

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

持続型赤血球造血刺激因子製剤  
ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)[ダルベポエチン アルファ後続2]製剤  
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品

**ダルベポエチン アルファBS注5 $\mu$ gシリンジ「三和」**  
**ダルベポエチン アルファBS注10 $\mu$ gシリンジ「三和」**  
**ダルベポエチン アルファBS注15 $\mu$ gシリンジ「三和」**  
**ダルベポエチン アルファBS注20 $\mu$ gシリンジ「三和」**  
**ダルベポエチン アルファBS注30 $\mu$ gシリンジ「三和」**  
**ダルベポエチン アルファBS注40 $\mu$ gシリンジ「三和」**  
**ダルベポエチン アルファBS注60 $\mu$ gシリンジ「三和」**  
**ダルベポエチン アルファBS注120 $\mu$ gシリンジ「三和」**  
**ダルベポエチン アルファBS注180 $\mu$ gシリンジ「三和」**

Darbepoetin Alfa BS Syringe for Injection "SANWA"

剤形	注射剤(シリンジ入り)
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	5 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 5 $\mu$ g含有 10 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 10 $\mu$ g含有 15 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 15 $\mu$ g含有 20 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 20 $\mu$ g含有 30 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 30 $\mu$ g含有 40 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 40 $\mu$ g含有 60 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 60 $\mu$ g含有 120 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 120 $\mu$ g含有 180 $\mu$ g:1シリンジ(0.5mL)中ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 180 $\mu$ g含有
一般名	和名:ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続2] 洋名:Darbepoetin Alfa(Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 2]
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2019年9月20日 薬価基準収載年月日:2019年11月27日 販売開始年月日:2019年11月27日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売(輸入)元:株式会社三和化学研究所
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	株式会社三和化学研究所 コンタクトセンター TEL 0120-19-8130 FAX(052)950-1305 受付時間:9時~17時(土,日,祝日及び弊社休日を除く) 医療関係者向けウェブサイト <a href="https://med.sk-net.com/">https://med.sk-net.com/</a>

本 IF は 2020 年 6 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. I Fの利用にあたって

電子媒体の I F は、PMD A の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って I F を作成・提供するが、I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、I F の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I F が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I F の使用にあたっては、最新の添付文書を PMD A の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

I F を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

## 目 次

I. 概要に関する項目	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2
II. 名称に関する項目	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	4
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）又は本質	4
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4
III. 有効成分に関する項目	
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法，定量法	6
IV. 製剤に関する項目	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	9
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10
4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 臨床成績	13
VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	22
2. 薬理作用	22
VII. 薬物動態に関する項目	

1.	血中濃度の推移	24
2.	薬物速度論的パラメータ	28
3.	母集団（ポピュレーション）解析	28
4.	吸収	28
5.	分布	28
6.	代謝	29
7.	排泄	30
8.	トランスポーターに関する情報	30
9.	透析等による除去率	30
10.	特定の背景を有する患者	30
11.	その他	30
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		
1.	警告内容とその理由	31
2.	禁忌内容とその理由	31
3.	効能又は効果に関連する注意とその理由	31
4.	用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5.	重要な基本的注意とその理由	31
6.	特定の背景を有する患者に関する注意	32
7.	相互作用	33
8.	副作用	33
9.	臨床検査結果に及ぼす影響	35
10.	過量投与	35
11.	適用上の注意	35
12.	その他の注意	35
IX. 非臨床試験に関する項目		
1.	薬理試験	36
2.	毒性試験	36
X. 管理的事項に関する項目		
1.	規制区分	38
2.	有効期間	38
3.	包装状態での貯法	38
4.	取扱い上の注意	38
5.	患者向け資材	38
6.	同一成分・同効薬	38
7.	国際誕生年月日	38
8.	製造販売承認年月日及び承認番号，薬価基準収載年月日，販売開始年月日	39
9.	効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	39
10.	再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	39
11.	再審査期間	39
12.	投薬期間制限医薬品に関する情報	39
13.	各種コード	40
14.	保険給付上の注意	40

X I. 文献	
1. 引用文献	41
2. その他の参考文献	42
X II. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	43
2. 海外における臨床支援情報	43
X III. 備考	
その他の関連資料	44

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

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）は、ヒトエリスロポエチンの165個のアミノ酸残基のうち5個のアミノ酸残基を変更することにより、新たに2本のN-結合型糖鎖を導入した計5本のN-結合型糖鎖を有する遺伝子組換え糖タンパク質であり、ヒトエリスロポエチン製剤と比較して血中半減期を約3倍延長し、少ない投与頻度で腎性貧血改善効果を示すことを特徴とする。

ダルベポエチン アルファBS注シリンジ「三和」（以下、本剤）は、DONG-A ST Co., Ltd. が開発したダルベポエチン アルファのバイオ後続品（バイオシミラー）であり、国内においては、株式会社三和化学研究所が「ネスプ®注射液プラシリンジ」を先行バイオ医薬品として開発した。

本剤は、「バイオ後続品の品質・安全性・有効性確保のための指針（薬食審査発第0304007号、平成21年3月4日）」に則り開発され、品質、非臨床、臨床のそれぞれの試験において、先行バイオ医薬品との同等性／同質性が示された。これにより、先行バイオ医薬品で承認され、適応可能な効能又は効果<sup>注</sup>、用法及び用量を本剤に外挿可能と考え、「腎性貧血」（「小児腎性貧血」を含む）について承認申請を行い、先行バイオ医薬品と同様に、有効成分の濃度が異なる9含量（0.5mL中に5 $\mu$ g、10 $\mu$ g、15 $\mu$ g、20 $\mu$ g、30 $\mu$ g、40 $\mu$ g、60 $\mu$ g、120 $\mu$ g又は180 $\mu$ gを含有）のプラシリンジ製剤にて、2019年9月に承認を取得した。

注）本剤の効能又は効果は、「腎性貧血」のみであり、先行バイオ医薬品とは異なる。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) 本剤は、ネスプ®注射液プラシリンジを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品（バイオシミラー）である。（1頁）
- (2) ダルベポエチン アルファで治療中の腎性貧血を有する血液透析患者を対象に、本剤を静脈内投与した国内第Ⅲ相試験において、本剤は先行バイオ医薬品との有効性〔ヘモグロビン（Hb）濃度変化量〕の同等性が検証された。（15-17頁）
- (3) 赤血球造血刺激因子製剤で治療中の保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者を対象に、本剤を皮下投与した国内第Ⅲ相試験において、Hb濃度の平均値が目標の範囲内（10.0g/dL以上12.0g/dL以下）で推移した。（19-20頁）
- (4) 薬物動態試験及び非臨床試験において、先行バイオ医薬品との同等性／同質性が示された。（22-25頁）
- (5) 重大な副作用として脳梗塞（0.8%）、脳出血（0.1%）、肝機能障害、黄疸（0.1%）、高血圧性脳症（0.1%未満<sup>注</sup>）、ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、心筋梗塞、肺梗塞（各0.1%未満<sup>注</sup>）があらわれることがある。

主な副作用は血圧上昇（16.2%）の他、肝機能異常（A1-P上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇）、頭痛、倦怠感、シャント血栓・閉塞、LDH上昇（いずれも発現率1%以上）であった。

添付文書の副作用及び臨床成績の安全性の結果をご参照ください。

注）発現頻度はネスプ®注射液プラシリンジの特定使用成績調査に基づく。

### 3. 製品の製剤学的特性

本剤は、プラスチック製シリンジを採用するプレフィルドシリンジ製剤である。(1,7頁)

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

(2019年11月27日時点)

### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

#### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。(「I.6. RMPの概要」の項参照)

#### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

### 6. RMPの概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
脳梗塞、脳出血、肝機能障害、 黄疸、血圧上昇、高血圧、高血 圧性脳症、ショック、アナフィ ラシキー、赤芽球瘍、心筋梗塞、 肺梗塞、シャント血栓・閉塞	静脈血栓、心不全、固形がんの 既往及び合併する患者におけ る生存期間短縮、がん進行及び 再発のリスク上昇、死亡率上昇	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常の医薬品安全性監視活動
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告 等の収集・評価・分析に基づく安全対策の 検討及び実行並びに定期的な評価（製造販 売から1年ごと）
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情 報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ダルベポエチン	アルファ BS 注 5 $\mu$ g シリンジ「三和」
ダルベポエチン	アルファ BS 注 10 $\mu$ g シリンジ「三和」
ダルベポエチン	アルファ BS 注 15 $\mu$ g シリンジ「三和」
ダルベポエチン	アルファ BS 注 20 $\mu$ g シリンジ「三和」
ダルベポエチン	アルファ BS 注 30 $\mu$ g シリンジ「三和」
ダルベポエチン	アルファ BS 注 40 $\mu$ g シリンジ「三和」
ダルベポエチン	アルファ BS 注 60 $\mu$ g シリンジ「三和」
ダルベポエチン	アルファ BS 注 120 $\mu$ g シリンジ「三和」
ダルベポエチン	アルファ BS 注 180 $\mu$ g シリンジ「三和」

#### (2) 洋名

Darbepoetin Alfa BS 5 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”
Darbepoetin Alfa BS 10 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”
Darbepoetin Alfa BS 15 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”
Darbepoetin Alfa BS 20 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”
Darbepoetin Alfa BS 30 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”
Darbepoetin Alfa BS 40 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”
Darbepoetin Alfa BS 60 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”
Darbepoetin Alfa BS 120 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”
Darbepoetin Alfa BS 180 $\mu$ g Syringe for Injection	“SANWA”

#### (3) 名称の由来

一般名に基づき命名

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続 2] (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

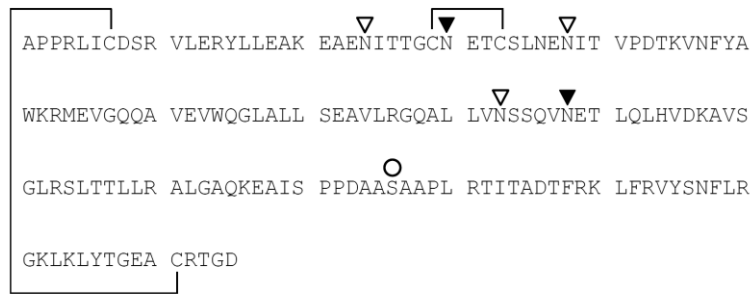
Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 2] (JAN)

