

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

2019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30年度]

目次

| | |
|---------------------------------------|---------|
| はじめに | - 3 - |
| 1. 調査方法 | - 4 - |
| 2. 2018年度国際共同治験詳細調査の結果 | - 9 - |
| 2.1. ヌシネルセンナトリウム | - 9 - |
| 2.2. バリシチニブ | - 13 - |
| 2.3. アベルマブ(遺伝子組換え) | - 17 - |
| 2.4. シルデナフィルクエン酸塩 | - 19 - |
| 2.5. ダラツムマブ(遺伝子組換え) | - 22 - |
| 2.6. パルボシクリブ | - 25 - |
| 2.7. ベズロトクスマブ(遺伝子組換え) | - 29 - |
| 2.8. ベリムマブ(遺伝子組換え) | - 33 - |
| 2.9. ロノクトコグ アルファ(遺伝子組換え) | - 39 - |
| 2.10.フルテメタモル(¹⁸ F) | - 41 - |
| 2.11.エクリズマブ(遺伝子組換え) | - 45 - |
| 2.12.ニロチニブ塩酸塩水和物 | - 49 - |
| 2.13.アテゾリズマブ(遺伝子組換え) | - 51 - |
| 2.14.イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え) | - 54 - |
| 2.15.オラパリブ | - 57 - |
| 2.16.デュピルマブ(遺伝子組換え) | - 60 - |
| 2.17.ベンラリズマブ(遺伝子組換え) | - 63 - |
| 2.18.エベロリムス | - 66 - |
| 2.19.バロキサビル マルボキシル | - 69 - |
| 2.20.エミシズマブ(遺伝子組換え) | - 72 - |
| 2.21.セマグルチド(遺伝子組換え) | - 74 - |
| 2.22.ダブラフェニブメシル酸塩 | - 78 - |
| 2.23.トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物 | - 80 - |
| 2.24.パシレオチドパモ酸塩 | - 81 - |
| 2.25.ミガーラスタット塩酸塩 | - 84 - |
| 2.26.レテルモビル | - 88 - |
| 2.27.レンバチニブメシル酸塩 | - 92 - |
| 2.28.乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来) | - 94 - |
| 2.29.トファシチニブクエン酸塩 | - 98 - |
| 2.30.メポリズマブ(遺伝子組換え) | - 101 - |
| 3. おわりに | - 103 - |
| 4. 付録 | - 104 - |

はじめに

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

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

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

今年度は、日本を含む国際共同治験を用いて2017年7月から2018年6月までに承認された品目を調査し、その結果を報告する。

1. 調査方法

本調査・分析は、国内において承認された品目のうち、臨床データパッケージに日本を含む国際共同治験が含まれる品目を対象とし、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）が公開している承認情報に基づき調査した。

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

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

<調査対象>

承認取得品目データベースから以下の条件で抽出し、30 品目（表 1）を対象とした¹。なお、承認時期順に記載した。

- 区分：審議
- 承認日：2017 年 7 月 1 日から 2018 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 | ヌシネルセンナトリウム (スピナラザ髄注 12 mg) | 乳児型脊髄性筋萎縮症 | 新有効 | 第三部 | 希少 | バイオジェン・ジャパン |
| 2 | バリシチニブ (オルミア錠 2 mg, 同錠 4 mg) | 既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む) | 新有効 | 第四部 | — | 日本イーライリリー |
| 3 | アベルマブ(遺伝子組換え) (バベンチオ点滴静注 200 mg) | 根治切除不能なメルケル細胞癌 | 新有効 | 第五部 | 希少 | メルクセロノ |
| 4 | シルデナフィルクエン酸塩 (レバチオ錠 20 mg, 同懸濁 用ドライシロップ 900 mg, レ バチオ OD フィルム 20 mg) | 肺動脈性肺高血圧症 | 新用量 剤形追加 | 第二部 | 希少 | ファイザー |
| 5 | ダラツムマブ(遺伝子組換え) (ダラザレックス点滴静注 100 mg, 同点滴静注 400 mg) | 再発又は難治性の多発性骨髄腫 | 新有効 | 第五部 | 希少 | ヤンセンファーマ |

¹ 本調査では、申請製剤ごとに CTD が作成されている等の理由で、承認取得品目データベースでは複数件として扱った品目[ベリムマブ(遺伝子組換え)、レテルモビル]でも、審査報告書が同じものについては、1 件として扱った。

| | 一般名 (販売名) | 効能・効果 | 申請 区分※1 | 審査部 | 特記 事項※2 | 承認取得者 |
|----|---|---|------------|------------------|------------|------------------|
| 6 | パルボシクリブ (イブランスカプセル 25 mg, 同カプセル 125 mg) | 手術不能又は再発乳癌 | 新有効 | 第五部 | — | ファイザー |
| 7 | ベズロトクスマブ(遺伝子組 換え) (ジーンプラバ点滴静注 625 mg) | クロストリジウム・ディフィシル感染 症の再発抑制 | 新有効 | 第四部 | — | MSD |
| 8 | ベリムマブ(遺伝子組換え) (ベンリスタ点滴静注用 120 mg, 同点滴静注用 400 mg, 同皮下注 200 mg オ ートインジェクター, 同皮下注 200 mg シリンジ) | 既存治療で効果不十分な全身性エ リテマトーデス | 新有効 | 第四部 | — | グラクソ・スミ スクライン |
| 9 | ロノクトコグ アルファ(遺伝 子組換え) (エイフスチラ静注用 250, 同 静注用 500, 同静注用 1000, 同静注用 1500, 同静注用 2000, 同静注用 2500, 同静 注用 3000) | 血液凝固第 VIII 因子欠乏患者にお ける出血傾向の抑制 | 新有効 | ワクチン 等審査 部 | — | CSLベーリン グ |
| 10 | フルテメタモル(¹⁸ F) (ピザミル静注) | アルツハイマー型認知症が疑われ る認知機能障害を有する患者の脳 内アミロイドベータブラークの可視化 | 新有効 | 第二部 | — | 日本メジフィ ジックス |
| 11 | エクリズマブ(遺伝子組換え) (ソリリス点滴静注 300 mg) | 発作性夜間ヘモグロビン尿症にお ける溶血抑制 非典型溶血性尿毒症症候群にお ける血栓性微小血管障害の抑制 <u>全身型重症筋無力症(免疫グロブ リン大量静注療法又は血液浄化療法 による症状の管理が困難な場合に 限る)</u> (下線部今回追加) | 新効能 新用量 | 第三部 | 希少 | アレクシオン ファーマ |
| 12 | ニロチニブ塩酸塩水和物 (タシグナカプセル 50 mg, 同 カプセル 150 mg, 同カプセル 200 mg) | 慢性期又は移行期の慢性骨髄性白 血病 (変更なし) | 新用量 | 第五部 | 迅速 | ノバルティス ファーマ |
| 13 | アテゾリズマブ(遺伝子組換 え) (テセントリク点滴静注 1200 mg) | 切除不能な進行・再発の非小細胞 肺癌 | 新有効 | 第五部 | — | 中外製薬 |
| 14 | イノツマブ オゾガマイシン (遺伝子組換え) (ベスポンサ点滴静注用 1 mg) | 再発又は難治性の CD22 陽性の急 性リンパ性白血病 | 新有効 | 第五部 | 希少 | ファイザー |
| 15 | オラパリブ (リムパーザ錠 100 mg, 同錠 150 mg) | 白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発 卵巣癌における維持療法 | 新有効 | 第五部 | — | アストラゼネ カ |

| | 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 |
|----|--|--|--------------------|------------------|------------|------------------|
| 16 | デュピルマブ(遺伝子組換え) (デュピクセント皮下注 300 mg シリンジ) | 既存治療で効果不十分なアトピー 性皮膚炎 | 新有効 | 第四部 | — | サノフィ |
| 17 | ベンラリズマブ(遺伝子組換え) (ファセンラ皮下注 30 mg シリ ンジ) | 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 | 第四部 | — | アストラゼネ カ |
| 18 | エベロリムス (サーティカン錠 0.25 mg, 同 錠 0.5 mg, 同錠 0.75 mg) | 下記の臓器障害における拒絶反応 の抑制 心移植, 腎移植, <u>肝移植</u> (下線部追加) | 新効能 新用量 | 第一部 | — | ノバルティス ファーマ |
| 19 | バロキサピル マルボキシル (ゾフルーザ錠 10 mg, 同錠 20 mg) | A 型又は B 型インフルエンザウイル ス感染症 | 新有効 | 第四部 | 先駆け 先相 | 塩野義製薬 |
| 20 | エミズマブ(遺伝子組換え) (ヘムライブラ皮下注 30 mg, 同皮下注 60 mg, 同皮下注 90 mg, 同皮下注 105 mg, 同 皮下注 150 mg) | 血液凝固第 VIII 因子に対するインヒ ビターを保有する先天性血液凝固 第 VIII 因子欠乏患者における出血 傾向の抑制 | 新有効 | ワクチン 等審査 部 | 希少 | 中外製薬 |
| 21 | セマグルチド(遺伝子組換え) (オゼンピック皮下注 2 mg) | 2 型糖尿病 | 新有効 | 第一部 | — | ノボノルディ スクファーマ |
| 22 | ダブラフェニブメシル酸塩 (タフィンラーカプセル 50 mg, 同カプセル 75 mg) | 1. <u>BRAF 遺伝子変異を有する根治 切除不能な悪性黒色腫</u> 2. <u>BRAF 遺伝子変異を有する切除 不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> (下線部追加) | 新効能 新用量 | 第五部 | 希少 | ノバルティス ファーマ |
| 23 | トラメチニブ ジメチルスルホ キシド付加物 (メキニスト錠 0.5 mg, 同錠 2 mg) | 1. <u>BRAF 遺伝子変異を有する根治 切除不能な悪性黒色腫</u> 2. <u>BRAF 遺伝子変異を有する切除 不能な進行・再発の非小細胞肺癌</u> (下線部追加) | 新効能 | 第五部 | 希少 | ノバルティス ファーマ |
| 24 | パシレオチドパモ酸塩 (シグニフォーLAR 筋注用キ ット 10 mg, 同筋注用キット 20 mg, 同筋注用キット 30 mg, 同筋注用キット 40 mg) | シグニフォーLAR 筋注用キット 10 mg, 同筋注用キット 30 mg <u>クッシング病(外科的処置で効果が 不十分又は施行が困難な場合)</u> 同筋注用キット 20 mg, 同筋注用キ ット 40 mg 1. <u>下記疾患における成長ホルモ ン, IGF-I(ソマトメジン-C)分泌過剰 状態及び諸症状の改善</u> 先端巨大症・下垂体性巨人症(外科 的処置で効果が不十分又は施行が 困難な場合) 2. <u>クッシング病(外科的処置で効果 が不十分又は施行が困難な場合)</u> (下線部追加) | 新効能 新用量 剤形追加 | 第一部 | 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 |
|----|--|---|------------|------------------|------------|------------------------|
| 25 | ミガーラスタット塩酸塩 (ガラフォルドカプセル 123 mg) | ミガーラスタットに反応性のある <u>GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病</u> | 新有効 | 第一部 | 希少 | Amicus Therapeutics |
| 26 | レテルモビル (プレバイミス錠 240 mg, 同 点滴静注 240 mg) | 同種造血幹細胞移植患者における サイトメガロウイルス感染症の発症 抑制 | 新有効 | 第四部 | 希少 | MSD |
| 27 | レンバチニブメシル酸塩 (レンビマカプセル 4 mg) | 根治切除不能な甲状腺癌, <u>切除不 能な肝細胞癌</u> (下線部追加) | 新効能 新用量 | 第五部 | — | エーザイ |
| 28 | 乾燥組換え帯状疱疹ワクチ ン(チャイニーズハムスター 卵巣細胞由来) (シングリックス筋注用) | 帯状疱疹の予防 | 新有効 | ワクチン 等審査 部 | — | ジャパンワ クチ ン |
| 29 | トファンチニブクエン酸塩 (ゼルヤンツ錠 5 mg) | 既存治療で効果不十分な関節リウ マチ <u>中等症から重症の潰瘍性大腸炎の 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)</u> (下線部追加) | 新効能 新用量 | 第一部 | — | ファイザー |
| 30 | メポリズマブ(遺伝子組換え) (ヌーカラ皮下注用 100 mg) | 気管支喘息(既存治療によっても喘 息症状をコントロールできない難治 の患者に限る) <u>既存治療で効果不十分な好酸球性 多発血管炎性肉芽腫症</u> (下線部追加) | 新効能 新用量 | 第四部 | 希少 | グラクソ・スミ スクライン |

※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,
剤形追加:剤形追加に係わる医薬品

※2 特記事項:希少:希少疾病用医薬品, 迅速:迅速審査, 先駆け:先駆け審査指定医薬品,
先相:医薬品先駆け総合評価相談実施品目

<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の試験構成, 評価資料の合計被験者数², 国際共同治験の合計被
験者数², 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

² 複数試験に参加した被験者はダブルカウントして集計

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

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

注目される機構見解に該当した事例を以下にまとめた(表 2)。

表 2 注目される機構見解一覧

| 一般名 | 審査報告書記載場所 | トピック |
|----------------------------------|-----------|---|
| ヌシネルセンナトリウム | 7.R.3.1 | 試験開始後に主要評価項目の変更や中間解析の追加計画を行うことは必ずしも適切ではなかったがやむを得ないと考えられた事例 |
| シルデナフィルクエン酸塩 | 7.R.3.1 | 基本的に検証的な位置付けの試験において、事前の計画なしに目標症例数の変更及び有効性評価において本薬群を併合することへの変更を行うことは適切ではないが、やむを得なかった事例 |
| バルボシクリブ | 7.R.6 | 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 |
| ベズロクスマブ(遺伝子組換え) | 7.R.6 | 用法・用量の根拠が十分とは言えないが、第 III 相試験の結果、用法・用量が申請内容どおり認められた事例 |
| ベリムマブ(遺伝子組換え) | 7.R.5 | 本皮下注製剤の用法・用量について、本薬の曝露量と有効性・安全性の関連が十分に検討されたとは言いが承認された事例 |
| フルテメタモル(18F) | 7.R.2 | 海外第 III 相試験の開始後に試験の主要な目的が変更されたことは適切ではなかったが、当該試験の結果に基づき本薬を評価することは可能と判断された事例 |
| エクリズマブ(遺伝子組換え) | 7.R.2.2 | 本来であれば、国際共同治験として実施したことの適切性及び全集団と日本人集団の一貫性について検討できるよう、割付因子として参加国を設定する等考慮することが適切だった事例 |
| オラパリブ | 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 |
| 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来) | 7.R.1 | 申請した臨床データパッケージで帯状疱疹の合併症である帯状疱疹後神経痛の予防効果も評価可能と主張したが、申請者が提示した評価法では適切に評価できないと判断された事例 |

2. 2018 年度国際共同治験詳細調査の結果

2.1. ヌシネルセンナトリウム

(乳児型脊髄性筋萎縮症)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

2.1.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, □:参考資料, □:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 6 試験、参考資料として日本を含む国際共同治験 2 試験、海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 290 例(日本人 3 例)で構成されていた。評価資料の国際共同治験の被験者数は合計 122 例で、日本人は 3 例(2.5%)だった。

外国人データ

日本人データ

| 第 I 相試験 | <p>海外第 I 相試験(CS1)【20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象:SMA 患者(2-14 歳) ・症例数:28 例 ・投与群:本薬 1, 3, 6 又は 9 mg 髄腔内単回投与 |
|----------|---|
| | <p>海外第 I 相試験(CS10)【20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象:CS1 試験から移行 SMA 患者(2-14 歳) ・症例数:18 例 ・投与群:本薬 6 mg 又は 9 mg 髄腔内単回投与 |
| | <p>海外第 I 相試験(CS12)【20■年■月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象:CS2 又は CS10 試験から移行 SMA 患者(3-17 歳) ・症例数:47 例 ・投与群:本薬 12 mg 髄腔内反復投与 ・投与期間:約 2 年間 |
| 第 II 相試験 | <p>海外第 I/II 相試験(CS2)【20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象:SMA 患者(2-15 歳) ・症例数:34 例 ・投与群:本薬 3, 6, 9 又は 12 mg 髄腔内反復投与 ・投与期間:85 日間 |
| | <p>海外第 II 相試験(CS3A)【2013 年 5 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象:スクリーニング時に生後 21-210 日の SMA 患者 ・症例数:21 例 ・投与群:本薬 6 mg 相当量又は 12 mg 相当量, 維持期 12 mg 相当量, 反復髄腔内投与 ・投与期間:約 3.7 年間 ・主要評価:HINE 第 2 セクション(8 項目)に基づく運動マイルストーン改善例の割合 |
| | <p>SMN 遺伝子に変異を有する外国人被験者を対象とした第 II 相試験(SM201)【20■年■月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象:SMA 患者(生後 8-42 日) ・症例数:20 例 ・投与群:本薬 12 mg 相当量, 反復髄腔内投与 ・投与期間:約 2.5 年間 ・主要評価:呼吸介入又は死亡までの時間 |
| | <p>CS3B 又は CS4 試験の選択・除外基準に適合しなかった SMA 患者を対象とした海外第 II 相試験(SM202)</p> |

第 III 相試験

国際共同第 III 相試験 (CS3B)【2014 年 8 月～実施中】

- ・実施国: 日本を含む 14 カ国 ・対象: SMA 患者 (スクリーニング期に生後 210 日以下)
- ・症例数: 122 例 (日本人 3 例) ・投与群: 本薬 12 mg 反復髄腔内投与又はシヤム処置
- ・投与期間: 約 10 カ月間
- ・主要評価: HINE 第 2 セクション (7 項目) に基づく運動マイルストーン改善例の割合

遅発性 SMA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CS4)

CS3B, CS4, CS12 試験に参加した SMA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CS11)

用語・略語一覧

SMA: 脊髄性筋萎縮症, HINE: Hammersmith 乳児神経学的検査, SMN: Survival Motor Neuron

2.1.2. 開発の経緯

ヌシネルセンナトリウム (以下、本薬) は、2'-O-(2-メトキシエチル) (2'-MOE) 修飾された 18 残基のヌクレオチドからなるアンチセンスオリゴヌクレオチドであり、不完全な SMN タンパクの産生を担っている *SMN2* 遺伝子の mRNA 前駆体に結合することでスプライシングを調節し、正常な SMN タンパク発現を増加させる。本薬は、SMA に対して 2016 年 12 月に米国で承認されており、欧州では 2017 年 3 月現在、審査中である。国内では、2014 年 8 月から主に I 型の SMA 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (CS3B 試験) が開始された。

2.1.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、CS3B 試験において、日本人被験者では全被験者の平均値 (C_{max} 1103±854 ng/mL 及び AUC_{0-24h} 10075±4833 ng·h/mL) と比較して血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} がやや高値を示したものの (C_{max} 2068 及び 2123 ng/mL, 及び AUC_{0-24h} 15809 及び 19630 ng·h/mL), 外国人被験者における C_{max} 及び AUC_{0-24h} の範囲内だったことから、大きな差異はないと考えることを説明した。機構は、以上について了承した。

2.1.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、CS3B 試験の実施に際し、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をどのように考慮したのか以下のように説明した。

- ① 本薬の代謝酵素である 3' 及び 5' エキソヌクレアーゼの活性に民族的な差異はないと考えられたこと、また、本薬は CYP 等の基質ではなく代謝酵素活性の民族差の影響は受けないことから、本薬の薬物動態に民族差がある可能性は低いと考えられた。
- ② SMA の遺伝的病因に関しては人種差又は民族差がなく、日本の SMA 患者と他国の SMA 患者は病理学的観点から類似している。また SMA の発現率や罹患率に関して、人種差、民族差、又は地域差があるとの報告はない。
- ③ SMA の診断及び標準治療については、国内を含め世界的に 2007 年に発表された Expert Consensus に基づき行われている。
- ④ 侵襲的及び非侵襲的呼吸管理には国により差異があるとされているため、呼吸管理に関す

る標準治療の基準をプロトコール付録に記載し、参加国間で実施する呼吸管理の内容、導入時期が大きく異ならないように配慮した。

- ⑤ CS3B 試験で主要評価項目として設定された HINE による運動マイルストーンについて、統一された判定が実施されるよう、治験担当医師のトレーニングを行った。また、各被験者の評価は原則として同一の医師が治験期間を通じて行うよう規定した。

機構は、SMA に関する内因性の民族的要因に大きな差異が見られないと考えること、外因性の民族的要因について、呼吸管理を可能な限り統一する等外因性民族的要因に大きな差異が生じないよう治験が計画されていることを踏まえると、CS3B 試験を国際共同治験として実施したことに大きな問題はないと考えた。

2.1.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、日本人患者に対する有効性について、本薬群に割り付けられた 2 例のうち 1 例は最終解析時点で運動マイルストーン改善例に該当したことを説明した上で、日本人症例数は限られているものの、全集団における運動マイルストーン改善例の割合と遜色ない結果だったことから、全集団と同様の有効性が期待できると考えることを説明した。

また、日本人集団の本薬群で認められた有害事象はいずれも外国人集団においても認められていたこと、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、シャム処置群の 1 例、本薬群の 1 例に認められたことを説明した上で、日本人集団において安全性上の大きな懸念は示唆されなかったことを説明した。

機構は、日本人症例数は極めて限られており、全集団と日本人集団との一貫性を検討することはできないものの、申請者の説明並びに CS3B 試験において全集団と日本人集団の間で有効性及び安全性が大きく異なる可能性は示唆されていないことを踏まえると、国際共同治験として実施された CS3B 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受け入れ可能であると考えた。

2.1.6. その他、注目される機構見解

試験開始後に主要評価項目の変更や中間解析の追加計画を行うことは必ずしも適切ではなかったがやむを得ないと考えられた事例

(経緯)

CS3B 試験実施中に有効中止のための中間解析を追加実施する計画に変更し、さらに中間解析の実施にあたり、主要評価項目の変更を行い、新たに設定した主要評価項目で評価を行うことが適切と考えた。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、CS3B 試験の開始時においては、SMA 患者を対象とした臨床試験において使用実績があったことから、「死亡又は永続的換気までの期間」を主要評価項目として設定したこと、主に I 型の SMA 患者を対象とした CS3A 試験において新たな運動マイルストーンの達成が認められ、本

薬の有効性は十分に期待できると考えたことから、CS3B 試験実施中に有効中止のための中間解析を追加実施する計画に変更したことを説明した。また、申請者は、中間解析の実施にあたり有効性評価項目について再検討を行った結果、運動マイルストーンによる評価は乳幼児の発達評価手法として広く使用されており、「死亡又は永続的換気までの期間」より早期の症状変化を確認可能と考えられたことから、当初副次評価項目として設定していた「HINE 第 2 セクション(7 項目)に基づく運動マイルストーン改善例の割合」を主要評価項目と位置付けて評価を行うことが適切と考えたことを説明した。当初主要評価項目として設定していた「死亡又は永続的換気までの期間」は、副次的な評価項目に位置付けたことを説明した。

機構は、CS3B 試験の主要評価項目を「HINE 第 2 セクション(7 項目)に基づく運動マイルストーン改善例の割合」と設定したことに大きな問題はないものとするが、本薬の対象疾患(主に I 型の SMA)は致死性の高い重篤な疾患であること、CS3B 試験開始時点において本薬の有効性に関する情報はほとんど得られていなかったことからやむを得ないことと考えるものの、試験開始後に主要評価項目の変更や中間解析の追加計画を行うことは必ずしも適切ではなかったと考えた。

2.2. バリシチニブ

[既存治療で効果不十分な関節リウマチ(関節の構造的損傷の防止を含む)]

申請区分:(1)新有効成分含有医薬品

2.2.1. 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 5 試験、国内治験 2 試験、海外治験 5 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 15 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 7112 例(日本人 1044 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 5645 例で、日本人は 707 例(12.5%)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 臨床薬理試験 | 単回投与試験(I4V-MC-JADF) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:53 例 ・投与群:本薬 1, 2, 5, 10 mg 又はプラセボを単回投与 | 単回及び反復投与試験(I4V-JE-JADM) 【2010 年 11 月～2011 年 4 月】 ・実施国:米国 ・対象:日本人健康成人 ・症例数:34 例 ・投与群:本薬 2 mg, 5 mg 又はプラセボを単回投与、本薬 10 mg, 14 mg 又はプラセボを単回及び 10 日間 QD 投与 |
| | 反復投与試験(I4V-MC-JADE) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:93 例 ・投与群:本薬 2, 5, 10 mg QD, 5 mg BID (10 日間), 10 mg QD, 5 mg BID (28 日間), 20 mg 単回及び QD (10 日間), 又はプラセボ | |
| | TQT 試験(I4V-MC-JADO)【2012 年 2 月～2013 年 5 月】 ・実施国:米国 ・対象:健康成人 ・症例数:62 例 | |
| | マスバランス試験:1 試験, PK(BA 及び食事)試験:1 試験, PK(BA)試験:1 試験, PK(薬物相互作用)試験:9 試験, PK(肝・腎障害)試験:2 試験 | 相対的 BA 及び食事の影響検討試験 (I4V-JE-JAGO) 【2014 年 11 月～2015 年 1 月】 ・対象:健康成人・症例数:16 例 |
| 第 II 相試験 | 第 IIa 相試験(I4V-MC-JADC) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:米国, チェコ共和国 ・対象:生物学的製剤を含む DMARD に対し効果不十分な活動性 RA 患者 ・症例数:127 例 ・投与群, 投与期間:本薬 4, 7, 10 mg QD(24 週間), プラセボ(12 週間, 以降の 12 週間は本薬 7, 10 mg QD) | |
| | 第 IIb 相試験(I4V-MC-JADA) 【2010 年 11 月～2014 年 3 月】 ・実施国:9 カ国 ・対象:MTX を併用している活動性 RA 患者 ・症例数:922 例 ・投与群, 投与期間: 【PartA】プラセボ対照期 本薬 1, 2, 4, 8 mg QD, プラセボ(12 週間) 【PartB】二重盲検継続投与期 本薬 2, 4, 8 mg QD, 2mg BID(12 週間) 【PartC】任意の非盲検継続投与期 本薬 4, 8 mg QD (52 週間) 【PartD】任意の追加継続投与期 本薬 4 mg QD(52 週間) ・主要評価:投与 12 週時の ACR20 改善率 | 第 IIb 相試験(I4V-JE-JADN) 【2011 年 11 月～2013 年 12 月】 ・対象:MTX を併用している活動性 RA 患者 ・症例数:287 例 ・投与群, 投与期間: 【PartA】プラセボ対照期 本薬 1, 2, 4, 8 mg QD, プラセボ(12 週間) 【PartB】単盲検継続投与期 本薬 4, 8 mg QD(52 週間) ・主要評価:投与 12 週時の ACR20 改善率 |

第Ⅲ相試験・長期投与試験

第Ⅲ相試験 (I4V-MC-JADV)【2012年10月～2015年9月】

・実施国: 日本を含む 28 カ国 ・対象: MTX 療法に対して効果不十分であり、かつ生物学的製剤による治療を受けたことがない中等度から重度の活動性 RA 患者 ・症例数: 1307 例 (日本人 249 例)
 ・投与群: 本薬 4 mg QD+MTX, ADA 40 mg Q2W+MTX, プラセボ+MTX ・投与期間: 52 週間
 ・主要評価: 投与 12 週時の ACR20 改善率

第Ⅲ相試験 (I4V-MC-JADZ)【2013年1月～2015年8月】

・実施国: 日本を含む 18 カ国 ・対象: MTX 未治療又はほとんど未治療で、かつ DMARD 未治療の中等度から重度の活動性 RA 患者 ・症例数: 588 例 (日本人 104 例)
 ・投与群: 本薬 4 mg QD+MTX 併用, 本薬 4 mg QD 単独, MTX 単独 ・投与期間: 52 週間
 ・主要評価: 投与 24 週時の ACR20 改善率

第Ⅲ相試験 (I4V-MC-JADX)【2013年1月～2014年12月】

・実施国: 日本を含む 22 カ国 ・対象: cDMARD に対して効果不十分又は忍容性がなく、かつ生物学的製剤による治療を受けたことがない中等度から重度の活動性 RA 患者 ・症例数: 684 例 (日本人 21 例)
 ・投与群: 本薬 2 mg QD+cDMARD, 本薬 4 mg QD+cDMARD, プラセボ+cDMARD ※cDMARD は基礎治療として ・投与期間: 24 週間
 ・主要評価: 投与 12 週時の ACR20 改善率

第Ⅲ相試験 (I4V-MC-JADW)【2013年1月～2014年9月】

・実施国: 日本を含む 21 カ国 ・対象: TNF 阻害剤に対して効果不十分又は忍容性がなく、基礎治療として cDMARD を服用している中等度から重度の活動性 RA 患者 ・症例数: 527 例 (日本人 20 例)
 ・投与群: 本薬 2 mg QD+cDMARD, 本薬 4 mg QD+cDMARD, プラセボ+cDMARD ※cDMARD は基礎治療として ・投与期間: 24 週間
 ・主要評価: 投与 12 週時の ACR20 改善率

長期継続投与試験 (I4V-MC-JADY)【2013年6月～実施中】

・実施国: 日本を含む 37 カ国 ・対象: JADA 及び JADW, JADX, JADV, JADZ, JAGS* の計 6 試験を終了した RA 患者 ・症例数: 2539 例 (日本人 313 例)
 ・投与群: 本薬 2 mg, 4 mg QD ・投与期間: 48 カ月

* JAGS 試験は海外で実施中であり、カットオフ時点で JADY 試験に移行した被験者はいなかったため、本申請資料中では解析対象に含まれない。

用語・略語一覧

QD: 1 日 1 回, BID: 1 日 2 回, DMARD: 疾患修飾性抗リウマチ薬, RA: 関節リウマチ, MTX: メトトレキサート, ACR20 改善率: 米国リウマチ学会の 20%改善基準を達成した被験者の割合, ADA: アダリムマブ, Q2W: 2 週に 1 回, cDMARD: 非生物学的疾患修飾性抗リウマチ薬, TNF: 腫瘍壊死因子

