薬品非該当/該当ともに、調査年度に関わらず20%以下(10%以下と10%超～20%以下の合計)の品目が50%以上を占めた。また、希少該当では日本人割合10%以下の割合が年々増加しており、2018年度と2019年度では、希少非該当と比較してその割合は高かった。日本人割合の中央値は、2016年度が14.9%、11.7%(希少非該当、希少該当の順、以下同様)、2017年度が7.9%、14.8%、2018年度が8.1%、6.1%、2019年度が12.7%、5.4%だった。



※1 同一品目で申請効能・製剤ごとに臨床データパッケージが異なる品目では、臨床データパッケージごと別々に集計した。

※2 日本人症例数が確認できない試験を含む場合、日本人症例数・割合の集計から除外した(合計症例数の集計には含めた)。

<sup>7</sup> 集計対象(臨床データパッケージ数)は2016年度及び2017年度は20品目、2018年度は31品目、2019年度は40品目となる。国際共同治験を含まない臨床データパッケージは集計から除外した。



- ※1 同一品目で申請効能・製剤ごとに臨床データパッケージが異なる品目では、臨床データパッケージごと別々に集計した。
- ※2 日本人症例数が確認できない試験を含む場合、日本人症例数・割合の集計から除外した(合計症例数の集計には含めた)。
- ※3 散布図の横軸は左から承認時期順で並べた。

#### <臨床データパッケージに含まれる評価資料の試験の構成>

過去4年間の調査対象品目について、国際共同治験以外で日本人第I相試験(評価資料)を含む品目数とその割合を、申請区分別に表3に示した。

国際共同治験以外で日本人第I相試験(評価資料)を実施した品目は、「新有効」では2016年度が9/15品目(60%)、2017年度が9/10品目(90%)、2018年度が18/21品目(86%)、2019年度が14/23品目(61%)であり、調査年度に関わらず一貫して高い割合を推移した。一方、「新効能」では、調査年度に関わらずその割合(0~33%)は低かった。

2019年度は、「新有効」の9/23品目で、国際共同治験以外で評価資料とした第I相試験の日本人データがなかった。また、「新有効」で日本人データがある14/23品目では、国際共同治験開始前に日本人第I相試験開始が10品目、国際共同治験開始後(ただし、日本での組入れ開始前)に日本人第I相試験開始が2品目[アパルタミド(2.18項)、エヌトレクチニブ(2.28項)]、開始時期不明が2品目だった。国際共同治験以外で日本人データを第I相試験で取得しなかった1/9品目[ロルラチニブ(2.11項)]、国際共同治験開始後に日本人試験を開始した1/2品目[エヌトレクチニブ(2.28項)]では、国際共同治験での日本人を組み入れる前に、日本人患者における安全性及び忍容性を確認するリードインコホートが実施された。

表 3 国際共同治験以外で日本人第 I 相試験(評価資料)を含む品目

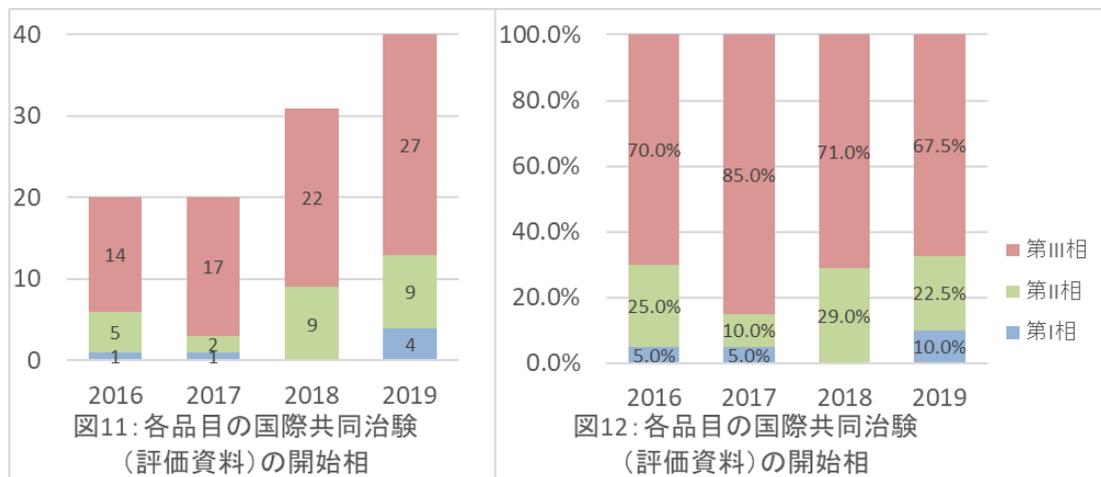
調査年度	新有効	新効能	それ以外	全ての申請区分
2016	9/15 (60%)	1/4 (25%)	1/1 (100%)	11/20 (55%)
2017	9/10 (90%)	3/9 (33%)	0/1 (0%)	12/20 (60%)
2018	18/21 (86%)	0/8 (0%)	1/2 (50%)	19/31 (61%)
2019	14/23 (61%)	2/13 (15%)	3/4 (75%)	19/40 (48%)

