

## デシタビンの骨髄異形成症候群に対する開発について

デシタビンの骨髄異形成症候群に対する開発については、米国で本剤が承認されたことを踏まえて、平成 18 年 10 月 27 日に開催された第 10 回未承認薬使用問題検討会議で検討され、「早期に開発着手が必要な薬剤」と結論付けられた（別添 1 参照）。また、平成 21 年 6 月から 8 月の要望募集において要望が提出され（要望者：個人）、平成 22 年 8 月 3 日に開催された第 4 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性高いと判断され（別添 2 参照）、平成 22 年 12 月 13 日に開発要請を行ったところである。今般、本開発について、開発要請先企業（ヤンセンファーマ株式会社）より下記のとおり見解が提出された。

### 1. 要望の概要

要望番号	成分名	要望内容
178	デシタビン	骨髄異形成症候群

### 2. 開発要請先企業からの見解

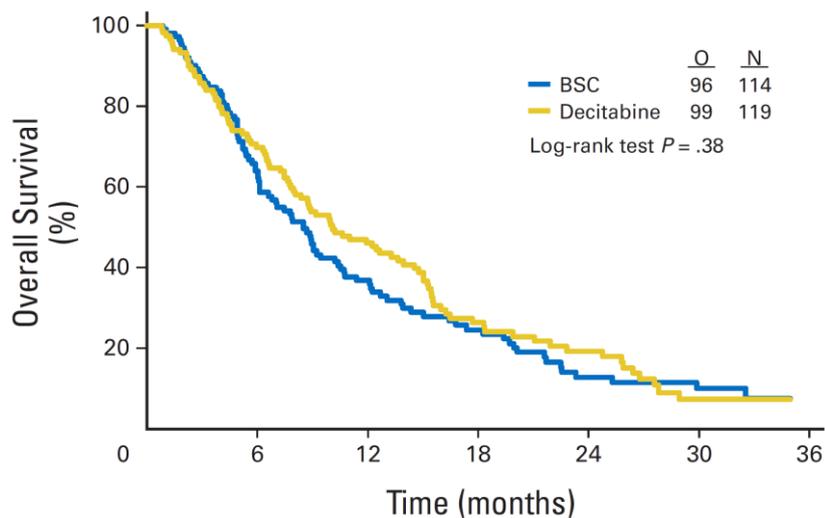
#### 1 海外における承認状況について

米国では、支持療法を対照に寛解率及び急性骨髄性白血病（AML）への進展/死亡までの期間を主要評価項目とした第Ⅲ相試験（D-0007 試験、3 日間レジメン [15 mg/m<sup>2</sup> を 8 時間毎に 1 日 3 回（45 mg/m<sup>2</sup>/日）、3 日間連日投与]）のデータを根拠に承認された。D-0007 試験での本剤群及び支持療法群の寛解率（完全寛解（CR）＋部分寛解（PR））は 17%及び 0%、AML への進展/死亡までの期間は 12.1 カ月及び 7.8 カ月であった。

また、米国では 2010 年 11 月 3 日に 5 日間レジメン [20 mg/m<sup>2</sup>/日の 5 日間連日投与] が追加承認された。この際の根拠データは海外第Ⅱ相試験（DACO-020 試験）の寛解率（CR+PR：17%）であった。

一方、欧州では、European Organization for Research and Treatment of Cancer（EORTC）が医師主導型試験として実施していた EORTC-06011 試験（支持療法を対照に生存期間を主要評価項目とした第Ⅲ相試験、3 日間レジメン）の成績が得られるのを待って申請することとなった。しかし、EORTC-06011 試験の主要評価項目である生存期間のカプランマイヤー曲線は下図のとおりであり、本剤群と支持療法群との間に統計学的有意差はなく（p=0.38、ログランク検定）、本剤の欧州での開

