

再審査報告書

平成 25 年 3 月 4 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名 *1	① エボジン注シリンジ 750 ② エボジン注シリンジ 1500 ③ エボジン注シリンジ 3000 ④ エボジン注アンプル 750 ⑤ エボジン注アンプル 1500 ⑥ エボジン注アンプル 3000
有効成分名	エポエチン ベータ（遺伝子組換え）
申請者名	中外製薬株式会社
承認の 効能・効果	①④： ○透析施行中の腎性貧血 ○透析導入前の腎性貧血 ○未熟児貧血 ②③⑤⑥： ○透析施行中の腎性貧血 ○透析導入前の腎性貧血 ○貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血 ○未熟児貧血
承認の 用法・用量	①④： ○透析施行中の腎性貧血 通常、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、投与初期は、1 回 3000 国際単位を週 3 回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。 貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 1500 国際単位を週 2～3 回、あるいは 1 回 3000 国際単位を週 2 回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1 回 3000 国際単位、週 3 回投与とする。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後とする。 ○透析導入前の腎性貧血 通常、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、投与初期は、1 回 6000 国際単位を週 1 回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1 週あたり 6000 国際単位以下の範囲で適宜調整する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後とする。 ○未熟児貧血 通常、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、1 回 200 国際単位/kg を週 2 回皮下投与する。 ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。 なお、貧血症状の程度により適宜増減する。 ②③⑤⑥： ○透析施行中の腎性貧血 静脈内投与については、通常、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、投与初期は、1 回 3000 国際単位を週 3 回、できるだけ緩徐に投与する。 貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 1500 国際単位を週 2～3 回、あるいは 1 回 3000 国際単位を週 2 回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1 回 3000 国際単位、週 3 回投与とする。 皮下投与については、連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血患者を対象とする。通常、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、投与初期は、1 回 6000 国際単位を週 1 回投与する。貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1 回 6000～12000 国際単位を 2 週に 1 回投与する。

	また、通常、小児には、投与初期は、1回 50～100 国際単位/kg を週 1 回投与する。貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回 100～200 国際単位/kg を 2 週に 1 回投与する。 なお、いずれの場合も貧血の程度等により適宜増減する。 静脈内投与、皮下投与とも、貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後とする。 ○透析導入前の腎性貧血 静脈内投与については、通常、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、投与初期は、1回 6000 国際単位を週 1 回、できるだけ緩徐に投与する。貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1 週あたり 6000 国際単位以下の範囲で適宜調整する。 皮下投与については、通常、成人にはエポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、投与初期は、1回 6000 国際単位を週 1 回投与する。貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回 6000～12000 国際単位を 2 週に 1 回投与する。 また、通常、小児には、投与初期は、1回 50～100 国際単位/kg を週 1 回投与する。貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回 100～200 国際単位/kg を 2 週に 1 回投与する。 なお、いずれの場合も貧血の程度等により適宜増減する。 静脈内投与、皮下投与とも、貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後とする。 ○貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血 通常、成人には体重を考慮に入れヘモグロビン濃度が 13～14g/dL 以下の患者を対象に、手術前の自己血貯血時期に、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、1回 6000 国際単位を隔日週 3 回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。投与期間は、予定貯血量が 800mL の場合は術前 2 週間、1200mL の場合は術前 3 週間を目安とする。なお、自己血採血日の投与は採血終了後に行い、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。 ○未熟児貧血 通常、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）として、1回 200 国際単位/kg を週 2 回皮下投与する。 ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。 なお、貧血症状の程度により適宜増減する。
承認年月日	1. 平成 2 年 1 月 23 日「エポジン注 1500、同 3000」*²（透析施行中の腎性貧血（静脈内投与）） 2. 平成 5 年 10 月 1 日「エポジン注 6000」（自己血貯血（静脈内投与）） 3. 平成 6 年 3 月 4 日「エポジン注 1500、同 3000」*²（透析導入前の腎性貧血及び自己血貯血（静脈内投与）の追加） 4. 平成 8 年 7 月 30 日「エポジン注 750」*²（透析施行中の腎性貧血、透析導入前の腎性貧血） 5. 平成 9 年 7 月 2 日「エポジン皮下注 1500、同 3000」*²（CAPD 施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血（皮下投与）） 6. 平成 11 年 3 月 15 日「エポジン注 1500、同 3000」*²（皮下投与の用法用量・効能効果の追加） 7. 平成 12 年 2 月 25 日「エポジン S750、同 1500、同 3000」*²（シリンジ製剤注射針付） 8. 平成 13 年 3 月 1 日「エポジン S 750、同 1500、同 3000」*²（アンプル製剤の追加） 9. 平成 13 年 8 月 22 日「エポジン注シリンジ 750、同 1500、同 3000」、「エポジン注アンプル 750、同 1500、同 3000」（医療事故防止代替新規申請） 10. 平成 18 年 4 月 20 日「エポジン注シリンジ 750、同 1500、同 3000」、「エポジン注アンプル 750、同 1500、同 3000」（未熟児貧血の追加）
再審査期間	1. 6 年（再審査結果通知：平成 8 年 12 月 12 日）

