

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	中外製薬株式会社																									
要望された医薬品	要望番号	IV-185																								
	成分名 (一般名)	エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)																								
	販売名	ミルセラ注シリンジ 12.5 µg, 同 25 µg, 同 50 µg, 同 75 µg, 同 100 µg, 同 150 µg, 同 200 µg, 同 250 µg																								
	未承認薬・ 適応外薬の 分類 (必ずいずれ かをチェック する。)	☐ 未承認薬 [当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得] ☐ あり ☐ なし ☒ 適応外薬																								
要望内容	効能・効果 (要望された 効能・効果に ついて記載す る。)	生後 3 か月以上の小児における腎性貧血																								
	用法・用量 (要望された 用法・用量に ついて記載す る。)	用法：4 週間に 1 回投与する。投与経路は静脈内注射又は皮下注射で、切替え前の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）と同様の経路とする。 開始用量：切替え前の 1 週間の ESA 総投与量に基づき、下記の表を参考に算出する。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>切り替え前の ダルベポエチン α 用量 (µg/week)*</th> <th>切り替え前の エポエチン用量 (IU/week)**</th> <th>4週ごとの ミルセラの用量 (µg)***</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>9-<12</td><td>2000-<2700</td><td>25</td></tr> <tr><td>12-<15</td><td>2700-<3500</td><td>50</td></tr> <tr><td>15-<24</td><td>3500-<5500</td><td>75</td></tr> <tr><td>24-<35</td><td>5500-<8000</td><td>100</td></tr> <tr><td>35-<47</td><td>8000-<10000</td><td>150</td></tr> <tr><td>47-<60</td><td>10000-<13000</td><td>200</td></tr> <tr><td>60-</td><td>13000-</td><td>250</td></tr> </tbody> </table> *本邦での承認最大容量は、60 µg/week **本邦での承認最大容量は、静脈内投与 9000 IU/week、皮下投与 6000 IU/week ***国内既存剤型に合わせてEMAの表記を変更		切り替え前の ダルベポエチン α 用量 (µg/week)*	切り替え前の エポエチン用量 (IU/week)**	4週ごとの ミルセラの用量 (µg)***	9-<12	2000-<2700	25	12-<15	2700-<3500	50	15-<24	3500-<5500	75	24-<35	5500-<8000	100	35-<47	8000-<10000	150	47-<60	10000-<13000	200	60-	13000-
切り替え前の ダルベポエチン α 用量 (µg/week)*	切り替え前の エポエチン用量 (IU/week)**	4週ごとの ミルセラの用量 (µg)***																								
9-<12	2000-<2700	25																								
12-<15	2700-<3500	50																								
15-<24	3500-<5500	75																								
24-<35	5500-<8000	100																								
35-<47	8000-<10000	150																								
47-<60	10000-<13000	200																								
60-	13000-	250																								

		維持用量：目標ヘモグロビン（Hb）値を 10 g/dL 以上に維持するために用量調節が必要な場合は，4 週間の投与量を約 25%調節することができる。 Hb 値の上昇が 4 週間で 1 g/dL を超えた場合や，Hb 値が上昇し 12 g/dL に近づいた場合は用量を約 25%減量する。減量後も Hb 値が上昇し続ける場合は Hb 値が減少傾向となるまで休薬し，以前の投与量より 25%少ない用量で投与を再開する。用量調節の頻度は 4 週間に 1 回以上あけること。
	備 考	（特記事項等） 使用実態調査は上記学会，研究会が東京都立小児総合医療センターの臨床研究支援センターの協力の元に行う予定。
		☒小児に関する要望 （該当する場合はチェックする。）
希少疾病用医薬品の該当性（推定対象患者数，推定方法についても記載する。）	約 250 人 ＜推定方法＞ 小児における腎性貧血患者数の推計方法 小児における腎性貧血患者数は，以下の①②の積と③の和にて推計した。 ① 小児における腎代替療法導入前の慢性腎不全患者数 腎代替療法導入前の，3 か月から 15 歳の小児腎不全（Stage3~5）の有病率は 2.98/100,000 人とされており，2023 年 4 月時点の 15 歳未満の小児人口 1,435 万人からは 428 人（Stage3：301 人，Stage4：102 人，Stage5：24 人）と想定される¹⁾。 ② 小児における腎性貧血率 メディカルデータビジョン株式会社の 2023 年 1 月から 12 月までの診療データベース（2024 年 3 月 23 日分析）において，15 歳未満の小児腎不全（Stage3~5）は実患者数で 83 人であり，うち未熟児貧血患者と透析導入患者を除いた腎性貧血患者は 26 人であったことから，腎性貧血患者率は 31%と推計した。なお，26 人のうち腎性貧血治療剤（エリスロポエチン製剤もしくは低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 [HIF-PH] 阻害剤）を投与されている患者は 10 人であり，本剤が投与され得る対象患者率はさらに限定的と思われる。 ③ 腎代替療法導入後の慢性腎不全（慢性透析患者：HD・PD）患者 2022 年の 15 歳未満の慢性透析患者数は 114 例であったエラー！ 参照元が見つかりません。2)。これらの患者すべてが腎性貧血を発症していると想定した。 以上，上記の 428 人と 31%の積から，腎代替療法導入	

