

博士学位論文

医療上特に必要性の高い医薬品の
有効性証明方法に関する研究

2023 年 3 月

武蔵野大学大学院 薬学研究科

白井 利明

目 次

略語・用語の説明	1
本論文の基礎となる公表論文等	4
要旨	5
第1章 序論	9
1-1. 本研究の背景	9
1-2. 本研究の目的	12
1-3. 医療上特に必要性が高い医薬品の指定基準	12
第2章 調査方法	14
2-1. 調査対象医薬品の特定	14
2-2. 調査対象医薬品の背景データに関する調査	14
2-3. Pivotal 試験のデザインに関する調査	15
2-4. Pivotal 試験のエビデンスレベルに関する調査	15
2-5. レベル3のPivotal 試験で有効性を示す方法の調査	16
2-6. 承認条件および製造販売後の課題の調査	16
第3章 結果	17
3-1. 調査対象品目	17
3-2. 調査対象医薬品の背景	18
3-3. Pivotal 試験のデザイン	20
3-4. Pivotal 試験のデザインのエビデンスレベル	23
3-5. レベル3のPivotal 試験で有効性を示す方法	26
3-6. 承認条件及び製造販売後の課題	30
3-7. 製造販売後に臨床データが求められたケース	31
3-8. 米国FDAによるAccelerated approvalが適用された医薬品	34
第4章 考察	39
4-1. 医療上特に必要性の高い医薬品の背景	39
4-2. Pivotal 試験デザイン	40
4-3. 承認条件及び製造販売後の情報収集内容の分析	41
4-4. 緊急承認制度について	43
第5章 結論	45
第6章 参考文献	48
第7章 謝辞	54
付録	55
付録1 本研究の対象とした医薬品の一覧 (Non-Cancer 品)	55
付録2 本研究の対象とした医薬品の一覧 (Cancer 品)	57
付録3 有効性証明方法に関する叙述の要約-Non-Cancer 品	60
付録4 有効性証明方法に関する叙述の要約- Cancer 品	68

略語・用語の説明

略語

ALK	anaplastic lymphoma kinase
CTD	Common Technical Document
DMD	Duchenne muscular dystrophy
dMMR	mismatch repair deficient
EDSS	Expanded Disability Status Scale
FDA	Food and Drug Administration
GPSP	Good Post-marketing Study Practice
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HER2	human epidermal growth factor receptor 2
JRCT	Japan Registry of Clinical Trials
MRI	magnetic resonance imaging
MSI	microsatellite instability
ORR	overall response rate
OS	overall survival
PFS	progression-free survival
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency
RCT	randomized controlled trial
RMP	Risk Management Plan
SD	standard deviation
TTSTAND	time to stand

用語の説明

医薬品医療機器等法	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号）
医療上特に必要性の高い医薬品	医薬品医療機器等法第 1 条及び 2 条第 16 項で定義する医薬品。本研究では、希少疾病用医薬品、特定用途医薬品及び先駆的医薬品の指定、条件付き早期承認制度の適用医薬品の総称として用いる。
希少疾病用医薬品	医薬品医療機器等法第 77 条の 2 第 1 項の規定による指定を受けた医薬品。本邦における患者数 5 万人未満の重篤な疾病対象であり、特に医療上の必要性が高い医薬品。
先駆的医薬品	医薬品医療機器等法第 77 条の 2 第 2 項の規定による指定を受けた医薬品。治療薬の画期性、対象疾患の重篤性、対象疾患に係る極めて高い有効性があり、世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制がある医薬品（本研究では 2015 年からの先駆け審査指定制度指定医薬品を含める）
特定用途医薬品	医薬品医療機器等法第 77 条の 2 第 3 項の規定による指定を受けた医薬品。小児の疾病の診断、治療又は予防あるいは、薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防を用途とする医薬品。
条件付き早期承認制度の適用医薬品	適応疾患が重篤、既存の治療法等と比較して有効性又は安全性が医療上明らかに優れている、検証的臨床試験の実施が困難、検証的臨床試験以外の臨床試験の試験成績等により、一定の有効性、安全性が示される等の条件を満たし、臨床試験の一部を省略し、早期の実用化がなされた医薬品（薬生薬審発 0831 第 2 号）。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議	欧米では使用が認められているが、国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」という。）について、医療上の必要性を評価するとともに、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発促進に資することを目的とする会議。
ウルトラオーファン	国内患者数が特に少なく、国内患者 数 1,000 人程度未満（有病率 1/100,000 以下程度）のもの
二重盲検無作為化比較試験	無作為化は被験者を目的治療群と対照群のどちらに割り付けるかをランダムに決定する手法のことであり、二重盲検は試験実施に関わる医師、患者、試験依頼者等が、当該試験で使用されるいずれの薬剤が投与されるのかわからないようにして行われる方法。
単群試験	対象群のない被験品だけの単一群で実施する試験
Pivotal 試験	新規の治療薬等での有効性を示す主な根拠となる試験。本研究では審査報告書における有効性の記載部分で有効性の主な根拠となった試験を言う。

本論文の基礎となる公表論文等

1. Toshiaki S, Naomi N. Analysis of Strategy for Proof of Efficacy for Drugs Designatd as Particularly High Medical Necessities in Japan. Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2022 ;53 (3) :39-47.

DOI: https://doi.org/10.3999/jscpt.53.3_39

要旨

背景及び目的

医薬品の製造販売承認を取得するには臨床試験において有効性を証明する必要がある。一般的に、第 I 相及び第 II 相の臨床薬理試験及び探索的試験を経て、第 III 相の検証的試験として二重盲検無作為化比較試験が行われ有効性が証明される。

2019 年 12 月の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）の改正では、国民のニーズに応える優れた医薬品等をより安全・迅速・効率的に提供するための制度の見直しを行い医療上特に必要性が高い医薬品等の分類として希少疾病用医薬品に加え、先駆的医薬品（2015 年からの先駆け審査指定制度に該当する医薬品）、さらに特定用途医薬品が加えられ、その指定を受けることで優先審査などの優遇措置を受けられることを法制化した。併せて条件付き早期承認制度も法制化された。

これらの制度が適用される医薬品が対象とする疾患では症例数が少ない、疾患が重篤であるなどの理由から二重盲検無作為化比較試験の実施が困難な場合が多い。特に条件付き早期承認制度は検証的臨床試験の実施が困難な場合に、治験段階での一定程度の有効性確認と承認条件として製造販売後の有効性等の再確認を付して製造販売承認を与える制度であり、従来の治験段階で大規模な二重盲検無作為化比較試験を実施して有効性を証明して承認する方法からの大きなパラダイムシフトであると言える。

本研究では、二重盲検無作為化比較試験の実施が困難な場合が多いと想定される医療上特に必要性の高い医薬品として、希少疾病用医薬品、特定用途医薬品、先駆的医薬品、条件付き早期承認制度適用医薬品を対象に、これらの医薬品がどのように臨床的有效性を示して製造販売承認を得たのかについて、「治験段階での有効性の示し方」、「製造販売承認後の有効性確認」に着目した現状分析に基づき、医療上特に必要性の高い医薬品の開発をどのように進めるべきか提言することとした。

方法

研究対象は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）が提供する承認品目一覧および日本製薬工業協会

の承認取得品目データベースより、2015 年 1 月から 2020 年 12 月までに新有効成分あるいは新効能として承認された医療上特に必要性の高い医薬品とした。各医薬品について審査報告書等から有効性証明方法に関わる指標として、医薬品の背景、Pivotal 試験デザイン、承認条件等を抽出し、基本統計量の要約を行った。Pivotal 試験は、エビデンスレベルを 3 分類（レベル 1：二重盲検無作為化比較試験、レベル 2：非盲検化無作為化比較試験、レベル 3：単群試験）し、単群試験では、有効性の証明方法について対照群情報を精査した。

結果及び考察

本研究の対象医薬品は 132 品目であった。抗悪性腫瘍薬が 64 件（48%）、次いで中枢神経系用薬・末梢神経系用薬が 18 件（14%）、他の疾患領域は 2～11 件（2～8%）であり、抗悪性腫瘍薬が約半数を占めた。抗悪性腫瘍薬については、有効性評価項目の観点や疾患の重篤性が他の疾患と異なり、疾患特性による有効性証明手法も異なることが想定されたことから、本研究では抗悪性腫瘍薬（以下、Cancer 品）とそれ以外の医薬品（以下、Non-Cancer 品）に分けて有効性証明方法に関わる詳細な分析を実施した。Non-Cancer 品及び Cancer 品ともに主に適用された制度は希少疾病用医薬品への指定であり、それぞれ 67 件（98.5%）、59 件（92.2%）が該当した。先駆的医薬品（先駆け審査指定制度）の適用は Non-Cancer 品で 3 件（4.4%）、Cancer 品で 6 件（9.4%）、条件付き早期承認制度の適用は、Non-Cancer 品で 1 件（1.5%）、Cancer 品で 4 件（6.3%）であった。ウルトラオープン医薬品は Non-Cancer 品 27 件（39.7%）に対して Cancer 品 6 件（9.4%）、難病指定は 40 件（58.8%）に対して 0 件、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議「あり」18 件（26.5%）に対して 6 件（9.4%）、指定日から承認までの日数[中央値（最小-最大）]が 574 日（33-8207）に対して 330 日（105-3219）であった。以上より、Non-Cancer 品では症例数が少なく、開発に困難が伴う可能性の高い品目が多い傾向があるものと考えられた。

Pivotal 試験のエビデンスレベル別の分類では、レベル 1（二重盲検無作為化比較試験）が Non-Cancer 品 34 件（51%）に対して Cancer 品 12 件（19%）、レベル 2（主に非盲検無作為化比較試験）が 10 件（15%）に対して 26 件（40.5%）、レベル 3（主に単群試験）が 23 件（34%）に対して 26 件（40.5%）であり、Non-Cancer 品において、実施に困難が伴うと考えられるレベル 1 の試験が多く行われていることが確認できた。

レベル 3 の試験での比較対照の種類については、Cancer 品では閾値が用いられている場合が 23 件 (88%) であった。Non-Cancer 品においては 11 件 (48%) であり、Cancer 品と比較して閾値を設定している場合が少なかった。閾値を設定して有効性の評価を行う手法は、特に患者が少ない場合や対象疾患が重篤な転帰をたどる場合、標準治療が存在しない場合に患者への倫理的配慮等から有効な方法であると考えられるが、閾値を設定するための根拠データが必要である。Cancer 品では、主に既存治療が存在するケースが多く、その試験結果をデータソースとして使えていたが、Non-Cancer 品については、既存治療が存在するケースが少ないために過去の試験結果が存在せず、閾値を設定できなかったものと考えられる。特に Non-Cancer 品の開発において閾値を設定する試験を実施する場合には、既存治療の試験データに頼らずにリアルワールドデータや開発者自らが自然歴データ等を取得して利用することを医薬品開発の初期段階から視野に入れる必要があると考えられた。

本研究の調査期間内で承認条件として製造販売後の臨床的有效性データの提出が要求されていたのは 5 品目のみであった。これらの医薬品のうち 4 件は条件付き早期承認制度が適用されていたがまだ当該制度の活用は十分進んでいないものと思われた。患者数が極端に少ない場合などには治験段階で一定程度の有効性を確認し、製造販売後の承認条件として臨床的有效性を確認する手法は有効であると考えられるが、制度の適用時期などの問題をクリアしてさらなる活用を図る必要があると考えられた。

結論

希少疾病用医薬品に代表される医療上特に必要性の高い医薬品では、臨床的有效性を従来の二重盲検無作為化比較試験で示すことは困難な場合が多く Non-Cancer 品ではその傾向が顕著である。Cancer 品で多く採用されていたように、閾値を設定した単群試験において開発段階で一定の有効性を確認する方法は有効であると考えられたが、閾値のデータソースの有無が重要な要素となる。既存治療のデータがない場合などは、リアルワールドデータなどの各種データソースから医薬品の開発者自らが閾値の根拠を作り出す必要がある。閾値のデータソースは Pivotal 試験の開始前、つまり医薬品開発の初期段階（例えば基礎研究の段階）から単群試験の実施を視野に入れて準備する必要があり、医薬品開発者は医薬品開発の初期段階からの取り組みが必要である。

治験段階で一定の有効性を示し、製造販売後に承認条件として有効性データの確認を行う手法の活用もさらに採用が進むことを期待したい。現段階では条件付き早期承認制度の適用判断が承認申請後であることが本手法の採用されにくい 1 つの要因であると推測される。開発の予見性を高めるため、対象品目が当該制度への適用を開発の早期に見通せるようにする必要がある。

製造販売後に有効性を確認する手段としては、通常診療下で収集できるデータの積極的な活用を推奨したい。例えば、GPSP 省令の改正に伴い使用成績比較調査と比較群を置くことが可能であることが明示され、使用成績調査による比較データを有効性証明の一つの手段として活用することも可能である。また、条件の設定次第では、リアルワールドデータベース情報を用いた比較試験も可能ではないかと考える。

以上のように医療上特に必要性の高い医薬品では、従来の二重盲検無作為化比較で有効性を示すプロセスから「治験開始前の各種データソースを用いた有効性関連情報の収集(特にNon-Cancer品)、治験前に集めたデータを元に閾値を設定した単群試験による一定程度の有効性確認、製造販売後の有効性データの収集」をセットとし医薬品のライフサイクルを通じた有効性証明を視野に入れた開発計画を立案していく必要がある。

第 1 章 序論

1-1. 本研究の背景

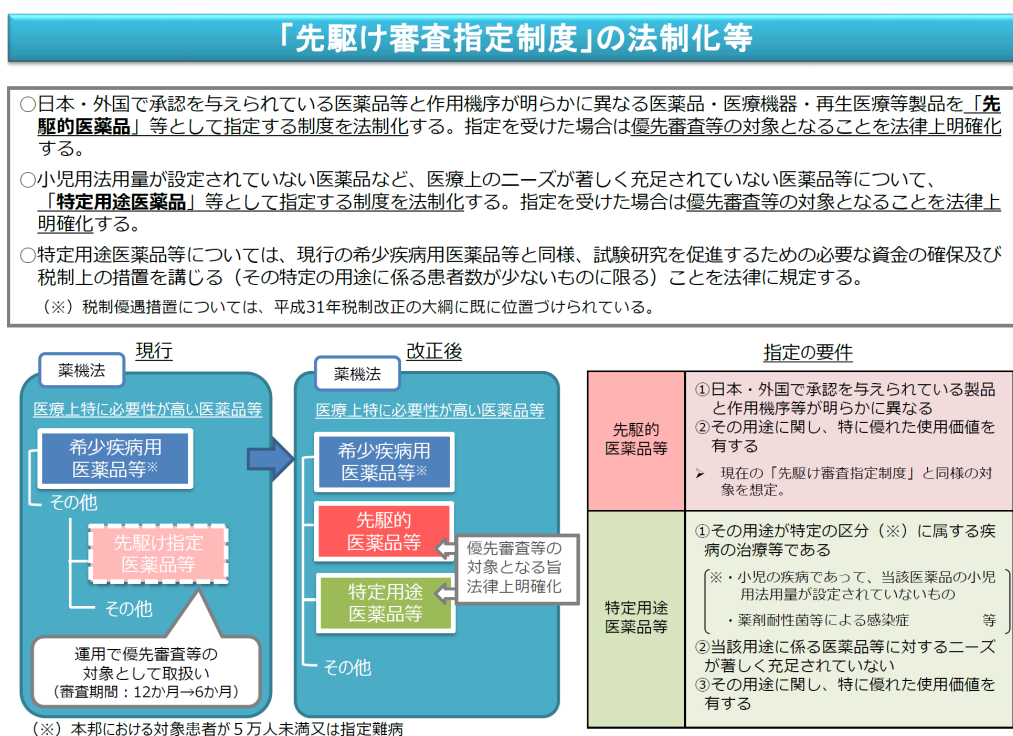
医薬品の製造販売承認を取得するには、有効性を証明する必要がある、希少疾病用医薬品等の医療上特に必要性が高い医薬品であっても例外ではない。日本においては「新医薬品承認審査に関わる審査員の留意事項」が PMDA のホームページで公開されており、その中には承認の可否について判断する際に留意する事項として、「有効性に関し、プラセボ又は他用量等に対する優越性が検証されているか」、あるいは「有効性に関し、標準薬に対する非劣性/優越性が検証されているか」、また「結果の信頼性を担保するため、原則として 2 本以上の無作為化比較試験において、有効性が検証されていることが望ましい」といった原則が示されている¹⁾。そして有効性の証明のための臨床試験として、第 III 相では二重盲検無作為化比較試験が行われることが一般的である（図 1）。

図 1 一般的な医薬品の開発の流れ



本邦では、希少疾病用医薬品については 1993 年の薬事法改正により希少疾病用医薬品の指定制度を制定し、法制度下で優先審査、再審査期間の延長などの優遇措置をとり、開発促進が図られてきた。さらに 2015 年から先駆け審査指定制度²⁾、2017 年には条件付き早期承認制度³⁾の運用が開始された。しかしながら先駆け審査指定制度、条件付き早期承認制度は通知に基づく運用であり、安定的な運用のために法制化が必要であった。そこでこれらの医薬品のさらなる開発促進を目的として 2019 年 12 月の医薬品医療機器等法の改正で、医療上特に必要性が高い医薬品等の分類として希少疾病用医薬品に加え、先駆的医薬品（2015 年からの先駆け審査指定制度に該当する医薬品）、さらに特定用途医薬品が加えられ、その指定を受けることで優先審査などの優遇措置を受けられることを法制化した。併せて条件付き早期承認制度も法制化された（図 2、図 3）。

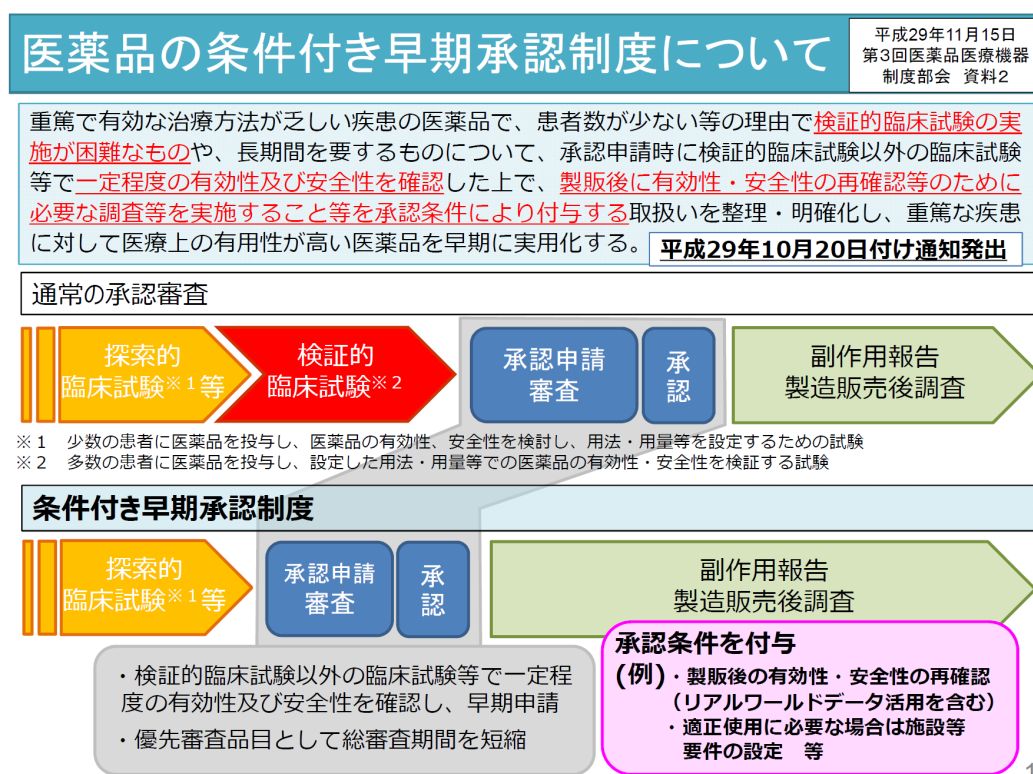
図2 先駆的医薬品及び特定用途医薬品の指定制度の法制化



【HP】R1 秋のオープン説明会_演題 5.pdf (nibiohn.go.jp) より引用

これらの制度が適用される医薬品が対象とする疾患では症例数が少ない、疾患が重篤であるなどの理由から二重盲検無作為化比較試験の実施が困難な場合が多い。特に条件付き早期承認制度は検証的臨床試験の実施が困難な場合に、治験段階での一定程度の有効性確認と承認条件として製造販売後の有効性等の再確認を付して製造販売承認を与える制度であり、従来の治験段階で大規模な二重盲検無作為化比較試験を実施して有効性を証明して承認する方法からの大きなパラダイムシフトであると言える（図3）。

図3 医薬品の条件付き早期承認制度



③資料2：条件付き早期承認制度概要（mhlw.go.jp）より引用

希少疾病用医薬品の開発に関する米国及び欧州連合のガイドライン^{4), 5)}ではそれぞれ患者数が少ない場合も有効性を示す必要があることが述べられている。Sasinowski らは、1983 年から 2010 年および 2010 年から 2014 年までに米国 FDA で承認された希少疾病用医薬品に関する有効性証明の定量的な分析を行い、通常の医薬品の求められる有効性のエビデンスと異なる措置が取られているかを検討した結果、およそ 60% 程度の医薬品の審査で融通措置が取られていたと述べている^{6), 7)}。Maeda らは、2001 年から 2014 年 12 月までに日本で承認されたウルトラオーファン薬（患者数 1,000 人未満）について、試験デザインを含む臨床データパッケージについての分析を行い、患者数が少ない場合ではエビデンスの収集、試験デザイン等について臨床研究データを活用する、単群試験の実施、閾値との比較などの工夫が必要であると述べている⁸⁾。また、こういった疾患では少ない症例数で有効性を証明するための様々な試験デザインの提案がなされている^{9), 10), 11)}。さらに、実現可能な有効性証明の方法についても議論がなされているところである¹²⁾。

