

再審査報告書

平成 28 年 7 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 販 売 名              | <p>① ネスプ注射液 10 <math>\mu\text{g}</math>/1 mL プラシリンジ、ネスプ注射液 15 <math>\mu\text{g}</math>/1 mL プラシリンジ、ネスプ注射液 20 <math>\mu\text{g}</math>/1 mL プラシリンジ、ネスプ注射液 30 <math>\mu\text{g}</math>/1 mL プラシリンジ、ネスプ注射液 40 <math>\mu\text{g}</math>/1 mL プラシリンジ、ネスプ注射液 60 <math>\mu\text{g}</math>/0.6 mL プラシリンジ、ネスプ注射液 120 <math>\mu\text{g}</math>/0.6 mL プラシリンジ、ネスプ注射液 180 <math>\mu\text{g}</math>/0.9 mL プラシリンジ</p> <p>② ネスプ注射液 10 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ、ネスプ注射液 15 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ、ネスプ注射液 20 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ、ネスプ注射液 30 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ、ネスプ注射液 40 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ、ネスプ注射液 60 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ、ネスプ注射液 120 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ、ネスプ注射液 180 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ</p> <p>③ ネスプ注射液 5 <math>\mu\text{g}</math> プラシリンジ</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 有 効 成 分 名          | ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 申 請 者 名            | 協和発酵キリン株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 承 認 の<br>効 能 ・ 効 果 | 腎性貧血<br>骨髄異形成症候群に伴う貧血                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| 承 認 の<br>用 法 ・ 用 量 | <p><b>【腎性貧血】</b><br/> <u>&lt;血液透析患者&gt;</u><br/> ・初回用量<br/> 成人：<u>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 20 <math>\mu\text{g}</math> を静脈内投与する。</u><br/> 小児：<u>通常、小児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 0.33 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>（最高 20 <math>\mu\text{g}</math>）を静脈内投与する。</u><br/> ・エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量<br/> 成人：<u>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 15～60 <math>\mu\text{g}</math> を静脈内投与する。</u><br/> ・維持用量<br/> 成人：<u>貧血改善効果が得られたら、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 15～60 <math>\mu\text{g}</math> を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120 <math>\mu\text{g}</math> を静脈内投与することができる。</u><br/> 小児：<u>貧血改善効果が得られたら、通常、小児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 5～60 <math>\mu\text{g}</math> を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10～120 <math>\mu\text{g}</math> を静脈内投与することができる。</u><br/> <u>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 <math>\mu\text{g}</math> とする。</u></p> <p><u>&lt;腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者&gt;</u><br/> ・初回用量<br/> 成人：<u>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、2 週に 1 回 30 <math>\mu\text{g}</math> を皮下又は静脈内投与する。</u><br/> 小児：<u>通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 0.5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}</math>（最高 30 <math>\mu\text{g}</math>）を皮下又は静脈内投与する。</u><br/> ・エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量<br/> 成人：<u>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、2 週に 1 回 30～120 <math>\mu\text{g}</math> を皮下又は静脈内投与する。</u><br/> 小児：<u>通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2</u></p> |