#### (3) ステム (stem)

-poetin : erythropoietin type blood factors

### 3. 構造式又は示性式

アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



糖鎖結合部位 (N24, N30, N38, N83, N88, S126)

▽, ▼: N-結合型 (▼はヒトエリスロポエチンには無い糖鎖結合部位)

○: O-結合型

ダルベポエチン アルファ後続2の全アミノ酸配列

### 4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$  (タンパク質部分)

分子量：約 37000

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

ダルベポエチン アルファ [ダルベポエチン アルファ後続2] (以下、ダルベポエチン アルファ後続2) は、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン類縁体であり、ヒトエリスロポエチンの30、32、87、88、90番目のアミノ酸残基がそれぞれ Asn、Thr、Val、Asn、Thr に置換されている。ダルベポエチン アルファ後続2は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ダルベポエチン アルファ後続2は、165個のアミノ酸からなる糖タンパク質 (分子量：約 37000) である。

### 6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード：SK-1401

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無色澄明の液

##### (2) 溶解性

水溶液のため該当しない

##### (3) 吸湿性

水溶液のため該当しない

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

水溶液のため該当しない

##### (7) その他の主な示性値

pH：6.0～6.4

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### (1) 加速試験

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	5±3℃	6 カ月	PETG ボトル	規格内

測定項目：性状、pH、定量法、シアル酸含量、確認試験、純度試験、生物学的活性、糖鎖プロファイル

PETG：ポリエチレンテレフタレート

##### (2) 長期保存試験

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	-70±5℃	24 カ月	PETG ボトル	規格内

測定項目：性状、pH、定量法、シアル酸含量、確認試験、純度試験、エンドトキシン、微生物限度、生物学的活性、糖鎖プロファイル

PETG：ポリエチレンテレフタレート

### (3) 苛酷試験

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
苛酷試験	40±2℃、 75±5RH	3 カ月	PETG ボトル	高分子体、酸化体が増加した。また、生物学的活性が低下した。 (規格外)

測定項目：性状、pH、定量法、シアル酸含量、確認試験、純度試験、生物学的活性、糖鎖プロフィール

PETG：ポリエチレンテレフタレート

### 3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法

(1) ペプチドマップ法

(2) SDSポリアクリルアミドゲル電気泳動法及びウエスタンブロット法

定量法

紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（プレフィルドシリンジ製剤）

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	ラベル色調
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 $\mu$ g シリンジ「三和」	無色澄明の液	灰色
ダルベポエチン アルファ BS 注 10 $\mu$ g シリンジ「三和」		桃色
ダルベポエチン アルファ BS 注 15 $\mu$ g シリンジ「三和」		黄緑色
ダルベポエチン アルファ BS 注 20 $\mu$ g シリンジ「三和」		青色
ダルベポエチン アルファ BS 注 30 $\mu$ g シリンジ「三和」		黄色
ダルベポエチン アルファ BS 注 40 $\mu$ g シリンジ「三和」		赤色
ダルベポエチン アルファ BS 注 60 $\mu$ g シリンジ「三和」		緑色
ダルベポエチン アルファ BS 注 120 $\mu$ g シリンジ「三和」		紫色
ダルベポエチン アルファ BS 注 180 $\mu$ g シリンジ「三和」		茶色

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：5.9～6.3

浸透圧：約 1（生理食塩液対比）

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：なし

## 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	容量	有効成分	添加剤	
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 $\mu$ g シリンジ「三和」	1 シリンジ 0.5mL	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 2]	5 $\mu$ g	ポリソルベート 80 0.025mg
ダルベポエチン アルファ BS 注 10 $\mu$ g シリンジ「三和」			10 $\mu$ g	L-メチオニン 0.03mg
ダルベポエチン アルファ BS 注 15 $\mu$ g シリンジ「三和」			15 $\mu$ g	L-アルギニン塩酸塩 4.5mg
ダルベポエチン アルファ BS 注 20 $\mu$ g シリンジ「三和」			20 $\mu$ g	リン酸二水素 Na 一水和物 1.06mg
ダルベポエチン アルファ BS 注 30 $\mu$ g シリンジ「三和」			30 $\mu$ g	等張化剤（塩化 Na） 3mg
ダルベポエチン アルファ BS 注 40 $\mu$ g シリンジ「三和」			40 $\mu$ g	pH 調節剤
ダルベポエチン アルファ BS 注 60 $\mu$ g シリンジ「三和」			60 $\mu$ g	
ダルベポエチン アルファ BS 注 120 $\mu$ g シリンジ「三和」			120 $\mu$ g	
ダルベポエチン アルファ BS 注 180 $\mu$ g シリンジ「三和」			180 $\mu$ g	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

高分子体、低分子体、糖鎖欠損体、宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA

6. 製剤の各種条件下における安定性

(1) 加速試験<sup>1)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
加速試験	25±2℃、 60±5%RH、暗所	6 カ月	COP シリンジ	規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性、定量法

COP：環状ポリオレフィン

(2) 長期保存試験<sup>2)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
長期保存試験	5±3℃、暗所	36 カ月	COP シリンジ	規格内

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性、定量法

COP：環状ポリオレフィン

(3) 苛酷試験<sup>3)</sup>

試験項目	保存条件	保存期間	保存形態	試験結果
苛酷試験	温度 40±2℃、 75±5%RH、 暗所	4 週間	COP シリンジ	タンパク質含量及び生物学的活性が低下傾向を示し（規格内）、高分子体が増加傾向を示した（規格内）。その他の項目は変化なし。
			COPシリンジ	高分子体が増加傾向を示した（規格内）。その他の項目は変化なし。
	光 白色蛍光下 120 万 lx・h、 近紫外光下 200W・h/m <sup>2</sup>		COPシリンジ +ブリスター +紙箱	変化なし

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物学的活性、定量法

COP：環状ポリオレフィン

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

他剤との混注を行わないこと。

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

他剤との混注を行わないこと。

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

### (1) 注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。  
含量別シリンジラベル色調「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照。

### (2) 包装

ダルベポエチン	アルファ BS 注 5 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 10 シリンジ
ダルベポエチン	アルファ BS 注 10 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 10 シリンジ
ダルベポエチン	アルファ BS 注 15 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 10 シリンジ
ダルベポエチン	アルファ BS 注 20 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 10 シリンジ
ダルベポエチン	アルファ BS 注 30 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 1 シリンジ、10 シリンジ
ダルベポエチン	アルファ BS 注 40 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 1 シリンジ、10 シリンジ
ダルベポエチン	アルファ BS 注 60 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 1 シリンジ
ダルベポエチン	アルファ BS 注 120 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 1 シリンジ
ダルベポエチン	アルファ BS 注 180 $\mu$ g シリンジ「三和」	: 0.5mL 1 シリンジ

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

シリンジ筒：環状ポリオレフィン  
ゴム栓：ブチルゴム  
プランジャーロッド、バックストップ：ポリプロピレン  
ブリスター：ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

腎性貧血

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で 11g/dL（ヘマトクリット値で 33%）未満を目安とする。
- 5.2 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### 血液透析患者

##### ・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続 2] として、週 1 回 20  $\mu$ g を静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続 2] として、週 1 回 0.33  $\mu$ g/kg（最高 20  $\mu$ g）を静脈内投与する。

##### ・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

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続 2] として、週 1 回 15~60  $\mu$ g を静脈内投与する。

##### ・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続 2] として、週 1 回 15~60  $\mu$ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30~120  $\mu$ g を静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続 2] として、週 1 回 5~60  $\mu$ g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10~120  $\mu$ g を静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180  $\mu$ g とする。



## 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

### ・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]として、2週に1回30 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]として、2週に1回0.5 $\mu$ g/kg（最高30 $\mu$ g）を皮下又は静脈内投与する。

### ・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

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]として、2週に1回30～120 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]として、2週に1回10～60 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。

### ・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]として、2週に1回30～120 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]として、2週に1回5～120 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10～180 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 $\mu$ gとする。

## (2)用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

### 7.2 小児の初回用量

#### 7.2.1 血液透析患者

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]として、週1回5～20 $\mu$ gを静脈内投与する<sup>4)</sup>。

体重	本剤投与量
30kg 未満	5 $\mu$ g
30kg 以上 40kg 未満	10 $\mu$ g
40kg 以上 60kg 未満	15 $\mu$ g
60kg 以上	20 $\mu$ g

### 7.2.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]として、2週に1回5～30 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する<sup>4)</sup>。

体重	本剤投与量
20kg未満	5 $\mu$ g
20kg以上30kg未満	10 $\mu$ g
30kg以上40kg未満	15 $\mu$ g
40kg以上60kg未満	20 $\mu$ g
60kg以上	30 $\mu$ g

### 7.3 切替え初回用量

以下の患者には下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3 $\mu$ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して1回3 $\mu$ g/kgを超える使用経験はない）。

- ・エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

切替え前1週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週1回から投与を開始する。

- ・エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

切替え前2週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2週に1回から投与を開始する。

切替え前1週間あるいは2週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計 (小児は切替え前2週間)	本剤投与量	
	成人	小児
3000IU未満	15 $\mu$ g	10 $\mu$ g
3000IU		15 $\mu$ g
4500IU	20 $\mu$ g	20 $\mu$ g
6000IU	30 $\mu$ g	30 $\mu$ g
9000IU	40 $\mu$ g	40 $\mu$ g
12000IU	60 $\mu$ g	60 $\mu$ g

### 7.4 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が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

また、小児に対して1回3 $\mu$ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること。

成人（皮下投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	15 $\mu$ g
2	30 $\mu$ g
3	60 $\mu$ g
4	90 $\mu$ g
5	120 $\mu$ g
6	180 $\mu$ g

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	5 $\mu$ g
2	10 $\mu$ g
3	15 $\mu$ g
4	20 $\mu$ g
5	30 $\mu$ g
6	40 $\mu$ g
7	50 $\mu$ g
8	60 $\mu$ g
9	80 $\mu$ g
10	100 $\mu$ g
11	120 $\mu$ g
12	140 $\mu$ g
13	160 $\mu$ g
14	180 $\mu$ g