2.2.2. 開発の経緯

バリシチニブ(以下、本薬)は、ヤヌスキナーゼ(以下、JAK)1 及び JAK2 を選択的に阻害する化合物である。JAK1 及び JAK2 は、炎症や免疫反応に重要な役割を果たす IL-6 受容体、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子受容体及びインターフェロン受容体等の各種のサイトカイン受容体を介したシグナル伝達に関与し、自己免疫疾患との関連が示唆されていることから、本薬の RA 等に対する開発が進められた。海外では、欧州で 2017 年 2 月に MTX で効果不十分又は MTX 不耐容性の中等度から重度の活動性 RA の効能・効果で承認された。米国では 2016 年 1 月に申請され、2017 年 4 月現在、協議中である。

国内における臨床開発は、米国で日本人健康成人を対象とした単回及び反復試験(JADM 試験)から開始された。JADM 試験の結果と外国人を対象に実施した単回投与試験(JADF 試験)及び反復投与試験(JADE 試験)の結果を用いて薬物動態を評価した結果、外国人と日本人の薬物動態に明らかな差は認められなかった。この結果を基に、日本人 RA 患者を対象に実施した第Ⅱb 試験

(JADN 試験)では、先に実施されていた海外での第 IIb 試験(JADA 試験)と同様に、プラセボ対照期の用法・用量が設定された。第 III 相試験としては国際共同治験 4 試験に日本人も参加し、その後の国際共同長期継続投与試験に参加した。

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的要因の影響について、以下のように説明した。

日本人及び外国人健康被験者を対象とした JADM 試験及び JADF 試験における本薬 5 mg 単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、外国人に対して日本人では曝露量が高い傾向だった。この要因として、体重で標準化した CL/F 及び V_z/F は、日本人と外国人で同程度だったことから、体重差による影響と考えられた。一方、母集団薬物動態モデルから推定した RA 患者に本薬 4 mg を投与したときの定常状態における C_{max} 及び AUC_{τ} は、日本人と外国人で大きな違いは認められなかった。

機構は、母集団薬物動態解析の RA 患者の比較では日本人集団において C_{max} が高い一方で AUC は低い傾向が認められ、国内外の健康成人を対象とした第 I 相試験とは異なる傾向であり、体重以外の要因が本薬の薬物動態に影響を及ぼした可能性も考えられた。しかし、健康成人及び RA 患者では、日本人と外国人で薬物動態学的観点からは本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな民族差は示されていないと判断した。

2.2.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、国内と海外では治療アルゴリズムを含め、RA の治療体系に大きな違いはないと考えられたこと、健康成人及び RA 患者では、日本人と外国人で本薬の薬物動態に有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな違いは認められていないこと、また、国内 JADN 試験と海外 JADA 試験での用量反応関係は類似しており、得られた結果についても大きな違いは認められなかったことから、日本を含めた国際共同第 III 相試験を実施して、臨床データパッケージを構築し、国内 RA 患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

2.2.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、JADZ 試験、JADV 試験、JADX 試験及び JADW 試験の主要評価項目である ACR20 改善率について、いずれの試験においても全集団及び日本人集団の結果は類似しており、国際共同第 III 相試験の成績に基づき、日本人 RA 患者における有効性を評価することは可能と考えた。

機構は、いずれの臨床試験においても、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、日本人 RA 患者における臨床症状に対する本薬の有効性は期待できると判断した。

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

日本人集団の安全性について、併合解析における日本人集団の有害事象の発現率は、全集団と比較して高い傾向が認められた。投与中止に至った有害事象の発現率は、全集団に比べ日本人集団において高い傾向が認められたが、主に日本人集団で帯状疱疹の発現率が高かったことによ

るものと考えられた。また、肝機能検査値異常は、多くが日本人患者だった。日本人患者で認められた事象の多くは、軽度又は中等度であり、全集団と比較して、忍容性に影響するような明らかな安全性プロファイルの違いは認められなかった。

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. アベルマブ(遺伝子組換え)

(根治切除不能なメルケル細胞癌)

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 1 試験、国内治験 1 試験、海外治験 1 試験、参考資料として海外観察試験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1856 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 117 例で、日本人は 3 例(2.6%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | | |
|--|---|--|
| 第 I 相試験・臨床薬理試験 | <p>海外第 I 相試験(EMR100070-001) 【2013 年 1 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 11 カ国 ・対象: <ul style="list-style-type: none"> (用量漸増パート) 転移性又は局所進行性の固形癌の成人患者 (拡張パート) 非小細胞肺癌等の特定の固形癌の成人患者 ・症例数: <ul style="list-style-type: none"> (用量漸増パート) 53 例 (拡張パート) 1635 例 ・投与群: <ul style="list-style-type: none"> (用量漸増パート) 1, 3, 10, 20 mg/kg Q2W (拡張パート) 10 mg/kg Q2W | <p>国内第 I 相試験(EMR100070-002) 【2013 年 9 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: <ul style="list-style-type: none"> (用量漸増パート) 転移性又は局所進行性の固形癌の成人患者 (拡張パート) 胃癌の成人患者 ・症例数: <ul style="list-style-type: none"> (用量漸増パート) 17 例 (拡張パート) 34 例 ・投与群: <ul style="list-style-type: none"> (用量漸増パート) 3, 10, 20 mg/kg Q2W (拡張パート) 10 mg/kg Q2W |
| 第 II 相試験 | <p>国際共同第 II 相試験(EMR100070-003)【2014 年 7 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: オーストラリア, フランス, ドイツ, イタリア, 日本, スペイン, スイス, 米国 ・対象: <ul style="list-style-type: none"> (パート A) 一次化学療法で奏効がみられなかった転移性 MCC 患者 (パート B) 転移後に全身療法を受けていない MCC 患者 ・症例数: <ul style="list-style-type: none"> (パート A) 88 例(日本人 3 例) (パート B) 29 例(日本人 0 例) ・投与群: 10 mg/kg Q2W ・投与期間: 疾患進行又は中止基準に該当するまで ・主要評価: 最良総合効果が完全奏効又は部分奏効である被験者の割合 | |
| その他 | <p>転移性 MCC 患者を対象に化学療法実施後の治療アウトカムを評価するレトロスペクティブ観察試験(100070-Obs001)</p> | |
| <p>用語・略語一覧 Q2W: 2 週に 1 回, MCC: メルケル細胞癌</p> | | |

2.3.2. 開発の経緯

アベルマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)はヒト プログラム細胞死リガンド-1(PD-L1)に対する IgG1 サブクラスのヒト型モノクローナル抗体であり、PD-L1 の細胞外領域に結合することで、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害し、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強すること等により、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

米国及び欧州では、遠隔転移を有する根治切除不能な MCC 患者を対象とした国際共同第 II 相

試験(003試験)を主要な試験成績として、それぞれ2016年9月及び10月に本薬の申請が行われ、米国では2017年3月にMCCに係る効能・効果で承認され、欧州では審査中である。

国内では、進行固形癌患者を対象とした第I相試験(002試験)が2013年9月から実施され、003試験にも患者登録された。003試験を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2.3.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、002試験及び001試験から得られた本薬3、10及び20 mg/kg投与時の薬物動態パラメータに、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと等を考慮すると、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められないと考えた。

2.3.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

2.3.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、以下のように説明した。

本薬の安全性を検討したMCC症例数が極めて限られることから、003試験と同一の用法・用量(10 mg/kg, Q2W)で本薬投与を行った国内外の臨床試験(003試験, 001試験及び002試験)の併合データを用いて検討を行った。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が10%以上高かった全Gradeの有害事象は、皮膚乾燥であり、5%以上高かったGrade 3以上の有害事象は、貧血及びイレウスだった。また、外国人患者と比較して日本人患者で発現率が3%以上高かった重篤な有害事象は、イレウスだった。外国人患者と比較して日本人患者で発現率が3%以上高かった投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構が考察した内容は、以下のとおりだった。

日本人患者に対して本薬が投与された症例数は限られており、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ものの、下記の点を考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- ・ 外国人患者と比較して日本人患者で発現率の高かった①皮膚乾燥、②貧血及び③イレウスについて、それぞれ①いずれもGrade 2以下だったこと、②日本人患者で重篤例は認められていないこと、及び③重篤なイレウスはいずれの患者においても本薬との因果関係が否定されていること。
- ・ 投与中止に至った有害事象の発現状況に国内外で明確な差異はなかったこと。

2.3.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.4. シルденаフィルクエン酸塩

申請区分: (6)新用量医薬品, (8)剤形追加に係る医薬品

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 2 試験, 国内治験 3 試験, 海外治験 3 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 668 例(日本人 144 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 454 例で、日本人は 2 例(0.4%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | | |
|--|---|--|
| 第 I 相試験 臨床薬理試験 | 相対的 BA 試験(A1481275)【2009 年 9 月】 ・実施国:ベルギー ・対象:健康成人 ・症例数:18 例 | |
| | BE 試験(A1481293)【2011 年 1 月~2011 年 2 月】 ・実施国:ベルギー ・対象:健康成人 ・症例数:42 例 | BE 試験(KYE-1501-P1) 【20■年■月~20■年■月】 ・対象:健康成人 ・症例数:42 例 |
| | 食事の影響試験(A1481313)【2012 年 8 月】 ・実施国:シンガポール ・対象:健康成人 ・症例数:12 例 | BE 試験(KYE-1501-P2) 【20■年■月~20■年■月】 ・対象:健康成人 ・症例数:94 例 |
| 第 II 相試験 | 新生児遷延性肺高血圧症を対象にシルденаフィンを静脈内投与した臨床試験(A1481157) | |
| 第 III 相試験 長期投与試験 | 第 III 相試験(A1481131)【2003 年 8 月~2008 年 6 月】 ・実施国:日本を含む 16 カ国 ・対象:小児 PAH 患者 ・症例数:234 例(日本人 1 例) ・投与群:低用量, 中用量, 高用量, プラセボ TID(体重に応じて 10, 20, 40, 80 mg) ・投与期間:16 週間 ・主要評価:自転車エルゴメータにより評価する, 体重で標準化した peak VO ₂ | |
| | 長期継続試験(A1481156)【2004 年 1 月~2012 年 12 月】 ・実施国:日本を含む 15 カ国 ・対象:小児 PAH 患者(A1481131 試験を完了した被験者) ・症例数:220 例(日本人 1 例) ・投与群:低用量, 中用量, 高用量 TID(体重に応じて 10, 20, 40, 80 mg ⇒ DMC 後は 10, 20 mg) ・投与期間:3~3129 日間 | |
| | 先天性心臓病の修復術後の肺高血圧症を対象にシルденаフィンを静脈内投与した臨床試験(A1481134) | 国内臨床試験(A1481298) 【2012 年 8 月~実施中】 ・対象:小児 PAH 患者 ・症例数:6 例 ・投与群:10, 20 mg TID ・投与期間:16 週間(継続投与可) ・主要評価:PVRI |
| 用語・略語一覧 PAH:肺動脈性肺高血圧症, TID:1 日 3 回, peak VO ₂ :最大酸素摂取量, DMC:データモニタリング委員会, PVRI:肺血管抵抗係数 | | |

2.4.2. 開発の経緯

シルデナフィルクエン酸塩(以下、本薬)は、ホスホジエステラーゼ 5 の選択的阻害薬である。本薬の錠剤は、男性勃起不全治療薬及び PAH 治療薬として、それぞれ海外では欧米で 1998 年及び 2005 年に承認され、国内では 1999 年及び 2008 年に承認された。本薬の小児 PAH に係る開発は、海外においては 2003 年より臨床試験が開始され、欧州で 2011 年に本薬の錠剤が承認された。2017 年 6 月現在、本薬は小児 PAH に対して欧州の他、35 カ国で承認されている。

本薬の国内における小児 PAH 患者に対する開発は、2003 年より開始された国際共同治験(A1481131 試験及び A1481156 試験)に加え、2012 年より国内臨床試験(A1481298 試験)が実施され、日本人小児 PAH に対する本薬の有効性、安全性及び薬物動態が評価された。

2.4.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、小児 PAH 患者における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。

小児 PAH 患者を対象とした A1481131 試験及び A1481298 試験で本薬を投与された被験者から得られた本薬の血漿中濃度データを用いて、PPK 解析により本薬の $C_{ss,av}$ を推定し、小児 PAH 患者における本薬の薬物動態の国内外差を検討した。その結果、同一の用法・用量で本薬を投与した際の $C_{ss,av}$ は日本人患者と外国人患者で類似していた。なお、日本人 PAH 患者について、臨床試験で得られた本薬の血漿中濃度の実測値と、外国人 PAH 患者のデータを用いて構築した PPK モデルに基づく血漿中濃度の推定値を比較した結果、値が概ね一致したことから、日本人 PAH 患者における本薬の血漿中濃度を推測するために、外国人 PAH 患者のデータから構築された PPK モデルを用いることは妥当と判断した。

機構は、小児 PAH 患者における本薬の薬物動態に明らかな国内外差は認められていないと判断した。

2.4.4. 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。

外因性民族的要因について、小児 PAH の病態、診断基準、臨床分類及び治療方針は国内外で大きな違いはなく、PAH 治療薬として承認・販売されている薬剤の種類及び用法・用量についても国内外で大きな差異はない。

内因性民族的要因について、日本人の小児における PAH の発症頻度は約 100 万人に 1~2 人であり、米国と大きな違いはなく、本薬は主に CYP3A4 で代謝されるが、CYP3A4 は活性に民族差が少ないことが知られている。また、本薬の薬物動態及び薬力学(以下、PD)について、日本人小児及び外国人小児との間で大きな差異は認められていない。

以上より、国内外の内因性及び外因性民族的要因に大きな違いはないと考える。

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、小児においても成人と同様に PAH の病態に民族差はなく、国内外で類似していると判断できる。また、本薬の薬物動態及び PD についても国内外で本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼす程の明らかな差異はないと推定できる。

外因性民族的要因に関しては、国内外で成人のPAHの診断基準、疾患及び重症度分類は同一であり、国内におけるPAHの治療に関するガイドラインは従来最新の欧米ガイドラインに準拠した形で作成されていること、及び国内外ともに小児PAH患者に対する治療は成人で推奨されているガイドラインを参照していること等も踏まえると、小児PAH患者における本薬の有効性及び安全性に影響を及ぼすような医療環境の差異はないものと考えられる。

2.4.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、以下のように考えた。

日本人症例が1例のみだったA1481131試験及びA1481156試験について全集団と日本人集団の成績の一貫性を判断することは困難であるものの、小児PAH患者を対象とした国内臨床試験成績に加えてA1481131試験及びA1481156試験の成績も参考として評価することにより、日本人小児PAH患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

2.4.6. その他、注目される機構見解

基本的に検証的な位置付けの試験において、事前の計画なしに目標症例数の変更及び有効性評価において本薬群を併合することへの変更を行うことは適切ではないが、やむを得なかった事例

(経緯)

国際共同試験のA1481131試験において、計画時は主要評価項目のばらつきに関するデータが極めて限られていたこと、また、被験者の組入れが想定よりも困難だったことから、盲検下での検討に基づき、試験実施中に主解析が本薬の全用量群を併合してプラセボ群と比較することとされ、最終的に目標症例数が変更された。

(審査報告書該当部分抜粋)

機構は、以下のように考えた。

A1481131試験では事前の計画なしに試験実施中に目標症例数の変更及び有効性評価において本薬群を併合することへの変更が行われていることについて、盲検下の変更だったとしても、基本的に検証的な位置付けの試験においてそのような変更を行うことは適切ではないが、A1481131試験計画時に得られていた事前情報が極めて乏しかったこと、対象患者が極めて少ないこと等を考慮すると、試験の変更がやむを得なかった状況は理解できる。

2.5. ダラツムマブ(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

2.5.1. 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 1 試験、国内治験 2 試験、海外治験 3 試験、参考資料として海外治験 2 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1312 例(日本人 53 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 569 例で、日本人は 36 例(6.3%)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・臨床薬理試験 | 海外臨床第 1b 相試験(MMY1001)【2014 年 3 月～実施中】 ・対象: DPd 群;レナリドミド及びボルテゾミブを含む 2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者 DVd 及び DVTd 群;MM と初めて診断された患者(移植の適否は不問) DVMP 群;MM と初めて診断され、高用量化学療法による造血幹細胞移植の対象でない患者 | 国内臨床第 I 相試験(MMY1002)【2014 年 4 月～2015 年 9 月】 ・対象:2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM の日本人患者 ・症例数:9 例 国内臨床第 1b 相試験(MMY1005)【2015 年 8 月～実施中】 ・対象:再発又は難治性の MM の日本人患者 ・症例数:8 例 |
| 第 I/II 相試験 | 海外臨床第 I/II 相試験(GEN501)【2008 年 3 月～実施中】 ・実施国:北米, 欧州 ・対象:2 レジメン以上の前治療歴を有する再発又は難治性の MM 患者 ・症例数:104 例 ・投与群:Part 1;本薬 0.005～24 mg/kg Q3W→QW 群, Part 2;本薬 8 mg/kg QW→Q2W→Q4W 群又は本薬 16 mg/kg Q3W→QW→Q2W→Q4W 群 ・投与期間:Part 1;8 週間, Part 2;96 週間又は許容できない毒性若しくは疾患進行が認められるまで継続 ・主要評価:ORR 海外臨床第 I/II 相試験(GEN503) | |
| 第 II 相試験 | 海外臨床第 II 相試験(MMY2002)【2013 年 9 月～実施中】 ・実施国:北米, 欧州 ・対象:PI 及び IMiD を含む 3 レジメン以上の前治療歴を有する、又は PI 及び IMiD の両剤に対して治療抵抗性を示す MM 患者 ・症例数:124 例 ・投与群:Part 1;本薬 8 mg/kg Q4W 群又は本薬 16 mg/kg QW→Q2W→Q4W 群, Part 2;本薬 16 mg/kg QW→Q2W→Q4W 群 ・投与期間:疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続 ・主要評価:ORR | |

国際共同臨床第 III 相試験(MMY3003)【2014 年 6 月～実施中】

- ・実施国: 日本を含む 18 の国又は地域
- ・対象: 1 レジメン以上の前治療歴を有し, 前治療で IMWG の治療効果判定基準に基づく治験担当医師の判定で PR 以上を達成し, 直近の前治療以後に PD と評価された再発又は難治性の MM 患者
- ・症例数: 569 例(日本人 36 例)
- ・投与群: DRd 群; 本薬 16 mg/kg QW→Q2W→Q4W+レナリドミド及びデキサメタゾンを Rd 群と同様, Rd 群; レナリドミド 25 mg 又は 10 mg を各サイクル Day 1-21 及びデキサメタゾン総投与量 40 mg/週
- ・投与期間: 疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続
- ・主要評価: PFS

海外臨床第 III 相試験(MMY3004)【2014 年 9 月～実施中】

- ・実施国: 不明
- ・対象: 1 レジメン以上の前治療歴を有し, 前治療で IMWG の治療効果判定基準に基づく治験担当医師の判定で PR 以上を達成し, 直近の前治療以後に PD と評価された再発又は難治性の MM 患者
- ・症例数: 498 例
- ・投与群: DVd 群; 本薬 16 mg/kg QW→Q3W+ボルテゾミブ及びデキサメタゾンを Vd 群と同様→本薬のみ Q4W, Vd 群; ボルテゾミブ 1.3 mg/m² Q3D 及びデキサメタゾン総投与量 80 mg/週
- ・投与期間: DVd 療法は最大 8 サイクル(以降は本薬投与を疾患進行若しくは許容できない毒性が認められる又は治験薬投与中止基準に合致するまで継続), Vd 療法は最大 8 サイクル(以降は疾患進行又は治験薬投与中止基準に合致するまで観察)
- ・主要評価: PFS

用語・略語一覧

DPd: 本薬-ポマリドミド-デキサメタゾン, MM: 多発性骨髄腫, DVTd: 本薬-ボルテゾミブ-サリドマイド-デキサメタゾン, DVMP: 本薬-ボルテゾミブ-メルファラン-プレドニゾン, Q3W: 3 週に 1 回, QW: 1 週に 1 回, Q2W: 2 週に 1 回, Q4W: 4 週に 1 回, ORR: 全奏効率, PI: プロテアソーム阻害剤, IMiD: 免疫調節薬, IMWG: 国際骨髄腫作業部会, PR: 部分奏効, PD: 病勢進行, DRd: 本薬-レナリドミド-デキサメタゾン, Rd: レナリドミド-デキサメタゾン, PFS: 無増悪生存期間, DVd: 本薬-ボルテゾミブ-デキサメタゾン, Vd: ボルテゾミブ-デキサメタゾン, Q3D: 3 日に 1 回

2.5.2. 開発の経緯

ダラツムマブ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, CD38 に対するヒトモノクローナル抗体で, MM 細胞の細胞膜に発現する CD38 に結合し, MM 細胞に対して補体依存性細胞障害, 抗体依存性細胞貪食及び抗体依存性細胞障害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。

米国及び欧州では, 海外第 II 相試験(2002 試験)を主要な試験成績として本薬単独投与に関する申請が行われ, 米国では 2015 年 11 月に, 欧州では 2016 年 5 月に承認された。また, 国際共同第 III 相試験(3003 試験)及び海外第 III 相試験(3004 試験)を主要な試験成績として, DRd 投与, DVd 投与等の本薬併用投与に関する申請が行われ, 米国では 2016 年 11 月に, 欧州では 2017 年 4 月に承認された。なお, 2017 年 5 月時点で, 本薬は MM に関する効能・効果で 45 の国又は地域で承認されている。

国内では, 2014 年 4 月から再発又は難治性の MM 患者を対象とした単剤療法の第 I 相試験(1002 試験), 2015 年 8 月から再発又は難治性の MM 患者を対象に Vd への上乗せ効果を検討し

た第1b相試験(1005試験)を実施した。これらの試験では、忍容性及び安全性が確認され、有効性は日本人でも期待できると考えられた。さらに、再発又は難治性のMM患者を対象にRdへの上乗せ効果を検討した3003試験に参加し、日本人での有効性及び安全性を確認した。

2.5.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下を比較した結果、いずれも本薬の薬物動態は概ね同程度だったことから、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていないと考えた。

- ・ 1002試験及びGEN501試験の本薬単独投与時の薬物動態パラメータ
- ・ 1005試験及び3004試験のDVd投与時の薬物動態パラメータ
- ・ 3003試験のDRd投与時の日本人患者と外国人患者の薬物動態パラメータ

2.5.4. 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。

2.5.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は以下のように考えた。

有効性について、3003試験及び3004試験のPFSは、いずれも対照群に対する本薬群の優越性が検証された。3003試験及び1005試験における日本人症例数は限られており、評価に限界はあるものの、3003試験における日本人集団のPFSの結果に、全集団の結果と明確に異なる傾向は認められず、また、1005試験において、DVd投与により一定の奏効例が認められたことより、再発又は難治性のMM患者に対して、本薬の有効性は示されたと判断した。

安全性について、日本人症例数が限られていることから、3003試験、3004試験及び1005試験の結果を基に安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難である。

2.5.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.6. パルボシクリブ

(手術不能又は再発乳癌)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.6.1. 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、国内治験 1 試験、海外治験 17 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 5 試験で構成されていた³。評価資料の合計被験者数は 2024 例(日本人 156 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1187 例で、日本人は 81 例(6.8%)だった。

| | 外国人データ | 日本人データ |
|----------------|---|---|
| 第 I 相試験・臨床薬理試験 | <p>パルボシクリブを単剤投与又は他剤と併用投与する試験(A5481001)【2004年9月～2014年12月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 米国 ・対象: 進行固形癌患者及び悪性リンパ腫患者 ・症例数: 211 例 ・投与群及び投与期間*: パルボシクリブをスケジュール 3/1 で 25, 50, 75, 100, 125, 150 mg, 又はスケジュール 2/1 で 100, 150, 200 又は 225 mg を QD で経口投与し、疾患進行もしくは許容できない毒性が発現するまで継続 | |
| | <p>パルボシクリブの PK における用量及び人種の影響を検討する第 I 相試験(A5481032)【2014年3月～2014年6月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 27 例(日本人 14 例) | |
| | <p>肝機能障害を有する被験者を対象とした試験: 1 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症例数: 28 例 <p>腎機能障害を有する被験者を対象とした試験: 1 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症例数: 31 例 <p>健康被験者を対象とした試験: 12 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・症例数: 302 例 | |
| | <p>悪性疾患を有する患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与又は他剤と併用投与する試験: 1 試験</p> <p>健康被験者を対象とした試験: 3 試験</p> | |
| 第 II 相試験 | <p>パルボシクリブとレトロゾール併用の第 I/II 相試験(A5481003/PALOMA-1)【2008年9月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: (第 I 相) 米国, (第 II 相) 12 カ国 ・対象: HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者 ・症例数: 177 例 ・投与群: (第 II 相) パルボシクリブ 125 mg + レトロゾール群, レトロゾール単剤群(QD) ・投与期間*: (第 II 相) パルボシクリブはスケジュール 3/1 (レトロゾールは 4 週間連続経口投与) とし、中止基準に該当するまで投与を継続 ・主要評価: (第 II 相) PFS | <p>パルボシクリブとレトロゾール併用の第 I/II 相試験(A5481010)【2012年10月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: (第 I 相) 進行固形癌患者, (第 II 相) HR 陽性かつ HER2 陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者 ・症例数: 61 例 ・投与群: (第 II 相) パルボシクリブ 125 mg + レトロゾール群(QD) ・投与期間*: (第 II 相) パルボシクリブはスケジュール 3/1 (レトロゾールは 4 週間連続経口投与) とし、中止基準に該当するまで投与を継続 ・主要評価: (第 II 相) 1 年無増悪生存率 |
| | <p>悪性疾患を有する患者を対象としてパルボシクリブを単剤投与又は他剤と併用投与する試験: 1 試験</p> | |

³ その他に、申請時点で継続中の 3 試験(A5481034 試験, A5481027 試験及び A5481019 試験)及び 34 の医師主導試験については安全性に関するデータとして、死亡及び重篤な有害事象のデータが提出された。

第Ⅲ相試験・長期投与試験

パルボシクリブとレトロゾール併用の第Ⅲ相試験 (A5481008/PALOMA-2)

【2013年2月～実施中】

- ・実施国: 日本を含む17カ国 ・対象: HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法歴のない手術不能又は再発閉経後乳癌患者 ・症例数: 666例(日本人46例)
- ・投与群: パルボシクリブ 125mg+レトロゾール群, プラセボ+レトロゾール群(QD)
- ・投与期間*: パルボシクリブ又はプラセボをスケジュール3/1(併用薬としてレトロゾールを4週間連続経口投与)とし、客観的な疾患進行、病状悪化、許容できない毒性、死亡又は同意撤回のいずれかが最初に発生するまで投与を継続
- ・主要評価: PFS

パルボシクリブとフルベストラント併用の第Ⅲ相試験 (A5481023/PALOMA-3)

【2013年9月～実施中】

- ・実施国: 日本を含む17カ国 ・対象: HR陽性かつHER2陰性であり、内分泌療法に抵抗性の手術不能又は再発乳癌患者 ・症例数: 521例(日本人35例)
- ・投与群: パルボシクリブ 125mg+フルベストラント群, プラセボ+フルベストラント群(QD)
- ・投与期間*: パルボシクリブ又はプラセボをスケジュール3/1(併用薬としてフルベストラントをサイクル1の1日目、15日目とサイクル1の1日目から起算して28日ごとに筋肉内投与)とし、疾患進行、病状悪化、許容できない毒性、死亡又は同意撤回のいずれかが最初に発生するまで投与を継続
- ・主要評価: PFS

用語・略語一覧

スケジュール●/▲*: パルボシクリブ(又はプラセボ)を、各サイクルの最初の●週間に1日1回経口投与し、その後▲週間休薬するスケジュール, QD: 1日1回, HR: ホルモン受容体(エストロゲン受容体又はプロゲステロン受容体), HER2: ヒト上皮増殖因子受容体2型, PFS: 無増悪生存期間

2.6.2. 開発の経緯

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

米国では、2014年8月に進行乳癌に対する本薬とレトロゾールの併用投与(以下、本薬/レトロゾール投与)に関する申請が行われ、2015年2月に迅速承認された。その後、2015年10月に本薬/フルベストラント投与に関する申請が行われ、2016年2月に承認された。さらに、2016年10月に本薬/レトロゾール投与に関する申請が行われ、2017年3月に効能・効果に変更された。欧州では、2015年8月に本薬の申請が行われ、2016年11月に承認された。なお、2017年4月時点において、本薬は、手術不能又は再発乳癌に関する効能・効果にて、33の国又は地域で承認されている。

国内では、進行固形癌患者及びHR陽性かつHER2陰性の進行閉経後乳癌患者を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験(A5481010試験)が2012年10月から実施された。さらに、国際共同治験であるPALOMA-2試験及びPALOMA-3試験を実施し、これらの結果を主要な試験成績として、本薬の申請が行われた。

2.6.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

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。

本薬の薬物動態の国内外差について、試験ごとに一貫した結果が得られなかった。その要因として、本薬の薬物動態の個体間変動が日本人、アジア人(日本人を除く)及び非アジア人ともに大

きく、本薬の薬物動態の個体間変動に起因した可能性が考えられた。ただし、本薬の C_{trough} の個別値の分布は、日本人、アジア人(日本人を除く)及び非アジア人で概ね重なっていたこと等を考慮すると、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていないと考えた。

機構は、本薬の薬物動態に明らかな国内外差は認められないと考察した。ただし、薬物動態の国内外差については、公表論文等を含め、引き続き情報収集する必要があると判断した。

2.6.4. 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。

2.6.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は以下のように考察した。

PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における日本人の症例数及びイベント数は限られており、日本人集団の PFS の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、全集団の結果と明確に異なる傾向は認められていない。

申請者は、本薬の安全性の国内外差について、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の成績を基に、それぞれ以下のように説明した。

PALOMA-2 試験の本薬/レトロゾール群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、好中球数減少、白血球数減少、口内炎、鼻咽頭炎、血小板数減少、ALT 増加及び結膜炎であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少及び白血球数減少だった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。PALOMA-3 試験の本薬/フルベストラント群において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 10%以上高かった全 Grade の有害事象は、白血球数減少、鼻咽頭炎、好中球数減少、口内炎、血小板数減少、発熱、発疹、AST 増加及び関節炎であり、5%以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、好中球数減少及び白血球数減少だった。外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

2.6.6. 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全生存期間(以下、OS)とすべきだった事例

(経緯)

根治が期待できない手術不能又は再発乳癌において、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 PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の主要評価を治験責任医師判定による PFS に設定した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験における主要評価項目として治験責任医師判

定によるPFSを設定したことについて、根治が期待できない手術不能又は再発乳癌において、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、適切だった旨を説明した。

