

(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 (3))

1. 要望内容に関連する事項

会社名	協和キリン株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IVS-33
	成分名 (一般名)	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
	募集対象の分類 (必ずいずれかにチェックする。複数に該当する場合は、最も適切な1つにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 国内第Ⅲ相の医師主導治験が実施中又は終了したもの <input checked="" type="checkbox"/> 優れた試験成績に係る論文が権威のある学術雑誌等で公表されているもの ※希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと見込まれるものについては、必ずしも該当しない場合であっても可とする。 <input type="checkbox"/> 先進医療Bで一定の実績があるもの
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。)	未熟児貧血
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	通常、ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として1回 10 µg/kg を週1回皮下投与する。ただし、早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が 10 g/dL (ヘマトクリット値で 30%) 前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。なお、貧血症状の程度により適宜増減する。
	備考	(特記事項等) <input checked="" type="checkbox"/> 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)

<p>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。)</p>	<p>約 14,000 人 <推定方法> 未熟児貧血の適応を有する「エポエチンベータ」、「エポエチンカッパ」及び「エポエチンアルファ」が当該適応で使用された患者数は把握できないため、未熟児貧血の治療薬の使用人数から患者数を推定することは困難であった。 エスポー[®]の第Ⅲ相試験は出生体重 2.0 kg 未満の患者を対象としていた。人口動態調査によると過去 5 年(2018～2023 年)の 2.0 kg 未満での出生数割合は 1.9～2.0%であった。今後の年間出生数を 70 万人程度とすると最大 14,000 人と想定される。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p><input type="checkbox"/>現在開発中 { <input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中 }</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない { <input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input type="checkbox"/>国内開発なし }</p> <p>(特記事項等)</p>
<p>企業としての開発の意思</p>	<p><input type="checkbox"/>あり <input checked="" type="checkbox"/>なし</p> <p>(開発が困難とする場合、その特段の理由)</p> <p>「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」の「(4) 上記の(1)から(3)を踏まえた要望の妥当性について」に記載したように、本要望の内容は、現在までに得られているエビデンスから、「医療上の必要性に係る基準」における有用性の基準を満たさないと考える。加えて、「4. 実施すべき試験の種類とその方法案」に記載した通り、本邦での臨床試験の実施可能性は低いと考えられる。したがって開発は困難である。</p>

「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（致死的な疾患）
- 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）

新生児期は、胎盤呼吸から肺呼吸への移行により血中酸素濃度が上昇し、成人ヘモグロビンへの移行に伴う溶血が並行する。そのために、貧血に対するエリスロポエチン産生が不応となる。貧血に伴い呼吸不全（頻呼吸や無呼吸など）や心不全（頻拍、末梢循環障害など）が進行し、体重増加不良に至る。早産・低出生体重ほど重篤化する。重篤化すれば赤血球製剤を要する。新生児期と成人期の赤血球は形態も機能も異なっているため、非生理的作用により呼吸器・消化管・網膜等への不可逆的な合併症に影響する。

2. 医療上の有用性

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外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
- エ 上記の基準に該当しない

（上記に分類した根拠）

ネスプ[®]は既存のエポエチン製剤と比較して半減期が長い。したがって、投与頻度が週2回から1回へと少なくなった場合に、患者への侵襲性を低減するとの本要望の内容は一定程度理解できる。一方、休薬した場合にも造血作用が持続し、過度の造血亢進の懸念もある。

新生児では、腎機能や肝機能が未熟であり、薬物の代謝・排泄に個人差が大きい。また、体重やヘモグロビン値の変動が大きいため、頻回かつ少量での調整が必要となる。さらに、投与間隔が長い薬剤では血中濃度の変動が大きくなりやすく、急激な貧血変動に対応しきれない可能性がある一方、短い投与頻度であれば、血中薬剤濃度を安定させやすく、より緻密なコントロールが可能である。加えて、直接的なエビデンスは限定的ではあるものの、未熟児では、未熟な造血系における過剰刺激や炎症環境が赤芽球癆の発症リスクを高める可能性^{企業見解1)}、過剰な造血要求が骨髄のリソース枯渇や抑制を誘発する可能性^{企業見解2)}、過度の赤血球増加によって循環器に過度の負担をかけるリスクがある^{企業見解3)}。そのため、未熟児貧血の治療としては、より細かな調整が可能な治療方法の方が適している可能性がある。

