

CTD 第 2 部

2.5 臨床に関する概括評価

MSD 株式会社

目次

	頁
表一覧.....	3
図一覧.....	4
付録一覧.....	5
略号及び用語の定義.....	6
2.5 臨床に関する概括評価.....	7
2.5.1 製品開発の根拠.....	7
2.5.1.1 薬理学的分類.....	7
2.5.1.2 化学的及び薬剤学的性質.....	7
2.5.1.3 目標適応症及びその臨床的背景.....	7
2.5.1.3.1 目標適応症.....	7
2.5.1.3.2 予定する適応症の疾患又は症状.....	7
2.5.1.3.3 現行の治療.....	20
2.5.1.4 本剤の開発意義.....	20
2.5.1.5 臨床開発計画.....	21
2.5.1.5.1 海外の開発.....	21
2.5.1.5.2 国内の開発.....	23
2.5.1.5.3 臨床データパッケージ.....	25
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）遵守.....	30
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	33
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	33
2.5.4 有効性及び免疫原性の概括評価.....	33
2.5.4.1 有効性.....	33
2.5.4.1.1 有効性の評価手順.....	33
2.5.4.1.2 有効性成績.....	34
2.5.4.1.3 有効性に関する結論.....	40
2.5.4.2 免疫原性.....	41
2.5.4.2.1 免疫原性の測定法.....	41
2.5.4.2.2 免疫原性成績.....	42
2.5.4.2.3 免疫原性に関する結論.....	46
2.5.5 安全性の概括評価.....	46
2.5.5.1 試験集団及び曝露の程度.....	46
2.5.5.1.1 ベース試験期間.....	46
2.5.5.1.2 長期フォローアップ期間.....	47
2.5.5.2 有害事象の解析.....	48

表 2.5.1-2 肛門癌の疫学

	新たな罹患数	年齢調整した罹患率 (/10万人年)	すべてのがん種に対する罹患割合 (%)	死亡数	年齢調整した死亡率 (/10万人年)	すべてのがん種に対する死亡割合 (%)
世界	48,541	0.53 M: 0.47 F: 0.59	0.3	19,129	0.2 M: 0.22 F: 0.19	0.2
米国	8,300	1.9 M: 1.6 F: 2.2	0.5	1,280	0.3 M: 0.2 F: 0.3	0.2
日本	952	0.3 M: 0.2~0.4 [†] F: 0.2~0.3 [†]	0.1	441	-	0.1

世界：GLOBOCAN 2018: estimated number of new cases/deaths in 2018, worldwide, both sexes/males/females, all ages
(<http://gco.iarc.fr/today/home>) 参照
米国：National Cancer institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program [資料5.4: 019]参照
日本：国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(2015) (罹患数)、がん研究振興財団の調査「がんの統計'18」(死亡) 参照
[†] Catalan Institute of Oncology (ICO) / International Agency for Research on Cancer (IARC) の Human Papillomavirus and Related Disease Report [資料5.4: 022]参照
M:男性、F:女性

肛門癌の組織型については、米国では、肛門癌の約80%が扁平上皮癌、約10%が腺癌と報告されており、扁平上皮癌が最も多い[資料5.4: 027] [資料5.4: 028] [資料5.4: 029]。ほとんどの高所得国では、ここ数十年間で扁平上皮癌の発生率が増加しているが、腺癌の発生率はほとんど変化していない[資料5.4: 030]。日本では、2005年にまとめられた第59回大腸癌研究会アンケート調査報告によると、主な組織型は腺癌及び扁平上皮癌で、これらの発生頻度は、直腸型腺癌52.1%、肛門腺由来腺癌14.7%、扁平上皮癌14.7%であった[資料5.4: 024]。なお、現在の大腸癌取扱い規約（第9版）では、腺癌は直腸型と管外型（肛門腺癌など）に分類されている[資料5.4: 031]。このように、米国では肛門癌の約80%が扁平上皮癌であるのに対し、日本では腺癌の割合が他の組織型より高く報告されている。

