

## 声明

John K. Jenkins, M.D.  
Director, Office of New Drugs  
Center for Drug Evaluation and Research  
Food and Drug Administration

### 米国下院歳入委員会健康小委員会に先立って

2007年6月26日

### 序文

委員会議長および委員の方々、私は食品医薬品局 (Food and Drug Administration; FDA) 医薬品評価センター (Center for Drug Evaluation and Research) の新薬室長の John K. Jenkins, M.D. であります。赤血球生成促進剤 (erythropoiesis-stimulating agent; ESA) に関するこの公聴会に参加の機会を与えていただき感謝いたします。

私の証言において、一般的な薬品承認プロセスと ESA 製剤に関連した FDA の規制の履歴に関して述べる所存です。

### 薬品承認プロセス

すべての新薬は合衆国の市場で認可される前に、製剤の提出者 (通常は製造業者) が新薬承認申請 (new drug application; NDA) もしくは生物製剤許可申請 (biologics license application; BLA) で提出したデータで、製剤がその使用目的に対して安全で効果的であることを示しているかどうかを判断します。

NDA もしくは BLA の提出前に、提出者は新しい製剤のヒトでの試験的な効果を評価するために一連の臨床試験を行うことが一般的です。提出者は、合衆国でこれらの臨床試験を行うために新薬臨床試験開始届 (investigational new drug

( IND ) application)を FDA に提出します。製造と協力研究機関、そして動物実験データがヒトに対する実験的な製剤の使用の十分な根拠があると FDA が判断した場合に、ヒトでの臨床試験が開始されます。

一般的に新薬、もしくは生物学的製剤の評価には3段階の臨床試験があります。第 I 相臨床試験は早期の安全性情報を集めるためにごく少数の人々を対象に行われるもので、その情報はより多くの人を対象とした臨床試験を施行する根拠となり、その製剤がヒトにおいてどのようにして作用するか(たとえば代謝、吸収、排泄)を特定するものです。もし、これらの臨床試験に成功した場合、新薬の特定の使用に対して、さまざまな用量や用量レジメンでどのような反応がみられるかといったような効果を検討するために第 II 相臨床試験が施行されます。第 II 相臨床試験においては、臨床試験途上にある製剤に関連するあらゆる副作用や特定のリスクに対して綿密に観察されます。第 II 相臨床試験に成功した場合、新薬の安全性と有効性を明らかにするために、早期に施行された臨床試験で得られた情報にもとづいて第 III 相臨床試験が行われます。すべての相の臨床試験が成功した場合、提出者はデータを検討し、販売許可(NDA もしくは BLA)申請を FDA の審査に提出するかどうかを決定します。NDA もしくは BLA の申請の後、FDA は新薬の申請者によって提出されたすべての情報(臨床試験結果、動物実験データ、実験室でのデータ、製剤の製造に関する情報)が、製剤の医薬品添付文書に記載されている用法のもとで安全で効果的であることを示しているかどうかを審査します。

しかしながら、完全に安全な薬剤というものは存在しないことをご理解いただくことが肝要です。薬剤には常に副作用のリスクが存在します。それゆえ新薬に対する FDA による認可決定はリスクとベネフィットの評価が常につきまといまふ。これらの許可決定は、以前認可された薬剤を新たな使用に対して用いる際(新たな適応)にも検討されます。新薬のベネフィットがリスクを上回ると考えられ、安全で効果的な使用がなされるような医薬品添付文書の指示である場合、FDA は新薬が認可と販売に対して安全だと判断します。

## **薬剤の安全性：リスク・ベネフィットのバランス**

FDA は安全に関する刊行物における確固たる記録を持ち、薬物規制の世界標準でありつづけています。薬品の安全の概念を振り返ってみて、完全に安全な薬剤

は存在しないばかりでなく、薬品の安全性情報は市場に出回ってからしか出現しない場合もあることを認識しておくことが重要です。起こりうる副作用をすべて承認前のたかだか数百例や数千例での臨床試験をもとに予測することは不可能であるため、FDA は薬品販売への認可を得るために行われた臨床試験では表に出なかった有害反応と安全性へのリスクを確認するために医薬品の市販後調査とリスク評価プログラムのシステムを維持しています。FDA はこの情報を医薬品添付文書の改訂に用いたり、ごくまれに、薬品の承認決定の再評価に用います。

