

審議結果報告書

平成 23 年 6 月 14 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エポジン注シリンジ24000、同36000
[一 般 名] エポエチン ベータ（遺伝子組換え）
[申 請 者] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成21年11月19日

[審 議 結 果]

平成 23 年 6 月 13 日に開催された医薬品第二部会において、次の点から本品目を承認することは適切でないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に上程することとされた。

1. 「治癒切除不能な固形がん患者におけるがん化学療法に伴う貧血」に対しては、赤血球輸血以外の治療選択肢の開発への期待があることは認識している。
2. 一方で、赤血球造血刺激因子（ESA）製剤の投与により、がん患者では生命予後の悪化、腫瘍増殖の促進という極めて重要なリスクの懸念が報告されており、現時点では、投与対象患者を Hb 濃度等で限定するなどの厳重な管理を行ってもこのリスクを回避できることは示されていない。
3. 本剤は、固形がん患者において、延命効果、腫瘍増殖の抑制等を目的とするがん化学療法と併用されるにもかかわらず、現時点では、生命予後の悪化及び腫瘍増殖の促進を引き起こす懸念があり、同意を経て使用が可能ではないかとの意見もあったが、最終的には薬事法第 14 条第 2 項第 3 号のロに該当すると判断した。
4. 現時点での承認は困難であるが、今後、ESA 製剤の当該効能に対する情報の追加も踏まえつつ、新たなエビデンスの追加をまって再度の検討が期待される。

薬事法（抄）第 14 条第 2 項第 3 号のロ

申請に係る医薬品、医薬部外品又は医療機器が、その効能、効果又は性能に比して著しく有害な作用を有することにより、医薬品、医薬部外品又は医療機器として使用価値がないと認められるとき。

審査報告書

平成 23 年 5 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	エポジン注シリンジ 24000、同 36000
[一 般 名]	エポエチン ベータ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 21 年 11 月 19 日
[剤形・含量]	1 シリンジ中にエポエチン ベータ（遺伝子組換え）24000 国際単位又は 36000 国際単位を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品、及び（8-2） 剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成23年5月30日作成

[販 売 名] エボジン注シリンジ 24000、同 36000
[一 般 名] エポエチン ベータ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 21 年 11 月 19 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の治癒切除不能な固形がん患者におけるがん化学療法に伴う貧血に対して赤血球輸血回避効果は示されると考えるものの、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進というリスクを回避することが可能となる本薬の適切な安全管理の方策は不明確であり、現時点では、本薬のベネフィットがリスクを上回るとは判断できない。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目について承認することは困難であると判断した。

審査報告 (1)

平成 23 年 3 月 15 日作成

I. 申請品目

〔販売名〕	エポジン注シリンジ 24000、同 36000
〔一般名〕	エポエチン ベータ（遺伝子組換え）
〔申請者名〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 21 年 11 月 19 日
〔剤形・含量〕	1 シリンジ中にエポエチン ベータ（遺伝子組換え）24000 国際単位又は 36000 国際単位を含有する注射剤
〔申請時効能・効果〕	治癒切除不能な固形がん患者におけるがん化学療法に伴う貧血
〔申請時用法・用量〕	通常、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として 36000 国際単位を週 1 回皮下投与する。なお、貧血の程度に応じて 24000 国際単位を下限に適宜減量し、週 1 回皮下投与する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

(1) 本薬の概要

エポエチン ベータ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、ヒトエリスロポエチン（EPO）遺伝子を組み込んだチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 165 のアミノ酸残基からなる分子量約 30,000 の糖タンパク質である。

本薬を有効成分とする製剤（投与経路が異なる製剤も含む）は、「透析施行中の腎性貧血」、「連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血」、「透析導入前の腎性貧血」、「貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血」、「未熟児貧血」の効能・効果にて承認されている。

また、今般申請された製剤のうち、本薬 24,000 国際単位（IU）を含む製剤は、「貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血」を申請効能・効果として別途申請され、2010 年 6 月 18 日に承認されている。

(2) 開発の経緯等

本薬のがん化学療法に伴う貧血に対する国内開発は 1991 年から開始され、がん患者を対象とした第 II 相試験が 3 試験実施されたものの、これらの試験では、赤血球輸血削減効果を示すことができなかった。申請者は、本邦では、海外に比べてがん治療に伴う貧血での輸血率が低いことから、赤血球輸血削減効果を示すための患者数を確保することは困難と考えられたこと等を理由として、1996 年 12 月に本薬のがん化学療法に伴う貧血に対する開発を一時中断した。

しかし、がん化学療法に伴う貧血に対する赤血球造血刺激因子（ESA）製剤の海外での使用状況や国内医療環境の変化を考慮し、2001 年に開発再開が決定され、2002 年 4 月から化学療法に伴う貧血を呈する肺癌又は悪性リンパ腫の患者を対象とした国内第 II 相試験（EPO103JP 試験）が開始された。また、2004 年 2 月からは第 II 相試験と同一の患者集団を対象に、主要評価項目をヘモグロビン（Hb）濃度変化量としたプラセボ対照国内第 III 相試験（EPO307JP 試験）が実施されるとともに、化学療法に伴う貧血を呈する非骨髄性悪性腫瘍患者を対象とした非対照臨床試験が開始された。2005 年 12 月に、これらを主要な臨床試験成績として、「非骨髄性悪性腫瘍患者におけるがん化学療法に伴う貧血」の申請効能・効果

で本薬の承認申請がなされた。しかしながら、本薬の臨床的意義を明確に示す必要があることを理由として、当該申請の取下げ願が2007年9月に提出された。

その後、本薬の赤血球輸血回避効果を検討することを目的に、主要評価項目を「理論輸血率」として、化学療法に伴う貧血を呈する肺癌又は婦人科癌（卵巣癌、子宮癌等）の患者を対象としたプラセボ対照第Ⅲ相試験（EPO316JP試験）が2008年6月から実施された。申請者は、本試験において本薬の有効性及び安全性が確認されたと判断し、当該試験成績を以て、「固形癌患者におけるがん化学療法に伴う貧血」を申請効能・効果として承認申請することについて申請直前の2009年7月に医薬品申請前相談が行われた。

海外では、ESA製剤によるがん患者での生命予後悪化及び腫瘍増殖促進が報告されたことを受けて、EPO316JP試験の開始直前以降から、ESA製剤の使用対象患者や使用方法を制限する添付文書の改訂が繰り返し行われている（「2. (i) <審査の概略> (4) リスク・ベネフィット及び臨床データパッケージについて」の項参照）状況も踏まえ、当該医薬品申請前相談において、機構からは以下のような指摘がなされ、申請には問題があると判断された。

- ・ がん患者に対する本薬使用時の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進に関するリスクの評価は極めて重要と考える。
- ・ 相談者は、①ESA製剤の生命予後悪化の原因として、「腫瘍の増殖促進による作用」と「血栓の形成促進による作用」が考えられる、②「腫瘍の増殖促進による作用（潜在的リスク）」は排除できないと考える、③「血栓の形成促進による作用」については、本薬投与開始前に血栓塞栓症の既往を調査すること、及び化学療法終了とともに本薬投与を終了することに加え、本薬投与時のHb濃度をEPO316JP試験と同様に規定（開始時Hb濃度：10.0g/dL以下、休薬基準：12.0g/dL超、再開基準：11.0g/dL以下）することで、当該作用の発現を最小化できると考える、との内容を説明している。しかし、機構は、2009年7月時点において、①血栓塞栓症の発現を最小化することによって、生命予後悪化に関するリスクが軽減されることを検証した臨床試験成績は得られておらず、また②エポエチン ベータ型製剤（注：海外では本薬との同等性/同一性が確認されていないエポエチン ベータ製剤が承認・販売されており、当該製剤も含む。）を含むESA製剤では、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進に関するリスクが認められた原因が特定されていないため、本薬による輸血の回避というベネフィットが、当該リスクを上回る患者集団を特定できる情報は得られていないと考える。
- ・ 2009年7月時点では、本薬の使用により得られるベネフィットがリスクを上回る集団は特定されておらず、提示された臨床データパッケージでの承認申請には問題があると考ええる。

上記の機構からの指摘に対し、申請者は、以下の対応により承認申請は可能と判断し、今般、EPO316JP試験成績を主要な試験成績として本薬の承認申請がなされた。

- ・ 適応を「固形がん患者におけるがん化学療法に伴う貧血」から「治癒切除不能な固形がん患者におけるがん化学療法に伴う貧血」に限定する。
- ・ 添付文書に「本剤はヘモグロビン濃度が10g/dL以下の貧血患者に投与すること。本剤の投与対象は、継続的な化学療法を施行中の貧血改善が必要ながん患者とする。」「本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血を認めた場合（ヘモグロビン濃度で12g/dLを超えた場合）は休薬すること。」「化学療法が終了した場合には本剤の投与を中止すること。」の内容を記載し、リスクの軽減を図る。
- ・ 添付文書の警告欄において、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクについて明記した上で、「本剤の使用を決定する際は、がん腫、病期、貧血の程度、生命予後及び患者の状況と意思を考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ本剤を投与すること。」と記載し、周知徹底する。

なお、海外では、エポエチン ベータを有効成分とする製剤は承認されているが、一般の申請製剤との同等性／同一性は確認されていない。

また、本薬を含むESA製剤の非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法施行に伴う貧血の効能追加に関して、厚生労働省が設置する「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、検討会議）において議論されている。申請製剤は海外での承認等がないため医療上の必要性の評価対象とされなかったものの、他のESA製剤であるダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）について、2010年4月に開催された第3回検討会議において医療上の必要性が検討された。本検討会議では、専門作業班の評価として「海外臨床試験成績よりESA製剤が、がん患者における生命予後又は腫瘍増殖に関するリスクを上昇させることが示唆されており、ESA製剤によって得られる輸血の回避というベネフィットが生命予後悪化等のリスクを上回る患者集団及び使用方法を特定する情報が得られていない。海外では、このようなリスクに関する情報が得られる前に、がん化学療法における貧血に対する適応で承認されており、リスクに関する情報が得られて以降、対象患者や使用方法を限定するための添付文書改訂等が繰返し行われている。さらに2010年2月には米国でESA製剤使用のための管理プログラムの導入が公表されている。」との内容が報告され、検討会議としてダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を含むESA製剤について臨床的有用性が高いとは判断できないと結論されている。

なお、本申請は、新効能、新用量及び剤形追加に係るものであり、品質に関する資料、「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績、並びに「臨床に関する資料」のうち生物学的同等性に係る資料及び臨床薬理試験成績も提出されている。しかしながら、審査報告（1）作成段階では、「2.（i）＜審査の概略＞（4）リスク・ベネフィット及び臨床データパッケージについて」の項に示すとおり、提出された臨床試験成績から本薬のリスク・ベネフィットは不明であると結論されたため、審査報告（1）では「臨床に関する資料」のうち有効性及び安全性試験成績に関する概略及び審査内容のみを記載することとし、その他の各資料の概略及び審査の概略の記載は省略する。

2. 臨床に関する資料

（i）有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

有効性及び安全性に関する評価資料として、国内で実施された第Ⅱ相試験 1 試験、及び第Ⅲ相試験 3 試験の計 4 試験が提出された。

資料区分	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	EPO103JP	Ⅱ	化学療法 ^{*1} を実施中かつ継続予定で、貧血を呈する肺癌又は悪性リンパ腫患者	86	本薬 9,000IU、18,000IU 又は 36,000IU を週 1 回 12 週間皮下投与	Hb 濃度変化量 安全性
	EPO307JP	Ⅲ	化学療法 ^{*1} を実施中かつ継続予定で、貧血を呈する肺癌又は悪性リンパ腫患者	122	本薬 36,000IU 又はプラセボを週 1 回 8 週間皮下投与	Hb 濃度変化量 安全性
	EPO308JP	Ⅲ	化学療法 ^{*1} を実施中かつ継続予定で、貧血を呈する非骨髄性悪性腫瘍患者	104	本薬 36,000IU を週 1 回 7 週間皮下投与後、本薬 24,000IU、36,000IU 又は 54,000IU を週 1 回 5 週間皮下投与	Hb 濃度変化量 安全性
	EPO316JP	Ⅲ	化学療法 ^{*2} を実施中かつ継続予定で、貧血を呈する肺癌又は婦人科癌患者	186	本薬 36,000IU 又はプラセボを週 1 回 12 週間皮下投与	理論輸血率 安全性

*1：白金系、タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のいずれかを含む化学療法

*2：白金系抗悪性腫瘍剤を含む化学療法

(1) 国内第Ⅱ相試験 (5.3.5.1.1 : EPO103JP 試験<2002年4月~2003年4月>)

化学療法（白金系、タキサン系又はアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のいずれかを含む）施行に伴い貧血（登録時の Hb 濃度が 11g/dL 以下）を呈した肺癌又は悪性リンパ腫患者で、本薬投与開始から 2 サイクル以上（ただし、2 週間以下を 1 サイクルとする化学療法は、4 週間継続した場合を 1 サイクルとみなす）の化学療法を継続施行予定の患者（目標症例数：各群 28 例、計 84 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化用量比較試験が、国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 9,000IU、18,000IU、又は 36,000IU を週 1 回 12 週間皮下投与することとされた。なお、本薬は、化学療法施行後の Hb 濃度が 11g/dL 以下であることを確認した後、6 週間以内に投与を開始し、Hb 濃度が 14g/dL 以上になった場合は休薬し、12g/dL 以下になった場合には投与再開することとされた。

本試験には 86 例（9,000IU 群 28 例、18,000IU 群 29 例、36,000IU 群 29 例）が登録され、本薬が投与された 83 例（9,000IU 群 28 例、18,000IU 群 27 例、36,000IU 群 28 例）が安全性の解析対象とされた。本薬が投与された 83 例のうち、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤が投与できず、評価時期が特定できなかった 1 例、開始時 Hb 濃度が欠測となった 1 例、本薬の投与が 7 回未満であった 5 例及び化学療法の施行コース数が不十分であった 11 例を除く 69 例（9,000IU 群 22 例、18,000IU 群 24 例、36,000IU 群 23 例）が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である最終評価時の Hb 濃度変化量の平均値（標準偏差）は、9,000IU 群で 0.04 (1.98) g/dL、18,000IU 群で 1.04 (1.75) g/dL、36,000IU 群で 1.75 (2.15) g/dL であり、9,000IU 群と比較して 18,000IU 群では有意な上昇は認められなかったが（Dunnett 検定： $P=0.154$ ）、36,000IU 群では有意な上昇が認められた（Dunnett 検定： $P=0.009$ ）。

安全性について、治験期間中の死亡は、36,000IU 群に 1 例（肺癌）認められ、死因は肺小細胞癌の悪化であった。また、治験期間中に発現した有害事象の転帰が死亡であった症例が 36,000IU 群で 2 例（いずれも悪性リンパ腫）に認められ、内訳は呼吸困難／肺炎／血小板減少、及び敗血症性ショック各 1 例であった。なお、死因となったいずれの有害事象についても、本薬との因果関係は否定された。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.2 : EPO307JP 試験<2004年2月~2005年5月>)

