

再審査報告書

平成 29 年 11 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ネスプ注射液 10μg/1mL プラシリンジ、同注射液 15μg/1mL プラシリンジ、同注射液 20μg/1mL プラシリンジ、同注射液 30μg/1mL プラシリンジ、同注射液 40μg/1mL プラシリンジ、同注射液 60μg/0.6mL プラシリンジ、同注射液 120μg/0.6mL プラシリンジ、同注射液 180μg/0.9mL プラシリンジ ② ネスプ注射液 10μg プラシリンジ、同注射液 15μg プラシリンジ、同注射液 20μg プラシリンジ、同注射液 30μg プラシリンジ、同注射液 40μg プラシリンジ、同注射液 60μg プラシリンジ、同注射液 120μg プラシリンジ、同注射液 180μg プラシリンジ ③ ネスプ注射液 5μg プラシリンジ
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 効 能 ・ 効 果	<u>腎性貧血</u> 骨髓異形成症候群に伴う貧血
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<u>【腎性貧血】</u> <血液透析患者> ・初回用量 成人：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 μg を静脈内投与する。 小児：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 μg/kg（最高 20 μg）を静脈内投与する。 ・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 成人：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 μg を静脈内投与する。 ・維持用量 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、週 1 回 15～60 μg 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 μg を静脈内投与することができる。 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、週 1 回 5～60 μg 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 μg を静脈内投与することができる。 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。 <腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者> ・初回用量 成人：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、<u>2 週に 1 回 30 μg を皮下又は静脈内投与する。</u> 小児：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 μg/kg（最高 30 μg）を皮下又は静脈内投与する。 ・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 成人：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、<u>2 週に 1 回 30～120 μg を皮下又は静脈内投与する。</u> 小児：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 10～60 μg を皮下又は静脈内投与する。

	・維持用量 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。 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。 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。 【骨髄異形成症候群に伴う貧血】 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。
承認年月日	①平成22年4月16日、②平成24年8月7日、③平成25年9月20日
再審査期間	(1) ①6年* (2) ②③は(1)の残余期間（平成28年4月15日まで）
備考	* 皮下投与についての再審査期間。同時に承認された静脈内投与の再審査期間は「ネスブ静注用 10µg シリンジ」等**の残余期間（平成27年4月17日まで）。 なお、ネスブ静注用 10µg シリンジ、同静注用 15µg シリンジ、同静注用 20µg シリンジ、同静注用 30µg シリンジ、同静注用 40µg シリンジ、同静注用 60µg シリンジ、同静注用 120µg シリンジは、平成19年4月18日に承認され、平成24年4月11日に承認整理された。 **ネスブ静注用 10µg/1mL プラシリンジ、同静注用 15µg/1mL プラシリンジ、同静注用 20µg/1mL プラシリンジ、同静注用 30µg/1mL プラシリンジ、同静注用 40µg/1mL プラシリンジ、同静注用 60µg/0.6mL プラシリンジ、同静注用 120µg/0.6mL プラシリンジは、平成21年1月15日に承認され、平成24年4月11日に承認整理された。

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

特定使用成績調査は、保存期慢性腎臓病患者（以下、「ND 患者」）の腎性貧血に関する調査（以下、「ND 患者調査」）及び腹膜透析患者（以下、「PD 患者」）の腎性貧血に関する調査（以下、「PD 患者調査」）が実施された。

ND 患者調査は、ネスブ注射液 10µg/1mL プラシリンジ、同注射液 15µg/1mL プラシリンジ、同注射液 20µg/1mL プラシリンジ、同注射液 30µg/1mL プラシリンジ、同注射液 40µg/1mL プラシリンジ、同注射液 60µg/0.6mL プラシリンジ、同注射液 120µg/0.6mL プラシリンジ及び同注射液 180µg/0.9mL プラシリンジ、又は、ネスブ注射液 5µg プラシリンジ、同注射液 10µg プラシリンジ、同注射液 15µg プラシリンジ、同注射液 20µg プラシリンジ、同注射液 30µg プラシリンジ、同注射液 40µg プラシリンジ、同注射液 60µg プラシリンジ、同注射液 120µg プラシリンジ及び同注射液 180µg プラシリンジ（以下、これらを併せて「本剤」）について、腎性貧血を有する ND 患者を対象に、長期の使用実態下における本剤の副作用の発現状況の把握、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及び心血管疾患（以下、「CVD」）の発現状況の検討を目的に、目