1-2. 本研究の目的

本研究では、一般的な二重盲検無作為化比較試験の実施が困難な場合が多いと想定される医療上特に必要性が高い医薬品（希少疾病用医薬品、先駆的医薬品、特定用途医薬品、条件付き早期承認制度が適用された医薬品）を対象として、これらの医薬品がどのように臨床的有効性を示して製造販売承認を得たのか、特に治験段階での有効性の示し方を Pivotal 試験情報、製造販売承認後の有効性確認を承認条件に着目して研究することとした。さらに、Pivotal 試験の内容については、単群試験の場合にどのように有効性を証明しているのか詳細を分析した。そしてこれらの研究結果をもとに、医療上特に必要性が高い医薬品の有効性証明のためにどのような取り組みが必要か検討することとした。

1-3. 医療上特に必要性が高い医薬品の指定基準

本研究で調査対象とした医療上特に必要性が高い医薬品（希少疾病用医薬品、先駆的医薬品、特定用途医薬品、条件付き早期承認制度）の指定要件等について要約して記す。

2-3-1. 希少疾病用医薬品

- （１） 対象患者数は本邦において５万人未満であること。
- （２） 重篤な疾病対象であり、特に医療上の必要性が高いものであること。（代替する適切な医薬品等又は治療法がないこと、既存の医薬品等と比較して著しく高い有効性又は安全性が期待されること）
- （３） 対象疾病に対して当該医薬品、医療機器又は再生医療等製品を使用する理論的根拠があるとともに、その開発に係る計画が妥当であると認められること。

（医薬品医療機器法第 77 条の 2 第 1 項）

2-3-2. 先駆的医薬品

- （１） 治療薬の画期性（既承認薬と異なる新作用機序、既承認薬と同じ作用機序であっても開発対象とする疾患への適応は初めて、革新的な薬物送達システムを用いている）
- （２） 対象疾患の重篤性（生命に重大な影響がある、根治療法がなく症状（社会生活が困難な状態）が継続）
- （３） 対象疾患に係る極めて高い有効性（既承認薬が存在しない、又は既存の治療薬／治療法に

比べて有効性の大幅な改善が見込まれる)

- (4) 世界に先駆けて日本で早期開発・申請する意思・体制 (世界に先駆けて又は同時に日本で承認申請される予定) (医薬品医療機器法第 77 条の 2 第 2 項)

2-3-3. 特定用途医薬品

- (1) 小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの
 - (2) 薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの
- (医薬品医療機器法第 77 条の 2 第 3 項)

2-3-4. 条件付き早期承認制度

- (1) 適応疾患が重篤 (致死的な疾患、不可逆的疾患等で、日常生活に著しい影響を及ぼす)
 - (2) 既存の治療法等と比較して有効性又は安全性が医療上明らかに優れている
 - (3) 検証的臨床試験の実施が困難
 - (4) 検証的臨床試験以外の臨床試験の試験成績等により、一定の有効性、安全性が示される
- (薬生薬審発 0831 第 2 号)

第2章 調査方法

2-1. 調査対象医薬品の特定

2015 年 1 月から 2020 年 12 月までに本邦で新有効成分、新効能効果として承認された「希少疾病用医薬品」、「先駆的医薬品（先駆け審査指定制度適用医薬品）」、「特定用途医薬品」、「条件付き早期承認制度が適用された医薬品」を対象とした。ただし、ワクチン、抗 HIV 薬、体内診断薬については開発手法が大きく異なることが明らかなため、本研究の調査対象外とした。本研究の調査対象は「PMDA の新医薬品承認品目一覧¹³⁾ および日本製薬工業協会の「承認取得品目データベース¹⁴⁾」を元に調査し、医薬品の背景、Pivotal 試験デザイン、承認条件等の承認情報の詳細は、PMDA のホームページより、審査報告書、コモン・テクニカル・ドキュメント（CTD:Common Technical Document）、医薬品リスク管理計画（RMP:Risk Management Plan）、添付文書などの公開されている新薬承認情報から必要な情報を抽出した (<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)。また、一部の試験デザインの調査には、Clinical trials.gov(<https://clinicaltrials.gov/>)、JapicCTI (<https://www.clinicaltrials.jp/cti-user/common/Top.jsp>)、JRCT (<https://jrct.niph.go.jp/>) も参照した。収集した情報の集計及び基本統計量の要約は Microsoft Excel バージョン 2008 を用いた。

2-2. 調査対象医薬品の背景データに関する調査

各医薬品の背景情報に関連する項目として PMDA の新医薬品の分野、薬効分類名、承認の分類（新有効成分や新効能の別）、医療上特に必要性の高い医薬品の分類（希少疾病用医薬品、先駆的医薬品、特定用途医薬品、条件付き早期承認適用医薬品）、ウルトラオーファン、指定難病、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の有無、モダリティ（低分子、それ以外）、他国での先行承認、承認までの日数（申請から承認まで、指定から承認まで）を調査した。なお、PMDA の新医薬品、医療機器及び再生医療等製品の分野 (<https://www.pmda.go.jp/files/000207451.pdf>) ごとに医薬品の割合を分析した。抗悪性腫瘍薬が単独の分野で約半数を占めたこと、疾患特性により有効性証明手法も異なることが想定されたことから、医薬品の背景情報、Pivotal 試験情報、承認条件等の分析は、抗悪性腫瘍薬分野の品目を Cancer 品、それ以外の分野の品目を Non-Cancer 品と分類

して分析することとした。

承認までの日数は、初回申請日から承認日まで、指定日から承認までの日数は、複数の制度に指定されている場合は最も早期に指定された日から承認までの日数を算出し、それぞれ中央値（最小 - 最大）、平均値（ \pm SD）を示した。

指定制度の重複がある医薬品、希少疾病用医薬品以外の制度に指定された医薬品についてもそれぞれ特定し提示した。

2-3. Pivotal 試験のデザインに関する調査

審査報告書の中で有効性評価の Pivotal 試験として評価されている試験を特定し、実施地域（国際、海外、日本のみ）、試験規模（被験者数、実施医療機関数）、対照群（実薬、プラセボ、対照群の設定なし、その他）、無作為化有無、盲検化有無、統計的評価の有無、小児の有無、ハードエンドポイント、試験の相（第 I 相、第 II 相、第 III 相など）を調査した。有効性の評価対象試験が複数存在する場合は、よりエビデンスレベルの高いと考えられる試験デザインとして、二重盲検、無作為化、比較群の有無、国際共同試験、被験者数の多さ等を優先して 1 試験を選択して調査対象とした^{15), 16)}。

被験者数については対照群を含めた患者数及び医療機関数について、それぞれ中央値（最小 - 最大）、平均値（ \pm SD）を示した。統計的有意差の有無に関しては、閾値等との統計的な検証を行った場合も「統計的評価あり」と分類した。

2-4. Pivotal 試験のエビデンスレベルに関する調査

Pivotal 試験のエビデンスレベルを調査するために Jadad scale¹⁷⁾ を参考に以下の 3 つに分類し、Non-Cancer 品、Cancer 品のそれぞれレベル 1 からレベル 3 の試験の割合を算出した。また、エビデンスレベルごとの主な医薬品背景と Pivotal 試験の情報をまとめた。なお、本研究における「対照群」とは、同一の試験の中で設定された同時対照のこととした。

レベル 1	無作為化、盲検化、対照群いずれも「あり」	二重盲検無作為化比較試験
レベル 2	無作為化、盲検化、対照群のいずれかの 1 つまたは 2 つが「なし」	主に非盲検無作為化比較試験
レベル 3	無作為化、盲検化、対照群いずれも「なし」	主に単群試験

2-5. レベル 3 の Pivotal 試験で有効性を示す方法の調査

レベル 3 の試験に該当した医薬品について、同時対照を設定しない中でどのように有効性を説明しているか、審査報告書の論述を中心に整理した。さらに審査報告書の中から閾値を設定した場合のデータソースを確認し、提示した。また、レベル 3 試験における有効性証明方法の分類と該当医薬品一覧についてまとめて提示した。

また、レベル 3 の試験で承認された医薬品すべてについて、有効性を述べた記載について要約し、一覧化した。

2-6. 承認条件および製造販売後の課題の調査

承認条件および製造販売後の計画について Pivotal 試験のレベル別に Non-Cancer 品と Cancer 品にわけて承認条件数、承認条件の内容について調査した。また、承認条件で臨床データの追加提出が要求された品目について Pivotal 試験のデザインと承認後に要求されたデータ・試験デザインを分析した。さらに海外で製造販売後に要求するデータについての分析のため、米国 FDA による Accelerated approval が適応されて 2021 年に承認された品目の Approval letter を調査し、要求された製造販売後の臨床試験について分析した。

第3章 結果

3-1. 調査対象品目

2015年1月から2020年12月までに承認された医薬品は690件あり、そのうち医療上特に必要性の高い医薬品は、175件であった。175件中、新規有効成分または新効能に該当する医薬品は147件であり、そこからワクチン、体外診断薬、抗HIV用薬や併用投与としての承認のため審査報告書が重複しているニボルマブ、ダブラフェニブメシル酸塩等の医薬品15件を除いた132件を調査対象とした（図4）。また、調査対象の132件をPMDAによる疾患領域分類別にリスト化し、承認医薬品の件数及び疾患領域ごとの割合を算出した。その結果、抗悪性腫瘍薬が64件（48%）、次いで中枢神経系用薬・末梢神経系用薬が18件（14%）、他の疾患領域は2～11件（2～8%）であり、抗悪性腫瘍薬が約半数を占めた（表1）。

図4 調査対象品目の特定フロー

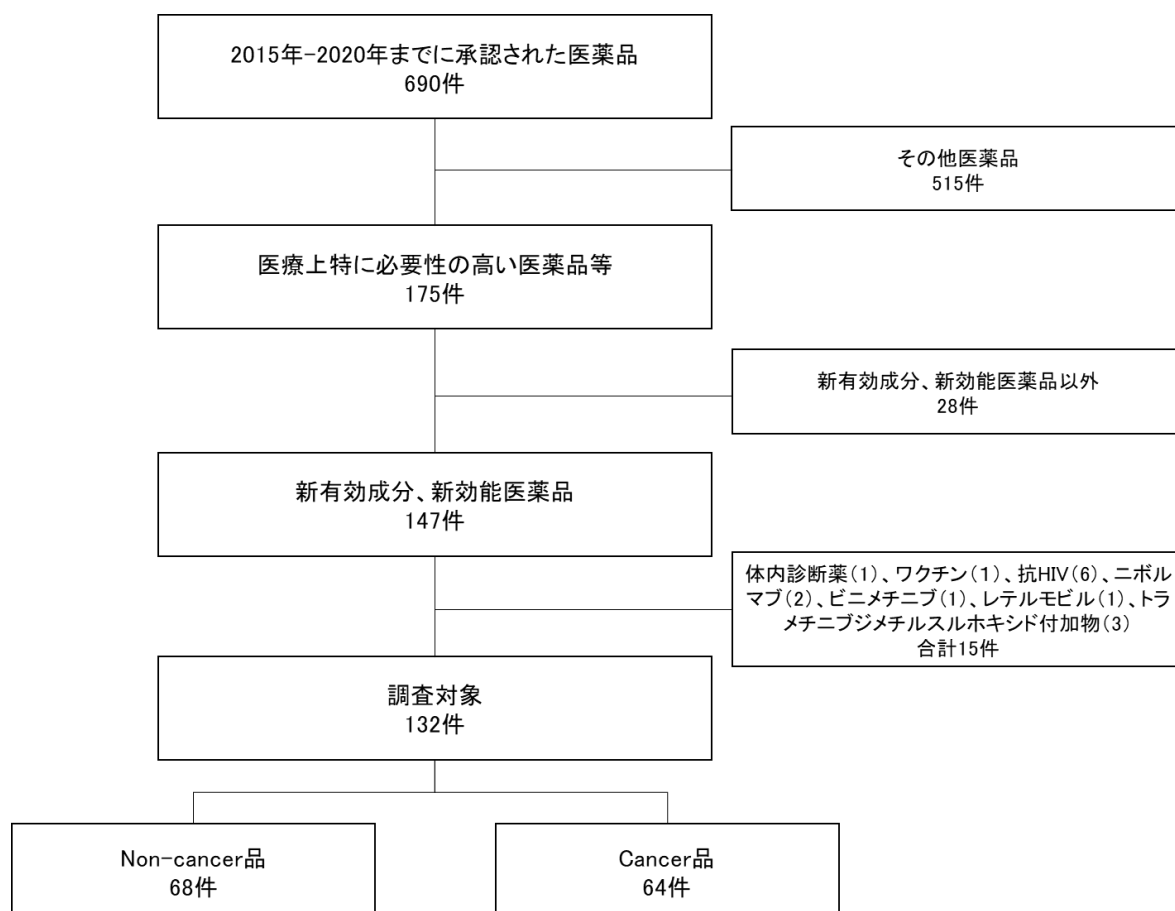


表 1 調査対象医薬品

PMDA 審査分野	対象とする薬効群等	件数(割合)
抗悪分野	抗悪性腫瘍用薬	64 (48 %)
第 3 分野の 1	中枢神経系用薬、末梢神経系用薬。ただし、麻酔用薬を除く	18 (14 %)
第 6 分野の 1	呼吸器官用薬、アレルギー用薬（内服のみ）、感覚器官用薬（炎症性疾患）	11 (8 %)
第 6 分野の 2	ホルモン剤、代謝性疾患用薬（糖尿病、骨粗鬆症、痛風、先天性代謝異常等）	11 (8 %)
第 2 分野	循環器官用薬、抗パーキンソン病薬、脳循環・代謝改善薬、アルツハイマー病薬	10 (8 %)
第 1 分野	消化器官用薬、外皮用薬等	6 (5 %)
血液製剤分野	血液製剤	5 (4 %)
第 4 分野	抗菌剤、寄生虫・抗ウイルス剤（エイズ医薬品分野を除く）	5 (4 %)
第 3 分野の 2	麻酔用薬、感覚器官用薬（炎症性疾患に係るものを除く）、麻薬	2 (2 %)

3-2. 調査対象医薬品の背景

医療上特に必要性の高い医薬品の背景情報を表 2 に示す。Non-Cancer 品ではウルトラオーファン薬、指定難病（がんは難病指定の対象外）、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議あり、指定日から承認までの日数、低分子以外のモダリティが Cancer 品と比較して高い傾向であった。特に指定難病の割合は Non-Cancer 品で 60%程度であり、非常に大きな割合を占めた。指定難病とは、1) 発病の機構が明らかでなく、2) 治療方法が確立していない、3) 希少な疾患であって、4) 長期の療養を必要とするもの、さらに、5) 患者数が本邦において一定の人数（人口の約 0.1%程度）に達しないこと、6) 客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が成立していることの全てを満たす疾患であり、特に患者数が少なく、治療法の確立が困難な疾患である¹⁸⁾。

Cancer 品では先駆的医薬品、条件付早期承認制度指定医薬品の割合がやや高い傾向であった。新薬効成分、効能追加、日本企業、審査期間、他国での先行承認ありの割合は Non-Cancer 品、Cancer 品ではほぼ同程度であった。なお、特定用途医薬品に指定された品目はなかった。

複数の制度の指定及び希少疾病用医薬品以外の指定を受けた医薬品について表 3 にまとめた。希少疾病用医薬品かつ先駆的医薬品がタファミジスメグルミン、エヌトレクチニブ、ギルテリチニブフマル酸塩、テボチニブ塩酸塩水和物であった。セツキシマブ サロタロカンナトリウムは、先駆的医薬品かつ条件付き早期承認制度、ペムブロリズマブは希少疾病用医薬品かつ条件付き早期承認制度、ビルトラルセンは希少疾病用医薬品かつ先駆的医薬品かつ条件付き早期承認制度と 3 つの制

度の指定を受けていた。本研究の対象品目は90%以上が希少疾病用医薬品として指定されていたが、希少疾病用医薬品以外の指定を受けた医薬品は6品目であり、バロキサビルマルボキシル（A型又はB型インフルエンザウイルス感染症）の日本人推定患者数は1500万人、ロルラチニブ（ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容のALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）は約10万人、セツキシマブ サロタロカンナトリウムは約3万人、ボロファランは約5千人であり、一部の疾患では希少疾病用医薬品に該当する患者数であるが指定を受けていなかった。トラスツズマブデルクステカン（乳がん）、トラスツズマブデルクステカン（胃がん）は明確な患者数は不明であった。

表2 医療上特に必要性の高い医薬品の背景情報

項目		Non-Cancer N=68 (%)	Cancer N=64 (%)
承認の分類	新薬効成分	32 (47.1)	34 (53.1)
	効能追加	36 (52.9)	30 (46.9)
指定された制度など	希少疾病用医薬品	67 (98.5)	59 (92.2)
	先駆的医薬品	3 (4.4)	6 (9.4)
	特定用途医薬品	0 (0.0)	0 (0.0)
	条件付き早期承認	1 (1.5)	4 (6.3)
	ウルトラオーファン（該当）	27 (39.7)	6 (9.4)
	難病指定	40 (58.8)	0 (0.0)
	医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議	18 (26.5)	6 (9.4)
モダリティ	低分子	32 (47.1)	41 (64.1)
	低分子以外	36 (52.9)	23 (35.9)
他国での先行承認	あり	49 (72.1)	42 (65.6)
承認までの期間	申請から承認までの日数 ^{1※1}	270±122	253±61
	申請から承認までの日数 ^{2※2}	257(79-1141)	255(118-489)

指定から承認までの日数 1 ^{※1}	1039±1282	631±610
指定から承認までの日数 2 ^{※2}	574 (33-8207)	330 (105-3219)

※1：平均値±SD、※2：中央値（最小－最大）

表 3 複数の制度の指定及び希少疾病用医薬品以外の指定を受けた医薬品

	医薬品	希少疾病用	先駆的	条件付き早期承認
Non-Cancer	タファミジスメグルミン	✓	✓	－
	パロキサビルマルボキシル	－	✓	－
	ビルトラルセン	✓	✓	✓
Cancer	エヌトレクチニブ	✓	✓	－
	ギルテリチニブフマル酸塩	✓	✓	－
	テポチニブ塩酸塩水和物	✓	✓	－
	トラスツズマブデルクステカ ン（乳がん）	－	－	✓
	トラスツズマブデルクステカ ン（胃がん）	－	✓	－
	セツキシマブ サロタロカ ンナトリウム	－	✓	✓
	ペムブロリズマブ	✓	－	✓
	ボロファラン	－	✓	－
	ロルラチニブ	－	－	✓

3-3. Pivotal 試験のデザイン

Pivotal 試験に関するデータを表 4 に示す。Pivotal 試験の被験者数、医療機関数は Non-Cancer 品で明らかに少なく、Pivotal 試験の規模が小さい傾向であった。実薬対照の割合は Cancer 品 27 件（42.2%）に対して Non-Cancer 品 で 8 件（11.9%）と少なく、対照薬がプラセボの割合は Cancer 品 11 件（17.2%）に対して Non-Cancer 品 32 件（47.8%）と多かった。同一試験内で対照群を設定しないケースは同程度であった。また無作為化した割合も同程度であった。盲検化した試験の割合

はNon-Cancer で 36 件 (53.7%) と多く、Cancer 品の 12 件 (18.8%) と大きな差があった。統計的評価は両群ともに 80%超の品目で行われていた。試験の相に関してはNon-Cancer 品が 56 件 (83.6%) で第 III 相試験が行われていたのに対し、Cancer 品では 36 件 (56.3%) と少なく、第 II 相試験の段階で有効性を示し承認を得たケース (Phase I/II と II の合計) が約 40%であった。

先駆的医薬品については、指定要件が希少疾病用医薬品などと異なり、患者数が少ないという要件が異なる可能性があるため、Pivotal 試験の背景から除いた分析も行った (表 5)。本分析から除いたのは、Non-Cancer 品としてバロキサビルマルボキシル (A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症) の 1 件、Cancer 品としてボロファラン (切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌)、トラスツズマブデルクステカン (がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌) の 2 件であった。なお、これらの医薬品の適応疾患の想定される患者数は、バロキサビルマルボキシルが 1,500 万人、ボロファランが 4,900 人、トラスツズマブデルクステカンが不明であった。バロキサビルマルボキシルについては、多くの患者が存在し、Pivotal 試験も 1,000 人を超える規模での実施がなされていた。しかしながらこれら 3 件を除外した場合も、全体の傾向は同様であった。

表 4 Pivotal 試験に関するデータ (A11)

項目		Non-Cancer	Cancer
		N=67 ¹ (%)	N=64 (%)
試験実施地域	国際共同 (日本を含む)	26 (38.8)	29 (45.3)
	海外 (日本を含まない)	16 (23.9)	22 (34.4)
	日本のみ	25 (37.3)	13 (20.3)
試験規模	被験者数 1 ^{*1}	198±314	352±318
	被験者数 2 ^{*2}	84(4-1645)	291(10-1334)
	試験実施医療機関数 1 ^{*1}	52 ±63	84±58
	試験実施医療機関数 2 ^{*2}	32(3-297)	84(2-218)
対照群	実薬	8 (11.9)	27 (42.2)
	プラセボ	32 (47.8)	11 (17.2)
	対照群の設定なし	22 (32.8)	26 (40.6)
	その他	5 (7.5)	0 (0.0)
無作為化	あり	44 (65.7)	38 (59.4)

盲検化	あり	36 (53.7)	12 (18.8)
統計的評価の有無 ²	あり	56 (83.6)	60 (93.8)
小児の有無	あり	27 (40.3)	2 (3.1)
ハードエンドポイント	該当	13 (19.4)	9 (14.1)
試験の相	I/II	0 (0.0)	7 (10.9)
	II	6 (9.0)	21 (32.8)
	II/III	4 (6.0)	0 (0.0)
	III	56 (83.6)	36 (56.3)
	その他	1 (1.5)	0 (0.0)