|       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|       | <p>週に1回 10～60 µg を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>・維持用量</p> <p>成人：貧血改善効果が得られたら、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、2週に1回 30～120 µg を皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回 60～180 µg を皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 5～120 µg を皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回 10～180 µg を皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 180 µg とする。</p> <p>【骨髓異形成症候群に伴う貧血】</p> <p>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 240 µg を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。</p> |
| 承認年月日 | <p>① 平成22年4月16日*</p> <p>② 平成24年8月7日</p> <p>③ 平成25年9月20日</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 再審査期間 | <p>①静脈内投与について「ネスブ静注用 10 µg シリンジ」等**の残余期間（平成27年4月17日まで）***</p> <p>②③ ①の残余期間（平成27年4月17日まで）</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 備考    | <p>* 効能・効果を「腎性貧血」とし、皮下投与を追加。</p> <p>**ネスブ静注用 10 µg シリンジ、同静注用 15 µg シリンジ、同静注用 20 µg シリンジ、同静注用 30 µg シリンジ、同静注用 40 µg シリンジ、同静注用 60 µg シリンジ、同静注用 120 µg シリンジは、平成19年4月18日に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として承認された後、平成20年10月に麒麟麦酒株式会社から協和発酵キリン株式会社に承継され、平成24年4月11日に承認整理された。また、ネスブ静注用 10 µg/1mL プラシリンジ、同静注用 15 µg/1mL プラシリンジ、同静注用 20 µg/1mL プラシリンジ、同静注用 30 µg/1mL プラシリンジ、同静注用 40 µg/1mL プラシリンジ、同静注用 60 µg/0.6mL プラシリンジ、同静注用 120 µg/0.6mL プラシリンジは、平成21年1月15日に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として承認され、平成24年4月11日に承認整理された。</p> <p>***同時に承認された皮下投与の再審査期間は6年（平成28年4月15日まで）。</p>                                                       |

下線部：今回の再審査対象

## 1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（透析施行中の腎性貧血長期使用）は、ネスブ注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ、同注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ、同注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ、同注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ、同注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ、同注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ、同注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ、同注射液 180 µg/0.6 mL プラシリンジ、あるいは、ネスブ注射液 5 µg プラシリンジ、同注射液 10 µg プラシリンジ、同注射液 15 µg プラシリンジ、同注射液 20 µg プラシリンジ、同注射液 30 µg プラシリンジ、同注射液 40 µg プラシリンジ、同注射液 60 µg プラシリンジ、同注射液 120 µg プラシリンジ、同注射液 180 µg プラシリンジ（以下これらを併せて「本剤」という。）について、透析施行中の腎性貧血に本剤を使用する患者を対象に長期の使用実態下における副作用の発生状況の把握、未知の副作用の検出、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的に、目標症例数を3,000例とし、平成19年7月から平成23年12月までの4.5年間に中央登録方式にて実施され、国内735施設から4,068例の症例が収集された。

特定使用成績調査（血液透析患者の腎性貧血）は、血液透析導入後に遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤が未投与で、腎性貧血の治療に本剤を投与する患者を対象に、本剤の使用実態下における副作用の発現状況、安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的に、目標症例数を 100 例とし、平成 23 年 4 月から平成 25 年 6 月までの 2 年間に中央登録方式にて実施され、国内 47 施設から 196 例の症例が収集された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

## 2. 特定使用成績調査（透析施行中の腎性貧血長期使用）の概要

### 2-1. 安全性

安全性については、収集された 4,068 例から、計 91 例（登録違反例 77 例、安全性情報入手不能例 11 例、契約期間外 2 例、未投与 1 例）を除外した 3,977 例が解析対象とされた。副作用は 500 例に 634 件が発現し、副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 12.6%（500/3,977 例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率 32.3%（472/1,462 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「臨床検査」6.3%（251/3,977 例）、「血管障害」2.9%（117/3,977 例）及び「傷害、中毒及び処置合併症」1.4%（56/3,977 例）で、発現した主な副作用は、血圧上昇 233 件、高血圧 111 件、動静脈瘻閉塞 30 件、鉄欠乏性貧血 21 件、動静脈瘻部位合併症 17 件、脳梗塞 12 件であり、承認時と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例 91 例中 7 例で 8 件の副作用が発現した。発現した副作用は高血圧及び血圧上昇各 3 件、小脳梗塞及び動静脈瘻閉塞各 1 件で、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討として、患者背景別要因項目<sup>1</sup>ごとに副作用発現率について検討された。その結果、透析導入の原疾患、合併症（血栓・塞栓）の有無、合併症（高血圧）の有無、合併症（肝機能障害）の有無及び透析方法における解析で副作用発現率に差が認められた。これら差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

