

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名; 社団法人日本血液学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名;)	
優先順位	2 位 (全 8 要望中)	
要望する 医薬品	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
	会社名	協和発酵キリン株式会社
	国内関連学会	臨床腫瘍学会 (選定理由)
	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 (要望する効能・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 (要望する用法・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)
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>骨髄異形成症候群 (MDS) は、造血幹細胞のクローナルな異常に起因する無効造血と呼ばれる血球障害が認められ、末梢血での血球減少、骨髄及び末梢血における血球の形態や機能異常を呈する造血器腫瘍の中の一つの疾患群である。</p> <p>MDS の臨床的特徴は、慢性の血球減少及び急性骨髄性白血病 (AML) への進展である。MDS 患者全体の 20~40% は、数ヶ月ないし数年の経過で AML に進展する。主要な臨床症状である貧血症状の悪化は、全身への酸素供給量の低下に伴い、循環器系への負担となることで心肥大、意識レベル低下等の生命予後に悪影響を及ぼす合併症を惹起する。また、血球減少の進行により、感染や出血などの骨髄不全死も少なくない。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p>ウ 欧米等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えられる</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>MDS に対する治療として、造血幹細胞移植は唯一治癒が期待される治療法であるが、MDS 患者の多くは移植の適応年齢を超えており、治療関連死のリスクも高いことが示されている。また、International Prognostic Scoring System (IPSS) の低リスク群 (低リスク、中間-1 リスク) の患者では移植時期を遅らせることが生存期間を延長させるとの報告もある。このため、移植が適応とならない患者に対しては、主に血球減少の改善を目的とした治療が行われている。National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の MDS 治療ガイドラインでは、ランダム化比較試験及びメタ・アナリシス等から得られた赤血球輸血量の減少等のエビデンスに基づき、症候性貧血を</p>	

	<p>呈し、5番染色体長腕部欠失を有さない血中エリスロポエチン（EPO）濃度 500 mU/mL 以下の低リスク群の患者に対しては赤血球造血刺激因子製剤（ESAs）（ダルベポエチン アルファ、エポエチンアルファ）を第一選択薬として推奨している。Italian Society of Hematology（SIE）が策定したガイドライン及び Wintrobe’s Clinical Hematology 12th edition 等の国際的な教科書においても、低リスク群で血中 EPO 濃度低値の貧血患者に対して ESAs（ヒト遺伝子組み換えエリスロポエチン（rHuEPO）製剤、ダルベポエチンアルファ）の投与を推奨している。なお、UK MDS Guideline Group が策定したガイドラインでも、ESAs の投与を推奨しているが、2003 年以降に改訂作業が行われていないことから、ダルベポエチン アルファについては記載されていない。</p> <p>本邦では、特発性造血障害に関する調査研究班による骨髄異形成症候群診療参照ガイド（以下、参照ガイド）において MDS に対する治療方針が提示されており、海外と同様に、低リスク群で血中 EPO 濃度低値（500 mU/mL 以下）の場合には、エビデンスレベルの高い治療として ESAs（保険適応外）が記載されている。また、従来の rHuEPO 製剤で問題となる頻回皮下投与を解決する薬剤として、ダルベポエチン アルファが期待されていると記載されている。</p> <p>先述の NCCN 及び SIE の MDS 治療ガイドラインにおいて、低リスク群で 5 番染色体長腕部欠失を有する場合にはレナリドマイド、血中 EPO 濃度 500 mU/mL 超の患者で 60 歳以下の骨髄低形成、HLA-DR 15 陽性又は PNH クローン陽性を満たす患者では抗胸腺細胞グロブリン（ATG）/シクロスポリン（CsA）による免疫抑制治療が推奨されているが、本邦においても参照ガイドにおいて同様の治療方針が明記されている。このため、医療環境に関しては、国内外で大きな差異は認められないと考える。しかし、ESAs に関しては、本邦では保険適応は認められておらず、海外で ESAs の投与が推奨される 5 番染色体長腕部欠失を有さない血中 EPO 濃度低値（500 mU/mL 以下）の MDS 患者に対しては、赤血球輸血が主たる治療になる。但し、長期間にわたる赤血球輸血の実施は、鉄過剰症を引き起こし、鉄過剰症の悪化に伴い惹起される肝腫大、肝硬変、うっ血性心不全等の臓器障害が、患者の予後を極めて不良にすることが知られている。また、赤血球輸血は、ウイルス感染やアナフィラキシーショックなどの重篤な副作用、少子高齢化による輸血供給量低下等の問題も抱えている。</p> <p>以上より、ESAs は、MDS 患者における赤血球輸血の回避及び輸血量減少をもたらす可能性がある薬剤として医療上の有用性は高いと考える。特に、持続型 ESAs であるダルベポエチン アルファは、患者負担（投与頻度、来院頻度など）を軽減することが期待されることから、より有用性が高いと考える。</p>
--	---

備考	
----	--

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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	
	[欧米等 6 か国での承認内容]	
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
米国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	—
	用法・用量	—
	備考	—
英国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	—
	用法・用量	—
	備考	—
独国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	—
	用法・用量	—
	備考	—
仏国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	—
	用法・用量	—
	備考	—
加国	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	—
	用法・用量	—
	備考	—
豪州	販売名 (企業名)	承認なし
	効能・効果	—
	用法・用量	—
	備考	—
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)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input checked="" type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input 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	ガイ	①NCCN Clinical practice Guidelines in OncologyTM.

<p>に関する承認がない適応外薬についてののみ、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>	国	ドライン名	<p>Myelodysplastic Syndromes V.2. 2011.¹⁾</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. ²⁾</p>
	効能・効果	<p>（または効能・効果に関連のある記載箇所）</p>	<p>①IPSS 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、<u>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 以下の骨髓異形成症候群患者</u></p> <p>②低リスクの骨髓異形成症候群患者</p>
	用法・用量	<p>（または用法・用量に関連のある記載箇所）</p>	<p>①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。</p> <p>②骨髓異形成症候群患者における用法・用量の記載はない</p>
	ガイドラインの根拠論文		<p>①NCCN Clinical practice Guidelines in OncologyTM. Myelodysplastic Syndromes V.2. 2011</p> <p>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):513-9.³⁾</p> <p>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. 2005 ;128(2):204-9. ⁴⁾</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</p>

		<p>granulocyte colony-stimulating factor: results of a prospective randomized phase 3 trial by the Eastern Cooperative Oncology Group (E1996). <i>Blood</i>. 2009;114(12):2393-400.⁵⁾</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. <i>Oncologist</i>. 2007;12(10):1264-73.⁶⁾</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⁷⁾。</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. <i>Br J Haematol</i>. 2003;120(2):187-200.⁸⁾ (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</p>

		<p>(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。また、本剤及びエポエチン製剤において、保険適応が認められている。</p> <p><根拠論文></p> <ol style="list-style-type: none"> 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):68-75.⁹⁾ 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):1070-4.¹⁰⁾
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¹¹⁾。</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：<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 10～12 g/dL とする。</u></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	不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	—