7.5 投与間隔変更時

7.5.1 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。

7.5.2 1回あたり180  $\mu$ gを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

国内臨床試験一覧（評価資料）

	試験名	試験番号	対象	概要
第 I 相 試験	健康成人男性を対象とした単回静脈内投与試験	DA0001	健康成人男性 36 例	PK、PD 及び安全性の検討 (単一施設、実薬対照、ランダム化、 二重盲検、単回投与、2 期クロスオーバー)
	健康成人男性を対象とした単回皮下投与試験	DA0002	健康成人男性 44 例	
	健康成人男性を対象とした単回静脈内投与試験 (PK 試験)	DA0003	健康成人男性 12 例	PK 及び安全性の検討 (単一施設、実薬対照、非盲検、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー)
	健康成人男性を対象とした単回皮下投与試験 (PK 試験)	DA0004	健康成人男性 76 例	
	生物学的同等性試験 －旧処方製剤と新処方製剤との比較－	DA0005	健康成人男性 24 例	生物学的同等性 (単一施設、非盲検、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー)
	生物学的同等性試験 －5 $\mu$ g 製剤と 30 $\mu$ g 製剤との比較－	DA0006	健康成人男性 24 例	生物学的同等性 (45 $\mu$ g 皮下投与) (単一施設、非盲検、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー)
	生物学的同等性試験 －30 $\mu$ g 製剤と 180 $\mu$ g 製剤との比較－	DA0007	健康成人男性 24 例	生物学的同等性 (60 $\mu$ g 皮下投与) (単一施設、非盲検、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー)
	生物学的同等性試験 －30 $\mu$ g 製剤と 180 $\mu$ g 製剤との比較－	DA0008	健康成人男性 24 例	生物学的同等性 (90 $\mu$ g 皮下投与) (単一施設、非盲検、単回投与、2 剤 2 期クロスオーバー)

試験名		試験番号	対象	概要
第Ⅲ相 試験	腎性貧血を合併する血液透析患者を対象とした静脈内投与試験	DA1001	血液透析患者 1期：167例 2期：158例	有効性及び安全性の検討 (治療期1期：多施設共同、実薬対照、ランダム化、単盲検、並行群間比較、治療期2期：多施設共同、非対照、非盲検)
	保存期慢性腎臓病患者を対象とした皮下投与試験	DA1002	保存期慢性腎臓病患者 67例	有効性及び安全性の検討 (多施設共同、非盲検)

#### 海外臨床試験（参考資料）

試験名		試験番号	対象	概要
第Ⅰ相 試験	A RANDOMIZED, 2 PART, 4-TREATMENT, 2-WAY CROSS-OVER STUDY IN HEALTHY VOLUNTEERS TO COMPARE THE PHARMACOKINETIC AND PHARMACODYNAMIC PROFILES OF 1 $\mu$ g/kg OF DA-3880 AND EU SOURCED ARANESP® (AMGEN) AFTER SINGLE INTRAVENOUS OR SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION	DA3880 _ANE_I (オランダ)	健康成人男女 静脈内:33名 皮下:31名	PK、PD及び安全性の検討 (単一施設、2パート、ランダム化、二重盲検、2期クロスオーバー)

## (2) 臨床薬理試験

### 薬力学的試験

#### 1) 健康成人男性を対象とした単回静脈内投与試験 (DA0001) <sup>5)</sup>

健康成人男性 36 例を対象に、本剤と先行バイオ医薬品（ネस्प注射液プラシリンジ）を使用し、それぞれ  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与した結果、薬力学的評価項目である網赤血球数から算出した  $\Delta\text{AUEC}_{0-384\text{h}}$  及び  $\Delta E_{\text{max}}$  におけるネस्पの平均値に対する本剤と先行バイオ医薬品の差の比の 95%信頼区間は、 $\Delta\text{AUEC}_{0-384\text{h}}$  では  $-0.170 \sim 0.102$  であり、また、 $\Delta E_{\text{max}}$  では  $-0.097 \sim 0.033$  であった。同等性の許容域は  $-0.20 \sim 0.20$  としており、両製剤間の薬力学的同等性が示された。

#### 2) 健康成人男性を対象とした単回皮下投与試験 (DA0002) <sup>6)</sup>

健康成人男子 44 例を対象に、本剤と先行バイオ医薬品をそれぞれ  $1 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与した結果、薬力学的評価項目である網赤血球数から算出した  $\Delta\text{AUEC}_{0-384\text{h}}$  及び  $\Delta E_{\text{max}}$  におけるネस्पの平均値に対する本剤と先行バイオ医薬品の差の比（95%信頼区間）は、 $\Delta\text{AUEC}_{0-384\text{h}}$  では  $-0.166 \sim 0.070$  であり、また、 $\Delta E_{\text{max}}$  では  $-0.106 \sim 0.033$  であった。同等性の許容域は  $-0.20 \sim 0.20$  としており、両製剤間の薬力学的同等性が示された。

## (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

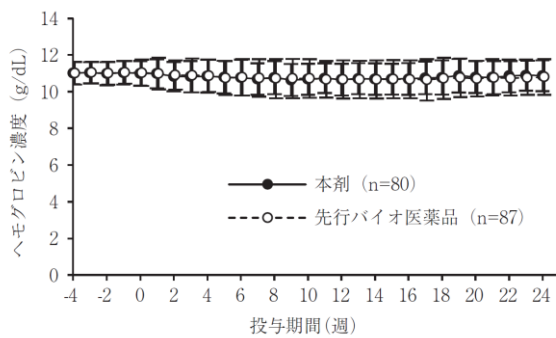
(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相試験<sup>7)</sup>

(腎性貧血を合併する血液透析患者を対象とした静脈内投与試験) (治療期1期) (DA1001)

試験の目的	先行バイオ医薬品 (ネスブ注射液 プラシリンジ) で治療中の腎性貧血を合併する血液透析 (HD) 患者を対象として、本剤又は先行バイオ医薬品を24週間投与したときの同等性をヘモグロビン (Hb) 濃度変化量を主要評価項目として検証する。また、安全性についても検討する (治療期1期)。																																
試験デザイン	多施設共同、実薬対照、ランダム化、単盲検 (投与者と有効性及び安全性の評価に関わる者を別に設定し、被験者及び有効性及び安全性の評価に関わる者について盲検とする)、並行群間比較																																
対象	先行バイオ医薬品で治療中の腎性貧血を合併したHD患者167例 [本剤群: 80例、先行バイオ医薬品群: 87例]																																
主な登録基準	(1) 日本人で年齢が20歳以上80歳以下の患者 (同意取得時点) (2) 週3回の血液透析 (HD又はHDF) を施行し、観察期開始前12週間以上の透析歴を有する安定期にある慢性腎不全患者 (3) 観察期開始前12週間以上、5~60 µgのダルベポエチン アルファで週1回治療中の患者 (4) 観察期間中及び観察期開始前4週間以上、ダルベポエチン アルファの用法及び用量を変更していない患者 等																																
主な除外基準	(1) 観察期開始前24週間以内に脳卒中 (脳梗塞、脳出血) を起こした患者 (2) 観察期開始前12週間以内に外科手術などにより大量出血を伴う事象が発現した又は赤血球輸血を受けた患者 (3) 観察期開始前12週間以内にタンパク同化ホルモン、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、メチルテストステロン及びメピチオスタンの投与を受けた患者 等																																
試験方法	観察期として先行バイオ医薬品を4週間静脈内投与し、その後、観察期の先行バイオ医薬品と同用量の本剤又は先行バイオ医薬品に切り替え、週1回、週初めの血液透析日の血液透析終了時に透析回路の静脈側から24週間投与した。 <b>■用量調整</b> 投与開始後、Hb濃度が目標範囲内 <sup>注1)</sup> に維持されるように、事前に設定した用量調整基準 <sup>注2)</sup> に従って5~180 µgの範囲で本剤又は先行バイオ医薬品の投与量を調整した。 注1) Hb濃度の目標範囲: 9.5g/dL以上12.5g/dL以下かつベースラインHb濃度 (観察期-3週から投与前まで4回の週初めの血液透析前Hb濃度の平均値) から±1.0g/dL以内。 注2) 用量調整基準: <b>【増量】</b> Hb濃度が偶数週から2週連続して9.5g/dLを下回る、あるいはベースラインHb濃度から1.0g/dLを超えて低下した場合は、投与量調整表に従い、その次の偶数週より用量を1段階増量する。 <b>【減量】</b> Hb濃度が偶数週から2週連続して12.5g/dLを上回る、あるいはベースラインHb濃度から1.0g/dLを超えて上昇した場合は、投与量調整表に従い、その次の偶数週より用量を1段階減量する。 増量、減量とも投与量の変更は、Hb濃度が偶数週から2週連続して目標範囲から外れた次の偶数週から行うこととする。 投与量調整表 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td>段階</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>5 µg</td> <td>10 µg</td> <td>15 µg</td> <td>20 µg</td> <td>30 µg</td> <td>40 µg</td> <td>50 µg</td> </tr> <tr> <td>段階</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>60 µg</td> <td>80 µg</td> <td>100 µg</td> <td>120 µg</td> <td>140 µg</td> <td>160 µg</td> <td>180 µg</td> </tr> </table>	段階	1	2	3	4	5	6	7	投与量	5 µg	10 µg	15 µg	20 µg	30 µg	40 µg	50 µg	段階	8	9	10	11	12	13	14	投与量	60 µg	80 µg	100 µg	120 µg	140 µg	160 µg	180 µg
段階	1	2	3	4	5	6	7																										
投与量	5 µg	10 µg	15 µg	20 µg	30 µg	40 µg	50 µg																										
段階	8	9	10	11	12	13	14																										
投与量	60 µg	80 µg	100 µg	120 µg	140 µg	160 µg	180 µg																										