※1 同一品目で申請効能・製剤ごとに臨床データパッケージが異なる品目では、臨床データパッケージごと別々に集計した。

※2 第 I/II 試験は第 I 相試験ありとして集計した。

次に、各品目の国際共同治験(評価資料)の開始相(品目数及び割合)を図 11 及び図 12 に示した。

国際共同治験(評価資料)を第 III 相から開始したのは、2016 年度が 14/20 品目(70.0%)、2017 年度が 17/20 品目(85.0%)、2018 年度が 22/31 品目(71.0%)、2019 年度が 27/40 品目(67.5%)であり、調査年度に関わらず第 III 相で初めて国際共同治験を実施した品目が多かった。また、第 II 相から開始したのは 2016 年度が 5/20 品目(25.0%)、2017 年度が 2/20 品目(10.0%)、2018 年度が 9/31 品目(29.0%)、2019 年度が 9/40 品目(22.5%)だった。更に、2019 年度では 4/40 品目(10.0%)が第 I 相から開始しており、開始相が第 I 相又は第 II 相の品目は、比較した 4 年間の中では最も多かった。以上より、依然として第 III 相から国際共同治験の実施が主流であるものの、最近では、より早期の開発段階から国際共同治験が実施されていることが確認された。



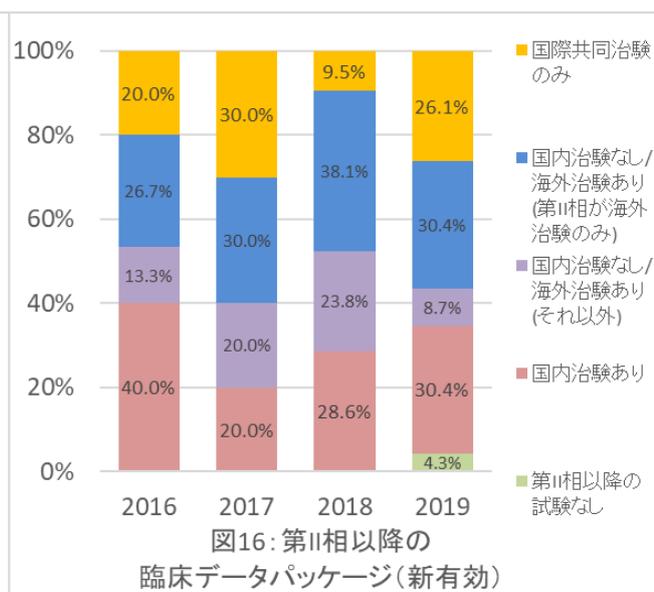
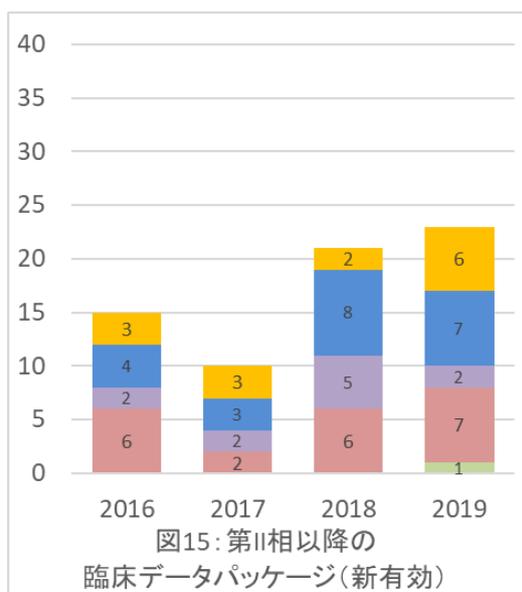
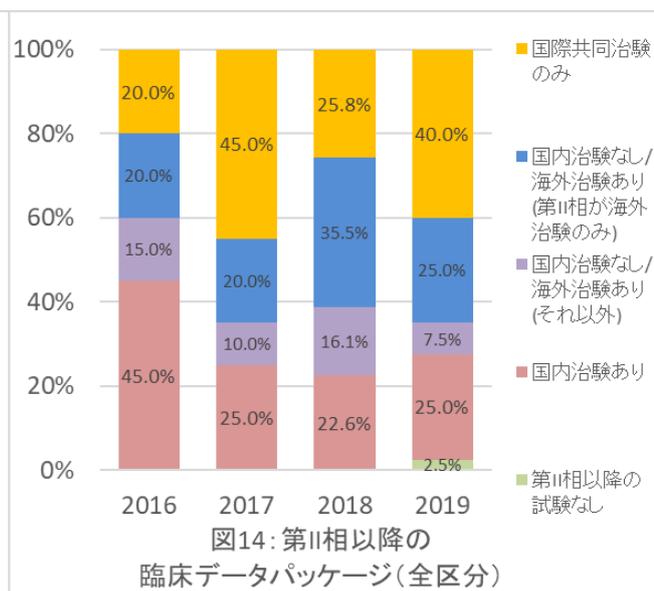
※1 同一品目で申請効能・製剤ごとに臨床データパッケージが異なる品目では、臨床データパッケージごと別々に集計した。

