

審査報告書

令和7年5月28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 ネスブ注射液 5 µg プラシリンジ、同注射液 10 µg プラシリンジ、同注射液 15 µg プラシリンジ、同注射液 20 µg プラシリンジ、同注射液 30 µg プラシリンジ、同注射液 40 µg プラシリンジ、同注射液 60 µg プラシリンジ、同注射液 120 µg プラシリンジ、同注射液 180 µg プラシリンジ
- ② ダルベポエチン アルファ注 5 µg シリンジ「KKF」、同注 10 µg シリンジ「KKF」、同注 15 µg シリンジ「KKF」、同注 20 µg シリンジ「KKF」、同注 30 µg シリンジ「KKF」、同注 40 µg シリンジ「KKF」、同注 60 µg シリンジ「KKF」、同注 120 µg シリンジ「KKF」、同注 180 µg シリンジ「KKF」
- [一 般 名] ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] ①協和キリン株式会社、②協和キリンフロンティア株式会社
- [申 請 年 月 日] 令和6年8月2日
- [剤 形 ・ 含 量] 1 シリンジ（0.5 mL）中にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を 5 µg、10 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg、60 µg、120 µg 又は 180 µg 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] なし
- [審 査 担 当 部] 新薬審査第五部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のベルズチファン投与に伴う貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

腎性貧血

骨髄異形成症候群に伴う貧血¹⁾
ベルズチファン投与に伴う貧血

(下線部追加)

[用法及び用量]

<腎性貧血>

1. 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 µg 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 µg/kg（最高 20 µg）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 µg 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 µg 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 µg 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 µg 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 µg 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 µg とする。

2. 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 µg 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 µg/kg（最高 30 µg）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

¹⁾ ②ダルベポエチン アルファ注 5 µg シリンジ「KKF」、同注 10 µg シリンジ「KKF」、同注 15 µg シリンジ「KKF」、同注 20 µg シリンジ「KKF」、同注 30 µg シリンジ「KKF」、同注 40 µg シリンジ「KKF」、同注 60 µg シリンジ「KKF」、同注 120 µg シリンジ「KKF」、同注 180 µg シリンジ「KKF」では、本承認申請後の令和 7 年 3 月 24 日付けで追加された。

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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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。

<ベルズチファン投与に伴う貧血>

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、1回360 µgを3週間以上の間隔をあけて皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

令和7年4月10日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- ① [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] 協和キリン株式会社
- [申請年月日] 令和6年8月2日
- [剤形・含量] 1 シリンジ (0.5 mL) 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

[申請時の効能・効果]

腎性貧血

骨髄異形成症候群に伴う貧血

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するベルズチファン投与に伴う貧血

(下線部追加)

[申請時の用法・用量]

<腎性貧血>

3. 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 µg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 µg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 µg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 µgとする。

4. 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 µg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 µg/kg（最高30 µg）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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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。

<根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するベルズチファン投与に伴う貧血>

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、1回360 µgを3週間以上の間隔をあけて皮下投与する。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）

- ② [販 売 名] ダルベポエチン アルファ注 5 μ g シリンジ「KKF」、同注 10 μ g シリンジ「KKF」、同注 15 μ g シリンジ「KKF」、同注 20 μ g シリンジ「KKF」、同注 30 μ g シリンジ「KKF」、同注 40 μ g シリンジ「KKF」、同注 60 μ g シリンジ「KKF」、同注 120 μ g シリンジ「KKF」、同注 180 μ g シリンジ「KKF」
- [一 般 名] ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）
- [申 請 者] 協和キリンフロンティア株式会社
- [申請年月日] 令和 6 年 8 月 2 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ（0.5 mL）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

[申請時の効能・効果]

腎性貧血

根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するベルズチファン投与に伴う貧血

（下線部追加）

[申請時の用法・用量]

<腎性貧血>

1. 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。

2. 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。

＜根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対するベルズチファン投与に伴う貧血＞

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、1回360 μ gを3週間以上の間隔をあけて皮下投与する。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）

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	6
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	7
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 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	26
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	26

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

1.1 申請品目の概要

DAR は、ヒト EPO 受容体に結合し、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。

本邦において、DAR は、2007 年 4 月に「透析施行中の腎性貧血」²⁾、2010 年 4 月に「腎性貧血」、2014 年 12 月に「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を効能・効果として承認されている。

1.2 開発の経緯等

BEL は、転写因子である HIF-2 α 及び HIF-1 β のヘテロ二量体形成を阻害することにより、VEGF-A、Cyclin D1 等の産生を阻害し、腫瘍増殖抑制作用を示すと考えられている。

BEL の臨床開発は、MSD 株式会社により、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第 III 相試験 (005 試験) が実施された。HIF-2 α は、低酸素環境下で活性化する転写因子であり、腎臓等での EPO の産生を誘導する作用を有する (Nat Rev Drug Discov 2024; 23: 175-200)。BEL は HIF-2 α に対する阻害作用を有し、腎臓での EPO の産生を抑制することで貧血を引き起こすと考えられており、001 試験³⁾において BEL 投与による血中 EPO 濃度の低下が確認されていることを踏まえ、005 試験においては、BEL 投与による貧血に対して、ESA の投与又は輸血等の支持療法を行うことが規定されていた。本邦において、DAR はがん化学療法に伴う貧血に対して承認されていないことから、005 試験において、日本人における DAR の有効性及び安全性に係るデータを収集することとされた。また、1 つ以上の RCC 病変を有する VHL 病患者を対象とした海外第 II 相試験 (004 試験) が実施されている。

なお、2025 年 2 月時点において、BEL 投与に伴う貧血に係る効能・効果にて DAR が承認されている国又は地域はない⁴⁾。

今般、005 試験を主要な試験成績として、根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する BEL 投与に伴う貧血に係る効能・効果及び用法・用量を追加する DAR の一変申請が行われた。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

²⁾ 「透析施行中の腎性貧血」は、ネスブ静注用 10 μ g シリンジ等で承認取得されたが、当該効能・効果で承認されていた DAR 製剤は、2012 年 4 月に承認整理された。

³⁾ 進行固形癌、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者等を対象に BEL の忍容性、安全性等を検討することを目的とした海外第 I 相試験

⁴⁾ 2024 年 10 月時点において、DAR は、慢性腎不全に伴う貧血、非骨髄性悪性腫瘍患者における化学療法に伴う貧血等に係る効能・効果にて、50 以上の国又は地域で承認されている。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであり、「毒性試験に関する資料」は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請は新効能及び新用量に係るものであるが、「生物薬剤学試験及び関連する分析法に関する資料」及び「臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時等に評価済みであるとされ、新たな試験成績は提出されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

DAR の有効性及び安全性に関する評価資料及び参考資料として、表 1 に示す BEL に係る試験が提出された。

表 1 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	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国際共同	005	III	PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者	< Safety run-in Cohort > ①9 < 本体パート > 746 ②374 ③372	①②BEL 120 mg QD 経口投与 ③EVE 10 mg QD 経口投与	有効性 安全性

各臨床試験の概略は以下のとおりであった。なお、各臨床試験において認められた死亡以外の主な有害事象は、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

7.1 評価資料

7.1.1 国際共同試験

7.1.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：005 試験<2020年2月～実施中 [データカットオフ日：2023年6月13日]>）

PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある⁵⁾根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者（目標症例数：約 736 例）を対象に、BEL と EVE の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検比較試験が、本邦を含む 23 の国又は地域、147 施設で実施された。本体パートとは別に、Safety run-in Cohort が設定され、日本人患者における BEL の忍容性を評価することとされた。

⁵⁾ 以下のすべてを満たす患者が対象とされ、PD-1/PD-L1 阻害剤と VEGFR-TKI は同一ライン及び別ラインでの投与のいずれも可とされた。

- ・ 2 回以上の PD-1/PD-L1 阻害剤の投与を受け、当該治療中又は治療後に画像上の疾患進行が認められた患者
- ・ VEGFR-TKI による治療中又は治療後に画像上の疾患進行が認められた患者
- ・ 根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC に対する前治療歴が 3 つ以下の患者

用法・用量は、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群では BEL 120 mg を QD で経口投与し、EVE 群では EVE 10 mg を QD で経口投与することとされ、疾患進行又は治験治療の中止基準に該当するまで継続することとされた。

また、BEL 投与による貧血に対して ESA を投与することが選択肢の一つとされ、本邦においては Hb 10 g/dL 未満⁶⁾ の場合に DAR 360 µg を 3 週間以上の間隔をあけて⁷⁾ 皮下投与することとされ、Hb 10 g/dL 以上となった場合には DAR の投与を中止し、再度 Hb 10 g/dL 未満となった場合には DAR 360 µg (投与中止前の Hb 値が 12 g/dL 超の場合は DAR 180 µg) で再開することとされた⁸⁾。なお、ESA 投与前には、治験実施医療機関において血中 EPO 濃度を測定することとされた。また、BEL については Grade 4 以上の貧血が認められた場合、1 回目の発現では休薬、2 回目の発現では投与中止することとされた。

005 試験 (Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群) において BEL 投与を受けた日本人患者 29 例のうち、23 例において BEL との因果関係のある貧血が認められ、うち DAR を 1 回以上投与された 21 例が DAR の有効性解析対象集団とされた。有効性解析対象集団における DAR 投与直前の貧血の Grade は Grade 2 (Hb 10 g/dL 未満かつ 8.0 g/dL 以上) が 15 例、Grade 3 (Hb 8 g/dL 未満又は輸血を要する) が 6 例、Hb 値の中央値 [最小値、最大値] (g/dL) は 9.4 [7.1, 9.9] であった。

DAR の有効性の評価項目及び評価結果は表 2 のとおりであった。なお、DAR の有効性評価について、主要評価項目及び仮説検定は設定されなかった。また、DAR 投与を受けた 21 例中 Hb 10 g/dL 以上に回復した 17 例における初回の DAR 投与から Hb 10 g/dL 以上に回復するまでの期間の中央値 [95%CI] (日) は 29 [15, 29] であり、DAR 投与後に赤血球輸血を実施した 5 例における初回 DAR 投与から赤血球輸血の初回実施までの期間の中央値 [最小値、最大値] (日) は 57 [8, 433] であった。

表 2 有効性の評価項目及び結果 (005 試験、DAR の有効性解析対象集団、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