公衆衛生当局としての FDA の役割は患者と医療機関が安全で効果的な薬剤とともに十分な情報を得た上での選択を行うためのリスク・ベネフィットに関する正確な情報を利用することを保証することで国民の健康を守り、推進することです。個々の患者と全体としての公衆衛生に対する薬剤の既知の利点に反する潜在的な安全へのリスクへの影響を重視することは多角的で複雑な過程であり、科学的見地のみならず公共政策問題も含まれます。以下に記しましたように、FDA は公衆衛生当局としての我々の重要な役割と、患者や医療機関に対して我々が出来る最良の規制の決定を行う必要に留意しつつ ESA 製剤に関連した問題に取り組んできました。

### **赤血球生成促進剤(Erythropoiesis-Stimulating Agents; ESAs)**

赤血球生成促進剤はエリスロポエチンとして知られる合成の天然タンパク質です。エリスロポエチンは腎臓で合成され、血液中の酸素を運ぶ主な細胞である赤血球を生成させるように骨髄にある原始細胞を刺激します。赤血球数の増加は、一般に血中ヘモグロビン値やヘマトクリット値といった生化学データの増加によって示すことができます。ヘモグロビン値やヘマトクリット値の異常低値は貧血のひとつの特徴です。

慢性腎疾患による腎機能の荒廃によるエリスロポエチンの喪失などを含め、さまざまな状況で貧血は起こります。エリスロポエチンの欠乏とは通常関連しない貧血を起こす状況としては、鉄欠乏、ある種のビタミンの欠乏、出血、さまざまな内因性の骨髄の異常によって起こる貧血がよい例です。一般に重篤な貧血の状況下では、貧血の原因に関わらず症状を緩和し、生命を維持するために輸血が必要となる場合があります。ESA による治療の主な目的は輸血をせずすむように ESA に反応する特定の貧血のタイプの患者で赤血球数を増加させるこ

とです。

### **プロクリット (Procrit)/エポゲン (Epogen) (エポエチンアルファ (Epoetin alfa))**

FDA は腎疾患の末期状態や透析導入前の患者を含む慢性腎不全に伴う貧血の治療に対して赤血球数を増やすか維持し、輸血の必要性を減らす目的で 1989 年にプロクリット/エポゲンを認可しました。エポエチンアルファはアムジェンにより製造されており、エポゲンとプロクリットという 2 つの登録商標で市場に流通しています。エポエチンアルファについての商品名が異なる以外はエポゲンとプロクリットは同一のものです。

慢性腎不全に伴う貧血の治療に対するプロクリット/エポゲン初期承認ののち、併用化学療法による貧血を伴うある種の癌患者、抗ウイルス薬による貧血を伴う HIV 感染者、特定の手術が予定されている患者で輸血の必要性を減らす目的に対して適応が追加されました。

エポゲンはアムジェンにより透析患者での使用に対して供給されています。プロクリットは Ortho Biotech (Johnson & Johnson の子会社) により透析導入前の貧血を伴う慢性腎不全患者と上記 3 つの腎以外の適応に対して供給されています。

### **アラネスプ (Aranesp、ネスプ) (ダルベポエチン アルファ (Darbepoetin alfa))**

FDA は 2001 年に透析導入の有無に関わらず慢性腎不全に伴う貧血の治療に対してダルベポエチン アルファ (アラネスプ) を認可しました。2002 年にはアラネスプの使用はいくつかの種類のカancer に対する化学療法による貧血の治療に適応が広げられました。アラネスプはアムジェンにより製造販売されています。

