

再審査報告書

令和 8 年 7 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ 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
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	協和キリン株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血 ベルズチファン投与に伴う貧血
承 認 の 用 法 ・ 用 量	別添 1 参照
承認年月日*	平成 26 年 12 月 18 日
再 審 査 期 間 *	10 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	*今回の再審査対象のみを記載している。

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の今回の再審査対象について、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。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

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 プラシリンジ及び同注射液 180 µg プラシリンジ（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書（以下、「RMP」）において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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、がん進行及び再発のリスク上昇、死亡率上昇	- MDS^{注)}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		
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		

下線部：今回の再審査対象

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	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) - 特定使用成績調査(MDSに伴う貧血)	- 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) - 特定使用成績調査(MDSに伴う貧血)	該当なし

下線部：今回の再審査対象

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査「骨髄異形成症候群に伴う貧血における調査」	
目的	承認前の臨床試験において検討された MDS の症例数が限られていたため、製造販売後の長期使用実態下での MDS に伴う貧血における安全性及び有効性を検討することを目的とした。

安全性検討事項	重要な特定されたリスク： 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 重要な潜在的リスク： 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 重要な不足情報： 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	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
調査方法	中央登録方式
対象患者	調査契約施設において、承認日（平成 26 年 12 月 18 日）以降に MDS に対し本剤を新たに使用した全症例
実施期間	平成 27 年 2 月～令和 6 年 10 月
目標症例数	600 例 （国際予後スコアリングシステム（以下、「IPSS」） ¹⁾ の低リスクに分類される患者として 500 例、中間リスク-1 に分類される患者として 100 例）
観察期間	本剤投与開始から 5 年間 なお、5 年以内に本剤の投与を中止した症例も同様に本剤投与開始から 5 年間とした（死亡又は転院等により追跡不能となった症例を除く）。
実施施設数	461 施設
収集症例数	1,965 例*
安全性解析対象症例数	1,956 例
有効性解析対象症例数	1,942 例
備考	*低リスク（766 例）、中間リスク-1（887 例）、中間リスク-2（149 例）、高リスク（52 例）、リスク不明・未記載（93 例）、本剤未投与症例（4 例）、非 MDS 症例（14 例）

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし。

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. 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査（以下、「本調査」）における発現状況は表 4 のとおりであった（各リスクの定義については別添 2 参照）。

重要な潜在的リスクに設定した「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」について、生存期間の中央値〔95%信頼区間、以下同様〕及び 5 年生存割合は、固形がんの既往・合併なしの患者において 37.7 カ月〔35.4, 42.0〕及び 37.0%〔34.1, 39.9〕、固形がんの既往・合併ありの患者において 31.9 カ月〔26.9, 37.6〕及び 29.3%〔23.4, 35.4〕であり、固形がんの既往・合併なしの患者に比べて固形がんの既往・合併ありの患者において生存期間の中央値が短く、5 年生存率が低くなる傾向が認められた。この要因として、固形がんの既往・合併ありの症例において、

¹⁾ IPSS（International prognostic scoring system）：MDS の予後リスクの評価指標で、4 段階（「低リスク」、「中間リスク-1」、「中間リスク-2」及び「高リスク」）に分類されている。

MDS のリスク分類である IPSS リスクが高い症例並びに染色体異常あり及び染色体異常あり（複雑核型）の症例割合が高かったこと²⁾ が考えられた。

また、固形がんの既往及び合併の有無による「がん進行・再発のリスク上昇」について検討するため、固形がんの既往及び合併有無別の悪性腫瘍発症・増悪に関連する事象³⁾ の発現状況を確認したところ、固形がんの既往・合併あり及びなしの患者における副作用発現割合は、それぞれ 6.4% (22/345 例) 及び 3.9% (62/1,602 例) であり、固形がんの既往・合併あり患者で高かったが、因果関係「不明」を除いた因果関係が否定できない副作用の発現割合は、それぞれ 1.2% (4/345 例) 及び 0.7% (12/1,602 例) であり、両方で大きな違いは認められず、固形がんの既往及び合併の有無ががん進行・再発のリスクに及ぼす影響は不明と考えられた。

以上、患者背景の違いが結果に影響を及ぼした可能性はあるものの、現時点において本剤の投与そのものが「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」に影響するかについては不明と考えられた。