	2. 4年（再審査結果通知：平成16年3月23日） 3. 2.の残余期間（平成6年3月4日～平成9年9月30日） 4. 2.の残余期間（平成8年7月30日～平成9年9月30日） 5. 4年（再審査結果通知：平成20年6月17日） 6. 5.の残余期間（平成11年3月15日～平成13年7月1日） 7. 5.の残余期間（平成12年2月25日～平成13年7月1日） 8. なし 9. なし 10. <u>4年</u>
備 考	*¹ 「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（平成12年9月19日 医薬発第935号）に基づき、「エボジン S750、同 1500、同 3000」の販売名を「エボジン注シリンジ 750、同 1500、同 3000」及び「エボジン注アンプル 750、同 1500、同 3000」と変更し、平成13年8月22日に承認を取得した。 *² 「エボジン注 750、同 1500、同 3000」は平成13年12月28日、「エボジン皮下注 750、同 1500、同 3000」は平成13年3月13日及び「エボジン S750、同 1500、同 3000」は平成15年8月29日に承認整理されている。

下線部：今回の再審査対象

1. 製造販売後調査全般について

特定使用成績調査（以下、「本調査」という。）は、エボジン注アンプル 750、同 1500 及び同 3000、並びにエボジン注シリンジ 750、同 1500 及び同 3000（以下、「本剤」という。）について、「未熟児貧血患児」を対象症例とした製造販売後における本剤の安全性情報の収集及び本剤の増量を判断する指標を検討することを目的に、目標症例数を 300 症例として、平成 18 年 5 月～平成 21 年 3 月までの期間に中央登録方式にて実施され、国内 24 施設から 301 例の症例が収集された。本調査における 1 症例あたりの観察期間は本剤の休薬期間を含めて、原則として 8 週間（投与が継続している場合は投与期間）とされた。また、本調査において、本剤投与と未熟児網膜症の関連性についても、使用実態下で測定可能な項目を用いて検討された。

なお、使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施されていない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 301 例から、1 例（調査票回収後に本剤非投与が判明した症例）を除外した 300 例が安全性解析対象症例とされた。副作用発現症例率（以下、「副作用発現率」という。）は 19.0%（57/300 例）であり、承認時までの臨床試験における副作用発現率 9.9%（13/131 例）と比較して高かった。発現した器官別大分類別による副作用及び副作用発現率は、眼障害 15.7%（47 例）、臨床検査 3.7%（11 例）、血液およびリンパ系障害 0.3%（1 例）、血管障害 0.3%（1 例）並びに肝胆道系障害 0.3%（1 例）であった。眼障害に分類された副作用は全て未熟児網膜症であった。未熟児網膜症以外の副作用発現率は 4.7%（14/300 例）であり、承認時までの臨床試験と比較して高い傾向は認められなかった。発現した副作用（57 例/62 件）の内訳は、未熟児網膜症 47 件、血小板数増加 7 件、好酸球数増加 3 件、白血球数増加 2 件、血小板増加症、高血圧