	前の慢性腎不全による腎性貧血患者数は 134 人と推計され、腎代替療法導入後の慢性腎不全（慢性透析患者：HD・PD）患者 114 人との和は 248 人（約 250 人）と推計された。
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 ☐治験実施中 ☐承認審査中] ☒現在開発していない ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし] （特記事項等）
企業としての開発の意思	☐あり ☒なし （開発が困難とする場合、その特段の理由） 治験の対象となり得る本適応症の患者数が非常に限られていること、 類薬であるダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（以下、「ダルベポエチンアルファ」）が 2013 年より同適応を取得していること、 加えて経口投与が可能な新たな腎性貧血治療薬である HIF-PH 阻害薬が国内でも治験を開始していることから対象患者数のみならず同意が得られる患者数が極めて限定されることが予想され、開発は困難である と考える。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)	1. 適応疾病の重篤性 ☐ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患） ☐イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☒ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☐エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 学会要望書に記載の内容から追記すべき点はない。 2. 医療上の有用性 ☐ア 既存の療法が国内にない ☐イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☐ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる ☒エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） ア～ウの基準に該当しないと判断した根拠を以下に示す。 ア：小児に対する持続型の ESA としては、ダルベポエチンアルファが承認されている。ダルベポエチンアルファの添付文書においては、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週 1 回から 2 週に 1 回あるいは 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更することが可能とされ、条件付きではあるがダルベポエチンアルファでも 4 週に 1 回の投与が可能である。実際、成人の保存期（ND）あるいは腹膜透析（PD）患者を対象とした試験（SCA08, SCA09, SCA10, IVA11 及び IVA14）の併合解析結果において、67.9%（292/430 例）が、小児試験に参加した ND 又は PD 患者の 37.9%（11/29 例）が 4 週に 1 回の投与が可能と判断された^{3),4)}。以上のことから、投与頻度を低減する持続型の ESA はすでに国内で利用可能と考えられる。 イ：本剤は海外で 2 つの小児の貧血を伴う慢性腎臓病患者を対象とした臨床試験が実施され、当該試験結果に基づき、要望された効能・効果が欧米において承認されている。また、欧州への承認申請においては海外で実施された医師主導治験やリアルワールドデータ研究の結果も報告されている。しかしながら、いずれの臨床試験及び医師主導治験も単群試験であり、本剤の有効性・安全性等を既存の ESA と比較した結果は存在しない。したがって、本剤の有効性・安全性が既存療法と比較して明らかに優れていることを示すエビデンスは存在しない。
---	--

	ウ：国内外のガイドライン^{5),6)}において，ESA は腎性貧血の標準治療に位置づけられているが，薬剤の優劣についての記載はなく，本剤が他の ESA より有用性が高いことを記載したガイドラインは存在しない。また，要望のあった効能・効果に関する海外での承認状況として，米国で，血液透析（HD）中の 5-17 歳の小児患者における慢性腎臓病による貧血に対して他の ESA による Hb 値安定後に他の ESA から切り替える用法が 2018 年に承認され，欧州では生後 3 か月以上 18 歳未満の小児患者における慢性腎臓病による症候性貧血に対して他の ESA による Hb 値安定後に他の ESA から切り替える用法が 2023 年に承認されたばかりであり，本剤が欧米で標準的療法に位置付けられていると説明できるほどの使用実績や成人と同様に小児でも本剤投与時の疼痛が比較的少ないとするエビデンスは十分ではないと考えられる。 以上のことから，ア～ウの基準のいずれにも該当しないと考える。
備考	

以下，タイトルが網かけされた項目は，学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況（該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）

☒米国☒英国☒独国☒仏国☐加国☐豪州

〔欧米等 6 か国での承認内容〕

欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）		
米国	販売名（企業名）	
	効能・効果	1 効能・効果 1.1 慢性腎臓病による貧血 ミルセラは、以下の慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血の治療を適応とする。 ・透析を受けている成人患者及び透析を受けていない成人患者。 <u>・ESA によるヘモグロビン値の安定化後に他の ESA から切り替える生後 3 ヶ月～17 歳の透析患者又は透析を受けていない小児患者。</u> 使用制限 以下の場合、ミルセラの使用は適応外であり、推奨されない： ・がん化学療法による貧血の治療の場合。 ・貧血を直ちに改善する必要がある患者に対する赤血球輸血の代替とする場合。 ミルセラが症状、身体機能又は健康関連の生活の質を改善することは示されていない。

		用法・用量 2. 用法及び用量 2.1 投与に関する重要な情報 貯蔵鉄と栄養因子の評価 投与前及び投与中は、すべての患者で鉄の状態を評価すること。以下の場合には鉄補充療法を行う。 血清フェリチンが 100 $\mu\text{g/L}$ 未満又は血清トランスフェリン飽和度が 20%未満の場合には鉄補充療法を行う。 ほとんどの CKD 患者は ESA 療法中に鉄補給を必要とする。 治療効果のモニタリング ミルセラの投与を開始する前に、貧血のその他の原因（例:ビタミン欠乏症、代謝性又は慢性炎症性疾患、出血など）を是正又は除外すること。投与開始後及び各用量調節後は、ヘモグロビン値が安定し、赤血球輸血の必要性を最小限に抑えるのに十分な値になるまで、ヘモグロビン値を週 1 回モニタリングする。 投与の個別化 赤血球輸血の必要性を低減するのに十分なミルセラの最低用量を個別化して使用すること。比較対照試験では、成人患者のヘモグロビン値 11 g/dL 超を目標として ESA を投与したとき、死亡、重篤な心血管系の副作用、脳卒中のリスクが上昇した。これらのリスクを上昇させないヘモグロビンの目標値、ESA の用量又は投与戦略を特定した試験はない。医師及び患者は、輸血量を減らすことの有益性と、死亡及びその他の重篤な心血管系有害事象のリスク増大とを比較検討すべきである。 2.2 慢性腎臓病の成人患者 プレフィルドシリンジは、部分投与用には設計されていない。プレフィルドシリンジで到達可能な最も近い用量に調節する。 治療を開始又は調節する際は、ヘモグロビン値を安定するまで少なくとも週 1 回モニタリングし、その後は少なくとも月 1 回モニタリングする。治療を調整する際は、ヘモグロビンの上昇速度、低下速度、ESA 反応性及びヘモグロビンの変動性を考慮する。ヘモグロビン値の 1 回の変動であれば、用量変更は不要と考えられる。 ・ 4 週間に 1 回を超えて増量しないこと。用量の減量はより頻繁に行うことができる。頻繁な用量調節は避けること。 ・ ヘモグロビン値が急速に上昇した場合（例:いずれかの 2 週間で 1 g/dL を超える）は、速やかな反応を抑えるため、ミルセラの用量をプレフィルドシリンジで投与可能な最も近い用量まで約 25%減量すること。 ・ 減量後にヘモグロビン値の上昇が続く場合は、ヘモグロビン値が低下し始めるまでミルセラの投与を中止し、低下し始めた時点で前回の用量から約 25%減量した用量で投与を再開する。 ・ 効果不十分な患者では、4 週間の治療後にヘモグロビン値が 1 g/dL 以下であった場合、プレフィルドシリンジで投与可能な最も近い用量まで約 25%増量する。 ・ 12 週間の漸増期間で十分な効果が得られなかった患者では、ミルセラをさらに増量しても効果が改善する可能性は低く、リスクが増大する恐れがある。赤血球輸血の必要性を低減するのに十分なヘモグロビン値を維持できる最低用量を使用する。貧血の他の原因を評価する。反応性が改善しない場合はミルセラの投与を中止するこ
--	--	---

