

審議結果報告書

平成 26 年 12 月 3 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 26 年 3 月 31 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 11 月 28 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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。

本品目の再審査期間は 10 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 26 年 11 月 17 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]	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 26 年 3 月 31 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]	医療用医薬品（4）新効能医薬品、（6）新用量医薬品
[特 記 事 項]	希少疾病用医薬品（指定番号：（26 薬）第 331 号、平成 26 年 3 月 17 日付け薬食審査発 0317 第 2 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）
[担当審査部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 26 年 11 月 17 日

〔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 26 年 3 月 31 日

〔審 査 結 果〕

提出された資料から、本薬の骨髓異形成症候群に伴う貧血に対する一定の有効性は示され、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。なお、既承認効能・効果である腎性貧血において、本薬に特徴的な有害事象であると判断した事象（高血圧関連事象（高血圧、血圧上昇及び高血圧性脳症）、脳出血、血栓・塞栓・閉塞関連事象（脳梗塞、心筋梗塞及び肺塞栓）、ショック・アナフィラキシー、赤芽球瘍及び肝機能障害・黄疸）に加えて、骨髓異形成症候群に伴う貧血における本薬投与による生命予後及び急性骨髓性白血病への移行に及ぼす影響については、製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

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、下記の承認条件を付した上で、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
骨髓異形成症候群に伴う貧血
(下線部追加)

〔用法・用量〕 【腎性貧血】
<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。

【骨髓異形成症候群に伴う貧血】

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 240 μ g を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 26 年 9 月 17 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 26 年 3 月 31 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 <u>骨髄異形成症候群に伴う貧血</u>
[申請時用法・用量]	<u>【腎性貧血】</u> (下線部追加)

<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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

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 240 μ g を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

（下線部追加）

Ⅱ．提出された資料の概略及び審査の概略

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。

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」及び「非臨床に関する資料」は提出されていない。なお、薬理試験成績は過去の承認時の資料として既に提出済みである

(「平成 19 年 2 月 15 日付け審査報告書 ネスプ静注用 10 μ g シリンジ、同静注用 15 μ g シリンジ、同静注用 20 μ g シリンジ、同静注用 30 μ g シリンジ、同静注用 40 μ g シリンジ、同静注用 60 μ g シリンジ、同静注用 120 μ g シリンジ」及び「平成 22 年 2 月 10 日付け審査報告書 ネスプ注射液 10 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 30 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ、同注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ、同注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ」参照)。

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

(1) 申請品目の概要

ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、ヒトエリスロポエチン受容体を介して赤芽球系前駆細胞の分化及び増殖を刺激することにより、赤血球数の増加を誘導すると考えられている。

本薬は、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・効果として承認されている。

(2) 開発の経緯等

海外では、米国 Amgen 社により、2004 年 4 月から貧血を伴う低リスクの骨髄異形成症候群 (以下、「MDS」) 患者を対象とした第 II 相試験 (20030207 試験) が実施された。

2014 年 7 月時点において、MDS に伴う貧血に関する効能・効果について、本薬が承認されている国はトルコ共和国のみである。なお、腎性貧血及び非骨髄性悪性腫瘍患者における化学療法に伴う貧血*に関する効能・効果について、それぞれ欧米を含む 66 及び 63 の国又は地域で承認されている。

*: 非骨髄性悪性腫瘍における化学療法に伴う貧血に係る効能・効果について、本邦では 2008 年 11 月に承認事項一部変更承認申請がなされたものの、追加の成績が必要である等の理由から、 年 月に申請が取り下げられている。

本邦では、2011 年 11 月から MDS 患者を対象とした第 II 相試験 (KRN321-401 試験) が申請者により実施された。

今般、KRN321-401 試験を主要な試験成績として、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を申請効能・効果とした本薬の承認事項一部変更承認申請がなされた。

なお、本薬は、2012 年 3 月に開催された第 11 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討を踏まえて、2012 年 4 月に厚生労働省から申請者に対して開発要請がなされている (http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kaihatsuyousei/list120423.html)。また、本薬は「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を予定される効能・効果として、2014 年 3 月に希少疾病用医薬品に指定されている (指定番号: (26 薬) 第 331 号)。

2. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

(1) ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) の定量法

ヒト血清中におけるダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の定量は、固相化したマウス抗ヒトエリスロポエチン (以下、「EPO」) 抗体、及びペルオキシダーゼ標識したウサギ抗ヒト EPO 抗体を用いた酵素免疫測定法 (定量下限: 150pg/mL) により行われた。

なお、当該測定法では、本薬と内因性 EPO を分離して定量することができないため、本薬投与後の血清中濃度の実測値が本薬投与前の血清中濃度 (内因性 EPO 濃度に相当) の 1.3 倍以上である場合には、血清中濃度の実測値から本薬投与前の血清中濃度を減ずることに

より算出した値を用いて本薬の薬物動態（以下、「PK」）を検討し、1.3 倍未満である場合には、当該測定時点における血清中本薬濃度は算出しなかった、と申請者は説明している。

(2) 抗ダルベポエチン抗体の測定法

ヒト血清中の抗ダルベポエチン抗体の測定は、国際共同第Ⅱ相試験（KRN321-401 試験）では放射免疫測定法、海外第Ⅱ相試験（20030207 試験）では表面プラズモン共鳴法により、本薬投与前、本薬投与 17、27 又は 28 週間後、並びに試験終了時又は中止時に行われた。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

骨髄異形成症候群（以下、「MDS」）患者において、本薬単独投与時の PK が検討された。

(1) 国際共同第Ⅱ相試験（5.3.5.2-1 : KRN321-401 試験<2011 年 11 月～2014 年 2 月>）

MDS 患者 52 例（PK 解析対象は日本人 14 例及び韓国人 13 例）を対象に、本薬の PK、薬力学（以下、「PD」）等を検討することを目的とした非盲検無作為化 3 用量並行群間比較試験が実施された。本試験は初期用量評価期（第 1 週（本薬投与開始日）から第 16 週まで）及び継続投与評価期（第 17 週から第 48 週まで）から構成され、初期用量評価期では、本薬 60、120 又は 240 μ g を 1 週間間隔で 16 回皮下投与し、血清中本薬濃度が検討された。

日本人及び韓国人における本薬初回投与時の PK パラメータは下表のとおりであった。検討された用量範囲において、日本人及び韓国人ともに、初回投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} 、並びに 1、8 及び 16 回投与時の本薬の血清中トラフ濃度（以下、「 C_{trough} 」）に用量比例性は認められなかった。なお、日本人及び韓国人のいずれにおいても本薬の PK が線形性を示さなかったことについては、以下の点を踏まえると、個体間変動に起因する偶発的なものである可能性が考えられる、と申請者は説明している。

- 日本人慢性腎臓病（以下、「CKD」）患者において、20～180 μ g の用量範囲では本薬の PK は概ね線形であることが示されていること（「平成 22 年 2 月 10 日付け審査報告書 ネスブ注射液 10 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ、同注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ、同注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ」参照）。
- CKD 患者と MDS 患者との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないこと（「<審査の概略>（1）MDS 患者及び CKD 患者における本薬の PK について」の項参照）。

また、日本人と韓国人との間で本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} に明確な差異は認められなかったが、60 及び 120 μ g 群において、本薬の t_{max} は韓国人と比較して日本人で短く、 C_{trough} は低値を示す傾向が認められた。

本薬の PK パラメータ

投与量 (μ g)	対象	n	初回投与時				8回投与時	16回投与時
			t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)	C_{trough} (ng/mL)
60	日本人	4	52.79 $\pm$ 29.40	5.233 $\pm$ 1.671	598.4 $\pm$ 287.8	2.888 $\pm$ 1.501	2.458 $\pm$ 2.867	3.555 $\pm$ 2.174
	韓国人	4	112.89 $\pm$ 68.01	8.855 $\pm$ 7.094	827.0 $\pm$ 709.5	8.158 $\pm$ 7.935	15.233 $\pm$ 28.014	0.633 $\pm$ 1.265
120	日本人	5	46.25 $\pm$ 17.22	5.694 $\pm$ 2.409	544.5 $\pm$ 254.9	1.440 $\pm$ 1.097	1.594 $\pm$ 1.269	1.410, 2.990 ^{*1}
	韓国人	5	100.48 $\pm$ 64.46	4.428 $\pm$ 2.191	423.1 $\pm$ 360.5	2.580 $\pm$ 2.591	9.185 $\pm$ 8.567 ^{*2}	8.013 $\pm$ 8.115 ^{*2}
240	日本人	5	76.33 $\pm$ 20.49	10.679 $\pm$ 4.782	1,294.7 $\pm$ 601.8	6.467 $\pm$ 5.091	8.145 $\pm$ 2.768	8.391, 15.594 ^{*1}
	韓国人	4	41.48 $\pm$ 23.36	13.043 $\pm$ 3.248	1,328.7 $\pm$ 550.9	4.630 $\pm$ 3.409	9.290 ^{*1}	—

平均値 $\pm$ 標準偏差、*1：個別値、*2：n=4、—：算出せず

本薬の PD について、16 回投与時における本薬の C_{trough} と、初期用量評価期における赤血

球マイナー反応*1又は赤血球メジャー反応*2の有無との関連が検討された。赤血球マイナー反応が認められた患者(4例)、赤血球メジャー反応が認められた患者(1例)及びいずれの反応も認められなかった患者(11例)における本薬のC_{trough}(平均値±標準偏差)はそれぞれ3.180±3.022、5.510及び5.360±6.602ng/mLであり、本薬のC_{trough}と赤血球マイナー反応又は赤血球メジャー反応の有無との間に明確な関連は認められなかった。

*1: 連続56日間の赤血球輸血量がベースライン輸血量に比べて50%以上減少することと定義された。

*2: 連続56日以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず(赤血球輸血からの離脱)、当該離脱期間の最高ヘモグロビン(以下、「Hb」)濃度がベースラインHb濃度に比べて1.0g/dL以上増加することと定義された。

(2) 抗ダルベポエチン抗体

本薬投与後の抗ダルベポエチン抗体の発現について、KRN321-401試験及び海外第Ⅱ相試験(20030207試験)において検討された(「(i) <提出された資料の概略> (2) 抗ダルベポエチン抗体の測定法」の項参照)。その結果、KRN321-401試験において本薬を投与された52例について、いずれの測定時点においても全例で抗ダルベポエチン抗体は陰性と判定された。また、20030207試験において抗ダルベポエチン抗体が陽性と判定された患者の割合は、本薬投与前では20/197例(10.1%)、本薬投与後では23/182例(12.6%)であり、抗ダルベポエチン抗体が本薬投与前に陰性かつ本薬投与後に陽性と判定された患者は5例であった。20030207試験において中和抗体の発現は認められなかった。KRN321-401試験と20030207試験との間で抗ダルベポエチン抗体陽性の割合に差異が認められたことについては、以下の点を踏まえると、試験間で用いられた測定法の差異が影響した可能性が考えられる、と申請者は説明している。

- 20030207試験で使用された表面プラズモン法については、KRN321-401試験で使用された放射免疫測定法と比較して、より親和性の低い抗体を検出する可能性があり、また、非特異的な結合により測定結果が影響を受けやすい可能性があること。
- CKD患者を対象に、KRN321-401試験と同様の測定法により抗ダルベポエチン抗体の発現が検討された臨床試験において、抗ダルベポエチン抗体が陽性と判定された患者の割合は本薬投与前では8/1,460例(0.55%)、本薬投与後では1/2,307例(0.04%)といずれも低く、また、中和抗体の発現は認められていないこと。