機構は以下のように考察した。

手術不能又は再発乳癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験の有効性評価については、主要評価項目として OS を設定することが適切だったと考える。しかしながら、手術不能又は再発乳癌患者における PFS の延長には一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であり、本薬の有効性評価については、PALOMA-2 試験及び PALOMA-3 試験において主要評価項目とされた PFS の結果に加えて、OS の結果も含めて総合的に評価する必要があると判断した。

2.7. ベズロトクスマブ(遺伝子組換え)

(クロストリジウム・ディフィシル感染症の再発抑制)

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, 海外治験 2 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 6 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 2598 例(日本人 114 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1167 例で, 日本人は 95 例(8.1%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | | |
|------------------|---|--|
| 第 I 相試験・臨床薬理試験 | 健康被験者を対象とした用量漸増単回投与試験(019, 020) 単回投与試験: 1 試験 免疫原性評価試験: 1 試験 | 健康被験者を対象とした単回投与試験(006)【2011年9月~2012年4月】 ・実施国: 米国 ・対象: 日本人健康成人 ・症例数: 19 例 ・投与群: パネル A: 本薬 10 mg/kg + Actoxumab 10 mg/kg 群, プラセボ群 パネル B: 本薬 10 mg/kg + Actoxumab 20 mg/kg 群, プラセボ群 |
| 第 II 相試験 | CDI 患者を対象とした単独投与有効性/安全性試験(018) CDI 患者を対象とした併用投与有効性/安全性試験(017) | |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | CDI 患者を対象とした単独及び併用投与試験(001)【2011年11月~2014年12月】 ・対象: CDI 患者 ・症例数: 1412 例 ・実施国: 19 カ国 ・投与群: 本薬 10mg/kg 群, Actoxumab 10 mg/kg 群, 本薬 10 mg/kg + Actoxumab 10 mg/kg 群, プラセボ群 ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: CDI 再発率 | CDI 患者を対象とした単独及び併用投与国際共同試験(002)【2012年12月~2015年5月】 ・対象: CDI 患者 ・症例数: 1167 例(日本人 95 例) ・実施国: 日本を含む 17 カ国 ・投与群: 本薬 10 mg/kg 群, 本薬 10 mg/kg + Actoxumab 10 mg/kg 群, プラセボ群 ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: CDI 再発率 |

用語・略語一覧

Actoxumab: 本薬の開発と並行して開発された薬剤, CDI: クロストリジウム・ディフィシル感染症

2.7.2. 開発の経緯

Actoxumab は *C. difficile* トキシン A に対するヒトモノクローナル抗体、ベズロトクスマブ(以下、本薬)は *C. difficile* トキシン B に対するヒトモノクローナル抗体である。本薬及び Actoxumab の単剤並びに本薬及び Actoxumab の併用を用いて第 I 相(019 試験及び 020 試験)及び第 II 相試験(017 試験及び 018 試験)が実施された。その後、第 I 相試験(004, 005 及び 006 試験)、並びに第 III 相試験(001 及び 002 試験)を実施し、米国、欧州、日本及びその他の地域で開発が進められた。国内では、日本人第 I 相試験(006 試験)を開始し、その後国際共同第 III 相試験(002 試験)に参加した。なお、Actoxumab 単剤及び本薬との併用は、有効性及び安全性いずれにおいても本薬単剤を上回るベネフィットが認められなかったこと等を理由に、本薬のみが申請された。

2017 年 5 月時点で、海外において本薬は米国、欧州等 32 カ国で承認されている。

2.7.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、第 III 相試験(001 試験及び 002 試験)において、本薬 10 mg/kg を単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータは、日本人と外国人で同程度だったことから、日本人と外国人との間で明確な民族差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

申請者は、以下のように説明した。

欧州の診療ガイドラインにおいては、国内未承認の fidaxomicin が記載されており、1 回目の CDI 再発例に対しては、vancomycin(経口剤)と同様に fidaxomicin が第一選択薬として推奨されている点が国内と異なることを確認した。その他の点については、国内外の診療ガイドラインで使用が推奨されている抗菌薬は概ね同様だった。なお、001 試験及び 002 試験における fidaxomicin の使用は限定的であり、001 試験及び 002 試験の各投与群における CDI 再発率に対する抗菌薬の影響は認められなかったことから、本薬の有効性評価に対する抗菌薬の影響が認められる可能性は低いと考えた。*C. difficile* のリボタイプ分布は国内外で異なることが報告され、さらに非臨床試験成績においては、リボタイプ 027 由来の *C. difficile* トキシンに対する本薬の阻害活性は他のリボタイプよりも低いことが確認されている。しかしながら、各リボタイプ由来の *C. difficile* トキシンに対する本薬の阻害活性は確認されており、また、CDI モデル動物を用いた *in vivo* 試験において本薬の CDI 発症抑制効果が確認されたことから、申請者は、本薬の有効性評価に対する国内外のリボタイプの分布の差異の影響が認められる可能性は低いと考えた。以上より、国内外で CDI 治療に用いられる抗菌薬は一部違いが認められ、*C. difficile* のリボタイプの分布についても国内外で違いが認められるものの、本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、国際共同第 III 相試験の成績を含む臨床試験成績に基づき、日本人 CDI 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、国内外で CDI 治療に用いられる抗菌薬に一部違いが認められるものの、第一選択として推奨されている抗菌薬は概ね同様であること、国内外で *C. difficile* のリボタイプの分布に違いが認められるものの、非臨床試験成績を踏まえるといずれのリボタイプに対しても一定の有効性は期待できると考えられること及び本薬投与時の薬物動態に民族差は認められていないことから、これ

らが本薬の有効性及び安全性の評価に影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明は受入れ可能であり、国際共同第III相試験を含む臨床試験成績に基づき、日本人CDI患者における本薬の有効性及び安全性について評価することは可能と判断した。

2.7.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、本薬群及び本薬/Actoxumab 群の CDI 再発率はプラセボ群と比較して低く、日本人CDI患者に対しても本薬の有効性は期待できると考えた。なお、日本人集団におけるCDI再発率は、いずれの投与群でも全集団におけるCDI再発率と比較して高い傾向が認められた。高齢者は再発に対するリスク因子であり、全集団のプラセボ群では、65歳以上の集団におけるCDI再発率は、65歳未満の集団と比較して高く、日本人集団で、全集団よりも高齢者の割合が高いことがその要因と考えられた。

機構は、001及び002試験のCDI再発率について、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、追加解析の結果等を踏まえるとCDI再発に対するClinical Cureの影響は小さく、日本人CDI患者に対する本薬のCDI再発抑制効果は、全集団の結果及び以下の点から期待できると判断した。

- ・ CDI治療に対して推奨されている抗菌薬の種類及び*C. difficile*のリボタイプ分布の国内外差が本薬の有効性の評価に影響を及ぼす可能性は低く、また、本薬投与時の薬物動態に明確な国内外差は認められていないこと
- ・ 002試験の日本人集団で本薬群のCDI再発率はプラセボ群よりも低いことが確認されたこと

2.7.6. その他、注目される機構見解

用法・用量の根拠が十分とは言えないが、第III相試験の結果、用法・用量が申請内容どおり認められた事例

(経緯)

020試験における本薬/Actoxumab(10/10 mg/kg)を投与した際の C_{max} は、CDIモデルハムスターにおいてCDI発症抑制効果が認められた本薬/Actoxumabの用量を正常ハムスターに投与した際の血清中濃度と同程度だったことから、017試験の用量を本薬/Actoxumab(10/10 mg/kg)と設定した。

017試験において、プラセボ群と比較して本薬/Actoxumab(10/10 mg/kg)群CDI再発率は低値を示し、安全性についても忍容可能だったことから、001試験及び002試験における本薬とActoxumabの検討容量をいずれも10 mg/kgと設定した。

001試験及び002試験において、抗菌薬による治療施行中のCDI患者に対する本薬(10 mg/kg)のCDI再発抑制効果及び安全性が示された。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、本薬の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明した。

外国人健康被験者を対象とした020試験において、本薬/Actoxumab(10/10 mg/kg)を120分間

かけて単回静脈内投与した際の本薬及び Actoxumab の C_{max} は、CDI モデルハムスターにおいて CDI 発症抑制効果が認められた本薬及び Actoxumab の用量(いずれも 50 mg/kg)を、正常ハムスターに投与した際の血清中濃度と同程度だったことから、海外第 II 相試験(017 試験)における本薬と Actoxumab の用量をいずれも 10 mg/kg と設定した。外国人 CDI 患者を対象とした 017 試験において、本薬/Actoxumab(10/10 mg/kg)を投与した結果、プラセボ群と比較して本薬/Actoxumab 群で CDI 再発率は低値を示し、安全性についても忍容可能だったことから、第 III 相試験(001 試験及び 002 試験)における本薬と Actoxumab の検討用量をいずれも 10 mg/kg と設定した。以上の検討に基づき設定した用法・用量により実施した 001 試験及び 002 試験において、抗菌薬による治療施行中の CDI 患者に対する本薬 10 mg/kg の CDI 再発抑制効果及び安全性が示された。

機構は、以下のように考えた。

CDI モデルハムスターにおいて CDI 発症抑制効果が認められた本薬及び Actoxumab の用量(いずれも 50 mg/kg)を正常ハムスターに投与した際の血清中濃度を根拠に、ヒトにおいて有効性を示す血清中濃度を予測することには限界があることから、海外第 II 相試験及び第 III 相試験における用法・用量の根拠は十分とは言えない。しかしながら、第 III 相試験(001 試験及び 002 試験)において、本薬 10 mg/kg を 60 分かけて単回点滴静注したときの CDI 再発抑制効果及び安全性が確認されたことから、本薬の用法・用量を、申請内容である本薬 10 mg/kg を 60 分かけて単回点滴静注と設定することは可能と判断した。

2.8. ベリムマブ(遺伝子組換え)

(既存治療で効果不十分な全身性エリテマトーデス)

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、点滴静注用製剤(以下、本IV剤)(ベンリスタ点滴静注用120 mg, 同点滴静注用400 mg)及び皮下注製剤(以下、本SC剤)(ベンリスタ皮下注200 mgオートインジェクター, 同皮下注200 mgシリンジ)でそれぞれ構築され、同時に審査された。本IV剤としては、評価資料として日本を含む国際共同治験2試験、国内治験2試験、海外治験4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3536例(日本人160例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計1269例で、日本人は132例(10.4%)だった。本SC剤としては、評価資料として日本を含む国際共同治験3試験、国内治験1試験、海外治験5試験、参考資料として海外治験4試験で構成されていた(本IV剤と重複あり)。評価資料の合計被験者数は4466例(日本人177例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計2105例で、日本人は161例(7.6%)だった。

1) 本IV剤(ベンリスタ点滴静注用120 mg, 同点滴静注用400 mg)

| | 外国人データ | 日本人データ |
|-------------------|---|---|
| 第 I 相試験 臨床薬理試験 | PK 及び初期忍容試験(LBSL01) 【2002年2月～2003年3月】 ・実施国: 米国 ・対象: SLE 患者 ・症例数: 70 例 ・投与群: 本薬 1, 4, 10, 20 mg/kg 又はプラセボを単回又は2回 IV 投与 | PK 及び初期忍容性試験(BEL114243) 【2010年7月～2010年11月】 ・対象: SLE 患者 ・症例数: 12 例 ・投与群: 本薬 1 mg/kg, 10 mg/kg 又はプラセボを単回 IV 投与 |
| | | PK 及び初期忍容性試験(BEL116119) 【2011年12月～2012年3月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 16 例 ・投与群: 200 mg 単回 IV, 200 mg 単回 SC |
| 第 II 相試験 | SLE 患者に関する比較対照試験(LBSL02) 【2003年10月～2006年6月】 ・実施国: 米国, カナダ ・対象: SLE 患者 ・症例数: 476 例 ・投与群: DBT 期(本薬 1, 4, 10 mg/kg, プラセボ IV 投与), 継続投与期(本薬 1～10 mg/kg IV 投与) ・投与期間: DBT 期 52 週継続投与期 24 週 ・主要評価: 投与 24 週後の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率及び DBT 期間中の初回の軽度/中等度又は重度の SLE flare 発現までの期間 | |
| | LBSL02 試験完了 SLE 患者への非対照継続投与試験 (BEL112626) | |

第Ⅲ相試験・長期投与試験

SLE患者に関する比較対照試験(BEL110751)
【2007年2月～2010年3月】
 ・実施国: 欧州, 北米, ラテンアメリカ
 ・対象: SLE患者 ・症例数: 826例
 ・投与群: 本薬 1 mg/kg, 10 mg/kg, プラセボ IV投与
 ・投与期間: 72週
 ・主要評価: 投与52週後のSRIのレスポンド率

SLE患者に関する比較対照試験(BEL110752)
【2007年5月～2009年5月】
 ・実施国: アジア太平洋地域, ラテンアメリカ, 欧州
 ・対象: SLE患者 ・症例数: 867例
 ・投与群: 本薬 1 mg/kg, 10 mg/kg, プラセボ IV投与
 ・投与期間: 48週
 ・主要評価: 投与52週後のSRIのレスポンド率

SLE患者に関する比較対照試験(BEL113750)【2011年5月～2015年9月】
 ・実施国: 日本, 韓国, 中国 ・対象: SLE患者 ・症例数: 705例(日本人60例)
 ・投与群: 本薬 10 mg/kg, プラセボ IV投与 ・投与期間: 48週
 ・主要評価: 投与52週後のSRIのレスポンド率

BEL113750試験オープンラベル期及びBEL114333試験併合*【2012年6月～実施中】
 ・実施国: 日本, 韓国, 中国 ・対象: SLE患者 ・症例数: 564例(日本人72例)
 ・投与群: 本薬 10 mg/kg IV投与 ・投与期間: 継続投与
 ・主要評価: 長期投与の安全性及び忍容性

BEL110751試験完了米国SLE患者への非対照継続投与試験(BEL112233)
 BEL110751試験完了米国以外のSLE患者又はBEL110752試験完了SLE患者への非対照継続投与試験(BEL112234)

* BEL113750試験を完了した被験者のうち、中国の被験者はオープンラベル期へ、日本及び韓国の被験者はBEL114333試験へ移行した。BEL114333試験はSC投与のBEL112341試験を完了した日本人被験者も対象とした。

用語・略語一覧

SLE: 全身性エリテマトーデス, IV: 静脈内, SC: 皮下, DBT: 二重盲検試験, SRI: SLE Responder Index

2) 本SC剤(ベンリスタ皮下注200 mgオートインジェクター, 同皮下注200 mgシリンジ)

外国人データ

日本人データ

第Ⅰ相試験・臨床薬理試験

PK及び初期忍容性試験(BEL117100)【2013年10月～2014年5月】
 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 81例
 ・投与群: 200 mg(AI製剤又はPFS製剤)を単回SC投与

PK及び初期忍容性試験(BEL114448)

PK及び初期忍容性試験(BEL116119)
【2011年12月～2012年3月】
 ・対象: 健康成人 ・症例数: 16例
 ・投与群: 200 mg 単回IV, 200 mg 単回SC

| | |
|------------------|---|
| 第 II 相試験 | <p>SLE 患者に関する比較対照試験 (LBSL02) 【2003 年 10 月～2006 年 6 月】 ・実施国: 米国, カナダ ・対象: SLE 患者 ・症例数: 476 例 ・投与群: DBT 期 (本薬 1 mg/kg, 4 mg/kg, 10 mg/kg, プラセボ IV 投与), 継続投与期 (本薬 1～10 mg/kg IV 投与) ・投与期間: DBT 期 52 週, 継続投与期 24 週 ・主要評価: 投与 24 週後の SELENA SLEDAI スコアのベースラインからの変化率及び DBT 期間中の初回の軽度/中等度又は重度の SLE flare 発現までの期間</p> |
| | <p>SLE 患者に関する AI 製剤皮下自己注射非対照試験 (200339) 【2014 年 5 月～2015 年 4 月】 ・実施国: 米国 ・対象: SLE 患者 ・症例数: 95 例 ・投与群: AI による本薬 200 mg 週 1 回 8 回 SC 投与 ・投与期間: 8 週 ・主要評価: 1 及び 2 週時の自己注射が成功した被験者の割合</p> |
| | <p>LBSL02 試験完了 SLE 患者への非対照継続投与試験 (BEL112626)</p> |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | <p>SLE 患者に関する比較対照試験 (BEL110751) 【2007 年 2 月～2010 年 3 月】 ・実施国: 欧州, 北米, ラテンアメリカ ・対象: SLE 患者 ・症例数: 826 例 ・投与群: 本薬 1 mg/kg, 10 mg/kg, プラセボ IV 投与 ・投与期間: 72 週 ・主要評価: 投与 52 週後の SRI のレスポンス率</p> |
| | <p>SLE 患者に関する比較対照試験 (BEL110752) 【2007 年 5 月～2009 年 5 月】 ・実施国: アジア太平洋地域, ラテンアメリカ, 欧州 ・対象: SLE 患者 ・症例数: 867 例 ・投与群: 本薬 1 mg/kg, 10 mg/kg, プラセボ IV 投与 ・投与期間: 48 週 ・主要評価: 投与 52 週後の SRI のレスポンス率</p> |
| | <p>SLE 患者に関する比較対照試験 (BEL113750) 【2011 年 5 月～2015 年 9 月】 ・実施国: 日本, 韓国, 中国 ・対象: SLE 患者 ・症例数: 705 例 (日本人 60 例) ・投与群: 本薬 10 mg/kg, プラセボ IV 投与 ・投与期間: 48 週 ・主要評価: 投与 52 週後の SRI のレスポンス率</p> |
| | <p>SLE 患者に関する比較対照試験 (SC 投与試験: PFS 製剤) (BEL112341) 【2011 年 11 月～2015 年 10 月】 ・実施国: 北米, 中南米, 欧州, アジア ・対象: SLE 患者 ・症例数: 836 例 (日本人 29 例) ・投与群: 本薬 200 mg, プラセボ SC 投与 ・投与期間: 51 週 ・主要評価: 投与 52 週後の SRI のレスポンス率</p> |

第Ⅲ相試験・長期投与試験

BEL113750 試験オープンラベル期及び BEL114333 試験併合*【2012年6月～実施中】

- ・実施国: 日本, 韓国, 中国
- ・対象: SLE 患者 ・症例数: 564 例(日本人 72 例)
- ・投与群: 本薬 10 mg/kg IV 投与 ・投与期間: 継続投与
- ・主要評価: 長期投与の安全性及び忍容性

- BEL110751 試験完了米国 SLE 患者への非対照継続投与試験 (BEL112233)
- BEL110751 試験完了米国以外の SLE 患者又は BEL110752 試験完了 SLE 患者への非対照継続投与試験 (BEL112234)

* BEL113750 試験を完了した被験者のうち、中国の被験者はオープンラベル期へ、日本及び韓国の被験者は BEL114333 試験へ移行した。BEL114333 試験は SC 投与の BEL112341 試験を完了した日本人被験者も対象とした。

用語・略語一覧

PFS: プレフィルドシリンジ, AI: オートインジェクター

2.8.2. 開発の経緯

ベリムマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、可溶性Bリンパ球刺激因子(以下、BLyS)に対するモノクローナル抗体である。本薬は可溶性BLySに結合し、その生物活性を阻害することから、SLE治療薬として臨床開発が進められた。

海外においては、本薬を有効成分とする本IV剤が、米国では2011年3月に、欧州では同年7月に承認されており、2017年7月現在、欧米を含む70カ国以上で承認されている。また、本薬を有効成分とする本SC剤は、2016年9月に欧州及び米国で申請され、欧州では2017年7月現在審査中であり、米国では2017年7月に承認されている。国内において、本薬のSLEに対する臨床開発は本IV剤の海外第Ⅲ相試験終了後より開始され、今般、日本を含む国際共同治験の成績等に基づき申請が行われた。

2.8.3. 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。

国内臨床試験(BEL114243及びBEL116119試験)及び海外臨床試験(LBSL01, BEL114448及びBEL117100試験)より、本薬10 mg/kg単回静脈内投与時又は本薬200 mg単回皮下投与時のAUC_{0-∞}は、日本人で高い傾向を示した。一方で、母集団薬物動態解析において人種/民族は共変量として選択されず、母集団薬物動態モデルから推定した日本人及び外国人におけるAUC_{0-τ}に大きな違いは認められなかった。国内臨床試験において、外国人と比較して日本人で曝露量が高い傾向が示された要因は明確ではないが、いずれにおいても曝露量の変動が有効性及び安全性上問題となる影響は示唆されなかった。

機構は、以上の説明を了承した。

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。

国内では、現在のところ、米国リウマチ学会で提唱されているSLE分類基準に従って診断が行われており、治療アルゴリズムを含め、国内と海外でSLEの診断及び治療体系に大きな違いはないと考えられる。SLE患者では、日本人と外国人で本薬の薬物動態に有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある明らかな違いは認められていないことから(2.8.3参照)、日本を含めた国際共同第Ⅲ相試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人SLE患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

2.8.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、本 IV 剤の有効性について、以下のように説明した。

BEL113750 試験では、有効性の主要評価項目である投与 52 週時の SRI レスポンダー率において、プラセボに対する本薬 10 mg/kg の優越性が検証され、日本人集団では全集団と同様の結果が得られた。

申請者は、本 SC 剤の有効性について、以下のように説明した。

日本を含む BEL112341 試験では、有効性の主要評価項目である投与 52 週時の SRI レスポンダー率において、プラセボ群に対する本薬 200 mg 群の優越性が検証された。

機構は、本 SC 剤の有効性を検討した BEL112341 試験の日本人集団では全集団と同様の有効性成績が示されなかったことから、その要因について考察するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

BEL112341 試験の日本人集団では、SELENA SLEDAI スコアが 10 点以上の疾患活動性の高い患者がプラセボに偏る等、ベースライン時の疾患特性に不均衡が認められ、本薬群と比較してプラセボ群で疾患活動性が高い患者が多かった。これは、本試験で国別の層別化を行わなかったことが一因と考えられた。SLE は患者ごとに異なる疾患活動性と多彩な臨床症状を呈し、寛解と再燃を繰り返す疾患であるため、疾患活動性に関連する SELENA SLEDAI スコアは単発的な改善(4 点以上の減少)が得られることがあり、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが高い患者ほど、偶発的にスコア減少が現れる可能性が高くなると考えられた。当該可能性に関して、ベースライン時の SELENA SLEDAI スコアが高い患者は、低い患者に比べて SRI レスポンダー率が高くなる傾向が認められた。以上より、少数の日本人集団の本薬群とプラセボ群のベースライン時の疾患特性の偏りが、プラセボ群で SRI レスポンダー率が高く現れた要因の一つと考えられた。

機構は、本 IV 剤及び本 SC 剤の有効性について以下のように判断した。

本 IV 剤の BEL113750 試験では主要評価項目について日本人集団で全集団と同様の結果が認められた。本 SC 剤の BEL112341 試験では、主要評価項目において、日本人集団で全集団と同様の結果が認められなかったものの、その理由として、日本人集団の症例数が少なく、投与群間の患者背景が不均衡となったことが一因との申請者の説明について、一定の理解はできる。さらに BEL112341 試験の日本人集団における副次評価項目の結果も踏まえると、BEL112341 試験の日本人集団の主要評価項目の成績は日本人における本 SC 剤の有効性を否定するものではなく、

BEL112341 試験の全集団の成績に基づいて日本人 SLE 患者に対する本 SC 剤の有効性を評価することに特段の問題はないと判断した。

2.8.6. その他, 注目される機構見解

本 SC 剤の用法・用量について, 本薬の曝露量と有効性・安全性の関連が十分に検討されたとは言いが承認された事例

(経緯)

本 SC 剤を用いた検証試験(BEL112341 試験)の用量は, 本薬 200 mg を皮下投与した時のバイオアベイラビリティを検討した BEL114448 試験の結果が, 本 IV 剤の海外承認用量のバイオアベイラビリティと同程度となることから設定された。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は, 申請用法・用量について, 以下のように説明した。

本SC剤について, BEL112341試験の用法・用量は, 以下の点から本薬200 mgを1週間隔で皮下投与を設定し, 本試験において, 本SC剤200 mg 1週間隔投与の有効性が示され, 忍容性が問題となるような懸念は示唆されなかった。

- ・ 本薬200 mgを1週間隔で皮下投与した時のバイオアベイラビリティから(BEL114448試験), 海外の本IV剤の承認用法・用量(本薬1回10 mg/kgを初回, 2週後, 4週後, それ以降は4週間ごとに静脈内投与)を投与した時の曝露量と同程度となることがシミュレーションで予測された。
- ・ BEL116119試験で日本人健康成人に本薬200 mgを単回皮下投与した時の薬物動態は, 外国人と大きな違いは認められなかった。

機構は, 以下のように考えた。

本SC剤については, 曝露量と有効性及び安全性の関連が十分に検討されたとは言いが難いものの, BEL112341試験の成績を踏まえると, 本薬200 mgを1週間隔で皮下投与と設定することは許容可能である。

2.9. ロノクトコグ アルファ(遺伝子組換え)

(血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.9.1. 臨床データパッケージ概略図(□: 評価資料, ▢: 参考資料, ◻: 国際共同治験)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本人を含む国際共同治験 1 試験, 海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 258 例(日本人 10 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 174 例で, 日本人は 10 例(5.7%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | |
|---|--|
| 第 I/III 相試験 | <p>国際共同第 I/III 相試験(1001)【20■年■月～20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本を含む 20 カ国 ・対象: 12 歳以上 65 歳以下の重度血友病 A 患者 ・症例数: 174 例(日本人 10 例) ・非無作為化非盲検 ・投与群: [Part1] (2 期クロスオーバー, 単回 IV 投与, 休薬 4 日間) ルリオクトコグアルファ及び本薬(いずれも 50 IU/kg) [Part2] (Part1 の継続)&[Part3] (12 歳以上 65 歳以下) <ul style="list-style-type: none"> <定期的投与群> 本薬 20~40 IU/kg を隔日, 20~50 IU/kg を週 2~3 回, 又はその他の用量, 投与間隔で投与 <出血時投与群> WFH ガイドラインの推奨に従って本薬投与 [手術時] Part 1~3 の被験者に手術が行われた場合 <ul style="list-style-type: none"> <手術時投与> WFH ガイドラインの推奨に従って本薬投与(術前, 術中[必要時], 術後) ・投与期間: Part1 の PK 評価期間+50ED 以上(Part 2, 3 の被験者は 24 ヶ月まで延長可能) ・主要評価: <定期的投与群> 年換算の自然出血回数 <ul style="list-style-type: none"> <出血時投与群> 出血エピソードの治療成功率 <手術時投与> 周術期の治療成功率 |
| 第 III 相試験 | <p>海外第 III 相試験(3002)【20■年■月～20■年■月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 19 カ国(北米, 欧州, その他の地域) ・対象: 0 歳以上 12 歳未満の重度血友病 A 患者 ・症例数: 84 例 ・非無作為化非盲検 ・投与群: 本薬定期投与群, 本薬出血時投与群 ・投与期間: 50ED 以上 ・主要評価: 治療成功率 |
| <p>用語・略語一覧</p> <p>IV: 静脈内, WFH: 世界血友病連盟, ED: 投与日数</p> | |

2.9.2. 開発の経緯

ロノクトコグ アルファ(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, 血液凝固第 VIII 因子(以下, FVIII)の重鎖と軽鎖が共有結合した短鎖構造を有する遺伝子組換えヒト FVIII 類縁体である。

現在, 国内では, FVIII 製剤として, 人血漿由来 FVIII 製剤及び遺伝子組換え FVIII 製剤が複数承認されている。

本薬の開発においては, 日本を含む 20 カ国が参加する 12 歳以上 65 歳以下の血友病 A 患者を対象とした国際共同第 I/III 相試験(1001 試験)及び 12 歳未満の血友病 A 患者を対象とした海外第 III 相試験(3002 試験)がそれぞれ実施された。なお, 本薬は, 米国では 2016 年 5 月に, 欧州では 2017 年 1 月に承認されている。

2.9.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、日本人被験者と日本人以外の被験者との薬物動態パラメータは同様だったと説明した。

2.9.4. 内因性・外因性民族的要因

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

2.9.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、全集団と日本人集団での一貫性について、1001 試験で得られた有効性評価結果(出血時投与及び定期的投与)は、日本人症例数は非常に限られているものの、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様の結果が得られていることから、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

2.9.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.10. フルテメタモル(¹⁸F)

(アルツハイマー型認知症が疑われる認知機能障害を有する患者の脳内アミロイドベータプラークの可視化)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

2.10.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, ◻:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 国内治験 1 試験, 海外治験 10 試験, 参考資料として海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1147 例(日本人 93 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 70 例で、日本人は 70 例(100.0%)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>単回投与 PK 試験(ALZ103) 【2007 年 10 月～2008 年 3 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 欧州 1 カ国 ・対象: 健康成人, pAD 患者 ・症例数: 23 例 ・投与群: 100 MBq 群, 150 MBq 群, 185 MBq 群 | <p>単回投与 PK 試験(GE067-014) 【2011 年 2 月～2011 年 10 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 健康成人, pAD 患者 ・症例数: 23 例 ・投与群: 100 MBq 群, 150 MBq 群, 185 MBq 群 |
| 第 II 相試験 | <p>POC 試験(ALZ201)【2008 年 9 月～2011 年 3 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 欧州 ・対象: pAD 患者, aMCI 患者, 健康成人 ・症例数: 78 例 ・投与群: 185 MBq の 1 回投与群, 185 MBq 及び ¹¹C-PiB の各 1 回投与群, 120MBq の 2 回投与群 ・主要評価: フルテメタモル(¹⁸F)の脳への集積に基づき, Aβ 沈着に関して, 被験者の PET 画像を正常又は異常に分類する, 盲検下での視覚的評価 | <p>POC 試験(GE067-017)【2012 年 10 月～2013 年 5 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本, 韓国 ・対象: pAD 患者, aMCI 患者, 健康成人 ・症例数: 70 例(日本人 70 例) ・投与群: 185 MBq の 1 回投与群, 120 MBq の 2 回投与群 ・主要評価: 各被験者の PET 画像を用いた, フルテメタモル(¹⁸F)の脳内取込みの正常又は異常(増加)に関する盲検下視覚的評価 |
| 第 III 相試験 | <p>病態進行予測試験(GE067-005) 【2009 年 11 月～2014 年 1 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 欧州, 米国 ・対象: aMCI 患者 ・症例数: 365 例 ・投与群: 185 MBq ・投与期間: 単回 ・主要評価: PET 画像の独立した盲検下視覚的評価に基づき, フルテメタモル(¹⁸F)取込みについて正常か異常かの判定がなされた aMCI 患者の病態が, pAD へ進行するまでの期間 | |
| | <p>生検試験(GE067-008) 【2009 年 12 月～2010 年 7 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 米国 ・対象: NPH 患者 ・症例数: 7 例 ・投与群: 185 MBq ・投与期間: 単回 ・主要評価: 生検部位(過去に組織を採取した部位)に対応する対側の SUVR | |