## **FDA の市販後対策**

すべての製剤のリスクとベネフィットを評価することは現時点でも継続してお

り、FDA による継続的な ESA の評価も例外ではありません。FDA は主として特異な用量のレジメンによる臨床試験と医薬品添付文書に記載されていない状況下での使用(承認適応症外使用)での ESA のリスクとベネフィットを研究するさまざまな異なる臨床試験からのデータを入手しつづけてきています。新たな安全情報を組み込むために最初の認可以来何度も、合衆国で販売されているすべての ESA の医薬品添付文書の改定がなされてきています。最新の医薬品添付文書は 2006 年暮れから 2007 年初頭の大規模な新たな安全情報の登録にもとづいています。これらのデータははじめての警告欄を含む ESA の医薬品添付文書の大きな改訂に注意を促すものでした。私は、主要な医薬品添付文書での安全情報改訂と 2006 年暮れから 2007 年初頭の取り組みに先立つ取り組みについてまず論じたいと思います。

1996 年に FDA は透析中の慢性腎不全による貧血患者でのヘマトクリット値をより高く保つことを目的とした治療レジメンで死亡率が高くなることに関して警告する小区分をプロクリット/エポゲンの医薬品添付文書に新たに加える変更を承認しました。Normal Hematocrit Study(正常ヘマトクリット臨床試験)は ESA を製品ラベル表示の目標水準より高く、ヘマトクリット値がほぼ正常範囲内となるような用量で投与したとき、死亡リスクを含む重要な心血管系の安全性についてのリスクについてのエビデンスを最初に示したものです。赤芽球癆に関する情報、ESA 投与を受けているすべての患者に起こりうるまれな免疫反応に関するリスクを含む、別の安全性に関する問題に関して 2003 年 5 月から 2005 年 10 月にかけて FDA は警告と副作用の項の改訂を承認しました。

## **1. 癌患者でみられる貧血に対する医薬品添付文書に関する対策**

2003 年暮れから 2004 年初頭にかけて、化学療法によって引き起こされた貧血の治療で ESA の投与を受けている患者の間で癌の促進や死亡率の増加のリスクについての臨床試験の報告を受けました。これらのリスクについて 2004 年 3 月に Oncologic Drugs Advisory Committee(抗癌剤諮問委員会)において議論され、引き続いて 2004 年に ESA の医薬品添付文書は、これらの臨床試験と、癌の促進や死亡率の増加のリスクについて記載するために改訂されました。これらの対策は、癌患者における ESA の使用に対してもっと徹底的に評価するために臨床試験を追加する要請を伴うものでした。

## 2. 最新の FDA の対策

さらに最近、FDA は癌患者における特異的なリスクだけでなくすべての患者にもあてはまるさらに新しい安全情報を記した一連の公衆衛生勧告を発表しました(2006年11月、2007年2月、2007年3月)。2006年11月にはFDAはヘモグロビン濃度の目標値11.3g/dLでのESAの使用に比較して、ヘモグロビン濃度の目標値13.5g/dLでの用量でのESAによる治療は重篤で生命に関わる心血管系合併症のリスクを有意に増大することを示した臨床試験(“Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency” [CHOIR] study, New England Journal of Medicine, November 16, 2006 『腎不全でのヘモグロビン値と転帰との関係』詳細は下記参照)が新たに出版されたことを医療専門家に対して警告しました。この臨床試験の結果は目標ヘモグロビン値は12g/dLを決して超えてはならないという用量の推奨値を含むESAについての現在認可されている処方情報に従うことが重要であることを示していることがFDAの公衆衛生勧告で強調されました。

2007年2月、FDAは化学療法を受けていない貧血を伴う患者に対するESAの使用を評価する大規模臨床試験の結果を医療専門家に報告しました。この臨床試験で、患者は認可された用量レジメンに従ったアラネスプか、プラセボのいずれかの投与を受けました。アラネスプで治療を受けた患者はプラセボの投与を受けた患者と比較して死亡率が高く、輸血の必要性が減ることはありませんでした。FDAはアラネスプの臨床試験での結果が他のESAにもあてはまると考えられ、さらに、現在化学療法を全く行っていない貧血を有する患者をESAで治療することは何の恩恵もなく、深刻な障害を引き起こすことを示すことをこの臨床試験結果は示していると警告しました。

