審議結果報告書

平成23年3月1日 医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ミルセラ注シリンジ $25\,\mu\,\mathrm{g}$ 、同注シリンジ $50\,\mu\,\mathrm{g}$ 、同注シリンジ $75\,\mu\,\mathrm{g}$ 、同注シリンジ $100\,\mu\,\mathrm{g}$ 、同注シリンジ $150\,\mu\,\mathrm{g}$ 、同注シリンジ $250\,\mu\,\mathrm{g}$

[一般名] エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

[申 請 者] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成21年7月22日

[審議結果]

平成23年2月21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。

審査報告書

平成23年2月10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] ミルセラ注シリンジ 25μg、同注シリンジ 50μg、同注シリンジ 75μg、同注シリンジ 100μg、同注シリンジ 150μg、同注シリンジ 200μg、同注シリンジ 250μg

「一般名」 エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

[申請者名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成21年7月22日

[剤形・含量] 1 シリンジ(0.3mL) 中にエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)を $25 \mu g$ 、 $50 \mu g$ 、 $75 \mu g$ 、 $150 \mu g$ 、 $150 \mu g$ 、 $200 \mu g$ 又は $250 \mu g$ 含有する注射剤

[申請区分] 医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品

「本質]

(日本名) エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) は PEG 化糖タンパク質 (分子量:約60,000) であり、直鎖メトキシポリエチレングリコール (分子量:約30,000) 1 分子がエポエチン ベータ (遺伝子組換え) の1アミノ酸残基(主な結合位置: Ala1、Lys45 またはLys52) にアミド結合している。

Epoetin Beta Pegol is a pegylated glycoprotein (molecular weight: ca. 60,000) consisting of a linear methoxy polyethylene glycol molecule (molecular weight: ca. 30,000) attached to an amino acid residue (a probable attachment site: Ala1, Lys45 or Lys52) of Epoetin Beta (Genetical Recombination) via an amide linkage.

構造式:

<エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) の化学構造>

APPRLICDSR VLERYLLEAK EAENITTGCA EHCSLNENIT VPDTKVNFYA
WKRMEVGQQA VEVWQGLALL SEAVLRGQAL LVNSSQPWEP LQLHVDKAVS
GLRSLTTLLR ALGAQKEAIS PPDAASAAPL RTITADTFRK LFRVYSNFLR
GKLKLYTGEA CRTGD

糖鎖結合部位: N24、N38、N83 及び S126 主な PEG 化部位: A1、K45 及び K52

<エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) のアミノ酸配列>

NeuAc α 2—3Gal β 1—4GlcNAc β 1—2Man α 1 $_6$ Fuc α 1—6 Man β 1—4GlcNAc β 1—4GlcNAc β 1—4GlcNAc β 1—4GlcNAc β 1—2Man α 1 3

NeuAc α 2—3Gal β 1—4GlcNAc β 1—6 NeuAc α 2—3Gal β 1—4GlcNAc β 1—2Man α 1 \searrow 6 Man β 1—4GlcNAc β 1—4GlcNAc β 1—4GlcNAc β 1—4GlcNAc β 1—4GlcNAc β 1—4GlcNAc β 1—2Man α 1 γ 3

NeuAc: N-アセチルノイラミン酸、Gal: ガラクトース、GlcNAc: N-アセチルグルコサミン、Man: マンノース、Fuc: フコース

<エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) の主な N 結合型糖鎖構造>

| Neu5Acα2—6 \ GalNAc | Galβ1—3 | Neu5Acα2—3Galβ1—3 | Neu5Acα2—3Calβ1—3 | Neu5Acα2—3

Neu5Ac: N-アセチルノイラミン酸、Gal: ガラクトース、GalNAc: N-アセチルガラクトサミン

<エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) の主な O 結合型糖鎖構造>

[特記事項] 特になし

[審查担当部] 新薬審查第一部

審査結果

平成 23 年 2 月 10 日

[販 売 名] ミルセラ注シリンジ 25μg、同注シリンジ 50μg、同注シリンジ 75μg、同注シリンジ 100μg、同注シリンジ 150μg、同注シリンジ 200μg、同注シリンジ 250μg

[一般 名] エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

[申請者名] 中外製薬株式会社

「申請年月日 平成21年7月22日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の腎性貧血に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを 踏まえると、安全性は許容可能と判断する。

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・効果及 び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 腎性貧血

[用法・用量] <血液透析患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 50μ g を 2 週に 1 回静脈内投与する。

2. エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 $100 \mu g$ 又は $150 \mu g$ を 4 週に 1 回静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、 $1 \odot 25 \sim 250 \mu g$ を $4 \odot 4 \odot 10$ 間に $1 \odot 10$ を $1 \odot 10$ である。

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 250µg とする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 $25\mu g$ を 2 週に 1 回皮下又は静脈内投与する。

2. エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、 $1 回 100 \mu g$ 又は $150 \mu g$ を 4 週に 1 回皮下又は静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)として、 $1 = 25 \sim 250 \mu g$ を $4 = 25 \sim 250 \mu g$ を 4

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 250μg とする。

審査報告(1)

平成 23 年 1 月 14 日

I. 申請品目

[販 売 名] ミルセラ注シリンジ 25μg、同注シリンジ 50μg、同注シリンジ 75μg、

同注シリンジ 100 μg、同注シリンジ 150 μg、同注シリンジ 200 μg、同注

シリンジ 250μg

[一般名] エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

[申請者名] 中外製薬株式会社

[申請年月日] 平成21年7月22日

[剤形・含量] 1 シリンジ (0.3mL) 中にエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

を 25μg、50μg、75μg、100μg、150μg、200μg 又は 250μg 含有する注射

剤

[申請時効能·効果] 腎性貧血

「申請時用法・用量」 1. 初期投与期

<血液透析施行中の腎性貧血>

通常、成人には $1 回 50 \mu g$ を 2 週に 1 回静脈内投与する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で <math>11 g/dL(ヘマトクリット値で 33%)前後とする。

<透析導入前の腎性貧血>

通常、成人には1回25µg、早期に貧血の是正が必要な場合には1回50µgを2週に1回静脈内又は皮下投与する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で12g/dL(ヘマトクリット値で36%)前後とする。ただし、重篤な心・血管系疾患の既往や合併、あるいは医学的に必要のある患者では、貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で11g/dL以上(ヘマトクリット値で33%以上)とする。

<腹膜透析施行中の腎性貧血>

通常、成人には1回50μgを2週に1回静脈内又は皮下投与する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で12g/dL(ヘマトクリット値で36%)前後とする。ただし、重篤な心・血管系疾患の既往や合併、あるいは医学的に必要のある患者では、貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で11g/dL以上(ヘマトクリット値で33%以上)とする。

なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減する。

2. 維持投与期

貧血改善効果が得られた後は、通常、維持量として、4週に1回25~200μgを静脈内又は皮下投与する。なお、貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は1回250μgとする。ただし、血液透析施行中の腎性貧血患者の投与経路は静脈内投与に限ることとする。

Ⅱ. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。

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

腎性貧血は慢性腎臓病(chronic kidney disease:以下、「CKD」)の合併症の一つであり、腎臓で産生される造血因子エリスロポエチン(erythropoietin:以下、「EPO」)の産生能低下を主因とし、貧血の原因が腎障害以外に考えられない場合に診断される。腎性貧血は、CKD患者において、血清クレアチニン値 2mg/dL以上又はクレアチニンクリアランス 20~35mL/min 未満程度の保存期慢性腎臓病(non-dialysis:以下、「ND」)の状態から発症頻度が急激に増加する。

腎性貧血の治療を目的として赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent:以下、「ESA」)が開発され、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」)であるエポエチン アルファ(遺伝子組換え)(以下、「EPOα」)及びエポエチン ベータ(遺伝子組換え)(以下、「EPOβ」)が承認され、その後、NDに対する適応拡大が行われた。また、持続型のESAであるダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)(以下、「DA」)は、従来のrHuEPO製剤より少ない投与頻度で貧血の治療が可能であり、2007年4月に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として承認され、2010年4月にNDも含む「腎性貧血」の効能・効果が承認されている。

エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) は、F. Hoffmann-La Roche Ltd. において開発された $EPO\beta$ に 1 分子の直鎖メトキシポリエチレングリコール分子を化学的に結合することにより合成される持続型の ESA であり、rHuEPO 製剤に比べ血中消失半減期が大幅に延長され、従来の rHuEPO 製剤より少ない投与頻度での貧血治療が可能となることが期待されている。

本薬は、2007年7月に欧州において初めて承認された後、2010年10月現在、米国をはじめとする世界104ヵ国において透析患者及びND患者の腎性貧血に対して承認されている。

なお、20 年 ■ 月に社団法人 日本腎臓学会より「Ro50-3821¹ (Mircera) の早期承認に関する要望」が厚生労働大臣宛に提出された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

目的物質であるエポエチン ベータ ペゴルは、rHuEPO をコードする cDNA を導入したチャイニーズハムスター卵巣細胞(以下、「CHO 細胞」)から産生された 165 個のアミノ酸残基 $(C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$ 、分子量: 18,235.70Da)からなる糖タンパク質(分子量: 約 30,000Da)である EPO β に、平均分子量約 30,000Da の直鎖メトキシポリエチレングリコール(以下、「PEG」;メトキシポリエチレングリコールブタン酸の N-ヒドロキシスクシンイミド(以下、「NHS」) エステル)を結合比率 1:1 で共有結合させた修飾糖タンパク質(分子量: 約 60,000Da)である。分子内に 2 本のジスルフィド結合(Cys7-Cys161 及び Cys29-Cys33)を有し、N-結合型糖鎖が Asn24、Asn38 及び Asn83 に、O-結合型糖鎖が Ser126 に結合し、また、PEG は、主て Ala1、Lys45 又は Lys52 に結合している。なお、目的物質関連物質は定義されていない。

6

¹ 本薬の治験成分記号

(1) 原薬の製造方法

PEG 化反応に用いる EPOβ は、本邦既承認製剤である EPOβ(販売名:エポジン注シリンジ 750 他) と種細胞株 (DN2-3α3 細胞株) が同一であるが、セルバンクシステム (マスターセル バンク〈以下、「MCB」〉及びワーキングセルバンク〈以下、「WCB」〉)並びに EPO 原液 を得るための培養工程及び精製工程が異なる。

1) 遺伝子発現構成体の構築及びセルバンクの調製

rHuEPO 遺伝子をコードする発現ベクターDN2-3 を CHO 細胞に導入した DN2-3α3 細胞株 を、有血清培地で培養したのちに、無血清培地で馴化及び培養することにより、MCB が調製 された。また、MCB から WCB が調製された。

2) セルバンクの性質及び管理

MCB、WCB 及び医薬品製造のために in vitro 細胞齢の上限にまで培養された細胞(以下、 「CAL」)について、表 1 に示す特性解析試験が実施され、製造期間中の遺伝的安定性が確 認された。

MCB WCB 試験項目 CAL (WCB 生存率 牛存率 生存率・倍加時間 倍加時間 MTX 耐性 倍加時間 時間 時間 MTX 耐性 CHO 細胞由来 アイソザイム分析 CHO 細胞由来 CHO 細胞由来 CHO 細胞と一致 DN2-3 と一致 染色体分析 構造遺伝子の全塩基配列 DN2-3 と一致 サザンブロット分析遺伝子コピー数 DN2-3 と一致 DN2-3 と一致 コピー コピー コピー ノーザンブロット分析 等電点電気泳動及びウェスタンブロット分析 キャピラリー電気泳動 ^{b)} EPOβ mRNA の発現を確認 無血清培地馴化前の細胞と-MCB から得られた EPOB と同等 糖鎖構造解析 MCB から得られた EPOβ と同等

<表1 セルバンク等における特性解析試験―

また、MCB、WCB 及び CAL について、表 2 に示す純度試験が実施され、MCB 及び CAL でA型及びC型レトロウイルス様粒子が認められたことを除き、実施された試験項目の範囲 で非ウイルス性感染性物質及び外来性ウイルスは検出されなかった。

<表2 セルバンク等における純度試験一覧>

陰性		
	_	陰性
陰性	_	陰性
陰性	_	_
陰性	_	_
=	_	陰性
陰性	_	_
陰性	_	_
陰性	_	_
陰性	_	陰性
陰性	_	陰性
A 型及び C 型レトロウイルス様粒子	_	A 型及び C 型レトロウイルス様粒子
以外のウイルス様粒子を認めない		以外のウイルス様粒子を認めない
陰性	陰性	陰性
陰性	陰性	陰性
	陰性 陰性 陰性 陰性 陰性 陰性 陰性 陰性 以外のウイルス様粒子を認めない 陰性	陰性

MTX: メトトレキサート、-: 未実施
^{a)} 培養細胞から産生される **EPO**β で実施

b) **EPO** 原液で実施

マウス胎仔繊維芽細胞(MCB でのみ実施)、アフリカミドリザル腎臓由来細胞、ヒト胎児正常肺組織由来細胞及び CHO 細胞で実施

b) モルモット (MCB でのみ実施) 、成熟マウス、乳飲みマウス及び発育鶏卵で実施。 ウシウイルス性下痢ウイルス、ウシアデノウイルス、ウシパルボウイルス、ウシ RS ウイルス、ブルータングウイルス、レオウイル

ス3型、パラインフルエンザウイルス3型及び狂犬病ウイルス の ブタパルボウイルス及びパラインフルエンザウイルス3型

MCB 及び WCB は液体窒素タンクの気相中(-130℃以下)で保存される。MCB は複数の施設で保存され、保存中の安定性は、 年毎に細胞生存率を評価することにより確認される。ただし、MCB から WCB が更新された場合には、WCB 更新時点から改めて 年毎に細胞生存率が評価されるが、MCB の更新予定はない。

WCB の保存中の安定性は、培養工程で確認される。ただし、 年以上 EPOβ が製造されなかった場合は、 年毎に細胞生存率を評価することにより確認される。WCB の更新はその保有残存本数に応じて決定され、MCB から WCB (WCB の調製手順に従って調製される。WCB の更新の際には、アイソザイム分析、無菌試験及びマイコプラズマ否定試験に加え、実生産スケールで製造された EPOβ の糖鎖構造解析が実施され、WCB としての適格性が確認される。

3) 製造工程

原薬の製造工程は、以下のとおりである。

MCB 又は WCB の融解	mu 1 +H	工程内管理
#種培養工程 装置:	製造工程 MCR マは WCR の融解	
 装置:		 細的化方索
培地:MTX 含有		NUNC工行中
押培地 接種培養工程 細胞生存率 細胞生存率 接置:		
接種培養工程 接置:		
接置:		細胞生存率
生産培養工程 装置: L 又は は は は は は は は は は は は は は は は は は は		
装置: L 又は	培地:MTX 不含 用培地	
培地: MTX 不含 用培地 ハーベスト工程 遠心分離前の細胞培養液: 装置:遠心分離機 EPOβ 濃度、無菌試験、マイコプラズマ試験 (Pokk) a) 及び外来性ウイルス試験 (in vitro) 遠心分離後の細胞培養液: ボンドトキシン及びバイオバーデン エンドトキシン及びバイオバーデン 第二工程 (アフィニティークロマトグラフィー) 装置: カラム EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドトシン 第二工程 (疎水クロマトグラフィー) EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドト		細胞生存率及び細胞倍加時間
ホーベスト工程		
 装置:遠心分離機 EPOβ 濃度、無菌試験、マイコプラズマ試験(Po 法) a) 及び外来性ウイルス試験(in vitro) 遠心分離後の細胞培養液: エンドトキシン及びバイオバーデン 第一工程(アフィニティークロマトグラフィー) 装置: ロ収率、バイオバーデン及びエンドトシンとでは、ロ収率、バイオバーデン及びエンドトシンとでは、ロ収率、バイオバーデン及びエンドトランとでは、ロ収率、バイオバーデン及びエンドトランと 		
 法) a) 及び外来性ウイルス試験 (in vitro) 遠心分離後の細胞培養液:		
遠心分離後の細胞培養液: エンドトキシン及びバイオバーデン 第一工程(アフィニティークロマトグラフィー) 装置: カラム EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドトシン 第二工程(疎水クロマトグラフィー) EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドト	装置:遠心分離機	EPOβ濃度、無菌試験、マイコプラズマ試験(PCR)
エンドトキシン及びバイオバーデン 第一工程(アフィニティークロマトグラフィー) 装置: カラム 第二工程(疎水クロマトグラフィー)		
 第一工程(アフィニティークロマトグラフィー) 装置: カラム 第二工程(疎水クロマトグラフィー) EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドトシン EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドト 		
装置: カラム シン 第二工程 (疎水クロマトグラフィー) EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドト	第二丁卯 (アファーティーカロートガラフィー)	エントトキンノ及Uハイスハーナン EDOO 純度 同位家 バノナバーデン及びエンドトキ
第二工程(疎水クロマトグラフィー) EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドト	21. — (
		1 7 7
	装置:疎水性カラム	シン
カラム又は同等品)		
を含む緩衝液で溶出)		
第三工程 (クロマトグラフィ EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドト	第三工程(EPOβ純度、回収率、バイオバーデン及びエンドトキ
<u>ー)</u> シン	<u> </u>	シン
装置:		
第四工程(ウイルス除去フィルターろ過) 回収率		回収率
装置:		
第五工程(逆相クロマトグラフィー) EPOβ 純度及び回収率		EPOβ 純度及び回収率
装置: 逆相カラム		
クンスとは同寺中) (を含む緩衝液で洗浄)		
及び溶出)		
		pH、タンパク質含量、回収率及びバイオバーデン
装置: 陰イオン交換カラム	装置:陰イオン交換カラム	F / FIEL DATA / Y
カラム又は同等品)		
第七工程 (ろ過・分注) 全回収率		全回収率
装置: μm フィルター		
EPO 原液(重要中間体)		
第八工程 (融解)		
第九工程(限外ろ過) EPOβ 純度、バイオバーデン及びエンドトキシン		
		エポエチン ベータ ペゴル純度、バイオバーデン及
PEG 化試薬: 平均分子量約 30,000Da の PEG を含む b) びエンドトキシン		びエンドトキシン
反応条件: ℃、 時間		

第十一工程(陽イオン交換クロマトグラフィー(1))	エポエチン ベータ ペゴル純度、バイオバーデン及
装置:陽イオン交換カラム	びエンドトキシン
カラム)	
第十二工程(陽イオン交換クロマトグラフィー(2))	エポエチン ベータ ペゴル純度、バイオバーデン及
装置:陽イオン交換カラム	びエンドトキシン
カラム)	
第十三工程(限外/透析ろ過)	バイオバーデン及びエンドトキシン
分画分子量: Da	
第十四工程(ろ過・分注)	
装置: μm フィルター	
原薬	

____: 重要工程

原薬の製造工程について、実生産スケールでのプロセスバリデーションが実施され(表 3 に評価項目を示す)、各製造工程は、恒常的に適切に管理されていることが示された。また、再加工のバリデーションの結果、第■、第■及び第■■工程では □ 回、第■工程では □ 回、第■工程では □ 可までの再加工が可能であることが確認された。第■■工程については、再加工を実施する前にバリデーションを行うこととされている。

<表3 プロセスバリデーションにおける各製造工程の評価項目>

	(次と) ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・
製造工程	試験項目
接種培養工程	、細胞生存率及び
生産培養工程	、細胞密度、細胞生存率及び EPO 🔤
ハーベスト工程	遠心分離前の細胞培養液:無菌試験、マイコプラズマ否定試験及び外来性ウイルス試験(in vitro)
	遠心分離後の細胞培養液:バイオバーデン及びエンドトキシン
第一工程	収量、EPOβ 純度、回収率、バイオバーデン及びエンドトキシン
第二工程	収量、EPOβ純度、回収率、バイオバーデン及びエンドトキシン
第三工程	収量、EPOβ純度、回収率、バイオバーデン及びエンドトキシン
第四工程	収量及び回収率
第五工程	収量、EPOβ 純度及び回収率
第六工程	収量、回収率及びバイオバーデン
第七工程	バイオバーデン及びエンドトキシン
第九工程	、EPOβ 純度、 MAIN 、バイオバーデン及びエンドトキシン
第十工程	、エポエチン ベータ ペゴル純度、バイオバーデン及びエンドトキシン
第十一工程	、エポエチン ベータ ペゴル純度、 バイオバーデン及びエンドトキシン
第十二工程	、、エポエチン ベータ ペゴル純度、、バイオバーデン及びエンドトキシン
第十三工程	、・バイオバーデン及びエンドトキシン

原薬の製造工程における不純物の除去能が評価され、表 4 に示す不純物が恒常的に十分除去されることが確認された。

<表 4 製造工程における不純物の除去能の評価項目>

製造工程	評価項目
第一~第七工程	EPO に由来する不純物(EPOβ 会合体、EPOβ 分解物及び*不純物A
	製造工程由来不純物(宿主細胞由来タンパク質〈以下、「HCP」〉、宿主細胞由来 DNA、
	、 <u> </u>
	、、
第八~第十四工程	目 <u>的物質由来不純物(*不純物β</u> 〈
	EPOβ_)
	製造工程由来不純物(EPOβ、 EPOβ、 及び DO

a) PCR 法が陽性の場合には培養法及び DNA 染色法を実施

PEG 化試薬の管理規格として、性状、確認試験(赤外吸収スペクトル及び 子量、純度試験(逆相クロマトグラフィー〈以下、「RP-HPLC」〉及びサイズ排除クロマトグラフィー〈以下、「SE-HPLC」〉)、 残留溶媒(
 ドトキシン、微生物限度及び
 (以下、「
 (以下、「
 (以下、「

さらに、各製造工程の中間体の安定性評価が実施され、保存条件及び保存期間が定められた。

4) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程において、宿主細胞である CHO 細胞以外の動物由来原材料は使用されていない。

MCB、WCB 及び CAL について純度試験が実施され、非ウイルス性感染性物質及び外来性ウイルスの混入がないことが確認されている(「2)セルバンクの性質及び管理」の項参照)。また、ハーベスト工程における遠心分離前の細胞培養液に対して、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)が工程内管理試験として実施される。

さらに、表 5 に示す 4 つのモデルウイルスを用いてウイルスクリアランス試験が実施され、いずれのモデルウイルスも製造工程で十分に不活化/除去されることが示された。

f	製造工程	仮性狂犬:	ズベー / - : : 病ウイルス	異種		レオウイ	ルス3型	マウスマイ		
		WIE JEJOH JATA			病ウイルス	, , ,	, <u>.</u>	ウイルス		
カラム樹脂		未使用	再使用	未使用	再使用	未使用	再使用	未使用	再使用	
第二	精製工程									
工程	処理) -							
第三工程										
j	第四工程									
第五	精製工程									
工程					L					
第六工程										
総ク	リアランス値	≥16.50 (0.81)	≥18.12 (0.92)	≥17.76 (0.81)	≥17.16 (0.83)	≥8.36 (0.54)	≥8.27 (0.59)	12.42 (1.57)	13.92 (1.53)	

<表 5 製造工程におけるウイルスクリアランス試験結果>

ウイルス除去率 (log₁₀) (95%信頼区間)、

5) 製造工程の開発の経緯(同等性/同質性)

原薬の製造工程の開発の過程における製造方法の主な変更点を以下の①~④に示した。なお、初期プロセス及び1Fプロセスがパイロットスケール、2Fプロセス(garana) スケール)、3Fプロセス(garana) 及び3Fプロセスの拡大製造スケール(garana) が実生産スケールとされている。

- ① 初期プロセスから 1F プロセス
 - ・ 第八工程に用いる EPO 原液の量の変更
 - ・ 第十一工程における樹脂の種類、最大負荷量、線流速、緩衝液組成及び溶出方法の変更、 並びに希釈操作の追加
 - ・ 第十二工程の追加
 - ・ 原薬の組成変更 (原薬の濃度及び緩衝液組成)
- ② 1Fプロセスから 2Fプロセス (gスケール)
 - ・ 第八工程に用いる EPO 原液の量の変更
 - ・ 第十一及び第十二工程におけるカラム体積、カラム径及び流速の変更

- ③ 2Fプロセス (gスケール)から3Fプロセス (gスケール)
 - ・ 播種培養工程~第七工程の製造設備の追加
 - ・ 第八工程~第十四工程の設備変更
- ④ 3Fプロセスの拡大製造スケール(gスケール)の追加
 - ・ 第八工程に用いる EPO 原液の量の変更
 - 第十一工程におけるカラム体積及び樹脂高の変更
 - ・ 第十二工程における負荷量の変更
 - ・ 第十三工程における溶出時のエポエチン ベータ ペゴル濃度の変更

製造方法の変更時には、それぞれ表 6 に示す試験が実施され、初期プロセス、1F プロセス、 2F プロセス (g スケール)、3F プロセス (g スケール)及び 3F プロセスの拡大製造スケ ール (g スケール) で製造された原薬は同等/同質と判断された。

製造工程 評価項目 評価項目

世状、pH、確認試験(還元条件下での SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動(以下、「SDS-PAGE」)及びペプチドマップ)、精鎖構造(N-結合型精鎖、 及びシアル酸含量)、純度試験(SE-HPLC)、エンドトキシン、微生物限度、タンパク質含量、力価、遊離 PEG、 及び安定性(長期保存試験)

世状、pH、確認試験(SDS-PAGE 及びペプチドマップ)、 横鎖構造(N-結合型精鎖、 及びシアル酸含量)、 (以下、「 以下、「 」」)、 PEG 化部位異性体、純度試験(RP-HPLC 及び SE-HPLC)、エンドトキシン、微生物限度、タンパク質含量、力価、遊離 PEG、 及び安定性(長期 R 5計解) ①初期プロセスから 1F プロセス ②1F プロセスから 2F プロセス(■g スケ 保存込験)

性状、pH、確認試験(SDS-PAGE 及びペプチドマップ)、
がジアル酸含量)、
PEG 化部位異性体、純度試験(RP-HPLC 及び SE-HPLC)、エンドトキシン、微生物限度、タンパク質含量、力価、遊離 PEG、
及び安定性(長期保存試験及び加速試験)

性状、pH、確認試験(SDS-PAGE 及びペプチドマップ)、精鎖構造(
以下、「
は、ジアル酸含量及び脱シアル酸化 N-結合型精鎖解析)、アイソフォーム(
新位異性体、純度試験(RP-HPLC、SE-HPLC 及び SDS-PAGE)、エンドトキシン、微生物限度、タンパク質含量、力価、遊離 PEG 及び安定性(長期保存試験及び加速試験) ③2F プロセス (■g スケール) から 3F プ ロセス (■gスケール) 43Fプロセスの拡大 製造スケールの追加 gスケール)

<表 6 製造工程の開発における同等性/同質性評価項目>

(2) 原薬

1) 特性解析

エポエチン ベータ ペゴルは EPOB に PEG が結合した修飾糖タンパク質であることから、 EPOβ での評価が適切と考えられる項目は、EPO 原液を用いて評価がなされている。EPO 原 液及び原薬の解析項目を表7に示す。

<表7 EPO 原液及び原薬の解析項目>									
特性	試験方法	EPO 原液	原薬						
タンパク質構造	アミノ酸組成	0	_						
	完全アミノ酸配列	0	_						
	N 末端アミノ酸配列	0	_						
	C末端アミノ酸配列	0	_						
	ペプチドマップ	0	_						
	ジスルフィド結合	0	_						
	糖鎖結合部位	0	_						
	PEG 化部位	_	Ō						
	マトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析	_	0						
精鎖構造	糖組成分析	0	_						
	シアル酸含量	0							
	脱グリコシル化解析	0							
	糖鎖結合ペプチドの質量分析	0	_						
42m.44.11.304.14.18.18	糖鎖構造 (N-結合型糖鎖、O-結合型糖鎖及びシアル酸)		Ŏ						
物理的化学的性質	SDS-PAGE	0	0						
	等電点電気泳動	0							
	キャピラリーゾーン電気泳動	0							
	紫外可視吸収スペクトル	00							
	CD スペクトル	0	0						
	RP-HPLC								
免疫学的性質	SE-HPLC ウェスタンブロット	0	0						
生物学的性質	ウェヘタンフロット 力価	0	-						
生物子的性質		0	\vdash						
	PEG 化部位異性体の比率及び PEG 鎖長の違い 並びに EPOβ への複数分子の PEG の結合が力価に与える影響	_	0						

① 構造

アミノ酸組成分析及び 3 種類の消化酵素により生成したペプチドのアミノ酸配列分析の 結果、EPOβ のアミノ酸組成及びアミノ酸配列は、cDNA 配列から予想されるものと一致す ることが確認された。

エドマン分解法による N 末端アミノ酸配列解析及び Lys-C 消化ペプチドの質量分析による C 末端アミノ酸配列解析の結果、 $EPO\beta$ の N 末端アミノ酸配列は cDNA 配列から予想されるものと一致すること、及び C 末端のアミノ酸は Asp165 であり、 を有さないことが確認された。

Lys-C 消化で得られたペプチドを質量分析した結果、EPOβ の Leu153 及び Lys154 からなるジペプチド以外のペプチド断片の分子量は、アミノ酸配列から予想されるものと一致することが確認された。

還元試料及び非還元試料を用いたペプチドマップを比較した結果、2 本 (Cys7-Cys161 及 び Cys29-Cys33) のジスルフィド結合が確認された。

3 種類の消化酵素により生成したペプチドのアミノ酸配列及び質量分析の結果、EPO β の Asn24、Asn38 及び Asn83 に N-結合型糖鎖が、Ser126 に O-結合型糖鎖が結合していることが示された。

ペプチドマップの結果、EPOβ に 9 箇所ある PEG 結合可能部位 (Ala1、Lys20、Lys45、Lys52、Lys97、Lys116、Lys140、Lys152 及び Lys154) のうち、エポエチン ベータ ペゴルでは、主に Ala1、Lys45 又は Lys52 に PEG が結合していることが確認された。

質量分析の結果、エポエチン ベータ ペゴルの分子量は約 Daであった。

② 糖鎖構造

EPO β の Asn24、Asn38、Asn83 及び Ser126 に糖鎖が結合したペプチド断片の質量分析の結果、N-結合型糖鎖は 2 本鎖構造(主に で検出)、3 本鎖構造及び 4 本鎖構造のいずれかであることが、また O-結合型糖鎖は、Gal-GalNAc のコア構造に $0\sim2$ 個のシアル酸が結合した構造であることが確認された。

HPAEC-PAD 法による糖鎖マップ解析及び Ser126 に糖鎖が結合したペプチド断片の質量 分析の結果、 $EPO\beta$ 及びエポエチン ベータ ペゴルの N-結合型糖鎖の構造、O-結合型糖鎖の構造及びシアル酸含量は同様であった。

③ 物理的化学的性質

等電点電気泳動及びキャピラリーゾーン電気泳動の結果、EPOβの ○つのアイソフォーム

が確認された。

紫外可視吸収スペクトルを測定した結果、EPOβでは約 mm に吸収極大、約 mm に吸収極大、約 mm に吸収極小が確認された。

CD スペクトルを測定した結果、EPO β 及びエポエチン ベータ ペゴルの高次構造は α ヘリックス、 β シート、 β ターン、ランダム構造等が組み合わさった構造を有していることが示された。

RP-HPLC の結果、エポエチン ベータ ペゴル、***不純物**B(EPOβ)及び類縁物質(EPOβ)の含量は、それぞれ %以上、 %以下及び %以下であった。

SE-HPLC の結果、エポエチン ベータ ペゴル、***不純物B**、会合体及び低分子量体の含量は、それぞれ %以上、%以下、%未満及び %未満であった。

④ 免疫学的性質

ウェスタンブロットの結果、EPOβは、単一のブロードなバンドとして確認された。

⑤ 生物学的性質

マウスを用いて網状赤血球数の増加を評価した結果、EPO β の力価は $\times 10$ IU/mg(国際標準品を用いて設定)、エポエチン ベータ ペゴルの力価は $\times 10$ $\times 10$ U/mg(標準物質の力価を $\times 10$ U/mgと定義)であった 2 。

PEG 化部位異性体の比率及び PEG 鎖長の違い、並びに EPO β への複数分子の PEG の結合が、エポエチン ベータ ペゴルの力価に与える影響が評価された。その結果、PEG 化部位異性体の比率の違いは原薬の力価に大きな影響を与えないこと、 \blacksquare Da の PEG を 1 分子結合させた EPO β は 30kDa の PEG を 1 分子結合させた EPO β (エポエチン ベータ ペゴル) に比べて力価が低いこと、及び***不純物**Bはエポエチン ベータ ペゴルに比べて力価が低いことが示された。

⑥ 不純物

i) 目的物質由来不純物

エポエチン ベータ ペゴルの***不純物B**、会合体、低分子量体及び類縁物質が目的物質由来不純物とされた。いずれの目的物質由来不純物も、製造工程で恒常的に十分除去されることが確認されている。また、***不純物B**、会合体及び類縁物質は、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理されている。

なお、重要中間体である EPO 原液の EPO に由来する不純物である EPOβ 会合体、EPOβ 分解物及び ***不純物A** は、EPO 原液の製造工程で恒常的に十分除去されることが確認されている。また、EPOβ 会合体の含量は、EPO 原液の規格及び試験方法により管理されている。

ii) 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、

² EPO とエポエチン ベータ ペゴルの力価測定に用いた標準物質が異なることから、両者の単位 (IU/mg 及び U/mg) を相互に換算すること はできない

製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で恒常的に十分除去されることが確認されている。また、HCP及び宿主細胞由来 DNAの含量は、EPO原液において管理されている。

2) 規格及び試験方法

原薬の規格及び試験方法として、性状、pH、確認試験(SDS-PAGE 及びペプチドマップ)、シアル酸含量、脱シアル酸化 *N*-結合型糖鎖分析、PEG 化部位異性体、アイソフォーム()、純度試験(RP-HPLC、SE-HPLC、SDS-PAGE 及び遊離 PEG)、エンドトキシン、微生物限度、タンパク質含量及び力価が設定されている。

また、重要中間体であるEPO原液の規格及び試験方法として、性状、pH、確認試験(ウェスタンブロット法)、シアル酸含量、アイソフォーム分析(キャピラリー電気泳動法)、純度試験(RP-HPLC、SE-HPLC、SDS-PAGE及びHCP)、エンドトキシン、微生物限度、タンパク質含量及び力価が設定されている。なお、MCB又はWCB 1 バイアルを用いて製造された一連のEPO原液のうち、初回及び最終ロットについては、純度試験(宿主細胞由来DNA 3)、ペプチドマップ、脱シアル酸化N-結合型糖鎖分析及び脱グリコシル化解析も実施される。

3) 原薬の安定性

パイロットスケールで製造された1ロット及び実生産スケールで製造された14ロットをテフロン容器に分注した試料を用いて、表8に示す安定性試験が実施された。

(X o NA o X CLE Wood)											
プロセス	長期保存試験	加速試験	ロット数	試験項目							
1F プロセス	-70℃、72 ヵ月	_	1ロット	性状、pH、純度試験(RP-HPLC、							
	-20℃、24 ヵ月			SE-HPLC 及び SDS-PAGE)、タンパ							
				ク質含量及び力価							
2F <u>プ</u> ロセス	-70℃、72 ヵ月	4℃、12ヵ月	1ロット	性状、pH、純度試験(RP-HPLC、							
(g スケール)	-20℃、48 ヵ月	25℃、12週		SE-HPLC 及び SDS-PAGE)、タンパ							
_		35℃、12 週		ク質含量、力価及び参考試験 (シアル							
				酸含量及び遊離 PEG a)							
3F <u>プ</u> ロセス	-70℃、60 ヵ月	4℃、12ヵ月	3ロット	性状、pH、純度試験(RP-HPLC、							
(g スケール)	-20℃、36 ヵ月	25℃、12週		SE-HPLC 及び SDS-PAGE) 、タンパ							
		35℃、12週		ク質含量、力価及び参考試験(シアル							
	-70℃、48 ヵ月	4℃、12 ヵ月	3ロット	酸含量及び遊離 PEG)							
	-20℃、36 ヵ月	35℃、12 週									
	-70℃、24 ヵ月	4℃、12 ヵ月 ^{b)}	4ロット	性状、pH、純度試験(RP-HPLC、							
	-20℃、24 ヵ月	35℃、12週 b)		SE-HPLC、SDS-PAGE 及び遊離							
3F <u>プ</u> ロセスの拡大製造スケール	-70℃、24 ヵ月	4℃、12 ヵ月 ^{b)}	3 ロット	PEG)、タンパク質含量及び力価							
(g スケール)	-20℃、24 カ月	35℃、12週 ^{b)}									

<表 8 原薬の安定性試験の概略>

a) 加速試験 (4℃、12ヵ月) では未実施

長期保存試験(-70°C及び-20°C)では、1Fプロセス及び2Fプロセス($_{\rm g}$ スケール)で製造された原薬の SDS-PAGE の結果が60 ヵ月目以降に不適となったほかは、表8 に示す期間中、いずれの試験項目においても経時的な変化は認められず、安定であった。加速試験(4°C)では、遊離 PEG の経時的な増加が、加速試験(35°C)では遊離 PEG 及び目的物質由来不純物の経時的な増加が認められた。

^{-:} 未実施

b) ポリプロピレン容器に分注した試料を用いて試験を実施

³ 初回ロットでは確認しない

以上の結果から、原薬の有効期間は、テフロン容器中で-70℃で保存するとき、48 ヵ月と設定された。

(3) 製剤

1) 製剤設計

製剤は、ガラス製シリンジ (1mL 容) に有効成分であるエポエチン ベータ ペゴルをタンパク質量として 25、50、75、100、150、200 又は 250μg 含有する注射剤である。製剤 1 シリンジ (0.3mL) には、抗酸化剤として L-メチオニン (0.447mg) 、安定剤として無水硫酸ナトリウム (1.704mg) 及びポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (0.030mg) 、等張化剤として D-マンニトール (mg) 、緩衝剤としてリン酸二水素ナトリウム一水和物 (mg) 並びに pH 調節剤として塩酸及び水酸化ナトリウムが含まれる。シリンジには、本剤を確実に 0.3mL 投与できるような薬液量が充てんされている。

2) 製剤化工程

製剤の製造方法は、以下のとおりである。

製造工程	工程内管理
第一工程:薬液調製工程	pН
第二工程:無菌ろ過工程	フィルター完全性
装置: μm フィルター	
第三工程: 充てん・密封工程	充てん量
第四工程:検査工程	
第五工程:組立工程	
第六工程:包装,表示工程	
製剤	

____: 重要工程

製剤化工程について、パイロットスケールでのプロセスバリデーションが実施され(表 9 に評価項目を示す)、各製造工程は、恒常的に適切に管理されていることが示された。

<表9 プロセスバリデーションにおける各製造工程の評価項目>

製造工程	試験項目								
第一工程	pH、								
第二工程	及びフィルター完全性								
第三工程	、充てん量、「」()及び								

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、pH、浸透圧、確認試験(RP-HPLC及びSDS-PAGE)、純度試験(RP-HPLC、SE-HPLC及びSDS-PAGE)、無菌、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、採取容量、タンパク質含量、力価及びが設定されている。

4) 製剤の安定性

パイロットスケールで製造された申請製剤並びに μg、μg 及び ・最高含量製剤を用いて、25μg 製剤及び ・最高含量製剤を安定性の面から見た両極端とするブラケッティング法を適用して安定性試験を実施したと説明されている。使用ロット数及び保存条件は表 10 のとおりである。

長期保存試験、加速試験及び苛酷試験における試験項目は、性状、pH、純度試験(RP-HPLC、SE-HPLC 及び SDS-PAGE)、不溶性異物、不溶性微粒子、エンドトキシン、無菌、タンパク質含量、力価及びである。光安定性試験における試験項目は、性状、pH、純度試験(RP-HPLC、SE-HPLC 及び SDS-PAGE)、不溶性異物、不溶性微粒子、タンパク質含量、力価及びである。

	、女 10 女角の女人口が歌い機能に											
				使用製剤及びロット数								
	保存条件及び	(申請製剤)						(申請	(申請製剤ではない) ^{a)}			
		25μg	50μg	75µg	100µg	150µg	200μg	250µg	μg	μg	*最高含量	
長期 保存 試験	5±3℃	±3℃ 36 ヵ月		7	1	2	2	2	2			4
		36 ヵ月	2	0	0	0	0	0	0			
加速	15±3℃	24 ヵ月	0	1	0	1	1	1	0			
試験		12 ヵ月	3	6	1	1	1	1	2			
D-CARC	25±2℃/	36 カ月	2	1	0	1	1	1	0			
	60±5%RH	6カ月	3	6	1	1	1	1	2			
		36 カ月	2	0	0	1	1	0	0			
	30±2℃/	24 ヵ月	0	1	0	0	0	1	0			
苛酷	75±5%RH	12 カ月	0	0	0	0	0	0	0			
試験		1ヵ月	3	6	1	1	1	1	2			
	40±2℃/ 75±5%RH	6 カ月	2	1	0	1	1	1	0			
光安 定性 試験	可視光及び近 (≥120 万 lx·h、≥2 20~40	0	1	0	0	0	0	0		2 2 2 0 MHz		

<表 10 製剤の安定性試験の概略>

□ これらの製剤は申請製剤と添加剤組成及び濃度が同一であるが、シリンジ中の薬液量(mL)及びエポエチン ベータ ペゴルの濃度が異なる

長期保存試験では、表 10 に示す期間中、いずれの試験項目においても顕著な変化は認められず、安定であった。

加速試験では、純度及び力価の経時的な低下が認められ、苛酷試験でもほぼ同様の劣化挙動が認められた。

光安定性試験では、一次包装品(シリンジに封入された状態)では主に力価の低下が認められたが、二次包装品(紙器包装品)では、いずれの試験項目においても変化は認められなかった。

以上の結果から、製剤の有効期間は、遮光下で 5 ± 3 ℃で保存するとき、24ヵ月と設定された。

(4) 標準物質

なお、力価を測定する際には、標準物質を希釈した生物活性試験用標準物質が用いられる。 生物活性試験用標準物質は、CU下で保存される。生物活性試験用標準物質の更新の際に は、力価測定により、生物活性試験用標準物質としての適格性が確認される。

<審査の概略>

機構は、提出された資料に対して、以下の主要な検討を含む審査を行い、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 製剤の安定性について

申請者は、 $25\mu g$ 製剤(3 ロット)及び *最高含量製剤(4 ロット)を両極端としてブラケッティング法を適用した安定性試験を実施することで、申請製剤($25\mu g \sim 250\mu g$ 製剤の 7 製剤)の有効期間における安定性を担保できると説明している。しかし、機構は、 $25\mu g$ 製剤と *最高含量 製剤は、有効成分であるエポエチン ベータ ペゴルの濃度及び薬液量の二つの要因が異なること、また、容器、薬液量並びに添加剤組成及び濃度が同一な製剤のうち、有効成分の濃度が最大である $250\mu g$ 製剤については、3 ロットの試験成績が得られていないことから、当該試験を、ブラケッティング法を適用して実施された安定性試験とみなすことは困難と考え、提出された試験成績をもとに、申請製剤の有効期間における安定性を担保できると考えた理由について再度説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