標症例数を 3,000 例とし、平成 22 年 8 月から平成 23 年 11 月までの 2 年 3 カ月間に中央登録方式にて実施され、国内 851 施設から 5,594 例の症例が収集された。

PD 患者調査は、本剤について、腎性貧血を有する腹膜透析患者を対象に、使用実態下における本剤の副作用発現状況、安全性及び有効性に影響を及ぼす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 2 カ月間に中央登録方式にて実施され、国内 45 施設から 138 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. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

2-1-1 ND 患者調査

ND 患者における安全性については、収集された 5,594 例から、計 47 例（安全性情報入手不能例 14 例、登録違反例 12 例、契約期間外 5 例、本剤未投与 2 例、本剤投与歴判明例 3 例、本剤投与開始前の透析導入・腎移植実施例 14 例）を除外した 5,547 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」）は 7.1%（394/5,547 例）であった。投与期間、背景等が異なるため直接の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での 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。

ND 患者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 1.2%（68/5,547 例）、心臓障害各 1.2%（66/5,547 例）、神経系障害、血管障害各 0.9%（49/5,547 例）であった。発現した主な副作用は高血圧 0.7%（40/5,547 例）、血圧上昇 0.6%（36/5,547 例）、鉄欠乏性貧血 0.4%（23/5,547 例）、心不全 0.4%（22/5,547 例）及び脳梗塞 0.4%（20/5,547 例）であった。高血圧、血圧上昇、脳梗塞については承認時までの試験と同様の傾向であり、心不全については情報不足のため評価困難であったものを除くといずれも原疾患の慢性腎臓病及び合併症（心疾患、高血圧、糖尿病等）によるものと考えられた。鉄欠乏性貧血に関しては、「使用上の注意」の「その他の副作用」の項に、貯蔵鉄減少について記載しており、新たな注意喚起は不要と考えた。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢（高齢者）、原疾患の有無、既往歴の有無、合併症の有無及び輸血の有無においてそれぞれ副作用発現率に差が認められた。

年齢：年齢別の副作用発現率は「0～19 歳」25.0%（1/4 例）と「70 歳以上」8.3%（304/3,671 例）で高い傾向にあった（20～60 歳代はそれぞれ 3.7%～5.6%）。0～19 歳については例数が少ないことが影響したと考えられる。高齢者については、「2-3 特別な背景を要する患者」の項で述べる。

原疾患：原疾患別の副作用発現率は「糖尿病性腎症」5.5%（100/1,818 例）、「慢性糸球体腎炎」7.4%（87/1,182 例）、「腎硬化症」8.1%（131/1,623 例）、「その他」8.2%（76/924 例）であり、「糖尿病性腎症」が低い傾向にあったが、糖尿病における合併症を考慮した患者への十分なケアにより副作用発現前に適切に処置された可能性があると考えられる。

既往歴：既往歴の有無別の副作用発現率は「有」9.6%（159/1,659 例）、「無」6.0%（235/3,888 例）であり、疾患別では CVD の既往歴で「有」10.5%（77/735 例）、「無」6.6%（317/4,812 例）、悪性腫瘍の既往歴で「有」10.9%（45/412 例）、「無」6.8%（349/5,135 例）との間で差が認められたが、この差は加齢及び各要因に由来する患者状態に関連するものと考えられた。

合併症：合併症では CVD 有無別の副作用発現率が「有」8.2% (188/2,306 例)、「無」6.4% (206/3,241 例) との間で差が認められたが、加齢及び CVD 患者の状態に関連するものと考えられた。

輸血：輸血の有無別の副作用発現率は「有」11.7% (56/480 例)、「無」6.6% (334/5,028 例) との間で差が認められたが、これは輸血又は輸血を要する患者の状態に関連するものと考えられた。