評価項目		イベントの定義 ^{*1}	結果 [95%CI] 21 例
①	奏効率 (定義 1) (%)	評価期間中における Hb 値のベースラインからの変化量が 1.0 g/dL 以上 ^{*2}	76.2 [52.8, 91.8]
②	奏効率 (定義 2) (%)	評価期間中における Hb 値のベースラインからの変化量が 2.0 g/dL 以上 ^{*2}	33.3 [14.6, 57.0]
③	Hb 維持の達成割合 (定義 1) (%)	評価期間中における Hb 値が 7.0 g/dL 以上 ^{*3}	85.7 [63.7, 97.0]
④	Hb 維持の達成割合 (定義 2) (%)	評価期間中における Hb 値が 8.0 g/dL 以上 ^{*3}	71.4 [47.8, 88.7]
⑤	輸血回避の達成割合 (%)	評価期間中に赤血球輸血を受けなかった	76.2 [52.8, 91.8]

*1: ベースラインは DAR 投与直前の Hb 測定時点の Hb 値、①及び②の評価期間は DAR 初回投与後から、12 週間後、BEL の投与中止時点又は赤血球輸血を受けた時点のうち最も早い時点の前まで、③、④及び⑤の評価期間は DAR 初回投与後から BEL 投与中止時点の前までとされた、*2: ASCO/ASH ガイドラインにおいて、Hb 値の回復が 1.0~2.0 g/dL 未満であった場合に ESA 不応とされていたことを参考に設定、*3: 本邦の血液製剤の使用指針及び科学的根拠に基づいた赤血球製剤の使用ガイドラインにおいて、Hb 値が概ね 6.0~8.0 g/dL 未満の場合に輸血の施行が推奨されていることを踏まえて、輸血回避の達成割合に関連する基準として設定

安全性について、BEL 投与を受けた日本人患者のうち DAR を 1 回以上投与された 21 例において、DAR 投与期間中又は投与終了後 90 日以内の死亡⁹⁾ は認められなかった。

⁶⁾ ASCO/ASH ガイドラインにおいて Hb 10 g/dL 未満の場合に ESA が選択肢とされていたことを参考に設定された。

⁷⁾ 海外診療ガイドラインにおけるがん化学療法に伴う貧血に対する DAR の推奨用量が 500 µg Q3W とされていることを踏まえ、患者の体重の国内外差等を考慮し設定された。

⁸⁾ ESA をがん化学療法後の貧血に投与可能な本邦以外の国又は地域においては、ESA の用法及び用量は各国又は地域のガイドラインに従うこととされた。

⁹⁾ 疾患進行による死亡については、BEL との因果関係が否定されない場合のみ安全性評価に関する死亡として集計することとされた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

機構は、DAR の有効性及び安全性を評価することを主目的とした臨床試験成績は提出されていないものの、PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験（005 試験）等の結果を中心に、BEL 投与による貧血に係る DAR の有効性及び安全性を評価する方針とした。

7.R.1.1 005 試験の利用可能性について

申請者は、BEL 投与による貧血に対する DAR の有効性及び安全性を、005 試験の成績に基づき評価可能と考える理由について、以下のとおり説明している。

DAR は、EPO の 165 個のアミノ酸残基のうち 5 個のアミノ酸残基変更することにより血中半減期を延長させた ESA であり、EPO と同様に EPO 受容体に作用し、赤芽球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。

DAR は、慢性腎臓病に伴う EPO の産生低下により貧血を生じている患者及び骨髄異形成症候群によって輸血依存性の貧血を生じている患者のうち EPO が一定の値以下の患者に対する有効性が示されており、「腎性貧血」及び「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を効能・効果として承認されている（「平成 26 年 11 月 17 日付け審査報告書 ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ、同注射液 10 µg プラシリンジ、同注射液 15 µg プラシリンジ、同注射液 20 µg プラシリンジ、同注射液 30 µg プラシリンジ、同注射液 40 µg プラシリンジ、同注射液 60 µg プラシリンジ、同注射液 120 µg プラシリンジ、同注射液 180 µg プラシリンジ」等参照）。

HIF-2α は、低酸素環境下で活性化する転写因子であり、腎臓等での EPO の産生を誘導する作用を有する。BEL は HIF-2α に対する阻害作用を有し、腎臓での EPO の産生を抑制することで貧血を引き起こすと考えられており、001 試験¹⁰⁾において BEL 投与による血中 EPO 濃度の低下が確認されている。DAR は EPO 受容体に対する作用により、BEL 投与による EPO 低値によって引き起こされる貧血を改善すると考えられている。

「腎性貧血」、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」及び BEL 投与による貧血の病態、並びにそれぞれの貧血に対する DAR の作用機序が同一であることを踏まえると、既承認の効能・効果である「腎性貧血」及び「骨髄異形成症候群に伴う貧血」と同様に「BEL 投与に伴う貧血」に対しても、有効性が期待できると考える。

以上より、005 試験において本申請の用法・用量で DAR が投与された患者数は限られているものの、当該試験成績に基づき BEL 投与に伴う貧血¹¹⁾に対する DAR の有効性及び安全性を評価することは可能と考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

¹⁰⁾ 進行固形癌、根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者等を対象に BEL の忍容性、安全性等を検討することを目的とした海外第Ⅰ相試験

¹¹⁾ 本一変申請時における効能・効果は「根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する BEL 投与に伴う貧血」であったが、審査中に本一変申請に係る効能・効果として、VHL 病関連腫瘍に対する BEL 投与による貧血についても追加する旨が申請者より説明された（7.R.4 参照）。

現時点において、BEL 投与による貧血に対する DAR の有効性及び安全性を評価することを主たる目的とした臨床試験成績は得られていないものの、上記の申請者の説明について、一定の理解は可能であり、既承認の効能・効果に対する DAR の有効性及び安全性も踏まえた上で、005 試験の結果に基づき、BEL 投与による貧血に対する DAR の有効性及び安全性を評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

申請者は、BEL 投与による貧血に対する DAR の有効性について、以下のように説明している。

005 試験において BEL 投与による貧血を発現した日本人患者のうち、DAR の投与を受けた 21 例において Hb 値のベースラインからの変化量を 1.0 g/dL 以上及び 2.0 g/dL 以上と定義した場合の奏効率はそれぞれ 76.2 及び 33.3%であったことから（7.1.1.1 参照）、DAR 投与によって BEL による貧血を改善すると考える。また、当該 21 例において DAR 投与後の Hb の最低値を 7.0 g/dL 及び 8.0 g/dL と定義した場合の Hb 維持の達成割合は 85.7 及び 71.4%であり、輸血回避の達成割合が 76.2%であったことを考慮すると（7.1.1.1 参照）、DAR 投与によって輸血を回避しながら BEL による貧血を管理可能と考える。なお、BEL 投与による貧血を発現した日本人患者のうち DAR の投与を受けなかった 2 例では、貧血に対する治療の実施及び BEL の休薬又は減量することなく BEL が継続された。

また、005 試験では、Grade 3 の貧血が発現した場合には BEL を継続、Grade 4 の貧血が発現した場合には Grade 2 に回復するまで BEL を休薬し、回復後に減量の上再開する規定とされていた。当該 BEL の用量調節基準に従った上での DAR の有効性について、DAR の有効性解析対象集団における BEL の休薬又は減量の有無別の結果は表 3 及び表 4 のとおりであった（各評価項目の定義は 7.1.1.1 参照）。

**表 3 BEL の休薬又は減量を要しなかった患者における DAR の有効性の結果
(005 試験、DAR の有効性解析対象集団、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)**

評価項目		結果 [95%CI]	
		BEL 休薬なし 13 例	BEL 減量なし 14 例
①	奏効率 (定義 1) (%)	84.6 [54.6, 98.1]	78.6 [49.2, 95.3]
②	奏効率 (定義 2) (%)	38.5 [13.9, 68.4]	42.9 [17.7, 71.1]
③	Hb 維持の達成割合 (定義 1) (%)	84.6 [54.6, 98.1]	85.7 [57.2, 98.2]
④	Hb 維持の達成割合 (定義 2) (%)	76.9 [46.2, 95.0]	71.4 [41.9, 91.6]
⑤	輸血回避の達成割合 (%)	92.3 [64.0, 99.8]	85.7 [57.2, 98.2]

**表 4 BEL の休薬又は減量を要した患者における DAR の有効性の結果
(005 試験、DAR の有効性解析対象集団、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)**

評価項目		結果 [95%CI]	
		BEL 休薬あり 8 例	BEL 減量あり 7 例
①	奏効率 (定義 1) (%)	62.5 [24.5, 91.5]	71.4 [29.0, 96.3]
②	奏効率 (定義 2) (%)	25.0 [3.2, 65.1]	14.3 [0.4, 57.9]
③	Hb 維持の達成割合 (定義 1) (%)	87.5 [47.3, 99.7]	85.7 [42.1, 99.6]
④	Hb 維持の達成割合 (定義 2) (%)	62.5 [24.5, 91.5]	71.4 [29.0, 96.3]
⑤	輸血回避の達成割合 (%)	50.0 [15.7, 84.3]	57.1 [18.4, 90.1]

上記に加えて、同一の作用機序により、既承認の効能・効果である「腎性貧血」及び「骨髄異形成症候群に伴う貧血」に対する DAR の有効性が示されていること（7.R.1.1 参照）を考慮すると、BEL 投与による貧血に対して、DAR の有効性は期待できると考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験は DAR の有効性及び安全性を評価することを主たる目的として計画された試験ではないこと等から、当該試験成績に基づき BEL 投与による貧血に対する DAR の有効性の評価を行うことには限界がある。しかしながら、上記の申請者の説明は一定の理解が可能であり、BEL 投与による貧血は、BEL の HIF-2 α 阻害作用により腎臓での EPO の産生を抑制することにより引き起こされること、DAR は低下した EPO を補うことにより貧血を改善するものであること等を踏まえ、005 試験の DAR の奏効率の結果に基づき、BEL 投与による貧血に対する DAR の一定の有効性は示されたと判断した。

7.R.3 安全性について（有害事象については、「7.2 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）

申請者は、BEL 投与による貧血に対して DAR を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念等について、以下のように説明している。

005 試験の本体パートの BEL 群及び 004 試験¹²⁾における ESA 投与¹³⁾の有無別の安全性の概要は、表 5 及び表 6 のとおりであった。また、ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者で発現割合が高かった有害事象は表 7 及び表 8 のとおりであった。なお、005 試験において、ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者で発現割合が 3%以上高かった死亡に至った有害事象及び BEL の投与中止に至った有害事象、並びに 004 試験において、ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者で発現割合が 5%以上高くかつ ESA 投与のある患者において 2 例以上に認められた死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び BEL の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 5 ESA 投与の有無別の安全性の概要（005 試験、本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ）

