

要がないか申請者に尋ねた。

申請者は、以下のように回答した。

エポエチンアルファ製剤における「脾腫増大」については、各種血液疾患（骨髓異形成症候群）の貧血における試験において認められた副作用であり、この効能・効果は申請後取り下げられている。一方、エポエチンベータ製剤では、未熟児における試験を含め、すべての臨床試験において「脾腫増大」の発現は認められていない。また、未熟児における脾腫増大の報告を MEDLINE で検索した結果、該当する報告はなかった。

「浮腫」については、エポエチンアルファ皮下注用製剤（適応症：透析導入前の腎性貧血、自己血貯血）承認時に添付文書に記載され、未熟児貧血の臨床試験においては認められなかつたものの、市販後調査において認められている。一方、エポエチンベータ製剤においては、透析施行中の腎性貧血の臨床試験、透析導入前の腎性貧血の市販後調査において「浮腫」が認められているものの、未熟児貧血では認められなかつた。「浮腫」については、適応疾患が腎性貧血であり、原疾患による影響と推察されたため添付文書には記載していない。

以上、「脾腫増大」については、骨髓異形成症候群という極めて特殊な患者集団で認められた事象であり、未熟児における「脾腫増大」は文献報告においても認められていないこと、「浮腫」については、適応疾患の病態が影響していることから、本剤の未熟児に対する使用にあたって、これらの副作用に対する注意喚起は現時点では必要ないと考える。

機構は、「脾腫増大」については申請者の説明を了承するが、「浮腫」については、原疾患による影響と推察されているものの、腎性貧血の臨床試験及び市販後調査でも認められていること、またエポエチンアルファ製剤でも、未熟児貧血の市販後調査で認められていることから、添付文書上で注意喚起すること及び特定使用成績調査の調査項目とすることの必要性について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

5) 未熟児網膜症について

機構は、エリスロポエチン製剤と未熟児網膜症との関連性について基礎的、臨床的に指摘されている文献（EMBO J 22: 1134-1146, 2003 等）が見受けられることから、エリスロポエチン製剤と未熟児網膜症の関連性について申請者に考察を求めた。

申請者は以下のように回答した。

未熟児網膜症の発症要因として、網膜血管の未熟性（特に出生体重 1,250g 以下、在胎期間 32 週以下の早産低出生体重児）、高濃度酸素投与、合併症や薬剤投与（ステロイド、インドメタシン）による網膜動脈の収縮と低酸素血症、薬剤投与、感染症等による網膜組織の虚血、輸血、鉄剤等によって発生するフリーラジカル等が考えられている（あたらしい眼科 18: 1479-1483, 2001）。特に、高濃度酸素投与による発症機序としては、高濃度酸素が血管内皮増殖因子（VEGF）を抑制し、血管減少による網膜虚血から新生血管の発生が網膜症を発症させること（Arch Ophthalmol

114: 1219-1228, 1996)、高濃度酸素による血管収縮が網膜症を発症させること等が考えられている。

基礎研究において、Pierce ら (Proc Natl Acad Sci USA 92: 905-909, 1995) は未熟児網膜症の発症には網膜血管新生因子の VEGF が重要であり、エリスロポエチンが VEGF 産生を促進することを報告している。VEGF 以外の未熟児網膜症に関連すると思われる因子について、Sasai-Takedatsu ら (Acta Paediatr Jpn 36: 460-461, 1994) は、未熟児でエリスロポエチン投与により endothelin-1 と lipoperoxide の産生が亢進する症例報告をしており、Carlini ら (Kidney Int 43: 1010-1014, 1993) はエリスロポエチン投与により内皮細胞で endothelin-1 の産生が亢進することを報告している。endothelin-1 上昇はフリーラジカル産生を増大させ、フリーラジカルにより傷ついた膜リン脂質から過酸化脂質が産生されることから、endothelin-1 の長期的な高産生が網膜血管構成に影響し、未熟児網膜症を引き起こすと推測している。一方で、初川ら (日本眼科学会雑誌 106: 150, 2002) は酸素誘導網膜症モデルマウスにおけるエリスロポエチンの影響を検討したが、エリスロポエチンの新生血管促進への影響はないと報告している。