ネスプ[®]は投与頻度軽減が患者への侵襲性を低減する一方で、エポエチン製剤と比較して作用が持続し、過度の造血亢進の懸念があることを踏まえると、状態が不安定な患者等では、より細かな調整が可能なエポエチン製剤の方が適している場合があると考えられる。

これらのことから、ネスプ[®]が既存治療であるエポエチン製剤と比較して有用性が特段優れているとは言えないと考える。

	<p>なお、腎性貧血の適応において、ネस्प®の審査報告書^{企業見解4)}の機構見解^{注釈1)}によれば、ネस्प®は既存のエポエチン製剤より半減期が長く、薬理作用が持続することが示されている。このことから、投与頻度が減少できる反面、休薬した場合にも造血作用が持続し、過度の造血亢進の懸念があるとも指摘されている。したがって、状態が不安定、又はHb濃度を慎重に調整する必要がある患者には、作用時間が短く、より細かな用量調整が可能なエポエチン製剤の使用が適切な場合があると機構は指摘している。</p>
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. 要望内容に係るエビデンスの状況

国内第Ⅲ相の医師主導治験の実施状況	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中 <input type="checkbox"/> 終了
	〔国内第Ⅲ相の医師主導治験の概要〕
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線
	臨床試験登録ID
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)
	中間解析又は最終解析結果の概要
備考	
優れた試験成績が論文等で公表されているもの	〔論文等における試験成績の概要〕
	※詳細については「3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載すること。
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線
	根拠とする論文等の名称
	臨床試験登録ID
効能・効果	

	(または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	試験成績の概要	
	特に優れた試験成績と判断した理由	
	希少疾病用医薬品の指定要件を満たすと判断する理由 (該当する場合に記載する。)	
	備考	
先進医療 B での実績	<input checked="" type="checkbox"/> 未実施 <input type="checkbox"/> 実施中	
	〔先進医療 B の概要〕	
	要望に関する内容以外を含む場合、要望内容に関連する箇所に下線	
	臨床試験登録 ID	
	効能・効果 (または効能・効果に関連する事項)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連する事項)	
	実績の概要 (結果が得られている場合)	
	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) 2025年8月14日 PubMedにて (Darbepoetin + infant) で検索し、65報がヒットした。
- 2) これら65報のうち、未熟児貧血に関連するものとして22報が抽出された。
- 3) 22報のうち、学会要望にて引用されていない報告として、7報が抽出された。
- 4) これら7報についてフルテキストより吟味を行った結果、以下1報においてダルベポエチンのプラセボ対照ランダム化比較試験を行っていた。

<海外における臨床試験等>

- 1) Darbepoetin, Red Cell Mass, and Neuroprotection in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. Robin K Ohls et al. JAMA Pediatr. 2025 May 12:e250807. [企業見解5](#))

2017年9月～2019年11月の間に、33の新生児集中治療室からなる19の Neonatal Research Network centers において、妊娠23 0/7週～28 6/7週の乳児を対象に実施された無作為化臨床試験である。生後36時間以内の乳児を週1回のプラセボ群もしくは週1回のダルベポエチン (10 µg/kg) 群に割り付け、静脈注射もしくは皮下注射にて妊娠後年齢35週まで投与した。

主要評価項目である22～26ヵ月における Bayley 乳幼児発達尺度第3版の平均認知複合スコアはプラセボ群とダルベポエチン群でほぼ同等であった (Mean [SD]: 80.7 [19.5] darbepoetin vs 80.1 [18.7] placebo, adjusted mean difference, -0.23 [95% CI, -3.09 to 2.64])。

