

再審査報告書

平成 30 年 12 月 6 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ネスプ注射液 10 µg プラシリンジ、ネスプ注射液 15 µg プラシリンジ、ネスプ注射液 20 µg プラシリンジ、ネスプ注射液 30 µg プラシリンジ、ネスプ注射液 40 µg プラシリンジ、ネスプ注射液 60 µg プラシリンジ、ネスプ注射液 120 µg プラシリンジ、ネスプ注射液 180 µg プラシリンジ ② ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ
有 効 成 分 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
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<u>腎性貧血</u> 骨髄異形成症候群に伴う貧血
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<u>【腎性貧血】</u> <u><血液透析患者></u> ・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、<u>週 1 回 0.33 µg/kg（最高 20 µg）</u>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、<u>週 1 回 5～60 µg</u> 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。 <u><腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者></u> ・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、<u>2 週に 1 回 0.5 µg/kg（最高 30 µg）</u>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、<u>2 週に 1 回 10～60 µg</u> 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。 <u>小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、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。</u> なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 μg 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 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。
承認年月日	①平成 25 年 9 月 13 日（小児の腎性貧血） ②平成 25 年 9 月 20 日（5 μg 剤形追加）
再審査期間	① 4 年 ② 4 年
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。*
備考	* 平成 26 年 12 月 18 日付け「骨髓異形成症候群に伴う貧血」の効能・効果の承認時に付与された。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、カテゴリー1（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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

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（以下、「本剤」）の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 特定使用成績調査の概要

小児慢性腎臓病患者における調査	
目的	製造販売後の使用実態下での 18 歳以下の慢性腎臓病患者における安全性及び有効性を検討する。 ① 副作用・感染症の発現状況 ② 安全性及び有効性に影響を及ぼす要因 ③ 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症 ④ 重篤な有害事象の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤投与開始時点で 18 歳以下の慢性腎臓病患者
実施期間	平成 25 年 11 月から平成 28 年 12 月
目標症例数	30 例以上
観察期間	1 年間
実施施設数	24 施設
収集症例数	76 例
安全性解析対象症例数	76 例
有効性解析対象症例数	70 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤の今回の再審査対象については、医薬品リスク管理計画が策定される以前に承認された。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 特定使用成績調査

安全性解析対象症例 76 例中、13 例に 36 件の副作用が認められた。副作用発現割合は 17.1% (13/76 例) であった。2 例以上の発現があった副作用は表 2 のとおりであった。

国内臨床試験（KRN321-301 試験及び KRN321-302 試験）において副作用発現は認められなかったが、本調査では、国内臨床試験では除外された「2 歳未満や血液疾患等の合併症を有する症例」が含まれており、国内臨床試験に比べて対象患者が異なること、及び本調査での観察期間は 52 週であり、国内臨床試験の 24 週間よりも長期であったことが副作用発現状況に影響した可能性が考えられた。また、副作用が認められた 13 例中 11 例において、本剤以外の要因として原疾患、透析、易感染等の患者の状態も副作用発現状況に影響した可能性が推察された。

なお、現行の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の「2.切替え初回用量」及び「3.投与量調節」の項において、「小児に対して1回3 µg/kgを超える使用経験はない」旨が記載されている。本調査において、「他のエリスロポエチン製剤からの切替えの有無」の情報は入手していないため、「2.切替え初回用量」としての1回3.0 µg/kgを超える使用経験の有無を確認することは困難であった。一方で、本調査期間中の最高投与量が3.0 µg/kg以下及び3.0 µg/kg超の患者における副作用発現割合はそれぞれ14.6% (6/41例) 及び18.8% (6/32例) であり、最高投与量の違いによる副作用発現割合及び副作用の種類に明らかな差異は認められなかったことから、「3.投与量調節」の項における「小児に対して1回3 µg/kgを超える使用経験はない」旨の記載を削除することは可能と考える。