4 週間以内を 1 サイクルとする化学療法（白金系、タキサン系、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のいずれかを含む）の施行に伴い貧血（登録時の Hb 濃度が 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を呈した肺癌又は悪性リンパ腫患者で、本薬投与開始から 8 週間以内に 2 サイクル以上（ただし、2 週間以下を 1 サイクルとする化学療法は、4 週間継続した場合を 1 サイクルとみなす）の化学療法を継続施行予定の患者（目標症例数：各群 60 例、計 120 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 36,000IU 又はプラセボを週 1 回 8 週間皮下投与することとされた。なお、治験薬は、化学療法施行後の Hb 濃度が 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下であることを確認した後、2 週間以内に投与を開始し、Hb 濃度が 14.0g/dL 以上になった場合は治験薬の投与を中止することとされた。

本試験には 122 例（本薬群 63 例、プラセボ群 59 例）が登録され、治験薬が投与された 120 例（本薬群 62 例、プラセボ群 58 例）が安全性の解析対象とされた。治験薬が投与された 120 例のうち、登録時 Hb 濃度測定日より前に化学療法が施行されなかった 2 例、及び治験薬投与開始後未入院の 1 例を除いた 117 例（本薬群 61 例、プラセボ群 56 例）が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である最終時の Hb 濃度変化量の平均値（標準偏差）は、本薬群で 1.36 (1.94) g/dL、プラセボ群で -0.82 (1.47) g/dL であり、本薬群ではプラセボ群と比較し、Hb 濃度の有意な上昇が認められた（Student の t 検定： $P<0.001$ ）。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかった。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.2.1: EPO308JP 試験<2004年2月~2005年1月>)

4週間以内を1サイクルとする化学療法(白金系、タキサン系、アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤のいずれかを含む)の施行に伴い貧血(登録時のHb濃度が11.0g/dL以下)を呈した非骨髄性悪性腫瘍患者(主に乳癌、卵巣癌、悪性リンパ腫、肺癌)で、本薬投与開始から12週間以内に2サイクル以上(ただし、2週間以下を1サイクルとする化学療法は、4週間継続した場合を1サイクルとみなす)の化学療法を継続施行予定の患者(目標症例数:90例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内14施設で実施された。

用法・用量は、本薬36,000IUを週1回7週間皮下投与し、7回目の投与直前のHb変化量等により、8回目以降は本薬24,000IU、36,000IU又は54,000IUを週1回5週間皮下投与することとされた。なお、本薬は、化学療法施行後のHb濃度が11.0g/dL以下であることを確認した後、2週間以内に投与を開始し、Hb濃度が14.0g/dL以上になった場合は本薬を休薬し、その後Hb濃度が12g/dL以下になった場合には本薬の投与を再開することとされた。

本試験には104例が登録され、本薬が投与された99例が安全性の解析対象とされた。本薬が投与された99例のうち、登録に使用されたHb濃度が化学療法施行前の値であった1例を除いた98例が有効性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始28日後以降のHb濃度変化量が2.0g/dL以上増加した患者の割合は、66.3%(95%CI [56.1%, 75.6%])であった。

安全性について、治験期間中の死亡は認められなかったが、本薬最終投与15日後(治験中止後)に1例の乳癌患者で死亡が認められた。死因は髄膜転移であり、本薬との因果関係は否定された。

(4) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1.3 : EPO316JP 試験<2008年6月~2009年3月>)

白金系抗悪性腫瘍剤を含み、4週間以内を1サイクルとする化学療法の施行に伴い貧血(登録時のHb濃度が8.0g/dL以上10.0g/dL以下)を呈した肺癌又は婦人科癌(卵巣癌、子宮癌等)患者で、本薬投与開始から12週間以内に2サイクル以上(ただし、2週間以下を1サイクルとする化学療法は、4週間継続した場合を1サイクルとみなす)の化学療法を継続施行予定の患者(目標症例数:各群80例、計160例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした二重盲検無作為化比較試験が、国内37施設で実施された。

用法・用量は、本薬36,000IU又はプラセボを週1回12週間皮下投与することとされた。なお、治験薬は、化学療法施行後のHb濃度が8.0g/dL以上10.0g/dL以下であることを確認した後、2週間以内に投与を開始し、Hb濃度が12.0g/dL超になった場合は治験薬を休薬し、その後Hb濃度が11.0g/dL以下になった場合には治験薬の投与を再開することとされた。

本試験には186例(本薬群91例、プラセボ群95例)が登録され、治験薬が投与された181例(本薬群89例、プラセボ群92例)が有効性及び安全性の解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である各患者の観察期間を考慮したKaplan-Meier法による投与開始4週以降の理論輸血率(赤血球輸血施行又はHb濃度が8.0g/dL未満になった患者の割合)の推定値は、本薬群で10.0%(95%信頼区間(CI) [3.4%, 16.6%])、プラセボ群で56.4%(95%CI [45.4%, 67.4%])であり、本薬群ではプラセボ群に比較して有意に低かった(Z検定:P<0.001)。

安全性について、死亡は本薬群で4例(肺癌3例、卵巣癌1例)、プラセボ群で6例(全例肺癌)に認められ、本薬群の死因は病勢進行3例、肺炎1例であり、プラセボ群の死因は病勢進行5例、細菌性肺炎/敗血症1例であった。また、死因とされたいずれの有害事象についても治験薬との因果関係は否定された。なお、当該死亡例のうち、治験期間中に認められた死亡は、本薬群の肺炎による死亡例1例のみであった。

(5) 生物学的同等性試験及び臨床薬理試験

生物学的同等性試験及び臨床薬理試験として、以下の国内試験 5 試験が提出されている。「1. (2) 開発の経緯等」の項に示すとおり、本審査報告 (1) では「臨床に関する資料」のうち有効性及び安全性試験成績に関する概略及び審査内容のみを記載することとしたため、当該試験の薬物動態等に関する試験成績の概略や審査の概略の記載は省略し、安全性に関する試験成績について以下に記載する。

1) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.1 : EPO206JP 試験<2003 年 11 月~2004 年 3 月>)

本薬の含量間の生物学的同等性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検無作為化クロスオーバー比較試験が実施された。健康成人男性 40 例に、本薬 18,000IU (18,000IU 1 筒又は 9,000IU 2 筒)、又は本薬 36,000IU (36,000IU 1 筒又は 18,000IU 2 筒) が皮下投与され、治験期間中の死亡は認められなかった。

2) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.2 : EPO210JP 試験<2004 年 10 月~12 月>)

本薬の含量間の生物学的同等性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検無作為化クロスオーバー比較試験が実施された。健康成人男性 16 例に、本薬 36,000IU (36,000IU 1 筒又は 24,000IU 1.5 筒) が皮下投与され、治験期間中の死亡は認められなかった。

3) 生物学的同等性試験 (5.3.1.2.3 : EPO212JP 試験<2006 年 6 月~2007 年 2 月>)

本薬の旧処方製剤と新処方製剤の生物学的同等性及び安全性を検討することを目的とした、非盲検無作為化クロスオーバー比較試験が実施された。健康成人男性 83 例に、本薬 6,000IU 若しくは 12,000IU (各旧処方又は新処方製剤) 若しくは 36,000IU (旧処方若しくは新処方製剤、又は 54,000IU の新処方製剤 2/3 筒) が皮下投与され、治験期間中の死亡は認められなかった。

4) 臨床薬理試験 (5.3.3.2.1 : EPO104JP 試験<2002 年 8 月~2003 年 5 月>)

化学療法を実施予定で、貧血 (登録時の Hb 濃度が 11g/dL 以下) を呈する肺癌患者 15 例に、本薬 9,000IU、18,000IU 又は 36,000IU が週 1 回 8 週間皮下投与され、治験期間中の死亡は認められなかった。

5) 臨床薬理試験 (5.3.3.2.2 : EPO309JP 試験<2004 年 8 月~2005 年 1 月>)

化学療法を実施予定で、貧血 (登録時の Hb 濃度が 11g/dL 以下) を呈する肺癌患者 6 例に、本薬 54,000IU が週 1 回 8 週間皮下投与され、治験期間中の死亡は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬の審査方針について

機構は、提出された評価資料のうち、本薬の有効性を評価する上で最も重要な試験は、化学療法施行に伴う貧血を呈する肺癌又は婦人科癌患者を対象とした国内第Ⅲ相試験 (EPO316JP試験 (以下、316試験)) であると判断し、当該試験を中心に評価する方針とした。

また、本薬の安全性及びリスク・ベネフィットについては、提出された第Ⅱ相試験 (EPO103JP試験 (以下、103試験)) 及び第Ⅲ相試験 (EPO307JP試験 (以下、307試験)、316試験、及びEPO308JP試験 (以下、308試験)) に加えて、ESA製剤の安全性情報に関する公表論文等の知見も踏まえて検討することとした (「(3) 安全性について」、「(4) リスク・ベネフィット及び臨床データパッケージについて」の項参照)。

(2) 有効性の評価について

1) 有効性の評価項目について

316試験の主要評価項目は、「理論輸血率」と設定され、「理論輸血率」は「投与開始4週

以降に赤血球輸血施行又はHb濃度が8.0g/dL未満になった患者の割合」と定義された。

申請者は、316試験の主要評価項目の妥当性について以下のように説明している。

海外においてESA製剤は、がん化学療法に伴う貧血に対し、赤血球輸血回避効果により承認されており、本薬の臨床的意義は輸血施行又は輸血が必要となるような重度の貧血の回避にあると考える。しかし、国内では、医師・患者共に、輸血に伴うリスクを考慮し、輸血の実施を極力回避する傾向があるため、輸血実施の決定は医師の判断及び患者の意思により大きく左右され、本薬の有効性評価を行う上で「輸血施行率」は客観的な指標とならない。したがって、輸血施行だけでなく、輸血が必要となる重度の貧血を定義に加えた、より客観的な指標である「理論輸血率」を当該試験の主要評価項目として設定した。輸血が必要となる重度の貧血としては、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) でGrade 3に分類される「Hb濃度8.0g/dL未満」と定義した。また、下記の理由から、当該試験で定義した「理論輸血率」の低下に基づいて、本薬の有効性に関する臨床的意義を説明できると判断した。

- ① 申請者が実施した臨床医133名を対象とした国内の市場調査結果では、がん化学療法に伴う貧血において、輸血実施を考慮し始めるHb濃度は7g/dL以上8g/dL未満の範囲と回答した医師が最も多く（約50%）、大部分（約70%）が8g/dL未満であったこと
- ② 307試験及び308試験の結果、輸血施行患者の輸血時Hb濃度は6.0g/dL以上7.0g/dL未満が最も多く（40%）、ほとんど（95%）が8.0g/dL未満であったこと
- ③ 103試験、307試験及び308試験において、投与開始時Hb濃度が8.0g/dL未満の患者では10.0g/dL以上の患者に比べ、投与開始時の「疲れ」を評価するTotal Fatigue Subscale Scoreが低く、貧血に伴う疲れが発現していることが示唆されたこと
- ④ 「赤血球輸血施行又はHb濃度が8.0g/dL未満になった患者の割合」は、海外試験においてもESA製剤の有効性の指標とされていること

機構は、有効性の評価項目について以下のように考える。

がん化学療法施行に伴う貧血を呈する患者に対しては、Hb濃度、貧血に伴う臨床症状等を考え併せて輸血が行われており、赤血球輸血回避効果を判断するための適切な評価項目（赤血球輸血回避の定義）は確立していない。しかし、国内の臨床現場では、申請者が説明する「輸血が必要となる重度の貧血（Hb濃度が8.0g/dL未満）」を目安の一つとして輸血が考慮されていることを踏まえると、316試験で定義された理論輸血率に基づいて本薬の赤血球輸血回避効果について一定の評価を行うことは可能と判断した。

2) 有効性の評価結果について

機構は、316試験において、本薬群のプラセボ群に対する理論輸血率の有意な低下が検証された（「<提出された資料の概略> (3) 国内第Ⅲ相試験（EPO316JP試験）」の項参照）ことから、本薬の有効性は示されたと判断した。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本薬の安全性プロファイルは、がん化学療法施行に伴う貧血を呈する患者と既承認適応の患者とで大きく異ならないと考えられ、既承認の適応で本薬投与時に注意を要する既知の有害事象（高血圧、高血圧性脳症、脳出血、血栓塞栓症、虚血性心疾患、アナフィラキシーショック/薬物過敏症、赤芽球癆、及び肝機能障害等）については、がん化学療法施行に伴う貧血を呈する患者に使用する場合においても、医師、看護師等が適切に管理を行うことにより忍容可能と判断した。ただし、ESA製剤で示唆された、がん患者に対する生命予後悪化や腫瘍増殖促進のリスク（Lancet 2009; 373: 1532-42等）については、極めて重要であるが、提出された資料では十分な試験成績は得られておらず、申請者が予定しているリスク管理についての的確な評価を行うことは困難であると判断した。

1) 化学療法施行に伴い貧血を呈するがん患者における本薬の安全性について

国内第Ⅲ相試験（307 試験及び316 試験）において、いずれかの群で10%以上の患者に認められた有害事象は下表のとおりであった。プラセボ群と比較して本薬群で発現率が3%以上高かった有害事象は、307 試験では、便秘、発疹、脱毛症、リンパ球数減少、血中ビリルビン増加及び血圧上昇であり、316 試験では、血中乳酸脱水素酵素増加、好中球数減少、血小板数減少、白血球数減少及び頭痛であった。

307試験における発現率10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語	例数 (%) (120例)	
	プラセボ群 (58例)	本薬群 (62例)
血液及びリンパ系障害		
発熱性好中球減少症	8 (13.8)	4 (6.5)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	24 (41.4)	27 (43.5)
神経系障害		
味覚異常	8 (13.8)	5 (8.1)
末梢性ニューロパチー	13 (22.4)	8 (12.9)
胃腸障害		
下痢	9 (15.5)	11 (17.7)
便秘	10 (17.2)	14 (22.6)
悪心	28 (48.3)	27 (43.5)
嘔吐	15 (25.9)	12 (19.4)
口内炎	9 (15.5)	10 (16.1)
皮膚及び皮下組織障害		
発疹	2 (3.4)	7 (11.3)
脱毛症	17 (29.3)	22 (35.5)
全身障害及び投与局所様態		
発熱	11 (19.0)	12 (19.4)
疲労	26 (44.8)	28 (45.2)
倦怠感	6 (10.3)	5 (8.1)
臨床検査		
血中乳酸脱水素酵素増加	15 (25.9)	16 (25.8)
血中ALP増加	10 (17.2)	11 (17.7)
血小板数減少	28 (48.3)	31 (50.0)
リンパ球数減少	24 (41.4)	32 (51.6)
好中球数減少	47 (81.0)	47 (75.8)
白血球数減少	46 (79.3)	47 (75.8)
ALT増加	10 (17.2)	10 (16.1)
AST増加	10 (17.2)	7 (11.3)
血中ビリルビン増加	4 (6.9)	10 (16.1)
血中アルブミン減少	11 (19.0)	6 (9.7)
総タンパク減少	11 (19.0)	6 (9.7)
血中尿素増加	7 (12.1)	5 (8.1)

