

児が脆弱であり特に保護されるべきものであることから、臨床試験の実施を最小限にとどめること及び高用量の検討を慎重に行うことの必要性は十分に理解するものの、群間の比較可能性には限界があり、前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料トー1）の背景因子によるサブグループ解析は計画書の段階で確立されていたものではなく、既に実施されていた第Ⅲ相試験（添付資料トー2、トー3）の用法・用量や既存のエポエチンアルファ製剤の用法・用量が200IU/kgであることを前提とした結論という印象を払拭できないことから、用法・用量の妥当性、臨床パッケージについては専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

② 機構は、未熟児貧血に対するエポエチン ベータ製剤及びエポエチンアルファ製剤の高用量の使用経験（1回400IU/kgを超えるもの又は投与回数が多いもの）について、国内外の報告を検索して示すよう申請者に求めた。申請者は、以下の報告を示した。

エポエチン ベータ製剤の報告

1. 日齢10日から週3回6週間 100～300IU/kg 投与した報告（Pediatrics 92: 519-523, 1993）
2. 日齢3日から42日まで週3回 250IU/kg 投与した報告（N Engl J Med 330: 1173-1178, 1994）
3. 隔日7～65日間 200IU/kg 投与した報告（J Paediatr Child Health 30: 356-359, 1994）
4. 日齢3日から修正週齢37週まで週3回 250IU/kg あるいは500IU/kg 投与した報告（J Pediatr 132: 866-870, 1998）
5. 日齢5日から週3回6週間 250IU/kg 投与した報告（Neonatology 203 suppl 2: 1-5, 1999）
6. 日齢10日から週3回6週間 250IU/kg 投与した報告（Acta Med Okayama 55: 357-362, 2001）
7. 日齢3-5日から週3回9週間または週齢3週から週3回6週間 250IU/kg 投与した報告（J Pediatr 141: 8-15, 2002）

エポエチンアルファ製剤の報告

8. 修正週齢36週まで週3回3週間 400IU/kg 投与、その後週3回200IU/kg 投与した報告（Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88: F41-F45, 2003）
9. 日齢8日から週3回最低6週間、最高3ヵ月 300IU/kg 投与した報告（Pediatr Hematol Oncol 15: 415-420, 1998）
10. 日齢16-30日から週3回4週間 200IU/kg 投与した報告（Biol Neonate 74: 409-415, 1998）

機構は、申請者の示した報告に関して、副作用の記述が十分ではないものも多く、これらから高用量における本剤の安全性を判断することは困難であると考えます。しかしながら、エポエチン ベータ製剤1回500IU/kg 週3回の投与で有害事象発現率に低用量（250IU/kg）と有意差はなかったこと（上記報告4.）、1回300IU/kg 週3回の投与で重篤な有害事象の発現を示した報告は検索されなかったこと、また、エポエチンアルファ製剤でも安全性に特段の懸念を呈示した報告は認

められなかったことは了承した。

③ 機構は、前期第Ⅱ相試験の理論輸血回避率は 200IU/kg でも決して高いとは言えず、かつ安全性には各用量群で差がないこと、Hb 濃度等の指標で見ても 400IU/kg 群の方が有効であること、出生時体重 1kg 未満の超低出生体重児では 200IU/kg における理論輸血回避率が低く、十分な効果は得られていないと考えられること等から、現在提示されているデータからは通常用量を 400IU/kg としない理由及び 200IU/kg で十分な効果が得られているという根拠は明確でないと考えた。それゆえ、通常用量を 200IU/kg として、未熟児貧血への治療を開始した場合、十分な改善がみられない患者への治療を遅らせることにならないか、また適宜増減の判断基準をどのように考えているのか申請者の見解を示すよう求めた。さらに、追加実施した前期第Ⅱ相試験結果を用いて、本試験以前に実施された試験成績との相違の程度、有効性を確保できる最小用量等について再度検討し、本剤が少なくとも 200IU/kg 以上の用量で臨床的な有効性を確保できること、及び症状に応じて 200～400IU/kg の用量を投与することが妥当か否かについて説明するよう求めた。

