



FDA Review Report に学ぶ 科学的な議論

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2024 年度 TF5

2025 年 9 月

目次

1. はじめに	3
2. 調査方法	4
2.1 Drugs@FDA の利用	4
2.2 CBER が承認した製品の調査	6
2.3 Advisory Committee 資料の調査	7
3. 科学的な議論として紹介する事例	9
3.1 本報告書で取り上げる事例一覧	9
3.2 科学的な議論の事例	11
3.2.1 Adalimumab-ryvk (SIMLANDI)	11
3.2.2 Aducanumab-avwa (ADUHELM)	17
3.2.3 Budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol (SYMBICORT AEROSPHERE)	25
3.2.4 Dry Powder Mannitol (BRONCHITOL)	31
3.2.5 Elranatamab-bcmm (ELREXFIO)	39
3.2.6 Mavorixafor (XOLREMDI)	45
3.2.7 Migalastat (GALAFOLD)	51
3.2.8 Octreotide Acetate (MYCAPSSA)	57
3.2.9 Palovarotene (SOHONOS)	63
3.2.10 Ritlecitinib (LITFULO)	70
4. おわりに	77
Appendix1 調査事例品目一覧	78
Appendix2 生成 AI の利活用	87
タスクフォースメンバー	89

1. はじめに

近年、医薬品開発においては、当該化合物の性質をよく理解し、質の良い臨床試験を行うとともに、承認申請においてはその結果の解釈をもとにした申請者の主張について、科学的な議論を通して説明するスキルも求められる。しかし担当プロジェクトで各規制当局とのやりとりや対応を知る機会があっても、担当していないプロジェクトや他社のプロジェクトで、どのように科学的な議論が行われ、最終的な結論や意思決定に至ったかを詳細に知る機会は少ないと思われる。そういった情報を知るための1つの方法として、各規制当局が公開している審査資料がある。その中でも、FDA の情報公開の量や質は世界の規制当局の中でも突出していると考えられ、本タスクフォースでは FDA の Review Report や Advisory Committee の資料を読み込むことで、担当していないプロジェクトや他社のプロジェクトにおいて、どのような科学的な議論が行われていたかを学習することができると考えた。

この活動の目的は、FDA と各申請者の科学的な議論がどのように行われているのかを学ぶことで、規制当局との今後の議論の参考になるような知見を学習し、業務に活用していただけることを目指している。本報告書中で紹介する事例の選別にあたっては、この目的を念頭に置いた。調査品目について TF 内で検討し、読者に対し FDA レポートを読むことの意義をより感じてもらえると考えられた事例を選択した。また、今回紹介した事例の詳細やそれ以外の品目の詳細について知りたい場合に、読者自身で実際の資料まで確認することができるような内容を目指した。なお、本報告書の記載は FDA のレポートをもとに、事実ベースの記載にすることを心がけた。

本報告書は次の構成で作成した。2 章で、調査方法についてまとめ、FDA Review Report や Advisory Committee の公開資料の閲覧／検索方法を紹介する。3 章では調査した事例の一部を紹介する。まず、3.1 項に各事例と薬剤名や適応症、科学的な議論となった点を表としてまとめた。次に科学的な議論の事例として、Adalimumab-ryvk (SIMLANDI) / 慢性尋常性乾癬 (3.2.1 節)、Aducanumab-avwa (ADUHELM) / アルツハイマー病 (3.2.2 節)、Budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol (SYMBICORT AEROSPHERE) / 慢性閉塞性肺疾患 (3.2.3 節)、Dry Powder Mannitol (BRONCHITOL) / 嚢胞性線維症 (3.2.4 節)、Elranatamab-bcmm (ELREXFIO) / 多発性骨髄腫 (3.2.5 節)、Mavorixafor (XOLREMDI) / WHIM 症候群 (3.2.6 節)、Migalastat (GALAFOLD) / ファブリー病 (3.2.7 節)、Octreotide Acetate (MYCAPSSA) / 先端巨大症 (3.2.8 節)、Palovarotene (SOHONOS) / 進行性骨化性線維異形成症 (3.2.9 節)、Ritlecitinib (LITFULO) / 円形脱毛症 (3.2.10 節)について取り上げた。付録として、本報告書の事例としてはまとめなかったが今回の活動で調査した品目の一覧及び本 TF において実施した生成 AI の利活用に関するコラムを掲載する。

本報告書の読者は、臨床試験全般に関わる担当者を想定している。本報告書が、本邦においてもより効率的な開発計画を検討するための一助となれば幸いである。

2. 調査方法

事例調査は主に以下の方法で行った。FDA のホームページは、ページのレイアウトやリンク先が不定期に変更される場合があり、本項の記載は 2025 年 2 月時点の本報告書作成時の情報に基づく。本 TF においては、あらかじめ定めたテーマに沿って FDA の資料を網羅的・組織的に調査したわけではなく、本 TF 開始時点において 5 年以内に承認された品目を中心に各メンバーそれぞれの関心などをもとに調査した。実際に調査した品目は Appendix に示している。

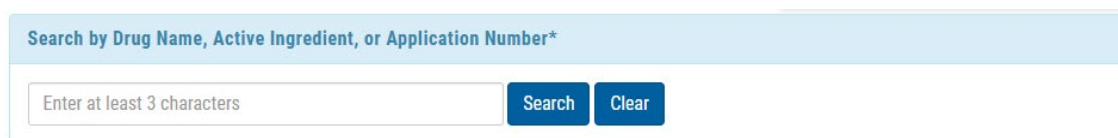
2.1 Drugs@FDA の利用

Drugs@FDA (<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>) では、1939 年以降に FDA に承認された製品の添付文書や患者向け製品情報のほか、製品の承認履歴（approval letter や FDA review 記録など）等を閲覧することができる。ただし、FDA が承認した製品のうち、ワクチンや血液製剤等、Center for Biologics Evaluation and Research（CBER）によって規制されている一部の製品については Drugs@FDA には含まれていない。これらの製品については 2.2 項で後述する。

具体的には、以下の複数の方法で検索することができる（画像は 2025 年 2 月 28 日時点のもの）。

(1) 検索ボックスを使用した検索

Drugs@FDA の検索ボックスでは、薬剤名（例：SOHONOS）、成分名（例：Palovarotene）あるいは申請番号（新薬の場合は NDA 番号）を使用して検索することができる。薬剤名あるいは成分名で検索する場合、一部の文字列で部分一致検索をすることも可能であるが、少なくとも 3 文字以上を入力する必要がある。



(2) A-Z 索引の使用

A-Z 索引を使用して参照することもできる。ただし、索引からの検索は薬剤名のみ対応しており、成分名での検索はできない点に注意。



(3) “Drug Approval Reports by Month”メニューの使用

“Drug Approval Reports by Month”メニューで任意の月を指定して、その月に承認され

た製品のリストを得ることもできる。

Drug Approval Reports by Month

Select a Report:
Reports include only BLAs/NDAs/ANDAs or supplements to those applications approved by the Center for Drug Evaluation and Research (CDER) and tentative NDA/ANDA approvals in CDER. The reports do not include applications or supplements approved by the [Center for Biologics Evaluation and Research \(CBER\)](#).

☐ **All Approvals and Tentative Approvals by Month**
Approvals of New Drug Applications (NDAs), Biologics License Applications (BLAs), and Abbreviated New Drug Applications (ANDAs), and supplements to those applications; and tentative approvals of ANDAs and NDAs.

☒ **Original NDA and Original BLA Approvals by Month**
NDAs and BLAs approved for the first time during the selected month

☐ **Original ANDA Approvals by Month**
Original ANDA approvals (applications for generic drugs)

☐ **Supplemental Approvals to NDAs and BLAs by Month**
Supplemental approvals to NDAs and BLAs

☐ **Tentative ANDA Approvals by Month**
Tentatively approved applications for generic drugs

Select a month and year
Month: Year:

製品を選択すると、承認日や承認履歴が表示されるので、以下の”Review”をクリックすることで各種 Review Report を閲覧することができる。

Approval Date(s) and History, Letters, Labels, Reviews for NDA 215559

Original Approvals or Tentative Approvals
CSV Excel Print

Action Date	Submission	Action Type	Submission Classification	Review Priority; Orphan Status	Letters, Reviews, Labels, Patient Package Insert	Notes
08/16/2023	ORIG-1	Approval	Type 1 - New Molecular Entity	PRIORITY; Orphan	Label (PDF) Letter (PDF) Review	

Showing 1 to 1 of 1 entries

含まれるレポートの種類は製品によって異なるが、臨床的及び統計的な議論について参照したい場合、Medical Review や Statistical Review が含まれていればそれらを、含まれない場合は Integrated Review や Multi-Discipline Review を参照することで必要な情報が得られることが多い。なお、冒頭にも述べた通り FDA のホームページは不定期に更新されるため、関心のある Review Report が表示されない場合でも、後日表示され閲覧できるようになることもあるので注意が必要である。

2.2 CBER が承認した製品の調査

CBER（Center for Biologics Evaluation and Research）は FDA 内の組織であり、主にワクチン、血液製剤及び生物学的製剤の評価を行っている。CBER が承認した製品については、以下の方法で資料を閲覧することができる。

(1) 製品名から検索する方法

下記のウェブサイトにおいて、製品名のリスト（一般名でアルファベット順に並んでいる）から参照したい製品を選択することができる。

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/cber-regulated-products-supporting-documents>

（最終アクセス日 2025 年 7 月 10 日）

Licensed Biological Products with Supporting Documents

Product	Trade Name	Manufacturer
A		
None	Aptima HIV-1 Quant Dx Assay	Hologic, Inc.
None	Adenovirus Type 4 and Type 7 Vaccine, Live, Oral	Barr Labs, Inc.
Acellular tissue engineered vessel-tyod	SYMVESS	Humacyte Global, Inc.
ADAMTS13, recombinant-krhn	ADZYNMA	Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.
afamitresgene autoleucel	TECELRA	Adaptimmune LLC
Anthrax Vaccine Adsorbed, Adjuvanted	CYFENDUS	Emergent Product Development Gaithersburg, Inc.

(2) 承認された年から検索する方法

下記のウェブサイトにおいて、承認された年を選択する（2016 年よりも前に承認された製品については、「FDA Archive」を選択する）。例えば 2024 年を選択した場合、次に現れる画面で「2024 Biological License Application Approvals」をクリックすると、2024 年に承認された薬剤のリストが表示され、参照したい製品を選択できる。

<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/development-approval-process-cber/biological-approvals-year>（最終アクセス日 2025 年 7 月 10 日）

Biological Approvals by Year

Subscribe to Email Updates

f Share

X Post

in LinkedIn

✉ Email

🖨 Print

The Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) regulates products under a variety of regulatory authorities. The annual biological approvals are broken into lists based on these regulatory authorities. See the Development and Approval Process page for a description of what types of products are regulated at Biologics License Applications (BLAs), Premarket Approvals (PMAs), New Drug Applications (NDAs) or 510(k)s.

Biological approvals older than 2016 are available on [FDA Archive](#) [↗](#).

- [2024 Biological Approvals](#)
- [2023 Biological Approvals](#)

2.3 Advisory Committee 資料の調査

Advisory Committee は、FDA が独立した専門家からの助言が必要と判断した場合に開催される。Advisory Committee の資料は公開されており、Advisory Committee で議論された後に承認されなかった薬剤の資料も含まれている。

Advisory Committee の資料を閲覧するには、下記のウェブサイトで「Advisory Committee Calendar」を選択して開催日から検索する方法と、「Committees and Meeting Materials」を選択して Advisory Committee の種別（疾患領域）から検索する方法がある。

<https://www.fda.gov/advisory-committees>（最終アクセス日 2025 年 7 月 10 日）

NAVIGATE THE ADVISORY COMMITTEE SECTION

[Advisory Committee Calendar](#)

Upcoming and past advisory committee meetings

[About Advisory Committees](#)

How to become a member of an advisory committee, common questions, and the laws, regulations, and guidances that govern the committees

[Committees and Meeting Materials](#)

Committee information, charter, meeting materials, committee roster, and contact information

[Recently Updated Advisory Committee Materials](#)

Meeting announcements, briefing materials, requests for nominations, and other important information

例えば上述の Palovarotene は 2023 年 6 月 28 日に開催された Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee において議論されており、Advisory Committee Calendar のページから日付を参考に資料を確認することができる（2025 年 7 月 10 日時点）。しかしな

がら、一部の品目で Advisory Committee Calendar のページから検索できないケースも確認された。例として、Aducanumab-avwa (アルツハイマー病治療薬) の Advisory Committee 資料を閲覧する場合、上記の 2.1 に記載された方法で Review Report を確認すると Advisory Committee が 2020 年 11 月 6 日に開催されたことが記載されている。上記の画面で「Advisory Committee Calendar」を選択した場合は該当する日付の資料が見つからなかったが、「Committees and Meeting Materials」を選択した場合は、以下の順に選択していくと Advisory Committee の資料を確認することができた (2025 年 7 月 10 日時点で検索)。

- Human Drug Advisory Committees
- Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee
- Meeting materials from 2022 and older are archived and can be accessed using the following hyperlinks: 2020
- November 6, 2020: Meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting Announcement

3. 科学的な議論として紹介する事例

レポートの内容を実際に確認し候補となった 58 事例のうち、10 事例を本報告書で取り上げる。選別にあたっては、科学的な論点が重複しないよう TF 内で調整した。各事例の議論のポイントは以下の一覧に示すが、事後解析結果や限られたサンプルサイズの試験結果等、一般的にそれのみでは科学的根拠として不十分とされがちなデータを用いて多角的な観点から科学的議論が展開された事例や、承認審査における FDA の重要な考え方が読み取れる事例が含まれた。

3.1 本報告書で取り上げる事例一覧

No.	一般名 (商品名) / 適応症	科学的な議論となった点	項番号
1	Adalimumab-ryvk (SIMLANDI) / 慢性尋常性乾癬等	事前に規定された解析を盲検解除後に変更し申請された内容について、科学的妥当性の観点から評価が行われ、変更した内容が受け入れられ承認に至った事例。FDA ガイドンスの推奨とは異なる方法を用いたが、議論を踏まえ妥当と判断された。必ずしも申請者の説明が妥当ではなかった点に関しても審査側が妥当性を検討し、方法として受け入れた。	3.2.1
2	Aducanumab-avwa (ADUHELM) / アルツハイマー病	中間解析で無益性のため早期中止となったが、試験中止後に収集されたデータを含む最終データを解析した結果、2 試験の検証的試験のうち1試験の高用量群で主要評価項目を達成した。この結果に基づき承認申請したところ、Statistical review においては有効性を裏付ける十分な証拠が欠けていると結論付けられたが、最終的に条件付き承認された。	3.2.2
3	Budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol (SYMBICORT AEROSPHERE) / 慢性閉塞性肺疾患	申請者の提案する primary estimand と FDA が審査上関心のある estimand が異なっていた事例。FDA が関心のある estimand に基づく解析結果が統計学的に有意でない試験があったが、最終的に承認された。また、添付文書には FDA が関心のある estimand に基づく解析結果が反映された。	3.2.3

4	Dry Powder Mannitol (BRONCHITOL) / 嚢胞性線維症	過去に欠測値の取り扱いが議論となり、当時 FDA の承認が得られなかった事例。その後実施した追加試験では欠測も少なく感度分析の結果も主解析を支持したが、副次評価項目の結果の非一貫性や安全性上の懸念等について PADAC で議論され、最終的に承認された。	3.2.4
5	Elranatamab-bcmm (ELREXFIO) / 多発性骨髄腫	緊急の医療ニーズに応える有効性を示したものの、安全性が十分に確認されていないため、通常の承認ではなく迅速承認された事例の一つ。承認に際して PMR (市販後要求)、PMC (市販後コミットメント)、特に REMS (リスク評価・緩和戦略) に基づき、リスク緩和と管理方法について議論が行われた。	3.2.5
6	Mavoxiafor (XOLREMDI) / WHIM 症候群	臨床的有用性の議論の中心となった評価項目において、事前に計画した解析で統計学的有意差が認められなかったにも関わらず、FDA が提案した事後解析結果が良好であったために臨床的有用性が支持され承認に至った。	3.2.6
7	Migalastat (GALAFOLD) / ファブリー病	有効性の検証試験が1試験で、事前規定した主要解析ではプラセボに対する有意差が示されなかったが、効果修飾因子 (治療効果に影響を与える因子) の影響を考慮した事後解析の結果に基づき承認された。	3.2.7
8	Octreotide Acetate (MYCAPSSA) / 先端巨大症	試験計画からの逸脱やデータの取扱いの不備による、被験者組み入れや主要評価項目への影響が指摘された事例。提出データや CSR 内での不整合が多く、データクリーニングが必要となり審査期間にも影響した。	3.2.8
9	Palovarotene (SOHONOS) / 進行性骨化性線維異形成症	中間解析で無益性の基準に合致したにも関わらず、追加解析を行い試験継続と判断を変更し、事前規定した解析では有効性が示されなかったものの、追加解析 (FDA が実施したものも含む) を行い最終的に承認まで至った。自然歴の試験を申請者側が別途実施し、外部対照群として用いて評価しており、FDA による外部対照群の適切性に関する議論も行われた。	3.2.9
10	Ritlecitinib (LITFULO) / 円形脱毛症	有意水準を0.05よりも厳しく設定することで、1試験のみの検証的試験で承認申請し、承認された事例。有意水準は0.00125 (FDA/PMDA)、0.01(EMA)として、検定の多重性はグラフィカルアプローチで調整された。	3.2.10

3.2 科学的な議論の事例

3.2.1 Adalimumab-ryvk (SIMLANDI)

既承認の生物製剤 Humira に対するバイオシミラーとして BLA (Biologic License Application、生物製剤承認申請) を行った Simlandi (adalimumab-ryvk、開発コード AVT02) における FDA との科学的議論[1]について紹介する。

【科学的な議論のポイント】

事前に規定された解析を盲検解除後に変更し申請された内容について、科学的妥当性の観点から評価が行われ、変更した内容が受け入れられ承認に至った。

FDA ガイダンスの推奨とは異なる方法を用いたが議論を踏まえ妥当と判断された。

必ずしも申請者の説明が妥当ではなかった点に関しても審査側が妥当性を検討し、方法として受け入れた。

【基本情報】

申請者: Alvotech USA Inc.

Application Number: 761299

承認日: 2/23/2024

【試験デザイン】

既承認製剤との biosimilarity (同等性/同質性) を示すために、AVT02-GL-302 試験が実施された。Humira の効能の一つである慢性尋常性乾癬の患者を対象にした、多施設共同、無作為化、二重盲検、並行群間試験であり、Humira を投与される群 (Continuous 群) と、Humira 投与と AVT02 投与を交互に切り換える群 (Switching 群) との 2 群に 1 : 1 で割りつけられ、Continuous 群 273 例、Switching 群 277 例に 28 週の盲検下での投与が行われた (その後、非盲検の AVT02 投与が安全性目的で行われたが今回取り扱わない)。

【評価項目・判断基準】

主要薬物動態評価項目は 26 週から 28 週までの AUC および $C_{\max}$ であり、これらの PK パラメータの biosimilarity は、最小二乗平均の比の両側 90%信頼区間について事前に定めた基準 (80%~125%) により評価された。

【解析対象集団】

有効性の解析対象集団は、Full Analysis Set (FAS) と Per Protocol Set (PPS) が設定さ

れた。FAS は治験薬を一度でも投与された被験者とされ、PPS は FAS のうち重要な逸脱なく試験を完了し 26～28 週の主要評価項目が得られた被験者とされた。

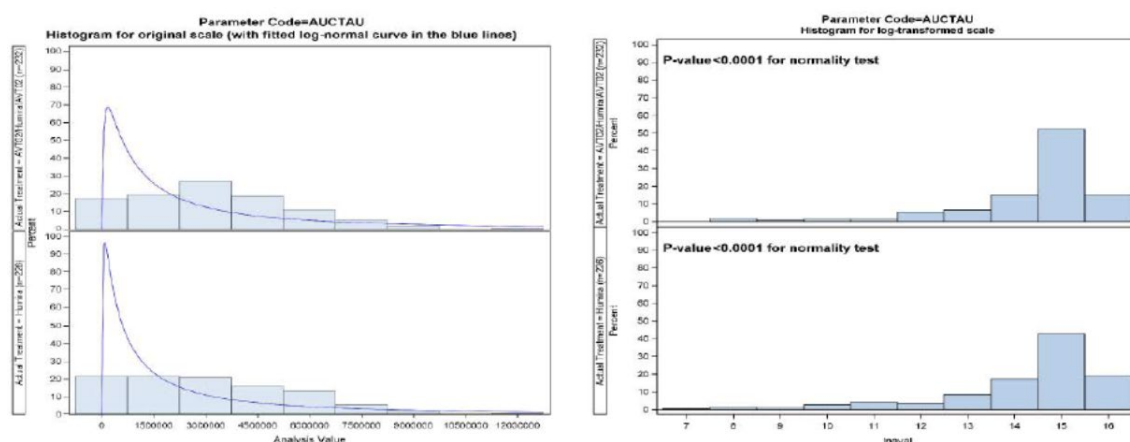
主要評価項目の解析に用いる解析対象集団について、治験実施計画書第 3 版（2020 年 8 月 3 日版）までは、FAS 及び PPS の両方を用いるとされていたが、第 4 版（2021 年 5 月 11 日版）においては、PPS を用い、補助的に FAS を用いた解析も行うと変更された。

【議論となった点：対数変換】

主要解析を行うにあたっては、FDA ガイダンス[2]においても推奨されているように PK パラメータに対し対数変換された値（log scale）を用いることとされ、本試験の統計解析計画書に事前規定されていたが、申請者は盲検解除後に統計解析計画書を修正し、対数変換しない元の値（original scale）を用いた解析の結果にて申請が行われた。

申請者は、log scale を使わずに original scale でデータを解析した理由について、双方の値での主要評価項目のヒストグラムでのデータの分布と、log scale での正規性の検定に基づいて説明した（図 3.2.1.1、AUC のみ示すが C_{max} も同様の傾向であった）。