	例数 (%)	
	ESA 投与を受けた患者 105 例	ESA 投与を受けていない患者 267 例
全有害事象	105 (100)	264 (98.9)
Grade 3 以上の有害事象	75 (71.4)	165 (61.8)
死亡に至った有害事象	6 (5.7)	25 (9.4)
重篤な有害事象	46 (43.8)	123 (46.1)
BEL の投与中止に至った有害事象	7 (6.7)	37 (13.9)
BEL の休薬に至った有害事象	60 (57.1)	102 (38.2)
BEL の減量に至った有害事象	23 (21.9)	29 (10.9)

¹²⁾ RCC 病変を有する VHL 病患者を対象に、BEL の有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 II 相試験。ESA の投与基準及び用法・用量は規定されていない。

¹³⁾ 使用された ESA の内訳は 005 試験では、DAR 54 例、エポエチン アルファ 24 例、エポエチン ベータ 9 例、エポエチン ベータ ペゴル 3 例、Epoetin theta 3 例、Epoetin zeta 2 例、不明 20 例（重複あり）、004 試験では DAR 9 例、エポエチン ベータ ペゴル 1 例、不明 8 例（重複あり）であった。

表 6 ESA 投与の有無別の安全性の概要 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	ESA 投与を受けた患者	ESA 投与を受けていない患者
	14 例	47 例
全有害事象	14 (100)	47 (100)
Grade 3 以上の有害事象	8 (57.1)	19 (40.4)
死亡に至った有害事象	0	2 (4.3)
重篤な有害事象	4 (28.6)	14 (29.8)
BEL の投与中止に至った有害事象	0	4 (8.5)
BEL の休薬に至った有害事象	4 (28.6)	22 (46.8)
BEL の減量に至った有害事象	5 (35.7)	5 (10.6)

表 7 ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者において発現割合が高かった有害事象*
(005 試験、本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	ESA 投与を受けた患者	ESA 投与を受けていない患者
	105 例	267 例
全有害事象		
貧血	104 (99.9)	204 (76.4)
COVID-19	18 (17.1)	19 (7.1)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	49 (46.7)	72 (27.0)
肺炎	8 (7.6)	10 (3.7)
高血圧	5 (4.8)	3 (1.1)
重篤な有害事象		
低酸素血症	11 (10.5)	17 (6.4)
貧血	9 (8.6)	11 (4.1)
肺炎	7 (6.7)	10 (3.7)
BEL の休薬に至った有害事象		
貧血	17 (16.2)	15 (5.6)
COVID-19	8 (7.6)	8 (3.0)
BEL の減量に至った有害事象		
貧血	7 (6.7)	4 (1.5)

* : 全有害事象は 10%以上、それ以外は 3%以上発現割合が高かった事象

表 8 ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者において発現割合が高かった有害事象*
(004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

PT (MedDRA ver.25.0)	例数 (%)	
	ESA 投与を受けた患者	ESA 投与を受けていない患者
	14 例	47 例
全有害事象		
呼吸困難	7 (50.0)	9 (19.1)
便秘	6 (42.9)	8 (17.0)
血中クレアチニン増加	4 (28.6)	3 (6.4)
Grade 3 以上の有害事象		
貧血	6 (42.9)	1 (2.1)
高血圧	2 (14.3)	4 (8.5)
BEL の休薬に至った有害事象		
貧血	2 (14.3)	0
BEL の減量に至った有害事象		
貧血	2 (14.3)	0
疲労	2 (14.3)	3 (6.4)

* : 全有害事象は発現割合が 20%以上高かった事象、それ以外は発現割合が 5%以上高くかつ ESA 投与を受けた患者において 2 例以上に認められた事象

Grade 3 以上の有害事象、休薬に至った有害事象及び減量に至った有害事象について、貧血が ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者で多い傾向が認められているが、これは貧血が ESA 投与の原因となったことが影響したと考えており、ESA 投与の有無によって、BEL の安全性プロファイルに明確な差異は認められていないと考える。

005 試験の Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群において DAR 投与を受けた患者のうち、全体集団¹⁴⁾ 及び日本人集団における安全性の概要は表 9 のとおりであった。有害事象と DAR との因果関係について情報が得られている日本人集団において、DAR との因果関係の否定できない有害事象は消化不良及び発疹各 1 例であった。

表 9 安全性の概要 (005 試験、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群における DAR 投与例、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	全体集団 61 例	日本人集団 21 例
全有害事象	61 (100)	21 (100)
全副作用*	—	2 (9.5)
Grade 3 以上の有害事象	38 (62.3)	8 (38.1)
Grade 3 以上の副作用*	—	0
死亡に至った有害事象	2 (3.3)	0
死亡に至った副作用*	—	0
重篤な有害事象	21 (34.4)	5 (23.8)
重篤な副作用*	—	0
DAR の投与中止に至った有害事象	—	0

—: 不明 (日本人以外については有害事象と DAR との因果関係及び DAR の投与中止に係る情報を収集していない)、*: DAR との因果関係が否定できない事象

DAR 等の ESA の添付文書において、がん化学療法又は放射線療法による貧血患者に ESA を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある旨が記載されている (ネスブ注射液 5 µg プラシリンジ、注射液 10 µg プラシリンジ、同注射液 15 µg プラシリンジ、同注射液 20 µg プラシリンジ、同注射液 30 µg プラシリンジ、同注射液 40 µg プラシリンジ、同注射液 60 µg プラシリンジ、同注射液 120 µg プラシリンジ、同注射液 180 µg プラシリンジ 添付文書 2020 年 6 月改訂 (第 1 版) 等) ことを踏まえ、機構は、BEL 投与による貧血に対する ESA 投与が悪性腫瘍の進行及び生存期間の短縮に関連する可能性について申請者に見解を求め、申請者は以下のように回答した。

005 試験の Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群及び 004 試験における、ESA 投与の有無別の悪性腫瘍発現・増悪¹⁵⁾ に関連する事象の発現状況は、表 10 及び表 11 のとおりであった。

¹⁴⁾ 005 試験において、本邦以外の国又は地域においては DAR の用法・用量は規定されていなかった。外国人集団において実際に投与された DAR の用法・用量に関する情報が収集可能であった 31 例における投与回数の中央値 [最小値、最大値] (回) は 5 [1, 29]、累積投与量の中央値 [最小値、最大値] (µg) は 1500 [160, 8500] であった。

¹⁵⁾ MedDRA SMQ 「悪性腫瘍 (狭域)」並びに MedDRA PT 「悪性新生物進行」、「新生物進行」及び「疾患進行」に該当する事象を集計した。なお、005 試験においては疾患進行のうち BEL との因果関係の否定された MedDRA PT 「悪性新生物進行」、「新生物進行」及び「疾患進行」は、悪性腫瘍発現・増悪に関連する事象の発現状況にかかる検討以外の安全性の検討からは除外している。

**表 10 ESA 投与の有無別の悪性腫瘍発現・増悪の発現状況
(005 試験、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)**

	例数 (%)	
	ESA 投与を受けた患者	ESA 投与を受けていない患者
	111 例	270 例
全有害事象	3 (2.7)	27 (10.0)
悪性新生物進行	2 (1.8)	23 (8.5)
胃癌	1 (0.9)	0
膀胱移行上皮癌	0	1 (0.4)
悪性黒色腫	0	1 (0.4)
食道腺癌	0	1 (0.4)
扁平上皮癌	0	1 (0.4)

表 11 ESA 投与の有無別の悪性腫瘍発現・増悪の発現状況 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

	例数 (%)	
	ESA 投与を受けた患者	ESA 投与を受けていない患者
	14 例	47 例
全有害事象	1 (7.1)	1 (2.1)
外陰部癌	1 (7.1)	0
非小細胞肺癌	0	1 (2.1)

また、上記以外の BEL の臨床試験及び海外製造販売後の使用において ESA 投与を受けた患者のうち、重篤な悪性腫瘍発症・増悪が発現した患者の詳細は表 12 のとおりであった。

表 12 BEL 及び ESA 投与を受け重篤な悪性腫瘍発症・増悪が発現した患者一覧

試験名	年齢	性別	がん種	MedDRA PT	Grade	発現時期*1 (日)	持続期間 (日)	ESA の 処置	ESA との 因果関係	BEL との 因果関係	転帰
015*2	5	男	pNET	悪性腫瘍進行	5	15	45	不明	なし	なし	死亡
	7	男	pNET	悪性腫瘍進行	5	23	55	不明	なし	なし	死亡

*1：ESA 初回投与日からの日数、*2：進行褐色細胞腫、進行 pNET 等を対象とした国際共同第 II 相試験

さらに、005 試験の Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群における貧血の Grade 別、ESA 投与の有無別の PFS 及び OS の結果、並びに 004 試験における貧血の Grade 別、ESA 投与の有無別の RCC 病変及び CNS 血管芽腫病変の PFS の結果は

表 13～表 16 及び図 1～図 4 のとおりであり、ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者で PFS 及び OS が明らかに短縮する傾向は認められなかった。また、輸血実施の有無別、BEL の用量調節の有無別の部分集団においても、ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者で PFS 及び OS が短縮する傾向は認められなかった。なお、004 試験における OS イベントは 2 例に認められ、いずれも ESA 投与を受けていない患者であった。

表 13 貧血の Grade 別、ESA 投与の有無別の PFS の中間解析結果
(005 試験、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

貧血の Grade	ESA 投与の有無	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
1	あり	2	1 (50.0)	— [19.4, —]	0.29 [0.04, 2.16]
	なし	30	25 (83.3)	2.0 [1.9, 5.6]	
2	あり	57	34 (59.6)	15.4 [9.1, 27.5]	0.59 [0.39, 0.89]
	なし	104	75 (72.1)	7.3 [3.3, 13.7]	
3	あり	52	40 (76.9)	11.5 [5.7, 16.5]	0.52 [0.35, 0.78]
	なし	70	61 (87.1)	5.4 [2.3, 5.8]	
4	あり	0	非該当	非該当	非該当
	なし	2	2 (100)	1.0 [0.7, —]	

