

再審査報告書

令和2年6月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	① ミルセラ注シリンジ 25 µg ③ ミルセラ注シリンジ 75 µg ⑤ ミルセラ注シリンジ 150 µg ⑦ ミルセラ注シリンジ 250 µg	② ミルセラ注シリンジ 50 µg ④ ミルセラ注シリンジ 100 µg ⑥ ミルセラ注シリンジ 200 µg ⑧ ミルセラ注シリンジ 12.5 µg
有 効 成 分 名	エポエチン ベータ ペゴル（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	腎性貧血	
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<血液透析患者> 1. 初回用量 通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 50 µg を2週に1回静脈内投与する。 2. 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 通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 100 µg 又は 150 µg を4週に1回静脈内投与する。 3. 維持用量 貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 25～250 µg を4週に1回静脈内投与する。 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 250 µg とする。 <腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者> 1. 初回用量 通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 25 µg を2週に1回皮下又は静脈内投与する。 2. 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 通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 100 µg 又は 150 µg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。 3. 維持用量 貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回 25～250 µg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。 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 250 µg とする。	
承 認 年 月 日	①～⑦ 平成23年4月22日 ⑧ 平成30年3月19日（剤形追加）	
再 審 査 期 間	①～⑦ 8年 ⑧ ①～⑦の残余期間（平成30年3月19日～平成31年4月21日）	
承 認 条 件	なし	
備 考		

提出された資料から、本品目について、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

ミルセラ注シリンジ 12.5 µg、同注シリンジ 25 µg、同注シリンジ 50 µg、同注シリンジ 75 µg、同注シリンジ 100 µg、同注シリンジ 150 µg、同注シリンジ 200 µg 及び同注シリンジ 250 µg、(以下、「本剤」)については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 及び表 2 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 I の概要

特定使用成績調査 I (長期使用に関する調査)	
目的	本剤の長期使用における有害事象の発生状況を把握するとともに、未知の副作用の検出、安全性に影響を与える要因及び有効性に影響を与える要因を把握する。
重点調査項目	バスキュラーアクセス血栓症、高血圧性脳症を含む高血圧、過敏反応、血小板減少（又は血小板減少症）、赤芽球癆又は赤芽球癆が疑われる効果減弱、心血管系疾患（心疾患）、消化管出血、脳出血、肺塞栓症を含む血栓塞栓症及び悪性腫瘍の新規発現・進展・再発・転移
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎性貧血患者
実施期間	平成 23 年 8 月から平成 27 年 11 月
目標症例数	腎性貧血患者 3,250 例 (内訳：血液透析 1,500 例、保存期慢性腎臓病（以下「保存期 CKD」）1,500 例、腹膜透析 250 例)
観察期間	本剤投与開始日から最長 1 年間
実施施設数	419 施設
収集症例数	3,377 例
安全性解析対象症例数	3,345 例
有効性解析対象症例数	3,155 例
備考	

表 2 特定使用成績調査 II の概要

特定使用成績調査 II (保存期 CKD 患者における腎予後に関する調査)	
目的	保存期 CKD 患者における本剤投与時の維持ヘモグロビン (Hb) 値と腎予後との関係について検討する。
重点調査項目	高血圧性脳症を含む高血圧、過敏反応、血小板減少（又は血小板減少症）、赤芽球癆又は赤芽球癆が疑われる効果減弱、心血管系疾患（心疾患）、消化管出血、脳出血、肺塞栓症を含む血栓塞栓症及び悪性腫瘍の新規発現・進展・再発・転移
調査方法	中央登録方式
対象患者	保存期 CKD の腎性貧血患者 (Hb 値が 11 g/dL 未満の本剤初回投与患者)
実施期間	平成 24 年 7 月から平成 28 年 9 月
目標症例数	保存期 CKD の腎性貧血患者 5,000 例
観察期間	本剤投与開始日から最長 2 年間
実施施設数	660 施設
収集症例数	5,051 例
安全性解析対象症例数	4,593 例
有効性解析対象症例数	4,593 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