臨床においては、池田ら (日本未熟児新生児学会雑誌 10: 386, 1998)、北島ら (日本産婦人科・新生児血液学会誌 12: S23-S24, 2002) は、エリスロポエチン投与と未熟児網膜症との関連性については、統計学的に有意な差はないものの、エリスロポエチン投与群において未熟児網膜症の発症が多い傾向にあったと報告している。Romagnoli ら (Eur J Pediatr 159: 627-628, 2000) は、鉄剤を併用したエリスロポエチン療法が未熟児網膜症の発症率を上昇させることを報告しているが、本報告においてはエリスロポエチン投与例においても輸血回数を減らすことができなかつたことから、過剰な血清鉄によって網膜血管の酸素障害を引き起こした可能性があるとしている。また、Bany-Mohammed ら (Pediatr Res 40: 381-387, 1996) は動物実験で、エリスロポエチン投与に伴う血清鉄の移動により未熟児網膜症などの酸素障害をむしろ軽減させる可能性を示している。Liu A ら (J Invest Med 52: S122, 2004) や De Luka ら (Pediatr Res 49 Part 2: 390A, 2001) がエリスロポエチン投与による未熟児網膜症の発症率の上昇を報告している一方で、未熟児網膜症の発症についてエリスロポエチン投与の有無に統計学的有意な差は認められず、在胎期間、輸血の有無、合併症の有無が要因とする報告が、間崎ら (日本未熟児新生児学会雑誌 2002)、多田ら (新生児誌 37: 329, 2001) 他複数みられる。以上より、エリスロポエチン投与と未熟児網膜症の関連性については、エリスロポエチンの血管新生作用により発症するという報告はあるものの、現時点では不明な点も多く結論には至っていないと考える。

機構は、さらに以上の申請者の回答に対して、本申請用法・用量において本剤を 400IU/kg までの適宜增量可能とした場合、增量使用によって未熟児網膜症のリスクが増加する可能性がないか、重ねて申請者に見解を求めた。

申請者は以下のように回答した。

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）について報告した文

献を検討したところ、Ohls ら (Pediatrics 108: 934-942, 2001) は出生体重 1,250g 未満の未熟児に 400IU/kg を週 3 回投与したが、未熟児網膜症の発症はプラセボ群と相違はなく、また、それまでに報告されていた未熟児網膜症の発症率と差はなかったと報告している。また、Maier RF ら (J Pediatr 132: 866-870, 1998) は 500IU/kg 又は 250IU/kg を週 3 回投与しても有害事象の発症率に差は認められなかったとしている。他の試験結果からも、エリスロポエチンの高用量投与による未熟児網膜症の発症率上昇を報告しているものはなかった。なお、海外の承認用法・用量は、[REDACTED] (エポエチン ベータ : [REDACTED] 社) が 250IU/kg 週 3 回皮下投与を 6 週間継続することとなっている。以上の海外の週あたり投与量及び既存の報告を勘案すると、本剤を 400IU/kg 週 2 回まで增量した場合においても、未熟児網膜症の発症率の上昇をもたらす可能性はないと考える。

機構は、以上の回答について、現時点での基礎研究、臨床研究の知見からは本剤が未熟児網膜症を発症させる可能性は否定できないものの、その関連性が明瞭に示されているとは言い難く、一定の見解に至っていないものと考える。機構は、本剤の投与と未熟児網膜症の関連性を明らかにできるよう製造販売後調査を行う必要がないか申請者に尋ね、申請者は特定使用成績調査の中で未熟児網膜症発症と背景因子も含めた要因との関連性を検討する予定である、と回答した（製造販売後調査の項参照）。

本剤投与と未熟児網膜症との関連性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

6) 腫瘍増殖作用について

機構は、本剤の腫瘍増殖作用の有無及び未熟児貧血での使用における注意喚起の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。

*In vitro*において、エリスロポエチンによる増殖促進作用が報告されているヒト由来の腫瘍細胞は、ヒト赤白血病由来細胞株 (Biochem Biophys Res Commun 154: 902-909, 1988)、急性白血病患者由来細胞 (Blood 69: 546-552, 1987)、ヒト多発性骨髄腫由来細胞株 (Biochem Biophys Res Commun 170: 1128-1134, 1990)、ヒト乳がん細胞 (Cancer Res 61: 3561-3565, 2001) 等である。一方、(別の) 赤白血病由来細胞株、ヒト急性骨髓性白血病由来細胞株、慢性骨髓性白血病由来細胞株、ヒト肺がん細胞、ヒト胃がん細胞、ヒト神経膠腫細胞及びヒト乳がん細胞では、エリスロポエチンにより腫瘍細胞が増殖促進されないことが報告されている (Haematologica 78: 208-212, 1993)。