図3.2.1.1 AUC の各群のヒストグラム



左：original scale、右：log scale、上：Switching 群、下：Continuous 群

※log scale のヒストグラムの両群の左上の表示：P-value < 0.0001 for normality test

[出典: FDA Multi-Discipline Review Section 6.2 Figure 7]

なお正規性の検定について、申請者が作成した図 3.2.1.1 には log scale の結果のみが示されているが、レビュー担当者が、log scale に加え original scale についても正規性の検定を行ったところ、いずれも p 値は <0.0001 であり、主解析モデルの誤差分布においても同様であった。

(筆者注:FDA ガイダンス[2]の対数変換を推奨する箇所で参照されている生物学的同等性試験の FDA ガイダンス[3]においては、「スポンサーおよび/または申請者は、対数変換後に誤差分布の正規性をテストすることは推奨されません。また、誤差分布の正規性を、**original scale** で統計解析を実行する理由として使用することも推奨されません。スポンサーまたは申請者が、生物学的同等性試験のデータを **log scale** ではなく **original scale** で統計的に解析する必要があると考える場合は、その正当性を示す必要があります。」とされている)

レビュー担当者は、以下の 2 点について検討した。

① 抗薬物抗体産生の影響

抗薬物抗体 (ADA) の産生は、曝露量の大きな変動をもたらしただけでなく、一部の患者では濃度が極端に低くなる結果ももたらした。また中和抗体 (ADA/NAb) 陽性患者の曝露量の変動は、陰性患者のそれよりもはるかに高くなっている。さらに、ADA 陽性患者では、力価が高いほど曝露が低くなり、定量下限未満の薬物濃度となる傾向が認められた。こうした患者データにより、低濃度側 (つまり、左側) に向かって裾の長い分布をもたらしたが、この分布のゆがみは、**original scale** より **log scale** の方が顕著であった。

このように、ADA が薬物濃度に大きく影響し、対数変換されたデータのばらつきが大きくなると考え、**log scale** での評価は薬物動態の類似性を示すのに適切な方法ではなく、**original scale** での評価が妥当とする申請者の主張に同意した。

② シミュレーションによる双方の値の特性の確認

レビュー担当者は **log scale** での解析と **original scale** で行った解析の統計的特性を確認するためにシミュレーションを行った。シミュレーションの概要は以下の通りである。

まず、もし **log scale** が正規分布に従うなら、以下の式が成り立つが、一般には (筆者補足：完全に正規分布しないので) 成り立たない。

$$\theta_1 = \frac{E(Y_1)}{E(Y_2)} = \frac{\exp[\mu_1 + \sigma^2/2]}{\exp[\mu_2 + \sigma^2/2]} = \frac{\exp[\mu_1]\exp[\sigma^2/2]}{\exp[\mu_2]\exp[\sigma^2/2]} = \frac{\exp[\mu_1]}{\exp[\mu_2]} = \frac{\exp[E(\log(Y_1))]}{\exp[E(\log(Y_2))]} = \theta_2$$

Y_k : 群 k の応答変数

μ_k, σ_k : 群 k が従う正規分布のパラメータ

このため推定したいものとして、original scale の期待値の比 $\theta_1 = E(Y_1)/E(Y_2)$ 及び log scale の期待値を指数分布で逆変換した値の比 $\theta_2 = \exp[E(\log(Y_1))]/\exp[E(\log(Y_2))]$ の2通りが検討された。外れ値（後述）の被験者を除いた PPS から 10,000 サンプルを発生させ、解析方法（original scale を用いた解析／log scale を用いた解析）により信頼区間の被覆確率や信頼区間の範囲、80～125%に信頼区間が収まる確率(Power)にどういった違いがあるかが評価された(AUCのみ示すが $C_{\max}$ も同様の傾向であった)。

表3.2.1.1 AUC のシミュレーション結果1

Estimand	Analysis Method	Covariate Adjustment?	MC Estimate of CI Coverage*
$\theta_1 \approx 1.02$	Original Scale-Based	No	0.8984
	Original Scale-Based	Yes	0.8966
	Log Scale-Based	No	0.7478
	Log Scale-Based	Yes	0.7491
$\theta_2 \approx 1.18$	Original Scale-Based	No	0.3390
	Original Scale-Based	Yes	0.2128
	Log Scale-Based	No	0.9001
	Log Scale-Based	Yes	0.9008

* Nominal confidence interval coverage is 0.90.

CI = Confidence Interval, MC = Monte Carlo

[出典: FDA Multi-Discipline Review Section 14 Table 59]

表3.2.1.2 AUC のシミュレーション結果2

Analysis Method	Covariate Adjustment?	MC Estimate of CI Mean Length	MC Estimate of Power of PK similarity Test Using CI
Original Scale-Based	No	0.2373	0.8504
Original Scale-Based	Yes	0.2076	0.9381
Log Scale-Based	No	0.6008	0.0004
Log Scale-Based	Yes	0.5548	0.0062

[出典: FDA Multi-Discipline Review Section 14 Table 59]

$C_{\max}$ 、AUC いずれについても同様の傾向が見られた。信頼区間の被覆確率の結果からは、推定したいものが θ_1 のときは original scale を用いた解析において、 θ_2 のときは log scale を用いた解析において、名目上の信頼区間の被覆確率 0.90 とほぼ一致することが示され、また信頼区間の範囲は log scale のときに広くなり、よって 80~125%に信頼区間が収まる確率（Power）は original scale を用いた解析で高くなった。

以上より、①で検討された点も踏まえ、推定したいものが original scale の期待値の比なのであれば、original scale を用いた解析が適切であることが妥当と考えられた。ただし一般にはシミュレーションの結果はその設定に左右されるため、更なる検討をすることも有用である可能性が補足された。

【議論となった点：外れ値の対処】

主要評価項目の解析に用いられた PPS に含まれる被験者について、申請者が log scale を用いた解析に用いられた被験者と original scale を用いた解析に用いられた被験者を比較したところ、後方で 1 例除外されていた。この 1 例の除外理由は「PK 濃度が極めて高いため」とされていた。

極端に高い薬物濃度が測定されることは生理的に考えにくいため、除外することは合理的とされ受け入れられた。生物学的同等性試験の FDA ガイダンス[3]において、外れ値を除外することは（特に nonreplicated デザインでは）推奨されていないが、この試験は並行群間試験であり、同一被験者で両 treatment に対する値を比較することはできないこともあり、確認のためレビュー担当者が、original scale を用いた解析にこの被験者を含めたところ、信頼区間は 80~125%の範囲に収まらなかった。外れ値の大きさの程度を確認するために本試験で得られた 2 番目に大きな値と比較したところ、AUC で 1 桁、 $C_{\max}$ で 2 桁の違いがあった（AUC については、1 番目に大きな値：155,271,679.1 h*ng/mL、2 番目に大きな値：12,249,079.07 h*ng/mL、 $C_{\max}$ については、1 番目に大きな

値：1,100,000 ng/mL、2 番目に大きな値：46,300 ng/mL)。

【まとめ：対数変換の有無と外れ値の対処の違いによる解析結果への影響】

対数変換の有無と外れ値の対処の違いによる解析結果への影響をまとめたのが以下の表である。AUC、 $C_{\max}$ とも original scale を用い、極端に高い濃度であった 1 例を除いた場合にのみ 90%信頼区間が 80~125%の範囲に収まることがわかる（表 3.2.1.3、AUC のみ示すが $C_{\max}$ も同様の傾向であった）。これが妥当とされ biosimilarity が認められ承認に至った。

表3.2.1.3 PPS を用いた PK biosimilarity 解析の90%信頼区間（AUC）

Analysis Method	Applicant's Results	Reviewer's Results
Original Scale, Exclude Outlier	(91.4, 112.0)	(91.9, 112.6)
Original Scale, Include Outlier	(55.7, 111.7)	(58.8, 116.7)
Log Scale, Exclude Outlier	Not Available	(92.7, 147.8)
Log Scale, Include Outlier	(90.3, 144.8)	(90.3, 144.8)

筆者注：信頼区間の計算方法は Fieller's Theorem に基づいて算出されたが、Applicant's Results での計算はそれとは異なる Taylor approximation (Delta-Method)であることが審査中に判明した

[出典: FDA Multi-Discipline Review Section 6.2 Table 38]

<参考文献>

[1] Drug Approval Package: SIMLANDI (Multi-Discipline Review)

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761299Orig1s000MultidisciplineR.pdf 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日

[2] Considerations in Demonstrating Interchangeability With a Reference Product Guidance for Industry

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/considerations-demonstrating-interchangeability-reference-product-guidance-industry> 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日

[3] Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/statistical-approaches-establishing-bioequivalence> 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日

3.2.2 Aducanumab-avwa (ADUHELM)

【背景】

Aducanumab-avwa（商品名 ADUHELM）はアルツハイマー病（AD）の治療薬として米国にて 2021 年 6 月に迅速承認された。AD は、進行性の認知機能低下を引き起こし、大脳皮質および皮質下灰白質における β アミロイド沈着および神経原線維変化を特徴とする。認知症の最も一般的な原因であり、高齢者の認知症の 60～80%を占める。米国では、65 歳以上の人々の 10%が AD を有すると推定されている[1]。

臨床データパッケージは 1 つの第 Ib 相試験と 2 つの第 III 相試験（ENGAGE 試験[221AD301]、EMERGE 試験[221AD302]）から構成されており、ENGAGE、EMERGE 試験が審査時に議論となった。この 2 試験では中間解析が実施され、両試験ともに無益性中止となった。しかし、試験中止後に収集されたデータを含む最終データを再解析したところ、EMERGE 試験の高用量群で統計的に有意な結果が示された。本文では 2 つの試験の最終データに関する FDA Review Report[2]を紹介する。

【ENGAGE、EMERGE 試験：概要】

ENGAGE 試験は AD による軽度認知障害（MCI）および軽度 AD のサブセットを含む早期 AD 患者を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験であり、EMERGE 試験も同様の試験デザインである。被験者はアポリポタンパク質 E4（ApoE ϵ 4）キャリアの有無と試験実施施設に基づいて層別化され、1:1:1 の比で 3 つの治療群（高用量群、低用量群、プラセボ群）のいずれかの群に無作為割付された。被験者は約 18 ヶ月間、約 4 週間ごとに治験薬を投与された。目標投与量は ApoE ϵ 4 キャリアの有無によって異なり、ApoE ϵ 4 キャリアの場合、低用量群は 3mg/kg、高用量群は 10mg/kg（ただし、試験中に行われた治験実施計画書 4 版（PV4）への改訂前は 6mg/kg）、ApoE ϵ 4 非キャリアの場合、低用量群は 6mg/kg、高用量群は 10mg/kg を目標用量として漸増した。主要評価項目は、78 週目の臨床的認知症重症度判定尺度（Clinical Dementia Rating Sum of Boxes：CDRSB）のベースラインからの変化量であった。

【ENGAGE、EMERGE 試験：解析計画】

主要評価項目に対する解析は、固定効果を投与群、来院時点（カテゴリ）、治療群と来院時点の交互作用、ベースライン時点の CDRSB、ベースライン時点の CDRSB と来院時点の交互作用、ベースライン時点の MMSE スコア、ベースライン時点での AD 対症療法の使用有無、地域及び ApoE ϵ 4 キャリアの有無とする反復測定混合モデル(MMRM)を用いて、CDRSB のベースラインから 78 週時点までの変化量の平均値を推定した。

被験者の約 50%が 78 週目を完了した時点で、無益性に関する中間解析が実施された。中間解析データに基づく条件付き検出力が高用量群及び低用量群の両方で 20%未満の

場合、無益であると結論付けるように計画された。

【ENGAGE、EMERGE 試験：結果】

中間解析の結果、両試験ともに無益性のため早期中止された（2019 年 3 月）。試験中止後に収集されたデータを含む最終データを解析した結果、以下のようになった。

表 3.2.2.1 最終データによる主要評価項目の結果（ENGAGE、EMERGE 試験）

	プラセボ群	低用量群	高用量群
	N	N	N
	LS Means	平均群間差 (%) p-value	平均群間差 (%) p-value
ENGAGE 試験	(N=545) 1.56	(N=547) -0.18 -12% 0.2250	(N=555) 0.03 2% 0.8330
EMERGE 試験	(N=548) 1.74	(N=543) -0.26 -15% 0.0901	(N=547) -0.39 -22% 0.0120

[出典: FDA Statistical Review Section 3.2.1.4.1 Table 7]

【ENGAGE、EMERGE 試験：FDA の指摘事項】

FDA の主な指摘事項は以下であった。

- 主要評価項目の 78 週時点の評価が被験者の半数近くで欠測（さらに、2 試験の全評価時点で名目上有意だったのは EMERGE 試験の 78 週時点のみ）
- ApoE ε4 キャリアの有無によって中止や盲検解除の割合、治療方法に差があるため、ApoE ε4 キャリアの有無による層別解析が必要
- 試験途中でプロトコルが変更され、ApoE ε4 キャリアの有無により治療方法を変えるために盲検解除された

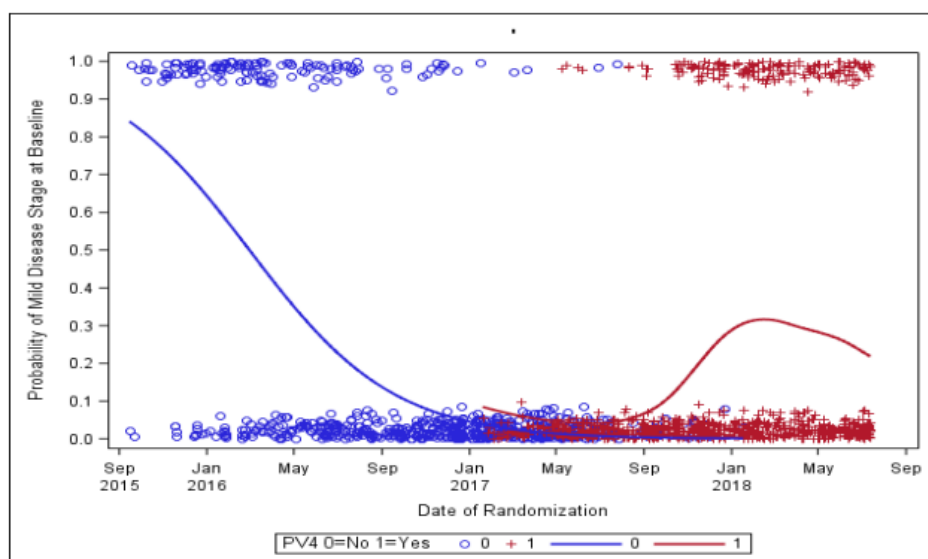
以降では上記指摘事項について詳細に記載していく。

1. 背景情報について

両試験ともに無益性による早期中止により、78 週目に多くの欠測データ（約 45%）が発生した。また、ARIA（Amyloid-Related Imaging Abnormalities）発生による盲検解除の割合は ApoE ε4 キャリアの有無により大きく異なり、さらに試験途中で ApoE ε4 キャリアにおける高用量群の最大用量が変更されたことから、欠測データに対する MAR（Missing At Random）の仮定を妥当と判断するには、主解析において ApoE ε4 キャリアの有無に基づく層別解析が必要であった可能性がある。

さらに、78 週目が欠測であった被験者は、欠測でなかった（試験を完了した）被験者と比較して、いくつかの背景情報に差が認められた。78 週目が欠測となった要因としては試験への登録時期が遅れ早期終了となったこと等が考えられたが、実際に、2017 年 9 月 21 日以降に無作為化された被験者（PV4 の基準で組み入れられた被験者）のうち、試験完了の機会があった被験者の 97%がベースライン時点の病期が前駆期/MCI であったのに対して、試験完了の機会がなかった被験者の 74%が前駆期/MCI、26%が軽度 AD であった。これは、図 3.2.2.1 のようなベースライン時点の AD の病期が軽度であった被験者のランダム化割合の推移でも示されており、軽度の割合は試験開始直後最も高く、その後ゼロ近くまで減少し、PV4 以降の被験者の登録とともに再びわずかに増加し始めたことを示している。これは、試験完了の機会があった PV4 以降の被験者は PV4 以前の被験者よりも前駆期/MCI の割合が高く、試験完了の機会がなかった PV4 以降の被験者は完了の機会があった PV4 以降の被験者よりも軽度の割合が高かったことを示している。

図 3.2.2.1 ベースライン時点の病期が軽度(1)又は前駆期(0)の被験者のランダム化割合の推移 (EMERGE 試験)

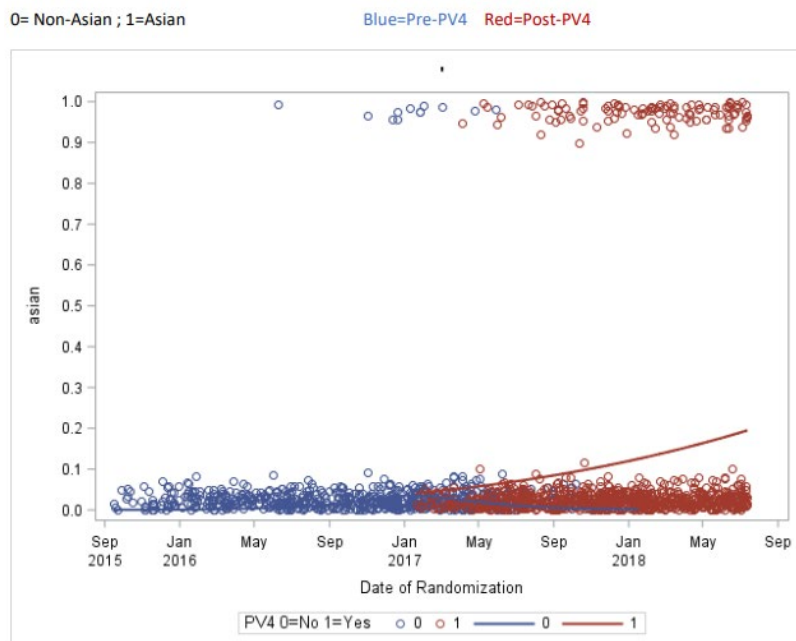


Note: The red and blue curves are based on generalized additive models for a binomial response, i.e., the baseline disease stage with 0 representing Prodromal and 1 representing Mild AD baseline disease stage for pre-PV4 (blue) and post-PV4 (red) separately. These models help to reveal the local trend for probability of Mild baseline disease stage enrollment as a function of calendar time.

[出典: FDA Statistical Review Section 3.2.1.4.2.1 Figure 1]

また、EMERGE 試験において、ランダム化された被験者がアジア人である割合が PV4 以降増加したことが図 3.2.2.2 で示されている。以上に代表される患者背景への影響を考慮すると、FDA は ITT による解析にバイアスが生じる可能性があるとして指摘している。

図 3.2.2.2 アジア人の登録割合の経時的推移 (EMERGE 試験)

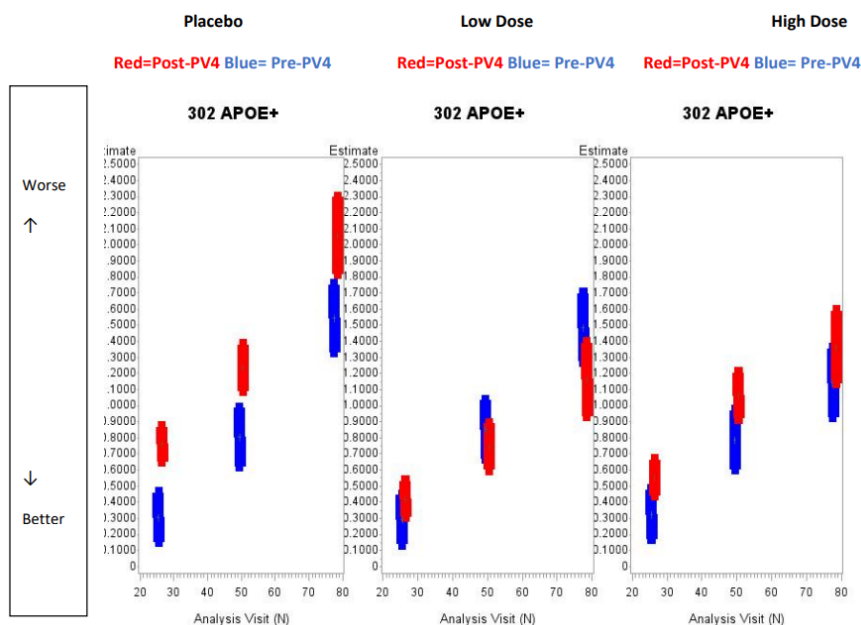


[出典: FDA Statistical Review Section 3.2.1.4.2.1 Figure 2]

