

IV-185

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望 (募集対象 (1) (2))

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名 ; 日本小児腎臓病学会) <input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名 ;) <input type="checkbox"/> 個人 (氏名 ;)	
要望する医薬品	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
	会社名	中外製薬株式会社
	国内関連学会	日本小児 PD・HD 研究会、日本小児腎不全学会 (選定理由) 腎性貧血を合併する慢性腎臓病や腎不全の患者を対象としている学会であるため
	未承認薬・適応外薬の分類 (必ずいずれかをチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する効能・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 (要望する用法・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" data-bbox="507 219 1166 454"> <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> <p data-bbox="515 470 1050 524"> <small>*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</small> </p> <p data-bbox="507 616 1382 741"> 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。 </p> <p data-bbox="507 757 1382 972"> 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。 </p> <p data-bbox="523 987 1382 1120"> （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。 </p> <p data-bbox="507 1198 935 1272"> <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>	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
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																								
希少疾病用医薬品の該当性 （推定対象患者）	約 600-700 人 <推定方法> ① 保存期慢性腎臓病による腎性貧血の症例 日本の腎代替療法導入前の、3 カ月から 15 歳の小児慢性腎臓病(Stage3~5) の有病率は 2.98/100,000 人とされ、小児人口を 1500 万人とするとおおよそ Stage3 350 人、Stage4 120 人、Stage5 30 人と想定される ¹⁾ 。Stage 3 では 73%、Stage 4 では 87%、Stage5 は 93%が腎性貧血を起こす ²⁾ ため、小児の保存期慢性腎臓病患者で ESA 適応となるものは 400 人ほどと算出できる。 ② 腹膜透析 (PD) 症例 1998 年の 15 歳未満の透析患者数は 179 例であった ³⁾ 。透析患者はほぼ全例腎性貧血がある。少子化や透析を経ずに移植に向かう症例の増加を考慮すると、現在の透析患者数はそれよりも減少していることが想定される。小児で大部分の症例で PD が選択されること ⁴⁾ から、200-300 人と想定する。 ③ 血液透析 (HD) 症例 1998 年の 15 歳未満の透析患者数は 179 例であった ³⁾ 。透析患者はほぼ全例腎性貧血がある。少子化や透析を経ずに移植に向かう症例の増加を考慮すると、現在の透析患者数はそれよりも減少していること、血液透析患者は全体の 15%程度であること ⁴⁾ から、50 人と想定する。	1) Ishikura K, et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results																								

<p>数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>of a nationwide survey in Japan. <i>Nephrol Dial Transplant</i> 2013;28:2345-55</p> <p>2) Atkinson MA, et al. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NARPTCS. <i>Pediatr Nephrol</i> 2010;25(9):1699-706</p> <p>3) Hattori S. The 1998 report of the Japanese National Registry data on pediatric end-stage renal disease patients. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2002;17(6):456-61</p> <p>4) Hirano D, et al. Survival analysis among pediatric patients receiving kidney replacement therapy: a Japanese nationwide cohort study. <i>Pediatr Nephrol</i> 2022;e-published</p>
<p>国内承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する)</p> <p>【効能・効果】 腎性貧血</p> <p>【用法・用量】 〈血液透析患者〉</p> <p>6.1 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 µg を2週に1回静脈内投与する。</p> <p>6.2 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 µg 又は 150 µg を4週に1回静脈内投与する。</p> <p>6.3 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 µg を4週に1回静脈内投与する。</p> <p>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 250 µg とする。</p> <p>〈腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者〉</p> <p>6.4 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 µg を2週に1回皮下又は静脈内投与する。</p> <p>6.5 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 µg 又は 150 µg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。</p>

	<p>6.6 維持用量</p> <p>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 µg を4週に1回皮下又は静脈内投与する。</p> <p>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 250 µg とする。</p> <p>5)ミルセラ添付文書（中外製薬）</p>
<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、該当すると考えた根拠について記載する。）</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）</p> <p><input type="checkbox"/> 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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 （上記の基準に該当すると考えた根拠）</p> <p>小児慢性腎臓病の約 90%が先天性疾患であり、根本的な治癒が期待できず進行性である。その主要合併症である小児の腎性貧血においては、Hb 値が 11 g/dL 未満の場合には、11 g/dL 以上と比較して、死亡のリスクや透析導入後 1 年以内の入院率が高くなること⁶⁾、左室肥大の合併が有意に高くなること⁷⁾、患者の QOL が低下すること⁸⁾が報告されている。さらに 2013 年に報告された国際小児腹膜透析ネットワーク（International Pediatric Peritoneal Dialysis Network:IPPN）による解析でも、Hb 値 11 g/dL 未満群の生存率は Hb 値 11 g/dL 以上の群に比し有意に低かった⁹⁾と報告されている。そのため合併症ではあるが日常生活に著しい影響を及ぼす疾患と考える。</p> <p>6) Warady BA, et al. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. <i>Pediatr Nephrol</i> 2003; 18: 1055–62.</p> <p>7) Mitsnifes MM, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2–year follow–up study. <i>J Pediatr</i> 2006; 149: 671–5.</p> <p>8) Gerson A, et al. for the Council on Pediatric Nephrology and Urology of New York/New Jersey and the Kidney and Urology Foundation of Anemia: Anemia and health–related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. <i>Am J Kidney Dis</i> 2004; 44: 1017–23.</p> <p>9) Borzych–Duzalka D, et al. for the International Pediatric Peritoneal Dialysis Network(IPPN)registry: Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. <i>J Am Soc Nephrol</i> 2013; 24: 665–76.</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 既存の療法が国内にない</p>

