

審議開始日：令和2年4月17日（金）

審議方法：電子メールによる書面開催

出席委員：持ち回り審議（所属委員21名中21名参加）

議題：審議事項6件、報告事項2件、その他事項2件（全て非公開）

議決日：令和2年5月21日（木）

議決権：委員からの利益相反のご申告に基づき、各議題の議決に係る取扱は以下の通り

議題1：審議不参加（なし）、議決不参加（大森委員、代田委員、武田委員）

議題2：審議不参加（なし）、議決不参加（大森委員、代田委員、武田委員）

議題3：審議不参加（なし）、議決不参加（なし）

議題4：審議不参加（なし）、議決不参加（大森委員、武田委員）

議題5：審議不参加（飯島委員）、議決不参加（大賀委員、武田委員）

議題6：審議不参加（なし）、議決不参加（大森委員）

議題、委員より頂いたご質問・ご意見

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
審議事項				
		平石委員	2ページ、下段から7行目から3ページ、4行目の段落この薬剤は、多発性硬化症に対するものであり、主に脳神経内科医が投与する機会が多いと思います。漸増期間中に心拍数の低下作用がみられるため、循環器専門医と連携するなど、適切な処置が行える管理下で投与を開始するよう注意喚起するとありますが、具体的には、①上記診療科を有する総合病院等における治療開始を想定されていますか。②初回投与後6時間まで継続して、（おそらく患者は病院に在院して）心電図のモニターを行い、かつ6日間は（ホルター心電図を装着の上）連続的に心電図をモニターすることが可能な医療機関は限られると思いますが、①を含めて投与を開始を行う病院等の必要条件を規定することは想定されていますか。③あるいは、多くは多発性硬化症の重症な患者で、入院されている患者を想定しているのでしょうか。	添付文書（案）の警告欄に記載しているとおり、本剤の投与は循環器を専門とする医師との連携の下で行われます。また、審査報告書の通し番号で79ページ「7.R.7 本剤の適正使用について」の項に示しましたように、本剤処方前に、循環器内科との連携内容を含め、適正使用が可能な施設であることを製造販売業者が確認した医療機関でのみ、処方が行われる体制を構築することとされております。したがって、いただきました質問の①について、基本的には、脳神経内科と循環器内科を有する総合病院等で本剤の投与を開始することを想定しています。質問の②について、心電図モニターは、通常の1誘導のモニター心電図を想定しており、総合病院であれば可能な管理の範囲内と考えております。質問の③について、現在、本剤と類似した作用機序を有しており、多発性硬化症の治療薬として承認されているフィンゴリモド塩酸塩では、多くの患者で1泊入院して投与開始していることから、本剤においても同様に対応することは可能と考えております。なお、本剤の投与対象である二次性進行型多発性硬化症患者について、再発（急性憎悪）時やステロイドパルス療法を実施している患者等、入院下で治療されている患者も存在しますが、多くは外来で治療を行っています。
		赤羽委員	S1Pアゴニストの副作用（徐脈、高血圧、黄斑浮腫等）について、審査の過程で慎重に検討され、添付文書において適切に注意喚起がなされており、承認して良いと考えますが、下記の点について確認させて頂きたく存じます。 添付文書 7. 用法及び用量に関連する注意 において、休業した場合の対処法については記載されていますが、誤って高用量を服用した場合の対処について記載がありません。記載するべきではないでしょうか？	添付文書（案）p.5、13. 過量投与の項をご覧ください。誤って高用量を投与した場合の対処法について記載しております。
		岡委員	本薬により、脱髄していた中枢神経線維に髄鞘形成が認められたのでしょうか？ ---多発性硬化症の本質は、脱髄により有髄神経での興奮伝導が正常に行われなくなることで、自己免疫亢進の抑制とともに髄鞘形成の回復が有効性につながると考えられます。審査報告書や添付文書案にはSIP-5受容体刺激でオリゴデンドロサイトのミエリン形成が促進されることが参考文献を引用して紹介されていますが、非臨床試験の動物実験でもIn vitro実験でもデータは示されていません。モデルマウスで試験後に脊髄組織を染色したことがP9/89に示されていますが、病変のスコア化だけでミエリン染色結果についての記載がありません。染色結果で脱髄神経にミエリン形成がみられているデータがありましたらお教えください。	申請者が実施した検討において、実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）モデルマウスに本剤を投与した後、脊髄切片をミエリンの染色であるソロクローム染色した結果、溶媒対照と比較して、染色性の向上が認められております（CTD 4.2.1.1-9）。
			添付文書7.3 で代謝酵素のコンパニオン診断を規定しているのですから、承認事項たる「用法用量」にもその内容（CYP2C9の遺伝子型に応じた用法が記載されるべきと史料いたします。（7.4には記載があるとしても）少なくとも、「なお、患者のCYP2C9遺伝子型に応じて適宜減量する（7.4参照）」などの記載があつて然るべきと史料します。 添付文書16.4で代謝酵素の寄与率が記されていることは高く評価したいです。ただし、この寄与率が「代謝における寄与率」なのか「全身クリアランスにおける寄与率」なのかが不明確なので、明確に情報提供された方がよいと思います。	代謝酵素の活性に基づき用量調節が必要な他の薬剤においても、遺伝子型による用量調節は「7. 用法及び用量に関連する注意」に記載されていることを踏まえ、本剤についても同様に「7. 用法及び用量に関連する注意」に記載させていただいております。なお、「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点（Q&A）について」（平成31年1月17日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、安全対策第二部事務連絡）において、用法・用量の項は他の項と相互参照しないことが規定されております。インタビューフォームや医療従事者向け情報提供資料においても、7.4項の注意喚起をわかりやすく記載し、十分に情報提供が行われるよう申請者に指示いたします。 ご指摘いただきありがとうございます。「代謝における寄与率」を意図しておりますので、添付文書を修正するよう、申請者に指示いたします。

