

審議結果報告書

平成 25 年 9 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ、同注射液 10 μ g プラシリンジ、同注射液 15 μ g プラシリンジ、同注射液 20 μ g プラシリンジ、同注射液 30 μ g プラシリンジ、同注射液 40 μ g プラシリンジ、同注射液 60 μ g プラシリンジ、同注射液 120 μ g プラシリンジ、同注射液 180 μ g プラシリンジ

[一 般 名] ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）

[申請者名] 協和発酵キリン株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 9 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 25 年 8 月 22 日に開催された医薬品第一部会において、ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジの承認申請並びにネスプ注射液 10 μ g プラシリンジ、同注射液 15 μ g プラシリンジ、同注射液 20 μ g プラシリンジ、同注射液 30 μ g プラシリンジ、同注射液 40 μ g プラシリンジ、同注射液 60 μ g プラシリンジ、同注射液 120 μ g プラシリンジ及び同注射液 180 μ g プラシリンジの一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

なお、本品目の再審査期間は 4 年とされた。また、ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジについて、製剤は劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

審査報告書

平成 25 年 8 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	① ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ、② 同注射液 10 μ g プラシリンジ、 ③ 同注射液 15 μ g プラシリンジ、④ 同注射液 20 μ g プラシリンジ、 ⑤ 同注射液 30 μ g プラシリンジ、⑥ 同注射液 40 μ g プラシリンジ、 ⑦ 同注射液 60 μ g プラシリンジ、⑧ 同注射液 120 μ g プラシリンジ、 ⑨ 同注射液 180 μ g プラシリンジ
[一 般 名]	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 27 日
[剤形・含量]	1 シリンジ（0.5mL）中にダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を 5 μ g、 10 μ g、15 μ g、20 μ g、30 μ g、40 μ g、60 μ g、120 μ g 又は 180 μ g 含有する注射剤
[申 請 区 分]	① 医療用医薬品（6）新用量医薬品、（8）剤型追加に係る医薬品（再審査 期間中のもの） ②～⑨ 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 8 月 5 日

[販 売 名] ① ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ、② 同注射液 10 μ g プラシリンジ、
③ 同注射液 15 μ g プラシリンジ、④ 同注射液 20 μ g プラシリンジ、
⑤ 同注射液 30 μ g プラシリンジ、⑥ 同注射液 40 μ g プラシリンジ、
⑦ 同注射液 60 μ g プラシリンジ、⑧ 同注射液 120 μ g プラシリンジ、
⑨ 同注射液 180 μ g プラシリンジ

[一 般 名] ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）

[申 請 者 名] 協和発酵キリン株式会社

[申請年月日] 平成 24 年 9 月 27 日

[審 査 結 果]

提出された資料から、小児の腎性貧血に対する本薬の有効性は示唆され、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、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 腎性貧血

[用法・用量] <血液透析患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 20 μ g を静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 0.33 μ g/kg（最高 20 μ g）を静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチン__アルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 15～60 μ g を静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 15～60 μ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120 μ g を静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 5～60 μ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量

を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回10～120 μ gを静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μ gとする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30 μ gを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回0.5 μ g/kg（最高30 μ g）を皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチン__アルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 μ gを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回10～60 μ gを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 μ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 μ gを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回5～120 μ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10～180 μ gを皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μ gとする。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 25 年 7 月 4 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ、同注射液 10 μ g プラシリンジ、同注射液 15 μ g プラシリンジ、同注射液 20 μ g プラシリンジ、同注射液 30 μ g プラシリンジ、同注射液 40 μ g プラシリンジ、同注射液 60 μ g プラシリンジ、同注射液 120 μ g プラシリンジ、同注射液 180 μ g プラシリンジ
[一 般 名]	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 27 日
[剤形・含量]	1 シリンジ (0.5mL) 中にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) を 5 μ g、10 μ g、15 μ g、20 μ g、30 μ g、40 μ g、60 μ g、120 μ g 又は 180 μ g 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	腎性貧血
[申請時用法・用量]	<血液透析患者> ・初回用量 <u>成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 20μg を静脈内投与する。</u> <u>小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 5～20μg を静脈内投与する。</u> ・エリスロポエチン (エポエチン__アルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量 <u>成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 15～60μg を静脈内投与する。</u> ・維持用量 <u>成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 15～60μg を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120μg を静脈内投与することができる。</u> <u>小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 5～60μg を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10～120μg を静脈内投与することができる。</u>

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 μ g とする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30μgを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回5～30μgを皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチン__アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回10～60μgを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回5～120μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。

（下線部追加）

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 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

腎性貧血は慢性腎臓病（chronic kidney disease：以下、「CKD」）の合併症の一つであり、腎臓で産生される造血因子エリスロポエチン（erythropoietin：以下、「EPO」）の産生能低下を主因とし、貧血の原因が腎障害以外に考えられない場合に診断される。腎性貧血は、CKD患者に

において、血清クレアチニン値 2mg/dL 以上又はクレアチニンクリアランス 20～35mL/min 未満程度の保存期 CKD（non-dialysis：以下、「ND」）の状態から発症頻度が急激に増加する。

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）は、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、「EPO α 」）に新たに 2 ヶ所の *N*-結合型糖鎖付加部位が導入されるようにアミノ酸配列の一部を改変した、遺伝子組換え型糖タンパク質製剤であり、EPO α 製剤に比べて約 3 倍の血中濃度半減期を有し、従来の遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（recombinant human erythropoietin：以下、「rHuEPO」）製剤より少ない投与頻度で貧血の治療が可能となることを期待して開発された。既に本邦では、2007 年 4 月に「透析施行中の腎性貧血」、2010 年 4 月に「腎性貧血」を効能・効果として承認を取得している。

小児 CKD 患者における腎性貧血については、ND 患者及び腹膜透析（peritoneal dialysis：以下、「PD」）患者に対して、rHuEPO 製剤である EPO α 及びエポエチン ベータ（遺伝子組換え）が皮下投与で用いられているが、血液透析（hemodialysis：以下、「HD」）患者を含む静脈内投与の用法・用量は確立されていない。申請者は、従来の rHuEPO 製剤と比較して投与頻度の低減化が可能である本薬は小児においても有用性があり、また、皮下注射時の痛みが問題となる小児において静脈内投与の医療ニーズは高いと考え、小児に対する開発に至った。

なお、本薬は、2013 年 6 月現在、小児 CKD 患者における「腎性貧血」に対して米国、欧州をはじめとする世界 48 ヶ国・地域において承認されている。

2. 品質に関する資料

「ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ」（以下、「5 μ g 製剤」）については、剤形追加に係る申請でもあり、品質に係る資料が提出されている。なお、5 μ g 製剤は、「ネスプ注射液 10 μ g/mL プラシリンジ」（平成 22 年 4 月 16 日承認）と同一濃度（10 μ g/mL）及び同一処方の薬液を充填した製剤である。「ネスプ注射液 10 μ g/mL プラシリンジ」と他の既承認製剤との生物学的同等性については、「ネスプ注射液 10 μ g/mL プラシリンジ」の承認審査時及び「「ネスプ注射液 10 μ g プラシリンジ」ほか」（平成 24 年 8 月 7 日承認）の承認審査時に確認されていることから、5 μ g 製剤と他の既承認製剤は生物学的に同等であると判断した。本報告書では新用量（小児用量の追加）に係る事項のみを記載するが、機構において 5 μ g 製剤の品質に関する審査を行った結果、特に問題は認められなかった。

3. 非臨床に関する資料

薬理試験、薬物動態試験及び毒性試験に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。ヒト血清中の本薬濃度の測定には、ELISA 法が用いられた。なお、本薬と内因性 EPO の分別定量が不可能であるため、本薬投与前の内因性 EPO 濃度を本薬濃度に換算した値を各測定時点における血清中濃度から減じ、各測定時点の本薬血清中濃度とした。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 日本人小児 CKD 患者を対象とした薬物動態試験 (5.3.3.2-1: 試験番号 KRN321-301 (以下、「301 試験」) <2010 年 12 月～2011 年 8 月>)

2 歳以上 18 歳以下の腎性貧血を合併する小児 CKD 患者¹を対象 (目標症例数 12 例: 各投与経路群 6 例²) に、本薬を単回皮下投与又は単回静脈内投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、表 1 に従って ND 患者及び PD 患者では単回皮下投与又は単回静脈内投与、HD 患者では単回静脈内投与することとされた。

<表 1 用量>

体重	ND 患者及び PD 患者	HD 患者
20kg 未満	5µg	5µg
20kg 以上 30kg 未満	10µg	
30kg 以上 40kg 未満	15µg	10µg
40kg 以上 60kg 未満	20µg	15µg
60kg 以上	30µg	20µg

総投与症例 16 例 (皮下投与群 8 例 (5µg: 4 例、15µg: 3 例、20µg: 1 例) (PD 患者: 6 例、ND 患者: 2 例) 及び静脈内投与群 8 例 (5µg: 3 例、15µg: 3 例、20µg: 2 例) (HD 患者: 3 例、PD 患者: 5 例)) 全例が安全性解析対象集団とされ、登録基準及び投与方法に違反した静脈内投与群の 1 例 (20µg、HD 患者) を除く 15 例が薬物動態解析対象集団とされた。主な患者背景は表 2 のとおりであった。

<表 2 主な患者背景 (薬物動態解析対象集団^{a)}) >

年齢 (歳)	10.1±6.5 [2, 18] (平均値±標準偏差 [最小値, 最大値]) 12 歳未満 53.3% (8 例)、12 歳以上 46.7% (7 例)
体重 (kg)	26.61±15.05 [9.2, 55.9] (平均値±標準偏差 [最小値, 最大値])
主な原疾患	低・異形成腎 40.0% (6 例)、常染色体劣性多発性嚢胞腎 13.3% (2 例) 先天性ネフローゼ症候群 13.3% (2 例)
透析の有無/方法	HD 13.3% (2 例)、PD 73.3% (11 例)、ND 13.3% (2 例)

a) 15 例

薬物動態について、皮下投与群及び静脈内投与群の本薬の血清中薬物動態パラメータは表 3 及び表 4 のとおりであった。

<表 3 本薬単回皮下投与群の血清中薬物動態パラメータ>

		例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·h/mL)	CL/f (mL/h)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
全体		8	1.7±0.8	141.1±33.4	77.2±45.2	24.5±19.7	46.7±19.7
透析の有無/方法別	PD	6	1.8±0.9	135.0±35.9	65.6±43.9	20.7±20.4	45.5±23.0
	ND ^{a)}	2	1.5, 1.6	144.4, 174.5	85.9, 138.5	23.8, 48.0	45.3, 55.5
年齢別	12 歳未満	4	2.1±1.0	136.7±41.8	39.4±12.4	7.5±0.4	37.8±20.0
	12 歳以上	4	1.4±0.3	145.5±28.2	115.1±27.9	41.4±11.8	55.7±17.2

平均値±標準偏差

CL/f: 見かけの全身クリアランス

a) 2 例の個別値

¹ 事前検査の Hb 濃度検査において、rHuEPO 製剤及びダルベポエチン製剤未投与の場合は 11.0g/dL 未満である患者、rHuEPO 製剤又はダルベポエチン製剤が投与されていた場合は 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満である患者

なお、rHuEPO 製剤が投与されていた場合は、最終投与後 7 日間以上、ダルベポエチン製剤が投与されていた場合は、最終皮下投与後 41 日間以上、最終静脈内投与後 13 日間以上経過していることとされた。

² 各群児童 (2 歳以上 11 歳以下) 及び青少年 (12 歳以上 18 歳以下) からそれぞれ 3 例ずつとされた。

＜表 4 本薬単回静脈内投与群の血清中薬物動態パラメータ＞

	例数	AUC _{0-∞} (ng・h/mL)	CL (mL/h)	t _{1/2} (h)
全体	7	263.7±118.2	44.6±20.4	26.3±9.1
透析の方法別	HD ^{a)}	2	178.5, 236.7	21.1, 84.0
	PD	5	286.2±135.4	41.4±9.3
年齢別	12歳未満	4	219.1±106.0	35.0±13.1
	12歳以上	3	323.2±125.5	57.4±23.7

