

薬効薬理

1. 作用機序¹⁵⁾

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 (*in vitro*)。

2. 薬効薬理

非臨床試験

(1) ヒトエリスロポエチン受容体 (EPOR) への結合親和性 (*in vitro*)¹⁶⁾

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。

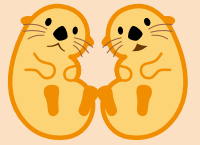
その結果、本剤及び先行バイオ医薬品共に濃度依存的な SPR シグナルの上昇が観察され、本剤又は先行バイオ医薬品の EPOR に対する結合速度定数 (k_a)、解離速度定数 (k_d) 及び解離定数 (K_D) は下表の通りであった。

● 本剤及び先行バイオ医薬品の EPOR-Fc との親和性

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

()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。

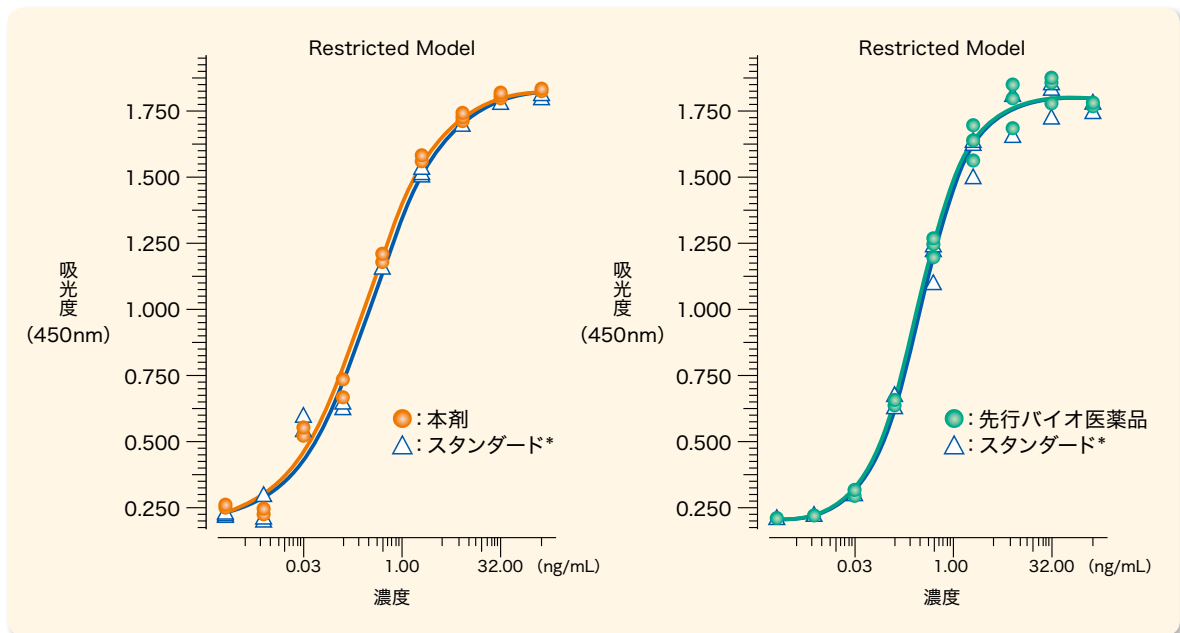
試験方法：ProteinA センサーチップに固相化した EPOR-Fc に本剤又は先行バイオ医薬品を 0.222 ~ 18ng/mL の濃度で反応させ、得られた結合-解離反応曲線よりカインेटクス解析することで k_a 、 k_d 及び K_D を算出した。



(2) エリスロポエチン(EPO)依存性細胞の増殖に対する作用(*in vitro*)¹⁷⁾

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、本剤及び先行バイオ医薬品のF-36E細胞に対する増殖能は、下図の通りであった。また、50%効果濃度(EC₅₀)の平均値は、本剤0.407ng/mL、先行バイオ医薬品0.296ng/mLであった。

●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濃度反応曲線



*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EC₅₀

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

Mean ± SD(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ゼ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EC₅₀を算出した。

(3) 造血作用(マウス、ラット) (*in vivo*)^{18,19)}

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)を単回皮下投与し、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、相対活性(Mean±SD)は本剤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。