表2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	発現例数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	3	3.9
気管支炎	2	2.6
血液およびリンパ系障害	2	2.6
貧血	2	2.6
神経系障害	3	3.9
痙攣発作	2	2.6
血管障害	4	5.3
高血圧	4	5.3
皮膚および皮下組織障害	5	6.6
蕁麻疹	2	2.6
臨床検査	4	5.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.6
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2.6

MedDRA/J version (20.0)

4.2 副作用及び感染症

本剤の全適応について、再審査期間中に収集した重篤な副作用は662例1,269件であり、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は462例786件であった。感染症報告はなかった。重篤な副作用の主な内訳は、動静脈瘻部位合併症81例126件、狭心症37例50件、肺炎37例42件、白内障24例33件、死亡32例32件等であった。

収集した副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用で5件以上の発現があったものは表3のとおりであった。これらの副作用については、他の要因(患者背景、併用薬等)の関与が考えられるものや、情報不足のため評価困難なものであることから、本剤との関連性が明確ではないため、現時点では使用上の注意への追記は行わない。

表3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	576	983	480	809	124	174
感染症および寄生虫症	98	137	85	114	17	23
気管支炎	11	13	6	6	6	7
壊疽	7	10	7	10	0	0
胃腸炎	10	10	9	9	1	1

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
肺炎	38	43	37	42	1	1
敗血症	10	11	10	11	0	0
尿路感染	6	7	3	3	3	4
動静脈瘻部位感染	5	6	5	6	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	85	97	85	97	0	0
急性骨髄性白血病	9	9	9	9	0	0
結腸癌	6	6	6	6	0	0
胃癌	10	10	10	10	0	0
悪性新生物	19	24	19	24	0	0
肺の悪性新生物	5	5	5	5	0	0
遠隔転移を伴う新生物	5	5	5	5	0	0
血液およびリンパ系障害	38	46	25	28	14	18
貧血	21	29	14	17	8	12
腎性貧血	6	6	3	3	3	3
代謝および栄養障害	35	46	25	34	11	12
脱水	5	5	5	5	0	0
水分過負荷	12	17	11	16	1	1
精神障害	12	21	9	18	3	3
錯乱状態	7	8	7	8	0	0
精神状態変化	7	8	7	8	0	0
神経系障害	48	54	40	46	8	8
手根管症候群	5	6	5	6	0	0
脳出血	5	5	5	5	0	0
痙攣発作	7	8	7	8	0	0
眼障害	41	55	32	46	9	9
白内障	24	33	24	33	0	0
糖尿病網膜症	5	6	5	6	0	0
心臓障害	69	82	69	82	0	0
心不全	15	17	15	17	0	0
慢性心不全	6	6	6	6	0	0
うっ血性心不全	24	27	24	27	0	0
心臓弁膜疾患	7	11	7	11	0	0
血管障害	34	43	28	37	6	6
動脈瘤	4	5	4	5	0	0
低血圧	6	6	4	4	2	2
間欠性跛行	10	16	10	16	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	40	49	32	41	8	8
胸水	12	13	11	12	1	1
胃腸障害	68	83	46	51	22	32
便秘	7	9	0	0	7	9
下痢	15	16	4	4	11	12
胃腸出血	24	27	24	27	0	0
腸閉塞	6	7	6	7	0	0
肝胆道系障害	14	16	14	16	0	0
胆嚢障害	12	14	12	14	0	0
腎および尿路障害	24	30	21	27	3	3
慢性腎臓病	5	5	5	5	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	69	77	55	63	14	14
胸痛	5	5	1	1	4	4
死亡	33	33	33	33	0	0
疼痛	12	18	10	16	2	2
臨床検査	34	39	18	22	16	17
C－反応性蛋白増加	5	5	3	3	2	2
ヘモグロビン減少	5	5	2	2	3	3

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
傷害、中毒および処置合併症	38	45	37	44	1	1
転倒	5	5	5	5	0	0
骨折	18	22	18	22	0	0
硬膜下血腫	5	5	5	5	0	0
外科および内科処置	23	25	23	25	0	0
血液透析	13	13	13	13	0	0