	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

① 海外における ESAs の MDS 患者を対象とした無作為化比較試験の報告状況を調べるために、Pub Med を使用して検索した（検索式：“Myelodysplastic syndrome” + “erythropoietin” + “randomized controlled trial”）。その結果、24 件（2011 年 7 月 27 日現在）が該当した。そのうち、文献タイトルや abstract の内容から、ESAs の有効性及び安全性を検討した臨床試験は、二重盲検比較試験が 1 件、無作為化比較試験が 2 件であった。また、Pub Med を使用して、検索式 “Myelodysplastic syndrome” + “darbepoetin” + “randomized controlled trial” で検索した結果、2 件（2011 年 7 月 27 日現在）が該当したが、いずれも MDS 患者に対する ESAs の有効性及び安全性について検討した公表論文ではなかった。しかし、NCCN 及び SIE により策定された MDS 治療ガイドラインでは、MDS 患者を対象にダルベポエチン アルファの有効性及び安全性を検討した臨床試験の公表論文が 3 報引用されていることから、以下にその内容を記載する。

1) 二重盲検比較試験の公表論文

(1) 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. Br J Haematol. 1998;103(4):1070-4. (UK MDS Guideline Group によるガイドラインの引用文献)

本試験は、MDS 患者 (RA、RARS、RAEB) 87 名を対象として、エポエチンアルファ 150 IU/kg/d (44 名) 又はプラセボ (43 名) を 8 週間皮下投与した際の有効性及び安全性を検討した二重盲検比較試験である。なお、二重盲検評価期終了後は、24 週間のオープン試験において、エポエチンアルファ 150~300 IU/kg を週 3 回投与した際の有効性及び安全性が検討された。有効性の基準は、Hb 濃度 2 g/dL 以上の増加又は少なくとも 2 ヶ月以上の輸血からの離脱を Full response (FR)、Hb 濃度 1~2g/dL の増加又は少なくとも 2 ヶ月間の輸血量が投与前 2 ヶ月に比して 50%以上減少した場合を Partial response (PR) として評価した。

二重盲検評価期における有効率は、エポエチンアルファ群で 36.8% (FR:13.2%、PR:23.6%)、プラセボ群では 10.8% (FR:0%、PR:10.8%) であり、統計学的有意にエポエチンアルファ群で高かった ($P=0.007$)。FAB 分類別の有効率は、RA ではエポエチンアルファ群 50.0%、プラセボ群 5.9%であり、エポエチンアルファ群の方が高かったが ($P=0.0072$)、RARS では、それぞれ 37.5%、18.2% ($P=0.6$)、RAEB では、それぞれ 16.7%、11.1%と変わらなかった ($P=1.00$)。また、エポエチンアルファ群の輸血非依存患者の 6 割において、Hb 濃度の顕著な増加 ($8.35\pm 0.73\text{g/dL}$ から $10.7\pm 1.87\text{g/dL}$) が確認されたが、プラセボ群では Hb 濃度は低下 ($8.4\pm 0.66\text{g/dL}$ から $8.19\pm 0.92\text{g/dL}$) した ($P=0.0004$)。ベースライン血中 EPO 濃度による有効性の比較では、有効性が認められた被験者の血中 EPO 濃度は $153\pm 200\text{mU/L}$ であったが、有効性が認められなかった被験者では $530\pm 1338\text{mU/L}$ と高値であった。

有害事象の発現状況に関しては、エポエチンアルファ群では 31.8%、プラセボ群では 42.9%であり、大きな相違は認められなかった ($P=0.290$)。

オープン試験評価期では、58%の被験者において 20 週を超えてエポエチンアルファが投与され、総有効率 (CR+PR) は 16.2%であった。CR が 9 名の被験者において認められ、そのうち 5 名の二重盲検評価期における有効性は、CR 1 名、PR 3 名、non-responder が 1 名であった。また、PR が 3 名の被験者で認められた。有害事象に関しては、5 名の被験者において病状の悪化が認められ、動脈血栓症の発現が 1 名で観察された。

以上より、MDS 患者 (RA、RARS、RAEB) に対するエポエチンアルファ投与による臨床的有用性が明らかとなった。

2) 無作為化比較試験の公表論文

- (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. (ASCO/ASH ガイドラインの引用文献)

本試験は、MDS 患者 (RA, RARS, RAEB) 110 名を対象として、rHuEPO 製剤 150 U/kg/d+支持療法群又は支持療法単独群に無作為に割り付け、rHuEPO 製剤の有効性及び安全性について検討した第 III 相臨床試験である。有効性の評価基準は、International Working Group (IWG) 2000 基準を参考としているが、有効性は 4 ヶ月間で評価した (IWG2000 基準では 2 ヶ月間)。本試験に登録された被験者は、rHuEPO 製剤+支持療法又は支持療法単独を 4 ヶ月間受け (Step1)、その後、Step1 で有効性が認められなかった被験者については、クロスオーバーが行われた (Step2)。Step1 又は Step2 において有効性が認められなかった被験者に関しては、G-CSF (1 µg/kg per day) を追加した (Step3)。また、Step3 においても有効性が認められない被験者に対しては、rHuEPO 製剤 300 U/kg/d+GCSF を投与した (Step4)。Step4 までの期間に有効性が認められた被験者に関しては、有効性を示した治療を 1 年間継続した。

Step1 における有効率は、rHuEPO 製剤+支持療法群が 36%に対し、支持療法単独群では 9.6%であり、統計学的有意に rHuEPO 製剤+支持療法群で高かった ($P=0.002$)。Step2 において支持療法単独群から rHuEPO 製剤+支持療法群に移行した被験者 (23 名) のうち、7 名で有効性が認められ、Step1 又は 2 において rHuEPO 製剤の受けた被験者の有効率は 34.2% (25/73 名) であった。また、Step3 では、22% (6/27 名) で有効性が認められ、Step4 の有効率は 50% (6/12 名) であった。

生存期間の中央値は、rHuEPO 製剤+支持療法群の 3.1 年に対し、支持療法単独群では 2.6 年であり生存期間に統計学的な有意差は認められなかった ($P=0.28$)。また、AML への進展率は、rHuEPO 製剤+支持療法群では 7.5%、支持療法単独群では 10.5%であり、差は認められなかった ($P=0.74$)。一方、rHuEPO 製剤+支持療法群で rHuEPO 製剤に反応した群と反応しなかった群では、生存期間の中央値は、それぞれ 5.5 年、2.3 年であり、rHuEPO 製剤に反応した群で有意な生存期間の延長が認められた ($P=0.004$)。

- (2) 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. Blood. 1998;92(1):68-75. (UK MDS Guideline Group によるガイドラインの引用文献)

本試験は、MDS 患者 (RA, RARS, RAEB) を対象として (50 名)、G-CSF (4 週間) →G-CSF+エポエチンベータ (12 週間) 群 (arm A) 又はエポエチンベータ (8 週間) →G-CSF+エポエチンベータ (10 週間) 群 (arm B) に無作為に割り付け、有効性及び安全性について検討した第 II 相臨床試験である。エポエチンベータの初期用法・用量は 5,000 IU/d とし、必要に応じて 2 週で 10,000 IU/d までの増量を可とした。また、G-CSF については、30 µg/d を初期用法・用量とし、2 週ごとに 75 µg/d、150 µg/d への増量が認められた。有効性の評価は、Hb 濃度が 11.5g/dL 以上へ上昇した場合を CR、輸血非依存患者で Hb 濃度が 1.5g/dL 以上に上昇又は輸血依存患者において 4 週間以上の輸血依存からの離脱を PR とした。

