

酸脱水素酵素 (LDH) 上昇、好酸球増多各1件、400IU/kg投与群では、中等度として感染2件、網膜症、新生児無呼吸発作各1件、軽度として網膜症、アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 上昇、血清カリウム上昇、異型リンパ球各1件であった。投与量が増えるにしたがって有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められなかった。背景因子では、在胎期間が短い程、日齢が低い程、出生体重及び投与開始日体重が軽い程、有害事象の発現頻度が高いことが視察的に推察された。なお、用量の誤りのため安全性解析対象から除外した症例において、臨床上問題となる所見は認められなかったとされた。

安全性解析対象 66 例のうち、5 段階の安全性評価で、「安全性にほぼ問題はない」とされたものは、200IU/kg 投与群の投与開始 1 週間後に軽度 (治療の必要がないもの) の好酸球増多が発現した 1 件のみであり、投与開始 1 週後に発症し、投与は継続され、投与開始 8 週後に消失した。その他の症例はすべて「安全性にまったく問題はない」と判定された。また、抗エリスロポエチン抗体*は、安全性解析対象 66 例及び安全性解析除外 1 例を含む投与全例で測定されたが、すべて陰性であった。

以上の結果より、本剤は未熟児貧血に対して、400IU/kg 投与まで安全であり、投与期間中の最低 Hb 濃度で有意な用量反応関係が認められたことから、臨床的には 400IU/kg が最も貧血改善効果が高かったが、理論輸血回避率からは 200IU/kg 以上の投与量であれば輸血施行のリスクが回避できるとしている。

(2) 第Ⅲ相比較試験 (添付資料ト-2、プロトコル番号 5EI2、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有効性、安全性の検討をすることを目的に、無作為割付非盲検群間比較試験が、平成■年■月～平成■年■月に実施された。対象は、出生体重 500g 以上 2,000g 未満、日齢 10～40 日、Hb 濃度が 8.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満、呼吸状態が安定して吸入酸素濃度が 40% 以下及び人工換気療法施行例では最大吸気圧 24cmH₂O 以下かつ換気回数 40 回/分以下、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。本剤 200IU/kg が週 2 回 8 週間皮下投与される群 (200IU/kg 投与群) と非投与群の比較がなされた。

有効性の主要評価項目は、治験期間中の輸血の有無別に最低 Hb 濃度を指標とした有効性評価 (非輸血例 4 段階 (著効 : 9.0g/dL ≤ 最低 Hb 濃度、有効 : 8.0g/dL ≤ 最低 Hb 濃度 < 9.0g/dL、やや有効 : 7.0g/dL ≤ 最低 Hb 濃度 < 8.0g/dL、無効 : 最低 Hb 濃度 < 7.0g/dL)、輸血例 3 段階 (有効 : 9.0g/dL ≤ 最低 Hb 濃度、やや有効 : 8.0g/dL ≤ 最低 Hb 濃度 < 9.0g/dL、無効 : 最低 Hb 濃度 < 8.0g/dL)) が用いられた。副次評価項目は、貧血改善効果 (最低 Hb 濃度、Hb 濃度低下量、Hb 濃度の推移、最低 Hb 濃度が 8.0g/dL 以上の症例の割合) 及び輸血回避効果 (輸血回避率、理論

*固定化リガンドとしてエポエチン ベータ原薬 (エリスロポエチン特異的抗体検出)、治験使用エポエチン ベータ製剤 (添加物等製剤由来成分に対する抗体検出)、エポエチン ベータ粗精製品 (産生細胞または培地由来成分に対する抗体検出) を用い、リガンドに結合能を有するヒト IgG、IgA、IgM を検出した。

輸血回避率) とされた。なお、輸血は、原則として Hb 濃度が 8.0g/dL 未満に低下した場合及び臨床上の理由から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、投与期間中に発現した副作用(関連性が否定できない有害事象)や臨床検査値の異常変動を考慮し、治験終了時あるいは治験中止時に、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(副作用はあったが無処置で経過観察が可能)、③安全性にやや問題がある(副作用のため休薬または何らかの治療が必要)、④安全性に問題がある(副作用のため投与中止)、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))で評価された。

83例(投与群42例、非投与群41例)が登録されたが、治験未実施症例が各群1例ずつ除外され、治験実施症例は81例(投与群41例、非投与群40例)であった。安全性解析対象症例は、主要な選択基準(Hb濃度12.0g/dL未満)に違反していた症例、投与日に治験薬の有効期限が切れていた各1例(いずれも投与群)が除外され79例(投与群39例、非投与群40例)とされた。有効性FAS解析対象症例は、非投与群から、開始直後に中止した3例が除外され76例(投与群39例、非投与群37例)、有効性PPS解析対象症例は、さらに投与群から、投与期間不足、投与回数の問題等で6例、非投与群から、観察期間不足のため4例が除外され66例(投与群33例、非投与群33例)であった。なお、FAS解析対象で開始時Hb濃度に投与群間の偏りがみられ、非投与群で開始時Hb濃度が高かった(非投与群10.3g/dL、投与群9.8g/dL、Wilcoxon順位和検定、 $P=0.029$)。