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Ⅰ（長期使用に関する調査）

4.1.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 3.7%（123/3,345 例、159 件）であった。これは承認時までのすべての国内第Ⅲ相試験における副作用発現割合 19.2%（109/567 例）と比較して高くなる傾向は認められず、また、副作用の種類及び発現傾向に著しい違いはなく、特徴的な副作用は認められなかったことから、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

本調査において、基本語別で 5 例以上の主な副作用は表 3 のとおりであった。また、病期別の副作用発現状況（いずれかの病期群で発現割合 0.5%以上）は表 4 のとおりであり、特定の病期に著しく増加する副作用もなく、安全性上特記すべき事項はないと考えた。

表 3 特定使用成績調査Ⅰにおける主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
血液およびリンパ系障害	22	0.7
貧血	14	0.4
鉄欠乏性貧血	7	0.2
神経系障害	14	0.4
脳梗塞	5	0.1
血管障害	40	1.2
高血圧	36	1.1
臨床検査	13	0.4
血圧上昇	8	0.2
傷害、中毒および処置合併症	8	0.2
シャント閉塞	6	0.2

MedDRA/J version 21.1

表 4 病期別副作用発現状況

	保存期 CKD 症例	血液透析症例	腹膜透析症例
安全性解析対象症例数	1,599 例	1,408 例	336 例
副作用発現割合（副作用発現症例数）	3.1%（49 例）	4.2%（59 例）	4.5%（15 例）
副作用	—	—	—
高血圧	0.9%（15 例）	1.1%（16 例）	1.5%（5 例）
貧血	0.1%（2 例）	0.7%（10 例）	0.6%（2 例）

MedDRA/J version 21.1

4.1.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況は表 5 のとおりであり、消化管出血以外は添付文書に記載し、注意喚起を行っていること及び今回の調査結果が添付文書記載の発現割合を上回るものではなかったことから、新たな対応は不要と判断した。また、消化管出血についても、他の要因（合併症や併用薬剤）による影響も考えられ、本剤との関連性が明らかな症例は集積されていないことから、新たな対応は不要と考えた。

表 5 重点調査項目とした副作用の病期別発現状況

	保存期 CKD 症例	血液透析症例	腹膜透析症例
安全性解析対象症例数	1,599 例	1,408 例	336 例
重点調査項目	発現割合% (発現症例数)		
バスキュラーアクセス血栓症※ ¹	0.1% (1 例)	0.4% (5 例)	0%
高血圧性脳症を含む高血圧※ ²	1.1% (17 例)	1.4% (20 例)	1.5% (5 例)
過敏反応※ ³	0.1% (2 例)	0%	0.3% (1 例)
血小板減少 (又は血小板減少症) ※ ⁴	0.1% (2 例)	0.1% (1 例)	0.3% (1 例)
赤芽球癆又は赤芽球癆が疑われる効果減弱※ ⁵	0%	0%	0%
心血管系疾患 (心疾患) ※ ⁶	0.2% (3 例)	0.1% (2 例)	0%
消化管出血※ ⁷	0.2% (3 例)	0.1% (1 例)	0%
脳出血※ ⁸	0.1% (2 例)	0.2% (3 例)	0%
肺塞栓症を含む血栓塞栓症※ ⁹	0.1% (2 例)	0.4% (5 例)	0.3% (1 例)
悪性腫瘍の新規発現・進展・再発・転移※ ¹⁰	0.3% (4 例)	0.1% (2 例)	0%

MedDRA/J version 21.1

下記定義において標準検索式を SMQ、器官別大分類を SOC、基本語を PT とし、MedDRA は省略する。

※¹: PT 動静脈瘻血栓症、動静脈グラフト部位狭窄、血管グラフト血栓症、移植片血栓症、埋込み部位血栓、注入部位血栓、注射部位血栓、医療機器関連血栓症、医療機器内血栓、医療機器閉塞、血管穿刺部位血栓、動静脈瘻閉塞、シャント血栓症、シャント閉塞、移植血管閉塞、シャント狭窄のいずれかに該当する事象

