

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

2017年5月

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 臨床評価部会

[平成28年度]

目次

1. はじめに	- 3 -
2. 2016年度国際共同治験詳細調査	- 4 -
2.1. アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)	- 11 -
2.2. インスリン グラルギン(遺伝子組換え)	- 14 -
2.3. ニンテダニブエタンスルホン酸塩	- 17 -
2.4. パノビノスタット乳酸塩	- 20 -
2.5. オマリグリプチン	- 23 -
2.6. チオトロピウム臭化物水和物/オロダテロール塩酸塩	- 26 -
2.7. デュタステリド	- 30 -
2.8. ラモトリギン	- 33 -
2.9. エボロクマブ(遺伝子組換え)	- 36 -
2.10.レベチラセタム	- 39 -
2.11.アセナピンマレイン酸塩	- 42 -
2.12.オクトコグ ベータ(遺伝子組換え)	- 45 -
2.13.オシメルチニブメシル酸塩	- 48 -
2.14.セベリパーゼ アルファ(遺伝子組換え)	- 51 -
2.15.セリチニブ	- 54 -
2.16.ペランパネル水和物	- 57 -
2.17.メポリズマブ(遺伝子組換え)	- 60 -
2.18.ルリオクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)	- 63 -
2.19.ラムシルマブ(遺伝子組換え)	- 65 -
2.20.エルビテグラビル/コビシスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	- 68 -
3. おわりに	- 71 -
4. 付録	- 72 -

1. はじめに

本検討チームは、2010年度に「開発期間の短縮に向けてのグローバル開発戦略の分析」を課題とする継続課題検討チームとして発足して以来、国内において承認された品目のうち、国際共同治験及びブリッジングコンセプトによる臨床データパッケージ事例を調査し、その結果を継続的に提供している。^{1,2,3,4,5,6}

今年度は、2015年7月から2016年6月までに国際共同治験を用いて承認された品目を調査した。

¹ 日本製薬工業協会、2010年度 臨床データパッケージの構築戦略と審査経緯調査報告書
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/tf4_20130724.pdf

² 日本製薬工業協会、2011年度 国内承認品目における外国臨床データの利用状況調査報告書
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/tk13_20130724.pdf

³ 日本製薬工業協会、2012年度 臨床データパッケージにおける外国データの利用状況
－国内承認品目を対象とした詳細調査・分析－
http://www.jpma.or.jp/information/evaluation/allotment/pdf/tk10_20130724.pdf

⁴ 日本製薬工業協会、2013年度 国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/tk14_201406.pdf

⁵ 日本製薬工業協会、2014年度 国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/tk15_201506.pdf

⁶ 日本製薬工業協会、2015年度 国際共同治験を含む臨床データパッケージの詳細調査
http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/pdf/tk16_201609.pdf

2. 2016 年度国際共同治験詳細調査

本検討チームでは、2011 年度の活動から国際共同治験のデータを利用して承認を取得した品目を対象に、臨床データパッケージの構築事例について調査を継続している（各年度の調査品目は「4. 付録」参照）。臨床データパッケージに評価資料として国際共同治験が含まれていた品目数を表 1 に示した。

表 1 調査対象品目

年度	2011	2012	2013	2014	2015	2016 [※]
全承認品目数	132	121	125	132	108	48
評価資料に日本を含む 国際共同治験のデータ がある品目数	9 (6.8%)	19 (15.7%)	15 (12.0%)	35 (26.5%)	22 (20.4%)	12 (25.0%)

※ 2016 年度は 6 月までに承認を取得した品目を対象

2016 年度の調査概要を以下に示す。

<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を実施した品目を対象とし、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（審査報告書及び申請資料概要（以下、CTD））に基づき調査をした。

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、スペースの関係で省略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。また、昨年度まで日本とアジア各国で実施された国際共同治験を「アジア治験」として別に表記していたが、平成 24 年 9 月 5 日付審査管理課事務連絡「国際共同治験に関する基本的考え方（参考事例）」についてにおいても「国際共同治験」と「アジア治験」の区別をしておらず、またアジアの定義も曖昧なため、今年度より「国際共同治験」に統一した。

本調査対象の特定は、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行った。このデータベースは、年 4 回更新し、最新版を日本製薬工業協会ホームページ上に一般公開している⁷。

<調査対象>

承認取得品目データベースから以下の条件により選択し、20 品目（表 2）を対象とした。

- 区分：審議
- 承認日：2015 年 7 月 1 日から 2016 年 6 月 30 日まで
- 国際共同治験：○（実施）

⁷ 日本製薬工業協会、承認取得品目データベース

<http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/shouninhinmoku.html>

<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
 - ・ データパッケージ試験構成, 評価資料合計被験者数⁸, 国際共同試験合計被験者数⁸
 - ・ 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, 臨床データパッケージに関して気づいた点

今年度より, 調査項目に「その他, 臨床データパッケージに関して気づいた点」を加えた。本項目は, 臨床データパッケージに関連する審査時の議論の中で, 本検討チームが特徴的と考えた事項を審査報告書の該当箇所から引用した。また, 引用した事例の経緯/背景を作成し, 共に示した。一方, 調査において審査報告書から特徴的な事項を見い出せなかった品目は「該当なし」と表記した。なお, 本項目に取り上げていく事項は今後さらに視点を深めて充実させていく予定である。

本調査で特徴的と考えられた事項

本検討チームが特徴的と考えた事項に該当した事例を以下にまとめた。なお, 該当する項番号を括弧内に示した。

<臨床的位置付け及び効能・効果について>

- 検証試験が実施中であるため, 効能又は効果に関連する使用上の注意の項に注意喚起を記載した(2.15.6)

<有効性について>

- 対象が希少疾病であり日本人症例数が少なく, 日本人被験者の有効性が個別症例ごとに検討された(2.1.6)(2.14.6)
- 主要評価項目の結果が事前想定値を下回ったが, 有効性は期待できると判断された(2.8.6)
- 「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の例外規定に基づき第II相試験までの成績で申請, 承認された(2.13.6)

<用法・用量について>

- 用法・用量検討試験は実施されていないが申請用法・用量が認められた(2.1.6)
- 生活改善薬であることから, 他適応の安全性データを考慮し低用量を通常用量とした(2.7.6)
- 最小有効用量及び用量反応関係の検討が不十分であるが, 申請用法・用量が認められた(2.14.6)(2.17.6)
- 小児の用法・用量が主に海外の成人患者のデータから設定された(2.20.6)

<腎機能障害者について>

- 腎機能障害患者の用量設定について一部シミュレーション値が用いられた(2.5.6)

⁸ 複数試験に参加した被験者はダブルカウントして集計

<国際共同第Ⅲ相試験の計画について>

- ブリッジング試験実施後に外部状況の変化から臨床データパッケージが再考された(2.11.6)

表 2 詳細調査実施品目一覧

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分 ^{※1}	特記 事項 ^{※2}	承認取得者
1	アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え) (ストレンジック皮下注 12 mg/0.3 mL, 同皮下注 18 mg/0.45 mL, 同皮下注 28 mg/0.7 mL, 同皮下注 40 mg/1 mL, 同皮下注 80 mg/0.8 mL)	低ホスファターゼ症	新有効	希少	アレクシオン ファーマ
2	インスリン グラルギン(遺伝子組換え) (ランタス XR 注ソロスター)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新剤形	—	サノフィ
3	ニンテダニブエタンスルホン酸塩 (オフェブカプセル 100 mg, 同カプセル 150 mg)	特発性肺線維症	新有効	希少	日本ベーリン ガーインゲル ハイム
4	パノビノスタット乳酸塩 (ファリーダックカプセル 10 mg, 同カプセル 15 mg)	再発又は難治性の多発性骨髄腫	新有効	希少	ノバルティス ファーマ
5	オマリグリプチン (マリゼブ錠 12.5 mg, 同錠 25 mg)	2 型糖尿病	新有効	—	MSD
6	チオトロピウム臭化物水和物/オロダテロール塩酸塩 (スピオルトレスピマツト 28 吸入, 同 60 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 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	新有効 新配合	—	日本ベーリン ガーインゲル ハイム
7	デュタステリド (ザガーロカプセル 0.1 mg, 同カプセル 0.5 mg)	男性における男性型脱毛症	新効能 新用量 剤形追加 その他	—	グラクソ・ スミスクライン
8	ラモトリギン (ラミクタール錠小児用 2 mg, 同錠小児用 5 mg, 同錠 25 mg, 同錠 100 mg)	ラミクタール錠 25 mg, 同錠 100 mg: ○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 部分発作(二次性全般化発作を含む) 強直間代発作	新効能 新用量	—	グラクソ・ スミスクライン

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分 ^{※1}	特記 事項 ^{※2}	承認取得者
		<p><u>定型欠神発作</u></p> <p>○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作(二次性全般化発作を含む) 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作</p> <p>○双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制</p> <p>ラミクタール錠小児用 2 mg, 同錠小児用 5 mg:</p> <p>○てんかん患者の下記発作に対する <u>単剤療法</u></p> <p><u>定型欠神発作</u></p> <p>○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作(二次性全般化発作を含む) 強直間代発作 Lennox-Gastaut 症候群における全般発作</p> <p>(下線部今回追加)</p>			
9	エボロクマブ(遺伝子組換え) (レパーサ皮下注 140 mg シリンジ, 同皮下注 140 mg ペン)	<p>家族性高コレステロール血症, 高コレステロール血症</p> <p>ただし, 心血管イベントの発現リスクが高く, HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る.</p>	新有効	—	アステラス・ アムジェン・ バイオファーマ
10	レベチラセタム (イーケプラドライシロップ 50%, 同点滴静注 500 mg, 同錠 250 mg, 同錠 500 mg)	<p>イーケプラ錠 250 mg, イーケプラ錠 500 mg, イーケプラドライシロップ 50%:</p> <p>○てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)</p> <p>○他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用</p>	新効能	—	ユーシービー ジャパン

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分 ^{※1}	特記 事項 ^{※2}	承認取得者
		<u>療法</u> イーケブラ点滴静注 500 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レベチラセタ ム経口製剤の代替療法 <u>○てんかん患者の部分発作(二次性全 般化発作を含む)</u> <u>○他の抗てんかん薬で十分な効果が 認められないてんかん患者の強直間 代</u> <u>発作に対する抗てんかん薬との併用療 法</u> (下線部今回追加)			
11	アセナピンマレイン酸塩 (シクレスト舌下錠 5 mg, 同舌下 錠 10 mg)	統合失調症	新有効	—	Meiji Seika ファルマ
12	オクトコグ ベータ(遺伝子組換 え) (コパールトリ静注用 250, 同静 注用 500, 同静注用 1000, 同静 注用 2000, 同静注用 3000, 同静 注用キット 250, 同静注用キット 500, 同静注用キット 1000, 同静 注用キット 2000, 同静注用キット 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	—	バイエル薬品
13	オンメルチニブメシル酸塩 (タグリッソ錠 40 mg, 同錠 80 mg)	EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗 性の EGFR T790M 変異陽性の手術不 能又は再発非小細胞肺癌	新有効	優先	アストラゼネカ
14	セベリパーゼ アルファ(遺伝子 組換え) (カヌマ点滴静注液 20 mg)	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(コレ ステロールエステル蓄積症, ウォルマ ン病)	新有効	希少	シナジーバ・ バイオフィー マ・ジャパン
15	セリチニブ (ジカディアカプセル 150 mg)	クリゾチニブ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	新有効	希少	ノバルティス ファーマ

	一般名 (販売名)	効能・効果	申請 区分※1	特記 事項※2	承認取得者
16	ペランパネル水和物 (フィコンパ錠 2 mg, 同錠 4 mg)	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の下記発作に対する抗てんかん薬との併用療法 部分発作(二次性全般化発作を含む) 強直間代発作	新有効	事相	エーザイ
17	メポリズマブ(遺伝子組換え) (ヌーカラ皮下注用 100 mg)	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難治の患者に限る)	新有効	—	グラクソ・スミスクライン
18	ルリオクトコグ アルファ ペゴル (遺伝子組換え) (アディノベイト静注用 500, 同静注用 1000, 同静注用 2000)	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	—	バクスター
19	ラムシルマブ(遺伝子組換え) (サイラムザ点滴静注液 100 mg, 同点滴静注液 500 mg)	治癒切除不能な進行・再発の胃癌 <u>治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌</u> (下線部追加)	新効能 新用量	—	日本イーライリリー
20	エルビテグラビル/コビシスタット /エムトリシタビン/テノホビル ア ラフェナミドフマル酸塩 (ゲンボイヤ配合錠)	HIV-1 感染症	新有効 新配合	希少 事対	日本たばこ産業

※1 申請区分:新有効:新有効成分含有医薬品,新効能:新効能医薬品,新剤型:新剤型医薬品,新用量:新用量医薬品,新配合:新医療用配合剤

※2 特記事項:希少:希少疾病用医薬品,優先:優先審査対象品目,事相:事前評価相談実施品目,事対:平成10年11月12日付け医薬審第1015号に基づく事前評価対象品目

2.1. アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)

(低ホスファターゼ症)

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、評価資料として国際共同治験 1 試験, 海外治験 4 試験, 海外観察試験 1 試験で、観察試験を除く合計被験者数 77 例(日本人 5 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 28 例で、日本人は 5 例(17.9%)だった。

外国人データ

日本人データ

第 I 相試験	<p>ENB-001-08 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:カナダ, 米国 ・対象:成人型 HPP 患者 ・症例数:6 例, ・用法・用量:IV 投与後, SC 投与
第 II 相試験	<p>ENB-002-08/ENB-003-08 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:カナダ, UAE, 英国, 米国 ・対象:3 歳以下の周産期型又は乳児型 HPP 患者 ・症例数:11 例 ・用法・用量:2 mg/kg(IV)後, 1 mg/kg の週 3 回投与(SC)
	<p>ENB-006-09/ENB-008-10 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:カナダ, 米国 ・対象:5 歳以上 12 歳以下の乳児型又は小児型 HPP 患者 ・症例数:13 例 ・投与群:2 mg/kg の週 3 回投与群(SC), 3 mg/kg の週 3 回投与群(SC)
	<p>ENB-009-10 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:カナダ, 米国 ・対象:13~65 歳の小児型及び成人型 HPP 患者 ・症例数:19 例 ・投与群:本薬未投与対照群, 0.3 mg/kg/日投与群, 0.5 mg/kg/日投与群(SC)
その他	<p>ENB-010-10 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:カナダ, ドイツ, 日本, 台湾, トルコ, 米国 ・対象:5 歳以下の周産期型又は乳児型 HPP 患者 ・症例数:28 例(日本人 5 例), ・投与群:1 mg/kg の週 6 回投与群, 2 mg/kg の週 3 回投与群(SC) ・投与期間:最長 171 週 ・主要有効性評価:RGI-C スケールで評価したくる病の重症度の変化
	<p>ENB-011-10 試験(自然経過に関するレトロスペクティブ観察試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:オーストラリア, カナダ, ドイツ, スイス, スペイン, 台湾, 米国 ・対象:周産期型及び乳児型 HPP 重症患者 ・症例数:48 例

略語一覧

HPP: 低ホスファターゼ症, IV: 静脈内, RGI-C: X 線全般改善度, RSS: くる病重症度評価尺度, SC: 皮下

2.1.2. 開発の経緯

アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒト組織非特異型アルカリホスファターゼの触媒領域、ヒト免疫グロブリン G1 の Fc 領域及び 10 個のアスパラギン酸の融合タンパク質製剤である。2015 年 4 月 1 日現在、本薬が承認されている国はない。

本薬の臨床試験は、2008 年に成人の HPP 患者を対象とし、ENB-001-08 試験が開始された。続いて 3 歳以下の周産期型又は乳児型 HPP 患者を対象とした ENB-002-08 試験、5 歳～12 歳の乳児型 HPP 患者又は小児型 HPP 患者を対象とした ENB-006-09 試験をそれぞれ開始した。2010 年 7 月より、5 歳以下の周産期型又は乳児型 HPP 患者を対象とした国際共同治験である ENB-010-10 試験を開始した。

2.1.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

機構は、一部の日本人患者において外国人患者と比較して血清中薬物濃度が高くなった理由については明確ではないこと、及び臨床試験における日本人患者に限られていること等から、国内外の薬物動態について厳密に評価することは困難であるが、本薬の薬物動態学的特徴を踏まえ、日本人と外国人の間で薬物動態に大きな違いはないとする申請者の回答は受け入れ可能と考えた。

2.1.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は、国内外の内因性及び外因性民族的要因と被験者の違い、並びに日本人における有効性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内と海外において低ホスファターゼ血症の診断方法に大きな違いはなく、治療法も国内外で大きな違いはない。低ホスファターゼ血症の症状について、その程度は個々の患者において異なるものの、国内外の症状は同様である。本薬の薬物動態は、日本人と外国人において大きな違いは認められなかった。ENB-010-10 試験に組み入れられた患者背景について、日本人患者の症例数は限られていたが、血漿中の無機ピロリン酸(PPi)以外の指標についてベースラインの状態は全集団よりも日本人で重症だった。日本人患者における有効性について、症例数が少ないために有意な差は認められなかったが、くる病の重症度の改善傾向が認められた。また、血漿中の PPi 濃度及びピリドキサル 5'-リン酸(PLP)濃度は各評価時点においてベースラインからの減少傾向が認められた。

機構は、以下のように考えた。低ホスファターゼ血症における治療経過を評価する確定的な指標がなく、また、低ホスファターゼ血症の自然経過情報を収集した ENB-011-10 試験の登録患者との比較についてはその比較可能性に限界があることから、本薬の有効性を厳密に評価することは困難である。しかし、臨床試験において X 線画像診断を用いて評価されたくる病症状等について改善傾向が認められていること、生化学的マーカーである血漿中の PPi 濃度及び PLP 濃度が減少していることや、ENB-011-10 試験の登録患者と比較して本薬群では生存率が高い傾向が認められていることを踏まえると、本薬の低ホスファターゼ血症に対する有効性は概ね示されていると解釈して差し支えないと判断した。また、日本人患者においても症例数が限られているが、くる病症状や生化学的マーカー等において同様の傾向が認められていることから、日本人においても本薬の有効性が期待できる。

2.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

2.1.4 を参照のこと.

2.1.6. その他, 臨床データパッケージに関して気づいた点

・用法・用量検討試験は実施されていないが申請用法・用量が認められた事例
(要約/経緯)

用法・用量検討試験は実施されていないが, 最も多く投与された用法・用量である本剤 6 mg/kg/週で有効性が認められ, またシミュレーションにより申請用法・用量を支持する結果が得られた.

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は以下のように考え, 専門委員に支持された.

本薬において用法・用量を検討するための臨床試験は実施されておらず, 実施されたそれぞれの臨床試験で設定された用法・用量は異なることから, 有効性及び安全性に基づき最適な用法・用量を明確に判断することは困難である. しかし, 日本人患者を含めて, 最も多く投与された用法・用量は, 本薬 1 mg/kg を週 6 回又は 2 mg/kg を週 3 回とする 6 mg/kg/週であり, 当該用法・用量において有効性が認められ, 安全性も臨床的に大きな問題がなく, シミュレーションデータからの推定ではあるが, 申請用法・用量を支持する結果が得られているとする申請者の説明は理解できる.

ただし, 本薬の投与によって注射部位反応が多く認められていることから, 患者の状態に応じて適宜減量することが必要である. また, 成人型の低ホスファターゼ症においては, 小児及び成人患者を対象とした ENB-009-10 試験成績から, 申請用法・用量における本薬の有効性及び安全性が確立していないと考えるため, その旨の注意喚起を添付文書等において記載する必要がある. なお, 日本人における検討症例数が少ないこと, また, 海外も含めて成人型低ホスファターゼ症患者における本薬の投与経験が限られていることから, 製造販売後調査において引き続き, 用法・用量と安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある.

・対象が希少疾病であり日本人症例数が少なく, 日本人被験者の有効性が個別症例ごとに検討された事例

(要約・経緯)

低ホスファターゼ症は, 1989 年から 2014 年に公表された学会文献等により, 海外では 10 万人出生あたり 1 人, 国内における罹病患者数は, 100-200 人と推定されている. ENB-010-10 試験では 5 例 (17.9%) が組み入れられた.

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は, 低ホスファターゼ症の希少性及び重篤性等を勘案し, 海外臨床試験も含めて本剤の有効性を検討した. また, 日本人が参加した国際共同治験である ENB-010-10 試験について, 日本人症例数は 5 例と少ないことから, 全集団において本剤の有効性を検討することとし, 日本人被験者の有効性については個別症例ごとに検討することとした(本検討チーム註:有効性に関する機構見解については 2.1.4 を参照).

