

審議結果報告書

平成 18 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] エボジン注アンプル 750、同 1500、同 3000
エボジン注シリンジ 750、同 1500、同 3000

[一 般 名] エボエチン ベータ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] アンプル：平成 14 年 3 月 15 日
シリンジ：平成 17 年 11 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 18 年 1 月 27 日に開催された医薬品第二部会において、本一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 18 年 1 月 12 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] エボジン注アンプル 750、同 1500、同 3000
エボジン注シリンジ 750、同 1500、同 3000
- [一 般 名] エボエチン ベータ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 14 年 3 月 15 日（エボジン注アンプル）
平成 17 年 11 月 29 日（エボジン注シリンジ）
- [剤 形 ・ 含 量] 1 アンプル又はシリンジ（0.5mL）中、エボエチン ベータ（遺伝子組換え）を 750 国際単位、同 1500 国際単位、同 3000 国際単位を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 1-(4) 新効能医薬品
- [特 記 事 項]
- [審査担当部] 生物系審査部

審査結果

平成 18 年 1 月 12 日

- [販 売 名] エボジン注アンプル 750、同 1500、同 3000
エボジン注シリンジ 750、同 1500、同 3000
- [一 般 名] エボエチン ベータ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 中外製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 14 年 3 月 15 日（エボジン注アンプル）
平成 17 年 11 月 29 日（エボジン注シリンジ）

[審査結果]

提出された資料から、早期低出生体重児に見られる貧血症状（未熟児貧血）の改善に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、第Ⅲ相比較試験における投与群の「有効」以上の割合は非投与群に比し有意に高値であったことから、本剤の有効性は確認されたものと判断する。しかしながら、通常の用法・用量で効果不十分と思われる症例に対する増量の必要性について、製造販売後に調査する必要があると判断する。安全性については、副作用発現率が 9.9%であり、臨床上大きな問題となるものは認められなかった。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果 及び 用法・用量]

エポジン注アンプル及びシリンジ 750 (下線は今回追加部分)

効能・効果				透析施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	未熟児貧血
用法・用量	エポエチンベータ（遺伝子組換え）として	静脈内投与	成人	通常、投与初期は、1 回 3000 国際単位を週 3 回、できるだけ緩徐に投与する	通常、投与初期は、1 回 6000 国際単位を週 1 回、できるだけ緩徐に投与する	
			成人	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 1500 国際単位を週 2 ～3 回、あるいは 1 回 3000 国際単位を週 2 回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1 回 3000 国際単位、週 3 回投与とする。	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1 週あたり 6000 国際単位以下の範囲で適宜調整する。	
			貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後とする。			
		皮下投与	未熟児			<u>通常、1 回 200 国際単位/kg を週 2 回投与する。ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。</u> <u>なお、貧血症状の程度により適宜増減する。</u>

エポジン注アンプル及びシリンジ 1500、同 3000(下線は今回追加部分)

効能・効果				透析施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血	未熟児貧血
用法・用量	エポエチンベータ(遺伝子組換え)として	静脈内投与	成人	通常、投与初期は、1 回 3000 国際単位を週 3 回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。	通常、投与初期は、1 回 6000 国際単位を週 1 回、できるだけ緩徐に投与する。	通常、体重を考慮に入れヘモグロビン濃度が 13～14g/dL 以下の患者を対象に、手術前の自己血貯血時期に 1 回 6000 国際単位を隔日週 3 回、できるだけ緩徐に投与する。投与期間は、予定貯血量が 800mL の場合は術前 2 週間、1200mL の場合は術前 3 週間を目安とする。なお、自己血採血日の投与は採血終了後に行い、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。	
				貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 1500 国際単位を週 2～3 回、あるいは 1 回 3000 国際単位を週 2 回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1 回 3000 国際単位、週 3 回投与とする。	貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1 週あたり 6000 国際単位以下の範囲で適宜調整する。		
				貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL (ヘマトクリット値で 30%) 前後とする。			
			成人	通常、投与初期は、1 回 6000 国際単位を週 1 回投与する。			
				通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 6000～12000 国際単位を 2 週に 1 回投与する。			
				通常、投与初期は、1 回 50～100 国際単位/kg を週 1 回投与する。			
		皮下投与	小児	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 100～200 国際単位/kg を 2 週に 1 回投与する。			未熟児
				いずれの場合も貧血の程度等により適宜増減する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL (ヘマトクリット値で 30%) 前後とする。			
							通常、1 回 200 国際単位/kg を週 2 回投与する。ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が 10g/dL (ヘマトクリット値で 30%) 前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。 なお、貧血症状の程度により適宜増減する。