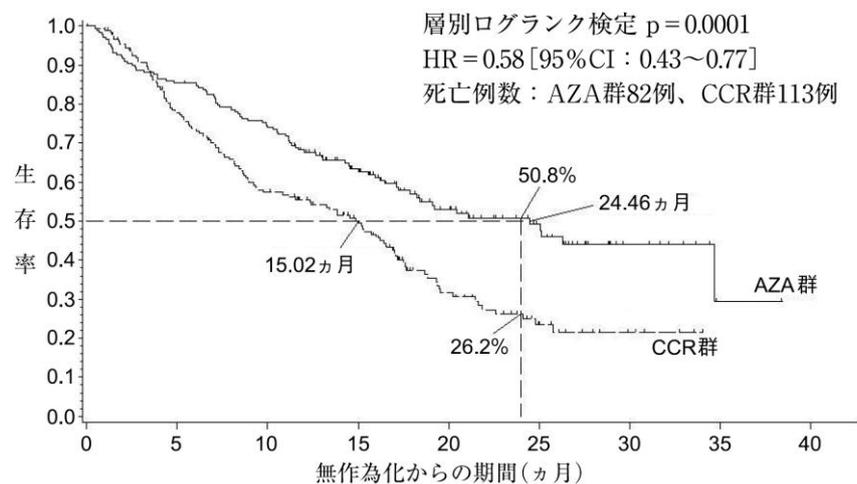
発は断念することとなった。



No. at risk					
BSC	71	38	22	10	6
Decitabine	83	53	24	15	4

## 2 国内における開発状況について

本剤と同様に骨髄異形成症候群の治療薬であるアザシチジン（商品名：ビダーザ注射用）が平成23年1月21日に骨髄異形成症候群の治療薬として承認された。アザシチジンの第Ⅲ相試験では、支持療法を含む通常治療と比較してアザシチジンは下図のとおり、統計学的に有意な生存期間（OS）の延長を認めている。



イベント発生の可能性がある症例数								
AZA:179	152	130	85	52	30	10	1	0
CCR:179	132	95	69	32	14	5	0	0

略語：AZA=アザシチジン、CCR=通常治療、CI=信頼区間、HR=ハザード比

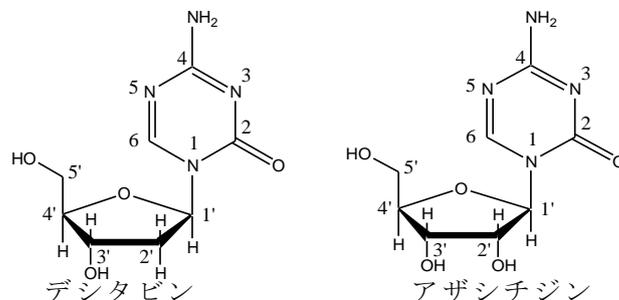
\* CCR (conventional care regimen)：支持療法単独 105 例/少量シタラビン 49 例/シタラビン+アントラサイクリン 25 例  
 生存期間（中央値）は CCR 群 15.02 ヶ月、AZA 群 24.46 ヶ月

本剤について、国内では5日間レジメンにて骨髄異形成症候群患者を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験（JPN-MDS-101試験）を実施したところ、CRの7例（20.6%）を含め、寛解率（CR+PR）は26.5%（9/34例）であった。日本人における本剤5日間レジメンの忍容性は良好であった。

### 3 今後の開発について

本剤の海外第Ⅲ相試験（EORTC-06011試験）で生存期間の延長が示されなかったことを受けて、欧州を含め骨髄異形成症候群が未承認の国での本剤の開発を断念しており、今後は国内のみで開発を行う必要性がある。今般得られた国内第Ⅰ/Ⅱ相試験成績を踏まえて、第Ⅲ相試験のデザインについて、下記のとおり検討した。

- ① 支持療法を対照とした優越性試験については、アザシチジンが承認されている現時点では、倫理的に困難である。また、アザシチジン不応例を対象とした臨床試験については、本剤とアザシチジンはともにシチジンヌクレオシド誘導体で（下図）、本剤とアザシチジンの活性物質は一部同一であると考えられているため、アザシチジン不応例に本剤を投与したとしても、十分な治療効果は望めないと考えられる。



- ② アザシチジンを対照とした優越性試験については、現在までに得られている本剤の有効性の結果は、アザシチジンの有効性を明らかに上回る程ではなく、仮にアザシチジンを対照に生存期間を主要評価項目とした優越性試験を実施したとしても、その成功確率は非常に低いと考えざるを得ない。
- ③ アザシチジンを対照とした非劣性試験については、少なく見積もっても1,000例以上の症例数が必要となり、その実施には10年以上の歳月を要すると推計される。

以上より、本剤について開発要請を受けた時点では、類薬のアザシチジンは承認されておらず、開発を進めるための選択肢はあったものの、アザシチジンが承認され骨髄異形成症候群を取り巻く医療環境が大きく変化した結果、本剤の開発を進めるための選択肢が非常に限られることとなり、今般得られた国内Ⅰ/Ⅱ相試験成績を踏まえると、その選択肢も現実的に実施困難な状況にあることが判明したことから、国内開発を断念せざるを得ないと判断した。