2. APOE ε4キャリアについて

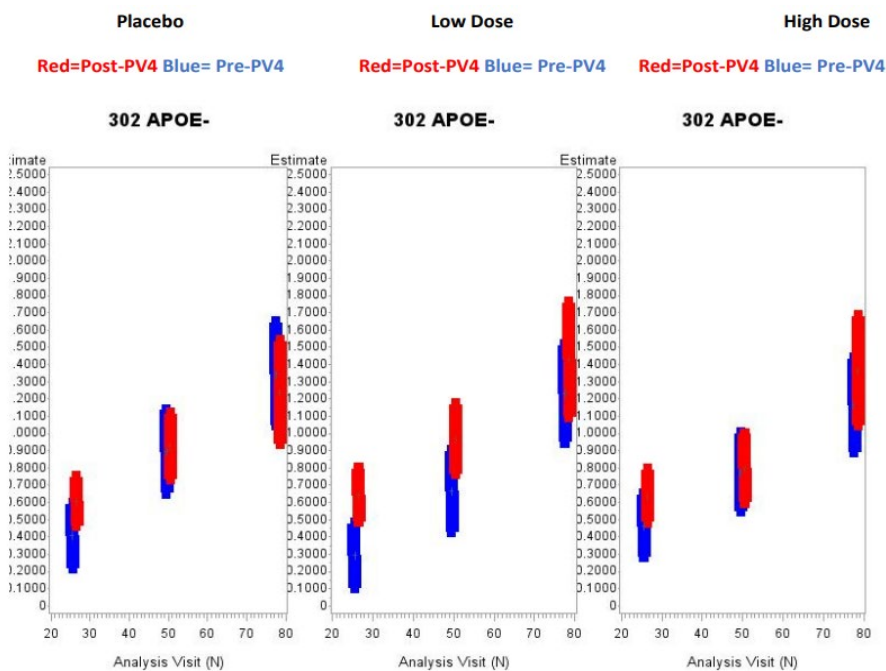
図 3.2.2.3 は ApoE ε4 キャリアにおけるプラセボ群 (左)、低用量群 (中)、高用量群 (右) 別に、PV4 前後の CDRSB の LSmeans の比較を示している。ApoE ε4 キャリア集団ではプラセボ群が PV4 後で劇的に悪化しているのに対して、低用量群ではわずかに改善し、高用量群ではわずかに悪化している。PV4 後において低用量群が高用量群よりも良好であったことは、高用量群のみ PV4 後に用量を増加したことを踏まえると、予想に対して逆の結果といえる。被験者全体における PV4 後の CDRSB の悪化は、プラセボ群における大幅な悪化によるものである可能性が示唆された。また、図 3.2.2.4 は ApoE ε4 非キャリア集団における PV4 前後の CDRSB プロファイルを示している。78 週時点の高用量群とプラセボ群を比較すると、PV4 後では高用量群でより不良であり、PV4 前では高用量群はプラセボ群よりわずかに良好な結果であったに過ぎなかった。また、高用量群では PV4 後に目標用量の増加があったにもかかわらず、低用量と比較して良好な結果は得られなかった。

図 3.2.2.3 ApoE ε4キャリア集団における PV4前後の CDRSB プロファイル
(EMERGE 試験)



[出典: FDA Statistical Review Section 3.2.1.4.2.1 Figure 6]

図 3.2.2.4 ApoE ε4非キャリア集団における PV4前後の CDRSB プロファイル
(EMERGE 試験)



[出典: FDA Statistical Review Section 3.2.1.4.2.1 Figure 7]

【ENGAGE、EMERGE 試験：FDA の結論】

Statistical review においては申請されたデータは申請者が主張する高用量群の有効性を裏付ける十分な証拠が欠けていると結論付けたが、Medical review では臨床的有用性を支持するエビデンスはあるが、不確実性も残っているとして条件付き承認も選択肢としてであると結論している[3]。結局 FDA は、Aducanumab-avwa を条件付き承認とした[4]。また、市販後要求項目として、AD 治療における適切な対照薬と比較した Aducanumab-avwa の有効性を評価する無作為化比較試験の実施を求めた。

【まとめ】

本項では Aducanumab-avwa について取り上げた。本薬は中間解析で無益性による早期中止となった後の最終データを用いて、解析を実施し、条件付き承認された事例である。FDA の Review report 及び Advisory committee の資料[5]とともにどのような議論が行われたのか確認いただき、今後の参考となれば幸いである。また、審査終了後から承認に至るまでの経緯は FDA Review Report の範囲外であるが、FDA 内部の意見の不一致、諮問委員会の否定的評価、会議記録の不備など、通常の手続きから逸脱した点が多く異論もあった[6]。以上より、Review Report の結論と承認の可否が整合しない事例でもあった。

<参考文献>

- [1] MSD マニュアル
<https://www.msdmanuals.com/ja-jp/professional/07-%E7%A5%9E%E7%B5%8C%E7%96%BE%E6%82%A3/%E3%81%9B%E3%82%93%E5%A6%84%E3%81%8A%E3%82%88%E3%81%B3%E8%AA%8D%E7%9F%A5%E7%97%87/%E3%82%A2%E3%83%AB%E3%83%84%E3%83%8F%E3%82%A4%E3%83%9E%E3%83%BC%E7%97%85>. 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日
- [2] US Food and Drug Administration “Aducanumab Statistical review”
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000StatR_Redacted.pdf. 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日
- [3] US Food and Drug Administration “Aducanumab Medical review”
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/761178Orig1s000MedR_Redacted.pdf. 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日
- [4] エーザイ株式会社
<https://www.eisai.co.jp/news/2021/news202141.html>. 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日
- [5] US Food and Drug Administration “November 6, 2020: Meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting”
<https://public4.pagefreezer.com/browse/FDA/04-03-2022T19:30/https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/november-6-2020-meeting-peripheral-and-central->

[nervous-system-drugs-advisory-committee-meeting](#). 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日

- [6] How FDA Used Its Accelerated Approval Pathway Raised Concerns in 3 of 24 Drugs Reviewed
<https://oig.hhs.gov/reports/all/2025/how-fda-used-its-accelerated-approval-pathway-raised-concerns-in-3-of-24-drugs-reviewed/>. 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日

3.2.3 Budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol (SYMBICORT AEROSPHERE)

【背景】

SYMBICORT AEROSPHERE（商品名）は、申請者の提案する Primary estimand と FDA が審査上関心のある estimand が異なった事例である。本剤は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の治療薬として開発された配合剤であり、気管支拡張剤である Formoterol fumarate（LABA: 長時間作用性 β_2 刺激薬）と抗炎症作用を持つ Budesonide（ICS: 吸入ステロイド）を含んでいる。

FDA に提出した臨床データパッケージのうち、安全性及び有効性をサポートする主な試験は PT009002 試験（以降、02 試験とする）及び PT009003 試験（03 試験とする）であった。なお、これら 2 試験は同じく COPD 治療薬として開発された Budesonide、Formoterol fumarate 及び Glycopyrrrolate の 3 剤配合剤（商品名: BREZTRIAEROSPHERE）の NDA の一部としても FDA にレビューされている[1]。本項の記載は主に SYMBICORT AEROSPHERE の Multi-Discipline Review[2]の記載に基づく。

【02 試験の概要】

02 試験は中等度から重度の COPD 患者を対象とした第 III 相、二重盲検並行群間比較試験であり、主要評価項目は投与 24 週後におけるトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量及び投与 24 週後における FEV₁ AUC₀₋₄ のベースラインからの変化量であった。主解析は Mixed model for repeated measurements（MMRM）に基づいて実施され、24 週後における対比を用いて群間比較を行った。

【03 試験の概要】

03 試験は中等度から重度の COPD 患者を対象とした第 III 相、二重盲検並行群間比較試験であり、主要評価項目は投与 12 週後におけるトラフ FEV₁ のベースラインからの変化量であった。主解析は MMRM に基づき 12 週後における対比を用いて群間比較を行った。

【解析対象集団】

02 試験と 03 試験の解析対象集団の定義は同様であった。

ITT 集団は無作為化され試験治療を一度でも受けたすべての被験者で定義され、被験者は無作為化により割り付けられた治療に従って解析された。

mITT 集団は ITT 集団の部分集団であり、治療中止前に無作為化後のデータが得られ

たすべての被験者で定義された。

申請者は mITT 集団を有効性の主解析及び副次解析のための集団と規定し、ITT 集団は補助的な解析のための集団とみなしていたが、FDA は、審査上は ITT 集団に基づく解析が主要な関心になると述べている。

【Estimand】

02 試験と 03 試験では、estimand の構成要素のうち対象集団（03 試験の方がやや重症な患者が含まれる）や治療（02 試験は 24 週間の投与なのに対し 03 試験は 12 週間）等に違いがあったが、中間事象に対応するための戦略は同様であった。

申請者の関心のある主要な estimand は Efficacy estimand であった。これは、実際のコンプライアンスに関係なく、試験期間中にすべての被験者が無作為化された治療を継続することを仮定した治療効果と説明されており、ICH E9 (R1)における仮想戦略に基づく estimand に相当すると考えられる。Efficacy estimand に関する主解析は、被験者が無作為化された治療を中止する前に得られたデータのみを利用する mITT 集団を用いて実施された。FDA はこれに対し、申請者の提案する Efficacy estimand の定義は、治療を中止した被験者が治療を継続した場合の仮想的な結果について、検証不能な強い仮定に依存していると指摘している。

Treatment policy estimand は、治療が継続されたかどうかに関わらず、無作為化された治療の試験期間中の効果である。Treatment policy estimand の解析は、被験者が無作為化された治療を継続しているかどうかに関わらず、すべての観察されたデータを利用する ITT 集団を用いて実施された。

FDA は一貫して、解析対象集団を ITT、Primary estimand を Treatment policy estimand とすることを推奨していた。申請者は EOP2 meeting において既にこの指摘を受けているが、解析対象集団を mITT、Primary estimand を Efficacy estimand とする方針を変えていない。Review report では両方の estimand に基づく解析結果を併記した上で、審査上は Treatment policy estimand に関心があると繰り返し強調している。

【主解析の結果】

申請者が事前に規定した主解析は、mITT 集団を用いた Efficacy estimand に基づくものであり、試験治療中に得られたデータのみを使用している。それに対し FDA は、Efficacy estimand は関心のある臨床的疑問を反映しているとは言えないと述べ、観察されたすべてのデータを用いて Treatment policy estimand に基づく解析を実施している。02 試験ではいずれの解析結果も統計学的に有意であったが、03 試験では、主要評価項目である投与 12 週後におけるトラフ FEV₁ の変化量に対して FDA の実施した Treatment policy

estimand に基づく解析結果は統計学的に有意でなかった。

表 3.2.3.1 申請者が実施した主解析の結果（02試験、Efficacy estimand、mITT）

	BFF (n = 655)	FF (n = 644)	BD (n = 206)
投与 24 週後におけるトラフ FEV ₁			
ベースラインからの変化量 (LS mean (SE))	36 (8.8)	-3 (8.9)	
群間差 (LS mean (95% CI))		39 (15, 64)	
p 値		0.0018	
投与 24 週後における FEV ₁ AUC ₀₋₄			
ベースラインからの変化量 (LS mean (SE))	194 (9.1)		22 (16.5)
群間差 (LS mean (95% CI))			173 (136, 210)
p 値			<0.0001

Abbreviations: BFF=budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol; FF= formoterol fumarate; BD= budesonide

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.2 Table 18]

表 3.2.3.2 FDA が実施した主解析の結果（02試験、Treatment policy estimand、ITT）

	BFF (n = 655)	FF (n = 644)	BD (n = 206)
投与 24 週後におけるトラフ FEV ₁			
ベースラインからの変化量 (LS mean (SE))	45 (8.6)	6 (8.7)	
群間差 (LS mean (95% CI))		39 (15, 63)	
p 値		0.0014	
投与 24 週後における FEV ₁ AUC ₀₋₄			
ベースラインからの変化量 (LS mean (SE))	202 (9.0)		45 (1.6)
群間差 (LS mean (95% CI))			157 (121, 193)
p 値			<0.0001

Abbreviations: BFF=budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol; FF= formoterol fumarate; BD= budesonide

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.2 Table 19]

表 3.2.3.3 申請者が実施した主解析の結果（03試験、Efficacy estimand、mITT）

	BFF (n = 619)	FF (n = 607)	p 値
投与 12 週後におけるトラフ FEV ₁			
ベースラインからの変化量 (LS mean (SE))	72 (9.4)	37 (9.6)	p = 0.0081
群間差 (LS mean (95% CI))	34 (9, 60)		

Abbreviations: BFF=budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol; FF= formoterol fumarate

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.4 Table 29]

表 3.2.3.4 FDA が実施した解析の結果（03試験、Treatment policy estimand、ITT）

	BFF (n = 619)	FF (n = 607)	p 値
投与 12 週後におけるトラフ FEV ₁			
ベースラインからの変化量 (LS mean (SE))	73 (9.3)	55 (9.4)	p = 0.1579
群間差 (LS mean (95% CI))	18 (-7, 43)		

Abbreviations: BFF=budesonide and formoterol fumarate inhalation aerosol; FF= formoterol fumarate

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.4 Table 30]

【統計的な問題】

審査報告書において、統計的な問題として以下の論点が挙げられている。

Issue 1: 規制上の意思決定における primary estimand は何か？

FEV₁（トラフあるいは AUC₀₋₄）に対して規制上、最も関心のある estimand は、治療中止の有無にかかわらず ITT 集団における治療効果であり、試験中のすべての被験者のデータを用いて推定されるべきである。FDA は Treatment policy estimand に重点を置いて審査したが、この estimand は科学的に確立された概念である ITT の概念に基づいている。

規制当局の観点からは、試験治療を中止した患者に何が起こったか（治療そのものから、あるいはより良い治療を提供しなかったことから、どのような結果になったのか）を知ることは重要である。Permutt (2017)[3] は次のように述べている：“Methods treating outcomes for nonadherent patients as missing make no use of the fact of nonadherence and all too much use of a supposed latent outcome, [which is] at best unobserved.” アドヒアランスのある集団に焦点を当てた申請者のアプローチと異なり、FDA としては、この薬剤に必ずしもアドヒアランスのない、より広範な患者集団との関連性に焦点を当てている。

Issue 1.1: 申請者は解析において治療の中止と欠測データをどう扱ったか

申請者は治療中止後のデータを欠測値として扱っているが、治療中止という中間事象は **informative** であり、試験結果の解釈に影響を与える可能性がある。ICH E9 (R1)で推奨されている透明性と明確性に照らすと、治療中止後の（人工的な）欠測値と（主に試験中止による）本当の欠測値に同じメカニズムを仮定して解析するのは適切ではないかもしれない

Issue 2.1: 結果の頑健性（肺機能）

02 試験では、主要評価項目である 24 週後のトラフ FEV₁ 及び FEV₁ AUC₀₋₄ に対し Treatment policy estimand を用いた解析において統計学的に有意な結果が得られ、Tipping point analysis で結果の頑健性が示された。

03 試験では、主要評価項目である 12 週後のトラフ FEV₁ は Treatment policy estimand を用いた解析において統計学的有意差を示さなかった。

Issue 2.2: 結果の頑健性（重度な COPD の悪化までの時間）

Issue 2.1 で提起された問題点とは対照的に、Treatment policy estimand を用いた悪化に対する申請者の解析は明確かつ適切であり、結果は頑健であった。

以上を踏まえ FDA は、申請者が ICH E9 (R1) に従ってプロトコルや SAP に各中間事象に対するストラテジーを明記しなかった点や、primary estimand について当局と合意できておらず clinical question が明確になっていない点を指摘し、FDA の度重なる推奨にも関わらず estimand のフレームワークが誤用された、と述べている。これらの点を考慮し、FDA が関心のある患者集団における治療効果について情報を提供するため、添付文書に Treatment policy estimand による試験結果を提示することを推奨している。

【FDA の結論】

2 つの pivotal 試験のうち 1 試験（03 試験）において、申請者が計画した主解析では統計学的に有意だったが、Treatment policy estimand を使った解析では有意でなかった。しかし、副次評価項目である悪化までの時間はいずれの解析でも有意であることから 03 試験も supportive と判断し、2 試験で一貫したベネフィットがみられたことから承認を推奨した。

先に承認された BREZTRI AEROSPHERE（Budesonide、Formoterol fumarate 及び Glycopyrrolate の 3 剤配合剤）とは異なり、SYMBICORT AEROSPHERE の添付文書には申請者が計画した主解析の結果ではなく FDA が実施した Treatment policy estimand に基づく解析結果を記載するよう求めた。

【まとめ】

本項では、申請者が提案する estimand と FDA の推奨する estimand が異なる事例として SYMBICORT AEROSPHERE を取り上げた。FDA は EOP2 meeting から一貫して解析対象集団を ITT、Primary estimand を Treatment policy estimand とすることを推奨しているようであるが、申請者は解析対象集団を mITT、Primary estimand を Efficacy estimand とする方針を変えていない。Review report では両方の estimand に基づく解析結果を併記した上で、審査上は Treatment policy estimand に FDA の関心があると繰り返し強調している。一方で、pivotal 試験のうち 1 試験（03 試験）において申請者が計画した（Efficacy estimand に基づく）主解析の結果は統計学的に有意であったものの FDA が推奨する（Treatment policy estimand に基づく）解析結果は有意でない結果となったが、副次評価項目の結果や 02 試験の結果も含めて総合的にベネフィットが判断された結果、承認が推奨されたとみられる。

なお、申請者が提案する estimand と FDA の推奨する estimand が異なる事例としては 3 剤配合剤である BREZTRI AEROSPHERE（2020/7/23 承認）も同様であるが、BREZTRI AEROSPHERE の添付文書には申請者が計画した（Efficacy estimand に基づく）主解析の結果が記載されたのに対して、SYMBICORT AEROSPHERE ではそれが認められず FDA が推奨する（Treatment policy estimand に基づく）解析結果が記載された点は興味深い。

<参考文献>

- [1] FDA Application Review Files. BREZTRI AEROSPHERE Multi-Discipline Review.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/212122Orig1s000MultidisciplineR.pdf（最終アクセス日：2025 年 7 月 4 日）
- [2] FDA Application Review Files. SYMBICORT AEROSPHERE Multi-Discipline Review.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/216579Orig1s000MultidisciplineR.pdf（最終アクセス日：2025 年 7 月 4 日）
- [3] Permutt, T. Comments on 'Estimands in clinical trials - broadening the perspective'. *Statistics in Medicine*. 2017; 36(1): 20-21.

3.2.4 Dry Powder Mannitol (BRONCHITOL)

【背景】

Dry Powder Mannitol は、嚢胞性線維症（Cystic fibrosis; CF）の治療薬として開発され、アメリカでは 2020 年 10 月に承認された。初回の New Drug Application（NDA）は 2012 年 5 月 18 日に実施されたが、2013 年 1 月 30 日に開かれた Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee（PADAC）にて、Phase 3 試験である DPM-CF-301 および DPM-CF-302 試験（以降、それぞれ 301 試験および 302 試験とする）の有効性の結果について議論された。その際、中止割合が Dry-Powder Mannitol（DPM）群と Control 群で違いがあり、欠測メカニズムが解析計画時の想定（MAR）と異なっていたため、欠測データの取扱いが議題にあがった。当時の議論の詳細については製薬協資料 (2014) [1]を参照されたい。

その結果 PADAC で支持されず、FDA の推奨に従い追加試験である DPM-CF-303 試験（以降、303 試験とする）が実施された。303 試験は過去の 2 試験と異なり欠測データが少なく感度分析の結果も主解析を支持したが、副次評価項目の結果や安全性上の懸念等が 2019 年 5 月 8 日に開かれた PADAC で議論となった。本項の記載は主に Multi-Discipline Review[2]の記載に基づく。

【303 試験の概要】

303 試験は成人 CF 患者を対象とした第 III 相、二重盲検並行群間比較試験であり、主要評価項目は二重盲検期（Week 6, 14, 26）を通じた FEV₁ のベースラインからの変化量であった。事前に規定された主解析として Mixed model for repeated measurements (MMRM) を用いた解析が実施された。

303 試験の試験デザインは 301 試験および 302 試験とほぼ同様であったが、いくつかの点で違いがあった。

Estimand

301 試験および 302 試験ではターゲットとする estimand について SAP に記載されていなかったが、303 試験では主要評価項目の主解析に対する estimand を de facto estimand（Mallinckrodt et al. (2012) [3]における estimand 1）とし、「無作為化されたすべての被験者に対する、計画されたエンドポイントにおけるアウトカムの改善の差」と定義された。他の estimand は定義されておらず、他の評価項目を対象とした estimand も記載されていなかった。

欠測データの取り扱い

301 試験および 302 試験では治療中止と試験中止が区別されず、治療中止後のデータを解析に含めるか SAP に明記されていなかった。FEV₁ の欠測値は補完されず、すべて

の欠測は MAR と仮定された。

303 試験では、被験者の脱落やデータの欠測を最小にするため治験薬投与中止後も試験に留まるよう被験者に促す等の措置がなされ、治験薬投与中止後に得られたデータも解析に含まれた。試験中止による欠測値については、試験の中止理由が AE、死亡、医師の判断、有効性の欠如の場合 BOCF で補完され、その他の理由による試験中止の場合、欠測値は補完されなかった (MAR を仮定)。

対象集団

301 試験および 302 試験では 6 歳以上の患者を対象としていたが、303 試験では安全性上の懸念（喀血）から 18 歳以上に限定した。

【303 試験の結果】

1) 被験者の内訳

中止割合

303 試験では 423 例（DPM 群 209 例、Control 群 214 例）が無作為化され、そのうち約 88% の被験者が試験を完了した。301 試験および 302 試験と比べると 303 試験の試験中止は少なく、群間で明らかな中止割合の違いは見られなかった。

表 3.2.4.1 被験者の内訳

	DPM	Control
無作為化された被験者	209	214
試験完了例	183 (87.6%)	190 (88.8%)
試験の早期中止例	26 (12.4%)	24 (11.2%)
治療の早期中止例	37 (17.7%)	44 (20.6%)

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.2 Table 3]

2) 主要評価項目

主解析

主要評価項目である二重盲検期を通じた FEV₁ のベースラインからの平均的な変化量について、DPM と Control との間に統計学的な有意差が認められた (p=0.018)。調整済み平均値の群間差は 55 mL (95% CI (9,101)) であった。

表 3.2.4.2 主要評価項目に対する主解析の結果（中止理由により BOCF で補完、ITT）

	DPM (n = 209)	Control (n = 214)	p 値
二重盲検期を通じた平均的な FEV ₁ (mL)			
ベースラインからの変化量 (LS mean)	65	10	p = 0.018
群間差 (LS mean (95% CI))	55 (9, 101)		

Note: These results reflect "on study" estimates, as they include data collected after treatment discontinuation.