— : 推定不可、* : ESA 投与の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

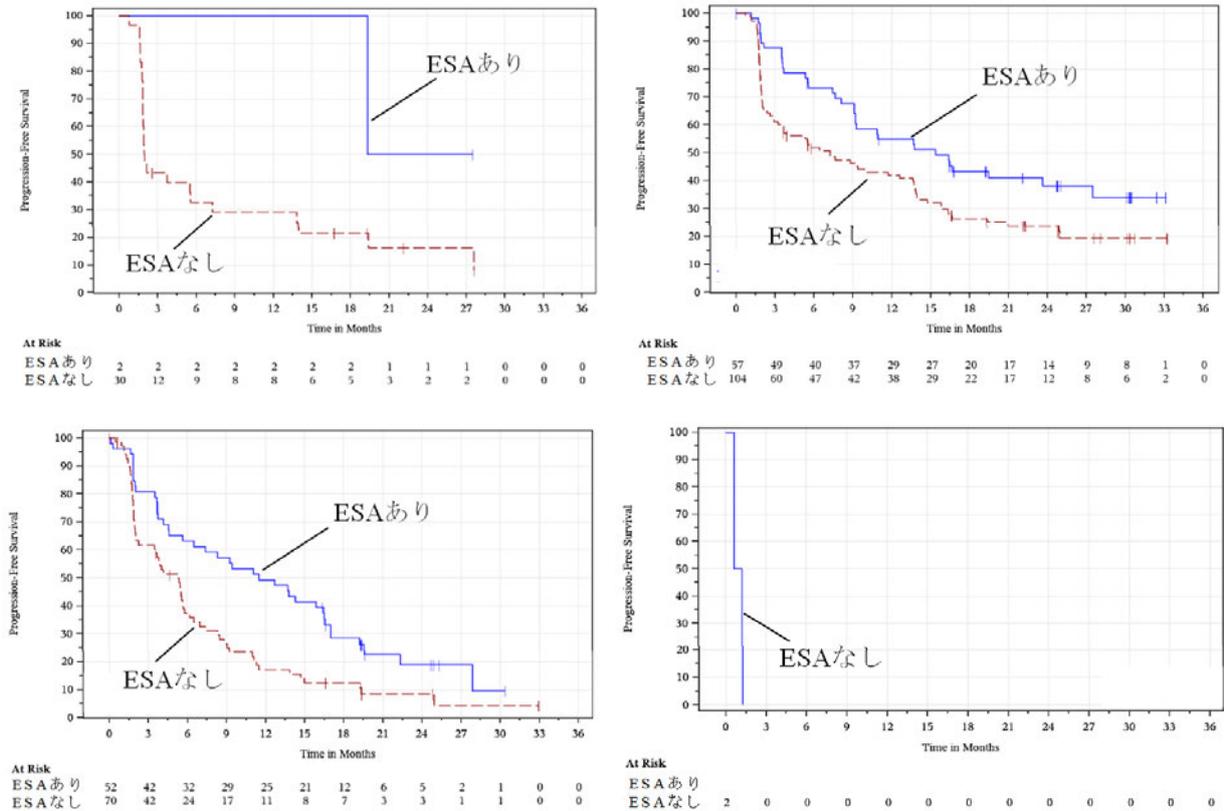


図 1 貧血の Grade 別の部分集団における ESA 投与の有無別の PFS の中間解析の Kaplan-Meier 曲線
(005 試験、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)
(左上図 : Grade 1、右上図 : Grade 2、左下図 : Grade 3、右下図 : Grade 4)

表 14 貧血の Grade 別、ESA 投与の有無別の OS の 2 回目の中間解析結果
(005 試験、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)

貧血の Grade	ESA 投与の有無	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
1	あり	2	0	— [—, —]	非該当
	なし	30	17 (56.7)	21.7 [12.5, —]	
2	あり	57	17 (29.8)	— [26.4, —]	0.42 [0.24, 0.72]
	なし	104	58 (55.8)	24.3 [15.0, 27.7]	
3	あり	52	29 (55.8)	23.0 [19.3, 29.7]	0.72 [0.45, 1.16]
	なし	70	44 (62.9)	17.3 [13.4, 23.2]	
4	あり	0	非該当	非該当	非該当
	なし	2	2 (100)	6.4 [0.7, —]	

— : 推定不可、* : ESA 投与の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

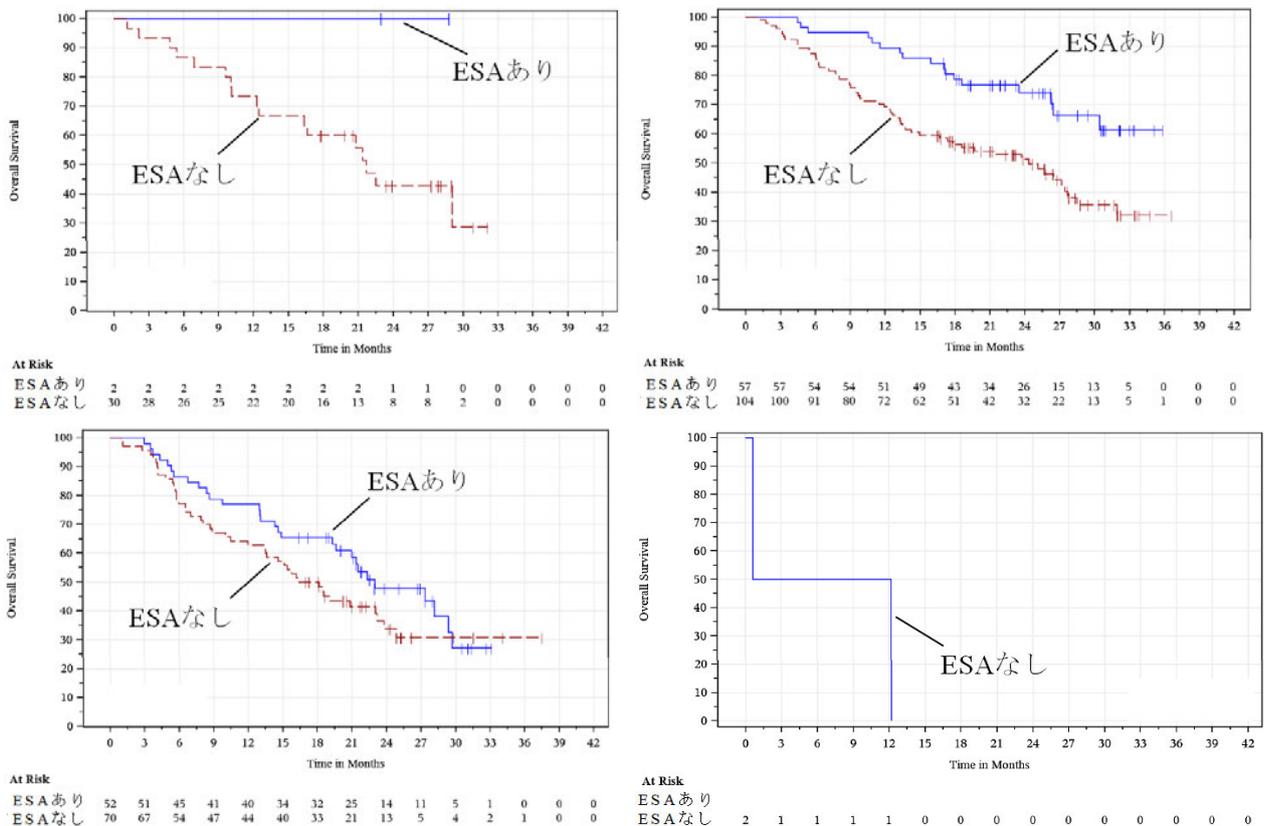


図 2 貧血の Grade 別の部分集団における ESA 投与の有無別の OS の 2 回目の中間解析の Kaplan-Meier 曲線
(005 試験、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ)
(左上図 : Grade 1、右上図 : Grade 2、左下図 : Grade 3、右下図 : Grade 4)

表 15 貧血の Grade 別、ESA 投与の有無別の RCC 病変の PFS の解析結果
(004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

貧血の Grade	ESA 投与の有無	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
1	あり	1	0	— [—, —]	非該当
	なし	23	6 (26.1)	39.2 [36.4, —]	
2	あり	7	1 (14.3)	— [38.5, —]	1.63 [0.10, 26.48]
	なし	17	1 (5.9)	— [—, —]	
3	あり	6	1 (16.7)	— [33.1, —]	非該当
	なし	1	0	— [—, —]	

— : 推定不可、* : ESA 投与の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

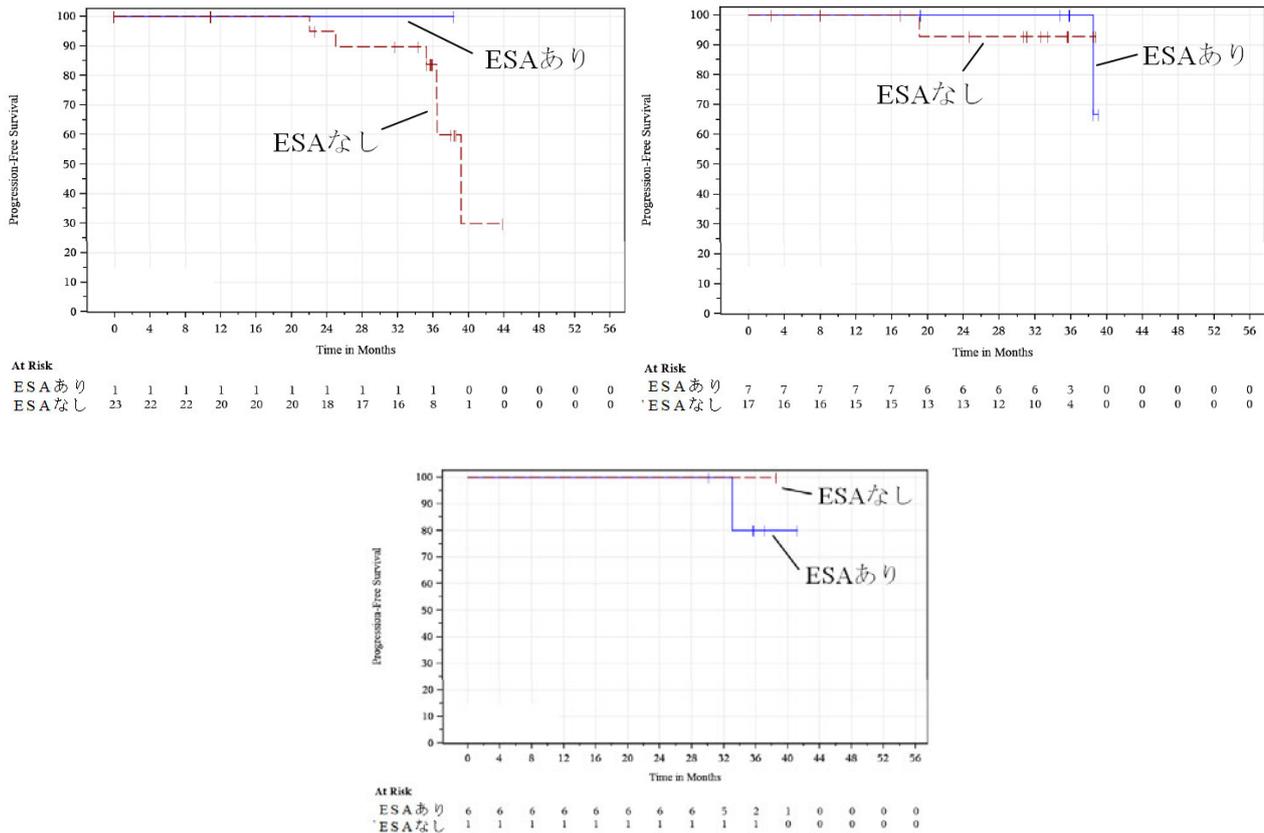


図3 貧血の Grade 別の部分集団における ESA 投与の有無別の RCC 病変の PFS の Kaplan-Meier 曲線 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)
(左上图：Grade 1、右上図：Grade 2、下图：Grade 3)