平均値±標準偏差

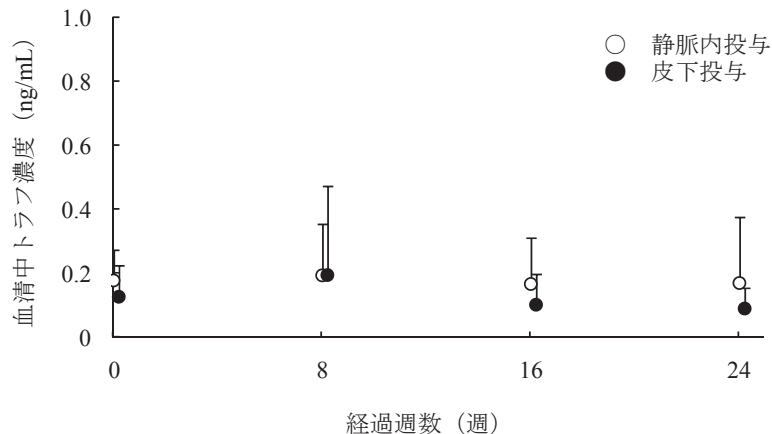
a) 2例の個別値

安全性について、有害事象は皮下投与群 50.0% (4/8 例) 及び静脈内投与群 37.5% (3/8 例) に認められ、副作用は認められなかった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象はなかった。また、死亡例は認められず、重篤な有害事象は皮下投与群に 2 例（「医療機器関連感染」及び「敗血症」が各 1 例）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 日本人小児 CKD 患者を対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 KRN321-302 (以下、「302 試験」) > 2010 年 12 月～2012 年 1 月>)

試験の概略については、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 日本人小児 CKD 患者を対象とした一般臨床試験 (KRN321-302)」の項参照。

薬物動態について、本薬の血清中トラフ濃度^{3,4}推移は図 1 のとおりであった。



評価時点 (週)		0	8	16	24
症例数	静脈内投与	13 例	13 例	12 例	12 例
	皮下投与	18 例	17 例	15 例	12 例

＜図 1 本薬の血清中トラフ濃度（補正前）推移（平均値±標準偏差）＞

(3) 母集団薬物動態解析 (5.3.3.5-1)

小児 CKD 患者における本薬の薬物動態に及ぼす内因性要因及び外因性要因の影響を検討する目的で、301 試験より得られた血清中本薬濃度データ（皮下投与：56 測定点、静脈内投与：

³ 本薬投与前の内因性 EPO 濃度を考慮せずに示された本薬濃度（補正前濃度）

⁴ 皮下投与：ND 患者 11 例、PD 患者 7 例
静脈内投与：ND 患者 5 例、PD 患者 6 例、HD 患者 2 例

42 測定点)を用いて、NONMEM (version 7.2) による母集団薬物動態解析が実施された。1 次吸収過程のある 1-コンパートメントモデル (皮下投与の場合は 1 次吸収を含む) が基本モデルとされた。全身クリアランス (以下、「CL」) 及び分布容積 (以下、「V」) に対する共変量として、性別、体重、Body mass index (以下、「BMI」)、クレアチニンクリアランス、ALT 及び透析の有無/方法を、吸収速度定数 (以下、「 k_a 」) 及びバイオアベイラビリティ (以下、「F」) に対する共変量として、性別、年齢、BMI 及び透析の有無/方法を検討した。

その結果、最終モデルでは、CL 及び V に対する共変量として体重が選択され、体重の増加に伴って CL 及び V が増加することが示された。また、 k_a に対する共変量として年齢が選択され、年齢の増加に伴って k_a が低下することが示された。F に対する共変量は検出されなかった。

<審査の概略>

(1) 小児 CKD 患者と成人 CKD 患者における本薬の薬物動態について

機構は、小児 CKD 患者と成人 CKD 患者における本薬の薬物動態について、投与経路及び透析の有無/方法が同じ条件下で比較し、考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

小児 CKD 患者を対象とした 301 試験と成人 CKD 患者を対象とした臨床試験 (皮下投与: KRN321-SC/00-A01 試験⁵及び KRN321-SC/00-A02 試験⁶、静脈内投与: KRN321/00-A01 試験⁷、KRN321/02-A04 試験⁸及び KRN321/07-A13 試験⁹) において、体重あたりの投与量が同程度で、投与経路及び透析の有無/方法が同じ条件で、かつ、本薬の薬物動態の比較が可能であった患者集団 (皮下投与: PD 患者及び ND 患者、静脈内投与: HD 患者) の薬物動態パラメータを表 5 及び表 6 に示した。

<表 5 PD 患者及び ND 患者における本薬皮下投与時の血清中薬物動態パラメータ>

透析の有無/方法		例数	体重あたりの 投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	CL/f (mL/h/kg)	$t_{\max}$ (h)	$t_{1/2}$ (h)
PD	小児	6	0.43 $\pm$ 0.07	1.757 $\pm$ 0.883	135.0 $\pm$ 35.9	3.33 $\pm$ 0.67	20.66 $\pm$ 20.40	45.51 $\pm$ 22.98
	成人	5	0.40 $\pm$ 0.02	1.217 $\pm$ 0.228	136.0 $\pm$ 12.1	2.97 $\pm$ 0.43	40.80 $\pm$ 6.57	59.38 $\pm$ 17.11
ND	小児 ^{a)}	2	0.43, 0.49	1.452, 1.640	144.4, 174.5	2.46, 3.39	23.75, 48.00	45.33, 55.46
	成人	6	0.43 $\pm$ 0.06	0.942 $\pm$ 0.268	151.4 $\pm$ 32.8	2.90 $\pm$ 0.63	44.01 $\pm$ 6.18	98.07 $\pm$ 18.57

平均値 $\pm$ 標準偏差

CL/f: 見かけの全身クリアランス

a) 2 例の個別値

<表 6 HD 患者における本薬静脈内投与時の血清中薬物動態パラメータ>

	例数	体重あたりの 投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	$AUC_{0-\infty}$ ($\text{ng}\cdot\text{h/mL}$)	CL (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
小児	2 ^{a)}	0.27, 0.43	178.5, 236.7	1.51, 1.82	21.19, 31.17
成人	22	0.40 $\pm$ 0.06	292.6 $\pm$ 73.6	1.42 $\pm$ 0.24	30.14 $\pm$ 8.97

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 2 例の個別値

⁵ PD 患者に本薬 20、40 又は 90 μg を単回投与した第 I 相試験

⁶ ND 患者に本薬 20、40 又は 90 μg を単回投与した第 I 相試験

⁷ HD 患者に本薬 10、20、40 又は 60 μg を単回投与した第 I 相試験

⁸ HD 患者に本薬を初回用量 15 $\sim$ 40 μg とし、目標 Hb 濃度を維持するように維持用量を調整して投与した第 II 相試験

⁹ ND 患者に本薬 10、30、90 又は 180 μg を単回投与した第 III 相試験

PD 患者に本薬を皮下投与したとき、投与後 48 時間までの血清中本薬濃度推移は小児と成人で異なる傾向を示したが、それ以降は同様の推移を示した。薬物動態パラメータは、 $t_{\max}$ が小児で早い傾向が認められた。小児患者 6 例をさらに年齢別にわけて比較したところ、7 歳未満の小児（4 例）における $t_{\max}$ は 7.22～8.05 時間と成人よりも早く、7 歳以上の小児（2 例）の $t_{\max}$ は 46.92 及び 47.07 時間と成人と同様であった。一方、 $t_{\max}$ を除くその他の薬物動態パラメータに顕著な差異は認められなかったことから、7 歳以上の PD 患者に本薬を皮下投与したときの薬物動態は成人と顕著な差異はないと考えられた。なお、小児の中でも幼児の $t_{\max}$ が成人に比べて早かった理由として、皮膚の厚さ、リンパ流、身体的活動の年齢による差異等が皮下投与した時の吸収に影響を与える可能性があると考えられた。

ND 患者に本薬を皮下投与したとき、投与後 48 時間までの血清中本薬濃度は成人と比較し小児で高い傾向が認められたが、それ以降は同様の推移を示した。薬物動態パラメータは、成人と比較して小児では $C_{\max}$ は高く、 $t_{1/2}$ は短い傾向であったものの、 $AUC_{0-\infty}$ は同程度であった。小児患者が 2 例であるため、成人との比較は限定的であるものの、ND 患者に本薬を皮下投与したときの薬物動態に顕著な差異はないと考えられた。

HD 患者に本薬を静脈内投与したとき、血清中本薬濃度推移は小児と成人で顕著な差異は認められなかった。薬物動態パラメータは、小児 CKD 患者の 2 例の $AUC_{0-\infty}$ の平均値（207.6ng・h/mL）は成人に比べ低い傾向であったが、CL は同程度であり、投与量の違いが影響していると考えられた。また、 $t_{1/2}$ も同程度であった。小児患者が 2 例であり、成人との比較は限定的であるものの、HD 患者に本薬を静脈内投与したときの薬物動態に顕著な差異はないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

今回提示された成人と小児の比較においては、各条件下での比較において小児患者の症例数が少ないこと、また、投与経路及び透析の有無／方法に関して同一条件である薬物動態の比較は限られていることから、本薬を皮下投与又は静脈内投与したときの成人と小児の薬物動態の異同について、明確に判断することは困難と考える。ただし、本薬の用量は Hb 濃度により調整されること、302 試験において本薬投与開始後の Hb 濃度上昇速度に大きな問題は認められていないことから（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項参照）、成人と小児における薬物動態の差異が本薬の有効性及び安全性に重大な影響を与える懸念は少ないと考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、日本人小児 CKD 患者を対象とした一般臨床試験（KRN321-302）の成績が提出され、安全性の評価資料として日本人小児 CKD 患者を対象とした薬物動態試験（KRN321-301）の成績が提出された。

(1) 臨床薬理試験

「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」に記載した臨床試験 1 試験が安全性の評価に用いられた。

試験の概略及び安全性については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 日本人小児 CKD 患者を対象とした薬物動態試験」の項参照。

(2) 日本人小児 CKD 患者を対象とした一般臨床試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 KRN321-302 <以下、「302 試験」> <2010 年 12 月～2012 年 1 月>)

2 歳以上 18 歳以下の腎性貧血を合併する小児 CKD 患者 (表 7) を対象 (目標症例数最大 32 例 <新規登録例: 20 例、301 試験に参加した症例: 最大 12 例>) に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、表 8 に示す初回用量を ND 患者及び PD 患者では 2 週に 1 回皮下投与又は静脈内投与、HD 患者では週 1 回静脈内投与することとされ¹⁰、調整基準 (表 9 及び表 10) に従って投与量及び投与頻度を調節することとされた。投与期間は 24 週間とされた。

<表 7 主な選択>

		ND 患者及び PD 患者	HD 患者
新規登録例	rHuEPO 製剤投与患者	rHuEPO 製剤の投与頻度は週 1 回又は 2 週に 1 回 週あたり 6,000IU 以下で仮登録 4 週間以上前から投与を継続	
	Hb 濃度	rHuEPO 製剤未投与患者: 11.0g/dL 未満 rHuEPO 製剤投与患者: 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満	11.0g/dL 未満
301 試験に参加した患者	301 試験を完遂した患者		

<表 8 初回用量>

rHuEPO 製剤未投与患者 及び 301 試験に参加した患者	体重	ND 患者及び PD 患者	HD 患者
	20kg 未満	5μg	5μg
	20kg 以上 30kg 未満	10μg	
	30kg 以上 40kg 未満	15μg	10μg
	40kg 以上 60kg 未満	20μg	15μg
	60kg 以上	30μg	20μg
301 試験に参加した患者	・ 初回投与日の Hb 濃度が 13.0g/dL 以上 14.0g/dL 以下の患者は 301 試験の投与量から 1 段階以上減量又は休薬 ・ 初回投与日の Hb 濃度が 14.0g/dL を超えた場合は休薬		
rHuEPO 製剤投与患者 (切替え)	切替え前 2 週間の rHuEPO 製剤投与量の合計	ND 患者及び PD 患者	
	3,000IU 未満	10μg	
	3,000IU 以上 4,500IU 未満	15μg	
	4,500IU 以上 6,000IU 未満	20μg	
	6,000IU 以上 9,000IU 未満	30μg	
	9,000IU 以上 12,000IU 未満	40μg	
	12,000IU	60μg	
	・ 3.0μ/kg 超えた投与量は不可		