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
		大谷委員	<p>CYP2C9*3/*3の患者は投与禁忌となっていますが、ある程度情報量があることと、希少疾病医薬品ですので治療の幅を狭めるより、十分な注意喚起をした上で使用可能とした方が良いと思います。(もっとも、日本人でCYP2C9*3/*3は稀なのでそこまで気にしなくても良いのかもしれませんが、国際的なハーモナイゼーションを考えると、やはり使える形の方がよろしいかと。)</p> <p>添付文書にもβ遮断薬の併用による相加的な徐脈リスクが示されていますが、ここでいうβ遮断薬の投与には、β遮断薬の点眼薬の使用も含まれるのでしょうか。β遮断薬の点眼薬は一定の全身移行性があり、それ単独でも徐脈の副作用が知られていますので、気になることです。含むか含まないかのご判断はお任せしますが、医師・薬剤師が判断に困らないよう、「β遮断薬の投与(点眼を含む)」または「β遮断薬の投与(局所投与は除く)」などと明確に情報提供しておいた方がよろしいかと思えます。</p> <p>CYP2C9の遺伝子診断は○○○○○○○の予定でしょうか。〔大谷委員〕</p>	<p>CTD 1.6にもございますように、欧米においてもCYP2C9*3/*3の患者は禁忌とされています。また審査報告書の通し番号で40ページの1行目～をご覧ください。SPMSの治療は長期間に渡り継続的に行われる可能性があり、通常用量の約4倍の本薬の曝露が長期間継続した場合のデータは存在せず、特に免疫系への影響等、長期投与時の安全性の懸念があることから、本邦においても禁忌といたしました。なお、神経内科を専門とする専門委員からも、同様の意見が得られております。</p> <p>10.2 併用注意の項における「β遮断薬」には、β遮断薬の点眼薬も含まれます。なお、ご指摘の点は医療従事者向けの情報提供資料に記載することで、十分に情報提供が行われるよう申請者に指示いたします。</p> <p>現在、○○○○○○○○○としての○○○○○が行われており、○○○○○○○○○の○○○に○○○○○について検討が行われる予定です。</p>
1	医薬品メーゼント錠0.25 mg及び同錠2 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について	堀委員	<p>提言内容：添付文書3ページ9. 特定の背景を有する患者に関する注意9. 4 生殖能を有する者 の内容を、大変注意喚起すべき情報と受け止め、記載場所を8. 重要な基本的注意にも記載をお願いしたいと思います。</p> <p>また患者向けの資料に関しては、女性の服用に関し、より注意を促すような内容を作成していただきたいと願ってます。</p> <p>理由：高齢出産が可能となった現代では、妊娠可能な状態に該当する女性はかなり的人数になると思います。この薬の服用が胎児に有害であることが示されているのであれば、予期せぬ妊娠による胎児へのリスクを考え、重要な注意を患者へ促す必要があると思います。</p> <p>特に、適切な避妊法を10日間行うように指導する、と日数まで明示されている点も、より注意の必要を感じました。</p> <p>質問内容：上記の避妊期間に関して質問です。</p> <p>他の薬剤で避妊を必要とする場合は、一定期間は適切な避妊を行うよう指導する、と書かれている添付文書が多いなか、何故この薬剤では少なくとも10日間、とより詳細に明示されているのでしょうか？</p> <p>その理由を教えてくださいたいと思います。</p>	<p>「新記載要領に基づく添付文書等の作成の留意点 (Q&A) について」(平成31年1月17日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品安全対策第一部、安全対策第二部事務連絡)において、一般的に、妊娠可能な女性に対する注意喚起は「8. 重要な基本的注意」の項ではなく、「9. 特定の背景を有する患者」の項に記載することになっており、本剤の類薬であり、本剤と同様に本剤投与終了後に避妊が必要な期間を注意喚起しているフィンゴリド塩酸塩も同様の対応が行われていることから、現行の記載が適切と考えております。</p> <p>なお、生殖能を有する者、妊婦、授乳婦への注意喚起について、患者向け資料にわかりやすく記載し、十分に情報提供が行われるよう申請者に指示いたします。</p>
		杉委員	<p>副作用の中に、徐脈性不整脈とありますが、これについての質問です。</p> <p>フィンゴリドの副作用で、投与初期に洞性徐脈、洞停止または洞房ブロックに加え房室ブロックも生じるようです。</p> <p>その出現は一過性であり、回復には脱感作という表現を使用しています。62頁の表60で漸増投与群では10日くらいで回復とありますが、もし非漸増投与をした場合にはどのくらいで回復するかデータはありますか？</p> <p>また、洞停止または洞房ブロックが3秒以上の例もあったと伺いましたが、徐脈が長引いたときに休薬以外で対処法は不要でしょうか？</p> <p>通常の洞停止または洞房ブロックでは保険適応外ですが一般に、シロスタゾールを使用することで切り抜けています。房室ブロックには無効です。このような、何か対処法は必要ないのでしょうか？</p>	<p>本剤の維持用量である2 mg/日を非漸増で投与し、投与初期の徐脈から回復するまでの投与期間を検討したデータはありませんが、審査報告書の通し番号で62ページ表60に示しましたように、健康被験者を対象とした臨床薬理試験 (A2107試験) において、非漸増投与群として推奨用量の5倍の用量である10 mg/日を投与したとき、投与開始12日後においても、心拍数の減少傾向が認められています。</p> <p>徐脈及び房室ブロックへの対処法について、臨床試験において重篤な有害事象が認められた2例の被験者では、休薬が行われ、心電図モニタリングを行い、特別な処置を行うことなく回復しました。添付文書 (案) の警告欄に記載しているとおり、本剤の投与は循環器を専門とする医師との連携の下で行われるため、患者の症状に応じて、適切な対処が行われるものと考えております。</p>
		長島委員	<p>1) 本剤は、投与開始時に脈拍数の低下が現れること等から、国際共同第III相試験 (A2304試験) では、盲検性に影響する可能性のある情報を独立したデータベースで管理したが、一部の評価者に対して不適切なデータベースへのアクセス権が付与され、盲検性が担保されていない可能性がある症例が存在している (審査報告書 p53/89 表50)。審査報告書 p54/89 表51、52のこれらの症例を除外した解析結果について、盲検性が担保されていない可能性がある症例C1～C9のうち、「C1, C3, C4 の集団を除外した結果」と「C1～C7及びC10の集団を除外した結果」が示されているが、C1～C9の全てを除いた解析結果について伺いたい。該当症例は日本人の被験者も含まれるのか。また、治験の実施状況について原因究明などの調査を行い、企業に対して改善の指導を行ったのか。</p> <p>2) 審査報告書 p58/89 表55より、国際共同第III相試験 (A2304試験) の日本人集団の部分解析では、本剤群においてプラセボ群と比較して3mCDP (EDSSに基づく3</p>	<p>1) 審査報告書通し番号p54、表51及び表52について、盲検性が担保されていない可能性がある症例C1～C10の集団及びそれらすべてを除外した集団での結果は、別添の表1及び表2のとおりでした。審査報告書通し番号55ページ中段の「機構は、以下のように考える。」から始まる段落にも記載しましたように、アクセス権管理が不適切であったことにより、有効性評価に影響を及ぼした可能性は否定できないと考えておりますが、別添の表1及び表2のいずれの集団においても、それぞれの有効性評価項目において、プラセボ群と比較して本剤群で改善傾向を示しております。以上を踏まえると、国際共同第III相試験の全体集団の結果に基づき、本剤の有効性評価を行うことは可能と考えております。</p> <p>なお、盲検性が担保されていない可能性がある症例として審査報告書通し番号53ページ、表50に記載した症例のうち、C8とC9を除外しなかった理由を説明いたします。C8はメインデータベースの使用者である治療担当医師等が、投与初期の徐脈等以外の有害事象 (例えば、投与開始後一定期間経過した後に発現した黄斑浮腫等) の発現を確認することで、盲検性に影響を及ぼした可能性があった (投与群を推測できた可能性があった) 症例を指しております。したがって、プロトコルや手順への逸脱等が認められた症例ではなく、また他剤の臨床試験においても起こりうる影響です。また、C9については、初回投与担当者等 (有効性評価や投与初期以外の安全性評価等を行わない担当者) が、メインデータベースにアクセスした可能性があるもののデータの入力・修正は行われていない症例であり、有効性評価に影響はないと考えております。</p> <p>上記の考えに基づき、審査報告書ではC8及びC9の試験成績への影響は極めて軽微と判断し、C8とC9を除外しない解析結果を提示いたしました。</p>

