

2013年11月29日
テバ製薬株式会社

この資料は、2013年11月18日にテバ本社（イスラエル）が発表したものの邦訳です。
訳に齟齬が生じる場合、原文が優先されます。

テバ:オンコロジー領域におけるバイオ医薬品ポートフォリオ情報を更新

・EUで初となる長期作用型G-CSF「LONQUEX®」をドイツで上市。米国では短期作用型のG-CSF「GRANIX™」を上市。

・FDAで保留段階にあったバイオ医薬品 Balugrastim の許可申請は、追加の検証データの提出を要するため申請を一時取り下げ。

2013年11月18日、エルサレム（イスラエル）-テバファーマスーティカル・インダストリーズ・リミテッド（NYSE:TEVA）は、本日、オンコロジー領域のバイオ医薬品グローバルポートフォリオについて、「LONQUEX®（lipegfilgrastim）注と GRANIX™（tbo-filgrastim）注の上市」および「米国食品医薬品局（FDA）への Balugrastim の申請状況に関する情報更新」という2つの重要な発表を行いました。

テバは2013年11月4日に、ドイツで長期作用型 G-CSFである LONQUEX® を上市しました。EU内では初めての承認です。テバは今後数カ月のうちに欧州各国で承認を得て、複数の国で LONQUEX® を発売する予定です。同じく11月11日には、米国で短期作用型 G-CSFである GRANIX™ を上市しました。これは過去10年以上隔て米国で初の G-CSF 製剤となります。LONQUEX® および GRANIX™ は、重篤な発熱性好中球減少症の発生に関わる骨髄抑制に関与する抗がん剤治療を受けている非骨髄性悪性腫瘍の患者さんに対して、重度好中球減少症の期間を短縮しようと思う医師に新たな選択肢を提供します。

Lee S. Schwartzberg (M.D., Division Chief, Hematology & Oncology, at the University of Tennessee Health Science Center.) は「がん治療の効果を妨げる重度の好中球減少症の期間を管理することは、最適な治療を行う上で重要です。G-CSF治療の選択肢が増えたことで、医師と骨髄抑制に関わる化学療法を受けている非骨髄性悪性腫瘍の患者さんは、個々のニーズにみあった最適なG-CSFを選択できるようになります」と述べています。

Rob Koremans (M.D., President and CEO of Teva Global Specialty Medicines) は「テバは全世界で G-CSF の販売に取り組んでおり、同社の患者さんを第一に考えた医薬品開発ポリシ

一において短期作用型および長期作用型の G-CSF ポートフォリオの構築を続けています。医師と患者さんのために新たな治療選択肢を作ることで、患者さんの暮らしに有意な違いを生み出すという私たちの目標につながるのです」と述べています。

先週、テバは Balugrastim について当局との協議の結果、追加の臨床データ提出の先送りと後期サイクル検討会議を準備するために、FDA に対してバイオ医薬品許可申請を取り下げました。FDA は、Balugrastim の許可申請のサポートが必要となる場合、テバの追加調査計画に協力することに合意しました。同社は現在、将来的な患者さんのニーズに最も役立つアプローチを提議するために、長期作用型 G-CSF に関するオプション評価を実施しています。

好中球減少症について

好中球減少症は、好中球数の異常な減少を特徴とする血液疾患です。絶対好中球数が 500/microL 以下を示す場合、重度の好中球減少症であり、高い感染リスクがあります。好中球は通常白血球中の 40-60% を占め、血液中の細菌を破壊することで感染に対する生体防御の役割を果たしています。化学療法剤は、体内のがん細胞を攻撃する際に、好中球やその他の細胞も攻撃してしまい、健康な白血球が減少すると体が感染と戦うことが難しくなります。化学療法を受けている患者さんは、好中球減少症になる危険にさらされると、感染の影響を受けやすくなる可能性があり、それは生命を脅かすことにつながります。

G-CSFについて

G-CSF は自然生成ホルモンで、骨髄の中で好中球を増やす働きをする、生体防御に寄与する白血球の一種です。遺伝子組換え G-CSF は、骨髄を刺激し、より多くの好中球産生を促進する為、好中球減少症患者の治療に用いられます。