申請者は、「在胎期間」、「出生体重」、「合併症」、「開始前輸血」を因子とした輸血回避率、理論輸血回避率等のサブグループ解析結果を示し、以下のように回答した。

本剤の用量反応性を検討するために、前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料ト－1）における各群の最低 Hb 濃度、輸血回避率及び理論輸血回避率を比較したところ、輸血回避率は、各因子に関してそれぞれ「在胎期間 28 週以上」、「出生体重 1,000g 以上」、「合併症なし」、「開始前の輸血なし」では 83.3～100%の範囲であり、用量反応性はみられなかった（表ト－1）。それに対して、最低 Hb 濃度及び理論輸血回避率においては、用量増加に伴う効果増強がみられた。

表ト－1 前期第Ⅱ相試験（再試験）における背景因子別の「輸血回避率」

投与群 背景因子		100IU/kg	200IU/kg	400IU/kg
在胎期間 (週)	<28	87.5% (7/8)	50.0% (3/6)	75.0% (3/4)
	28≤	91.7% (11/12)	88.2% (15/17)	94.7% (18/19)
出生体重 (g)	<1,000	83.3% (5/6)	42.9% (3/7)	71.4% (5/7)
	1,000≤	92.9% (13/14)	93.8% (15/16)	100% (16/16)
合併症	あり	75.0% (6/8)	72.7% (8/11)	80.0% (8/10)
	なし	100% (12/12)	83.3% (10/12)	100% (13/13)
開始前の 輸血	あり	100% (2/2)	20.0% (1/5)	75.0% (3/4)
	なし	88.9% (16/18)	94.4% (17/18)	94.7% (18/19)

次に、3 試験（添付資料ト－1、ト－2、ト－3）を総合して、200IU/kg 投与の効果を検討した

(表ト-2)。「在胎期間 28 週以上」、「出生体重 1,000g 以上」、「合併症なし」、「開始前の輸血なし」の輸血回避率及び理論輸血回避率は、それぞれ 82.1~87.8%及び 70.1~75.6%であり、「在胎期間 28 週未満」、「出生体重 1,000g 未満」、「合併症有り」、「開始前の輸血有り」の輸血回避率及び理論輸血回避率（それぞれ 35.0~60.9%及び 35.0~50.0%）に比して高率であった。また、無作為化試験である第Ⅲ相比較試験（添付資料ト-2）で、200IU/kg 投与群の輸血回避率及び理論輸血回避率は、対照群（非投与群）に比して統計学的に有意に高く、各因子によるいずれのサブグループにおいても高い値を示した。

表ト-2 背景因子別の「輸血回避率」と「理論輸血回避率」
(200IU/kg 投与群と第Ⅲ相比較試験の非投与群)

評価指標		輸血回避率 % 例数					理論輸血回避率 % 例数				
		200IU/kg 投与群				非投与群	200IU/kg 投与群				非投与群
試験名 背景因子		前期 第Ⅱ相試験	第Ⅲ相 比較試験	第Ⅲ相 一般臨床 試験	計	第Ⅲ相 比較試験	前期 第Ⅱ相試験	第Ⅲ相 比較試験	第Ⅲ相 一般臨床 試験	計	第Ⅲ相 比較試験
合計		78.3 18/23	79.5 31/39	60.0 15/25	73.6 64/87	56.8 21/37	69.6 16/23	66.7 26/39	48.0 12/25	62.1 54/87	27.0 10/37
在胎期間 (週)	<28	50.0 3/6	42.9 3/7	14.3 1/7	35.0 7/20	28.6 2/7	50.0 3/6	42.9 3/7	14.3 1/7	35.0 7/20	28.6 2/7
	28≤	88.2 15/17	87.5 28/32	77.8 14/18	85.1 57/67	63.3 19/30	76.5 13/17	71.9 23/32	61.1 11/18	70.1 47/67	26.7 8/30
出生体重 (g)	<1,000	42.9 3/7	50.0 4/8	41.7 5/12	44.4 12/27	0.0 0/9	42.9 3/7	50.0 4/8	33.3 4/12	40.7 11/27	0.0 0/9
	1,000≤	93.8 15/16	87.1 27/31	76.9 10/13	86.7 52/60	75.0 21/28	81.3 13/16	71.0 22/31	61.5 8/13	71.7 43/60	35.7 10/28
合併症	あり	72.7 8/11	66.7 12/18	47.1 8/17	60.9 28/46	47.4 9/19	63.6 7/11	55.6 10/18	35.3 6/17	50.0 23/46	21.1 4/19
	なし	83.3 10/12	90.5 19/21	87.5 7/8	87.8 36/41	66.7 12/18	75.0 9/12	76.2 16/21	75.0 6/8	75.6 31/41	33.3 6/18
開始前の 輸血	あり	20.0 1/5	71.4 5/7	37.5 3/8	45.0 9/20	18.2 2/11	20.0 1/5	42.9 3/7	37.5 3/8	35.0 7/20	18.2 2/11
	なし	94.4 17/18	81.3 26/32	70.6 12/17	82.1 55/67	73.1 19/26	83.3 15/18	71.9 23/32	52.9 9/17	70.1 47/67	30.8 8/26

