

# 薬効薬理

## 1. 作用機序<sup>15)</sup>

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*)<sup>16)</sup>

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。

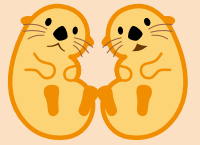
その結果、本剤及び先行バイオ医薬品共に濃度依存的なSPRシグナルの上昇が観察され、本剤又は先行バイオ医薬品のEPORに対する結合速度定数 ( $k_a$ )、解離速度定数 ( $k_d$ ) 及び解離定数 ( $K_D$ ) は下表の通りであった。

#### ● 本剤及び先行バイオ医薬品のEPOR-Fcとの親和性

	$k_a$ ( $\text{mol}^{-1} \text{L s}^{-1}$ )	$k_d$ ( $\text{S}^{-1}$ )	$K_D$ ( $\text{mol L}^{-1}$ )
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)

( )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。

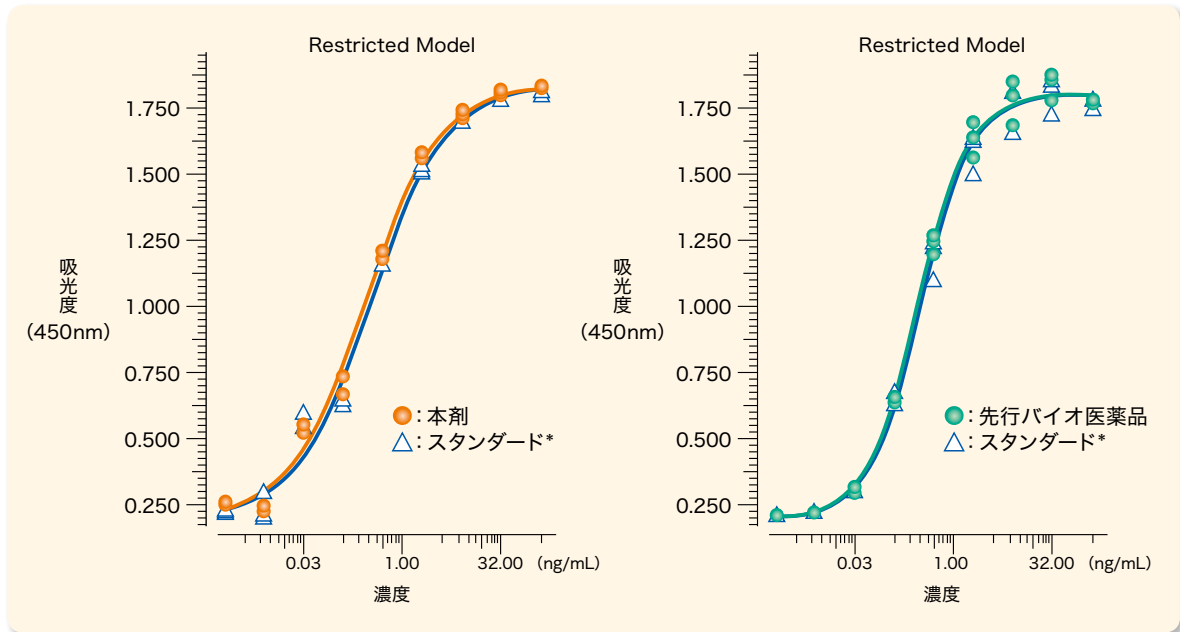
試験方法：ProteinAセンサーチップに固相化したEPOR-Fcに本剤又は先行バイオ医薬品を0.222～18ng/mLの濃度で反応させ、得られた結合-解離反応曲線よりカインेटクス解析することで $k_a$ 、 $k_d$ 及び $K_D$ を算出した。



## (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*)<sup>17)</sup>

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(EC<sub>50</sub>)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

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EC<sub>50</sub>を算出した。

## (3) 造血作用(マウス、ラット) (*in vivo*)<sup>18,19)</sup>

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。