

審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ネスプ静注用 10μg シリンジ、同 15μg シリンジ、同 20μg シリンジ、同 30μg シリンジ、同 40μg シリンジ、同 60μg シリンジ、同 120μg 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〕 麒麟麦酒株式会社

〔申請年月日〕 平成 17 年 5 月 9 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 2 月 23 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。なお、本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

用法・用量における「エリスロポエチン製剤」の表現について、誤解のないよう適切に改めることとした。

審査報告書

平成 19 年 2 月 15 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 ネスブ静注用 10µg シリンジ、② 同 15µg シリンジ、③ 同 20µg シリンジ、④ 同 30µg シリンジ、⑤ 同 40µg シリンジ、⑥ 同 60µg シリンジ、⑦ 同 120µg 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 名] 麒麟麦酒株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 5 月 9 日

[剤型・含量] 1 シリンジ中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）10µg、15µg、20µg、30µg、40µg、60µg 及び 120µg を含有する注射剤

[申 請 区 分] 1-(1) 新有効成分含有医薬品

[本 質] ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの 5 箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させた cDNA をチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた 165 個のアミノ酸残基（ $C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$ ；分子量：18,176.59）からなる糖タンパク質（分子量：約 36,000）

構造式：



＜ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）の全アミノ酸配列＞

N-結合型 糖鎖	$\begin{array}{l} \pm \text{NeuAc}\alpha 2 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 2 \text{Man}\alpha 1 \searrow_6 \text{Fuca}1 \searrow_6 \\ \pm \text{NeuAc}\alpha 2 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 2 \text{Man}\alpha 1 \nearrow_3 \text{Man}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc} \end{array}$
	$\begin{array}{l} \pm \text{NeuAc}\alpha 2 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 2 \text{Man}\alpha 1 \searrow_6 \text{Fuca}1 \searrow_6 \\ \pm \text{NeuAc}\alpha 2 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \searrow_4 \text{Man}\alpha 1 \nearrow_3 \text{Man}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc} \\ \pm \text{NeuAc}\alpha 2 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \nearrow_2 \text{Man}\alpha 1 \nearrow_3 \end{array}$
	$(\text{NeuAc}\alpha 2 \rightarrow 3)_{0-3} \left\{ \begin{array}{l} (\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3)_{0-2} \left\{ \begin{array}{l} \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \searrow_6 \text{Man}\alpha 1 \searrow_6 \text{Fuca}1 \searrow_6 \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \nearrow_2 \text{Man}\alpha 1 \nearrow_3 \text{Man}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc} \end{array} \right. \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 2 \text{Man}\alpha 1 \nearrow_3 \end{array} \right.$
	$(\text{NeuAc}\alpha 2 \rightarrow 3)_{0-4} \left\{ \begin{array}{l} (\text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 3)_{0-3} \left\{ \begin{array}{l} \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \searrow_6 \text{Man}\alpha 1 \searrow_6 \text{Fuca}1 \searrow_6 \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \nearrow_2 \text{Man}\alpha 1 \nearrow_3 \text{Man}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc} \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \searrow_4 \text{Man}\alpha 1 \nearrow_3 \\ \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 4 \text{GlcNAc}\beta 1 \nearrow_2 \end{array} \right. \end{array} \right.$
O-結合型 糖鎖	$\begin{array}{l} \pm \text{NeuAc}\alpha 2 \searrow_6 \\ \pm \text{NeuAc}\alpha 2 \rightarrow 3 \text{Gal}\beta 1 \rightarrow 3 \text{GalNAc} \end{array}$

<ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）の糖鎖構造>

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 19 年 2 月 15 日

[販 売 名] ① ネスプ静注用 10 μ g シリンジ、② 同 15 μ g シリンジ、③ 同 20 μ g シリンジ、④ 同 30 μ g シリンジ、⑤ 同 40 μ g シリンジ、⑥ 同 60 μ g シリンジ、⑦ 同 120 μ g 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 名] 麒麟麦酒株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 5 月 9 日

[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、透析施行中の腎性貧血患者に対するダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、本薬）の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者を対象とした個体内適宜増減法を用いた 02-A03 試験において、主要評価項目である「ベースライン期間と評価期間におけるヘモグロビン濃度の変化量」について、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する同等性が示されたことから、用量を適切に調整することにより、エリスロポエチン製剤から本薬に切り替えることは可能であると判断した。また、腹膜透析施行中の慢性腎不全患者を対象とした 03-A09 試験において、エリスロポエチン製剤から本薬に切り替えたときにヘモグロビン濃度を維持できることが示されたことから、腹膜透析施行中の慢性腎不全患者に対しても、エリスロポエチン製剤から本薬に切り替えて使用することは可能と判断した。

なお、エリスロポエチン製剤の使用経験のない新規患者に対する投与は、03-A07 試験及び 03-A09 試験においてヘモグロビン濃度の上昇速度が国内のガイドラインにおいて設定されている上限を超える患者が約半数に上ったことから、安全性上懸念される点があり、ヘモグロビン濃度が安定していない新規患者には、エリスロポエチン製剤で安定したヘモグロビン濃度が得られた後に、本薬に切り替えて使用することが適当であると判断した。

安全性については、エリスロポエチン製剤に比べて有害事象が多く認められる傾向があるものの、発現する有害事象の種類はほぼ同様であり、ヘモグロビン濃度をモニタリングしながら適切な用量調整を行うことにより、受容可能であると考えられる。

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・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

透析施行中の腎性貧血

【用法・用量】

本剤は、エリスロポエチン製剤から切り替えて使用する。

通常、成人には週 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 回投与に変更することができる。

その場合には、通常、成人には2週に1回 30～120 μ g を静脈内投与する。

腹膜透析患者で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回投与に変更することができる。その場合には、通常、成人には4週に1回 60～180 μ g を静脈内投与する。

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 180 μ g とする。

貧血改善効果の目標値は、ヘモグロビン濃度で 11g/dL（ヘマトクリット値で 33%）前後とする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1) 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン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。

(1) 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。

(2) 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	本剤 投与量
3,000IU 以下	15 μ g
4,500IU	20 μ g
6,000IU	30 μ g
9,000IU	40 μ g
12,000IU	60 μ g

2) 投与量調整

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、下表を参考に増減すること。なお、増量は1段階ずつ行うこと。

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
本剤投与量	10 μ g	15 μ g	20 μ g	30 μ g	40 μ g	50 μ g	60 μ g	80 μ g	100 μ g	120 μ g	140 μ g	160 μ g	180 μ g

3) 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) 腹膜透析患者において2週に1回から4週に1回へ投与頻度を変更する際には、下表を参考に投与量を決定すること。

2週に1回投与時の 本剤投与量	4週に1回投与に 変更後の本剤投与量
10 μ g	20 μ g
20 μ g	40 μ g
30 μ g	60 μ g
40 μ g	80 μ g
60 μ g	120 μ g
80 μ g	160 μ g
100 μ g	180 μ g
120 μ g	180 μ g

- (3) 1回あたり180 μ g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。

審査報告 (1)

平成 19 年 1 月 29 日

I. 申請品目

〔販 売 名〕	① ネスブ静注用 10 μ g シリンジ、② 同 15 μ g シリンジ、③ 同 20 μ g シリンジ、④ 同 30 μ g シリンジ、⑤ 同 40 μ g シリンジ、⑥ 同 60 μ g シリンジ、⑦ 同 120 μ g 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 名〕	麒麟麦酒株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 5 月 9 日
〔剤型・含量〕	1 シリンジ中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）10 μ g、15 μ g、20 μ g、30 μ g、40 μ g、60 μ g 及び 120 μ g を含有する注射剤
〔申請時効能・効果〕	透析施行中の腎性貧血
〔申請時用法・用量〕	＜初期用量＞ ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、通常、成人、1 回 40 μ g を週 1 回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。 ＜維持用量＞ 通常、成人、週 1 回 10～40 μ g 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 回投与に変更することができる。この場合、通常、成人、2 週に 1 回 20～80 μ g 投与する。 腹膜透析患者で 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 回投与に変更することができる。この場合、通常、成人、4 週に 1 回 40～160 μ g 投与する。 最高投与量は、1 回 180 μ g とする。 貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 11g/dL（ヘマトクリット値で 33%）前後とする。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。
〔特 記 事 項〕	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

腎性貧血は腎機能低下以外に原因を認めない貧血で、腎不全以外の他の原因が除外されて診断される。正球性正色素性貧血を呈し、網状赤血球の反応性増加を欠き、白血球や血小板数は正常域に保たれる血液所見を示す。腎性貧血の主因は、腎臓で産生分泌される造血ホルモンであるエリスロポエチン（以下、EPO）の、腎機能低下に伴う相対的欠乏とされている。

本邦では、1990 年に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として遺伝子組換え型のヒトエリスロポエチン（以下、rHuEPO）（一般名：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））が承認され、その後、「透析導入前の腎性貧血」への適応拡大も行われた。透析患者では現在 8 割以上の患者に rHuEPO 製剤が使用されており、rHuEPO 製剤の貧血改善効果により、定

期的な輸血を必要とする患者の減少、貧血に伴う諸症状の改善効果が得られている。その一方で、透析患者において目標とする貧血改善効果を得るためには、血液透析（以下、HD：Hemodialysis）患者では週 1 回～3 回の透析毎に rHuEPO 製剤を透析回路から静脈内投与する必要がある、腹膜透析（以下、PD：Peritoneal Dialysis）患者では、静脈内投与に比べて効果の持続する皮下投与においても週 1 回又は 2 週に 1 回の投与を必要とし、rHuEPO 製剤投与のためだけの通院を要するが多い。

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、本薬）は、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）のタンパク質部分に新たに2箇所のN-結合型糖鎖付加部位を導入した、新規遺伝子組換え糖タンパク質製剤である。EPOは糖鎖末端に結合するシアル酸の数や糖鎖構造全体の違いにより複数のアイソフォームを持つが、シアル酸の数が多いアイソフォームほど血中半減期が長くなることから（Blood 86: 4097-4104, 1995）、N-結合型糖鎖の導入によりEPOの糖鎖に含まれるシアル酸の数を増やすことで、血中半減期が延長し、*in vivo*での活性の向上が期待できるという仮説のもと、米国Amgen社は、3本のN-結合型糖鎖を有するヒトEPOのアミノ酸残基を変更して新たなN-結合型糖鎖付加部位を導入した変異体を作製し、計5本のN-結合型糖鎖を有する本薬を見出した。

本薬は新たな糖鎖の導入により血中半減期が約3倍に延長し、従来の rHuEPO 製剤より少ない投与頻度で貧血治療効果を示す特徴を有している。

本薬は、2001 年 5 月に豪州において承認を取得した後、2006 年 6 月現在、米国、欧州をはじめとする世界 48 ヶ国において「透析患者及び保存期慢性腎不全患者の腎性貧血治療薬（静脈内投与及び皮下投与のいずれも可能）」として承認されている。なお、本申請は、静脈内投与製剤に係る申請である。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

＜提出された資料の概略＞

本薬は、ヒト肝細胞に由来するヒト EPO cDNA の改変体の発現により、チャイニーズハムスター卵巣（以下、CHO）細胞で産生される 165 個のアミノ酸（C₈₀₀H₁₃₀₀O₂₄₄N₂₂₈S₅、分子量：18176.59）からなる糖タンパク質（分子量：約 36,000）であり、ヒト EPO の 5 か所のアミノ酸を Asn-30、Thr-32、Val-87、Asn-88、Thr-90 に置換することにより、ヒト EPO に存在する 3 本の *N*-結合型糖鎖及び 1 本の *O*-結合型糖鎖に加え、新たに 2 本の *N*-結合型糖鎖を導入したものである。

1) 原藥

(1) 構造遺伝子の構築及び組換え体の構築

本薬の構造遺伝子は、ヒト EPO cDNA 中の [REDACTED] 塩基を置換して、Asn-Xxx- Thr/Ser 配列（Xxx：プロリン以外のアミノ酸）からなる N-結合型糖鎖付加部位が新たに 2 ヲ所（Asn- 30 及び Asn-88）導入されるよう作製されたものである。この遺伝子を、マウスジヒドロ葉酸還元酵素（mDHFR）遺伝子を保持する発現プラスミドに組み込み、遺伝子発現構成体（構成体 A*）が構築された。この構成体 A*を、リン酸カルシウム法により CHO 細胞由来の宿主細胞株である CHO DHFR⁻に導入し、チミジン及びヒポキサンチン非含有選択培地を用いて組換え細胞株が分離された。分離された細胞株について培地中のメトトレキセート濃度を段階的に上昇させて、[REDACTED] μM のメトトレキセート濃度で増殖可能となった組換え細胞株がクローニングされた。このクローンから、本薬の生産性 [REDACTED] 及び増殖特性の評価結果をもとに 1 クローンが種細胞株として選別された。この種細胞株に対して、サザンブロット解析、ノザンブロット解析及び遺伝子再配列の評価を行い、種細胞株としての適格性を確認した後、これからマスターセルバンク（以下、MCB：master cell bank）

＊新薬承認情報提供時に置換え

が調製され、さらにこの MCB からワーキングセルバンク（以下、WCB：working cell bank）が調製された。

(2) セルバンクの性質及び管理

MCB 及び *in vitro* 細胞齢の上限にまで培養された細胞（以下、CAL：cells at the limit of *in vitro* cell age used for production）について、以下の試験によりセルバンクの評価が行われ、MCB を製造に使用することの適格性及び培養期間を通して細胞特性が安定に保持されることが確認された。

純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ試験、レトロウイルス及び内在性ウイルス試験（感染性試験、電子顕微鏡観察及び逆転写酵素活性）、外来性ウイルス試験（*in vitro* 試験、*in vivo* 試験及び抗体産生試験〈MCB のみ〉）が行われ、CHO 細胞で存在の知られているレトロウイルス様粒子を除いて、微生物及びウイルスの混入は認められなかった。なお、外来性ウイルス試験（*in vitro*）においては、MCB ではヒト二倍体線維芽細胞（MRC-5）、アフリカミドリザル腎臓由来細胞（VERO）、CHO 細胞（CHO-K1）及びヒト腎臓由来細胞（324K）を、CAL では MRC-5、VERO、CHO-K1、ウシ turbinate 由来細胞（BT）、NIH スイスマウス胚細胞（NIH3T3）及び 324K を用いて評価が行われている。外来性ウイルス試験（*in vivo*）においては、乳のみマウス、成熟マウス及びモルモットに接種後の症状観察、発育鶏卵に接種後の生存性及び血球の凝集活性の評価が行われている。また、外来性ウイルス試験（抗体産生試験）においては、ハムスターを用いて 11 種類のウイルス（Sendai virus、Simian virus 5、Pneumonia virus of mice、Minute virus of mice、Kilham's rat virus、Toolan's H-1 virus、Rodent parvovirus、non-structural protein 1、Mouse polio virus、Reovirus type 3、Lymphocytic choriomeningitis virus、Hantaan virus）に対する抗体産生の有無が評価されている。

特性解析試験としては []、サザンブロット試験、ノザンブロット試験、DNA コピー数、DNA 塩基配列、[]、[] 及び [] が実施され、いずれの試験においても異常は認められなかった。

以上の試験結果をもとに、樹立された MCB 及び WCB に対して実施する試験項目及びその基準値が設定された。MCB では、純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ試験、レトロウイルス及び内在性ウイルス試験（感染性試験、電子顕微鏡観察）並びに外来性ウイルス試験（*in vitro* 試験、*in vivo* 試験及び抗体産生試験）、特性解析試験として、[]、サザンブロット試験、ノザンブロット試験、DNA コピー数、DNA 塩基配列、[]、[] 及び [] が設定されている。また、WCB では、純度試験として、無菌試験、マイコプラズマ試験及び外来性ウイルス試験（*in vitro* 試験及び *in vivo* 試験）、特性解析試験として、[]、サザンブロット試験、DNA 塩基配列及び [] が設定されている。なお、MCB の更新時には、細胞倍化レベルを延長して培養された細胞に対しても MCB と同様の試験を実施するとされている。

セルバンクの更新は、残り本数が []～[] 年分の製造に必要となる本数を下回った際に行うとされている。セルバンクの保存中の安定性については、①本薬製造のためにセルバンクを解凍するとき、②製法変更時等に本薬製造の恒常性を調べるためにセルバンクを解凍するとき、③WCB を新たに調製するために MCB を解凍するとき、のいずれかの場合に細胞の生存率を測定することで確認するとされている。①～③が長期間行われない場合は、少なくとも [] 年に 1 回の頻度で細胞の生存率が測定される。なお、セルバンクの保存は、液体窒素保存容器で []℃以下で凍結保存されている。

(3) 培養工程

細胞培養工程は、前培養工程、本培養工程及び濃縮・バッファー交換工程の3工程から構成されている。前培養工程は [] アンプルの WCB から出発し [] mL/L ウシ胎児血清を含む培地 I ([] g/L []、[] g/L []、[] mL/L []、[] μmol/L []) にて、[]、[]、[] へと順次スケールアップし、最終的に [] において最大培養容量 [] L、[] °C で培養される。本培養工程は、[] mL/L ウシ胎児血清を含む培地 II A ([] g/L []、[] g/L []、[] mL/L []) にて、[] において細胞を増殖させた後、ウシ胎児血清を含まない培地 II B ([] g/L []、[] g/L []、[] mL/L []、[] mg/L [])、培地 II C ([] g/L []、[] g/L []、[] mL/L []、[] mg/L [])、培地 II D ([] g/L []、[] g/L []、[] mL/L []、[] mg/L []) を順に用いて培養を行い、それぞれの培養液が回収される。回収した培養液ごとに孔径 [] μm のフィルター ([]) を用いてろ過が行われる。濃縮・バッファー工程は、本培養工程で回収した各培養液について、限外ろ過膜(分画分子量 [] kDa)を用いて濃縮([] ~ [] 倍)及び緩衝液置換を行い、濃縮培養上清(DFM)を得る。液体クロマトグラフィーにより濃度測定を行なった後、DFM は [] °C 以下で保存される。DFM は、精製工程に入る前段階のプール溶液であり、重要中間体と位置付けられている。なお、DFM の安定性に関する評価試験(ウエスタンブロット、等電点電気泳動、pH、本薬濃度、総タンパク質濃度)が実施され、[] ヶ月目まで変化が認められなかったことから、保存期間は [] ヶ月以内と設定されている。以上の細胞培養工程のうち、[] 工程及び [] 工程は、それぞれ目的物質である本薬を回収する工程及び [] を得る工程であることから重要工程とされている。

また、工程内管理試験として、[] 工程において、セルバンク融解時に細胞生存率(処置基準値 [] %以上)、[] 終了時に細胞生存率(処置基準値 [] %以上)及び [] (処置基準値 [] 個/mL 以上)が設定され、[] 工程において、[] (処置基準値 [] %以上)が設定されている。

(4) 精製工程

精製工程は、DFM 融解工程、精製工程 1~4 及びろ過・充てん工程(原薬)の6工程から構成されている。DFM 融解工程で解凍された DFM は、陰イオン交換カラムクロマトグラフィー(精製工程 1)、逆相クロマトグラフィー(精製工程 2)、陰イオン交換クロマトグラフィー(精製工程 3)及びゲルろ過クロマトグラフィー(精製工程 4)で順次分離精製される。ゲルろ過クロマトグラフィーの溶出液は、ろ過・充てん工程(原薬)において、タンパク質濃度が [] ~ [] mg/mL となるよう濃度調整され、孔径 [] μm のフィルター ([]) を用いてろ過された後、原薬としてテフロン製の容器で 5±3°C にて最大 12 ヶ月保存される。なお、各工程の工程内管理試験として、精製工程 [] において回収液の [] 及び [] が設定されている他、各精製工程において [] 及び [] による操作管理が行われている。

各精製工程において、不純物(目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物)の残存量の評価が行われている。目的物質由来不純物として、等電点電気泳動によりシアル酸付加数 [] のアイソフォーム(以下、アイソフォーム []) より [] 側の泳動帯(等電点の異なる不純物 A*)、重合体(ダイマー、オリゴマー、ヘテロダイマー)及び切断体について検討が行われ、等電点の異なる不純物

*新薬承認情報提供時に置換え

A*については精製工程■、重合体及び切断体については、精製工程■、■及び■で効果的に除去されることが確認された。製造工程由来不純物として、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来タンパク質、ウシ胎児血清由来タンパク質、■、■、■及び■について試験が実施されている。宿主細胞由来 DNA は、精製工程■において効果的に除去され、原薬中の残存量は検出限界（■～■pg/■mg タンパク質）以下であった。宿主細胞由来タンパク質及びウシ胎児血清由来タンパク質については、精製工程■及び■により効果的に除去され、原薬中の残存量は定量限界（それぞれ■mg/mg タンパク質、■ng/mg タンパク質）以下であった。また、■は精製工程■、■は精製工程■、■は精製工程■及び■、■は精製工程■において効果的に除去され、それぞれ原薬における残存量は定量限界未満であった。以上の結果より、精製工程■、■及び■は、不純物を効果的に除去可能であることから重要工程として設定されている。なお、精製工程■及び■については、製造工程の有するウイルス不活化／除去能を評価するため、さらにウイルスクリアランス試験が実施されている（「(5) 外来性感染性物質の安全性評価」の項参照）。

精製工程■のカラム充てん材は、製造ロットごとに廃棄・新規充てんされるのに対し、精製工程■、■及び■のカラム充てん材は、製造ごとに再生処理され、繰り返し使用される。このため、精製工程■、■及び■のカラム充てん材について、繰り返し使用時におけるカラム性能の恒常性に関する評価が行われた。実験室スケールにおいて、精製工程■及び■のカラム充てん材は■回、精製工程■のカラム充てん材は■回の繰り返し使用について、また、パイロットスケールにおいては、カラム充てん材は精製工程■で■回、精製工程■で■回及び精製工程■では■回繰り返し使用することについて、評価（■、■及び■等）が行われた結果、製造工程に対する繰り返し使用の影響は認められなかった。この結果から、精製工程■、■及び■で使用されるカラム充てん材の再使用回数の上限は、最大■回と設定されている。なお、今後実生産スケールにおいて使用されるカラム充てん材の繰り返し使用についても、使用の都度、■及び■を評価することによって、再使用が製造工程に影響を与えないことを確認するとされている。

(5) 外来性感染性物質の安全性評価

非ウイルス性感染性物質に対する安全性評価として、セルバンクにおける無菌試験及びマイコプラズマ試験の他に、未加工/未精製バルクに対するマイコプラズマ試験が行われ、パイロットスケールで製造された■ロットすべてにおいて陰性であることが確認された。実製造時には、定期的なモニタリングを目的として、■年に■回の頻度を目安に同様のマイコプラズマに関する評価を実施することとされている。また、パイロットスケールにおける製造工程で使用された動物由来原料（ウシ胎児血清（オーストラリア又はニュージーランド産のウシ胎児血液に由来）及びトリプシン（ブタ膵臓由来）については、供給元にて実施された無菌試験及びマイコプラズマ試験により、使用に問題ないことが確認されており、実製造時においても、試験成績を確認し、使用に問題のないもののみを製造用原料として受け入れることとされている。

ウイルスに対する安全性評価として、セルバンクにおけるレトロウイルス試験、内在性ウイルス試験及び外来性ウイルス試験（「(2) セルバンクの性質及び管理」の項参照）の他、未加工/未精製バルクに対して、レトロウイルスに関する試験（電子顕微鏡観察、感染性試験）が実施され、CHO細胞で存在することが知られているレトロウイルス様粒子以外のウイルスの混入を示す結果は得られていない。また、パイロットスケールの■工程より得られた培養液に対して外来性ウイル

スに関する試験（in vitro）が行われ、ウイルスの混入を示す結果は得られなかった。なお、実製造時においては、定期的な工程のモニタリングを目的として、■年に■度を目安に同様の外来性ウイルス試験を実施することとされている。

精製工程が有するウイルス不活化/除去能を検証するため、4種のウイルス（X-MuLV：Xenotropic murine leukemia virus、MVM：Minute virus of mice、PRV：Pseudorabies virus 及び Adeno5：human adenovirus type 5）を用いてクリアランス試験が実施された。当該試験は、使用される緩衝液組成及び分離機構が異なる精製工程 1（陰イオン交換クロマトグラフィー）及び精製工程 2（逆相クロマトグラフィー）について、それぞれ 2 回の試験（試験 1、試験 2）が実施された。試験 1 と試験 2 では、精製工程 1 の操作条件が実製造と一部異なるが（試験 1：■■■■■、試験 2：■■■■■）、いずれも軽微な相違でありウイルスクリアランス評価に与える影響は少ないと判断されている。また、精製工程 1 のカラム充てん材は最大 ■ 回繰り返し使用される場合があることから、■ 回使用したカラム充てん材についてもあわせて評価が行われた。ウイルスクリアランス試験の結果は表 1 のとおりであり、精製工程 1 及び 2 は、特異的ウイルス及び非特異的ウイルスに対して効果的なウイルスクリアランス能をもつと評価されている。

<表 1 ウイルスクリアランス試験結果>

工程（充てん材）		ウイルスクリアランス指数 ^{*1}			
		X-MuLV	MVM	PRV	Adeno5
精製工程 1（陰イオン交換クロマトグラフィー）					
試験 1	充てん材（未使用）	>■■±■■	■■±■■	>■■±■■	■■±■■
	充てん材（再使用）	>■■±■■	■■±■■	>■■±■■	■■±■■
試験 2	充てん材（未使用）	>■■±■■	■■±■■	>■■±■■	■■±■■
	充てん材（未使用）	>■■±■■	■■±■■	>■■±■■	■■±■■
精製工程 2（逆相クロマトグラフィー）					
試験 1	充てん材（未使用）	>■■±■■	>■■±■■	>■■±■■	>■■±■■
	充てん材（未使用）	■■±■■	■■±■■	■■±■■	■■±■■
	充てん材（未使用）	■■±■■	■■±■■	■■±■■	■■±■■
試験 2	充てん材（未使用）	>■■±■■	■■±■■	>■■±■■	>■■±■■
	充てん材（未使用）	>■■±■■	■■±■■	>■■±■■	>■■±■■
総ウイルスクリアランス指数 ^{*2}					
充てん材（未使用）		>10.8	4.8	>10.3	>11.7
充てん材（再使用）		>11.7	5.3	>10.6	>12.5

NT：Not Tested

*1：表中記載の数値幅は、95%信頼区間を示す

*2：各精製工程について、試験 1 及び試験 2 で得られたウイルスクリアランス指数のうち最も小さい値を用いて算出された。

(6) 製造工程の開発の経緯（同等性/同質性）

製造工程の開発の過程において、原薬の品質に影響を及ぼす可能性がある製造方法の変更が■回行われている（製造方法 A→B、B→C）。また、製造方法 C において、■回のスケールアップが行われている（製造方法 C-1→C-2、C-2→C-3）。

製造方法 A→B での変更点は、①■■■■■である■■■■■（■■～■■mg/L）及び■■■■■（■■～■■mg/L）の添加を中止したこと、②精製工程 ■ の■■■■■を約■■cm/分から約■■cm/分へ変更したことであり、製造方法 B→C での変更点は、①製造場所を■■■■■から■■■■■へ変更したこと、②■■■■■工程のスケールを■■■■■スケールから■■■■■スケールへ変更したことである。また、製造方法 C-1→C-2 では、■■■■■工程のスケールが■■■■■スケールから■■■■■スケールに変更され、製造方法 C-2→C-3 では、精製工程のスケールが■■■■■スケールから■■■■■スケールに対応できるよう変更されて

いる。製造方法変更前後における原薬の同等性/同質性を評価するため、各変更点において品質特性に関する試験が実施された。その結果、いずれの変更点においても変更前後で原薬の品質特性に明らかな変化は認められず、変更前後における原薬の品質は同等/同質であることが確認されている。

2) 原薬

(1) 構造・組成

原薬の構造及び特性は、物理的・化学的性質、免疫化学的性質及び生物化学的性質等の解析により検討されている。物理的・化学的性質として、アミノ酸組成、N末端アミノ酸配列、C末端アミノ酸配列、ジスルフィド結合、ペプチド分析及び全アミノ酸配列分析、単糖組成（シアル酸、中性糖及びアミノ糖）、N-結合型糖鎖（シアロ糖鎖、アシアロ糖鎖）、O-結合型糖鎖、糖鎖構造、分光学的性質（紫外吸収スペクトル、比吸光度）、等電点、分子量（質量分析法、超遠心分析法、SDS-PAGE）、電気泳動パターン、液体クロマトグラフィー（ゲルろ過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー）、蛍光スペクトル及び円偏光二色性スペクトルが実施され、免疫化学的性質として、ウエスタンブロット及びラジオイムノアッセイ（共に[]を使用して測定、以下同様）が、生物化学的性質として赤芽球系前駆細胞に対する作用、ヒト EPO 受容体に対する親和性、生物学的活性試験（*in vitro*）及び生物学的活性試験（*in vivo*）が実施されている。

アミノ酸組成及び N 末端アミノ酸配列について、cDNA 塩基配列から推定されるアミノ酸組成及び N 末端アミノ酸配列とよく一致した。C 末端アミノ酸配列については、cDNA 塩基配列から予想される C 末端アミノ酸はアルギニンであるが、このアルギニンはほとんどが脱離してアスパラギン酸を C 末端とする分子種となっており、原薬 [] ロットにおける分析の結果、アスパラギン酸を C 末端とする分子種の存在比率は一定の割合（[] $\pm$ []%、平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様）であった。また、ジスルフィド結合は、Cys7-Cys161 間及び Cys29-Cys33 間で形成されることが確認された。トリプシン消化により得られるペプチドには、本薬を構成する全 165 アミノ酸のうち、[] アミノ酸が含まれていた。また、あらかじめ糖鎖を遊離した本薬を用いることにより、Asn-24、Asn-30、Asn-38、Asn-83 及び Asn-88 に N-結合型糖鎖が、Ser-126 に O-結合型糖鎖が結合していることが確認された。

等電点電気泳動から、本薬はシアル酸付加数 []～22 の複数のアイソフォームから構成され、シアル酸付加数 []～22 の各アイソフォームの含量は原薬 [] ロットにおいて一定であった。ゲルろ過クロマトグラフィーでは、本薬は単一のピークとして検出された。逆相クロマトグラフィーでは主ピークの後ろにマイナーピークが認められ、全体の面積に占める主ピークの割合は [] $\pm$ []%（平均値 $\pm$ 標準偏差）で、原薬 [] ロットで一定の値を示した。

単糖組成について、シアル酸、中性糖及びアミノ糖を酸加水分解により遊離し分析した結果、シアル酸として、N-アセチルノイラミン酸（[] $\pm$ []mol/mol）及び N-グリコリルノイラミン酸（[] $\pm$ []mol/mol）が、中性糖として、ガラクトース（[] $\pm$ []mol/mol）、マンノース（[] $\pm$ []mol/mol）及びフコース（[] $\pm$ []mol/mol）が、アミノ糖として、N-アセチルグルコサミン（[] $\pm$ []mol/mol）及び N-アセチルガラクトサミン（[] $\pm$ []mol/mol）が検出された。N-結合型糖鎖（シアロ糖鎖）の構造と存在比率については、N-グリコシダーゼ F 処理により得られた N-結合型糖鎖の分析から、シアル酸及び硫酸基の付加数の違いにより [] つのピーク（シアル酸付加数 []～[] 及びシアル酸付加数 []～[]）が検出され、その存在比率は、シアル酸付加数 []（[] $\pm$ []%）、シアル酸付加数 []（[] $\pm$ []%）、シアル酸付加数 []（[] $\pm$ []%）であった。N-結合型糖鎖（アシアロ糖鎖）については、N-結合型糖鎖をノイラミニダーゼ消化して得られた中性糖鎖を [] クロマト

(*in vitro*) が設定されている。なお、酸化体及び宿主細胞由来 DNA については、プロセスバリデーションの結果より、一定値以下に恒常的に管理可能であることから原薬の規格として設定されていない。また、生物学的活性試験 (*in vivo*) については、生物学的活性試験 (*in vitro*) と物理的・化学的試験を組み合わせることにより、生物学的活性試験 (*in vivo*) と同様な評価ができること、及び動物愛護の観点から可能な限り動物実験代替法を用いることが望ましいことから、規格として設定していないと説明されている。

(3) 原薬の安定性

パイロットスケールで製造された原薬について、長期保存試験 (2~8℃、暗所、12 ヶ月)、加速試験 (25℃、暗所、6 ヶ月)、苛酷試験 (37℃、暗所、5 ヶ月) 及び光安定性試験 (2~8℃、白色蛍光ランプ 120 万 lx・h 及び近紫外蛍光ランプ 200W・h/m²、直接包装又はアルミ遮光) が実施され、性状、pH、SDS-PAGE、ウェスタンブロット、等電点電気泳動、ペプチドマップ、糖鎖パターン、ゲルろ過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、生物学的活性試験 (*in vitro*)、生物学的活性試験 (*in vivo*)、タンパク質濃度、ラジオイムノアッセイ、エンドトキシン (比濁法)、無菌試験、酸化体について評価がなされた。

長期保存試験では、保存期間中を通じ、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められなかった。加速試験では、重合体、分解物及び酸化体のわずかな増加が認められたものの、その他の試験項目では 6 ヶ月間ほぼ変化はなかった。苛酷試験では、重合体、分解物及び酸化体の経時的な増加、ラジオイムノアッセイ測定値の経時的な低下、生物学的活性 (*in vitro*) の経時的な低下が認められた。この原因としては、等電点電気泳動及び糖鎖パターンの結果から、[] が考えられると説明されている。光安定性試験では、直接包装において、重合体、分解物及び酸化体の増加、タンパク質濃度、ラジオイムノアッセイ測定値及び生物学的活性 (*in vitro*) の低下が認められたが、アルミ遮光の検体においてはいずれの試験項目についても変化は認められなかった。

以上の結果より、原薬の貯法は遮光下、2~8℃とし、有効期間は 12 ヶ月と設定された。

3) 製剤

(1) 製剤設計

本剤は、ダルベポエチン アルファを 1 シリンジ (1mL) あたり 10、15、20、30、40、60 又は 120µg 含有する注射剤であり、緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウム、pH 調整剤として []、等張剤として []、安定剤としてポリソルベート 80 及び L-メチオニンが添加されている。本剤はプレフィルドシリンジ製剤であり、表示量 1mL に対して日本薬局方・製剤総則の注射剤に従って過量充てんが行われている。

(2) 製剤化工程

添加剤 (リン酸二水素ナトリウム、[]、[]、L-メチオニン、ポリソルベート 80) を注射用水で溶解した液に原薬を加え、混合・攪拌により調合液が調製される (秤量・調液工程)。この調合液を孔径 0.22µm のフィルター ([] 製) で無菌ろ過 (無菌ろ過工程) 後、ブチルゴム製チップキャップを打栓した無色ガラス製シリンジに小分け充てんし、ブチルゴム製プランジャーストッパーが打栓される (充てん・密封工程)。充てん・打栓済みの中間製品に対して、プランジャーロッドの装着、ラベルの貼付及びバックストップ

の装着が行われ（表示・組立工程）、内袋及び紙箱に包装される（包装工程）。秤量・調液工程、無菌ろ過工程及び充てん・密封工程は重要工程として設定されており、工程管理として、秤量・調液工程では、 による添加剤の溶解の確認が、無菌ろ過工程では、ろ過フィルターの完全性試験が、充てん・密封工程では、充てん重量の測定（約 本充てんごとに 本）及び充てん・打栓済みの中間製品に対する不溶性異物試験（全数）が、それぞれ実施される。

(3) 規格及び試験方法

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ウエスタンブロット、等電点電気泳動）、pH、純度試験（ゲルろ過クロマトグラフィー、等電点電気泳動）、エンドトキシン、採取容量試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、生物学的活性試験（*in vitro*）及びラジオイムノアッセイが設定され、各製剤につき少なくとも3ロットの成績が示されている。

(4) 製剤の安定性

実生産スケールで製造された製剤（10、15、20、30、40、60 及び 120 μ g）各3ロットについて、長期保存試験（2～8℃、暗所、24 ヶ月）、加速試験（25℃、暗所、6 ヶ月）、苛酷試験（37℃、暗所、4 ヶ月）が実施された。また、10～60 μ g 製剤を用いた予備試験において光に最も不安定であった 60 μ g 製剤及び 120 μ g 製剤を対象として、安定性試験（2～8℃、白色蛍光ランプ 120 万 lx・h 及び近紫外線蛍光ランプ 200W・h/m²）が実施された。長期保存試験及び加速試験では、性状、pH、ウエスタンブロット、等電点電気泳動（ウエスタンブロット）、ゲルろ過クロマトグラフィー、ラジオイムノアッセイ、生物学的活性試験（*in vitro*）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、酸化体、エンドトキシン（比濁法）、実容量試験（長期保存試験のみ）、無菌試験及び浸透圧比について評価がなされた。苛酷試験では、pH、ウエスタンブロット、等電点電気泳動（ウエスタンブロット）、ゲルろ過クロマトグラフィー、ラジオイムノアッセイ、生物学的活性試験（*in vitro*）、不溶性微粒子試験及び酸化体について評価がなされ、光安定性試験では、性状、pH、ウエスタンブロット、等電点電気泳動、ゲルろ過クロマトグラフィー、ラジオイムノアッセイ、生物学的活性試験（*in vitro*）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、酸化体について評価された。長期保存試験、加速試験及び苛酷試験では、内袋包装した製剤を紙箱に入れて（紙箱包装）試験が実施され、光安定性試験では、直接包装（ガラスシリンジのみ）、内袋包装あるいは紙箱包装にて試験が行われた。

試験の結果、長期保存試験では、いずれの製剤とも保存期間中を通じ、すべての試験項目で経時の変化は認められなかった。加速試験では、重合体の経時的増加が認められ、苛酷試験では、重合体、分解物、酸化体が経時的に増加し、ラジオイムノアッセイ測定値及び生物学的活性（*in vitro*）は経時的に低下した。光安定性試験では、直接包装で重合体及び酸化体の増加、ラジオイムノアッセイ測定値及び生物学的活性（*in vitro*）の低下が認められたが、内袋包装及び紙箱包装ではすべての試験項目において変化は認められなかった。

以上の結果より、本剤の貯法は、遮光下 2～8℃とし、有効期間は 24 ヶ月と設定された。なお、20、30 及び 40 μ g 製剤については、実生産スケールに変更の際には最初の 3 ロットを用いて上記と同様の長期保存試験を実施するとされた。