(3) KRN321-401試験での本薬の投与間隔に関する申請者の考察

KRN321-401試験における本薬の投与間隔の規定については、以下の点を踏まえて設定したものであり、臨床薬理学的な観点から、当該投与間隔の適切性に関する検討は行っていない。

- 海外の診療ガイドラインではMDS患者に対する本薬の週1回投与が推奨されていること(「(iii) <審査の概略> (3) 1) 本薬の臨床的位置付けについて」の項参照)を踏まえ、本薬の開始用法として週1回投与を設定した。
- MDS患者を対象とした海外第Ⅱ相試験(20030207試験)において3週に1回投与が設定されていたこと(「(iii) <提出された資料の概略> (2) 海外臨床試験」の項参照)を踏まえ、患者の利便性も考慮し、本薬60又は120µgの週1回投与において有効性及び安全性が認められた患者に対しては、投与量を週1回投与の倍量とし、投与頻度を週1回投与から2週に1回投与とすることとした。

<審査の概略>

(1) MDS患者及びCKD患者における本薬のPKについて

申請者は、MDS患者及びCKD患者における本薬のPKについて、以下のように説明している。

MDS患者を対象としたKRN321-401試験及びCKD患者を対象とした国内臨床薬理試験(KRN321-SC/00-A02試験)(「平成22年2月10日付け審査報告書 ネスプ注射液 10µg/1mL

プラシリンジ、同注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ、同注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ、同注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ、同注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ」参照）で得られた本薬の PK パラメータを基に、MDS 患者及び CKD 患者における本薬の PK を比較した（下表）。なお、本薬の用量は、KRN321-401 試験では 60、120 及び 240 μ g、KRN321-SC/00-A02 試験では 20、40、90 及び 180 μ g と試験間で異なっていたことから、本薬 1 μ g 投与に用量補正した C_{max} 及び AUC_{0-t} を用いて検討を行った。

その結果、用量補正後の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、MDS 患者の 60 μ g 群で他の群と比較して高値を示す傾向が認められたが、MDS 患者の 60 μ g 群を除き、いずれの群においても同様であった。MDS 患者の 60 μ g 群における用量補正後の C_{max} 及び AUC_{0-t} が高値を示したことについては、投与群間で被験者背景に明確な差異は認められず、高値を示した理由は不明であるが、個体間変動である可能性が考えられる。

以上より、MDS 患者及び CKD 患者との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないと考える。

MDS 患者及び CKD 患者における本薬の PK パラメータ

対象	投与量 (μ g)	n	用量補正後の C_{max} *1 (ng/mL/ μ g)	用量補正後の AUC_{0-t} *1 (ng $\cdot$ h/mL/ μ g)
MDS 患者*2 (KRN321-401 試験)	60	4	0.0872 $\pm$ 0.0279	9.98 $\pm$ 4.80
	120	5	0.0475 $\pm$ 0.0201	4.54 $\pm$ 2.13
	240	5	0.0445 $\pm$ 0.0199	5.39 $\pm$ 2.51
CKD 患者 (KRN321-SC/00-A02 試験)	20	8	0.0441 $\pm$ 0.0138	4.67 $\pm$ 1.25
	40	8	0.0380 $\pm$ 0.0216	4.23 $\pm$ 2.31
	90	8	0.0484 $\pm$ 0.0218	5.49 $\pm$ 2.53
	180	8	0.0647 $\pm$ 0.0259	7.22 $\pm$ 2.91

平均値 $\pm$ 標準偏差、*1：本薬1 μ g投与に用量補正、*2：日本人MDS患者における本薬のPKパラメータ

機構は、以下のように考える。

MDS 患者及び CKD 患者における本薬の PK の比較については、異なる用量で実施された試験で得られた PK データであり、厳密な比較には限界があるものの、提出された資料からは、MDS 患者と CKD 患者との間で本薬の PK に明確な差異は認められていない旨の申請者の説明は受入れ可能と考える。

(2) MDS 患者における本薬の PK の国内外差について

申請者は、MDS 患者における本薬の PK の国内外差について、以下のように説明している。

KRN321-401 試験において、日本人と韓国人との間で本薬の C_{max} 及び AUC_{0-t} に明確な差異は認められなかった。一方、60 及び 120 μ g 群における本薬の t_{max} は日本人と比較して韓国人で長く、 C_{trough} は高値を示した（「＜提出された資料の概略＞（1）国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）。ただし、下記の点を踏まえると、60 及び 120 μ g 群で認められた t_{max} 及び C_{trough} の差異の主な原因は個体間変動であると考えられる。

- 60 及び 120 μ g 群の韓国人 4 例（各群 2 例）における t_{max} は 2 回投与直前（投与 168 時間後）であり、他の韓国人患者（ t_{max} の範囲：投与 30～100 時間後）と異なる血清中本薬濃度の推移を示しており、当該 4 例の韓国人患者を除き、本薬の t_{max} の個別値の分布は日本人と韓国人との間で同様であったこと。なお、60 及び 120 μ g 群の韓国人各 2 例において、血清中本薬濃度の推移が他の韓国人患者と異なった理由は不明である。
- 60 及び 120 μ g 群の韓国人 3 例（それぞれ 1 及び 2 例）において、反復投与（1、8 及び 16 回投与時）による C_{trough} の変動が他の患者と比較して大きく、当該 3 例の韓国人患者を除き、本薬の C_{trough} の個別値の推移は日本人と韓国人との間で同様であったこと。なお、当該 3 例の韓国人患者において、反復投与による C_{trough} の変動が他の患者と比較

して大きかった理由は不明である。

また、欧米人 MDS 患者における本薬の PK は検討されていないものの、日本人 CKD 患者を対象とした KRN321-SC/00-A02 試験及び欧米人 CKD 患者を対象とした海外臨床試験 (Clin Pharmacokinet 2006; 45: 503-10) で得られた本薬の PK パラメータ (体重あたりの用量で補正した C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$) を比較した結果、日本人と欧米人の CKD 患者における用量補正後の C_{max} (平均値±標準偏差) はそれぞれ 2.37 ± 0.83 及び $2.62 \pm 1.29 \text{ ng/mL/} (\mu\text{g/kg})$ 、用量補正後の $AUC_{0-\infty}$ (平均値±標準偏差) はそれぞれ 363 ± 113 及び $305 \pm 84 \text{ ng}\cdot\text{h/mL/} (\mu\text{g/kg})$ であり、日本人と欧米人の CKD 患者の間で本薬の PK に明確な差異は認められなかった。MDS 患者と CKD 患者との間で本薬の PK に明確な差異は認められていないこと (「(1) MDS 患者及び CKD 患者における本薬の PK について」の項参照) も踏まえると、MDS 患者における本薬の PK に明確な国内外差はないと考える。

機構は、以下のように考える。

KRN321-401 試験における本薬の PK の検討は少数例での検討であること等から、MDS 患者における本薬の PK の国内外差に関する評価には限界があると考ええるものの、提出された資料からは、MDS 患者における本薬の PK に明確な国内外差は認められていない旨の申請者の説明は受入れ可能と考える。ただし、KRN321-401 試験の $60\mu\text{g}$ 群等において、本薬の PK の個体間変動が大きかったことについて、個体間変動が生じる要因は明確となっておらず、当該要因については本薬の用量調節が必要な患者の選択や用量の調節において重要な情報であると考えることから、公表論文等を含め引き続き情報収集し、有益な情報が得られた際には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(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>

有効性及び安全性に関する評価資料として、国際共同第 II 相試験 1 試験及び海外第 II 相試験 1 試験が提出された。

有効性及び安全性に関する臨床試験の一覧

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量	主な評価項目
評価	国際共同	KRN321-401	II	IPSS によるリスク分類の低又は中間-1リスクに分類された赤血球輸血依存の MDS 患者	52	$60, 120$ 又は $240\mu\text{g}$ を週 1 回皮下投与	有効性 安全性 PK
	海外	20030207	II	IPSS によるリスク分類の低又は中間-1リスクに分類された不応性貧血、鉄芽球性不応性貧血又は芽球増加を伴う不応性貧血の MDS 患者	206	$500\mu\text{g}$ を 3 週に 1 回皮下投与	安全性

IPSS : International prognostic scoring system

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。

なお、各臨床試験で認められた死亡以外の主な有害事象は、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項に、また、PK に関する試験成績は、「(i) 生物薬剤学試験成績及び関連する分析法の概要」及び「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に記載した。

<評価資料>

(1) 国際共同試験

国際共同第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : KRN321-401 試験<2011 年 11 月～2014 年 2 月>)

International prognostic scoring system (以下、「IPSS」) によるリスク分類 (Blood 1997; 89: 2079-88) の低又は中間-1 リスクに分類され、血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 以下の赤血球輸血依存*の MDS 患者 (目標症例数: 45 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び PK を検討することを目的とした並行群間比較試験が、本邦及び韓国の 42 施設で実施された。

*: 登録前 112 日以内に、赤血球輸血を実施していない最長期間が 56 日未満と定義された。

用法・用量は、本薬 1 回 60、120 又は 240µg を週 1 回皮下投与することとされた。第 1 週 (本薬投与開始日) から第 16 週までが初期用量評価期とされ、第 17 週から第 48 週までが継続投与評価期とされた。初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上 (赤血球マイナー反応*¹ 又は赤血球メジャー反応*²) が認められた場合には、Hb 濃度を指標に、本薬の投与量及び投与頻度の調整が可能とされた。なお、初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上が認められなかった場合には、本薬の投与量が増量され、いずれの場合においても本薬の 1 回あたりの最高投与量は 240µg とされた。

*¹: 連続56日間の赤血球輸血量がベースライン輸血量に比べて50%以上減少することと定義された。

*²: 連続56日以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず (赤血球輸血からの離脱)、当該離脱期間の最高Hb濃度がベースラインHb濃度に比べて1.0g/dL以上増加することと定義された。

本試験に登録された 126 例のうち、本薬が投与されなかった 74 例 (選択基準に合致せず: 62 例及び除外基準に抵触: 16 例 (重複あり)) を除いた 52 例が安全性の解析対象集団とされた。また、本薬投与後に Hb 濃度が一度も測定されなかった 1 例を除く 51 例 (60µg 群 17 例、120µg 群 18 例、240µg 群 16 例) が Full Analysis Set (FAS)、初期用量評価期における早期中止 1 例を含む計 2 例を除く 50 例 (60µg 群 17 例、120µg 群 18 例、240µg 群 15 例) が Per Protocol Set (以下、「PPS」) とされ、PPS が有効性の主たる解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合は、いずれの用量群においても、有効性の判定基準*とされた 25%以上であった (下表)。

*: プラセボ投与によって赤血球マイナー反応以上が認められる期待有効割合について、公表論文 (Br J Haematol 1998; 103: 1070-4 等) を踏まえて 10%とした場合に、プラセボを 15 例の患者に投与して 4 例以上の患者で赤血球マイナー反応以上が認められる確率は 5.56%と低いことから、少なくとも 25%以上の有効割合を示すこととされた。

赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合 (PPS、初期用量評価期)