316試験における発現率10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語	例数 (%) (181例)	
	プラセボ群 (92例)	本薬群 (89例)
胃腸障害		
便秘	29 (31.5)	20 (22.5)
下痢	27 (29.3)	21 (23.6)
悪心	46 (50.0)	43 (48.3)
口内炎	10 (10.9)	5 (5.6)
嘔吐	23 (25.0)	22 (24.7)

器官別大分類 基本語	例数 (%) (181例)	
	プラセボ群 (92例)	本薬群 (89例)
全身障害及び投与局所様態		
疲労	19 (20.7)	18 (20.2)
倦怠感	25 (27.2)	25 (28.1)
活動状態低下	19 (20.7)	11 (12.4)
感染症及び寄生虫症		
鼻咽頭炎	15 (16.3)	16 (18.0)
臨床検査		
ALT増加	14 (15.2)	9 (10.1)
AST増加	13 (14.1)	11 (12.4)
血中アルブミン減少	14 (15.2)	14 (15.7)
血中クレアチニン増加	11 (12.0)	13 (14.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (10.9)	14 (15.7)
血中カリウム増加	7 (7.6)	9 (10.1)
血中尿素増加	11 (12.0)	11 (12.4)
C-反応性タンパク増加	25 (27.2)	26 (29.2)
リンパ球数減少	52 (56.5)	44 (49.4)
好中球数減少	74 (80.4)	82 (92.1)
血小板数減少	55 (59.8)	61 (68.5)
白血球数減少	77 (83.7)	81 (91.0)
血中ALP増加	10 (10.9)	10 (11.2)
代謝及び栄養障害		
食欲不振	50 (54.3)	43 (48.3)
神経系障害		
浮動性めまい	10 (10.9)	5 (5.6)
頭痛	7 (7.6)	12 (13.5)
末梢性ニューロパチー	18 (19.6)	18 (20.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		
しゃっくり	7 (7.6)	9 (10.1)
皮膚及び皮下組織障害		
脱毛症	14 (15.2)	16 (18.0)

なお、一般に ESA 製剤で知られている有害事象であり、ESA 製剤のがん患者における生命予後悪化の一因として申請者が説明している「血栓塞栓症」については、がん患者を対象とした 6 試験（103 試験、307 試験、316 試験、308 試験、EPO104JP 試験（以下、104 試験）及び EPO309JP 試験（以下、309 試験））では、本薬投与例で、ラクナ梗塞 3 例、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例が認められ、肺塞栓症のみ本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進を除く本薬の安全性について、以下のように考える。

がん化学療法施行に伴う貧血を呈する患者に本薬を週 1 回皮下投与した際の特徴的な有害事象の発現内容は、既承認の適応患者に投与した際の事象と大きく異なることを確認した。また、本薬で認められた重篤な有害事象、及び本薬投与中止に至った有害事象の発現状況（「(ii) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）、並びに死亡例（＜提出された資料の概略＞の項参照）の結果より、本薬の安全性プロファイルは既承認の適応に対して使用された場合と大きく異ならず、忍容可能であると判断した。

2) 本薬投与による生命予後及び腫瘍増殖への影響

提出された資料のうち、307 試験及び 316 試験の転帰調査の結果（注：316 試験の転帰調

査結果は申請時には提出されておらず、機構の照会に対する回答として調査報告書が追加提出されている。)、1年生存率はそれぞれ本薬群 64.9%及び 58.7%、プラセボ群 65.9%及び 63.4%であり、プラセボ群に対する本薬群のハザード比は 0.94 (95%CI [0.57, 1.53]) 及び 1.17 (95%CI [0.75, 1.83]) であったことから、予後に対する本薬の悪影響を示唆する結果は認められていない、と申請者は説明している。

機構は、提出された臨床試験はいずれも本薬の生命予後及び腫瘍増殖に及ぼす影響について検証することを目的としたものではなく、生命予後に関連する知見として、極めて探索的な参考情報が得られているのみであることから、がん化学療法施行例での本薬による生命予後悪化及び腫瘍増殖促進の有無や程度について、提出された資料のみに基づいて判断することは適切ではないと考える。

(4) リスク・ベネフィット及び臨床データパッケージについて

近年、ESA 製剤に関して、公表論文等で重大な安全性情報（生命予後悪化及び腫瘍増殖促進）が報告されるとともに、がん化学療法施行に伴う貧血に対して ESA 製剤が承認されている海外では、当該情報に基づいて安全性に関する様々な規制的な措置がとられている（詳細内容は、「1) ESA 製剤の安全性情報について」の項参照）。したがって、機構は、本薬のリスク・ベネフィットについては、提出された資料に加えて、上記の安全性に関する情報や議論・措置内容も踏まえて検討することが必須であると考えた。

当該方針に従って検討した結果、提出された臨床データパッケージでは、本薬のリスク・ベネフィット比は不明であり、安全管理の観点から推奨される本薬の投与対象及び投与方法は明確ではないと判断した。また、本薬の臨床的有用性を評価するためには、少なくとも想定される対象患者に対し推奨される使用方法下において、本薬が生命予後の悪化及び腫瘍増殖の促進をもたらさないことを裏付ける検証的試験成績や、これらの悪影響を及ぼす作用機序に関する情報を入手する必要があると判断した。

1) ESA 製剤の安全性情報について

申請者は、ESA 製剤の安全性情報として、以下の知見を提示した。

ESA 製剤のがん化学療法による貧血に関する欧米での承認取得以降、がん患者における ESA 製剤の有用性を検討した複数の比較臨床試験で、生命予後悪化及び腫瘍増殖に関する報告がなされた（下表）。

がん化学療法による貧血に対する ESA 製剤の生命予後悪化及び腫瘍増殖に関する報告

試験名 (例数)	投与群	対象	目標 Hb (g/dL)	主要評価項目	予後等に関する結果 (ESA vs control)
BEST ^{1, 2} (939 例)	エポエチン アルファ プラセボ	転移性乳癌 (CT)	12~14	12 カ月 OS 率	12カ月OS率 70% vs 76% HR: 1.37 (P = 0.012)
ENHANCE ^{3, 4} (351 例)	エポエチン ベータ プラセボ	頭頸部癌 (RT)	男性: 15 以上 女性: 14 以上	Locoregional PFS	Locoregional PFS RR: 1.62 (P = 0.0008) Locoregional Progression RR: 1.69 (P = 0.007) OS RR: 1.39 (P = 0.02)
DAHANCA 10 ^{5, 6} (522 例)	ダルベポエチン アルファ 非投与	頭頸部癌 (RT)	14.0~15.5	Locoregional control	5年Locoregional control RR: 1.44 (P = 0.02) 5年OS RR: 1.28 (P = 0.08)
20000161 ^{7, 8} (344 例)	ダルベポエチン アルファ プラセボ	リンパ系腫 瘍 (CT)	男性: 13~15 女性: 13~14	Hb 濃度 が 2g/dL 以上上昇 した患者割合	OS HR: 1.36 (95%CI: 1.02~1.82) PFS HR: 1.01 (95%CI: 0.79~1.29)
CAN-20 ⁹ (70 例)	エポエチン アルファ プラセボ	非小細胞肺 癌 (CT-)	12~14	QOL (FACT-An 変化量)	OS HR: 1.84 (P = 0.04)
20010103 ¹⁰ (989 例)	ダルベポエチン アルファ プラセボ	非骨髄性悪 性腫瘍 (CT-)	12~13	5~17 週の輸血	OS HR: 1.22 (P = 0.022)

PREPARE (733 例)	ダルベポエチン アルファ 非投与	術前乳癌 (CT)	12.5~13	RFS、OS	3年OS HR: 1.42 (95%CI: 0.93~ 2.18) RFS HR: 1.33 (95%CI: 0.99~ 1.79)
GOG-191 ¹¹ (114 例)	エポエチン アルファ 非投与	子宮頸癌 (CT、RT)	12~14	PFS、OS、local control	3年PFS率 58% vs 65% 3年OS率 61% vs 75%

CT: 化学療法施行例、CT-: 化学療法非施行例、RT: 放射線療法施行例、OS: overall survival、PFS: progression free survival、RFS: relapse free survival、HR: hazard ratio、RR: relative risk

1: Lancet Oncol 2003; 4: 459-60、2: J Clin Oncol 2005; 23: 5960-72、3: Lancet 2003; 362: 1255-60、4: J Clin Oncol 2006; 24: 4708-13、5: DAHANCA Group. Interim analysis of DAHANCA10: Study of the importance of novel erythropoiesis stimulating Protein (Aranesp®) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck; 2006, Dec 1、6: Eur J Cancer Suppl. 2007; 5: 7 Abstract、7: Br J Haematol 2003; 122: 394-403、8: 2008年3月13日開催 ODAC 付議資料、9: J Clin Oncol 2007; 25: 1027-32、10: J Clin Oncol 2008; 26: 1040-50、11: Gynecol Oncol 2008; 108: 317-25

また、ESA 製剤の予後への影響を検討した最新の Cochrane Database of Systematic Reviews によるメタアナリシス (Lancet 2009; 373: 1532-42、Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2009) の結果は下表のとおりであり、ESA 製剤はがん患者の死亡率を上昇させると結論されている。さらに、これらの研究報告では、がん化学療法施行例のみの部分集団解析結果では、死亡率の上昇はがん患者全症例の結果に比べて明確ではないが、がん化学療法施行例においても ESA 製剤による同様の影響は否定できない旨が記載されている。

ESA 製剤の予後への影響を検討したメタアナリシスの結果

対象	例数 (試験数)	試験期間		全期間	
		死亡ハザード比 [95% CI]	P 値	死亡ハザード比 [95% CI]	P 値
全症例	13,933 例 (53 試験)	1.17 [1.06, 1.30]	0.003	1.06 [1.00, 1.12]	0.046
がん化学療法施行例	10,441 例 (38 試験)	1.10 [0.98, 1.24]	0.120	1.04 [0.97, 1.11]	0.263

なお、申請者は、他の主なメタアナリシスの結果として、①上記の Cochrane Database を用いた研究報告以降に報告された、60 試験の解析結果 (Br J Cancer 2010; 102: 301-15)、及び②本薬とは異なるエポエチン ベータ製剤のみの解析結果 (Br J Cancer 2009; 101: 1961-71) も回答として提示している。

しかし、機構は、①については、試験レベルのメタアナリシスであり、また評価指標がオッズ比のみであるため、解析結果の解釈に注意が必要であること、及び②については、他のメタアナリシスに比べて解析に用いられた試験数 (症例数) が少なく、化学療法施行例のみの部分集団解析結果も示されていないことから、当該論文はより探索的な参考情報に留まると考え、当該論文情報の具体的内容についての記載は省略する。

機構は、上記の知見を踏まえ、がん患者における ESA 製剤の安全性等について、以下のよう考える。

- ・ がん患者を対象とした臨床試験の結果、OS、PFS 等の指標に加え、死亡がイベントに含まれていない Locoregional Progression においても、対照群に比べて ESA 製剤群でリスクが高い傾向が認められたことから、ESA 製剤のがん患者に対する生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクは否定できないと考える。
- ・ 下記のような報告もあることから、ESA 製剤の生命予後悪化リスクは、心血管イベントに起因した死亡リスクの上昇のみでは説明できず、血栓塞栓症の抑制を目的とした Hb 濃度の規定 (目標 Hb 濃度及び投与開始時 Hb 濃度) のみでは回避できない可能性があると考え。
 - ESA 製剤群で生命予後悪化が示唆されたにもかかわらず、ESA 製剤群では心血管イベントによる死亡例が認められていないとの報告 (J Clin Oncol 2007; 25: 1027-32、Gynecol Oncol 2008; 108: 317-25) があること

- 心血管イベントによる死亡例が ESA 製剤群で認められているものの、主な死因は疾患進行であり（J Clin Oncol 2005; 23: 5960-72、Lancet 2003; 362: 1255-60、Br J Haematol 2003; 122: 394-403 等）、疾患進行以外の死亡率には差がなく、ESA 製剤群で心血管イベントのリスクを高めることもなかった旨の報告（DAHANCA Group. Interim analysis of DAHANCA10: Study of the importance of novel erythropoiesis stimulating Protein (Aranesp®) for the effect of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck; 2006, Dec 1, Eur J Cancer Suppl. 2007; 5: 7 Abstract）があること
- ・ EPO 受容体を介した生命予後への悪影響が示唆されているが（J Clin Oncol 2006; 24: 4708-13）、ESA 製剤による生命予後悪化及び腫瘍増殖促進の機序・原因は十分には解明されていない状況であると考える。
- ・ ESA 製剤の生命予後悪化及び腫瘍増殖への悪影響の可能性が示された上記の臨床試験の対象患者及び使用方法（Hb 濃度に関する投与規定等）とは異なる投与条件下で当該リスクの有無及び程度を検証する目的の臨床試験成績は得られていないことから、現時点では、申請者が推奨予定の対象患者及び投与条件下（「2）①本薬のリスク・ベネフィットについて」の項参照）における ESA 製剤の生命予後悪化及び腫瘍増殖へのリスクの大きさを的確に予測することは困難であると考える。

なお、上記の生命予後悪化等に関する安全性情報を受け、米国食品医薬品局及び欧州医薬品庁による行政措置が実施されている。欧米では ESA 製剤の添付文書の「Black boxed warnings」等について、目標 Hb 濃度に関する記載の変更又は削除、OS 及び PFS の短縮、腫瘍増殖促進等のリスクが認められること、目標 Hb 値を 12g/dL 未満としても OS 等の短縮リスクは除外できないこと、治癒が期待される患者は対象としないこと等の追記・改訂が行われている（「(iii) 海外添付文書の改訂経緯」の項参照）。

特に米国では、2010 年 2 月以降、ESA 製剤使用のためのリスク評価及び軽減プログラム（REMS: Risk Evaluation and Mitigation Strategy）下での使用が義務付けられ、使用制限が実施されている。当該プログラムでは、①ESA 製剤をがん患者に処方する全ての医療従事者及び医療機関に対して、適正使用に関する特定の研修（ESA APPRISE (Assisting Providers and Cancer Patients with Risk Information for the Safe use of ESAs) Oncology program）を完了すること、②ESA 製剤のリスクについて医療従事者と患者とで議論したことの記録文書の作成、③ESA 製剤のリスク・ベネフィットを説明した資材（Medication Guide）を全てのがん患者へ提供すること等が要求されている。