審査報告(1)

平成 17 年 10 月 4 日

1. 品目の概要

[販 売 名] エポジン注アンプル 750、同 1500、同 3000

[一 般 名] エポエチン ベータ（遺伝子組換え）

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成 14 年 3 月 15 日

[剤型・含量] 1 アンプル（0.5mL）中、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）を 750 国際単位、同 1500 国際単位、同 3000 国際単位を含有する注射剤

[申請時効能・効果 及び 用法・用量]

エポジン注アンプル 750(下線は今回追加部分)

効能・効果				透析施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	未熟児貧血における貧血症状改善
用法・用量	エポエチンベータ(遺伝子組換え)として	成人	静脈内投与	通常、投与初期は、1 回 3000 国際単位を週 3 回、できるだけ緩徐に投与する	通常、投与初期は、1 回 6000 国際単位を週 1 回、できるだけ緩徐に投与する	
			通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 1500 国際単位を週 2～3 回、あるいは 1 回 3000 国際単位を週 2 回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1 回 3000 国際単位、週 3 回投与とする。	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1 週あたり 6000 国際単位以下の範囲で適宜調整する。		
			貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL (ヘマトクリット値で 30%) 前後とする。			
	皮下投与	未熟児			通常、1 回 200 国際単位/kg を週 2 回投与する。なお、貧血症状の程度により、適宜増減する。ただし、未熟児早期貧血期を脱し、臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。	

エポジン注アンプル 1500、同 3000(下線は今回追加部分)

効能・効果			透析施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血	未熟児貧血における貧血症状改善	
用法・用量	エポエチンベータ（遺伝子組換え）として	静脈内投与	成人	通常、投与初期は、1 回 3000 国際単位を週 3 回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。	通常、投与初期は、1 回 6000 国際単位を週 1 回、できるだけ緩徐に投与する。	通常、体重を考慮に入れヘモグロビン濃度が 13 ～ 14g/dL 以下の患者を対象に、手術前の自己血貯血時期に 1 回 6000 国際単位を隔日週 3 回、できるだけ緩徐に投与する。投与期間は、予定貯血量が 800mL の場合は術前 2 週間、1200mL の場合は術前 3 週間を目安とする。なお、自己血採血日の投与は採血終了後に行い、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。	
			成人	貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 1500 国際単位を週 2～3 回、あるいは 1 回 3000 国際単位を週 2 回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1 回 3000 国際単位、週 3 回投与とする。	貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1 週あたり 6000 国際単位以下の範囲で適宜調整する。		
			貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後とする。				
		皮下投与	成人	通常、投与初期は、1 回 6000 国際単位を週 1 回投与する。			未熟児
			成人	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 6000～12000 国際単位を 2 週に 1 回投与する。			
			小児	通常、投与初期は、1 回 50～100 国際単位/kg を週 1 回投与する。			
小児	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 100～200 国際単位/kg を 2 週に 1 回投与する。			通常、1 回 200 国際単位/kg を週 2 回投与する。なお、貧血症状の程度により、適宜増減する。ただし、未熟児早期貧血期を脱し、臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。			
いずれの場合も貧血の程度等により適宜増減する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後とする。							

[特記事項]

2. 審査概要

イ. 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エリスロポエチンは主に腎臓で産生され骨髄中の赤芽球系前駆細胞に作用し、赤血球への分化・増殖を特異的に促進する造血因子である。