¹⁰ 試験期間中の投与経路の変更は不可とされた。また、301 試験に参加した患者では、301 試験と同じ投与経路にて投与を開始することとされた。

<表 9 用法・用量の調整>

目標 Hb 濃度		11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下 ・ 下記の 2 項目に該当しない、あるいは該当しても安全性に問題ないと治験責任医師等が判断した場合は 12.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下 ・ 下記の 2 項目に該当し Hb 濃度を 12.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下に維持することに安全性上の懸念があると治験責任医師等が判断した場合は 11.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満 ① 心筋梗塞、肺梗塞又は脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）を合併している患者又はそれらの既往がある患者 ② 不安定狭心症又はコントロール不良な狭心症を合併している患者
試験開始初期 ^{a)}	rHuEPO 製剤未投与の患者	<増量> ・ 投与開始日と投与開始後 4 週の ΔHb 濃度が+0.0g/dL を超え+1.0g/dL 未満の場合、1 段階増量可 ・ ΔHb 濃度が+0.0g/dL 以下の場合、2 倍量増量 ・ 投与開始後 8 週以降は、2 段階以内の増量（ただし、3.0μg/kg を超えた投与量への増量は不可） <減量> ・ 治験責任医師等が必要と判断した場合 ・ 投与量が 10μg 以上で投与開始日と投与開始後 4 週以前の ΔHb 濃度が+1.6g/dL を超えた場合 <休薬> ・ 治験責任医師等が必要と判断した場合 ・ 投与量が 5μg で投与開始日と投与開始後 4 週以前の ΔHb 濃度が+1.6g/dL を超えた場合
維持投与期 ^{b)}	全ての患者	・ 3.0μg/kg を超えた投与量は不可 ・ 有害事象の発現等により治験責任医師等が休薬が必要と判断した場合は休薬
	Hb 濃度 11.0g/dL 未満	原則 1 段階増量
	Hb 濃度 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下	・ 治験責任医師等の判断により適宜調節 ・ 増量は 1 段階ずつ ・ 減量は 1 段階以上可 ・ 連続する 2 回の Hb 濃度の週あたりの ΔHb 濃度が+0.5g/dL を超えた場合、減量を考慮
	Hb 濃度 13.0g/dL 超 14.0g/dL 未満	1 段階以上の減量又は休薬
	Hb 濃度 14.0g/dL 以上	休薬
投与頻度の変更	増加	<ND 患者及び PD 患者（静脈内投与又は皮下投与）>：2 週に 1 回から 4 週に 1 回投与 ・ 120μg 以下の同一用量で Hb 濃度が目標範囲内で安定して推移し、治験責任医師等が投与頻度の変更が可能と判断した場合、1 回投与量の 2 倍（100μg 又は 120μg の場合は 180μg）を開始用量とし、4 週に 1 回投与へ変更可 ただし 3.0μg/kg を超えた投与量は不可 ・ 投与頻度の変更は 4 週間ごと
		<HD 患者（静脈内投与）>：週 1 回から 2 週に 1 回投与 ・ 80μg 以下の同一用量で Hb 濃度が目標範囲内で安定して推移し、治験責任医師等が投与頻度の変更が可能と判断した場合、1 回投与量の 2 倍（80μg の場合は 120μg）を開始用量とし、2 週に 1 回投与へ変更可 ただし 3.0μg/kg を超えた投与量は不可 ・ 投与頻度の変更は 2 週間ごと
	減少	<ND 患者及び PD 患者（静脈内投与又は皮下投与）>：4 週に 1 回から 2 週に 1 回投与 ・ 2 週に 1 回から 4 週に 1 回投与への変更後に最高投与量を 4 週に 1 回投与しても Hb 濃度が 10.0g/dL 未満となり、治験責任医師等が投与頻度の変更が可能と判断した場合、2 週に 1 回投与への再変更が可 ・ 初回用量は 120μg 以下 ただし 3.0μg/kg を超えた投与量は不可
		<HD 患者（静脈内投与）>：2 週に 1 回から週 1 回投与 ・ 週 1 回から 2 週に 1 回投与への変更後に最高投与量を 2 週に 1 回投与しても Hb 濃度が 10.0g/dL 未満となり、治験責任医師等が投与頻度の変更が可能と判断した場合、週 1 回投与への再変更が可 ・ 初回用量は 80μg 以下 ただし 3.0μg/kg を超えた投与量は不可
休薬後再開		・ Hb 濃度が 14.0g/dL 以上又は 13.0g/dL を超えて休薬した場合は、13.0g/dL 以下に低下し、治験責任医師等が投与再開可能と判断した場合に再開 ・ 有害事象発現等により治験責任医師等が休薬が必要と判断した場合は、治験責任医師等が再開可能と判断した場合に再開 ・ 休薬開始時の投与量から 1 段階以上減量 ・ 休薬開始時の投与量が 5μg の場合は、開始用量は 5μg ・ 休薬は最大 8 週間までとし、8 週間を超える場合は治験中止
中止		・ 5μg の投与により Hb 濃度が 14.0g/dL 以上となり休薬後、再開基準に従い再度 5μg を投与しても Hb 濃度が 14.0g/dL 以上となった場合 ・ 初期投与期において投与開始後 12 週の Hb 濃度が 11.0g/dL 未満、かつ投与開始日からの ΔHb 濃度が投与開始後 12 週までに一度も+1.0g/dL 以上にならなかった場合

a) rHuEPO 製剤未投与の患者は、Hb 濃度 11.0g/dL 到達までは、原則として初回の投与量及び投与頻度を維持する

b) rHuEPO 製剤未投与の患者の初期投与後、rHuEPO 製剤投与患者及び 301 試験に参加した患者の初回投与後

<表 10 用量調整法>

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本薬	5 μ g	10 μ g	15 μ g	20 μ g	30 μ g	40 μ g	50 μ g	60 μ g	80 μ g	100 μ g	120 μ g	140 μ g	160 μ g	180 μ g

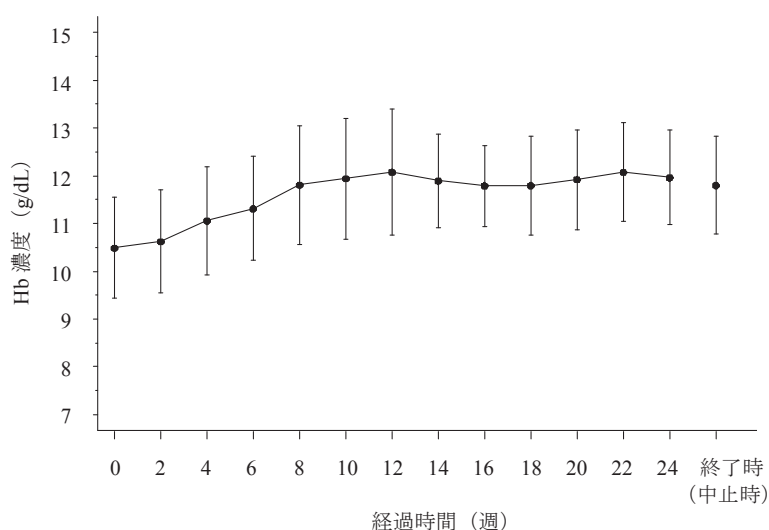
総投与症例 31 例（新規登録例 24 例及び 301 試験に参加した症例 7 例）全例が有効性、安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。主な患者背景は表 11 のとおりであった。

<表 11 主な患者背景>

年齢（歳）	10.4 $\pm$ 4.7 [2, 19 ^{a)}]（平均値 $\pm$ 標準偏差 [最小値, 最大値] 12 歳未満 51.6%（16 例）、12 歳以上 48.4%（15 例）
体重（kg）	30.93 $\pm$ 16.82 [8.6, 74.3]（平均値 $\pm$ 標準偏差 [最小値, 最大値]
主な原疾患	低・異形成腎 48.4%（15 例）、常染色体劣性多発性嚢胞腎 6.5%（2 例） Denys-Drash 症候群 6.5%（2 例）、巣状分節性糸球体硬化症 6.5%（2 例）
透析の有無／方法	HD 6.5%（2 例）、PD 41.9%（13 例）、ND 51.6%（16 例）
投与経路	皮下投与 58.1%（18 例）、静脈内投与 41.9%（13 例）
新規登録例（24 例）の rHuEPO 製剤投与歴	投与歴あり 15 例、投与歴なし 9 例

a) 301 試験を完遂後に 302 試験に組入れられた症例のうち 1 例は、302 試験開始時の年齢は 19 歳であった

有効性について、Hb 濃度推移は図 2 のとおりであった。0 週の Hb 濃度（平均値 $\pm$ 標準偏差）10.5 $\pm$ 1.1g/dL から徐々に上昇し、8 週以降の Hb 濃度の平均値は 11.8～12.1g/dL の範囲で推移した。



	0 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	14 週	16 週	18 週	20 週	22 週	24 週	終了時 (中止時)
例数	31 例	31 例	30 例	30 例	29 例	29 例	29 例	25 例	27 例	22 例	27 例	23 例	24 例	31 例

<図 2 Hb 濃度推移（平均値 $\pm$ 標準偏差）>

目標 Hb 濃度（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下）維持割合¹¹⁾の推移は表 12 のとおりであった。

<表 12 目標 Hb 濃度維持割合の推移>

	0 週	2 週	4 週	8 週	12 週	16 週	20 週	24 週	終了時 (中止時)
評価例数	31 例	31 例	30 例	29 例	29 例	27 例	27 例	24 例	31 例
目標 Hb 濃度維持割合 (例数)	32.3% (10 例)	48.4% (15 例)	66.7% (20 例)	62.1% (18 例)	55.2% (16 例)	77.8% (21 例)	70.4% (19 例)	66.7% (16 例)	64.5% (20 例)

¹¹⁾ 目標 Hb 濃度の範囲内にある被験者の割合、以下同様

rHuEPO 製剤未投与患者 9 例における Hb 濃度上昇速度¹²(平均値±標準偏差[95%信頼区間]) は 0.256±0.180g/dL/週 [0.118g/dL/週, 0.394g/dL/週] であり、Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者は 1 例であった。

rHuEPO 製剤投与患者 15 例における切替え後 2 週間の Hb 濃度変化量 (平均値〈最小値, 最大値〉) は、0.068g/dL/週 (-0.329g/dL/週, 0.450g/dL/週) であった。

安全性について、有害事象は 87.1% (27/31 例) に認められ、副作用は認められなかった。5.0%以上に認められた有害事象は表 13 のとおりであった。

＜表 13 5.0%以上に認められた有害事象＞

	発現割合	例数		発現割合	例数
全有害事象	87.1%	27	咽頭炎	9.7%	3
鼻咽頭炎	41.9%	13	便秘	6.5%	2
カテーテル留置部位感染	12.9%	4	インフルエンザ	6.5%	2
上気道の炎症	12.9%	4	医療機器関連感染	6.5%	2
下痢	9.7%	3	体液貯留	6.5%	2
気管支炎	9.7%	3	慢性腎不全	6.5%	2

MedDRA/J ver.15.0

死亡例は 1 例 (「うっ血性心不全」) 認められ、その他の重篤な有害事象は 38.7% (12/31 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

薬物動態については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 日本人小児 CKD 患者を対象とした一般臨床試験」の項参照。

＜審査の概略＞

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 有効性について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討から、小児の腎性貧血に対する本薬の貧血改善・維持効果は示唆されたと考える。ただし、検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査等において有効性について情報収集する必要があると考える。本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 小児 CKD 患者全体の結果について

302 試験における Hb 濃度 (平均値±標準偏差) の推移は図 2 のとおりであり、8 週以降の Hb 濃度の平均値は 11.8~12.1g/dL の範囲で推移した。目標 Hb 濃度 (11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下) 維持割合は、4 週以降 55.2~77.8%の範囲で推移した。

rHuEPO 製剤未投与患者 9 例 (いずれも ND 患者) における Hb 濃度上昇速度 (平均値±標準偏差 [95%信頼区間]) は、0.256±0.180g/dL/週 [0.118g/dL/週, 0.394g/dL/週] であった。

rHuEPO 製剤からの切替え時の維持効果については、rHuEPO 製剤投与患者 15 例 (PD 患者 9 例及び ND 患者 6 例) における切替え後 2 週間の Hb 濃度変化量の平均値 (最小値, 最大値) は、0.068g/dL/週 (-0.329g/dL/週, 0.450g/dL/週) であった。

以上より、小児の腎性貧血に対する本薬の貧血改善・維持並びに rHuEPO 製剤からの切替

¹² 治験薬投与開始日から投与後 4 週までの Hb 濃度を用い、被験者毎に 1 次回帰直線にあてはめ、回帰係数から算出、以下同様

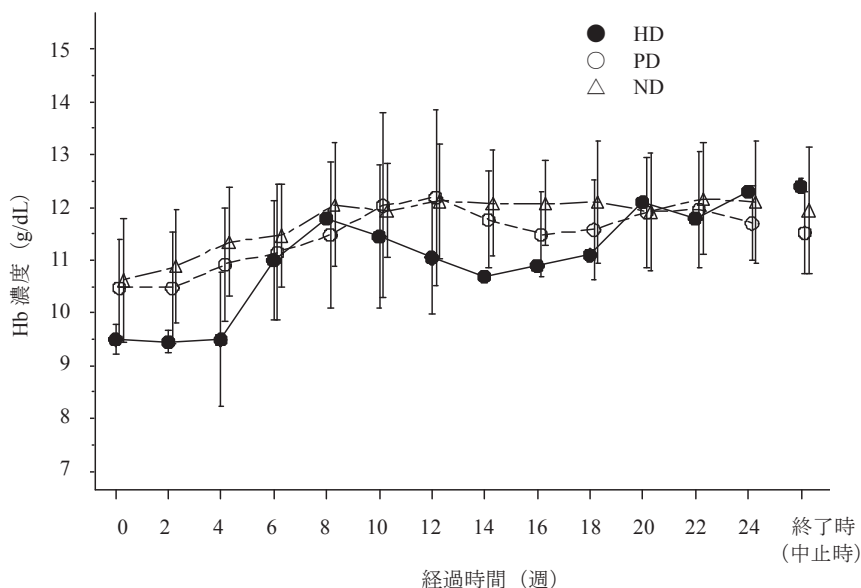
え時の維持効果に関する有効性は示唆されていると考える。

2) 患者背景別の有効性について

302 試験の対象には、HD 患者、PD 患者及び ND 患者が含まれ、投与経路は皮下投与と静脈内投与があることから、本薬の有効性について透析の有無／方法及び投与経路別に検討した。また、302 試験の対象とされた年齢は 2 歳以上 18 歳以下であったことから、12 歳未満と 12 歳以上の年齢別の検討も行った。