Granix™ について

GRANIX™ は、骨髄抑制抗がん剤の投与を受けた非骨髄性悪性腫瘍患者に対して、発熱性好中球減少症の発生率とその期間の短縮に関して、臨床的に有意な結果を示した白血球増殖因子です。GRANIX™ の安全性は、乳がん、肺がん、非ホジキンリンパ腫 (NHL) のために骨髄抑制化学療法を受けている患者に対する第Ⅲ相試験で評価されました。重度の好中球減少症についてプラセボと比較したとき、発症期間がプラセボで 3.8 日だったのに対し GRANIX™ は 1.1 日と、71% も短縮しました。GRANIX™ の効果は多国籍、複数施設、無作為抽出で評価し、ドキシソルビシン (60 mg/m² IV bolus) とドセタキセル (75 mg/m²) の骨髄抑制レ

ジメンを受けたステージⅡ～ステージⅣの乳がん患者と、化学療法未経験の患者を比較しました。プラセボとの差は、第1週で発生しました。

重要な安全性情報

- ・**脾臓破裂**: ヒト顆粒球コロニー刺激因子 (hG-CSFs) の投与後に、死亡例を含む脾臓破裂が発生することがあります。GRANIX™ を投与した後に上腹部や肩の痛みが生じる場合、脾臓の膨張や破裂の可能性を調べ、使用を直ちに中止してください。
- ・**急性呼吸窮迫症候群 (ARDS)**: ARDSは、hG-CSFsを投与されている患者に発生する可能性があります。GRANIX™ を投与後に発熱や肺の浸潤、呼吸困難を発症した患者に対しては、ARDSの可能性を調査してください。ARDSの場合は、直ちに使用を中止してください。
- ・**アレルギー反応**: hG-CSFs を投与した患者が、アナフィラキシーを含む深刻なアレルギー反応を示す可能性があります。アレルギー反応は初期被ばく段階で発生する可能性があります。恒常的に重篤なアレルギー反応を示す患者に対しては、投与を中止してください。また、フィルグラスチムあるいはペグフィルグラスチムに対して深刻なアレルギー反応の既往歴のある患者に対しては GRANIX™ を投与しないでください。
- ・**鎌状赤血球症患者への使用**: 鎌状赤血球の患者に対してhG-CSFsを投与すると、稀に致命的な鎌状赤血球クライシスが発症することがあります。鎌状赤血球症患者にGRANIX™ を投与する際は、事前に潜在的な危険性と有益性を考慮してください。鎌状赤血球クライシスの患者に対しては、GRANIX™ の投与を中止してください。
- ・**悪性細胞に対する腫瘍増殖刺激作用の可能性**: GRANIX™ を介して作用する顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF受容体) は、腫瘍細胞株中で発見されました。骨髄性悪性腫瘍および骨髄異形成、承認外の疾患を含む任意の腫瘍に対する成長因子としても作用する可能性を除外することはできません。
- ・**最も一般的な治療法で発現した有害事象**: 推奨用量のGRANIX™ を投与した患者はプラセボ群に比べて、少なくとも1%以上、多くて2倍ほど骨の痛みが多く発生しました。

副作用発生時は、FDAへの報告が奨励されています。以下までご連絡ください。

www.fda.gov/medwatch or call 1-800-FDA-1088.

GRANIX™に関するマルチメディアコンテンツを表示するには、ここをクリックしてください:

www.TheGranixchoice.com

LONQUEX® (lipegfilgrastim) について

LONQUEX® は欧州医薬品庁 (EMA) の承認を得た、新しい長期作用型の遺伝子組換え顆

粒球コロニー刺激因子(G-CSF)です。悪性腫瘍のための細胞毒性化学療法(慢性骨髄性白血球病と骨髄異形成症候群を除く)で、成人患者に対して発熱性好中球減少症の発生率と発生期間の減少を示しました。

ヒトG-CSF(フィルグラスチム)は、骨髄からの好中球産生および動員機能を調整するポリペプチドです。LONQUEX[®] はグリコPFG化技術による長期作用型遺伝子組換えヒトフィルグラスチムで、ユニークな解剖治療化学(ATC)分類コードで分類されます。そして腎クリアランス値の減少作用を持続させます。

LONQUEX[®] の有効性と忍容性は、完璧な臨床開発プログラム中で評価されました。フェーズ I の健常人でのPK/PD試験において、投与24時間以内に血中の好中球数の顕著な増加と抗菌活性の上昇を示しました。