試験方法	<p>&lt;鉄補充&gt; トランスフェリン飽和度 (TSAT) が20%以上又は血清フェリチン値が100ng/mL以上を目安として、医師の判断で適宜鉄剤を投与することとした。</p>
主要評価項目	治療期1期におけるHb濃度変化量(投与第21週から第24週におけるHb濃度平均値と、ベースラインHb濃度平均値との差)
副次評価項目	Hb濃度推移(測定値及び変化量)、投与量の推移、総投与量、週あたりの平均投与量等
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効性評価のための主要解析対象集団は最大解析対象集団 (FAS) とした。</li> <li>主要評価項目である治療期1期におけるHb濃度変化量(被験薬投与第21週から第24週におけるHb濃度平均値とベースラインHb濃度平均値の差、中止例については中止日以前の直近の週初めの4ポイントのHb濃度平均値とベースラインHb濃度平均値の差)の平均の差の両側95%信頼区間を算出し、同等性許容域(-0.5g/dL以上0.5g/dL以下)の範囲内の場合、同等性が検証されたものとした。</li> <li>副次評価項目であるHb濃度推移(測定値及び変化量)は、各時点のHb濃度について、投与群別に要約統計量を算出した。</li> <li>投与量の推移は、各時点の投与量について、投与群別に要約統計量を算出し、頻度集計を行った。また、各時点の投与量についての投与群及び時点(週)の二元配置分散分析を行った。</li> <li>総投与量は、治療期1期における総投与量について投与群別に要約統計量を算出し、群間差の両側95%信頼区間を算出した。</li> <li>週あたりの平均投与量は、治療期1期における週あたりの平均投与量(治療期1期の総投与量と投与期間から算出)及びその変動率について投与群別に要約統計量を算出し、群間差の両側95%信頼区間を算出した。</li> <li>本試験に用いる有意水準及び信頼係数は、特に記載のない限り、両側検定の場合5%、片側検定の場合2.5%、区間推定の際の信頼係数は両側95%とした。</li> </ul>
結果	<p>主要評価項目 主要評価項目である Hb 濃度変化量は、本剤群<math>-0.23 \pm 0.82</math>g/dL (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、先行バイオ医薬品群<math>-0.29 \pm 1.00</math>g/dL、変化量の差は<math>0.06</math>g/dL (両側 95%信頼区間: <math>-0.22 \sim 0.34</math>) であり、両側 95%信頼区間が同等性の許容域 (<math>-0.5</math>g/dL 以上 <math>0.5</math>g/dL 以下) の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品の同等性が検証され、本剤の週 1 回投与は、先行バイオ医薬品と同等の血中ヘモグロビン濃度維持効果を有することが確認された。</p> <p>副次評価項目 本剤群と先行バイオ医薬品群の Hb 濃度 (平均値) は、本剤群では <math>10.63 \sim 10.98</math>g/dL、先行バイオ医薬品群では <math>10.65 \sim 10.98</math>g/dL の範囲で推移した。投与量に関する各時点 (週) と投与群に関する二元配置分散分析を行った結果、有意な交互作用は認められなかったことから (<math>p=0.3030</math>)、投与量の推移においては両群間で違いはないことが示された。</p>  <p style="text-align: center;">血液透析患者におけるヘモグロビン濃度推移 (平均値 ± 標準偏差)</p>

結果	<p>総投与量は、本剤群と先行バイオ医薬品群との群間に差が認められた[総投与量の差：-193.1<math>\mu</math>g（両側 95%信頼区間：-309.6~-76.7）]。開始時投与量において本剤群と先行バイオ医薬品群との群間で偏りが認められたため（本剤群：平均 19.7<math>\mu</math>g、先行バイオ医薬品群：平均 25.2<math>\mu</math>g）、開始時投与量の偏りを調整した、週あたりの平均投与量の変動率による評価を行ったところ、群間に差は認められなかった[変動率の差：-3.87%（両側 95%信頼区間：-20.86~13.13）]。</p>
	<p>副作用 副作用発現頻度は、本剤投与群で 2.5%（2/80 例）、先行バイオ医薬品群で 2.3%（2/87 例）であった。本剤投与群で発現した副作用は、急性心筋梗塞 1.3%（1/80 例）、脳梗塞 1.3%（1/80 例）、高血圧 1.3%（1/80 例）であった。 死亡を含む重篤な副作用は本剤群で 1 例（2 件）に認められ、事象は急性心筋梗塞及び脳梗塞で、死亡例であった。副作用による中止例は本剤群で 1 例（2 件）に認められ、重篤な副作用を発現した患者と同一症例であった。</p>

#### ②<ネスプ注射液プラシリンジ>国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（血液透析患者）

血液透析患者 121 例（ネスプ注射液プラシリンジ 61 例、エポエチン アルファ 60 例）を対象に、ネスプ注射液プラシリンジ（週 1 回 10~60 $\mu$ g）又はエポエチン アルファ（週 2~3 回 750~4500IU）を適宜増減しながら 28 週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、ネスプ注射液プラシリンジの週 1 回投与はエポエチン アルファの週 2~3 回投与と同等の効果を有することが示された<sup>8)</sup>。  
副作用発現頻度はネスプ注射液プラシリンジ投与群で 21.3%（13/61 例）、エポエチン アルファ投与群で 11.9%（7/59 例）であった。ネスプ注射液プラシリンジ投与群で発現した主な副作用は、高血圧増悪 8.2%（5/61 例）、血圧上昇、動静脈瘻部位合併症及び肝機能異常各 3.3%（2/61 例）であった。

#### ③<ネスプ注射液プラシリンジ>国内第Ⅲ相試験（保存期慢性腎臓病患者）

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者 100 例（ネスプ注射液プラシリンジ及びエポエチン アルファ各 50 例）を対象に、ネスプ注射液プラシリンジ（2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15~180 $\mu$ g）又はエポエチン アルファ（週 1 回又は 2 週に 1 回 3000~12000IU）を適宜増減しながら 26~28 週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、ネスプ注射液プラシリンジの 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与はエポエチン アルファの週 1 回又は 2 週に 1 回皮下投与と同等の効果を有することが示された<sup>9)</sup>。  
副作用発現頻度はネスプ注射液プラシリンジ投与群で 16.0%（8/50 例）であった。ネスプ注射液プラシリンジ投与群で発現した主な副作用は、血圧上昇及び高血圧 各 6.0%（3/50 例）であった。

#### ④<ネスプ注射液プラシリンジ>国内第Ⅲ相試験（腹膜透析患者）

腹膜透析患者 146 例を対象に、ネスプ注射液プラシリンジを 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 26~28 週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120 又は 180 $\mu$ g で適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した<sup>10)</sup>。

各試験の副作用発現頻度は以下のとおりであった。

- ・国内第Ⅲ相試験（皮下投与）の副作用発現頻度は24.0%（23/96例）であった。主な副作用は、高血圧11.5%（11/96例）、血圧上昇及び好酸球数増加各2.1%（2/96例）であった。
- ・国内第Ⅲ相試験（静脈内投与）の副作用発現頻度は20.0%（10/50例）であった。主な副作用は、血圧上昇6.0%（3/50例）及び高血圧4.0%（2/50例）であった。

### ⑤＜ネスプ注射液プラシリンジ＞国内第Ⅲ相試験（小児慢性腎臓病患者）

小児慢性腎臓病患者31例を対象に、ネスプ注射液プラシリンジを5～180 $\mu$ gの範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では2週に1回又は4週に1回、24週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週1回又は2週に1回、24週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8週以降はほぼ12.0g/dLで推移した<sup>4)</sup>。

なお、副作用の発現は認められなかった。

## 2) 安全性試験

### ①国内第Ⅲ相試験<sup>7)</sup>

（腎性貧血を合併する血液透析患者を対象とした静脈内投与試験）（治療期1+2期）（DA1001）

試験の目的	「V.5. (4) 1) ①第Ⅲ相試験（腎性貧血を合併する血液透析（HD）患者を対象とした静脈内投与試験）（治療期1期）」の後、すべての症例に対して本剤を28週間投与したときの安全性及び有効性を検討する（治療期2期）。																																
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検																																
対象	HD患者158例 [SS群 <sup>注1)</sup> : 80例、DS群 <sup>注2)</sup> : 78例] 注1) SS群: 治療期1期…本剤投与、治療期2期…本剤投与 注2) DS群: 治療期1期…先行バイオ医薬品投与、治療期2期…本剤投与																																
主な登録基準	「V.5. (4) 1) ①第Ⅲ相試験（腎性貧血を合併する血液透析患者を対象とした静脈内投与試験）（治療期1期）」参照																																
主な除外基準	「V.5. (4) 1) ①第Ⅲ相試験（腎性貧血を合併する血液透析患者を対象とした静脈内投与試験）（治療期1期）」参照																																
試験方法	<p>治療期1期の最終投与量と同用量の本剤を週1回、週初めの血液透析日の血液透析終了時に透析回路の静脈側から28週間投与した。</p> <p>■用量調整</p> <p>Hb濃度が目標範囲内（10.0g/dL以上12.0g/dL以下）に維持されるよう、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、投与量調整表の範囲内で投与量を調整した。また、直近の2回のHb濃度が目標の範囲内に維持され、かつ直近の2回の投与量が同一である場合に、投与量をそれまでの用量の倍量として、1週に1回から2週に1回へ投与頻度を変更できることとした。投与頻度を2週に1回から1週に1回へ変更が必要になった場合には可とし、その際は投与量を1/2倍量とした。</p> <p>投与量調整表</p> <table border="1"> <tr> <td>段階</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> <td>6</td> <td>7</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>5<math>\mu</math>g</td> <td>10<math>\mu</math>g</td> <td>15<math>\mu</math>g</td> <td>20<math>\mu</math>g</td> <td>30<math>\mu</math>g</td> <td>40<math>\mu</math>g</td> <td>50<math>\mu</math>g</td> </tr> </table> <table border="1"> <tr> <td>段階</td> <td>8</td> <td>9</td> <td>10</td> <td>11</td> <td>12</td> <td>13</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>60<math>\mu</math>g</td> <td>80<math>\mu</math>g</td> <td>100<math>\mu</math>g</td> <td>120<math>\mu</math>g</td> <td>140<math>\mu</math>g</td> <td>160<math>\mu</math>g</td> <td>180<math>\mu</math>g</td> </tr> </table> <p>&lt;鉄補充&gt;</p> <p>トランスフェリン飽和度（TSAT）が20%以上又は血清フェリチン値が100ng/mL以上を目安として、医師の判断で適宜鉄剤を投与することとした。</p>	段階	1	2	3	4	5	6	7	投与量	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	15 $\mu$ g	20 $\mu$ g	30 $\mu$ g	40 $\mu$ g	50 $\mu$ g	段階	8	9	10	11	12	13	14	投与量	60 $\mu$ g	80 $\mu$ g	100 $\mu$ g	120 $\mu$ g	140 $\mu$ g	160 $\mu$ g	180 $\mu$ g
段階	1	2	3	4	5	6	7																										
投与量	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	15 $\mu$ g	20 $\mu$ g	30 $\mu$ g	40 $\mu$ g	50 $\mu$ g																										
段階	8	9	10	11	12	13	14																										
投与量	60 $\mu$ g	80 $\mu$ g	100 $\mu$ g	120 $\mu$ g	140 $\mu$ g	160 $\mu$ g	180 $\mu$ g																										