<p>複数の項目に該当する場合、最も適切な1つにチェックする。)</p>	<p><input type="checkbox"/> イ 欧米等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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ 欧米等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</p> <p>(上記の基準に該当すると考えた根拠)</p> <p>エポエチンベータペゴル (本薬) は、血中半減期が長く、維持期の投与は 4 週に 1 回の頻度でよい ESA であり、CERA (Continuous Erythropoietin Receptor Activator) と呼ばれる。</p> <p>小児の透析患者の約 8 割が腹膜透析患者であるため、ESA は静脈内投与ではなく皮下投与されることが多く、皮下投与のためだけに来院回数が増加することがある。また ESA の皮下注は疼痛が強く、小児患者にとって大きな苦痛と恐怖になっている。本薬剤は他の ESA 製剤と比較して投与必要回数が 4 週に 1 回と少なく、来院および皮下注射頻度を少なくでき、かつ Hb 維持効果も優れている。また成人での検討では、本薬の皮下投与時の疼痛はダルベポエチンアルファ (DA) よりも軽度であることが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。そのため、欧米では小児承認が適応追加となり標準治療となっている。本邦小児に対しても同様の効果が期待され、かつ処置を要する回数が少なく、処置時の疼痛が少なく済むことは、小児にとって大きなメリットと考える。</p> <p>10) 筒井貴朗ら. Epoetin beta pegol (ミルセラ®) の皮下投与時の疼痛は darbepoetin alfa (ネスプ®) より軽度である. <i>BIO Clinica</i> 2012;27(4):81-89</p> <p>11) 岡雅俊ら. 腹膜透析患者を対象とした C.E.R.A. とダルベポエチンアルファの皮下投与時の疼痛比較. <i>Therapeutic Reseach</i> 2012;33(3):413-9</p>
<p>追加のエビデンス (使用実態調査を</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 可 <input type="checkbox"/> 不可</p> <p>(必ずいずれかをチェックする。)</p>

含む) 収集への協力	
備考	

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。)	<input checked="" type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input checked="" type="checkbox"/> 独国 <input checked="" type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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） Mircera 販売：F. Hoffmann-La Roche Inc. 製造：Vifor (International) Inc. 12) Mircera®添付文書(Hoffmann-La Roche Inc.)
	効能・効果 <u>Mircera is an erythropoiesis-stimulating agent (ESA) indicated for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease (CKD) in:</u> ・ adult patients on dialysis and adult patients not on dialysis ・ <u>pediatric patients 5 to 17 years of age on hemodialysis who are converting from another ESA after their hemoglobin level was stabilized with an ESA.</u> 慢性腎臓病(CKD)に伴う貧血の治療 ・ 血液透析を受けている5~17歳の小児患者で、他のESAによりHb値が安定した後に他のESAから切り替える場合	
	用法・用量 Administer Mircera intravenously once every 4 weeks to pediatric patients (ages 5	

		<p>to 17 years) whose hemoglobin level has been stabilized by treatment with an ESA. Administer Mircera as an intravenous injection at the dose (in micrograms) based on the total weekly ESA dose at the time of conversion (see Table 2).</p> <p>Table 2 Mircera Starting Doses for Pediatric Patients Currently Receiving an ESA</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Epoetin alfa</th> <th>Darbepoetin alfa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 x previous weekly epoetin alfa dose (Units)/125 e.g., 4 x 1500 Units of epoetin alfa per week/125 = 48 mcg of Mircera once every 4 weeks</td> <td>4 x previous weekly darbepoetin alfa dose (mcg)/0.55 e.g., 4 x 20 mcg of darbepoetin alfa per week/0.55 = 145.5 mcg of Mircera once every 4 weeks</td> </tr> </tbody> </table> <p>ESA で Hb 値が安定している小児患者(5~17歳)に対して、4週に1回、静脈内投与する。Table2のように切替え前の1週間のESA総投与量に基づいて静脈内投与する。</p>	Epoetin alfa	Darbepoetin alfa	4 x previous weekly epoetin alfa dose (Units)/125 e.g., 4 x 1500 Units of epoetin alfa per week/125 = 48 mcg of Mircera once every 4 weeks	4 x previous weekly darbepoetin alfa dose (mcg)/0.55 e.g., 4 x 20 mcg of darbepoetin alfa per week/0.55 = 145.5 mcg of Mircera once every 4 weeks
Epoetin alfa	Darbepoetin alfa					
4 x previous weekly epoetin alfa dose (Units)/125 e.g., 4 x 1500 Units of epoetin alfa per week/125 = 48 mcg of Mircera once every 4 weeks	4 x previous weekly darbepoetin alfa dose (mcg)/0.55 e.g., 4 x 20 mcg of darbepoetin alfa per week/0.55 = 145.5 mcg of Mircera once every 4 weeks					
	備考	EMAでの承認をもって、2023年6月30日に米国規制当局に血液透析以外の適応追加申請提出				
英国	販売名(企業名)	MIRCERA 販売: Roche Registration GmbH 製造: Roche Pharma AG				
	効能・効果					
	用法・用量					
	備考	EMAでの承認をもって、2023年8月23日に英国規制当局に適応追加申請提出				
独 国	販売名(企業名)	MIRCERA 販売: Roche Registration GmbH 製造: Roche Pharma AG 13) MIRCERA 添付文書 (Roche Registration GmbH) Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/ .				
	効能・効果	Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in paediatric patients from 3 months to less than 18 years of age who are converting from another erythropoiesis stimulating agent (ESA) after their haemoglobin level was				