有効性では、主要評価項目である輸血の有無及び最低Hb濃度による有効性評価で「有効」以上の割合は、FAS解析で、投与群69.2%(27/39例;著効10例、有効17例)、非投与群21.6%(8/37例;著効なし、有効8例)、PPS解析で、投与群72.7%(24/33例;著効8例、有効16例)、非投与群24.2%(8/33例;著効なし、有効8例)であり、いずれの解析でも投与群が有意に高値を示した(いずれもFisherの直接確率計算、 $P<0.001$)。

副次評価項目である最低Hb濃度は、FAS解析で、投与群 8.75 ± 0.17 g/dL(平均値 \pm 標準誤差、以下同じ)、非投与群 7.94 ± 0.11 g/dL、PPS解析で、投与群 8.83 ± 0.17 g/dL、非投与群 7.86 ± 0.10 g/dL、であり、いずれの解析においても投与群が有意に高かった(いずれもWilcoxon順位和検定、 $P<0.001$)。

また、そのほかの有効性に関する主な解析結果(すべてFAS解析)は以下の通りであった。Hb濃度低下量(治験開始日のHb濃度と最低Hb濃度の差)は、投与群 1.04 ± 0.22 g/dL、非投与群 2.41 ± 0.16 g/dLであり、投与群が有意に低値であった(Wilcoxon順位和検定、 $P<0.001$)。Hb濃度の推移は、投与群は投与開始時から6週間まで低下することなく維持され、その後上昇したの

に対し、非投与群は4週後まで低下し続けた後、ゆるやかに上昇し、両群間で有意に異なる推移パターンを示した(二元配置分散分析、 $P<0.001$)。輸血回避率は、投与群 79.5% (31/39 例)、非投与群 56.8% (21/37 例)であり、投与群で有意に高かった(Fisherの直接確率計算、 $P=0.048$)。ただし、開始前輸血症例を除外した場合の輸血回避率は、投与群 81.3% (26/32 例)、非投与群 73.1% (19/26 例)であり、有意差は認められなかった。輸血回避率の経時的推移は、投与群で回避率の低下が有意に少なかった(Log-Rank検定、 $P=0.027$)。最低Hb濃度が8.0g/dL以上の症例の割合は、投与群 79.5% (31/39 例)、非投与群 40.5% (15/37 例)と、投与群で有意に高かった(Fisherの直接確率計算、 $P<0.001$)。理論輸血回避率は、投与群 66.7% (26/39 例)、非投与群 27.0% (10/37 例)であり、投与群が有意に高かった(Fisherの直接確率計算、 $P<0.001$)。また、開始前輸血症例を除外した場合の理論輸血回避率も、投与群 71.9% (23/32 例)、非投与群 30.8% (8/26 例)と、投与群で有意に高かった(Fisherの直接確率計算、 $P=0.003$)。

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、投与群 43.6% (17/39 例、22 件)、非投与群 20.0% (8/40 例、10 件)と投与群で高かった。投与群で、治験薬との関連性が否定できない有害事象(副作用)は 25.6% (10/39 例、11 件)にみられ、その内訳は、肝機能異常 NOS 3 件(いずれも「軽度」)の他、白血球百分率数異常、血小板血症、好酸球数増加、血小板数異常、蛋白尿陽性、白血球増加、AST 増加、血中ビリルビン増加、各 1 件(重症度は「不明」)であった。

投与群の有害事象を重症度別にみると、高度とされたものは、新生児無呼吸発作、蒼白各 1 件(いずれも関連は「なし」)、中等度としては、水晶体後線維異形成(未熟児網膜症)、尿管ヘルニア NOS、肺炎 NOS、新生児脳症、新生児脳出血各 1 例(いずれも関連は「なし」)、軽度とされたものは、腸閉塞 NOS、無菌性髄膜炎各 1 件(いずれも関連は「なし」)、肝機能異常 NOS 3 例(関連は「たぶんなし」1 件、「どちらともいえない」2 件)、重症度不明として、血小板血症、血小板数異常、好酸球数増加、白血球増加、血中ビリルビン増加、各 1 件(すべて関連は「たぶんなし」)、蛋白尿陽性 2 件、(関連は「たぶんなし」1 件、「なし」1 件)、AST 増加 1 件(関連は「どちらともいえない」)、好酸球数異常 NOS 1 件(関連は「なし」)、白血球百分率数異常 1 件(関連は「たぶんあり」)であった。非投与群の有害事象は、水晶体後線維異形成(未熟児網膜症)、呼吸器カタル、新生児無呼吸発作、蒼白各 1 件、好酸球数異常 NOS 2 件、新生児無呼吸発作 1 件等であった。