2) 本薬のリスク・ベネフィット及び臨床データパッケージについて

① 本薬のリスク・ベネフィットについて

申請者は、本薬のリスク・ベネフィットについて、以下のように説明している。

- ・ 316 試験の結果から、がん化学療法に伴う貧血患者に本薬を投与することで、赤血球輸血を要するような重度の貧血（Hb 濃度 8.0g/dL 未満）の回避、及び実際の赤血球輸血の回避が期待されると考える。
- ・ 本薬の生命予後悪化、腫瘍増殖促進及び血栓塞栓症のリスクについて、以下のように考える。
 - ESA 製剤によるがん患者の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進が報告された海外 8 試験では、いずれの試験も目標 Hb 濃度が 316 試験（12g/dL 未満）に比べて高く設定されており、うち 4 試験は申請効能・効果とは異なるがん化学療法非施行例での検討結果である（「1）ESA 製剤の安全性情報について」の項参照）。当該 8 試験とは対象患者及び目標 Hb 濃度が異なる本薬の臨床試験では、OS は評価項目ではないが、転帰調査の結果からは予後に対する本薬の悪影響は示唆されていない（「(3) 2) 本薬投与による生命予後及び腫瘍増殖への影響」の項参照）。

- ESA 製剤の予後への影響を検討した Cochrane Database of Systematic Reviews によるメタアナリシス (Lancet 2009; 373: 1532-1542、Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2009) の部分集団解析結果に基づけば、「化学療法施行例で ESA 投与開始時 Hb 濃度が 10g/dL 未満の患者」では、投与後 Hb 濃度上限が下がるに従って死亡ハザード比が低下する傾向が示されており、また特定のがん腫において生命予後に強く悪影響を及ぼしているとの見解は示されていない。したがって、現在の欧米での使用範囲内（化学療法施行例に限定、投与開始時 Hb 濃度及び目標 Hb 濃度の規定を厳格化）で ESA 製剤を使用した場合の悪影響の有無や、リスク因子についてメタアナリシス結果では統計学的に明確な結論には至っていない。
- 欧米での使用範囲内での ESA 製剤の使用下で、予後への影響を評価した比較試験結果は得られておらず、予後悪化のリスクは否定できないと考えている。しかし、欧米では、添付文書で投与対象を限定する等の対応が行われたものの（「2）ESA 製剤の安全性情報について」の項参照）、がん化学療法に伴う貧血に対して現在も使用されていることから、本邦でも、添付文書の警告欄等で生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクを明記した上で、下記の使用方法を周知徹底することにより、予後に関するリスクを最小限にできると考える。
 - ① 効能・効果にて「治癒切除不能な固形がん患者」と明示し、継続的ながん化学療法を施行中の貧血改善が必要で、かつ Hb 濃度が 10g/dL 以下の患者のみに投与すること
 - ② 本薬の使用を決定する際は、患者毎にリスク・ベネフィット比を評価すべきであり、具体的には、がん腫、病期、貧血の程度、生命予後及び患者の状況と意思を考慮し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること
 - ③ 本薬投与中は Hb 濃度を定期的に測定し、Hb 濃度が 12.0g/dL を超えた場合は休薬するとともに、化学療法が終了した場合には投与を中止すること
 - ④ 本薬の投与開始前には血栓塞栓症の既往を確認し、血栓塞栓症の合併リスクの高い患者（特に心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞の患者や、これらの既往歴を有するなど血栓塞栓症を起こす恐れのある患者）には慎重に投与すること
- ESA 製剤による予後悪化の原因として、血栓塞栓症及び腫瘍増殖促進が考えられているが、ESA 製剤の腫瘍増殖促進作用については、本薬とは異なるエポエチンベータ製剤では腫瘍の増悪を有意に抑えたとの報告 (Br J Cancer 2008; 99: 14-22) がある等、一定の見解が得られていないと考える。

機構は、現時点までに得られている情報を基に、本薬のリスク・ベネフィットについて以下のように考えている。

- ・ 316 試験の結果から、がん化学療法に伴う貧血患者に本薬を投与することで、がん化学療法に伴う貧血を有する固形癌患者に対する赤血球輸血回避効果が期待されると考える。
- ・ 本薬を含む ESA 製剤は、がん化学療法に伴う貧血を有する固形癌患者に対し、赤血球輸血の実施を回避することで、がん化学療法の施行を支持する薬剤である。がん化学療法の施行目的が生命予後の改善や腫瘍増殖の抑制であるにもかかわらず、がん患者における ESA 製剤の生命予後悪化及び腫瘍増殖に関するリスクの上昇が示唆されたこと、及び国内外においてがん化学療法に伴う貧血に対する支持療法として赤血球輸血が確立されていることから、本薬使用時の当該リスクの評価は極めて重要と考える。
- ・ 申請者より示された、本薬の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスク最小に対する上記①～④の対応等では、下記の理由から、申請者の説明する本薬の投与対象及び投与

方法が適切であるとは判断できないと考える。

- 「1) ESA 製剤の安全性情報について」の項に記載したとおり、ESA 製剤の死亡リスクは血栓塞栓症の抑制を目的とした Hb 濃度に関する投与規定の設定等のみでは回避できない可能性があり、また ESA 製剤の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進の機序・原因は非臨床を含めて不明であること
- 本薬の使用が推奨されると申請者が主張する上記の対応等に従った投与対象及び使用方法において、生命予後及び腫瘍増殖に及ぼす影響を検証する目的の臨床試験成績は得られておらず、当該使用条件下での生命予後悪化等のリスクは不明であること
- 提出された申請資料では、本薬の生命予後のリスクに関する情報は臨床試験の転帰調査結果のみであり、探索的情報に留まるものと考えること
- ・ 本薬ではないが、他の ESA 製剤では、OS 等を主要評価項目として生命予後悪化の影響の有無を検討する目的の第Ⅲ相試験（EPO-ANE-3010 試験、20070782 試験）が海外で実施中であること、及び欧米の最新の ESA 製剤の使用ガイドラインでは目標 Hb 濃度等に関する推奨内容が変更され、申請者の主張する使用方法とは一部異なっていること（J Clin Oncol 2010; 28: 4996-5010、Blood 2010; 116: 4045-59）を踏まえると、ESA 製剤の生命予後悪化リスクを含めたリスク管理の適切な方策は検討段階であり、現時点で確立されたものではないと考える。

以上より、機構は、現時点では、本薬の赤血球輸血回避というベネフィットが生命予後悪化等のリスクを上回る患者集団及び使用方法（Hb 濃度による投与規定等）は特定されておらず、申請者が推奨する予定の患者集団及び使用方法下での本薬のリスク・ベネフィット比は不明であり、既存の治療法である「赤血球輸血」と比較した本薬の有用性も明確にはなっていないと考える。したがって、本薬の臨床的有用性を評価するためには、少なくとも想定される対象患者に対し申請者が推奨予定の使用法下において、本薬が生命予後の悪化及び腫瘍増殖の促進をもたらさないことを裏付ける検証的試験成績を入手する必要があると判断した。また、これらの悪影響を及ぼす作用機序に関する情報も入手すべきと判断した。

② 臨床データパッケージについて

申請者は、上記①の機構の判断に対して、以下の理由から本薬の承認審査のための臨床データパッケージとして、ベネフィットがリスクを上回る対象患者を特定するための試験（本薬が生命予後・腫瘍増殖に悪影響を及ぼさないことを裏付ける検証的試験）を実施する必要はないと説明している。

- ・ 316 試験において本薬の「臨床的有用性」が証明されたこと。また、転帰調査の結果からも生命予後に対して大きな問題はないと考えられたこと
- ・ 添付文書の警告欄等に生命予後悪化及び腫瘍増殖促進に関するリスク、並びにリスクを軽減するための使用基準を明記し、当該リスクについて詳細に説明した情報提供用資材を用いて本薬の適正使用の遵守を医療従事者に周知徹底するとともに、患者に対しては、生存期間短縮、腫瘍増殖・再発及び心血管系障害に関するリスクを明記した説明文書を用い文書同意を取得すること
- ・ ESA 製剤の使用法を含めた、がん患者における貧血治療のためのガイドラインが日本癌治療学会にて作成中であること
- ・ 下記のとおり、国内医療環境の変化等により、本薬の必要性が高まっていること
 - ①現在、国内におけるがん治療に伴う貧血に対する治療選択肢は赤血球輸血のみである一方、輸血に伴う感染症、免疫反応等のリスクは完全には回避できないこと、②未知の感染症が明らかになった際に輸血用血液の供給が減少する可能性があり、また少子高齢化や災害の発生により輸血の需要を満たすだけの血液量を確

保できない状況が危惧されることから、がん治療に伴う貧血に対して、輸血以外の治療選択肢の必要性が示唆されていると考える。

- ▶ 近年、外来診療下での化学療法が中心である欧米でのエビデンスに基づいて、がん化学療法の標準的治療法が確立されつつあり、国内でも外来治療に適したがん化学療法が施行されていること等から、今後、外来診療下でのがん化学療法がより普及すると見込まれており、その支持療法として本薬を含む ESA 製剤の必要性が高まっていると考える。

機構は、上記の申請者の主張に対して以下のように考えており、ベネフィットがリスクを上回る対象患者を特定するための試験が不要であるとする、合理的かつ妥当な理由には該当しないと判断した。

- ・ 申請者の考える「臨床的有用性」の判断は、主に赤血球輸血回避効果に基づいて結論されている。しかし、臨床データパッケージ上の重要な問題点は、申請者の提示した「適正使用」を遵守した際の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクの程度や有無が不明である点、及び当該リスク評価が十分ではないために、提示された「適正使用」の内容が妥当であると結論できない点である。したがって、「適正使用」の方策の妥当性が明確でないまま、生命予後等に悪影響を及ぼさないことを裏付ける検証的試験の必要性がないとする申請者の説明を受け入れることは困難であると考え。

なお、申請者の説明する本薬の国内医療環境における必要性について、本薬を含む ESA 製剤の必要性及び開発要望に対しては、2010年4月開催の第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において、「ESA 製剤のリスク・ベネフィットは現時点では不明であり、臨床的有用性が高いとは判断できないと考える。ESA 製剤の使用目的を踏まえると、生命予後・腫瘍増殖のリスクを上回る患者集団や使用方法が特定される必要があり、当該情報を明らかにするための検証試験成績の入手が今後必要と考えられる。」と結論されている（「1. (2) 開発の経緯等」の項参照）。

(ii) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(i) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国内第Ⅱ相試験 (EPO103JP 試験)

有害事象は、本薬が投与された 83 例全例 (9,000IU 群 28 例、18,000IU 群 29 例、36,000IU 群 29 例) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 23/83 例 (27.7%) (9,000IU 群 9/28 例、18,000IU 群 8/29 例、36,000IU 群 6/29 例) に認められた。いずれかの投与群において 10%以上で認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 基本語	9,000IU 群 (28 例) 例数 (%)		18,000IU 群 (29 例) 例数 (%)		36,000IU 群 (29 例) 例数 (%)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
感染症および寄生虫症						
肺炎 NOS	1 (3.6)	1 (3.6)	0	0	4 (14.3)	4 (14.3)
血液およびリンパ系障害						
血小板減少症	0	0	3 (11.1)	1 (3.7)	1 (3.6)	1 (3.6)
好中球減少症	0	0	3 (11.1)	3 (11.1)	2 (7.1)	2 (7.1)
代謝および栄養障害						
食欲不振	18 (64.3)	4 (14.3)	17 (63.0)	3 (11.1)	8 (28.6)	1 (3.6)

低ナトリウム血症	4 (14.3)	2 (7.1)	2 (7.4)	0	0	0
高血糖 NOS	3 (10.7)	0	2 (7.4)	0	2 (7.1)	1 (3.6)
低アルブミン血症	4 (14.3)	0	2 (7.4)	0	2 (7.1)	0
低タンパク血症	4 (14.3)	0	1 (3.7)	0	2 (7.1)	0
神経系障害						
頭痛	5 (17.9)	0	2 (7.4)	0	3 (10.7)	0
浮動性めまい	3 (10.7)	1 (3.6)	3 (11.1)	0	2 (7.1)	0
体位性めまい	2 (7.1)	0	0	0	3 (10.7)	0
味覚異常	5 (17.9)	0	6 (22.2)	0	4 (14.3)	0
感覚減退	4 (14.3)	0	5 (18.5)	2 (7.4)	3 (10.7)	1 (3.6)
感覚障害 NOS	3 (10.7)	0	3 (11.1)	0	1 (3.6)	0
血管障害						
潮紅	2 (7.1)	0	5 (18.5)	0	4 (14.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
鼻咽頭炎	4 (14.3)	1 (3.6)	3 (11.1)	0	2 (7.1)	0
呼吸困難 NOS	1 (3.6)	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)	2 (7.1)
咳嗽	1 (3.6)	0	1 (3.7)	0	4 (14.3)	0
しゃっくり	1 (3.6)	0	4 (14.8)	0	3 (10.7)	0
咽喉頭疼痛	5 (17.9)	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)	0
胃腸障害						
下痢 NOS	8 (28.6)	0	10 (37.0)	1 (3.7)	6 (21.4)	1 (3.6)
便秘	5 (17.9)	1 (3.6)	6 (22.2)	1 (3.7)	6 (21.4)	2 (7.1)
便秘増悪	2 (7.1)	1 (3.6)	3 (11.1)	1 (3.7)	0	0
腹痛 NOS	3 (10.7)	0	3 (11.1)	0	3 (10.7)	0
胃不快感	1 (3.6)	0	5 (18.5)	0	4 (14.3)	0
悪心	15 (53.6)	2 (7.1)	19 (70.4)	1 (3.7)	16 (57.1)	1 (3.6)
嘔吐 NOS	8 (28.6)	1 (3.6)	9 (33.3)	0	11 (39.3)	0
口内炎	5 (17.9)	0	5 (18.5)	0	5 (17.9)	0
皮膚および皮下組織障害						
顔面浮腫	2 (7.1)	0	0	0	3 (10.7)	0
紅斑	3 (10.7)	0	2 (7.4)	0	1 (3.6)	0
発疹 NOS	3 (10.7)	0	2 (7.4)	0	2 (7.1)	0
脱毛症	7 (25.0)	0	6 (22.2)	0	2 (7.1)	0
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	6 (21.4)	1 (3.6)	3 (11.1)	0	1 (3.6)	0
筋痛	3 (10.7)	0	1 (3.7)	0	1 (3.6)	0
背部痛	4 (14.3)	0	2 (7.4)	0	6 (21.4)	0
腎および尿路障害						
タンパク尿	0	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)	0
頻尿	3 (10.7)	0	1 (3.7)	0	1 (3.6)	0
尿閉	1 (3.6)	0	0	0	3 (10.7)	0
全身障害および投与局所様態						
悪寒	2 (7.1)	0	3 (11.1)	0	0	0
発熱	10 (35.7)	3 (10.7)	6 (22.2)	1 (3.7)	12 (42.9)	2 (7.1)
疲労	8 (28.6)	2 (7.1)	7 (25.9)	0	8 (28.6)	0
倦怠感	9 (32.1)	2 (7.1)	10 (37.0)	0	7 (25.0)	0
浮腫 NOS	5 (17.9)	0	3 (11.1)	0	2 (7.1)	0
胸痛	2 (7.1)	0	2 (7.4)	0	7 (25.0)	1 (3.6)
臨床検査						
血圧上昇	1 (3.6)	1 (3.6)	3 (11.1)	0	0	0
血中 ALP NOS 増加	5 (17.9)	0	7 (25.9)	0	4 (14.3)	1 (3.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	3 (10.7)	0	11 (40.7)	1 (3.7)	6 (21.4)	0
血小板数減少	17 (60.7)	7 (25.0)	13 (48.1)	5 (18.5)	15 (53.6)	6 (21.4)
血小板数増加	3 (10.7)	0	2 (7.4)	0	1 (3.6)	0