*In vivo*においては、エリスロポエチンの投与はヒト頭頸部がん細胞 (Biotherapy 5: 2005-2010, 1991)、ラット肉腫細胞 (Ady Exp Med Biol 345: 517-524, 1994) 等の増殖を促進しないことが報告されている。また、エリスロポエチン拮抗薬の投与により、乳がん (Lab Invset 82: 911-918,

2002)、卵巣がん及び子宮がん (Br J Cancer 84: 836-843, 2001) の増殖が阻害されることが報告されているが、外因性エリスロポエチン投与が直接がんの増殖を促進することが示された報告はない。また、エリスロポエチン高発現トランスジェニックマウスにおいて、悪性腫瘍の発現は認められなかった (Blut 61: 253-257, 1990) との報告、長期間飼育しても赤白血病等の発現は認められなかった (Blood Cells Mol Dis 30: 82-89, 2003) との報告もある。

臨床においては、透析患者で急性骨髓性白血病 (Nephron 69: 109, 1995) あるいは急性リンパ芽球性白血病 (Nephron 76: 361, 1997) が発現したとの報告、腎不全患者で多発性骨髓腫の病態の進行 (BMJ 301: 667, 1990) あるいは再発 (Clin Nephrol 40: 176-178, 1993) が認められたとの報告がある。一方、エリスロポエチンによるがんの増殖促進は示唆されていないとする報告 (Hematol Oncol Clin North Am 10: 345-363, 1996、Drug Saf 19: 269-282, 1998) もある。

本剤の透析施行中の腎性貧血、透析導入前の腎不全患者における貧血、自己血貯血の適応に関する使用成績調査及び特別調査等の市販後調査においても腫瘍増殖促進作用を示唆する結果は得られていない。また、10年間実施した透析患者における発がん性調査においても、腫瘍増殖促進作用を示唆する所見は得られていない。なお、エポエチンアルファ製剤の未熟児貧血に適応に関する調査（他社が実施）においても、腫瘍増殖促進作用についての報告はなされていない。

以上から、本剤の腫瘍細胞に対する作用として、基礎研究では腫瘍の促進の可能性を示唆する報告があるものの、否定的な報告も多く、また臨床的には腫瘍増殖促進を明らかに示唆するような報告はないと考える。本剤の未熟児への適応においては、投与期間も短く、特に注意喚起の必要性はないと考える。

以上の回答に対して、機構は、現時点で、本剤の未熟児貧血に対する適応において臨床的に腫瘍増殖作用を直接示唆した報告が見られないことは理解する。しかしながら、培養細胞における検討及びエリスロポエチンの他疾患の適応において腫瘍細胞増殖作用を示唆する報告もみられていてことから、本剤の作用機序を勘案すると、腫瘍増殖作用を完全に否定することはできないと考える。未熟児貧血の適応における本剤の腫瘍増殖作用の可能性及び注意喚起の必要性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

(6) 製造販売後調査について

機構は、以上の審査の経緯から、適切な用量の使い分けについての情報が不足しており、また安全性について、未熟網膜症、抗体産生、腫瘍増殖作用等の検討がさらに必要であると判断し、これらの情報を補完する適切な製造販売後調査計画を示すように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

輸血回避を考慮した場合、出生体重が 1,000g 未満の超低出生体重児あるいは在胎期間 28 週未満の超早産児に対しては、投与開始早期から本剤の 1 回投与量、400IU/kg までの增量投与の可能性が想定される。200IU/kg で不十分と思われる患児の背景因子を調査する製造販売後調査としては、さまざまな合併症の罹患率が高く、容態の急変等、緊急処置が求められる超低出生体重児あ