最新の2007年3月の公衆衛生勧告はCHOIR試験と、いくつかの新たに報告された癌患者での臨床試験の結果にもとづいてESA製剤医薬品添付文書の大改訂を指導した新たな安全情報の概略を示したものです。この3月の勧告と同時にFDAはこれらの重要な新たな安全情報を処方者や他の医療専門家にさらに情報を伝えるためにInformation for Health Care Professionals(医療専門家情報)誌に寄稿しました。(下記URLを参照のこと)

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>

2007年3月から改訂された医薬品添付文書には新たな黒枠警告文と服用指示の変更が加えられています。FDA認可製剤に対する最も強い警告である黒枠警告文

では医師は ESA を最低用量から投与を開始し、輸血の必要性を避けるために十分な濃度までヘモグロビン値を段階的に増やすことを勧告しています。黒枠警告文では ESA の安全性に対する大きなリスクと重要な用量に関する情報についても強調しています。

2007 年 3 月の ESA の医薬品添付文書改訂は、ESA が推奨されたヘモグロビン値より高くなるような用量で投与された場合、慢性腎不全の患者における死亡、血栓、脳梗塞、心臓発作のリスクが増加したという最近の臨床試験結果にもとづいたものです。医薬品添付文書改訂には、ESA が推奨されたヘモグロビン値より高くなるような用量で投与された場合と、化学療法が原因ではない貧血を伴う患者に ESA が投与された場合の両方での癌患者に対する臨床試験の結果が最近報告されたことも強調されています。改訂された医薬品添付文書では、整形外科手術後に医薬品添付文書に記載されているような血栓予防策なしに ESA が投与されたとき血栓のリスクが増大することを示した臨床試験の情報がまとめられています。

すべての ESA は同じ作用機序を持つため、FDA は新たな問題がすべての ESA に当てはまると判断しており、この医薬品分類の製剤を安全に使用方法を再評価しています。新たな医薬品添付文書の変更点を具体的に下記にまとめます。

- ・ 新たに黒枠警告文には処方者は赤血球輸血の必要を避けるのに必要なアラネस्प/エポゲン/プロクリットの最低用量を用いるべきと記載されました。
- ・ 黒枠警告文にはアラネस्प/エポゲン/プロクリットがヘモグロビン目標値 12g/dL 以上で投与された場合、死亡や重篤な心血管系のリスクが増大することも記載されています。
- ・ 癌患者に対しては、黒枠警告文で ESA の使用は放射線治療中の進行した頭頸部癌患者で腫瘍の進行を早めること、化学療法を受けている転移のある乳癌患者で病状の進行が原因で全生存期間が短縮し死亡が増えること、そして化学療法や放射線治療が施行されていない活動性の悪性疾患がある患者での死亡のリスクを増大することが記載されています。ESA はこういった患者対象には適応とはなりません。
- ・ 新たに黒枠警告文には同種赤血球輸血を減らす目的で ESA を術前投与された患者は深部静脈血栓症の頻度が高くなる事も記載されています。プロク

リット/エポゲンのみがこの適応症として認可されています。

追加された警告情報の項にはこういった死亡率や心血管系有害事象、腫瘍の発育進行といったリスクの増大が記載されています：

- ・ 死亡率と心血管系有害事象の増大：警告文には慢性腎不全患者、化学療法中の癌患者、そして手術予定者での心血管系有害事象と血栓症の発生率が増大することを示している新たな臨床試験結果についても現在記載されています。
- ・ 腫瘍増大進行の可能性：警告文の新たな小項目には新しいデータが示され、腫瘍進行の割合を増加させるというエビデンスを強調されています。