安全性にかかる重点調査項目であった、本剤の投与頻度又は投与量変更と有害事象の関係を、ND 患者調査において検討した。本剤投与開始後に 1 回以上投与頻度の変更があった 2,161 例において、初回の投与頻度変更前 4 週間以内の有害事象発現症例率は 3.3% (72/2,161 例)、変更後 4 週間以内では 5.6% (122/2,161 例) であった。副作用の発現状況は、それぞれ 0.3% (6/2,161 例)、0.8% (17/2,161 例) であった。主な副作用は、ともに血圧上昇が最も多かった(それぞれ 0.1% (2/2,161 例)、0.1% (3/2,161 例))。その他、変更後 4 週以内に発現した主な副作用は心不全及び高血圧でそれぞれ 0.1% (2/2,161 例) であった。また、本剤投与開始後に 1 回以上の投与量の変更があった 3,716 例において、初回の投与量変更前 4 週間以内の副作用発現症例率は 0.3% (11/3,716 例)、変更後 4 週間以内では 0.9% (32/3,716 例) であった。変更後 4 週間以内に発現した主な副作用は高血圧、腎機能障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧上昇及び血小板数減少が各 0.1% (2/3,716 例) であった。同様に、PD 患者調査において検討したが、有害事象の件数が少なく、投与頻度と投与量変更前後の有害事象発現状況に一定の傾向は認められなかった。

同じく安全性にかかる重点調査項目であった、CVD を有する患者における副作用の発現状況と Hb 濃度維持レベルとの関係を調べるため、ND 患者調査において、合併症として CVD を有する 2,306 例のうち本剤投与後の Hb 濃度の測定が 1 ポイント以上ある 2,197 例を対象として、副作用の発現状況と日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン (2015 年度版)」(以下、「ガイドライン」) で推奨される目標 Hb 濃度に到達しなかった Hb 濃度測定値の割合との関係について検討した (PD 患者調査では CVD を有する患者 38 例に副作用は認められなかった)。なお、対象症例の Hb 濃度測定値のうち、Hb 濃度が 11g/dL 未満又は 12g/dL 以上に入ったポイントの割合 (Hb 濃度が 11g/dL 以上 12g/dL 未満の範囲に該当しなかった測定ポイント数を全測定回数で除した割合) を「ガイドラインの目標 Hb 濃度逸脱割合」と定義し、20%ごとに分類した。副作用発現率が最も高かったのは、「ガイドラインの目標 Hb 濃度逸脱割合が 80%以上 100% 未満」で 11.6% (59/507 例) であり、主な副作用のうち、心不全、鉄欠乏性貧血、高カリウム血症、高血圧、狭心症、慢性心不全及びうつ血性心不全の副作用発現率は他の区分よりも高かった。また、「ガイドラインの目標濃度逸脱割合 100%」は全体の 41.1% (903/2,197 例) であり、副作用発現率は 7.3% (66/903 例) であった。

同様に CVD を有する患者における副作用の発現状況と平均 Hb 濃度との関係について検討した。なお、平均 Hb 濃度は症例毎に本剤投与後 (投与開始同日は含まない) の全測定ポイントの平均値とした。副作用発現率は、平均 Hb 濃度が「13g/dL 以上」9.1% (1/11 例)、「10g/dL 未満」8.9% (86/963 例)、「10g/dL 以上 11g/dL 未満」8.1% (64/786 例) であり、CVD に限定した副作用の発現率は「10g/dL 未満 3.3% (32/963 例)」及び「12g/dL 以上 13g/dL 未満」3.0% (2/67 例) が高率であった (「10g/dL 以上 11g/dL 未満」2.2% (17/786 例)、「11g/dL 以上 12g/dL 未満」2.4% (9/370 例))。

同様に CVD を有する患者における CVD 副作用の初回発現時期について検討した。本剤投与開始後に各症例において初めて発現した CVD 副作用の発現時期は、「本剤投与開始後 36 週目以降」

が 53.2% (58/109 例)、「同 24 週目以降 36 週目まで」が 14.7% (16/109 例)、「同 4 週目まで」が 13.8% (15/109 例)、「同 12 週目以降 24 週目まで」が 12.8% (14/109 例) であった。