重要な特定されたリスク及び上記以外の重要な潜在的リスクについては、発現割合及び重篤度において新たな安全性上の懸念は認められず、追加の安全対策は不要と判断した。

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

安全性解析対象症例数	1,956	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク	—	—
脳梗塞※1	10 (0.5)	1 (0.1)
脳出血※2	11 (0.6)	1 (0.1)
肝機能障害、黄疸※3	11 (0.6)	25 (1.3)
血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症※4	1 (0.1)	25 (1.3)
ショック、アナフィラキシー※5	3 (0.2)	17 (0.9)
赤芽球癆※6	1 (0.1)	1 (0.1)
心筋梗塞、肺梗塞※7	0	1 (0.1)
シャント血栓・閉塞※8	1 (0.1)	1 (0.1)
重要な潜在的リスク	—	—
静脈血栓※9	3 (0.2)	3 (0.2)
心不全※10	18 (0.9)	5 (0.3)
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※11	—	—

MedDRA/J version (27.0)

重要な不足情報に設定した「MDS に伴う貧血患者における急性骨髄性白血病（以下、「AML」）への移行に及ぼす影響」及び「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」について、MDS の IPSS リスク分類ごとに検討した結果、いずれも IPSS リスク分類が高いほど無白血病生存期間中央値が短く、5 年無白血病生存割合が低くなる傾向が認められた（表 5）。主な死亡理由は、「AML への転化」、「肺炎」、「MDS」であった。また、「AML への移行」と「死亡」に関

²⁾ 「固形がんの既往・合併なし症例」及び「固形がんの既往・合併あり症例」における IPSS リスクが「中間リスク-2」の割合は、それぞれ 7.0% (112/1,602 例) 及び 10.7% (37/345 例)、「高リスク」の割合は、それぞれ 2.4% (39/1,602 例) 及び 3.8% (13/345 例) であり、また、「染色体異常あり」の割合は、それぞれ 34.8% (557/1,602 例) 及び 42.3% (146/345 例)、「染色体異常あり（複雑核型）」の割合は、それぞれ 7.1% (113/1,602 例) 及び 10.7% (37/345 例) であった。

³⁾ MedDRA/J version (27.0) の SMQ「悪性腫瘍」、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（SMQ：標準検索式、PT：基本語）

連する背景因子を検討した結果、一般に報告されている MDS の予後不良因子 (IPSS リスク分類、年齢、染色体異常、投与前血小板数、悪性腫瘍の既往・合併症の有無) と同様であった。

なお、本調査における副作用発現割合は 22.3% (437/1,956 例) であり、承認時までの国際共同第Ⅱ相試験 (401 試験) の副作用発現割合 34.6% (18/52 例) と比較して高くなかった。

重要な不足情報のうち、「MDS に伴う貧血患者における AML への移行に及ぼす影響」について、本調査の最終結果及び再審査期間中に集積した副作用情報からは、本剤投与により AML への移行に対する明確な影響は検討できないと考えるものの、本調査において AML への転化が一定の割合で認められていること等を踏まえると、当該リスクについて現時点で明確に否定することは困難と考えるため、本リスクは RMP の「重要な不足情報」から「重要な潜在的リスク」への再分類が適切と判断した。一方、「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」について、本調査における IPSS 低リスク症例における 5 年生存割合 [95%信頼区間] (%) 及び 5 年無白血病生存割合 [95%信頼区間] (%) は、それぞれ 48.6 [44.2, 52.9] 及び 47.8 [43.4, 52.1] であり、信頼区間の下限値は事前に規定した閾値⁴⁾である 92%を下回ったものの、その要因として、当該閾値の設定根拠とした特発性造血障害に関する調査研究班⁵⁾の調査対象症例に比べて本調査における解析対象症例の年齢分布が高齢であったこと等が考えられた。しかしながら、本調査において報告された転帰死亡の有害事象には、AML 関連副作用や MDS に関連しない症例も含まれており、予後不良因子以外の要因が関与することも否定できないことから、本リスクについても、RMP の「重要な不足情報」から「重要な潜在的リスク」への再分類が適切と判断した。

表 5 IPSS 分類ごとの無白血病生存割合等

IPSS 分類	解析対象 例数	死亡又は AML 発現症例数 (%)	無白血病生存期間中央値 [95%信頼区間] (月)	5 年無白血病生存割合 [95%信頼区間] (%)
低リスク	762	293 (38.5%)	56.0 [50.2, -]	47.8 [43.4, 52.1]
中間リスク-1	883	484 (54.8%)	31.8 [28.4, 35.0]	30.3 [26.6, 34.0]
中間リスク-2	148	118 (79.7%)	8.7 [7.2, 11.3]	9.8 [5.1, 16.3]
高リスク	50	41 (82.0%)	8.9 [5.4, 13.9]	—

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に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」から予測できる重篤な副作用は 542 例 882 件、予測できない重篤な副作用は 989 例 1,815 件、予測できない非重篤な副作用は 299 例 394 件であった。なお、感染症報告はなかった。