日本での肛門癌の罹患率が海外より低い理由として、2013年の大腸癌取扱い規約の第8改訂まで、肛門癌は大腸癌に含まれると定義されていたため[資料5.4: 032]、肛門癌は大腸癌として報告されていた可能性が考えられる。また、日本における腺癌の割合が他の組織型より高いことについては、歯状線のさらに上部で発生する腺癌を、欧米では直腸癌の下方進展として直腸癌に含めているのに対し、日本では直腸癌ではなく直腸型腺癌として肛門癌に分類していることから[資料5.4: 033]、日本での腺癌が高分画となった可能性が考えられる。

扁平上皮癌の年齢調整した罹患率は、米国の黒人で、男性1.3（95%CI：0.9, 1.7）及び女性1.0（95%CI：0.7, 1.3）人/10万人年、米国の白人で、男性0.8（95%CI：0.7, 0.9）及び女性1.3（95%CI：1.1, 1.4）人/10万人年であった。米国を除く諸外国では、男性0.1~0.7、女性0.1~1.7人/10万人年で国により罹患率にばらつきが認められた。日本では、男性0.0（95%CI：0.0, 0.1）、女性0.1（95%CI：0.0, 0.1）人/10万人年であった[表 2.5.1-3] [資料5.4: 030]。一方、腺癌の年齢調整した

罹患率は、米国の黒人で、男性0.3（95%CI：0.1, 0.5）及び女性0.2（95%CI：0.1, 0.3）人／10万人年、米国の白人で、男性0.2（95%CI：0.1, 0.2）及び女性0.1（95%CI：0.0, 0.1）人／10万人年であった。米国を除く諸外国では、男性0.0～0.4、女性0.0～0.3人／10万人年であった。日本では男性0.3（95%CI：0.2, 0.4）、女性0.1（95%CI：0.1, 0.2）人／10万人年であり[表 2.5.1-3] [資料5.4: 030]、国内外で大きな差はなかった。

表 2.5.1-3 扁平上皮癌及び腺癌の疫学

	扁平上皮癌の年齢調整した罹患率 (／10万人年)	腺癌の年齢調整した罹患率 (／10万人年)
米国・日本以外の諸外国	M: 0.1～0.7 F: 0.1～1.7	M: 0.0～0.4 F: 0.0～0.3
米国	黒人 M: 1.3 (95%CI: 0.9, 1.7) F: 1.0 (95%CI: 0.7, 1.3) 白人 M: 0.8 (95%CI: 0.7, 0.9) F: 1.3 (95%CI: 1.1, 1.4)	黒人 M: 0.3 (95%CI: 0.1, 0.5) F: 0.2 (95%CI: 0.1, 0.3) 白人 M: 0.2 (95%CI: 0.1, 0.2) F: 0.1 (95%CI: 0.0, 0.1)
日本	M: 0.0 (95%CI: 0.0, 0.1) F: 0.1 (95%CI: 0.0, 0.1)	M: 0.3 (95%CI: 0.2, 0.4) F: 0.1 (95%CI: 0.1, 0.2)
[資料5.4: 030] (2006～2007年) 参照 M:男性、F:女性		

2.5.1.3.2.2.2 肛門癌のリスク因子

肛門癌のリスク因子は、男女共に子宮頸癌のリスク因子と同様で、HPVの関与が知られている[資料5.4: 034] [資料5.4: 035]。複数のケースコントロール試験の結果から、肛門癌のリスク因子として、男女共に以下のものが示唆されている：HPV 16又は18型への感染の既往、HPVに関連した異形成又は癌の既往歴、性器疣贅の既往歴、肛門性交渉（受け身側）の経験、複数の肛門性交渉パートナー、過去の性交渉パートナー数、その他の性感染症又はパートナーの性感染症の既往歴、喫煙、免疫不全状態（HIV感染及び臓器移植などによる医原性免疫不全状態）及び加齢[資料5.4: 027] [資料5.4: 034] [資料5.4: 036] [資料5.4: 037] [資料5.4: 038] [資料5.4: 039] [資料5.4: 040]。上記のとおり、HIV感染も肛門癌のリスク因子と考えられており、海外の先進国を中心に、HIV陽性者でのHPVに起因する肛門癌の増加が報告されている。米国では、HIV陽性患者での肛門癌の罹患率は、MSM及びMSM以外の男性でそれぞれ131人／10万人年及び46人／10万人年、HIV陰性男性では2人／10万人年、HIV陽性女性では30人／10万人年、HIV陰性女性での罹患はなかったと報告されている[資料5.4: 041]。