透析導入の原疾患別の副作用発現率は、糖尿病性腎症 12.0%（179/1,486 例）、慢性糸球体腎炎 11.6%（178/1,534 例）、その他 15.8%（112/711 例）であった。その他での副作用発現率が他より高い傾向がみられた。特徴的に発現頻度の高い副作用はみられず、副作用発現に対する透析導入の原疾患の影響は不明であった。

合併症（血栓・塞栓）有無別の副作用発現率は、「無」で 11.8%（351/2,973 例）、「有」で 14.8%（149/1,004 例）であった。副作用発現状況を器官別大分類別に比較した結果、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「筋骨格系および結合組織障害」について合併症（血栓・塞栓）「有」の患者での発現率が高かったが、いずれも発現件数が少ないことから差の認められた原因は不明であった。

合併症（肝機能障害）有無別の副作用発現率は、「無」で 12.9%（474/3,661 例）、「有」で 8.2%（26/316 例）であった。副作用の発現状況では、特徴的に発現頻度の高い副作用はみられず、肝

<sup>1</sup> 性別、妊娠、年齢、ドライウエイト、入院・外来区分、透析導入の原疾患、アレルギー歴、既往歴、合併症、既往歴又は合併症（血栓・塞栓）、透析歴、透析方法、併用薬、投与前ヘモグロビン濃度、投与前ヘマトクリット値、投与前収縮期血圧、初回切替え用量、投与期間

機能障害を合併していない患者で、副作用発現率が高かった原因は不明であった。

合併症（高血圧）の有無別に副作用の発現状況を検討した結果、高血圧を合併している患者では、「血圧上昇」、「高血圧」の発現頻度が高血圧を合併していない患者よりも高かった。また、高血圧を合併している患者では、「動静脈瘻部位合併症」、「動静脈瘻血栓症」、「脳梗塞」及び「脳出血」等の発現がみられ、これらの副作用は高血圧を合併していない患者ではみられず、合併している高血圧の影響が考えられた。なお、「血圧上昇」、「高血圧」、「動静脈瘻部位合併症」、「動静脈瘻血栓症」、「脳梗塞」及び「脳出血」については添付文書で既に注意喚起を行っており、また、心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者及び高血圧症の患者に対しては慎重に投与することとしている。

透析方法別の副作用発現率は、血液透析（以下「HD」という。）12.8%（470/3,669 例）、血液ろ過透析（以下「HDF」という。）5.4%（9/167 例）、腹膜透析（以下「PD」という。）16.7%（21/126 例）であった。HD 患者に比して HDF 患者は副作用発現率が低かったが、PD 患者では差はなかった。

医薬品医療機器総合機構（以下「機構」という。）は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-2. 重点調査項目

安全性に関わる重点調査項目として「血圧上昇」、「シャント血栓・閉塞」、「心臓障害」、「血栓塞栓症」及び「アレルギー反応」の発現について検討が行なわれた。これらの項目について、申請者は以下のように説明した。

血圧上昇：安全性解析対象症例 3,977 例の 13.9%（552/3,977 例）に 574 件の「血圧上昇」を認めた。そのうち、副作用は 8.4%（336/3,977 例）に 346 件認められ、内訳は「血圧上昇」233 件及び「高血圧」111 件等であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、25 件が重篤であり、転帰は、回復 5 件、軽快 11 件、未回復 8 件及び不明・未記載 1 件であった。