用量群	例数	赤血球マイナー反応以上が認められた患者数 (割合 [95%信頼区間] (%))
60µg 群	17	11 (64.7 [38.3, 85.8])
120µg 群	18	8 (44.4 [21.5, 69.2])
240µg 群	15	10 (66.7 [38.4, 88.2])
計	50	29 (58.0 [43.2, 71.8])

安全性について、投与期間中又は追跡期間中 (治験薬最終投与 11 日後まで) の死亡は、60µg 群で 1/17 例 (5.9%) 及び 120µg 群で 1/18 例 (5.6%) に認められた。死因はそれぞれ肺炎/急性呼吸窮迫症候群及び発熱性好中球減少症/肺炎/敗血症性ショックであり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

(2) 海外臨床試験

海外第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-3 : 20030207 試験<2004 年 4 月～2006 年 8 月>)

IPSS によるリスク分類の低又は中間-1 リスク、並びに French-American-British (以下、「FAB」) 分類の不応性貧血、鉄芽球性不応性貧血又は芽球増加を伴う不応性貧血と診断さ

れた MDS 患者（目標症例数：200 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、海外 109 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1 回 500 μ g を 3 週に 1 回（最長 52 週間まで）皮下投与することとされた。第 7 週以降は、Hb 濃度を指標に、本薬の投与量及び投与頻度の調整が行われた。

本試験に登録された 209 例のうち、本薬が投与されなかった 3 例を除いた 206 例が有効性の解析対象集団とされた。また、同一の集団が安全性の解析対象集団とされた。

安全性について、投与期間中又は追跡期間中（治験薬最終投与又は休止から 3 週間後まで）の死亡は 15 例に認められた。死因は成長障害、慢性閉塞性肺疾患、心停止、心筋梗塞、急性白血病、敗血症/気胸/呼吸不全、死亡（原因不明）、急性骨髄単球性白血病/呼吸停止、感染、骨髄増殖性疾患、脊髄硬膜外出血、肺炎、敗血症性ショック、MDS 及び細菌性敗血症/肺炎/イレウス/蓄膿/急性腎不全各 1 例であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下に示す検討の結果、IPSS の低又は中間-1 リスクに分類される赤血球輸血依存の MDS 患者に対して、本薬の有効性は期待できると判断した。

1) 有効性の評価項目について

申請者は、KRN321-401試験の評価項目として設定した、赤血球メジャー反応及びマイナー反応の定義が決定された経緯について、以下のように説明している。

MDS 患者における貧血改善を評価するための国際的な有効性評価基準である International Working Group（以下、「IWG」）2000 基準（Blood 2000; 96: 3671-4）において、赤血球メジャー反応は 8 週間赤血球輸血を必要としない旨が、また、赤血球マイナー反応は 8 週間の赤血球輸血量が治療前と比較して 50%以上減少する旨が定義されている。当該定義を踏まえ、KRN321-401 試験の有効性評価基準のうち、赤血球マイナー反応については、連続 56 日間の赤血球輸血量がベースライン輸血量に比べて 50%以上減少することと規定した。また、赤血球メジャー反応については、下記の点を考慮して、連続 56 日以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず、当該離脱期間の最高 Hb 濃度がベースライン Hb 濃度と比較して 1.0g/dL 以上増加することと規定した。

- IWG2000 基準では、Hb 濃度改善に関する基準が設けられていないことから、主治医による赤血球輸血実施の判断の差異が、有効性評価に影響を及ぼす可能性が指摘されていること。
- MDS 患者を対象としたレナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）のプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である MDS-004 試験における主要評価項目として、IWG2000 基準での赤血球メジャー反応に加え、客観的な血液学的回復の指標として Hb 濃度がベースライン値に比べて 1g/dL 以上増加することが規定されていること（「平成 22 年 7 月 6 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）。

また、申請者は、KRN321-401試験の主要評価項目として「初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合」を設定したことの適切性について、以下のように説明している。

MDS の臨床症状は、主に血球減少に伴う貧血症状、感染及び出血であり、特に、めまい、息切れ、倦怠感等の貧血症状は約 90%の患者で認められる。貧血が増悪すると、全身への酸素供給量が低下し、循環器系へ大きな負担がかかることで、心肥大、浮腫、胸水貯留、肺水腫、意識レベルの低下等の生命予後に悪影響を及ぼす合併症が惹起されることから、貧血が進行した MDS 患者では貧血状態の改善が重要である。貧血に対する治療は赤血球輸血が中心であるが、輸血の問題点として、ウイルス感染、アナフィラキシーショック、輸血関連急

性肺障害等の合併症のリスクを伴うこと等が指摘されている。また、KRN321-401 試験の対象とされた IPSS の低又は中間-1 リスクに分類される MDS 患者における生存期間の中央値はそれぞれ 5.7 及び 3.5 年と報告されており (Blood 1997; 89: 2079-88)、下記の問題点等が指摘されている。

- ・ 赤血球輸血依存となり赤血球輸血が長期間繰り返される場合には、鉄過剰症による肝腫大、肝硬変、うっ血性心不全、耐糖能異常等を併発し、患者の予後に悪影響を及ぼすことから、鉄過剰症の予防又は治療のための除鉄療法が必要となること (Int J Hematol 2008; 88: 30-5 等)。
- ・ 赤血球輸血依存の MDS 患者では、赤血球輸血量の増加に伴い、生命予後が悪化すること (Haematologica 2006; 91: 1588-90)。

以上より、MDS 患者において貧血症状が改善し、赤血球輸血量が 50%以上減少することは臨床的に意義があり、設定した主要評価項目は適切であったと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 有効性の評価結果について

KRN321-401 試験で主要評価項目とされた初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合について、予め設定した有効性の設定基準とされた 25%以上を、すべての用量群 (60 μ g 群、120 μ g 群及び 240 μ g 群) で満たした (「<提出された資料の概略><評価資料> (1) 国際共同試験」の項参照)。また、日本人患者における割合 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] は、60 μ g 群、120 μ g 群及び 240 μ g 群において、それぞれ 70.0% [34.8%, 93.3%] (7/10 例)、63.6% [30.8%, 89.1%] (7/11 例) 及び 70.0% [34.8%, 93.3%] (7/10 例) であった。

主な副次評価項目である初期用量評価期に赤血球メジャー反応が認められた患者の割合 [95%CI] は、60 μ g 群、120 μ g 群及び 240 μ g 群において、それぞれ 17.6% [3.8%, 43.4%] (3/17 例)、16.7% [3.6%, 41.4%] (3/18 例) 及び 33.3% [11.8%, 61.6%] (5/15 例) であった。また、日本人患者における割合 [95%CI] は、それぞれ 20.0% [2.5%, 55.6%] (2/10 例)、27.3% [6.0%, 61.0%] (3/11 例) 及び 40.0% [12.2%, 73.8%] (4/10 例) であった。

機構は、以下のように考える。

日本人患者を含め、IPSS の低又は中間-1 リスクに分類される赤血球輸血依存の MDS 患者において、赤血球マイナー反応以上が認められていること等から、本薬の有効性は期待できると判断した。

(2) 安全性について (有害事象については、「(iv) 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照)

機構は、以下に示す検討の結果、MDS 患者に本薬を投与する際に注意を要する有害事象は、既承認の効能・効果である腎性貧血に対する本薬投与時に注意を要する有害事象と同様に、高血圧関連事象 (高血圧、血圧上昇及び高血圧性脳症)、脳出血、血栓・塞栓・閉塞関連事象 (脳梗塞、心筋梗塞及び肺塞栓)、ショック・アナフィラキシー、赤芽球癆及び肝機能障害・黄疸であると判断した。

また、機構は、本薬を MDS 患者に使用する場合においても、有害事象の観察や管理、本薬の休薬・減量・投与中止等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

1) 本薬の安全性プロファイルについて

申請者は、KRN321-401 試験において認められた安全性に関する情報を基に、本薬の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

KRN321-401 試験における安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の概要 (KRN321-401 試験)			
	例数 (%)			
	60μg 群 17 例	120μg 群 18 例	240μg 群 17 例	全体 52 例
全有害事象	17 (100)	17 (94.4)	14 (82.4)	48 (92.3)
死亡に至った有害事象	1 (5.9)	1 (5.6)	0	2 (3.8)
Grade 3 以上の有害事象	5 (29.4)	8 (44.4)	6 (35.3)	19 (36.5)
重篤な有害事象	3 (17.6)	7 (38.9)	4 (23.5)	14 (26.9)
投与中止に至った有害事象	0	2 (11.1)	1 (5.9)	3 (5.8)
休薬に至った有害事象	0	0	1 (5.9)	1 (1.9)
減量に至った有害事象	0	0	0	0

全体集団において発現率が 10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 40.4% (21/52 例：60μg 群 58.8%、120μg 群 33.3%、240μg 群 29.4%、以下、同順)、下痢 25.0% (13/52 例：23.5%、44.4%、5.9%)、頭痛 17.3% (9/52 例：11.8%、22.2%、17.6%)、背部痛 13.5% (7/52 例：17.6%、16.7%、5.9%)、疲労 13.5% (7/52 例：5.9%、22.2%、11.8%)、便秘 11.5% (6/52 例：11.8%、22.2%、0%)、不眠症 11.5% (6/52 例：11.8%、16.7%、5.9%)、食欲減退 11.5% (6/52 例：5.9%、16.7%、11.8%)、口腔咽頭痛 11.5% (6/52 例：17.6%、5.6%、11.8%)、鼻出血 11.5% (6/52 例：17.6%、5.6%、11.8%) 及び高血圧 11.5% (6/52 例：17.6%、5.6%、11.8%) であった。Grade 3 以上の有害事象は 36.5% (19/52 例：29.4%、44.4%、35.3%) であり、このうち 60μg 群の高血圧 1 例、240μg 群の芽球細胞数増加、無為 (意欲減退) 及び好中球数減少各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。また、いずれかの群において発現率が 10%以上の Grade 3 以上の有害事象は、60μg 群で肺炎 2 例 (11.8%)、120μg 群で発熱性好中球減少症及び汎血球減少症各 2 例 (11.1%) であった。重篤な有害事象は 26.9% (14/52 例：17.6%、38.9%、23.5%) であり、このうち、240μg 群の無為 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。本薬の投与中止に至った有害事象 (重複あり) は、120μg 群で発熱性好中球減少症、肺炎、敗血症性ショック、外傷性頭蓋内出血及び汎血球減少症各 1 例 (5.6%) 並びに 240μg 群で無為 1 例 (5.9%) であった。休薬に至った有害事象 (重複あり) は、240μg 群で深部静脈血栓症及び肺炎各 1 例 (5.9%) であった。減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、MDS 患者と既承認の疾患である腎性貧血患者における本薬の安全性の差異について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MDS 患者を対象とした試験 (KRN321-401 試験と 20030207 試験の合計) 及び腎性貧血患者を対象とした試験 (製造販売承認申請に用いた臨床試験のうち単回投与試験を除く国内臨床試験 18 試験 (「平成 19 年 2 月 15 日付け審査報告書 ネスプ静注用 10μg シリンジ、同静注用 15μg シリンジ、同静注用 20μg シリンジ、同静注用 30μg シリンジ、同静注用 40μg シリンジ、同静注用 60μg シリンジ、同静注用 120μg シリンジ」及び「平成 22 年 2 月 10 日付け審査報告書 ネスプ注射液 10μg/1mL プラシリンジ、同注射液 15μg/1mL プラシリンジ、同注射液 20μg/1mL プラシリンジ、同注射液 30μg/1mL プラシリンジ、同注射液 40μg/1mL プラシリンジ、同注射液 60μg/0.6mL プラシリンジ、同注射液 120μg/0.6mL プラシリンジ、同注射液 180μg/0.9mL プラシリンジ」参照)) の成績を用いて、MDS 患者及び腎性貧血患者における安全性プロファイルの比較を行った。疾患別の安全性の概要は下表のとおりであった。