		と。 ミルセラを静脈内又は皮下投与する。ミルセラを皮下投与する場合は、腹部、腕又は大腿部に投与すること。 血液透析を受けている成人 CKD 患者： ・ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となった場合にミルセラの投与を開始すること。 ・ヘモグロビン値が 11 g/dL に近づくか 11 g/dL を超える場合には、ミルセラを減量又は休薬すること。 ・ESA による治療を受けていない成人 CKD 患者における貧血の治療を目的としたミルセラの推奨開始用量は 0.6 µg/kg（体重）の 2 週に 1 回の静脈内又は皮下投与である。静脈内投与は免疫原性が低い可能性があるため、血液透析を受けている患者には静脈内投与が推奨される。 ・Hb 値が安定した後は、2 週間に 1 回投与の 2 倍の用量を用いてミルセラを月に 1 回投与することができる。その後、必要に応じて用量を調節する。 血液透析を受けていない成人 CKD 患者： ・ESA による治療を受けていない成人 CKD 患者における貧血の治療を目的としたミルセラの推奨開始用量は 1.2 µg/kg（体重）の月に 1 回の単回皮下投与である。或いは、0.6 µg/kg（体重）を 2 週間に 1 回で単回静脈内投与又は皮下投与にて投与を開始してもよい。 ・効果不十分な患者では、4 週間の治療後にヘモグロビン値の増加が 1 g/dL 以下であった場合、プレフィルドシリンジで投与可能な最も近い用量まで約 25%増量する。 ・12 週間の漸増期間で十分な効果が得られなかった患者では、ミルセラをさらに増量しても効果が改善する可能性は低く、リスクが増大するおそれがある。赤血球輸血の必要性を低減するのに十分なヘモグロビン値を維持できる最低用量を使用する。貧血の他の原因を評価する。反応性が改善しない場合はミルセラの投与を中止すること。 ミルセラは静脈内又は皮下投与する。ミルセラを皮下投与する場合は、腹部、腕又は大腿部に投与すること。 透析中の成人 CKD 患者： ・ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となった場合に、ミルセラの投与を開始すること。 ・ヘモグロビン値が 11 g/dL 付近又は超える場合には、ミルセラを減量又は休薬すること。 ・現在 ESA による治療を受けていない成人 CKD 患者における貧血の治療を目的としたミルセラの推奨開始用量は、0.6 µg/kg 体重の隔週単回静脈内又は皮下投与である。静脈内投与は免疫原性が低い可能性があるため、血液透析を受けている患者には静脈内投与が推奨される。 ・ヘモグロビン値が安定した後は、2 週間に 1 回投与の 2 倍の用量を用いてミルセラを月 1 回投与することができる。その後、必要に応じて用量を調節する。 透析を受けていない成人 CKD 患者： ・ヘモグロビン値が 10 g/dL 未満となり、以下の考慮事項に該当す
--	--	---

る場合にのみ、ミルセラの投与開始を検討すること。

- ヘモグロビン減少率は、赤血球輸血が必要となる可能性を示す。
- 同種免疫及び/又はその他の赤血球輸血関連リスクの低減が目標である。
- ・ヘモグロビン値が 10 g/dL を超える場合は、ミルセラの用量を減量又は投与を中断し、赤血球輸血の必要性を低減できる最低用量のミルセラを投与する。
- ・現在 ESA による治療を受けていない成人 CKD 患者における貧血の治療を目的としたミルセラの推奨開始用量は、1.2 µg/kg 体重の月 1 回単回皮下投与である。あるいは、開始用量 0.6 µg/kg（体重 1 kg あたり）を隔週で単回静脈内又は皮下投与してもよい。
- ・ヘモグロビン値が安定したら、ミルセラを月 1 回投与することができる

ミルセラを自己投与する患者には使用説明書を参照させること。

成人 CKD 患者におけるエポエチンアルファ又はダルベポエチンアルファからミルセラへの切替え

ESA の投与によりヘモグロビン値が安定している患者には、ミルセラを 2 週間に 1 回又は月 1 回投与することができる（Table 1 参照）。ミルセラの単回静脈内又は皮下投与の用量は、切替え時の 1 週間の総 ESA 用量に基づくこと。

Table 1: Mircera Starting Doses for Adult Patients Currently Receiving an ESA

Previous Weekly Epoetin alfa Dose (units/week)	Previous Weekly Darbepoetin alfa Dose (mcg/week)	Mircera Dose	
		Once Monthly (mcg/month)	Once Every Two Weeks (mcg/every two weeks)
Less than 8000 units	Less than 40 mcg	120 mcg	60 mcg
8000 units to 16000 units	40 mcg to 80 mcg	200 mcg	100 mcg
More than 16000 units	More than 80 mcg	360 mcg	180 mcg

2.3 小児 CKD 患者の場合

小児 CKD 患者におけるエポエチンアルファ又はダルベポエチンアルファからミルセラへの切替え

プレフィルドシリンジは、部分投与用には設計されていない。ミルセラ 30 µg 未満の用量を必要とする小児患者には、ミルセラを投与しないこと。

6 歳未満の患者で他の ESA からミルセラに切り替える場合も、投与経路は変更せずそのまま継続すること。

ESA の投与によりヘモグロビン値が安定している小児（生後 3 ヶ月～17 歳）には、ミルセラを 4 週間に 1 回静脈内又は皮下投与すること。ミルセラの開始用量は、切替え時の 1 週間の総 ESA 用量に基づいて算出する。利用可能な市販プレフィルドシリンジの含量に対応するミルセラの用量については、Table 2 を参照のこと。