本剤は、ヒトエリスロポエチン遺伝子を組み込んだチャイニーズハムスター卵巣細胞株で産生される遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（エポエチン ベータ（遺伝子組換え））を有効成分とする製剤である。エポエチン ベータ（遺伝子組換え）は、アミノ酸 165 残基からなる分子量約 3 万の糖タンパク質で、基本的な構造が天然型ヒトエリスロポエチンと大差のないことが確かめられている。ヒトエリスロポエチン遺伝子を組み込んだ細胞株の開発は米国ジェネティックス インスティテュート社によって行われ、大量生産技術の開発は申請者により確立された。申請者は平成 2 年 1 月に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として凍結乾燥製剤であるエボジン注の製造承認を取得し、平成 6 年 3 月、平成 8 年 7 月及び平成 9 年 7 月に同製剤の効能追加、含量追加の承認を取得している（表イー1）。エボジン注は、バイアルに充填された凍結乾燥製剤であり、添加剤としてゼラチン含有していたため、操作性の向上並びに感染性リスク及びアナフィラキシー発症リスクの回避を目的としてゼラチンフリーの溶液製剤としてエボジン S（シリンジ及びバイアル）を開発し、エボジン注の全効能・含量について製造承認を取得した（表イー1）。なお、エボジン S は医療事故防止に係る取り扱い通知（医薬発第 935 号、平成 12 年 9 月 19 日）に基づき販売名を変更する承認申請を行い、平成 13 年 8 月にエボジン注アンプル及び同シリンジとして承認を取得している。

表イー1 本剤の承認内容の時系列

	含量 (IU)	透析施行中の腎性貧血		透析導入前の 腎性貧血	貯血量 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血
		血液透析	連続携行式腹膜灌流		
エボジン注 750～12000 [凍結乾燥製剤]	750	静脈内投与 (平成 8 年 7 月)	静脈内投与 (平成 8 年 7 月)	静脈内投与 (平成 8 年 7 月)	—
	1500 3000	静脈内投与 (平成 2 年 1 月) —	静脈内投与 (平成 2 年 1 月) 皮下投与※ (平成 9 年 7 月)	静脈内投与 (平成 6 年 3 月) 皮下投与※ (平成 9 年 7 月)	静脈内投与 (平成 6 年 3 月) —
	6000	— —	— 皮下投与※ (平成 9 年 7 月)	静脈内投与 (平成 6 年 3 月) 皮下投与※ (平成 9 年 7 月)	静脈内投与 (平成 5 年 10 月) —
	9000 12000	—	皮下投与※ (平成 9 年 7 月)	皮下投与※ (平成 9 年 7 月)	—
エボジン S 750～12000 [溶液製剤]	エボジン注で承認取得した全効能・含量について製造承認取得 750, 1500, 3000 シリンジ製剤 (平成 12 年 2 月), アンプル製剤 (平成 13 年 3 月) 6000, 9000, 12000 シリンジ製剤・アンプル製剤 (平成 13 年 2 月)				
エボジン注シリンジ 750～12000 エボジン注アンプル 750～12000	エボジン S の販売名変更の製造承認取得 (平成 13 年 8 月)				

※エボジン皮下注として製造承認取得（平成 9 年 7 月）後、エボジン注として品目の統一化を行った（平成 11 年 3 月承認）。

注）本申請はエボジン注アンプル 750～3000 に対する「未熟児貧血」の効能追加である。

未熟児貧血は、早産低出生体重児において下記の機序により生じる貧血を言う。低出生体重児とは出生体重 2,500g 未満の新生児を指し、本邦における平成 15 年度の低出生体重児の出生数は 102,320 人（総出生数の 9.1%）、出生体重 1,500g 未満の極低出生体重児は 8,390 人（同 0.75%）、1,000g 未満の超低出生体重児は、3,335 人（同 0.30%）であった。平成 9 年度はそれぞれ 97,612 人（総出生数の 8.1%）、7,622 人（同 0.63%）、2,837 人（同 0.24%）であり、総数、比率ともに増加傾向が認められる。早産児（在胎 37 週未満に出生した児）は正期産児に比較して、赤血球寿命が短いこと、造血因子産生機能が未熟なためエリスロポエチン産生が十分でないこと等が原因で、出生後、ヘモグロビン（Hb）濃度が急速に低下し、高頻度に、輸血を要する貧血症状を呈する。この出生後 1～3 ヶ月にみられる貧血が未熟児貧血であり、酸素供給の低下に伴い持続性頻脈、持続性多呼吸、無呼吸発作、嗜眠、哺乳時の易疲労、体重増加不良等がしばしば発現する（Hematologic Problems in the Newborn. WB Saunders, 58-86, 1982）ため、治療が不可欠となる。なお、エリスロポエチン製剤の未熟児貧血に対する効能が認められていない時点での出生体重別の輸血頻度は、1,500～2,000g では 12%、1,000～1,500g では 48%、1,000g 未満では 78% であり、特に 800g 未満では 100%が何らかの理由により、輸血を必要としていた（周産期医学 26: 1437-1442, 1996）。