MedDRA/J version (20.0)

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査

有効性解析対象症例 70 例について、有効性の判定は、観察期間中に測定された検査値のうち、一般社団法人日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血ガイドライン（2015 年度版）」の目標 Hb 濃度である 11 g/dL 以上に 1 時点でも到達した症例（目標 Hb 濃度到達症例）を「有効」として評価した。

有効性解析対象症例 70 例中、有効率は 82.9%（58/70 例）であった。有効性に関連する要因を検討した結果、原疾患、赤血球造血刺激因子（以下、「ESA」）製剤投与歴において有効率に差が認められた。表 4 に主な患者背景別の有効率を示した。

表 4 主な患者背景別有効率

項目	区分	症例数	有効性	
			有効症例数	有効率 (%)
有効性解析対象症例		70	58	82.9
性別	男	34	29	85.3
	女	36	29	80.6
投与開始時年齢（歳）	12 歳未満	48	41	85.4
	12 歳以上	22	17	77.3
原疾患	先天性腎低形成・異形成	33	29	87.9
	巣状糸球体硬化症	4	4	100
	慢性糸球体腎炎	2	0	0
	その他	31	25	80.6
ESA 製剤投与歴	無	26	17	65.4
	有	44	41	93.2
本剤最高投与量	3.0 µg/kg 以下	38	30	78.9
	3.0 µg/kg 超	29	26	89.7
	未記載・不明	3	2	66.7
本剤平均投与量	3.0 µg/kg 以下	43	33	76.7
	3.0 µg/kg 超	24	23	95.8
	未記載・不明	3	2	66.7

原疾患では「慢性糸球体腎炎」で有効率が低かった。有効と認められなかった 2 例のうち、1 例は Hb 濃度を 10 g/dL 台で維持するようコントロールされていたため、Hb 濃度が 11 g/dL に達しなかったものと考えられた。もう 1 例は本剤投与開始後、Hb 濃度が 11 g/dL に到達する前に有害事象「貧血」が発現したため、輸血を行った症例であった。以上のように、有効率が低かった理由は原疾患とは関係ないと推察された。

ESA 製剤投与歴では、「無」の症例が「有」の症例と比較し有効率が有意に低かった。これは、ESA 製剤投与歴「無」の本剤投与開始前の平均 Hb 濃度が「有」に比べ低値であった（ESA 製剤投与歴「有」：10.3 g/dL、「無」：9.7 g/dL）ことから ESA 製剤投与歴「有」には Hb 濃度がコントロールされた症例が含まれていた可能性が高く、その結果、有効率に影響したことが考えられた。

6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告は 9 件、研究報告は 2 件であった。措置報告及び研究報告は表 5 に示すとおりであり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 5 主な措置報告及び研究報告の概要

外国の措置	①韓国における NESP の添付文書改訂に関する報告（平成 25 年 10 月） ②Aranesp（本剤の海外での販売名）の回収に関する報告（3 件） ③Aranesp の SmPC 改訂に関する報告（平成 27 年 10 月） ④Aranesp の CDS 改訂に関する報告とその安全性評価レポート及び SmPC 改訂に関する報告（平成 29 年 1 月） ⑤Aranesp の Core-RMP 改訂に関する報告（平成 29 年 3 月） ⑥Aranesp の米国添付文書及び Medication Guide の改訂に関する報告（平成 29 年 4 月） ⑦Aranesp の SmPC 改訂に関する報告（平成 29 年 7 月）
研究報告	①MDS 患者における本剤とサリドマイド又はレナリドミドとの併用による血栓塞栓症リスクの上昇に関する報告（平成 26 年 6 月） ②ESA 剤治療による血栓塞栓症リスクの上昇が認められたことの報告（平成 28 年 8 月）
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

なお、「用法・用量に関連する使用上の注意」の「3. 投与量調節」の項における、「小児に対して 1 回 3 µg/kg を超える使用経験はない」旨の記載については、本調査結果を踏まえ、削除することは可能と判断した。

以上