疾患別の安全性の概要（MDS 患者及び腎性貧血患者の併合解析結果）

	例数（%）	
	MDS 患者 258 例	腎性貧血患者* 1,462 例
全有害事象	237 (91.9)	1,391 (95.1)
Grade 3 以上又は高度の有害事象	93 (36.0)	166 (11.4)
死亡に至った有害事象	17 (6.6)	17 (1.2)
重篤な有害事象	76 (29.5)	306 (20.9)
投与中止に至った有害事象	32 (12.4)	166 (11.4)
休薬又は減量に至った有害事象	6 (2.3)	53 (3.6)

*：KRN321/02-A02 試験、KRN321/02-A03 試験、KRN321/02-A04 試験、KRN321/02-A05 試験、KRN321/03-A07 試験、KRN321/03-A08 試験、KRN321/03-A09 試験、KRN321/03-A10 試験、KRN321/05-A11 試験、KRN321/07-A12 試験、KRN321/07-A14 試験、KRN321-SC/03-A05 試験、KRN321-SC/03-A06 試験、KRN321-SC/04-A07 試験、KRN321-SC/04-A08 試験、KRN321-SC/05-A09 試験、KRN321-SC/05-A10 試験及び KRN321-SC/07-A11 試験（計 18 試験）の併合解析結果

腎性貧血患者と比較して MDS 患者で発現率が 3 倍以上高かった有害事象は、疲労（MDS 患者 32.6%、腎性貧血患者 0.2%、以下、同順）、呼吸困難（15.1%、0.4%）、浮動性めまい（13.6%、2.2%）、末梢性浮腫（13.2%、1.8%）、咳嗽（10.9%、3.1%）及び無力症（10.1%、0.1%）であった。一方、MDS 患者と比較して腎性貧血患者で発現率が 3 倍以上高い有害事象は、鼻咽頭炎（10.5%、51.6%）、血圧上昇（0%、11.1%）及び上気道の炎症（0.4%、10.8%）であった。また、腎性貧血患者での高度の有害事象と比較して MDS 患者で発現率が 2% 以上高かった Grade 3 以上の有害事象は、肺炎（4.7%、0.3%）、汎血球減少症（2.3%、0%）、貧血（3.1%、0.2%）及び疲労（2.7%、0%）であった。一方、MDS 患者での Grade 3 以上の有害事象と比較して腎性貧血患者で発現率が 2% 以上高かった高度の有害事象は、慢性腎不全（0%、2.1%）であった。腎性貧血患者と比較して MDS 患者で発現率が 2% 以上高かった重篤な有害事象は、肺炎（5.0%、1.2%）、貧血（2.7%、0.1%）及び敗血症（2.7%、0.1%）であった。一方、MDS 患者と比較して腎性貧血患者で発現率が 2% 以上高かった重篤な有害事象は、慢性腎不全（0%、2.7%）であった。腎性貧血患者における死亡に至った有害事象は、脳梗塞 3 例（0.2%）、肺炎、多臓器不全及び心室細動各 2 例（0.1%）、敗血症性ショック、敗血症、急性肝不全、急性心筋梗塞、喘息、心不全、急性心不全、結腸癌、乳酸アシドーシス、心膜炎、肺出血、肺うっ血、硬膜下血腫及び視床出血各 1 例（0.1%）であり、このうち、心室細動 2 例、急性心不全及び脳梗塞各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった（MDS 患者における死亡に至った有害事象は「＜提出された資料の概略＞」の項参照）。

MDS 患者と腎性貧血患者では、①試験で対象とされた患者数が大きく異なること、及び②重症度の判断基準が異なることから厳密な比較はできないが、MDS 患者での Grade 3 以上の有害事象は、腎性貧血患者での高度の有害事象より発現率が高値であった。しかしながら、MDS 患者で多く発現した Grade 3 以上の有害事象は、MDS の疾患そのものに伴ってよく認められる事象であり、本薬との因果関係を否定できない事象の発現率に差異は認められなかったことから、Grade 3 以上又は高度の有害事象の発現率の差異は原疾患の違いに起因するものとする。また、重篤な有害事象の発現率には、差異は認められなかった。なお、MDS 患者では腎性貧血患者と比較して死亡に至った有害事象の発現率が高値であったが、MDS 患者で特異的に多くの被験者に発現した事象は認められず、発現した事象は MDS の疾患そのものに伴ってよく認められる事象であり、いずれも本薬との因果関係は否定されたことから、発現率の差異は原疾患の違いに起因するものとする。

機構は、以下のように考える。

KRN321-401 試験の結果から、MDS 患者において、安全性上新たに懸念すべき有害事象は特段認められていないと考える。ただし、腎性貧血患者において注意を要する有害事象については、MDS 患者においても認められており、腎性貧血患者で注意が必要な有害事象（「平

成 19 年 2 月 15 日付け審査報告書 ネスプ静注用 10 μ g シリンジ、同静注用 15 μ g シリンジ、同静注用 20 μ g シリンジ、同静注用 30 μ g シリンジ、同静注用 40 μ g シリンジ、同静注用 60 μ g シリンジ、同静注用 120 μ g シリンジ」等参照) については、MDS 患者でも引き続き注意すべきであるとする。

2) 日本人患者における安全性について

申請者は、本薬を MDS 患者に投与した際の安全性プロファイルの国内外差について、以下のように説明している。

KRN321-401 試験での日本人患者 (31 例) 及び韓国人患者 (21 例) における有害事象の発現状況について、全有害事象はそれぞれ 90.3 及び 95.2%、Grade 3 以上の有害事象はそれぞれ 35.5 及び 38.1%、死亡に至った有害事象はそれぞれ 0 及び 9.5%、重篤な有害事象は 22.6 及び 33.3%、投与中止に至った有害事象はそれぞれ 3.2 及び 9.5%、休薬に至った有害事象はそれぞれ 0 及び 4.8%で認められ、減量に至った有害事象はいずれの患者でも認められなかった。

また、KRN321-401 試験及び 20030207 試験で得られた安全性の併合解析結果から、日本人患者又は外国人患者における安全性の概要は下表のとおりであった。

	安全性の国内外差の概要 (KRN321-401 試験及び 20030207 試験の併合解析結果)	
	例数 (%)	
	日本人患者 (KRN321-401 試験) 31 例	外国人患者 (KRN321-401 試験 及び 20030207 試験) 227 例
全有害事象	28 (90.3)	209 (92.1)
Grade 3 以上の有害事象	11 (35.5)	82 (36.1)
死亡に至った有害事象	0	17 (7.5)
重篤な有害事象	7 (22.6)	69 (30.4)
投与中止に至った有害事象	1 (3.2)	31 (13.7)
休薬又は減量に至った有害事象	0	6 (2.6)

外国人患者 (KRN321-401 試験の外国人集団及び 20030207 試験) と比較して日本人患者 (KRN321-401 試験の日本人集団) で発現率が 3 倍以上高かった有害事象は、鼻咽頭炎 (日本人患者 51.6%、外国人患者 4.8%、以下、同順) であった。日本人患者よりも外国人患者で発現率が 3 倍以上高かった有害事象は、呼吸困難 (3.2%、16.7%)、咳嗽 (3.2%、11.9%)、浮動性めまい (0%、15.4%)、関節痛 (0%、13.2%) 及び無力症 (0%、11.5%) であった。また、日本人患者において認められた Grade 3 以上の有害事象は、芽球細胞数増加、リンパ球数減少、胸膜炎、大腿骨頸部骨折、嚥下障害、虫垂炎、麻痺性イレウス、発熱性好中球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、気管支炎、硬膜下血腫、肺炎、急性副鼻腔炎、蕁麻疹、好中球数減少及び高血圧各 1 例 (3.2%) であり、このうち、芽球細胞数増加、好中球数減少及び高血圧は本薬との因果関係が否定されなかった。外国人患者において Grade 3 以上の有害事象は 82/227 例 (36.1%) であり、このうち、無為、高血圧及び発疹各 1 例は本薬との因果関係が否定されなかった。

機構は、以下のように考える。

KRN321-401 試験の結果から、日本人患者及び韓国人患者における本薬の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考える。また、KRN321-401 試験及び 20030207 試験の併合解析結果について、両試験間で本薬の用法・用量が異なること、また、対象集団が同様でないことから、厳密な比較には限界があると考えられるが、日本人患者及び外国人患者における本薬の安全性プロファイルに明らかな差異はないと考える。ただし、日本人の MDS 患者における本薬の投与経験は限られることから、製造販売後において、日本人の MDS 患者における安全性情報を引き続き収集すべきと考える (「(5) 製造販売後の検討事項について」の項参

照)。

3) 生命予後及び急性骨髄性白血病への移行に及ぼす影響について

機構は、本薬を含む赤血球造血刺激因子製剤（以下、「ESA 製剤」）の投与により、非骨髄性悪性腫瘍患者への生命予後悪化及び腫瘍増殖促進が海外において報告されていることを踏まえ（Lancet 2009; 373: 1532-42 等）、本薬投与による MDS 患者における生命予後悪化及び腫瘍進行の可能性について検討を行った。

機構は、MDS 患者に対する本薬投与による、生命予後及び急性骨髄性白血病（以下、「AML」）へ移行するリスクについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

KRN321-401 試験において、死亡及び AML への移行は、それぞれ 7 及び 2 例で認められた（下表）。

転帰調査結果（KRN321-401 試験）

年齢 (歳)	性別	国	用量 (μg)	死亡 (日*)	死因	AML への 移行 (日*)	FAB 分類
6■	女	日本	240	—	—	116	急性単球性白血病 (M5)
7■	女	日本	240	361	心不全	—	—
8■	女	日本	60	432	老衰	—	—
7■	男	韓国	240	377	硬膜下血腫	—	—
7■	女	韓国	120	307	肺炎	—	—
7■	男	韓国	240	200	疾患進行	148	病型不明
5■	男	韓国	120	309	肺炎	—	—
8■	男	韓国	120	173	敗血症性ショック	—	—

本調査において、治験依頼者による直接閲覧は実施されていない。同意が得られなかった 1 例を除く 51 例で調査された。調査期間（2013 年 7 月～2013 年 10 月）において死亡又は AML への移行が認められなかった患者の結果は省略した。*：本薬初回投与日の翌日から、死亡又は AML への移行までの日数、—：該当なし

Kaplan-Meier 法により推定した 1 年生存率は 84.5%、また、本薬投与開始後 1 年間での AML への累積移行率は 3.9% (2/51 例) であり、下記の知見を踏まえると、外部対照との比較等であり考察に限界はあるものの、KRN321-401 試験で得られた本薬投与による生命予後及び AML への移行に関する結果と明らかな差異はないと考える。