日本でも海外と同様の肛門癌のリスク因子が示されており、日本人特有のリスク因子を示したデータはない[資料5.4: 042] [資料5.4: 043] [資料5.4: 044]。

さらに、これらのリスク因子は、主に行動に関連するもので、性特異的なものはない。また、性行為に関連する行動リスクは、十分に解明されていないものの、複数の試験において、肛門性交をしたことがないと申告した被験者や女性でも肛門癌が認められていることから[資料5.4: 027]

[資料5.4: 036]、肛門性交渉の経験は、発症頻度を上げるものの、肛門癌発症の必要条件ではないと考えられている。

2.5.1.3.2.2.2.1 肛門癌における HPV 感染

肛門癌は、子宮頸癌と同様に HPV 感染が契機となり、持続感染、前駆病変の状態を経て発症する[資料5.4: 023]。

肛門癌における HPV 感染については、多くの報告がある。Martel らの報告では、2012年に全世界で40,000人が肛門癌に罹患し、そのうち35,000人に HPV が感染していることが確認された[資料5.4: 045]。Alemany らの報告では、大規模な国際共同試験において、肛門癌の88.3%に HPV の DNA が検出された[資料5.4: 046]。また、メタ解析の結果、男性において、84.3%の肛門癌に HPV の DNA 型が検出されており、型別では HPV 16型 (73.4%) が最も多く、次いで18型 (5.2%) であった[資料5.4: 047]。

また、Daling らの報告では、肛門癌での HPV 陽性率が MSM で97.7%だったのに対し、HM では78.0%であった[資料5.4: 027]。

女性の肛門癌においても HPV 感染は認められている。上述の Daling らの報告では、肛門癌での HPV 陽性率は女性で88.4%であった[資料5.4: 027]。さらに、1986年から2011年に24ヵ国で診断された43例の高度肛門上皮内腫瘍 (AIN 2/3) 及び496例の浸潤性肛門癌における HPV DNA の検出率及び HPV 型分布がレトロスペクティブな横断的試験で評価された。その結果、肛門癌における HPV の検出率に男女間で有意な差は認められなかった [検出率の比 0.94 (95%CI : 0.87, 1.01)]。肛門癌及び AIN 2/3のいずれにおいても、男女共に HPV 16型が最も多く認められた[資料5.4: 046]。米国のワシントン州西部で Daling らが実施した Population-based case-control study の結果では、検出可能な DNA が得られたすべての癌検体のうち HPV 陽性率は全体で87.9%となり、このうち男性86.3%及び女性89.0%であった[資料5.4: 027]。さらに、Hoots らの報告では、V501の予防対象である4価 HPV 型の検出率は、男女間で大きな違いはなかった[表 2.5.1-4] [資料5.4: 048]。

表 2.5.1-4 肛門癌における各 HPV 型の検出率

HPV Type	Invasive Anal Cancer			
	Females		Males	
	n	HPV (%) [†]	n	HPV (%) [†]
All types	171	86.5	90	76.7
High risk				
16	171	73.7	90	60.0
18	171	7.6	90	7.8
33	143	2.1	77	5.2
31	126	1.6	70	1.4
45	122	0.8	68	0.0
52	21	0.0	6	0.0
58	21	0.0	6	0.0
35	17	0.0	4	0.0
39	17	0.0	4	0.0
51	17	0.0	4	0.0
56	17	0.0	4	0.0
59	17	0.0	4	0.0
66	17	0.0	4	0.0
68	17	0.0	4	0.0
Low risk [‡]				
6	29	3.4	12	0.0
11	29	3.4	12	8.3
42	21	0.0	6	0.0
53	17	0.0	4	0.0
70	17	0.0	4	0.0
73	17	0.0	4	0.0

[†] Type-specific prevalence estimates are restricted to studies that obtained HPV DNA from biopsies and typed for at least HPV 16 and 18; denominator is all cases tested.
(各 HPV 型の検出率の分母は表中の n 数)

[‡] Low-risk types may be included as a single infection, or in combination with other high-risk types.