申請製剤に、 μg、 μg 及び ・最高含量 製剤を加えた 10 製剤の長期保存試験成績を踏まえた 以下の 1) ~3) の検討を行い、申請製剤の有効期間における安定性を評価した。

- 1) 10 製剤は、添加剤の組成及び濃度並びに容器が同一であるものの、有効成分の濃度及び 薬液量の違いから、製剤間の安定性に違いを生じさせる可能性がある要因として、① シ リンジ内の気体と薬液量の比、② 有効成分の濃度、③ 容器との接触面積が挙げられる。
- 2) 各要因が安定性に及ぼす影響について、以下のように考える。

要因(1):

プランジャーストッパーで密封されたシリンジ中には、薬液量にかかわらず、ヘッドスペースはほとんど残されていないこと、また、わずかに残されたヘッドスペースはに置換されていることから、本剤の安定性への影響はないと考えられる。

要因②及び③:

分解物及び会合体の生成及び製剤含量 (タンパク質含量及び力価) の低下に影響すると考えられる。つまり、有効成分の濃度が高い製剤ほど会合体が増加しやすく、低い製剤ほど 分解物が増加しやすいと考える。さらに、単位面積あたりの有効成分の濃度が低い製剤ほど容器への吸着等により製剤含量が低下しやすいと考える。以上の点を踏まえると、いずれの要因に対しても影響を最も受ける製剤と影響を最も受けない製剤は、有効成分の濃度が最低の 25μg 製剤又は最高の **含量の 製剤であり、両製剤の安定性試験成績を評価することにより、要因②及び③の安定性への影響を検討することができると考える。

3) 10 製剤の長期保存試験成績より、要因により最も影響を受けると考えた 25µg 製剤及び *最高含量 製剤(各 3 ロット以上)はいずれも試験期間を通じて安定であり、その他の 8 製剤 (各 1 ロット以上)も、25µg 製剤と *最高含量 製剤と同様に安定であることが示された。

以上の結果より、要因①~③はいずれも本剤の安定性に影響を及ぼさないことが示されたため、提出した安定性試験成績をもとに、申請製剤の貯蔵方法及び有効期間を、遮光下、5±3℃で保存するとき、24ヵ月と設定することは妥当であると考える。

機構は、本剤について実施された安定性試験においては、適切にブラケッティング法が適用されたとはいえないと考える。しかし、長期保存試験に供与された全てのロットについて、保存期間において顕著な変化は認められず、また、以下の 1) ~3) を踏まえると、提出された安定性試験成績より、申請製剤について設定された有効期間における安定性を担保することは

可能と判断し、回答を了承した。

- 1) 要因①についてはシリンジの充てん状態より安定性に影響を及ぼさないことが推測されたこと。
- 2) 要因②及び③の複合的な要因に対し、品質特性の変化が最大及び最小となると考えられる 25μg 製剤 (3 ロット) 及び *最高含量製剤 (4 ロット) についても、長期保存試験成績に大きな違いはなかったこと。
- 3) 要因③については、ロット数が十分ではないものの、有効成分の濃度が同一で薬液量が異なる 200μg 製剤 (2 ロット)及び μg 製剤 (ロット)の製剤の安定性試験成績より、影響が大きくないことを示唆するデータが得られていること。

(2) ハーベスト工程で実施するマイコプラズマ試験の妥当性について

機構は、ハーベスト工程で実施するマイコプラズマ試験について、試験方法の第一選択をPCR 法のみとし、PCR 法が陽性の場合のみ培養法及びDNA 染色法を実施することとしたことの妥当性、並びにPCR 法が陽性で、培養法又はDNA 染色法のいずれかが陽性であった場合の当該培養液の処置について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ハーベスト工程で実施するマイコプラズマ試験に用いる PCR 法は、試験方法のバリデーションの結果、培養法及び DNA 染色法と感度、頑健性及びマイコプラズマ検出能が同等の試験法であることが示されている。また、培養法及び DNA 染色法と比べ、PCR 法は迅速にマイコプラズマを検出できる方法であるため、仮にマイコプラズマが混入していたとしても、ハーベスト工程より下流の精製工程の汚染を防ぐことが可能である。以上の点を踏まえ、ハーベスト工程で実施するマイコプラズマ試験法の第一選択を PCR 法としたことは妥当と考える。

また、細胞培養液のマイコプラズマ試験の結果、PCR 法が陽性で、培養法又は DNA 染色法のいずれかが陽性であった場合は、当該培養液がマイコプラズマに汚染されていると判断し、廃棄する。さらに、当該培養液以前に得られた培養液についても、順次遡ってマイコプラズマ活染が確認された培養液を全て廃棄する。

機構は、採用された PCR 法の感度、特異性及び頑健性については欧州薬局方に規定されたバリデーションが実施されていること、細胞基材(MCB 及び WCB)及び CAL については、ICH Q5D「『生物薬品(バイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品)製造用細胞基剤の由来、調製及び特性解析』について」(平成 12 年 7 月 14 日 医薬審 第 873 号)を踏まえ培養法及び DNA 染色法によりマイコプラズマの混入が否定されていることから、ハーベスト工程で実施するマイコプラズマ試験法の第一選択を、迅速な試験法である PCR 法とする、という申請者の考えは受容可能と判断し、回答を了承した。

(3) 新添加物について

本製剤は、新添加物として、無水硫酸ナトリウム(安定剤)を含有している。

機構は、本製剤における上記の新添加物の安全性について、提出された毒性試験成績を基に検討し、今回の使用量で特段の問題はないものと判断した。

- 3. 非臨床に関する資料
- (i) 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
 - ① 細胞増加作用 (4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2: 試験番号 1019704 及び 1019702)

ヒト CD34 陽性の臍帯血細胞及び骨髄細胞(培養開始時の細胞濃度 $250\sim2,500/500\mu$ L)を本薬 $50pmol/L\sim500nmol/L$ 又は EPO β $1.5pmol/L\sim15nmol/L$ の存在下で $8\sim14$ 日間培養したところ、白血球系細胞及び巨核球系細胞の増加は認められなかったが、濃度依存的な赤血球系細胞の増加が認められ、その EC_{50} 値(平均値±標準偏差[最小値,最大値])は本薬で $2,807.1\pm1,909.0pmol/L$ [608pmol/L, 6,851pmol/L]、 EPO β で $75.8\pm51.9pmol/L$ [11pmol/L, 222pmol/L] であった。

また、ヒト急性骨髄性白血病細胞株である UT-7 細胞を本薬 $0.3 pmol/L \sim 3 nmol/L$ 又は $EPO\beta$ $0.3 pmol/L \sim 3 nmol/L$ の存在下で 48 時間培養したところ、濃度依存的な細胞数の増加が認められ、本薬 1 nmon/L 及び $EPO\beta$ 0.1 nmol/L で最大反応が認められた。さらに、本薬 $3.9 pmol/L \sim 1 nmol/L$ 又は $EPO\beta$ $3.9 pmol/L \sim 1 nmol/L$ 存在下で $72 \sim 120$ 時間培養した場合も濃度依存的な細胞数の増加、及び培養時間依存的な細胞数の増加が認められた。

② EPO 受容体に対する作用

i) EPO 受容体に対する親和性(4.2.1.1-4 及び 4.2.1.1-5: 試験番号 1019700 及び 1019699) UT-7 細胞における ¹²⁵ [I] 標識 EPOβ 1nmol/L の結合に対する本薬 0.98nmol/L~1μmol/L 及び EPOβ 0.1~100nmol/L の結合阻害作用が検討され、IC₅₀ 値は本薬 200nmol/L 及び EPOβ 1.5nmol/L であった。

また、表面プラズモン共鳴法を用い、可溶化EPO受容体と本薬 7.73~990nmol/L及びEPO β 0.51~66nmol/Lの結合解離反応が検討され、平衡定数 K_D 値は本薬で 110 又は 140nmol/L、EPO β で 2.3 又は 2.9nmol/Lであり、解離速度定数 $^4k_{d1}$ は本薬で 6.5×10^{-3} 又は 6.8×10^{-3} s⁻¹、EPO β で 4.5×10^{-3} 又は 4.6×10^{-3} s⁻¹、 k_{d2} は本薬で 1.8×10^{-3} 又は 3.0×10^{-3} s⁻¹、EPO β で 1.4×10^{-3} 又は 2.1×10^{-3} s⁻¹であった(平衡定数及び解離速度定数は2回の試験の結果を、それぞれ記載した)。

ii) 受容体活性化作用 (4.2.1.1-6: 試験番号 1026439)

EPO 受容体を過剰発現させた UT-7 細胞に本薬 5nmol/L 又は EPO β 0.5nmol/L を添加した ところ、添加 1 分後に EPO 受容体の細胞内領域に存在するチロシン残基 Y464 のリン酸化 が認められた。

iii) インターナリゼーション (4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-7: 試験番号 1019701 及び 1026440)

EPOがEPO受容体と結合して形成されるEPO/EPO受容体複合体は、細胞内に取り込まれた(以下、「インターナリゼーション」)後、取り込まれたEPOの一部が細胞内のリソソームによる分解を受け、その他のEPOは開口分泌されることが報告されている(J Biol Chem 281: 2024-2032, 2006)。本薬及びEPOβがEPO受容体結合後に分解されて消費される量を検

⁴ EPO 受容体に対する EPO の結合には、高親和性及び低親和性の結合様式が存在することが示唆されている (Biochemistry 35: 1681-1691, 1996)

討するため、UT-7 細胞を本薬 1 nmol/L又はEPOβ 0.1 nmol/L 5 と 120 時間培養し、72 時間まで経時的に培養液中の薬物濃度を測定したところ、両薬物の消費量 6 に大きな差は認められなかった。

また、EPO 受容体を過剰発現させたヒト子宮頸ガン細胞株である HeLa 細胞を、赤色蛍光色素で標識した本薬 $0.1 \sim 1 \text{nmol/L}$ 又は EPO β $0.1 \sim 1 \text{nmol/L}$ 存在下で $37 \circ \circ \circ$ 、1 時間培養した。薬物除去後 2 時間培養し、緑色蛍光色素で標識した EPO β 0.1 nmol/L を添加し、 $4 \circ \circ \circ$ 一晩培養後、共焦点レーザー走査顕微鏡により観察した結果、赤色蛍光色素で標識した本薬 0.1 及び 1 nmol/L 及び EPO β 0.1 nmol/L において、細胞内に本薬又は EPO β に由来する赤色の蛍光、細胞の周囲に EPO β に由来する緑色の蛍光が観察された(赤色蛍光色素で標識した本薬 0.1 及び 1 nmol/L、並びこ EPO β 0.1 nmol/L 以外の検討結果は提示されていない)。以上より、本薬は EPO β と同様にインターナリゼーションされ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

以下の *in vivo* 試験において、特に言及しない限り、本薬はカルシウムとマグネシウムを除いたリン酸緩衝生理食塩液に 0.1% (最終濃度) BSA を加えた溶媒に溶解して投与された。対照群にはこの溶媒が使用された。

① 正常動物における作用

i) マウスにおける本薬単回投与試験(4.2.1.1-8:試験番号 1005700)

マウスに溶媒、本薬 $20\mu g/kg$ 又は $EPO\beta$ $20\mu g/kg$ を単回皮下投与、あるいは $EPO\beta$ $20\mu g/kg$ を週 4 回 4 週間反復皮下投与したときの、29 日目までの血球系パラメータ(網赤血球数、赤血球数、ヘモグロビン〈以下、「Hb」〉濃度、ヘマトクリット〈以下、「Ht」〉値、白血球数及び血小板数)が測定された。網赤血球数の増加は本薬及び $EPO\beta$ 単回投与群、並びに $EPO\beta$ 反復投与群で一過性に認められた。赤血球数、Hb 濃度及び Ht 値については、本薬単回投与群及び $EPO\beta$ 反復投与群では持続的な増加が認められたが、 $EPO\beta$ 単回投与群ではほとんど作用は認められなかった。

また、溶媒、本薬 1.25 又は $5\mu g/kg$ 、 $EPO\beta 5\mu g/kg$ を単回皮下投与、あるいは $EPO\beta 5\mu g/kg$ を週 3 回 3 週間反復皮下投与したときの、投与開始 18 日目までの血球系パラメータが測定された。網赤血球数の増加は本薬及び $EPO\beta$ 単回投与群、並びに $EPO\beta$ 反復投与群で一過性に認められた。赤血球数、Hb 濃度及び Ht 値については、本薬単回投与群及び $EPO\beta$ 反復投与群で持続的な増加が認められたが、 $EPO\beta$ 単回投与群ではほとんど作用は認められなかった。本薬 $1.25\mu g/kg$ 単回投与群よりも本薬 $5\mu g/kg$ 単回投与群の方が、赤血球数、Hb 濃度及び Ht 値が大きくなる傾向が認められた。

上記のいずれの試験においても、白血球数、血小板数、一般状態及び行動に変化は認められなかった。

さらに、溶媒、本薬 2.5μ g/kg 又は EPO β 2.5μ g/kg を単回皮下又は単回静脈内投与、あるいは EPO β 2.5μ g/kg を 0、3、5 及び 7 日目の計 4 回反復皮下又は反復静脈内投与したときの、投与開始 11 日目までの網赤血球数及び赤血球数が測定された。同一薬物では、網状赤

⁵ UT-7 細胞に同程度の増殖をもたらす薬物濃度が設定された

⁶ UT-7 細胞無添加時(対照)と UT-7 細胞添加時の各薬物濃度の差

血球数及び赤血球数の増加作用に投与経路による差は認められなかった。

ii) マウスにおける本薬反復投与試験(4.2.1.1-9:試験番号 1005701)

マウスに溶媒を週1回 本薬 1.25 又は $5\mu g/kg$ を週1回、あるいは $EPO\beta$ $5\mu g/kg$ を週3回、それぞれ4週間反復皮下投与したときの、投与29日目までの血球系パラメータが測定された。本薬群において用量に応じた網赤血球数の増加が認められたが、投与を繰り返すに従い、増加の程度が小さくなる傾向が認められた。 $EPO\beta$ 群でも増加が認められたが、その増加量は本薬群よりも小さかった。赤血球数及び Hb 濃度については、本薬群及び $EPO\beta$ 群で試験期間にわたり持続的な増加が認められ、その増加量は本薬 $5\mu g/kg$ 群で最も高く、次いで本薬 $1.25\mu g/kg$ 群、 $EPO\beta$ 群の順であった。

また、マウスに溶媒を週1回 本薬 $5\mu g/kg$ を週1回又は2週に1回4週間、あるいは $EPO\beta$ $5\mu g/kg$ を週3回5週間、それぞれ反復皮下投与したときの、投与36日目までの血球系パラメータが測定された。本薬投与群の網赤血球数は、投与に応じて周期的に増減を繰り返し、2週に1回投与を行った群では、週1回投与群でみられた投与後の網赤血球数最大値の漸減傾向が認められなかった。赤血球数及びHb 濃度は本薬群及び $EPO\beta$ 群で持続的に増加し、その増加量は本薬 $5\mu g/kg$ 週1回投与群で最も高く、次いで本薬 $5\mu g/kg$ 2週に1回群、 $EPO\beta$ 群の順であった。

さらに、マウスに溶媒を週1回、本薬 $2.5 \mu g/kg$ を週1回、2 週に1回又は3週に1回、あるいは EPO β $0.9 \mu g/kg$ を週3回、それぞれ2 ヵ月間反復皮下投与したときの、投与61 日目までの血球系パラメータが測定された。本薬群の網赤血球数は、投与に応じて周期的に増減を繰り返し、本薬群でみられた網赤血球数の増加は EPO β 群よりも大きかった。赤血球数及び Hb 濃度はいずれの群においても持続的に増加したが、本薬投与群間では投与間隔が短いほど大きく、その増加量は本薬 $5 \mu g/kg$ 週1回群で最も高く、次いで本薬 $5 \mu g/kg$ 2週に1回群、本薬 $5 \mu g/kg$ 3週に1回群と同程度であった。

iii) ラットにおける本薬反復投与試験(4.2.1.1-10 及び 4.2.1.1-11: 試験番号 1002321 及び 1002322)

ラットに溶媒(生理食塩水)、本薬 2.5、7.5 又は 25μg/kg を週 1 回、EPOβ 2.5μg/kg を週 3 回、それぞれ 4 週間反復静脈内投与したときの、投与 27 日目までの血球系パラメータが 測定された。本薬群では用量依存的な網赤血球数、赤血球数及び Hb 濃度の持続的な増加が認められ、EPOβ 群での各血球系パラメータの増加は本薬 2.5μg/kg 群と同程度であった。

また、ラットに溶媒(生理食塩水)、本薬 2.5、7.5 又は 25μg/kg を週 1 回、EPOβ 2.5μg/kg を週 3 回、それぞれ 4 週間反復皮下投与したときの、投与 27 日目までの血球系パラメータが測定された。皮下投与時にも静脈内投与時と同様の結果が認められたが、EPOβ 群では 13 日目以降に網赤血球数が低下し、投与 27 日目にベースラインと同程度まで低下した。申請者は、この理由を抗 EPO 抗体が産生されたためであると推察している。

いずれの試験においても、白血球数、血小板数、一般状態及び行動に変化は認められなかった。

iv) イヌにおける本薬単回投与試験(4.2.1.1-12:試験番号 1005816)

イヌに溶媒(生理食塩水)を 6 日間反復皮下投与、本薬 $2.5 \mu g/kg$ を単回皮下又は単回静脈内投与、あるいは $EPO\beta$ $2.5 \mu g/kg$ を 6 日間反復皮下又は静脈内投与したときの、投与 14 日目までの血球系パラメータが測定された。

網赤血球数については、本薬群及び EPOβ 群で一過性の増加が認められ、その増加量はいずれの群においても静脈内投与の方が皮下投与よりも多かった。赤血球数、Hb 濃度、一般状態及び行動に変化は認められなかった。

② 慢性腎臓病モデルラットにおける作用

i)5/6 腎臓摘出ラットにおける本薬反復投与試験(4.2.1.1-13:試験番号 1005817)

5/6 腎臓摘出ラットに溶媒(生理食塩水)、本薬 0.75、2.5 又は $7.5\mu g/kg$ 、あるいは $EPO\beta$ $0.75\mu g/kg$ を週 1 回、それぞれ 8 週間反復皮下投与したときの、投与 8 週目までの血球系パラメータが測定された。本薬群では用量依存的な網赤血球数、赤血球数及び Hb 濃度の持続的な増加が認められた。 $EPO\beta$ $0.75\mu g/kg$ 群では 4 週時まで本薬 $2.5\mu g/kg$ 群と同程度の各血球系パラメータの増加が認められたものの、投与 6 週目以降は対照群と同程度まで低下した。いずれの群においても、白血球数及び血小板数に影響は認められなかった。

③ 原薬の製造法及び製剤処方が異なる本薬の薬力学的効果の比較(4.2.1.1-14:試験番号1010329)

正常ラットに、本薬の初期製法原薬、最終製法原薬、初期製法原薬の初期処方による製剤 又は最終製法原薬の最終処方による製剤をそれぞれ 20µg/kg 単回皮下投与したときの、投与 15 日目までの血球系パラメータが測定された。網赤血球数、赤血球数、Hb 濃度及び Ht 値 の推移に大きな差異は認められなかった。

(2) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響

本薬の中枢神経系に及ぼす影響については、マウス及びラットを用いた単回投与及び反復投与毒性試験において検討され、一般状態や行動に影響は認められなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1: 試験番号 1002864)

麻酔下のイヌに、溶媒(塩化ナトリウムを含むリン酸緩衝液)を 30 分間隔で静脈内投与、あるいは本薬 5、15 及び 50μg/kg を 30 分間隔で漸増静脈内投与したとき、心血管系パラメータ(心電図、心拍数、動脈血圧、大腿動脈血流、左心室圧、心拍出量、総末梢抵抗及び一回拍出量)及び呼吸系パラメータ(呼吸数、動脈血ガス、塩基過剰、塩基欠乏、標準重炭酸イオン濃度、酸素飽和度及び動脈血 pH)に影響は認められなかった。

<審査の概略>

(1) 本薬と EPOB との比較について

申請者は、本薬と EPOB の作用について、以下のように説明している。

EPOβ 及び本薬によりヒト CD34 陽性の臍帯血細胞及び骨髄細胞の赤血球系細胞への分化促進作用及び UT-7 細胞の細胞増殖促進作用が認められたが、EPOβ と同等の作用を示すために

は 10 倍以上の濃度が必要であった。また、競合的結合阻害実験及び表面プラズモン共鳴法により、本薬の EPO 受容体に対する親和性は EPOβ と比べて低く、EPO 受容体に対する結合速度が EPOβ より遅いことが示唆された。さらに、本薬は EPOβ と同様に EPO 受容体細胞内領域のチロシン残基をリン酸化すること、インターナリゼーションされることが示唆された。

一方、 $in\ vivo$ 試験では、正常マウス、ラット及びイヌ、並びに 5/6 腎臓摘出ラットにおいて本薬の赤血球造血亢進作用によると考えられる網状赤血球数、赤血球数及び Hb 濃度の増加が認められている。正常マウスでは、本薬 $5\mu g/kg$ 週 1 回投与により $EPO\beta$ $5\mu g/kg$ 週 3 回投与よりも強い造血作用が認められ、正常ラットでは本薬 $2.5\mu g/kg$ 週 1 回投与で $EPO\beta$ $2.5\mu g/kg$ 週 3 回投与とほぼ同等の造血作用が認められた。また、5/6 腎臓摘出ラットでは、本薬 $0.75\mu g/kg$ 及び $EPO\beta$ $0.75\mu g/kg$ 週 1 回投与により投与 4 週目までほぼ同等の造血作用が認められたが、投与 6 週以降、 $EPO\beta$ では作用の低下が認められた。

本薬は、 $EPO\beta$ と比較して *in vitro* 試験における比活性は低いものの、*in vivo* 試験では $EPO\beta$ よりも持続的な作用を示しており、これは $EPO\beta$ に比べて血中消失半減期が増大したことが寄与していると考える。

機構は、本薬は EPO β に PEG を結合させた薬物であり、EPO 受容体への親和性の低下等により *in vitro* での比活性は低下するものの、ラットでの血中消失半減期は EPO β の約 2 倍と血中滞留時間が延長することで EPO β よりも持続的な造血亢進作用が認められたと判断した。また、PEG の結合による安全性への影響は、薬理試験からは認められないと考えた。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌに本薬又は本薬の 14 C標識体を静脈内又は皮下投与したときの薬物動態が検討された。

本薬の血清中濃度、血清中抗エポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)抗体(以下、「抗 PEG-EPO β 抗体」)及び抗 EPO 抗体の測定には ELISA 法が用いられた。定量下限は本薬の血清中濃度について 1 ng/mL(ラット)又は 0.15 ng/mL(イヌ)、血清中抗 PEG-EPO β 抗体について $0.25 \mu g/mL$ 、及び抗 EPO 抗体について $0.1 \mu g/mL$ であった。放射能の測定には定量的全身オートラジオグラフィー又は液体シンチレーション法が用いられた。

なお、特に言及しない限り雄性の動物が用いられた。

(1) 吸収

1) 単回投与試験(4.2.2.2-1:試験番号 1003129)

ラット及び雌雄イヌに本薬を単回静脈内投与又は単回皮下投与したときの血清中薬物動態 パラメータは表 11 のとおりであった。

2) 反復投与試験 (4.2.3.2-1~4.2.3.2-3、4.2.3.2-5 及び 4.2.3.2-6: 試験番号 1002692、1002576、1003071、1002693 及び 1002691)

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を週1回反復静脈内投与又は反復皮下投与したときの血清中薬物動態パラメータは表12及び表13のとおりであった。

<表 11 本薬単回静脈内投与時又は皮下投与時の血清中薬物動態パラメータ>

	投与 経路	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} a) (ng·h/mL)	CL (mL/h/kg)	V _Z (mL/kg)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	BA (%)
		2.5μg/kg	2	-	1,233, 2,288 °)	1.1, 1.9 c)	28, 89 ^{c)}	_	18, 32 °)	_
ラット ^{b)}	i.v.	25μg/kg	3	_	20,044±4,511	1.3±0.26	50±12	_	28±1.2	_
ノット		2.5μg/kg	3	11±1.6	566±94	4.5±0.72	_	24±0	24±3.2	32±5.3
	s.c.	25μg/kg	3	114±16	8,471±1,003	3.0±0.35	_	24±0	37±2.0	42±5.0
		3μg/kg	4	-	3,769±1,439	0.74±0.33	44±6.8	-	49±26	-
雌雄イヌ	i.v.	10μg/kg	4	-	20,709±4,664	0.40±0.10	42±13	-	72±6.3	-
		3μg/kg	4	35±4.8	2,984±704	1.0±0.24	_	42±12	82±19	79±5
	s.c.	10μg/kg	4	95±35	10,744±4,313	1.0±0.37	-	54±12	52±21	61±36

平均值±標準偏差

- : データなし、i.v. : 静脈内投与、s.c. : 皮下投与
- a) ラット: AUC_{0-144h} 、イヌ: AUC_{0-168h}
- $^{b)}$ 0.25 μ g/kg 投与時には、定量下限未満の測定ポイントが多く、血清中薬物動態パラメータが算出できなかった
- o それぞれの個体の値を示した

<表 12 本薬 13 週間反復投与時の血清中薬物動態パラメータ>

くび12 卒業13週间及後次子時の血情中業物勤圏バック・ティー									
動物	投与	投与量	例数	C	_{max} (ng/mI	[_]	AUC (ng·h/mL) b)		
到小约	経路	(μg/kg)	沙リメ	1日目	22 日目	85 日目	1日目	22 日目	85 日目
		1	6/時点	20.4	20.7	21.9	623	543	680
		3	6/時点	78.0	75.6	67.0	2,140	1,740	1,980
	i.v.	10	6/時点	416	452	422	12,700	C (ng・h/mL) b) 22 日日 85 日長 543 680 1,740 1,980 9,580 10,400 43,000 - 387 369 1,200 1,460 4,300 4,180 13,300 - 1,520 521 6,780 5,550	10,400
雌雄ラット a)		30	6/時点	1,140	1,740	_	43,600	43,000	_
		1	6/時点	3.97	6.72	5.26	199	387	369
	6.0	3	6/時点	13.5	15.8	20.3	754	1,200	1,460
	s.c.	10	6/時点	61.5	59.2	71.6	3,290	4,300	4,180
		30	6/時点	153	178	-	9,460	0 4,300 4,18 0 13,300 -	-
		1	4	15.1	28.4	36.0	798	1,520	521
	i.v.	3	4	54.6	96.4	95.0	3,130	目 22 日目 85 日 3 543 680 40 1,740 1,980 90 9,580 10,40 90 43,000 - 9 387 369 4 1,200 1,460 90 4,300 4,180 60 13,300 - 33 1,520 521 90 6,780 5,550 90 22,900 13,80 90 32,200 - 1 396 293 80 2,970 869 90 22,300 84.0	5,550
	1. V .	10	4	272	319	239	17,300		13,800
雌雄イヌ ^o		30	4	707	775	_	52,100	32,200	-
		1	4	8.11	7.49	3.71	361	396	293
		3	4	27.3	34.9	9.36	2,180	2,970	869
	s.c.	10	4	98.0	187	0.927	10,200	22,300	84.0
		30	4	380	561	_	38,400	22 日日 85	-

平均値、-: データなし、i.v.: 静脈内投与、s.c.: 皮下投与

- a) 各測定時点の平均血清中濃度から算出した値 b) ラット静脈内投与時: AUC_{0.083-144h}、ラット皮下投与時及びイヌ: AUC_{0.168h}
- o 雌雄各 2 匹の値を平均して算出(各個体のデータは提示されなかった)

<表 13 本薬 26 週間反復投与時の血清中薬物動態パラメータ>

動物	投与	投与量	例数	C _{max} (ng/mL)			AUC _{0-144h} (ng·h/mL)		
動物	経路	(µg/kg) 19月38	1月目	85 日目	176 日目	1月目	85 日目	176 日目	
		0.3	6/時点	1.89	1.67	1.49	39.9	148	93.5
雌雄ラット a)	s.c.	1	6/時点	4.22	4.15	5.63	227	308	516
		3	6/時点	10.6	17.5	20.7	735	1,240	1,460

平均值、s.c.:皮下投与

表 12 及び表 13 はいずれも雌雄のデータを併合したものであるが、雌雄差は認められてい ない。また、表 12 に示した雌雄イヌの Cmax 及び AUC が投与初期に比べて 85 日目で低下し ている理由について、申請者は、抗 EPO 抗体が産生されたためであると考察している。

(2) 分布

1) 単回静脈内投与、単回皮下投与及び反復皮下投与時の組織分布(4.2.2.3-2 及び 4.2.2.3-3: 試験番号 1014641 及び 1015803)

有色ラットに本薬の ¹⁴C 標識体を単回静脈内及び単回皮下投与したときの投与 168 時間後 まで、また、本薬を3~4日毎に最大5回反復皮下投与したときの最終投与24時間後までの

a) 各時点の平均血清中濃度から算出した値

組織中放射能濃度が測定された。

本薬の¹⁴C 標識体 3.01~3.20mg/kg を単回静脈内投与したとき、投与 2 時間後には放射能は各組織に広く分布し、その後、血漿中放射能濃度は時間の経過とともに減少した。投与 72 時間後の胆汁及び精巣、投与 168 時間後のリンパ節、精巣、胆汁、肝臓、副腎、皮下脂肪、下垂体、脾臓、ハーダー腺、骨髄及び腎皮質において、血漿より高い放射能濃度が認められた。

また、本薬の ¹⁴C 標識体 2.08~2.32mg/kg を単回皮下投与したとき、投与 48 時間後に最高 血清中放射能濃度を示し、その後、時間の経過とともに減少した。投与部位を除き、リンパ 節、精巣、副腎、脾臓、腎皮質、盲腸、骨髄及び肝臓において、投与 168 時間後までのいず れかの時点で血清より高い放射能濃度が認められた。

さらに、本薬の¹⁴C 標識体 2.20~2.27mg/kg を 3~4 日毎に最大 5 回反復皮下投与したとき、投与 24 時間後の放射能は各組織に広く分布し、肝臓、精巣、脾臓及び下垂体等では、投与回数の増加とともに放射能濃度が上昇する傾向が認められた。単回及び反復投与によって放射能が分布する組織が異なる傾向は認められなかった。

なお、いずれの試験においても脳への放射能分布が認められたが、いずれも低濃度であり、 有色ラットの皮膚又は眼への放射能の蓄積は認められなかったことから、メラニン親和性は 低いことが示唆された。

2) 骨髓移行性(4.2.2.3-1:試験番号 1012588)

有色ラットに本薬 6.3mg/kg 又は 6.7mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与 30 分後及び 24 時間後の後肢大腿骨より採取した骨髄組織を用いて、本薬の骨髄移行性が SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法(以下、「SDS-PAGE」) 又は免疫染色法により検討された。

SDS-PAGE において、本薬投与 30 分後に本薬の分子量に相当するバンドが検出され、免疫 染色法において、本薬投与 30 分後及び 24 時間後に抗 PEG 抗体陽性細胞が検出された。

3) 胎児移行性(4.2.2.3-2: 試験番号 1014641)

妊娠 13 日目及び 18 日目のラットに本薬の 14 C 標識体 $2.36\sim2.52$ mg/kg を単回皮下投与したときの、投与 168 時間後までの胎児移行性が検討された。

母動物では、投与24時間後に最高血清中放射能濃度を示し、その後、時間の経過とともに減少したが、子宮及び胎盤では72時間以降、血清中放射能濃度よりも高い放射能濃度を示した。

妊娠 13 日目のラットにおける胎児では、母動物の血清中放射能濃度と比べて最大 0.09 倍に相当する放射能が認められ、妊娠 18 日目のラットにおける胎児の血液では、母動物の血清中放射能濃度と比べて投与 48 時間後に 0.006 倍に相当する放射能が認められたのみであったが、胎児の生殖器、腎臓及び脾臓ではそれぞれ最大 1.28 倍、0.42 倍及び 0.41 倍に相当する放射能が認められた。

(3) 代謝

1) ラットにおける本薬の生体試料中での存在形態 (4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-3: 試験番号 1012588 及び 1015803)

ラットに本薬 6.3mg/kg 及び 6.7mg/kg を単回静脈内投与又は本薬 11.4mg/kg を単回皮下投与

したときの、投与 30 分後及び 24 時間後の血清及び尿中の本薬の存在形態が、また、ラットに本薬 8.0mg/kg を単回又は反復静脈内投与したときの、投与 24 時間後の血清及び尿中の本薬の存在形態が、それぞれ電気泳動法及び Western blot 法により検討された。単回及び反復投与のいずれにおいても血清中には未変化体のみが検出され、尿中には本薬及び PEG 様物質 (30kDa) が検出されたが、PEG 非結合型の EPOβ は検出されなかった。また、本薬 6.3mg/kgを静脈内投与 30 分後、全身組織切片に対し抗 EPOβ 抗体を用いて免疫染色を行ったところ、主に肝臓及び脾臓が染色された。

さらに、ラットに本薬 $2.03\sim2.34$ mg/kg を単回又は反復皮下投与したときの組織切片における放射能分布と rHuEPO に対する免疫染色部位はほぼ一致した。

(4) 排泄

1) ラットにおける尿及び糞中排泄について (4.2.2.3-2 及び 4.2.2.3-3: 試験番号 1014641 及び 1015803)

有色ラットに本薬の ¹⁴C 標識体を単回静脈内又は単回皮下投与したとき、尿中及び糞中排 泄率、並びに体内残存率は表 14 のとおりであった。

<表 14 本薬の 14℃ 標識体単回投与時の尿中及び糞中排泄率、並びに体内残存率>

投与経路	投与量	例数	時点	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	体内残存率 (%)
i.v.	3.12~3.13mg/kg	3	0~168 時間 0~336 時間	42.0±2.5 57.6±1.2	6.58±0.67 8.59±0.95	- 33.3±2.2
s.c.	2.13~2.33mg/kg	4	0~168 時間	22.5±2.3	4.29±1.70	71.3±2.6

-: データなし、i.v.: 静脈内投与、s.c.: 皮下投与

2) ラットにおける乳汁中排泄について (4.2.2.3-2: 試験番号 1014641)

授乳中のラットに本薬の ¹⁴C 標識体 2.31~2.58mg/kg を単回皮下投与したときの、投与 168 時間後までの乳汁中及び血清中放射能濃度が測定された。血清及び乳汁中放射能濃度はいずれも投与 48 時間後に最高濃度に達し、放射能の乳汁中への移行が示唆されたものの、乳汁中放射能濃度は血清中放射能濃度の約 1/10 であった。いずれの時点においても乳汁中濃度は血清中濃度よりも低濃度で推移した。

<審査の概略>

(1) 本薬の薬物動態学的特性について

機構は、本薬の特性について、薬物動態に関する成績から以下のように考える。

ラット及びイヌに本薬を単回静脈内投与及び皮下投与したときのクリアランスは $EPO\beta$ と比較して低く、 $t_{1/2}$ は $EPO\beta$ と比較して長かった(表 15)。さらに、本薬は、血清中及び組織中では主に未変化体として存在し、標的組織である骨髄細胞においても、投与後速やかに未変化体が存在することが示唆された(「<提出された資料の概略>(2)分布及び(3)代謝」の項参照)。

以上より、機構は、非臨床薬物動態試験成績から、本薬では EPOβ と比較してクリアランスの低下並びに血中消失半減期の延長が認められること、また、標的組織である骨髄にも未変化体として分布することを確認した。これらの薬物動態学的特性から、本薬は EPOβ よりも少ない投与頻度で貧血改善効果が期待できる薬剤であると考える。

∠ 表 15	ラット及びん	マにおける畄回投り	5.時のカリアラン	ス及び血中消失半減期>
\ a x 13	ノッドないつ	へにぬける単凹位:	ナドパソン ソ ノ ノ ノ	へない!!!!.中付天十個報/

					CL (mL/h/kg)	$t_{1/2}$ (h)
		本薬	2.5µg/kg	2例	1.1, 1.9 a)	18, 32 a)
	ラット	平架	25μg/kg	3例	1.3±0.26	28±1.2
■ ● 静脈内投与		ЕРОβ	5.2μg/kg	9例	14±3	14±2
即加州为女		本薬	3μg/kg	4例	0.7±0.33	49±26
	イヌ	平架	10μg/kg	3例	0.40±0.10	72±6.3
		ЕРОβ	2.6μg/kg	10 例	7.8±1.7	6.7±1.0
		本薬	2.5μg/kg	3例	4.5±0.72	24±3.2
	ラット		25μg/kg	3例	3.0±0.35	37±2.0
皮下投与		ЕРОβ	5.2μg/kg	9例	18±3	13±2
以1.12分		本薬	3μg/kg	4例	1.0±0.24	82±19
	イヌ	小米	10μg/kg	4例	1.0±0.37	52±21
		ЕРОβ	2.6μg/kg	10 例	12.4±6.0	25±24

平均値±標準偏差、試験番号 1003129 では、EPOβ を投与された試験が実施されていた a) それぞれの個体の値を示した

(2) 反復投与時の組織への蓄積と安全性について

機構は、ラットに本薬の¹⁴C 標識体を反復皮下投与したときに、投与回数の増加とともに放射能濃度が上昇傾向にある組織が確認されたことから(「<提出された資料の概略> (2) 分布」の項参照)、これらの組織における本薬の安全性について、毒性試験成績及び臨床試験成績等から説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

反復投与により放射能濃度の上昇傾向が認められた主な組織は、EPO 受容体が発現している 脾臓、精巣及び骨髄、又は血管が豊富な肝臓及び下垂体であったが、本薬は EPO 受容体を介してインターナリゼーションされ、消失することが示唆されていることから、EPO 受容体が発現する組織では蓄積傾向を示し、また、血管が豊富な組織には本薬が多く分布するため、蓄積傾向を示したと考えた。また、骨髄、副腎及びリンパ節においても、蓄積傾向が確認されている。

ラット及びイヌの反復投与毒性試験において、肝臓及び脾臓ではうっ血及び髄外造血が、骨髄では造血亢進及び骨化が、副腎ではうっ血が認められたが、本薬の薬理作用に基づく作用と考えられ、精巣、下垂体及びリンパ節では毒性学的な所見は認められなかった。

また、国内臨床試験において認められた有害事象のうち、これらの組織に関連する有害事象として肝機能検査異常が 1.4% (15/1,097 例) に認められたが、投与回数による違いは認められなかった。

以上より、本薬の ¹⁴C 標識体の反復投与時に放射能が蓄積する傾向を示した組織はあるものの、認められた毒性所見は薬理作用に基づくものであり、臨床試験においてこれらの組織に関連した事象はほとんど認められていないことから、安全性への影響は小さいと考える。

機構は、以下のように考える。

ラットに本薬の¹⁴C 標識体を単回皮下投与したとき、投与72~168 時間後に最高放射能濃度を示した組織が認められたが、組織中放射能濃度は投与168 時間後までしか検討されていなかったこと、3~4 日毎に計5回反復投与したときには投与24 時間後の組織中放射能濃度のみが検討されたことから、各組織からのその後の消失の経過は明確になっておらず、本薬が組織へ蓄積する可能性は否定できないと考える。しかし、国内臨床試験において放射能の蓄積が認められた組織に関連する有害事象はほとんど認められていないことから、現時点において、反復投与時に本薬の組織内濃度が上昇し、安全性上大きな問題が生じる可能性は高くないと考える。

(3) 静脈内投与時と皮下投与時の薬物動態の差異について

ラット及びイヌに本薬を単回皮下投与したときの薬物動態は、本薬を単回静脈内投与したときと比較して AUC は低く、 $t_{1/2}$ は同程度以上であり、バイオアベイラビリティ(以下、「BA」)はラットで 32~42%、イヌで 61~79%であった。ラット及びイヌに週 1 回反復投与したときの薬物動態においても、皮下投与時の AUC は静脈内投与時より低い傾向にあった。また、ヒトにおいても同様に本薬単回皮下投与時には単回静脈内投与時と比較して $t_{1/2}$ は同様であったものの、AUC が低下する傾向が認められている。しかし、血液透析(以下、「HD」)患者及びND 患者に本薬 25μ g、 50μ g 又は 75μ g を反復静脈内投与した臨床試験(JH19307 及び JH19400)又は ND 患者に反復皮下投与した臨床試験(JH18512)における投与 8 週時の血清中本薬トラフ濃度は投与経路間で同様であった(表 16)。

<表 16 HD 及び ND 患者における本薬投与時の血清中トラフ濃度>

12/10 112 20 112 20 114 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20 20									
		静ル	皮下						
		HD	ND	ND					
		JH19307 試験	JH19400 試験	JH18512 試験					
	25μg	1.49±0.53ng/mL	1.40±0.64ng/mL	1.30±0.810ng/mL					
投与量	50μg	3.08±1.19ng/mL	2.46±1.69ng/mL	2.53±1.14ng/mL					
	75μg	3.99±2.03ng/mL	4.34±1.50ng/mL	3.91±1.89ng/mL					

平均值±標準偏差

一方、イヌに本薬 2.5µg/kg を単回投与したとき、網状赤血球の増加作用は静脈内投与時に比べて皮下投与時に小さい傾向が認められたが、ラットに本薬 2.5、7.5 又は 25µg/kg を週 1 回反復投与したとき、Hb 濃度上昇作用はいずれの投与経路においても、同用量投与時に同様の推移が認められた。しかし、ND 患者を対象とした JH19400 試験(静脈内投与)、JH18512 試験、JH20565 試験及び JH22757 試験の併合データ(皮下投与)を比較すると、Hb 濃度上昇速度は皮下投与時に比べ静脈内投与時の方が高い傾向が認められていた(表 92 参照)。

したがって、投与経路の違いによる AUC の差異が本薬の貧血改善効果に影響する可能性は あると考えられることから、投与経路の変更に際しては、Hb 濃度の推移を慎重に確認する必 要があると考える。

(iii) 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、本薬を塩化ナトリウムを含むリン酸緩衝液 に溶解したものが投与され、対照群にはこの溶媒が投与された。また、雌性及び雄性動物を用 いて試験が実施された。

(1) 単回投与毒性試験(4.2.3.1-1 及び4.2.3.1-2:試験番号N-181639及びN-181638)