患者背景別に発現状況を検討した結果、高血圧合併の有無、透析方法、投与前収縮期血圧、初回切替え用量（HD）及び投与期間の各要因で副作用発現率に差が認められた。高血圧合併の有無別では、高血圧を合併する群で血圧上昇の副作用発現率が高く、合併する高血圧の影響が考えられた。透析方法別では、PD で血圧上昇の副作用発現率が高かった。PD 患者で血圧上昇の副作用が発現した症例はすべて高血圧の合併が「有」であった。また PD 患者で高血圧の合併を有していた割合が 92.9%に対し、HD 患者は 86.4%であった。一方、PD 患者は、投与前収縮期血圧が 140 mmHg 未満であった患者が 44.4%であったのに対し、HD 患者では 26.8%であった。従って、PD 患者では高血圧の合併を有している患者は多かったが、その血圧は HD 患者より低い水準であったことから、本剤の作用による血液粘調度上昇による血圧上昇が副作用としてみられやすかった可能性が考えられた。投与前収縮期血圧別では、投与前収縮期血圧が高い例では血圧上昇の副作用発現率が高く、患者の血圧値の影響が考えられた。初回切替え用量（HD）別では、添付文書記載の切替え量を超えて投与された例で血圧上昇の副作用発現率が高かった。投与期間別では、本剤の投与期間が長い例で、血圧上昇の副作用発現率が高かった。血圧上昇が発現した時期は分散しており、血圧上昇が発現しても本剤の投与を継続する症例が多く、結果的に長期間投与ができ

た症例で血圧上昇の副作用を経験した例が多かったためと考えられた。なお高血圧症の患者への投与は、本剤の使用上の注意にて、「本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行う」よう注意を喚起している。

シャント血栓・閉塞等：安全性解析対象症例 3,977 例の 5.0% (199/3,977 例) に 213 件のシャント血栓・閉塞等が認められた。そのうち、副作用は 1.3% (52/3,977 例) に 53 件認められ、内訳は「動静脈瘻閉塞」30 件、「動静脈瘻部位合併症」17 件及び「動静脈瘻血栓症」6 件であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、12 件が重篤であり、転帰は、回復 8 件、軽快 3 件及び未回復 1 件であった。患者背景別に発現状況を検討した結果、透析歴で副作用発現症例率に差が認められた。透析歴が短い患者で、シャント血栓・閉塞の副作用発現率が高い傾向がみられたが、原因は不明である。

心臓障害：安全性解析対象症例 3,977 例の 5.5% (220/3,977 例) に 248 件の「心臓障害」が認められた。そのうち、副作用は 0.6% (23/3,977 例) に 25 件認められ、内訳は「狭心症」5 件、「心房細動」3 件、「心不全」、「うっ血性心不全」及び「心筋梗塞」各 2 件等であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、22 件が重篤であり、転帰は、回復 5 件、軽快 10 件、未回復 2 件、本事象による死亡 4 件及び不明・未記載 1 件であった。

患者背景別に副作用の発現状況を検討した結果、既往歴（心・血管系）の有無、合併症（心・血管系）の有無、投与前収縮期血圧及び初回切替え用量（HD）の各要因で副作用発現率に差を認めた。既往歴（心・血管系）の有無別、合併症（心・血管系）の有無別ではいずれも有群で、また投与前収縮期血圧が高い例で心臓障害副作用の発現率が高く、既往歴又は合併症の影響が考えられた。

初回切替え用量（HD）が添付文書記載より多い例で心臓障害の副作用発現率が高く、ヘモグロビン（以下「Hb」という。）濃度の影響が考えられた。なお、本剤の使用上の注意にて、「心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者〔エリスロポエチン製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと〕」には慎重に投与するよう、既に注意喚起を行っている。

血栓塞栓症：安全性解析対象症例 3,977 例の 3.2% (129/3,977 例) に 135 件の『血栓塞栓症』が認められた。そのうち、副作用は 0.8% (31/3,977 例) に 31 件認められ、内訳は「脳梗塞」12 件、「脳出血」10 件及び「末梢動脈閉塞性疾患」3 件等であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、27 件が重篤であり、転帰は、回復 3 件、軽快 8 件、未回復 2 件、本事象による死亡 8 件、後遺症 4 件及び不明・未記載 2 件であった。