- IPSS の低又は中間-1 リスクに分類された MDS 患者を対象とした臨床試験 162 試験 (2,592 例) を統合解析した結果、造血刺激因子製剤投与群 (ESA 製剤、顆粒球コロニー刺激因子製剤等) 及び造血刺激因子製剤非投与群 (サリドマイド、アザシチジン等) における 1 年生存率は、それぞれ 90.3 及び 83.7%であった (Br J Haematol 2007; 137: 125-32)。
- MDS 患者を対象としたレナリドミドのプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である MDS-004 試験において、二重盲検期及び継続投与期ともにプラセボを投与された患者での、治験薬投与開始から 1 年の時点での AML への累積移行率は 9.1% (1/11 例) であった（「平成 22 年 7 月 6 日付け審査報告書 レブラミドカプセル 5mg」参照）。

また、文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) を用いて、検索条件を「"Myelodysplastic syndrome" and "erythropoietin" and "survival"」として、本薬を含む ESA 製剤が MDS 患者の生命予後及び AML への移行に及ぼす影響を調査した公表論文を検索した結果（2014 年 2 月 5 日）、96 報が抽出された。このうち、支持療法として赤血球輸血が実施された集団又は ESA 製剤の非投与集団との比較検討が行われた公表論文は 4 報確認され、いずれの検討結果においても、本薬を含む ESA 製剤が MDS 患者の生命予後及び AML への移行に悪影響を及ぼさないことが報告されている (Blood 2009; 114: 2393-400、Blood 2008;

111: 574-82、J Clin Oncol 2008; 26: 3607-13、Leuk Res 2010; 34: 981-5)。

機構は、以下のように考える。

MDS 患者では赤血球輸血量の増加に伴い生命予後が悪化することが報告されていることを踏まえると、貧血改善効果が期待される本薬を、低又は中間-1 リスクの MDS 患者に対して投与することのベネフィットはリスクを上回ると考える。ただし、下記の点を踏まえると、MDS 患者における生命予後及び AML への移行に及ぼす本薬投与の影響については、製造販売後において、引き続き情報を収集するとともに、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

- 申請者による本薬による生命予後及び AML への移行のリスクに関する検討については、外部対照との比較であること等の限界があること。
- KRN321-401 試験において、因果関係が否定できない有害事象として芽球細胞数増加が 1/52 例 (1.9%) に認められたこと。
- KRN321-401 試験において、本薬投与による生存期間への影響については、十分な期間における本薬の影響を評価できていないこと。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

本薬の申請効能・効果は、「骨髓異形成症候群に伴う貧血」と設定されていた。また、承認申請時点において、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、①IPSS によるリスク分類の中間-2 又は高リスクの患者に対する国内における使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していないため、低又は中間-1 リスクの患者に使用する旨、②臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行う旨を注意喚起する予定であると、申請者は説明していた。

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに本項における以下の検討の結果、本薬の効能・効果を申請どおり「骨髓異形成症候群に伴う貧血」と設定し、効能・効果に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

- IPSS によるリスク分類の中間-2 及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験の対象となった患者の血清中 EPO 濃度等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

1) 本薬の臨床的位置付けについて

機構は、国内外の診療ガイドライン及び臨床腫瘍学の代表的な教科書における本薬の記載について、以下の旨であることを確認した。

<診療ガイドライン>

- 米国 National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myelodysplastic syndromes (以下、「NCCN ガイドライン」) (v.2.2014) :
IPSS の低又は中間-1 リスクに分類され、5 番染色体長腕部欠失 (del (5q)) を有さず、症候性貧血を呈する血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 以下の MDS 患者に対して、本薬 (1 回 150~300µg を週 1 回投与) 又は遺伝子組換え型のヒトエリスロポエチン (以下、「rHuEPO」) 製剤が第一選択薬として推奨される。
- National Cancer Institute Physician Data Query (NCI PDQ) Myelodysplastic Syndromes Treatment (2012 年 12 月 3 日版) :

血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 未満の患者において、本薬（1 回 300 μ g を週 1 回又は 1 回 500 μ g を 2～3 週に 1 回）投与により、約 50%に赤血球メジャー反応が得られたとの報告（Br J Haematol 2006; 13: 513-9、Br J Haematol 2008; 142: 379-93）がなされている。

- イタリアガイドライン：Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines（Leuk Res 2010; 34: 1576-88）（イタリア血液学会ガイドライン、以下、「SIE ガイドライン」）：

IPSS の低又は中間-1 リスクに分類され、Hb 濃度が 10g/dL 未満で血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 未満の MDS 患者に対して、本薬（1 回 300 μ g を週 1 回）又は rHuEPO 製剤の投与を最低 12 週間、可能であれば 20 週間以上行うことが推奨される。

- 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版 日本血液学会編（金原出版株式会社、2013 年）（以下、「国内造血器腫瘍診療ガイドライン」）：

血清中 EPO 濃度低値（200 又は 500mIU/mL 未満）、環状鉄芽球 15%未満、赤血球輸血依存のない又は月 2 単位程度の輸血を必要とする貧血を有する MDS に対して、本薬（300 μ g を週 1 回投与又は 500 μ g を 3 週に 1 回投与）又は rHuEPO 製剤が適応外ではあるものの推奨される。

<教科書>

- Wintrobe's Clinical Hematology 12th edition（Lippincott Williams & Wilkins 2009, USA）：IPSS の低又は中間-1 リスクに分類される MDS 患者に対して、rHuEPO 製剤の投与によって、15～20%の患者で貧血を改善及び赤血球輸血量を減少させること並びに本薬は rHuEPO 製剤に比べて半減期が長く、少ない投与回数で同等の有効性を示す可能性がある。

機構は、以下のように考える。

KRN321-401 試験の結果、IPSS の低又は中間-1 リスクに分類され、血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 以下の赤血球輸血依存の MDS 患者に対して、本薬の臨床的有用性が示されたこと等から、本薬を当該患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けることは可能と判断した。

2) 本薬の投与対象について

機構は、KRN321-401 試験において、IPSS の低又は中間-1 リスクに分類された赤血球輸血依存の MDS 患者が対象であったことから、当該対象ではない MDS 患者に対して、本薬の使用が推奨されるかについて説明を求め、申請者は以下のように回答した。

リスク分類について、国内外の MDS 治療ガイドラインでは、中間-2 又は高リスクに分類される MDS 患者に対しては、造血幹細胞移植による根治を目的とした治療又は芽球を減少させ AML への移行を遅らせることを目的とした治療が推奨され、本薬が治療選択肢として推奨されているものは存在しない。また、中間-2 又は高リスク群と比較して、低又は中間-1 リスク群では、ESA 製剤の投与によって IWG2000 基準での赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合がより高いことが報告されている（Blood 2008; 111: 574-82）。以上より、中間-2 又は高リスクに分類される MDS 患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。なお、IPSS によるリスク分類の改訂版（IPSS-R（Blood 2012; 120: 2454-65））等の新たな予後スコアリングシステムが提唱されている状況を踏まえると、リスク分類の規定が将来的に変遷する可能性があること等から、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、IPSS によるリスク分類の中間-2 及び高リスクの患者に対する国内における使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していないため、低及び中間-1 リスクの患者に使用する旨を注意喚起することを前提として、効能・効果にリスク分類について記載する必要性は乏しいと考える。

赤血球輸血依存状態について、本薬の投与目的が貧血症状の改善、赤血球輸血量の減少等

であることを踏まえると、赤血球輸血依存のない MDS 患者に対する本薬の投与は推奨されないと考える。なお、下記の点を踏まえると、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行う旨を注意喚起することを前提として、効能・効果に赤血球輸血への依存の状態を記載する必要性は乏しいと考える。

- 赤血球輸血非依存又は輸血を実施していない患者に対して、本薬の投与により、IWG2000 基準での赤血球マイナー反応以上が 57～90%の患者に認められたことが報告されていること (Br J Haematol 2006; 133: 513-9 等)。
- 国内外の診療ガイドラインにおいて、赤血球輸血依存の有無を問わず、本薬の投与が治療選択肢として推奨されていること。

機構は、申請者の説明を了承した。

3) 血清中 EPO 濃度の測定について

機構は、KRN321-401 試験において、血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 以下の MDS 患者が対象とされたことから、本薬投与前に血清中 EPO 濃度を測定する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

KRN321-401 試験の計画時点において、NCCN ガイドライン (v.2.2012)、SIE ガイドライン及び UK MDS Group のガイドライン (Br J Haematol 2003; 120: 187-200) では、ESA 製剤の推奨投与対象の血清中 EPO 濃度として、それぞれ 500mIU/mL 以下、500mIU/mL 未満、並びに FAB 分類の病型によって 200 又は 500mIU/mL 未満と記載されていた。また、本薬の海外臨床試験結果を基に、ベースラインにおける血清中 EPO 濃度が本薬投与後の赤血球マイナー反応に及ぼす影響を検討した結果、血清中 EPO 濃度が 200mIU/mL 未満、500mIU/mL 未満及び 500mIU/mL 以上では、それぞれ 44～82%、50～71%及び 0～14%であった (Br J Haematol 2008; 142: 379-93、Br J Haematol 2005; 128: 204-9、Am J Hematol 2009; 84: 15-20、Br J Haematol 2006; 133: 513-9)。

以上より、KRN321-401 試験においては、選択基準の一つとして「登録前 8 週間以内に測定した血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 以下の患者」が設定された。上記の経緯を踏まえると、本薬投与前に血清中 EPO 濃度を測定する意義はあると考える。

なお、ESA 製剤の投与が推奨される血清中 EPO 濃度の閾値が複数報告されている状況であることを踏まえると、KRN321-401 試験において設定した血清中 EPO 濃度の閾値は一定の目安であり、効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意の項において、血清中 EPO 濃度の閾値に関する規定を記載する必要性は乏しいと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬が血液疾患の治療に対して十分な知識と経験を有する医師によって使用される薬剤であることを踏まえると、臨床試験の対象患者を的確に周知することにより、患者選択は適切になされると考える。したがって、効能・効果に関連する使用上の注意の項において、臨床成績の対象となった患者の血清中 EPO 濃度等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行う旨を注意喚起し、また臨床成績の項において、KRN321-401 試験において、血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 以下の患者が投与対象とされた旨を注意喚起することが適切であると考ええる。

(4) 用法・用量について

本薬の申請用法・用量は、「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 240µg を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。」と設定されていた。また、承認申請時の添付文書案の用法・用量に関連する使用上の

注意の項では、今般の承認申請に際して以下の旨を追記し、注意喚起する予定であると、申請者は説明していた。

- 本薬と MDS の治療剤との併用について、国内における使用経験はなく、有効性及び安全性は確立していない。
- 必要以上の造血作用を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の 1/2 を目安に減量すること。その後、増量が必要となった場合には、その時点での投与量の 2 倍を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240 μ g とする。
- 本薬を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。

機構は、以下に示す検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり設定することが適切であると判断した。また、用法・用量に関連する使用上の注意の項では、以下の旨を設定することが適切であると判断した。

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 必要以上の造血作用（Hb 濃度で 11g/dL 超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、Hb 濃度が低下し増量が必要となった場合（Hb 濃度で 9g/dL 未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240 μ g とする。