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
			<p>力月持続する障害進行)が認められるまでの期間が短くなる傾向が認められなかったとある。その理由としてベースライン時のEDSS(総合障害度スケール)が高い集団であったためとあり、表54を参考にベースライン時のEDSSも含め、背景因子によって、有効性が異なる可能性について、必要なものは注意喚起が必要ではないか。</p>	<p>なお、該当症例のうち、日本人はC7及びC8のいずれにも該当する症例が1例、C8に該当する症例が1例存在しております。</p> <p>また、不適切なアクセス権が設定された原因について、試験期間中にデータベースのアクセス権(各担当者の役割)を変更する際、CRA(臨床開発モニター)がベンダー宛てに申請書を提出する規定とされており、当該申請書はCRA以外による照合及び承認が行われていなかったこと、ベンダーに対する治験依頼者の指示や訓練も不十分であったことが申請者より説明されております。</p> <p>本件について申請者に指導を行い、改善策として、以下の点を含めた社内の手順書が申請者において作成され、2019年7月31日から適用されております。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・類似の臨床試験を実施する際には、ベンダーに対して、同時に複数のデータベース)へのアクセス権付与は認められないという規定及び試験途中で評価者の役割を変更する場合のアクセス権変更の手順について、事前に明確に規定すること。 ・試験期間中も定期的にアクセス権の付与状況を確認すること。 ・CRAに対して、事前に各データベースへのアクセス権付与に関する規定の理解促進に努め、試験期間中もアクセス権が適切に付与・管理されていることを定期的に確認できるよう、Monitoring Planに関連注意事項を明記すること。 <p>2)ご指摘の点については、医療従事者向け資料にデータを記載し、医療現場に適切に情報提供いたします。</p>
		<p>赤羽委員</p>	<p>国内第Ⅲ相試験の症例数が少ないため有効性が十分に検証できていない点は懸念されますが、海外での実績を踏まえて、承認することに異論はありません。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございます。</p> <p>1)ご指摘のとおり、国内第Ⅲ相試験では、十分な規模で実施された海外第Ⅲ相試験と同様の既承認薬に優る結果は得られませんでした。一方で、薬事承認においては、必ずしも既存薬を上回る有効性が示されることが必須とはされておらず、本剤については、本邦で慢性心不全に対して承認されている既存薬(エナラプリル)と同程度とも言える有効性が国内第Ⅲ相試験で示されたことにも一定の意義があると考えております。専門協議では、国内第Ⅲ相試験の結果も考慮した上で本剤を本邦の医療現場に提供することの意義について委員の意見を伺いましたが、既承認薬に優らないながら慢性心不全に対する有効性は示唆されているとの意見、作用機序の観点からサクビトリルとバルサルタンに解離して作用を発現する成分を抗慢性心不全薬として開発したことは合理的と考えられるとの意見、慢性心不全の治療において既承認薬とは異なる作用機序を有する薬剤による治療選択肢が増えることは有益であるとの意見をいただいております。</p> <p>なお、海外とはやや異なる本邦での本薬のリスク・ベネフィットバランスを踏まえ、より安全性を重視し、開始用量を海外の通常の開始用量よりも低い50mg 1日2回とした上で、「効能・効果に関連する注意」において本剤の投与対象をACE阻害薬又はARBの前治療がある患者に規定する等、適正使用に必要な注意喚起を徹底致します。</p> <p>2)ご指摘のとおり、HFpEF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験においては、対照群であるバルサルタン群に対して本剤群の優越性を示すという検証仮説は検証されませんでした。一方で、全体集団の結果では主要評価項目としたイベントの発現頻度は本剤群と対照群で同程度(ハザード比[95%信頼区間]:0.87[0.75,1.01])であったこと等から、本試験の結果から、HFpEFに対する本剤の有効性が明確に否定されたと解釈することも困難と考えました。また、HFpEFの重篤性、HFpEFに対して確立した治療薬がなく、本邦では過去にHFpEF患者を対象にした臨床試験で有効性が検証されたRAS阻害薬等が「慢性心不全」を効能・効果として承認され、HFpEFにも使用されている実態があることとの整合性等を踏まえ、効能・効果は「慢性心不全」とした上で、臨床試験で有効性が検証された対象集団がHFpEFであることの情報提供を徹底することが妥当と判断いたしました。