2-1-2 PD 患者調査

PD 患者における安全性については、収集された 138 例から、登録違反 6 例を除外した 132 例が解析対象とされた。そのうち、静脈内投与症例は 33 例で副作用が発現した症例はなかった。皮下投与症例は 86 例であり、副作用が認められたのは 1 例（胸部不快感）で非重篤と判定された。残りの 13 例は投与経路変更症例であり、副作用は認められなかった。PD 患者全体での副作用発現率は 0.8% (1/132 例) であり、承認時までの試験での 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。

2-1-3 小括

重篤な副作用の発現率は 4.1% (226/5,547 例) であり、いずれも ND 患者を対象とした調査において発現したものであり、PD 患者を対象とした調査では重篤な副作用が認められなかった。副作用の主な内訳は「心不全」22 例、「脳梗塞」20 例、「死亡」12 例、「突然死」及び「うっ血性心不全」各 10 例であった。心不全関連の副作用は、重篤な 51 例が集積され、内訳は心不全 28 例（うち 3 例は再審査期間前の集積症例）、急性心不全 3 例、慢性心不全 5 例、うっ血性心不全 17 例（うち 1 例は再審査期間前の集積症例）であったが、情報不足のため評価困難であった 5 例の他はすべて原疾患の慢性腎臓病及び合併症（心疾患、高血圧、糖尿病等）といった患者要因が考えられ、本剤との関連性が明確ではなかった。脳梗塞については、承認までの試験と同様の傾向であり、既に「使用上の注意」の「重大な副作用」にて注意喚起している。死亡及び突然死については、「3. 副作用及び感染症」の項で述べるとおり、いずれも本剤との関連性が明確ではないため、特段の対応は要しないものとする。

安全性にかかる重点調査項目であった、遺伝子組換え型ヒトエリスロポエチン（エポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータ（遺伝子組換え）：以下、「rHuEPO」）製剤未投与の患者における Hb 濃度推移と有害事象の関係を調べるため、ND 患者調査において、本剤投与開始前 3 カ月間に rHuEPO 製剤未投与であった 3,202 例のうち、本剤投与開始前及び投与開始 4 週後の Hb 濃度の測定値のある 1,111 例を対象として Hb 濃度の上昇速度と有害事象の関係について検討した。有害事象は、Hb 濃度の上昇速度が 0.5g/dL/週を超える症例において 56.0% (28/50 例) に認められ、比較的高かった (0.4g/dL/週以上 0.5g/dL/週以下 47.7% (41/86 例)、0.3g/dL/週以上 0.4g/dL/週以下 50.0% (57/114 例)、0.2g/dL/週以上 0.3g/dL/週以下 40.9% (88/215 例)、0.1g/dL/週以上 0.2g/dL/週以下 46.0% (109/237 例)、0.1g/dL/週未満 44.5% (182/409 例))。また、Hb 濃度の上昇速度と副作用の発現状況の関係について検討したところ、Hb 濃度の上昇速度が 0.4g/dL/週以上 0.5g/dL/週以下の症例で副作用発現率が最も高く (12.8% (11/86 例))、主な副作用は血圧上昇 3.5% (3/86 例)、高血圧 2.3% (2/86 例) であった。Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超える症例においては 8.0% (4/50 例) に副作用が認められ、内訳は心不全、肺梗塞、そう痒症、血中クレアチニン増加、血圧上昇及び尿中蛋白陽性が各 1 例（重複あり）であった。同様に、PD 患者調査において、本剤投与開始前 3 カ月間に rHuEPO 製剤未投与であった 66 例のうち、本剤投与開始前及び投与開始 4 週後の Hb

濃度の測定値のある 17 例を対象として Hb 濃度の上昇速度と有害事象の関係について検討したが、有害事象の発現症例数が 3 例と少なく一定の傾向は認められなかった。

以上のとおり、ND 患者調査、PD 患者調査のいずれにおいても、使用実態下での安全性に特に問題点は認められなかった。

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、安全性については、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 有効性