患者背景別に発現状況を検討した結果、透析導入の原疾患及び投与期間の各要因で副作用発現率に差を認めた。透析導入の原疾患では「慢性糸球体腎炎」で血栓塞栓症の副作用発現率が低かった。「慢性糸球体腎炎」患者では合併症（血栓・塞栓）及び合併症（高血圧）を合併する患者の割合が「糖尿病性腎症」患者より高く、患者の基礎疾患が影響していると考えられた。また、投与期間では投与期間が短い例で、血栓塞栓症の副作用発現率が高かった。血栓塞栓症が発現した時期は分散しており、投与早期に血栓塞栓症の副作用が発生しやすいわけではないと考えられた。

アレルギー反応：安全性解析対象症例 3,977 例の 2.8% (110/3,984 例) に 123 件の『アレルギー反応』が認められた。そのうち、副作用は 0.4% (14/3,977 例) に 15 件が認められ、内訳は「そう

痒症」8件、「痒疹」2件、「発疹」、「アレルギー性鼻炎」、「蕁麻疹」、「紅斑」及び「湿疹」各1件であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、「湿疹」1件のみが重篤であり、転帰は未回復であった。なお、添付文書で注意喚起を行っている「ショック、アナフィラキシー様症状」等のアレルギー反応の発現は認められなかった。患者背景別に発現状況を検討した結果、透析導入の原疾患及び投与期間の各要因で副作用発現率に差を認めた。透析導入の原疾患では、「慢性糸球体腎炎」で血栓塞栓症の副作用発現率が低かった。また、投与期間ではアレルギー反応の副作用が発現した14例中6例が有害事象発現のため本剤の投与を中止していたため、投与期間が短い群の発現が多くなったと思われる。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

### 2-3. 有効性

安全性解析対象集団3,977例のうち有効性解析不能と評価された228例を除く3,749例を有効性解析対象集団とし、有効性は担当医師により「有効、無効」の2区分で判定評価された。有効性解析対象症例3,749例中、有効症例率は98.4% (3,688/3,749例)、無効症例率は1.6% (61/3,749例)であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、患者背景別要因項目<sup>2</sup>ごとについて検討された。その結果、有意差が認められた患者背景要因は、入院・外来区分、既往歴（その他）、合併症（肝機能障害）の有無、投与前Hb濃度、投与前ヘマトクリット（以下「Ht」という。）値及び投与期間であった。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

入院・外来区分では入院患者で有効症例率が外来患者より低かった。入院患者では投与前Hb濃度又は投与前Ht値が低い患者が多かったためと考えられた。既往歴（その他）で有効率は有で97.9%、無で98.9%であり、合併症（肝機能障害）有無別で、有効率は有で95.8%、無で98.6%であり問題となるような差は認められなかった。投与前Hb濃度及び投与前Ht値は、ともに投与前値が低かった例での有効症例率が低かった。また投与期間別では、168日以内に投与を中止している例で有効症例率が低かったが、効果が認められる前に有害事象等の理由により中止されたためと考える。

安全性解析対象集団3,977例のうちHb濃度評価除外症例489例を除く3,488例をHb濃度評価対象症例とした。本剤投与前後のHb濃度の推移は、本剤投与開始前から48週時までの4週ごとのすべての時点でHb濃度測定が実施された症例2,053例について、透析方法（HD及びPD）別に検討した。HD患者では、本剤投与4週時から48週時まで、日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（2008年版）」（以下、「ガイドライン」という。）でHD患者の目標Hb濃度として推奨される10.0～11.0 g/dLを維持していた。PD患者では、ガイドラインでPD及びND患者の目標Hb濃度として推奨される11.0 g/dL以上には達しなかったが、本剤投与8週後に10.0 g/dLを超え、48週後まで10.4～10.7 g/dLの間で推移した。

安全性解析対象症例3,977例のうち、本剤投与開始時の透析方法がPDで、本剤投与を1年間継

<sup>2</sup> 性別、妊娠、年齢、ドライウエイト、入院・外来区分、透析導入の原疾患、アレルギー歴、既往歴、合併症、既往歴又は合併症（血栓・塞栓）、透析歴、透析方法、併用薬、投与前Hb濃度、投与前Ht値、投与前収縮期血圧、初回切替用量、投与期間