プラセボ群と比較して、ダルベポエチン群では、無輸血が多く (40% [127 of 319] vs 21% [70 of 327]; adjusted relative risk [RR], 1.3; 95% CI, 1.2-1.5)、輸血の回数が少なく (mean [SD], 2.3 [3.1] vs 3.3 [3.5])、ドナー数が少なく (mean [SD], 1.6 [2.3] vs 2.2 [2.3])、2週齢までの赤血球量が多く (adjusted mean difference, 3.2; 95% CI, 1.7-4.7)、2週齢までの平均ヘマトクリット値が高く (adjusted mean difference, 2.8; 95% CI, 2.1-3.6)、グレード1を超える気管支肺は少なかった (35% [91 of 261] vs 46% [128 of 277]; RR, 0.78; 95% CI, 0.64-0.96)。

stage 2 を超える未熟児網膜症の発生率は両群間で同程度であり、ダルベポエチン群で13% (273名中35名) であったのに対し、プラセボ群では16% (279名中45名) であった。有害事象に群間差はなかった。

<日本における臨床試験等^{*}>

追加報告なし

※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

追加報告なし

(3) 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) 「(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」に記載した通り、本邦での臨床試験成績に関する報告はない。この他、未熟児貧血患者にネスプ[®]を使用した症例報告の情報はない。

(4) 上記の (1) から (3) 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 >

ネスプ[®]の海外でのエビデンスに基づき、ネスプ[®]が本邦の未熟児貧血患者に対し有効性を示す可能性は十分あると考える。

< 要望用法・用量について >

海外でのエビデンスから、本邦の未熟児貧血患者に対して、成人と比較して体重あたりの投与量が、より高用量の投与が求められることは理解できる。

一方、ネスプ[®]の添付文書によれば、本邦でのネスプ[®]の腎性貧血に対する承認用量は、小児での初回用量として血液透析では週 1 回 0.33 µg/kg、腹膜透析及び保存期では 2 週に 1 回 0.5 µg/kg である^{学会要望 2)}。維持用量としては、1 段階ずつの増量を前提として、より高用量の投与が承認されている。しかし、小児に対して 1 回 3 µg/kg を超えて投与する場合は慎重に投与することとされている。

また、本邦でのエスポー[®]の未熟児貧血に対する承認用量は週 2 回、1 回あたり 200 IU/kg である。この用量は、ネスプ[®]の審査報告書にある切替え比率に従うと、ネスプ[®]の週 1 回 2 µg/kg に相当する^{企業見解 4)}。

以上より、本要望の用法・用量である週 1 回 10 µg/kg は、本邦でのネスプ[®]及びエリスロポエチン製剤の承認用量を大きく上回る。したがって、海外試験及び本邦での小規模探索試験のみから、本邦での未熟児貧血に対するネスプ[®]の本用量の安全性を適切に評価することは困難と考える。

なお、ネスプ[®]を静脈注射した場合の最大血中濃度は皮下注射時の最大血中濃度を上回ることが想定される。

< 臨床的位置づけについて >

ネスプ[®]は既存のエポエチン製剤と比較して半減期が長い。したがって、投与頻度が週 2 回から 1 回へと少なくなった場合に、患者への侵襲性を低減するとの本要望の内容は一定程度理解できる。一方、休薬した場合にも造血作用が持続し、過度の造血亢進の懸念もある。

新生児では、腎機能や肝機能が未熟であり、薬物の代謝・排泄に個人差が大きい。また、体重やヘモグロビン値の変動が大きいため、頻回かつ少量での調整が必要となる。さらに、投与間隔が長い薬剤では血中濃度の変動が大きくな

りやすく、急激な貧血変動に対応しきれない可能性がある一方、短い投与頻度であれば、血中薬剤濃度を安定させやすく、より緻密なコントロールが可能である。加えて、直接的なエビデンスは限定的ではあるものの、未熟児では、未熟な造血系における過剰刺激や炎症環境が赤芽球癆の発症リスクを高める可能性、過剰な造血要求が骨髄のリソース枯渇や抑制を誘発する可能性、過度の赤血球増加によって循環器に過度の負担をかけるリスクがある。そのため、未熟児貧血の治療としては、より細かな調整が可能な治療方法の方が適している可能性がある。

ネスプ[®]は投与頻度軽減が患者への侵襲性を低減する一方で、エポエチン製剤と比較して作用が持続し、過度の造血亢進の懸念があることを踏まえると、状態が不安定な患者等では、より細かな調整が可能なエポエチン製剤の方が適している場合があると考えられる。