第Ⅲ相試験

生検試験 (GE067-009)
 【2010年3月～2011年1月】
 ・実施国: 米国 ・対象: NPH患者 ・症例数: 16例
 ・投与群: 185 MBq ・投与期間: 単回
 ・主要評価: 生検部位の SUVR-CER

生検試験 (GE067-011)
 【2010年5月～2010年12月】
 ・実施国: 欧州1カ国 ・対象: NPH患者
 ・症例数: 21例 ・投与群: 185 MBq
 ・投与期間: 単回
 ・主要評価: 生検部位の SUVR-CER

生検試験 (GE067-010)
 【2010年6月～2010年11月】
 ・実施国: 欧州1カ国 ・対象: NPH患者
 ・症例数: 15例 ・投与群: 185 MBq
 ・投与期間: 単回 ・主要評価: 生検部位に対応した対側の SUVR-CER

解剖試験 (GE067-007)
 【2010年6月～2011年11月】
 ・実施国: 英国, 米国 ・対象: 終末期患者
 ・症例数: 203例 ・投与群: 185～370 MBq
 ・投与期間: 単回 ・主要評価: 被験薬投与による脳 PET 画像を, 解剖学的画像を参照せずに, 正常又は異常に分類する盲検下での視覚的評価

解剖試験 (GE067-026)
 【2010年7月～2014年2月】
 ・実施国: 英国, 米国 ・対象: GE067-007参加者
 ・症例数: 108例 ・主要評価: フルテメタモル (¹⁸F) PET 画像の盲検下視覚的評価(解剖学的画像の参照は任意とした)における陽性又は陰性の結果

特異度試験 (GE067-015)
 【2010年12月～2011年3月】
 ・実施国: 欧州, 米国 ・対象: 若年健康成人
 ・症例数: 218例 ・投与群: 185 MBq
 ・投与期間: 単回 ・主要評価: 脳内アミロイドの存在に関する, 独立した5名の読影医による, 被験薬を用いた PET 画像(最初の10分間の撮像データのみを用いた)の盲検下視覚的評価結果(正常又は異常)

電子プログラム検証試験 (GE067-021)

用語・略語一覧

pAD: probable Alzheimer's disease (臨床的にほぼ確実にアルツハイマー病), aMCI: 健忘型軽度認知障害, ¹¹C-PiB: 炭素-11 標識 Pittsburgh compound B, Aβ: アミロイド β, PET: 陽電子放出断層撮影, NPH: 正常圧水頭症, SUVR: 標準取込み値の比, SUVR-CER: 小脳を参照領域とした標準取込み比

2.10.2. 開発の経緯

フルテメタモル(以下、本薬)は、放射性フッ素(^{18}F)で標識された脳内 A β プラークの可視化を目的とした PET 画像検査用の放射性診断薬である。脳内 A β の蓄積はアルツハイマー病(以下、AD)の診断基準の一つとされており、PET 画像検査により脳内 A β プラークを可視化することで、AD の診断精度が向上することが期待される。

本薬は、2013 年に米国、2014 年に欧州で承認されて以来、2017 年 3 月現在、33 カ国において承認されている。

国内では、本薬を医療機関で合成するための医療機器として、FASTlab(一般的名称:放射性医薬品合成設備)が海外第 III 相試験成績等に基づき 2015 年 5 月に承認されているが、当該医療機器を使用できる設備を有していない医療機関においても、本薬を用いた PET 画像検査を実施することが可能となるように本薬が開発され、FASTlab の承認時に資料とされた臨床試験成績等に基づき、本薬の申請がなされた。

2.10.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、本薬の薬物動態の国内外差について、GE067-014 試験及び ALZ103 試験の結果に基づき、以下のように説明した。

本薬投与後の放射能及び未変化体の血中動態は日本人と外国人で類似していると考えた。また、単位放射能あたりの吸収線量は本薬の代謝及び排泄に関与していると考えられる肝臓、胆嚢壁、消化管壁(小腸壁、大腸上部壁及び大腸下部壁)、腎臓及び膀胱壁において日本人及び外国人ともに高い傾向が認められ、平均実効線量は日本人と外国人で類似していた。放射能の生体内分布について、脳皮質のうち放射能の取込みが最も高い SUVR-CER を比較した結果、健康成人と AD 患者それぞれにおける SUVR-CER は日本人と外国人で類似していた。一方、平均累積放射能は、肝臓、消化管(小腸及び大腸)及び腎臓では日本人と外国人で異なる傾向が認められたが、当該差異は両試験の異なる算出方法に起因すると考えた。以上より、本薬投与後に放射能が分布する臓器及び組織とその曝露の程度は日本人と外国人で概ね類似していると考えた。以上を踏まえ、本薬の薬物動態に明確な国内外差はないと判断した。

機構は、申請者の説明は妥当であると判断した。

2.10.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は以下のように説明した。

内因性民族的要因については、GE067-014 試験と ALZ103 試験の成績を比較した結果、日本人と外国人における本薬の体内動態は類似していた(2.10.3 参照)。

外因性民族的要因について、AD の定義及び診断は ICD-10、DSM-III-R、DSM-IV 及び NINCDS-ADRDA の診断基準が海外と同様に日本の日常診療においても広く利用されている。また、AD の治療薬、及び医療現場で用いられる PET 装置についても国内外に差はない。以上より、本薬の臨床評価に影響する外因性民族的要因の差はないと判断した。

機構は、申請者の判断は妥当と判断した。

2.10.5. 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。

2.10.6. その他, 注目される機構見解

海外第 III 相試験の開始後に試験の主要な目的が変更されたことは適切ではなかったが、当該試験の結果に基づき本薬を評価することは可能と判断された事例

(経緯)

GE067-007 試験は当初、認知機能が正常な 70 歳以上の者、又は 55 歳以上の認知症による終末期の患者を対象として、剖検結果に基づく A β の定量データと PET 画像から得られる標準取込み値比(SUVr)の相関を評価することを目的とするサポーター試験として計画した。しかし、米国医薬食品局との協議、先行する試験の状況、及び類薬の開発状況を受けて、実臨床に即した診断能評価を目的とする試験に変更した。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、日本人における本薬の有効性及び安全性を説明するための臨床データパッケージについて以下のように説明した。

GE067-007 試験は、試験開始後に試験の主要な目的が変更されたものの、脳試料の採取、病理組織学的評価及び PET 画像の読影は全ての被験者で当初予定した手順どおりに実施されていたことから、計画変更は本薬の評価に影響を及ぼすものではないと考えた。

機構は、以下のように考えた。

GE067-007 試験の開始後に試験の主要な目的が変更されたことは適切ではなかったものの、余命が約 1 年以内と推定された患者を対象とした試験であるため試験の再実施は容易ではないこと、脳試料の採取、病理組織学的評価及び PET 画像評価の手順は全ての被験者で同一だったことを踏まえると、当該試験の結果に基づき本薬を評価することは可能である。

2.11. エクリズマブ(遺伝子組換え)

[全身型重症筋無力症(免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る)]

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

2.11.1. 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, 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 258 例(日本人 22 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 22 例(9.1%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | |
|---|---|
| 第 II 相試験 | <p>C08-001 試験【時期不明～2011年3月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:カナダ, 英国, 米国 ・対象:gMG患者* ・症例数:15例 ・投与群:(導入期)本薬 600 mg 又はプラセボを週 1 回 4 週間, 5 回目は本薬 900 mg 又はプラセボを IV 投与, (維持期)6 回目以降は, 本薬 900 mg 又はプラセボを 2 週間に 1 回 IV 投与 ・投与期間:32 週間 ・主要評価項目:QMG 総スコアがベースラインから 3 ポイント以上低下した患者の割合 |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | <p>ECU-MG-301 試験【2014年4月～2016年2月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 21 カ国 ・対象:難治性 gMG 患者 ・症例数:126 例(日本人 11 例) ・投与群: (導入期)本薬 900 mg 又はプラセボを週 1 回 4 週間, 5 回目は本薬 1200 mg 又はプラセボを IV 投与 (維持期)6 回目以降は, 本薬 1200 mg 又はプラセボを 2 週間に 1 回 IV 投与 (追加投与)臨床的悪化によりレスキュー治療としてプラズマフェレーシス又は PE を施行した場合, 各プラズマフェレーシス/PE 終了後 60 分以内に本薬 600 mg 又はプラセボを追加投与 ・投与期間:26 週間 ・主要評価項目:Week 26 における MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 <p>ECU-MG-302 試験 ※ECU-MG-301 試験の継続試験【2014年11月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 17 カ国(データカットオフ日時点) ・対象:難治性 gMG 患者 ・症例数:117 例(日本人 11 例) ・投与群: (導入期)盲検下で治験薬を週 1 回 4 週間 IV 投与。ECU-MG-301 試験の本薬群の患者には, Day 1 (Visit 1) 及び Week 2 (Visit 3) に本薬 1200 mg を, Week 1 (Visit 2) 及び Week 3 (Visit 4) にプラセボを投与, ECU-MG-301 試験のプラセボ群の患者には, Day 1 及び Week 1 (Visit 1)～Week 3 (Visit 4) に本薬 900 mg を投与。 (維持期)Week 4 (Visit 5) から試験終了時まで, 本薬 1200 mg を 2 週間に 1 回 IV 投与 (追加投与)臨床的悪化によりレスキュー治療としてプラズマフェレーシス又は PE を施行した場合, 各プラズマフェレーシス/PE 終了後 1～2 時間以内に本薬 600 mg 又はプラセボを追加投与 ・投与期間:最長 4 年間 ・主要評価項目:MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量 |
| <p>用語・略語一覧</p> <p>gMG:全身型重症筋無力症, gMG患者*:免疫抑制剤による前治療にもかかわらず中等度又は重度の筋力低下を有する gMG 患者, IV:静脈内, QMG:Quantitative Myasthenia Gravis scale, MG-ADL:Myasthenia Gravis Activities of Daily Living profile, PE:血漿交換療法</p> | |

2.11.2. 開発の経緯

エクリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒト補体である C5 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であり、国内では 2010 年 4 月に「発作性夜間ヘモグロビン尿症(以下、PNH)における溶血抑制」、2013 年 9 月に「非典型溶血性尿毒症症候群(以下、aHUS)における血栓性微小血管障害の抑制」の効能・効果で承認されている。海外で本薬は 2017 年 9 月現在、米国、欧州等 49 の国又は地域で承認されており、gMG については欧州(28 カ国)で承認されている。国内では、gMG に係る臨床試験として日本を含む 21 カ国で国際共同治験が実施された。

2.11.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は以下のように説明した。

日本人又は外国人 gMG 患者に、本薬 900 mg/回を 1 週ごとに 4 回反復静脈内投与した後、投与 4 週以降は本薬 1200 mg/回を 2 週ごとに 12 回反復静脈内投与したとき、外国人と比較して日本人で血清中本薬トラフ濃度が高く、遊離 C5 濃度が低くなる傾向が認められた。この理由について、日本人患者の体重が全集団と比較して低かったことが影響した可能性があると考えた上で、日本人患者の血清中本薬及び遊離 C5 のトラフ濃度の分布は外国人患者の分布と重なっていることから、本薬の薬物動態に大きな民族差はないと考察した。

2.11.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、内因性の民族的要因について、以下の点を説明した上で、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の民族的要因の影響は小さいと考えられたことから、第 III 相試験を国際共同治験として実施したことは適切だったと考えることを説明した。

- ・ 本薬はヒト化モノクローナル抗体であり、既存効能(PNH 及び aHUS)においても本薬の薬物動態の民族差は認められなかったことから、本薬の薬物動態は日本人と外国人で大きく異ならないと考えられたこと。
- ・ 重症筋無力症(以下、MG)の診断は、国内外ともに症状、病原性自己抗体及び神経筋接合部障害に基づいて行われていたこと。
- ・ MG の有病率、病型及び MG クリーゼの発現状況等の疫学は国内外で類似していると考えられたこと。
- ・ MG の治療法について、国内では免疫治療が基本となり、補助的にコリンエステラーゼ阻害薬を使用するとされており、免疫治療では第一選択として経口ステロイド、第二選択としてカルシニューリン阻害薬、第三選択として経静脈的免疫グロブリン(以下、IVIG)及び血漿交換療法が推奨されている。一方海外では、国内とは承認されている薬剤が一部異なるものの、経口ステロイドを含めた免疫治療が推奨されており、無効の場合は IVIG、血漿交換療法等が使用可能とされている。国内と海外ではコリンエステラーゼ阻害薬の位置付けがやや異なるものの、いずれにおいても初期治療として使用される薬剤とされている。以上より、gMG に対する薬物治療は大きく異ならないと考えられたこと。

2.11.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、ECU-MG-301 試験に組み入れられた患者の背景について、日本人集団では全集団と比較して体重が軽い傾向が認められたほか、「2 種類以上の免疫抑制剤による 1 年以上の治療が無効」にて難治性 gMG と判断された患者、2 年以内に MG による入院歴がある患者が多い傾向が認められたことを説明した。その上で申請者は、ECU-MG-301 試験では日本人患者が偶発的にプラセボ群に偏って割り付けられたため、本薬群における日本人症例数は 3 例と極めて限られており、全集団と日本人集団の一貫性について十分な検討を行うことは困難だったことを説明した。全集団と比較して日本人集団でプラセボ群の MG-ADL 総スコアが大きく改善したことについて、全集団の分布の範囲内であり、MG-ADL 総スコアは患者の自己申告に基づき医師が評価するスコアであるため偶発的に高いプラセボ効果が認められた可能性があることを説明した上で、日本人集団の本薬群における投与 26 週の MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、2 例では投与前と比較して症状の改善が認められたことを説明した。さらに、ECU-MG-302 試験のプラセボ-本薬群において、盲検下で治験薬投与が行われた投与 3 週までの MG-ADL 総スコアのベースラインからの変化量は、日本人集団でも一定の改善が認められたことを説明した。

また、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験において、限られた症例数での検討結果ではあるものの、日本人集団に特異的な有害事象の発現は認められなかった。

以上を踏まえ申請者は、本薬の難治性 gMG 患者における有効性及び安全性に国・地域間で大きな差異が存在する可能性は示唆されていないことから、国際共同治験として実施された ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験の全集団の成績を基に、日本人の難治性 gMG 患者における本薬の有効性及び安全性を評価することは可能と考えることを説明した。

機構は以下のように考えた。

ECU-MG-301 試験では、投与群間で参加国・地域の大きな偏りが生じており、日本人集団については本薬群に割り付けられた症例数が 3 例と極めて少数例だったことから、当該試験に基づき全集団と日本人集団における有効性及び安全性の一貫性について十分に検討することは困難である。本来であれば、国際共同治験として実施したことの適切性及び全集団と日本人集団の一貫性について検討できるよう、割付因子として参加国を設定する等考慮することが適切だった。しかしながら、ECU-MG-302 試験のプラセボ-本薬群において盲検下で治験薬が投与された投与 3 週までの MG-ADL 総スコアの推移並びに ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験における有害事象の発現状況について、全集団と日本人集団の間で大きく異なる傾向は示唆されていないこと、本薬の投与対象は重篤な希少疾患である MG の中でも特に難治性の患者集団に限定されていることを踏まえると、日本人患者における有効性及び安全性について検討するための検証的試験を追加実施する必要性が高いとはいえない。したがって、製造販売後に日本人の難治性 gMG 患者における本薬の安全性及び有効性について十分に検討を行うことを前提とすれば、ECU-MG-301 試験及び ECU-MG-302 試験の全集団の成績を基に、日本人の難治性 gMG 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。

2.11.6. その他、注目される機構見解

本来であれば、国際共同治験として実施したことの適切性及び全集団と日本人集団の一貫性に

ついて検討できるよう、割付因子として参加国を設定する等考慮することが適切だった事例

(経緯)

ECU-MG-301 試験では、投与群間で参加国・地域の大きな偏りが生じており、日本人集団については本薬群に割り付けられた症例数が3例と極めて少数例だったことから、当該試験に基づき全集団と日本人集団における有効性及び安全性の一貫性について十分に検討することは困難だった。

(審査報告書該当部分抜粋)

「2.11.5 全集団/日本人集団の一貫性評価」参照。

2.12. ニロチニブ塩酸塩水和物

申請区分: (6)新用量医薬品

2.12.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, []:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 2 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 122 例(日本人 9 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は 59 例で、日本人は 9 例(15.3%)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 | 海外第 I 相試験(A2120)【2011 年 4 月～2015 年 7 月】 ・実施国: 10 カ国 ・対象: CML 及び Ph+ALL 患者(1 歳以上 18 歳未満) ・症例数: 15 例 ・投与群: 本薬 230 mg/m ² を BID で経口投与 |
| | 生物学的同等性試験(A2127)【■年■月～■年■月】 ・実施国: ドイツ ・対象: 健康成人 ・症例数: 48 例 ・投与群: 本薬 400 mg をカプセルのまま又はヨーグルトもしくはアップルソースにカプセル内容物を混合, 3 期クロスオーバーで単回経口投与(休薬期間 12 日間) |
| 第 II 相試験 | 国際共同第 II 相試験(A2203)【2013 年 8 月～実施中】 ・実施国: 日本を含む 13 カ国 ・対象: ①コホート 1: イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-CP 患者 ②コホート 2: イマチニブ又はダサチニブに抵抗性あるいは不耐容の CML-AP 患者 ③コホート 3: 初発の CML-CP 患者(1 歳以上 18 歳未満) ・症例数: 59 例(日本人 9 例) (①34 例②0 例③25 例) ・投与期間: 66 サイクル(1 サイクル=28 日) ・投与群: 本薬 230 mg/m ² を BID で経口投与 ・主要評価: ①サイクル 6 時点の MMR 率 ③サイクル 12 時点までの Best MMR 率, サイクル 12 時点の CCyR 率 |

用語・略語一覧

CML: 慢性骨髄性白血病, Ph+ALL: フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病, BID: 1 日 2 回, CML-CP: 慢性期慢性骨髄性白血病, CML-AP: 移行期慢性骨髄性白血病, MMR: 分子遺伝学的大奏効, CCyR: 細胞遺伝学的完全奏効

2.12.2. 開発の経緯

ニロチニブ塩酸塩水和物(以下、本薬)は、フェニルアミノピリミジン誘導体の経口腫瘍用剤であり、breakpoint cluster region gene-abelson protooncogene(Bcr-Abl)チロシンキナーゼ活性等を阻害することによりフィラデルフィア染色体を有する白血病細胞の増殖を抑制すると考えられている。

国内では、本薬は、2009 年 1 月に「イマチニブ抵抗性の慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」、2010 年 12 月に「慢性期又は移行期の慢性骨髄性白血病」を効能・効果として承認され、成人患者に対する用法・用量が設定されている。

CML-CP 及び CML-AP の小児患者に対する用法・用量の臨床開発として、海外において、CML-CP, CML-AP 等の小児患者を対象とした第 I 相試験(A2120 試験)が実施された。また、CML-CP 及び CML-AP の小児患者を対象とした国際共同第 II 相試験(A2203 試験)が実施された。

欧州では、A2203 試験を主要な試験成績として、2016 年 11 月に CML-CP の小児患者に対する

用法・用量に係る本薬の申請が行われ、審査中である。

なお、2017年8月時点において、CML-CP及びCML-APの小児患者に対する本薬の用法・用量が承認されている国又は地域はない。今般、A2203試験を主要な試験成績として、CML-CP及びCML-APの小児患者に対する本薬の用法・用量を追加する一変申請が行われた。

2.12.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点を考慮すると、小児患者において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と説明した。

- ・ A2203試験において、日本人患者及び外国人患者における本薬のトラフ濃度に、両患者間で明確な差異は認められなかったこと。
- ・ PPK解析により、2歳以上18歳未満の外国人患者に対する日本人患者のCL/F及びAUCの推定値の比を算出した結果、いずれの推定値においても明確な国内外差は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.12.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

2.12.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、有効性の評価結果について、A2203試験における日本人の症例数は限られており、評価には限界があるものの、日本人集団の有効性は、全集団と比較して明確に異なる傾向は認められなかったと考察した。

機構は、本薬の安全性の国内外差について、日本人症例数が限られていることから、A2203試験の結果を基に本薬の安全性プロファイルの国内外差について明確に結論付けることは困難であると考察した。

2.12.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.13. アテゾリズマブ(遺伝子組換え)

(切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

申請区分:(1)新有効成分含有医薬品

2.13.1. 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 2 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 2806 例(日本人 134 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 1892 例で、日本人は 128 例(6.8%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | | |
|--|--|---|
| 第 I 相試験 | <p>第 I 相非盲検用量漸増試験 (PCD4989g/GO27831)【2011 年 6 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:米国, フランス, 英国, スペイン ・対象:局所進行又は転移性の固形癌患者, 造血器腫瘍患者・症例数:483 例 ・投与群:0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 20 mg/kg, Q3W, 又は 1200 mg/body, Q3W | 第 I 相臨床試験(JO28944) 【2013 年 8 月～実施中】 |
| 第 II 相試験 | <p>第 II 相多施設共同単群試験[GO28625(FIR)] 【2013 年 5 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:5 カ国 ・対象:PD-L1 陽性(TC2/3 又は IC2/3)の局所進行又は転移性の非小細胞肺癌患者 ・症例数:138 例・投与群:1200 mg/body Q3W ・投与期間:中止基準に合致するまで ・主要評価:ORR | 第 II 相臨床試験(JO28944) 【2013 年 8 月～実施中】 |
| | <p>第 II 相非盲検多施設共同ランダム化臨床試験 [GO28753(POPLAR)] 【2013 年 8 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:13 カ国・対象:プラチナ化学療法に不応となった非小細胞肺癌患者・症例数:287 例 ・投与群:本薬 1200 mg/body Q3W, DOC 75 mg/m² Q3W ・投与期間:中止基準に合致するまで ・主要評価:OS | |
| 第 III 相試験 | <p>第 II 相多施設共同単群試験[GO28754(BIRCH)] 【2014 年 1 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 19 カ国・対象:局所進行又は転移性の PD-L1 陽性非小細胞肺癌患者 ・症例数:667 例(日本人 27 例)・投与群:本薬 1200 mg/body Q3W ・投与期間:中止基準に合致するまで・主要評価:ORR | 第 II 相臨床試験(JO28944) 【2013 年 8 月～実施中】 |
| | <p>第 III 相多施設共同非盲検ランダム化試験[GO28915(OAK)] 【2014 年 3 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 31 カ国 ・対象:プラチナ製剤併用化学療法歴を有する非小細胞肺癌患者 ・症例数:1225 例(日本人 101 例)・投与群:本薬 1200 mg/body Q3W, DOC 75 mg/m² Q3W ・投与期間:中止基準に合致するまで・主要評価:OS | |
| <p>用語・略語一覧</p> <p>Q3W:3 週に 1 回, PD-L1:プログラム細胞死リガンド-1, TC:腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍細胞が占める割合, TC2/3:染色強度に関係なく, PD-L1 による陽性反応が腫瘍細胞の 5%以上に認められる, IC:腫瘍組織における PD-L1 を発現した腫瘍浸潤免疫細胞が占める割合, IC2/3:染色強度に関係なく, PD-L1 による陽性反応が腫瘍浸潤免疫細胞の 5%以上に認められる, ORR:客観的奏効率, DOC:ドセタキセル, OS:全生存期間</p> | | |

2.13.2. 開発の経緯

アテゾリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)はヒト PD-L1 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り、PD-L1 の細胞外領域に結合し、PD-L1 と PD-1 との結合を阻害すること等により、がん抗原特異的な T 細胞の細胞傷害活性を増強し、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

海外において、本薬の臨床開発は 2011 年 6 月から開始された。米国では 2016 年 10 月に承認され、欧州では審査中である。2017 年 7 月時点において、本薬は、非小細胞肺癌に関する効能・効果にて、13 の国又は地域で承認されている。

国内では、本薬の臨床開発は 2013 年 8 月から開始され、国際共同第 III 相試験(OAK 試験)への国内からの患者の組入れが 2014 年 5 月から開始された。今般、日本を含む国際共同治験等の成績に基づき、申請が行われた。

2.13.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点等を考慮すると、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。

- ・ JO28944 試験及び PCD4989g 試験から得られた本薬 10 及び 20 mg/kg 投与時の薬物動態パラメータに、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。
- ・ BIRCH 試験及び OAK 試験から得られた本薬 1200 mg/body 投与時の血清中本薬濃度に、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかったこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.13.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

2.13.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について、申請者は、OAK 試験において、DOC 群と比較して本薬群で、主要評価項目とされた OS の優越性が検証されたこと、及び OAK 試験の日本人患者(主要解析の解析対象集団)における OS の主要解析の結果は、試験全体の解析結果と明確に異なるような傾向は認められなかったことを説明した。

機構は、OAK 試験の全集団において、主要評価項目の OS について、対照群に対する本薬群の優越性が示されたこと、及び OAK 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、有効性を評価することには限界があるものの、上記の日本人患者の部分集団解析結果について試験全体の解析結果と明確に異なるような傾向は認められなかったことから OAK 試験の対象患者に対する本薬の有効性は示されたと判断した。

一方、安全性については、OAK 試験において、外国人患者と比較して、日本人患者で発現率が 5%以上高かった死亡に至った有害事象及び休薬に至った有害事象は認められなかった。

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. イノツズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)

(再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.14.1. 臨床データパッケージ概略図(□: 評価資料, □: 参考資料, □: 国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として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、日本を含む国際共同治験 4 試験、国内治験 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 398 例(日本人 20 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は 326 例で、日本人は 20 例(6.1%)だった。

| | 外国人データ | 日本人データ |
|--|---|--|
| 第 I 相試験 | CD22陽性のNHLを対象とした第I相試験(B1931002) | NHLを対象とした第I相試験 (B1931005, B1931016) |
| | CD22陽性のNHLを対象とした第I相国際共同試験(B1931003) | |
| 第 I/II 相試験 | 濾胞性又はびまん性大細胞型NHLを対象とした第I/II相試験 (B1931004) | |
| | 海外第 I/II 相試験(B1931010)【2011 年 8 月～2016 年 1 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 ・症例数: 72 例 ・投与群: 第 I 相: 1 サイクル 28 日間本薬 1.2 mg/m ² を 2 回分割(1 day に 0.8 mg/m ² , 15 day に 0.4 mg/m ² , IV), 本薬 1.6 又は 1.8 mg/m ² /cycle を 3 回分割投与(1 day に 0.8 mg/m ² , 8 day 及び 15 day に 0.4 又は 0.5 mg/m ² , IV)(最大 6 サイクルまで) 第 II 相: 1 サイクル 28 日間 1 day に 0.8 mg/m ² , 8 day 及び 15 day に 0.5 mg/m ² , IV)(最大 6 サイクルまで) | |
| 第 II 相試験 | CD22陽性びまん性大細胞型のNHLを対象とした第II相国際共同試験(B1931001) | |
| | 低悪性度のNHLを対象とした第II相国際共同試験(B1931007) | |
| 第 III 相試験 | 国際共同第 III 相試験(B1931022)【2012 年 8 月～2017 年 1 月】 ・実施国: 日本を含む 19 カ国 ・対象: 再発又は難治性の CD22 陽性の ALL 患者 ・症例数: 326 例(日本人 20 例) ・投与群: ① 本薬群: 第 1 サイクルを 21～28 日間, 第 2～6 サイクルを 28 日間第 1 日目に本薬 0.8 又は 0.5 mg/m ² , 第 8 及び 15 日目に本薬 0.5 mg/m ² をそれぞれ 1 日 1 回 IV (最大 6 サイクルまで) ② 対照群: 治験責任医師が FLAG, MXN/Ara-C 又は大量 Ara-C から選択。 ・主要評価: 中央判定による CR+CRi 率及び OS | |
| | CD22陽性濾胞性のNHLを対象とした第III相試験(B1931006) | |
| | CD22陽性中悪性度のNHLを対象とした第III相国際共同試験(B1931008) | |
| 用語・略語一覧 NHL: 非ホジキンリンパ腫, IV: 静脈内投与, ALL: 急性リンパ性白血病, FLAG: フルダラビン, Ara-C 及び G-CSF 製剤の併用投与, MXN/Ara-C: ミトキサントロンと Ara-C の併用投与, Ara-C: シタラビン, CR: 完全寛解, CRi: 血球数の回復を伴わない完全寛解, OS: 全生存期間 | | |

2.14.2. 開発の経緯

イノズマブ オゾガマイシン(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、抗体薬物複合体であり、CD22 に対するヒト化モノクローナル抗体であるイノズマブと N-アセチルカリケアマイシンがリンカーを介して結合している。本薬は、CD22 に結合し細胞内に取り込まれた後、加水分解を受けて活性体となり、DNA 二本鎖を切断しアポトーシスを誘導することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

海外において、NHL 患者を対象とした第 I 相試験(B1931002 試験)が 2003 年 8 月より開始された。その後、ALL 患者を対象とした海外第 I/II 相試験(B1931010 試験)及び国際共同第 III 相試験(B1931022 試験)の 2 試験が実施された。国内においては、NHL 患者を対象とした第 I 相試験(B1931016 試験)が 2007 年 3 月から実施され、ALL 患者を対象とした B1931022 試験に患者登録された。米国及び欧州では、B1931022 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 1 月及び 4 月に本薬の ALL に関する申請が行われ、米国では 2017 年 8 月に、欧州では同年 6 月に承認された。2017 年 8 月時点で、ALL に関する効能・効果で 3 つの国又は地域で承認されている。

2.14.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬の薬物動態に明確な国内外差は認められていないと考える旨を説明した。

- ・ B1931016 試験及び B1931002 試験の結果、本薬の薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかった。
- ・ B1931022 試験の日本人患者の症例数は極めて限られていることから、評価に限界があるものの、血清中本薬濃度に日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められなかった。
- ・ PPK 解析において、人種(日本人及び日本人以外)は本薬の薬物動態パラメータに対する有意な共変量として選択されなかった。