Table 2: Mircera Starting Doses for Pediatric Patients Currently Receiving an ESA

Previous Weekly Epoetin Alfa or Epoetin Beta Dose (Units/Week)	Previous Weekly Darbepoetin Alfa Dose (mcg/week)	Mircera Dose Once Every 4 Weeks (mcg)
Less than 1300 units	Less than 6 mcg	30 mcg
1300 units to less than 2000 units	6 mcg to less than 9 mcg	50 mcg
2000 units to less than 2700 units	9 mcg to less than 12 mcg	75 mcg
2700 units to less than 3500 units	12 mcg to less than 15 mcg	100 mcg
3500 units to less than 4200 units	15 mcg to less than 19 mcg	120 mcg
4200 units to less than 5500 units	19 mcg to less than 24 mcg	150 mcg
5500 units to less than 7000 units	24 mcg to less than 31 mcg	200 mcg
7000 units to less than 9500 units	31 mcg to less than 42 mcg	250 mcg
greater than or equal to 9500 units	greater than or equal to 42 mcg	360 mcg

6 歳未満の患者で他の ESA からミルセラに切り替える場合も、投与経路は変更せずそのまま継続すること。

ヘモグロビン値を 10 g/dL 超かつ目標範囲内に維持するために用量調節が必要な場合、ヘモグロビンの反応に基づくミルセラの用量調節については Table 3 を参照のこと。用量調節は 4 週間に 1 回を超えて行わないこと。

Table 3: Mircera Dose Adjustments for Pediatric Patients

Hemoglobin Assessment	Compared with the Previous Mircera Dose
Hb decreases by more than 1.0 g/dL compared with baseline Hb	Increase dose by approximately 25% to the closest dose achievable with the prefilled syringes
Hb is less than 10 g/dL and greater than or equal to 9 g/dL (Hb<10.0 and ≥9.0 g/dL)	Increase dose by approximately 25% to the closest dose achievable with the prefilled syringes
Hb is less than 9 g/dL (Hb <9.0 g/dL)	Increase dose by approximately 50% to the closest dose achievable with the prefilled syringes
Hb increases by more than 1.0 g/dL compared with the baseline Hb	Decrease dose by approximately 25% to the closest dose achievable with the prefilled syringes
Hb is increasing and is approaching 12 g/dL or Hb is greater than or equal to 12 g/dL (Hb≥12 g/dL)	Decrease dose by approximately 25% to the closest dose achievable with the prefilled syringes
If Hb exceeds 12 g/dL and continues to increase following a dose reduction	Stop doses until Hb is less than 12.0 g/dL. Resume dose at approximately 25% below previous dose to the closest dose achievable with the prefilled syringes at next scheduled dosing day.

2.4 ミルセラの調整及び投与

ミルセラは、単回投与用プレフィルドシリンジとして包装されている。ミルセラは保存剤を含まない。残液は廃棄すること。プレフィルドシリンジの未使用分をプールしないこと。プレフィルドシリンジは 2 回以上使用しないこと。

ミルセラ充填済みシリンジは、必ず元の箱に入れて保管すること。激しい振動や長時間の光曝露は避けるべきである。

ミルセラを非経口溶液と混合しないこと。

非経口製剤は、投与前に粒子状物質及び変色について目視検査すること。粒子状物質又は無色～微黄色以外の色が付いたプレフィルドシリンジを使用しないこと。

プレフィルドシリンジを用いて投与する場合は、注射中にプランジャーを完全に押し下げてニードルガードを作動させなければならない。投与後、注射針を注射部位から抜いた後、プランジャーを離し、針全体が覆われるまでニードルガードを上を移動させる。

小児及び 17 歳未満の青年は、ミルセラを自己注射しないこと。静脈内及び皮下投与は医療従事者又は成人の介護者が行うこと。

ミルセラの調製及び投与に関する詳細な指示については、「使用説明書」を参照のこと。各プレフィルドシリンジの使用期限を確認すること。使用期限を過ぎたミルセラは使用しないこと。