1) 本薬の用法・用量について

申請者は、本薬の開始用法・用量について、以下のように説明している。

海外臨床試験では、赤血球輸血依存又は輸血を実施していた MDS 患者に対して、本薬 1 回 150～300 μ g を週 1 回皮下投与することにより、30～60%の患者に赤血球輸血依存からの離脱等の有効性が認められることが示されており（Br J Haematol 2005; 128: 204-9 等）、KRN321-401 試験の計画時点での NCCN ガイドライン及び SIE ガイドラインにおいて、本薬は 1 回 150～300 μ g を週 1 回皮下投与することが推奨されていた。

本薬の開始用量については、本薬は長期投与が想定される薬剤であることを踏まえて 1 回 150 μ g とし、効果が認められない場合には 1 回 300 μ g に増量することが適切と考えた。さらに、20030207 試験において、MDS 患者では体重が増加するほど本薬の有効性が低下する可能性が示唆されたことから、20030207 試験における欧米人の平均体重 72kg、及び日本人 MDS 患者での平均体重が 55kg であるとの報告（診断と治療 1993; 81: 2025-36）を踏まえ、KRN321-401 試験では、本薬の初期用法・用量を 1 回 120 μ g、週 1 回皮下投与と設定した。また、120 μ g よりも低用量及び高用量の検討を行うために、60 μ g 及び 240 μ g の用量を設定した。

本薬の投与間隔については、20030207 試験を含めた臨床試験（J Support Oncol 2005; 3: 419-26 等）において、週 1 回以外の投与間隔（2 週間間隔、3 週間間隔等）での本薬の投与経験が報告されているが、本薬の有効性及び安全性の結果が限られており評価困難であることから、KRN321-401 試験では、NCCN ガイドライン及び SIE ガイドラインにおける推奨どおり、週 1 回投与と設定した。

KRN321-401 試験の結果、主要評価項目である初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合は、いずれの投与群においても、初期用量の有効性の設定基準を満たし、また、副次評価項目である初期用量評価期に赤血球メジャー反応が認められた患者の割合は、240 μ g 群において他の投与群より高かった（「(1) 2) 有効性の評価結果について」の項参照）。また、用量群間で有害事象及び副作用の発現率に差異は認められず、いずれの投与群においても安全上の懸念は認められなかった。以上より、本薬の用量・用法として 1 回 240 μ g、週 1 回皮下投与を設定することが適切であると考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬の開始用法・用量について、KRN321-401 試験において検討された用量群間で、本薬の有効性について明確な用量反応性は認められておらず、また、本薬の PK と有効性との関係（「（ii）＜提出された資料の概略＞（1）国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）についても明確な結論は得られていないと考える。しかしながら、「（1）有効性について」及び「（2）安全性について」の項における検討結果を踏まえ、本薬の用量として 1 回 240 μ g を設定することは可能と考える。また、本薬開始時の投与間隔については、週 1 回以外の投与間隔での本薬の有効性及び安全性は不明であることから、KRN321-401 試験の規定に準じて 1 週間間隔と設定することは可能と考える。

2) 減量、休薬及び投与再開基準について

申請者は、本薬の減量、休薬及び投与再開基準の設定根拠について、以下のように説明している。

KRN321-401 試験における目標 Hb 濃度については、血液製剤の使用指針 改訂版（厚生労働省医薬食品局血液対策課、2005 年）において、赤血球輸血実施の目安として Hb 濃度を 10.0g/dL 以上にする必要はない旨が明記されていることを踏まえ、10.0g/dL と設定された。また、Hb 濃度は 9～11g/dL に維持するよう、本薬の減量、休薬及び投与再開基準が設定された。本薬投与後に、Hb 濃度が 11.0g/dL を超えた場合には一時休薬し、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満に低下した場合には、60 μ g を下限として、休薬前の半量に変更の上で投与再開することが許容された。また、減量後に Hb 濃度が 9.0g/dL 未満に減少した場合には、240 μ g を上限として、休薬前の倍量に変更することが許容された。なお、投与量の変更幅については、KRN321-401 試験において並行群間比較で用量の公比を 2 と設定していたことを踏まえ、用量変更前と 1 段階異なる半量又は倍量に変更することとされた。

また、KRN321-401 試験において、継続投与評価期（第 17 週から第 48 週まで）に、直近 8 週間にわたり本薬の用量を変更せずに赤血球マイナー反応以上が維持されている場合には、240 μ g を上限として、倍量に変更の上で、週 1 回投与から 2 週に 1 回投与への投与間隔の変更が許容された。当該規定に基づいて、投与間隔が 2 週間間隔に変更された例において本薬が休薬され、その後に再開される場合には、2 週間間隔投与にて再開することとされた。

以上より、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項では、KRN321-401 試験における本薬の減量、休薬及び投与再開基準を踏まえて、必要以上の造血作用を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の 1/2 を目安に減量すること。その後、増量が必要となった場合には、その時点での投与量の 2 倍を目安に増量すること。最高投与量は、1 回 240 μ g とする旨を設定した。なお、継続投与評価期に本薬の投与を行った 41 例のうち 5 例で、投与間隔が 2 週間間隔に変更されたが、Hb 濃度上昇による休薬後に、2 週間間隔で投与が再開された例は 5 例のうち 1 例のみであり、本薬が 2 週間間隔で投与された場合の使用経験が極めて乏しいことから、用法・用量に関連する使用上の注意の項においては、投与間隔の変更について設定しなかった。

機構は、以下のように考える。

KRN321-401 試験において、Hb 濃度に基づく本薬の減量、休薬及び投与再開基準が具体的に設定され、当該基準に従うことにより本薬は忍容可能であったことから、当該基準については、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、適切に注意喚起すべきと考える。

3) 投与期間について

申請者は、本薬の投与期間について、以下のように説明している。

国内外 MDS 治療ガイドラインにおいて、本薬の投与期間についての統一見解は得られておらず、臨床試験での評価期間は 12～24 週と様々であった（Br J Haematol 2005; 128: 204-9 等）。MDS 患者に対して本薬を投与した際に、Hb 濃度の上昇が認められるまでの期間は 4

～8週間程度と報告されている（Curr Med Res Opin 2011; 27: 951-60 等）。KRN321-401 試験では、連続 56 日間持続する貧血改善効果を評価項目としたことから、本薬の評価期間を 16 週間と設定し、本薬 1 回 240 μ g を週 1 回、16 週間投与されたにもかかわらず赤血球マイナー反応以上が認められなかった場合等には、本薬を中止する規定とされた。以上より、本薬を投与しても十分な貧血改善効果が認められない患者に対して、本薬が漫然と継続的に投与されることは避けるべきと考え、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すべき旨を設定した。

機構は、以下のように考える。

本薬が血液疾患の治療に対して十分な知識と経験を有する医師によって使用される薬剤であることを踏まえると、臨床試験での投与期間を的確に周知することにより、本薬の投与は適切になされ则认为。したがって、KRN321-401 試験における本薬の投与期間及び中止時期に関する規定等については、臨床成績の項において情報提供することが適切であると考える。

4) 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について

機構は、本薬が MDS の治療に用いられる他の抗悪性腫瘍剤と併用される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

MDS に対する効能・効果を有するレナリドミド又はアザシチジンと、本薬又は rHuEPO 製剤との併用について、有効性を評価した知見は極めて限られており、また本薬とレナリドミドを併用した場合には血栓塞栓症の発現率が上昇するとの報告がある（Amgen 社の安全性評価レポート、2014 年 2 月 28 日データカットオフ）。国内外ガイドラインにおいても、レナリドミド又はアザシチジンとの併用は推奨されていないことから、現時点で、本薬と MDS の治療に用いられる他の抗悪性腫瘍剤との併用は推奨されないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

(5) 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査の計画について、以下のように説明している。

製造販売後の長期使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、MDS に伴う貧血の治療を目的に本薬の投与を新たに開始した患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

本調査の重点調査項目は、①KRN321-401 試験において芽球細胞数増加が認められたこと、及び②十分な期間における AML への移行及び生命予後に及ぼす本薬投与の影響の評価が限定的であることから、AML への移行及び生命予後に及ぼす本薬投与の影響と設定し、本薬投与開始から 2 及び 3 年経過時点における、AML 移行率及び生存率を検討する予定である。目標症例数については、KRN321-401 試験において発現率が最も低い副作用が 1.9%であることから、1%の発現率の事象を 95%以上の確率で 1 例収集するために 300 例と設定した。観察期間については、IPSS によるリスク分類の低又は中間-1 リスクにおいて、AML 移行までの期間（25%の被験者における AML 移行までの期間）がそれぞれ 9.4 及び 3.3 年、並びに生命予後（生存期間の中央値）がそれぞれ 5.7 及び 3.5 年と報告されていることから（Blood 1997; 89: 2079-88）、AML への移行及び生命予後に及ぼす本薬投与の影響を検討するための期間として 3 年間と設定した。

機構は、以下のように考える。

日本人の MDS に伴う貧血患者に対して本薬が投与された際の安全性情報は限られていること、十分な期間における AML への移行及び生存期間への影響についての評価が限定的で

あること等から、本邦での長期の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした製造販売後調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

本調査の重点調査項目については、申請者の設定どおりで差し支えないと考える。目標症例数については、AML への移行及び生命予後への本薬投与の影響を評価することを目的とした設定となっていないことから、重点調査項目の設定内容を踏まえて再検討する必要があると考える。観察期間についても、目標症例数等の設定を踏まえて再検討する必要があると考える。

(iv) 臨床試験において認められた有害事象等

安全性評価のため提出された資料における臨床試験成績のうち、死亡については「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」の項に記載したが、死亡以外の主な有害事象は以下のとおりであった。

(1) 国際共同第Ⅱ相試験 (KRN321-401 試験)

有害事象は、60μg 群で 17/17 例 (100%)、120μg 群で 17/18 例 (94.4%)、240μg 群で 14/17 例 (82.4%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は 60μg 群で 7/17 例 (41.2%)、120μg 群で 4/18 例 (22.2%)、240μg 群で 7/17 例 (41.2%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象						
器官別大分類 基本語 (MedDRA 16.1/J16.1)	例数 (%)					
	60μg 群 17 例		120μg 群 18 例		240μg 群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	17 (100)	5 (29.4)	17 (94.4)	8 (44.4)	14 (82.4)	6 (35.3)
血液及びリンパ系障害						
発熱性好中球減少症	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0
汎血球減少症	0	0	2 (11.1)	2 (11.1)	0	0
血小板減少症	0	0	0	0	2 (11.8)	1 (5.9)
心臓障害						
動悸	2 (11.8)	0	0	0	0	0
胃腸障害						
下痢	4 (23.5)	0	8 (44.4)	0	1 (5.9)	0
便秘	2 (11.8)	0	4 (22.2)	0	0	0
口内炎	1 (5.9)	0	3 (16.7)	0	1 (5.9)	0
腹痛	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	0
悪心	1 (5.9)	0	2 (11.1)	1 (5.6)	0	0
一般・全身障害及び投与部位の状態						
疲労	1 (5.9)	0	4 (22.2)	0	2 (11.8)	0
発熱	2 (11.8)	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	0
浮腫	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	1 (5.9)
胸痛	0	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (5.6)	0	2 (11.8)	0
悪寒	0	0	2 (11.1)	0	0	0
疼痛	0	0	2 (11.1)	0	0	0
感染症及び寄生虫症						
鼻咽頭炎	10 (58.8)	0	6 (33.3)	0	5 (29.4)	0
肺炎	2 (11.8)	2 (11.8)	1 (5.6)	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.9)
膀胱炎	1 (5.9)	0	0	0	2 (11.8)	0
傷害、中毒及び処置合併症						
挫傷	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	1 (5.9)	0