未熟児貧血に対する治療法として、従来は同種血輸血が唯一であった。しかし、同種血輸血には輸血後移植片対宿主病（GVHD）、溶血、血液を介する感染症の危険性があることから、未熟児の易感染性や将来長期におよぶ感染リスクを考慮すると輸血施行は極力回避すべきであり、これらの背景から、輸血を必要かつ最低限に留めるための適正な施行基準が検討され、平成 7 年日本小児科学会新生児委員会により「未熟児早期貧血に対する輸血ガイドライン」が作成された。また、平成 17 年 9 月 6 日に発出された「血液製剤の使用指針及び輸血療法の実施に関する指針について（薬食発第 0906002 号）」には、新たに新生児・小児に対する輸血療法の項目が盛り込まれた。

本剤は、既に腎性貧血及び自己血貯血の適応を有していることから、未熟児貧血の治療においても、貧血を改善し同種血輸血を削減・回避し得ると考え、開発がなされたものである。

本適応に関する臨床試験としては、平成 ■ 年より第Ⅱ相試験、平成 ■ 年より第Ⅲ相比較試験、平成 ■ 年より第Ⅲ相一般臨床試験の 3 試験を実施し、これらの試験成績により未熟児貧血の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請を行う予定であった。しかし、申請準備段階で、施設ごとに低用量から投与を開始する施設内漸増法で実施していた第Ⅱ相試験において、試験実施計画書の不遵守例（高用量から投与開始）が散見されたことから、第Ⅱ相試験成績は評価資料としては使用できないと判断し、その時点での承認申請を断念して、前期第Ⅱ相試験の再試験を平成 ■ 年より実施した。その後、再実施した前期第Ⅱ相試験、既に実施済みの第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験成績をもって、「未熟児貧血」の効能追加に係る承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、第Ⅱ相試験（参考資料）、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験では凍結乾燥製剤（エ

ポジン注) が用いられ、前期第Ⅱ相試験(再試験)では溶液製剤が用いられた。

エリスロポエチン製剤での本適応については、エポエチン ベータ製剤では欧州 17 カ国() 社、商品名:) 及び韓国(製薬、商品名:) で、エポエチン アルファ製剤では本邦(株式会社、商品名:) で既に承認取得されている。

ロ. 物理的・化学的性質ならびに規格及び試験方法等に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ハ. 安定性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。

ニ. 毒性に関する資料

今回、新たな資料は提出されていないが、本剤の投与対象が未熟児であることから、幼若動物に対する毒性試験として、平成 9 年 7 月承認の「エポジン皮下注 1500～12000」申請時の資料から、幼若動物(ラット及びイヌ)に対する皮下单回投与及び皮下 28 日間反復投与試験結果が再掲されている。

機構は、幼若動物と成熟動物(ラット及びイヌ)に対する静脈内単回投与及び静脈内 28 日間反復投与試験結果(初回承認時添付済み)を比較し、未熟児に対して本剤を投与する際の安全性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

幼若及び成熟動物における急性毒性試験結果の比較において、成熟動物に比べて幼若動物のほうが赤血球増多作用に対する感受性が低いと推察される成績であったが、ともに問題となる所見は認められなかった。また、無毒性量についても、ともに 23IU/kg/日であった。したがって、本薬の毒性プロファイルが幼若動物で特に異なることはない判断した。

また、臨床推奨用量(400IU/kg/週)が反復投与試験の無毒性量(161IU/kg/週)を上回った点について、本剤は貧血状態の患児に造血促進を目的に投与されるのに対して、毒性試験では、Hb 濃度やヘマトクリット(Ht)値が正常な動物に対して投与されることから、患児に比し多血に伴う所見が発現する用量が低くなり、臨床推奨用量を下回る結果となったと考えられることから、本剤の「使用上の注意」として、Hb 濃度あるいは Ht 値を定期的に観察し、必要以上の造血に対して十分注意するよう記載した。さらに、当該試験で見られたアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)の増加等、毒性量の判断根拠となったその他の所見のうち、臨床試験における副作用にて同様の所見が見られた例については、同じく添付文書にて注意喚起したとの見解が示された。