リンパ球数減少	13 (46.4)	11 (39.3)	6 (22.2)	5 (18.5)	5 (17.9)	5 (17.9)
好中球数減少	20 (71.4)	17 (60.7)	19 (70.4)	13 (48.1)	15 (53.6)	14 (50.0)
白血球数減少	23 (82.1)	17 (60.7)	24 (88.9)	15 (55.6)	23 (82.1)	17 (60.7)
白血球数増加	3 (10.7)	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)	0
ALT 増加	7 (25.0)	0	8 (29.6)	1 (3.7)	10 (35.7)	0
AST 増加	5 (17.9)	0	6 (22.2)	1 (3.7)	9 (32.1)	1 (3.6)
C-反応性タンパク増加	2 (7.1)	0	1 (3.7)	0	3 (10.7)	0
血中アルブミン減少	2 (7.1)	0	0	0	3 (10.7)	0
血清総タンパク減少	1 (3.6)	0	3 (11.1)	0	2 (7.1)	0
血中クレアチニン増加	3 (10.7)	0	3 (11.1)	0	4 (14.3)	0
血中尿素増加	3 (10.7)	0	3 (11.1)	0	2 (7.1)	0
尿中ブドウ糖陽性	3 (10.7)	0	3 (11.1)	0	1 (3.6)	0
傷害、中毒および処置合併症						
神経損傷	2 (7.1)	0	4 (14.8)	0	2 (7.1)	0

重篤な有害事象は、12/83 例 (14.5%) (9,000IU 群 8 例、18,000IU 群 2 例、36,000IU 群 2 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は、白血球数減少 4 例 (18,000IU 群 1 例、36,000IU 群 3 例)、好中球数減少 3 例 (36,000IU 群)、肺炎 2 例 (36,000IU 群) であった。なお、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/83 例 (3.6%) (9,000IU 群 1 例、36,000IU 群 2 例) に認められ、内訳は血圧上昇 1 例 (9,000IU 群)、小細胞肺癌 (病期不明) 及び AST 増加/ALT 増加各 1 例 (36,000IU 群) であり、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 国内第Ⅲ相試験 (EPO307JP 試験)

有害事象は、プラセボが投与された 58 例中 57 例 (98.3%) 及び本薬が投与された 62 例全例に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 11/57 例 (19.0%) 及び 17/62 例 (27.4%) に認められた。いずれかの投与群において 10%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (58例) 例数 (%)		本薬群 (62例) 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血液およびリンパ系障害				
発熱性好中球減少症	8 (13.8)	8 (13.8)	4 (6.5)	4 (6.5)
代謝及び栄養障害				
食欲不振	24 (41.4)	4 (6.9)	27 (43.5)	7 (11.3)
神経系障害				
味覚異常	8 (13.8)	0	5 (8.1)	0
末梢性ニューロパチー	13 (22.4)	0	8 (12.9)	0
胃腸障害				
下痢	9 (15.5)	0	11 (17.7)	0
便秘	10 (17.2)	2 (3.4)	14 (22.6)	2 (3.2)
悪心	28 (48.3)	2 (3.4)	27 (43.5)	3 (4.8)
嘔吐	15 (25.9)	1 (1.7)	12 (19.4)	2 (3.2)
口内炎	9 (15.5)	0	10 (16.1)	1 (1.6)
皮膚および皮下組織障害				
発疹	2 (3.4)	0	7 (11.3)	0
脱毛症	17 (29.3)	0	22 (35.5)	0
全身障害および投与局所様態				
発熱	11 (19.0)	0	12 (19.4)	0
疲労	26 (44.8)	8 (13.8)	28 (45.2)	5 (8.1)
倦怠感	6 (10.3)	1 (1.7)	5 (8.1)	0

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (58例) 例数 (%)		本薬群 (62例) 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
臨床検査				
血中乳酸脱水素酵素増加	15 (25.9)	0	16 (25.8)	1 (1.6)
血中ALP増加	10 (17.2)	0	11 (17.7)	0
血小板数減少	28 (48.3)	10 (17.2)	31 (50.0)	8 (12.9)
リンパ球数減少	24 (41.4)	15 (25.9)	32 (51.6)	20 (32.3)
好中球数減少	47 (81.0)	39 (67.2)	47 (75.8)	36 (58.1)
白血球数減少	46 (79.3)	35 (60.3)	47 (75.8)	28 (45.2)
ALT増加	10 (17.2)	1 (1.7)	10 (16.1)	2 (3.2)
AST増加	10 (17.2)	1 (1.7)	7 (11.3)	0
血中ビリルビン増加	4 (6.9)	0	10 (16.1)	0
血中アルブミン減少	11 (19.0)	0	6 (9.7)	0
総タンパク減少	11 (19.0)	0	6 (9.7)	0
血中尿素増加	7 (12.1)	0	5 (8.1)	0

重篤な有害事象は、プラセボ群 5/58 例 (8.6%) 及び本薬群 5/62 例 (8.1%) に認められた。いずれかの投与群において 2 例以上に認められた事象は、好中球数減少 3 例、発熱性好中球減少、血小板数減少及び白血球数減少各 2 例 (プラセボ群) であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1/58 例 (1.7%) 及び本薬群 2/62 例 (3.2%) に認められ、内訳は肺臓炎 1 例 (プラセボ群)、肝機能異常及び放射性肺臓炎各 1 例 (本薬群) であり、肝機能異常のみ本薬との因果関係は否定されなかった。

(3) 国内第Ⅲ相試験 (EPO308JP 試験)

有害事象は、本薬が投与された 99 例全例に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 48/99 例 (48.5%) に認められた。10%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 基本語	例数 (%) (99例)	
	全 Grade	Grade 3 以上
代謝および栄養障害		
食欲不振	46 (46.5)	11 (11.1)
神経系障害		
頭痛	18 (18.2)	1 (1.0)
浮動性めまい	13 (13.1)	0
末梢性ニューロパチー	26 (26.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咳嗽	10 (10.1)	0
咽喉頭疼痛	10 (10.1)	1 (1.0)
胃腸障害		
下痢	33 (33.3)	4 (4.0)
便秘	24 (24.2)	8 (8.1)
悪心	57 (57.6)	8 (8.1)
嘔吐	36 (36.4)	2 (2.0)
口内炎	15 (15.2)	2 (2.0)
皮膚および皮下組織障害		
発疹	13 (13.1)	1 (1.0)
脱毛症	22 (22.2)	0
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	10 (10.1)	1 (1.0)

背部痛	14 (14.1)	1 (1.0)
全身障害および投与局所様態		
発熱	26 (26.3)	2 (2.0)
疲労	39 (39.4)	3 (3.0)
倦怠感	16 (16.2)	4 (4.0)
末梢性浮腫	13 (13.1)	0
臨床検査		
血中乳酸脱水素酵素増加	32 (32.3)	1 (1.0)
血中 ALP 増加	13 (13.1)	0
血中フィブリノゲン増加	12 (12.1)	0
血小板数減少	55 (55.6)	25 (25.3)
リンパ球数減少	52 (52.5)	34 (34.3)
好中球数減少	83 (83.8)	69 (69.7)
白血球数減少	78 (78.8)	60 (60.6)
ALT 増加	24 (24.2)	3 (3.0)
AST 増加	17 (17.2)	1 (1.0)
血中アルブミン減少	13 (13.1)	0
総タンパク減少	11 (11.1)	0
血中尿素増加	10 (10.1)	0
尿中タンパク陽性	10 (10.1)	0
血中ナトリウム減少	10 (10.1)	5 (5.1)

重篤な有害事象は、21/99 例 (21.2%) に認められ、2 例以上に認められた事象は血小板数減少及び発熱性好中球減少症各 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

本薬の投与中止に至った有害事象は、3/99 例 (3.0%) に認められ、内訳は放射線肺臓炎、呼吸困難及び大腿骨頸部骨折各 1 例であり、呼吸困難のみ本薬との因果関係は否定されなかった。

(4) 国内第Ⅲ相試験 (EPO316JP 試験)

有害事象は、プラセボが投与された 92 例全例及び本薬が投与された 89 例中 88 例 (98.9%) に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象はそれぞれ 11/57 例 (19.0%) 及び 17/62 例 (27.4%) に認められた。いずれかの投与群において 10%以上に認められた有害事象は下表のとおりである。

有害事象 (発現率 10%以上)

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (92例) 例数 (%)		本薬群 (89例) 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
胃腸障害				
便秘	29 (31.5)	2 (2.2)	20 (22.5)	0
下痢	27 (29.3)	2 (2.2)	21 (23.6)	2 (2.2)
悪心	46 (50.0)	0	43 (48.3)	0
口内炎	10 (10.9)	0	5 (5.6)	0
嘔吐	23 (25.0)	0	22 (24.7)	0
全身障害および投与局所様態				
疲労	19 (20.7)	0	18 (20.2)	0
倦怠感	25 (27.2)	0	25 (28.1)	3 (3.4)
活動状態低下	19 (20.7)	3 (3.3)	11 (12.4)	3 (3.4)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	15 (16.3)	0	16 (18.0)	0
臨床検査				
ALT増加	14 (15.2)	1 (1.1)	9 (10.1)	0
AST増加	13 (14.1)	1 (1.1)	11 (12.4)	0

器官別大分類 基本語	プラセボ群 (92例) 例数 (%)		本薬群 (89例) 例数 (%)	
	全Grade	Grade 3以上	全Grade	Grade 3以上
血中アルブミン減少	14 (15.2)	0	14 (15.7)	2 (2.2)
血中クレアチニン増加	11 (12.0)	0	13 (14.6)	0
血中乳酸脱水素酵素増加	10 (10.9)	2 (2.2)	14 (15.7)	0
血中カリウム増加	7 (7.6)	1 (1.1)	9 (10.1)	1 (1.1)
血中尿素増加	11 (12.0)	0	11 (12.4)	0
C-反応性タンパク増加	25 (27.2)	3 (3.3)	26 (29.2)	2 (2.2)
リンパ球数減少	52 (56.5)	20 (21.7)	44 (49.4)	17 (9.1)
好中球数減少	74 (80.4)	62 (67.3)	82 (92.1)	68 (76.4)
血小板数減少	55 (59.8)	14 (15.2)	61 (68.5)	23 (25.8)
白血球数減少	77 (83.7)	40 (43.5)	81 (91.0)	46 (51.7)
血中ALP増加	10 (10.9)	0	10 (11.2)	0
代謝および栄養障害				
食欲不振	50 (54.3)	7 (7.6)	43 (48.3)	3 (3.4)
神経系障害				
浮動性めまい	10 (10.9)	0	5 (5.6)	0
頭痛	7 (7.6)	0	12 (13.5)	0
末梢性ニューロパチー	18 (19.6)	0	18 (20.2)	1 (1.1)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
しゃっくり	7 (7.6)	0	9 (10.1)	1 (1.1)
皮膚及び皮下組織障害				
脱毛症	14 (15.2)	0	16 (18.0)	0

重篤な有害事象は、プラセボ群 17/92 例 (18.5%) 及び本薬群 8/89 例 (9.0%) に認められた。いずれかの投与群において 2 例以上に認められた事象は、プラセボ群では好中球数減少 3 例、発熱、肺炎及び食欲不振各 2 例であり、本薬群では肺炎 2 例、発熱及び好中球数減少各 1 例であった。本薬群の肺炎及び好中球数減少各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 2/92 例 (2.2%) 及び本薬群 7/89 例 (7.9%) に認められた。内訳は、プラセボ群では出血性胃潰瘍及び活動状態低下各 1 例、本薬群では肺炎 2 例、血小板数減少／好中球数減少、全身性そう痒症／蕁麻疹、発疹、失明当識、及び肺塞栓症各 1 例であり、肺炎 2 例、全身性そう痒症／蕁麻疹及び発疹各 1 例では、本薬との因果関係は否定されなかった。

(5) 生物学的同等性試験及び臨床薬理試験

1) 生物学的同等性試験 (EPO206JP 試験)

有害事象は、本薬 36,000IU が投与された群で、18,000IU 2 筒投与後には 24 例中 2 例 (8.3%)、36,000IU 製剤投与後には 23 例中 2 例 (8.7%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 3 例 (18,000IU 2 筒投与後 1 例、36,000IU 製剤投与後 2 例) であり、本薬との因果関係は否定されなかった。なお、本薬 18,000IU が投与された 16 例では有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 生物学的同等性試験 (EPO210JP 試験)

有害事象は、本薬が投与された 16 例中、36,000IU 製剤投与後には 3 例 (18.8%)、24,000IU 1.5 筒投与後には 1 例 (6.3%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、3,600IU 製剤投与後の体温上昇 2 例であった。なお、このうち 1 例のみ本薬との因果関係は否定されなかった。

重篤な有害事象及び本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

3) 生物学的同等性試験 (EPO212JP 試験)

有害事象は、本薬 6,000IU が投与された 16 例中 1 例 (6.3%)、12,000IU が投与された 35 例中 5 例 (14.3%) 及び 54,000IU が投与された 16 例中 1 例 (6.3%) に認められた。2 例以上に認められた有害事象はなかった。なお、36,000IU が投与された 16 例では有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、6,000IU 群の 1 例で大腸菌性胃腸炎、54,000IU 群の 1 例で肺炎が認められ、本薬の投与が中止された。なお、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

4) 臨床薬理試験 (EPO104JP 試験)

有害事象は、本薬が投与された 15 例全例 (9,000IU 群 3 例、18,000IU 群 6 例、36,000IU 群 6 例) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 6/15 例 (40.0%) (9,000IU 群 1/3 例、18,000IU 群 1/6 例、36,000IU 群 4/6 例) に認められた。

いずれかの投与群において 2 例以上に認められた有害事象は下表のとおりであり、これらの有害事象のうち、Grade 3 以上の事象は、血小板数減少 1/15 例 (6.7%) 及び白血球数減少 7/15 例 (46.7%) に認められた。

有害事象 (発現例数 2 例以上)