マウス及びラットに本薬 0 (溶媒)、50、150、450 又は 750μg/kg が単回静脈内投与され、 概略の致死量はマウス及びラットのいずれにおいても 750μg/kg 超と判断されている。本薬投与後に赤血球数、Hb 濃度、Ht 値等(以下、「赤血球系パラメータ」)及び血小板の増加、並びに脾臓の腫大、脾臓の重量増加、髄外造血等がマウス及びラットのいずれにおいても認められた。

イヌでは単回投与試験が実施されていないが、イヌの 13 週間反復静脈内投与試験及び皮下 投与試験で 30μg/kg まで投与され、初回投与後 1 週間で死亡例は認められず、赤血球系パラメ ータの増加が認められた。

(2) 反復投与毒性試験(4.2.3.2-1~4.2.3.2-3、4.2.3.2-5 及び4.2.3.2-6:試験番号 1002692、1002576、1003071、1002693 及び1002691)

ラットで 13 及び 26 週間、イヌで 13 週間の反復静脈内及び皮下投与試験が実施された。13 週間の反復投与試験の被験動物の一部が中間検査され、4 週間反復投与試験とされている。

なお、ラット及びイヌの 13 週間反復投与試験で本薬投与群に多血又は貧血状態が認められため、更なる長期投与を行うと、これらの状態が悪化することによる死亡が認められると考え、試験が成立しなくなると判断されたこと、また、ラットの 26 週間反復投与試験では 13 週間試験と比較して新たな毒性や予期しない所見は認められなかったことから、イヌの 26 週間試験は実施されていない。

ラットに本薬 0 (溶媒)、1、3、10 又は 30μg/kg が週 1 回 13 週間反復静脈内投与及び皮下投与され(30μg/kg 群のみ投与 4 週間で終了)、あるいは本薬 0 (溶媒)、0.3、1 又は 3μg/kg が週 1 回 26 週間反復皮下投与され、13 週間試験では投与終了後 8 週間、26 週間試験では投与終了後 12 週間の回復期間が設定された。13 週間静脈内投与試験では 10μg/kg 群の雄 2 匹、雌 5 匹が投与 36~95 日の間に、13 週間皮下投与試験で 10μg/kg 群の雌 1 匹、1μg/kg 群の雌 2 匹が投与 64~84 日の間に、26 週間皮下投与試験で 3μg/kg 群の雄 3 匹、雌 2 匹が投与 13~22 週の間に死亡又は切迫屠殺され、いずれも多血又は貧血によるものと判断されている。

イヌに本薬 0 (溶媒)、1、3、10 又は $30\mu g/kg$ が週 1 回 13 週間反復静脈内投与及び皮下投与され($30\mu g/kg$ 群のみ投与 4 週間で終了)、投与終了後 8 週間の回復期間が設定された。皮下投与試験の $10\mu g/kg$ 群の雌 1 匹が投与 83 日目に切迫屠殺され、多血によるものと判断された。

ラット及びイヌの反復投与毒性試験で認められた主な所見及び所見に対する申請者の評価 結果を以下に示すが、その所見は類似しており、いずれの動物においても投与4週までは忍容 性が認められた。

赤血球系パラメータの増加、平均赤血球指数(MCV、MCH 及び MCHC)の変動、赤血球の 形態的変化(多染性赤血球、大小不同、ハウエル・ジョリー小体等)、血清鉄の減少等は、本 薬の薬理作用である造血亢進作用を反映した所見と判断された。

骨髄における造血亢進、脾臓のヘモジデリン沈着、臓器(腺胃粘膜、腎臓、膵臓、脾臓、脳及び心弁膜)のうっ血・出血に関連する所見(びらん、血栓、炎症)、眼の血管充血又は蒼白(眼科学的検査所見)、脾臓及び肝臓の髄外造血、骨髄の骨化(ラット)又は線維化(イヌ)、胸腺リンパ球の減少等は、本薬の薬理作用、又はその二次的な変化であると判断されたが、病理組織学的変化を伴っていることから、毒性と判断された。その他、摂餌量減少及び体重増加抑制が認められた。

回復期間において、ラットの 26 週間投与試験では脾臓重量の増加が、イヌの 13 週間投与試験では骨髄の赤血球系の低形成及び脾臓の髄外造血、腎臓の分節性糸球体硬化症が、それぞれ認められたが、その他の所見には回復又は回復傾向がみられた。

各試験の無毒性量は、ラットにおいて、4週間反復皮下投与試験では1µg/kg/週、13週間反復静脈内投与試験及び皮下投与試験では1µg/kg/週未満、26週間反復皮下投与試験では0.3µg/kg/週、並びにイヌの13週間反復静脈内投与試験及び皮下投与試験では1µg/kg/週未満と判断されている。

抗 EPO 抗体について、いずれの試験においても、本薬投与群で投与4週以降に陽性を示し、 用量及び投与期間依存的に増加する傾向がみられ、8週間又は12週間の回復期間後も引き続き認められた。抗 EPO 抗体は内因性 EPO に対しても影響を及ぼすと考えられ、実際に、赤血球系パラメータの減少を呈する貧血状態の個体が認められた。ただし、毒性試験において認められた抗 EPO 抗体は各動物に異種タンパクである本薬を投与したことにより産生されたと考えられることから、ヒトで同様の現象は起きにくいと考察されている。

(3) 遺伝毒性試験

本薬は高分子量(約 60,000)の遺伝子組換えタンパク質であり、体細胞又は生殖細胞の DNA 損傷を誘発する可能性は極めて低いと考えられたことから、遺伝毒性試験は実施されていない。

(4) がん原性試験

申請者は、以下の考察の結果、がん原性試験を実施していない。

ラットの反復投与毒性試験において、本薬の薬理作用による多血及び抗 EPO 抗体による貧血状態に起因した途中死亡例が認められたことから、げっ歯類のがん原性試験の実施は困難と判断された。また、ラット 26 週間反復投与毒性試験の組織学的所見において、腫瘍性病変は認められなかった。

さらに、各種ヒト腫瘍細胞株を用いた *in vitro* 細胞増殖試験(試験番号 1019698)で本薬が非特異的な増殖促進作用を示さなかったこと、正常ヒト組織結合性試験(試験番号 1015621)で本薬の組織結合プロファイルが ΕΡΟβ と同等と考えられたことから、本薬が非標的ヒト細胞に対し非特異的に増殖刺激を与える可能性は低いと判断した(「(7) その他の毒性試験」の項参照)。

PEG 鎖については、種々の大きさの PEG 分子について遺伝毒性及びがん原性を示さないと 報告されていること(J American Coll Toxicol 12: 429-457, 1993)、また、PEG 部分は化学的に 不活性であることから、EPO β のタンパク質部分に結合することにより、その DNA に対する 化学反応性を変えるとは考え難い。

(5) 生殖発生毒性試験

反復投与毒性試験において、投与経路により認められた所見に大きな差がなかったことから、 以下の生殖発生毒性試験は皮下投与により実施することとされた。なお、本薬は硫酸ナトリウムを含むリン酸緩衝液に溶解され、対照群にはこの溶媒が投与された。

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 (4.2.3.5.1-1:試験番号 1010684) ラットに本薬 0 (溶媒)、5、20 又は 50μg/kg が、雄は交配前 28 日から剖検まで、雌は交配前 15 日から妊娠 7 日まで週 1 回反復皮下投与された。

本薬群で赤血球系パラメータの増加、雄で摂餌量減少及び体重増加抑制が認められ、50µg/kg 群で脾臓の腫大、膵臓の赤色化、50µg/kg 群の妊娠雌で体重増加抑制等が認められた。 生殖能及び胎児に本薬の影響は認められなかった。

無毒性量は、親動物の一般毒性について 5μg/kg 未満、生殖能及び胎児について 50μg/kg と 判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-2:試験番号 1010681)

妊娠ラットに本薬 0 (溶媒)、5、20 又は 50µg/kg が妊娠 6、9、12 及び 15 日に反復皮下投与された。母動物について、本薬群で赤血球系パラメータの増加、20µg/kg 以上の群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、脾臓の腫大が認められた。胎児について、本薬群で平均胎児体重の減少が認められた。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び胎児について 5μg/kg 未満と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験(4.2.3.5.2-4:試験番号 1010682)

妊娠ウサギに本薬 0 (溶媒)、5、20 又は 50µg/kg が妊娠 6、9、12、15 及び 18 日に反復皮下投与された。母動物について、本薬群で赤血球系パラメータの増加、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児について、本薬群で平均胎児体重の減少、20µg/kg 以上の群で吸収胚の増加、骨格変異等の増加が認められた。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び胎児について 5µg/kg 未満と判断されている。

4) 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 (4.2.3.5.3-1: 試験番号 1016154)

妊娠ラットに本薬 0 (溶媒)、5、20 又は $50\mu g/kg$ が妊娠 6、13 及び 20 日、並びに授乳 5、12 及び 19 日に反復皮下投与された。母動物について、本薬群で膵臓、胸腺及び胃底部の赤色化が、 $20\mu g/kg$ 以上の群で摂餌量の減少(授乳期のみ)、 $50\mu g/kg$ 群で脾臓の腫大が認められた。

出生児 (F1) について、本薬群で離乳前後に体重増加抑制が認められた。また、出生児 (離乳前) において、20μg/kg 以上で身体発達指標の一部 (眼瞼開裂及び空中落下正向反射) について各評価基準を満たした生後日数が対照群に比較して遅延し、50μg/kg 群で肝臓及び肺の退色が認められたが、いずれも毒性学的意義はないと判断された。出生児 (離乳後) について、50μg/kg 群で雄 2 匹及び雌 1 匹、並びに 20μg/kg 群で雌 1 匹の死亡が認められた。本薬群で摂餌量の減少、20μg/kg 以上の雄で精巣及び精巣上体の重量減少、50μg/kg 群で脾臓の腫大による腹部膨満が認められた。

F2 胎児については、本薬の影響は認められなかった。

無毒性量は、母動物の一般毒性及び出生児について、5μg/kg 未満と判断されている。

(6) 局所刺激性試験(4.2.3.6-1 及び4.2.3.6-2: 試験番号 1004874 及び1005338)

雄性ウサギに生理食塩液、溶媒(塩化ナトリウムを含むリン酸緩衝液又は硫酸ナトリウムを含むリン酸緩衝液)、本薬 400μg/mL が 1mL まで単回皮下投与、又は 2mL 単回静脈内投与されたが、異常所見は認められず、刺激性は認められないと判断された。

(7) その他の毒性試験

1) ラット4週間反復皮下投与製剤処方比較試験(4.2.3.7.7-1:試験番号 1009922)

ラットに本薬の初期処方製剤と最終処方製剤が 0(溶媒)、5 又は $50\mu g/kg$ 、それぞれ週 1 回皮下投与されたが、両群の TK パラメータ(AUC_{0-168h} 、 C_{max} 及び T_{max})、毒性所見の程度 及び発現する投与量、及び抗 EPO 抗体産生の程度に明らかな差は認められなかった。

2) ヒト組織を用いた受容体結合性試験(4.2.3.7.7-2:試験番号 1015621)

正常ヒト組織(35 組織、3 例/1 組織)に対する本薬及び EPOβ の結合能を評価した結果、いずれの薬剤も骨髄の造血前駆細胞膜に結合が認められ、その分布は EPO 受容体の分布と一致していた。また、いずれの薬剤も各種組織・細胞の細胞質顆粒(プロテアソーム)にも結合が認められ、本薬の組織結合プロファイルは EPOβ と同等と判断された。

3) EPO 受容体陽性及び陰性細胞株の増殖に対する影響検討試験(4.2.3.7.7-3:試験番号 1019698)

本薬及び EPOβ のヒト腫瘍細胞に対する細胞増殖能について、EPO 受容体を発現している 肝細胞癌細胞株 (HepG2) 及び慢性骨髄性白血病細胞株 (K562)、並びに EPO 受容体を発現していない膀胱移行上皮癌細胞株 (RT-112) を用いて比較した結果、本薬及び EPOβ はいずれの細胞においても増殖を促進しなかった。

<審査の概略>

(1) EPOB との毒性の差について

機構は、本薬の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験でみられた所見について、EPOβと 比較して、本薬に特異的な影響が認められていないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

反復投与毒性について、ラット及びイヌにおける本薬の週 1 回反復静脈内投与及び皮下投与試験成績と EPOβ の連日反復静脈内投与試験成績(臨床医薬 6: 97-116, 1990; 臨床医薬 6: 117-142, 1990; 臨床医薬 6: 143-207, 1990; 臨床医薬 6: 208-270, 1990; 臨床医薬 6: 290-345, 1990; 臨床医薬 6: 346-410, 1990) を比較した。本薬 1μg/kg/週以上、EPOβ 0.1μg/kg/日以上で赤血球系パラメータの増加が認められ、いずれの薬剤においても当該用量以上から、薬理作用による骨髄の赤血球造血の亢進、髄外造血等や二次的な変化による諸臓器の多血に関する所見と考えられるうっ血、骨髄の線維化等が認められ、さらに、抗 EPO 抗体産生による変化と考えられる赤血球数の減少等が認められた。したがって、本薬及び EPOβ の反復投与毒性試験で認められた所見は概ね同様と考えられた。

生殖発生毒性について、ラット及びイヌに本薬を週1回又は3日に1回反復皮下投与した試験成績とEPOβを連日反復静脈内投与した試験成績(臨床医薬 6: 411-428, 1990; 臨床医薬 6: 429-449, 1990; 臨床医薬 6: 450-455, 1990; 臨床医薬 6: 456-469, 1990)を比較した。胎児への影響が認められた生殖発生毒性試験においては、いずれの薬剤でも母動物で赤血球系パラメータの増加が認められた用量以上から、胎児の低体重、胚・胎児死亡率増加、又は骨格変異の増加等が認められたことから、本薬及び ΕΡΟβ の生殖発生毒性試験で認められた所見は概ね同様と考えられた。

以上から、EPOβ を PEG 化したことによる新たな毒性の発現は認められないと考えた。

機構は、EPOβ の毒性試験成績と比較して、本薬において新たな毒性の発現は認められていないことを確認し、また、臨床試験において、EPOβ 群と比べ、本薬群に特異な有害事象の発現は認められなかったことを確認したことから(「4. 臨床に関する資料 <審査の概略> (3) 安全性について 1) rHuEPO 製剤との比較について」の項参照)、申請者の回答を了承した。

(2) ラットの出生児に対する影響について

機構は、ラットの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において、身体発達指標の一部(眼瞼開裂及び空中落下正向反射)の各評価基準を満たした生後日数が対照群に比較して遅延したこと(以下、「眼瞼開裂及び空中落下正向反射の遅延」)について、毒性学的意義がないと判断した理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

眼瞼開裂について、20µg/kg 以上の群で対照群と比較して生後 14 又は 15 日に眼瞼開裂した出生児の比率が低下したが、生後 17 又は 18 日には全例が眼瞼開裂し、生後 21 日の瞳孔検査でも異常は認められなかった。空中落下正向反射について、評価基準を満たした出生児の比率が 20µg/kg 群で生後 17~19 日に、50µg/kg 群で生後 17~21 日に対照群と比較して有意に低く、同腹児の 50%以上が評価基準を満たした時の生後日数が延長した。しかし、延長した日数の差は 1 日未満であり、また、生後 21 日以降の一般状態や行動の観察所見に異常は認められなかった。本試験の出生児では体重増加抑制がみられており、出生児の体重と発育分化の程度との関連性を示唆する報告があることから(Environ Res 109: 1021-1027, 2009)、当該試験で認められた眼瞼開裂及び空中落下正向反射の遅延は出生児の体重増加抑制の影響によるものであり、本薬に特異的な発育障害又は発生障害を示唆するものではないと考える。

また、機構は、当該試験において、出生児の死亡が認められたことについて、その理由と、 添付文書等で当該所見について情報提供する必要はないか、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

出生児の死亡はいずれも離乳後 1 週間で認められたが、離乳前に本薬の投与量に相関して出生児の体重増加抑制が認められ、死亡した出生児はいずれも離乳後 1 日の体重が対照群を下回っていた。また、雌では一般状態の悪化や脱水症状が認められたが、それ以外の毒性所見は認められなかった。一方、 $EPO\beta$ のラットにおける乳汁分泌に及ぼす影響に関する試験で、出生児の体重増加抑制は母動物における $EPO\beta$ 投与による乳汁分泌量の減少が原因であると推測されていることから($EPO\beta$ 初回承認申請資料〈1990 年〉)、本薬で認められた出生児の死亡は $EPO\beta$ と同様の作用機序によるものと考えられた。また、本薬投与群では授乳期間中に認められた母動物の摂餌量減少が出生児の発育に影響している可能性も考えられた。したがって、出生児の死亡は、母動物の摂餌量減少や乳汁量の減少に起因する発育不全によるものであると考える。

以上から、出生児で認められた所見は、いずれも造血機能が正常な母動物に本薬を投与したことによる多血状態に起因して、母動物で摂餌量減少及び乳汁分泌量減少が認められたことによる出生児の体重増加抑制に起因する変化と考えられた。添付文書(案)では、「本薬の使用の際に Hb 濃度及び Ht 値を定期的に観察し、必要以上の造血にならないように注意すること」、並びに妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関しては、「妊娠中の投与に関する安全性は確立していないこと」を注意喚起していることから、出生児で認められた所見に関する情報をさらに追加する必要はないと考える。

機構は、本薬及び ΕΡΟβ の生殖発生毒性試験において母動物の多血状態に起因した胎児の体 重減少及び出生児の体重増加抑制が認められていること、並びに ΕΡΟβ の Segment III 試験にお いても歯芽萌出及び膣開口の遅延が認められていることから、本薬を投与した母動物の出生児で認められた所見についても EPO β と概ね同様と考えられること、また、安全性定期報告(periodic safety update report:以下、「PSUR」)(2007年7月20日~20 年 月 日)において妊娠に関する報告が6例あったが、妊娠に関連する有害事象は報告されていないことから、申請者の回答を了承した。

4. 臨床に関する資料

以下の各項の臨床試験の概略において、安全性については、全体の有害事象及び治験薬との 因果関係が否定できない有害事象(以下、「副作用」)、並びに発現頻度の高い有害事象、死 亡例及び重篤な有害事象を主に記載することとした。

また、本申請に際して実施された臨床試験では、健康成人における単回静脈内投与試験(JP16690)にのみ初期処方製剤(バイアル製剤: $100\mu g/1.0mL$ 及び $400\mu g/1.0mL$)が用いられた。その他の試験では最終処方製剤(バイアル製剤: $50\mu g/1.0mL$ 、 $100\mu g/1.0mL$ 、 $200\mu g/1.0mL$ 、 $400\mu g/1.0mL$ 及び $1,000\mu g/1.0mL$ 、シリンジ製剤: $25\mu g/0.3mL$ 、 $50\mu g/0.3mL$ 、 $75\mu g/0.3mL$ 、 $100\mu g/0.3mL$ 、 $150\mu g/0.3mL$ 、 $200\mu g/0.3mL$ 、 $250\mu g/0.3mL$ 及び $400\mu g/0.6mL$)が用いられ、 $400\mu g/0.6mL$ を除くシリンジ製剤が申請製剤とされた。

(i) 生物薬剤学試験、関連する分析法及び臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の血清中濃度及び抗 PEG-EPO β 抗体の測定には ELISA 法が用いられ、定量下限は、それ ぞれ 0.15ng/mL 及び 0.25 μ g/mL であった。

なお、生物薬剤学試験に関する評価資料は提出されていない。

(1) 単回投与試験

1) 健康成人における単回静脈内投与試験 (5.3.3.1-1: 試験番号 JP16690 < 2002 年 4 月~2002 年 12 月 >)

20歳以上50歳以下の健康成人男性(目標被験者数72例)を対象に、本薬の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、無作為化単盲検⁷試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、あるいは本薬 $0.8 \mu g/kg$ 、 $1.6 \mu g/kg$ 又は $3.2 \mu g/kg$ を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 72 例(日本人と白人について、それぞれ、プラセボ群 6 例、 $0.8\mu g/kg$ 群 10 例、 $1.6\mu g/kg$ 群 10 例又は $3.2\mu g/kg$ 群 10 例ずつ)全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は、日本人ではプラセボ群 33.3%(2/6 例)、 $0.8\mu g/kg$ 群 20.0%(2/10 例)、 $1.6\mu g/kg$ 群 20.0%(2/10 例)及び $3.2\mu g/kg$ 群 60.0%(6/10 例)、並びに白人ではプラセボ群 16.7%(1/6 例)、 $0.8\mu g/kg$ 群 40.0%(4/10 例)、 $1.6\mu g/kg$ 群 10.0%(1/10 例)及び $3.2\mu g/kg$ 群 30.0%(3/10 例)に認められた。副作用は日本人の $1.6\mu g/kg$ 群に「乾皮症」が 1 例認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」(日本人の $3.2\mu g/kg$ 群 2 例)、「皮膚裂傷」(白人の $3.2\mu g/kg$ 群 2 例)及び「筋痙縮」(日本人の $3.2\mu g/kg$ 群 2 例)であった。

⁷ 治験責任医師は重篤な有害事象の発現時に対処するため、封をされた無作為化割付表を保持していたが、治験関係者は盲検下で実施された

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は白人の 0.8μg/kg 群で「半月板障害」が 1 例 に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

薬物動態について、補正した血清中薬物濃度推移⁸から算出した本薬の薬物動態パラメータを表 17 に示した。また、薬力学的効果について、Hb濃度を表 18 に示した。

<表 17 本薬単回静脈内投与後の血清中薬物動態パラメータ>

			186 761-1 10-1 1 0-1	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		
投与量		AUC₀-∞ (ng•h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (h)	MRT₀-∞ (h)
0.0/	日本人	1,410±414	40.7±12.3	3,230±1,190	61.6 [31.2, 127]	81.0±25.2
0.8μg/kg	白人	1,100±406 a)	63.0±26.8 a)	4,590±921 a)	51.7 [30.8, 114] a)	81.0±30.4 a)
1 6 4 5 / 1 2 5	日本人	2,800±1,510	60.7±56.3	3,280±733	67.8 [16.5, 148]	76.2±38.1
1.6µg/kg	白人	3,190±1,030 b)	46.8±26.6 b)	3,820±1,430 b)	44.5 [32.3, 175] b)	93.9±50.3 b)
3 2ug/kg	日本人	6,100±2,440	43.9±18.9	3,700±1,020	64.9 [18.9, 155]	95.4±41.2
3.2μg/kg	白人	7,590±2,780 a)	42.6±30.2 a)	4,000±1,140 a)	130 [24.7, 166] a)	115±52.6 a)

平均值±標準偏差(t_{1/2}:中央値[最小値,最大値])、n=10、a) n=7、b) n=8

<表 18 本薬単回静脈内投与後の Hb 濃度推移>

			例数	1月目 ^{a)}	15 日目	30 日目		
	プラセボ群	日本人	6例	15.0±0.5g/dL	14.6±0.5g/dL	15.0±0.5g/dL		
ı	ノノヒが件	白人	6例	14.7±0.9g/dL	14.6±0.8g/dL	15.0±0.5g/dL		
ı	0.0	日本人	10 例	15.0±0.7g/dL	15.1±0.5g/dL	15.1±0.5g/dL		
ı	0.8μg/kg 群	白人	10 例	14.8±0.8g/dL	14.8±0.7g/dL	14.8±0.8g/dL		
ı	1.6µg/kg 群	日本人	10 例	14.8±0.9g/dL	15.6±1.1g/dL	15.2±1.0g/dL		
ı	1.оµg/кд л∓	白人	10 例	14.1±0.7g/dL	15.1±0.3g/dL	14.8±0.7g/dL		
ı	3.2μg/kg 群	日本人	10 例	14.6±0.7g/dL	15.6±0.9g/dL	15.4±0.9g/dL		
ı	3.2μg/kg ##	白人	10 例	15.0±0.7g/dL	16.1±0.8g/dL	15.9±0.6g/dL		

平均値±標準偏差、a) 投与前の測定値

2) 健康成人における単回皮下投与試験 (5.3.3.1-2: 試験番号 JP17138 < 2003 年 9 月~2004 年 6 月>)

20歳以上40歳以下の健康成人男性(目標被験者数40例)を対象に、本薬の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、無作為化二重盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、あるいは本薬 $0.4 \mu g/kg$ 、 $0.8 \mu g/kg$ 、 $1.6 \mu g/kg$ 又は $3.2 \mu g/kg$ を単回皮下投与することとされた。

総投与症例 40 例(プラセボ群 8 例、 $0.4\mu g/kg$ 群 8 例、 $0.8\mu g/kg$ 群 8 例、 $1.6\mu g/kg$ 群 8 例又は $3.2\mu g/kg$ 群 8 例)全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 0.0% (0/8 例)、 $0.4\mu g/kg$ 群 25.0% (2/8 例)、 $0.8\mu g/kg$ 群 25.0% (2/8 例)、 $1.6\mu g/kg$ 群 75.0% (6/8 例)及び $3.2\mu g/kg$ 群 100.0% (8/8 例)に認められ、副作用はプラセボ群 0.0% (0/8 例)、 $0.4\mu g/kg$ 群 25.0% (2/8 例)、 $0.8\mu g/kg$ 群 12.5% (1/8 例)、 $1.6\mu g/kg$ 群 75.0% (6/8 例)及び $3.2\mu g/kg$ 群 100.0% (8/8 例)に認められた。2 例以上に認められた有害事象は「血清フェリチン減少」($1.6\mu g/kg$ 群 4 例及び $3.2\mu g/kg$ 群 6 例)、「血中鉄減少」($1.6\mu g/kg$ 群 4 例及び $3.2\mu g/kg$ 群 6 例)、「不飽和鉄結合能増加」($1.6\mu g/kg$ 群 2 例及び $3.2\mu g/kg$ 群 2 例)であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 19 に示した。また、薬力学的効果について、Hb 濃度を表 20 に示した。

⁸ 各患者の血清中濃度推移を確認し、それぞれの患者で本薬の影響が認められないと考えられる測定ポイントの値を平均した値を、個々の測定値から差し引いた

<表 19 本薬単回皮下投与後の血清中薬物動態パラメータ>

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	CL/F (mL/h)	V _{dβ} /F (mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT₀-∞ (h)
0.4µg/kg	6例	1.08±0.52	-	-	-	96.0 [72, 120]	-	_
0.8µg/kg	6例	1.34±1.22	-	-	-	72.0 [24, 120]	-	_
1.6µg/kg	8例	5.05±1.67	1,100±508 a)	104±35.6 a)	15,500±8,740 a)	96.0 [72, 168]	114 [19.3, 207]	187±56.7 a)
3.2μg/kg	8例	12.7±3.40	2,820±1,060	80.2±45.8	11,500±5,970	96.0 [72, 120]	99.1 [16.9, 279]	207±66.6

平均値±標準偏差(t_{max} 及び $t_{1/2}$: 中央値 [最小値, 最大値])、-: 算出せず、a) n=6

<表 20 本薬単回皮下投与後の Hb 濃度推移>

	例数	1月目 a)	15 日目	30 日目
プラセボ群	8例	14.63±0.59g/dL	14.18±0.82g/dL	14.40±0.88g/dL
0.4μg/kg 群	8例	14.89±0.42g/dL	14.91±0.49g/dL	14.80±0.39g/dL
0.8μg/kg 群	8例	14.60±0.65g/dL	14.48±0.67g/dL	14.93±0.67g/dL
1.6μg/kg 群	8例	14.49±0.77g/dL	14.73±0.89g/dL	15.24±0.71g/dL
3.2μg/kg 群	8例	14.61±1.02g/dL	14.96±0.47g/dL	14.91±0.91g/dL

平均値±標準偏差、a) 投与前の測定値

3) HD 患者における単回静脈内投与試験(5.3.3.2-1:試験番号 JP18117 < 2004 年 7月~2005 年 5 月>)

20 歳以上 75 歳未満で、rHuEPO 製剤が 6,000IU/週以上 9,000IU/週以下の用量で 8 週間以上 静脈内投与されており、Hb 濃度が 9.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満の HD 患者(目標症例数 24 例) を対象に、本薬の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が 国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100µg、150µg 又は 200µg を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 26 例 (100μg 群 9 例、150μg 群 9 例及び 200μg 群 8 例) 全例が薬物動態、薬力 学及び安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は $100\mu g$ 群 77.8%(7/9 例)、 $150\mu g$ 群 55.6%(5/9 例)及び $200\mu g$ 群 50.0%(4/8 例)に認められ、副作用は $100\mu g$ 群で「多汗症」、 $150\mu g$ 群で「頭痛・ほてり」及び「高リン酸塩血症」、 $200\mu g$ 群で「高血圧」が各 1 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」($100\mu g$ 群 2 例)及び「関節痛」($200\mu g$ 群 2 例)であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 21 に示した。また、薬力学的効果について、Hb 濃度を表 22 に示した。

<表 21 本薬単回静脈内投与後の血清中薬物動態パラメータ>

投与量	例数	AUC₀-∞ (ng•h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (h)	MRT _{0-∞} (h)
100µg	9	4,520±1,260	23.8±6.99	4,570±1,450	176 [68.4, 238]	196±51.1
150µg	9	6,940±1,750	22.8±5.40	4,970±1,640	182 [166, 244]	215±26.4
200μg	8	8,450±2,730	25.7±7.67	5,200±1,320	185 [124, 435]	225±123

平均值±標準偏差(t_{1/2}:中央値[最小値,最大値])

<表 22 本薬単回静脈内投与後の Hb 濃度>

-			1 214 1	, , , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	W-10-4
1		例数	1 日目 ^{a)}	15 日目	29 日目
	100μg 群	9例	10.31±0.48g/dL	10.63±0.63g/dL	9.63±1.07g/dL
	150µg 群	9例	10.44±0.36g/dL	10.96±0.69 g/dL	10.36±0.80g/dL
ı	200μg 群	8例	9.98±0.51g/dL	10.36±0.48g/dL	10.09±0.36g/dL

平均値±標準偏差、a) 投与前の測定値

4) ND 患者における単回静脈内投与試験(5.3.3.2-2:試験番号 JP18118 < 2004 年 9 月 ~ 2005 年 10 月 >)

20 歳以上 75 歳未満で、rHuEPO 製剤が 6,000IU/回以上 12,000IU/回以下の用量で 4 週に 1

回以上の頻度で 8 週間以上皮下投与又は静脈内投与されており、Hb 濃度が 9.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満の ND 患者(目標症例数 24 例)を対象に、本薬の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100µg、150µg 又は 200µg を単回静脈内投与することとされた。

総投与症例 24 例($100\mu g$ 群 8 例、 $150\mu g$ 群 8 例及び $200\mu g$ 群 8 例)全例が薬物動態、薬力学及び安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は $100\mu g$ 群 37.5% (3/8 例 、 $150\mu g$ 群 50.0% (4/8 例) 及び $200\mu g$ 群 37.5% (3/8 例) に認められ、副作用は $150\mu g$ 群で「血圧上昇」及び $200\mu g$ 群で「筋痛」が各 1 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」($150\mu g$ 群 2 例及び $200\mu g$ 群 2 例)及び「浮動性めまい」($100\mu g$ 群 2 例)であった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 23 に示した。また、薬力学的効果について、Hb 濃度を表 24 に示した。

<表 23 本薬単回静脈内投与後の血清中薬物動態パラメータ>

投与量	例数	AUC₀.∞ (ng•h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (h)	MRT₀-∞ (h)
100µg	8	5,040±1,440	21.3±5.83	4,250±1,030	201 [127, 282]	208±56.6
150μg	8	6,380±2,150	26.1±9.12	5,490±1,830	168 [87.7, 254]	216±52.3
200μg	8	9,630±1,850	21.3±3.56	4,260±794	203 [158, 232]	202±34.7

平均值±標準偏差(t_{1/2}:中央値[最小値,最大値])

<表 24 本薬単回静脈内投与後の Hb 濃度>

	例数	1月目 ^{a)}	15 日目	29 日目
100μg 群	8例	9.96±1.11g/dL	10.68±1.36g/dL	10.45±1.20g/dL
150µg 群	8例	9.84±0.48g/dL	10.56±0.60g/dL	10.41±0.86g/dL
200μg 群	8例	10.14±0.78g/dL	10.98±0.56g/dL	11.33±0.97g/dL

平均値±標準偏差、a) 投与前の測定値

5) ND 患者における単回皮下投与試験 (5.3.3.2-3: 試験番号 JP19454 < 2005 年 11 月~2006 年 9 月>)

20 歳以上 80 歳以下で、rHuEPO 製剤が 6,000IU/回以上 12,000IU/回以下の用量で 4 週に 1 回以上の頻度で 8 週間以上投与されており、Hb 濃度が 9.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満の ND 患者 (目標症例数 24 例)を対象に、本薬の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、多施 設共同無作為化非盲検試験が国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100μg、200μg 又は 300μg を単回皮下投与することとされた。

総投与症例 25 例($100\mu g$ 群 8 例、 $200\mu g$ 群 9 例及び $300\mu g$ 群 8 例)全例が薬物動態及び安全性解析対象集団とされ、このうち投与 15 日後に中止した患者を除く 24 例($100\mu g$ 群 7 例、 $200\mu g$ 群 9 例及び $300\mu g$ 群 8 例)が薬力学解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は $100\mu g$ 群 50.0%(4/8 例)、 $200\mu g$ 群 33.3%(3/9 例)及び $300\mu g$ 群 25.0%(2/8 例)に認められ、副作用は $100\mu g$ 群で「胸部不快感」、 $200\mu g$ 群で「筋痛」及び $300\mu g$ 群で「悪心・高血圧」が各 1 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」($100\mu g$ 群 2 例及び $300\mu g$ 群 2 例)のみであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 200μg 群で 1 例に認められた「メニエール病」のみであり、本薬との因果関係は否定された。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 25 に示した。また、薬力学的効果について、Hb 濃度推移を表 26 に示した。

<表 25 本薬単回皮下投与後の血清中薬物動態パラメータ>

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC₀-∞ (ng•h/mL)	CL/F (mL/h)	Vd,β/F (mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT₀-∞ (h)
100μg	8	8.28±3.34	2,180±702 a)	49.9±15.6 a)	11,300±2,480 a)	83.3 [69.7, 167]	158 [77.6, 274] a)	275±92.2 a)
200μg	9	16.5±4.45	5,560±730	36.5±4.76	11,100±2,880	95.9 [69.0, 190]	204 [141, 282]	329±50.1
300μg	8	30.0±6.55	9,480±2,530	33.6±8.44	8,070±1,590	118 [93.3, 167]	182 [109, 270]	292±78.2

平均値±標準偏差(t_{max}及び t_{1/2}:中央値[最小値,最大値])、^{a)} n=7

<表 26 本薬単回皮下投与後の Hb 濃度>

	例数	1月目 ^{a)}	15 日目	29 日目
100μg 群	8例	9.51±0.90g/dL	9.91±1.19g/dL b)	10.25±1.07g/dL
200μg 群	9例	10.04±0.73g/dL	10.77±0.79g/dL	10.88±0.80g/dL
300μg 群	8例	9.94±0.72g/dL	10.58±0.95g/dL	10.90±1.15g/dL

平均値±標準偏差、a) 投与前の測定値、b)n=7

6) 腹膜透析 (以下、「PD」) 患者における単回皮下投与試験 (5.3.3.2-4: 試験番号 JP19455 < 2005 年 10 月~2006 年 4 月 >)

20 歳以上 80 歳以下で、rHuEPO 製剤が 6,000IU/回以上 12,000IU/回以下の用量で 4 週に 1 回以上の頻度で 8 週間以上投与されており、Hb 濃度が 9.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満の PD 患者 (目標症例数 24 例)を対象に、本薬の薬物動態、薬力学及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100μg、200μg 又は 300μg を単回皮下投与することとされた。

総投与症例 27 例 (100μg 群 9 例、200μg 群 9 例及び 300μg 群 9 例) 全例が薬物動態、薬力 学及び安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は $100\mu g$ 群 33.3%(3/9 例)、 $200\mu g$ 群 44.4%(4/9 例)及び $300\mu g$ 群 33.3%(3/9 例)に認められ、副作用は認められなかった。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「カテーテル関連感染」($200\mu g$ 群 2 例)であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は $100\mu g$ 群で 1 例に認められた「気管支炎」及び $200\mu g$ 群で 1 例に認められた「腹膜炎」であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

薬物動態について、本薬の薬物動態パラメータを表 27 に示した。また、薬力学的効果について、Hb 濃度推移を表 28 示した。

<表 27 本薬単回皮下投与後の血清中薬物動態パラメータ>

投与量	例数	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	CL/F (mL/h)	Vd,β/F (mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT₀-∞ (h)
100μg	9	11.2±4.93	2,850±1,020	40.5±19.2	8,300±3,860	73.1 [68.9, 95.7]	140 [91.5, 211]	248±47.6
200μg	9	22.9±7.19	5,800±1,660 a)	36.4±8.00 a)	8,030±2,080 a)	92.3 [47.5, 119]	163 [111, 178] a)	247±42.9 a)
300μg	9	30.8±7.82	8,480±1,860	37.2±9.59	7,400±1,880	91.8 [70.3, 167]	140 [92.9, 182]	248±46.7

平均値±標準偏差(t_{max} 及び t_{1/2}: 中央値 [最小値, 最大値])、^{a)} n=8

<表 28 本薬単回皮下投与後の Hb 濃度>

	例数	1月目 ^{a)}	15 日目	29 日目
100μg 群	9例	10.08±0.75g/dL b)	10.60±0.74g/dL	10.40±1.02g/dL
200μg 群	9例	9.63±0.82g/dL	10.43±0.93g/dL	10.20±0.91g/dL
300μg 群	9例	10.18±0.65g/dL	11.21±0.71g/dL	11.50±0.93g/dL

平均値±標準偏差、^{a)} 投与前の測定値、^{b)} n=8

(2) 反復投与試験

各反復投与試験の試験方法の概略は「(ii)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> (2) 第II相試験」の項参照。

1) HD 患者における前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-1: 試験番号 JH18120 < 2004 年 7 月~2005 年 5 月>

薬物動態について、本薬を 2 週に 1 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 29 に示した。

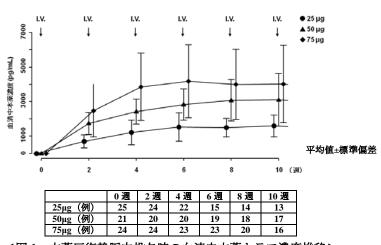
<表 29 本薬反復静脈内投与における初回投与時及び3回目投与時の血清中薬物動態パラメータ>

投与量 (投与頻度)	投与 回数	例数	AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (h)	MRT _{0-∞} (h)
12.5µg	1回目	13	491±134 a)	27.1±6.65 a)	4,140±854 a)	129 [86.7, 180] a)	158±33.2 a)
(2週に1回)	3回目	9	631±218 b)	21.7±6.43 b)	4,130±795 b)	143 [97.5, 257] b)	203±58.7 b)
25μg	1回目	14	1,040±436	29.4±15.9	3,780±1,120	127 [28.5, 188]	151±52.4
(2週に1回)	3回目	9	1,590±552°)	17.3±5.60°	3,320±791°)	161 [110, 203] ^{c)}	201±44.7°
50μg	1回目	15	2,200±906 d)	25.8±8.9 d)	3,970±1,340 d)	121 [45.5, 200] d)	160±44.3 ^{d)}
(2週に1回)	3回目	12	2,680±1,170 e)	21.4±7.95 e)	3,870±1,400 e)	137 [93.2, 180] e)	183±35.4 e)
75μg	1回目	14	3,260±959	26.3±14.1	3,850±1,480	123 [47.3, 227]	154±39.2
(2週に1回)	3回目	14	4,100±1,510 ^{f)}	21.7±11.9 f)	3,570±1,660 f)	128 [73.5, 164] ^{f)}	168±28.6 f)

平均値±標準偏差(t_{1/2}:中央値[最小値,最大値])、^{a)} n=12、^{b)} n=8、^{c)} n=7、^{d)} n=14、^{e)} n=11、^{f)} n=13

2) HD 患者における後期第Ⅱ相試験(5.3.5.1-3: 試験番号 JH19307 <2005 年 10 月~2006 年 6月>

薬物動態について、本薬を2週に1回反復静脈内投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移を図1に示した。



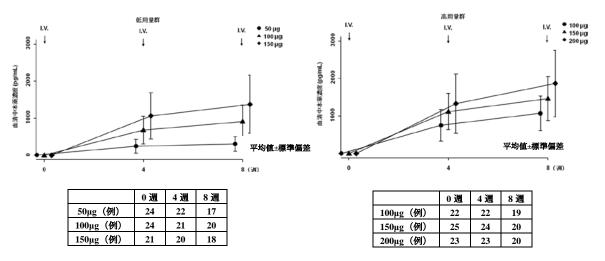
<図1 本薬反復静脈内投与時の血清中本薬トラフ濃度推移>

3) HD 患者における後期第Ⅱ相試験(5.3.5.1-4: 試験番号 JH19308 <2005 年 10 月~2007 年 2 月>)

薬物動態について、本薬を4週に1回反復静脈内投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移を図2に示した。

4) ND 患者における前期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-2:試験番号 JH18084 < 2004 年 7 月 ~ 2005 年 5 月 >

薬物動態について、本薬を 2 週に 1 回反復静脈内投与したときの薬物動態パラメータを表 30 に示した。



<図2 本薬反復静脈内投与時の血清中本薬トラフ濃度推移>

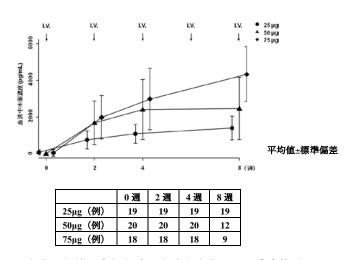
<表 30 本薬反復静脈内投与における初回投与時及び3回目投与時の血清中薬物動態パラメータ>

投与量 (投与頻度)	投与 回数	例数	AUC₀-∞ (ng•h/mL)	CL (mL/h)	V _{ss} (mL)	t _{1/2} (h)	MRT₀-∞ (h)
12.5μg	1回目	8	480±132 a)	28.2±9.25 a)	3,380±660 a)	99.2 [61.1, 146] ^{a)}	128±37.9 a)
(2週に1回)	3回目	6	556±220	25.3±8.94	5,010±2,700	150 [116, 176]	196±50.7
25μg	1回目	9	1,110±371 a)	25.2±9.59 a)	4,030±1,170 a)	141 [61.7, 178] a)	171±54.0 a)
(2週に1回)	3回目	8	1,750±645	16.1±5.72	3,220±918	157 [104, 253]	215±68.1
50μg	1回目	8	2,230±773 a)	28.2±20.2 a)	3,640±666 a)	134 [45.8, 166] a)	159±58.1 a)
(2週に1回)	3回目	7	3,170±1,050 b)	18.3±9.77 b)	3,340±777 b)	169 [67.3, 235] ^{b)}	211±84.4 b)