2.14.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

2.14.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について、機構は、B1931022 試験における主要評価項目 CR+CRi 率の結果について、対照群に対する本薬群の優越性が検証され、日本人集団においても全集団と一貫した結果が得られたと判断した。

安全性について、申請者は、外国人集団と比較して、日本人集団で静脈閉塞性肝疾患(以下、VOD)の発現率が高い傾向が認められた原因について、VOD を発現した日本人患者は全例で VOD のリスク因子を有していたことが影響したと考えた。また、B1931022 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、安全性の国内外差について明確に結論付けることは困難と考えた。加えて、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象等の発現率に日本人集団と外国人集団で明確な差異は認められなかったことを考慮すると、日本人患者においても本薬は忍容可能と考えた。

機構は、本薬の安全性の国内外差については、日本人症例数が限られていることから明確に結論付けることは困難であると考えた。

2.14.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.15. オラパリブ

(白金系抗悪性腫瘍剤感受性の再発卵巣癌における維持療法)

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 2 試験, 参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 国内治験 1 試験, 海外治験 16 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 780 例(日本人 37 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 295 例で、日本人は 14 例(4.7%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | | |
|--|--|--|
| <p>第 I 相試験 ・臨床薬理試験</p> | <p>相対バイオアベイラビリティ試験(0C24)【2008年10月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 英国, スイス, ベルギー, オーストラリア ・対象: 進行固形癌患者 ・症例数: 197 例 ・投与群: 本薬(カプセル剤): [単回投与] 50～400 mg, [反復投与] 400 mg BID, 本薬(錠剤): [単回投与] 25～250 mg, [反復投与] 200～450 mg BID | <p>第 I 相試験(BC01)【2013年3月～2014年7月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 進行固形癌患者 ・症例数: 23 例 ・投与群: [単回投与] 本薬(錠剤) 200 mg 及び 300 mg, [反復投与] 本薬(錠剤) 200 mg BID 及び 300 mg BID |
| | <p>薬物動態試験: 8 試験 (0C10, AC01, CC01, 6C04, 6C05, 6C06, 6C07, 6C08)</p> <p>安全性忍容性確認試験: 2 試験 (0C02, 0C07)</p> | <p>安全性忍容性確認試験 (0C01)</p> |
| <p>第 II 相試験</p> | <p>海外第 II 相試験 (0C19)【2008年8月～2016年5月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 16 カ国 ・対象: 白金製剤を含む 2 レジメン以上の前治療歴がある白金感受性漿液性卵巣癌の患者 ・症例数: 265 例 ・投与群: 本薬(カプセル剤) 400 mg BID, プラセボ(カプセル剤) BID ・投与期間: 白金製剤を含む治療レジメンの最終投与完了後 8 週間以内にオラパリブカプセル又はプラセボカプセルの投与を開始。病勢進行を認めるまで、又は治験担当医師が臨床的ベネフィットがないと判断するまで、あるいはその他の中止基準に該当するまで ・主要評価項目: PFS | |
| | <p>有効性・安全性試験: 6 試験 (0C08, 0C09, 0C12, 0C20, 0C42, 90C08)</p> | |
| | <p>国際共同第 II 相試験 (0C41)</p> | |
| <p>第 III 相試験</p> | <p>国際共同第 III 相試験 (SOLO2)【2013年8月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本を含む 16 カ国 ・対象: BRCA 変異を有する白金製剤感受性の高悪性度漿液性又は類内膜進行卵巣癌患者 ・症例数: 295 例(日本人 14 例) ・投与群: 本薬(錠剤) 300 mg BID, プラセボ(錠剤) BID ・投与期間: 治験薬投与期間に制限なし。改変した RECIST ガイドライン(第 1.1 版)に基づく画像診断による客観的病勢進行と治験担当医師により判定されるまで、又は治験担当医師によって治療ベネフィットがあると判断され、その他の中止基準に抵触しない限り、治験薬の投与を継続。 ・主要評価: 改変した RECIST ガイドラインに従った治験担当医師の評価に基づく PFS | |
| <p>用語・略語一覧 BID: 1 日 2 回, PFS: 無増悪生存期間, BRCA: 乳癌感受性遺伝子, RECIST: 固形がんの治療効果判定のための新ガイドライン</p> | | |

2.15.2. 開発の経緯

オラパリブ(以下、本薬)は、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ(PARP)に対する阻害作用を有する低分子化合物であり、PARP の DNA からの解離を阻害し、ポリ(ADP-リボース)(PAR)鎖の形成を阻害することにより、二本鎖切断(DSB)を生じさせる。相同組換え修復(HRR)関連因子の一つである *BRCA* 遺伝子の変異等により、HRR を介した DNA 修復機構が破綻している腫瘍では DSB が修復されず、DNA 損傷が蓄積し、細胞死が誘導されることで腫瘍の増殖が抑制されることが考えられている。

2017 年 8 月時点において、卵巣癌に関する効能・効果にて、本薬は 55 の国又は地域で承認されている。

米国及び欧州では、国際共同第 III 相試験として SOLO2 試験を主要な試験成績として申請が行われ、米国では 2017 年 8 月に効能・効果の追加・変更が承認され、欧州では審査中である。国内においては、当初カプセル剤について進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験(OC01 試験)が 2007 年 11 月から実施されたが、その後、錠剤について進行固形癌患者を対象とした国内第 I 相試験(BC01 試験)が 2013 年 3 月から実施された。

今般、SOLO2 試験及び、米国、欧州でのカプセル剤の申請の際のピボタル試験である再発卵巣癌を対象としたカプセル剤での第 II 相試験(OC19 試験)を主要な試験成績として、国内において本薬の錠剤の申請が行われた。

2.15.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

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

- ・ BC01 試験において本薬(錠剤)300 mg を単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータと海外第 I 相試験(6C05 試験及び 6C06 試験)において腎機能又は肝機能が正常の患者に本薬(錠剤)300 mg を単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかったこと。
- ・ BC01 試験において本薬 300 mg を BID で 28 日間経口投与した際の定常状態における本薬の薬物動態パラメータと海外第 I 相試験(6C04 試験及び 6C07 試験)のパート B において本薬(錠剤)300 mg を BID で 5 日間経口投与した際の定常状態における本薬の薬物動態パラメータに明確な差異は認められなかったこと。

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、有効性について、SOLO2 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、SOLO2 試験の日本人集団の結果を基に日本人患者における本薬の有効性を評価することには限界があるものの、日本人集団の結果について全集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないと判断した。

また、機構は、安全性について日本人患者に対して本薬が投与された症例数は限られており、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貧血、悪心、好中球数減少、白血球数減少等は休薬・減量及び対症療法により管理可能だったことから、日本人患者においても本薬は忍容可能と判断した。

2.15.6. 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全生存期間(以下、OS)とすべきだった事例

(経緯)

再発卵巣癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、主要評価項目としては OS を設定することが適切だったが、申請者は PFS を設定していた。機構は、OS の結果を確認した上で主要評価項目としていた PFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことを可能とした。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、SOLO2 試験及び OC19 試験における主要評価項目として治験責任医師判定による PFS を設定したことについて、以下のように説明している。

再発卵巣癌患者の予後は不良であり、根治が期待できないため、当該患者において、PFS を延長することは腫瘍増悪までの期間を延長させることにより、疾患進行に伴う臨床症状の悪化を遅らせることが期待でき、臨床的意義があることから、適切だったと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

再発卵巣癌患者に対する治療は延命を期待して施行されるものであることから、SOLO2 試験の主要評価項目としては OS を設定することが適切だったと考える。しかしながら、当該患者における PFS の延長については一定の臨床的意義がある旨の上記の申請者の説明は理解可能であることから、SOLO2 試験及び OC19 試験における OS の結果を確認した上で、主要評価項目とされた PFS の結果に基づいて本薬の有効性評価を行うことは可能と判断した。

2.16. デュピルマブ(遺伝子組換え)

(既存治療で効果不十分なアトピー性皮膚炎)

申請区分: (1)新有効成分含有医薬品

2.16.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, ▨:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 4 試験、国内治験 1 試験、参考資料として日本を含む国際共同治験 2 試験、海外治験 14 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 3314 例(日本人 434 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 3282 例で、日本人は 402 例(12.2%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | | |
|------------------|---|---|
| 第 I 相試験 | <p><健康成人対象> 製剤間の PK 比較: 3 試験 PK 及び初期忍容性試験: 2 試験 (R668-AS-0907 他) <アトピー性皮膚炎患者対象> PK 及び初期忍容性試験: 2 試験</p> | <p>第 I 相試験 (TDU12265)【2012 年 2 月～10 月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 32 例 ・投与群: 7 mg, 150 mg, 300 mg, 600 mg (単回投与)</p> |
| 第 II 相試験 | <p>国際共同第 IIb 相用量検討試験 (R668-AD-1021)【2013 年 5 月～2014 年 9 月】 ・実施国: 日本を含む 7 カ国 ・対象: アトピー性皮膚炎患者(単剤) ・症例数: 380 例(日本人 58 例) ・投与群: 100 mg(初回のみ 400 mg)Q4W, 200 mg(初回のみ 400 mg)Q2W, 300 mg(初回のみ 400 mg)Q4W, 300 mg(初回のみ 400 mg)Q2W, 300 mg(初回のみ 400 mg)QW, プラセボ QW ・投与期間: 16 週間 ・主要評価: 投与 16 週後の EASI スコアのベースラインからの変化率</p> | |
| | <p>喘息患者対象国際共同第 IIb 相試験</p> | |
| | <p>第 IIa 相試験(単独投与試験, TCS 併用試験) PD 試験及び PK/PD 試験 ・バイオマーカープロファイルの評価 ・ワクチン接種による免疫応答の評価 鼻茸患者対象第 II 相試験 喘息患者対象第 IIa 相試験</p> | |
| | <p>喘息患者対象国際共同第 IIb/III 相試験</p> | |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | <p>国際共同第 III 相非盲検延長/再投与試験 (R668-AD-1225)【2013 年 10 月～実施中】 ・実施国: 日本を含む 22 カ国 ・対象: 先行試験を完了, 又は第 III 相単独投与試験でスクリーニングを行ったが登録期間満了により無作為化されなかったアトピー性皮膚炎患者 ・症例数: 1491 例(日本人 121 例) ・投与群: 先行して参加した試験での本薬最終投与から当該試験での投与開始までの期間が 4 週以上の場合は 300 mg(初回のみ 600 mg)QW, 4 週未満の場合は 300 mg QW ・投与期間: 最長 3 年間</p> | |
| | <p>国際共同第 III 相単独投与試験 (R668-AD-1334)【2014 年 10 月～2016 年 2 月】 ・実施国: 日本を含む 10 カ国 ・対象: アトピー性皮膚炎患者(単剤) ・症例数: 671 例(日本人 106 例) ・投与群: 300 mg(初回のみ 600 mg)Q2W, 300 mg(初回のみ 600 mg)QW, プラセボ QW ・投与期間: 16 週間 ・主要評価: 投与 16 週後の IGA ≤ 1 達成率及び EASI-75 達成率</p> | |
| | <p>国際共同第 III 相 TCS 併用試験 (R668-AD-1224)【2014 年 10 月～2016 年 10 月】 ・実施国: 日本を含む 14 カ国 ・対象: アトピー性皮膚炎患者(TCS 併用) ・症例数: 740 例(日本人 117 例) ・投与群: 300 mg(初回のみ 600 mg)Q2W, 300 mg(初回のみ 600 mg)QW, プラセボ QW ・投与期間: 52 週間 ・主要評価: 投与 16 週後の IGA ≤ 1 達成率及び EASI-75 達成率</p> | |
| | <p>アトピー性皮膚炎患者対象第 III 相単独投与試験</p> | |

用語・略語一覧

Q4W: 4 週に 1 回, Q2W: 2 週に 1 回, QW: 1 週に 1 回, EASI: Eczema area and severity index, TCS: 外用ステロイド, PD: Pharmacodynamics(薬力学), IGA: 医師による全般的評価, EASI-75: EASI スコアがベースラインから 75%以上減少

2.16.2. 開発の経緯

デュピルマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、IL-4 受容体及びIL-13 受容体を構成するIL-4R α に結合し、IL-4 及びIL-13 シグナル伝達経路を阻害するヒト IgG4 モノクローナル抗体である。海外では、2017 年 3 月に米国で承認され、欧州では 2017 年 9 月時点で審査中である。今般、日本を含む国際共同治験等の成績に基づき申請が行われた。

2.16.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下の点から、本薬の薬物動態に、日本人と外国人で明らかな違いは認められていないと説明した。

- ・ 健康成人を対象とした TDU12265 試験及び R668-AS-0907 試験の成績を比較した結果、本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータは、日本人と外国人で明らかな差は認められなかった。
- ・ アトピー性皮膚炎患者を対象とした R668-AD-1021 試験において本薬を反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度の推移は、日本人集団と全集団で明らかな差は認められなかった。また、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験においても、日本人集団の血清中本薬トラフ濃度は全集団と大きな違いは認められなかった。

機構は、以上の説明を了承した。

2.16.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、国内では、国内診療ガイドラインに基づき診断・治療が行われているが、欧米のガイドラインと比較して、診断基準、治療アルゴリズムを含め、国内と海外でアトピー性皮膚炎の診断及び治療体系に本質的な違いはないものと考えた。また、日本人と外国人で本薬の薬物動態に明らかな違いは認められていないこと、標的分子(IL-4R α)の遺伝子変異に関しても現在のところ日本人と外国人との間に臨床上有意味な差があるとの報告は認められていないこと等を踏まえ、国内を含めた国際共同治験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人アトピー性皮膚炎患者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、以上の説明を了承した。

2.16.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、本薬の有効性について、以下のように説明した。

日本人集団について、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験の全集団と日本人集団で異なる傾向が認められた背景因子は体重だった。体重区別の部分集団解析を実施した結果、各部分集団間で有効性に明らかな相違は認められず、国内外における体重の分布の差異が有効性評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。また、R668-AD-1334 試験及び R668-AD-1224 試験において、日本人集団の成績は全集団と同様の傾向が認められており、国際共同第 III 相試験成績に基づき、日本人アトピー性皮膚炎患者における本薬の有効性を評価することは可能と考えた。

機構は、いずれの臨床試験においても、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、日本人アトピー性皮膚炎患者に対する本薬の有効性は期待できる、と判断した。

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明した。

国内外 8 試験併合データ及び国際共同 3 試験併合データにおける本薬の安全性の概要は全集団と日本人集団で同様だった。

2.16.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.17. ベンラリズマブ(遺伝子組換え)

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

申請区分:(1)新有効成分含有医薬品

2.17.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, []:参考資料, □:国際共同試験)

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試験 3 試験、国内試験 2 試験、海外試験 4 試験、参考資料として海外試験 6 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 5684 例(日本人 264 例)で構成されていた。国際共同試験の被験者数は合計 3542 例で、日本人は 200 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 | 海外第 I 相試験(MI-CP158) 【2006 年 11 月～2008 年 9 月】 ・実施国:米国 ・対象:軽度成人喘息患者 ・症例数:44 例 ・投与群:本薬 0.0003, 0.003, 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg 単回 IV | 国内第 I 相試験(4563-001) 【20■年■月～20■年■月】 ・対象:健康成人男性 ・症例数:40 例 ・投与群:プラセボ, 本薬 0.03, 0.1, 0.3, 1.0, 3.0 mg/kg 単回 IV |
| | 海外第 I 相試験(MI-CP166) | 国内第 I 相試験(4563-002) 【20■年■月～20■年■月】 ・対象:健康成人男性 ・症例数:24 例 ・投与群:プラセボ, ベンラリズマブ 25, 100, 200 mg 単回 SC |
| 第 II 相試験 | 喘息患者を対象とした海外試験(MI-CP220) 【2010 年 12 月～2013 年 8 月】 ・実施国:10 カ国 ・対象:中用量又は高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人喘息患者 ・症例数:609 例 ・投与群:EOS+:プラセボ, 本薬 2, 20, 100 mg EOS-:プラセボ, 本薬 100 mg SC ・投与期間:48 週間 ・主要評価:投与 52 週時までの年間喘息増悪率 | |
| | 喘息患者を対象とした国際共同試験(4563-003)【2011 年 8 月～2013 年 10 月】 ・実施国:日本, 韓国 ・対象:中用量又は高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人喘息患者 ・症例数:103 例(日本人 44 例) ・投与群:プラセボ, 本薬 2, 20, 100 mg SC ・投与期間:48 週間 ・主要評価:投与 52 週時までの年間喘息増悪率 | |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | 海外第 II 相試験(MI-CP186) 海外第 II 相試験(MI-CP197) | |
| | 喘息患者を対象とした国際共同試験[D3250C00018(CALIMA)]【2013 年 8 月～2016 年 3 月】 ・実施国:日本を含む 11 カ国 ・対象:中用量又は高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人又は青少年喘息患者 ・症例数:1306 例(日本人 83 例) ・投与群:プラセボ, 本薬 30 mg Q4W SC, Q8W SC(最初の 3 回 Q4W SC) ・投与期間:56 週間 ・主要評価:投与 56 週時までの年間喘息増悪率 | |
| | 喘息患者を対象とした海外試験[D3250C00017(SIROCCO)]【2013 年 9 月～2016 年 4 月】 ・実施国:17 カ国 ・対象:高用量の ICS/LABA で治療されているコントロール不良の成人又は青少年喘息患者 ・症例数:1205 例 ・投与群:プラセボ, 本薬 30 mg Q4W SC, Q8W SC(最初の 3 回 Q4W SC) ・投与期間:48 週間 ・主要評価:投与 48 週時までの年間喘息増悪率 | |

第Ⅲ相試験・長期投与試験

喘息患者を対象とした海外試験 [D3250C00020 (ZONDA)]【2014年4月～2016年8月】

- ・実施国: 12カ国 ・対象: 高用量のICS/LABA及びOCSで治療されているコントロール不良の成人喘息患者
- ・症例数: 220例
- ・投与群: プラセボ, 本薬 30 mg Q4W SC, Q8W SC (最初の3回 Q4W SC) ・投与期間: 28週間
- ・主要評価: 喘息コントロール下での OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合

喘息患者を対象とした長期投与試験 [D3250C00021 (BORA)]【2014年11月～実施中】

- ・実施国: 日本を含む 24カ国
- ・対象: D3250C00017, D3250C00018, D3250C00020 を完了した成人又は青少年喘息患者
- ・症例数: 2133例 (日本人 73例) ・投与群: 本薬 30 mg Q4W SC, Q8W SC (最初の3回 Q4W SC)
- ・投与期間: 成人の最終投与: 52週間, 青少年の最終投与: 104週間
- ・主要評価: 喘息コントロール下での OCS 最終投与量のベースラインからの減量割合

中用量 ICS/LABA を使用している喘息患者を対象とした試験 (D3250C00016)

在宅自己投与試験 (D3250C00029)

軽症から中等症の喘息患者を対象とした試験 (D3250C00032)

用語・略語一覧

IV: 点滴静注, ICS: 吸入ステロイド薬, LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬, EOS+: 好酸球陽性, EOS-: 好酸球陰性, SC: 皮下投与, Q4W: 4週に1回, Q8W: 8週に1回, OCS: 経口ステロイド薬

2.17.2. 開発の経緯

ベンラリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、ヒト IL-5R α に対するヒト IgG1 モノクローナル抗体である。本薬は、IL-5 の受容体を構成する IL-5R α に結合し、抗体依存性細胞障害活性を介して IL-5R 発現好酸球のアポトーシスを誘導する。その結果、好酸球数増加による炎症を抑制することが期待され、気管支喘息治療薬として開発が進められた。

気管支喘息に対して、本薬は米国及び欧州において 2017 年 10 月現在、審査中である。国内においては、海外第 II 相試験実施中に臨床試験が開始され、日本を含む国際共同治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

申請者は以下のように説明した。

CALIMA 試験での本薬 30 mg Q8W 群及び Q4W 群の血清中本薬濃度の推移は、両群とも日本人集団と全集団で明らかな差は認められなかった。母集団薬物動態解析から推定した本薬 30 mg Q8W 投与時の定常状態における本薬の曝露量は、日本人集団で高い傾向が認められたが、体重による影響が考えられた。以上より、薬物動態の推移において、有効性及び安全性上問題となる民族差は示唆されていないと考えた。

機構は、全集団と比較して日本人集団において血清中本薬濃度の推移に明らかな差異は認められていないと考えた。したがって、日本人喘息患者が参加した国際共同治験成績を、本薬の有効性及び安全性の根拠として用いることについて、薬物動態の観点から大きな問題は示唆されてい

ないと判断した。

2.17.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は以下のように説明した。

国内では、欧米の診療ガイドライン（GINA2016）と同様の診断基準、治療アルゴリズム等からなる喘息予防・管理ガイドラインに基づき気管支喘息に対する治療が行われている。また、日本人と外国人で本薬の薬物動態に有効性及び安全性に影響を及ぼしうるような違いは認められていないことから、日本を含めた国際共同第 III 相試験を実施して臨床データパッケージを構築し、日本人喘息患者の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

機構は、以上の説明を了承した。

2.17.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、喘息増悪発現に対する本薬の抑制効果について、以下のように説明した。

第 III 相試験（CALIMA 試験及び SIROCCO 試験）では、高用量 ICS を使用し好酸球数が 300 / μ L 以上の喘息患者において、主要評価項目である年間喘息増悪率について、本薬 30 mg の Q8W 又は Q4W 投与のいずれもプラセボに対する優越性が検証され、CALIMA 試験の日本人集団の結果は全集団と同様の傾向が認められた。CALIMA 試験及び SIROCCO 試験における投与終了時の気管支拡張薬投与前 FEV₁（1 秒量）のベースライン時からの変化量は、両試験ともに本薬群がプラセボ群を上回る傾向を示し、CALIMA 試験の日本人集団の結果は、全集団と同様の傾向だった。

機構は、以下のように考えた。

第 III 相試験（CALIMA 試験、SIROCCO 試験及び ZONDA 試験）で、当該患者に対する本薬の有効性は認められたと判断した。また、CALIMA 試験より、日本人集団と全集団で有効性について同様の結果が示されたことから、日本人気管支喘息患者における本薬の有効性も認められたと判断した。

申請者は、CALIMA 試験及び SIROCCO 試験の併合結果（第 III 相試験併合集団）並びに CALIMA 試験に参加した日本人被験者の結果（日本人プラセボ対照集団）並びに CALIMA 試験及び BORA 試験に参加した日本人被験者の併合結果（日本人併合集団）に基づき、本薬の安全性について、以下のように説明した。

第 III 相試験併合集団に対し、日本人プラセボ対照集団及び日本人併合集団における有害事象の種類や発現率について明らかな差異は認められなかった。

機構は、本薬の安全性について、日本人集団における安全性情報から、日本人患者において特有の事象は認められていないと考えた。

2.17.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.18. エベロリムス

(肝移植における拒絶反応の抑制)

申請区分: (4)新効能医薬品及び(6)新用量医薬品

2.18.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, ▨:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 2 試験、参考資料として海外治験 8 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 1122 例(日本人 28 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 284 例で、日本人は 28 例(9.9%)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 | 単回投与試験(B202) | |
| 第 II 相試験 | 海外第 II 相試験(B158)【20■年■月～20■年■月】 ・実施国:6 カ国 ・対象:新規肝移植患者(脳死) ・症例数:119 例 ・投与群:EVR1, 2, 4 mg/日 ・投与期間:12 カ月 | |
| | 海外第 II 相試験(H2301) 単回投与試験(B258) 海外第 II 相試験(B158E1/E2) | |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | 海外第 III 相試験(H2304)【2008 年 1 月～2012 年 4 月】 ・実施国:19 カ国 ・対象:新規肝移植患者(脳死) ・症例数:719 例 ・投与群:EVR+減量 TAC 群; EVRトラフ濃度 3～8 ng/mL, TACトラフ濃度 3～5 ng/mL, 標準量 TAC 群;トラフ濃度 8～12 ng/mL, 4 カ月以降 6～10 ng/mL, TAC 離脱群; EVRトラフ濃度 3～8 ng/mL, 4 カ月以降 6～10 ng/mL, TACトラフ濃度 3～5 ng/mL, 4 カ月以降離脱, CS 任意 ・投与期間:24 カ月 ・主要評価:移植後 12 カ月の効果不十分の発現率 | |
| | 国際共同第 III 相試験(H2307)【2013 年 9 月～2016 年 10 月】 ・実施国:日本を含む, 13 カ国 ・対象:新規肝移植患者(生体) ・症例数 284 例(日本人 28 例) ・投与群:EVR+減量 TAC 群; EVRトラフ濃度 3～8 ng/mL, TACトラフ濃度 3～5 ng/mL, 標準量 TAC 群; TACトラフ濃度 8～12 ng/mL, 4 カ月以降 6～10 ng/mL, CS 任意 ・投与期間:24 カ月 ・主要評価:移植後 12 カ月の効果不十分の発現率 | |
| | 海外第 III 相試験(H2401) 海外第 III 相試験(HDE10) 海外第 III 相試験(H2304E1) 海外第 III 相試験(H2305) | |
| 用語・略語一覧 EVR:エベロリムス, TAC:タクロリムス, CS:ステロイド | | |

2.18.2. 開発の経緯

エベロリムス(以下、本薬)は、マクロライド系免疫抑制剤であり、細胞の増殖及び血管新生に関連する哺乳類ラパマイシン標的たん白質(mTOR)に対する阻害作用を介して細胞増殖抑制効果を発揮すると考えられている。

国内では、肝移植数が少ないこと、手術や術後の管理が極めて困難であり、臨床試験を実施可能な実施医療機関や対象となる患者候補が限られることから、国際共同第Ⅲ相試験(H2307試験)に参画した。

今般、申請者は、肝移植における拒絶反応の抑制の治療法として、作用機序が異なる本薬と減量したカルシニューリン阻害薬(以下、CNI)を併用することで、CNIの曝露量を低下させつつ、十分な免疫抑制効果が得られることが期待されることから、臨床試験を実施し本薬の申請に至った。

なお、国内において、本薬は、2007年1月に「心移植における拒絶反応の抑制」、2011年12月に「腎移植における拒絶反応の抑制」の効能・効果で承認されている。また、海外では、肝移植における拒絶反応に対する免疫抑制剤として、米国では2013年2月、英国では2014年11月に承認されており、2017年10月現在、世界85カ国で承認されている。

2.18.3. 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。

2.18.4. 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関して、本薬の薬物動態は、国内外の健康成人を対象とした1101試験及びW105試験⁴において、臨床的に問題となる違いは認められないことを初回申請時の審査において確認している。

外因性民族的要因については、国内外の肝移植の医療環境の差異について検討した。肝移植のドナータイプの分布は、米国では肝移植の約95%が死体肝移植で、そのうち95%以上が脳死肝移植であるが、国内では2010年の臓器移植法の改正以来、肝移植全体に占める死体肝移植の割合は年々増加傾向にあるものの、約90%が生体肝移植である。生体肝移植と脳死肝移植では、手術方法、臓器摘出から移植までの時間等に違いがある。一方、移植後の標準療法は国内外ともにCNIを中心とした免疫抑制療法である。治療成績全体は日本と外国で類似しており、肝移植後の治療成績(長期生着・生存率)は、予後因子を調整するとドナータイプによらずほぼ同じである。したがって、国内外でドナータイプや術後管理といった医療環境の違いはあるものの、拒絶反応を抑制するための治療法及び治療成績に大きな違いはないことから、本薬の臨床試験成績に影響する可能性はほとんどないと考えられた。

⁴ 初回申請時の国内外の健康成人を対象とした用量漸増単回投与試験

2.18.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、以下のように説明した。

生体肝移植患者を対象としたH2307試験では、全集団において、主要評価項目である「ランダム化から移植後12ヵ月までの効果不十分(治療を要した生検で確認された急性拒絶反応、移植肝廃絶又は死亡)の発現率」について、本薬+減量TAC群と標準量TAC群の群間差の両側90%信頼区間の上限値が、事前に設定された非劣性限界値を下回ったことから、本薬+減量TAC群の標準量TAC群に対する非劣性が検証された。日本人集団の症例数は少なく、効果不十分に該当した被験者は本薬+減量TAC群の1例だったため結果の解釈には限界があるが、全集団と比較して日本人集団における有効性が劣る傾向は認められなかった。

H2307試験の全集団及び日本人集団並びにH2304試験のいずれにおいても、標準量TAC群と比較して本薬+減量TAC群で有害事象及び副作用の発現割合が同程度又は高い傾向が認められたが、重篤な有害事象及び死亡で大きな差はなかった。

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. バロキサビル マルボキシシル

(A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症)

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7試験、海外治験6試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は1883例(日本人1556例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計1064例で、日本人は819例(77.0%)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 | CYP3A4 基質との薬物相互作用試験 (T0814) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 12 例 ・投与群: 本薬 40 mg + ミダゾラム 5 mg | 単回投与試験 (T0811) 【20■年■月～20■年■月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 40 例 ・投与群: 6～80 mg, プラセボ |
| | P-gp 阻害薬との薬物相互作用試験 (T0815) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 12 例 ・投与群: 本薬 20 mg + イトラコナゾール 200 mg | BA/食事の影響試験 (T0813) 【20■年■月～20■年■月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 29 例 ・投与群: 20 mg 錠, 20 mg 懸濁剤 (空腹又は食後) |
| | UGT 阻害薬との薬物相互作用試験 (T081C) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 12 例 ・投与群: 本薬 80 mg + プロベネシド 500 mg 1 日 2 回 | BE/食事の影響試験 (T081F) 【20■年■月～20■年■月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 78 例 ・投与群: 10 mg 錠, 20 mg 錠 (空腹又は食後) |
| | P-gp 基質/BCRP 基質との薬物相互作用試験 (T081D) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 24 例 ・投与群: (パート 1) 本薬 80 mg + ジゴキシシン 0.25 mg, (パート 2) 本薬 80 mg + ロスバスタチン 10 mg | オセルタミビルリン酸塩との薬物相互作用試験 (T0818) 【20■年■月～20■年■月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 18 例 ・投与群: 本薬 40 mg + オセルタミビルリン酸塩 75 mg 1 日 2 回 |
| | マスバランス試験 (T0817) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 英国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 6 例 ・投与群: 本薬 40 mg 標識体単回投与 | TQT 試験 (T0816) 【20■年■月～20■年■月】 ・対象: 健康成人 ・症例数: 64 例 ・投与群: 本薬 40 mg, 80 mg, プラセボ, モキシフロキサシン 400 mg |
| | 肝機能障害患者試験 (T081B) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 軽度及び中等度肝機能障害患者 ・症例数: 16 例 ・投与群: 本薬 40 mg | |
| 第 II 相試験 | | 成人患者対象第 II 相試験 (T0821) 【2015 年 12 月～2016 年 4 月】 ・対象: インフルエンザ患者 ・症例数: 400 例 ・投与群: 本薬 10 mg, 20 mg, 40 mg, プラセボ (単回) ・主要評価: インフルエンザ症状が消失するまでの時間 (インフルエンザ罹病期間) |