続して調査が完了しており、観察期間（1年）終了時までには透析方法を変更していない症例 61 例について、本剤投与開始前後の通院頻度を検討した。なお、観察期間中に入院している場合は、通院頻度に影響するため、対象から除外した。その結果、投与開始前 3 カ月間は 23.0%（14/61 例）の症例が週 1 回以上通院していたが、投与開始後 6 カ月～1 年では週 1 回以上通院している症例は 8.2%（5/61 例）に減少した。また、4 週に 1 回通院している症例は、投与開始前 3 カ月間では 4.9%（3/61 例）であったが、投与開始後 6 カ月～1 年では 31.1%（19/61 例）に増加した。本剤の投与開始後に通院頻度が減少した症例の割合が増えていた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 2-4. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例、妊産婦及び授乳婦例は収集されなかった。

高齢者（65 歳以上）：安全性解析対象症例として 2,161 例、有効性解析対象症例とし 2,002 例が収集された。高齢者の副作用発現率は 12.7%（275/2,161 例）であり、非高齢者の副作用発現率 12.4%（225/1,816 例）との間に有意な差は認められなかった。また、有効症例率は 98.2%（1,965/2,002 例）で、19～64 歳の症例の有効症例率 98.6%（1,723/1,747 例）との間に差は認められなかった。

肝機能障害を有する症例が 324 例収集され、安全性解析対象症例は 316 例であった。副作用発現率は 8.2%（26/316 例）で、肝機能障害を有していない症例の副作用発現率（12.9%、474/3,661 例）との間に差が認められたが、副作用の種類に大きな違いは認められなかった。また、有効症例率は 95.8%（276/288 例）で、肝機能障害を有していない症例の有効症例率 98.6%（3,412/3,461 例）に比べて低かったが、合併症の影響と考えられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

## 3. 特定使用成績調査（血液透析患者における腎性貧血に関する調査）の概要

### 3-1. 安全性

安全性については、合計 47 施設から収集された 196 例に除外例はなく、全例が解析対象とされた。副作用は 8 例に 10 件発現し、副作用発現率は 4.1%（8/196 例）であった。主な副作用は「血圧上昇」2 件、「脳梗塞」2 件であった。

安全性に影響を及ぼすと考えられる要因の検討として、患者背景別要因項目ごとに副作用発現率について検討された。「輸血」の有無で差が認められた。差が認められた項目について、申請者は以下のように説明した。

輸血の有無別の副作用発現率は、輸血無で 2.9%（5/175 例）、輸血有で 14.3%（3/21 例）であり、観察期間中に輸血が施行された症例では、施行されなかった症例と比較して副作用発現率が高かった。原因として母数に差があったことが考えられるが、一般的に慢性腎不全患者への輸血は貧

血が重症化又は何らかの症状を示した場合に施行されることから、輸血有は状態の悪い症例が多いと推測され、これが影響した可能性も考えられる。

安全性解析対象症例 196 例中、5 例 2.6% (5/196 例) に 7 件の悪性腫瘍の有害事象が認められた。重篤性は 7 件すべて重篤であり、うち「前立腺癌の進行」1 件の転帰が「死亡」であった。本剤との因果関係は、「直腸癌」が「可能性小」、「左下葉肺癌」が「不明」であり、その他 5 件は「関連なし」であった。悪性腫瘍が発現した症例では本剤の投与と悪性腫瘍の発現との関連を示唆するものはなく、悪性腫瘍に対する本剤投与の影響に関して現時点であらたな注意喚起は必要ないとする。