器官別大分類 基本語	9,000IU 群 (3 例) 例数 (%)	18,000IU 群 (6 例) 例数 (%)	36,000IU 群 (6 例) 例数 (%)
血液およびリンパ系障害			
発熱性好中球減少症	0	0	2 (33.3)
代謝および栄養障害			
食欲不振	2 (66.7)	3 (50.0)	2 (33.3)
精神障害			
不眠症	0	2 (33.3)	1 (16.7)
神経系障害			
浮動性めまい	0	2 (33.3)	1 (16.7)
末梢性ニューロパチー-NOS	0	2 (33.3)	0
胃腸障害			
下痢 NOS	0	3 (50.0)	4 (66.7)
便秘	0	1 (16.7)	3 (50.0)
悪心	2 (66.7)	4 (66.7)	3 (50.0)
嘔吐 NOS	0	2 (33.3)	1 (16.7)
皮膚および皮下組織障害			
発疹 NOS	0	0	2 (33.3)
脱毛症	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害			
関節痛	0	2 (33.3)	0
背部痛	2 (66.7)	1 (16.7)	0
全身障害および投与局所様態			
疲労	1 (33.3)	3 (50.0)	1 (16.7)
臨床検査			
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (33.3)	2 (33.3)	1 (16.7)
血小板数減少 1	3 (100)	2 (33.3)	1 (16.7)
血小板数増加	0	2 (33.3)	0
白血球数減少 7	3 (100)	6 (100)	4 (66.7)
AST 増加	0	2 (33.3)	1 (16.7)
血中ナトリウム減少	0	0	2 (33.3)

重篤な有害事象は、36,000IU 群の 1 例で回転性眩暈が認められ、本薬の投与が中止された。なお、本薬との因果関係は否定されなかった。

5) 臨床薬理試験 (EPO309JP 試験)

有害事象は、本薬が投与された 6 例中 5 例 (83.3%) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は、倦怠感 4 例、好中球数減少 3 例、リンパ球数減少及び白血球数減少各 2 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、嚥下障害が 1 例認められたが、本薬との因果関係は否定された。本薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(iii) 海外添付文書の改訂経緯

臨床試験において認められた生命予後悪化、腫瘍増殖促進等の安全性情報を踏まえ、欧米の ESA 製剤の添付文書では、以下のように改訂された。

米国 (ダルベポエチン アルファ製剤: Aranesp) の添付文書の改訂内容

年月	主な改訂内容
2007 年 3 月	<p>Black boxed warningsを新たに設定し、以下を記載した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 放射線療法施行中の頭頸部癌患者に12g/dLを超える目標Hb値で投与したとき、無増悪期間 (TTP) の短縮がみられた。 化学療法施行中の乳癌患者に12g/dLを超える目標Hb値で投与したとき、OSの短縮、腫瘍増悪に起因する死亡の増加がみられた。 化学療法・放射線療法を施行していない悪性腫瘍患者 (ESA製剤適応外) に目標Hb値を12g/dLとして投与したとき、死亡リスクの増加がみられた。 <p>Warningsの項にIncreased Mortality and/or Tumor Progressionとして、上記Black boxedwarningの根拠とされた臨床試験成績を記載した。</p> <p>Dosage and administrationに以下を追記した。</p> <ul style="list-style-type: none"> Hb維持レベルに関して、「Hb値が12g/dLを超えないよう維持」との記載に「輸血回避に十分な最低限のHbレベル」の記載を追記した。 Hb濃度に基づく休薬について、「Hb値が13g/dLを超えたら12g/dLになるまで休薬」との記載から「Hb値が12g/dLを超えたら11g/dLになるまで休薬」と変更した。
2007 年 11 月	<p>Black boxed warningsに以下を追記した。</p> <ul style="list-style-type: none"> OSやTTPの短縮がみられたがん腫に、悪性リンパ腫及び非小細胞肺癌を追加。 目標Hb値を12g/dL未満としても、OSやTTPの短縮のリスクは除外できないこと。 リスクを最小限にするため、輸血回避に最低限必要な投与量とすること。 骨髄抑制のある化学療法に伴う貧血にのみ使用すること。 化学療法終了後は投与を中止すること。 <p>Indications and usageに以下を追記した。</p> <ul style="list-style-type: none"> がん患者のQOLや貧血症状、疲労、患者の健康状態を改善することについては、比較試験において有効性が実証されていないこと。 骨髄抑制のある化学療法を施行されていない患者は本薬適応外であること。 <p>Dosage and administrationを以下のように追記・変更した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 輸血回避に最低限必要な投与量とし、安全域の上限である12g/dLを超えるべきでない。Hbが「輸血を不要とするレベル」に到達したときは減量する。Hbが12g/dLを超えたら、「輸血が必要とされるレベル」に至るまで休薬し、再開時には減量する。
2008 年 3 月	<p>Black boxed warnings に、OS や TTP の短縮がみられたがん腫として子宮頸癌を追記した。</p>
2008 年 11 月	<p>Black boxed warningsを以下のように変更した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 臨床試験で認められたOSやTTPの短縮リスクのほか、再発リスクを追加。 目標Hb値 (12g/dL) の記載を削除。 治癒が期待される患者は対象としないことを追記。 <p>Indications and usageに以下を追記した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 治癒が期待される患者は対象としないこと。 <p>Dosage and administrationを以下のように変更した。</p> <ul style="list-style-type: none"> Hb濃度10g/dL以上の場合は開始すべきではないことを追記。 輸血回避に最低限必要な投与量とするべきである旨に変更 (「安全域の上限である12g/dLを超えないようにする」を削除)。 Hbが「輸血を不要とするレベル」を超えた場合には、「輸血が必要とされるレベル」に至る

	<p>まで休薬し、再開時には減量する。</p> <ul style="list-style-type: none"> 8週間治療してもHb濃度に回復が認められない、もしくは輸血が引き続き必要な場合は投与を中止する旨を追記。
2010年 2月	<p>Black boxed warningsを以下のように変更した。</p> <ul style="list-style-type: none"> がん患者に処方や調剤するためには、医療機関及び医療従事者はESA APRISE Oncology Programに登録し、これを遵守しなければならないことを追記。 <p>Warningsを以下のように変更した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ESA APRISE Oncology Programの項を設定し、がん患者に処方や調剤するためには、医療機関及び医療従事者はESA APRISE Oncology Programに登録し、これを遵守しなければならないこと、及び医療従事者及び患者は薬剤のリスクについて議論したことの証明となる確認書を提出しなければならないことを追記。 <p>Dosage and administrationを以下のように変更した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ESA APRISE Oncology Programに登録している医療従事者のみが、処方や調剤を行って良いことを追記。

EU (エポエチン ベータ製剤：NeoRecormon) の添付文書の改訂内容

年月	主な改訂内容
2008年 2月	<p>4.2 Pothlogy and method of administration を以下のように変更した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 開始時 Hb 濃度：11g/dL→10g/dL。 Hb が 13g/dL を超えることを避ける→12g/dL を超えることを避ける。 目標 Hb 範囲を新たに設定：10g/dL～12g/dL。 増減基準を詳細に設定：Hb が 12g/dL を超えた場合 25～50%減量。13g/dL を超えた場合中止し、再開は 12g/dL 以下まで待ち、25%減量して再開。 注意書き追記：貧血症状を制御するに最低限必要な量で投与できるよう患者をモニターする。 <p>4.4 Special warning and precautions for use</p> <ul style="list-style-type: none"> 生存期間の短縮等を示す臨床試験情報の更新。高い目標 Hb 値で投与した試験において好ましくない結果が得られたことを追記。
2008年 10月	<p>4.4 Special warnings and precautions for use に以下を追記した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 状況により輸血が優先されるべきであること ESA 製剤を投与する場合は患者とともにリスクとベネフィットを評価するべきであること リスクとベネフィットを評価する際は、がん腫、がんの stage、貧血の程度、期待できる生命予後、患者の状況と意思を考慮するべきであること。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、確認中である。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本薬の赤血球輸血回避効果は示されると考えるものの、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進に関する検討結果は十分ではなく、本薬のリスク・ベネフィット（既存治療法である赤血球輸血と比較した本薬の有用性）は明確ではないと考えることから、現時点では、本薬の申請効能・効果に対する承認は困難であるとする。機構は、本薬のリスク・ベネフィットについては、専門協議においてさらに議論したい。

審査報告 (2)

平成 23 年 5 月 27 日

I. 申請品目

[販売名] エポジン注シリンジ24000、同36000
[一般名] エポエチン ベータ (遺伝子組換え)
[申請者名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成21年11月19日

II. 審査内容

専門協議 I 及び申請者との面接審査会での議論、並びにこれらの結果を踏まえた専門協議 II での検討とその後の医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議 I 及び II、並びに面接審査会に参加した専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定、若しくは申請資料作成関与者に該当するものの、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の「6. 特例」の規定により、指名した。

(1) 専門協議 I での議論について

1) 有効性について

機構は、化学療法施行に伴う貧血を呈する肺癌又は婦人科癌患者を対象とした国内第 III 相試験 (EPO316JP 試験 (以下、316 試験)) において、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) (以下、本薬) 群のプラセボ群に対する「理論輸血率」(投与開始 4 週以降に赤血球輸血施行又はヘモグロビン (以下、Hb) 濃度が 8.0g/dL 未満になった患者の割合) の低下が検証されたことから、本薬の有効性は示されたと判断した。

専門協議 I において、専門委員から以下の意見が出された。

- 提出された資料から、本薬の有効性が示されたとの機構の判断は支持できる。
- 316 試験の主要評価項目である「理論輸血率」については、本邦における輸血開始の目安 (Hb 値 7g/dL 未満) とは異なる、Hb 値 8g/dL 未満と定義したこととの妥当性及びその臨床的意義を明確にする必要がある。
- 「理論輸血率」は、赤血球造血刺激因子 (ESA) 製剤の臨床的意義を客観的に評価することを目的として規定された指標である。316 試験の「理論輸血率」の定義における Hb 値は、本邦における輸血開始の目安とは異なっているものの、本邦における輸血開始の目安は、慢性的に貧血を呈している患者に対して輸血を施行する場合や、輸血用血液の供給体制等も考慮して欧米よりも低く設定されたものであることから、本邦の日常診療における輸血開始の目安と本試験で設定された「理論輸血率」の Hb 値との差異は、本薬の有効性評価において許容可能である。
- 輸血施行の判断は担当医師間で異なることはあるものの、本試験は二重盲験無作為化比較試験として実施されたことを考えると、本薬の有効性は、「理論輸血率」ではなく、輸血回避効果を直接反映する「輸血率」の低下を指標に証明されるべきであったと考える。また、欧州では「症状のある貧血患者」に対して ESA 製剤は承認されており、輸血率の低下以外に、貧血に伴う自覚症状の軽減を目的に処方されていると考えるが、自覚症状の軽減や QOL の維持が検証された試験成績は示されていない。以上より、提出された資料からは、本薬の具体的な真の有効性が示されたとはいえ難いと考えられる。

機構は、本薬の有効性評価項目について、以下のように考える。

本薬はがん化学療法に伴う貧血に対する赤血球輸血の回避を目的とした薬剤として開発されたことから、本薬の有効性評価項目は「輸血率」がより適切であった旨の専門委員の意見は理解できる。一方、316 試験の「理論輸血率」については、輸血回避効果を反映し得る客観的な指標の一つと捉えることは可能と考える。また、当該試験の「理論輸血率」の定義における Hb 値と本邦における輸血開始の目安とは異なるものの、「血液製剤の使用指針」（平成 21 年 2 月改定版、厚生労働省医薬食品局血液対策課）では、通常 7~8g/dL 程度あれば十分な酸素の供給が可能なこと、及び輸血後の Hb 値を 10g/dL 以上にする必要はないとされていることを踏まえると、Hb 値を 8g/dL 以上に維持できることには一定の臨床的意義があると考えられる。以上より、Hb 値 8g/dL を考慮して定義された 316 試験の「理論輸血率」は、本薬の輸血回避効果の評価指標として許容可能であると考えられる。

機構は、がん化学療法に伴う貧血に対する本薬の有効性について以下のように考える。

提出された資料からは、貧血に伴う自覚症状の軽減に及ぼす本薬の影響は明確ではないものの、上記の有効性評価項目に関する検討結果から、当該試験の「理論輸血率」に基づいて一定の有効性評価を行うことは可能と判断し、当該試験成績により本薬の輸血回避効果は認められると判断した。なお、副次評価項目として設定された投与開始 4 週以降の「輸血率」[95%信頼区間 (CI)] は、プラセボ群 19.6% [12.0%, 29.1%] (18/92 例) に比べて本薬群 4.5% [1.2%, 11.1%] (4/89 例) で低値であった。以上より、提出された資料から、がん化学療法に伴う貧血に対する赤血球輸血の回避を目的とする本薬の有効性は示されたと判断した。

2) 安全性について

機構は、316 試験等に基づいて検討した結果、本薬の安全性プロファイルは、がん化学療法施行に伴う貧血を呈する患者と腎性貧血等の既承認適応症例とは大きく異ならないと考えられ、既承認の適応で本薬投与時に注意を要する既知の有害事象（高血圧、高血圧性脳症、脳出血、血栓塞栓症、虚血性心疾患、アナフィラキシーショック／薬物過敏症、赤芽球癆、及び肝機能障害等）は、がん化学療法施行に伴う貧血を呈する患者に使用する場合においても、適切に管理を行うことにより忍容可能と判断した。

しかしながら、海外において他の ESA 製剤で示唆された、がん患者に対する「生命予後悪化」や「腫瘍増殖促進」のリスク (Lancet 2009; 373: 1532-42 等) については、申請者の説明する投与対象に限定することや、投与方法 (Hb 濃度による投与規定等) を遵守すること (審査報告 (1) 「2. (i) <審査の概略> (4) 2) ①本薬のリスク・ベネフィットについて」の項参照) によって、ESA 製剤のクラス効果として懸念されている当該リスクを回避することが可能か否は、提出された資料では十分な試験成績は得られておらず、的確な評価を行うことは困難であると判断した。

機構は、本薬を含む ESA 製剤のがん患者における安全性等については、現時点では以下のように考える。

- ・ ESA 製剤のがん患者に対する生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクは否定できないこと
- ・ ESA 製剤の生命予後悪化のリスクは、心血管系イベントに起因した死亡リスクの上昇のみでは説明できない可能性を示唆する研究報告もなされており、血栓塞栓症の抑制を目的とした Hb 濃度の規定のみでは当該リスクを回避できない可能性があること
- ・ ESA 製剤による生命予後悪化及び腫瘍増殖促進の機序・原因の究明は、検討段階の状況であること
- ・ ESA 製剤の生命予後悪化及び腫瘍増殖への悪影響の可能性が示された臨床試験とは異なる投与条件下での当該リスクの有無及び程度は、現時点では的確に予測することは困