[資料5.4: 048] Table III 参照

日本では、加川らの報告（2004年）によれば、日本人肛門管扁平上皮癌32例中31例（97%）において、PCR法により HPV 16型の DNA が検出された[資料5.4: 049]。また、加川らの報告（2006年）では、肛門扁平上皮癌の8例中7例が HPV 16型陽性であり、性別では男性3例及び女性4例であった[資料5.4: 050]。このように、国内での例数は限られているものの、直腸型腺癌を除き、欧米と同様、男女にかかわらず、HPV の関与、特に16型が多く認められている。

以上のデータは、国内外、性的指向及び性別を問わず、子宮頸癌発症と同様に肛門癌発症と HPV 感染の関連性を示すものであると考えられる。

HPV 感染の組織型別の感染率に関しては、HPV との関連性が明らかでない直腸の腺癌を肛門の腺癌として誤分類する懸念があるため[資料5.4: 023]、最近の大規模国際研究では肛門の腺癌を対象外としている[資料5.4: 046]。したがって、肛門癌の腺癌のデータは限られているものの、世界的な肛門癌のデータでは、扁平上皮癌（951例）の78.3%及び腺癌（7例）の42.9%に HPV 感染が認められている[資料5.4: 048]。米国では男性での扁平上皮癌（81例）の92.6%及び腺癌（8例）の25.0%、並びに女性での扁平上皮癌（98例）の91.8%及び腺癌（12例）の50.0%に HPV 感染が認められてい

る[資料5.4: 027]。また、最近欧米で実施された試験において、適切なバイオマーカー及び染色技術によって厳密に肛門癌の結腸直腸型腺癌（直腸型腺癌）を肛門腺／移行帯型腺癌と区別した解析の結果、肛門腺／移行帯から発生する腺腫瘍のほぼ半数は、高リスク HPV 感染と関連があることが示された[資料5.4: 002]。この解析では、HPV DNA が肛門腺／移行帯型腺癌（26例）の42.3%に認められ、結腸直腸型腺癌（48例）では認められなかった。さらに、HPV DNA が検出された肛門腺／移行帯型腺癌症例では、real-time PCR 法で評価した E2及び E6遺伝子の発現状況により、転写活性 HPV 感染が認められた。なお、p16^{ink4}（高リスク HPV 検出の代用マーカー）の免疫染色では、強いびまん性の陽性反応が、肛門腺／移行帯型腺癌の46.2%に認められ、結腸直腸型腺癌（直腸型腺癌）では6.3%のみであった。これらの知見から、肛門腺／移行帯に由来する原発性肛門腺癌の約半数は転写活性 HPV 感染に起因することが示唆された。

以上より、肛門癌の組織型別では、直腸型腺癌を除き、日本で主要な組織型である扁平上皮癌及び肛門腺癌においても HPV 感染の関与があると考えられる。

2.5.1.3.2.2.3 AIN の疫学

AIN は、肛門癌と同様にスクリーニング方法が子宮頸癌のように確立していないため、一般集団における AIN 罹患率などの疫学情報は得られていない。しかしながら、一部の集団における AIN グレード2及び3（AIN 2/3）の罹患率のデータがある。53試験を含むメタ解析の結果、AIN 2/3罹患率は、HIV 陽性 MSM（821例）で29.1%、HIV 陰性 MSM（198例）で21.5%であった[資料5.4: 051]。また女性に関しては、限られたデータであるが、Holly らの報告において、AIN 2/3罹患率は、HIV 陽性女性（235例）で6%、HIV 陰性女性（61例）で2%であった[資料5.4: 052]。

2.5.1.3.2.2.3.1 AIN と肛門癌の関連性

AIN 2/3は肛門癌（扁平上皮癌）の前駆病変であるとの知見が得られているが、その根拠として、肛門と子宮頸部並びに AIN と CIN がそれぞれ解剖学的、組織学的に類似していること、また、子宮頸癌では CIN 2/3が子宮頸癌の前駆病変であるとする自然史が確立していることがあげられる。

肛門と子宮頸部は発生学的に類似する起源を有しており、いずれの器官にも HPV 感染の好発部位となる移行帯が存在する。つまり、子宮頸部には円柱上皮と扁平上皮の境界となる移行帯が存在し、扁平上皮化生がよくみられている。肛門部にも同様に直腸からの円柱上皮と肛門部からの扁平上皮の境界となる移行帯があり、未熟な扁平上皮化生が存在する。したがって、肛門と子宮頸部は同様の起源を有し、解剖学的にも同様と考えられる。