さらに、FDA は ESA の新たな適応を研究しているすべての治験薬所持者に対して新しいデータを記載した書簡を送付してきています。これらの書簡では新しい臨床試験データと ESA の医薬品添付文書改訂が記載され、患者、試験責任医師、そして試験調査審査会でこの情報を討論することを勧告し、そしてこれら新しいデータをふまえた臨床試験の安全性の再考を勧告しています。

## FDA 諮問委員会の助言

FDA は新たな安全問題に関してしばしばその諮問委員会からの助言を求めます。諮問委員会は FDA により規制された製剤の開発と評価についての科学的、技術的、政策的な独立した専門家の意見を提供します。諮問委員会は公衆衛生を守り推進し、独立した専門的な知識の恩恵を FDA にもたらすことで国民の信頼を保つための FDA の能力を高めるものです。諮問委員会が FDA に対して勧告をしたとしても、最終的な決定は FDA によってなされています。

前述したように、FDA は抗癌剤諮問委員会 (Oncologic Drugs Advisory Committee; ODAC) の会議を 2004 年 5 月 4 日に開催し、2 つの臨床試験で示された安全についての兆候 (生存率におよぼす悪影響と腫瘍進行の期間の短縮のエビデンス) に関して報告し、助言を求めることが出来ました。これら 2 つの臨床研究 (ENHANCE 試験、BEST 試験。後述) から示されたデータに加え、FDA は承認済み市販後責任のもとプロクリット/エポゲンの腫瘍促進能を評価するために行われた臨床試験の結果も発表しました。諮問委員会はこれらの臨床試験の結果から持ち上がった問題点について臨床試験を追加して評価すべきだということに合意しました。



FDA は癌の化学療法による貧血の治療における ESA、具体的にはアラネस्प、エポゲン、プロクリットのリスクに関して最近報告された情報を討論するために 2007 年 5 月 10 日に再び ODAC を開催しました。癌患者での臨床試験結果が発表されました。集積が終了していながらまだ解析が完了していない臨床試験の結果が確認され、これらの臨床試験から癌患者に対して ESA が推奨値より高用量で用いられる場合における腫瘍の進行、死亡率、そして血栓症の新たな情報が得られるだろうということが指摘されました。

ODAC は推奨用量の安全性を評価し、製剤の医薬品添付文書や追加される臨床試験における変更を加える条件で製造承認を進めるために提出者によって追加された臨床試験のデータが利用できるように可能な限り早期にこれらの臨床試験の結果を FDA の審査に登録するように勧告しています。また ODAC は癌患者でのより安全な使用の方向性を持ったものを提供するために製剤の医薬品添付文書を以下のように改訂するよう勧告しています。

- ・ 製剤の医薬品添付文書には ESA は安全性を損なっているという兆候を示した臨床試験で研究された特定の癌種(乳癌、頭頸部癌、非小細胞癌)での使用は適応とはならないことを明確に記載すべきです。諮問委員会は他のどの癌種を追加するかを特定していません。
- ・ 製剤の医薬品添付文書は ESA を開始すべき無症状の患者でのヘモグロビン値を定義すべきです。
- ・ 用量を規定するヘモグロビン値は 2007 年 3 月に記載されたように 12g/dL のままにとどめておくべきです。
- ・ 製剤の医薬品添付文書は化学療法終了後の ESA は継続しないことと、一連の化学療法レジメンによる貧血の程度の再検査を推奨すべきです。

FDA は ODAC の勧告に当たるために製薬企業に協力しています。また、FDA は今夏に開催される心腎臓疾患諮問委員会(Cardio-Renal Advisory Committee)の会議において慢性腎不全で適応された場合に関連した安全性の問題を討論することを計画しています。

## データ総括

私は最初に ESA が認可されてからの重要な新たな安全情報を示した臨床試験についてここで簡単に論評を加えたいと思います。これらの臨床試験は治療対象となる患者集団のもとづいて3つのカテゴリに分けられます。すなわち、1. 慢性腎不全の患者、2. 癌患者、3. 手術予定患者です。