2-2-1 ND 患者調査

ND 患者調査では、安全性解析対象症例 5,547 例から計 117 例（適応外使用 4 例、本剤投与期間中に他の赤血球造血刺激因子製剤（以下、「ESA」）を使用した 113 例）を除いた 5,430 例が解析対象とされた。有効性の判定は、観察期間中に測定された検査値のうち、日本透析医学会が推奨する目標 Hb 濃度である 11g/dL 以上に 1 ポイントでも到達した症例（以下、「目標 Hb 濃度到達症例」）を有効として評価し、Hb 濃度に関する有効性解析対象症例 5,127 例を対象として目標 Hb 濃度到達症例率を算出した。ND 患者調査での目標 Hb 濃度到達症例率は 60.6%（3,109/5,127 例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因として、年齢（高齢者）、既往歴の有無、合併症の有無、輸血の有無、投与前収縮期血圧、投与前 Hb 濃度、投与前 eGFR において目標 Hb 濃度到達症例率に差が認められた。

年齢：高齢者（65 歳以上）の目標 Hb 濃度到達症例率 59.8%（2,383/3,982 例）は非高齢者 63.4%（726/1,145 例）に比較して低かった。高齢者については、「2-3 特別な背景を有する患者」の項で述べる。

既往歴：CVD の既往歴「有」の目標 Hb 濃度到達症例率 56.8%（388/683 例）は「無」61.2%（2,721/4,444 例）に比較して低かったが、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への投与は「使用上の注意」の「慎重投与」にて注意喚起していることから本剤の投与量調節が慎重であったことに起因するものと考えられた。

合併症：合併症「無」の目標 Hb 濃度到達症例率 18.8%（3/16 例）が「有」60.8%（3,106/5,111 例）に比較して低かったが、「無」の症例が 16 例と少なかったため症例数の偏りによる偶発的な差による可能性が考えられた。合併症別にみると、悪性腫瘍「有」の目標 Hb 濃度到達症例率 45.1%（133/295 例）が「無」61.6%（2,976/4,832 例）に比較して低かったが、患者の状態に起因する可能性、又は「使用上の注意」の「その他の注意」にて「がんに伴う貧血患者に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある」旨を記載していることから本剤の投与量調節が慎重であったことに起因するものと考えられた。肝機能障害「有」の目標 Hb 濃度到達症例率 55.2%（175/317 例）が「無」61.0%（2,934/4,810 例）と比較して低かったが、患者の状態に起因する可能性、又は「使用上の注意」の「副作用」にて重大な副作用の一つとして「肝機能障害、黄疸」を挙げ、「ALT（GPT）、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと」と記載していることから、肝機能障害合併例では、目標 Hb 濃度に到達する前に休薬及び減量する症例が多かった可能性が考えられた。

輸血：輸血「有」の目標 Hb 濃度到達症例率 37.3% (154/413 例) が「無」 62.7% (2,934/4,678 例) と比較して低かったが、患者の状態と関連した結果であると考えられた。

投与前収縮期血圧：投与前収縮期血圧の目標 Hb 濃度到達症例率において、血圧高値群（「160mmHg 以上」）が 53.3% (261/490 例) と最も低かったが（「140mmHg 未満」で 62.6% (1,703/2,722 例)、「140mmHg 以上 160mmHg 未満」で 59.9% (733/1,213 例)）、患者の状態と関連した結果であると考えられた。

投与前 Hb 濃度：投与前 Hb 濃度別の目標 Hb 濃度到達症例率において、Hb 低値群（「10g/dL 未満」）が 48.3% (1,508/3,121 例) と最も低かったが（「10g/dL 以上 11g/dL 未満」で 80.8% (980/1,213 例)、「11g/dL 以上 12g/dL 未満」で 91.5% (269/294 例)、「12g/dL 以上」で 100.0% (73/73 例)）、患者の状態と関連した結果であると考えられた。

投与前 eGFR：投与前 eGFR 別の目標 Hb 濃度到達症例率において、eGFR 低値群（「15mL/min/1.73m² 未満」）が 51.2% (1,063/2,077 例) と最も低かったが（「15mL/min/1.73m² 以上 30mL/min/1.73m² 未満」で 66.2% (1,276/1,928 例)、「30mL/min/1.73m² 以上 60mL/min/1.73m² 未満」で 71.3% (418/586 例)、「60mL/min/1.73m² 以上 90mL/min/1.73m² 未満」で 94.7% (18/19 例)、「90mL/min/1.73m² 以上」で 100.0% (2/2 例)）、患者の状態と関連した結果であると考えられた。