具体的には、添付文書(5.2項、17項)にHFpEF患者を対象とした臨床試験の対象患者の背景(前治療、左室駆出率、収縮期血圧等)を十分に理解した上で、適応患者を選択する旨記載し、さらに医療従事者向け資料ではHFpEF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で対照群に対する優越性が示されなかったことや当該試験での日本人部分集団の成績も記載し、適応国内第Ⅲ相試験は、①統計学的な検証が可能となる試験規模ではなかったこと、②対照群のエナラプリルの用法・用量(10mg 1日2回)が国内承認用量(5~10mg 1日1回)よりも高用量であったといった点から、少なくとも「対照に比べ明らかに劣る結果ではない」と評価とした一方で、本剤と既承認薬(エナラプリル)との位置関係(優越性、非劣性又はそれ以外)について明確な結論を出すことはできませんでした(審査報告書p75/120~76/120)。</p> <p>本来であれば、本邦で海外第Ⅲ相試験と同規模の試験を実施すべきでしたが、必要となる症例数等の実施可能性を考慮すると困難であることから、本邦では可能な限りの規模で臨床試験を実施した結果から海外で示された有効性をどの程度日本人に外挿できるのか検討しました。</p> <p>その結果、以下の点も加味し、適正使用に関する注意喚起を徹底した上であれば、本邦の医療現場に本剤の使用選択肢を増やすことに一定の意義はあると判断しました。この点につきましては、専門協議でも支持されております。</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 本薬は、単に異なる作用機序を組み合わせたわけではなく、下記のように合理的な組合せの作用機序を有すること ② 海外では十分な規模で試験が実施された結果、既存薬に対する優越性が示され、海外のガイドライン上でも推奨された治療薬であること ③ 少なくとも本薬の薬物動態や、臨床試験に組み入れられた患者の背景、心不全に対する治療方針等の民族的要因については国内外で大きな違いは認められなかったこと ④ 国内第Ⅲ相試験において有効性の解釈に限界はあるものの、日本人患者に対する適切な投与対象や用法・用量を設定する上で必要な情報が得られたこと <p>[作用機序に関する詳細]</p> <p>本薬は、サクビトリルの活性代謝物によるネプリライシン阻害作用とバルサルタンによるアンジオテンシンⅡ受容体拮抗作用を有する薬剤になっております。ネプリライシンはナトリウム利尿ペプチドだけでなく、アンジオテンシンⅡの分解も阻害することから、アンジオテンシンⅡの上昇により心不全治療に好ましくない作用(血圧上昇や血管収縮作用)も生じる可能性があり、アンジオテンシンⅡ受容体に拮抗してこの作用を抑制するバルサルタンの作用が同時に発揮される本薬は、合理的な薬理作用の組合せと考えられます。</p> <p>[欧米のガイドラインにおける関連する記載]</p> <p>欧州心臓病学会(ESC)ガイドライン2016(Eur Heart J 2016; 37: 2129-200):最適な既存治療下にあるLVEFの低下した慢性心不全患者に対して、ACE阻害薬(忍容性がない場合はARB)から本剤への切替えが推奨される。</p> <p>米国心臓病学会(ACC)等による心不全管理に関するガイドライン(2017年)(Circulation 2017; 136: e137-61):最適な既存治療下にあるLVEFの低下した慢性心不全患者に対し、ACE阻害薬、ARB及び本剤のいずれかの使用が推奨される。</p>
		<p>武田委員</p>	<p>国内第Ⅲ相試験において、エナラプリルとの二重盲検比較試験で主要評価項目においてエナラプリルを上回る評価が得られなかったことは、承認に値しないものと考えます。</p> <p>機構は、「海外第Ⅲ相試験で示されたようなエナラプリルを上回るほどの有効性が期待できるとは言えないと判断した」にもかかわらず、「主要評価項目や副次的評価項目のいずれにおいても本剤群の有効性がエナラプリル群より明らかに劣る結果ではなかったこと等を踏まえ、日本人慢性心不全患者においても本剤に一定の有効性は期待できると判断した。」としていますが、このような考え方が許されるのであれば、臨床試験の意義はなくなります。</p> <p>また、エンレストは、左室駆出率(EF)が低下した心不全(HFrEF)に対してはPARADIGM-HF試験で有効性が確認され、既に欧米では承認され広く使われていますが、EFが保持された心不全(HFpEF)にも同薬が有効かを検証したPARAGON-HFの結果が、欧州心臓病学会会議(ESC2019、会期:8月31日~9月4日、開催地:パリ)で発表されました。残念ながらHFpEFに対しては、有意な心血管リスクの減少を示すことはできなかったとのことでした。</p> <p>したがって、本剤を「慢性心不全」を適用病名として承認することには、反対します。</p> <p>単剤で非劣性の証明であればまだ納得できますが、わざわざ新しい作用機序の2種類を組み合わせさせてやっとな非劣性の証明では、何のための臨床試験か極めて難解です。</p> <p>このようなデータで承認するのであれば、医療費の無駄を増やすだけです。この薬剤は、本当に必要なのでしょうか?</p>	