## **1. 慢性腎不全の患者での臨床試験**

### **a. 慢性腎不全患者でのヘマトクリット値正常化試験(Normal Hematocrit Study Evaluating Patients with CRF)**

ESA のリスクに関する重大な問題点が持ち上がった最初の臨床試験は Normal Hematocrit Study Evaluating Patients with CRF と名づけられた臨床試験で報告されたものです。FDA は 1996 年に Normal Hematocrit Study の結果の報告を受け、医薬品添付文書に重要な安全情報を盛り込み、情報の概説を手短に行いました。Normal Hematocrit Study は透析中の慢性腎不全の特定の患者が高いヘマトクリット値となるように ESA を投与すれば、低ヘマトクリット値の患者より心血管系合併症が減少するかどうかを評価するものでした。しかしながら、高いヘマトクリット値に割り付けられた患者で予想に反して死亡率や、死に至らない心筋梗塞が多かったためにこの臨床試験は早期に打ち切られました。この臨床試験の結果にもとづいた 1996 年の医薬品添付文書改訂では、ESA の使用に際してはヘマトクリット値で 36%(ヘモグロビン値で 12g/dL に対応)を超えないように勧告しました。この医薬品添付文書改訂は ESA の投与を受けている患者での血栓症のリスクをさらに調査する臨床試験を実施するという提出者の公約ともなうものでもありました。ESA 使用にともなう血栓症のリスク増大は Normal Hematocrit Study で示された安全性に関するリスクの潜在的な原因のひとつと考えられました。

### **b. 腎機能不全におけるヘモグロビン値の改善と転帰に関する (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency, CHOIR) 試験とエポエチンによる初期治療による心血管系リスク減少試験 (Cardiovascular Risk Reduction by Early Treatment with Epoetin Beta (CREATE) study)**

慢性腎不全による貧血の治療に ESA を使用することでの安全性への問題を扱った2つの臨床試験結果と論説が 2006 年 11 月に New England Journal of Medicine に掲載されました。1,400 名の被験者による腎機能不全におけるヘモグロビン値

の改善と転帰に関する (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency, CHOIR) 試験ではエポエチンアルファ(プロクリット)をヘモグロビン値の目標値を高くして投与した場合には、低い目標値で投与した場合と比較して重篤で生命を脅かす可能性のある心血管系有害事象が増加することが明らかにされました。600名の被験者によるエポエチンによる初期治療による心血管系リスク減少試験(Cardiovascular Risk Reduction by Early Treatment with Epoetin Beta (CREATE) study)ではCHOIR試験とよく似た傾向で心血管系有害事象が増加する傾向がありました。CREATE試験はエポエチンで検討されましたが、この製剤は合衆国では認可されていません。

CHOIR試験は慢性腎疾患による貧血がある患者を高いヘモグロビン目標値(13.5g/dL)と低いヘモグロビン目標値(11.3g/dL)のいずれかでプロクリットを投与されるようにランダム化した非盲検臨床試験でした。主要評価項目は、全死亡原因、うっ血性心不全での入院、致命的にまでは至らない心筋梗塞、もしくは致命的にまでは至らない脳梗塞といったさまざまな要素を複合させた心血管系評価項目に対してのtime to event解析(時間事象分析)でした。

プロクリットは10,000Uを毎週皮下注して投与され、最大用量は週20,000Uまで許容されました。全体としては715名の被験者が高いヘモグロビン目標値、717名が低ヘモグロビン目標値にそれぞれ無作為に割り付けられました。この臨床試験の終了時に、高目標値群の平均ヘモグロビン値は12.6g/dL、低目標値群の平均ヘモグロビン値は11.3g/dLでした。主要評価項目は高いヘモグロビン目標値群のほうが統計学的に悪い心血管系の転帰( $p = 0.03$  by log rank test)を示しました(ハザード比1.3, 95%CI 1.03, 1.74)。複合した主要評価項目の個々の成分での頻度は以下のごとくでした(高いヘモグロビン目標値群 vs 低ヘモグロビン目標値群)。