器官別大分類 基本語 (MedDRA 16.1/J16.1)	例数 (%)					
	60μg 群 17 例		120μg 群 18 例		240μg 群 17 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
臨床検査						
肝機能検査異常	0	0	2 (11.1)	0	0	0
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (11.8)	0	0	0	0	0
代謝及び栄養障害						
食欲減退	1 (5.9)	0	3 (16.7)	0	2 (11.8)	0
高尿酸血症	2 (11.8)	0	0	0	1 (5.9)	0
低カルシウム血症	0	0	3 (16.7)	0	0	0
葉酸欠乏	0	0	0	0	2 (11.8)	0
低アルブミン血症	0	0	2 (11.1)	0	0	0
低カリウム血症	0	0	2 (11.1)	0	0	0
低リン酸血症	0	0	2 (11.1)	0	0	0
筋骨格系及び結合組織障害						
背部痛	3 (17.6)	0	3 (16.7)	0	1 (5.9)	0
筋肉痛	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	0	0
神経系障害						
頭痛	2 (11.8)	1 (5.9)	4 (22.2)	0	3 (17.6)	0
浮動性めまい	2 (11.8)	0	1 (5.6)	0	0	0
精神障害						
不眠症	2 (11.8)	0	3 (16.7)	0	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭及び縦隔障害						
鼻出血	3 (17.6)	0	1 (5.6)	0	2 (11.8)	0
口腔咽頭痛	3 (17.6)	0	1 (5.6)	0	2 (11.8)	0
咳嗽	1 (5.9)	0	2 (11.1)	0	1 (5.9)	0
呼吸困難	1 (5.9)	0	3 (16.7)	0	0	0
皮膚及び皮下組織障害						
そう痒症	1 (5.9)	0	1 (5.6)	0	2 (11.8)	0
発疹	0	0	2 (11.1)	0	0	0
血管障害						
高血圧	3 (17.6)	1 (5.9)	1 (5.6)	1 (5.6)	2 (11.8)	0

重篤な有害事象は、60μg 群で 3/17 例 (17.6%)、120μg 群で 7/18 例 (38.9%)、240μg 群で 4/17 例 (23.5%) に認められた。認められた重篤な有害事象 (重複あり) は 60μg 群で肺炎、蜂巣炎、感染性小腸結腸炎、硬膜下血腫及び筋力低下各 1 例 (5.9%)、120μg 群で汎血球減少症 2 例 (11.1%)、不安定狭心症、胃出血、麻痺性イレウス、虫垂炎、気管支炎、尿路感染、クレブシエラ性菌血症、感染性関節炎、クレブシエラ感染、裂傷、外傷性頭蓋内出血及び低血圧各 1 例 (5.6%)、240μg 群で発熱、肺炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、大腿骨頸部骨折、無為、胸膜炎及び深部静脈血栓症各 1 例 (5.9%) であった。このうち、240μg 群の無為 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、120μg 群で 2/18 例 (11.1%)、240μg 群で 1/17 例 (5.9%) に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象 (重複あり) は 120μg 群で発熱性好中球減少症、肺炎、敗血症性ショック、外傷性頭蓋内出血及び汎血球減少症各 1 例 (5.6%)、240μg 群で無為 1 例 (5.9%) であった。このうち、240μg 群の無為 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 海外第Ⅱ相試験 (20030207 試験)

有害事象は、EPO 未投与群で 134/144 例 (93.1%)、EPO 投与群で 55/62 例 (88.7%) に認められ、本薬との因果関係が否定できない有害事象は EPO 未投与群で 16/144 例 (11.1%)、EPO 投与群で 5/62 例 (8.1%) に認められた。いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

は下表のとおりであった。

いずれかの群で発現率が 10%以上の有害事象

器官別大分類 基本語 (MedDRA 16.1/J16.1)	例数 (%)			
	EPO 未投与群 144 例		EPO 投与群 62 例	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	134 (93.1)	45 (31.3)	55 (88.7)	29 (46.8)
血液及びリンパ系障害				
貧血	10 (6.9)	3 (2.1)	10 (16.1)	5 (8.1)
胃腸障害				
下痢	15 (10.4)	1 (0.7)	7 (11.3)	2 (3.2)
一般・全身障害及び投与部位の状態				
疲労	48 (33.3)	2 (1.4)	29 (46.8)	5 (8.1)
末梢性浮腫	23 (16.0)	0	8 (12.9)	0
無力症	17 (11.8)	3 (2.1)	8 (12.9)	2 (3.2)
発熱	11 (7.6)	1 (0.7)	7 (11.3)	1 (1.6)
感染症及び寄生虫症				
上気道感染	6 (4.2)	0	9 (14.5)	0
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛	19 (13.2)	1 (0.7)	10 (16.1)	0
背部痛	18 (12.5)	1 (0.7)	9 (14.5)	1 (1.6)
四肢痛	18 (12.5)	0	3 (4.8)	0
神経系障害				
浮動性めまい	26 (18.1)	1 (0.7)	6 (9.7)	1 (1.6)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
呼吸困難	24 (16.7)	1 (0.7)	11 (17.7)	2 (3.2)
咳嗽	18 (12.5)	0	6 (9.7)	0

重篤な有害事象は、EPO 未投与群で 41/144 例 (28.5%)、EPO 投与群で 21/62 例 (33.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象 (重複あり) は EPO 未投与群で肺炎及び敗血症各 5 例 (3.5%)、貧血 4 例 (2.8%)、心房細動、うっ血性心不全及び AML 各 3 例 (2.1%)、尿路感染、胃腸出血、無力症、発熱、胸痛、急性白血病、一過性脳虚血発作、転倒及び胆嚢炎各 2 例 (1.4%)、菌血症、急性気管支炎、憩室炎、真菌性食道炎、感染、インフルエンザ、好中球減少性敗血症、骨髄炎、慢性中耳炎、副鼻腔炎、ブドウ球菌感染、歯膿瘍、イレウス、消化不良、嚥下障害、胃穿孔、胃炎、出血性消化性潰瘍、気腹、直腸出血、小腸閉塞、腸の軸捻転、肺浸潤、胸水、呼吸停止、呼吸不全、急性呼吸不全、気管支痙攣、慢性閉塞性肺疾患、胸膜痛、嚥下性肺炎、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、疾患進行、死亡 (原因不明)、多臓器不全、不整脈、心停止、冠動脈閉塞、骨髄増殖性疾患、肺小細胞癌 (病期不明)、脳虚血、脳血管発作、頭痛、脊髄硬膜外出血、失神、脱水、成長障害、低リン酸血症、代謝性アシドーシス、股関節部骨折、関節痛、椎間板突出、ミオパシー、急性腎不全、腎不全、血腫、高血圧、低血圧、肝臓うっ血、胃腸管動静脈奇形、頭位性回転性めまい、精神状態変化及び壊疽性膿皮症各 1 例 (0.7%)、EPO 投与群で肺炎 4 例 (6.5%)、貧血 3 例 (4.8%)、敗血症 2 例 (3.2%)、細菌性敗血症、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、蓄膿、敗血症性ショック、胃腸出血、イレウス、下痢、肺浸潤、胸水、呼吸停止、呼吸不全、呼吸困難、鼻出血、喀血、気胸、肺腫瘍、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、凝血異常、無力症、発熱、疾患進行、浮腫、狭心症、心不全、心筋梗塞、急性骨髄単球性白血病、転移性乳癌、肺新生物、MDS、一過性脳虚血発作、脱水、高カリウム血症、転倒、寛骨臼骨折、挫傷、背部痛、急性腎不全、高室素血症、血腫、大動脈狭窄及び血中鉄増加各 1 例 (1.6%) であった。このうち、EPO 未投与群の一過性脳虚血発作及び高血圧各 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬の投与中止に至った有害事象は、EPO 未投与群 17/144 例 (11.8%)、EPO 投与群 12/62

例（19.4%）に認められた。認められた本薬の投与中止に至った有害事象（重複あり）は EPO 未投与群で AML3 例（2.1%）、急性白血病 2 例（1.4%）、肺小細胞癌（病期不明）、貧血、好中球減少症、慢性閉塞性肺疾患、疾患進行、死亡（原因不明）、心停止、感染、脳血管発作、脊髄硬膜外出血、一過性脳虚血発作及び成長障害各 1 例（0.7%）、EPO 投与群で貧血 4 例（6.5%）、肺新生物、MDS、呼吸困難、肺腫瘍、呼吸停止、呼吸不全、疾患進行、無力症、疲労、歩行障害、うっ血性心不全、心筋梗塞、細菌性敗血症、蓄膿、肺炎、敗血症性ショック、高カリウム血症、高窒素血症、急性腎不全及びイレウス各 1 例（1.6%）であった。このうち、EPO 未投与群の一過性脳虚血発作 1 例は、本薬との因果関係が否定されなかった。

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

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

IV. 総合評価

提出された資料から、骨髓異形成症候群（以下、「MDS」）に伴う貧血に対する本薬の一定の有効性は示され、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考える。本薬は、MDS に伴う貧血に対する治療選択肢の一つとして、臨床的意義があると考ええる。また、機構は、本薬の臨床的位置付け、効能・効果、用法・用量、製造販売後の検討事項等については、専門協議においてさらに議論したい。

専門協議での検討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 26 年 11 月 12 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	ネスブ注射液 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 26 年 3 月 31 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 日付け 20 達第 8 号) の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (iii) <審査の概略> (1) 有効性について」の項における検討の結果、国際共同第 II 相試験 (以下、「KRN321-401 試験」) の対象とされた、International prognostic scoring system (以下、「IPSS」) によるリスク分類の低又は中間-1 リスクに分類され、血清中エリスロポエチン (以下、「EPO」) 濃度が 500mIU/mL 以下の赤血球輸血依存の骨髄異形成症候群 (以下、「MDS」) 患者において、赤血球マイナー反応 (8 週間の赤血球輸血量が治療前と比較して 50%以上減少) が得られることは一定の臨床的意義があると考え、「初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合」を当該患者に対する有効性評価の指標とすることは可能と判断した。

また、機構は、KRN321-401 試験において、予め有効性の基準として設定された、初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合が 25%以上であることを、すべての用量群 (60 μ g 群、120 μ g 群及び 240 μ g 群) で満たしたこと等から、KRN321-401 試験の対象患者に対するダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) の有効性は期待できると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(2) 安全性について

機構は、審査報告 (1) の「II. 2. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項における検討の結果、MDS 患者に対して本薬を投与する際には、既承認の効能・効果である腎性貧血に対して本薬を投与する際と同様に、高血圧関連事象 (高血圧、血圧上昇及び高血圧性脳症)、脳出血、血栓・塞栓・閉塞関連事象 (脳梗塞、心筋梗塞及び肺塞栓)、ショック・アナフィラキシー、赤芽球癆及び肝機能障害・黄疸に注意が必要であると判断した。

また、機構は、本薬の使用にあたっては、上記で挙げた有害事象の発現に注意を要すると考えるものの、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされるのであれば、本薬は忍容可能であると判断した。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

