

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

2018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

[平成29年度]

目次

1. はじめに	- 3 -
2. 2017年度国際共同治験詳細調査	- 4 -
2.1. レポドパ/カルビドパ水和物	- 10 -
2.2. イキセキズマブ(遺伝子組換え)	- 14 -
2.3. ラコサミド	- 18 -
2.4. ニボルマブ(遺伝子組換え)	- 22 -
2.5. チカグレロル	- 25 -
2.6. アルプトレペノナコグ アルファ(遺伝子組換え)	- 33 -
2.7. エロツズマブ(遺伝子組換え)	- 36 -
2.8. イダルシズマブ(遺伝子組換え)	- 39 -
2.9. アダリムマブ(遺伝子組換え)	- 42 -
2.10. ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル	- 45 -
2.11. テノホビル アラフェナミドフマル酸塩	- 49 -
2.12. フマル酸ジメチル	- 52 -
2.13. カナキヌマブ(遺伝子組換え)	- 57 -
2.14. ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	- 60 -
2.15. イキサゾミブクエン酸エステル	- 63 -
2.16. ウステキヌマブ(遺伝子組換え)	- 66 -
2.17. オマリズマブ(遺伝子組換え)	- 69 -
2.18. ゴリムマブ(遺伝子組換え)	- 73 -
2.19. ナルデメジントシル酸塩	- 76 -
2.20. クリゾチニブ	- 79 -
3. おわりに	- 81 -
4. 付録	- 82 -

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。^{1,2,3,4,5,6,7}

今年度は、2016 年 7 月から 2017 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/medicine/shinyaku/tiken/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/medicine/shinyaku/tiken/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/medicine/shinyaku/tiken/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

⁷ 日本製薬工業協会、2016 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/tk17_201706.pdf

2. 2017 年度国際共同治験詳細調査

2017 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[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。

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（以下、JPMA）ホームページ上に一般公開している⁸。

<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 1）を対象とした。なお、記載順は承認時期順とした。

- 区分：審議
- 承認日：2016 年 7 月 1 日から 2017 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 ^{※1}	審査部	特記 事項 ^{※2}	承認取得 者
1	レボドパ/カルビドパ水和物 (デュオドーパ配合経腸用 液)	レボドパ含有製剤を含む既存の薬 物療法で十分な効果が得られない パーキンソン病の症状の日内変動 (wearing-off 現象)の改善	新配合	第二部	希少	アツヴィ
2	イキセキズマブ(遺伝子組換 え)(トルツ皮下注 80 mg シリ ンジ, 同皮下注 80 mg オート インジェクター)	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	—	日本イーラ イリリー
3	ラコサミド (ビムパット錠 50 mg, 同錠 100 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	新有効	第三部	—	ユーシービ ージャパン

⁸ 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>

	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
4	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)	根治切除不能な悪性黒色腫 <u>切除不能な進行・再発の非小細胞 肺癌</u> 根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 (下線部追加, 二重線部は本承認 申請後の平成 27 年 12 月 17 日付 けで追加)	新有効	第五部	優先	小野薬品 工業
5	チカグレロル (ブリリタ錠 60 mg, 同錠 90 mg)	① 以下のリスク因子を1つ以上有 する陳旧性心筋梗塞のうち, アテロ ーム血栓症の発現リスクが特に高 い場合 65 歳以上, 薬物療法を必要とする 糖尿病, 2 回以上の心筋梗塞の既 往, 血管造影で確認された多枝病 変を有する冠動脈疾患, 又は末期 でない慢性の腎機能障害 ② 経皮的冠動脈形成術(PCI)が 適用される急性冠症候群(不安定 狭心症, 非 ST 上昇心筋梗塞, ST 上昇心筋梗塞)(ただし, アスピリ ンを含む抗血小板剤 2 剤併用療法が 適切である場合で, かつ, アスピ リンと併用する他の抗血小板剤の投 与が困難な場合に限る)	新有効	第二部	事相	アストラゼ ネカ
6	アルブトレペノナコグ アルフ ア(遺伝子組換え) (イデルビオン静注用 250, 同静注用 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	—	CSL ベー リング
7	エロツズマブ(遺伝子組換 え) (エムプリシティ点滴静注用 300 mg, 同点滴静注用 400 mg)	再発又は難治性の多発性骨髄腫	新有効	第五部	希少	ブリistol・ マイヤーズ スクイブ
8	イダルシズマブ(遺伝子組換 え) (プリズバインド静注液 2.5 g)	以下の状況におけるダビガトランの 抗凝固作用の中和 ・生命を脅かす出血又は止血困難 な出血の発現時 ・重大な出血が予想される緊急を 要する手術又は処理の施行時	新有効	第二部	優先	日本ベー リンガーイン ゲルハイ ム

	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
9	アダリムマブ(遺伝子組換え) (ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL, 同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL, 同皮下注 80 mg シリンジ 0.8 mL)	関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) 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 強直性脊椎炎 多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎* 腸管型ベーチェット病 <u>非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎</u> 中等症又は重症の活動期にあるクローン病の寛解導入及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る) 中等症又は重症の潰瘍性大腸炎の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る) (下線部追加) *ヒュミラ皮下注 40 mg シリンジ 0.8 mL 及び同皮下注 40 mg シリンジ 0.4 mL に係る効能・効果又は用法・用量	新効能 新用量	第四部	—	アッヴィ
10	ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル (レルベア 100 エリプタ 14 吸入用, 同 100 エリプタ 30 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) <u>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)</u> (下線部追加)	新効能 新用量	第四部	—	グラクソ・スミスクライン
11	テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (ベムリディ錠 25 mg)	B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型慢性肝疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制	新有効	第四部	優先	ギリアド・サイエンシズ
12	フマル酸ジメチル (テクフィデラカプセル 120 mg, 同カプセル 240 mg)	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制	新有効	第三部	希少	バイオジェン・ジャパン
13	カナキマブ(遺伝子組換え) (イラリス皮下注用 150 mg)	1. 以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患 2. <u>既存治療で効果不十分な家族性地中海熱</u> 3. <u>TNF 受容体関連周期性症候群</u> 4. <u>高 IgD 症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)</u> (下線部追加)	新効能 新用量	第四部	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	審査部	特記 事項※2	承認取得 者
14	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 (下線部追加)	新効能 新用量	第五部	—	MSD
15	イキサゾミブクエン酸エステル (ニラーロカプセル 2.3 mg, 同カプセル 3 mg, 同カプセル 4 mg)	再発又は難治性の多発性骨髄腫	新有効	第五部	希少	武田薬品工業
16	ウステキヌマブ(遺伝子組換え) (ステララ点滴静注 130 mg, 同皮下注 45 mg シリンジ)	ステララ点滴静注 130 mg 中等症から重症の活動期クローン病の導入療法(既存治療で効果不十分な場合に限る) ステララ皮下注 45 mg シリンジ 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 中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る) (下線部追加)	新投与 新効能 新用量	第一部	—	ヤンセンファーマ
17	オマリズマブ(遺伝子組換え) (ゾレア皮下注用 75 mg, 同皮下注用 150 mg)	1. 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) 2. 特発性の慢性蕁麻疹(既存治療で効果不十分な患者に限る) (下線部追加)	新効能 新用量	第四部	—	ノバルティスファーマ
18	ゴリムマブ(遺伝子組換え) (シンポニー皮下注 50 mg シリンジ, 同皮下注 100 mg シリンジ)	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) 中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善及び維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る) (下線部追加)	新効能 新用量 剤型追加	第一部	—	ヤンセンファーマ
19	ナルデメジントシル酸塩 (スインプロイク錠 0.2 mg)	オピオイド誘発性便秘症	新有効	第一部	—	塩野義製薬
20	クリゾチニブ (ザーコリカプセル 200 mg, 同カプセル 250 mg)	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 ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌 (下線部追加)	新効能	第五部	希少	ファイザー

※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, 新用量: 新用量医薬品, 新配合: 新医療用配合剤, 新投与: 新投与経路医薬品, 剤型追加: 剤型追加に係わる医薬品

※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

<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試験構成, 評価資料合計被験者数⁹, 国際共同治験合計被験者数⁹, 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

今年度より, 調査項目に「その他, 注目される機構見解」を加えた。本項目は, 審査時の議論の中で, 機構が「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, 臨床データパッケージに関連し, かつ他剤・他領域に展開できる事例を抽出することとした。また, 引用した事例の経緯を作成し, 共に示した。一方, 調査において審査報告書から上記事例を見い出せなかった品目は「特筆すべき記載はなかった」と表記した。

本調査で注目される機構見解と考えた事例

本検討チームが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)。

⁹ 複数試験に参加した被験者はダブルカウントして集計

表 2 注目される機構見解一覧

一般名	審査報告書 記載場所	トピック
レボドパ/カルビドパ 水和物	7.R.3.1	プラセボ群を対照とした無作為化二重盲検比較試験が望ましいが、アジア国際共同第 III 相試験を非盲検非対照試験としたことはやむ得ないと判断された事例
ラコサミド	7.R.2.2	本来は、日本人を対象とした用量設定試験を実施したのち、国際共同第 III 相試験を実施すべきだった事例
チカグレロル	7.R.1.2.5	本来であればアジア共同第 II 相試験の最終成績を踏まえてアジア共同第 III 相試験の試験計画の詳細を決定すべきだった事例
チカグレロル	7.R.1.2.4	基本的に、日本人患者における用法・用量が適切に設定され、当該用法・用量における本薬の有効性及び安全性が検証される必要があるとされた事例
フマル酸ジメチル	7.R.2.1	本来は、より早期から国際共同開発に積極的に参画し、日本人患者においても年間再発率及び持続的障害進行が認められるまでの期間等の臨床的指標に関するデータを取得することが適切であると考えられた事例
ペムプロリズマブ(遺 伝子組換え)	7.R.2.2	本来は、国際共同第 III 相試験の主要評価項目を全生存期間とすべきだった事例
オマリズマブ(遺伝子 組換え)	7.R.4.2	開発計画の変更・追加等をし、継続投与の成績を得るべきと考えられた事例

2.1. レボドパ/カルビドパ水和物

[レボドパ含有製剤を含む既存の薬物療法で、十分な効果が得られないパーキンソン病の症状の日内変動(wearing-off 現象)の改善]

申請区分: (2)新医療用配合剤

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 2 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 3 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 494 例(日本人 54 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 61 例で、日本人は 46 例(75.4%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	反復投与 PK 試験 (S187-1-002) ・対象: 進行期 PD 患者	
第 II 相試験		非盲検単群ベースライン対照試験 (M12-925) ・対象: 既存治療で効果不十分の進行期 PD 患者 ・症例数: 8 例 ・投与群: LCIG 群(N-J 投与) ・投与期間: 21 日間
第 III 相試験・長期投与試験・その他	無作為化二重盲検ダブルダミー並行群間比較試験 (S187-3-001/002) ・実施国: 米国, ドイツ, ニュージーランド ・対象: 既存治療で効果不十分の進行期 PD 患者 ・症例数: 71 例 ・投与群: LCIG 群(PEG-J 投与), LCIR 錠群 ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: 標準化された 1 日平均 OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量	
	非盲検長期投与試験 (S187-3-004) ・実施国: 16 カ国 ・対象: 既存治療で効果不十分の進行期 PD 患者 ・症例数: 354 例 ・投与群: LCIG 群(N-J 投与後に PEG-J 投与) ・投与期間: 12 ヶ月(PEG-J 投与期)	
	非盲検継続治療試験 2 試験	
	非盲検単一治療群ベースライン対照試験 (M12-921) ・実施国: 日本, 韓国, 台湾 ・対象: 既存治療で効果不十分の進行期 PD 患者 ・症例数: 31 例(日本人 23 例) ・投与群: LCIG 群(N-J 投与後に PEG-J 投与) ・投与期間: 12 週間(PEG-J 投与期) ・主要評価: 標準化された 1 日平均 OFF 時間のベースラインから最終評価時までの変化量	
	非盲検長期継続投与試験 (M12-923) ・実施国: 日本, 韓国, 台湾 ・対象: 既存治療で効果不十分の進行期 PD 患者 (M12-921 試験完了患者又は M12-925 試験参加患者で本試験のエントリー基準を満たした患者) ・症例数: 30 例(日本人 23 例) ・投与群: LCIG 群(PEG-J 投与) ・投与期間: 52 週間以上 (Part1: 52 週, Part2: 52 週以降)	
用語・略語一覧 PD: パーキンソン病, LCIG: レボドパ/カルビドパ水和物配合経腸用液, N-J 投与: N-J チューブを介した経鼻空腸投与, PEG-J 投与: PEG-J チューブを介した経胃空腸投与, LCIR 錠: レボドパ/カルビドパ 100/25 mgIR (即放性)錠		

2.1.2. 開発の経緯

レボドパ/カルビドパ水和物(以下、本剤)は、レボドパ及びカルビドパ水和物を有効成分とするゲル状の配合剤(レボドパ及びカルビドパ水和物の配合比は 4:1)である。国内において、LC 配合錠(レボドパ及びカルビドパ水和物の配合比は 10:1)が「パーキンソン病、パーキンソン症候群」を効能・効果として承認されており、PD 治療薬として広く用いられている。

本剤は PD における運動症状の日内変動の誘発を抑制することを目的として開発された。本剤は、コンピュータ制御式携帯輸液ポンプを用い、PEG-J チューブを通して、レボドパ及びカルビドパを空腸に直接持続注入する製剤であり、海外において 2016 年 2 月現在、48 개국で承認されている。M12-921 試験及びそれに続く長期投与試験として M12-923 試験を日本、韓国及び台湾の国際共同試験により実施した。

2.1.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本剤を空腸内投与したときの薬物動態の国内外差について、以下のように説明した。日本人及び白人の薬物動態の差について、日本人 PD 患者を対象とした M12-925 試験及び白人 PD 患者を対象とした S-187-1-002 試験において、曝露量の差が見られたものの、個々の PD 患者に最適な効果が得られるよう本剤の投与量が調整されていた状況を考慮すると、臨床的意義のあるものではないと考えられた。日本人、韓国人及び台湾人の薬物動態の差について、これらを直接比較するデータはないが、S187-3-004 試験において、レボドパ濃度の中央値とレボドパ濃度の分布は欧米人とアジア人で同程度だったことから、レボドパの治療に重要な影響を及ぼすような薬物動態の民族差はないと考えた。

機構は、以下のように考えた。M12-925 試験と S-187-1-002 試験の成績より、日本人と白人の薬物動態に大きな差は認められないと判断できる。韓国及び台湾人と日本人の薬物動態が同様とまでは判断できないが、申請者の説明を考慮すると、大きく異なるものではないものと推察できる。

2.1.4. 内因性・外因性民族的要因

1) 国際共同試験実施の妥当性について

申請者は、以下のように回答した。日本、台湾及び韓国における内因性及び外因性の民族的要因については、これらの地域では類似した遺伝的背景を有しており、食習慣、PD の診断基準及び PD 治療薬に大きな差はない。PD 治療に用いられる LC 配合錠について、国内では配合比が 10:1 であるのに対し、台湾及び韓国では主にその配合比が 4:1 であるという差異はあるが、M12-921 試験においては前治療に用いられた LC 配合錠の有効成分比によらず、本剤に安全に切り替えられた。また、本剤は、被験者ごとに最適な用量を調整して投与するため、前治療に用いられた LC 配合錠の有効成分比の違いが本剤の有効性及び安全性評価に影響する可能性は低いと考えた。

機構は申請者の説明を妥当と判断した。

2) 海外臨床試験成績の利用について

申請者は、以下のように回答した。内因性民族的要因について、PD 治療においてレボドパ及びカルビドパ併用又は LC 配合錠は、国内外共に長期間の使用経験のもと、その有効性及び安全性は十分に確立されており、内因性民族的要因の影響を示唆する報告はないこと、また、M12-925 試験

において、個々に最適化された用量における日本人の血漿中レボドパ濃度は海外臨床試験で得られた欧米人の濃度とほぼ一致したことから、内因性民族的要因の影響は小さいと考えた。また、外因性民族的要因においても、PD 治療薬については、国内外における承認状況の違いを反映した差異があるが、日本と海外で PD の診断、治療、疾患そのものの定義において大きな差異はないと考えられた。またレボドパ及びカルビドパの配合比の違いについても、本剤は、個々の被験者に適した用量で投与されるため、前治療に用いられた LC 配合錠の有効成分比の違いが本剤の有効性及び安全性評価に影響する可能性は低いと考えた。

患者背景については、国内外臨床試験において対象患者の H&Y 分類、前治療薬及び試験期間中の併用薬の用法・用量や本剤の用量調整の規定に違いはあったが、患者背景、有効性及び安全性の結果に関して国内外で顕著な差は認められなかったことから、海外臨床試験成績を日本人での本剤の有効性及び安全性評価に含めることは妥当であると考えた。

機構は、以下のように考えた。内因性民族的要因の検討に関して、国内外で明らかな差はないものと判断できる。外因性民族的要因に関して、申請者の説明は理解できるものである。また、国内外臨床試験において、試験間で併用薬及び本剤の用法・用量の規定は厳密に同一とはされていないが、本剤の有効性評価への影響は小さく抑えられていると考えられ、試験デザインの違いが本剤の有効性及び安全性の評価に大きな影響を与えるものではないと判断した。

2.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、以下のように回答した。台湾及び韓国から M12-921 試験に参加した被験者は少数であるが、その患者背景は進行期 PD 患者に典型的な背景であり、各地域間で類似していると考えられた。また、日本人集団の有効性の結果は M12-921 試験における全集団の有効性と類似しており、安全性についても日本人集団と全集団で顕著な相違は認められず、認められた事象の種類も同様だった。これらの結果を考慮すると、M12-921 試験をアジア国際共同治験として実施したことは適切であり、M12-921 試験結果を日本人における本剤の有効性と安全性の評価に用いることは妥当であると考えた。

機構は、以下のように考えた。M12-921 試験の全集団と日本人集団の成績の一貫性については、M12-921 試験の症例数が少数だったことから、全集団の結果と日本人集団の結果を比較するには限界があるが、主要評価項目は全集団と日本人集団で類似しており、副次評価項目及び有害事象の発現状況にも大きな違いは認められなかったことから、全集団と日本人集団で一貫した成績が示されているものと判断できる。したがって、M12-921 試験を日本人の成績として評価することは可能であると考えた。

2.1.6. その他、注目される機構見解

プラセボ群を対照とした無作為化二重盲検比較試験が望ましいが、アジア国際共同第 III 相試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ないと判断された事例

(経緯)

本剤の投与経路は胃瘻を造設するという侵襲的手技を伴うものである。海外では経口レボドパ・カ

ルビドパ水和物配合カプセル及びプラセボゲル対照の二重盲検並行群間比較試験として第 III 相試験(S187-3-001/S187-3-002 試験)が実施されているが、アジア国際共同第 III 相試験(M12-921 試験)は、経鼻投与期間を設定し本剤に対する良好な反応が得られた被験者に対してのみ、経胃瘻投与を行い、ベースラインからの変化を評価する非盲検非対照試験として実施された。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、M12-921 試験のデザインについて、ベースラインとの比較による評価を行う非盲検非対照試験として実施した理由及びその妥当性、並びに有効性の評価指標の妥当性の観点から説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。海外では経口レボドパ・カルビドパ水和物配合カプセル及びプラセボゲル対照の二重盲検並行群間比較試験として S187-3-001/S187-3-002 試験が実施されたが、当該試験の実施にあたり、①複雑な投与手順に対応可能とするために、治験実施施設は本剤による治療経験を有する医療機関に限定する必要があること、②経鼻投与期間が設定されず、はじめから胃瘻を造設する計画だったために被験者組入れが遅延したことを考慮すると、日本を含む東アジア地域において同様の方法を採用することは実施可能性が低いと判断した。また、対象となる患者が少なく、国内第 II 相試験(M12-925 試験)での組入れ状況も考慮すると、症例数には限界があると考えた。M12-921 試験では、従来の PD 治療に対する本剤の有効性を示すことを目的のひとつとしたが、最適化された治療法は PD 患者ごとに異なっており、M12-921 試験は小規模な試験となるため、均質な対照群を設定することは困難と判断した。以上より、M12-921 試験は、経鼻投与期間を設定した上で経胃瘻投与を行い、ベースラインからの変化を評価する非盲検非対照試験として実施することとした。また、海外の非盲検非対照試験(S187-3-004 試験)において S187-3-001/S187-3-002 試験と同様の有効性が得られていることから、同様の有効性評価項目を設定した M12-921 試験でも本剤の有効性を評価可能であると判断した。以上のことから、M12-921 試験を非盲検非対照試験として実施したことは妥当と考えた。さらに申請者は、M12-921 試験では患者日誌に基づく標準化された OFF 時間を主要評価項目に設定した旨を説明した。

機構は、以下のように考えた。M12-921 試験が非盲検非対照試験として実施されたことについて、一般に、進行期 PD 患者を対象にした薬剤の臨床試験においてはプラセボ反応が大きいことが知られており、本剤の有効性を適切に評価するにはプラセボ群を対照とした無作為化二重盲検比較試験が望ましい。しかしながら、本剤の投与経路は胃瘻を造設するという侵襲的手技を伴うものであり、二重盲検試験を実施するためにはプラセボ群にも胃瘻が造設される必要がある。胃瘻造設に対する患者及び医療従事者の抵抗感は理解できるものであるため、胃瘻を造設する必要のあるプラセボ群を設定することは実施可能性の観点から困難であるという申請者の考え方も理解できる。また、M12-921 試験計画時において既に海外で実施された S187-3-001/S187-3-002 試験で経口レボドパ含有製剤に対する本剤の優越性が示されていたこと、本剤の投与対象となる日本人症例数は限られており、国内で本剤の優越性を示すために必要となる症例を確保することが困難であることも考慮すると、M12-921 試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ないものと判断した。さらに、M12-921 試験の主要な有効性評価項目の設定は妥当である。以上より、M12-921 試験の成績に基づき本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