※²: SMQ 「高血圧」 (狭域) 又は PT 高血圧性脳症、可逆性後白質脳症症候群、血管性脳症のいずれかに該当する事象

※³: SMQ 「過敏症」 (狭域) に該当する事象

※⁴: SMQ 「造血障害による血小板減少症」 (狭域) に該当する事象

※⁵: PT 赤芽球癆又は (PT 貧血、抗エリスロポエチン抗体、抗エリスロポエチン抗体陽性、薬効欠如、薬剤耐性、網状赤血球数減少、治療効果減弱のいずれかに該当し、ヘモグロビンが 3g/dL/月 (0.1 g/dL/日) の低下かつ網状赤血球数が 10000/μL 以下の場合) に該当する事象

※⁶: SOC 「心臓障害」 に該当する事象

※⁷: SMQ 「消化管の出血」 (狭域) に該当する事象

※⁸: SMQ 「出血性中枢神経系血管障害」 (狭域) に該当する事象

※⁹: SMQ 「塞栓および血栓」 (狭域) 又は PT 産科的肺塞栓症、処置後肺塞栓症、肺塞栓症、肺梗塞、肺微小塞栓、肺油性微小塞栓症、肺血栓症、肺静脈閉塞、肺静脈閉塞性疾患、肺静脈血栓症のいずれかに該当する事象

※¹⁰: SMQ 「悪性腫瘍」 (狭域) に該当する事象

4.2. 特定使用成績調査 II (CKD 患者における腎予後に関する調査)

4.2.1. 副作用発現状況

安全性解析対象症例における副作用発現割合は 4.2% (195/4,593 例、238 件) であり、特定使用成績調査 I の副作用発現割合の 3.7% (123/3,345 例) と大きな差はなく、安全性上特記すべき事項はないと考えた。本調査において、基本語別で 5 例以上の主な副作用は表 6 のとおりであった。

表 6 特定使用成績調査 II における主な副作用の発現状況

副作用名	発現症例数	発現割合%
神経系障害	20	0.4
脳梗塞	10	0.2
心臓障害	22	0.5
うっ血性心不全	8	0.2
血管障害	49	1.1
高血圧	45	1.0
腎および尿路障害	12	0.3
腎機能障害	6	0.1
臨床検査	31	0.7
血圧上昇	16	0.3
血小板数減少	6	0.1

MedDRA/J version 21.1

4.2.2. 重点調査項目

重点調査項目とした副作用の発現状況を表 7 に示すが、特定使用成績調査 I と類似の結果であり、新たな対応の必要はないと判断した。

表 7 重点調査項目とした副作用の発現状況

重点調査項目※	発現割合%（発現症例数）
高血圧性脳症を含む高血圧	1.3%（61 例）
過敏反応	0.1%（6 例）
血小板減少（又は血小板減少症）	0.2%（8 例）
赤芽球癆又は赤芽球癆が疑われる効果減弱	0%
心血管系疾患（心疾患）	0.5%（22 例）
消化管出血	0.1%（6 例）
脳出血	0.2%（7 例）
肺塞栓症を含む血栓塞栓症	0.4%（17 例）
悪性腫瘍の新規発現・進展・再発・転移	0.2%（10 例）

MedDRA/J version 21.1

※：各重点調査項目の定義は表 4 の欄外を参照。

4.3. 副作用及び感染症

再審査期間中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知・重篤 696 例 1,012 件、既知・重篤 146 例 165 件、未知・非重篤 711 例 1,145 件であった。感染症報告はなかった。死亡及び転帰死亡の副作用は 150 例 172 件であり、基本語別で 3 例以上の副作用は、死亡 46 例、脳出血 10 例、脳梗塞 6 例、肺炎、心筋梗塞及び心不全各 4 例、視床出血、急性心筋梗塞及び呼吸不全 各 3 例であった。これらに関し、詳細情報が不明なもの、原疾患又は合併症の影響が考えられるもの等、本剤との因果関係を強く示唆する情報が得られていないことから、特段の対応は不要と考えた。

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のうち、主な副作用（基本語別で重篤な副作用 10 件以上又は総数 20 件以上）は表 8 のとおりであった。予測できない副作用について、「使用上の注意」の改訂等の対応を検討した結果、詳細情報が不明なもの、原疾患又は合併症の影響が考えられるもの等、本剤との因果関係を強く示唆する情報が得られていないため、特段の対応は不要と判断した。