4) 標準物質

原薬及び製剤の規格及び試験方法に使用する標準物質（自家一次標準物質）は、原薬の製造方法

を準用して調製される。自家一次標準物質の規格及び試験方法は、初代自家一次標準物質及び原薬ロットの試験成績に基づき、性状、ウエスタンブロット、アミノ酸組成、ペプチドマップ、N 末端アミノ酸配列、糖含量（中性糖、アミノ糖、シアル酸）、糖鎖パターン（シアロ糖鎖、アシアロ糖鎖）、逆相クロマトグラフィー、ゲルろ過クロマトグラフィー、SDS-PAGE、等電点電気泳動、円偏光二色性スペクトル、生物学的活性試験（*in vivo*）及び定量法（タンパク質濃度、生物学的活性（*in vitro*））が設定されている。また、自家一次標準物質の安定性を評価するため、長期保存試験が実施され、 4°C で 6 ヶ月間の安定性が確認されている。

<機構における審査の概略>

1) 製造工程の管理について

機構は、申請者が宿主細胞由来 DNA 及びウシ胎児血清由来タンパク質（の残存量）は適切に管理された製造工程におけるプロセスバリデーションの結果及び最終製品の代表ロットのデータから保証されるとし、工程内管理試験又は規格及び試験方法として設定しないとしていることについて、プロセスバリデーション試験の成績を示した上で、工程内管理試験又は規格及び試験方法に設定しないことの妥当性を科学的に説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。宿主細胞由来 DNA について、バイオテクノロジー応用医薬品における許容残存量として、世界保健機関（WHO）では「1 投与あたり 10ng 以下」が推奨されている。製剤の中で最も含量が高い 120 μg 製剤に対し、パイロットスケール及び実生産スケール（各ロット）における原薬の DNA 含量「 $1\text{pg}/1\text{mg}$ タンパク質以下」をあてはめると、「1 投与（120 μg タンパク質）あたり 120pg 」となり、WHO の基準よりはるかに低い値であることから、宿主細胞由来 DNA を規格として設定する必要はないと考えている。

ウシ胎児血清由来タンパク質については、動物由来原料であることも考慮して、純度試験として原薬の規格に設定する。原薬ロットに対する試験の結果、いずれのロットも $1\text{ng}/\text{mg}$ タンパク質未満であったことから、規格を「 $1\text{ng}/\text{mg}$ タンパク質未満」と設定する。また、工程管理をより厳密に行うため、不純物除去に関するプロセスバリデーションの結果を踏まえ、精製工程の溶液回収液に対して $1\text{ng}/\text{mg}$ を工程内管理試験として設定する。

機構は、製造工程において品質の一定性を担保するためには、一部の項目のみを規格及び試験方法又は工程内管理試験に設定するだけでは不十分と考え、承認申請書の製造方法欄において、現段階では工程内管理試験や操作パラメータがほとんど設定されていないことから、工程内管理試験による管理を行っていないのであれば、製造実態を反映した操作パラメータを承認申請書において設定するよう申請者に検討を求めた。

申請者は、実際の製造工程においては、工程管理試験ではなく操作パラメータを管理することによって品質の一定性を担保していることから、重要工程としている精製工程、及びにおいて、 $1\text{ng}/\text{mg}$ 、 $1\text{ng}/\text{mg}$ 等、製造実態を反映した操作パラメータを新たに追加すると回答した。

機構は、以上の回答を了承した。

2) 逆相クロマトグラフィーにおけるマイナーピーク画分について

機構は、逆相クロマトグラフィーのマイナーピークを B 糖鎖欠損体* と特定した根拠及び逆

*新薬承認情報提供時に置換え

相クロマトグラフィーを原薬の規格及び試験方法に設定しない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。逆相クロマトグラフィーのマイナーピークについては、主ピークと比較して分析した結果、①トリプシン消化によるペプチドマップにおいて、 を有する断片が消失し、代わりに 断片が得られたこと、②等電点電気泳動において、主ピークよりもシアル酸付加数として 側にシフトしたこと、③SDS-PAGE において、主ピークよりもわずかに にシフトしたこと、④陰イオン交換クロマトグラフィーにおいて、主ピークとマイナーピークで N-結合型糖鎖（シアロ糖鎖及びアシアロ糖鎖）の構造に差が見られなかったこと等から、マイナーピーク画分は B糖鎖欠損体* であると特定した。

逆相クロマトグラフィーを規格に設定しないことについて、本薬の B糖鎖欠損体* は、糖タンパク質におけるグリコフォームの不均一性の一種であり、B糖鎖欠損体* は十分な生物学的活性を有しており、上述した不均一性を含めて目的物質関連物質と判断している。逆相クロマトグラフィーでは、主ピークとして した本薬を、マイナーピークとして B糖鎖欠損体* を検出しているが、ピーク面積比により両者の含量を比較することにより、グリコフォームの不均一性を確認することができる。原薬 ロットにおける逆相クロマトグラフィーの試験結果では、主ピーク含量の総平均が %、標準偏差は %であり、適切に管理された製造工程によりグリコフォームの不均一性を管理可能であることから、逆相クロマトグラフィーを規格として設定する必要はないと考えている。

これに対し、機構は、B糖鎖欠損体* であるマイナーピーク画分が「十分な」生物学的活性を有していると判断した試験成績を示すよう求めた。

申請者は、マイナーピーク画分の生物学的活性については、ラジオイムノアッセイ、生物学的活性試験（*in vitro*）及び生物学的活性試験（*in vivo*）において十分な活性を有することを確認した。生物学的活性試験（*in vitro*）では、標準物質に対して主ピーク画分 %、マイナーピーク画分 %の活性を示し、生物学的活性試験（*in vivo*）では、主ピーク画分 %、マイナーピーク画分 %の活性を示したと回答した。

機構は、マイナーピーク画分は十分な生理活性を有しているとの申請者の回答であるが、示された試験成績ではその生物学的活性は、*in vivo* では主ピークと比して低い値となっており、マイナーピーク含量の増加は全体としての生物学的活性の低下につながることを予想される。このことから、逆相クロマトグラフィーにおいて、主ピーク含量及びマイナーピーク含量の割合を規格設定する必要はないか申請者に見解を求めた。

申請者は、B糖鎖欠損体* からなるマイナーピークの生物学的活性（*in vivo*）は、主ピークに比べ低い値となっていることから、B糖鎖欠損体* の量を管理するため、原薬及び自家一次標準物質の純度試験として逆相クロマトグラフィーを設定する。規格値については、原薬 ロットにおける試験結果に基づき「主ピーク %以上、マイナーピーク %以下」と設定すると回答した。

機構は、逆相クロマトグラフィーの主ピーク含量及びマイナーピーク含量が規格として設定されたことから、B糖鎖欠損体* を適正に管理することが可能と判断し、以上の回答を了承した。

*新薬承認情報提供時に置換え

3) シアル酸付加数と生物学的活性について

本薬のシアル酸付加数について、シアル酸付加数は生物学的活性 (*in vivo*) と相関関係を示すのに対し、生物学的活性 (*in vitro*) とは逆相関を示す。機構は、原薬の規格としてシアロ糖鎖の定量及び *in vivo* 活性測定を設定せず、生物学的活性試験 (*in vitro*) のみを設定した理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬一分子あたりのシアル酸付加数を管理可能な理化学試験と生物学的活性試験 (*in vitro*) を組み合わせることにより、生物学的活性試験 (*in vivo*) と同様な評価ができると考えているため、生物学的活性試験 (*in vivo*) は設定していない。本薬一分子あたりのシアル酸付加数を評価する方法として等電点電気泳動を、本薬のシアロ糖鎖の恒常性を確認する方法として糖鎖パターンを、さらに B 糖鎖欠損体* を適切に管理する方法として逆相クロマトグラフィーを原薬の規格に設定している。シアル酸付加数の低下は糖鎖パターン、等電点電気泳動及び [REDACTED] 等の理化学試験により精度よく検出することが可能であり、この結果から生物学的活性試験 (*in vivo*) の試験結果が予想できる。したがって、本薬一分子あたりのシアル酸付加数を管理できる理化学試験と生物学的活性試験 (*in vitro*) で得られた試験結果を組み合わせることで評価することにより、生物学的活性試験 (*in vivo*) の試験結果を予想することは可能と考える。

機構は、生物学的活性試験 (*in vivo*) の試験結果を予想するための判断材料の一つとされる等電点電気泳動について、規格として「アイソフォーム [REDACTED] ～ [REDACTED] の含量の合計は [REDACTED]% 以上」と設定されているが、各アイソフォームの存在比率によって生物学的活性に影響が生じることが考えられることから、各アイソフォームの存在比率を規格設定する必要性及び規格値を「[REDACTED]%」としたことの妥当性について申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬の *in vivo* における生物学的活性を維持する上で、本薬一分子あたりのシアル酸付加数を管理することは重要であり、最も存在比率の多いアイソフォーム [REDACTED] の含量、シアル酸付加数 [REDACTED] の含量 (アイソフォーム [REDACTED] と [REDACTED] の含量の合計) 及びシアル酸付加数 [REDACTED] の含量 (アイソフォーム [REDACTED] と [REDACTED] の含量の合計) について、新たに規格として設定する。また、アイソフォーム [REDACTED] ～ [REDACTED] の含量の合計について、非臨床試験、臨床試験、安定性試験、規格試験等を使用した原薬 [REDACTED] ロットを繰り返し 3 回ずつ測定した試験結果に基づき、規格値を「[REDACTED]%」から「[REDACTED]%」に変更すると回答した。

機構は、アイソフォームの存在比率についてより詳細な規格が設定されたこと、含量の合計についても実測値を踏まえた値に変更されたことから、申請者の回答を了承した。

4) 定量法 (生物学的活性) の規格について

機構は、原薬及び製剤の定量法 (生物学的活性) の規格「標準物質に対する相対活性として [REDACTED] ～ [REDACTED]%」は、原薬 [REDACTED] ロットの実測値に基づく値よりも幅広く設定されていることから、実際の製造実績に基づいて再度規格を設定するよう申請者に求めた。また、評価指標として標準物質に対する相対活性ではなく、原薬のミリグラム単位の活性 (比活性) に変更するよう求めた。

申請者は、非臨床試験、臨床試験、安定性試験、規格試験等を使用した原薬 [REDACTED] ロットにおける定量法 (生物学的活性) の試験結果は、総平均 [REDACTED] %、標準偏差 [REDACTED] %であり、(総平均) ± 3 (標準偏差) を求めると [REDACTED] ～ [REDACTED] %となった。実測値の最小値は [REDACTED] %、最大値は [REDACTED] %であり、(総平

*新薬承認情報提供時に置換え

均) ± 3 (標準偏差) の下限値 (■%) 及び上限値 (■%) とほとんど一致していた。また、非臨床試験、臨床試験、安定性試験、規格試験等に使用した製剤■ロットにおける試験結果は、総平均■%、標準偏差■%であり、(総平均) ± 3 (標準偏差) を求めると■~■%となった。実測値の最小値は■%、最大値は■%であり、(総平均) ± 3 (標準偏差) の下限値 (■%) 及び上限値 (■%) とほとんど一致していた。原薬及び製剤共に、実生産スケールで製造されたロットの試験成績を含んでおり、この試験成績に基づいて見直した結果、規格を「標準物質に対する相対活性として■~■%」に変更する。

また、本薬の単位を定義することによって、規格を標準物質に対する相対活性から比活性に変更する。本薬の単位は、初代自家一次標準物質について、自家一次標準物質の規格及び試験方法に準じて生物学的活性試験を行い、その ED_{50} 値を 1 単位と定義した。初代自家一次標準物質の比活性がタンパク質 1mg あたり■単位であることから、規格を「標準物質に対する相対活性として■~■%」に基づき「タンパク質 1mg あたり■~■単位」に変更する。

機構は、以上の回答を了承した。

5) ペプチドマップ及び糖鎖パターンの規格について

機構は、ペプチドマップ及び糖鎖パターンにおいて、代表的なピークの保持時間、ピーク高さ又は面積についても規格及び試験方法に含めるよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。ペプチドマップは、原薬及び標準物質をトリプシン消化した後、逆相クロマトグラフィーでペプチド断片ごとに分離し、得られた両者のクロマトグラムを比較することによりタンパク質の一次構造を確認するものであり、本薬由来のピークとして主に■本のピークを検出することができる。このうち、他ピークと重なるピークや形状の再現性が悪いピークを除いた■ピークの本薬■ロットにおける実測値は、本薬と標準物質の各ピークの保持時間の差の割合が■~■%、ピーク高さの比が■~■%であった。この結果から、ペプチドマップの規格を本薬由来の主な■本のピークについて、標準物質とそれらの保持時間が同一であること、及びピーク高さが同様であると設定することとした。

糖鎖パターンは、本薬及び標準物質から酵素処理により N-結合型糖鎖を遊離した後、■クロマトグラフィーにて分離し、得られた両者のクロマトグラムを糖鎖構造ごとに比較することにより、シアル糖鎖構造の同一性を確認するものであり、本薬由来のピークとして主に■本(■つのピーク群)を検出することができる。このうち、シアル糖鎖の大部分を占める■つのピーク群(シアル酸糖鎖群 C、シアル酸糖鎖群 D*) について、本薬と標準物質で比較した結果、シアル酸糖鎖群 C* ではピーク面積の比は■~■%であり、シアル酸糖鎖群 D* では■~■%であった。この結果から、糖鎖パターンの規格は本薬由来の■つのピーク群について、標準物質と保持時間が同一であること、及びピーク面積が同様であることとした。

これに対し、機構は、ペプチドマップでは規定された■ピーク以外のピークを含む全体的なパターンの類似性、糖鎖パターンではシアル酸糖鎖群 C 及び D* 以外のピーク群を含む全体的なパターンの類似性について規格設定が可能か検討するよう求めた。

申請者は、規定された主なピーク又はピーク群だけでなく、本薬と標準物質のパターン全体の類似性も含めた規格設定とする。また、自家一次標準物質についても、原薬と同様の規格設定すると回答した。

*新薬承認情報提供時に置換え

機構は、ペプチドマップ及び糖鎖パターンについて適切に規格が改められたと判断し、以上の回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

非臨床試験では、rHuEPO としてエポエチンアルファ（遺伝子組換え）が使用された。

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* 試験

i) 赤芽球系前駆細胞に対する作用（試験番号 321-6：4.2.1.1-1）

ヒト骨髄単核細胞（ 5×10^4 個）を本薬又は rHuEPO（それぞれ、最終濃度 0.1ng/mL～2μg/mL）と培養したところ、後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)コロニー形成は本薬では 2ng/mL 以上、rHuEPO では 0.5ng/mL 以上で認められ、最大コロニー形成数（平均値±標準偏差）は本薬では 127.0±17.7 個、rHuEPO では 120.0±8.9 個であった。また、前期赤芽球系前駆細胞（BFU-E）コロニー形成は本薬では 0.5ng/mL 以上、rHuEPO では 0.1ng/mL 以上で認められ、最大コロニー形成数（平均値±標準偏差）は本薬では 73.0±11.6 個、rHuEPO では 76.8±7.8 個であり、赤芽球系前駆細胞混合(E-mix)コロニー形成は本薬では 1ng/mL 以上、rHuEPO では 0.5ng/mL 以上で認められたが、最大コロニー形成数は少なく比較は困難であった。

以上のことから、本薬のタンパク重量あたりの赤芽球系コロニー形成作用は rHuEPO に比べ弱いものの、rHuEPO と同等の最大反応であることが示された、と申請者は考察している。

ii) EPO 受容体に対する親和性（試験番号 321-7：4.2.1.1-2）

ヒト白血病細胞株 UT-7/EPO の EPO 受容体に本薬及び rHuEPO は結合し、Kd 値はそれぞれ 1,071pmol/L 及び 450pmol/L であった。また、シアリダーゼ（neuraminidase 0.01U/mL）処理により本薬及び rHuEPO のシアル酸を除去すると、Kd 値はそれぞれ 163pmol/L 及び 189pmol/L となった。

以上のことから、本薬及び rHuEPO は EPO 受容体に結合し、また、糖鎖末端のシアル酸結合に依存して EPO 受容体の親和性が低下することが示唆されたと、申請者は考察している。

② *in vivo* 試験

本薬の赤血球造血作用及び貧血改善作用が検討された。効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験の *in vivo* 試験において、本薬はポリソルベート 80(0.05mg/mL)及び塩化ナトリウム(140mmol/L)を含むリン酸緩衝液(20mmol/L)に溶解され、rHuEPO は塩酸アルギニン(9.07mg/mL)、ポリソルベート 80(0.06mg/mL)及び塩化ナトリウム(110mmol/L)を含むリン酸緩衝液(2mmol/L)に溶解され、また、それぞれの薬物の対照群としてこれらの溶媒が投与された。

なお、薬理試験における動物を用いた試験では、特に言及しない限り、雄性動物を用いて試験が実施されている。

i) 正常動物における赤血球造血作用（試験番号 321-16：4.2.1.1-3 及び試験番号 321-2：4.2.1.1-4）

マウスにおいて、本薬及び rHuEPO の溶媒、本薬(3、10、30 及び 100μg/kg) 及び rHuEPO(10、

30、100 及び 300µg/kg) が単回静脈内投与され、投与後 28 日まで赤血球数、ヘモグロビン (以下 Hb) 値、ヘマトクリット (以下、Ht) 値及び網赤血球数が測定された。本薬群及び rHuEPO 群のいずれにおいても、投与量の増加に伴い赤血球数、Hb 値及び Ht 値の増加及びその維持が、網赤血球数についてはその増加が認められたが、同投与量の本薬と rHuEPO を比較すると、本薬の効力は rHuEPO と比較して強く、持続時間は長かった。試験期間中すべてのマウスにおいて異常所見は認められなかった。

ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 (9µg/kg) 及び rHuEPO (9µg/kg) が単回静脈内投与及び単回皮下投与され、投与後 29 日まで赤血球数、Hb 値、Ht 値、網赤血球数、白血球数及び血小板数が測定された。rHuEPO 群において赤血球数、Hb 値、Ht 値及び網赤血球数の増加が認められたが、本薬群では rHuEPO 群よりもこれらの増加作用が強く、持続することが示された。一方、白血球数及び血小板数にはいずれの薬物も影響を与えなかった。なお、静脈内投与と皮下投与の作用プロファイルは類似していた。

ii) 腎性貧血ラットにおける貧血改善作用 (試験番号 321-4:4.2.1.1-5、試験番号 321-1:4.2.1.1-6、試験番号 321-8:4.2.1.1-7 及び試験番号 321-11:4.2.1.1-8)

腎性貧血モデルとして、ラットにシスプラチン (2mg/kg) を 1 日 1 回 4 日間反復静脈内投与することにより貧血を惹起させたシスプラチン惹起腎性貧血ラット及び 5/6 腎摘出術を行うことにより貧血を惹起させた部分腎摘腎性貧血ラットが用いられた。

シスプラチン惹起腎性貧血ラットにおいて、本薬の溶媒及び本薬 (1、3 及び 9µg/kg) が単回静脈内投与及び単回皮下投与され、投与後 39 日まで赤血球数、Hb 値、Ht 値及び網赤血球数が測定された。シスプラチンの処置を行わない無処置ラットが対照群とされた。本薬群では用量に相関して、赤血球数、Hb 値、Ht 値及び網赤血球数の回復が認められた。本薬 9µg/kg 投与群では Hb 値及び Ht 値は対照群とほぼ同レベルにまで回復した。なお、静脈内投与と皮下投与の各用量群の作用プロファイルは類似していた。

また、シスプラチン惹起腎性貧血ラットにおいて、本薬の溶媒及び本薬 (0.1、0.3 及び 1µg/kg) が週 1 回、計 4 回反復静脈内投与され、投与後 35 日まで赤血球数、Hb 値、Ht 値及び網赤血球数が測定された。シスプラチンの処置を行わない無処置ラットが対照群とされた。本薬群では用量に相関して、赤血球数、Hb 値、Ht 値及び網赤血球数の回復が認められた。本薬 1µg/kg/週投与群では、Hb 値及び Ht 値は対照群よりも上回った。

一方、部分腎摘腎性貧血ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 (3 及び 10µg/kg) 及び rHuEPO (10µg/kg) が単回静脈内投与され、投与後 29 日まで赤血球数、Hb 値、Ht 値、網赤血球数、白血球数及び血小板数が測定された。腎摘出術を行わない偽手術ラットが対照群とされた。本薬 3µg/kg 投与群と rHuEPO10µg/kg 投与群において、対照群よりも低い値であったが、ほぼ同程度の赤血球数、Hb 値及び Ht 値の上昇が認められ、一方、本薬 10µg/kg 投与群では対照群と同程度までの赤血球数、Hb 値及び Ht 値の回復が認められた。本薬及び rHuEPO により、網赤血球数の一過性の上昇が認められ、本薬 10µg/kg 投与群では網赤血球増加作用の持続もみられた。一方、白血球数は本薬投与群及び rHuEPO 投与群のいずれにおいても一過性の上昇が認められたが、血小板数には影響はみられなかった。

さらに、部分腎摘腎性貧血ラットにおいて、本薬の溶媒及び本薬 (1.5µg/kg) が週 1 回、計 5 回、本薬 (4.5µg/kg) が 2 週に 1 回、計 3 回及び rHuEPO (0.5µg/kg) が週 3 回、計 13 回反復静脈

内投与され、投与後 49 日まで赤血球数、Hb 値、Ht 値及び網赤血球数が測定された。腎摘出術を行わない偽手術ラットが対照群とされた。本薬 1.5µg/kg/週投与群と rHuEPO 0.5µg/kg/3 回/週投与群における赤血球数、Hb 値、Ht 値及び網赤血球数の上昇作用は同等であった。また、本薬 4.5µg/kg/2 週投与群における赤血球数、Hb 値、Ht 値及び網赤血球数の上昇作用は他の用法・用量群と比較して投与後早期から認められた。

申請者は、以上の *in vivo* 試験より、本薬は rHuEPO と比較して、正常動物においてより長期間の赤血球造血作用を示し、腎性貧血モデル動物において少ない投与量又は投与頻度で同等の貧血改善効果を示した、と説明した。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は「一般薬理試験ガイドライン」（平成 3 年 1 月 29 日付 薬新薬第 4 号）に、本薬の劣化物の安全性を確認する試験及び安全性コアバッテリー試験は「安全性薬理試験ガイドライン」（平成 13 年 6 月 21 日付 医薬審発第 902 号）に従い実施された。

① 一般薬理試験（試験番号 2589：4.2.1.3-1）

i) *in vivo* 試験

マウスに、本薬の溶媒を対照として、本薬（1、10 及び 100µg/kg）を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までの一般症状、投与後 3 時間までの自発運動量、hexobarbital 麻酔時間、強直性伸展けいれん発生電流閾値、pentetrazol 誘発けいれん、胃腸管内輸送能に影響は認められなかった。間代性けいれん発生電流閾値については、本薬 10µg/kg 投与群において対照群に比し有意差が認められたが、0.6mA 程度の極軽度であり、本薬 1 及び 100µg/kg 投与群では影響は認められなかった。

ラットに、本薬の溶媒を対照として、本薬（1、10 及び 100µg/kg）を単回静脈内投与したとき、圧刺激閾値、尿量及び尿中電解質、並びにプロトンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間に影響は認められなかった。本薬（1、10 及び 100µg/kg）を単回静脈内投与したとき、直腸体温が対照群に比し有意に高値を示したが、投与前値と比較すると差は認められなかった。また、血糖値については本薬 10µg/kg 投与群において有意な上昇が認められ、血漿中インスリン濃度及び血漿中テストステロン濃度に上昇傾向が認められた。

雌性ラットに、本薬の溶媒を対照として、本薬（1、10 及び 100µg/kg）を単回静脈内投与したとき、血清中エストラジオール濃度には増加傾向が認められた。

雌性及び雄性の無麻酔イヌに、本薬の溶媒を対照として、本薬 100µg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復静脈内投与し、4 日間休薬後に再度、本薬の溶媒及び本薬 100µg/kg を単回静脈内投与したとき、投与初日及び休薬後の投与において血圧及び心電図にはほとんど影響は認められず、呼吸数、心拍数及び血流量は対照群に比し高値であったが、投与前値と比較するとほとんど変化は認められなかった。

ii) *in vitro* 試験

モルモット摘出心房において、本薬（0.1、1 及び 10µg/mL）は収縮力及び収縮回数に影響を及ぼさなかった。

モルモット摘出回腸において、本薬（0.1、1 及び 10µg/mL）はアセチルコリン、ヒスタミン、

塩化バリウム及びセロトニンによる収縮に影響を及ぼさず、単独作用も認められなかった。

ウサギ血小板において、本薬（0.1、1 及び 10 μ g/mL）はアデノシン二リン酸凝集能及びコラーゲン凝集能に影響を及ぼさなかった。また、ウサギ血球において、本薬（0.1、1 及び 10 μ g/mL）は溶血作用を示さなかった。

以上のことから、一部の試験で対照群との間に有意差が認められたものの、本薬の明らかな影響を示唆する成績は得られなかったため、これらの試験で用いた用量範囲内では中枢神経系、自律神経系、平滑筋、呼吸・循環器系、消化器、水・電解質代謝、血液凝固系及びホルモン分泌に対して影響の少ない薬物である、と申請者は判断している。

② 安全性薬理試験

40℃で2ヵ月間保存して生物学的活性を68.4%まで低下させた本薬（以下、熱劣化物）及び本薬の安全性薬理コアバッテリー試験が実施された。

i) 中枢神経系に及ぼす影響（試験番号 3607：4.2.1.3-2、試験番号 3608：4.2.1.3-3 及び試験番号 3609：4.2.1.3-4）

ラットにおいて、本薬の溶媒を対照として、本薬及び熱劣化物 100 μ g/kg が単回静脈内投与され、投与後 24 時間までの一般症状及び行動が機能観察総合評価法により評価され、さらに自発運動量並びに直腸体温が評価された。本薬群及び熱劣化物群は対照群と比較し、一般症状、行動及び直腸体温に影響を及ぼさなかった。また、本薬群で自発運動量の高値が認められたが、生理的変動の範囲内である、と申請者は考察している。

ii) 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響（試験番号 3606：4.2.1.3-6 及び試験番号 3610：4.2.1.3-5）

麻酔下ラットにおいて、本薬の溶媒を対照として、本薬及び熱劣化物 100 μ g/kg が単回静脈内投与され、投与後 24 時間まで Hb 酸素飽和度が測定されたが、本薬及び熱劣化物は影響を及ぼさなかった。

テレメトリー送信器、血圧測定用カテーテル及び心電図測定用電極の埋め込み手術が実施されたイヌにおいて、本薬の溶媒、熱劣化物 100 μ g/kg 及び本薬 100 μ g/kg の順で休薬期間を1週間及び9週間おいて静脈内投与後、24 時間まで心拍数、呼吸数、血圧及び心電図が測定された。本薬群及び熱劣化物群において、対照群と比較して心電図に影響が認められず、また、熱劣化物群においては心拍数及び呼吸数の増加が認められたものの、投与前値との比較では差が認められなかったため、生理的範囲内の影響であると考えられた。一方、本薬群では投与初期に生理機能へ影響を及ぼさない程度の一過性の血圧低下が認められたが、熱劣化物群では、血圧に影響は認められなかった。

以上のことから、本薬及び熱劣化物は中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して臨床上問題となる影響を与えないと、申請者は判断している。

（本薬の熱劣化物の毒性試験成績については「3) 毒性試験成績の概要 (7) その他の毒性試験 ① 熱劣化物のラット単回静脈内投与試験」の項参照）

<機構における審査の概略>

(1) 本薬と rHuEPO との比較について

機構は、EPO 受容体に対する結合性について検討した試験 (4.2.1.1-2) において、本薬の EPO 受容体に対する親和性が rHuEPO よりも低いにもかかわらず、マウス単回投与試験 (4.2.1.1-3) では本薬は rHuEPO より低用量で同程度の造血作用を示していることから、本薬と rHuEPO との用量と効力との関係について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。部分腎摘ラット単回投与試験 (4.2.1.1-7) において本薬の 3 μ g/kg は rHuEPO の 10 μ g/kg とほぼ同程度の Hb 濃度上昇の推移を示す一方、部分腎摘ラット反復投与試験 (4.2.1.1-8) において、本薬の 1.5 μ g/kg 週 1 回投与と rHuEPO の 0.5 μ g/kg 週 3 回投与がほぼ同程度の Hb 濃度上昇の推移を示しており、同程度の効力を得るための本薬と rHuEPO の投与量の関係は、投与レジメンに依存することが示されている。Egrie らは、正常マウスにおいて、本薬の週 3 回投与と rHuEPO の週 3 回投与により同等の効力を得るためには、rHuEPO では本薬に対し週あたり 3.6 倍の投与量が必要であること、また、本薬の週 1 回投与と週 3 回投与が同等の効力を得るためには週 1 回投与では週 3 回投与の約 4 倍の週あたりの投与量が必要になることを報告している (Exp Hematol 31: 290-299, 2003)。したがって、本薬の週 1 回投与と rHuEPO の週 3 回投与で同等の効力が得られる週あたりの投与量は、ほぼ等しくなることが示唆される。

本薬の EPO 受容体に対する親和性は rHuEPO の約 1/2 であったものの (4.2.1.1-2)、薬物動態試験からはラットの消失半減期は rHuEPO の約 3 倍であることが示されている (4.2.2.2-3)。種々の数の N-結合型糖鎖を有する EPO 改変タンパク質を用いた検討から、N-結合型糖鎖数が多くなると受容体親和性が低下する一方で、*in vivo* 赤血球造血作用は増加することが報告されており (Exp Hematol 32: 1146-1155, 2004)、EPO の *in vivo* における赤血球造血作用には、受容体親和性と比較して消失半減期が大きく影響すると考えられたことから、本薬と rHuEPO が同一の投与回数の場合には、同等の効力を得るには本薬の投与量は rHuEPO よりも少なくなると考えられた。したがって、本薬の週 1 回投与と rHuEPO の週 3 回投与で比較した場合、投与頻度を多くすると同じ週あたり投与量でも rHuEPO の *in vivo* 赤血球造血作用は強くなることから、同じ効力を得るための本薬の投与量と rHuEPO の投与量はほぼ等しくなると考えられた。また、実際に部分腎摘ラット反復投与試験 (4.2.1.1-8) において、本薬の 1.5 μ g/kg 週 1 回投与と rHuEPO の 0.5 μ g/kg 週 3 回投与はほぼ同程度の Hb 濃度上昇の推移を示しており、上記の推論は腎性貧血モデル動物において成り立っていると考える。

機構は、本薬は rHuEPO のシアル酸残基を増加させた薬物であり、EPO 受容体への親和性は低下するものの、血中滞留時間が延長することで有効血中濃度を長時間保たれ、造血作用が rHuEPO よりも持続する作用は認められたと判断した。また、シアル酸残基の増加によっても、安全性に影響を及ぼす事象は薬理試験からは認められなかったと考えた。なお、試験結果を評価する際の検定において一部多重性が考慮されていない試験がみられたが、薬理試験においても適切な統計手法により各群の比較検定を行うことが望ましいと考えた。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びサル、並びに部分腎摘腎性貧血ラット及び X 線照射により骨髓機能を低下させたラッ

トを用いて、本薬及び本薬の ^{125}I 標識体（以下、本薬の標識体）の静脈内投与時の薬物動態が検討された。血液、血清、尿、糞、乳汁、腎臓、骨髓、組織及び免疫反応性画分の放射能の測定には、 γ カウンターが用いられた。試料中の本薬の非標識体濃度は、ELISA により測定された。また、試料中の非標識体濃度は、各時点において得られた濃度から、投与前の内因性 EPO 濃度（本薬換算濃度）を減じた値とした。

なお、特に言及しない限り、雄性動物を用いて試験が実施されている。

(1) 吸収

① 単回投与試験（試験番号 PK0006：4.2.2.2-1 及び試験番号 PK0103:4.2.2.2-4）

ラット及びサルについて、本薬（0.1、0.5、2.5 及び 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）単回静脈内投与時の薬物動態パラメータが算出された（表 2）。

＜表 2 ラット及びサルにおける本薬単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ＞

	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	AUC ($\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	CL ($\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$)	V _{ss} (mL/kg)	MRT (hr)	t _{1/2} (hr)
ラット	0.1	27.6 $\pm$ 3.2	3.7 $\pm$ 0.4	62.0 $\pm$ 7.2	17.2 $\pm$ 3.5	13.9 $\pm$ 3.0
	0.5	150.6 $\pm$ 15.9	3.4 $\pm$ 0.3	61.2 $\pm$ 3.5	18.4 $\pm$ 1.1	17.6 $\pm$ 1.5
	2.5	851.0 $\pm$ 86.5	3.0 $\pm$ 0.3	56.0 $\pm$ 5.5	18.9 $\pm$ 1.1	19.1 $\pm$ 1.1
	10	3898.7 $\pm$ 288.0	2.6 $\pm$ 0.2	51.8 $\pm$ 4.7	20.1 $\pm$ 0.9	15.2 $\pm$ 0.8
サル	0.1	37.2 $\pm$ 2.9	2.7 $\pm$ 0.2	52.5 $\pm$ 2.0	19.6 $\pm$ 2.1	15.1 $\pm$ 1.2
	0.5	183.6 $\pm$ 26.7	2.8 $\pm$ 0.5	54.3 $\pm$ 9.4	19.6 $\pm$ 1.5	19.3 $\pm$ 3.0
	2.5	1130.3 $\pm$ 108.8	2.2 $\pm$ 0.2	48.7 $\pm$ 1.9	22.1 $\pm$ 2.7	26.2 $\pm$ 8.7
	10	5413.7 $\pm$ 408.2	1.9 $\pm$ 0.2	49.9 $\pm$ 1.9	27.0 $\pm$ 2.3	20.2 $\pm$ 1.3

n=4（ラット）、n=3（サル）、平均値 $\pm$ 標準偏差

AUC：血清中濃度-時間曲線下面積 CL：クリアランス V_{ss}：定常状態における分布容積

MRT：平均滞留時間 t_{1/2}：消失半減期

ラットにおいて、血清中濃度は二相性で消失し、t_{1/2}、MRT 及び V_{ss} はこの投与量の範囲内ではほぼ一定であったが、AUC は投与量の増加に対する比例関係以上に増加、CL は投与量の増加に伴って低下傾向であったことから、ラットにおける本薬の薬物動態は非線形性を示すとされた。

サルにおいては、t_{1/2} 及び V_{ss} は、この投与量の範囲内ではほぼ一定であったが、MRT は投与量の増加に伴い延長傾向が認められた。AUC は投与量の増加に対する比例関係以上に増加し、CL は投与量の増加に伴って低下したことから、サルにおいても本薬の薬物動態は非線形性を示すとされた。以上の両種の薬物動態パラメータの比較から、薬物動態の種差は小さいとされた。

また、ラットに本薬（1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）及び rHuEPO（1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を単回静脈内投与時の薬物動態パラメータが算出された（表 3）。

＜表 3 ラットにおける本薬 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び rHuEPO 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ＞

	AUC ($\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	CL ($\text{mL}/\text{hr}/\text{kg}$)	V _{ss} (mL/kg)	MRT (hr)	t _{1/2} (hr)
本薬	390.0 $\pm$ 14.8	2.6 $\pm$ 0.1	46.7 $\pm$ 2.5	18.2 $\pm$ 0.5	18.4 $\pm$ 1.3
rHuEPO	64.4 $\pm$ 0.2	15.5 $\pm$ 0.1	74.6 $\pm$ 4.0	4.8 $\pm$ 0.3	6.0 $\pm$ 0.3
ratio (本薬/ rHuEPO)	6.1	0.2	0.6	3.8	3.1

n=4、平均値 $\pm$ 標準偏差

rHuEPO と比較すると本薬の AUC は約 6 倍、t_{1/2} は約 3 倍であり、本薬は rHuEPO よりも血清中での滞留時間が長く、また、V_{ss} が 0.6 倍であったことより、血清から組織への移行性が低下していると考察された。

② 反復投与試験（試験番号 PK0009：4.2.2.2-2 及び試験番号 PK0103：4.2.2.2-4）

ラットに本薬 0.5µg/kg を単回静脈内投与時及び 72 時間間隔で、4 回及び 7 回反復静脈内投与時の薬物動態が検討され、反復投与時の薬物動態は単回投与時の場合とほぼ同様であったことから、この投与期間において定常状態に達しているとされた。

また、ラット及びサルに本薬（ラットでは 0.5µg/kg、サルでは 0.5µg/kg 及び 2.5µg/kg）を 72 時間間隔で計 7 回反復静脈内投与時のトラフ濃度及び蓄積率（各トラフ濃度/初回投与時のトラフ濃度）が検討され（表 4）、蓄積率は単回投与時の $t_{1/2}$ より算出した蓄積係数と同等（ラット）又は低値（サル）であったことから蓄積性を示さないと判断された。

＜表 4 ラット及びサルにおける本薬反復静脈内投与時のトラフ濃度値及び蓄積率＞

	投与量 (µg/kg)		投与回数（回）			蓄積係数
			1	3	6	
ラット	0.5	トラフ濃度 (ng/mL)	0.17±0.05	0.16±0.03	0.18±0.02	1.05
		蓄積率	—	0.94	1.06	
サル	0.5	トラフ濃度 (ng/mL)	0.27±0.04	0.22±0.03	0.18±0.06	1.08
		蓄積率	—	0.81	0.67	
	2.5	トラフ濃度 (ng/mL)	4.04±0.48	2.85±0.41	2.58±0.58	1.17
		蓄積率	—	0.71	0.64	

n=4（ラット）、n=3（サル）、平均値±標準偏差

蓄積率：各トラフ濃度/初回投与時のトラフ濃度

蓄積係数： $1/(1-e^{-K_{terminal} \cdot \tau})$ 〈 $K_{terminal}$ ：単回投与時の $t_{1/2}$ から算出、 $\tau=72\text{hr}$ 〉

③ 腎障害モデルラットにおける単回投与試験（試験番号 PK0205：4.2.2.7-1）

偽手術を施したラットを対照として、部分腎摘腎性貧血ラットに本薬 0.5µg/kg を単回静脈内投与時の薬物動態が検討された（表 5）。

＜表 5 部分腎摘腎性貧血ラットにおける本薬 0.5µg/kg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ＞

	AUC (ng·hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)	MRT (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
対照群	179±8	2.79±0.12	44.6±3.3	16.0±0.5	13.9±0.4
部分腎摘群	163±21	3.10±0.38	50.9±3.5	16.6±1.7	13.8±1.5

n=5、平均値±標準偏差

V_{ss} について差が認められたが、CL や MRT について、差は認められず、本薬の血清中からの消失に及ぼす腎障害の影響は小さいと考察された。

④ X 線照射ラットを用いた単回投与試験（試験番号 PK0102：4.2.2.7-2）

無処置ラットを対照として、5Gy の X 線を全身照射することにより骨髓機能を低下させたラットに、照射後 24 時間に本薬 0.1µg/kg を単回静脈内投与時の薬物動態が検討された（表 6）。

＜表 6 X 線照射ラットにおける本薬 0.1µg/kg 単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ＞