るいは超早産児では、倫理的にも製造販売後臨床試験の実施は困難であり、使用実態下での特定使用成績調査（3年間、300例）を実施することが適切と考えた。この調査では、患児の背景因子、用量推移、有効性（Hb濃度、輸血の有無）、有害事象等を調査し、その使用実績から200IU/kg投与群と400IU/kgまでの增量群とに層別して、有効性に影響を及ぼす要因（背景因子）及び安全性情報を把握し、適切な用量の使い分けについて検討を行う予定である。

また、本調査において、エリスロポエチン製剤の使用経験から懸念される未熟児網膜症についても収集できるよう計画している。すなわち、調査項目として、未熟児網膜症のスクリーニングガイドライン、文献報告等で基準もしくは発症要因とされている事項を参考に、在胎期間、出生時の状況（体重他）、合併症、輸血量、併用薬剤、呼吸状態（吸入酸素濃度、人工換気の有無等）、眼底検査、有害事象等の情報を収集し、各因子と未熟児網膜症の発症との関連を解析、検討する予定である。なお、抗体産生に関しては、i)新生児は免疫反応が不十分であり、本剤の投与期間も短いことから、中和抗体産生の可能性が成人よりも低いと予想されること、ii)母体由来の免疫グロブリンが混在している状態では適切な測定結果が得られない可能性が考えられることから、現時点では実施する予定はない。腫瘍細胞増殖との関係についても、基礎及び臨床的側面からの文献的知見及び過去に実施した市販後臨床試験結果等を総合的に検討した結果、本剤の未熟児貧血への使用に関しては臨床上問題がないものと考えられることから、現時点では実施する予定はない。その他の臨床試験で認められた有害事象については、現在計画している調査の中で背景因子等を調査していく予定である。

機構は、提出された製造販売後調査計画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と考える。

3. 医薬品機構（医薬品副作用被害救済・研究振興調査機構、現・機構）における承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

（1）適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、一部に不適合（実施計画書からの逸脱等）が認められたが、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

（2）GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対してGCP実地調査が実施され（ト-1、2、3）、その結果、提出された承認審査資料に基づき審査を行うことについて、支障はないものと機構は判断した。

4. 総合評価

機構では、提出された資料について以上のような検討を行った結果、①第Ⅲ相比較試験において、本剤 200IU/kg 投与群は非投与群に比し、最低 Hb 濃度が高く、Hb 濃度低下量が低かったこと、②また、理論輸血率回避率及び輸血回避率が投与群で有意に高かったこと、③前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験、第Ⅲ相一般試験の 3 試験を合わせた副作用発現率は 9.9% であり、重篤なものはなかったことから、専門協議において特に問題がない限り、本剤を承認して差し支えないと判断する。ただし、申請用法・用量である(200IU/kg 週 2 回)で効果が不十分な症例に対し、增量(400IU/kg)投与を考慮する必要があると考えられること、また本剤と未熟児網膜症、抗体産生、腫瘍増殖作用等の関係を製造販売後に調査する必要があると考えられることから、これらの点については、専門協議での議論を踏まえ、更なる検討が必要と考える。

審査報告(2)

平成 18 年 1 月 12 日

1. 品目の概要

[販売名]	エポジン注アンプル 750、同 1500、同 3000 エポジン注シリソジ 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 (エポジン注アンプル) 平成 17 年 11 月 29 日 (エポジン注シリソジ)
[剤型・含量]	1 アンプル又はシリソジ (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

2. 審査内容

機構は審査報告(1)をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

(1) 用法・用量について

専門委員より、本剤の通常用量を「200IU/kg を週 2 回皮下投与」とすることは妥当と考えられるものの、用法・用量の改訂案にある「1 回 400IU/kg の週 2 回皮下投与を上限として、」との記載については、実施された臨床試験成績からは、i) 400IU/kg を投与した症例が少数である上、400IU/kg を投与する対象患児群が明確ではないこと、ii) 輸血回避率に関して他の用量と比較した場合、400IU/kg の有効性が明確には示されていないこと、また、iii) 既に「適宜増減すること」と記載されていることから、あえて追記する必要はないのではないかとの意見が出され、機構は、申請者に対し、用法・用量の記載を見直すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