備考 2024 年 4 月 30 日に血液透析以外の適応に対しても承認されたた

		め、要望書の内容を更新した。																														
英国	販売名 (企業名)																															
	効能・効果	生後 3 カ月から 18 歳の小児患者の CKD に伴う症候性貧血の治療 (他の ESA により Hb 値が安定した後に切り替える)																														
	用法・用量	ESA による治療で Hb 値が安定した小児患者は、本薬に変更することができ、投与経路はそのまま、4 週間に 1 回、静脈内又は皮下投与する。本薬の開始用量は、切替え前の 1 週間の ESA 総投与量に基づき、下記の Table を参考に算出する。 Table 2. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta starting doses for paediatric patients from 3 months to less than 18 years of age currently receiving an ESA <table><tr><th>Previous weekly darbepoetin alfa dose (microgram/week)</th><th>Previous weekly epoetin dose (IU/week)</th><th>Every 4-week methoxy polyethylene glycol-epoetin beta dose (microgram)</th></tr><tr><td>9 - <12</td><td>2000 - <2700</td><td>30</td></tr><tr><td>12 - <15</td><td>2700 - <3500</td><td>50</td></tr><tr><td>15 - <24</td><td>3500 - <5500</td><td>75</td></tr><tr><td>24 - <30</td><td>5500 - <6500</td><td>100</td></tr><tr><td>30 - <35</td><td>6500 - <8000</td><td>120</td></tr><tr><td>35 - <47</td><td>8000 - <10000</td><td>150</td></tr><tr><td>47 - <60</td><td>10000 - <13000</td><td>200</td></tr><tr><td>60 - <90</td><td>13000 - <20000</td><td>250</td></tr><tr><td>≥90</td><td>≥20000</td><td>360</td></tr></table> <u>目標 Hb 値を 10 g/dL 以上に維持するために用量調節が必要な場合は、4 週間の投与量を約 25%調節することができる。</u> <u>Hb 値の上昇が 4 週間で 1 g/dL を超えた場合や、Hb 値が上昇し 12 g/dL に近づいた場合は本薬の用量を約 25%減量する。減量後も Hb 値が上昇し続ける場合は Hb 値が減少傾向となるまで休薬し、以前の投与量より 25% 少ない用量で投与を再開する。用量調節は 4 週間に 1 回を超えて行わないこと。</u>	Previous weekly darbepoetin alfa dose (microgram/week)	Previous weekly epoetin dose (IU/week)	Every 4-week methoxy polyethylene glycol-epoetin beta dose (microgram)	9 - <12	2000 - <2700	30	12 - <15	2700 - <3500	50	15 - <24	3500 - <5500	75	24 - <30	5500 - <6500	100	30 - <35	6500 - <8000	120	35 - <47	8000 - <10000	150	47 - <60	10000 - <13000	200	60 - <90	13000 - <20000	250	≥90	≥20000	360
	Previous weekly darbepoetin alfa dose (microgram/week)	Previous weekly epoetin dose (IU/week)	Every 4-week methoxy polyethylene glycol-epoetin beta dose (microgram)																													
9 - <12	2000 - <2700	30																														
12 - <15	2700 - <3500	50																														
15 - <24	3500 - <5500	75																														
24 - <30	5500 - <6500	100																														
30 - <35	6500 - <8000	120																														
35 - <47	8000 - <10000	150																														
47 - <60	10000 - <13000	200																														
60 - <90	13000 - <20000	250																														
≥90	≥20000	360																														
備考	2024 年 1 月 11 日に英国規制当局においても、小児腎性貧血患者に対する他の ESA 製剤からの切替え投与について承認を取得したため、追記した。																															
独 国	販売名 (企業名)																															
	効能・効果																															
	用法・用量																															
	備考	要望書に記載のとおり																														
仏 国	販売名 (企																															

		業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望書に記載のとおり
	加国	販売名(企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	承認なし
	豪国	販売名(企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	要望書に記載のとおり
	欧米等6か国での標準的使用状況(欧米等6か国で要望内容に関する承認)	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [欧米等6か国での標準的使用内容]	
		欧米各国での標準的使用内容(要望内容に関連する箇所に下線)	
米国		ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	

がない適 応外薬に ついての み、 該当 国に チェ ック し、 該当 国の 標準 的使 用内 容を 記載 する。		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論	

	豪州	文	
		備考	
		ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効 能・効果に関 連のある記載 箇所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関 連のある記載 箇所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等＞

1) 本剤の小児における腎性貧血治療

国内外の公表文献を、①無作為化比較試験や薬物動態試験等の公表文献、②国内での公表文献についてそれぞれ以下の方法で検索した（検索実施日：2024年5月13日）。なお、本剤の小児における腎性貧血治療に関して国内外のガイドラインに記載はなかった⁵⁾⁻⁷⁾。

＜①海外における臨床試験等＞

無作為化比較試験や薬物動態試験等の公表文献

検索エンジンとして PubMed を使用し、以下の検索式で検索した。

検索式：

(methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) OR (MIRCERA) OR (C.E.R.A) OR (epoetin beta, methoxy peg) 295

+ renal anemia 162 / Clinical trial 47 / (child) OR (pediatric) 4

腎性貧血に対する小児における臨床試験（clinical trial）の条件に該当する文献は本企業見解の検索日（2024年5月13日）までに4文献であった。4文献の内、2文献は学会からの要望書で引用されており（要望書の文献18）、21）、2文献は引用されていなかった。学会要望で引用されていた2文献は、F. Hoffmann-La Roche Ltd.社（ロシュ社）による本剤の小児に関する文献であり、臨床試験（DOLPHIN試験、SKIPPER試験）の報告であった。この2試験はいずれも非盲検、単群試験であった。

なお、他2文献は本剤の小児での使用に関する文献ではなかったため、上記2文献及び小児におけるモデル&シミュレーションを報告した1文献を本剤の小児での使用に関する重要な公表文献と考えた。

<②日本における臨床試験等>

国内での公表文献

検索エンジンとして医中誌 Web（医学中央雑誌刊行会のデータベース）を使用し、以下の検索式で検索した。

検索式：

(ミルセラ or/AL or "Epoetin Beta Pegol"/TH or "Epoetin Beta Pegol"/AL or エポエチンベータペゴル/AL or MIRCERA/AL) 976

+ 貧血-腎性/TH or 腎性貧血/AL 803 / 小児 8 / 論文種類：原著論文，解説，総説，図説，Q&A, 講義，会議録除く 7

7 文献の内，6 文献が本剤に特化しない実態調査であり，本剤の小児腎性貧血に対する症例報告が 1 文献であった。国内における本剤を使用した小児腎性貧血に対する臨床試験の文献はなかった。この 1 報を重要な国内公表文献と考えた。

以上，本項では①及び②に示した合計 4 報を重要な文献と考えた。

本剤の小児における腎性貧血治療に関する文献の一覧

要望書 での文 献番号	文 献 番 号	報告年	地域	試験デザイン等	例数	被験薬/対照薬 (各群例数)
18)	8)	2018	EU 及 びタイ	単群非盲検試験 (DOLPHIN 試験) *	64 (登録 例数)	対照群なし
21)	9)	2022	EU 及 び米国	単群非盲検試験 (SKIPPER 試験) *	40 (登録 例数)	対照群なし
19)	10)	2020	-	モデル&シミュレー ション	—	—
-	11)	2014	日本	症例報告	2	対照群なし

*ICH-GCP 準拠の臨床試験

以下に要望書で記載がなかった国内 1 文献の内容を記載する。

報告年：2014

治療：本剤

地域：日本

背景：国内では 2011 年より本剤が使用可能となったが，小児 CKD への経験は少なく長期使用の報告はない。腹膜透析（PD）症例，腎移植後症例に対して本剤を投与し，1 年以上経過観察したので報告する