※2 第 I/II 試験は第 II 試験、第 I/III 相試験及び第 II/III 試験は第 III 試験として集計した。

更に、第 II 相以降の評価資料の臨床データパッケージの構成(品目数及び割合)を全区分及び新有効ごとに図 13~図 16 に示した。なお、国際共同治験のみで臨床データパッケージを構成している品目は「国際共同治験のみ」、国内治験はないが海外治験がある品目は「国内治験なし/海外治験あり」、海外治験の有無に関わらず国内治験がある品目は「国内治験あり」、第 II 相以降の試験がない品目は「第 II 相以降の試験なし」とした。また、「国内治験なし/海外治験あり」では、治療効果の探索や用法・用量を決定する第 II 相試験を外国で実施し、第 III 相試験から日本が国際共同治験に参

加している品目がどの程度あるのかを分析するために、第Ⅱ相が海外治験のみで臨床データパッケージが構成された品目とそれ以外の品目で分けて集計した。「新有効」に該当する品目とそれ以外の品目では、構成が大きく異なることが予測されるため、「新有効」は別途集計した。

第Ⅱ相以降に国内治験を含む品目(全区分)は2016年度が9/20品目(45.0%)、2017年度が5/20品目(25.0%)、2018年度が7/31品目(22.6%)、2019年度が10/40品目(25.0%)だった。2017年度以降の品目では、約3/4の品目で第Ⅱ相以降の国内治験を実施せずに国際共同治験に参加することで、臨床データパッケージを構築していることが確認された。また、「新有効」で第Ⅱ相以降の国内治験を含む品目の割合は、「全区分」と比較して大きな違いはなかった。更に、調査年度と申請区分(全区分及び新有効)に関わらず、第Ⅱ相は海外治験のみ、第Ⅲ相は国際共同治験(+海外治験)という構成が全体の約1/5~1/3、「国内治験なし/海外治験あり」の半数以上を占めた。



※1 同一品目で申請効能・製剤ごとに臨床データパッケージが異なる品目では、臨床データパッケージごと別々に集計した。  
 ※2 第Ⅰ/Ⅱ相試験は第Ⅱ相試験、第Ⅰ/Ⅲ相試験及び第Ⅱ/Ⅲ相試験は第Ⅲ相試験として集計した。

本検討チームは、国際共同治験を用いた承認品目の臨床データパッケージに着目し、臨床データパッケージ概略図、国際共同治験実施の経緯、日本人と外国人の国内外薬物動態の比較、内因性・外因性民族的要因、全集団及び日本人集団の一貫性評価など国際共同治験で重要と考えられる項目について調査、報告してきた。また、今年度は最近の傾向を把握するため、同様の条件で調査対象品目を抽出している過去 4 年間について、品目の特徴や臨床データパッケージを分析した。本報告書を始め、本検討チームの活動成果物が、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。

## 臨床評価部会 継続課題対応チーム 10(KT10)

### 資料作成者 (会社名の五十音順で表示)

旭化成ファーマ株式会社	加藤 亮	サブリーダー
あすか製薬株式会社	滝沢 雅之	
アッヴィ合同会社	橋場 英之	
EA ファーマ株式会社	山口 正太郎	
大塚製薬株式会社	大田 愛	
科研製薬株式会社	大谷 一平	サブリーダー
株式会社ポーラファルマ	飯野 由起 (～2019年12月)	
キッセイ薬品工業株式会社	青山 晃敏	
杏林製薬株式会社	堀野 雅人	
協和キリン株式会社	外山 恵三	リーダー
興和株式会社	原田 聡	
ゼリア新薬工業株式会社	黒川 敬介	
大正製薬株式会社	長谷川 彩香	
大日本住友製薬株式会社	中村 太樹	
田辺三菱製薬株式会社	高島 式子	
鳥居薬品株式会社	織田 学	
日本化薬株式会社	菅野 佳和	
日本製薬株式会社	三宅 裕司	
富士フィルム富山化学株式会社	大久保 裕介	
Meiji Seika ファルマ株式会社	佐藤 宏樹	

### 監修

臨床評価部会	部会長	松澤 寛	アステラス製薬株式会社
臨床評価部会	前部会長	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
担当			
臨床評価部会	政策委員 (前副部会長)	高杉 和弘	持田製薬株式会社
臨床評価部会	前推進委員	佐藤 貴之	大日本住友製薬株式会社

以上の資料作成にあたり、医薬品評価委員会 菊地副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。