(3) 臨床的位置付け及び効能・効果について

機構は、審査報告(1)の「II. 2. (iii) <審査の概略> (3) 臨床的位置付け及び効能・効果について」の項における検討の結果、本薬は、IPSS の低又は中間-1 リスクに分類され、かつ血清中 EPO 濃度が 500mIU/mL 以下の赤血球輸血依存の MDS 患者に対する治療選択肢の一つとして位置付けられることを踏まえると、効能・効果に関連する使用上の注意の項で以下の旨を注意喚起した上で、本薬の効能・効果を申請どおり以下のように設定することが適切であると判断した。

<効能・効果>

骨髄異形成症候群に伴う貧血

<効能・効果に関連する使用上の注意>

- IPSS によるリスク分類の中間-2 及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
- 臨床試験の対象となった患者の血清中 EPO 濃度等について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 下記の理由等を踏まえると、本薬の適正使用が重要であり、本薬とレナリドミド水和物（以下、「レナリドミド」）との併用により血栓塞栓症の発現率が上昇する報告（審査報告(1)「II. 2. (iii) <審査の概略> (4) 4) 本薬と他の抗悪性腫瘍剤との併用について」の項参照）等の、MDS 患者に対する本薬投与時の安全上の懸念点については医療現場に適切に情報提供すべきと考える。
 - MDS 患者における生命予後及び急性骨髄性白血病（以下、「AML」）への移行に及ぼす影響について、現時点で得られている成績からは明確となっていないこと。
 - KR321-401 試験結果からは、5 番染色体長腕部欠失（以下、「del (5q)」）を伴う MDS 患者に対する効能・効果を有するレナリドミドとの臨床的位置付けを比較することに限界があること。

機構は、del (5q) を伴う MDS 患者に対して本薬が使用される可能性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

del (5q) を伴う MDS 患者に対する第一選択薬はレナリドミドである。しかしながら、National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Myelodysplastic syndromes (v.2.2014) においては、del (5q) を有する MDS 患者のうち血小板数又は好中球数が低値を示す一部の患者に対しては、赤血球造血刺激因子製剤が、レナリドミドの代替の治療選択肢として記載されており、忍容性の懸念からレナリドミドを選択できない患者等では、本薬が選択される可能性があると考ええる。

KR321-401 試験では、del (5q) を有する MDS 患者が 2/52 例 (3.8%) 組み入れられた。このうち 1 例（本薬 240µg 群）は、レナリドミドによる治療歴を有し、初期用量評価期において赤血球マイナー反応を達成した。当該患者において、試験期間中に重篤な胸膜炎及び大腿骨頸部骨折の発現が認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。また、別の 1 例（本薬 240µg 群）は、MDS に対する治療歴を有さず、初期用量評価期において赤血球メジャー反応を達成した。当該患者において、試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。なお、いずれの患者においても、投与中止及び休薬・減量に至った有害事象は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本薬とレナリドミドとの併用による血栓塞栓症のリスクについては、資材等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本薬投与による MDS 患者における生命予後及び AML の移行に及ぼす影響については、製造販売後において、引き続き情報収集すべきと考える（「(5) 医薬品リスク管理計画（案）について」の項参照）。

del (5q) を伴う MDS 患者に対してレナリドミドが第一選択薬であるとの申請者の説明は了承可能である。本薬が血液疾患の治療に対して十分な知識と経験を持つ医師によって使用される薬剤であることを踏まえると、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に、del (5q) の有無別での適応患者の選択を含め、患者の選択は適切に行われるものと考ええる。

以上より、機構は、以上の内容について適切に対応した上で、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

(4) 用法・用量について

機構は、審査報告 (1) の「Ⅱ. 2. (iii) <審査の概略> (4) 用法・用量について」の項における検討の結果、本薬の用法・用量を申請どおり以下のように設定し、用法・用量に関連する使用上の注意の項では以下の旨を注意喚起することが適切であると判断した。

<用法・用量>

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 240 μ g を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 必要以上の造血作用（Hb 濃度で 11g/dL 超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、Hb 濃度が低下し増量が必要となった場合（Hb 濃度で 9g/dL 未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240 μ g とする。

専門協議において、専門委員からは、以上の機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- KRN321-401 試験の中止基準の一つとして、本薬を 16 週間投与したにも係らず、赤血球マイナー反応以上が認められなかった場合が規定されている。本薬による有効性が認められない患者に本薬の投与が漫然と続けられることを避けるため、添付文書を用いて適切な注意喚起を行うべきと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬を 16 週間投与したにも係らず、赤血球マイナー反応以上が認められなかった場合に本薬の投与を中止することとされた旨について添付文書の臨床成績の項に記載した上で、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、本薬による有効性が認められない患者に本薬投与が漫然と継続されないよう、注意喚起することが適切であると判断した。

以上より、機構は、以下のように用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意の項を設定するよう申請者に指示し、申請者はこれに従う旨を回答した。

<用法・用量>

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 240 μ g を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
- 必要以上の造血作用（Hb 濃度で 11g/dL 超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、Hb 濃度が低下し増量が必要となった場合（Hb 濃度で 9g/dL 未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240μg とする。
- 本薬の投与期間について、臨床成績の項の内容を熟知し、本薬の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与継続の要否を検討すること。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

申請者は、製造販売後の長期使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的として、MDS に伴う貧血の治療を目的に本薬の投与を新たに開始した患者を対象とした製造販売後調査（以下、「本調査」）を計画している。

機構は、審査報告（1）の「Ⅱ. 2. （iii）＜審査の概略＞（5）製造販売後の検討事項について」の項における検討の結果、日本人の MDS に伴う貧血患者に対して本薬が投与された際の安全性情報は限られていること、十分な期間における AML への移行及び生存期間への影響についての評価が限定的であること等から、本邦での長期の使用実態下における本薬の安全性等を検討することを目的とした本調査を実施し、得られた安全性等の調査結果を医療現場に適切に情報提供する必要があると判断した。また、以下の点について検討する必要があると判断した。

- AML への移行及び生命予後への本薬投与の影響を評価することを目的とした設定となっていないことから、重点調査項目の設定内容を踏まえて再検討すること。
- 観察期間についても、目標症例数等の設定を踏まえて再検討すること。

専門協議において、以上の機構の判断は専門委員により支持された。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、本調査の計画を再検討するよう指示し、申請者は以下のように回答した。

日本人 MDS 患者における AML への移行率及び生存率に関して、IPSS の低リスクに分類される MDS 患者の 5 年時の無白血病生存率及び 5 年生存率については、約 95%であることが報告されている（骨髄異形性症候群治療の参照ガイド 平成 25 年度改訂版（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班、2014 年））。本調査では、患者背景等の影響を考慮しても上記の成績を上回することは考えにくいことから、IPSS の低リスクに分類される MDS 患者において期待される 5 年時の AML 非移行率及び 5 年生存率を 95%と仮定した場合の、本薬投与により AML への移行及び生命予後に影響がないと推測可能な基準（以下、「閾値」）について、実施可能性も考慮した上で検討した結果、いずれの閾値についても 92%と設定することが適切であると考えた。当該閾値に対して有意水準 2.5%（片側）として評価する場合に、検出力が 80%以上となる例数は 478 例と算出されたことから、IPSS の低リスクに分類される MDS 患者については、本調査における目標症例数を 500 例と設定した。

IPSS の中間-1 リスクに分類される MDS 患者における AML 移行率及び生存率については、上記の調査研究班により報告された国内 MDS 患者に関する知見を含め国内外で報告があるが（Blood 1997; 89: 2079-88）、AML 移行率及び生存率の値は報告間で異なっている。以上より、IPSS の中間-1 リスクに分類される MDS 患者に対する、AML への移行及び生命予後に影響がないと推測可能な閾値を設定することが困難であると考え、推定精度の観点から、AML 非移行率及び生存率の 95%信頼区間の幅が±10%以内となるように、本調査にお

ける IPSS の中間-1 リスクに分類される MDS 患者の目標症例数を 100 例と設定した。

登録期間及び観察期間についてはそれぞれ 3 及び 5 年と設定した。なお、本調査における調査対象は、調査対象施設において本薬が投与された MDS に伴う貧血患者の全例を対象とすることとした。

機構は、申請者の回答を了承した。

また、機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における医薬品リスク管理計画（案）について、下表のとおり、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 脳梗塞 - 脳出血 - 肝機能障害、黄疸 - 血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症 - ショック、アナフィラキシー - 赤芽球癆 - 心筋梗塞、肺梗塞 - シャント血栓・閉塞	- 静脈血栓 - 心不全 - 固形がんの既往及び合併する患者における生存期間短縮、がん進行および再発のリスク上昇、死亡率上昇	- MDS に伴う貧血患者における AML への移行に及ぼす影響 - MDS に伴う貧血患者における生存期間の短縮に及ぼす影響
有効性に関する検討事項		
- 成人腎性貧血患者における長期投与時の有効性 - 小児腎性貧血患者における長期投与時の有効性 - MDS に伴う貧血患者における長期投与時の有効性		

医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 特定使用成績調査（成人腎性貧血） - 特定使用成績調査（小児腎性貧血） - 市販直後調査（MDS に伴う貧血） - 特定使用成績調査（MDS に伴う貧血）	市販直後調査による情報提供（MDS に伴う貧血）

下線：今般追加する効能・効果に対して実施予定の活動

製造販売後調査計画の骨子（案）

目 的	使用実態下における本薬の安全性等を検討すること
調査方法	中央登録方式（調査対象施設において本薬が投与された MDS に伴う貧血患者の全例を対象とする）
対象患者	MDS に伴う貧血患者
観察期間	5 年間
予定症例数	600 例（IPSS の低又は中間-1 リスクに分類される MDS 患者について、それぞれ 500 及び 100 例）
主な調査項目	重点調査項目：AML への移行及び生命予後 上記以外の主な調査項目：患者背景（原疾患に関する病歴、IPSS 分類、合併症等）、本剤の治療内容、併用療法・併用薬剤、臨床検査、全般改善度及び有害事象の発現状況等

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

以上の審査を踏まえ、下記の承認条件を付した上で、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、機構は、効能・効果及び用法・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。本薬は、今回追加される効能・効果について希少疾病用医薬品に指定されていることから、今回追加される効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

〔効能・効果〕（下線部追加）

腎性貧血

骨髄異形成症候群に伴う貧血

〔用法・用量〕（下線部追加）

【腎性貧血】

<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。

【骨髓異形成症候群に伴う貧血】

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 240 μ g を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[禁忌]（変更なし）

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

【骨髓異形成症候群に伴う貧血】

1. IPSS^{注)}によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

注) International prognostic scoring system（国際予後スコアリングシステム）

[用法・用量に関連する使用上の注意]（下線部追加）

【腎性貧血】

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 (小児は切替え前 2 週間)	本剤投与量	
	成人	小児
3,000IU 未満	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
1	5 μ g
2	10 μ g
3	15 μ g
4	20 μ g
5	30 μ g
6	40 μ g
7	50 μ g
8	60 μ g
9	80 μ g
10	100 μ g
11	120 μ g
12	140 μ g
13	160 μ g
14	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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で 11g/dL 超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で 9g/dL 未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240 μ g とする。
3. 本剤の投与期間について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与継続の要否を検討すること。