機構は、幼若動物と成熟動物での毒性所見に大きな違いは見られないこと、臨床推奨用量が無毒性用量を上回ったものの、投与対象の特殊性及び注意喚起がなされていることから、申請者の見解に特段の問題はないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

今回、新たな資料は提出されていないが、初回承認時（平成 2 年 1 月）に提出された、①正常動物に対する作用、②貧血モデルに対する作用、③*in vitro* での作用機序に関する検討についての試験成績が再掲されている。

機構は、貧血モデルに対する薬理試験での用法・用量と申請効能の用法・用量との相関について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

貧血モデルとして用いた 5/6 腎摘ラットに、本剤 0.32µg/kg (57.6IU/kg) を隔日で 6 回静脈内投与 (1.12µg/kg/週 = 202IU/kg/週) した結果、ヘモグロビン濃度の増加が認められ、同一用量を皮下投与した場合も同様の結果が得られた。一方、臨床推奨用量は 400IU/kg/週であるが、未熟児貧血に対する治療に際して、頻回に検査採血されることが貧血の一因となることや、出生後に急激にヘモグロビン濃度が低下することに対し、速やかな造血促進を図る必要があることから、より強い造血効果を得られるような投与量が必要になると想定される。

機構は、臨床推奨用量が貧血モデル薬理試験結果を上回った点に関して、投与対象の特殊性及び速やかな造血促進の必要性から、申請者の見解に特段の問題はないと判断した。

ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 750IU の製剤間の生物学的同等性（添付資料へー2）

今回の申請では、第Ⅱ相試験（参考資料）、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相一般試験の治験薬として凍結乾燥製剤であるエポジン注 750、同 1500、同 3000 が、前期第Ⅱ相試験には同量を含有する溶液製剤（シリンジ製剤）が用いられた。1500 及び 3000IU を含有する凍結乾燥製剤と溶液製剤との皮下投与時の生物学的同等性試験は、「エポジン S750、同 1500、同 3000」の承認申請時に提出済み（平成 12 年 2 月承認）であるが、750IU 製剤は皮下投与の用法・用量を有していなかったことから、今回、健康成人男子（各 8 名）における凍結乾燥製剤と溶液製剤との皮下投与時の生物学的同等性を検証するために、2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。なお、750IU 皮下投与では、内因性のエリスロポエチン濃度と投与した薬剤との判別が困難と考えられたことから、750IU 製剤が 2 本投与された。

凍結乾燥製剤及び溶液製剤の C_{max} は、それぞれ $38.56 \pm 12.35 \text{mIU/mL}$ （平均値±標準偏差、以下同じ）及び $35.36 \pm 8.85 \text{mIU/mL}$ 、 AUC_{0-96} は $2,327.2 \pm 659.6 \text{mIU} \cdot \text{hr/mL}$ 及び $2,236.0 \pm$

545.5mIU・hr/mL、MRT₀₋₉₆は42.55±1.61hr及び43.48±1.66hrであった。「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従って生物学的同等性の評価がなされ、溶液製剤と凍結乾燥製剤の薬物動態パラメータの対数値の平均値の差の90%信頼区間は、C_{max}でlog(0.867)～log(1.000)、AUC₀₋₉₆でlog(0.933)～log(1.003)、MRT₀₋₉₆ではlog(1.006)～log(1.038)であり、同等性判定の基準であるlog(0.8)～log(1.25)の範囲を満たしていた。C_{max}及びMRT₀₋₉₆の分散分析では有意差が認められたものの、生物学的同等性の基準内であり、凍結乾燥製剤と溶液製剤は生物学的に同等と判断された。

(2) 第Ⅲ相一般臨床試験における血清中薬物濃度（添付資料ト－3）

未熟児貧血症例に200IU/kgを週2回8週間皮下投与し、その期間中に1例あたり1～5点（投与前、投与後4～6、8～12、24、48、72時間及び最終投与終了後）で採血し、Radioimmunoassay法により血清中エリスロポエチン濃度の測定がなされた。血清中エリスロポエチン濃度推移は、各回の投与時を「0時間」とし、その後の経過時間に従い「72時間」までの濃度推移としてまとめられた。本剤投与後、血清中エリスロポエチン濃度は4～12時間で最大となり、72時間後にはほとんど消失した。