① 透析の有無／方法について

302 試験に組み入れられた患者は、HD 患者 2 例、PD 患者 13 例及び ND 患者 16 例であった。Hb 濃度推移は図 3 のとおりであった。Hb 濃度の平均値は PD 患者では投与 12 週まで、ND 患者では投与 8 週まで徐々に上昇し、以降は両者とも 12g/dL 前後で維持され、PD 患者と ND 患者ではほぼ類似した推移を示していた。HD 患者は 2 例のため十分な検討は困難であるが、Hb 濃度の平均値は投与 8 週まで上昇した後 10.7～12.3g/dL の間で推移し、PD 患者及び ND 患者に比べると変動幅がやや大きい傾向が認められた。



	0 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	14 週	16 週	18 週	20 週	22 週	24 週	終了時 (中止時)
HD	2 例	2 例	2 例	2 例	1 例	2 例	2 例	1 例	1 例	1 例	1 例	1 例	1 例	2 例
PD	13 例	13 例	12 例	12 例	12 例	11 例	11 例	11 例	11 例	11 例	11 例	9 例	9 例	13 例
ND	16 例	16 例	16 例	16 例	16 例	16 例	16 例	13 例	15 例	10 例	15 例	13 例	14 例	16 例

<図 3 Hb 濃度推移 (透析の有無／方法別) (平均値±標準偏差) >

目標 Hb 濃度 (11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下) 維持割合は、PD 患者は投与 14 週以降 54.5～81.8%で、ND 患者は投与 2 週以降 57.1～84.6%で推移した。HD 患者は 14 週以降のデータがあるのは 1 例であるが、18 週以降は目標 Hb 濃度内に維持されていた。

rHuEPO 製剤未投与患者 9 例 (いずれも ND 患者) における Hb 濃度上昇速度 (平均値±標準偏差 [95%信頼区間]) は、0.256±0.182g/dL/週 [0.118g/dL/週, 0.394g/dL/週] で、Hb 濃度

上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者は 1 例であった。

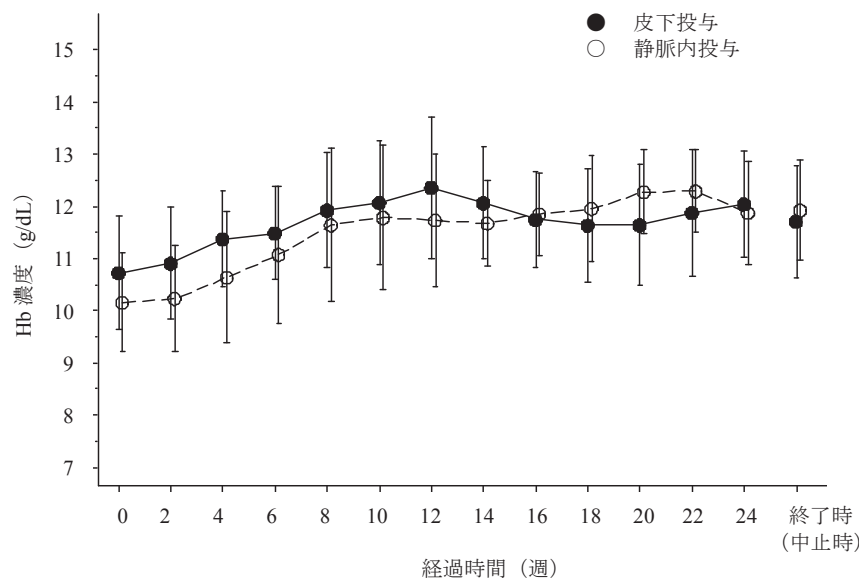
rHuEPO 製剤投与患者 15 例（PD 患者 9 例及び ND 患者 6 例）における切替え後 2 週間の Hb 濃度変化量（平均値〈最小値, 最大値〉）は、PD 患者（9 例）は 0.149g/dL/週（-0.300g/dL/週, 0.450g/dL/週）、ND 患者（6 例）は -0.054g/dL/週（-0.329g/dL/週, 0.107g/dL/週）であった。HD 患者については、rHuEPO 製剤で静脈内投与の承認を有する薬剤がないため、切替え例はいなかった。

以上より機構は、PD 患者及び ND 患者では本薬により Hb 濃度が上昇し、Hb 濃度に応じて本薬の用量を調整することにより Hb 濃度は維持可能であること、rHuEPO 製剤からの切替え後に Hb 濃度に大きな変動はないことが示唆されていると考える。また、HD 患者は 2 例のため十分な検討は困難であるが、本薬により Hb 濃度が上昇し、本薬の用量を Hb 濃度に応じて調整することにより Hb 濃度が維持されることは期待できると考える。

② 投与経路について

302 試験に組み入れられた患者は、皮下投与 18 例及び静脈内投与 13 例であった。

Hb 濃度推移は図 4 のとおりであった。Hb 濃度（平均値±標準偏差）は、皮下投与では 0 週の 10.73±1.09g/dL から 12 週の 12.36±1.35g/dL まで徐々に上昇し、以降 Hb 濃度の平均値は 11.64~12.06g/dL で推移した。一方、静脈内投与では、0 週の 10.15±0.94g/dL から 10 週の 11.78±1.38g/dL まで徐々に上昇し、以降 Hb 濃度の平均値は 11.67~12.29g/dL の範囲で推移した。



	0 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	14 週	16 週	18 週	20 週	22 週	24 週	終了時 (中止時)
皮下投与	18 例	18 例	17 例	17 例	17 例	16 例	16 例	14 例	15 例	11 例	15 例	12 例	12 例	18 例
静脈内投与	13 例	13 例	13 例	13 例	12 例	13 例	13 例	11 例	12 例	11 例	12 例	11 例	12 例	13 例

<図 4 Hb 濃度推移（投与経路別）（平均値±標準偏差）>

目標 Hb 濃度（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下）維持割合は、皮下投与は投与 14 週以降 58.3 ~83.3%で、静脈内投与は投与 12 週以降 50.0~75.0%で推移した。

rHuEPO 製剤未投与患者 9 例（皮下投与 5 例及び静脈内投与 4 例）における投与経路別の Hb 濃度上昇速度（平均値±標準偏差 [95%信頼区間]）は、皮下投与（5 例）は $0.294 \pm 0.197 \text{ g/dL/週}$ [0.049g/dL/週, 0.538g/dL/週] であり、Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者は 1 例であった。静脈内投与（4 例）では、 $0.208 \pm 0.170 \text{ g/dL/週}$ [-0.063g/dL/週, 0.479g/dL/週] であり、Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者はいなかった。

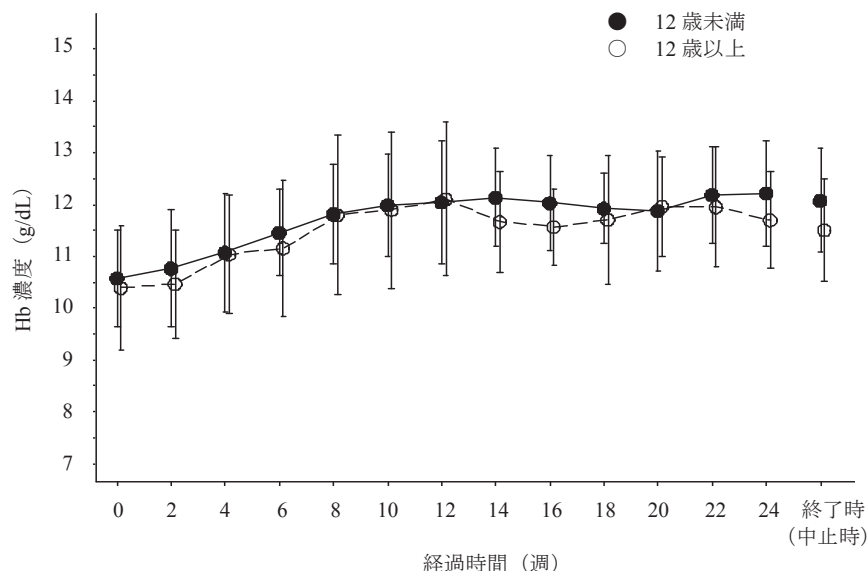
rHuEPO 製剤投与患者 15 例（皮下投与 10 例及び静脈内投与 5 例）における投与経路別の切替え後 2 週間の Hb 濃度変化量（平均値〈最小値, 最大値〉）は、皮下投与（10 例）は 0.018 g/dL/週 (-0.329g/dL/週, 0.450g/dL/週)、静脈内投与（5 例）は 0.168 g/dL/週 (-0.050g/dL/週, 0.350g/dL/週) であった。

以上より機構は、皮下投与と静脈内投与のいずれにおいても、本薬により Hb 濃度は上昇し、Hb 濃度に応じて本薬の用量を調整することにより Hb 濃度は維持可能なこと、rHuEPO 製剤からの切替え後の Hb 濃度に大きな変動はないことが示唆されていると考える。

③ 年齢について

302 試験に組み入れられた患者は、12 歳未満 16 例及び 12 歳以上 15 例であった。

Hb 濃度推移は図 5 のとおりであった。Hb 濃度（平均値±標準偏差）は、12 歳未満では 0 週の $10.58 \pm 0.93 \text{ g/dL}$ から 14 週の $12.13 \pm 0.95 \text{ g/dL}$ まで徐々に上昇し、以降は 12g/dL 前後で推移した。一方、12 歳以上では、Hb 濃度（平均値±標準偏差）は 0 週の $10.39 \pm 1.20 \text{ g/dL}$ から 12 週の $12.11 \pm 1.49 \text{ g/dL}$ まで徐々に上昇し、以降 Hb 濃度の平均値は 11.57～11.96g/dL の範囲で推移した。Hb 濃度の平均値は 12 歳以上の方が 12 歳未満に比べてやや低めで推移したものの、傾向に大きな違いは認められなかった。



	0 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	14 週	16 週	18 週	20 週	22 週	24 週	終了時 (中止時)
12 歳未満	16 例	16 例	15 例	15 例	15 例	14 例	14 例	12 例	13 例	9 例	13 例	12 例	12 例	16 例
12 歳以上	15 例	15 例	15 例	15 例	14 例	15 例	15 例	13 例	14 例	13 例	14 例	11 例	12 例	15 例

<図 5 Hb 濃度推移（年齢別）（平均値±標準偏差）>

目標 Hb 濃度 (11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下) 維持割合は、12 歳未満は投与 14 週以降 61.5～88.9%で、12 歳以上は投与 14 週以降 46.2～78.6%で推移した。

rHuEPO 製剤未投与患者 9 例 (12 歳未満 4 例及び 12 歳以上 5 例) における年齢別の Hb 濃度上昇速度 (平均値±標準偏差 [95%信頼区間]) は、12 歳未満 (4 例) では 0.242±0.259g/dL/週 [-0.170g/dL/週, 0.655g/dL/週] であり、Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者は 1 例であった。12 歳以上 (5 例) では、0.267±0.117g/dL/週 [0.121g/dL/週, 0.412g/dL/週] であり、Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者はいなかった。

rHuEPO 製剤投与患者 15 例 (12 歳未満 8 例及び 12 歳以上 7 例) における年齢別の切替え後 2 週間の Hb 濃度変化量の平均値 (最小値, 最大値) は、12 歳未満 (8 例) は 0.080g/dL/週 (-0.300g/dL/週, 0.300g/dL/週)、12 歳以上 (7 例) は 0.054g/dL/週 (-0.329g/dL/週, 0.450g/dL/週) であった。

以上より機構は、12 歳未満と 12 歳以上のいずれにおいても、本薬により Hb 濃度は上昇し、Hb 濃度に応じて本薬の用量を調整することにより Hb 濃度は維持可能なこと、rHuEPO 製剤からの切替え後に Hb 濃度に大きな変動はないことが示唆されていると考える。