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.2 Table 8]

感度分析

303 試験の感度分析はいくつか計画されていたが、Review Report ではその中で Pattern Mixture Model (PMM) を使ったものが regulatory の観点及び統計的な観点から最も適切に欠測データを取り扱っていると述べている。この感度分析では、有害事象や有効性の欠如による脱落のような好ましくない結果に対しては悪いスコアを割り当て、転居のような治療と無関係と思われる理由による脱落については MAR を仮定している。また、Multiple Imputation (MI) を用いることにより欠測データによる推定の不確実性を考慮している。PMM による感度分析の結果は主解析と同様であった。

表 3.2.4.3 主要評価項目に対する感度分析の結果（中止理由に基づき MI を用いた PMM を適用、ITT）

	DPM (n = 209)	Control (n = 214)	p 値
二重盲検期を通じた平均的な FEV ₁ (mL)			
ベースラインからの変化量 (LS mean)	63	12	p = 0.028
群間差 (LS mean (95% CI))	51 (6, 97)		

Note: These results reflect "on study" estimates, as they include data collected after treatment discontinuation. For each imputed dataset, a linear regression model was fit, and Huber-White sandwich estimates for the standard errors were used for the confidence intervals and p-values.

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.2 Table 9]

また、Tipping point analysis の結果として FDA は以下のような二元表を Review Report に掲載している。

表 3.2.4.4 主要評価項目に対する Tipping point analysis の結果（ITT）

		δ_t				
		-100 mL	-50 mL	0 mL	50 mL	100 mL
δ_c	100 mL	40 mL (-7 to 87) p=0.093	44 mL (-3 to 90) p=0.066	47 mL (1 to 94) p=0.045	51 mL (5 to 97) p=0.031	55 mL (9 to 101) p=0.020
	50 mL	43 mL (-4 to 89) p=0.073	46 mL (0 to 93) p=0.051	50 mL (4 to 96) p=0.034	54 mL (7 to 100) p=0.023	57 mL (11 to 103) p=0.015
	0 mL	45 mL (-1 to 92) p=0.057	49 mL (3 to 95) p=0.039	53 mL (6 to 99) p=0.026	56 mL (10 to 102) p=0.017	60 mL (14 to 106) p=0.011
	-50 mL	48 mL (1 to 95) p=0.044	52 mL (5 to 98) p=0.030	55 mL (9 to 102) p=0.019	59 mL (13 to 105) p=0.012	63 mL (17 to 109) p=0.008
	-100 mL	51 mL (4 to 97) p=0.034	54 mL (8 to 101) p=0.022	58 mL (12 to 104) p=0.014	62 mL (15 to 108) p=0.009	65 mL (19 to 111) p=0.006

Note: Missing data with monotone missingness patterns were multiply imputed assuming that missingness was at random among those in the same treatment group and country group, with the same rhDNase use, and with comparable FEV₁ values from screening through Week 26. The imputed values for patients in the DPM group were then shifted by δ_t , while the imputed values for patients in the Control group were instead shifted by δ_c , before analyzing the imputed datasets.

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.2 Table 10]

この感度分析において、単調な欠測パターンによる欠測値に対して MAR を仮定し MI によって補完した上で、試験薬群に対しては δ_t 、対照群に対しては δ_c シフトされた。その結果、大部分のシナリオ（緑の網掛け）において統計学的有意性が維持された。また、 $\delta_c = 0$ mL の列に着目すると、Control 群における試験中止後の FEV₁ 値が Control 群の完了例と同じような傾向に従うと仮定した場合、結果が統計学的に有意でなくなるためには DPM 群における試験中止後の FEV₁ 値は DPM 群の完了例より平均的に 100 mL 低い必要がある（赤丸の部分）ことから、この感度分析の結果は、欠測メカニズムに関する仮定からの逸脱に対する主解析の頑健性を支持している、と述べている。

以上より、303 試験の主要評価項目は統計学的に有意であり、感度分析によって支持された。その一方、効果の大きさは小さかったと指摘している。

反応の持続性

反応の持続性を確認するためのランドマーク解析の結果、303 試験では投与 26 週後における FEV₁ 変化量の 95%CI が 0 を含み、観察された効果の大きさは主要評価項目である二重盲検期を通じた平均的な FEV₁ 変化量や、投与 6 週後、14 週後における FEV₁ 変化量よりも数値的に小さかった。これらの結果から、FEV₁ に対する効果の持続性が欠如しているかもしれないと指摘している。301 試験及び 302 試験の成人データに対して同様の解析を事後的に行ったところ、同様の傾向はみられなかった。

表 3.2.4.5 Week 6, 14, 24における FEV₁変化量（PMM を適用、ITT）

		DPM (n = 209)	Control (n = 214)
FEV ₁ (mL)			
Week 6	ベースラインからの変化量 (LS mean)	78	18
	群間差 (LS mean (95% CI))	60 (11, 109)	
Week 14	ベースラインからの変化量 (LS mean)	72	17
	群間差 (LS mean (95% CI))	56 (2, 109)	
Week 26	ベースラインからの変化量 (LS mean)	38	0
	群間差 (LS mean (95% CI))	39 (-18, 96)	

Note: For each imputed dataset, a linear regression model was fit, and Huber-White sandwich estimates for the standard errors were used for the confidence intervals.

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.2 Table 16]

3) 副次評価項目

悪化関連の副次評価項目（部分集団解析）

悪化関連の副次評価項目はいずれも有意ではなかった。副次評価項目のうち protocol defined pulmonary exacerbation (PDPE) までの日数、PDPE による入院日数、PDPE rate は

Control 群が DPM 群に数値的に勝っており、その傾向は米国人部分集団において顕著であった。

表 3.2.4.6 悪化関連の副次評価項目（地域別及び全体、ITT）

項目	米国人		米国人以外		全体	
	DPM (n = 56)	Control (n = 59)	DPM (n = 151)	Control (n = 155)	DPM (n = 207)	Control (n = 214)
PDPE までの日数 HR (95% CI)	2.02 (0.78, 5.22)		0.87 (0.46, 1.66)		1.14 (0.67, 1.94)	
PDPE による抗生物質の 使用日数 ARR (95% CI)	0.96 (0.09, 10.51)		0.70 (0.15, 3.09)		0.75 (0.20, 2.85)	
PDPE による入院日数 ARR (95% CI)	1.39 (0.10, 18.67)		1.24 (0.27, 5.78)		1.27 (0.32, 5.15)	
PDPE rate ARR (95% CI)	2.93 (1.36, 6.32)		1.06 (0.61, 1.86)		1.55 (0.99, 2.41)	

Abbreviations: PDPE=protocol defined pulmonary exacerbations; HR=hazard ratio; ARR=adjusted rate ratio

Note: Only treated patients are included in the statistical analysis using a negative binomial model. To get by- region estimates, the model was refit with the addition of an interaction term between treatment and region.

[出典: FDA Multi-discipline review Section 8.1.2 Table 19]

【Primary clinical reviewer 及び statistical team の推奨】

FDA の primary clinical reviewer 及び statistical team は以下のように結論を出している。

申請に先立ち、303 試験には有効性に関して以下の点が期待されていると申請者に伝えられていた。

- 1) 26 週間を通じた平均的な FEV₁ のベースラインからの変化量に関して DPM の統計的、臨床的に有意な結果
- 2) 26 週後の FEV₁ のベースラインからの変化量に関して supportive な結果
- 3) 重要な副次評価項目について数値的に DPM が勝っている結果

これらのうち、実際に得られたのは 1) のうち統計的な有意性のみであった。また、

PDPE rate に関しては好ましくない影響があるかもしれないという懸念もある。そのうえ、301 試験および 302 試験は統計的な問題があるためこれらの試験の成人の結果から結論を導くのは限界があることを考えると、成人 CF 患者に対して承認に必要な有効性の実質的なエビデンスはないと結論付けた。

【PADAC での議論】

PADAC (2019 年 5 月 8 日開催) では、データが DPM の有効性の実質的なエビデンスを提供しているか、DPM の承認をサポートするのに十分な安全性データがあるか、の 2 点が論点となった。

有効性に関しては、賛成票が 10、反対票が 6 となり、過半数の委員が有効性を支持する十分なエビデンスが存在するとして賛成票を投じたが、反対票を投じた委員は、臨床的意義の欠如、効果量が小さいこと、副次評価項目の結果が **supportive** でなかったこと、301 試験及び 302 試験に統計的な問題があったこと、効果の持続性がない可能性などを理由として挙げた。一方、賛成票を投じた委員は、2 つの試験で統計学的有意性が示され、FEV₁ に対する治療効果の大きさは十分であり、臨床的に意義があると述べた。

安全性に関しては、賛成票が 10、反対票が 6 となり、過半数の委員が十分な安全性が示されているとして賛成票を投じたが、反対票を投じた委員は、主に増悪の可能性、米国人部分集団において増悪が強まる可能性、DPM に関連した増悪と日常的な増悪を区別することが難しい点に注目した。一方、賛成票を投じた委員は、喀血に関する安全性上の懸念が小さくなったこと、増悪は CF の日常的な側面であること、米国では専門医による CF 治療が行われるため安全性シグナルが存在する場合はすぐに特定できることを指摘した。

以上を踏まえ、全体的なベネフィット・リスクプロファイルが DPM の承認を支持するかに関しては、賛成票が 9、反対票が 7 となり、承認を支持する意見がわずかに上回った。承認を推奨する理由として、利便性の高い薬剤により患者のアドヒアランスが向上すること、患者の治療選択肢を増やす必要があること、効果の大きさが小さくても肺機能が向上することは患者にとって有益であること、米国での CF 治療が十分確立されており CF の臨床医が個々の患者におけるリスク・ベネフィットを適切に判断できることなどが挙げられた。一方、反対票を投じた委員は、既存の標準治療薬をより簡便な DPM に置き換えることで増悪のリスクが増加する可能性があること、安全性上の懸念と有効性のバランスが取れていないことを懸念点として挙げた。

【CDTL と Division Director の結論】

Cross Discipline Team Leader (CDTL) は、Primary clinical reviewer や statistical team を含

む各専門分野のチームを統括し、各メンバーのレビュー結果を統合して最終的な review report を作成する役割を担い、Division Director は CDTL が作成した review report を評価し最終的な判断を下す役割を持っている。CDTL と Division Director は PADAC の結果も考慮したうえで全体としてベネフィット・リスクは良好と判断し、承認を推奨した。これは承認を推奨しなかった Primary clinical reviewer 及び statistical team とは異なる判断であった。

【まとめ】

本項で取り上げた Dry Powder Mannitol は、審査過程において欠測の取り扱いが議論となり、FDA と EMA で異なる判断がなされた興味深い事例として過去にも取り上げられてきた品目である。FDA の推奨により実施された追加試験では、初回申請時に懸念点となった欠測値は少なく、感度分析の結果も主解析を支持したため主要評価項目については大きな懸念は示されなかった。一方で副次評価項目の結果や安全性上の懸念が論点となり、FDA の primary clinical reviewer 及び statistical team は承認を支持しなかったものの、PADAC での議論を経て最終的に承認に至った。

<参考文献>

- [1] 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会 タスクフォース 2 (2014) 付録 審査資料で欠測データが議論された事例
https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/eo4se30000004jal-att/DS_202502_missingapp.pdf (最終アクセス日：2025 年 7 月 4 日)
- [2] FDA Application Review Files. BRONCHITOL Multi-Discipline Review.
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2021/202049Orig1s000MultidisciplineR.pdf (最終アクセス日：2025 年 7 月 4 日)
- [3] Mallinckrodt CH, Lin Q, Lipkovich I, Molenberghs G. A structured approach to choosing estimands and estimators in longitudinal clinical trials. *Pharmaceutical Statistics*. 2012; 11: 456–461.

3.2.5 Elranatamab-bcmm (ELREXFIO)

本項では、医薬品市販後監視において重要な要素である PMR (Post Marketing Requirement)、PMC (Post Marketing Commitment)、REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategies)、リスク評価および軽減戦略に着目する。

3.2.5.1 PMR, PMC, REMS について

PMR、PMC、REMS は、それぞれ特定の状況に応じて実施される。以下の表に概要、対象、法的義務と報告義務についてまとめた。[1][2][3]

項目	PMR	PMC	REMS
概要	FDA が要求し、承認後にスポンサーが実施しなければならない研究または臨床試験。	スポンサーが実施することに同意した研究または臨床試験。	FDA が重大な安全性の懸念がある特定の医薬品に対して、医薬品の利点がリスクを上回ることを保証するために要求する安全プログラム。
対象	法律や規制に基づく以下のような試験が要求される。 - 迅速承認された医薬品の臨床ベネフィットを検証する試験 - Pediatric Research Equity Act に基づく小児試験 - Animal Efficacy Rule に基づき承認された製品のヒトにおける安全性及び有効性を検証する試験	PMR の法的要件を満たさないが、PMC として合意される可能性のある研究・試験には、以下のようなものが含まれる。 - 製造・品質管理に関する研究 - 薬物疫学研究 - ワクチンに関する調査や観察研究（重大なリスクの兆候がない場合） - 追加の有効性を評価する臨床試験（長期的な有効性または奏効期間を評価するための試験など）	有害事象の頻度や重篤度を軽減するための情報提供、教育及び行動の強化により、リスクを予防、監視または管理することに焦点を当てる。
法的義務	法律や規制によって義務付けられている。	PMR とは異なり、法律や規制によって義務付けられていない。	FDA Amendment Act (FDAAA) に基づき義務化されている。
報告義務	スポンサーは、PMR の進捗状況を FDA に年次報告する義務がある。	スポンサーは、PMC の進捗状況を FDA に年次報告する必要がある。	スポンサーは、REMS の実施状況を定期的に FDA に報告する義務がある。

3.2.5.2 PMR/PMC/REMS に関する FDA review report における科学的議論

本項では ELREXFIO を例に、PMR、PMC、REMS に関連する科学的議論について考察する。FDA review report [4] 内で ELREXFIO の有効性及び安全性がどのように評価され、特定の要求事項やリスク軽減戦略が形成されたかを分析する。以下に本剤の概要を示す。

- 商品名: ELREXFIO injection
- 一般名: Elranatamab-bcmm
- 適応症: プロテアソーム阻害剤、免疫調節剤、抗 CD38 モノクローナル抗体を含む少なくとも4つの前治療を受けた再発または難治性多発性骨髄腫の成人患者
- 作用機序: 二重特異性 B 細胞成熟抗原 (BCMA) 指向性 T 細胞エンゲージング抗体であり形質細胞、形質芽球、多発性骨髄腫細胞の BCMA および T 細胞の CD3 に結合することで、BCMA 発現細胞の細胞溶解を引き起こす。T 細胞を活性化し炎症性サイトカインの放出を促し多発性骨髄腫細胞の溶解をもたらす。
- リスク:
 - FDA は、サイトカイン放出症候群(CRS)及び神経毒性を主要な安全性懸念事項とし、肝毒性、感染症、好中球減少症をその他の安全性懸念事項とした。
- ベネフィット:
 - FDA は、ELREXFIO が限られた治療オプションしかない患者のアンメットメディカルニーズに応える有効性を示したと判断し、Project Orbis*の品目の一つとして2023年8月14日に迅速承認した。
 - *Project Orbis とは、国際的な規制当局間の協力により、がん治療薬の同時申請及び審査を促進することを目的としているプロジェクト[5]。

【有効性の評価】

主要試験 Study C1071003 は BCMA 標的治療を受けたことがない Cohort A (123 名) と、以前に BCMA 標的治療を受けた Cohort B (64 名) が含まれる単群試験である。

Protocol & NCT No.	Study Design and Endpoints	Treatment Groups No. of Patients	Treatment Groups No. of Patients
C1071003 (Data cut-off: 10/14/2022) NCT04649359 Active, not recruiting	Phase 2, OL, multicenter, nonrandomized study of elranatamab monotherapy in participants with MM who are refractory to ≥ 1 PI, 1 IMiD, & 1 anti-CD38 mAb <u>Primary endpoints:</u> Efficacy of elranatamab in Cohort A and Cohort B, ORR by BICR	Elranatamab monotherapy SC QW at 76 mg starting Day 8 with a 2 step-up priming dose of 12 mg on Day 1 and 32 mg on Day 4. <u>Cohort A (pivotal):</u> Naive to BCMA-directed treatment <u>Cohort B (supportive):</u> Received prior BCMA-directed treatment (ADC and/or CAR-T)	N = 187 Cohort A: 123 Cohort B: 64

[出典 ELREXFIO_Multi-Discipline Review[4].7.1 Table of Clinical Studies]

FDA は、Cohort A のデータに基づき ELREXFIO が臨床的に意義のある、持続的な有効性を示したことを評価し、ベネフィットとして認めた。ただし、以下の分析結果をもって、再発または難治性多発性骨髄腫 (Relapse or Refractory Multiple Myeloma, RRMM) 患者を対象としたランダム化臨床試験において、本剤の臨床的ベネフィットを検証し説明することを PMR として発行した。

- C1071003試験の結果を解釈する際には、治療効果が単群試験において、中間エンドポイントである客観的奏効率 (ORR) に基づいて評価されたことに留意することが重要である。
- 単群の非盲検試験では、無増悪生存期間 (PFS)、全生存期間 (OS) 及び患者報告アウトカム (PRO) の解釈に限界があり、探索的と見なされる。
- 本試験に登録された人種／民族に偏りがあり、承認後に不足している患者集団の追加データを収集する必要がある。

【安全性の評価】

申請者は、主要試験 C1071003 と他の 3 試験 (C1071001, C1071002, C1071009) から得られたデータに基づき、奏功例に対する本剤の推奨レジメンが管理可能な安全性プロファイルを持っており、RRMM 患者に使用するための肯定的なベネフィット・リスク評価を支持すると主張した。

FDA は本剤の推奨レジメンが RRMM 患者に対して好ましいベネフィット・リスクプロファイルを持つと認めた。本剤を 1 回以上投与された 372 人の参加者 (6 試験) からの安全性データを評価し、この集団における本剤の安全性プロファイルは主要な安全性評価集団 (4 試験) と一貫しており、新たな懸念は確認されていないと判断した。FDA

は、CRS と ICANS（免疫効果細胞関連神経毒性症候群）を含む神経毒性が本剤の安全性に関する重要な懸念事項と判断した。CRS の発現率は 58%で、グレード 2 が 14%、グレード 3 が 0.5%の症例に見られた。FDA は、CRS のリスクを管理するために、Boxed Warning を USPI（United States Prescribing Information）に含める必要があると判断した。また、市販後に REMS による追加のリスク管理が必要と判断した。神経毒性の発現率も 59%と高く、ICANS が 3.3%の患者に見られた。FDA は、神経毒性のリスク管理のために、USPI に Boxed Warning を含めること及び REMS による市販後のリスク管理が必要と判断した。

【PMR/PMC】

1. 背景

迅速承認された製品は PMR の発行対象となる。また、後述する PMR 及び PMC の背景となった人種／民族に関する議論について以下に示す。

<申請者の主張>

- ・ 多発性骨髄腫は、白人アメリカ人に比べてアフリカ系アメリカ人/黒人集団においてより多くみられるが、C1071003試験の全体集団におけるアフリカ系アメリカ人/黒人の割合は5.9%と低かった。
- ・ しかし、米国における多様性を考慮した登録活動の結果、米国内で登録された参加者の12.2%（Cohort A では17.0%）がアフリカ系アメリカ人/黒人であった。

<FDA の評価>

- ・ C1071003試験の安全性集団（N=187）において、アフリカ系アメリカ人/黒人の参加者はわずか11人（5.9%）であり、アジア人は17人（9.1%）、ヒスパニックまたはラテン系の参加者は18人（9.6%）に留まり、米国の多発性骨髄腫患者におけるこれらの人種／民族的少数派の割合と比較すると低い。
- ・ ELREXFIO の全量（76 mg/1000 µg/kg）を1回以上投与された265人（6試験）の安全性集団においては、アフリカ系アメリカ人/黒人は19人（7.2%）、アジア人は40人（15.1%）、ヒスパニックまたはラテン系の参加者は23人（8.7%）であった。

2. 市販後要件（PMR）

FDA は再発または難治性多発性骨髄腫の患者を対象としたランダム化試験において ELREXFIO の臨床的ベネフィットを検証することを PMR として発行した。以下に試験の要件を示す。

- ・ 再発または難治性多発性骨髄腫の患者を対象としたランダム化臨床試験を完了する。
- ・ 主要評価項目は独立判定機関評価による無増悪生存期間とし、副次的評価項目には OS および ORR を含めるべきである。

- ・ 試験には米国の多発性骨髄腫患者の人種／民族及び年齢を反映した研究集団において本剤の評価を可能にするために、十分な数の人種／民族的少数派の患者及び高齢患者（65歳から74歳および75歳以上）を登録する必要がある。

3. 市販後コミットメント（PMC）

FDA は、米国での人種／民族的少数派の多発性骨髄腫患者における ELREXFIO の有効性、薬物動態、薬力学及び安全性を追加で検討するために、臨床試験データの統合解析を実施することを PMC として発行した。この解析の集団は、人種／民族的多様性を含む米国の多発性骨髄腫患者集団を代表するように求めた。

【REMS】

FDA は、CRS および ICANS を含む神経毒性のリスクを軽減するために以下の要件を含む REMS を発行した。[6]

- ・ コミュニケーションプランを作成する。
- ・ ETASU* A: 処方者は ICANS を含む CRS および神経毒性のリスクに関するトレーニングを登録および完了することで認定を取得し、リスクについて患者にカウンセリングし、患者ウォレット カードを提供する。
- ・ ETASU B: 薬局はエルラナタマブを調剤する前に認定を受け、処方者が認定されていることを確認する。
- ・ スポンサーは最初の承認日から毎年 REMS 評価を提出する。

*ETASU: Elements To Assure Safe Use

3.2.5.3 まとめ

ELREXFIO を例に、FDA review report における有効性と安全性に関するスポンサーの主張と FDA の分析結果に基づく科学的な議論が確認できた。これにより、PMR、PMC、REMS に関する重要な論点が明らかになった。今後の医薬品開発においては、類似の申請事例を参考として、事前に予測される懸念に対してしっかりとしたプランを策定し、対策を明示することで、スムーズな承認取得に繋がると考えられる。

