

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（2019年更新版）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1] 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 μ gシリンジ「JCR」
ダルベポエチン アルファBS注 10 μ gシリンジ「JCR」
ダルベポエチン アルファBS注 15 μ gシリンジ「JCR」
ダルベポエチン アルファBS注 20 μ gシリンジ「JCR」
ダルベポエチン アルファBS注 30 μ gシリンジ「JCR」
ダルベポエチン アルファBS注 40 μ gシリンジ「JCR」
ダルベポエチン アルファBS注 60 μ gシリンジ「JCR」
ダルベポエチン アルファBS注 120 μ gシリンジ「JCR」
ダルベポエチン アルファBS注 180 μ gシリンジ「JCR」

Darbepoetin Alfa BS Injection Syringe [JCR]

剤形	注射剤																		
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	1シリンジ（0.5mL）中にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続1] を下記の量含有 <table><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注5μgシリンジ 「JCR」</td><td>5μg</td></tr><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注10μgシリンジ 「JCR」</td><td>10μg</td></tr><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注15μgシリンジ 「JCR」</td><td>15μg</td></tr><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注20μgシリンジ 「JCR」</td><td>20μg</td></tr><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注30μgシリンジ 「JCR」</td><td>30μg</td></tr><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注40μgシリンジ 「JCR」</td><td>40μg</td></tr><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注60μgシリンジ 「JCR」</td><td>60μg</td></tr><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注120μgシリンジ 「JCR」</td><td>120μg</td></tr><tr><td>ダルベポエチン アルファ BS注180μgシリンジ 「JCR」</td><td>180μg</td></tr></table>	ダルベポエチン アルファ BS注5 μ gシリンジ 「JCR」	5 μ g	ダルベポエチン アルファ BS注10 μ gシリンジ 「JCR」	10 μ g	ダルベポエチン アルファ BS注15 μ gシリンジ 「JCR」	15 μ g	ダルベポエチン アルファ BS注20 μ gシリンジ 「JCR」	20 μ g	ダルベポエチン アルファ BS注30 μ gシリンジ 「JCR」	30 μ g	ダルベポエチン アルファ BS注40 μ gシリンジ 「JCR」	40 μ g	ダルベポエチン アルファ BS注60 μ gシリンジ 「JCR」	60 μ g	ダルベポエチン アルファ BS注120 μ gシリンジ 「JCR」	120 μ g	ダルベポエチン アルファ BS注180 μ gシリンジ 「JCR」	180 μ g
ダルベポエチン アルファ BS注5 μ gシリンジ 「JCR」	5 μ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注10 μ gシリンジ 「JCR」	10 μ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注15 μ gシリンジ 「JCR」	15 μ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注20 μ gシリンジ 「JCR」	20 μ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注30 μ gシリンジ 「JCR」	30 μ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注40 μ gシリンジ 「JCR」	40 μ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注60 μ gシリンジ 「JCR」	60 μ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注120 μ gシリンジ 「JCR」	120 μ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注180 μ gシリンジ 「JCR」	180 μ g																		
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1]（JAN） 洋名：Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 1]（JAN）																		
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	販売元：キッセイ薬品工業株式会社 製造販売元：JCRファーマ株式会社																		
医薬情報担当者の連絡先																			
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日・当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/																		

本IFは2023年1月改訂の電子添文の記載に基づき作成した。

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。
右のGS1バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。

(01)14987051355026

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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIF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IF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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・

判断・提供すべき事項等はIF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IFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDA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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF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利用者自らが内容を充実させ、IF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、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDA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「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

IFを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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目		6. 製剤の各種条件下における安定性	8
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	8
3. 製品の製剤学的特性	2	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	10. 容器・包装	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	(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	9
(1) 承認条件	2	(2) 包装	9
(2) 流通・使用上の制限事項	2	(3) 予備容量	9
6. RMPの概要	3	(4) 容器の材質	9
II. 名称に関する項目		11. 別途提供される資材類	9
1. 販売名	4	12. その他	9
(1) 和名	4	V. 治療に関する項目	
(2) 洋名	4	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	4	2. 効能又は効果に関連する注意	10
2. 一般名	4	3. 用法及び用量	10
(1) 和名（命名法）	4	(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 洋名（命名法）	4	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	12
(3) ステム	4	4. 用法及び用量に関連する注意	12
3. 構造式又は示性式	5	5. 臨床成績	14
4. 分子式及び分子量	5	(1) 臨床データパッケージ	14
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(2) 臨床薬理試験	15
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(3) 用量反応探索試験	15
III. 有効成分に関する項目		(4) 検証的試験	16
1. 物理化学的性質	6	1) 有効性検証試験	16
(1) 外観・性状	6	2) 安全性試験	23
(2) 溶解性	6	(5) 患者・病態別試験	27
(3) 吸湿性	6	(6) 治療的使用	27
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	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	27
(5) 酸塩基解離定数	6	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	27
(6) 分配係数	6	(7) その他	27
(7) その他の主な示性値	6		
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6		
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6		
IV. 製剤に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 剤形	7	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	28
(1) 剤形の区別	7	2. 薬理作用	28
(2) 製剤の外観及び性状	7	(1) 作用部位・作用機序	28
(3) 識別コード	7	(2) 薬効を裏付ける試験成績	29
(4) 製剤の物性	7	(3) 作用発現時間・持続時間	33
(5) その他	7	VII. 薬物動態に関する項目	
2. 製剤の組成	7	1. 血中濃度の推移	34
(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤	7	(1) 治療上有効な血中濃度	34
(2) 電解質等の濃度	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	34
(3) 熱量	7	(3) 中毒域	40
3. 添付溶解液の組成及び容量	8	(4) 食事・併用薬の影響	40
4. 力価	8	2. 薬物速度論的パラメータ	41
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		