及び肝機能異常各 1 件であった。そのうち、「使用上の注意」から予測できない副作用は 47 例 47 件で、全て未熟児網膜症であった。重篤な副作用は、2.7% (8 例 8 件/300 例) 認められ、すべて未熟児網膜症であった。

本調査における副作用発現率が承認時までの臨床試験を上回った要因について、申請者は、以下のとおり説明している。

承認時までの臨床試験では、眼科検査結果の記載を設定しておらず未熟児網膜症の副作用が報告されなかったのに対して、本調査では観察項目に「眼科（眼底）検査」を設け、眼底検査で未熟児網膜症と判定された場合、副作用か否かの判断を求める再調査を実施した。その結果、未熟児網膜症と判定された症例 71 例のうち 47 例が「未熟児網膜症と本剤との因果関係が完全に否定されない。」とされたことから、臨床試験では検出されなかった未熟児網膜症が副作用として検出され、副作用発現率が高くなったと考えられる。

2-1-1 未熟児網膜症の発症要因とされる背景因子

未熟児網膜症の発症要因とされる背景因子について、本剤との因果関係の有無によらず有害事象として未熟児網膜症が記載された症例 (71 例) を対象として検討された。患者背景別の未熟児網膜症の有害事象発現症例率 (以下、「有害事象発現率」という。) について、有意差が認められた項目及び臨床的に意義のあると考えられる項目のうち、本剤投与開始時日齢、出生時体重、アプガー (1 分)、合併症 (呼吸器) の有無、合併症 (未熟児網膜症) の有無、手術歴有無、輸血歴有無、高濃度酸素投与の有無、本剤投与時栄養摂取状況、本剤投与開始時鉄剤併用の有無、初回 1 日投与量、本剤投与開始時ステロイド併用の有無を独立変数としてロジスティック回帰分析が行われた。その結果、①出生時体重、②合併症 (未熟児網膜症) の有無及び③高濃度酸素投与の有無が影響を与える因子として選択された。これらの因子について、以下のとおり解析された。

①出生時体重については、出生時体重が 1000g 未満の患児 (以下、「超低出生体重児」という。) における未熟児網膜症発現率は 46.8% (52/111 例) であり、1000g 以上の患児における 10.1% (19/189 例) に比べて高かった。これについて、申請者は、文献で報告されている未熟児網膜症の発現率 (超低出生体重児 (出生体重 1500g 未満) で 53.8%¹、超低出生体重児で 76.1~93.5%^{2, 3}) を上回ることではなく、未熟児網膜症の発現は患児の未熟性による影響が要因として考えられると説明している。

②未熟児網膜症の合併の有無については、合併「無」における発現率 (未熟児網膜症新規発現率) は 27.2% (55/202 例) であり、合併「有」における発現率 (未熟児網膜症悪化率) 16.3% (16/98 例) に比べて高かった。これについて、申請者は、合併「有」における本剤投与後の病勢の悪化を有害事象としてとらえるか自然経過としてとらえるかの担当医師の判断基準の差異によるものと考えられると説明している。

③高濃度酸素投与の有無については、高濃度酸素投与「有」における発現率は 35.8% (29/81 例) であり、「無」における 19.3% (42/218 例) に比べて高かった。これについて、申請者は、高濃度酸素投与によって未熟な網膜血管が収縮・閉塞を起こし、無血管野を拡大させることによって

¹菅達人ほか、最近 9 年間の未熟児網膜症 臨床眼科 2008 ; 62(12)1895-9

²伊藤彰ほか、超低出生体重児の未熟児網膜症発症率と治療率 臨床眼科 2006 ; 60(5)765-8

³初川嘉一、未熟児網膜症-最近の考え方 眼科 2003 ; 45 1833-40

未熟児網膜症が発現することが文献にて報告されており⁴、本剤との関連性は低いと考えられると説明している。

未熟児網膜症に関して、未熟児貧血に対する効能・効果追加の承認後、平成 18 年 4 月、添付文書における「使用上の注意」の「その他の注意」に、「(2) エリスロポエチン製剤の投与において、未熟児網膜症との関連性は認められていないが、基礎研究において、エリスロポエチンによる血管新生作用が認められ、未熟児網膜症への影響を示唆する報告がある。」と記載している。