有効率 (CR+PR) は、armA では 39%、armB では 35%であり、両群とも同様の結果で

あった。また全体の有効率は 38% であり、FAB 分類別の有効率については、RA は 20%、RARS は 46%、RAEB は 37% であった。arm B では、G-CSF 併用期間中に 9 名において有効性が認められたが、エポエチンベータ単独で有効性が認められた被験者は 3 例のみであった。71 名において長期の追跡を行い（中央値 43 ヶ月間）、生存期間の中央値は 26 ヶ月、AML への進展率は 28% であった。また、20 名の患者が長期継続投与を行い、有効性の持続期間の中央値は 24 ヶ月であった。

3) その他

- (1) 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. 2004 ;128(2):204-9. (NCCN ガイドラインの引用文献)

本試験は、MDS 患者 (IPSS Low、Int-1) を対象に (37 名)、ダルベポエチン アルファ 150 µg を週 1 回、12 週間投与した際の有効性及び安全性を検討したオープン試験である。有効性に関しては、IWG 2000 基準により評価した。

有効率は、全体で 40.5% (Major response 35%、Minor response 5%) であり、赤血球輸血依存の被験者では 30%、輸血非依存患者では 57% で有効性が認められた。

多変量解析の結果、効果予測因子として、血中 EPO 濃度 <100 IU/L ($P < 0.001$)、赤血球輸血非依存 (2 単位未満/月; $P < 0.02$)、骨髄中の芽球割合 ($P < 0.005$) 及び骨髄低形成 ($P < 0.007$) が考えられた。

安全性に関しては、特記すべき有害事象及び重大な副作用の発現は認められなかった。

- (2) Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassiliev 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. (NCCN ガイドラインの引用文献)

本試験は、MDS 患者 (RA, RARS, RAEB, CMML、Hb 濃度 <10g/dL、血中 EPO 濃度 <500 mU/ml) を対象に (62 名)、ダルベポエチン アルファの有効性及び安全性を検討した第 II 相試験である。ダルベポエチン アルファは、300 µg を週 1 回、12 週間投与し、効果が認められない場合には G-CSF の併用を可とした。有効性は、IWG 2000 基準により評価した。

有効率は、全体で 71% (Major response 55%、Minor response 16%) であり、このうち赤血球輸血依存の被験者では 63%、輸血非依存の被験者では 90% であった。また、ダルベポエチン アルファを 12 週間投与したが有効性が認められなかった 10 名の被験者のうち、2 名で G-CSF の併用後に有効性 (Major response 1 名、Minor response 1 名) が認められた。効果予測因子としては、血中 EPO 濃度低値 (100 未満; $P = 0.013$ 、200 未満; $P = 0.032$)、赤血球輸血非依存 (2 単位未満; $P = 0.01$) が考えられた。

安全性に関しては、副作用として高血圧、急性腎不全の悪化が認められたのみで、ダルベ

ポエチン アルファ投与による安全性の懸念は認められなかった。

- (3) Gabrilove J, Paquette R, Lyons RM, Mushtaq C, Sekeres MA, Tomita D, et al. Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2008;142(3):379-93. ¹²⁾

本試験は、MDS 患者 (IPSS Low, Int-1、Hb 濃度 \leq 11 g/dL) を対象に (206 名)、ダルベポエチン アルファの有効性及び安全性を検討した第 II 相試験である。ダルベポエチン アルファは、3 週に 1 回 (Q3W) 500 μ g を 6 週間投与し、効果がない場合は 500 μ g の 2 週に 1 回 (Q2W) 投与への増量を可とした。有効性の評価基準は、投与 13 週後において Hb 濃度が 2 g/dL 以上上昇又は赤血球輸血依存からの離脱を Major response、Hb 濃度 1~2 g/dL の増加又は赤血球輸血量が 50%以上減少した場合を Minor response とした。

有効率は、ESAs 未治療群では 71% (Major response 49%、Minor response 22%)、ESAs 既治療群では 44% (Major response:26%、Minor response 18%) であった。

安全性については、206 名の被験者のうち 189 名 (92%) で有害事象が認められ、主な事象は「疲労」(37%)、「末梢性浮腫」(18%)、「呼吸困難」(17%)、「浮動性めまい」(16%) であった。因果関係が否定できない重篤な有害事象又は血栓症が、2%の被験者において認められた。

- ② 日本における ESAs の MDS を対象とした無作為化比較試験の報告状況を調べるために、医中誌を使用して検索したが (検索式: "骨髄異形成症候群" + "エリスロポエチン" + "無作為化比較試験")、該当する論文はなかった (2011 年 7 月 27 日現在)。このため、一般試験の報告状況を調べるために再度検索を実施した (検索式: "骨髄異形成症候群" + "エリスロポエチン")。その結果、224 件が該当した (2011 年 7 月 27 日現在)。そのうち、文献タイトルや abstract の内容から、ESAs に関連する第 II 相試験又は第 III 相試験の公表論文が 4 件報告されている。

- (1) 浦部 晶夫, 溝口 秀昭, 高久 史磨, 宮崎 保, 谷内 昭, 新津 洋司郎, 等. 遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの骨髄異形成症候群に伴う貧血に対する第 II 相臨床試験. *臨床血液.* 1993;34:928-36. ¹³⁾

本試験は、MDS 患者 47 例 (RA、RARS、RAEB、RAEBt、CMMoL、Hb 濃度 $<$ 10 g/dL) に対して、エポエチンアルファの有効性及び安全性を検討した第 II 相臨床試験である。エポエチンアルファは、3,000-24,000 IU の用量を漸増法にて連日皮下投与した。有効性の評価基準は、赤血球輸血非依存患者では投与前と比して Hb 濃度が 1g/dL 以上上昇、輸血依存患者では投与前と比して輸血量が 50%以上減少とした。

有効性に関しては、20.6%の被験者で有効性が認められた。FAB 分類別の有効性評価では、RA と RARS の被験者において高い有効性が認められた。また、24,000IU まで増量した被験者では、有効例が多かった。

安全性に関しては、特に臨床上問題となる重篤な副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

- (2) 浦部 晶夫, 溝口 秀昭, 高久 史麿. 骨髓異形成症候群に伴う貧血に対する KRN5702 (遺伝子組換えヒトエリスロポエチン) の効果 — 第 III 相臨床試験 —. 診断と治療. 1993;81:2025-36. ¹⁴⁾

本試験は、MDS 患者 48 例 (RA、RARS、RAEB、RAEBt、CMMoL、Hb 濃度<10g/dL) に対して、エポエチンアルファを 8 週間連日皮下投与した際の有効性及び安全性を検討した第 III 相試験である。エポエチンアルファは、24,000 IU を連日皮下投与し、投与期間中赤血球輸血が実施されず、Hb 濃度が 2.0g/dL 以上に増加した場合には、週 1 回又は週 2 回投与への変更を可とした。有効性は、輸血非依存患者では投与前後の Hb 濃度の比較、輸血依存患者では投与前 8 週間と投与後 8 週間での輸血量の変化に Hb 濃度の推移を加味して評価した。