2.2. インスリン グラルギン(遺伝子組換え)

(インスリン療法が適応となる糖尿病)

申請区分: (5)新剤形医薬品

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、評価資料として国際共同治験 2 試験, 国内治験 4 試験, 海外治験 2 試験, 参考資料として海外治験 5 試験で構成されていた。評価資料は合計被験者数 2,003 例(日本人 618 例)で構成されており, そのうち国際共同治験の被験者数は合計 1,427 例で, 日本人は 96 例(6.7%)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	生物学的同等性試験 単回投与(PKD10086) ・実施国:ドイツ ・対象:健康被験者 反復投与(PKD13560) ・実施国:ドイツ ・対象:1 型糖尿病患者	
	単回投与 PK/PD 試験(PKD11627) ・実施国:ドイツ ・対象:1 型糖尿病患者 ・症例数:24 例	単回投与 PK/PD 試験(PKD12270) ・対象:1 型糖尿病患者 ・症例数 18 例
	反復投与 PK/PD 試験(TDR11626) ・実施国:ドイツ ・対象:1 型糖尿病患者 ・症例数 30 例	反復投与 PK/PD 試験(PDY12335) ・対象:1 型糖尿病患者 ・症例数 20 例
第 II 相試験	持続血糖モニタリング試験(PDY12777) ・実施国:米国 ・対象:1 型糖尿病患者	
第 III 相試験 ・ 長期投与試験		1 型糖尿病患者対象第 III 相試験(EFC12449) ・症例数:243 例 ・投与群:HOE901-U300 群, ランタス群 ・主要投与期間:6 ヶ月及び, 持続血糖モニタリングサブスタディ, 及び全投与期間(12 ヶ月)
	1 型糖尿病患者対象第 III 相試験(EFC12456) ・実施国:日本, 北米 2 ヶ国, 欧州 9 ヶ国 ・症例数:549 例(日本人 46 例) ・投与群:HOE901-U300 群, ランタス群 ・主要投与期間:6 ヶ月 ・主要評価:ベースラインからエンドポイントまでの HbA1c の変化量	
	2 型糖尿病患者対象第 III 相試験(EFC11628) ・投与群:HOE901-U300 群, ランタス群 ・主要投与期間:6 ヶ月及び投与時間サブスタディ	2 型糖尿病患者対象第 III 相試験(EFC12512) ・症例数:241 例 ・投与群:HOE901-U300 群, ランタス群 ・主要投与期間:6 ヶ月及び, 持続血糖モニタリングサブスタディ, 及び全投与期間(12 ヶ月)
	2 型糖尿病患者対象第 III 相試験(EFC11629) ・投与群:HOE901-U300 群, ランタス群 ・主要投与期間:6 ヶ月及び投与時間サブスタディ	
	2 型糖尿病患者対象第 III 相試験(EFC12347) ・実施国:日本, 北米 2 ヶ国, 欧州 12 ヶ国 ・症例数:878 例(日本人 50 例) ・投与群:HOE901-U300 群, ランタス群 ・主要投与期間:6 ヶ月 ・主要評価:ベースラインからエンドポイントまでの HbA1c の変化量	
略語一覧 HbA1c:ヘモグロビン A1c		

2.2.2. 開発の経緯

インスリン グラルギン(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、2003年10月に国内で承認されており、今回申請の剤型(以下、本剤)は、既承認製剤(ランタス注 100 単位/mL)に対して、本薬の製剤中濃度を高めた持効型インスリンアナログである。本剤は、2015年2月現在、米国で承認されており、欧州で審査中である。

本申請において、国際共同試験は Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験とインスリン療法を実施していない 2 型糖尿病患者を対象とした EFC12347 試験が実施された。

2.2.3. 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。日本人及び外国人 1 型糖尿病患者における PK/PD プロファイルは、国内外で被験者背景に若干の違いが認められたが、1 型糖尿病患者における本剤単回投与時の PK/PD について、血清本薬曝露量及び血糖降下作用、並びに本剤投与時の PK/PD の用量反応関係の国内外における類似性が認められた。また、本薬 100 単位/mL 製剤と比較した本剤の PK/PD プロファイルが集団間(1 型糖尿病患者、2 型糖尿病患者及び健康成人)で一貫していると推測されること、並びに 1 型糖尿病患者について本剤の PK/PD の国内外の類似性が示されていることから、1 型及び 2 型糖尿病患者のそれぞれにおいて、本剤の PK/PD は国内外で大きな違いはないと考えられた。

機構は、以下のように考えた。国内外における PK/PD について、2 型糖尿病患者では国内外の直接的な比較検討は行われておらず、その類似性を判断することは困難である。一方、1 型糖尿病患者では体格の違いが本剤の PK/PD に影響を及ぼした可能性が示唆されているが、本薬 100 単位/mL 製剤と同様に本剤の PK/PD については国内外で大きな違いは認められていないことを確認し、機構は申請者の回答を了承した。

2.2.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は、本薬剤の PK/PD プロファイルについて、2 型糖尿病患者では国内外の直接的な比較検討は行われておらず、その類似性を判断することは困難である。一方、2 型糖尿病において、申請者が説明しているように、疾患定義、診断基準、薬効評価、治療目標、糖尿病治療薬の種類、本剤を含めたインスリン製剤の投与量調節方法(個々の患者の状態に応じた調節)等は国内外で同様であり、申請者の説明は適切であると考えた。また機構は、EFC12347 試験における日本人集団と全集団との間でみられた民族的要因の一部の違いによる有効性及び安全性の評価への影響は特に問題にならないことを確認した。

2.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、1 型糖尿病患者を対象とした EFC12456 試験の安全性について、日本人に特有の安全性上の懸念はみられていないことを確認した。一方で、有効性については、日本人集団と全集団との間で HbA1c 変化量の本剤群とランタス注ソロスター(以下、ランタス)群の群間差に違いが認められたことに加え、副次評価項目についても、日本人集団と全集団との間に空腹時血糖値変化量、

総インスリン投与量の変化量等に違いが認められたこと、HbA1c 変化量の群間差は MMRM (Mixed model for repeated measurements) 法による解析では 0.48%と非劣性許容限界値(0.4%)を上回っていたことから、日本人集団と全集団間で有効性に一貫性が認められると解釈することは困難と考えた。そのため機構は、1 型糖尿病については Basal-Bolus 療法を実施中の 1 型糖尿病患者を対象とした国内で実施した EFC12449 試験成績を中心に評価した。

さらに機構は、2 型糖尿病患者を対象とした EFC12347 試験の有効性の主要評価項目である HbA1c 変化量について、全集団において本剤群のランタス群に対する非劣性が示され、日本人集団と全集団との間で HbA1c 変化量の本剤群とランタス群の群間差に大きな違いは認められないことを確認した。有効性の副次評価項目についても、日本人集団と全集団との間に大きな違いが認められていないことから、日本人集団と全集団における有効性に一貫性が認められると解釈して差し支えないと考えた。

安全性について機構は、全集団において、本剤群とランタス群との間に有害事象の発現傾向に明らかな違いはないことを確認した。なお、低血糖の発現状況について、臨床的に問題となるような違いは認められていないことから、日本人に特有の安全性上の懸念はみられていないと解釈して差し支えないと考えた。

2.2.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

2.3. ニンテダニブエタンスルホン酸塩

(特発性肺線維症)

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、評価資料として国際共同治験 3 試験, 国内治験 2 試験, 海外治験 8 試験, 参考資料として海外治験 1 試験で構成されていた。また、評価資料は合計被験者数 2,650 例(日本人 280 例)[1199.35 試験は最終的な症例数を特定できなかったため、中間解析報告時の症例数(198 例)で算出した]で構成されており、そのうち国際共同治験の被験者数は合計 1,800 例で、日本人は 210 例(11.7%)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	生物薬剤学試験(1199.17, 1199.75, 1199.21 試験) ・対象:健康成人 食事の影響 1 試験 ・対象:健康成人 バイオアベイラビリティ 1 試験 ・対象:健康成人 生物学的同等性 1 試験	
	PK 試験(1199.20, 1199.161, 1199.162 試験) ・対象:健康成人 マスバランス 1 試験 ・対象:健康成人 薬物相互作用 2 試験	
	TQT 試験(1199.26 試験) 1 試験	
第Ⅱ相試験 ・ 長期投与試験	第Ⅱ相 52 週間投与試験(1199.30 試験) ・実施国:25ヶ国 ・対象:IPF 患者 ・症例数:432 例 ・投与群:本薬 50 mg QD, 50 mg BID, 100 mg BID, 150 mg BID, プラセボ ・投与期間:52 週間	安全性及び PK 試験(1199.31 試験) ・対象:IPF 患者 ・症例数:50 例 ・投与群:本薬 50 mg, 100 mg, 150 mg, プラセボ ・用法・用量:1 日 2 回 ・投与期間:50 mg 及び 100 mg は 14 日間, 150 mg は 28 日間
	1199.30 試験からの継続試験(1199.35 試験) ・実施国:21ヶ国 ・対象 1199.30 試験を完了した IPF 患者 ・症例数:198 例(中間解析報告)	1199.31 試験からの継続試験(1199.40 試験) ・対象:1199.31 試験を完了した IPF 患者 ・症例数:20 例
第Ⅲ相試験 ・ 長期投与試験	第Ⅲ相 52 週間投与試験(1199.32 試験) ・実施国:日本, 中国, フランス, ドイツ, インド, 英国, 米国等 13ヶ国 ・対象:IPF 患者 ・症例数:515 例(日本人 55 例) ・投与群:本薬 150 mg(忍容性が良好ではない場合 100 mg に減量又は中断), プラセボ ・用法・用量:1 日 2 回 ・投与期間:52 週間 ・主要評価:FVC 年間減少率	
	第Ⅲ相 52 週間投与試験(1199.34 試験) ・実施国:日本, カナダ, 中国, フランス, ドイツ, インド, 韓国, 米国等 17ヶ国 ・対象:IPF 患者 ・症例数:551 例(日本人 71 例) ・投与群:本薬 150 mg(忍容性が良好ではない場合 100 mg に減量又は中断), プラセボ ・用法・用量:1 日 2 回 ・投与期間:52 週間 ・主要評価:FVC 年間減少率	
	1199.32, 1199.34 からの継続試験(1199.33 試験) ・実施国:23ヶ国 ・対象:1199.32 試験又は 1199.34 試験を完了した IPF 患者 ・症例数:734 例(日本人 84 例)	
略語一覧 IPF:特発性肺線維症, QD:1 日 1 回, BID:1 日 2 回, FVC:努力肺活量		

2.3.2. 開発の経緯

ニンテダニブ(以下、本薬)は、血小板由来増殖因子受容体、線維芽細胞成長因子受容体、血管内皮細胞増殖因子受容体を標的とする低分子チロシンキナーゼ阻害剤である。本薬は、特発性肺線維症の適応(以下、本適応)の他に、数種類の癌の治療薬としても開発されている。本適応は2014年10月に米国、2015年1月に欧州で承認されている。国内では2011年9月に希少疾病用医薬品に指定されている。

本薬はIPF治療薬としてのProof of conceptは、海外で1199.30試験により示された。日本では、1199.31試験で日本人患者での安全性、忍容性及び薬物動態を検討した結果、1199.32及び1199.34試験に参加することとなった。

2.3.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、次のとおり説明した。日本人IPF患者を対象とした1199.31試験及び外国人腎細胞癌患者を対象とした1199.26試験における未変化体の定常状態時の血漿中濃度に大きな相違は認められなかった。また、1199.30試験、1199.32試験及び1199.34試験を基に実施した母集団薬物動態解析では、体重等の影響因子で補正した定常状態時の未変化体のAUCにおいて白人に対して日本人は高くなることが推定されたが、この民族差は個体間変動の範囲内であり、臨床的に意味のある影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、説明を了承した。日本人IPF患者が参加した国際共同試験成績を、日本人IPF患者における本薬の有効性及び安全性の根拠として用いる上で、薬物動態の観点からは大きな問題は無いと判断した。

2.3.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因について、申請者は次のとおり説明した。本薬はグルクロン酸抱合反応により代謝されるが、その反応にはUGT1A1が関与している。UGT1A1は、その遺伝型の分布に民族差があることが知られているが、1199.6、1199.10及び1199.75試験(本検討チーム注:1199.6及び1199.10試験は臨床データパッケージに含まれていない試験)のメタアナリシスの結果から、未変化体の曝露量に大きな差異は認められなかったため、UGT1A1の遺伝子型の分布の違いは未変化体の曝露量に影響を及ぼさないと考える。機構は、説明を了承した。

外因性民族的要因について、申請者はIPFの診断、病態、薬物治療体系等は国内外で同様と考えた。機構は、本薬のIPF患者に対する有効性及び安全性は日本が参加した国際共同第Ⅲ相試験の成績を中心に評価することは可能と判断した。

2.3.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、日本人IPF患者における本薬の有効性を、次のように説明した。1199.32試験、1199.34試験における全集団及び日本人部分集団における主な評価項目の結果より、いずれの試験においても両集団の結果は類似していた。機構は、日本人IPF患者においても全集団と同様に本薬の有効性が期待できると考えた。

また、申請者は、日本人部分集団の安全性について次のように説明した。1199.32 及び 1199.34 試験の併合データにおける日本人部分集団の有害事象の発現割合は、全集団と比較して同程度だった。ただし、部分集団解析の結果、女性、アジア人、低体重(65 kg 未満)の患者において、消化器及び肝酵素値上昇に関連する事象の本薬群の発現割合が高い傾向が認められたが、臨床上問題となる差異ではないと考えた。機構は、消化器関連事象について、日本人患者では外国人患者より発現割合が高い傾向が認められたことから、注意が必要であると考えた。また、肝機能検査値の上昇について、日本人患者での発現割合が外国人患者に比して高い傾向にあることから、定期的に肝機能検査を実施する必要があると考えた。

2.3.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

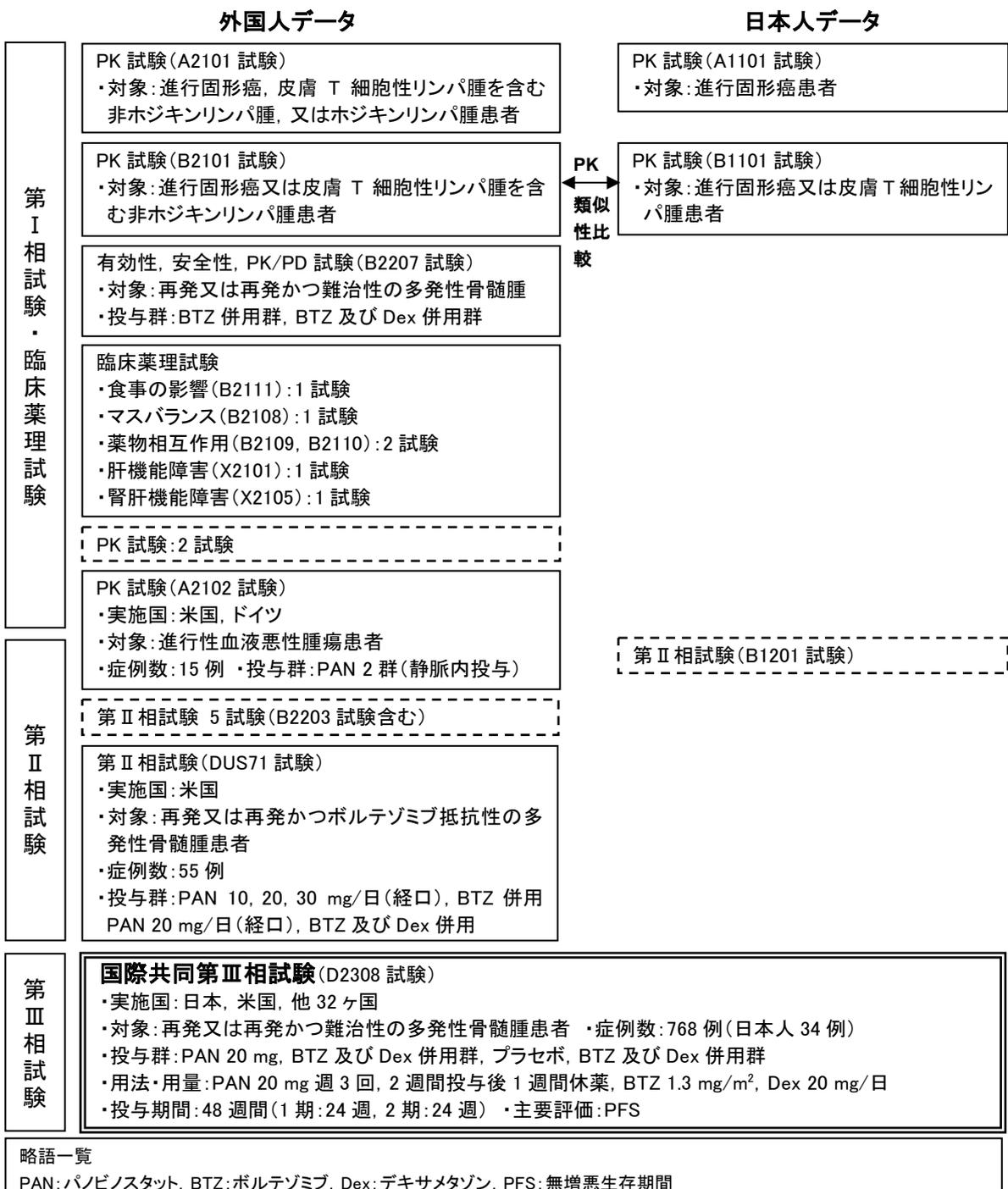
2.4. パノビノスタット乳酸塩

(再発又は難治性の多発性骨髄腫)

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、評価資料として国際共同治験 1 試験、国内治験 2 試験、海外治験 11 試験、参考資料として国内治験 1 試験、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 1,242 例 (日本人 62 例) である。国際共同治験の被験者数は合計 768 例で、日本人は 34 例 (4.4%) だった。



2.4.2. 開発の経緯

PAN(以下、本薬)は、ケイ皮ヒドロキサム酸の化合物クラスに分類される新規構造を有するクラス I, II, IV の脱アセチル化酵素阻害剤であり、がん抑制遺伝子の転写促進、腫瘍細胞のアポトーシスや細胞周期停止を誘導、血管新生や転移を阻害することによって、抗腫瘍効果を発揮することが期待される。PAN単剤に関しては、再発又は難治性の多発性骨髄腫(以下、MM)患者を対象にB2203 試験が実施されたが、有効性は認められなかった。B2207 試験の結果、PAN、BTZ に加えDEX を併用することによる有効性及び忍容性が示唆されたことを踏まえ、再発又は再発かつ難治性のMM 患者(BTZ 抵抗性を除く)を対象に、3 剤併用レジメンを用いた D2308 試験を実施した。日本からも D2308 試験へ参加した。なお、2015 年 2 月時点において、米国以外に本薬が承認されている国又は地域はない。

2.4.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、以下のように説明している。本薬の C_{max} 及び AUC の平均値の国内外差について、検討ごとに一貫した結果が得られなかったが、本薬の C_{max} 及び AUC の個別値(範囲)の分布は、日本人及び外国人で概ね重なっていたこと等を考慮すると、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていないと考えると説明していた。

機構は、提出された資料から、日本人と外国人との間で本薬の薬物動態が明らかに異なる傾向は認められないと考えるものの、日本人と外国人における薬物動態の異同については、引き続き公表論文等を含めて情報収集していく必要があると考えた。

2.4.4. 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。

2.4.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について、機構は、D2308 試験の計画時における日本人患者数の設定根拠について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

D2308 試験の対象とされた再発又は難治性の MM は希少な疾患であることから、本試験における日本人の目標症例数については、実施可能性の観点から 30 例と設定した。なお、日本人集団と全集団との間での本薬の有効性の一貫性については、主要評価項目とされた PFS に統計学的な有意差が認められ、かつ日本人集団においてもハザード比が 1 を下回る場合に認められると判断することとされた。

機構は、D2308 試験の日本人患者において完全奏効が得られ、かつ当該患者の割合が全集団と同様の結果だったこと、及び D1201 試験(本検討チーム註:臨床データパッケージには含まれていない実施中の試験)の最新の成績を踏まえると、日本人患者に対して、本薬の有効性が否定される結果は得られていないと考えた。ただし、実施中の試験において、D2308 と同様の結果が再現されるかについては、日本人における本薬の有効性を確認する上で極めて重要な情報と考えることから、実施中の試験における中間解析の実施及びその結果を公表することを含めて、本試験実施計画を適切に修正するとともに、試験成績が得られた際には、遅滞なく適切に医療機関に情報

提供する等の適切な対応を行う必要があると考えた。

安全性について、機構は、国内外で発現率に差異が認められる事象はあるものの、検討された日本人症例数は限られており、国内外で有害事象の発現率の差異を厳密に比較することは困難であると考えた。ただし、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が20%以上高い有害事象のうち、プラセボ群と比較して本薬群で発現率が高かった事象、本薬の休薬等の用量調節に至った有害事象等については、国内外での有害事象の発現状況の差異に関する情報として、適切に情報提供する必要があると考えた。