極めて重要な第Ⅲ相アクティブコントロール試験において、ドキソルビシンとドセタキセルで構成する化学療法を4サイクル受けたステージⅡ～Ⅳの乳がん患者202名を無作為に選び、LONQUEX[®] 16mgの投与群とペグフィルグラスチム6mgの投与群に1:1の割合で分けました。この試験では、LONQUEX[®] 6mgのペグフィルグラスチム6mgに対する非劣勢($p=0.126$)と同等の忍容性プロファイルを実証するための主要評価項目として、化学療法のファーストサイクルにおける重篤な好中球減少症の持続期間を設定しました(重篤な好中球減少症の持続期間は、CTX投与後のANC $<0.5 \times 10^9/L$ を示す日で算出)。セカンダリーエンドポイントで、LONQUEX[®] は好調な結果を示しました。サイクル1で、絶対好中球数(ANC)の回復を1.5日間早め、サイクル3までトレンド(ATP 集団)が維持されました(ANC $\geq 2.0 \times 10^9/L$ で回復と定義されます)。

非小細胞肺癌で発熱性好中球減少症の発生リスクが低い(10-20%)患者375人に対し、LONQUEX[®] 6mgの投与群(N=250)対プラセボ群(N=125)で第Ⅲ相試験を実施しました。化学療法のファーストサイクル中の発熱性好中球減少症発生率を含め、主要エンドポイントは統計的有意性に達しませんでした($p=0.1151$)。発熱性好中球減少症は、ANC $<0.5 \times 10^9/L$ かつ発熱を伴うときと定義されています(口腔内温度 $>38.5^\circ C$ 、60分以上の間隔を空けて2回以上計測)。セカンダリーエンドポイント分析では、LONQUEX[®] がプラセボと比べて肯定的な傾向を示しました。サイクル1における重篤な好中球減少症の期間および頻度は、プラセボ群と比較したとき、一貫してlipegfilgrastimが短く低いという結果を示しました(重篤な好中球減少症とは、ANC $<0.5 \times 10^9/L$ でグレード4の好中球減少症と定義します)。試験終了後の死亡率は、7.2%(プラセボ)と12.5%(lipegfilgrastim 6mg)でしたが、360日経過後はそれぞれ44.8%と44.0%で類似していました。

lipegfilgrastimの忍容性は、少なくとも1度以上lipegfilgrastimを投与された76人の健康成人を含む506人の患者に対する臨床試験の結果に基づいています。最も一般的な副作用(患者の1%以上、10%未満で現れたもの)は以下になります:筋骨格の痛み、血小板減少症、低カリウム血症、頭痛、紅斑や胸の痛み

成人に対しては、細胞毒性化学療法後24時間以内に、LONQUEX[®] 6mgを1度投与する(シ

ングルプレフィルドシリンジ)ことを推奨します。

LONQUEX[®] の投与開始後は、がんや血液分野の専門医によって管理する必要があります。有害事象や使用にあたっての特殊な警告や注意の詳細については、欧州製品概要(SmPC)を参照してください。

これはテバが迅速に安全性情報を提出すべき、監視対象となる製品です。医療関係者に対しても、副作用の疑いがある事象については、PatientSafety@tevapharm.comに報告するよう推奨されています。

Balugrastimについて

Balugrastimは、投与サイクルを通して1度だけ使用するタイプの白血球増殖因子です。提示が必要なデータは、骨髄抑制抗がん剤を投与された非骨髄性悪性腫瘍患者に対する発熱性好中球減少症発生率の減少と関連付けられる臨床データです。

テバについて

テバファーマスーティカル・インダストリーズ・リミテッド<以下、テバ社> (NYSE: TEVA) は、業界をリードするグローバル製薬企業のひとつで、ジェネリック医薬品その他、革新的なスペシヤリティ医薬品ならびに原薬(API)の開発、生産、販売を手掛け、より質の高い医療へのアクセスを増やします。テバ社は、本社をイスラエルに置き、製品数 1,000、販売国数 60を誇る世界最大のジェネリック医薬品企業です。テバの事業領域は、中枢神経系、オンコロジー、痛み、呼吸器系、婦人科系に絞られ、バイオ医薬品も手掛けています。現在、テバの従業員数は世界各国を合わせて 46,000名、2012年の売上は 203億 US\$ でした。

<http://www.tevapharm.com>

テバ・ジャパンについて

テバ・ジャパンは、ジェネリック医薬品事業を営むテバ製薬(本社:名古屋、社長:菊繁一郎)、革新的新薬事業を営むテバファーマスーティカル(本社:東京、社長:西村公男)、原薬事業を営むテバエーピーアイ(本社:東京)といった、日本で活動するテバグループ各社の総称です。テバ・ジャパンを代表するイツアック・クリンスキーは、日本ならびに韓国におけるテバグループを統括する責任者として2012年9月に就任しました。

<http://www.teva-group.jp/index.html>

<http://www.tevapharm.com/Media/News/Pages/2012/1734702.aspx?year=2012&page=2>