平均值±標準偏差(t_{1/2}:中央値[最小値,最大値])、^{a)} n=7、^{b)} n=6

5) ND 患者における後期第Ⅱ相試験(5.3.5.1-7: 試験番号 JH19400 <2005 年 10 月~2007 年 4 月>

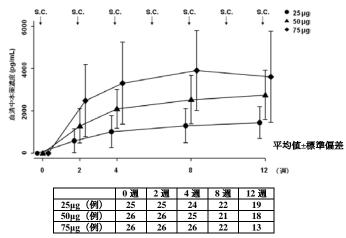
薬物動態について、本薬を2週に1回反復静脈内投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移を図3に示した。



<図3 本薬反復静脈内投与時の血清中本薬トラフ濃度推移>

6) ND 患者における後期第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-5: 試験番号 JH18512 < 2005 年 4 月~2006 年 3 月>

薬物動態について、本薬を2週に1回反復皮下投与したときの血清中本薬トラフ濃度推移を図4に示した。



<図4 本薬反復皮下投与時の血清中本薬トラフ濃度推移>

<審査の概略>

(1) HD 患者、PD 患者及び ND 患者間における薬物動態の差異について

申請者は、HD 患者、PD 患者及び ND 患者間での薬物動態の差異について、以下のように説明している。

HD 患者及び ND 患者に本薬 100、150 及び 200 μ g を単回静脈内投与した試験 (JP18117 及び JP18118)、あるいは本薬 12.5、25 及び 50 μ g を反復静脈内投与した試験 (JH18120 及び JH18084) において、HD 患者と ND 患者に単回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ 及び AUC はいずれの用量においても同程度であった。同様に、PD 患者及び ND 患者に本薬 100、200 及び 300 μ g を単回皮下投与した試験 (JP19455 及び JP19454) において、PD 患者と ND 患者の $t_{1/2}$ 、AUC 及び $t_{1/2}$ 0、はいずれの用量においても同程度であった(「(i)生物薬剤学試験、関連する分析法及び臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照)。

また、HD 患者及び ND 患者に本薬を単回又は反復静脈内投与した試験(JP18117、JP18118、JH18120及び JH18084)における $AUC_{0-\omega}/dose$ (平均値±標準偏差)は同程度 (HD 患者 42.0 ± 13.5 ng・h/mL 及び ND 患者 44.9 ± 13.1 ng・h/mL)であり、PD 患者及び ND 患者に本薬を単回皮下投与した試験(JP19455 及び JP19454)においても同程度(PD 患者 28.6 ± 8.05 ng・h/mL 及び ND 患者 27.3 ± 7.40 ng・h/mL)であった。

以上より、本薬の薬物動態は、HD 患者、PD 患者及び ND 患者間で類似していることが示唆された。

機構は、以下のように考える。

HD 患者及び ND 患者に本薬を単回静脈内投与したとき、又は PD 患者及び ND 患者に本薬を単回皮下投与したときの薬物動態パラメータに、それぞれの患者群間で大きな差異は認められなかった。また、慢性腎臓病患者を対象とした単回静脈内投与試験(JP18117 及び JP18118)、反復静脈内投与試験(JH18120 及び JH18084)及び単回皮下投与試験(JP19454 及び JP19455)

成績を用いた母集団薬物動態解析においても、本薬の薬物動態パラメータに対して透析期 (HD 患者及び PD 患者) 及び ND 患者間に病期による影響は認められなかった。

以上の検討からは、HD 患者と PD 患者の薬物動態について類似していると判断できるだけの情報は得られていないものの、HD 患者及び ND 患者、並びに PD 患者及び ND 患者における本薬の薬物動態が大きく異ならないことは理解可能と考える。

(ii) 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>

有効性の評価資料として、国内臨床試験 14 試験 (第Ⅱ相試験 7 試験及び第Ⅲ相試験 7 試験) の成績が提出された。各試験の概略を表 31 に示した。また、安全性の評価資料として、上記 14 試験に加え臨床薬理試験 6 試験を含む国内臨床試験 20 試験の成績が提出された。

なお、JH22757 試験の成績は承認申請時には提出されていなかったが、ND 患者を対象とした 第Ⅲ相試験 (JH20565) において、主要評価項目である目標 Hb 濃度維持率について本薬群の EPOβ 群に対する非劣性が示されていなかったことから、機構は、ND 患者に対する本薬の有効性を示す検証的試験成績の提出を求めたところ、承認申請後に JH22757 試験が実施され、試験成績が追加提出された。

<表 31 有効性評価に関する臨床試験の概略>

	\X.			1	
試験番号	試験デザイン (投与期間)	対象患者 有効性解析対 象例数	用法	目標 Hb 濃度	主な有効性評価項目
JH18120 (貧血改善試験)	並行群間非盲検試験 (6 週間)	HD 56 例	静脈内投与 2週に1回	設定せず	Hb 濃度変化量
JH19307	並行群間二重盲検試験	HD	静脈内投与	11.0g/dL 以上	Hb 濃度上昇速度
(貧血改善試験)	(16 週間)	66 例	2週に1回		
JH19308 (切替え維持試験)	並行群間非盲検試験 (48 週間)	HD 132 例	静脈内投与 4 週に 1 回 (2 週に 1 回へ変更可)	維持投与期 10.0~12.0g/dL	Hb 濃度上昇速度
JH20562 (貧血改善・維持試験)	非盲検試験 (24~26 週間)	HD 48 例	静脈内投与 2 週に1回 (4 週に1回へ変更可)	初期投与期 11.0g/dL 以上 維持投与期 10.0~12.0g/dL	目標 Hb 濃度到達率
JH20563 (切替え維持試験)	非盲検試験 (48 週間)	HD 156 例	静脈内投与 4週に1回	10.0~12.0g/dL	目標 Hb 濃度維持率
JH20876 (切替え維持試験)	二重盲検比較試験 (24 週間)	HD 本薬群 36 例 EPOβ 群 52 例	静脈内投与 本薬:4 週に 1 回 EPOβ:週 1~3 回	投与開始後の Hb 濃度変化量がベースライン Hb 濃度±1.0g/dL 以内かつ Hb 濃度が 9.0~12.0g/dL	Hb 濃度変化量
JH18084 (貧血改善試験)	並行群間非盲検試験 (6 週間)	ND 25 例	静脈内投与 2週に1回	設定せず	Hb 濃度変化量
JH19400 (貧血改善・維持試験)	並行群間非盲検試験 (48~50 週間)	ND 57 例	静脈内投与 2 週に 1 回 (4 週に 1 回へ変更可)	初期投与期 12.0g/dL 以上 維持投与期 11.0~13.0g/dL	Hb 濃度上昇速度
JH18512 (貧血改善・維持試験)	並行群間非盲検試験 (24~26 週間)	ND 75 例	皮下投与 2 週に 1 回 (4 週に 1 回へ変更可)	初期投与期 12.0g/dL 以上 維持投与期 11.0~13.0g/dL	Hb 濃度上昇速度
JH18537 (JH18512 の継続試験)	非盲検試験 (24~26 週間)	ND 49 例	皮下投与 2週又は4週に1回	11.0~13.0g/dL	目標 Hb 濃度維持率
JH20565 (貧血改善・維持試験)	非盲検比較試験 (24~26 週間)	ND 本薬群 65 例 EPOβ 群 75 例	皮下投与 本薬:2週に1回 (4週に1回へ変更可) EPOβ:週1回 (2週に1回へ変更可)	初期投与期 10.0g/dL 以上かつ Hb 濃度増加量 が 1.0g/dL 以上 維持投与期 10.0~12.0g/dL	目標 Hb 濃度維持率
JH22757 (貧血改善・維持試験)	非盲検比較試験 (24~26 週間)	ND 本薬群 45 例 EPOβ 群 43 例	皮下投与 本薬:2週に1回 (4週に1回へ変更可) EPOβ:1週又は2週に1回 (2週に1回へ変更可)	初期投与期 11.0g/dL 以上 維持投与期 12.0g/dL	・ 目標 Hb 濃度と評価期間の平均 Hb 濃度との差 ・ 平均 Hb 濃度の群間差
JH20566 (切替え維持試験)	非盲検試験 (48 週間)	ND 101 例	静脈内投与又は皮下投与 4週に1回	11.0~13.0g/dL ^{a)}	目標 Hb 濃度維持率
JH20564 (切替え維持試験)	非盲検試験 (48 週間)	PD 63 例	静脈内投与又は皮下投与 4週に1回	10.0~12.0g/dL	目標 Hb 濃度維持率

HD:血液透析 (hemodialysis) 、ND:保存期慢性腎臓病 (non-dialysis) 、PD:腹膜透析 (peritoneal dialysis) 重篤な心・血管系疾患の既往や合併症のある患者の場合には、10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下とされた

(1) 臨床薬理試験

臨床薬理試験として、健康成人を対象とした単回静脈内投与試験(JP16690及びJP17138)、HD 患者を対象とした単回静脈内投与試験(JP18117)、ND 患者を対象とした単回静脈内投与試験(JP18118)及び単回皮下投与試験(JP19454)、並びにPD 患者を対象とした単回皮下投与試験(JP19455)が実施されており、安全性が評価されている。試験の概略及び安全性については、「(i)生物薬剤学試験、関連する分析法及び臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

(2) 第Ⅱ相試験

第Ⅱ相試験における薬物動態については、「(i)生物薬剤学試験、関連する分析法及び 臨床薬理試験成績の概要 (2) 反復投与試験」の項参照。

1) HD 患者における前期第Ⅱ相試験(貧血改善試験)(5.3.5.1-1: 試験番号 JH18120 < 2004 年 7 月 ~ 2005 年 5 月 >)

20 歳以上 75 歳未満で、rHuEPO 製剤が 3,000IU/週以上 9,000IU/週以下の用量で 8 週間以上静脈内投与されており、Hb 濃度が 9.5g/dL 以上の HD 患者(目標症例数 60 例)を対象に、本薬の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 9 施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO 製剤を $1\sim8$ 週間休薬し、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満で、かつ休薬開始時と比較して 0.5g/dL 以上低下した後、本薬 12.5μg、25μg、50μg 又は 75μg を 2 週に 1 回、6 週間静脈内投与することとされた。

総投与症例 60 例 (各群 15 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、このうち Hb 濃度が測定されていない 2 例を除く 58 例 (12.5 μg 群 14 例、25 μg 群 14 例、50 μg 群 15 例及び 75 μg 群 15 例)が full analysis set (以下、「FAS」) とされ、さらに、本剤の投与が 1 回以下で治療期間が 15 日以下の患者を除く 56 例 (12.5 μg 群 13 例、25 μg 群 14 例、50 μg 群 15 例及び 75 μg 群 14 例)が per protocol set (以下、「PPS」)とされ、PPS が有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始日から投与 43 日目までのHb濃度変化量 9 (平均値 \pm 標準偏差)は、12.5μg群 -0.72 ± 0.58 g/dL、25μg群 -0.17 ± 0.87 g/dL、50μg群 0.55 ± 0.68 g/dL及び75μg群 1.30 ± 1.02 g/dLであった。

安全性について、有害事象は 12.5μg 群 80.0%(12/15 例)、25μg 群 60.0%(9/15 例)、50μg 群 80.0%(12/15 例)及び 75μg 群 66.7%(10/15 例)に認められ、副作用は 25μg 群で「コントロール不良の血圧」及び 50μg 群で「 γ GTP 増加」が各 1 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 32 に示す。

<u> </u>	£32 V19	4 0/1/10/	7年 C 479	沙人工的	一声でくり りゃ	いこ何・	ローマングラ ロックス ロップ アンス	
	12.5μg 群	(15 例)	25μg 群(15 例)	50μg 群(15 例)	75μg 群(15 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	80.0%	12	60.0%	9	80.0%	12	66.7%	10
鼻咽頭炎	13.3%	2	6.7%	1	40.0%	6	46.7%	7
貧血	26.7%	4	6.7%	1	0.0%	0	13.3%	2
頭痛	13.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	13.3%	2
筋痙攣	0.0%	0	0.0%	0	13.3%	2	0.0%	0
咽喉頭疼痛	0.0%	0	0.0%	0	13.3%	2	0.0%	0
上気道感染	0.0%	0	13.3%	2	0.0%	0	0.0%	0
高眼圧症	13.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

<表 32 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

⁹ 投与43 日目の値が欠測値又は不採用である場合には、last observation carried forward(以下、「LOCF」)法によりデータの補完を行った

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 50μg 群で各 1 例に認められた「高カリウム 血症」及び「動静脈グラフト部位合併症」であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

2) ND 患者における前期第II 相試験(貧血改善試験)(5.3.5.1-2: 試験番号 JH18084 < 2004 年 7 月 ~ 2005 年 5 月 >)

20歳以上 75歳未満で、① rHuEPO 製剤が 3,000IU/週以上 6,000IU/週以下の用量で 8週間以上皮下投与、又は rHuEPO 製剤が 6,000IU/週以下の用量で 8週間以上静脈内投与されており、 Hb 濃度が 9.5g/dL 以上の ND 患者、あるいは、② rHuEPO 製剤を 12週間以上投与されておらず、 Hb 濃度が 10.0g/dL 未満の ND 患者(目標症例数 24 例)を対象に、本薬の薬物動態、 有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO 製剤を $1\sim8$ 週間休薬し、①の患者は Hb 濃度が 10.0g/dL 未満で、かつ休薬開始時と比較して 0.5g/dL 以上低下した後、②の患者は 10.0g/dL 未満に到達後、本薬 $12.5\mu g$ 、 $25\mu g$ 又は $50\mu g$ を 2 週に 1 回、6 週間静脈内投与することとされた。

総投与症例 25 例(12.5 μ g 群 8 例、25 μ g 群 9 例及び 50 μ g 群 8 例)全例が FAS 及び PPS と され、薬物動態、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である治験薬投与開始日から投与 43 日目までのHb濃度変化量 10 (平均値±標準偏差)は、12.5μg群 -0.18 ± 0.83 g/dL、25μg群 1.07 ± 0.82 g/dL及び 50μg群 1.65 ± 1.07 g/dLであった。

安全性について、有害事象は 12.5μg 群 75.0%(6/8 例)、25μg 群 77.8%(7/9 例)及び 50μg 群 50.0%(4/8 例)に認められ、副作用は 12.5μg 群、25μg 群及び 50μg 群で「高血圧」が各 1 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」(12.5μg 群 2 例及び 25μg 群 3 例)のみであった。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) HD 患者における後期第Ⅱ相試験(5.3.5.1-3: 試験番号 JH19307 <2005 年 10 月~2006 年 6 月>)

20 歳以上 80 歳以下で、rHuEPO 製剤が 750IU/週以上 9,000IU/週未満の用量で 8 週間以上静脈内投与されており、Hb 濃度が 9.5g/dL 以上の HD 患者(目標症例数 72 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO 製剤を最大 8 週間休薬後、Hb 濃度が 9.5g/dL 未満となった後、本薬 25μg、50μg 又は 75μg を 2 週に 1 回、Hb 濃度が 12.0g/dL を超えるまで、最大 16 週間静脈 内投与することとされた。治験薬投与直前の Hb 濃度が 12.0g/dL を超えた場合、直近 4 週以内の Hb 濃度増加量が 3.0g/dL を超えた場合、及び投与開始 4 週以降に Hb 濃度が 8.0g/dL 未満の場合は、試験を中止することとされた。

無作為化された患者 72 例のうち、未投与例及びGCP違反等による不採用例 11 を除く 70 例 $(25\mu g$ 群 25 例、50 μg 群 21 例及び 75 μg 群 24 例)がFASとされ、安全性解析対象集団とされ

 $^{^{10}}$ 投与 43 日目の値が欠測値又は不採用である場合には、LOCF 法によりデータの補完を行った

^{11 「&}lt;審査の概略> (7) その他 1) 事例 1」の項参照

た。FASのうち治験薬投与回数が 1 回以下であった患者及び治験実施計画に違反した患者を除く 66 例(25 μ g群 23 例、50 μ g群 19 例及び 75 μ g群 24 例)がPPSとされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるHb濃度上昇速度 ¹² (平均値±標準偏差) は、25μg群で-0.027±0.178g/dL/週、50μg群で 0.233±0.125g/dL/週、75μg群で 0.343±0.135g/dL/週であった。 安全性について、有害事象は 25μg 群 72.0%(18/25 例)、50μg 群 71.4%(15/21 例)及び75μg 群 66.7%(16/24 例)に認められ、副作用は 25μg 群で「頭痛」及び 50μg 群で「血中リン増加」が各 1 例に認められた。いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象を表 33 に示した。

<表 33	いっぱいかい	ひ耕でΙ	0.0%以上	に認めり	がた月音	争家 ク	
	25μg 群(25 例)		50μg 群(21 例)	75μg 群(24 例)		
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	
全体	72.0%	18	71.4%	15	66.7%	16	
鼻咽頭炎	36.0%	9	42.9%	9	16.7%	4	
挫傷	4.0%	1	4.8%	1	12.5%	3	
麦粒腫	0.0%	0	0.0%	0	12.5%	3	
貧血	16.0%	4	0.0%	0	0.0%	0	

<表 33 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 75μg 群で各 1 例に認められた「便秘」、「前立腺特異性抗原増加」、「シャント狭窄」及び「狭心症」であり、いずれも本薬との因果関係は否定された。

4) HD 患者における後期第Ⅱ相試験 (切替え維持試験) (5.3.5.1-4:試験番号 JH19308 <2005 年 10 月~2007 年 2 月 >)

20歳以上80歳以下で、rHuEPO製剤が750IU/週以上9,000IU/週以下の用量で8週間以上静脈内投与されており、Hb濃度が10.0g/dL以上12.0g/dL未満のHD患者(目標症例数150例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内19施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO 製剤を 750IU/週以上 4,500IU/週未満の用量で投与を受けていた患者 (低用量群) には、本薬 50 μ g、100 μ g 又は 150 μ g を、rHuEPO 製剤を 4,500IU/週以上 9,000IU/ 週以下の用量で投与を受けていた患者(高用量群)には、本薬 100 μ g、150 μ g 又は 200 μ g を、それぞれ 4 週に 1 回静脈内投与することとされた。その後、表 34~表 37 の基準に従って調整することとされ、投与期間は 48 週間とされた。

無作為化された症例 147 例のうち、未投与例及びGCP違反等による不採用例 ¹³を除く 139 例 (低用量群:50μg群 24 例、100μg群 24 例及び 150μg群 21 例、高用量群:100μg群 22 例、150μg群 25 例及び 200μg群 23 例)がFASとされ、安全性解析対象集団とされた。FASのうち、本薬の投与回数が 1 回以下であった患者を除く 132 例(低用量群:50μg群 22 例、100μg群 21 例及び 150μg群 20 例、高用量群:100μg群 22 例、150μg群 24 例及び 200μg群 23 例)がPPSとされ、有効性解析対象集団とされた。

45

¹² 治験薬投与開始日を含む Hb 濃度について、日数を説明変数とした回帰直線にあてはめ、週当たりの変化量として回帰係数を 7 倍すること により算出

^{13 「&}lt;審査の概略> (7) その他 1) 事例 1」の項参照

<表 34 用法・用量調整法>

	ſ	目標 Hb 濃度	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下					
	+n. ⊢	8.5g/dL 未満	2週に1回投与に変更					
	投与 開始	ベースライン ^{a)} と比較して-1.0g/dL を下回る	1 段階増量					
	4 週後	ベースライン ^{a)} と比較して+1.0g/dL 超	1 段階以上減量					
	7.63.62	13.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 12.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量して投与再開)					
4週に		8.5g/dL 未満	2週に1回投与に変更					
1回		8.5g/dL 以上 10.0g/dL 未満	1段階增量					
投与時	与時 投与 開始	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下	Hb 濃度の推移を勘案して、治験責任医師等の判断により用量を調節 (増量は1段階、減量は1段階以上)					
	8週後以	12.0g/dL 超	1 段階以上減量					
	降	直近4週間以内の						
		Hb 濃度変化量が+2.0g/dL 超						
		13.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 12.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量して投与再開)					
		10.0g/dL 未満	治験責任医師等の判断により1段階増量					
		10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下	治験責任医師等の判断により投与頻度を4週に1回に変更					
2 2周7ア 1	回投与時	かつ直近4週間以内の Hb 濃度変化量が						
2 XB(1⊂ 1	四汉子时	2.0g/dL 未満の場合						
		12.0g/dL 超	1 段階以上減量					
		13.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 12.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量して投与再開)					
			① 最低投与量(25µg)を投与して、Hb 濃度が 12.0g/dL を超えた場合					
			② 最低投与量(25µg)を投与して、直近4週間以内のHb濃度増加量が2.0g/dL					
		中止基準	を超えた場合					
			③ Hb 濃度が 13.0g/dL 以上のため、休薬期間が連続 8 週間を超えた場合					
			④ 投与開始 16 週以降に Hb 濃度が 8.0g/dL 未満の場合					

a) 仮登録前 4 週間、事前検査及び投与開始目の週最初の透析前 Hb 濃度の平均値

<表 35 用量調整表>

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
2週に1回	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	_	_	_
4週に1回	25μg	50μg	75μg	100μg	150µg	200μg	250μg	300μg

<表 36 投与頻度変更時(4週に1回から2週に1回)の本薬用量換算表>

4週に1回投与	25μg	50μg	75μg	100μg	150µg	200μg	250μg	300µg
	\downarrow		↓		↓	→		
2週に1回投与	25μg		50μg		75μg	100µg	150)μg

<表 37 投与頻度変更時(2週に1回から4週に1回)の本薬用量換算表>

2週に1回投与	25μg	50μg	75μg	100µg	150μg
	\downarrow	↓	↓	\downarrow	\downarrow
4週に1回投与	50μg	100µg	150µg	200μg	300μg

有効性について、主要評価項目であるHb濃度上昇速度 14 (平均値±標準偏差) は、低用量 群の 50μg群- $0.097\pm0.198g/dL/週、<math>100$ μg群 $0.045\pm0.116g/dL/週及び <math>150$ μg群 $0.074\pm0.177g/dL/週$ 、 高用量群の 100μg群 $-0.110\pm0.115g/dL/週、<math>150$ μg群 -0.047 ± 0.140 g/dL/週及び 200μg 群 0.055 ± 0.156 g/dL/週であった。

安全性について、有害事象は低用量群の $50\mu g$ 群 95.8%(23/24 例)、 $100\mu g$ 群 95.8%(23/24 例)及び $150\mu g$ 群 95.2%(20/21 例)、高用量群の $100\mu g$ 群 95.5%(21/22 例)、 $150\mu g$ 群 100.0%(25/25 例)及び $200\mu g$ 群 95.7%(22/23 例)に認められた。副作用は低用量群の $50\mu g$ 群 4.2%(1/24 例)、 $100\mu g$ 群 16.7%(4/24 例)及び $150\mu g$ 群 14.3%(3/21 例)、高用量群の $100\mu g$ 群 18.2%(4/22 例)、 $150\mu g$ 群 8.0%(2/25 例)及び $200\mu g$ 群 21.7%(5/23 例)に認められた。いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象を表 38 に示した。

¹⁴ ベースライン (仮登録前 4 週間、事前検査及び投与開始日の週最初の透析前 Hb 濃度の平均値) から本薬の用量変更前までの Hb 濃度について、日数を説明変数とした回帰直線にあてはめ、週当たりの変化量として回帰係数を 7 倍することにより算出

<表 38 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

			低用量	■群					高用量	群		
	50μg	群	100μg		150µg	群	100µg	群	150µg	群	200με	, 群
	(24 例)		(24 (列)	(21 (列)	(22 例)		(25例)		(23 (列)
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	95.8%	23	95.8%	23	95.2%	20	95.5%	21	100.0%	25	95.7%	22
鼻咽頭炎	66.7%	16	50.0%	12	57.1%	12	63.6%	14	68.0%	17	39.1%	9
下痢	12.5%	3	8.3%	2	4.8%	1	9.1%	2	12.0%	3	26.1%	6
挫傷	4.2%	1	16.7%	4	0.0%	0	18.2%	4	12.0%	3	21.7%	5
高血圧	12.5%	3	0.0%	0	4.8%	1	18.2%	4	4.0%	1	21.7%	5
咽喉頭疼痛	8.3%	2	8.3%	2	4.8%	1	0.0%	0	0.0%	0	21.7%	5
関節痛	8.3%	2	4.2%	1	0.0%	0	18.2%	4	12.0%	3	13.0%	3
頭痛	0.0%	0	4.2%	1	0.0%	0	4.5%	1	12.0%	3	13.0%	3
擦過傷	4.2%	1	4.2%	1	4.8%	1	4.5%	1	4.0%	1	13.0%	3
皮膚剥脱	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	4.0%	1	13.0%	3
皮下出血	0.0%	0	0.0%	0	4.8%	1	9.1%	2	0.0%	0	13.0%	3
膀胱炎	0.0%	0	4.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	13.0%	3
血尿	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	13.0%	3
上気道の炎症	20.8%	5	16.7%	4	4.8%	1	18.2%	4	8.0%	2	8.7%	2
四肢痛	4.2%	1	16.7%	4	4.8%	1	4.5%	1	0.0%	0	8.7%	2
シャント閉塞	4.2%	1	12.5%	3	4.8%	1	9.1%	2	12.0%	3	4.3%	1
動静脈瘻部合併症	0.0%	0	4.2%	1	4.8%	1	0.0%	0	12.0%	3	4.3%	1
背部痛	20.8%	5	12.5%	3	9.5%	2	0.0%	0	4.0%	1	4.3%	1
胃炎	16.7%	4	4.2%	1	0.0%	0	9.1%	2	0.0%	0	4.3%	1
腸炎	4.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	12.0%	3	0.0%	0
シャント感染	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	12.0%	3	0.0%	0
そう痒症	4.2%	1	8.3%	2	0.0%	0	13.6%	3	4.0%	1	0.0%	0
悪心	12.5%	3	0.0%	0	0.0%	0	9.1%	2	4.0%	1	0.0%	0

死亡例としては、高用量群の 150μg 群に「心不全」が 1 例認められたが、本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は低用量群の 50μg 群で 8.3%(2/24 例)、100μg 群で 20.8%(5/24 例)及び 150μg 群で 19.0%(4/21 例)、高用量群の 100μg 群で 9.1%(2/22 例)、150μg 群で 28.0%(7/25 例)及び 200μg 群で 30.4%(7/23 例)に認められ、低用量群の 100μg 群で 2 例に認められた「シャント閉塞」、低用量群の 150μg 群で 1 例に認められた「突発難聴」、及び高用量群の 150μg 群で 1 例に認められた「次発難聴」、 及び高用量群の 150μg 群で 1 例に認められた「心房細動」は本薬との因果関係が否定されなかった。なお、GCP 違反等による不採用例に重篤な有害事象として 1 例に「肺の悪性新生物」が認められたが、本薬との因果関係は否定されなかった。

5) ND 患者における後期第Ⅱ相試験 (貧血改善・改善維持試験) (5.3.5.1-5:試験番号 JH18512 <2005 年 4 月~2006 年 3 月>)

20歳以上で、rHuEPO製剤が4週間以上投与されておらず、Hb濃度が10.0g/dL未満のND 患者(目標症例数60例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同 無作為化非盲検並行群間比較試験が国内21施設で実施された。

用法・用量は、本薬 $25\mu g$ 、 $50\mu g$ 又は $75\mu g$ を 2 週に 1 回皮下投与することとされた。その後、表 39~表 41 の基準に従って用量を調整することとされ、投与期間は 24~26 週間とされた。

総投与症例 77 例(25 μ g 群 25 例、50 μ g 群 26 例及び 75 μ g 群 26 例)が安全性解析対象集団とされ、組入れ基準を満たしていなかった患者を除く 76 例(25 μ g 群 24 例、50 μ g 群 26 例及び 75 μ g 群 26 例)が FAS とされた。FAS のうち、本薬投与回数が 2 回以下で中止した患者を除く 75 例(25 μ g 群 24 例、50 μ g 群 25 例及び 75 μ g 群 26 例)が PPS とされ、有効性解析対象集団とされた。

<表 39 用法・用量調整法>

目標	Hb 濃度	11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下
Hb 濃	開始から 度 12.0g/dL 達まで	原則、用法・用量の変更不可 ただし、以下の基準のいずれかに該当した場合は用量変更可 <1 段階増量> ① 投与開始 4、6、8、10、12 週後の Hb 濃度が 8.0g/dL 未満の場合 ② 投与開始 14 週後以降の Hb 濃度が 12.0g/dL 未満で、治験責任医師等により増量が必要と判断された場合 <1 段階以上減量> ① 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 ② 増量及び減量の基準を同時期に満たした場合
	11.0g/dL 未満	1 段階增量
	11.0g/dL 以上	Hb 濃度の推移を勘案して、治験責任医師等の判断により用量を調節
	13.0g/dL 以下	(増量は1段階、減量は1段階以上)
Hb 濃度	13.0g/dL 超	1 段階以上減量
12.0g/dL	14.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 13.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量して投与再開)
到達後		以下の基準のいずれにも該当した場合には投与頻度を4週に1回に変更
	投与頻度	① 前回の投与時に用量が変更されていない場合
	変更基準	② 当日の Hb 濃度が 12.0g/dL 以上、13.0g/dL 以下の場合
		③ 治験責任医師等が投与頻度の変更を可能と判断した場合
		① 最低投与量(12µg)を投与して、Hb 濃度が 13.0g/dL を超えた場合
	止基準	② 最低投与量(12μg)を投与して、直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合
"	小巫 牛	③ Hb 濃度が 14.0g/dL 以上のため、休薬期間が連続 8 週間を超えた場合
		④ 投与開始 14 週以降に Hb 濃度が 8.0g/dL 未満の場合

<表 40 用量調整表>

段階	1	2	3	4	5	6	7
2週に1回	12μg	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	-
4週に1回	12μg	25μg	50μg	75μg	100μg	150µg	200μg

<表 41 投与頻度変更時(2週に1回から4週に1回)の本薬用量換算表>

2週に1回投与	12µg	25μg	50μg	75μg	100μg	150µg
	J	↓ ↓	↓	↓ ↓	,	,
4週に1回投与	25μg	50μg	100µg	150µg	200μg	

有効性について、主要評価項目であるHb濃度が 12.0g/dL以上に到達するまでの期間におけるHb濃度上昇速度(g/dL/週) 15 (平均値 \pm 標準偏差)は、 25μ g群 $0.100\pm0.108g/dL/$ 週、 50μ g群 $0.227\pm0.137g/dL/$ 週及び 75μ g群 $0.303\pm0.159g/dL/$ 週であった。

安全性について、有害事象は $25 \mu g$ 群 84.0%(21/25 例)、 $50 \mu g$ 群 80.8%(21/26 例)及び $75 \mu g$ 群 80.8%(21/26 例)に認められ、副作用は $25 \mu g$ 群 24.0%(6/25 例)、 $50 \mu g$ 群 26.9%(7/26 例)及び $75 \mu g$ 群 23.1%(6/26 例)に認められた。 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象を表 42 に示した。

<表 42 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

	25μg 群(25 例)		50μg 群(26 ·	例)	75µg 群(26 例)		
	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	
全体	84.0%	21	80.8%	21	80.8%	21	
鼻咽頭炎	60.0%	15	38.5%	10	26.9%	7	
高血圧	16.0%	4	15.4%	4	7.7%	2	

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は $25\mu g$ 群で 16.0%(4/25 例、 $50\mu g$ 群で 19.2%(5/26 例)及び $75\mu g$ 群で 15.4%(4/26 例)に認められた。このうち $25\mu g$ 群の 1 例で認められた「硝子体出血」、並びに $50\mu g$ 群の各 1 例で認められた「出血性胃潰瘍」及び「慢性腎不全」は本薬との因果関係が否定されなかった。

¹⁵ 治験薬投与開始日から初期用量変更前までの Hb 濃度について、日数を説明変数とした回帰直線にあてはめ、週当たりの変化量として回帰係数を 7 倍することにより算出

6) ND 患者における後期第II 相試験 (JH18512 の継続投与試験) (5.3.5.1-6: 試験番号 JH18537 <2005 年 10 月~2006 年 8 月 >)

JH18512 試験に参加した ND 患者(目標症例数最大 77 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 19 施設で実施された。

用法・用量は、表 43~表 45 に従って調整することとされた。投与期間は 24~26 週間とされた(JH18512 試験を含めた投与期間は 48~50 週間)。

<表 43 用法・用量調整法>

	、秋·10 /11位 /11 重构正位/
目標 Hb 濃度	11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下
11.0g/dL 未満	1 段階増量
11.0g/dL 以上	Hb 濃度の推移を勘案して、治験責任医師等の判断により用量を調整
13.0g/dL 以下	(増量は1段階、減量は1段階以上)
13.0g/dL 超	1 段階以上減量
14.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 13.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量して投与再開)
投与頻度 変更基準	以下の基準のいずれにも該当した場合には投与頻度を4週に1回に変更 ① 前回の投与時に用量が変更されていない場合 ② 当日の Hb 濃度が12.0g/dL 以上、13.0g/dL 以下の場合 ③ 治験責任医師等が投与頻度の変更を可能と判断した場合
中止基準	① 最低投与量(12μg)を投与して、Hb 濃度が 13.0g/dL を超えた場合 ② 最低投与量(12μg)を投与して、直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 ③ Hb 濃度が 14.0g/dL 以上のため、休薬期間が連続 8 週間を超えた場合 ④ Hb 濃度が 8.0g/dL 未満の場合

<表 44 用量調整表>

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9
本薬(2週に1回)	12μg	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	_	_	_
本薬(4週に1回)	12μg	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	200μg	250μg	300μg

<表 45 投与頻度変更時の本薬用量換算表>

2週に1回投与	12μg	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg
	↓	\downarrow	\downarrow	\downarrow	\downarrow	\downarrow
4週に1回投与	25μg	50μg	100µg	150µg	200μg	300µg

総登録症例 50 例が安全性解析対象集団とされ、このうち本薬が投与されなかった 1 例を除く 49 例が FAS 及び PPS とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、最終評価時 16 におけるHb濃度 11.0g/dL以上 13.0g/dL以下の維持率は、71.4% (35/49 例) であった。

安全性について、JH18512 試験も含め、有害事象は92.0%(46/50 例)に認められ、副作用は26.0%(13/50 例)に認められた。10.0%以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎54.0%(27/50 例)、高血圧 18.0%(9/50 例)、腎機能障害 10.0%(5/50 例)及び慢性腎不全 10.0%(5/50 例)であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 22.0% (11/50 例) に認められたが、いずれ も本薬との因果関係は否定された。

7) ND 患者における後期第Ⅱ相試験 (貧血改善・改善維持試験) (5.3.5.1-7:試験番号 JH19400 <2005 年 10 月~2007 年 4 月>)

20 歳以上で、rHuEPO 製剤が 4 週間以上投与されておらず、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満の ND 患者(目標症例数 60 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同 無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 15 施設で実施された。

¹⁶ 本試験移行後で、最終測定日の前8週間

用法・用量は、本薬 $25\mu g$ 、 $50\mu g$ 又は $75\mu g$ を 2 週に 1 回静脈内投与することとされた。その後、表 46~表 48 の基準に従って調整することとされ、投与期間は 48~50 週間とされた。

<表 46 用法・用量調整法>

目標	Hb 濃度	11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下
投与開始から Hb 濃度 12.0g/dL 到達まで 11.0g/dL 未満		原則用法・用量の変更不可 ただし、以下の基準のいずれかに該当した場合は用量変更可 <1 段階増量> ① 投与開始 4、6、8、10、12、14 週後の Hb 濃度が 8.0g/dL 未満の場合 ② 投与開始 16 週後以降の Hb 濃度が 12.0g/dL 未満で、治験責任医師等により増量が必要と判断された場合 <1 段階以上減量> ① 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 ② 増量及び減量の基準を同時期に満たした場合
	11.0g/dL 未満	1 段階增量
	11.0g/dL 以上	Hb 濃度の推移を勘案して、治験責任医師等の判断により用量を調整
	13.0g/dL 以下	(増量は1段階、減量は1段階以上)
Hb 濃度	13.0g/dL 超	1 段階以上減量
12.0g/dL	14.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 13.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量して投与再開)
到達後		以下の基準のいずれにも該当した場合には投与頻度を4週に1回に変更
	投与頻度	① 前回の投与時に用量が変更されていない場合
	変更基準	② 当日の Hb 濃度が 12.0g/dL 以上、13.0g/dL 以下の場合
		③ 直近4週間以内の Hb 濃度増加量が2.0g/dL を超えていない場合
		① 最低投与量(25μg)を投与して、Hb 濃度が 13.0g/dL を超えた場合
ш _	止基準	② 最低投与量(25μg)を投与して、直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合
	11.05·F	③ Hb 濃度が 14.0g/dL 以上のため、休薬期間が連続 8 週間を超えた場合
		④ 投与開始 16 週以降に Hb 濃度が 8.0g/dL 未満の場合

<表 47 用量調整表>

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本薬(2週に1回)	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	_	_	_
本薬(4週に1回)	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	200μg	250μg	300µg

<表 48 投与頻度変更時の本薬用量換算表>

2週に1回投与	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg
	\downarrow	\downarrow	\downarrow	→	\downarrow
4週に1回投与	50μg	100μg	150μg	200μg	300μg

無作為化された症例 61 例のうち、未投与例及びGCP違反による不採用例 17 を除く 57 例 $(25\mu g$ 群 19 例、50 μg 群 20 例及び 75 μg 群 18 例)がFAS及びPPSとされ、安全性及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるHb濃度が 12.0g/dL以上に到達するまでの期間における Hb濃度上昇速度 18 (平均値±標準偏差) は、 $25\mu g$ 群 $0.129\pm0.118g/dL/週、<math>50\mu g$ 群 $0.352\pm0.219g/dL/週及び 75\mu g$ 群 $0.412\pm0.174g/dL/週であった。$

安全性について、有害事象は $25 \mu g$ 群 84.2 %(16/19 例)、 $50 \mu g$ 群 95.0 %(19/2 0 例)及び $75 \mu g$ 群 83.3 %(15/18 例)に認められ、副作用は $25 \mu g$ 群 5.3 %(1/19 例)、 $50 \mu g$ 群 20.0 %(4/2 0 例)及び $75 \mu g$ 群 16.7 %(3/18 例)に認められた。いずれかの群で 10.0 %以上に認められた有害事象を表 49 に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は $25\mu g$ 群 31.6% (6/19 例)、 $50\mu g$ 群 40.0% (8/20 例) 及び $75\mu g$ 群 22.2% (4/18 例) に認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

^{17 「&}lt;審査の概略> (7) その他 2) 事例 2」の項参照

¹⁸ 治験薬投与開始日から初期用量変更前までの Hb 濃度について、日数を説明変数とした回帰直線にあてはめ、週当たりの変化量として回帰係数を7倍することにより算出

<表 49 いずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象>

	25μg 群(19 ⁷	例)	50μg 群(20·	例)	75μg 群(18 ⁷	例)
	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数	発現率(%)	例数
全体	84.2%	16	95.0%	19	83.3%	15
鼻咽頭炎	31.6%	6	50.0%	10	38.9%	7
下痢	0.0%	0	5.0%	1	16.7%	3
胃炎	5.3%	1	0.0%	0	11.1%	2
嘔吐	0.0%	0	5.0%	1	11.1%	2
膀胱炎	0.0%	0	0.0%	0	11.1%	2
高血圧	5.3%	1	10.0%	2	11.1%	2
便秘	5.3%	1	10.0%	2	11.1%	2
CRP 増加	5.3%	1	15.0%	3	5.6%	1
頭痛	5.3%	1	10.0%	2	5.6%	1
慢性腎不全	15.8%	3	15.0%	3	0.0%	0
胃不快感	0.0%	0	15.0%	3	0.0%	0
筋痛	0.0%	0	10.0%	2	0.0%	0
四肢痛	10.5%	2	0.0%	0	0.0%	0
湿疹	10.5%	2	0.0%	0	0.0%	0

(3) 第Ⅲ相試験

1) HD 患者における第Ⅲ相比較試験(切替え維持試験)(5.3.5.1-8: 試験番号 JH20876 < 2007 年 5 月 ~ 2008 年 3 月 >)

20 歳以上で、rHuEPO 製剤が 8 週間以上静脈内投与されており (治験薬投与前に 4 週間以上 rHuEPO 製剤が 2,250IU/週以上 6,000IU/週以下の用量で週 2 回又は 3 回投与され、かつ、用法・用量が変更されていない患者)、8 週以内の Hb 濃度が 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下 (かつ、8 週以内の Hb 濃度平均値が 9.5g/dL 以上 11.5g/dL 以下)の HD 患者 (目標症例数 120 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO 製剤の用法・用量に応じて、表 50 に基づき本薬又は $EPO\beta$ を静脈 内投与することとされ、投与 8 週後以降、表 51 及び表 52 の基準に従って調整することとされた。総投与期間は 24 週間とされた。

<表 50 初回投与量換算表>

rHuEPO の用法・用量	本薬	ЕРОβ
750IU 週 3 回	100μg 4 週に 1 回	750IU 週 3 回
1,500IU 週 2 回	100µg 4 /風(C 1 四	1,500IU 週 2 回
1,500IU 週 3 回	150μg 4 週に 1 回	1,500IU 週 3 回
3,000IU 週 2 回	130 µg 4 Æ (C 1 Þ	3,000IU 週 2 回

<表 51 用法・用量調整法>

目標 Hb 濃度	9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下、かつ、ベースライン Hb 濃度 ^{a)} ±1.0g/dL 以内	
治験薬投与開始 8 週後以降	ベースライン Hb 濃度 ^{a)} からの減少が 1.0g/dL を超える、又は Hb 濃度が 9.0g/dL 未満	1 段階増量
	「ベースライン Hb 濃度 ^{a)} から±1.0g/dL 以内、かつ、Hb 濃度が 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下	投与量維持
	「ベースライン Hb 濃度 ^{a)} からの増加が 1.0g/dL を超える、又は Hb 濃度が 12.0g/dL を超える	1 段階減量
	① 投与開始量から2段階増量又は減量しても Hb 濃度をベースライン Hb 濃度 ^{a)} の±1.0g/dL に維持で	きない場合、
	又は、Hb 濃度が 9.0g/dL 未満 12.0g/dL を超える場合	
中止基準	│ ② 試験期間中の Hb 濃度が 2 週連続して 8.0 g/dL 未満となった場合	
	③ 試験期間中の Hb 濃度が 2 週連続して 13.0 g/dL を超えた場合	