### 3. 学会見解について

参考として、関連学会の日本血液学会に意見を求めたところ、下記の意見があった。

現在の事情を鑑みると、今回の企業の開発断念は止むを得ないと考えます。ただし将来、他の企業や医師による開発の可能性を皆無にしないよう、ご配慮いただければ幸いに存じます。

### 4. 対応（案）について

検討会議における医療上の必要性の評価以降に、新たにアザシチジンが承認された状況などを踏まえて、本要望については、医療上の必要性は高いとは言えないと判断してはどうか。

## ワーキンググループ検討結果報告書

平成 18 年 10 月 27 日

医薬品名	デシタビン (米国での販売名 : Dacogen)
概要	抗悪性腫瘍剤 (注射剤)
対象疾病	骨髄異形成症候群
外国承認状況	米国 (骨髄異形成症候群)
<p>[対象疾病について]</p> <p>骨髄異形成症候群は、多能性幹細胞起源の単クローン性造血障害であり、その異常クローンが骨髄を占拠し成熟血球まで分化するものの、無効造血、アポトーシスを種々の血球系の組み合わせで生じ、患者は貧血、2血球減少又は汎血球減少を生じ、造血不全そのものによる合併症 (感染症、出血) 又は白血病転化により死亡する。1982年に提唱されたものであり、それまで不応性貧血、前白血病状態、くすぶり型白血病といわれていた多血球系にまたがる造血不全と血球形態異常を呈する疾患群をまとめたものであり、芽球比率の観点から数%から30%までのスペクトラムがあり、その程度と白血病転化が密接に関連する。</p> <p>不均一な疾患であるので、治療は多岐にわたり、輸血療法が主たる治療法である。明らかに予後が悪い比較的若年者の患者でドナーが見つければ、同種造血幹細胞移植を根治法として選択可能であるが、<del>致死率の高い方法である</del>移植関連死も少なくない。</p> <p>[本剤の医療上の有用性について]</p> <p>本剤の開発の歴史はきわめて古く、1980年代より様々な用量での少数例での骨髄異形成症候群に対する第II相試験が行われ、一定の効果があることが知られていた核酸代謝拮抗物質である (Seminars in Oncol 2005: 32, 437)。近年になり、遺伝子プロモーター領域のエピジェネティックなメチル化の結果、がん抑制遺伝子などの発現を停止し、腫瘍化する機序が様々な癌腫で提唱されるようになったが、骨髄異形成症候群の場合は特にメチル化されている頻度が多いことが判ってきた。本剤は、細胞内のメチルシトシンを枯渇することにより間接的にDNAのhypomethylationを引き起こすので俄然注目を浴びることとなり、米国でbest supportive therapyとの第III相無作為化比較試験が行われたものである。結果は、本剤群における奏効率は17% (15/89)、対照群で0% (0/81) と、本剤群が有意に優れ、本剤群での奏効期間の中央値は288日であった。本試験における本剤群でのGrade 3又は4の主な有害事象は、好中球減少 (87%)、血小板減少 (85%)、発熱性好中球減少症 (23%)、白血球減少症 (22%) である。(Cancer 2006: 106, 1744, MGI Pharma, Inc.)</p> <p>[検討結果]</p> <p>上記試験では、本剤群における急性骨髄性白血病への転化又は死に至るまでの期間は、有意な差までは至らないもののbest supportive therapy群より長いことが示されている。これまでに本疾患に対してbest supportive therapyをしのぐと報告された薬剤としては、類似のazacytidineがあるが、同剤も米国では承認されているものの、本邦では承認されていない。このため、本邦では、本疾患に対して白血病に準じてara-Cが殺細胞効果を利用して使用されていることを考えると、本剤について早期の治療開始が望まれる。</p>	