また、Hb 濃度に関する有効性解析対象症例 5,127 例を対象とし、Hb 濃度の測定結果が 1 ポイントでもある症例について本剤投与開始前から 156 週目までの平均 Hb 濃度及び本剤平均投与量の推移を検討した。平均 Hb 濃度は本剤投与 2 週目から上昇し、4 週目以降 156 週目まで 10.0～10.6g/dL で推移した。本剤平均投与量は、投与開始時点では 49.9μg であり、徐々に増加し、156 週目では 76.4μg であった。投与経路による Hb 濃度及び本剤投与量の推移に特徴的な差異は認められなかった。

したがって、有効性に差が認められた患者背景別要因及び Hb 濃度については、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

有効性にかかる重点調査項目についての収集及び解析の結果は以下のとおりであった。

rHuEPO 製剤未投与の患者における本剤初回用量と Hb 濃度推移の関係を調べるため、ND 患者調査において、本剤投与開始前 3 カ月間に rHuEPO 製剤未投与であった 2,928 例を対象に本剤初回用量を「30μg 未満」、「30μg 以上 60μg 未満」、「60μg 以上 120μg 未満」、「120μg 以上」の 4 区分に分類し、本剤投与開始前後の平均 Hb 濃度の推移について検討した。いずれの区分も本剤投与開始前における平均 Hb 濃度は 9.5g/dL 以下であったが、本剤投与開始 4 週目以降 156 週目まで 9.8～11.0g/dL の範囲で推移した。同様に PD 患者調査において検討したところ、初回用量が「30μg 以上 60μg 未満」及び「60μg 以上 120μg 未満」の症例では、本剤投与開始 2 週目から Hb 濃度の上昇が認められ、本剤投与開始前の平均 Hb 濃度がそれぞれ 9.6±1.4g/dL、9.3±1.3g/dL であったのに対し、本剤投与開始後 24 週目ではそれぞれ 10.9±0.8g/dL、10.3±1.1g/dL へと上昇した。初回用量が「120μg 以上」の症例では、本剤投与開始 4 週目から Hb 濃度の上昇が認められ、本剤投与開始前の平均 Hb 濃度が 9.3±1.6g/dL であったのに対し、本剤投与開始後 24 週目では 10.3±1.1g/dL へと上昇した。各群ともガイドラインが推奨する基準（目標 Hb 濃度 11.3～13.0g/dL）以下でコントロールされていた。

rHuEPO 製剤から本剤への切り替え時の換算用量及び投与量の推移を調べるため、ND 患者調査において、rHuEPO 製剤から本剤に切替えた症例のうち本剤投与開始前 2 週間の rHuEPO 製剤の

投与量が算出可能な 537 例を対象に切替え時の換算用量及び換算比の割合の推移を検討した。なお、換算比は切替え前 2 週間の rHuEPO 製剤投与量の合計を本剤の初回投与量で除した値とした。本剤への切替え時点における投与量の換算比は 200:1 が最も多く 60.5% (325/537 例) であった。その後、換算比 200:1 の割合は減少し、156 週目では 175:1 未満が最も多く 60.6% (63/104 例) であった。同様に PD 患者調査において検討したところ、切替え時（本剤投与開始時）には、投与量 60 μ g の症例が最も多く 27 例、次いで 120 μ g が 17 例であった。24 週目においても投与量 60 μ g の症例が最も多く 20 例、次いで 120 μ g が 14 例であった。また、切替え時の換算用量及びその推移を検討したところ、切替え時（本剤投与開始時）においては、換算比が 175:1 未満の症例が 8 例、200:1 の症例が 7 例であった。24 週目には、換算比が 175:1 未満の症例が 7 例、200:1 の症例が 5 例、225:1 超の症例が 1 例であった。