<参考文献>

- [1] Postmarketing Requirements and Commitments: Introduction.
<https://www.fda.gov/drugs/guidance-compliance-regulatory-information/postmarketing-requirements-and-commitments-introduction>. 最終アクセス日 2025 年 7 月 28 日
- [2] US Food and Drug Administration “Risk Evaluation and Mitigation Strategies | REMS”.
<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>. 最終アクセス日 2025 年 7 月 28 日
- [3] US Food and Drug Administration “Guidance for Industry Postmarketing Studies and Clinical Trials” (2011).
<https://www.fda.gov/media/131980/download>. 最終アクセス日 2025 年 7 月 28 日
- [4] US Food and Drug Administration “ELREXFIO Multi-discipline Review” (2023).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761345Orig1s000MultidisciplineR.pdf. 最終アクセス日 2025 年 7 月 28 日
- [5] US Food and Drug Administration “Project Orbis”.
<https://www.fda.gov/about-fda/oncology-center-excellence/project-orbis>. 最終アクセス日 2025 年 7 月 28 日
- [6] US Food and Drug Administration “ELREXFIO REMS” (2023).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/761345Orig1s000REMS.pdf. 最終アクセス日 2025 年 7 月 28 日

3.2.6 Mavorixafor (XOLREMDI)

Mavorixafor は、臨床的有用性の議論の中心となった副次評価項目において、事前に計画した解析で有意差が認められなかったにも関わらず、FDA から提案された事後解析結果が良好であったために臨床的有用性が支持され承認を受けた事例[1]である。

【WHIM 症候群について】

Warts, hypogammaglobulinemia, infections, and myelokathexis (WHIM) 症候群は、極めて稀な複合型原発免疫不全症候群であり、出生 100 万人あたり 0.23 例の発生率と推定されている[2]。本疾患では、CXCR4 における遺伝子変異により CXCR4 の CXCL12 に対する応答が増強され、成熟した骨髄系細胞が末梢血液循環へ輸送されず骨髄に滞留する (myelokathexis)。ほぼ全ての患者に myelokathexis 及び再発性感染症がみられ、また多くの患者が HPV 感染による難治性疣贅を発症する[3]。

Mavorixafor が米国申請された時点での治療選択肢は、抗生物質、免疫グロブリン補充療法、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の適応外使用等の対症療法や、高い合併症や死亡リスクを伴う造血幹細胞移植のみであり、WHIM 症候群を適応症として承認を受けた治療法はなかった。

【Mavorixafor (XOLREMDI) について】

Mavorixafor (XOLREMDI) は WHIM 症候群を適応症とした経口の CXCR4 拮抗薬であり、遺伝子変異により増強された CXCR4 の CXCL12 に対する応答を抑制する。米国において 2024 年 4 月 26 日に承認されており、12 歳以上の WHIM 症候群患者に対し、体重 50kg 超の場合は 400mg、50kg 以下の場合は 300mg を、1 日 1 回、一晩絶食後の空腹時に投与する。

【臨床試験のデザイン及び有効性の評価項目】

X4P-001-103 試験 (103 試験) は、12 歳以上の WHIM 症候群患者を対象とした第 III 相ランダム化二重盲検プラセボ対照試験である。被験者は試験登録前 5 ヶ月以内の免疫グロブリン (Ig) による治療有無を層別因子として、Mavorixafor 群とプラセボ群に 1:1 の割付比で割り付けられた。試験は 52 週間のプラセボ対照期間と、プラセボ対照期間後に Mavorixafor を延長投与する非盲検期間から構成され、プラセボ対照期間の結果が Mavorixafor の有効性の主要な根拠とされた。

主要評価項目は、24 時間のうち好中球数が 500 個/ μ L 以上であった時間 (TAT_{ANC}) であり、13 週毎に 4 回 (13 週後、26 週後、39 週後、52 週後) 評価された。主要な副次評価項目は、24 時間のうちリンパ球数が 1000 個/ μ L 以上であった時間 (TAT_{ALC})、52 週

後の複合有効性スコア、52 週後の総疣贅変化スコア、及び総感染症スコアであった。52 週後の複合有効性スコアは、各被験者における 52 週後の総疣贅変化スコア及び総感染症スコアの順位和として定義された複合評価指標である。また、総疣贅変化スコアは予め指定された 3 つの評価部位における疣贅変化スコア（表 3.2.6.1）の和、総感染症スコアはプラセボ対照期間における感染症イベントの発現回数を重症度で重み付け（×1～5、値が大きいほど重症）したうえで加算し、曝露期間（年）で除した値とされ、いずれもスコアが低い方がより症状が改善または軽度であることを示す。主要評価項目及び主要な副次評価項目は、多重性の調整のため、閉手順により上述の記載順に検定が行われた。

表3.2.6.1 疣贅変化スコア

定義	スコア
寛解	-2
改善	-1
不変	0
悪化	+1

[出典：Mavorixafor Integrated Review[1] Table 10 より作成]

【試験結果】

31 例がランダム化され、Mavorixafor 群 14 例、プラセボ群 17 例のうち全例が有効性の解析対象となった。主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果を表 3.2.6.2 に示す。

表3.2.6.2 主要評価項目及び主要な副次評価項目の結果

評価項目 LS mean (SE), 95% CI	Mavorixafor (n = 14)	プラセボ (n = 17)	プラセボとの差	P 値
主要評価項目				
TAT _{ANC} (in hours)	15.0 (1.9), 11.2 - 18.9	2.8 (1.5), 0 - 5.9	12.3 (2.5), 7.2 - 17.4	$P < 0.001$
主要な副次評価項目				
TAT _{ALC} (in hours)	15.8 (1.4), 13.0 - 18.7	4.6 (1.1), 2.2 - 6.9	11.3 (1.8), 7.5 - 15.0	$P < 0.001$
52 週後の複合有効性スコア	26.7 (3.5), 19.9 - 33.5	33.4 (2.8), 27.9 - 38.8	-6.6 (4.5) -15.5 to 2.2,	$P = 0.14$
52 週後の総疣贅変化スコア	-1.1 (0.7), -2.5 to 0.3	-1.2 (0.5), -2.2 to -0.1	0.1 (0.9) -1.7 to 1.8,	$P = 0.94^*$
総感染症スコア	7.4 (2.8), 1.6 - 13.2	12.3 (2.4), 7.2 - 17.3	-4.9 (3.7), -12.6 to 2.9	$P = 0.21^*$

[出典：Badolato R et al.(2024) [4] Table 2 より作成]

*閉手順に従い、統計学的有意差が認められなかった 52 週後の複合有効性スコア以降の主要な副次評価項目の P 値は名目上の P 値として扱われた

[注] TAT_{ANC}、TAT_{ALC} 及び総疣贅変化スコアの解析には混合効果モデル (MMRM)、複合有効性スコア及び総感染症スコアの解析には共分散分析が用いられた。

主要評価項目である TAT_{ANC} 及び第一の主要な副次評価項目である TAT_{ALC} において、Mavorixafor のプラセボに対する優越性が検証された。一方、第二の主要な副次評価項目である複合有効性スコアでは、統計学的有意差は認められなかった。

【審査上の論点】

FDA は、主要評価項目である TAT_{ANC} は薬力学的評価指標であり、試験治療の臨床的有用性の評価には適さないことを指摘した。そのうえで、臨床的有用性を評価する最高位の評価項目は、第二の主要な副次評価項目である複合有効性スコアであるとした。なお、申請者及び FDA は、小規模試験のため単一の臨床評価項目（感染率または疣贅のベースラインからの変化率等）では統計学的有意差が検出できないことを懸念し、検出力を高めるために複合エンドポイントを設定することを事前に合意していた。

しかしながら、申請者が事前に計画した複合有効性スコア（総疣贅変化スコアと総感染症スコアの順位和）では疣贅と感染症の 2 つの要素が等しく重み付けされていた

め、治療群間で差が無かった疣贅の影響を受け、複合有効性スコアにおける効果が損なわれたと考えられた。

FDA は以下の理由から、感染症に対する効果を疣贅よりも優先すべきと考え、win-ratio 法による事後解析を推奨した。

- ・ 感染症は WHIM 症候群において最も重要な臨床所見であり、頻繁な感染は患者にとって多大な負担となる
- ・ WHIM 症候群のほぼ全ての患者は感染症を経験するが、疣贅を経験する患者は比較的少ない（筆者補足: 実際に、103 試験において疣贅の既往を持つ被験者は 7 割程度であった）
- ・ 感染症は疣贅と比較して、緊急かつ生命を脅かす医学的問題を引き起こす可能性が高い

Win-ratio 法は、複合エンドポイントを解析する際に、各エンドポイントの重要度に基づいて優先順位をつけることができる解析方法である。原著論文[5]では matched pairs approach と unmatched approach の 2 つの方法が提案されているが、ここでは本事例で実際に行われたと考えられる解析に沿って、unmatched approach による win-ratio 法の手順を紹介する。

1. Mavorixafor 群の被験者とプラセボ群の被験者で作るすべてのペアに対し、以下の 5 通りの分類を行う。ただし、エンドポイントの優先順位は「総感染症スコア > 52 週後の総疣贅変化スコア」であるため、a または b へ分類された場合は c 以降の判定は行わない。
 - a. Mavorixafor 群の方が総感染症スコアが小さい (Mavorixafor 群の勝ち)
 - b. プラセボ群の方が総感染症スコアが小さい (プラセボ群の勝ち)
 - c. Mavorixafor 群の方が 52 週後の総疣贅変化スコアが小さい (Mavorixafor 群の勝ち)
 - d. プラセボ群の方が 52 週後の総疣贅変化スコアが小さい (プラセボ群の勝ち)
 - e. 上記のいずれにも該当しない
2. 1 の全ての分類結果を数え、以下の式に従い Mavorixafor 群の勝利数と敗北数を算出する。
 - 勝利数: $N_W = N_a + N_c$
 - 敗北数: $N_L = N_b + N_d$

3. 以下の式に従い Win-ratio を算出する。

- Win-ratio: $R_W = N_W / N_L$

4. Win-ratio に対する 95%信頼区間を求め、検定を行う。unmatched approach における 95%信頼区間と P 値の算出方法の詳細は原著論文を参照されたい。

Win-ratio 法による事後解析の結果、Mavorixafor のプラセボに対する名目上有意な差が示された（表 3.2.6.3）。また詳細は省略するが、Ig 治療の有無による層別 win-ratio 解析も行われ、同様の結果が得られた。

表3.2.6.3 Win-ratio 法による事後解析の結果

カテゴリ	n	Win-Ratio	95% CI	名目上の P 値
a. Mavorixafor 群の方が総感染症スコアが小さい (Mavorixafor 群の勝ち)	174	174/63 =2.76	1.60 – 4.76	0.00025
b. プラセボ群の方が総感染症スコアが小さい (プラセボ群の勝ち)	63			
c. Mavorixafor 群の方が52週後の総疣贅変化スコアが小さい (Mavorixafor 群の勝ち)	0			
d. プラセボ群の方が52週後の総疣贅変化スコアが小さい (プラセボ群の勝ち)	0			
e. 上記のいずれにも該当しない	1			

合計 238 (=17*14)

[出典：Mavorixafor Integrated Review[1] Table 21 より作成]

FDA は以下の点を課題と認めつつも、小規模試験の限界を前提に、Win-ratio 法による事後解析の結果により臨床的有用性は示されたとの見解を示した。

- Win-ratio 法は、主要な解析方法として事前に規定されたものではなかった
- Win-ratio 法における信頼区間と P 値は正規近似に基づき算出されるため、103 試験のような小規模試験における推定結果はロバストでない可能性がある
- Mavorixafor の臨床的有用性は、感染症と疣贅に関連する複合的エンドポイントにより示されたものの、実質的には殆ど感染症の影響によるものであった（筆者補足：表 3.2.6.3 において、総疣贅変化スコアに係るカテゴリ c または d に分類されたペアが 1 組も無かった点を指摘しているものと考えられる）

【まとめ】

主要評価項目で統計学的有意差が認められたものの、副次評価項目が臨床的有用性の判断における議論の中心となった事例を紹介した。当該副次評価項目は、申請者が事前に計画した解析で統計学的有意差が認められなかったにも関わらず、FDA から提案された事後解析（Win-ratio 法）の結果が良好であったために臨床的有用性が支持され承認を受けた。

本事例は、希少疾患医薬品等の被験者数が限られる開発において、事後解析も含めた多面的なデータ考察により、臨床的有用性を支持する根拠について FDA と議論することの重要性を示すものであった。

【参考文献】

- [1] US Food and Drug Administration. “Mavorixafor Integrated Review” (2024).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/218709Orig1s000IntegratedR.pdf. 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日
- [2] Beaussant Cohen S, Fenneteau O, Plouvier E, et al. Description and outcome of a cohort of 8 patients with WHIM syndrome from the French Severe Chronic Neutropenia Registry. *Orphanet journal of rare diseases*, 2012, 7: 1-14.
- [3] Shamik M, Philip M M. Adaptive immunodeficiency in WHIM syndrome. *International journal of molecular sciences*, 2018, 20.1: 3.
- [4] Badolato R, Alsina L, Azar A, et al. Phase 3 randomized trial of mavorixafor, CXCR4 antagonist, in WHIM syndrome. *Blood*, 2024.
- [5] Pocock Stuart J, Ariti Cono A, Collier Timothy J, et al. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *European heart journal*, 2012, 33.2: 176-182.

3.2.7 Migalastat (GALAFOLD)

【背景】

Migalastat（商品名 GALAFOLD）は本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病を適応症として 2018 年 8 月に承認された。

ファブリー病は、GL-3（グロボトリアオシルセラミド）等のスフィンゴ糖脂質を分解する α -Gal A（ α -ガラクトシダーゼ A）をコードする GLA 遺伝子の変異により、 α -Gal A 活性の低下を呈する X 染色体連鎖性遺伝疾患である。GL-3 等の基質がリソソームに蓄積することにより、神経因性疼痛、皮膚症状、眼科症状、消化器症状、肺症状、腎障害、心筋症、脳血管疾患等の組織障害をもたらす。

本剤の承認申請に用いた臨床試験のうち、有効性を検証するための主たる試験は、AT1001-011 のみであった。検証試験で主要目的を達成できなかったが、申請者及び FDA による追加解析の検討の結果、最終的に FDA に承認された事例として紹介する。本項の記載は、主に FDA の Multi-Disciplinary Review [1] の内容に基づく。

【AT1001-011 試験のデザイン】

本試験は、ERT（酵素補充療法）による治療を受けていないファブリー病患者（目標被験者数 60 例）を対象とした、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験であった。主な選択基準は、臨床試験用 HEK（ヒト胎児腎）アッセイにより本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有し、ファブリー病と診断された 16 歳以上 74 歳以下の男性及び女性で、ERT 未施行又はスクリーニング前 6 カ月以上 ERT を施行していない、 $eGFR_{MDRD}$ が $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 以上かつ尿中 GL-3 濃度が基準値範囲上限の 4 倍以上の被験者とされた。主要評価項目は投与 6 カ月時の腎 IC GL-3 封入体数（腎間質毛細血管あたりの平均 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であった。なお、ファブリー病患者においては、男性の方が女性よりも疾患の重症度が高いことが知られているが [2]、本試験開始前に行われた FDA との協議において、ベースライン時の腎 IC GL-3 封入体数が高値の男性被験者のみでなく、女性被験者を含めベースライン時での腎 IC GL-3 封入体数が低値の被験者も主要解析に含めるよう求められた経緯があった。[3]

【AT1001-011 試験の結果】

本試験は、スクリーニング期（2 カ月間）、主要投与期（6 カ月間）、継続投与期 1（6 カ月間）及び任意の継続投与期 2（12 カ月間）から構成された。ここでは主要投与期の結果を記載する。

申請者が事前に規定した解析計画に従い、ITT 集団（ランダム化された全ての被験者）67 例のうち、ベースラインの腎組織学データがない被験者を除外した 64 例が有効性の主要解析に含まれた。主要評価項目（投与 6 カ月時の腎 IC 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) は、Galafold 群が 13/32 (40.6%)、プラセボ群が 9/32 (28.1%) であり、統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.300$ 、性別で層別化された Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。

申請者は、試験の実施中に臨床試験用 HEK アッセイの GLP (good laboratory practice) バリデーションを行い、HEK アッセイの改良を行った。その結果、ITT 集団 67 例のうち 17 例が本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を持たないと判断されたため、この 17 例を除外した 50 例を ITT-amenable 集団 (本剤に反応性のある GLA 遺伝子変異を有する ITT 集団) と定義した。さらに FDA は、有効性の主要な解析対象集団を、ITT-amenable 集団のうちベースラインと投与後 6 カ月の両時点に利用可能な組織学データがある 45 例の患者 (ITT-amenable Available Histology, 以下 ITT-amenable AH 集団) に絞り込んだ。

ITT-amenable AH 集団における解析結果を表 3.2.7.1 に示した。主要評価項目の結果に加えて、腎 IC GL-3 封入体数のベースラインからの変化量 (連続変数として解析)、主要評価項目の性別及び腎 IC GL-3 封入体数のベースライン値 (0.3 未満/0.3 以上) による部分集団解析も示した。ITT-amenable AH 集団における主要評価項目の結果は、Galafold 群が 13/25 (52%)、プラセボ群が 9/20 (45%)であった。ITT-amenable AH 集団 45 例のうち 28 例は、ベースラインの腎 IC GL-3 封入体数が 0.3 未満の軽症患者であり、投与後 6 カ月時点の変化は両群ともに僅かであった。残りの 17 例については、主要評価項目を達成した患者が Galafold 群で 9 例中 7 例、プラセボ群で 8 例中 2 例であり、Galafold の治療効果が示唆された。この結果には、男性のベースライン時の腎 IC GL-3 封入体数が女性よりも高く、男性における Galafold による治療効果が女性よりも高かったことが影響したと考えられた。

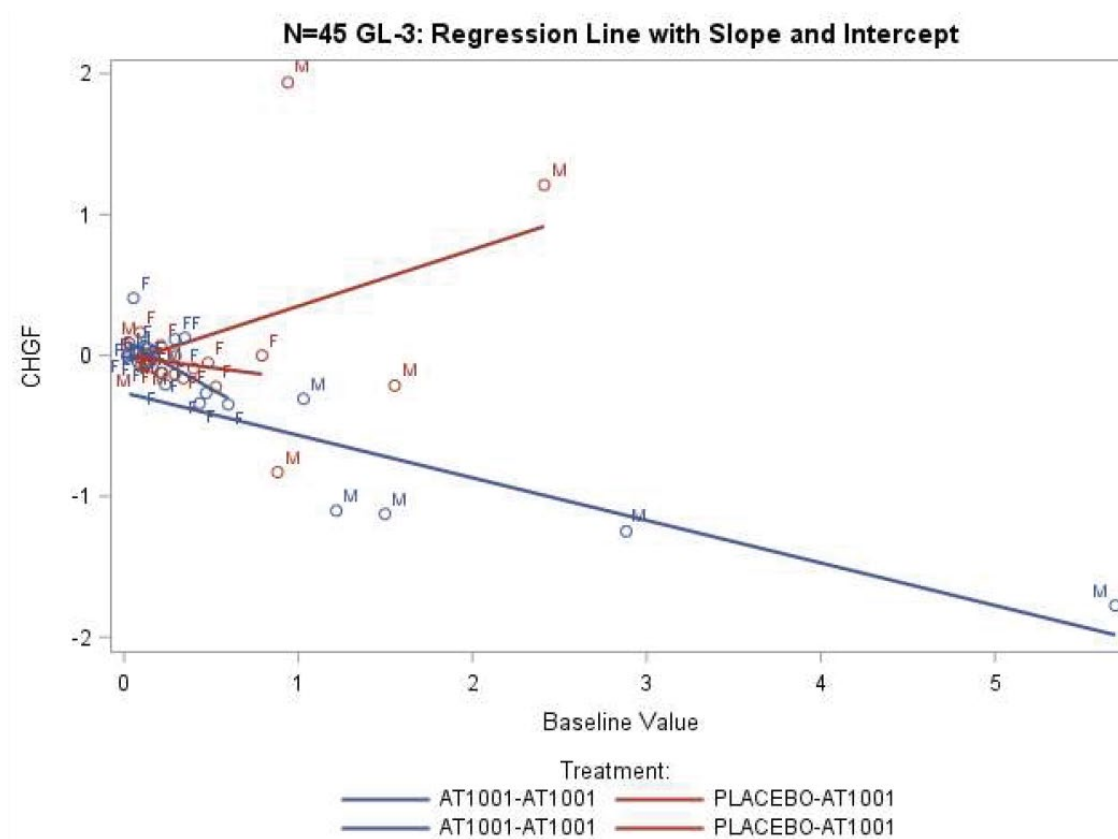
表 3.2.7.1: Change from Baseline to Month 6 in ITT-Amenable AH Population (N=45)

Group	Galafold	Placebo
	n/N (%) with $\geq 50\%$ reduction Median change from baseline (range)	n/N (%) with $\geq 50\%$ reduction Median change from baseline (range)
ITT-Amenable AH patients (N=45)	13/25 (52%) -0.04 (-1.94, 0.26)	9/20 (45%) -0.03 (-1.00, 1.69)
Females (N=29)	8/18 (44%) -0.02 (-0.46, 0.26)	5/11 (46%) -0.03 (-0.35, 0.10)
Males (N=16)	5/7 (71%) -1.10 (-1.94, 0.02)	4/9 (44%) -0.03 (-1.00, 1.69)
Patients with baseline GL-3 ≥ 0.3 (N=17; 9 males, 8 females)	7/9 (78%) -0.91 (-1.94, 0.19)	2/8 (25%) -0.02 (-1.00, 1.69)
Patients with baseline GL-3 < 0.3 (N=28; 7 males, 21 females)	6/16 (38%) -0.02 (-0.10, 0.26)	7/12 (58%) -0.05 (-0.16, 0.14)

[出典 : FDA Multi-Disciplinary Review Table 50]

FDA は、性別と投与群の交互作用を探索するための解析を実施した。結果を図 3.2.7.1 に示した。線形回帰に基づく交互作用項の p 値は 0.0014 であった。この結果は、図 3.2.7.2 に示した腎 IC GL-3 封入体数のベースライン値が 0.3 以上の患者の累積分布において、男性と女性の間で異なる治療効果を示していることと一貫していた。