投与群の安全性解析対象 39 例のうち、「安全性にまったく問題はない」とされたのは 89.7% (35/39 例)であり、「安全性にほぼ問題はない」まで含めると累積で 97.4% (38/39 例)であった(判定不能が 1 例 2.6%)。

抗エリスロポエチン抗体の測定は、投与群 39 例中 31 例で実施され、全例陰性であった。

本臨床試験終了後、本剤が投与された 44 例の安全性追跡調査(調査期間：平成■年■月～平

成■年■月)では、アレルギー様症状(ゼラチン含有製剤使用による有害事象)は認められなかった。(機構注:投与44例の内訳は、本剤投与症例41例に、未登録ながら本剤が投与された3例(症例番号2-1、15-1、16-1)を加えた例数である。なお、この3例については、適合性書面調査において、GCP第47条第1項に適合しないことが指摘されている。)

以上の結果より、本剤は未熟児貧血に対して、200IU/kgを週2回8週間投与することで、安全かつ有意な貧血改善効果が認められ、有用であるとしている。

(3) 第Ⅲ相一般臨床試験(添付資料ト-3、プロトコル番号5II1、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有効性、安全性及び血中薬物動態を検討することを目的に、第Ⅲ相一般臨床試験が非盲検非対照で、平成■年■月~平成■年■月に実施された(薬物動態についてはへ項参照)。対象は、出生体重500g以上2,000g未満、日齢10~40日、Hb濃度が8.0g/dL以上12.0g/dL未満、呼吸状態が安定していて吸入酸素濃度が40%以下及び人工換気療法施行例では最大吸気圧24cmH₂O以下かつ換気回数40回/分以下、経腸栄養が開始されており、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、本剤200IU/kgが、週2回8週間皮下投与された。

有効性の主要評価項目は、治験期間中の輸血の有無別に最低Hb濃度を指標とした有効性評価(非輸血例4段階(著効:9.0g/dL≤最低Hb濃度、有効:8.0g/dL≤最低Hb濃度<9.0g/dL、やや有効:7.0g/dL≤最低Hb濃度<8.0g/dL、無効:最低Hb濃度<7.0g/dL)、輸血例3段階(有効:9.0g/dL≤最低Hb濃度、やや有効:8.0g/dL≤最低Hb濃度<9.0g/dL、無効:最低Hb濃度<8.0g/dL))が用いられた。副次評価項目は、貧血改善効果(最低Hb濃度、Hb濃度低下量、Hb濃度の推移、最低Hb濃度が8.0g/dL以上の症例の割合)及び輸血回避効果(輸血回避率、理論輸血回避率)とされた。なお、輸血は、原則としてHb濃度が8.0g/dL未満に低下した場合及び臨床上的理由から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60μg/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、投与期間中に発現した副作用(関連性が否定できない有害事象)や臨床検査値の異常変動を考慮し、治験終了時あるいは治験中止時に、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(副作用はあったが無処置で経過観察が可能)、③安全性にやや問題がある(副作用のため休薬または何らかの治療が必要)、④安全性に問題がある(副作用のため投与中止)、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))で評価された。

30例が登録され、ここから有効期限切れの治験薬が投与された4例が除外された26例が安全性解析対象症例とされた。さらに、投与期間が短く、投与開始後にMRSA肺炎が発現した1例を治験対象としての妥当性に問題があるとして除外し、25例が有効性FAS解析対象とされ、ここ

から投与期間不足の 3 例を除いた 22 例が PPS 解析対象とされた。

有効性では、主要評価項目である輸血の有無及び最低 Hb 濃度による有効性評価で「有効」以上の割合は、FAS 解析で、52.0% (13/25 例；著効 8 例、有効 5 例)、PPS 解析で、59.1% (13/22 例；著効 8 例、有効 5 例) であった。

副次評価項目である最低 Hb 濃度は、FAS 解析で $9.08 \pm 0.22 \text{g/dL}$ (平均値±標準誤差、以下同じ)、PPS 解析で $8.96 \pm 0.24 \text{g/dL}$ であった。また、そのほかの有効性に関する主な解析結果 (すべて FAS 解析) は以下の通りであった。Hb 濃度低下量 (治験開始日の Hb 濃度と最低 Hb 濃度の差) は、 $1.05 \pm 0.22 \text{g/dL}$ であった。輸血後のデータを除外した平均 Hb 濃度の推移は、投与開始時と比較して 1 週後に低下が認められたものの、その後は低下することなく維持され、8 週間には 11.6g/dL まで上昇が認められた (Wilcoxon 符号付順位検定、 $P=0.023$)。輸血回避率は、60.0% (15/25 例) であり、最低 Hb 濃度が輸血施行の目安である 8.0g/dL 以上であった症例は 84.0% (21/25 例) であった。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 8.0g/dL 以上であった症例の割合) は、48.0% (12/25 例) であった。