2.2. イキセキズマブ(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

2.2.1. 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 2 試験, 国内治験 2 試験, 海外治験 4 試験, 参考資料として国内治験 1 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 4,996 例(日本人 168 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1,713 例で, 日本人は 45 例(2.6%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	臨床薬物動態試験: 1 試験 単回投与用量漸増試験/反復投与並行群間比較試験: 1 試験	用量漸増試験(I1F-JE-RHAL) ・対象: 関節リウマチ患者 ・症例数: 32 例 ・投与群: 最初の 3 コホート: 本薬 30, 80, 180 mg 又はプラセボを 0, 1, 2, 4, 6, 8, 10 週時に皮下投与 最終コホート: 本薬を初回用量 240 mg, 又はプラセボを 0 週時に皮下投与, 以降 120 mg 又はプラセボを 1~10 週時に週 1 回皮下投与
第 II 相試験	PartA: 並行群間比較用量反応試験/PartB: 非盲検長期継続試験(I1F-MC-RHAJ) ・実施国: デンマーク, 米国 ・対象: 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 ・症例数: 142 例 ・投与群: PartA: 本薬 10, 25, 75, 150 mg 群, プラセボ群 /PartB: 本薬 80 mg 群 ・投与期間: PartA: 20 週間/PartB: 最長 240 週間 ・主要評価: 投与 12 週後の PASI75 達成率	臨床薬物動態試験: 1 試験
第 III 相・長期投与試験	PartA: 並行群間比較用量反応試験/PartB: 非盲検長期継続試験(I1F-MC-RHAK) ・実施国: 11 カ国 ・対象: bDMARD-naïve 患者, TNF-IR 患者 ・症例数: 448 例 ・投与群: PartA: 本薬 3, 10, 30, 80, 180 mg 群, プラセボ群/PartB: 本薬 160 mg 群 ・投与期間: PartA: 12 週間/PartB: 48 週間 ・主要評価: bDMARD-naïve 患者における 12 週時の ACR20 改善率	
	臨床薬物動態試験: 1 試験	国際共同治験(I1F-MC-RHAZ) ・実施国: 日本を含む 11 カ国 ・対象: 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者 ・症例数: 1,296 例(日本人 33 例) ・投与群, 投与期間: 導入投与期(12 週間): 本薬 80 mg(初回のみ 160 mg) Q2W 群, Q4W 群, プラセボ群 維持投与期(48 週間)及び継続投与期(204 週間): 本薬 80 mg Q4W 群, Q12W 群, プラセボ群 ・主要評価: 投与 12 週後の sPGA(0 又は 1)達成率, PASI75 達成率

第 III 相試験・長期投与試験

無作為化二重盲検並行群間比較試験 (I1F-MC-RHBA)

- ・実施国: 12 カ国
- ・対象: 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者
- ・症例数: 1,224 例
- ・投与群, 投与期間: 導入投与期 (12 週間): 本薬 80 mg (初回のみ 160 mg) Q2W 群, Q4W 群, エタネルセプト群, プラセボ群 維持投与期 (48 週間) 及び継続投与期 (204 週間): 本薬 80 mg Q4W 群, Q12W 群, プラセボ群
- ・主要評価: 投与 12 週後の sPGA (0 又は 1) 達成率, PASI75 達成率

長期投与試験 (I1F-JE-RHAT)

- ・対象: 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者, 膿疱性乾癬 (汎発性) 患者 及び乾癬性紅皮症患者
- ・症例数: 91 例
- ・投与群, 投与期間: 導入投与期 (12 週間): 本薬 80 mg (初回のみ 160 mg) Q2W 群 維持投与期 (40 週間), 治験薬再投与期 (治験薬再投与から最長 192 週間): 本薬 80 mg Q4W 群

無作為化二重盲検並行群間比較試験 (I1F-MC-RHBC)

- ・実施国: 10 カ国
- ・対象: 中等症から重症の局面型皮疹を有する乾癬患者
- ・症例数: 1,346 例
- ・投与群, 投与期間: 導入投与期 (12 週間): 本薬 80 mg (初回のみ 160 mg) Q2W 群, Q4W 群, エタネルセプト群, プラセボ群 継続投与期 (252 週間): 本薬 80 mg Q4W 群
- ・主要評価: 投与 12 週後の sPGA (0 又は 1) 達成率, PASI75 達成率

国際共同治験 (I1F-MC-RHAP)

- ・実施国: 日本を含む 15 カ国
- ・対象: bDMARD による治療歴のない活動性関節症性乾癬患者
- ・症例数: 417 例 (日本人 12 例)
- ・投与群, 投与期間: 二重盲検投与期 (24 週間): 本薬 80 mg (初回のみ 160 mg) Q2W 群, Q4W 群, アダリムマブ群, プラセボ群 維持投与期 (28 週間) 及び長期継続投与期 (104 週間): 本薬 80 mg Q2W 群, Q4W 群
- ・主要評価: 投与 24 週後の ACR20 改善率

用語・略語一覧

PASI: 乾癬の面積と重症度の指標, PASI 75: PASI におけるベースラインから 75%以上の改善, bDMARD: 生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬, bDMARD-naïve 患者: bDMARD による治療経験のない患者, TNF-IR 患者: 腫瘍壊死因子阻害剤 (TNF 阻害剤) に効果不十分の関節リウマチ患者, ACR20: 米国リウマチ学会の 20%改善基準, Q2W: 2 週に 1 回, Q4W: 4 週に 1 回, Q12W: 12 週に 1 回, sPGA: 医師による静的総合評価, sPGA (0 又は 1) 達成率: sPGA (0 又は 1) かつベースラインから 2 ポイント以上改善した被験者の割合

2.2.2. 開発の経緯

イクセキズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒト IL-17A に対するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。本薬は、ヒト IL-17A の生物活性を特異的に中和することで、乾癬及び乾癬に伴う関節炎に対して有効性を示すと考えられている。国内では、乾癬患者を対象とした臨床開発の他、関節リウマチ患者を対象とした臨床試験も実施し、本薬の日本人における安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。その結果を基に海外試験との比較を行い、日本人が国際共同治験に参加することの妥当性を評価したのち、局面型皮疹を有する乾癬患者を対象とした国際共同治験及び活動性関節症性乾癬患者を対象とした国際共同治験を実施した。

2.2.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

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

RHAL 試験における日本人関節リウマチ患者に本薬 80 mg を反復皮下投与したときの血清中本薬濃度のトラフ値の中央値は、RHAK 試験の母集団薬物動態モデルに基づく外国人関節リウマチ患者における血清中本薬濃度のトラフ値の推定値と比較して高かった。

母集団薬物動態解析結果より、本薬の薬物動態は体重の影響を受け、体重の重い患者ほど曝露量が低い傾向が認められていることを踏まえると、RHAL 試験の日本人関節リウマチ患者の体重が RHAK 試験の外国人関節リウマチ患者より軽いことが一因と考えられた。

RHAZ試験の外国人乾癬患者、RHAZ試験の日本人乾癬患者、及びRHAT試験の日本人乾癬患者における血清中本薬濃度のトラフ値は、ほぼ同程度だった。

また、母集団薬物動態モデルより推定した日本人及び外国人の薬物動態パラメータは、日本人と外国人で大きな違いはなかった。投与12週後のsPGA(0又は1)達成率及びPASI75達成率に関する日本人及び外国人の曝露量－反応関係は日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。血清中本薬濃度のトラフ値(推定値)と関連が認められた注射部位反応、カンジダ感染及びGrade 2の好中球数減少の日本人集団及び全集団における発現率は、全集団と比較して日本人集団で顕著に高い事象は認められなかった。

以上より、本薬の薬物動態に本質的な民族差は示されておらず、日本人と外国人で有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある薬物動態の差異は認められていないと考えた。

機構は、以上の説明を了承した。

2.2.4. 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。乾癬の病態、症状等に大きな民族差はないと考えられること、乾癬の診断、治療目標、治療体系等の外因性民族的要因についても、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から、局面型皮疹に対する有効性を検討する RHAZ 試験に日本が参画することは可能と考えた。

2.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、RHAZ 試験では、いずれの有効性評価項目においても、全集団と日本人集団の成績が類似していると考えた。

機構は、RHAZ 試験において、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が本薬の有効性評価に影響を及ぼす可能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。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、ベースラインの PASI スコア、ベースラインにおける体表面積に占める乾癬病変の割合、光線療法の治療歴を有する被験者の割合、生物製剤治療歴を有する被験者の割合等だった。これらの因子別の部分集団解析では、各集団間で明らかな相違は認められず、これらの因子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。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、国内における関節症性乾癬の患者数が極めて限られることから、関節症性乾癬を対象とした検証的試験において、一定の日本人関節症性乾癬患者を組み入れて有効性を検討することは困難な状況であることは理解でき、以下の結果等から、日本人関節症性乾癬患者における関節症状に対する本薬の有効性は期待できると考えた。ただし、日本人関節症性乾癬患者の評価症例数は非常に限られていることから、製造販売後調査等において関節症状に対する本薬の有効性について、さらに検討する必要があると考えた。

- ・ RHAZ 及び RHAT 試験に組み入れられた関節症性乾癬患者において関節症状の改善傾向が示唆されたこと。
- ・ 関節症性乾癬患者を対象とした RHAP 試験において、主要評価項目である投与 24 週後の ACR20 改善率について、プラセボに対する本薬 Q4W 及び Q2W の優越性が検証されたこと。
- ・ 少数例での評価に留まるものの RHAP 試験に組み入れられた日本人関節症性乾癬患者においても、関節症状の改善傾向が認められたこと。

申請者は、日本人集団における安全性について、日本人集団では全集団と比較して有害事象発現率がやや高い傾向が認められ、鼻咽頭炎、蕁麻疹等の発現率が高かったことによるものと考えられたが、日本人集団で認められた事象の種類は全集団と概ね類似していたこと、有害事象の大部分は軽度又は中等度だったことから、日本人乾癬患者において特に懸念される安全性上の問題はないと考えた。

機構は、日本人集団の安全性情報からも、日本人乾癬患者で特に留意すべき事象は示唆されていないと考えるが、現時点での本薬の使用経験は限られていることから、製造販売後調査等において情報を集積した上で、本薬の安全性プロファイルをさらに明確にしていく必要があると考えた。

2.2.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.3. ラコサミド

[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]

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 試験及び海外治験 3 試験(うち 2 試験は日本人データを含む)、参考資料として海外治験 32 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1,330 例(日本人 309 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1,021 例で、日本人は 265 例(26.0%)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	BA 試験:4 試験, 忍容性及び PK 試験:5 試験 マスバランス試験:1 試験, BE 試験:1 試験 PK 及び忍容性(年齢差, 性差)試験:1 試験 PK, 安全性及び忍容性(人種差)試験(SP661):1 試験 PK(腎, 肝障害)試験:2 試験 PK(薬物相互作用)試験:10 試験 薬物乱用の検討:1 試験 睡眠への影響の検討:1 試験	経口投与又は点滴静注した時の安全性, 忍容性及び薬物動態を比較する試験(EP0036) ・実施国:英国 ・対象:日本人健康成人 ・症例数:26 例 ・投与群:LCM 200 mg(点滴静注 30 分間, 点滴静注 60 分間, 経口投与)
	TQT 試験(SP640) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:247 例	
	安全性, 忍容性及び薬物動態を検討する単回投与, 3 期クロスオーバー試験(SP1046) ・実施国:ドイツ ・対象:日本人及び中国人健康成人男性 ・症例数:36 例(日本人:18 例) ・投与群:LCM 100 mg, LCM 200 mg, LCM 400 mg, プラセボ	
第 II 相試験	LCM 併用投与の安全性, 忍容性, 適合性, 有効性及び PK を検討する用量漸増試験 LCM 併用投与の有効性及び忍容性を検討した用量漸増試験 LCM 併用投与における有効性及び安全性試験(SP667)	
第 III 相試験・長期投与試験	部分発作(二次性全般化発作を含む)を有するてんかん患者に対する LCM 併用投与における有効性及び安全性試験(SP754, 755):2 試験	
	日本人及び中国人の成人てんかん患者に対する LCM 併用投与における有効性及び安全性を評価する二重盲検比較試験(EP0008) ・実施国:日本, 中国 ・対象:発作コントロールが得られていない部分発作を有するてんかん患者 ・症例数:548 例(日本人 142 例) ・投与群:プラセボ群, LCM 200 mg 群, LCM 400 mg 群(100 又は 200 mg を 1 日 2 回) ・投与期間:治療期間 16 週間(増量期間 4 週間, 維持期間 12 週間), 移行期間 2 週間又は減量期間 3 週間 ・主要評価項目:観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量	
	日本人及び中国人の成人てんかん患者に対する LCM 併用投与における安全性及び有効性を評価するための非盲検, 非対照, 長期継続投与試験(EP0009) ・実施国:日本, 中国 ・対象:二次性全般化発作を含む部分発作を有するてんかん患者(EP0008 試験の治療期間及び移行期間を完了した患者) ・症例数:473 例(日本人 123 例) ・投与群:LCM 100, 200, 300 又は 400 mg/日(50, 100, 150 又は 200 mg を 1 日 2 回) ・投与期間:約 3 年間 ・主要評価項目:有害事象, 有害事象による治験中止例	
用語・略語一覧 LCM:ラコサミド		

2.3.2. 開発の経緯

ラコサミド(以下、本薬)は、機能的アミノ酸の一種で、電位依存性 Na⁺チャネルの α サブユニットに作用し、緩徐な不活性化を促進させることで抗てんかん作用を示す。

2008 年 8 月に欧州で成人てんかん患者の部分発作に対する他の抗てんかん薬との併用療法の効能・効果で承認されて以来、2015 年 1 月現在、米国、欧州等 69 の国と地域で承認されている。また、米国では成人てんかん患者の部分発作に対する単剤療法の効能・効果でも承認されている。国内では、2012 年 9 月から臨床試験が開始された。

2.3.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本薬の主な消失経路は尿中への排泄及び O-脱メチル体への代謝であること、O-脱メチル体への代謝には CYP2C19、CYP3A4 及び CYP2C9 が関与することを説明した。このうち CYP2C19 に関して、Caucasian と Asian の間での民族差を示唆する報告があるが、本薬の消失に対する寄与は約 20%であることから、その影響は限定的であると考えた。CYP3A4 及び CYP2C9 に関しては、本薬の消失に対する寄与は合わせて約 9%と考えられることから、民族差が生じる可能性は低いと考えた。

次に、SP661 試験において、Asian 及び Native African における血漿中未変化体濃度の C_{max} 、体重で補正した AUC_{0-12h} で大きな差異は認められず、日本人及び外国人のてんかん患者に本薬を反復経口投与した第 II 相及び第 III 相試験において、血漿中未変化体濃度に大きな差異は認められなかったことを説明した。また、SP1046 試験における O-脱メチル体の薬物動態パラメータの差異は CYP2C19 遺伝子型の分布の差異によると考えられるが、CYP2C19 遺伝子型が未変化体の薬物動態に与える影響は大きくないことから、日本人及び中国人における本薬の薬物動態に本質的な差異はないと考えた。

さらに、EP0008 試験における日本人及び中国人の血漿中未変化体濃度の分布に大きな差異は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、本薬の薬物動態に明確な民族差は認められないと考えた。

機構は、提示されたデータを踏まえると、日本人及び外国人において本薬投与時の薬物動態が大きく異なる可能性は低いと考えた。

2.3.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、内因性民族的要因について、SP1046 試験における薬物動態パラメータを比較した結果、本薬の薬物動態パラメータは日本人と中国人で類似していたことを説明した。また、日本及び中国におけるてんかんの有病率には大きな差異はないとされていることを併せて説明した。

外因性民族的要因について、以下の点を説明した。

- ・ 診断及び治療環境に両国で大きな差異はないと考えたこと
- ・ てんかん部分発作に対しては、治療の選択肢に大きな差異は認められないと考えたこと
- ・ 国際共同第 III 相試験(EP0008)の実施にあたり、治験責任医師等に対し、発作のカウント方法、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こと

以上より、本薬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ことから、第 III 相試験を日本人及び中国人を対象とする国際共同治験として実施することは可能と判断した。

機構は、本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす内因性及び外因性民族的要因に国内外で大きな差異はないと考えた。

2.3.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、EP0008 試験における国別の観察期間に対する維持期間 28 日あたりの部分発作回数の変化量及び維持期間の 50%レスポonder率について、日本人集団における本薬群のプラセボ群に対する減少率及び 50%レスポonder率が、中国人集団と比較して小さい傾向が認められた要因は、日本人集団では中国人集団と比較して重症度の高いてんかん患者がより多く組み入れられたためと考えることを説明した。しかしながら、日本人集団においても、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及び 50%レスポonder率のいずれについても本薬群でプラセボ群を上回る改善を示したことから、日本人集団においても本薬の有効性は十分期待できると考えた。

EP0008 試験における国別の有害事象の発現状況は、両国間で大きな差異は認められなかった一方で白血球数減少は中国人集団でのみ認められたものの、白血球数のベースラインからの変化量は、両国間で異なる傾向は認められなかったことを説明した。

以上より申請者は、日本人集団及び中国人集団の有効性及び安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられ、EP0008 試験の全集団の成績に基づき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、EP0008 試験において、中国人集団と比較して日本人集団で本薬の有効性が小さい傾向が認められたものの、日本人集団で重症度の高い患者が多く組み入れられたことが影響した可能性も考えられること、日本人集団においても本薬群でプラセボ群よりも高い改善が認められていることから、日本人集団と中国人集団で本薬の有効性に本質的な差異はないものと考えた。その上で機構は、有害事象の発現状況についても日本人集団と中国人集団で大きな差異は認められなかったことも踏まえると、EP0008 試験の全集団の成績に基づき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。

2.3.6. その他、注目される機構見解

本来は、日本人を対象とした用量設定試験を実施したのち、国際共同第 III 相試験を実施すべきだった事例

(経緯)

日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな差異はないと考えられたことから、海外プラセボ対照試験(SP667, SP754, SP755)のデータを基にした PK/PD モデリング解析により、本薬投与による最大薬理効果は 1 日あたりの部分発作回数の 71%減少と推定された。さらに、本薬の用量と有効性との間に明らかな相関性が認められた。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、日本人を対象とした用量設定試験を実施することなく、国際共同第 III 相試験が実施されたことの適切性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな差異はないと考えられたことから、海外プラセボ対照試験(SP667, SP754, SP755)のデータを基に、血漿中未変化体の AUC_T と 1 日あたりの部分発作回数の相関性を PK/PD モデリング解析により検討したところ、本薬投与による最大薬理効果は 1 日あたりの部分発作回数の 71%減少と推定されたことを説明した。さらに、本薬の 1 日用量と 1 日あたりの部分発作回数の変化率との間に明らかな相関性が認められたことを説明した。以上より、日本人と外国人の薬物動態に大きな差異はなく、本薬の薬物動態と臨床効果との間に相関性が確認できたことから、日本人を対象とした用量設定試験を実施せずとも、海外プラセボ対照試験成績に基づいて日本人及び中国人を対象とした国際共同第 III 相試験の用量を設定することは可能と判断したことを説明した。

機構は、本来であれば日本人を対象とした用量設定試験を実施し、日本人における用量範囲を確認した後に第 III 相試験を実施すべきと考えた。ただし機構は、本薬の薬物動態に日本人と外国人で大きな差異はないと考えられること、薬力学解析の結果から本薬の 1 日用量と 1 日あたりの部分発作回数の変化率に相関性が認められていることを踏まえると、日本人を対象とした用量設定試験を実施せずに国際共同第 III 相試験を実施したことは理解でき、その上で、海外プラセボ対照試験の成績を踏まえると、国際共同第 III 相試験における本薬の用量設定(開始用量, 漸増方法, 維持用量)に大きな問題はないと考えた。

2.4. ニボルマブ(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

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 1 試験, 国内治験 1 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 1,351 例(日本人 80 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 821 例で、日本人は 63 例(7.7%)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	<p>MDX-1106 第 I 相試験(CA209001)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:不明 ・対象:進行又は再発性の NSCLC, CRC, MEL, RCC 及び CRPC 患者 ・症例数:39 例 ・用法・用量:0.3, 1, 3, 10 mg/kg を単回及び 4 週間間隔 	<p>ONO-4538 第 I 相試験(ONO-4538-01)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象:進行性又は再発性の固形癌患者 ・症例数:17 例 ・用法・用量:1, 3, 10, 20 mg/kg を単回及び 2 週間間隔で 2 回
	<p>MDX-1106 第 I 相試験(CA209003)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国 ・対象:進行又は再発性の NSCLC, CRC, MEL, RCC 及び CRPC 患者 ・症例数:306 例 ・用法・用量:0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg を 2 週間間隔 	
第 II 相試験	<p>MDX-1106, BMS-936558 用量設定試験(CA209010)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, カナダ, フィンランド, イタリア ・対象:進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 ・症例数:168 例 ・用法・用量:0.3, 2, 10 mg/kg を 3 週間間隔 ・投与期間:病期進行, 許容できない毒性, 死亡, 他の理由による中止まで ・主要評価:無増悪生存期間 	
第 III 相試験・長期投与試験	<p>BMS-936558 とエベロリムスを比較する無作為化非盲検第 III 相試験(ONO-4538-03/CA209025)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 24 カ国 ・対象:進行性又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者 ・症例数:821 例(日本人 63 例) ・用法・用量:ニボルマブ 3 mg/kg を 2 週間間隔, エベロリムス 10 mg を 1 日 1 回 ・投与期間:毒性, 病期進行による中止まで ・主要評価:全生存期間 	
<p>用語・略語一覧</p> <p>NSCLC:非小細胞肺がん, CRC:大腸がん, MEL:悪性黒色腫, RCC:腎細胞がん, CRPC:前立腺がん</p>		

2.4.2. 開発の経緯

ニボルマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒト Programmed cell death-1(以下、PD-1)に対する免疫グロブリン(Ig)G4 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体である。本薬は、PD-1 の細胞外領域に結合し、PD-1 と PD-1 リガンドとの結合を阻害することで、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障害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

本薬は、世界初の PD-1 免疫チェックポイント阻害剤として、日本において 2014 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た。RCC の効能・効果としては、2015 年 11 月に米国、2016 年 4 月に欧州で承認されており、2016 年 4 月時点では 37 カ国で承認されている。

2013 年 1 月から、化学療法歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同治験[ONO-4538-03/CA209025(以下、25 試験)]が開始された。

2.4.3. 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。

2.4.4. 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

申請者は、25 試験の主要評価項目の全生存期間(以下、OS)の中間解析の結果、全集団と日本人集団との間で一貫性が認められなかった理由について、以下のように説明した。予後因子及び後治療の不均衡が日本人集団における OS の解析結果に影響を及ぼす可能性について検討したところ、日本人集団におけるイベント数が少なく考察に限界はあるものの、本薬群で予後が不良と考えられる因子を有する患者の割合が高かったことから、日本人集団における予後因子の偏りが考えられた。

機構は、以下のように考察した。25 試験の日本人集団における OS の解析結果について、予後因子の不均衡が影響した可能性がある旨の申請者の説明について一定の理解はできるものの、①日本人集団ではイベント数が少ないために群間における予後因子の分布の偏りの影響の程度を評価することが困難であること、及び②日本人集団を対象として予後因子の影響を考慮した多変量解析モデルに基づく治療効果の推定結果においても、本薬の有効性を明確に示唆する結果は得られていないことから、当該結果のみ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。

しかしながら、下記の点等も考慮すると、日本人患者においても本薬の有効性が期待できると判断した。

- ・ 25 試験の副次評価項目：奏効率の結果より、全集団と日本人集団との間で一貫した結果が得られており、日本人患者においても本薬の有効性が認められていると考えること
- ・ 既承認効能・効果である根治切除不能な悪性黒色腫及び切除不能な進行・再発の NSCLC において、本薬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

- ・ がんは遺伝子変異の蓄積によって進展する疾患であり, RCC の進展に関与する遺伝子に明確な国内外差は認められていないこと

安全性について, 機構は以下のように考察した. 日本人患者に対して本薬が投与された症例数は限られ, 安全性の国内外差の比較には限界があるものの, 日本人患者で発現率が高かった有害事象はいずれも既知であり, 死亡又は投与中止は認められなかったことから, 日本人患者でも忍容可能と考えた.