これらのことから、ネスプ[®]が既存治療であるエポエチン製剤と比較して有用性が特段優れているとは言えない。また、既存治療であるエポエチン製剤の投与頻度が要因となって治療困難となっているとの報告は確認できておらず、ネスプ[®]による投与頻度の減少を以って既存治療に置き換わる治療とはならないと考える。

なお、腎性貧血の適応において、ネスプ[®]の審査報告書^{企業見解4)}の機構見解^{注釈1)}によれば、ネスプ[®]は既存のエポエチン製剤より半減期が長く、薬理作用が持続することが示されている。このことから、投与頻度が減少できる反面、休薬した場合にも造血作用が持続し、過度の造血亢進の懸念があるとも指摘されている。したがって、状態が不安定、又はHb濃度を慎重に調整する必要がある患者には、作用時間が短く、より細かな用量調整が可能なエポエチン製剤の使用が適切な場合があると機構は指摘している。

注釈1：ネスプ[®]の審査報告書^{企業見解4)}の40頁には、機構の見解が以下のよう
に記載されている。

「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、本薬は 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、また、投与開始初期の Hb 濃度上昇速度は多くの患者で 2008 年版ガイドラインにおいて注意喚起されている 0.5g/dL/週以内であり、著しい Hb 濃度上昇作用が認められたとしても休薬により対応可能であると考えられるため、本薬を腎性貧血の治療に使用することに大きな問題はないと考える。

ただし、本薬は rHuEPO 製剤より半減期が長く、薬理作用が持続する可能性があることから、投与頻度が減少できる反面、休薬した場合にも造血作用が持続し、過度の造血亢進による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合併症を有する患者、HD 導入開始直後で状態が不安定な患者等に対しては、持

続型製剤である本薬により腎性貧血治療を開始することは推奨できないと考える。また、rHuEPO 製剤から本薬への切替えにおいても、状態が不安定な患者や rHuEPO 製剤の投与量が一定しない場合等には、切替えは推奨されないと考える。」

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本邦において未熟児貧血患者を対象とした試験としては、小規模患者を対象とした探索的試験が現実的と考える。メディカルデータビジョン株式会社の2024年1～12月までの診療データベース（2025年10月22日分析）において未熟児貧血と診断された0歳の患者数は6067人であり、そのうちエリスロポエチン製剤の投与対象となった患者は1432人であった*。エリスロポエチン製剤の治療対象となる患者割合並びに、既に従来品が使用されており、これらの投与頻度が要因となって治療困難となっているとの報告は確認できていない現況をふまえると、上記の試験の実施可能性は低いと考える。さらに、日本人患者における至適用量の設定については追加検討が必要な可能性があると考える。

*Copyright © 2025 メディカル・データ・ビジョン（株）, MDV analyzer 2024年1～12月 MAT をもとに作成, 無断転載禁止

5. 備考

<その他>
特になし

6. 参考文献一覧

<学会要望書に記載済みの参考文献>

学会要望 1. エスポー750_エポエチン アルファ (遺伝子組換え) _添付文書

学会要望 2. ネスプ_ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) _添付文書

<企業見解で追加した参考文献>

企業見解 1. Christensen RD, Bahr TM, Pakdeeto S, Supapannachart S, Zhang H. Perinatal hemolytic disorders and identification using end tidal breath carbon monoxide. *Curr Pediatr Rev.* 2023;19(4):376-87.

企業見解 2. Widness JA. Pathophysiology of anemia during the neonatal period, including anemia of prematurity. *Neoreview.* 2008 Nov 1;9(11):e520. doi: 10.1542/neo.9-11-e520.

企業見解 3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19;361(21):2019-32.

企業見解 4. ネスプ® [審査報告書]. 東京都: 協和キリン株式会社; 2010.

企業見解 5. Ohls RK, Das A, Tan S, Lowe JR, Schibler K, Beauman SS, et al. Darbepoetin, red cell mass, and neuroprotection in preterm infants: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2025 May 12:e250807