安全性解析対象症例 196 例中、本剤投与開始前及び投与開始後 4 週目の Hb 濃度の測定値がある 66 症例を対象とし、投与開始後 4 週間の Hb 濃度上昇速度と有害事象の関係について検討した。投与開始後 4 週間の Hb 濃度上昇速度が 0.1 g/dL/週末未満、0.1 g/dL/週以上 0.2 g/dL/週末未満、0.2 g/dL/週以上 0.3 g/dL/週末未満、0.3 g/dL/週以上 0.4 g/dL/週末未満、0.4 g/dL/週以上 0.5 g/dL/週末未満及び 0.5 g/dL/週以上の症例の有害事象発現症例率は、それぞれ 30.0% (6/20 例)、47.1% (8/17 例)、14.3% (1/7 例)、22.2% (2/9 例)、28.6% (2/7 例) 及び 0% (0/6 例) であり、0.1 g/dL/週以上 0.2 g/dL/週末未満の症例で、発現症例率が最も高かった。Hb 濃度の上昇速度が 0.1 g/dL/週末未満の症例に「直腸癌」1 件、0.1 g/dL/週以上 0.2 g/dL/週末未満の症例に「血小板減少症」1 件及び「脳梗塞」1 件、0.3 g/dL/週以上 0.4 g/dL/週末未満の症例に「肺の悪性新生物」1 件、0.4 g/dL/週以上 0.5 g/dL/週以下の症例に「血圧上昇」1 件が認められた。Hb 濃度上昇速度と本剤の安全性に関する関係性はみられず、現時点であらたな注意喚起は必要ないとする。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の血液透析患者における安全性について現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3-2. 有効性

本調査における有効性の評価は、Hb 濃度を指標として行った。安全性集計対象症例 196 例のうち、本剤投与開始後の Hb 濃度の検査結果が存在しない 17 例及び本剤投与期間中に腹膜透析を実施した 1 例を有効性解析対象症例から除外し、178 例を有効性解析対象症例とした。

本剤投与開始前の平均 Hb 濃度は  $8.8 \pm 1.3$  g/dL であり、投与開始後 2 週目から平均 Hb 濃度の上昇が認められ、8 週目には  $10.1 \pm 1.3$  g/dL へと上昇した。8 週目～24 週目以降の時点では平均 10.1～10.9 g/dL の範囲で推移し、日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（2008 年版）」で目標 Hb 濃度として推奨されている 10.0～11.0 g/dL を維持していた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の血液透析患者における有効性において現時点で特段の問題はないと判断した。

### 3-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（高齢者、肝機能障害を有する患者）については、特定使用成績調査として収集された症例より抽出され、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、本調査において小児症例、妊産婦及び授乳婦例は収集されなかった。



高齢者：本調査では 65 歳以上の症例を 123 例収集し、123 例全てが安全性解析対象症例であった。副作用発現率は 4.9% (6/123 例) で、非高齢者 (64 歳以下) の症例の副作用発現症例率 2.7% (2/73 例) との間に差は認められなかった。

肝機能障害患者：本調査で肝機能障害を有する症例を 13 例収集し、13 例全てが安全性解析対象症例であった。副作用が発現した症例はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者 (高齢者、肝機能障害を有する患者) について、安全性において現時点で特段の問題はないと判断した。

#### 4. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された副作用は、特定使用成績調査 344 例 472 件、自発報告 156 例 173 件、文献症例 1 例 17 件、臨床研究及び医薬品等安全性報告各 1 例 1 件の計 503 例 664 件であった。主な副作用は、脳梗塞 45 例 46 件、脳出血 36 例 37 件、心不全 27 例 29 件、動静脈瘻閉塞 24 例 24 件であった。なお、再審査期間中に感染症症例の報告はなかった。

このうち、使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 272 例 376 件で、転帰は、「回復」100 件、「軽快」90 件、「後遺症」8 件、「死亡」111 件、「不明」30 件及び「未回復」37 件であった。使用上の注意から予測できない主な重篤な副作用について、申請者は以下のように説明した。