表 16 貧血の Grade 別、ESA 投与の有無別の CNS 血管芽腫病変の PFS の解析結果 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

貧血の Grade	ESA 投与の有無	例数	イベント数 (%)	中央値 [95%CI] (カ月)	ハザード比* [95%CI]
1	あり	1	0	— [—, —]	非該当
	なし	21	6 (28.6)	— [34.0, —]	
2	あり	5	1 (20.0)	— [19.3, —]	1.88 [0.12, 30.26]
	なし	12	1 (8.3)	— [—, —]	
3	あり	5	1 (20.0)	— [2.6, —]	非該当
	なし	1	0	— [—, —]	

—：推定不可、*：ESA 投与の有無を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

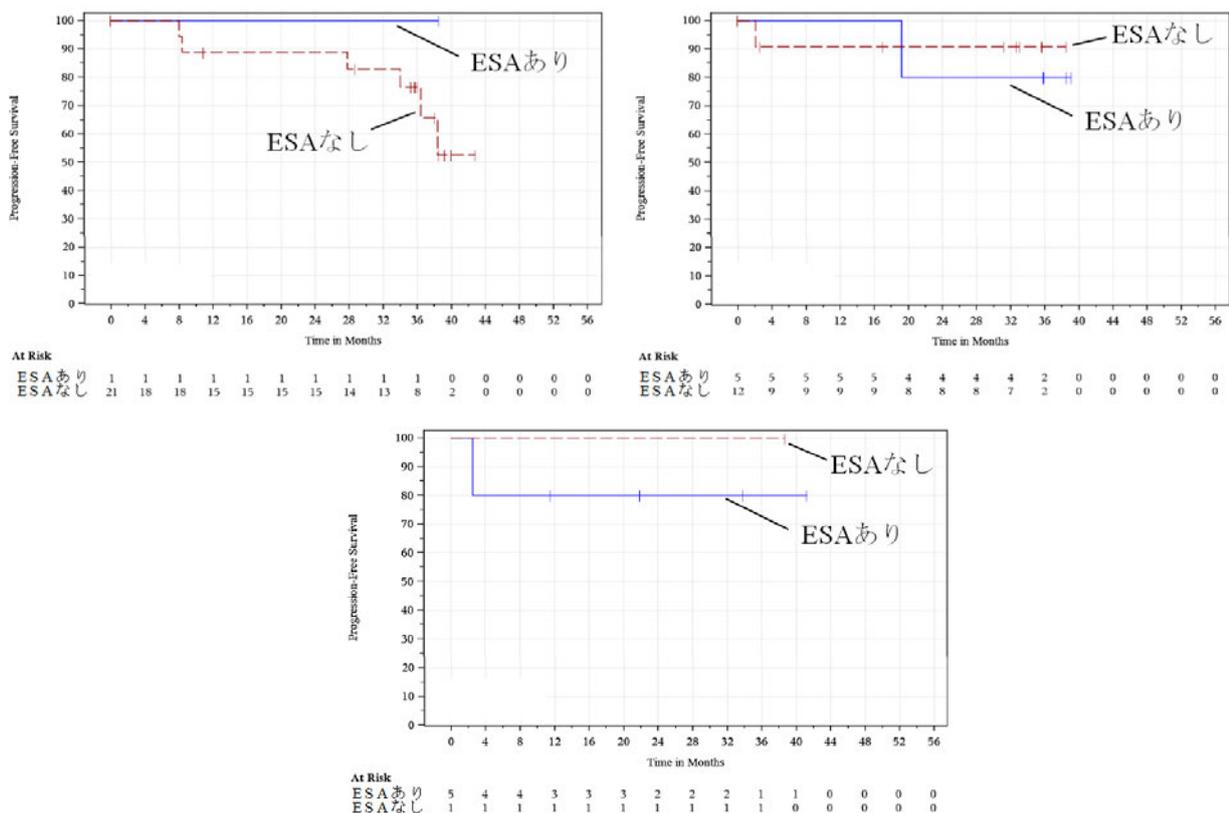


図4 貧血の Grade 別の部分集団における ESA 投与の有無別の CNS 血管芽腫病変の PFS の Kaplan-Meier 曲線 (004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)
(左上図 : Grade 1、右上図 : Grade 2、下図 : Grade 3)

がん化学療法に伴う貧血に対して ESA を投与した場合に悪性腫瘍の進行及び生存期間に負の影響を及ぼす原因は明確にはされていない。がん化学療法に伴う貧血は造血幹細胞及び造血前駆細胞に対する傷害に起因している一方、BEL 投与による貧血は内因性 EPO の減少に起因していることを踏まえると、BEL 投与による貧血に対する ESA 投与は低下した EPO を補う点でがん化学療法に伴う貧血に対する ESA 投与と異なる。

005 試験及び 004 試験においては、BEL による貧血に対する DAR 等の ESA 投与が有害事象の増加、悪性腫瘍の発症・増悪、生存期間の短縮に関係することを示唆する結果は得られていないと考える。

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

005 試験及び 004 試験は DAR の安全性を評価することを目的とした試験ではなく、投与基準、用法・用量を規定した上で DAR を投与された患者数は限られていることから、当該試験成績から BEL 投与による貧血に対する DAR の安全性の評価には限界があると考えられる。しかしながら、005 試験及び 004 試験において ESA 投与を受けていない患者と比較して ESA 投与を受けた患者において、貧血を除き、発現割合が明らかに増える有害事象は認められていないこと、005 試験に組み入れられた患者のうち投与基準及び用法・用量を規定した上で DAR を投与された日本人患者において、Grade 3 以上の DAR との因果関係の否定されない有害事象は認められていないことを踏まえると、BEL 投与による貧血に対して DAR を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考える。

がん化学療法に伴う貧血に対する ESA 投与が悪性腫瘍の進行及び生存期間の短縮に関連している可能性があることと指摘されていることを踏まえると、RCC 等の悪性腫瘍患者に対する ESA 投与の適切性に

については慎重に検討する必要があると考えるものの、005 試験及び 004 試験において、BEL 投与下での貧血に対する ESA 投与によって悪性腫瘍の進行及び生存期間の短縮を示唆する結果は得られていないこと、がん化学療法に伴う貧血と BEL 投与による貧血の発現機序は異なり、BEL 投与による貧血に対する DAR の作用機序は、BEL 投与に伴い低下した EPO を補うものであることを踏まえると、DAR を BEL 投与による貧血に対する治療選択肢の一つとすることは可能と考える。

以上より、有害事象の観察等の適切な対応がなされるのであれば、BEL 投与による貧血に対する DAR 投与は忍容可能と判断した。なお、ESA 投与と悪性腫瘍の進行及び生存期間の短縮に関連する可能性については、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本一変申請時に、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項は、下表のように設定されていた。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
根治切除不能又は転移性の腎細胞癌に対する BEL 投与に伴う貧血	<ul style="list-style-type: none"> DAR の投与は、BEL 投与により Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避を目的に使用すること。

また、本一変申請後に申請者より、本一変申請に係る効能・効果について、根治切除不能又は転移性の RCC に対する BEL 投与に伴う貧血に加え、VHL 病関連腫瘍に対する BEL 投与に伴う貧血についても追加する旨が説明された。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のとおり設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
BEL 投与に伴う貧血	<ul style="list-style-type: none"> DAR の投与は、BEL 投与により Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。 臨床試験で評価されたがん種について、臨床成績の項の内容を熟知し、DAR の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 DAR の投与に際しては、BEL 投与に伴う貧血であることを確認し、他の原因による貧血症（失血性貧血、がんに伴う貧血等）には投与しないこと。

7.R.4.1 DAR の臨床的位置付け及び投与対象について

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¹⁶⁾における、BEL 投与による貧血に対する DAR 投与に関する記載は認められなかった。

申請者は、DAR の投与対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

¹⁶⁾ 国内診療ガイドライン（2017年版 2022年アップデート）、VHL 病診療の手引き、NCCN ガイドライン（腎癌）（v.3.2025）、NCCN ガイドライン（中枢神経系腫瘍）（v.4.2024）、NCCN ガイドライン（神経内分泌腫瘍及び副腎腫瘍）（v.4.2024）、NCI-PDQ（RCC）（2024年9月18日版）、NCI-PDQ（VHL 病）（2024年10月23日版）、DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology（12th ed., Wolters Kluwer, 2023, Netherlands）及び新臨床腫瘍学（改訂第7版、南江堂）

PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴を有する根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした 005 試験の結果、BEL 投与による貧血に対する DAR の臨床的有用性が示された(7.R.2 及び 7.R.3 参照) ことから、DAR は当該患者における BEL 投与による貧血に対する治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。

また、005 試験 (日本人患者以外も含む) 及び RCC 病変を有する VHL 病患者を対象とした 004 試験において BEL 投与による貧血に対して ESA 投与を受けた 111 例及び 14 例における ESA の有効性 (各評価項目の定義は 7.1.1.1 参照) は表 17 のとおりであり、005 試験の日本人患者と異なり、005 試験の外国人患者及び 004 試験においては ESA の薬剤、投与基準、用法・用量等は規定していなかったことに留意する必要があるものの、004 試験の患者においても 005 試験の患者と同様に ESA の有効性が認められた。当該結果に加え、BEL 投与による貧血の発現機序及び貧血に対する DAR の作用機序は RCC と VHL 関連腫瘍とで同一であること、並びに「7.R.3 安全性について」の項における検討結果を踏まえると、VHL 病関連腫瘍病変を有する患者に対しても 005 試験の対象患者と同様に、BEL 投与による貧血に対する DAR の臨床的有用性が期待でき、VHL 病関連腫瘍に対する BEL 投与による貧血に対しても、DAR は治療選択肢の一つとして位置付けられると考える。なお、RCC 及び VHL 関連腫瘍以外のがん種については、BEL 投与による貧血に対する DAR の臨床的有用性を検討するためのデータが得られていないことから、DAR の投与対象は RCC 及び VHL 病関連腫瘍病変を有する患者に限定することが適切と考える。