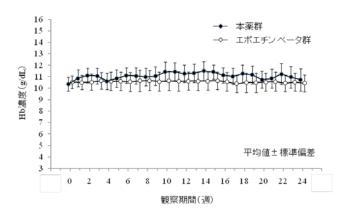
a) 登録前8週間、登録後~投与開始日の週最初の透析前 Hb 濃度の平均値

<表 52 用量調整表>

段階	1	2	3 (開始用法・用量)	4	5
本薬	50μg	75μg	100μg	150µg	200μg
(4 週あたり)	75μg	100µg	150µg	200μg	250μg
	750IU	1,500U	2,250IU	3,000IU	4,500IU
ЕРОβ	1,500IU	2,250IU	3,000IU	4,500IU	6,000IU
(週あたり)	2,250IU	3,000IU	4,500IU	6,000IU	7,500IU
	3,000IU	4,500IU	6,000IU	7,500IU	9,000IU

無作為化された 131 例から未投与例を除いた 126 例 (本薬群 63 例及びΕΡΟβ群 63 例 がFAS とされ、安全性解析対象集団とされた。FASから早期中止例 ¹⁹、治験実施計画書に違反した 患者、治験薬投与 17 週後以降に測定されたHb濃度が 4 ポイント以下であった患者を除く 88 例 (本薬群 36 例及びΕΡΟβ群 52 例) がPPSとされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるベースラインHb濃度 20 からの評価期間 (治験薬投与開始 17 週後から 24 週後) の平均Hb濃度の変化量 (平均値±標準偏差) は、本薬群 0.46 ± 0.74 g/dL及びEPOβ群 0.00 ± 0.63 g/dLであった。群間の平均値の差 [95%信頼区間] は 0.457g/dL [0.166g/dL, 0.747g/dL] で、95%信頼区間が同等性マージン(±1.0 g/dL)の範囲内であることから、本薬群とEPOβ群の同等性が検証された。また、Hb濃度の推移を図 5 に、目標Hb濃度維持割合の推移を表 53 に示した。



	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
本薬群(例)	36	36	35	35	35	35	36	36	36	36	36	36	35
EPOβ 群(例)	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	50	47	47

<図5 Hb 濃度の推移>

<表 53 目標 Hb 濃度 a) 維持割合の推移 (PPS) >

-		O HIM		ルトコカロコロ	· •	_ ~ /		
		投与 開始時	4 週	8週	12 週	16 週	20 週	24 週
	評価例数	36 例	35 例	35 例	36 例	36 例	36 例	35 例
本薬群	目標 Hb 濃度維持割合	100.0%	94.3%	77.1%	58.3%	77.8%	83.3%	74.3%
	(例数)	(36例)	(33 例)	(27例)	(21例)	(28 例)	(30例)	(26 例)
	評価例数	50 例	52 例	52 例	52 例	52 例	52 例	49 例
EPOβ 群	目標 Hb 濃度維持割合	100.0%	84.6%	71.2%	78.8%	82.7%	84.6%	93.9%
	(例数)	(50例)	(44 例)	(37例)	(41例)	(43 例)	(44 例)	(46 例)

a) ベースライン±1.0g/dL 以内、かつ、9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下

安全性について、有害事象は本薬群 84.1%(53/63 例)及び EPO β 群 93.7%(59/63 例)に認められ、副作用は本薬群 9.5%(6/63 例)及び EPO β 群 9.5%(6/63 例)に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象を表 54 に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 7.9% (5/63 例) 及び EPOβ 群 6.3% (4/63 例) に認められた。EPOβ 群で認められた「狭心症」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

52

¹⁹ 治験薬投与17週後以降のHb濃度が1度も測定されずに中止し、有効性評価に重大な影響があると考えられた患者

²⁰ 登録前 8 週間、登録後~投与開始日の週最初の透析前 Hb 濃度の平均値

<表 54 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群(63 例)	EPOβ 群	(63 例)
	発現率	例数	発現率	例数
全体	84.1%	53	93.7%	59
鼻咽頭炎	23.8%	15	38.1%	24
上気道感染	14.3%	9	4.8%	3
挫傷	12.7%	8	6.3%	4
下痢	11.1%	7	4.8%	3
擦過傷	7.9%	5	6.3%	4
高血圧	4.8%	3	12.7%	8
嘔吐	1.6%	1	6.3%	4
咽頭炎	1.6%	1	6.3%	4
筋骨格痛	0.0%	0	6.3%	4

2) ND 患者における第Ⅲ相比較試験 (貧血改善・改善維持試験) (5.3.5.1-9:試験番号 JH20565 <2007 年 5 月~2008 年 7 月>)

20 歳以上で、rHuEPO 製剤が 16 週間以上投与されておらず、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満の ND 患者 (目標症例数 180 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 46 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 $25\mu g$ を 2 週に 1 回、又は $EPO\beta$ 6,000IU を週 1 回皮下投与することとされ、その後、表 55~表 57 の基準に従って調整することとされた。投与期間は 24~26 週とされた。

∠表 55 田注・田畳調整注>

		<表 55 用法・用量調整	·法>
		本薬群	EPOβ 群
目標	₹ Hb 濃度	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下	
Hb 濃度 1	開始から 0.0g/dL 以上、 かつ かつ 関上到達まで	用法変更不可 ただし、以下の基準のいずれかに該当した場合は用量変更 <1 段階増量> 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 1.0g/dL 未満の場合 <1 段階減量> 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 <休薬> 25µg 投与時に直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 量が 2.0g/dL を超えた場合(直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合(直近 4 週間以内の Hb 濃度増加 量が 2.0g/dL を超えていないことを確認後、25µg で投 与再開)	<1 段階増量> 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 1.0g/dL 未満の場合 <1 段階減量> 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 <休薬> 3,000IU 投与時に直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 (直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 (直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えていないことを確認後、3,000IU で投与
	10.0g/dL 未満	1 段階増量	
Hb 濃度	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下	用量変更なし 直近4週間以内の Hb 濃度増加量が 1.0g/dL を超える場合 より用量を調整(減量又は増量は1段階)	↑は、Hb 濃度の推移等を勘案して、治験責任医師等の判断に
10.0g/dL 以上、 かつ	12.0g/dL 超 13.0g/dL 未満	1 段階減量	
ルーフ Hb 濃度	13.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 12.0g/dL 以下に到達後、1 段階減量して	
增加量 1.0g/dL 以上 到達後	投与頻度 変更基準	以下の基準のいずれにも該当した場合には投与頻度を 4 週に1回に変更 (2 週に1回への再変更は不可) ① Hb 濃度が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下 ② 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 1.5g/dL 以内 (ただし、直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 1.5g/dL を 超えた場合は投与頻度を変更せず 1 段階減量 (25μg 投与時の場合は休楽))	し、直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 1.5g/dL を超え

<表 56 用量調整表>

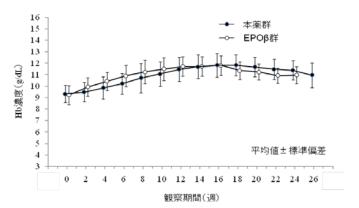
	段階	1	2	3	4	5	6	7
本薬	2週に1回	25μg	50μg	75μg	_	-	_	_
平架	4週に1回	25μg	50μg	75μg	100μg	150µg	200μg	250μg
ЕРОВ	週1回	3,000IU	6,000IU	-	_	-	-	_
Erop	2週に1回	3,000IU	6,000IU	9,000IU	12,000IU	-	-	_

<表 57 投与頻度変更時の用量換算表>

、									
	本薬		ЕРОβ						
2週に1回投与	25μg	50μg	75μg	週に1回投与 3,000IU 6,000IU					
	\rightarrow	\downarrow	\downarrow		\downarrow	\downarrow			
4週に1回投与	50μg	100µg	150µg	2週に1回投与	6,000IU	12,000IU			

総投与症例 180 例(本薬群 91 例及びΕΡΟβ群 89 例)全例が安全性解析対象集団とされ、総ての検査項目が測定されなかった患者を除く 179 例(本薬群 90 例及びΕΡΟβ群 89 例)がFASとされた。FASのうち、治験薬投与 16 週後以降の最初の治験薬投与日から 2 週後以降に測定されたHb濃度が 2 ポイント以下の患者及び早期中止例 ²¹を除く 140 例(本薬群 65 例及びΕΡΟβ群 75 例)がPPSとされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である評価期間における目標Hb濃度維持率 22 [95%信頼区間 は、本薬詳 $^{61.5}$ % (40 65 例 [$^{48.6}$ %, $^{73.3}$ %] 及び 40 60 段 $^{48.6}$ 80.0% (60 75 例) [$^{69.2}$ %, 40 88.4%] であった。目標Hb濃度維持率の群間差(本薬群- 40 80 [$^{48.6}$ 95%信頼区間]は- $^{48.6}$ 18.5% [40 95%信頼区間の下限が非劣性マージンである 40 95%信頼区間の下限が非劣性マージンである 40 95%信頼区間の下限が非劣性マージンである 40 95%信頼区間の下限が非劣性マージンである 40 96 に、目標Hb濃度維持割合の推移を表 40 96 に示した。



	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
本薬群(例)	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	63	30
EPOβ 群(例)	75	71	55	44	43	41	40	41	41	41	41	41	43	0

<図6 Hb 濃度の推移>

<表 58 目標 Hb 濃度 a) 維持割合の推移(PPS)>

		\4.	O HW	110 极及	小圧1.1 日1.11	42 1E-15 (2	110/ /			
		投与 開始時	4週	8週	12 週	16 週	20 週	24 週	25 週	26 週
	評価例数 ^{b)}	65 例	65 例	65 例	65 例	65 例	65 例	63 例	_	30 例
本薬群	目標 Hb 濃度維持割合	18.5%	47.7%	58.5%	56.9%	52.3%	63.1%	61.9%		70.0%
	(例数)	(12例)	(31例)	(38 例)	(37例)	(34例)	(41例)	(39例)	_	(21例)
	評価例数 b)	75 例	55 例	43 例	40 例	41 例	41 例	43 例	32 例	-
EPOβ 群	目標 Hb 濃度維持割合	13.3%	78.2%	60.5%	67.5%	48.8%	82.9%	86.0%	75.0%	
	(例数)	(10例)	(43 例)	(26 例)	(27例)	(20 例)	(34例)	(37例)	(24例)	_

a) 10.0g/dL以上 12.0g/dL以下

^{b)} 投与開始から Hb 濃度 10.0g/dL以上、かつ Hb 濃度増加量 1.0g/dL以上到達後、EPOβ 群の Hb 濃度の測定は治験薬投与時に 行われているため、奇数週に投与頻度が変更された場合は、奇数週に Hb 濃度が測定されている

安全性について、有害事象は本薬群 84.6%(77/91 例)及び $EPO\beta$ 群 80.9%(72/89 例)に認められ、副作用は本薬群 15.4%(14/91 例)及び $EPO\beta$ 群 14.6%(13/89 例)に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象を表 59 に示した。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬群 23.1% (21/91 例) 及び ΕΡΟβ 群 15.7% (14/89 例) に認められた。本薬群で1 例に認められた「失神・痙攣」、並びに ΕΡΟβ 群で各1 例に認められた「急性腎不全」及び「結腸癌」は治験薬との因果関係が否定されなかった。

²¹ 治験薬投与後 16 週後以降の最初の治験薬投与日から 2 週後以降の Hb 濃度が 1 度も測定されずに中止し、有効性評価に重大な影響があると 考えられる患者

²² 治験薬投与開始16週後以降の最初の治験薬投与日から2、4、6及び8週後の平均Hb濃度が10.0g/dL以上12.0g/dL以下である患者の割合

<表 59 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群(91 例)	EPOß 群	(89 例)
	発現率	例数	発現率	例数
全体	84.6%	77	80.9%	72
鼻咽頭炎	33.3%	30	31.5%	28
慢性腎不全	13.2%	12	5.6%	5
そう痒症	7.7%	7	6.7%	6
便秘	6.6%	6	9.0%	8
高血圧	6.6%	6	9.0%	8
関節痛	6.6%	6	1.1%	1
挫傷	5.5%	5	2.2%	2
下痢	3.3%	3	9.0%	8

3) ND 患者における第Ⅲ相比較試験 (貧血改善・改善維持試験) (5.3.5.1-16:試験番号 JH22757 <2010 年 1 月~2010 年 8 月>)

20 歳以上で、rHuEPO 製剤の投与頻度が週1回未満であり、12 週以内の直近2回の Hb 濃度が11.0g/dL 未満の ND 患者(目標症例数70例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内8施設で実施された。

用法・用量は、本薬 $25\mu g$ を 2 週に 1 回、 $EPO\beta$ は表 60 に従って週 1 回又は 2 週に 1 回皮下投与することとされ、その後、表 61~表 63 の基準に従って調整することとされた。投与期間は 24~26 週とされた。

<表 60 EPOB の開始用量>

rHuEPO の用法・用量	ЕРОβ
投与なし	6 000TU 選 1 同
2 週あたり 12,000IU	6,000IU 週 1 回
2 週あたり 12,000IU 未満	6,000IU 2 週に 1 回

<表 61 用法・用量調整法 a)>

		く表 61 用法・用重調整法	<u>"></u>
		本薬群	EPOβ 群
目標〕	Hb 濃度	12	2.0g/dL
Hb 濃度 1	用始から 1.0g/dL 以上 きまで	用法変更不可 ただし、以下の基準のいずれかに該当した場合は用1 <1 段階増量> ① 直近4週間の Hb 濃度増加量が 1.0g/dL 未満の場合 ② Hb 濃度が 10.0g/dL 未満の場合 <1 段階減量> 直近4週間の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合 <休薬> 25μg 投与時に直近4週間の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合(直近4週間の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合(直近4週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えていないことを確認後、25μg で投与再開)	■変更可
	11.5g/dL 未満 11.5g/dL 以上 12.5g/dL 以下 12.5g/dL 超 13.0g/dL 以下	1 段階増量 用量変更なし 1 段階以上減量	
Hb 濃度	13.0g/dL 超	休薬 (Hb 濃度が 12.5g/dL 以下に到達後、1 段階以上 EPOβ 1,500IU の場合は 1,500IU で〉投与再開)	減量して〈休薬前の投与量が本薬 25μg の場合は 25μg で、
11.0g/dL 以上 到達後	投与頻度 変更基準	以下の基準のいずれにも該当した場合には投与頻度を4週に1回に変更、ただし、治験責任医師等の判断により、2週に1回の投与頻度を継続することも可能(2週に1回への再変更は不可) ① Hb 濃度が11.0g/dL 以上12.0g/dL 以下の場合 ② 直近4週間のHb 濃度増加量が2.0g/dL 以内の場合 ③ 2回連続して同一用量を投与している場合	以下の基準のいずれにも該当した場合には投与頻度を 2週に1回に変更、ただし、治験責任医師等の判断によ り、週1回の投与頻度を継続することも可能(週1回 への再変更は不可) ① Hb 濃度が11.0g/dL 以上12.0g/dL 以下の場合 ② 直近4週間の Hb 濃度増加量が2.0g/dL 以内の場合 ③ 2回連続して同一用量を投与している場合

a) Hb 濃度の推移や有害事象の発現等、治験責任医師等の判断により1段階の増量、1段階以上の減量及び休薬が可能とされた

<表 62 用量調整表>

	段階	1	2	3	4	5	6	7
***	2週に1回	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	_	_
本薬	4週に1回	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	200μg	250μg
EDOO	週1回	1,500 IU	3,000 IU	6,000 IU	_	_	-	_
ЕРОВ	2週に1回	1,500 IU	3,000 IU	6,000 IU	9,000 IU	12,000 IU	_	_

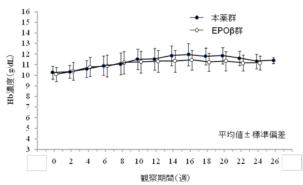
<表 63 投与頻度変更時の用量換算表>

						T - 7 17 = 20 13 1 P 1				
本薬						ЕРОβ				
2週に1回投与	25μg	50μg	75µg	100µg	150µg	Oμg 週1回投与 1,500 IU 3,000 IU 6,000				
	\downarrow	↓	\downarrow	\downarrow	\downarrow		\downarrow	1	\downarrow	
4週に1回投与	50μg	100µg	150µg	200μg	250μg	2週に1回投与	3,000 IU	6,000 IU	12,000 IU	

無作為化された 90 例から未投与例を除いた 88 例(本薬群 45 例及びEPOβ群 43 例)がFAS とされ、安全性解析対象集団とされた。評価期間 23 におけるHb濃度の測定回数が規定の 4 回 のうち 2 回以下であった患者を除く 79 例 (本薬群 43 例及びEPOβ群 36 例)がPPSとされ、FAS 及びPPSはそれぞれ有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目として、目標Hb濃度(12.0g/dL)と評価期間におけるHb濃度の平均値の差、及び評価期間におけるHb濃度の平均値の 2 つが設定され、FASを解析対象集団として本薬群で目標Hb濃度(12.0g/dL)の維持効果が示された場合に、PPSを解析対象集団として本薬群とEPOβ群の間で評価期間におけるHb濃度の平均値の比較が行われることとされた。FASを解析対象集団とした場合、目標Hb濃度(12.0g/dL)と評価期間におけるHb濃度の平均値 ²⁴の差(平均値±標準偏差)[95%信頼区間]は、本薬群-0.44±0.69g/dL[-0.65g/dL,-0.23g/dL]及び EPOβ群-0.92±0.92g/dL[-1.21g/dL,-0.64g/dL]であった。目標Hb濃度(12.0g/dL)と本薬群の評価期間におけるHb濃度の平均値の差の 95%信頼区間が±1.0g/dLの範囲内であったことから、本薬群で目標Hb濃度の維持効果が示された。また、PPSを解析対象集団とした場合、評価期間におけるHb濃度の平均値は、本薬群 11.64±0.59g/dL及びEPOβ群 11.17±0.76g/dLであった。群間差(本薬群-EPOβ群)[95%信頼区間]は 0.47g/dL[0.17g/dL, 0.78g/dL]であり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンである-0.75g/dL以上であったことから、本薬群のEPOβ群に対する非劣性が示された。

Hb 濃度の推移を図 7 に、Hb 濃度 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下の維持割合の推移を表 64 に示した。



 本薬群(例)
 45
 45
 45
 44
 44
 43
 42
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 43
 33
 0

 EPOβ 群(例)
 43
 43
 41
 40
 39
 38
 37
 35
 35
 35
 35
 34
 33
 0

<図7 Hb 濃度の推移>

56

²³ 本薬群: 投与開始 18、20、22 及び 24 週後、あるいは投与開始 20、22、24 及び 26 週後 EPOβ 群: 投与開始 18、20、22 及び 24 週後、あるいは投与開始 19、21、23 及び 25 週後

²⁴ 中止時以降の欠測値は LOCF 法により補完した

<表 64 Hb 濃度 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下維持割合の推移 (PPS) >

		投与 開始時	4週	8週	12 週	16 週	20 週	24 週
	評価例数	43 例	43 例	43 例	42 例	43 例	43 例	43 例
本薬群	Hb 濃度維持割合	9.3%	37.2%	60.5%	73.8%	67.4%	83.7%	72.1%
	(例数)	(4例)	(16 例)	(26 例)	(31例)	(29 例)	(36 例)	(31例)
	評価例数	36 例	35 例	34 例	34 例	34 例	34 例	33 例
EPOβ 群	Hb 濃度維持割合	11.1%	34.3%	47.1%	70.6%	76.5%	67.6%	66.7%
	(例数)	(4例)	(12例)	(16例)	(24例)	(26 例)	(23 例)	(22 例)

安全性について、有害事象は本薬群 64.4% (29/45 例) 及び $EPO\beta$ 群 69.8% (30/43 例) に認められ、副作用は本薬群 4.4% (2/45 例) 及び $EPO\beta$ 群 9.3% (4/43 例) に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象を表 65 に示した。

<表 65 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群(45 例)	EPOβ群	(43 例)
	発現率	例数	発現率	例数
全体	64.4%	29	69.8%	30
鼻咽頭炎	20.0%	9	18.6%	8
高血圧	4.4%	2	7.0%	3
下痢	2.2%	1	7.0%	3
背部痛	2.2%	1	7.0%	3

死亡例としては本薬群に「不整脈」が 1 例認められたが、治験薬との因果関係は否定された。 重篤な有害事象は本薬群 4.4%(2/45 例)及び $EPO\beta$ 群 20.9%(9/43 例)に認められた。 $EPO\beta$ 群で 1 例に認められた「シャント閉塞」は治験薬との因果関係が否定されなかった。

4) HD 患者における第Ⅲ相試験(貧血改善・改善維持試験) (5.3.5.2-1: 試験番号 JH20562 < 2007 年 1 月~2008 年 3 月 >)

20 歳以上で、rHuEPO 製剤を投与されたことがなく、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満の HD 患 (目標症例数 50 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 30 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 50μ g を 2 週に 1 回静脈内投与することとされ、その後、表 66~表 68 の基準に従って調整することとされた。投与期間は 24~26 週とされた。

<表 66 用法・用量調節法>

		(X 00 /11位 /11重例即位/
	目標 Hb 濃度	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下
	投与開始から Hb 濃度 11.0g/dL 到達まで	用法変更不可 ただし、以下の基準のいずれにも該当した場合は用量変更可 <1 段階増量> ① 治験薬投与 12 週以降の Hb 濃度が 10.0g/dL 未満の場合 ② 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 1.0g/dL 未満の場合 <1 段階以上減量> 直近 4 週間以内の Hb 濃度増加量が 2.0g/dL を超えた場合
	10.0g/dL 未満	1 段階増量
	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下	Hb 濃度の推移等を勘案して、治験責任医師等の判断により用量を調整 (増量は1段階、減量は1段階以上)
Hb 濃度	12.0g/dL 超 13.0g/dL 未満	1段階以上減量
HD 張及 11.0g/dL 到達後	13.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 12.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量して 〈休薬前の投与量が 25μg の場合は 25μg で〉投与再開)
到達俊 -	投与頻度変更基準	以下の基準をいずれにも該当した場合投与頻度を4週に1回に変更 ① 2回連続して同一用量を投与している場合 ② Hb 濃度が11.0g/dL 以上12.0g/dL 以下の場合 ③ 直近4週間以内の Hb 濃度増加量が1.5g/dL を超えていない場合

<表 67 用量調整表>

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
2週に1回	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	200μg ^{a)}	-	-
	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	200μg	250μg	300μg

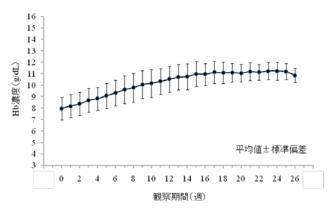
¹ Hb 濃度が 11.0g/dL 以上に到達後は、200µg まで増量可

<表 68 投与頻度変更時の本薬用量換算表>

初期投与量(2 週に 1 回投与)	25μg	50μg	75μg	100µg	150μg
	\downarrow	\downarrow	\downarrow	\downarrow	\downarrow
維持投与量(4 週に 1 回投与)	50μg	100µg	150µg	200μg	300μg

総投与症例 50 例のうち、GCP違反等による不採用例 ²⁵を除く 48 例がFAS及びPPSとされ、 有効性及び安全性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である Hb 濃度が治験薬投与開始後に 1 度でも 10.0g/dL 以上かつ投与開始時点からの Hb 濃度増加量が 1.0g/dL 以上となった患者の割合[95%信頼区間] は、91.7%(44/48 例) [80.0%, 97.7%] であった。Hb 濃度の推移を図 8 に、目標 Hb 濃度維持割合の推移を表 69 に示した。



		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
本薬群	(例)	48	47	46	44	44	44	43	41	39	39	38	39	38

<図8 Hb 濃度の推移>

<表 69 目標 Hb 濃度 a) 維持割合の推移>

	投与 開始時	4週	8週	12 週	16 週	20 週	24 週	26 週
評価例数 ^{b)}	41 例	41 例	41 例	40 例	37 例	36 例	36 例	14 例
目標 Hb 濃度維持割合	0.0%	17.1%	53.7%	62.5%	73.0%	88.9%	72.2%	92.9%
(例数)	(0例)	(7例)	(22例)	(25 例)	(27 例)	(32例)	(26例)	(13例)

a) 10.0g/dL以上 12.0g/dL以下

安全性について、有害事象は 97.9% (47/48 例) に認められ、副作用は 29.2% (14/48 例) に認められた。5.0%以上に認められた有害事象を表 70 に示した。

<表 70 5.0%以上に認められた有害事象>

	全体 (48 例)											
	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数				
全体	97.9%	47	頭痛	8.3%	4	動静脈瘻部位合併症	6.3%	3				
鼻咽頭炎	31.3%	15	気管支炎	6.3%	3	挫傷	6.3%	3				
高血圧	16.7 %	8	胃腸炎	6.3%	3	シャント閉塞	6.3%	3				
上気道感染	10.4%	5	便秘	6.3%	3	接触性皮膚炎	6.3%	3				
関節痛	8.3%	4	下痢	6.3%	3							

死亡例は3例(「脳出血」、「心筋梗塞」及び「播種性血管内凝固」各1例)認められ、「脳出血」及び「心筋梗塞」は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は25.0%(12/48例)に認められ、「シャント閉塞・狭心症」、「シャント閉塞」、「脳出血」及び「心筋梗塞」の各1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、GCP違反等に

b) Hb 濃度 11.0g/dL を到達した患者を対象とした

^{25 「&}lt;審査の概略> (7) その他 1) 事例 1」の項参照

よる不採用例に、重篤な有害事象として「肺炎」が 1 例に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

5) HD 患者における第Ⅲ相試験(切替え維持試験)(5.3.5.2-2:試験番号 JH20563 <2007 年 1月~2008 年 4 月>)

20 歳以上で、rHuEPO 製剤が週 1 回以上の頻度で 8 週間以上投与されており、Hb 濃度が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満の HD 患者(目標症例数 150 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 23 施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO 製剤の投与量が $4,500IU/週未満の場合には本薬 <math>100\mu g$ を 4 週に 1 回、 rHuEPO 製剤の投与量が $4,500IU/週以上の場合には本薬 <math>150\mu g$ を 4 週に 1 回、それぞれ <math>8 週間静脈内投与することとされ、その後、表 71 及び表 72 の基準に従って調整することとされた。 投与期間は 48 週間とされた。

TA TO THE THE PROPERTY OF THE								
目標 Hb 濃度	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下							
10.0g/dL 未満	1 段階增量							
10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下	Hb 濃度の推移等を勘案して、治験責任医師等の判断により用量を調整(増量は1段階、減量は1段階以上)							
12.0g/dL 超 13.0g/dL 未満	1 段階以上減量							
13.0g/dL 以上	休薬(Hb 濃度が 12.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量し〈休薬前の投与量が 25μg の場合は 25μg で〉投与再開)							

<表 71 用法・用量調整法>

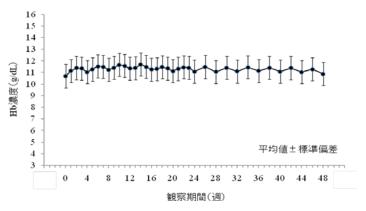
く表	72	用量調整表>
$\sim ax$	14	$\Pi = M \Pi \Pi \Lambda \Lambda \Lambda \Lambda$

·					_,, ,,	•			
段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4週に1回	25μg	50μg	75μg	100µg	150µg	200μg	250μg	300µg	400μg

総投与症例 164 例のうち、GCP違反等による不採用例 26 を除く 156 例(100 μ g群 99 例及び 150 μ g群 57 例)全例がFASとされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始 17 週後から 24 週後における Hb 濃度の平均値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下であった患者の割合 [95%信頼区間] は 69.2%(108/156 例) [61.4%, 76.4%] (100 μ 群 68.7% 〈68/99 例〉 [58.6%, 77.6%] 及び 150 μ 群 70.2% 〈40/57 例〉 [56.6%, 81.6%])であった。

Hb 濃度の推移を図9に、目標 Hb 濃度維持割合の推移を表73に示した。



 0週
 4週
 8週
 12週
 20週
 24週
 28週
 32週
 36週
 40週
 48週

 本薬群(例)
 156
 152
 147
 140
 131
 131
 125
 126
 120
 119
 117

<図9 Hb 濃度の推移>

^{26 「&}lt;審査の概略> (7) その他 1) 事例 1」の項参照

∠丰73	日輝田	灣市	a)	維持割合の推移>
≺ ∡x /3	日保用	辰尺		維付割合の推修と

	投与 開始時	4週	8週	16 週	24 週	32 週	40 週	48 週
評価例数	156 例	152 例	147 例	138 例	131 例	126 例	119 例	117 例
目標 Hb 濃度維持割合 (例数)	82.1% (128 例)	78.9% (120 例)	71.4% (105 例)	83.3% (115 例)	77.9% (102 例)	82.5% (104 例)	86.6% (103 例)	82.9% (97 例)

a) 10.0g/dL以上12.0g/dL以下

安全性について、有害事象は 98.1%(153/156 例)(100ug 群 99.0% 〈98/99 例)及び 150ug 群 96.5% 〈55/57 例〉)に認められた。副作用は 28.8% (45/156 例) (100µg 群 30.3% 〈30/99 例〉及び 150μg 群 26.3% 〈15/57 例〉) に認められた。全体で 5.0%以上に認められた有害事 象を表 74 に示した。

100μg 群 (99 例) 発現率 例数 150μg 群(57 例) 発現率 例数 全体(156例) 例数 例数 全体 99.0% 98 96.5% 55 98.1% 153 鼻咽頭炎 50.5% 50 42.1% 24 47.4% 74 上気道感染 17.3% 27 16.2% 16 19.3% 11 挫傷 19.2% 19 7.0% 4 14.7% 23 高血圧 11.1% 5 10.3% 16 11 8.8% 擦過傷 12.1% 5.3% 3 9.6% 12 15 背部痛 11.1% 11 5.3% 3 9.0% 14 下痢 14.1% 14 0.0% O 9.0% 14 唱叶 3.0% 15.8% 9 7.7% 12 胃腸炎 5 7.1% 6.1% 6 8.8% 11 8.1% 5.3% 湿疹 8 3 7.1% 11 関節痛 7.1% 7 5.3% 3 6.4% 10 創傷 6.1% 6 7.0% 4 6.4% 10 4.0% 7.0% 4 5.1% 8 頭痛 3 5.8% 9 6.1% 6 5.3% 四肢痛 7.1% 3.5% 5.8% 9 2 5.1% 5.3% 3 8 5.1%

<表 74 全体で 5.0%以上に認められた有害事象>

死亡例は4例(100µg 群に「肺扁平上皮癌-病期不明」、「脳出血」、「高カリウム血症」 及び「心室細動」各1例)認められ、「心室細動」は治験薬との因果関係が否定されなかっ た。重篤な有害事象は 28.2% (44/156 例) (100μg 群 26.3% 〈26/99 例〉及び 150μg 群 31.6% 〈18/57 例〉) に認められ、100μg 群の「心室細動」及び「シャント機能不全」、並びに 150μg 群の「浮動性めまい・悪心・嘔吐」各1例については、治験薬との因果関係が否定されなか った。なお、GCP 違反等による不採用例に、重篤な有害事象として「腸管腺癌」、「閉塞性 動脈硬化症」及び「胆管炎」が各1例に認められたが、本薬との因果関係は否定された。

1.8%

5.1%

6) ND 患者における第Ⅲ相試験(切替え維持試験)(5.3.5.2-3:試験番号 JH20566 <2007 年 1月~2008年7月>)

20 歳以上で、rHuEPO 製剤が月 1 回以上投与されており、8 週間の Hb 濃度の平均値が 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満の ND 患者(目標症例数 100 例)を対象に、本薬の有効性及び安 全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内37施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO製剤の投与量が 4,500IU/週未満の場合には本薬 100μgを 4 週に 1 回、 rHuEPO製剤の投与量が 4,500IU/週以上の場合には本薬 150μgを 4 週に 1 回、それぞれ 8 週間 皮下投与又は静脈内投与することとされ27、その後、表75及び表76の基準に従って調整す ることとされた。投与期間は48週間とされた。なお、治験期間を通して投与経路は変更しな いこととされた。

腸炎

7.1%

²⁷ 治験責任医師等により、登録時に皮下投与又は静脈内投与のいずれかの投与経路が選択された

<表 75 用法・用量調整法>

目標 Hb 濃度	11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下 ^{a)}
11.0g/dL 未満 ^{b)}	1段階增量
11.0g/dL以上13.0g/dL以下 ^{c)}	Hb 濃度の推移等を勘案して、治験責任医師等の判断により用量調整(増量は1段階、減量は1段階以上)
13.0g/dL 超 14.0g/dL 未満 ^{d)}	1段階以上減量
14.0g/dL 以上 ^{e)}	休薬(Hb 濃度が 13.0g/dL 以下 ^り に到達後、1 段階以上減量し〈休薬前の投与量が 25μg の場合は 25μg で〉投与再
14.0g/01 以上	開)

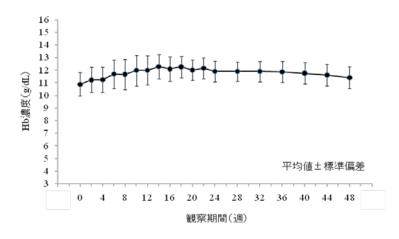
^{*} ① 心筋梗塞、肺梗塞又は脳梗塞 (無症候性脳梗塞を除く) の既往がある場合、② 不安定狭心症又は薬物治療やインターベンション治療を行って も管理不良な狭心症を合併している場合、③ 閉塞性動脈硬化症 Fontaine 分類 II 度以上を合併している場合は、それぞれの Hb 濃度を以下のように 変更オスニトレされた

<表 76 用量調整表>

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9
4週に1回	25μg	50μg	75μg	100μg	150μg	200μg	250μg	300μg	400μg

総投与症例 115 例のうち、GCP違反等による不採用例 ²⁸を除く 101 例全例がFASとされ、 安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始 18 週後から 24 週後におけるHb濃度の平均値が 11.0g/dL以上 13.0g/dL以下 ²⁹であった患者の割合 [95%信頼区間] は、79.2%(80/101 例) [70.0%, 86.6%] であった。Hb濃度の推移を図 10 に、目標Hb濃度維持割合の推移を表 77 に示した。



	0週	4週	8週	12 週	16 週	20 週	24 週	32 週	40 週	48 週
本薬群 (例)	101	101	101	101	100	95	94	90	82	80

<図 10 Hb 濃度の推移>

<表 77 目標 Hb 濃度維持割合の推移>

	投与 開始時	4週	8週	16 週	24 週	32 週	40 週	48 週
評価例数	101 例	101 例	101 例	100例	94 例	90 例	82 例	80 例
目標 Hb 濃度維持割合 (例数)	45.5% (46 例)	53.5% (54 例)	62.4% (63 例)	69.0% (69 例)	87.2% (82 例)	84.4% (76 例)	79.3% (65 例)	73.8% (59 例)

安全性について、有害事象は 90.1% (91/101 例) に認められ、副作用は 20.8% (21/101 例) に認められた。全体で 5.0%以上に認められた有害事象を表 78 に示した。

^{a)} 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下、^{b)} 10.0g/dL 未満、^{c)} 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下、^{d)} 12.0g/dL 超 13.0g/dL 未満、^{c)} 13.0g/dL 以上、^{f)} 12.0g/dL 以下

 $^{^{28}}$ 「<審査の概略> (7) その他 1) 事例 1 及び 2) 事例 2」の項参照

 $^{^{29}}$ 重篤な心・血管系疾患の既往や合併等のある患者の場合は $10.0 \mathrm{g/dL}$ 以上 $12.0 \mathrm{g/dL}$ 以下

<表 78 全体で 5.0%以上に認められた有害事象>

	全体(101 例)												
	発現率 例数												
全体	90.1%	91	髙血圧	8.9%	9	背部痛	5.9%	6					
鼻咽頭炎	49.5%	50	下痢	7.9%	8	急性腎不全	5.0%	5					
慢性腎不全	14.9%	15	便秘	6.9%	7	好酸球数增加	5.0%	5					
上気道感染	8.9%	9	挫傷	5.9%	6								

死亡例は3例(「胆管癌」、「突然死」及び「外傷性仮死」各1例)認められ、「胆管癌」及び「突然死」は治験薬との因果関係が否定されなかった。重篤な有害事象は28.7%(29/101例)に認められた。これらの事象のうち5例(「突然死」、「腸管虚血・第二度房室ブロック」、「急性腎不全」、「胃癌・胆管癌」及び「シャント閉塞」各1例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。なお、GCP違反等による不採用例に、重篤な有害事象として「慢性腎不全」が3例、「急性胆嚢炎」、「急性膵炎」及び「肺の悪性新生物」が各1例に認められ、「肺の悪性新生物」及び「慢性腎不全」の各1例については本薬との因果関係が否定されなかった。

7) PD 患者における第Ⅲ相試験(切替え維持試験)(5.3.5.2-4:試験番号 JH20564 <2007 年 1月~2008 年 5 月 >)

20 歳以上で、rHuEPO 製剤が月 1 回以上投与されており、8 週間の Hb 濃度の平均値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満の PD 患者(目標症例数 60 例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内 21 施設で実施された。

用法・用量は、rHuEPO製剤の投与量が 4,500IU/週未満の場合には本薬 100μgを 4 週に 1 回、rHuEPO製剤の投与量が 4,500IU/週以上の場合には本薬 150μgを 4 週に 1 回、8 週間皮下投与又は静脈内投与することとされ ³⁰、その後、表 79 及び表 80 の基準に従って調整することとされた。投与期間は 48 週間とされた。なお、治験期間を通して投与経路は変更しないこととされた。

<表 79 用法・用量調整法>

目標 Hb 濃度	10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下
10.0g/dL 未満	1 段階增量
10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下	Hb 濃度の推移等を勘案して、治験責任医師等の判断により用量調整(増量は1段階、減量は1段階以上)
12.0g/dL 超 13.0g/dL 未満	1 段階以上減量
13.0g/dL 以上	体薬 (Hb 濃度が 12.0g/dL 以下に到達後、1 段階以上減量し 〈休薬前の投与量が 25μg の場合は 25μg で〉 投与再開)

<表 80 用量調整表>

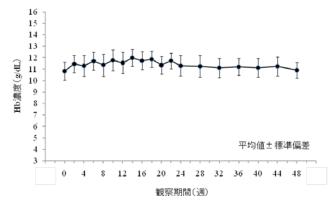
	段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9
L	4週に1回	25μg	50μg	75μg	100μg	150μg	200μg	250μg	300µg	400μg

総投与症例 67 例のうち、GCP違反等による不採用例 ³¹を除く 63 例全例がFASとされ、安全性解析対象集団及び有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である投与開始 18 週後から 24 週後における Hb 濃度の平均値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下の患者の割合 [95%信頼区間] は、61.9% (39/63 例 [48.8%, 73.9%] であった。Hb 濃度の推移を図 11 に、目標 Hb 濃度維持割合の推移を表 81 に示した。

³⁰ 治験責任医師等により、登録時に皮下投与又は静脈内投与のいずれかの投与経路が選択された

^{31 「&}lt;審査の概略> (7) その他 1) 事例 1 及び 2) 事例 2」の項参照



	0週	4週	8週	12 週	16週	20 週	24 週	28 週	32 週	36 週	40 週	44 週	48 週
本薬群 (例)	63	62	62	60	57	54	52	51	49	48	46	45	45

<図 11 Hb 濃度の推移>

<表 81 目標 Hb 濃度 a) 維持割合の推移>

	投与 開始時	4週	8週	16 週	24 週	32 週	40 週	48 週
評価例数	63 例	62 例	62 例	57 例	52 例	49 例	46 例	45 例
目標 Hb 濃度維持割合	76.2%	74.2%	74.2%	63.2%	69.2%	81.6%	84.8%	88.9%
(例数)	(48 例)	(46 例)	(46 例)	(36例)	(36例)	(40例)	(39例)	(40 例)

a) 10.0g/dL以上12.0g/dL以下

安全性について、有害事象は 93.7% (59/63 例) に認められ、副作用は 11.1% (7/63 例) に 認められた。全体で 5.0%以上に認められた有害事象を表 82 に示した。

全体 (63 例) 発現率 例数 発現率 例数 発現率 例数 全体 93.7% 59 上気道感染 嘔吐 7.9% 6.3% 4 鼻咽頭炎 44.4% 28 便秘 5 四肢痛 6.3% 4 7.9% ・テル留置部位感染 カテーテル留置部位関連反応 25.4% 16 胃炎 7.9% 5 6.3% 4 6.3% 不眠症 挫傷 腹膜炎 14.3% 9 7.9% 関節痛 11.1% 気管支炎 6.3%

<表 82 全体で 5.0%以上に認められた有害事象>

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は33.3% (21/63 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。なお、GCP 違反等による不採用例に、重篤な有害事象として「うっ血性心不全」、「腹膜炎」及び「胆管結石・胆管炎」が各1例に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本薬の臨床的位置づけについて

機構は、ND 患者、PD 患者及び HD 患者のそれぞれにおける腎性貧血治療に対する本薬の位置づけについて、既存の ESA と比較して説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

一般に、ND 患者及び PD 患者は rHuEPO 製剤による貧血治療のために、週 1 回又は 2 週に 1 回の通院を余儀なくされており、患者の負担となっている。 2007 年 4 月に PD 患者に対して、 2010 年 4 月に ND 患者に対して、それぞれ $2\sim4$ 週に 1 回の投与頻度での治療が可能となる持

続型 ESA である DA が承認された。しかし、DA の 4 週に 1 回投与では 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」(以下、「2008 年版ガイドライン」)(透析会誌 41: 661-716、2008)で推奨されている Hb 濃度 11g/dL 以上を維持できない患者も認められることが報告されていることから(Port J Nephrol Hypert 23: 219-223, 2009)、臨床現場ではより半減期の長い持続型 ESA が望まれており、社団法人日本腎臓学会から厚生労働大臣に本薬の早期承認に関する要望書(「Ro50-3821(Mircera)の早期承認に関する要望」〈平成 ■年 月 ■ 日〉)が提出されている。本薬の血中消失半減期は rHuEPO 製剤に比べ皮下投与で約 6~7 倍及び静脈内投与で約 15~19 倍、DA に比べ皮下投与で約 3 倍及び静脈内投与で約 5 倍であり(Clin J Am Soc Nephrol 1: 1211-1215, 2006; J Am Soc Nephrol 10: 2392-2395, 1999; Clin Pharmacol Ther 50: 702-712, 1991)(表 83)、また、臨床試験成績からも、2~4 週に1 回の投与頻度で貧血改善効果及び貧血改善維持効果が確認されたため、4 週に1 回の来院頻度で貧血治療が可能となり、治療コンプライアンスの向上が図れるものと考える。

<表 83 ESA の血中消失半減期>

1200 2011 1111/11 100/91											
	本薬	DA	ЕРОβ	ΕΡΟα							
静脈内投与	134 時間	25 時間	9 時間	7 時間							
皮下投与	139 時間	49 時間	24 時間	19 時間							