安全性では、死亡例は認められなかった。

有害事象の発現頻度は、19.2% (5/26 例、10 件) であった。重篤な有害事象としては、ブドウ球菌性肺炎 (MRSA 肺炎、FAS 除外症例) が認められたが、治験薬投与前より MRSA が同定されており、治験薬との関連性は「なし」とされた。本剤投与との関連性が否定できない有害事象 (副作用) は、血小板血症、有核赤血球陽性、各 1 件であった。重症度別に有害事象をみると、高度な有害事象としては、血小板血症 1 件 (関連は「たぶんあり」、投与中止で軽快)、ブドウ球菌性肺炎 1 件 (上述)、中等度としては、発熱、新生児無呼吸発作、乳び胸症、各 1 件 (いずれも関連は「なし」、軽度として上気道炎 1 件 (関連は「なし」、程度不明の有害事象として、有核赤血球陽性 1 件 (関連は「たぶんあり」、転帰不明)、白血球百分率数異常、リンパ球数増加、白血球増加各 1 件 (いずれも関連は「なし」) がみられた。

安全性解析対象 26 例のうち、5 段階の安全性評価で、「安全性にまったく問題はない」とされたのは 96.2% (25/26 例) であった。「安全性に問題がある」とされた 1 例は、血小板血症を発症した症例 (上述) である。なお、安全性解析対象から除外された 4 例中 2 例に血小板数の増加、AST 異常変動、感染症、白血球数異常変動、Stab (桿状核球) 異常変動がみられ、いずれも関連は否定できないとされたが、「安全性にほぼ問題はない」あるいは「安全性にまったく問題はない」と判断されている。

抗エリスロポエチン抗体の測定は、安全性解析対象 26 例中 24 例で実施され、全例陰性であった。

本臨床試験終了後、30 例の安全性追跡調査 (調査期間：平成 ■年 ■月～平成 ■年 ■月) では、

アレルギー様症状（ゼラチン含有製剤使用による有害事象）は認められなかった。

以上の結果より、本剤は未熟児貧血に対して、200IU/kgを週2回8週間投与することで、安全かつ有効な貧血改善効果が認められ、有用であるとしている。

（4）第Ⅱ相試験（参考資料ト-1、プロトコル番号3DI1、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有効性、安全性及び有用な投与量を検討することを目的に、第Ⅱ相臨床試験として施設内漸増法による用量群間比較試験が、平成■年■月～平成■年■月まで実施された（機構注：安全性の資料としてのみ参考とした）。対象は、出生体重500g以上1,500g未満、日齢10～40日の間にHb濃度が12.0g/dL未満、呼吸状態が安定していて吸入酸素濃度が40%以下及び人工換気療法施行例では最大吸気圧24cmH₂O以下かつ換気回数40回/分以下、経腸栄養が開始されており、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。本剤3用量50IU/kg、100IU/kg、200IU/kgが、各施設において低用量から投与する施設内漸増法で、週2回8週間皮下投与された。

安全性の評価は、投与期間中に発現した副作用（関連が否定できない有害事象）や臨床検査値の異常変動を考慮し、治験終了時あるいは治験中止時に、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（副作用はあったが無処置で経過観察が可能）、③安全性にやや問題がある（副作用のため休薬または何らかの治療が必要）、④安全性に問題がある（副作用のため投与中止）、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））で評価された。

139例（50IU/kg投与群47例、100IU/kg投与群46例、200IU/kg投与群46例）が登録されたが、組み入れ基準の違反、中止基準の無視、用量不適切などによる逸脱が、50IU/kg投与群では47例中23例（49%）、100IU/kg投与群では46例中27例（59%）、200IU/kg投与群46例中30例（65%）に認められた。しかしながら、本剤は全例に1回以上投与されたため、全例を安全性解析対象とした。治験薬との因果関係は、「なし」、「たぶんなし」、「どちらともいえない」、「たぶんあり」及び「あり」の5段階で判定を行い、「症状」に関しては「たぶんなし」以上を、臨床検査値の異常変動に関しては「どちらともいえない」以上を「関連性が否定できない」として集計を行った。