表 17 ESA の有効性の結果 (005 試験、Safety run-in Cohort 及び本体パートの BEL 群、2023 年 6 月 13 日データカットオフ、004 試験、2022 年 4 月 1 日データカットオフ)

評価項目	結果 [95%CI]	
	005 試験 111 例	004 試験 14 例
① 奏効率 (定義 1) (%)	60.4 [50.6, 69.5]	57.1 [28.9, 82.3]
② 奏効率 (定義 2) (%)	39.6 [30.5, 49.4]	35.7 [12.8, 64.9]
③ Hb 維持の達成割合 (定義 1) (%)	91.0 [84.1, 95.6]	78.6 [49.2, 95.3]
④ Hb 維持の達成割合 (定義 2) (%)	68.5 [59.0, 77.0]	78.6 [49.2, 95.3]
⑤ 輸血回避の達成割合 (%)	67.6 [58.0, 76.1]	71.4 [41.9, 91.6]

005 試験の日本人患者における DAR の投与基準は、海外診療ガイドラインにおけるがん化学療法に伴う貧血に対する ESA 投与基準を参考に Hb 10 g/dL 未満¹⁷⁾ と設定した。当該基準で DAR を投与した 005 試験の日本人患者において、BEL 投与による貧血に対する DAR の有効性及び安全性が示されていることから、効能・効果に関連する注意の項において Hb 値が 10 g/dL 未満の患者を対象とする旨を注意喚起する。なお、005 試験の日本人患者及び外国人患者¹⁸⁾ において、ESA 開始時点の Hb 値の中央値 [最小値、最大値] (g/dL) はそれぞれ 9.4 [7.1, 9.9] 及び 9.0 [6.5, 11.3] であった。

また、005 試験の日本人患者において、貧血症状の有無は DAR の投与基準に含まれていなかったものの、がん化学療法に伴う貧血に対する ESA 投与が悪性腫瘍の進行及び生存期間の短縮に関係する可能性がある旨が報告されていることを踏まえると、ESA の投与は必要最低限とすることが適切と考える。し

¹⁷⁾ ASCO/ASH ガイドラインにおいて Hb 10 g/dL 未満の場合に ESA 投与が選択肢とされていたことを参考に設定された。

¹⁸⁾ ESA の投与開始基準は設定されていなかった。

たがって、効能・効果に関連する注意の項において、DAR 投与の対象は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定する旨を注意喚起する。

加えて、DAR 投与の臨床的意義は、赤血球輸血を回避しながら、貧血症状を改善することにより、DAR の対象患者の選択にあたっては、赤血球輸血と DAR それぞれのリスク及びベネフィットを踏まえて、DAR 投与が適切と考えられる患者に投与することが適切と考えることから、効能・効果に関連する注意の項において輸血の回避を目的に使用する旨を注意喚起する。

以上より、効能・効果に関連する注意の項において、以下の内容を設定する。

- DAR の投与は、BEL 投与により Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避を目的に使用すること。

なお、BEL による貧血に対する他の選択肢である赤血球輸血との使い分けについては、赤血球輸血においては貧血及び貧血に伴う症状を速やかに改善できる可能性がある一方、感染、鉄の過剰負荷、循環過負荷、高カリウム血症、発熱、アレルギー反応（アナフィラキシー反応を含む）等が発現する可能性に注意する必要があるとされている（血液製剤の使用指針、ESMO ガイドライン（2018 年版）等）。また、がん化学療法に伴う貧血に対する赤血球輸血のトリガーは Hb 値 7.0～8.0 g/dL が推奨されており（血液製剤の使用指針）、BEL 投与による貧血に対する赤血球輸血の実施基準についても当該値が参考になると考える一方、BEL 投与による貧血に対する DAR の投与基準は 005 試験の設定に基づき Hb 値 10 g/dL 未満とすることが適切と考える。以上より、BEL 投与による貧血に対する赤血球輸血と DAR の使い分けについては、赤血球輸血並びに ESA の有効性、安全性及び投与基準を踏まえて適応患者が選択されるものとする。

機構は、申請者の説明を概ね了承した。

DAR の効能・効果について、DAR の投与対象は BEL 投与による血中 EPO 濃度低下に伴い貧血が認められた患者であり、BEL の効能・効果の範囲内で使用されること、BEL 投与による貧血の発現機序及び BEL 投与による貧血に対する DAR の作用機序は異なるがん種の患者間で同一と考えられることから、効能・効果は「BEL 投与に伴う貧血」と設定することが適切と考える。その上で、臨床試験において DAR の投与基準及び用法・用量を設定した上で DAR の有効性及び安全性が検討された試験は 005 試験のみであることから、臨床成績の項において 005 試験について記載した上で、効能・効果に関連する注意の項において、臨床試験で評価されたがん種について、臨床成績の項の内容を熟知し、DAR の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行う旨を注意喚起する必要があると考える。なお、BEL は EPO の産生を抑制することで貧血を引き起こすと考えられており、BEL の臨床試験において BEL 投与による血中 EPO 濃度の低下が確認されている。しかしながら 005 試験において ESA 投与前の血中 EPO 濃度の基準は設定されておらず、本邦においては Hb 値に基づき DAR の投与基準が設定されていたことから、005 試験の設定に基づき、投与前の血中 EPO 濃度の基準等について DAR の添付文書等において設定する必要はないと考える。ただし、DAR の投与に際しては、他の原因による貧血症（失血性貧血、がんに伴う貧血等）を鑑別し、BEL 投与に伴う血中 EPO 濃度の低下による貧血であることを確認する必要があると考える。

また、DAR 投与の目的は赤血球輸血の回避に限定されるものではなく、赤血球輸血と DAR それぞれのリスク及びベネフィットを踏まえて、DAR 投与が適切と考えられる患者に投与されると考えることか

ら、効能・効果に関連する注意の項において輸血の回避を目的に投与する旨を注意喚起する必要はないと考える。

以上より、本一変申請に係る効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項を下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
BEL 投与に伴う貧血	<ul style="list-style-type: none"> • DAR の投与は、BEL 投与により Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。 • 臨床試験で評価されたがん種について、臨床成績の項の内容を熟知し、DAR の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 • DAR の投与に際しては、BEL 投与に伴う貧血であることを確認し、他の原因による貧血症（失血性貧血、がんに伴う貧血等）には投与しないこと。

7.R.5 用法・用量について

本一変申請に係る DAR の申請用法・用量は下表のように設定されていた。また、本承認申請後に、用法・用量に関連する注意の項を、下表のように設定する旨が説明された。

用法・用量	用法・用量に関連する注意						
通常、成人には DAR として、1 回 360 µg を 3 週間以上の間隔をあけて皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> • Hb 濃度が 10 g/dL 未満であることを確認した後、投与を開始すること。 • 十分な貧血改善効果（Hb 濃度で 10 g/dL 以上）が得られた場合は、投与を中止すること。投与中止後、Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、DAR を再度投与する場合は、下表を参考に投与すること。 <table border="1" data-bbox="603 943 1390 1070"> <thead> <tr> <th>投与中止前の Hb 濃度</th> <th>DAR 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 g/dL 以上 12 g/dL 以下</td> <td>投与中止前の投与量を投与する。</td> </tr> <tr> <td>12 g/dL 超</td> <td>投与中止前の投与量の半量を目安に減量し、投与する。</td> </tr> </tbody> </table>	投与中止前の Hb 濃度	DAR 投与量	10 g/dL 以上 12 g/dL 以下	投与中止前の投与量を投与する。	12 g/dL 超	投与中止前の投与量の半量を目安に減量し、投与する。
投与中止前の Hb 濃度	DAR 投与量						
10 g/dL 以上 12 g/dL 以下	投与中止前の投与量を投与する。						
12 g/dL 超	投与中止前の投与量の半量を目安に減量し、投与する。						

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の項、並びに以下の項に示す検討の結果、DAR の用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意						
通常、成人には DAR として、1 回 360 µg を 3 週間以上の間隔をあけて皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> • 十分な貧血改善効果（Hb 濃度で 10 g/dL 以上）が得られた場合は、投与を中止すること。投与中止後、Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、DAR を再度投与する場合は、下表を参考に投与すること。 <table border="1" data-bbox="603 1413 1390 1570"> <thead> <tr> <th>投与中止前の Hb 濃度</th> <th>DAR 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 g/dL 以上 12 g/dL 以下</td> <td>投与中止前の投与量と同一用量を投与する。</td> </tr> <tr> <td>12 g/dL 超</td> <td>投与中止前の投与量の半量に減量し、投与する。</td> </tr> </tbody> </table>	投与中止前の Hb 濃度	DAR 投与量	10 g/dL 以上 12 g/dL 以下	投与中止前の投与量と同一用量を投与する。	12 g/dL 超	投与中止前の投与量の半量に減量し、投与する。
投与中止前の Hb 濃度	DAR 投与量						
10 g/dL 以上 12 g/dL 以下	投与中止前の投与量と同一用量を投与する。						
12 g/dL 超	投与中止前の投与量の半量に減量し、投与する。						

7.R.5.1 DAR の用法・用量について

申請者は、DAR の用法・用量について、以下のように説明している。

下記の点等を考慮し、本邦における DAR の用法・用量として 360 µg を 3 週間以上の間隔をあけて皮下投与と設定された 005 試験において、BEL による貧血に対する DAR の臨床的有用性が示されたことから（7.R.2 及び 7.R.3 参照）、005 試験における設定に基づき DAR の申請用法・用量を設定した。

- BEL の忍容性等を評価することを目的とした海外第 I 相試験（001 試験）において DAR の 1 回投与量は主に 500 µg であったこと

- 海外診療ガイドライン（ASCO/ASH ガイドライン等）におけるがん化学療法に伴う貧血に対する DAR の推奨用量が 500 µg Q3W とされていたこと
- DAR の既承認の「骨髄異形成症候群に伴う貧血」の開発においては、DAR の有効性が体重別に異なる可能性を考慮し、日本人と欧米人の体重差を考慮して国内試験の用法・用量を設定していたことを参考に、005 試験においても日本人と米国人の体重差を考慮して用法・用量を設定することが適切と考えたこと
- 日本人の体重の平均値は米国人の体重の平均値の 70%と見積もったこと（Natl Health Stat Report 2018; 122: 1-16 等）
- DAR の規格が最大 180 µg のプレフィルドシリンジであること