本調査の結果からは本剤と未熟児網膜症の因果関係は明らかとならなかったことから、既に記載されている「その他の注意」に追加記載は現時点では考えていないと申請者は説明している。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、未熟児網膜症の発現は、患児の背景因子が影響している可能性が考えられ、既に添付文書（その他の注意の項）において未熟児網膜症に関する情報提供が記載されていることから、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、ヘモグロビン（以下、「Hb」という。）値の推移及び輸血の有無等を勘案し、担当医師により「著効、有効、やや有効、無効、判定不能」の 4 段階 5 区分で、観察期間終了時に評価された。安全性解析対象症例 300 例から、「判定不能」の 8 例、登録違反（本剤投与開始後 2 週間を超えて登録された症例）の 2 例及び出生時体重が 2500g 以上の症例の 2 例を除外した 288 例が有効性解析対象症例とされた。本調査における「著効」及び「有効」の割合（以下、「有効率」という。）は 81.3%（234/288 例）であり、承認時までの臨床試験における有効率（第Ⅲ相一般臨床試験 52.0%（13/25 例）、第Ⅲ相比較試験 69.2%（27/39 例））を下回ることはなかった。なお、承認時までの臨床試験における有効性は、貧血改善効果（最低 Hb 濃度）及び輸血の有無に基づき「著効、有効、やや有効、無効」で評価されており、最低 Hb 濃度の評価基準を設けている点及び主治医の主観が排除されている点が本調査とは異なっている。

また、未熟児貧血は、児の未熟性が強いほど患児の貧血の重症度も高くなると考えられるため、未熟性が強い超低出生体重児での有効率を検討したところ、83.8%（88/105 例）であり、承認時までの有効率を下回ることはなかった。

有効性に影響を及ぼす背景因子の検討については、有効性解析対象症例 288 例について、患者背景別の有効率に有意差が認められた項目及び臨床的に意義のあると考えられる項目のうち、投与開始時日齢、出生時体重、輸血歴有無、高濃度酸素投与の有無、本剤投与時栄養摂取状況、初回 1 日投与量、本剤投与開始時鉄剤併用有無、本剤投与開始時ステロイド併用有無及び本剤投与開始時 Hb (g/dL) を独立変数としてロジスティック回帰分析が行われた。その結果、本剤投与開始時鉄剤併用有無が影響を与える因子として選択された。しかしながら、本剤投与開始時鉄剤併用「有」における有効率は 74.8%（95/127 例）、鉄剤併用「無」における有効率 86.3%（139/161 例）であり、本剤と貧血改善効果のある鉄剤の併用によって、有効性が上回る結果は得られなかった。以上より、本調査により、有効性に影響を及ぼす因子に関する情報は得られなかった。

⁴塚本桂子ほか、未熟児網膜症と新生児の管理 あたらしい眼科 2001；18(12)1479-83

機構は、有効性について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性が検討された。なお、本調査の対象は未熟児貧血の患児であることから、小児、高齢者及び妊産婦・授乳婦の症例は収集されなかった。

腎機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 11 例、有効性解析対象症例として 9 例が収集された。腎機能障害を有する症例の副作用発現率は 9.1%（1/11 例）であり、腎機能障害のない症例の副作用発現率 19.4%（56/289 例）を上回ることにはなかった。また、腎機能障害を有する症例の有効率は 100%（9/9 例）であった。腎機能障害のない症例の有効率は 80.7%（225/279 例）であった。

肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として 27 例、有効性解析対象症例として 23 例が収集された。肝機能障害を有する症例の副作用発現率は 14.8%（4/27 例）であり、肝機能障害のない症例の副作用発現率 19.4%（53/273 例）を上回ることにはなかった。また、肝機能障害を有する症例の有効率は 73.9%（17/23 例）であり、肝機能障害のない症例の有効率は 81.9%（217/265 例）であった。