200IU/kg投与群に死亡症例1例が認められた。この症例は、治験開始時より特発性血小板減少症を合併しており、本剤投与開始2日後に敗血症、汎発性血管内凝固症候群（DIC）を発症、10日後にショック、代謝性アシドーシス、A-Vブロックをきたし、蘇生術を必要とした。一時軽快したが、投与開始19日後に感染症が再発し、アシドーシス、DIC、遷延性胎児循環遺残（PFC）へと進行し、投与開始21日後に呼吸不全、腎不全のため死亡した。本剤との関連性は「なし」と判断された。

有害事象の投与群別発現頻度は、50IU/kg 投与群 29.8% (14/47 例、30 件)、100IU/kg 投与群 32.6% (15/46 例、33 件)、200IU/kg 投与群 23.9% (11/46 例、26 件) であり、用量増加に伴う発現率増加は認められなかった。関連性が否定できない有害事象 (副作用) は 7 例 (5.0%) 9 件であった。用量別には、50IU/kg 投与群 4.3% (2/47 例、2 件)、100IU/kg 投与群 8.7% (4/46 例、6 件)、200IU/kg 投与群 2.2% (1/46 例、1 件) であり、内訳は 50IU/kg 投与群の白血球百分率異常、高血圧 NOS、2 例 2 件、100IU/kg 投与群の肺障害 NOS、徐脈 NOS・低血糖 NOS・新生児無呼吸発作、高血圧 NOS、肝機能検査異常 NOS の 4 例 6 件、200IU/kg 投与群の血小板血症 1 例 1 件であった。

50IU/kg 投与群の安全性解析対象 47 例のうち、「安全性にまったく問題はない」とされたのは 97.9% (46/47 例)、「やや問題がある」2.1% (1/47 例)、100IU/kg 投与群で「安全性にまったく問題はない」とされたのは 91.3% (42/46 例)、「ほぼ問題はない」4.3% (2/46 例)、「問題がある」4.3% (2/46 例)、200IU/kg 投与群の安全性解析対象 46 例のうち「安全性にまったく問題はない」とされたのは 97.8% (45/46 例)、「ほぼ問題はない」とされたのは 2.2% (1/46 例、血小板血症) であった。

抗エリスロポエチン抗体の測定は、139 例中 88 例で実施され、全例陰性であった。

本臨床試験終了後、139 例の安全性追跡調査 (調査期間：平成 ■年 ■月～平成 ■年 ■月) では、アレルギー様症状 (ゼラチン含有製剤使用による有害事象) は認められなかった。

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置付け

機構は、未熟児貧血に対し、重篤な場合には輸血が用いられること、また既承認のエポエチンアルファ製剤との違いを踏まえ、本剤の必要性及び臨床的位置付けについて申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

輸血には、GVHD、溶血、血液を介する感染症等の危険性があることから、免疫機能が確立しておらず余命が長い未熟児が対象である場合には、輸血を回避あるいは削減することの意義は大きい。重篤な貧血の場合は、まず輸血が用いられるが、その場合にも本剤を投与する事により Hb 濃度の低下が抑制され、その後の輸血頻度を低減できると考えられる。

また、エポエチンアルファ製剤とエポエチン ベータ製剤は、同一の国際標準品 (WHO 標準品) にもとづき *in vivo* 薬理試験で得られた生物活性 (国際単位：IU) よりそれぞれ製剤が規格化されていることから、同単位の製剤で比較した場合には、造血効果は基本的に同程度と考えられる。一方、薬物動態 (PK パラメータ及び網赤血球数) に関しては、健康成人男性に投与した場合、エポエチン ベータ製剤はエポエチンアルファ製剤に比して、分布容積が大きく、消失半減期及び平均滞留時間が長いこと、皮下投与では消失速度定数が小さく、網赤血球数の増加が大きいこ

とが報告されている (Clin Pharmacol Ther 50: 702-712, 1991)。しかしながら、その差は 25% 前後であり、生物学的同等性の主要評価パラメータである最高血清中薬物濃度及び血清中薬物濃度-時間曲線下面積では差は認められておらず、エポエチン ベータ製剤がエポエチンアルファ製剤よりも重篤な副作用を発現させる可能性は低いと考えられる。