また、005 試験において、本邦では、BEL 投与による貧血に対して DAR を投与し、Hb が 10 g/dL 以上となった場合には DAR の投与を中止し、その後、貧血が再度認められた場合には、DAR の投与中止前の Hb 値に応じて DAR の投与量を調整（DAR 投与中止前に Hb 12 g/dL 以下であれば同一用量、DAR 投与中止前に Hb 12 g/dL 超であれば 180 µg に減量）することとされた。加えて、005 試験においては、Hb 値以外に DAR の用量調節に関する基準は設定していないものの、DAR が必要以上に投与されることのないよう、貧血症状、年齢等により減量することを考慮すべきと考えることから、用法・用量において貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する旨を設定する。

効能・効果に関連する注意の項において、Hb 10 g/dL 未満の患者に投与する旨を注意喚起しているものの、Hb 値を測定することなく貧血症状のみに基づいて DAR の投与が判断されることがないように、用法・用量に関連する注意の項においても Hb 10 g/dL 未満であることを確認した後に投与する旨を注意喚起する。

さらに、005 試験においては、DAR の減量時の用量として 180 µg 未満の用量は設定されておらず、2 段階以上の減量を要する患者も認められなかったものの、005 試験において DAR の有効性及び安全性の評価が可能であった患者数は限られていること、Hb 12 g/dL を超え Hb 10 g/dL 未満に低下後に DAR 180 µg に減量して投与再開した患者において、再度 Hb 12 g/dL を超える患者がいる可能性は否定できず、製造販売後においては 2 段階以上の減量を要する場合も想定されることから、2 段階以上の減量が可能となるよう、用法・用量に関連する注意の項において、投与再開時に減量する場合の具体的な投与量は記載せず、005 試験設定を考慮して、投与中止前の投与量の半量を目安とする旨を記載する。

以上より、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意を下表のように設定した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意						
通常、成人には DAR として、1 回 360 µg を 3 週間以上の間隔をあけて皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> • Hb 濃度が 10 g/dL 未満であることを確認した後、投与を開始すること。 • 十分な貧血改善効果（Hb 濃度で 10 g/dL 以上）が得られた場合は、投与を中止すること。投与中止後、Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、DAR を再度投与する場合は、下表を参考に投与すること。 						
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>投与中止前の Hb 濃度</th> <th>DAR 投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>10 g/dL 以上 12 g/dL 以下</td> <td>投与中止前の投与量を投与する。</td> </tr> <tr> <td>12 g/dL 超</td> <td>投与中止前の投与量の半量を目安に減量し、投与する。</td> </tr> </tbody> </table>	投与中止前の Hb 濃度	DAR 投与量	10 g/dL 以上 12 g/dL 以下	投与中止前の投与量を投与する。	12 g/dL 超	投与中止前の投与量の半量を目安に減量し、投与する。
	投与中止前の Hb 濃度	DAR 投与量					
10 g/dL 以上 12 g/dL 以下	投与中止前の投与量を投与する。						
12 g/dL 超	投与中止前の投与量の半量を目安に減量し、投与する。						

機構が考察した内容は、以下のとおりである。

上記の申請者の説明を概ね了承した。DAR の 2 段階以上の減量について、005 試験において 180 µg 未満の減量用量は設定されておらず、005 試験成績に基づき DAR を 2 段階以上減量した場合の有効性につ

いて検討することは困難であるものの、DAR の既承認の効能・効果である「腎性貧血」及び「骨髄異形成症候群に伴う貧血」において、2段階以上の減量が許容されており、「腎性貧血」、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」及び BEL 投与による貧血の病態、並びにそれぞれの貧血に対する DAR の作用機序が同一であることを踏まえると、患者の状態に応じて2段階以上の減量を考慮することは可能と考える。ただし、貧血症状、年齢等により適宜減量する旨については、当該内容が 005 試験において設定されていないことに加えて、貧血症状及び年齢に関連して減量する目安となる情報が得られていないことから、用法・用量に設定する必要性は乏しいと考える。また、Hb 値 10 g/dL 未満であることを確認した後に投与する旨の注意喚起については、対象患者の選択に関する内容であり、効能・効果に関連する注意の項において設定することが適切と考える。

以上より、本一変申請に係る用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意	
通常、成人には DAR として、1回 360 µg を 3 週間以上の間隔をあけて皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 十分な貧血改善効果 (Hb 濃度で 10 g/dL 以上) が得られた場合は、投与を中止すること。投与中止後、Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、DAR を再度投与する場合は、下表を参考に投与すること。 	
	投与中止前の Hb 濃度	DAR 投与量
	10 g/dL 以上 12 g/dL 以下	投与中止前の投与量と同一用量を投与する。
	12 g/dL 超	投与中止前の投与量の半量に減量し、投与する。

7.R.6 RMP (案) について

DAR は、既承認の効能・効果に係る審査を踏まえ、RMP¹⁹⁾ が公表されている。

機構は、「7.R.3 安全性について」の項における検討を踏まえ、本一変申請に係る DAR の RMP (案) において、現在公表されている RMP¹⁹⁾ (表 18) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

表 18 RMP (案) における安全性検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> 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、脳梗塞 シャント血栓・閉塞 	<ul style="list-style-type: none"> 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、がん進行及び再発のリスク上昇、死亡率上昇 	<ul style="list-style-type: none"> MDS に伴う貧血患者における急性骨髄性白血病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		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下での MDS に伴う貧血患者における長期投与時の有効性 		

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本一変申請において、新たに特定された安全性の検討課題はなく、以下の理由等から、現時点では、日本人の BEL 投与に伴う貧血患者における DAR の安全性等を検討することを目的とした製

¹⁹⁾ ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ、同注射液 10 µg プラシリンジ、同注射液 15 µg プラシリンジ、同注射液 20 µg プラシリンジ、同注射液 30 µg プラシリンジ、同注射液 40 µg プラシリンジ、同注射液 60 µg プラシリンジ、同注射液 120 µg プラシリンジ、同注射液 180 µg プラシリンジに係る RMP (2024 年 12 月 11 日提出) 等

造販売後調査を承認取得後直ちに実施する必要はないと考え、通常の安全性監視活動により安全性情報を収集する旨を説明している。

- 005 試験及び 004 試験成績から BEL 投与による貧血に対する DAR の安全性を評価することは限界があると考え、投与基準及び用法・用量を規定した上で DAR を投与された日本人患者の結果から、BEL 投与による貧血に対し DAR を投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと考えること（7.R.3 参照）
- 既承認の効能・効果に係る複数の製造販売後調査²⁰⁾ が実施され、日本人患者に対する DAR の安全性情報は一定程度収集されていること。また、当該調査において収集された安全性情報からは、新たな安全性上の懸念は認められていないこと

機構は、申請者の説明を了承した。

7.2 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「7.1 評価資料」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。

7.2.1 国際共同第Ⅲ相試験（005 試験）

有害事象は日本人集団の DAR 投与例で 21/21 例（100%）に認められ、DAR との因果関係が否定できない有害事象は 2/21 例（9.5%）に認められた。発現割合が 10%以上の有害事象は表 19 のとおりであった。

²⁰⁾ ①透析施行中の腎性貧血、②血液透析患者の腎性貧血、③保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血、④腹膜透析患者の腎性貧血、⑤小児慢性腎臓病及び⑥MDS に伴う貧血患者を対象とした製造販売後調査が実施されており、2024 年 1 月時点で 12,033 例（それぞれ、①4,068 例、②196 例、③5,594 例、④138 例、⑤76 例及び⑥1,961 例）の調査票が回収されている。

表 19 発現割合が 10%以上の有害事象（日本人集団、DAR 投与例）

SOC PT (MedDRA ver.26.0)	例数 (%)	
	21 例	
	全 Grade	Grade 3 以上
全有害事象	21 (100)	8 (38.1)
血液およびリンパ系障害		
貧血	21 (100)	8 (38.1)
胃腸障害		
悪心	3 (14.3)	0
嘔吐	3 (14.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態		
疲労	3 (14.3)	0
倦怠感	6 (28.6)	0
発熱	4 (19.0)	0
感染症および寄生虫症		
COVID-19	3 (14.3)	0
带状疱疹	3 (14.3)	0
臨床検査		
ALT 増加	4 (19.0)	0
AST 増加	4 (19.0)	0
血小板数減少	3 (14.3)	1 (4.8)
代謝および栄養障害		
食欲減退	4 (19.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸困難	3 (14.3)	0
皮膚および皮下組織障害		
斑状丘疹状皮疹	3 (14.3)	0

重篤な有害事象は、日本人集団の DAR 投与例で 5/21 例（23.8%）に認められた。認められた重篤な有害事象は、COVID-19 2 例（9.5%）、蜂巣炎、低酸素症、抗利尿ホルモン不適合分泌、単径ヘルニア、ネフローゼ症候群、血小板数減少及び肺炎各 1 例（4.8%）であり、いずれも DAR との因果関係は否定された。

DAR の投与中止に至った有害事象は、日本人集団の DAR 投与例で認められなかった。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の BEL 投与に伴う貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。DAR は、BEL 投与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。また機構は、安全性及び効能・効果については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和7年5月27日

申請品目

- [販 売 名] ① ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ、同注射液 10 µg プラシリンジ、同注射液 15 µg プラシリンジ、同注射液 20 µg プラシリンジ、同注射液 30 µg プラシリンジ、同注射液 40 µg プラシリンジ、同注射液 60 µg プラシリンジ、同注射液 120 µg プラシリンジ、同注射液 180 µg プラシリンジ
- ② ダルベポエチン アルファ注 5 µg シリンジ「KKF」、同注 10 µg シリンジ「KKF」、同注 15 µg シリンジ「KKF」、同注 20 µg シリンジ「KKF」、同注 30 µg シリンジ「KKF」、同注 40 µg シリンジ「KKF」、同注 60 µg シリンジ「KKF」、同注 120 µg シリンジ「KKF」、同注 180 µg シリンジ「KKF」

[一 般 名] ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)

[申 請 者] ①協和キリン株式会社、②協和キリンフロンティア株式会社

[申請年月日] 令和6年8月2日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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。