有効性評価項目	・Hb濃度推移（測定値及び変化量）、投与量の推移 等
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>・有効性評価のための主要解析対象集団は最大解析対象集団（FAS）とした。</li> <li>・Hb濃度推移の測定値は、各時点のHb濃度について、投与群別に要約統計量を算出した。</li> <li>・投与量の推移は、各時点の投与量について、投与群別に要約統計量を算出し、頻度集計を行った。</li> <li>・本試験に用いる有意水準及び信頼係数は、特に記載のない限り、両側検定の場合5%、片側検定の場合2.5%、区間推定の際の信頼係数は両側95%とした。</li> </ul>
結果	<p>有効性評価項目</p> <p>Hb濃度（平均値）は、SS群とDS群の両群とも目標Hb濃度（10.0～12.0g/dL）の範囲内で推移した。</p>
	<p>副作用</p> <p>治療期1期及び2期における本剤投与症例の副作用は、SS群では3.8%（3/80例）、DS群では2.6%（2/78例）に認められた。SS群で発現した副作用は、急性心筋梗塞1.3%（1/80例）、脳梗塞1.3%（1/80例）、高血圧2.5%（2/80例）、DS群で発現した副作用は、糖尿病1.3%（1/78例）、高血圧1.3%（1/78例）であった。</p> <p>死亡を含む重篤な副作用はSS群で1例（2件）に認められ、事象は急性心筋梗塞及び脳梗塞で、死亡例であった（治療期1期に発現）。副作用による中止例はSS群で1例（2件）に認められ、重篤な副作用を発現した患者と同一症例であった。DS群では、死亡を含む重篤な副作用、及び副作用による中止例はいずれも認められなかった。</p>

## ②国内第Ⅲ相試験<sup>11)</sup>

### （保存期慢性腎臓病患者を対象とした皮下投与試験）（DA1002）

試験の目的	赤血球造血刺激因子製剤（ESA）で治療中の保存期慢性腎臓病患者（ND）の腎性貧血患者を対象に、本剤に切り替えて24週間及び52週間皮下投与した時の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、オープン試験
対象	ESAで治療中のNDの腎性貧血患者67例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 日本人で年齢が20歳以上80歳以下の患者（同意取得時点）</li> <li>(2) 保存期慢性腎臓病と診断され、維持透析未施行の患者</li> <li>(3) 被験薬投与後52週間以内に透析導入の必要がないと考えられる患者等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>(1) 観察期開始前24週間以内に脳卒中（脳梗塞、脳出血）を起こした患者</li> <li>(2) 観察期開始前12週間以内に外科手術などにより大量出血を伴う事象が発現した又は赤血球輸血を受けた患者</li> <li>(3) 観察期開始前12週間以内にタンパク同化ホルモン、エナント酸テストステロン、プロピオン酸テストステロン、メチルテストステロン及びメピチオスタンの投与を受けた患者 等</li> </ul>
試験方法	<p>投与開始時の投与量は、投与開始前のESAの用法及び用量を目安に本剤に切り替え、2週に1回あるいは4週に1回、52週間、反復皮下投与した。投与開始時の投与頻度は、投与開始前に投与されたESAと同じ投与頻度とした。</p> <p>■用量調整</p> <p>Hb濃度が目標Hb濃度（10.0g/dL以上12.0g/dL以下）の範囲内に維持されるように、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、投与量調整表に従って、適宜（原則として投与開始後4週毎）本剤の投与量を調整した。また、直近の2回のHb濃度が目標の範囲内に維持されている場合に、4の倍数の週に投与頻度調整表に従って2週に1回から4週に1回へ投与頻度を変更できることとした。その際の投与量は2倍量とした。投与頻度を4週</p>

試験方法	<p>に1回から2週に1回へ変更する必要があると判断された場合には可とした。その際の投与量は1/2倍量とした。なお、投与量又は投与頻度の変更された場合は、原則として4週以内の投与頻度の変更は行わないこととした。</p> <p>投与量調整表</p> <table border="1"> <tr> <th>段階</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> <th>6</th> </tr> <tr> <td>投与量</td> <td>15 <math>\mu</math>g</td> <td>30 <math>\mu</math>g</td> <td>60 <math>\mu</math>g</td> <td>90 <math>\mu</math>g</td> <td>120 <math>\mu</math>g</td> <td>180 <math>\mu</math>g</td> </tr> </table> <p>投与頻度調整表</p> <table border="1"> <tr> <th>段階</th> <th>2週1回の投与量</th> <th></th> <th>4週1回の投与量</th> </tr> <tr> <td>1</td> <td>15 <math>\mu</math>g</td> <td>→</td> <td>30 <math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>30 <math>\mu</math>g</td> <td>→</td> <td>60 <math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>45 <math>\mu</math>g<sup>**</sup></td> <td>←</td> <td>90 <math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>60 <math>\mu</math>g</td> <td>→</td> <td>120 <math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>90 <math>\mu</math>g</td> <td>→</td> <td>180 <math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>120 <math>\mu</math>g</td> <td>→</td> <td>投与頻度変更不可</td> </tr> </table> <p>※被験者の投与量が90 <math>\mu</math>gの投与頻度を4週に1回から2週に1回へ変更する場合のみ          &lt;鉄補充&gt;          トランスフェリン飽和度 (TSAT) が20%以上又は血清フェリチン値が100ng/mL以上を目安として、医師の判断で適宜鉄剤を投与することとした。</p>	段階	1	2	3	4	5	6	投与量	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g	60 $\mu$ g	90 $\mu$ g	120 $\mu$ g	180 $\mu$ g	段階	2週1回の投与量		4週1回の投与量	1	15 $\mu$ g	→	30 $\mu$ g	2	30 $\mu$ g	→	60 $\mu$ g	3	45 $\mu$ g <sup>**</sup>	←	90 $\mu$ g	4	60 $\mu$ g	→	120 $\mu$ g	5	90 $\mu$ g	→	180 $\mu$ g	6	120 $\mu$ g	→	投与頻度変更不可
	段階	1	2	3	4	5	6																																				
	投与量	15 $\mu$ g	30 $\mu$ g	60 $\mu$ g	90 $\mu$ g	120 $\mu$ g	180 $\mu$ g																																				
	段階	2週1回の投与量		4週1回の投与量																																							
1	15 $\mu$ g	→	30 $\mu$ g																																								
2	30 $\mu$ g	→	60 $\mu$ g																																								
3	45 $\mu$ g <sup>**</sup>	←	90 $\mu$ g																																								
4	60 $\mu$ g	→	120 $\mu$ g																																								
5	90 $\mu$ g	→	180 $\mu$ g																																								
6	120 $\mu$ g	→	投与頻度変更不可																																								
有効性評価項目	Hb濃度推移 (測定値及び変化量)、投与量の推移 等																																										
解析計画	<ul style="list-style-type: none"> <li>有効性評価のための主要解析対象集団は最大解析対象集団 (FAS) とした。</li> <li>Hb濃度推移の測定値は、各時点のHb濃度について、要約統計量を算出した。</li> <li>投与量の推移は、各時点の投与量について、要約統計量を算出し、頻度集計を行った。</li> <li>本試験に用いる有意水準及び信頼係数は、特に記載のない限り、両側検定の場合5%、片側検定の場合2.5%、区間推定の際の信頼係数は両側95%とした。</li> </ul>																																										
結果	<p>有効性評価項目                  4週毎のHb濃度 (平均値) は目標Hb濃度 (10.0~12.0g/dL) の範囲内で推移した。</p>																																										
	<p>副作用                  副作用は、4.5% (3/67例) に認められた。発現した副作用は、網膜静脈閉塞1.5% (1/67例)、脳梗塞1.5% (1/67例)、高血圧1.5% (1/67例) であった。                  死亡に至った副作用は認められなかった。その他の重篤な副作用は1例 (1件) に認められ、事象は脳梗塞であった。副作用による中止例は1例 (1件) に認められ、重篤な副作用を発現した患者と同一症例であった。</p>																																										

### ③<ネスプ注射液 プラシリンジ>国内長期投与試験 (血液透析患者)

血液透析患者 513 例を対象に、ネスプ注射液 プラシリンジを週 1 回~2 週に 1 回 10~120  $\mu$ g の用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は 11.0g/dL 前後を推移した<sup>12)</sup>。

副作用発現頻度は 32.4% (166/513 例) であった。主な副作用は、高血圧 10.3% (53/513 例)、血圧上昇 5.5% (28/513 例)、動静脈瘻部位合併症 4.7% (24/513 例)、動静脈瘻閉塞 2.7% (14/513 例)、頭痛 1.8% (9/513 例) 及び脳梗塞 1.2% (6/513 例) であった。

④<ネスプ注射液プラシリンジ>国内第Ⅲ相長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者）

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者 161 例を対象に、ネスプ注射液プラシリンジを 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 46～48 週間皮下投与した。投与量は、60、90、120 又は 180  $\mu$ g で適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した<sup>13)</sup>。

副作用発現頻度は 20.5% (33/161 例) であった。主な副作用は、高血圧 6.8% (11/161 例) 及び血圧上昇 5.0% (8/161 例) であった。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査（一般使用成績調査，特定使用成績調査，使用成績比較調査），製造販売後データベース調査，製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)

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)

エポエチン カップ (遺伝子組換え) [エポエチン アルファ後続1]

エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ダルベポエチン アルファは、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髓造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞 (CFU-E) 及び前期赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) 由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させる<sup>14)</sup> (*in vitro*)。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

<本剤>

##### 1) ヒトエリスロポエチン受容体 (EPOR) への結合親和性

本剤及び先行バイオ医薬品のEPORに対する親和性は、組換えヒトEPOR-Fcキメラタンパク質 (EPOR-Fc) を用いて、表面プラズモン共鳴 (SPR) で評価した。

その結果、本剤及び先行バイオ医薬品共に濃度依存的なSPRシグナルの上昇が観察され、本剤又は先行バイオ医薬品のEPORに対する結合速度定数 ( $k_a$ )、解離速度定数 ( $k_d$ ) 及び解離定数 ( $K_D$ ) は下表の通りであった<sup>15)</sup> (*in vitro*)。