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
		代田委員	<p>1) 海外第Ⅲ相試験では非劣性の検定基準が設けられていたのでしょうか？国内試験の結果はその基準に当てはめるとどのような位置にありますか？</p> <p>2) 従来のACEIとARBの適応に加えての、使用順位のガイドラインなどはありますか？</p> <p>3) 低血圧の発生リスクとそれに対する注意喚起などの記載はあるのでしょうか？</p>	<p>HFrEF対象の海外第Ⅲ相試験（PARADIGM-HF試験）では、対照薬であるエナラプリルに対する本薬の優越性を検証することが目的とされており、非劣性の検討については計画及び実施がなされておりました。HFrEF対象の国内第Ⅲ相試験（PARALLEL-HF試験）の成績をPARADIGM-HF試験の成績と照らし合わせて本薬とエナラプリルの相対的關係について更なる検討を実施することは困難ではありますが、国内外の試験成績を踏まえると、本薬の有効性は慢性心不全に対する標準治療と比較して有効性が明らかに劣る結果ではないと考えております。</p> <p>欧州のガイドライン（欧州心臓病学会（ESC）ガイドライン2016（Eur Heart J 2016; 37: 2129-200））では、PARADIGM-HF試験の結果を踏まえ、最適な既存治療下にあるLVEFの低下した慢性心不全患者に対して、ACE阻害薬（忍容性がない場合はARB）から本薬への切替えが推奨されています。米国のガイドライン（米国心臓病学会（ACC）等による心不全管理に関するガイドライン（2017年）（Circulation 2017; 136: e137-61））では、最適な既存治療下にあるLVEFの低下した慢性心不全患者に対する、ACE阻害薬、ARB及び本薬の使用はいずれも同じ位置付けとなっています。</p> <p>本審査では、PARADIGM-HF試験の結果や質問いただきました海外のガイドラインの記載状況に加え、PARALLEL-HF試験での有効性の結果及び低血圧等の副作用の発現状況を考慮して、本剤はACE阻害薬又はARBから切り替えて投与することが適切と判断いたしました。</p> <p>低血圧の発現に関しては、添付文書の「11.1 重大な副作用」に記載し、異常が認められた場合に本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う旨注意喚起しております。また、低血圧の発現を最小化するために、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」、「17. 臨床成績」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」の項で国内外の第Ⅲ相試験における収縮期血圧に関する組入れ基準及び増量時の基準を記載し、腎機能障害、高齢者、利尿薬の併用等の低血圧の発現リスクの高い患者背景に対する注意喚起を行っております。</p> <p>加えて、医療従事者向け資料で国内外の第Ⅲ相試験における背景因子別の低血圧の発現割合を情報提供する予定です。</p>
2	医薬品エンレスト錠50 mg、同錠100 mg及び同錠200 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について	岡委員	<p>本薬により、非臨床の行動薬理学的実験等で学習記憶能に障害は確認されていないでしょうか？あるいは、臨床試験で認知機能への副作用が生じた患者はいなかったでしょうか？</p> <p>---審査報告書P15及びP25/120で述べられているように、NEPはβアミロイドタンパク質(Aβ)の分解に関与する酵素の1つですので、その阻害薬はアルツハイマー病の発症リスクを高めると推測されます。審査報告書では、カニクイザルでの脳脊髄液及び脳実質中の濃度測定で、分解は減少するが脳内増加は認められなかったとなっていますが、匹数や実際の数字などが示されていませんので、データがございましたらお知らせください。また、測定したAβは40か42か、フリー体が凝集体かオリゴ体か、などもう少し詳しい情報がありましたらお願いいたします。アルツハイマー病初期段階やMCI(軽度認知障害)段階の患者でしたら、本薬投与で悪化させるかもしれません。本薬には副作用として血管浮腫や腎障害・腎不全がありますし、さらに糖尿病や腎透析などがあれば血液脳関門が脆弱な状態になり、本薬の脳移行が促進される可能性も考えられます。</p>	<p>1) 本薬を用いて学習記憶能等を評価した非臨床試験は実施されていません。なお、サルを用いた39週間反復投与毒性試験では脳の病理学的検査が実施されており、アミロイド斑の形成は認められませんでした（審査報告書p22/120 本文中）。臨床試験における認知機能障害に関連する有害事象の発現状況は、海外第Ⅲ相試験（PARADIGM-HF試験）では本剤群0.29%（12/4203例）、エナラプリル群0.35%（15/4229例）、国内第Ⅲ相試験（PARALLEL-HF試験）では本剤群0.90%（1/111例）、エナラプリル群0.89%（1/112例）と、本剤群と対照群での発現割合に差は認められませんでした。また、現時点までの海外の製造販売後の情報からも、本剤による認知機能障害について追加の注意喚起や措置が必要となるシグナルは検出されていません。</p> <p>2) カニクイザルを用いた試験結果の詳細を添付させていただきます。測定されたAβは、42、40（一部では38、37も測定）のモノマーでした。</p> <p>3) 早期のアルツハイマー病やMCIの患者に本剤を投与した際の安全性情報は得られていません。一方で、国内外の第Ⅲ相試験では腎障害や糖尿病を合併する患者、高齢者も組み入れられておりましたが、上記のように認知機能障害に関する明確なリスクは認められませんでした。しかしながら、ご指摘のとおり作用機序から想定されるリスクであることから、製造販売後も国内外での関連する情報の収集に努め、注意喚起の要否等について継続的に検討して参ります。</p>
		大谷委員	<p>本剤は、サクビトリルとバルサルタンナトリウムを等モル含む「塩」ではありますが、実質的には薬理活性の異なる二種の薬物を等モル含む配合錠です。このため、本剤の名称として、通例に従い「～配合錠」とした方が、重複投与の防止などの観点から望ましいのではないのでしょうか。ACE阻害薬、ARBからの切替えでは、本剤の添付文書をよく読むかもしれませんが、その後ACE阻害薬やARBが「追加」されるリスクも考慮しなければなりません。</p>	<p>ご指摘のとおり、本薬は体内では解離し、実質的に薬理活性を示すのはサクビトリル（その活性代謝物）とバルサルタンの2成分となります。しかしながら、従来の配合剤と異なり、本剤の承認申請時には既に1つの成分名としてJAN（医薬品一般名）が設定されており、また製剤に含有されている状態では1成分として安定した結合を維持していることから、薬事上の取扱いとしては配合剤とせず、新有効成分含有医薬品として扱うこととなったものです。したがって、販売名についても「配合錠」を付すことは困難と考えます。</p> <p>一方で、ご指摘のとおり薬理作用が類似するRAS阻害薬との重複投与の防止は重要と考えますので、添付文書の「3.1 組成」、「10.1 併用禁忌」、「10.2 併用注意」等で本剤が実質的にはARBであるバルサルタンを含むことを明記し、ACE阻害薬、ARBとの併用に関する注意喚起を行うとともに、医療従事者向け資料でもこのことを強調し、RAS阻害薬が追加されるリスクも含めて注意喚起を徹底させることで対応したいと考えております。</p>