前期第Ⅱ相試験（再試験）、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験を総合的に評価した結果、通常 1 回 200IU/kg が妥当と判断した。また、有効性に影響を及ぼす可能性の高い「在胎期間」、「出生体重」、「合併症」、「開始前輸血」等を因子としてサブグループ解析を行った結果、400IU/kg を上限として增量を考慮する必要がある患児群の存在が示唆されたが、現時点においては解析対象症例数が少数であることから、「1 回 400IU/kg の週 2 回皮下投与を上限として、」を削除し、本剤の用法・用量を以下のように変更する。

【用法・用量】

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。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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

增量については、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、急激なヘモグロビン濃度の低下等に十分留意して慎重に判断すること。

また、400IU/kg が投与された前期第Ⅱ相試験（再試験）の試験結果を添付文書の【臨床成績】の項に記載し、情報提供することとした。

機構は、以上について了承した。

(2) 安全性に関する評価について

専門委員より、抗エリスロポエチン抗体産生、浮腫、未熟児網膜症及び腫瘍増殖作用について以下の意見が出された。1) 抗エリスロポエチン抗体産生について、注意をする必要はあるものの、重大な副作用として「抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球病」が記載されており、更なる注意喚起の必要はないものと考えられる。2) 浮腫、腫瘍増殖作用については、現時点ではその関連性は不明であると言わざる得ない。3) 未熟児網膜症については、エポエチンアルファ製剤投与群と非投与群において、その発生頻度及び重症度に差は見られなかった（新生児誌 37: 329, 2001）ものの、エリスロポエチンの薬理作用から関連性を否定出来ず、リスクファクターを持つ患児群において、エリスロポエチンが発症の一因となる可能性が否定出来ないため、注意喚起の必要性を検討することが望ましいとの意見が出された。

機構は、以上の意見を踏まえ、申請者に対し、未熟児網膜症に対する注意喚起の必要性について再度検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

未熟児網膜症の発症要因として、網膜血管の未熟性（特に出生体重 1,250g 以下、在胎期間 32 週以下の低出生体重児）、高濃度酸素投与、合併症や薬剤投与（ステロイド、インドメタシン）による網膜動脈の収縮と低酸素血症、薬剤投与、感染症等による網膜組織の虚血、輸血や鉄剤等によって発生するフリーラジカル等が考えられている。一方で、エリスロポエチン製剤と未熟児網膜症との関連性については、関連性を示唆する文献（EMBO J 22: 1134-1146, 2003、日本産婦人科・新生児血液学会誌 12: S23-S24, 2002）もしくは臨床的に否定する文献（日本眼科学会雑誌 106: 150, 2002、日本未熟児新生児学会雑誌 14: 391, 2002、新生児誌 37: 329, 2001）の双方がみ

られ、未だ不明な点が多く結論は出でていない。また、未熟児貧血に対して効能・効果を取得しているエポエチンアルファ製剤（本邦）及びエポエチンベータ製剤（欧州）において、未熟児網膜症に対する注意喚起はなされていないことから、本剤においても添付文書等での注意喚起は現時点では必要ないと考える。

しかしながら、機構は、臨床的には必ずしも因果関係が証明されていないものの、エリスロポエチンによる血管新生作用等が、未熟児網膜症の発症の一因となっている可能性は否定出来ないことから、添付文書において情報提供する必要性はると判断し、記載を再検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

エリスロポエチン製剤と未熟児網膜症の関連については、現時点では不明であるものの、基礎的な研究により一因となっている可能性が示唆されていることから、【使用上の注意】の「8.その他の注意」の項にその旨記載し、情報提供することとした。

機構は、以上について了承した。

（3）製造販売後調査について

提出された特定使用成績調査計画書（案）では、患児の背景因子、用量推移、有効性、有害事象等を調査し、その使用実績から 200IU/kg 投与群と 400IU/kg までの增量群とに層別して、有効性に影響を及ぼす要因（背景因子）及び安全性情報を把握し、適切な用量の使い分けについて検討を行う予定とされていた。これに対し、専門委員より、予定症例数 300 例ではこれら全ての検討を行うのに十分とは考えられないことから、調査目的及び調査対象を明確にした上で、調査目的を達成するための症例数設定を行うべきであるとの意見が出された。

機構は、以上の意見を踏まえ、申請者に対し、特定使用成績調査の目的及び症例数の設定根拠を明らかにした上で、特定使用成績調査計画書を再度見直すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