(2) 安全性について

機構は、1) ～8) の検討の結果、成人の腎性貧血に対する使用時と同様に Hb 濃度に注意しながら適切な対応をとることで小児の腎性貧血に対しても本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、国内試験において検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査等において安全性について情報収集する必要があると考える。本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したい。

1) 死亡例及び重篤な有害事象について

302 試験で 1 例に「うっ血性心不全」による死亡例が認められたが、原疾患のミトコンドリア脳筋症によるものであり、本薬との因果関係は否定された。

301 試験及び 302 試験で認められた死亡例以外の重篤な有害事象は表 14 のとおりであった。カテーテル関連の事象、腎機能障害、原疾患に関連する事象が多く認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

<表 14 重篤な有害事象 (301 試験及び 302 試験)>

	有害事象名
301 試験 (2/16 例)	医療機器関連感染 (カテーテル感染) 敗血症
302 試験 (12/31 例)	急性腎盂腎炎・尿路感染・膀胱尿管逆流防止術・尿道切開、 体液貯留・医療機器関連感染 (カテーテル感染)・カテーテル留置部位感染、 敗血症、腸炎、咽頭炎・マイコプラズマ肺炎、カテーテル留置、体重増加、腎機能障害、 高血圧性脳症、喘息、体液貯留・てんかん重積状態、鼻咽頭炎

MedDRA/J ver.15.0

301 試験及び 302 試験で認められた重篤な有害事象のうち、本薬の造血作用が関連する可能性がある「高血圧性脳症」の症例について、申請者は以下のように説明している。

「高血圧性脳症」の症例は、体重が有害事象発現前に 2 週間で 1.1kg 増加し、発現後に除水量を増やしたところ体重が減少して回復したことから、水分過剰が原因と判断している。

Hb 濃度は有害事象発現 5 日前に 13.9g/dL に上昇（2 週間で 2.2g/dL 上昇）したがこの時点で血圧の上昇はなく、有害事象発現時の Hb 濃度は 14.0g/dL とほぼ変動していない。Hb 濃度の変動と有害事象の発現時期が一致していないことから、治験担当医師が「高血圧性脳症」について治験薬との因果関係はないと判断したことは妥当と考える。なお、Hb 濃度が 13.9g/dL となった段階で治験薬は減量され、さらに 1 段階の減量を経て、有害事象発現後約 3 週間で Hb 濃度は 12.6g/dL まで低下した。

機構は、以下のように考える。

Hb 濃度の変動と血圧の変動時期が一致していないこと、除水治療後に血圧が低下していることから、Hb 濃度上昇が「高血圧性脳症」の直接の原因と断定できないことは理解するが、Hb 濃度上昇が血圧上昇に寄与した可能性はあると考える。「高血圧性脳症」については既に添付文書において注意喚起がなされているが、小児においても成人と同様に Hb 濃度の急激な上昇には十分注意し、過度な上昇が認められた場合には速やかに本薬を減量する等、適切な対応をとる必要があると考える。

2) 時期別の有害事象発現状況

302 試験において 5.0%以上認められた有害事象の時期別の発現状況は表 15 のとおりであり、24 週間という限られた投与期間ではあるものの、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が上昇する傾向は認められなかった。

<表 15 発現割合 5.0%以上の有害事象の時期別の発現状況（302 試験）>

	8 週未満 (31 例)		8 週以上 16 週未満 (30 例)		16 週以上 (28 例)		全期間 (31 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	58.1%	18	73.3%	22	67.9%	19	87.1%	27
鼻咽頭炎	9.7%	3	26.7%	8	25.0%	7	41.9%	13
カテーテル留置部位感染	0.0%	0	6.7%	2	10.7%	3	12.9%	4
上気道の炎症	6.5%	2	3.3%	1	7.1%	2	12.9%	4
下痢	6.5%	2	6.7%	2	0.0%	0	9.7%	3
気管支炎	3.2%	1	3.3%	1	7.1%	2	9.7%	3
咽頭炎	3.2%	1	6.7%	2	3.6%	1	9.7%	3
便秘	3.2%	1	3.3%	1	0.0%	0	6.5%	2
インフルエンザ	6.5%	2	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2
医療機器関連感染	3.2%	1	3.3%	1	3.6%	1	6.5%	2
体液貯留	3.2%	1	0.0%	0	3.6%	1	6.5%	2
慢性腎不全	0.0%	0	3.3%	1	3.6%	1	6.5%	2

MedDRA/J ver.15.0

3) 患者背景別の安全性について

302 試験の対象には、HD 患者、PD 患者及び ND 患者が含まれ、投与経路は皮下投与と静脈内投与があることから、本薬の安全性について透析の有無／方法及び投与経路別に検討した。また、302 試験の対象とされた年齢は 2 歳以上 18 歳以下であったことから、12 歳未満と 12 歳以上の年齢別の検討も行った。

① 透析の有無／方法別について

302 試験において 5.0%以上認められた有害事象について、透析の有無／方法別の発現状況

は表 16 のとおりであった。「カテーテル留置部位感染」は PD 患者に 4 例認められたが、PD の手技が影響した事象であった。その他の有害事象は、PD 患者と ND 患者で有害事象の発現状況に大きな差異は認められなかった。また、HD 患者は 2 例のみであり、PD 患者及び ND 患者との比較検討は困難であった。

<表 16 発現割合 5.0%以上の有害事象透析の有無／方法別発現状況（302 試験）>

	HD		PD		ND	
	2 例		13 例		16 例	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	100.0%	2	84.6%	11	87.5%	14
鼻咽頭炎	0.0%	0	38.5%	5	50.0%	8
カテーテル留置部位感染	0.0%	0	30.8%	4	0.0%	0
上気道の炎症	0.0%	0	15.4%	2	12.5%	2
下痢	0.0%	0	15.4%	2	6.3%	1
気管支炎	50.0%	1	15.4%	2	0.0%	0
咽頭炎	0.0%	0	7.7%	1	12.5%	2
便秘	0.0%	0	7.7%	1	6.3%	1
インフルエンザ	0.0%	0	15.4%	2	0.0%	0
医療機器関連感染	50.0%	1	7.7%	1	0.0%	0
体液貯留	0.0%	0	15.4%	2	0.0%	0
慢性腎不全	0.0%	0	0.0%	0	12.5%	2

MedDRA/J ver.15.0

② 投与経路について

302 試験において 5.0%以上認められた有害事象について、投与経路別の発現状況は表 17 のとおりであった。皮下投与のみに「カテーテル留置部位感染」が 4 例認められたが、4 例はいずれも PD 患者であり、PD の手技が影響した事象であった。その他の有害事象は、皮下投与と静脈内投与で発現状況に大きな差異は認められなかった。

<表 17 発現割合 5.0%以上の有害事象の投与経路別発現状況（302 試験）>

	皮下投与		静脈内投与	
	18 例		13 例	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	88.9%	16	84.6%	11
鼻咽頭炎	38.9%	7	46.2%	6
カテーテル留置部位感染	22.2%	4	0.0%	0
上気道の炎症	11.1%	2	15.4%	2
下痢	11.1%	2	7.7%	1
気管支炎	5.6%	1	15.4%	2
咽頭炎	5.6%	1	15.4%	2
便秘	5.6%	1	7.7%	1
インフルエンザ	5.6%	1	7.7%	1
医療機器関連感染	5.6%	1	7.7%	1
体液貯留	11.2%	2	0.0%	0
慢性腎不全	5.6%	1	7.7%	1

MedDRA/J ver.15.0

③ 年齢について

302 試験において 5.0%以上認められた有害事象について、年齢別の発現状況は表 18 のとおりであった。12 歳未満では 12 歳以上に比べ、有害事象の発現割合がやや高かったが、個々の有害事象の発現例数の差は 2 例以下であった。

<表 18 発現割合 5.0%以上の有害事象の年齢別発現状況 (302 試験) >

	12 歳未満		12 歳以上	
	16 例		15 例	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	93.8%	15	80.0%	12
鼻咽頭炎	43.8%	7	40.0%	6
カテーテル留置部位感染	18.8%	3	6.7%	1
上気道の炎症	18.8%	3	6.7%	1
下痢	12.5%	2	6.7%	1
気管支炎	12.5%	2	6.7%	1
咽頭炎	12.5%	2	6.7%	1
便秘	12.5%	2	0.0%	0
インフルエンザ	6.3%	1	6.7%	1
医療機器関連感染	12.5%	2	0.0%	0
体液貯留	6.3%	1	6.7%	1
慢性腎不全	0.0%	0	13.3%	2

MedDRA/J ver.15.0

4) Hb 濃度との関連について

302 試験において 5.0%以上認められた有害事象について、発現した時点（又は直近）の Hb 濃度別の発現状況は表 19 のとおりであった。有害事象の発現状況と Hb 濃度との間に一貫した関連性は認められなかった。

<表 19 Hb 濃度別の有害事象発現状況 (302 試験) >

Hb 濃度 (g/dL)	≤9		9< ≤10		10< ≤11		11< ≤12		12< ≤13		13<	
例数 ^{a)}	5 例		14 例		25 例		30 例		25 例		16 例	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	0.0%	0	50.0%	7	64.0%	16	50.0%	15	56.0%	14	56.3%	9
死亡に至った有害事象	0.0%	0	0.0%	0	4.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
重篤な有害事象	0.0%	0	14.3%	2	16.0%	4	13.3%	4	20.0%	5	12.5%	2
鼻咽頭炎	0.0%	0	7.1%	1	24.0%	6	10.0%	3	16.0%	4	25.0%	4
カテーテル留置部位感染	0.0%	0	0.0%	0	8.0%	2	6.7%	2	4.0%	1	0.0%	0
上気道の炎症	0.0%	0	7.1%	1	8.0%	2	3.3%	1	0.0%	0	12.5%	2
下痢	0.0%	0	7.1%	1	4.0%	1	3.3%	1	0.0%	0	0.0%	0
気管支炎	0.0%	0	0.0%	0	8.0%	2	6.7%	2	0.0%	0	0.0%	0
咽頭炎	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1	12.0%	3	0.0%	0
便秘	0.0%	0	14.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
インフルエンザ	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	8.0%	2	0.0%	0
医療機器関連感染	0.0%	0	14.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	4.0%	1	0.0%	0
体液貯留	0.0%	0	7.1%	1	4.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
慢性腎不全	0.0%	0	0.0%	0	4.0%	1	3.3%	1	0.0%	0	0.0%	0

a) 総ての測定ポイントにおける該当する Hb 濃度を示した患者数

MedDRA/J ver.15.0

5) Hb 濃度上昇速度との関連について

302 試験の rHuEPO 製剤未投与患者 9 例について、投与開始 4 週目までに認められた有害事象を発現した時点（又は直近）の Hb 濃度上昇速度別の発現状況は表 20 のとおりであった。症例数が限られるため十分な検討は困難であったが、有害事象の発現状況と Hb 濃度上昇速度との間に一貫した関連性は認められなかった。

＜表 20 投与開始 4 週目までの Hb 濃度上昇速度別の有害事象発現状況（302 試験）＞

例数 ^{a)}	Hb 濃度上昇速度 (g/dL/週)							
	≤0.3		0.3< ≤0.4		0.4< ≤0.5		0.5<	
	5 例		2 例		1 例		1 例	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	20.0%	1	50.0%	1	0.0%	0	100.0%	1
重篤な有害事象	20.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
便秘	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	100.0%	1
麦粒腫	0.0%	0	50.0%	1	0.0%	0	0.0%	0
急性腎盂腎炎	20.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
上気道の炎症	20.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

a) 総ての測定ポイントにおける該当する Hb 濃度上昇速度を示した患者数
MedDRA/J ver.15.0

6) その他の重要な有害事象について

本薬による造血作用に関連すると考えられる高血圧関連の事象及び血栓・梗塞等に関連する事象は、301 試験においては認められなかった。302 試験においては、「高血圧性心筋症」、「脳梗塞」、「高血圧性脳症」及び「高血圧」が各 1 例認められたが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

アレルギーに関する有害事象のうち、「ショック」又は「アナフィラキシー様症状」は 301 試験及び 302 試験のいずれにおいても認められなかった。その他のアレルギーに関連する有害事象は、301 試験においては認められず、302 試験において「アレルギー結膜炎」、「皮膚炎」及び「多形紅斑」が各 1 例認められたが、いずれも重症度は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

「悪性腫瘍」、「抗ダルベポエチン抗体陽性」及び「赤芽球瘍」については、301 試験及び 302 試験のいずれにおいても認められなかった。

7) 海外臨床試験における安全性成績

小児 CKD 患者¹³を対象に、本薬の rHuEPO 製剤に対する非劣性検証を目的とした海外無作為化非盲検比較試験（試験番号 20000100（以下、「100 試験」））¹⁴における有害事象の発現状況は表 21 のとおりであった。