機構は、特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者及び肝機能障害を有する患者）について、安全性及び有効性において、現時点で新たな対応が必要な問題はないと判断した。

2-4 増量投与に関する検討

未熟児貧血に対する本剤の通常用量は 200 IU/kg であるが、承認時までの試験から 400 IU/kg を上限として増量を考慮する必要がある患児の存在が示唆されたことから、本調査では 400 IU/kg までの増量の要否を判断する指標について検討が行われた。本調査において、200 IU/kg から 400 IU/kg に増量投与した症例は 9 例と少数であった。9 例の有効性評価は、有効 8 例及びやや有効 1 例であり、副作用は認められなかった。

400 IU/kg まで増量した症例が少なかったことから、最大投与量が 300 IU/kg 以上であった症例を増量層、300 IU/kg 未満であった症例を非増量層と定義し再度評価が行われた。本剤の増量投与に関する安全性について安全性解析対象症例 300 例のうち、増量層 76 例、非増量層 224 例において評価したところ、副作用発現率は、増量層 7.9%（6/76 例）、非増量層 22.8%（51/224 例）であった。未熟児網膜症以外の副作用発現率は、増量層で 4.0%（3/76 例）、非増量層で 4.9%（11/224 例）であった。また、未熟児網膜症の有害事象発現率は、増量層 17.1%（13/76 例）、非増量層 25.9%（58/224 例）であった。申請者は、増量層と非増量層で副作用及び有害事象発現率に差が認められたものの、増量層の副作用発現率が非増量層の発現率を上回ることにはなかったことから、本剤を増量投与することによる安全性上の問題はなかったと考えたと申請者は説明している。

本剤の増量投与に関する有効性について、有効性解析対象症例 288 例のうち増量層 76 例、非増量層 212 例において評価したところ、有効率は、増量層 85.5%（65/76 例）、非増量層 79.7%（169/212

例)であった。輸血回避率(非輸血例の割合)は増量層 84.2% (64/76 例)、非増量層 81.1% (172/212 例)であり、理論輸血回避率(期間中に実際に輸血された症例に加えて、Hb 濃度が 8g/dL 未満に低下した場合を理論上の輸血施行とし、これらを回避できた症例の割合)は、増量層 82.9% (63/76 例)、非増量層 77.8% (165/212 例)であった。いずれにおいても増量層の有効性が非増量層の有効性を下回ることにはなかったことから、本剤を増量投与することによる有効性上の問題はなかったと考えると申請者は説明している。

さらに、本調査の目的のひとつである増量治療を行う判断指標について、背景因子の評価が行われた。本剤の増量(最大投与量300 IU/kg以上)を目的変数として、患者背景別増量症例率に有意差の認められた項目及び臨床的に意義があると考えられる項目のうち、本剤投与開始時日齢、出生時体重、輸血歴有無、高濃度酸素投与の有無、本剤投与時栄養摂取状況、本剤投与開始時鉄剤併用有無、本剤投与開始時ステロイド併用有無及び本剤投与開始時Hb (g/dL) を独立変数としてロジスティック回帰分析が行われた。その結果、出生時体重が選択された。本剤が増量投与された症例の割合(以下、「増量投与率」という。)は、出生児体重1000g未満において16.2% (18/111 例)、出生児体重1000g以上においては30.7% (58/189例)であった。当初、未熟性が強い患児、すなわち体重が小さい症例ほど貧血の程度が強くなるため、本剤を増量投与する必要性が高いことが想定されたが、本調査においては反対の1000g以上において増量投与率が高い結果が得られた。この要因について、申請者は以下のように説明している。