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
		奥田委員	<p>エンレスト錠は新有効成分医薬品ではあるが、本質はバルサルタンと未承認のサクビトリルとの分子錯体である。</p> <p>本剤は1日400mg投与しうが、その時のバルサルタンの投与量は205.6mgであり、ディオパン錠の推奨用量（40-80mg）とは大きく上回り、AUCも大きく上昇する。概要説明資料においても指摘されているが、一般的な配合剤とはバリサルタンの用量が異なることに起因するリスクが懸念される。既承認のバルサルタン製剤と本剤との暴露量の違いをどのように医療従事者に周知させるか確認したい。</p> <p>別途医療向け資材で十分な情報提供が行われるようお願いいたします。</p>	<p>ご指摘の点は機構としても非常に重要と考え、添付文書の「16.8 その他」の項に既承認のバルサルタン製剤80 mg及び160 mgと本剤200 mgを単回投与した際のバルサルタンの曝露量のデータを記載し、情報提供することとしました。なお、本剤は1日2回投与であるため1日投与量は400 mgとなりますが、バルサルタン製剤とのPKパラメータが比較可能な第Ⅰ相試験のデータが単回投与時のみであったため、単回投与時のデータを記載しております。</p> <p>加えて、医療従事者向け資材において、本剤に含まれるバルサルタンの用量と曝露量、既承認のバルサルタン製剤の用量及び曝露量を明記し、当該情報を参考に、本剤のRAS抑制作用に起因するリスクを適切に管理していただく必要がある旨を注意喚起する予定です。</p>
		飯島委員	<p>本薬は、海外第Ⅲ相試験では、有効性について、きれいに試験薬の優越性が示され、安全性についてもコントロール群と大きな差はないと評価できますが、国内第Ⅲ相試験では、優越性は示されず、安全性においても懸念される低血圧の発生頻度がかなり高いように思われます。</p> <p>国内試験の成績が、海外試験と比べて、大きく異なる原因についてはどうお考えでしょうか？</p> <p>人種差や試験の規模の問題でしょうか？</p> <p>海外試験では、アジア人は含まれていますでしょうか？</p>	<p>まず、有効性に関して国内外の第Ⅲ相試験の間で差がみられたことにつきましては、その原因について審査報告書p73/120～76/120に記載したような検討を行いました。明確な原因は特定できませんでした。本剤の有効成分の曝露量に明確な国内外差は認められていないものの、慢性心不全を効能・効果として承認されている既存のACE阻害薬やARBの承認用法・用量は海外と比べて日本で低いこと等から、RAS阻害薬に対する反応性に潜在的な国内外差がある可能性も考えられる一方、国内第Ⅲ相試験は海外の第Ⅲ相試験と異なり、十分な規模の試験として実施できなかったことから、偶発的にこのような結果となった可能性も否定はできません。</p> <p>なお、海外第Ⅲ相試験（PARADIGM-HF試験）にはアジア人が約18%含まれていましたが、当該部分集団解析の主要評価項目に関するハザード比〔95%信頼区間〕は0.85〔0.70, 1.04〕であり、全体の試験成績と同様の傾向が示されました。</p> <p>安全性につきましては、上述のような既存薬の承認用法・用量の違いに加え、本剤50 mg～200 mg 1日2回投与時のバルサルタンの曝露量が本邦のバルサルタン製剤の高血圧症に対する承認用法・用量（40 mg～160 mg 1日1回）投与時を上回ると推定されること等から、低血圧に関連する有害事象の発現が日本人では外国人よりも高くなった可能性が考えられます。</p> <p>低血圧のリスクにつきましては、日本人での試験成績も踏まえ、より安全性を重視し、開始用量を海外の通常の開始用量よりも低い50 mg 1日2回とした上で、添付文書の「重大な副作用」に記載し、異常が認められた場合に本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う旨注意喚起しております。また、低血圧の発現を最小化するために、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」、「17. 臨床成績」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」の項で国内外の第Ⅲ相試験における収縮期血圧に関する組入れ基準及び増量時の基準を記載し、腎機能障害、高齢者、利尿薬の併用等の低血圧の発現リスクの高い患者背景に</p>
		杉委員	<p>現在も慢性心不全に使用されているエナラプリルと同様の作用機序で、心不全にマイルドに効く薬と理解しました。</p> <p>当初はレニベースがあるのでさらに同種の薬剤は不要かと思いましたが、54頁には心血管死または心不全による入院についてレニベースより優れていたようなので、採用する価値はあるのかと思いました。ただ、劇的に効く薬ではないので、今後の普及についてはわかりません。</p>	<p>貴重なご意見ありがとうございました。</p>