第Ⅲ相試験

成人及び青少年患者対象第Ⅲ相試験(T0831)

【2016年10月～2017年6月】

- ・実施国: 日本, 米国
- ・対象: インフルエンザ患者
- ・症例数: 1064例(日本人 819例)
- ・投与群: 本薬 40 mg(単回, 体重 80 kg 未満), 80 mg(単回, 体重 80 kg 以上), オセルタミビル 75 mg(1日 2回 5日間), プラセボ
- ・主要評価: インフルエンザ症状が消失するまでの時間(インフルエンザ罹病期間)

小児患者対象第Ⅲ相試験(T0822)

【2016年11月～2017年4月】

- ・対象: 6か月以上 12歳未満の小児インフルエンザ患者
- ・症例数: 108例
- ・投与群: 本薬 5～40 mg(単回, 体重に基づき調整)
- ・主要評価: インフルエンザ症状が消失するまでの時間(インフルエンザ罹病期間)

用語・略語一覧

P-gp: P 糖タンパク質, UGT: ウリジン 2 リン酸-グルクロン酸転移酵素, BCRP: 乳がん耐性タンパク質

2.19.2. 開発の経緯

バロキサビル マルボキシル(以下, 本薬)は抗インフルエンザウイルス薬であり, 小腸, 血液及び肝臓等でアリルアセタミドデアセチラーゼ等により速やかに加水分解され, 活性体S-033447となる。S-033447は, 感染細胞内でのインフルエンザウイルスRNAの転写反応を阻害し, 宿主内でのウイルス増殖を抑制すると考えられている。

本薬は, 既存の抗インフルエンザウイルス薬とは異なる薬理作用を有し, インフルエンザウイルス感染症患者を対象とした臨床試験(T0821試験, T0831試験及びT0822試験)の成績等を踏まえ, A型又はB型インフルエンザウイルス感染症患者における有効性及び安全性が確認されたとして, 申請が行われた。

2.19.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, T0831試験におけるS-033447の薬物動態の民族差について, 以下のように説明した。

T0831試験においては, S-033447の血漿中曝露に対する体重の影響を考慮し, 用法・用量は40 mg(体重80 kg未満)又は80 mg(体重80 kg以上)を単回経口投与することと設定された。アジア人患者におけるS-033447の C_{max} , AUC_{0-inf} 及び C_{24} は非アジア人患者と比較して高値傾向を示した。

機構は, T0831試験において, 本薬投与時のS-033447の薬物動態に民族差が認められたことを確認した。

2.19.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は, T0831試験を国際共同治験として計画・実施することが可能と考えた旨を以下のように説明した。

- ・ インフルエンザウイルス感染後の病態及び経過は, 民族等には依存せず類似していること。

- ・ 同一シーズンに流行するインフルエンザウイルスの型/亜型は、国・地域によって異なる可能性があるが、近年はA/H1N1pdm亜型、A/H3N2亜型又はB型の3種の型/亜型がどの国・地域でも主流であること。また、本薬は非臨床試験において幅広い型/亜型のインフルエンザウイルスに対する薬理活性が示されていること、T0821試験では型/亜型を問わず本薬の有効性が示されたこと等から、国・地域により流行するウイルスの型/亜型に差異があったとしても、本薬の有効性評価に対する影響は小さいと考えたこと。
- ・ 主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間は、国内外で一般的に使用される評価指標であり、国際共同治験においても同一基準での評価が可能と考えたこと。
- ・ 本薬の活性代謝物S-033447の薬物動態に民族差が認められるものの、本薬40 mg投与時に、ほぼ全ての患者で十分な有効性及び許容可能な安全性が期待できるS-033447の血漿中濃度を維持できること。

機構は、T0831試験の試験計画について、国際共同治験として実施したことは適切だったと考えた。

2.19.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

T0831試験における主要評価項目であるインフルエンザ罹病期間で、本薬群とプラセボ群との対比較において、統計学的に有意な差が認められ、プラセボに対する本薬の優越性が検証された。試験実施地域が日本及び米国の部分集団における年齢別のインフルエンザ罹病期間は日本及び米国のいずれの年齢の部分集団においても、本薬群のインフルエンザ罹病期間はプラセボ群に対して短かった。

機構は、T0831試験において、プラセボに対する本薬の優越性が検証され、12歳以上20歳未満の患者集団におけるインフルエンザ罹病期間について、プラセボ群と比較して本薬群で短い傾向が確認されたことから、12歳以上のインフルエンザウイルス感染症患者における本薬の有効性は示されており、また日本人の部分集団解析結果より、12歳以上の日本人患者における本薬の有効性は期待できると判断した。

また、申請者は、インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の安全性について、以下のよう

に説明した。
地域別の安全性の概要及びいずれかの群で2%以上に認められた有害事象は、日本では本薬群とプラセボ群との間で有害事象の発現割合に大きな差はなく、個々の有害事象の発現割合について地域間で大きな差はなかった。

機構は、インフルエンザウイルス感染症患者に対する本薬の安全性は許容可能と判断した。

2.19.6. その他、注目される機構見解

特記すべき記載はなかった。

2.20. エミシズマブ(遺伝子組換え)

(血液凝固第 VIII 因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第 VIII 因子欠乏患者における出血傾向の抑制)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.20.1. 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 2 試験、国内治験 3 試験、参考資料として海外治験 1 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 287 例(日本人 151 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 129 例で、日本人は 17 例(13.2%)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 | <p>第 I 相試験(ACE001JP)【2012 年 8 月～2015 年 4 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本、 ・対象(症例数): PartA 日本人健康成人(40 例), PartB 白人健康成人(24 例), PartC 日本人血友病 A 患者(18 例) ・投与群: PartA: 単回投与 0.001, 0.01, 0.1, 0.3, 1 mg/kg 又はプラセボ PartB: 単回投与 0.1, 0.3, 1 mg/kg 又はプラセボ PartC: 12 週投与 C-1: 1 mg/kg に引き続き 0.3 mg/kg/週, C-2: 3 mg/kg に引き続き 1 mg/kg/週, C-3: 3 mg/kg/週 | <p>バイオアベイラビリティ試験(JP29574)【2015 年 4 月～2015 年 10 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: 健康成人 ・症例数: 60 例 ・投与群: A 群(旧剤 1 mg/kg, 単回腹部皮下投与), B 群(新剤 1 mg/kg, 単回腹部皮下投与), C 群(新剤 1 mg/kg, 単回上腕部皮下投与), D 群(新剤 1 mg/kg, 単回大腿部皮下投与), E 群(新剤 0.25 mg/kg, 単回静脈内投与) |
| | <p>国内第 I/II 相試験(ACE002JP)【2013 年 7 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: ACE001JP の PartC に参加した血友病 A 患者 ・症例数: 16 例 ・投与群: 0.3, 1, 3 mg/kg を週 1 回投与 | |
| 第 II 相試験 | | |
| | | |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | <p>国際共同第 III 相試験(BH29884)【2015 年 11 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本を含む 14 カ国 ・対象: インヒビター保有血友病 A 患者 ・症例数: 109 例(日本人 12 例) ・投与群: A 群(出血時止血療法で本薬定期投与), C 群(定期輸注療法で本薬定期投与), D 群(ABC 以外): 本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与, それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回/B 群(出血時止血療法で本薬定期投与非実施): 24 週間後, 本薬 3 mg/kg を週 1 回 4 週間皮下投与, それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回 ・主要評価項目: 治療を要した出血の年間出血率[(有効解析期間中の出血回数/有効性解析期間の総日数) × 365.25] | |
| | <p>国際共同第 III 相小児試験(BH29992)【2016 年 7 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本を含む 6 カ国 ・対象: インヒビター保有血友病 A 小児患者 ・症例数: 20 例(日本人 5 例) ・投与群: 最初の 4 週は 3 mg/kg を週 1 回, それ以降は 1.5 mg/kg を週 1 回 ・投与期間: 52 週間 ・評価項目: 治療を要した出血, 全出血, 治療を要した特発性出血, 治療を要した関節出血, 治療を要した標的関節出血の一定期間の出血回数(出血率) | |
| その他 | <p>血友病 A 患者の標準療法下における出血状況, 健康に関する QOL 及び安全性を評価する多施設共同非介入試験(BH29768)</p> | |

2.20.2. 開発の経緯

エミズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、活性型血液凝固因子 IX(以下、FIXa)と血液凝固第 X 因子(以下、FX)に対する遺伝子組換えヒト化二重特異性モノクローナル抗体である。本薬は、FIXa 及び FX と結合することで血液凝固第 VIII 因子(以下、FVIII)の補因子機能を代替するため、FVIII に対するインヒビターを保有する患者において出血傾向抑制効果が期待できる。

本薬の開発においては、2012 年 8 月から日本で健康な日本人及び白人の成人男性及び日本人血友病 A 患者を対象として第 I 相試験(ACE001JP 試験)が実施された。2015 年 11 月から実施されたインヒビター保有血友病 A 患者を対象として日本を含む 14 カ国が参加した国際共同第 III 相試験(BH29884 試験)等の成績に基づき、今般、申請が行われた。なお、欧米でも BH29884 試験の他、日本で実施した ACE001JP 試験、バイオアベイラビリティ試験(JP29574 試験)、第 I/II 相試験(ACE002JP 試験)の成績を用いて、日本と同時期に申請が行われた(2017 年 6 月)。2017 年 11 月に米国で承認され、欧州では 2017 年 12 月現在審査中である。

2.20.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、ACE001JP 試験において日本人と白人とで本薬の薬物動態パラメータは類似しており、 C_{max} 及び AUC_{inf} は用量比例的に増加したと説明した。また、BH29884 試験及び BH29992 試験の結果から、日本人と外国人とで血漿中本薬の濃度推移は類似していたと説明した。

2.20.4. 内因性・外因性民族的要因

機構は、本薬は FVIII の機能を代替するものの、出血時や手術時の止血には用いず、出血の予防を目的とした定期的な投与にのみ用いる薬剤として開発されている。インヒビターを保有する血友病 A 患者の疫学的背景、出血傾向の病態、出血時の治療(バイパス製剤の投与、インヒビターの中和療法)及び非出血時の治療(免疫寛容導入療法、出血の予防を目的としたバイパス製剤の定期的投与)の治療コンセプト等は、国内外で同様であることから、内因性・外因性民族的要因による本薬の有効性及び安全性への影響は大きくないと考えられた。

2.20.5. 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。

BH29884 試験に組み入れられた日本人被験者数は 12 例と極めて限られているものの、有効性の主要評価項目とされた治療を要した出血の年間出血率(以下、ABR)は、全集団と日本人集団で同様の結果が得られた。また、日本人血友病 A 患者 16 例を対象とした ACE002JP 試験においても、本薬投与後の ABR は低かった。以上より、日本人においても本薬の有効性は期待できると判断した。

2.20.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.21. セマグルチド(遺伝子組換え)

(2 型糖尿病)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.21.1. 臨床データパッケージ概略図(□: 評価資料, []: 参考資料, ◻: 国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 3 試験、国内治験 3 試験、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 16 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 6509 例(日本人 1234 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 2008 例で、日本人は 262 例(13.0%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | |
|------------------|---|
| 第 I 相・臨床薬理試験 | 二重盲検用量漸増法試験 (NN9535-3633) 【2009 年 2 月～2009 年 10 月】 ・実施国: 英国 ・対象: 健康成人男性 ・投与群: 本薬 0.1, 0.2, 0.4, 0.8, 1.2 mg, プラセボ群 ・症例数 84 例(日本人 42 例) |
| | TQT 試験 (NN9535-3652) 【2014 年 2 月～2015 年 4 月】 ・実施国: ドイツ ・対象: 健康成人 ・投与群: 本薬 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg, プラセボ群, MFLX 400 mg(単回投与) ・症例数: 168 例 |
| | 二重盲検反復投与試験 (NN9535-3634) 【2014 年 5 月～2014 年 10 月】 ・実施国: 日本 ・対象: 健康成人男性 ・投与群: 本薬 0.5, 1.0 mg プラセボ群 ・症例数: 44 例(日本人 22 例) |
| 第 II 相試験 | 薬物相互作用, PK/PD 試験を含む 13 試験 ----- 用量反応性試験 |
| | 第 III 相プラセボ対照長期投与試験 (NN9535-3744) 【2013 年 2 月～2016 年 3 月】 ・実施国: 20 カ国 ・対象: 2 型糖尿病患者 ・投与群: 本薬 0.5, 1.0 mg, プラセボ群 ・症例数: 3297 例 ・投与期間: 104 週間 |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | 第 III 相プラセボ対照試験 (NN9535-3623) 【2014 年 2 月～2015 年 5 月】 ・実施国: 日本を含む 8 カ国 ・対象: 糖尿病治療薬未使用の 2 型糖尿病患者 ・投与群: 本薬 0.5, 1.0 mg, プラセボ群 ・症例数: 387 例(日本人 61 例) ・投与期間: 30 週間 ・主要評価: ベースラインから投与後 30 週までの HbA1c の変化量 |
| | 第 III 相実薬対照試験 (NN9535-3626) 【2014 年 2 月～2015 年 5 月】 ・実施国: 日本を含む 18 カ国 ・対象: メトホルミン又はチアゾリジン薬の単独療法あるいはその併用療法を実施中の 2 型糖尿病患者 ・投与群: 本薬 0.5, 1.0 mg とシタグリプチンプラセボ, 及びシタグリプチン 100 mg と本薬プラセボ ・症例数: 1225 例(日本人 140 例) ・投与期間: 56 週間 ・主要評価: ベースラインから投与後 56 週までの HbA1c の変化量 |
| | 第 III 相非盲検試験 (NN9535-4092) 【2014 年 10 月～2015 年 11 月】 ・対象: 2 型糖尿病患者 ・投与群: 本薬 0.5 mg, 1.0 mg, シタグリプチン 100 mg ・症例数: 308 例 ・投与期間: 30 週間 |

第Ⅲ相試験・長期投与試験

第Ⅲ相非盲検試験(NN9535-4091)

【2014年8月～2016年2月】

- ・対象: 食事, 運動療法又は経口糖尿病治療薬単剤(SU, グリニド, α-GI 又はTZD のいずれか)による治療で十分な血糖コントロールが得られていない2型糖尿病患者
- ・投与群: 本薬 0.5 mg, 1.0 mg, 追加の経口糖尿病治療薬
- ・症例数: 600例 ・投与期間: 56週間

第Ⅲ相プラセボ対照試験(NN9535-3627)【2014年12月～2015年11月】

- ・実施国: 日本を含む5カ国 ・対象: Basal インスリンの単独療法又は Basal インスリンとメトホルミンの併用療法を実施中の2型糖尿病患者
- ・投与群: 本薬 0.5, 1.0 mg, プラセボ群 ・症例数: 396例(日本人61例) ・投与期間: 30週間
- ・主要評価: 血糖コントロールにおける本薬のプラセボに対する優越性

第Ⅲ相非盲検, 実薬対照, 並行群試験を含む2試験

用語・略語一覧

MFLX: モキシフロキサシン, HbA1c: ヘモグロビン A1c, SU: スルホニルウレア薬, α-GI: α-グリコシダーゼ阻害薬, TZD: チアゾリジン薬, Basal インスリン: 基礎インスリン

2.21.2. 開発の経緯

セマグルチド(遺伝子組換え)(以下, 本薬)は, ヒトグルカゴン様ペプチド-1 アナログであり, グルコース濃度依存的にインスリン分泌を促進するとともに膵島のグルカゴン分泌を抑制する. 本薬は注射剤であり, アルブミンへの結合, 及びアミノ酸を改変することで, DPP-4 酵素による分解を抑制し, クリアランスを低下させ, 持続性を高めた週1回皮下投与用の製剤である. 2017年9月現在, 海外において本薬は承認されておらず, 2016年12月に米国及び欧州で申請を行っている.

本申請において, 国際共同第Ⅲ相試験(3623, 3626 及び 3627 試験)に参加し, 2型糖尿病に対する本薬の有効性及び安全性が確認できたとして, 申請を行った. 国内における臨床開発は, 適用されるガイドラインを満たし, かつグローバルデータと合わせて承認を得るために必要な日本人データが得られるように計画された.

2.21.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は, 以下のように回答した.

日本人及び外国人健康成人男性を対象とした 3634 試験における薬物動態パラメータは, 日本人と外国人で類似していた. 3623 及び 3626 試験では, 用量を 1.0 mg で補正したときの投与 16 週以降の定常状態における本薬投与後の日数別の血漿中本薬濃度を日本人と外国人の 2 型糖尿病患者で比較した結果, 日本人 2 型糖尿病患者における血漿中本薬濃度の測定例数は外国人と比較して少ないことから, 厳密な比較は困難であるが, 本薬投与後の血漿中本薬濃度は, 外国人 2 型糖尿病患者と比較して日本人 2 型糖尿病患者でやや高い傾向が認められた. PPK 解析結果から, この日本人と外国人の血漿中本薬濃度の違いの一因としては, 患者背景の体重差が考えられた.

機構は, 国内外の薬物動態の比較について, 健康成人における国内外の薬物動態が同程度だ

ったが、2 型糖尿病患者では外国人と比較して日本人で血漿中本薬濃度が高い傾向が認められ、その要因の一つが体重の違いにあるとする申請者の説明を了承した。

2.21.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

3623, 3626 及び 3627 試験における日本人集団と全集団との間でベースラインの被験者背景について、内因性民族的要因(年齢, HbA1c, 空腹時血糖, eGFR, 性別, BMI, 糖尿病罹病期間), 3626 及び 3627 試験における外因性(糖尿病前治療薬)の民族的要因の類似性を検討した。その結果、日本人集団では全集団と比較して一部違いが認められた。しかし、これらの違いは本薬の有効性及び安全性の評価に大きな影響を及ぼさないものと考えられた。

機構は、2 型糖尿病の診断基準, 治療目標, 治療方法には国内と国際共同試験への参加各国で大きな違いはなく、3623, 3626 及び 3627 試験における内因性及び外因性民族的要因の違いについても、ベースラインの被験者背景において日本人集団と全集団との間で一部違いが認められたが、これらの違いが本薬の有効性及び安全性の評価に及ぼす影響は大きくないことを確認した。(詳細は、[2.21.5](#) を参照)

2.21.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

日本人集団と全集団における有効性及び安全性について、申請者は以下のように説明した。

(3623 試験)

主要評価項目である HbA1c 変化量は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、本薬の両投与群ではプラセボ群と比較して大きかった。日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた性別, BMI 及び糖尿病罹病期間について、サブグループ別に主要評価項目を検討した結果、両集団のいずれのサブグループにおいても本薬群で HbA1c の低下が認められた。

一方、日本人集団及び全集団における有害事象の発現割合は、日本人集団ではプラセボ群と比較して本薬 1.0 mg 群で高かったが、全集団ではプラセボ群と比較して本薬 0.5 mg 群で高かった。胃腸障害の有害事象の発現割合及び単位時間あたりの発現件数について、日本人集団では本薬 0.5 mg 群と比較して本薬 1.0 mg 群で高かったが、全集団では本薬 0.5 mg 群と本薬 1.0 mg 群で大きな違いは認められなかった。また、日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた性別, BMI 及び糖尿病罹病期間について、サブグループ別の有害事象及び胃腸障害の発現状況には両集団間で大きな違いは認められなかった。

(3626 試験)

主要評価項目である HbA1c 変化量は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、本薬の両投与群ではシタグリプチン群と比較して大きかった。日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた性別及び BMI について、サブグループ別に主要評価項目を検討した結果、両集団のいずれのサブグループにおいても本薬群で HbA1c の低下が認められた。

一方、胃腸障害の有害事象の単位時間あたりの発現件数については、日本人集団では本薬

0.5 mg 群と比較して本薬 1.0 mg 群で高かったが、全集団では本薬 0.5 mg 群と本薬 1.0 mg 群で大きな違いは認められなかった。また、日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた性別及び BMI について、サブグループ別の有害事象及び胃腸障害の発現状況には両集団間で大きな違いは認められなかった。

(3627 試験)

主要評価項目である HbA1c 変化量は、日本人集団及び全集団のいずれにおいても、本薬の両投与群ではプラセボ群と比較して大きかった。日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景で違いが認められた BMI 及び前治療のメトホルミン塩酸塩併用の有無について、サブグループ別に主要評価項目を検討した結果、両集団のいずれのサブグループにおいても本薬群で HbA1c の低下が認められた。

一方、日本人集団及び全集団における有害事象の単位時間あたりの発現件数は、本薬 1.0 mg 群及びプラセボ群と比較して本薬 0.5 mg 群がわずかに多かった。低血糖について、血糖値確定低血糖の発現件数は日本人集団で少なく、本薬群において全集団と比較して発現割合が高くなる傾向は認められなかった。また、日本人集団と全集団で違いが認められた BMI 及びメトホルミン塩酸塩併用の有無について、サブグループ別の有害事象及び胃腸障害の発現状況には両集団間に大きな違いはなかった。

機構は、3623、3626 及び 3627 試験について、以下のように考えた。

主要評価項目であるベースラインからの HbA1c 変化量については、全集団において本薬群の対照群に対する優越性や非劣性が認められていること、日本人集団と全集団との間に大きな違いがないことが確認されていること等から、両集団における有効性に明らかな乖離は認められず、一貫性が認められていると判断して差し支えない。

また、日本人集団と全集団との間に臨床的に大きな問題となるような安全性上の違いはなく、日本人に特有の安全性上の懸念は認められていないと解釈して差し支えない。

以上の検討結果から、国際共同第 III 相試験(3623、3626 及び 3627 試験)の全集団の成績を日本人 2 型糖尿病患者に対する本薬の有効性及び安全性の評価に用いることに大きな問題はないと判断した。

2.21.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.22. ダブラフェニブメシル酸塩

(*BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・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

2.22.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, []:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、参考資料として海外治験 2 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 177 例(日本人 3 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 177 例で、日本人は 3 例(1.7%)だった。

| | 外国人データ | 日本人データ |
|---|---|--------|
| 第 I 相試験 | DAB とラベプラゾール又はリファンピシンの薬物相互作用試験(A2103) DAB とロスバスタチン及びミダゾラムとの薬物相互作用試験(A2104) | |
| 第 II 相試験 | 国際共同第 II 相試験(E2201)【2011 年 8 月～実施中】 ・実施国: フランス, ドイツ, イタリア, ノルウェー, オランダ, スペイン, 英国, 米国, 日本, 韓国, 台湾 ・対象: コホート A: 2 次治療以降の <i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者, コホート B: 2~4 次治療の <i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者, コホート C: 1 次治療の <i>BRAF</i> V600E 遺伝子変異陽性 IV 期 NSCLC 患者 ・症例数: 177 例(日本人 3 例)[コホート A: 84 例(日本人 2 例), コホート B: 59 例(日本人 1 例), コホート C: 34 例] ・投与群: コホート A: DAB 150 mg BID 経口投与, コホート B&C: DAB 150 mg BID 及び TRA 2 mg QD 経口投与 ・投与期間: 病勢進行, 許容できない有害事象, 又は死亡が認められるまで ・主要評価項目: 治験責任医師判定に基づく ORR[解析対象集団に対する最良総合効果で奏効(CR 又は PR)が確定された被験者の割合] | |
| 用語・略語一覧 DAB: ダブラフェニブメシル酸塩, <i>BRAF</i> : B-Raf proto-oncogene serine/threonine kinase, NSCLC: 非小細胞肺癌, BID: 1 日 2 回, TRA: トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物, QD: 1 日 1 回, ORR: 奏効率, CR: 完全奏効, PR: 部分奏効 | | |

2.22.2. 開発の経緯

DAB 及び TRA はそれぞれ *BRAF* 及び分裂促進因子活性化タンパクキナーゼ/細胞外シグナル調節キナーゼキナーゼ(MEK)を阻害することによって、*BRAF* V600 変異を有する腫瘍の増殖を抑制すると考えられ、最初に悪性黒色腫を適応症として開発され、2017 年 11 月現在、日本を含めそれぞれ 60 カ国以上及び 40 カ国以上、DAB/TRA 併用療法は 40 カ国以上で承認されている。

NSCLC に対する DAB 及び TRA の臨床開発として、海外において、申請者により、*BRAF* V600E 変異を有する NSCLC 患者を対象とした国際共同第 II 相試験(E2201 試験)が 2011 年 8 月から実施された。米国及び欧州では、E2201 試験を主要な試験成績として、それぞれ 2016 年 9 月及び 2016 年 7 月に申請が行われ、米国では 2017 年 6 月に、欧州では 2017 年 3 月に承認された。国内においては、E2201 試験への患者登録が 2013 年 12 月から開始された。

2.22.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

2.22.5 参照.

2.22.4. 内因性・外因性民族的要因

2.22.5 参照.

2.22.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC の患者数は極めて限られており、E2201 試験に組み入れられた日本人の症例数は 3 例(うち、DAB/TRA 投与されたコホート B は 1 例、コホート C は 0 例)に留まったため、DAB/TRA 投与により奏効例は認められなかったものの、申請者は、以下の理由等を考慮すると、日本人の BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者においても DAB/TRA 投与の有効性は期待できる旨を説明した。

- ・ DAB/TRA 投与時における DAB 及び TRA の薬物動態に明確な国内外差は認められていないこと。
- ・ BRAF 遺伝子変異を有する悪性黒色腫に対する DAB/TRA 投与の有効性に、日本人患者と外国人患者との間で明確な差異は認められていないこと。
- ・ BRAF V600E 変異を有する NSCLC では「BRAF V600E 変異」がドライバー変異と考えられており、そのような悪性腫瘍においては、ドライバー変異を標的とする抗悪性腫瘍剤であるか否かが治療効果に大きな影響を及ぼし、また抗悪性腫瘍剤の有効性に人種差は認められていないと考えられること。

機構は、下記の点も考慮すると、E2201 試験の奏効率等から、日本人患者を含め、BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC 患者に対して、DAB/TRA 投与の一定の有効性は示されたと判断した。

- ・ E2201 試験のコホート A の結果、日本人の BRAF V600E 変異を有する NSCLC 患者において、DAB 単独投与でも 2 例に PR が認められていること。
- ・ BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC を含め、NSCLC の治療体系に明確な国内外差はないこと。

申請者は、DAB/TRA 投与の安全性の国内外差について、以下のように説明した。

E2201 試験において、DAB/TRA が投与された日本人患者 3 例(コホート A の DAB/TRA 投与移行例 2 例及びコホート B 1 例)と、コホート B 及びコホート C に組み入れられた外国人患者 92 例における安全性を検討した。日本人患者で 2 例以上に認められた全 Grade の有害事象は、悪心及び食欲減退各 2/3 例(66.7%)であり、外国人患者ではそれぞれ 42/92 例(45.7%)及び 26/92 例(28.3%)で認められた。また、日本人患者で認められた Grade 3 以上の有害事象は、食欲減退、低ナトリウム血症及びくも膜下出血各 1/3 例(33.3%)であり、外国人患者ではそれぞれ 0 例、7/92 例(7.6%)及び 0 例に認められた。日本人患者のみで認められた有害事象は、Grade 5 のくも膜下出血 1 例であり、DAB/TRA 投与との因果関係は否定された。

機構は、日本人患者に対する DAB/TRA の投与経験は限られているものの、現時点で得られている情報から、日本人患者において特に注意が必要な有害事象は認められていないと判断した。

2.22.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.23. トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物

(*BRAF* 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)

申請区分: (4)新効能医薬品

トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物(以下, TRA)は, ダブラフェニブメシル酸塩(以下, DAB)との併用で使用される薬剤であり, TRA の臨床データパッケージは DAB と同じだった. 本薬の調査結果は [2.22](#) 項参照.