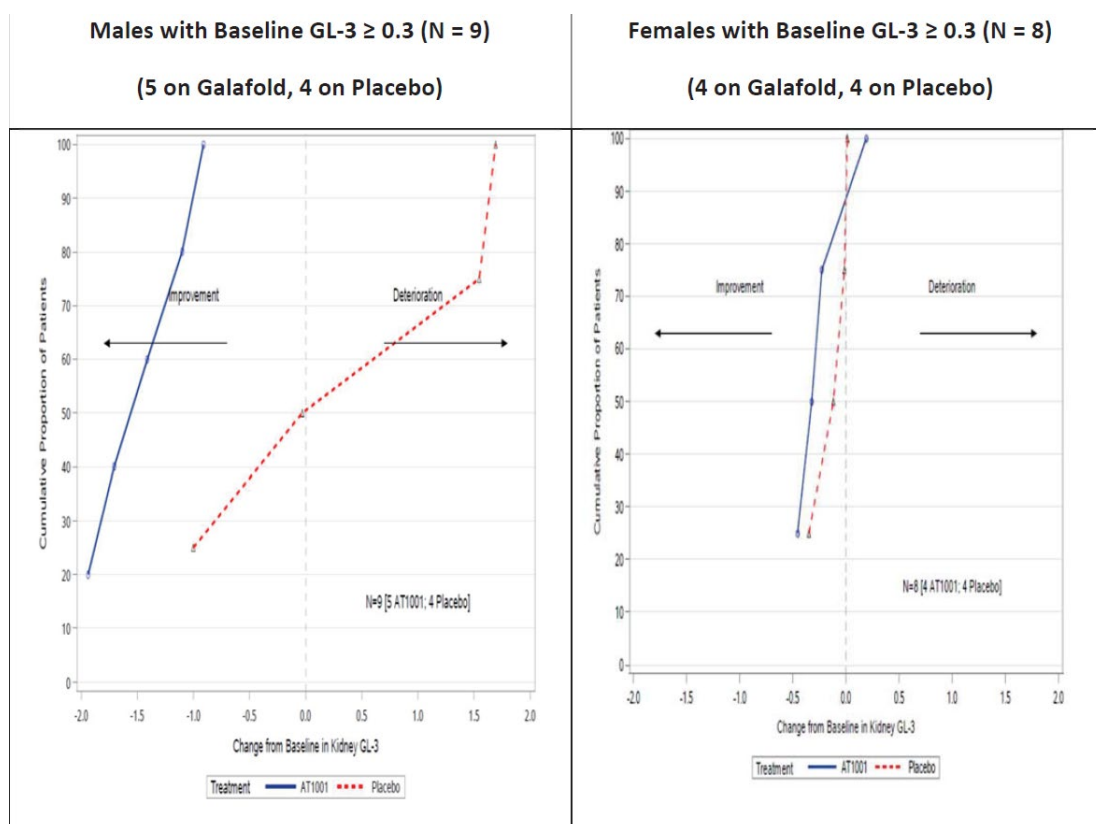
図3.2.7.1 : Regression Lines for Mean Change from Baseline at Month 6 in Average Number of GL-3 Inclusion Per Kidney IC for Galafold vs. Placebo in Males and Females



[出典 : FDA Multi-Disciplinary Review Figure 33]

注：回帰直線については、両群ともに長い線が男性、短い線が女性の結果である。

図3.2.7.2 : Mean Change from Baseline to Month 6 in Average Number of GL-3 Inclusion Per KIC in Males and Females With Baseline GL ≥ 0.3 per KIC (ITT-amenable AH population, N=17)



[出典 : FDA Multi-Disciplinary Review Figure 34]

縦軸 : Cumulative Proportion of Patients、横軸 : Change from Baseline in Kidney GL-3

左矢印 : Improvement、右矢印 : Deterioration、青線 : AT1001、赤点線 : Placebo

【結論】

本試験の主要評価項目とした腎 IC GL-3 封入体数はサロゲートエンドポイントであり、成人ファブリー病患者における臨床的ベネフィットを予測できる可能性が高いとされている。申請者が事前規定した解析では統計学的に有意な群間差が示されなかったが、FDA は追加解析の結果に基づき Galafold がプラセボに比べて腎 IC GL-3 封入体数を下げることが示されたと判断し、21 CFR 314.510 (サブパート H) に記載されている迅速承認規定に基づいて承認した。また、post-marketing requirement として、Galafold の臨床的ベネフィットを確認するための試験の実施を求めた。

【まとめ】

本事例では、試験開始前の FDA との相談において、効果修飾因子（治療効果に影響を

与える因子) の存在を認識した上で、女性を含む重症度の低い患者を敢えて試験に組み入れていたことが、事後解析の結果に基づいて承認されたポイントであったと考えられる。効果修飾因子が特定されている疾患において、それを考慮した有効性評価を行った事例として参考になると思われる。

<参考文献>

- [1] US Food and Drug Administration “Galafold Multi-Disciplinary Review” (2018)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/208623Orig1s000MultidisciplineR.pdf. 最終アクセス日 2025 年 7 月 10 日
- [2] The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease 8th edition. New York; 2001. 3733-74
- [3] 医薬品医療機器総合機構 “ガラフォルドカプセル 審査報告書” (2018)
https://www.pmda.go.jp/drugs/2018/P20180409001/112604000_23000AMX00463000_A1001.pdf. 最終アクセス日 2025 年 7 月 10 日

3.2.8 Octreotide Acetate (MYCAPSSA)

1) 背景[1][2]

本剤は経口の持続性ソマトスタチンアナログ製剤で、既存の注射剤からの置き換えを目指して開発されたものである。適応は先端巨大症患者における長期維持治療である。先端巨大症は下垂体から分泌される ADH、ACTH、TSH、GH、LH、FSH、PRL の単独ないし複数のホルモン分泌障害あるいは分泌亢進により、主として末梢ホルモン欠乏あるいは過剰による多彩な症状を呈する。治療の目的は IGF-1 値と症状をコントロールすることである。基礎疾患に対する治療、ホルモン欠乏に対する治療、分泌亢進症に対する治療が行われる。

本剤は 2010 年 6 月にオーファンドラグとして指定され、2015 年に 1 つの第 3 相試験 (CH-ACM-01※) をもって最初の申請が行われた。しかしながら、エビデンスが不十分として 2016 年 4 月に Complete Response (CR) letter が発出された。CR letter では承認を支持しない理由として以下の 3 点が挙げられている。

※主要評価項目を IGF-1 の低下とした、オープンラベルの単群試験。

1. CH-ACM-01 試験は疾患活動性において過去の治療による影響を事前に考慮していない単群のオープンラベル試験である。
2. 持続性ソマトスタチンアナログは成長ホルモンと IGF-1 を抑制することが知られているが、ベースライン直前まで注射剤が投与されていたため、治験中も有効性に対して薬力学的効果が持続した可能性がある。responder の一部は前治療による持ち越し効果であった可能性がある。
3. ベースラインから最終評価まで IGF-1 値の上昇が認められ、多くの被験者は全体的にコントロール不良と考えられる。responder として分類され、IGF-1 が上昇傾向にある被験者が後の評価時点で治療失敗と判明する可能性があることが懸念される。

当局からは二重盲検プラセボ対照試験が推奨され、新たに OCC-ACM-303 試験を実施した。

2) OCC-ACM-303 試験[2]

本試験のデザインを以下に示す。

デザイン	ランダム化、二重盲検、プラセボ対照
治療期間	Primary Endpoint proportion of patients who maintain their biochemical response at the end of the DPC period (average of two IGF-1 levels between weeks 34 and 36) Eligibility criteria: - Average IGF-1 $\leq 1.0 \times \text{ULN}$ - IGF-1 ≥ 1.3 post last intervention Legend DPC = Double-blind placebo-controlled IGF-1 = insulin-like growth factor 1 OLE = Open Label Extension SC = Screening SRL = somatostatin receptor ligand wks = Weeks ULN = Upper limit of normal [出典：FDA STATISTICAL REVIEW Figure 1] スクリーニング期：最長8週、治療期（DPC）：36週、Follow up 期（OLE）：1年
対象	現在投与されている非経口ソマトスタチンアナログで反応性のある（IGF-1 $\leq 1 \times \text{ULN}$ ）先端巨大症患者
主要評価項目	IGF-1の反応が維持されている被験者の割合 （34週と36週の平均 IGF-1値が ULN の1倍以下を維持とする） 中止例は非維持例として扱った。
副次評価項目	- 成長ホルモンの反応が維持されている被験者の割合 - 反応性消失までの時間（IGF-1 $> 1 \times \text{ULN}$） - 反応性消失までの時間（IGF-1 $\geq 1.3 \times \text{ULN}$） - レスキュー治療を必要とした被験者の割合
解析方法	投与群、ベースラインにおける既存治療薬 Somatostatin receptor ligand (SRL)投与量（低、中、高）、ベースラインの IGF-1レベル（＜中央値、 $\geq$ 中央値）を共変量とし、治療成功の有無を目的変数としたロジスティック回帰分析を行う。また、割合の差とオッズ比及びそれらの95%信頼区間を求める。

3) 議論となった内容[2]

提出されたデータをレビューする中で次の（１）～（４）の問題点が見出された。

（１）限定的な使用

試験中に Mycapssa を服用した被験者の何人かは IGF-1 の閾値が正常上限値を超えなかったものの、試験で観察されたデータに基づくと、IGF-1 は試験中上昇し続けて

おり、時間の経過とともに治験薬を服用した被験者は IGF-1 が制御されない可能性があることが示唆された。したがって、この薬による長期的な治療の成功が難しい可能性がある。臨床チームは、患者は先端巨大症がコントロールされていることを確認するために、IGF-1 レベルの定期的なモニタリングを必要とすることを推奨している。

(2) 試験実施上の問題

①選択基準・除外基準を満たしていない

IGF-1 値の基準 (IGF-1 値 $\leq$ 1 $\times$ ULN) を満たしていない被験者が 7 例 (12.5%) おり、そのうち 5 例がプラセボ群であった。この問題を軽減するために、適格な被験者のデータのみを用いた結果を添付文書に記載することを推奨する。

②事前に規定しているレスキュー基準からの逸脱

レスキュー基準を満たしていないにもかかわらずレスキュー薬を投与された被験者が存在していた。このため、副次評価項目の 1 つである反応性の消失までの時間 (IGF-1 $>$ 1.3 $\times$ ULN に到達するまでの時間) に影響している可能性がある。つまり、被験者が閾値に達する前に治療を中止したため、基準に従って中止された場合より長くなったように見えるかもしれない。

※レスキュー基準

最大用量で少なくとも 2 週間の治療を受け、その間に IGF-1 $\geq$ 1.3 $\times$ ULN となる、また 2 回連続で先端巨大症の臨床症状の悪化が見られた場合に試験開始前に使用していた治療を行うことができる

(3) 主要評価解析のデータの取り扱い

解析計画書では IGF-1 の値は計算途中では四捨五入しないこととしていたにもかかわらず、四捨五入を行っていたため治療非成功例が成功例として取り扱われていた。

(4) データの質

提出されたデータには複数のエラーや総括報告書との間の不一致があった。例えば、投与群データの不備 (欠損や不一致) などが認められた。また、CSR のサブグループ解析では、数値とプロットに矛盾があった。プロットではすべてのサブグループで 95% 信頼区間がゼロを含んでおらず、Mycapssa 群がよい結果であったと示していたが、数値は一部のサブグループでは信頼区間の下限が負になっていた。さらに、本文には「治療効果はすべてのサブグループで一貫していた」と記述されていた。

複数のエラーが認められたため、追加のデータクリーニングを必要とし、審査に時間を要した。

4) FDA による解析

(1) 四捨五入による影響

①組み入れ時

四捨五入により組み入れ基準を満たさない症例が組み入れられている可能性がある。
下記に選択基準を満たさなかった 1 例を示す。本症例は **Screening1** と 2 の平均 **IGF-1** 値は **1.0065** であり 1 を超えているが、四捨五入により 1 以下となるため試験に組み入れられた。

表 3.2.8.1 組み入れ基準違反の 1 例

Subject Identifier for the Study=XX				
Mean Screening IGF-1	IGF-1	VISIT	VISIT NUMBER	RANDOMIZED GROUP
1.0065	1.097	Screening 1	1	Placebo
	0.916	Screening 2	2	Placebo

[出典：FDA STATISTICAL REVIEW Table12 改変]

②主要評価項目

申請者による投与 34 週と 36 週の平均 IGF-1 値に基づく治療非成功例を以下に示す。

表 3.2.8.2 治療非成功例における IGF-1 濃度（34 週及び 36 週の平均濃度）

投与群	No	Mean IGF-1	投与群	No	Mean IGF-1
Mycapssa	1	1.0305	Placebo	1	0.6595
	2	1.0085		2	1.006
	3	1.1455		3	1.006
	4	1.491		4	1.3005
	5	0.596		5	1.2795
	6	0.8285		6	0.9495
	7	0.8215		7	0.7575
	8	1.3725		8	0.9485
	9	1.1035		9	0.9395
	10	0.6515		10	1.046
	11	1.1865		11	1.022
	12	1.713		12	0.8535
	13	1.111		13	0.7735
	14	1.0525		14	0.8505
		15		1.115	
		16		1.327	
		17		1.2575	
		18		0.9035	

[出典：FDA STATISTICAL REVIEW Table13、Table14 改変]

網掛けをしている被験者は IGF-1 値が 1 以上のため本来は治療非成功例であるが、四捨五入により成功例として取り扱われた。

取り扱いを変更して解析した結果、治療成功例の割合は Mycapssa 群で 50%（14/28 例）、プラセボ群では 10.71%（3/28 例）となった。依頼者による解析では、Mycapssa 群で 57.14%（16/28 例）、プラセボ群では 17.86%（5/28 例）と依頼者の解析では Mycapssa 群の成功割合が高かった。

5) 結論

既存の注射剤で有効であった先端巨大症患者が組み入れられていたにもかかわらず、Mycapssa 群での有効率は 50%であった。また、この薬剤に有効なサブグループも明確

にならなかった。これは症例数が少なかったことや被験者間での疾患の原因や進行の多様性によるものかもしれない。しかしながら、注射剤は1日に3回皮下投与が必要であるため、経口の Mycapssa がより簡便な代替となる患者もいるだろう。

実臨床においては有効性の問題より投与の利便性が重要になることもあるため承認を推奨する。ただし、ラベルには四捨五入にしたものではなく、適格な被験者からの結果を反映する必要がある。

6) まとめ

今回取り上げた Mycapssa の OOC-ACM-303 試験では、提出されたデータから試験実施上の問題点やデータの取り扱いの不備などが明らかになった。治験データの質は、審査に時間を要するなど承認までの期間に影響を及ぼすだけでなく、再解析の結果によっては承認の可否にもつながる問題になりうる。本品目は既存の投与方法（注射剤）からの置き換えを意図して開発されたものであり、有効性におけるメリットを見出すことはできなかったが、結果の解釈に影響しなかったことやオーファンであることにより承認に至った可能性が考えられる。

<参考文献>

- [1] 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症（指定難病 7 7）
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3923>、最終アクセス日 2025 年 7 月 14 日
- [2] US Food and Drug Administration “Mycapsa Statistical Review” (2020).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2020/208232Orig1s000StatR.pdf、
最終アクセス日 2025 年 7 月 14 日

3.2.9 Palovarotene (SOHONOS)

【背景】

Palovarotene（商品名 SOHONOS）は進行性骨化性線維異形成症の治療薬として 2023 年 8 月に承認された。進行性骨化性線維異形成症は、小児期から全身の骨格筋や筋膜、腱、靱帯などの線維性組織が進行性に骨化し、四肢関節の可動域低下や強直、体幹の可動性低下や変形を生じる疾患である。有病率は 200 万人に 1 人とされている[1]。

FDA に提出した有効性及び安全性の評価に関する第 I 相試験以外の臨床データパッケージは 2 つの第 II 相試験と 1 つの第 III 相試験（PVO-1A-301 試験。以降 301 試験とする。）から構成されており、301 試験が審査時に有効性の解析結果及び外部対照群の適切性について議論となった。また本品目は New Drug Application（NDA）を複数回実施しており、本項の記載は主に 2023 年 2 月 16 日の Resubmission 時の Integrated Review[2]、Other Review[3]及び 2023 年 6 月 28 日に開催された FDA Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting の資料[4]の記載に基づく。

【301 試験：概要】

301 試験は進行性骨化性線維異形成症の成人及び 4 歳以上の小児を対象とした第 III 相、多施設、非盲検、単群試験であり、試験期間は 24 か月であった。主要評価項目は、全身 CT スキャン（頭を除く）で評価された新たな Heterotopic Ossification（HO 異所性骨化）体積を年率換算した変化量とした。単群試験ではあるが、比較群として自然歴を観察した試験（以降、自然歴試験）の結果を外部対照群に用いている。進行性骨化性線維異形成症の病態の特性及び疾患経過に関するデータが不足していたため、自然歴試験を 2014 年から 36 か月間の試験として開始し、301 試験の開始前に被験者の登録が完了した。自然歴試験は 301 試験と同じ施設で実施されており、一貫した標準治療および背景治療は同様となっている。また主要評価項目の測定も 301 試験と同様の方法で実施されている。しかし、主要評価項目の測定スケジュールは、301 試験では 6 か月間隔であるのに対し、自然歴試験では 12 か月間隔でとなっており一致していない部分もある。

【301 試験：解析計画】

主要評価項目は年率換算した新たな異所性骨化量であり、新たな異所性骨化量の計算には、前回の測定以降に新たな異所性骨化が発生したすべての身体の領域における異所性骨化の体積を合算して算出し、事前規定の解析では新たな異所性骨化量の体積の変動が大きく、外れ値の影響を軽減するために平方根変換の実施を計画していた。また平方根変換を導入することで検出力の向上が、わずかではあるものの増加することがシミュレーションにより示されていた。新たな異所性骨化量を Bayesian compound Poisson 分布によりモデル化を行った。モデル化の際に、前回の CT スキャンからの新たな異所性骨化の変化は、新たな異所性骨化が発生した身体の領域の数と新たに発生した領域の新たな異所性骨化の体積の複合分布と仮定した。なお実際の解析では 301 試験の推定値と自

然歴試験の推定値の比を算出して評価を行った。

中間解析を 3 回と最終解析が計画され、初回の中間解析は 35 例の被験者が少なくとも 1 年間のフォローアップが完了した時点、2 回目の中間解析は登録された被験者集団が 12 か月のフォローアップが完了した時点で計画された。3 回目の中間解析は登録された被験者集団が 18 か月のフォローアップが完了した時点と計画された。全体の第 1 種の過誤確率は片側 0.025 とし、中間解析の多重性の調整には Pocock 法が用いられた（各中間解析及び最終解析の有意水準に 0.0091 を用いる。）。

【301 試験：主な論点】

301 試験において主な論点となったのは以下の 2 点である。

1. 事後解析の結果により支持された有効性の適切性
2. 外部対照群の使用の適切性

FDA が上記の問題に対し科学的な議論と追加解析を経てどのような観点で論点の整理を行い結論に至ったかについて以下にまとめる。

【事後解析の結果により支持された有効性の適切性】

301 試験の主要評価項目の結果の概略及び事後解析

301 試験は 2 回目の中間解析で無益性の基準に合致し、治験薬の投与が中断された。しかし事後解析において、平方根変換を行わない Bayesian compound Poisson モデル及び頻度論流の重み付きの線形混合効果モデルを実施したところ、本薬の臨床的に意味のある効果が示唆された。データモニタリング委員会が追加解析についてレビューしたところ、事前規定した平方根変換の影響が予想外に大きく、統計学的に有意な治療効果が無益なものに変わったように見えることを指摘し、データモニタリング委員会は「これらの非常に異なる結果によって生じたジレンマにより、無益と結論づけたことに確信が持てない」とし、301 試験の治験薬の投与を再開し、骨格的に成熟した 14 歳以上の子供に投与を継続することを推奨した。

表 3.2.9.1 に事前規定された主要評価項目の結果について示した。事前規定されたベイズ流の解析では、新たな異所性骨化の年間変化量の比が 1 未満となる事後確率（posterior probability）は 0.65 であり、比の中央値の 95%信用区間は（0.74, 1.22）であった。

表 3.2.9.1 新たな異所性骨化の年間変化量の比（事前規定の解析、平方根変換あり）

Study 301 Palovarotene	NHS Control	Median Ratio (95% CI)	Pr (Ratio < 1)
N=97	N=101	0.95 (0.74, 1.22)	0.65

Prespecified primary analysis method: change in HO values since previous scan were square root-transformed by body region and negative new HO volumes were set to 0. The median ratio is the median of the posterior distribution of the ratio (annualized rate of new HO for subjects in Study 301 divided by the annualized rate of New HO for subjects in NHS). Pr(Ratio < 1) is the probability that the ratio is less than 1, given the data (the posterior probability).

Abbreviations: CI, credible interval; N, number of subjects; NHS, natural history study

[出典: FDA Integrated Review Section 6.2.1.4 Table 11]

申請者は同じモデルを用いた平方根変換を行わない場合のベイズ流の解析及び当該モデルに共変量を追加した解析を実施し、結果を表 3.2.9.2 に示す。その結果、新たな異所性骨化の年間変化量の比が 1 未満となる事後確率は 0.99 を超えており、追加の共変量を加えた解析でも同様の結果が得られた。また FDA の審査チームにおいても結果が再現できた。その他、平方根変換を用いない頻度論流の重み付き混合効果モデルも実施し同様の結果が得られている。

表 3.2.9.2 新たな異所性骨化の年間変化量の比（事後追加解析、平方根変換なし）

Analysis Method	Median Ratio (95% CI)	Pr(Ratio < 1)
No square root transformation	0.64 (0.45, 0.90)	>0.99
No square root transformation, added covariates ^a	0.58 (0.41, 0.82)	>0.999

^a Covariates: baseline HO divided by baseline age, baseline age, sex, baseline CAJIS, time since last flare-up.

Negative new HO set to zero.