表 8 「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	1,181	1,849	648	910	631	939
感染症および寄生虫症	90	102	45	51	48	51
肺炎	23	24	17	17	7	7
血液およびリンパ系障害	151	165	121	126	31	39
貧血	113	118	101	104	12	14
代謝および栄養障害	79	97	19	20	64	77
食欲減退	23	24	3	3	20	21
神経系障害	114	129	81	86	35	43
脳梗塞	34	34	34	34	0	0
心臓障害	112	135	83	101	32	34
心不全	14	14	12	12	2	2
うっ血性心不全	14	17	14	17	0	0
冠動脈狭窄	12	12	10	10	2	2

表8 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（続き）

胃腸障害	108	146	58	80	57	66
胃腸出血	12	14	12	14	0	0
皮膚および皮下組織障害	72	81	14	15	59	66
そう痒症	25	25	1	1	24	24
腎および尿路障害	37	40	26	27	12	13
慢性腎臓病	13	13	10	10	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	232	273	81	86	153	187
死亡	53	53	53	53	0	0
倦怠感	37	43	4	4	33	39
発熱	34	41	5	6	29	35
臨床検査	176	204	71	76	108	128
血圧低下	24	26	4	4	20	22
ヘモグロビン減少	78	80	54	56	24	24
傷害、中毒および処置合併症	94	125	43	51	57	74
転倒	59	65	24	24	37	41

MedDRA/J version 21.1

※：同一症例において同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の件数は、発現回数にて計算した。

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Ⅰ（長期使用に関する調査）

有効性解析対象症例 3,155 例における本剤の病期別有効率¹⁾ は表 9 のとおりであった。承認時までの国内第Ⅲ相試験のうち、保存期 CKD 症例を対象とした試験では、赤血球造血刺激因子製剤（以下、「ESA」）未投与症例及びエリスロポエチン（以下、「EPO」）製剤からの切替え症例の有効率は、それぞれ 61.5%（40/65 例）及び 73.8%（59/80 例）であり、今回の調査結果と大きな差は認められなかった。血液透析症例を対象とした臨床試験では、ESA 未投与症例の有効率は 91.7%（44/48 例）であり、今回の調査の有効率が低かったが、臨床試験と比較して投与開始前の Hb 値が高い等、患者背景が異なるためと考えられた。腹膜透析症例を対象とした臨床試験における EPO 製剤からの切替え症例の有効率は 88.9%（40/45 例）であり、今回の調査における有効率が低かったが、臨床試験では本剤投与前のトランスフェリン飽和度が 20%以上又はフェリチンが 100 ng/mL 以上の患者を対象としているのに対し、本調査ではそのような条件を規定していない等、患者背景が異なるためと考えられた。なお、承認時までに腹膜透析症例における ESA 未投与症例を対象とした臨床試験は実施されていないが、今回、ESA 未投与症例における有効率は、保存期 CKD 症例及び血液透析症例の有効率を下回るものではなかった。以上から、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

¹⁾ 有効率：「ESA未投与症例」は、投与24週時点までに1時点でもHb濃度が10.0 g/dL以上、かつ投与開始時点からのHb濃度増加量が1.0 g/dL以上に達した症例を「有効」、それ以外の症例を「無効」とし、有効率を算出した。「EPO 製剤またはDA 製剤からの切替え症例」は、48 週時点まで本剤の投与が継続され、かつ48週時点で Hb 濃度10.0 g/dL 以上12.0 g/dL 以下を維持していた症例を「有効」、それ以外の症例を「無効」とし、有効率を算出した。

表 9 病期別有効率

	病期別有効率% (有効症例数/評価対象症例数)		
	保存期 CKD 症例	血液透析症例	腹膜透析症例
ESA 未投与症例	65.0% (441/678 例)	54.1% (60/111 例)	77.3% (51/66 例)
EPO 製剤からの切替え症例	68.1% (109/160 例)	69.9% (279/399 例)	60.0% (12/20 例)
DA [*] 製剤からの切替え症例	61.1% (162/265 例)	66.8% (256/383 例)	67.8% (99/146 例)

* DA：ダルベポエチン アルファ

5.2. 特定使用成績調査 II (CKD 患者における腎予後に関する調査)

