

エポジン注シリンジ24000及び同36000
(一般名：エポエチン ベータ (遺伝子組換え))
[がん化学療法に伴う貧血]

第2部 CTD の概要 (サマリー)

2.2 緒言

中外製薬株式会社

2.2 緒言

エリスロポエチン（EPO）は、赤血球産生を調節する糖たん白ホルモンで、O₂センサーを介して主に腎臓で産生・分泌される。血液循環に入り骨髄に到達した EPO は赤芽球系前駆細胞の膜表面に存在する EPO 受容体に結合し、赤血球への分化・増殖を誘導する。Hb 産生のための体内貯蔵鉄が十分であれば、EPO が骨髄赤芽球系前駆細胞に作用して1~2週間で成熟赤血球にまで分化する。EPO の正常血中濃度は10~30 IU/L で、貧血等により組織が低酸素状態に陥ると EPO の血中濃度は増加し、結果として赤血球数が増えることにより末梢組織での酸素濃度の恒常性が保たれる^{1),2)}。

エポエチン ベータ（遺伝子組換え）は、米国 Genetics Institute 社から導入したヒト 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たアミノ酸165個を有する分子量約30,000の糖たん白質で、天然型ヒト EPO と基本的構造に差異がないことが確認されている³⁾。エポジン注シリンジは、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）を有効成分としたシリンジ充填製剤であり、これまでに、透析施行中の腎性貧血、透析導入前の腎性貧血、貯血量800 mL 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（自己血貯血）、及び未熟児貧血を適応とする製造承認を取得している。

一方、海外において EPO 製剤をはじめとする赤血球造血刺激因子（erythropoiesis-stimulating agent : ESA）製剤は、化学療法に伴う貧血も適応として承認されており⁴⁻⁸⁾、多数の貧血患者が ESA 製剤の治療を受け、輸血量削減、Quality of Life (QOL) の改善等の恩恵を受けている^{9),10)}。

国内においても、がん化学療法に伴う貧血患者を対象とした臨床開発を2002年に第Ⅱ相用量設定試験（EPO103JP）より開始し、本試験において臨床推奨用量は、本剤36000 IU 週1回皮下投与と判断された。プラセボ対照の第Ⅲ相比較試験1（EPO307JP）において、化学療法に伴う貧血を呈し、化学療法を継続施行する予定の肺癌又は悪性リンパ腫の患者を対象に、本剤36000 IU 又はプラセボを週1回8週間皮下投与し、本剤の有効性及び安全性を検討した。その結果、貧血患者の Hb 濃度は実薬群においてプラセボ群に対し有意な上昇を示し、また、疲れを指標とした貧血症状スコアの低下が抑制され、QOL が向上することが示唆された。安全性については、有害事象の発現率、バイタルサイン、臨床検査値において、実薬群はプラセボ群と大きな違いはなく、臨床上大きな問題となる事象は認められなかった。また、並行して実施した第Ⅲ相一般臨床試験（EPO308JP）において、がん化学療法に伴う貧血を呈し、化学療法を継続施行する予定の非骨髄性悪性腫瘍患者を対象として、本剤36000 IU 週1回皮下投与で開始し、Hb 濃度に応じて24000~54000 IU の範囲で用量調節を行う投与方法で、本剤の有効性及び安全性を検討した。この投与方法により66.3%の患者において、貧血改善の指標である Hb 濃度の2.0 g/dL 以上の増加が認められた。安全性においても54000 IU への増量例も含めて臨床上大きな問題となる事象は認められなかった。