	AUC (ng·hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)	MRT (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
対照群	33.0±1.4	3.04±0.13	53.6±2.8	17.7±1.2	15.8±2.0
X 線照射群	36.3±2.5	2.77±0.20	60.9±1.5	22.1±1.0	20.0±1.1

n=4、平均値±標準偏差

投与後 12 時間までの血清中濃度推移はほぼ同様であったが、投与後 24 時間以降において、X 線照射群の血清中濃度は対照群より高く推移した。X 線照射群では対照群と比較して AUC が若干

高値を示し、本薬の血清中からの消失は遅延し、 $t_{1/2}$ 、 V_{ss} 及び MRT に有意な差が認められたが、CL は 8.9%の低下を示したのみであり両群間に差は認められなかった。したがって、X 線照射による骨髓機能の低下が本薬の血清中からの消失に及ぼす影響は小さいものと考察された。

(2) 分布

① ラットにおける組織中濃度及び全身オートラジオグラム（試験番号 ■■■/PK9805：4.2.2.3-1）

ラットに本薬の標識体 0.5 μ g/kg を単回静脈内投与後 10 分、8、24、72、144 時間の各組織中の放射能濃度が測定された。本薬投与後 10 分に、甲状腺、血液、血清、骨髓、腎臓、副腎、脾臓で高い放射能が認められ、本薬投与後 8 時間で多くの組織で最高放射能濃度が示された。組織中放射能濃度は、投与後 72 時間に最高値を示した甲状腺を除くほぼすべての組織で血清中放射能濃度の低下と共に減少し、特異的な臓器への残留性は認められなかった。なお、10 分～144 時間を通して、甲状腺を除く組織中放射能濃度は血清に比べて低かった。脳への放射能分布は全時点を通じて低かったことから、脳への移行性は低いことが示された。なお、甲状腺への放射能分布は本薬の標識体より脱離した ^{125}I が甲状腺ホルモンの構成成分として再利用されたことによるものと考えられ、本薬が甲状腺に蓄積することはないと判断されている。なお、静脈内投与後 10 分～144 時間における放射能の血球移行率は、0.0～4.3%と低値であった。

また、ラットに本薬の標識体 0.5 μ g/kg を単回静脈内投与後 10 分、8、24 及び 72 時間の全身オートラジオグラムが作成されたが、上記と類似した結果が得られた。

② ラットにおける胎児移行性（胎盤通過性）（試験番号 ■■■86-63：4.2.2.3-2）

妊娠ラットに本薬の標識体 0.5 μ g/kg を単回静脈内投与後 0.5、8、24 及び 72 時間の各組織中の放射能濃度が測定された。本薬投与後の母動物で、骨髓、卵巣、腎臓、胎盤等で高い放射能濃度が認められた。血液及び血清を含む各組織中の放射能濃度は時間経過と共に減少したが、羊膜においては投与後 72 時間まで比較的高い放射能濃度が維持された。一方、胎児組織中の放射能濃度はいずれの測定時点でも母動物に比べて低く、胎児への放射性成分の移行性は低いことが示唆された。

総放射能に対するトリクロロ酢酸（以下、TCA：trichloroacetic acid）沈殿画分中の放射能の割合は、投与後 0.5 時間の母動物の組織（肝臓、脾臓、腎臓及び胎盤）では 76.5～84.9%であり、投与後 8～72 時間では 35.7～73.4%を示し、母動物の組織中では投与後初期から投与後 72 時間においても未変化体等の高分子画分が存在していることが示唆された。胎児では投与後 0.5 時間に 4.2%、投与後 72 時間で 25.9%であり、TCA 沈殿画分中の放射能の割合は測定した時点を通じて低いことから、胎児で検出された放射能は TCA 可溶性の低分子物質又は ^{125}I が移行したものと推察され、本薬の未変化体の移行割合は低いと判断されている。

以上より、本薬単回静脈内投与後に各組織中から放射能濃度が経時的に減衰したことから、本薬は胎児を含めた母動物の特定臓器に残存せず、妊娠動物への反復投与によっても顕著な組織蓄積性は示さないものと申請者は考察している。

(3) 代謝（試験番号 PK0104：4.2.2.4-1）

ラットに本薬の標識体 1 μ g/kg を単回静脈内投与後 8、24 及び 72 時間の血清中放射能濃度、投与後 0～24、24～72 及び 72～168 時間の蓄積尿中放射能濃度及び投与後 8 時間の腎臓中及び骨髓中の

放射能成分が、ゲルろ過 HPLC を用いて分析された。ゲルろ過 HPLC 画分の放射能クロマトグラム及び本薬の非標識体の溶出時間より、本薬の標識体、代謝物の指標としたモノヨードチロシンの ^{125}I 標識体（以下、 ^{125}I -MIT）及び ^{125}I を決定し、本薬の標識体よりも高分子側に検出された画分は未知高分子成分とされた。

血清中では本薬の標識体の割合が高く、その他に未知高分子成分及び ^{125}I が検出され、 ^{125}I -MIT はほとんど検出されなかったことから、血清中では投与後 72 時間までは未変化体として主に存在していると申請者は判断している。

蓄積尿中に排泄された放射能は、投与後 24 時間以降、168 時間まで ^{125}I が大部分を占め、本薬の標識体は 0～24 時間及び 24～72 時間でそれぞれ 4.1%及び 1.4%であり、72～168 時間では検出されなかった。また、いずれの時点においても未知高分子成分及び ^{125}I -MIT は検出されなかったことから、尿中に排泄された放射能は本薬の標識体より脱離したと考えられる ^{125}I であり、本薬の未変化体として尿中にほとんど排泄されないと申請者は判断している。

投与後 8 時間の腎臓中において、本薬の標識体が 56.7%、未知高分子成分が 3.2%、 ^{125}I が 12.5% 及び ^{125}I -MIT が 9.9%の割合で検出された。また、骨髄中においては、本薬の標識体が 52.8%、未知高分子成分が 9.1%、 ^{125}I が 12.2%及び ^{125}I -MIT が 5.0%の割合で検出された。以上のことから、本薬は腎臓及び骨髄に移行し、その一部が代謝・分解を受けていると申請者は判断している。

(4) 排泄

① ラットにおける尿糞中排泄について（試験番号 ■■■/PK9805：4.2.2.3-1）

ラットに本薬の標識体 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与後、尿中、糞中及び体内に残存した放射能が測定された。本薬投与後 24 時間までに投与放射能の 33.0%が尿中に、5.0%が糞中に排泄された。また、投与後 168 時間までに 71.4%が尿中に、14.1%が糞中に排泄された。尿及び糞中への放射能の排泄は投与後 168 時間まで継続し、その時点で 11.4%が体内に残存した。これより、放射能の主排泄経路は尿中であると申請者は判断している。

② ラットにおける乳汁中排泄について（試験番号 ■■■86-63：4.2.2.3-2）

ラットに本薬の標識体 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回静脈内投与後 0.5、4、8、24、48、72、96 及び 120 時間の総放射能及び抗ダルベポエチンウサギポリクローナル抗体に対する免疫反応性画分中放射能が測定された。血清中総放射能濃度と免疫反応性画分中放射能濃度はほぼ同様の経時推移を示し、血清中に検出された放射能は免疫反応性を示したことから、未変化体であると推測されている。一方、乳汁中にも放射能の移行が認められたが、乳汁中総放射能に対する免疫反応性画分中放射能の占める割合は全時点を通じて 13.6～26.3%と低く、未変化体の乳汁中への移行性は低いとされている。

以上のことから、単回静脈内投与における乳汁中の残存性は低く、反復静脈内投与において本薬の乳汁中濃度が経時的に上昇することはないものと推察され、乳汁を介して経口摂取する乳児に対する本薬の影響は小さいと申請者は考察している。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

該当する資料は提出されていない。

<機構における審査の概略>

(1) 本薬と rHuEPO との組織分布、代謝及び排泄の比較について

機構は、本薬と rHuEPO の組織分布、代謝及び排泄経路の相違について、申請者の説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本薬 1 μ g/kg 又は rHuEPO 1 μ g/kg をラットに単回静脈内投与時に、本薬の $t_{1/2}$ が約 3 倍延長した (4.2.2.2-3)。しかし、本薬の標識体 0.5 μ g/kg の単回静脈内投与試験 (4.2.2.3-1) 及び rHuEPO の標識体 0.5 μ g/kg の単回静脈内投与試験 (基礎と臨床 22: 5583-5602, 1988) を比較したところ、本薬のみ特異的に移行する組織は認められておらず、また、尿中及び糞中排泄はほとんど認められなかった。したがって、本薬の $t_{1/2}$ が rHuEPO と比べて長いことを除き、両薬剤の組織分布特性、排泄経路は同様と考えられた。

一方、本薬の代謝に関しては明確に説明できないが、本薬及び rHuEPO の代謝には肝臓と腎臓における CL が全体に占める割合は非常に低いことから、骨髄における受容体介在型エンドサイトーシス (以下、RME : receptor-mediated endocytosis) の寄与が最も高いとされている (Eur J Haematol 69: 265-274, 2002)。また、循環血中におけるグリコシダーゼやプロテアーゼによる分解やシアリダーゼにより脱シアリ化したアシアロ糖タンパク質の肝細胞による取り込みも示唆されている (Nature Biotechnol 17: 1116-1121, 1999; J Biol Chem 249: 4202-4206, 1974)。以上より、本薬の代謝に寄与する主要な臓器は現在では明確になっていないが、X 線照射ラットを用いた試験 (4.2.2.7-2) において本薬の血清中からの消失に若干の遅延が認められていることから、骨髄機能が一部本薬の代謝に寄与すると考えられるため、本薬の消失臓器及びメカニズムの一つは骨髄における RME によるものと考えている。

本薬は rHuEPO の 5 ヲ所のアミノ酸置換によりさらに 2 本の N-結合型糖鎖を付加してシアリ酸含量を増加させて血中での安定性を向上させた薬剤であり、本薬の代謝経路は明確となっていないものの、ラットにおいて本薬の $t_{1/2}$ は rHuEPO の約 3 倍、MRT は約 4 倍延長していることから、本薬は rHuEPO と比較してより少ない投与頻度で rHuEPO と同程度の曝露を示し、長期間作用が持続する可能性が期待できるものと、機構は判断した。

(2) 本薬の胎児及び乳汁移行性について

機構は、ラット単回静脈内投与試験における本薬の標識体の胎児移行性試験 (4.2.2.3-2) 及び乳汁中排泄試験 (4.2.2.3-2) において、申請者は本薬の胎児及び乳汁への移行性が低いとしているが、反復静脈内投与では血中濃度の高い状態が維持されることから、臨床使用において胎児及び乳児に対し安全性上問題が生じる可能性について、申請者の説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。妊娠ラットに対する本薬の標識体 0.5 μ g/kg を単回静脈内投与後の血清中放射能濃度推移は、雄性ラットとほぼ同様の推移を示し、一方、胎児の血清中放射能濃度は母動物に比べて低く、経時的に減衰した。また、雄性ラットにおける本薬 0.5 μ g/kg の反復静脈内投与による血清中濃度の上昇は認められなかったことから、妊娠動物への反復投与によっても、母動物及び胎児の血清中濃度は上昇しないものと考えられる。更に、妊娠動物における単回静脈内投与試験において、各組織中の放射能は経時的に減衰したことから、本薬は胎児や母動物の特定臓器に残存しないと考えられた。

また、ラットに本薬の標識体 0.5 μ g/kg を単回静脈内投与後の乳汁中の抗ダルベポエチンポリクローナル抗体に反応する免疫反応性画分、すなわち未変化体と考えられる画分は、血清中の免疫反応

性画分に対して 13.6%～26.3%と低かったが、本薬は乳汁中へ移行するものと考えられる。しかし、その乳汁中における濃度推移は投与後 8 時間をピークとして血清中の免疫反応性画分の放射能濃度とほぼ平行に減衰するため、本薬の乳汁中における残存性は低いものと考えられた。

以上のことから、本薬の反復静脈内投与によって、妊娠動物へ顕著な組織蓄積性は示さないと考えられるため、単回静脈内投与と比較して反復投与により胎児への影響が増すことはなく、また、乳汁中の本薬の濃度が経時的に上昇することはないものと推察される。

機構は、ラットにおける本薬の標識体の胎児移行性試験（4.2.2.3-2）より、特定臓器として羊膜に本薬が多く残存する可能性が考えられるため、母動物及び胎児への影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。羊膜は血管を有さないことから、羊膜に移行した放射性成分は、①血管胎盤関門を通過し胎児に分布した後、羊水中に排泄されたもの、②子宮側から分泌されたもの、であると推察される。①については、胎児における TCA 沈殿画分中の放射能濃度は総放射能に比べ顕著に低いことから、胎児へ移行した放射能成分のほとんどが、遊離した放射性ヨウ素などの生理活性を有さない低分子成分に由来すると考えられる。②については、羊水中の放射能濃度は羊膜に比べて顕著に低いことから、羊水を介して胎児へ移行する可能性は低いと考える。

機構は、妊娠動物においても反復投与により本薬が組織へ蓄積する可能性は低く、反復投与することにより胎児への影響が増す可能性は低いとする、申請者の回答を了承する。また、ラットにおける本薬の単回静脈内投与において、胎児組織中の TCA 沈殿画分中放射能濃度が投与後 0.5～72 時間で 2～8pg/g であり、投与後 0.5 時間における母動物血清中の TCA 沈殿画分中放射能濃度 $8.6 \pm 0.5 \text{ ng/mL}$ （平均値±標準偏差）に比べ極めて低い値であることから、本薬が胎児に直接作用する可能性は低いと考える。しかし、ラット胚・胎児発生に関する毒性試験（4.2.3.5.2-1）において、本薬 1 $\mu\text{g/kg}$ の反復静脈内投与により胎児体重の低下が認められることから（「3）毒性試験成績の概要（5）生殖発生毒性試験 ③ ラット胚・胎児発生に関する試験」の項参照）、本薬の薬理作用により胎児へ影響を及ぼす可能性があると考え。また、本薬の乳汁中への移行も認められることから、妊婦及び授乳婦に対する注意喚起は必要であると考え、情報提供するよう申請者に求めた。

申請者は、添付文書にて注意喚起すると回答したことから、機構は、回答を了承した。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

以下の毒性試験において、特に言及しない限り、本薬はヒト血清アルブミン（0.25%）及び塩化ナトリウム（140mmol/L）を含むリン酸緩衝液（20mmol/L）に溶解され、対照群としてこの溶媒が投与されている。また、特に言及しない限り、雌性及び雄性動物を用いて試験が実施されている。

(1) 単回投与毒性試験

① ラット単回静脈内投与試験（試験番号 6271-128：4.2.3.1-1）

ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 5、30 及び 200 $\mu\text{g/kg}$ が単回静脈内投与された。赤血球数、Hb 濃度、Ht 値などの増加が本薬投与群で認められたが死亡例はなく、概略の致死量は 200 $\mu\text{g/kg}$ を超える用量と判断された。また、本薬 200 $\mu\text{g/kg}$ 投与後 16 日目に血小板数の減少及び脾臓の赤芽球減少が認められたが、本薬投与により Hb 濃度が上昇したことにより内因性 EPO 濃度が低下し、

その環境で本薬が消失したことによる結果であると考えられている。

② ラット単回静脈内投与再試験（試験番号 00203：4.2.3.1-2）

ラットにおいて、本薬の溶媒及び本薬 1,000µg/kg が単回静脈内投与された。脾臓の腫大、腎臓の暗赤色化及び肝臓の暗赤色化が本薬投与群に、また、本薬投与群の雌 1/8 例に肺の白色化が認められたが、それ以外に本薬投与に関連する病理組織学的変化は認められなかった。死亡例はなく概略の致死量は 1,000µg/kg を超える用量と判断されている。

③ イヌ単回静脈内投与試験（試験番号 6271-129：4.2.3.1-3）

雄性イヌにおいて、本薬の溶媒、本薬 15、50 及び 150µg/kg が単回静脈内投与された。赤血球数、Hb 濃度、Ht 値等の増加及び一過性の白血球数の増加が本薬投与群に認められた。病理組織学的検査では、脾臓の髓外造血亢進が本薬投与群で認められた。死亡例はなく、概略の致死量は 150µg/kg を超える用量と判断されている。

(2) 反復投与毒性試験

① ラット 4 週間静脈内投与試験（試験番号 96-2454：4.2.3.2-1）

ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 1、30 及び 100µg/kg が週 3 回、4 週間反復静脈内投与された。100µg/kg 群の雄（2/28 例）が、26 日目及び 30 日目に本薬投与との関連が考えられる肺水腫により死亡した。投与に関連した毒性所見として、体重増加抑制、摂餌量減少、肺水腫、胃及び腸管の出血・びらん・潰瘍・壊死・粘膜下浮腫、骨髓の線維化及び胸腺の萎縮、血液学的検査では白血球数増加、血液生化学検査では血中尿素窒素の増加、コレステロール、アルブミン、グロブリン及び総タンパクの減少、尿検査では Na、K 及び Cl の減少が本薬投与群で認められた。30µg/kg 以上の投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は 1µg/kg（3µg/kg/week）と判断されている。

② ラット 13 週間静脈内投与試験（試験番号 96-2476：4.2.3.2-2）

ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 1.5、7.5 及び 30µg/kg を週 1 回、又は 0.5µg/kg を週 3 回、13 週間反復静脈内投与された。対照群の雄（1/10 例）、1.5µg/kg 群の雄（1/18 例）、雌（1/18 例）、7.5µg/kg 群の雄（2/18 例）、雌（2/18 例）、30µg/kg 群の雄（7/18 例）、雌（3/18 例）で死亡が認められた。7.5µg/kg 群以上の用量群では本薬投与に関連性があると判断しているが、1.5µg/kg 群は 7.5µg/kg 群以上の用量群で認められた死亡時期（投与開始 2～3 ヶ月後）と比べ早い時期（投与開始 23 日後及び 36 日後）に死亡し、これらの個体はトキシコキネティクス群であったため剖検等が実施されていないが、採血による事故の可能性もあり、対照群でも投与開始 29 日後に死亡例が認められたことから、1.5µg/kg 群の死亡例は、本薬投与との関連は低いと判断されている。投与に関連した毒性所見として、体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、血液生化学検査では血中尿素窒素増加及び遊離リン増加、剖検及び病理組織学的検査では脾臓のリンパ濾胞の萎縮、骨髓の線維化、胸腺の萎縮、心臓の心筋変性及び胃の出血・浮腫・炎症性細胞の浸潤・びらん・肉芽形成、並びに腎臓の壊死、再生尿細管及び尿細管の拡張が本薬投与群で認められた。週 1 回投与では 7.5µg/kg 群で本薬の影響と考えられる死亡が認められ、週 3 回投与では 0.5µg/kg 群で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は週 1 回投与で 1.5µg/kg（1.5µg/kg/week）、週 3 回投与で

0.5µg/kg (1.5µg/kg/week) 未満と判断されている。

③ ラット 26 週間静脈内投与試験 (試験番号 96-2455 : 4.2.3.2-3)

ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 1、5 及び 20µg/kg を週 3 回、26 週間反復静脈内投与する予定であったが、20µg/kg (高用量) 群で死亡が高頻度に認められたこと及び血液学的検査の途中結果から、1µg/kg (低用量) 群は 0.5µg/kg 週 1 回 (40 日目)、1.5µg/kg 週 1 回 (47 日目) へ、5µg/kg (中用量) 群は 2.5µg/kg 週 1 回 (40 日目)、7.5µg/kg 週 1 回 (47 日目) へ、20µg/kg (高用量) 群は 10µg/kg 週 1 回 (40 日目)、30µg/kg 週 1 回 (47 日目) へ変更された。なお、剖検を実施しないサテライト群を設定して、低用量、中用量及び高用量時のトキシコキネティクス試験が実施された。

対照群の雌 (1/20 例)、低用量群の雄 (4/28 例)、中用量群の雄 (10/23 例) 及び雌 (6/23 例)、並びに高用量群の雄 (21/28 例) 及び雌 (24/28 例) で死亡、又は切迫殺された。死因として、心臓及び肺の機能不全、腎不全、肺水腫及び肺出血による呼吸不全、腹膜炎、事故等死因が判明した個体があった一方、死因が不明若しくは所見が認められない、又はサテライト群では剖検が実施されていないことから死因が不明と判断された個体も多かった。投与に関連した毒性所見として、体重減少及び死亡、剖検及び病理組織学的検査では肝臓のクッパー細胞の腫脹・過形成、慢性腎症、骨髄の骨新生、大脳皮質の軟化、胃及び腸管の出血・潰瘍・壊死・びらん・炎症性細胞の浸潤・肉芽形成、心臓の心筋変性、心筋の炎症性変化・線維化、房室・動脈弁の肥厚、肺の肺胞マクロファージ活性化、精巣の精上皮萎縮及び精巣上体の精子減少が本薬投与群に認められた。低用量群でも死亡が認められたことから、無毒性量は低用量群の用量 (1.8µg/kg/week <総投与量から算出した週あたりの平均投与量>) 未満と判断されている。

④ 瀉血ラット 13 週間静脈内投与試験 (試験番号 00202 : 4.2.3.2-4)

雄性ラットに投与期間中週 2 回、塩酸ケタミン麻酔下で頸静脈より 10mL/kg 瀉血後に、乳酸リンゲル液 15mL/kg が静脈内投与され、瀉血ラットとされた。

非瀉血ラット及び瀉血ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 10 及び 30µg/kg が週 1 回、13 週間反復静脈内投与された。また、瀉血実施日に瀉血を実施せず麻酔薬のみ投与し、本薬の溶媒を 13 週間投与する群も設定された。

非瀉血ラットの 10µg/kg 群 (2/8 例) 及び 30µg/kg 群 (7/8 例)、瀉血ラットの溶媒群 (1/8 例)、10µg/kg 群 (1/8 例) で死亡、又は切迫殺された。非瀉血ラットにおける死因については、本薬の薬理作用が関連すると思われる多血に伴う循環動態の悪化が考えられ、瀉血ラットにおける死因については、瀉血操作による急激な循環血行動態の変動による死亡と考えられた。投与に関連した所見として、左後肢腫脹、歩行異常、腎臓の尿細管の異常 (拡張、好塩基性変化等)、心筋の線維化、胃のびらん・出血・暗赤色点多発、肝臓のクッパー細胞の腫脹、膀胱の赤色尿貯留・赤褐色尿貯留及び肺の赤色化、うっ血、血液生化学的検査では総タンパクの減少が本薬投与群に認められた。瀉血により非瀉血ラットで認められた各種検査項目の変動や所見の消失・軽減が認められた。

⑤ イヌ 4 週間静脈内投与試験 (試験番号 6271-115 : 4.2.3.2-5)

イヌにおいて、本薬の溶媒、本薬 1、20 及び 50µg/kg が週 3 回、4 週間反復静脈内投与された。

50 μ g/kg 群の雄（1/10 例）で食欲廃絶、体重減少、脱水、粘液便、進行性衰弱、白血球数の異常高値、血小板数減少及び顕著な電解質不均衡が認められ死亡した。剖検所見で頸静脈穿刺に起因すると思われる血液貯留が局所に認められたが、病理組織学的検査では死因を示唆する程度の所見は認められず、死因は不明であった。投与に関連した毒性所見として、体重増加抑制、摂餌量減少、骨髓の線維化、胸腺重量減少、血液学的検査で白血球数、好中球、リンパ球増加が本薬投与群に認められた。20 μ g/kg 以上の群で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は 1 μ g/kg（3 μ g/kg/week）と判断されている。

⑥ イヌ 13 週間静脈内投与試験（試験番号 96-3318：4.2.3.2-6）

イヌにおいて、本薬の溶媒、本薬 1.5、7.5、30 μ g/kg が週 1 回、0.5 μ g/kg が週 3 回、13 週間反復静脈内投与された。投与に関連した毒性所見として体重増加抑制、腎臓の腎糸球体のメサンギウム基質の肥厚、フィブリン血栓、尿細管の変性、骨髓の線維化、骨梁の増加、肝臓の線維化及び心臓の炎症性変化、血液生化学検査ではアルブミン減少及び無機リン増加が本薬投与群に認められた。週 1 回投与の 7.5 μ g/kg、週 3 回投与の 0.5 μ g/kg 群で腎臓のメサンギウム基質の増加等が認められたことから、無毒性量は週 1 回投与 1.5 μ g/kg（1.5 μ g/kg/week）、週 3 回投与 0.5 μ g/kg（1.5 μ g/kg/week）未満と判断されている。

⑦ イヌ 26 週間静脈内投与試験（試験番号 6271-118：4.2.3.2-7）

イヌにおいて、本薬の溶媒、本薬 1、5 及び 20 μ g/kg（以上、鉄剤併用投与）、並びに 20 μ g/kg（鉄剤非併用）を週 3 回、26 週間反復静脈内投与する予定であったが、20 μ g/kg（高用量）群で死亡が高頻度に認められたこと及び体重増加抑制ならびに消失半減期の延長が認められたことから、1 μ g/kg（低用量）群は 0.5 μ g/kg 週 3 回（9～10 週目）、1.5 μ g/kg 週 1 回（11 週目～）へ、5 μ g/kg（中用量）群は 2.5 μ g/kg 週 3 回（9～10 週目）、7.5 μ g/kg 週 1 回（11 週目～）へ、20 μ g/kg（高用量）群（鉄剤併用・非併用いずれも）は 10 μ g/kg 週 3 回（9～10 週目）、30 μ g/kg 週 1 回（11 週目～）へ変更された。中用量群の雄（2/7 例）、高用量・鉄剤併用群の雄（2/10 例）、雌（6/10 例）、高用量・鉄剤非併用群の雌（1/10 例）で死亡が認められ、又は切迫殺された。剖検により薬理作用に関連した多血による心臓出血、血栓症が認められた個体があったが、一部臓器にうっ血が認められた以外に所見がなく、死因や一般状態悪化の原因が不明な個体も確認された。投与に関連した毒性所見として、体重増加抑制、摂餌量減少、けいれん、運動失調、四肢の運動不全、周期性の跛行、死亡、肝臓の小葉中心性の肝細胞変性・壊死・線維化、慢性腎症、骨髓の線維化・骨梁増加、肺の肺泡マクロファージ活性化、胃及び腸管の出血、心臓の出血及び胸腺の萎縮、血液学的検査では白血球数増加、血液生化学的検査では中性脂肪、クレアチンキナーゼ、無機リン、アルカリホスファターゼ、コレステロールの増加及び Cl の減少、尿検査では Na、K、Cl の減少とタンパクの増加及び尿中潜血が本薬投与群に認められた。低用量群で肝臓の小葉中心性の肝細胞変性・壊死、慢性腎症等が認められたことから、無毒性量は 2.0 μ g/kg/week（総投与量から求めた週あたりの平均投与量）未満と判断された。

⑧ 瀉血イヌ 13 週間静脈内投与試験（試験番号 3740：4.2.3.2-8）

雄性イヌに投与期間中 1～2 週間隔で、ハロタン麻酔下で橈側皮静脈より 25mL/kg 瀉血後に、乳酸リンゲル液 37.5mL/kg が静脈内投与され、瀉血イヌとされた。

非瀉血イヌ及び瀉血イヌにおいて、本薬の溶媒、本薬 10 及び 30 μ g/kg が週 1 回、13 週間反復静脈内投与された。また、瀉血実施日に瀉血を実施せず麻酔薬のみ吸入され、本薬の溶媒が 13 週間投与された群も設定された。非瀉血イヌの 10 μ g/kg 群 (2/4 例)、30 μ g/kg 群 (3/4 例)、瀉血イヌの 30 μ g/kg 群 (1/4 例) で死亡、又は切迫殺された。非瀉血イヌの死因については、多血に伴う循環動態の悪化が考えられ、瀉血イヌの死因については、麻酔による事故死と考えられた。投与に関連した毒性所見としては、前肢又は後肢の跛行、死亡、慢性腎症、肝臓の類洞拡張、骨髄の線維化、脳の軟化・小空胞、心臓の出血、肺の出血及び膀胱の出血、血液生化学的検査ではクレアチンキナーゼの増加が本薬投与群に認められた。瀉血イヌでは、麻酔事故が原因と考えられる 1 個体のみ死亡が認められたが、瀉血により各検査項目、所見の消失・軽減が認められた。

(3) 遺伝毒性試験 (試験番号 G96AS07.502001 : 4.2.3.3.1-1、試験番号 G96CG44.782 : 4.2.3.3.1-2、試験番号 K06-0787 : 4.2.3.3.1-3 及び試験番号 G96CG44.123 : 4.2.3.3.2-1)

細菌を用いた復帰突然変異試験 (本薬 100~5,000 μ g/plate)、ほ乳類培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験 (本薬 1.5~374 μ g/mL)、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験 (50.5~202 μ g/mL) 及びマウスを用いた小核試験 (本薬 37.5~375 μ g/kg) が行われ、いずれの試験結果も陰性で遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (追加試験)、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験及びラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。

① ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (試験番号 97-4124 : 4.2.3.5.1-1)

ラットにおいて本薬の溶媒、本薬 0.5、2.5 及び 10 μ g/kg が、交配前 (雄 : 4 週間、雌 : 2 週間) 及び交配中 (雌雄 : 最長 21 日間) は週 3 回、交尾成立後 (雄 : 最短 7 日間にわたり週 3 回、雌 : 妊娠 1、3、5、7 日に各 1 回) に反復静脈内投与された。2.5 μ g/kg 群の雄 (2/26 例)、10 μ g/kg 群の雄 (2/26 例) で死亡が認められ、剖検の結果、脾臓の腫大、複数の器官・臓器の暗赤色化及び膀胱内の赤色液体の貯留が数例に認められ、本薬の薬理作用による循環血流障害に起因した可能性が示唆された。F₀ 雄は全ての投薬群で精巣の色調変化が、2.5 μ g/kg 以上で切歯の蒼白化、脾臓の腫大及び摂餌量の減少が、10 μ g/kg では体重の減少が認められた。F₀ 雌は全ての投薬群で早期吸収胚数の増加、着床後死亡率の増加が、2.5 μ g/kg 以上で平均生存胚数の減少が、10 μ g/kg で切歯の蒼白化及び交配前摂餌量の減少が認められた。赤血球の過剰な産生により血液粘性の亢進が起こり、それが原因で子宮胎盤末梢血の循環を低下させ、胎児の発育不全及び低酸素症を引き起こすことが報告されており (基礎と臨床 第 1 版: 132-136, 1991)、早期吸収胚数の増加などの所見が発現した可能性がある判断され、無毒性量は一般毒性について F₀ 雄 0.5 μ g/kg、F₀ 雌 2.5 μ g/kg、生殖機能について F₀ 雌雄 10 μ g/kg、F₁ 胎児 0.5 μ g/kg 未満と判断されている。

② ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (追加試験) (試験番号 98-4133 :

4.2.3.5.1-2)

ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 0.02、0.1 及び 0.5µg/kg で、交配前（雄：4 週間、雌：2 週間）及び交配中（雌雄：最長 21 日間）は週 3 回、交尾成立後（雄：最短 7 日間にわたり週 3 回、雌：妊娠 1、3、5、7 日に各 1 回）に反復静脈内投与された。異常所見は認められなかったことから、F₁ 胎児の無毒性量は、初回試験の結果も踏まえ、0.1µg/kg と判断されている。

③ ラット胚・胎児発生に関する試験（試験番号 97-4109：4.2.3.5.2-1）

妊娠ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 1、5 及び 20µg/kg が妊娠 6 日から 15 日まで 10 日間連日反復静脈内投与された。F₀ 雌は全ての投薬群で赤血球数、Ht 値の増加及び平均着床前死亡率の高値が、5µg/kg 以上で摂餌量の減少が、20µg/kg で脾臓の腫大及び体重増加量の減少が認められた。F₁ 胎児はすべての投薬群で平均胎児体重の低下が認められた。無毒性量は F₀ 雌の一般毒性について 1µg/kg、F₀ 雌の生殖機能について 20µg/kg、F₁ 胎児 1µg/kg 未満と判断されている。

④ ウサギ胚・胎児発生に関する試験（試験番号 97-4110：4.2.3.5.2-2）

妊娠ウサギにおいて、本薬の溶媒、本薬 1、5 及び 20µg/kg が妊娠 6 日から 18 日まで 13 日間連日反復静脈内投与された。F₀ 雌はすべての投薬群で摂餌量の減少、赤血球数及び Ht 値の増加が、5µg/kg 以上で体重増加量の減少が、1 及び 20µg/kg で脾臓の腫大が認められた。F₁ 胎児は全ての投薬群で平均胎児体重の減少が認められた。無毒性量は F₀ 雌の一般毒性は 1µg/kg 未満、F₀ 雌の生殖機能は 20µg/kg、F₁ 胎児は 1µg/kg 未満と判断されている。

⑤ ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（試験番号 97-4120：4.2.3.5.3-1）

妊娠ラットにおいて、本薬の溶媒、本薬 0.5、2.5 及び 10µg/kg が妊娠 6 日から授乳 23 日まで隔日反復静脈内投与された。2.5µg/kg 群の F₀ 雌 1 例が死亡した。剖検の結果、鼻腔介前部に微かに赤色化が認められたが、死因を特定するには至らなかった。F₀ 雌はすべての投薬群で肝臓の暗赤色化が、2.5µg/kg 以上で四肢の腫脹、異常歩行、脾臓の腫大及び授乳時摂餌量の減少が認められた。F₁ 出生児（離乳前）は 2.5µg/kg 以上で平均出生児体重の減少が、10µg/kg で離乳時生存率の減少、眼瞼開裂の遅延が認められ、F₁ 雄（離乳後）は 2.5µg/kg 以上で交配前体重の減少が、10µg/kg で包皮分離の遅延が認められ、F₁ 雌（離乳後）は 2.5µg/kg 以上で交配前体重の減少が認められ、F₂ 出生児では異常所見は認められなかった。無毒性量は F₀ 雌の一般毒性は 0.5µg/kg、生殖機能は 10µg/kg、F₁ 出生児は 0.5µg/kg、F₂ 出生児は 10µg/kg と判断されている。

(6) 局所刺激性

① ウサギ局所刺激性試験（試験番号 6271-210：4.2.3.6-1）

雄性ウサギにおいて、本薬 100µg/mL（1mL/kg）が左辺縁耳静脈及び左中央耳動脈へ、本薬 47.8µg/0.1mL が左辺縁耳静脈の近傍へ、本薬 478µg/1mL が肩甲部から尾部間の背側部の皮下へ単回投与された。本薬の溶媒は、ポリソルベート 80（0.05mg/mL）及び NaCl（140mmol/L）を含むリン酸緩衝液（20mmol/L）であり、右耳又は動物の右側面に投与された。静脈内投与群の投与部位で大小の血腫、きわめて軽度の紅斑が認められ、動脈内投与群の投与部位で大小の血腫が認められた。静脈周囲投与群で投与部位の小さな血腫が認められたが、皮下投与群では異常所見は認められなかった。投与部位の変化は溶媒対照群でも認められ、その程度も同じであったため、静

脈内、動脈内、静脈周囲及び皮下のいずれの投与経路においても刺激性は認められないと判断されている。

② ウサギ静脈周囲局所刺激性試験（試験番号 700122：4.2.3.6-2）

雄性ウサギにおいて、本薬 50 μ g/0.1mL 又は 1.7w/v%酢酸 0.1mL が左後耳介静脈周囲皮下に単回投与され、右後耳介静脈周囲皮下には生理食塩水 0.1mL が投与された。本薬の溶媒は、ポリソルベート 80（0.05mg/mL）、L-メチオニン（1mmol/L）及び NaCl（140mmol/L）を含むリン酸緩衝液（20mmol/L）であった。本薬投与群で異常所見は認められず、陽性対照物質投与群では明らかな炎症が認められた、本薬の静脈周囲刺激性は生理食塩液に比して同等もしくは弱く、刺激性は認められないと判断されている。

(7) その他の毒性試験

① 熱劣化物のラット単回静脈内投与試験（試験番号 00104：4.2.3.7-1）

本薬の溶媒、熱劣化物 100 及び 200 μ g/kg、並びに本薬 100 及び 200 μ g/kg が静脈内投与された。本薬の溶媒は、ポリソルベート 80（0.05mg/mL）及び NaCl（140mmol/L）を含むリン酸緩衝液（20mmol/L）であった。死亡例は認められず、本薬の薬理作用による赤血球数、Hb 濃度、Ht 値等の変化、剖検で脾臓の表面粗さ、一部淡明化が認められた。しかし、熱劣化物群と本薬群で明らかな差は認められなかった。概略の致死量は 200 μ g/kg 以上と判断されている。

（熱劣化物の薬理試験については「1) 薬理試験成績の概要 (2) 安全性薬理試験 ② 安全性薬理試験」の項参照）

② 異種タンパクのラット単回静脈内投与試験（試験番号 00201：4.2.3.7-2）

本薬の溶媒、本薬製造工程で用いられる宿主細胞由来の異種タンパク質 0.5、2 及び 8 μ g/kg が単回静脈内投与されたところ、一般状態、剖検所見に異常は認められず、概略の致死量は 8 μ g/kg 以上と判断されている。本薬の溶媒は、ポリソルベート 80（0.05mg/mL）及び NaCl（140mmol/L）を含むリン酸緩衝液（20mmol/L）であった。

<機構における審査の概略>

(1) 無毒性量が求められていない毒性試験について

機構は、無毒性量が求められていない毒性試験があることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット 26 週反復静脈内投与毒性試験及びイヌ 26 週反復静脈内投与毒性試験で無毒性量が求められなかったことについて、最低用量群で認められた毒性変化はいずれも正常ラット及びイヌに薬効用量の本薬を反復投与した結果引き起こされた多血の持続によるものであった。これらの毒性変化は、瀉血処理を行ったラット及びイヌの反復静脈内投与毒性試験において、軽減又は消失することが明らかとなっている。無毒性量が臨床投与量以下となっているが、本薬を臨床使用する際には Hb 濃度等をモニターし、造血をコントロールするため、これらの毒性変化は回避できると考えている。また、ラット静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験及びウサギ静脈内投与による胚・胎児発生に関する試験で無毒性量が求められなかったことについて、最低用量で認められた胎児体重の減少などの毒性変化は、母動物の多血に伴う胎児への酸素及び栄養分の供給の低下に起因したものと考えていることから、添付文書において「本薬は妊娠中の投与に関する安全性が確立されていないことから、妊婦又は妊娠の可能性のある婦人へ投与しないことが望ましい」旨の注意喚起をしている。

機構は、回答を了承した。

(2) 毒性所見を薬理作用である多血に帰結させていることについて

申請者は、反復投与毒性試験における死亡・切迫殺例や計画殺例で、脾臓、心臓、腎臓、肝臓等に認められた所見を多血によるものと考察しており、これを支持する根拠として、瀉血動物を用いた試験では類似する所見が認められなかったことを挙げている。