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. チカグレロル

[陳旧性心筋梗塞, 経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される急性冠症候群]

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, 評価資料として日本を含む国際共同治験 4 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 38 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 41,227 例(日本人 1,812 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 22,174 例で, 日本人は 1,780 例(8.0%)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	識別的生物学的同等性試験(D5130C00055) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:24 例 ・投与群:5 種類の製剤を 90 mg 単回経口投与 5 期クロスオーバー	市販用製剤を用いた薬物動態試験(D5133C00001) ・対象:健康成人男性 ・症例数:12 例 ・投与群:90 mg 単回経口投与
	施設間生物学的同等性試験(D5130C00047) ・実施国:ドイツ ・対象:健康成人 ・症例数:42 例 ・投与群:2 種類の製剤を 90 mg 単回経口投与 2 期クロスオーバー	
	クロピドグレル生物学的同等性試験(D5130C00020) ・実施国:フランス ・対象:健康成人 ・症例数:54 例 ・投与群:3 種類の処方による経口投与 3 期クロスオーバー	
	日本人被験者を含む単回投与用量漸増試験(D5130C05266) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:40 例(日本人 20 例) ・投与群:(A 群)50, 200, 400 mg 漸増単回経口投与又はプラセボ, (B 群)100, 300, 600 mg 漸増単回経口投与又はプラセボ	
	日本人被験者を含む反復投与用量漸増試験(D5130C05267) ・実施国:日本, 米国 ・対象:健康成人男性 ・症例数:72 例(日本人 36 例) ・投与群:(A 群)100 mg 単回及び BID 経口投与又はプラセボ, (B 群)300 mg 単回及び BID 経口投与又はプラセボ	
	TQT 試験(D5130C00037) ・実施国:スウェーデン ・対象:健康成人男性 ・症例数:36 例 ・投与群:本薬 900 mg, モキシフロキサシン 400 mg, プラセボ単回経口投与 3 期クロスオーバー	
	ADME 試験 1 試験, 薬物相互作用試験 16 試験, 内因性要因を検討した試験 2 試験, 薬力学試験 4 試験, その他臨床薬理試験 13 試験	

第 II 相試験	<p>アテローム性動脈硬化症患者を対象とした薬力学試験: DISPERSE 試験(D5130C00008)</p>
	<p>OFFSET 試験(D5130C00048)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, 欧州 ・対象:安定期の冠動脈疾患患者 ・症例数:123 例 ・投与群:本薬初回 180 mg→90 mg BID 群, クロピドグレル初回 600 mg→75 mg QD 群, プラセボ群 ・投与期間:約 6 週間 ・主要評価:抗血小板作用の発現及び消失(初回投与後 2 時間時点及び最終投与後 4~72 時間における 20 μmol/L ADP 誘発 IPA)
	<p>RESPOND 試験(D5130C00030)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, 英国, デンマーク, カナダ ・対象:安定期の冠動脈疾患患者 ・症例数:98 例 ・投与群:本薬初回 180 mg→90 mg BID, クロピドグレル初回 600 mg→75 mg QD, クロスオーバー ・投与期間:28 日間 ・主要評価:投与 14 日目の投与後 4 時間の 20 μmol/L ADP 誘発 IPA
	<p>非 ST 上昇型急性冠症候群患者を対象とした安全性検討試験:DISPERSE2 試験(D5130C00002)</p>
	<p>アジア共同第 II 相試験(D5130C00065)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本, フィリピン ・対象:安定期の冠動脈疾患患者 ・症例数:139 例(日本人 118 例) ・投与群:本薬 45 mg BID 経口投与群, 本薬 90 mg BID 経口投与群, クロピドグレル 75 mg QD 経口投与群 ・投与期間:4 週間 ・主要評価:各評価時点での 20 μmol/L ADP 誘発 IPA
第 III 相試験・長期投与試験	<p>PLATO 試験(D5130C05262)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:43 カ国 ・対象:急性冠症候群患者 ・症例数:18,624 例 ・投与群:本薬初回 180 mg→90 mg BID 群, クロピドグレル初回 300 mg→75 mg QD 群 ・投与期間:6~12 カ月間 ・主要評価:心血管死, 心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間
	<p>アジア共同第 III 相試験(D5130C00027)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本, 韓国, 台湾 ・対象:急性冠症候群患者 ・症例数:801 例(日本人 723 例) ・投与群:本薬初回 180 mg→90 mg BID 群, クロピドグレル初回 300 mg→75 mg QD 群 ・投与期間:6~12 カ月間 ・主要評価:(安全性)Major bleeding が最初に発現するまでの期間 (有効性)心血管死, 心筋梗塞及び脳卒中の複合イベントのいずれかが最初に発生するまでの期間
	<p>PEGASUS 試験(D5132C00001)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 31 カ国 ・対象:心筋梗塞の既往歴がありアテローム血栓症発生のリスクが高い患者 ・症例数:21,162 例(日本人 903 例) ・投与群:本薬 90 mg BID 群, 本薬 60 mg BID 群, プラセボ群 ・投与期間:最短 12 カ月間, 最長約 38 カ月間 ・主要評価:心血管死, 非致命的な心筋梗塞又は非致命的な脳卒中のうちいずれかが最初に発生するまでの期間
<p>用語・略語一覧 BID:1 日 2 回, QD:1 日 1 回, ADP:アデノシンニリン酸, IPA:血小板凝集阻害(能)</p>	

2.5.2. 開発の経緯

チカグレロル(以下、本薬)はシクロペンチルトリアゾロピリミジン群に分類される構造を有するADP受容体拮抗薬であり、血小板膜上のADP P2Y₁₂受容体を選択的に阻害し、血小板凝集を抑制する。本薬によるP2Y₁₂受容体阻害は、既承認薬のチエノピリジン系P2Y₁₂受容体阻害による阻害とは異なり可逆的である。海外では、2010年12月に欧州で、2011年7月に米国で、急性冠症候群(以下、ACS)患者における血栓性イベントを抑制する薬剤として承認され、2016年2月現在、ACS患者を対象とする効能・効果では100を超える国又は地域で、陳旧性心筋梗塞(以下、OMI)患者を対象とする効能・効果では米国及び欧州で承認されている。

今般、ACS患者を対象とした国内外の臨床試験の成績、及び日本人も参加したOMI患者を対象とした大規模国際共同治験の成績を主たる根拠として、申請がなされた。

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。

- ・ アジア共同第II相試験で日本人冠動脈疾患患者と日本人以外のアジア人冠動脈疾患患者における本薬の薬物動態に民族間で大きな差はなく、アジア共同第II相試験及びアジア共同第III相試験のデータを用いた母集団薬物動態(以下、PPK)解析で、民族(日本人)が有意な共変量とならなかったことから、日本人における曝露量は日本人以外のアジア人と大きく異ならないと考えた。
- ・ D5130C05267試験において、白人健康成人と比べて日本人健康成人で、本薬のC_{max}及びAUC_{0-inf}は40~48%及び33~40%高く、活性代謝物であるAR-C124910XXのC_{max}及びAUC_{0-inf}も43~65%及び37~48%高かった。PLATO試験及びDISPERSE2試験のデータを用いたPPK解析でも、日本人以外のアジア人ACS患者における本薬及びAR-C124910XXの曝露量は白人ACS患者と比べて約40%高く、日本人ACS患者ではアジア人ACS患者と同様な傾向を示すと考えた。また、PEGASUS試験のデータを用いたPPK解析でも、ACS患者と類似した結果が得られた。
- ・ CYP3A活性は民族間で類似しており、本薬の代謝とAR-C124910XXの生成にはCYP3Aが大きく寄与するため、本薬の代謝に民族的差異はほとんどないと考えた。日本人と白人における曝露量の民族的差異の原因については、体格差の他は明らかになっていない。

機構は、日本人と日本人以外のアジア人で薬物動態の大きな民族間差は示唆されていないと考えた。一方、白人と比べて日本人で本薬及びAR-C124910XXの曝露量が高くなることを支持する結果が一貫して得られており、日本人患者に白人患者と同用量の本薬が投与された場合、白人患者に比し日本人患者では相対的に本薬の曝露量が高い状況下にあることに留意して審査を行う必要があると考えた。

2.5.4. 内因性・外因性民族的要因

(アジア共同第II相試験、アジア共同第III相試験)

申請者は、以下のように説明した。

本薬の主要代謝酵素はCYP3A4/5であり、本薬はP-gpの基質であるが、代謝や排泄に関しては

遺伝的に日本人患者とその他の東アジア諸国の患者で違いがないと考えた。薬物動態学的観点からは、日本及びその他のアジア諸国の被験者をひとまとめに評価することは可能と判断した。日本、台湾、フィリピン及び韓国におけるACSの診療ガイドラインを比較したところ、大きな違いはみられなかった。また、日本、韓国及び台湾でそれぞれ実施された疫学試験3試験におけるACS患者の特性の比較では、ACSのリスク因子の分布に大きな差はみられなかった。

機構は、日本人被験者が大部分を占めるこれら試験の成績から日本人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であると判断した。

(PLATO 試験)

申請者は、以下のように説明した。

- ・ 「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指針」(平成 10 年 8 月 11 日付医薬審第 672 号)の補遺 D に基づき、本薬の薬剤特性について考察した結果、本薬の作用は民族差による影響を受けにくいと考えた。
- ・ アジア人サブグループとその他の地域の間で有効性及び安全性の成績に差は認められておらず、様々な因子(喫煙、体重、年齢別等)についてサブグループ解析を行った結果、各サブグループにおける治療効果は全集団の結果と一貫していた。
- ・ 欧米及び日本のガイドラインの記載を踏まえると、PCI が予定される ACS 患者に対する治療方針に関して、日本と海外で大きな違いはなく、病態の生理学的メカニズム、血小板凝集阻害のメカニズム、並びに本薬の開発プログラムから得られた安全性及び有効性の結果より、日本人と日本人以外の患者で本薬の安全性及び有効性が異なることを示唆する根拠は得られていない。

機構は、内因性及び外因性民族的要因の検討結果から、PLATO試験を日本人患者における本薬の有効性と安全性の検討の際に参照することは可能であると判断した。

(PEGASUS 試験)

申請者は、以下のように説明した。

- ・ 日本人集団と全集団の間でその割合に数値的な差がみられる内因性民族的要因もあったが、これらの要因には、心血管イベントの発現リスクを増加させるものと減少させるものの両方があり、日本人患者で特にリスクが高い又は低いサブグループは確認されなかった。よって、全集団と日本人集団の間で、注目すべき内因性民族的要因の違いはないと考えた。
- ・ 外因性民族的要因として、試験の対象である心筋梗塞発症後、慢性期にある患者での標準治療は米国心臓協会/米国心臓病学会(2006)と心筋梗塞二次予防に関するガイドライン(2011年度改訂版)の心筋梗塞二次予防の治療ガイドラインで大きな差はなかった。
- ・ 併用薬の使用状況についても、β 遮断薬及びカルシウムチャンネル拮抗薬を除き、日本人集団と全集団で大きな違いはなかった。日本では冠攣縮性の冠動脈疾患が多いことから、日本人集団では β 遮断薬の使用が少なく、カルシウムチャンネル拮抗薬の使用が多い傾向が認められたが、日本人集団の症例数が限られることから、その違いが日本人集団でのイベント発生率に及ぼした影響について評価することはできない。
- ・ PCI の施行、ステント留置、特に薬剤溶出性ステント(DES)留置の割合は、日本人集団で全集

団と比べて高い傾向があった。このような医療環境の違いが日本人集団におけるベースラインのイベント発現率に影響を与えた可能性もある。一方で、日本人集団においても、全集団と同様に、プラセボ群より本薬群のイベント発生率が低かったことから、本薬の臨床的位置付けを変えるような外因性民族的要因の国内外差があったとは考えていない。

機構は、日本人は外国人と比べて本薬の曝露量が高いことが示されており、PEGASUS 試験の日本人集団では、 β 遮断薬及びカルシウムチャンネル拮抗薬の併用状況、PCI の施行又はステント留置(特に DES 留置)の割合が高い傾向がある等の民族的な国内外差の存在が示唆されると考えた。

2.5.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

(アジア共同第II相試験, アジア共同第III相試験)

申請者は、以下のように説明した。アジア共同第II相試験では、本薬及びAR-C124910XXの曝露量について、日本人及び日本人以外のアジア人患者との間に大きな違いは認められなかった。日本人患者及び日本人以外のアジア人患者のいずれにおいても、大きな安全性上の問題は認められなかった。また、アジア共同第III相試験の日本人集団及び全集団における有効性及び安全性の成績を包括的に検討した結果、傾向に差はないと考えた。

(PEGASUS 試験)

有効性について申請者は、以下のように説明した。日本人集団でのイベント発現症例数は少なかったものの、検討した範囲ではイベント発現例の患者背景に明らかな傾向はみられなかった。患者背景の違いが全集団と日本人集団の有効性の成績に影響を及ぼしたとは考えられず、日本人患者においても試験全体と同様の有効性が期待できる。また、日本人集団においてリスク因子の種類又は数による主要評価項目の発現状況への影響を示す結果は示されず、全集団と同様に、リスク因子の種類又は数にかかわらず、日本人集団においても一貫した本薬の有効性が得られると考えた。

機構は以下のように考えた。日本人症例数が限られており、かつ日本人集団のイベント発現数が少ないため、結果の解釈には限界があるものの、全集団と日本人集団で有効性の成績が一貫していると判断でき、日本人患者においても試験全体で得られた結果と同様の有効性が期待できる。一方、組入れ基準が5つのリスク因子のいずれかを有するOMI患者とされたことについて、各リスク因子で層別した集団での有効性の検討を目的としたデザインではなかったため、その結果の解釈には限界があり、特に日本人集団ではそもそもイベント数が少ないため、リスク因子の種類又は数に関する十分な評価を行うことは困難である。

安全性について申請者は、以下のように説明した。日本人集団において、本薬90 mg群に比べて本薬60 mg群で心筋梗塞における血栓溶解療法研究グループの定義によるMajor bleeding, 出血性有害事象, 呼吸困難等の有害事象の発現が多く認められたことについて、確固たる理由と考えられる患者背景因子等を特定することはできなかったが、出血性有害事象の発現には無作為割付け後の非ステロイド性消炎鎮痛剤(以下, NSAID)使用が関連している可能性があると考えた。また、日本人集団における用量群間の安全性プロファイルの傾向は、全集団と一貫していると考えた。日本人安全性解析対象集団全体でみられた出血性有害事象の発現症例数の群間差は、本薬の作用機序

からは十分に説明できないが、NSAID併用に関連して発現した可能性を考慮することにより、少なくとも一部を説明することが可能であると考えた。

機構は、以下のように考えた。全集団と日本人集団で同様の傾向が示されているとは判断できず、日本人集団は十分な群間比較が可能な症例数ではなかったこと、NSAID併用が影響した可能性も考えられること等を考慮しても、日本人では全集団と比較して出血リスクが高い可能性が否定できないことから、心血管イベントの発現リスクが非常に高い背景を有し、本薬投与による心血管イベント抑制効果のメリットが大きいと判断されるOMI患者に限定した上であれば、本薬60 mg 1日2回を国内の医療現場に提供することは可能と判断した。

2.5.6. その他、注目される機構見解

- ① 本来であればアジア共同第Ⅱ相試験の最終成績を踏まえてアジア共同第Ⅲ相試験の試験計画の詳細を決定すべきだった事例

(経緯)

アジア共同第Ⅱ相試験が日本人患者を含めたアジア人での用法・用量の選択を目的として実施されていたにも関わらず、その最終成績を待たずに、当該試験の中間レビュー時点の結果から日本人の検討用法・用量を決定し、アジア共同第Ⅲ相試験が開始された。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、アジア共同第Ⅲ相試験がアジア共同第Ⅱ相試験の結果を待たずに計画された経緯を踏まえて、日本人における検討用法・用量が妥当だったのか、臨床試験の有効性及び安全性の成績に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、アジア共同第Ⅲ相試験の初回負荷用量を180 mg、維持用量を90 mg 1日2回投与とした根拠を以下のように考えた。単回漸増投与試験(D5130C05266 試験)において、本薬を単回漸増投与したときの忍容性は良好で、各用量でのIPAは、日本人健康成人と白人健康成人で同様だったことから、PLATO 試験で検討された本薬の初回負荷用量180 mgは日本人においても妥当であると考えた。アジア共同第Ⅱ相試験において、日本人患者に本薬90 mgを1日2回投与したときのIPAは、安全性上問題となる差ではなかったことから、日本人においても本薬の維持用量を90 mg 1日2回とすることは適切と判断した。

アジア共同第Ⅲ相試験がアジア共同第Ⅱ相試験の結果を待たずに計画された経緯は、以下のとおりである。アジア共同第Ⅱ相試験において、当該試験の中間レビュー時点の結果に基づきアジア共同第Ⅲ相試験開始の是非を検討するための手順及び判断基準を作成した。その後、当該手順及び判断基準にしたがって、アジア共同第Ⅱ相試験の中間レビュー時点の結果を評価し、アジア共同第Ⅱ相試験終了前にアジア共同第Ⅲ相試験を開始することは妥当と判断した。アジア共同第Ⅲ相試験を開始後もアジア共同第Ⅱ相試験はフォローし、アジア共同第Ⅱ相試験終了後に再度、中間レビュー時の判断基準に照らして安全性及びIPAの評価を行い、アジア共同第Ⅲ相試験の継続の可否を確認することとした。さらに、被験者の安全性確保を考慮し、アジア共同第Ⅲ相試験では、割付け6ヵ月後までは来院の頻度を1ヵ月ごととし、PLATO 試験よりも頻回の来院スケジュールを設定

した。アジア共同第Ⅱ相試験の中間レビュー時点での評価は最終結果を以ても変わらず、データ安全性モニタリング委員会によりアジア共同第Ⅲ相試験の継続が承認された。

機構は、以下のように考えた。アジア共同第Ⅱ相試験が日本人患者を含めたアジア人での本薬の用法・用量の選択を目的として実施されたことを考慮すると、本来であれば当該試験の最終成績を踏まえてアジア共同第Ⅲ相試験の試験計画の詳細を決定すべきだった。しかしながら、アジア共同第Ⅱ相試験での最終成績に基づく、アジア共同第Ⅲ相試験で用いる本薬の用法・用量の選択は、あらかじめ設定された中間レビュー時点の結果に基づく判断と相違はなかったことから、アジア共同第Ⅲ相試験で初回負荷用量 180 mg、維持用量 90 mg 1 日 2 回投与の有効性及び安全性を検討したことは、結果的に妥当だったものと判断できる。

- ② 基本的に、日本人患者における用法・用量が適切に設定され、当該用法・用量における本薬の有効性及び安全性が検証される必要があるとされた事例

(経緯)

日本では PCI が適用される ACS 患者での心血管イベントの発現頻度が低い。アジア共同第Ⅲ相試験は、当該試験の結果のみで日本人患者における本薬の有効性及び安全性を検証する試験ではなかったため、PLATO 試験の結果と比較しながら、主に両試験の結果を合わせた考察に基づき、日本人 ACS 患者における本薬の有効性及び安全性が評価された。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、PLATO 試験で示されたような有効性と安全性が日本人 ACS 患者においても期待できるのか、内因性及び外因性民族的要因の国内外差も踏まえて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。アジア共同第Ⅲ相試験のみに基づき評価を行った結果、日本人患者において本薬の有効性、安全性及びリスク・ベネフィットバランスはクロピドグレルに劣らないと考えられた。したがって、日本人患者において、本薬の臨床的有用性はクロピドグレルに劣らないと考えた。しかし、アジア共同第Ⅲ相試験は、当該試験の結果のみで日本人患者における本薬の有効性及び安全性を検証することを目的にデザインされた試験ではないため、単独で解釈し結論付けることは困難である。そこで、アジア共同第Ⅲ相試験の結果を PLATO 試験の結果と比較しながら、主に両試験の結果を合わせた考察に基づき、日本人 ACS 患者における本薬の有効性及び安全性を評価し、さらにその結果を薬物動態 (PPK を含む)、PD 等の結果で補強した。