(註) 第10回未承認薬使用問題検討会議 (平成 18 年 10 月 27 日) における検討等を踏まえ、当日の配付資料から赤字部分を修正しています。

『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』  
「医療上の必要性に係る基準」への該当性の評価

## 1. 要望内容の概略

1)	要望者名		要望番号
	個人		178
2)	要望された医薬品	一般名	デシタビン
		販売名	DACOGEN
		会社名	ヤンセン ファーマ株式会社
3)	要望内容	効能・効果	脱メチル化薬 白血病への進行を遅らせたり、生存期間の延長したり、血球減少の改善薬
		用法・用量	米国では、1日3回3時間の点滴を8時間繰り返すという方法と1日1回1時間5日繰り返す方法とが承認されています。主に体表面積辺り 20mg
		要望の分類 (該当するものにチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 適応外薬 (剤形追加も含む) [特記事項] なし
4)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p>MDS は現在日本では骨髄移植しか完治させる治療法がありません。しかしながら発症は高齢者に多く骨髄移植は体力的に無理な場合が多く、無治療、または輸血などの対症療法で経過観察をしていますが、染色体異常が多い場合など急に悪化し余命半年～1年などと診断されてしまう場合もあります。</p> <p>最終的には、白血化に進む場合も多く、また骨髄不全、感染症などを併発し命を落とす重篤な病であります。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p>海外ではデシタビンなどの MDS 治療薬の効能で、明らかな QOL の向上、白血化への進行が遅くなったり、生存期間の延長が認められています。MDS の治療薬が一つもないので、本当に患者は困っております。どうか、MDS の治療薬として、早期承認をしていただきたくお願い懇願いたします。</p>	
5)	備考		

## 2. 海外での承認等の状況

6)	海外での承認状況 (該当国にチェックする)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国  [特記事項] 欧州では、欧州で実施された第Ⅲ相試験において生存期間の延長を確認できなかったため ( <a href="http://www.eisai.co.jp/news/news200843.html">http://www.eisai.co.jp/news/news200843.html</a> 、Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2008 112: Abstract 226)、MDS における承認取得は困難と判断され、開発が中止されている。
7)	海外での公的保険適応状況 (適応外薬についてのみ、該当国にチェックする)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国  [特記事項] なし

## 3. 国内での開発等の状況及び企業側の意見

8)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する企業側の意見	1. 適応疾病の重篤性 「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致命的な疾患)」に該当 (根拠) MDS は、無効造血による血球減少に伴い、重篤な感染症、出血などを合併あるいは急性骨髄性白血病 (AML) への進展により死に至る難治性疾患である。 2. 医療上の有用性 「ア 既存の療法が国内にない」に該当 (根拠) 現在の治療法としては、輸血、G-CSF、抗生剤投与等の支持療法が中心であり、標準的治療法が確立していない。上記、第Ⅲ相試験において、これら支持療法に比べ奏効率ならびに無増悪生存期間において本剤は良好な成績が得られており、有用性は高いと考える。
9)	国内開発の状況 (該当するものにチェックする)	<input type="checkbox"/> 治験開始前 <input checked="" type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中 <input type="checkbox"/> 承認済み  <input type="checkbox"/> 国内開発なし <input type="checkbox"/> 国内開発中止 [特記事項] 本薬 20mg/m <sup>2</sup> の 5 日間連日投与時の有効性及び安全性を検討する国内第 I / II 相試験が実施中
10)	企業の開発の意思 (該当するものにチェック)	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし  (開発が困難とする場合は、その理由)

	する)	
11)	備 考	第10回未承認薬使用問題検討会議検討品目である。

## 4. 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価

12)	「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関するWGの評価 (該当するものにチェックする)	<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</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><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</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><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米において標準的療法に位置づけられている</p> <p><input type="checkbox"/> エ 上記の基準に該当しない</p> <p>[特記事項] なし</p>
13)	備 考	<p>企業見解によると、米国で本薬が3日間レジメン（15mg/m<sup>2</sup>の1日3回3日間連日投与を6週毎に繰り返す、Cancer 2006; 106: 1794-803）にて承認された後、BSC対照の海外第Ⅲ相試験において本薬3日間レジメンでBSCに対して生存期間に有意差が認められない結果が得られ、欧州でのMDSを対象とした開発が中止された経緯がある。しかし、現在、本邦においては、当該第Ⅲ相試験とは異なる新用法・用量（5日間レジメン）での開発が行われており、新用法・用量での開発可能性はあると考えた。したがって、本薬について医療上の有用性はあると判断し、開発要請を行うことは適切と考えた。ただし、3日間レジメンで得られている試験成績を踏まえると、本薬の有効性は慎重に検討する必要があるとあり、評価にあたっては、5日間レジメンでの有効性を検証した成績が必要になると考えられる。</p> <p>なお、米国では、第Ⅱ相試験成績（J Clin Oncol 2009; 27: 1-7）を基</p>

		に、2010年3月に5日間レジメンが承認されている。
--	--	----------------------------