特定使用成績調査の目的を、本剤の增量を判断する指標の検討及び安全性情報の収集とした。增量治療に関する検討事項としては、增量治療の有効性への影響の検討及び增量治療が採択される症例の背景の検討を考えた。予定症例数は、使用実態下における增量症例が全体の 20%程度と仮定し、增量による有効性への影響を非增量群と增量群の輸血回避率の違いとして検出することが可能な症例数として 280 例、脱落例を考慮して 300 例と設定した。ただし、增量治療例を確保するために、增量治療を積極的に採択する施設を対象に一定期間内の全症例を収集することとし、これによって增量治療の有効性のみならず、目的とする增量治療の採択基準となる因子の検討も行えるものと考えた。また、本剤の安全性情報として、未熟児網膜症についても発症要因とされる背景因子の情報を収集し、各因子と発症との関連を解析・検討する。

機構は、以上について了承した。

(4) シリンジ製剤について

本申請は、当初、エポジン注アンプル（アンプル製剤）のみの承認事項一部変更申請であったが、同種同効薬であるエポエチンアルファではアンプル製剤、シリンジ製剤共に未熟児貧血に対する効能を取得していることから、医療現場での混乱を避けるためにも、エポジン注シリンジ（シリンジ製剤）の承認事項一部変更申請を検討するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

アンプル製剤申請時において、本効能では体重に合わせた薬液量の調整が必要となるが、シリンジ製剤における目盛りが 0.05mL と比較的大まかであり、必要とされる薬液量を正確に投与することが可能か疑問であったことから、シリンジ製剤の申請を見送ったものである。しかしながら、i) 医療現場での混乱を低減できると考えられること、ii) シリンジ製剤を使用することにより、薬剤を調製する際の汚染の危険性を低減できると考えられること、iii) シリンジ製剤は製品名、含量等が直接表示されており、医療過誤の危険性を低減できると考えられること等から、シリンジ製剤についても承認事項一部変更申請を行うこととした。

なお、シリンジ製剤の承認事項一部変更申請にあたって、750IU 製剤を用いて 200IU/kg を前期第Ⅱ相試験の被験者の平均体重の患児に投与する場合を想定し、使用が想定される 0.25mL の目盛りに基づいて薬液を排出したときのバリデーションを行い、排出液量の真度が ■%、精度が ■%であることを確認した。

機構は、以上について了承した。

(5) 審査報告(1)の訂正

審査報告(1)を以下の通り訂正する。なお、これらの変更により審査結果の変更は生じない（下線部は訂正箇所）。

5 頁、6 頁 未熟児貧血における貧血症状改善→未熟児貧血

23 頁 12 行目 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。→抗エリスロポエチン抗体の発現は、エポエチン ベータ製剤、エポエチンアルファ製剤で各 1 例ずつ報告されたのみである。

38 頁 8 行目 (現 Janssen-Ortho 社)→(現 Janssen-Ortho 社)

40 頁 3 行目 未熟児網膜症の発症には網膜血管新生因子の VEGF が重要であり、エリスロポエチンが VEGF 産生を促進することを報告している。→未熟児網膜症の発症には網膜血管新生因子の VEGF が重要であることを報告している。Morita らは (EMBO J 22: 1134-1146, 2003)、未熟児網膜症発症モデルマウスにおいてエリスロポエチンが血管新生を促進することを示唆している。

40 頁 26 行目 (日本未熟児新生児学会雑誌 2002)→(日本未熟児新生児学会雑誌 14: 391, 2002)

3. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような評価を行った結果、有効性については、第Ⅲ相比較試験において、最低 Hb 濃度による有効性評価で、200IU/kg 投与群における「有効」以上の割合が非投与群に比し有意に高値であったこと、安全性については、前期第Ⅱ相試験(再試験)、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験の 3 試験を合わせた副作用発現率は 9.9% であり、重篤なものはなかつたことから、以下の効能・効果、用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断した。しかしながら、200IU/kg 週 2 回投与で効果が不十分な症例に対し、增量投与を考慮する必要があると考えられたことから、この点については製造販売後に調査する必要があると考える。なお、本剤は新効能医薬品であることから、再審査期間は 4 年とすることが適当であると判断する。

[効能・効果]

未熟児貧血

[用法・用量]

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。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。