有効率は 31.0% であり、赤血球輸血非依存的被験者では、7 名中 4 名で Hb 濃度が 1.0g/dL 以上改善した。また、輸血依存的被験者では、29 名のうち輸血が不要となった患者が 4 名、輸血量が減少した患者が 6 名であった。

安全性に関しては、特に臨床上問題となる重篤な副作用、臨床検査値異常は認められなかった。

- (3) 平嶋 邦猛, 別所 正美, 青木 延雄, 野村 武夫, 外山 圭助, 浅野 茂隆, 等. 難治性血液疾患の貧血に対する Recombinant Human Erythropoietin (EPOCH) の臨床効果 (第 1 報) — 多施設共同一般臨床試験 — Biotherapy 1994;8(9):1171-1178. ¹⁵⁾

本試験は、再生不良性貧血 (AA)、MDS、多発性骨髄腫 (MM) 等の難治性血液疾患に伴う貧血患者を対象として、エポエチンベータの有効性及び安全性を検討した前期第 II 相臨床試験である。エポエチンベータは、3,000-12,000IU を 8 週間にわたり週 3 回静脈内投与された。有効性は、赤血球輸血非依存患者では、投与前 8 週間と投与後 8 週間の Hb 濃度の比較、輸血依存患者では輸血量の減少率により評価した。

AA では 50.0% (5/10 名)、MDS では 32.3% (10/31 名)、MM では 40.0% (2/5 名)、その他の疾患では 25.0% (3/12 名) の被験者において、有効性が認められた。副作用は 7.8% の被験者で認められたが、特に臨床上問題となる事象は認められなかった。

- (4) 平嶋 邦猛, 別所 正美, 青木 延雄, 浅野 茂隆, 阿部 帥, 池田 康夫, 等. 難治性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (EPOCH) の第 III 相多施設一般臨床試験. 薬理と治療 1994;22(9):3951-3976. ¹⁶⁾

本試験は、AA、MDS、MM と診断された患者（Hb 濃度<10.0g/dL）を対象としてエポエチンベータの有効性及び安全性を検討した第 III 相試験である。AA 及び MDS 患者ではエポエチンベータ 12,000 IU 週 3 回、MM 患者では 6,000IU を週 3 回、8 週間にわたり静脈内投与した。有効性は、輸血非依存患者では投与前 8 週間と投与後 8 週間の Hb 濃度の比較、輸血依存患者では輸血量の減少率によって評価した。

AA では 56.5%（13/23 名）、MDS では 38.7%（19/49 名）、MM では 69.2%（18/26 名）に「やや改善」以上の有効性が認められた。

安全性に関しては、副作用の症状では特徴的なものはなく、その程度はいずれも軽度若しくは中等度とされ、特に重篤な事象の発現は認められなかった。

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

1. Peer-Reviewed journal の総説

Pub Med にて myelodysplastic syndrome + darbepoetin で抽出された 39 報のうち、Review 12 報を抽出した。このうち、darbepoetin について適切に Peer-review されている以下の論文について、その内容を記載する。

また、Cochrane Library にて myelodysplastic syndrome + darbepoetin を検索した結果 0 件、myelodysplastic syndrome + erythropoietin を検索した結果 1 件であった。その 1 件は、メタ・アナリシスの項に記載する。

（1）Kelaidi C, Fenaux P. Darbepoetin alfa in anemia of myelodysplastic syndromes: present and beyond. Expert Opin Biol Ther. 2010;10(4):605-14.¹⁷⁾

2005 年から 2010 年までの間に公表された論文及び改訂されたガイドラインについてレビューを行った。本レビューでは、6 試験 450 名以上の低リスク MDS 患者において、IWG2000 基準に基づいて評価した結果、ダルベポエチン アルファ 150 µg/week と 300 µg/week 又はそれ以上の投与量を 12 週間投与し、それぞれ 150 µg/week で 40-45%、300 µg/week 又はそれ以上の投与量で 60-70%の有効性を示した。また、全体的にダルベポエチン アルファ投与による忍容性は良好であった。治療と関連する重大な有害事象は高血圧であり、頻度は 5%未満である。これは、Hb 上昇速度が速く、且つ/又は Hb 濃度が 12g/dL より高い場合に発現する。

結論としては、ダルベポエチン アルファは MDS 患者の貧血に対して有効かつ安全であり、国際的な推奨に従い、11-12g/dL を目標 Hb 濃度とし、低リスク MDS 患者に使用することができる。

2. メタ・アナリシス

MEDLINE にてメタ・アナリシスの文献検索を行ったところ（2011 年 7 月 28 日現在）、myelodysplastic syndrome + darbepoetin + meta-analysis の条件で 2 報が検索された。また、myelodysplastic syndrome + erythropoietin + meta-analysis の条件では 13 報が抽出され、上記 2 報を除く 11 報のうち、International Working Group (IWG) の貧血改善指標をもとに MDS

患者に対する erythropoietin の有効性を評価したものは 1 報であった。

上記 3 報について以下に記載する。

- (1) Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2008;87(7):527-36.¹⁸⁾

1990 年から 2006 年に公表された臨床試験を対象に、PubMed および ASCO/ASH proceedings で以下の検索式から検索した 30 試験（被験者数 1,314 名；エポエチンアルファ 22 試験の 925 名及びダルベポエチン アルファ 8 試験の 389 名）を対象にメタ・アナリシスを実施した。

[検索式]

“epoetin alfa or rHuEPO or darbepoetin alfa or novel erythropoiesis stimulating protein” & “myelodysplastic syndromes”

International Working Group (IWG) 2000 の貧血改善指標を用いて評価されたダルベポエチン アルファを被験薬とする 8 試験 (n=442) のデータを統合した結果、試験開始時の投与量の平均値は 176 µg/week (100-300µg/week) であり、有効率は 59.4%であった。またエポエチンアルファを投与し IWG2000 の貧血改善指標を用いて評価された 9 試験 (n=360) では、試験開始時の投与量の平均値は 47,851 U/week (30,000-80,000 U/week) であり、有効率は 57.6%であった。両薬剤の反応性に統計学的に有意な差は認められなかった (P=0.828)。

また、エポエチンアルファを被験薬とし IWG2000 の貧血改善指標を用いて評価された試験では、RA もしくは RARS と診断された患者の割合が多い試験 (P<0.001)、ベースライン血中 EPO 濃度の平均値が低い試験 (P<0.007)、投与量を/body 投与とした試験 (P<0.001) において高い有効性が期待される傾向が示唆された。

- (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. (ASCO/ASH ガイドラインの引用文献)

1980 年から 2005 年に公表された臨床試験の英語論文を対象に、PubMed で以下の 3 つの条件から検索を行った。また、2003 年から 2005 年の ASCO、ESMO および ASH proceedings からの検索結果も含め計 59 試験（5 報の rHuEPO 製剤を用いた比較試験 (n=354)、51 報の rHuEPO 製剤を用いた単群試験(n=1650)、3 報のダルベポエチン アルファを用いた単群試験 (n=102)) を対象に、Peer-review 及びメタ・アナリシスを実施した。

[検索式]

1. EPO OR epoetin OR erythropoetin[MeSH] OR procrit OR epogen OR darbepoetin OR DARB OR ARANESP OR NESP OR Neorecormon

2. Myelodysplastic syndromes [MeSH] OR MDS OR myelodysplasia.

myelodysplasia.