機構は、瀉血動物を用いたラットの試験で、非瀉血動物の高用量群より低用量群で赤血球数の増加が認められるなど、不可解な点も認められるが、瀉血動物では、非瀉血動物で認められた多血を原因とする所見が認められないことから、申請者の主張はある程度理解できると考え、説明を了承した。

(3) 毒性試験の投与期間が最長 6 ヶ月であることについて

機構は、がん原性試験が実施されておらず、反復投与毒性試験の投与期間が6ヵ月までであることについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ラット及びイヌにおける 4 週間と 13 週間反復投与毒性試験を比較した場合、13 週間反復投与毒性試験では、4 週間反復投与毒性試験で認められなかった跛行、歩行異常等の一般状態の悪化や肝臓、腎臓、心臓及び脳の毒性変化が発現し、また、死亡動物数の増加が認められ、投与期間を延長することにより毒性強度の増悪と類薬で認められている同様の所見の種類の増加が認められた。一方、13 週間と 26 週間反復投与毒性試験を比較した場合、肝臓、心臓、骨髄等に新たな所見が認められ、また、死亡動物数の増加が認められたが、いずれも多血により発現した所見が多血状態の継続により増悪したものであり、投与期間の長期化に基づく新たな機序によって発現したものではないと考えられ、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）の 52 週間反復投与毒性試験の所見との間に本質的な差は認められなかった。また、発がん性に関し、19 年から 20 年にかけて＊ 毎年全国約 100 透析施設（年次平均患者数約 15,000 名）を対象に実施したエポエチンアルファ製剤治療中の透析患者における発がんに関する調査において、腎がん、その他腫瘍発生を促進しなかったこと（エリスロポエチン製剤治療中の透析患者における発がんに関する調査報告書：麒麟麦酒株式会社及び 20 ）、本薬の海外での臨床使用において腫瘍発生を促進した報告が認められないことから、本薬を臨床使用した場合においても発がんリスクが増加する可能性は低いと考える。

機構は、申請者が 26 週間以上の長期間投与においても新たな作用機序による毒性が発現しないと説明していることについて、類薬の毒性所見から推測しているに過ぎないものと考える。しかしながら、ヒト組織を用いた EPO 及び EPO 刺激タンパクの結合性試験では、これらの物質の組織への結合性が骨髄、小腸、大腸、肺、脾臓、扁桃を除いて低いこと（██████ 社内報告書, 19██）、本薬の毒性試験において、4 週間から 13 週間に投与期間を延長することにより毒性の強度の増悪と類薬で認められている同様の所見の種類の増加が認められたものの、13 週間から 26 週間に延長しても多血に関連しない新たな毒性所見は認められていないことを考慮すると、本薬について 26 週間以上の毒性試験を実施しても新たな毒性が発現する可能性が低いとの申請者の主張と矛盾する

*新薬承認情報提供時に置換え

試験結果は得られていないと考える。また、細胞増殖促進作用を有する本薬が一部の腫瘍に対して増殖促進作用を示す可能性は否定できないが、海外の市販後のデータでは、腫瘍発生を促進していないことから、その懸念に関してはエポエチンアルファと同程度と思われる。以上のことから、本薬の長期投与時の毒性に関して、新たに懸念される事項はないと判断した。

(4) 生殖発生毒性で認められた胎児・出生児の発育遅延に関する注意喚起について

添付文書の妊婦・産婦に対する注意事項に、非臨床での胎児・出生児の発育遅延について記載する必要があるのではないか、検討するよう申請者に指示したところ、添付文書、「使用上の注意」の項に妊婦、産婦、授乳婦等への投与に対する注意事項に、「動物実験（ラット及びウサギ）で、胎児・出生児の発育の遅延が報告されている。」ことを追記する旨の回答を得たため、機構はこれを了承した。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬は静脈内投与用の注射剤であることから、バイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関する試験は実施されていない。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

薬物動態及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 3 試験が評価資料として提出された。試験概略及び主な有効性の結果を以下の表 7 に示した。

<表 7 臨床薬理試験及び試験成績の概略>

試験番号	試験デザイン	対象	症例数	用法	投与量	投与期間	主要評価項目	主な結果
00-A01	非盲検非対照群逐次増量臨床薬理試験	HD	40	単回	10, 20, 40, 60µg	単回		
02-A06	非盲検非対照個体内逐次増量臨床薬理試験	HD	10 (延べ 30)	単回	90, 120, 180µg	単回	安全性	副作用は 180µg 投与時: 10.0% (1/10 例、1 件)
02-A04	非盲検非対照個体内適宜増減長期投与臨床薬理試験	HD	14	1 回/週	10, 15, 20, 30, 40, 50, 60µg	28 週間	長期投与安全性	

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

該当する資料は提出されていない。

(2) 国内第 I 相臨床試験（試験番号 00-A01：5.3.3.2-1<20 年 月～20 年 月>）

HD 施行中の安定期慢性腎不全患者（目標症例数 40 例）を対象に、本薬単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検臨床試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO 製剤を 7 日間以上休薬し、最大透析間隔（前回の透析から 3 日後の透析）後の HD 終了後に本薬 10µg、20µg、40µg 及び 60µg を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 40 例（各群 10 例）全例が安全性解析対象とされ、本薬の投与前血清中濃度が高値で

あった 1 例*を除外した 39 例が薬物動態解析対象とされた。本薬投与開始から投与後 8 日目（外来観察期間終了）までが安全性評価期間とされた。

有害事象は 37.5%（15/40 例、20 件）に認められた。このうち複数の症例に認められたものは「嘔吐 NOS」、「便秘増悪」、「頭痛 NOS」がそれぞれ 5.0%（2/40 例、2 件）であった。因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は「血圧上昇」及び「頭痛 NOS」が 40 μ g 投与群に 10.0%（1/10 例、2 件）認められた。死亡、重篤な有害事象及び他の重要な有害事象は認められなかった。

薬物動態については、本薬の血清中濃度は投与量にほぼ比例して増加し、経時的に消失した。また、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の（平均値 $\pm$ 標準偏差）はそれぞれ、10 μ g 投与群：（38.59 $\pm$ 18.48 時間及び 125.2 $\pm$ 39.3ng $\cdot$ hr/mL）、20 μ g 投与群：（34.54 $\pm$ 6.42 時間及び 268.2 $\pm$ 56.8ng $\cdot$ hr/mL）、40 μ g 投与群：（32.11 $\pm$ 5.44 時間及び 602.8 $\pm$ 159.1ng $\cdot$ hr/mL）並びに 60 μ g 投与群：（32.58 $\pm$ 5.33 時間及び 817.6 $\pm$ 133.3ng $\cdot$ hr/mL）であった。

(3) 国内第 I 相臨床試験（試験番号 02-A06：5.3.3.2-3<20 年 月～20 年 月>）

HD 施行中の安定期慢性腎不全患者（目標症例数 10 例）を対象に、本薬単回静脈内投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、個体内逐次増量法にて非盲検臨床試験が国内 2 施設で実施された。用量は 1 回 90 μ g より開始し、安全性を確認しながら、一定の休薬期間の後、同一の症例に 1 回 120 μ g 及び 180 μ g と増量し投与された。

総登録症例 10 例（延べ 30 例）全例が、安全性解析対象及び薬物動態解析対象とされた。観察期間は、90 μ g 投与時は投与後 2 週間、120 μ g 及び 180 μ g 投与時は投与後 4 週間までとされた。

有害事象は、延べ 30.0%（9/30 例、16 件）に認められた。このうち複数の症例に認められたものは「上気道の炎症」23.3%（7/30 例、7 件）のみであった。副作用は 180 μ g 投与で 10.0%（1/10 例、1 件、「動静脈瘻部位合併症」）に認められた。死亡、重篤な有害事象は認められなかった。

2 例以上に発現した中等度の有害事象は「上気道の炎症」20.0%（6/30 例、6 件）を含め、23.3%（7/30 例、11 件）に認められた。

薬物動態については、本薬の血清中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。また、 $t_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、それぞれ、90 μ g 投与群：（45.37 $\pm$ 13.23 時間及び 1,466 $\pm$ 335ng $\cdot$ hr/mL）、120 μ g 投与群：（48.67 $\pm$ 10.02 時間及び 2,075 $\pm$ 420ng $\cdot$ hr/mL）並びに 180 μ g 投与群：（47.02 $\pm$ 6.31 時間及び 3,541 $\pm$ 694ng $\cdot$ hr/mL）であり、90 μ g 投与群に対する 120 μ g 投与群及び 180 μ g 投与群の $AUC_{0-\infty}$ の比は、それぞれ 1.42 及び 2.42 となり、投与量の比（1.33 倍及び 2 倍）よりも若干大きい傾向が認められたが、 $t_{1/2}$ には顕著な差は認められなかった。

(4) 国内第 II 相臨床試験（試験番号 02-A04：5.3.3.2-2<20 年 月～20 年 月>）

HD 施行中の安定期慢性腎不全患者（目標症例数 15 例）を対象として、長期投与における薬物動態及び安全性を検討する目的で、1 週間の rHuEPO 製剤休薬後、本薬を 28～31 週間静脈内投与する非盲検臨床試験が国内 2 施設で実施された。

用量は、rHuEPO 製剤休薬開始時における rHuEPO 製剤の用量及び投与頻度に応じて、表 8 の用量で本薬の投与を開始し、目標 Hb 濃度範囲（9.0g/dL～12.0g/dL かつベースライン Hb 濃度から $\pm$ 1.0g/dL）に維持されるように 2 週毎に表 9 に従って投与量を調整することとされた（一度に二段

* 本薬投与前の本薬濃度が高値であったため、本薬投与前濃度より補正したデータを用いて算出する薬物動態パラメータのほとんどが算出不可能であった。

階以上の調整は不可)。

＜表 8 初回投与量換算表＞

rHuEPO 製剤休薬開始時における rHuEPO 製剤の用量及び投与頻度	本薬の用量 及び投与頻度
1,500IU 週 2 回	15 μ g 週 1 回
1,500IU 週 3 回	20 μ g 週 1 回
3,000IU 週 2 回	30 μ g 週 1 回
3,000IU 週 3 回	40 μ g 週 1 回

＜表 9 用量調整表＞

段階	本薬の用量 及び投与頻度	段階	本薬の用量 及び投与頻度	段階	本薬の用量 及び投与頻度
1	10 μ g 週 1 回	4	30 μ g 週 1 回	7	60 μ g 週 1 回
2	15 μ g 週 1 回	5	40 μ g 週 1 回		
3	20 μ g 週 1 回	6	50 μ g 週 1 回		

総投与症例 14 例全例が安全性解析対象とされた。また、中止・脱落した 2 例 (Hb 濃度を目標範囲内に維持できない症例 1 例、重篤な有害事象のため中止された症例 1 例) を除外した 12 例が薬物動態解析対象とされた。

有害事象は投与 14 例全例に 51 件認められた。2 例以上に発現した有害事象は、「上気道の炎症」42.9% (6/14 例、6 件)、「下痢 NOS」が 35.7% (5/14 例、6 件)、「結膜炎」が 21.4% (3/14 例、4 件)、「悪心」が 14.3% (2/14 例、3 件)、「白癬」、「関節痛」及び「挫傷」が 14.3% (2/14 例、2 件) であった。

副作用及び死亡例は認められず、重篤な有害事象とされたのは「肺腺癌 NOS」1 例、1 件のみであり、治験薬の投与は中止されたが、本薬との因果関係は否定された。また、2 例以上に発現した中等度の有害事象は「上気道の炎症」21.4% (3/14 例、3 件) を含め、50.0% (7/14 例、12 件) に認められた。

薬物動態については、投与後 1 週目と比べて、投与後 21 週目及び 28 週目において、 $t_{1/2}$ 及び V_{ss} について若干の差異は認められたものの、AUC (平均値 $\pm$ 標準偏差) はそれぞれ、投与後 1 週目: $320.3 \pm 91.4 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 、投与後 21 週目: $292.2 \pm 111.2 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ 及び投与後 28 週目: $288.4 \pm 100.2 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ であり、ほぼ同様な傾向が認められた。なお、本薬の血清中トラフ濃度は投与後 5 週目以降においてほぼ一定値を示し、定常状態に到達していると申請者は判断している。

＜機構における審査の概略＞

(1) 非臨床試験及び臨床試験での単回投与時薬物動態の相違について

機構は、本薬単回投与時の薬物動態について、非臨床試験では非線形性を示す一方で、臨床試験では線形性が認められる結果 (00-A01 試験) と、ほぼ線形性が認められる結果 (02-A06 試験) が得られている点について、非臨床において認められた非線形の原因について考察し、臨床で高用量を繰り返し用いた場合に本薬の血清中濃度が急激に上昇する危険性はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。内因性サイトカイン類を外部から投与したときの薬物動態の非線形性は、血中濃度が高い状態における、サイトカインと RME に関与する受容体との結合に際して生じる飽和現象がその一因と考えられており、本薬の代謝メカニズムの一つとして関与していると考えられる (「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 本薬と rHuEPO との組織分布、代謝及び排泄の比較について」の項参照)。非臨床試験で

検討した用量範囲は 0.1～10 μ g/kg と 100 倍であるのに対し、臨床試験では A01 試験で 10～60 μ g、A06 試験で 90～180 μ g と約 20 倍程度の狭い用量範囲で検討しており、非臨床試験での最高用量である 10 μ g/kg は、ヒトの体重を 60kg と仮定した場合には 600 μ g となり、臨床試験での最高用量（180 μ g）に比べ 3 倍程度高い用量に相当することから、非臨床試験で認められた薬物動態の非線形性の原因は、臨床に比べ 3 倍程度高い用量において RME の飽和現象が認められたことによると考えられる。

臨床における安全性については、HD 患者に本薬 180 μ g を単回静脈内投与（02-A06 試験）したときの薬物動態パラメータを用いて、180 μ g を週に 1 回、2 週に 1 回及び 4 週に 1 回投与した際の本薬の血清中濃度推移を 2-コンパートメントモデルを用いてシミュレートしたところ、いずれの用法でも投与 2 回目には定常状態に到達していると考えられた。したがって、本薬の予定される臨床最大用量の 180 μ g を反復静脈内投与したときに、本薬の血清中濃度に急激な上昇は認められないものと推察した。

また、PD 患者を対象に 25～28 週間反復静脈内投与時の有効性及び安全性を検討した試験（03-A09 試験）において、180 μ g が 2 回以上投与され、連続した血清中トラフ濃度が得られている症例 3 名について、反復投与による血清中本薬濃度の上昇の有無について評価したところ、180 μ g が 4 週に 1 回の頻度で投与された患者、及び 180 μ g が 2 週に 1 回の頻度で投与された患者共に、ほぼ一定した血清中トラフ濃度推移を示した。

以上のことから、シミュレーションにより HD 患者に本薬 180 μ g を反復静脈内投与した時の血清中濃度には急激な上昇が認められないと推察されること、また、180 μ g を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回投与された PD 患者の血清中トラフ濃度はほぼ一定の推移を示していることから、本薬反復投与時に血清中濃度が急激に上昇する可能性は低いものと考えられた。

機構は、本薬の代謝経路の一つが RME であると推察することについては理解できるが、本薬の代謝経路は明らかにされていないと考える。したがって、非臨床試験と臨床試験で薬物動態に相違が生じた原因について、現時点では明確ではないと考えるが、臨床試験において、HD 患者及び PD 患者に本薬の予定最大投与量である 180 μ g を 1 週、2 週及び 4 週間隔で投与した際の血清中濃度推移が推定値及び実測値共に安定した値を示したことから、臨床使用において本薬反復投与により血清中濃度の急激な上昇が生じる可能性は低いとする申請者の回答を了承した。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 7 試験が評価資料として提出された。試験概略及び主な有効性の結果を以下の表 10 に示した。

<表 10 臨床試験及び試験成績の概略>

試験 番号	試験 デザイン	対象	症例数	用法	投与量	投与 期間	主要 評価項目	主な結果
02 -A02	非盲検非対照 固定用量 用量反応 群間比較試験	HD	103	1 回/週	10, 20, 40, 60µg	6 週間	Hb 濃度 変化量	Hb 濃度変化量: 10µg 群: -0.28±0.60g/dL 20µg 群: +0.15±0.84g/dL 40µg 群: +1.18±1.13g/dL 60µg 群: +2.24±0.73g/dL
02 -A03	二重盲検 個体内適宜増減 比較対照試験	HD	120	本薬: 1 回/週 rHuEPO: 2~3 回/週	本薬: 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60µg rHuEPO: 750, 1,500, 3,000, 3,750, 4500IU	28 週間	Hb 濃度 変化量	本薬群: -0.04±0.11g/dL 95%CI: -0.26~0.18g/dL rHuEPO 群: -0.11±0.11g/dL 95%CI: -0.34~0.12g/dL 投与群間差: 0.07g/dL 95%CI: -0.25~0.39 g/dL
02 -A05	非盲検非対照 個体内適宜増減 長期投与試験	HD	84	1 回/週	10, 15, 20, 30, 40, 50, 60µg	48 週間	Hb 濃度 推移	
03 -A07	非盲検非対照 個体内適宜増減 用量検討試験	EPO 未治療 HD	45	1 回/週	10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120µg	16 週間	Hb 濃度 上昇速度	目標 Hb 濃度下限 (11.0g/dL) への 到達率: 77.3%、 平均到達時間: 8.8±3.4 週 累積到達率: 85% (投与開始 15 週)
03 -A08	非盲検非対照 個体内適宜増減 長期投与試験	HD	513	1 回/週 1 回/2 週	10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120µg	51~52 週間	目標 Hb 濃度 維持率	
03 -A09	非盲検非対照 個体内適宜増減 一般臨床試験	PD	72	1 回/週、 1 回 2 週、 1 回/4 週	10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180µg	25~28 週間	Hb 濃度推移	
03 -A10	非盲検非対照 個体内適宜増減 一般臨床試験	HD	32	1 回/週、 1 回/2 週	10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180µg	26~28 週間		
		PD	8	1 回/2 週 1 回/4 週	10, 20, 30, 40, 60, 80, 100, 120, 140, 160, 180µg			

(1) 国内第Ⅱ相臨床試験（試験番号 02-A02：5.3.5.1-1<20 年 月~20 年 月>）

HD 施行中の安定期慢性腎不全患者（目標症例数 100 例：4 群各 25 例）を対象に、本薬（10、20、40 及び 60µg）の週 1 回 6 週間静脈内投与時の用量反応性及び安全性について検討する目的で、非盲検ランダム化群間比較臨床試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、1 週間以上 8 週間以下の rHuEPO 製剤休薬後、週 1 回 6 週間、本薬 10~60µg を静脈内投与することとされた。また、本薬投与期間中、投与量は変更せず、観察期間は投与後 1 週間とされた。

総投与症例 103 例（10µg 群：26 例、20µg 群：26 例、40µg 群：25 例及び 60µg 群：26 例）が安全性解析対象とされ、「評価可能な測定データが存在しない」1 例を除いた 102 例（10µg 群：26 例、20µg 群：26 例、40µg 群：25 例及び 60µg 群：25 例）が Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、さらに「治験薬投与回数が 4/6 未満」6 例、「透析曜日の変更が行われた」及び「ドライウエイトの変更」各 1 例（計 8 例）を除いた 94 例（10µg 群：22 例、20µg 群：23 例、40µg 群：24 例及び 60µg 群：25 例）が Per Protocol Set（以下、PPS）及び有効性解析対象とされた。

投与完了症例数は 10、20、40 及び 60µg 群でそれぞれ 42.3%（11/26 例）、50.0%（13/26 例）、76.0%（19/25 例）及び 92.3%（24/26 例）であった。

有効性について、主要評価項目である Hb 濃度変化量（平均値±標準偏差 [95%信頼区間]）は、以下の表 11 のとおりであり、10µg 群と比べて 40µg 群及び 60µg 群において有意な増加（p<0.001、Tukey の多重比較法）が認められた。

＜表 11 Hb 濃度変化量の Tukey の多重比較法による群間の平均値の比較結果＞

投与群	症例数	平均値±標準偏差 (g/dL)	95%信頼区間 (g/dL)	20μg 群	40μg 群	60μg 群
10μg 群	26	-0.28±0.18	-0.55, -0.02	p=0.324	p<0.001	p<0.001
20μg 群	26	0.15±0.18	-0.21, 0.52	—	p<0.001	p<0.001
40μg 群	25	1.18±0.17	0.71, 1.66	—	—	p<0.001
60μg 群	26	2.24±0.17	1.94, 2.55	—	—	—

Tukey の多重比較法

有害事象は、10、20、40 及び 60μg 群で、それぞれ 73.1% (19/26 例、51 件)、69.2% (18/26 例、38 件)、84.0% (21/25 例、45 件) 及び 80.8% (21/26 例、50 件) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を以下の表 12 に示した。また、死亡例は認められなかった。

＜表 12 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）＞

有害事象名	10μg 群 (26 例)		20μg 群 (26 例)		40μg 群 (25 例)		60μg 群 (26 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
鼻咽頭炎	26.9%	7	15.4%	4	20.0%	5	11.5%	3
倦怠感	15.4%	4	15.4%	4	12.0%	3	11.5%	3
筋痙攣	11.5%	3	0%	0	4.0%	1	3.8%	1
血圧低下	7.7%	2	3.8%	1	0%	0	3.8%	1
損傷 NOS	7.7%	2	0%	0	4.0%	1	0%	0
便秘	7.7%	2	0%	0	0%	0	0%	0
結膜炎	7.7%	2	0%	0	0%	0	0%	0
白血球数増加	7.7%	2	0%	0	0%	0	0%	0
発熱	3.8%	1	7.7%	2	4.0%	1	3.8%	1
上腹部痛	3.8%	1	0%	0	8.0%	2	3.8%	1
動静脈瘻部位合併症	3.8%	1	0%	0	4.0%	1	19.2%	5
浮動性めまい	0%	0	7.7%	2	0%	0	0%	0
嘔吐 NOS	0%	0	7.7%	2	0%	0	3.8%	1
食欲減退 NOS	0%	0	3.8%	1	8.0%	2	0%	0
血圧上昇	0%	0	0%	0	12.0%	3	15.4%	4
高血圧増悪	0%	0	0%	0	4.0%	1	7.7%	2
頭痛 NOS	0%	0	3.8%	1	0%	0	7.7%	2
鉄欠乏	0%	0	0%	0	0%	0	7.7%	2

重篤な有害事象は 1.9% (2/103 例、2 件) (40μg 群「鼻咽頭炎」、60μg 群「脳梗塞」) に認められ、「脳梗塞」は因果関係が否定されなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5.8% (6/103 例) (「倦怠感」3 件、「ヘモグロビン減少」2 件、「肝機能検査 NOS 異常」、「湿疹」、「女性化乳房」及び「鼻咽頭炎」が各 1 件) に認められた。

(2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（試験番号 02-A03：5.3.5.1-2<20 年 月～20 年 月>）

HD 施行中の安定期慢性腎不全患者（目標症例数 100 例：各群 50 例）を対象に、rHuEPO 製剤（エポエチンアルファ（遺伝子組換え））を対照として、有効性及び安全性について個体内適宜増減法にて検討する目的で、ランダム化二重盲検比較臨床試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本登録時点における rHuEPO 製剤の用量及び投与頻度に応じて、表 13 に基づいた用量で本薬の投与を開始し、目標 Hb 濃度範囲 (9.0g/dL～12.0g/dL かつベースライン Hb 濃度から±1.0g/dL) に維持されるように 2 週毎に表 14 に従って投与量を調整することとされた（一度に二段階以上の調整は不可）。投与期間は 28 週間とされ、投与開始後 20 週間を投与量調整期間、投与開始後 21 週から 28 週の期間が評価期間とされた。また、症例割付は、最小化法（割付因子：本登録時の週あたりの rHuEPO 製剤投与量<4,500IU 以下・6,000IU 以上>、ベースライン Hb 濃度<10.5g/dL 未満・10.5g/dL 以上> 及び施設）を用いて実施された。

＜表 13 初回投与量換算表＞

本登録時点における rHuEPO 製剤の用量及び投与頻度	rHuEPO の用量 及び投与頻度	本薬の用量 及び投与頻度
1,500IU 週 2 回	1,500IU 週 2 回	15 μ g 週 1 回
1,500IU 週 3 回	1,500IU 週 3 回	20 μ g 週 1 回
3,000IU 週 2 回	3,000IU 週 2 回	30 μ g 週 1 回
3,000IU 週 3 回	3,000IU 週 3 回	40 μ g 週 1 回

＜表 14 用量調整表＞

段階	rHuEPO の用量 及び投与頻度	本薬の用量 及び投与頻度	段階	rHuEPO の用量 及び投与頻度	本薬の用量 及び投与頻度
1	750IU 週 3 回	10 μ g 週 1 回	5	3,000IU 週 3 回	40 μ g 週 1 回
2	1,500IU 週 2 回	15 μ g 週 1 回	6	3,750IU 週 3 回	50 μ g 週 1 回
3	1,500IU 週 3 回	20 μ g 週 1 回	7	4,500IU 週 3 回	60 μ g 週 1 回
4	3,000IU 週 2 回	30 μ g 週 1 回			

ランダム化された症例は 121 例（本薬群：61 例、rHuEPO 群：60 例）であり、総投与症例 120 例（本薬群：61 例、rHuEPO 群：59 例）が安全性解析対象とされ、「4 週間以上治験薬の投与を受けていない」6 例を除いた 115 例（本薬群：58 例、rHuEPO 群：57 例）が FAS とされ、さらに、「評価期間に評価可能な Hb 濃度を測定していない」22 例、「登録手順違反が認められたため」3 例を除いた 90 例（本薬群：39 例、rHuEPO 群：51 例）が PPS 及び有効性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である「Hb 濃度の変化量」（平均値 $\pm$ 標準偏差 [95%信頼区間]）は、本薬群-0.04 $\pm$ 0.68g/dL [-0.26g/dL, 0.18g/dL]、rHuEPO 群-0.11 $\pm$ 0.82g/dL [-0.34g/dL, 0.12g/dL] で、群間差は 0.07g/dL [-0.25g/dL, 0.39g/dL] であり、治験実施計画書に事前に定められた同等性マージン（ $\pm$ 1.0g/dL）の範囲内であったことから、同等とされた。

安全性について、有害事象は本薬群 98.4%（60/61 例、388 件）、rHuEPO 群 96.6%（57/59 例、378 件）に認められたが、投与群間に有意差は認められなかった（ $p=0.615$ 、Fisher's Exact Test）。副作用は本薬群 21.3%（13/61 例、18 件）、rHuEPO 群 11.9%（7/59 例、9 件）に認められ、群間差は認められなかった（ $p=0.221$ 、Fisher's Exact Test）。本薬群において 2 例以上に発現した副作用は、「高血圧増悪」8.2%（5/61 例、8 件）、「血圧上昇」3.3%（2/61 例、3 件）、「動静脈瘻部位合併症」及び「肝機能異常 NOS」がそれぞれ 3.3%（2/61 例、2 件）であった。

本薬群 1.6%（1/61 例）に急性心不全による死亡が認められ、因果関係は「関連あるかもしれない」と判定された。

いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象を以下の表 15 に示した。

死亡以外の重篤な有害事象は、本薬群で 21.3%（13/61 例、18 件）、rHuEPO 群で 10.2%（6/59 例、7 件）に認められた。有害事象発現により治験薬の投与が中止となったのは、本薬群で 16.4%（10/61 例）、rHuEPO 群で 3.4%（2/59 例）であった。重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

<表 15 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）>

有害事象名	本薬群 (61 例)		rHuEPO 群 (59 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
鼻咽頭炎	65.6%	40	67.8%	40
動静脈瘻部位合併症	16.4%	10	16.9%	10
背部痛	16.4%	10	10.2%	6
頭痛 NOS	23.0%	14	10.2%	6
関節痛	11.5%	7	10.2%	6
挫傷	9.8%	6	10.2%	6
下痢 NOS	9.8%	6	8.5%	5
鼻漏	9.8%	6	8.5%	5
筋痙攣	9.8%	6	6.8%	4
倦怠感	9.8%	6	3.4%	2
高血圧増悪	8.2%	5	6.8%	4
血圧上昇	8.2%	5	5.1%	3
咳嗽	6.6%	4	8.5%	5
末梢性浮腫	6.6%	4	1.7%	1
四肢痛	6.6%	4	3.4%	2
結膜充血	6.6%	4	0%	0
胸痛	4.9%	3	10.2%	6
皮下出血	4.9%	3	10.2%	6
嘔吐 NOS	4.9%	3	8.5%	5
発熱	4.9%	3	5.1%	3
そう痒症 NOS	4.9%	3	5.1%	3
腹痛 NOS	4.9%	3	5.1%	3
歯痛	4.9%	3	5.1%	3
剥離 NOS	3.3%	2	11.9%	7
血管障害 NOS	3.3%	2	5.1%	3
筋痛	3.3%	2	5.1%	3
咽喉頭疼痛	1.6%	1	11.9%	7
上腹部痛	1.6%	1	6.8%	4
口内炎	0%	0	5.1%	3

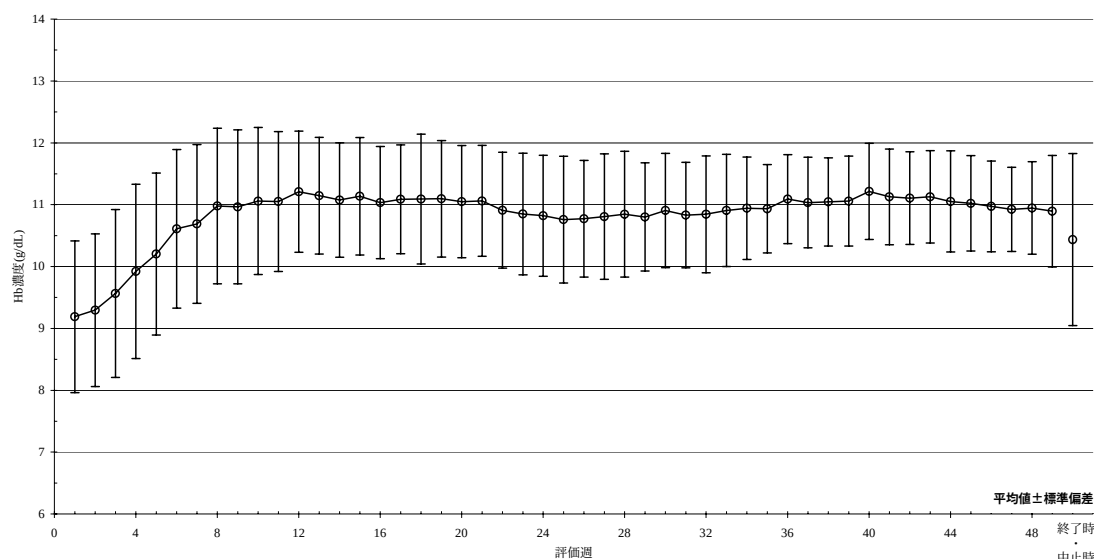
(3) 国内長期投与臨床試験（試験番号 02-A05：5.3.5.2-1<20 年 月～20 年 月>）

02-A02 試験に参加した HD 施行中の安定期慢性腎不全患者（目標症例数 80 例）を対象に、本薬の週 1 回静脈内投与における長期投与時の安全性、有効性及び薬物動態について個体内適宜増減法にて検討する目的で、非盲検非対照臨床試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は用量反応試験（02-A02）における各症例の結果を基に、目標 Hb 濃度内（11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）に維持されるように、10、15、20、30、40、50 又は 60 μ g を週 1 回 48 週間静脈内投与することとされた。なお、Hb 濃度により投与量を 02-A03 試験の表 14 の用量調整法と同様の方法で増減量することとされた（治験責任医師の判断により 2 段階の増減量も可とされた）。

02-A02 試験を終了した 84 例に本薬が投与され、84 例全例が FAS、安全性解析対象及び有効性解析対象とされ、治験実施の手順違反 1 例及び評価可能な測定値が得られない 2 例を除外した 81 例が PPS とされた。また、さらに評価可能な測定値が得られない 2 例を除外した 79 例が薬物動態解析対象とされた。投与開始後、23 例が中止したため、61 例の症例が治験を完了した。

有効性について、主要評価項目である「治験薬投与期間中における Hb 濃度」は、投与開始後、経時的に上昇し、投与後 5 週目で治療 Hb 濃度の下限（10.0g/dL）に到達し、投与後 10 週目で目標 Hb 濃度の下限（11.0g/dL）に到達し、その後は、11.0g/dL 前後で推移した（図 1）。



＜図 1 02-A05 試験における週毎の Hb 濃度の推移（平均値±標準偏差、FAS）（申請者作成）＞

安全性について、有害事象は、98.8%（83/84 例、1,041 件）に認められ、副作用は 75.0%（63/84 例、148 件）に認められた。10%以上に発現した副作用は、「血圧上昇」が 21.4%（18/84 例、19 件）、「鉄欠乏性貧血」13.1%（11/84 例、20 件）及び「高血圧増悪」13.1%（11/84 例、11 件）であった。また、2.4%（2/84 例）に死亡（「心不全 NOS」、「多臓器不全、肝不全及び結腸癌 NOS」による死亡各 1 例）が認められたが、いずれも因果関係は否定された。なお、5%以上に認められた有害事象を以下の表 16 に示した。

＜表 16 5%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）＞

有害事象名	発現率（%）	例数	有害事象名	発現率（%）	例数
鼻咽頭炎	65.5%	55	挫傷	9.5%	8
動静脈瘻部位合併症	36.9%	31	胸痛	8.3%	7
血圧上昇	29.8%	25	皮下出血	8.3%	7
血圧低下	20.2%	17	腹痛 NOS	7.1%	6
嘔吐 NOS	17.9%	15	上腹部痛	7.1%	6
関節痛	15.5%	13	剥離 NOS	7.1%	6
背部痛	15.5%	13	高リン酸塩血症	7.1%	6
頭痛 NOS	15.5%	13	浮動性めまい	7.1%	6
高血圧増悪	15.5%	13	不眠症	7.1%	6
鉄欠乏性貧血	14.3%	12	咳嗽	7.1%	6
筋痙攣	14.3%	12	上気道の炎症	7.1%	6
四肢痛	14.3%	12	結膜炎	7.1%	6
倦怠感	13.1%	11	末梢性浮腫	6.0%	5
高カリウム血症	13.1%	11	発熱	6.0%	5
便秘	11.9%	10	血中リン酸塩増加	6.0%	5
そう痒症 NOS	11.9%	10	医療用具合併症	6.0%	5
好酸球数増加	11.9%	10	咽喉頭疼痛	6.0%	5
下痢 NOS	9.5%	8	湿疹	6.0%	5
白血球数増加	9.5%	8	アレルギー性結膜炎	6.0%	5

(84 例)

死亡以外の重篤な有害事象は 22.6%（19/84 例、22 件）に認められ、うち、重篤な副作用は 4.8%（4/84 例、4 件）（「動静脈瘻部位合併症」2.4%〈2/84 例、2 件〉、「不安定狭心症」及び「肝障害 NOS」各 1.2%〈1/84 例、1 件〉）に発現した。「肝障害 NOS」が発現した症例は、治験薬投与中止から約 1 年 2 ヶ月後に死亡した。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止又は減量に至った有害事象は、16.7%（14/84 例、15 件）

に認められ、複数例に認められたものは「血圧上昇」7.1%（6/84 例、6 件）、「高血圧増悪」2.4%（2/84 例、2 件）であった。また、このうち治験薬との因果関係は否定されなかった有害事象は、2.4%（2/84 例、2 件）であり、治験薬の投与中止に至ったのは「好酸球数増加」及び「ヘモグロビン減少」、がそれぞれ 1.2%（1/84 例、1 件）であった。

(4) 国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号 03-A07：5.3.5.2-2-1＜20 年 月～20 年 月＞）

新規 HD 患者を含む HD 患者（rHuEPO 製剤未投与例）を対象（目標症例数：30 例）に、本薬の貧血改善効果における有効性及び安全性について個体内適宜増減法にて検討する目的で、非盲検非対照臨床試験が国内 21 施設で実施された。

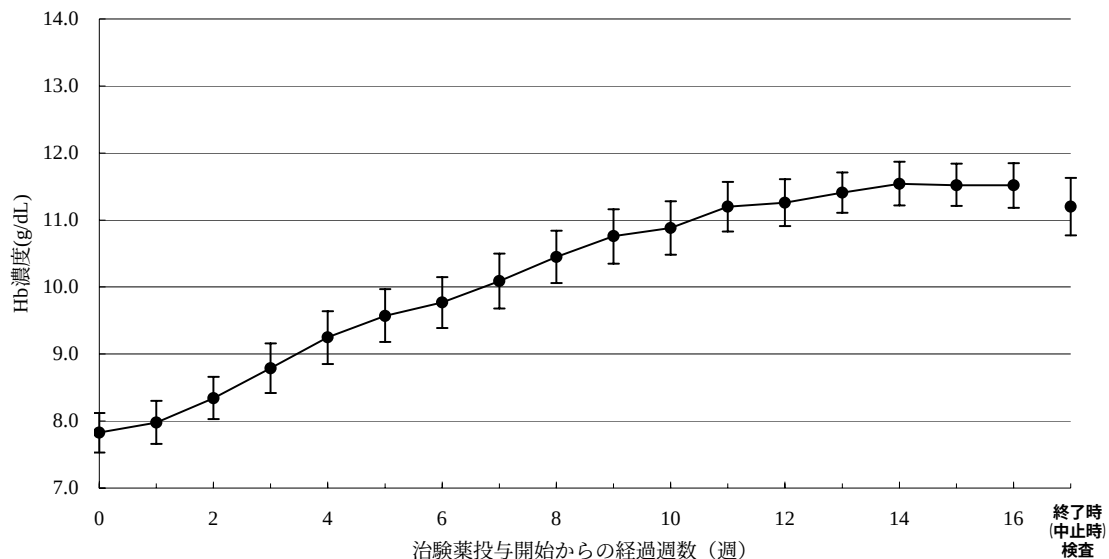
用法・用量は、40 μ g を開始用量として、目標 Hb 濃度内（11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）に維持されるように、個体内適宜増減法にて 10、15、20、30、40、50、60、80、100 又は 120 μ g を週 1 回 16 週間静脈内投与することとされた。なお、Hb 濃度により投与量を表 17 の基準で増減量することとされた（治験責任医師の判断により減量についてのみ 1 段階以上の減量も可とされた）。

＜表 17 用量調整表＞

段階	本薬の用量及び投与頻度	段階	本薬の用量及び投与頻度
1	10 μ g 週 1 回	6	50 μ g 週 1 回
2	15 μ g 週 1 回	7	60 μ g 週 1 回
3	20 μ g 週 1 回	8	80 μ g 週 1 回
4	30 μ g 週 1 回	9	100 μ g 週 1 回
5	40 μ g 週 1 回	10	120 μ g 週 1 回

