

エポジン注シリンジの効能効果追加承認の可否に関する意見

厚生労働省医薬食品局審査管理課 御中

2011（平成23）年7月26日

薬害オンブズパーソン会議
代表 鈴木利廣
〒160-0022
東京都新宿区新宿 1-14-4 AMビル 4F
TEL.03-3350-0607 FAX.03-5363-7080
e-mail : yakugai@t3.rim.or.jp
URL : <http://www.yakugai.gr.jp/>

薬害オンブズパーソン会議は、薬害エイズ訴訟の弁護団と全国市民オンブズマン連絡会議の呼びかけにより、1997（平成9）年6月に発足した民間の薬害防止を目的とする NGO です。

「エポジン注シリンジの承認の可否に関する意見の募集について」に関し、以下のとおり意見を述べます。

当会議の意見

エポジン注シリンジの効能効果追加承認申請に対し、独立行政法人医薬品医療機器総合機構が「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。」として、承認することが困難であると判断した平成23年5月30日付審査結果は適切であり、当会議も、同様の理由から、承認を与えるべきではないと考える。

意見の理由

第1 意見の要旨

申請者中外製薬株式会社（以下「申請者」という。）は、2009（平成21）年11月19日、エポジン注シリンジ（以下「本薬」という。）の効能効果に、従来承認されていた効能効果である透析施行中の腎性貧血等に加え、「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」を追加申請した。

しかし、当会議としては、追加申請された「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」に関する本薬の有効性及び安全性は未だ確認されておらず、薬事法第14条第2項第3号イ（申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められない）及び同ロ（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、医薬品として使用価値がない）に該当することから、承認を与えるべきではないと考える。

第2 本薬の安全性について

1 本薬の位置づけと基本的な考え方

追加申請された本薬の効能効果は、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であり、化学療法を施行中のがん患者に対する支持療法に位置づけられる。

がん患者に対する化学療法は、生命予後の向上及び腫瘍増殖の抑制を主要な目的として行われるものであるから、同療法の支持療法に位置する本薬が、患者の生命予後を悪化させ、或いは腫瘍増殖を促進するものであってはならない。

2 本薬の使用による危険性は重大であること

(1) 本薬は赤血球造血刺激因子製剤（以下「ESA製剤」という。）の一種であるが、ESA製剤については、海外の臨床試験及びメタアナリシスにおいて、血栓形成促進及び腫瘍増殖促進によると考えられる生命予後悪化のリスクが報告されている。

同リスクについては、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「PMDA」という。）の審査報告書が指摘しているとおりである。

(2) このことは、米国FDAのESA製剤に対する報告書も同様である。

すなわち、2004年5月4日付報告書は、「エリスロポエチンが腫瘍を促進する可能性があるという仮定を支持する前臨床試験は十分ある。」と腫瘍増殖リスクの可能性に言及していた。

そして、2008年3月13日付報告書では、「認可した時点では、安全性の懸念は理論上のものであったが、現在は生存率の低下、腫瘍の進行、血栓イベントなどのエビデンスが積み上げられており、このクラスの薬剤の正味のベネフィットを再評価する必要がある。」としている（なお、同報告では、「がん化学療法における貧血への適応の削除」が検討事項に挙げられている）。

これらの報告等を踏まえ、FDAではESA製剤に対し、度重なる添付文書の改訂指示を行ってきた。本薬と同種の薬剤である「エポエチン α 」及び「ダルベポエチン」の添付文書では、**Black Box Warning**欄において、「ESA製剤は、乳がん、非小細胞がん、頸頭がん、悪性リンパ腫、子宮頸がんの患者に対して行われた臨床試験で、生存期間の短縮や進行または再発のリスクが増加した。」と明記されている（2011年6月24日現在）。

なお、FDAが、2008年11月の添付文書改訂の際、**Black Box Warning**欄において、「治癒が期待される患者には投与しないこと」との記載を追加し、投与対象患者を、「治癒の見込みのない患者」というごく限られた範囲に限定したことは注目すべきである。

- (3) 以上のように、本薬には、血栓形成促進及び腫瘍増殖促進によると考えられる生命予後悪化のリスクがあると考えられるが、同リスクは、生命予後の向上を目指す化学療法施行中のがん患者にとって極めて大きなリスクであり、看過することはできない。

3 リスク発生の機序が明確でなくリスク回避の方法が設定できないこと

- (1) 生命予後悪化のリスクの原因である血栓形成促進及び腫瘍増殖促進について、申請者は、本薬の効能効果を「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」に制限し、用法用量を「ヘモグロビン（Hb）濃度 10g/dL 以下の貧血患者のみ本剤を投与すること」とし、かつ、「Hb 濃度が 12g/dL を超えた場合には休薬すること」によって、その可能性を低減できると説明している。
- (2) この方法は、血栓塞栓症の抑制を主たる目的とするものであるが、PMDA の審査報告書が指摘しているように、ESA 製剤による生命予後悪化リスクは、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があることを示唆する研究報告もなされている。

また、申請者の推奨する投与対象患者（治癒切除不能な固形がん患者）及び使用方法による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は実施されていないため、現時点において、腫瘍増殖促進の機序・原因が十分に解明されているとは言い難い。