The median ratio is the median of the posterior distribution of the ratio (annualized rate of new HO for subjects in study PVO-1A-301 divided by the annualized rate of New HO for subjects in NHS). Pr(Ratio < 1) is the probability that the ratio is less than 1, given the data (the posterior probability).

Abbreviations: CAJIS, cumulative analogue joint involvement scale; CI, credible interval; HO, heterotopic ossification; NHS, natural history study; PVO, palovarotene

[出典: FDA Integrated Review Section 6.2.1.4 Table 12]

有効性を支持する事後解析の適切性について

FDA は事後解析の適切性について、Integrated review で以下のように評価し、記録を残している。「事後解析は、偽陽性の可能性を高め、好ましい解析結果の選択によって引き起こされる潜在的なバイアスの可能性があるため、一般的には仮説生成とみなされる。FDA は前回の NDA 時の reviewⁱの際に、事前規定された主要解析が主要評価項目の解析に適した方法ではなかったと認めており、事前規定された解析手法の限界を認識し、本薬剤の有効性を評価するためには、より適切な別の解析手法を検討することが合理的であると判断している。その考えのもとで、本薬剤の評価は様々な事後解析からの結論

ⁱ 申請者は2021年に一度 NDA を提出し、画像データの不完全さにより一度 NDA を取り下げ、2022 年4月29日に再申請し、2022年12月23日に Complete Response Letter を受領している。

の頑健性と一貫性に焦点を当てている。」

FDA はこの考えに基づき、提出された事後解析の平方根変換を行わないベイズ流の解析及び頻度論流の重み付き混合効果モデルなど様々な解析を実施し、事後解析結果の頑健性と一貫性を評価し、以下の結論を示している。

「事前規定した平方根変換を伴う Bayesian compound Poisson model は妥当ではなく、301 試験での評価回数が多く、評価間隔が短くなるため、Palovarotene 群に不利なバイアスが入っていると見られる。この状況下では適切な事後解析の結果を用いるほうが合理的であると判断した。平方根変換を伴わない様々な事後解析により 301 試験の年率換算された新たな異所性骨化変化量が自然歴の被験者よりも低かったことを裏付けている。」

【外部対照群の使用の適切性】

外部対照群の使用の適切性について審査の中で、試験集団の比較可能性と潜在的な選択バイアスの観点から評価を実施している。

自然歴試験と 301 試験の登録基準は概ね同様であった。自然歴試験と 301 試験は連続して登録されており、自然歴試験の登録が完了後に 301 試験の登録が開始された。自然歴試験に参加した全ての施設は、301 試験にも参加しており、例えばレチノイドの安全性に関連する除外がないなどの登録基準を満たした自然歴試験に参加した被験者は、301 試験への移行可能であり、39 例の被験者が自然歴試験から 301 試験に移行となり両試験の有効性データ収集に貢献した。自然歴試験からの移行は本剤の第 II 相試験への移行及び他の薬剤の試験にもあったが、不明な臨床的な要因によって行われ、未測定の間接が発生した可能性は高い。自然歴試験から介入試験への移行が、疾患進行や他の結果の要因に関連していた場合、フォローアップの差異による選択バイアスが懸念される可能性がある一方で、301 試験からの脱落はそのような要因に関連していない可能性があり、この違いにより両試験間の結果の差異が生じる可能性がある。

表 3.2.9.3 に自然歴試験 (NHS) のみ、自然歴試験から移行した被験者 (それぞれのベースライン時点のデータ) 及び 301 試験のみに参加した被験者のベースライン時の背景情報について示した。自然歴試験のみの被験者は他より年齢が高かった (平均 20.5 歳)。本疾患の特性は、年齢が高いほど疾患が進行しており、全身の異所性骨化の量は多く、異所性骨化の部位が多く、運動範囲と身体機能がより重度に障害されていることが示唆される。

表 3.2.9.3 自然歴試験、301試験及び移行した被験者のベースライン時のデータ
(Principal FAS 集団)

Statistics	NHS Only (N=62)	Transition Subjects		Study 301 Only (N=58)
		NHS Data (N=39)	Study 301 Data ^a (N=39)	
Mean age, year	20.5	13.5	15.8	14.6
Sex, male/female (%)	52/48	62/38	62/38	47/53
Race, White/Asian/Other (%)	77/6/17	67/10/23	67/10/23	72/9/19
WBHO volume, cm ³ , mean	378.2	207.9	259.2	212.4
Number of body regions with HO, mean	6.8	6.1	6.4	6.2
Number of flare-ups within 12 months of enrollment, mean	2.4	5.8	1.1	1.7
CAJIS score, mean	13.1	9.6	10.4	9.4

^a Transition subjects' baseline in NHS and baseline in Study 301 were summarized respectively.

Abbreviations: CAJIS, cumulative analogue joint involvement scale; FAS, full analysis set; HO, heterotopic ossification; N, number of subjects; NHS, natural history study; WBHO, whole body heterotopic ossification

[出典: FDA Integrated Review Section 6.3.2 Table 21]

FDA の審査チームは、Principal FAS 集団（評価可能な全身の異所性骨化のデータを持つ患者集団）に対して傾向スコアによる重みづけとマッチング及び Targeted maximum likelihood estimation によるランドマーク解析を実施し、その結果は申請者が実施した重み付き混合効果モデルの結果[Least square mean difference (95%信頼区間) : -10.9 (-21.2, -0.6)]と一貫した（表 3.2.9.4）。傾向スコアによる重み付け又はマッチング後のベースラインの背景情報はバランスがとれていたことを確認した。

FDA はそれ以外にも異なるマッチング方法や、傾向スコアモデルにベースライン時の共変量を追加した場合の影響を調査した。加えて、自然歴試験から 301 試験に移行した被験者が結果に与える影響を確認するために、移行した被験者を除外した場合の解析の実施及び感度分析も実施し、結果が同様であったことを確認している。

表 3.2.9.4 因果推論の方法に基づく、平方根変換を行わない FDA によるランドマーク解析

Analysis Method	Study 301 (N=97)	NHS (N=101)	Difference (95% CI)	Nominal p-Value
Propensity score weighting/mean (SE) Include all subjects using 12-Month data if available	97	101		
Covariates 1 ^a	8.9 (3.1)	22.8 (5.9)	-14.0 (-27.0, -0.8)	0.0364
Covariates 2 ^a	8.7 (3.0)	22.9 (5.9)	-14.2 (-27.2, -1.2)	0.0321
Covariates 3 ^a (excluded 4 subjects missing covariates)	9.1 (3.2)	23.0 (6.1)	-13.9 (-27.4, -0.5)	0.0422
Propensity score matching ^b Exact match on sex and age group Nearest neighbor with caliper 0.2 for covariates 3	Matched n=61	Matched n=61	-16.2 (-25.7, -6.6)	0.0022
Targeted maximum likelihood estimation				
Covariates 1	n=97	n=101	-14.3 (-27.3, -1.3)	0.0309
Covariates 3 (excluded 4 subjects missing covariates)	n=97	n=97	-15.2 (-30.7, 0.03) ^c	0.0551
Covariates 3 including all 12-month changes	n=97	n=101	-11.6 (-21.8, -1.2)	0.0281

Endpoint: annualized new HO calculated by dividing change in HO by the follow-up duration

^a Covariates 1: baseline rate of HO, sex, baseline age; covariates 2: baseline rate of HO, sex, baseline age, baseline CAJIS; covariates 3: baseline rate of HO, sex, baseline age, baseline CAJIS, time since last flare-up.

^b Age group: (1) <12 years; (2) 12 to <18 years; (3) ≥18 years

^c bootstrap 95% CI: (-31.2, -0.5)

Abbreviations: CAJIS, cumulative analogue joint involvement scale; CI, confidence interval; HO, heterotopic ossification;

N, number of subjects; n, number of subjects with given characteristics; NHS, natural history study; SE, standard error.

[出典: FDA Integrated Review Section 6.3.2 Table 23]

外部対照群使用の適切性の結論

FDA は Integrated review[2]の中で、“外部対照群を用いる場合、無作為化を実施していないため、治療群と非治療群の比較可能性が保証されない。”と述べている。自然歴試験と 301 試験では、自然歴試験の被験者がより年齢が高く、疾患進行していたという違いがあった。測定された交絡因子の影響を調べるために、因果推論の分野で使用されている手法にて評価したところ、一貫した結果が得られ、年率換算した新たな異所性骨化の治療群と非治療群の差は、未知の交絡因子の影響は不明であるものの、臨床的に重要とされるベースラインの共変量の影響ではないと考えられた。

被験者が自然歴試験から介入試験へ参加したことへの潜在的な選択バイアスの影響を評価するために、感度解析を含む様々な解析を実施した。単一の手法でその影響を評価するには限界があるものの、それらの結果は一貫して同じ方向性を示しており、新たな異所性骨化の量を減らす本剤の効果を示唆している結果であった。

【まとめ】

本項では Palovarotene について取り上げた。本薬の審査では上述のような重要な論点が存在したが、申請者及び FDA が共に追加解析を実施し、その原因を探索することにより論点を解決した。その結果、ベネフィットがリスクを上回ると判断され、承認まで辿り着いた。FDA の Review report 及び Advisory committee の資料を確認することで、担当品目が同様の困難に直面した際の解決に向けた思考の整理の一助となると考えられる。

<参考文献>

- [1] 指定難病情報センター.
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/216>. 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日.
- [2] US Food and Drug Administration “palovarotene Integrated Review” (2023).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/215559Orig1s000IntegratedR.pdf.
最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日
- [3] US Food and Drug Administration “palovarotene Other Review(s)” (2023)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/215559Orig1s000OtherR.pdf. 最終
アクセス日 2025 年 7 月 4 日
- [4] US Food and Drug Administration “palovarotene Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory
Committee Meeting, June28 2023”.
[June 28, 2023 Meeting of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee Meeting
Announcement - 06/28/2023 | FDA](#). 最終アクセス日 2025 年 7 月 4 日

3.2.10 Ritlecitinib (LITFULO)

リトレシチニブトシル酸塩は有意水準を通常設定される両側 5%よりも厳格にすることで、1 試験のみの検証的試験で承認申請した事例である。

リトレシチニブトシル酸塩について

「リットフーロカプセル 50 mg」の有効成分であるリトレシチニブトシル酸塩は、米国ファイザー社により創製された、ヤヌスキナーゼ (JAK) の 1 つである JAK3 及び TEC ファミリーキナーゼの ATP 結合部位に存在するシステイン残基と共有結合する低分子化合物であり、この共有結合によりこれらの酵素を不可逆的に阻害する。

円形脱毛症 (AA) は、毛包組織に対する自己免疫疾患と考えられており、非瘢痕性脱毛を特徴とし、主として類円系の脱毛斑を後天的に生じる疾患である。脱毛症状は頭部だけでなく、眉毛、睫毛等の毛髪が存在するあらゆる部位に発生する。海外の疫学調査では、AA は年齢を問わずに発症し、患者の 40.2% が 20 歳までに、82.6～88.0% が 40 歳までに発症すると報告されている[3]。

リトレシチニブトシル酸塩は、2023 年 6 月に米国および日本、2023 年 9 月に欧州での AA に対する承認を取得した。

リトレシチニブトシル酸塩の臨床試験のうち、国際共同第 II/III 相試験 (B7981015) で厳格な有意水準が適用されている。表 3.2.10.1 に試験概要を示す。

表 3.2.10.1 国際共同第 II/III 相試験 (B7981015)の概要

Trial Identity	NCT no.	Trial Design	Regimen/schedule/ route	Study Endpoints	Treatment Duration/Follow Up	No. of patients enrolled	Study Population
B7981015	NCT 03732807	Phase 2b/3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Dose-Ranging	<u>Placebo controlled Weeks 0-24:</u> Induction dose (4 weeks) + Maintenance dose (20 weeks) A: 200 mg/50 mg QD B: 200 mg/30 mg QD C: 50 mg/50 mg QD D: 30 mg/30 mg QD E: 10 mg/10 mg QD F: Placebo G: Placebo <u>Extension Weeks 24-48</u> A, C, and G: 50 mg QD	<u>Primary Endpoint:</u> Response based on an absolute SALT Score ≤ 20 at Week 24. <u>Secondary Endpoints:</u> response based on an absolute SALT score ≤ 10 at Week 24 was included for EMA and VHP countries (not FDA)	Treatment: 48 Weeks Follow up: 24 Weeks	N=718 Groups: A: 132 B: 130 C: 130 D: 132 E: 63 F: 65 G: 66	Male or female subjects ≥ 12 years of age with a clinical diagnosis of AA and $\geq 50\%$ scalp hair loss (measured by SALT), including alopecia totalis (AT) and alopecia universalis (AU) and a duration of ≤ 10 years

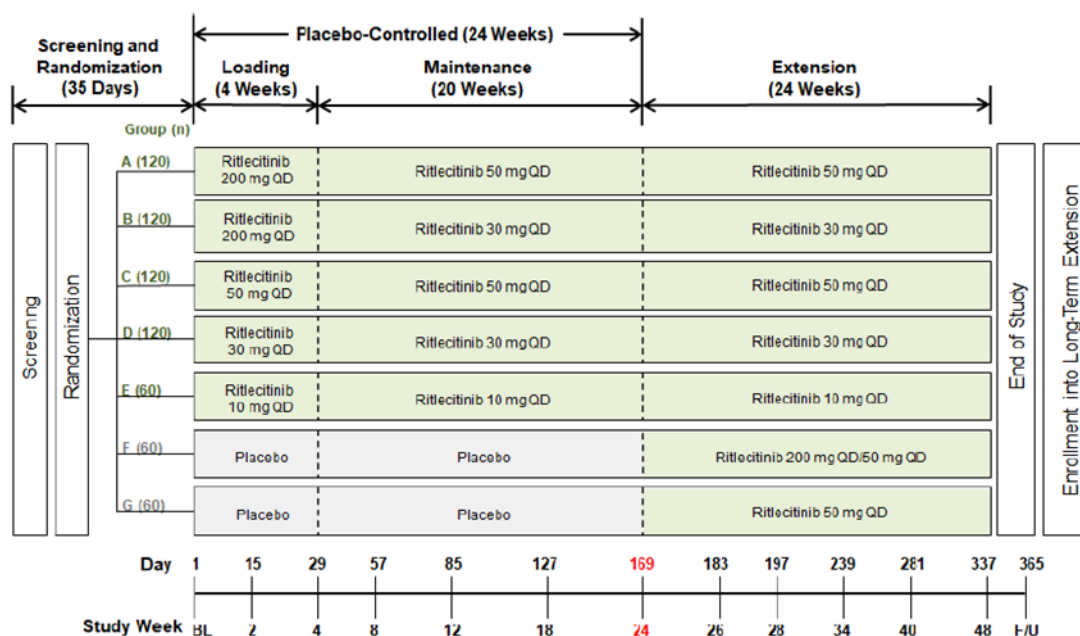
[出典 : Litfulo MULTI-DISCIPLINE REVIEW Listing of Clinical Trials Relevant to NDA215830 を改変]

厳格な有意水準が適用された試験: B7981015 試験

B7981015 試験は、頭部の脱毛部位が広範囲の AA 患者 (目標例数 660 例)を対象に、リトレチニブトシル酸塩の AA に対する有効性の検証および安全性を検討するためのプラセボ対照無作為化二重盲検比較用量設定試験として、日本、米国、カナダ、中国等の 18 の国又は地域で実施された。

本試験は、プラセボ対照期 (二重盲検、24 週間)及び継続投与期 (二重盲検、24 週間)より構成され、試験デザイン及び各投与期間における治験薬の用法・用量は図 3.2.10.1 のとおりであった。

図 3.2.10.1 B7981015試験の試験デザイン



[出典： Litfulo MULTI-DISCIPLINE REVIEW Figure 1]

試験の有意水準は、米国及び日本では両側 0.125%、欧州では両側 1%を適用している。また、主要評価項目は米国及び日本では投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率、欧州では投与 24 週時における SALT スコア 10 以下達成率を設定した。

試験の症例数は 1 群 120 例であり、主要評価項目の検出力を 90%以上担保するように設定された。これは両側有意水準を 5%として計算されたものだが、FDA/PMDA が求める両側 0.125%および EMA が求める両側 1%の有意水準でも検出力が 90%を超える設定であった。

以降、FDA review で議論されている内容についてまとめる。なお、PMDA 審査報告書の記載も合わせて見るのが有意義と考えたので、PMDA 審査報告書の内容も一部まとめた。

FDA の review では以下のような記載があり、FDA への承認申請のために有意水準を厳しくしていることが読み取れる[1]。

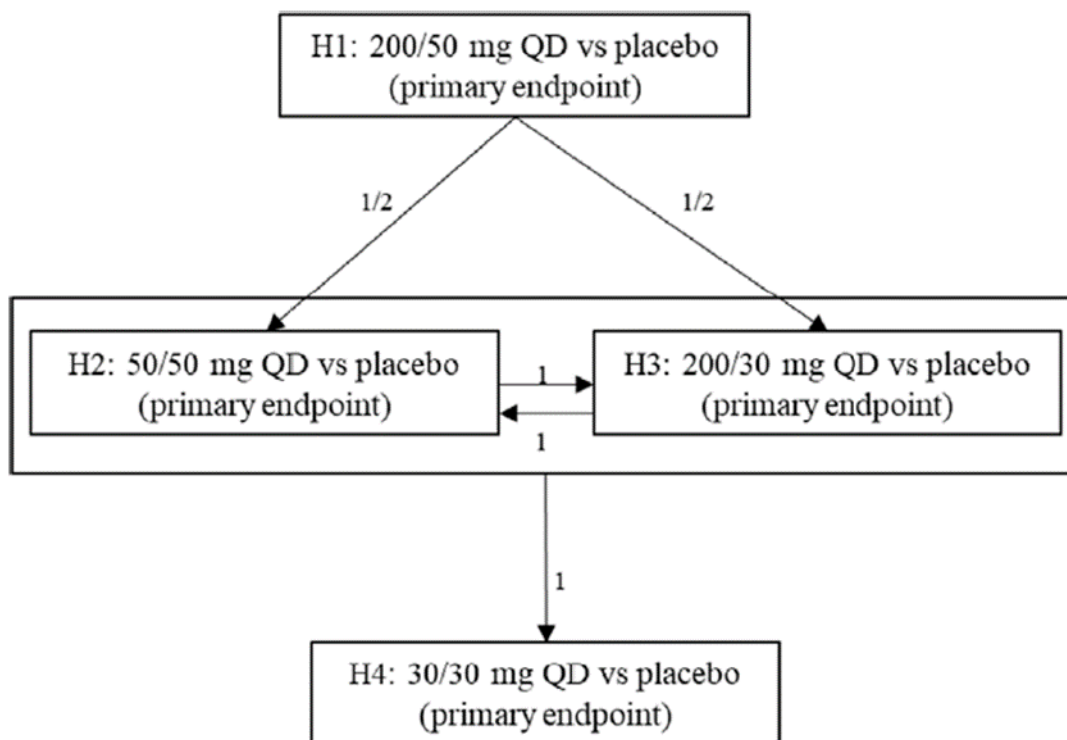
For FDA regulatory submissions, the protocol proposed strong control of the type I error rate for the primary endpoint ($SALT \leq 20$) across the multiple dosing regimens at $\alpha = 0.00125$.

また、PMDA の審査報告書では以下のような記載があり、主要な検証的試験が 1 試験であることを考慮し、有意水準を厳しくする戦略を取っていることが読み取れる[2]。

主要な臨床試験が 1 試験であることも踏まえ、有意水準の取扱い（両側 5%→両側 0.125%）を変更した。

また、検定の多重性はグラフィカルアプローチにより調整している。グラフィカルアプローチの詳細を図 3.2.10.2 に示す。最初に、H1 (200/50 mg QD vs. placebo) を有意水準両側 0.125% で検定する。H1 の帰無仮説が棄却された場合、H2 (50/50 mg QD vs. placebo) および H3 (200/30mg QD vs. placebo) を Holm の方法を用いて検定する。このとき、使用される有意水準は両側 0.0625% または 0.125% である。H2 および H3 の帰無仮説両方が棄却された場合、H4 (30/30mg QD vs. placebo) を有意水準両側 0.125% で検定する。本アプローチにて、試験全体の Family-wise error rate を 0.125% に制御した。

図 3.2.10.2 主要評価項目に対するグラフィカルアプローチの詳細



[出典： Litfulo MULTI-DISCIPLINE REVIEW Figure 3]

有効性の主要評価項目である投与 24 週時における SALT スコア 20 以下達成率は表 3.2.10.2 のとおりであり、曝露－反応関係の検討のための情報取得を目的として設定された 10/10mg 群を除く実薬投与群とプラセボ群との各対比較において統計学的に有意な差が認められ、プラセボ群に対する本剤投与群 (10/10 mg 群を除く) の優越性が検証された。

また、30/30 mg 群と 50/50 mg 群との比較では、評価時点によらず 50/50 mg 群で改善が大きい傾向が認められた。一方、50/50 mg 群と 200/50 mg 群との比較では、投与 24 週時までは 200/50 mg 群でより大きな改善傾向が認められたものの、投与 48 週時までに両投与群の有効性は同程度となり、200 mg の導入投与による効果が長期間持続する傾向は認められなかった。以上より、50/50 mg 群が申請用量として選択された。

表 3.2.10.2 投与24週時における SALT スコア20以下達成率

	Ritlecitinib H1: 200/50mg N=132	Ritlecitinib H3: 200/30mg N=130	Ritlecitinib H2: 50/50mg N=130	Ritlecitinib H4: 30/30mg N=132	Ritlecitinib 10/10mg N=63	Placebo N=131
n/N1	38/124	27/121	29/124	17/119	1/59	2/130
(%)	(30.65)	(22.31)	(23.39)	(14.29)	(1.69)	(1.54)
p-value	<0.000001	<0.000001	<0.000001	0.000154	0.936441	
95%CI	(21.17, 37.91)	(13.65, 29.18)	(14.65, 30.23)	(6.69, 20.36)	(-4.05, 7.58)	

[出典： Litfulo MULTI-DISCIPLINE REVIEW Table 10 を改変]

まとめ

有意水準を厳格にすることで、第 2/3 試験の 1 試験のみで承認申請が行われた事例として、リトレシチニブトシル酸塩の事例を取り上げた。

通常、FDA では 2 試験以上の adequate and well-controlled (AWC) trials が求められる。疾患の患者数の規模やアンメットニーズによっては 1 試験の AWC trial で認められる状況もある[4]。しかしながら、リトレシチニブトシル酸塩は、オーファンドラッグには該当していないため、患者数の規模の観点では AWC trial を 1 試験にすることは難しいだろう。また、AA に対して開発された類薬であるバリシチニブでは、2 試験の AWC trials を実施している[5]ことから、通常 AA の領域では 2 試験以上の AWC trials が必要であると考えられる。リトレシチニブトシル酸塩は、通常 2 試験の AWC trials が求められる状況であり、FDA のレポートからも明確に 1 試験で許容された根拠は読み取れないものの、有意水準を厳格にした 1 試験の AWC trial で承認される可能性を示した品目であると考えられる。

参考文献

- [1] US Food and Drug Administration. “Litfulo MULTI-DISCIPLINE REVIEW.” (2023) https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/215830Orig1s000MultidisciplineR.pdf 最終アクセス日 2025 年 7 月 18 日
- [2] 医薬品医療機器総合機構. “リットフーロカプセル 50mg, 審査報告書.” (2023). [672212000_30500AMX00133_A100_1.pdf](https://www.pmda.go.jp/safety/672212000_30500AMX00133_A100_1.pdf) 最終アクセス日 2025 年 7 月 18 日
- [3] Villasante Fricke AC, Miteva M. Epidemiology and burden of alopecia areata: a systematic review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*, 2015, 8: 397-403.
- [4] US Food and Drug Administration. “Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence -Guidance

for Industry”. (2023)

[Demonstrating Substantial Evidence of Effectiveness With One Adequate and Well-Controlled Clinical Investigation and Confirmatory Evidence](#) 最終アクセス日 2025 年 7 月 18 日

- [5] US Food and Drug Administration. “OLUMIANT PRESCRIBING INFORMATION.” (2022)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207924s007lbl.pdf 最終アクセス
日 2025 年 7 月 18 日

4. おわりに

本報告書では、FDA Review Report 及び Advisory Committee において展開された科学的な議論のうち、学ぶべきことが多いと感じてもらえそうな事例を抜粋して要約した。

FDA Review Report 及び Advisory Committee の資料が公開されている Web サイトは情報量が豊富であり、網羅的に内容を把握することが困難であるばかりか今後も新たな承認薬の情報が加えられていくため、本報告書をもってその全容がわかるわけではない。本報告書作成において意図したこととして、FDA Review Report の科学的議論の中に学ぶことが多いことを知ってもらうだけではなく、読者の方々に自ら FDA Review Report を読んでみようというモチベーションをもってもらうということがある。上述したように情報量が豊富であることや、英語に対する苦手意識などから敬遠される方もおられるかもしれないが、FDA に限らず、規制当局と仕事をされる方などにとって有用であることを感じていただけるのではないかと考えている。

本報告書において紹介した事例は本報告書の作成時点の情報であること、また本タスクフォースメンバーは所属会社において統計解析を通常業務とする者が多いことなどから、取り上げた事例の内容にいくぶん偏りがあることをご了承いただきたい。本報告書がきっかけとなり、紹介した事例の共有にとどまることなく、新たな視点や学びを得て自ら科学的な議論を行う一助となれば幸いである。

Appendix1 調査事例品目一覧

本 3 章で述べた 58 事例について、品目一覧を示す。

一般名 (商品名)	適応症	承認日
Acetylcysteine (LEGUBETI)	hepatic injury, which may occur following the ingestion of a potentially hepatotoxic quantity of acetaminophen, in adults and pediatric patients	2024/2/13
Adalimumab-ryvk (SIMLANDI)	• Rheumatoid Arthritis (RA): Reducing signs and symptoms, inducing major clinical response, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in adult patients with moderately to severely active RA. • Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Reducing signs and symptoms of moderately to severely active polyarticular JIA in patients 2 years of age and older. • Psoriatic Arthritis (PsA): Reducing signs and symptoms, inhibiting the progression of structural damage, and improving physical function in adult patients with active PsA. • Ankylosing Spondylitis (AS): Reducing signs and symptoms in adult patients with active AS. • Crohn's Disease (CD): Treatment of moderately to severely active Crohn's disease in adults and pediatric patients 6 years of age and older. • Ulcerative Colitis (UC): Treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients. Limitations of Use: Effectiveness has not been established in patients who have lost response to or were intolerant to TNF blockers. • Plaque Psoriasis (Ps): Treatment of adult patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis who are candidates for systemic therapy or phototherapy, and when other systemic therapies are medically less appropriate.	2024/2/23

一般名 (商品名)	適応症	承認日
	• Hidradenitis Suppurativa (HS): treatment of moderate to severe hidradenitis suppurativa in adult patients • Uveitis (UV): treatment of non-infectious intermediate, posterior, and panuveitis in adult patients	
Aducanumab-avwa (ADUHELM)	ADUHELM is an amyloid beta-directed antibody indicated for the treatment of Alzheimer's disease. This indication is approved under accelerated approval based on reduction in amyloid beta plaques observed in patients treated with ADUHELM.	2021/6/7
Aprocitentan (TRYVIOTM)	hypertension in combination with other antihypertensive drugs, to lower blood pressure in adult patients who are not adequately controlled on other drugs	2024/3/19
Asparaginase Erwinia Chrysanthemi (RYLAZE)	Treatment of acute lymphoblastic leukemia (ALL) and lymphoblastic lymphoma (LBL) in adult and pediatric patients 1 month or older who have developed hypersensitivity to E. coli-derived asparaginase.	2021/6/30
Atidarsagene Autotemcel (LENMELDY)	Children with pre-symptomatic late infantile (PSLI), pre-symptomatic early juvenile (PSEJ) or early symptomatic early juvenile (ESEJ) metachromatic leukodystrophy (MLD)	2023/7/19
Bedaquiline (SIRTURO)	Pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB)	2012/12/28
Belimumab (BENLYSTA)	Patients aged 5 years and older with active, autoantibody-positive systemic lupus erythematosus (SLE) who are receiving standard therapy	2019/4/26
Berdazimer (ZELSUVMI)	molluscum contagiosum (MC) in adults and pediatric patients 1 year of age and older	2024/1/5
Bimatoprost Implant (DURYSTA)	For the reduction of elevated intraocular pressure in patient with open angle glaucoma or ocular hypertension	2020/3/4

一般名 (商品名)	適応症	承認日
BNT162b2 (COMIRNATY)	Active immunization to prevent coronavirus disease 2019 (COVID-19) caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in individuals 12 years of age and older	2021/8/23
Budesonide and Formoterol Fumarate (SYMBICORT AEROSPHERE)	Maintenance treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	2023/4/28
Budesonide Oral Suspension (EOHILIA)	adult and pediatric patients 11 years of age and older with eosinophilic esophagitis (EoE)	2024/2/9
Budesonide, Glycopyrrolate, and Formoterol Fumarate (BREZTRI AEROSPHERE)	Maintenance treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	2020/7/23
Cefepime and Enmetazobactam (EXBLIFEP)	patients 18 years and older with complicated urinary tract infections (cUTI) including pyelonephritis caused by designated susceptible microorganisms	2024/2/22
Ceftobiprole Medocaril Sodium for Injection (ZEVTERA)	• Adult patients with Staphylococcus aureus bloodstream infections (bacteremia) (SAB), including those with right-sided infective endocarditis, • Adult patients with acute bacterial skin and skin structure infections (ABSSSI) , and • Adult and pediatric patients (3 months to less than 18 years old) with community-acquired bacterial pneumonia (CABP).	2024/4/3
Cocaine HCl (NUMBRINO)	local anesthesia during diagnostic procedures or surgeries on or through the mucous membranes of the nasal cavities	2020/1/10
Danicopan (VOYDEYA)	adult patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)	2024/3/29
Dapagliflozin (FARXIGA)	A sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated as an adjunct to diet and	2023/8/25

一般名 (商品名)	適応症	承認日
	exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus.	
Denosumab-bbdz (JUBBONTI)	• Treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture. • Treatment to increase bone mass in men with osteoporosis at high risk for fracture. • Treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in men and women at high risk for fracture. • Treatment to increase bone mass in men at high risk for fracture receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. • Treatment to increase bone mass in women at high risk for fracture receiving adjuvant aromatase inhibitor therapy for breast cancer	2024/3/5
Deuruxolitinib (LEQSELVI)	adults with severe alopecia areata	2024/7/25
Donanemab (KISUNLA)	Alzheimer's disease	2024/7/2
Dry Powder Mannitol (BRONCHITOL)	Add-on maintenance therapy to improve pulmonary function in adult patients 18 years of age and older with cystic fibrosis	2020/10/30
Elranatamab-bcmm (ELREXFIO)	For the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma who have received at least four prior lines of therapy including a proteasome inhibitor, an immunomodulatory agent, and an anti-CD38 monoclonal antibody	2023/8/14
Empagliflozin (JARDIANCE)	A sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitor indicated as an adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus	2022/2/24
Eplontersen (WAINUA)	Transthyretin-directed antisense oligonucleotide indicated for the treatment of the polyneuropathy of hereditary transthyretin-mediated amyloidosis in adults.	2023/12/21
Erdafitinib (BALVERSA)	For the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial	2019/4/12

一般名 (商品名)	適応症	承認日
	carcinoma (UC), that has: ◦ susceptible FGFR3 or FGFR2 genetic alterations, and ◦ progressed during or following at least one line of prior platinum-containing chemotherapy, including within 12 months of neoadjuvant or adjuvant platinum-containing chemotherapy. Select patients for therapy based on an FDA-approved companion diagnostic for BALVERSA	
Givinostat (DUVYZAT)	Duchenne muscular dystrophy (DMD) in patients 6 years of age and older	2024/3/21
Glycopyrrolate and Formoterol Fumarate (BEVESPI AEROSPHERE)	Long-term, maintenance treatment of airflow obstruction in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD)	2016/4/25
Ibuprofen/acetaminophen (ADVIL DUAL ACRION WITH ACTAMINOPHEN)	Pain reliever	2020/2/28
Imetelstat (RYTELO)	For the treatment of adult patients with low- to intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) with transfusion-dependent anemia requiring 4 or more red blood cell units over 8 weeks who have not responded to or have lost response to or are ineligible for erythropoiesis stimulating agents (ESA)	2024/6/6
Lecanemab-irmb (LEQEMBI)	LEQEMBI is an amyloid beta-directed antibody indicated for the treatment of Alzheimer's disease.	2023/1/6
LetibotulinumtoxinA-wlbg (LETYBO)	temporary improvement in the appearance of moderate to severe glabellar lines associated with corrugator and/or procerus muscle activity in adult patients	2024/2/29
Mavorixafor (XOLREMDI)	patients 12 years of age and older with WHIM syndrome (warts,	2024/4/26

一般名 (商品名)	適応症	承認日
	hypogammaglobulinemia, infections and myelokathexis)	
Meloxicam (ANJESO) injection	Management of moderate to severe pain	2020/2/20
Migalastat (GALAFOLD)	Treatment of adults with a confirmed diagnosis of Fabry disease and an amenable galactosidase alpha gene (GLA) variant based on in vitro assay data	2018/8/10
Nirsevimab-alip (BEYFORTUS)	For the prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) lower respiratory tract disease in: • Neonates and infants born during or entering their first RSV season. • Children up to 24 months of age who remain vulnerable to severe RSV disease through their second RSV season	2023/7/17
Nogapendekin Alfa Inbakicept-pmln (ANKTIVA)	f adult patients with BCG unresponsive nonmuscle invasive bladder cancer (NMIBC) with carcinoma in situ (CIS) with or without papillary tumors	2024/4/22
Oral Octreotide Capsules (MYCAPSSA)	Long-term maintenance treatment in acromegalt patients	2020/6/26
Osilodrostat Phosphate (ISTURISA)	Cushing Disease	2020/3/6
Palbociclib (IBRANCE)	Treatment of adult patients with hormone receptor (HR) positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) negative advanced or metastatic breast cancer in combination with: an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy in postmenopausal women or in men; or fulvestrant in patients with disease progression following endocrine therapy.	2019/4/4
Palovarotene (SOHONOS)	Reduction in volume of new heterotopic ossification in adults and pediatric patients (aged 8 years and above for females and 10 years and above for males) with	2023/8/16

一般名 (商品名)	適応症	承認日
	fibrodysplasia ossificans progressiva (FOP)	
Pegulicianine (LUMISIGHT)	fluorescence imaging in adults with breast cancer as an adjunct for the intraoperative detection of cancerous tissue within the resection cavity following removal of the primary specimen during lumpectomy surgery	2024/4/17
Phenylbutyrate-aurursodiol (RELYVRIO)	Treatment of Amyotrophic lateral sclerosis (ALS)	2022/9/29
Resmetirom (REZDIFFRA)	adults with noncirrhotic nonalcoholic steatohepatitis (NASH) with moderate to advanced liver fibrosis (consistent with stages F2 to F3 fibrosis)	2024/3/14
Ritlecitinib (LITFULO)	Indicated for the treatment of severe alopecia areata in adults and adolescents 12 years and older.	2023/6/23
Selinexor (XPOVIO)	A nuclear export inhibitor indicated in combination with dexamethasone for the treatment of adult patients with relapsed or refractory multiple myeloma (RRMM) who have received at least four prior therapies and whose disease is refractory to at least two proteasome inhibitors, at least two immunomodulatory agents, and an anti-CD38 monoclonal antibody.	2021/6/23
Selumetinib (KOSELUGO)	Treatment of pediatric patients 2 years of age and older with neurofibromatosis-1 (NF1) who have symptomatic, inoperable plexiform neurofibroma (PN).	2020/4/13
Sotatercept-csrk (WINREVAIR)	adults with pulmonary arterial hypertension (PAH, WHO Group 1) to increase exercise capacity, improve WHO functional class (FC) and reduce the risk of clinical worsening events	2024/3/26
Sotorasib (LUMAKRAS)	Treatment of adult patients with KRAS G12C-mutated locally advanced or metastatic	2021/5/28

一般名 (商品名)	適応症	承認日
	non small cell lung cancer (NSCLC), as determined by an FDA-approved test, who have received at least one prior systemic therapy	
Tacrolimus (PROGRAF)	Prophylaxis of Organ Rejection in Kidney, Liver, Heart, or Lung Transplant.	2024/7/16
Tarlatamab-dlle (IMDELLTRA)	adult patients with extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC) with disease progression on or after platinum-based chemotherapy	2024/5/16
Teprotumumab (TEPEZZA)	Treatment of active Thyroid Eye Disease	2020/1/21
Tislelizumab-jsgr (TEVIMBRA)	adult patients with unresectable or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) after prior systemic chemotherapy that did not include a PD-(L)1 inhibitor	2024/3/13
Tocilizumab-aazg (TYENNE)	Rheumatoid Arthritis (RA) • Adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response to one or more Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (DMARDs). Giant Cell Arteritis (GCA) • Adult patients with giant cell arteritis. Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis (PJIA) • Patients 2 years of age and older with active polyarticular juvenile idiopathic arthritis. Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (SJIA) • Patients 2 years of age and older with active systemic juvenile idiopathic arthritis	2024/3/5
Tovorafenib (OJEMDA)	patients 6 months of age and older with relapsed or refractory pediatric lowgrade glioma (LGG) harboring a BRAF fusion or rearrangement, or BRAF V600 mutation	2024/4/23
Ustekinumab-aekn (SELARSDI)	Adult patients with: • moderate to severe plaque psoriasis (PsO) who are candidates for phototherapy or	2024/4/16

一般名 (商品名)	適応症	承認日
	systemic therapy. • active psoriatic arthritis (PsA). Pediatric patients 6 years and older with: • moderate to severe plaque psoriasis, who are candidates for phototherapy or systemic therapy. • active psoriatic arthritis (PsA).	
Vadadustat (VAFSEO)	anemia due to chronic kidney disease (CKD) in adults who have been receiving dialysis for at least three months	2024/3/27

Appendix2 生成 AI の利活用

『生成 AI で報告書作成に挑む — 本 TF での取り組みから

本 TF では、生成 AI を活用して FDA の審査レポートをもとに報告書作成を試みた。レポートを読み込ませ、読者を想定した情報を与えたうえで文章案の作成を依頼し、審査中の論点や申請者と FDA の見解の相違点を箇条書きで整理するよう指示、文字数の指定も行った。また、英語のレポートを日本語で要約させることも試み、大まかな内容を把握するうえで非常に有用だった。複雑で長文のレポートを短時間で俯瞰できる点は、調査や構成の初期段階において大きな助けとなった。

一方、承認された申請サイトの URL を読み込ませて要約を試みたが、これはうまく機能しなかった。生成 AI とのやり取りを何度か繰り返すことで文章の精度は向上し、最終的に校正を依頼した際には実用レベルと感じられる品質に達した。他の AI ツールも併用し、それぞれの特性や得意・不得意を把握することができた。

実際に使ってみて感じたのは、生成 AI は「文章をゼロから書かせる」よりも、「たたき台を作らせて、それを人が整える」使い方に向いているということだった。また、AI の回答をもとに「この点について記載されている箇所はどこか」と尋ねることで、文書内の該当箇所を効率的に特定でき、調査の精度とスピードが高まった。

ただし、生成 AI を効果的に使うにはプロンプトの工夫が不可欠だった。目的や読者、形式、粒度を明確に伝えることが重要であり、「専門家になりきって」「プレゼン向けに要約」などの具体的な指示を加えることで、よりの確な回答が得られる傾向があった。曖昧な表現は避け、論理的で構造化された指示の方が AI の性能を引き出しやすいと感じた。

注意点として、AI の出力には誤りが含まれることがあり、最終的な QC は不可欠である。また、ツールによっては実際には存在しない情報を「ある」として回答する傾向も見られた。さらに、同じセッション内での過去の質問が回答に影響を与えることもあり、必要に応じてセッションをリセットしたり、「これまでの情報を破棄して回答してほしい」といった指示も有効だった。使用する AI の種類によっても結果に差が出るため、ツールの選定とプロンプト設計が成果を左右する鍵になると実感している。

最後に、これから生成 AI を使って調査を行おうとする方へのメッセージとして伝えたいのは、「AI に何をさせたいのか」を明確にすることの大切さである。何を知りたいのか、誰に向けた情報なのか、どのような形式で出力してほしいのかを具体的に伝えることで、AI の出力は格段に精度を増す。目的や背景を踏まえてプロンプトを工夫すれば、生成 AI は調査や報告書作成における強力なパートナーとなる。試行錯誤を恐れず、対話を重ねながら使いこなしていくことが、活用の鍵になる。』

近年の生成 AI の進化は日進月歩であり、業務のみならず日常生活にも活用できる場面が急速に広がっている。こうした背景を踏まえ、本報告書では生成 AI の利活用について、実際の業務経験をもとにコラムとして記載することにした。

前ページの『』で囲み斜体で記載した箇所は、生成 AI が作成した文章であり、人間による修正は加えていない。作成にあたっては、本 TF メンバーが実際に経験したことや試したこと、役立つと考えられる場面、生成 AI を上手く使うためのヒント、注意点を箇条書きで一つのファイルにまとめ、そのファイルを生成 AI に読み込ませたうえで「コラム風に書いてほしい」と依頼した。数回のやり取りを行っただけで、必要な要素を過不足なく A4 1 ページの文章が生成され、一から自分で書くよりも短時間で完成に至った。また、一部だけ修正したい場合も、気兼ねなく依頼できる点が非常に便利だった。最も時間を要したのは、情報を AI に読み込ませるための転記作業であり、文章作成そのものにかかる負担は大きく軽減された。しかしながら、文章が理解しにくい点も見受けられたかもしれない。この点についてはプロンプトの与え方、情報の与え方及び今後の生成 AI の発展でさらにブラッシュアップされる可能性がある。また生成 AI に初案を記載させ、その文章を修正するプロセスにすることで作業時間が短縮されるかもしれない。

今回扱った FDA レポートは英語で書かれた膨大な文書であり、英語を母国語としない人々にとっては読み解くハードルが高い。しかし、生成 AI を活用することで、内容の翻訳や要約、論点の整理が可能となり、理解の助けとして非常に有効だった。特に、英語の原文を日本語で要約させることで、大まかな内容を短時間で把握でき、業務の初動をスムーズに進めることができた。なお本報告書の Appendix 2 以外の箇所については部分的に AI を活用した担当者もいたが、基本的には人間の手により記載案の作成やレビュー、QC を行っている。

これまで英語のレポートや論文を読むことに苦手意識を持っていた人にとっても、生成 AI は強力な支援ツールとなり得る。こうしたツールを上手く活用することで、業務の幅が広がるだけでなく、自身の成長にもつながると実感している。今後も生成 AI の進化とともに、より高度な活用方法が求められることになるだろう。

タスクフォースメンバー

日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2024 年度タスクフォース 5

“FDA Review Report に学ぶ科学的な議論”

氏名	所属	担当
池澤 友哉	ノボノルディスクファーマ株式会社	1章、3.2.2項、Appendix2
今井 翔悟	旭化成ファーマ株式会社	3.2.10項、Appendix1
北川 忠行	武田薬品工業株式会社	2章、3.2.3、3.2.4項、Appendix2
斎藤 有希	ヤンセンファーマ株式会社	2章、3.2.7項
中川 智美	アルフレッサファーマ株式会社	3.2.8項
橋本 隼	マルホ株式会社	3.1項、3.2.6項、Appendix2
Bingbing Song	メルクバイオフファーマ株式会社	3.2.5項
毛利 誠	大塚製薬株式会社	3.2.1項、4章、Appendix2
鵜飼 裕之*	日本イーライリリー株式会社	3.2.9項、Appendix2
小宮山 靖**	ファイザーR&D 合同会社	

* タスクフォース推進委員、** データサイエンス部会担当副部会長