1. スピラマイシンは、公知申請のため Pivotal 試験情報がないため集計から除外した

2. 統計的評価については閾値との比較が行われた場合も「あり」とした

※1：平均値±SD、※2：中央値（最小－最大）

表 5 Pivotal 試験に関するデータ（先駆的医薬品を除く）

項目		Non-Cancer	Cancer
		N=66 ^{1, 2} (%)	N=62 ¹ (%)
試験実施地域	国際共同（日本を含む）	25 (37.9)	28 (45.2)
	海外（日本を含まない）	16 (24.2)	22 (35.5)
	日本のみ	25 (37.9)	12 (19.4)
試験規模	被験者数 1 ^{※1}	193±307	360±320
	被験者数 2 ^{※2}	84(4-1645)	302(10-1334)
	試験実施医療機関数 1 ^{※1}	49 ±56	86±58
	試験実施医療機関数 2 ^{※2}	31(3-294)	86(3-218)
対照群	実薬	7 (10.6)	26 (41.9)
	プラセボ	32 (48.5)	11 (17.7)
	対照群の設定なし	22 (33.3)	25 (40.3)
	その他	5 (7.6)	0 (0.0)
無作為化	あり	43 (65.2)	37 (59.7)
盲検化	あり	35 (53.0)	12 (19.4)
統計的評価の有無 ³	あり	56 (84.8)	58 (93.5)
小児の有無	あり	26 (39.4)	2 (3.2)
ハードエンドポイント	該当	12 (18.2)	9 (14.5)
試験の相	I/II	0 (0.0)	7 (11.3)
	II	6 (9.1)	19 (30.6)
	II/III	4 (6.1)	0 (0.0)
	III	55 (83.3)	36 (58.1)
	その他	11 (1.5)	0 (0.0)

1. 先駆的医薬品のみに指定された品目を除外した。
2. スピラマイシンは、公知申請のため Pivotal 試験情報がないため集計から除外した
3. 統計的評価については閾値との比較が行われた場合も「あり」とした

※1：平均値±SD、※2：中央値（最小－最大）

3-4. Pivotal 試験のデザインのエビデンスレベル

Pivotal 試験のエビデンスレベル 3 分類の割合を図 5-1 に示す。Non-Cancer 品 34 件（51%）でレベル 1 の二重盲検無作為化比較試験が行われていたのに対し、Cancer 品では二重盲検無作為化比較試験が行われるケースは 12 件（19%）と少なく、レベル 2 の無作為化、盲検化、対照薬の設定のうち、一部を行わない試験デザインは Non-Cancer 品 10 件（15%）に対し、Cancer 品では 26 件（40.5%）であった。レベル 3 は Non-Cancer 品 23 件（34%）に対し、Cancer 品では 26 件（40.5%）であった。なお、レベル 2 の多くは、対照群の設定および無作為化は行ったが盲検化は行われていないデザインであり、レベル 3 試験の多くは単群試験であった。なお、レベル 2 の試験ではパシレオチドパモ酸塩のみが、無作為化、盲検化を行ったが対照群を設定せず、同医薬品の用量を複数設定するデザインであった。レベル 3 の試験では、非盲検非対照の単群試験が主であったが、一部、非盲検非対照（One way cross over、エラペグアダマーゼ）、非盲検ヒストリカルコントロール対照（デフィブロチドナトリウム）などが行われていた。

Pivotal 試験に関する背景と同様に先駆的医薬品について、Pivotal 試験のデザインのエビデンスレベルから除いた分析も行った（図 5-2）。Non-Cancer 品としてレベル 1 からバロキサビルマルボキシル（A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症）、Cancer 品としてレベル 3 からボロファラン（切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌）、レベル 2 からトラスツズマブデルクステカン（がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治癒切除不能な進行・再発の胃癌）を除外して分析した。しかしながら、これら先駆的医薬品 3 品目を除外した場合も、全体の傾向は同様であった。

エビデンスレベルごとの医薬品背景と Pivotal 試験情報について提示した（表 6、表 7）。Non-Cancer 品 Cancer 品のいずれもレベル 3 の医薬品では、海外での先行承認が少ない傾向であり、Pivotal 試験が日本のみで行われている場合が多かった。また、指定から承認までの期間の中央値は全体的に

Non-cancer 品で大きい傾向であったが、レベル 1 からレベル 3 の傾向は Non-Cancer 品と Cancer 品で同様でありレベル 3 で低い傾向であった。この傾向は有効性評価試験数も同様であった。被験者数、実施医療機関数は両群ともにレベル 3 試験で明らかに少なく、特に Non-Cancer 品で少なかった。

図 5-1 Pivotal 試験のエビデンスレベル別品目割合 (ALL)

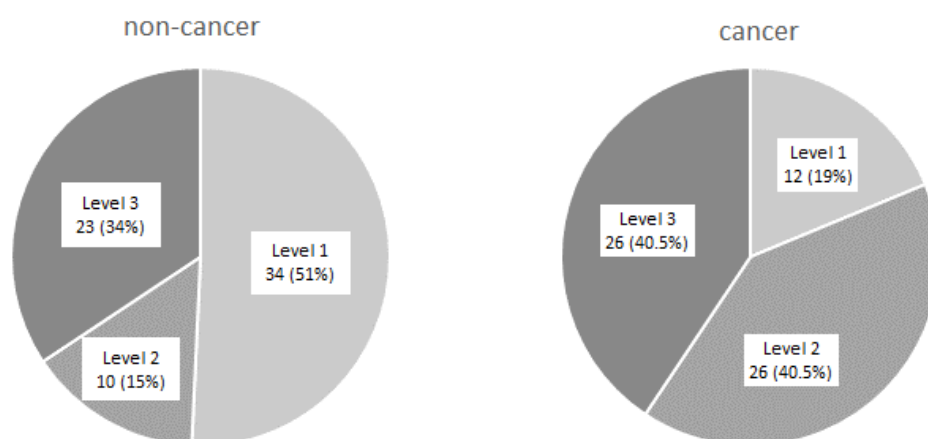


図 5-2 Pivotal 試験のエビデンスレベル別品目割合 (先駆的医薬品を除く)

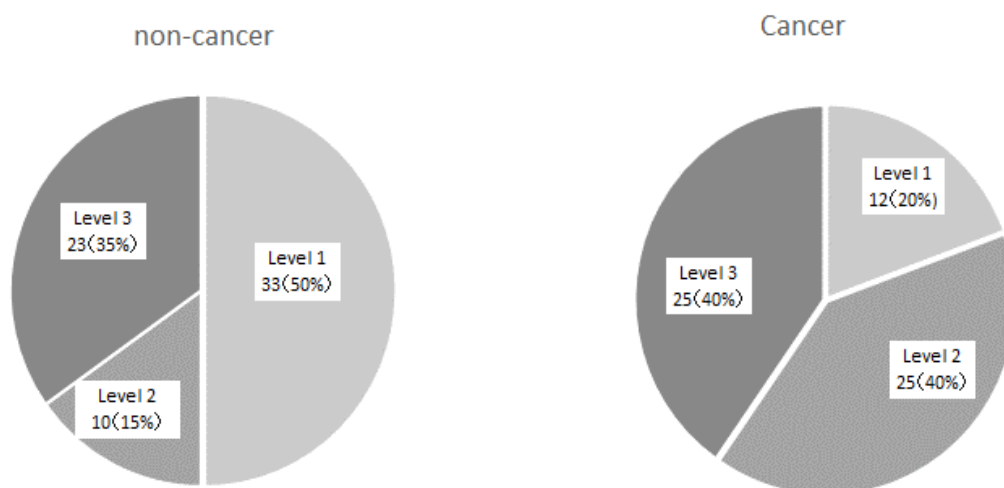


表 6 エビデンスレベルごとの医薬品背景と Pivotal 試験情報 (ALL)

項目		Non-Cancer			Cancer		
		レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 1	レベル 2	レベル 3
		N=34 (%)	N=10 (%)	N=23 (%)	N=12 (%)	N=26 (%)	N=26 (%)
新薬効成分		15 (44)	6 (60)	10 (43)	6 (50)	13 (50)	15 (58)
指定分類など	希少疾病用	33 (94)	10 (100)	23 (100)	12 (100)	25 (96)	22 (85)
	(ウルトラオーファン)	11 (32)	3 (30)	13 (57)	3 (25)	1 (4)	2 (8)
	先駆け審査指定	3 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (8)	4 (15)
	条件付き早期承認制度	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (15)
他国での先行承認(あり)		25 (74)	8 (80)	15 (65)	10 (83)	21 (81)	11 (42)
指定から承認までの期間 1※1		1012±969	1027±907	1106±1800	685±490	737±630	501±635
指定から承認までの期間 2※2		750(148-4095)	713(263-2928)	442(33-8207)	531(259-1891)	364(185-2377)	278(105-3219)
有効性評価試験数 1※1		3±2	2.7±1.3	2.1±1.3	2.4±1.5	3±2	2±1
有効性評価試験数 2※2		3(1-9)	3(1-5)	1(1-5)	2(1-5)	2(1-6)	1(1-4)
Pivotal 試験の実施地域	国際 (日本を含む)	18 (53)	7 (70)	1 (4)	8 (67)	11 (42)	10 (38)
	海外 (日本を含まない)	11 (32)	1 (10)	4 (17)	4 (33)	14 (54)	4 (15)
	日本	5 (15)	2 (20)	18 (78)	0 (0)	1 (4)	12 (46)
被験者数 1※1		337±390	124±85	25±22	531±246	530±317	91±95
被験者数 2※2		162(16-1645)	120(22-246)	18(4-102)	428(154-906)	452(73-1334)	53(10-444)
実施医療機関数 1※1		77±78	51±31	15±11	117±45	115±48	38±38
実施医療機関数 2※2		53(6-297)	39(25-123)	13(3-45)	122(40-194)	109(12-218)	21(2-152)
小児含む		12 (35)	5 (50)	10 (43)	1 (8)	0 (0)	1 (4)
Hard end point		10 (29)	0 (0)	3 (13)	2 (17)	7 (27)	0 (0)

※1：平均値±SD、※2：中央値（最小-最大）

表 7 エビデンスレベルごとの主な医薬品背景と Pivotal 試験情報 (先駆的医薬品を除く)

項目		Non-cancer			Cancer		
		レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 1	レベル 2	レベル 3
		N=33 (%)	N=10 (%)	N=23 (%)	N=12 (%)	N=25 (%)	N=25 (%)
新薬効成分		14(42)	6 (60)	10 (43)	6 (50)	13 (52)	14 (56)
指定分類など	希少疾病用	33 (100)	10 (100)	23 (100)	12 (100)	25 (100)	22 (88)
	(ウルトラオーファン)	11 (33)	3 (30)	13 (57)	3 (25)	1 (4)	2 (8)
	先駆け審査指定	2 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (4)	3 (12)
	条件付き早期承認制度	1 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4 (16)
他国での先行承認(あり)		25 (76)	8 (80)	15 (65)	10 (83)	21 (84)	11 (44)

指定から承認までの期間 1※1	1017±984	1027±907	1106±1800	685±490	729±642	478±638
指定から承認までの期間 2※2	742 (148-4095)	713 (263-2928)	442 (33-8207)	531 (259-1891)	357 (185-2377)	276 (105-3219)
有効性評価試験数 1※1	2.9±1.7	2.7±1.3	2.1±1.3	2.4±1.5	2.9±1.7	1.6±0.8
有効性評価試験数 2※2	3 (1-9)	3 (1-5)	1 (1-5)	2 (1-5)	2 (1-6)	1 (1-4)
Pivotal 試験の実施地域	国際 (日本を含む)	17 (52)	7 (70)	1 (4)	8 (67)	10 (40)
	海外 (日本を含まない)	11 (33)	1 (10)	4 (17)	4 (33)	4 (16)
	日本	5 (15)	2 (20)	18 (78)	0 (0)	11 (44)
被験者数 1※1	315±374	124±85	25±22	531±246	543±315	94±95
被験者数 2※2	143 (16-1645)	120 (22-246)	18 (4-102)	428 (154-906)	452 (73-1334)	61 (10-444)
実施医療機関数 1※1	69±67	51±31	15±11	117±45	117±48	39±38
実施医療機関数 2※2	49 (6-297)	39 (25-123)	13 (3-45)	122 (40-194)	117 (12-218)	21 (3-152)
小児含む	11 (33)	5 (50)	10 (43)	1 (8)	0 (0)	1 (4)
Hard end point	10 (30)	0 (0)	3 (13)	2 (17)	7 (28)	0 (0)

※1：平均値±SD、※2：中央値（最小－最大）

3-5. レベル3のPivotal試験で有効性を示す方法

レベル3のPivotal試験が行われた品目の有効性証明方法として用いられた数値や基準を調査した（表8）。閾値を事前に設定し、その閾値と単群で行われた試験の結果の比較を行う方法が最も多く、Cancer品で23件（88%）を占めた。Non-Cancer品でも閾値の設定が主たる方法であったが、11件（48%）にとどまり、Cancer品と比較して他の方法が多く採用された。Cancer品における閾値は主に「奏効率」が設定されていたが、Non-Cancer品において閾値が設定された医薬品について疾患や評価項目について特定の傾向は見いだせなかった。Cancer品においては閾値との比較以外にソラフェニブトシルでは「奏効例が認められたこと（統計的検証は無し）」、ロルラチニブでは「腫瘍縮小効果が認められたこと」、セツキシマブでは「他剤の奏効率を上回ったこと」として有効性を述べていた。Non-Cancer品では、既に「文献や教科書での有用性が報告されており、臨床試験の結果がその報告と矛盾しないこと」を説明したケース3件（インフリキシマブ、メチロシン、リツキシマブ）、1例ごとに症例情報を確認し、個々の被験者での有効性を説明したケース2件（エラペグアダマーズ、ボセンタン水和物）、外部対照との比較で有効性を説明したケース2件（アスホターゼアルファ、デフィブロチドナトリウム）であった。外部対照は自然経過観察研究とヒストリカ

ルコントロールが用いられた。

閾値を対照として有効性を説明した医薬品について閾値の設定根拠を調査した（表 9）。Cancer 品では 16 件（73%）の品目で他剤の臨床試験の結果をデータソースとして用いていたのに対して Non-Cancer 品では、他剤の臨床試験の結果を活用できたケースは 4 件（36%）の医薬品のみであった。Non-Cancer 品では、他剤の臨床試験の結果以外のデータソースとして、開発中の医薬品の前相の試験結果などをデータソースとするケースが Cancer 品に比べて多く見られた。

レベル 3 試験における有効性証明方法の分類と該当医薬品一覧を表 10 にまとめた。またレベル 3 の試験で承認された医薬品の有効性の評価に関わる審査報告書の記載の要約を、付録 3（Non-Cancer 品）、付録 4（Cancer 品）に示した。

表 8 レベル 3 試験における比較対照（A11）

レベル 3 試験の対照	Non-cancer	Cancer
	N=23 (%)	N=26 (%)
閾値	11 (48)	23 (88)
ベースラインデータ	5 (21)	0 (0)
その他	7 (30)	3 (12)

表 9 閾値のデータソースについて（A11）

閾値のデータソース	Non-cancer	Cancer
	N=11 (%)	N=22 ¹ (%)
他剤の過去の試験	4 (36)	16 (73)
同医薬品の過去の試験（前相の試験等）	4 (36)	1 (5)
自然歴データ	2 (18)	1 (5)
他の試験で設定された閾値	0 (0)	1 (5)
データソース無し（臨床的に有意義な値）	1 (9)	3 (14)

1. チラブルチニブについてデータソースの有無を特定できなかったため分析から除外した。

表 10 レベル 3 試験における有効性証明方法の分類と該当医薬品一覧

レベル 3 試験の対照	Non-cancer	Cancer
	N=24	N=26
閾値との比較	1. エボカルセト 2. エルトロンボパグオラミン 3. カトリデカコグ 4. グラチラマー酢酸塩 5. タウリン 6. トルパブタン 7. ビガバトリン 8. ポリエチレングリコール処理 ヒト免疫グロブリン 9. ポリエチレングリコール処理 ヒト免疫グロブリン G 10. ランジオロール塩酸塩 11. アダリブマブ	1. アベルマブ 2. アレクチニブ塩酸塩 3. アレムツズマブ 4. エヌトレクチニブ 5. カプマチニブ塩酸塩水和物 6. クリゾチニブ 7. セリチニブ 8. ダブラフェニブメシル酸塩/トラ メチニブジメチルスルホキシド 付加物 9. タラポルフィンナトリウム注射 10. チラブルチニブ塩酸塩 11. チラブルチニブ塩酸塩 12. テボチニブ塩酸塩 13. ニボルマブ 14. ニボルマブ 15. フォロデシン 16. プララトレキサート 17. ベキサロテン 18. ペムブロリズマブ 19. ポナチニブ塩酸塩 20. レナリドミド塩酸塩 21. ロミデプシン 22. トラスツブマブデルクステカン 23. ボロファラン
ベースラインデータとの比較	1. セルリポナーゼアルファ 2. 一酸化窒素 3. カルグルミン酸 4. ランレオチド酢酸塩 5. ロミタピドメシル酸塩	NA
文献や教科書での有用性が報告されて おり、臨床試験の結果がその報告と矛盾 しないこと	1. インフリキシマブ 2. リツキシマブ 3. メチロシン	NA

1 例ごとに評価	1. エラベグアデマーゼ	NA
	2. ボセンタン水和物	
外部対照との比較	1. アスホスターゼアルファ	NA
	2. デフィブロチドナトリウム	
公知申請（成書、公表論文）	スピラマイシン	NA
腫瘍縮小効果が認められたこと	NA	ロルラチニブ
奏効例が認められたこと	NA	ソラフェニブトシル酸塩
他剤の奏効率を上回ったこと	NA	セツキシマブサロタンカリウム

3-6. 承認条件及び製造販売後の課題

承認条件数は、Non-Cancer 品と Cancer 品で同様であり、承認条件 2 つが設定された医薬品が約 60%であった。Cancer 品ではPivotal 試験がレベル3の品目で承認条件数が増える傾向があった。なお、先駆的医薬品では承認条件が 3 つ以上は 2 件（22%）、条件付き早期承認品（先駆的医薬品と重複 2 品目）では 5 件（100%）であった。2020 年 1 月から 12 月までに承認された通常承認の 61 品目では、承認条件 1 以下は 53 件（87%）、承認条件 2 つは 5 件（8%）、3 つは 3 件（5%）であり、医療上特に必要性の高い医薬品では承認条件が多いことが確認できた。

ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G を除く全ての医療上特に必要性の高い医薬品において「リスク管理計画を策定し、適切に実施する」との条件が設定されていた。次に多い承認条件は「全例調査」であり、Pivotal 試験のエビデンスレベルによる明らかな傾向はなく約 50%から 70%の品目で当該条件が付されていた。一方で「当該医薬品の使用可能な医療機関の限定」については、Cancer 品のPivotal 試験のエビデンスレベルがレベル3に該当する医薬品が多かった(表 11)。

Non-cancer 品と Cancer 品をあわせた先駆的医薬品の承認条件では、全例調査、医師・医療機関等の制限、その他がそれぞれ 9 件中、8 件（89%）、1 件（11%）、2 件（22%）、条件付き早期承認品では 5 件中、4 件（80%）、2 件（40%）、4 件（80%）であった。通常承認の 61 品目では、5 件（8%）、3 件（5%）、3 件（5%）であった。「その他」の内訳は、「製販後調査の中間データの報告（グラチラマー）」「実施中の試験の結果の報告、本剤の有効性及び安全性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じる（ペムブロリズマブ）」「安全管理方策の適切な実施（ポマリドミド）」「適正管理手順の順守（レナリドミド水和物）」「あらかじめ患者又は代諾者に安全性及び有効性が文書によって説明され、文書による同意を得てから本剤の投与が開始されるよう、厳格かつ適正な措置を講じる（ビガバトリン）」「有効性及び安全性の確認を目的とした臨床試験及び国内レジストリを用いた調査を実施し、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。（ビルトラルセン）」「第Ⅲ相試験における本剤の有効性及び安全性について、医療現場に適切に情報提供すること（トラスツズマブ デルクステカン、セツキシマブ サロタロカンナトリウム）」であった。

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験

及び追加のリスク最小化活動の概要から、製造販売後調査等で有効性についての評価を計画している品目はわずかであり、使用成績調査での有効性評価は Non-Cancer 品のタウリン、乾燥スルホ化人免疫グロブリン、Cancer 品のエヌトレクチニブ、ダラツムマブ、ペムブロリズマブ、モガムリズマブの 6 品目であった。製販後臨床試験での有効性評価は、Non-Cancer 品のパチシランナトリウム、ビルトラルセン、Cancer 品のアレクチニブ塩酸塩、ギルテリチニブフマル酸塩、ダラツムマブであった。ダラツムマブに関しては、使用成績調査と製販後臨床試験の両方で有効性の検討を実施することとしていた。レジストリを用いた調査はビルトラルセンで計画されていた。

表 11 エビデンスレベルごとの承認条件情報

		Non-Cancer			Cancer		
項目		レベル 1	レベル 2	レベル 3	レベル 1	レベル 2	レベル 3
		N=34 (%)	N=10 (%)	N=23 (%)	N=12 (%)	N=26 (%)	N=26 (%)
承認条件数	1 つ 以下	9 (26)	3 (30)	8 (35)	6 (50)	11 (42)	4 (15)
	2 つ	21 (62)	6 (60)	13 (57)	6 (50)	14 (54)	16 (62)
	3 つ以上	4 (12)	1 (10)	2 (9)	0 (0)	1 (4)	6 (23)
承認条件の種類	医薬品リスク管理計画 の策定と実行	34 (100)	10 (100)	22 (96)	12 (100)	26 (100)	26 (100)
	製販後全例調査	25 (74)	7 (70)	15 (65)	6 (50)	15 (58)	18 (69)
	使用医療機関等の制限	3 (9)	1 (10)	1 (4)	0 (0)	1 (4)	7 (27)
	追加試験データの提出	1 (3)	0 (0)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	3 (11.5)