方法及び結果：

1 例：5 歳男性。1 歳で PD 導入となり，rHuEPO 製剤投与していたが，貧血が持続し，2 歳 6 カ月でダルベポエチンアルファに切り替え，Hb は 10 mg/dL であった。約 2 年使用後本剤に変更した。当初，月に 1～2 回投与し，Hb は良好に上昇し，Hb 14 mg/dL 台と高度上昇を認めた場合は休薬や減量で調節した。

1 例：6 歳男性。腎機能低下し，生後 6 カ月時に PD 開始。生後 2 カ月より rHuEPO 製剤投与開始し，3 歳時にダルベポエチンアルファに変更していた。6 歳時に生体腎移植を受けた。その後，急性拒絶反応を認めたが治療により改善した。腎機能の低下はなかったが，移植後 4 カ月頃より Hb が低下し，本剤の投与を開始した。投与は Hb 濃度を確認しながら行い，投与開始 10 カ月後ごろには Hb

12 mg/dL 台で安定していた。

解釈：CKD における貧血の改善に本剤は有効であり，むしろ Hb の上昇が予想を超え良好であったため，適切な値に保つために投与法の調節が必要であった。また，移植腎に影響はなく，PD 症例，腎移植症例ともに副反応は認められず，小児 CKD に対しても有効で安全に投与できる。

2) 本剤の投与時疼痛に関する文献

<①PubMedでの検索結果>

検索エンジンとして PubMed を使用し，以下の検索式で検索した。

検索式：

(methoxy polyethylene glycol-epoetin beta) OR (MIRCERA) OR (C.E.R.A) OR (epoetin beta, methoxy peg) 295

+pain during administration 6 / Clinical trial 4 / (child) OR (pediatric) 1

本企業見解の検索日（2024 年 5 月 13 日）までに本剤の投与部位疼痛に関して検討した文献は 3 文献であり，その内，小児における臨床試験（clinical trail）の条件に該当する文献は 1 文献であった。その 1 文献は学会からの要望書で引用されている（要望書の文献 21）。

当該試験では，視覚的アナログスケール 17 を用いてスクリーニング時及び本剤への切り替え後に注射 部位疼痛が患者，親／保護者，看護師/実施医療機関スタッフにより評価された。本剤の皮下投与による疼痛スコアは前治療の ESA 製剤に比べて低かったとされた。

<②国内での公表文献>

検索エンジンとして医中誌 Web を使用し，以下の検索式で検索した。

検索式：

(ミルセラ or/AL or "Epoetin Beta Pegol"/TH or "Epoetin Beta Pegol"/AL or エポエチンベータペゴル/AL or MIRCERA/AL) 976

+ (疼痛/TH or 疼痛/AL) and (疼痛/TH or 痛み/AL) 15 / 論文種類：原著論文，解説，総説，図説，Q&A,講義，会議録除く 10 / 小児 0

小児を対象として，本剤の投与部位疼痛に関して検討した文献は認められなかった。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については，その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシス等の報告状況

1) 小児腎性貧血を対象とした本剤投与における Peer-reviewed journal の総説，メタ・アナリシスはない。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) 追加すべきものなし。

<日本における教科書等>

1) 追加すべきものなし。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

ガイドラインにおける記載はいずれも ESA 製剤が有効であるといった内容であり本剤を推奨するような記載はなく，小児に対する本剤の用量の記載もない。

<海外におけるガイドライン等>

1) 追加すべきものなし。

<日本におけるガイドライン等>

1) 追加すべきものなし。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態（上記（1）以外）について

1) 追加すべきものなし。

(6) 上記の（1）から（5）を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

1) 本剤の国内外の承認状況

本剤の国内における効能・効果は「腎性貧血」であり，年齢に関する規定はないものの，用法・用量は「通常，成人には」とされており，小児に係る用法・用量が設定されていないことに対し，「生後 3 か月以上の小児における腎性貧血」の要望となっている。

本剤の海外での承認情報として，米国では生後 3 か月から 17 歳の透析中又は透析導入前の慢性腎臓病に伴う貧血患者に対して承認されている。欧州では，生後 3 か月以上 18 歳未満の小児患者における慢性腎臓病による症候性貧血に対して承認されている。また，いずれの地域でも，他の ESA からの切替えが承認されているのみである。

2) 本剤の国内外におけるエビデンス

（1）から（5）を踏まえると，単群，非盲検試験ではあるものの，小児の腎性貧血患者における他の ESA からの切替えとして海外における用量での本剤皮下又は静脈内投与における有効性及び安全性は確認されている。国内の小児患者においては，公表文献から使用例は 2 例のみであり，有効性・安全性における十分なエビデンスがあるとは言えない。ただし，腎性貧血の病態生理や治療方法は国内外で大きな差はなく，ICH E5 の補遺 D によると本剤は民族的要因の影響を受けにくい特性をもっていること，本剤の母集団薬物動態解析の結果，性別，人種及び透析の有無は本剤の薬物動態に影響せず，体重の影響は認められたものの，その影響は臨床的に有意でないことが明らかになっていることから（本剤初回申請時 2.7.2.3.6），海外で実施された小児対象試験の結果を日本人小児に外挿することは可能と考える。したがって，要望の効能・効果は妥当と考える。

<要望用法・用量について>

1) 切替え前の他の ESA 用量に基づいた本剤の切替え初回用量設定について
要望書の用量は、切替え前の ESA 用量に応じて設定されている。

海外での小児患者を対象とした本剤の臨床試験において、他の ESA を安定して投与している状態から本剤への切替え初回用量は、切替え前の ESA の用量をベースに換算係数を用いて算出された。本試験結果に基づき欧米において、小児患者に対する切替え初回用量として、切替え前の ESA の用量から換算係数を用いて算出された用量が承認されている。切替え前の ESA の用量から換算係数を用いて算出する方針は、本剤の成人での用法・用量や類薬であるダルベポエチンアルファの用法・用量でも同様であり、日本人小児においても懸念はないと考える。