3. #1 AND #2.

反応性の評価には、すべての試験で IWG2000 基準又はそれを一部改変したものが用いられていた。

rHuEPO 製剤を用いた比較試験のうち、無作為化されていない 1 試験を除く無作為化比較試験 4 試験 (n=172) を統合すると、有効率は rHuEPO 製剤群で 27.3%、コントロール群で 6.7%であり、オッズ比は 5.2 (95%CI: 2.5-10.8) であった。また、ダルベポエチン アルファを用いた単群試験 3 報 (n=102) の有効率は 48.1% (95%CI: 25.2-70.9%)、rHuEPO 製剤を用いた単群試験 46 報 (n=1508) の有効率は 32.1% (95%CI: 26.3-37.9%) であった。

また、層別解析の結果、ベースライン血中 EPO 濃度平均値が低い (<500 U/L) 患者群では、高い患者群と比較して有効率が高かった (34.9% vs 27.3%)。その他、ESAs の投与期間が長い (>20 週間) 試験では、短い試験 (≤12 週間) と比較して有効率が高かった (40.2% vs 30.8%)。

安全性は選択された事象 (死亡、AML への進展、静脈血栓、高血圧、赤血球無形成、血小板数減少、白血球数減少、腎障害) について評価された。rHuEPO 製剤を用いた比較試験においては、rHuEPO 製剤群とコントロール群両群で発現の認められた死亡、高血圧、血小板数減少、AML への進展の発現率および両群間のオッズ比が算出された。rHuEPO 製剤群における血小板数減少 (11.0%) 以外の事象は、すべて発現率が 10%未満であり、統計学的に有意なオッズ比は認められなかった。rHuEPO 製剤群およびダルベポエチン アルファ群では、安全性に差は認められなかった。

(3) Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, Duh MS, Rastogi R, Moyo V. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer*. 2009;115:706-15.¹⁹⁾

1990 年から 2007 年 9 月までに公表された論文を対象に、PubMed で以下の検索式から検索を実施した。また、ASCO および ASH proceedings からの検索結果をあわせて 15 試験を対象にメタ・アナリシスを実施した。

[検索式]

“Myelodysplastic or myelodysplasia or MDS”; AND

“Treatment or therapy or monotherapy or polytherapy or agent”; AND

“Erythroid or response”; AND

“G-CSF or GM-CSF” or “erythropoietin or epoetin” or “thalidomide or IL-3 or interleukin-3 or retinoic acid or tretinoin or pentoxifylline or ciprofloxacin or steroid or antithymocyte globulin or lenalidomide or 5-azacytidine or decitabine or (cytarabine or cytosine arabinoside and low dose) or etanercept or infliximab or amifostine or arsenic trioxide.”

IWG2000 基準又はそれに類似した有効性指標を用いて評価された試験結果を、通常用量のエポエチンアルファ（30,000-40,000 U/wk）単剤治療群、通常用量のエポエチンアルファ（30,000-40,000 U/wk）と G-CSF 若しくは GM-CSF 併用治療群、高用量のエポエチンアルファ（60,000-80,000 U/wk）単剤治療群に分類した。

各群の有効性は通常用量のエポエチンアルファ単剤治療群で 49%、エポエチンアルファと G-/GM-CSF 併用治療群で 50.6%、高用量のエポエチンアルファ単剤治療群で 64.5% であり、有効性は高用量群が通常用量のエポエチンアルファ単剤治療群（ $P<0.001$ ）、G-/GM-CSF 併用治療群（ $P=0.007$ ）と比し、有意に高かった。

また、エポエチンアルファ単剤治療群と G-/GM-CSF 併用治療群に分類した結果、貧血改善効果はエポエチンアルファ単剤治療群が 41.6%、G-/GM-CSF 併用治療群が 36.4% であり、両群で同程度であった。また、そのうち赤血球輸血非依存の患者の貧血改善効果は、エポエチンアルファ単剤治療群が 28.8%、G-/GM-CSF 併用治療群が 24.8% であり、両群で同程度であった。

（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>

海外の主要な血液学の教科書において、IPSS の低リスク又は中間-1 リスク患者に対する治療として、本剤を含む ESAs は以下のように報告されている。

（1）Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition, 2009²⁰⁾

rHuEPO 製剤により貧血の改善及び 15~20%の患者での輸血量の減少が期待できる。rHuEPO 製剤は、血中 EPO 濃度が 500 mU/mL 未満、及び輸血実施量が月 2 単位以下の患者に対して 60%の有効率が期待される。しかし、高頻度輸血例及び/又は血中 EPO 濃度が高い患者での有効率は 23%以下である。ダルベポエチン アルファは rHuEPO 製剤より低頻度の投与で同等の効果を示す。

（2）Williams Hematology 8th edition, 2010²¹⁾

ESAs は、血中 EPO 濃度低値、正常な芽球数、低 IPSS スコア、細胞遺伝学的に正常、及び輸血非依存患者で最も高い反応性を示す。ダルベポエチン アルファは様々な投与スケジュールで Hb 濃度の上昇及び QOL の改善といった有効性が認められ、メタ・アナリシスでは、エポエチン アルファと持続性のダルベポエチン アルファの有効性は同等である。

（3）Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer principles & practice of Oncology 8th edition, 2008²²⁾

rHuEPO 製剤単独又は G-CSF との併用により、赤血球反応が 40~50%に認められる。投与前血中 EPO 濃度が低値（200~500 mU/mL 未満）及び輸血実施状況が反応の予測因子となる。ダルベポエチン アルファは rHuEPO 製剤の血中半減期を延長した製剤であり、低頻度投与で rHuEPO と同等の治療効果を示す。

<日本における教科書等>

日本の主要な血液学の教科書において、MDS に対する治療として、本剤を含む赤血球造血刺激因子 (ESAs) 製剤は以下のように報告されている。

(1) 三輪血液病学第3版 (文光堂) 2003年²³⁾

わが国では保険適応が取れていないが、エポエチンに反応して Hb が上昇し、輸血依存から離脱できる患者が存在することは確認されている。MDS の 20% で Hb 上昇が見られ、血中 EPO 濃度が 200 mU/mL 未満の例で最も有効性が高い。G-CSF との併用により有効性は 50% まで上昇する。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