死亡	7.3% vs 5.0% ( $p = 0.07$ )
うっ血性心不全での入院	9.0% vs 6.6% ( $p = 0.07$ )
致命的にまでは至らない心筋梗塞	2.5% vs 2.8%
致命的にまでは至らない脳梗塞	1.7% vs 1.7%

CREATE試験の結果は、登録症例数もより少なく試験のデザインも異なっていることが結果に関係している可能性もあり、安全性のリスクの面から言えばCHOIR試験ほど注目されるべきものではありませんでした。CREATE試験では透析導入前の貧血患者に対してヘモグロビン値13-15g/dLか10.5-11.5g/dLのいずれか

に達するまでエポエチン が投与されました。主要評価項目は CHOIR 試験と似たものでしたが、それ以外にもいくつかの心血管系合併症も加えられていました。具体的に言えば、原因を問わない突然死、心筋梗塞、急性心不全、脳梗塞、一過性脳虚血発作、入院を必要とする狭心症、末梢血管病変での合併症、入院を必要とする不整脈が主要評価項目でした。全体として主要評価項目の事象は高いヘモグロビン目標値群で 19%、低いヘモグロビン目標値群で 16%に発生し、統計学的には有意差に至りませんでした( $p=0.20$ )。

論文化された CHOIR 試験とその結果を支持する CREATE 試験の結果はプロクリット、エポゲン、アラネスプの医薬品添付文書にそれ以前に書かれていた血栓症を含む心血管系のリスクと Normal Hematocrit Study に参加した透析患者での死亡率の増加に関する警告の重要性を強調するものでした。重要なことは、CHOIR 研究の新たなデータは以前に報告されている Normal Hematocrit Study の結果とあわせ、ESA 製剤の医薬品添付文書に推奨されている 12g/dL を超えるヘモグロビン値になるように用量を増やした場合、透析の有無に関わらず慢性腎不全による貧血患者で重篤な心血管系合併症のリスクが増加することを示しているということです。

## 2. 癌患者での ESA 臨床試験

2001 年から 2003 年の間に FDA は癌患者での ESA 使用に関して安全性の問題が持ち上がった新たな臨床試験の結果に関心を向け始めました。特にこの期間中、FDA は

化学療法中の癌患者での ESA 使用の 3 件の臨床試験からの報告を受けました。1 件の臨床試験(N93-004)は ESA の使用での有害性を疑わせるものではありませんでしたが、他の 2 件の臨床試験(BEST 試験と ENHANCE 試験)では ESA を承認されたものと異なる方法、すなわち目標ヘモグロビン値を 12g/dL 以上で投与した場合に高い死亡率と腫瘍進行が加速したことが示されました。これらの臨床試験結果は 2004 年 3 月の ODAC 会議で討論され、この会議終了後間速やかに ESA 製剤の医薬品添付文書に新たな安全性データが付け加えられました。ODAC は ESA の投与を受けている癌患者での新たな安全性への問題をさらに評価するために追加データを集めることを勧告しました。

2006 暮れから 2007 年初頭にかけて FDA は別の安全性への問題が持ち上がった癌

患者での新たな複数の臨床試験の知らせを受けました。これらの臨床試験を以下に記します。

#### **a. デンマークでの頭頸部癌臨床試験**

2006年12月にESAの製造元からFDAにDanish Head and Neck Cancer Study Group trial (DAHANCA 10)の中間結果が伝えられました。

この非盲検ランダム化臨床試験は進行頭頸部癌の治療で放射線治療単独と放射線治療にアラネスプの併用とを比較したものです。この臨床試験では放射線治療期間中にヘモグロビン濃度が14.0-15.5g/dLとなるようにし、維持して貧血の治療を行うことで局所領域制御が改善されるかどうかを評価しました。DAHANCA 10臨床試験の結果、アラネスプを併用した患者はアラネスプの投与を受けなかった場合より3年局所領域制御率が低いことが示されました( $p=0.01$ )。統計学的に有意差はなかったもののアラネスプの治療を受けなかった症例のほうが全生存期間が良好でした( $p=0.08$ )。データモニタリング委員会は2006年12月1日、ESA投与群でのESA治療を打ち切るように勧告しました。DAHANCA 10試験は試験様式と結果が上記のようにENHANCE試験と類似したものでした。