2.4.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

2.5. オマリグリプチン

(2 型糖尿病)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

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、評価資料として国際共同治験 2 試験、国内治験 2 試験、海外治験 3 試験、参考資料として海外治験 13 試験で構成されていた。また、評価資料は合計被験者数 2,293 例(日本人 1,285 例)で構成されており、そのうち国際共同治験の被験者数は合計 1,170 例で、日本人は 238 例(20.3%)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	QT/QTc 評価試験 (P010 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 60 例 ・プラセボ及び実薬対照 3 期クロスオーバー二重盲検	単回及び反復投与試験 (P005 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 日本人健康成人 ・症例数: 48 例(単回 16 例, 反復 32 例) ・プラセボ対照二重盲検
	相対的バイオアベイラビリティ試験 (P037 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 16 例 ・2 期クロスオーバー非盲検	
第 II 相試験	単回投与試験: 2 試験, 反復投与試験: 2 試験, マスバランス試験: 1 試験, 食事の影響試験: 1 試験, 薬物相互作用試験: 5 試験, 腎機能障害者対象試験: 1 試験, 肝機能障害者対象試験: 1 試験	
	用量設定試験 (P006-00 試験) ・実施国: 米国, 日本, その他の地域 ・対象: 2 型糖尿病患者 ・症例数: 685 例(日本人 127 例) ・用法・用量: 本薬の各用量 (0.25 mg, 1 mg, 3 mg, 10 mg, 25 mg) 又はプラセボを週 1 回経口投与 ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: 本薬の投与 12 週間後における HbA1c 値に対する有効性をプラセボと比較, 及び安全性, 忍容性を検討	
	用量設定試験の延長試験 (P006-13 試験) ・実施国: 米国, 日本, その他の地域 ・対象: 2 型糖尿病患者 ・症例数: 485 例(日本人 111 例) ・用法・用量: 本薬 25 mg 又はメトホルミンを週 1 回経口投与 ・投与期間: 66 週間 ・主要評価: 本薬の投与後における安全性及び忍容性を検討	
第 III 相試験・長期投与試験	プラセボ及び実薬対照単剤投与試験 (P020 試験) ・対象: 日本人 2 型糖尿病患者 ・症例数: 414 例 ・本薬 25 mg, シダグリプチン又はプラセボを投与する二重盲検期 (24 週) 及び引き続き本剤 25 mg を投与する非盲検期 (28 週) ・主要評価: 本薬の HbA1c 値に対する有効性をプラセボと比較, シダグリプチンに対する非劣性を検証, 及び安全性, 忍容性を検討	
	経口治療薬への追加投与試験 (P015 試験) ・対象: 日本人 2 型糖尿病患者 ・症例数: 585 例 ・本薬 25 mg 又はプラセボを投与する二重盲検期 (24 週) 及び引き続き本剤 25 mg を投与する非盲検期 (28 週) ・主要評価: 本薬 25 mg 週 1 回 24 週間及び 52 週間追加投与時の安全性及び忍容性を検討	
略語一覧 HbA1c: ヘモグロビン A1c		

2.5.2. 開発の経緯

オマリグリプチン(以下、本薬)は、ジペプチジルペプチダーゼ(Dipeptidyl peptidase, 以下、DPP)-4の阻害薬である。2015年6月現在、海外において本薬は承認されていない。国内においては、DPP-4阻害薬として8有効成分が承認されている。国内及び海外で2型糖尿病患者を対象に実施されたP006-00試験及びその延長試験のP006-13試験、国内2型糖尿病患者を対象に実施された第Ⅲ相単独療法P020試験及び第Ⅲ相併用療法長期投与P015試験の成績が提出された。この内、P006-00試験及びP006-13試験が国際共同治験として実施された。

2.5.3. 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。日本人及び外国人健康成人を対象に本薬25mgを単回又は週1回3週間反復投与したときの薬物動態パラメータ並びに定常状態における血漿中薬物濃度推移は、日本人と外国人で類似していた。また、個々の臨床試験データの比較及びPPK解析により、民族的要因は本薬の薬物動態に影響を及ぼさないと考えられ、本薬の薬物動態には日本人と外国人で大きな違いはないものと考えた。

機構は、国内外における本薬の薬物動態に臨床的に問題となるような違いはないと考えた。

2.5.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性要因が本薬の薬物動態及び薬力学プロファイルに及ぼす影響について、該当する臨床薬理試験及び開発プログラム全体から得られた統合データの解析により評価した。日本人及び外国人被験者のPK-PD関係は類似しており、母集団PK-PD解析からも民族、年齢、体重、性別又は糖尿病の罹患の有無は、血漿中薬物濃度とDPP-4活性阻害の関係に対して臨床的に意味のある影響を及ぼさないことを申請者は説明した。

外因性要因については、食事の影響、併用薬との薬物相互作用試験、並びにPPK解析が検討され、薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが示されたが民族的要因についての記載はなかった。

2.5.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

P006-00試験において本薬の0.25~25mgの有効性及び安全性が評価された。本試験における日本人被験者の割合は18.5%であり、探索的に日本人集団と全集団の各用量の有効性の結果を比較したところ、日本人集団の主要評価項目は0.25mg群を除くすべての用量群で全集団の1/2より大きく、日本人集団と全集団で有効性は概して一貫していた。また、日本人集団と外国人集団の用量-反応関係の類似性を、薬物濃度とDPP-4阻害率又はHbA1c値変化量を関連付けた母集団PK-PD/有効性モデルにより被験者背景を考慮して評価したところ、日本人と外国人の用量-反応関係に臨床的に意味のある違いは認められなかった。さらに、安全性については、日本人集団と全集団の有害事象の全体の発現率及び個別の有害事象の発現率に用量依存的な増加は認められず、両集団の安全性プロファイルに留意すべき違いはなかった。

2.5.6. その他, 臨床データパッケージに関して気づいた点

・腎機能障害患者の用量設定について一部シミュレーション値が用いられた事例

(要約/経緯)

本薬の用法・用量は 25 mg を 1 週間に 1 回経口投与として承認されたが, 重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者における用量は, シミュレーション結果に基づき設定され, 添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において, 12.5 mg を 1 週間に 1 回経口投与することとされた。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は, 腎機能障害患者における本薬投与時の薬物動態について, 以下のように説明した。腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験において本薬 3 mg を投与したときの薬物動態を検討した結果, 腎機能正常者に対する軽度, 中等度, 重度腎機能障害患者, 血液透析終了直後投与時の末期腎不全患者及び血液透析実施 2 時間前投与時の末期腎不全患者の曝露量は, 腎機能障害の重症度により増加した。

臨床推奨用量である本薬 25 mg を腎機能障害患者に投与したときの影響について, PPK モデルを用いたシミュレーションによって推定した。その結果, 重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者には本薬 12.5 mg を投与することが適切であると考えた。

機構は, 以下のように考えた。重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者については, 本薬 12.5 mg 週 1 回投与とすることは受入れ可能と考えるが, 現時点では重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者に本薬 12.5 mg を投与したときの, 有効性及び安全性の成績は得られていないことから, 重度腎機能障害患者及び末期腎不全患者への投与は慎重に対処する必要がある。また, 現在海外で実施中の試験(中等度若しくは重度腎機能障害又は末期腎不全を合併する 2 型糖尿病患者を対象とした臨床試験)成績が得られた時点で結果を速やかに提出し, 製造販売後調査等においても腎機能障害患者における安全性及び有効性に関して情報収集する必要がある。

2.6. チオトロピウム臭化物水和物／オロダテロール塩酸塩

(慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎, 肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合))

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品, (2)新医療用配合剤

2.6.1. 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, 本剤(チオトロピウム臭化物水和物(以下, Tio)/オロダテロール塩酸塩(以下, Olo)配合剤)とOlo単剤に関するパッケージからなる。

本剤のデータパッケージ(Tio単剤の1試験を含む)は, 評価資料として, 国際共同治験2試験, 国内治験2試験, 海外治験8試験, 参考資料として, 海外治験3試験で構成されていた。また, 評価資料は合計被験者数6,457例, (日本人合計567例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計5,163例で, 日本人は413例(8.0%)だった。Olo単剤のデータパッケージは, 評価資料として, 国内治験2試験, 海外治験16試験, 参考資料として海外治験7試験で構成されていた。また, 評価資料は合計被験者数例4,310(日本人364例)で構成されていた。

【本剤】

	外国人データ	日本人データ
第Ⅰ相試験・臨床薬理試験	漸増単回吸入併用投与試験(1237.1) ・実施国:ドイツ ・対象:健康成人 ・症例数:48例	3週間投与 PK 試験(1237.24) ・対象:COPD患者 ・症例数:32例
	漸増14日間反復吸入投与試験(1237.2) ・実施国:ドイツ ・対象:健康成人 ・症例数:36例	
	薬剤間相互作用試験(1237.3) ・実施国:ドイツ ・対象:COPD患者 ・症例数:47例	
	TioのTQT試験(205.302) ・実施国:ドイツ ・対象:健康成人 ・症例数:56例	
第Ⅱ相試験	4週投与, 用量検討, 並行群間試験(1237.4) ・実施国:カナダ, ドイツ, 米国 ・対象:COPD患者 ・症例数:360例 ・投与群:Tio+Olo:5/2, 5/5, 5/10 μg , Tio:5 μg	
	4週投与, 用量検討, クロスオーバー試験(1237.9) ・実施国:ベルギー, カナダ, ドイツ, 米国 ・対象:COPD患者 ・症例数:141例 ・投与群:Tio+Olo:5/2, 5/5 μg , Tio:5 μg	
	8群4期, 用量検討, クロスオーバー試験(1237.18) ・実施国:カナダ, ドイツ, オランダ, スウェーデン ・対象:COPD患者 ・症例数:233例 ・投与群:Tio+Olo:1.25/5, 2.5/5, 5/5, 1.25/10, 2.5/10, 5/10 μg , Olo:5, 10 μg	

第Ⅲ相試験・長期投与試験

国際共同, 主要な検証試験 (1237.5)

- ・実施国: 日本, 米国, ドイツ, 中国を含む 25ヶ国
- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 2,624 例 (日本人 204 例)
- ・投与群: Tio+Olo: 2.5/5, 5/5 μg , Tio: 2.5, 5 μg , Olo: 5 μg , ・投与期間: 52 週間
- ・主要評価項目: (投与 24 週)トラフ FEV₁, FEV₁AUC₀₋₃, SGRQ

国際共同, 主要な検証試験 (1237.6)

- ・実施国: 日本, 米国, 中国, ドイツを含む 24ヶ国
- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 2,539 例 (日本人 209 例)
- ・投与群: Tio+Olo: 2.5/5, 5/5 μg , Tio: 2.5, 5 μg , Olo: 5 μg , ・投与期間: 52 週間
- ・主要評価項目: (投与 24 週)トラフ FEV₁, FEV₁AUC₀₋₃, SGRQ

プラセボ対照, クロスオーバー試験 (1237.20)

- ・実施国: 欧州 5ヶ国, カナダ, 米国
- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 219 例
- ・投与群: Tio/Olo: 2.5/5, 5/5 μg , Tio: 2.5, 5 μg , Olo: 5 μg
- ・投与期間: 6 週間
- ・主要評価項目: 24 時間肺機能

安全性補完試験 (1237.22)

- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 122 例
- ・投与群: Tio+Olo: 2.5/5, 5/5 μg , Olo: 5 μg ,
- ・投与期間: 52 週

運動耐容能の検討試験: 3 試験

【Olo 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

- 漸増単回吸入投与試験: 1 試験 (1222.1)
- 漸増単回静脈投与試験: 1 試験 (1222.7)
- 漸増単回経口投与試験: 1 試験 (1222.19)

- 漸増 14 日間反復吸入投与試験 (1222.2)
- ・実施国: ドイツ
- ・対象: 健康成人
- ・症例数: 47 例

類似性

- 漸増 14 日間反復吸入投与試験 (1222.21)
- ・対象: 健康成人
- ・症例数: 36 例

- 臨床薬理試験
- ・ADME (マスバランス) 試験: 1 試験
 - ・肝機能障害患者試験: 1 試験
 - ・腎機能障害患者試験: 1 試験
 - ・薬物相互作用試験: 2 試験
 - ・TQT 試験: 1 試験

第Ⅱ相試験

- 単回投与用量反応試験 (1222.3)
- ・実施国: オランダ
- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 36 例

類似性

- 4 週間投与用量設定試験 (1222.5)
- ・実施国: カナダ, ドイツ, オランダ, 米国
- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 405 例
- ・投与群: Olo 2, 5, 10, 20 μg , プラセボ

- 4 週間投与用量設定試験 (1222.22)
- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 328 例
- ・投与群: Olo 2, 5, 10 μg , プラセボ

1 日 1 回投与又は 2 回投与の検討 (1222.26)

第Ⅲ相試験・長期投与試験

- 有効性安全性試験 (1222.11)
- ・実施国: 米国, ドイツ, オーストラリア等 6ヶ国
- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 625 例
- ・投与群: Olo 5, 10 μg , プラセボ
- ・投与期間: 48 週間

- 有効性安全性試験 (1222.12)
- ・実施国: 米国, ドイツ, 中国, 台湾
- ・対象: COPD 患者
- ・症例数: 644 例
- ・投与群: Olo 5, 10 μg , プラセボ
- ・投与期間: 48 週間

第Ⅲ相試験・長期投与試験	有効性安全性試験(1222.13) ・実施国:南米2ヶ国, 欧州10ヶ国, アジア6ヶ国, カナダ, 南アフリカ ・対象:COPD患者 ・症例数:906例 ・投与群:Olo 5, 10 µg, ホルモテロール, プラセボ ・投与期間:48週間
	有効性安全性試験(1222.14) ・実施国:南米2ヶ国, 欧州10ヶ国, アジア6ヶ国, カナダ, 南アフリカ ・対象:COPD患者 ・症例数:937例 ・投与群:Olo 5, 10 µg., ホルモテロール, プラセボ ・投与期間:48週間
	・プラセボ及びホルモテロール対照比較試験:2試験 ・プラセボ及びTio対照比較試験:2試験 ・運動耐容能の検討試験:2試験
略語一覧 Olo:オロダテロール塩酸塩, Tio:チオトロピウム臭化物水和物, COPD:慢性閉塞性肺疾患, FEV ₁ :1秒量	

2.6.2. 開発の経緯

本剤は、長時間作用性抗コリン薬(以下, LAMA)である Tio と長時間作用性 β_2 刺激薬(以下, LABA)である Olo を有効成分とした専用吸入器(レスピマツト)と組み合わせた吸入用液剤である。国内において, Tio は, 専用吸入器(ハンディヘラー)を使用する吸入粉末剤が 2004 年 10 月に, レスピマツトと組み合わせた吸入液剤が 2010 年 1 月に COPD に係る効能・効果で承認されている。Olo は, 国内では未承認であるが, レスピマツトと組み合わせた吸入用液剤が, 2015 年 5 月現在, 米国等 40 ヶ国以上で承認されている。本申請において Olo 単剤についてはブリッジングにより海外第Ⅲ相試験成績を外挿し, 本剤における Olo の用量設定の根拠として補完的に利用することとした。

本剤については, 米国及び欧州で 2015 年 5 月に承認されており, 国内における COPD に対する臨床開発は 2008 年 1 月から開始され, Olo 単剤及び Tio 単剤それぞれに対する優越性を検証した日本を含む国際共同臨床試験等の成績に基づき申請が行われた。

2.6.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

本剤の薬物動態については審査報告書上では議論はなく, 主に Olo 単剤の薬物動態の民族差について議論された。申請者は, Olo の薬物動態の民族差について, 以下のように説明した。

外国人健康成人と比較して日本人健康成人における曝露量は約 50%高いことが示された。また, 同様に外国人 COPD 患者と比較して日本人 COPD 患者における曝露量は約 70~80%高いことが示された。日本人と外国人で体重に差異が認められたことから, 体重及び投与量で補正した曝露量を比較したところ, 健康成人における Olo の薬物動態は概ね体重で説明可能だったものの, COPD 患者において認められた民族差は体重以外の因子も関与している可能性が示唆された。しかしながら, 1222.22 試験及び 1222.5 試験において, 両試験で共通して設定された 10 µg 以下の投与群では, 血中カリウム値, 心拍数, QT 間隔, 血圧等の薬力学的指標に民族差は認められなかったことから, Olo 吸入投与時の薬物動態の民族差は臨床的に問題となる差ではないと考えた。

機構は、申請者の説明を受け、COPD患者において認められたOloの薬物動態の民族差に関連する体重以外の因子については不明であるものの、認められた民族差は臨床的に問題となる差ではないとの申請者の説明は受け入れ可能であり、海外臨床試験成績を利用する上で、薬物動態の観点から特段の問題はないと判断した。

2.6.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、本剤の臨床データパッケージについて、以下のように説明し、機構は申請者の説明を了承した。

国内外において、COPDの定義、診断基準、及び薬剤の種類、用量等を含むCOPDの治療体系等に大きな相違はないこと、本剤の薬物動態プロファイルについて、日本人と外国人で臨床的に問題となる差はないこと等から、Olo単剤については、ICHE5ガイドラインに基づき、海外臨床試験成績を活用すること、また、本剤については、「国際共同試験に関する基本的考え方」に基づき、1237.5試験及び1237.6試験を検証的試験として用いることは可能と考えた。

2.6.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、下記の点等から、1237.5試験及び1237.6試験において、COPD患者に対する本剤の有効性は示されており、当該試験成績に基づき、日本人COPD患者における本剤の有効性は期待できると判断した。

- ・ FEV₁トラフ値のベースラインからの変化量について、Tio 2.5及び5 µg、Olo 5 µgに対する本剤 2.5/5 µg 及び 5/5 µg の優越性が示されたこと。
- ・ FEV₁トラフ値のベースラインからの変化量について、全集団における成績と日本人部分集団における成績との一貫性が確認され、全集団と日本人部分集団で分布に差異が認められた被験者背景因子別の部分集団解析においても、本剤の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められなかったこと。また、Tio及びOlo投与時の曝露量についても、日本人と外国人で临床上問題となる差異は認められなかったこと。

安全性に関して、申請者は、日本人症例数は限られており詳細な比較は困難であるものの、日本人部分集団における有害事象の発現状況は全集団と同様の傾向だった。また、心血管系有害事象、心血管系以外のLABA又はLAMAに関連する有害事象についても、日本人部分集団と全集団で大きな違いは認められなかったと説明した。

2.6.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

2.7. デュタステリド

(男性における男性型脱毛症)

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, (10)その他の医薬品

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、評価資料として国際共同治験 1 試験, 国内治験 1 試験, 海外治験 2 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 1,451 例 (日本人 320 例) で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 917 例で、日本人は 200 例 (21.8%) だった。

	外国人データ	日本人データ
臨床薬理試験	生物学的同等性試験 (ARI117342) ・実施国: オーストラリア ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 36 例 ・用法・用量: 本薬 0.1 mg × 5, 0.5 mg × 1 単回 2 期クロスオーバー	
第Ⅱ相試験	用量設定試験 (ARIA2004 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv, IV 又は V 型の男性患者 ・症例数: 378 例 (Debarment List に記載された医師 1 名が担当した 38 例のデータは除外) ・投与群: 本薬 0.05, 0.1, 0.5, 2.5 mg 群, フィナステリド 5 mg 群, プラセボ群 ・主要評価: 12 週, 24 週, 36 週時における頭頂部の毛髪数のベースラインからの変化量*	
第Ⅲ相試験・長期投与試験	国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験 (ARI114263 試験) ・実施国: 日本, メキシコ, フィリピン, ロシア, 台湾, アルゼンチン, タイ, ペルー, チリ ・対象: 男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv, IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く) ・症例数: 917 例 (日本人 200 例) ・投与群: 本薬 0.02, 0.1, 0.5 mg 群, フィナステリド 1 mg 群, プラセボ群 ・投与期間: 6 ヶ月間 (24 週間) ・主要評価: 24 週時における頭頂部の毛髪数のベースラインからの変化量*	
	第Ⅲ相試験 (ALO106377 試験) ・実施国: 韓国 ・対象: 男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv, IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く) ・症例数: 148 例 ・投与群: 本薬 0.5 mg 群, プラセボ群 ・主要評価: 24 週時における頭頂部の毛髪数のベースラインからの変化量*	長期投与試験 (ARI114264 試験) ・対象: 男性型脱毛症 Norwood-Hamilton 分類の IIIv, IV 又は V 型の男性患者 (IVa 及び Va 型は除く) ・症例数: 120 例 ・投与群: 本薬 0.5 mg 群

*頭頂部の毛髪数のベースラインからの変化量: マクロ撮影法で評価した頭頂部直径 2.54 cm (1 inch) 円中における毛髪数のベースラインからの変化量

2.7.2. 開発の経緯

デュタステリド(以下、本薬)は1型及び2型の5 α 還元酵素(5AR)阻害薬で、2009年7月に前立腺肥大症の適応を取得している。男性型脱毛症の開発は米国で開始されARIA2004試験において本薬の有効性と安全性が確認された。しかしながら、欧州及び米国では販売戦略上の理由により、男性型脱毛症の開発を行わないことが決定された。その後、韓国での申請に向けALO106377試験が韓国で実施された。本試験において韓国人男性における本薬の有効性及び安全性が確認され、2009年7月に成人男性の男性型脱毛症の適応症が承認された。2010年には、本邦を含む他国においても、男性型脱毛症の治療薬として本薬を開発するため、国際共同治験としてARI114263試験が実施された。

2.7.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、ARI114263試験において男性の男性型脱毛症患者に本薬を投与したときの血清中本薬濃度は、外国人集団に比較して日本人集団でやや高い傾向が認められるものの、分布の範囲及びばらつきの程度は概ね類似しているとした。また、血清中ジヒドロテストステロン(以下、DHT)濃度のベースラインからの変化割合についても、国内外で問題となるような差異はないとした。機構はこれらを確認し、男性の男性型脱毛症患者における本薬の薬物動態及び薬力学的作用は国内外で大きな差異はないと考えられると結論付けた。

2.7.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因について、申請者は、血清中本薬及びDHT濃度に及ぼす影響について民族的要因による明らかな差はないものと考え、男性型脱毛症の成因及び本薬の作用機序、並びに本薬の薬物動態及び薬力学の観点から、内因性の民族的要因に大きな差異は認められなかったとした。