3-7. 製造販売後に臨床データが求められたケース

製造販売後に臨床データ提出が求められたのは本研究の調査対象医薬品のうち 5 品目であり、条件付き早期承認制度が適用されたペムブロリズマブ、トラスツズマブ デルクステカン、セツキシマブ サロタロカンナトリウム、希少疾病用医薬品の適用されたグラチラマー、希少疾病用医薬品・先駆け審査指定医薬品・条件付き早期承認制度の適用されたビルトラルセンであった。条件付き早期承認制度が適用されたロルラチニブについては、製造販売後に臨床試験データ等の提出が承認条件に付されなかった。

トラスツズマブ デルクステカン及びセツキシマブ サロタロカンナトリウムは、Pivotal 試験が、単群の試験であったのに対し、製造販売後のデータとしては第 III 相、非盲検無作為化比較試験の

結果が必要とされた。ペムブロリズマブでは、Pivotal 試験は単群の試験であったが、海外で実施された無作為化比較試験の結果等が存在し、製造販売後のデータは製造販売後調査の結果を販売から 4 年後に提出とされた。ペムブロリズマブについて Pivotal 試験 2 試験は 164 試験が単群の閾値との比較試験、158 試験は閾値無しの単群試験であり、これらの試験のフォローアップデータの提出が求められた。ビルトラルセンは、Pivotal 試験のエンドポイントがサロゲートエンドポイントであったのに対し、製造販売後に行われる第 III 相試験では Change in Time to Stand (TTSTAND) とハードエンドポイントが設定されていた (表 12)

表 12 Pivotal 試験デザインと承認条件で要求されたデータ・試験デザイン

医薬品 (対象疾患)	区分	Pivotal 試験デザイン	承認条件で要求されたデータ・試験デザイン
グラチラマー (多発性硬化症)	希 少 疾 病用	1) 非盲検非対照 2) 単群 3) 国内 4) 第 II 相 5) 17 例 6) T1 ガドニウム増強病巣総数の変化率 7) 閾値 (変化率 25%)	製造販売後調査の結果を販売から 4 年後に提出 (有効性に関する検討事項の指標として再発回数、MRI 所見及び EDSS より病態の変化を測定し、中間解析及び最終集計において解析を実施する。)
ペムブロリズマブ (固形癌)	条 件 付 き早期	【164 試験 (コホート A)】 1) 非盲検非対照 2) 単群 3) 国際共同 4) 第 II 相 5) 61 例 6) 奏効率 (ORR) 7) 閾値 (奏効率 15%) 【158 試験】 1) 非盲検非対照 2) 単群 3) 国際共同 4) 第 II 相 5) 94 例 6) 奏効率 (ORR) 7) 閾値の設定なし	164 試験、158 試験のフォローアップデータ (なお、現在、化学療法歴のない切除不能な進行・再発の dMMR 又は MSI-High を有する結腸・直腸癌患者 (目標症例数: 300 例) を対象に、本薬と既存の標準的な化学療法との有効性及び安全性を比較することを目的とした非盲検無作為化国際共同第 III 相試験 (177 試験) が実施中である。)

トラスツズマブ デルクスステカン (乳がん)	条 件 付 き早期	1) 非盲検非対照 2) 単群 (有効性評価対象) 3) 国際共同 4) 第 II 相 5) 180 例 6) 奏効率 7) 閾値奏効率 20%	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳 癌患者を対象に実施中の第Ⅲ相試験のデータ DESTINY-Breast02 試 験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03523585) 1) 非盲検無作為化比較 2) 2 群 (本薬群 vs Active comparator) 3) 国際共同 4) 第 III 相 5) 600 例 6) 無増悪生存期間 (PFS) DESTINY-Breast03 試 験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03529110) 1) 非盲検無作為化比較 2) 2 群 (本薬群 vs Active comparator) 3) 国際共同 4) 第 III 相 5) 500 例 6) 無増悪生存期間 (PFS)
セツキシマブ サロタロカンナ トリウム (頭頸 部癌)	条 件 付 き早期	1) 非盲検非対照 2) 単群 3) 海外 4) 第 I/IIa 相 5) 39 例 6) 奏効率 7) なし	ASP-1929-301 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03769506) 1) 非盲検無作為化比較 2) 2 群 (本薬群 vs Physician's Choice) 3) 国際共同 4) 第 III 相 5) 275 例 6) PFS 及び OS

ビルトラルセン (デュシェンヌ 型筋ジストロフ イー)	希 少 疾 病用、先 駆 け 審 査指定、 条 件 付 き早期	<p>【201 試験】</p> <p>1) 無作為化二重盲検 2) 2 用量+プラセボ 3) 海外 4) 第 II 相 5) 16 例 6) 筋生検によるジストロフィ ンタンパク発現</p> <p>【P1/2 試験】</p> <p>1) 非盲検、層別割り付け 2) 本薬 2 用量 3) 国内 4) 第 II 相 5) 16 例 6) 筋生検によるジストロフィ ンタンパク発現及びエクソン 53 スキッピング効率</p>	<p>レジストリ調査及び実施中の第 III 相歩行可能な 4 歳以上 8 歳未満の DMD 男児患者を対象とし、本剤 80 mg/kg を週一回 48 週間静脈内投与した際の有効性及び安全性の検討を目的とした、プラセボ対照二重盲検並行群間比較試験データ。</p> <p>301 試 験 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04060199)</p> <p>1) 無作為化二重盲検並行群間比較 2) 2 群 (本薬群 vs プラセボ) 3) 国際共同 4) 第 III 相 5) 74 例 6) Change in Time to Stand (TTSTAND)</p> <p>レジストリ</p> <ul style="list-style-type: none"> ・他施設共同、前向き観察研究 ・期間内に登録された全患者対象 ・5 年間 ・患者背景、2) 臨床経過、身体所見を収集
--------------------------------------	--	--	--

1) デザイン、2) 投与レジメン、3) 地域、4) 治験の相、5) 症例数、6) エンドポイント、7) 外部対照など（ある場合）

3-8. 米国 FDA による Accelerated approval が適用された医薬品

治験で一定の有効性を確認し、製造販売後に有効性、安全性を確認する方法については、米国食品医薬品局（FDA）により、Accelerated approval 制度¹⁹⁾が 1992 年から開始されている。本制度は、重篤もしくは生命を脅かすような疾患を対象として、臨床上的有用性が予測できるようなサロゲートエンドポイントに基づいて医薬品を評価、承認し、市販後に、臨床上的有用性を示すことのできる評価項目を用いて検証的試験を実施するという条件が課される。そして製造販売後の検証試験結果によっては、承認が取り消されるというものである。Accelerated approval 制度は、日本における条件付き早期承認制度に該当する制度であり当該制度との比較が可能と考えた。そこで、製造販売後に課される試験の内容を表 12 の結果と比較するために FDA CEDR が 2021 年に承認した Accelerated approval が適用された 14 品目について Approval letter から製造販売後の要求事項を

表 13 にまとめた。

複数の品目で製造販売後に無作為化比較試験が要求されていたのに対して、Voxzogo では open-label, external-controlled trial が要求されている。Voxzogo は開発段階でプラセボ対照の二重盲検比較試験を実施し、プラセボに対して 1 年間観察での annualized growth velocity (cm/year) で有意性を示していたが、製造販売後では成人するまでの観察が認められていた。

本邦で承認条件として製造販売後の臨床試験結果が要求された医薬品が 6 年間の調査のうち 5 件であったのに対して米国では 2021 年の 1 年間で新規有効成分のみで 14 件であり、米国での審査における製造販売後の結果を活用する積極的な姿勢がうかがえる。ただし、要求内容について、本邦での要求事項と大きな違いは確認されなかった。

表 13 FDA で Accelerated approval が適用された医薬品（2021 年承認）の製造販売後臨床試験

Drug name	Indication	ACCELERATED APPROVAL REQUIREMENTS
Aduhelm	ALZHEIMER'S DISEASE	Conduct a <u>randomized, controlled trial</u> to evaluate the efficacy of aducanumab-avwa compared to an appropriate control for the treatment of Alzheimer's disease.
Amondys 45	DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY (DMD)	Complete Study 4045-301 (Essence), A <u>Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study</u> with an Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of SRP-4045 and SRP-4053 in Patients with Duchenne Muscular Dystrophy. The study includes a randomized, double-blind, placebo-controlled period of 96-weeks and concludes after an open label extension period to 144 weeks. The primary endpoint will be the 6-minute walk test.
Exkivity	NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)	Conduct a multicenter, <u>randomized clinical trial</u> and submit the final progression-free survival (PFS) results that verify and describe the clinical benefit of mobocertinib in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors harbor epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 20 insertion mutations.
Jemperli	SOLID TUMORS	Conduct a clinical trial evaluating overall response rate, and duration of response, to verify and describe the clinical benefit of Jemperli in patients with mismatch repair deficient (dMMR), recurrent or advanced solid tumors, including at least 300 patients across all tumor types, and including a sufficient number of patients and representation of tumor types (other than endometrial and gastrointestinal tumors). In order to

		characterize response rate and duration of response, patients should be followed for at least 12 months from the onset of response. Submit the datasets with final report.
Lumakras	NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)	Conduct a <u>multicenter, randomized clinical trial and submit the final progression-free survival (PFS) results</u> that verify and describe the clinical benefit of sotorasib in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer with a history of prior systemic therapy for advanced disease and whose tumors harbor Kirsten rat sarcoma (KRAS) G12C mutation.
Pepaxto	MULTIPLE MYELOMA	Submit the final study report and datasets from a <u>randomized phase 3 clinical trial</u> that verifies and describes the clinical benefit of melphalan flufenamide in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Patients should be randomized to receive melphalan flufenamide compared to standard therapy for relapsed or refractory multiple myeloma. The primary endpoint should be progression-free survival assessed by an Independent Review Committee. The secondary endpoints should include overall response rate and overall survival.
Rybrevant	NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)	Submit the final report, including datasets for progression free survival, overall response rate, duration of response, and overall survival from a <u>randomized clinical trial</u> to verify and confirm the clinical benefit of amivantamab-vmjw for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic NSCLC with EGFR exon 20 insertion mutations. This could be from the ongoing clinical trial entitled, “A Randomized, Open-label Phase 3 Study of Combination Amivantamab and Carboplatin-Pemetrexed Therapy, Compared With Carboplatin-Pemetrexed, in Patients With EGFR Exon 20ins Mutated Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer.”
Scemblix	PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (PH+ CML)	Conduct clinical study CABL001A2301 (ASCEMBL), <u>A Phase 3, Multicenter, Open-label, Randomized Study of Oral ABL001 Versus Bosutinib in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia in Chronic Phase (CML-CP), Previously Treated With 2 or More Tyrosine Kinase Inhibitors and provide the interim report with at least 24 months (96 weeks) follow-up of all patients to describe and confirm the clinical benefit of asciminib.</u>
Tepmetko	NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)	Submit the final reports including datasets from clinical studies to confirm and further characterize the clinical benefit of tepotinib for the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) harboring MET exon 14 skipping alterations who are treatment-naïve and who

		<p>have previously received systemic therapy, by providing a more precise estimation of the blinded independent central review-assessed overall response rate and</p> <p>duration of response. This report will contain data from patients with NSCLC harboring MET exon 14 skipping alterations; data from at least 130 patients who are treatment naïve, after all responders have been followed for at least 12 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first); and from at least 143 patients who have been previously treated with systemic therapy, after all responders have been followed for at least 6 months from the date of initial response (or until disease progression, whichever comes first).</p>
Tivdak	RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL CANCER	<p>Conduct the clinical trial innovaTV 301 titled, “Tisotumab Vedotin versus Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Cervical Cancer” and <u>provide the final overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) analyses</u> to describe and verify the clinical benefit of tisotumab vedotin in patients with recurrent or metastatic cervical cancer.</p>
Truseltiq	CHOLANGIOCARCINOMA	<p>Submit the final progression-free survival (as assessed by blinded independent review) analysis and interim overall survival analysis at the time of final progression-free survival analysis, including datasets from a <u>randomized clinical trial comparing infigratinib</u> to chemotherapy to verify and describe the clinical benefit of infigratinib in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma harboring an FGFR2 gene fusion or other rearrangement. <u>Ensure that racial and ethnic minority subjects are adequately represented</u> in the trial population, at a minimum, proportional to the prevalence of FGFR2 alterations in these subgroups in the US population.</p>
Ukoniq	MARGINAL ZONE LYMPHOMA (MZL) FOLLICULAR LYMPHOMA (FL)	<p>Conduct a <u>randomized, Phase 3 clinical trial</u> that verifies and describes the clinical benefit of umbralisib in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma and marginal zone lymphoma. <u>The trial should include sufficient numbers of racial and ethnic minority patients</u> to better reflect the U.S. patient population and allow for interpretation of the results in these patient populations. Patients should be randomized to receive immunotherapy with or without umbralisib. The primary endpoint should be progression-free survival, with secondary endpoints that include overall survival and objective response rate.</p>
Voxzogo	ACHONDROPLASIA	<p>Conduct an <u>open-label, external-controlled trial</u> in subjects with achondroplasia (ACH) 5 years of age and older with open epiphyses to measure the effect of vosoritide <u>on final adult height</u>. The trial should</p>

		<p>also evaluate disproportionality and bone age as secondary endpoints. The safety endpoints related to the drug (e.g., blood pressure) or to the disease itself that may improve or worsen with long-term treatment (e.g., neurological complications, bone deformities, sleep apnea) should also be included. The total exposure to vosoritide for each patient should be sufficient to meet the study's stated objectives. The vosoritide-treated trial population should include subjects who are already enrolled and treated with vosoritide in Studies 111-2024 /2055, and 111-3016 /3027 and/or treatment-naïve subjects with a genetically confirmed ACH diagnosis.</p>
Zynlonta	LARGE B-CELL LYMPHOMA	<p>Conduct a <u>randomized, phase 3 clinical trial</u> to verify and describe the clinical benefit of loncastuximab tesirine-lpyl in patients with relapsed or refractory large B-cell lymphoma. The trial should include sufficient numbers of racial and ethnic minority patients to better reflect the U.S. patient population and allow for interpretation of the results in these patient populations. Patients should be randomized to receive loncastuximab tesirine-lpyl plus immunotherapy or immunochemotherapy. The primary endpoint should be progression-free survival, with secondary endpoints that include overall survival and objective response rate.</p>

第4章 考察

本研究では、日本で医療上特に必要性の高い医薬品として指定された医薬品の臨床的有効性を示すための方法について検討した。研究対象は、2015 年 1 月から 2020 年 12 月までに新有効成分あるいは新効能として承認された希少疾病用医薬品、特定用途医薬品、先駆的医薬品、条件付き早期承認制度の適用医薬品とした。本研究では、対象とした医薬品の約半数を Cancer 品が占めたこと、疾患の特性により有効性証明手法も Cancer 以外の疾患とは異なることが想定されたことから、Cancer 品とそれ以外の Non-Cancer 品の比較を中心に分析した。

医療上特に必要性の高い医薬品の指定を受けたに開発品のうち、近年の承認医薬品における Cancer 品の割合が高く、開発が促進されていると考えられた。そこで、Cancer 品と Non-Cancer 品の医薬品背景の違いや Pivotal 試験の違いの分析に基づき、Cancer 品で開発が促進されている要因を見出し、医療上特に必要性の高い Non-Cancer 品に応用することで、当該医薬品の開発を進めるために必要な取り組みについて考察する。

4-1. 医療上特に必要性の高い医薬品の背景

Non-Cancer 品におけるウルトラオーファンの割合は 27 件 (39.7%)、難病指定割合が 40 件 (58.8%)、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議ありの割合が 18 件 (26.5%) と高かった。Non-Cancer 品が対象とする疾患の患者数が極めて少なく、原因不明、治療方針未確定であり、かつ、後遺症を残すおそれが少なくない疾病が多く、それらの疾患について国からの開発要請により何とか開発が進んでいると推測された。これらは Non-Cancer 品の開発が進みにくい一因であると考えられる。なお、難病指定について Cancer 品は指定の対象外である。

指定日から承認までの日数の中央値は Non-Cancer 品で 574 日と Cancer 品の 330 日に対して長い。なお、申請から承認までの期間 Non-cancer 品 257 日に対して Cancer 品 255 日と大差はないことから、指定日から承認までの日数についての差は、Non-Cancer 品が Cancer 品に比べて Pivotal 試験を含む臨床試験の実施に時間がかかることを示しているものと推測される。指定日から承認までの日数に関して平均値についても中央値と同様の傾向であった。なお、ポリエチレングリコール処理人

免疫グロブリン G では指定日から承認までの日数が 8207 日となっているが、これは平成 6 年 7 月 1 日に希少疾病用医薬品の指定を受け、その後複数の疾患において承認を取得しており、今回の調査対象となった適応の取得のみに 8207 日かかったわけではなかった。指定日から承認までの日数が 33 日と最も短いデフィブロチドナトリウムでは、承認申請後に希少疾病医薬品の指定を受けたためであった。

難病指定については、がんは対象外であるものの、Non-Cancer 品ではウルトラオーファンの割合が高いことから、Cancer 品と比較して対象となる患者数が少ないことがあげられ、Non-Cancer 品の臨床試験の実施は患者数の観点で Cancer 品に比較して難しい。さらには治療法が確立しておらず比較対照を設定できない、長期の療養が必要でエンドポイントの評価に長時間かかる可能性が高い等の試験デザインのうえでの課題もある。

4-2. Pivotal 試験デザイン

Pivotal 試験における実薬対照の設定は、Non-cancer 品及び Cancer 品で 8 件 (11.9%) 及び 27 件 (42.2%)、プラセボ対照は、32 件 (47.8%) 及び 11 件 (17.2%) であり、Non-Cancer 品で既存治療が存在しないことなどからプラセボを対照として設定せざるを得ない状況が示されている。プラセボの設定は被験者登録への影響などから試験の実施期間に大きな影響を与える要素の一つであると考えられる。

盲検化した試験は Non-cancer 品 36 件 (53.7%) vs Cancer 品 12 件 (18.8%) と大きな差があり、Cancer 品では非盲検の Pivotal 試験で承認を取得しているケースが多かった。これは Cancer 品では非盲検で客観的に評価可能なエンドポイントを設定できることが一つの要因である。盲検化は試験実施のための準備、試験終了後のキーオープンなどを複雑にするため、非盲検で試験を実施できることは開発促進のために重要な要素と考えられる。

Pivotal 試験において無作為化、盲検化、対照薬のいずれも行われなかったレベル 3 のケースは、患者数、疾患の重篤性などの理由から同時対照を置くことが出来なかったケースであると考えられる。レベル 3 の Cancer 品では、主に閾値を設定し単群で行われた被検薬の結果と比較を行う方法が 23 件 (88%) と多く実施されていた。一方で Non-Cancer 品では閾値の設定が主ではあるが、11 件

(48%)にとどまり、「ベースラインとの比較」などその他の方法が多く行われていた。対照として閾値を設定することは単群での試験を実施せざるを得ない場合、患者数が極めて限られた疾患の場合などに極めて有利な手法であると考えられた。そこで閾値の設定根拠となるデータについてさらに検討したところ、Cancer 品では他医薬品の試験結果を引用していることが多かった。閾値設定の手法をとる場合、先行品でのデータがあることは有利な要素である。しかし Non-Cancer 品では先行開発医薬品がないケースが多く、閾値の根拠とすべき臨床試験の結果が存在しないことが大きな課題である。その課題をクリアするために Natural history study やレジストリデータなどのリアルワールドのデータを使って閾値を設定するなどの工夫が必要だろう^{20) -25)}。また、前相の試験結果を引用して閾値を設定した品目もあり、同剤で複数相の試験を実施することで閾値の設定根拠データを得る方法も採用可能と考えられた。なお、Non-Cancer 品のタウリンでは自然歴研究の結果、カトリデカコグでは後ろ向き調査の結果から閾値が設定されていた。比較群に外部対照を用いたのはアスホターゼアルファ（自然経過観察研究）、デフィブロチドナトリウム（ヒストリカルコントロール）のみであった。

リアルワールドデータの外部対照としての活用は各地域で積極的に進められており²⁶⁻³²⁾さらなる活用が希少疾病用医薬品等の開発を促進するための重要な要素である。しかしながら既存のリアルワールドデータの多くは新医薬品の承認申請用に構築されたものではなく、その品質や内容は承認要件を必ずしも満たすものではない³³⁾。そのような状況の中、本邦におけるリアルワールドデータの供給源として Clinical innovation network³⁴⁾、MID-NET³⁵⁾は非常に重要な役割を果たすものであり、特にがん以外の疾患での有益なデータソースとなると考える。

さらにリアルワールドデータからの対照群用データの抽出に AI (Artificial Intelligence) を活用することも積極的に議論されており、^{36) -38)}リアルワールドデータの有効活用の促進に貢献することを期待したい。

4-3. 承認条件及び製造販売後の情報収集内容の分析

Non-Cancer 品と Cancer 品の比較では承認条件数に大きな違いはなかった。Cancer 品では Pivotal 試験のエビデンスレベルがレベル 1 から 3 へと低下するのに対応して承認条件数が多くなる傾向であった。一般的な承認品目と比較すると医療上特に必要性の高い医薬品の承認条件数は総じて多く、

治験段階での不足事項を製造販売後の承認条件により補う対応が取られているものと考えられる。

主な承認条件は「製販後の全例調査」であり、いずれの分類の場合も 60%程度の品目で当該条件が付されていたのに対し、一般的な承認品目では 8%(5/61)と非常に少ない。