		<p>stabilised with the previous ESA . 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)</p>																														
	<p>用法・用量</p>	<p>Paediatric patients whose haemoglobin level has been stabilised by treatment with an ESA can be converted to methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered once every 4 weeks as an IV or SC injection, but keeping the same administration route. The starting dose of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta is calculated based on the total weekly ESA dose at the time of conversion.</p> <p>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、下記の表を参考に算出する。</p> <p>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</p> <table border="1" data-bbox="719 1189 1270 1435"> <thead> <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> </thead> <tbody> <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> </tbody> </table> <p>If a dose adjustment is required to maintain the target haemoglobin concentration above 10 g/dl, the 4 weekly dose may be adjusted by approximately 25%.</p> <p>If the rise in haemoglobin is greater than 1 g/dl (0.62 mmol/l) over 4 weeks or the haemoglobin level is increasing and approaching 12 g/dl (7.45 mmol/l), the methoxy polyethylene glycol-epoetin beta dose is to be reduced by approximately 25%.</p> <p>If the haemoglobin level continues to increase following dose reduction, therapy is to be interrupted until the haemoglobin level begins to</p>	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																														

		<p>decrease, at which point therapy should be restarted at a dose approximately 25% below the previously administered dose.</p> <p>Dose adjustments should not be made more often than once every 4 weeks.</p> <p>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。</p> <p>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。用量調節の頻度は 4 週間に 1 回以上あけること。</p>
	備考	
仏 国	販売名（企業名）	<p>MIRCERA</p> <p>販売：Roche Registration GmbH</p> <p>製造：Roche Pharma AG</p> <p>13) MIRCERA 添付文書（Roche Registration GmbH） Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu/.</p>
	効能・効果	<p>Treatment of symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in paediatric patients from 3 months to less than 18 years of age who are converting from another erythropoiesis stimulating agent (ESA) after their haemoglobin level was stabilised with the previous ESA .</p> <p>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）</p>
	用法・用量	<p>Paediatric patients whose haemoglobin level has been stabilised by treatment with an ESA can be converted to methoxy</p>

polyethylene glycol-epoetin beta administered once every 4 weeks as an IV or SC injection, but keeping the same administration route. The starting dose of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta is calculated based on the total weekly ESA dose at the time of conversion.

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、下記の表を参考に算出する。

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

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

If a dose adjustment is required to maintain the target haemoglobin concentration above 10 g/dl, the 4 weekly dose may be adjusted by approximately 25%.

If the rise in haemoglobin is greater than 1 g/dl (0.62 mmol/l) over 4 weeks or the haemoglobin level is increasing and approaching 12 g/dl (7.45 mmol/l), the methoxy polyethylene glycol-epoetin beta dose is to be reduced by approximately 25%.

If the haemoglobin level continues to increase following dose reduction, therapy is to be interrupted until the haemoglobin level begins to decrease, at which point therapy should be restarted at a dose approximately 25% below the previously administered dose.

Dose adjustments should not be made more often than once every 4 weeks.

目標 Hb 値を 10g/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1g/dLを超えた場合や、Hb値が上昇し12g/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。用量調節の頻度は4週間に1回以上あけること。	
		備考		
	加国	販売名（企業名）	MIRCERA Hoffmann-La Roche 14) MIRCERA 添付文書 (Hoffmann-La Roche)	
		効能・効果	■小児 適応なし	
		用法・用量	■小児 記載なし	
		備考		
	豪州	販売名（企業名）	Mircera 販売：Roche Products Pty Limited 15) Mircera®添付文書 (Roche Products Pty Limited) AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION	
		効能・効果	■小児 適応なし	
		用法・用量	■小児 記載なし	
		備考		
	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。)	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 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を下線）		
		米国	ガイドライ ン名	なし
			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	
	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	なし
		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	なし
		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	なし	
	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 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	なし
		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) RCT の検索

データベース Pub Med

検索式 ((((((mircera[All Fields]) OR (C.E.R.A.[All Fields])) OR ("Epoetin Beta Pegol"[All Fields])) OR ("methoxy polyethylene glycol-epoetin beta"[All Fields])) OR ("Continuous EPO receptor activator"[All Fields])) OR ("Continuous erythropoiesis receptor activator"[All Fields])) AND (((pediatrics[All Fields]) OR (pediatric[All Fields])) OR (child[All Fields])) OR (children[All Fields]))

<海外における臨床試験等>

16) Cano F, et al, Continuous EPO receptor activator therapy of anemia in children under peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:1303-10

目的：PD 小児患者の貧血において本薬の有効性と安全性を評価する。

方法：単施設での前向き pre-post デザイン。小児 PD 患者で、エポエチンアルファの皮下注を受けている 16 例（9.7±3.9 歳）を対象に、エポエチンアルファの皮下注から 2 週に 1 回の本薬の皮下注に切り替え、以下の項目を調査した。