両製剤の有効性あるいは安全性を同一条件下で比較した臨床試験報告は国内外ともに見出せなかったが、未熟児貧血に対するエポエチンアルファ製剤国内後期第Ⅱ相試験 (小児内科 25: 151-166, 1993)、第Ⅲ相試験 (周産期医学 23: 917-929, 1993) 低容量製剤一般臨床試験 (周産期医学 26: 1031-1038, 1996) との比較から、両製剤の 200IU/kg での造血効果はほぼ同様であると考えられた。安全性に関しては、海外では、エポエチンアルファ製剤を投与している腎性貧血患者に抗エリスロポエチン抗体が発現した数件の報告、またエポエチンアルファ製剤の投与期間中に赤芽球癆が多発し、その多くにエリスロポエチン中和抗体が検出されたとの報告がみられた (N Engl J Med 346: 1584-1585, 2002)。国内では、これまで両製剤の投与により抗エリスロポエチン抗体が発現したとの報告はなかった。両製剤の皮下投与時の疼痛を比較した試験は、国内で腹膜透析 (CAPD) 施行患者を対象としたものが 2 件、海外で血液透析患者を対象としたものが 4 件報告されており、いずれもエポエチンアルファ製剤の方の痛みが強かったと報告されている。一方、国内での両製剤の使用により、いずれかの製剤でのみ副作用が発現したという報告が 4 件見られた (エポエチンアルファ製剤からエポエチン ベータ製剤に変更したところ気管支喘息、エポエチン ベータ製剤で発熱及び好酸球増加→エポエチンアルファ製剤に変更したところ消失、エポエチン ベータ製剤で flu-like syndrome (感冒様症候群) 及び好酸球増加→エポエチンアルファ製剤に変更したところ消失、エポエチンアルファ製剤で薬剤性肝障害→エポエチン ベータ製剤に変更したところ消失)。以上から、エポエチンアルファ製剤と本剤では、多少の差異を示す報告はあるものの、両製剤の有効性及び安全性に関して、基本的にはほぼ同等であると考えられる。

機構は、本剤の必要性及び臨床的位置付けについては、申請者の回答を了承するものの、成人ではエリスロポエチン製剤 (エポエチンアルファ製剤) 投与に関連する抗体産生及び赤芽球癆をはじめとする有害事象が発現していることから (N Engl J Med 346: 1584-1585, 2002)、新生児及び乳児期が対象となる本剤の適応の場合、安全性については一層留意する必要があると考える。

機構は、本臨床試験では投与前 Hb 濃度 8.0~12.0g/dL の患児を対象としており、8.0g/dL 未満の患児に対する有効性は明確になっていないことから、当該患児へ本剤を使用することの臨床的意義並びに有効性及び安全性について、海外での知見、本剤の作用機序等に基づ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。

本剤の投与期間中に Hb 濃度が 8.0g/dL 未満に低下した症例は 3 試験で 29 症例認められ、そのうち 6 例 (20.7%) に有害事象が発現した。症例数は少ないものの、発現した有害事象の種類及

び頻度は全体での種類及び頻度 (30.5%) と大きく異ならず、治験薬との関連性がほぼ否定でき、全例「安全性にまったく問題はない」と評価されたことから、Hb 濃度 8.0g/dL 未満に低下した症例に本剤を継続して投与することは、安全性上問題ないと推測した。

Hb 濃度 8.0g/dL 未満の症例にエリスロポエチン製剤を投与したという内容の報告は、海外、国内ともに見られなかった。しかし、Hb 濃度 6.4~9.7g/dL の 7 例の未熟児から末梢血を採取し、赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E) 数及びエリスロポエチンに対する BFU-E の反応性を成人の末梢血と比較すると、未熟児の末梢血には成人の末梢血に比較して多数の BFU-E が存在し、反応性は成人と同等もしくは亢進していたという報告 (Jpn J Obstet Gynecol Neonatal Hematol 3: 39-42, 1993) があり、Hb 濃度が 8.0g/dL 未満の症例であっても、本剤の投与で貧血が改善し、輸血の回避あるいは削減が期待できると推測される。Hb 濃度が 8.0g/dL を下回った状態から本剤を投与した場合、早期には輸血が併用されることも考えられるが、その後は本剤投与による Hb 濃度の上昇とそれに伴う輸血回数と輸血量の削減が期待できると考えられる。以上から、本剤は、Hb 濃度が 8.0g/dL を下回る患児に対しても臨床的に意義があると考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

(2) 臨床試験の実施体制について

1) 前期第Ⅱ相試験 (再試験) の 100IU/kg 投与群で誤って 400IU/kg が投与されたことについて

機構は、前期第Ⅱ相試験 (再試験、添付資料ト-1) の 100IU/kg 投与群で、誤って 400IU/kg が投与された症例について、このような事態が生じた経緯について説明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。

本試験では、外部の登録センターを使用した症例登録制を採用し、登録センターから用量が伝えられていた。申請者は、治験薬の投与量を体重あたりで設定したため、投与量を誤らないように、投与する用量ごとに薬液量換算表を作成し治験施設に配布していた。また、治験開始に先立ち、治験責任医師及び分担医師には各投与群に応じた薬液量換算表を用いるよう依頼していた。しかしながら、治験分担医師が 100IU/kg 投与するところを誤って 400IU/kg 投与群の薬液量換算表を使用したため、結果的に 400IU/kg が投与された。2 回投与された時点 (投与開始 5 日後) でモニターが過誤に気付いて中止した。申請者は、この過誤を重大な問題と認識し、全施設の治験責任医師及び分担医師に注意喚起し、100IU/kg の薬液量換算表だけ残して 200 及び 400IU/kg 投与群用の薬液量換算表は回収し、200 及び 400IU/kg 投与実施時にそれらの薬液量換算表を配布した。その結果、以降このような事象は起こらなかった。