2) 海外の承認用量を参考に本邦における用法・用量を設定する妥当性について

本剤及び他の ESA では体重と年齢が PK に影響することが報告されている^{10), 4)}。また、本剤の母集団薬物動態解析の結果、性別、人種及び透析の有無は本剤の薬物動態に影響せず、体重の影響はみとめられたものの、その影響は臨床的に有意でないことが明らかになっている。「効能・効果の妥当性について」で記載したとおり、腎性貧血の病態生理や治療方法は国内外で大きな差はないと考えられる。さらに、類薬であるダルベポエチンアルファの切替え初回用量を算出する換算係数は国内外で同様であった^{3), 12)}。したがって、本剤の日本人小児における切替え初回用量を設定するにあたって、海外で実施された小児試験の結果を日本人小児に外挿すること及び海外で承認された用量の算出に用いられた換算係数を参考にすることは妥当と考えられる。

3) 要望書における用量の妥当性

要望の用法用量は、欧州で承認されている、他の ESA からの切替え用量及び維持用量をもとに、本邦で使用可能な規格へ調整され設定されている。要望の用法用量の妥当性について、海外の用量が承認された背景をもとに説明する。

海外の承認用量は、主に DOLPHIN 試験と SKIPPER 試験の結果に基づいている。DOLPHIN 試験は、5 歳から 17 歳の HD 実施中の腎性貧血患者を対象に、他の ESA から本剤の静脈内投与への変換係数を決定し、本剤の有効性と長期安全性を検証する目的で実施されたアダプティブデザインの試験である。Group 1 の用量における結果に応じて Group 2 で新たな用量を確認することが可能とされた。SKIPPER 試験は、生後 3 カ月から 17 歳までの透析中又は透析導入前の腎性貧血患者を対象に、本剤を皮下投与した際の最適な開始用量を決定する目的で実施された。用法・用量は DOLPHIN 試験の結果に基づき決定された。

各試験の用法・用量は以下のとおりである。

DOLPHIN 試験 (8)要望書文献 18))

	エポエチン (EPO)	ダルベポエチンアルファ (DA)
--	-------------	------------------

Group 1 (Intermediate Conversion Factor)	EPO 250 IU/week あたり 4 µg を 4 週に 1 回静脈内 投与	DA 1.1 µg/week あたり 4 µg を 4 週に 1 回静脈内 投与
Group 2 (Higher Conversion Factor)	EPO 125 IU/week あたり 4 µg を 4 週に 1 回静脈内 投与	DA 0.55 µg/week あたり 4 µg を 4 週に 1 回静脈内 投与

SKIPPER 試験 (9)要望書文献 21)

DOLPHIN 試験の換算係数を基に、以下の換算係数に従い、プレフィルドシリ
ンジ 9 用量の内、1 用量を皮下投与した。

エポエチン (EPO)	ダルベポエチンアルファ (DA)
4 × EPO (Units/week) /125	4 × DA (Units/week) /0.55

エポエチン(IU/週)	ダルベポエチンアルファ(µg/週)	本剤 PFS 用量(µg/4 週)
<1300	<6	30
1300-<2000	6-<9	50
2000-<2700	9-<12	75
2700-<3500	12-<15	100
3500-<4200	15-<19	120
4200-<5500	19-<24	150
5500-<7000	24-<31	200
7000-<9500	31-<42	250
≥9500	≥42	360

PFS = プレフィルドシリンジ

維持用量はベースライン時から Hb 濃度が ±1 g/dL の範囲でかつ 10-12 g/dL を維持するように下表に従って調整された。

Hb 濃度 (4 週に 1 回測定)	以前の本剤用量からの変更
ベースラインから Hb>1 g/dL 減少	約 25%増量 (最も近い高い PFS 用量)
Hb は 9-<10 g/dL	約 25%増量 (最も近い高い PFS 用量)
Hb は <9 g/dL	約 50%増量 (最も近い PFS 用量)
ベースラインから Hb>1 g/dL 増加	約 25%減量 (最も近い低い PFS 用量)
Hb は増加し、12 g/dL 以上	約 25%減量 (最も近い低い PFS 用量)
Hb は 12 g/dL を超え、減量後も増加継続している	Hb <12 g/dL になるまで休薬し、直近の用量の約 25%より低い用量 (最も近い低い PFS 用量) で再開

DOLPHIN 試験では、Group 1 の用量 (Intermediate Conversion Factor) で試験を開始したが、増量が必要な患者が多かったため、Group 2 においてより高い開始用量となる換算係数 (Higher Conversion Factor) を検討した。その結果、Hb 濃度がより安定し増量の必要性が減少した。続く SKIPPER 試験でも DOLPHIN 試験の Group 2 と同様、Higher Conversion Factor での用量が妥当であること、安全性プロファイルは成人及び DOLPHIN 試験と同様であることが確認されたため、当該用量に基づき欧州で承認申請を行った。しかしながら、EMA の審査の結果、SKIPPER 試験では、62.5%の患者が減量のみの

用量調整が必要であり、試験期間中にベースラインの用量と比較して平均で30%減量していたこと、目標 Hb 濃度を 30%の患者が超えていたことから、特に皮下投与による必要以上の Hb 上昇を避けるために安全性をより重要視し、Intermediate Conversion Factor に基づく用量が承認された¹³⁾。有効性に関して、より低用量から開始することで本剤への切替え後の Hb 値低下が懸念されたが、本剤を含む ESA は Hb 濃度をモニタリングしながら必要に応じて用量調整される薬剤であることから、適切な Hb 濃度のモニタリングと用量調整により大きな懸念はないと判断された。

米国においては、まず DOLPHIN 試験の結果のみに基づき申請されており、5 歳から 17 歳の HD 実施中の腎性貧血患者における静脈内投与での用法・用量が、皮下投与や PD 患者あるいは保存期 CKD 患者に先んじて承認された。したがって、Higher Conversion Factor に基づく用量で承認され、欧州に比べて切替え初回用量は高い。皮下投与の用法・用量、PD 患者及び保存期 CKD 患者における用法・用量についても追加申請し、2024 年 4 月に静脈内投与と同様、Higher Conversion Factor に基づく用量で FDA から承認を取得した。