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、MedDRA 基本語別で総数 20 件以上収集された主な副作用は表 6 のとおりであった。「使用上の注意」から予測できない副作用については、原疾患や合併症等の患者要因、併用薬や前治療の影響等の本剤以外の要因が示唆されること、あるいは、情報が不十分であり、本剤との因果関係も不明であること等から、現時点で「使用上の注意」への追記は行わず、今後も同様の副作用の情報収集に努めることとした。

⁴⁾ IPSS の低リスクに分類される MDS 患者について、特発性造血障害に関する調査研究班の調査結果を参考に本剤投与後の 5 年生存率を 95%と設定した。本剤が生命予後に影響がないと推測可能な判断基準 (閾値) を 92%と設定し、帰無仮説を 5 年生存率が 95%、対立仮説を 95%未満として、一標本母比率の検定を片側有意水準 2.5%、5 年時の生存率が 92%以下であったときに、検出力 80%となる必要例数は 478 例となる。

⁵⁾ 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。平成 16 年度総括・分担研究報告書。平成 17 年 3 月。p.110-12

表 6 「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	1,216	2,209	989	1,815	299	394
感染症および寄生虫症	259	380	214	315	53	65
気管支炎	19	20	12	12	8	8
上咽頭炎	17	21	0	0	17	21
肺炎	93	116	92	115	1	1
敗血症	30	33	30	33	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）	204	244	201	241	3	3
骨髓異形成症候群	20	20	20	20	0	0
悪性新生物	44	64	44	64	0	0
急性骨髄性白血病への転化	43	44	43	44	0	0
血液およびリンパ系障害	63	94	46	72	18	22
貧血	35	66	24	50	12	16
代謝および栄養障害	85	107	61	80	25	27
血液量増加症	38	50	37	49	1	1
眼障害	73	101	65	91	9	10
白内障	41	56	41	56	0	0
心臓障害	128	150	126	148	2	2
心不全	22	23	22	23	0	0
うっ血性心不全	48	54	48	54	0	0
心臓弁膜疾患	18	23	18	23	0	0
血管障害	77	98	64	85	13	13
間欠性跛行	25	40	25	40	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	73	96	59	82	14	14
胸水	25	29	23	27	2	2
胃腸障害	166	206	118	147	50	59
下痢	31	33	15	16	16	17
胃腸出血	53	65	53	65	0	0
肝胆道系障害	46	53	45	52	1	1
胆嚢障害	27	33	27	33	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	169	188	132	150	38	38
死亡	71	71	71	71	0	0
疼痛	28	43	25	40	3	3
傷害、中毒および処置合併症	84	107	76	98	9	9
骨折	40	49	38	47	2	2

MedDRA/J version (27.1)

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。

本調査における本剤の有効性については、「平均 Hb 濃度の推移」、「全般改善度」、「IWG (International Working Group) 効果判定基準に基づく検討」を指標として評価した。

平均 Hb 濃度の推移：有効性解析対象症例 1,942 例を対象とした本剤投与開始時から 260 週目までの平均 Hb 濃度の推移を確認した。なお、赤血球輸血後 7 日以内に測定された Hb 濃度は、輸血による一過性の上昇効果とみなし、評価に用いないこととした。ただし、輸血後 7 日以内に新たに再輸血された場合は、その時点での輸血効果が不十分であったとみなせるため、再輸血当日の Hb 濃度は輸血前の測定値とみなして評価に用いることとした。

平均 Hb 濃度（±標準偏差、以下同様）は、本剤投与開始時 7.6 ± 1.3 g/dL、投与開始 2 週時 7.9 ± 1.5 g/dL、4 週以降から 52 週まで $8.3 \pm 1.8 \sim 9.0 \pm 2.1$ g/dL、65 週以降から 260 週まで $9.0 \pm 2.0 \sim 9.6 \pm 2.1$ g/dL の範囲で推移した。

本剤の添付文書には、Hb 値が 9 g/dL 未満になった場合は増量が必要と記載されているが、本調査における平均 Hb 濃度は、本剤投与開始 4～48 週は 8.0 g/dL 以上で推移し、52～260 週は増量を必要としないレベル（平均 Hb 濃度 9.0 g/dL 以上）を維持していたことを確認した。なお、本剤の平均投与量は、本剤投与開始から 52 週まで $198.9 \pm 64.6 \sim 212.6 \pm 50.8$ µg、65 週以降から 260 週まで $209.6 \pm 51.1 \sim 221.5 \pm 38.4$ µg の範囲で推移した。