外因性民族的要因について、申請者は、参加国である日本、アジア、南米を含む欧米諸国のいずれにおいても男性型脱毛症の治療にはフィナステリド及びミノキシジル外用剤が主に使用されていることから、外因性の民族的要因に大きな差異は認められていないとした。

機構は、ARI114263試験に参加した各国と国内において、外因性要因である治療環境等や、内因性要因である男性型脱毛症の主要な発症機序に、国内外差は認められておらず、本邦からARI114263試験に参加したことに特段の問題はないと考えた。

2.7.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性に関し、ARI114263試験において、本薬群とプラセボ群又はフィナステリド1mg群の群間差の結果から、プラセボ群及びフィナステリド1mg群に対する本薬群の有効性の大きさについて、全集団と日本人集団とで問題となるような大きな差異はみられなかった。

したがって、全集団の結果と日本人集団の結果に一貫性が認められたと機構は判断した。

安全性に関し機構は、ARI114263試験において、全集団と日本人部分集団を比較して有害事象及び発現傾向に懸念される差異は認められないことを確認した。

2.7.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

・生活改善薬であることから、他適応の安全性データを考慮し低用量を通常用量とした事例
(要約/経緯)

本薬は国内において前立腺肥大症の適応を取得しており、その承認用量は0.5 mgである。また、男性型脱毛症の適応では韓国で承認されており、その承認用量は0.5 mgである。男性の男性型脱毛症患者を対象に行われた用量反応性及び有効性、安全性を検討したARI114263試験では0.1 mg及び0.5 mg群で有効性が確認され、毛髪数の変化量は本薬0.1 mgよりも0.5 mgで大きかった。安全性については、本薬0.1 mgと0.5 mgの間に臨床上問題となる大きな差は認められておらず、特に用量依存的に有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向も認められなかった。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、用法・用量について次の通り説明した。ARI114263試験の結果、本薬0.1 mg及び0.5 mg群のプラセボ群に対する優越性、フィナステリド1 mg群に対する非劣性が示され、また本薬の安全性プロファイルについて男性の男性型脱毛症患者を対象に実施した臨床試験では特に用量依存的に有害事象が増加する傾向は認められなかった。一方、前立腺肥大症患者に対しては本薬0.05～0.5 mg投与において用量依存的な前立腺容積の減少が認められていること、男性型脱毛症は毛髪が少ないことを除けば身体的異常所見はみられず、薬物治療が必須の疾患ではないこと等を考慮すると、本薬の最小有効用量と考えられる0.1 mgを通常用量とすることが妥当と考えた。ただし、男性の男性型脱毛症患者における治療効果の評価は、患者自身の満足度によるところが大きいことから、患者の治療目標がより高い場合には、医師がリスク・ベネフィットを総合的に判断した上で0.5 mgを投与することは可能と考えた。

機構は、以下のように考えた。ARI114263試験において、0.1 mg及び0.5 mg群ではプラセボ群に対する優越性及びフィナステリドに対する非劣性が確認されている。さらに、毛髪数の変化量は本薬0.1 mgよりも0.5 mgで大きかった。安全性については、本薬0.1 mgと0.5 mgの間に臨床上問題となる大きな差は認められておらず、男性の男性型脱毛症患者を対象に実施した臨床試験では特に用量依存的に有害事象及び副作用の発現割合が増加する傾向も認められていない。一方、前立腺容積が減少することの臨床的意義は明確ではないものの、本薬は生活改善薬であり、男性型脱毛症は薬物治療が必須の疾患ではないため、不要な本薬の曝露は望ましくないことから、男性型脱毛症患者に対する本薬の通常用量は0.1 mgとし、患者が希望する場合には医師がリスク・ベネフィットを判断した上で、必要に応じて0.5 mgに増量することが適切と考えた。

2.8. ラモトリギン

(てんかん患者の定型欠神発作に対する単剤療法)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

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、評価資料として国際共同治験 1 試験、海外治験 1 試験で構成されていた。また、評価資料は合計被験者数 74 例(日本人 16 例)で構成されており、そのうち国際共同治験の被験者数は合計 20 例で、日本人は 16 例(80%)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>日韓非対照非盲検試験(LAM115377 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本, 韓国 ・対象: 新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者 ・症例数: 20 例(日本人 16 例) ・投与群: ラモトリギン錠群 ・用法・用量: 1 日 1 回又は 2 回 ・投与期間: 漸増期 2 週間以上最大 64 週, 維持療法期 12 週間, 継続投与期 承認時まで ・主要評価: 維持療法期終了時の HV-EEG による発作消失率
	<p>海外非盲検試験(LAM100118 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 米国 ・対象: 新たに診断された定型欠神発作を有する小児のてんかん患者 ・症例数: 54 例 ・投与群: ラモトリギン錠群 ・用法・用量: 1 日 1 回又は 2 回 ・投与期間: 漸増期 最大 20 週間, 維持療法期 12 週間 ・主要評価: 漸増期終了時の HV-クリニカルサイン及び HV-EEG による発作消失率

略語一覧

HV-EEG: 過呼吸賦活脳波検査, HV: 過呼吸賦活状態

2.8.2. 開発の経緯

ラモトリギン(以下、本薬)は、抗てんかん薬として開発されたトリアジン骨格を有する化合物である。国内において、他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)、強直間代発作及び Lennox-Gastaut 症候群における全般発作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、双極性障害における気分エピソードの再発・再燃抑制、てんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む)及び強直間代発作に対する単剤療法の効能・効果で承認されている。海外では、2014年9月現在、米国、欧州等 100 以上の国又は地域で承認されており、そのうち今回の申請効能・効果である定型欠神発作に係る効能・効果については、欧州主要国(英国、ドイツ、フランス等)等で承認されている。

国内では、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて、2010年12月に厚生労働省より申請者に対し、本薬の「小児における定型欠神発作に対する単剤療法」に対する開発が要請された。当該要請を受けて申請者は、2011年6月より LAM115377 試験を開始した。

2.8.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、LAM115377 試験の維持療法期 12 週時又は中止時における本薬の投与 24 時間後までの血漿中未変化体濃度について、韓国人では日本人と比較してやや低値を示したものの、その範囲は日本人における個体値の範囲内であることから、臨床的に意義のある差ではないと考えることを説明した。

2.8.4. 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、試験計画立案当時は両者の薬物動態を直接検討したデータはなかったものの、日本人と欧米人で本薬の薬物動態は大きく異ならなかったこと(初回申請時資料)、外国人てんかん患者に本薬徐放錠(本邦未承認)を経口投与した臨床試験において、韓国人を含む非米国人と米国人で血清中未変化体濃度に大きな差異は認められなかったことから、日本人及び韓国人においても本薬の薬物動態は大きく異ならないと考えたことを説明した。

申請者は、外因性の民族的要因について、国内では、定型欠神発作に対する第一選択薬として、バルプロ酸及びエトスクシミドが推奨されていることを説明した上で、試験計画立案に際して韓国におけるてんかん治療について調査したところ、日本と同様に薬物治療が基本であり、定型欠神発作に対してはバルプロ酸、エトスクシミド及び本薬が多く使用されていると考えられたことから、日本と韓国の間で定型欠神発作に対する治療環境は大きく異ならないと考えられることを説明した。

機構は、以上について了承した。

2.8.5. 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、LAM115377 試験の維持療法期終了時における HV-EEG による発作消失率においては、日本人と韓国人で大きな差異は認められなかったことを説明した。次に申請者は、安全性について、LAM115377 試験における有害事象の発現割合に日本及び韓国で大きな差異は認められなかったことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬の有効性及び安全性について、評価症例数は限られているものの、日本人と韓国人で大きな差異はないと考えられ、LAM115377 試験に基づき日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは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、LAM115377 試験に基づき、定型欠神発作を有する日本人小児てんかん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。

2.8.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

・主要評価項目の結果が事前想定値を下回ったが、有効性は期待できると判断された事例
(要約・経緯)

LAM115377 試験において、主要評価項目である本薬の発作消失率の点推定値(35.0%)は、LAM100118 試験成績に基づいて想定された発作消失率(44%)と比較して低い結果だった。
(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、LAM115377 試験における発作消失率は事前に想定した値を下回ったものの、LAM115377 試験では中止基準として治験薬との因果関係がない場合を除き発疹が発現した場合

には当該被験者の治験を中止することが規定されており、実際に発疹を発現した 7 例中 5 例が治験を中止していたのに対し、LAM100118 試験では同様の基準はなく、発疹を発現した被験者で治験を中止した被験者はいなかったことを説明し、この中止基準の違いが有効性の評価に影響を及ぼした可能性があると考えられることを説明した。また、公表文献における本薬の発作消失率と大きな差異はなく、他剤の試験成績であるもののプラセボの発作消失率と比較して高値を示していること、発作日数においても有効性が認められたことから、本薬の定型欠神発作に対する有効性は期待できると考えることを説明した。

機構は、LAM115377 試験における発作消失率は LAM100118 試験に基づいて想定された値と比較して低かったものの、中止基準の差異が有効性評価に影響した可能性が考えられること、公表文献における試験成績との比較や発作日数の成績から、LAM115377 試験で認められた発作消失率に臨床的意義はあると考えられること、本剤は複数の海外診療ガイドラインにおいて定型欠神発作に対する治療薬として推奨され、その臨床的位置付けは確立されていることを踏まえると、日本人小児てんかん患者における定型欠神発作に対する本薬の有効性は期待できると考えた。

2.9. エボロクマブ(遺伝子組換え)

(家族性高コレステロール血症, 高コレステロール血症. ただし, 心血管イベントの発現リスクが高く, HMG-CoA 還元酵素阻害剤で効果不十分な場合に限る)

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, 評価資料として国際共同治験 3 試験, 国内治験 2 試験, 海外治験 23 試験で構成されていた. また, 評価資料は合計被験者数 12,511 例*(日本人 1,302 例)で構成されており, そのうち国際共同治験の被験者数は合計 5,049 例で, 日本人は 564 例(11.2%)だった.

※ 第 0 相試験の 184 例を含む.

	外国人データ	日本人データ
第 I 相・臨床薬理試験・その他	用量漸増単回投与試験(20080397 試験) ・実施国:不明 ・対象:健康成人 ・症例数:56 例	
	用量漸増反復投与試験(20080398 試験) ・実施国:米国 ・対象:高脂血症患者 ・症例数:60 例	
	単回投与試験(20110121 試験) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:32 例(日本人 24 名)	
	PK/PD 試験(20120136 試験) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:20 例	
	臨床薬理試験:4 試験	
	医療機器注入器, 製剤に関する試験(第 0 相) 3 試験	
第 II 相試験・長期投与試験	二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験(20090158 試験) ・実施国:米国, カナダ, 欧州, アジア, 南アフリカ ・対象:HeFH 患者 ・症例数:168 例 ・投与群:本薬 2 群, プラセボ群	
	二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同用量設定試験(20101155 試験) ・実施国:米国, カナダ, 欧州 ・対象:HC 患者 ・症例数:631 例 ・投与群:本薬 6 群, プラセボ 2 群(全群, スタチン療法併用下で実施) ・用法用量:70, 105, 140 mg を Q2W, 280, 350, 420 mg を Q4W 皮下投与	二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験(20110231 試験) ・対象:HC 患者 ・症例数:310 例 ・投与群:本薬 4 群, プラセボ 2 群(全群, スタチン療法併用下で実施) ・用法用量:70, 140 mg を Q2W, 280, 420 mg を Q4W 皮下投与
	連続投与試験 (20110110 試験)※20090158, 20090159, 20101154, 20101155, 20110231 試験の連続試験 ・実施国:日本, 米国, カナダ, 欧州 11 ヶ国, 南アフリカ, オーストラリア, 香港, シンガポール ・対象:原発性高脂血症患者, PHMD 患者 ・症例数:1,324 例(日本人 219 例) ・投与群:YEAR1:本薬群, 標準療法単独群, YEAR2:本薬群 ・用法・用量:420 mg を QM 皮下 ・投与期間:YEAR1:52 週, YEAR2:4 年間(最長 5 年間) ・主要評価:有害事象発現率	
第 II / III 相試験	第 II 相試験(20101154, 20090159 試験)	
	第 II / III 相試験(20110233 試験) ・実施国:Part A:米国, Part B:米国, カナダ, 南アフリカ, 欧州 6 ヶ国, レバノン ・対象:HoFH 患者 ・症例数:58 例	

第Ⅲ相試験・長期投与試験・その他	多施設共同非盲検試験 (20110271 試験) ・実施国: 日本, 米国, カナダ, 南アフリカ, 欧州 10ヶ国, イスラエル, レバノン, 香港 ・対象: HoFH 患者, 重症 FH 患者 ・症例数: 247 例(日本人 8 例) ・投与群: 本薬群 ・用法・用量: アフェレーシス療法患者/420 mg を Q2W 皮下, アフェレーシス療法患者以外/420 mg を QM 皮下 ・投与期間: 最長 5 年間 ・主要評価: 有害事象発現率
	二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験 (20110117 試験) ・実施国: 米国, カナダ, 欧州 8ヶ国, 南アフリカ, オセアニア 2ヶ国, 香港 ・対象: HeFH 患者 ・症例数: 331 例 ・投与群: 本薬 2 群, プラセボ 2 群
	二重盲検無作為化プラセボ及びエゼチミブ対照多施設共同試験(20110115 試験) ・実施国: 米国, カナダ, 欧州 12ヶ国, ロシア, オーストラリア, 香港 ・対象: 原発性 HC 患者, PHMD 患者 ・症例数: 2,067 例 ・投与群: 本薬 2 群, エゼチミブ 2 群, プラセボ 2 群(全群+スタチン療法)
	↓ 類似性
	二重盲検無作為化プラセボ対照多施設共同試験(20120122 試験) ・対象: 高脂血症患者, PHMD 患者 ・症例数: 404 例 ・投与群: 本薬群, プラセボ群(全群+スタチン療法)
多施設共同比較対照非盲検継続投与試験 (20120138 試験)※20110109, 20110114, 20110115, 20110116, 20110117, 20120348, 20120356, 20120122 試験の継続試験 ・実施国: 日本, 米国, カナダ, 欧州 13ヶ国, オセアニア 2ヶ国, 南アフリカ, ロシア, 香港, 台湾, 韓国 ・対象: 原発性高脂血症患者, PHMD ・症例数: 3,478 例(日本人 337 例) ・投与群: YEAR1: 本薬群, 標準療法単独群, YEAR2: 本薬群 ・用法・用量: 140mg/420 mg を Q2W/Q4W 皮下 ・投与期間: YEAR1: 48 週, YEAR2: 約 2 年間 ・主要評価: 有害事象発現率	
第Ⅲ相試験(20110109, 20110114, 20110116 試験)	
ベンの自己投与評価: 2 試験	

略語一覧

Q4W: 4 週に 1 回, Q2W: 2 週に 1 回, QM: 月に 1 回, HeFH: 家族性高コレステロール血症ヘテロ接合体, PHMD: 混合型脂質異常症, HC: 高コレステロール血症, HoFH: 家族性高コレステロール血症ホモ接合体, FH: 家族性高コレステロール血症

2.9.2. 開発の経緯

エボロクマブ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, セリンプロテアーゼのサブチリシンファミリーに属する, プロタンパク転換酵素サブチリシン/ケキシシ9型(以下, PCSK9)に対する遺伝子組換えヒト型 IgG2モノクローナル抗体である。

本薬は, 「高コレステロール血症」に係る効能・効果で欧州及び米国でそれぞれ2015年7月及び8月に承認されており, 国内においては, 2012年から臨床開発が開始された。

現在のHCにおける薬物治療の基本はスタチン単独又はスタチンと他の作用機序の薬剤との併用内服治療である。本申請にあたって実施された20110231試験及び20120122試験は, スタチンとの併用で試験が実施され, 当該試験成績を基に日本人患者における本薬の有効性及び安全性が検討された。

2.9.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 外国人と比較して日本人で本薬の曝露量が高値を示す傾向が認められたものの, 当該曝露量の差異は試験間での体重差に起因するものと考えられること, また, 本薬の薬力学及び安全性プロファイルは日本人と外国人で同様だったことから, 日本人と外国人で本薬の薬物動態

に臨床的に意義のある差異は認められていないと考えた。

機構は、提出された資料及び申請者の説明は妥当であると判断した。

2.9.4. 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。本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある外因性民族的要因について国内外で大きく異なる点はなく、内因性民族的要因についても、20110121試験では、本薬単回投与時の薬物動態及び薬力学作用は日本人と白人とで同様だった。

日本人HoFH被験者でのLDL-C変化率の程度が全集団よりも大きかったことについて、HoFH患者では低比重リポ蛋白受容体(以下、LDLR)対立遺伝子の変異によってLDLRの機能欠損の程度が変わるが、20110271試験の日本人被験者7例中4例は対立遺伝子の1つが正常であり、全集団と遺伝子型の分布に違いがあったと思われた。なお、日本人症例でも、常染色体劣性高コレステロール血症(LDLRAP1突然変異のホモ接合体)の被験者では、24週時点でLDL-Cの低下は認められなかった。LDLR対立遺伝子の遺伝子型は、本薬の有効性に影響する可能性はあるが、遺伝子型の特定が容易でない上、遺伝子型とLDLR活性障害の関係が明確ではないこと、本薬投与後のLDL-C低下は速やかであることから、本薬投与前に遺伝子型を特定する必要はなく、本薬を投与した上で有効性を判断することで問題ないと考えた。

機構は以下のように考えた。HoFH患者での評価は限られているが、外国人HoFH患者を対象とした20110233試験において本薬の有効性が示されており、20110271試験においても本薬の有効性が示され、日本人HoFH患者の部分集団の成績からも本薬の有効性は期待できる。本薬の安全性について現時点で重大な懸念は示唆されていないこと、本薬のLDL-C低下作用は比較的速やかに得られるため短期間での有効性評価が可能であると考えられること、現時点で本薬投与前にHoFH患者の遺伝子型を測定することの意義は必ずしも明らかでないことから、本薬投与前に遺伝子型の特定をせずに本薬を投与し、その反応性を評価することにより個々の患者における有用性と投与継続の可否を判断するとの申請者の考え方は妥当と考えた。

2.9.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、長期投与時の安全性について以下のように説明した。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は低く、本薬群と対照群で差は無く、日本人患者における本薬長期投与時の安全性を裏付けるものであり、海外臨床試験成績とも一貫していた。

機構は以下のように考えた。日本人患者を含む長期試験成績において、本薬長期投与時に問題となる有害事象の増加や長期投与時に特有の有害事象等は認められていない。一方で、臨床的には本薬が数十年にわたって長期間投与される可能性もあることを考慮すると、現時点において長期投与の経験は限られていることから、長期投与時の安全性に関しては、製造販売後も情報収集する必要がある。

2.9.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

2.10. レベチラセタム

(他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法)

申請区分: (4)新効能医薬品

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、評価資料として国際共同治験 1 試験、国内治験 2 試験、参考資料として海外治験 3 試験で構成された。また、評価資料は合計被験者数 308 例(日本人 100 例)で構成されており、そのうち国際共同治験の被験者数は合計 251 例で、日本人は 43 例(17.1%)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>プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験(N01159 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本, 中国 ・対象: 強直間代発作を有するてんかん患者(16 歳以上) ・症例数: 251 例(日本人 43 例) ・投与群: 本薬群(錠剤), プラセボ群(錠剤) ・用法・用量: 1 日 2 回(朝・夕)経口投与, 1,000~3,000 mg/日 ・投与期間: 最長 38 週間(Prospective Baseline 4 週間+用量調整期間 12 週間+評価期間 16 週間+減量中止期間 6 週間) ・主要評価: 治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率 	
	<p>プラセボ対照並行群間二重盲検比較試験: 2 試験</p>	<p>非盲検非対照試験(N01363 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 強直間代発作を有するてんかん患者(4~16 歳未満) ・投与群: 本薬群(ドライシロップ) ・用法・用量: 1 日 2 回(朝・夕)経口投与, 20~60 mg/kg/日(又は 1,000~3,000 mg/日) ・症例数: 13 例 ・投与期間: 最長 34 週間(Prospective Baseline 4 週間+増量期間 4 週間+評価期間 20 週間+減量中止期間 6 週間) ・主要評価: 治療期間における併合観察期間からの週あたりの強直間代発作回数減少率
	<p>非盲検非対照長期継続試験: 1 試験</p>	<p>非盲検非対照長期継続投与試験(N01361 試験)</p> <p>※N01159 及び N01363 試験の延長試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 国内で、先行試験(N01159 試験, N01363 試験)を完了した又は N01159 試験を効果不十分のため早期中止した日本人被験者 ・投与群: 本薬群 ・用法・用量: 1 日 2 回(朝・夕)経口投与, 1,000~3,000 mg/日(又は 20~60 mg/kg/日) ・症例数: 44 例 ・投与期間: 評価期間(強直間代発作に係る承認取得又は開発中止まで)+減量中止期間(6 週間)

2.10.2. 開発の経緯

レベチラセタム(以下、本薬)は、光学活性を有するピロリドン誘導体であり、国内では 2010 年 7 月に「他の抗てんかん薬で十分な効果が認められ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・効果で錠剤が承認されており、注射剤、ドライシロップ剤、小児に対する用法・用量、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・効果が追加で承認されている。

海外では、2015 年 10 月現在、104 の国又は地域で本薬が承認されており、強直間代発作の併用療法については、米国、欧州等 82 の国又は地域で承認されている。

なお、本薬の「6 歳以上の特発性全般てんかん患者における強直間代発作に対する併用療法」に係る開発については、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における検討結果を踏まえ、2010 年 5 月 21 日付で申請者に対し開発要請が行われ、N01159 試験が実施された。

2.10.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、日本人及び中国人の強直間代発作を有するてんかん患者(薬物動態評価症例数:日本人 20 例、中国人 100 例)を対象とした反復投与試験において、本薬(錠剤)1,000~3,000 mg/日を 1 日 2 回反復経口投与したとき、投与量で調整した血漿中未変化体濃度に、日本人と中国人で大きな差異は認められなかった(N01159 試験)ことを説明した。

機構は、提示された臨床試験成績について特段の問題はないと考えた。

2.10.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性の民族的要因について、申請者は、本薬は腎排泄型の薬剤であり、現在までの本薬の薬物動態に民族差の存在は知られていないこと、N01159 試験において日本人と中国人の血漿中未変化体濃度の分布は重複しており、大きな差異は認められなかったことを説明した。また申請者は、強直間代発作の病態の日本人と中国人の類似性に関する公表文献等は見当たらないものの、部分発作の病態については大きな民族差がないことが知られており、N01159 試験において、患者背景及びてんかん病歴が日本人と中国人で類似していたことを説明した。

外因性の民族的要因について、申請者は、日本及び中国ではてんかんの診断及び発作の分類に International League Against Epilepsy の基準が用いられていること、診断や治療内容の統一化をはかるための講習会を実施したことを説明した。また申請者は、N01159 試験開始時に強直間代発作に関連する適応を有していた薬剤の承認状況について、両国で承認されていた薬剤に一部で差異が認められたものの、両国のてんかん治療ガイドラインを踏まえると、治療実態に大きな差異はないと考えたことを説明した。以上を踏まえた申請者は、本薬の有効性及び安全性に及ぼす内因性及び外因性の民族的要因に日本及び中国の間で大きな差異はないと考えることを説明した。

2.10.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、N01159 試験における日本人症例数は限られているものの、有効性について、全集団と日本人集団とで大きく異なる傾向は認められなかったこと、安全性については、一部の事象で日本人と中国人の間に偏りが認められたものの、いずれも軽度又は中等度の事象であり、安全性プ

ロファイルが日本人と中国人の間で大きく異なる可能性は低いと考えることから、N01159 試験に基づき日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、N01159 試験における計画変更後の日本人症例数は限られているものの、本薬の有効性及び安全性プロファイルが日本人と中国人で大きく異なる可能性は示唆されておらず、被験者登録促進のための方策が行われたこと、参加国間でデータ取得時期が大幅に異なった場合には国際共同治験の結果解釈が困難になる可能性があることを考慮すると、N01159 試験成績に基づき日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することは受け入れ可能と考えた。

2.10.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

2.11. アセナピンマレイン酸塩

(統合失調症)

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、評価資料として海外治験 1 試験、国際共同治験 2 試験、国内治験 1 試験、参考資料として 80 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1,042 例(日本人 580 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 820 例で、日本人は 383 例(46.7%)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	BA 試験: 6 試験, 比較 BA 試験及び BE 試験: 4 試験, PK 及び初期忍容性試験: 8 試験, 内因性要因を検討した PK 試験: 6 試験, 外因性要因を検討した PK 試験: 6 試験, 臨床薬力学試験: 3 試験	
	日本人及び外国人被験者での PK 比較試験(25546 試験) ・実施国: 英国 ・対象: 健康成人男性(日本人及び白人)・症例数: 49 例(日本人 24 例, 白人 25 例) ・用法・用量: 本薬 1, 3, 5 mg 単回, 3, 5, 10 mg BID × 7~9 日間反復	
第Ⅱ相試験	比較 BA 試験及び BE 試験: 2 試験 患者を対象とした PK 及び初期忍容性試験: 3 試験 統合失調症患者を対象とした比較対照試験: 5 試験 統合失調症患者を対象とした非対照試験: 1 試験	
第Ⅲ相試験・長期投与試験・その他	ハロペリドール及びプラセボ対照比較試験(041023 試験) ・実施国: 米国, カナダ, インド, ロシア, ルーマニア ・対象: 統合失調症患者, ・症例数: 513 例 ・投与群: 本薬 2 群, ハロペリドール群, プラセボ群 ・主要評価: PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量	
	プラセボ対照比較試験(P06124 試験) ・実施国: 日本, 韓国, 台湾 ・対象: 急性増悪期統合失調症患者 ・症例数: 619 例(日本人 274 例) ・投与群: 10 mg/日群, 20 mg/日群, プラセボ群 ・投与期間: 6 週間 ・主要評価: Day 42(中止/終了時)での PANSS 合計スコアのベースラインからの変化量	
	アジア長期投与試験(P06125 試験) ※P06124 試験の継続試験 ・実施国: 日本, 韓国, 台湾 ・対象: P06124 試験での投与を完了し, 長期投与による効果を期待できる成人患者 ・症例数: 201 例(日本人 109 例) ・投与群: 二重盲検期(10 mg/日群, 20 mg/日群, プラセボ群) + 非盲検期(10~20 mg/日) ・投与期間: 52 週間(二重盲検期: 6W + 非盲検期: 46W)	
	統合失調症患者を対象とした比較対照試験: 14 試験	日本長期投与試験(P06238 試験) ・実施国: 日本 ・対象: 統合失調症患者 ・症例数: 173 例 ・投与群: 本薬群 ・投与期間: 52 週間
	その他の試験: 18 試験	その他の試験: 3 試験

略語一覧

BID: 1 日 2 回投与, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale

2.11.2. 開発の経緯

アセナピンマレイン酸塩(以下、本薬)は、非定型抗精神病薬であり、セロトニン受容体、ドパミン受容体等に対する阻害作用を有する。海外では、経口剤の臨床試験が開始されたが、バイオアベイラビリティが低かったため、開発の過程で剤型が舌下錠に変更された。統合失調症については米国等 17 の国又は地域で承認されている。国内では、041023 試験をブリッジング対象試験として P06124 試験を日本、韓国及び台湾の国際共同治験により実施した。

2.11.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、日本人と外国人の薬物動態に民族差は認められていないこと、日本人、韓国人及び台湾人における本薬の薬物動態に影響を及ぼす特段の要因は認められないこと、血漿中未変化体のトラフ濃度の分布範囲はほぼ重なっていることから、本薬の薬物動態に本質的な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、機構は了承した。

2.11.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、内因性及び外因性の民族的要因について、本薬の有効性及び安全性に影響する大きな差異はないと考えることを、以下に基づき説明した。

内因性民族的要因については、本薬の薬物動態に大きな民族差が存在する可能性は高くはないと考えられ、さらに、25546 試験において、日本人と外国人の薬物動態パラメータに大きな差異は認められなかった。

本薬と同様の作用を有する非定型抗精神病薬について、国内外で承認用量の範囲に大きな差異はなく、本薬に対する反応性が日本人と外国人で大きく異なる可能性は低いと考えられた。

外因性民族的要因については、日本、韓国及び台湾ともに、欧米と同一の基準に基づいて診断が行われていた。さらに、統合失調症の治療は国際的に普及した治療ガイドラインに基づき行われており、これらのガイドラインで第一選択薬として推奨されている非定型抗精神病薬の種類に大きな差異はなかった。

P06124 試験の実施にあたり、評価者トレーニングを実施することによって有効性評価の方法を統一し、評価者の適格性確認を行うことにより、評価方法の均一性を確保した。

2.11.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、P06124 試験において、国・地域別の有効性は、日本人及び台湾人集団でのプラセボ群と本薬各群との群間差は全集団と同様だったこと、韓国人集団では、プラセボ群との群間差が全集団の結果と異なる傾向だったことを説明した。その上で、国・地域間で一部の患者背景に差異が認められたものの、患者背景による部分集団解析において有効性に対する大きな影響は示唆されていないことから、国・地域間で本薬の有効性に大きな差異はないと考えることを説明した。

また P06124 試験における国・地域別の主な有害事象の発現状況から、韓国人集団における有害事象の発現割合が日本人集団及び台湾人集団と比較して高かったことを説明した上で、本薬投与時の重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現割合に国・地域間で大きな差異は認められず、国・地域間で本薬の安全性に大きな差異はないと考えることを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬の有効性及び安全性に国・地域間で大きな差異はなく、P06124 試験の成績を基に、日本人統合失調症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ることを説明し、機構はこれを了承した。

2.11.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

・ブリッジング試験実施後に外部状況の変化から臨床データパッケージが再考された事例
(要約・経緯)

国内でP06124試験を立案当時、海外では、041023試験等の第Ⅲ相試験を開始する段階だった。そこで国内第Ⅲ相試験をブリッジング試験として実施し、海外データを外挿することにより、用法・用量の検討と検証を行うことを計画した。その後、欧米で申請が行われ、国内では、041023試験をブリッジング対象試験としてP06124試験を日本、韓国及び台湾の国際共同治験により開始することとした。その結果、本試験は対面助言で合意を得たブリッジング成立要件を満たしていた。一方、海外の比較対照試験の2試験ではプラセボに対する有効性が検証されず、041023試験では、10 mg/日群はプラセボに対する優越性が検証されたが、20 mg/日群は主要解析と副次解析で異なる結果が得られていた。また、国内における検証的試験立案当時とは異なり、米国をはじめ海外61ヶ国の製造販売後の臨床使用経験が蓄積されてきていた。これらを踏まえ、ブリッジングによる申請を見直し、臨床データパッケージを再考することとした。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、本薬10 mg/日群のみで有効性が認められた041023試験成績を踏まえP06124試験の試験計画を改訂して試験を実施した結果、本薬10 mg/日群及び20 mg/日群の有効性が明確に示されたこと、P06124試験ではプラセボ群と本薬10 mg/日群の比較について一定の検出力(80%以上)が担保されていたことを踏まえ、各臨床試験の位置付けを再考した結果、P06124試験はブリッジング試験ではなく国内における検証的試験と位置付け、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価することが適切と考えたことを説明した。

機構は、041023試験の主解析ではプラセボ群との統計学的な有意差が認められたのは本薬10 mg/日群のみだったにもかかわらず、041023試験をブリッジング対象試験と位置付けて、本薬10及び20 mg/日の有効性をブリッジング戦略に基づき検討する開発方針は、必ずしも適切なものではなかったと考える。その上で機構は、041023試験において本薬10及び20 mg/日の有効性を示唆する傾向が認められていること、本薬における海外データの利用について内因性及び外因性の民族的要因の影響は大きくないと考えられること、海外臨床試験成績を踏まえてP06124試験は適切に計画されており、一定の検出力のもとで本薬10及び20 mg/日の有効性が明確に示されたことを踏まえると、P06124試験を国内における検証的試験として位置付けて、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。

2.12. オクトコグ ベータ(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

2.12.1. 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)

臨床評価データパッケージは、評価資料として国際共同治験 1 試験、海外治験 2 試験、参考資料として海外治験 1 試験で構成されていた。また、評価資料は合計被験者数 283 例(日本人 8 例)で構成されており、そのうち国際共同治験の被験者数は合計 80 例で、日本人は 8 例(10.0%)だった。

外国人データ

日本人データ

第 I 相試験 ・ 第 II / III 相試験	海外第 I 相及び第 II / III 相試験(12954 試験) 実施国:デンマーク, ドイツ, 香港, イスラエル, イタリア, スペイン, ポーランド, スウェーデン, 南アフリカ, トルコ, 英国, 米国 [パート A] ・対象:治療歴のある重症血友病 A 患者(12 歳以上 65 歳以下) ・症例数:28 例 ・用法・用量:本薬又はコージネイト FS50 を単回投与 [パート B] ・対象:治療歴のある重症血友病 A 患者(12 歳以上 65 歳以下) ・症例数:62 例 ・用法・用量:本薬 20, 25, 30, 35, 40 又は 50 IU/kg を週 2~3 回投与。出血時及び手術時には、本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与 [パート B の継続] ・対象:パート B を完了した患者 ・症例数:55 例 [パート C] ・対象:治療歴のある重症血友病 A 患者(12 歳以上 65 歳以下)で、大手術を予定している患者 ・症例数:7 例 ・用法・用量:本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与
	国際共同第 II / III 相試験(14319 試験) ・実施国:中国, チェコ, 日本, メキシコ, ルーマニア, セルビア, ロシア, 南アフリカ, 台湾, トルコ, 米国 ・対象:治療歴のある重症血友病 A 患者(12 歳以下) ・症例数:80 例(日本人 8 例) ・用法・用量:定期的投与(低用量):20, 25 又は 30 IU/Kg を週 2 回, 定期的投与(高用量)30, 35 又は 40 IU/Kg を週 3 回, 出血時投与群, 定期的投与(低用量)群及び定期的投与(高用量)群の出血時, 並びに手術時には、本薬をコージネイト FS の用法・用量に従って投与 ・主要評価:年間出血回数
第 III 相試験 ・ 長期投与試験	海外第 III 相試験パート A(13400 試験) ・実施国:ブルガリア, カナダ, デンマーク, ハンガリー, アイルランド, イスラエル, イタリア, ラトビア, リトアニア, ポーランド, ルーマニア, 米国 ・対象:治療歴のある重症血友病患者(12 歳以下) ・症例数:51 例 ・用法・用量:本薬を 25~50 IU/kg を週 2 回以上, 50 曝露日数以上となるまで 海外第 III 相試験パート B, 継続(13400 試験) [パート B] 対象:治療歴のない重症血友病 A 患者(6 歳未満) [継続] 対象:1340 試験パート A 又は B を完了した患者

2.12.2. 開発の経緯

オクトコグ ベータ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、コージネイト FS にヒト熱ショックタンパク質 70 遺伝子を導入することにより新たに樹立したセルバンクから産生され、培養工程でヒト血漿タンパク質溶液(アルブミン及びグロブリンを含有する溶液)を使用しない遺伝子組換え全長型 FVIII 製剤である。本薬は、2014 年 12 月に欧州、米国やカナダで申請されており、2015 年 12 月時点でいずれの国においても審査中である。本薬の開発においては、2009 年 12 月から血友病 A 患者を対象とした 12954 試験が実施され、2011 年 1 月から血友病 A 患者を対象とし、本邦を含む 11 ヶ国が参加した国際共同治験として 14319 試験が実施された。また、2011 年 6 月から小児血友病 A 患者を対象とした 13400 試験が実施されている。

2.12.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、14319 試験で検討が行なわれた日本人被験者の薬物動態パラメータは、12954 試験で得られた海外被験者における薬物動態パラメータと同様であり、明らかな民族差は認められないと説明している。

2.12.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は審査方針(有効性及び安全性の評価)について以下のように説明している。

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られる。したがって、本薬の有効性については、主に 14319 試験の成績から、本薬を出血時及び手術時に投与した際の止血効果、並びに定期的に投与した際の出血傾向の抑制効果(年間出血回数の低減)について評価を行うこととした。また、安全性については、14319 試験、12954 試験、13400 試験パート A 及び参考資料である 13400 試験パート B の情報も含め、有害事象の発現状況及びインヒビター発生の有無等を評価することとした。

2.12.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、14319 試験における全集団と日本人集団での一貫性について、以下のように説明している。

日本人集団の年間出血回数について、定期的投与群では、出血時投与群に比べて低い値となっており、日本人と外国人の間に、定期的な投与の有効性に関する違いは見られなかった。出血時の投与に対する被験者の評価が「非常に良好」又は「良好」と判定された割合は、全集団と比較して日本人集団において低いが、日本人被験者が 8 例と少なかったこと、また、4 段階評価は主観的な評価であることにより、このような差異が生じた可能性が考えられる。1 回又は 2 回の投与により止血に至った割合は、全集団と日本人集団で同程度だったことも考慮すると、臨床的に意味のある差ではないと考える。

機構は、14319 試験で得られた結果の全集団と日本人集団での有効性の相違について、以下のように説明している。

定期的な投与の有効性の評価項目とされた年間出血回数について、全集団と日本人集団の結果に矛盾はないと判断した。出血時の投与の有効性の評価項目とされた、「非常に良好」又は「良好」と判定された割合は、日本人集団で低かった。4段階評価に比べ比較的客観的な指標である1回又は2回の投与により止血に至った割合は、全集団と日本人集団で同程度だったことも踏まえると、日本人集団でも一定の止血効果は得られており、全集団と日本人集団における「非常に良好」又は「良好」と判定された割合の差異については、臨床的に意味のある差異ではないと判断した。

2.12.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

2.13. オシメルチニブメシル酸塩

(EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性の EGFR T790M 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

2.13.1. 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)

臨床データパッケージは、評価資料として国際共同治験 2 試験、海外治験 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。評価資料は合計被験者数 851 例(日本人 147 例)で構成されており、そのうち国際共同治験の被験者数は合計 813 例で、日本人は 147 例(18.1%)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: 7 試験 臨床薬理試験 (D5160C00009 試験) ・実施国: スペイン, 他計 4 ケ国 ・対象: EGFR-TKI による治療後に進行が認められた EGFR 変異陽性 NSCLC 患者 ・症例数: 38 例	
	非盲検用量漸増試験 (D5160C00001 試験) ・実施国: (第 I 相パート) 米国, 日本, 他計 9 ケ国, (第 II 相パート) 米国, 日本, 他計 10 ケ国 ・対象: EGFR-TKI による治療後に進行が認められた進行 NSCLC 患者 ・症例数: (第 I 相パート) 402 例 (日本人 67 例) (第 II 相パート) 第 I 相パートから延長した 201 例 (日本人 35 例) ・期間: 病勢進行又は中止基準に該当するまで ・用法・用量: (第 I 相パート) 20 mg/日から最大 240 mg/日に漸増, 21 日連続経口投与 (第 II 相パート) MTD 又は推奨用量 (80 mg/日) ・主要評価: 客観的奏効率	
第 II 相試験	有効性評価試験 (D5160C00002 試験) ・実施国: 米国, 日本, カナダ, 香港, 韓国, 台湾, イタリア, スペイン ・対象: EGFR-TKI による治療後に進行が認められた, EGFR チロシンキナーゼに活性型変異及び T790M 変異を有する局所進行又は転移性 NSCLC 患者 ・症例数: 210 例 (日本人 45 例) ・期間: 病勢進行又は中止基準に該当するまで (上限はなく, 治験担当医師の判断で継続可能) ・用法・用量: 80 mg/日, 21 日連続経口投与 ・主要評価: 客観的奏効率	
略語一覧 EGFR: 上皮成長因子受容体, EGFR-TKI: 上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤, MTD: 最大耐量, NSCLC: 非小細胞肺癌		

2.13.2. 開発の経緯

オシメルチニブメシル酸塩(以下、本薬)は、EGFR-TKI であり、既存薬に耐性となる、EGFR 遺伝子エクソン 20 の 790 番目のスレオニン(T)がメチオニン(M)に置換された EGFR T790M 変異陽性の腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

EGFR 活性化変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、2013 年 3 月から D5160C00001 試験が、本邦を含む国際共同治験として実施された。また、EGFR-TKI による治療後に病勢進行した EGFR T790M 変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象として、2014 年 4 月から D5160C00002 試験が、本邦を含む国際共同治験として実施された。なお、2014 年 8 月から D5160C00003 試験が、本邦を含む国際共同治験として実施中である。

2015 年 11 月時点において、本薬は米国のみで承認されている。

2.13.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、日本人における C_{max} 及び AUC_t の個別値が日本人以外のアジア人及び非アジア人の個別値の範囲に概ね含まれ、また、曝露量に人種差が推定されたものの、当該差異が臨床上問題になる可能性は低いと考えられた、と説明し、機構は了承した。

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

機構は、D5160C00001試験の第Ⅱ相部分及びD5160C00002試験において、全集団と同様の奏効率が日本人集団で認められており、日本人患者においても本薬の有効性は期待されると判断した。

本薬の安全性の国内外差について、機構は、第Ⅱ相試験併合成績において、外国人集団と比較して日本人集団で発現率が高かった有害事象として、爪囲炎、白血球数減少、血小板数減少等が認められるものの、これらの事象の多くはGrade 2以下であり、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師によって、有害事象の観察や管理、本薬の用量調節等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は日本人患者においても忍容可能と考えた。ただし、外国人集団と比較して日本人集団において、重篤なILD(間質性肺疾患)及び投与中止に至ったILDの発現率が高い傾向が認められ、致命的な事象も認められていることから、ILDの発現には注意が必要と考察した。

2.13.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

・「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」の例外規定に基づき第Ⅱ相試験までの成績で申請、承認された事例

(要約・経緯)

本薬は、第Ⅱ相部分の411例(日本人80例)のデータで承認されている。

「抗悪性腫瘍薬の臨床評価方法に関するガイドライン」において、申請時にNSCLCは第Ⅲ相試験成績の提出が求められるが、ガイドラインには「科学的根拠に基づき申請効能・効果の対象患者が

著しく限定される場合」, また「第Ⅱ相試験終了時において高い臨床的有用性を推測させる相当の理由が認められる場合」との例外規定がある。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、以下のように説明した。

EGFR活性化変異陽性の切除不能な進行・再発のNSCLCに対しては、既存のEGFR-TKIの効果は恒久的なものではなく、EGFR T790M変異による耐性の発現により疾患が再燃することが知られている。本薬は、EGFR T790M変異陽性の腫瘍に対しても増殖抑制作用が示されたEGFR-TKIであり、EGFR T790M変異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。

以上の知見に加えて、D5160C00001試験の第Ⅱ相部分及びD5160C00002試験を実施した結果、主要評価項目とされた奏効率[95%CI](%)は、それぞれ61.3[54.2, 68.1]及び70.9[64.0, 77.1]であり、当該試験で得られた奏効率の結果には臨床的意義があると考え、第Ⅱ相までの試験成績で申請した。

機構は、NSCLC患者における真のエンドポイントは全生存期間であり、現時点において、EGFR-TKIによる治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性のNSCLC患者における本薬の延命効果に関する評価を行うことは困難と考える。しかしながら、疾患の背景、作用機序等を考慮すると、D5160C00001試験の第Ⅱ相部分及びD5160C00002試験の奏効率の結果等から、EGFR-TKIによる治療後に病勢進行したEGFR T790M変異陽性のNSCLC患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。

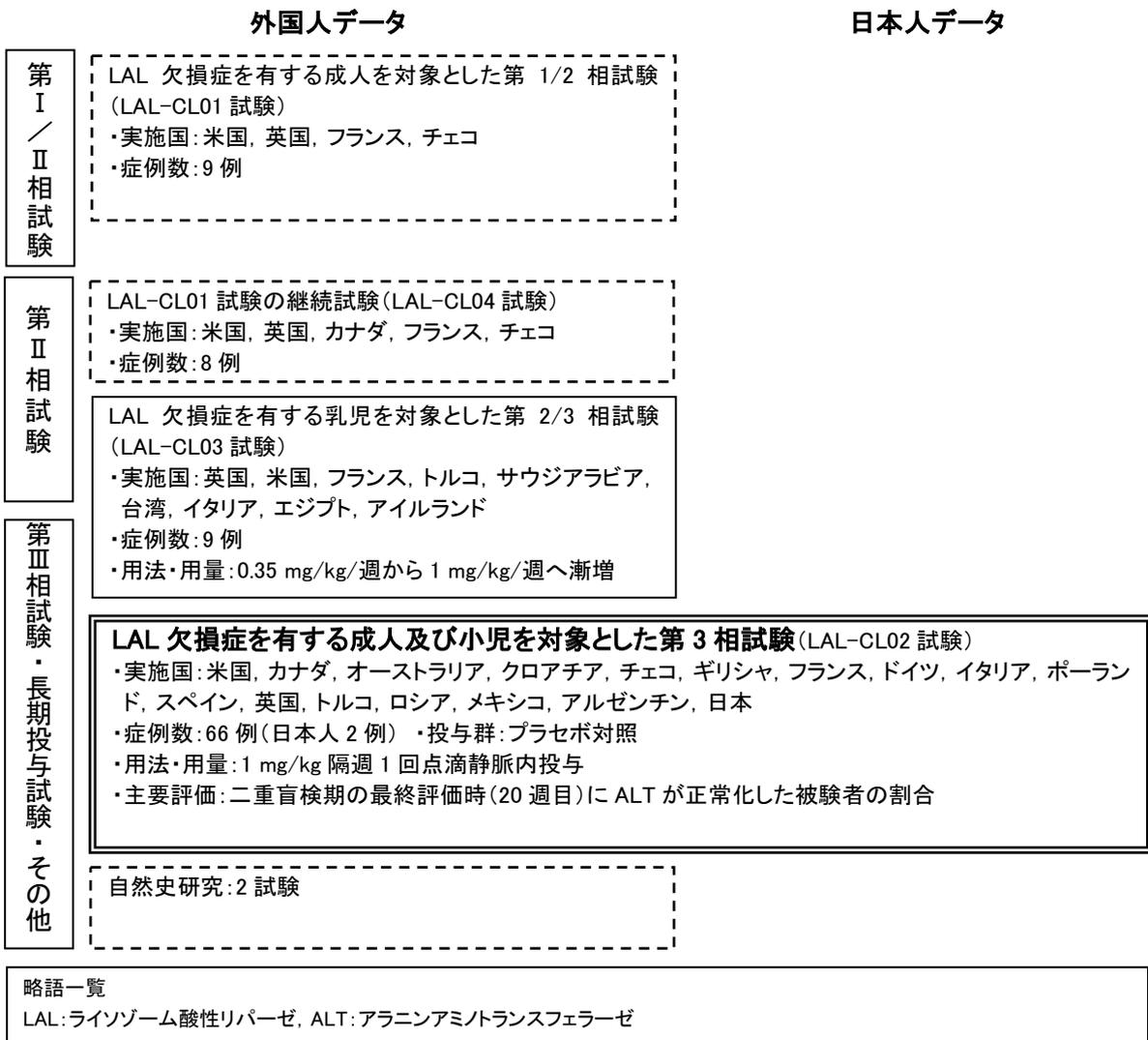
2.14. セベリパーゼ アルファ(遺伝子組換え)

(ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症(コレステロールエステル蓄積症, ウォルマン病))

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, 自然史研究の観察試験 2 試験で構成されていた。また, 評価資料は合計被験者数 75 例(日本人 2 例)で構成されており, そのうち国際共同治験の被験者数は合計 66 例で, 日本人は 2 例(3.0%)だった。



2.14.2. 開発の経緯

セベリパーゼ アルファ(以下、本薬)は、LAL 欠損症の適応取得を目的に開発された最初の酵素補充療法用製剤であり、疾患の根本的原因に直接作用して、脂質代謝を正常化させる。また、本薬は、米国医薬食品局、欧州医薬品庁及び厚生労働省により LAL 欠損症に対する希少疾病用医薬品として指定された。

申請者は、国際共同治験の LAL-CL02 試験等により本薬の LAL 欠損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。本薬は、2015 年 12 月現在欧州、米国を含め世界 30 ヶ国以上で承認されている。

2.14.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

日本人患者の薬物動態パラメータは、概ね外国人集団における薬物動態パラメータの範囲内であり、PPK 解析で推定された LAL-CL02 試験の日本人 2 例における薬物動態パラメータは、全被験者の薬物動態パラメータの範囲内だった、と申請者は説明した。機構は、LAL-CL02 試験における日本人患者の薬物動態のデータは 2 例のみと極めて少ないことから、国内外の薬物動態の類似性を明確に結論付けることは困難であると考えているが、日本人の薬物動態が外国人と比較して大きく異なる傾向はないことを確認し、申請者の回答を了承した。

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

LAL-CL02試験では実施可能性の観点から組入れがなされており、全集団と日本人集団の結果の一貫性の観点からの日本人症例数は計画されていない。なお、日本人被験者の有効性については個々の被験者ごとに検討した。

2.14.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

・対象が希少疾病であり日本人症例数が少なく、日本人被験者の有効性が個別症例ごとに検討された事例

(要約・経緯)

LAL欠損症は、1989年から2014年に公表された学会文献等により、国内では17例の症例報告があり、世界的にも100万人当たり1.89人から7.7人と推定されている希少疾病である。「国際共同治験に関する基本的考え方について」(平成19年9月28日付薬食審査発第0928010号)で日本人症例の割合(約15-20%程度)が提示されているが、LAL-CL02試験では実施可能性の観点から2例(3.0%)のみ組入れられ、いずれも実薬群だった。

(審査報告書該当部分抜粋)

全集団と日本人集団の結果の一貫性の観点からの日本人症例数は計画されなかった。このことから機構は、本剤の有効性は全集団で、日本人被験者の有効性は個々の被験者ごとに検討するこ

とした。

申請者は、LAL-CL02試験でのALTが正常化した被験者の割合が、プラセボ群6.7%(2/30例)、本剤群30.6%(11/36例)であり、プラセボ群に対する本剤群の優越性が示された、と説明した。また、日本人被験者についても、被験者1では低比重リポタンパクコレステロール(以下、LDL-C)及び非高比重リポ蛋白コレステロール(以下、non-HDL-C)について、ベースラインからの低下が認められ、被験者2では投与量増量後にALT、LDL-C及びnon-HDL-C等のパラメータの改善が見られた。

機構は、以下のように判断した。「急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者以外のLAL欠損症(以下、CESD)」について、LAL-CL02試験においてALTが正常化した被験者の割合に関し、本剤群においてプラセボ群に対する優越性が認められており、脂質パラメータの改善も認められている。また、個々の日本人被験者においても本剤群で肝酵素や脂質パラメータの改善傾向が認められており、効果の維持も認められている。「急速進行性の症状を有する乳児期発症のLAL欠損症(ウォルマン病)」について、ヒストリカル対照との比較は、その評価には限界があると考えるが、本剤投与で生存率の改善傾向が認められている。以上を踏まえると、LAL欠損症(CESD、ウォルマン病)に対する本剤の有効性は概ね示されていると解釈して差し支えない。

・最小有効用量及び用量反応関係の検討が不十分であるが、申請用法・用量が認められた事例
(要約・経緯)

疾患の希少性から日本人による本剤投与症例数は2例と少なく、日本人の用法・用量の適切性を十分評価するには困難と機構から指摘された。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、以下のように説明した。LAL-CL02試験の非盲検期において、日本人を含む一部の患者でより高用量が必要と判断され3 mg/kg隔週1回投与へ増量され、日本人被験者では増量後に脂質パラメータと血清トランスアミナーゼの改善が認められた。LAL-CL03試験において、年齢別体重等の一部の臨床評価項目でさらなる効果を得るためにより高用量が必要と判断され、3 mg/kgまで増量した場合に年齢別体重、年齢別身長等のパラメータに関して、一貫して持続的な改善が認められた。5 mg/kgへの増量については、1例のみの検討であり、情報が限られていることから、現時点において増量効果は明確ではなかった。また、LAL-CL03試験は、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者を対象とした最初の試験であるため、安全性を考慮し、最低有効用量の0.35 mg/kg週1回投与を開始用量としたが、1 mg/kg週1回投与で臨床的に意味のある効果が認められ、大部分の被験者では有害事象の顕著な増加がみられることなく3 mg/kg週1回投与へ増量され、持続的な改善が認められた。以上より、急速進行性の症状を有する乳児期発症の患者では、1 mg/kg週1回投与を開始用量とし、患者の状態に応じて3 mg/kg週1回投与へ増量することが適切である。

機構は、以下のように判断した。日本人のウォルマン病患者は検討されていないことから、日本人における用法・用量の適切性を十分評価することは困難である。しかしながら、国内外の臨床試験成績を踏まえ、CESD患者については、1回体重1 kgあたり1 mgを隔週点滴静脈内投与とし、患者の状態に応じて効果不十分な場合は1 kgあたり3 mgまで増量可能とすること、ウォルマン病患者については、1回体重1 kgあたり1 mgを週1回点滴静脈内投与とし、患者の状態に応じて効果不十分な場合は1 kgあたり3 mgまで増量可能とすることに特段の問題はない。

2.15. セリチニブ

(クリゾチニブ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

2.15.1. 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、評価資料として国際共同治験 2 試験、国内治験 1 試験、海外治験 6 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 683 例 (日本人 62 例) である。国際共同治験の合計被験者数は 264 例で、日本人は 43 例 (16.3%) 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	食事の影響試験 (A2101 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康被験者 ・症例数: 28 例	PK 試験 (X1101 試験) ・対象: ALK 融合遺伝子変異を有する固形癌患者 ・症例数: 19 例
	食事の影響試験 (A2108 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康被験者 ・症例数: 24 例	
	ADME 試験 (A2105 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康被験者 ・症例数: 6 例	
	薬物相互作用 (ケトコナゾール) 試験 (A2104 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康被験者 ・症例数: 19 例	
	薬物相互作用 (リファンピシン) 試験 (A2106 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康被験者 ・症例数: 19 例	
	PK 試験 (X2101) ・実施国: オーストラリア, ベルギー, ドイツ, イタリア, オランダ, スペイン, イギリス, カナダ, シンガポール, 韓国, 米国 ・対象: ALK 融合遺伝子変異の腫瘍を有する癌患者 ・症例数: 304 例	
第 II 相試験	国際共同第 II 相試験 (A2201 試験) ・実施国: 米国, カナダ, フランス, ドイツ, イギリス, オランダ, イタリア, スペイン, シンガポール, 日本, 香港, 韓国 ・対象: 化学療法及びクリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・症例数: 140 例 (日本人 24 例) ・投与群: 本薬群 ・用法・用量: 本薬 750 mg 1 回/日 ・主要評価項目: 治験責任医師判定による奏効率	
	国際共同第 II 相試験 (A2203 試験) ・実施国: オーストラリア, ベルギー, フランス, 香港, イタリア, 日本, ニュージーランド, ノルウェー, ロシア, シンガポール, 韓国, スペイン, スウェーデン, タイ, 台湾, 米国 ・対象: クリゾチニブによる治療歴のない ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者 ・症例数: 124 例 (日本人 19 例) ・投与群: 本薬群 ・用法・用量: 本薬 750 mg 1 回/日 ・主要評価項目: 治験責任医師判定による奏効率	

略語一覧

ALK: 未分化リンパ腫キナーゼ (Anaplastic lymphoma kinase), ADME: absorption, distribution, metabolism and excretion, NSCLC: 非小細胞肺癌

2.15.2. 開発の経緯

セリチニブ(以下、本薬)は、未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)のリン酸化を阻害することで下流のシグナル伝達蛋白質のリン酸化を阻害し、ALK 依存的な癌細胞の増殖を抑制する。

海外において、X2101 試験が 2011 年 1 月から実施された。その後、A2201 試験、A2203 試験が、それぞれ 2012 年 11 月及び 2012 年 12 月から実施された。国内では、X1101 試験が 2012 年 6 月から実施され、本薬の薬物動態は民族的要因を受けにくいと考えられた。その後、A2201 試験及び A2203 試験へ日本からも参加した。

なお、米国では、X2101 試験を主要な試験成績として 2014 年 4 月に迅速承認された。また、欧州では、審査中に A2201 試験及び A2203 試験の結果を提出することを条件とし、X2101 試験を主要な試験成績として、2015 年 5 月に承認された。2015 年 11 月時点において、本薬は 45 の国又は地域で承認されている。

2.15.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

X1101 試験及び X2101 試験で得られた薬物動態データに基づく検討の結果、本薬 300 及び 600 mg を単回経口投与した際、日本人と比較して外国人で高値を示す傾向が認められたが、本薬 750 mg を単回及び反復経口投与した際、日本人と外国人で同程度だった。

また、A2201 試験において、本薬 750 mg を反復投与した結果、明確な国内外差は認められなかった、と申請者は説明し、機構は了承した。

2.15.4. 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。

2.15.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、本薬の有効性及び安全性を評価する上で最も重要な臨床試験と判断する A2201 試験及び X2101 試験を中心に評価する方針とし、日本人における有効性及び安全性については、A2201 試験を中心に評価する方針とした。

有効性については、A2201 試験の日本人患者集団における奏効率[95%CI](%)は、45.8[25.6, 67.2](11/24 例)だった。機構は、本薬の有効性が検討された日本人患者数は限られており、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、全集団と同様に日本人患者集団においても奏効が得られたこと等から、クリゾチニブによる治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC の日本人患者に対しても、本薬の有効性は期待できると判断した。

安全性については、機構は、A2201 試験及び A2203 試験において検討された日本人患者数は限られており、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、臨床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高い有害事象が認められたことから、日本人患者の有害事象の発現状況についても、添付文書等を用いて、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

2.15.6. その他, 臨床データパッケージに関して気づいた点

・検証試験が実施中であるため, 効能又は効果に関連する使用上の注意の項に注意喚起を記載した事例

(要約・経緯)

2.15.5 に記載した通り, 機構は本薬の有効性及び安全性については, A2201 試験及び X2101 試験を中心に評価する方針とし, 日本人における有効性及び安全性については, A2201 試験を中心に評価する方針とした。また, 国際共同第Ⅲ相試験は申請時に実施中だった。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者が効能・効果に関連する使用上の注意の項に, 注意喚起する内容を設定していた。

機構は, 本薬の検証的な試験である, クリゾチニブ及び白金系抗悪性腫瘍剤による治療歴を有する ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者を対象に, 本薬と標準的な化学療法を比較する国際共同第Ⅲ相試験(本検討チーム註:臨床データパッケージには含まれていない試験)が実施中であり, 現時点において, 本薬の延命効果に関する情報が得られていないことも考慮すると, 効能・効果に関連する使用上の注意の項については, 申請どおり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設定することが適切であると判断した。

2.16. ペランパネル水和物

(他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないてんかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む), 強直間代発作に対する抗てんかん薬との併用療法)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

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, 評価資料として国際共同治験 2 試験, 国内治験 4 試験, 海外治験 4 試験, 参考資料として海外治験 30 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 2,738 例(日本人 387 例)である。国際共同治験の被験者数は合計 870 例で, 日本人は 256 例(29.4%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	<ul style="list-style-type: none"> 第 I 相試験: 2 試験 臨床薬理試験: 22 試験 	単回投与試験(010 試験) ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 56 例
	QT/QTc 評価試験(013 試験) ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 257 例	反復投与試験(026 試験) ・対象: 健康成人男性 ・症例数: 24 例
第 II 相試験	<ul style="list-style-type: none"> 初期臨床第 II 相試験: 1 試験 POC 試験: 1 試験 MTD 試験: 1 試験 12 歳以上 18 歳未満臨床第 II 相試験: 1 試験 長期継続投与試験: 1 試験 	臨床第 II 相試験(231 試験) ・対象: 部分てんかん患者・症例数: 30 例 ・投与群: 本薬 2~12 mg(漸増) ・投与期間: 10 週間
		231 試験からの継続投与試験(233 試験) ・対象: 部分てんかん患者 ・症例数: 21 例 ・投与群: 本薬 2~12 mg
第 III 相試験	臨床第 III 相試験(304 試験) ・実施国: アルゼンチン, カナダ, チリ, メキシコ, 米国 ・対象: 部分てんかん患者 ・症例数: 388 例 ・投与群: プラセボ又は本薬 8, 12mg ・投与期間: 19 週間	
	臨床第 III 相試験(305 試験) ・実施国: 欧州 12 ケ国, オーストラリア, インド, 南アフリカ, 米国 ・対象: 部分てんかん患者 ・症例数: 386 例 ・投与群: プラセボ又は本薬 8, 12mg ・投与期間: 19 週間	
	臨床第 III 相試験(306 試験) ・実施国: 欧州 15 ケ国, アジア 8 ケ国, オーストラリア ・対象: 部分てんかん患者 ・症例数: 706 例 ・投与群: プラセボ又は本薬 2, 4, 8mg ・投与期間: 19 週間	
	臨床第 III 相試験(335 試験) ・実施国: 日本, 中国, 韓国, オーストラリア, マレーシア, 台湾, タイ ・対象: 部分てんかん患者 ・症例数: 707 例(日本人 245 例) ・投与群 治療期: プラセボ又は本薬 4, 8, 12 mg 継続投与期: 本薬 2~12 mg ・投与期間 治療期: 19 週間 継続投与期: 75 週間以上 ・主要評価項目: 治療期の発作頻度(28 日間あたり)の観察期からの変化率	
	臨床第 III 相試験(332 試験) ・実施国: オーストラリア, オーストリア, 中国, チェコ, フランス, ドイツ, ギリシャ, ハンガリー, インド, イスラエル, 日本, ラトビア, リトアニア, オランダ, ポーランド, セルビア, 韓国, タイ, 米国 ・対象: 全般てんかん患者 ・症例数: 163 例(日本人 11 例) ・投与群 治療期: プラセボ又は本薬最高 8 mg 継続投与期: 本薬最高 12 mg ・投与期間 治療期: 17 週間 継続投与期: パート A 38 週間, パート B 最高 104 週間 ・主要評価項目: 治療期の発作頻度(28 日間あたり)の観察期からの変化率	
	長期継続投与試験: 1 試験	

2.16.2. 開発の経緯

ペランパネル水和物(以下、本薬)は、 α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid 型グルタミン酸受容体に対する非競合的な拮抗薬である。海外では 2001 年 5 月に臨床試験が開始され、2012 年 7 月に欧州で 12 歳以上のてんかん患者における部分発作に対する併用療法の効能・効果で承認されて以降、2015 年 10 月現在、欧州、米国等の 46 の国又は地域で承認されている。また、12 歳以上のてんかん患者における強直間代発作に対する併用療法の効能・効果については、2011 年 7 月から日本、欧州、米国等が参加した国際共同治験が実施され、2015 年 10 月現在、欧州、米国等 29 の国又は地域で承認されている。国内においては、2005 年 4 月に申請者により臨床試験が開始された。

2.16.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本薬の主な代謝経路は CYP3A による酸化反応及びそれに引き続くグルクロン酸抱合反応であることから、本薬の代謝過程に民族差が存在する可能性は低いと考えることを説明した上で、日本人健康成人及び外国人健康成人に本薬を反復投与したときの血漿中未変化体濃度を比較すると、日本人において高値を示す傾向が示唆されたものの個々の被験者における体重補正した C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ の分布は日本人と外国人で大きく異ならなかったことを説明した。また申請者は、PPK 解析において、人種は統計学的に有意な共変量とならなかったこと、さらに、他の PPK 解析においては、アジア人が統計学的に有意な共変量となったが、その要因は不明であり、影響は臨床的に意義のない程度と考えることを説明し、日本人と外国人で本薬の薬物動態に本質的な差異はないと考えることを説明した。この説明を機構は了承した。

2.16.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下の点を説明した。

内因性民族的要因

- ・ 本薬の薬物動態に民族間で本質的な差異は生じないと考えられた(2.16.3 項参考)。
- ・ 335 試験に参加した国・地域におけるてんかんの有病率には大きな差異はない。
- ・ てんかん及びてんかん症候群の国際分類が国際的に普及しており、国内外とも当該分類に基づいて同様に診断されている。
- ・ 335 試験に組み入れられた被験者の背景は、各国・地域で類似している。

外因性民族的要因

- ・ 335 試験及び 332 試験に参加した国・地域では、適切な診断、薬物療法の普及を推進するための国際抗てんかん連盟の取組みに参加していることから、国・地域間で診断及び薬物治療は大きく異ならないと推察された。
- ・ てんかん部分発作に対する薬物治療について、日本、中国、韓国で推奨されている薬剤に大きな違いは認められなかった。
- ・ 強直間代発作に対する薬物治療について、日本及び診療ガイドラインが公表されている 332 試験の他の国・地域(英国以外)で推奨されている第一選択薬は同様だった。また、ベースラ

イン時において各抗てんかん薬を使用していた被験者の割合又は抗てんかん薬の種類に国・地域間で大きな違いは認められなかった。

- ・ 335 試験及び 332 試験の開始前に、Investigators' meeting を複数回開催し、治験実施計画の説明(発作のカウント方法、日誌の記載方法、候補症例の適格性判定の方法等を含む)を行った。

2.16.5. 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以下のように説明した。335 試験における国・地域別の治療期の発作頻度変化率について、日本人集団では本薬 4 mg/日群でプラセボ群との群間差が正の値を示し、韓国人集団では本薬 8 mg/日群でプラセボ群との群間差が小さい傾向が認められたが、国・地域間で有効性に差異が認められた原因の特定には至らなかった。

332 試験における地域別及び日本人集団の治療期の強直間代発作頻度変化率について、アジア太平洋地域において群間差が小さい傾向が認められた。日本人集団では有効性を示唆する結果は得られなかったが、限られた評価症例数での検討結果であること、プラセボ群において大きな改善が認められたことが影響した可能性が想定され、本薬群の治療期の発作頻度変化率及び発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合は他の地域及び全集団と同程度。

安全性については、335 試験及び 332 試験における主な有害事象の発現状況について、日本(335 試験)又はアジア太平洋地域(332 試験)とその他の国・地域間で認められた事象は大きく異ならなかったことを申請者は説明した。

機構は、335 試験について、一部の投与群では国・地域間で一貫した有効性が示されているとは言えないが、日本人集団と全集団で有効性及び安全性が大きく異なる傾向は認められておらず、335 試験の成績に基づき、部分発作を有する日本人てんかん患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。機構は、332 試験の主要評価項目では、日本人集団と全体集団の一貫性は示されていないが、日本人症例数は全集団の 6.8%と少なく、本薬群における治療期の発作頻度変化率や発作頻度が 50%以上減少した被験者の割合は日本人集団と全集団で同様の結果であることから、332 試験の成績に基づき強直間代発作を有する日本人てんかん患者に対する本薬の有効性及び安全性を評価することは受け入れ可能と判断した。

2.16.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

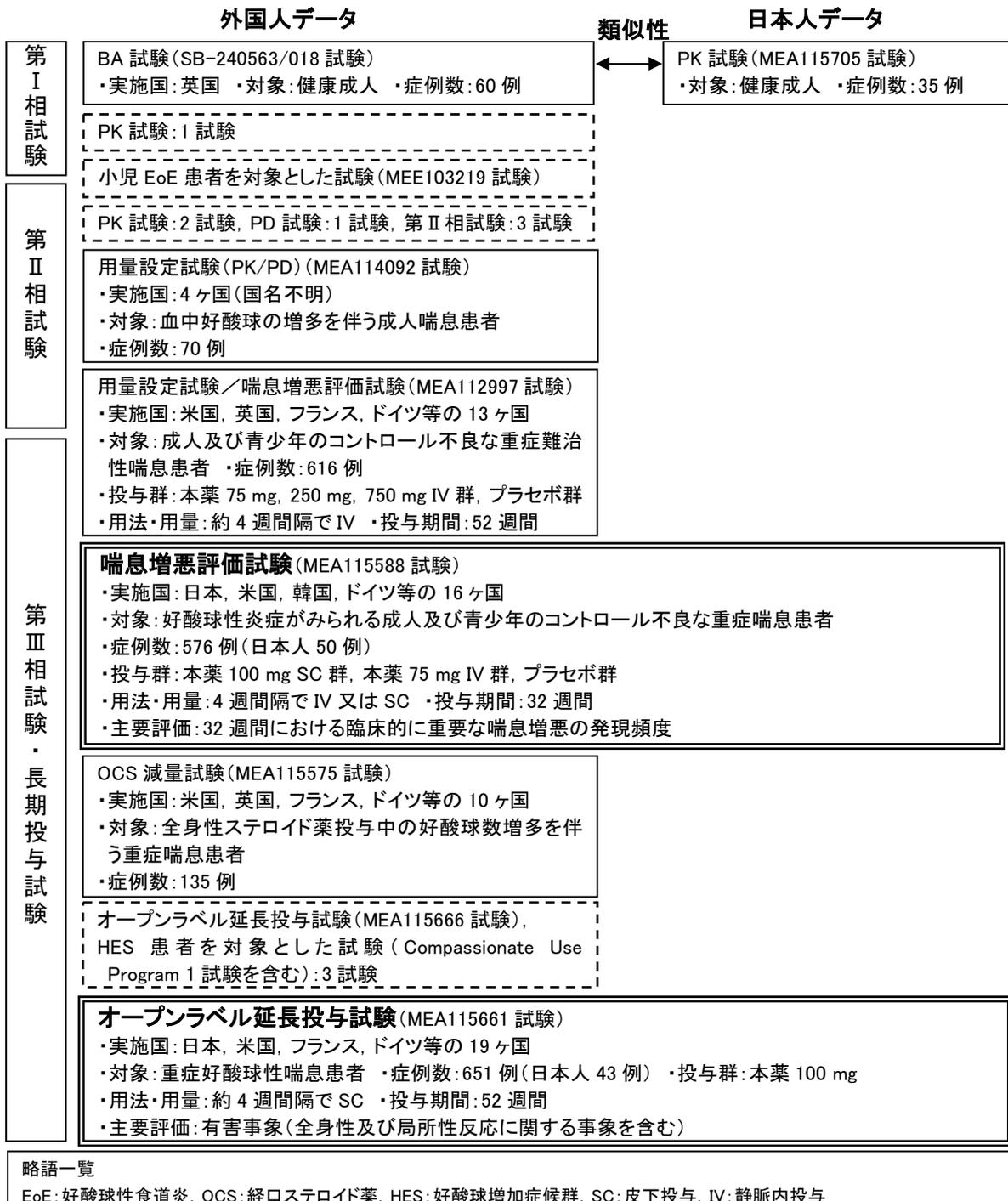
2.17. メボリズマブ(遺伝子組換え)

(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難治の患者に限る))

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、評価資料として国際共同治験 2 試験、国内 1 試験、海外 4 試験、参考資料として海外 12 試験で構成されていた。また、評価資料は合計被験者数 2,143 例(日本人 128 例)で構成されており、そのうち国際共同治験の被験者数は合計 1,227 例で、日本人は 93 例(7.6%)だった。



2.17.2. 開発の経緯

メポリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒト免疫グロブリン G1(IgG1)サブクラスのヒト化抗ヒトインターロイキン-5モノクローナル抗体である。海外では、本薬は気管支喘息に係る効能・効果で、米国及び欧州において2015年11月及び12月に承認されている。国内においては、本薬の気管支喘息に対する臨床開発がMEA112997試験終了前より開始され、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。

2.17.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

日本人を対象としたMEA115705試験及び外国人を対象としたSB-240563/018試験における本薬単回静脈内投与時の薬物動態パラメータは、日本人と外国人で明らかな差は認められなかった。

2.17.4. 内因性・外因性民族的要因

内因性民族的要因について、申請者は以下の通り説明した。本薬100mg皮下投与時における血中好酸球数の推移は、日本人で高い傾向が認められたが、個体間変動の大きさを超えるものではなかった。また、本薬投与後の血中好酸球数も個体間変動が大きく、明らかな民族差は確認されなかった。抗体は、一般的に標的の60~90%を阻害することにより拮抗作用を示すとの報告を勘案すると、日本人及び外国人のいずれにおいても血中好酸球数の減少に伴う臨床効果は同様に期待できると考えた。

機構は、好酸球数を指標とした本薬の薬理作用と臨床効果との関係については、1用量のみの検討に留まっていること、血中好酸球数の個体間変動が大きいことから、当該試験成績より用量反応関係に及ぼす民族的要因の影響について評価することは困難であると考えた。また、静脈内投与及び皮下投与のいずれにおいても、日本人喘息患者における曝露量は外国人を上回る傾向が認められていることから、日本が参加したMEA115588試験で得られた日本人部分集団と全集団の有効性及び安全性の比較検討結果を踏まえて、MEA115588試験成績の利用の適否を判断することが適切と考えた。

2.17.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性において、申請者は、MEA115588試験及びMEA115661試験における全集団と日本人部分集団の結果を比較したところ、日本人部分集団における喘息増悪発現率は、全集団の結果と概ね同様だったと説明した。

機構は、下記の点等から、MEA115588試験において、重症喘息患者に対する本薬の有効性は示されており、また、当該試験成績に基づき、日本人重症喘息患者における本薬の有効性は期待できると判断した。

- ・喘息増悪発現率について、プラセボに対する本薬100mg SCの優越性が示されたこと。
- ・喘息増悪発現率について、全集団における成績と日本人部分集団における成績との一貫性が確認され、全集団と日本人部分集団で分布に差異が認められた背景因子別の部分集団解析においても、血中好酸球数を除き、本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能性のある背景因子は認められな

かったこと。

安全性において、申請者は、日本人部分集団における有害事象の発現状況は全集団と同様の傾向だったと説明した。

機構は、日本人部分集団における安全性情報からも、日本人患者において特有の事象は認められていないと考えるが、現時点での日本人における本薬の使用経験は限られていることから、本薬を長期投与したときの安全性情報を引き続き収集する必要があると考えた。

2.17.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

・最小有効用量及び用量反応関係の検討が不十分であるが、申請用法・用量が認められた事例（要約・経緯）

本薬は開発初期に静脈内投与を検討したが、患者及び医療従事者の負担軽減を図る目的で皮下投与の開発が進められた。MEA112997 試験では、主要評価項目として設定した喘息増悪発現率について、プラセボに対する本薬 75, 250 及び 750 mg IV の優越性が検証されたが、用量反応関係は認められなかった。MEA115588 試験では、非線形用量反応モデルから血中好酸球数に対する ID₉₀ と推定された 100 mg SC 群を設定し、MEA112997 試験で検討された範囲内で最小有効用量と考えられた 75 mg IV 群と喘息増悪発現率等に基づき比較可能な計画とするため、本薬 75 mg IV 群も設定した。

（審査報告書該当部分抜粋）

申請者は、MEA115588 試験の主要評価項目である喘息増悪発現率について、本薬 100 mg SC のプラセボに対する優越性が検証され、全集団と日本人部分集団の成績に一貫性が認められたこと、本薬 100 mg SC 時の安全性に特段の問題はなく、全集団と日本人部分集団で発現した有害事象に明らかな差異は認められていないことから、本薬の用法・用量を 100 mg SC と設定することは適切であると考えたと説明した。また、本薬 75 mg IV のプラセボに対する優越性も検証されたものの、患者及び医療関係者の利便性を考慮し、申請用法として皮下投与を選択した旨説明している。

機構は、MEA112997 試験において、静脈内投与時の最小有効用量が不明であること、MEA115588 試験において、本薬 100 mg SC/75 mg IV 以外の用量群が設定されていないことから、本臨床データパッケージにおいては、特に皮下投与量と臨床効果の用量反応関係の検討が不十分だったと考えた。また日本人においては、皮下投与時だけでなく静脈内投与時の本薬の用量反応関係も検討されていないことから、MEA115588 試験においてさらに低用量群を設定すること等が適切だったと考えた。しかしながら、本薬 75 mg 静脈内投与時の有効性については、MEA115588 試験において確認され、喘息増悪発現に対する 100 mg SC 群の抑制効果は 75 mg IV 群と同程度だったこと、本薬投与による安全性上の特段の懸念は示唆されていないこと等を踏まえると、日本人重症喘息患者に対する本薬の用法・用量を、「1 回 100 mg を 4 週間ごとに皮下に注射する」と設定することは可能と考えた。

2.18. ルリオクトコグ 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

2.18.1. 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、評価資料として国際共同治験 2 試験で構成され、被験者数の合計は 183 例で、日本人は 14 例(7.7%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	クロスオーバー用量漸増安全性試験 (261101 試験) <ul style="list-style-type: none">・実施国: 英国, 日本, ドイツ, ブルガリア・対象: 治療歴のある重症型血友病 A 患者・症例数: 24 例(日本人 2 例)・投与群: アドベイト 30±3 IU/kg 及び同用量の本薬(コホート 1), アドベイト 60±3 IU/kg 及び同用量の本薬(コホート 2)	
第 II 相試験	主要試験 (261201 試験) <ul style="list-style-type: none">・実施国: 日本を含む 20 ヶ国(欧州, 北米, アジア及びオーストラリア)・対象: 治療歴のある重症型血友病 A 患者・症例数: 159 例(日本人 12 例)・投与群: A 群(定期補充療法)…45±5 IU/kg, 週 2 回投与, 50 実投与日以上又は約 6 ヶ月間のいずれか長い方の期間 B 群(出血時補充療法)…10~60±5 IU/kg, 約 6 ヶ月間・主要評価: 年間出血回数	
第 III 相試験		

2.18.2. 開発の経緯

ルリオクトコグ アルファ ペゴル(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、アドベイト静注用の有効成分であるルリオクトコグ アルファ(遺伝子組換え)に分子量約 20 kDa のポリエチレングリコール(以下、「PEG」)を結合させた遺伝子組換え血液凝固第 VIII 因子(以下、「FVIII」)であり、本薬は、PEG 化することにより、アドベイト静注用よりも血漿中消失半減期を延長させた製剤とすることを目的として開発が行われた。本薬は 2015 年 11 月時点で、米国でのみ承認されている。

血友病 A 患者を対象とした 261101 試験及び 261201 試験が実施され、これら 2 試験の成績に基づき申請が行われた。

2.18.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

261101 試験の日本人被験者を除く 16 例において、本薬ではアドベイトと比較して半減期が 1.4 ~1.5 倍だった。日本人被験者 2 例については別途解析され、申請者は、日本人被験者においても日本以外の被験者と同様に、本薬ではアドベイトと比較して半減期が長い傾向が認められたと説明した。また、申請者は、261201 試験における日本人被験者 2 例についても、全集団(26 例)と同様に、本薬群ではアドベイト群と比較して半減期が長い傾向が認められたことを説明した。

2.18.4. 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、止血及び出血傾向の抑制の治療コンセプト等の内因性・外因性民族的要因については、国内外の差異は小さいと考えた。

2.18.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、261201 試験の全集団と日本人被験者集団での有効性の一貫性について、以下のよう
に考えた。261201 試験において、日本人被験者 11 例は全て A 群に組み入れられたため、B 群の日
本人被験者に係る成績は得られていないが、A 群に組み入れられた日本人被験者の年間出血回
数の中央値 4.0 回／人・年は、全集団の B 群の中央値 41.5 回／人・年と比べて明らかに低い値と
なっており、全集団の結果と日本人被験者集団の結果との矛盾はないと考えた。また、初回投与に
対する反応が「Excellent」又は「Good」と判定された出血エピソードの割合、初回投与で止血が達
成された出血エピソードの割合は、いずれも全集団と日本人被験者集団で同程度だったことから、
全集団と日本人被験者集団で、本薬の止血効果に大きな差異はないものと考えた。以上より、機
構は、本薬の日本人被験者での有効性も期待できると判断した。

2.18.6. その他、臨床データパッケージに関して気づいた点

該当なし。

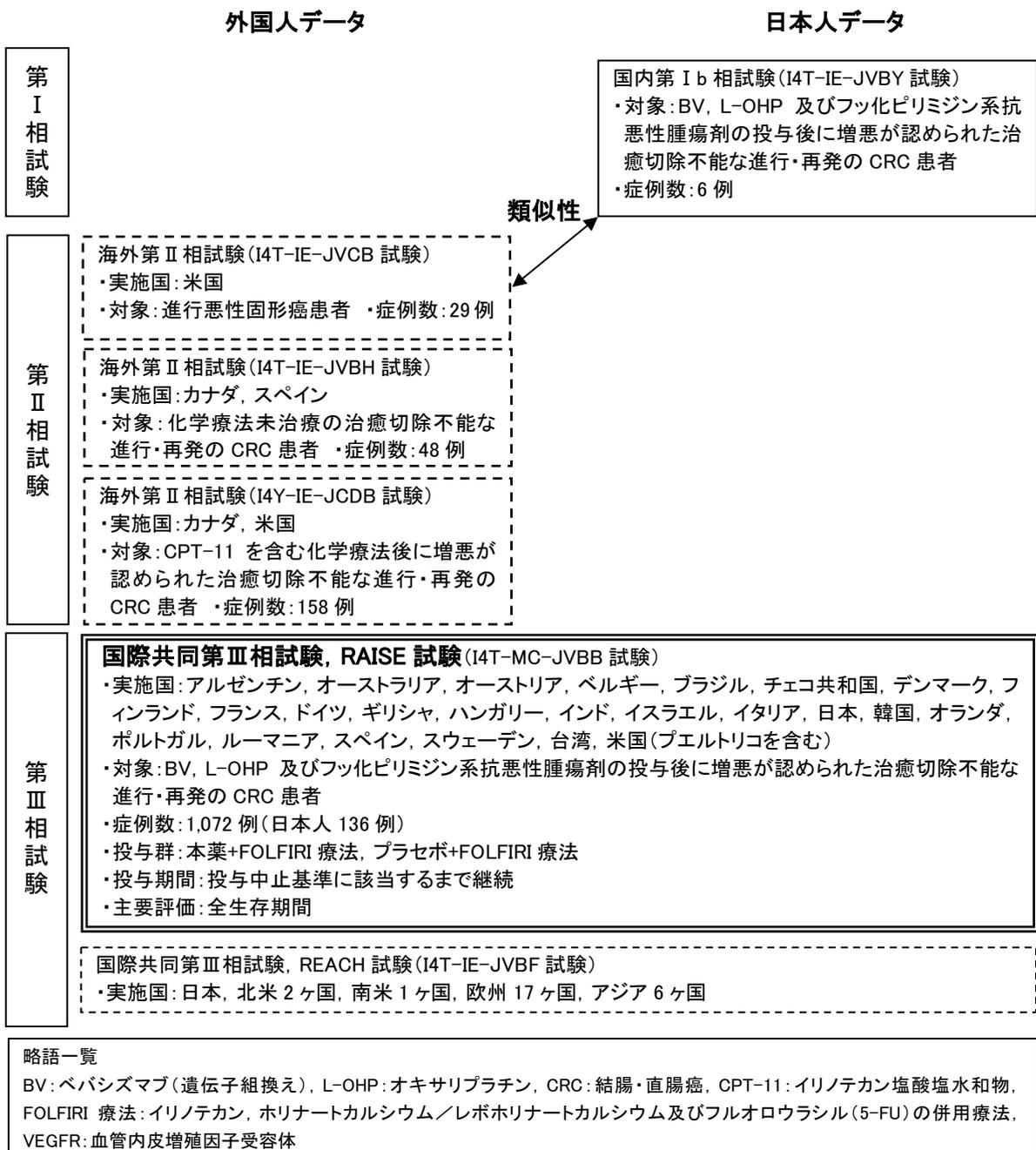
2.19. ラムシルマブ(遺伝子組換え)

(治療切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌)

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, 評価資料として国際共同治験 1 試験, 国内 1 試験, 参考資料として海外 3 試験, 国際共同治験 1 試験で構成されていた。また, 評価資料は, 合計被験者数 1,078 例(日本人 142 例)で構成されており, そのうち国際共同治験の被験者数は合計 1,072 例で, 日本人は 136 例(12.7%)だった。



2.19.2. 開発の経緯

ラムシルマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒト VEGFR-2 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る。

国内において、本薬は、2015 年 3 月に「治癒切除不能な進行・再発の胃癌」を効能・効果として承認されている。治癒切除不能な進行・再発の CRC に対する開発については、米国及び欧州では、国際共同治験である RAISE 試験を主要な試験成績として、2015 年 2 月に本薬の CRC に関する申請が行われ、米国では 2015 年 4 月に、欧州では 2016 年 1 月に承認された。なお、2016 年 1 月時点において、本薬は、CRC に関する効能・効果にて、5 つの国又は地域で承認されている。

2.19.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点から、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る、と説明した。

- ・ I4T-IE-JVBY 試験及び I4T-IE-JVCB 試験の薬物動態データを比較した結果、本薬の薬物動態は概ね同程度だったこと。
- ・ PPK 解析において、人種は本薬の薬物動態パラメータの有意な共変量として選択されなかったこと。

2.19.4. 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。

2.19.5. 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、RAISE 試験の全集団と日本人集団との一貫性について、全集団と日本人集団及び本薬/FOLFIRI 群とプラセボ/FOLFIRI 群との間における後治療の不均衡が RAISE 試験の日本人集団における全生存期間(以下、OS)の解析結果に影響を及ぼしており、後治療の影響を考慮した解析の結果、日本人集団におけるプラセボ/FOLFIRI 群に対する本薬/FOLFIRI 群のハザード比が減少したこと、及び PFS の解析結果は全集団と日本人集団で一貫していたことから、全集団と同様に、日本人集団に対しても本薬の有効性は期待できると説明した。

機構は、RAISE 試験の日本人集団における OS の解析結果について、後治療の不均衡が影響した可能性がある旨の申請者の説明は理解できるものの、後治療の影響を考慮した解析結果について、バイアスが生じることが懸念されることから、当該結果に基づいて日本人患者における本薬の有効性が期待できると判断することは困難と考えた。しかし、PFS の解析結果より日本人患者においても本薬の薬効が認められていると考えること、既承認効能・効果における有効性や関与する遺伝子に明確な国内外差はないことを考慮すると、申請者の説明は一定の理解が可能であると判断した。

安全性について機構は、日本人の CRC 患者における本薬の投与経験は限られており、安全性の国内外差について厳密に比較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死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現率が高い傾向は認められなかったことから、日本人患者に対しても本薬/FOLFIRI 投与は忍容可能と判断した。

2.19.6. その他, 臨床データパッケージに関して気づいた点
該当なし.

2.20. エルビテグラビル/コビスタット/エムトリシタビン/テノホビル アラフェナミドフマル酸塩
(HIV-1 感染症)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品, (2)新医療用配合剤

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, 評価資料として国際共同治験 2 試験, 国内治験 1 試験, 海外治験 22 試験で構成されていた。なお, 本剤は事前評価⁹対象品目であり米国での申請資料を評価対象とした。本品目のデータパッケージ概略図は CTD M1.12 を基に作成し, 「その他の臨床試験成績」に該当する資料は省略した。また, 被験者数や実施国が不明な試験も含まれていたことから, 各試験の被験者数及び国際共同治験以外の実施国は省略した。なお, 本品目の臨床データパッケージには, 本剤(E/C/F/TAF)以外にも各成分あるいは他の配合による試験が含まれていたことから, 試験名の前に[]で各成分あるいは他の配合の情報を記した。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験 ・ 臨床薬理試験	[E/C/F/TAF] 第 I 相試験(GS-US-292-0108 試験) ・対象:健康被験者	
	[E/C/F/TAF] ・第 I 相試験:3 試験 ・薬物相互作用試験:1 試験 [TAF] ・第 I 相試験:1 試験 ・マスバランス試験:1 試験 ・腎機能障害被験者を対象とした PK 試験:1 試験 ・肝機能障害被験者を対象とした PK 試験:1 試験 ・QT/QTc 試験:1 試験 ・患者における PD 試験及び PK/PD 試験:1 試験 [EVG/COBI] ・薬物相互作用試験:2 試験 ・UGT1A1 活性の影響:1 試験 [F/TAF] ・薬物相互作用試験:1 試験	[E/C/F/TAF] 食事の影響試験 (SBX5-1 試験) ・対象:健康被験者
第 II 相試験	[E/C/F/TAF] 第 II 相試験(GS-US-292-0102 試験) ・対象:未治療の成人 HIV-1 感染症患者	
	[STB] 非対照試験 (GS-US-236-0112 試験) ・対象:未治療の 12 歳以上 18 歳未満の HIV-1 感染症 患者	[E/C/F/TAF] 第 II/III 相試験(GS-US-292-0106 試験) ・対象:12 歳以上 18 歳未満, かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者
第 III 相試験 ・ 長期投与試験	[COBI] 申請する適応症に関する比較対照試験 (GS-US-216-0114 試験) ・対象:未治療の成人 HIV-1 感染症患者	
	[E/C/F/TAF] 第 III 相試験(GS-US-292-0109 試験) ・対象:TDF を含む抗 HIV 薬で治療中の成人 HIV-1 感染症 患者	
	[E/C/F/TAF] 第 III 相試験(GS-US-292-0111 試験) ・対象:未治療の成人 HIV-1 感染症患者	

⁹平成 10 年 11 月 12 日付け医薬審第 1015 号 HIV 感染症治療薬の製造又は輸入承認申請の取扱いについて, に基づく事前評価

第 Ⅲ 相 試 験 ・ 長 期 投 与 試 験	<p>[E/C/F/TAF] 第Ⅲ相試験(GS-US-292-0112 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 軽度から中等度の腎機能障害を有する, 未治療又は治療中の成人 HIV-1 感染症患者
	<p>[E/C/F/TAF] 国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-292-0104 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本, 米国等 11ヶ国 ・対象: 未治療の外国人及び日本人成人 HIV-1 感染症患者 ・投与群: 本剤 QD 群, STB QD 群 ・投与期間: 96 週間 ・主要評価: 投与後 48 週時における HIV-1 RNA 量が^g 50 copies/mL 未満の被験者の割合
	<p>[E/C/F/TAF] 国際共同第Ⅲ相試験(GS-US-292-1249 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本, 米国, カナダ ・対象: HBV に重複感染している, 未治療又は治療中の成人 HIV-1 感染症患者 ・投与群: 本剤 QD 群 ・投与期間: 48 週間 ・主要評価: ①投与後 24 週時における HIV-1 RNA 量が^g 50 copies/mL 未満の被験者の割合 ②投与後 24 週時の HBV DNA 量 29 IU/mL 未満の被験者の割合
<p>略語一覧</p> <p>E(EVG): エルビテグラビル, C(COBI): コピシスタット, F(FTC): エムトリシタビン, TAF: テノホビル アラフェナミド, TDF: テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩, STB: スタリビルド, HIV-1: ヒト免疫不全ウイルス 1 型, QD: 1 日 1 回投与, RNA: リボ核酸, HBV: B 型肝炎ウイルス, DNA: デオキシリボ核酸</p>	

2.20.2. 開発の経緯

本剤は、核酸系逆転写酵素阻害剤(NRTI)であるテノホビル(TFV)の新たなプロドラッグとして創製されたTAFフマル酸塩と既承認のNRTIであるFTC、インテグラーゼ阻害剤である既承認のEVG、及びシトクロム P450(CYP)3A 阻害作用により抗 HIV 薬の曝露量増加を惹起する既承認の COBI を有効成分とする配合剤として開発された。本剤は、2015 年 11 月に米国及び欧州で承認されている。

2.20.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

日本人及び白人の健康成人を対象に、本剤[E/C/F/TAF(150/150/200/10 mg)]を単回及び 1 日 1 回 12 日間反復経口投与したときの各成分の薬物動態が検討された。日本人及び白人における各成分の曝露量は同程度であり、大きな民族差はないと事前評価依頼者は説明した。

2.20.4. 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。

2.20.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

安全性に関して、事前評価依頼者は、0104 試験及び 1249 試験において、日本人成人 HIV-1 感染症患者における有害事象及び副作用は、全集団と同様だったと説明した。

機構は、日本人成人 HIV-1 感染症患者に対する投与経験は限られているものの、得られている安全性データからは特段の問題は認められていないことを確認したと考えた。

2.20.6. その他, 臨床データパッケージに関して気づいた点

・小児の用法・用量が主に海外の成人患者のデータから設定された事例

(要約・経緯)

臨床データパッケージにおける日本人患者が参加した治験は, いずれも成人患者を対象とした国際共同治験 2 試験である. 小児 HIV-1 患者を対象とした本剤の試験は, 未治療患者を対象とした GS-US-292-0106 試験のみであり, 日本人データはない. これに対して, 国内での小児 HIV-1 感染症患者における有効性及び安全性, 用法及び用量について, 機構は以下のように判断している.

(審査報告書該当部分抜粋)

12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者における本剤の有効性及び安全性に関する情報が十分ではないものの, 本剤投与時の薬物動態について, 12 歳以上 18 歳未満で体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者と成人 HIV-1 感染症患者で臨床上問題となる差異は認められていないこと, 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者において, 本剤の有効性は示唆され, 安全性についても特段の懸念は認められていないことから, 本邦においても米国と同様に, 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の小児の HIV-1 感染患者に対して, 本剤の用法・用量を設定することは可能である.

なお, 現時点では 12 歳以上かつ体重 35 kg 以上の HIV-1 感染症患者に対して得られている情報は限られていることから, 同患者に対する本剤の安全性については, 製造販売後において検討する必要がある.

3. おわりに

今年度は、2015年7月から2016年6月までに承認された国際共同治験を用いた品目について、臨床データパッケージの構成を図示し、その詳細をまとめた。

本検討チームでは、国際共同治験を用いた臨床データパッケージ構築事例について今回の調査を含め、これまでに82品目の調査を実施した（「2. 2015年度国際共同治験詳細調査」表2及び「4. 付録」表3参照）。今後の活動においても、事例集として継続的に提供する予定である。

最後に、本報告書を始め、本検討チームの活動成果物が、日本製薬工業協会加盟会社だけでなく、広く医薬品の臨床開発に携わる人々に役立ち、最適な臨床データパッケージ構築の一助になれば幸いである。

4. 付録

表 3 過去の詳細調査実施品目一覧

調査年度	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
2011	酒石酸トルテロジン (デトルシールカプセル)	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性失禁	新有効	ファルマシア (現ファイザー)
	ロサルタンカリウム (プレミネント錠)	高血圧及び尿蛋白を伴う2型糖尿病における糖尿病性腎症	新配合	萬有製薬 (現 MSD)
	インスリン グルリジン(遺伝子組み換え) (アビドラ注)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新有効	サノフィ・アベンティス (現サノフィ)
	タダラフィル (アドシルカ錠)	肺動脈性肺高血圧症	新効能 新用量 その他	日本イーライリリー
	トラボプロスト/チモロールマレイン酸塩 (デュオトラバ配合点眼液)	緑内障・高眼圧症	新配合	日本アルコン
	ダビガトランエテキシラトメタンスルホン酸塩 (ブラザキサカプセル)	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	新有効	日本ベーリンガー インゲルハイム
	ブラミペキソール塩酸塩水和物 (ミラペックス錠)	パーキンソン病	新剤型 新用量	日本ベーリンガー インゲルハイム
	インダカテロールマレイン酸塩 (オンブレス吸入用カプセル)	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	新有効	ノバルティス ファーマ
2012	エドキサバントシル酸塩水和物 (リクシアナ錠)	下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節、骨折手術	新有効	第一三共
	オランザピン (ジブレキサ錠等)	統合失調症、双局性障害における躁症状及びうつ症状の改善(下線部今回追加)	新効能 新用量	日本イーライリリー
	アリピプラゾール (エビリファイ錠等)	統合失調症、双極性障害における躁症状の改善(下線部今回追加)	新効能 新用量 新剤型	大塚製薬
	ホルモテロールフマル酸塩水和物 (オーキシスタービューヘイラー)	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	新効能 新用量 その他	アストラゼネカ
	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩水和物 (シムビコートタービューヘイラー)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作用型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	新用量	アストラゼネカ
	エキセナチド (ビデュリオン皮下注)	2型糖尿病 ただし、食事療法・運動療法に加えてスルホニルウレア剤、ピグアナイド系薬剤及びチアゾリジン系薬剤(各薬剤単独療法又は併用療法を含む)による治療で十分な効果が得られない場合に限る。	新有効	日本イーライリリー
	リナグリプチン (トラゼンタ錠)	2型糖尿病(ただし、食事療法・運動療法のみで十分な効果が得られない場合に限る。)	新有効	日本ベーリンガー インゲルハイム

調査年度	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
2013	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物 (シムビコートタービュヘイラー)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合) 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の諸症状の緩解(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)(下線部追加)	新効能 新用量	アストラゼネカ
	アトモキセチン塩酸塩 (ストラテラカプセル)	小児期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)(下線部削除)	新効能 新用量	日本イーライリリー
	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリーア硝子体内注射液)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性	新有効	バイエル薬品
	グリコピロニウム臭化物 (シープリ吸入用カプセル)	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	新有効	ノバルティス ファーマ
	インスリン デグルデク(遺伝子組換え) (トレシーパ注)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新有効	ノボ ノルディスク ファーマ
	アピキサバン (エリキユース錠)	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身塞栓症の発症抑制	新有効	ブリストル・マイヤーズ
	フェソテロジンフマル酸塩 (トビエース錠)	過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	新有効	ファイザー
	インスリン デグルデク(遺伝子組換え)/インスリン アスパルト(遺伝子組換え) (ライゾデグ配合注)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新配合	ノボ ノルディスク ファーマ
	プレガバリン (リリカカプセル)	末梢性神経障害性疼痛、線維筋痛症に伴う疼痛(下線部削除)	新効能	ファイザー
	トファシチニブクエン酸塩 (ゼルヤンツ錠)	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	新有効	ファイザー
リキシセナチド (リクスマミア皮下注)	2型糖尿病 ただし、下記のいずれかの治療で十分な効果が得られない場合に限る。 ① 食事療法、運動療法に加えてスルホニルウレア剤(ビグアナイド系薬剤との併用を含む)を使用 ② 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解インスリンまたは中間型インスリン製剤(スルホニルウレア剤との併用を含む)を使用	新有効	サノフィ	
2014	ラニズマブ(遺伝子組換え) (ルセンチス硝子体内注射液)	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 (下線部今回追加)	新効能 新用量	ノバルティス ファーマ
	インダカテロールマレイン酸塩/グリコピロニウム臭化物 (ウルティプロ吸入用カプセル)	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎・肺気腫)の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解(長時間作用性吸入抗コリン剤及び長時間作用性吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	新配合	ノバルティス ファーマ
	パリペリドンパルミチン酸エステル (ゼプリオン水懸筋注)	統合失調症	新有効	ヤンセンファーマ

調査年度	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
2014	ピランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル (レルベアエリプタ吸入用)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動型吸入 β_2 刺激剤の併用が必要な場合)	新有効 新配合	グラクソ・スミスクライン
	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリーア硝子体内注射液等)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 (下線部追加)	新効能 新用量	バイエル薬品
	リオシグアト (アデムパス錠)	外科的治療不適応又は外科的治療後に残存・再発した慢性血栓塞栓性肺高血圧症	新有効	バイエル薬品
	タダラフィル (ザルティア錠)	前立腺肥大症に伴う排尿障害	新効能 新用量 剤型追加 その他	日本イーライリリー
	ツロクトコグ アルファ(遺伝子組換え) (ノボエイト静注用)	血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制	新有効	ノボ ノルディスク ファーマ
	ラニズマブ(遺伝子組換え) (ルセンチス硝子体内注射液)	1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 4. 糖尿病黄斑浮腫 (下線部今回追加)	新効能	ノバルティス ファーマ
	ファビピラビル (アビガン錠)	新型又は再興型インフルエンザウイルス感染症(ただし、他の抗インフルエンザウイルス薬が無効又は効果不十分なものに限る。)	新有効	富山化学工業
	トルバプタン (サムスカ錠)	①・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留 ・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な肝硬変における体液貯留 ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制 ②・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留 ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制 ③腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の進行抑制 (下線部今回追加、二重下線部は本承認申請後の平成 25 年 9 月 13 日付けで追加)	新効能 新用量 剤型追加	大塚製薬
	タペンタドール塩酸塩 (タペンタ錠)	中等度から高度の疼痛を伴う各種癌における鎮痛	新有効	ヤンセンファーマ
	トグリフロジン水和物 (デベルザ錠、アブルウェイ錠)	2 型糖尿病	新有効	興和 サノフィ

調査年度	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
2015	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(アノーロエリプタ吸入用)	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β2刺激剤の併用が必要な場合)	新有効 新配合	グラクソ・スミスクライン
	エフトレノナコグ アルファ(遺伝子組換え) (オルプロリクス静注用)	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	バイオジェン・ アイデック・ジャパン
	エフィナコナゾール (クレナフィン爪外用液)	<適応菌種>皮膚糸状菌(トリコフィトン属) <適応症>爪白癬	新有効	科研製薬
	ルキシソリチニブリン酸塩 (ジャカビ錠)	骨髄線維症	新有効	ノバルティス ファーマ
	デラマニド (デルティバ錠)	<適応菌種>本剤に感性的結核菌 <適応症>多剤耐性肺結核	新有効	大塚製薬
	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリーア硝子体内注射液、 アイリーア硝子体内注射用キット)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管 (下線部今回追加)	新効能	バイエル薬品
	スボレキサント (ベルソムラ錠)	不眠症	新有効	MSD
	ボスチニブ水和物 (ボシュリフ錠)	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病	新有効	ファイザー
	エディキサバントシル酸塩水和物 (リクシアナ錠)	①リクシアナ錠 15 mg、リクシアナ錠 30 mg 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制 下記の下肢整形外科手術施行患者における静脈血栓塞栓症の発症抑制 膝関節全置換術、股関節全置換術、股関節骨折手術 (下線部追加) ②リクシアナ錠 60 mg 非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制 静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制 (下線部今回申請)	新効能 新用量 剤型追加 その他	第一三共
	アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリーア硝子体内注射液、 アイリーア硝子体内注射用キット)	中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性 網膜中心静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 病的近視における脈絡膜新生血管 糖尿病黄斑浮腫 (下線部今回追加)	新効能 新用量	バイエル薬品

調査年度	一般名 (販売名)	効能・効果	申請区分※	承認取得者
2015	チオトロピウム臭化物水和物 (スピリーバ 2.5 μg レスピマツ 60 吸入)	下記疾患の気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解 慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎、肺気腫)、 <u>気管支喘息(重症持続型の患者に限る)</u> (下線部追加)	新効能	日本ベーリンガー インゲルハイム
	エフラクトコグ アルファ(遺伝子組換え) (イロクテイト静注用)	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	バイオジェン・ アイデック・ジャパン
	セクキヌマブ(遺伝子組換え) (コセンティクス皮下注シリンジ、 コセンティクス皮下注用)	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	新有効	ノバルティス ファーマ
	エンパグリフロジン (ジャディアンス錠)	2 型糖尿病	新有効	日本ベーリンガー インゲルハイム
	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) (ネスプ注射液プラシリンジ)	腎性貧血 <u>骨髄異形成症候群に伴う貧血</u> (下線部追加)	新効能 新用量	協和発酵キリン
	エロスルファーゼ アルファ(遺伝子組換え) (ビミジム点滴静注液)	ムコ多糖症 IVA 型	新有効	BioMarin Pharmaceutical Japan
	アリピプラゾール水和物 (エビリファイ持続性水懸筋注用、 エビリファイ持続性水懸筋注用シリンジ)	統合失調症	新投与経路	大塚製薬
	ガドブトロール (ガドビスト静注、ガドビスト静注シリンジ)	磁気共鳴コンピューター断層撮影における下記造影 脳・脊髄造影 躯幹部・四肢造影	新有効	バイエル薬品
	ラムシルマブ(遺伝子組換え) (サイラムザ点滴静注液)	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	新有効	日本イーライリリー
	エリグルスタット酒石酸塩 (サデルガカプセル)	ゴーシェ病の諸症状(貧血、血小板減少症、 肝脾腫及び骨症状)の改善	新有効	ジェンザイム・ジャパン
	カトリデカコグ(遺伝子組換え) (ノボサーティーン静注用)	先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制	新有効	ノボ ノルディスク ファーマ
	レンパチニブメシル酸塩 (レンビマカプセル)	根治切除不能な甲状腺癌	新有効	エーザイ
ボルテゾミブ (ベルケイド注射用)	多発性骨髄腫 <u>マントル細胞リンパ腫</u> (下線部今回追加)	新効能 新用量	ヤンセンファーマ	

※申請区分:新有効:新有効成分含有医薬品,新効能:新効能医薬品,新剤型:新剤型医薬品,新用量:新用量医薬品,新配合:新医療用配合剤,
新投与経路:新投与経路医薬品

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)

アストラゼネカ株式会社	祢宜 英夫	
アッヴィ合同会社	荒川 由美子	
EA ファーマ株式会社	久田 正人 (～2016. 9)	
	島 賢志 (2016. 10～)	
大塚製薬株式会社	橋口 祥子	
科研製薬株式会社	小林 史典	
株式会社ポーラファルマ	飯野 由起	
キッセイ薬品工業株式会社	青山 晃敏	
杏林製薬株式会社	竹中 久美子	
協和発酵キリン株式会社	外山 恵三	
大日本住友製薬株式会社	平良 望 (～2016. 9)	
	澁江 雄太 (2016. 10～)	
武田薬品工業株式会社	福永 慎一	
田辺三菱製薬株式会社	豊嶋 佐和子	
富山化学工業株式会社	服部 元親	
日本化薬株式会社	菅野 佳和	
日本製薬株式会社	三宅 裕司	
日本たばこ産業株式会社	織田 学	
ファイザー株式会社	眞野 章	リーダー

監修

臨床評価部会	部会長	近藤 充弘	大塚製薬株式会社
臨床評価部会	推進委員	田畑 智之	EA ファーマ株式会社
臨床評価部会	政策委員	大島 裕之	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

以上の資料作成に当たり、医薬品評価委員会 国忠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。