はずれ値と考えられる2測定点を除いた20症例32測定点の濃度測定結果を用い、1次吸収過程を含んだ1コンパートメントモデルにより母集団薬物動態解析が実施された。未熟児の薬物動態には体重が大きく影響すると考えられたため、クリアランス（CL）と分布容積（Vd）に投与時の体重が組み込まれた。日齢、在胎期間、出生体重及び性別については、モデルへの影響は検出できなかった。吸収速度定数、CL及びVdの母集団平均は、それぞれ0.321/hr、0.0407×[体重(kg)]L/hr、0.530×[体重(kg)]Lであった。症例ごとにベジアン法により推定したCL及びVdの平均値は41.7mL/hr/kg及び530mL/kgであり、消失半減期（t_{1/2}）と最高血清中濃度到達時間（t_{max}）の平均値はそれぞれ、9.02hr及び5.8hrであった。

<機構における審査の概略>

機構は、類薬であるエポエチンアルファ製剤を未熟児に投与した場合の薬物動態パラメータを示した上で、本剤とエポエチンアルファ製剤との薬物動態パラメータの差異について説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のとおり回答した。

未熟児貧血に対しエポエチンアルファ製剤を投与した報告（J Pediatr 122: 655-657, 1993、Biol Neonate 70: 135-140, 1996、Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 3: 39-42, 1993、J Matern Fetal Neonatal Med 17: 55-58, 2005）から、200IU/kgから400IU/kg投与したときの、CLは28.2～36.8mL/kg/hr、Vdは301.8～705mL/kg、t_{1/2}は7.1～14.9hr、t_{max}は6.4～8.9hr、C_{max}は137～740mIU/mLであった。また、本薬物動態試験においては、症例ごとに採血点が異なるため

「有害事象」のうち治験薬との関連性が否定できないものと定義された。一方、それ以前に行われた臨床試験では、「有害事象」は治験期間中に新たに生じた症状と定義され、「臨床検査値の異常変動」は別に取り扱われた。また、「副作用」はこの定義による「有害事象」のうち治験薬との関連性が否定できないもの、「偶発症」は関連性がないものとされていた。但し、本申請資料では、3 臨床試験とも「副作用」と「偶発症」に加えて、「臨床検査値の異常変動」も有害事象に含めて集計が行われた。その際、「副作用」と「臨床検査値の異常変動」、あるいは「偶発症」と「臨床検査値の異常変動」が同一事象あるいは関連する事象である場合には、それらを重複して集計せず 1 件とし、また、赤血球系の血液学的検査、血清鉄及びフェリチンの異常変動については、本剤の薬理作用に強く影響されることから、前期第Ⅱ相再試験での取り扱いに統一し、異常変動及び有害事象としては取り扱わないこととしている。

なお、治験薬として、第Ⅱ相試験（参考資料）、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験ではゼラチン含有の凍結乾燥製剤が用いられ、前期第Ⅱ相試験（再試験）ではゼラチンを含有しない溶液製剤が用いられた。凍結乾燥製剤と溶液製剤の生物学的同等性試験が実施され、その生物学的同等性が確認されている。

<提出された臨床試験成績の概略>

(1) 前期第Ⅱ相試験（再試験）（添付資料トー1、プロトコル番号 EPOMI-08、公表論文なし）

未熟児貧血に対する本剤の皮下投与による臨床的安全性及び有効性の検討並びに臨床推奨用量の検討を目的に、前期第Ⅱ相試験（再試験）として漸増法による用量群間比較試験が、平成■年■月～平成■年■月に実施された。対象は、出生体重 500g 以上 1,500g 未満、本剤投与開始予定日の日齢が 10～40 日、投与開始予定前 3 日以内の Hb 濃度が 8.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満、投与開始予定前 3 日以内の吸入酸素濃度が 40%以下で呼吸状態が安定しており（人工換気療法の有無は問わず）、経腸栄養が開始されていて、投与期間中の採血量が 5mL/kg/週未満で管理されることが予想される児とされた。100IU/kg、200IU/kg 及び 400IU/kg 週 2 回皮下投与（投与間隔 2 日以上）の 3 用量が設定され、低用量群より投与を開始し、20 例集積した時点で登録を中断し、当該用量群の安全性が確認された後に次の用量群へ移行するデザインとされた。投与期間は 8 週間（総投与回数 16 回）とされ、前観察期及び後観察期は無かった。