¹³ GFR30mL/min/1.73m²未満又は透析施行中の 1 歳以上 18 歳以下の患者で、8 週間は安定した rHuEPO 製剤の投与を受け、Hb 濃度が 9.5g/dL 以上 12.5g/dL 以下

¹⁴ 目標 Hb 濃度 10.0～12.5g/dL とし、ベースラインと評価期間（20 週～28 週）の Hb 濃度平均変化量の差を比較し、本薬の rHuEPO に対する非劣性が示された（20 週までは用量調整期間）。

<表 21 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象（100 試験）>

	本薬群（81 例）		rHuEPO 群（42 例）			本薬群（81 例）		rHuEPO 群（42 例）	
	発現割合	例数	発現割合	例数		発現割合	例数	発現割合	例数
全有害事象	86.4%	70	83.3%	35	医療機器関連感染	7.4%	6	7.1%	3
重篤な有害事象	39.5%	32	47.6%	20	血管確保合併症	7.4%	6	7.1%	3
発熱	18.5%	15	28.6%	12	口腔咽頭痛	6.2%	5	9.5%	4
頭痛	18.5%	15	23.8%	10	浮動性めまい	4.9%	4	14.3%	6
鼻咽頭炎	13.6%	11	7.1%	3	疲労	4.9%	4	9.5%	4
高血圧	13.6%	11	14.3%	6	医療機器合併症	4.9%	4	9.5%	4
低血圧	12.3%	10	11.9%	5	腹部不快感	3.7%	3	7.1%	3
注射部位疼痛	11.1%	9	11.9%	5	腹痛	2.5%	2	16.7%	7
咳嗽	9.9%	8	11.9%	5	上腹部痛	2.5%	2	9.5%	4
嘔吐	9.9%	8	9.5%	4	背部痛	2.5%	2	9.5%	4
腹膜炎	9.9%	8	2.4%	1	無力症	2.5%	2	7.1%	3
非心臓性胸痛	8.6%	7	0.0%	0	カテーテル留置部位感染	2.5%	2	7.1%	3
医療機器関連敗血症	8.6%	7	0.0%	0	鼻漏	1.2%	1	9.5%	4
筋痙攣	7.4%	6	11.9%	5	動静脈瘻血栓症	1.2%	1	7.1%	3
下痢	7.4%	6	9.5%	4	関節痛	1.2%	1	7.1%	3
上気道感染	7.4%	6	9.5%	4	腎不全	1.2%	1	7.1%	3

MedDRA/J ver.15.0

申請者は、本薬群で rHuEPO 群に比べ発現割合がやや高い事象があることについて、以下のよう説明している。

「医療機器関連敗血症」及び「腹膜炎」については透析方法別の患者数の差異（HD：本薬群 56 例及び rHuEPO 群 24 例、PD：本薬群 18 例及び rHuEPO 群 10 例）が有害事象に影響した可能性があると考ええる。なお、本薬群に比べ rHuEPO 群で多く認められている事象もあること、本薬群と rHuEPO 群の有害事象を比較するには被験者数が多くないことから、両群の有害事象の発現割合に差異が生じた理由を考察することは困難である。

機構は、以下のよう考える。

本薬群と rHuEPO 群の割付比は 2：1 であり、透析方法別の患者数の比もほぼ 2：1 であったことから、両群の有害事象の発現割合に差異が生じる原因が、透析方法別の患者数の違いが影響しているとの申請者の考察は適切ではないと考える。一方、100 試験には HD、PD 及び ND の患者が含まれているため患者背景が多様であり、100 試験の規模からは患者背景の差異等が安全性に与える影響を詳細に検討することは困難との申請者の見解は妥当と考える。

なお、本薬群で rHuEPO 群に比べ発現割合がやや高い有害事象はあるものの、本薬群の方が発現割合が 10%以上高い事象はなかった。また、重篤な有害事象の発現割合が本薬群で高くなる傾向は認められなかった。機構はこれらの点を踏まえると、100 試験における本薬群の安全性は rHuEPO 群に比べて大きく問題となるものではないと考える。

8) 市販後の安全性情報について

本邦においては、本薬販売開始日の 2007 年 7 月 9 日から 2012 年 11 月 15 日¹⁵までに、小児患者への使用例の報告はなかった。海外においては 2001 年 5 月 1 日から 2012 年 10 月 31 日

¹⁵ 静脈内投与の第 10 回安全性定期報告書及び皮下投与の第 5 回安全性定期報告書の調査単位期間末日

までに、18 歳未満の小児患者について 174 例 377 件（重篤 264 件、非重篤 113 件）の有害事象が報告されているが、安全性プロファイルに変更はなかったとされている。

なお、赤芽球癆については 2001 年 5 月 16 日から 2012 年 10 月 31 日までに成人を含む全体で 403 例報告され、第 23 回調査期間（2012 年 5 月 1 日から 2012 年 10 月 31 日まで）では 36 例の報告があり、うち 5 例で抗エリスロポエチン抗体が陽性と報告され、1 例が 17 歳であった。また、自発報告において、日本人小児患者（5 歳）の赤芽球癆が報告されたが、抗エリスロポエチン抗体は陰性であった。

(3) 効能・効果について

機構は、腎性貧血を合併する小児 CKD 患者を対象に実施された 301 試験及び 302 試験の結果より、本薬の有効性は示唆され、安全性は許容可能と考えた。したがって、機構は、小児における効能・効果を成人と同様に「腎性貧血」とすることが適切と考える。

(4) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量について以下の 1) ～4) の検討を行い、302 試験に準じて設定することが妥当と考えた。ただし、検討された症例数が限られていることから、製造販売後調査等において、用法・用量に関する情報を収集する必要があると考える。本薬の用法、用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 初回用量について

申請者は、301 試験及び 302 試験における rHuEPO 製剤未投与の患者に対する初回用量の設定根拠について、以下のように説明している。

成人の初回用量は、ND 患者及び PD 患者では 2 週に 1 回 30 μ g、HD 患者では週 1 回 20 μ g であり、成人の標準体重を 60kg とすると体重あたりそれぞれ 2 週に 1 回 0.5 μ g/kg、週 1 回 0.33 μ g/kg となる。301 試験及び 302 試験の小児の初回用量は、これを目安に、体重 10kg 以下の 5 段階を設定した（表 1 及び表 8）。

その結果、302 試験の rHuEPO 製剤未投与患者 9 例（ND 患者のみ）における Hb 濃度上昇速度（平均値 $\pm$ 標準偏差 [95%信頼区間]）は 0.256 $\pm$ 0.180g/dL/週 [0.118g/dL/週, 0.394g/dL/週] であり、Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週を超えた患者は 22.2% (2/9 例)、0.5g/dL/週を超えた患者は 11.1% (1/9 例) であった。

成人を対象とした国内臨床試験では、ND 患者と PD 患者（静脈内投与又は皮下投与）の併合及び HD 患者（静脈内投与）の Hb 濃度上昇速度はそれぞれ 0.217g/dL/週及び 0.246g/dL/週であった。Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週を超えた患者は ND 患者と PD 患者（静脈内投与又は皮下投与）の併合で 9.8% (11/112 例) 及び HD 患者（静脈内投与）17.9% (7/39 例)、0.5g/dL/週を超えた患者は ND 患者と PD 患者（静脈内投与又は皮下投与）の併合で 6.3% (7/112 例) 及び HD 患者（静脈内投与）12.8% (5/39 例) であり、小児と成人の結果に問題となる大きな差はなかった。

302 試験に登録された rHuEPO 製剤未投与患者はすべて ND 患者であり、PD 患者及び HD 患者における初回用量についてのデータを収集することはできなかった。しかしながら、成

人と小児とで ND 患者における貧血改善効果が同様であること、並びに成人では ND 患者と PD 患者で初回用量に対する有効性及び安全性に顕著な差がないことが示されていることから、小児 PD 患者における初回用量についても申請用法・用量に含めることが可能と判断した。同様に、成人と小児とで HD 患者における貧血改善維持効果などの有効性の結果が同様であること、及び成人 HD 患者において初回用量に対する有効性及び安全性が示されていることから、小児 HD 患者における初回用量についても申請用法・用量に含めることは可能と判断した。

以上より、小児の rHuEPO 製剤未投与患者における初回用量を体重 10kg ごとに設定（ND 患者及び PD 患者：2 週に 1 回 5～30 μ g、HD 患者：週 1 回 5～20 μ g）することは妥当と判断した。

機構は、初回用量について以下のように考える。

302 試験の初回用量を、成人の初回用量から体重あたりの投与量に換算して設定したことは理解でき、その結果、初回投与例は ND 患者の 9 例と限られるものの、Hb 濃度上昇速度の平均値は成人の成績と類似していたことを確認した。また、初回投与後の Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者が 1 例認められたが、その時点で問題となる有害事象は発現しておらず（表 20）、成人同様に Hb 濃度の推移に注意し、必要に応じて休薬等の適切な対応をとることで、小児 ND 患者においても安全性は許容可能と考えた。したがって、ND 患者の初回用量を 302 試験に準じ 2 週に 1 回 0.5 μ g/kg（上限は成人の初回用量である 1 回 30 μ g）とし、臨床試験で用いられた体重 10kg ごとの用量（表 8）を設定することは妥当と考える。

PD 患者では初回投与例はないものの、成人における PD 患者の用法・用量は ND 患者と同じであることを考慮すると、小児においても ND 患者と同様とすることは許容可能と考える。

また、HD 患者についても初回投与例はないものの、以下の点を考慮すると ND 患者での初回用量の設定方法に準じ、週 1 回 0.33 μ g/kg（上限は成人の初回用量である 20 μ g）と設定することは許容可能と考える。

- ・ 小児 HD 患者の症例数は非常に限られており初回用量を検討する目的の臨床試験は困難であること
- ・ 小児 ND 患者の初回用量は成人の初回用量から体重換算して設定し、その結果安全性は許容可能と考えられたこと
- ・ 本薬は固定用量を継続するのではなく、初回投与以後は Hb 濃度に応じて用量を調整する薬剤であること

ただし、製造販売後調査等において、PD 患者及び HD 患者における初回投与後の Hb 濃度上昇速度、有害事象の発現状況並びに投与量の推移等については情報収集する必要があると考える。

2) rHuEPO 製剤からの切替え初回用量について

申請者は、302 試験における rHuEPO 製剤からの切替え初回用量の設定根拠について、以下のように説明している。

成人における本薬の rHuEPO 製剤からの切替え初回用量は、切替え前の rHuEPO 製剤の投与量ごとに 15～120 μ g で設定されている。小児においてもこの設定を参考とし、切替え前の rHuEPO 製剤の投与量ごとに切替え初回用量を 10～60 μ g として 302 試験を実施した。

その結果、rHuEPO 製剤からの切替えを行った 15 例における 2 週間後の Hb 濃度変化量の平均値は 0.068g/dL/週 (PD 患者〈9 例〉0.149g/dL/週及び ND 患者〈6 例〉-0.054g/dL/週) であり、Hb 濃度の急激な変動は認められなかった。

なお、成人を対象とした国内臨床試験では、ND 患者 (皮下投与) の rHuEPO 製剤からの切替え後 2 週間の Hb 濃度変化量の平均値は 0.20g/dL/週であった。

以上より、小児の rHuEPO 製剤からの切替えにおける初回用量を切替え前の rHuEPO 製剤投与量ごとに 10～60 μ g と設定することは妥当と判断した。

機構は、以下のように考える。

302 試験における本薬の rHuEPO 製剤からの切替え初回用量は、成人の ND 患者及び PD 患者の切替え初回用量 (15～60 μ g) を参考に表 8 のように設定され、その結果、切替え前後で Hb 濃度の急激な変動は認められなかったことから、小児 ND 患者及び PD 患者における切替え初回用量を表 8 とすることは可能と考える。

ただし、製造販売後調査において、切替え後の Hb 濃度変化量、発現状況及び投与量の推移については情報収集する必要があると考える。

3) 用量調整について

① 調整段階について

機構は、用量の調整段階について、以下のように考える。

302 試験における用量調整は、現在の本薬の添付文書に記載されている投与量調整表を参考に、維持用量は静脈内投与及び皮下投与のいずれも 5～180 μ g とされ、14 段階の調整表が用いられた (表 10)。302 試験の調整段階は既承認の成人の調整段階 (静脈内投与 13 段階、皮下投与 6 段階) に比べ多いが、機構は、小児では用量調整をより慎重に行うことは望ましいと考えることから、静脈内投与及び皮下投与共に 14 段階としたことは受入れ可能と考える。

増量について、302 試験では目標 Hb 濃度到達までは 2 倍量あるいは 2 段階の増量も可能とされていたが、実際に 2 倍量あるいは 2 段階の増量がされた症例はなく、全例で 1 段階ずつ増量されていた。したがって、増量は小児においても成人と同様に 1 段階ずつ行うべきと考える。