機構は、以上の回答を了承するものの、本試験 (再試験、添付資料ト-1) が第Ⅱ相試験 (参考資料ト-1) における同様の治験実施計画書不遵守の結果を踏まえて計画及び実施された経緯を考慮すると、申請者の治験責任医師及び分担医師への説明を含め試験実施体制に、より適切な配慮

がなされているべきであったと考える。

2) 有効期限切れの治験薬が使用されたことについて

機構は、有効期限が切れた治験薬の使用が第Ⅲ相比較試験において1施設1例、第Ⅲ相一般臨床試験で2施設4例にみられていることから、これらの問題発生の経緯及びそれに対する対応を説明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。

第Ⅲ相一般臨床試験と第Ⅲ相比較試験では、治験薬の使用期限切れに先立ち、治験薬を新しいロットに交換するか、使用期限が切れた治験薬は使用しないよう治験担当医師に要請することにしてきた。しかし、当該3施設ではモニターがそれらの作業を行なうことを失念していたため、5例に使用期限が切れた治験薬が投与された。

19■年■月に治験が終了した第Ⅲ相一般臨床試験に関し、19■年■月に治験薬交付・回収書のチェックを行った結果、4例で使用期限が切れた1,500IUの治験薬が使用されていたことが判明した。また、19■年■月に治験が終了した第Ⅲ相比較試験についても同様のチェックを行った結果、1例で使用期限が切れた治験薬が使用されていたことが判明した。19■年■月～■月に当該治験薬と同一ロットの治験薬の品質試験を実施し、その時点においても、すべての試験項目について規格に適合していることを確認した。19■年■月に追跡調査で、本剤に起因すると考えられる問題は認められていないことを確認した。

治験薬管理は、本試験実施当時においては治験実施部門が担当していたが、有効期限が切れた治験薬が投与されてしまったことは、治験依頼者として、管理体制が十分でなかったためと考えられる。当該事象が発覚した後は、同様な事象の再発防止のため治験薬の有効期限を社内治験管理システムにおいて管理するよう改め、現在は未回収薬剤のうち、有効期間が残り6ヵ月時及び2ヵ月時の2回、担当モニターとプロトコル責任者にアラームが出るシステムとし、治験薬管理に十分留意している。

機構は、治験依頼者である申請者は、モニターに対し適切な管理監督体制をとるべきであったと考えるものの、現在、治験薬の管理体制が改められていることは理解した。

3) 評価不採用症例の取り扱いの判断について

機構は、各試験における評価不採用症例の取り扱いの判断についての説明が申請資料においては不十分であったことから、申請者に、各不採用例について説明を追加するよう求めた。

申請者は、治験実施計画書からの逸脱症例や治験中止症例の取り扱いについて、症例検討会で協議した結果、評価不採用症例とされた前期第Ⅱ相試験（再試験）1例、第Ⅲ相比較試験20例、第Ⅲ相一般臨床試験8例の詳細を提出した上で、各試験について以下のような説明をした。

前期第Ⅱ相試験（再試験）

100IU/kg 投与群であるにもかかわらず 400IU/kg が投与された 1 例（症例番号 1-10）が、重大な治験実施計画書違反であるとの理由から安全性及び有効性の解析から除外された。なお、本症例は安全性に問題は認められなかった。

第Ⅲ相比較試験

登録違反例（症例番号 2-1、15-1、16-1）、有効期限切れの治験薬の使用例（症例番号 12-2）及び選択基準（Hb 濃度 12g/dL 未満）違反例（症例番号 6-2）が、重大な治験実施計画書違反であるとの理由から完全除外例として安全性及び有効性の解析から除外された。なお、5 例全例が「安全性にまったく問題はない」と判断された。また、ゼラチン含有製剤が投与されたことから、5 例全例が臨床試験終了後の安全性追跡調査対象とされたが、アレルギー様症状は認められなかった。

第Ⅲ相一般臨床試験

有効期限切れの治験薬を使用した 4 例が、重大な治験実施計画書違反であるとの理由から完全除外例として安全性及び有効性の解析から除外された。なお、4 症例の各担当医師の安全性評価は、関連性が否定できない有害事象「血小板数の増加」が認められた 1 例で「安全性はほぼ問題はない」と評価された以外は 3 例全例「安全性にまったく問題はない」と判断された。