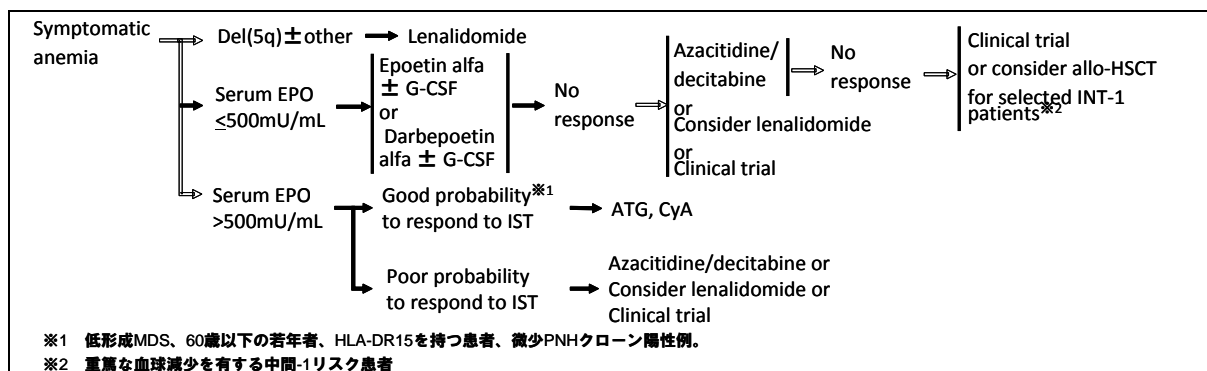
<海外におけるガイドライン等>

(1) NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes V.2. 2011.

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf (全米総合がん情報ネットワーク : 米国)

要望医薬品ダルベポエチン アルファのエビデンスレベル ; 2A (やや低いレベルのエビデンスに基づく推奨で、NCCN 内のコンセンサスが統一されている。)

NCCN ガイドラインでは、3- (1) -①-3) -1) 及び 3- (1) -①-3) -2) に記載した論文をもとにダルベポエチン アルファが紹介されており、IWG200 基準のメジャー反応、マイナー反応を合わせて 40~60% の有効率を示すとされている。また、ランダム化比較試験及びメタ・アナリシス等から得られたエビデンスに基づき、低リスク、中間-1 リスク患者に対する治療の優先順位を明確にしており、症候性貧血を有する患者のうち、5 番染色体長腕部欠失を有さず血中 EPO 濃度 500 mU/mL 以下の患者に対してはダルベポエチン アルファ及びエポエチンアルファが推奨されている。推奨用量は、ダルベポエチン アルファで 150-300 µg の週 1 回皮下投与、エポエチンアルファで 40,000-60,000 U を週 1-3 回皮下投与である。ESAs に効果を示さなかった患者に対しては、アザシチジン、デシタビン又はレナリドマイドの投与を考慮することとされており、これら薬剤に効果を示さなかった場合は、重篤な血球減少を有する中間-1 リスクの患者に限り、同種移植が推奨されている。なお、赤血球輸血に関しては、貧血治療における標準的治療とされ、貧血症状を有する患者に対しては必要に応じて行うとされているが、長期間にわたる頻回な輸血は鉄過剰症を引き起こし、鉄キレート剤による除鉄療法が必要となると明記されている。



(2) Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. Leuk Res. 2010;34(12):1576-88.²⁴⁾ (イタリア血液学会：イタリア)

要望医薬品ダルベポエチンのエビデンスレベル；grade B（「複数の 2++論文に基づいた根拠であり、かつ、その根拠を対象患者に直接適用でき、さらに複数の論文の結果に一貫性があるもの」あるいは、「1++または 1+の複数の論文から推定される根拠」）

1+	よく計画されたメタ・アナリシス、システマティック・レビュー、バイアスが低い RCT
1++	質の高いメタ・アナリシス、RCT のシステマティック・レビュー、またはバイアスが非常に低い RCT
2+	よく計画された症例-対照研究またはコホート研究で交絡あるいはバイアスを含む危険性が低く、因果関係を示している可能性が中程度のもの
2++	症例-対照研究をまとめた良質のシステマティック・レビュー、質の高い症例-対照研究またはコホート研究で交絡あるいはバイアスを含む危険性が低く、因果関係を示している可能性が高いもの
2-	対照研究またはコホート研究で交絡あるいはバイアスを含む危険性が高く、因果関係を示していない可能性があるもの
3	分析的な研究でないもの、例えばケースレポートやケースシリーズ
4	専門家の意見

SIE ガイドラインでは、NCCN ガイドラインと同様に IPSS の低リスク又は中間-1 リスクの患者で Hb 濃度 10 g/dL 未満かつ血中 EPO 濃度が 500 mIU/mL 未満の患者を対象にエポエチンアルファ、エポエチンベータ、ダルベポエチン アルファの使用が推奨されている。エポエチンアルファ、エポエチンベータの場合は 60～80,000 U を週 1 回または週 2 回、ダルベポエチン アルファの場合は 300 μg を週 1 回投与することが推奨されている。

(3) Rizzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. J Clin Oncol. 2010;29:1-16. (米国血液学会/米国臨床腫瘍学会：米国)

ASH/ASCO ガイドラインでは、低リスクの MDS 患者に対する輸血回避を目的とした

ESAs の使用が推奨されている。

一方、近年、がん化学療法に伴う貧血及び Anemia of Cancer (AOC) に対する ESAs の使用において、生命予後の悪化、腫瘍増殖のリスクを示唆する臨床試験成績が報告されたことを踏まえ、本ガイドラインでは、特に AOC に対しては ESAs を使用すべきでないとしている。しかし、MDS に関しては、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) により実施された Prospective randomized controlled trial により生命予後の悪化、AML への進展リスクが示されなかったことから、MDS に伴う貧血に対する ESAs の使用については推奨を継続するとしている。

<日本におけるガイドライン等>

(1) 不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド²⁵⁾

要望医薬品ダルベポエチンのエビデンスレベル；II (IIa:少なくとも一つのよくデザインされた比較試験により得られたもの。IIb 少なくとも一つのよくデザインされた研究的臨床試験により得られたもの。(厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班.：日本)

IPSS の低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者で血中 EPO 濃度低値(500 mIU/mL 以下)の症例に対して rHuEPO 製剤 40,000-60,000 単位を週 1-3 回投与することで、4-6 週のうちに反応が得られるとされている。また、ダルベポエチン アルファは、rHuEPO 製剤の持続型製剤であり、低頻度投与が可能な薬剤として期待されている。また、EPO+G-CSF 療法が低リスク又は中間-1 リスクを中心とした MDS 症例において白血病に影響を与えないものの、予後を改善させるという後方視的解析結果も有る。

(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) 特になし

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

- 1) 以下の理由から、要望効能・効果は「骨髄異形成症候群に伴う貧血」と記載した。
 - 国内外ガイドラインでは、IPSS によるリスク分類をもとに治療方針が立てられ、低リスク群（低リスク、中間-1 リスク）に対しては血球減少の改善を目的とした治療が推奨されており^{1, 2, 8, 24, 25)}、rHuEPO 製剤（エポエチンアルファ）はプラセボに比して統計学的に有意な貧血改善効果を示すことが報告されている¹⁰⁾。
 - 主に IPSS の低リスク群で血中 EPO 濃度 500 mU/mL 以下の患者を対象としたダルベポエチン アルファの海外臨床試験 8 試験を含めたメタ・アナリシスでは、ダルベポエチン アルファ投与により 59.4%の有効率（IWG2000 基準