●本剤及び先行バイオ医薬品のEPOR-Fcとの親和性

	$k_a$ (mol <sup>-1</sup> L s <sup>-1</sup> )	$k_d$ (S <sup>-1</sup> )	$K_D$ (mol L <sup>-1</sup> )
本剤	$4.1 \times 10^6$ (1.0)	$2.4 \times 10^{-4}$ (1.0)	$6.0 \times 10^{-11}$ (1.0)
先行バイオ医薬品	$4.7 \times 10^6$ (1.1)	$2.5 \times 10^{-4}$ (1.0)	$5.3 \times 10^{-11}$ (0.9)

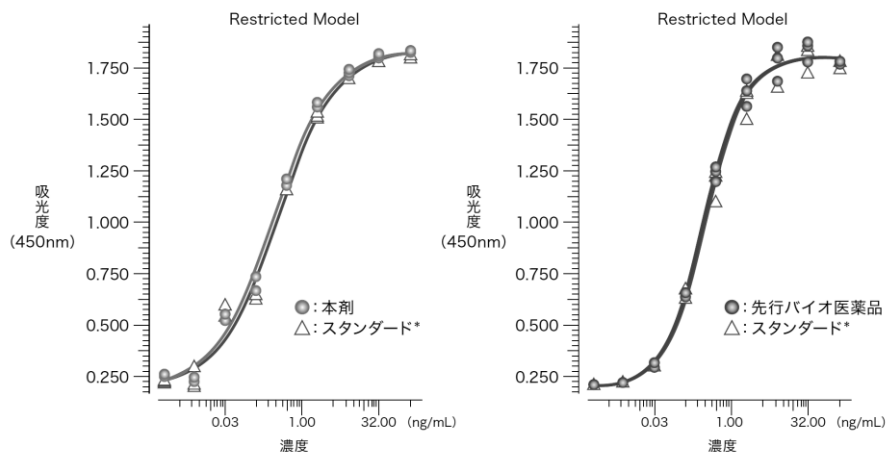
括弧内は本剤の値を1.0とした際の先行バイオ医薬品の相対値。

試験方法：ProteinAセンサーチップに固相化したEPOR-Fcに本剤又は先行バイオ医薬品を0.222~18 ng/mLの濃度で反応させ、得られた結合-解離反応曲線よりカインテイクス解析することで $k_a$ 、 $k_d$ 及び $K_D$ を算出した。

##### 2) エリスロポエチン (EPO) 依存性細胞の増殖に対する作用

EPO依存性のヒト白血病細胞株F-36E細胞に対する本剤の増殖刺激能を評価した。

その結果、本剤のヒト白血病細胞株F-36Eに対する増殖能は、下図の通りであった。また、50%効果濃度 (EC<sub>50</sub>) の平均値は、本剤群が0.407ng/mL、先行バイオ医薬品が0.296ng/mLであった<sup>16)</sup> (*in vitro*)。



\* スタンダード：濃度調製した本剤原薬

●本剤及び先行バイオ医薬品のF-36E細胞の増殖刺激におけるEC<sub>50</sub>

	EC <sub>50</sub> (ng/mL)
本剤	0.407 ± 0.102
先行バイオ医薬品	0.296 ± 0.007

平均値±標準偏差 (各3ロット)

試験方法：F-36E細胞を0.002～128ng/mLの本剤又は先行バイオ医薬品の存在下で培養した。72時間後の細胞数をWST-8試薬が還元されて生成するホルマザンの吸光度を指標に評価し、本剤又は先行バイオ医薬品の濃度反応曲線から、細胞増殖刺激のEC<sub>50</sub>を算出した。

### 3) 造血作用

正常マウスに本剤、先行バイオ医薬品、又はスタンダード（濃度調製した本剤原薬）を皮下投与し、投与96時間後の全赤血球に対する網赤血球の比率（RET%）を指標にスタンダードに対する相対活性を算出して比較した。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品は正常マウスのRET%を用量依存的に上昇させ、その相対活性（平均値±標準偏差）は本剤群100.3 ± 6.9%、先行バイオ医薬品96.9 ± 8.4%であった。

また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の単回静脈内投与により用量依存的な貧血改善が認められた<sup>17, 18)</sup>。

#### <ネスプ注射液プラシリンジ>

ネスプ注射液プラシリンジを正常マウス及びラットに静脈内投与したとき、エポエチン アルファと比較してより持続的な赤血球造血作用（ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加）が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、ネスプ注射液プラシリンジの静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、ネスプ注射液プラシリンジは、エポエチン アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した<sup>14, 19)</sup>。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

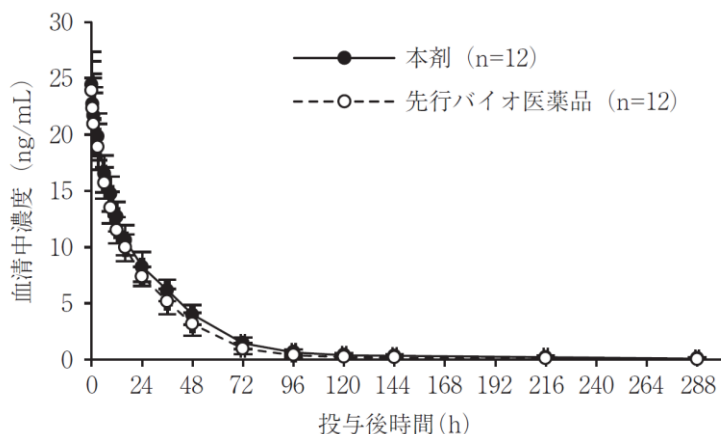
#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

<本剤>

##### ①健康成人静脈内投与

本剤 60  $\mu$ g 及び先行バイオ医薬品（ネस्प注射液 60  $\mu$ g プラシリンジ）をクロスオーバー法によりそれぞれ 1  $\mu$ g/kg の用量で健康成人男性に空腹時単回静脈内投与して血清中の薬物濃度を測定した。得られた  $AUC_{0-288h}$  における本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比における点推定値は 1.174、90%信頼区間は 1.121~1.230 であり、生物学的同等性の判定基準（0.80~1.25）を満たし、両剤の同等性が確認された<sup>20)</sup>。



本剤又は標準製剤の単回静脈投与後の血清中薬物濃度推移  
(平均値±標準偏差)

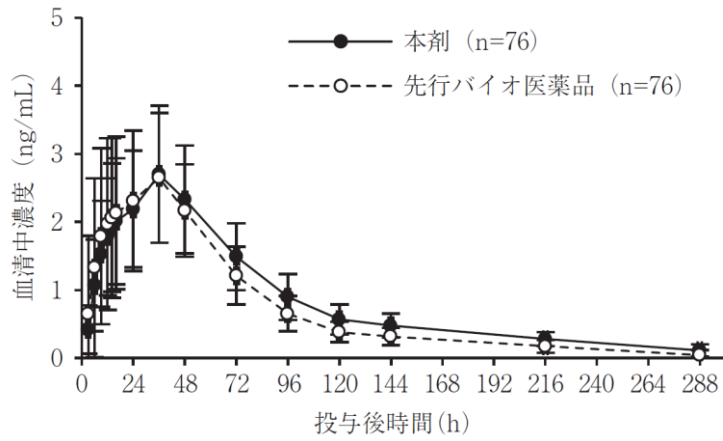
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-288h}$ (ng · h/mL)	$C_0$ (ng/mL)
本剤 (n=12)	61.2 ± 31.7	618 ± 98.0	24.7 ± 3.03
先行バイオ医薬品 (n=12)	38.7 ± 32.0	526 ± 85.4	24.2 ± 2.63

平均値±標準偏差

##### ②健康成人皮下投与

本剤 60  $\mu$ g 及び先行バイオ医薬品（ネस्प注射液 60  $\mu$ g プラシリンジ）をクロスオーバー法によりそれぞれ 1  $\mu$ g/kg の用量で健康成人男性に空腹時単回皮下投与して血清中の薬物濃度を測定した。得られた  $AUC_{0-288h}$ 、 $C_{max}$  における本剤と先行バイオ医薬品の幾何平均値の比における点推定値は 1.161、1.000、90%信頼区間は 1.119~1.205、0.944~1.060 であり、生物学的同等性の判定基準（0.80~1.25）を満たし、両剤の同等性が確認された<sup>21)</sup>。



本剤又は標準製剤の単回皮下投与後の血清中薬物濃度推移  
(平均値±標準偏差)

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

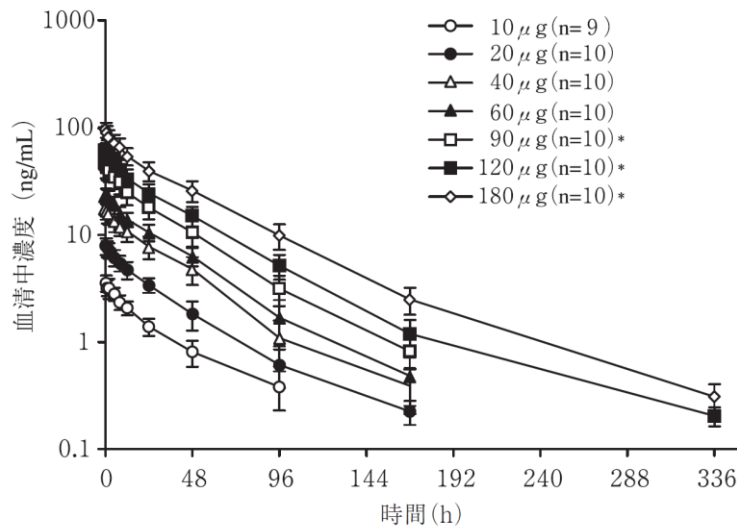
	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-288h}$ (ng · h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)
本剤 (n=76)	98.2 ± 65.3	242 ± 65.9	2.73 ± 1.03
先行バイオ医薬品 (n=76)	86.8 ± 79.8	209 ± 61.0	2.75 ± 1.22

平均値±標準偏差

<ネスプ注射液プラシリンジ>

### ③慢性腎臓病患者（成人）への静脈内投与

血液透析患者にネスプ注射液プラシリンジ 10~180  $\mu$ g を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。また、AUC は投与量にほぼ比例して増加した<sup>22,23)</sup>。



\*同一被験者

血液透析患者に単回静脈内投与したときの血清中濃度推移  
(平均値±標準偏差)