投与経路変更時の投与量及び Hb 濃度の推移を調べるため、ND 患者調査において、投与経路の変更があった症例について初回の本剤投与経路変更前後における本剤平均投与量及び平均 Hb 濃度の推移を検討した。投与経路変更時の本剤平均投与量は 61.5 μ g、平均 Hb 濃度は 10.2g/dL であった。また、投与経路変更前後 4 週時点の平均投与量及び平均 Hb 濃度を検討した結果、変更前 4 週時点における平均投与量は 58.1 μ g、平均 Hb 濃度は 10.0g/dL であり、変更後 4 週時点における平均投与量は 65.2 μ g、平均 Hb 濃度は 10.4g/dL であり、投与経路変更前後で投与量及び Hb 濃度に大きな変動はなく推移していた。同様に PD 患者調査において検討したところ、変更 4 週間前では平均 93.8 μ g であったが、変更 4 週間後では平均 113.0 μ g に増加していた。平均 Hb 濃度については、変更 4 週間前では 10.0g/dL であったが、変更 4 週間後では 10.5g/dL であり、投与経路変更前後で、投与量及び Hb 濃度に大きな変動なく推移していた。

2-2-2 PD 患者調査

PD 患者調査では、安全性解析対象症例 132 例から有効性解析対象として採用される本剤投与開始後の血液検査結果が存在しない 6 例を除いた 126 例が解析対象とされた。本剤投与開始後 2 週目から Hb 濃度の上昇が認められ、4 週目以降 24 週目までガイドラインが推奨する基準（目標 Hb 濃度 11g/dL 以上 13g/dL 未満）以下でコントロールされていた。また、両調査とも投与経路の違いによる Hb 濃度の推移及び本剤の投与量の推移の違いは認められなかった。

2-2-3 小括

以上のとおり、ND 患者調査、PD 患者調査のいずれにおいても、使用実態下での有効性に特に問題点は認められなかった。

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。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者）については、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。

小児（19 歳未満）：ND 患者調査において、安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例としてそれぞれ 2 例が収集された。安全性については 2 例とも副作用の発現は認められず、現時点で小

児に特有の本剤の安全性に関する問題点は認められていない。有効性については、目標 Hb 濃度到達症例率が 50.0% (1/2 例) であり、成人 (19 歳以上) での 60.6% (3,108/5,125 例) と異なる傾向は認められなかった。

高齢者 (65 歳以上) : ND 患者調査において、安全性解析対象症例として 4,308 例、有効性解析対象症例として 3,982 例が収集された。安全性については、高齢者の副作用発現率は 7.9% (341/4,308 例) であり、非高齢者 (65 歳未満) 4.3% (53/1,239 例) より高かった。副作用の種類について高齢者と非高齢者の間で異なる種類の副作用が高頻度に発現していることはなく、加齢に伴う状態変化が副作用発現に関連したと考えられた。有効性については、目標 Hb 濃度到達症例率が高齢者では 59.8% (2,383/3,982 例) と非高齢者 63.4% (726/1,145 例) に比べて低かったが、患者の状態に起因する可能性、又は本剤は「使用上の注意」の「高齢者への投与」にて「本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること」と記載していることから、投与量調節が慎重であったことに起因するものと考えられた。

肝機能障害を有する患者 : ND 患者調査において、安全性解析対象症例として 345 例、有効性解析対象症例として 317 例が収集された。副作用発現率は 7.2% (25/345 例) で肝機能障害を有さない症例での 7.1% (369/5,202 例) との間に有意な差は認められなかった。有効性について、目標 Hb 濃度到達症例率は 55.2% (175/317 例) と肝機能障害を有さない症例での 61.0% (2,934/4,810 例) に比べて低かったが、患者の状態が原因と考えられた。

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 (小児、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. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用は、特定使用成績調査 286 例 401 件、自発報告 93 例 125 件、臨床研究 137 例 229 件、文献 7 例 9 件、医薬品等安全性情報報告 4 例 4 件の計 527 例 768 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。