用法・用量：0.5 µg/kg を 2 週に 1 回皮下注射で開始。ベースライン値に対して Hb

値の上昇が認められた場合は、投与量を 25%増量。ベースライン値以下に Hb 値が減少した場合は、投与量を 50%増量。ベースライン値より 1g/dL 以上増加した場合は投与量を 25%減量し、Hb 値がベースライン値より 2g/dL 以上増加した場合は投与量を 50%減量。Hb 値が 13.0g/dL を超えた場合は、治療を月 1 回に切替え。

主要評価項目：Hb 値 > 11 g/dL の達成

副次的評価項目：本薬の必要量

結果：試験開始時の平均 Hb 値は 10.8 ± 1.9 g/dL で、試験開始 3 カ月目に目標 Hb 値に到達（平均 Hb 値 11.3 ± 1.4 g/dL）した。最終観察時の Hb 値は 12.2 ± 1.2 g/dL、本薬投与量は 1.6 ± 0.67 μg/kg であった。有害事象は観察されなかった。本薬はエポエチンアルファから切り替えた後、Hb 値を保つのに効果的で安全な治療だった。目標 Hb 値に到達するための本薬の必要量は、成人での既報の必要量よりも多かった。

17) Wedekin M, et al. Effective treatment of anemia in pediatric kidney transplant recipients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. *Pediatr Transplantation* 2011;15:329-33

目的：腎移植後の小児患者の Hb 値における本薬の影響を評価する

対象：腎移植後の小児患者 12 例（6.4-17.2 歳）

方法：前向き研究。6 か月間、本薬を投与し、以下の項目を調査した。

用法・用量：投与量は、ダルベポエチンらの切替え症例は投与前のダルベポエチンの週あたりの投与量から換算（詳細未記載）され、ESA 未使用の症例には、 2.3 μg/kg/月（約 0.6 μg/kg/週）で、月 1 回の経静脈投与が行われた（実際の投与はプレフィルドシリンジの剤型に応じた）。

評価項目：身長、体重、血圧、Hb・Cr・フェリチン・トランスフェリン・PTH、免疫抑制療法の有無

結果：ESA をそれまでに使っていなかった 7 例では有意な Hb 上昇（投与前 9.9 g/dL（ $8.9-10.3$ ），投与後 6 カ月 11.2 g/dL（ $10.4-12.1$ ））が見られた。DA からの切替えの 5 例は Hb 値に有意な変化を認めなかった（投与前 10.3 g/dL（ $9.0-11.9$ ），投与後 6 カ月 11.6 g/dL（ $9.2-13.0$ ）が、切替えにより上昇傾向であった。Hb 値 $11-12$ g/dL を達成したのは 75%だった。試験期間終了時の本薬投与量の中央値は 2.5 μg/kg/月（ $0.7-4.8$ ）であった。明らかな本薬投与による有害事象は認めなかった。

18) Fishbach M, et al. 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;13:81-90

目的：小児 HD 患者で、他の ESA から本薬の静脈内投与への変換係数を決定し、本薬の有効性と長期安全性を検証する。

方法：多施設共同・非盲検の第 II 相試験（The Dose Finding Trial of Pediatrics on Hemodialysis in Nephrology: DOLPHIN）として実施された。HD を受けている 5~17 歳の、本薬以外の ESA を使用している腎性貧血患者 64 例（中央値 12.6 歳（6-17 歳））

を対象とし、他の ESA を中止し本薬を 4 週に 1 回、経静脈的に投与した。16 週間の用量調節期間と 4 週間の評価期間の後に、Hb 値が安定した患者は 1 年間安全性を観察した。

用法・用量：本薬開始用量は、使用していた ESA の使用量から換算係数を用いて算出した。対象患者を 2 群に分け、成人研究で示されている換算係数：中等量（4 µg every 4 weeks for each weekly dose of 250 IU epoetin alfa/beta or 1.1 µg darbepoetin）を使用する群と、それより 2 倍多い換算係数：高用量（4 µg every 4 weeks for each weekly dose of 125 IU epoetin alfa/beta or 0.55 µg darbepoetin）を使用する群とし、比較した。

主要評価項目：本薬への変更後 16-20 週間の Hb 値のベースラインからの変化

結果：高用量群（36 例中 27 例、75%）では、中等量群（12 例中 7 例、58%）よりも多くの患者がベースラインから±1.0g/dl 以内のヘモグロビン値を維持した。同様に高用量群（36 例中 29 例、81%）では、中等量群（12 例中 7 例、58%）に比べて多くの症例が Hb 値が 10.0-12.0 g/dL の目標範囲内に維持された。この研究で定義された、成人研究で示されている換算係数より 2 倍多い変換係数を用いた場合、他の ESA から本薬への切り替え後も安定した Hb 値を達成した