上記試験を用いて、2005年12月に「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」を効能効果とする承認申請を行った。しかしながら、その後の機構との協議を経て、本剤の臨床的意義を評価するためには、QOL よりも、理論輸血率（投与開始4週以降に赤血球輸血施行又は Hb 濃度が8.0 g/dL 未満になった患者の割合）の方が適切であるとの結論に達した。そこで、追加試験として、理論輸血率を主要評価項目とするプラセボ対照の第Ⅲ相比較試験2（EPO316JP）を実施した。本試験での投与方法は、36000 IU 週1回皮下投与で開始し、Hb 濃度が12 g/dL を超えた場合に休業し、Hb 濃度が11 g/dL 以下になった場合に、24000 IU で再開することとした。また、標準的な化学療法レジメンが確立され、重度の貧血が発現すると考えられる肺癌と婦人科癌の患者を対象とした。その結果、主要評価項目である理論輸血率のKaplan-Meier 法による推定値（95%信頼区間）は、プラセボ群56.4%（45.4% - 67.4%）に対し、実薬群10.0%（3.4% - 16.6%）で、本剤による有意な理論輸血回避効果が認められた（Z 検定：P < 0.001）。更に、副次評価項目である投与開始4週以降の輸血率は、プラセボ群19.6%

(18例/92例)に対し、実薬群4.5% (4例/89例) で、本剤による有意な輸血回避効果が認められた (χ^2 検定: $P = 0.002$)。安全性については、有害事象の発現率、バイタルサイン、臨床検査値において、実薬群はプラセボ群と大きな違いはなく、臨床上大きな問題となる事象は認められなかった。

なお、有効性及び安全性を評価した臨床試験において、がん腫別及び化学療法剤の種類別に部分集団解析を実施したところ、いずれのがん腫及び化学療法剤においても貧血改善効果並びに有害事象及び副作用の発現率には大きく違いは認められなかった。

海外では、ESA 製剤は非骨髄性悪性腫瘍患者における化学療法に伴う貧血を適応とした承認が取得されており、本剤の臨床試験データからも、非骨髄性悪性腫瘍患者での貧血改善効果が示され、安全性においても臨床上大きな問題となる事象は認められなかった。しかしながら、本再申請では、悪性リンパ腫と固形がんでの本剤の効果が異なる可能性があり、同一の試験として実施することは避けるべきとの機構の助言を受け、追加実施した第Ⅲ相比較試験2 (EPO316JP) に悪性リンパ腫を含めなかったこと、及び米国添付文書に「治癒が期待できる患者は対象としない」との記載が追加され、悪性リンパ腫では本剤の効果が期待されるものの、その初発例及び移植を前提とする患者では、治癒が期待されることが多いと考えられることを考慮し、悪性リンパ腫を適応から除くこととした。更に、がん腫に限らず治癒切除不能ながん患者に限定することとした。

以上を踏まえ、以下に示す効能・効果及び用法・用量で承認申請を行うこととした。また、エポジン注シリンジ24000及び36000は、既承認のエポジン注シリンジと含量が異なる製剤であることから、それらの品質に関する検討結果を併せて承認申請を行う。

【効能・効果】 (案)

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

【用法・用量】 (案)

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。

- 1) 貧血と多血症. In: ハリソン内科学 (日本語版). 原著第15版 ed: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2003. p. 355-360.
- 2) 土屋輝昌. 第3章 エリスロポエチン. In: 赤血球, editor. 三輪史朗. 東京: 医学書院; 1998. p. 24-30.
- 3) Sasaki H, Bothner B, Dell A, Fukuda M. Carbohydrate structure of erythropoietin expressed in Chinese hamster ovary cells by a human erythropoietin cDNA. J Biol Chem 1987;262:12059-12076.
- 4) 添付文書 (米国). PROCIT: Amgen Inc., 2008.
- 5) 添付文書 (欧州). NeoRecormon: Hoffmann-La Roche, 2008.
- 6) 添付文書 (英国). Eprex: Janssen-Cilag Ltd., 2009.
- 7) 添付文書 (米国). Aranesp: Amgen Inc., 2008.
- 8) 添付文書 (欧州). Aranesp: Amgen Inc., 2008.
- 9) Chang J, Couture F, Young S, McWatters KL, Lau CY. Weekly epoetin alfa maintains hemoglobin, improves quality of life, and reduces transfusion in breast cancer patients receiving chemotherapy. J Clin Oncol 2005;23:2597-2605.
- 10) Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. J Clin Oncol 1998;16:3412-3425.