

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	協和発酵キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-124
	成分名 (一般名)	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
	販売名	ネスプ注射液 10 µg/1mL プラシリンジ ネスプ注射液 15 µg/1mL プラシリンジ ネスプ注射液 20 µg/1mL プラシリンジ ネスプ注射液 30 µg/1mL プラシリンジ ネスプ注射液 40 µg/1mL プラシリンジ ネスプ注射液 60 µg/0.6mL プラシリンジ ネスプ注射液 120 µg/0.6mL プラシリンジ ネスプ注射液 180 µg/0.9mL プラシリンジ
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	骨髄異形成症候群に伴う貧血
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として週 1 回 120 µg を皮下投与する。有効性が認められない場合は、投与量を倍量に増量する。また、週 1 回 240 µg を投与しても有効性が確認できない場合には、投与を中止する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の	<input checked="" type="checkbox"/> 現在開発中 { <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中      }	
の国内の	<input type="checkbox"/> 現在開発していない { <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input type="checkbox"/> 国内開発なし      }	
開	(特記事項等) 骨髄異形成症候群 (以下、MDS) 患者を対象にダルベポエチン アルファの推奨用量及び安全性を検討することを目的とした、第 II 相用量反応試験を日韓共同試験として	

発 状 況	実施中である。
企 業 と し て の 開 発 の 意 思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u> )
「 医 療 上 の 必 要 性 に 係 る 基 準 」 へ の 該 当 性 ( 該 当 す る も の に チ	1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） <input type="checkbox"/> イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)  2. 医療上の有用性 <input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない <input type="checkbox"/> イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている <input type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考 <input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)

<p>エックし、分類した根拠について記載する。)</p>	
<p>備考</p>	<p>麒麟麦酒株式会社（現、協和発酵キリン株式会社）は、MDS に伴う貧血を対象とした KRN5702（一般名 エポエチンアルファ）の臨床試験を 1991 年 7 月より開始し、1993 年 3 月に承認事項一部変更承認申請を行った。しかし、高い医療ニーズは理解されたものの、1996 年 10 月に開催された血液製剤調査会において、「KRN5702 の申請用法・用量の設定が不十分であり、低用量での有効性を確認すること」及び「有効性が低いことを受けて、高い有効性が示される適切な投与対象を特定すること」との指摘を受け、最終的に 2000 年 1 月に承認申請を取り下げている。</p> <p>一方、2005 年には、社会法人日本血液学会（日本血液学会）よりエポエチンアルファの骨髄不全症候群（主に MDS、造血器悪性腫瘍に伴う貧血）を治療対象とした医薬品再評価希望書が厚生労働省 医政局研究開発振興課（開発課）へ提出された。その後、公知申請に向けて開発課と面談を行った結果、最終的に厚生労働省 医薬食品局審査管理課より、「各国のガイドラインにおける用量等推奨内容の根拠が不明確であること」、「国内での使用実績が十分でないこと」及び「欧米で未承認であること」との指摘を受け、公知申請を断念した。このように、本邦における MDS に伴う貧血に対する ESAs の開発においては、用法・用量や適切な投与対象の特定が課題である。持続型 ESAs であるダルベポエチン アルファは、低リスク群で症候性貧血を有する血中 EPO 濃度が 500 mU/mL 以下の患者で、高い有効性が認められることが多数の海外臨床試験において示されており、海外ガイドラインでは、これら患者集団に対してダルベポエチン アルファが一次治療として推奨されている。</p> <p>現在、これらガイドラインで推奨される患者集団を対象に、ダルベポエチン アルファの用法・用量の検討を目的とした第 II 相臨床試験を実施中である。本試験では、エポエチンアルファ開発時に課題とされた、低用量での有効性や増量効果、長期投与（1 年間）時の有効性及び安全性の検討を行う。なお、本試験は、対象患者数が少ないことを踏まえ、日韓共同治験として実施中である。</p>

<p>日本血液学会より提出された要望書では、MDS は生命に重大な影響を及ぼす疾患であり、国内では、低リスク群の MDS に対してレナリドマイドが承認されているが、効能・効果は 5 番染色体長腕部欠失を有する患者に限定されていること、多くの患者では赤血球輸血が唯一の治療となり、これら患者では鉄過剰症に伴う予後の悪化が懸念されることから、ダルベポエチン アルファの早期承認が要望されている。</p> <p>以上のことから、弊社としては、日本血液学会からの早期承認要望、多くの海外臨床試験においてダルベポエチン アルファの臨床的有用性が示されていることを踏まえ、現在実施中の第 II 相臨床試験の結果が得られた後、MDS に伴う貧血に対するダルベポエチン アルファの公知申請での早期承認を要望する。</p>
--