一方、HD 患者は、HD のために週に 2~3 回の通院が必要であり、投与頻度減少による通院 負担の軽減は期待できないものの、医療安全の点で注射等の処置を可能な限り減らすことは重 要であると考えられ、投与頻度の減少により、薬剤の誤投与のリスクの低減とともに患者及び 医療従事者の感染リスクの減少も期待できると考える。

以上より、本薬では ESA の投与頻度の減少により、腎性貧血治療における安全性と利便性の向上に貢献することが期待され、また、ESA 治療の選択肢の一つとして有用なものであると考える。

機構は、以下のように考える。

提出された臨床試験成績から、本薬の貧血改善効果は認められており、また、rHuEPO 製剤と同様に Hb 濃度を目標範囲内に維持することが可能と考えられることから、本薬を腎性貧血の治療に使用することは可能と考える。ただし、本薬は rHuEPO 製剤より作用が持続的であることから、投与頻度が減少できる反面、休薬した場合にも作用の持続による過度の造血亢進から高血圧や血栓塞栓症等の誘因となることが懸念される。したがって、rHuEPO 製剤が未投与で、かつ過剰な造血が危険因子となる心血管系合併症を有する患者、HD 及び PD 導入開始直後で状態が不安定な患者、rHuEPO 製剤の投与量が一定しない等の状態が不安定な患者に対しては、持続型の ESA である本薬は推奨できないと考える。

したがって、これらの点について情報提供を行い、臨床現場において、個々の患者の状態を 十分考慮した上で適切な薬剤を選択すべきであると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下に示すように、提出された臨床試験成績から、HD 患者、PD 患者及び ND 患者において、適切に用量調整を実施することで本薬の貧血改善効果及び貧血改善維持効果は期待できると考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

1) HD 患者について

① 貧血改善効果について

機構は、HD 患者を対象に貧血改善効果を検討した JH18120 試験、JH19307 試験及び JH20562 試験において、本薬を 2 週に 1 回静脈内投与することにより Hb 濃度が上昇すること、また、Hb 濃度に応じて本薬の用法・用量を調節することで 2008 年版ガイドラインにおける目標 Hb 濃度に到達可能であることを確認した。

以上より、機構は、本薬の HD 患者に対する静脈内投与による貧血改善効果は期待できると考える。

② 貧血改善維持効果の rHuEPO 製剤との比較について

機構は、HD患者を対象に貧血改善維持効果をEPOβと比較したJH20876 試験の結果、主要評価項目であるベースラインHb 濃度からの評価期間(治験薬投与 17 週後から 24 週後)の平均Hb濃度の変化量(平均値±標準偏差)(PPS)は、本薬群 0.46±0.74g/dL及びEPOβ群 0.00±0.63g/dL、群間差 [95%信頼区間] は 0.457g/dL [0.166g/dL, 0.747g/dL] と、95%信頼区間が同等性マージンとして設定した±1.0g/dLの範囲内であることから、EPOβ群に対する本薬群の同等性が示されていることを確認した。また、ベースラインHb 濃度からの評価期間(治験薬投与 17 週後から 24 週後)の平均Hb濃度の変化量 32 (平均値±標準偏差) (FAS) は、本薬群 0.81±1.09g/dL及びEPOβ群 0.17±0.93g/dL、群間差 [95%信頼区間] は 0.640g/dL [0.282g/dL, 0.997g/dL] であり、FASにおいても、95%信頼区間が±1.0g/dLの範囲内であることを確認した。

一方、副次評価項目である評価期間における Hb 濃度がベースライン Hb 濃度の±1.0g/dL かつ 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下を維持した患者の割合 (PPS) は、本薬群 66.7% (24/36 例) 及び EPOβ 群 86.5% (45/52 例) と本薬群で低く、また、評価期間における Hb 濃度がベースライン Hb 濃度の±1.0g/dL を維持した患者の割合 (PPS) も、本薬群 69.4% (25/36 例) 及び EPOβ 群 88.5% (46/52 例) と本薬群で低かった。さらに、投与開始量から 2 段階増量又は減量しても Hb 濃度を目標範囲内に維持できないため、あるいは Hb 濃度が 2 週連続して 13.0g/dL を超えたために治験薬投与を中止した患者 (以下、「Hb 濃度関連中止例」) の割合は、本薬群 28.6% (18/63 例) 及び EPOβ 群 12.7% (8/63 例) であり、本薬群で高かった。

主要評価項目において本薬群の EPOβ 群に対する同等性は検証されているものの、副次評価項目及び Hb 濃度関連中止例の結果から、本薬では EPOβ に比べて Hb 濃度の調整が困難である可能性があると考えられたことから、機構は、これらの原因につい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。

副次評価項目において、本薬群で EPOβ 群と比べてベースラインの Hb 濃度を維持できていない患者が多く認められた原因は、本試験が二重盲検比較試験であり、Hb 濃度による厳格な用量調整基準と中止基準を設けていたため、医師の裁量による適宜調整及び2段階以上の減量及び休薬ができなかったこと、また、rHuEPO 製剤からの切替え時の Hb 濃度の変動を確認するために切替え後8週間は同一用量を2回投与するとしたことが、複合的に関連し

³² 欠測値は LOCF 法によりデータの補完を行った

たためであると考える。

ESA による貧血維持管理は、Hb 濃度に対する反応性や変動の個体差が大きいことから、総ての患者に対し同じ用量調整方法を用いることは困難であり、臨床現場では Hb 濃度の推移等に応じて適宜調整されている。2008 年版ガイドラインにおいても、患者の病態、自覚症状、有害事象の発現に応じて投与量を考慮すべきであるとされている。実際、Hb 濃度に応じて医師の裁量により投与量を適宜調整した JH20563 試験における「投与 17 週から 24 週における Hb 濃度の平均値が目標 Hb 濃度(10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下)であった患者の割合 [95%信頼区間] (PPS)」は、78.7%(107/136 例) [70.8%, 85.2%] と、高い結果が得られている。

また、JH20876 試験で認められた Hb 濃度関連中止例の割合に群間で差が認められたことについては、治験薬投与開始前 8 週間の Hb 濃度の最小値と投与開始時の Hb 濃度の差が1.0g/dL 超の場合における、Hb 濃度関連中止例の割合は、本薬群 75.0%(9/12 例)及び EPOβ 群 33.3%(4/12 例)であり、1.0g/dL 以下の場合(本薬群 17.6%〈9/51 例〉及び EPOβ 群 8.2%〈4/49 例〉)に比べて両投与群で高かったことから、切替え前の Hb 濃度の変動も影響していたと考える。したがって、rHuEPO 製剤から本薬に切り替える場合には、Hb 濃度が安定していることを確認する旨を注意喚起する。

以上の点に加え、JH20876 試験において EPOβ に対する本薬の同等性が検証されたこと、本薬の安全性プロファイルにも EPOβ と比べて特段の差異は認められていないことを踏まえると、Hb 濃度を観察しながら用量を適宜調整することで、本薬を適切に使用することは可能であると考える。

機構は、以下のように考える。

JH20876 試験における副次評価項目の結果について、用量調整を厳格にしたことが原因と申請者は説明しているが、当該基準は ΕΡΟβ 群にも同様に適用されていることから、妥当な説明ではないと考える。

JH20876 試験における中止例の中止理由のうち、Hb 濃度関連中止例は本薬群 18 例及び EPOβ 群 8 例であり、本薬群に多く認められること、また、各副次評価項目の結果を踏まえると、本薬は EPOβ に比べて用量調整が難しい薬剤であることが示唆されている。本薬は EPOβ より作用持続時間が長いことからも、Hb 濃度が安定している患者等、適切な投与対象を選択した上で、本薬投与時にはより慎重に Hb 濃度の推移を確認し、用量調整を行う必要があると考える。

一方、当該試験の結果、主要評価項目であるベースライン Hb 濃度からの評価期間(治験薬投与17週後から24週後)の平均 Hb 濃度の変化量について、本薬群と EPOβ 群の同等性が示されていることから、適切な投与対象に対し適切な用量調整がなされた場合は、本薬の貧血改善維持効果は期待できると考える。

③ 長期投与時の有効性について

HD 患者を対象に本薬を 48 週間まで静脈内投与した JH20563 試験において、投与開始後の Hb 濃度の推移は概ね安定していた(<提出された資料の概略>(3) 第Ⅲ相試験 5) HD 患者における第Ⅲ相試験(JH20563)」の項 図 9 参照)。また、投与開始 24 週以降の本薬

の投与量(平均値)は4週あたり約80~100µgであり、概ね安定していた。

なお、HD 患者を対象に本薬を 48 週間まで静脈内投与した第Ⅱ相試験である JH19308 試験でも同様の傾向であったことを確認した。

以上から、機構は、HD 患者に対し、Hb 濃度に応じて本薬の用量調整を適切に実施することにより、長期間にわたり目標 Hb 濃度を維持することが可能であると考える。

2) ND 患者について

① 貧血改善効果について

機構は、ND 患者を対象に貧血改善効果を検討した JH18084 試験、JH19400 試験、JH18512 試験、JH20565 試験及び JH22757 試験において、本薬を 2 週に 1 回皮下又は静脈内投与することにより、Hb 濃度が上昇すること、また、Hb 濃度に応じて本薬の用法・用量を調整することで 2008 年版ガイドラインにおける目標 Hb 濃度に到達可能であることを確認した。

以上より、機構は、本薬の ND 患者に対する皮下又は静脈内投与による貧血改善効果は期待できると考える。

② 貧血改善及び貧血改善維持効果に対する rHuEPO 製剤との比較について

ND 患者を対象に本薬皮下投与による貧血改善効果及び貧血改善維持効果を EPOβ と比較した JH20565 試験において、主要評価項目である評価期間における目標 Hb 濃度維持割合 [95%信頼区間] (PPS) は、本薬群 61.5% (40/65 例) [48.6%, 73.3%] 及び EPOβ 群 80.0% (60/75 例) [69.2%, 88.4%] であり、目標 Hb 濃度維持割合の差(本薬群-EPOβ 群) [95% 信頼区間] は-18.5% [-33.4%, -3.6%] と、95%信頼区間の下限が非劣性マージンである-10% を下回っており、本薬群の EPOβ 群に対する非劣性は示されなかった。

機構は、申請者に対して、非劣性が示されなかった原因と、本薬では EPOβ に比べて Hb 濃度の調整が困難である可能性はないか、説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

JH20565 試験において本薬群の EPOβ 群に対する非劣性が示されなかった原因としては、本試験が比較試験であることから、厳格な用量調整基準を設けて目標値内での医師の裁量による用量調整を制限したこと、また、初回用量を 25μg の 2 週に 1 回投与と設定し、その結果投与開始から目標とする Hb 濃度に到達するまでの期間を長く要したため(本薬群 49 日 [39 日,56 日] 及び EPOβ 群 28 日 [21 日,28 日]、中央値 [95%信頼区間] (PPS))、本薬群では目標 Hb 濃度付近における用量調整の機会が少なくなったことが考えられる。

一方、JH20565 試験において、副次評価項目である評価期間における平均 Hb 濃度(平均値±標準偏差) (PPS) は、本薬群 11.52±0.79g/dL 及び EPOβ 群 10.99±0.70g/dL、群間差(平均値±標準偏差 [95%信頼区間])は 0.53±0.74g/dL [0.28g/dL, 0.78g/dL] であったことから、本薬と EPOβ は同様の有効性を示すと考える。また、ND 患者を対象にして医師の裁量により本薬の用量が調整可能とされた臨床試験(JH19400、JH18512 及び JH20566)の本薬群を併合した 16~24 週後の目標 Hb 濃度維持割合 [95%信頼区間] (PPS) は 85.8%(133/155例) [79.3%, 90.9%] であり、JH20565 試験の EPOβ 群の 80.0%(60/75 例) [69.2%, 88.4%] と比べても劣るものではないと考えた。

さらに、追加臨床試験として目標値の上限に近づいた時点で減量した JH22757 試験を実施

したところ、1 つめの主要評価項目である目標 Hb 濃度(12.0g/dL)と本薬群の評価期間における Hb 濃度の平均値の差(平均値±標準偏差 [95%信頼区間])(FAS)は-0.44±0.69g/dL [-0.65g/dL, -0.23d/dL]であり、95%信頼区間が±1.0g/dL の範囲内であった。もう一つの主要評価項目である評価期間における Hb 濃度の平均値(平均値±標準偏差)(PPS)は本薬群11.64±0.59g/dL 及び EPOβ 群 11.17±0.76g/dL、群間差 [95%信頼区間]は 0.47g/dL [0.17g/dL、0.78g/dL]であり、95%信頼区間の下限が非劣性マージンの-0.75g/dL 以上であった。以上、2 つの主要評価項目がいずれも検証され、本薬群の EPOβ 群に対する非劣性が示された。

以上から、本薬では $EPO\beta$ と同様に目標 Hb 濃度範囲内に維持することが可能であると考えた。

機構は、以下のように考える。

JH20565 試験と JH22757 試験では、以下の点が異なっていた。目標 Hb 濃度は、JH20565 試験では 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下、JH22757 試験では 12.0g/dL と設定されていた。また、用量調整基準は、投与開始から目標 Hb 濃度(JH20565 試験では 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下、JH22757 試験では 11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下)に到達後、JH20565 試験では、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満で増量、12.0g/dL 超 13.0g/dL 以下で減量及び 13.0g/dL 以上で休薬と設定されていたが、JH22757 試験では、Hb 濃度が 11.5g/dL 未満で増量、12.5g/dL 超 13.0g/dL 以下で減量及び 13.0g/dL 超で休薬と、目標 Hb 濃度の範囲よりも 0.5g/dL 内側で増減量する基準に変更された。目標 Hb 濃度と用量調整基準を変更した結果、貧血改善維持効果について、本薬群の評価期間における Hb 濃度の維持割合は、表 84 に示すように、JH22757 試験では ΕΡΟβ群と比べて高くなり、また、JH20565 試験に比べ JH22757 試験で高くなる傾向が認められた。

<表 84 評価期間 a) における目標 Hb 濃度 b) の維持割合 (PPS) >

	JH20565 試験	JH22757 試験
本薬群	61.5% (40/65 例) [48.6%, 73.3%]	81.4% (35/43 例) [66.6%, 91.6%]
EPOβ 群	80.0% (60/75 例) [69.2%, 88.4%]	61.1% (22/36 例) [43.5%, 76.9%]

a) JH20565: 投与開始 16 週後以降の最初の投与目から 2、4、6 及び 8 週後

JH22757: (本薬群) 投与開始 18、20、22 及び 24 週後、あるいは投与開始 20、22、24 及び 26 週後 (EPOβ 群) 投与開始 18、20、22 及び 24 週後、あるいは投与開始 19、21、23 及び 25 週後

一方、貧血改善効果については、投与開始から目標とする Hb 濃度に到達するまでに、JH20565 試験では直近 4 週間の Hb 濃度増加量が 1.0g/dL 未満で 1 段階増量としていたが、JH22757 試験では直近 4 週間の Hb 濃度増加量が 1.0g/dL 未満に加え、Hb 濃度が 10.0g/dL 未満の場合にも 1 段階増量が可能とされた。その結果、投与開始から目標とする Hb 濃度に到達するまでの期間(中央値[95%信頼区間])(FAS)は、JH20565 試験の本薬群 49 日[42日,56日]及び ΕΡΟβ 群 28 日[21日,28日]に対し、JH22757 試験では本薬群 42 日[31日,56日]及び ΕΡΟβ 群 52 日[28日,70日]であり、本薬群の到達期間が短縮された。しかし、投与開始から 4 週時までの Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者の割合(FAS)は、JH22757 試験では本薬群 0.0%(0/40 例)及び ΕΡΟβ 群 3.0%(1/33 例)であり、本薬群の Hb上昇速度が高くなることはなかった。

以上より、JH22757 試験の結果から、本薬群では EPOβ 群よりも Hb 濃度が高くなる傾向が認められているものの、ND 患者に対し、Hb 濃度の推移を慎重に確認し、適切な用量調整

b) JH20565: 10.0g/dL以上 12.0g/dL以下、JH22757: 11.0g/dL以上 13.0g/dL以下

を行うことにより、本薬による、貧血改善効果及び貧血改善維持効果が期待できると考える。

③ 長期投与時の有効性について

ND患者を対象に本薬を48週間まで皮下投与又は静脈内投与したJH20566試験において、投与12週以降のHb濃度の推移は概ね安定しており(<提出された資料の概略>(3)第Ⅲ相試験 6)ND患者における第Ⅲ相試験(JH20566)」の項 図 10 参照)、皮下投与及び静脈内投与のいずれの投与経路でも同様の傾向であることを確認した。また、投与開始 24 週以降の本薬の投与量(平均値)は、皮下投与では4週あたり約90~110μg、静脈内投与では4週あたり約80~110μgと概ね安定していた。

なお、ND 患者を対象に本薬を $48\sim50$ 週間まで皮下投与した第II相試験である JH18512 試験及びその継続試験である JH18537 試験、並びに静脈内投与した JH19400 試験でも、同様の傾向が認められることを確認した。

以上から、機構は、ND 患者に対し、Hb 濃度に応じて本薬の用量調整を適切に実施することにより、長期間にわたり目標 Hb 濃度を維持することが可能であると判断した。また、皮下投与及び静脈内投与のいずれの投与経路によっても、同様の効果が期待できると考える。

3) PD 患者について

① 貧血改善効果及び長期投与時の有効性について

PD 患者を対象に貧血改善効果を検討した臨床試験は実施されていない。

しかし、機構は、本邦における PD 患者数が HD 患者及び ND 患者と比較して極めて少なく、ESA 未治療の腎性貧血を有する PD 患者を対象とした臨床試験の実施が困難な現状を踏まえると、腎機能障害の重症度において PD 患者と同程度と考えられる HD 患者、及びより軽度と考えられる ND 患者の成績を参考にすることはやむを得ないと考える。 HD 患者及び ND 患者においていずれも本薬による Hb 濃度の上昇が確認されていること、並びに Hb 濃度に応じて本薬の用法・用量を調整することで 2008 年版ガイドラインにおける目標 Hb 濃度に到達可能であることが確認されていることから、HD 患者及び ND 患者と同様に、PD 患者においても、貧血改善効果は期待できると考える。

② 貧血改善維持効果について

PD 患者に対する本薬の貧血改善維持効果を検討した JH20564 試験では、本薬が皮下投与 又は静脈内投与されており、投与開始 18 週から 24 週における Hb 濃度の平均値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下の患者の割合 [95%信頼区間] (FAS) は、全体で 61.9% (39/63 例) [48.8%, 73.9%] であったが、そのうち、静脈内投与群は 82.1% (23/28 例) [63.1%, 93.9%] 及び皮 下投与群は 45.7% (16/35 例) [28.8%, 63.4%] と、皮下投与群では静脈内投与群より目標 Hb 濃度維持割合が低い傾向が認められた。

機構は、PD 患者において投与経路により貧血改善維持効果に差異が認められた原因について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

貧血改善維持効果に差異が認められた原因として、中止例の割合が静脈内投与 17.9% (5/28 例) 及び皮下投与 37.1% (13/35 例) と、皮下投与で多かったことによると考えた。中止理

由の内訳は、静脈内投与で有害事象 1 例、医師の判断 1 例、患者の希望 1 例及び治験実施計画書違反 2 例、皮下投与で有害事象 9 例、医師の判断 2 例及び患者の希望 2 例であり、このうち有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定されており、皮下投与に特有の有害事象ではなかった。また、本薬の投与量(平均値±標準偏差)は、24 週時には静脈内投与群84.7±49.0μg 及び皮下投与群98.2±64.1μgであったが、48 週時には静脈内投与群79.9±52.2μg及び皮下投与群80.1±34.9μgであり、両投与経路で類似していた。

以上より、PD患者において、本薬は投与経路にかかわらず貧血改善維持が可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本邦における PD 患者数が HD 患者及び ND 患者と比較して極めて少なく、投与経路別の有効性を厳密に比較するための臨床試験の実施が困難であることは理解できる。

また、PD 患者を対象に本薬を静脈内投与又は皮下投与した JH20564 試験において、有害事象による中止例が皮下投与群に偏って認められているものの、因果関係は総て否定され、皮下投与時に特有の有害事象は認められなかったこと、いずれの投与経路においても Hb 濃度の推移は安定していることを確認したこと、投与開始 24 週以降の本薬の投与量 (平均値)は、皮下投与で 4 週あたり約 80~110μg、静脈内投与は 4 週あたり約 70~90μg と概ね安定していたことを踏まえると、適切な投与対象に対しては、Hb 濃度に応じて用量調整を実施することにより、本薬は皮下及び静脈内のいずれの投与経路によっても、目標 Hb 濃度を維持することは可能であることが示唆されていると考える。

(3) 安全性について

機構は、以下の1)~5)に示すように、HD 患者への本薬静脈内投与時、並びに ND 患者及び PD 患者への本薬皮下投与及び静脈内投与時に認められた有害事象について検討した結果、本薬投与時に rHuEPO 製剤で認められている既知の有害事象と比較して特段問題になるものは認められていないことから、個々の患者の状況に応じて適切な用量調整を行い、有害事象の発現に注意しながら使用することで、現時点で本薬について、rHuEPO 製剤で知られていない新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える。ただし、本薬は rHuEPO 製剤よりも血中濃度半減期が長く、作用が持続するため、心血管系疾患を合併する患者、状態が不安定な患者に対しては、用量調整の機会が多く、より細やかな調整が可能な rHuEPO 製剤の方が適切な場合があると考えられる。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) rHuEPO 製剤との比較について

① HD 患者における rHuEPO 製剤との比較について

HD 患者を対象とした静脈内投与による JH20876 試験の有害事象発現率は、本薬群 84.1% (53/63 例) 及び EPO β 群 93.7% (59/63 例) であった。死亡例は認められず、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 7.9% (5/63 例) 及び EPO β 群 6.3% (4/63 例) であり、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。重篤な有害事象のうち、重篤な副作用は EPO β 群で認められた「狭心症」1 例のみであった。

以上より、機構は、HD 患者における EPOβ との比較試験において、本薬投与時の有害事

象の発現状況に EPOβ 群に対し特に注意すべき差異は認められていないと考える。

② ND 患者における rHuEPO 製剤との比較について

ND 患者を対象とした皮下投与による JH20565 試験の有害事象発現率は、本薬群 84.6% (77/91 例) 及び EPOβ 群 80.9% (72/89 例) であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 23.1%(21/91 例)及び EPOβ 群 15.7%(14/89 例)であり、いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は「慢性腎不全」(本薬群 8 例及び EPOβ 群 4 例)及び「肺炎」(本薬群 2 例及び EPOβ 群 1 例)のみであった。また、重篤な副作用の発現率は本薬群 1.1%(1/91 例)及び EPOβ 群 2.2%(2/89 例)であり、認められた事象は、本薬群の「失神・痙攣」、EPOβ 群の「急性腎不全」及び「結腸癌」の各 1 例であった。

一方、JH22757 試験における有害事象の発現率は、本薬群 64.4%(29/45 例)及び $EPO\beta$ 群 69.8%(30/43 例)であり、重篤な有害事象の発現率は、本薬群 4.4%(2/45 例)及び $EPO\beta$ 群 20.9%(9/43 例)であり、 $EPO\beta$ 群で認められた「シャント閉塞」の 1 例のみが副作用と判断されている。

なお、腎機能障害関連の有害事象 ³³の発現率について、JH20565 試験では本薬群 15.4% (14/91 例) 及びEPOβ群 9.0% (8/89 例) と本薬群で高かったが、副作用の発現率は本薬群 2.2% (2/91 例) 及びEPOβ群 2.2% (2/89 例) と両群で同様であった。JH22757 試験では、腎機能障害関連の有害事象の発現率は本薬群 2.2% (1/45 例) 及びEPOβ群 9.3% (4/43 例)、副作用の発現率は本薬群 0.0% (0/45 例) 及びEPOβ群 2.3% (1/43 例) と、EPOβ群で高かった。

以上より、機構は、ND 患者における EPOβ との比較試験において、本薬投与時の有害事象の発現状況に EPOβ 群に対し特に注意すべき差違は認められていないと考える。

2) 長期投与時の安全性について

機構は、長期投与時の安全性について、本薬が24週間以上投与された臨床試験において投与期間の長期化に伴い本薬群で有害事象の発現率が上昇する傾向は認められないことを確認した(表85)。

<表85 本薬群で5.0%以上に認められた有害事象の発現時期(本薬が24週間以上投与された臨床試験併合データ)>

		有害事象発現時期								
	12 週↓	以下	12 週超 24 週以下		24 週超 36	週以下	36 週超 (473 例)		合計 (840 例)	
	(840	例)	(804	例)	(634 例)					
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	66.3%	557	58.1%	467	53.2%	337	65.8%	311	91.0%	764
鼻咽頭炎	20.6%	173	17.9%	144	15.6%	99	26.0%	123	43.0%	361
高血圧	4.5%	38	2.5%	20	2.7%	17	1.3%	6	9.4%	79
上気道感染	3.5%	29	3.5%	28	3.3%	21	3.0%	14	8.5%	71
挫傷	2.9%	24	2.6%	21	2.7%	17	3.0%	14	8.5%	71
下痢	3.3%	28	2.5%	20	2.1%	13	2.5%	12	7.5%	63
関節痛	2.6%	22	1.5%	12	1.6%	10	1.9%	9	5.5%	46

HD 患者: JH19308、JH20562、JH20563 及び JH20876

PD 患者: JH20564

ND 患者: JH19400、JH18512、JH18537、JH20565、JH20566 及びJH22757

また、本薬が 24 週間以上投与された臨床試験で認められた有害事象のうち、対象患者別

³³ MedDRA ver.10.0: ネフローゼ症候群、高窒素血症、腎機能障害、腎不全、血中クレアチニン増加、腎機能検査異常等

(HD 患者、ND 患者及び PD 患者)、投与経路別(静脈内投与及び皮下投与)でいずれかの群で 10.0%以上に認められた有害事象、及び 2.0%以上に認められた重篤な有害事象を表 86に示した。

<表86 本薬群において対象患者別にいずれかの投与経路で10.0%以上に認められた有害事象及び2.0%以上に認められた重篤な有害事象(本薬が24週以上投与された臨床試験併合データ)>

	<u> </u>	HD 患				患者				患者	
		静脈内	•	静脈内		皮下拉	设与	静脈内		皮下拉	设与
		406		28 (35 (88 (283	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
	全体	95.3%	387	92.9%	26	94.3%	33	88.6%	78	84.8%	240
	鼻咽頭炎	45.3%	184	50.0%	14	40.0%	14	46.6%	41	38.2%	108
	挫傷	12.6%	51	7.1%	2	5.7%	2	3.4%	3	4.6%	13
	上気道感染	11.3%	46	3.6%	1	11.4%	4	4.5%	4	5.7%	16
	高血圧	10.1%	41	7.1%	2	2.9%	1	6.8%	6	10.2%	29
有	下痢	10.1%	41	0.0%	0	8.6%	3	6.8%	6	4.6%	13
有害事象	関節痛	7.1%	29	7.1%	2	14.3%	5	0.0%	0	3.5%	10
象	気管支炎	4.2%	17	0.0%	0	11.4%	4	0.0%	0	1.1%	3
	便秘	3.2%	13	3.6%	1	11.4%	4	6.8%	6	5.7%	16
	胃炎	3.2%	13	3.6%	1	11.4%	4	3.4%	3	0.7%	2
	腹膜炎	0.2%	1	3.6%	1	22.9%	8	0.0%	0	0.0%	0
	カテーテル留置部位感染	0.0%	0	17.9%	5	31.4%	11	0.0%	0	0.0%	0
	慢性腎不全	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	11.4%	10	11.0%	31
	全体	21.7%	88	21.4%	6	42.9%	15	29.5%	26	23.3%	66
	シャント閉塞	2.7%	11	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.4%	1
	大腿骨頸部骨折	0.5%	2	0.0%	0	0.0%	0	2.3%	2	0.0%	0
	胃癌	0.5%	2	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.7%	2
	白内障	0.5%	2	0.0%	0	0.0%	0	2.3%	2	0.4%	1
	腹膜炎	0.2%	1	3.6%	1	17.1%	6	0.0%	0	0.0%	0
	腎細胞癌・病期不明	0.2%	1	3.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
	虫垂炎	0.2%	1	0.0%	0	2.9%	1	1.1%	1	0.0%	0
	カテーテル関連感染	0.0%	0	3.6%	1	2.9%	1	0.0%	0	0.0%	0
	浮腫	0.0%	0	3.6%	1	0.0%	0	1.1%	1	0.7%	2
垂	医療機器位置異常	0.0%	0	3.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
重篤な有害事象	喀血	0.0%	0	3.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
な	睡眠時無呼吸症候群	0.0%	0	3.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
智	カテーテル留置部位感染	0.0%	0	0.0%	0	5.7%	2	0.0%	0	0.0%	0
事	上気道感染	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.4%	1
漱	横隔膜損傷	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.0%	0
	大腸炎	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.0%	0
	胃潰瘍	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.0%	0
	結核	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.0%	0
	低タンパク血症	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.0%	0
	肺うっ血	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.0%	0
	好酸球増加症	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	1	0.0%	0	0.0%	0
	慢性腎不全	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	8.0%	7	8.1%	23
	腎機能障害	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	3.4%	3	0.0%	0
	食欲減退	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	2.3%	2	0.0%	0
	急性腎不全	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	1	2.1%	6

HD 患者: JH19308、JH20562、JH20563 及び JH20876

PD 患者: JH20564

ND 患者: JH19400、JH18512、JH18537、JH20565、JH20566 及びJH22757

機構は、PD 患者で認められたカテーテル留置部位感染及び腹膜炎は PD の処置が起因となる事象であること、ND 患者における慢性腎不全は原疾患の慢性腎臓病が進行性である当該病期に特有に認められる事象であることから、各対象患者における有害事象の発現状況について、これら原疾患の病態に起因する事象以外に特段の差異は認められていないと考える。

3) Hb 濃度上昇速度と有害事象の発現について

本薬が24週間以上投与された臨床試験で本薬群に5.0%以上認められた有害事象について、有害事象の発現状況と有害事象発現直前の週あたりのHb濃度上昇速度³⁴の関係を表 87 に示した。

<表 87 本薬群における有害事象の発現状況と有害事象発現直前の週あたりの Hb 濃度上昇速度との関係 (本薬が 24 週間以上投与された臨床試験併合データ) >

		週あたりの Hb 濃度上昇速度									
	<-0.5g/d	L/週	-0.5g/dL/週≤<-0.3g/dL/週		-0.3g/dL/週≤≤0.3g/dL/週		0.3g/dL/週<≤0.5g/dL/週		0.5g/dL/週<		
例数 ^{a)}	73 侈	削	150 例		674 例		223 例		111 例		
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	
全体	100.0%	73	100.0%	150	100.0%	674	100.0%	223	100.0%	111	
鼻咽頭炎	16.4%	12	20.0%	30	39.0%	263	22.9%	51	25.2%	28	
高血圧	0.0%	0	1.3%	2	8.8%	59	5.8%	13	2.7%	3	
上気道感染	1.4%	1	4.7%	7	8.2%	55	2.2%	5	6.3%	7	
挫傷	5.5%	4	3.3%	5	7.4%	50	2.7%	6	5.4%	6	
下痢	2.7%	2	5.3%	8	6.8%	46	2.2%	5	0.9%	1	
関節痛	1.4%	1	0.7%	1	5.0%	34	4.5%	10	0.9%	1	

(840 例)

HD 患者: JH19308、JH20562、JH20563 及び JH20876

PD 患者: JH20564

ND 患者: JH19400、JH18512、JH18537、JH20565、JH20566 及びJH22757

機構は、認められた有害事象と有害事象発現直前の Hb 濃度上昇速度との間に一定の関係は認められないことを確認した。また、対象患者別 (HD 患者、PD 患者及び ND 患者) 及び投与経路別 (静脈内投与及び皮下投与) でも、全体と同様に、一定の関係は認められないことを確認した。

ただし、2008 年版ガイドラインでは、安全性の観点から Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えないよう注意喚起されていることを踏まえ、投与初期や他の ESA からの切替え時には Hb 濃度上昇速度に注意し、慎重に観察するよう注意喚起すること、また製造販売後調査において本薬投与初期の Hb 濃度上昇速度と安全性の関係を確認することが適切と考える。

4) ESA において注意すべき有害事象について

① 造血作用に関連する有害事象について

機構は、以下の i)~iii)に示すように、本薬による造血作用に関連すると考えられる高血圧関連の有害事象 ³⁵、血栓塞栓及び梗塞症関連の有害事象 ³⁶、並びに心血管系疾患に関する有害事象 ³⁷の発現状況を検討した結果、HD患者を対象としたJH20876 試験では心血管疾患に関する有害事象の発現率が本薬群でやや高い傾向が認められたことを除き、HD患者及びND患者について、本薬群とEPOβ群との間に大きな差異は認められないことを確認した。PD患者については、評価症例数が限られているものの、PD患者とHD患者及びND患者との間に大きな差異はないことを確認した。

HD 患者を対象とした JH20876 試験において心血管疾患に関する有害事象の発現率が本薬 群でやや高い傾向が認められたこと、臨床試験では不安定な状態にある心筋梗塞、脳梗塞及 び肺塞栓症を合併する患者はあらかじめ除外されており、心血管系疾患を合併する患者での

³⁶ MedDRA ver.10.0: 心筋梗塞、脳梗塞、シャント狭窄/閉塞等

^{*)} 有害事象が発現した直前 4 週間の Hb 濃度の傾きが各 Hb 上昇速度に該当した例数 (4 週間以内に測定された Hb 濃度が 1 時点の場合は、集計から除外)

³⁴ 有害事象発現4週間以内に測定されたすべての Hb 濃度を用いて、日数を説明変数とした回帰直線にあてはめて算出

 $^{^{35}}$ MedDRA ver.10.0:高血圧、高血圧性脳症、血圧上昇等

³⁷ MedDRA ver.10.0:うっ血性心不全、不整脈、房室ブロック、脳出血、静脈瘤等

検討は限られていることから、臨床現場においては、rHuEPO 製剤投与時と同様に、本薬投与時にも Hb 濃度や血圧等を注意深く観察し、造血作用に関連すると考えられる有害事象の発現に注意する必要があると考える。また、本薬の造血作用に関連すると考えられる有害事象の発現状況については、製造販売後調査においても引き続き確認する必要があると考える。

i) 高血圧及び高血圧関連の有害事象について

慢性腎臓病患者を対象とした総ての国内臨床試験における高血圧及び高血圧関連の有害事象の発現率は、全体 10.1% (111/1,097 例)、HD 患者 10.1% (57/562 例)、ND 患者 11.2% (50/445 例)及び PD 患者 4.4% (4/90 例)であった。重篤な有害事象は、HD 患者 1 例に「高血圧」が認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。

EPOβ 群との有害事象発現率の比較については、HD 患者を対象とした JH20876 試験では、本薬群 4.8% (3/63 例) 及び EPOβ 群 14.3% (9/63 例) であり、ND 患者を対象とした JH20565 試験では、本薬群 9.9% (9/91 例) 及び EPOβ 群 12.4% (11/89 例)、JH22757 試験では本薬 群 6.7% (3/45 例) 及び EPOβ 群 9.3% (4/43 例) であった。

ii) 血栓塞栓及び梗塞症関連の有害事象について

慢性腎臓病患者を対象とした総ての国内臨床試験における血栓塞栓及び梗塞症関連の有害事象の発現率は、全体 5.9%(65/1,097 例)、HD 患者 9.8%(55/562 例)、ND 患者 2.2%(10/445 例)及び PD 患者 0.0%(0/90 例)であった。死亡例は、HD 患者に「心筋梗塞」が 1 例認められ、重篤な有害事象の発現率は、全体 2.5%(27/1,097 例、HD 患者 3.9%(22/562 例)、ND 患者 1.1%(5/445 例)及び PD 患者 0.0%(0/90 例)であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、HD 患者に「シャント閉塞」が 3 例に、「シャント機能不全」、「心筋梗塞」及び「狭心症・シャント閉塞」が各 1 例に、並びに ND 患者に「腸管虚血」及び「シャント閉塞」が各 1 例に認められた。

EPOβ 群との有害事象発現率の比較については、HD 患者を対象とした JH20876 試験では、本薬群 7.9%(5/63 例)及び EPOβ 群 7.9%(5/63 例)であり、ND 患者を対象とした JH20565 試験では本薬群 1.1%(1/91 例)及び EPOβ 群 1.1%(1/89 例)、JH22757 試験では本薬群 0.0%(0/45 例)及び EPOβ 群 2.3%(1/43 例)であった。

iii) 心血管疾患に関する有害事象について

慢性腎臓病患者を対象とした総ての国内臨床試験における心血管疾患に関する有害事象の発現率は、全体 7.6%(83/1,097 例)、HD 患者 9.6%(54/562 例)、ND 患者 4.9%(22/445 例)及び PD 患者 7.8%(7/90 例)であった。死亡例は、HD 患者に「脳出血」2 例、「心不全」、「心筋梗塞」及び「心室細動」各 1 例が認められ、重篤な有害事象の発現率は、全体 2.3%(25/1,097 例)、HD 患者 3.4%(19/562 例)、ND 患者 1.3%(6/445 例)及び PD 患者 0.0%(0/90 例)であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、HD 患者では「心房細動」、「脳出血」、「心筋梗塞」、「狭心症」及び「心室細動」、並びに ND 患者では「第二度房室ブロック」が各 1 例に認められた。

EPOβ 群との有害事象発現率の比較については、HD 患者を対象とした JH20876 試験では、本薬群 14.3% (9/63 例) 及び EPOβ 群 4.8% (3/63 例) であり、ND 患者を対象とした JH20565

試験では本薬群 4.4% (4/91 例)及び EPO β 群 5.6% (5/89 例)、JH22757 試験では本薬群 4.4% (2/45 例)及び EPO β 群 4.7% (2/43 例)であった。

② アレルギーに関する有害事象について

慢性腎臓病患者を対象とした総ての国内臨床試験におけるアレルギー関連の有害事象 ³⁸ の発現率は、全体 27.4%(301/1,097 例)、HD患者 29.2%(164/562 例)、ND患者 24.3%(108/445 例)及びPD患者 32.2%(29/90 例)であった。アレルギー関連の有害事象のうち最も多く認められた有害事象は嘔吐で、発現率は全体で 3.4%(37/1,097 例)、HD患者 3.9%(22/562 例)、ND患者 2.5%(11/445 例)及びPD患者 4.4%(4/90 例)であった。重篤な有害事象の発現率は、全体 1.1%(12/1,097 例)、HD患者 1.1%(6/562 例)、ND患者 1.1%(5/445 例)及びPD患者 1.1%(1/90 例)であった。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、HD患者に「浮動性めまい・悪心・嘔吐」、ND患者に「失神・痙攣」が各 1 例に認められた。投与経路別の有害事象の発現率は、皮下投与時 25.1%(93/370 例)及び静脈内投与時 28.6%(208/727 例)であった。

EPOβ 群との有害事象発現率の比較については、HD 患者を対象とした JH20876 試験では、本薬群 17.5%(11/63 例)及び EPOβ 群 22.2%(14/63 例)、ND 患者を対象とした JH20565 試験では本薬群 26.4%(24/91 例)及び EPOβ 群 27.0%(24/89 例)、JH22757 試験では本薬群 13.3%(6/45 例)及び EPOβ 群 16.3%(7/43 例)であり、本薬群で高い傾向は認められなかった。

また、海外臨床試験では、アレルギー反応に関する副作用(アナフィラキシー反応、血管 浮腫、重症皮膚副作用及び喘息/気管支痙攣)が 1,789 例中 11 例 (0.6%) 11 件報告されており、PSUR (2007 年 7 月 20 日~20 年 ■ 月 ■ 日:推定累積使用患者数 113,726 人・年)では、アレルギー反応に関する副作用が 23 例 23 件報告されている。

以上より、機構は、国内臨床試験成績において本薬群で EPOβ 群と比べて特段問題となる事象は認められていないこと、投与経路による発現率及び発現した事象に差異は認められないことを確認した。しかし、ショック、アナフィラキシー様症状は ESA の添付文書に重大な副作用として記載されていること、本薬投与による重篤なアレルギー反応の報告は少ないものの、海外において重篤な事象の報告もあることから、他の ESA と同様に本薬の投与に際しても観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行う旨を添付文書等で注意喚起する必要があると考える。また、製造販売後に情報を収集し、必要に応じて、情報提供する必要があると考える。

③ 抗体産生及び赤芽球癆について

申請者は、本薬投与による抗体産生や赤芽球癆の発現状況について、以下のように説明している。

国内臨床試験において、本薬が投与された 1,097 例全例に対し抗 PEG-EPOβ 抗体検査が実施されたが、総て陰性であり、赤芽球癆の発現も認められなかった。PSUR (2007 年 7 月 20日~20日 日:推定累積使用患者数 113,726 人・年)では、赤芽球癆(疑い含む)の

³⁸ MedDRA ver.10.0:悪心、急性扁桃炎、アレルギー性結膜炎、ショック、アレルギー性気管支炎、過敏症、蕁麻疹等

報告は 8 例であった。このうち 1 例は抗 PEG-EPO β 抗体陰性であったが、本薬投与開始前から抗 EPO 抗体陽性であった。また、1 例は抗 PEG-EPO β 抗体及び抗 EPO 抗体が陰性、2 例は抗 PEG-EPO β 抗体が高性、2 例は抗 PEG-EPO β 抗体が不明、抗 EPO 抗体が陰性であり、抗体に関連する赤芽球癆である可能性は除外された。残りの 4 例の抗体検査結果は不明であったが、1 例は本薬投与開始前に Hb 低値が確認され本薬との関連性が除外された症例、2 例は他の ESA の関与も疑われた症例、1 例は追跡困難のため赤芽球癆の鑑別診断に至らなかった症例である。なお、20 年 月 日以降に、本薬皮下投与開始後に赤芽球癆を発現した海外の HD 患者(81 歳女性)において、抗 PEG-EPO β 抗体及び抗 EPO 抗体陽性が疑われており、現在、F. Hoffmann-La Roche Ltd.による詳細な調査が行われている。

以上より、本薬投与に起因した抗体の産生により赤芽球癆が発現したと特定できる患者は、 現時点では認められていない。

機構は、現時点では、臨床試験及び海外市販後の使用経験において明らかに本薬投与による抗体産生及び赤芽球癆の発現は確認されていないものの、既存の ESA において指摘されている事項であり本薬投与時にも発現する可能性は否定できないことから、製造販売後調査において、赤芽球癆の発現状況について投与経路別に確認し、また、抗 EPO 抗体や抗PEG-EPOβ 抗体の測定を行った場合には情報を集積し、必要に応じて、臨床現場に情報提供すべきと考える。