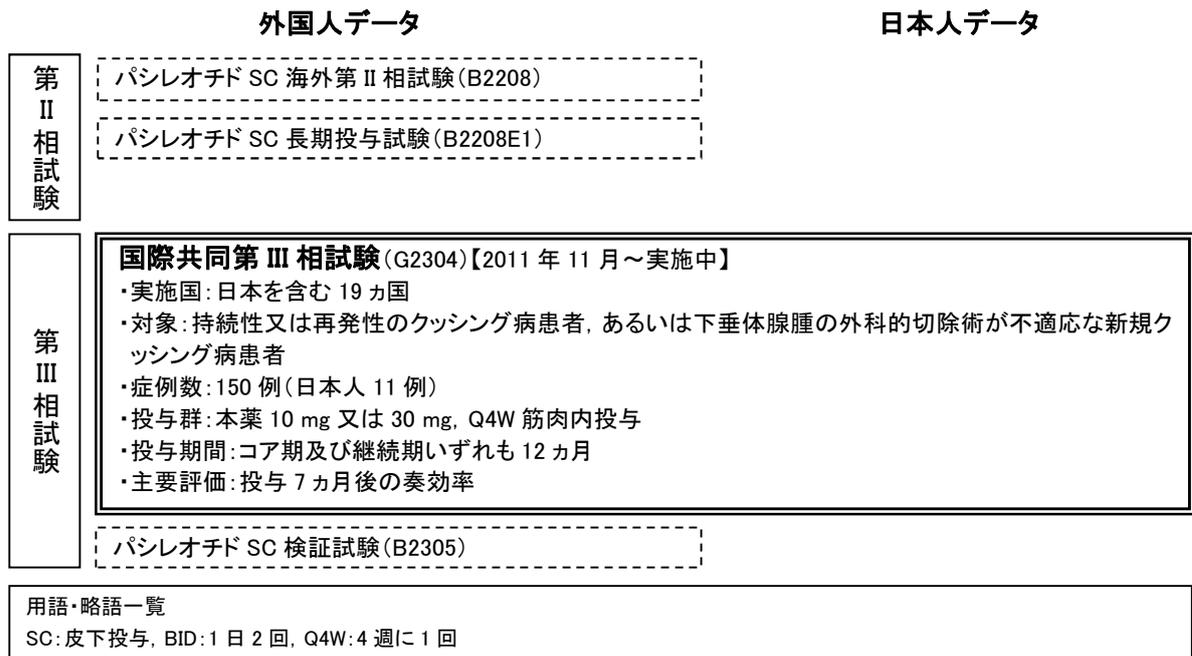
2.24. パシレオチドパモ酸塩

[クッシング病(外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合)]

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

2.24.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, []:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験1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150例(日本人11例)で構成されていた。国際共同治験の合計被験者数は150例で, 日本人は11例(7.3%)だった。



2.24.2. 開発の経緯

パシレオチドパモ酸塩(以下, 本薬)は, シクロヘキサペプチドのソマトスタチンアナログであり, ヒトソマトスタチン受容体への結合を介して内因性ソマトスタチンと同様に副腎皮質刺激ホルモン(以下, ACTH)や成長ホルモン等の分泌を抑制する。国内においては, 2016年9月に承認されている。

海外において, 本薬は, 皮下投与製剤として2012年にクッシング病に対する承認を取得したが, BID 連日投与する必要があり, 患者の利便性の悪さから筋肉内投与製剤の開発を開始した。国際共同第III相試験(G2304試験)において有効性及び安全性が確認された。欧州では2017年9月に承認され, 米国では2017年12月現在, 審査中である。

国内では, 筋肉内投与製剤のみ開発する計画で, まず2010年1月から第I相試験(初回申請時のパッケージ)を実施し, 安全性, 用量比例性, 薬物動態に日本人と外国人で大きな違いはないことを確認した。また, クッシング病の診断等の医療実態に大きな内外差はないことから G2304 試験に参加した。その結果, 本薬のクッシング病に対する有効性及び安全性が確認できたとして一変申請を行った。

2.24.3. 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。

本薬のクッシング病患者を対象とした G2304 試験の日本人と外国人における本薬 10~40 mg を投与したときの血漿中本薬濃度のトラフ値を比較した結果、外国人と比較して日本人でやや高い傾向が認められた。G2304 試験の定常状態のトラフ値について、線形混合効果モデルを用いて共変量の影響を検討したところ、除脂肪体重(以下、LBW)、総ビリルビン及び γ -グルタミルトランスフェラーゼが統計的に有意な共変量であり、これらの共変量の影響の程度と G2304 試験における日本人と外国人の被験者背景の相違を踏まえると、トラフ値に影響があると考えられる因子は LBW と考えられた。LBW の平均値は日本人の方が外国人より 3.6 kg 少なく、定常状態のトラフ値が約 8% 高くなると推定されたが、統計的に有意な共変量とは判断されなかった。日本人の薬物動態データが限られているため厳密な比較は困難であるが、トラフ値の平均値の外国人と日本人の差には LBW の違いが影響していると考えられた。しかしながら、日本人患者のトラフ値における個別値は、その大部分が外国人の個別値の範囲に含まれており、日本人と外国人の薬物動態に明らかな差異はないと考える。

機構は、申請者の回答を了承した。

2.24.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように説明した。

外因性民族的要因について、クッシング病患者の病態及び症状に民族差は報告されておらず、診断基準は国内外で同様である。また、治療目標及び治療体系に国内外で大きな違いは認められない。内因性民族的要因については、本薬の日本人と外国人のクッシング病患者における薬物動態に明らかな民族差はないと考えられた(2.24.3 参照)。G2304 試験における日本人集団と全集団のベースラインの被験者背景について、内因性民族的要因(年齢、性別、体重、BMI、罹病期間等)の類似性を検討した結果、日本人被験者は 11 例と少ないため厳密な比較は困難であるが、日本人集団では全集団と比較して体重が低く、クッシング病の診断から本試験に組み入れられるまでの期間の中央値は長い傾向が認められたが、体重及びクッシング病の診断から本試験に組み入れられるまでの期間とベースラインの平均尿中遊離コルチゾール(以下、mUFC)との間に一定の傾向は認められなかった。ベースラインの mUFC の中央値について、全被験者と日本人被験者で差が認められたが、mUFC は個体内変動が大きく、この差は大きな違いではないと考える。その他の項目についても、日本人被験者と全被験者で大きな違いは認められなかった。

日本人における有効性について、主要評価項目である投与 4 ヶ月後の増量の有無を考慮しない場合の投与 7 ヶ月後に奏効した被験者は、本薬 10 mg 群及び 30 mg 群で一定の奏効例が認められた。また、本薬投与後の mUFC、血漿中 ACTH 濃度及び血清コルチゾール濃度はベースラインよりも低下する傾向が認められている。以上を踏まえると、日本人集団では症例数が 11 例と少ないことから全集団との厳密な比較は困難であるが、日本人集団に対しても本薬の有効性が確認され、国内外で明らかな差は示唆されなかったと考える。

機構は、日本人クッシング病患者を含む G2304 試験において、クッシング病に対する本薬の一定の効果が認められており、日本人集団における有効性についても、限られた症例数での検討と

なり限界はあるが、全集団と比較して大きな違いは認められていないことから、本薬の有効性は示されたと解釈して差し支えないと判断した。

2.24.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

本疾患は希少疾患であり症例の組入れが困難であることから、G2304試験では実施可能性の観点から組入れがなされており、全集団と日本人集団の結果の一貫性の観点からの日本人症例数は計画されなかった。

2.24.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.25. ミガーラスタット塩酸塩

(ミガーラスタットに反応性のある *GLA* 遺伝子変異を伴うファブリー病)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.25.1. 臨床データパッケージ概略図 (□: 評価資料, ▨: 参考資料, ◻: 国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、海外治験 16 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 2 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 483 例(日本人 21 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 57 例で、日本人は 7 例(12.3%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | | |
|----------------------------------|---|---|
| 第 I 相試験 臨床薬理試験 | 単回投与試験 (FAB-CL-101)【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 32 例 ・投与群: 本薬 25, 75, 225, 675 mg 又はプラセボを単回投与 | 単回投与試験 (MGM115806) 【2011 年 9 月～2011 年 12 月】 ・実施国: オーストラリア ・対象: 日本人健康成人 ・症例数: 14 例 ・投与群: 本薬 50, 150, 450 mg 又はプラセボ |
| | 反復投与試験 (FAB-CL-102)【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 16 例 ・投与群: 本薬 50, 150 mg 又はプラセボを BID | |
| | マスバランス試験 (AT1001-014) 【2011 年 8 月～2011 年 9 月】 ・実施国: オランダ ・対象: 健康成人 ・症例数: 6 例 | |
| | 腎機能障害患者における薬物動態試験 (AT1001-015) 【2011 年 8 月～2012 年 4 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 腎機能障害者及び腎機能正常者 ・症例数: 32 例 | |
| | 食事の影響試験 (AT1001-016) 【2011 年 10 月～2011 年 12 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 20 例 | |
| | 静脈内投与試験及び絶対的 BA 試験 (AT1001-018) 【2014 年 3 月～2014 年 6 月】 ・実施国: オランダ ・対象: 健康成人 ・症例数: 31 例 | |
| | 相対的 BA 試験及び食事の影響試験 (FAB-CL-103) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 15 例 | |
| | TQT 評価試験 (AT1001-010)【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 米国 ・対象: 健康成人 ・症例数: 52 例 | |
| 臨床薬理試験 (FAB-CL-104) ・対象: 健康成人 | | |
| 第 II 相試験 | 海外第 II 相試験 (FAB-CL-201)【2006 年 1 月～2008 年 1 月】 ・実施国: 米国 ・対象: 男性ファブリー病患者 ・症例数: 15 例 ・投与群及び投与期間: 主要投与期(12 週間)①本薬 25 mg を BID(2 週), 100 mg を BID(2 週), 250 mg を BID(2 週), 25 mg を BID(6 週), ②*1 本薬 150 mg を QD, 継続投与期(84 週間)①本薬 25 mg を BID, ②*1 本薬 50 mg を QD | |
| | 海外第 II 相試験 (FAB-CL-203)【2006 年 5 月～2008 年 3 月】 ・実施国: カナダ, フランス, 英国 ・対象: 男性ファブリー病患者 ・症例数: 5 例 ・投与群: 本薬 150 mg を QOD ・投与期間: 24 週及び任意の 24 週延長投与 | |

| | |
|------------------|---|
| 第 II 相試験 | <p>海外第 II 相試験 (FAB-CL-202)【2006 年 6 月～2008 年 5 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: オーストラリア, ブラジル ・対象: 男性ファブリー病患者 ・症例数: 4 例 ・投与群: 本薬 150 mg を QOD ・投与期間: 12 週及び任意の 36 週継続投与 |
| | <p>女性ファブリー病患者を対象とした海外第 II 相試験 (FAB-CL-204)【2006 年 9 月～2008 年 5 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 6 カ国 ・対象: 女性ファブリー病患者 ・症例数: 9 例 ・投与群: 本薬 50, 150 又は 250 mg を QOD ・投与期間: 12 週及び任意の 36 週継続投与 |
| | <p>海外第 II 相継続投与試験 (FAB-CL-205)【2007 年 9 月～2012 年 9 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: オーストラリア, ブラジル, フランス, 英国, 米国 ・対象: ファブリー病患者 ・症例数: 23 例 ・投与群及び投与期間: 本薬 150 mg を QOD, 用量漸増期を導入 (本薬 250 mg を QD3 日間投与後, 4 日間休薬するレジメンにて 2 カ月間投与後, 本薬 500 mg を QD3 日間投与後, 4 日間休薬するレジメンにて 2 カ月間投与) |
| | <p>アガルシダーゼとの薬物相互作用試験 (AT1001-013)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・対象: ファブリー病患者 |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | <p>海外第 III 相試験 (AT1001-011)【2009 年 10 月～2014 年 1 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 16 カ国 ・対象: AT1001 反応性 <i>GLA</i> 変異型を有するファブリー病患者 ・症例数: 67 例 ・投与群: 本薬 150 mg 又はプラセボを QOD ・投与期間: ステージ 1: 6 カ月, ステージ 2: 6 カ月, 非盲検継続投与期 12 カ月 ・主要評価: 投与 6 カ月時の腎 IC あたりの平均 GL-3 封入体数がベースラインから 50%以上減少した被験者の割合 |
| | <p>国際共同第 III 相試験 (AT1001-012)【2011 年 9 月～2015 年 5 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 日本を含む 10 カ国 ・対象: 本薬に反応性のある <i>GLA</i> 変異型を有し, かつ ERT 使用歴のあるファブリー病患者 ・症例数 57 例 (日本人 7 例) ・投与群: 主要投与期は本薬 150 mg を QOD 又は, ERT 製剤を承認用法・用量にて投与, 継続投与期は本薬 150 mg を QOD ・投与期間: 18 カ月 (主要投与期) 及び任意の 12 カ月延長投与 (継続投与期) ・主要評価: 投与 18 カ月時までの $eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量 |
| | <p>海外第 III 相継続投与試験 (AT1001-041)*3【2011 年 10 月～2016 年 2 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国: 13 カ国 ・対象: ファブリー病患者 ・症例数: 85 例 ・投与群: 本薬 150 mg を QOD |

*1 プロトコル改訂により用法・用量が①から②へと変更された。

*2 AT1001-012 試験及び AT1001-041 試験を完了した日本人及び外国人ファブリー病患者を対象に, 非盲検継続投与試験 (AT1001-042) が 2017 年 12 月時点で実施中だった。

*3 AT1001-041 試験は物流上の理由により中止した。投与中の患者については, 当該治験の終了に伴い, AT1001-042 試験に参加可能とされた。

用語・略語一覧

BID: 1 日 2 回, QD: 1 日 1 回, QOD: 隔日, *GLA*: α -Gal A をコードしている遺伝子, IC: 間質毛細血管, GL-3: グルボトリアオシルセラミド, ERT: 酵素補充療法, $eGFR_{CKD-EPI}$: CKD-EPI 式を用いた推算糸球体濾過量, CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology, m Collaboration, $mGFR_{iohexol}$: イオヘキソールの血漿クリアランスに基づく糸球体濾過量

2.25.2. 開発の経緯

ミガーラスタット塩酸塩(以下、本薬)は、 α ガラクトシダーゼ A(以下、 α -Gal A)の基質であるスフィンゴ糖脂質(GL-3 等)の末端ガラクトースの類似体であり、薬理的シャペロンとして変異型 α -Gal Aに結合することにより、 α -Gal Aのリソソームへの輸送を促進し、リソソームにおける α -Gal A活性を上昇させる。本薬の臨床開発は日本を含む国際共同開発として行っており、機構相談での序言に基づき、日本人健康成人を対象とした単回投与試験(MGM115806 試験)及び日本を含む国際共同第 III 相試験(AT1001-012 試験)を実施した。申請者は、AT1001-012 試験等により本薬のファブリー病に対する有効性及び安全性が確認されたとして申請を行った。海外においては、本薬は、2016年5月に欧州で承認され、2017年12月現在、36カ国で承認されている。米国では2017年12月に申請を行っている。

2.25.3. 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。

MGM115806 試験において、日本人健康成人に本薬 150 mg を絶食下で単回経口投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ と、外国人健康成人に本薬 150 mg を絶食下で単回経口投与した海外 5 試験(AT1001-010, AT1001-014, AT1001-015, AT1001-016 及び AT1001-018)における C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の範囲に大きな違いは認められなかった。なお、体重が本薬の薬物動態に影響を与える共変量であることが示唆されているが、体重補正を行った薬物動態パラメータについても、日本人と外国人の健康成人で大きな違いは認められなかった。日本人のファブリー病患者における薬物動態データは得られなかったが、FAB-CL-204 試験及び AT1001-011 試験において、外国人ファブリー病患者を対象に本薬 150 mg を隔日投与したときの C_{max} 及び AUC は、外国人の健康成人と大きな違いは認められなかったことから、日本人のファブリー病患者においても、外国人ファブリー病患者と薬物動態に大きな違いはないと考えた。

機構は、国内外の薬物動態の類似性について、日本人のファブリー病患者における薬物動態データは得られていないが、国内外の健康成人及び外国人のファブリー病患者における薬物動態に大きな違いは認められていないことから、申請者の説明を了承した。

2.25.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、以下のように回答した。

ファブリー病は X 染色体上にある *GLA* 遺伝子の変異に起因し、 α -Gal A 活性及び臨床症状に基づき古典型と遅発型の表現型に大別され、本疾患の病因及び病型分類に国内外で違いはない。本疾患の診断方法は国内外で共通しており、 α -Gal A 活性及び補助的に *GLA* 遺伝子変異を特定するための遺伝子検査を用いる。ファブリー病の原因となる *GLA* 遺伝子変異は現時点で 900 種類以上が報告されており、このうち約 60%が単一アミノ酸置換が起こるミスセンス変異である。国内で報告されている 66 種類の *GLA* 遺伝子変異についても、同様に約 69%がミスセンス変異である。*GLA* 遺伝子変異はミスセンス変異を含めて約 85%が 1 塩基の変異であり、遺伝子のコード領域のほぼ全領域で認められる。現時点で、ファブリー病患者全体の *GLA* 遺伝子変異の約 46%、日本人患者で報告されている *GLA* 遺伝子変異の約 48%が本薬に反応性があることが判明している。ファブ

リ一病患者に認められる諸症状には心症状、腎症状、神経学的症状、皮膚症状、眼症状、耳症状、消化管症状等があり、重症度及び発症年齢は患者によって大きく異なるが、国内外で共通している。治療について、国内外において、本薬が承認された一部の国を除き、現在利用できる治療法は ERT のみであり、ERT の承認用法・用量は国内外で同一である。

2.25.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、以下のように説明した。

全集団と日本人集団における有効性の比較について、日本人集団の症例数が限られているため、結果の解釈には限界があるが、日本人患者を含む AT1001-012 試験における全集団と日本人集団の被験者背景は、両集団で大きく異ならなかった。主要評価項目とされた投与 18 ヶ月時までの $eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $mGFR_{iohexol}$ の年間変化量について、日本人集団での年間変化量の平均値は、本薬群及び ERT 群ともに全集団の最小二乗平均の 95%信頼区間に含まれており、両集団で大きく異ならなかった。主な副次評価項目である左室重量係数の変化量について、日本人集団の本薬群では全集団と同様にベースラインから投与 18 ヶ月時までの減少が認められた。疾患性基質である血漿中 lyso-Gb₃ を含む他の評価項目についても、日本人集団の本薬-本薬群ではベースラインから投与 30 ヶ月時まで安定して推移しており、全集団と比較して明らかな違いは認められなかった。

機構は、以下のように考えた。

AT1001-012 試験の全集団における主要評価項目である $eGFR_{CKD-EPI}$ 及び $eGFR_{iohexol}$ の年間変化量について、本薬群と ERT 群に大きな違いがないことを確認した。また、限られた症例数での検討となり限界はあるが、日本人集団と全集団に臨床的に問題となる違いは認められていないことから、ERT による治療歴のある患者において、本薬に反応性のある GLA 遺伝子変異を有するファブリー病に対する本薬の有効性は示されていると解釈して差し支えない。

申請者は、安全性について以下のように説明した。

AT1001-012 試験において、日本人集団と全集団では、限られた症例数での検討となり解釈には限界があるが、本薬投与時における主要投与期及び継続投与期の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、日本人集団に特有の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考えた。

国内外の臨床試験及び海外市販後データにおいて現時点で特に大きな問題となるリスクは認められていないことから、安全性は許容可能である。

2.25.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.26. レテルモビル

(同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制)

申請区分: (1) 新有効成分含有医薬品

2.26.1. 臨床データパッケージ概略図(□: 評価資料, []: 参考資料, ◻: 国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験、国内治験 1 試験、海外治験 4 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 25 試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 788 例(日本人 69 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 570 例で、日本人は 36 例(6.3%)だった。

| | 外国人データ | 日本人データ |
|---|---|--|
| 第 I 相試験・臨床薬理試験 | 食事の影響に関する試験(029) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 不明 ・対象: 健康成人女性 ・症例数: 14 例 ・投与群: 本薬 480 mg を食後又は空腹時に経口投与 | 第 I 相試験(027) 【20■年■月～20■年■月】 ・対象: 健康成人女性 ・症例数: 16 例 ・投与群: パート 1: 本薬 240, 480, 720 mg, プラセボ経口投与, パート 2: 本薬 240, 480, 960 mg, プラセボ静脈内投与 |
| | QT/QTc 試験(004) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 不明 ・症例数: 38 例 ・対象: 外国人健康成人女性 ・投与群: 本薬 480, 960 mg, プラセボを静脈内投与, モキシフロキサシン 400 mg を経口投与 | 第 I 相試験(032) 【20■年■月～20■年■月】 ・実施国: 不明 ・対象: 日本人健康成人女性 ・症例数: 17 例 ・投与群: 第 1 期: 本薬 480 mg, プラセボを QD 経口投与 第 2 期: 本薬 240 mg, プラセボを QD 経口投与とシクロスポリンの単回経口投与を併用 |
| 第 II 相試験 | 第 I 相試験 24 試験 | |
| | CMV 血症患者を対象に先制治療下で投与した際の安全性、忍容性及び抗ウイルス活性を評価する試験(019) | |
| 第 III 相試験 | 海外第 II 相試験(020) 【2010 年 3 月～2011 年 10 月】 ・実施国: ドイツ, 米国 ・対象: 外国人 CMV 抗体陽性 allo-HSCT 患者 ・症例数: 133 例 ・投与群: 本薬 60, 120, 240 mg, プラセボを QD 経口投与 ・投与期間: 12 週間 ・主要評価: 84 日間の投与期間中に「CMV 感染予防不成功」となった患者の割合 | |
| | 国際共同第 III 相試験(001) 【2014 年 6 月～2016 年 11 月】 ・実施国: 日本を含む 20 カ国 ・対象: 日本人及び外国人 CMV 抗体陽性 allo-HSCT 患者 ・症例数: 570 例(日本人 36 例) ・投与群: 本薬 480 mg, 240 mg(シクロスポリン併用例), プラセボを QD 経口投与又は静脈内投与 ・投与期間: 移植後 14 週目まで ・主要評価: 移植後 24 週以内に「臨床的意味のある CMV 感染」が認められた患者の割合 | |
| 用語・略語一覧 QD: 1 日 1 回, CMV: サイトメガロウイルス, allo-HSCT: 同種造血幹細胞移植 | | |

2.26.2. 開発の経緯

レテルモビル(以下、本薬)は、CMV のターミナーゼ複合体の UL56 領域を阻害することによりウイルスの増殖を抑制すると考えられている。

今般、申請者は、allo-HSCT 患者を対象とした日本を含む国際共同第 III 相試験(001 試験)成績等に基づき申請を行った。

海外においては、2017 年 11 月時点で、本薬は米国及びカナダで承認され、欧州等で審査中である。

2.26.3. 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について、以下のように説明した。

日本人及び外国人女性健康成人に、本薬 480 mg を単回投与したときの AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均の比[90%信頼区間](日本人/外国人)は、経口投与時はそれぞれ 2.53[1.88, 3.39]及び 1.52[1.16, 1.98]、静脈内投与時はそれぞれ 1.69[1.28, 2.23]及び 1.51[1.25, 1.84]だった。また、日本人及び外国人女性健康成人に本薬 480 mg QD を反復経口投与したときの AUC_{0-24} 及び C_{max} の幾何平均の比[90%信頼区間](日本人/日本人以外)はそれぞれ 1.92[1.40, 2.64]及び 1.60[1.22, 2.09]であり、単回投与と同様の傾向だった。また、001 試験のデータを含む PPK 解析の結果、HSCT 患者における日本人の曝露量の分布は外国人の曝露量の分布と概ね重なっていた。また、本薬は OATP1B1/3 及び UGT1A1/3 の基質であり、OATP1B1 及び UGT1A1 の遺伝子多型がアジア人と白人の薬物動態の差異に寄与することが報告されていることから、本薬の薬物動態に対するこれらの遺伝子多型の影響について、薬理遺伝学的解析を実施した。これらの遺伝子多型の影響はわずかだった。なお、健康成人での PPK 解析では、いずれの遺伝子多型も、本薬の曝露量に影響を及ぼさなかった。以上より、健康成人での本薬の曝露量は、日本人では外国人よりも高かったものの、HSCT 患者での本薬の曝露量の分布は、日本人と外国人でほぼ同様であり、いずれの臨床試験においても日本人の安全性プロファイルは良好だったことから、日本人と外国人の本薬の曝露量の差異は臨床上特段問題とはならないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.26.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、001 試験成績を含む臨床試験成績に基づき、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価する適切性について、以下のように説明した。

CMV 感染症は一旦発症すると重症化し、重篤な転帰に至ることもあるため、国内外の診療ガイドラインにおいて、allo-HSCT 施行後の CMV 感染症対策を行うことが推奨されている。CMV 感染症対策として推奨されている「先制治療」について、国内診療ガイドラインでは、先制治療の開始基準等は標準化されておらず、医療現場では個々の患者のリスク因子又は臨床状態に応じて、医師が施行の適否を判断する。001 試験では、先制治療の開始は、本薬の有効性評価に係る重要な因子であることから、先制治療開始の目安とする血中 CMV DNA 量を治験実施計画書に規定した。CMV の主な gB 遺伝子型について、国内外で異なることが示唆されたが、いずれの gB 遺伝子に対しても、本薬の抗ウイルス活性が確認された。

また、001 試験開始前に実施された第 I 相試験における薬物動態データにおいて、健康成人での本薬の曝露量は、日本人では外国人よりも高かったが、日本人被験者の安全性は良好であることが確認された。

以上より、allo-HSCT 患者における CMV 感染症対策や CMV の遺伝子型等について、国内外で違いが認められる部分もあるが、本薬の有効性及び安全性に大きく影響するものではないと判断し、allo-HSCT 患者を対象とした国内臨床試験の実施可能性の観点等から、001 試験に日本からも参加する開発戦略を選択した。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、001 試験を含む臨床試験成績に基づき、日本人における本薬の有効性及び安全性を評価する方針とした。

2.26.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、CMV 感染症の発症抑制における本薬の有効性について以下のように説明した。

日本人集団における移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた被験者の割合は、本薬群 54.2% (13/24 例)、プラセボ群 50.0% (3/6 例) であり [全集団では本薬群 37.5% (122/325 例)、プラセボ群 60.6% (103/170 例)]、全集団と日本人集団とで異なる傾向が認められた。しかしながら、以下の点を踏まえると、全集団の結果と同様に、日本人 allo-HSCT 患者に対しても本薬の有効性は期待できる。

- allo-HSCT 患者の CMV 感染症対策や CMV 遺伝子型、本薬投与時の薬物動態等の国内外差が本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低いと考えたこと。
- 日本人集団では、本薬群の 3 例が有効性と関連のない理由により中止され、プラセボ群では有効性と関連のない理由による中止例は認められなかった。有効性解析では、事前の解析計画に従い、これらの被験者については不成功例として扱ったが、日本人集団では本薬群 24 例、プラセボ群 6 例と少なかったことから、有効性解析結果に対する中止例の影響が大きかったと考えられたこと。
- 国内外で共通した先制治療の開始基準はなく、001 試験においても先制治療の目安は規定していたが、実際の施行の可否・開始時期については治験担当医師の判断に委ねると規定しており、001 試験での日本人集団では全集団よりも早期に先制治療の施行が判断された被験者が多かったと考えられたこと。
- 移植後 24 週以内に CMV 血症が認められた被験者の割合は、本薬群で低値だったこと。
- 移植後 14 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた日本人集団の割合は、プラセボ群より本薬群で低値であり、本薬群で治験薬投与終了以降の不成功例が多かった。本薬投与終了後の血中 CMV DNA 量の増加、及び先制治療が開始された被験者の増加は、全集団と日本人集団のいずれでも認められ、投与終了以降の本薬の有効性は、全集団と日本人集団で差異はないと考えたこと。

機構は、以下のように考えた。

allo-HSCT 患者を対象とした 001 試験における主要評価項目である移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた患者の割合について、プラセボに対する本薬の優越性が検証されたことを確認した。また、以下の点を踏まえると、日本人集団の結果は日本人患者における

本薬の有効性を否定するものではなく、全集団の結果に基づいて日本人 allo-HSCT 患者に対する本薬の有効性を評価することが適切である。

- ・ allo-HSCT 患者の CMV 感染症対策や CMV 遺伝子型、本薬投与時の薬物動態等の国内外差が本薬の有効性に大きな影響を及ぼす可能性は低く、現時点で本薬に対する CMV の感受性に地域間差が認められる可能性は低いと考えられること。
- ・ 日本人集団において、移植後 24 週以内に「臨床的に意味のある CMV 感染」が認められた患者の割合はプラセボ群に比べて本薬群で高値を示したものの、先制治療の開始に対する医師判断の違いや日本人集団の評価症例数が少なかったことが影響したと考えられること。
- ・ 探索的な評価項目である移植後 24 週の CMV 血症が確認された被験者の割合等より、本薬の有効性が期待できると考えられる結果が確認されたこと。

申請者は、本薬の安全性について、以下のように説明した。

日本人集団における有害事象等の発現割合は全集団と同程度であり、認められた有害事象についても日本人で特有の懸念となるような事象は認められていなかったことから、日本人患者についても、本薬投与時の安全性に特段の懸念は認められないと考えた。

機構は、本薬の安全性は許容可能であると判断した。

2.26.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.27. レンバチニブメシル酸塩

(切除不能な肝細胞癌)

申請区分: (4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

2.27.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, □:参考資料, □:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験2試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は1020例(日本人被験者数不明)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計1020例で、日本人は、例数が判明している第III相試験では954例中168例(17.6%)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/II 相試験 | 肝細胞癌患者を対象とした臨床第 I/II 相試験(202)【2009年7月~2015年8月】 <ul style="list-style-type: none">・実施国:第I相パート:日本,第II相パート:日本,韓国・対象:第I相パート:標準治療がない又は他に適切な治療法のない切除不能な肝細胞癌患者,第II相パート:全身化学療法又は肝動注化学療法歴が1レジメン以内の切除不能な肝細胞癌患者・症例数:第I相パート:20例(日本人20例),第II相パート:46例(日本人症例数の記載なし)・投与群:第I相パート:グループ1;12mg又は16mg QD,グループ2;8mg又は12mg QD,第II相パート:12mg QD・投与期間:治験中止基準に該当するまで・主要評価:第I相パート:MTD,第II相パート:TTP,安全性 | |
| 第 III 相試験 | 肝細胞癌患者を対象とした臨床第 III 相試験(304)【2013年3月~実施中】 <ul style="list-style-type: none">・実施国:日本を含む21カ国・対象:全身化学療法歴のない切除不能な肝細胞癌患者・症例数:954例(日本人168例)・投与群:本薬群:8mg又は12mg QD,対照群:ソラフェニブ400mg BID(非盲検無作為化)・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:OS | |
| 用語・略語一覧 QD:1日1回,MTD:最大耐量,TTP:無増悪期間,BID:1日2回,OS:全生存期間 | | |

2.27.2. 開発の経緯

レンバチニブメシル酸塩(以下、本薬)は、血管内皮増殖因子受容体(VEGFR)1,2及び3, Rearranged during transfection 癌原遺伝子(RET), 繊維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)1,2,3及び4, 血小板由来増殖因子受容体(PDGFR) α , 幹細胞因子受容体(KIT)等のキナーゼを阻害する低分子化合物である。本薬は、当該キナーゼ活性を介したシグナル伝達を阻害することにより、腫瘍の増殖を抑制すると考えられている。

国内において、本薬は2015年3月に「根治切除不能な甲状腺癌」を効能・効果として承認されている。

今般、国内において、国際共同第III相試験(304試験)を主要な試験成績として、切除不能な肝細胞癌に係る効能・効果を追加する本薬の一変申請が行われた。なお、米国及び欧州では、同じく304試験を主要な試験成績として、国内における一変申請後の2017年7月に本薬の申請が行われ、2017年11月時点において、肝細胞癌に関する効能・効果で本薬が承認されている国又は地域はない。

2.27.3. 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。

2.27.4. 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。

2.27.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

有効性について、機構は 304 試験における日本人の症例数及びイベント数は限られており、日本人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と考えられるものの、日本人集団の結果について全集団の結果と明確に異なる傾向は認められていないと判断した。