休薬について、302 試験において Hb 濃度が 13.0g/dL 超となり休薬した患者は延べ 7 例であったが、6 例は休薬後 2 週で、1 例は休薬後 4 週で Hb 濃度が 13.0g/dL 以下となった。本薬を休薬することで Hb 濃度は低下しているが、休薬前あるいは休薬後 2 週間の Hb 濃度変化量が 2g/dL を超える例が複数認められており、成人と同様に、過度の Hb 濃度増加及び休薬後の急激な Hb 濃度低下について十分注意して用量調整を行うことが必要と考える。

② 最高投与量について

申請者は、申請用量における最高投与量について、以下のように説明している。

302 試験では、最高投与量を成人の最高投与量に準じて 180 μ g としたのに加え、成人の標準体重を 60kg とした場合の体重あたりの最高投与量である 3.0 μ g/kg (180 μ g/60kg) も上限として設定した。しかし、日本人小児 PD 患者において 3.0 μ g/kg を超える投与例が 36% (9/25 例) を占め安全性には問題なかったとの報告 (Clin Exp Nephrol. Published online 23 October 2012) があること、成人では、製造販売後調査において 3.0 μ g/kg 超投与例¹⁶と 3.0 μ g/kg 未満投与例で、臨床上問題となるような安全性の違いは認められなかったことから、小児の 1 回投与量を 3.0 μ g/kg 以下に制限することは不要と考える。ただし、小児において 1 回 3.0 μ g/kg を超える用量の投与経験はないことから、1 回 3.0 μ g/kg を超えて投与する場合、慎重に投与する旨を添付文書において注意喚起することとした。

機構は、日本人小児 PD 患者の報告 (Clin Exp Nephrol. Published online 23 October 2012) を踏まえると 1 回 3.0 μ g/kg を超える用量が必要とされる小児患者は一定程度存在する可能性が高いと考える。また、本薬は低用量から投与を開始し、増量は Hb 濃度や患者の状態を確認しながら 1 段階ずつ緩徐に行うため急激な増量はされないこと、成人においても 60kg 未満の患者に対し 1 回 3.0 μ g/kg を超える投与がなされ、安全性上特段の懸念は指摘されていないことも考慮すると、機構は、最高投与量は成人に準じて 180 μ g とし、体重あたりの最高投与量を別途規定する必要性は低いと考える。また、申請者が説明しているように、小児において 1 回 3.0 μ g/kg を超える用量の投与経験はないことを添付文書において情報提供することは妥当と考える。

4) 投与頻度の変更について

申請者は、投与頻度の減少 (投与間隔の延長) について、以下のように説明している。

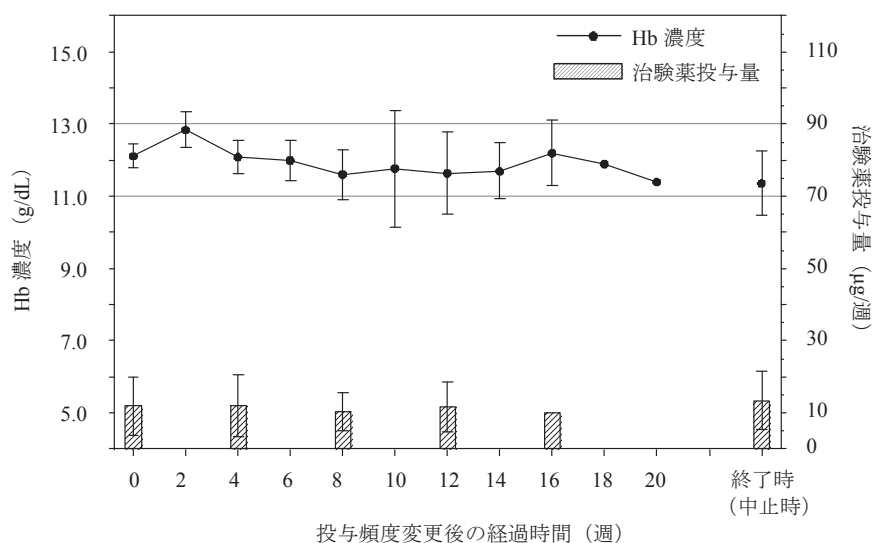
302 試験において、HD 患者では 80 μ g 以下の同一の投与量で Hb 濃度が目標 Hb 濃度の範囲内で安定して推移した場合には週 1 回投与から 2 週に 1 回投与への変更を可とした。また、PD 患者又は ND 患者については 120 μ g 以下の同一の投与量で Hb 濃度が目標 Hb 濃度の範囲内で安定して推移した場合には 2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与への変更を可とした (表 9)。

その結果、35.5% (11/31 例 (HD 患者 0/2 例、PD 患者 3/13 例及び ND 患者 8/16 例)) の症例で、投与頻度の変更された。なお、PD 患者又は ND 患者については投与頻度変更後に Hb 濃度が 10.0g/dL 未満となった場合、治験責任医師等の判断により再度 2 週に 1 回投与に変更することが可能であったが、該当した症例はなかった。

2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与に変更した PD 患者と ND 患者の投与頻度変更後の Hb 濃度及び投与量の推移は図 6 のとおりであり、Hb 濃度の平均値は 11.40~12.85g/dL、投与量

¹⁶ 製造販売後調査における 3.0 μ g/kg 超投与例
透析施行中の腎性貧血患者の長期使用に関する特定使用成績調査：0.3% (11/3969 例) HD 患者 1 例、PD 患者 10 例
保存期慢性腎臓病患者の長期使用に関する特定使用成績調査：4.9% (231/4727 例)

の平均値は 10.0～12.0μg/週の範囲で推移した。



頻度変更後週数	0 週	2 週	4 週	6 週	8 週	10 週	12 週	14 週	16 週	18 週	20 週	終了時
Hb 濃度集計例数	11 例	11 例	11 例	5 例	10 例	4 例	7 例	4 例	5 例	1 例	1 例	11 例
治験薬投与量集計例数	11 例	11 例	10 例	10 例	7 例	7 例	6 例	6 例	1 例	1 例	1 例	11 例

<図 6 投与頻度変更後の Hb 濃度と投与量の推移>

透析の有無／方法別（HD 患者 0 例、PD 患者 3 例及び ND 患者 8 例）では、投与頻度を変更した後に目標 Hb 濃度の上限（13.0g/dL）を上回ったのは、投与頻度変更 2 週後に 4 例（PD 患者 2 例及び ND 患者 2 例）及び 10 週後に 1 例（ND 患者）であった。また、投与頻度変更後に目標 Hb 濃度の下限（11.0g/dL）を下回ったのは、投与頻度変更 8～16 週後に 1～2 例（いずれも ND 患者）であった。

投与経路別（皮下投与 6 例及び静脈内投与 5 例）では、投与頻度変更後に目標 Hb 濃度の上限（13.0g/dL）を上回ったのは、投与頻度変更 2 週後に 4 例（皮下投与 2 例及び静脈内投与 2 例）及び投与頻度変更 10 週後に 1 例（静脈内投与）であった。投与頻度変更後に目標 Hb 濃度の下限（11.0g/dL）を下回ったのは、皮下投与では投与頻度変更 8～14 週後に 1～2 例、静脈内投与では投与頻度変更 12 及び 16 週後にそれぞれ 1 例ずつであった。

投与頻度変更後 2 週間の Hb 濃度上昇速度（平均値±標準偏差）は 0.407±0.295g/dL/週であった。投与頻度変更後 2 週間の Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者は 27.3% (3/11 例) に認められたが、3 例ともに Hb 濃度は投与頻度変更後 4 週目には 2 週目に比べて低下し、持続的な上昇傾向は認められなかった。

安全性については、有害事象の発現割合は、投与頻度変更前 4 週間及び変更後 4 週間でそれぞれ 27.3% (3/11 例) 及び 45.5% (5/11 例) であったが、複数例で発現した事象はなく、投与頻度変更後に発現割合が高くなる事象は認められなかった。また、投与経路の違い（皮下投与及び静脈内投与）により、安全性に大きな差異は認められなかった。

HD 患者については、302 試験に登録されたのは 2 例のみであり、週 1 回投与から 2 週に 1 回投与へ変更したデータを収集することはできなかった。しかし、PD 患者及び ND 患者では、

成人と小児の貧血改善維持効果は同様であり、安全性についても小児特有の問題はないと考えること、成人 HD 患者においては、週 1 回投与から 2 週に 1 回投与へ変更することについて有効性及び安全性に問題がないことから、小児 HD 患者の投与頻度変更についても有効性及び安全性に問題はないと考えられ、申請用法・用量に含めることは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。

投与頻度が変更された症例は限られており (HD 患者 0 例、PD 患者 3 例及び ND 患者 8 例)、十分な検討は困難であるが、投与頻度変更後の Hb 濃度は概ね目標範囲内に維持されていたことを確認した。また、投与頻度変更前後 4 週間の有害事象の発現状況に問題となる違いは認められなかった。したがって、ND 患者及び PD 患者において本薬が一定の投与量で安定した Hb 濃度が維持されている場合に、投与頻度を 2 週に 1 回から 4 週に 1 回へ変更することは可能と考える。

HD 患者については投与頻度変更の検討例がないものの、小児 ND 患者及び小児 PD 患者では成人に準じた用法・用量で投与頻度を変更した結果、変更後の Hb 濃度は概ね維持されていたこと、本薬は投与頻度変更後も Hb 濃度に応じて用法・用量を調整する薬剤であることを考慮すると、小児 HD 患者についても成人に準じて投与頻度を変更することは許容可能と考える。なお、投与頻度変更直後には Hb 濃度推移を注意深く観察し、適切な Hb 濃度が維持されない場合には用量調整や投与頻度の再変更等を考慮する必要があると考える。また、製造販売後調査等において、投与頻度の変更例について情報収集する必要があると考える。

(5) 2 歳未満の小児について

機構は、301 試験及び 302 試験の対象は 2 歳以上 18 歳以下の患者とされていたことから、2 歳未満の患者に対する本薬の必要性について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

日本小児腎臓病学会小児 CKD 対策小委員会から 2008 年に提示された調査によると、全国の小児 CKD 専門施設 38 施設にて診療を受けている 5 歳未満で腎機能の病期分類が stage3~4 である小児 ND 患者数は 84 例と報告されているが、2 歳未満の患者数は不明である。また、日本小児腎臓病学会が行った対象患者を有する可能性のある診療科の全 771 施設を対象とした小児末期腎不全患者数の全国疫学調査 (回答率: 96.6%) によると、担当医にヒアリングしたところ 2006~2011 年の 6 年間に新たに末期腎不全と診断された 2 歳未満の患者数は 118 例とのものであった。以上より、2 歳未満の小児 CKD 患者は少ないながら一定数存在し、当該患者のうちの一部は本薬による治療対象となることが予想される。

本薬の小児開発においては、薬物クリアランスに関する経路 (肝臓及び腎臓) が成熟していると考えられる 2 歳以上の小児患者を対象に成人の成績と比較検討する試験を実施した。したがって、本薬を 2 歳未満の小児に使用した際の有効性及び安全性については、本薬の臨床試験成績から考察することは困難である。一方、従来の rHuEPO 製剤は、2 歳未満の患者にも投与されており、未熟児を除き特に問題のある安全性情報は報告されておらず、本薬を 2 歳未満の患者に投与した場合においても特段の問題はないと推察している。また、海外臨床試験 (100

試験)では、1歳の1例に本薬が投与され、有効性が認められ、安全性に問題は認められなかった。したがって、2歳未満の小児においても本薬の投与対象となることが予想されるが、対象患者数は極端に少なく本邦で臨床試験を実施することは困難である。

機構は、2歳未満の小児患者を対象とした臨床試験の実施が困難であることは理解できる。しかし、申請者が2歳未満の小児においても本薬の投与対象となる患者がいると予想されると説明していることを踏まえると、製造販売後調査等において2歳未満の小児に対する投与例が確認された場合には、積極的に情報収集し、適切に医療現場に情報を提供すべきと考える。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査計画について、以下のように説明している。

臨床試験において検討された小児 CKD 患者の症例数は限られていたため、製造販売後の使用実態下での 18 歳以下の CKD 患者における安全性及び有効性を確認する目的で、表 22 に示す特定使用成績調査を実施する。

小児 CKD 患者に対する本薬の使用は少ないと考えられ、医薬情報担当者（以下、「MR」）等が収集した使用情報をもとに本調査を実施するため、予定症例数は設定しない。小児慢性腎臓病の治療に積極的に取り組んでいる施設（日本小児腎臓病学会役員、日本小児腎不全学会役員、日本小児 PD・HD 研究会運営委員等の所属する施設等）約 50 施設を対象に MR がヒアリングを行い、収集された情報をもとに調査を依頼し、協力が得られた施設で本調査を実施する。