有効性の主要評価項目は投与期間中の最低 Hb 濃度、副次評価項目は、①輸血の有無、②輸血回避率の経時的推移（投与開始時から輸血施行までの日数をエンドポイントとし、非輸血例の割合の生存時間解析を行う）、③総輸血量－総採血量、④Hb 濃度の経時的推移、及び⑤Hb 濃度低下量（投与開始日の Hb 濃度－投与期間中の最低 Hb 濃度）とされた。なお、輸血は、原則として Hb 濃度が 8.0g/dL 以上では実施しないこととするが、Hb 濃度が 8.0g/dL 以上の場合であっても、治験担当医師がやむをえないと判断した場合には施行を可とした。また、血清鉄濃度が 60 μ g/dL 未満に低下した場合には、原則として鉄剤を 4mg/kg/day 程度経口投与することとされた。

安全性の評価は、投与期間中（投与開始後～8 週後あるいは投与中止時・終了時）に発現した副作用（関連性が否定できない）を考慮し、5 段階（①安全性にまったく問題はない（副作用なし）、②安全性にほぼ問題はない（副作用はあったが治療や処置を必要としない）、③安全性にやや問題がある（副作用のため何らかの治療や処置が必要）、④安全性に問題がある（副作用のため投与中止あるいは投与中止すべき）、⑤安全性に極めて問題がある（重篤な副作用のため投与中止））で行われた。

67 例（100IU/kg 投与群 21 例、200IU/kg 投与群 23 例、400IU/kg 投与群 23 例）が登録され、100IU/kg 投与群で 400IU/kg の投与を受けた 1 例（未完了かつ逸脱症例と分類）を除外した 66 例（100IU/kg 投与群 20 例、200IU/kg 投与群 23 例、400IU/kg 投与群 23 例）が有効性解析対象（FAS、PPS）及び安全性解析対象とされた。ただし、この有効性解析対象及び安全性解析対象には、未完了症例 5 例（貧血の改善 3 例、退院 1 例、未熟児網膜症の加療のため転院 1 例）、プロトコルの違反があったが逸脱と扱われなかった 13 例、及び 1 件以上のプロトコル違反があり逸脱とされた 10 例が臨床的評価可能と判断されて含まれている。逸脱と扱われなかったプロトコル違反の内訳は、Hb 濃度が投与中止基準に達していたが、その測定値が信頼できなかったために投与を中止しなかった症例（1 例）、輸血によって Hb 濃度が投与中止基準に達したが、再度低下することが予測されたため投与を中止しなかった症例（3 例）、祝日などの理由により投与日がずれたため週あたりの投与回数が 2 回ではない週があった症例（4 例）及び投与間隔が中 1 日であった症例（6 例）であった（うち重複 1 件）。逸脱とされた症例の内訳は、規定より 20%以上少ない量を投与された週があった症例（2 例）、同一施設で、かつ投与日が同じであった 2 例に 1 本のシリンジの薬液を投与した症例（4 例）、17 回以上投与した症例（3 例）、週あたりの投与回数が 2 回ではない週があった症例（1 例）及び投与回数が 15 回以下だった症例（2 例）であった（うち重複 2 件）。

有効性に関して、主要評価項目である投与期間中の最低 Hb 濃度（本剤投与開始日及び輸血施行後の検査値を除く）は、100IU/kg 投与群 8.18 ± 0.20 (平均値 $\pm$ 標準誤差、以下同じ) g/dL、200IU/kg 投与群 8.56 ± 0.17 g/dL、400IU/kg 投与群 9.24 ± 0.21 g/dL であり、有意な用量反応関係が認められた（Jonckheere の傾向性検定、 $P < 0.001$ ）。群間比較では 100IU/kg 投与群と 400IU/kg 投与群間及び 200IU/kg 投与群と 400IU/kg 投与群間に有意差が認められた（Tukey の多重比較でそれぞれ $P < 0.001$ 、 $P = 0.037$ ）。輸血施行後の検査値も含めた最低 Hb 濃度でも、100IU/kg 投与群 8.07 ± 0.23 g/dL、200IU/kg 投与群 8.50 ± 0.17 g/dL、400IU/kg 投与群 9.24 ± 0.21 g/dL であり、有意な用量反応関係が認められ（Jonckheere の傾向性検定、 $P < 0.001$ ）、群間比較では 100IU/kg 投与群と 400IU/kg 投与群間及び 200IU/kg 投与群と 400IU/kg 投与群間に有意差が認められた（Tukey の多重比較でそれぞれ $P < 0.001$ 、 $P = 0.029$ ）。有効性の評価に影響を及ぼす可能性がある患者背景因子のうち、「在胎期間」、「投与開始日の体重」、「投与開始日の血清鉄」において、400IU/kg 投