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	<p>[欧米等 6 か国での承認内容]</p>		
	米国	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
		販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	—
		用法・用量	—
	英国	備考	—
		販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	—
		用法・用量	—
	独国	備考	—
		販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	—
		用法・用量	—
	仏国	備考	—
		販売名 (企業名)	承認なし
		効能・効果	—
		用法・用量	—
	加国	備考	—
		販売名 (企業名)	承認なし
効能・効果		—	
用法・用量		—	
豪国	備考	—	
	販売名 (企業名)	承認なし	
	効能・効果	—	

	用法・用量	—
	備考	—
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input checked="" type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]	
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)
	米国	ガイドライン名 ①NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes V.2. 2011. ②American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbeпоetin in Adult Patients With Cancer.
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	① <u>IPSSによるリスク分類において低リスクか中間-1リスク (もしくはWHO分類に基づく予後スコアリングシステム(WPSS)によるリスク分類において極めて低リスク、低リスク、中間リスクのいずれか) に分類され、症候性貧血 (ヘモグロビン濃度 10 g/dL 未満) を呈し、血中EPO濃度が 500 mU/mL 以下の骨髄異形成症候群患者</u> ② <u>低リスクの骨髄異形成症候群患者</u>
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	① <u>本剤 150~300 µg を週 1 回皮下投与する。目標ヘモグロビン濃度は 12 g/dL までとする。</u> ②骨髄異形成症候群患者における用法・用量の記載はない
ガイドラインの根拠論文	①NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes V.2. 2011 1. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilieff D, Ades L, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. Br J Haematol. 2006 ;133(5):513-9. 2. Musto P, Lanza F, Balleari E, Grossi A, Falcone A, Sanpaolo G, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol.	

		<p>2005 ;128(2):204-9.</p> <p>②American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer.</p> <p>1. Greenberg PL, Sun Z, Miller KB, Bennett JM, Tallman MS, Dewald G, et al. Treatment of myelodysplastic syndrome patients with erythropoietin with or without granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). Blood. 2009 17;114(12):2393-400.</p> <p>2. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Oncologist. 2007;12(10):1264-73.</p>
	備考	<p>米国では、NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology に記載の効能・効果、用量・用量にて、メディケア、メディケイドでの本剤の保険適応が認められている。</p>
英国	ガイドライン名	<p>Bowen D, Culligan D, Jowitt S, Kelsey S, Mufti G, Oscier D, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2003;120(2):187-200. (備考参照)</p>
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	—
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
	ガイドラインの根拠論文	—
	備考	<p>英国においては、本剤の使用に係るガイドラインはないが、UK MDS Guideline Group によるガ</p>

		<p>イドラインにおいては、類薬のエポエチンアルファ（遺伝子組換え）が、「French-American-British (FAB) 分類にて不応性貧血（RA）と分類され、血中 EPO 濃度 200 mU/mL 未満で、1 ヶ月あたりの輸血量が2単位未満の骨髄異形成症候群患者」において使用が推奨されている。</p> <p>&lt;根拠論文&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hellström-Lindberg E, Ahlgren T, Beguin Y, Carlsson M, Carneskog J, Dahl IM, et al. Treatment of anemia in myelodysplastic syndromes with granulocyte colony-stimulating factor plus erythropoietin: results from a randomized phase II study and long-term follow-up of 71 patients. <i>Blood</i>. 1998;92(1):68-75.</li> <li>2. Itarilan Cooperative Study Group(1998) A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. <i>Br J Haematol</i>. 1998;103(4):1070-4.</li> </ol>
独国	ガイドライン名	不明
	効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	—
	用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	—
	ガイドラインの根拠論文	—
	備考	—
仏国	ガイドライン名	不明
	効能・効果 （または効	—

	能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
	ガイドラインの根拠論文	—
	備考	<p>仏国においては、以下の効能・効果、用法・用量にて保険適応が認められている。</p> <p>効能・効果：<u>IPSSによるリスク分類において、低リスクか中間-1リスクでヘモグロビン濃度が10 g/dL未満又は赤血球輸血の必要がある骨髄異形成症候群患者</u></p> <p>用法・用量：本剤150～300 µgを週1回皮下投与する。目標ヘモグロビン濃度は10～12 g/dLとする。</p>
加国	ガイドライン名	不明
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	—
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
	ガイドラインの根拠論文	—
	備考	—
	豪州	ガイドライン名
	効能・効果 (または効能・効果に関	—



	連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	—
	ガイドラインの根拠論文	—
	備考	—

### 3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

#### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

1)

<海外における臨床試験等>

1)

<日本における臨床試験等>

1)

#### (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

1)

#### (3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1)

<日本における教科書等>

1)

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

1)

<日本におけるガイドライン等>

1)

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1)

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

#### 5. 備考

<その他>

#### 6. 参考文献一覧