全般改善度：全般改善度は、「有効、無効、判定不能」の 3 区分で、1 年ごとに 5 年間にわたり調査担当医師が評価し、「有効」の症例割合を有効率とした。その結果、本剤投与開始 1 年までの有効率は 52.1% (1,011/1,942 例) で、最終評価時の有効率は 42.1% (817/1,942 例) であった。また、IPSS リスク分類別の全般改善度を評価した結果、IPSS リスクが高くなるほど全般改善度の有効率が低くなる傾向が認められた⁶⁾。

IWG 効果判定基準に基づく検討：表 7 に示す有効性評価基準に基づき、「赤血球マイナー反応」及び「赤血球メジャー反応」による有効性を検討した。

表 7 有効性評価基準

赤血球マイナー反応	本剤投与開始後に連続 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%以上減少した場合を「赤血球マイナー反応あり」とした。
赤血球メジャー反応	本剤投与開始後に連続 56 日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず（赤血球輸血依存からの離脱）、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 1.0 g/dL 以上増加した場合を「赤血球メジャー反応あり」とした。
赤血球マイナー反応以上	赤血球メジャー反応又は赤血球マイナー反応のいずれかを示した場合を「赤血球マイナー反応以上あり」とした。

赤血球マイナー反応以上が認められた症例割合 [95%信頼区間] は 64.9% (570/878 例) [61.7, 68.1] であり、IPSS リスク分類が低リスク及び中間リスク-1 の症例では、それぞれ 74.7% (215/288 例) [69.2, 79.6] 及び 62.8% (277/441 例) [58.1, 67.3] であった。また、赤血球メジャー反応が認められた症例割合は 30.1% (256/850 例) [27.0, 33.3] であり、IPSS リスク分類が低リスク及び中間リスク-1 の症例では、それぞれ 35.9% (97/270 例) [30.2, 42.0] 及び 29.6% (126/425 例) [25.3, 34.2] であった。

承認時までの臨床試験とは患者背景、観察期間等が異なるため厳密な比較には限界があるが、承認時までの国際共同第 II 相試験 (401 試験) の本剤 240 µg 群における本剤投与開始 48 週までの赤血球マイナー反応以上が認められた被験者の割合は 66.7% (10/15 例) [38.4, 88.2]、赤血球メジャー反応が認められた被験者の割合は 40.0% (6/15 例) [16.3, 67.7] であり、本調査と臨床試験の成績との間に大きな違いはないと考えられた。

⁶⁾ 本剤投与開始 1 年まで及び最終評価時の有効率は、それぞれ「低リスク」が 63.7% (487/764 例) 及び 51.8% (396/764 例)、「中間リスク-1」が 48.5% (429/885 例) 及び 39.4% (349/885 例)、「中間リスク-2」が 26.4% (39/148 例) 及び 20.3% (30/148 例)、「高リスク」が 30.8% (16/52 例) 及び 25.0% (13/52 例) であった。

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、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

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」）に報告した外国の措置報告は 17 件、研究報告は 4 件あった。それらの概要を表 8 に示すが、いずれも情報入手時点で添付文書改訂の可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。