血液透析患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

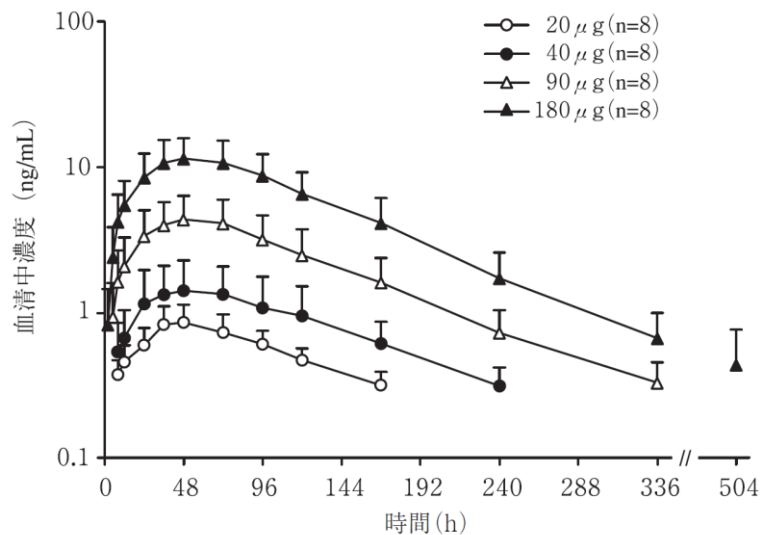
投与量 ( $\mu$ g)	被験者数	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h)	V <sub>ss</sub> (mL)
10	9	125.2±39.3	38.59±18.48	87.49±28.32	3970±826
20	10	268.2±56.8	34.54±6.42	77.21±14.15	3330±593
40	10	602.8±159	32.11±5.44	70.13±16.50	2851±476
60	10	817.6±133.3	32.58±5.33	75.17±12.28	3184±592
90	10 <sup>注)</sup>	1465.9±335.4	45.37±13.23	64.07±13.22	2947±623
120	10 <sup>注)</sup>	2075.2±419.9	48.67±10.02	59.85±11.33	2962±560
180	10 <sup>注)</sup>	3540.9±694.2	47.02±6.31	52.69±10.83	2785±545

平均値±標準偏差

注) 同一被験者

#### ④慢性腎臓病患者（成人）への皮下投与

保存期慢性腎臓病患者にネスブ注射液プラシリンジ 20~180  $\mu$ g を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇し、AUCは投与量にほぼ比例して増加した<sup>24)</sup>。



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移  
(平均値+標準偏差)

保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

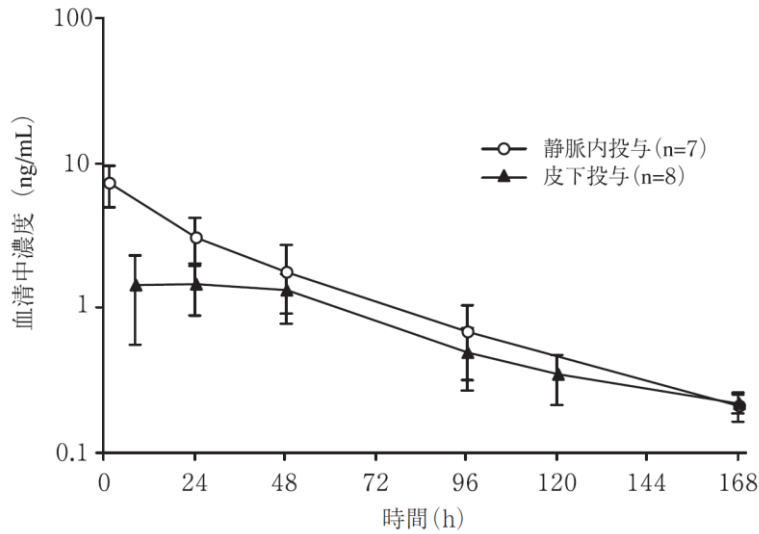
投与量 ( $\mu$ g)	被験者数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
20	8	45.0±5.5	0.882±0.276	137.7±41.3	95.61±31.13
40	8	52.5±16.9	1.521±0.866	247.2±104.9	98.28±26.86
90	8	46.5±4.2	4.356±1.964	651.6±262.6	77.09±34.30
180	8	52.5±18.1	11.641±4.657	1675.4±668.0	82.82±16.27

平均値±標準偏差



### ⑤慢性腎臓病患者（小児）への静脈内又は皮下投与

血液透析及び腹膜透析患児に体重別にネスプ注射液プラシリンジ 5~20  $\mu\text{g}$  を単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患者に体重別にネスプ注射液プラシリンジ 5~20  $\mu\text{g}$  を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである<sup>25)</sup>。



慢性腎臓病患者に単回静脈内又は皮下投与したときの血清中濃度推移  
(平均値±標準偏差)

#### 慢性腎臓病患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

被験者数	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (mL/kg)
7	263.7 ± 118.2	26.25 ± 9.14	1.77 ± 0.74	50.7 ± 9.3

平均値±標準偏差

#### 慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

被験者数	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
8	24.47 ± 19.72	1.704 ± 0.755	141.1 ± 33.4	46.73 ± 19.74

平均値±標準偏差

## 2) 反復投与

<ネスプ注射液プラシリンジ>

### ①慢性腎臓病患者（成人）への静脈内又は皮下投与

血液透析患者にネスプ注射液プラシリンジ 10~60  $\mu\text{g}$  を28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者にネスプ注射液プラシリンジ 10~180  $\mu\text{g}$  を反復静脈内投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった<sup>23, 26)</sup>。

腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者にネスプ注射液プラシリンジ 15~180  $\mu\text{g}$  を反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった<sup>26)</sup>。

### ②慢性腎臓病患者（小児）への静脈内又は皮下投与

慢性腎臓病患者にネスプ注射液プラシリンジ 5~180  $\mu\text{g}$  を24週反復静脈内又は皮下投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった<sup>4)</sup>。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

<ネスプ注射液プラシリンジ>

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積

<ネスプ注射液プラシリンジ>

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

<ネスプ注射液プラシリンジ>

保存期慢性腎臓病患者にネスプ注射液プラシリンジ 20～180  $\mu$ g を単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 47.7%であった<sup>27)</sup>。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<ネスプ注射液プラシリンジ>

1) 静脈内投与

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

雄性ラットに  $^{125}\text{I}$ -ダルベポエチン アルファ  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回静脈内投与したとき、甲状腺、血液、血清、骨髄、腎臓、副腎及び脾臓に高い放射能が認められた<sup>28)</sup>。

2) 皮下投与

該当資料なし

<参考：動物試験データ ラット>

雄性ラットに  $^{125}\text{I}$ -ダルベポエチン アルファ  $0.5 \mu\text{g}/\text{kg}$  を単回皮下投与したとき、甲状腺、血清、血液、骨髄、皮膚、腎臓、胃及び膀胱に高い放射能が認められた<sup>29)</sup>。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

本剤は高分子の遺伝子組換えタンパク質であることから、タンパク結合に関する試験は検討していない。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

本剤は高分子の遺伝子組換え糖タンパク質であるという特性を考慮し、代謝に関する試験は検討していない。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

本剤は分子量約 37000 の高分子であり、糸球体濾過を受けにくいこと、臨床で投与対象となる患者が透析施行中あるいは保存期慢性腎臓病の患者であり、高度な腎機能障害を有していることから、尿中への排泄に関する試験は検討していない。

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘍があらわれることがあるので、本剤投与中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑うこと。[11.1.6 参照]

8.2 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

8.3 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[11.1.5 参照]

8.4 本剤投与中は、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で 12g/dL 超あるいはヘマトクリット値で 36%超を目安とする）があらわれなように十分注意すること。

腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。

- ・心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値 42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値 30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある<sup>30)</sup>。

- ・保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を 13.5g/dL に設定した患者では、11.3g/dL に設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある<sup>31)</sup>。

- ・2 型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を 13.0g/dL に設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与

された患者（ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある<sup>32)</sup>。

- 8.5 本剤投与開始時及び用量変更時には、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到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
- 8.6 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において、投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.4参照]
- 8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- 8.8 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- 8.9 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を投与する場合には、以下の点を考慮すること。
  - ・水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
  - ・慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者

観察を十分に行うこと。血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.1、11.1.7参照]

##### 9.1.2 高血圧症の患者

血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがある。[8.6、11.1.4参照]

##### 9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

##### 9.1.4 アレルギー素因のある患者

### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット及びウサギ）で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、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するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳梗塞 (0.8%)

[9.1.1 参照]

11.1.2 脳出血 (0.1%)

11.1.3 肝機能障害、黄疸 (0.1%)

AST、ALT、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 高血圧性脳症 (0.1%未満<sup>注)</sup>)

[8.6、9.1.2 参照]

11.1.5 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー (じん麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等) があらわれることがある。

[8.3 参照]

11.1.6 赤芽球癆 (頻度不明)

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避けること。

[8.1 参照]

11.1.7 心筋梗塞、肺梗塞 (各0.1%未満<sup>注)</sup>)

[9.1.1 参照]

注) 発現頻度はネスプ注射液プラシリンジの特定使用成績調査に基づく

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇 (16.2%)	不整脈	狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症	
皮膚		そう痒症、発疹		
肝臓	肝機能異常 (Al-P 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇、AST 上昇、ALT 上昇、ビリルビン上昇)		胆嚢ポリープ	
代謝			血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症	
血液		好酸球増多、血小板減少	リンパ球減少、白血球減少、白血球増多	
腎臓・泌尿器		腎機能の低下 (BUN、クレアチニンの上昇等)	血尿	
消化器			腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎	
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴	
眼			硝子体出血、結膜炎	



	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
その他	シャント血 栓・閉塞、LDH 上昇		透析回路内残血、筋骨格 痛、シャント部疼痛、発 熱、胸部不快感、浮腫、 止血不良、糖尿病性壊疽	熱感・ほ てり感

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注を行わないこと。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある<sup>33, 34)</sup>。

15.1.2 放射線療法による貧血患者<sup>注)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある<sup>34, 35)</sup>。

15.1.3 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者<sup>注)</sup>に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある<sup>36)</sup>。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者<sup>注)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある<sup>37)</sup>。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験<sup>38)</sup>

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔ダルベポエチン アルファ後続2〕の単回投与毒性は、独立した試験は実施せず、ラット4週間反復投与毒性試験における初回投与翌日までの一般状態の観察結果に基づき評価した。