(1) 解析方法	41	11. 適用上の注意	50
(2) 吸収速度定数	41	12. その他の注意	50
(3) 消失速度定数	41	(1) 臨床使用に基づく情報	50
(4) クリアランス	41	(2) 非臨床試験に基づく情報	50
(5) 分布容積	41		
(6) その他	41		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	41	Ⅹ. 非臨床試験に関する項目	
(1) 解析方法	41	1. 薬理試験	51
(2) パラメータ変動要因	41	(1) 薬効薬理試験	51
4. 吸収	41	(2) 安全性薬理試験	51
5. 分布	42	(3) その他の薬理試験	51
(1) 血液－脳関門通過性	42	2. 毒性試験	51
(2) 血液－胎盤関門通過性	42	(1) 単回投与毒性試験	51
(3) 乳汁への移行性	42	(2) 反復投与毒性試験	51
(4) 髄液への移行性	42	(3) 遺伝毒性試験	51
(5) その他の組織への移行性	42	(4) がん原性試験	51
(6) 血漿蛋白結合率	42	(5) 生殖発生毒性試験	51
6. 代謝	43	(6) 局所刺激性試験	51
(1) 代謝部位及び代謝経路	43	(7) その他の特殊毒性	51
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の 分子種、寄与率	43	Ⅺ. 管理的事項に関する項目	
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	43	1. 規制区分	52
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	43	2. 有効期間	52
7. 排泄	43	3. 包装状態での貯法	52
8. トランスポーターに関する情報	43	4. 取扱い上の注意	52
9. 透析等による除去率	43	5. 患者向け資材	52
10. 特定の背景を有する患者	43	6. 同一成分・同効薬	52
11. その他	43	7. 国際誕生年月日	52
		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	53
Ⅶ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		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	53
1. 警告内容とその理由	44	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	53
2. 禁忌内容とその理由	44	11. 再審査期間	53
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	44	12. 投薬期間制限に関する情報	53
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	44	13. 各種コード	54
5. 重要な基本的注意とその理由	44	14. 保険給付上の注意	54
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	46	Ⅻ. 文献	
(1) 合併症・既往歴等のある患者	46	1. 引用文献	55
(2) 腎機能障害患者	46	2. その他の参考文献	55
(3) 肝機能障害患者	46	Ⅼ. 参考資料	
(4) 生殖能を有する者	46	1. 主な外国での発売状況	56
(5) 妊婦	46	2. 海外における臨床支援情報	56
(6) 授乳婦	47	Ⅽ. 備考	
(7) 小児等	47	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	57
(8) 高齢者	47	(1) 粉碎	57
7. 相互作用	47	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	57
(1) 併用禁忌とその理由	47	2. その他の関連資料	57
(2) 併用注意とその理由	47		
8. 副作用	48		
(1) 重大な副作用と初期症状	48		
(2) その他の副作用	49		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	49		
10. 過量投与	49		

略語表

略語	定義・解説
BS	バイオシミラー
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
CHO細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞
ALP	Alkaline Phosphatase
γ -GTP	Gamma Glutamyl Transferase
AST	アスパラギン酸アミノ基転移酵素 (Aspartate Transaminase)
ALT	Alanine Aminotransferase
LDH	乳酸デヒドロゲナーゼ (Lactate Dehydrogenase)
cDNA	相補的DNA
UVスペクトル	紫外吸収スペクトル
FAS	最大の解析対象集団
HD	血液透析
HDF	血液濾過透析
Hb	ヘモグロビン
TSAT	トランスフェリン飽和度
EPO	エリスロポエチン
BFU-E	前期赤芽球系前駆細胞
CFU-E	後期赤芽球系前駆細胞
hEPOR-Fc	ヒトEPO受容体Fc融合タンパク質
K_D	解離定数
k_a	結合速度定数
k_d	解離速度定数
BaF/EPOR細胞	マウスpro-Bリンパ球系細胞株Ba/F3にhEPO受容体遺伝子を導入発現させて作製した細胞
MTS	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-Carboxymethoxyphenyl)-2-(4-Sulfophenyl)-2H-Tetrazolium
EC_{50}	50%細胞増殖濃度
SD系	Sprague-Dawley系
AUC_{0-72}	投与後72時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-240}	投与後240時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{inf}/AUC_{0-\infty}$	投与後無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
k_{el}	消失速度定数
$t_{1/2}$	消失半減期
MRT_{inf}	投与後無限最大時間までの平均滞留時間
C_{max}	最高血漿中濃度
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間
CL	クリアランス
V_{ss}	定常状態における分布容積
BUN	血清尿素窒素

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 BS注「JCR」（一般名：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1]）（本剤）は、遺伝子組換えエリスロポエチン変異体を含む持続型の赤血球造血刺激因子製剤（以下、ESA）である。ESAは、主に腎性貧血治療に用いられる。

腎不全により透析導入に至った患者には、心血管系、骨、関節などに様々な合併症が現れるが、特に高頻度に発現する合併症が腎性貧血である。日本透析医学会の2017年末の統計によれば、慢性透析患者数は約33万人であり、2012年末の統計では、約88%の透析患者が腎性貧血の治療としてESAの投与を受けていると報告されている。また、腎移植や透析に至らないまでも、糸球体腎炎や腎盂腎炎などによる腎機能低下に伴う貧血症状を訴える患者に対してもESAによる治療が行われている。腎性貧血の治療は生涯にわたること、また、近年では、投与頻度が少ない持続型ESAが保存期慢性腎臓病患者を含む腎性貧血に対して広く使用されていることから、腎性貧血の新たな治療選択肢として、持続型ESAのバイオ後続品の開発は医療経済的観点から意義があるものと考えられた。

JCRファーマ株式会社とキッセイ薬品工業株式会社は、2010年にエポエチン アルファのバイオ後続品としてエポエチン カップ（商品名：エポエチン アルファ BS注750シリンジ「JCR」他）について、透析施行中の腎性貧血及び未熟児貧血を効能・効果として製造販売承認を得た。この経験を活かし、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）を宿主として、ウシ胎仔血清などの動物由来原料を使用しない培養方法による製造工程を確立し、動物由来成分に起因する感染症リスクの回避と、動物由来原料の供給の有無に影響されにくく安定した製造を、本剤でも実現した。なお、本剤の原薬及び製剤は国内製造所で製造している。

さらに、持続型ESAであるダルベポエチン アルファ（先行バイオ医薬品）を比較対照として本剤との品質特性の比較、非臨床試験及び臨床試験を段階的に実施した。その結果、両剤の同等性／同質性が確認されたこと、また、安全性プロファイルについても先行バイオ医薬品との類似性が確認されたことから、本剤は腎性貧血を効能・効果として製造販売承認申請を行い、バイオ後続品として製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤はダルベポエチン アルファのバイオ後続品である。
2. 第I相臨床試験において、先行バイオ医薬品と薬物動態の同等性が確認された。(34～40頁)
3. 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内第III相臨床試験において、先行バイオ医薬品と有効性の同等性が検証された。(16～21頁)
4. 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^{注)})、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^{注)}) 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(AI-P上昇、 γ -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。
 なお、詳細については「VIII章 8. 副作用」及び「V章 5. 臨床成績」の安全性の結果を参照のこと。
 注) 発現頻度はネस्प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

原薬及び製剤は国内製造所で製造している。(1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	

2023年1月時点

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

医薬品リスク管理計画書（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、アナフィラキシー、赤芽球癆、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の概要
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・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実施並びに定期的な評価（承認日から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・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
電子添文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

※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。

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 μ g シリンジ [JCR]
ダルベポエチン アルファ BS注10 μ g シリンジ [JCR]
ダルベポエチン アルファ BS注15 μ g シリンジ [JCR]
ダルベポエチン アルファ BS注20 μ g シリンジ [JCR]
ダルベポエチン アルファ BS注30 μ g シリンジ [JCR]
ダルベポエチン アルファ BS注40 μ g シリンジ [JCR]
ダルベポエチン アルファ BS注60 μ g シリンジ [JCR]
ダルベポエチン アルファ BS注120 μ g シリンジ [JCR]
ダルベポエチン アルファ BS注180 μ g シリンジ [JCR]

(2) 洋名

Darbepoetin Alfa BS Injection 5 μ g Syringe [JCR]
Darbepoetin Alfa BS Injection 10 μ g Syringe [JCR]
Darbepoetin Alfa BS Injection 15 μ g Syringe [JCR]
Darbepoetin Alfa BS Injection 20 μ g Syringe [JCR]
Darbepoetin Alfa BS Injection 30 μ g Syringe [JCR]
Darbepoetin Alfa BS Injection 40 μ g Syringe [JCR]
Darbepoetin Alfa BS Injection 60 μ g Syringe [JCR]
Darbepoetin Alfa BS Injection 120 μ g Syringe [JCR]
Darbepoetin Alfa BS Injection 180 μ g Syringe [JCR]

(3) 名称の由来

バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて薬食審査発0214第1号に基づき命名

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1] (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar1] (JAN)

(3) ステム

-poetin : erythropoietin type blood factors

3. 構造式又は示性式

アラニン残基で始まる165個のアミノ酸残基から構成される。

```
APPRLICDSR VLERYLLEAK EAENITTTGCN ETCSLNENIT VPDTKVNFYA
WKRMEVGQQA VEVWQGLALL SEAVLRGQAL LVNSSQVNET LQLHVDKAVS
GLRSLTTLLR ALGAQKEAIS PPDAASAAPL RTITADTFRK LFRVYSNFLR
GKCLKLYTGEA CRTGD
```

N24、N30、N38、N83、N88、S126：糖鎖結合
C-Cはジスルフィド結合を表す。

4. 分子式及び分子量

分子式：C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅（ポリペプチド部分）
分子量：約36,000

5. 化学名（命名法）
又は本質

本質：5箇所のアミノ酸に変異を導入したヒトエリスロポエチンcDNAに由来するエリスロポエチン変異体cDNAを、チャイニーズハムスター卵巣細胞で発現することによって得られた165アミノ酸残基（C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅：分子量18,176.59）からなる糖タンパク質（分子量：約36,000）

6. 慣用名、別名、
略号、記号番号

治験成分記号：JR-131

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

該当しない

(3) 吸湿性

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

該当しない

(7) その他の主な示性値

UVスペクトル：波長280nm付近に極大吸収を持つタンパク質に特徴的なスペクトルを示した。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	-80±10℃ 暗所	気密容器	60ヵ月	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ、キャピラリーゾーン電気泳動

定量法

タンパク質定量法（紫外吸収法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
注射剤（溶液 [シリンジ]）
- (2) 製剤の外観及び性状
無色澄明の液
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：5.9～6.5
浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液対比）
- (5) その他
該当しない

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
1シリンジ（0.5mL）中にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続1] を下記の量含有

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 5μgシリンジ「JCR」	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1]	5μg	グリシン ポリソルベート80 リン酸二水素ナトリウム水和物 リン酸水素ナトリウム水和物 等張化剤	0.5mg 0.025mg 1.193mg 0.842mg -
ダルベポエチン アルファ BS注 10μgシリンジ「JCR」			10μg		
ダルベポエチン アルファ BS注 15μgシリンジ「JCR」			15μg		
ダルベポエチン アルファ BS注 20μgシリンジ「JCR」			20μg		
ダルベポエチン アルファ BS注 30μgシリンジ「JCR」			30μg		
ダルベポエチン アルファ BS注 40μgシリンジ「JCR」			40μg		
ダルベポエチン アルファ BS注 60μgシリンジ「JCR」			60μg		
ダルベポエチン アルファ BS注 120μgシリンジ「JCR」			120μg		
ダルベポエチン アルファ BS注 180μgシリンジ「JCR」			180μg		

- (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 重合体、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 シリンジ製剤

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃ 暗所	シリンジ	36ヵ月	規格に適合した
加速試験	25±2℃ 60±5%RH 暗所	シリンジ	6ヵ月	規格に適合した
苛酷試験 (温度)	40±2℃ 暗所	シリンジ	3ヵ月	単量体の経時的な減少、重合体及びその他不純物の経時的な増加、定量値の経時的な減少及び糖鎖欠損体の経時的な増加を認めた。
苛酷試験 (光)	25±2℃ 白色光蛍光ランプ (120万Lx・hr) 近紫外光ランプ (200W・hr/m ² 以上)	シリンジ	/	単量体の減少、重合体及びその他不純物の増加、定量値の減少を認めた。また、5μg製剤は糖鎖欠損体の減少を、180μg製剤は糖鎖欠損体の増加を認めた。
		シリンジ + 紙箱包装		変化なし

7. 調製法及び溶解後の安定性 該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 該当資料なし

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
該当しない

(2) 包装

ダルベポエチン アルファ BS注5 μ gシリンジ「JCR」 : 0.5mL 10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注10 μ gシリンジ「JCR」 : 0.5mL 10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注15 μ gシリンジ「JCR」 : 0.5mL 10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注20 μ gシリンジ「JCR」 : 0.5mL 10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注30 μ gシリンジ「JCR」 : 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 μ gシリンジ「JCR」 : 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 μ gシリンジ「JCR」 : 0.5mL 1シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注120 μ gシリンジ「JCR」 : 0.5mL 1シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注180 μ gシリンジ「JCR」 : 0.5mL 1シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

容器・施栓系	材質
バレル	ホウ珪酸ガラス（無色）
チップキャップ	ブチルゴム
プランジャーストッパー	ブチルゴム

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

(解説)

本剤はダルベポエチン アルファのバイオ後続品として、血液透析患者に対して先行バイオ医薬品との十分な同等性/同質性を有することが確認された。

また、腹膜透析 (PD) 患者、保存期慢性腎臓病 (ND) 患者及び小児患者に対しても、血液透析患者の臨床試験成績から有効性及び安全性が説明可能であると考えられた。

以上のことから、ダルベポエチン アルファにおいて承認された効能又は効果のうち、腎性貧血と同一の効能又は効果を設定した。

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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスブ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

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1] として、週1回20 μ 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1] として、週1回0.33 μ g/kg (最高20 μ 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1] として、週1回15~60 μ 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1〕として、週1回15～60 μ 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 μ 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1〕として、週1回5～60 μ 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 μ 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 μ 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1〕として、2週に1回30 μ 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1〕として、2週に1回0.5 μ g/kg（最高30 μ 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1〕として、2週に1回30～120 μ 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1〕として、2週に1回10～60 μ 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1〕として、2週に1回30～120 μ 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 μ 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1〕として、2週に1回5～120 μ 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 μ 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 μ gとする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤はダルベポエチン アルファのバイオ後続品として、血液透析患者に対して先行バイオ医薬品との十分な同等性／同質性を有することが確認された。

また、腹膜透析（PD）患者、保存期慢性腎臓病（ND）患者及び小児患者に対しても、血液透析患者の臨床試験成績から有効性及び安全性が説明可能であると考えられた。

以上のことから、ダルベポエチン アルファにおいて承認された効能又は効果のうち、腎性貧血と同一の用法及び用量を設定した。

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1] として、週1回5～20 μ gを静脈内投与する¹⁾。

体重	本剤投与量
30kg未満	5 μ g
30kg以上40kg未満	10 μ g
40kg以上60kg未満	15 μ g
60kg以上	20 μ 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1] として、2週に1回5～30 μ gを皮下又は静脈内投与する¹⁾。

体重	本剤投与量
20kg未満	5 μ g
20kg以上30kg未満	10 μ g
30kg以上40kg未満	15 μ g
40kg以上60kg未満	20 μ g
60kg以上	30 μ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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
3,000IU未満	15 μg	10 μg
3,000IU		15 μg
4,500IU	20 μg	20 μg
6,000IU	30 μg	30 μg
9,000IU	40 μg	40 μg
12,000IU	60 μg	60 μg

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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 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 μg
2	30 μg
3	60 μg
4	90 μg
5	120 μg
6	180 μg

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 μg
2	10 μg
3	15 μg
4	20 μg
5	30 μg
6	40 μg
7	50 μg

8	60 μ g
9	80 μ g
10	100 μ g
11	120 μ g
12	140 μ g
13	160 μ g
14	180 μ 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 μ 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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

<評価資料 (国内臨床試験)>

試験	試験デザイン	対象*	投与期間	投与経路
第I相試験 ²⁾ (JR-131-101試験)	2剤2期のクロスオーバー法による無作為化二重盲検試験	健康成人男性 28名	単回	静脈内投与
第I相試験 ³⁾ (JR-131-102試験)	2剤2期のクロスオーバー法による無作為化二重盲検試験	健康成人男性 39名 (5 μ g製剤) 39名 (30 μ g製剤) 40名 (180 μ g製剤)	単回	皮下投与
第III相試験 ⁴⁾ 検証試験 (JR-131-301試験)	無作為化評価者盲検 並行群間比較試験	血液透析施行中の 腎性貧血患者 231名 (本剤群116名、対 照製剤群115名)	24週間	静脈内投与
第III相試験 ⁵⁾ 長期投与試験 (JR-131-302試験)	単群非盲検試験	血液透析施行中の 腎性貧血患者 159名	52週間	静脈内投与

*Safety Set (SS)

(2) 臨床薬理試験

1) 単回静脈内投与（健康成人男性）

本剤及びダルベポエチン アルファ（対照製剤）の30 μ g製剤を用いて、30 μ gを健康成人男性に単回静脈内投与したところ、いずれの群においても副作用は認められなかった。

2) 単回皮下投与（健康成人男性）

本剤及び対照製剤の5 μ g製剤、30 μ g製剤、180 μ g製剤の3規格を用いて、それぞれ30 μ g、60 μ g、60 μ gを健康成人男性に単回皮下投与したところ、副作用の発現率は60 μ g投与（30 μ g製剤）で本剤群2.6%（1/39例）、対照製剤群2.5%（1/40例）であり、各群1例に認められた事象は頭痛であった。30 μ g投与（5 μ g製剤）及び60 μ g投与（180 μ g製剤）において副作用は認められなかった。

(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. 第Ⅲ相検証試験 (JR-131-301試験) ⁴⁾

目的	ダルベポエチン アルファ (対照製剤) から本剤に切り替えたときの、本剤と対照製剤の有効性の同等性の検証及び安全性の比較検討
試験デザイン	多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験
対象	対照製剤を投与されている、慢性腎不全と診断された血液透析施行中の腎性貧血患者231例 (FAS ^{§1} : 223例) §1 FAS (Full Analysis Set): 最大の解析対象集団。GCP違反例、未投薬例、治療移行前中止例、不適格例の一部の症例及び主要評価項目が得られていない症例を除外した集団
選択基準	(1) 観察期開始前12週間以上、週3回の血液透析 (HD又はHDFいずれかのみ) を受けており、観察期間中 (-4、-3、-2及び-1週時) も観察期開始前の血液透析の回数及び方法を変更していない患者 (2) 観察期開始前4週間以上、用法・用量を変更せずにダルベポエチン アルファを週1回、静脈内投与されており、観察期間中も観察期開始前の用法・用量を変更せずにダルベポエチン アルファの静脈内投与を受けている患者 (3) 観察期開始前4週以降、観察期開始までの週はじめの透析前Hb濃度がいずれも9.5g/dL以上12.5g/dL以下である患者 (4) 観察期間中の週はじめの透析前Hb濃度平均値が10.0g/dL以上12.0g/dL未満であり、観察期間中のHb濃度の変動幅 (最大-最小) が1.5g/dL以内である患者 (5) 観察期開始時 (-4週時) のトランスフェリン飽和度 (TSAT) が20%以上又はフェリチンが100ng/mL以上である患者 (6) 年齢20歳以上 (同意取得時) の患者 (7) 治験期間中、血液透析の回数及び方法を変更することなく継続して透析が可能な患者
主な除外基準	(1) コントロール困難な高血圧を有する患者 (観察期開始前12週以降の透析前に測定された拡張期血圧の1/3以上が100mmHg以上の患者) (2) 全身性血液疾患 (骨髄異形成症候群、異常ヘモグロビン症など)、溶血性貧血又は消化管出血などの明らかな出血性病変を有する患者 (3) 赤血球造血刺激因子製剤に過敏症を有する患者 (4) 治験期間中に大量の出血を伴う手術が予定されている患者 (5) 観察期開始前16週以降に赤血球輸血を受けた患者 (6) 観察期開始前16週以降にダルベポエチン アルファ以外の赤血球造血刺激因子製剤、蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、レボカルニチン、亜鉛含有製剤 (外用剤及び添加剤として含まれるものを除く)、銅含有製剤 (外用剤及び添加剤として含まれるものを除く)、経口鉄剤又は鉄を含有する高リン血症治療薬の投与を受けた患者

投与方法	観察期として、観察期開始前の用法・用量を変更せず、対照製剤を、週はじめの透析終了時に週1回、4週間静脈内投与した。治療期として、盲検下で本剤群（116例）と対照製剤群（115例）の2群に無作為に割付し、観察期と同じ用法・用量で週1回、24週間静脈内投与した。なお、目標ヘモグロビン（Hb）濃度は10.0g/dL以上12.0g/dL未満とし、用量変更基準表及び投与量調整表に従って投与量を調整した。
主要評価項目	投与後Hb濃度変化量
副次評価項目	投与後Hb濃度変化量の推移、Hb濃度、基準Hb濃度維持率、投与量、総投与量、投与量の変更状況
安全性評価項目	副作用の発現状況など
解析計画	<p>有効性に関する主な解析対象集団はFASとし、主要評価項目は投与後Hb濃度変化量として以下の通り定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・投与後Hb濃度変化量：投与後Hb濃度－基準Hb濃度 ・基準Hb濃度：観察期4ポイント（-3、-2、-1及び0週時）のHb濃度平均値 ・投与後Hb濃度：治療期4ポイント（21、22、23及び24週時）のHb濃度平均値 <p>（中止例については、投与後の評価時点のうち、中止日以前の直近4ポイントのHb濃度平均値）</p> <p>投与後Hb濃度変化量について、群間差とその両側95%信頼区間（95%CI）を算出した。群間差の95%CIが-0.5～0.5g/dLの範囲に収まる場合、本剤群と対照製剤群の同等性が検証されたものと判断することとした。副次評価項目については、群ごとに各評価時点における要約統計量（例数、平均値、SDなど）及び95%CIを算出した。</p> <p>また、安全性について、副作用は、治療期以降に発現したものを解析対象とし、群ごとに発現件数、発現例数、発現率及び95%CIを算出した。</p>

用量変更基準表

項目	基準	用量変更
Hb濃度	9.5g/dL以上12.0g/dL未満	用量維持
	2回連続12.0g/dL以上	1段階減量
	2回連続9.5g/dL未満	1段階増量
基準Hb濃度*からの変化量	±1.0g/dL以内	用量維持
	2回連続1.0g/dL超	1段階減量
	2回連続-1.0g/dL未満	1段階増量

* 観察期4ポイント(-3,-2,-1及び0週時)のHb濃度平均値

投与量調整表

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

結果

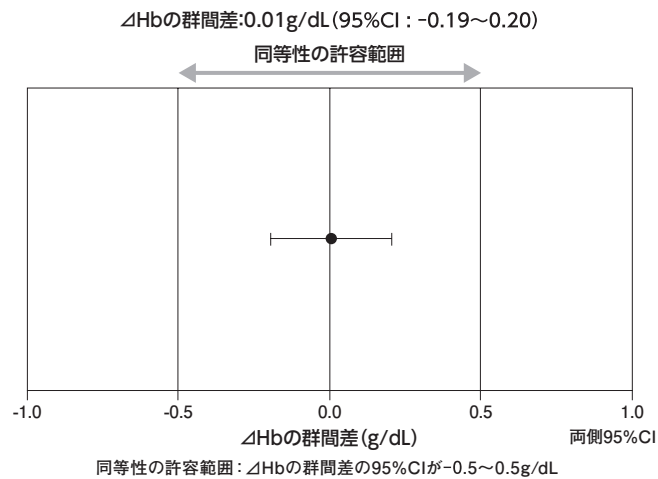
① 投与後Hb濃度変化量（主要評価項目）

両群間の投与後Hb濃度変化量の差は0.01g/dL（95%CI：-0.19～0.20g/dL）であり、95%CIが事前に規定した同等性マージン（-0.5～0.5g/dL）の範囲に収まったことから、本剤と対照製剤の有効性における同等性が検証された。

	本剤群 n=111	対照製剤群 n=112
基準Hb濃度	11.03±0.57	10.99±0.52
投与後Hb濃度	10.61±0.79	10.56±0.86
ΔHb	-0.42±0.73	-0.43±0.77

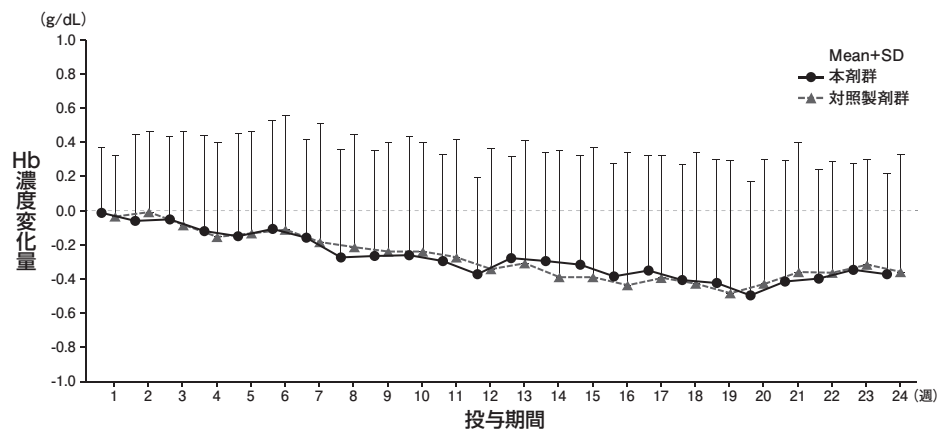
(g/dL)

ΔHb:投与後Hb濃度変化量 Mean±SD



② 投与後Hb濃度変化量の推移（副次評価項目）

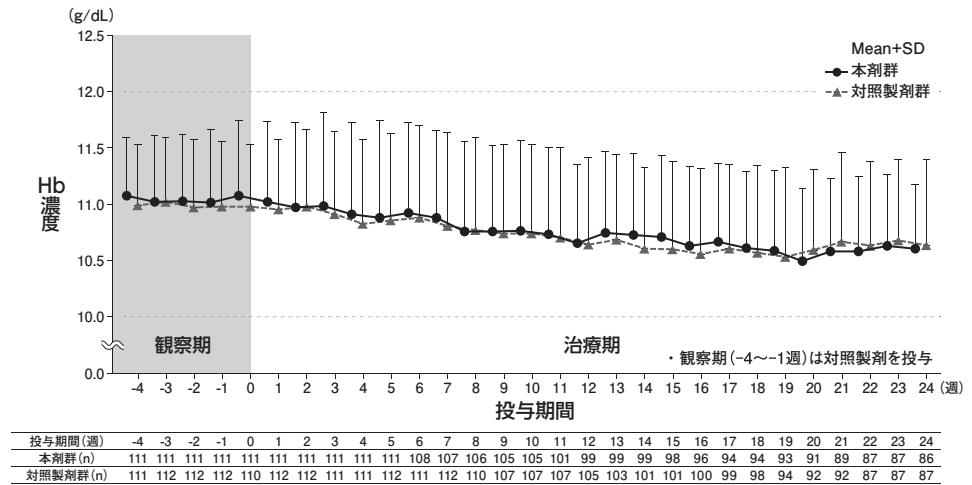
投与後Hb濃度変化量の平均値は、本剤群では-0.50～-0.01g/dL、対照製剤群では-0.48～-0.01g/dLの範囲で推移した。



投与期間(週)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	
本剤群(n)	111	111	111	111	111	111	108	107	106	105	105	101	99	99	99	98	96	94	94	93	91	89	87	87	86
対照製剤群(n)	112	112	111	111	111	112	111	112	110	107	107	107	105	103	101	101	100	99	98	94	92	92	87	87	87

③Hb濃度（副次評価項目）

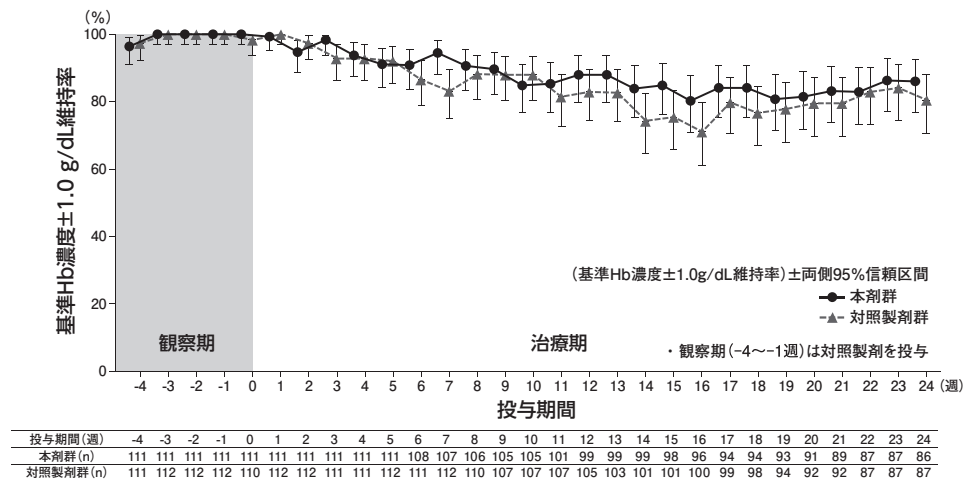
Hb濃度の平均値は本剤群で10.50~11.02g/dL、対照製剤群で10.53~10.98g/dLの範囲で推移した。



④基準Hb濃度維持率（副次評価項目）

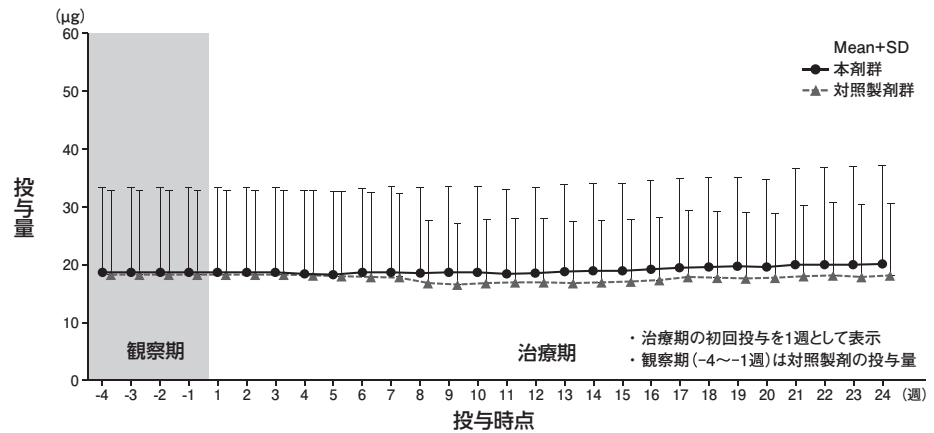
基準Hb濃度維持率は本剤群で82.9%（92/111例）、対照製剤群で74.1%（83/112例）であった。また、基準Hb濃度維持率の平均値は本剤群で80.2~99.1%、対照製剤群で71.0~100.0%で推移した。

基準Hb濃度維持率：投与後Hb濃度変化量が±1.0g/dL以内であった症例を基準Hb濃度維持例としてその率を算出した



⑤投与量（副次評価項目）

投与量の平均値は本剤群で18.2~20.1 μg 、対照製剤群で16.5~18.2 μg の範囲で推移した。



投与時点(週)	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
本剤群(n)	111	111	111	111	111	111	111	111	111	109	107	106	105	105	101	100	99	99	99	96	95	94	94	91	90	88	87	86
対照製剤群(n)	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112	111	109	107	107	106	104	102	101	100	99	98	95	94	92	89	86	87	

⑥総投与量（副次評価項目）

総投与量（治療期の投与量の合計）は、本剤群で411.1 \pm 352.5 μg 、対照製剤群で386.5 \pm 255.6 μg であった。両群の平均値の群間差は24.6 μg （両側95%CI：-56.6~105.8 μg ）で、群間に違いはなく統計学的な差は認められなかった。