機構は、以下のように考えた。国内における PCI が適用される ACS 患者を対象とした本薬の開発では、基本的に、日本人患者における用法・用量が適切に設定され、当該用法・用量における本薬の有効性及び安全性が検証される必要がある。しかしながら、日本では PCI が適用される ACS 患者での心血管イベントの発現頻度が低いことを考慮すると、国内のみで本薬の心血管イベントの抑制効果を検証することには困難を伴い、PLATO 試験に日本人が組み入れられなかったことから、その後に実施された日本人患者を対象とした本薬の検証的試験が本薬とクロピドグレルの有効性を統計学的に比較することが可能な試験デザインとされなかったことはやむを得ない。アジア共同第Ⅲ相試験の成績のみならず、PLATO 試験の成績も含めて総合的に判断すると、PLATO 試験で示され

た有用性と同等であるかは不明であるものの、本薬が日本人 ACS 患者においても有用である可能性は必ずしも否定されないものと判断する。

2.6. アルブトレペノナコグ アルファ(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

2.6.1. 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、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 218 例(日本人 19 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 149 例で、日本人は 19 例(12.8%)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	<p>海外第 I 相試験(2001)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 6 カ国 ・対象: 重症血友病 B 患者(12 歳以上 65 歳以下) ・症例数: 25 例 ・投与群: 本薬 25, 50, 75 IU/kg を単回投与 	
	<p>海外第 I/II 相試験(2004)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: イスラエル, ブルガリア ・対象: 重症血友病 B 患者(12 歳以上 65 歳以下) ・症例数: 17 例 ・投与群: <ul style="list-style-type: none"> 定期的投与群: 本薬 15~35 IU/kg を 7 日に 1 回投与。最大 75 IU/kg まで調整可能 出血時投与群: 出血時に本薬 25 IU/kg 以上を投与 ・治療期間: 約 4~11 カ月 ・主要評価項目: 静脈内投与の安全性評価 	
第 II 相試験	<p>国際共同第 II/III 相試験(3001)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: オーストリア, ブルガリア, フランス, ドイツ, イスラエル, イタリア, 日本, ロシア, スペイン, 米国 ・対象: 重症血友病 B 患者(12 歳以上 65 歳以下)・症例数: 63 例(日本人 10 例) ・投与群: <ul style="list-style-type: none"> 第 1 群: 2004 試験終了時と同じ投与量又は 35~50 IU/kg を 7 日に 1 回投与。最大 75 IU/kg まで調整可能。その後は、条件を満たせば、75 IU/kg を 10 又は 14 日に 1 回投与可能。出血時には 35~50 IU/kg を投与。 第 2 群: 一定期間は出血時にのみ 35~50 IU/kg 以上を投与。その後は、35~50 IU/kg を 7 日に 1 回投与。最大 75 IU/kg まで調整可能。出血時には 35~50 IU/kg 投与。 手術時には WFH ガイドラインの推奨に従って投与。 ・治療期間: 約 18 カ月(最長 27 カ月) ・主要評価項目: 治療を受けた出血エピソードについて、定期補充療法期間とオンデマンド療法期間を比べたときの自然出血の年間出血回数(AsBR) 	
第 III 相試験・長期投与試験	<p>海外第 III 相試験(3002)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 10 カ国 ・対象: 重症血友病 B 患者(12 歳未満) ・症例数: 27 例 ・投与群: 本薬 35~50 IU/kg を 7 日に 1 回投与。最大 75 IU/kg まで調整可能。出血時には 35~50 IU/kg 投与。手術時には WFH ガイドラインの推奨に従って投与。 ・治療期間: 約 12 カ月 ・主要評価項目: 薬物動態及び安全性 	

第 III 相試験・長期投与試験

海外第 III 相試験(3003) (継続試験)

- ・実施国: 日本を含む 15 カ国
- ・対象: 重症血友病 B 患者(12 歳未満, 12 歳以上)
- ・症例数: 86 例(日本人 9 例)
- ・投与群: 以下の被験者群で 7, 10, 14 又は 21 日の投与間隔の定期補充療法で本薬を投与
 - 1 群全リードイン試験(第 2 群以外)完了被験者
 - 2 群: 3001 試験の第 2 群完了被験者
 - 3 群: リードイン試験を完了しておらず緊急性のない大手術を要する被験者
 - 4 群: 治療を受けたことがない被験者
- ・治療期間: 約 3 年間
- ・主要安全性評価項目: 本試験での約 3 年間の参加中に FIX インヒビターを産生した被験者の総数
- ・主要有効性評価項目(外科的 substudy): 4 点順序尺度に基づいた, 周術期の本剤による止血効果に対する治験責任医師による総合的評価

用語・略語一覧

WFH: 世界血友病連合, FIX: 血液凝固第 IX 因子

2.6.2. 開発の経緯

アルブトレペノナコグ アルファ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)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(以下, 血友病 B)の患者に対して, 止血のために必要な FIX を補充する FIX 製剤である。本薬は, 遺伝子組換えアルブミンと遺伝子組換え FIX の融合タンパク質であり, 既存の FIX 製剤よりも投与頻度を減少させることを目的として開発が行われた。

今般, 日本を含む 10 カ国で実施された血友病 B 患者を対象とした国際共同第 II/III 相試験(3001 試験), 血友病 B 小児患者を対象とした海外第 III 相試験(3002 試験)等の成績に基づき, 申請が行われた。なお, 本薬は, 2014 年 12 月に米国で, 2015 年 3 月に欧州で申請され, 米国では 2016 年 3 月に, 欧州では 2016 年 5 月に承認されている。

2.6.3. 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は, 全集団の薬物動態パラメータと類似しており, 既存の FIX 製剤と比較して本薬の $t_{1/2}$ は延長していたと説明した。

2.6.4. 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。

2.6.5. 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。

3001 試験で得られた全集団及び日本人集団のみにおける有効性評価結果(出血時投与及び定期的な投与)は, いずれの有効性評価項目においても全集団と日本人集団で同程度の結果が得られていることから, 本薬の日本人での有効性も期待できると判断した。

2.6.6. その他, 注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった.

2.7. エロツズマブ(遺伝子組換え)

(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

2.7.1. 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 1 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 4 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 825 例(日本人 67 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 646 例で、日本人は 60 例(9.3%)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	<p>用量漸増第 I 相試験(HuLuc63-1701)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, フランス ・対象:進行 MM 患者 ・症例数:35 例 ・投与群:0.5, 1, 2.5, 5, 10 又は 20 mg/kg Q2W 	<p>用量漸増第 I 相試験(CA204005)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象:再発又は難治性の MM 患者 ・症例数:7 例 ・投与群:本薬 10 又は 20 mg/kg QW 又は Q2W, レナリドミド 25 mg QD, DEX 40 mg QW
	<p>併用療法の第 Ib 相試験(CA204007)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国 ・対象:新たに診断された若しくは再発又は難治性の MM 患者(腎機能障害患者含む) ・症例数:35 例 ・投与群:本薬 10 mg/kg 単回, QW 又は Q2W, レナリドミド 5~25 mg QD, DEX 40 mg QW 	
	<p>海外第 I 相試験:1 試験(HuLuc63-1702)</p>	
第 I・II 相試験	<p>併用療法の第 Ib/II 相試験(HuLuc63-1703)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, カナダ, フランス, ドイツ ・対象:再発又は難治性 MM 患者 ・症例数:102 例 ・投与群:本薬 5, 10 又は 20 mg/kg QW 又は Q2W, レナリドミド 25 mg QD, DEX 40 mg Q2W ・主要評価:最大耐量(Ib)及び奏効割合(II) 	
	<p>海外第 II 相試験:3 試験</p>	
第 III 相試験	<p>国際共同第 III 相試験(CA204004)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 21 カ国 ・対象:再発又は難治性の MM 患者 ・症例数:646 例(日本人 60 例) ・投与群:ELd 群 10 mg/kg QW 又は Q2W, レナリドミド 25 mg QD, DEX 40 mg を QW Ld 群 レナリドミド 25 mg QD, DEX 40 mg QW ・投与期間:疾患進行又は中止基準に合致しない限り継続 ・主要評価:無増悪生存期間及び奏効割合 	
<p>用語・略語一覧</p> <p>MM:多発性骨髄腫, QW:1週間に1回, Q2W:2週間に1回, QD:1日1回, DEX:デキサメタゾン, ELd:エロツズマブ(遺伝子組換え), レナリドミド水和物及びデキサメタゾンの併用投与, Ld:レナリドミド水和物及びデキサメタゾンの併用投与</p>		

2.7.2. 開発の経緯

エロツズマブ(以下, 本薬)は, ヒト CD319(以下, SLAMF7)に対する IgG1 サブクラスのヒト化モノクローナル抗体である。主に MM 細胞の細胞膜上に発現する SLAMF7 に結合し, MM 細胞に対して, Fc 受容体を介した NK 細胞との相互作用により ADCC 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。

海外では, 2006 年に, 進行性の MM 患者を対象とした本薬単独投与時の耐受性を検討する第 I 相試験(HuLuc63-1701 試験)に続き, 再発又は難治性の MM 患者を対象とし, ボルテゾミブ又はレナリドミドとの併用時の耐受性を検討する第 I 相試験を 2 試験[HuLuc63-1702 試験(ボルテゾミブ併用)及び HuLuc63-1703 試験(Ld)]を実施した。日本では, 2011 年 2 月に再発又は難治性の MM 患者を対象とし Ld 療法との併用の国内第 I 相臨床試験[CA204005(以下, 005 試験)]を開始した。2011 年に再発又は難治性の MM 患者を対象とし, 標準療法である Ld に対する本薬 10 mg/kg の上乗せ効果を検証する国際共同ランダム化非盲検第 III 相試験[CA204004(以下, 004 試験)]を開始し, 同年に日本からも参画した。

2.7.3. 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国内外差について, 005 試験及び 004 試験における本薬 10 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータ, PPK 解析で得られた最終モデルを用いた, 日本人及び外国人に本薬 10 mg/kg を反復静脈内投与した際の薬物動態パラメータを推定した結果より, 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, 本薬を申請用法・用量で投与した際の薬物動態の国内外差について, 現時点で比較可能な実測値は C_{max} 及び C_{min} のみであり, 厳密な評価には限界があると考えたものの, 明確に異なる傾向は認められていないと考えた。

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, 有効性について, 004 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, 日本人集団の無増悪生存期間及び奏効率の結果において, 全集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないことから, 全集団と同様に, 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。

申請者は, 安全性について, 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高い事象が認められたものの, 日本人症例数が限られていたこと, 及び日本人と外国人との間で本薬の薬物動態において明確な国内外差が認められていないことを考慮すると, 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。

機構は, 日本人症例数が限られていることから, 004 試験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と考えた。

2.7.6. その他, 注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった.

2.8. イダルシズマブ(遺伝子組換え)

(生命を脅かす出血又は止血困難な出血の発現時, あるいは重大な出血が予想される緊急を要する手術又は処置の施行時におけるダビガトランの抗凝固作用の中和)

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 2 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 526 例(日本人 84 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 243 例で, 日本人は 4 例(1.6%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	健康成人における PD 試験及び PK/PD 試験(1321.1) ・実施国:ベルギー ・対象:健康男性被験者 ・症例数:157 例	健康成人における PD 試験及び PK/PD 試験(1321.5) ・実施国:日本 ・対象:健康男性被験者 ・症例数:80 例
	高齢及び腎障害を有する被験者における PK/PD 試験(1321.2) ・実施国:ベルギー ・対象:健康成人, 高齢健康成人, 軽度若しくは中等度腎機能障害を有する被験者 ・症例数:46 例	
第 III 相試験	RE-VERSE AD 試験(1321.3) ・実施国:日本を含む 34 カ国 ・対象:ダビガトランエテキシラートによる治療中の患者で, ダビガトランの抗凝固作用を速やかに中和する必要がある患者 ・症例数:243 例(日本人 4 例) ・投与群:イダルシズマブとして 2.5 g を 15 分以内の間隔で 2 回, 急速静脈内投与 ・主要評価:ダビガトランの抗凝固活性に対する本薬の最大中和効果	

2.8.2. 開発の経緯

イダルシズマブ(以下, 本薬)は, 選択的直接トロンビン阻害剤であるダビガトランに対して高い親和性を有するヒト化モノクローナル抗体フラグメントであり, ダビガトランに特異的に結合して抗凝固作用を速やかに中和する。海外においては, ダビガトランによる治療中に生命を脅かす出血又は止血困難な出血を発現している若しくは緊急手術又は処置を要する状況でダビガトランの抗凝固作用の中和が必要な患者を対象とした 1321.3 試験の中間集計結果を含む臨床試験成績に基づき, 米国では 2015 年 10 月に, 欧州では同 11 月に迅速承認され, 2016 年 5 月現在, 7 つの国又は地域で承認されている。国内では, 今般, 上記 1321.3 試験の日本人データを含む中間集計結果と国内外の臨床試験成績等に基づき, 申請がなされた。

2.8.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 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。本薬単独投与時及び

本薬とダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩(以下, DEMS)を併用投与したとき, 外国人被験者に対する日本人被験者の本薬の $AUC_{0-\infty}$ 比は同程度かわずかに高い値だったが, 体重補正後の値には両者に違いはなかったことから, この違いは主に体重の差によると考えた。また, 日本人被験者と外国人被験者で本薬の $t_{1/2}$, CL 及び V_{ss} に大きな違いは認められなかった。PPK 解析において, CrCL 及び人種が本薬の CL に対して有意に影響を及ぼす因子とされたが, CrCL をモデルに組み込んだ状態で日本人被験者における本薬の CL は, 外国人被験者より約 11%低い程度であり, 臨床的に意義のある違いではないと考えた。1321.3 試験の日本人患者 4 例の血漿中本薬濃度推移は全集団の血漿中本薬濃度推移の 5~95 パーセンタイルにほぼ含まれており, 本薬の薬物動態パラメータにも大きな違いは認められなかった。以上より, 日本人と外国人の本薬の薬物動態に大きな違いはないと考えた。

機構は, 提出された資料及び申請者の説明を考慮すると, 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違いは認められない旨の申請者の考察は妥当であり, 1321.3 試験において, 日本人と外国人で同一の用量を設定することが臨床的に問題となるような薬物動態の国内外差は認められていないと判断した。

2.8.4. 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。内因性民族的要因についてダビガトラン及び本薬の薬物動態について, 日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。本薬の PD についても, 健康成人を対象とした第 I 相試験において, ダビガトランの定常状態で本薬 4 g を投与した場合, 日本人及び外国人のいずれでも完全な中和が認められたこと, 患者を対象とした 1321.3 試験において日本人患者 4 例と全集団のいずれにおいても, 本薬投与後の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度は定量下限(以下, LLOQ)付近に低下し, 凝固マーカーに基づく中和効果にも違いはなかったこと等から, 大きな国内外差はないと考えた。外因性民族的要因について, DEMS 投与中に出血を発現又は緊急手術が必要となった患者に対する対応は, DEMS の休薬, 外科的止血, 輸液, 血液製剤の使用等であり国内外で大きな差はない。DEMS の効能・効果は, 海外では, 整形外科手術患者での効能・効果もあるが, 1321.3 試験に登録された患者の 94.7%(230/243 例)は国内外とも承認のある心房細動患者だった。DEMS の用法・用量は海外では適応に応じて異なるが, 1321.3 試験では大半が国内での承認用法・用量の範囲だった。

機構は以下のように考えた。国内外における DEMS の承認効能・効果及び用法・用量は完全には一致していないが, 1321.3 試験の対象における DEMS の投与理由の大多数は国内の既承認適応症と同様に心房細動であり, 本薬投与前の DEMS の用法・用量も大多数が国内の承認用法・用量の範囲内であることから, 国際共同治験への参加及び評価が困難となるほどのダビガトランの薬物動態並びに本薬の薬物動態及び PD の国内外差は認められていないと判断できる。

2.8.5. 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有効性について, 以下のように説明した。1321.3 試験に登録された日本人患者 4 例のうち主要評価項目の評価対象となった全例で完全な中和効果が認められ, 本

薬投与後の希釈トロンビン時間及びエカリン凝固時間は低下した。また、グループ B¹⁰に登録された日本人の症例はなかったが、試験全体ではグループ A¹¹とグループ B の患者背景に大きな違いはなく、本薬の中和効果も両グループで示されたことから、日本人の緊急手術又は処置を要する患者においても本薬による中和効果が期待されたと考えた。

機構は、以下のように考えた。1321.3 試験に含まれる日本人患者 4 例のいずれの症例でも、本薬 5 g 投与後の血漿中非結合型総ダビガトラン濃度が 1.00 ng/mL (LLOQ) まで低下していたこと、血液凝固パラメータは凝固能が回復する方向への変化を認めていたことから、ダビガトランの抗凝固作用の中和という観点では、本薬の有効性は、1321.3 試験全体と同様に日本人においても示唆されたと判断できる。一方、1321.3 試験に、緊急手術前に本薬が使用された日本人症例はいなかったが、緊急手術前に本薬を必要とする状況は、海外と同様、日本においても想定される。海外では、全集団、グループ A、グループ B のいずれにおいても本薬の有効性が示唆されたこと、ダビガトラン及び本薬の薬物動態及び PD に大きな国内外差は認められていないこと、グループ A の日本人患者の有効性の結果は試験全体での結果と同様の傾向であることが示唆されたことから、日本人の緊急手術を要する症例においても本薬の有効性は期待でき、国内においても当該患者に本薬を使用することは可能と考えるが、製造販売後調査においては、国内の医療実態の中で、緊急手術時に本薬が必要と判断される患者の患者背景と、当該患者における有効性及び安全性に関して、詳細に情報収集する必要があると考えた。

2.8.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

¹⁰ 緊急手術/侵襲的処置を要する患者

¹¹ 生命を脅かす出血/止血困難な出血を発現した患者

2.9. アダリムマブ(遺伝子組換え)

(既存治療で効果不十分な非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

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 3 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 923 例で, 日本人は 92 例(10.0%)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	日本人サブグループを含む, 非感染性の活動性ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験 (M10-877) ・実施国: 日本を含む 19 カ国 ・対象: 活動性かつ非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎患者 ・症例数: 239 例(日本人 16 例) ・投与群: アダリムマブ群(初回 80 mg, 投与開始 1 週から 40 mg を隔週投与), プラセボ群 ・投与期間: 最長 80 週間 ・主要評価: 再燃までの期間	
	日本人サブグループを含む, 非感染性の非活動性ぶどう膜炎患者を対象とした第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験 (M10-880) ・実施国: 日本を含む 22 カ国 ・対象: 非活動性かつ非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎患者 ・症例数: 261 例(日本人 32 例) ・投与群: アダリムマブ群(初回 80 mg, 投与開始 1 週から 40 mg を隔週投与), プラセボ群 ・投与期間: 最長 80 週間 ・主要評価: 再燃までの期間	
	非盲検多施設共同試験 (M11-327)* (M10-877 及び M10-880 からの継続試験) ・実施国: 米国, カナダ, 欧州, イスラエル, オーストラリア, ラテンアメリカ, 日本 ・対象: 非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎患者 ・症例数: 423 例(日本人 44 例) ・投与群: アダリムマブ群(40 mg 隔週皮下投与) ・投与期間: 2018 年に終了予定 ・主要評価: 安全性	

* M11-327 試験に関しては, 試験単独の治験総括報告書を作成せず, M10-877 試験及び M10-880 試験の合計 3 試験を併合して解析した Integrated Summary of Safety を作成し申請時に提出された。

2.9.2. 開発の経緯

アダリムマブ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, ヒト TNF- α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本薬は 2008 年 4 月に関節リウマチを効能・効果として承認されて以降, 尋常性乾癬, クローン病, 強直性脊椎炎, 若年性特発性関節炎等に関する効能・効果が承認されている。近年, TNF- α が非感染性ぶどう膜炎の病態形成に関与していることが示唆されており, 本薬はヒト TNF- α に高い親和性で結合し, リガンドの受容体への結合を阻害することから, 非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎の治療薬として開発が進められた。欧米では 2016 年 6 月に非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎に関する効能・効果で承認されており, 国内では 2 つのプラセボ対照国際共同治験が実施された。

2.9.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 以下の点から, 日本人及び外国人ぶどう膜炎患者における血清中本薬濃度に臨床的に影響を及ぼす明確な民族差は認められていないと考えた。

- ・ 第 III 相試験(M10-877 及び M10-880 試験)の併合データにおける, 日本人及び外国人ぶどう

膜炎患者の血清中本薬濃度は、日本人において外国人と比較してやや低い傾向が認められたが、日本人における血清中本薬濃度範囲は、M10-877 及び M10-880 試験において再燃が認められなかった被験者の血清中本薬濃度範囲内だったことを踏まえると、この差異が日本人における本薬の有効性に影響を及ぼすと結論付けるものではないと考えること

- ・ 母集団薬物動態解析において、本薬の薬物動態パラメータに対する共変量として、「日本人」が選択されなかったこと

機構は、申請者の説明を了承し、M10-877 及び M10-880 試験の全集団の試験成績を評価する上で、薬物動態の観点から特段の問題はないと考えた。

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。非感染性ぶどう膜炎の診断方法、薬物療法、医療環境等に国内外で大きな差異は認められないこと、国内のぶどう膜炎の患者数は限られており、プラセボ対照無作為化並行群間比較試験を国内単独で実施することは困難であること、非感染性ぶどう膜炎患者は、特発性ぶどう膜炎をはじめ、様々な原疾患に伴うぶどう膜炎患者からなる多様な患者集団であるが、ぶどう膜炎の原疾患の違いが TNF- α 阻害剤の有効性に影響を与える可能性は低いことが報告されていることを踏まえ、非感染性ぶどう膜炎患者を対象に、日本を含めた検証的試験(M10-877 及び M10-880 試験)の実施を計画し、当該試験成績を国内の申請における主要な評価資料とすることとした。

一方、欧米及び日本では、非感染性ぶどう膜炎を有する原疾患の割合が異なる傾向が示唆されている。これについて、外国規制当局からの言及があったことを考慮し、海外では、M10-877 及び M10-880 試験のそれぞれにおいて、日本人集団を主要な解析対象集団には含めず、サブ試験として扱った上で、外国人集団をメイン試験と位置付け、メイン試験の解析結果に基づき、申請することを計画した。

機構は、以下の点を踏まえ、M10-877 及び M10-880 試験の全集団における成績に基づき、日本人の非感染性の中間部、後部又は汎ぶどう膜炎患者の有効性及び安全性を評価する方針とした。

- ・ 日本人集団のデータは、外国人集団と同一の二重盲検試験の治験実施計画下で試験の実施、データ固定及び盲検解除がなされ、得られたものであること
- ・ 国内の申請に対応する解析計画として、全集団における解析が事前に計画されていたこと
- ・ 限られた症例数での検討ではあるものの、ぶどう膜炎の原疾患の違いが TNF- α 阻害剤の有効性に影響を与える可能性は低いことが報告されていること

2.9.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、M10-877 試験において全集団と日本人集団について結果の一貫性が示唆されなかった理由について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。M10-877 試験では、組み入れられた日本人被験者のイベント数は、全集団と日本人集団における有効性の一貫性を検討する上で十分な症例数ではなく、一貫性が認められなかったことは偶発的な結果だった可能性がある。

機構は、以下のように考えた。M10-877 試験における日本人症例のイベント数が限られていたた

め、全集団と日本人集団との一貫性の評価が困難だったことは理解できる。また、以下の点を考慮すると、M10-877 試験の日本人集団の結果は本薬の有効性を否定するものではなく、M10-877 及び M10-880 試験の全集団の成績に基づき本薬の有効性を評価することは可能であると考えた。

- ・ M10-877 試験の全集団において、再燃を定義した各項目のプラセボに対する本薬のハザード比[95%信頼区間]は、活動性の炎症性病変、前房内細胞のグレード、硝子体混濁のグレード、logMAR 最高矯正視力のそれぞれの項目で本薬の抑制傾向が認められている。日本人集団においては、活動性の炎症性病変でハザード比が 1 を上回っていたものの、硝子体混濁及び logMAR 最高矯正視力は、当該項目の抑制傾向は示唆されていること
- ・ 全集団及び日本人集団の背景因子について、原因疾患、ぶどう膜炎の病型に加えて、M10-877 試験では、スクリーニング時の再燃の持続期間及び免疫抑制薬の併用の有無に差異が認められたが、背景因子の違いが本薬の有効性に影響を与えることは示唆されていないこと
- ・ M10-880 試験においては、全集団と日本人集団について結果の一貫性が認められていること
- ・ M11-327 試験では日本人集団においても本薬の長期投与に伴う有効性が示唆されていること

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

[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)]

申請区分:(4)新効能医薬品,(6)新用量医薬品

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 5 試験、国内治験 1 試験、海外治験 17 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 30,263 例(日本人 837 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 20,968 例で、日本人は 650 例(3.1%)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	健康成人を対象とした FF/VI の中国人 PK:1 試験	
第 II 相試験	安全性試験(HZC111348) ・実施国:ノルウェー, スウェーデン ・対象:COPD 患者 ・症例数:60 例 ・投与群:FF/VI 400/25 μ g, プラセボ QD ・投与期間:4 週間	
	用量設定試験(B2C111045) ・実施国:14 カ国 ・対象:COPD 患者 ・症例数:602 例 ・投与群:VI 3, 6.25, 12.5, 25, 50 μ g, プラセボ QD ・投与期間:4 週間	
	喘息患者を対象とした以下の 7 試験 ・FF の用量設定:3 試験 ・VI の用量設定:1 試験 ・FF QD vs BID:1 試験 ・VI QD vs BID:1 試験 ・FF/VI の用法設定:1 試験	
	COPD 患者を対象とした VI の安全性:1 試験	
第 III 相試験・長期投与試験	有効性及び安全性(肺機能)試験(HZC112206) ・実施国:チリ, エストニア, ドイツ, 日本, 韓国, フィリピン, ポーランド, ロシア, 米国 ・対象:COPD 患者 ・症例数:1,030 例(日本人 42 例) ・投与群:FF/VI 50/25, 100/25, FF 100, VI 25 μ g, プラセボ QD ・投与期間:24 週間 ・主要評価:0~4 時間の FEV ₁ 加重平均値, FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量	
	有効性及び安全性(肺機能)試験(HZC112207) ・実施国:チェコ共和国, ドイツ, 日本, ポーランド, ルーマニア, ロシア, ウクライナ, 米国 ・対象:COPD 患者 ・症例数:1,224 例(日本人 47 例) ・投与群:FF/VI 100/25, 200/25, FF 100, 200, VI 25 μ g, プラセボ QD ・投与期間:24 週間 ・主要評価:0~4 時間の FEV ₁ 加重平均値, FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量	
	有効性及び安全性試験(HZA106827) ・実施国:ドイツ, 日本, ポーランド, ルーマニア, ウクライナ, 米国 ・対象:喘息患者 ・症例数:609 例(日本人 50 例) ・投与群:FF/VI 100/25, FF 100 μ g, プラセボ QD ・投与期間:12 週間 ・主要評価:FEV ₁ トラフ値のベースラインからの変化量, 0~24 時間の連続 FEV ₁ 加重平均値	

第 III 相 試 験 ・ 長 期 投 与 試 験	<p>有効性及び安全性(肺機能)試験(HZC110946)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 米国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 54 例 ・投与群: FF/VI 50/25, 100/25, 200/25 µg, プラセボ QD ・3 期不完全ブロッククロスオーバー ・投与期間: 4 週間 × 3 期 ・主要評価: 0~24 時間の連続 FEV₁ 加重平均値 	<p>国内長期安全性試験(HZC114156)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: COPD 患者 ・症例数: 187 例 ・投与群: FF/VI 100/25, 200/25 µg QD ・投与期間: 52 週間
	<p>有効性及び安全性(増悪)試験(HZC102871)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 15 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 1,622 例 ・投与群: FF/VI 50/25, 100/25, 200/25, VI 25 µg QD ・投与期間: 52 週間 ・主要評価: 中等度及び重度の増悪の年間発現率 	
	<p>有効性及び安全性(増悪)試験(HZC102970)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 15 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 1,633 例 ・投与群: FF/VI 50/25, 100/25, 200/25, VI 25 µg QD ・投与期間: 52 週間 ・主要評価: 中等度及び重度の増悪の年間発現頻度 	
	<p>FF/VI vs FP/SALM 試験(HZC113107)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 9 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 528 例 ・投与群: FF/VI 100/25 µg QD, FP/SALM 500/50 µg BID ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: 24 時間連続 FEV₁ 加重平均値のベースラインの FEV₁ トラフ値からの変化量 	
	<p>FF/VI vs FP/SALM 試験(HZC113109)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 6 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 519 例 ・投与群: FF/VI 100/25 µg QD, FP/SALM 250/50 µg BID ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: 24 時間連続 FEV₁ 加重平均値のトラフ値のベースラインからの変化量 	
	<p>FF/VI vs FP/SALM 試験(HZC112352)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 5 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 511 例 ・投与群: FF/VI 100/25 µg QD, FP/SALM 250/50 µg BID ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: 24 時間連続 FEV₁ 加重平均値のトラフ値のベースラインからの変化量 	
	<ul style="list-style-type: none"> ・喘息患者を対象とした FF の有効性及び安全性: 1 試験 ・喘息患者を対象とした FF/VI の長期安全性: 1 試験 	
	<p>有効性及び安全性(肺機能)試験(200820)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本を含む 11 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 1,620 例(日本人 370 例) ・投与群: FF/VI 100/25, VI 25 µg QD ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: FEV₁ トラフ値のベースラインからの変化量 	
	<p>有効性及び安全性(死亡までの期間)試験(HZC113782)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本を含む 43 カ国 ・対象: COPD 患者 ・症例数: 16,485 例(日本人 141 例) ・投与群: FF/VI 100/25, FF 100, VI 25 µg, プラセボ QD ・投与期間: 死亡例数が 1,000 例に達するまで ・主要評価: 全死因による死亡までの期間 	
	<p>用語・略語一覧</p> <p>FF: フルチカゾンフランカルボン酸エステル, 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, QD: 1 日 1 回 FEV₁: 1 秒量, FP: フルチカゾンプロピオン酸エステル, SALM: サルメテロール, BID: 1 日 2 回</p>	

2.10.2. 開発の経緯

吸入ステロイド薬であるFF及び長時間作動型 β_2 刺激薬であるVIを有効成分とするレルベア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。国内では、本剤のCOPDに対する臨床開発は2008年に開始され、2012年9月に、気管支喘息、COPDの諸症状の緩解の効能・効果に係る申請が行われた。しかし、審査の過程で申請効能・効果が気管支喘息のみに変更された上で、2013年9月に承認された。その後、COPD患者を対象とした追加の国際共同治験(200820試験等)が実施され、効能・効果及び用法・用量の変更に係る申請が行われた。海外では、本剤はCOPD治療薬として、2013年5月に米国で承認されて以降、2016年9月現在、40カ国以上で承認されている。

2.10.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、FF及びVIの薬物動態における民族差と安全性への影響について、以下のように説明した。COPD患者を対象とした母集団薬物動態解析において、喘息患者と同様に、FF及びVI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。そこで、薬物動態の民族差がFF/VIの安全性に及ぼす影響を検討するため、FF及びVIの薬理作用に関連する全身的な副作用の発現について検討した。日本人を含む国際共同治験(HZC112206及びHZC112207試験)において、FF/VI投与による尿中コルチゾール、血中カリウム、心拍数、血中グルコース及び血圧への影響は、日本人及び外国人のいずれでも認められなかった。また、PK/PD解析の結果から、FFの曝露量と24時間尿中コルチゾール量の関連性、並びにVIの曝露量と心拍数との間に関連性は認められていないこと、また、視床下部-下垂体-副腎皮質機能に影響を及ぼし、全身的な副作用を発現するFFの推定曝露量の報告を踏まえると、外国人と比べて日本人でFF及びVIの曝露量が高くなる傾向にあるものの、安全性上問題となる薬物動態の差異ではないと考えた。

機構は、日本人COPD患者における本剤投与時の血漿中FF及びVI濃度が外国人COPD患者と比較して高い傾向を示したことについて、臨床現場に適切に情報提供するとともに、製造販売後調査においてFF及びVIの全身性有害事象の発現状況を引き続き注視していく必要があると考えた。

2.10.4. 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。

2.10.5. 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。200820試験では、主要評価項目であるFEV₁、トラフ値の変化量について、日本人集団の結果は全集団の結果と概ね一致していた。200820試験の副次評価項目である中等度及び重度の増悪が最初に発現するまでの時間に関しても、日本人集団の結果は全集団の結果と概ね一致していた。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、年齢、男性の割合、体重、BMI、GOLD 2¹²の割合等だった。これらの因子別の部分集団解

¹² GOLD ガイドライン(Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, updated 2016)における GOLD カテゴリー2(50% \leq FEV₁<80%)。

析を実施した結果、体重及びBMIは本剤の有効性評価に影響する可能性が示唆されたものの、その他の因子については各集団間で相違は認められなかった。なお、日本人集団におけるFF/VI群とVI群との差は全集団における差より数値的に小さく、体重及びBMIの差が日本人集団における有効性評価に影響した可能性はあるものの、その影響は限定的であると考えた。

機構は、以下のように考えた。200820試験の有効性評価において、全集団と日本人集団との間で同様の傾向が確認され、背景因子別の部分集団解析の結果を踏まえても、全集団と日本人集団の間で本質的な差異は示唆されていないと考えた。

申請者は、安全性について、以下のように説明した。国内長期投与試験(HZC114156試験)では、発現率の高い事象は鼻咽頭炎、上気道の炎症、発声障害、気管支炎等であり、認められた主な事象は、COPD患者を対象とした国際共同治験[HZC112206試験、HZC112207試験及び200820試験(以下、国際共同3治験)]及び海外治験(HZC102871試験及びHZC102970試験)の5試験併合データと同様だった。また、国際共同3治験を併合した成績における本剤の安全性の概要は、日本人集団では症例数が限られており結果の解釈に注意が必要であるが、発現状況は全集団と概ね同様だった。なお、200820試験では、全集団と比較して日本人集団で肺炎の発現率が高い傾向が認められた。しかし、200820試験で肺炎を発現した日本人COPD患者は、肺炎を発現した非日本人患者と比較して、年齢が高く、BMIが低く、肺炎の既往歴ありの割合が高い等の危険因子について差が認められており、このことが、日本人COPD患者において肺炎の発現率が高い一因となったと考えた。

機構は、以下のように考えた。200820試験の日本人集団では、全集団と比較して、本剤投与時の肺炎の発現率が高い傾向が認められており、日本人COPD患者では肺炎のリスクが外国人より高まる可能性も否定できないことから、製造販売後調査等において、肺炎の発現状況やリスク因子等について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必要がある。

2.10.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.11. テノホビル アラフェナミドフマル酸塩

(B 型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認された B 型肝炎慢性疾患における B 型肝炎ウイルスの増殖抑制)

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 2 試験及び海外治験 3 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 24 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1,431 例 (日本人 83 例) で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1,301 例で、日本人は 73 例 (5.6%) だった。

外国人データ

日本人データ

第 I 相試験・臨床薬理試験	BE 試験: 2 試験, BA 試験: 1 試験, マスバランス及び忍容性試験: 1 試験, 内因性要因 (腎, 肝障害) の PK 試験: 3 試験, 外因性要因 (薬物相互作用, 食事) の PK 試験: 15 試験, 患者における PD, PK/PD 試験: 1 試験
	日本人及び非日本人の健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (GS-US-320-1228) ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 20 例 (日本人 10 例, 非日本人 10 例) ・投与群: TAF 25 mg
	TQT 試験 (GS-US-120-0107) ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 59 例
第 II 相試験	未治療の成人の B 型肝炎慢性疾患患者を対象とした安全性, ウイルス動態及び抗 HBV 活性を検討する第 Ib 相, ランダム化, オープンラベル, 実薬対照試験 (GS-US-320-0101) ・実施国: 5 カ国 ・対象: B 型肝炎慢性疾患患者 ・症例数: 51 例 ・投与群: TAF 8, 25, 40, 120, 300 mg
	ヒト免疫不全ウイルス 1 型感染被験者を対象とした E/C/F/TAF と E/C/F/TDF の比較試験 (GS-US-292-0102)
第 III 相試験・長期投与試験	国際共同治験 (GS-US-320-0108) ・実施国: 日本を含む 17 カ国 ・対象: HB 抗原陰性の B 型肝炎慢性疾患感染被験者 ・症例数: 426 例 (日本人 27 例) ・投与群: 二重盲検治療期間 (TAF 25 mg 群, TDF 300 mg 群 + TAF 25 mg, 1 日 1 回), オープンラベル継続投与期間 (TAF 25 mg, 1 日 1 回) ・投与期間: 144 週間 (二重盲検治療期間: 96 週間, オープンラベル継続投与期間: 最長 48 週間) ・主要評価: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満だった被験者の割合
	国際共同治験 (GS-US-320-0110) ・実施国: 日本を含む 19 カ国 ・対象: HB 抗原陽性の B 型肝炎慢性疾患感染被験者 ・症例数: 875 例 (日本人 46 例) ・投与群: 二重盲検治療期間 (TAF 25 mg 群, TDF 300 mg 群, 1 日 1 回), オープンラベル継続投与期間 (TAF 25 mg, 1 日 1 回) ・投与期間: 144 週間 (二重盲検治療期間: 96 週間, オープンラベル継続投与期間: 最長 48 週間) ・主要評価: Week 48 時点の HBV DNA 量が 29 IU/mL 未満だった被験者の割合
用語・略語一覧 TAF: テノホビル アラフェナミド, HB (V): B 型肝炎 (ウイルス), E/C/F/TAF: エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタピン/TAF 配合錠, TDF: テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩, E/C/F/TDF: エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタピン/TDF 配合錠	

2.11.2. 開発の経緯

TAF フマル酸塩(以下, 本薬)は, 核酸アナログであるテノホビル(以下, TFV)の経口プロドラッグであり, HBV の DNA ポリメラーゼ及び HIV-1 の逆転写酵素に対する選択的阻害剤である。国内では, 本薬と同じ TFV の経口プロドラッグとして, TDF を有効成分とする経口剤であるテノゼット錠 300 mg が B 型慢性肝疾患の効能・効果で承認されている。

申請者は, 代償性肝硬変を含む未治療又は既治療の B 型慢性肝疾患患者を対象とした本薬の国際共同臨床試験成績等に基づき, 本薬の申請を行った。

海外では, 本薬は B 型慢性肝疾患に対して米国及び欧州で 2016 年 1 月に申請されている。

国内では, TAF フマル酸塩を有効成分として含有するゲンボイヤ配合錠が HIV-1 感染症の効能・効果で 2016 年 6 月に承認されている。

2.11.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は薬物動態について, 日本人及び外国人の健康成人にそれぞれ TAF 25 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータを評価した結果, TAF 及び TFV の C_{max} 及び AUC_{inf} は日本人と外国人で同程度だったと説明した。

2.11.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は, 以下のとおり説明した。B 型慢性肝疾患の定義及びラミブジン, アデホビルピボキシル及びエンテカビルに対する耐性化状況については, 国内外で大きな差異はないと考えた。核酸アナログによる治療対象とされる患者について, 個々の基準値に関しては差異が認められるものの, いずれも HBV DNA 量や ALT 値等により治療対象が選択され, 対象となる患者に国内外で大きな差異はないと考えた。Genotype の分布は国内外で差異が認められており, genotype によって肝疾患の臨床像や臨床的経過が異なり, インターフェロンの治療効果に影響を及ぼすことが知られているが, TDF の臨床試験では, genotype 別の有効性に差異は認められなかったことから, 国内外の genotype の分布の違いが本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は低いと考えた。また, 薬物動態について, 日本人及び外国人の健康成人にそれぞれ TAF 25 mg を単回投与したときの薬物動態パラメータを評価した結果, TAF 及び TFV の C_{max} 及び AUC_{inf} は日本人と外国人で同程度だった。以上より, 国内外における B 型慢性肝疾患に対する医療環境, 治療体系等の差異, 日本人と外国人の薬物動態の差異が, 本薬の有効性及び安全性に及ぼす影響は小さいと考えた。

機構は, 国内外の医療現場において, B 型慢性肝疾患に対する核酸アナログの治療対象とされる患者の基準や genotype の分布に差異が認められるが, 以下の理由等より, 日本を含む国際共同第 III 相試験(0108 試験及び 0110 試験)に基づき, 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。

- ・ 個々の基準値に関しては差異が認められるものの, 国内外ともに HBV DNA 量, ALT 値等に基づき治療対象が選択されており, 治療対象となる患者の状態に大きな差異はないと考えられること
- ・ TDF の臨床試験成績を踏まえると, genotype の違いが本薬の有効性に影響を及ぼす可能性は小さいと考えられること

- ・ 日本人と外国人の TAF 及び TFV 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こと

2.11.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者における本薬の有効性について、以下のように説明した。0108 試験及び 0110 試験のいずれにおいても、HBe 抗原陰性及び HBe 抗原陽性の B 型慢性肝疾患患者において、TDF に対する本薬の非劣性が検証された。部分集団別の本薬群の HBV DNA 陰性化率について、HBe 抗原陰性被験者では、日本人集団と外国人集団の有効性に大きな差異は認められなかった。HBe 抗原陽性被験者では、日本人集団と外国人集団の本薬群の有効性は同程度だったが、TDF 群では、日本人集団で外国人集団よりも有効性が高い傾向が認められた。しかしながら、外国人集団における TDF 群の HBV DNA 陰性化率は、TDF の海外臨床試験での HBV DNA 陰性化率と同程度だったこと、0110 試験に組み入れられた日本人症例数は限られていることから、TDF 群で認められた日本人集団と外国人集団の差異は臨床的に意味のある差異ではないと考えた。

機構は、以下のように考えた。0108 試験及び 0110 試験において、本薬は TDF と同程度の有効性であることを確認した。また、日本人集団の有効性は、外国人集団と大きく異なることを確認した。

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. フマル酸ジメチル

(多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制)

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 10 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 13 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 3,429 例(日本人 244 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 438 例で、日本人は 220 例(50.2%)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	健康成人対象 ・TQT 試験(109HV101) ・マスバランス試験(109HV102) ・BA 試験(109HV105) ・BE 試験(109HV107) ・食事の影響(C-1903) ・食事の影響(FAG-201-FG-PK-02/02)
	内因性要因を検討した PK 試験(109HV108) ・実施国: オーストラリア, 香港 ・対象: 海外在住の日本人, 中国人及び白人の健康成人 ・症例数: 71 例(日本人 24 例) ・投与群: 本薬 120 mg BID, 240 mg BID
第 II 相試験	健康成人対象 ・BE 試験: 1 試験 ・PK 及び初期忍容性試験: 3 試験 ・外因性要因を検討した PK 試験: 3 試験 ・PD 試験及び PK/PD 試験: 1 試験
	第 I 相試験(109MS101) ・実施国: 不明 ・対象: RRMS 患者 ・症例数: 48 例 ・投与群: 本薬 240 mg BID, 240 mg TID, 240mg BID
	用量設定試験(C-1900 パート 1&2) ・実施国: 不明 ・対象: RRMS 患者 ・投与群: (パート 1) 本薬 120 mg QD, 120 mg TID, 240 mg TID 又はプラセボ群 (パート 2) 本薬群はパート 1 を継続, プラセボ群は 240 mg TID に切り替え ・投与期間: (パート 1) 24 週間, (パート 2) 24 週間 ・主要評価: (パート 1) 投与 12, 16, 20, 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数
	第 II 相試験(109MS201) ・対象: RRMS 患者
	前期第 II 相試験: 2 試験 ・対象: 乾癬患者(FAG-201-BG-PK-01/02) ・対象: 活動性関節リウマチ患者(109RA201)

第 III 相試験・長期投与試験

海外第 III 相試験①(109MS301)

- ・実施国:28 カ国 ・対象:RRMS 患者
- ・症例数:1,237 例
- ・投与群:本薬 240 mg BID, 240 mg TID, プラセボの 3 群
- ・投与期間:96 週間
- ・主要評価:投与 2 年目の再発被験者の割合

海外第 III 相試験②(109MS302)

- ・実施国:28 カ国 ・対象:RRMS 患者
- ・症例数:1,430 例
- ・投与群:本薬 240 mg BID, 240 mg TID, プラセボ及びびグラチラマ-酢酸塩 20 mg QD の 4 群
- ・投与期間:96 週間
- ・主要評価:投与 2 年目の年間再発率

長期継続投与試験[109MS303(301&302 からの継続)]

- ・対象:RRMS 患者

国際共同第 III 相試験(109MS305 のパート 1)

- ・実施国:日本, 韓国, 台湾, チェコ, ポーランド
- ・対象:RRMS 患者 ・症例数:225 例(日本人:114 例)
- ・投与群:本薬 240 mg 又はプラセボ BID
- ・投与期間:24 週間
- ・主要評価:投与 12, 16, 20, 及び 24 週目の頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数

国際共同長期安全性継続試験(109MS305 のパート 2)

- ・実施国:日本, 韓国, 台湾, チェコ, ポーランド
- ・対象:RRMS 患者 ・症例数:213 例(日本人:106 例)
- ・投与群:本薬 120 mg BID を 1 週間投与した後, 240 mg BID
- ・投与期間:パート 2 開始から最長 4.5 年間継続投与

用語・略語一覧

BID:1 日 2 回, RRMS:再発寛解型多発性硬化症, TID:1 日 3 回, QD:1 日 1 回, MRI:磁気共鳴画像(法)

2.12.2. 開発の経緯

フマル酸ジメチル(以下、本薬)は、有効成分として本薬を含有するフマル酸エステル製剤である。海外では30年以上にわたり乾癩に対して使用されており、その免疫調節作用に着目して、多発性硬化症(以下、MS)に対する開発が行われた。海外では、2013年3月に米国でMSに係る効能・効果で承認されて以降、2016年8月10日現在、米国、欧州等54の国又は地域で承認されている。国内では、RRMS患者を対象とした国際共同第III相試験(109MS305)が実施された。

なお、本薬は2014年8月21日付けで希少疾病用医薬品に指定されている。

2.12.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本薬は経口投与後速やかにエステラーゼによってフマル酸モノメチル(以下、MMF)に加水分解された後、エステラーゼによる代謝を受けて主にフマル酸を生成し、TCA回路を経てグルコース、クエン酸等に代謝されるが、これらの代謝に関与する酵素について著しい民族差は知られていないこと、本薬未変化体及びMMFについてCYPによる代謝は認められなかったことから、CYPの遺伝多型に起因した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。また申請者は、日本人、中国人及び白人の健康成人における本薬の薬物動態を比較検討した109HV108試験において、MMFの薬物動態パラメータは日本人、中国人及び白人で大きく異ならなかったことを説明した。以上を踏まえ申請者は、本薬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、本薬の薬物動態が日本人及び外国人で大きく異なる可能性は低いと考えた。

2.12.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、民族的要因について以下の点を説明し、本薬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た。

- ・ 本薬の代謝経路、並びに109HV108試験の結果から、本薬の薬物動態は日本人、中国人及び白人で大きく異ならないと考えられた。
- ・ MSは世界的に共通した診断基準が用いられており、109MS305試験が実施された時点では改訂McDonald診断基準(2005)により診断が行われていた。
- ・ MSの有病率は、日本では低く、視神経病変と脊髄病変に起因すると推定される症状が多く、小脳症状は少ないことが知られているが、MSの病型は国内外ともにRRMSが最も多い(約70～90%)ことを踏まえると、MSの病態に大きな差異はないと考えた。
- ・ MSに対する治療として、再発の予防等を目的として疾患修飾薬が使用され、再発時の神経症状に対しては副腎皮質ステロイドによるパルス療法が適用されている点は参加各国で共通していた。
- ・ 109MS305試験の実施時には、日本でグラチラマー酢酸塩が承認されていなかったこと等、疾患修飾薬の承認状況に参加各国で差異は認められたが、インターフェロン製剤及びフィンゴリモド塩酸塩は参加各国で共通して承認されていたことから、大きな差異はないと考えた。なお、前治療薬の有無及び種類は本薬の有効性にほとんど影響を与えなかった。

2.12.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、有効性に関して 109MS305 試験の ITT 集団における頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣の総数において、日本人集団における本薬群のプラセボ群に対する病巣総数の比は全集団及び外国人集団と比較して大きな違いは認められなかったことを説明した。

安全性に関して、109MS305 試験における国・地域別の有害事象の発現割合は、日本人集団ではプラセボ群、本薬群ともに MS 再発、消化器系有害事象(下痢、悪心、嘔吐等)、ALT 増加、AST 増加、ほてり等の有害事象の発現割合が高かったことを説明した上で、潮紅関連の有害事象及び消化器系有害事象では、日本人集団と外国人集団でそれぞれプラセボ群と本薬群の発現割合に大きな差異は認められなかったこと、肝酵素の上昇は多くが一過性でビリルビン上昇を伴うものではなく、ALT 及び AST の推移は類似していたことを説明した。また、チェコ・ポーランドの集団では潮紅の発現割合が高かったものの、プラセボ群に対する本薬群の発現割合の増加については日本人集団及びチェコ・ポーランドの集団で同様だ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関して、109MS305 試験の全集団の成績に基づき日本人 MS 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考えた。

機構は、以上について了承した。

2.12.6. その他、注目される機構見解

本来は、より早期から国際共同開発に積極的に参画し、日本人患者においても年間再発率及び持続的障害進行が認められるまでの期間等の臨床的指標に関するデータを取得することが適切であると考えられた事例

(経緯)

申請者は、国内における MS の有病率は 10 万人あたり 10.8~14.4 人と限られていること、欧州及び米国での開発が先行したため、日本人 MS 患者での有効性及び安全性を国際共同試験において評価する場合でも、臨床試験に組入れ可能な症例数は限られていたことから、海外第 III 相試験(109MS301 試験、109MS302 試験)のような MS の再発及び副次目的である身体的障害の進行に対する有効性を評価する大規模な臨床試験の実施は困難と考え、既存の MS 治療薬における開発戦略と同様の臨床データパッケージを構築した。

(審査報告書の抜粋)

機構は、109MS305 試験パート 1 の試験デザイン(評価期間、評価項目等)の適切性並びに海外臨床試験も含めた MS の再発及び身体的障害に対する有効性評価の適切性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、既存の MS 治療薬における開発戦略と同様に、探索的位置付けの 109MS305 試験を、海外第 II 相試験(C-1900 試験)と同様の選択・除外基準、評価項目等を設定した試験デザインで実施し、頭部 MRI 所見に対する本薬の作用が日本人患者と外国人患者で類似していることを確認した上で、MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性を検討した海外臨床試験成績を利用して臨床データパッケージを構築する計画としたことを説明した。

その上で申請者は、109MS305 試験及び C-1900 試験の患者背景について、著しい差異は認められなかったこと、パート 1 における頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣総数の結果は、本薬 480 mg/日以上以上の群において両試験で一貫して有効性が示唆され、その程度は類似していたことを説明した。さらに申請者は、109MS305 試験及び海外第 III 相試験(109MS301 試験, 109MS302 試験)における主な頭部 MRI 所見、再発及び持続的障害進行に関する評価項目の結果は、すべての試験でいずれの評価項目においても類似した傾向が認められたことを説明した。

以上を踏まえ申請者は、本薬の MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性について、日本人 MS 患者を対象として頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣を主要評価項目とした 109MS305 試験を実施した上で、海外臨床試験成績を利用して評価することは可能と考えることを説明した。

機構は、国内外臨床試験において頭部 MRI 所見及び再発にそれぞれ一定の改善傾向が認められているものの、頭部 MRI 所見と総合障害度評価尺度(EDSS)等に基づく身体的障害の相関は認められないとの報告(Lancet 1999; 353: 964-69, Neurology 2010; 75: 302-9)もあること、国内における MS 患者は限られており、大規模な臨床試験の実施は困難であることを踏まえると、より早期から国際共同開発に積極的に参画し、日本人患者においても年間再発率及び持続的障害進行が認められるまでの期間等の臨床的指標に関するデータを取得することが適切と考える。一方で機構は、提示された説明内容を踏まえると、本薬については 109MS305 試験に加えて、海外臨床試験成績を利用して日本人 MS 患者における有効性を評価することは可能であり、109MS305 試験では頭部 MRI 検査における新規 Gd 造影病巣数を主要評価項目として本薬のプラセボに対する優越性が示されていること、109MS305 試験と C-1900 試験及び海外第 III 相試験における頭部 MRI 所見及び臨床的指標について類似した反応性が認められていることから、日本人患者においても本薬の MS の再発及び身体的障害の進行に対する有効性は期待できると考える。

2.13. カナキヌマブ(遺伝子組換え)

[既存治療で効果不十分な家族性地中海熱, TNF 受容体関連周期性症候群, 高 IgD 症候群(メバロン酸キナーゼ欠損症)]

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

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, 参考資料として国内治験 1 試験, 国内臨床研究 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 311 例(日本人 8 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 181 例で, 日本人は 8 例(4.4%)*だった。

	外国人データ	日本人データ
臨床薬理	生物学的同等性試験(A2104) ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:130 例	
第 II 相試験	TRAPS 対象の POC 試験:1 試験 HIDS/MKD 対象の POC 試験:1 試験 crFMF 対象の POC 試験:2 試験 CAPS 対象試験:1 試験	
第 III 相試験・長期投与試験	国際共同第 III 相試験(N2301) ・実施国:日本を含む 16 カ国 ・対象:小児又は成人の TRAPS, HIDS/MKD, crFMF ・症例数:181 例(日本人 8 例)* ・投与群・投与(観察)期間: 二重盲検期:本薬 150 mg 又はプラセボを 4 週間隔投与 16 週間 投与中断・投与頻度低減期:本薬 150 mg 又はプラセボを 8 週間隔投与 24 週間 非盲検期:本薬 150 mg を 8 週間隔投与 72 週間 ・主要評価:寛解率(Day15 までに index flare の寛解が得られ, かつ 16 週間の投与中に再燃しなかった被験者の割合)	
	CAPS 対象試験 3 試験	CAPS 対象試験 1 試験
		HIDS/MKD 対象臨床研究 1 試験

* N2301 試験の非ランダム化群に組入れられた計 4 例(MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 crFMF 患者 2 例, 及び生後 29 日以上 2 歳未満の HIDS/MKD 患者 2 例(日本人, 白人)は症例数に含めていない。

用語・略語一覧

TRAPS: TNF 受容体関連周期性症候群, HIDS: 高 IgD 症候群, MKD: メバロン酸キナーゼ欠損症, crFMF: コルヒチン抵抗性家族性地中海熱, CAPS: クリオピリン関連周期性症候群, index flare: ランダム化時に認められた最初の再燃

2.13.2. 開発の経緯

カナキマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、抗ヒト IL-1 β ヒト IgG1 モノクローナル抗体であり、国内では、CAPS に係る効能・効果で 2011 年 9 月に承認されている。

海外では、本薬の TRAPS, HIDS/MKD 及び家族性地中海熱(以下、FMF)に対する臨床開発は 2010 年 10 月より開始され、2016 年 9 月に米国で承認され、2016 年 10 月現在、欧州で審査中である。国内では、本薬の TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF に対する臨床開発は 2014 年 7 月より開始され、今般、日本を含む国際共同治験等の成績に基づき、TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF に係る効能・効果及び用法・用量を追加する申請が行われた。

なお、本薬は 2014 年 5 月 13 日に MKD, TRAPS 及び FMF を予定される効能・効果として希少疾病用医薬品に指定されている。

2.13.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

2.13.4. 参照.

2.13.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、TRAPS, HIDS/MKD 及び crFMF 患者を対象とした N2301 試験の試験計画について、以下のように説明した。

(国際共同治験の実施について)

TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF はいずれも非常に希な疾患であり、複数の臨床試験を実施すること及び検証的試験を一地域でのみ実施することは困難であるため、国際共同第 III 相試験を実施し、臨床データパッケージを構築する計画とした。また以下の理由から、国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れる計画とした。

- ・ TRAPS, HIDS/MKD 及び FMF の診断及び治療体系に、国内外で大きな違いはないこと
- ・ 本薬を健康成人又は CAPS 患者に投与したときの薬物動態及び薬力学に、日本人と外国人で明らかな民族差は認められなかったこと

また、FMF について、日本人患者では MEFV 遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する患者が 40% 程度存在することから、日本では当該遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する FMF 患者も N2301 試験に組み入れる計画とした。なお、変異部位の差違が本薬の有効性に与える影響は不明だったことから、当該遺伝子のエクソン 10 以外に変異を有する日本人 FMF 患者は、非ランダム化群に組み入れる計画とした。

2.13.5. 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。

なお、機構は以下のように考えた。N2301 試験について、本薬群又はプラセボ群に組み入れられた日本人被験者は 8 例、非ランダム化群に組み入れられた日本人被験者は 3 例と極めて限られていることから、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。

2.13.6. その他, 注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった.

2.14. ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)

(PD-L1 陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

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 2 試験, 国内治験 2 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 1,947 例(日本人 179 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1,339 例で, 日本人は 131 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	海外第 I 相試験(KEYNOTE-001)パート C 及び F ・実施国: 10 カ国 ・対象: 局所進行性又は転移性固形がん, 悪性黒色腫又は NSCLC 患者 ・症例数: 560 例 ・用法・用量: 2 mg/kg Q3W, 10 mg/kg Q2W, 10 mg/kg Q3W	国内第 I 相試験(KEYNOTE-011) ・対象: 進行性固形がん患者及び進行性 NSCLC 患者 ・症例数: 10 例 ・投与群: (パート A) 2 mg/kg Q2W 群, 10 mg/kg Q2W 群 (パート B) 10 mg/kg+シスプラチン/ペメトレキセド群, 10 mg/kg+カルボプラチン/パクリタキセル群
		国内後期第 I 相試験(KEYNOTE-025) ・対象: PD-L1 発現陽性の進行性 NSCLC 患者 ・症例数: 38 例 ・投与群: 10 mg/kg Q3W 群
第 II / III 相試験	国際共同治験(KEYNOTE-010) ・実施国: 日本を含む 24 カ国 ・対象: プラチナ製剤併用化学療法の施行後に疾患進行が認められた PD-L1 発現陽性の NSCLC 患者 ・症例数: 1,034 例(日本人 91 例) ・投与群: 2 mg/kg Q3W 群, 10 mg/kg Q3W 群, ドセタキセル Q3W 群 ・投与期間: 疾患進行又は治験中止基準に該当するまで ・主要評価項目: OS, PFS	
第 III 相試験	国際共同治験(KEYNOTE-024) ・実施国: 日本を含む 16 カ国 ・対象: PD-L1 高発現(TPS \geq 50%)かつ EGFR 遺伝子変異/ALK 融合遺伝子陰性で未治療の進行非小細胞肺癌患者 ・症例数: 305 例(日本人 40 例) ・投与群: 200 mg/kg Q3W 群, 標準化学療法(プラチナ製剤併用化学療法)群 ・投与期間: 疾患進行, 許容できない有害事象等中止基準に該当するまで又は 35 回の本薬投与完了まで ・主要評価項目: PFS	
用語・略語一覧 NSCLC: 非小細胞肺癌, Q2W: 2 週間隔投与, Q3W: 3 週間隔投与, PD-L1: プログラム細胞死リガンド 1, OS: 全生存期間, PFS: 無増悪生存期間, TPS: 腫瘍細胞のうち PD-L1 発現陽性細胞の割合		

2.14.2. 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 Programmed cell death-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」を効能・効果として承認されている。

NSCLC について、海外においては、2015年10月に米国で及び2016年7月に欧州で、化学療法歴を有する PD-L1 陽性(≥1%)の進行・再発の NSCLC に係る迅速承認及び承認がそれぞれ得られた。また、米国及び欧州では、それぞれ2016年6月及び8月に化学療法歴のない PD-L1 陽性(≥50%)の進行・再発の NSCLC に係る本薬の申請が行われ、現在審査中である。

2016年8月時点において、本薬は、NSCLC に関する効能・効果で、48の国又は地域で承認されている。

国内においては、2014年3月から、KEYNOTE-025(以下、025試験)が実施された。また、国際共同治験として KEYNOTE-010(以下、010試験)及び KEYNOTE-024(以下、024試験)への患者の組入れがそれぞれ2013年11月及び2014年10月から開始された。

2.14.3. 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、NSCLC患者における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。

- ・ 001試験、010試験並びに024試験において、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。
- ・ PPK 解析の結果、民族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。

機構は、以下のとおり考察した。

NSCLC患者における本薬の薬物動態の国内外差を検討するための試験成績が限られていることから、本薬の薬物動態の国内外差に関する厳密な評価には限界があるものの、提出された資料から、日本人患者と外国人患者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ていないと考えた。

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

機構は、024試験及び010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、当該試験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が、日本人のPD-L1陽性の進行・再発のNSCLC患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

また、安全性の国内外差について、機構は以下のとおり考察した。

本薬が投与された日本人のNSCLC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、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、日本人のNSCLC患者においても本薬は忍容可能と考えた。

2.14.6. その他、注目される機構見解

本来は、国際共同第 III 相試験の主要評価項目を OS とすべきだった事例

(経緯)

根治が期待できない進行・再発の NSCLC 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、申請者は 024 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)

024 試験において、主要評価項目とされた中央判定による PFS の最終解析及び副次評価項目の一つとされた OS の中間解析の結果から、標準的治療(以下、SOC)群と比較して本薬群で PFS 及び OS の優越性が示された。

また、010 試験において、ドセタキセル(以下、DOC)群と比較して、本薬群(2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群)で OS の優越性が検証された。

申請者は、024 試験における主要評価項目として中央判定による 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。

根治が期待できない進行・再発の NSCLC 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、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た。

機構は、以下のように考察した。

024 試験の対象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り、024 試験の主要評価項目は OS を設定すべきだったと考えるものの、主要評価項目とされた中央判定による PFS の最終解析に加え、副次評価項目とされた OS の中間解析の結果について、SOC 群と比較して本薬群で優越性が示されたことから、024 試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

また、010 試験において、主要評価項目の一つとして OS が設定されたことは適切であり、DOC 群と比較して本薬群(2 mg/kg Q3W 群及び 10 mg/kg Q3W 群)で OS の延長が認められたことから、010 試験の対象患者に対して本薬の有効性は示されたと判断した。

2.15. イキサゾミブクエン酸エステル

(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

2.15.1. 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 8 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 1,172 例(日本人 55 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 722 例で、日本人は 41 例(5.7%)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	非盲検用量漸増試験(C16003) ・実施国: 米国 ・対象: RRMM 患者 ・症例数: 60 例 ・投与群: 用量漸増パート: 本薬 0.24, 0.48, 0.8, 1.2, 1.68, 2.0 又は 2.23 mg/m ² QD 群 拡大パート: 本薬 2.0 mg/m ² QD 群[いずれも 1, 4, 8 及び 11 日目]	非盲検試験(TB-MC010034) ・対象: RRMM 患者 ・症例数: 14 例 ・投与群: 本薬 4.0 mg QD[1, 8 及び 15 日目]群及び+Ld 群
	非盲検用量漸増試験(C16004) ・実施国: 米国 ・対象: RRMM 患者 ・症例数: 60 例 ・投与群: 用量漸増パート: 本薬 0.24, 0.48, 0.8, 1.2, 1.68, 2.23, 2.97 又は 3.95 mg/m ² QD 群 拡大パート: 本薬 2.97 mg/m ² QD 群[いずれも 1, 8 及び 15 日目]	
	薬物相互作用, 食事の影響, 相対的 BA 試験(C16009) ・実施国: シンガポール, 香港, 韓国 ・対象: 進行性固形がん又はリンパ腫患者 ・症例数: 112 例	
	アジア人対象非盲検試験(C16013) ・実施国: シンガポール, 香港, 韓国 ・対象: RRMM 患者 ・症例数: 43 例	
	肝機能障害者対象試験(C16018) ・実施国: 米国 ・症例数: 48 例	
	腎機能障害者対象試験(C16015) ・実施国: 米国, カナダ ・症例数: 41 例	
	マスバランス試験(C16016) ・実施国: 米国 ・対象: 進行性固形がん又はリンパ腫患者 ・症例数: 7 例	
	非盲検試験 3 試験	
第 I / II 相試験	非盲検用量漸増試験(C16005) ・実施国: 米国 ・対象: NDMM 患者 ・症例数: 65 例 ・投与群: 第 I 相(用量漸増): 本薬 1.68, 2.23, 2.97 又は 3.95 mg/m ² QD[1, 8 及び 15 日目]+Ld 群, 第 II 相: 本薬 4.0 mg QD[1, 8 及び 15 日目]+Ld 群 ・投与期間: 12 サイクルまで(約 48 週)	
	非盲検試験 1 試験	
第 III 相試験	ランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験(C16010) ・実施国: 日本を含む 26 カ国 ・対象: RRMM 患者 ・症例数: 722 例(日本人 41 例) ・投与群: 本薬 4 mg QD[1, 8 及び 15 日目]+Ld 群, プラセボ QD+Ld 群 ・投与期間: 病勢の進行又は忍容不能な毒性が発現するまで ・主要評価: PFS	

用語・略語一覧

MM: 多発性骨髄腫, RRMM: 再発又は難治性の多発性骨髄腫, QD: 1 日 1 回, NDMM: 初発の多発性骨髄腫, Ld: レナリドミドとデキサメタゾンの併用, PFS: 無増悪生存期間

2.15.2. 開発の経緯

イキサゾミブクエン酸エステル(以下、本薬)は、経口の低分子 20S プロテアソーム阻害剤である。

米国及び欧州では、C16010 試験を主要な試験成績としていずれも 2015 年 7 月に本薬の申請が行われ、米国では 2015 年 11 月に、欧州では 2016 年 11 月に承認された。なお、2016 年 11 月時点において、本薬は多発性骨髄腫(以下、MM)に関する効能・効果で、6 つの国又は地域で承認されている。

国内においては、再発又は難治性の MM 患者を対象とした本薬単独又は本薬/Ld 投与の第 I 相試験(TB-MC010034 試験)が 2012 年 6 月から実施された。また、上記の C16010 試験への患者登録が 2013 年 11 月から開始された。

2.15.3. 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た。

- ・ 国内第 I 相試験及び海外第 I 相試験で得られた本薬の薬物動態データに基づき、薬物動態の国内外差について検討した結果、本薬/Ld 投与群において、用量補正した本薬の曝露量(C_{max} 及び AUC)は日本人と外国人との間で概ね類似していたこと。
- ・ 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ではなかったこと。

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、C16010 試験の日本人集団における PFS 等の有効性の解析結果では全集団との一貫性を確認できなかったことから、日本人の再発又は難治性の MM 患者に対する本薬の有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

C16010 試験において、①日本人集団の PFS のハザード比が 1 を上回った原因及び②日本人集団での奏効率のオッズ比の点推定値が 1 を下回った原因について、予後因子の不均衡の影響について検討した結果からは、いずれも予後不良因子の不均衡が原因である可能性は低いと考えられた。しかしながら、C16010 試験において、日本人集団におけるプラセボ/Ld 群に対する本薬/Ld 群の PFS のハザード比及び奏効率のオッズ比については 95%信頼区間が広く、かつ全集団の PFS のハザード比及び奏効率のオッズ比の 95%信頼区間との重なりも確認されていることを考慮すると、日本人集団と全集団との結果の一貫性を積極的に否定する成績ではないと考えた。

機構は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のとおり考察した。C16010 試験における PFS の結果等からは、日本人集団と全集団との間で本薬の有効性の一貫性は確認できなかった。しかしながら、C16010 試験の全集団において臨床的に意義のある PFS の延長が認められたことに加えて、

①C16010 試験に参加した国又は地域における MM の治療体系は類似していること, ②日本人と外国人における本薬の薬物動態に明確な差異は認められていないこと, ③日本人患者において, 本薬/Ld 投与は忍容可能だったこと等も総合的に考慮し, 本薬/Ld 投与は日本人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判断した。

機構は, 安全性について, 以下のとおり考察した。日本人症例数が限られていることから, C16010 試験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と考えた。しかしながら, 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった Grade 3 以上の有害事象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は, 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考えた。

2.15.6. その他, 注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.16. ウステキヌマブ(遺伝子組換え)

[中等症から重症の活動期クローン病の維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)]

申請区分:(3)新投与経路医薬品, (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

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 3 試験で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 2,690 例で, 日本人は 156 例(5.8%) だった。

外国人データ

日本人データ

第 I 相	比較 BA 試験及び生物学的同等性試験 (CNTO1275NAP1002)
第 II 相試験	海外臨床第 IIa 相寛解導入試験(C0379T07) 海外臨床第 IIb 相寛解導入及び維持試験 (C0743T26)
第 III 相試験・長期投与試験	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>寛解導入試験(CNTO1275CRD3001)</p> <p>・実施国:日本を含む 23 カ国 ・対象:1 剤以上の抗 TNF 薬治療に効果不十分又は不耐の中等症から重症の活動期 CD 患者 ・症例数:769 例(日本人 56 例) ・投与群:130 mg IV 群, 体重別用量(~6 mg/kg IV)群及びプラセボ群 ・投与期間:単回投与 ・主要評価:6 週目の CR 率</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>寛解導入試験(CNTO1275CRD3002)</p> <p>・実施国:日本を含む 23 カ国 ・対象:既存治療*に効果不十分又は不耐の中等症から重症の活動期 CD 患者 ・症例数:640 例(日本人 26 例) ・投与群:130 mg 群, 体重別用量群(260 mg, 390 mg, 520 mg) 及びプラセボ群 ・投与期間:単回投与 ・主要評価:6 週目の CR 率</p> </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>寛解維持及び長期継続投与試験(CNTO1275CRD3003)</p> <p>・実施国:日本を含む 27 カ国 ・対象:CNTO1275CRD3001 試験又は CNTO1275CRD3002 試験で CR が得られた患者 ・症例数:1,281 例(日本人 74 例) ・投与群:90 mg SC Q12W 群, 90 mg SC Q8W 群及びプラセボ群 ・投与期間:寛解維持期 36 週間及び 40 週間, 長期継続投与期 272 週間 ・主要評価:44 週目の clinical remission</p> </div>

* コルチコステロイド及び/又は免疫調節薬

用語・略語一覧

CD:クローン病, CR:clinical response, IV:静脈内投与, Q12W:12週に1回, Q8W:8週に1回, SC:皮下投与, TNF:腫瘍壊死因子

2.16.2. 開発の経緯

ウステキヌマブ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, ヒト IL-12/23 p40 に対するヒト免疫グロブリン G1k モノクローナル抗体である。国内では, 皮下注製剤は, 2011 年 1 月に「既存治療で効果不十分な次の疾患 尋常性乾癬, 関節症性乾癬」の効能・効果で承認されている。海外では, 皮下注製剤が, 2008 年 12 月にカナダで乾癬に係る適応で承認されて以降, 2016 年 3 月現在, 欧米を含む 80 カ国以上で承認されている。CD については, 米国で 2016 年 9 月及び欧州で 2016 年 11 月に既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期にある CD を適応症として, 静注製剤及び皮下注製剤

が承認されている。

本申請において、国際共同治験として寛解導入試験[CNTO1275CRD3001(以下、3001 試験)、CNTO1275CRD3002(以下、3002 試験)]及び寛解維持試験 CNTO1275CRD3003(以下、3003 試験)が実施され、点滴静注製剤及び皮下注シリンジ製剤が申請された。

2.16.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、日本人と外国人における本薬の薬物動態の差異について以下のように説明した。

3001試験及び3002試験における本薬静脈内投与後の血清中本薬濃度推移、3003試験における本薬皮下投与後の血清中本薬濃度推移について、個体差が大きいものの、日本人と外国人の血清中本薬濃度推移の分布は概ね重なっており、薬物動態に臨床上問題となる差異はないと考えた。

機構は申請者の説明を了承した。

2.16.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は以下のように説明した。内因性民族的要因について、本薬はモノクローナル抗体であり代謝及び排泄における人種差はほとんどない。外因性民族的要因について、CDの診断基準は概ね同様で、疾患活動性に合わせた活動期と維持期の治療法に関しては国内で比較的良好に用いられる経腸栄養療法を3001試験、3002試験及び3003試験では制限したため、薬物療法を主体とする欧米との大きな差は生じない。有効性の指標としたCrohn's disease activity indexは世界的に広く使用されており、有効性評価に用いることは問題ない。なお、CDは患者数が少なく、実施可能性を踏まえて3001試験及び3002試験における日本人の目標症例数を設定した。

機構は、日本人症例数は限られているものの、試験立案当時の状況を勘案すると3001試験、3002試験及び3003試験の結果に基づき有効性及び安全性について評価を行うことは差し支えないと考えた。

2.16.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、導入期のCDに対する有効性(6週目のCR率)について、以下のように説明した。全集団においては、3001試験及び3002試験ともにプラセボ群に対する各本薬群の優越性が示された。日本人集団における結果については、3001試験では本薬6 mg/kg群とプラセボ群は同程度だった。3002試験では、各本薬群はプラセボ群に比べて高い傾向が認められた。背景因子を検討し、体重及びC反応性タンパク質の違いが影響した可能性が考えられたものの、日本人症例数が限られていることから、明確な結論は得られなかった。副次評価項目(8週目の寛解率)は、3001試験及び3002試験ともに、全集団と日本人集団で各本薬群とプラセボ群の群間差に大きな差異はなかった。以上より、既存治療で効果不十分な活動期のCD患者に対する有効性は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。また維持期のCDに対しては、3003試験の結果から日本人集団の結果は全集団と比べ、大きな差異はなかった。

機構は、以下のように考えた。日本人集団における有効性について、3001試験では6週目のCR率が本薬6 mg/kg群とプラセボ群と同程度だった。原因は不明であるが、症例数が少ないことが影響した可能性がある。一方、3002試験では問題となる傾向はなかった。副次評価項目は、3001試験及び

3002試験のいずれにおいても、日本人集団の各本薬群とプラセボ群の群間差は全集団と比べ小さい傾向はない。以上を踏まえると、導入期において、日本人においても本薬の有効性は期待できる。3003試験について、症例数が限られていることに留意が必要だが、全集団と日本人集団で有効性の傾向に大きな差異はなかった。

申請者は安全性について、以下のように説明した。活動期の患者に対する安全性について、3001試験及び3002試験の2試験を併合し、治験薬を投与した全例を対象に検討した。有害事象の発現状況はプラセボ群と本薬130 mg群及び体重別用量群で大きな差異はなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で多い傾向があった。日本人集団についても、同様の傾向だった。維持期について、3003試験において検討した。プラセボ群と本薬90 mg/Q12W群及び90 mg/Q8W群で大きな差異はなかった。日本人集団については90 mg/Q8W群で副作用の発現割合が高い傾向があった。また、90 mg/Q8W群で感染症の発現割合が高い傾向があった。3001試験、3002試験及び3003試験において、プラセボ集団に比べ本薬集団で臨床的に問題となるような差異はなかった。

機構は、以下のように考えた。全集団における本薬投与例とプラセボ投与例で有害事象の発現状況に問題となるような差異はなかった。また、日本人集団については症例数が限られているものの、プラセボ投与例に比べ、本薬投与例で問題となる差異は認められなかったと考えた。

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。

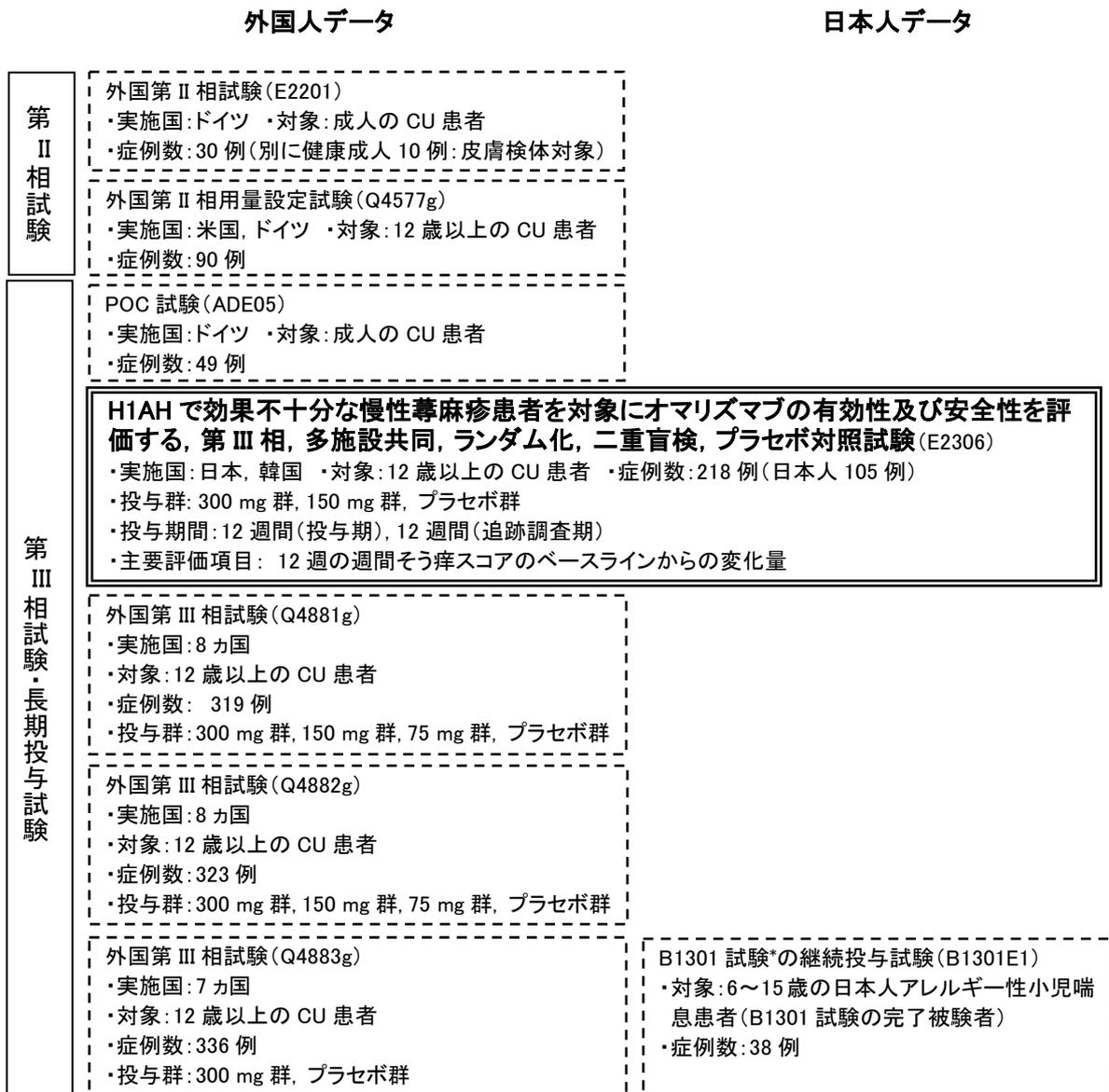
2.17. オマリズマブ(遺伝子組換え)

[特発性の慢性蕁麻疹(既存治療で効果不十分な患者に限る)]

申請区分:(4)新効能医薬品,(6)新用量医薬品

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 1 試験、参考資料として国内治験 1 試験及び海外治験 6 試験で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 218 例で、日本人は 105 例(48.2%)だった。



* B1301 試験:小児喘息患者を対象とした, 第 III 相, 多施設共同, 非盲検, 非対照試験

用語・略語一覧

CU:慢性蕁麻疹, H1AH:ヒスタミン H1 受容体拮抗薬

2.17.2. 開発の経緯

オマリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒト化マウス抗ヒト IgE モノクローナル抗体である。本薬は、血中遊離 IgE に結合し、肥満細胞、塩基球等の活性化を調節し、アレルギー反応を抑制すると考えられている。国内において、本薬は「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)」を効能・効果として、2009年1月に承認されており、小児に対する用法・用量は2013年8月に承認されている。

本薬は、抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性特発性蕁麻疹に関連する効能・効果で、欧州では2014年2月、米国では2014年3月に承認され、2016年12月現在、慢性特発性蕁麻疹に関連する効能・効果では海外85カ国で承認されている。国内における開発は2014年12月より開始され、国際共同試験(以下、E2306試験)の成績に基づき、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

申請者は、慢性蕁麻疹患者における本薬の薬物動態に対する民族差について、以下のように説明した。日本人及び白人の健康成人を対象に本薬の薬物動態を検討した A2206 試験において、臨床的な影響を及ぼすような明らかな薬物動態の差異は認められていない(平成20年10月17日付けゾレア皮下注用150mg 審査報告書参照)。母集団薬物動態解析において、本薬の薬物動態に影響を及ぼす主な共変量として体重及びBMIが特定されているものの、E2306試験に組み入れられた日本及び韓国における患者の体重、BMIに差異は認められておらず、投与12週時の血清中本薬濃度(トラフ値)はいずれも同程度だった。また、投与12週時の血清中遊離IgEの抑制率も同程度だった。以上より、E2306試験では、臨床薬理学の観点では明らかな民族差はなかったと考えた。

機構は、以上の説明を了承した。

2.17.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、慢性蕁麻疹の病態、症状、診断基準、治療体系等について、国内外の診療ガイドラインで大きな差異はないこと、気管支喘息患者又は慢性蕁麻疹患者を対象とした臨床試験成績から、民族間で本薬の薬物動態及び遊離IgE濃度の抑制作用に重要な差異は認められていないこと等から、日本及び韓国間の外因性・内因性民族的要因が本薬の有効性及び安全性へ及ぼす影響は少ないと考え、日本及び韓国の国際共同試験としてE2306試験を実施することは可能と考えた。

2.17.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

E2306試験の主要評価項目である投与12週時の週間累計そう痒スコアのベースライン値に対する変化量は、本薬150及び300mgのプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目である投与12週時のweekly Urticaria Activity Score(以下、UAS7)、週間累計膨疹スコア及び週間累計最大膨疹の長径スコアの各項目のベースライン値に対する変化量は、いずれの副次評価項目でも本薬群がプラセボ群を上回る傾向が認められた。また、UAS7が0、すなわち寛解を示した患者の割合は、本薬150mg群18.6%、300mg群35.6%、プラセボ群4.1%であり、プラセボ群よりも本薬群で高い傾向が認められた。

日本人集団における有効性評価項目の結果は、いずれの評価項目においても全集団と類似した成績が得られた。E2306 試験において、日本人集団で異なる傾向が認められた背景因子として、日本人集団では、ベースライン時の週間累計そう痒スコアが 13 以上の患者の割合、慢性蕁麻疹に対する全身ステロイドの使用歴が有りの患者の割合、CU index 陽性患者の割合、血管性浮腫ありの患者の割合、ベースライン時のジフェンヒドラミンの使用量が低い傾向等が認められた。これらの背景因子ごとの部分集団解析結果は、いずれの部分集団においても明らかに異なる傾向は認められなかった。以上、E2306 試験では、日本人集団で相違が認められた背景因子が本薬の有効性評価に影響を及ぼした可能性は低いと考えた。

以上より、抗ヒスタミン薬で効果不十分な日本人慢性蕁麻疹患者に対する本薬の有効性は期待できると考えた。

機構は、E2306 試験では、主要評価項目において、本薬 150 及び 300 mg のプラセボに対する優越性が検証されたこと、UAS7 等の副次評価項目についてもプラセボ群と比較して本薬群で高い傾向が認められていること、日本人集団における有効性評価項目の結果は全集団と類似した成績が得られたことから、抗ヒスタミン薬で効果不十分な日本人慢性蕁麻疹患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

2.17.6. その他、注目される機構見解

開発計画の変更・追加等をし、継続投与の成績を得るべきと考えられた事例

(経緯)

海外第Ⅲ相試験において、投与12週時及び24週時の有効性及び安全性に明らかな差は認められず、また、国内ガイドラインでは慢性蕁麻疹の症状の変化に応じて薬物治療を調節することが推奨されており、本薬も症状が軽快又は消失すれば投与を中止し、長期間継続的に投与することは想定されないと考え、E2306試験では投与期を0, 4, 8週時、主要評価時期を投与12週時と設定した。しかし、本薬投与で症状の改善傾向が認められた患者では、投与開始12週以降も継続投与することが望ましく、開発当初の想定とは異なり、日常診療では長期投与も想定された。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、E2306試験における本薬の投与期は0, 4, 8週時と設定されたことから、12週以降の投与の必要性、並びに本薬を12週以降、継続投与したときの有効性及び安全性について、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬投与により有効性が認められた慢性蕁麻疹患者において、本薬の投与を終了したとき、一部の患者では有効性は持続するものの、多くの患者においては持続的な有効性は得られず症状が再燃する可能性が高い。そのため、本薬投与で症状の改善傾向が認められた患者では、投与開始12週以降も引き続き本薬投与を継続することが望ましく、開発当初の想定とは異なり、日常診療では長期に投与される場合も想定される。本薬を慢性蕁麻疹患者に12週以降も本薬を投与した場合に安全性上の懸念は少ないと考える。なお、長期投与したときの成績は限られていることも踏まえ、投与継続の必要性について定期的に評価し、有効性が十分に得ら

れた場合においても投与の継続については慎重に判断する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように判断した。当初の想定とは異なり、本薬の12週以上の長期投与を必要とする慢性蕁麻疹患者は一定数存在することが想定されるとの申請者の説明は理解できるものの、本来であれば、開発時期を通じて、国内における慢性蕁麻疹患者に対する治療実態等を慎重に検討し、開発計画の変更・追加等をすべきであり、また、慢性蕁麻疹患者に対して12週以降に本薬を継続投与した国内臨床成績は得られていないため、提出された資料からは、日本人慢性蕁麻疹患者における12週以降の投与の適切性について結論付けることは困難と考える。

一方で、抗ヒスタミン薬で効果不十分な慢性蕁麻疹患者に対する治療法は十分に確立されておらず、当該患者に対する新たな治療の選択肢として本薬は臨床的に一定の意義があると考えられる。また、気管支喘息患者における本薬長期投与時の安全性上の懸念は示唆されていないこと等も考慮し、情報提供及び注意喚起を十分に行うことで、12週以降の継続投与を不可能とする必要はないと考える。

2.18. ゴリムマブ(遺伝子組換え)

[中等症から重症の潰瘍性大腸炎の改善および維持療法(既存治療で効果不十分な場合に限る)]

申請区分:(4)新効能医薬品,(6)新用量医薬品,(8)剤型追加に係る医薬品(再審査期間中のもの)

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 1 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 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 2,486 例(日本人 303 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 2,293 例で、日本人は 134 例(5.8%)だった。

外国人データ

日本人データ

第 I 相	PK 及び安全性確認試験(CNTO148NAP1001) ・実施国:米国 ・対象:日本人及び白人の健康成人男性 ・症例数:49 例(日本人:25 例) ・投与群:本薬 200 mg 群, 400 mg 群, プラセボ群(単回皮下投与)
第 II / III 相試験	静脈内投与による寛解導入療法試験(C0524T16) ・実施国:不明 ・対象:中等症から重症の活動期 UC 患者
	皮下投与による寛解導入療法試験(C0524T17) ・実施国:日本を含む 25 カ国 ・対象:中等症から重症の活動期 UC 患者 ・症例数:1,065 例(日本人:72 例) ・投与群, 投与期間(xxx→yyy mg:0 週の投与量→2 週の投与量): 【Part1】:投与量探索パート 本薬 100→50 mg 群, 200→100 mg 群, 400→200 mg 群, プラセボ群(0 週及び 2 週に投与)* 【Part2】:検証パート 本薬 200→100 mg 群, 400→200 mg 群, プラセボ群(0 週及び 2 週に投与) ・主要評価:6 週(Part2)の CR 率
第 III 相試験・長期投与試験	皮下投与による寛解維持療法試験(C0524T18) ・実施国:日本を含む 25 カ国 ・対象:中等症から重症の活動期 UC 患者で、C0524T16 試験又は C0524T17 試験のいずれかを終了した患者 ・症例数:1,228 例(日本人:62 例) ・投与群, 投与期間: 【寛解維持試験】 ゴリムマブ寛解導入 responder:本薬 50 mg 群, 100 mg 群, プラセボ群 52 週まで 4 週ごとに投与 ゴリムマブ寛解導入 non-responder:本薬 100 mg を 52 週まで 4 週ごとに投与 プラセボ寛解導入 responder:プラセボを 52 週まで 4 週ごとに投与 プラセボ寛解導入 non-responder:本薬 100 mg を 52 週まで 4 週ごとに投与 【継続投与試験】 「寛解維持試験」にて割り付けられた投与群 ・主要評価:54 週までの CR 維持

第 III 相試験

皮下投与による寛解維持療法試験
(CNT0148UCO3001)
・対象: 中等症から重症の活動期 UC 患者
・症例数: 144 例
・投与群, 投与期間:
【寛解導入期】
0 週に本薬 200 mg, 2 週に 100 mg
【寛解維持期】
100 mg 群, プラセボ群 52 週まで 4 週ごとに投与
・主要評価: 54 週までの CR 維持

用語・略語一覧

UC: 潰瘍性大腸炎, CR: clinical response

2.18.2. 開発の経緯

ゴリムマブ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, ヒト型抗ヒト TNF- α モノクローナル抗体である。国内においては, 本薬は 2011 年 7 月に「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)」の効能・効果で承認された。また米国では, 2013 年 5 月に, 欧州では 2013 年 9 月に, 既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期にある UC を適応として承認されて以降, 2016 年 12 月現在, 70 カ国以上で UC の適応で承認されている。

国内では, UC に対する適応を有する抗 TNF 製剤として, インフリキシマブ(遺伝子組換え)及びアダリムマブ(遺伝子組換え)が承認されている。

本申請において, 日本は, 国際共同治験として C0524T17 試験(以下, T17 試験)Part 2(投与量選択後)及び C0524T18 試験(以下, T18 試験)に参加した。

2.18.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は T17 試験, T18 試験及び CNT0148UCO3001 試験(以下, 3001 試験)における本薬投与後の血清中本薬濃度推移について, 個体間差が大きいものの, 日本人と外国人の血清中本薬濃度推移の分布は概ね重なっており, 薬物動態に臨床上問題となる差異はないと説明した。

機構は, 申請者の説明を了承した。

2.18.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は, 内因性民族的要因の差異について, 本薬はモノクローナル抗体であり代謝及び排泄における人種差はほとんどないと考えた。外因性民族的要因については, UC の診断基準及び治療法は概ね同様であること, 有効性の指標とした Mayo スコアは世界的に広く使用されている UC の活動性評価法であり, 有効性評価に用いることは問題ないと考えた。以上より, 申請者は国際共同治験に日本からも参加することに問題はないと考え, 国際共同治験である T17 試験及び T18 試験に参加した。

機構は, 国際共同治験に日本が参加したことは問題ないと考えた。

2.18.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、活動期の主要評価項目について、以下のように説明した。T17 試験 (Part 2) の全集団における 6 週時点の CR 率は、本薬群のいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。また、全集団及び日本人集団のプラセボ群に対するオッズ比より、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。

また、維持期の主要評価項目について、以下のように説明した。T18 試験の全集団において、本薬群はいずれもプラセボ群に対する優越性が検証された。日本人集団については症例数が少なく、全集団と日本人集団との間で一貫性を検討することは困難だったため、日本人 UC 患者を対象とした 3001 試験を行った。その結果、本薬群とプラセボ群との群間差の点推定値は、事前に定めた有効性の判断基準を上回った。

機構は、中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の改善効果は示された、と考えた。

機構は、安全性について、以下のように考えた。活動期について、T17 試験では全集団及び日本人集団ともに、プラセボ群と本薬群で有害事象の発現傾向に問題となる差異は認められず、3001 試験の 6 週までも問題となる傾向はなかった。維持期について、T18 試験では全集団及び日本人集団ともにプラセボ群に比べて本薬群で有害事象が多い傾向が認められ、3001 試験でも同様だった。

2.18.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.19. ナルデメジントシル酸塩

(オピオイド誘発性便秘症)

申請区分:(1)新有効成分含有医薬品

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 1 試験、国内治験 8 試験、海外治験 7 試験、参考試験として海外治験 6 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 917 例(日本人 726 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 226 例で、日本人は 214 例(94.7%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	BA/FE 試験:1 試験, マスバランス試験:1 試験, 腎機能障害患者:1 試験, 肝機能障害患者:1 試験, 薬物間相互作用試験:2 試験, TQT 試験:1 試験	第 I 相単回投与試験(V9211) ・対象:健康成人男性 ・症例数:56 例
	第 I 相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験(V9216) ・実施国:米国 ・対象:米国人健康成人男女 ・症例数:80 例	第 I 相反復投与試験(V9213) ・対象:健康成人男性 ・症例数:36 例
第 II 相試験	海外第 II 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験(V9214) ・実施国:米国 ・症例数:72 例 ・対象:18 歳以上 65 歳以下の OBD, オピオイド高度耐性の慢性疼痛患者	BA 及び食事の影響検討試験:1 試験 薬物間相互作用試験:1 試験
	国内後期第 II 相がん患者対象用量設定試験(V9222) ・実施国:日本, 韓国 ・対象:オピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者 ・症例数:226 例(日本人 214 例) ・投与群:プラセボ群, 0.1 mg 群, 0.2 mg 群, 0.4 mg 群 ・主要評価項目:治験薬投与後 2 週間(治療期)における 1 週間あたりの SBM 回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	海外後期第 II 相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験(V9221) ・実施国:米国 ・症例数:244 例 ・対象:18 歳以上のオピオイド治療を受けている OIC を有する米国人非がん性慢性疼痛患者	
	海外第 III 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1(V9231) ・実施国:7 カ国 ・対象:18 歳以上 80 歳以下のオピオイド治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 ・症例数:547 例 ・主要評価項目:SBM レスポンス率	国内第 III 相がん患者対象検証試験(V9236) ・対象:オピオイド治療を受けている OIC を有するがん患者 ・症例数:193 例 ・投与群:プラセボ群, 0.2 mg 群 ・主要評価項目:SBM レスポンス率
	海外第 III 相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2(V9232) ・実施国:6 カ国 ・対象:18 歳以上 80 歳以下のオピオイド治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 ・症例数:553 例 ・主要評価項目:SBM レスポンス率	国内第 III 相がん患者対象継続投与試験(V9237) ・対象:オピオイド投与に伴う便秘を有するがん患者 ・症例数:131 例 ・投与群:0.2 mg(下痢等の有害事象の発現など QOL の低下が懸念される場合には, 0.1 mg への減量を許容) ・主要評価項目:PAC-SYM, PAC-QOL のベースラインからの変化量

第Ⅲ相試験・長期投与試験	海外第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験(V9235) ・実施国:14カ国 ・対象:18歳以上80歳以下のオピオイド治療を受けているOICを有する非がん性慢性疼痛患者 ・症例数:1,246例	国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験(V9238) ・対象:日本人のOICを有する非がん性慢性疼痛患者 ・症例数:43例
		国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン塩酸塩併用オープンラベル試験(V9239) ・対象:非がん性の慢性疼痛に対してS-8117を使用し、OICが認められた日本人の非がん性慢性疼痛患者 ・症例数:10例

用語・略語一覧
 OBD:オピオイド誘発性消化管障害, SBM:自発排便, OIC:オピオイド誘発性便秘症, PAC-SYM:患者報告型便秘症状評価, PAC-QOL:患者報告型便秘QOL評価

2.19.2. 開発の経緯

ナルデメジントシル酸塩(以下、本薬)は、末梢性μオピオイド受容体拮抗薬であり、中枢のμオピオイド受容体に作用することなく、消化管におけるオピオイドの末梢性作用に拮抗し、OICを改善することを期待され、開発に至った。本薬は、2016年11月現在、海外において承認を取得している国はない。

国内で臨床試験を開始し、その後、米国でproof of concept試験として実施した第Ⅱ相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験(V9214試験)及びオピオイド(モルヒネ)誘発性の嘔気・嘔吐に対する制吐作用を検討した単回投与試験(V9216試験)の結果から、臨床では抗便秘作用に対する有効用量と、制吐作用に対する有効用量との乖離が大きいと考え、以降の臨床試験は対象疾患をOICとして実施した。国内で実施したOICを有するがん患者を対象とした国際共同治験を含む3試験(V9222試験, V9236試験, V9237試験)及びOICを有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした2試験(V9238試験, V9239試験)の計5試験を評価資料、海外で実施したOICを有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした比較対照試験5試験(V9214試験, V9221試験, V9231試験, V9232試験, V9235試験)を参考資料として、申請が行われた。なお、V9222試験では、総投与症例226例のうち日本人が214例組み入れられており、全体の94.7%を占めていた。

2.19.3. 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。

2.19.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、V9222試験を国内のみで実施するには症例組入れが困難であることが想定されたことから、がん疼痛治療におけるオピオイド鎮痛薬の使用実態や緩下剤等のOIC治療の医療環境に大きな違いのない韓国からも症例を組み入れることとした。

2.19.5. 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。

2.19.6. その他, 注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった.

2.20. クリゾチニブ

(ROS1 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: (4)新効能医薬品

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、海外治験 1 試験で構成された。評価資料の合計被験者数は 182 例(日本人 26 例)で構成された。国際共同治験の被験者数は合計 129 例で、日本人は 26 例(20.2%)だった。

	外国人データ	日本人データ
第 I 相試験	<p>第 I 相試験(A8081001 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 韓国, オーストラリア, 米国 ・対象: ROS1 コホート: ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 ・症例数: 53 例 ・用法・用量: 本薬, 250 mg BID 	
第 II 相試験	<p>国際共同第 II 相試験(OO12-01 試験)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 中国, 韓国, 台湾, 日本 ・対象: ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者 ・症例数: 129 例(日本人 26 例) ・用法・用量: 本薬, 250 mg BID ・投与期間: 腫瘍の増悪が IRR で確認されるまで, 又は許容できない毒性が発現する, あるいは患者が本試験参加への同意を撤回するまで ・主要評価項目: 奏効率 	
<p>用語・略語一覧 ROS1: c-ros 癌遺伝子 1, NSCLC: 進行非小細胞肺癌, BID: 1 日 2 回, IRR: 独立画像評価機関による評価</p>		

2.20.2. 開発の経緯

本薬は、ROS1、未分化リンパ腫キナーゼ(以下、ALK)等の複数のチロシンキナーゼを阻害する低分子化合物である。国内において、本薬は、2012 年 3 月に「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」を効能・効果として承認されている。

ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に対する本薬の臨床開発として、海外において、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした第 I 相試験(A8081001 試験)が 2010 年 10 月から実施された。その後、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験(OO12-01 試験)が、日本を含め 2013 年 9 月から実施された。

米国及び欧州では、A8081001 試験を主要な試験成績として、本薬の ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に係る申請が行われ、米国では 2016 年 3 月に、欧州では 2016 年 8 月に承認された。2017 年 1 月時点において、本薬は ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC に関する効能・効果にて、34 の国又は地域で承認されている。

2.20.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点から、OO12-01 試験の対象である ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の

NSCLC 患者において、日本人患者と日本人以外のアジア人患者との間で本薬の薬物動態に民族差が生じる可能性は低いと考えた。

- ・ ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対して本薬 250 mg を BID 反復投与した際の曝露量 (C_{max} 及び AUC_T) に、日本人患者と日本人以外のアジア人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。
- ・ ALK 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者と ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者との間で、本薬の $C_{trough, ss}$ に明確な差異は認められなかったこと。

機構は、本薬の薬物動態に関する申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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

日本人の有効性について、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、0012-01 試験の全集団と同様の結果が日本人集団にも認められていることから、日本人患者においても本薬の有効性は期待できると判断した。

日本人の安全性について、機構は、日本人の ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者に対して本薬が投与された症例数は限られており、ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC における本薬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高かった有害事象は、いずれも本薬を投与した際に認められる既知の有害事象であり、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、日本人の ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者においても本薬は忍容可能と考えた。

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。

3. おわりに

今年度は、2016年7月から2017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102品目の調査を実施した(「2. 2017年度国際共同治験詳細調査」表1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、JPMA加盟会社だけでなく、広く医薬品の臨床開発に携わる人々に役立ち、最適な臨床データパッケージ構築の一助になれば幸いである。

4. 付録

表 3 過去の詳細調査実施品目一覧

薬効分類 番号	一般名 (販売名※1)	効能・効果	申請 区分※2	承認取得者	調査 年度
113 117	ラモトリギン (ラミクタール錠, ラミクタール錠小児用)	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 定型欠神発作 ○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 ○双極性障害における気分エピソードの再発・ 再燃抑制 ラミクタール錠小児用 2 mg, 同錠小児用 5 mg: ○てんかん患者の下記発作に対する単剤療法 定型欠神発作 ○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 (下線部今回追加)	新効能 新用量	グラクソ・ スミスクライン	2016
113	レベチラセタム (イーケブラドライシロップ, イーケブラ点滴静注, イーケブラ錠)	イーケブラ錠 250 mg, イーケブラ錠 500 mg, イ ーケブラドライシロップ 50%: ○てんかん患者の部分発作(二次性全般化発 作を含む) ○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 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 ○てんかん患者の部分発作(二次性全般化発 作を含む) ○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 (下線部今回追加)	新効能	ユーシービー ジャパン	2016
113	ベランパネル水和物 (フィコンバ錠)	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	エーザイ	2016
116	プ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	2011

薬効分類 番号	一般名 (販売名※1)	効能・効果	申請 区分※2	承認取得者	調査 年度
117	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	2012
117	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	2012
117	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	2013
117	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	2014
117	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	大塚製薬	2015
117	アセナピンマレイン酸塩 (シクレスト舌下錠)	統合失調症	新有効	Meiji Seika ファルマ	2016
119	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	2013
119	スボレキサント (ベルソムラ錠)	不眠症	新有効	MSD	2015
131	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	2011
131	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	2013
131	ラニズマブ(遺伝子組換え) (ルセンティス硝子体内注射液)	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	2014
131	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	2014
131	ラニズマブ(遺伝子組換え) (ルセンティス硝子体内注射液)	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	2014
131	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	2015

薬効分類 番号	一般名 (販売名※1)	効能・効果	申請 区分※2	承認取得者	調査 年度
131	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	2015
213 249	トルパブタン (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	2014
214	ロサルタンカリウム (ニューロタン錠)	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)	2011
218	エボロクマブ(遺伝子組換え) (レパーサ皮下注シリンジ, レパーサ皮下注ペン)	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。	新有効	アステラス・ アムジェン・ バイオファーマ	2016
219	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	2011
219	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	2014
225	インダカテロールマレイン酸塩 (オンプ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	2011
225	ホルモテロールフマル酸塩水和物 (オーキ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	2012
225	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	2014
225	ウメクリジニウム臭化物/ピランテロール トリフェニル酢酸塩(アノロエリプタ吸 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 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	2015

薬効分類 番号	一般名 (販売名※1)	効能・効果	申請 区分※2	承認取得者	調査 年度
225	チオトロピウム臭化物水和物 (スピリーバ 2.5 µg レスピマツト 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)、 気管支喘息(重症持続型の患者に限る) (下線部追加)	新効能	日本ベーリンガー インゲルハイム	2015
225	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	2016
229	ブデソニド・ホルモテロールフマル酸塩 水和物 (シムピコートタービューヘイラー)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動 型吸入 β ₂ 刺激剤の併用が必要な場合)	新用量	アストラゼネカ	2012
229	ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩 水和物 (シムピコートタービューヘイラー)	気管支喘息(吸入ステロイド剤及び長時間作動 型吸入 β 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	2013
229	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	2014
229	メボリズマブ(遺伝子組換え) (ヌーカラ皮下注用)	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	2016
232	グリコピロニウム臭化物 (シーブリ吸入用カプセル)	慢性閉塞性肺疾患(慢性気管支炎, 肺気腫)の 気道閉塞性障害に基づく諸症状の緩解	新有効	ノバルティス ファーマ	2013
249	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)	2011
249	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、ビ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	2012
249	インスリン デグルデク(遺伝子組換え) (トレスーバ注)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新有効	ノボ ノルディスク ファーマ	2013
249	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	2013
249	リキシセナチド (リクシミア皮下注)	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	新有効	サノフィ	2013

薬効分類 番号	一般名 (販売名※1)	効能・効果	申請 区分※2	承認取得者	調査 年度
		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			
249	インスリン グラルギン(遺伝子組換え) (ランタス XR 注シロスター)	インスリン療法が適応となる糖尿病	新剤型	サノフィ	2016
249	デュタステリド (ザガーロカプセル)	男性における男性型脱毛症	新効能 新用量 剤型追加 その他	グラクソ・ スミスクライン	2016
259	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)	2011
259	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	2013
259	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	2014
333	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩 (ブラザキサカプセル)	非弁膜症性心房細動患者における虚血性脳卒中及び全身性塞栓症の発症抑制	新有効	日本ベーリンガー インゲルハイム	2011
333	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	2012
333	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性塞栓症の発症抑制	新有効	ブリistol・ マイヤーズ	2013
333	エド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	2015
395	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 J apan	2015
395	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	新有効	アレクシオン	2016

薬効分類 番号	一般名 (販売名※1)	効能・効果	申請 区分※2	承認取得者	調査 年度
	(ストレンジック皮下注)			ファーマ	
395	セベリパーゼ アルファ(遺伝子組換え) (カヌマ点滴静注液)	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	シナジーバ・ バイオファーマ・ ジャパン	2016
396	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	2012
396	トホグリフロジン水和物 (デベルザ錠, アプルウェイ錠)	2型糖尿病	新有効	興和 サノフィ	2014
396	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	2015
396	オマリグリプチン (マリゼブ錠)	2型糖尿病	新有効	MSD	2016
399	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	2013
399	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	2015
399	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) (ネスブ注射液プラシリンジ)	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血 (下線部追加)	新効能 新用量	協和発酵キリン	2015
399	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	2015
399	ニンテダニブエタンスルホン酸塩 (オフェブカプセル)	特発性肺線維症	新有効	日本ベーリンガー インゲルハイム	2016
429	ルキシリチニブリン酸塩 (ジャカビ錠)	骨髄線維症	新有効	ノバルティス ファーマ	2015
429	ポストニブ水和物 (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	2015
429	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	2015
429	レンバチニブメシル酸塩 (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	2015
429	ボルテゾミブ (ベルケイド注射用)	多発性骨髄腫 マンタル細胞リンパ腫 (下線部今回追加)	新効能 新用量	ヤンセンファーマ	2015
429	パノピノスタット乳酸塩 (ファリーダックカプセル)	再発又は難治性の多発性骨髄腫	新有効	ノバルティス ファーマ	2016
429	オシメルチニブメシル酸塩 (タグリッソ錠)	EGFR チロシinkin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	アストラゼネカ	2016

薬効分類 番号	一般名 (販売名※1)	効能・効果	申請 区分※2	承認取得者	調査 年度
429	セリチニブ (ジカディアカプセル)	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	ノバルティス ファーマ	2016
429	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 治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 (下線部追加)	新効能 新用量	日本イーライ リリー	2016
622	デラマニド (デルティバ錠)	<適応菌種>本剤に感性の結核菌 <適応症>多剤耐性肺結核	新有効	大塚製薬	2015
625	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	2014
625	エルビテグラビル/コピシスタット/エムトリシタピン/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	日本たばこ産業	2016
629	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	2015
634	ツロクトグ 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	2014
634	エフトレノコグ 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	2015
634	エフラクトグ 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	2015
634	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	2015
634	オクトコグ ベータ(遺伝子組換え) (コバルトトリイ静注用、同静注用キット)	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	2016
634	ルリオクトコグ アルファ ベゴル (遺伝子組換え) (アディノベイト静注用)	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	バクスター	2016
729	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	2015
821	タベンタドール塩酸塩 (タベンタ錠)	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	2014

※1 販売名は含有量等の規格を一部省略して記載した。

※2 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:新投与経路医薬品, 剤型追加:剤型追加に係わる医薬品

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)

旭化成ファーマ株式会社	加藤 亮	
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	島 賢志	
大塚製薬株式会社	橋口 祥子	
科研製薬株式会社	大谷 一平	
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 (～2018年3月)	
協和発酵キリン株式会社	外山 恵三	リーダー
ゼリア新薬工業株式会社	黒川 敬介	
大日本住友製薬株式会社	澁江 雄太	
田辺三菱製薬株式会社	米岡 一樹	
富山化学工業株式会社	服部 元親 (～2017年9月)	
	塚崎 敦章 (2017年10月～)	
日本化薬株式会社	菅野 佳和	
日本製薬株式会社	三宅 裕司	
鳥居薬品株式会社	織田 学	
株式会社ポーラファルマ	飯野 由起	

監修

臨床評価部会	副部長	大石 純子	グラクソ・スミスクライン株式会社
臨床評価部会	推進委員	松下 敏	ヤンセンファーマ株式会社
臨床評価部会	推進委員	田畑 智之	EA ファーマ株式会社

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。