調査票の回収が10例以上あった14施設について、施設ごとの増量症例数と非増量症例数の分布を検討した結果、7施設では増量投与が行われておらず(非増量投与症例84例)特定の2施設で増量症例45例(非増量投与症例0例)、他の5施設では15例(非増量投与症例103例)であった。さらに、14施設における増量投与が行われた出生児体重を解析すると、特定の2施設で増量症例45例中42例が1000g以上の患児であった。それに対し、他の5施設では1000g以上の患児は15例中7例であった。この結果から、施設により増量治療に対する考え方の差があることがうかがえ、施設による偏りが1000g以上の患児における増量投与率が高くなった要因と考えられた。今回の調査では、増量治療に対する各施設の治療方針によるところが大きく、増量治療を行う明確な判断指標を見出すには至らなかった。

機構は、400 IU/kg まで増量した投与例は少なく、本調査結果から本剤の増量の要否に係る判断指標を見出すに至らなかったものの、400 IU/kg までの増量投与における安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

2-5 長期投与時の安全性及び有効性

本剤の長期投与時の安全性及び有効性について、本剤は未熟児早期貧血期に対して使用する薬剤であることから、長期使用における特定使用成績調査は行われなかった。本調査において、安全性解析対象症例300例の総投与期間の平均は6.9週であった。そこで、承認申請時の臨床データパッケージを構成する3試験(前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び第Ⅲ相一般臨床試験)の試験期間である8週を超える投与があった症例を長期投与症例として、安全性解析対象症例104例及び有効性解析対象症例100例について評価が行われた。安全性については、長期投与症例の副作用発

現率は36.5% (38/104例) であり、長期投与症例以外の症例の副作用発現率9.7% (19/196例) より高かった。しかし、副作用の95.2% (59/62件) が投与開始から8週までに発現しており、8週以降に発現した副作用は2件 (未熟児網膜症1件及び肝機能異常1件) と少数であったこと、8週までに発現した副作用について長期投与症例と長期投与症例以外の症例において副作用発現時期の偏りは認められなかったことから、本剤の長期投与における安全性については特段の問題はないと考えられた。有効性については、長期投与症例の有効率は87.0% (87/100例) であり、長期投与症例以外の有効率78.2% (147/188例) を下回ることにはなかった。

機構は、本剤の長期投与時の安全性及び有効性について、現時点で特段の問題はないと判断した。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構へ報告された副作用は重篤な副作用の8例8件 (未熟児網膜症)、であった。また、再審査期間中に収集された副作用は、特定使用成績調査の57例62件及び自発報告の2例2件であった。ただし、自発報告の2例2件は調査期間内に再調査を終了できず、自発報告において継続調査された本調査の症例である。このうち、再審査申請時点で使用上の注意から予測できない未知の副作用は、47例47件 (重篤8例8件、非重篤39例39件) で、すべて未熟児網膜症であった。転帰は、47例中46例が回復又は軽快であり、重篤な症例1例のみが「後遺症 (両側網膜剥離)」であった。使用上の注意から予測可能 (既知) な副作用は14例15件 (非重篤な副作用) であり、転帰は、血小板数増加1件が未回復であった以外は全て回復又は軽快していた。転帰が未回復と報告された血小板数増加及び未熟児網膜症については、添付文書において既に情報提供が行われていることから、新たな対応は不要と判断した。

再審査期間中に感染症症例の報告はなく、再審査申請後、平成24年6月6日までに新規の副作用又は感染症の報告はなかった。

機構は、これまでに報告された副作用に関する情報については、既に添付文書に記載されていることから、新たな対応は必要ないものと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査申請後の平成24年6月6日までに、本剤との相互作用によると思われる副作用発現症例の報告はなかった。

機構は、本剤の相互作用について現時点で新たな対応が必要な特段の問題はないと判断した。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、国内のみの販売であるため、海外からの情報に該当する資料はない。なお、海外においては本剤と由来が異なるエポエチン ベータ製剤が販売されているが、本効能・効果に係る重大な措置報告はない。

再審査期間中の重大な措置として、製品の自主回収 (平成18年6月ウシ由来原料を使用した製

品の出荷期限に関わる自主回収)が1件行われた。また、赤血球造血刺激因子(以下、「ESA」という。)製剤に対する平成19年3月9日付けFDA Alertを受けて、平成19年3月及び5月に医療機関への注意喚起及び添付文書の改訂が行われた。主な改訂は以下のとおりである。