総投与症例数は 45 例であり、重大な GCP 違反症例 10 例（GCP 省令第 27 条に規定された設置者における IRB で審議されなかった医療機関にて組み入れられた症例〈このうち 2 名が「治療方法や投与量が不適切であった症例」と重複〉）を除いた 35 例が安全性解析対象とされ、「選択基準を満たしていない又は除外基準への抵触」による 1 例を除外した 34 例が FAS 及び有効性解析対象とされた。さらに「所定の時点での Hb 濃度が測定されていない」1 例を除外した 33 例が PPS とされた。

有効性について、主要評価項目である「治験薬投与開始時から投与開始後 4 週目までの Hb 濃度上昇速度」（平均値 $\pm$ 標準偏差 [95%信頼区間]）は、0.321 $\pm$ 0.244g/dL/週 [0.236g/dL/週, 0.406g/dL/週] であった。また、「目標 Hb 濃度下限（11.0g/dL）への到達率」（%）及び「目標 Hb 濃度下限（11.0g/dL）到達時間」（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、それぞれ 79.4%（27/34 例）及び 8.4 $\pm$ 3.5 週（範囲：3 週～15 週）であり、累積到達率は、投与開始後 10 週目で 50%、14 週目で 87.6%（Kaplan-Meier 法）であった。「治療 Hb 濃度下限（10.0g/dL）への到達率」（%）及び「治療 Hb 濃度下限（10.0g/dL）への到達時間」（平均値 $\pm$ 標準偏差）は、それぞれ 94.1%（32/34 例）及び 6.4 $\pm$ 4.0 週であり、累積到達率は、投与開始後 5 週目で 50%、11 週目で 84.5%（Kaplan-Meier 法）であった。また、本薬投与開始時からの Hb 濃度推移を図 2 に示した。



＜図 2 Hb 濃度の推移図（平均値±95%信頼区間、FAS）（申請者作成）＞

安全性について、有害事象は、88.6%（31/35 例、152 件）に認められ、副作用は 40.0%（14/35 例、21 件）に認められた。複数例に認められた副作用は「高血圧」14.3%（5/35 例、5 件）、「感音性難聴」、「動静脈瘻閉塞」及び「頭痛」が各 5.7%（2/35 例、2 件）であった。

死亡は 5.7%（2/35 例）に認められ、死亡に至った有害事象は 3 件（「心室細動」、「喘息」及び「脳梗塞」）であった。「心室細動」は治験薬との因果関係が「関連あるかも知れない」と判定され、他の 2 件は「関連なし」と判定された。なお、5%以上に認められた有害事象を以下の表 18 に示した。

＜表 18 5%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）＞

有害事象名	発現率 (%)	例数	有害事象名	発現率 (%)	例数
鼻咽頭炎	28.6%	10	嘔吐	5.7%	2
接触性皮膚炎	14.3%	5	挫傷	5.7%	2
高血圧	14.3%	5	動静脈瘻閉塞	5.7%	2
下痢	11.4%	4	血圧上昇	5.7%	2
処置による低血圧	11.4%	4	体液貯留	5.7%	2
感覚減退	11.4%	4	背部痛	5.7%	2
そう痒症	11.4%	4	筋痙攣	5.7%	2
動静脈瘻部位合併症	8.6%	3	筋痛	5.7%	2
低血糖症	8.6%	3	不眠症	5.7%	2
四肢痛	8.6%	3	上気道の炎症	5.7%	2
頭痛	8.6%	3	湿疹	5.7%	2
感音性難聴	5.7%	2	皮下出血	5.7%	2
網膜出血	5.7%	2	全身性そう痒症	5.7%	2
上部腹痛	5.7%	2			

(35 例)

死亡以外の重篤な有害事象は 11.4%（4/35 例、4 件）に認められ、内訳は「出血性胃潰瘍」、「動静脈瘻閉塞」、「眼圧上昇」及び「肺炎」で、重篤な副作用は 2.9%（1/35 例、1 件）に認められ、「動静脈瘻閉塞」であった。

重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

(5) 国内第Ⅲ相長期投与臨床試験（試験番号 03-A08：5.3.5.2-5<20 年 月～20 年 月>）

HD 施行中の安定期慢性腎不全患者（目標症例数：6 ヶ月投与症例として 300 例、1 年投与症例として 100 例）を対象に、rHuEPO 製剤から本薬に切り替え後の長期投与時の有効性（Hb 濃度維持効

果) 及び安全性について個体内適宜増減法により検討する目的で、非盲検非対照臨床試験が国内 47 施設で実施された。申請時には、投与開始後 28 週までの中間成績が提出され、審査中に投与開始後 52 週目までの成績が提出された。

用法・用量については、初回投与量として、本登録直前の rHuEPO 製剤の週あたりの投与量により、表 19 及び表 20 にしたがって本薬の投与量を決定し、週 1 回又は 2 週に 1 回より開始し、投与量調整を行い、51～52 週間投与することとされた。また、初回用量として、本登録直前の rHuEPO 製剤の投与頻度が週に 1 回の症例は、週あたりの投与量に応じて、表 19 のように本薬を 2 週に 1 回投与した。

＜表 19 rHuEPO 製剤週 1 回投与の患者における初回投与量換算表＞

本登録直前の rHuEPO 製剤の 週あたりの投与量	本薬の用量
750IU	10μg
1,500IU	15μg
2,250IU	20μg
3,000IU	30μg

また、本登録直前の rHuEPO 製剤の投与頻度が週に 2 回又は 3 回の症例に対しては、表 20 の用量として週 1 回投与された。

＜表 20 rHuEPO 製剤週 2 回又は 3 回投与の患者における初回投与量換算表＞

本登録直前の rHuEPO 製剤の 週あたりの投与量	本薬の用量
1,500IU	10μg
2,250IU	
3,000IU	
3,750IU	15μg
4,500IU	
5,250IU	
6,000IU	20μg
6,750IU	
7,500IU	
8,250IU	30μg
9,000IU	

治療 Hb 濃度を 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満、目標 Hb 濃度を 11.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満とし、Hb 濃度の推移をもとに治験責任医師等の判断により、10～120μg の範囲で本薬の投与量を調整し、投与頻度も表 21 の変更基準に従い週 1～2 回で調整することとされた。

＜表 21 用量調整表＞

段階	本薬の用量	段階	本薬の用量
1	10μg	6	50μg
2	15μg	7	60μg
3	20μg	8	80μg
4	30μg	9	100μg
5	40μg	10	120μg

＜変更基準 1＞週 1 回投与から 2 週に 1 回投与への変更

適用条件： 投与開始後 14 週以降であり、直近の連続した 3 回の用量が等しく、連続した 2 ポイントの Hb 濃度が 10.5g/dL 以上 12.0g/dL 以下にあり、用量が 80μg 以下の場合。

投与量： 投与頻度変更時の本薬の初回用量は、変更直前の用量の 2 倍量とする（ただし、変更前投与量が 80μg の場合に限り、変更後の初回用量は 120μg とする）

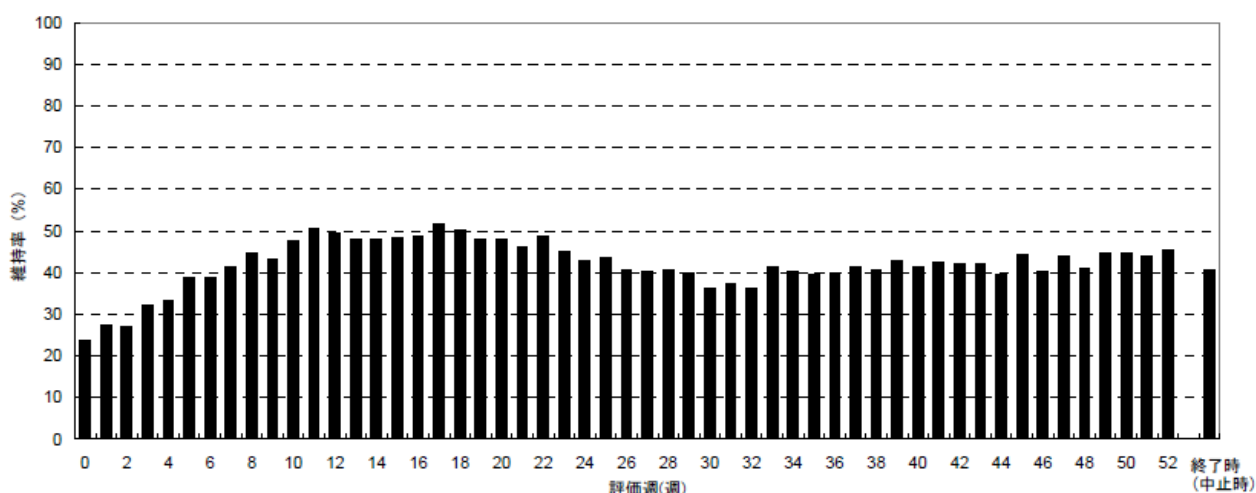
＜変更基準 2＞2 週に 1 回投与から週 1 回投与への変更

適用条件： 1 回あたり 120 μ g 投与したにも拘わらず、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満となった場合、又は、有害事象の発現等により治験責任医師等が投与頻度の変更を必要と判断した場合。ただし、1 回あたり 120 μ g 投与したにも拘わらず、Hb 濃度が 8.0g/dL 未満となった場合には、医師の判断によらず週 1 回投与に変更する。

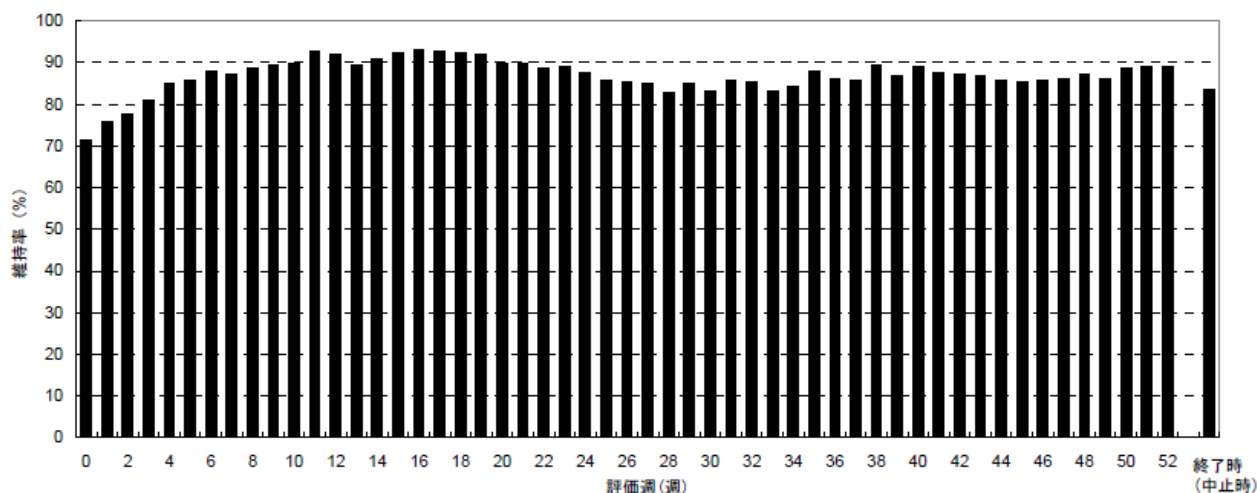
投与量： 投与頻度変更時の本薬の初回用量は、変更直前の用量の 1/2 倍量以下とする。

総投与症例 513 例全例が FAS、有効性及び安全性解析対象とされ、4 例（治験薬投与開始後に本登録された症例 1 例、有効性の評価可能な Hb 濃度の測定値（投与開始日及び投与開始後）欠測症例 3 例）を除いた 509 例が PPS とされた。なお、131 例が治験を中止、382 例が治験を完了した。

有効性について、主要評価項目である「目標 Hb 濃度（11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）維持率」は、本薬投与開始前において、23.6%（121/513 例）であり、投与開始後 7 週目では 40%以上となり、11 週目から 22 週目において 50%前後で推移した。また、投与開始後 28 週目以降は 40%前後で推移し、治験終了時（中止時）においては 40.7%（209/513 例）であった（図 3）。また、「治療 Hb 濃度（10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）維持率」は、本薬投与開始前において、71.5%（367/513 例）であり、投与開始後 3 週目では 80%以上となり、9 週目には約 90%となり、24 週目まで 90%前後で推移した。治験終了時（中止時）におては 83.4%（428/513 例）であった（図 4）。



<図 3 目標 Hb（11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）濃度維持率（申請者作成）>



<図 4 治療 Hb（10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）濃度維持率（申請者作成）>

投与頻度（週 1 回又は 2 週に 1 回）に関しては、週 1 回投与で本薬の投与を開始した症例は 87.5%（449/513 例）であり、投与頻度が変更されなかった症例は 74.2%（333/449 例）であったが、投与頻度が変更された（週 1 回→2 週に 1 回）症例は、25.8%（116/449 例）であった。変更された 116 例のうち 92 例（79.3%）は治験終了又は中止時まで 2 週に 1 回投与が継続されたが、24 例（20.7%）は週 1 回投与へ再変更された。

2 週に 1 回投与で本薬の投与を開始した症例は 12.5%（64/513 例）であり、投与頻度が変更されなかった症例は 82.8%（53/64 例）であったが、投与頻度が変更された（2 週に 1 回→週 1 回）症例は、17.2%（11/64 例）であった。週 1 回投与への変更時期に関して、最も早い症例では投与開始後 3 週目であった。

安全性について、有害事象は、98.1%（503/513 例、4,105 件）に認められ、副作用は 32.4%（166/513 例、271 件）に認められた。1%以上の症例に認められた事象は、「高血圧」10.3%（53/513 例、58 件）、「血圧上昇」5.5%（28/513 例、30 件）、「動静脈瘻部位合併症」4.7%（24/513 例、35 件）、「動静脈瘻閉塞」2.7%（14/513 例、15 件）、「頭痛」1.8%（9/513 例、12 件）、及び「脳梗塞」1.2%（6/513 例、6 件）であった。

死亡に至った有害事象は 1.4%（7/513 例、9 件）（「脳梗塞」、「心室細動」、「心膜炎」、「視床出血」及び「敗血症」が各 1 例、「肺炎」及び「敗血症性ショック」並びに「肺炎」及び「肺うっ血」が同一症例に発現）に認められ、「脳梗塞」及び「心室細動」は治験薬との因果関係が「関連あるかもしれない」とされたが、他の事象は「関連なし」とされた。なお、5%以上に認められた有害事象を以下の表 22 に示した。

＜表 22 5%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）＞

有害事象名	発現率 (%)	例数	有害事象名	発現率 (%)	例数
鼻咽喉炎	62.8%	322	頭痛	8.4%	43
関節痛	18.3%	94	背部痛	7.8%	40
上気道の炎症	17.7%	91	皮下出血	7.4%	38
挫傷	17.3%	89	便秘	6.4%	33
動静脈瘻部位合併症	15.8%	81	筋痙攣	6.4%	33
高血圧	13.8%	71	咽喉頭疼痛	6.4%	33
下痢	11.5%	59	そう痒症	6.2%	32
四肢痛	11.1%	57	湿疹	5.8%	30
血圧上昇	10.9%	56	嘔吐	5.3%	27
処置による低血圧	10.3%	53	四肢損傷	5.3%	27
擦過傷	9.6%	49	筋痛	5.1%	26

(513 例)

死亡以外の重篤な有害事象は、21.2%（109/513 例、154 件）に発現し、1%以上の症例に発現した事象は「動静脈瘻部位合併症」2.3%（12/513 例、14 件）、「白内障」1.4%（7/513 例、7 件）、「動静脈瘻閉塞」、「うっ血性心不全」及び「肺炎」が各 1.2%（6/513 例、6 件）であった。

死亡以外の重篤な有害事象のうち因果関係が否定されなかった事象は、5.5%（28/513 例、33 件）に発現し、複数の症例で認められた事象は、「動静脈瘻閉塞」1.0%（5/513 例、5 件）、「動静脈瘻部位合併症」及び「脳梗塞」が各 0.6%（3/513 例、3 件）、「硝子体出血」及び「糖尿病性壊疽」が各 0.4%（2/513 例、2 件）であった。

他の重要な有害事象（重篤な有害事象以外で治験薬の投与中止、休薬、減量又は投与頻度の変更に至った有害事象）は 7.4%（38/513 例、46 件）に発現し、そのうち、因果関係が否定できない事象は 4.5%（23/513 例、29 件）であった。

治験薬の投与中止に至った副作用は 2.3% (12/513 例、14 件) (「高血圧」2 件、「結膜炎」、「網膜出血」、「硝子体出血」、「異常感」、「倦怠感」、「動静脈痙血栓症」、「動静脈痙閉塞」、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」、「血圧上昇」、「好酸球百分率増加」、「発疹」、「四肢動脈血栓症」各 1 件ずつ) であった。治験薬の休薬に至った副作用は 0.6% (3/513 例 4 件) (「高血圧」3 件、「頭痛」1 件) であった。

(6) 国内第Ⅲ相臨床試験 (試験番号 03-A09 : 5.3.5.2-3<20 年 月~20 年 月>)

PD 施行中の慢性腎不全患者を対象 (目標症例数 : 50 例) に、本薬 25~28 週間静脈内投与時の有効性及び安全性について個体内適宜増減法にて検討する目的で、非盲検非対照臨床試験が国内 14 施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO 製剤未投与患者については、40μg の週 1 回静脈内投与を開始用量とし、rHuEPO 製剤投与患者については、登録直前の rHuEPO 製剤投与量及び投与頻度に応じて表 23 に基づく用量の 2 週に 1 回静脈内投与を開始用量として、目標 Hb 濃度範囲 (11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下) に維持されるように 1 回 10、20、30、40、60、80、100、120、140、160 及び 180μg の範囲 (増減量の段階については表 24 参照) で用量を調整し、計 25 週~28 週間静脈投与することとされた (治験責任医師の判断により減量についてのみ 1 段階以上の減量が可とされた)。

＜表 23 rHuEPO 製剤投与患者の初回投与量換算表＞

本登録直前の rHuEPO 製剤の週あたりの投与量及び投与頻度		本薬の用量
投与量	投与頻度	
3,000IU	週 1 回	30μg
6,000IU	2 週に 1 回	
9,000IU	2 週に 1 回	40μg
6,000IU	週に 1 回	60μg
12,000IU	2 週に 1 回	

＜表 24 用量調整表＞

段階	本薬の用量	段階	本薬の用量
1	10μg	7	100μg
2	20μg	8	120μg
3	30μg	9	140μg
4	40μg	10	160μg
5	60μg	11	180μg
6	80μg		

なお、投与頻度の変更については、以下の変更基準に従い週 1 回、2 週に 1 回又は 4 週に 1 回用量調整を行った。

＜変更基準 1＞週 1 回投与から 2 週に 1 回投与及び 2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与への変更

適用条件：直近の連続した 2 ポイントの Hb 濃度が 10.5g/dL 以上 12.0g/dL 以下であり、直近の連続した 2 回の投与量が同一であり、1 回あたりの投与量が 120μg 以下の場合。なお、週 1 回から 4 週に 1 回への変更は不可とした。

投与量：投与頻度変更時の本薬の初回用量は、変更直前の用量の 2 倍量とする。ただし、変更前投与量が 100μg 及び 120μg の場合に限り、変更後の初回用量は 180μg とする。

＜変更基準 2＞2 週に 1 回投与から週 1 回投与及び 4 週に 1 回投与から 2 週に 1 回投与への変更

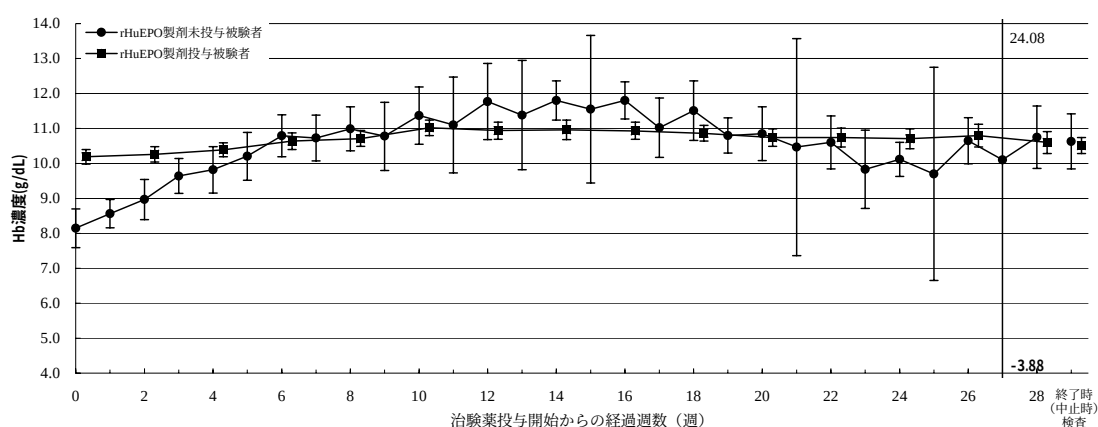
適用条件：1 回あたり 180μg 投与したにも拘わらず、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満となった場合、又は、有害事象の発現等により治験責任医師等が投与頻度の変更を必要と判断した場合。ただし、1 回あたり 180μg 投与したにも拘わらず、Hb 濃度が 8.0g/dL 未満となった場合

には、医師の判断によらず変更する。

投与量：投与頻度変更時の本薬の初回用量は、変更直前の用量の 1/2 倍量以下とする。なお、投与頻度を 4 週に 1 回投与から週 1 回投与への変更は不可とした。

総投与症例 72 例（rHuEPO 製剤未投与症例 13 例、rHuEPO 製剤投与症例 59 例）が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象とされた。「治験薬の投与が適切になされていない」6 例（rHuEPO 製剤未投与症例、rHuEPO 製剤投与症例各 3 例）を除いた 66 例が PPS とされた。なお、中止された 18 例を除く 54 例（rHuEPO 製剤未投与症例 9 例、rHuEPO 製剤投与症例 45 例）が治験を完了した。

有効性について、主要評価項目である、週ごとの「Hb 濃度」の推移は、rHuEPO 製剤未投与症例において、投与開始時 8.15g/dL から、投与開始後 5 週には治療 Hb 濃度下限値（10.0g/dL）、投与開始後 10 週には目標 Hb 濃度下限値（11.0g/dL）に到達した。Hb 濃度は投与開始後 14 週まで上昇した後、低下傾向を示した。投与終了時又は中止時は 10.63g/dL であった。また、rHuEPO 製剤投与症例における Hb 濃度は、投与開始時 10.19g/dL から、投与開始後 10 週には目標 Hb 濃度下限値（11.0g/dL）に到達し、その後、目標 Hb 濃度を維持した。投与終了時又は中止時は 10.51g/dL であった（図 5）。



＜図 5 Hb 濃度の推移（平均値±95%信頼区間、FAS）（申請者作成）＞

安全性について、有害事象は 93.1%（67/72 例、267 件）に認められ、副作用は 31.9%（23/72 例、43 件）に認められた。5%以上の症例に認められた副作用は、「高血圧」19.4%（14/72 例、16 件）のみであった。

死亡に至った有害事象は 2.8%（2/72 例、2 件）（「急性心筋梗塞」及び「脳梗塞」、いずれも rHuEPO 製剤投与症例）に認められたが、本薬との因果関係はいずれも「関連なし」と判定された。なお、rHuEPO 製剤未投与症例又は rHuEPO 製剤投与症例で 10%以上に認められた有害事象を以下の表 25 に示した。

＜表 25 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）＞

有害事象名	rHuEPO 未投与群（13 例）		rHuEPO 投与群（59 例）	
	発現率（%）	例数	発現率（%）	例数
鼻咽頭炎	46.2%	6	44.1%	26
高血圧	23.1%	3	32.2%	19
接触性皮膚炎	23.1%	3	1.7%	1
カテーテル留置部位感染	15.4%	2	10.2%	6
そう痒症	15.4%	2	5.1%	3
浮腫	15.4%	2	0%	0
上気道の炎症	0%	0	13.6%	8

死亡以外の重篤な有害事象は 16.7% (12/72 例、18 件) に認められた (「肺水腫」2.8% <2/72 例、3 件>、「単径ヘルニア」及び「浮腫」がそれぞれ 2.8% <2/72 例、2 件>、「カテーテル留置部位感染」1.4% <1/72 例、2 件>、「不整脈」、「突発難聴」、「腹部膨満」、「便秘」、「腹膜炎」、「肺炎」、「ウイルス感染」、「転移性石灰化」及び「脳梗塞」がそれぞれ 1.4% <1/72 例、1 件>)。

治験薬の投与中止に至った有害事象は 5.6% (4/72 例、4 件) (「肝機能異常」、「血小板数減少」、「類天疱瘡」及び「高血圧」がそれぞれ 1 例)、休薬に至った有害事象は 2.8% (2/72 例、2 件) (「肝機能異常」及び「類天疱瘡」、いずれも休薬後に投与中止) であった。

(7) 国内第Ⅲ相臨床試験 (試験番号 03-A10 : 5.3.5.2-4<20 年 月~20 年 月>)

rHuEPO 製剤を投与中の HD 施行中の安定期慢性腎不全患者又は PD 施行中の安定期慢性腎不全患者 (目標症例数 : 総数で 40 例) を対象として、本薬シリンジ製剤を静脈内投与時の有効性及び安全性を個体内適宜増減法にて検討する目的で、非盲検非対照臨床試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量については、本登録直前の rHuEPO 製剤の投与頻度により、本薬の投与頻度を変えて投与された (表 26 及び表 27)。

＜表 26 開始用量、用量調整及び投与頻度の変更基準＞

	開始用量	用量調整	投与頻度変更基準
HD 患者	03-A08 試験と同様 (表 19 及び表 20 参照)	表 27 のとおり	以下の基準のとおり
PD 患者	03-A09 試験と同様 (表 23 参照)	03-A09 試験と同様 (表 24 参照)	03-A09 試験と同様

＜表 27 HD 患者における用量調整表＞

段階	本薬の用量	段階	本薬の用量	段階	本薬の用量
1	10µg	6	50µg	11	140µg
2	15µg	7	60µg	12	160µg
3	20µg	8	80µg	13	180µg
4	30µg	9	100µg		
5	40µg	10	120µg		

＜HD 患者における投与頻度変更基準＞

＜変更基準 1＞週 1 回投与から 2 週に 1 回投与への変更

適用条件 : 直近の連続した 3 回の用量が等しく、連続した 2 ポイントの Hb 濃度が 10.5g/dL 以上 12.0g/dL 以下にあり、用量が 120µg 以下の場合。

投与量 : 投与頻度変更時の本薬の初回用量は、変更直前の用量の 2 倍量とする。ただし、変更前投与量が 80µg の場合に限り、変更後の初回用量は 120µg、変更前投与量が 100µg 及び 120µg の場合に限り、変更後の初回用量は 180µg とする。

＜変更基準 2＞2 週に 1 回投与から週 1 回投与への変更

適用条件 : 1 回あたり 180µg 投与したにも拘わらず、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満となった場合、又は、有害事象の発現等により治験責任医師等が投与頻度の変更を必要と判断した場合。ただし、1 回あたり 180µg 投与したにも拘わらず、Hb 濃度が 8.0g/dL 未満となった場合には、医師の判断によらず週 1 回投与に変更する。

投与量 : 投与頻度変更時の本薬の初回用量は、変更直前の用量の 1/2 倍量以下とする。

＜PD 患者における投与頻度変更基準＞

＜変更基準 1＞2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与への変更

適用条件： 直近の連続した 2 ポイントの Hb 濃度が 10.5g/dL 以上 12.0g/dL 以下であり、直近の連続した 2 回の投与量が同一であり、1 回あたりの投与量が 120 μ g 以下の場合。なお、週 1 回から 4 週に 1 回への変更は不可とした。

<変更基準 2>4 週に 1 回投与から 2 週に 1 回投与への変更

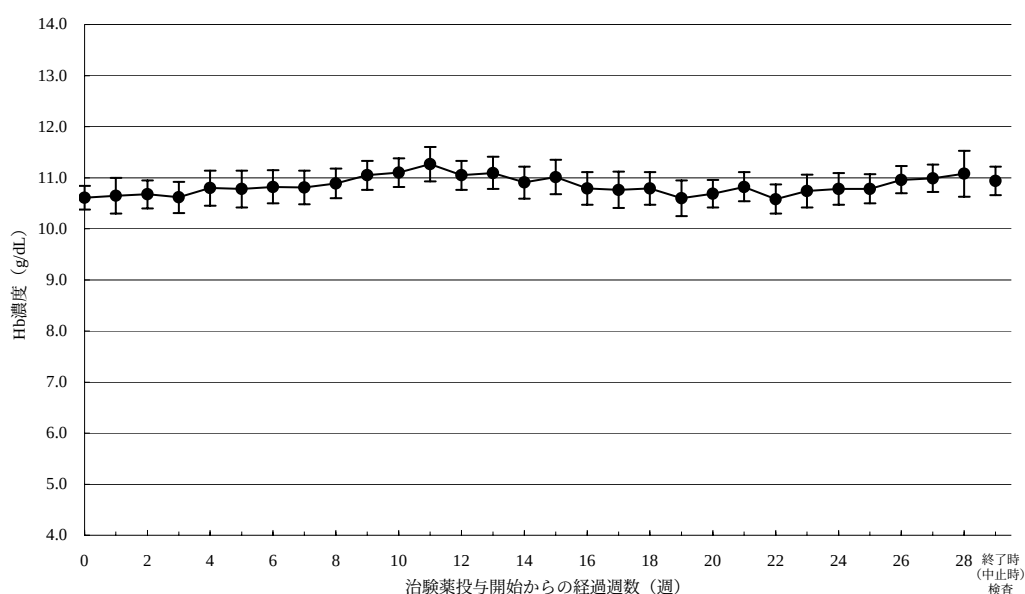
適用条件： 1 回あたり 180 μ g 投与したにも拘わらず、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満となった場合、又は、有害事象の発現等により治験責任医師等が投与頻度の変更を必要と判断した場合。ただし、1 回あたり 180 μ g 投与したにも拘わらず、Hb 濃度が 8.0g/dL 未満となった場合には、医師の判断によらず変更する。

投与量： 投与頻度変更時の本薬の初回用量は、変更直前の用量の 1/2 倍量以下とする。

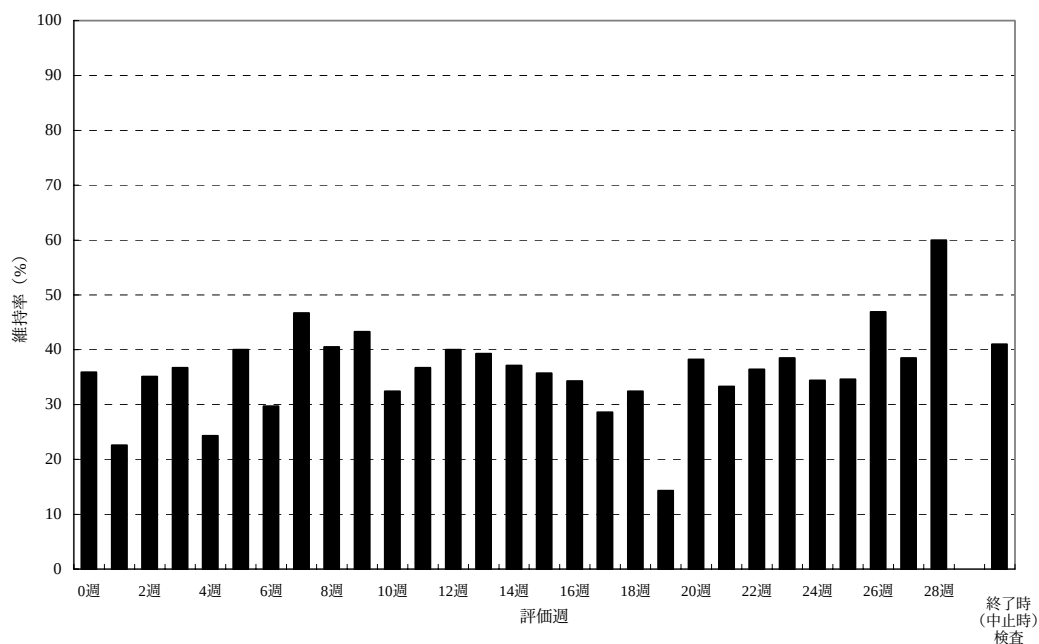
総投与症例 40 例（HD 患者 32 例、PD 患者 8 例）が安全性解析対象とされ、「選択基準を満たしていない、又は、除外基準に抵触している」ため不採用とされた 1 例を除いた 39 例（HD 患者 32 例、PD 患者 7 例）が FAS 及び有効性解析対象とされ、さらに「有効性の評価可能な Hb 濃度の測定値（投与開始日及び投与開始後）が得られていない」3 例、「治験薬の投与が適切になされていない」2 例を除いた 34 例が PPS（HD 患者 27 例、PD 患者 7 例）とされた。

有効性について、Hb 濃度は、治験薬投与開始時（0 週目）10.61g/dL から、投与開始後 2 週目には 10.68g/dL、投与開始後 9 週目には 11.05g/dL と目標 Hb 濃度下限（11.0g/dL）に到達し、その後、治療 Hb 濃度（10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）を維持し、投与終了時又は中止時には 10.94g/dL であった（図 6）。

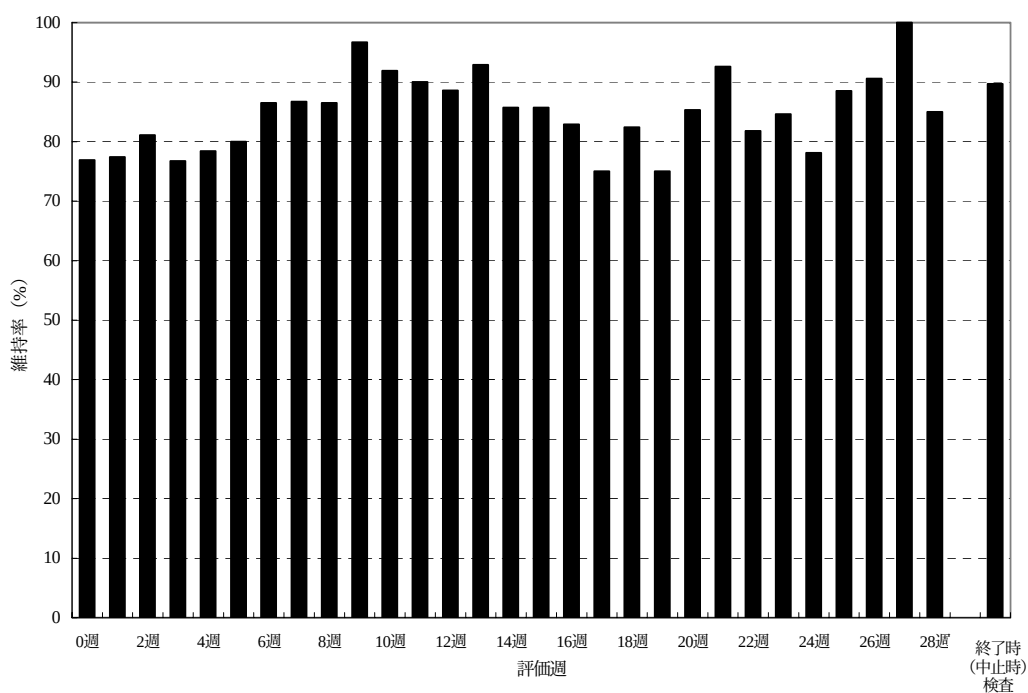
また、HD・PD 症例別では、HD 症例において Hb 濃度は、投与開始時（0 週目）10.56g/dL から、投与開始後 2 週目には 10.62g/dL、投与開始後 9 週目には 11.05g/dL と目標 Hb 濃度下限（11.0g/dL）に到達し、その後、治療 Hb 濃度を維持し、投与終了時又は中止時には 11.02g/dL であった。PD 症例において Hb 濃度は、投与開始時（0 週目）10.83g/dL から、投与開始後 2 週目には 10.93g/dL、投与開始後 4 週目には 11.27g/dL と目標 Hb 濃度下限に到達し、その後、治療 Hb 濃度を維持し、投与終了時又は中止時には 10.57g/dL であった。目標 Hb 濃度（11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）維持率及び治療 Hb 濃度維持率は、それぞれ図 7 及び図 8 のとおりであった。



<図 6 Hb 濃度の推移（平均値±95%信頼区間、FAS）（申請者作成）>



<図 7 目標 Hb 濃度 (11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下) 維持率 (申請者作成) >



<図 8 治療 Hb 濃度 (10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満) 維持率 (申請者作成) >

有害事象は 92.5% (37/40 例、193 件) に認められ、副作用は 12.5% (5/40 例、6 件) (「高血圧」5.0% (2/40 例、2 件)、「紅斑」2.5% (1/40 例、2 件)、「医療用具合併症」(医師記載名：チャンバー内 clot) 及び「そう痒症」がそれぞれ 2.5% (1/40 例、1 件)) 認められ、すべて HD 患者であった。

死亡に至った有害事象の発現は認められなかった。なお、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象を以下の表 28 に示した。

<表 28 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（臨床検査値異常を含む）>

有害事象名	HD 患者群 (32 例)		PD 患者群 (8 例)	
	発現率 (%)	例数	発現率 (%)	例数
鼻咽頭炎	50.0%	16	50.0%	4
下痢	25.0%	8	12.5%	1
高血圧	12.5%	4	0%	0
便秘	9.4%	3	12.5%	1
関節痛	9.4%	3	12.5%	1
頭痛	9.4%	3	12.5%	1
胃腸炎	6.3%	2	12.5%	1
咳嗽	6.3%	2	12.5%	1
鼻膿瘍	3.1%	1	12.5%	1
C 反応性タンパク増加	3.1%	1	12.5%	1
腹膜炎	0%	0	25.0%	2
カテーテル留置部位そう痒感	0%	0	25.0%	2
胃炎	0%	0	12.5%	1
陰嚢腫脹	0%	0	12.5%	1
鼠径部腫瘍	0%	0	12.5%	1
頸部痛	0%	0	12.5%	1
背部痛	0%	0	12.5%	1
脱水	0%	0	12.5%	1
転倒	0%	0	12.5%	1
皮膚裂傷	0%	0	12.5%	1
皮下血腫	0%	0	12.5%	1
歯肉痛	0%	0	12.5%	1
浮腫	0%	0	12.5%	1
口腔粘膜剥離	0%	0	12.5%	1