#### **b. 化学療法無施行癌患者における臨床試験**

FDAは2007年1月に化学療法無施行の貧血を伴う癌患者における989症例からなるアラネスプ(ダルベポエチン アルファ)の多施設ランダム化無作為プラセボ比較二重盲検臨床試験結果の通知を受けました。アラネスプの治療でのヘモグロビン目標値は12g/dLでした。臨床試験データのFDAによる初期解析により、アラネスプは赤血球輸血の必要性を減らすことはなく、プラセボの投与を受けていた群と比較してアラネスプの投与を受けていた群での死亡率の増加が示されました(ハザード比1.30; 95%CI: 1.07, 1.57)。

#### **c. 非小細胞肺癌患者における臨床試験**

FDAは2007年2月にエポエチンアルファが化学療法を受けていない非小細胞肺癌患者の生活の質を改善するかどうかを評価するために施行されたプラセボ比較二重盲検臨床試験の最終結果の通知を受けました。エポエチンアルファの用量はヘモグロビン値が12-14g/dLを維持できるよう増量されました。300症例の

登録が計画されていましたが、データモニタリング委員会でエポエチンアルファ群での死亡率が高いことが判明したためこの臨床試験は 2003 年 12 月までの集積で打ち切られました。登録症例数は小さいですが予後因子や癌の治療歴は両群でよくバランスが取れていたと報告されていることを指摘しておくべきでしょう。エポエチンアルファ投与群の死亡までの期間の中央値は 68 日であったのに対して、プラセボ群は 131 日で( $p = 0.04$ )、死亡原因の大部分は病状の進行によるものであったと報告されています。また、エポエチンアルファの投与は赤血球輸血の必要性を減らさず、生活の質も高めることはありませんでした。

### 3. 術全患者での臨床試験

1996 年にプロクリット/エポゲン<sup>®</sup>は心臓、血管系以外の手術を予定でヘモグロビン値が 10-13 g/dL の間の患者において輸血を減らすことを目的とした使用に関して適応が広げられました。ESA はこれらの患者での輸血の必要性を減らします。この周術期適応症の認可は抗血栓薬による予防治療がなされていない患者での血栓症のリスクを調査する市販後調査を完了するという誓約を伴うものでした。前述したように、Normal Hematocrit Study の結果、ESA は特定の患者での血栓症のリスクを増加させることが示されています。この市販後調査の結果は 2007 に出されました。特に FDA は 2007 年 2 月、脊髄の待機手術を受ける成人患者でのプロクリットと標準治療を比較した 681 例からなる多施設ランダム化非盲検非劣性試験の中間報告を受けました。この臨床試験においてプロクリットでの治療を受けた患者では深部静脈血栓症を 4.7% (16 例) に認め、これは通常の血液維持療法がなされた患者(2.1%、7 例)の二倍以上の頻度でした。したがって、この臨床試験結果から周術期に ESA を用いることにより血栓症のリスクが増加することが示されました。

### 結論

FDA の使命は公衆衛生を推進し守ることです。米国民が安全で効果的な医療品を利用できることを確保することが、FDA の使命のうちで最も大きな部分です。現時点でも FDA は ESA が最近改定された医薬品添付文書にしたがって推奨された用量と認可されている適応疾患に対して用いられる限りは安全で効果的であると確信しています。改訂された医薬品添付文書には患者と担当医が考慮にいれるべきリスクとベネフィットに関する最新の知識が反映されています。FDA は得

られたデータを評価し続けます。

本日の委員会に証言する機会を得たことに感謝いたします。私はよろこんで質問にお答えしたいと思います。

<http://www.fda.gov/ola/2007/esa062607.html>

平 栄 訳

『海外癌医療情報リファレンス』提供