の赤血球マイナー反応以上) が認められ、輸血依存被験者に絞った場合にも 39.2%で有効性が認められることが報告されている¹⁸⁾。

- 低リスク群の MDS 患者を対象としたプロスペクティブな臨床試験において、生命予後短縮及び AML への進展リスクは示されていない⁵⁾。
- 低リスク群の赤血球輸血非依存の患者では、早期に ESAs による治療を開始することにより赤血球輸血依存への進展までの期間が延長することが報告されており、生命予後についても延長する傾向が示唆されている²⁶⁾。
- ダルベポエチン アルファは、低リスク群の MDS 患者に対して有用な薬剤であるが、MDS のリスク分類は、IPSS 以外に WPSS 分類なども提唱されており、今後新たなリスク分類が提唱されることも予想されるため、効能・効果にリスク分類を含めるべきではないと考えられる。本見解は、5 番染色体長腕欠失を伴う MDS 患者を対象としたレナリドマイドの審査報告書でも、専門委員より同様の見解が示されている²⁷⁾。

<要望用法・用量について>

1) MDS 患者を対象としたダルベポエチン アルファの臨床試験は、これまでに海外で 8 試験が報告されている。試験ごとに投与対象、投与量、試験デザイン等の違いはあるものの、主に IPSS による低リスク又は中間-1 リスクで、Hb 濃度が 10~11 g/dL 以下、血中 EPO 濃度 500 mU/mL 以下の患者を対象とし、ダルベポエチン アルファ 150~300 µg を週 1 回、12~24 週間投与した際の有効性（貧血改善効果）を評価している。評価基準としては、IWG2000 基準の貧血改善の評価基準を用い、Hb 濃度が 2 g/dL 上昇又は輸血依存からの離脱を赤血球メジャー反応、Hb 濃度が 1~2 g/dL 上昇又は輸血量が 50%以上減少を赤血球マイナー反応としている。これら臨床試験を用いて実施されたメタ・アナリシスではダルベポエチン アルファ投与により 59.4%で有効性（赤血球メジャー又はマイナー反応）が認められ、輸血依存被験者に絞った場合でも 39.2%で有効性が認められている¹⁸⁾。

これら臨床試験成績を踏まえ、NCCN ガイドラインではダルベポエチン アルファの用法・用量として 150~300 µg 週 1 回投与¹⁾、SIE のガイドラインでは 300 µg 週 1 回投与が推奨されている²⁴⁾。本邦においても海外エビデンスに基づき 150~300 µg 週 1 回投与が推奨初期用量となることが想定され、ダルベポエチン アルファは長期投与が想定される薬剤であることを踏まえると、初期用量は低用量から開始し、有効性が認められない場合に増量を行うことが適切と考えられる。また、欧米人と日本人の体格差も考慮する必要があると考えられることから、初期用量は 120 µg、増量後の用量は 240 µg が適切であると考えられるが、最終的な用法・用量については、実施予定の日本人 MDS 患者を対象とした臨床試験の結果を踏まえ決定することが妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

1) MDS に対する治療は、国内外ガイドラインにおいて、低リスク群では血球減少の改善、高リスク群では AML への進展を遅らせることを目的とした治療方針が示されており、このうち低リスク群の MDS 患者においては、96%の患者で貧血が認められることから、

症状を呈する患者に対しては、貧血症状の改善を目的とした治療が必要となる。

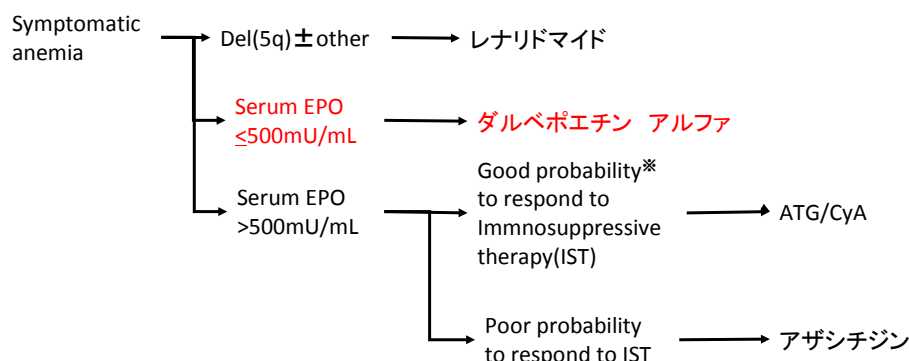
低リスク群の貧血治療に関しては、二重盲検比較試験及びランダム化比較試験により rHuEPO 製剤の臨床的有用性が明らかにされており^{9, 10)}、主に低リスク群で血中 EPO 濃度 500 mU/mL 以下の患者を対象に実施されたダルベポエチン アルファの海外臨床試験 8 試験を含めたメタ・アナリシスでは、ダルベポエチン アルファ投与により 59.4%の有効率 (IWG2000 基準の赤血球マイナー反応以上) が認められることが報告されている¹⁸⁾。

一方、5 番染色体長腕の欠失を有する MDS 患者に対しては、海外で実施された二重盲検比較試験により、レナリドマイド投与により 56%の患者で赤血球輸血依存からの離脱が認められることが明らかにされている。しかし、現時点では、5 番染色体長腕の欠失を有さない患者に対する臨床的有用性は明らかにされていない。

海外では、低リスク群の MDS 患者に対する ATG/CyA の貧血改善効果が一部の臨床試験において報告されており、国内での使用経験でも有効性が示されている。特に、若年、HLA-DR15 の存在、骨髓低形成、PNH クロンの存在する患者において高い有効性が示されることが報告されている。

本邦でも最近承認されたアザシチジンに関しては、低リスク群の患者のうち、国内臨床試験において中間-1 リスクの患者において約 40%で血小板系の改善効果 (IWG2006 基準) が認められているが、赤血球系の改善効果は約 10%程度である。また、安全性の観点では、好中球減少及び血小板減少が高頻度に認められることが、国内臨床試験で確認されている。

以上より、国内外臨床試験のエビデンスに基づき、低リスク群で症候性貧血を有する患者のうち、5 番染色体長腕部欠失を有する患者に対してはレナリドマイド、5 番染色体長腕部欠失を有さず血中 EPO 濃度 500 mU/mL 以下の患者に対してはダルベポエチン アルファ及び血中 EPO 濃度 500 mU/mL 超で 60 歳以下の骨髓低形成、HLA-DR 15 陽性又は PNH クロンの陽性患者には ATG/CyA が第一選択薬と考える。なお、アザシチジンに関しては、血小板減少を有する患者又は他治療に反応しない貧血を有する患者に対して使用することが適切であると考ええる。