安全性について、機構は日本人の肝細胞癌患者に対して本薬が投与された症例数は限られており、本薬の安全性の国内外差について厳密に比較することには限界があると考えられるものの、304 試験における下記の結果等を考慮すると日本人の肝細胞癌患者においても本薬は忍容可能と判断した。

- ・ 外国人患者と比較して日本人患者で発現率が高かった有害事象は、いずれも本薬の既知の有害事象だったこと。
- ・ 死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現率にも明確な差異は認められず、減薬や休薬等により管理可能だったこと。

2.27.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.28. 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)

(帯状疱疹の予防)

申請区分:(1)新有効成分含有医薬品

2.28.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, []:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験2試験、国内治験1試験、海外治験6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7試験で構成されていた。評価資料の合計被験者数は31148例(日本人1298例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計29305例で、日本人は1218例(4.2%)だった。

| | 外国人データ | 日本人データ |
|------------|--|---|
| 第 I 相試験 | | Ph1 試験(ZOSTER-023) 【2010年3月～2010年11月】 ・実施国:オーストラリア ・対象:18～30歳及び50～69歳の日本人健康成人 ・症例数:20例 ・投与群:本薬(IM)群 ・主要評価:安全性, 免疫原性 |
| 第 I/II 相試験 | Ph1/2 試験(EXPLO CRD-004) 【2004年12月～2006年2月】 ・実施国:ベルギー ・対象:18～30歳及び50～70歳の成人 ・症例数:155例 ・投与群:本薬 HZ/su/IM 群, VARILRIX/SC 群, 本薬 HZ/su/IM 及び VARILRIX/SC 併用群 ・投与期間:2回接種(評価期間約12ヵ月) ・主要評価:安全性, 免疫応答 | |
| | Ph1/2 試験:3試験 | |
| 第 II 相試験 | Ph2 試験(ZOSTER-003) 【2007年2月～2007年10月】 ・実施国:スウェーデン, チェコ, オランダ, ドイツ ・対象:60～69歳及び70歳以上の健康高齢成人 ・症例数:715例 ・投与群:gE100S 群, gE251B 群, gE501B 群, gE1001B 群, gE1B 群 ・投与期間:2回接種(評価期間3ヵ月) ・主要評価:安全性, 免疫応答 | |
| | Ph2 試験(ZOSTER-024) 【2011年2月～2013年6月】 ・実施国:スウェーデン, チェコ, オランダ, ドイツ ・対象:60歳以上の健康成人 ・症例数:129例 ・投与群:gE501B 群 ・投与期間:2回接種(評価期間72ヵ月) ・主要評価:免疫応答, 安全性 | |

| | | |
|---|--|--|
| 第II相試験 | Ph2 試験 (ZOSTER-010) 【2009年1月～2010年7月】 ・実施国: チェコ, スペイン, 米国 ・対象: 50歳以上の成人 ・症例数: 410例 ・投与群: gE/AS01B群, gE/AS01E群, gE/生理食塩液群, 生理食塩液群 ・投与期間: 2回接種(評価期間3ヵ月) ・主要評価: 安全性, 免疫応答 | |
| | Ph2 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 (ZOSTER-006) 【2010年8月～2015年7月】 ・実施国: 日本を含む18ヵ国 ・対象: 50歳以上の成人 ・症例数: 15405例(日本人620例) ・投与群: 本薬 HZ/su群, プラセボ群 ・投与期間: 2回接種(評価期間最長4～5年) ・主要評価: 予防効果, 安全性, 免疫原性 | |
| | 国際共同第III相試験 (ZOSTER-022) 【2010年8月～2015年7月】 ・実施国: 日本を含む18ヵ国 ・対象: 70歳以上の成人 ・症例数: 13900例(日本人598例) ・投与群: 本薬 HZ/su群, プラセボ群 ・投与期間: 2回接種(評価期間最長4～5年) ・主要評価: 予防効果, 安全性, 免疫原性 | |
| | Ph3 試験 (ZOSTER-026) 【2013年3月～2015年4月】 ・実施国: 米国, エストニア ・対象: 50歳以上の成人 症例数: 354例 ・投与群: 本薬 HZ/su群 ・投与期間: 2回接種(評価期間約14～24ヵ月) ・主要評価: 安全性, 免疫原性 | Ph3 試験 (ZOSTER-032) 【2013年6月～2014年11月】 ・対象: 50歳以上の成人 症例数: 60例 ・投与群: 本薬 HZ/su/SC群, 本薬 HZ/su/IM群 ・投与期間: 2回接種(評価3ヵ月) ・主要評価: 安全性, 免疫原性 |
| Ph3 試験: 3試験 | | |
| 用語・略語一覧 IM: 筋肉内, SC: 皮下, HZ/su: 遺伝子組換えサブユニット水痘帯状疱疹ウイルス(VZV)糖タンパクE(gE)50 µg/dose と AS01B アジュバントシステムを含有する HZ(帯状疱疹)候補ワクチン, gE: 糖タンパク質 E | | |

2.28.2. 開発の経緯

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)(以下, 本薬)は, VZV gEを有効成分とし, チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される遺伝子組換えサブユニットワクチンである。3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A(MPL)及び精製キラヤサポニン(QS-21)をリポソーム化した AS01B をアジュバントとして含む。

本薬は, 50歳以上の成人で抗原特異的な細胞性免疫(CMI)及び液性免疫を刺激するため, 臨床開発計画は, 50歳以上の成人や18歳以上の免疫機能の低下した患者のような HZ 発現リスクの高い被験者で, HZ 及び HZ 関連合併症を予防するワクチンとして承認を取得するためにデザインされ, 本申請では 50歳以上の成人を対象とした。

本薬は、カナダ及び米国では 2017 年 10 月に承認されている。また、欧州では 2016 年 11 月に申請が行われ、現在審査中である。

国内において、本薬の HZ に対する臨床開発は、日本を含む国際共同治験の成績等に基づき申請が行われた。

2.28.3. 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。

2.28.4. 内因性・外因性民族的要因

審査報告書に、当該項目に関する記載はなかった。

2.28.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

日本人被験者に対する有効性について、ZOSTER-006 試験では、本薬群 2/276 例、プラセボ群 11/285 例に HZ が発症し、HZ 発症率は本薬群 1.8/1000 人年、プラセボ群 9.7/1000 人年、発症予防効果[95% CI]は 81.44[14.93, 98.00]%(EOS における解析)だった。また、ZOSTER-022 試験では、本薬群 1/237 例、プラセボ群 22/244 例に HZ が発症し、HZ 発症率は本薬群 1.1/1000 人年、プラセボ群 24.1/1000 人年、発症予防効果[95% CI]は 99.55[72.49, 99.98]%であり、いずれの試験においても全集団の結果と同様だった。

日本人被験者における安全性について、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験では、全集団の結果と同様に、本薬群では、特定局所反応については注射部位疼痛が高い傾向にあり、特定全身副反応については筋肉痛、疲労、頭痛の順に発現割合が高かった。

2.28.6. その他、注目される機構見解

申請した臨床データパッケージで HZ の合併症である帯状疱疹後神経痛(以下、PHN)の予防効果も評価可能と主張したが、申請者が提示した評価法では適切に評価できないと判断された事例

(経緯)

申請者は HZ 関連合併症の 1 つである PHN に対する予防効果について、2 つの国際共同治験(ZOSTER-006 試験, ZOSTER-022 試験)の副次評価項目として PHN の発症率を比較することにより評価した。その結果、プラセボ群に比べて本薬群の PHN の発症率は低かった。

(審査報告書該当部分抜粋)

申請者は、本申請における臨床データパッケージの構成について、以下のように説明した。

PHN の発症予防効果の評価については、HZ を発症した被験者集団に限定せず、調整後の全ワクチン接種集団を対象に行った。HZ 発症後の HZ 関連合併症である PHN に関する解析結果は HZ に対する発症予防効果との重複が考えられるが、PHN の疾病負担を考慮すると、HZ の発症にかかわらず、全集団での PHN の発症率の低下そのものがもたらす医療上のベネフィットは大きいと考えられ、本薬の PHN に係る有効性を適切に評価できるものとする。

機構は、以下のように考えた。

本薬の HZ に対する有効性は、HZ の発症予防効果が評価された 2 つの国際共同治験 (ZOSTER-006 試験, ZOSTER-022 試験) から評価する。一方、PHN は HZ 発症に伴う合併症であるため、本来、PHN に対する発症予防効果は、HZ を発症した患者における PHN の発症例数から評価されるものであることから、申請者が提示した評価方法では、HZ 発症後の PHN に対する本薬の予防効果を適切に評価できていないと考える。

2.29. トファシチニブクエン酸塩

[中等症から重症の潰瘍性大腸炎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)]

申請区分:(4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

2.29.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, ▨:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは, 評価資料として日本を含む国際共同治験 3 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 2846 例(日本人 151 例)で構成されていた。国際共
同治験の被験者数は合計 2104 例で, 日本人は 151 例(7.2%)だった。

外国人データ

日本人データ

| | |
|---|--|
| 第 II 相試験 | <p>海外第 II 相試験(A3921063)【2009 年 1 月～2010 年 9 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:17 カ国 ・対象:活動期 UC 患者 ・症例数:195 例 ・投与群:1 mg/日群, 6 mg/日群, 20 mg/日群, 30 mg/日群, プラセボ群 ・投与期間:8 週間 ・主要評価項目:治験薬投与後 8 週時に臨床反応を示した被験者の割合 |
| 第 III 相試験・長期投与試験 | <p>国際共同第 III 相寛解導入試験(A3921094)【2012 年 4 月～2015 年 5 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 28 カ国 ・対象:活動期 UC 患者 ・症例数:598 例(日本人 62 例) ・投与群:20 mg/日群, 30 mg/日群, プラセボ群 ・投与期間:9 週間 ・主要評価項目:治験薬投与後 8 週時に寛解を達成した被験者の割合 |
| | <p>海外第 III 相寛解導入試験(A3921095) 【2012 年 6 月～2015 年 6 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:29 カ国 ・対象:活動期 UC 患者 ・症例数:547 例 ・投与群:20 mg/日群, 30 mg/日群, プラセボ群 ・投与期間:9 週間 ・主要評価項目:治験薬投与後 8 週時に寛解を達成した被験者の割合 |
| | <p>国際共同第 III 相寛解維持試験(A3921096)【2012 年 7 月～2016 年 5 月】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 31 カ国 ・対象:A3921094 又は A3921095 試験を完了した UC 患者 ・症例数:592 例(日本人 39 例) ・投与群:10 mg/日群, 20 mg/日群, プラセボ群 ・投与期間:53 週間 ・主要評価項目:治験薬投与後 52 週時に寛解を達成した被験者の割合 |
| | <p>国際共同長期投与試験(A3921139)【2012 年 10 月～実施中】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・実施国:日本を含む 31 カ国 ・対象:A3921094, A3921095 試験を完了しノンレスポナーだった又は A3921096 試験を完了又は中止した UC 患者 ・症例数:914 例(日本人 50 例) ・投与群:10 mg/日群, 20 mg/日群, プラセボ群 ・投与期間:世界の主要市場における最初の承認を取得するまで ・主要評価項目:設定なし |
| <p>用語・略語一覧</p> <ul style="list-style-type: none"> ・UC:潰瘍性大腸炎 | |

2.29.2. 開発の経緯

トファシチニブクエン酸塩（以下、本薬）はヤヌスキナーゼファミリーの選択的阻害薬であり、炎症性サイトカインの発現を抑制する。国内では、本薬は 2013 年 3 月に「既存治療で効果不十分な関節リウマチ」の効能・効果で承認されている。本薬は中等症から重症の UC に対する治療薬として既承認の UC 治療薬と異なる作用機序を有しており、また、経口剤のため患者の利便性向上等が期待できることから開発に至った。

なお、本薬は日本での UC を対象とした開発を開始した時点において、海外第 II 相試験（A3921063 試験）が外国で完了しており、申請者は機構に合意を得たうえで、国際共同第 III 相寛解導入試験（A3921094 試験）、国際共同第 III 相寛解維持試験（A3921096 試験）、国際共同長期投与試験（A3921139 試験）に参加した。2018 年 3 月現在、既存治療で効果不十分な関節リウマチ等に対して欧米 80 カ国以上で承認されているが、UC の適応を承認している国はない。

2.29.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、以下のように説明した。

日本人及び外国人 UC 患者を対象とした A3921094 試験において、血漿中本薬濃度はいずれの時点でも日本人及び外国人で同程度だった。一方、日本人及び外国人 UC 患者を対象とした A3921096 試験において、血漿中本薬濃度は、外国人に比較して日本人でやや高かったが、以下の理由等から、日本人及び外国人 UC 患者における本薬の薬物動態に臨床問題となるような大きな差異はないと考える。

- ・ 日本人健康成人において、血漿中本薬濃度は本薬の反復投与開始後 24 時間以内に定常状態に達していたことから、A3921094 試験における血漿中本薬濃度は既に定常状態に達している値を示したと考えられること。
- ・ 日本人及び外国人 UC 患者を対象とした A3921096 試験において血漿中本薬濃度は、外国人に比べ日本人でやや高かったが、この日本人のデータは 10 例程度の非常に限られたデータだった。したがって、外国人 UC 患者における血漿中本薬濃度と比較する上で、日本人 UC 患者の十分な血漿中本薬濃度の情報が得られていないと考えられること。
- ・ 日本人及び外国人健康成人に本薬を投与したときの薬物動態パラメータ (C_{max} , t_{max} , AUC, $t_{1/2}$ 等) は、いずれのパラメータも日本人と外国人で類似しており、本薬の薬物動態で民族差が認められていないこと。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.29.4. 内因性・外因性民族的要因

申請者は、国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことについて、以下のように説明した。

内因性民族的要因について、本薬の薬物動態は、国内外の健康成人を対象とした臨床試験において、臨床的に問題となる違いは認められないことを初回申請時の審査において確認している。また、国内外の UC 患者における本薬の薬物動態についても、臨床問題となるような大きな差異は認められなかった。

外因性民族的要因については、UC における医療環境は国内と欧米で類似している。また、有効性評価の指標とした 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、新薬開発を目的とした臨床試験で用いられてきた実績もあり、Mayo スコアを用いて本薬の有効性評価を行うことは問題ないと考えられる。以上より、国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことは問題ないと考えた。

機構は、UC 患者対象の国際共同第 III 相試験に日本人患者を組み入れたことは差し支えないと考えた。

2.29.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

機構は、活動期における本薬の有効性について以下のように考えた。

A3921094 試験において、主要評価項目である「8 週時の寛解率」について本薬 10 mg 群のプラセボ群に対する優越性が示された。日本人集団においても、症例数は限られていることに留意する必要はあるものの、本薬 10 mg 群ではプラセボ群よりも寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった。また、主な副次評価項目（粘膜治癒率及び臨床反応率）及び患者背景別の有効性について特段問題は認められなかった。以上より、既存治療で効果不十分な中等症から重症の活動期 UC 患者における本薬の寛解導入効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。

さらに、維持期における本薬の有効性について以下のように考えた。

A3921096 試験において、主要評価項目である「52 週時の寛解率」について本薬 5 mg 群及び 10 mg 群いずれもプラセボ群に対する優越性が示された。日本人集団においても、症例数は限られていることに留意する必要はあるものの、本薬 5 mg 群及び 10 mg 群ではプラセボ群よりも寛解率は高く、全集団の結果と矛盾する傾向は認められなかった。また、主な副次評価項目（52 週時の粘膜治癒率及び臨床反応率）及び患者背景別の有効性について特段問題は認められなかった。以上より、UC 患者における本薬の維持効果は示され、日本人集団についても有効性は期待できる。

また、活動期及び維持期の日本人 UC 患者において、全集団と比較して有害事象の発現傾向に大きな差異はないことを確認した。

2.29.6. その他、注目される機構見解

特筆すべき記載はなかった。

2.30. メボリズマブ(遺伝子組換え)

(既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症)

医療用医薬品(4)新効能医薬品, (6)新用量医薬品

2.30.1. 臨床データパッケージ概略図(□:評価資料, ▨:参考資料, ◻:国際共同治験)

臨床データパッケージは、評価資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 参考資料として日本を含む国際共同治験 1 試験, 海外治験 5 試験, 健康成人及び様々な好酸球性疾患を対象とした 16 試験のメタ解析で構成されていた。評価資料の合計被験者数は 136 例(日本人 6 例)で構成されていた。国際共同治験の被験者数は合計 136 例で、日本人は 6 例(4.4%)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 | EGPA 患者を対象とした第 III 相試験 (MEA115921)【2014 年 4 月～2016 年 9 月】 ・実施国: 日本を含む 9 カ国 ・対象: EGPA 患者 ・症例数: 136 例(日本人 6 例) ・投与群: メボリズマブ 300 mg 及び標準的治療併用群, プラセボ及び標準的治療併用群 ・投与期間: 52 週間 ・主要評価: 累積寛解維持期間, 治験薬投与期間の 36 及び 48 週時の両時点において寛解状態にある被験者の割合 |
| | MEA115921 試験の継続投与試験: 1 試験 MEA115921 試験の継続投与試験(コンパッションネートユース試験): 1 試験 好酸球増多症候群患者を対象とした試験(コンパッションネートユース試験): 3 試験 重症喘息患者を対象としたオープンラベル継続投与試験: 1 試験 |
| その他 | 健康成人及び様々な好酸球性疾患を対象とした 16 試験のメタ解析 |
| 用語・略語一覧 EGPA: 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 | |

2.30.2. 開発の経緯

メボリズマブ(遺伝子組換え)(以下、本薬)は、免疫グロブリン G1 サブクラスのヒト化抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体である。国内において、本薬は 2016 年 3 月に気管支喘息(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・効果として承認されている。

海外において、本薬の EGPA に対する臨床開発は 2014 年 2 月より開始され、米国では 2017 年 12 月に承認されている。国内においては、本薬の EGPA に対する臨床開発は海外と同時に開始され、EGPA 患者を対象とした国際共同治験の成績に基づき、一変申請が行われた。

2.30.3. 日本人と外国人との薬物動態の比較

申請者は、EGPA 患者における本薬の薬物動態の民族差について、以下のとおり説明した。

MEA115921 試験における日本人集団の症例数は限られているが、血漿中本薬濃度は、全集団

と日本人集団で概ね同様の推移を示した。血中好酸球数の推移について、限られた症例数であり、評価には限界があるものの、日本人集団においても全集団と同様に本薬投与に伴い血中好酸球数の減少作用は認められていた。以上より、MEA115921 試験における臨床薬理データから、EGPA 患者において有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性のある民族差は示されていないと考えた。

機構は、申請者の説明を了承し、MEA115921 試験における全集団の試験成績を評価するに当たって、薬物動態上の問題は、特段示唆されていないと考えた。

2.30.4. 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。

EGPA の診断及び治療は、国内では国内診療ガイドラインに基づいて行われ、海外では米国リウマチ学会提唱の分類基準、欧州リウマチ学会/欧州腎臓透析移植学会による抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎治療推奨等に基づいて行われており、EGPA の診断方法や薬物治療等に国内外で大きな違いは認められない。

また、これまでの健康成人及び気管支喘息を含めた様々な患者を対象とした試験の併合解析においても、有効性及び安全性に影響を及ぼすような内因性民族的要因は認められていない。

以上の点を踏まえ、EGPA 患者を対象とした検証的試験として、国内を含めた MEA115921 試験を計画し、国内の申請における主要な評価資料とすることとした。

機構は、申請者の説明を了承した。

2.30.5. 全集団/日本人集団の一貫性評価

申請者は、有効性について以下のように説明した。

日本人集団の症例数が限られているため、全集団と日本人集団の有効性の成績を比較することには限界があるものの、日本人集団における累積寛解維持期間別、並びに 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態だった被験者割合は、全集団で認められた有効性を否定する成績ではないと考えた。なお、MEA115921 試験の全集団と日本人集団で異なる傾向が認められた背景因子は、体重だった。体重区分別の部分集団解析を実施した結果、高体重集団において低体重集団と比較して有効性が低い傾向が示唆されたものの、本薬群の寛解累積維持期間、並びに 36 週時及び 48 週時の両時点で寛解状態だった被験者割合は、一貫してプラセボ群を上回っており、臨床使用上大きな問題となる可能性は低いと考えた。

機構は、以下のように考えた。

MEA115921 試験における日本人集団の症例数は、各群 3 例ずつと極めて限られているものの、本薬群のみで 36 週以上の累積寛解維持を認めていること等、本薬の有効性を明確に否定する成績はなく、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と判断した。

2.30.6. 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、2017年7月から2018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132品目の調査を実施した(「1. 調査方法」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 |
| 113 | ラコサミド (ビムパット錠) | 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 | ユーシービー ジャパン | 2017 |

| 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 |
|------------|--|--|-------------------|---------------------|----------|
| 116 | プラミペキソール塩酸塩水和物 (ミラベックス錠) | パーキンソン病 | 新剤形 新用量 | 日本ベーリンガー インゲルハイム | 2011 |
| 116 | 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 | アツヴィ | 2017 |
| 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 新剤形 | 大塚製薬 | 2012 |
| 117 | アトモセチン塩酸塩 (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 | バリペリドンバ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 |
| 119 | フマル酸ジメチル (テクフィデラカプセル) | 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 | バイオジェン・ ジャパン | 2017 |
| 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) (アイリニア硝子体内注射液) | 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 | ラニビズマブ(遺伝子組換え) (ルセンチス硝子体内注射液) | 1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 (下線部今回追加) | 新効能 新用量 | ノバルティス ファーマ | 2014 |
| 131 | アフリベルセプト(遺伝子組換え) (アイリニ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 |

| 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 | ラニビズマブ(遺伝子組換え) (ルセンチス硝子体内注射液) | 1. 中心窩下脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性症 2. 網膜静脈閉塞症に伴う黄斑浮腫 3. 病的近視における脈絡膜新生血管 4. <u>糖尿病黄斑浮腫</u> (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 |
| 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 <u>糖尿病黄斑浮腫</u> (下線部今回追加) | 新効能 新用量 | バイエル薬品 | 2015 |
| 213 249 | トルバプタン (サムスカ錠) | ①・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分 な心不全における体液貯留 ・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分 な肝硬変における体液貯留 ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増 大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の 進行抑制 ②・ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分 な心不全における体液貯留 ・腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の増 大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎の 進行抑制 ③腎容積が既に増大しており、かつ、腎容積の 増大速度が速い常染色体優性多発性のう胞腎 の進行抑制 (下線部今回追加, 二重下線部は本承認申請後 の平成 25 年 9 月 13 日付けで追加) | 新効能 新用量 剤形追加 | 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 |

| 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 | ホルモテロールフマル酸塩水和物 (オーキン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 |
| 225 | チオトロピウム臭化物水和物 (スピリーパレスピマツ吸入) | 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 | メポリズマブ(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 |
| 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) 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 | グラクソ・ スミスクライン | 2017 |
| 229 449 | オマリズマブ(遺伝子組換え) (ゾレア皮下注用) | 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 | ノバルティス ファーマ | 2017 |

| 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 |
|------------|---|---|---------------------------|----------------------------|----------|
| 232 | グリコピロニウム臭化物 (シーブリー吸入用カプセル) | 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 |
| 235 | ナルデメジントシル酸塩 (スインプロイク錠) | オピオイド誘発性便秘症 | 新有効 | 塩野義製薬 | 2017 |
| 249 | インスリン グルリジン(遺伝子組み換え) (アピドラ注) | 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) (トレスィバ注) | 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 ② 食事療法、運動療法に加えて持効型溶解イ ンスリンまたは中間型インスリン製剤(スルホニ ルウレア剤との併用を含む)を使用 | 新有効 | サノフィ | 2013 |
| 249 | インスリン グラルギン(遺伝子組換え) (ランタス XR 注ソロスター) | インスリン療法が適応となる糖尿病 | 新剤形 | サノフィ | 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 剤形追加 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 剤形追加 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 (プラザキサカプセル) | 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 |

| 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 |
|------------|--------------------------------------|--|---------------------------|-------------------------------------|----------|
| 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 (エリキュース錠) | 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 | ブリストル・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 <u>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</u> <u>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</u> 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 <u>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</u> <u>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</u> (下線部今回申請) | 新効能 新用量 剤形追加 その他 | 第一三共 | 2015 |
| 339 | チカグレロル (ブリリント錠) | 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 | アストラゼネカ | 2017 |
| 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 Japan | 2015 |
| 395 | アスホターゼ アルファ(遺伝子組換え) (ストレンジック皮下注) | 低ホスファターゼ症 | 新有効 | アレクシオン ファーマ | 2016 |
| 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 |

| 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 |
|------------|---|--|------------|---------------------|----------|
| 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 |
| 399 | イキセキズマブ(遺伝子組換え) (トルツ皮下注シリンジ, 同皮下注オート 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 | 日本イーライ リリー | 2017 |
| 399 | イダルシズマブ(遺伝子組換え) (プリズバインド静注液) | 以下の状況におけるダピ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 | 日本ベーリンガー インゲルハイム | 2017 |
| 399 | アダリムマブ(遺伝子組換え) (ヒュミラ皮下注シリンジ) | 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 非感染性の中間部, 後部又は汎ぶどう膜炎 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 | アッヴィ | 2017 |

| 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 |
|------------|--|--|--------------------|----------------|----------|
| 399 | カナキヌマブ(遺伝子組換え) (イラリス皮下注用) | 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. 既存治療で効果不十分な家族性地中海熱 3. TNF 受容体関連周期性症候群 4. 高 IgD 症候群(メパロン酸キナーゼ欠損症) (下線部追加) | 新効能 新用量 | ノバルティス ファーマ | 2017 |
| 399 | ウステキヌマブ(遺伝子組換え) (ステラール点滴静注, 同皮下注シリンジ) | ステラール点滴静注 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) ステラール皮下注 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 | ヤンセンファーマ | 2017 |
| 399 | ゴリムマブ(遺伝子組換え) (シンポニー皮下注) | 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 剤形追加 | ヤンセンファーマ | 2017 |
| 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 | ボスチニブ水和物 (ボシュリフ錠) | 前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 | 新有効 | ファイザー | 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 | レンパチニブメシル酸塩 (レンビマカプセル) | 根治切除不能な甲状腺癌 | 新有効 | エーザイ | 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 | パノビノスタット乳酸塩 (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 (タグリソ錠) | EGFR チロシンキナーゼ阻害薬に抵抗性のEGFR T790M 変異陽性の手術不能又は再発非小細胞肺癌 | 新有効 | アストラゼネカ | 2016 |
| 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 |

| 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 | ニボルマブ(遺伝子組換え) (オプジーボ点滴静注) | 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) | 新効能 | 小野薬品工業 | 2017 |
| 429 | エロツズマブ(遺伝子組換え) (エムプリシティ点滴静注用) | 再発又は難治性の多発性骨髄腫 | 新有効 | ブリストル・マイヤ ーズスクイブ | 2017 |
| 429 | ペムブロリズマブ(遺伝子組換え) (キイトルーダ点滴静注) | 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 | MSD | 2017 |
| 429 | イキサゾミブクエン酸エステル (ニンラーロカプセル) | 再発又は難治性の多発性骨髄腫 | 新有効 | 武田薬品工業 | 2017 |
| 429 | クリゾチニブ (ザーコリカプセル) | 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 | ファイザー | 2017 |
| 622 | デラマニド (デルティバ錠) | <適応菌種>本剤に感性的結核菌 <適応症>多剤耐性肺結核 | 新有効 | 大塚製薬 | 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/コビススタット/エムト リシタビン/テノホビル アラフェナミドフ マル酸塩 (ゲンボイヤ配合錠) | HIV-1 感染症 | 新有効 新配合 | 日本たばこ産業 | 2016 |
| 625 | テノホビル アラフェナミドフマル酸塩 (ベムリディ錠) | 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 | ギリアド・ サイエンシズ | 2017 |
| 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 | ツロクトコグ アルファ(遺伝子組換え) (ノボエイト静注用) | 血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾 向の抑制 | 新有効 | ノボ ノルディスク ファーマ | 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 | エフラクトコグ アルファ(遺伝子組換 え) (イロクテイト静注用) | 血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾 向の抑制 | 新有効 | バイオジェン・ アイデック・ジャパ ン | 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 |

| 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 |
|------------|--|---|------------|-----------|----------|
| 634 | オクトコグ ベータ(遺伝子組換え) (コバルトトリ静注用, 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 |
| 634 | アルブトレペノナコグ アルファ(遺伝子組換え) (イデルピオン静注用) | 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 | CSL ベーリング | 2017 |
| 729 | ガドブトロール (ガドピスト静注, ガドピスト静注シリンジ) | 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, 新剤形: 新剤形医薬品, 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, 剤形追加: 剤形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 | |
| あすか製薬株式会社 | 滝沢 雅之 | |
| アストラゼネカ株式会社 | 祢宜 英夫 | |
| アヴィ合同会社 | 橋場 英之 | |
| EA ファーマ株式会社 | 山口 正太郎 | |
| 大塚製薬株式会社 | 大田 愛 | |
| 科研製薬株式会社 | 大谷 一平 | |
| 株式会社ポーラファルマ | 飯野 由起 | |
| キッセイ薬品工業株式会社 | 青山 晃敏 | サブリーダー |
| 杏林製薬株式会社 | 七條 大輔 | |
| 協和発酵キリン株式会社 | 外山 恵三 | リーダー |
| 興和株式会社 | 原田 聡 | |
| ゼリア新薬工業株式会社 | 黒川 敬介 | |
| 大正製薬株式会社 | 長谷川 彩香 | |
| 大日本住友製薬株式会社 | 澁江 雄太 | サブリーダー |
| 田辺三菱製薬株式会社 | 米岡 一樹 | |
| 鳥居薬品株式会社 | 織田 学 | |
| 日本化薬株式会社 | 菅野 佳和 | |
| 日本製薬株式会社 | 三宅 裕司 | |
| 富士フィルム富山化学工業株式会社 | 塚崎 敦章 | |
| Meiji Seika ファルマ株式会社 | 佐藤 宏樹 | |

監修

| | | | |
|--------|------|-------|--------------|
| 臨床評価部会 | 部会長 | 近藤 充弘 | 大塚製薬株式会社 |
| 臨床評価部会 | 副部会長 | 高杉 和弘 | 持田製薬株式会社 |
| 臨床評価部会 | 推進委員 | 佐藤 貴之 | 大日本住友製薬株式会社 |
| 臨床評価部会 | 政策委員 | 松下 敏 | ヤンセンファーマ株式会社 |

以上の資料作成にあたり、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。