- (3) 以上のように、現時点において、申請者の推奨する Hb 濃度の管理による方法のみでは、生命予後悪化の原因である血栓形成促進及び腫瘍増殖促進リスクを回避することは未だ困難といわざるを得ない。それ故、本薬の使用は、化学療法を受けるがん患者にとって極めて大きな危険性をもたらすことになる。

このため、PMDA 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るが、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」との判断は適切かつ妥当と考える。

第3 本剤の有効性について

1 QOL 向上に関するエビデンスがないこと

- (1) 申請者は、本薬を含む ESA 製剤が投与対象患者の QOL を改善向上させると説明している。
- (2) しかし、ESA 製剤が投与対象患者の QOL を改善向上することを主要評価項目とした臨床試験データはない。むしろ、米国における ESA 製剤の添付文書では、2007 年 11 月より、Indication and Usage（適応と使用法）の項目に、「QOL や疲労度、貧血状態の改善は、比較臨床試験で有効性が実証されていない。」と記載されている。
- (3) また、申請者が申請の根拠としている追加臨床試験「EPO316 試験」においても、副次的評価項目として FACT-an (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia) を用いて「疲れ」を評価しているが、同項目では投与群とプラセボ群で有意な差が認

められていない。

- (4) このように、ESA 製剤による QOL の改善向上に関する明確なエビデンスは未だ得られていない。

2 理論輸血率を指標としていること及び基準値の設定に問題があること

- (1) 申請者は、「EPO316 試験」において、有効性を評価する主要項目として「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 8.0g/dL 未満になった被験者の割合）」を設定し、投与群がプラセボ群と比較して有意な低値を示したことをもって、本薬の有効性（重度貧血および赤血球輸血の回避効果）は示されたと説明している。
- (2) しかし、同試験は二重盲検無作為化比較試験（RCT）であるから、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」を指標とすべきである（PMDA の専門委員からも同様の指摘がなされている）。
- (3) また、理論輸血率の「Hb 濃度 8.0g/dL 未満」という値は、「血液製剤の使用指針」（薬食発第 0220002 号、平成 21 年 2 月 20 日）が輸血の目安とする 7.0g/dL よりも高値である。

「理論輸血率」は、Hb 濃度を高値に設定すれば上昇し、低値に設定すれば下降するという関係にある。

したがって、主要評価項目として輸血率ではなく理論輸血率を採用するとしても、少なくともその値は、上記「血液製剤の使用指針」に従い、7.0g/dL とすべきであった。しかし、「EPO316 試験」では Hb 濃度を 8.0g/dL と設定しているため、有効性の過大評価につながる可能性がある。

- (4) 以上のように、「EPO316 試験」は、主要評価項目を輸血率ではなく理論輸血率としている点、及び理論輸血率の基準値を Hb 濃度 8.0g/dL としている点で問題があり、この点に関する有効性の評価についても相当程度の疑問が残る。

第 4 確立された治療方法（赤血球輸血）があること

化学療法を施行しているがん患者の貧血症状については、現在、赤血球輸血療法による治療法が確立している。同治療法には、輸血副作用（溶血、急性肺障害等）やウイルス感染（肝炎・HIV 等）などのリスクがあるが、これらリスクは近年相当程度軽減されている。また、本薬による治療が赤血球輸血療法と比較して優位であることを確認するための比較試験も実施されていない。

第 5 まとめ

1 本薬の使用は患者に看過できない重大な危険性をもたらすこと

第 2 で指摘したように、本薬は化学療法施行中のがん患者に対する支持療法であるから、患者の生命予後を悪化させ、或いは腫瘍増殖を促進するものであってはならない。

しかし、本薬には生命予後の悪化をもたらす原因と考えられている血栓形成促進及び腫瘍増殖促進という患者にとって極めて大きなリスクがあるとするエビデンスが

存在し、かつ、現時点において同リスクを適切に回避するための方法は確立していない。

2 本薬の有効性も明確とはいえないこと

第3で指摘したように、本薬による QOL の改善向上についても、これを支持する明確なエビデンスは得られていない。

また、本薬の有効性（重度貧血及び赤血球輸血回避効果）を評価する指標として理論輸血率を用いていること、及び同指標における基準値が一般的基準より高値に設定されていることから、有効性に関する評価にも相当程度の疑問が残る。

3 本薬に承認を与えるべきではない

以上のように、本薬は、重度貧血及び赤血球輸血回避という目的に比して、生命予後の悪化及び腫瘍増殖の促進という回避困難な極めて大きなリスクを有していることから、薬事法 14 条 2 項 3 号ロ「申請に係る医薬品が、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、医薬品として使用価値がないと認められるとき。」に該当する。

また、有効性に関しても、QOL 向上の効果は確認されておらず、むしろ輸血回避の効果にも相当程度の疑問が残ることから、同号イ「申請に係る医薬品が、その申請に係る効能、効果又は性能を有すると認められないとき。」にも該当する。

そして、化学療法を施行しているがん患者の貧血症状については確立した他の治療法が存在すること（第4）に鑑みれば、PMDA の審査結果と同様、当会議としても現時点において本薬に承認を与えるべきではないと考える。

以 上