* 低形成MDS、60歳以下の若年者、HLA-DR15を持つ患者、微少PNHクローン陽性例。

表 1 臨床的位置づけ

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 社団法人日本血液学会は、貧血を認める骨髄不全症候群へのエリスロポエチン製剤（エポエチンアルファ、エポエチンベータ）の適応拡大に関して、平成17年6月6日に厚生労働大臣宛に医薬品再評価希望書を提出した。その後、厚生労働省 医政局研究開発振興課、医薬食品局審査管理課、麒麟麦酒株式会社（現 協和発酵キリン株式会社）、中外製薬株式会社の間で、「適応外使用に関わる医療用医薬品の取扱いについて」（平成11年2月1日研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長、医薬安全局審査管理課長通知）に基づく公知申請について検討が行われた。最終的には、①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、②提出された文献では国内での使用実績が十分とは言えないこと、③欧米では未承認であるとの研究開発振興課及び審査管理課の見解を受け、製薬企業2社は公知申請を断念した。

海外ガイドラインに明記されたESAsの推奨用量に関しては、用量設定試験の実施により設定されたものではなく、現時点においても推奨用量を検討した新たな臨床試験は実施されていない。このため、日本人のMDS患者に対するESAsの推奨用量を検討する臨床試験の実施が必要であると考え。特に、ダルベポエチン アルファは、海外ガイドラインで投与が推奨されるESAsのうち唯一の持続型ESAsであり、他のESAsに比べ少ない投与頻度で同等の有効性が期待でき、患者負担（投与頻度、来院頻度）の軽減に寄与することと考えるため、ダルベポエチン アルファを用いて推奨用量の検討を実施すべきと考える。

但し、海外では、MDS患者を対象としたrHuEPO製剤のプラセボ対照二重盲検比較試験により、臨床的有用性が示され¹⁰⁾、ダルベポエチン アルファに関してもrHuEPO製剤と同等の有効性、安全性が示されることが多数の臨床試験^{3, 4, 12)}、メタ・アナリシスにより確認されており^{6, 17, 18)}、MDS治療ガイドライン及び国際的な教科書では、IPSSの低リスク群に分類される血中EPO濃度が低い患者に対してESAsが標準治療として位置づけられている²⁰⁻²³⁾。また、MDSは生命に重大な影響がある疾患であり、低リスク群では、レナリドマイドが国内で承認されているが、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るが、長期間にわたる赤血球輸血による治療は、鉄過剰症による予後の悪化が懸念されることから、ダルベポエチン アルファは早期に必要な薬剤と考える。

これらを踏まえ、実施予定の臨床試験において、日本人のMDSに対する推奨用量及び安全性が確認された場合には、海外でのエビデンス及び本試験結果に基づき、MDSに伴う貧血に対するダルベポエチン アルファの早期承認を要望する。

5. 備考

<その他>

1) 本邦でのMDS患者数は、厚生労働省が2005年に実施した全国実態調査において約9000名と報告されている。また、厚生労働省 特発性造血障害調査研究班が2003年に実施したMDS症例登録調査では、FAB分類による病型はRA 156例（43%）、RARS 18例（5%）、RAEB 105例（29%）、RAEB-t 52例（14%）、CMML 22例（6%）、不明・その他 9例（3%）とされていることから、本邦におけるIPSSの低リスク群と高リスク群

の患者比は 1:1 と推定される。また、1997 年の調査結果において示された MDS 患者 1002 例における血球減少のパターンでは、約 95%の患者が貧血を有することが報告されている。

これらの結果を踏まえ、本邦におけるダルベポエチン アルファの投与対象となる低リスク群で貧血を有する MDS 患者数は、約 4300 名程度 ($9,000 \text{ 名} \times 0.5 \times 0.95$)であると推定される。

6. 参考文献一覧

- 1) NCCN Clinical practice Guidelines in Oncology™. Myelodysplastic Syndromes V.2. 2011.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/mds.pdf
- 2) Rizzzo JD, Brouwers M, Hurley P, Seidenfeld J, Arcasoy MO, Spivak JL, et al. American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update on the Use of Epoetin and Darbepoetin in Adult Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2010;29:1-16.
- 3) 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.
- 4) 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.* 2005 ;128(2):204-9.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 保険償還根拠資料 (米国)
- 8) 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.
- 9) 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. *Blood.* 1998;92(1):68-75.
- 10) 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. *Br J Haematol.* 1998;103(4):1070-4.
- 11) 保険償還根拠資料 (仏国)

- 12) Gabrilove J, Paquette R, Lyons RM, Mushtaq C, Sekeres MA, Tomita D, et al. Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* 2008;142(3):379-93.
- 13) 浦部 晶夫, 溝口 秀昭, 高久 史麿, 宮崎 保, 谷内 昭, 新津 洋司郎, 等. 遺伝子組換えヒトエリスロポエチンの骨髄異形成症候群に伴う貧血に対する第II相臨床試験. *臨床血液.* 1993;34:928-36.
- 14) 浦部 晶夫, 溝口 秀昭, 高久 史麿. 骨髄異形成症候群に伴う貧血に対する KRN5702 (遺伝子組換えヒトエリスロポエチン) の効果 — 第III相臨床試験 —. *診断と治療.* 1993;81:2025-36.
- 15) 平嶋 邦猛, 別所 正美, 青木 延雄, 野村 武夫, 外山 圭助, 浅野 茂隆, 等. 難治性血液疾患の貧血に対する Recombinant Human Erythropoietin (EPOCH) の臨床効果 (第1報) — 多施設共同一般臨床試験 — *Biotherapy* 1994;8(9):1171-1178.
- 16) 平嶋 邦猛, 別所 正美, 青木 延雄, 浅野 茂隆, 阿部 帥, 池田 康夫, 等. 難治性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (EPOCH) の第III相多施設一般臨床試験. *薬理と治療* 1994;22(9):3951-3976.
- 17) Kelaidi C, Fenaux P. Darbepoetin alfa in anemia of myelodysplastic syndromes: present and beyond. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(4):605-14.
- 18) Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis. *Ann Hematol.* 2008;87(7):527-36.
- 19) Mundle S, Lefebvre P, Vekeman F, Duh MS, Rastogi R, Moyo V. An assessment of erythroid response to epoetin alpha as a single agent versus in combination with granulocyte- or granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor in myelodysplastic syndromes using a meta-analysis approach. *Cancer.* 2009;115(4):706-15.
- 20) List AF, Sandberg AA, Doll DC. Myelodysplastic Syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al., editors. *Wintorobe's Clinical Hematology* 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2009. p1957-87.
- 21) Liesveld JL, Lichtman MA. Myelodysplastic Syndromes (Clonal cytopenias and oligoblastic myelogenous leukemia). In: Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Lichtman MA, Kipps TJ, Prchal J, editors. *Williams Hematology* 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.p1249-76.
- 22) Faderl S, Kantarjian HM. Myelodysplastic Syndromes. In: Devita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2008. p2292-2304.
- 23) 三輪血液病学第3版 (文光堂) 2003年 p925-943
- 24) Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice

guidelines. Leuk Res. 2010;34(12):1576-88.

- 25) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド. 平成 23 年 3 月
- 26) Park S, Kelaidi C, Sapena R, Vassilieff D, Beyne-Rauzy O, Coiteux V, et al. Early introduction of ESA in low risk MDS patients may delay the need for RBC transfusion: a retrospective analysis on 112 patients. Leuk Res. 2010;34(11):1430-6.
- 27) レブラミドカプセル 5 mg [審査報告書]. 東京: セルジーン株式会社; 2010.