		長島委員	<p>審査報告書p86/120より、「基本的には、本薬の投与が推奨される対象は、ACE阻害薬又はARB、β遮断薬等を含む標準的治療がなされ、状態の安定した、LVEFの低下した慢性心不全患者である」と記載がある。下記を踏まえると、本剤が状態の安定した、LVEFの低下した慢性心不全患者に対して、既存薬に切り替えて本剤を使うメリットはどのような場合か伺いたい。</p> <ul style="list-style-type: none"> 国内第Ⅲ相試験では、主要評価項目のエナラプリル群に対する本薬群のハザード比の点推定値は事前に規定された有効性評価の目安である1未満を満たさなかったこと（審査報告書p60/120ページ表49） 国際共同第Ⅲ相試験における日本人部分集団解析では複数の評価項目で本薬群のバルサルタン群に対して、ハザード比が2を上回っていること（審査報告書p64/120表52） 国内外の複数の臨床試験において、本剤群でエナラプリル群と比較して低血圧に関連する有害事象の発現割合が高いこと（p93/120表68） バルサルタン製剤は比較的低用量で使用されている本邦の医療実態がある中で、本薬の開始用量である50mgBIDであっても、本薬投与時のバルサルタンの曝露量が既承認のバルサルタン製剤の高血圧症に対する通常最小用量(40mgを1日1回)投与時の曝露量を上回る上に、降圧作用が増強すると考えられるネプリライシン阻害作用が加わること（審査報告書p111/120） 	<p>ご指摘のとおり、国内第Ⅲ相試験の心血管系死亡又は心不全による入院を指標とした評価では、本剤の有効性が既存薬を上回るとまで推定できる結果は得られませんでした。しかしながら、当該試験における本剤群の成績は、組み入れられた慢性心不全患者での有効性自体は示唆されていると判断できるものでした。その状況に、国内外の慢性心不全の標準治療をはじめとする民族的要因の類似性に加え、①海外では十分な規模で国際共同第Ⅲ相試験が実施された結果、既存薬に対する優越性が示され、海外のガイドライン上でも推奨された治療薬であること、②標準的治療を施されているLVEFの低下した慢性心不全（HFrfEF）患者でRAS阻害薬を本剤に切り替えた場合、RAS阻害作用に加えネプリライシン阻害作用が上乗せされること等を加味し、低血圧等の発現状況に十分注意した上であれば、日本人でも既存薬以上の有効性が期待できる可能性はあると考えます。なお、心不全の予後予測のバイオマーカーとして臨床使用されているNT-proBNPについては、国内外のいずれの臨床試験においても対照群と比較して本剤群でベースライン時からより低下する傾向を示しており（審査報告書p74/120）、当該試験成績も含め医療従事者向け資材にて情報提供し、症例毎に適応の可否を判断いただくよう注意喚起する予定です。専門協議では、国内第Ⅲ相試験の結果も考慮した上で本剤を本邦の医療現場に提供することの意義について委員の意見を伺いましたが、作用機序の観点からサクビトリルとバルサルタンに解離して作用を発現する成分を抗慢性心不全薬として開発したことは合理的と考えられるとの意見、慢性心不全の治療において既承認薬とは異なる作用機序を有する薬剤による治療選択肢が増えることは有益であるとの意見をいただいております。</p> <p>投与対象の明確化と低血圧のリスクに関する注意喚起につきましては、日本人での試験成績も踏まえ、より安全性を重視し、以下のような対応を行う予定です。</p> <ul style="list-style-type: none"> 開始用量を海外の通常の開始用量よりも低い50 mg 1日2回とする。 低血圧の発現を最小化するために、添付文書の「5. 効能又は効果に関連する注意」、「17. 臨床成績」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」の項で国内外の第Ⅲ相試験における収縮期血圧に関する組入れ基準及び増量時の基準を記載し、腎機能障害、高齢者、利尿薬の併用等の低血圧の発現リスクの高い患者背景に対する注意喚起を行う。 添付文書の「11.1 重大な副作用」に低血圧を記載し、異常が認められた場合に本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う旨注意喚起する。 添付文書の「16.8 その他」の項に既承認のバルサルタン製剤80 mg及び160 mgと本剤200 mgを単回投与した際のバルサルタンの曝露量のデータを記載 <p>なお、2点目のご指摘につきましては、左室駆出率（LVEF）の維持されたHFpEF患者を対象とした試験であり、当該集団に本剤を投与するメリットはHFrfEF患者よりも低いことが想定されるため、本剤の投与が推奨まではされない集団と考えます。本邦では過去にHFrfEF患者を対象にした臨床試験で有効性が検証されたRAS阻害薬等が「慢性心不全」を効能・効果として承認され、HFpEFにも使用されている実態があることとの整合性等を踏まえ、本剤の効能・効果は「慢性心不全」としてしておりますが、臨床試験で有効性が検証された対象集団がHFrfEFであることについて、添付文書及び医療従事者向け情報資材を用いて情報提供を徹底する予定です。例えば、医療従事者向け資材ではHFpEF患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験で対照群に対する優越性が示されなかったことやご指摘のあった日本人部分集団の成績も記載し、適応の可否を慎重に判断いただくよう注意喚起を行う予定です。</p>