与群が他の2群より高値であったため、これら3つの因子を別々に、あるいは3つの因子をまとめて共変量として同様の検討を行ったところ、輸血後のHb濃度を検討から除いた場合でも検討に含めた場合でも、200IU/kg投与群と400IU/kg投与群間の有意差は認められなくなった。なお、100IU/kg投与群と400IU/kg投与群間では、輸血後のHb濃度を除いた場合でも含めた場合でも有意差が認められた。

副次評価項目では、①輸血の有無で、治験期間中に輸血を行わなかった症例の割合（輸血回避率）は、100IU/kg投与群90.0%（18/20例）、200IU/kg投与群78.3%（18/23例）、400IU/kg投与群91.3%（21/23例）であり、用量反応関係は認められなかった（Cochran-Armitage検定、 $P=0.328$ ）。②輸血回避率の経時的推移では、各群間に有意差は認められなかった（Log-Rank検定、 $P=0.410$ ）。③総輸血量－総採血量では、用量反応関係は認められなかった（Jonckheereの傾向性検定、 $P=0.067$ ）。④Hb濃度の経時的推移では、100IU/kg投与群では、20例のうち2例に輸血がなされ、非輸血例18例中8例で2g/dL以上のHb濃度の低下が認められたが、他の10例は低下量が2g/dL未満であるか、あるいは増加した。Hb濃度が8g/dL未満に低下したのは20例中10例であった。200IU/kg投与群では、23例のうち5例に輸血がなされ、非輸血例18例中6例で2g/dL以上のHb濃度の低下が認められたが、他の12例は低下量が2g/dL未満であるか、あるいは増加した。Hb濃度が8g/dL未満に低下したのは23例中5例であった。400IU/kg投与群では、23例のうち2例に輸血がなされ、非輸血例21例中3例で2g/dL以上のHb濃度の低下が認められたが、他の18例では低下量が2g/dL未満であるか、あるいは増加した。Hb濃度が8g/dL未満に低下したのは23例中2例であった。⑤Hb濃度低下量では、輸血後のHb濃度を除いたHb濃度低下量は、100IU/kg投与群 1.72 ± 0.27 （平均値±標準誤差、以下同じ）g/dL、200IU/kg投与群 1.55 ± 0.20 g/dL、400IU/kg投与群 0.90 ± 0.21 g/dLであり、有意な用量反応が認められ（Jonckheereの傾向性検定、 $P=0.009$ ）、群間比較では100IU/kgと400IU/kg投与群間に有意差が認められた（Tukeyの多重比較、 $P=0.035$ ）。なお、副次評価項目に含まれない指標として、理論輸血回避率（治験期間中に輸血が施行されず、かつHb濃度が8g/dL以上であった症例の割合）についても解析が行われ、100IU/kg投与群50.0%（10/20例）、200IU/kg投与群69.6%（16/23例）、400IU/kg投与群87.0%（20/23例）で、有意な用量反応関係が認められた（Cochran-Armitage検定、 $P=0.005$ ）としている。

安全性では、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

有害事象の発現頻度は、100IU/kg投与群35.0%（7/20例、7件）、200IU/kg投与群26.1%（6/23例、7件）、400IU/kg投与群21.7%（5/23例、8件）であった。有害事象の内訳は、100IU/kg投与群では、中等度（処置を必要とするが、治療の継続が可能なもの）として、未熟児網膜症2件、接触性皮膚炎、新生児無呼吸発作、感染、尿路感染、無菌性髄膜炎各1件、200IU/kg投与群では、中等度として肺炎、新生児無呼吸各2件、軽度（治療の必要がないもの）として未熟児網膜症、乳