20 週の試験期間中、49 例（77%）が 1 件以上の有害事象を経験し、16 例（25%）が合計 25 件の重篤な有害事象を経験し、1 例が転倒後の頭蓋内血腫により死亡した（治療とは無関係）。その他の患者で有害事象による投与中止や用量変更が必要となった患者はいなかった。2 件の重篤な有害事象（動静脈瘻血栓症およびデバイス内血栓症）は治療に関連したものと考えられた。1 年間の安全性観察期間中、27 例（73%）が 1 件以上の有害事象を経験し、9 例（24%）が合計 12 件の重篤な有害事象を経験した。いずれも治療とは無関係であった。最も一般的な有害事象は、試験期間中では頭痛（14%）、鼻咽頭炎（14%）、高血圧（13%）であり、安全性観察期間では鼻咽頭炎（19%）、頭痛（16%）、高血圧（14%）であった。試験期間中に 1 人以上の患者に発現した重篤な有害事象は、デバイス関連感染（n=3、5%）、気管支炎（n=2、3%）、動静脈瘻（n=2、3%）、血栓症（n=2、3%）であった。高血圧（n=2、5%）は、延長期間中に複数の患者で報告された唯一の重篤な有害事象であった。安全性は成人での研究と同様で、小児に起因する新たな有害事象は認めなかった。

結論：小児 HD 患者の CKD による貧血は、この研究で定義された高用量変換係数を使用して、他の ESA による維持療法から 4 週に 1 回の本薬の静脈内投与に有効かつ安全に切り替えることができる。

19) Chanu P, 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;86(4):801-11

目的：モデルベースのアプローチを適用して、特に小児での本薬の開発を最適化する。
方法：幅広い集団における本薬の薬物動態/薬力学的特性を明らかにするために、小児の第 II 相試験（前述文献 18）、64 例（中央値 12.6 歳（6-17 歳））および成人の第 II 相

および第Ⅲ相試験から得られた薬物動態及び薬力学的データを、モデリングとシミュレーションを用いて分析した。

結論：年齢と体重は薬物動態に影響したが、本薬の薬力学的特性は成人と小児の集団間で類似していた。

20) Schaefer FS, et al. Real-world experience with C.E.R.A. in pediatric dialysis patients fits modeling-based predictions: results from the IPDN registries. *J Am Soc Nephrol.* 2018;(29 Suppl): Abstract TH-PO233

目的：本薬の小児での modeling approach を検証することと、小児患者での本薬の使用を検討すること。

方法：国際小児透析ネットワークの2つの世界的レジストリのうち、IPPNの本薬皮下注患者126人（平均年齢12.0±6.4歳）とIPHNの本薬静注患者32例（平均年齢14.2±5.3歳）について後ろ向きに患者背景、効果（Hb、フェリチン）、安全性（過去6カ月の入院）を調査した。臨床試験データのモデルベース評価も並行して行った。その後、小児患者を対象とした前向きシミュレーションを行った。

結果：1ヵ月あたりの本薬投与量（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重）の中央値 [IQR] は、IPPNで3.0 [2.2;4.9]、IPHNで1.7 [1.1;3.0] であり、平均 (SD) Hb 値 (g/dL) は IPPNで10.8 (1.7)、IPHNで10.5 (1.8) であった。長期的な追跡調査を行った患者では、Hb及びフェリチン値は本薬治療期間中、安定していた。

報告された入院の最も一般的な原因は、IPPNでは高血圧と腹膜炎（19件、両方）、IPHNでは高血圧（7件）と腎盂腎炎（5件）であった。

本薬の維持量とHb値についての前向きシミュレーションの結果は、皮下投与・静脈内投与ともにIPDNで実際に観察されたデータとよく一致した。

結論：本薬の維持量とHb値についての実臨床での結果は、成人と小児の臨床試験に基づいて開発されたモデルに基づくシミュレーションとよく一致した。本薬を使用した場合、PD患者及びHD患者において、Hbとフェリチンの値は臨床的な目標範囲内だった。新たな安全性の問題は認められなかった。

21) Warady BA, et al. 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;81(6):684-94

目的：透析中又は透析導入前のCKDの小児患者における貧血の維持治療のために皮下投与される本薬の最適な開始用量を決定する。

方法：非盲検、単群、多施設の介入研究 (SKIPPER)。HD/PD中又は未透析の3ヵ月から17歳の慢性腎臓病の小児患者40例（平均年齢10.3±5.7歳）を対象とし、他のESAからの変更で4週に1回本薬を皮下投与し、以下の項目を調査した。用法・用量：本薬の皮下投与開始用量は、本薬開始前に使用していたESA量をもとにDOLPHIN study¹⁹⁾で定義された変換係数（4 μg every 4 weeks for each weekly dose of 125 IU epoetin alfa/beta or 0.55 μg darbepoetin）を用い、利用可能なプレフィルドシリンジ

の中から選択した。

主要評価項目：Hb のベースライン値と評価期間内（本薬投与開始 17 週目から 21 週目）の変化。

副次評価項目：評価期間（本薬投与開始 17 週目から 21 週目）の平均 Hb がベースライン値 ± 1 g/dL 以内の人数、ベースライン値 $+1$ g/dL を超えた人数、ベースライン値 -1 g/dL 未満になった人数。評価期間の平均 Hb が 10-12 g/dL の範囲内の人数、10-12 g/dL の範囲外の人数。平均 Hb とベースライン値からの変化。投与開始から評価期間までの用量変化。本薬皮下投与の安全性と PK/PD についても評価した。

結果：主要評価項目について、Hb のベースライン値の平均値は 11.05 g/dL (SD 0.51) で、評価期間における変化の平均値は 0.48 g/dL (SD 1.03) であった。副次評価項目について、38 例のうち、ベースライン値 ± 1 g/dL 以内に維持したのは 19 人、ベースライン値 $+1$ g/dL を超えたのは 15 例、ベースライン値 -1 g/dL 未満になったのは 4 人であった。評価期間の平均 Hb が 10-12 g/dL であったのは 24 例、12 g/dL を超えたのは 12 例、10 g/dL 未満となったのは 2 人であった。本薬の必要量は経時的に減少した。試験治療期間中に症例の 80% が少なくとも 1 件の有害事象を経験した(合計 106 件)。重度の有害事象は 6 例 (15%)、治療関連有害事象は 2 例 (5%) であった。2 例 (5%) は投与量の変更/中断(コア期間中にグレード 2 の貧血を経験したため、投与量を増量)を要した。輸血を必要とした症例は 1 例 (3%) であった。合計 23 件の重篤な事象が 13 人 (33%) の患者に発生したが、すべて試験治療とは無関係と考えられ、1 人を除くすべての患者は治療期間終了までに消失した。試験治療期間中の死亡例は報告されず、有害事象が原因で治療を中止した患者はいなかった。安全性評価期間では、16 例 (64%) に少なくとも 1 つの有害事象が発生し (合計 53 件)、1 例 (4%) は治験責任医師が本薬に関連すると判断した。安全性評価期間中にも死亡例は報告されず、試験治療の中止に至った症例はなく、有害事象による用量変更は必要なかった。安全性は成人および小児の先行研究と変わらなかった。

結論：透析中または透析導入前の、CKD に伴う貧血のある小児において、他の ESA による維持治療から 4 週に 1 回の本薬皮下投与に、用量変換係数を用いて安全かつ有効的に切り替えることができた。

<日本における臨床試験等^{*}>

なし (成人での臨床試験のみ)

※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

22) Bruce G, et al. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: a systematic review. Clin Kidney J 2022;15(8):1483-1505

背景：ESA は 1980 年代に導入されてから CKD における貧血管理に革命をもたらした。現在、様々な ESA の種類、製剤、投与法が存在し、新しい薬剤は投与頻度が少

なくて済む。システマティックレビューとメタ解析は成人では公表されているが、小児の ESA を調査したシステマティックレビューは行われていない。

方法：システマティックレビューとメタ解析の報告すべき項目（PRISMA 声明）に従い調査を行った。CKD 小児における ESA のアウトカムに関する利用可能なすべての文献を、2 人のレビューワーが MEDLINE、CINAHL、Embase テータベースで調査した。組入れ基準は英語で報告された、慢性末期腎不全の小児で ESA についてなんらかのアウトカムの調査がされているものとした。コクランハンドブックの基準を使用して、含まれているすべてのランダム化試験でバイアスのリスクの評価を行った。データ抽出には、無作為化研究および観察研究それぞれに個別の表を準備し評価がなされた。研究の種類、参加者、選択基準、症例の特徴、追跡期間、ESA の種類と投与量、介入とアウトカムは 1 人の筆者により抽出された。

結果：特定された 965 の記事のうち、54 のコホートをカバーする 6 件のランダム化試験と 48 件の観察研究が組み入れられた。合計 38 件の研究で組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）、11 件の研究で DA、3 件の研究で本薬の有効性が評価された。本薬では小児でのランダム化試験は行われておらず、3 つの観察研究がある¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

結論：すべての ESA 製剤と投与方法は有効であり、高用量での有害事象のエビデンスがあった。ESA 療法に抵抗性があると思われる患者には代替療法を強く考慮し、治療を個別化することを支持した。今後の研究では、異なる製剤の有効性の比較や、明確な ESA 抵抗性のコホートにおける治療選択、患者関連指標を統一するための有意義な副次的成果の明確化についての無作為化試験に焦点を当てる必要がある。

（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>

23) Pediatric Dialysis Book

32. Management of Anemia in Children Receiving Chronic Dialysis

In the study of children on chronic hemodialysis performed to determine the required starting dose of CERA based on the previous weekly epoetin alfa/beta or darbepoetin alfa doses, a conversion factor of 4 µg of CERA every 4 weeks for each weekly dose of 125 IU epoetin alfa or beta, or 0.55 µg darbepoetin, was found to be most efficacious¹⁸. Published CERA dosing recommendations in children are intended for transition from another ESA.

Starting dose : 4µg per each prior weekly dose of: 125 IU epoetin 0.55 µg darbepoetin

Interval : Every 4 weeks

Route : subcutaneously or intravenously

32 慢性透析を受けている小児の貧血の管理

切替え前の、週に 1 回のエポエチンアルファ/ベータ又は DA の投与量に基づいた本薬の必要開始量を決定するために行われた慢性血液透析の小児の研究では、週当たり

125 IU のエポエチンアルファかベータ、又は 0.55 μg の DA を、本薬の 4 週間ごとに 4 μg という換算が最も有効であることがわかった。小児における本薬の推奨用量は、他の ESA からの切り替えを想定している。

開始用量：それ以前のお他 ESA の週あたり投与量（エポエチン 125 IU、ダルベポエチン 0.55 μg ）あたり、本薬 4 μg

投与間隔：4 週間ごと

投与経路：皮下投与又は静脈内投与

<日本における教科書等>

1) 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

<海外におけるガイドライン等>

24) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

CERA dosing starts at 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight once every 2 weeks by SC or IV administration for CKD ND and CKD 5D patients, respectively, or 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight once every 4 weeks by SC administration for CKD ND patients.

Unfortunately, there are no RCTs that establish the appropriate dosing of ESA in children. Future research to establish pediatric ESA dosing guidelines is needed, especially for infants and younger children.

本薬の投与は、CKD ND および CKD 5D 患者には 0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を 2 週に 1 回皮下注射または静脈内投与で、もしくは CKD ND 患者には 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を 4 週に 1 回皮下注射投与で開始される。

残念ながら、小児における ESA の適切な投与量を確立した RCT は存在しない。今後、小児の ESA 投与量ガイドラインを確立するための研究が必要であり、特に乳幼児や低年齢の小児に対する研究が必要である。

<日本におけるガイドライン等>

25) 2015 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第 3 章 ESA 投与方法-投与経路、投与量-

1) HD 患者の場合、ESA の投与経路は、透析回路を通しての静脈内投与を行う。

2) ESA の投与量や投与回数は、ESA の種類、投与開始時の Hb 値、貧血改善目標値、予測される、あるいは目標とする貧血改善速度などを勘案して決定されるべきである。

3) 保存期 CKD 患者および PD 患者の ESA 投与経路は、ともに皮下注が望ましい。なお PD 患者の HD 併用療法の際には、HD に準じて透析回路を通しての静脈内投与を行う。

CERA については、添付文書上、HD 患者では rHuEPO 未使用の場合、初回用量として 1 回 50 μg を 2 週に 1 回静脈内投与する。rHuEPO から切り替えて使用する場

合 100 µg または 150 µg を 4 週に 1 回静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら、維持用量として 4 週に 1 回 25～250 µg を投与する、と記載されている。CERA は半減期が長いため、2～4 週に 1 回の投与で良好に Hb 値を維持することが報告されている。しかしながら、HD 患者における rHuEPO から CERA への切り替えについて RCT で検討した MAXIMA 研究や PROTOS 研究において、CERA 切り替え後も 4 週に 1 回、2 週に 1 回投与、ともに rHuEPO と同程度に安定した Hb 値を維持できたものの維持投与量に差が生じ、4 週に 1 回投与のほうが多かったことが報告されている。わが国においても、HD 患者 51 例を対象に 2 週に 1 回で 10 週間投与後に 4 週に 1 回で 16 週間投与した下村らの検討で、2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更後、週あたりの CERA 投与量が 1.4 倍増加したことが報告されている。その理由として、国内の臨床治験から CERA の血中濃度が安定するまでは 6 週間かかること、また、rHuEPO からの 4 週に 1 回で切り替えた場合、切り替え後の CERA 投与量が安定するまでに 12 週間程度かかることが報告されており、一因と考えられる。また、rHuEPO から CERA への切り替えについて 2 週に 1 回投与と 4 週に 1 回投与の有用性を RCT で比較検討した Toida らの報告で、4 週に 1 回投与では Hb 値の低下が認められたのに対し、2 週に 1 回投与では Hb 値は低下せず、安定して推移したことが示され、2 週に 1 回投与の有用性が報告された。CERA 投与後のヘプシジンの血中動態に関しても、投与 1 週後に低下したヘプシジンが 2 週後には上昇したことが報告され、鉄利用の面でも 2 週に 1 回投与の有用性が示唆されている。以上より、CERA を投与する際には 4 週に 1 回よりも 2 週に 1 回の投与が有効である可能性がある。いずれの場合も貧血症状の程度、年齢などにより適宜増減する必要があり、最高投与量は 1 回 250 µg である。

第 8 章 小児患者の腎性貧血

3. 小児患者における ESA の投与方法

持続型 ESA 製剤として開発された CERA の治療成績は、小児領域においてもその用量、投与回数、副作用などが検討され報告されつつある。投与回数の減少は成人領域と同様に医療スタッフの負担軽減や医療安全の向上ばかりでなく、コンプライアンスの向上や家族への負担軽減など小児領域においてもその恩恵は大きいものと思われる。わが国では 2011 年に第 III 相試験の結果が報告され、成人での透析施行中の腎性貧血に対して CERA の使用が 2011 年 7 月に承認されたが、本邦小児例での検討はなされていない。今後、わが国においても小児への適応拡大にむけた取り組みが必要と考える。

26) 日本腎臓病学会 エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2023

第 13 章 小児 CKD

日本では小児に保険適用のある ESA 製剤は遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin : rHuEPO) 製剤とダルベポエチンアルファ (DA) であるが、米国では 2018 年に持続型 ESA 製剤であるエポエチンベータペゴ

ル（CERA）が認可された。ほかの ESA 製剤を安定して使用している透析中の 5～17 歳の小児患者に対して、その ESA 製剤から変換する場合に認められている。DA と比較して投与回数が減少するため、患者と家族の負担軽減、アドヒアランスの向上につながり、その意義は大きい。今後、日本においても小児 CKD 患者への適応拡大が望まれる。

（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) 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) 本薬は既存の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）と比較して静脈内及び皮下投与いずれの投与経路においても大幅に消失半減期が延長された新しい ESA である。既存の ESA 製剤では 1～2 週間に 1 回の投与が必要となるが、本薬では 4 週間に 1 回の投与で適切な貧血治療が可能となる。小児の透析患者の約 8 割が腹膜透析患者であるため、ESA は静脈内投与ではなく皮下投与されることが多いが、本薬は既存の ESA の皮下投与よりも疼痛が軽度であることが知られている。処置の回数が少なく、疼痛も少ないことは、小児にとって大きなメリットである。
- 2) 現在、本邦における本薬の効能・効果は「腎性貧血」であり、成人の HD 患者、PD 患者、保存期 CKD 患者に対する用法・用量として、静脈内投与・皮下投与が設定されている。国外では、欧州（EMA）では透析の有無にかかわらず生後 3 カ月から 18 歳までの小児患者の CKD に伴う症候性貧血の治療として既存の ESA からの切替えの場合の適応が静脈内・皮下投与ともに追加された。

< 要望用法・用量について >

1) HD 患者・PD 患者・保存期慢性腎臓病患者

既存の ESA から本薬に切り替える際の変換係数が報告されており¹⁹⁾、米国での小児用量はそれに準じた値となっている。欧州での小児用量は換算表を用いた開始量となっている。今回、簡便さを重視し、換算表での用量決定を採用した。

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。投与経路は静脈内注射又は皮下注射で、以前に使用していた ESA の投与経路と同様とする。4 週間に 1 回投与する。

切り替え前の ダルベゴエチンα用量(μg/week)*	切り替え前の エゴエチン用量(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

*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

維持用量：目標 Hb 値を 10g/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 1g/dL を超えた場合や、Hb 値が上昇し 12g/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。

- 2) 成人と比較して小児は体重あたりの必要量が多い可能性が示されており、Hb 値を見ながらの調節が必要になる。

以上を踏まえ、成人で既承認の効能・効果である「腎性貧血」について、生後 3 カ月以上の小児に対する用法・用量を追加することは妥当と考える。

<臨床的位置づけについて>

- 1) 本薬は他の ESA と比較して投与回数が少なくて済み、また皮下注射に伴う疼痛が少ないことから、特に小児の腎性貧血患者には重要な薬剤である。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 日本国内で今後使用実態を調べ、その結果を踏まえ、国内での臨床試験の必要性を判断する。対象疾患が希少疾患（1 施設当たりの症例数は多いところでも年間約 10 例）であり、国外での小児の治験、国内での成人での治験、臨床データにより本剤の有効性、安全性評価を補完し、最小限の症例数での治験の実施、あるいは公知での評価が望ましい。

5. 備考

--

6. 参考文献一覧

- 1) Ishikura K, et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. Nephrol Dial Transplant 2013;28:2345-55
- 2) Atkinson MA, et al. Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NARPTCS. Pediatr Nephrol 2010;25(9):1699-706
- 3) Hattori M, et al. End-stage renal disease in Japanese children: a nationwide

- survey during 2006-2011. Clin Exp Nephrol 2015;19:933-8
- 4) Hirano D, et al. Survival analysis among pediatric patients receiving kidney replacement therapy: a Japanese nationwide cohort study. Pediatr Nephrol 2022:e-published
 - 5) ミルセラ添付文書（中外製薬）
 - 6) Warady BA, et al. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. Pediatr Nephrol 2003; 18: 1055–62.
 - 7) Mitsnefes MM, et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. J Pediatr 2006; 149: 671-5.
 - 8) Gerson A, et al. Anemia and health-related quality of life in adolescents with chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2004; 44: 1017-23.
 - 9) Borzych-Duzalka D, et al. Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 2013; 24: 665-76.
 - 10) 筒井貴朗ら. Epoetin beta pegol (ミルセラ®) の皮下投与時の疼痛は darbepoetin alfa (ネスプ®) より軽度である. BIO Clinica 2012;27(4):81-89
 - 11) 岡雅俊ら. 腹膜透析患者を対象とした C.E.R.A. とダルベポエチンアルファの皮下投与時の疼痛比較. Therapeutic Reseach 2012;33(3):413-9
 - 12) Mircera®添付文書(Hoffmann-La Roche Inc.
 - 13) MIRCERA 添付文書 (Roche Registration GmbH) Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: <http://www.ema.europa.eu/>.
 - 14) MIRCERA 添付文書 (Hoffmann-La Roche)
 - 15) Mircera®添付文書 (Roche Products Pty Limited) AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION
 - 16) Cano F, et al, Continuous EPO receptor activator therapy of anemia in children under peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol 2011;26:1303-10
 - 17) Wedekin M, et al. Effective treatment of anemia in pediatric kidney transplant recipients with methoxy polyethylene glycol-epoetin beta. Pediatr Transplantation 2011;15:329-33
 - 18) Fishbach M, et al. 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;13:81-90
 - 19) Chanu P, 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;86(4):801-11
 - 20) Schaefer FS, et al. Real-world experience with C.E.R.A. in pediatric dialysis patients fits modeling-based predictions: results from the IPDN registries. J Am Soc Nephrol. 2018;(29 Suppl): 19) Abstract TH-PO233
 - 21) Warady BA, et al. 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;81(6):684-94

22) Bruce G, et al. Use of erythropoiesis-stimulating agents in children with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin Kidney J* 2022;15(8):1483-1505

23) Pediatric Dialysis Book

24) KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease

25) 2015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

26) 日本腎臓病学会 エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023