「使用上の注意」8.その他の注意

- 透析導入前の慢性腎不全患者に対する目標Hb値に関する注意喚起(死亡及び心血管系障害の発現頻度増加の可能性)
- がん化学療法又は放射線療法による貧血患者に対する注意喚起(生存期間短縮の可能性)
- がん化学療法による貧血患者に対する注意喚起(血栓塞栓症の発現頻度増加の可能性)
- がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者に対する注意喚起(死亡率増加の可能性)

また、再審査期間終了日以降、平成24年6月6日までに報告された海外におけるエリスロポエチン(以下、「EPO」という。)製剤及びESA製剤に関する措置報告が2件あった。いずれも、使用上の注意の「その他の注意」に既に記載されており、注意喚起が行われている。

機構は、再審査期間中及び再審査期間終了後に報告された措置報告について、現時点で必要な注意喚起はなされており、新たな対応が必要な問題はないと判断した。

8. 研究報告

再審査期間中に、本剤の安全性に関する2報の研究報告が厚生労働省又は機構に報告された。いずれも在胎28週未満の児を対象に、EPO製剤の使用と未熟児網膜症の関係について検討した同一施設同一グループからの報告であった。概要は以下のとおりである。

・28週未満の超早産児332例を対象とし、EPO製剤使用の有無による未熟児網膜症の手術率、患児の背景及び治療内容の関係が検討された。その結果、EPO製剤の使用群では未熟児網膜症手術率が高く(使用群36.9%、未使用群21.7%)、EPO製剤使用が未熟児網膜症の悪化に関わっていることが示唆されるとの報告であった⁵。

・在胎28週未満の児422例を対象とし、EPO製剤の投与を修正在胎30週で中止した群(以下、「早期中止群」という。)54例と、修正在胎30週以降も継続した群(以下、「通常投与群」という。)368例の2群間で未熟児網膜症の手術率、反復手術率等の比較検討が行われた。その結果、通常投与群に比して早期中止群ではⅢ度以上の脳室内出血例が低く(5.7%、0%)、手術率(36.5%、23.0%)及び反復手術率(7.3%、1.9%)も低かったことから、EPO製剤の投与回数と手術の有無には相関性が認められ、EPO製剤の使用が未熟児網膜症の増悪因子のひとつであることが示唆されるとの報告であった⁶。

申請者は、両報告とも、合併症等の患者状態に差があった可能性があり、これらの報告のみでは本剤と未熟児網膜症との因果関係を判断することは困難であるため、今後も同様の適正使用情報に注意を払い、情報の収集に努めることとする、と説明している。

⁵北島博之ほか.日本周産期・新生児会誌:2006;42(2)302

⁶三ツ橋偉子ほか.日本周産期・新生児会誌:2006;42(2)302

また、再審査期間終了日以降平成24年6月6日までに8件の研究報告が報告され、そのうち、未熟児貧血に関する研究報告及び早産児における幼児血管腫に関する研究報告が各1件であった。概要は以下のとおりである。

- ・極低出生体重児98例を対象にEPO製剤の投与時期と未熟児網膜症との関連を前向きに調査した結果、出生後8日以内に投与した群は出生後14日以降に投与した群と比較して未熟児網膜症発症率が有意に高かったという報告であった⁷。
- ・2563例の早産児を対象にEPO製剤治療と血管腫との関連性をレトロスペクティブに検討した結果、EPO製剤を使用した児は非使用児と比較して血管腫発現率が有意に高く、また、女児より男児の方が血管腫発現のリスクが高かった、という報告であった⁸。

申請者はいずれの報告も背景補正を含めた要因分析が不十分であり、明確な結論は得られていないと考えることから、これらの研究報告のみに基づく新たな対応は不要と考える、と説明している。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上

⁷ Terrin, M.G. et al. Pediat. Res. 70(Suppl.5), 741, 2011

⁸ Doege, C. et al. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 97(1), F45-F49, 2012