また、3 試験で 200IU/kg が投与された症例 87 例のうち、「在胎期間 28 週以上」での輸血回避率は 85.1% (57/67 例)、「出生体重 1,000g 以上」での輸血回避率は 86.7% (52/60 例)、「在胎期間 28 週以上」かつ「出生体重 1,000g 以上」での輸血回避率は、90.7% (49/54 例) と高かった。それに対して、「在胎期間 28 週未満」かつ「出生体重 1,000g 未満」で輸血が回避されたのは 28.6% (4/14 例)、「在胎期間 28 週未満」または「出生体重 1,000g 未満」で輸血が回避されたのは 45.5% (15/33 例) であった。

以上から、「在胎期間 28 週未満」、「出生体重 1,000g 未満」等、より全身状態が悪い患児には、1 回 400IU/kg を上限とした増量を考慮する必要があるが、「在胎期間 28 週以上」、「出生体重 1,000g 以上」では、通常、200IU/kg の投与により輸血が回避でき、400IU/kg の用量は必要ないと考えられた。

安全性については、前期第Ⅱ相試験で関連性が否定できない有害事象（副作用）は、200IU/kg 投与群で 1 例認められたが、400IU/kg 投与群で出生体重が 1,000g 未満であった 7 例では、関連性が否定できない有害事象は認められなかった。また、平均出生体重 865±72.8g、16 例と平均

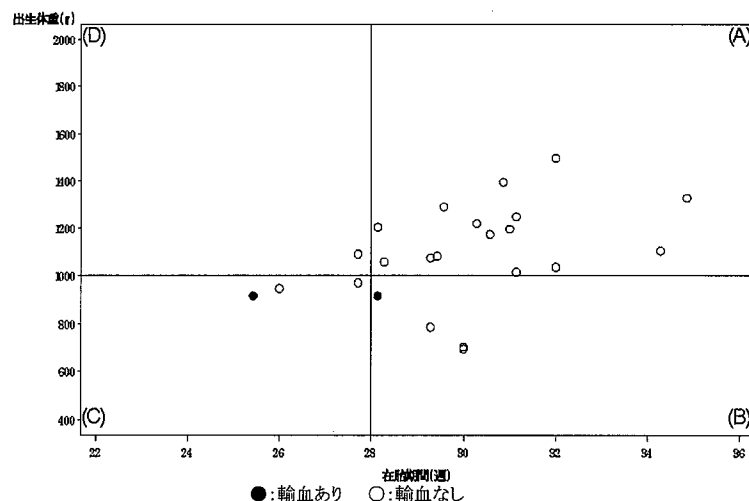
出生体重 $1,144 \pm 77.9\text{g}$ 、18 例にエポエチンアルファ製剤を 300IU/kg 週 3 回 6～8 週皮下投与した報告でも、両群ともに副作用は認められていない (Pediatr Hematol Oncol 15: 37-43, 1998)。しかしながら、極低出生体重児、超低出生体重児等への高用量の投与は、安全性に十分配慮しつつ慎重に行う必要があると考える。

以上、「在胎期間 28 週未満」、「出生体重 $1,000\text{g}$ 未満」、「合併症あり」、「開始前の輸血あり」では、 200IU/kg 投与では効果が十分でない場合も想定されるが、増量の判断は、Hb 濃度の変動、臨床検査値、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、体重増加不良等の症状により行うことが適切と考えられる。このように、 200IU/kg を超える用量が必要となる頻度が高いと考えられる場合には、早期から上記の症状等に十分留意し、増量の必要性を考慮すべきと考える。

機構は、以上のサブグループ解析は事後的に実施されたものではあるが、 200IU/kg の用量では効果が不十分であるサブグループ（在胎期間 28 週未満、出生体重 $1,000\text{g}$ 未満、合併症あり、開始前の輸血あり等）の存在が示唆されることは理解したが、更に、機構は、これらのグループにおける 400IU/kg の用量の有効性を示す根拠を前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料トー1）の結果等を再度精査して示すとともに、本剤の使用を 400IU/kg までとした場合に添付文書にどのような情報提供をすることが必要と考えるか申請者の見解を尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料トー1）で 400IU/kg が投与された 23 例（輸血施行例・非施行例）の出生体重と在胎期間の散布図を図トー1に示す。A の領域では輸血施行例はなく、一方、B、C、D の領域に該当する患児を合計した輸血回避率は 75.0%（6/8 例）であった。



図トー1 第Ⅱ相試験において 400IU/kg が投与された患児
（輸血施行例・非輸血施行例）での出生体重と在胎期間の散布図

前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料トー1）の症例を、各用量群について、上図の区分に従い A

～D の領域に分けた場合の輸血回避率と最低 Hb 濃度を表ト－3 に示す。

表ト－3 前期第Ⅱ相試験における輸血回避率と最低 Hb 濃度

400IU/kg 投与群	D : 100.0% (1/1例) 10.3	A : 100.0% (15/15例) 9.45±0.84	B、C、D : 75.0% (6/8例) 8.86±1.24
	C : 66.7% (2/3例) 9.60±0.87	B : 75.0% (3/4例) 7.95±0.87	
200IU/kg 投与群	D : 100.0% (1/1例) 8.1	A : 93.3% (14/15例) 8.61±0.89	B、C、D : 50.0% (4/8例) 8.30±0.67
	C : 40.0% (2/5例) 8.36±0.82	B : 50.0% (1/2例) 8.25±0.64	
100IU/kg 投与群	D : 66.7% (2/3例) 7.70±0.66	A : 100.0% (11/11例) 8.37±1.05	B、C、D : 77.8% (7/9例) 7.69±0.96
	C : 100.0% (5/5例) 8.02±0.89	B : 0.0% (0/1例) 6.0	

上段：輸血回避率、下段：最低 Hb 濃度 (g/dL)

B、C、D の領域に該当する患児は、400IU/kg で 8 例、200IU/kg で 8 例、100IU/kg で 9 例と例数が少ないため、輸血回避率に関する用量依存性等の詳細な検討は困難であるが、最低 Hb 濃度は 100IU/kg で 7.69g/dL、200IU/kg で 8.30g/dL、400IU/kg で 8.86g/dL と用量に応じた増加傾向が示されたことから、400IU/kg 投与時の輸血回避率は 200IU/kg 投与時よりも上昇する傾向があると考えられた。

以上の結果から、400IU/kg を上限として増量した場合には、200IU/kg 投与と比較し輸血回避率及び最低 Hb 濃度を上昇させ得るものと考えられ、「出生体重 1,000g 未満」あるいは「在胎期間 28 週未満」に該当する患児は、「出生体重 1,000g 以上」かつ「在胎期間 28 週以上」の患児に比べ、輸血が必要とされる機会が多いと考えられることから、合併症の有無、急激な Hb 濃度の低下、貧血によると考えられる臨床症状に十分留意した上で、その症状に応じて本剤投与開始後早期から増量（1 回 400IU/kg を上限とする）を考慮する必要があると考える。

以上の検討結果を踏まえ、申請者は本剤の用法・用量（案）を以下のとおり改訂した。

【改訂（案）】

・未熟児貧血

通常、エポエチンベータ（遺伝子組換え）として 1 回 200 国際単位/kg を週 2 回皮下投与する。貧血症状の程度により、1 回 400 国際単位/kg の週 2 回皮下投与を上限として、適宜増減する。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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

・未熟児貧血

1 回 400 国際単位/kg の週 2 回皮下投与を上限とした増量については、出生体重、在胎期

間を考慮し、貧血によると考えられる臨床症状、合併症、急激な Hb 濃度の低下等に十分留意して慎重に判断すること。

(下線部を追加)

機構は、以下のよう考える。

以上の申請者の説明から、200IU/kg の用量では効果が不十分であるサブグループ（在胎期間 28 週未満、出生体重 1,000g 未満、合併症あり、開始前の輸血あり等）が存在し、それに対して 400IU/kg の投与が有効かつ安全である可能性が示唆されることは理解する。しかしながら、前期第Ⅱ相試験（再試験、添付資料ト-1）は 200IU/kg の効果不十分例に対して 400IU/kg に増量する試験デザインではないこと、400IU/kg の投与例が 23 例のみであり、本用量を投与することの有効性及び安全性に関する情報が十分に得られているとは言い難いことから、申請者の改訂案を用法・用量とすることには慎重であるべきと考える。用法・用量（改訂案）の妥当性については専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

なお、本剤と同様、ヒト肝細胞に由来するエリスロポエチン DNA の発現により、チャイニーズハムスター卵巢細胞で産生されるエリスロポエチンアルファ製剤では、後期Ⅱ相試験で非投与群並びに 50IU/kg、100IU/kg、200IU/kg 各投与群が比較され、Hb 値の低下抑制効果が用量依存的であり、投与群の輸血回避率が非投与群に比し有意に上昇したことから、第Ⅲ相試験の投与量は 200IU/kg とされ、有効性及び安全性が確認された（薬物動態パラメータについては、薬物動態の項参照）。以上の結果を踏まえ、未熟児貧血の用法・用量は「通常、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）として 1 回 200 国際単位/kg を週 2 回皮下投与する。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。」とされている。

（4）有効性に関する評価

1) 主要評価項目について

① 機構は、第Ⅲ相の 2 試験（添付資料ト-2、ト-3）では、最低 Hb 濃度と輸血の有無を組み合わせ、有効性主要評価項目としたのに対し、前期第Ⅱ相試験（添付資料ト-1）では最低 Hb 濃度を主要評価項目とした根拠を尋ねた。

申請者は、以下のよう回答した。

本剤の主たる薬理作用は、赤血球系前駆細胞の赤血球への分化・増殖を促進することによる造血作用であることから、Hb 濃度が貧血改善効果の直接的な指標となる。未熟児においては出生後 1～3 ヶ月で、Hb 濃度が低下し、その後回復する。したがって、未熟児貧血の臨床試験においては投与期間中で最も貧血が強い Hb 濃度の最低値を評価する事が重要であると考え、臨床試験を通

じて有効性指標として「最低 Hb 濃度」を採用した。再度実施した前期第Ⅱ相試験では、用量反応関係の検討が目的であることから、主要評価項目を客観的測定項目である最低 Hb 濃度単独としたが、本剤の臨床上の目的は「未熟児における貧血を改善し、輸血を回避する事」であることから第Ⅲ相（比較及び一般臨床）試験においては、輸血も考慮した評価を行うため輸血の有無を組み合わせた有効性評価を主要評価項目とし、各相の目的に応じた評価基準を設定したものである。機構は、以上の回答を了承した。

② 機構は、第Ⅲ相比較試験（添付資料トー2）及び第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料トー3）の主要評価項目で、輸血施行例も有効例に含めて解析していることの妥当性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。

「未熟児早期貧血に対する輸血ガイドライン」では、呼吸障害が認められない未熟児に対する輸血施行の基準 Hb 濃度を 8.0g/dL と規定している（日児誌 99: 1529-1530, 1995）ことから、Hb 濃度を 8.0g/dL 以上に維持できれば輸血施行のリスクを低減できたと考えられる。そこで、治験期間中の最低 Hb 濃度を有効性評価の指標とし、治験期間中に輸血が施行されなかった症例（非輸血例）では最低 Hb 濃度が 8.0g/dL 以上であった場合を「有効」と規定し、輸血例では、輸血により Hb 濃度が一過性に上昇することから、最低 Hb 濃度が 9.0g/dL 以上であった場合を「有効」と規定した。本剤の投与目的は、最終的には輸血回避であるが、輸血を完全に回避できなくても、本剤投与によって Hb 濃度の低下を抑制し、その後の輸血回数と輸血量を削減できればその臨床的意義は大きいと考えられるため、輸血例では非輸血例の評価段階より一段階下げる基準を設定した上で、輸血例も有効例に含めて解析した。

機構は、以上の回答を了承した。

2) 輸血回避率及び理論輸血回避率について

① 第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料トー3）において、他の試験に比して輸血回避率及び理論輸血回避率が低かった理由を、申請者は投与開始後早期の輸血例及び全身状態が良くない症例が多く集積されたためとしているが、機構はこの点についてさらに具体的な説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

未熟児は赤血球寿命が短いこと、エリスロポエチン産生が十分でないこと、採血による血液量の減少等から高頻度に高度の（「輸血を必要とする」の意）貧血を呈する。在胎期間が短く、出生体重が少ない患児ほど合併症を有する頻度が高く、検査採血の頻度が多くなる傾向にあることから、貧血が重度になりやすい。この観点から、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験を背景因子で層別した結果、輸血回避率も理論輸血回避率も、「在胎期間 28 週未満」、「出生体重 1,000g 未満」、「合併症あり」、「開始前の輸血あり」で低い傾向にあった。「在胎期間 28 週未満」（第Ⅲ相一般

臨床試験 28.0% (7/25 例)、第Ⅲ相比較試験 17.9% (7/39 例))、「出生体重 1,000g 未満」(同 48.0% (12/25 例)、20.5% (8/39 例))、「合併症あり」(同 68.0% (17/25 例)、46.2% (18/39 例))、「開始前の輸血あり」(同 32.0% (8/25 例)、17.9% (7/39 例)) >。また、第Ⅲ相一般臨床試験においては、「在胎期間 28 週未満」、「出生体重 1,000g 未満」、「合併症あり」、「開始前の輸血あり」のいずれの因子も第Ⅲ相比較試験のそれより構成比率が高かった。これらの背景因子の違いから、第Ⅲ相一般臨床試験では、第Ⅲ相比較試験に比して比較的全身状態が良くないと推察される症例が多く登録された結果、成績が低くなったものと考察した。

また、本剤投与後 1 週間以内に輸血された症例の構成比率は、第Ⅲ相一般臨床試験 24.0% (6/25 例)、第Ⅲ相比較試験 2.6% (1/39 例)、前期第Ⅱ相試験（追加）13.0% (3/23 例)であった。本剤 200IU/kg が投与された症例のうち、投与後 1 週間以内に輸血された症例は、10 例中 9 例に合併症があり、また、10 例中 9 例は在胎期間が 28 週未満又は出生体重が 1,000g 未満であったことから、全身状態が良くない症例であると推察でき、第Ⅲ相一般臨床試験で投与開始後早期に輸血された症例が多かったのは、比較的全身状態が良くない症例が多く登録された結果であると考えられる。

機構は、以上の回答を了承した。

② 機構は、理論輸血回避率の臨床的意義及び海外における評価項目である success rate との関係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。

本邦での未熟児に対する輸血施行の基準 Hb 濃度は 8.0g/dL であることから、輸血が施行されなくても最低 Hb 濃度が 8.0g/dL を下回れば輸血リスクがあったと考え、輸血回避率とは別に、「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」を理論輸血回避率と規定した。しかし、臨床における輸血施行の判断は、患児の状態、種々の臨床検査値等が総合的に勘案されてなされるため、輸血回避率を臨床効果の主要な評価指標とすることが妥当であり、理論輸血回避率は、それを補足する指標として有用と考える。

一方、欧州での success rate は、「治験期間中に輸血が施行されず、かつ Ht 値が 32%以上であった症例の割合」である (N Engl J Med 330: 1173-1178, 1994)。理論輸血回避率と success rate は、輸血の有無と貧血の程度の二つの観点から評価している点では同様と考えられるが、基準とする Hb 濃度（あるいは Ht 値）は success rate の方がより高値である。これは、未熟児貧血に対する国内外の治療方針の違いによると考えられる。欧州では未熟児の管理において、修正週齢（妊娠が継続していた場合の在胎週数）の同じ胎児に近い状態にすることを目標としており、出生後に比して低酸素環境にある子宮内の胎児は生理的多血状態にあることから、基準とする Hb 濃度は本邦より高く設定されている。本文献では、英国輸血ガイドラインで、未熟児の輸血基準は「Hb 濃度 10.5g/dL 未満で症状がある場合」と規定されていることから、Ht 値 32% (Hb 濃度では

10.5g/dLに相当)が success rate の基準値に設定されている。それに対し、本邦では、胎内環境とは異なる環境に置かれる未熟児を胎児に近い状態に維持することは必ずしも適切ではないとの観点から、輸血基準の Hb 濃度についても 8.0g/dL と低値に設定されている。

機構は、以上の回答を了承した。

(5) 安全性に関する評価

1) 重篤な有害事象などについて

機構は、重篤な有害事象及び安全性に問題があるとされた症例(「安全性にまったく問題はない」とされた以外の症例)について、経過を詳細に示し、治験薬との関連性について見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

実施されたすべての臨床試験において、「安全性にまったく問題はない」とされた以外の症例 12 例の詳細、並びに死亡例 1 例及び重篤な有害事象を発現した症例 1 例についての経過を以下に示す。なお、「安全性にまったく問題はない」とされた以外の症例(以下、安全性に問題があるとされた症例、と記述) 12 例のうち 1 例は貧血状態が悪化したため投与 1 回で中止されており、治験期間が短かったため全評価項目判定不能と判定されたが、本症例において有害事象は発現していない。

「安全性にまったく問題はない」とされた以外の症例 12 例のうち、「判定不能」の 1 例を除き、11 例に有害事象が認められた。その内訳は、好酸球増多症、(症例番号 2-21)、肝機能障害及び総ビリルビン異常変動(症例番号 27-1)、無菌性髄膜炎及び肝機能異常(症例番号 50-1)、肝機能異常(症例番号 50-2)、血小板増多(症例番号 1-7、22-6)、高血圧(症例番号 5-1、19-5)、肝機能値異常、(細菌性)肺炎、白血球数異常変動、Stab 異常変動及びリンパ球数異常変動(症例番号 23-2)、慢性肺障害の急性増悪及び白血球数異常変動(症例番号 7-5)、徐脈、無呼吸発作及び低血糖(症例番号 10-4)であった。安全性に問題があるとされた症例において発現したこれら 20 件の有害事象の治験薬との関連性は、「たぶんあり」3 例 3 件、「どちらともいえない」7 例 9 件、「たぶんなし」2 例 3 件、「なし」2 例 5 件であった。「たぶんあり」と判定された 3 例 3 件の有害事象の内訳は、血小板増多 2 例、高血圧 1 例であった。血小板増多の 2 例における判定根拠は「治験薬剤使用とともに急激な増加が見られたため」及び「EPOCH 投与後著明な血小板増多を見た。他の薬剤との関係は時期的に見てなさそうであるため」であった。また、高血圧が認められた症例では、投与中止後、Hb 濃度は低下したにもかかわらず血圧の降下、上昇が認められたことから、高血圧と薬剤の関連性ははっきりしないため、「たぶんあり」と判断された。これらの症例を含め、本剤と有害事象との関連性を検討した結果、血小板増多及び高血圧以外の事象は、一般的に未熟児で認められる事象であると考えられるものの、本剤投与後に発現しており、本臨床試験の実施施設のほとんどが未熟児治療を専門としていることから、担当医師の関連性の評価は

申請者としても妥当と考える。血小板増多については、治験薬投与後に著明な増加を認めていること、さらにエポエチンアルファの未熟児適応追加時に添付文書に追加されたことから、本剤においても関連性は否定できないと考える。また高血圧については、本剤による副作用として広く知られていることから、本剤との関連性は否定できないと判断する。

死亡した1例は、本剤投与2日後に有害事象（敗血症、DIC）を発現し、一度軽快したものの、投与19日後に感染症が再発し、21日後に呼吸不全、腎不全により死亡した。本剤との関連性について治験担当医師は「なし」と判定し、症例検討会においても、症状及び本症例が本剤投与前から特発性血小板減少症を発現していたことから、本事象は治験薬との因果関係はないと判断した。治験依頼者としてもこれに同意している。重篤な有害事象（MRSA肺炎）を発現した症例に関しては、本剤投与5日後から肺炎症状が認められ、ブドウ球菌性肺炎と診断された。本症例は治験薬投与前よりMRSAが同定されていたため関連性は「なし」と判断されており、治験依頼者としてもこの判断は妥当と考えている。

機構は、以上の回答を了承した。

2) 安全性評価項目について

機構は、各臨床試験の安全性評価項目で、観察期間や観察項目にある程度の制限があることから、副作用が認められないことを以て「安全性にまったく問題はない」というカテゴリーに分類していることの妥当性について、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。

臨床試験においては、その薬剤及び患者の特徴を考慮し可能な限りの安全性を評価するものの、人権保護、実施可能性の観点から、治験期間中の観察期間や観察項目にはある程度の制限がある。本臨床試験における「安全性にまったく問題はない」とは、治験期間中の観察期間や観察項目の範囲においては、副作用は見られなかったということを表すカテゴリーの一つとしている。

機構は、「安全性にまったく問題はない」とは、本臨床試験において独自に定義された、限定された観察期間と観察項目の範囲内の安全性のカテゴリーを表す文言であることは理解するが、注釈なく使用された場合、無条件に「安全性にまったく問題はない」と文字通り解釈される危険があり、安全性を表現する表現として必ずしも適切な用語ではないと考える。

3) 赤芽球系の異常及び抗体産生の可能性について

機構は、未熟児貧血に対しエリスロポエチン製剤を使用した際に赤芽球系の異常が認められた症例の報告があれば提示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。

通常、成人では赤芽球は末梢血中には出現しないが、未熟児では生理的に末梢血中に赤芽球がみられることから、今回の臨床試験では末梢血への赤芽球の出現は赤芽球の異常には含めていない。

未熟児貧血に対してエリスロポエチン製剤を使用し、赤芽球系の異常が認められた症例の報告を検索したが、エポエチン ベータ製剤、エポエチンアルファ製剤を問わず検出されなかった。

機構は、以上の回答を了承した。

次に、機構は、成人では、腎不全患者のエリスロポエチン製剤（エポエチンアルファ製剤）使用で抗体産生及び赤芽球癆をはじめとする関連性が否定できない有害事象が、市販後に報告されている（N Engl J Med 346: 469-475, 2002）こと、またエポエチンアルファ製剤（Eprex : Johnson & Johnson 社（現 Janssen-Orhto 社））では、赤芽球癆と診断された 155 例中 112 例に抗エリスロポエチン抗体が検出され、その全例が当該エポエチンアルファ製剤を皮下投与されていたことが確認されたため、慢性腎不全患者に対する皮下投与を禁忌とし、Eprex の効果が消失したことを検出するために、網状赤血球数を定期的にモニターすること等が添付文書に追記された経緯がある（Monitoring the safety and quality of medicines: Important safety messages 12 December 2002, MHRA web site）ことを踏まえ、未熟児貧血の症例に対して本剤を使用した場合に中和抗体が産生される可能性、臨床で抗体価を測定する必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

Rossert ら（J Am Soc Nephrol 15: 398-406, 2004）は、エリスロポエチン製剤の投与を受けている腎不全患者 1340 例の抗エリスロポエチン抗体を測定したところ、抗体陽性赤芽球癆の既往を有する 1 例を除いて、明確な抗エリスロポエチン抗体は検出できなかったと述べている。本邦においても、承認後十年以上が経過する中で、抗エリスロポエチン抗体陽性赤芽球癆はエポエチン ベータ製剤、エポエチンアルファ製剤で各 1 例が報告されたのみであり、本製剤による中和抗体産生の確率は極めて低いと考えられる。また、新生児の免疫機能は成人に比して未熟であり、ワクチンを含む多くの抗原に対して免疫反応が不十分であること、未熟児貧血に対するエポエチン ベータ製剤の投与期間は比較的短いことを考え合わせると、中和抗体産生の可能性は成人に比しても低いと予想される。また、臨床で抗体価を測定する必要性については、未熟児の免疫グロブリン産生量は低く、母体由来の免疫グロブリンが混在している状況では未熟児由来抗体の検出感度は低下し、適切な測定結果が得られない可能性があり、未熟児貧血におけるエポエチン ベータ製剤投与患者の抗体価を測定する臨床的意義は低いと考える。

機構は、申請者の上記の回答を理解するものの、本適応の場合、新生児及び乳児が対象となるため、安全性全般についてより一層の注意が必要であり、製造販売後調査の必要性を含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

4) 脾腫増大及び浮腫の副作用について

機構は、エポエチンアルファ製剤の添付文書に副作用として、「脾腫増大」及び「浮腫」が挙げられているが、未熟児貧血に対して本剤を使用する場合に、これらの副作用について注意喚起する必