機構は、以上の回答を了承した。

(3) 用法・用量について

① 機構は、提出された臨床試験のそれぞれの計画段階における投与量及び投与間隔の設定根拠を説明するとともに、エポエチンアルファ製剤及び海外のエポエチン ベータ製剤の用法・用量についてどのような評価及び検討が行われたのか説明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。

第Ⅱ相試験（参考資料ト-1）では、エポエチンアルファ製剤 200IU/kg を隔日、20 日間皮下投与した報告（J Pediatr 119: 781-788 1991）、エポエチンアルファ製剤 200IU/kg を週 3 回皮下投与した報告（新生児誌 28: 695, 1992）、エポエチンアルファ製剤 50、100、200IU/kg を週 2 回 8 週間皮下投与した報告（臨床血液 33: 1455, 1992）から、未熟児貧血に対して本剤 100～200IU/kg を週 2 回あるいは 3 回投与することで効果が期待できると予測した。用量は 50、100、200IU/kg の 3 用量を選択し、エポエチンアルファ製剤では投与間隔は週 2 回で有効性がみられていたことから（臨床血液 33: 1455, 1992）、被験児への負担を軽減することが望ましいと判断し、週 2 回とした。

第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-2）では、第Ⅱ相試験（参考資料ト-1）で 50、100、200IU/kg の有効性評価で有意な用量反応関係が認められ、安全性にも特に問題はみられなかったことから、用量を 200IU/kg と判断した。投与間隔は、第Ⅱ相試験（参考資料ト-1）で週 2 回投与による有効性及び安全性が確認されていたことから、週 2 回とした。当時、国内でエポエチンアルファ製

剤が承認され、公表された第Ⅲ相試験成績で、エポエチンアルファ製剤 200IU/kg 週 2 回 8 週間皮下投与群は非投与群に比して有効性が確認されていたことも参考にした（周産期医学 23: 917-929, 1993）。一方、本試験計画時、エポエチン ベータ製剤の欧州での臨床試験成績が公表されていたが（N Engl J Med 330: 1173-1178, 1994）、輸血施行基準が異なっていたことから、投与量及び投与間隔の検討の参考にはならないと考えた。

前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料ト-1）では、これまでの試験で 200IU/kg での安全性及び有効性は確認できていたが、200IU/kg が最高用量であったこと、本試験は既に実施された第Ⅱ相試験（参考資料ト-1）の再試験であったことから、より広い範囲の用量で検討を行った。用量は、国内成人の再生不良性貧血や自己血貯血に伴う貧血の臨床試験で 400IU/kg まで安全性に特に問題がないことが確認されていたことから、200IU/kg を中心に 100、200、400IU/kg の 3 用量を選択した。未熟児が対象であることから、安全性を考慮し、低用量群から開始する漸増法を採用した。投与間隔はこれまでの試験と同様、週 2 回とした。

更に、機構は、前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料ト-1）で仮に 400IU/kg の成績が良好であった場合、その後の比較試験をどのように計画する予定であったかについて見解を示し、その観点から前期第Ⅱ相試験（再試験）のデザインの妥当性を説明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。

本試験計画当時、本試験は既に実施された第Ⅱ相試験（参考資料ト-1）の再試験であることから、まず 400IU/kg までの用量の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とし、その結果に基づいて無作為割付比較試験を行う予定としており、仮に 200IU/kg では効果が十分でなく、400IU/kg の成績が良好であった場合には、次試験にて 400IU/kg の有効性及び安全性の検証を行う予定であった。

しかし、前期第Ⅱ相試験（再試験）が終了した時点で、各投与群の患者背景を比較検討した結果、本試験は無作為化比較試験ではないものの、各投与群間の比較可能性はあり、その成績から臨床推奨用量は 200IU/kg と判断できると考えられた。前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料ト-1）、第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-2）及び第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料ト-3）の 3 試験成績を再度総合的に検討すると、在胎期間 28 週未満、出生体重 1,000g 未満等の背景の症例では、本剤の治療を遅らせないために、早期から Hb 濃度と臨床症状に十分留意し、症状に応じて 1 回 400IU/kg を上限とした増量投与が推奨されると考えられるが、本剤適応の多くを占める在胎期間 28 週以上、出生体重 1,000g 以上の症例では、少なくとも 200IU/kg の用量で有効性を確保できると考えられた。したがって、400IU/kg の用量を用いた次相以降の試験を実施しなくても本剤の申請用法・用量での有効性及び安全性が示されていると判断し、今回の申請を行った。

機構は、そもそも第Ⅱ相試験（参考資料ト-1）で治験実施計画書不遵守が見られ、評価資料に使用できないという経緯から、臨床試験全体の質に懸念が生じていると考える。対象とする未熟