表 8 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 死亡、心血管及び脳血管事象のリスク増加の可能性があるため、欧州製品概要（以下、「SmPC」）が改訂（慢性腎不全患者での増量注意）、並びにファーマコビジランス・リスク評価委員会によって勧告（初期反応が不良である患者に対する用量を漸増する場合の注意）されたとの情報（平成 27 年 10 月） ② 企業データシートの改訂（重症皮膚副作用の追記）情報（平成 29 年 2 月） ③ cRMP の改訂（MDS の効能追加に伴う、重要な潜在的リスクへの「AML」の追記、重要な特定されたリスクへの「重症皮膚副作用」の追記）情報（平成 29 年 3 月） ④ 米国添付文書の改訂（重症皮膚副作用の追記等）情報（2 件） ⑤ SmPC の改訂（重症皮膚副作用、血管塞栓系副作用の追記）（2 件） ⑥ 仏国立医薬品・保健製品安全庁が、重症皮膚副作用の警告として医療専門家向けのレターを発出したとの情報（平成 29 年 10 月） ⑦ 独連邦医薬品医療機器庁が、重度の薬剤誘発性皮膚反応について医療専門家向けに緊急安全性情報を通知したとの情報（平成 29 年 10 月） ⑧ 英医薬品・医療製品規制庁が、重度の皮膚有害事象について医療専門家向けにレターを発出したとの情報（2 件） ⑨ 香港の販売承認取得者（以下、「MAH」）による添付文書の改訂（重度の皮膚有害事象の追記）情報（平成 30 年 7 月） ⑩ マレーシアの MAH による添付文書の改訂（重症皮膚副作用の追記）情報（平成 30 年 7 月） ⑪ シンガポールの MAH による措置（重症皮膚副作用に関する添付文書へ追記及び Dear Health Care Provider Letter の発出）情報（2 件） ⑫ EURMP の改訂（重要な潜在的リスクに「ブレフィルドベン」の誤った使用による有害事象」の追記）情報（令和元年 10 月） ⑬ 豪薬品・医薬品行政局が、非骨髄性悪性腫瘍患者の貧血治療における重篤な有害事象（死亡、心血管及び脳血管イベント等）を防止するために改めて注意喚起を行ったとの情報（令和元年 12 月）
研究報告	① メタアナリシスの安全性解析の結果、赤血球造血刺激因子製剤（以下、「ESA」）治療により血栓塞栓事象のリスクが増加するとの研究報告（平成 28 年 8 月） ② 日本の血液透析患者を対象に ESA の種類別の死亡率を比較した結果、長期作用型 ESA は短期作用型 ESA より死亡率が高く、高用量を使用していた患者でそのリスク差が顕著であったとの研究報告（令和元年 5 月） ③ 血液透析の ESA 投与患者において、ESA 低反応／握力低下の患者群で、死亡及び心血管の発現リスク上昇がみられたとの研究報告（令和 4 年 12 月） ④ 卵巣がん術後に化学療法を受けた患者において、ESA 投与群は ESA 非投与群と比較して血栓塞栓症の発現リスクが増加することが示唆されたとの研究報告（令和 6 年 5 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、申請者の説明のとおりに安全性検討事項の分類を変更し、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画（今回の再審査対象に限る。）については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討事項、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上

用法及び用量

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 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 20μg）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。 <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 30μg）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。

下線部：今回の再審査対象

安全性検討事項の各リスクの定義

- ※1：MedDRA SMQ「虚血性中枢神経系血管障害（狭域）」に包含される PT に該当する事象
- ※2：MedDRA SMQ「出血性中枢神経系血管障害（狭域）」に包含される PT に該当する事象
- ※3：MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索（狭域）」に包含される PT に該当する事象
- ※4：MedDRA SMQ「高血圧（狭域）」に包含される PT に該当する事象
- ※5：MedDRA SMQ「過敏症（狭域）」に包含される PT に該当する事象、または MedDRA SMQ「アナフィラキシー反応（広域）」のアルゴリズム検索（カテゴリーA or（カテゴリーB and カテゴリーC）） or（カテゴリーD and（カテゴリーB or カテゴリーC））に該当し、かつ以下の条件を満たす場合
- 抽出された全ての PT が±1 日の範囲で出現している。
 - 抽出された全ての PT の本剤との因果関係が否定できない（不明も含む）。
- ※6：以下の PT に該当する事象
「抗エリスロポエチン抗体陽性」、「赤芽球癆」、「薬物特異性抗体陽性」、「中和抗体陽性」、「骨髓穿刺異常」、「骨髓障害」、「骨髓機能不全」
- ※7：MedDRA SMQ「心筋梗塞（狭域）」に包含される PT に該当する事象
PT「心電図 ST 部分上昇」、「心電図 ST-T 部分上昇」に該当する事象
HLT「肺塞栓症および血栓症」に包含される PT に該当する事象、及び PT「肺梗塞」に該当する事象
- ※8：以下の PT に該当する事象
「シャント血栓症」、「シャント閉塞」、「動静脈瘻閉塞」、「動静脈瘻血栓症」、「動静脈グラフト血栓症」、「移植片血栓症」、「血管グラフト血栓症」、「人工血管閉塞」、「血管確保合併症」、「血管確保部位閉塞」、「血管確保部位血栓」、「移植血管閉塞」、「移植血管再狭窄」、「移植血管狭窄」、「動静脈瘻瘤」、「動静脈瘻部位合併症」、「動静脈グラフト瘤」、「腕頭静脈狭窄」、「医療機器塞栓」、「透析関連合併症」、「移植片合併症」、「シャント狭窄」、「血管デバイス閉塞」、「移植血管合併症」、「医療機器内血栓」
- ※9：MedDRA SMQ「静脈の塞栓および血栓（狭域）」に包含される PT に該当する事象
- ※10：MedDRA SMQ「心不全（狭域）」に包含される PT に該当する事象
- ※11：生存期間の短縮やがん進行及び再発のリスク、死亡率上昇に関する安全性検討事項は、発現症例数及び発現割合で表すことが困難なため集計対象外とした。

SMQ：標準検索式、HLT：高位語、PT：基本語

MedDRA/J version (27.0)