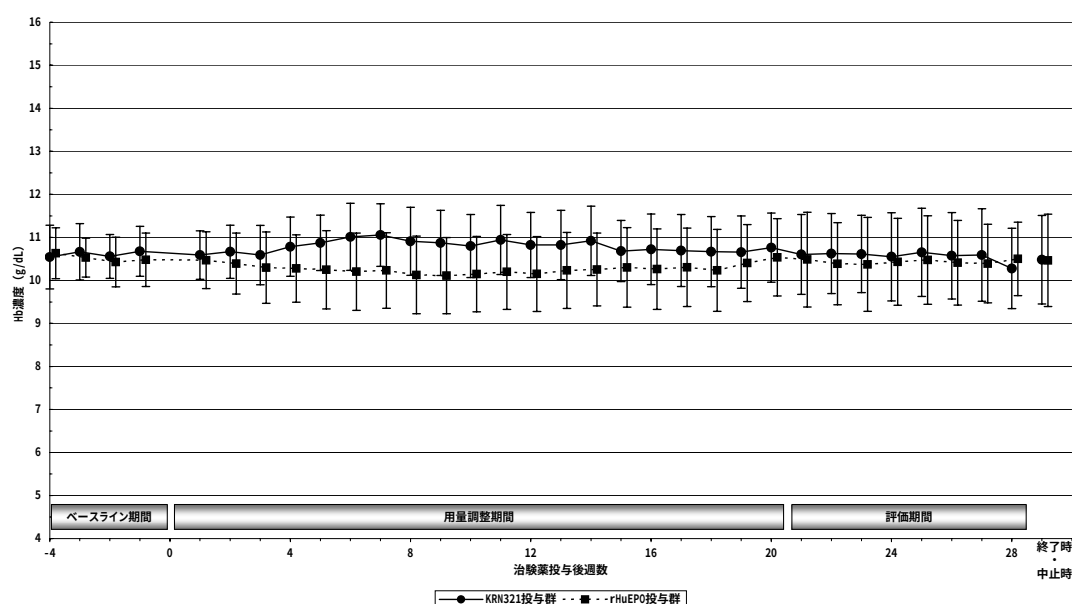
死亡以外の重篤な有害事象は 22.5% (9/40 例、13 件) に認められ、内訳は、「腹膜炎」5.0% (2/40 例、2 件)、「冠動脈再狭窄」2.5% (1/40 例、2 件)、「胃腸炎」、「鼻咽頭炎」、「動静脈瘻部位感染」、「動静脈瘻閉塞」、「皮膚裂傷」、「脱水」、「高アンモニア血症」、「脳の良性新生物」及び「小腸癌」がそれぞれ 2.5% (1/40 例、1 件) で、すべて本薬との因果関係は否定された。

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

① rHuEPO 製剤からの切り替え時の有効性について

rHuEPO 製剤から本薬への切り替え時の rHuEPO 製剤との同等性を検証する目的として実施された 02-A03 試験において、Hb 濃度変化量の群間差の 95%信頼区間は [-0.25g/dL, 0.39g/dL] であり、事前に設定した同等性マージン ($\pm 1.0\text{g/dL}$) の範囲内であったことから、rHuEPO 製剤との同等性が検証されたことを機構は確認した。本薬投与開始時からの Hb 濃度の推移図を図 9 に示す。



機構注) KRN321: 本薬

＜図 9 Hb 濃度の推移 (平均値±標準偏差、PPS) (A03 試験) (申請者作成)＞

機構は、さらに、02-A03 試験における有効性解析対象 (PPS) の症例数は、本薬群 39 例、rHuEPO 群 51 例であり、FAS の解析症例数 (本薬群 58 例、rHuEPO 群 57 例) との乖離が大きいこと及び盲検性維持の信頼性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。02-A03 試験では、FAS では解析対象症例数に群間での偏りは見られない (本薬群 58 例、rHuEPO 群 57 例) ことから、PPS での群間での症例の偏りは主に PPS 解析対象除外となった中止・脱落した症例数に起因する。これらの症例の中止・脱落理由のうち主なものは「Hb 濃度目標範囲維持困難」7 例 (本薬群 6 例、rHuEPO 群 1 例) 及び「有害事象発現」10 例 (本薬群 8 例、rHuEPO 群 2 例) であったが、Hb 濃度推移に関して、平均値としては群間差が認められたが、その経時変化は症例ごとに多様であり、個別症例において治験薬を特定することは不可能であったと考えられること、有害事象発現状況については、両群の基本的なプロファイルには大きな差は認められておらず、個別症例ごとの多様性を超えて個別症例において治験薬を特定することはできなかったものと考えられることから、本試験において盲検性の信頼性は保たれていたものとする。

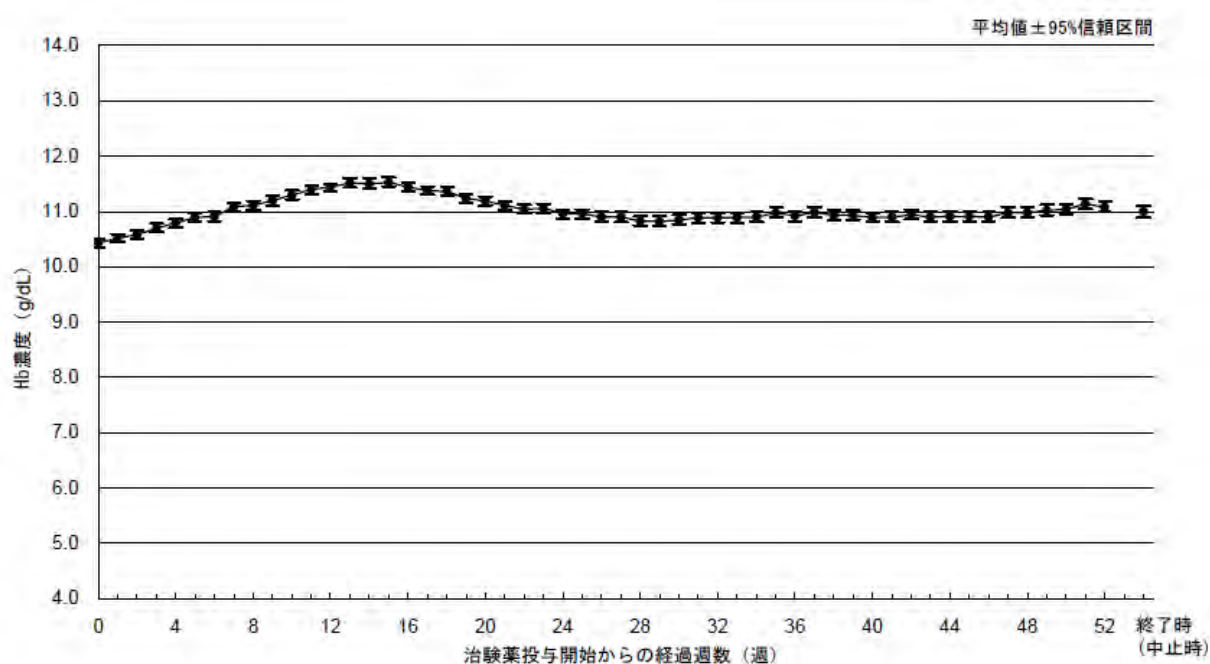
また、Hb 濃度の変化量の群間差の 95%信頼区間は、PPS では $[-0.25\text{g/dL}, 0.39\text{g/dL}]$ で FAS では $[-0.03\text{g/dL}, 0.59\text{g/dL}]$ と乖離が認められているが、この各解析対象における結果の乖離については、その大部分が本薬群の中止・脱落した症例 (17 例) に由来していると考えられる。すなわち、本薬群で中止・脱落した症例中、35% (6/17 例) は最低用量で規定の Hb 濃度に維持できなかったことが中止・脱落の理由であり、FAS では中止・脱落した症例については投与終了時測定値として Hb 濃度が高値を示す投与量調整期間中の測定値を用いていることに由来しているものと考えられている。

機構は、評価期間 (投与開始後 21 週から 28 週) における Hb 濃度変化量の群間差の 95%信頼区間は、有効性解析対象とされた PPS と FAS において事前に設定した同等性マージンの範囲内であるが、PPS 解析除外となった治験中止症例数が、本薬群 14 例及び rHuEPO 群 3 例 (「Hb 濃度目標範囲維持困難」7 例<本薬群 6 例、rHuEPO 群 1 例>及び「有害事象発現」10 例<本薬群 8 例、rHuEPO

群 2 例>) であり、中止症例が本薬群に多く認められることには留意する必要があると考える。しかし、機構は、02-A03 試験成績は、個体内適宜増減法により実施された試験成績であり、rHuEPO 製剤使用患者のうち、適切な対象患者においては、用量調整を行うことにより rHuEPO 製剤と同様に本薬でも Hb 濃度が維持できることを示唆している結果と考え、rHuEPO 製剤から本薬に切り替えて使用することは可能と判断した。ただし、持続型製剤である本薬の使用が適する患者の範囲については、以降の項において、Hb 濃度上昇速度及び用法・用量等を踏まえて議論することとする。

② 長期投与時の有効性について

既存の rHuEPO 製剤から本薬に切り替え後の長期投与時の有効性 (Hb 濃度維持効果) について検討された 03-A08 試験について、本薬投与開始時から 52 週までの Hb 濃度 (平均値 $\pm$ 95%信頼区間) の推移図を以下の図 10 に示した。



<図 10 本薬投与開始後 52 週までの Hb 濃度の推移 (03-A08 試験、FAS) (申請者作成)>

Hb 濃度は漸増減したものの 11.0g/dL 前後で推移しており、既に rHuEPO 製剤が投与されている HD 施行中の安定期慢性腎不全患者については、Hb 濃度による用量調整を実施することにより、目標 Hb 濃度を安定して維持することが可能である、と機構は判断した。

③ Hb 濃度上昇の予測因子について

本薬への反応性には個人差が見られていることについて、Hb 濃度上昇速度に対する投与量、年齢、性別、体重、透析歴、投与前 Hb 濃度及び投与前フェリチンを説明因子とし重回帰分析した寄与率の結果が、以下の表 29 のように示された。

＜表 29 Hb 濃度上昇速度に対する各因子の寄与率＞

解析対象とした試験: 02-A02

パラメータ	推定値	標準誤差	T 値	p 値	寄与率 (%)
切片	0.1757	0.4405	0.399	0.690	—
投与量 (μg)	0.0105	0.0010	10.655	<0.001	55.9
年齢 (歳)	-0.0022	0.0018	-1.242	0.217	0.2
性別 (0: 男、1: 女)	0.0064	0.0505	0.127	0.898	<0.1
体重 (kg)	-0.0014	0.0031	-0.439	0.661	<0.1
透析歴 (ヵ月)	-0.0007	0.0003	-2.024	0.046	2.0
投与前 Hb 濃度 (g/dL)	-0.0163	0.0454	-0.359	0.720	0.2
投与前フェリチン (ng/dL)	0.0000	0.0000	0.882	0.380	0.4

有効性解析対象集団 (PPS)

解析対象とした試験: 03-A07、03-A09 (rHuEPO 未投与)

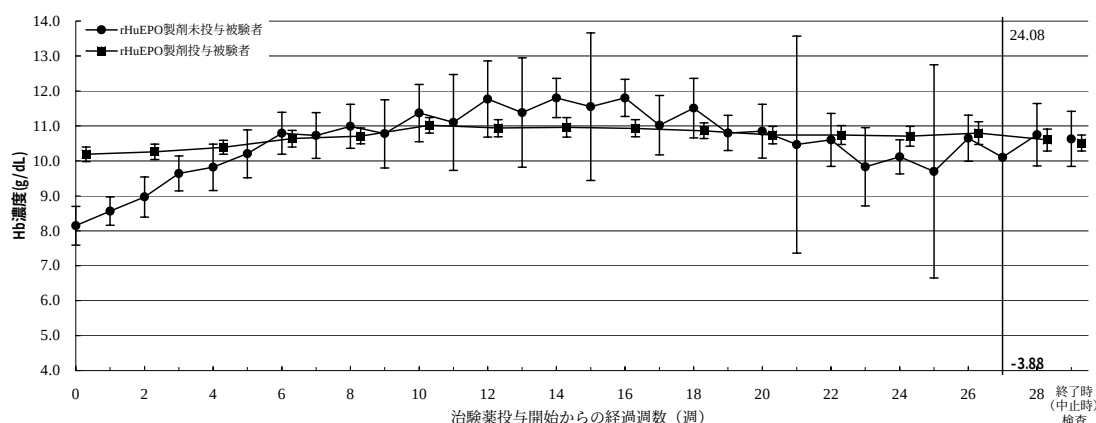
パラメータ	推定値	標準誤差	T 値	p 値	寄与率 (%)
切片	0.9764	0.4021	2.428	0.018	—
年齢 (歳)	-0.0071	0.0031	-2.306	0.025	6.0
性別 (0: 男、1: 女)	0.0782	0.0760	1.028	0.308	3.2
体重 (kg)	-0.0016	0.0025	-0.648	0.520	0.4
透析方法 (0:HD、1:PD)	0.0624	0.0775	0.806	0.424	2.1
透析歴 (ヵ月)	-0.0001	0.0006	-0.152	0.879	0.1
投与前 Hb 濃度 (g/dL)	-0.0257	0.0343	-0.752	0.455	0.6
投与前フェリチン (ng/dL)	0.0005	0.0003	1.530	0.132	4.0

有効性解析集団 (FAS)

HD 患者に対し 1 週間以上 8 週間以下の rHuEPO 製剤休薬後本薬を投与した 02-A02 試験では、Hb 濃度上昇速度に対する影響因子は投与量（寄与率：55.9%）のみであった。一方、開始用量を週 1 回 40μg とした場合の検討を目的とした 03-A07 試験（rHuEPO 製剤未投与の HD 患者対象）及び 03-A09 試験（rHuEPO 製剤未投与及び投与中の PD 患者対象）では、年齢の寄与率が最も高く 6.0%であり、他の因子の影響は極めて低い結果となった。機構は、試験により Hb 濃度上昇速度に影響を及ぼす因子の寄与の程度が異なったことについて、腎障害の期間・程度（EPO の基礎分泌量）や鉄不足の程度、骨髓機能など多様な原因が考えられ、投与前に本薬に対する反応性を予測する因子は現時点では明らかではないと判断した。

④ PD 患者における Hb 濃度の推移について

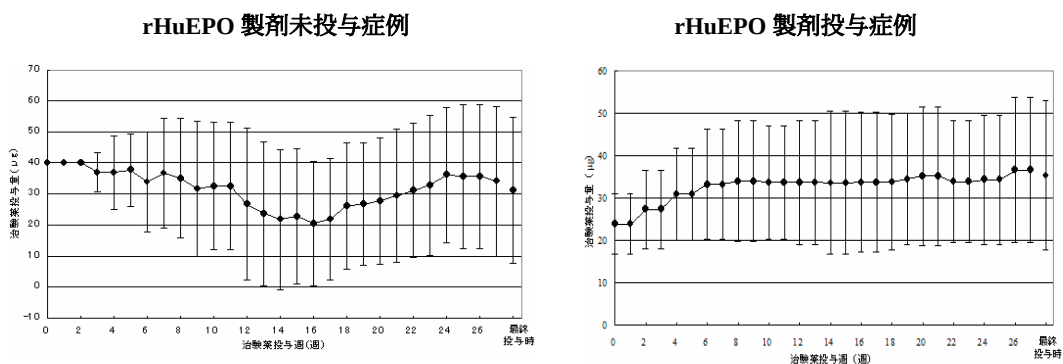
機構は、PD 施行中の慢性腎不全患者を対象とした 03-A09 試験で、主要評価項目である「Hb 濃度」の推移は、rHuEPO 製剤未投与症例及び rHuEPO 製剤投与症例において、目標 Hb 濃度下限値（11.0g/dL）に到達し、ほぼ目標 Hb 濃度を維持したことを確認した（図 11）。



＜図 11 Hb 濃度の推移（平均値±95%信頼区間、FAS）（03-A09 試験）（申請者作成）＞

最終投与時の平均投与量は、rHuEPO 製剤未投与症例では 31.15 µg/週、rHuEPO 製剤投与症例では 35.38 µg/週であり、大きな相違は認められないものの、週あたりの治験薬投与量の推移（図 12）からは、特に rHuEPO 製剤未投与症例において、投与量の調整が困難なことが示唆される。また、投与頻度に関しても、03-A09 試験では、投与頻度を 2 週に 1 回から 4 週に 1 回へ変更後、Hb 濃度が低下傾向を示したため、投与頻度を 2 週に 1 回へ再変更した Hb 濃度低下症例が 4 名認められたが、いずれの症例も再変更後には Hb 濃度は速やかに回復し、4 名中 1 名は再び投与頻度を 4 週に 1 回へと変更している。

PD 施行中の慢性腎不全患者に対しては、rHuEPO 製剤との比較試験が実施されておらず、03-A09 試験及び 03-A10 試験はともに非盲検試験であったことを考慮しても、rHuEPO 製剤投与症例においては、適切な対象者に対しては、用量調整を行うことにより Hb 濃度が安定して維持できることを示唆している結果であるものと機構は判断した。



＜図 12 週あたりの治験薬投与量の推移（平均値±標準偏差、FAS）（03-A09 試験）（申請者作成）＞

＜表 30 PD 施行中の慢性腎不全患者における Hb 濃度（03-A09 試験）＞

	症例数	Hb 濃度 (g/dL)		
		平均値±標準偏差	中央値（最小値、最大値）	95%信頼区間
2 週に 1 回	49	11.13±0.37	11.1 (10.5, 11.9)	11.02, 11.24
4 週に 1 回	49	10.40±0.88	10.4 (8.6, 12.5)	10.14, 10.65

(2) 安全性について

① rHuEPO 製剤との比較について

02-A03 試験において、本薬群で中止脱落例（36.1%（22/61 例））及び Hb 濃度が目標濃度の上限を超えた症例（27.3%（6/22 例））が rHuEPO 群に比べて多く認められ（rHuEPO 群ではそれぞれ 15.0%〈9/60 例〉及び 11.1%〈1/9 例〉）、また、本薬群においてのみ因果関係の否定できない死亡例が 1.6%（1/61 例）認められている。さらに、rHuEPO 群との差は認められないものの、高血圧、動静脈瘤部位合併症、脳梗塞等の発現頻度は rHuEPO 群に比べ本薬群において高い傾向が認められ、他の国内臨床試験を含めると、本薬投与後、12 例の死亡例が認められている。以上を踏まえ、機構は申請者に対し、本薬の利点及び欠点について、rHuEPO 製剤（エポエチンアルファ（遺伝子組換え）又はエポエチン ベータ（遺伝子組換え））と比較し、本薬の臨床上の必要性について、科学的根拠に基づいて説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。02-A03 試験では、本剤群において rHuEPO 群に比べて中止に至った有害事象が多く発現したが、因果関係が否定できない有害事象では両群間で発現率に差は認められていない。

Hb 濃度が目標濃度の上限を超えた症例が本薬群で多かったことについては、02-A03 試験のプロ

トコールでは2週間間隔で1段階ずつ投与量の調整が可能となっていたが、投与間隔を延長すること及び休薬することは認められていなかったため、これらの被験者は最低用量の10 µgを投与されてHb濃度が目標Hb濃度を上回ったため、中止となったものであり、投与間隔の延長、休薬を許容した第Ⅲ相試験においては、Hb濃度がコントロールできずに中止となった被験者は認められなかった。このことから、臨床現場においてはHb濃度が目標範囲の上限を超える患者には投与頻度の変更又は休薬することによりの確に対応可能と考える。

本薬群で因果関係が否定できない「急性心不全」が1件発現し、医師により「関連あるかもしれない」と判定されているが、申請者としては、当該症例の既往歴及び合併症等から、本事象は本薬が直接影響したことを示唆する事象は特定できず、関連性はほとんどないものとする。また、本薬群及びrHuEPO群共に因果関係が否定できないシャント閉塞が発現したことから、シャント閉塞については本薬でもrHuEPO製剤同様に注意が必要であるとする。一方、本薬群では因果関係が否定された中止に至った有害事象が多く発現したが、いずれも偶発症又は合併症に随伴して発現したものとする。

死亡例については、国内臨床試験で治験期間中に認められた死亡は1.4% (12/838例) で、「急性心不全」、「心室細動、喘息」（喘息については本薬との因果関係は否定された）、「心室細動」及び「脳梗塞」各1例の計4例については本薬との因果関係が否定されなかったが、これは他に死亡の原因となる事象が存在するものの本薬の関与を否定する根拠がないことから、上記の判定になったとする。「わが国の慢性透析療法の現状（2003年12月31日現在）」（（社）日本透析医学会統計調査委員会、2004）では、2002年末の透析患者数は229,538人、2003年末の透析患者数は237,710人、また2003年の死亡患者数は21,672人と報告されており、2003年の死亡率を計算すると、 $21,672 \div ((229,538 + 237,710) / 2) \times 100 = 9.3\%$ であることから、国内臨床試験の死亡率が高いとは言えない。以上より、本薬群で発現した中止に至った有害事象はrHuEPO製剤投与時にも発現する可能性があり、本薬とrHuEPO製剤との間に安全性に差はないとする。したがって、既存のrHuEPO製剤と同様に、血圧及びHb濃度の推移を十分観察し、高血圧・血圧上昇、動静脈瘻閉塞、脳梗塞等の発現に注意することが必要であるとする。

機構は、02-A03試験の本薬群で目標Hb濃度の上限を超えた症例が多かったことについては、02-A03試験の用量調整基準に起因するとの申請者の回答は理解でき、症例によっては、当該用量調整基準では効果が持続する本薬での用量調整が適切に行えない可能性があるものの、慎重に用量調整を行うことにより、本薬を使用することは可能とする。また、02-A03試験における死亡例に関し、病態の進行によるものとする申請者の見解は承服しがたく、治験責任医師が「治験薬との関連はあるかもしれない」と判定しているとおり、因果関係は否定できないとする。しかし、その他の重要な有害事象も含めて、rHuEPO製剤においても発現する可能性のある既知の有害事象であり、モニタリングしながら慎重に用量調整して使用することにより、現行のrHuEPO製剤と同様、臨床的に大きな問題にはならないとする。

② 長期投与時の安全性について

03-A08試験において、死亡に至った有害事象は、28週までは1.0% (5/513例、6件) に発現したが、52週まででは1.4% (7/513例、9件) となった。28週から52週までの死亡に至った有害事象は、「心膜炎」が1例に1件、「肺炎」及び「敗血症性ショック」が同一症例1例にそれぞれ1

件発現したが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

死亡に至った以外の重篤な有害事象は、28 週までは 13.1% (67/513 例、85 件) に発現したが、52 週まででは 21.2% (109/513 例、154 件) となった。死亡に至った以外の重篤な副作用は 28 週までと 52 週までで、それぞれ 3.3% (17/513 例、18 件) 及び 5.5% (28/513 例、33 件) に認められた。28 週から 52 週までに発現した死亡に至った以外の重篤な副作用は、11 例に 15 件認められた。28 週以後に新たに発現した事象は、「脳出血」及び「小脳出血」が各 0.2% (1/513 例、1 件) で、いずれも本薬との因果関係は否定されなかった。

他の重要な有害事象（重篤な有害事象以外で、本薬の投与中止、休薬及び減量又は投与頻度の変更に至った有害事象）は、28 週までは 4.9% (25/513 例、31 件) に発現したが、52 週まででは 7.4% (38/513 例、46 件) で、うち他の重要な副作用は 28 週までと 52 週までで、それぞれ 3.1% (16/513 例、20 件) 及び 4.5% (23/513 例、29 件) に認められ、28 週から 52 週までに発現した他の重要な副作用は 1.4% (7/513 例、9 件)（「血圧上昇」が 2 件、「網膜出血」、「硝子体出血」、「疲労」、「動静脈瘻閉塞」、「発疹」、「四肢動脈血栓症」及び「高血圧」がそれぞれ 1 件）であった。

52 週間の長期投与により安全性について検討された臨床試験において、従来の rHuEPO 製剤と比較して、特段臨床的に問題となるような有害事象は発現していないと、機構は判断した。

③ 抗ダルベポエチン抗体について

機構は、Amgen 社が欧州医薬品庁（以下、EMA: European Medicines Agency）より指示された、本薬の抗原性及び免疫原性を評価するための製造販売後調査の進捗状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 1 回から第 8 回定期的安全性最新報告（PSUR）の期間中（2001 年 5 月 1 日～2005 年 4 月 30 日）の 4 年間に、本薬が静脈内投与及び皮下投与された患者数は全世界で約 76.8 万人年であった。この期間中に、本薬が投与された患者のうち赤芽球癆が発現した患者 44 例の情報を入手した。これら 44 例のうち過半数は原疾患が腎疾患の患者で、その中には赤芽球癆と確定診断され、本薬及びエポエチンアルファ（遺伝子組換え）のいずれか、又は両方に結合能を持つ抗体若しくは中和抗体が陽性の患者も含まれていた。第 7 回及び第 8 回 PSUR の期間中（2004 年 5 月 1 日～2005 年 4 月 30 日）に情報を入手した 17/44 例の重篤患者には、本薬及びエポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対して中和活性のある抗体が陽性で、かつ他の rHuEPO 製剤投与歴がない患者 2 例が含まれていた。

以上から、Amgen 社は、これら患者情報の検討結果に基づき企業中核情報（CCDS）を 2005 年 4 月 20 日に改訂し、赤芽球癆に関する記述を変更し、更に、2005 年 9 月 8 日付けで欧州の製品概要（SPC）、欧州及び米国の Aranesp（機構注：本薬の欧州での販売名）添付文書の記載が、それぞれ 2005 年 9 月及び 2005 年 10 月に改訂された。

Amgen 社の社内資料によれば、2005 年 9 月現在、抗体陽性赤芽球癆の頻度は、10 万人年あたり 0.3 人とされており、国内臨床試験では、03-A09 試験において投与開始直前の抗ダルベポエチン抗体検査で「陽性」と判定された患者が rHuEPO 製剤未投与症例において 1 例認められたが、当該症例の治験終了時は「陰性」と判定され、さらに、追跡検査のすべての検査時点でバイオアッセイ法により「陰性」と判定されたことから、今回提出した国内試験成績において、本薬の抗原性

が問題になった症例は認められなかった。ただし、製造販売後には、多数の患者に対して複数回の投与がなされるため、本薬の抗原性が問題になる懸念がある。したがって、製造販売後には、本薬無効例に対する抗ダルベポエチン抗体検査を実施し、本邦における本薬の抗原性に関する情報を収集することが必要と考える。

機構は回答を了承し、製造販売後調査において本邦における抗ダルベポエチン抗体及び赤芽球癆の発現状況に注視し、適切かつ迅速に臨床現場に情報を提供する必要があると判断した。

④ 血栓塞栓症について

機構は、本邦で実施した反復投与臨床試験では「動静脈瘻閉塞」、「脳梗塞」及び「閉塞性動脈硬化症」等の血栓・梗塞・閉塞系の副作用が 5.4% (45/838 例、47 件) に発現していることを確認し、Amgen 社が EMEA から指示された血栓塞栓症に関する製造販売後調査の結果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。Amgen 社は臨床試験 7 試験に参加した腎臓疾患患者 1,739 例（平均観察期間は 27 週で、32.2%が透析施行患者）のデータについて、血栓・塞栓症として、肺塞栓症及び血栓症（血栓性静脈炎、深部血栓性静脈炎、静脈血栓、深部静脈血栓、血栓・塞栓症及び血栓症）を対象として集計した結果、0.7% (12/1,739 例) に血栓・塞栓症の発症が認められ、うち 1 例 (0.1%) は死亡例であった。透析患者と非透析患者の間に血栓・塞栓症の発現頻度の差はみられなかったが、プラセボ群の設定がなく、本薬投与患者での発現頻度がバックグラウンドより高いか否かは判定できなかった。

また、Amgen 社は臨床試験 11 試験に参加したがん患者 2,251 例（本薬群：1,807 例、プラセボ群：444 例）を解析し、以下の結果を得た。本薬群の 6.1% (111/1,807 例) 及びプラセボ群の 3.4% (15 名/444 例) に血栓・塞栓症が発現しており、本薬群のみ [0.3% (5/1,807 例)] に死亡例が認められた。血栓・塞栓症発現までの期間を Kaplan-Meier 法で解析したところ、本薬が投与された患者ではプラセボを投与された患者よりも早期にこれらの事象が発現していることが判明したため、本薬の欧州の製品概要 4.8 章「好ましくない事象」のがん患者の項に、「プラセボが投与されたがん患者と比べて Aranesp 治療を受けた患者で血栓・塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示された。」ことが記載された (ODAC Briefing Document, 2004 年 5 月 4 日付)。

さらに、血栓症に対するリスクに関して、本薬投与後の貧血改善に伴う血液粘度の上昇、血小板凝集能の促進により、腎性貧血患者及びがん患者において、これらの血栓・梗塞・閉塞系の事象の発現が懸念されるものの、事象発現のリスクはがん患者で高いと考えられる。

また、血栓・梗塞・閉塞系の有害事象の国内外差に関しては、国内試験 (02-A03 試験) [有害事象は本薬群 11.5% (7/61 例) 及び rHuEPO 群 5.1% (3/59 例)、副作用は 3.3% (2/61 例) 及び 1.7% (1/59 例)] より海外試験 (NESP980117) [有害事象は本薬群及び rHuEPO 群で 23.7% (40/169 例) 及び 23.0% (77/335 例)、副作用は 1.8% (3/169 例) 及び 3.3% (11/335 例)] で高頻度に認められたが、両試験ともに本薬群と rHuEPO 群で大きな差は認められていない。

機構は、血栓・塞栓症の発現リスクはがん患者で高いというものの、透析患者においても、特に心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者に対しては rHuEPO 製剤と同様に本剤においても注意すべき有害事象であり、また、

血液透析患者の入院理由の 20-40%がシャント閉塞と局所感染である (N Engl J Med 339: 1054-1062, 1998) ことを鑑みても、特に本薬に変更直後等の Hb 濃度上昇時には注意を要するものであることから、適切に情報提供を行うことにより、本薬投与に伴う血栓塞栓症に関して注意喚起を行うことが必要と考える。（「⑥ 本薬の腫瘍増殖活性について」の項参照）

⑤ 血圧上昇について

02-A02 試験においては、「血圧上昇」は 10 及び 20 μ g 投与群では認められなかったが、40 及び 60 μ g 投与群で、それぞれ 4.0% (1/25 例 1 件) 及び 15.4% (4/26 例 4 件) に発現し、4 群間で有意差が認められた ($p=0.026$, Fisher's Exact Test)。

02-A03 試験においては、血圧に関連した有害事象は本薬群及び rHuEPO 群で 14.8% (9/61 例) 及び 11.9% (7/59 例) に発現し、副作用は 9.8% (6/61 例) 及び 6.8% (4/59 例) に発現した。

03-A08 試験における本薬の有害事象として「高血圧」が 13.8% (71/513 例、83 件)、「血圧上昇」が 10.9% (56/513 例、64 件)、副作用として「高血圧」が 10.3% (53/513 例、58 件)、「血圧上昇」が 5.5% (28/513 例、30 件) に発現した。治験薬の投与中止に至った副作用として「高血圧」は 0.4% (2/513 例、2 件)、休薬に至った副作用として「高血圧」が 0.6% (3/513 例、3 件)、治験薬の減量又は投与頻度の変更に至った副作用として「高血圧」が 0.8% (4/513 例、4 件)、「血圧上昇」が 0.4% (2/513 例、2 件) であった。

また、03-A09 試験 (PD 患者) では、「高血圧」が 19.4% (14/72 例、16 件) に副作用として認められた。

以上の試験結果を踏まえて、機構は、血圧にかかわる有害事象の発現状況について、国内外での差異の有無を示した上で、本薬と rHuEPO 製剤との安全性を比較して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外での rHuEPO 製剤との二重盲検比較試験 (NESP980117 試験) では、有害事象は本薬群で 28.4% (48/169 例) に、rHuEPO 群で 23.9% (80/335 例) に発現し、副作用は、本薬群で 3.0% (5/169 例) に、rHuEPO 群で 6.0% (20/335 例) に発現した。国内での rHuEPO との二重盲検比較試験 (02-A03 試験) と比較し、血圧系の有害事象は、両薬剤とも国内試験より海外試験で高頻度に認められたが、両試験ともに本薬群と rHuEPO 群で大きな差は認められなかった。

機構は、本薬群と rHuEPO 群で大きな差は認められないとする申請者の回答は了承するものの、従来の EPO 製剤同様、本薬製造販売後には血圧の管理に十分注意を払う必要があるものとする。

⑥ アナフィラキシーショックについて

機構は、アレルギーに関する有害事象の国内外差について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。02-A03 試験では、アレルギー系の有害事象は本薬群では 26.2% (16/61 例) に、rHuEPO 群では 22.0% (13/59 例) に発現し、副作用は両群ともに認められなかった。海外試験 (NESP980117 試験) では、アレルギー系の有害事象は本薬群では 16.6% (28/169 例) に、rHuEPO 群では 14.3% (48/335 例) に発現し、副作用は、本薬群では認められず、rHuEPO 群では 0.6% (2/335 例) に発現した。アレルギー系の有害事象は、両薬剤とも海外試験より国内試験

で高頻度に認められたが、両試験ともに本薬群と rHuEPO 群で大きな差は認められなかった。

機構は、国内では海外よりも高頻度にアレルギー系の有害事象が認められること、03-A09 試験において治験薬との因果関係が否定されない「アナフィラキシーショック」が 1.4% (1/72 例、1 件) に発現していることから、本薬の製造販売後には、従来の rHuEPO 製剤同様、アレルギーの発現には十分注意を払う必要があるものとする。

⑦ 本薬の腫瘍増殖活性について

がん化学療法を受けている転移性乳がん患者を対象とした rHuEPO (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)) 製剤のランダム化二重盲検プラセボ対照試験 (The Breast Cancer Erythropoietin Trial <BEST> <EPO-INT-76> <Lancet Oncology 4: 459-460, 2003>) の中間解析により、12 ヶ月生存率は rHuEPO 群 70%、プラセボ群 76%であり (Kaplan-Meier 法)、有意差が認められたことが報告されている。当該試験では、ランダム化後 4 ヶ月までの早期死亡症例のうち 72% (41/57 例) が rHuEPO 製剤群、28% (16/57 例) がプラセボ群であり、がんの進行が rHuEPO 製剤群 28 例 (6%) 及びプラセボ群 13 例 (3%) に認められた。また、放射線療法を受けている頭頸部扁平上皮がん患者を対象とした rHuEPO (エポエチン ベータ (遺伝子組換え)) 製剤のランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験 (Lancet 362: 1255-1260, 2003) においても、rHuEPO 製剤投与群において全生存期間 (中央値) が短く (406 日 vs. 745 日 <p=0.04, Log rank 検定>)、 「局所領域の progression-free survival」の相対リスクは、rHuEPO 群で 1.62 <95%信頼区間 [1.22, 2.14]>) であった。がん患者を対象とした上記の試験成績を踏まえ、機構は本薬の腫瘍増殖活性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬は EPO 受容体に作用して血液細胞の分化を刺激するため、細胞表面に EPO 受容体が発現している一部の腫瘍細胞に対しては、本薬も rHuEPO 製剤と同様に増殖活性を示す可能性は否定できない。本薬が投与された腎性貧血患者において、2001 年 5 月 16 日～2003 年 12 月 31 日の間に 3 例に乳癌、1 例に食道癌が発現している。しかしながら、がん患者を対象とした臨床試験のうち Hb の目標濃度を通常の Hb 値に設定した臨床試験成績を併合した結果、本薬を含む rHuEPO 製剤が腫瘍増殖及び生存期間に影響を及ぼさないこと、サブグループ解析においても腫瘍増殖に影響を及ぼすリスクファクターは見出せなかったことが報告されている (J Natl Canc Inst 97: 489-498, 2005) ことから、本薬が腫瘍増殖及び生存期間の短縮に及ぼす影響を判断するにはデータが不十分であるとする。

機構は、データが不十分であることは了承するものの、がん化学療法中の患者に rHuEPO 製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められる報告が事実としてあり、また、rHuEPO 製剤は海外においてがん化学療法に伴う貧血治療に対して多く使用されている現状から、本薬についても、本邦での承認後にはがん患者にも適応外使用される懸念がある。適応外使用の回避に関しては、適切な対応をとる必要があるとともに、がん化学療法中の患者に rHuEPO 製剤を投与することによる生存期間の短縮が報告されていること、プラセボを投与されたがん患者と比べて本剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告等を情報提供することによる注意喚起も必要であるとする。

以上に対し、申請者は、添付文書 (案) に「がん化学療法中の患者にエリスロポエチン製剤を

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。」及び「プラセボを投与されたがん患者と比べて本剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示された。」を追記すると回答したため、機構は了承した。

⑧ 過量投与について

本薬の反復投与試験（02-A02～02-A05 及び 03-A07～03-A10 試験）において、Hb 濃度の過度又は急激な上昇が原因で投与が中止された症例は 25 例（02-A02 試験で 1.0% 〈1/103 例〉、02-A03 試験で 9.8% 〈6/61 例〉、03-A08 試験で 3.3% 〈17/513 例〉 及び 03-A09 試験で 1.4% 〈1/72 例〉）であった。

機構は、持続製剤である本薬において、Hb 濃度が治療範囲の上限（13.0g/dL）を超えたため投与が中止された症例が目標範囲内に低下するまでの期間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。02-A05、03-A07、03-A08、03-A09 及び 03-A10 試験で、各々の休薬基準により休薬となった症例は 22.4%（166/742 例）であり、Hb 濃度の平均値は、休薬後第 1 週から低下し、休薬後第 3 週で 12.0g/dL 以下に回復した。個別の推移は症例による大きなばらつきがみられており、8 週間以上、12.0g/dL 以下に回復しなかった症例も認められた（16/166 例）。また、Kaplan-Meier 推定量より休薬後に Hb 濃度が 12.0g/dL に復するまでの 50%点到達週は、各試験（02-A05、03-A07、03-A08、03-A09 及び 03-A10）を併合した 166 名では 3 週であった。また 02-A02 試験から引き続き 02-A05 に参加した症例のうち、02-A02 試験で rHuEPO 製剤を休薬し、かつ 02-A05 試験で本薬を休薬した 24 名で、本薬又は rHuEPO 製剤の休薬後の平均 Hb 濃度は、本薬では 3 週間で 1.44g/dL 低下し、rHuEPO 製剤では 3 週間で 1.09g/dL 低下した。この結果より、本薬は生物学的半減期が rHuEPO 製剤の約 3 倍であるが、休薬後の Hb 濃度低下は薬剤の消失半減期に起因するのではなく、赤血球の寿命に起因するところが大きいものと推察される。