難であること

専門協議 I において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬のリスクについて、既存治療である赤血球輸血による肝炎、溶血等のリスクと比較・考察すべきと考える。
- ・ 本邦での赤血球輸血に伴う感染リスクの低さを考慮すると、本薬の生命予後悪化等の未知・不確定のリスクが許容されるとは考え難い。
- ・ ESA 製剤のがん患者に対する生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクを示唆するデータは、申請者から提示された使用条件下とは異なる設定で得られた知見である。しかし、現時点では、申請者の提示する使用条件下で当該リスクを排除可能とする積極的な根拠はないと考える。
- ・ 申請者が提示した添付文書案の「警告」の項等の注意喚起によって、本薬の安全性が担保されるか否かについては、大いに疑問が残る。
- ・ 申請者は、製造販売後に本薬のリスク管理が可能であると主張するのであれば、少なくとも米国で実施中のリスク管理対策（REMS: Risk Evaluation and Mitigation Strategy）の意味・意義を十分に理解し、それを踏まえた国内での対策内容を申請者自らが検討する必要がある。しかしながら、現在、申請者から提示されている安全対策は明らかにこれらの検討が不十分であると言わざるを得ない。申請者は、製造販売後には、極めて厳格なリスク管理対策が必要であることを認識すべきである。

機構は、本薬は、延命効果、腫瘍増殖抑制等を主目的としたがん化学療法の支持療法であることを踏まえると、申請者の提示する使用方法下での本薬の生命予後悪化等のリスクが明確にされるべきであると考え、提出された資料では生命予後悪化等のリスクについての的確な評価を行うことは困難であると判断した。また、本薬のリスクと赤血球輸血に伴うリスクとを直接比較可能な試験成績が得られていないこと等から、両者のリスクを直接比較・考察することは困難であると考え。なお、本薬の赤血球輸血に伴うリスクの回避を含む臨床上のベネフィットと生命予後悪化等のリスクに関する判断は、「3) リスク・ベネフィットについて」の項に記載した。

3) リスク・ベネフィットについて

機構は、本薬のリスク・ベネフィットについては、提出された資料に加えて、他の ESA 製剤の公表論文等の安全性に関する情報や海外規制当局等による措置内容も踏まえて検討することが重要かつ不可欠であると考え、検討を行った。その結果、現時点では、本薬の赤血球輸血回避という臨床上のベネフィットが生命予後悪化等のリスクを上回る患者集団及び使用方法（Hb 濃度による投与規定等）は特定されておらず、現時点では申請者が推奨する使用条件下で、本薬のベネフィットがリスクを上回るとは結論できないと判断した。

専門協議 I において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の投与対象となる転移性固形癌患者に対しては、従来の赤血球輸血療法で十分対応可能と考えられ、赤血球輸血回避を目的に、生命予後悪化、血栓症等の副作用を発現する可能性のある薬剤を投与する必要性に疑問がある。
- ・ ①赤血球輸血には感染症、輸血後 GVHD 等のリスクがあるため、がん化学療法に伴う貧血患者に対して、赤血球輸血は可能な限り回避すべき治療であること、②少子高齢化社会の進展を背景に、がん化学療法施行例が増加し続けている一方、供血者の確保が困難となっていることを考慮すると、既存の治療法として赤血球輸血が存在することのみを以って、本薬（ESA 製剤）の医療上の要否を結論すべきではないと考える。がん化学

療法に伴う貧血に対して、赤血球輸血に依存しない新たな治療法の開発自体は医療全体からは必要と考える。

機構は、赤血球輸血に感染症発症等のリスクがあることは理解するものの、本薬が、延命効果、腫瘍増殖抑制等を主目的としたがん化学療法の支持療法であることを踏まえれば、現時点では申請者が推奨する使用条件下で、本薬のベネフィットがリスクを上回るとは結論できないと判断した。

専門協議 I での議論を踏まえ、本薬のリスク・ベネフィットについて承認の可否に関わる問題点が残されていると判断した。

4) 臨床データパッケージについて

機構は、上記の本薬のリスク・ベネフィットに関する判断を踏まえ、本薬の臨床的有用性を評価するためには、少なくとも製造販売後に使用が想定される対象患者に対して推奨される使用方法下において、本薬が生命予後の悪化及び腫瘍増殖の促進をもたらさないことを裏付ける検証的試験成績を入手する必要があると考え、提出された臨床データパッケージを以って本薬を承認することは困難であると判断した。

専門協議 I において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 他の ESA 製剤では、全生存期間 (OS) を主要評価項目とした第 III 相試験が海外で実施中であることから、当該試験結果を踏まえて、本薬を含む ESA 製剤の生命予後悪化等のリスクを評価する必要があると考える。

機構は、現時点では、申請者が主張する使用条件下での本薬を含む ESA 製剤の生命予後悪化等のリスクを評価した試験成績は得られていないことから、当該リスクも踏まえた本薬の有用性を評価する上では、本薬が生命予後の悪化及び腫瘍増殖の促進をもたらさないことを裏付ける検証的試験成績が必要であると判断した。

機構は、専門協議 I における上記 1) ～4) の検討を踏まえ、本申請の承認に関わる主要問題点について議論する必要があると判断し、面接審査会を実施した。

(2) 面接審査会での議論について

機構は、本申請の主要問題点として、以下の内容を申請者に提示した。

下記の理由から、現時点では、本薬の赤血球輸血回避というベネフィットが、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクを上回る患者集団及び使用方法 (Hb 濃度による投与規定等) は明確にされておらず、加えて、本薬のリスク評価が十分とは考えられないことから、がん化学療法に伴う貧血に対する既存の治療法である赤血球輸血と比較した場合の本薬の有用性も明確にはなっていないこと。

- ・ 申請者より示された、本薬の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスク最小化に対する①～④の対応 (審査報告 (1) 「2. (i) <審査の概略> (4) 2) ①本薬のリスク・ベネフィットについて」の項参照) 等では、以下の理由から、申請者の説明する本薬の投与対象及び投与方法が適切であるとは判断できないこと
 - ESA 製剤の生命予後悪化のリスクは、血栓塞栓症の抑制を目的とした Hb 濃度に関する投与規定の設定等のみでは回避できない可能性があり、また ESA 製剤の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進の機序・原因は非臨床を含めて不明であること
 - 本薬の使用が推奨されると申請者が主張するリスク最小化に対する上記①～④の対応等に従った投与対象及び使用方法において、生命予後及び腫瘍増殖への影響を検証する目的の臨床試験成績は得られておらず、当該使用条件下での生命予後

悪化等のリスクは不明であること

- 提出された申請資料では、本薬の生命予後への影響に関する情報は臨床試験の転帰調査結果のみであり、探索的情報に留まること
- ・ 申請者自身も説明しているように、欧米での使用範囲内（化学療法施行例に使用を限定、投与開始時 Hb 濃度及び目標 Hb 濃度の規定を厳格化）で ESA 製剤を使用した場合の予後への影響を評価した比較試験結果は得られておらず、生命予後悪化のリスクは否定できないこと。また、本薬を含む ESA 製剤の生命予後悪化のリスクを含めたリスク管理の適切な方策は検討段階であり、現時点で確立されたものではないこと

申請者は、上記の主要問題点に対して、以下のように説明した。

- ・ 本薬を含む ESA 製剤の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクは否定できないと考える。しかし、下記の理由から、①投与対象を化学療法施行例に限定すること、②投与開始時 Hb 濃度を 10g/dL 以下とすること、③目標 Hb 濃度を 12g/dL 未満とすること、④化学療法終了とともに投与中止すること、を規定した「適正使用」を遵守することで、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクを低減できると考える。
 - 承認申請後に提出した 316 試験の予後調査結果（181 例）、及び面接審査会実施時に提出したダルベポエチン アルファ製剤の国内臨床試験 2 試験と本薬の 316 試験の 3 試験のメタアナリシス（511 例）ともに、死亡ハザード比（それぞれ 1.17[95%CI: 0.75, 1.83]及び 1.00[95%CI: 0.75, 1.34]）に明らかな上昇は認められていないこと。
 - ESA 製剤の海外のメタアナリシスでは、化学療法施行例に限定した場合の死亡ハザード比は統計学的に有意な上昇は認められていないこと（下表）。

引用文献	全患者			化学療法施行例		
	例数	試験	HR [95%CI]	例数	試験	HR [95%CI]
1)	15,323	60	1.06 [0.97, 1.15]	12,108	47	1.03 [0.93, 1.13]
2)	13,933	53	1.17 [1.06, 1.30] *1 1.06 [1.00, 1.12] *2	10,441	38	1.10 [0.98, 1.24] *1 1.04 [0.97, 1.11] *2
3)	13,611	51	1.10 [1.01, 1.20]	11,522	45	1.09 [0.99, 1.19]

引用文献 1) : Br J Cancer 2010; 102: 301-15、2) : Lancet 2009; 373: 1532-42、3) : JAMA 2008; 299: 914-24、*1 : 試験期間中、*2 : 全期間

- Cochrane Database of Systematic Reviews によるメタアナリシス（Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2009）の部分解析結果では、化学療法施行例で投与開始時 Hb 濃度を 10g/dL 以下の患者に限定することで死亡ハザード比が低下する傾向がみられており、また投与後 Hb 濃度上限が下がるに従い、死亡ハザード比は低下の傾向がみられていること（下表）。

投与後 Hb 濃度上限 (g/dL)	化学療法施行例で開始時 Hb 濃度 10g/dL 未満		化学療法非施行例、又は化学療法施行例で開始時 Hb 濃度 10g/dL 以上	
	例数 (%)	HR [95%CI]	例数 (%)	HR [95%CI]
制限なし	3,170 (22.8)	1.08 [0.88, 1.33]	10,763 (77.2)	1.21 [1.08, 1.36]
16 未満	3,144 (22.6)	1.07 [0.87, 1.31]	—	—
15 未満	2,231 (16.0)	0.97 [0.75, 1.26]	—	—
14 未満	492 (3.5)	0.92 [0.55, 1.54]	—	—
13 未満	197 (1.4)	0.90 [0.40, 2.05]	—	—
12 未満	0	—	—	—

- 国内 3 試験のメタアナリシス及び本薬とは異なるエポエチン ベータ製剤のみのメタアナリシス（Br J Cancer 2009; 101: 1961-71）では、開始時 Hb 濃度別の部分集団解析の結果、開始時 Hb 濃度が 10g/dL 以下の部分集団の死亡ハザード比は、開始時 Hb 濃度を 10g/dL 超の集団に比べて低下傾向にあること（下表）。

	ベースライン Hb 濃度 (g/dL)	例数	HR [95%CI]
国内 3 試験のメタアナリシス	10 以下	354	0.96 [0.69, 1.35]
	10 超	157	1.15 [0.65, 2.05]
公表論文 (Br J Cancer 2009; 101: 1961-71)	10 以下	950	0.99 [0.70, 1.40]
	11 以下	1,426	1.09 [0.80, 1.47]
	11 超	865	1.25 [0.75, 2.07]

- 申請者が実施した非臨床試験では、本薬が直接、腫瘍増殖を促進させる結果は認められておらず、生命予後悪化等のリスクは明確ではないと考える。
- 以上より、本薬が生命予後等に悪影響を及ぼさないことを裏付ける検証試験を、承認前に実施すべき明確な根拠はないと考える。なお、5%程度のリスクを否定することを検証する非劣性試験は、数年間で千例規模の臨床試験となり、現実的ではないと考える。

また、申請者は、申請効能・効果として固形癌のうち癌腫は特に規定していないが、卵巣癌患者では化学療法施行期間が長く、高頻度に貧血が発現するレジメンが使用されることがあること等から、本薬が貧血治療の選択肢として追加された場合のメリットが明確な集団であると判断し、卵巣癌患者のみを対象とした製造販売後の安全対策を提示したが、本薬の投与対象と説明している卵巣癌以外の固形癌に対する安全対策は未検討であると説明した。なお、「卵巣がん体験者の会スマイリー」から厚生労働大臣等に対して、ESA 製剤の早期承認の要望書（平成 23 年 4 月 21 日）が提出されている旨を説明した。

専門委員から、申請者の説明内容について以下の意見が出された。

- 316 試験の予後調査結果は、探索的な調査結果であることに加え、少数例での結果であることや打ち切り例が多いこと等からも、本薬が生命予後に及ぼす影響についての的確な評価を行うことは困難である。なお、本薬群とプラセボ群の OS の Kaplan-Meier 曲線は約 200 日で交差した後、本薬群での生命予後が悪化する可能性が示唆されているとも解釈でき、本薬の生命予後悪化リスクがないことを積極的に支持する根拠とは考え難い。

機構は、申請者の説明内容について以下のように考える。

- Cochrane Database of Systematic Reviews によるメタアナリシス (Lancet 2009; 373: 1532-42、Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 3, 2009) の部分集団解析結果に基づく申請者の主張については、当該文献の著者らの解釈とは以下の点が異なっていることに加えて、当該メタアナリシスでは特定の患者集団で生命予後悪化等のリスクが否定できる旨の記載はなく、ESA 製剤の適切な使用条件を設定する上では、引用された解析結果は探索的な位置付けであると考え。
 - ESA 製剤の死亡リスクは、化学療法施行例のみに限定した場合でも否定できないと判断されていること
 - ESA 製剤による死亡への影響と、開始時 Hb 濃度及び目標 Hb 濃度との関連については、明確な結論は得られていないと判断されていること
- なお、申請者より提出された ESA 製剤の海外のメタアナリシスのうち、Br J Cancer 2010; 102: 301-15 及び Br J Cancer 2009; 101: 1961-71 については、審査報告 (1) 「2. (i) < 審査の概略 > (4) 1) ESA 製剤の安全性情報について」に記載した理由から、また JAMA 2008; 299: 914-24 についても、患者レベルではなく試験レベルのメタアナリシスであり、特定の部分集団における詳細な検討が困難であることから、いずれの論文もより探索的な参考情報に留まるものとする。
- Cochrane Database of Systematic Reviews によるメタアナリシスでは、ESA 製剤の生命予後悪化等のリスク評価について、約 2,000 例のメタアナリシスでも小規模である旨が指

摘されている (Lancet 2009; 373: 1532-42) ことを踏まえると、国内 3 試験 (計約 500 例) のメタアナリシスは、本薬の当該リスクを評価する上で十分な規模とは考え難く、本薬の安全性を担保し得る根拠として脆弱であると考ええる。

- ・ 臨床試験で認められた ESA 製剤の生命予後悪化等の機序・原因が不明な状況であること (Clin Cancer Res 2008; 14: 4685-90、J Clin Oncol 2010; 28: 4996-5010) から、現時点では、ESA 製剤を臨床使用する際に生命予後悪化等のリスクを管理するための知見も得られていないと考える。
- ・ 316 試験の予後調査結果等からは、本薬の生命予後悪化等のリスクは明確ではないが、これまでの ESA 製剤の知見を踏まえると、本薬でも懸念される当該リスクの評価は極めて重要であると考ええる。また、以下の理由から、本薬の臨床的有用性を評価する上で、申請者の推奨する「適正使用」条件下での生命予後悪化等への影響を検証する臨床試験が必要と考える。
 - 本薬は、延命効果、腫瘍増殖抑制等を主目的としたがん化学療法の支持療法であることを踏まえると、製造販売時点で本薬に生命予後悪化等のリスクがない使用条件が明確にされるべきと考えること
 - 申請者の推奨する「適正使用」を遵守した場合のリスク・ベネフィットは、提出された臨床試験やメタアナリシスからは不明確であり、また本薬の生命予後悪化等の機序・原因も不明であるため、申請者の推奨する「適正使用」の内容が妥当であるとは結論できないこと
 - 他の ESA 製剤では、OS を主要評価項目として生命予後悪化等のリスクを検証する第Ⅲ相試験が実施されており、ESA 製剤による当該リスクは検討段階にあると考えられること