本邦においては EMA の見解を支持し、欧州と同様の換算係数に基づき切替え初回用量を設定すべきであると考ええる。SKIPPER 試験において欧州の承認用量よりも高用量で投与された際の安全性は確認されている。一方で、日本人小児においても必要以上に Hb 濃度が上昇する可能性は否定できない。日本人小児においても安全性をより重視し、欧州と同様のより低い用量から開始することで適切に Hb 濃度を維持することが重要と考えられる。有効性の観点では、切替え後の Hb 濃度が安定しない可能性が日本人小児においても考えられるが、本邦においても切替え後の Hb 濃度を注意深くモニタリングしながら用量調整されることで管理可能と考える。

要望の用法・用量は、欧州で承認されている用量の換算表を本邦で使用可能な規格に合わせて改変されている。海外で使用可能な本剤の規格と本邦で使用可能な規格は異なっているものの、換算係数による算出結果に最も近い用量の規格を選択可能であること、SKIPPER 試験で投与された用量の範囲は、Week 1 時点で最小 15 µg～最大 360 µg、Week 41 時点で最小 10 µg～最大 560 µg であり、広い用量範囲で安全性が確認されていること、本邦の承認規格はこの用量の範囲に含まれることから、本邦で使用可能な規格の用量の中から選択し切替えることについて、安全性上大きな懸念はないと考えられる。

以上より、切替え前の ESA 用量をベースとして、海外と同じ換算係数を参考に、日本人小児における本剤の切替え初回用量を設定することに、有効性及び安全性に重大な懸念は少なく、要望の用法・用量は妥当であると考えた。

また、維持用量については米国と欧州で大きな違いはなく、要望書でもこれらの記載と同様となっている。一方、本剤の規格は国内外で異なることから、日本の添付文書に基づき国内で承認されている規格で用量調整されることを考えている。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 海外と同様に生後 3 か月以上の小児の腎性貧血患者における他の ESA 製剤からの切替えが国内でも承認された場合、治療の選択肢が増える。
- 2) 小児を対象にした臨床試験結果を報告した海外の 1 文献において、他の ESA 製剤の皮下投与時に比較して疼痛が低かったと報告されている。しかし、「2.医療上の有用性」で記載したとおり、本剤が欧米で小児に対して標準的治療法に位置付けられているほどの使用実績や成人と同様に小児でも本剤投与時の疼痛が比較的少ないとするエビデンスは十分ではないと考えられる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 「医療上の必要性に係る基準」への該当性に記述したとおり、持続型の ESA として、既にダルベポエチンアルファが承認されており、投与頻度の低減に関するニーズは一定程度満たされていると考える。また、本邦における小児腎性貧血患者数は約 250 例と非常に少数であることに加え、現在、透析を必要とする又は不要な生後 3 か月から 18 歳未満の小児及び青年期の慢性腎臓病による貧血を対象に、経口製剤である HIF-PH 阻害剤の開発が本邦で進められている。ダプロデュスタットの国際共同第 III 相臨床試験に本邦からも複数の施設が参加している (NCT05682326, jRCT2041220113)。これらの状況を鑑みると、患者数が少なく既存の類似薬が承認されている中で、穿刺時及び薬液注入時の疼痛の懸念がない経口製剤が開発中であることから、仮に本剤の臨床試験を実施する場合には症例登録に長期間を要することが予想され、適応取得のための開発治験実施は困難である。

用法・用量の妥当性で説明したとおり、海外で実施された小児腎性貧血を対象とした臨床試験の結果を参考とすることは妥当と考えられるため、開発治験を実施せずとも、本邦における効能・効果及び用法・用量を設定することは可能であると考ええる。

5. 備考

<その他>
なし

6. 参考文献一覧

- 1) Ishikura K, Uemura O, Ito S, et al; Pediatric CKD Study Group; Japan Committee of Measures for Pediatric CKD of the Japanese Society of Pediatric Nephrology. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Sep;28(9):2345-55.
- 2) 我が国の慢性透析療法の現況 (2022 年 12 月 31 日現在) 透析会誌 2023;56(12):473-536
- 3) ダルベポエチンアルファ申請資料
- 4) 医薬食品局審査管理課. ネスブ注射液審議結果報告書. 平成 25 年 9 月 2 日.
- 5) 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. 2015.透析会誌 2016;49(2):89-158.
- 6) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2012; 2(4)[Suppl 2]: 279-335.
- 7) NICE guideline [NG203], Chronic kidney disease: assessment and management. Published: 25 August 2021 Last updated: 24 November

- 2021.
- 8) Fischbach M, Wühl E, Reigner SCM, Morgan Z, Schaefer F. Efficacy and Long-Term Safety of C.E.R.A. Maintenance in Pediatric Hemodialysis Patients with Anemia of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018 Jan 6;13(1):81-90.
 - 9) Warady BA, Meyer Reigner S, Tirodkar C, Drozd D. Subcutaneous C.E.R.A. for the Maintenance Treatment of Anemia in Pediatric Patients With CKD: A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study. *Am J Kidney Dis* 2023 Jun;81(6):684-694.e1.
 - 10) Chanu P, Schaefer F, Warady BA, Schmitt CP, Reigner B, Schnetzler G, et al. Model-based approach for methoxy polyethylene glycol-epoetin beta drug development in paediatric patients with anaemia of chronic kidney disease. *Br J Clin Pharmacol* 2020 Apr;86(4):801-11.
 - 11) 中倉兵庫, 白数明彦, 松村英樹, 芦田明, 玉井浩. 小児慢性腎不全患児に対するエポエチンベータペゴルの使用経験. *日本小児腎臓病学会雑誌* 2014.04;27(1Suppl):149.
 - 12) Vanrenterghem Y, Bárány P, Mann JF, Kerr PG, Wilson J, Baker NF, et al; European/Australian NESP 970200 Study Group. Randomized trial of darbepoetin alfa for treatment of renal anemia at a reduced dose frequency compared with rHuEPO in dialysis patients. *Kidney Int* 2002 Dec;62(6):2167-75.
 - 13) European Medicines Agency. Mircera Assessment report. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/mircera-h-c-000739-ii-0092-epar-assessment-report-variation_en.pdf. Accessed May 29, 2024.