また、AIN 2/3及び CIN 2/3は、基底形態及び大きな核－細胞質比を有する悪性細胞が正常上皮細胞と置き換わりながら増殖する点や表面細胞層で有糸分裂をする点で類似の生物学的特性を有する[資料5.4: 053]。実際、AIN と CIN は、組織学的観点からも区別することが難しい。さらに、p53突然変異やアポトーシスの減少などの分子変化も、AIN と CIN で類似しており、共通の分子経路を有することを示唆している[資料5.4: 054]。

子宮頸癌では、CIN 2/3が子宮頸癌の前駆病変であることを示す根拠データが多くあり、HPV ワ

クチンは、CIN 2/3及び子宮頸部上皮内腺癌（AIS）に対する予防効果を示したデータに基づき、子宮頸癌の発症予防の適応が世界各国で得られている。このように、CIN 2/3が子宮頸癌の前駆病変であるとする自然史は確立している[資料5.4: 055]。

以上の点から、肛門癌（扁平上皮癌）は、子宮頸癌と同様、HPV感染～上皮内腫瘍（前駆病変）の発生～癌発症の自然史を有するものと考えられる[資料5.4: 056]。

さらに、疫学的及び公衆衛生の観点からも AIN 2/3が肛門癌の前駆病変であることが受け入れられている。

疫学的な観点では、肛門の HPV 感染、AIN 及び肛門癌の検診ガイドラインが確立していないため明らかではないが、公表されている幾つかの研究から肛門の HPV 感染から AIN への進行率及び AIN から肛門癌への進行率が推定されている。これらの研究は比較的小規模であるものの、5つの研究のうち4つにおいて、AIN 2/3の既往歴を有する患者において肛門癌の発生率が明らかに高いことが示されている。また、AIN から肛門癌への進行率は、1.6～17.8人/100人年と推定されている[資料5.4: 057] [資料5.4: 058] [資料5.4: 059] [資料5.4: 060] [資料5.4: 061]。AIN 2/3の既往歴を有する患者が肛門癌に進行する割合は、米国の一般集団で肛門癌に罹患する割合と比べると、200倍以上と非常に高い値であった[資料5.4: 062]。

また、公衆衛生の観点から、米国では AIN 2/3が肛門癌の前駆病変であることを受け入れ、一部の学会や保健当局はそれに基づく肛門癌予防戦略を策定している。米国結腸直腸外科学会は、肛門癌のリスクが高い人に細胞診又は肛門鏡検査の実施を推奨しており[資料5.4: 063]、ニューヨーク州の公衆衛生局は、HIV 陽性の男女にルーチンの肛門細胞診スクリーニングを推奨している。日本では、確固たるエビデンスが少なく、肛門癌のスクリーニング方法は確立していないものの、リスクの高い HIV 感染患者や MSM 集団などに対してスクリーニングを推奨する専門家もおり、AIN 2/3が肛門癌の前駆病変であることが医療関係者の間で広く受け入れられている[資料5.4: 064] [資料5.4: 065]。

また、一般的に AIN 1は AIN 2/3へ進行する可能性もあることから[資料5.4: 066]、AIN 1も肛門癌（扁平上皮癌）の前駆病変と考えられる。

以上より、すべてのグレードの AIN の発生を抑えることで肛門癌の発症を予防できると考えられる。

2.5.1.3.2.2.4 AIN のリスク因子

肛門部への HPV の持続感染は、AIN 2/3発生のリスクを高めることから[資料5.4: 067] [資料5.4: 068]、男女を問わず、HPV の持続感染は、AIN 発生の重要なリスク因子であるといわれている[資料5.4: 035]。その他のリスク因子としては、肛門癌のリスク因子と同様に、HIV 感染、ハイリスクな性行動、生殖器腫瘍の既往歴、喫煙が報告されている[資料5.4: 066]。

2.5.1.3.2.2.4.1 AIN における HPV 感染

プロスペクティブな研究における HIV 陰性男性では、HPV 感染に対するオッズ比=9.1 (95%CI :