一方で承認条件として製造販売後の臨床試験のデータ提出が求められたのは 5 品目であり、希少疾病用医薬品 1 品目、早期条件付き 4 品目であった。これらの品目では、単群のデータで承認し、製造販売後に RCT の結果を要求されるケース、製造販売後調査の結果を中間報告するケース、承認時に提出した試験のフォローの結果を提出するケース、製造販売後にハードエンドポイントの試験が要求されているケースであった。製造販売後調査の結果の中間報告が求められたケース以外は、Pivotal 試験より高いエビデンスレベルのデータが要求された。Matsushita ら³⁹⁾は、2020 年 3 月までに承認された条件付き早期承認制度が適用された医薬品について分析し、本制度は医薬品承認システムのパラダイムシフトを導くかもしれないと述べている。また、Ford らは「The ideal time to perform a pragmatic trial would be during the implementation stage of a complex intervention or the postmarketing phase of drug evaluation」であると述べており¹²⁾、製造販売後の臨床試験データ等を含めて医薬品の有効性、安全性を明らかにする、つまり医薬品のライフサイクル全般を通じた有効性、安全性の評価の重要性が増すことになると考えられる。2018 年 4 月に「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令等の一部を改正する省令（改正 GPSP）」の施行に伴い、使用成績比較調査の区分が設けられ、製販後の有効性等のエビデンス構築に有益であると考えられたが、2020 年 Takahashi らの報告では実施の事例はまだなかった⁴⁰⁾。また、Registry-based randomized clinical trials⁴¹⁾・⁴²⁾も以前から提案されているが、十分に活用されておらず、活用できる環境を整備する必要があると考えられた。条件付き早期承認制度の適用は、一般的に承認申請後にその適否が判断される。しかしながら、製造販売後の有効性データ検証を承認パッケージとして医薬品の開発戦略に加えるには、開発初期段階から製造販売後試験計画を盛り込んだ計画の立案が必要であり、PMDA との緊密な協議が必要となる。医薬品開発戦略に条件付き早期承認制度の適応を組み込むには現在の承認後の適用より早い段階での適用可否の判断が必要であると考えられた。

4-4. 緊急承認制度について

2022年5月20日医薬品医療機器等法の改正が行われ、緊急承認制度が設定された。本制度は「緊急時において、安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、条件や期限付の承認を与える迅速な薬事承認の仕組み」である。本制度ではあくまで緊急時に有効性が「推定」された段階で行うというものであり、有効性の「確認」が必要な一般医薬品の承認や特例承認とは異なる趣旨の制度である（図6）。

図6 緊急時の薬事承認制度

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和4年法律第47号）の概要

改正の趣旨

緊急時において、安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、条件や期限付の承認を与える迅速な薬事承認の仕組みを整備するとともに、オンライン資格確認を基盤とした電子処方箋の仕組みを創設し、その利活用を促すため、所要の措置を講ずる。

改正の概要

1. 緊急時の薬事承認【医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律】
緊急時の迅速な薬事承認を可能とするため、以下の仕組みを新たに整備する。

- ① **適用対象となる医薬品等の条件**
 - 国民の生命及び健康に重大な影響を与えるおそれがある疾病のまん延その他の健康被害の拡大を防止するために緊急に使用されることが必要な医薬品等について、他に代替手段が存在しない場合とする。
- ② **運用の基準**
 - 安全性の確認を前提に、医薬品等の有効性が推定されたときに、薬事承認を与えることができることとする。
- ③ **承認の条件・期限**
 - 有効性が推定された段階で承認を行うことから、承認に当たっては、当該承認の対象となる医薬品等の適正な使用の確保のために必要な条件及び短期間の期限を付すこととする。
- ④ **迅速化のための特例措置**
 - 承認審査の迅速化のため、GMP調査、国家検定、容器包装等について特例を措置する。

2. 電子処方箋の仕組みの創設【医師法、歯科医師法、地域における医療及び介護の総合的な確保の促進に関する法律等】
○ 医師等が電子処方箋を交付することができるようにするとともに、電子処方箋の記録、管理業務等を社会保険診療報酬支払基金等の業務に加え、当該管理業務等に係る費用負担や厚生労働省の監督規定を整備する。

<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000989610.pdf> より引用

2022年7月20日 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会・医薬品第二部会（合同開催）にて SARS-CoV-2 による感染症に対する治療薬としてゾコーバ錠の緊急承認についての議論が行われた。機構は最終的に「本薬によりウイルス量が減少する傾向が認められていることは否定しないが、申請効能・効果に対する有効性が推定できるものとは判断できず、当該試験の第Ⅲ相パートの結果等を踏まえて改めて検討する必要があると考える」との見解を示した。2022年7月20日 薬事・食品衛生審議会 薬事分科会・医薬品第二部会（合同開催）では、事前に設定された主要評価項目を達成していない

ことが重視され、副次的評価による有効性の推定は認められず、追加で第 III 相パートの結果を踏まえての議論が必要とされ、緊急承認を得ることは出来なかった。本件は、緊急承認制度の対象医薬品であったとしても、有効性の推定については、事前に定めた評価基準の達成が極めて重要であり、後付け、あるいは副次的評価項目による有効性の推定は、極めて難しいという通常の医薬品の承認審査と同様の基準で考える必要があると考えられた。緊急承認制度に限らず、条件付き早期承認制度についても同様であるが「有効性が推定できる」あるいは「一定程度の有効性確認」という事をどのように示すかが大きな課題である。

第5章 結論

臨床的有効性検証方法のゴールドスタンダードとされる二重盲検無作為比較試験の実施が困難な医療上特に必要性の高い医薬品の開発では、治験段階における「一定程度の有効性の確認」が問題となる。本研究で明らかになったように、Cancer 品においては、「単群試験」、「根拠に基づく閾値の設定」「閾値との統計的検証」によって一定程度の有効性の確認を可能とする方法により製造販売承認を得ることが受け入れられていた。閾値を設定した単群試験で一定程度の有効性を確認する方法は一つの有効な手段であると考えられる。しかしながら、過去の臨床試験データが存在することが多い Cancer 品では閾値の根拠データが取得できるのに対して、Non-Cancer 品では閾値の設定のための根拠データの取得が困難な場合が多いため、いかにして閾値の根拠データを取得するかが重要である。根拠データの取得方法としては、既存のリアルワールドデータの活用、自然歴データの活用、初期段階の臨床試験データの活用（複数の相の試験を行い前相のデータを閾値とするなど）、医師あるいは患者へのアンケート調査による臨床的に有効と判断される値の根拠を取得するなどが考えられる。いずれの手法においても、基礎研究等の医薬品開発の初期段階から単群試験の実施を視野に入れて準備する必要がある、医薬品開発者は医薬品開発の初期段階からの投資が求められる。現時点では、リアルワールドデータや自然歴データについては承認申請目的で収集されているケースは稀であり、承認申請に足る信頼性の確保が難しいことから、医薬品開発者自身が必要なデータを必要な品質を確保した上で作っていく必要があると考える。初期段階の臨床試験データの活用については、複数回の治験が必要となることから開発期間が長くなるという問題はある。また、同一試験の同一患者でプラセボ投与期間を設定し、当該期間のデータを閾値とすることも考慮しうる。医師あるいは患者へのアンケート調査による臨床的に有効と判断される値については、患者から医薬品に求める真のニーズを知り、医薬品開発を進める Patient Focused Drug Development⁴⁴⁾の観点からも採用し得る方法ではないだろうか。患者団体や特定の企業で患者意見を聴くサービスも始まっており、実現の可能性はある。ただし、患者アンケートなどによる期待値を閾値として設定した場合については、臨床試験等のデータによる根拠のある閾値と比較して有効性の確からしさはやや劣るものと考えられ、製造販売後に客観性の高いデータを出すことを条件とせざるを得ない。

開発計画の立案においては、製造販売後での有効性の追加説明のプランを明確に持つておくことが必要である。

本研究の実施段階では Cancer 品、Non-Cancer 品ともに多くは採用されていなかったが、臨床開発段階で一定の有効性を示し、製造販売後に有効性データの確認を求める手法もさらに採用が進むことを期待したい。現段階では条件付き早期承認制度の適用判断が承認申請後であることが本手法の採用されにくい 1 つの要因であると推測される。開発の予見性を高めるため、対象品目が当該制度への該当性や試験成績の条件付き早期承認制度への利用可能性等について、臨床試験開始前から確認しておく必要がある。

医療上特に必要性の高い医薬品では、治験段階での有効性確認は一定程度にとどまることはやむを得ない。一般的な医薬品と比較して製造販売後の臨床的有效性証明が重要である。条件付き早期承認制度などの活用で製造販売承認を得た後に、第 III 相試験として二重盲検無作為化比較試験を実施する場合も想定されるが、通常の診療下で使用されたデータの有効活用を積極的に推奨したい。例えば、従来の製販後調査のうち一般的に実施される使用成績調査は比較対象を設定せずに行われていたが、GPSP 省令の改正に伴い使用成績比較調査と比較群を置くことが可能であることが明示され、使用成績調査による比較データを有効性証明の一つの手段として活用することも可能であると言える。また、条件の設定次第では、リアルワールドデータベース情報を用いた比較試験も可能なのではないだろうか。リアルワールドデータベースを用いた薬剤間比較は、登録患者を限定した臨床試験と異なり、患者の背景を薬剤間でそろえることは難しくはなるが、症例数の集積やデータの一般化の観点で有用であると思われる。

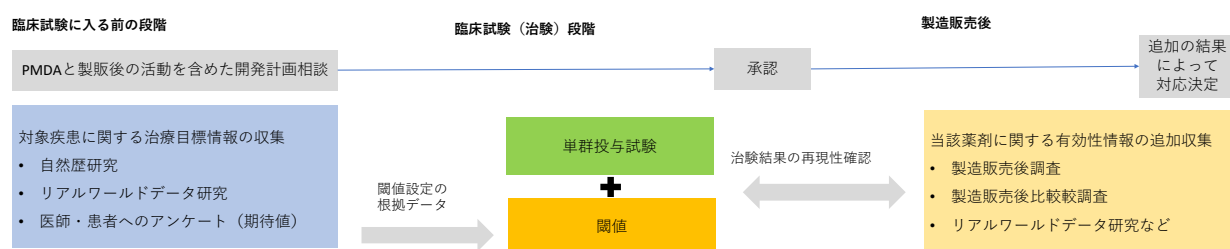
治験の段階で有効性の一定程度の説明が出来た場合も、その確からしさがあいまいなまま市場に提供し続けてよいわけではない。アメリカでは、Accelerated Approval 制度で承認を受けた医薬品の 12%が市場から取り下げられており、近年では承認後取り消しまでの期間(2012 年～2021 年では約 3.5 年)は早まっている⁴³⁾。アメリカにおける Accelerated Approval 制度、日本における緊急承認制度のように条件をクリアできなければ市場から排除されるシステムを明確に示して「有効性の推定」で承認していく事も必要であると考え。当然、治験段階で高いレベルで有効性の確からしさを証明できれば、製造販売後に課される条件は「無し」あるいは要求事項が少なく問題ないと考

える。例えば治験段階で「単群試験」、「根拠に基づく閾値の設定」「閾値との統計的検証」の全てを満たして有効性を説明した場合の製造販売後の有効性証明は、不要、あるいは治験段階と同様のデザインで治験時の有効性データを再現することを条件とすることでよいかもしれない。一方で、根拠データがなく期待値で閾値を設定した場合などは、製造販売後にその期待値が妥当なものであったのかを併せて説明するために対照となるデータを集積する必要もある。

各医薬品とも作用機序、疾患の重篤性、既存治療の有無、患者数など複数の要素を考慮して有効性をどのように証明するかを決めていかなければならない。医薬品開発担当者は、基礎研究、第 I 相試験、第 II 相試験、第 III 相試験、製造販売後のどの段階でどの程度の有効性の確認が可能であるか、すべての過程での有効性データの集積をもって有効性を説明することを視野に入れた取り組みが必要である。

本研究に基づく医療上特に必要性の高い医薬品の開発プランを図 7 に提案する。医療上特に必要性の高い医薬品では、従来の二重盲検無作為化比較で有効性を示すプロセスから「治験開始前の各種データソースを用いた有効性関連情報の収集（特に Non-Cancer 品）、治験前に集めたデータを元に閾値を設定した単群試験による一定程度の有効性確認、製造販売後の有効性データの収集」をセットとし医薬品のライフサイクルを通じた有効性証明を視野に入れた開発計画を立案していく必要がある。

図 7 医療上特に必要性の高い医薬品の開発プラン



第 6 章 参考文献

- 1) 医薬品医療機器総合機構. 新医薬品承認審査実務に関わる審査員のための留意事項
[<https://www.pmda.go.jp/files/000157674.pdf> (accessed 2023-1-6)]
- 2) 先駆け審査指定制度の試行的実施 について (平成 27 年 4 月 1 日付け薬食審査発 0401 第 6 号
厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 3) 医薬品の条件付き早期承認制度の実施について (平成 29 年 10 月 20 日付け薬生薬審発 1020 第
1 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
- 4) FDA guidance for industry. Rare diseases: common issues in drug development guidance
for industry. January 2019.
[<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/rare-diseases-common-issues-drug-development-guidance-industry> (accessed 2021-12-11)]
- 5) European Medicines Agency. Guideline on clinical trials in small populations. July 27th,
2006.
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf (accessed 2021-12-11)]
- 6) Sasinowski FJ. Quantum of effectiveness evidence in FDA's approval of orphan drugs. Drug
Inf J. 2012;46 (2): 238-63.
- 7) Sasinowski FJ, Panico EB, Valentine JE. Quantum of effectiveness evidence in FDA's
approval of orphan drugs: update, July 2010 to June 2014. Ther Innov Regul Sci. 2015;49
(5): 680-97. doi: 10.1177/2168479015580383.
- 8) Maeda K, Kaneko M, Narukawa M, Arato T. Points to consider efficacy and safety evaluations
in the clinical development of ultra-orphan drugs. Orphanet J of Rare Dis. 2017;12 (1):
143-57. doi: 10.1186/s13023-017-0690-5.
- 9) Hilgers RD, König F, Molenberghs G, Senn S. Design and analysis of clinical trials for
small rare disease populations. J Rare Dis Res Treat. 2016;1 (3): 53-60.

- 10) Cornu C, Kassai B, Fisch R, Chiron C, Alberti C, Guerrini R, et al. Experimental designs for small randomised clinical trials: an algorithm for choice. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8: 48. doi: 10.1186/1750-1172-8-48.
- 11) Bogaerts J, Sydes MR, Keat N, McConnell A, Benson A, Ho A, et al. Clinical trial designs for rare diseases: studies developed and discussed by the International Rare Cancers Initiative. *Eur J Cancer.* 2015;51 (3): 271-81. doi: 10.1016/j.ejca.2014.10.027.
- 12) Ford I, Norrie J. Pragmatic trials. *N Engl J Med.* 2016;375 (5): 454-63. doi: 10.1056/NEJMr1510059.
- 13) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. List of approved drugs. [<https://www.pmda.go.jp/review-services/drug-reviews/review-information/p-drugs/0010.html> (accessed 2021-12-11)] (in Japanese)
- 14) Clinical Evaluation Expert Committee, Drug Evaluation Committee in Japan Pharmaceutical Manufacturers Association. The database of approved drugs. [<https://www.jpma.or.jp/information/evaluation/results/allotment/shouninhinmoku.html> 1 (accessed 2021-12-11)] (in Japanese)
- 15) Avula H, Pandey R, Bolla V, Rao H, Avula JK. Periodontal research: basics and beyond – Part I (defining the research problem, study design and levels of evidence). *J Indian Soc Periodontol.* 2013;17 (5): 565-70. doi: 10.4103/0972-124X.119278.
- 16) Ascension Library Services. Evidence-based practice: levels of evidence and study designs. November 12, 2021. [https://ascension-wi.libguides.com/ebp/Levels_of_Evidence (accessed 2021-12-11)]
- 17) Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17 (1): 1-12. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4.
- 18) 難病情報センター. 「2015 年から始まった新たな難病対策」 [<https://www.nanbyou.or.jp/entry/4141> (accessed 2023-1-6)]

- 19) US Food and Drug Administration. Accelerated approval for patients. January 4, 2018. [https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/accelerated-approval(Accessed2023-1-7)]
- 20) Jahanshahi M, Gregg K, Davis G, Ndu A, Miller V, Vockley J, et al. The use of external controls in FDA regulatory decision making. *Ther Innov Regul Sci*. 2021;55 (5): 1019-35. doi: 10.1007/s43441-021-00302-y.
- 21) Goring S, Taylor A, Müller K, Li TJJ, Korol EE, Levy AR, et al. Characteristics of non-randomised studies using comparisons with external controls submitted for regulatory approval in the USA and Europe: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9 (2): e024895. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024895.
- 22) Schröder C, Lawrance M, Li C, Lenain C, Mhatre SK, Fakih M, et al. Building external control arms from patient-level electronic health record data to replicate the randomized IMblaze370 control arm in metastatic colorectal cancer. *JCO Clin Cancer Inform*. 2021;5: 450-8. doi: 10.1200/CCI.20.00149.
- 23) Davi R, Mahendraratnam N, Chatterjee A, Dawson CJ, Sherman R. Informing single-arm clinical trials with external controls. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19 (12): 821-2. doi: 10.1038/d41573-020-00146-5.
- 24) Seeger JD, Davis KJ, Iannacone MR, Zhou W, Dreyer N, Winterstein AG, et al. Methods for external control groups for single arm trials or long-term uncontrolled extensions to randomized clinical trials. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2020;29 (11): 1382-92. doi: 10.1002/pds.5141.
- 25) Patel D, Grimson F, Mihaylova E, Wagner P, Warren J, van Engen A, et al. Use of external comparators for health technology assessment submissions based on single-arm trials. *Value Health*. 2021;24 (8): 1118-25. doi: 10.1016/j.jval.2021.01.015.
- 26) Burcu M, Dreyer NA, Franklin JM, Blum MD, Critchlow CW, Perfetto EM, et al. Real-world evidence to support regulatory decision-making for medicines: Considerations for

- external control arms. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29 (10): 1228-35. doi: 10.1002/pds.4975.
- 27) FDA Guidance for Industry. Rare diseases: natural history studies for drug development. FDA guidance document. March 2019. [<https://www.fda.gov/media/122425/download> (accessed 2021-12-11)]
- 28) IQVIA. Natural history studies for rare diseases: development strategies for external comparator arms leveraging real world insights. September 30th, 2020. [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/natural-history-studies-for-rare-diseases.pdf?_=1628216939560 (accessed 2021-12-11)]
- 29) Wu J, Wang C, Toh S, Pisa FE, Bauer L. Use of real-world evidence in regulatory decisions for rare diseases in the United States-current status and future directions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020;29 (10): 1213-18. doi: 10.1002/pds.4962.
- 30) Strayhorn JM Jr. Virtual controls as an alternative to randomized controlled trials for assessing efficacy of interventions. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21 (1): 3. doi: 10.1186/s12874-020-01191-9.
- 31) FDA Guidance for Industry. Submitting documents using real-world data and real-world evidence to FDA for drugs and biologics. May 2019. [<https://www.fda.gov/media/124795/download> (accessed 2021-12-11)]
- 32) European Medicine Agency. Guideline on registry-based studies. September 24th, 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-registry-based-studies_en.pdf (accessed 2021-12-11)]
- 33) Ministry of Health, Labour and Welfare. Points to consider for ensuring the reliability in utilization of registry data for applications. [<https://www.pmda.go.jp/files/000239818.pdf> (accessed 2021-12-11)] (in Japanese)
- 34) Matsushita S, Tachibana K, Kondoh M. The Clinical Innovation Network: a policy for promoting development of drugs and medical devices in Japan. *Drug Discov Today.* 2019;24

- (1): 4-8. doi: 10.1016/j.drudis.2018.05.026.
- 35) Yamaguchi M, Inomata S, Harada S, Matsuzaki Y, Kawaguchi M, Ujibe M, et al. Establishment of the MID-NET® medical information database network as a reliable and valuable database for drug safety assessments in Japan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2019;28 (10): 1395-1404. doi: 10.1002/pds.4879.
- 36) Liu R, Rizzo S, Whipple S, Pal N, Pineda AL, Lu M, et al. Evaluating eligibility criteria of oncology trials using real-world data and AI. *Nature.* 2021;592 (7855): 629-33. doi: 10.1038/s41586-021-03430-5.
- 37) Harrer S, Shah P, Antony B, Hu J. Artificial intelligence for clinical trial design. *Trends Pharmacol Sci.* 2019;40 (8): 577-91. doi: 10.1016/j.tips.2019.05.005.
- 38) Brasil S, Pascoal C, Francisco R, Ferreira VDR, Videira PA, Valadão AG. Artificial intelligence (AI) in rare diseases: is the future brighter? *Genes (Basel).* 2019;10 (12): 978. doi: 10.3390/genes10120978.
- 39) Matsushita S, Tachibana K, Kusakabe T, Hirayama R, Tsutsumi Y, Kondoh M. Overview of the premarketing and postmarketing requirements for drugs granted Japanese conditional marketing approval. *Clin Transl Sci.* 2021;14 (3): 806-11. doi: 10.1111/cts.12898.
- 40) Takahashi N, Otake R, Hokugo J, Gunji R, Taniguchi T, Nakao C, et al. The survey of trends on Japanese post-marketing study after enforcement of revised Good Post-marketing Study Practice (GPSP). *Jpn J Pharmacoepidemiol.* 2020;25 (1): 17-27 (in Japanese).
- 41) James S, Rao SV, Granger CB. Registry-based randomized clinical trials--a new clinical trial paradigm. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12 (5): 312-6. doi: 10.1038/nrcardio.2015.33.
- 42) Karanatsios B, Prang KH, Verbunt E, Yeung JM, Kelaher M, Gibbs P. Defining key design elements of registry-based randomised controlled trials: a scoping review. *Trials.* 2020;21 (1): 552. doi: 10.1186/s13063-020-04459-z.
- 43) Beakes-Read G, Neisser M, Frey P, Guarducci M. Analysis of FDA's Accelerated Approval Program Performance December 1992-December 2021. *Ther Innov Regul Sci.* 2022

Sep;56(5):698-703. doi: 10.1007/s43441-022-00430-z. Epub 2022 Jul 28. PMID: 35900722;
PMCID: PMC9332089.

44) U. S. FOOD and DRUG ADMINISTRATION. CDER Patient-Focused Drug Development.

[<https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/cder-patient-focused-drug-development> (accessed 2023-1-6)]

第7章 謝辞

本研究の実施にあたり、ご指導いただきました武蔵野大学薬学研究所 レギュラトリーサイエンス研究室の永井尚美教授に心から御礼申し上げます。また、博士論文の作成・発表にご協力いただいた同研究室の世良庄司講師、岡田章助教に御礼申し上げます。

本論文をご精読いただきコメント等をいただきました山下直美教授、加瀬義夫教授に深く感謝いたします。

最後にこのような研究の機会をいただきました第一三共株式会社の上司の皆さまに感謝いたします。

付録

付録1 本研究の対象とした医薬品の一覧（Non-Cancer 品）

	一般名	効能・効果
1	アスホターゼアルファ	低ホスファターゼ症
2	アダリムマブ	化膿性汗腺炎
3	アフリベルセプト	血管新生緑内障
4	イカチバント酢酸塩	遺伝性血管性浮腫の急性発作
5	インフリキシマブ	腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病
6	インフリキシマブ	川崎病の急性期
7	エクリズマブ	全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限る）
8	エクリズマブ	視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
9	エダラボン	筋萎縮性側索硬化症（ALS）における機能障害の進行抑制
10	エベロリムス	結節性硬化症
11	エボカルセト	下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症
12	エミシズマブ	血液凝固第VIII因子に対するインヒビターを保有する先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制
13	エミシズマブ	先天性血液凝固第VIII因子欠乏患者における出血傾向の抑制
14	エラペグアダマーゼ	アデノシンデアミナーゼ欠損症
15	エリグルスタット酒石酸塩	ゴーシェ病の諸症状（貧血、血小板減少症、肝脾腫及び骨症状）の改善
16	エルトロンボパグオラミン	再生不良性貧血
17	カトリデカコグ	先天性血液凝固第XIII因子Aサブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制
18	カナキヌマブ	既存治療で効果不十分な家族性地中海熱 TNF 受容体関連周期性症候群 高IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症）
19	カナキヌマブ	高IgD 症候群（メバロン酸キナーゼ欠損症） 既存治療で効果不十分な下記疾患 家族性地中海熱 全身型若年性特発性関節炎
20	カルグルミン酸	下記疾患による高アンモニア血症 ・N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症 ・イソ吉草酸血症 ・メチルマロン酸血症 ・プロピオン酸血症

21	グラチラマー酢酸塩	多発性硬化症の再発予防
22	サトラリズマブ	視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防
23	シボニモドフマル酸	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
24	スピラマイシン	先天性トキソプラズマ症の発症抑制
25	セクキヌマブ（遺伝子組換え）	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎
26	セベリパーゼアルファ	ライソゾーム酸性リパーゼ欠損症（コレステロールエステル蓄積症、ウォルマン病）
27	セルリボナーゼアルファ	セロイドリポフスチン症2型
28	セレキシバグ	肺動脈性肺高血圧症
29	タウリン	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制
30	タファミジスメグルミン	トランスサイレチン型心アミロイドーシス（野生型及び変異型）
31	デフィプロチドナトリウム	肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症）
32	トシリズマブ	高安動脈炎、巨細胞性動脈炎
33	トルバブタン	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）における低ナトリウム血症の改善
34	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	特発性肺線維症
35	ニンテダニブエタンスルホン酸塩	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患
36	ヌシネルセンナトリウム	乳児型脊髄性筋萎縮症
37	ヌシネルセンナトリウム	脊髄性筋萎縮症
38	パシレオチドパモ酸塩	クッシング病（外科的処置で効果が不十分又は施行が困難な場合）
39	パチシランナトリウム	トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー
40	ビガバトリン	點頭てんかん
41	ビルトラルセン	エクソン 53 スキッピングにより治療可能なジストロフィン遺伝子の欠失が確認されているデュシェンヌ型筋ジストロフィー
42	フマル酸ジメチル	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
43	ブロスマブ	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症
44	プロプラノロール塩酸塩	乳児血管腫
45	ベダキリンフマル酸塩	<適応菌種>本剤に感性の結核菌 <適応症>多剤耐性肺結核
46	ボセンタン水和物	全身性強皮症における手指潰瘍の発症抑制（ただし手指潰瘍を現在有している、または手指潰瘍の既往歴のある場合に限る）
47	ボセンタン水和物	肺動脈性肺高血圧症
48	ボニコグアルファ（遺伝子組換え）	von Willebrand 病患者における出血傾向の抑制
49	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作
50	ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制（筋力低下の改善が認められた場合）
51	ミガーラスタット塩酸塩	ミガーラスタットに反応性のある GLA 遺伝子変異を伴うファブリー病

52	メチロシン	褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善
53	メボリズマブ（遺伝子組換え）	既存治療で効果不十分な好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
54	モダフィニル	特発性過眠症
55	ラニビズマブ	未熟児網膜症
56	ラブリズマブ	発作性夜間ヘモグロビン尿症
57	ランジオロール塩酸塩	生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合： 心室細動、血行動態不安定な心室頻拍
58	リツキシマブ	下記の ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植
59	リファキシミン	肝性脳症における高アンモニア血症の改善
60	リユープロレリン酢酸塩	球脊髄性筋萎縮症の進行抑制
61	レテルモビル	同種造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症の発症抑制
62	ロミタピドメシル酸塩	ホモ接合体家族性高コレステロール血症
63	一酸化窒素	心臓手術の周術期における肺高血圧の改善
64	乾燥スルホ化人免疫グロブリン	視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）
65	乾燥濃縮人プロトロンビン複合体	ビタミン K 拮抗薬投与中の患者における、急性重篤出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する手術・処置の施行時の出血傾向の抑制
66	アダリムマブ（遺伝子組換え）	壊疽性膿皮症
67	ランレオチド酢酸塩	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍
68	バロキサビルマルボキシル	A 型又は B 型インフルエンザウイルス感染症

付録 2 本研究の対象とした医薬品の一覧（Cancer 品）

	一般名	効能・効果
1	アテゾリズマブ	進展型小細胞肺癌
2	アベルマブ	根治切除不能なメルケル細胞癌
3	アレクチニブ塩酸塩	再発又は難治性の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫
4	イキサゾミブクエン酸エステル	再発又は難治性の多発性骨髄腫
5	イノツズマブオゾガマイシン	再発又は難治性の CD22 陽性の急性リンパ性白血病
6	イピリムマブ	根治切除不能な悪性黒色腫
7	イブルチニブ	再発又は難治性の慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
8	イブルチニブ	再発又は難治性のマントル細胞リンパ腫
9	イブルチニブ	慢性リンパ性白血病（小リンパ球性リンパ腫を含む）
10	エヌトレクチニブ	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌
11	エリブリンメシル酸塩	悪性軟部腫瘍
12	エロツズマブ	再発又は難治性の多発性骨髄腫
13	エンコラフェニブ/ビニメチニブ	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
14	オラパリブ	がん化学療法歴のある <i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性かつ HER2 陰性の手術不能又は再発乳癌

15	オラパリブ	<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の卵巣癌における初回化学療法後の維持療法
16	カルフィルゾミブ	再発又は難治性の多発性骨髄腫
17	キザルチニブ塩酸塩	再発又は難治性の <i>FLT3</i> -ITD 変異陽性の急性骨髄性白血病
18	ギルテリチニブフマル酸塩	再発 又は難治性の <i>FLT3</i> 遺伝子変異陽性の急性骨髄性白血病
19	クリゾチニブ	<i>ROS1</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
20	セリチニブ	クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
21	ソラフェニブトシル酸塩	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌、切除不能な肝細胞癌、根治切除不能な甲状腺癌
22	ダブラフェニブメシル酸塩/トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する根治切除不能な悪性黒色腫
23	ダブラフェニブメシル酸塩/トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
24	ダブラフェニブメシル酸塩/トラメチニブジメチルスルホキシド付加物	<i>BRAF</i> 遺伝子変異を有する悪性黒色腫
25	ダラツムマブ	再発又は難治性の多発性骨髄腫
26	ダラツムマブ	多発性骨髄腫
27	タラボルフィンナトリウム注射用	化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌
28	チラブルチニブ塩酸塩	再発又は難治性の中枢神経系原発リンパ腫
29	トラベクテジン	悪性軟部腫瘍
30	ニボルマブ	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫
31	ニボルマブ	悪性黒色腫
32	ニボルマブ	がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫
33	パノピノスタット乳酸塩	再発又は難治性の多発性骨髄腫
34	バンデタニブ	根治切除不能な甲状腺髄様癌
35	フォロデシン塩酸塩	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
36	プララトレキサート	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
37	ブリナツモマブ	再発又は難治性の B 細胞性急性リンパ性白血病
38	プレリキサホル	自家末梢血幹細胞移植のための造血幹細胞の末梢血中への動員促進
39	ブレンツキシマブベドチン	CD30 陽性の下記疾患： 再発又は難治性の未分化大細胞リンパ腫
40	ブレンツキシマブベドチン	CD30 陽性の下記疾患： 末梢性 T 細胞リンパ腫

41	ベキサロテン	皮膚 T 細胞性リンパ腫
42	ペグインターフェロンアルファ-2a	悪性黒色腫における術後補助療法
43	ベバシズマブ	進行又は再発の子宮頸癌
44	ペムブロリズマブ	根治切除不能な悪性黒色腫
45	ペムブロリズマブ	がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
46	ベンダムスチン塩酸塩	慢性リンパ性白血病
47	ポナチニブ塩酸塩	前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病 再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病
48	ボマリドミド	再発又は難治性の多発性骨髄腫
49	ボルテゾミブ	マントル細胞リンパ腫
50	モガムリズマブ	再発又は難治性の皮膚 T 細胞性リンパ腫
51	リツキシマブ	CD20 陽性の慢性リンパ性白血病 .多発血管炎性肉芽腫症
52	レナリドミド水和物	再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫
53	レンバチニブメシル酸塩	根治切除不能な甲状腺癌
54	ロミデプシン	再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫
55	カプマチニブ塩酸塩水和物	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
56	チラブルチニブ塩酸塩	原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫
57	テポチニブ塩酸塩水和物	<i>MET</i> 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
58	アレムツズマブ (遺伝子組換え)	同種造血幹細胞移植の前治療
59	オラパリブ	<i>BRCA</i> 遺伝子変異陽性の治療切除不能な膵癌における白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法後の維持療法
60	ロルラチニブ	<i>ALK</i> チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の <i>ALK</i> 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌
61	ボロファラン (10B)	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌
62	セツキシマブ サロタロカンナトリウム (遺伝子組換え)	切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌
63	トラスツズマブデルクステカン (遺伝子組換え)	化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌 (標準的な治療が困難な場合に限る)
64	トラスツズマブデルクステカン (遺伝子組換え)	がん化学療法後に増悪した HER2 陽性の治療切除不能な進行・再発の胃癌

付録 3 有効性証明方法に関する叙述の要約-Non-Cancer 品-

一般名（適応症）
有効性の説明方法
有効性評価に関連する叙述
アスホターゼアルファ （低ホスファターゼ症）
自社で実施した自然経過観察研究との比較
低ホスファターゼ症について治療経過を評価する確定的な指標がないこと、および自然経過を観察した結果との比較にも比較可能性に限界はあり、本剤の有効性を厳密に評価するには限界がある。しかし臨床試験で X 線画像診断を用いて評価されたくる病症状等について改善傾向が認められたこと、生化学的マーカーである血漿中無機ピロリン酸濃度などが減少していること、自然経過観察試験と比較して本剤群で生存率が高い傾向であることから本剤の有効性は概ね示されていると判断された。
インフリキシマブ （腸管型ベーチェット病、神経型ベーチェット病、血管型ベーチェット病）
試験の著効例の割合と文献
審査では、公表文献等を元に本剤が治療選択肢の 1 つであることを確認。国内試験については、患者数が極めて限られることから実施可能性の観点で症例数を設定し、非盲検非対照で実施し、用量は既承認、及びガイドラインの用法用量としたことはやむをえない。評価項目も定まったものではなく日常診療で用いられる評価、画像所見、マーカーを組み合わせで評価に用いたのはやむをえない。有効性は国内試験での著効例の割合と文献の結果から期待できると判断された。ただし、有効性については評価例数が限られていることから製販後にさらに検討する必要があるとされた。既に類薬（アダリブマブ）が当該疾患の標準治療として腸管ベーチェット病診療コンセンサスステートメント（2013 年）で位置づけられている。今日の治療指針 2015 で本剤の併用を考慮することが記載されている。また、海外では抗 TNF α が有効であったとされる症例報告がある。他海外教科書にも載っている。また公表文献での症例報告多数。
エボカルセト （下記疾患における高カルシウム血症：副甲状腺癌、副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症）
閾値との比較
国内第 III 相試験で有効性の基準は海外のプラセボ対照試験を参考として、血清補正 Ca 濃度が 10.3mg/dL 以下に 2 週間維持された患者数、患者割合とした。（プラセボでは上記基準に合致した患者は 0/34 で信頼区間の上限は 10.3%だったので国内試験で有効な患者の割合の信頼区間の下限が 11%以上なら有効とすることとした。試験の結果 95%CI の下限は 52.4%であり閾値を上回った。機構は本結果をもって有効性を期待できると判断している。
エラベグアダマーゼ （アデノシンデアミナーゼ欠損症）
1 例ごとの評価（基準値）
国内第 III 相試験(非盲検非対照)では有効性の主要評価項目は設定されなかった。4 例登録され 1 例ずつのデータが評価された。海外第 III 相試験(非盲検非対照)では本剤投与 15、17、19、21 週時の赤血球中 dAXP トラフ値が主要評価項目とされた。6 例の評価対象の 1 例ごとのデータが評価されている。機構は国内第 III 相試験及び海外第 III 試験における赤血球中又は血中 dAXP トラフ値及び血漿中又は血清中 ADA 活性トラフ値を用いた検討に関し、有効性を評価する上で申請者が設定しているそれぞれの基準値について、根拠となるエビデンスは限られるものの、これらの各基準値は ADAGEN 投与時の臨床試験結果に基づき設定された値であること、及び ADAGEN 投与時の生存期間については一定の結果が得られていることを踏まえると、申請者が設定した各パラメータの基準値を参考に有効性を評価することは可能と考える。

エルトロンボパグオラミン（再生不良性貧血）
閾値との比較
国内で有効性を示す試験は PhII/III 試験とその延長試験が提出された。主要評価項目である「投与 26 週時の血液学的反応率（効果判定基準に合致した患者割合）」[95%信頼区間] は、47.6% [25.7, 70.2]（10/21 例）であり、95%信頼区間の下限値が予め設定された有効性判定のための閾値である 15%を上回った。機構は当該成績を元に有効性があるものと評価した。本薬は既存治療で効果不十分な AA 患者及び ATG 未治療の AA 患者に対する新たな治療選択肢となると考える。本薬は、海外では、米国国立衛生研究所が実施した ATG/CsA 治療に不応の AA 患者を対象とした非盲検非対照の NIH09-H-0154 試験（以下、「海外 154 試験」）4）（N Engl J Med 367: 11-19, 2012）の成績に基づき、2014 年 8 月に米国で、2015 年 9 月に欧州で「免疫抑制療法抵抗性の重症再生不良性貧血」を適応症として承認された。（有効性判定基準の設定根拠は、次のとおりである。海外 154 試験の投与 6 カ月後の血液学的反応率が 32.6%（14/43 例）であることから、E1201 試験において期待される血液学的反応率を 35%と仮定した。ATG の国内臨床試験の有効率 6）が 17.9%（5/28 例）7）であったこと（「サイモグロブリン点滴静注用 25mg 審査報告書」〈平成 20 年 5 月 15 日〉参照）、ATG 無効例に対する ATG 再投与の有効率が 2 割前後という報告（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班,2011: 3-32）及び医学専門家の意見等を参考に、有効性判定基準を 95%信頼区間の下限値が 15%を上回ることと規定した
カトリデカコグ（先天性血液凝固第 XIII 因子 A サブユニット欠乏患者における出血傾向の抑制）
閾値との比較
第Ⅲ相試験（ピボタル試験として位置づけられる試験）である 1725 試験には、日本人患者は組み入れられておらず、日本人患者における出血の予防を目的とした定期的な投与の有効性及び安全性は、長期投与時の安全性評価を主な目的とした 1725 試験の継続試験である 3720 試験において検討されている。1725 試験及び 3720 試験において、本薬投与期間における FXIII 含有製剤による治療を要する出血率（回／人・年）を用いて評価された。1725 試験の平均年間出血率は 0.138 回／人・年であり、推定値 [95%信頼区間] は、0.048 [0.0094, 0.2501] 回／人・年であった。95%信頼区間の上限値は、事前に設定された閾値（2.91 回／人・年）未満であり、本薬を定期的に投与した場合の年間出血率は、統計学的に有意に閾値を下回った。また、継続試験である 3720 試験においても、本薬投与期間における平均年間出血率は 0.042 回／人・年と著しく低い値であることから、機構は、本薬の定期的な投与は、出血率の低下に寄与し、有効性は期待できると判断した。
カルグルミン酸（高アンモニア血症）
ベースラインからの変化
国内 III 相試験では 4 例が登録され 1 例ごとにベースラインからの血中アンモニア濃度の評価が行われた。投与前と比較してアンモニア濃度などは速やかに低下し、維持された。また、参考資料として海外レトロスペクティブ研究の成績が 2 件、提示され血中アンモニア濃度が評価され、本剤投与後に低下が認められた。機構はこのレトロスペクティブ研究も有効性安全性の評価に含めた。NAGS については国内第 III 相で登録がなかったが海外研究の結果でアンモニアの低下作用を認め、製販後での情報収集が必要とされた。
グラチラマー酢酸塩（多発性硬化症の再発予防）
閾値との比較
国内第 II 相試験は T1 ガドニウム増強病巣総数の投与後の変化率を主要評価とした。症例数は 17 例（目標 50 例のところ 17 で終了）であり、目標例数を達成できずに中止となった。本試験では変化率の 95%CI の下限が閾値(海外試験から設定)を上回っていた。しかし、中止された症例を含む追加解析では閾値を下回る結果であった。海外ではプラセボ対照二重盲検無作為化の第 II 相、第 III 相試験(再発回数の減少を評価)が実施されている。また海外での治療アルゴリズムでは本剤は

治療の第一選択薬である。機構は日本の第 II 相試験の結果では有効性は示せていないと判断されたが、追加試験を実施しても重要な結果が得られる蓋然性が高くないこと、MS の治療法が限られている現状をふまえ、参考で提出された海外試験を主要な評価試験、国内試験を探索的試験と位置づけて検討した。最終的には国内試験での有効性の評価は限定的と判断されたが海外での使用実績、民族差が報告されていない、有効性が否定されていないことなどから有効性を期待する旨が示されている。
スピラマイシン（先天性トキソプラズマ症の発症抑制）
試験実施せず、成書、公表論文で説明
本邦では日本人と外国人健康成人を対象とした第 I 相試験が実施され、PK で差がないことを示した。有効性、安全性については、国内外の診療ガイドライン、成書、公表文献から説明された。機構は本申請に際して、トキソプラズマ症の妊婦を対象とした国内臨床試験成績等は提出されていない。しかしながら、海外診療ガイドライン等における記載内容、海外での数十年間に亘る使用実績に加え、in vitro 及び in vivo での検討結果、並びに日本人と外国人女性における本薬の PK プロファイルが同様であったことを踏まえると、妊婦に対する本剤の投与により、胎児への感染が抑制され、先天性トキソプラズマ症の発症抑制効果が期待できるとする申請者の説明は受入れ可能である。
セルリボナーゼアルファ（セロイドリボフスチン症 2 型）
ベースラインとの比較（自然経過から設定した数字を上回る）
日本人 1 名も参加した海外試験（190-201 試験、202 試験）において主要評価項目とされた ML 尺度の評価結果から、ML 尺度がベースラインから 48 週時および 96 週時までに 2 点以上の不可逆的低下が認められないこと、またはベースラインの ML 尺度が 1 点であった場合、48 週時及び 96 週時までに 0 点とならないことをレスポnderと定義した患者割合[95% 信頼区間]はともに 87%（20/23 例）[66, 97]%であり、当該スコアの不可逆低下がみられない患者も存在することを確認した（自然経過から設定した数値を有意に上回っていた）。日本人 1 例についても低下していない。外部対象である自然経過観察研究との比較に限界はあるが本剤投与により疾患の進行が抑制される傾向が示唆されている。
タウリン（ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（MELAS）症候群における脳卒中様発作の抑制）
閾値との比較
国内第 III 相試験では MELAS と診断され、ミトコンドリア tRNA ^{Leu(UUR)} 上のアンチコドン 1 文字目のウラシルのタウリン修飾が欠損することが報告されているミトコンドリア DNA の点変異を有し、同意取得前に脳卒中様発作が認められる患者を対象に試験が実施された。主要評価項目である FAS における脳卒中様発作の 100%レスポnderの患者の割合とその 95%信頼区間は 60.0% [26.2, 87.8]（6/10 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値（5%）を上回った。閾値は、MELAS の自然歴に関する研究（複数）から設定した。
デフィブロチドナトリウム（肝類洞閉塞症候群（肝中心静脈閉塞症））
試験実施者が試験実施施設で後ろ向きに収集したヒストリカルコントロール群との比較
重症 VOD 患者を対象とした海外第 III 相試験 2005-01 試験では、ヒストリカルコントロール群と比較して本剤群で生存率及び CR 率が有意に高かった。また、非重症 VOD 患者及び重症 VOD 患者を対象とした FMU-DF-002 試験では、HSCT 後 100 日目の生存率について事前に規定した有効性の閾値を上回った。機構は疾患の重篤性及び認められた有効性を考慮すると本剤の安全性は許容可能と判断された。国内試験は、2005-01 試験と異なり、比較対照が設定されていなかったこと、対象患者に非重症 VOD 患者が含まれたこと等の違いが認められたが、その差異については実施可能性上やむを得ない。一方で、内因性及び外因性民族的要因について、デフィブロチドの PK に大きな国内外差が生じる懸念は示されていないこと、VOD の疾患概念、基本的な診断方法、標準的な治療方針について本剤の有効性評価に影響を及ぼすような大きな国内外差はないことを踏まえ、日本人 VOD 患者での本剤の有効性の説明に 2005-01 試験等の海外臨床試験の成績を利用すること

<p>は可能と判断する。国内試験では、主要評価項目である HSCT 後 100 日目の生存率 (47.4%) が、予め規定された有効性の閾値 (30%) を超え、本剤の治療効果が期待できる成績が得られた。欧米では、本剤が VOD 治療薬として承認されている唯一の薬剤である。海外のガイドラインで第一選択薬とされている。</p>
<p>トルバプタン (抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH) における低ナトリウム血症の改善)</p>
<p>閾値との比較</p> <p>国内第 III 相試験(156-14-003)では、主要評価項目とされた、最終投与翌日の血清ナトリウム濃度の正常化 (血清ナトリウム濃度 135 mEq/L 以上) 割合は、81.3% (13/16 例) であり、事前に設定した閾値である 44.3%を上回った。また、海外第 III 相試験の結果 2 試験分を事後的に併合解析して有効性成績の一部とした。主要評価項目に用いられた血清ナトリウム濃度は客観的な指標であること、水分摂取制限等だけでは短期間での血清ナトリウム濃度の改善は見込まれない状態にある SIADH 患者が対象とされたことを踏まえると、非盲検非対照デザインではあるものの、156-14-003 試験の成績に基づき本剤の有効性に関する一定の評価は可能であると判断する。また、民族的要因の国内外差に関する申請者の説明を踏まえると、156-14-003 試験の成績に加えて、SALT-1 及び SALT-2 試験の成績も参考とした上で本人 SIADH 患者における本剤の有効性を評価することは可能と判断する。プラセボ群が設定された SALT-1 及び SALT-2 試験では、各試験でプラセボ群に対する本剤群の優越性が示され、SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データの SIADH 部分集団においても、プラセボと比較して本剤の有効性が期待できる成績が示されている。異なる試験間の成績の比較には限界があるが、156-14-003 試験の本剤投与時の有効性の各評価項目の成績において、少なくとも、SALT-1 及び SALT-2 試験の統合データで示された本剤群の有効性に比し劣るような傾向はみられていない。以上より、日本人 SIADH 患者において、本剤による低ナトリウム血症の改善効果が期待できると判断する。</p>
<p>ピガバトリン (点頭てんかん)</p>
<p>閾値との比較</p> <p>国内第III相試験ではスパズム及び脳波上のヒプスアリスミアの発現が認められる生後 4 週以上 2 歳未満の点頭てんかん患者 (目標症例数 12 例以上) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討するため、単盲検非対照試験が実施された。主要評価スパズム判定日 (維持投与期開始前 2 日間) のスパズム頻度がベースライン (用量調整期開始前 2 日間) と比較して 50% 以上減少した被験者は 13 例中 8 例で、その割合 (%) と 95%信頼区間は 61.5 [31.6, 86.1] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定した閾値 (15%) を上回った。海外第 III 相試験では用量比較試験 (無作為化単盲検並行群間比較試験) が行われ、主要評価項目である mITT における本薬投与開始後 14 日以内のいずれかの時点から連続 7 日間のスパズム及びヒプスアリスミアの消失が認められた被験者 48) の割合は、低用量群で 7.0% (8/114 例)、高用量群で 15.9% (17/107 例) であり、低用量群に比べて高用量群で有意に高かった。さらに海外第 III 相プラセボ対照試験 (照無作為化二重盲検並行群間比較試験) では、ベースラインからのスパズム頻度減少率 49) (%) (最小二乗平均値 [95%信頼区間]) は、プラセボ群 40.5 [-17,70]、本剤群 54.4 [12, 76] であり、プラセボ群と本剤群との間に統計学的な有意差は認められなかった。同じくヒドロコルチゾン対照試験 (実薬対照無作為化非盲検群間比較試験) では、投与 1 カ月目におけるスパズムの消失が認められた被験者の割合は、本薬群で 100% (11/11 例)、HC 群で 36.4% (4/11 例) であり、HC 群と比較して本薬群で有意に高かった。海外では第一選択薬として使用されている。機構は、海外第III相試験 (1-A 試験、W/019 試験及び FR/03 試験) 成績について、それぞれ単独で点頭てんかん患者に対する本剤の有効性を説明することは困難と考えるものの、3 試験ではいずれも本剤の有効性が示唆されており、ヒプスアリスミアの消失も期待できることを踏まえると、これらの試験成績に基づき本剤の点頭てんかんに対する有効性は示されていると判断する。日本てんかん学会のガイドラインに記載があり、点頭てんかんの発作及びヒプスアリスミアに対し有効であること、日本神経学会のてんかん治療ガイドライン 2010 (「てんかん治療ガイドライン」作成委員会, てんかん治療ガイドライン 2010, 49-61, 医学書院, 2010) では ACTH 及</p>

<p>びプレドニゾロンと並び第一選択薬の 1 つとされている。機構は、国内については非盲検非対照試験を実施した上で、海外第Ⅲ相試験も参照しながら本剤の有効性を評価することはやむを得ないと考えた。</p>
<p>ボセンタン水和物（肺動脈性肺高血圧症（小児））</p>
<p>1 例ごとの評価に基づく総合判断</p>
<p>臨床の PK の検討においては、国内外の小児に PK の差はないと推定することは可能と考えられた。国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目はベースラインからの肺血管抵抗係数の変化量とされた。さらに継続試験でも評価された。その結果、主要評価項目のベースラインから 12 週時点での改善は平均値で改善は見られず中央値では悪化傾向であった。しかし、長期投与で悪化が見られないことから進行性の疾患である PAH の進行を止めているとも考えられる。海外第Ⅲ相試験では小児を対象に非盲検非対照試験が行われた。日本循環器学会小児心疾患治療ガイドラインでは本薬は一部推奨されている。小児 PAH は重篤で希少であり、成人 PAH のデータ等をふまえた治療が行われる。また海外試験では低下が認められている。さらに既承認適応での使用成績調査で集積した患者情報の中から 15 歳未満の患者情報を集積して改善した患者、悪化した患者の割合を提示した。（改善の患者の割合のほうが高かった）、また公表文献でも本剤の有効性が認められたとする報告がなされている。国内第Ⅲ相試験については 1 例ずつの評価が機構側で行われ 2 例有効、3 例有効性無し、1 例不変。小児 PAH は希少であること、成人で有効性が認められていること、海外小児臨床試験で有効性が見られていること（海外試験の利用は可能と判断）から総合的に判断された。</p>
<p>ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン（抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作）</p>
<p>閾値との比較</p>
<p>国内臨床試験では、主要評価項目である「治験薬 4 回目投与翌日又は中止時の FCXM-T の陰性化率」は 47.1% (8/17 例) であり、事前に設定した目標陰性化率 (30.0%) を上回った。目標陰性化率は医学専門家と協議し、これまで抗ドナー抗体陽性により移植の適応とならなかった患者において、30%の患者が移植の機会を得られることは臨床的意義が大きいと考えられたことから設定された。また、一般社団法人 日本移植学会により、2014～2016 年に腎移植を施行した施設を対象に「抗ドナー抗体陽性腎移植における脱感作療法に関するアンケート調査」（以下、「一次調査」）及び「腎移植前の脱感作療法に IVIG を使用した症例の調査」（以下、「二次調査」）が実施された。機構は、国内臨床試験で目標値を上回ったこと、アンケート調査で、IVIG を用いた脱感作療法を実施した腎移植例において、移植後に 40.0% (20/50 例) の患者で拒絶反応が認められたものの、移植後 2 年の生存率 98.0% (49/50 例)、死亡した 1 例を除く 49 例における移植後 2 年における生着率は 100% (49/49 例) であったこと、さらに国内外の成書等において本剤が有用である旨の記載がなされていること。これらの点を勘案すると、抗ドナー抗体陽性腎移植における脱感作療法に対する本剤の有効性は期待できると判断した。</p>
<p>ポリエチレングリコール処理人免疫グロブリン G（慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーを含む）の運動機能低下の進行抑制）</p>
<p>閾値との比較</p>
<p>国内第Ⅲ相試験の成績が慢性炎症性脱髄性多発根神経炎と多巣性運動ニューロパチーそれぞれで提出された。参考資料として公表文献が付された。国内第Ⅲ相試験では、本剤投与前と比較して 1 点以上の INCAT スコアの改善を維持した患者の割合の 95%信頼区間の下限値 63.4%は事前に設定した閾値の 20.7%を上回った。（閾値は海外のプラセボ対照二重盲検比較試験のプラセボ群の結果から設定した。（多巣性運動ニューロパチーについては国内第Ⅲ相が実施されたが閾値の設定はなし）本剤は既承認効能効果として急性期の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（多巣性運動ニューロパチーの筋力低下を有している、またガイドラインでは再発、再燃の防止のために本剤を投与することが推奨されている。また、米国でも維持療法として承認されている。日本でプラセボ対照試験を実施したら 10 年にかかるとの見積もりから非盲検非対照試験はやむ</p>

<p>をえないとされた。機構は、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の試験では閾値を上回ったことから有効性が期待できると判断した。多巣性運動ニューロパチーについては米国でプラセボ対照試験が実施されていた。国内外試験の視覚的な類似性を見ることとした。また、機構からの指示で個別症例の有効性についても評価した。海外では他の IVIG が承認されていること。またガイドラインで推奨されていることをふまえると本剤の有効性は期待できると考えられる。</p>
<p>メチロシン（褐色細胞腫のカテコールアミン分泌過剰状態の改善）</p>
<p>試験の治療目標達成割合と臨床研究報告等の使用経験から総合的に判断</p>
<p>PhI 試験では日本人と外国人で PK が同じとはいえないとされた。有効性と安全性を評価する PhI/II 試験が実施され、本試験では用量調節基準によって用量が調節された。主要評価項目とされた、最終評価時の尿中メタネフリンがベースラインから 50%以上減少した被験者割合であり、達成被験者は 31.3%であった。米国での承認申請においては、Merck Sharp and Dohme Research Laboratories が FDA に提出した臨床試験実施申請の下で行われた臨床研究報告から得られた本薬の使用経験に基づき、有効性及び安全性が評価された。他、文献情報を元に審査された。日本においても文献検索の結果が提示されている。褐色細胞腫診療ガイドラインでは、手術療法による腫瘍切除が褐色細胞腫治療の第一選択とされている。機構は、本薬の有効性について国内第 I / II 相試験は、限られた症例数での検討である上に対照群のない試験であるため、十分な有効性の評価は困難であるが、主要評価項目及び副次評価項目に関する結果に矛盾はなく、それらを総合的に考慮し、カテコールアミン分泌過剰状態の改善に関する本薬の一定の有効性は示唆されていると判断した。また、機構は海外には長年にわたる本薬の使用経験があること、国内の褐色細胞腫患者の数は極めて少ないこと等を踏まえると、厳密な有効性の評価は困難であるが、本薬の有効性及び安全性を示す根拠となる試験が非盲検非対照試験として実施されたことはやむを得ない。国内第 I / II 相試験の結果、慢性例及び手術例のいずれにおいても尿中メタネフリン 2 分画の減少が示されており、目標とされたベースラインからの 50%以上の減少に到達しなかった症例においても、多くの場合減少傾向が示された。悪性褐色細胞腫や手術が適応とならない患者では、原疾患の性質から自然経過としてカテコールアミン値が持続的に減少することは想定しにくいことから、当該試験で示された尿中メタネフリン 2 分画の最終評価時点での値及び推移は、本薬のカテコールアミン抑制効果を支持する結果であったと判断する。</p>
<p>ランジオロール塩酸塩（「生命に危険のある下記の不整脈で難治性かつ緊急を要する場合：心室細動、血行動態不安定な心室頻拍」）</p>
<p>閾値との比較</p>
<p>国内第 II 相/第 III 相試験では、主要評価項目である発作非発現率（Kaplan-Meier 推定値 [両側 95%CI] ）は 77.78 [57.09, 89.34] %であり、95%CI の下限が事前に規定された閾値有効率（20%）を上回った（国内外のアミオダロンの試験から臨床的に意義のある値として設定された）。機構は、対象が生命に危険のある疾患であること、国内外のガイドラインで再発性の心室性不整脈に対する β 遮断薬の使用について記載があること等を踏まえると、本剤の有効性及び安全性を示す根拠とする試験が非盲検非対照試験として実施されたことはやむを得ない。有効性評価期間及び閾値有効率の設定にも大きな問題はないと判断できる。VF 又は血行動態不安定な VT の発作非発現率が事前に規定された閾値有効率を上回ったことに加え、各症例の経過等の詳細からも本剤投与後に多くの症例で心室性不整脈の軽快を認めていること、ベースライン時の LVEF 別及び基礎心疾患別の発作非発現率に臨床的に問題となる違いはなかったことから、本剤の有効性は示されたと判断した。</p>
<p>リツキシマブ（ABO 血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制）</p>
<p>有効例の割合と成書の記載（有効性の評価基準は設定されず）</p>
<p>腎移植患者を対象に臨床試験が行われ、肝移植については国内使用実態調査、国内成書、公表文献から本申請に含めることが可能と判断された。ABO 血液型不適合腎移植患者を対象とした国内臨床試験成績では、有効性について抗体関連型拒絶反応の無発現率、腎生着率、拒絶反応無発現率が評価された。有効性の評価基準などは設定されておらず結果が提示された</p>

のみである。ABO 血液型不適合肝移植患者に対する実態調 2013 では抗体関連型拒絶反応無発現率が調査され、90%程度であった。ABO 血液型不適合肝移植患者に対する実態調 2012 (1991-2011 年) では抗体関連型拒絶反応無発現率が調査され、93%程度であった。機構は腎移植について、臨床試験で拒絶反応無発現率が 90%超、国内の成書で本剤の有効性が記載されていることを勘案して有効性が期待できると判断、肝移植についても使用実態調査の結果から腎移植の場合に劣らない結果が示されていることから有効性は期待できると判断。
ロミタビドメシル酸塩 (ホモ接合体家族性高コレステロール血症)
ベースラインとの比較
国内第 III 相試験は用量漸増の非盲検非対照試験として実施された。有効性評価は LDL-C のベースラインからの変化率であり、有意に低下していた海外第 III 相試験でも同様に LDL-C のベースラインからの変化率で有効性評価が行われ、有意に低下していた。既存治療よりさらに LDL-C を低下させたが、特定の有害事象が高頻度で発生することから既存治療で効果不十分な場合に追加する薬剤としての位置づけとされた。試験デザインについては、LDL は十分に心血管イベントとの関連性の指標で設定することは妥当。試験デザインについては、希少疾患であり検証試験を実施するのは困難であり、対照を設定しなかったことなどはやむをえない。海外第 II 相試験でプラセボ対照試験を実施し、プラセボに対して低下効果が示唆されたこと。他の試験でも既存治療で達成できなかった LDL 低下効果が認められた。LDL アフェレーシスの施行頻度の低下は患者の負担軽減になることから臨床的意義があると判断された。
一酸化窒素 (心臓手術の周術期における肺高血圧の改善)
ベースラインとの比較
国内第 III 相試験と国内外のガイドライン、教科書、公表文献である。国内第 III 相試験では、小児患者における主要評価項目とされた補正 CVP3) 及び動脈血酸素分圧 (以下、「PaO2」) /FiO2 比のベースラインから投与開始 24 時間後 (24 時間後より前に本剤からの離脱を開始した場合は最終評価時) までの変化量とされた。成人患者における主要評価項目とされた mPAP 及び PaO2/FiO2 比のベースラインから投与開始 24 時間後 (24 時間後より前に本剤からの離脱を開始した場合は最終評価時) までの変化量であった。小児、成人の場合ともに統計的考察等はない。国内臨床試験において、小児の先天性心疾患における主要評価項目のひとつである補正 CVP のベースラインから最終評価時までの変化量の平均値は、グレン手術を受けた患者 2 例では-6.5 mmHg、フォンタン手術を受けた患者 5 例では-3.2 mmHg、その他の先天性心疾患手術を受けた患者 3 例では-2.3 mmHg であり、補正 CVP の改善がみられた。成人における主要評価項目のひとつである mPAP のベースライン時から最終評価時までの変化量の平均値は-6.00 mmHg であり、改善を示していた。また、小児の先天性心疾患手術及び成人の心臓手術のいずれの場合も、本剤投与により体血圧を低下させることなく血行動態が改善されたものと考えられる。被験者毎の成績については、小児及び成人のいずれについても増加した症例と減少した症例の両方が認められ、被験者間のばらつきが極めて大きかった。各パラメータが改善傾向に変化しなかった症例について、原因を特定するには至らなかったが、mPAP、補正 CVP 等の他の評価項目について可能な限り評価し、試験に組み入れられた被験者の個別の成績も加味した結果、本剤による血行動態の改善効果が示唆されていると判断することに大きな問題はない。さらに、海外臨床試験及び国内外におけるガイドライン等での記載状況や文献報告等を踏まえると、心臓手術の周術期の PH における本剤の血行動態の改善効果は、小児及び成人ともに期待できると考える。
アダリムマブ (遺伝子組換え) (壊疽性膿皮症)
閾値との比較
M16-119 試験では有効性の主要評価項目である投与 26 週後の PGAR 100 達成率は 54.5% (12/22 例)、その 95%信頼区間は [32.2, 75.6] であり、事前に規定した閾値有効率 20%と比較して統計学的に有意に高かった ($p < 0.001$ 、1 標本 χ^2 検定)。機構は、M16-119 試験は少数例 (22 例) で実施された非盲検非対照試験であり、当該試験成績から PG 患者に

対する本剤の有効性を評価することには限界があるものの、主要評価項目である投与 26 週後の PGAR100 達成率に加え、副次評価項目である標的潰瘍以外も含む臨床症状及び QOL に関する各評価項目についても改善傾向が認められた。また、投与 26 週までに標的潰瘍が治癒した患者では、投与 26 週までに標的潰瘍の再発は認められず、部分的な治療反応性を示し投与 26 週以降も本剤が継続投与された患者においては、継続投与による改善傾向が示唆された。これらの結果を踏まえ、本剤の潰瘍型 PG に対する一定の有効性は示されたと判断した。

ランレオチド酢酸塩（甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍）

ベースラインとの比較

国内で実施された試験の結果、術前投与患者及び長期投与患者のいずれにおいても、血中 TSH 濃度、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度はベースライン時と比較して評価期最終時に低下し、血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度については基準値範囲内であった被験者割合は増加した。機構は以下の点から TSH 産生下垂体腫瘍に対する本剤の有効性は期待できると解釈して差し支えないとした。術前投与患者及び長期投与患者のいずれにおいても血中 TSH 濃度について本剤投与後に減少する傾向が認められ、甲状腺機能を反映する血中 FT3 濃度及び血中 FT4 濃度についても低下したこと。術前投与患者及び長期投与患者のいずれにおいても下垂体腫瘍サイズの減少傾向及び臨床症状の改善傾向が認められたこと。

付録 4 有効性証明方法に関する叙述の要約- Cancer 品-

一般名（適応症）
有効性の説明方法
有効性評価に関連する叙述
アベルマブ（根治切除不能なメルケル細胞癌）
<p>閾値との比較</p> <p>有効性は国際共同第 II 相試験 (003 試験) で検討された。パート A (化学療法歴のある患者) での有効性は RECIST ver1.1 に基づく IERC 判定による奏効率であった。全体集団における奏効例は 28 例であり、奏効率の 95.9%CI の下限が事前に設定された閾値奏効率 (20%) を上回った。また、日本人集団でも奏効例が認められた。閾値は参考となる公表論文等が存在しなかったため、臨床的意義がある値を推定して閾値奏効率を設定したが、試験の開始後に利用可能となった公表論文等に基づいて後方視的に検討を行った場合でも当該閾値奏効率の設定は適切であった。</p>
アレクチニブ塩酸塩（再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の未分化大細胞リンパ腫）
<p>閾値との比較</p> <p>国内第 II 相試験 (ALC-ALCL) において、事前に計画された逆正弦変換に基づく方法で算出された奏効率の 90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率 (50%) を上回った。なお、当該試験の奏効率について、二項分布に基づく正確な方法 (Clopper-Pearson 法) により算出した奏効率 (%) の 90%CI の下限値は 49.3%であった。閾値奏効率はプラトトレキサートの海外第 II 相試験における ALCL 患者での奏効率 (35%) 等を参考に、50%と設定された。機構は、ALC-ALCL 試験の有効性の結果について、二項分布に基づく正確な方法 (Clopper-Pearson 法) で算出された奏効率の 90%CI の下限値 (49.3%) は閾値奏効率を上回らなかったことには注意が必要であるものの、ALC-ALCL 試験において事前に設定された達成基準を満たしたことに加え、本薬投与により一定の奏効が認められたこと等を考慮すると、小児を含む再発又は難治性の ALK 融合遺伝子陽性の ALCL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。国内外のガイドライン等に本剤の記載はない。</p>
アレムツズマブ（遺伝子組換え）（同種造血幹細胞移植の前治療）
<p>閾値との比較</p> <p>主たる国内試験 02 試験及び 03 試験において主要評価項目とされた移植成功率について、推奨用量とされた 0.16 mg/kg 群の移植成功率の 95%CI の下限値は、いずれも事前に設定された閾値 (02 試験及び 03 試験でそれぞれ 50% 及び 60%) を上回った。現時点において、同種 HSCT における標準的な前治療は確立しておらず、かつ治療選択肢が限られていること等を考慮すると、上記の 02 試験及び 03 試験の結果には臨床的意義があり、本薬は同種 HSCT の前治療に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。</p>
エヌトレクチニブ (NTRK 融合遺伝子陽性の進行・再発の固形癌)
<p>閾値との比較</p> <p>国際共同第 II 相試験が実施され、RECIST Ver1.1 に基づく BICR 判定による奏効率が評価され、閾値奏効率は 20%とされた。NTRK 融合遺伝子について報告されていた癌種に対して二次療法以降等として使用可能な薬剤の奏効率が 0 から 41.6%に分布していたことから設定。中央値 13%、奏効率は 57%で 95%CI の下限は 42%であった。日本人例でも PR が認められた。機構は真のエンドポイントである OS と奏効率の関係が不明であるため国際共同 PII 試験の結果を元に延命効果を評価することは困難である。また日本人での検討が限られていることを指摘した。しかしながら当該疾患患者に対する一定の有効性は示されたと考えられることから治療選択肢と成りえると判断した。</p>

カプマチニブ塩酸塩水和物 (MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
閾値との比較
国際共同第 II 相試験のコホート 4 及び 5b の全体集団における奏効率 [95%CI] (%) はそれぞれ 40.6 [28.9, 53.1] 及び 67.9 [47.6, 84.1] であり、閾値奏効率である 25%及び 35%を上回った (閾値は他剤の第 III 相試験の結果から設定された)。機構は、奏効率の結果に基づき、当該患者における本薬の延命効果に関して評価することは困難だが、本薬が癌のドライバーである METex14 スキッピング変異を標的とした阻害剤であること等を考慮すると、A2201 試験のコホート 4 及びコホート 5b の試験成績に基づき、日本人患者を含め、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。
クリゾチニブ (ROS1 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
閾値との比較
主たる臨床試験である国際共同第 II 相試験 (0012-01 試験) で得られた本薬の奏効率 (69.3 [60.5, 77.2] (%)) は、進行・再発の NSCLC 患者における標準的な一次治療の奏効率を基に設定された閾値奏効率を有意に上回った。ROS1 融合遺伝子陽性の NSCLC においては、ROS1 融合遺伝子が NSCLC の発癌に重要な原因遺伝子 (Oncogene driver) であると考えられていること、及び 0012-01 試験で得られた本薬の奏効率は、臨床的に意義のある結果であったと考えられることから、ROS1 融合遺伝子陽性の進行・再発の NSCLC 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。なお、0012-01 試験の日本人集団における RECIST ver1.1 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI] (%) は、65.4 [44.3, 82.8] (17/26 例) であった。閾値は他試験の結果を元に 30%と設定された。国内外ガイドラインで本剤の使用は既に推奨されていた。
セリチニブ (クリゾチニブに抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
閾値との比較
有効性を評価した主な国際共同第 II 相試験 (A2201) では、RECIST ver. 1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率が評価され、奏効率 [95%CI] (%) (37.1 [29.1, 45.7]) であった (P 値は<0.001)。他の薬剤の研究結果 (公表論文) から、閾値奏効率は 25%と設定された。A2201 試験の日本人患者集団における RECIST ver. 1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI] (%) は、45.8 [25.6, 67.2] (11/24 例) であった。例数は限られるが有効性は期待できると判断された。適応症について、A2201 試験の対象は、ALK 阻害剤のうち、クリゾチニブによる治療歴を有する患者に限定されていたこと、国内外ガイドラインにおいて、ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC にはクリゾチニブが一次治療として推奨されていること等を考慮すると、現時点では、クリゾチニブによる治療歴がなく、かつアレクチニブによる治療歴を有する患者に対する本薬の投与は推奨されないと考えることから、本薬の効能・効果において、本薬の投与対象がクリゾチニブによる治療歴を有する患者である旨を明確に設定することが適切であると判断した。ただし、本薬の検証的な国際共同第 III 相試験が実施中である。
ソラフェニブトシル酸塩 (根治切除不能な分化型甲状腺癌)
奏効例が認められたこと (統計的検証はなし)
今回の申請では甲状腺未分化癌患者等を対象とした国内第 II 相試験をもとに根治術不能な甲状腺癌に対する承認申請が行われた。MTC, ATC 患者を対象とした国内第 II 相試験にて奏効例が認められたことを根拠に有効性が期待できるとされた (統計的な検証はなし)。一方で ATC 患者については、試験に登録された 10 例で奏効例は認められず、評価は不能であり、文献情報も申請者は述べたが機構は有効性は不明と判断した。ただし使用上の注意の項で ATC に対する有効性、安全性が確立していないことを注意喚起して使用可能とすることとしている。ガイドラインでは各種治療が適切でない場合に本薬の投与を考慮することとされていた。

ダブラフェニブメシル酸塩とトラメチニブジメチルスルホキシド付加物 (BRAF 遺伝子変異を有する切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌)
<p>閾値との比較</p> <p>当該承認はダブラフェニブメシル酸塩とトラメチニブジメチルスルホキシド付加物の併用療法として承認された。本項ではダブラフェニブメシル酸塩の審査報告書をもとに記載する。</p> <p>国際共同第 II 相試験ではコホート A, B, C が設定されそれぞれの有効性判定基準が設定された。コホート A では他の薬剤の試験を元に閾値奏効率 10%とされ、コホート B では A を上回ることを期待して 30%、C では他の薬剤の試験結果を参考に 30%と設定された。いずれのコホートでも有効性の評価基準を上回った。つまり、E2201 試験のコホート C で得られた DAB/TRA 投与の奏効率 (61.1 [43.5, 76.9] %) の 95%CI の下限値は、進行・再発の NSCLC 患者における標準的な一次治療の奏効率を基に設定された閾値奏効率を上回った。また、E2201 試験のコホート B で得られた DAB/TRA 投与の奏効率 (63.2 [49.3, 75.6] %) の 95%CI の下限値は、進行・再発の NSCLC 患者における標準的な二次治療以降の奏効率及びコホート A における DAB 単独投与の期待奏効率を基に設定された閾値奏効率を上回った。なお、日本人の患者数は 3 例 (うち、DAB/TRA 投与されたコホート B は 1 例、コホート C は 0 例) に留まったため、DAB/TRA 投与により奏効例は認められなかった。しかし、以下の点から日本人でも一定の有効性は示されたと判断された。E2201 試験のコホート A の結果、日本人の BRAF V600E 変異を有する NSCLC 患者において、DAB 単独投与でも 2 例に PR が認められていること。BRAF V600E 変異を有する進行・再発の NSCLC を含め、NSCLC の治療体系に明確な国内外差はないこと。海外ガイドラインに既に本剤が推奨されていた。</p>
タラポルフィンナトリウム注射用 (化学放射線療法又は放射線療法後の局所遺残再発食道癌)
<p>閾値との比較</p> <p>局所遺残再発食道癌患者を対象に、本薬を用いた PDT の有効性及び安全性を検討した国内第 II 相試験 (KUTR-015-2 試験) 成績を基に、局所遺残再発食道癌の効能・効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請がなされた。本試験の主要評価項目として設定された中央判定による局所完全奏効 (以下、「L-CR」) 率 [95%CI] (%) は、88.5 [69.8, 97.6] (23/26 例) であり、事前に設定された閾値 15% を上回る確率は 100%であった。閾値は他試験の結果を元に設定された。本試験では、ベイズ流統計手法を用いて、本薬を用いた PDT によって得られる L-CR 率が事前に設定された閾値 15%を上回る確率が 97.5%を超える場合、「治療が有効である」と判断すると設定されていた。</p> <p>食道癌に係る本邦の診療ガイドラインである「食道癌診断・治療ガイドライン 2012 年 4 月版」において、CRT 後の局所遺残再発食道癌患者に対して、PDT を含む内視鏡治療が行われる旨が記載されている。海外のガイドラインに記載はない。</p>
チラブルチニブ塩酸塩 (難治性の中枢神経系原発リンパ腫)
<p>閾値との比較</p> <p>主に国内第 I/II 相試験の結果で評価された。本試験の主要評価項目は、IPCG 基準 (J Clin Oncol 2005; 23: 5034-43) に基づく中央判定による奏効率と設定され、当該奏効率は第 I 相パートと第 II 相パートの患者を合わせて評価することとされた。有効性について、320 mg 群及び 480 mg 空腹時投与群の奏効率 [95%CI] (%) は、それぞれ 60.0 [36.1, 80.9] (12/20 例) 及び 52.9 [27.8, 77.0] (9/17 例) であり、いずれの群も 95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率 (14%) を上回った。機構は、320 mg 群に加え、480 mg 空腹時投与群においても一定の奏効が認められたこと等から、再発又は難治性の PCNSL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。再発又は難治性の PCNSL は極めて希少な疾患であり、当該 PCNSL 患者の予後は不良である。また、本邦では、再発又は難治性の PCNSL に対して、高用量メトトレキサート、テモゾロミド、リツキシマブ (遺伝子組換え) 等の治療が実施されているもの</p>

の（脳腫瘍診療ガイドライン 2019 年版）、標準的な治療は確立されておらず、治療選択肢は極めて限られている。
チラブルチニブ塩酸塩（原発性マクログロブリン血症及びリンパ形質細胞リンパ腫）
閾値との比較
機構は、WM 及び LPL 患者を対象とした国内第 II 相試験（05 試験）の①コホート A（未治療の患者）及び②コホート B（再発又は難治性の患者）において、主要評価項目とされた IWMW 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI]（%）は①88.9 [65.3, 98.6] 及び②88.9 [51.8, 99.7] であり、95%CI の下限値は事前に設定された閾値奏効率（①45.0 及び②20.0%）を上回ったこと等から、WM 及び LPL 患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。
デボチニブ塩酸塩（水和物 MET 遺伝子エクソン 14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）
閾値との比較
国際共同第 II 相試験（VISION）では、コホート A の全体集団における奏効率 [95%CI]（%）は LBx 集団、TBx 集団及び LBx/TBx 集団でそれぞれ 45.5 [33.1, 58.2]、43.3 [30.6, 56.8] 及び 42.4 [32.5, 52.8] であり、閾値奏効率である 20% を 3 集団すべてで上回った。コホート A の日本人集団における奏効率 [95%CI]（%）は LBx 集団、TBx 集団及び LBx/TBx 集団でそれぞれ 75.0 [34.9, 96.8]、33.3 [9.9, 65.1] 及び 46.7 [21.3, 73.4] であった。閾値は、他剤第 III 相試験の結果を元に設定された。機構は、VISION 試験のコホート A の奏効率等から、METex14 スキッピング変異陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。
ニボルマブ（再発又は難治性の古典的ホジキンリンパ腫）
閾値との比較
機構は国内第 II 相試験及び海外第 II 相試験のコホート B において、主要評価項目とされた Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma（改訂 IWG 基準）に基づく中央判定による奏効率 [95%信頼区間]（%）は、それぞれ 75.0 [47.6, 92.7] 及び 66.3 [54.8, 76.4] であり、事前に設定された閾値奏効率（20%）を有意に上回ったこと等から、当該患者に対するニボルマブ（遺伝子組換え）の一定の有効性は示されたと判断した。（閾値は他の薬剤の試験で設定された閾値奏効率などをもとに設定された）海外ガイドラインには治療選択肢の 1 つとして記載されている。国内ガイドラインには記載されていない。
ニボルマブ（がん化学療法後に増悪した切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫）
閾値との比較
悪性胸膜中皮腫患者を対象とした国内第 II 相試験では、本試験の主要評価項目とされた modified RECIST13) に基づく中央判定による奏効率の結果、95%CI の下限値が、事前に設定された閾値奏効率（5.0%）を上回った（閾値は、対象患者にとって意味のある奏効率として 5%が設定された）機構は奏効率の結果等から、化学療法歴のある切除不能な進行・再発の悪性胸膜中皮腫患者に対して、NIVO の一定の有効性は示されたと判断した。
フロロデシン塩酸塩（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）
閾値との比較
国内第 I/II 相試験では、J02 試験の第 II 相部分について、8 例以上の奏効が認められた場合に有効性（他の抗腫瘍薬の結果から設定）が認められたと判断する旨を事前に治験実施計画書に規定して試験を実施した結果、9 例の奏効が認められたことから、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の有効性は示されたと考えたと説明した。（閾値奏効率 10%、期待奏効率 25%、有意水準片側 5%、検出力 80%で計算）機構は評価項目については、再発又は難治性の PTCL 患者に対して奏効が得られることに臨床的意義がある旨の申請者の説明は理解可能である。また、上記の結果等から、再発又は難治性の PTCL 患者において、本薬の一定の有効性は示されたと判断した。閾値は他の抗腫瘍薬の奏効率から設定された。

プララトレキサート（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）
閾値との比較
海外第 II 相試験では、23 例以上の奏効例が認められた場合に有効性が認められたと判断する旨を事前に治験実施計画書に規定して試験を実施した結果、32 例の奏効例が得られた。国内第 I/II 相試験では、第 II 相部分において、事前に設定された閾値奏効率を有意に上回り、得られた結果は 008 試験と同様であった（閾値は他の抗主要薬の臨床試験の結果から 10%と設定された）。また、本薬は海外のガイドラインでは、選択肢の一つとして推奨されている。また、海外の教科書にも一定の有効性を示した旨の記載がある。
ベキサロテン（皮膚 T 細胞性リンパ腫）
閾値との比較
国内第 I/II 相試験の有効性の主要評価項目は、24 週時点での mSWAT に基づく奏効率とされた。閾値奏効率は、他剤の臨床試験を元に 5%と設定された。（海外 II/III 試験も対照は設置していない）国内第 I/II 相試験の結果奏効率は、300mg/m ² 投与群で 61.5%（31.6-86.1）であり、95%信頼区間の下限はあらかじめ設定した閾値を上回った。機構は標準療法が確立していない当該疾患患者で皮膚病変の消失、改善が治療目的のひとつであることから奏効が認められることは臨床的意義があると判断した。米国のガイドラインでは本剤が一次治療の選択肢の一つとして推奨されている。海外の教科書にも記載あり。
ペムブロリズマブ（がん化学療法後に増悪した進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性（MSI-High）を有する固形癌）
閾値との比較
164 試験では本試験の主要評価項目として、RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による奏効率とされ、閾値奏効率は 15%と設定された。（閾値は他の薬剤の試験結果を元に設定された）。158 試験では、本試験（グループ A～K）に登録された 1,151 例のうち、本薬が投与された MSI-High を有する固形癌患者 19) 94 例（グループ D：7 例、グループ E：2 例、グループ H：1 例、グループ J：1 例、グループ K：83 例）が、有効性の解析対象とされた。本試験（グループ K）の主要評価項目とされた RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による奏効率は 29（34.9 [24.8, 46.2]）であった。他グループ A から K の奏効率も提示された。ガイドラインに本剤を推奨する記載は複数あった。164 試験において主要評価項目とされた RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI]（%）は 27.9 [17.1, 40.8]、また、158 試験（グループ K）において主要評価項目とされた RECIST ver. 1.1 に基づく中央判定による奏効率 [95%CI]（%）は 34.9 [24.8, 46.2] であり、164 試験及び 158 試験の対象とされた患者において臨床的に意義のある奏効率等が示された。ただし、164 試験の予め設定された最終解析時点（2016 年 8 月 3 日データカットオフ）での奏効率の結果は奏効率の 95%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（15.0%）を下回った。機構は本薬単独投与時における本薬の PK に明確な国内外差は認められていないこと。治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌の診断及び治療体系に明確な国内外差は認められていないこと。などを含めて有効性は期待できるとした。現在も継続中の 164 試験及び 158 試験については、本薬の有効性の情報を引き続き収集するとともに、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があると判断した。
ボナチニブ塩酸塩（前治療薬に抵抗性又は不耐容の慢性骨髄性白血病と再発又は難治性のフィラデルフィア染色体陽性急性リンパ性白血病）
閾値との比較
国内第 I/II 相試験（106 試験）の CP-CML 患者、並びに海外第 II 相試験（201 試験）の CP-CML 患者を対象としたコホート A 及びコホート B における 12 カ月までの累積 MCyR 率は、いずれも事前に設定された閾値奏効率を上回っ

<p>た。106 試験の閾値は標準治療がないことから 10%に設定された。201 試験の閾値はコホート A が 20%、B が 10%であった。（確立した標準治療がない、コホート A では高い奏効率が予想されるため）機構は、106 試験及び 201 試験の対象とされた①CP-CML 患者に対して、①T315I 変異を有する患者を含め、本薬投与により事前に設定された閾値を上回る累積 MCyR 率が認められたこと、②2013 年版 ELN ガイドラインにおける 2 次治療に対する効果判定基準に基づき 12 カ月時点において、MCyR に相当する opitimalresponse 又は warning と判定された患者が一定数認められたこと、③2013 年版 ELN ガイドラインにおける 2 次治療に対する効果判定基準に基づく各時点での opitimal response と判定された患者が一定数認められたこと等から、本薬の一定の有効性は示されていると判断した。また、106 試験及び 201 試験の対象である②AP-CML、③BP-CML 及び④Ph+ALL 患者に対して、T315I 変異を有する患者を含め、本薬投与により MaHR が認められていること等から、当該患者における本薬の一定の有効性は示されていると判断した。海外のガイドラインには本剤が治療選択肢の一つとして記載されている。また、教科書にも記載がある。</p>
<p>レナリドミド水和物（再発又は難治性の成人 T 細胞白血病リンパ腫）</p>
<p>閾値との比較</p> <p>国内第 II 相試験では有効性について、国際ヒトレトロウイルス会議基準（J Clin Oncol 2009；27：453-9）を一部変更して設定した基準に基づく ESEC 判定による最良総合効果及び奏効（CR、CRu 又は PR）率の結果、主要評価項目とされた奏効率は予め設定された閾値奏効率（5%）を有意に上回った（有意水準片側 0.05、$p < 0.0001$、正確検定）。奏効持続期間の中央値 [95%CI]（週）は NE [2.00, NE] であった。閾値は当該疾患についての標準治療がなかったことから他の試験で設定された閾値を参考に設定された。機構は国際ヒトレトロウイルス会議基準に可能な限り合わせた基準に基づいた解析において、奏効例が認められていること等を考慮すると、ATLL-002 試験の結果から、再発又は再燃の ATLL 患者に対する本薬の有効性は期待できると判断した。海外ガイドラインには本薬が治療選択肢の一つとして記載されているが、国内ガイドライン、教科書等には記載はない。</p>
<p>ロミデプシン（再発又は難治性の末梢性 T 細胞リンパ腫）</p>
<p>閾値との比較</p> <p>国内第 I/II 相試験では、第 II 相パートにおいて、二項検定による p 値（片側）は 0.0001 未満であり、事前に設定された閾値奏効率を有意に上回ったことから、再発又は難治性の PTCL 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。閾値奏効率は、海外第 II 相試験の奏効率の 95%CI の下限が 19.9%であったこと、国内第 I/II 相試験計画時に確立した治療法がなかったこと等から 10%と設定された。米国の診療ガイドラインなどでは本剤の投与が推奨されている。</p>
<p>ロルラチニブ（ALK チロシンキナーゼ阻害剤に抵抗性又は不耐容の ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌）</p>
<p>腫瘍縮小効果が認められたこと</p> <p>1001 試験の第 II 相パートのコホート 2～5 の併合解析における奏効率 [95%CI]（%）は 47.2 [40.1, 54.4] であった。また、各コホートにおける本薬の奏効率 [95%CI]（%）の結果に加えて、前治療として投与された ALK-TKI の種類別における本薬の奏効率の結果から、前治療として投与された ALK-TKI36) の種類及び前治療数にかかわらず、ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の NSCLC 患者で本薬投与により腫瘍縮小効果が認められた。、①本薬は癌細胞の増殖の本体（Oncogenic driver）を標的とした薬剤であること、②既存の ALK-TKI に耐性となる変異として報告されている G1202R6) 変異等を有する患者に対して奏効が認められたこと等を考慮すると、既存の ALK-TKI による治療後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発の NSCLC 患者に対して、本薬の有効性は期待できると考える。</p>

トラスツズマブデルクステカン（遺伝子組換え）（化学療法歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌）
閾値との比較
T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（U201 試験）において、主要評価項目とされた RECIST ver1.1 に基づく ICR 判定による奏効率 [95%CI]（%）は、EA 集団及び RE 集団でそれぞれ 60.6 [53.0, 67.8]（109/180 例）及び 64.1 [56.3, 71.3]（107/167 例）であった。（奏効率の結果は、事前に設定された閾値奏効率（20%）を上回った）機構は、審査報告（1）の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、高い DAR を有する等の特性を持つ本薬の投与により上記の奏効率の成績が得られたこと等から、T-DM1 による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者に対する本薬の一定の有効性は示されたと判断した。
ボロファラン（10B）（切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌）
閾値との比較
①CRT 又は RT 後の切除不能な局所再発の頭頸部扁平上皮癌患者、及び②切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部非扁平上皮癌患者を対象とした本薬/BNCT の国内第Ⅱ相試験（002 試験）における奏効率[90%CI]は 71.4[51.3, 86.8]（%）（15/21 例）であった。（奏効率の 90%CI の下限値は、事前に設定された閾値奏効率（20.0%）を上回った。）機構は、奏効率の成績に加えて以下の点等も考慮すると、切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者に対する本薬の一定の有効性は示され、本薬/BNCT は当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると判断した。切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌患者における局所病変は、嚥下障害、栄養障害、気道狭窄、誤嚥、瘻孔形成等、患者の生活の質（QOL）を著しく低下させる病態を引き起こす可能性があり、当該病変に対する局所制御は一定の臨床的意義があると考えること。
セツキシマブ サロタロカンナトリウム（遺伝子組換え）（切除不能な局所進行又は局所再発の頭頸部癌）
ニボルマブの奏効率を上回った（閾値としての設定ではない、統計的検証はなし）
本薬/レーザ光照射の有効性について、101 試験の第Ⅱa 相パートの有効性の解析対象集団において、有効性の評価項目とされた①改変 RECIST ver. 1.116) 基準に基づく中央判定による奏効率 [95%CI]（%）及び②RECIST ver. 1.1 基準に基づく治験責任医師判定による奏効率 [95%CI]（%）は、それぞれ①43.3 [25.5, 62.6]、②36.7 [19.9, 56.1]であり、CheckMate 141 試験（20）におけるニボルマブの奏効率を上回ったこと等を考慮すると、101 試験の第Ⅱa 相パートの対象患者に対して本薬/レーザ光照射の有効性は期待できると考える。