	議題	委員	質問・意見等	事務局回答
3	ギボシランナトリウムを希少疾病用医薬品として指定することの可否について	大賀委員	対象のAHPですが、生化学診断でも確定が難しいことがあります。 遺伝子診断が対象条件となりますでしょうか？浸透率からこれも難しい判断になることがあるかと思えます。 具体的には添付文書に記載する対象をどのように設定するようにお考えでしょうか？ また、小児は12歳以上が対象になるとすれば、それ以前に遺伝子診断が確定した患児に対する投与はどうなりますでしょうか？	ポルフィリン症の診断については、難病情報センターのホームページにて診断基準が示されており、当該基準において急性肝性ポルフィリン症の診断に遺伝子診断は必須とはなっておりません。また、本剤の臨床試験において、急性肝性ポルフィリン症の診断として、遺伝子検査の結果、ポルフィリン症に関連する遺伝子変異が認められない場合でも急性肝性ポルフィリン症に一致する臨床的特徴と生化学的診断基準の両方を満たせば適格と設定されておりました。 本剤の投与対象となる患者（年齢を含む）については、実際に製造販売承認申請が行われた後のPMDAにおける審査にて検討することとなります。
4	Efgartigimodを希少疾病用医薬品として指定することの可否について	—	—	—
5	リツキシマブ（遺伝子組換え）を希少疾病用医薬品として指定することの可否について	—	—	—
6	アコファイド錠100 mgの再審査期間延長の可否について	—	—	—
報告事項				
5	希少疾病用医薬品の指定の取消しについて	—	—	—
6	医療用医薬品の再審査結果について	—	—	—
その他事項				
1	最適使用推進ガイドラインについて	—	—	—
1	医薬品レグナイト錠300 mgの製造販売後臨床試験結果について	—	—	—