有効性解析対象症例 4,593 例において、Kaplan-Meier 法による全期間の累積腎生存率は 42.1%であった。本剤投与 12 週時の Hb 値による 2 群若しくは 5 群の層別解析²⁾を行い、解析対象症例 2,847 例における全期間の累積腎生存率は表 10 のとおりであり、投与 12 週時の Hb 値が低いほど腎生存のハザード比は高くなる傾向であった。

表 10 12 週時の Hb 値により層別した全期間の累積腎生存率

12 週時の Hb 値 (2 群)	症例数	腎イベント発現 症例数 ^{※1}	累積腎生存率 (%) ^{※2}	ハザード比 ^{※3}
< 11 g/dL	1,792	693	37.6	1.26 [1.05, 1.51]
≥ 11 g/dL	1,055	337	51.5	対照
12 週時の Hb 値 (5 群)	症例数	腎イベント発現 症例数 ^{※1}	累積腎生存率 (%) ^{※2}	ハザード比 ^{※3}
< 9 g/dL	284	146	31.4	1.94 [1.43, 2.62]
9 g/dL ≤ < 10 g/dL	613	253	38.1	1.52 [1.19, 1.94]
10 g/dL ≤ < 11 g/dL	895	294	35.0	1.17 [0.92, 1.48]
11 g/dL ≤ < 12 g/dL	704	228	49.0	対照
≥ 12 g/dL	351	109	58.6	1.35 [0.99, 1.85]

^{※1}: 腎イベントを、腎代替療法への移行、血清クレアチニン値の倍化、推算糸球体濾過量 (eGFR) 6.0 mL/min/1.73m²未満に低下のいずれかのうち最も早く起こったものと定義した。

^{※2}: 腎イベントを指標に、Kaplan-Meier 法により腎生存率を推定した。

^{※3}: 多変量 Cox 回帰分析 (変数減少法) を用い、12 週時の Hb 値が 11 g/dL 以上の集団 (2 群の層別解析) 若しくは 11 g/dL 以上 12 g/dL 未満の集団 (5 群の層別解析) を対照としてハザード比 (95%信頼区間) を算出した。共変量は、全体の 5% 以上の変数、又は 2 割以上の欠損がみられなかった検査値のうち、臨床的に重要なリスク因子であり、交絡因子として想定される本剤投与開始後 12 週時の「Hb 値、本剤投与量」、投与開始時の「eGFR、収縮期血圧、アルブミン、年齢、性別、喫煙歴、ESA 治療歴、食事療法、原疾患 (糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎)、既往歴 (心疾患)、合併症 (高血圧、心不全、狭心症又は心筋梗塞、糖尿病、高脂血症)、併用薬 (鉄剤、RAS、Ca 拮抗薬、利尿薬、活性炭製剤、活性型ビタミン D3 製剤、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、重曹)」を用いた。多変量 Cox 回帰分析 (変数減少法) は P 値が 0.2 以上の場合に除外とし、選択したモデルによる解析を実施した。

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、本剤の回収、出荷停止等の措置は実施していない。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 9 件、研究報告は 7 件であった。その概要は表 11 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、再審査申請時点で対応中の事案はない。

²⁾ 本剤投与開始後の Hb 値は概ね 3 カ月で安定な推移を示すことから、本剤投与開始後 12 週時を層別解析の起點日とした。

表 11 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 海外添付文書等の改訂に関する報告、6 件（平成 23 年 8 月等） ② Core Data Sheet（以下、「CDS」）改訂に関する報告（平成 27 年 5 月） ③ 欧州添付文書等及び CDS の改訂に関する報告（平成 29 年 12 月） ④ ESA の重度の皮膚有害事象のリスクに関するドクターレター発出に関する報告（平成 30 年 8 月）
研究報告	① ESA 使用における血栓塞栓症、脳卒中、幼児血管腫又は未熟児網膜症の発現リスクに関する報告、6 件（平成 23 年 9 月等） ② 英国医薬品医療製品規制庁の査察後の社内調査結果及び当該医薬品のベネフィットリスクプロファイルに対する影響評価レポートに関する報告（平成 25 年 3 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。

以上