④ 悪性腫瘍に対する影響について

申請者は、本薬の悪性腫瘍に対する影響について、以下のように説明した。

慢性腎臓病患者を対象とした総ての国内臨床試験における悪性腫瘍の発現率は、全体 1.4% (15/1,097 例)、HD 患者 1.1% (6/562 例)、ND 患者 1.6% (7/445 例) 及び PD 患者 2.2% (2/90 例) であった。ND 患者に「胆管癌・胃癌」が 1 例認められ、治験薬との因果関係は 否定されなかった。

EPOβ 群との発現率の比較については、HD 患者を対象とした JH20876 試験では、本薬群及び EPOβ 群ともに認められず、ND 患者を対象とした JH20565 試験では本薬群に「多発性骨髄腫」が 1 例、EPOβ 群に「結腸癌」及び「肺扁平上皮癌第 1 期」が各 1 例認められ、JH22757試験では本薬群で認められず、EPOβ 群に「結腸癌」及び「前立腺癌」が各 1 例認められた。

慢性腎臓病患者を対象とした海外臨床試験における悪性及び詳細不明の新生物の発現率は、本薬群 5.4%(116/2,138 例)及び対照群(他の ESA)4.5%(59/1,297 例)であった。

また、PSUR(2007 年 7 月 20 日~20 年 月 月 日:推定累積使用患者数 113,726 人·年)では、「肺の悪性新生物」が 2 例、「胆管癌」、「肺扁平上皮癌(病期不明)」、「胃腸管腺腫」、「膀胱癌」、「胃癌」、「悪性黒色腫」、「転移性肺腺癌」、「本態性血小板血症」、「神経内分泌腫瘍・肝転移」、「マントル細胞リンパ腫」、「結腸癌」、「肝の悪性新生物」、「腎細胞癌」、「腎嚢胞出血」が各 1 例、計 16 例が報告されており、いずれも重篤であったものの、腫瘍の既往歴を有する患者や高齢の患者等の腫瘍発現リスクが高い患者や、本薬投与開始後すぐに腫瘍が診断された患者が含まれていた。

以上、これまでに集積された安全性情報からは、本薬投与による腫瘍発現リスクの増加は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験及び海外市販後データでは、本薬が他の ESA と比べて悪性腫瘍発現に大きく影響する傾向は認められていない。しかし、慢性腎臓病患者において悪性腫瘍に対する ESA の影響は明らかになっていないものの、ESA 投与と関連した癌患者の生命予後及び腫瘍増殖活性についての報告がなされており(J Clin Oncol 26: 1040-1050, 2008; Gynecol Oncol 108: 317-325, 2008; J Clin Oncol 25: 1027-1032, 2007; J Clin Oncol 23: 5960-5972, 2005; Lancet 362: 1255-1260, 2003 等)、ESA である本薬が悪性腫瘍の進展に影響を及ぼす可能性は完全には否定できないと考える。本薬は慢性腎臓病の担癌患者に投与される可能性もあることから、本薬が悪性腫瘍の進展に与える影響について添付文書等で注意喚起を行い、製造販売後調査において悪性腫瘍の発現状況を確認することが適切と考える。

5) 特別な背景を有する患者について

① 高齢者について

本薬が24週間以上投与された臨床試験全体で5.0%以上認められた有害事象の年齢別(65歳未満、65歳以上)の発現率を表88に示した。

<表 88 全体で5.0%以上に認められた有害事象の年齢別の発現率 (本薬が24週間以上投与された臨床試験併合データ)>

(千米が上す。佐田の上及りこれのに開かれてはケーノ)と							
	65 歳未満((471 例)	65 歳以上((369 例)	合計 (840 例)		
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	
全体	92.4%	435	89.2%	329	91.0%	764	
鼻咽頭炎	45.4%	214	39.8%	147	43.0%	361	
高血圧	8.9%	42	10.0%	37	9.4%	79	
上気道感染	9.6%	45	7.0%	26	8.5%	71	
挫傷	8.1%	38	8.9%	33	8.5%	71	
下痢	6.8%	32	8.4%	31	7.5%	63	
関節痛	6.8%	32	3.8%	14	5.5%	46	

HD 患者: JH19308、JH20562、JH20563 及び JH20876

PD 患者: JH20564

ND 患者:JH19400、JH18512、JH18537、JH20565、JH20566 及びJH22757

機構は、現時点において、65歳未満の患者と65歳以上の高齢者とを比較したときに、本薬の有害事象の発現状況に大きな差異は認められないことを確認した。

② 心血管系疾患合併症及び血栓・梗塞・閉塞関連の合併症を有する患者について

本薬が24週間以上投与された臨床試験における心血管系疾患合併症³⁹の有無別の有害事象の発現率は、本薬群で合併症無しの患者87.8%(338/385例)及び合併症有りの患者93.6%(426/455例)であり、各有害事象の発現頻度に、合併症の有無による大きな差異は認められなかった。

また、血栓・梗塞・閉塞関連の合併症 ⁴⁰の有無別の有害事象の発現率は、本薬群で合併症 無しの患者 90.2%(562/623 例)及び合併症有りの患者 93.1%(202/217 例)であり、各有害 事象の発現頻度に、合併症の有無による大きな差異は認められなかった。

機構は、2008 年版ガイドラインでは、重篤な心血管系疾患の既往や合併等のある患者で

³⁹ MedDRA ver.10.0: 冠動脈バイパス、ショック、QT 延長症候群、狭心症、心筋梗塞、くも膜下出血、ラクナ梗塞等

⁴⁰ MedDRA ver.10.0: 虚血性大腸炎、血栓性静脈炎、シャント機能不全、狭心症、心筋梗塞、ラクナ梗塞、脳血栓等

は、既往及び合併等のない患者に比べて低い Hb 濃度(HD 患者:11.0g/dL を超える場合、ND 患者及び PD 患者:12.0g/dL を超える場合)で減量・休薬を考慮するとされていることからも、そのような患者では、Hb 濃度の推移に特に注意しながら投与する必要があると考える。また、臨床試験では不安定な状態にある心筋梗塞、肺塞栓症等を合併する患者があらかじめ除外されていたことから、当該患者層に対する投与時の情報は限られており、重篤な心血管系疾患の既往や合併等のある患者における本薬の安全性、並びに有害事象と有害事象発現時の Hb 濃度との関係について、製造販売後調査等で確認することが必要と考える。

③ 小児について

本薬の国内臨床試験は、総て成人を対象としており、小児患者に対する使用経験はない。 海外では、2008年7月から5歳以上18歳未満の小児HD患者を対象とした非盲検臨床試験 (NH19707試験)を実施中であり(2012年11月〈終了予定〉)、20 年 月 日時点の カットオフデータでは、本薬投与群の有害事象の発現率は75.0%(18/24 例)で、2 例以上に 認められた有害事象は「気管支炎」が3例、「H1N1インフルエンザ」、「咽頭炎」、「腹 痛」、「嘔吐」、「高血圧」及び「動脈瘻血栓症」が各2例であった。また、PSUR(2007年7月20日~20 年 月 日 日:推定累積使用患者数113,726人・年)では、本試験に登録 された12歳の患者1例に発現した「肺炎・体液貯留・動脈瘻血栓症」が副作用として報告 されていた。

以上より、機構は、現時点では小児患者における本薬の使用経験が限られていることから、 添付文書において、小児に対する安全性が確立していない旨を注意喚起する申請者の対応は 適切であると考えた。

(4) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量について、以下のように検討したが、本薬の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえ、最終的に判断したいと考える。

1) 減量・休薬後の Hb 濃度推移について

機構は、本薬は rHuEPO 製剤と比較して血中消失半減期が長く、造血作用が持続すると考えられることから、減量・休薬後の Hb 濃度推移を EPOß と比較した。

本薬が 24 週間以上投与された臨床試験における減量・休薬 4 週後の Hb 濃度変化量は表 89 のとおりであり、本薬を減量又は休薬することにより Hb 濃度は低下し、その低下の程度は $EPO\beta$ 群と大きく変わらなかった。

1段階減量 2 段階以上減量 休薬 474 例 -1.54±1.00g/dL 本薬 -0.30±0.65g/dL 32 例 -0.43±0.51g/dL 42 例 HD 患者 ΕΡΟβ 30 例 -0.44±0.59g/dL 302 例 -0.32±0.70g/dL 44 例 -0.77±0.93g/dL 65 例 -1.51±0.69g/dL ND 患者 128 例 -0.21±0.77g/dL 3 例 -0.33±1.10g/dL 78 例 -1.12±0.79g/dL EPOβ 85 例 -0.22±0.65g/dL 15 例 -0.68±0.82g/dL PD 患者 本薬 15 例 -2.31±0.73g/dL

<表 89 減量又は休薬 4 週後の Hb 濃度の変化量>

HD 患者: JH19308、JH20562、JH20563 及び JH20876

PD 患者: JH20564

ND 患者: JH19400、JH18512、JH18537、JH20565、JH20566 及びJH22757

* 例数は延べ人数

また、本薬休薬前後の有害事象発現率は、休薬前4週間で33.0%(32/97例)及び休薬後4

週間で36.1%(35/97例)であり、個別の有害事象についても休薬前後で大きな差異は認められなかった。

以上から、機構は、適切な時期に本薬を減量又は休薬することで Hb 濃度の著しい上昇を避けることは可能であり、また休薬によって Hb 濃度の減少が EPOβ と比べて 4 週間以上も遅延するような傾向は認められていないと考えるが、本薬減量又は休薬後の Hb 濃度の推移には注意が必要であると考える。また、2008 年版ガイドラインで急速な Hb 濃度低下は心血管系疾患発症リスクを高める可能性があることが示唆される旨が示されていることも踏まえると、本薬減量又は休薬後に急激な Hb 濃度低下を招かないことも重要であり、Hb 濃度推移について十分に確認しながら、慎重に本薬の用量調整を行うことが適切であると考える。

2) HD 患者について

① ESA未投与患者 41における初回用量について

ESA 未投与の HD 患者に対する初回用量の設定根拠について、申請者は、以下のように説明している。

HD 患者を対象に、rHuEPO 製剤休薬後に本薬 $25\mu g$ 、 $50\mu g$ 又は $75\mu g$ を固定用量で Hb 濃度が 12.0g/dL を超えるまで 2 週に 1 回静脈内投与した JH19307 試験において、 $25\mu g$ に比べて $50\mu g$ 及び $75\mu g$ で十分な貧血改善効果が得られたこと(表 90)、また、安全性にも特段問題が認められなかったことから、HD 患者における初回用量は 2 週に 1 回 $50\mu g$ が適切であると考えた。

そこで、rHuEPO 製剤未投与の HD 患者を対象に、初回用量として本薬 50μg を 2 週に 1 回静脈内投与し、その後 Hb 濃度に応じて適宜用量を調整した JH20562 試験では、Hb 濃度 10.0g/dL 以上かつ増加量 1.0g/dL 以上への到達率 [95%信頼区間] (FAS 及び PPS) は 91.7% (44/48 例) [80.0%, 97.7%]、11.0g/dL 以上への到達率 [95%信頼区間] (FAS 及び PPS) は 85.4% (41/48 例) [72.2%, 93.9%] であり、Hb 濃度に応じて適宜用量を調整することで 貧血改善効果が認められた。安全性に関しては、試験期間を通して忍容性が確認された。

また、HD 患者に対する初回用量を検討した試験において、本薬 $50\mu g$ を 2 週に 1 回投与した患者のうち、投与開始から 4 週時までの Hb 濃度上昇速度が 2008 年版ガイドラインの上限値 0.5g/dL/週を超える患者の割合(FAS)は、4.5%(3/66 例)と低かった(表 90)。

<表 90 HD 患者で貧血改善を検討した臨床試験における Hb 濃度上昇速度(投与 4 週時まで) (FAS) >

	投与				Hb 濃度上昇速度(g/dL/週)						
	経路	投与量	例数	平均值±	分布(割合〈例数〉)						
	雅田町			標準偏差	≤0.3	0.3< ≤0.4	0.4< ≤0.5	0.5<			
		本薬 25μg/2 週	23	-0.056±0.176	100.0%(23 例)	0.0%(0例)	0.0% (0例)	0.0%(0例)			
JH19307	静脈内投与	本薬 50μg/2 週	20	0.134±0.181	85.0%(17例)	15.0% (3例)	0.0%(0例)	0.0% (0例)			
		本薬 75μg/2 週	23	0.300±0.154	43.5%(10例)	39.1% (9例)	13.0%(3例)	4.3%(1例)			
JH20562	静脈内投与	本薬 50μg/2 週	46	0.217±0.175	71.7%(33例)	17.4%(8 例)	4.3% (2例)	6.5% (3例)			
11D # #		本薬 25μg/2 週	23	-0.056±0.176	100.0%(23例)	0.0%(0例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)			
HD 患者	静脈内投与	本薬 50μg/2 週	66	0.192±0.180	75.8%(50例)	16.7%(11例)	3.0% (2例)	4.5% (3例)			
百百		本薬 75μg/2 週	23	0.300±0.154	43.5%(10例)	39.1% (9例)	13.0% (3例)	4.3%(1例)			

以上より、HD 患者に対する初回投与の用法・用量として、1回 50µg を2週に1回静脈内

⁴¹ 現在、国内で承認されている ESA 製剤として、rHuEPO 製剤の他に DA 製剤があるが、本薬の国内臨床試験が実施された時点では、DA 製剤は本邦で承認されていなかったため、DA 製剤の投与に関する選択・除外基準は設定されていない。よって、本薬の臨床試験における ESA 未投与患者は「rHuEPO 製剤未投与患者」のみである(以下、ND 患者及び PD 患者についても同様)。

投与と設定した。

機構は、以下のように考える。

HD 患者を対象に貧血改善効果を検討した臨床試験において、投与開始から4週時までの Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者の割合(FAS) は 4.5%(3/66 例)であり、急激 な Hb 濃度の上昇を来した患者が一部認められている。ESA に対する反応性は個人差が大き いことから、ESA 未投与の HD 患者に対する貧血治療開始時には、急激な Hb 濃度の上昇を 避けるために、持続型製剤である本薬よりも用量調整を細かく行うことが可能な既存の rHuEPO 製剤を用いて投与を開始することが望ましい場合もあると考える。しかし、JH20562 試験において、投与開始から Hb 濃度が 11.0g/dL に到達するまでに本薬の投与量を変更しな かった患者の割合は (FAS 及び PPS) 75.0% (36/48 例) であり、多くの患者で初回用量から 大きな用量調整を必要としていなかった。

以上より、ESA が未投与の HD 患者に対し、本薬の初回用量として、50μg を 2 週に 1 回 静脈内投与とすることは許容可能と考える。 ただし、 製造販売後調査において、 ESA が未投 与の HD 患者における初回投与時の Hb 濃度推移及び安全性について情報を集積し、確認す る必要があると考える。

② rHuEPO 製剤から切替え時の用量について

申請者は、rHuEPO 製剤からの切替え時の用量について、以下のように説明している。

HD 患者における切替え初回用量を検討するために、rHuEPO 製剤から本薬の 4 週に 1回 投与へ切替えた JH19308 試験の結果、切替え後 8 週間の週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾 きの絶対値が最も小さくなったのは、rHuEPO 製剤 4,500IU/週未満が投与されていた患者に 対する初回用量 100μg、4,500IU/週以上が投与されていた患者に対する初回用量 150μg であ ったことから(表 91)、第Ⅲ相試験(JH20563 及び JH20876)における rHuEPO 製剤から本 薬への切替え初回用量は、rHuEPO 製剤 4,500IU/週未満で 100μg、4,500IU/週以上で 150μg に 設定することとした。

<表 91 、	<表 91 JH19308 試験における本楽に切替え後 8 週間の Hb 濃度上昇速度>									
前治療である	本薬の切替え後の初回用量									
rHuEPO 製剤の投与量	50μg	100μg	150µg	200μg						
4,500IU/週未満	-0.097±0.198g/dL/週 (22 例)	0.045±0.116g/dL/週 (21 例)	0.074±0.177g/dL/週 (20 例)	-						
4,500IU/週以上	-	-0.110±0.115g/dL/週 (22 例)	-0.047±0.140g/dL/週 (24 例)	0.055±0.156g/dL/週 (23 例)						

平均值±標準偏差 (例数)

さらに、rHuEPO 製剤 4,500IU/週未満から本薬 100μg、又は rHuEPO 製剤 4,500IU/週以上か ら本薬 150ug に切り替えた患者について、以下の i)~v)に示す検討を行った結果、rHuEPO 製剤から本薬への切替え初回用量を、rHuEPO 製剤 4,500IU/週未満が投与されていた患者に は 100 μg を 4 週に 1 回、4,500 IU/週以上が投与されていた患者には 150 μg を 4 週に 1 回と設 定し、適宜用量調整することにより目標 Hb 濃度の維持が可能と考えた。

i) 切替え後のHb濃度の推移(FAS)について、JH19308試験では切替え時10.62±0.78g/dL、 4 週後 10.62±0.86g/dL 及び 8 週後 10.75±1.05g/dL、JH20563 試験では切替え時 10.69 ± 0.74 g/dL、4 週後 11.03 ± 0.93 g/dL 及び 8 週後 11.20 ± 0.96 g/dL、JH20876 試験では切替え時 10.59 ± 0.62 g/dL、4 週後 11.08 ± 0.97 g/dL 及び 8 週後 11.27 ± 1.03 g/dL であり、JH19308 試験に比べて JH20563 試験及び JH20876 試験では切替え後に Hb 濃度の軽度上昇が認められたが、大きな変動ではなかった。

- ii) 切替え後から 4 週時までの Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者の割合 (FAS) は、JH19308 試験 0.0% (0/46 例)、JH20563 試験 1.3% (2/153 例)及び JH20876 試験 1.6% (1/61 例)であった。
- iii) Hb 濃度がベースライン±1.0g/dL 以内にあった患者の割合(FAS)は、JH19308 試験では切替え4週後85.7%(42/49例)及び8週後71.4%(35/49例)、JH20563 試験では4週後81.4%(127/156例)及び8週後で62.8%(98/156例)、JH20876では4週後63.5%(40/63例)及び8週後49.2%(31/63例)であり、いずれの試験においても切替え8週後の維持割合が低下していた。この理由として、切替え後8週間は本薬の用量を変更せずに2回同量を投与したことが原因と考えられ、実際の治療に際しては、切替え4週後からHb濃度に応じて適宜用量調整する必要があると考える。また、切替え前8週間のHb濃度の最小値と切替え時のHb濃度の差が1.0g/dLを超えていた患者における切替え4週後のベースライン±1.0g/dLの維持割合は、JH19308試験100.0%(2/2例)、JH20563試験62.5%(15/24例)、JH20876試験33.3%(4/12例)であり、切替え前8週間のHb濃度の最小値と切替え時のHb濃度の差が1.0g/dL以下であった患者における維持割合(JH19308試験85.1%〈40/47例〉、JH20563試験84.8%〈112/132例〉及びJH20876試験70.6%〈36/51例〉)と比べて全体的に低いことから、rHuEPO製剤から本薬への切替えに際しては、Hb濃度が安定していることを確認することが重要であると考える。
- iv) 切替え後の投与量(平均値±標準偏差) (FAS) の推移は、JH19308 試験で切替え時 124.5±48.3µg 及び投与 44 週後(最終投与時) 132.2±83.9µg、JH20563 試験で切替え時 118.3±24.2µg 及び投与 44 週後(最終投与時) 79.6±53.0µg、JH20876 で切替え時 123.0±25.1µg 及び投与 20 週後(最終投与時) 97.4±36.7µg であり、JH20563 試験及び JH20876 試験では切替え時に比べて本薬最終投与時の投与量は低下していた。この理 由として、前治療である rHuEPO 製剤が 7,500IU/週以上投与されていた患者の割合が JH19308 試験 14.4% (20/139 例)、JH20563 試験 5.8% (9/156 例) 及び JH20876 試験 0.0% (0/63 例) と、前治療である rHuEPO 製剤の投与量の違いが一因と考えられた。
- v) 安全性について、切替え後に特徴的な有害事象の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

JH20563 試験及び JH20876 試験において、rHuEPO 製剤から本薬への切替え後にベースライン Hb 濃度±1.0g/dL の維持割合が低下していること、切替え時と比べ最終投与時における本薬の投与量が減少していることを踏まえると、必ずしも最適な切替え初回用量が設定されたとは言えないと考える。しかし、いずれの試験においても切替え直後の Hb 濃度の変動は著しいものではなく、また、切替え後に適切に用量調整を行うことにより一定の Hb 濃度が維持されていたことから、rHuEPO 製剤投与時に安定した投与量で Hb 濃度が維持されている患者に対し、本薬への切替え初回用量を、切替え前 rHuEPO 製剤が 4,500IU/週未満の患者

では 100μg を 4 週に 1 回、4,500IU/週以上の患者では 150μg を 4 週に 1 回とすることは許容可能と考える。ただし、切替え後に 0.5g/dL/週を超えて Hb 濃度が上昇した患者も認められていることから、切替え後初期には Hb 濃度の推移を十分に確認し適宜用量を調整することを注意喚起すると共に、製造販売後調査において、rHuEPO 製剤から本薬に切り替えた患者の本薬の投与量、Hb 濃度の推移及び安全性について確認することが適切と考える。

③ 投与頻度変更について

rHuEPO 製剤未投与の HD 患者に対する投与頻度変更の設定根拠について、申請者は、以下のように説明している。

2 週に1回の投与頻度で安定した Hb 濃度が維持されている場合に、本薬の投与量を 2 倍にした上で 4 週に1回への投与頻度の変更を可能とした JH20562 試験において、投与頻度を変更した患者の割合(FAS 及び PPS)は 58.3%(28/48 例)であった。 投与頻度変更前の Hb 濃度(平均値±標準偏差)は 11.22±0.29g/dL、変更 4 週後は 11.34±0.52g/dL、投与頻度変更 4 週後の Hb 濃度が変更前 Hb 濃度±1.0g/dL 以内であった患者の割合は 92.6%(25/27 例)であり、変更後も Hb 濃度は安定した推移を示した。

また、投与頻度変更後から 4 週時までの Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者の割合 (FAS) は 0.0% (0/27 例) であった。

安全性について、投与頻度変更前後の有害事象の発現率は、変更前 4 週間 14.3%(4/28 例) 及び変更後 4 週間 42.9%(12/28 例)であり、投与頻度変更後に有害事象発現率が高くなる 傾向が認められたが、個別の事象で発現頻度が著しく上昇する事象は認められなかった。

一方、4週に1回の投与頻度で Hb 濃度が 8.5g/dL 未満となった場合に、投与量を半量にした上で、2週に1回へ投与頻度を短縮することを可能とした JH19308 試験では、2.9%(4/139例)が2週に1回投与へ移行したが、4例全例で、投与頻度を変更し適宜用量調整することで、Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えることなく、目標 Hb 濃度である 10.0g/dL 以上に到達した。また、4例中3例に投与頻度変更前後4週間に有害事象が認められたが、いずれの事象も本薬との因果関係は否定された。

機構は、以下のように考える。

JH20562 試験において、2週に1回から4週に1回への投与頻度変更後に概ねHb 濃度は安定して推移していることを確認した。したがって、本薬を2週に1回投与し、目標とするHb 濃度に到達後、安定した投与量でHb 濃度が維持されているHD 患者において、Hb 濃度推移を注意深く観察し、必要に応じて用量調整、投与頻度の再変更等の対応を行うのであれば、投与頻度を2週に1回から4週に1回とし、その際の本薬の初回用量を変更前の2倍とすることに特段の問題はないと考える。

なお、JH19308 試験成績より、本薬の4週に1回投与によりHb 濃度が維持できない場合には、投与量を半量にし、投与頻度を2週に1回に変更して投与量を適宜調整することで、Hb 濃度が急激に上昇することなく目標値まで回復することを確認したものの、少数例の検討結果であることから、4週に1回投与から2週に1回投与へ変更するときの適切な切替え用量を設定する根拠は得られていないと考える。しかし、臨床現場において4週に1回投与でHb 濃度が維持できない場合には投与間隔の短縮が行われることが想定され、同じ1回用

量で投与間隔のみが短縮された場合に過度な Hb 濃度の上昇を誘発する懸念もあることから、JH19308 試験を基に、投与頻度短縮後の 1 回あたりの投与量を情報提供することが適切であると考える。

3) ND 患者について

① ESA 未投与患者における初回用量について

ESA 未投与の ND 患者に対する本薬初回用量の設定根拠について、申請者は、以下のように説明している。

JH19400 試験及び JH18512 試験において、rHuEPO 製剤が 4週間以上投与されていない ND 患者を対象に、本薬 25 μ g、50 μ g 又は 75 μ g を 2 週に 1 回静脈内投与又は皮下投与した結果、いずれの試験においても用量に依存した Hb 濃度の増加が認められ、Hb 濃度上昇速度は 25 μ g に比べて 50 μ g 及び 75 μ g で高かった 俵 92)。しかし、50 μ g 群の Hb 濃度上昇速度が 0.5 μ g/dL/ 週を超える患者の割合は静脈内投与 15.0%(3/20 例)及び皮下投与 8.0%(2/25 例)であり、静脈内投与で高い傾向が認められていること、25 μ g 群でも Hb 濃度の増加が示されていること、いずれの用量でも安全性に特段の問題が認められなかったものの、本薬は持続型製剤であるため、安全性を考慮する必要があると考えたことから、JH20565 試験及び JH22757 試験では本薬の初回用量として、25 μ g を 2 週に 1 回皮下投与することとした。

<表 92 ND 患者で貧血改善を検討した臨床試験における Hb 濃度上昇速度(投与 4 週時まで) (FAS) >

				1	1401) W 110 W()			
	投与				Hb 况	慢度上昇速度(g/dl	L/ 週)	
	経路	投与量	例数	平均值±		分布(割合	〈例数〉)	
	程的			標準偏差	≤0.3	0.3< ≤0.4	0.4< ≤0.5	0.5<
		本薬 25μg/2 週	19	0.146±0.184	84.2%(16例)	15.8% (3例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
JH19400	静脈内投与	本薬 50μg/2 週	20	0.317±0.189	55.0%(11例)	15.0% (3例)	15.0% (3例)	15.0% (3例)
		本薬 75μg/2 週	18	0.405±0.150	22.2%(4例)	38.9%(7例)	22.2% (4例)	16.7% (3例)
		本薬 25μg/2 週	24	0.058±0.131	95.8%(23 例)	4.2%(1例)	0.0% (0例)	0.0% (0例)
JH18512	皮下投与	本薬 50μg/2 週	25	0.189±0.170	88.0%(22例)	4.0%(1例)	0.0%(0例)	8.0% (2例)
		本薬 75μg/2 週	26	0.282±0.181	53.8%(14 例)	11.5% (3例)	34.6% (9例)	0.0% (0例)
JH20565	皮下投与	本薬 25μg/2 週	87	0.143±0.162	86.2%(75 例)	8.0%(7例)	4.6%(4例)	1.1% (1例)
JH20505		EPOβ 6000IU/週	48	0.282±0.142	60.4%(29 例)	20.8%(10例)	10.4%(5例)	8.3%(4例)
		本薬 25μg/2 週	40	0.122±0.185	77.5%(31例)	17.5% (7例)	5.0% (2例)	0.0% (0例)
JH22757	皮下投与	EPOβ 6000IU/週	9	0.266±0.195	44.4%(4例)	33.3% (3例)	11.1%(1例)	11.1%(1例)
		EPOβ 6000IU/2 週	24	0.125±0.160	87.5%(21 例)	12.5%(3例)	0.0%(0例)	0.0%(0例)
		本薬 25μg/2 週	151	0.124±0.166	85.4%(129例)	9.9%(15例)	4.0% (6例)	0.7% (1例)
加井老		本薬 50μg/2 週	25	0.189±0.170	88.0% (22 例)	4.0%(1例)	0.0% (0例)	8.0% (2例)
ND 患者 併合	皮下投与	本薬 75μg/2 週	26	0.282±0.181	53.8%(14例)	11.5% (3例)	34.6% (9 例)	0.0% (0例)
יתי ש		EPOβ 6000IU/週	57	0.280±0.150	57.9%(33例)	22.8% (13例)	10.5% (6例)	8.8% (5例)
		EPOβ 6000IU/2 週	24	0.125±0.160	87.5%(21 例)	12.5%(3例)	0.0%(0例)	0.0%(0例)

JH20565 試験では、Hb 濃度 10.0g/dL 以上かつ Hb 濃度増加量 1.0g/dL 以上へ到達した患者の割合 (FAS) は本薬群 93.3% (84/90 例) 及び EPOβ 群 97.8% (87/89 例) であり、JH22757 試験では、Hb 濃度 11.0g/dL 以上へ到達した患者の割合 (FAS) は本薬群 97.5% (39/40 例) 及び EPOβ 群 84.2% (32/38 例) であり、いずれの投与群においても高い貧血改善効果が認められた。また、Hb 濃度上昇速度及び Hb 濃度上昇速度が 2008 年版ガイドラインの上限値 0.5g/dL/週を超える患者の割合は、表 92 に示すとおりであり、本薬 25μg 投与時に問題となる Hb 濃度の上昇はほとんど認められなかった。さらに、いずれの試験においても、本薬群と EPOβ 群の安全性プロファイルに違いは認められなかった。

しかし、一般に、Hb 濃度が 8.0g/dL 未満は高度な貧血(副作用重篤度分類でグレード 3 (重

篤な副作用〉)(「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」〈平成 4 年 6 月 29 日 薬 案発第 80 号〉)と定義され、高度な貧血症状は透析導入理由の一つとされており(平成 3 年度厚生科学研究 腎不全医療研究事業研究報告書: 125-132, 1992)、2008 年版ガイドラインでは、開始時 Hb 値が低値であれば、より急速な Hb 値の改善が求められる場合もある旨が記載されている。したがって、高度な貧血を呈する患者に対しては、病態の進行に伴う貧血の悪化や QOL 低下、輸血を防ぐために、初回用量として 25μg より貧血改善効果が期待できる 50μg が必要であると考えられた。

以上のことから、保存期患者における初回投与の用法・用量は、「通常、成人には 1 回 25 μg、早期に貧血の是正が必要な場合には 1 回 50 μg を 2 週に 1 回静脈内又は皮下投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減する。」と設定した。

機構は、以下のように考える。

ND 患者を対象とした JH20565 試験及び JH22757 試験において、Hb 濃度上昇速度は EPO β 群よりも低く、Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者の割合も本薬群で EPO β 群より低かったことから、本薬 25μg の 2 週に 1 回皮下投与により治療を開始した際に、EPO β 群に比べて過度な Hb 濃度上昇速度を示す傾向はないことを確認した。また、本薬 25μg の 2 週に 1 回静脈内投与時にも問題となるような過度な Hb 濃度上昇速度を示す傾向がほとんどないことを確認した。

以上より、ESA 未使用の ND 患者に対する本薬の初回用量を、皮下投与及び静脈内投与と もに 25μg の 2 週に 1 回とすることは許容可能と考える。

一方、早期に貧血の是正が必要な場合では初回用量を $50\mu g$ の 2 週に 1 回にすることについては、2008 年版ガイドラインに記載されているように、投与開始時の Hb 値が低値の患者では早期に貧血を改善し輸血を回避することが適切と考えられる場合があることは理解できるものの、本薬投与前に臨床背景等から Hb 濃度上昇速度が高値となる患者を予測することは困難と考えられることから、通常、 $25\mu g$ の 2 週に 1 回で投与を開始し、Hb 濃度の推移を確認した上で Hb 濃度の上昇が不十分な場合に $50\mu g$ の 2 週に 1 回に増量することが適当と考える。

② rHuEPO 製剤から切替え時の用量について

ND 患者における rHuEPO 製剤からの切替え用量の設定根拠について、申請者は、以下のように説明している。

HD 患者を対象に rHuEPO 製剤から本薬への切替え初回用量を検討した JH19308 試験成績を踏まえ (表 91)、ND 患者を対象に rHuEPO 製剤からの切替え時の本薬の有効性及び安全性を検討した JH20566 試験では、切替え前の rHuEPO 製剤の投与量が 4,500IU/週未満の患者には 100μg、4,500IU/週以上の患者には 150μg を切替え初回用量とした。

その結果、以下の i)~ v)に示すように、ND 患者において、投与経路にかかわらず切替え初回用量を 4,500IU/週未満の患者では $100\mu g$ を 4 週に 1 回、4,500IU/週以上の患者では $150\mu g$ を 4 週に 1 回と設定し、適宜調整することにより目標 Hb 濃度の維持が可能と考えた。

i) 切替え後の Hb 濃度(平均値±標準偏差)(FAS)の推移について、切替え時 10.88±0.93g/dL、4 週後 11.24±1.00g/dL 及び 8 週後 11.66±1.22g/dL であり、上昇傾向が認められた。投与

経路別では静脈内投与時で切替え時 10.68 ± 0.99 g/dL、4 週後 11.04 ± 1.03 g/dL 及び 8 週後 11.63 ± 1.24 g/dL、皮下投与時で切替え時 10.97 ± 0.90 g/dL、4 週後 11.33 ± 0.98 g/dL 及び 8 週後 11.67 ± 1.22 g/dL であり、投与経路間で同様の推移を示した。

- ii) 切替え後から 4 週時までの Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた割合 (FAS) は投与 4 週時点で 0.0% (0/101 例) であった。
- iii) Hb 濃度がベースライン±1.0g/dL 以内にあった患者の割合(FAS)は、切替え4週後77.2% (78/101 例)及び8週後51.5% (52/101 例)であった。投与経路別では静脈内投与時で切替え4週後77.4% (24/31 例)及び8週後51.6% (16/31 例)、皮下投与時で切替え4週後77.1% (54/70 例)及び8週後51.4% (36/70 例)と、切替え8週後の維持割合がいずれの投与経路でも低下していた。この理由として、切替え投与後の8週間は本薬の用量を変更せずに2回同量を投与するとしたことが原因と考えられ、実際の治療に際しては、切替え4週後から Hb 濃度に応じて用量を適宜調整する必要があると考える。また、切替え前8週間の Hb 濃度の最小値と切替え時の Hb 濃度の差が1.0g/dLを超えた患者における切替え4週後のベースライン±1.0g/dLの維持割合は53.8% (7/13 例)であり、切替え前8週間の Hb 濃度の最小値と切替え時の Hb 濃度の差が1.0g/dL以下の患者における維持割合80.7% (71/88 例)に比べて低いことから、rHuEPO製剤から本薬への切替えに際しては、Hb 濃度が安定していることを確認することが重要であると考えた。
- iv) 切替え後の投与量(平均値±標準偏差) (FAS) は、切替え時 111.4±21.1µg 及び投与 44 週後(最終投与時) 91.8±71.5µg であり、低下傾向が認められた。この理由として、 前治療である rHuEPO 製剤が 7,500IU/週以上投与されていた患者の割合は JH19308 試験では 14.4% (20/139 例) であったのに対して、JH20566 試験では 0.0% (0/101 例) と低かったことから、前治療である rHuEPO 製剤の投与量の違いが一因として考えられた。
- v) 安全性について、切替え後に特徴的な有害事象の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

JH20566 試験において、rHuEPO 製剤から本薬への切替え後に Hb 濃度が上昇する傾向が認められ、ベースライン Hb 濃度±1.0g/dL 維持割合が低下していること、切替え時と比べ最終投与時における本薬の投与量が減少していることを踏まえると、JH20566 試験により最適な切替え初回用量が設定されたとは必ずしも言えないと考える。一方、JH20566 試験では投与開始 18 週から 24 週における目標 Hb 濃度維持割合は 79.2%(80/101 例)と高く、ほとんどの患者で貧血改善維持効果が示されていることから、切替え前の Hb 濃度の推移が安定している患者に対しては、切替え後初期には注意深く Hb 濃度推移を観察し、必要に応じて用量を調整することを前提とすれば、当該切替え初回用量を設定することは可能と考える。ただし、製造販売後調査において、rHuEPO 製剤から本薬に切り替えた患者における本薬の投与量推移、Hb 濃度の推移及び安全性について確認することが必要と考える。

③ 投与頻度変更について

ND 患者に対する投与頻度変更の設定根拠について、申請者は、以下のように説明している。

ND 患者を対象に、2 週に 1 回から 4 週に 1 回への投与頻度の変更を検討した試験(静脈内投与: JH19400、皮下投与: JH18512、JH18537、JH20565 及び JH22757)において、投与頻度変更前後の平均 Hb 濃度の推移(平均値±標準偏差)(FAS)は、JH19400 試験で変更前12.30±0.24g/dL 及び変更 4 週後 12.46±0.70g/dL、JH18512 試験及び JH18537 試験で変更前12.39±0.31g/dL 及び変更 4 週後 12.70±0.92g/dL、JH20565 試験で変更前 10.79±0.64g/dL 及び変更 4 週後 11.47±0.78g/dL、並びに JH22757 試験で変更前 11.36±0.30g/dL 及び変更 4 週後11.58±0.70g/dL であり、投与経路にかかわらず投与頻度の変更前後に大きな変動は認められなかった。投与頻度変更 4 週後の Hb 濃度が変更前 Hb 濃度±1.0g/dL 以内であった患者の割合(FAS)は、JH19400 試験 93.5%(43/46 例)、JH18512 試験及び JH18537 試験 76.0%(38/50 例)、JH20565 試験 76.3%(58/76 例)及び JH22757 試験 82.6%(19/23 例)であり、いずれの試験でも 70%以上の患者で Hb 濃度が維持された。

また、投与頻度変更後から 4 週時までの Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者の割合 (FAS) は 3.1% (6/196 例) であった。

安全性について、投与頻度変更前後の有害事象発現率は、変更前 4 週間 27.4% (55/201 例) 及び変更後 4 週間 25.9% (52/201 例) であり、個別の事象においても、投与頻度変更後に発 現率が著しく上昇する事象は認められなかった。

以上より、本薬の2週に1回投与で安定したHb濃度が維持されているND患者において、 投与経路にかかわらず投与頻度を2週に1回から4週に1回へ変更することに特段の問題は ないと考える。

機構は、以下のように考える。

ND 患者を対象に投与頻度の変更を検討した試験において、2週に1回から4週に1回への投与頻度変更後に概ね Hb 濃度は安定して推移していることを確認した。したがって、本薬の2週に1回投与で目標とする Hb 濃度に到達後、安定した Hb 濃度が維持されている ND 患者において、Hb 濃度推移を注意深く観察し、必要に応じて用量調整や投与頻度の再変更等の対応を行うのであれば、投与経路にかかわらず、投与頻度を2週に1回から4週に1回とし、その際の本薬の初回用量を変更前の2倍とすることに特段の問題はないと考える。

4) PD 患者について

① ESA 未投与患者における初回用量について

申請者は、以下のように説明している。

臨床薬理試験 (JP18117: HD 患者・静脈内投与、JP18118: ND 患者・静脈内投与、JP19454: ND 患者・皮下投与、JP19455: PD 患者・皮下投与)における本薬の薬物動態及び網状赤血球数の推移を比較したところ、PD 患者と HD 患者及び ND 患者間に大きな差異は認められず、また、投与経路間でも大きな差異は認められなかったことから、HD 患者で設定された初回用量を PD 患者にも適用することは可能と考えた。また、PD 患者を対象とした JH20564 試験と HD 患者を対象とした JH20563 試験における本薬初回投与後の網状赤血球数の反応性は類似しており、目標 Hb 濃度維持割合及び維持投与量にも大きな差は認められず、安全性

についても有害事象の発現状況に特段の差異は認められなかった。

以上より、PD 患者及び HD 患者において薬物動態、有効性及び安全性に違いは認められなかったことから、PD 患者の初回用量を HD 患者と同様に「通常、成人には 1 回 50µg を 2 週に 1 回静脈内又は皮下投与する。なお、貧血の程度、年齢等により適宜増減する」と設定した。

機構は、以下のように考える。

本邦における PD 患者数は HD 患者と比較して極めて少ないことから、十分な試験成績を得るのは困難であることは理解するものの、臨床薬理試験(JP18117、JP18118、JP19454 及び JP19455)は本薬 100μg 以上を単回投与した試験であり、より低用量を投与したときの薬物動態及び網状赤血球の反応性は不明であること、ESA 未投与の PD 患者における初回用量を検討した臨床試験は実施されていないことから、PD 患者の本薬初回投与時の反応性が HD 患者と同様であるかは明確になっていないと考える。したがって、HD 患者と同様の初回用量を投与した場合に、過度の Hb 上昇が認められる可能性も否定できないと考えられ、過度の Hb 上昇のリスクを避けるためには、HD 患者より低用量の初回用量が適当と考えられる ND 患者と同様に、初回用量を本薬 25μg の 2 週に 1 回投与と設定し、その後 Hb 濃度の推移を確認しながら、Hb 濃度の上昇が不十分な場合に 50μg の 2 週に 1 回投与に増量する等、適切な用量調整を行うことが適当と考える。

今後、製造販売後において ESA が未投与の PD 患者に対する初回用量、投与経路、Hb 濃度の推移に関する情報を集積し、必要に応じて医療現場へ情報提供することが適当であると考える。

② rHuEPO 製剤からの切替え時の用量について

申請者は、以下のように説明している。

HD 患者を対象に rHuEPO 製剤から本薬への切替え初回用量を検討した JH19308 試験の成績を踏まえ(表 91)、PD 患者を対象に rHuEPO 製剤から本薬への切替え時の有効性及び安全性を検討した JH20564 試験では、切替え前の rHuEPO 製剤の投与量が 4,500IU/週未満の患者には 100μg、4,500IU/週以上の患者には 150μg を切替え初回用量と設定して実施した。

その結果、以下の i)~ v)に示すように、PD 患者において、投与経路にかかわらず切替え初回用量を、4,500IU/週未満の患者では $100\mu g$ の 4 週に 1 回投与、4,500IU/週以上の患者では $150\mu g$ の 4 週に 1 回投与と設定し、適宜調整することにより目標 Hb 濃度の維持が可能と考えた。

- i) 切替え投与後の Hb 濃度 (平均値±標準偏差) (FAS) の推移について、切替え時 10.83±0.79g/dL、4 週後 11.28±0.92g/dL 及び 8 週後 11.36±1.00g/dL であり、上昇傾向が 認められた。投与経路別では、静脈内投与時で切替え時 10.78±0.90g/dL、4 週後 11.33±0.93g/dL 及び 8 週後 11.60±0.90g/dL、皮下投与時で切替え時 10.88±0.70g/dL、4 週後 11.24±0.92g/dL 及び 8 週後 11.16±1.04g/dL であり、投与経路間で同様の推移を示した。
- ii) 切替え後から 4 週時までの Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者の割合 (FAS) は、3.2% (2/62 例) であった。