1.1 有効性について

PD-1/PD-L1 阻害剤及び VEGFR-TKI による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型 RCC 患者を対象とした国際共同第Ⅲ相試験(005試験)において、BEL 投与による貧血に対して ESA を投与することが選択肢の一つとされ、本邦では、DAR の投与基準及び用法・用量が規定され、DAR が投与された日本人集団における有効性が評価された。

機構は、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」の項における検討の結果、005試験は DAR の有効性を評価することを主たる目的として計画された試験ではないこと等から、当該試験成績に基づき BEL 投与による貧血に対する DAR の有効性の評価を行うことには限界があると考えたものの、以下の点等も踏まえると、005試験の DAR の奏効率の結果に基づき、BEL 投与による貧血に対する DAR の一定の有効性は示されたと判断した。

- BEL 投与による貧血は、BEL の HIF-2α 阻害作用により腎臓での EPO の産生を抑制することにより引き起こされること、DAR は低下した EPO を補うことにより貧血を改善するものであること

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。

1.2 安全性について

機構は、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」の項における検討の結果、BEL投与による貧血に対してDARを投与する際に、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められていないと判断した。

また、機構は、がん化学療法に伴う貧血に対するESA投与が悪性腫瘍の進行及び生存期間の短縮に関連している可能性があることと指摘されていることを踏まえると、RCC等の悪性腫瘍患者に対するESA投与の適切性については慎重に検討する必要があると考えるものの、以下の点を踏まえると、DARをBEL投与による貧血に対する治療選択肢の一つとすることは可能と判断した。

- 005試験及び004試験において、ESA投与によって悪性腫瘍の進行及び生存期間の短縮を示唆する結果は得られていないこと
- がん化学療法に伴う貧血とBEL投与による貧血の発現機序は異なり、BEL投与による貧血に対するDARの作用機序は、BEL投与に伴い低下したEPOを補うものであること

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。

1.3 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「7.R.4 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、本一変申請に係るDARの効能・効果及び効能・効果に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

効能・効果	効能・効果に関連する注意
BEL投与に伴う貧血	<ul style="list-style-type: none">• DARの投与は、BEL投与によりHb濃度が10g/dL未満に低下し、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。• 臨床試験で評価されたがん種について、臨床成績の項の内容を熟知し、DARの有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。• DARの投与に際しては、BEL投与に伴う貧血であることを確認し、他の原因による貧血症（失血性貧血、がんに伴う貧血等）には投与しないこと。

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。

以上より、機構は、上記のように効能・効果及び効能・効果に関連する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。

1.4 用法・用量について

機構は、審査報告(1)の「7.R.5 用法・用量について」の項における検討の結果、本一変申請に係るDARの用法・用量及び用法・用量に関連する注意の項について、下表のように設定することが適切と判断した。

用法・用量	用法・用量に関連する注意	
通常、成人には DAR として、1 回 360 µg を 3 週間以上の間隔をあけて皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	<ul style="list-style-type: none"> 十分な貧血改善効果（Hb 濃度で 10 g/dL 以上）が得られた場合は、投与を中止すること。投与中止後、Hb 濃度が 10 g/dL 未満に低下し、DAR を再度投与する場合は、下表を参考に投与すること。 	
	投与中止前の Hb 濃度	DAR 投与量
	10 g/dL 以上 12 g/dL 以下	投与中止前の投与量と同一用量を投与する。
12 g/dL 超	投与中止前の投与量の半量に減量し、投与する。	

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。

以上より、機構は、上記のように用法・用量及び用法・用量に関連する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。

1.5 RMP（案）及び製造販売後の検討事項について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 RMP（案）について」の項における検討の結果、本一変申請に係る DAR の RMP（案）において、現在公表されている RMP²¹⁾ における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を変更する必要はないと判断した。

また、機構は、審査報告（1）の「7.R.7 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、BEL 投与に伴う貧血患者における DAR 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承認取得後直ちに実施する必要はなく、通常的安全性監視活動により安全性情報を収集することで差し支えないと判断した。

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。

機構は、上記の議論を踏まえ、本一変申請に係る DAR の RMP（案）において、現在公表されている RMP²¹⁾ における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を変更する必要はないと判断した。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、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²²⁾

ベルズチファン投与に伴う貧血

²¹⁾ ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ、同注射液 10 µg プラシリンジ、同注射液 15 µg プラシリンジ、同注射液 20 µg プラシリンジ、同注射液 30 µg プラシリンジ、同注射液 40 µg プラシリンジ、同注射液 60 µg プラシリンジ、同注射液 120 µg プラシリンジ、同注射液 180 µg プラシリンジに係る RMP（2025 年 4 月 17 日提出）等

²²⁾ ダルベポエチン アルファ注 5 µg シリンジ「KKF」、同注 10 µg シリンジ「KKF」、同注 15 µg シリンジ「KKF」、同注 20 µg シリンジ「KKF」、同注 30 µg シリンジ「KKF」、同注 40 µg シリンジ「KKF」、同注 60 µg シリンジ「KKF」、同注 120 µg シリンジ「KKF」、同注 180 µg シリンジ「KKF」では、本承認申請後の令和 7 年 3 月 24 日付けで追加された。

[用法・用量] (下線部追加)

<腎性貧血>

1. 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 μg 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最高 20 μg) 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg とする。

2. 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 μg 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最高 30 μg) 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 μg 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 μg 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 μg 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 µg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 µg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 µg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 µg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 µg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。

<ベルズチファン投与に伴う貧血>

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、1回360 µgを3週間以上の間隔をあけて皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[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・効果に関連する注意]（下線部追加）

<腎性貧血>

1. 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10 g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11 g/dL（ヘマトクリット値で33%）未満を目安とする。
2. 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。

<骨髄異形成症候群に伴う貧血>

3. IPSS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。
4. 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。
5. 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。

<ベルズチファン投与に伴う貧血>

6. 本剤の投与は、ベルズチファン投与によりヘモグロビン濃度が10 g/dL未満に低下し、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。
7. 臨床試験で評価されたがん種について、「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、適応患者の選択を行うこと。

8. 本剤の投与に際しては、ベルズチファン投与に伴う貧血であることを確認し、他の原因による貧血症（失血性貧血、がんに伴う貧血等）には投与しないこと。

[用法・用量に関連する注意]（下線部追加）

<腎性貧血>

1. 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。
2. 小児の初回用量

(1) 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 µg を静脈内投与する。

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

(2) 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 µg を皮下又は静脈内投与する。

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

3. 切替え初回用量

以下の患者には下表を参考に、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 µg/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 µg/kg を超える使用経験はない）。

- 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。
- 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
3,000 IU 未満	15 µg	10 µg
3,000 IU		15 µg
4,500 IU	20 µg	20 µg
6,000 IU	30 µg	30 µg
9,000 IU	40 µg	40 µg
12,000 IU	60 µg	60 µg

4. 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 µg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること。

成人（皮下投与時）の投与量調整表

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

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

5. 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 µg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>

6. 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。
7. 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11 g/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9 g/dL未滿を目安とする）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 µgとする。

8. 本剤を投与しても、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。なお、本剤投与開始後 16 週時点を目安として、本剤の投与継続の可否を検討すること。

<ベルズチファン投与に伴う貧血>

9. 十分な貧血改善効果 (ヘモグロビン濃度で 10 g/dL 以上) が得られた場合は、投与を中止すること。
投与中止後、ヘモグロビン濃度が 10 g/dL 未満に低下し、本剤を再度投与する場合は、下表を参考に投与すること。

<u>投与中止前のヘモグロビン濃度</u>	<u>本剤投与量</u>
<u>10 g/dL 以上 12 g/dL 以下</u>	<u>投与中止前の投与量と同一用量を投与する。</u>
<u>12 g/dL 超</u>	<u>投与中止前の投与量の半量に減量し、投与する。</u>

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASCO/ASH ガイドライン	Management of Cancer-Associated Anemia With Erythropoiesis-Stimulating Agents: ASCO/ASH Clinical Practice Guideline Update	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BEL	belzutifan	ベルズチファン
CI	confidence interval	信頼区間
CNS	central nervous system	中枢神経系
COVID-19	coronavirus disease	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2による感染症
DAR	darbepoetin alfa	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis-stimulating agents	赤血球造血刺激因子製剤
ESMO	European Society of Medical Oncology	
ESMO ガイドライン	Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines	
EVE	everolimus	エベロリムス
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HIF	hypoxia-inducible factor	低酸素誘導因子
MDS	myelodysplastic syndrome	骨髄異形成症候群
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NCCN ガイドライン (腎癌)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Kidney Cancer	
NCCN ガイドライン (神経内分泌及び副腎腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Neuroendocrine and Adrenal Tumors	
NCCN ガイドライン (中枢神経系腫瘍)	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology, Central Nervous System Cancers	
NCI-PDQ (RCC)	National Cancer Institute - Physician Data Query, Renal Cell Cancer Treatment-Health Professional Version	
NCI-PDQ (VHL 病)	National Cancer Institute - Physician Data Query, Von Hippel-Lindau Disease-Health Professional Version	
OS	overall survival	全生存期間
PD-1	programmed cell death-1	プログラム細胞死-1
PD-L1	programmed cell death-ligand-1	プログラム細胞死-リガンド1
PFS	progression free survival	無増悪生存期間
pNET	pancreatic neuroendocrine tumor	膵神経内分泌腫瘍

PT	preferred term	基本語
Q3W	quaque 3 weeks	3 週間間隔
QD	quaque die	1 日 1 回
RCC	renal cell carcinoma	腎細胞癌
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
SMQ	standardised MedDRA queries	MedDRA 標準検索式
TKI	tyrosine kinase inhibitor	チロシンキナーゼ阻害剤
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮細胞増殖因子受容体
VEGFR-TKI	vascular endothelial growth factor receptor -tyrosine kinase inhibitor	VEGFR チロシンキナーゼ阻害剤
VHL	von Hippel-Lindau	フォン・ヒッペル・リンドウ
VHL 病診療の手引き		フォン・ヒッペル・リンドウ病診療の手引き (2024 年版) (厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業研究班「フォン・ヒッペル・リンドウ病における実態調査・診療体制構築と QOL 向上のための総合的研究班」)
一変申請		製造販売承認事項一部変更承認申請
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内診療ガイドライン		腎癌診療ガイドライン 日本泌尿器科学会編
血液製剤の使用指針		血液製剤の使用指針 (平成 31 年 3 月、厚生労働省医薬・生活衛生局)
001 試験		MK-6482-001 試験
004 試験		MK-6482-004 試験
005 試験		MK-6482-005 試験