なお、ESA 製剤の医療上の必要性等について、申請者側専門家は以下の旨を説明した。

- ・ 一般社団法人 日本輸血・細胞治療学会では、申請者及び他の ESA 製剤の開発企業の要望を受け、「がん化学療法に伴う貧血の治療における赤血球造血刺激因子製剤の必要性についての学会見解」(平成 23 年 3 月 28 日)が纏められた (<http://www.jstmct.or.jp/jstmct/Guideline/OpinionReference.aspx?ID=18>)。
- ・ 輸血用血液を介したウイルス感染リスクは近年著しく低下したものの、完全には排除できないこと、致死的な輸血関連急性肺障害 (TRALI) が認められること、及び長期的な免疫修飾により癌患者の予後に悪影響を及ぼす点が危惧されていることから、基本的に不要不急の輸血は回避すべきと考える。
- ・ がん化学療法に伴う貧血患者に対する ESA 製剤の使用及び赤血球輸血は、いずれも長期的予後に影響を及ぼす可能性がある。しかし、両者のリスクは質が異なるため比較検討すること自体が困難であり、輸血療法と同様に、ESA 製剤のリスク・ベネフィット、代替療法等を明示したインフォームド・コンセント及び厳格な製造販売後調査の実施を前提に、本薬をがん化学療法に伴う貧血の治療選択肢とすべきと考える。
- ・ がん化学療法が外来診療で施行されつつあること、及び少子高齢化等による輸血用血液の需給バランスの問題から、赤血球輸血以外の治療選択肢として ESA 製剤の必要性が高まっていると考える。
- ・ 本薬の承認の可否については、本薬と既存治療である赤血球輸血とのリスク・ベネフィットを比較し、更に今後の血液行政のあり方も意識した判断がなされるべきであると考ええる。
- ・ 赤血球輸血に伴うリスクと本薬のリスクの比較は、一般的な医薬品同士の比較とは明らかに質の異なるものであり、本薬のリスク・ベネフィットの結論とは別に、両者のリスクや本薬の医療上の必要性に関する議論も行う必要があると考える。

専門委員から、申請者側専門家の説明内容について以下の点が指摘された。

- 申請者側専門家が説明した、赤血球輸血以外の貧血治療の選択肢が必要であることは、考え方としては理解できるが、本薬のリスク・ベネフィット評価とは別の議論と考える。なお、現時点での赤血球輸血の具体的な問題点、定量的なリスク評価結果等は提示されておらず、仮に当該選択肢の必要性について主張するとしても、説明内容の根拠が脆弱であると考ええる。

(3) 専門協議Ⅱでの議論について

機構は、面接審査会での議論を踏まえ、本申請における主要問題点について以下のように判断した。

上記(2)の項に記載したとおり、追加提出された資料等についても結果解釈は申請者及び申請者側専門家(以下、申請者側)と機構及び専門委員(以下、機構側)とで異なっており、申請者側の説明内容等からは生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクを上回るベネフィットの得られる患者集団及び使用方法は、依然として不明であると考ええる。

専門協議Ⅱにおいて、以上の機構の判断は専門委員により支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 提出された資料では、申請者の推奨する使用条件下での本薬の生命予後悪化等のリスクは不明確である。また、仮にこのようなリスク評価の状況で承認された後に、本薬を含むESA製剤の生命予後悪化等のリスクが示された場合には、極めて重大な問題となることに留意する必要がある。
- 提出された資料では、申請者の推奨する使用条件下での本薬の生命予後悪化等のリスクは不明確である。また、仮にこのようなリスク評価の状況で承認された後に、申請者から提示されたような安全対策下で、本薬を含むESA製剤の生命予後悪化等のリスクが示された場合には、その対策の妥当性が不明確であった以上、極めて重大な問題となることに留意する必要がある。
- 本薬の有効性及び安全性に関する機構での評価は既に尽くされていると考ええる。

機構は、専門協議Ⅱまでの議論を踏まえ、本承認申請における主要問題点について以下のように判断した。

提出された資料からは、本薬の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクを回避することが可能となる適切な安全管理の方策は不明確であるため、赤血球輸血回避というベネフィットが当該リスクを上回る患者集団及び使用方法を設定することは困難であると判断し、現時点で本薬を承認することはできないと考える。

なお、今回の承認申請では品質に関する資料、「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績、並びに「臨床に関する資料」のうち生物学的同等性に係る資料及び臨床薬理試験成績も提出されているが、機構はこれらの資料については上記の主要問題点が解決された段階で新たに審査することが適切であると判断した。

Ⅲ. 審査報告(1)の追記

(1) 米国で実施中のリスク評価及び軽減プログラム(REMS)について

専門協議Ⅰにおいて、専門委員より、申請者から提示されている安全対策と米国でESA製剤に対して実施中のリスク評価及び軽減プログラム(REMS)との違いを明確にすべきであるとの指摘がなされたことから、以下にREMSの概要を記載する。

米国では、ESA製剤の当該効能取得後に、心血管系イベント、がん患者の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進等のリスクが臨床試験により示唆されたことから、2010年2月以降、ESA製剤使用のためのリスク評価及び軽減プログラム(REMS: Proposed Risk Evaluation and Mi-

tigation Strategies) が導入されている。

REMS の目標は、①ESA 製剤の使用を検討している患者及び医療従事者に対して、ESA 製剤の様々なリスクの情報提供及び注意喚起を徹底し、的確な情報に基づいた治療方針の決定をサポートすること、及び②ESA 製剤の適正使用に関するプログラム (ESA APPRISE (Assisting Providers and Cancer Patients with Risk Information for the Safe use of ESAs) Oncology program、以下 APPRISE program) の施行により、がん患者における生命予後悪化や腫瘍増殖促進のリスクを軽減すること、とされている。

REMS の概要は以下のとおりである。

- ESA 製剤のリスクとベネフィットを説明した資材 (Medication Guide) を、ESA 製剤が投与される全ての患者 (がん患者以外も含む) へ提供すること
- ESA 製剤の承認取得者は、ESA 製剤をがん患者へ処方する医療機関及び医療従事者を対象とした APPRISE program を施行すること
- APPRISE program に登録され、認証された医療機関及び医療従事者のみが、がん患者へ ESA 製剤を処方・調剤可能な体制とすること
- ESA 製剤の承認取得者は、医療機関及び医療従事者が APPRISE program に遵守しているか否か監視すること

また、APPRISE program の概要は以下のとおりである。

- 1) がん患者に対して ESA 製剤の処方や調剤を行う医療従事者の要件等
 - ESA 製剤の適正使用に関する研修を完了した後、APPRISE program への登録及び認証を受けること
 - ESA 製剤のリスクについて議論していることの証明となる、患者・医療従事者の確認書 (acknowledgement form) に、ESA 製剤投与前に署名すること
 - APPRISE program に 3 年毎に再登録すること
 - APPRISE program へ登録している医療従事者は、以下について理解していること
 - 乳癌、非小細胞肺癌、頭頸部癌、悪性リンパ腫、子宮頸癌の臨床試験により、生命予後悪化や腫瘍増殖促進及び再発のリスクが示されていること
 - ESA 製剤のリスクを減少させるため、赤血球輸血の回避に必要な最低用量で使用し、がん化学療法終了後には投与を中止すること
 - ESA 製剤のがん化学療法に伴う貧血に対する承認は、転移性の非骨髄性悪性腫瘍患者での赤血球輸血の回避効果が認められたことに基づいており、貧血症状、QOL、疲労又は健康状態の改善効果は検証されていないこと
 - ESA 製剤は、骨髄抑制を起こすがん化学療法を施行中でない患者、及び治癒を期待するがん化学療法を施行中の患者に対しては承認されていないこと
- 2) ESA 製剤をがん患者へ処方する医療機関の要件
 - 医療機関の代表者が APPRISE program の研修を完了し、がん患者へ ESA 製剤を処方可能な施設として APPRISE program に登録され、認証を受けること
 - APPRISE program に 3 年毎に再登録すること
 - 当該施設において ESA 製剤を処方する全ての医療従事者が APPRISE program に登録され、適合していることを保証すること
- 3) ESA 製剤の承認取得者による APPRISE program の評価と監視
 - 開業医やクリニックにおける ESA 製剤の処方や購入を常に監視すること
 - APPRISE program へ登録された医療機関に対して、APPRISE program への適合性を監査すること
 - APPRISE program に適合していない場合、ESA 製剤の一時使用停止を求めること

(2) 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-3）に対して GCP 実地調査を実施し、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下のとおり判断した。

提出された資料を基に検討を行った結果、本薬の生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクを回避することが可能となる適切な安全管理の方策は不明確であるため、赤血球輸血回避というベネフィットが当該リスクを上回る患者集団及び使用方法（Hb 濃度による投与規定等）を設定することは困難であると判断する。当該判断は、面接審査会での申請者側の主張や説明を踏まえても変わらず、現時点で本薬を承認することは妥当でないと判断する。

ESA 製剤に関する海外状況、並びに本薬の初回承認申請以降の申請者及び機構対応

日付	海外状況	申請者対応	機構対応
2005 年			
12 月 21 日		承認申請（初回）	
2006 年			
3 月 23 日	（米）添付文書改訂 Dose and administration の項で目標 Hb 濃度、 減量基準の変更等。		
2007 年			
3 月	（米）添付文書改訂 Black boxed warnings を新たに設定し、 Hb12g/dL を超える目標 Hb 濃度で投与した 場合に OS が短縮する等の内容の記載等。		
5 月 10 日	（米）第 2 回 ODAC		
9 月 27 日		承認申請（初回）取下げ	
10 月 19 日		追加臨床試験に関する対面助言	<ul style="list-style-type: none"> ・ 316 試験のデザインについて議論を行った。その他安全性に 関係する内容として以下の点を指摘。 －ESA が固形癌の進展に寄与するとの報告がある（リンパ 腫と別試験とする理由の一つ）。 －本薬の有効性及び安全性の根拠となる試験成績が得られ た段階で承認申請することは可能と考えるため、現時点 において、予後等に関する試験成績を承認申請後に提出 することは可能。 －以前実施した 307 試験の予後調査結果や海外安全性情報 次第では、承認申請時に 316 試験の予後調査結果の提出 が必要となる可能性がある。 －307 試験の安全性追跡調査結果を早急に纏め、当該調査 結果を基に 316 試験の実施計画を立案する必要がある。
11 月 8 日	（米）添付文書改訂 Black boxed warningsに ESA で予後悪化が 報告された臨床試験概要、目標Hb濃度を 12g/dL未満としてもOS等の短縮リスクは除 外できないこと、化学療法終了後はESA 投 与を中止すること等について追加記載。ま		

日付	海外状況	申請者対応	機構対応
	<p>た、Indications and usageにがん患者のQOLや貧血症状、疲労等を改善することについて比較試験で有効性が実証されていないこと、死亡や腫瘍増殖を増大させるか否かを検討する試験が実施中である等の追記等。</p> <p>(米) 患者用情報提供資材改訂 生存期間の短縮又は腫瘍増殖の可能性が あること等を追記。</p>		
2008年			
1月4日		追加臨床試験の治験届提出	
2月	(欧) 添付文書改訂 目標Hb濃度、減量基準の記載、生存期間の短縮等を示す臨床試験情報の更新等。		
3月7日	(米) 添付文書改訂 Black boxed warningsにESAで予後悪化が報告された臨床試験概要の追記等。		
3月13日	(米) 第3回ODAC		
6月		追加臨床試験(316試験)開始	
10月23日	(欧) 添付文書改訂 状況により輸血が優先されるべきであること、投与に際しては癌腫、病期、余命、患者の希望等を考慮してリスク・ベネフィットを評価すること、との内容の追記。		
11月19日	(米) 添付文書改訂 Black boxed warningsにOS・TTP短縮の他に再発リスクがあることの追記、目標Hb値の削除、治癒が期待される患者へ投与しないことの追記等。 <p>(米) ESA製剤のリスク・ベネフィットを説明した患者用資材(Medication Guide)の配布。</p>		
12月	米国血液学会にてCochraneメタアナリシスの結果報告		

日付	海外状況	申請者対応	機構対応
2009年			
7月30日		申請前相談	・現時点では、本薬の使用により得られるベネフィットがリスクを上回る集団は特定されていないと考えることから、提示された臨床データパッケージでの承認申請には問題がある旨を指摘。
11月19日		承認申請（再申請）	
2010年			
1月21日			<p>取下げ依頼</p> <p>以下の理由から、本薬の臨床的有用性を判断する臨床試験成績は十分ではなく、提出された資料からは審査を継続できないと判断した旨を伝達。</p> <ul style="list-style-type: none"> 申請者より示された本薬の生命予後悪化・腫瘍増殖促進のリスクに対する新たな対応等は、下記①及び②から、申請前相談で指摘した問題点の解決には至っておらず、本薬のリスク・ベネフィットは不明であること。 ① 本薬の使用が推奨されると申請者が主張する対応等に従った患者集団及び使用方法において、生命予後・腫瘍増殖に及ぼす影響を検証する目的の臨床試験成績は得られていないこと ② 本薬の生命予後のリスクに関する情報は臨床試験の転帰調査結果のみであり、探索的情報に留まるものと考えること
2月16日	(米) 添付文書改訂 Black boxed warnings に、患者に投与する際には ESA APRISE Oncology Program に登録し、これを遵守しなければならないとの内容の追記等。		
3月	(米) FDA が REMS 施行		
11月15日			面談
12月2日			面談
2011年			
1月11日			<p>取下げ依頼</p> <p>機構が指摘した本申請の主要な問題点については、申請前相談以降、文書及び面談にて十分な議論がなされたものの、</p>

日付	海外状況	申請者対応	機構対応
			申請者の主張内容からは、当該問題点に対する解決に至る説明は依然としてなされていない旨を再度指摘。
3月			専門協議Ⅰ
4月25日		面接審査会	面接審査会・専門協議Ⅱ
4月28日			<p>専門協議Ⅱを踏まえた、承認の可否に係る事項の伝達文書提示</p> <p>提出された資料に基づく審査において認められた、本薬のリスク・ベネフィットに関する主要問題点について、専門協議及び面接審査会にて議論を行った。その結果、申請者より提出された資料に関する結果解釈は申請者側と機構側とで異なっており、面接審査会での申請者側の説明内容等からは、生命予後悪化及び腫瘍増殖促進のリスクを上回るベネフィットの得られる患者集団及び使用方法が明確にされたとは考え難く、本薬のリスク・ベネフィットは依然として不明確である、と判断した旨を伝達。</p>