- iii) Hb 濃度がベースライン±1.0g/dL 以内であった患者の割合 (FAS) は、切替え 4 週後 74.6% (47/63 例) 及び 8 週後 63.5% (40/63 例) であり、切替え 8 週後の維持割合が低下していた。この理由としては、ND 患者対象の試験と同様に、切替え投与後 8 週間は本薬の用量を変更せずに 2 回同量を投与したことが原因と考えた。
- iv) 切替え後の投与量(平均値±標準偏差) (FAS) は、切替え時 128.6±24.9µg 及び投与 44 週後(最終投与時)77.8±50.9µg であり、本薬の投与量は最終投与時に低下していた。 この理由として、前治療である rHuEPO 製剤が 7,500IU/週以上投与されていた患者の 割合が JH19308 試験では 14.4% (20/139 例) であったのに対し、JH20564 試験では 6.3% (4/63 例) と低かったことが一因と考えられた。
- v) 安全性について、本薬への切替え後に特徴的な有害事象の発現は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

JH20564 試験において、rHuEPO 製剤から本薬への切替え後に Hb 濃度が上昇する傾向が認められ、ベースライン Hb 濃度±1.0g/dL 維持割合が低下していること、切替え時と比べ最終投与時における本薬の投与量が減少していることを踏まえると、JH20564 試験により最適な切替え初回用量が設定されたとは必ずしも言えないと考える。一方、JH20564 試験では投与開始 18 週から 24 週における目標 Hb 濃度維持割合が 61.9%(39/63 例)と、ある程度の患者で貧血改善維持効果が示されていること、上昇傾向はあるものの切替え後の Hb 濃度上昇速度が 0.5g/dL/週を超えた患者は限られていたことを考慮すると、切替え前の Hb 濃度推移が安定している患者に対しては、切替え後初期に注意深く Hb 濃度の推移を観察し、必要に応じて適宜用量を調整することで、当該切替え初回用量を設定することは可能と考える。ただし、製造販売後調査において、rHuEPO 製剤から本薬に切り替えた患者の本薬の投与量とHb 濃度推移及び安全性について確認することが適切と考える。

③ 投与頻度の変更について

PD 患者を対象とした試験において、投与頻度の変更は検討されなかった。

機構は、PD 患者における投与頻度の変更は臨床試験において検討されていないものの、HD 患者及び ND 患者における検討結果も踏まえると、HD 患者及び ND 患者と同様に、本薬の2週に1回の投与で目標とする Hb 濃度に到達後、安定した Hb 濃度が維持されている PD 患者においては、Hb 濃度推移を注意深く観察し、必要に応じて用量調整、投与頻度の再変更等の対応を行うのであれば、投与経路にかかわらず、投与頻度を2週に1回から4週に1回とし、その際の本薬の初回用量を変更前の2倍とすることは許容可能であると考える。

5)維持用量について

機構は、対象患者及び投与経路に依らず、本薬の通常の維持用量を $25\sim200\mu g/4$ 週と設定したこと、及び最高投与量を $250\mu g/4$ 週と設定したことの根拠を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

貧血改善維持効果を検討する目的で本薬を 48 週以上投与した国内臨床試験において、最終評価時点での投与量が 25~200μg/4 週の範囲内であった患者の割合 (FAS) は、全体 90.8%

 $(385/424 \, \text{例})$ 、HD 患者 87.9%($196/223 \, \text{例}$ 、ND 患者 94.9%($148/156 \, \text{例}$)及び PD 患者 91.1%($41/45 \, \text{例}$)であり、いずれの対象患者においても 90%前後を占めていた。また、投与経路別では、静脈内投与 89.7%($278/310 \, \text{例}$)及び皮下投与 93.9%($107/114 \, \text{例}$)であり、投与経路による差異は認められなかった(表 93)。

<表 93 最終評価時における投与量の分布(本薬が 48 週以上投与された国内臨床試験)>

					4 週あ	たりの投	与 量				 	合計	t
		25μg	50μg	75µg	100μg	150µg	200μg	250μg	300µg	400μg	休薬	割合	例数
HD 患者	静脈内投与	9.4%	17.0%	21.5%	22.0%	12.6%	5.4%	3.6%	4.9%	0.4%	3.1%	100.0%	223
	静脈内投与	12.5%	29.7%	26.6%	10.9%	9.4%	6.3%	1.6%	1.6%	1.6%	0.0%	100.0%	64
ND 患者	皮下投与	13.0%	19.6%	17.4%	25.0%	13.0%	6.5%	2.2%	2.2%	1.1%	0.0%	100.0%	92
	計	12.8%	23.7%	21.2%	19.2%	11.5%	6.4%	1.9%	1.9%	1.3%	0.0%	100.0%	156
	静脈内投与	21.7%	13.0%	26.1%	21.7%	4.3%	4.3%	4.3%	0.0%	0.0%	4.3%	100.0%	23
PD 患者	皮下投与	9.1%	18.2%	22.7%	27.3%	13.6%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	9.1%	100.0%	22
	計	15.6%	15.6%	24.4%	24.4%	8.9%	2.2%	2.2%	0.0%	0.0%	6.7%	100.0%	45
	静脈内投与	11.0%	19.4%	22.9%	19.7%	11.3%	5.5%	3.2%	3.9%	0.6%	2.6%	100.0%	310
合計	皮下投与	12.3%	19.3%	18.4%	25.4%	13.2%	5.3%	1.8%	1.8%	0.9%	1.8%	100.0%	114
	計	11.3%	19.3%	21.7%	21.2%	11.8%	5.4%	2.8%	3.3%	0.7%	2.4%	100.0%	424

HD 患者: JH19308、JH20563、ND 患者: JH19400、JH18512/18537、JH20566、PD 患者: JH20564

一方で、製造販売後にはESAに対する反応性が低い患者にも投与されることが想定される。 日本透析医学会の統計調査(図説 わが国の慢性透析療法の現況 2006 年 12 月 31 日現在(社) 日本透析医学会統計調査委員会, 2007) によると、rHuEPO 製剤の最高用量 3,000IU の週 3 回 以上の投与が必要な患者は 14.9%存在すると報告されていることから、200µg/4 週よりも 1 段 階高い 250µg/4 週を最高用量として設定する必要があると考えた。

安全性に関しては、25~400µg/4週の範囲で試験期間を通して忍容性が確認された。

以上より、本薬の維持投与期における用法・用量は、HD、ND及びPDのいずれの対象患者においても、「貧血改善効果が得られた後は、通常、維持量として、4週に1回25~200µgを静脈内又は皮下投与する。なお、貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は1回250µgとする」と設定した。

機構は、以下のように考える。

ESA に対する反応性が低い腎性貧血患者が存在することは 2008 年版ガイドラインに記載されており、国内臨床試験においても少数であるが最終投与時の投与量が 250 μ g/4 週以上の患者が認められることから、高用量投与が必要な患者の治療にも対応可能な用量を設定する必要性があることは理解する。EPO β と比較した検証的試験である JH20876 試験及び JH22757 試験では、250 μ g/4 週までの用量で適宜調整することで主要評価項目が検証されたことを踏まえると、250 μ g/4 週までの用量で患者の状態に応じた用量調整を実施することで、EPO β と同様に十分な貧血改善維持効果が得られることは確認されていると考える。

なお、CHOIR 試験の追加解析において、ESA の高用量の使用と予後の悪化との関連が示唆されていることから(Kidney Int 74: 695-697, 2008)、本薬高用量を投与しても十分な Hb 濃度の上昇が認められない患者に対し更に増量を検討する場合には、ESA 低反応性の原因(鉄欠乏、抗 EPO 抗体産生、赤芽球療、慢性出血、悪性腫瘍等の可能性)について精査し、増量の是非について検討するべき旨を注意喚起する必要があると考える。

6) 目標 Hb 濃度及び用量調整基準について

申請者は、以下のように説明している。

Hb 濃度に応じて投与量を適宜調整した試験における維持投与期の用量調整状況について、 以下のように検討した。

HD 患者を対象とした JH19308 試験及び JH20563 試験の併合データにおいて、目標 Hb 濃度 (10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下)の範囲内であるにもかかわらず医師の裁量により減量された 患者の割合及び件数 (FAS) は 45.1% (133/295 例) 228 件であった。減量時の Hb 濃度は 10.0g/dL 以上 10.5g/dL 未満 2.2% (5/228 件)、10.5g/dL 以上 11.0g/dL 未満 7.0% (16/228 件)、11.0g/dL 以上 11.5g/dL 未満 30.3% (69/228 件)及び 11.5g/dL 以上 12.0g/dL 以下 60.5% (138/228 件)であり、目標値上限の 12.0g/dL に近づくほど減量されていた。

ND 患者を対象とした JH19400 試験、JH18512 試験、JH18537 試験及び JH20566 試験の併合 データにおいて、目標 Hb 濃度(11.0g/dL 以上 13.0g/dL 以下)の範囲内であるにもかかわらず医師の裁量により減量された患者の割合及び件数(FAS)は 41.5%(93/224 例)135 件であった。減量時の Hb 濃度別の患者の割合は 11.0g/dL 以上 11.5g/dL 未満 4.4%(6/135 件、11.5g/dL 以上 12.0g/dL 未満 11.1%(15/135 件)、12.0g/dL 以上 12.5g/dL 未満 22.2%(30/135 件)及び 12.5g/dL 以上 13.0g/dL 以下 62.2%(84/135 件)であり、目標値上限 13.0g/dL に近づくほど減量が行われていた。

PD 患者を対象とした JH20564 試験では、目標 Hb 濃度(10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下)の範囲内であるにもかかわらず医師の裁量により減量された患者の割合及び件数(FAS)は 30.2%(19/63 例)24 件であった。減量時の Hb 濃度は 10.0g/dL 以上 10.5g/dL 未満 0.0%(0/24 件)、11.0g/dL 以上 11.5g/dL 未満 12.5%(3/24 件)及び 11.5g/dL 以上 12.0g/dL 以下 87.5%(21/24 件)であり、目標値上限 12.0g/dL に近づくほど減量が行われていた。

以上より、Hb 濃度を目標範囲内に維持するためには、本薬が持続型製剤であるという特性を考慮して、目標値上限に近づいたら本薬投与量の減量を考慮し、目標値の上限を超えないように本薬の用量を適宜調整することが重要であると考える。したがって、添付文書(案)の用法・用量に関連する使用上の注意では、本薬の減量・休薬基準を臨床試験で設定した基準よりも低く設定し、それぞれの目標上限値に近づいた場合には減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬することとした。用量調整は投与量調整表に従い、増量の場合は原則1段階ずつ、減量は1段階以上で行うこととした。なお、目標 Hb 濃度については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にするよう記載することとした。

機構は、以下のように考える。

目標 Hb 濃度の適切性については、長期的な予後も含めた腎性貧血治療における適切な目標 Hb 濃度について、現時点では明確にされておらず、近年、CHOIR 試験(N Engl J Med 355: 2085-2098, 2006)や TREAT 試験(N Engl J Med 361: 2019-2032, 2009)等の大規模臨床試験成績及びそれらの追加解析結果等が公表されている現状を踏まえると、今後新たに得られる知見及び科学の進歩により目標 Hb 濃度に対する考え方は変遷する可能性があると考えられる。したがって、現時点において、本申請に際して実施された臨床試験成績のみに基づいて目標 Hb 濃度を設定することは必ずしも適切ではないと考えることから、申請者の提案のように、

目標 Hb 濃度については、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にするよう記載し、併せて必要な注意喚起を行うことが適切であると考えた。

また、目標 Hb 濃度への調整方法については、治験責任医師等の判断で適宜調整が可能とされた臨床試験 (HD: JH19308 及び JH20563、ND: JH19400、JH18512、JH18537 及び JH20566、PD: JH20564) では、目標 Hb 濃度の上限に近付くにつれ減量されていた症例が多いこと、JH20565 試験と JH22757 試験の用量調整基準について、目標とする Hb 濃度に到達後、JH20565 試験では目標 Hb 濃度を逸脱してから増減量と設定されていたが、JH22757 試験では目標 Hb 濃度範囲よりも 0.5g/dL 内側で増減量する基準に変更され、その結果、本薬の評価期間における Hb 濃度の維持割合は JH20565 試験に比べ JH22757 試験で高くなる傾向が認められた(表84)こと、本薬の作用持続時間は rHuEPO 製剤よりも長いことを踏まえると、目標とする Hb 濃度を逸脱する前に投与量を増減するよう情報提供することが適切であると考える。

7) 投与経路変更について

機構は、国内臨床試験においては試験期間中に投与経路が変更された患者は存在せず、投 与経路変更に伴う本薬投与量の変動は検討されていないことを踏まえ、投与経路変更時の投 与量変更の必要性について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬 100μg 又は 200μg を HD 患者及び ND 患者に単回静脈内投与した試験(JP18117 及び JP18118)、並びに PD 患者及び ND 患者に単回皮下投与した試験(JP19455 及び JP19454)に おける血中消失半減期に、投与経路による大きな差異は認められなかった(「(i)生物薬 剤学試験、関連する分析法及び臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>(1)単 回投与試験」の項 表 21、表 23、表 25 及び表 27 参照)。

薬力学的反応については、ND 患者を対象とした JH20566 試験において、本薬 $100\mu g$ 又は $150\mu g$ の切替え初回投与後 4 週間における網状赤血球数の効果-時間曲線下面積(以下、「AUE」)(平均値±標準偏差)は、静脈内投与で $127\pm53.2\times10^4/\text{mm}^3\cdot\text{day}$ 、皮下投与で $139\pm52.6\times10^4/\text{mm}^3\cdot\text{day}$ であり、投与経路に依らず同様であった。また、PD 患者を対象とした JH20564 試験でも、本薬 $100\mu g$ 又は $150\mu g$ の切替え初回投与後 4 週間における網状赤血球数の AUE は、静脈内投与で $147\pm47.4\times10^4/\text{mm}^3\cdot\text{day}$ 、皮下投与で $149\pm40.0\times10^4/\text{mm}^3\cdot\text{day}$ であり、投与経路に依らず同様であった。

有効性については、ND 患者を対象とした統合データ (JH19400、JH18512、JH18537、JH20566 及び JH22757) において、本薬を静脈内及び皮下投与した際の平均 Hb 濃度は、いずれの投与経路においても同様な推移を示し、投与 48 週後の目標 Hb 濃度 (11.0~13.0g/dL) 維持割合 (FAS) は、静脈内投与で 76.2% (32/42 例)、皮下投与で 73.6% (53/72 例) であり、投与経路間で違いは認められなかった。また、投与 24 週後の投与量は、静脈内投与で 94.39±61.51μg、皮下投与で 96.43±58.87μg、投与 44 週後ではそれぞれ 92.61±71.44μg 及び 103.26±72.24μg であり、投与経路間で大きな違いは認められなかった。PD 患者(JH20564)についても同様に、平均 Hb 濃度はいずれの投与経路でも同様な推移を示し、投与 48 週後の目標 Hb 濃度 (10.0~12.0g/dL) 維持割合 (FAS) は静脈内投与 91.3% (21/23 例)、皮下投与 86.4% (19/22 例)であり、投与経路間で違いは認められなかった。また、投与 24 週後の投与量は静脈内投与80.56±45.64μg、皮下投与 99.00±60.16μg、投与 44 週後ではそれぞれ 79.35±58.22μg 及び

76.14±43.29µg であり、投与経路間で大きな違いはなかった。

安全性については、投与経路別の有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった(「(3) 安全性について 2) 長期投与時の安全性について」の項表 86 参照)。

以上より、投与経路間で薬物動態、薬力学的反応、有効性及び安全性に大きな違いは認められていないことから、投与経路を変更する際に投与量を変更する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

ND 患者を対象とした JH19400 試験 (静脈内投与) と JH18512 試験、JH20565 試験及び JH22757 試験の併合データ (皮下投与) を比較すると、Hb 濃度上昇速度は皮下投与時に比べ 静脈内投与時の方が高い傾向が認められており (表 92)、PD 患者を対象とした JH20564 試験では、静脈内投与と皮下投与時の投与開始 18 週後から 24 週後における Hb 濃度の平均値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下の患者の割合 (FAS) は それぞれ 82.1% (23/28 例) 及び 45.7% (16/35 例)、投与開始 44 週後から 48 週後における Hb 濃度の平均値が 10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下の患者の割合 (FAS) はそれぞれ 71.4% (20/28 例) 及び 54.3% (19/35 例) であり、投与経路により違いが認められている。

投与経路の変更については臨床試験でも検討されておらず、投与経路の変更により Hb 濃度が変動する可能性も考えられるため、投与経路を変更する場合には Hb 濃度の推移を慎重に確認する旨の注意喚起が必要と考える。

8) DA からの切替え用量について

機構は、DAからの切替えを検討した臨床試験成績等を示し、DAからの切替えについ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。

国内では、試験開始時に DA が承認されていなかったため DA からの切替え試験は実施していないが、海外では臨床試験が実施されている。

DAで治療中のHD患者及びPD患者を対象に、DAから本薬への切替えとDAの継続投与を比較した海外BA17283 試験では、DAとrHuEPOの換算比率が 1:200 であることを踏まえて、切替え初回用量を、切替え前のDA投与量が 40μg/週未満(rHuEPO製剤 8,000IU/週未満に相当)の場合には本薬 60μg、DAが 40~80μg/週(rHuEPO製剤 8,000IU/週以上 16,000IU/週未満に相当)の場合には本薬 100μg、DAが 80μg/週を超える(rHuEPO製剤 16,000IU/週起に相当)場合には本薬 180μgをそれぞれ 2 週に 1 回と設定した。投与期間は 52 週間とした。主要評価項目であるベースラインから評価期間 ⁴²の平均Hb濃度変化量は本薬群 0.063g/dL及びDA群で-0.116g/dL、群間差[97.5%信頼区間]は 0.180g/dL[-0.049g/dL,0.408g/dL]であり、97.5%信頼区間の下限が非劣性限界値である-0.75g/dLを上回っていたことから、本薬群のDA群に対する非劣性が検証され、また、評価期間におけるベースライン±1.0g/dL 維持割合は本薬群 67.5%(83/123 例)及びDA群 77.0%(97/126 例)であり、Hb濃度は長期に亘って維持されていた。欧米ではこの試験成績に基づき、ND患者も含めた腎性貧血患者に対するDAからの本薬の切替え初回用量が設定されている。

また、海外では ND 患者における DA から本薬への切替えを検討した 2 つの臨床試験

⁴² ベースライン:投与開始前30日~投与開始日、評価期間:投与開始後29週~36週

(PRADO 試験及び ORION 試験) が実施され、その概略が報告された(J Am Soc Nephrol 21: 639A, 2010; J Am Soc Nephrol 21: 645A, 2010)。

本邦での試験成績は得られていないものの、これらの試験成績について情報提供する予定であり、海外臨床試験成績を参考に、DAから本薬への切替え初回用量を説明することが可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与量や用量調整方法は国内外で異なるため、海外と同様な切り替え比率で問題なく使用できるか否かについては情報として不足していると考えられることから、添付文書において海外臨床試験成績のみを情報提供した場合に混乱を生じることが懸念される。国内臨床試験において DA から本薬へ切り替えて使用した経験はないため、DA から本薬への切替え初回用量を設定することは困難であり、DA から本薬の切替え初回用量は検討されていないことを注意喚起する必要があると考える。

(5) 効能・効果について

本薬の申請時効能・効果は「腎性貧血」とされている。

機構は、提出された臨床試験成績から、慢性腎臓病患者(HD患者、ND患者及びPD患者)において本薬による貧血改善効果及び貧血改善維持効果は期待でき、安全性についても、既存の rHuEPO 製剤と比べて特段問題となる事象は認められていないと考える(「(2)有効性について」及び「(3)安全性について」の項参照)。

以上より機構は、本薬の効能・効果を「腎性貧血」とすることは差し支えないと考えるが、 専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、予定している製造販売後調査等について説明するよう、申請者に求めた。 申請者は、以下のように説明した。

本薬長期投与時の安全性を把握することを主な目的とした、表 94 に骨子を示す特定使用成績調査を実施する予定である。また、小児、高齢者及び肝機能障害患者等の特別な背景を有する患者については、特定使用成績調査から得られた情報を基に検討する予定であり、妊産婦に使用されたことを把握した場合には、レトロスペクティブに詳細な調査を実施することとする。

機構は、以下の項目に対し解析が可能となるよう検討することが適切であると考える。

- · Hb 濃度推移と有害事象の関係
- rHuEPO 製剤未投与のPD 患者における投与初期のHb 濃度推移
- 投与頻度又は投与量変更後のHb 濃度推移と有害事象の関係
- ・ rHuEPO 製剤から本薬への切替え時の投与量、Hb 濃度推移(DA 製剤から本薬への切替え 例が存在した場合は、切替え時の投与量、Hb 濃度推移)
- 投与経路変更時の投与量及びHb 濃度推移
- ・ 心血管系疾患を有する患者における有害事象 (特に心血管系障害) の発現状況と Hb 濃度 維持レベルとの関連

・ 赤芽球癆(疑いを含む)と判断された患者における抗 EPO 抗体及び抗 PEG-EPOβ 抗体の 発現の有無(把握可能な場合のみ)

製造販売後調査については、専門協議における議論を踏まえて最終的に判断したい。

<表 94 製造販売後調査計画骨子(案)>

目 的	本薬の長期使用時における有害事象の発現状況の把握、未知の副作用の検出、安全性に影響を与える 要因及び有効性に影響を与える要因を把握する						
調査実施期間 2年6ヵ月間(登録期間1年)							
対象患者 腎性貧血患者(HD 患者、ND 患者、PD 患者)							
予定症例数	腎性貧血患者 1,000 例						
調査方法	中央登録方式						
実施医療機関	200 施設						
観察期間	本薬投与開始日から最長1年間						
主な 調査項目	 ・ 患者背景(性別、生年月日、透析開始日、原疾患等) ・ 投与状況 ・ 臨床検査、バイタルサイン ・ 併用薬剤 ・ 入院 ・ 有効性(輸血の実施状況、Hb 濃度の推移) ・ 安全性(有害事象) ・ 重点調査項目(バスキュラーアクセス血栓症、高血圧性脳症を含む高血圧、血小板減少、赤芽球療、心血管系疾患、消化管出血、肺塞栓を含む血栓塞栓症、脳出血及び悪性腫瘍) 						

(7) その他

本品目の開発中に、申請者による内部監査において、臨床薬理試験、第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験の一部について以下の GCP 違反等が明らかとなり、申請者は該当する症例を解析対象から総て除外して承認申請書添付資料を構成した。

機構は、以下の事例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、発覚した事態は治験実施医療機関としての届出がなされていなかった事例、適正な手順に基づかずに GCP に定められた文書が作成された事例、安全性情報の未伝達に関わる事例であり、臨床試験実施の管理体制及び倫理性の確保に係る重大な事態であることから、製薬企業においてこのような事態が発生したことは誠に遺憾であり、かかる事態が二度と起こらないよう、申請者の社内管理体制の整備は必須であると考える。

1) 事例1

第Ⅲ相試験 (JH20566) において、医療機関の一施設では、治験依頼者(申請者)との間に 治験実施に係る契約締結はなされていたものの、治験依頼者(申請者)の治験管理システム に当該医療機関が登録されていなかったため、治験計画届書に当該医療機関が記載されてお らず、厚生労働大臣に対して治験実施医療機関としての届出がなされていなかった ⁴³。

申請者の治験管理システムは、未登録の医療機関には治験薬の交付ができないシステムであったが、当該医療機関の担当モニターは、当該医療機関が未登録であることに気づきながら、他の施設で実施されていた第Ⅲ相試験(JH20562、JH20563 及び JH20564)用の治験薬を使って当該医療機関に治験薬を供給していた。

以上の事例が発覚したため、当該事例に関与したモニターがモニタリングを行っていた総

⁴³ 薬事法第80条の2第2項に基づき、薬事法施行規則第269条において、治験の依頼をしようとする者は治験を行う医療機関の名称及び所在地を届け出なければならないとされている。

ての治験の治験実施医療機関で組み入れられた症例(24例)について、申請者の社内トップマネジメント会議の決定に基づき、解析対象から総て除外することとされた。

2) 事例 2

臨床薬理試験(JP19454)、第Ⅱ 相試験(JH19400)及び第Ⅲ相試験(JH20564 及び JH20566)が実施された一部の医療機関(4/114 医療機関)において、モニター1 名が新たな安全性情報等を担当医療機関に適切に伝達しなかったため、治験に参加した患者の一部(15/1,288 例)には情報が十分に伝達されていなかった。また、当該モニターは、適正な手順に基づかずに治験終了通知書等の一部の文書を作成していた。

以上の事例が発覚したため、当該事例に該当した症例(15例)は、申請者の社内トップマネジメント会議の決定に基づき、解析対象から総て除外することとされた(臨床薬理試験 〈JP19454〉では、登録された患者はいなかった)。

Ⅲ.機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (5.3.5.1-8: 試験番号 JH20876、5.3.5.1-9: 試験番号 JH20565、5.3.5.2-2: 試験番号 JH20563、5.3.5.2-3: 試験番号 JH20566、5.3.5.2-4: 試験番号 JH20564) に対して GCP 実地調査が実施された。その結果、治験実施計画書からの逸脱(投与量調整基準の不遵守、治験薬の未投与の時期が認められた症例があったこと)が認められたが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、腎性貧血患者における本薬の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議の議論を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審查報告(2)

平成 23 年 2 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名] ミルセラ注シリンジ $25\mu g$ 、同注シリンジ $50\mu g$ 、同注シリンジ $75\mu g$ 、同注シ

リンジ 100μg、同注シリンジ 150μg、同注シリンジ 200μg、同注シリンジ 250μg

[一般名] エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

[申請者名] 中外製薬株式会社

「申請年月日 平成21年7月22日

Ⅱ. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

(1) 有効性について

1) 貧血改善効果について

機構は、HD 患者及び ND 患者を対象に貧血改善効果を検討した臨床試験において、本薬を2週に1回投与することにより Hb 濃度が上昇し、その後 Hb 濃度に応じて用法・用量を調整することで2008年版ガイドラインにおける目標 Hb 濃度に到達可能であることを確認した。

また、本邦における PD 患者数が少ないことから、PD 患者を対象に貧血改善効果を検討した臨床試験は実施されていないものの、HD 患者及び ND 患者の成績を参考にすると、PD 患者においても同様に目標 Hb 濃度に到達することが期待できると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2) 貧血改善維持効果について

機構は、以下のように考えた。

① HD 患者について

機構は、JH20876 試験の副次評価項目及び Hb 濃度関連中止例の結果から、本薬では EPOβ と比べて Hb 濃度の調整が困難な可能性があると考えられたものの、主要評価項目について、本薬群と EPOβ 群の同等性が示されていることから、適切な投与対象に対し適切な用量調整を行って使用する場合には、本薬の貧血改善維持効果は認められると考えた。

② ND 患者について

JH20565 試験において、主要評価項目である評価期間における目標 Hb 濃度維持割合について、本薬群の ΕΡΟβ 群に対する非劣性は示されなかったが、JH20565 試験成績を踏まえ、用量調整基準を変更して実施した JH22757 試験では、主要評価項目において、事前に設定されていた貧血改善維持効果に関する仮説がいずれも検証された。したがって、機構は、ND 患者に対しても、適切な投与対象に対し適切な用量調整を行って使用する場合には、本薬の貧血改善維持効果が認められると考えた。

③ PD 患者について

機構は、本薬を静脈内又は皮下投与した JH20564 試験において、いずれの投与経路においても Hb 濃度の推移は安定していたこと、投与開始 24 週以降の本薬の投与量は概ね安定していたこと、並びに HD 患者を対象とした JH20876 試験成績及び ND 患者を対象とした JH22757 試験成績を踏まえると、適切な投与対象に対し Hb 濃度に応じて適切な用量調整を実施した場合には、本薬により目標 Hb 濃度を維持することは可能であることが示唆されていると考えた。

以上の①~③の機構の判断は専門委員から支持され、その他に以下の意見が出された。

・ JH20876 試験及び JH20565 試験の主要な解析対象集団である PPS の症例数 (JH20876 試験:本薬群 36 例及び EPOβ 群 52 例、JH20565 試験:本薬群 65 例及び EPOβ 群 75 例) に 群間で偏りが認められているが、有効性の結果に影響を及ぼすことはないか。

機構は、専門委員からの指摘について以下のように考えている旨を説明し、専門委員もこれ を了承した。

PPS の症例数が群間で偏った理由は、PPS 不採用例が EPO β 群と比べて本薬群で多く認められたためである。PPS 不採用となった原因について確認したところ、JH20876 試験では Hb 濃度の中止基準に該当したことによる試験の中止及び JH20565 試験では用法用量違反が EPO β 群と比べて本薬群で多く認められていた。いずれも治験薬の投与に関連する理由であることから、それらの患者を除外したことが、有効性の結果に影響を及ぼした可能性を否定できないと考えるが、FAS における解析結果について確認したところ、JH20876 試験の主要評価項目であるベースラインからの Hb 濃度変化量は群間差の 95%信頼区間が同等性マージン($\pm 1.0 \text{g/dL}$)の範囲内であり、また、JH20565 試験の主要評価項目である評価期間における目標 Hb 濃度維持率は群間差の 95%信頼区間の下限が非劣性マージンである 10%を下回っており(表 Ψ)、いずれも PPS における解析結果と同様であったことから各臨床試験の有効性の結論に大きな齟齬はないと考える。

		、衣Ψ JH208/0 武闕及い。	11120303 試験の主	安計画項目の相木	(FAS 及U·FFS)		
			F	AS	PPS		
			本薬群	EPOβ群	本薬群	EPOβ 群	
		例数	63 例	63 例	36 例	52 例	
HD 患者	JH20876 試験	平均 Hb 濃度の変化量 (平均値±標準偏差)	0.81±1.09g/dL	0.17±0.93g/dL	0.46±0.74g/dL	0.00±0.63g/dL	
		群間差 [95%信頼区間]	0.640g/dL [0.282	2g/dL, 0.997g/dL]	0.457g/dL [0.166g/dL, 0.747g/dL]		
		例数	90 例	89 例	65 例	75 例	
ND	JH20565	目標 Hb 濃度維持率(例数)	45.6%(41例)	71.9%(64 例)	61.5%(40例)	80.0%(60例)	
患者	試験	[95%信賴区間]	[35.0%, 56.4%]	[61.4%, 80.9%]	[48.6%, 73.3%]	[69.2%, 88.4%]	
		群間差 [95%信頼区間]	-26.4% [-40.2	2%, -12.5%]	-18.5% [-33.	4%, -3.6%]	

<表Ψ JH20876 試験及び JH20565 試験の主要評価項目の結果(FAS 及び PPS)>

(2) 安全性について

機構は、審査報告(1)の「(ii)有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>(3)安全性について」の項に示したように、個々の患者の状況に応じて適切な用量調整を行い、有害事象の発現に注意しながら使用することで、現時点で本薬について rHuEPO 製剤で知られていない新たな安全性上の問題が生じる可能性は低いと考えた。ただし、本薬は rHuEPO 製剤より

も血中濃度半減期が長く、作用が持続するため、重篤な心血管系疾患を合併する患者等、状態が不安定な患者に対しては、用量調整の機会が多く、より細やかな調整が可能な rHuEPO 製剤の方が適切な場合があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(3) 用法・用量について

1) ESA 未投与患者における初回用量について

HD 患者及び ND 患者を対象とした臨床試験成績を踏まえ、ESA 未投与の患者における初回 投与時の申請用法・用量は、HD 患者では 50μg を 2 週に 1 回静脈内投与、ND 患者では 25μg を 2 週に 1 回静脈内投与又は皮下投与と設定されていた。表 90 及び表 92 を踏まえると、機構 は、当該用法・用量は許容可能であると考えた。

また、ND 患者に対し、早期に貧血の是正が必要な場合の初回用量として 50μg を 2 週に 1 回投与とすることについては、本薬投与前に臨床背景等から Hb 濃度上昇速度が高値となる患者を予測することは困難と考えられることから、通常は、25μg を 2 週に 1 回で投与を開始し、Hb 濃度の推移を確認した上で、Hb 濃度の上昇が不十分な場合に 50μg を 2 週に 1 回投与に増量することが適当と考えた。

さらに、ESA 未投与のPD 患者における初回用量を検討した臨床試験は実施されていないことから、PD 患者における本薬初回投与時の反応性がHD 患者と同様であるかは明確になっておらず、より低用量を開始用量として設定しているND 患者の設定に合わせて、初回用量は本薬 25μg を 2 週に 1 回投与とすることが適切であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

2) rHuEPO 製剤から切替え時の用量について

HD 患者、PD 患者及び ND 患者を対象とした臨床試験における rHuEPO 製剤から本薬への切替え初回用量は、HD 患者を対象とした JH19308 試験成績を踏まえ、切替え前に rHuEPO 製剤 4,500IU/週未満が投与されていた患者に対し $100\mu g/4$ 週、4,500IU/週以上が投与されていた患者に対し $150\mu g/4$ 週と設定されていた。

機構は、いずれの対象に対する試験においても切替え後にベースライン Hb 濃度±1.0g/dL の維持割合が低下していること、最終投与時における本薬の投与量が切替え時と比べ減少していることを踏まえると、これらの試験において必ずしも最適な切替え初回用量が設定されたとは言えないと考えた。しかし、いずれの試験においても切替え直後の Hb 濃度の変動は著しいものではなく、また、切替え後に適切に用量調整を行うことにより一定の Hb 濃度が維持されていたことから、安定した rHuEPO 製剤投与量で Hb 濃度が維持されている患者に対しては、切替え後初期に注意深く Hb 濃度の推移を観察し、必要に応じて適宜用量を調整することで、本薬への切替え初回用量を上記試験の設定通りとすることは許容可能と考えた。また、本邦において、DA 製剤からの切替え試験は実施されていないことから、DA 製剤からの切替え初回用量を設定することは困難であり、DA から本薬の切替え初回用量は検討されていないことを添付文書に記載する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、rHuEPO 製剤から本薬への切替え初回用量については、製造販売後調査等、今後得られる情報も踏まえ、必要に応じて情報提供することが

適切であるとする意見も出された。

機構は上記の点について製造販売後において対応するよう申請者に求め、申請者から対応する旨の回答が得られたことから、機構はこれを了承した。

3) 投与頻度変更について

以下の①及び②の機構の判断は、専門委員から支持された。

① 2週に1回投与から4週に1回投与への変更

機構は、2週に1回の投与頻度で安定した Hb 濃度が維持されている場合に、本薬の投与量を2倍にした上で4週に1回への投与頻度の変更が可能とされた HD 患者及び ND 患者対象の臨床試験において、投与頻度変更後に Hb 濃度は概ね安定して推移していることを確認した。したがって、投与頻度変更直後に Hb 濃度推移を注意深く観察し、必要に応じて用量調整や投与頻度の再変更等の対応を行うことを前提に、投与経路にかかわらず、投与頻度を2週に1回から4週に1回とし、その際の本薬の初回用量を変更前の2倍とすることは、許容可能であると考えた。

また、PD 患者における投与頻度の変更は検討されていないものの、HD 患者及び ND 患者における検討結果も踏まえると、同様な投与頻度の変更は許容可能であると考えた。

② 4 週に1回投与から2 週に1回投与への変更

4週に1回の投与頻度でHb濃度が低下した場合に、投与量を半量にした上で2週に1回へ投与間隔を短縮した試験成績はHD患者対象のJH19308試験での4例のみしか得られていないことから、4週に1回投与から2週に1回投与へ変更するときの適切な切替え用量を設定するだけの根拠は得られていないと考えた。

しかし、臨床現場において 4 週に 1 回投与で目標とする Hb 濃度が維持できない場合には 投与間隔の短縮が行われることが想定され、同じ 1 回用量で投与間隔のみが短縮された場合 には過度な Hb 濃度の上昇を誘発する懸念もあることから、JH19308 試験成績を基に、投与頻 度変更後の 1 回あたりの投与量を臨床現場に情報提供することが適切であると考えた。

なお、今後製造販売後調査において得られた情報を踏まえ、必要に応じて投与頻度変更後 の1回あたりの投与量を変更することが適切であると考えた。

4)維持用量について

機構は、表 93 を踏まえると、臨床試験において $250\mu g/4$ 週を超える投与量を投与した経験は限られており、また、EPO β を対照薬とした検証的比較試験(JH20876 及び JH22757)では $250\mu g/4$ 週までの用量で適宜調整していたことを踏まえると、 $250\mu g/4$ 週までの用量で EPO β と同様な貧血改善維持効果が得られると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

5) 目標 Hb 濃度について

機構は、長期的な予後も含めた腎性貧血治療における適切な目標 Hb 濃度は現時点では明確にされておらず、近年、CHOIR 試験や TREAT 試験等の大規模臨床試験成績及びそれらの追加

解析結果等が公表されている現状を踏まえると、今後新たに得られる知見及び科学の進歩により目標 Hb 濃度に対する考え方は変遷する可能性があると考えた。したがって、現時点において、本申請に際して実施された臨床試験成績のみに基づいて用法・用量に目標 Hb 濃度を設定することは必ずしも適切ではなく、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にするよう使用上の注意に記載し、併せて必要な注意喚起を行うことが適切であると考えた。

また、目標 Hb 濃度への調整方法については、本薬の効果の発現が持続性であることを考慮し、各患者で目標とする Hb 濃度を逸脱する前に投与量を増減するよう情報提供することが適切であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

以上の1)~5)を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用 上の注意>を以下のようにすることが適切であると考えた。

【用法・用量】

<血液透析患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1回 $50\mu g$ を2週に1回 静脈内投与する。

2. エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1回100 μ g又は150 μ g を4週に1回静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1回25~250 μ g を4週に1回静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回250μgとする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1回25 μ gを2週に1回皮下又は静脈内投与する。

2. エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1回100 μ g又は150 μ gを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1回25~250μg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。 なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回250µgとする。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1. 切替え初回用量

エリスロポエチン製剤から本剤に切替える場合には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、週あたりのエリスロポエチン製剤の投与量が4500IU未満の患者には本剤100μg、4500IU以上の患者には本剤150μg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。なお、国内臨床試験において、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤からの切替え初回用量については検討されていない。

2. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を目標範囲内に維持することが困難な場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。本剤は持続型の製剤であり、造血効果が長時間持続するため、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、目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

段階	1	2	3	4	5	6	7
本剤投与量	25μg	50μg	75μg	100μg	150μg	200μg	250μg

3. 投与間隔変更時

- (1) 目標とする貧血改善効果が得られたら、本剤の投与間隔を延長することができる。その 場合には、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の推移が 安定していることを確認した上で、1回の投与量を2倍にし、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、 適宜用量の調整を行うこと。
- (2) 4週に1回の投与間隔で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維持できない場合には、1回の投与量を1/2にし、2週に1回の投与間隔に変更することができる。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、適宜用量の調整を行うこと。

(4) 効能・効果について

上記の(1) 有効性について、(2) 安全性について、(3) 用法・用量についての項での検討 結果を踏まえ、本薬の【効能・効果】を腎性貧血とすることは差し支えないと考えた機構の判 断は、専門委員から支持された。

(5) 製造販売後調査等について

機構は、表 94 の特定使用成績調査において、審査報告(1)の「(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>(6) 製造販売後調査等について」の項に示した項目も加えて、調査を実施する必要があると考えた。また、PD 患者については、臨床試験において初期用量の検討及び投与頻度変更の検討が行われていないため、製造販売後調査において PD 患者の情報が確実に集積できるよう、PD 患者の症例数を予め設定する必要があると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持され、また、専門委員より、重要と考える事象を具体的に示し、当該事象の発現症例数を十分集積できるような、調査予定例数を設定すること、又は、製造販売後に見込まれる使用患者数を踏まえて調査予定例数を設定することが適切であるとの意見が出された。

機構は、上記を踏まえた製造販売後調査計画書(案)を提出するよう申請者に求めたところ、申請者より、表 94 の特定使用成績調査に審査報告(1)の「(ii)有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略 > (6) 製造販売後調査等について」の項に示した調査項目を追加するとの回答が得られた。調査予定症例数は、高血圧、心血管系イベント及び血栓塞栓系イベントの評価を考慮した症例数として、HD 患者 1,500 例及び ND 患者 1,500 例と設定された。また、PD 患者については、本薬の新規導入患者の情報を得るために PD 患者として 250 例集積することとし、当該症例数にて血圧上昇、心臓障害の副作用発現についても確認可能であるとの回答が得られたことから、機構はこれを了承した。

Ⅲ. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁		改訂前	改訂後			
14	表 8 3F プロセス (g スケール) 加速試験欄	-70℃、48 カ月 4℃、12 カ月 3 ロット -20℃、36 カ月 35℃、12 週	-70℃、48 カ月 4℃、12 カ月 3 ロット -20℃、36 カ月 25℃、12 週 35℃、12 週 (下線部追加)			
20	2 行目	…120 時間培養し、72 時間まで経時的に 培養液中の薬物濃度を測定したところ、 …	…120 時間培養し、 72 時間まで 経時的に培養 液中の薬物濃度を測定したところ、… (取消し線部削除)			
36	5 行目	…多施設共同非盲検試験が国内 8 施設で 実施された。	・・・多施設共同非盲検試験^{脚注}が国内 8 施設で 実施された。^{脚注} 100μg 群及び 150μg 群は無作為化された (下線部追加)			
37	3 行目	…多施設共同無作為化非盲検試験が国内 9施設で実施された。	…多施設共同無作為化非盲検試験 ^{脚建} が国内9 施設で実施された。 ^{脚注} 100μg 群及び 150μg 群は無作為化された (取消し線部削除、下線部追加)			
43	19 行目	…このうち Hb 濃度が測定されていない 2 例を除く…	…このうち Hb 濃度が<u>規定日に</u>測定されていない 2 例を除く…(下線部追加)			
55	表 61 脚注 ^{a)}	a) Hb 濃度の推移や有害事象の発現等、治験責任医師等の判断により1段階の増量、1段階以上の減量及び休薬が可能とされた	a) Hb 濃度の推移や有害事象の発現等、 <u>患者の安全性を考慮して、</u> 治験責任医師等の判断により1段階の増量、1段階以上の減量及び休薬が可能とされた (下線部追加)			

IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬について効能・効果及び用法・用量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。本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は8年、 原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 腎性貧血

「用法・用量」 <血液透析患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 50μ g を 2 週に 1 回静脈内投与する。

2. エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、1 回 100μ g 又は 150μ g を 4 週に 1 回静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、 $1 = 25 \sim 250 \mu g$ を 4 = 1 = 1 = 1 を 4 = 1 = 1

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 250µg とする。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) として、1 回 $25\mu g$ を 2 週に 1 回皮下又は静脈内投与する。

2. エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)として、 $1 回 100 \mu g$ 又は $150 \mu g$ を 4 週に 1 回皮下又は静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)として、 $1 = 25 \sim 250 \mu g$ を $4 = 25 \sim 250 \mu g$ を 4

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 250µg とする。