死亡関連副作用は 43 例が集積され、内訳は心停止 1 例、心肺停止 2 例 (うち 1 例は再審査期間前の集積症例)、死亡 26 例、突然死 14 例 (うち 1 例は再審査期間前の集積症例) であった。心停止 1 例は情報不足のため評価困難であった。心肺停止 2 例のうち 1 例は心胸比が大きく心不全リスクが高かったことから患者要因が考えられ、他の 1 例は死因が不明のため評価困難であった。突然死 14 例のうち 5 例は慢性心不全等その他の合併症による患者要因と考えられ、他の 9 例は死因が不明のため評価困難であった。死亡 26 例はいずれも死因が不明のため評価困難であった。以上より、いずれも本剤との関連性が明確ではないため、特段の対応は要しないものとする。

使用上の注意から予測できる重篤な副作用は 226 例 272 件であり、主な副作用は、動静脈瘻部位合併症 28 例 30 件、赤芽球癆 25 例 25 件、脳梗塞 24 例 25 件、狭心症 18 例 21 件、血圧上昇 12 例 12 件であった。

使用上の注意から予測できない重篤な副作用は 344 例 496 件であった。内訳は、肺炎 16 例 19 件、脳出血 13 例 13 件、貧血 12 例 15 件、胃癌 11 例 11 件、白内障 8 例 11 件、結腸癌、悪性新生物、肺の悪性新生物、敗血症各 7 例 7 件等であった。これらはいずれも情報不足、原疾患など患

者要因又は他の併用薬剤の影響が大きいと考えられたため、本剤との関連性は明確でなく、現時点では使用上の注意への追記は行わない。また、意識消失 2 例 2 件は本剤投与直後に発現していることから本剤との関連性は否定できないが、いずれの症例も意識消失とともに血圧低下を認めているため、本剤に対する過敏症の可能性も考えられた。なお、「使用上の注意」の「重大な副作用」の項にショック、アナフィラキシーを記載し注意喚起を行っている。

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。

4. 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。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 28 年 10 月現在、「慢性腎臓病患者の貧血」を適応症として本邦を含む 69 の国又は地域で、「非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法に伴う貧血」を適応症として 58 の国又は地域（本邦は除く）で、「骨髄異形成症候群患者の貧血」を適応症として本邦を含む 2 カ国で承認されている。

再審査期間中に、機構へ報告した外国での措置報告は安全性に関するもの 9 件（添付文書等の改訂に関するもの 6 件、回収に関するもの 3 件）であり、有効性に関するものはなかった。米国における Aranesp（ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤の海外での販売名）の添付文書改訂及び韓国における NESP（ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤の海外での販売名）の添付文書改訂に関する報告 6 件のうち 3 件（慢性腎臓病患者において高血圧性脳症等の重大な高血圧症例が認められている旨の追記、本剤投与時の血中 Hb 濃度が 12g/dL を超える場合に重大な心血管系の副作用の危険性が増加する旨の追記、慢性腎不全患者において ESA の安全性を高めるための用量に関する勧告）は既に本邦の添付文書において注意喚起を行っており、他の 1 件（C 型肝炎患者における赤芽球瘍発現に関する追記）は本邦での適応疾患に該当しないことから、対応は行わないこととした。別の 1 件（がん患者でのリスク）については、本邦の添付文書にて注意喚起を行っているが、米国添付文書改訂の根拠となった試験結果の内容を「その他の注意」の項に記載することにより、さらなる注意喚起を行うこととした。さらに別の 1 件については ESA の累積投与量とイベント発現リスク上昇との関連性に関する情報が不足していると考え、引き続き情報収集に努めることとした。Aranesp の回収に関する報告 3 件については、回収された Aranesp と本剤の製造所が異なることから、対応不要とした。なお、国内における措置報告に関する事項はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中に申請者が機構に報告した研究報告は 6 報であった。このうち 5 報は、ESA における血栓塞栓症又は脳卒中発現リスクの上昇に関する報告であった。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

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]」と再審査期間前より記載している。

1 件は、骨髄異形成症候群患者における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に関する報告であり、平成 26 年 12 月 18 日の「骨髄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、本剤の情報提供用資材にて、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る旨を注意喚起している。

以上より、いずれについても既に「使用上の注意」等において注意喚起を行っていることから、新たな対応は不要とした。

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