脳出血あるいは脳梗塞に関連する副作用として 27 例 (脳出血 13 例、小脳出血 1 例、くも膜下出血 3 例、脳梗塞 6 例、出血性脳梗塞 1 例、塞栓性脳卒中 1 例、小脳梗塞 1 例、脳底動脈血栓症 1 例) が集積され、心筋梗塞あるいは心不全に関連する副作用として 54 例 (心筋梗塞 2 例、急性心筋梗塞 4 例、心不全 26 例、急性心不全 3 例、慢性心不全 5 例、うっ血性心不全 14 例) が集積された。また、死亡例 27 例 (死亡 13 例、突然死 12 例、心肺停止 2 例) が集積された。これらの副作用については、他の要因 (患者背景、併用薬等) の関与が考えられるものや、情報不足のため評価困難なものであり、本剤との関連性が明確ではないため、現時点では使用上の注意の改訂等を行わない。

「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 260 例 288 件で、主な副作用は、脳梗塞 39 例、脳出血及び動静脈瘻閉塞 24 例、赤芽球癆 23 例、高血圧 22 例であった。転帰は回復 98 件、軽快 103 件、未回復 44 件、後遺症 23 件、不明 20 件であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

#### 5. 相互作用

再審査期間中に相互作用に関する報告はなかった。

#### 6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 7 月現在、「慢性腎臓病患者の貧血」の効能では本邦を含め米国、英国等 67 カ国で、「非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法に伴う貧血」の効能では本邦を除く米国、英国等 56 カ

国で、「骨髓異形成症候群に伴う貧血」の効能では本邦及びトルコの2ヵ国で承認、販売されている。再審査期間中に、国内で緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置がとられたことはなく、国外でとられた緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置は16件（添付文書改訂に関連するものの13件、異物混入による回収3件）であった。添付文書の記載改訂に関しては、同様の内容が本邦では既に添付文書に記載されており、改訂は不要と判断された。異物混入に関しては本邦では海外とは製造所が異なるため、新たな対応は不要と判断された。

以上より、機構は、本剤の措置について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

## 7. 研究報告

本剤の安全性に関する報告16報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。申請者は、以下のように新たな対応が必要な問題はないと説明した。

原発性骨髓線維症患者の白血病の発症充進へのエリスロポエチン受容体刺激薬（以下、「ESA」という。）の関与が報告されている。本剤による白血病性形質転換の促進への関与は否定できないが、本邦での適応症に原発性骨髓線維症による貧血、あるいはその治療による貧血は含まれていないことから、特に対応は行わない。

ESAにおいて、血栓塞栓症又は脳卒中発現リスクの上昇、癌患者における生存期間の短縮が認められたと報告されている（計12報）。血栓塞栓症又は脳卒中発現リスクの上昇については、「使用上の注意」の「慎重投与」の項に「心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者〔エリスロポエチン製剤において血液粘調度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと〕」と記載している。また、癌患者における生存期間の短縮については「使用上の注意」の「その他の注意」の項に「がん化学療法又は放射線療法による貧血患者に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある。」と記載している。以上より、いずれについても既に注意喚起されていることから特に対応は行わない。

ESAによる腫瘍増殖は、エリスロポエチン受容体の発現に依存する可能性が報告されている。本邦における本剤の適応に癌患者での貧血は含まれていないことから、特に対応は行わない。

Ht値36%以上の患者へのESA及び鉄剤の大量投与による死亡率の増加が報告されている。「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に、「必要以上の造血作用（血液透析患者においてはHb濃度で12g/dL超あるいはHt値で36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること」と記載しており、既に注意喚起されていることから特に対応は行わない。

骨髓異形成症候群患者において本剤とサリドマイド又はレナリドミドの併用による血栓塞栓症リスクの上昇が報告されている。2014年12月18日の「骨髓異形成症候群に伴う貧血」の適応追加に伴い、「使用上の注意」の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項に、「他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。」と記載している。また、本剤の適正使用ガイドを作成し、本剤とレナリドミドを併用した際に血栓塞栓症の発現が懸念されていることを記載し、注意喚起を行っていることから、特に対応は行わない。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

#### **総合評価**

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上