機構は、申請者の回答のように、休薬後の Hb 濃度低下は赤血球の寿命に起因するところが大きい（Nephrol Dial Transplant 18: 576-581, 2003）と考えられるが、8 週間以上 12.0g/dL 以下に回復しなかった患者も認められたことから、Hb 濃度が過度に上昇しないようにすること、すなわち過量投与を回避するよう注意することが第一であると考ええる。さらに、申請者は、休薬以外の方法として、臨床的に必要であれば瀉血を行い、Hb 濃度を低下させることも適切な処置の一つとして挙げているものの、瀉血は緊急避難的な方法の一つであるが、適切な処置法とは言いがたいと考える。特に、HD 患者においては、透析時には脱血・除水・返血と、循環血漿量がダイナミックに変化すること、発熱等の病態によっては、血液濃縮の危険もあること等、従来の rHuEPO 製剤に比し半減期の長い本薬においては用量調整がこれまで以上に困難となることが予想されることから、投与回数は減少できるものの頻回の血液検査は必要であり、従来製剤以上に過量投与に対して注意が必要となるものと考ええる。

(3) 本薬の臨床的位置づけについて

機構は、本薬は持続型製剤であり投与頻度を減少させることができるという特徴を有するものの、特に HD 患者においては EPO 製剤の投与頻度の減少が通院回数又は透析治療の回数等に直接影響を与えないことから、本薬により臨床上期待できる改善効果及び同種同効品と本剤との使い分けについて、根拠を示した上で申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように説明した。HD 患者における投与頻度の減少によるメリットとして主に感染症発生リスク及び投薬ミスなどの医療事故リスクの低減が挙げられる。いずれも臨床試験によって確認されたものではなく概念的なものであるが、現在までの感染、医療事故にかかわる調査研究報告やマニュアル、及び透析に関わる専門医やコメディカルからの意見聴取結果からみて、これらのメリットは蓋然性の高いものと考えている。

また、同種同効品との使い分けに関して、HD 患者に対しては 03-A07 及び 03-A10 試験、PD 患者に対しては 03-A09 及び 03-A10 試験で本薬の初期用量の有効性と安全性を検討したこと、また、主に 02-A03 及び 03-A08 試験において、rHuEPO 製剤を投与中の HD 患者を対象に本薬の切り替え初回用量とその後の維持用量の検討を行い、PD 患者に関しても同様の内容を主に 03-A09 試験で確認したことから、本薬は、現在 rHuEPO 製剤が投与対象となるすべての腎性貧血患者に対する第一選択薬になるものと考えている。

機構は、申請者が本薬のメリットとして挙げた、投与に伴う感染症の発生リスク低減、投薬ミスなどの医療事故リスクの低減及び医療廃棄物の減少については、いずれについても臨床試験で確認された事項ではなく、可能性は指摘されるものの科学的根拠には乏しいと考える。また、本薬は rHuEPO 製剤に比べて半減期が長く、一度投与すると造血効果が持続するため、従来の rHuEPO 製剤で安定した Hb 濃度が得られている患者が本薬に切り替えることによる投与頻度の低下が可能となることは理解できるが、HD 導入後 rHuEPO 製剤の投与を受けたことがない新規投与患者（以下、EPO 製剤新規投与患者）を対象とした 03-A07 試験において、Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週を超えた症例は、34 例中に 14 例認められており（「(4) 用法・用量について ② EPO 製剤新規投与患者に対する開始用量について」の項参照）、また、臨床試験において休薬基準により休薬となった症例 166 例のうち、8 週間以上、12.0g/dL 以下に回復しなかった症例が 16 例認められていること、を考慮すると（「(2) 安全性について ⑧ 過量投与について」の項参照）、用量を小刻みに調整する必要がある腎性貧血の治療開始時等には rHuEPO 製剤に比べ不向きであると考えている。したがって、腎性貧血と診断されて rHuEPO 製剤の投与を開始し安定した Hb 濃度が得られるまでの患者に対しても、本薬を第一選択薬として適用するのが適当であるとする科学的根拠は示されていないものと考えている（EPO 製剤新規投与患者に対する適用については、「(4) 用法・用量について ② EPO 製剤新規投与患者に対する開始用量について」及び「(5) 効能・効果について」の項に詳述）。

(4) 用法・用量について

① 用量について

機構は、海外では投与量が体重あたりの「 $\mu\text{g/kg}$ 」で設定されているにもかかわらず、本邦では投与量を一個体あたりの「 $\mu\text{g/body}$ 」で設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。薬物動態に対する体重の影響に関して、00-A01、02-A04 及び 02-A06 試験の 63 例から得られたデータをポピュレーションファーマコキネティクス解析で検討した結果、体重は個体間変動（CV 値）の因子として見出された。しかし、体重を共変量とした薬物動態パラメータにおける個体間変動の減少の程度は、クリアランスで 22.8%から 17.7%、中央コンパートメントの分布容積で 21.6%から 19.6%と限定的であり、臨床使用上考慮すべき影響ではないと考えた。また、03-A07 及び 03-A09 試験の rHuEPO 製剤未投与患者について体重を 50kg 未満、50kg 以上 60kg 未満及び 60kg 以上の 3 群に分類して Hb 濃度の上昇速度（平均値 $\pm$ 標準誤差）

を検討した結果、それぞれ $0.357 \pm 0.394 \text{g/dL/週}$ 、 $0.362 \pm 0.219 \text{g/dL/週}$ 及び $0.341 \pm 0.212 \text{g/dL/週}$ であり、体重による大きな相違は認められなかったこと、現在国内で腎性貧血の治療のため汎用されている rHuEPO 製剤の投与量が一個体あたりの「 $\mu\text{g/body}$ 」となっていること等から、本薬の投与量は「 $\mu\text{g/kg}$ 」とせず、「 $\mu\text{g/body}$ 」で設定することは妥当と考えた。

機構は、「 $\mu\text{g/body}$ 」で投与量が設定されていることについて、特に極端に体重が軽い患者では投与量が過剰になるおそれがあることには留意が必要であるものの、rHuEPO 製剤で Hb 濃度が安定している患者が本薬に切り替える場合については、切り替え時に大きな問題は発生しないと考ええる。また、維持量の調整についても Hb 濃度又は Ht 濃度を指標に用量調整が行われるため、体重当たりではなく $\mu\text{g/body}$ で用量設定しても病態管理上大きな問題はないものと判断し、申請者の回答を了承した。

② EPO 製剤新規投与患者に対する開始用量について

2004 年版日本透析医学会「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」では、Hb 濃度上昇速度は週あたり $0.3 \sim 0.4 \text{g/dL}$ (Ht 値 1%) を超えると高血圧の増悪及び血圧上昇をもたらす可能性があるため「貧血改善速度を週あたり Hb 値 $0.3 \sim 0.4 \text{g/dL}$ (Ht 値 1%) 以内に留めるべきである」と記載されている。EPO 製剤新規投与患者に対する開始用量として設定されている本薬 $40 \mu\text{g}$ 投与時の Hb 濃度上昇速度は、rHuEPO 製剤を 1 週間以上 8 週間以下休薬した患者を対象とした 02-A02 試験では、投与開始第 2 週目に対する投与終了時又は中止時の週あたりの Hb 濃度変化量（平均値 $\pm$ 標準偏差）が $0.29 \pm 0.22 \text{g/dL/週}$ を示し推奨値 0.3g/dL/週 に近いとされた。一方、HD 導入後、rHuEPO 製剤の投与を受けたことがない新規 HD 導入患者を含む HD 患者を対象とした 03-A07 試験では、4 週までの Hb 濃度上昇速度（平均値 $\pm$ 標準偏差）は $0.321 \pm 0.244 \text{g/dL/週}$ であり、Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週 を超えた症例は、半数近く（14/34 例）に認められている。さらに、PD 患者を対象とした 03-A09 試験では、rHuEPO 製剤未投与患者における 4 週までの Hb 濃度上昇速度の平均値は $0.434 \pm 0.26 \text{g/dL/週}$ 、Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週 を超えた症例は 7/13 例であり、上記ガイドラインにおける HD 患者に対する推奨値を大幅に上回っている。以上を踏まえると、EPO 製剤新規投与患者に対する開始用量 $40 \mu\text{g}$ は、患者によっては Hb 濃度上昇速度上限を超える可能性があること、特に PD 患者においては一律 $40 \mu\text{g}$ としたときに Hb 濃度上昇速度上限を上回ることが懸念される。

こうした懸念に対し、申請者は以下のように説明している。EPO 製剤新規投与患者に対する本薬の開始用量 $40 \mu\text{g}$ は、透析導入後一度も rHuEPO 製剤の投与経験がなく Hb 濃度 10.0g/dL 未満の腎性貧血患者を対象に実施した 03-A07 及び 03-A09 試験成績から設定した。03-A09 試験では、減量基準とした「投与開始後 4 週間以前の Hb 濃度変化量が 2.0g/dL 以上となった場合」に該当したにもかかわらず減量されなかった症例が 2 例含まれており、この 2 例と用法・用量の逸脱があった患者 1 例を除いた PPS では、Hb 濃度上昇速度の平均値は 0.380g/dL/週 であり、上述のガイドラインに沿うものとなる。すなわち、Hb 濃度上昇速度が速い患者では減量することにより、Hb 濃度上昇速度が遅い患者では増量することにより適切な Hb 濃度上昇速度にすることが可能となる。また、安全性の観点からでは、03-A07 及び 03-A09 試験における有害事象の発現率は、Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週 以下の 26 例では $96.2\% < 25/26 \text{ 例、129 件} >$ に対し 0.4g/dL/週 超では 21 例： $90.5\% < 19/21 \text{ 例、69 件} >$ であり、副作用発現率はそれぞれ $34.6\% < 9/26 \text{ 例、14 件} >$ 及び $33.3\% < 7/21 \text{ 例、}$

11 件〉であったことから、Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週以下と 0.4g/dL/週超で安全性に差はない。

さらに、新規透析導入患者における透析導入開始時には、患者によって腎不全の状態が様々であること、患者個々の状態に応じた除水量などの透析条件を決定している時期であること、尿毒症の改善効果に伴う予想以上の貧血の是正があることから、患者個々で本薬に対する反応性にばらつきが認められる。また、新規 HD 患者は安定期の HD 患者に比べ病態が不安定で、透析条件の変更が多く、有効性の指標である Hb 濃度が安定していない。

機構は、EPO 製剤新規投与患者に対する本薬の投与について以下のように考える。EPO 製剤新規投与患者に対しては、申請者の見解にもあるように、患者の個体差のため、Hb 濃度上昇速度に応じて用量を調整する必要がある、その際には、半減期の長い本薬よりはむしろ、持続性のない既存の rHuEPO 製剤を使用してきめ細かく用量調整を行いながら導入した後に、本薬に切り替える使用方法が適切であると考えられる。用量調整のタイミングについて、申請者は、実際の医療現場では、既存の rHuEPO 製剤投与時の Hb 濃度の測定頻度は多くても週 1 回であり、用量調整のタイミングは既存 rHuEPO 製剤と本薬で同様であるとの主張であるが、半減期の短い既存の rHuEPO 製剤による調整の方が必要に応じて調整頻度を増やすことができ、また、投与量の変更もより細かく実施できることから、危険は少ないものとする。

さらに、過量投与の場合も、本薬では休薬により従来の rHuEPO 製剤と同様の Hb 濃度低下速度を呈しているものの、8 週間以上も 12.0g/dL 以下に回復しなかった症例も認められたことから（16/166 例、「(2) 安全性について ⑧ 過量投与について」の項参照）、腎性貧血治療の開始時には、従来の rHuEPO 製剤を用いた方が適正に調整可能であり、rHuEPO 製剤により安定した効果が得られた時点で本薬に切り替えることが適当と機構は考えるが、専門協議の結果を踏まえて最終的に結論したいと考える。

③ rHuEPO 製剤から切り替え時の開始用量について

rHuEPO 製剤から本薬に切り替える際の投与量設定に用いる変換表において、海外試験成績を参考に換算比率を約 200 としているが、02-A03 試験結果では rHuEPO 製剤の投与量換算比率の平均値は 282.75 であり、投与量別の換算比率では、rHuEPO 製剤投与量 4,500IU/週において平均値 298.52 となっている。また、個体内変換比率も、平均値は 254.28 とされている。以上より、rHuEPO 製剤からの投与量換算比率を 200 とすることの妥当性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。02-A03 試験において、rHuEPO 群のベースライン期間及び評価期間の平均投与量は、それぞれ 4455.9IU 及び 5668IU であり、評価期間の平均投与量は約 1.3 倍多くなっており、rHuEPO 群において、本試験で規定した Hb 濃度範囲を維持するために、通常診療より厳密に用量調整が行われ、結果として評価期間の rHuEPO 投与量が多くなった可能性が考えられる。したがって、投与量別の換算比率が 4,500IU/週で 298.52 と 200 を上回ったことは、rHuEPO 群の投与量がベースライン期間より評価期間で多かったこと、また、評価対象症例数が本薬群 15 名、rHuEPO 群 17 例であり、症例によって評価期間の平均投与量に大きなばらつきがあったことが原因の一つであると推察され、換算比率についても、95%信頼区間は 194.0～313.1 であり幅広くなっている。また、02-A03 試験における個体内換算比率の平均値は 254.28 であったが、最小値は 71.4、最大値は 533.3 であり大きな幅が認められ、rHuEPO 群においても、切り替え前 rHuEPO 製剤投与量が 3,000IU/週であった投与群における評価期間の rHuEPO 投与量の最小値及び最大値

は、2,250IU/週及び 13,500IU/週、6,000IU/週であった投与群では 3375IU/週及び 9000IU/週、9000IU/週であった投与群では 8250IU/週及び 11250IU/週であり、症例によって個体内変換比率は約 0.6～4.5 倍の幅となっている。安全性においても、03-A08、03-A09 及び 03-A10 試験における発現時期別の有害事象発現率は、本薬に切り替え後 4 週未満では 33.2% (203/612 例)、02-A03 試験では 54.1% (33/61 例) であり、rHuEPO 群の有害事象発現率 47.5% (28/59 例) と比較し、治験薬投与開始後 4 週未満の有害事象発現率に顕著な差は認められず、本薬に切り替え後 4 週未満に特異的に発現した有害事象及び発現率が特に高かった事象も認められない。以上のことから、国内臨床試験で用いた換算比率約 200 から本薬と rHuEPO 製剤の変換表を作成することは妥当と判断した。

機構は以下のように考える。変換比率約 200 で切り替えた 02-A03 試験において、PPS から除外となった中止・脱落例のうち主な原因は「Hb 濃度目標範囲維持困難」7 例（うち本薬群 6 例）及び「有害事象発現」10 例（うち本薬群 8 例）であったこと（「(1) 有効性について ① rHuEPO 製剤からの切り替え時の有効性について」の項参照）、申請者の回答のとおり個体内変換比率にばらつきがあることを鑑みると、本換算比率が適当とは判断できない。しかしながら、02-A03 試験の本薬群において、治験を完了した 64.1% (25/39 例) の症例は、切り替え初回用量を変更することなく治験を終了し、残りの 35.9% (14/39 例) の用量調整した症例においても、本薬への切り替え後用量調整を行うことによって Hb 濃度が維持されたことから、用量調整が確実に実施されることを前提とすれば、Hb 濃度が既に安定している rHuEPO 製剤既投与者に対する他の換算用量での情報は現時点ではない以上、本変換用量での本薬の投与開始はやむを得ないと判断した。以上の機構の判断に関しては、専門協議にて議論をしたいと考える。

④ 投与間隔延長について

申請者は、本薬の投与間隔の延長について、既存の rHuEPO 製剤では、HD 患者で週 1～3 回、PD 患者で週 1 回～2 週に 1 回の投与により貧血治療が行われていることから、本薬の投与頻度は HD 患者では最長 2 週に 1 回、PD 患者では最長 4 週に 1 回と設定した、と説明した。

機構は、本邦の臨床現場で大多数を占める HD 患者では、来院頻度が透析回数に依存するため、投与間隔の延長による来院回数減少のメリットはなく、その一方、有害事象の発現頻度は、投与間隔延長後に多く認められており（03-A08、03-A09、03-A10 の統合解析：投与頻度の変更を行った 198 例中、頻度変更前 4 週間の有害事象発現割合 38.9% <77/198 例、122 件> vs. 変更後 4 週間 50.0% <99/198 例、138 件>）、投与間隔を延長するため 1 回投与量を増量させることによるリスクの増加が懸念される。さらに、03-A09 試験及び 03-A10 試験において、投与間隔を 2 週から 4 週又は 1 週から 2 週に変更することにより、週あたりの投与量が増加しているにもかかわらず Hb 濃度が低下する傾向が認められている。以上から、機構は投与間隔を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回まで延長可能とすること、及びその際の用量設定の妥当性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有害事象の発現頻度は投与間隔延長後に高くなっているが、主な有害事象は、「カテーテル留置部位感染」（延長前 0/198 例→延長後 4/198 例）、「鼻咽頭炎」（延長前 20/198 例→延長後 23/198 例）及び「上気道の炎症」（延長前 3/198 例→延長後 6/198 例）であり、いずれも本薬の薬理作用や欧米での臨床試験結果からみて 1 回投与量の増量により発現した事象であるとは考え難く、副作用の発現率は、延長前後に差はなかった（機構注：03-A08、

03-A09、03-A10 の統合解析：投与頻度の変更を行った 198 例中頻度変更前 4 週間の副作用発現割合 3.5% (7/198 例、10 件) vs. 変更後 4 週間 3.5% (7/198 例、7 件))。また、03-A08、03-A09、03-A10 試験の投与間隔を延長した症例について、Hb 濃度変化量により Hb 濃度維持症例と Hb 濃度低下症例に層別し (Hb 濃度変化量が「Hb 濃度変化量 $\geq$ -0.5g/dL」であれば Hb 濃度維持症例、「Hb 濃度変化量 $<$ -0.5g/dL」であれば Hb 濃度低下症例と定義)、比較した結果、Hb 濃度低下症例では、維持症例と比較し、投与頻度変更後に Hb 濃度は低下傾向を示していた (表 31)。

＜表 31 投与頻度変更直前、最終の Hb 濃度及び治験薬投与量 (申請者作成)＞

項目		03-A08 試験 (HD)		03-A09 試験 (PD)		03-A10 試験 (HD)	
		Hb 濃度 維持症例	Hb 濃度 低下症例	Hb 濃度 維持症例	Hb 濃度 低下症例	Hb 濃度 維持症例	Hb 濃度 低下症例
症例数 (%)		67 (57.8)	49 (42.2)	23 (46.9)	26 (53.1)	10 (55.6)	8 (44.4)
投与頻度変更直前の Hb 濃度 (g/dL)	平均値±標準偏差	11.21±0.49	11.46±0.56	11.02±0.37	11.23±0.36	11.19±0.44	11.43±0.62
	中央値	11.20	11.50	10.90	11.20	11.10	11.30
投与頻度変更最終の Hb 濃度 (g/dL)	平均値±標準偏差	11.51±0.73	10.21±0.76	11.07±0.60	9.80±0.63	11.31±0.59	10.38±0.70
	中央値	11.50	10.20	10.90	9.75	11.30	10.35
投与頻度変更直前と最終の Hb 濃度変化量 (g/dL)	平均値±標準偏差	0.30±0.68	-1.24±0.57	0.05±0.52	-1.43±0.64	0.12±0.50	-1.05±0.51
	中央値	0.20	-1.00	-0.20	-1.25	0.00	-0.90
投与頻度変更直前の 治験薬投与量 (μg/週)	平均値±標準偏差	17.69±10.92	18.16±13.26	28.26±14.19	31.15±13.14	25.50±10.12	31.88±12.52
	中央値	15.00	10.00	30.00	30.00	25.00	35.00
投与頻度変更最終の 治験薬投与量 (μg/週)	平均値±標準偏差	27.43±13.32	24.74±11.97	30.76±13.56	34.81±10.25	35.50±14.80	35.63±16.35
	中央値	25.00	25.00	35.00	37.50	35.00	35.00
投与頻度変更直前と 最終の治験薬投与量変化量 (μg)	平均値±標準偏差	9.74±13.13	6.58±13.39	2.50±9.01	3.65±6.57	10.00±12.69	3.75±14.82
	中央値	10.00	10.00	0.00	5.00	7.50	0.00

Hb 濃度維持患者：Hb 濃度変化量 $\geq$ -0.5g/dL、Hb 濃度低下患者：Hb 濃度変化量 $<$ -0.5g/dL

また、03-A09、03-A10 試験の投与間隔を延長した症例について、Hb 濃度維持症例と Hb 濃度低下症例の人口統計学的特性を比較したところ、Hb 濃度低下症例において、本薬投与前に rHuEPO 製剤が高用量投与されていた以外には、投与間隔を延長しても Hb 濃度の維持が可能となるような予測因子は認められなかった。投与頻度変更後 Hb 濃度が低下した症例は、何らかの理由により rHuEPO 製剤に対する反応性が低く、投与間隔延長後の本薬の用量が結果的に不足したことが、Hb 濃度低下要因の 1 つと考えられた。一方、03-A08 試験では投与間隔を延長しても Hb 濃度の維持が可能となるような予測因子は認められなかった。そのため、本薬投与開始後は症例の Hb 濃度推移を観察しながら投与量及び投与頻度を調整していくことが必要と考える。

機構は、以下のように考える。申請者の回答からは、投与間隔を延長することにより約半数が Hb 濃度を維持できない状態にあることが確認できたに過ぎない。Hb 濃度低下患者のうち 5 例 (14.7%) において、投与頻度の再変更が行われたことにより Hb 濃度は速やかに回復していることから、延長可能な症例は存在すると考えられるものの、限定されているものと考えられる。また、投与間隔延長時の Hb 濃度が維持できる患者集団が特定されないことから、投与間隔を延長することには十分な注意が必要であり、頻回の血液検査が必要であることを考えると、投与頻度減少による本薬の利点は、限定的であると言わざるを得ない。

以上のことから、臨床試験 (03-A08、03-A09 及び 03-A10) においては、投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回、又は 2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与に変更するために、投与間隔変更基準を設定して実施していることから、実際の臨床適用においても、投与間隔を延長する際には臨床試験で設定した変更基準を適用して慎重に経過を観察することが必要であると考え、用法・用量に関連する使用上の注意において、適切に記載するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床試験 (03-A08、03-A09 及び 03-A10) において、投与間隔を延長する際の主な基準を「直近の連続した 2 回又は 3 回の投与量が等しく、かつ直近の連続

した2ポイントのHb濃度が10.5g/dL以上12.0g/dL以下であった場合」と規定していたが、実際の臨床現場では患者の状態、合併症などを考慮し、患者毎に異なる目標Hb濃度を設定しているため、Hb濃度範囲を変更基準に一律に設定することは好ましくないと考えている。しかし、本剤の投与間隔を延長する際には、患者のHb濃度推移を慎重に観察することが重要であると考えているため、添付文書に以下の記載を追加した。

＜投与間隔変更時＞

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Hb濃度の推移を十分に観察し、同一の投与量でHb濃度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、又は2週に1回から4週に1回に変更すること。

機構は、回答を了承した。

(5) 効能・効果について

今回申請された効能・効果は、「透析施行中の腎性貧血」である。

機構は、前項までの議論において、透析施行中の腎性貧血に対して rHuEPO 製剤から本薬に切り替えて使用する際の本薬の有効性及び安全性については一定の評価が可能と判断したが「(4) 用法・用量について ② EPO 製剤新規投与患者に対する開始用量について」の項で記載したように、本薬の新規投与に対しては、①rHuEPO 製剤未投与の HD 患者では Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週を超えた症例が半数近く（14/34 例）、rHuEPO 製剤未投与の PD 患者では半数超（7/13 例）であるため、適切な開始用量が確認できていないこと、②本薬よりも従来の rHuEPO 製剤の方が容易に用量調整可能であると考えられることから、本薬を rHuEPO 製剤による腎性貧血治療の開始時から用いる意義は小さいと考え、EPO 製剤新規投与患者については原則本薬を使用せず、rHuEPO 製剤で安定した効果が得られた後に本薬に切り替えて使用することが適当であるとするが、専門協議の結果を踏まえて最終的に結論したいと考える。

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

1) 国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号 03-A07：5.3.5.2-2 及び 5.3.5.2-2-1）における一部施設での GCP 違反について

国内第Ⅲ相臨床試験（試験番号 03-A07：5.3.5.2-2及び5.3.5.2-2-1）において、ある治験実施医療機関では、GCP第27条に規定されていない治験審査委員会に対して治験実施の適否に関する意見を聴いていた。この件に関して機構は、治験依頼者である申請者はGCP第35条で規定されている要件を満たす治験実施医療機関を選定していなかったと判断し、また、モニタリング業務受託者及び監査業務受託者である[]のモニター及び監査担当者、並びに治験依頼者である申請者の監査担当者は、当該事項を認識していながらGCPに違反し

ていることを認識していなかったため、適切なモニタリング及び監査が実施されていたとは言い難いと判断した。そのため、機構は、当該医療機関における治験がGCPを遵守して適切に実施されたと見なすことはできないと判断した。

2) その他

上記 1) 以外に提出された資料（試験番号 00-A01：5.3.3.2-1、試験番号 02-A04：5.3.3.2-2、試験番号 02-A06：5.3.3.2-3、試験番号 02-A02：5.3.5.1-1、試験番号 02-A03：5.3.5.1-2、試験番号 02-A05：5.3.5.2-1、試験番号 03-A09：5.3.5.2-3、試験番号 03-A10：5.3.5.2-4 及び試験番号 03-A08：5.3.5.2-5）については、治験実施計画書に規定されている検査及び治験薬の投与が実施されていない症例が認められたが、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかった。

以上のことから、機構は、上記 1) の施設における症例を有効性及び安全性評価対象から除外することで、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。しかし、上記 1) の様な事象が二度と起こらないよう、申請者の社内体制の整備が必要であると考えられる。

IV. 総合評価

機構は、有効性については、HD 施行中の安定期慢性腎不全患者を対象とした 02-A03 試験において、主要評価項目である「ベースライン期間と評価期間における Hb 濃度の変化量」が、対照群である rHuEPO 群に対し予め設定していた同等性マージンの範囲にあったことから、用量を適切に調整することにより、rHuEPO 製剤から本薬に切り替えることは可能であると判断した。また、PD 施行中の安定期慢性腎不全患者を対象とした 03-A09 試験において、オープンラベル試験ではあるものの、rHuEPO 製剤から本薬に切り替えても Hb 濃度を維持できることが示されたことから、HD 及び PD いずれの透析を行っている安定期慢性腎不全患者に対しても、rHuEPO 製剤から本薬に切り替えて使用することは可能と判断した。

安全性については、rHuEPO 製剤に比べて有害事象が多く認められるものの、発現する有害事象の種類はほぼ同様であり、Hb 濃度をモニタリングして適切な用量調整を行えば、受容可能であると考えられる。

また、HD 導入後 rHuEPO 製剤の投与を受けたことがない腎不全患者を対象とした 03-A07 試験及び PD 患者を対象とした 03-A09 試験の rHuEPO 製剤未投与患者において、Hb 濃度上昇速度が国内ガイドラインにおいて安全性のために設けている上限速度を超える患者が約半数 (21/47 例) に上ったこと等、安全性上懸念される点があることから、Hb 濃度が安定していない新規患者には原則投与せず、rHuEPO 製剤で安定した Hb 濃度が得られた後に本薬に切り替えて使用することが適当であると考え、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

以上より、機構は本薬の「透析施行中の腎性貧血」に対する有効性及び安全性は確認されていると判断し、承認して差し支えないものとする。

審査報告 (2)

平成 19 年 2 月 15 日

1. 申請品目

[販 売 名] ① ネスブ静注用 10 μ g シリンジ、② 同 15 μ g シリンジ、③ 同 20 μ g シリンジ、④ 同 30 μ g シリンジ、⑤ 同 40 μ g シリンジ、⑥ 同 60 μ g シリンジ、⑦ 同 120 μ g 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 名] 麒麟麦酒株式会社

[申請年月日] 平成 17 年 5 月 9 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 非臨床薬物動態試験成績について

専門委員から、正常動物における本薬の薬物動態は非線形であることから、腎障害モデルラット、X 線照射ラット及び妊娠ラット（胎児移行性試験）の本薬の投与量と薬物動態の影響を検討することが望ましいと指摘された。

申請者は、以下のように説明した。本薬の非臨床試験において、ラット及びサルの単回投与試験は 0.1～10 μ g/kg の範囲で行ったが、本範囲内での増量による CL の低下は約 30%であったため、投与量範囲内では非線形の程度は小さいことを確認した。腎障害モデルラットを用いた試験、X 線照射ラットを用いた試験及び胎児移行試験は、それぞれ 0.5 μ g/kg、0.1 μ g/kg 及び 0.5 μ g/kg 投与で実施しており、単回投与試験における投与量範囲では非線形の程度が小さいことから、1 用量による試験成績で薬物動態は評価可能であったと考える。

機構は、腎障害モデルラット及び X 線照射ラットの試験並びにラット胎児移行性試験においては、正常動物において非線形の程度が小さいことが確認された用量の範囲内で実施されているとはいうものの、これらモデル動物において腎及び骨髄の障害もしくは妊娠状態が薬物動態に影響を与える可能性が否定できないことから、本薬の代謝経路が明確となっていないことから、正常動物と同様の薬物動態を示すとは限らないと考える。これらの試験において、実施された投与量は臨床用量の範囲内又は近傍であり、薬物動態に対する影響又は胎児への分布は顕著には認められてはいないが、上記を踏まえると、投与量との相関についても検討を行うことが望ましかったと考える。

2) 毒性試験成績について

専門委員より、本薬については非臨床において 6 ヶ月を超える期間の毒性の評価が実施されていないこと、また安全性の面で未解決な問題点があると考えられることから、取扱いに厳重な注意が必要であり、上記問題点は承認の可否には影響しないと考えるものの、製造販売後調査では薬理作用に基づく副作用の発生状況を調査すると共に、本薬使用時における厳重な警戒とモニタリングが為されることを切に希望する、との意見が示された。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、製造販売後の適正使用に係る情報提供とともに、本薬の長期にわたり使用される薬剤であるとの特徴を考慮し、製造販売後調査において本薬の安全性について十分な情報を収集し注視していく必要があると考える（「4）製造販売後調査等について」の項参照）。

3) 臨床試験成績について

(1) 有効性について

① rHuEPO 製剤からの切り替え時の有効性について

HD 患者を対象に、rHuEPO 製剤と本薬の Hb 濃度維持効果の同等性を検証する目的で実施された 02-A03 試験において、有効性解析対象（PPS）における Hb 濃度変化量の群間差は、事前に設定された同等性マージン（ $\pm 1.0\text{g/dL}$ ）の範囲内であったことから、rHuEPO 製剤との同等性が検証されたと結論されている。

一方、機構は、02-A03 試験における有効性解析対象（PPS）の症例数（本薬群 39 例及び rHuEPO 群 51 例）は FAS の症例数（本薬群 58 例及び rHuEPO 群 57 例）と大きな乖離が認められており、中止・脱落した症例が本薬群に多く認められること（本薬群 14 例及び rHuEPO 群 3 例）、中止・脱落理由のうち「Hb 濃度目標範囲維持困難」（本薬群 6 例及び rHuEPO 群 1 例）及び「有害事象発現」（本薬群 8 例及び rHuEPO 群 2 例）がともに本薬群に多く認められることから、投与前に本薬に対する反応性を予測する因子は現時点では明らかではないものの、rHuEPO 製剤使用患者のうち、適切な対象患者に対しては、用量調整を行うことにより本薬でも Hb 濃度が維持できることを示唆している結果と考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員より、中止・脱落例が本薬群に多く、留意することが必要との意見が付されたものの、概ね同意が得られた。

また、主要評価項目である「ベースライン期間と評価期間における Hb 濃度の変化量」に関して、専門委員より、目標 Hb 濃度付近にコントロールできることが重要であり、むしろ、目標 Hb 濃度範囲内に維持できる割合を指標として評価すればよいのではないかと指摘された。機構は、02-A03 試験では、前治療の rHuEPO 製剤でコントロールされた患者を対象としており、本薬または対照薬の用量調整を実施し、目標 Hb 濃度範囲内にコントロールする前提で、Hb 濃度変化量について評価されていることから本評価方法は是認できると考えるが、委員から指摘のあった評価方法についても治療効果の評価の観点からは有用な指標であると考える。また、今後、本領域における既存の薬剤との同等性検証を目的とした試験に関しては、評価指標及びその同等性マージンについて、試験実施時の科学的水準を踏まえて検討を要するものであると考える。

② PD 患者に対する有効性について

PD 施行中の慢性腎不全患者に対する本薬の適用については、03-A09 試験及び 03-A10 試験において検討された。03-A09 試験及び 03-A10 試験はともに非盲検非対照試験であり、rHuEPO 製剤との比較試験は実施されていないものの、PD 患者のうち、rHuEPO 製剤を既に使用している患者における切り替え使用については、適切な対象者に対しては、用量調整を行うことにより Hb 濃度が維持できることを示唆している結果であるものと、機構は判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員より同意が得られた。

(2) 安全性について

① rHuEPO 製剤との比較について

機構は、rHuEPO 製剤を対照とした 02-A03 試験における有害事象プロファイルより、Hb 濃度をモニタリングしながら本薬を慎重に使用することで、現行の rHuEPO 製剤と同様に使用することは

可能と判断していること、52 週までの長期投与における有害事象は特段臨床的に問題となるものは発現していないことから、臨床使用にあたって支障はないものと判断し、この機構の判断に対して専門委員より同意が得られた。

以下に、本薬の安全性について、審査報告 (1) の作成以降に行った審査内容を以下に記載する。

② がん患者の死亡率上昇に係る報告について

機構は、審査報告書 (1) の「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (2) 安全性について ⑦ 本薬の腫瘍増殖活性について」の項において、がん化学療法中の患者に rHuEPO 製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められた臨床試験成績について記載した。その後、大規模多施設共同ランダム化プラセボ対照臨床試験において、癌患者の輸血依存及び疲労の減少効果が認められなかったことと併せ、本薬群では死亡率の上昇が認められたことについて、2007 年 1 月 26 日付けで米国食品医薬局 (FDA: Food and Drug Administration) から本薬に対し Safety Alert が発出された (<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Aranesp>、2007 年 2 月現在) ため、本件について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内において、がん治療を行う中で本薬が適応外使用される懸念は払拭できないため、添付文書「8. その他の注意事項」の項に「(3) がん化学療法または放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者に本剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある。」を追記する。

機構は、同時に適応外使用を回避するよう努力を行うことを指示し、申請者は了承した。

③ 高齢者の安全性について

臨床試験において高齢者では若年者と比較して有害事象の発現頻度が高い傾向が認められている。機構は、添付文書における注意喚起の必要性について、類薬の状況も踏まえて検討するよう申請者に求めたところ、高齢者においては血圧及び Hb 濃度等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調整するよう注意喚起を行う、との回答が得られたので、機構はこれを了承した。

(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果について

機構は、HD 導入後 rHuEPO 製剤の投与を受けたことがない新規導入患者を対象とした 03-A07 試験において、本薬 40 μ g を初期用量としたときに Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週を超えた症例は 41.2% (14/34 例) であり、また、臨床試験において休薬基準により休薬となった症例のうち、8 週間以上も 12.0g/dL 以下に回復しなかった症例が 9.6% (16/166 例) に達することを考慮すると、腎性貧血治療開始時等、用量を小刻みに調整する必要がある場合には、rHuEPO 製剤に比べて本薬は不向きであると考え。したがって、機構は、腎性貧血治療開始時には Hb 濃度上昇速度に応じて用量を調整する必要がある、消失半減期の長い本薬の使用は適切でなく、既存の rHuEPO 製剤を使用してきめ細かく用量調整を行いながら導入した後に、本薬に切り替える使用方法が適切であると考え、本薬の使用は既存の rHuEPO 製剤からの切り替え使用のみに限定し、新規に治療を始める患者には用いない旨を注意喚起することが適当と考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から支持された。

(4) 用法・用量について

① 初期用量及び切り替え用量について

機構は、「(3) 臨床的位置づけ及び効能・効果」の項で述べたように新規に治療を開始する患者への投与において、開始用量とされた 40 μ g ではガイドラインでの Hb 濃度上昇速度推奨値上限 (0.4g/dL/週) を上回る懸念があり、また、40 μ g 以外の用量について検討されていないことから、本薬の初期投与量を設定することは適切ではないと判断した。一方で、rHuEPO 製剤から切り替え時の開始用量については、02-A03 試験の本薬群において、中止・脱落例の多くが目標 Hb 濃度を維持できず、個体内変換率のばらつきを考慮した場合に、設定された変換比率約 200 についても必ずしも適当とは判断できない。しかしながら、本薬への切り替え後、用量調整を行うことによって Hb 濃度の維持が可能であったことから、用量調整が確実に実施されることを前提とすれば、他の換算用量での情報は現時点ではない以上、Hb 濃度が既に安定している rHuEPO 製剤既投与患者に対する本変換比率での本薬の投与開始はやむを得ないと判断した。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、個体内変換比率にはばらつきはあるものの、その時のクレアチニン値や BUN 値によっても影響を受け、また、使用薬剤によっても変わりうるため、変換比率 200 でほぼ問題ないと考えたとの意見を得た。

また、投与量調整法について具体的に示すべきとの意見、及び投与間隔延長に関しても、投与間隔は初めの 6 ヶ月間は最大限 2 週に 1 回とし、その後適宜 4 週に 1 回までを上限とするなど、慎重に行うべきとの意見が出された。

以上から、機構は、投与量調整法について、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意の項に具体的に記載すると共に、投与間隔を変更する際の注意事項を付すことにより注意喚起を行う必要があると判断し、申請者に対応を求め、適切に対応されたことからこれを了承した。

以下に、用法・用量に関して、審査報告 (1) の作成以降に行った審査内容を以下に記載する。

② 目標 Hb 濃度について

保存期腎不全患者における腎性貧血患者 1,432 例を対象として至適目標 Hb 濃度を検討した rHuEPO 製剤 (エポエチンアルファ) によるランダム化非盲検並行群間比較試験 (CHOIR 試験) において、目標 Hb 濃度を 13.5g/dL に設定した群は 11.3g/dL に設定した群と比較し、安全性複合評価項目 (死亡、心筋梗塞、うっ血性心不全による入院、脳梗塞) の発現リスクが高いことが報告されている (N Engl J Med 355: 2085-2098, 2006)。また、糸球体濾過率 (GFR: glomerular filtration rate) 15.0~35.0 mL の腎性貧血患者 603 例を対象とした rHuEPO 製剤 (エポエチン ベータ) によるランダム化非盲検並行群間比較試験 (CREATE 試験) では、目標 Hb 濃度を正常範囲 (13.0g/dL~15.0g/dL) とした群は、低 Hb 濃度群 (10.5g/dL~11.5g/dL) に比較し、心血管イベントの発現率は減少しなかったことが報告された (N Engl J Med 355: 2071-2084, 2006)。

以上の試験結果を受け、2006 年 11 月 16 日に FDA から「目標 Hb 濃度は 12.0g/dL を超えるべきではない」との Safety Alert が発出されている (<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/RHE/default.htm>, 2007 年 2 月現在)。