動物種、性、動物数 (n/群)	投与経路	投与量	概略の致死量
SD ラット、雌雄各 10 又は 15	静脈内	0、1、30 $\mu$ g/kg	>30 $\mu$ g/kg
SD ラット、雌雄各 10 又は 15	皮下	0、1、100 $\mu$ g/kg	>100 $\mu$ g/kg

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>38)</sup>

投与期間、動物種、性、動物数 (n/群)	投与経路	投与量、投与頻度	無毒性量	主な所見
4週間、 SDラット、 雌雄各 10 又は 15	静脈内	0、1、30 $\mu$ g/kg 週 3 回	-	薬理作用（赤血球造血）による変化とその過剰発現による二次的変化が認められた。 ・ $\geq 1 \mu$ g/kg：全身の発赤、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値・網赤血球数・総ビリルビン高値、グルコース・総コレステロール低値等 ・30 $\mu$ g/kg：円背位・歩行異常・立毛・後肢腫脹・赤色尿、摂餌量の低値を伴った体重及び体重増加率の低値、AST高値、骨髄の赤芽球系細胞の増加、脾臓・肝臓の髓外造血亢進、骨髄の線維化、大脳・心臓（弁）・肺・腎臓・顎下腺・投与部位の血栓形成又は梗塞、胃のびらん／潰瘍及び炎症性細胞浸潤、胸腺の萎縮／退縮、脾臓のリンパ球減少等
回復期（2週間） SDラット、 雌雄各5 ※30 $\mu$ g/kg 群のみ				・30 $\mu$ g/kg：薬理作用（赤血球造血）の過剰発現による多血症に起因した心臓の弁血栓症と考えられる死亡が1例認められた。休薬期間終了時においても種々の変化が認められたが、投与期間中又は終了時に認められた変化の多くは回復性が認められた。

投与期間、動物種、性、動物数 (n/群)	投与経路	投与量、投与頻度	無毒性量	主な所見
4週間、 SDラット、 雌雄各 10 又は 15	皮下	0、1、100 $\mu$ g/kg 週 3 回	1 $\mu$ g/kg	薬理作用（赤血球造血）による変化とその過剰発現による二次的変化が認められた。 ・ $\geq 1 \mu$ g/kg：全身の発赤、赤血球数・ヘモグロビン量・ヘマトクリット値・網赤血球数・総ビリルビン高値、総コレステロール低値、骨髄の赤芽球系細胞及び巨核球の増加、脾臓の髓外造血亢進及び巨核球の増加等 ・100 $\mu$ g/kg：円背位、摂餌量の低値を伴った体重及び体重増加率の低値、AST・カリウム高値、グルコース低値、肝臓の髓外造血亢進、骨髄の線維化及びヘモジデリン沈着、心臓（弁）の血栓形成、胃のびらん及び炎症性細胞浸潤、回腸・盲腸の潰瘍（一部の例で回腸の腹膜炎を伴う）、胸腺の萎縮/退縮、精囊の萎縮等
回復期（2週間）、 SDラット、 雌雄各5 ※100 $\mu$ g/kg 群のみ				・100 $\mu$ g/kg：休薬期間終了時においても種々の変化が認められたが、血液生化学的検査所見、骨髄、脾臓及び肝臓における造血亢進を示す病理組織学的変化などは回復性が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

### (4) がん原性試験

該当資料なし

### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

### (6) 局所刺激性試験<sup>38)</sup>

静脈内投与時の投与部位に対する局所刺激性は、ラットを用いた4週間反復静脈内投与毒性試験で実施した投与部位の肉眼的観察（剖検）及び病理組織学的検査により評価した。また、皮下投与時の投与部位に対する局所刺激性は、ラットを用いた4週間反復皮下投与毒性試験及びウサギを用いた局所刺激性試験により評価した。

その結果、静脈内及び皮下投与のいずれにおいても投与部位に対する局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：ダルベポエチン アルファ BS 注 5・10・15・20・30・40・60・120・180  $\mu$ g シリンジ  
「三和」

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続2]  
劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：36 カ月

### 3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までブリスター包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

### 6. 同一成分・同効薬

先行バイオ医薬品：ネスプ注射液 5・10・15・20・30・40・60・120・180  $\mu$ g プラシリンジ

バイオセიმ：ダルベポエチン アルファ注 5・10・15・20・30・40・60・120・180  $\mu$ g シリンジ  
「KKF」

### 7. 国際誕生年月日

2019年9月20日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ダルベボエチン アルファ BS 注 5 $\mu$ g シリンジ「三和」	2019年9月20日	30100AMX00262000	2019年11月27日	2019年11月27日
ダルベボエチン アルファ BS 注 10 $\mu$ g シリンジ「三和」		30100AMX00263000		
ダルベボエチン アルファ BS 注 15 $\mu$ g シリンジ「三和」		30100AMX00264000		
ダルベボエチン アルファ BS 注 20 $\mu$ g シリンジ「三和」		30100AMX00265000		
ダルベボエチン アルファ BS 注 30 $\mu$ g シリンジ「三和」		30100AMX00266000		
ダルベボエチン アルファ BS 注 40 $\mu$ g シリンジ「三和」		30100AMX00267000		
ダルベボエチン アルファ BS 注 60 $\mu$ g シリンジ「三和」		30100AMX00268000		
ダルベボエチン アルファ BS 注 120 $\mu$ g シリンジ「三和」		30100AMX00269000		
ダルベボエチン アルファ BS 注 180 $\mu$ g シリンジ「三和」		30100AMX00270000		

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投与期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト 電算コード
ダルベポエチン アルファ BS注 5 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G1026	3999454G1026	199040901	629904001
ダルベポエチン アルファ BS注 10 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G2022	3999454G2022	199041601	629904101
ダルベポエチン アルファ BS注 15 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G3029	3999454G3029	199042301	629904201
ダルベポエチン アルファ BS注 20 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G4025	3999454G4025	199043001	629904301
ダルベポエチン アルファ BS注 30 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G5021	3999454G5021	199044701	629904401
ダルベポエチン アルファ BS注 40 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G6028	3999454G6028	199045401	629904501
ダルベポエチン アルファ BS注 60 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G7024	3999454G7024	199046101	629904601
ダルベポエチン アルファ BS注 120 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G8020	3999454G8020	199047801	629904701
ダルベポエチン アルファ BS注 180 $\mu$ g シリンジ「三和」	3999454G9027	3999454G9027	199048501	629904801

### 14. 保険給付上の注意

該当しない

## X I . 文 献

### 1 . 引 用 文 献

- 1) 社内資料：製剤の加速試験（2019年9月20日承認、CTD 2.3.P.8）
- 2) 社内資料：製剤の長期保存試験
- 3) 社内資料：製剤の苛酷試験（2019年9月20日承認、CTD 2.3.P.8）
- 4) Hattori M. et al. : Clin Exp Nephrol. 2014;18:634-641 (PMID:24013765)
- 5) 社内資料：臨床薬力学試験(静脈内投与)（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.3.1）
- 6) 社内資料：臨床薬力学試験(皮下投与)（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.3.2）
- 7) 社内資料：第Ⅲ相試験-血液透析患者（治療期1期）（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.5.1）
- 8) 保利敬ほか：腎と透析. 2007;62:679-691
- 9) 林晃正ほか：腎と透析. 2010;68:931-945
- 10) ネスプ注射液プラシリンジ：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果（第Ⅲ相）（2010年4月16日承認、CTD 2.7.3.3.3.3）
- 11) 社内資料：第Ⅲ相試験-保存期慢性腎臓病患者（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.5.3）
- 12) Akizawa T. et al. : Ther Apher Dial. 2007;11:220-226 (PMID:17498005)
- 13) Akizawa T. et al. : Ther Apher Dial. 2011;15:431-440 (PMID:21974695)
- 14) 永野伸郎ほか：腎と透析. 2006;60:1039-1046
- 15) 社内資料：ヒトエリスロポエチン受容体に対する親和性（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.2.2）
- 16) 社内資料：エリスロポエチン依存性細胞の増殖に対する作用（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.2.1）
- 17) 社内資料：正常マウスに対する赤血球造血作用（単回皮下投与）（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.2.3）
- 18) 社内資料：シスプラチン誘発腎性貧血モデルに対する単回静脈内投与の貧血改善作用（2019年9月20日承認、CTD 2.6.2.2.5）
- 19) ネスプ注射液プラシリンジ：腎性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチン アルファ単回皮下投与時の貧血改善効果（2010年4月16日承認、CTD 2.6.2.2）
- 20) 社内資料：生物学的同等性試験-単回静脈内投与（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.2.1）
- 21) 社内資料：生物学的同等性試験-単回皮下投与（2019年9月20日承認、CTD 2.7.6.2.2）
- 22) 菅朗ほか：腎と透析. 2007;63:625-631
- 23) Uematsu T. et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007;38:331-339
- 24) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010;68:111-120
- 25) Uemura O. et al. : Clin Exp Nephrol. 2014;18:932-938 (PMID:24504705)
- 26) ネスプ注射液プラシリンジ：本剤反復投与による薬物動態の検討（2010年4月16日承認、CTD 2.7.2.2）
- 27) ネスプ注射液プラシリンジ：保存期慢性腎臓病患者における皮下投与時のバイオアベイラビリティ（2010年4月16日承認、CTD 2.7.1.3）
- 28) ネスプ注射液プラシリンジ：ラットにおける静脈内投与時の組織分布（2007年4月18日承認、CTD 2.6.4.4）
- 29) ネスプ注射液プラシリンジ：ラットにおける皮下投与時の組織分布（2010年4月16日承認、CTD 2.6.4.4）
- 30) Besarab A. et al. : N Engl J Med. 1998 ; 339:584-590 (PMID:9718377)

- 3 1) Singh A. K. et al. : N Engl J Med. 2006;355:2085-2098 (PMID:17108343)
- 3 2) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009;361:2019-2032 (PMID:19880844)
- 3 3) Leyland-Jones B. et al. : J Clin Oncol. 2005;23:5960-5972 (PMID:16087945)
- 3 4) Henke M. et al. : Lancet. 2003;362:1255-1260 (PMID:14575968)
- 3 5) Overgaard J. et al. : Radiother Oncol. 2018;127:12-19 (PMID:29523409)
- 3 6) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
- 3 7) Smith R. E. Jr. et al. : J Clin Oncol. 2008;26:1040 (PMID:18227526)
- 3 8) 社内資料：毒性試験（2019年9月20日承認、CTD 2.6.6）

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

該当しない

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

### XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし