

審査報告書

平成 22 年 5 月 20 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係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]	エポジン皮下注シリンジ 24000
[一 般 名]	エポエチン ベータ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申請年月日]	平成 6 年 6 月 8 日
[剤形・含量]	1 シリンジ中、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）24000 国際単位を含有する注射剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8 の 2）剤形追加に係る医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	生物系審査第一部

審査結果

平成 22 年 5 月 20 日

[販 売 名] エポジン皮下注シリンジ 24000
[一 般 名] エポエチン ベータ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名] 中外製薬株式会社
[申請年月日] 平成 6 年 6 月 8 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の自己血貯血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本剤の自己血貯血に対する効能・効果については、以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 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

[用法・用量] 通常、ヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者には初回採血 1 週間前から、ヘモグロビン濃度が 13～14g/dL の患者には初回採血後より、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として 1 回 24000 国際単位を最終採血まで週 1 回皮下投与する。初回採血は、予定貯血量が 800mL の場合は手術 2 週間前、1200mL の場合は手術 3 週間前を目安とする。なお、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。

審査報告 (1)

平成 21 年 6 月 22 日

I. 申請品目

[販 売 名]	エポジン皮下注 24000*
[一 般 名]	エポエチン ベータ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	中外製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 6 年 6 月 8 日
[剤 形 ・ 含 量]	1 バイアル中、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 24000 国際単位 を含有する凍結乾燥注射剤†
[申請時効能・効果]	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
[申請時用法・用量]	本剤は投与に際して、1 バイアルあたり添付の溶解液 (注射用水) に溶解して用いる。 通常、成人には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エポエチン ベータ (遺伝子組換え) として 1 回 24000 国際単位を週 1 回、皮下投与する。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。
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

本品目に係る審査は、中央薬事審議会血液製剤特別部会血液製剤調査会 (以下、血液製剤調査会) にて開始されたが、平成 9 年 7 月に医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) が、平成 16 年 4 月に医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) が設立され、審査が引き継がれたことから、本審査報告 (1) においては、血液製剤調査会及び審査センターにおける照会、判断等についても機構の名称に統一して記載した。

イ. 起原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 (以下、EPO) は主に腎臓で産生され、骨髓中の赤芽球系前駆細胞に作用し、赤血球への分化と増殖を特異的に促進する造血因子である。エポエチン ベータ (遺伝子組換え) (以下、本薬) は、ヒト EPO 遺伝子を組み込んだチャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される 165 アミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量約 30000) であり、分子中に 3 つの N-結合型糖鎖及び 1 つの O-結合型糖鎖を有し、天然型ヒト EPO と比較して基本構造に大きな差異はないことが報告されている (*J Biol Chem* **262**:17156-17163, 1987)。

* 「エポジン注シリンジ 24000」に変更予定。

† 申請時の剤形・含量。他容量製剤の開発状況を踏まえ、「1 シリンジ中、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 24000 国際単位を含有する注射剤」に変更された。

本薬の研究開発は、昭和 57 年に米国 Genetics Institute 社により開始され、ヒト EPO 遺伝子の大量発現が可能な細胞株が樹立された。申請者である中外製薬株式会社は、昭和 59 年 6 月、この細胞株より作製されたセルバンクを Genetics Institute 社から取得し、自社で大量生産技術を確立した後、本邦における本薬の臨床開発に着手した。平成 2 年 1 月に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として承認を取得し、以後、平成 5 年 10 月に「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」、平成 6 年 3 月に「透析導入前の腎性貧血」、平成 18 年 4 月に「未熟児貧血」の効能・効果を取得している。本薬の開発経緯を表イー1 に示す。

表イー1 エポエチン ベータ（遺伝子組換え）の開発経緯

含量 (IU [†])	透析施行中の腎性貧血		透析導入前の 腎性貧血	自己血貯血	未熟児貧血
	血液透析	連続携行式腹膜灌流			
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)	—	皮下投与 (平成 18 年 4 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)	皮下投与 (平成 18 年 4 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)	—	—
24000 [*]	—	—	—	皮下投与 (本申請)	—

[†]国際単位 (international unit)、() 内は承認年月

^{*}24000 IU はシリンジ製剤のみ

同種血輸血の安全性は、核酸増幅検査をはじめとするスクリーニング検査の精度向上や保存前白血球除去製剤の導入等に伴い、大幅に改善されているものの、ウイルス等の感染症や同種免疫反応による副作用を完全に排除するまでには至っていない。一方、自己血輸血は、患者自身から採血した血液を周術期に必要な応じて輸血する方法で、同種血輸血に伴う副作用のリスクを回避することが可能である。また、患者が稀な血液型で適合血液の入手が困難な場合でも、その確保が容易となる。自己血輸血においても細菌汚染等のリスクは残存するものの、「輸血療法の実施に関する指針」（改定版）（平成 21 年 2 月 20 日付薬食発第 0220002 号別添 1）では、「院内での実施管理体制が適正に確立している場合は、最も安全性の高い輸血療法であることから、輸血を要する外科手術（主に待機的外科手術）において積極的に導入することが推奨される」と記載されている。

貯血式自己血輸血（以下、自己血貯血）は、手術の前に患者自身の血液を採血し、保存する方法で、希釈式や回収式を含めた自己血輸血の手技の中でも、簡便で普及が最も期待される方法とされている（「自己血輸血：採血及び保管管理マニュアル」（平成 6 年 12 月 2 日、厚生省薬務局））。申請者は、本薬の造血効果を利用すれば、採血に伴う貧血を改善するとともに、手術施行に必要なヘモグロビン（以下、Hb）濃度及び貯血量を確保することができ、結果として同種血輸血の回避が期待できるとして開発を進め、静脈内投与における自己血貯血の効能・効果を平成 5 年 10 月に取得した（表イー1）。しかしながら、静脈内投与における用法は「隔日週 3 回」であることから、投与頻度や通院頻度を減少させ、患者負担を軽減させることを目的として、申請者は、静

脈内投与よりも血中半減期の長い皮下投与における開発を行い、平成6年6月にエボジン皮下注24000（以下、本剤）の承認申請を行った。

本邦における臨床試験として、前期第Ⅱ相試験2試験、後期第Ⅱ相試験2試験及び第Ⅲ相試験3試験の計7試験が実施された。このうち、前期第Ⅱ相試験2試験については、平成7年9月及び平成8年9月に開催された血液製剤調査会により、治験実施計画書の不遵守（施設毎に低用量から投与を開始する施設内漸増法により実施計画がなされたが、高用量から投与を開始した施設が存在した）が指摘され、再試験が実施された（平成 年 月提出）。また、表イー2に示すように、本薬の他容量製剤では本剤審査中に溶液製剤への変更、製剤処方の変更及びプレフィルドシリンジ製剤・アンプル製剤への変更がなされるとともに、原薬についても、ウシ由来原料を除く製法への変更がなされた。なお、変更前後の製剤の同等性は、各変更の審査時に確認されている。

表イー2 エボエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤の変遷

	平成6年	平成 年	平成 年	平成 年
本剤	▲ (平成6年6月申請)			
剤形	バイアル製剤		シリンジ製剤・アンプル製剤	
		(平成12年2月～平成13年3月承認)		
製剤処方*	処方A	処方B	処方C	処方D
	(平成 年 月～平成 年 月承認)		(平成 年 月～平成 年 月承認)	(平成21年4月承認)
原薬製造方法	有血清製法			無血清製法
				(平成21年4月承認)

*処方A：*ヒト由来 A 添加の凍結乾燥製剤
処方C：タンパク質非添加の溶液製剤

処方B：*B 添加の凍結乾燥製剤
処方D：疼痛軽減処方の溶液製剤

したがって、本剤審査中に、物理的・化学的性質、規格及び試験方法並びに安定性に関する資料は市販予定製剤を用いたものに差換えられ、溶液製剤（処方C）への変更時、疼痛緩和を目的とした処方（処方D）変更時及び原薬の製法変更時に実施された生物学的同等性試験3試験に係る資料が追加提出された（追加へー1：平成 年 月提出、追加へー2及び3：平成 年 月提出）。なお、他の申請で既に審査済みの資料については、本申請では参考資料として取り扱う。

本剤の申請区分は、申請時点（平成6年6月）では新投与経路医薬品であったが、平成9年7月に「透析施行中の腎性貧血（連続携行式腹膜灌流）」及び「透析導入前の腎性貧血」の投与経路として皮下投与が承認されたことから（表イー1）、現時点での申請区分は新用量及び剤形追加に係る医薬品に該当する。

海外では、平成21年4月現在、皮下投与における自己血貯血の適応を有するエボエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤は、ドイツ、フランス等を始めとして90か国以上で承認されている（Roche社、品目名：NeoRecormon[®]等）。また、本邦では、エボエチンアルファ（遺伝子組換え）製剤が、24000 IU、週1回の皮下投与における同効能を平成7年1月に取得している（協和発酵キリン株式会社、品目名：エスポー[®]皮下用6000、同9000、同12000及び同24000、並びに同シリンジ6000、同9000、同12000及び同24000）。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

ハ. 安定性に関する資料

<提出された資料の概略>

本剤は、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）を有効成分とするプレフィルドシリンジ製剤である。本剤は既承認製剤である「エポジン注シリンジ」及び「同アンプル」と同じ原薬を用いて製造されることから、本申請では、製剤の規格及び試験方法並びに安定性試験に関する資料が提出された。

1) 原薬

今回、新たな資料は提出されていない。なお、本剤の審査中に、申請者が承認を有する一連の他容量製剤において、伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクを排除することを目的として、セルバンクの凍結用培地成分及び細胞培養の培地成分からウシ由来原料を除く一部変更承認申請が行われた。当該申請は平成 21 年 4 月に承認されていることから、市販予定製剤はウシ由来原料を使用せずに製造された原薬（無血清製法の原薬）が用いられる。

2) 製剤

(1) 製剤設計

本剤は、有効成分であるエポエチン ベータ（遺伝子組換え）を 1 シリンジあたり 24000 IU 充てんした溶液製剤であり、安定剤として 1.35mg/mL L-塩酸ヒスチジン、界面活性剤として 0.5mg/mL ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール、等張化剤として ■■■mg/mL 塩化ナトリウムが添加されている。また、pH 調節剤として水酸化ナトリウム及び必要に応じて希塩酸が使用される。

本邦において、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤は、初回承認以降 3 回の処方変更が行われている。当初開発された製剤は、安定化剤として *ヒト由来 A を含有する凍結乾燥製剤であった（処方 A）。その後、ウシ由来の *B を安定化剤とする製剤に変更されたが（処方 B）、*B による感染リスクやアナフィラキシー症状発現の懸念を回避するため、タンパク質非添加の溶液製剤が開発された（処方 C）。さらに、皮下投与時における疼痛の軽減を目的として、生体内に近い pH への変更（pH 6.0 から pH 7.0 への変更）及び■■■■■が行われた（処方 D）。本申請資料において使用された製剤の処方表は表ロー 1 のとおりである。

表ロー 1 各試験で使用した製剤処方

資料番号	試験名		製剤処方
追加ロー 2	製造方法、規格及び試験方法		D
追加ハー 2	安定性試験（予備安定性試験、長期保存試験、加速試験、苛酷試験）		D
ニ-10	単回皮下投与毒性試験		B
追加ハー 1	生物学的同等性試験		C
ト-5	後期第Ⅱ相試験	心臓血管外科	A
ト-6		整形外科	
ト-7	第Ⅲ相試験	二重盲検比較試験（心臓血管外科）	B
ト-8		一般臨床試験（心臓血管外科）	
ト-9		一般臨床試験（整形外科）	
ト-10	前期第Ⅱ相試験（再試験）	心臓血管外科	C

トー11		整形外科	
トー3	前期第Ⅱ相試験（旧試験）	心臓血管外科	A
トー4		整形外科	

A：*ヒト由来 A 添加の凍結乾燥製剤 B：*B 添加の凍結乾燥製剤
C：タンパク質非添加の溶液製剤 D：疼痛軽減処方の溶液製剤

(2) 製剤化工程

製剤化工程は、薬液調製工程、無菌ろ過工程、充てん・密封工程、検査工程、組立工程、包装工程の全6工程から構成される。薬液調製工程では、L-塩酸ヒスチジン、ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール及び塩化ナトリウムの水溶液と原薬を混合し、pHを調整する。薬液を孔径 μm の フィルターを用いて無菌ろ過した後（無菌ろ過工程）、ゴム製キャップを装着した容量1mLのガラス製シリンジに薬液を充てんし、ゴム製ガスケットで密封する（充てん・密封工程）。目視検査で外観に異常がないことを確認した後（検査工程）、プラスチック製プランジャーを組み込み（組立工程）、ラベル貼付及び紙函包装を行う（包装工程）。なお、重要工程は無菌ろ過工程及び充てん・密封工程であり、工程管理試験として、薬液調製工程では溶解確認、原料溶解後のpH及び液量調整後のpHが、無菌ろ過工程ではフィルター完全性試験が、充てん・密封工程では充てん量及び含量が設定されている。

(3) 規格及び試験方法

製剤の規格として、性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、pH、浸透圧比、エンドトキシン試験、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量（生物学的活性試験（セルカウンター法））が設定されている。以上の試験項目は、既承認のエポジン注シリンジ製剤及び同アンプル製剤と同一である。

(4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験として、予備安定性試験、長期保存試験、加速試験及び苛酷試験が実施された（表ハ-1）。これらの安定性試験では、ガラス製シリンジに充てんした製剤がそのまま用いられた（非包装）が、苛酷試験の光照射に関する検討については、非包装の他、ガラス製シリンジをプラスチック容器（ブリスターパック）に固定し、紙函包装したものが最終形態として用いられた。

表ハ-1 製剤の安定性試験一覧表

安定性試験		保存条件	保存期間	測定項目
予備安定性試験	光照射	総照度 120 万 lx・h＋総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² /非包装	—	性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質：会合体及び低分子量分解物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、定量（液体クロマトグラフ法）
	熱	40℃ 遮光	2 週、1 か月	性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、pH、純度試験（類縁物質：会合体及び低分子量分解物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、定量（液体クロマトグラフ法）
長期保存試験		10±2℃ 遮光	3、6、9、12、18、24 か月	性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、L-塩酸ヒスチジン、pH、浸透圧比、エンドトキシン試験、採取容量試験、純度試験（類縁物質：会合体及び低分子量分解物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、

				無菌試験、定量（液体クロマトグラフ法及び生物学的活性試験）
加速試験		25±2℃ 遮光	1、3、6 か月	性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、L-塩酸ヒスチジン、pH、浸透圧比、エンドトキシン試験、純度試験（類縁物質：会合体及び低分子量分解物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、定量（液体クロマトグラフ法及び生物学的活性試験）
苛酷試験	光照射	総照度 60 万 lx・h＋総近紫外放射エネルギー光 100W・h/m ² /非包装、10℃	—	性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、pH、純度試験（類縁物質：会合体及び低分子量分解物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、定量（液体クロマトグラフ法）
		総照度 120 万 lx・h＋総近紫外放射エネルギー光 200W・h/m ² /非包装又は紙函包装、10℃	—	性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質：会合体及び低分子量分解物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、定量（液体クロマトグラフ法及び生物学的活性試験）
	熱	40℃ 遮光	1、2 か月	性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、pH、浸透圧比、純度試験（類縁物質：会合体及び低分子量分解物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、定量（液体クロマトグラフ法及び生物学的活性試験）
		50℃ 遮光	1、2 週	
	凍結融解	−20℃⇔10℃	3 サイクル	性状、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）、pH、純度試験（類縁物質：会合体及び低分子量分解物）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、定量（液体クロマトグラフ法）

予備安定性試験は、エポジン注シリンジ 750、同 1500、同 3000、同 6000、同 9000、同 12000、同 24000、同 36000 及び同 54000 の各 1 ロットについて、光照射（総照度 120 万 lx・h＋総近紫外放射エネルギー光 200W・h/ m²）及び熱（40℃/遮光/1 か月）による影響が評価された。いずれの条件においても会合体及び低分子量分解物の生成が認められ、光照射により含量の低下が認められた。しかしながら、各製剤間に安定性の差異はほとんど認められなかったことから、ブラケットティング法が適用可能と判断され、以降の安定性試験ではエポジン注シリンジ 750、同 12000 及び同 54000 を用いて評価が行われた。

長期保存試験（10±2℃/遮光/24 か月/3 ロット）の結果、12 か月以降において、確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）で ■■■ 及び ■■■ kDa 付近に会合体のバンドがわずかに認められたが、純度試験（類縁物質 会合体）における定量限界（■■■%）以下であった。その他の試験項目については試験開始時から特段の変化は認められなかった。

加速試験（25±2℃/遮光/6 か月/3 ロット）の結果、6 か月保存時に 750 IU 製剤の含量がわずかに低下したものの（■■■～■■■%）、12000 及び 54000 IU 製剤では低下は認められなかった（■■■～■■■%）。また、純度試験において、750 IU 製剤では 3 か月保存時に、12000 及び 54000 IU 製剤では 1、3 及び 6 か月保存時に ■■■ kDa 付近に会合体が認められたが、いずれも定量限界（■■■%）未満であった。その他の試験項目については特段の変化は認められなかった。

苛酷試験では、光照射、熱及び凍結融解による影響が検討された（各 1 ロット）。

光照射（10℃/総照度 60 万 lx・h＋総近紫外光放射エネルギー100W・h/m²/非包装、10℃/総照度 120 万 lx・h＋総近紫外光放射エネルギー200W・h/m²/非包装又は紙函包装）に関する検討の結果、非包装では、いずれの条件においても含量の低下、■■■ kDa 以上の会合体の生成（確認試験）及び ■■■ kDa 付近の会合体の増加（純度試験）が認められ、総照度 120 万 lx・h＋総近紫外光放射エネルギー200W・

h/m²では、力価低下（■～■%）が認められた。一方、本剤の最終包装形態である紙函包装では、12000 IU 製剤に ■kDa 付近の会合体（確認試験）がわずかに認められたものの、他の試験項目の試験結果には特段の変化は認められなかった。

熱（40℃/遮光/2 か月、50℃/遮光/2 週間）に関する検討の結果、いずれの温度条件でも ■kDa 以上の会合体の生成（確認試験）が認められた。また、750 IU 製剤の 40℃保存時には含量低下が認められ、54000 IU 製剤の 40℃保存時、並びに 12000 及び 54000IU 製剤の 50℃保存時には ■kDa 付近の会合体の増加（■%以上）（純度試験）が認められた。さらに、50℃保存時には、すべての製剤で力価低下が認められた（■～■%）。

凍結融解（-20℃⇔10℃/3 サイクル）に関する検討の結果、純度試験において ■kDa 付近にわずかに会合体が認められたが、定量限界（■%）未満であった。その他の試験項目の試験結果に変化は認められなかった。

以上の結果から、24000 IU 製剤の 10℃、24 か月における安定性が保証されたとして、本剤の貯法は、凍結を避けて 10℃以下で遮光保存とし、有効期間は 24 か月とされた。

<機構における審査の概略>

純度試験（類縁物質 会合体）の規格設定の妥当性について

機構は、長期保存試験における確認試験（SDS-ゲル電気泳動法）において、12 か月以降では ■kDa 付近、24 か月以降では ■kDa 付近に会合体のバンドが検出されていることから、これらの含量を規格設定する必要はないか、会合体の生物学的活性、安全性への影響等を踏まえて説明するよう求めたところ、申請者は、以下のように説明した。

■%の会合体を含む本剤の強制劣化体をラットに 1 か月間静脈内反復投与した結果、毒性の増強や新たな毒性の発現は認められていない。一方、長期保存試験の純度試験で認められた会合体含量は ■%以下であり、この毒性試験に供した試料中の含量よりもはるかに少量であることから、安全性への影響はないと考えている。また、力価の経時的な低下も認められていないことから、製剤中に含まれる会合体含量は生物学的活性に影響を与えない量であると判断している。

機構は、長期保存試験結果から、会合体の含量に経時的な増加は認められず、一貫して ■%以下であること、生物学的活性にも特段の影響が認められていないことから、有効性及び安全性に特段の影響はないものと判断し、会合体含量を規格設定しないことを了承した。

二. 毒性に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請において、高用量での安全性確認を目的とした単回皮下投与試験 1 試験（添付資料ニ-10）が評価資料として提出された。なお、申請時（平成 6 年 6 月）には、他に 10 試験（反復皮下投与試験、間歇皮下投与試験、局所刺激性試験、強制劣化品を用いた単回皮下投与試験及び抗原性試験、並びに幼若動物の単回皮下投与試験及び反復皮下投与試験（添付資料ニ-1～9 及び参-1））の成績が提出されたが、これらは「エポジン皮下注 1500～12000」（平成 9 年 7 月承認）において審査済みであることから、参考資料として取り扱った。

1) 単回皮下投与毒性試験（添付資料 ニ-10）

成熟ラット（雌雄各 5 例/群）を用いて、本剤を 0（溶媒対照）、24000、120000 又は 480000 IU/kg 単回皮下投与した試験が実施された。死亡及び一般状態の変化は認められず、血液学的検査では、投与後 4 日にすべての投薬群で赤血球系パラメータ（網赤血球数、Hb 濃度、ヘマトクリット（以下、Hct）値等）の増加が、投与後 14 日にすべての投薬群で網赤血球数の減少、120000 IU/kg 以上の群で Hct 値の増加、480000 IU/kg 群で血小板数の減少が認められている。観察期間終了後（投与後 14 日）に実施した剖検では、すべての投薬群で脾臓の軽度な腫大が観察され、病理組織学的検査では、脾臓に巨核球及び骨髓球系細胞の軽度な増加、並びに赤芽球の軽度ないし中等度の減少が認められている。血液学的検査で一時的な赤血球造血の亢進がみられたことから、投与後 14 日には、多血状態に対する生理的反応として脾臓での赤血球系造血が抑制され、EPO の薬理作用による脾臓の腫大は回復過程にあるものと考えられている。以上の結果は、本薬の既承認製剤の毒性試験でも認められている赤血球系造血とそれに随伴する変化であり、本剤の高用量（臨床用量の 1200 倍）単回皮下投与による新たな毒性の発現は無いと考えられている。

<機構における審査の概略>

機構は、申請用量のヒトでの安全性について、本薬の既承認製剤の毒性試験、類薬の間歇投与毒性試験等から考察するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

本薬の既承認製剤のラット 4 週間間歇皮下投与試験では、400 IU/kg/週以上で赤血球数及び Hct 値の増加、3600 IU/kg/週で脾臓の腫大等、赤血球増多作用に起因する変化がみられ、本剤の薬理作用に基づく変化と考えられた（*薬理と治療* 22:1331-48, 1994）。当該毒性試験において、1200 及び 3600 IU/kg/週では血小板数の減少並びにプロトロンビン時間の延長がみられ、これらの所見は本薬の既承認製剤を用いた他の毒性試験でも認められている（*臨床医薬* 6（Suppl. 2）：97-116, 1990、*臨床医薬* 6（Suppl. 2）：143-207, 1990）。

また、類薬である「エスポー[®]皮下用」のラット 13 週間間歇皮下投与試験では、週 1 回で 13 週間投与した場合、400 IU/kg/週以上で赤血球数及び Hct 値の増加、4000 IU/kg/週で脾臓の腫大が認められている（*基礎と臨床* 27:1837-87, 1993）。当該毒性試験において、400 IU/kg/週以上の群で血小板数の減少及びプロトロンビン時間の延長がみられ、これらの所見は「エスポー[®]皮下用」を用いた他の毒性試験でも認められている（*基礎と臨床* 22:5201-30, 1988、*基礎と臨床* 22:5231-63, 1988）。

本剤及び類薬の毒性試験では、臨床用量の体重換算値（ヒトの体重を 60kg とすると 400 IU/kg/週）を上回る用量が投与され、これらの試験成績から、本剤の臨床使用では主に赤血球数や Hct 値の上昇が発現すると考えられる。また、血小板数の減少及び脾臓腫大が発現するリスクは、臨床使用において Hb 濃度及び Hct 値をモニターし、必要以上の造血が認められた場合には休薬等の適切な処置を実施することで回避可能と考えられる。したがって、申請用量の臨床使用では赤血球系パラメータを測定することで、安全性上の問題は回避可能と考える。

機構は、高用量投与による新たな毒性の発現は認められていないこと及び EPO の造血亢進（多血）に起因する毒性は EPO 製剤の多くの臨床使用実績から予測可能と考えられることから、毒性に関して特段の問題はないと判断した。ただし、多血に伴うリスクについては本薬の既承認製剤と同様、Hb 濃度及び Hct 値に基づいた厳重な管理のもとで投与することを、十分に注意喚起する必要があると考える。なお、この点については添付文書案の重要な基本的注意にその旨記載され、

注意喚起されている。

ホ. 薬理に関する資料

今回、新たな資料は提出されていない。なお、申請時（平成 6 年 6 月）には、3 試験（本剤の造血効果における用量依存性の検討、瀉血イヌにおける作用、5/6 腎摘ラットでの皮下投与における効果（添付資料ホー1～3）の成績が提出されたが、これらは「エポジン皮下注 1500～12000」（平成 9 年 7 月承認）において審査済みであることから、参考資料として取り扱った。

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) 動物における成績

今回、新たな資料は提出されていない。なお、申請時（平成 6 年 6 月）には、9 試験（ラット、イヌ、5/6 腎摘ラット及び新生児ラットを用いた薬物動態試験、並びにラットを用いた生物学的同等性試験（添付資料へー1～7、へー9 及び 10）の資料が提出されたが、これらは「エポジン皮下注 1500～12000」（平成 9 年 7 月承認）において審査済みであることから、参考資料として取り扱った。

2) ヒトにおける成績

本申請にあたって、表へー1 に示す生物学的同等性試験 4 試験の成績が提出された。

表へー1 提出された生物学的同等性試験

資料番号	試験の目的	製剤処方
へー8	1500 IU 製剤と 3000 IU 製剤の含量間及び新旧処方間の生物学的同等性を示す。	A 及び B
追加へー1	24000 IU 製剤と 12000 IU 製剤の含量間の生物学的同等性を示す。	C
追加へー2	C 処方製剤と D 処方製剤の生物学的同等性を示す。	C 及び D
追加へー3	有血清製剤と無血清製剤の生物学的同等性を示す。	C（有血清原薬及び無血清原薬）

A： *ヒト由来 A 添加の凍結乾燥製剤 B： *B 添加の凍結乾燥製剤
C： タンパク質非添加の溶液製剤 D： 疼痛軽減処方の溶液製剤

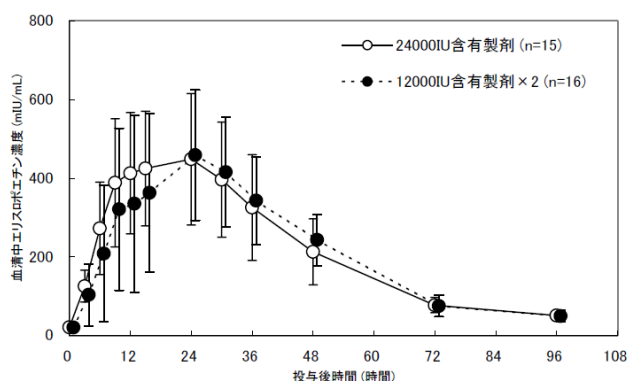
これらの資料のうち、へー8 は「エポジン皮下注 1500～12000」申請時（平成 9 年 7 月承認）、追加へー2 は疼痛軽減のための処方変更に係る一変申請時（平成 21 年 4 月承認）、追加へー3 は原薬の製造工程からウシ由来原料を除く製法変更に係る一変申請時（平成 21 年 4 月承認）において審査済みであることから、本申請では参考資料として取り扱った。よって、以下では評価資料である追加へー1 についてのみ記載する。

(1) 健康成人男性を対象とした 24000 IU 含有溶液製剤と 12000 IU 含有溶液製剤の 2 期クロスオーバー試験（添付資料 追加へー1、公表論文なし、治験実施期間：1997 年 12 月～1998 年 3 月）

健康成人男性 16 例を対象に、タンパク質非添加の溶液製剤（処方 C）を用い、24000 IU 製剤及び 12000 IU 製剤を上腕部に各 24000 IU 単回皮下投与した時の生物学的同等性を検証することを目的とした無作為化非盲検 2 期クロスオーバー試験が実施された。

治験薬を投与された 16 例のうち、24000 IU 投与期に臨床検査値異常が 1 例認められたことか

ら、24000 IU 製剤投与期が 15 例、12000 IU 製剤投与期は 16 例が薬物動態の解析対象とした。これらの被験者における治験薬投与後の血清中 EPO 濃度推移は図へー1 のとおりであった。また、薬物動態パラメータ及び生物学的同等性の解析結果は表へー2 のとおりであり、これらは予め規定した薬物動態パラメータの同等性の許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。



図へー1 平均血清中 EPO 濃度推移 (平均値±標準偏差)

表へー2 薬物動態パラメータ及び同等性の解析結果 (平均値±標準偏差)

	24000 IU 製剤群 (n=15)	12000 IU 製剤群 (n=16)	対数値の平均値の差 [90%信頼区間]
C_{max} (mIU/mL)	479.22±200.43	468.24±164.83	1.00 [0.92,1.09]
AUC_{0-96} (mIU·h/mL)	21121.15±6880.05	20902.81±6313.01	1.00 [0.93,1.08]

<機構における審査の概略>

機構は、24000 IU 製剤及び 12000 IU 製剤の生物学的同等性の判定に当たって、24000 IU 投与期に臨床検査値異常が認められた症例を除外した場合の解析結果も確認した。 C_{max} 及び AUC_{0-96} の対数値の平均値の差 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.00 [0.92, 1.09] 及び 1.00 [0.93, 1.08] であり、いずれも予め規定した薬物動態パラメータの同等性の許容域(0.80～1.25)の範囲内であった。以上より、24000 IU 製剤及び 12000 IU 製剤の生物学的同等性は確認されたものと判断した。

本剤の開発に当たっては、表ロー1 に示す製剤処方の変更及び原薬の製造工程においてウシ由来原料を用いない製法への変更がなされている。

(再掲) 表ロー1 各試験で使用した製剤処方

資料番号	試験名	製剤処方
追加ロー2	製造方法、規格及び試験方法	D
追加ハー2	安定性試験 (予備安定性試験、長期保存試験、加速試験、苛酷試験)	D
ニ-10	単回皮下投与毒性試験	B
追加へー1	生物学的同等性試験	C
ト-5	後期第Ⅱ相試験	心臓血管外科
ト-6		整形外科
ト-7	第Ⅲ相試験	二重盲検比較試験 (心臓血管外科)
ト-8		一般臨床試験 (心臓血管外科)
ト-9		一般臨床試験 (整形外科)
ト-10	前期第Ⅱ相試験 (再試験)	心臓血管外科
ト-11		整形外科
ト-3	前期第Ⅱ相試験 (旧試験)	心臓血管外科
ト-4		整形外科

A: *ヒト由来 A 添加の凍結乾燥製剤 B: *B 添加の凍結乾燥製剤
C: タンパク質非添加の溶液製剤 D: 疼痛軽減処方の溶液製剤

これらの処方変更及び原薬の製法変更を行った製剤間における生物学的同等性は、別途確認さ

れている（処方 A⇔処方 B：平成 年 月承認、処方 B⇔処方 C：平成 年 月承認、処方 C⇔処方 D：平成 21 年 4 月承認、有血清製法⇔無血清製法：平成 21 年 4 月承認）。また、上述したように、製剤処方の異なる 24000 IU 含有溶液製剤（処方 C）、12000 IU 含有溶液製剤（処方 C）を投与した際の生物学的同等性は追加へー1 により確認された。

以上より、機構は、本剤の開発に用いられた各製剤と市販予定製剤とは生物学的に同等であると判断した。

ト．臨床的有効性及び安全性に関する資料

<提出された資料の概略>

国内臨床試験成績として、前期第Ⅱ相試験（再試験）2 試験、後期第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 3 試験が評価資料として提出された。また、前期第Ⅱ相試験（旧試験）2 試験が参考資料として提出された（表トー1）。なお、申請時（平成 6 年 6 月）には、他に 2 試験（健康成人男性を対象とした国内第Ⅰ相試験（添付資料トー1 及び 2））の成績が提出されたが、これらは「エポジン皮下注 1500～12000」（平成 9 年 7 月承認）において審査済みであることから、参考資料として取り扱った。提出された各試験で使用された製剤の処方表は表ロー1（前出）のとおりである。

表トー1 臨床試験一覧表

資料区分	試験区分	試験の種類	領域・対象	資料番号	症例数	用法・用量（IU）
評価資料	前期第Ⅱ相試験（再試験）	一般臨床	心臓血管外科	トー10	69	術前 4 週間、週 1 回、12000、24000、36000
			整形外科	トー11	68	
	後期第Ⅱ相試験	二重盲検用量比較	心臓血管外科	トー5	132	術前 3 週間、週 1 回、6000、12000、18000、24000
		一般臨床用量比較	整形外科	トー6	129	術前 3 週間、週 1 回、12000、18000、24000
	第Ⅲ相試験	二重盲検比較	心臓血管外科	トー7	98	術前 3 週間、週 1 回、24000、プラセボ
			心臓血管外科	トー8	91	術前 3 週間（標準として）、週 1 回、24000
		一般臨床	整形外科	トー9	142	
参考資料	第Ⅰ相試験	単回投与	健康成人男性	トー1	10	1500、3000、プラセボ
		反復投与	健康成人男性	トー2	9	1500、プラセボ
	前期第Ⅱ相試験（旧試験）	一般臨床	心臓血管外科	トー3	58	術前 4 週間、週 1 回、3000、6000、12000、18000、24000
			整形外科	トー4	79	術前 4 週間、週 1 回、3000、6000、9000、12000

後期第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 3 試験及び前期第Ⅱ相試験（旧試験）2 試験には、「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドラインについて」（平成 8 年 5 月 1 日付薬審第 335 号）発出前に、前期第Ⅱ相試験（再試験）2 試験は発出後に実施されているため、有害事象の取り扱いとは下記のとおり異なっている。

- ・ 後期第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 3 試験及び前期第Ⅱ相試験（旧試験）2 試験：治験期間中に新たに発現した自覚症状あるいは臨床検査値異常変動と判断されたもののうち、本剤との関連性が否定できないものを「副作用」あるいは「臨床検査値異常変動」とする。
- ・ 前期第Ⅱ相試験（再試験）2 試験：治験薬投与開始後に新たに発現した症状あるいは症状の悪化、臨床検査値の異常変動を「有害事象」、有害事象のうち本剤との関連性が否定できないものを「副作用」とする。

したがって、後期第Ⅱ相試験 2 試験、第Ⅲ相試験 3 試験及び前期第Ⅱ相試験（旧試験）2 試験

については因果関係を問わない有害事象、臨床検査値異常及び重篤な有害事象に関するすべての情報は得られていない。当該試験では、関連性の否定できない臨床検査値異常変動は「副作用」として統一し、「副作用」、「臨床検査値異常変動」及び関連性が否定された有害事象のすべてを「有害事象」として扱っている。なお、副作用と臨床検査値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件として記載を行っている。

1) 心臓血管外科領域における前期第Ⅱ相試験（再試験）（添付資料 トー10、公表論文なし、治験実施期間：1997年10月～2001年2月）

自己血貯血で同種血輸血の回避が期待できる心臓血管外科手術（人工心肺使用）を予定している患者を対象として、本剤の皮下投与による安全性及び有効性の検討並びに臨床推奨用量の予備的検討を目的とした多施設共同前期第Ⅱ相非盲検試験（目標症例数：60例、各群：20例）が国内17施設で実施された。

用法・用量は、1回投与量として本剤（処方C）12000 IU、24000 IU又は36000 IUのいずれかを、手術4週間前から週1回の計4回、上腕部に全量皮下投与することとされた。また、併用薬剤として、本剤の投与開始日から手術前日まで原則として経口鉄剤（鉄として1日量200mgを目安）を連日投与することとされた。自己血貯血方法は、貯血量は1回400mL（計3回1200mL、本剤初回投与1週間後より開始）、4回以上の貯血は行わず、貯血間隔は週1回、本剤の投与直前とされた。

本試験には68例（12000 IU群：22例、24000 IU群：22例、36000 IU群：24例）が登録され、早期胃癌合併のため除外基準に抵触する1例（24000 IU群）を除く67例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、本剤投与時期・自己血貯血時期・Hb濃度検査時期の逸脱例4例、評価に必要なHb濃度が測定されなかった症例1例及び投与回数不足例3例の計8例を除く59例（12000 IU群：19例、24000 IU群：20例、36000 IU群：20例）がPPS（Per Protocol Set：治験実施計画書に適合した対象集団）とされ、有効性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、Hb濃度増加量（以下、 Δ Hb）について、①著効（ $2.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb}$ ）、②有効（ $1.5\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 2.0\text{g/dL}$ ）、③やや有効（ $1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.5\text{g/dL}$ ）、④無効（ $\Delta\text{Hb} < 1.0\text{g/dL}$ ）、⑤判定不能、の4段階5区分の基準で評価することとされた。 Δ Hbは下記の式により算出することとされた。ただし、nは採血回数である。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_i^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

有効性評価の結果は表トー2に示すとおりであり、有効率に有意な用量依存性は認められなかった。

表トー2 有効性評価（PPS）（添付資料トー10）

投与群	例数					有効率（%） [95%信頼区間]	Cochran-Armitage 検定
	著効	有効	やや有効	無効	計		
12000 IU 群	14	0	2	3	19	73.7 [48.8,90.9]	p=0.027
24000 IU 群	16	2	0	2	20	90.0 [68.3,98.8]	
36000 IU 群	19	0	1	0	20	95.0 [75.1,99.9]	

有効率：「有効」以上の症例の割合

有意水準は片側 0.025

安全性については、「安全性にまったく問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」、「安全性に極めて問題がある」の5段階で評価することとされ、「安全性にまったく問題はない」と評価された症例の割合は12000 IU群で100.0% (22/22例)、24000 IU群で90.5% (19/21例)、36000 IU群で100.0% (24/24例)であった。また、安全性解析対象集団 (67例) において、有害事象は41/67例 (61.2%)、67件に認められた (表ト-3)。

表ト-3 有害事象一覧 (添付資料ト-10)

器官別大分類・基本語	投与群 (例数 (%))		
	12000 IU 群	24000 IU 群	36000 IU 群
<心臓障害>			
狭心症増悪	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
心房細動	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
急性心不全	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
心室細動	0 (0)	1 (4.8)	1 (4.2)
<胃腸障害>			
胃潰瘍	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)
胃腸出血 NOS	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)
悪心	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
<感染症及び寄生虫症>			
ドライ・ソケット NOS	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
中耳炎 NOS	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
敗血症	1 (4.5)	0 (0)	0 (0)
<臨床検査>			
活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 延長	3 (13.6)	2 (9.5)	3 (12.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ (ALT) 増加	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
血中アルカリホスファターゼ (ALP) NOS 増加	2 (9.1)	0 (0)	1 (4.2)
血中フィブリノーゲン増加	1 (4.5)	5 (23.8)	1 (4.2)
血中乳酸脱水素酵素 (LDH) 増加	0 (0)	1 (4.8)	1 (4.2)
血中カリウム減少	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
血中尿素増加	0 (0)	0 (0)	1 (4.2)
血小板数減少	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
尿中蛋白陽性	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
プロトロンビン時間 (PT) 延長	14 (63.6)	9 (42.9)	3 (12.5)
尿ブドウ糖偽陽性	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
白血球数減少	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
<神経系障害>			
頭痛	0 (0)	1 (4.8)	0 (0)
脳梗塞	0 (0)	1 (4.8)	1 (4.2)
合計件数	23	28	16
合計例数	18	16	8
発現率 (%)	81.8	71.4	33.3

重篤な有害事象は6例 (9.0%) 6件、死亡例は1例認められ、いずれも本剤との関連性は否定された (表ト-4)。

表ト-4 重篤な有害事象発現症例一覧 (添付資料ト-10)

投与群	発現症状	発現日	重症度	本剤との関連性	転帰	持続期間
12000 IU 群	敗血症 NOS	投与開始 33 日後 (投与終了 10 日後、手術 3 日後)	高度	なし	死亡	16 日間
24000 IU 群	狭心症増悪	投与開始 24 日後 (投与終了 1 日後)	中等度	なし	軽快	6 日間
24000 IU 群	心室細動	投与開始 31 日後 (投与終了 10 日後、手術日当日)	高度	なし	消失	1 日間
24000 IU 群	脳梗塞*	投与開始 42 日後 (投与終了 20 日後、手術 14 日後)	高度	なし	不変	115 日間
36000 IU 群	脳梗塞**	投与開始 26 日後 (投与終了 12 日後、手術 1 日後)	中等度	なし	軽快	14 日間
36000 IU 群	心室細動	投与開始 28 日後 (投与終了 6 日後、手術日当日)	高度	なし	消失	1 日間

*58 歳女性：心臓弁膜症、高脂血症、高尿酸血症の合併あり。

**59 歳男性：虚血性心疾患、糖尿病の合併あり。

2) 整形外科領域における前期第Ⅱ相試験（再試験）（添付資料 トー11、公表論文：なし、治験実施期間：1997年8月～1999年12月）

自己血貯血で同種血輸血の回避が期待できる整形外科手術を予定している患者を対象として、本剤の皮下投与による安全性及び有効性の検討並びに臨床推奨用量の予備的検討を行うことを目的とした多施設共同前期第Ⅱ相非盲検試験（目標症例数：60例、各群：20例）が国内14施設で実施された。

用法・用量は、1回投与量として本剤（処方C）12000 IU、24000 IU 又は 36000 IU のいずれかを、手術4週間前から週1回の計4回、上腕部に全量皮下投与することとされた。また、併用薬剤として、本剤の投与開始日から手術前日まで原則として経口鉄剤（鉄として1日量200mgを目安）を連日投与することとされた。自己血貯血方法は、貯血量は1回400mL（計3回1200mL、本剤初回投与1週間より開始）、4回以上の貯血は行わず、貯血間隔は週1回、本剤の投与直前とされた。

本試験には68例（12000 IU群：25例、24000 IU群：22例、36000 IU群：21例）が登録され、全例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、自己血貯血時期及び自己血貯血量・Hb濃度検査時期の逸脱例4例、評価に必要なHb濃度測定がされなかった例3例、並びに投与回数不足例4例の計11例を除く57例（12000 IU群：20例、24000 IU群：19例、36000 IU群：18例）がPPSとされ、有効性の解析対象とされた。

有効性の主要評価項目は、 Δ Hbについて、①著効（ $2.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb}$ ）、②有効（ $1.5\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 2.0\text{g/dL}$ ）、③やや有効（ $1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.5\text{g/dL}$ ）、④無効（ $\Delta\text{Hb} < 1.0\text{g/dL}$ ）、⑤判定不能の4段階5区分の基準で評価することとされた。 Δ Hbは下記の式により算出することとされた。ただし、nは採血回数である。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_{i=1}^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

有効性評価の結果は表トー5に示すとおりであり、有効率に有意な用量依存性は認められなかった。

表トー5 有効性評価（PPS）（添付資料トー11）

投与群	例数					有効率（%） [95%信頼区間]	Cochran-Armitage 検定
	著効	有効	やや有効	無効	計		
12000 IU 群	15	1	2	2	20	80.0 [56.3,94.3]	p=0.437
24000 IU 群	14	2	3	0	19	84.2 [60.4,96.6]	
36000 IU 群	14	0	2	2	18	77.8 [52.4,93.6]	

有効率：「有効」以上の症例の割合

有意水準は片側 0.025

安全性については、「安全性にまったく問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」、「安全性に極めて問題がある」の5段階で評価することとされ、「安全性にまったく問題はない」と評価された症例の割合は12000 IU群で96.0%（24/25例）、24000 IU群で95.5%（21/22例）、36000 IU群で90.5%（19/21例）であった。また、安全性解析対象集団（68例）において、有害事象は19/68例（27.9%）、36件に認められた（表トー6）。

表ト-6 有害事象一覧（添付資料ト-11）

器官別大分類・基本語	投与群（例数（％））		
	12000 IU 群	24000 IU 群	36000 IU 群
<血液及びリンパ系障害>			
血小板異常 NOS	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)
<心臓障害>			
動悸	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)
<耳及び迷路障害>			
耳鳴	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
<胃腸障害>			
嘔吐 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
<全身障害及び投与局所様態>			
胸痛	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)
注射部位掻痒感	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
倦怠感	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)
発熱	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
<臨床検査>			
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	2 (9.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加	0 (0)	0 (0)	2 (9.6)
ALPNOS 減少	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
ALPNOS 増加	0 (0)	0 (0)	2 (9.6)
血中カルシウム（Ca）減少	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
血中塩化物増加	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
血中コレステロール減少	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
LDH 増加	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
血小板数減少	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
血清総蛋白減少	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
血小板数増加	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
尿中蛋白陽性	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
<筋骨格系及び結合組織障害>			
四肢不快感 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (4.8)
<神経系障害>			
浮動性めまい	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
頭痛	0 (0)	1 (4.5)	2 (9.6)
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>			
鼻咽頭炎	2 (8.0)	0 (0)	2 (9.6)
<皮膚及び皮下組織障害>			
接触性皮膚炎	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)
毛包炎	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
多汗	1 (4.0)	0 (0)	0 (0)
<血管障害>			
低血圧 NOS	0 (0)	1 (4.5)	0 (0)
合計件数	8	13	15
合計例数	5	9	7
発現率（％）	20.0	40.9	33.3

重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

3) 心臓血管外科領域における二重盲検用量比較試験（添付資料 ト-5、公表論文：臨床胸部外科、第14巻6号、510-21、1994年、治験実施期間：1992年6月～1993年1月）

自己血輸血法による心臓血管外科手術（人工心肺使用）を予定している患者を対象として、本剤の皮下投与による有効性、安全性、有用性及び至適投与量について検討を行うことを目的とした多施設共同無作為化二重盲検用量比較試験（目標症例数：120例、各群：30例）が国内31施設で実施された。

用法・用量は、1回投与量として含有量の異なる識別不能な本剤（処方A）4種類（6000 IU、12000 IU、18000 IU、24000 IU）のいずれかを、手術3週間前から週1回の計3回、上腕部に皮下

投与することとされた。また、併用薬剤として、経口鉄剤 1 日 2 錠（鉄として 210mg/日）を連日投与及び静注鉄剤（鉄として 40mg/回）を週 1 回投与することとされた。自己血貯血方法は、週 1 回 400mL 貯血（計 3 回 1200mL、本剤初回投与日より開始）とし、Hb 濃度が 11.0g/dL 未満の場合、本剤投与は継続するものの、自己血貯血は見送ることとされた。

本試験には 132 例（6000 IU 群：31 例、12000 IU 群：34 例、18000 IU 群：33 例、24000 IU 群：34 例）が登録され、全例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、投与回数不足例（2 回以下、副作用なし）9 例、評価期間違反例 4 例、最終投与から評価日までの期間不足例 2 例及び採血回数不足例 1 例を除いた 116 例（6000 IU 群：25 例、12000 IU 群：30 例、18000 IU 群：31 例、24000 IU 群：30 例）が有用性評価の解析対象集団とされ、さらに投与回数不足例（2 回以下、副作用あり）1 例を除いた 115 例（6000 IU 群：25 例、12000 IU 群：29 例、18000 IU 群：31 例、24000 IU 群：30 例）が有効性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、 Δ Hb について、①著効（ $1.5\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb}$ ）、②有効（ $1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.5\text{g/dL}$ ）、③やや有効（ $0.5\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.0\text{g/dL}$ ）、④無効（ $-0.5\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 0.5\text{g/dL}$ ）、⑤悪化（ $\Delta\text{Hb} < -0.5\text{g/dL}$ ）、⑥判定不能、の 5 段階 6 区分基準で評価することとされた。 Δ Hb は下記の式により算出されることとされた。ただし、n は採血回数である。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_{i=1}^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

有効性評価の結果は表ト-7 に示すとおりであり、各投与群間で有意差は認められなかった。

表ト-7 有効性評価（添付資料ト-5）

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	Kruskal-Wallis の H 検定
6000 IU 群	20	3	1	1	0	25	p=0.3354
12000 IU 群	25	4	0	0	0	29	
18000 IU 群	29	0	1	1	0	31	
24000 IU 群	23	6	0	1	0	30	

有用性については、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「好ましくない」の 5 段階で評価することとされ、有用以上の症例の割合は、6000 IU 群で 96.0%（24/25 例）、12000 IU 群で 96.7%（29/30 例）、18000 IU 群で 96.8%（30/31 例）、24000 IU 群で 96.7%（29/30 例）であった。

安全性については、「安全性に全く問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」、「安全性に極めて問題がある」の 5 段階で評価することとされ、「安全性に全く問題はない」と評価された症例の割合は 6000 IU 群で 96.8%（30/31 例）、12000 IU 群で 97.1%（33/34 例）、18000 IU 群で 97.0%（32/33 例）、24000 IU 群で 97.1%（33/34 例）であった。また、安全性解析対象集団において、有害事象は 13/132 例（9.8%）に、21 件認められた。内訳は、胸痛 1 件、肝機能異常 NOS 1 件、AST 増加 5 件、ALT 増加 4 件、血中 Ca 減少 1 件、血中フィブリノーゲン増加 1 件、白血球数増加 2 件、血小板数増加 3 件、頭痛 1 件、発疹 NOS 1 件、蕁麻疹 NOS 1 件であった。重篤な副作用は認められなかった。

4) 整形外科領域における一般臨床用量比較試験（添付資料 ト-6、公表論文：診療と新薬、第 32 巻 1 号、119-35、1995、治験実施期間：1992 年 6 月～1993 年 1 月）

整形外科領域における待機的手術予定患者を対象として、術前自己血貯血に対する本剤の皮下投与による有効性、安全性、有用性及び至適投与量について検討を行うことを目的とした多施設共同非盲検用量比較試験（目標症例数：120 例、各群：40 例）が国内 34 施設で実施された。

用法・用量は、1 回投与量として含有量の異なる本剤（処方 A）3 種類（12000 IU、18000 IU、24000 IU）のいずれかを、手術 3 週間前から週 1 回の計 3 回、上腕部に皮下投与することとされた。また、併用薬剤として、経口鉄剤 1 日 2 錠（鉄として 210mg/日）を連日投与及び静注鉄剤（鉄として 40mg/回）を週 1 回投与することとされた。自己血貯血方法は、週 1 回 400mL 貯血（計 3 回 1200mL、本剤初回投与日より開始）とし、Hb 濃度が 11.0g/dL 未満の場合には本剤投与は継続するものの、自己血貯血は見送ることとされた。

本試験には 129 例（12000 IU 群：46 例、18000 IU 群：44 例、24000 IU 群：39 例）が登録され、全例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、除外基準違反例 1 例、投与回数不足例（2 回以下、副作用なし）5 例、評価に必要な Hb 濃度が測定されていない症例 2 例、評価期間違反例 1 例及び最終投与から評価日までの期間不足例 10 例を除いた 110 例（12000 IU 群：42 例、18000 IU 群：37 例、24000 IU 群：31 例）が有用性評価の解析対象集団とされ、さらに投与回数不足例（2 回以下、副作用あり）1 例を除いた 109 例（12000 IU 群：41 例、18000 IU 群：37 例、24000 IU 群：31 例）が有効性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、 Δ Hb について、①著効（ $2.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb}$ ）、②有効（ $1.5\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 2.0\text{g/dL}$ ）、③やや有効（ $1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.5\text{g/dL}$ ）、④無効（ $-1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.0\text{g/dL}$ ）、⑤悪化（ $\Delta\text{Hb} < -1.0\text{g/dL}$ ）、の 4 段階 5 区分の基準で評価することとされた。

Δ Hb は下記の式により算出されることとされた。ただし、n は採血回数である。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_{i=1}^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

有効性評価の結果は表ト-8 に示すとおりであり、各投与群間で有意差は認められなかった。

表ト-8 有効性評価（添付資料ト-6）

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	多重比較 (Tukey 法)
12000 IU 群	22	8	6	5	0	41	12000 IU 群 vs 18000 IU 群 : p=0.9511
18000 IU 群	21	7	5	4	0	37	12000 IU 群 vs 24000 IU 群 : p=0.2344
24000 IU 群	22	5	3	1	0	31	18000 IU 群 vs 24000 IU 群 : p=0.3901

有用性については、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「好ましくない」の 5 段階で評価することとされ、有用以上の症例の割合は、12000 IU 群で 73.8%（31/42 例）、18000 IU 群で 75.7%（28/37 例）、24000 IU 群で 87.1%（27/31 例）であった。

安全性については、「安全性に全く問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」、「安全性に極めて問題がある」の 5 段階で評価することとされ、「安全性に全く問題はない」と評価された症例の割合は 12000 IU 群で 95.7%（44/46 例）、18000 IU 群で 97.7%（43/44 例）、24000 IU 群で 100.0%（39/39 例）であった。また、安全性解析対象集団において、有害事象は 4/129 例（3.1%）に、5 件認められた。内訳は、12000 IU 群で好酸球の上昇及び血小板数の増加が各 1 件、18000 IU 群で頭重感 1 件、臨床検査値異常は 12000 IU 群の 1 例に AST・ALT の上昇が各 1 件認められた。重篤な副作用は認められなかった。

5) 心臓血管外科領域における第Ⅲ相二重盲検比較試験（添付資料 トー7、公表論文：医学のあゆみ、171：219-35、1994、治験実施期間：1993年5月～1993年12月）

術前貯血式自己血輸血法を利用する心臓血管外科手術（人工心肺使用）を予定している患者を対象として、本剤の皮下投与による有効性、安全性及び有用性について検討することを目的とした多施設共同無作為化第Ⅲ相プラセボ対照二重盲検比較試験（目標症例数：70例、各群：35例）が国内31施設で実施された。

用法・用量は、1回投与量として本剤（処方B）24000 IU 又はプラセボの識別不能な薬剤いずれかを、手術3週間前から週1回の計3回、上腕部に全量皮下投与することとされた。また、併用薬剤として、経口鉄剤1日2錠（鉄として1日量210mg/日）を連日投与及び静注鉄剤（鉄として40mg/日）を週1回投与することとされた。自己血貯血方法は、週1回400mL貯血（計3回1200mL、本剤初回投与日より開始）とし、Hb濃度が11.0g/dL未満の場合には試験薬剤投与は継続するものの、自己血貯血は見送ることとされた。

本試験には98例（本剤群：48例、プラセボ群：50例）が登録され、全例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、投与開始日の鉄欠乏例2例（本剤群）、投与回数不足例（2回以下）9例、評価期間違反例4例、最終投与から評価までの期間不足例（2日以下）1例、採血回数不足例（1回）1例及び評価に必要なHb濃度が測定されていない症例1例を除く80例（本剤群：36例、プラセボ群：44例）が有効性及び有用性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、 Δ Hbについて、①著効（ $2.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb}$ ）、②有効（ $1.5\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 2.0\text{g/dL}$ ）、③やや有効（ $1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.5\text{g/dL}$ ）、④無効（ $-1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.0\text{g/dL}$ ）、⑤悪化（ $\Delta\text{Hb} < -1.0\text{g/dL}$ ）、⑥判定不能、の5段階6区分の基準で評価することとされた。 Δ Hbは下記の式により算出されることとされた。ただし、nは採血回数である。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_i^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

有効性評価の結果は表トー9に示すとおりであり、本剤群とプラセボ群に有意差が認められた。

表トー9 有効性評価（添付資料トー7）

	著効	有効	やや有効	無効	悪化	計	有効率	χ^2 検定
本剤群	25	3	3	5	0	36	77.8%	p<0.001
プラセボ群	8	7	9	19	1	44	34.1%	

有効率：有効以上の症例の割合

有用性については、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「好ましくない」の5段階で評価することとされ、有用以上の症例の割合は、本剤群で80.6%（29/36例）、プラセボ群で34.1%（15/44例）であった。

安全性については、「安全性に全く問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」、「安全性に極めて問題がある」の5段階で評価することとされ、「安全性に全く問題はない」と評価された症例の割合は本剤群で95.8%（46/48例）、プラセボ群で98.0%（49/50例）であった。また、有害事象は、本剤群では11/48例（22.9%）に57件、プラセボ群では9/50例（18.0%）に43件認められた（表トー10）。

表ト-10 有害事象一覧（添付資料ト-7）

器官別大分類・基本語	投与群（例数（%））	
	本剤群	プラセボ群
<血液及びリンパ系障害>		
凝固亢進	1 (2.1)	0 (0)
凝固低下状態	2 (4.2)	0 (0)
<心臓障害>		
狭心症増悪	0 (0)	1 (2.0)
不安定狭心症	1 (2.1)	0 (0)
心房細動	0 (0)	1 (2.0)
<胃腸障害>		
出血性胃潰瘍	0 (0)	1 (2.0)
<全身障害及び投与局所様態>		
倦怠感	1 (2.1)	0 (0)
浮腫 NOS	0 (0)	1 (2.0)
<肝胆道系障害>		
高ビリルビン血症	1 (2.1)	0 (0)
<感染症及び寄生虫症>		
消化器カンジダ症	0 (0)	1 (2.0)
ブドウ球菌性肺炎	0 (0)	1 (2.0)
処置後創部感染	0 (0)	1 (2.0)
<臨床検査>		
APTT 延長	1 (2.1)	3 (6.0)
APTT 短縮	1 (2.1)	0 (0)
AST 増加	3 (6.3)	0 (0)
ALT 増加	4 (8.3)	0 (0)
血中アルブミン減少	2 (4.2)	2 (4.0)
血中 ALP NOS 減少	1 (2.1)	0 (0)
血中 ALP NOS 増加	1 (2.1)	0 (0)
血中 Ca 減少	0 (0)	2 (4.0)
血中ビリルビン増加	1 (2.1)	0 (0)
血中コレステロール減少	1 (2.1)	0 (0)
血中クレアチニン増加	2 (4.2)	1 (2.0)
血中フィブリノーゲン減少	1 (2.1)	0 (0)
血中フィブリノーゲン増加	0 (0)	2 (4.0)
血中 LDH 増加	4 (8.3)	1 (2.0)
血中リン酸塩増加	0 (0)	1 (2.0)
血中カリウム (K) 減少	0 (0)	2 (4.0)
血中 K 増加	0 (0)	1 (2.0)
血中尿素増加	2 (4.2)	1 (2.0)
白血球百分率数異常	1 (2.1)	2 (4.0)
好中球数増加	1 (2.1)	1 (2.0)
血小板数減少	4 (8.3)	2 (4.0)
血清総蛋白減少	3 (6.3)	2 (4.0)
総蛋白増加	0 (0)	1 (2.0)
PT 延長	1 (2.1)	0 (0)
PT 比減少	1 (2.1)	3 (6.0)
白血球数減少	1 (2.1)	0 (0)
白血球数増加	4 (8.3)	3 (6.0)
血中ビリルビン減少	1 (2.1)	0 (0)
杆状核好中球数増加	1 (2.1)	0 (0)
血小板数増加	1 (2.1)	1 (2.0)
単球百分率減少	0 (0)	1 (2.0)
単球百分率増加	1 (2.1)	1 (2.0)
リンパ球百分率減少	2 (2.4)	1 (2.0)
尿中蛋白陽性	0 (0)	1 (2.0)
トランスアミナーゼ上昇	0 (0)	1 (2.0)
<代謝及び栄養障害>		
低 Ca 血症	1 (2.1)	0 (0)
<神経系障害>		
口の錯感覚	1 (2.1)	0 (0)
<腎及び尿路障害>		

蛋白尿	2 (4.2)	0 (0)
<血管障害>		
ショック	1 (2.1)	0 (0)

重篤な副作用は認められなかった。

6) 心臓血管外科領域における第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料 トー8、公表論文：外科診療、第36巻8号、1033-46、1994、治験実施期間：1993年4月～1993年11月）

術前貯血式自己血輸血法を利用する心臓血管外科手術（人工心肺使用）を予定している患者を対象として、本剤の皮下投与による有効性、安全性及び有用性について検討することを目的とした多施設共同第Ⅲ相非盲検非対照試験（目標症例数：80例）が国内22施設で実施された。

用法・用量は、1回投与量として本剤（処方B）24000 IUを、手術3週間前から週1回の計3回、上腕部に全量皮下投与することとされた。ただし、術前2週間の計2回投与、または術前4～6週間の計4～6回投与も許容された。また、併用薬剤として、経口鉄剤1日2錠（鉄として1日量210mg/日）を連日投与及び静注鉄剤（鉄として40mg/日）を週1回投与することとされた。自己血貯血方法は、週1回400mL貯血（計3回1200mL、本剤初回投与日より開始）とし、Hb濃度が11.0g/dL未満の場合には本剤投与は継続するものの、自己血貯血は見送ることとされた。

本試験には91例が登録され、全例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、投与開始日のHb濃度違反例（血液濃縮の疑い）1例及び最終投与から評価日までの期間不足例2例を除く88例が有用性の解析対象集団とされ、さらに投与回数不足例（1回投与、副作用あり）1例を除く87例が有効性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、 Δ Hbについて、①著効（ $2.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb}$ ）、②有効（ $1.5\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 2.0\text{g/dL}$ ）、③やや有効（ $1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.5\text{g/dL}$ ）、④無効（ $-1.0\text{g/dL} \leq \Delta\text{Hb} < 1.0\text{g/dL}$ ）、⑤悪化（ $\Delta\text{Hb} < -1.0\text{g/dL}$ ）、⑥判定不能、の5段階6区分の基準で評価することとされた。 Δ Hbは下記の式により算出されることとされた。ただし、nは採血回数である。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_{i=1}^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

有効性評価の結果は、有効性評価対象集団87例において、著効：65例（74.7%）、有効：5例（5.7%）、やや有効：7例（8.0%）、無効：9例（10.3%）、悪化：1例（1.1%）であった。また、 Δ Hb（平均値±標準誤差）は、 $3.00 \pm 0.18\text{g/dL}$ であった。

有用性については、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「好ましくない」の5段階で評価することとされ、有用以上の症例の割合は、84.1%（74/88例）であった。

安全性については、「安全性に全く問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」、「安全性に極めて問題がある」の5段階で評価することとされ、「安全性に全く問題はない」と評価された症例の割合は97.8%（89/91例）であった。また、有害事象は13/91例（14.3%）に24件認められた。内訳は、徐脈NOS1件、胃潰瘍1件、疲労1件、肝障害NOS1件、処置後出血1件、AST増加1件、ALT増加2件、血中ビリルビン増加2件、血中コレステロール減少1件、血中フィブリノーゲン減少1件、血中フィブリノーゲン増加1件、血中LDH増加1件、血中リン酸塩増加1件、血中K増加1件、白血球百分率数異常1件、血小板数減少3件、白血球数増加1件、杆状核好中球数増加1件、単球百分率増加1件、水腎症

1 件であった。重篤な副作用は認められなかった。

7) 整形外科領域における第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料 トー9、公表論文：診療と新薬、第 32 巻 1 号、137-57、1995、治験実施期間：1993 年 5 月～1993 年 12 月）

整形外科領域における自己血輸血施行手術を予定している患者を対象として、本剤の皮下投与による有効性、安全性及び有用性について検討することを目的とした多施設共同第Ⅲ相非盲検非対照試験（目標症例数：100 例）が国内 42 施設で実施された。

用法・用量は、1 回投与量として本剤（処方 B）24000 IU を、手術 2～3 週間前から 2～3 回（投与間隔を等しく）を、上腕部に全量皮下投与することとされた。また、併用薬剤として、経口鉄剤 1 日 2 錠（鉄として 1 日量 210mg/日）を連日投与及び静注鉄剤（鉄として 40mg/日）を週 1 回投与することとされた。自己血貯血方法について、貯血量は標準的には手術の 3 週間前、2 週間前及び 1 週間前に 400mL（計 3 回 1200mL、本剤初回投与日より開始）を目標とし術前 2 週間で 800～1200mL の貯血を行う場合は、貯血間隔を等しく行うこと、及び Hb 濃度が 11.0g/dL 未満の場合には本剤投与は継続するものの、原則として自己血貯血は見送ることとされた。

本試験には 147 例が登録され、本剤を投与された 142 例が安全性の解析対象集団とされた。そのうち、投与開始日の Hb 濃度違反例 1 例、自己血貯血量が少ない症例（700mL 未満）4 例、評価に必要な Hb 濃度が測定されていない症例 6 例、評価期間不足例（11 日未満、副作用なし）4 例を除く 127 例が有用性の解析対象集団とされ、さらに評価期間不足例（11 日未満、副作用あり）1 例を除く 126 例が有効性の解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、試験期間中の平均 Δ Hb について、①著効（0.7g/dL $\leq$ 平均 Δ Hb）、②有効（0.5g/dL $\leq$ 平均 Δ Hb < 0.7g/dL）、③やや有効（0.3g/dL $\leq$ 平均 Δ Hb < 0.5g/dL）、④無効（-0.3g/dL $\leq$ 平均 Δ Hb < 0.3g/dL）、⑤悪化（平均 Δ Hb < -0.3g/dL）、⑥判定不能、の 5 段階 6 区分の基準で評価することとされた。平均 Δ Hb は下記の式により算出されることとされた。ただし、n は採血回数である。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_{i=1}^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

$$\text{平均}\Delta\text{Hb} = \Delta\text{Hb} \div \text{投与回数}$$

有効性評価の結果は、有効性評価対象集団：126 例において、著効：92 例（73.0%）、有効：22 例（17.5%）、やや有効：8 例（6.3%）、無効：4 例（3.2%）であった。また、平均 Δ Hb（平均値 $\pm$ 標準誤差）は 0.92 $\pm$ 0.03g/dL であった。

有用性については、「極めて有用」、「有用」、「やや有用」、「有用性なし」、「好ましくない」の 5 段階で評価することとされ、有用以上の症例の割合は、89.8%（114/127 例）であった。

安全性については、「安全性に全く問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」、「安全性に極めて問題がある」の 5 段階で評価することとされ、「安全性に全く問題はない」と評価された症例の割合は 97.2%（138/142 例）であった。また、有害事象は 28/142 例（19.7%）に 71 件認められた。内訳は、凝血異常 1 件、好中球増加症 1 件、上腹部痛 1 件、悪心 2 件、アナフィラキシーショック 2 件、APTT 延長 2 件、AST 増加 1 件、ALT 増加 2 件、血中アルブミン減少 2 件、血中 ALPNOS 増加 5 件、血中 Ca 減少 1 件、血中塩化物減少 1 件、血中コレステロール減少 2 件、血中クレアチニン減少 2 件、血中フィブリノーゲン減少

1 件、血中フィブリノーゲン増加 4 件、血中 LDH 異常 NOS 1 件、血中 LDH 増加 5 件、血中リン酸塩増加 3 件、血中 K 減少 1 件、血中尿素減少 2 件、血中尿素増加 1 件、白血球百分率数異常 1 件、単球数増加 1 件、血小板数減少 4 件、総蛋白異常 1 件、血清総蛋白減少 5 件、PT 延長 2 件、PT 短縮 1 件、白血球数減少 1 件、白血球数増加 4 件、杆状核好中球数増加 1 件、血小板数増加 4 件、好酸球百分率増加 2 件、リンパ球百分率減少 1 件であった。副作用が認められた症例では、いずれも継続投与可能であり、転帰は軽快 1 例、消失 3 例、不変 2 例及び不明 1 例であった。

**8) 第 I 相単回投与試験 (添付資料 トー1、公表論文：薬理と治療、第 21 巻 11 号、4043-56、1993、
治験実施期間：1991 年 1 月～1991 年 2 月)**

健康成人男性を対象として、本剤単回投与の安全性と薬物動態を検討することを目的として、第 I 相単盲検試験が国内 1 施設で実施された。本剤 1 回 1500 IU、3000 IU 又はプラセボを 1 回上腕部に皮下投与することとされた。1500 IU 群 4 例、3000 IU 群 4 例及びプラセボ群 2 例が組み入れられた。試験期間中に有害事象は認められなかった。

**9) 第 I 相反復投与試験 (添付資料 トー2、公表論文：薬理と治療、第 21 巻 11 号、4057-69、1993、
治験実施期間：1991 年 1 月～1991 年 2 月)**

健康成人男性を対象として、本剤反復投与の安全性と薬物動態を検討することを目的として、第 I 相単盲検試験が国内 1 施設で実施された。本剤 1 回 1500 IU 又はプラセボを 5 日毎に 3 回上腕部に皮下投与することとされた。1500 IU 群 6 例及びプラセボ群 3 例が組み入れられた。試験期間中に認められた有害事象は、頭痛 1 例、咽頭痛・悪感等のかぜ症状 1 例、悪感 1 例、12 誘導心電図での T 波異常、赤血球数低下・Hb 濃度低下・赤血球沈降速度上昇・血清鉄低下・総鉄結合能上昇・不飽和鉄結合能上昇・フェリチン低下 1 例、好酸球比率上昇・尿素窒素上昇・フィブリノーゲン低下・総ビリルビン上昇 1 例、杆状核球比率上昇・好酸球比率上昇 1 例、赤血球沈降速度上昇・血清鉄低下 1 例であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

10) 心臓血管外科領域における前期第 II 相試験 (旧試験) (添付資料 トー3、公表論文：外科診療、第 35 巻第 10 号、1310-19、1993、治験実施期間：1991 年 5 月～1992 年 3 月)

心臓血管外科手術施行患者 (人工心肺使用例) を対象として、自己血採血後の貧血改善と造血補助に対する本剤皮下投与の有効性、安全性及び有用性を検討することを目的とした多施設共同非盲検試験 (目標症例数：60 例) が国内 12 施設で実施された。安全性解析対象は 53 例であった。

安全性については、「安全性に問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」の 4 段階で評価することとされ、全例が「安全性に問題はない」と評価された。また、有害事象は 5/53 例 (9.4%) に 5 件認められた。内訳は、血中フィブリノーゲン増加 5 件であった。

11) 整形外科領域における前期第 II 相試験 (旧試験) (添付資料 トー4、公表論文：医学と薬学、第 33 巻 1 号、163-78、1995、治験実施期間：1991 年 5 月～1991 年 12 月)

整形外科領域における自己血輸血施行手術を予定している患者を対象として、自己血採血後の貧血改善と造血補助に対する本剤皮下投与の有効性、安全性及び有用性を検討することを目的と

した多施設共同非盲検試験（目標症例数：約 50 例）が国内 17 施設で実施された。安全性解析対象は 76 例であった。

安全性については、「安全性に問題はない」、「安全性にほぼ問題はない」、「安全性にやや問題がある」、「安全性に問題がある」の 4 段階で評価することとされ、98.7%（75/76 例）が「安全性に問題はない」と評価された。また、有害事象は 8/76 例（10.5%）に 12 件認められた。内訳は、AST 増加 3 件、ALT 増加 4 件、血中 ALP NOS 減少 1 件、血中 ALP NOS 増加 2 件、血中尿素増加 1 件及び全身紅斑 1 件であった。

<機構における審査の概要>

1) 臨床的位置付け及び審査方針について

申請者は、自己血貯血の効能・効果を有する EPO 製剤としては、本薬の静注用製剤や類薬であるエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤が既に承認されていることを踏まえ、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

自己血貯血における EPO 製剤の使用について、国内外の成書・ガイドラインでは以下のとおり記載されている。「新自己血輸血 改訂第 3 版」（克誠堂出版、2006）では、EPO 製剤を併用しなくても貧血の進行がなく十分量の貯血が行われる症例もあるので、その適応は厳密に行われるべきであるが、EPO 製剤により、従来であれば自己血採血基準を満たさなかった症例や貧血の進行で十分な貯血量が確保できなかった症例でも自己血輸血が可能になったと記載されている。また、「エリスロポエチンのすべて」（メジカルレジュール社、2006）、「自己血輸血：採血及び保管管理マニュアル」（平成 6 年 12 月 2 日、厚生省薬務局）及び British committee for standards in haematology, transfusion task force によるガイドライン（*Transfus Med* **17**: 354-65, 2007）においても、自己血貯血における EPO 製剤に関し同様の記載がなされている。自己血貯血における EPO 製剤の使用は広く普及した方法であり、また、本剤は皮下注用製剤であることから、既承認の本薬の静注用製剤に加え選択肢を広げることができると考える。

既承認のエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤と本剤との違いについて、両者とも同一の国際標準品（WHO 標準品）を用いて、*in vivo* 薬効試験で得られた生物活性（国際単位）に基づき製剤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同程度と考えられる。公表論文における情報として、両製剤はともに糖鎖が分子量の 40%を占める糖タンパク質であるが、糖鎖がわずかに異なり、*in vivo/in vitro* 活性比はエポエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤が高いとの報告があるものの（*Blood* **98**:3626-34, 2001 等）、健康成人男性を対象とした無作為化二重盲検クロスオーバー試験による薬物動態学的検討では、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤及びエポエチンアルファ（遺伝子組換え）製剤を単回皮下投与した時の、生物学的同等性の主要評価パラメータである C_{max} 、 AUC_{0-1} 及び $AUC_{0-\infty}$ に差は認められないと報告されている（*Clin Pharmacol Ther* **50**:702-12, 1991）。また、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤の 6000 IU 週 3 回静脈内投与と、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）製剤の 24000 IU 週 1 回皮下投与について、自己血貯血（*臨床婦人科産科* **51**:439-43, 1997）や血液透析（*薬理と治療* **21**:171-77, 1993 等）の患者を対象に両製剤を比較した報告では明確な相違点は見出されていない。

機構は、申請者の引用した文献に加えて、自己血貯血に関する国内の成書のひとつである「自己血輸血実施上のマネジメント」（医薬ジャーナル社、2003）においても、同様の記載を確認し

た。自己血貯血における EPO 製剤の使用は、既に広く普及した方法であること、本薬の静注用製剤や類薬であるエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤が一般的に使用されている国内の医療実態があることから、本剤は既承認のエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤と同様な臨床的位置付けを持つものと考えた。

機構は、「2）臨床データパッケージについて」及び「3）実施された臨床試験について」の項で述べるように、評価資料として提出された臨床試験成績は、本剤の有効性、用法・用量を評価可能な試験計画として十分検討されたものとは言い難いものの、上記の検討内容より、本剤は既承認のエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤と同様の臨床的位置付けと考えられる点を臨床試験成績に加味した上で、本剤の有効性、安全性について総合的に評価することとした。

2) 臨床データパッケージについて

申請者は、本剤の開発経緯及び今回の臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

本剤の臨床試験として、平成 3 年 5 月から平成 5 年 12 月に前期第Ⅱ相試験（旧試験）2 試験（添付資料トー 3 及び 4）、後期第Ⅱ相試験 2 試験（添付資料トー 5 及び 6）及び第Ⅲ相試験 3 試験（添付資料トー 7～9）の計 7 試験を国内で実施した。当該試験成績を踏まえ、平成 6 年 6 月に承認申請を行ったが、平成 7 年 9 月及び平成 8 年 9 月の血液製剤調査会において、前期第Ⅱ相試験（旧試験）2 試験での治験実施計画書の不遵守（施設毎に低用量から投与を開始する施設内漸増法を実施しなかった施設があった）が指摘され、申請者は、当該試験を評価資料として使用できないと判断した。よって、これらの試験を参考資料に変更するとともに、平成 9 年 8 月から前期第Ⅱ相試験（再試験）2 試験（添付資料トー 10 及び 11）を実施し、平成 〇 年 〇 月に当該試験成績を評価資料として提出した。

機構は、表トー 11 に示すように、試験間で投与前 Hb 濃度（選択基準）や用法・用量における投与期間に結果的に相違が生じており、本剤の開発において一貫した計画でデータパッケージが構成されていないと考える。本剤の投与対象及び用法・用量の設定については事後的な部分集団解析の検討により設定せざるを得なかったことから（「7）用法・用量について」の項参照）、これらの根拠が明確となるよう計画された試験を実施すべきであったと考える。

表トー 11 各臨床試験における投与前 Hb 濃度、投与開始日及び投与期間の比較

試験区分	領域・対象	資料番号	投与前 Hb 濃度（選択基準）	投与開始日	投与期間
前期第Ⅱ相試験 （再試験）	心臓血管外科	トー10	11.0g/dL 以上、14.0g/dL 以下	初回貯血 1 週間前	術前 4 週間
	整形外科	トー11			
後期第Ⅱ相試験	心臓血管外科	トー5	12.0g/dL 以上、16.0g/dL 未満	初回貯血日	術前 3 週間
	整形外科	トー6			
第Ⅲ相試験	心臓血管外科	トー7	12.0g/dL 以上、14.0g/dL 未満		術前 3 週間（標準）、 2、4-6 週間も可 術前 3 週間（標準）、 2 週間も可
	心臓血管外科	トー8	11.0g/dL 以上、14.0g/dL 未満		
	整形外科	トー9			

3) 実施された臨床試験について

後期第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験においては、投与前 Hb 濃度が選択基準を逸脱した症例が組み込まれ、安全性、有効性及び有用性の解析対象とされていた。機構は、投与前 Hb

濃度が選択基準を逸脱した症例が有効性の解析対象集団とされた理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

試験実施当時、事前登録による適格性確認は行っていなかったため、選択基準を逸脱した患者も登録された。投与前 Hb 濃度が選択基準を逸脱した症例の取り扱いについては、各試験の症例固定委員会において次のような検討が行われた。Hb 濃度下限値は自己血貯血を安全に実施するために定めた基準であるが、Hb 濃度低値の症例に関しては担当医師により安全性に問題はないと判断された。また、投与前 Hb 濃度が上限を超えた症例についても Δ Hb による有効性の評価に大きな影響を及ぼさないと判断されたことから、当該症例も解析対象とされた。なお、投与開始日に脱水状態と推定された 1 例及び投与前 Hb 濃度が 17.7g/dL と選択基準を大きく逸脱していた 1 例の計 2 例は除外された。申請者も、静脈内投与において投与前 Hb 濃度は有効性評価の指標である Δ Hb に影響しないことが確認されていたことも踏まえ、症例固定委員会の判断と同様に考えた。

機構は、本剤の臨床試験は、GCP 省令（「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」平成 9 年 3 月 27 日付厚生省令第 28 号）の制定前に実施された試験ではあるものの、本剤の投与対象の選択に関わる投与前 Hb 濃度について選択基準から逸脱した患者が多く登録されていたことは、有効性の評価及び用法・用量を検討する上で問題があると考ええる。この点については、「4）有効性の評価について（2）有効性の評価結果について」の項で議論する。

4) 有効性の評価について

(1) 有効性の評価項目の妥当性について

以下の式で表される Δ Hb を、本剤の有効性の評価指標として設定した経緯について、申請者は以下のように説明した。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_i^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

(ただし、n は採血回数)

自己血貯血の施行対象は、手術施行予定患者のうち予想出血量が 2000mL 未満で、自己血貯血を行うことで同種血輸血の回避が期待できる患者であると考ええる。しかし、通常の造血能のみでは貯血に伴って貧血を来し、目標とする貯血が困難な場合があり、このような症例では本剤投与により自己血貯血の完遂が期待される。したがって、有効性を評価するための主要評価項目は同種血輸血回避率ではなく、目標貯血の完遂（申請者による定義：1 回 400mL、3 回の貯血を実施し術前 Hb 濃度が 10g/dL を上回る）を示す指標が適切であると考ええる。 Δ Hb は申請者が独自に設定した指標であり、採血バッグに貯えた血液中の Hb 量を循環血液量で濃度換算した値を加算することで、投与開始時に対する手術前の Hb 濃度の差のみの評価では不十分な点を補うことが可能となる。また、 Δ Hb の算出式では、投与開始時の Hb 濃度、体重、実際の貯血量等の影響が考慮されており、担当医師による貯血実施の判断等の本剤の効果以外の要素の影響を受けない。なお、貯血回数や貯血量は患者の状態により医師の判断で決定されることから、1 回 400mL、3 回の貯血を実施することを原則として、 Δ Hb を指標にした有効性評価を行った。

機構は、表ト-12 に示すように、 Δ Hb による有効性評価の基準値が試験毎に異なることから、それぞれの Δ Hb の基準値の設定根拠、臨床試験により基準値が異なる理由及び「有効」以上とし

た Δ Hb の基準値（例 添付資料トー10 では 1.5g/dL）が示す臨床的意義について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

表トー12 各臨床試験における有効性の評価基準の比較

試験区分	領域・対象	資料番号	ΔHb (g/dL)								
			<-1.0	-1.0≦、<-0.5	-0.5≦、<0.5	0.5≦、<1.0	1.0≦、≦1.5	1.5≦、<2.0	2.0≦		
前期第Ⅱ相試験 (再試験)	心臓血管外科	ト-10	無効				やや有効	有効	著効		
	整形外科	ト-11									
後期第Ⅱ相試験	心臓血管外科	ト-5	悪化		無効	やや有効	有効	著効			
	整形外科	ト-6	悪化	無効			やや有効	有効	著効		
第Ⅲ相試験	心臓血管外科	ト-7									
	心臓血管外科	ト-8									
第Ⅲ相試験	整形外科	ト-9	平均ΔHb (g/dL)								
			<-0.3		-0.3≦、<0.3		0.3≦、≦0.5		0.5≦、<0.7		0.7≦
			悪化		無効		やや有効		有効		著効

皮下投与での試験における Δ Hb の評価基準は、先行していた本薬の静注用製剤の臨床試験での評価基準を採用した。前期第Ⅱ相試験（旧試験）及び後期第Ⅱ相試験において、整形外科領域では女性が多く組み入れられると予想され、自己血貯血を完遂し手術前 Hb 濃度を 10g/dL 以上に高く維持するためには心臓血管外科領域よりも高い Δ Hb が必要となることが予測されたことから、整形外科領域では「有効」以上の基準値を Δ Hb $\geq$ 1.5g/dL、心臓血管外科領域では Δ Hb $\geq$ 1.0g/dL と設定した。しかしながら、後期第Ⅱ相試験では、12000 IU 投与群の Δ Hb が心臓血管外科領域で 2.51g/dL、整形外科領域で 2.10g/dL であったこと、対象選択基準の Hb 濃度の上限を 14g/dL に下げることによって両領域での投与前 Hb 濃度が同様になると予想されたこと及び本剤の造血効果は領域により差があるとは言えないことから、心臓血管外科領域での第Ⅲ相試験（添付資料トー7 及び 8）では「有効」以上の基準を Δ Hb $\geq$ 1.5g/dL に変更した。また、整形外科領域の第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料トー9）では症例により貯血期間、貯血回数及び本剤の投与回数が異なっても比較可能とするため、投与 1 回あたりの平均 Δ Hb を採用した。

自己血貯血において本剤が臨床的に有効とされる基準は、目標貯血の完遂であると考えた。1 回 400mL の採血が可能とされる体重 50kg で採血回数 3 回を完遂した場合、自己血貯血の開始時を女性の Hb 濃度の正常下限値 12.0g/dL、各貯血前を自己血貯血が実施できる Hb 濃度の下限値 11.0g/dL、手術前を手術が実施できる Hb 濃度の下限値 10.0g/dL と想定して試算すると、 Δ Hb=1.53g/dL となる。したがって、 Δ Hb=1.5g/dL は最低条件を想定した場合に必要とされる数値であることから、それを超えることは目標貯血の完遂や術前 Hb 濃度の低下抑制が可能となることを示していると考ええる。

機構は以下のように考える。

有効性判定における Δ Hb の取り扱いについては、開発過程で有効性評価の基準値が変更される等、一貫した方針で開発がなされたとは言い難いと考ええる。また、 Δ Hb $\geq$ 1.5g/dL により目標貯血の完遂や術前 Hb 濃度の低下抑制が可能と回答しているものの、その妥当性については実際の臨床試験結果に基づいて示されてない。したがって、目標貯血の完遂と、「有効」と判断される Δ Hb の数値との関係について、今回の臨床試験成績をもとに探索的に追加検討を行った（「2）有効性の評価結果について」の項参照）。

(2) 有効性の評価結果について

i) 目標貯血の完遂と有効性評価との関係について

申請者は、本剤の有効性について以下のように説明した。

第Ⅲ相二重盲検比較試験（添付資料トー7）では、有効率は本剤群で 28/36 例（77.8%）、プラセボ群で 15/44 例（34.1%）であった。また、目標貯血の完遂率は本剤群で 34/36 例（94.4%、95%信頼区間：81.3-99.3）、プラセボ群で 35/44 例（79.5%、95%信頼区間：64.7-90.2）であった。前期・後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相一般臨床試験（添付資料トー5、6 及び 8～11）においても同様な有効率と目標貯血の完遂率が認められた。

機構は、提出された臨床試験結果における $\angle$ Hbによる有効性評価と目標貯血の完遂の関係について説明を求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

評価資料のうち、第Ⅲ相試験における $\angle$ Hbによる有効性の段階評価と目標貯血の完遂の有無の結果は表トー13に示すとおりである。

表トー13 第Ⅲ相試験における目標貯血の完遂の有無と $\angle$ Hbによる有効性評価

試験名		例数						
		目標貯血の完遂	著効	有効	やや有効	無効	悪化	合計
第Ⅲ相二重盲検比較試験 (心臓血管外科領域、トー7)	本剤群 (24000 IU)	あり	24	3	3	4	0	34
		なし	1	0	0	1	0	2
	プラセボ群	あり	8	7	9	10	1	35
		なし	0	0	0	9	0	9
第Ⅲ相一般臨床試験（心臓血管外科領域、 トー8）、本剤 24000 IU、3 回貯血実施例		あり	44	4	1	3	0	52
		なし	0	0	0	0	0	0
第Ⅲ相一般臨床試験（整形外科領域、 トー9）、本剤 24000 IU、3 回貯血実施例		あり	63	17	5	2	0	87
		なし	0	0	2	1	0	3

目標貯血完遂の有無と有効性評価の相関関係の検討は困難であるものの、「有効」以上の症例の割合（有効率）と目標貯血完遂例はほぼ一致することが確認されたと考える。

機構は、目標貯血完遂の有無と $\angle$ Hbの評価が一致しなかった症例について、その理由の説明を求めたところ、申請者は以下の旨を回答した。

「有効」以上で目標貯血の完遂ができなかった症例は、臨床試験全体で 14/463 例（3.0%）であった。その理由は、自己血貯血による Hb 濃度低下により貯血未施行となった症例が 12 例（2 回のみ実施 11 例、1 回のみ実施 1 例）であり、3 回貯血実施で術前 Hb 濃度 10g/dL 未満は 2 例であった。一方、「やや有効」以下で目標貯血の完遂ができた症例は 75/99 例（75.8%）（本剤投与例 55 例、プラセボ投与例 20 例）であった。これらの症例は、本剤及びプラセボの投与前 Hb 濃度が高めの症例が多かったことによると考えられ、投与開始前 Hb 濃度が十分に高い場合には本剤投与の寄与が高くないことが考えられる。

機構は以下のように考える。

第Ⅲ相二重盲検比較試験（添付資料トー7）の結果、本剤群の有効率はプラセボ群に比較し有意に高い結果が得られているものの、有効率と目標貯血の完遂は必ずしも一致しないこと、目標貯血の完遂率については本剤群とプラセボ群に明らかな差は認められないことから、有効率の示す臨床的意義は明確でないと考える。本剤の開発においては、目標貯血の完遂率等の臨床的意義が明確な評価項目を主要評価項目として設定し、プラセボ群に対する本剤の優越性を検討する試験計画とすることが適切であったと考える。

ii) 本来の選択基準を満たす対象集団における有効性について

機構は、「3) 実施された臨床試験について」の項に記したように、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験では選択基準を逸脱した症例が有効性解析対象とされていたことから（後期第Ⅱ相試験（心臓血管外科領域）15/115 例、後期第Ⅱ相試験（整形外科領域）35/109 例、第Ⅲ相二重盲検比較試験 40/80 例、第Ⅲ相一般臨床試験（心臓血管外科領域）39/87 例、第Ⅲ相一般臨床試験（整形外科領域）22/126 例）、当該症例を除外した再集計の結果について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

再集計前後における第Ⅲ相二重盲検比較試験（添付資料トー7）の有効性評価結果について、有効率は逸脱例を除外しない場合で本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 28/36 例（77.8%）及び 15/44 例（34.1%）であり、逸脱例を除外した場合でそれぞれ 12/18 例（66.7%）及び 8/22 例（36.4%）であった。また、目標貯血の完遂率は、逸脱例を除外しない場合で本剤群及びプラセボ群でそれぞれ 34/36 例（94.4%）及び 35/44 例（79.5%）であり、逸脱例を除外した場合でそれぞれ 17/18 例（94.4%）及び 16/22 例（72.7%）であった。

機構は、逸脱例を除外した場合、有効性の解析対象集団は、本剤群、プラセボ群ともに当初計画されていた目標症例数の約半数となる上に、逸脱例を除外した場合の目標貯血の完遂率にも本剤群とプラセボ群で明らかな差は認められていないことから、本剤の有効性は、本来の選択基準を満たす対象集団においても明確に示されているとは言えないと考える。

機構は、以上の i)、ii) を踏まえ、①有効性評価項目として設定された $\angle$ Hb による有効率の臨床的意義は明確ではないこと、②第Ⅲ相二重盲検比較試験では選択基準を逸脱した症例が有効性解析対象とされ、逸脱例を除外した場合の有効性の解析対象集団は、本剤群、プラセボ群ともに組み入れ症例数の約半数となる上に、有効率に本剤群とプラセボ群で明らかな差は認められなかったこと、③事後的な解析ではあるものの、第Ⅲ相二重盲検比較試験において、目標貯血の完遂率に本剤群とプラセボ群で明らかな差は認められなかったことから、本剤の有効性は提出された臨床試験成績のみでは明確に示されていないと考える。一方で、本剤の臨床的位置付けは、類薬であるエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤と同様と考えられ（「1）臨床的位置付け及び審査方針について」の項参照）、本薬の静注用製剤において自己血貯血の効能を取得し一定の使用実績を有することから、本剤の有効性に対する判断については、専門協議で議論を踏まえ最終的に判断したいと考える。

(3) 鉄剤投与について

機構は、併用された鉄剤の種類、投与経路及び投与量が各臨床試験で異なっていたことから、本剤の有効性評価へ与える影響の有無について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

前期第Ⅱ相試験（旧試験）2 試験、後期第Ⅱ相試験 2 試験及び第Ⅲ相試験 3 試験においては、鉄を確実に補給するため静注鉄剤と経口鉄剤を併用する試験計画とした。一方、前期第Ⅱ相試験（再試験）2 試験では、「自己血輸血：採血及び保管管理マニュアル」（平成 6 年 12 月 2 日、厚生省薬務局）において、経口鉄剤が困難な場合にのみ静注鉄剤を投与する旨が記載されたことを考慮し、経口鉄剤の単独投与を基本とした投与方法とした。

評価資料である 7 試験の有効性評価対象例 633 例のうち、24000 IU 投与例で鉄剤が試験全期間投与された 334 例について、鉄剤の投与方法と有効性評価及び目標貯血の完遂率の関係は表ト-16 及び 17 のとおりであった。

表ト-14 鉄剤の投与方法と有効性の評価（評価資料 7 試験の有効性評価対象例（24000 IU 投与例））

	有効性の評価					
	著効	有効	やや有効	無効	悪化	合計
静注・経口鉄剤の併用	203 (72.0)	39 (13.8)	19 (6.7)	20 (7.1)	1 (0.4)	282
静注鉄剤単独	14 (82.4)	2 (11.8)	1 (5.9)	0 (0)	0 (0)	17
経口鉄剤単独	30 (85.7)	3 (8.6)	1 (2.9)	1 (2.9)	0 (0)	35

表ト-15 鉄剤の投与方法と目標貯血の完遂率

	目標貯血の完遂率 (例数 (%))	95%信頼区間
静注・経口鉄剤の併用	223/282 (79.1)	[73.9,83.7]
静注鉄剤単独	15/17 (88.2)	[63.6,98.5]
経口鉄剤単独	28/35 (80.0)	[63.1,91.6]

以上、鉄剤の種類、投与経路等の違いが本剤の有効性評価に与える影響は明らかでないと考える。

機構は、「静注・経口鉄剤の併用」、「静注鉄剤単独」及び「経口鉄剤単独」の試験結果から、鉄剤の投与方法と有効性の関係は明らかでないと考える。したがって、特定の鉄剤の投与方法を推奨するものではないと考えるものの、実際の臨床現場においては、適切に鉄剤が使用されるよう情報提供がなされるべきと考える。

5) 安全性の評価について

(1) 用量・投与回数と有害事象発現の関係について

申請者は、本剤の用量と有害事象発現の関係について、以下の結果を示した（表ト-18）。なお、全有害事象の発現頻度は、申請用量未満、申請用量及び申請用量超でそれぞれ 15.7% (37/235 例)、19.9% (79/397 例)、28.9% (13/45 例) であった。

表ト-16 有害事象の種類別発現頻度一覧（用量別、いずれかの群で 1%以上の発現頻度）

	投与群 (例数 (%))		
	申請用量未満 (6000、12000、18000 IU)	申請用量 (24000 IU)	申請用量超 (36000 IU)
評価例数	235	397	45
<心臓障害>			
心房細動	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
急性心不全	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
心室細動	0 (0)	1 (0.3)	1 (2.2)
<胃腸障害>			
嘔吐 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
<全身障害及び投与局所様態>			
胸痛	2 (0.9)	0 (0)	0 (0)
注射部掻痒感	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
<臨床検査>			
APTT 延長	3 (1.3)	5 (1.3)	3 (6.7)
ALT 増加	3 (1.3)	10 (2.5)	3 (6.7)
AST 増加	4 (1.7)	7 (1.8)	2 (4.4)
血中アルブミン減少	0 (0)	4 (1.0)	0 (0)
血中 ALP NOS 増加	2 (0.9)	6 (1.5)	3 (6.7)
血中 Ca 減少	1 (0.4)	2 (0.5)	0 (0)

血中コレステロール減少	0 (0)	5 (1.3)	0 (0)
血中フィブリノーゲン増加	2 (0.9)	9 (2.3)	1 (2.2)
血中 LDH 増加	0 (0)	11 (2.8)	2 (4.4)
血中リン酸塩増加	0 (0)	4 (1.0)	0 (0)
血中 K 減少	0 (0)	1 (0.3)	1 (2.2)
血中尿素増加	0 (0)	3 (0.8)	1 (2.2)
血小板数減少	0 (0)	13 (3.3)	0 (0)
血清総蛋白減少	0 (0)	8 (2.0)	1 (2.2)
PT 延長	14 (6.0)	12 (3.0)	3 (6.7)
白血球数増加	1 (0.4)	10 (2.5)	0 (0)
血小板数増加	3 (1.3)	7 (1.8)	0 (0)
<筋骨格系及び結合組織障害>			
四肢不快感 NOS	0 (0)	0 (0)	1 (2.2)
<神経系障害>			
脳梗塞	0 (0)	1 (0.3)	1 (2.2)
頭痛	2 (0.9)	2 (0.5)	2 (4.4)
<呼吸器、胸郭及び縦隔障害>			
鼻咽頭炎	2 (0.9)	0 (0)	2 (4.4)

機構は、検討された用量の範囲内では、用量と有害事象発現に相関がある可能性はあるが一定の傾向があると結論付けることは困難と考え、申請用量である 24000 IU は認容可能な範囲にあるものと判断した。

また、申請者は、投与回数と有害事象発現の関係について、申請用量である 24000 IU 投与例について以下の表を提出した（表ト-19）。なお、全有害事象の発現頻度は、総投与回数が 1、2、3、4、5 及び 6 回でそれぞれ 25.0%（2/8 例）、22.9%（16/70 例）、13.8%（37/268 例）、52.3%（23/43 例）、20.0%（1/5 例）、0%（0/3 例）であった。

表ト-17 有害事象の種類別発現頻度一覧（総投与回数別、いずれかの群で 1%以上の発現頻度）

	総投与回数（例数（%））					
	1	2	3	4	5	6
評価例数	8	70	268	43	5	3
<心臓障害>						
狭心症増悪	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
不安定狭心症	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
徐脈 NOS	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心室細動	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
<耳及び迷路障害>						
耳鳴	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
<胃腸障害>						
胃潰瘍	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
<全身障害及び投与局所様態>						
疲労	1 (12.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
発熱	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
<肝胆道系障害>						
肝障害 NOS	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<感染症及び寄生虫症>						
ドライ・ソケット NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
中耳炎 NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
<傷害、中毒及び処置合併症>						
処置後出血	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
<臨床検査>						
APTT 延長	0 (0)	0 (0)	3 (1.1)	2 (4.7)	0 (0)	0 (0)
ALT 増加	0 (0)	1 (1.4)	9 (3.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
AST 増加	0 (0)	1 (1.4)	6 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中アルブミン減少	0 (0)	1 (1.4)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中 ALP NOS 減少	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
血中 ALP NOS 増加	0 (0)	2 (2.9)	4 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

血中ビリルビン増加	0 (0)	1 (1.4)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中 Ca 減少	0 (0)	0 (0)	1 (0.4)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
血中塩化物増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
血中コレステロール減少	0 (0)	0 (0)	4 (1.5)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
血中フィブリノーゲン減少	0 (0)	0 (0)	3 (1.1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中フィブリノーゲン増加	0 (0)	3 (4.3)	1 (0.4)	4 (9.3)	1 (20.0)	0 (0)
血中 LDH 増加	0 (0)	2 (2.9)	8 (3.0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
血中リン酸塩増加	0 (0)	0 (0)	4 (1.5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血中尿素増加	0 (0)	1 (1.4)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
白血球百分率数異常	0 (0)	1 (1.4)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血小板数減少	0 (0)	3 (4.3)	8 (3.0)	2 (4.7)	0 (0)	0 (0)
血清総蛋白減少	0 (0)	2 (2.9)	6 (2.2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
PT 延長	0 (0)	1 (1.4)	2 (0.7)	9 (20.9)	0 (0)	0 (0)
尿ブドウ糖偽陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
白血球数減少	0 (0)	0 (0)	2 (0.7)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
白血球数増加	0 (0)	2 (2.9)	8 (3.0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
杆状核好中球数増加	0 (0)	1 (1.4)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
血小板数増加	0 (0)	1 (1.4)	5 (1.9)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
単球百分率増加	0 (0)	1 (1.4)	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
リンパ球百分率減少	0 (0)	1 (1.4)	2 (0.7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
尿中蛋白陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (4.7)	0 (0)	0 (0)
<神経系障害>						
脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
浮動性めまい	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
頭痛	0 (0)	1 (1.4)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
<皮膚及び皮下組織傷害>						
毛包炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)
<血管障害>						
低血圧 NOS	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.3)	0 (0)	0 (0)

機構は、それぞれの投与回数が限られており明確な結論は得られないものの、2 又は 3 回投与に比べ、4 回投与で有害事象の発現割合が高い可能性は否定できないと考える。しかしながら、4 回投与で認められた有害事象の多くは、抗凝固療法による手術後の凝固系異常変動を中心とした臨床検査値異常に関連するものであり、いずれも重篤ではないことから、本剤 24000 IU の 4 回投与も認容可能な範囲にあるものとする。

(2) 年齢別の有害事象について

機構は、年齢別の有害事象発現頻度について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

65 歳未満と 65 歳以上の高齢者での有害事象発現頻度は表ト-20 に示す。全有害事象の発現頻度は 65 歳未満で 18.9% (105/557 例)、65 歳以上で 20.0% (24/120 例) であった。年齢別の集計においても、有害事象の種類及び発現頻度に特別な傾向は認められなかった。

表ト-18 有害事象の種類別発現頻度一覧 (年齢別、いずれかの群で 1%以上の発現頻度)

	投与群 (例数 (%))	
	65 歳未満	65 歳以上
評価例数	557	120
<全身障害及び投与局所様態>		
胸痛	0 (0)	2 (1.7)
<臨床検査>		
APTT 延長	9 (1.6)	2 (1.7)
ALT 増加	13 (2.3)	3 (2.5)
AST 増加	11 (2.0)	2 (1.7)
血中 ALP NOS 増加	7 (1.3)	4 (3.3)
血中フィブリノーゲン増加	9 (1.6)	3 (2.5)
血中 LDH 増加	8 (1.4)	5 (4.2)

血小板数減少	11 (2.0)	2 (1.7)
血清総蛋白減少	9 (1.6)	0 (0)
PT 延長	24 (4.3)	5 (4.2)
白血球数増加	10 (1.8)	1 (0.8)
血小板数増加	9 (1.6)	1 (0.8)
<神経系障害>		
頭痛	3 (0.5)	3 (2.5)

ただし、一般的に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、添付文書において高齢者への投与では循環器系のモニタリングを頻回に行う旨の注意喚起を行う。また、今回の国内臨床試験において、15歳未満の小児患者は2例であり、小児患者における有効性及び安全性は確立されていないと考え、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない旨の注意喚起を行う。

機構は、これを了承した。

(3) 本剤投与中のモニタリング及び注意すべき有害事象について

機構は、本剤投与中の臨床検査モニタリング及び注意すべき有害事象についての説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の注意すべき有害事象としては、高血圧、高血圧性脳症、脳出血、心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞、ショック・アナフィラキシー様反応、赤芽球癆、肝機能障害及び黄疸であるが、週1回の問診及び一般的な血液検査を実施することにより、安全性確保が可能と考える。

機構は、本剤の減量・中止例について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

臨床試験において本剤が減量されて投与された症例はなかった。有害事象による中止例は表トー21のとおりである。

表トー19 有害事象による中止例一覧

試験名	領域・対象	資料番号	投与群	有害事象名
前期第Ⅱ相試験（再試験）	心臓血管外科	トー10	12000	敗血症
			24000	ドライ・ソケット
			36000	急性心不全、APTT 延長
前期第Ⅱ相試験（再試験）	整形外科	トー11	24000	頭痛
			24000	低血圧、浮動性めまい
			36000	頭痛
後期第Ⅱ相試験	整形外科	トー6	12000	血小板数増加
第Ⅲ相二重盲検比較試験	心臓血管外科	トー7	24000	不安定狭心症
第Ⅲ相一般臨床試験	心臓血管外科	トー8	24000	疲労

機構は、提出された添付文書案では、「本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいは Hct 値を定期的に観察し、過度の上昇（原則としてヘモグロビン濃度で 14g/dL 以上、Hct 値で 42%以上を目安とする）が起こらないように注意すること。このような症状があらわれた場合には、休薬あるいは採血等適切な処置を施すこと。」との記載がなされていることから、臨床試験における Hb 濃度・Hct 値上昇例について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

評価資料として提出した 7 試験において、本申請の対象としている投与前 Hb 濃度 14g/dL 以下あるいは Hct 値 42%以下の症例で、投与開始後から手術前までに Hb 濃度 14g/dL 以上あるいは Hct 値 42%以上となった症例は 112/527 例（21.3%）であった。到達時期は 52 例（46.4%）が 1

週後、22 例 (19.6%) が 2 週後、27 例 (24.1%) が 3 週後、10 例 (8.9%) が 4 週後及び 1 例 (0.9%) が 5 週後であった。Hb 濃度・Hct 値の上昇により処置された症例や本剤の投与が中止された症例はなく、当該事象に伴う血栓塞栓症も認められなかった。

機構は、申請者の挙げる本剤の特徴的な副作用について適切に情報提供を行うとともに、頻度は多くないものの有害事象による投与中止例や比較的多くの Hb 濃度・Hct 上昇例が認められていることから、本剤投与中には適切なモニタリングの実施が必要と考える。なお、これら副作用については添付文書案の重要な基本的注意にその旨記載され、注意喚起されていることを確認し、これを了承した。

(4) 腫瘍増殖作用・生命予後への影響について

機構は、がん化学療法又は放射線療法による貧血に EPO 製剤を投与することにより、生存期間の短縮が認められたとの報告 (*Lancet* 373:1532-42, 2009 等) があることから、がん患者における本剤投与での腫瘍増殖作用・生命予後への影響について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

EPO 製剤のがん患者における使用について、生存率の低下等が報告されているが、これらの報告はがん化学療法及び放射線化学療法、がん性貧血等、EPO 製剤が長期間投与される臨床試験である。一方、現時点では、国内外におけるがん患者対象の自己血貯血を目的とした試験で、EPO 製剤投与により生存率が低下したとの報告はなく、自己血貯血での本剤の最大投与回数は術前 4 回と設定していることから、本剤は生存率の低下に影響しないと考える。なお、がん患者における使用については、添付文書において注意喚起を行う。

機構は、がん患者での自己血貯血における EPO 製剤投与と生存率の関係については、現段階では十分な情報が得られていないことから、引き続き情報収集を行う必要があると考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 赤芽球癆・中和抗体について

機構は、赤芽球癆及び中和抗体の報告について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

国内外の本剤及び類薬を含め、自己血貯血を目的とし EPO 製剤を使用した患者で赤芽球癆の発現や抗 EPO 抗体発現の報告は得られていない。また、今回の臨床試験においても、測定し得た心臓血管外科領域 216 例、整形外科領域 223 例の計 439 例全例が抗 EPO 抗体陰性であった。自己血貯血を目的とした本剤の使用では最大投与回数が 4 回であることから、既に適応を取得している腎性貧血と比較して抗 EPO 抗体が発現する可能性は低いと考えられる。なお、本薬の 750～12000 IU 製剤において、抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆の発現について添付文書で注意喚起を行っており、本剤も同様の記載とする。また、赤芽球癆の発現が疑われる症例の報告があった場合は、速やかな情報収集と抗 EPO 抗体価測定を実施し、抗体陽性例においては定期的フォローを行う体制を既に整えており、本剤の製造販売後にも同様の体制を継続する。

機構は、これを了承した。

6) 効能・効果について

申請者は、①実施した臨床試験の対象症例の貯血量の大部分は 800～1200mL であったこと、②

本剤の造血作用の効果発現には1週間程度必要であること、③予想出血量が少なく、予定貯血量が800mLに満たない場合、採血に伴う貧血の程度は比較的小さいと推察されること、④貯血期間については予定の800mLを貯血した後も手術が貯血開始2週間とは限らず早い場合もあることから、申請時効能・効果を、「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」と設定している。

機構は、提出された臨床試験成績のみでは本剤の有効性が明確に示されているとは言えないものの、本剤の臨床的位置付けは類薬であるエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤と同様と考えられることから（「1）臨床的位置付け及び審査方針について」の項参照）、本剤の有効性に関する専門協議での議論の結果を踏まえ、類薬と同じ効能・効果を設定することの可否について最終的に判断したい。

7) 用法・用量について

本剤の用法・用量は、類薬であるエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤の記載を踏まえ、審査過程で下記のように変更された。

（申請時用法・用量）

「通常、成人には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エポエチン ベータ（遺伝子組換え）として1回24000国際単位を週1回、皮下投与する。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。」

（変更後用法・用量）

「通常、ヘモグロビン濃度が13g/dL未満の患者には初回採血1週間前から、ヘモグロビン濃度が13～14g/dLの患者には初回採血後より、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として1回24000国際単位を最終採血まで週1回皮下投与する。初回採血は、予定貯血量が800mLの場合は手術2週間前、1200mLの場合は手術3週間前を目安とする。なお、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。」

機構は、提出された臨床試験からは本剤の用法・用量を設定する根拠は十分に得られていないと考えるが、「1）臨床的位置付け及び審査方針について」において検討した本剤の臨床的位置付けを考慮し、類薬と同様の用法・用量を設定することが可能か判断するため、今回の臨床試験成績をもとに探索的に検討を行った。

（1）投与前 Hb 濃度別の用法設定について

提出された臨床試験において、選択基準における投与前 Hb 濃度の上限は、前期第Ⅱ相試験（添付資料トー10及び11）では14.0g/dL以下、後期第Ⅱ相試験（添付資料トー5及び6）では16.0g/dL未満、第Ⅲ相試験（添付資料トー7～9）では14.0g/dL未満と設定されており（「2）臨床データパッケージについて」の項参照）、さらに臨床試験では選択基準の上限を超える投与前 Hb 濃度の患

者が組み入れられていた（「3」実施された臨床試験について」の項参照）。

機構は、用法・用量において、初回採血後より本剤投与対象とされる投与前 Hb 濃度が 13～14g/dL の患者及び初回採血 1 週間前より本剤投与対象とされる投与前 Hb 濃度 13g/dL 未満の患者における有効性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤 24000 IU 投与における、後期第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験での初回貯血から 3 回投与、前期第Ⅱ相試験（再試験での）初回貯血 1 週間前から 4 回投与を実施した患者での、投与前 Hb 濃度及び投与回数別の部分集団解析結果は下表のとおりである（表トー22）。

表トー20 投与前 Hb 濃度別 Δ Hb

投与前 Hb 濃度	用法（投与回数）	例数	Δ Hb (平均値±標準誤差)	目標貯血の完遂率	
				%	95%信頼区間
13-14g/dL	3 回	65	2.61±0.15	92.3 (60/65 例)	[83.0,97.5]
	4 回	14	3.23±0.29	100.0 (14/14 例)	[76.8,100.0]
13g/dL 未満	3 回	122	2.79±0.10	86.9 (106/122 例)	[79.6,92.3]
	4 回	21	3.47±0.33	100 (21/21 例)	[83.9,100.0]

申請者は、申請用法・用量において、投与前 Hb 濃度上限を本薬の静注用製剤及び類薬と同様に 14g/dL と説明している。また、13g/dL 未満での患者では初回採血 1 週間前からの投与とすることについて、申請者は以下のように説明している。

投与前 Hb 濃度が低い症例では、高い症例と比較して相対的に術前 Hb 濃度が低値となり、また、貯血時の Hb 濃度も低くなるため、目標貯血の完遂が困難になる可能性がある。そこで、臨床試験計画では設定されていないものの、貯血開始時の Hb 濃度が低い症例を 13g/dL 未満と設定し、当該症例での用法に関し事後的に検討を行った（表トー21）。さらに、目標貯血の完遂率に加え、貯血が安全に行われる基準として「3 回の各貯血前の Hb 濃度が 11g/dL 以上」を加えて集計したところ、投与前 Hb 濃度が 13g/dL 未満の症例のうち、当該基準を満たすのは 3 回投与では 83/122 例（68.0%）、4 回投与では 20/21 例（95.2%）であった。したがって、初回貯血の 1 週間前から投与を開始することにより、貯血時に十分な Hb 濃度を確保し、貯血を見送るリスクを軽減できると考える。

機構は、投与前 Hb 濃度が 13～14g/dL 及び 13g/dL 未満の患者のいずれにおいても、3 回及び 4 回投与での目標貯血の完遂率の差は明確にされておらず、申請用法・用量を設定する根拠は明確ではないと考える。目標貯血の完遂率の基準に、さらに貯血が安全に行われる基準を加えた場合には、投与前 Hb 濃度が 13g/dL 未満の症例では 4 回投与が優れる可能性があるものの、当該用法を設定することの妥当性について専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

（2）推奨用量 24000 IU について

申請者は、用法・用量について、「自己血採血に伴う Hb 濃度変化量」及び「術前 Hb 増加量」の推移から、心臓血管外科領域では 1 回 18000 IU あるいは 24000 IU、整形外科領域では 1 回 24000 IU が妥当であるとし、本薬の静注用製剤の臨床試験で、通常、術前 3 週間に 1200mL の自己血貯血を目標とした場合、心臓血管外科及び整形外科の両領域で本剤に対する反応性に差がないことが確認されていること、皮下投与時に本剤を週 1 回、24000 IU 投与することで、より高い効果が期待されたことから、臨床推奨用量は 1 回 24000 IU と判断した旨を説明している。

機構は、前期第Ⅱ相試験（再試験）の結果から、申請者が 36000 IU の用量を検討する必要がないと判断した理由について説明を求め、申請者は以下の旨を回答した。

前期第Ⅱ相試験（再試験）で得られた成績（術前 4 週間投与）について、術前 3 週間投与の対象である「開始時 Hb 濃度 13g/dL 以上の患者」を対象とした部分集団解析の前半 3 週間までの投与における Δ Hb 及び有効率はそれぞれ表ト-23 及び 24 のとおりである。なお、貯血の完遂率は 3 回の貯血を実施することを前提にした指標であることから、ここでは Δ Hb を用いて検討した。

表ト-21 前期第Ⅱ相試験（再試験）の開始時 Hb13g/dL 以上の患者の前半 3 週間における Δ Hb (g/dL)

	全体	心臓血管外科領域（ト-10）	整形外科領域（ト-11）
12000 IU 群	1.69±0.26 (19)	2.18±0.29 (9)	1.25±0.39 (10)
24000 IU 群	2.30±0.24 (17)	2.30±0.39 (9)	2.31±0.30 (8)
36000 IU 群	2.48±0.34 (15)	2.99±0.38 (8)	1.90±0.53 (7)

平均値±標準誤差（例数）

表ト-22 前期第Ⅱ相試験（再試験）の開始時 Hb13g/dL 以上の患者の前半 3 週間における有効率

	全体	心臓血管外科領域（ト-10）	整形外科領域（ト-11）
12000 IU 群	11/19 (57.9)	6/9 (66.7)	5/10 (50.0)
24000 IU 群	14/17 (82.4)	7/9 (77.8)	7/8 (87.5)
36000 IU 群	12/15 (80.0)	7/8 (87.5)	5/7 (71.4)

例数（%）

また、前期第Ⅱ相試験（再試験）で得られた成績について、術前 4 週間投与の対象である「開始時 Hb 濃度 13g/dL 未満の患者」を対象とした部分集団解析の Δ Hb 及び有効率は表ト-25 及び 26 のとおりである。

表ト-23 前期第Ⅱ相試験（再試験）の開始時 Hb13g/dL 未満の患者の術前 4 週間における Δ Hb (g/dL)

	全体	心臓血管外科領域（ト-10）	整形外科領域（ト-11）
12000 IU 群	2.83±0.37 (20)	2.78±0.61 (10)	2.88±0.45 (10)
24000 IU 群	3.47±0.33 (21)	3.96±0.44 (10)	3.03±0.46 (11)
36000 IU 群	3.80±0.25 (23)	4.13±0.27 (12)	3.45±0.43 (11)

平均値±標準誤差（例数）

表ト-24 前期第Ⅱ相試験（再試験）の開始時 Hb13g/dL 未満の患者の術前 4 週間における有効率

	全体	心臓血管外科領域（ト-10）	整形外科領域（ト-11）
12000 IU 群	15/20 (75.0)	7/10 (70.0)	8/10 (80.0)
24000 IU 群	19/22 (86.4)	10/11 (90.9)	9/11 (81.8)
36000 IU 群	21/23 (91.3)	12/12 (100)	9/11 (81.8)

例数（%）

既承認の本剤 6000 IU 週 3 回静脈内投与での第Ⅲ相試験（*医学の歩み* 161:485-96, 1992、*医学の歩み* 161:163-76, 1992、*Coronary* 8: 427-39, 1991）における Δ Hb（平均値±標準誤差）は 2.14±0.09g/dL であり、投与前 Hb 濃度 13g/dL 以上の患者での 3 週間投与及び 13g/dL 未満の患者での 4 週間投与において、24000 IU 群で既に当該数値を上回っていたことから、臨床推奨用量の検討は 24000 IU までの範囲で十分であり、36000 IU の検討は必要ないと考えた。

機構は、 Δ Hb については、12000 IU 群、24000 IU 群及び 36000 IU 群で用量依存性があること、適切な Δ Hb については不明であることから、本剤の推奨用量を 24000 IU とした根拠は脆弱であると考え。しかしながら、当該用量で設定された臨床試験で一定の Δ Hb 上昇が得られることが確認されていること、当該用量は認容可能と考えられること等に加え、本剤の臨床的位置付けを

踏まえ、24000 IU を用量として設定することは可能と判断した。

8) 製造販売後調査について

申請者は、本剤の製造販売後調査について以下のように説明している。

国内において、本薬の 750～12000 IU 製剤及びエポエチンアルファ（遺伝子組換え）製剤が販売されているが、重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー様症状、高血圧性脳症、脳出血、心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞、赤芽球癆、肝機能障害及び黄疸が報告されている。これらの事象については、添付文書において血栓塞栓症を起こすおそれのある患者、高血圧、薬物過敏症の既往歴の患者に対する注意喚起を行う。また、使用実態下における投与時の安全性情報の収集及び有効性の確認を目的として、調査予定症例数 1000 例、調査期間 3.5 年の使用成績調査を実施する。

機構は、本薬及び類薬を含め、一定の使用実績は蓄積されているものと判断しており、安全性上の懸念も少ないものと考え。しかしながら、本剤の有効性及び用法・用量については、提出された臨床試験成績では十分検討されたと言い難く、実際の臨床現場での使用状況における問題点について情報収集を行うことも一案と考える。製造販売後調査の詳細については、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

本品目にかかる適合性書面調査は実施されていない（申請日：平成 6 年 6 月 8 日）。なお、追加提出された物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料（追加ロー 2）及び安定性に関する資料（追加ハー 2）については、製剤処方変更に係る申請（平成 21 年 4 月承認）において書面による調査が行われ、特段の問題は認められなかったことから、機構は、提出された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判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する判断

本品目に係る GCP 実地調査は実施されていない（申請日：平成 6 年 6 月 8 日）。

Ⅳ. 総合評価

以上の審査の結果を踏まえ、機構は以下のように考える。

本剤の有効性については、①有効性評価項目とされた $\angle$ Hb による有効率の臨床的意義が明確でないこと、②第Ⅲ相二重盲検比較試験には選択基準を逸脱した症例が多く組み入れられ、逸脱例を除外した場合の有効性解析対象集団は、本剤群、プラセボ群ともに組み入れ症例数の約半数となること等から、本剤の有効性は、提出された臨床試験成績のみから判断することは困難と考える。一方で、国内外の成書及び公表論文の情報を踏まえると、本剤の臨床的位置付けは類薬であるエポエチンアルファ（遺伝子組換え）皮下注用製剤と同様と考えられること、本薬の静注用製剤において自己血貯血の効能を取得し一定の使用実績を有することから、本剤の有効性については専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

本剤の安全性については、特段の有害事象は認められておらず、投与に際して適切な注意喚起

及びモニタリングが実施されることから、認容可能と判断した。

以上より、有効性評価項目の妥当性を含めた本剤の有効性についての専門協議での議論を踏まえた上で、本申請の承認の可否について最終的に判断したい。なお、専門協議では以下の点を中心に検討を行う。

- 1) 臨床的位置付け及び審査方針について
- 2) 有効性について
- 3) 安全性について
- 4) 効能・効果について
- 5) 用法・用量について
- 6) 製造販売後調査について

以下に、現時点における効能・効果及び用法・用量を記載する。

<効能・効果>

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

<用法・用量>

通常、ヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者には初回採血 1 週間前から、ヘモグロビン濃度が 13～14g/dL の患者には初回採血後より、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として 1 回 24000 国際単位を最終採血まで週 1 回皮下投与する。初回採血は、予定貯血量が 800mL の場合は手術 2 週間前、1200mL の場合は手術 3 週間前を目安とする。なお、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。

審査報告 (2)

平成 22 年 4 月 16 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	エポジン注シリンジ 24000 (エポジン皮下注 24000 から変更)
〔一 般 名〕	エポエチン ベータ (遺伝子組換え)
〔申 請 者 名〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 6 年 6 月 8 日

II. 審査内容

1) 専門協議結果について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を以下に記す。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 自己血貯血におけるエリスロポエチン (以下、EPO) 製剤の使用実態等について

機構は、自己血貯血における EPO 製剤の使用実態等について専門委員に意見を求めたところ、以下の意見が出された。

自己血貯血における EPO 製剤の使用実態は、各施設や診療科の方針によって異なる。例えば、整形外科領域や産婦人科領域では貯血量が少なく、経口鉄剤等で十分であることが多いため、EPO 製剤はあまり使われていない。他方、泌尿器科領域では貯血量が比較的多いことから、EPO 製剤が使用されるが、適応基準を満たさない症例に用いられている事例も見受けられる。

EPO 製剤を取り巻く状況は、提出された臨床試験の実施時期 (1991～2001 年) から大きく変化しており、近年では、手術手技の改善による術中出血量の減少や同種血輸血の安全性向上により、自己血貯血自体の必要性が低下している。また、自己血貯血用血液バックの血液保存液が CPD 液 (citrate-phosphate-dextrose 液) から CPDA-1 液 (citrate-phosphate-dextrose-adenine 液) に変更され、貯血後の保存期間が延長されたことにより、自己血貯血実施例における EPO 製剤の使用は限定的になっており、新規の皮下注用 EPO 製剤に対する医療現場の期待感は薄れている。一方、同種血輸血では不規則抗体発現の懸念があること、献血者数が減少していること等から、自己血輸血自体の必要性はあり、短期間で多くの血液を安全かつ確実に貯血することを目的として、EPO 製剤の需要は依然として存在する。

機構は、手術手技の改善や血液保存液の変更等により、自己血貯血において EPO 製剤が必要となる症例は以前に比べ減少しているものの、短期間に多くの血液を貯血するためには EPO 製剤が依然として必要とされているものと判断した。

(2) 有効性について

申請者は、以下に示す Hb 濃度増加量 (以下、 Δ Hb) の数値で示される有効性の評価基準を用

い、一連の臨床試験において有効性評価を行った。

$$\Delta\text{Hb} = \text{手術前Hb濃度} - \text{投与開始時Hb濃度} + \sum_i^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

(ただし、nは採血回数)

機構は、開発過程で有効性評価の基準値が変更される等、一貫した方針で開発がなされたとは言い難いとする。また、 $\Delta\text{Hb} \geq 1.5\text{g/dL}$ により目標貯血の完遂や術前Hb濃度の低下抑制が可能とする根拠が、臨床試験成績に基づいて示されておらず、臨床試験成績をもとに探索的に検討を行ったところ、有効率（「有効」以上の症例の割合）と目標貯血の完遂は必ずしも一致せず、第III相二重盲検比較試験（心臓血管外科領域、添付資料トー7）の目標貯血の完遂率については本剤群とプラセボ群で明らかな差が認められなかったことから、有効率の示す臨床的意義は明らかではないと考える。

さらに、第III相二重盲検比較試験において選択基準に逸脱した症例を除外すると、有効性解析対象集団は組み入れ症例数の約半数になる上に、本剤群とプラセボ群の有効率に明らかな差は認められなかったこと等から、提出された臨床試験では本剤の有効性は示されていないと考える。以上の機構の判断の妥当性について専門委員に意見を求めた。

専門委員からは、 ΔHb は、Hb濃度の増加を検討する方法として比較的妥当な方法との意見も出されたが、提出された臨床試験では有効率の示す臨床的意義は明確でなく、提出された臨床試験から本剤の有効性は示されていないとする機構の判断は支持された。さらに、臨床試験では術前Hb濃度が高い患者が多く組み入れられており（審査報告(1)「4）有効性の評価結果について」の項参照）、当該患者では本剤を投与しなくても高い貯血完遂率が得られたと考えられるため、選択基準を満たす対象集団において適切な例数で臨床試験が実施されていれば有効率の臨床的意義が示された可能性があるとの意見が出された。

(3) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の有効性は提出された臨床試験成績のみでは明確に示されていないと考える。一方で、本剤は、国内外の成書・ガイドライン等における記載、並びに本薬の既承認の静注用製剤において自己血貯血の効能を取得し一定の使用実績を有することから、類薬であるエスポー[®]皮下用と同様の臨床的位置付けを持つものと考えた。この判断について専門委員に意見を求めたところ、臨床的位置付けとしてエスポー[®]皮下用と同様と期待されるものの、提出された現在の申請資料からは直接比較した試験結果がないため推測の域を出ないとの意見が出された。

(4) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、臨床試験成績から、投与用量では用量依存的に、また、投与回数では2又は3回に比して4回で、有害事象発現率が高くなる傾向があるものの、有害事象の種類に特別の傾向はなく、いずれの有害事象も重篤なものではないことから、本剤の24000 IU、3～4回投与における安全性は忍容可能と判断した。また、がん化学療法又は放射線療法による貧血にEPO製剤を投与することにより、生存期間の短縮が認められたとの報告(Lancet 373:1532-42, 2009 等)があるが、がん患者での自己血貯血におけるEPO製剤投与と生存率の関係については、現段階では十分な情報が得られていないことから、引き続き情報収集を行う必要があるものの、

現時点では、がん患者の自己血貯血に用いる場合において特段の注意喚起は必要ないと判断した。

以上の機構の判断は専門委員より支持された。

また、専門委員から、本剤は過凝固状態での血栓形成促進作用に留意する必要があるとの意見や、提出された資料に血管迷走神経反射（以下、VVR）等の貯血に関する有害事象が含まれていないことについて、VVR等はEPO製剤の直接的な副作用ではないものの、申請者に確認する必要があるとの意見が出された。

上記の意見を受け、機構は、提出された臨床試験における貯血に関する有害事象の発現状況について説明を求め、申請者は以下のとおり説明した。

提出した臨床試験における貯血に関する有害事象は表1のとおりである。貯血に関する有害事象はEPO製剤投与の有無に関わらず一定頻度で発現することは知られているが、本薬の既承認の静注用製剤では有害事象発現の増加は特に問題となっていない。よって、本剤についても通常の自己血採血時に留意すべき事項を遵守すれば問題とはならないと考える。なお、表1の他に有害事象とは判断されなかったものの、医師コメント欄に記載があったものとして、第III相一般臨床試験（整形外科領域）において採血時に軽度のVVRにより一過性の意識レベル低下1例、後期第II相二重盲検用量比較試験（心臓血管外科領域、添付資料ト-5）において、貯血日の気分が不良であった事例及び貯血日翌日の嘔気・嘔吐各1例が認められたが、「安全性に問題はない」と判定されている。

表1 貯血に関する有害事象

試験	性別（年齢）	診断名	有害事象	発現日	程度	関連性	医師のコメント
前期第II相試験（再試験）整形外科 ト-11	女（57）	神経鞘腫（腰部）	低血圧	14日後	軽度	なし	貯血に伴うものである。
			浮動性めまい	21日後	軽度	なし	貯血開始時の精神的なものである。
	女（45）	変形性股関節症	血中アルカリフォスタファアーゼ減少	27日後	軽度	なし	貯血による影響と考えられる。
			血中コレステロール減少	14日後	軽度	なし	
			血中カルシウム減少	27日後	軽度	なし	
			血中塩化物増加	27日後	軽度	なし	
	女（64）	変形性股関節症	血小板減少	7日後	軽度	ほとんどなし	貯血による影響。
第III相二重盲検比較試験 心臓血管外科 ト-7	男（59）	大動脈弁閉鎖不全	倦怠感	7日後	軽度	たぶんなし	2回目の採血後に一過性の気分不良あり。補液・安静により軽快・消失。VVRによると考えられる。
第III相一般臨床試験 整形外科 ト-9	女（33）	右変形性股関節症	悪心	4日後	中等度	どちらともいえない	本剤の初回投与日に詳しい説明をしたため、極度の緊張感と脱血による貧血が重なって起こったものと思われる。2日目以降は全くみられなかった。
			上腹部痛	4日後	軽度	どちらともいえない	

機構は、申請者の説明を了承した。

また、機構は、本剤の過凝固状態での血栓形成促進作用について、添付文書（案）に以下の記載があることを確認し、更なる注意喚起は必要ないものと判断した。

慎重投与

- (1) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者〔本剤投与により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。また、特に自己血貯血に使用する場合には、術後は一般に血液凝固能が亢進するおそれがあるので観察を十分に行うこと。〕

(5) 総合評価について

提出された臨床試験成績からは本剤の有効性が明確に示されていないとの機構の意見は専門委員より支持された。

他方、過去の文献報告等から本剤はエスポー[®]皮下用と同様の臨床的位置付けが期待され、適切な臨床試験を立案・実施していれば有効性が示された可能性はあるとの意見があった。

機構は、専門協議における以上の議論を踏まえ、①有効性評価項目とされた $\angle$ Hbによる有効率の臨床的意義が明確でないこと、②第Ⅲ相二重盲検比較試験において選択基準に逸脱した症例を除外すると、有効性解析対象集団は組み入れ症例数の約半数になる上に、本剤群とプラセボ群の有効率に明らかな差は認められなかったこと等により、申請資料のみをもって本剤を承認することは困難と判断し、その旨、申請者に伝達した。

申請者は上記の見解を受け、対応を協議した結果、既に提出された臨床試験において明確な有効性は示されていないと判断されたものの、安全性については評価が可能と考えられること、本薬の既承認の静注用製剤では多くの臨床使用経験が蓄積されていることを踏まえ、本剤がエスポー[®]皮下用と同様の薬力学的効果を有することを示すことで、本剤の有効性を説明することは可能と考え、以下に示す臨床薬理試験を実施した。

2) 追加提出された資料について

<提出された資料の概略>

- (1) 日本人健康成人男性を対象とした本剤及びエスポー[®]皮下用の 24000 IU の 2 剤 2 期クロスオーバー試験（添付資料 追加へー4、公表論文なし、治験実施期間：2009 年 10 月～2010 年 1 月）

健康成人男性 48 例を対象に、本剤及びエスポー[®]皮下用を上腕部に各 24000 IU 単回皮下投与時の薬力学的作用が同様であることを確認することを目的とした無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。被験者は A 群（第Ⅰ期に本剤を投与し、21 日後に、第Ⅱ期としてエスポー[®]皮下用を投与）又は B 群（第Ⅰ期にエスポー[®]皮下用を投与し、21 日後に、第Ⅱ期として本剤を投与）に無作為に割り付けられた。治験薬を投与された 48 例全例が安全性の評価対象とされ、そのうち第Ⅰ期に発現した中等度の腸炎による下痢が持続した 1 例を除く 47 例が薬力学及び薬物動態の解析対象とされた。治験薬投与後の網状赤血球数の推移は図 1 のとおりであった。また、薬力学パラメータとして、網状赤血球数の実測値から算出した網状赤血球数－時間曲線下面積（以下、AUE_{last}）のエスポー[®]皮下用に対する本剤の幾何平均の比及びその 90%信頼区間は表 2 のとおりであり、予め設定した 80%～125%の範囲内であった。

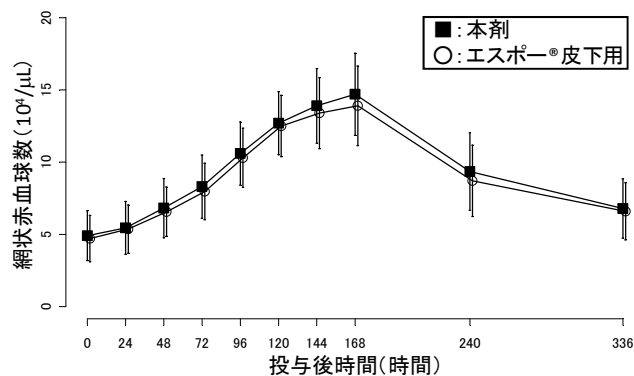


図1 平均網状赤血球数推移 (平均値±標準偏差)

表2 薬力学パラメータの解析結果 (平均値±標準偏差)

	本剤群	エスポー®皮下用群	幾何平均の比 [90%信頼区間]
AUE _{last} (×10 ⁴ ・hr/μL)	3260±672 (n=47)	3120±618 (n=47)	104.79% [101.98, 107.67]

AUE_{last} の対数変換値を応答変数とし、時期 (I 期、II 期)、群 (A 群、B 群) 及び製剤 (本剤、エスポー®皮下用) を固定効果、被験者を変量効果とした分散分析。

n : 症例数

また、血清中エリスロポエチン濃度は、図2のとおりであった。

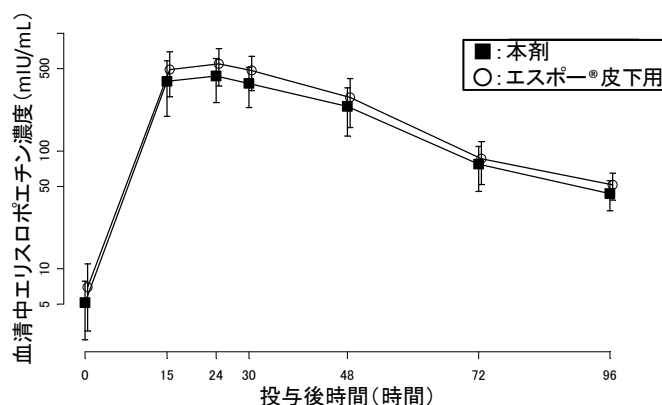


図2 EPO 製剤投与後の平均血清中エリスロポエチン濃度推移 (平均値±標準偏差)

本試験中に認められた有害事象は表3のとおりであった。なお、本試験中に死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表3 有害事象一覧 (追加へー4)

	投与群 (件数 (%))	
	本剤群 (n=48)	エスポー®皮下用群 (n=48)
<胃腸障害>		
下痢	1 (2.1)	1 (2.1)
腸炎	1 (2.1)	0 (0)
悪心	0 (0)	1 (2.1)
嘔吐	0 (0)	1 (2.1)
<感染症及び寄生虫症>		
インフルエンザ	1 (2.1)	0 (0)
鼻咽頭炎	0 (0)	3 (6.3)
上気道感染	0 (0)	2 (4.2)
<傷害、中毒及び処置合併症>		
四肢損傷	1 (2.1)	0 (0)
<臨床検査>		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (4.2)	1 (2.1)

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0)
血中クレアチニン増加	1 (2.1)	0 (0)
血中トリグリセリド増加	4 (8.3)	1 (2.1)
C-反応性タンパク増加	7 (14.6)	6 (12.5)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.1)	0 (0)
白血球数減少	0 (0)	1 (2.1)
白血球数増加	7 (14.6)	8 (16.7)
単球百分率増加	0 (0)	2 (4.2)
<神経系障害>		
頭痛	3 (6.3)	1 (2.1)
<皮膚及び皮下組織障害>		
皮下出血	1 (2.1)	0 (0)
発疹	1 (2.1)	0 (0)
蕁麻疹	0 (0)	1 (2.1)
合計件数	32	29
合計例数 (%)	22 (45.8)	18 (37.5)

<機構における審査の概略>

機構は、追加臨床薬理試験の結果において、AUE_{last}のエスポー[®]皮下用に対する本剤の幾何平均の比及びその90%信頼区間は104.79% [101.98, 107.67]であり、予め設定した80%～125%の範囲内であったこと、また、血中エリスロポエチン濃度も同様の推移を示したことから、本剤とエスポー[®]皮下用は薬力学的に同様であると判断した。なお、AUE_{last}のエスポー[®]皮下用に対する本剤の幾何平均の比の95%信頼区間は [101.43, 108.26] であった。

機構は、本剤の臨床開発にあたっては、「(5) 総合評価」の項で述べたように、当初提出された臨床試験成績のみでは本剤の有効性を判断することは困難と判断したが、追加実施された臨床薬理試験より、本剤とエスポー[®]皮下用とが薬力学的に同様との結果が示されたことから、国内外の成書及び公表文献の情報、並びに本薬の既承認の静注用製剤において自己血貯血の効能を取得し一定の使用実績を有することも踏まえ、本剤の臨床的位置付けはエスポー[®]皮下用と同様であると考ええる。

また、機構は、本剤の安全性について、提出された臨床試験成績において特記すべき有害事象は認められておらず、投与に際して適切な注意喚起及びモニタリングが実施されることから、忍容可能と考える。

以上を総合的に検討した結果、機構は、本剤はエスポー[®]皮下用と同様の有効性が期待され、安全性についても忍容可能と考えられることから、エスポー[®]皮下用の効能・効果、用法・用量に準じて本剤を承認することは可能と判断した。

なお、機構は、提出された臨床試験成績及び本薬の既承認の静注用製剤の使用実績等を踏まえ、本剤の有効性及び安全性に関して、特段の問題が生じる懸念は少ないと考えられることから、本剤の承認に際して製造販売後調査を実施する必要はないものとする。

以上の機構の判断について、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

III.承認申請資料適合性調査結果及び判断

1) 適合性書面調査に対する機構の判断

本品目に係る適合性書面調査は実施されていない（申請日：平成6年6月8日）

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

本品目に係る GCP 実地調査は実施されていない（申請日：平成 6 年 6 月 8 日）。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は以下のように考える。

1991～2001 年に実施された臨床試験結果においては、自己血貯血に対する本剤の有効性は明確に示されていない。しかしながら、本薬の既承認の静注用製剤では自己血貯血に対する多くの臨床使用経験が蓄積されていること、追加臨床薬理試験結果より本剤はエスポー®皮下用と薬力学的に同様であったことから、本剤の臨床的位置付けはエスポー®皮下用と同様であり、同様の有効性が期待できると考える。また、安全性についても忍容可能と考えられることから、以下の効能・効果、用法・用量で本剤を承認することは可能と考えるが、製造販売後調査の要否も含め、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

< 効能・効果 >

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

< 用法・用量 >

通常、ヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者には初回採血 1 週間前から、ヘモグロビン濃度が 13～14g/dL の患者には初回採血後より、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として 1 回 24000 国際単位を最終採血まで週 1 回皮下投与する。初回採血は、予定貯血量が 800mL の場合は手術 2 週間前、1200mL の場合は手術 3 週間前を目安とする。なお、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。

審査報告 (3)

平成 22 年 5 月 19 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	エポジン皮下注シリンジ 24000 (エポジン皮下注 24000 から変更)
〔一 般 名〕	エポエチン ベータ (遺伝子組換え)
〔申 請 者 名〕	中外製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 6 年 6 月 8 日

II. 審査内容

1) 専門協議結果について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) は、審査報告 (1) 及び (2) をもとに専門委員へ意見を求めた。専門委員との協議の概要を以下に記す。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 総合評価について

機構は、初回の専門協議の結果を踏まえ、当初提出された資料からは、①有効性評価項目とされた Δ Hb による有効率の臨床的意義が明確でないこと、②第 III 相二重盲検比較試験において選択基準から逸脱した症例を除外すると、有効性解析対象集団は組み入れ症例数の約半数になる上に、本剤群とプラセボ群の有効率に明らかな差は認められなかったこと等により、本剤の有効性は明確に示されていないと判断した。

しかしながら、初回の専門協議後に追加実施された臨床薬理試験の結果、本剤とエスポー[®]皮下用の薬力学的作用は同様であることが確認されたことから、本剤はエスポー[®]皮下用と同様の有効性が期待でき、本剤の自己血貯血における臨床的位置付けはエスポー[®]皮下用と同様であると考えた。また、安全性についても臨床試験成績等から忍容可能と考えられること、EPO 製剤の薬物動態等に関する国内外の成書及び公表文献の情報、並びに本薬の既承認の静注用製剤において自己血貯血の効能を取得し一定の使用実績を有することから、本剤をエスポー[®]皮下用と同じ効能・効果、用法・用量で承認することは可能と判断した。

以上の機構の判断について専門委員に意見を求めたところ、専門委員より、本薬の既承認の静注用製剤は自己血貯血に広く使用されており、有効性及び安全性に特段の問題は認められていないことから、本剤の自己血貯血における有効性及び安全性はエスポー[®]皮下用と同様に期待できるとの意見が出され、機構の判断は支持された。

加えて、今後、自己血貯血を施行する手術患者数の増加が予想されることから、エスポー[®]皮下用の他に自己血貯血に使用できる高単位製剤が存在することは安定供給の観点からも望ましいとの意見が出された。

(2) 製造販売後調査について

機構は、本剤の安全性について、これまでに提出された臨床試験成績及び本薬の既承認製剤における使用実績（静注用製剤の自己血貯血に対する使用、皮下注用製剤の腎性貧血に対する使用等）において特段の安全性上の問題は認められていないことから、本剤 24000 国際単位の皮下投与での自己血貯血に対する使用においても、新たな問題が生じる懸念は少ないと考えた。また、追加実施された臨床薬理試験で本剤とエスポー[®]皮下用が薬力学的に同様であることが確認されたことから、本剤の有効性、用法・用量の適切性についても特段の問題はないと考えた。したがって、本剤の承認に際して製造販売後調査を課す必要はないものと判断した。

以上の機構の判断について専門委員に意見を求めたところ、一部の専門委員より、製造販売後調査を実施することが妥当との意見が出されたものの、概ね製造販売後調査を課す必要はないとの意見であった。

機構は、専門委員の意見も踏まえ、本薬の既承認の静注用製剤やエスポー[®]皮下用で自己血貯血における臨床使用データが蓄積されていることから、製造販売後調査を課す必要はないと判断した。ただし、審査報告 (1) にも記載したとおり、本剤の安全性に関する情報収集は製造販売後にも引き続き実施することが適切であり（審査報告 (1)「5 安全性の評価について」の項参照）、自己血貯血における本剤の使用に関して、より一層の適正使用に努めるよう、申請者に対して指導を行った。

III. 審査報告 (1) 及び (2) の訂正

審査報告 (1) 及び (2) について、誤記や内容をより適切に表現するため、以下のとおり記載の一部を訂正する。なお、本記載内容の変更は、本剤の評価に影響しないと判断する。

頁	行	改訂前	改訂後
24	24	1310-19	1309-19
25	18	メジカルレジャー社	メディカルレビュー社
28	26	示されていない。	示されていない。
30	4	35/109 例	25/109 例
30	27	専門協議で議論を踏まえ	専門協議での議論を踏まえ
31	表トー16	胸痛 2 (0.9) 0 (0) 0 (0)	削除
31	表トー16	血中 Ca 減少 1 (0.4) 2 (0.5) 0 (0)	削除
32	6	52.3% (23/43 例)	53.5% (23/43 例)
35	19	注意喚起を行う。	注意喚起している。

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

<効能・効果>

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

<用法・用量>

通常、ヘモグロビン濃度が 13g/dL 未満の患者には初回採血 1 週間前から、ヘモグロビン濃度が

13～14g/dL の患者には初回採血後より、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として 1 回 24000 国際単位を最終採血まで週 1 回皮下投与する。初回採血は、予定貯血量が 800mL の場合は手術 2 週間前、1200mL の場合は手術 3 週間前を目安とする。なお、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。