機構は、添付文書（案）には「必要以上の造血にならないように十分注意する」との注意喚起に際し「必要以上の造血」を「13.0g/dL 以上」としていたことから、上記報告を踏まえて再考するよう求めたところ、申請者は、臨床試験において、12.0g/dL を超えて維持された症例においても、安全性上の問題はなかったことを根拠に、添付文書にはあくまで目標値を維持するための許容範囲として上限値 13.0g/dL を記載する、と回答した。

機構は、さらに、CHOIR 試験及び CREATE 試験に対する見解を求めたところ、申請者は、一律に保存期慢性腎不全患者の目標 Hb 濃度を健康成人の Hb 濃度正常域とすることについて、CHOIR 試験の結果は安全性上問題がある可能性を示唆していること、CREATE 試験の結果は生命予後に好影響を与える可能性は低いことを示唆しているものと考え、とし、本邦の腎性貧血患者の治療に係るガイドラインについては、CHOIR 試験及び CREATE 試験を含めた海外の結果を参考にしながら最終化又は改訂されていくものと考え、本薬における目標 Hb 濃度についてはガイドラインの内容を踏まえ設定していきたいと考える、と回答した。

機構は、以下のように考える。申請者の回答の根拠である、CHOIR 試験での安全性複合評価項目（死亡、心筋梗塞、うっ血性心不全による入院、脳梗塞）の発現率（高 Hb 濃度群 15.8%及び低 Hb 濃度群 11.1%、ハザード比 1.30 <95%信頼区間 [1.01, 1.68]、 $p=0.04$ 、log-rank 検定>）を考慮すると、12.0g/dL を超えて維持された症例の臨床試験成績は、症例数として絶対的に少なく、臨床試験成績を以て安全性が保証されていたとすることは適切ではないと考えることから、「必要以上の造血」については若年者も含め 12.0g/dL を超えないように注意喚起することが適切と考える。

HD 患者を対象とした 02-A03 試験の目標 Hb 濃度範囲は各々 9.0g/dL～12.0g/dL かつベースライン Hb 濃度から ± 1.0 g/dL とされているものの、前述のように、日本透析医学会による「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン（2004 年版）」では、目標 Hb 値（Ht 値）は週初め（前透析 2 日後）の HD 前の臥位採血による値で Hb 値 10.0g/dL～11.0g/dL（Ht 値 30～33%）（ただし、活動性の高い比較的若年者では維持 Hb 値 11.0g/dL～12.0g/dL <Ht 値 33～36%>）が推奨されており、適切なモニタリングの上、適切に本薬の投与量調整を行うことによって、Hb 濃度を維持すべきであると考え。

一方、PD 患者に対するガイドラインは現時点において作成されていないが、PD 患者を対象とした 03-A09 試験の目標 Hb 濃度範囲は 11.0g/dL～12.0g/dL とされていることから、HD と同様に Hb 濃度を維持すべきであると考え。

以上から、今後の知見の蓄積により至適維持 Hb 濃度は変化することはあり得るため、製造販売後には怠りなく情報収集を行い、適切かつ迅速に情報を提供する必要があると考えるものの、現時点においては、目標 Hb 濃度が 11.0g/dL～12.0g/dL との幅記載である以上、13.0g/dL を Hb 濃度の上限値と記載するのではなく、「必要以上の造血」については、現在の rHuEPO 製剤（エスポー及びエポジン）の添付文書と同様に、若年者も含め 12.0g/dL を超えないように注意喚起することが適切と考えた。

以上の機構の判断について、専門委員より支持されたため、申請者にその旨を伝えたところ、以下のように添付文書に記載する旨を回答したため、機構は了承した。

2. 重要な基本的注意

(4) 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、必要以上の造

血（ヘモグロビン濃度で 12g/dL 以上あるいはヘマトクリット値で 36%以上を目安とする）にならないように十分注意すること。必要以上の造血を認めた場合は、休薬するなど適切な処置をとること。

4) 製造販売後調査等について

本薬の承認後には、下記について重点調査項目に設定した上で、製造販売後調査を実施することが必要との機構の判断は、専門委員より支持された。

- ① 本剤使用用量
- ② 投与頻度
- ③ rHuEPO 製剤からの切替え用量（換算用量の適切性の確認）
- ④ Hb 濃度
- ⑤ 有害事象（特に血圧、血栓塞栓症、動静脈瘻合併症、心臓障害、アレルギー反応）
- ⑥ 本剤無効例、効果減弱例における抗体発現と赤芽球癆の関係
- ⑦ rHuEPO 製剤との切り替えの理由・原因
- ⑧ QOL

機構は、以上の項目を申請者に製造販売後調査に設定するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。上記①～⑤、⑦及び⑧については、使用成績調査項目に設定することとした。しかし、抗体発現と赤芽球癆の関係については、本薬の治験において抗体陽性例はみられなかったこと、本薬が承認されている海外での本薬投与例における抗体陽性赤芽球癆の頻度は、Amgen 社による集計では 10 万人年あたり 0.3 人ときわめて低いことから、使用成績調査の対象症例に限定せず、抗体発現が疑われる無効例及び効果減弱例を幅広く対象として検討することが抗体陽性症例の検出に有効であると考えた。なお、QOL の向上については、本薬使用により通院頻度の減少が見込まれる PD 患者に対して、使用成績調査で通院頻度及び通院理由の変化を調査することを予定している。

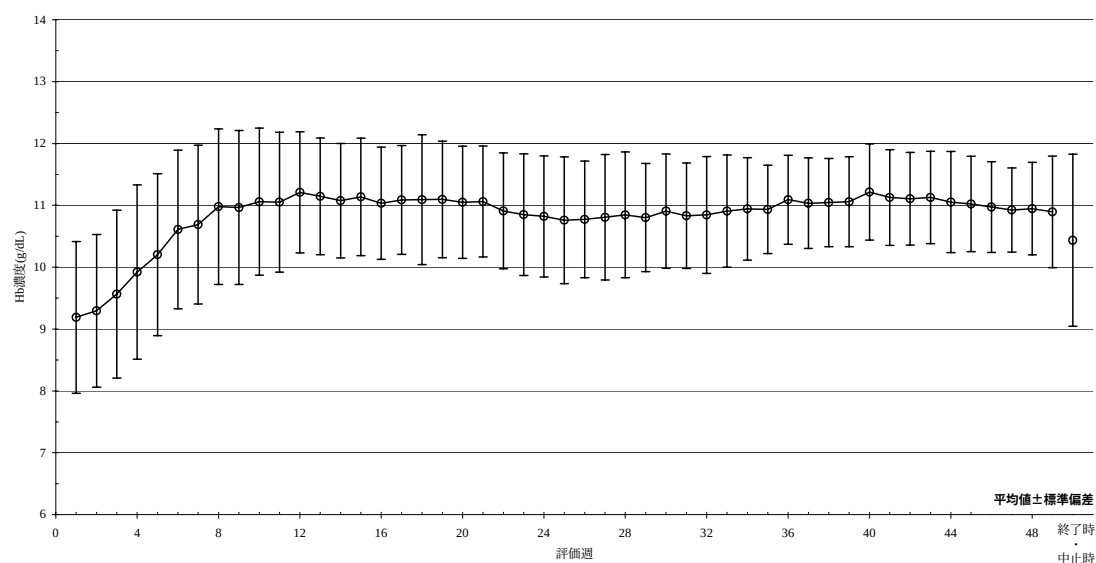
機構は、この回答を了承した。

3. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。また、図 1～12 を以下の図と差し替える。図 1～12 については、エラーバー表示を標準偏差に修正し、各時点における症例数を追記したものである。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

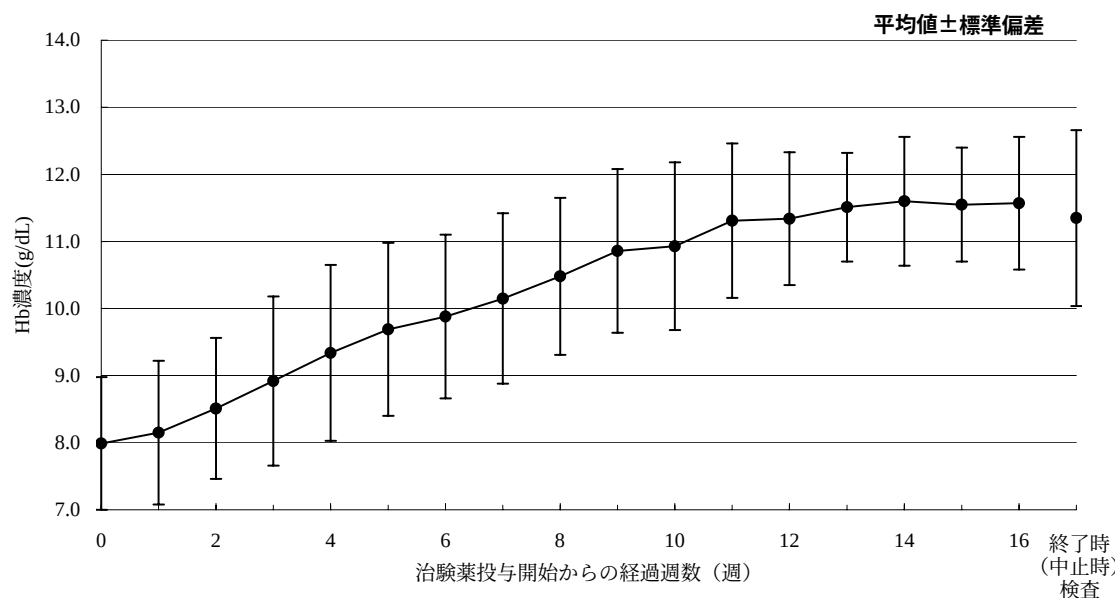
頁	行	訂正前	訂正後
12	10	…O-結合型糖鎖、 <u>糖鎖構造</u> 、分光学的性質（紫外吸収スペクトル、比吸光度）…	…O-結合型糖鎖、分光学的性質（紫外吸収スペクトル、比吸光度）… （下線部削除）
13	1	…各ピークの <u>質量分析により、構造特異的グリコシダーゼ消化前後の質量変化及びクロマトグラム変化から構造が決定された。</u> …	…各ピークの <u>構造特異的グリコシダーゼ消化前後のクロマトグラム変化及び質量分析結果から構造が決定された。</u> … （下線部変更）

59	11	52 週までの Hb 濃度（ <u>平均値±95%信頼区間</u> ）	52 週までの Hb 濃度（ <u>平均値±標準偏差</u> ） （下線部変更）
----	----	-------------------------------------	---



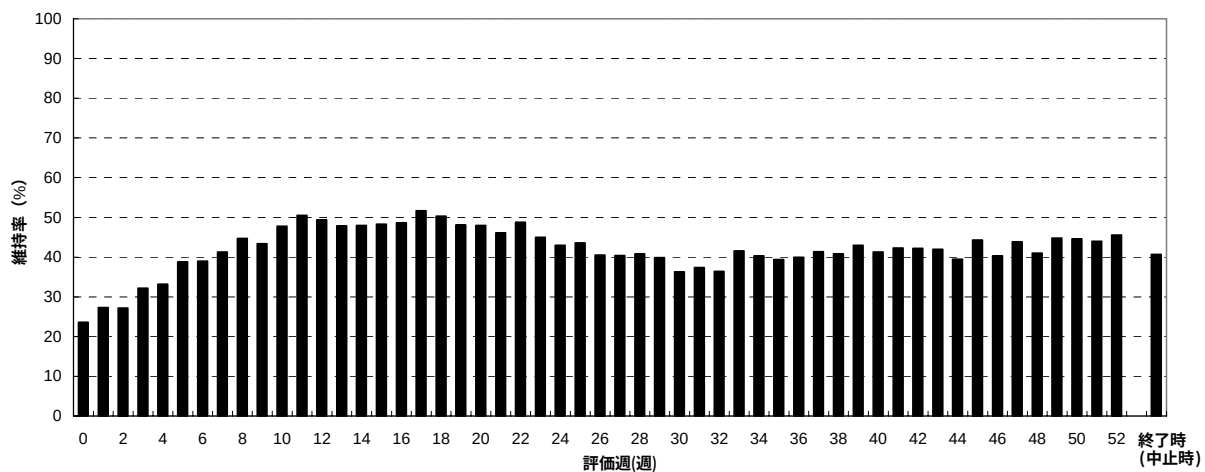
評価週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週	15週	16週
症例数	84	84	82	81	78	75	76	75	75	74	71	69	69	68	70	69
評価週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	28週	29週	30週	31週	32週
症例数	69	70	70	69	67	70	69	67	68	69	68	68	67	66	64	63
評価週	33週	34週	35週	36週	37週	38週	39週	40週	41週	42週	43週	44週	45週	46週	47週	48週
症例数	63	62	62	61	61	62	62	62	62	62	61	62	62	61	61	60
評価週	49週	終了時														
症例数	61	84														

<図 1 02-A05 試験における週毎の Hb 濃度の推移（平均値±標準偏差、FAS）（申請者作成）>



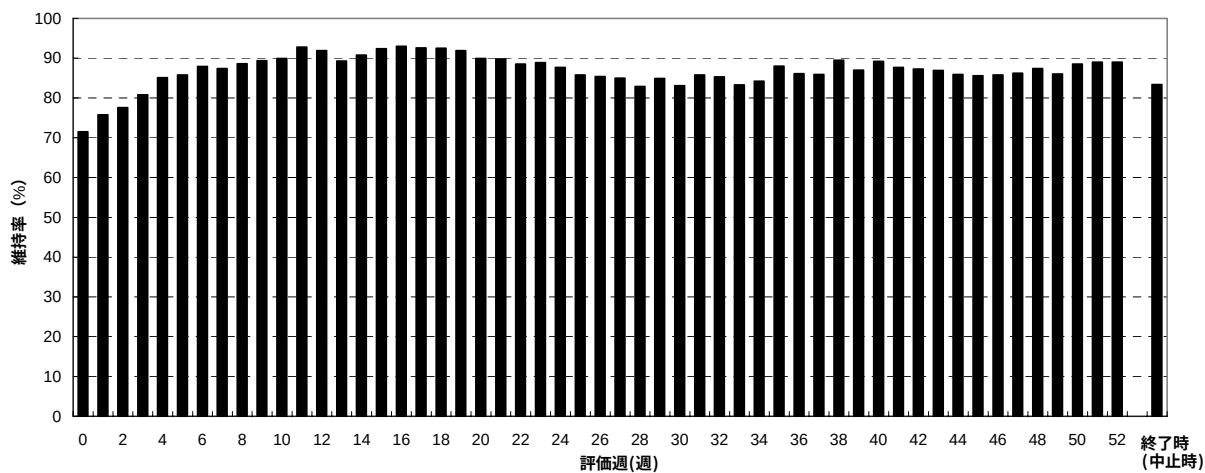
評価週	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週	15週	16週	終了時
症例数	34	34	33	33	33	33	31	30	30	30	30	30	30	30	30	30	30	34

<図 2 Hb 濃度の推移図（平均値±標準偏差、FAS）(申請者作成)>



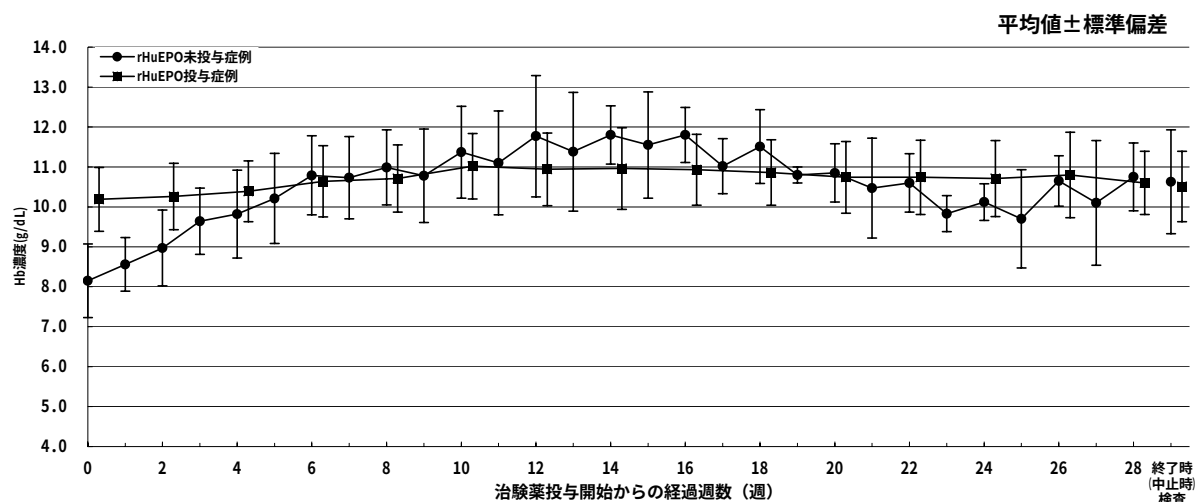
評価週	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週
症例数	513	512	508	506	503	500	495	494	492	489	487	485	482	468	469
評価週	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	28週	29週
症例数	462	471	460	455	459	456	453	451	449	447	445	444	441	439	436
評価週	30週	31週	32週	33週	34週	35週	36週	37週	38週	39週	40週	41週	42週	43週	44週
症例数	432	409	428	413	419	409	395	411	409	407	407	407	403	398	397
評価週	45週	46週	47週	48週	49週	50週	51週	52週	終了時						
症例数	397	395	392	390	386	383	382	353	513						

<図3 目標 Hb（11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）濃度維持率（申請者作成）>



評価週	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週
症例数	513	512	508	506	503	500	495	494	492	489	487	485	482	468	469
評価週	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	28週	29週
症例数	462	471	460	455	459	456	453	451	449	447	445	444	441	439	436
評価週	30週	31週	32週	33週	34週	35週	36週	37週	38週	39週	40週	41週	42週	43週	44週
症例数	432	409	428	413	419	409	395	411	409	407	407	407	403	398	397
評価週	45週	46週	47週	48週	49週	50週	51週	52週	終了時						
症例数	397	395	392	390	386	383	382	353	513						

<図4 治療 Hb（10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）濃度維持率（申請者作成）>



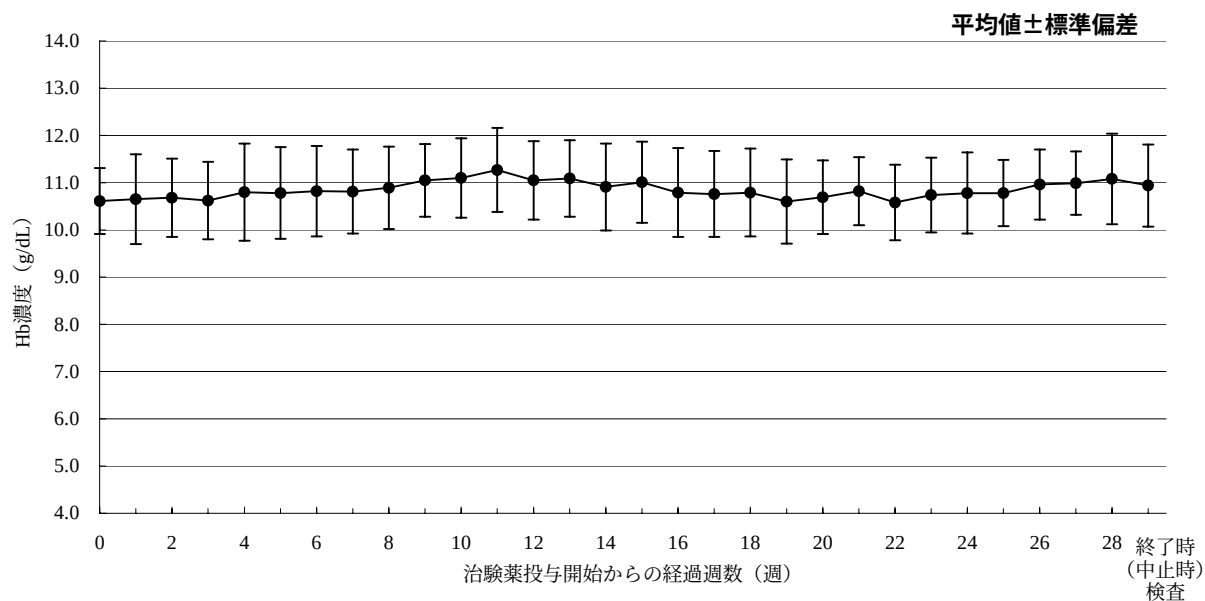
rHuEPO製剤未投与症例

評価週	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週	15週
症例数	13	13	13	13	13	13	13	12	11	8	10	6	10	6	9	4
評価週	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	終了時(中止時)		
症例数	9	5	7	3	6	3	6	3	6	3	6	2	6	13		

rHuEPO製剤投与症例

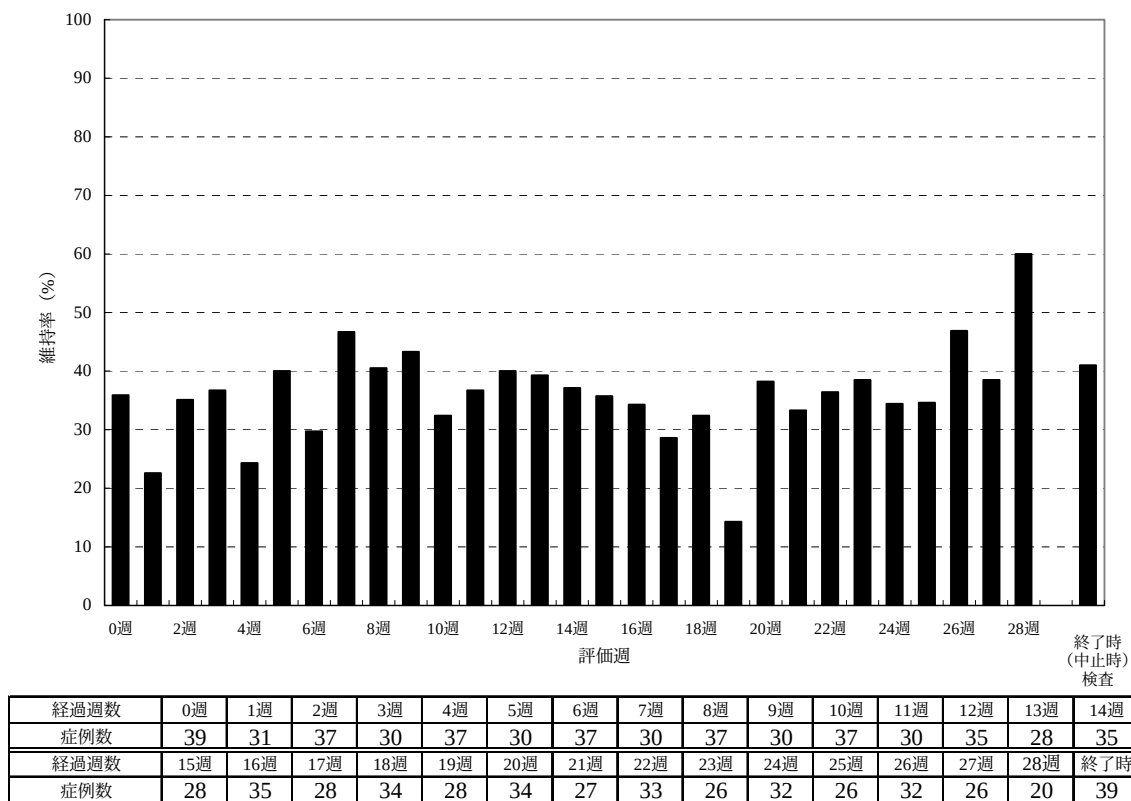
評価週	0週	2週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	18週	20週	22週	24週	26週	28週	終了時(中止時)
症例数	59	59	58	57	57	56	54	53	53	52	51	49	46	45	27	59

<図 5 Hb 濃度の推移 (平均値±標準偏差、FAS) (申請者作成)>

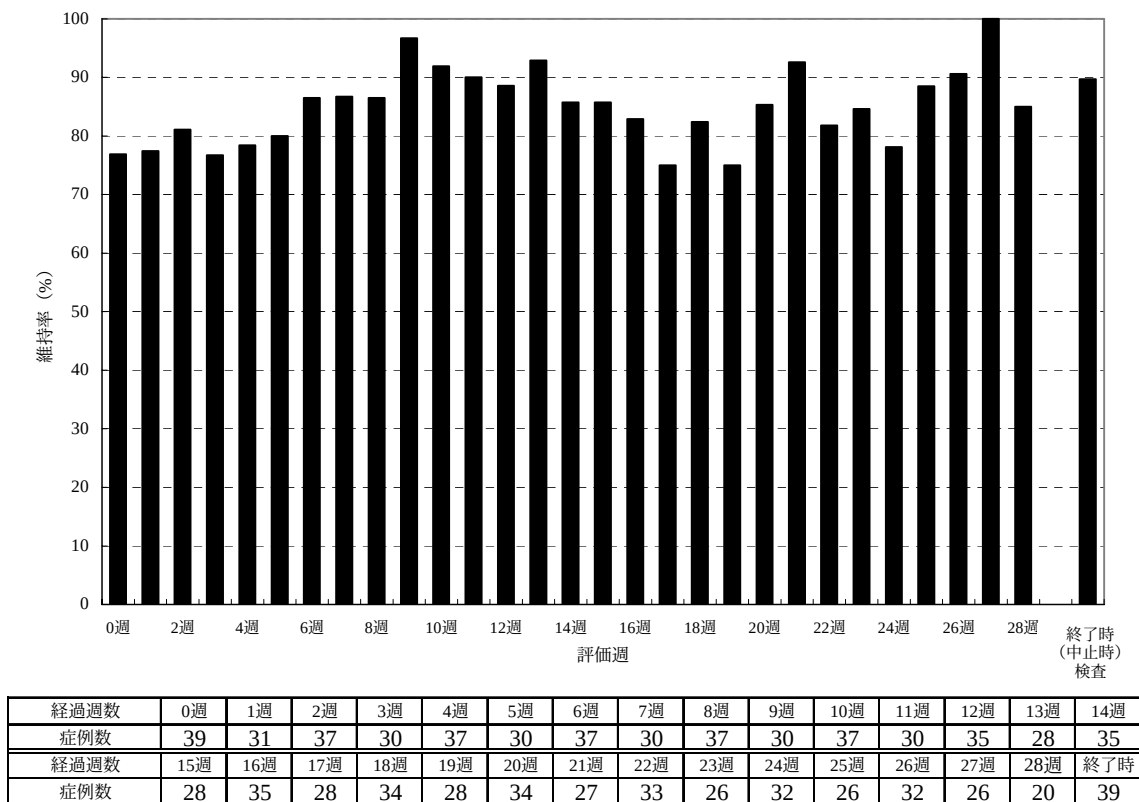


経過週数	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週
症例数	39	31	37	30	37	30	37	30	37	30	37	30	35	28	35
経過週数	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	28週	終了時
症例数	28	35	28	34	28	34	27	33	26	32	26	32	26	20	39

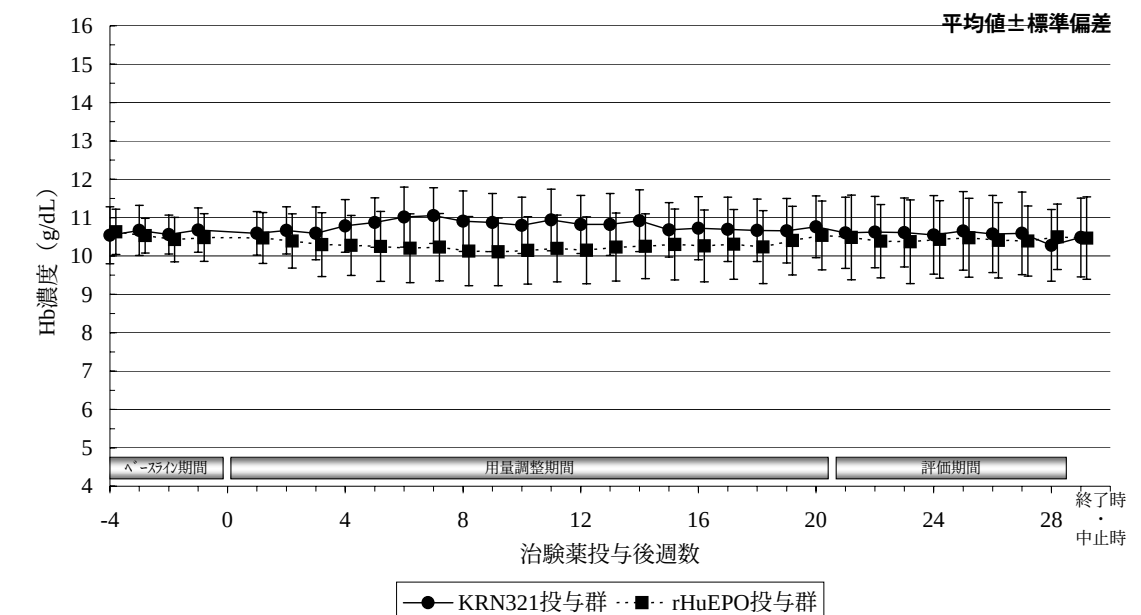
<図 6 Hb 濃度の推移 (平均値±標準偏差、FAS) (申請者作成)>



<図 7 目標 Hb 濃度 (11.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下) 維持率 (申請者作成) >



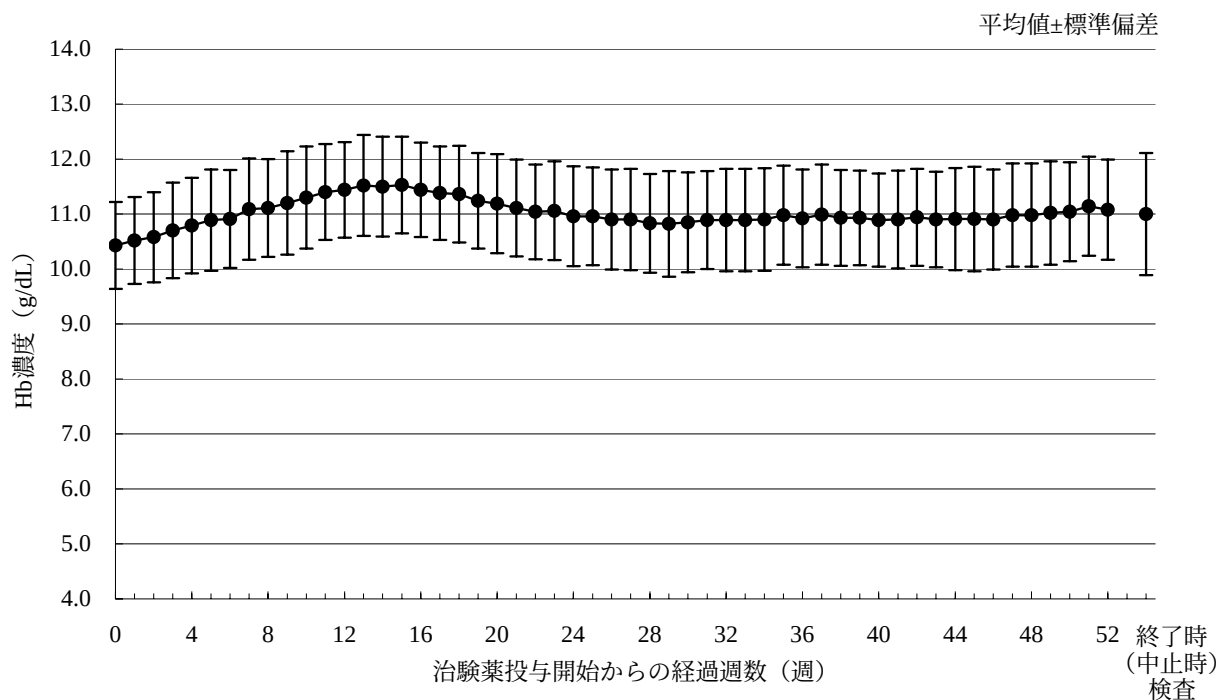
<図 8 治療 Hb 濃度 (10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満) 維持率 (申請者作成) >



治験薬投与後週数		-4週	-3週	-2週	-1週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週
症例数	KRN321投与群	38	38	37	39	39	39	39	39	39	39	39	37	39	39	39	39	39
	rHuEPO投与群	51	51	51	51	50	51	50	49	49	51	51	50	50	50	50	49	51
治験薬投与後週数		14週	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	28週	終了時	
症例数	KRN321投与群	39	39	35	39	39	39	39	39	39	39	39	39	39	38	31	39	
	rHuEPO投与群	51	51	47	51	51	51	51	49	51	51	50	51	51	48	39	51	

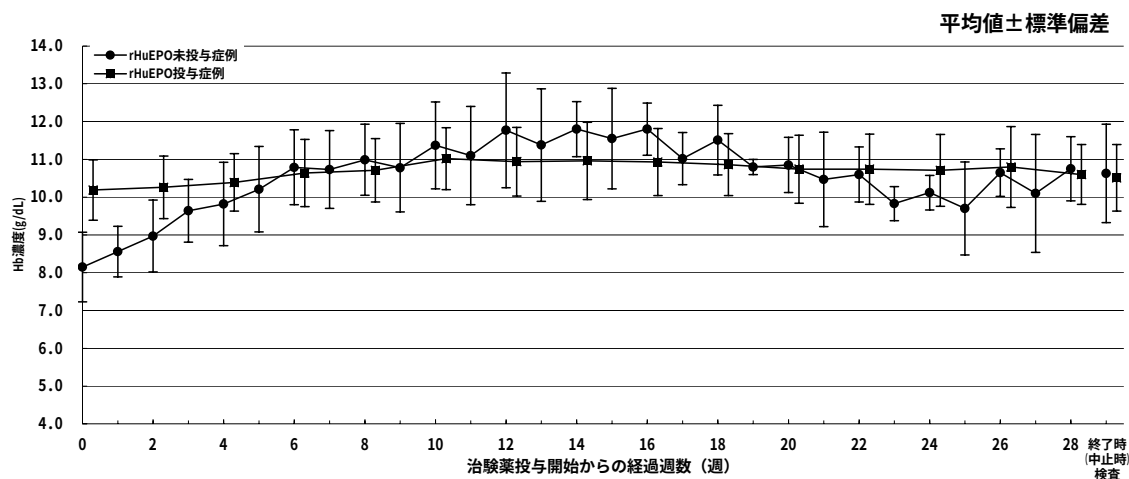
機構注) KRN321：本薬、KRN5702：rHuEPO

<図 9 Hb 濃度の推移 (平均値±標準偏差、PPS) (A03 試験) (申請者作成)>



評価週	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週
症例数	513	512	508	506	503	500	495	494	492	489	487	485	482	468	469
評価週	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	28週	29週
症例数	462	471	460	455	459	456	453	451	449	447	445	444	441	439	436
評価週	30週	31週	32週	33週	34週	35週	36週	37週	38週	39週	40週	41週	42週	43週	44週
症例数	432	409	428	413	419	409	395	411	409	407	407	407	403	398	397
評価週	45週	46週	47週	48週	49週	50週	51週	52週	終了時						
症例数	397	395	392	390	386	383	382	353	513						

<図 10 本薬投与開始後 52 週までの Hb 濃度の推移 (03-A08 試験、平均値±標準偏差、FAS) (申請者作成) >



rHuEPO製剤未投与症例

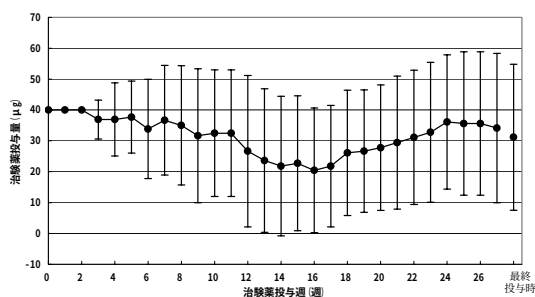
評価週	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週	15週
症例数	13	13	13	13	13	13	13	12	11	8	10	6	10	6	9	4
評価週	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	終了時(中止時)		
症例数	9	5	7	3	6	3	6	3	6	3	6	2	6	13		

rHuEPO製剤投与症例

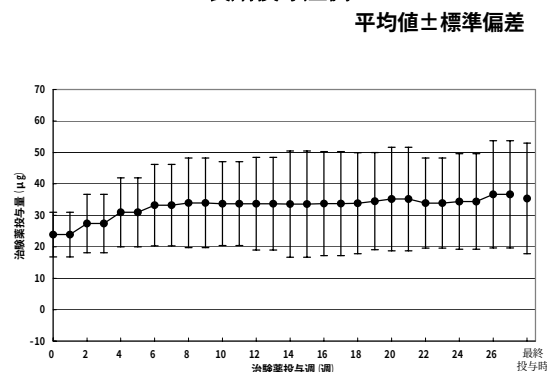
評価週	0週	2週	4週	6週	8週	10週	12週	14週	16週	18週	20週	22週	24週	26週	28週	終了時(中止時)
症例数	59	59	58	57	57	56	54	53	53	52	51	49	46	45	27	59

<図 11 Hb 濃度の推移 (平均値±標準偏差、FAS) (03-A09 試験) (申請者作成) >

rHuEPO 製剤未投与症例



rHuEPO 製剤投与症例



rHuEPO製剤未投与症例

治験薬投与週	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週
症例数	13	13	13	13	13	13	13	12	12	12	12	12	12	11	11
治験薬投与週	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	最終投与時	
症例数	11	11	11	9	9	9	9	9	9	9	8	8	6	13	

rHuEPO製剤投与症例

治験薬投与週	0週	1週	2週	3週	4週	5週	6週	7週	8週	9週	10週	11週	12週	13週	14週
症例数	59	59	58	58	57	57	57	57	57	57	54	54	54	54	54
治験薬投与週	15週	16週	17週	18週	19週	20週	21週	22週	23週	24週	25週	26週	27週	最終投与時	
症例数	54	52	52	52	51	51	51	48	48	46	46	27	27	59	

<図 12 週あたりの治験薬投与量の推移 (平均値±標準偏差、FAS) (03-A09 試験) (申請者作成) >

4. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量等を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は生物由来製品に該当し、原体及び製剤は劇薬に該当し、新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は8年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

透析施行中の腎性貧血

【用法・用量】

本剤は、エリスロポエチン製剤から切り替えて使用する。

通常、成人には週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回投与に変更することができる。その場合には、通常、成人には2週に1回 30～120 μ g を静脈内投与する。

腹膜透析患者で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回投与に変更することができる。その場合には、通常、成人には4週に1回 60～180 μ g を静脈内投与する。

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 180 μ g とする。

貧血改善効果の目標値は、ヘモグロビン濃度で 11g/dL（ヘマトクリット値で 33%）前後とする。