<表 22 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目 的	小児 CKD 患者における安全性及び有効性の確認
対象患者	18 歳以下の CKD 患者
調査方法	ヒアリングによるレトロスペクティブ調査
調査期間	3 年間
観察期間	1 症例あたり 1 年間（ただし、観察期間中に本薬の投与を中止した場合は、中止時まで）
予定症例数	設定せず
予定施設数	約 50 施設
主な調査項目	患者背景、本薬の投与日・投与量、輸血、併用薬、併用腎代替療法 検査項目（血圧、Hb 濃度、腎機能等） 有害事象（特に心血管疾患）

機構は、特に以下の点についてある程度の検討が可能な情報を取得できるよう症例数や調査方法について検討することが必要と考える。

- ・ HD 患者における安全性及び有効性
- ・ 投与量が 1 回 3.0µg/kg を超える症例における安全性
- ・ PD 患者及び HD 患者における初回用量の適切性
- ・ 投与量及び投与頻度変更後の Hb 濃度の推移と有害事象の関係
- ・ ND 患者及び PD 患者における投与経路変更時の投与量及び Hb 濃度の推移

製造販売後調査等については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

Ⅲ. 機構によ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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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（5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、機構は、小児における腎性貧血に対する本薬の有効性は示唆され、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考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項等について、専門協議の議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える

審査報告 (2)

平成 25 年 7 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ、② 同注射液 10 μ g プラシリンジ ③ 同注射液 15 μ g プラシリンジ、④ 同注射液 20 μ g プラシリンジ ⑤ 同注射液 30 μ g プラシリンジ、⑥ 同注射液 40 μ g プラシリンジ ⑦ 同注射液 60 μ g プラシリンジ、⑧ 同注射液 120 μ g プラシリンジ ⑨ 同注射液 180 μ g プラシリンジ
[一 般 名]	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
[申 請 者 名]	協和発酵キリン株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 9 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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) 有効性について

腎性貧血を合併する保存期慢性腎臓病（non-dialysis：以下、「ND」）患者、腹膜透析（peritoneal dialysis：以下、「PD」）施行中又は血液透析（hemodialysis：以下、「HD」）施行中のいずれかの小児慢性腎臓病（chronic kidney disease：以下、「CKD」）患者を対象とした一般臨床試験（KRN321-302（以下、「302 試験」））において、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、「本薬」）投与 8 週以降の Hb 濃度の平均値は 11.8～12.1g/dL の範囲で推移し、目標 Hb 濃度（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下）維持割合は 4 週以降 55.2～77.8%であった。また、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（recombinant human erythropoietin：以下、「rHuEPO」）製剤未投与患者における本薬初回投与後の貧血改善効果については、Hb 濃度上昇速度（平均値 $\pm$ 標準偏差）は 0.256 $\pm$ 0.180g/dL/週であった。rHuEPO 製剤からの切替え時の維持効果については、切替え後 2 週間の Hb 濃度変化量の平均値は 0.068g/dL/週であり、Hb 濃度に大きな変動は認められなかった。

以上の成績を踏まえ、機構は、小児の腎性貧血に対する本薬の貧血改善・維持効果並びに rHuEPO 製剤からの切替え時の維持効果は示唆されたと判断した。ただし、検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査等において小児の腎性貧血に対する有効性について情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、小児 CKD 患者を対象とした薬物動態試験 (KRN321-301 (以下、「301 試験」)) 及び 302 試験成績を踏まえ、成人に対する使用時と同様に Hb 濃度に注意しながら適切な対応をとることで、小児に対しても本薬の安全性は許容可能と判断した。ただし、国内臨床試験において検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査等において小児に対する安全性について情報収集する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量について、以下の 1) ～4) の検討を行った結果、302 試験に準じて設定することが妥当と判断した。ただし、検討された症例数は限られていることから、製造販売後調査において、用法・用量に関する情報を収集する必要があると考えた。

1) 初回用量について

機構は、ND 患者の初回用量を、成人における初回用量 (2 週に 1 回 30 μ g) から成人の標準体重を 60kg として体重換算して、2 週に 1 回 0.5 μ g/kg (上限は成人の初回用量である 30 μ g) を基本とし、臨床試験で用いられた体重 10kg ごとの用量 (表 8) を設定することは妥当と考えた。PD 患者では初回投与例はないものの、成人における PD 患者の用法・用量は ND 患者と同じであることを考慮すると、小児においても ND 患者と同様とすることは許容可能と考えた。また、HD 患者についても初回投与例はないものの、小児の HD 患者は非常に限られており臨床試験の実施は困難であること、小児 ND 患者の成績はあること等を考慮すると、ND 患者での初回用量の設定方法に準じて、週 1 回 0.33 μ g/kg (上限は成人の初回用量である 20 μ g) を基本とし、臨床試験で用いられた体重 10kg ごとの用量 (表 8) を設定することは妥当と考えた。

2) rHuEPO 製剤からの切替え初回用量について

302 試験における本薬の rHuEPO 製剤からの切替え初回用量は、成人の ND 患者及び PD 患者の切替え初回用量 (15～60 μ g) を参考に、表 8 のように設定された。その結果、切替え前後で Hb 濃度の急激な変動は認められなかったことから、機構は、小児 ND 患者及び PD 患者における切替え初回用量を表 8 とすることは妥当と考えた。

3) 用量調整について

① 調整段階について

機構は、静脈内投与及び皮下投与共に 14 段階 (表 10) としたことは受入れ可能と考えた。増量については、302 試験では全例で 1 段階ずつ増量されていたことから、小児においても成人と同様に、1 段階ずつ行うべきと考えた。

② 最高投与量について

302 試験では、最高投与量を成人の最高投与量に準じて 180 μ g としたのに加え、成人の標

準体重（60kg）あたりの最高投与量である 3.0 μ g/kg（180 μ g/60kg）も上限として設定されていた。一方、日本人小児 PD 患者の報告（Clin Exp Nephrol. Published online 23 October 2012）を踏まえると、1 回 3.0 μ g/kg を超える用量が必要とされる小児患者は存在する可能性が高いと考えられた。機構は、本薬は低用量から投与を開始すること、増量は Hb 濃度や患者の状態を確認しながら 1 段階ずつ緩徐に行うため急激な増量はされないこと、成人においても 1 回 3.0 μ g/kg を超える投与例があることを考慮すると、最高投与量は成人に準じて 180 μ g とし、体重あたりの最高投与量を別途規定する必要性は低いと考えた。また、申請者が説明しているように、小児において 1 回 3.0 μ g/kg を超える用量の投与経験はないことを添付文書において情報提供することは妥当と考えた。

4) 投与頻度の変更について

機構は、PD 患者及び ND 患者において投与頻度に変更された症例は限られており、十分な検討は困難であったものの、本薬が一定の投与量で安定した Hb 濃度が維持されている場合に、投与頻度を 2 週に 1 回から 4 週に 1 回へ変更することは可能と考えた。また、HD 患者については投与頻度に変更された例はなかったものの、小児 ND 患者及び小児 PD 患者では成人に準じた用法・用量で投与頻度を変更した結果、変更後の Hb 濃度は維持される傾向にあったこと、本薬は投与頻度変更後も Hb 濃度に応じて用法・用量を調整する薬剤であることを考慮すると、小児 HD 患者についても成人に準じて投与頻度を変更することは許容可能と考えた。

以上 1) ～4) の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本薬の小児の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように修正するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

＜血液透析患者＞

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 20 μ g を静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 0.33 μ g/kg（最高 20 μ g）を静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチン__アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 15～60 μ g を静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 15～60 μ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、

その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120 μ g を静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 5～60 μ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10～120 μ g を静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 μ g とする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30 μ g を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 0.5 μ g/kg（最高 30 μ g）を皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチン__アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30～120 μ g を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 10～60 μ g を皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30～120 μ g を皮下又は静脈内投与する。2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、4 週に 1 回投与に変更し、4 週に 1 回 60～180 μ g を皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 5～120 μ g を皮下又は静脈内投与する。2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、4 週に 1 回投与に変更し、4 週に 1 回 10～180 μ g を皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 μ g とする。

（下線部追加）

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1. 小児の初回用量

＜血液透析患者＞

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 5～20 μ g を静脈内投与する。

体重	本剤投与量
30kg 未満	5 μ g
30kg 以上 40kg 未満	10 μ g
40kg 以上 60kg 未満	15 μ g
60kg 以上	20 μ g

＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 5～30 μ g を皮下又は静脈内投与する。

体重	本剤投与量
20kg 未満	5 μ g
20kg 以上 30kg 未満	10 μ g
30kg 以上 40kg 未満	15 μ g
40kg 以上 60kg 未満	20 μ g
60kg 以上	30 μ g

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して 1 回 3 μ g/kg を超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して 1 回 3 μ g/kg を超える使用経験はない）。

(1) エリスロポエチン製剤が週 2 回あるいは週 3 回投与されている患者

切替え前 1 週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週 1 回から投与を開始する。

(2) エリスロポエチン製剤が週 1 回あるいは 2 週に 1 回投与されている患者

切替え前 2 週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2 週に 1 回から投与を開始する。

切替え前 1 週間あるいは 2 週間の エリスロポエチン製剤投与量の合計 (小児は切換え前 2 週間)	本剤投与量	
	成人	小児
3,000IU 以下	15 μ g	10 μ g
3,000IU		15 μ g
4,500IU	20 μ g	20 μ g
6,000IU	30 μ g	30 μ g
9,000IU	40 μ g	40 μ g
12,000IU	60 μ g	60 μ g

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が 2 週連続して目標範囲から

逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

また、小児に対して1回3 μ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して1回3 μ g/kgを超える使用経験はない）。

成人（皮下投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	15 μ g
2	30 μ g
3	60 μ g
4	90 μ g
5	120 μ g
6	180 μ g

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
<u>1</u>	<u>5μg</u>
<u>2</u>	10 μ g
<u>3</u>	15 μ g
<u>4</u>	20 μ g
<u>5</u>	30 μ g
<u>6</u>	40 μ g
<u>7</u>	50 μ g
<u>8</u>	60 μ g
<u>9</u>	80 μ g
<u>10</u>	100 μ g
<u>11</u>	120 μ g
<u>12</u>	140 μ g
<u>13</u>	160 μ g
<u>14</u>	180 μ g

4. 投与間隔変更時

- (1) 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。
- (2) 1回あたり180 μ gを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

（下線部追加、変更）

(5) 製造販売後調査等について

機構は、臨床試験で検討された症例は限られていたため、製造販売後調査において、特に以下の点について、検討が可能な情報を取得できるよう、調査方法及び症例数について検討する

必要があると考えた。

- 1) HD 患者に関する情報
- 2) 投与量が 1 回 3.0 μ g/kg を超える症例の情報
- 3) PD 患者及び HD 患者における初回投与例の情報
- 4) 投与量及び投与頻度変更後の Hb 濃度の推移と有害事象の関係
- 5) 保存期 CKD 患者及び PD 患者における投与経路変更時の投与量及び Hb 濃度の推移

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、製造販売後調査計画を検討するよう申請者に求めたところ、表 23 に示す特定使用成績調査計画骨子（案）が提出され、1) ～5) についても解析を行う旨が回答されたため、機構はこれを了承した。

<表 23 特定使用成績調査計画骨子（案）>

目 的	小児 CKD 患者における安全性及び有効性の確認
対象患者	18 歳以下の CKD 患者
調査方法	中央登録方式
調査期間	3 年間
観察期間	1 症例あたり 1 年間（ただし、観察期間中に本薬の投与を中止した場合は、中止時まで）
予定症例数	30 例以上
予定施設数	57 施設
主な調査項目	患者背景、本薬の投与日・投与量、継続状況、輸血、併用薬、併用腎代替療法 検査項目（血圧、Hb 濃度、腎機能等） 有害事象（特に心血管疾患）

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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。なお、本申請に係る再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[用法・用量]

<血液透析患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 20 μ g を静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 0.33 μ g/kg（最高 20 μ g）を静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチン__アルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 15～60 μ g を静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 15～60 μ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120 μ g を静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 5～60 μ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10～120 μ g を静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 μ g とする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30 μ g を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 0.5 μ g/kg（最高 30 μ g）を皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチン__アルファ（遺伝子組換え）、エポエチンベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30～120 μ g を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 10～60 μ g を皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 30～120 μ g を皮下又は静脈内投与する。2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、4 週に 1 回投与に変更し、4 週に 1 回 60～180 μ g を皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 5～120 μ g を皮下又は静脈内投与する。2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、4 週に 1 回投与に変更し、4 週に 1 回 10～180 μ g を皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 μ g とする。

（下線部追加）