	本剤群 n=111	対照製剤群 n=112
総投与量(μg)	411.1 \pm 352.5	386.5 \pm 255.6
総投与量平均値の群間差(μg)	24.6(95%CI：-56.6~105.8)	

Mean \pm SD
総投与量：治療期の投与量の合計

⑦投与量の変更状況（副次評価項目）

観察期の対照製剤投与量から用量変更を行わなかった患者は、本剤群と対照製剤群でそれぞれ53.2%、48.2%であり、増量した患者はそれぞれ27.0%、30.4%、減量した患者はそれぞれ18.0%、16.1%、増量と減量をともし行った患者はそれぞれ1.8%、5.4%であった。

	本剤群 n=111	対照製剤群 n=112
用量変更なし	59(53.2)	54(48.2)
増量あり	30(27.0)	34(30.4)
減量あり	20(18.0)	18(16.1)
増減量ともにあり	2(1.8)	6(5.4)

例数(%)

⑧安全性：副作用

副作用発現率は本剤群で1.7% (2/116例)、対照製剤群で0.9% (1/115例)であった。その内訳は、本剤群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各1件、対照製剤群では高血圧が1件であった。

また、本試験において、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は両群とも認められなかった。

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（ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤61例、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤60例）を対象に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤（週1回10～60 μ g）又はエポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤（週2～3回750～4,500IU）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、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤の週1回投与はエポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤の週2～3回投与と同等の効果を有することが示された⁶⁾。

副作用発現頻度はダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤投与群で21.3% (13/61例)、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤投与群で11.9% (7/59例)であった。ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤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（ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤及びエポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤各50例）を対象に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤（2週に1回又は4週に1回15～180 μ g）又はエポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤（週1回又は2週に1回3,000～12,000IU）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、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤の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（遺伝子組換え）注射剤の週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⁷⁾。

副作用発現頻度はダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤投与群で16.0% (8/50例)であった。ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤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、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換

え) 注射剤を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 μ 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⁸⁾。

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、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤を5～180 μ 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¹⁾。

なお、副作用の発現は認められなかった。

2) 安全性試験

1. 長期投与試験 (JR-131-302試験) ⁵⁾

目的	ダルベポエチン アルファ又はエリスロポエチン (エポエチン アルファ、ベータ又はカッパ) から本剤に切り替え、52週間静脈内投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	<p>ダルベポエチン アルファ又はエリスロポエチンを投与されている、慢性腎不全と診断された血液透析施行中の腎性貧血患者159例 (FAS^{§1}: 157例)</p> <p>§1 FAS (Full Analysis Set): 最大の解析対象集団。GCP違反例、未投薬例、治療期移行前中止例、不適格例の一部の症例及び主要評価項目が得られていない症例を除外した集団</p>
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) 観察期開始前12週間以上、週3回の血液透析 (HD又はHDFいずれかのみ) を受けており、観察期間中 (-4、-3、-2及び-1週時) も観察期開始前の血液透析の回数及び方法を変更していない患者 (2) 観察期開始前4週間以上、ダルベポエチン アルファを週1回又は隔週1回、静脈内投与されている患者又はエリスロポエチン (エポエチン アルファ、エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ) を週あたり9000IU以下、週2~3回静脈内投与されている患者で、観察期間中も週あたりの用量を変更せずに、ダルベポエチン アルファ又はエリスロポエチンの静脈内投与を受けている患者 (3) 観察期開始前4週以降観察期開始までの週はじめの透析前Hb濃度がいずれも9.5g/dL以上12.5g/dL以下である患者 (4) 観察期間中の週はじめの透析前Hb濃度平均値が\geq10.0g/dL以上12.0g/dL未満である患者 (5) 観察期開始時 (-4週時) のトランスフェリン飽和度 (TSAT) が\geq20%以上又はフェリチンが\geq100ng/mL以上である患者 (6) 年齢20歳以上 (同意取得時) の患者 (7) 治験期間中、血液透析の回数及び方法を変更することなく継続して透析が可能な患者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> (1) コントロール困難な高血圧を有する患者 (観察期開始前12週以降の透析前に測定された拡張期血圧の1/3以上が100mmHg以上の患者) (2) 全身性血液疾患 (骨髄異形成症候群、異常ヘモグロビン症など)、溶血性貧血又は消化管出血などの明らかな出血性病変を有する患者 (3) 赤血球造血刺激因子製剤に過敏症を有する患者 (4) 治験期間中に大量の出血を伴う手術が予定されている患者 (5) 観察期開始前16週以降に赤血球輸血を受けた患者 (6) 観察期開始前16週以降にダルベポエチン アルファ及びエリスロポエチン以外の赤血球造血刺激因子製剤、蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、レボカルニチン、亜鉛含有製剤 (外用剤及び添加剤として含まれるものを除く) 又は銅含有製剤 (外用剤及び添加剤として含まれるものを除く) の投与を受けた患者

投与方法	<p>観察期として、観察期開始前の用法・用量を変更せず、ダルベポエチン アルファ又はエリスロポエチンを透析終了時に4週間静脈内投与した。</p> <p>治療期として、観察期にダルベポエチン アルファを投与している患者は観察期間中と同量の本剤に切り替え、用法を変更せず週はじめの透析終了時に静脈内投与、観察期にエリスロポエチンを投与している患者は観察期間中のエリスロポエチンと同等の投与量の本剤に切り替え、週はじめの透析終了時に週1回投与とし、非盲検下にて52週間静脈内投与した。なお、目標Hb濃度は10.0g/dL以上12.0g/dL未満とし、投与量調整表に従って本剤の投与量を1段階ずつ調整した。</p>
有効性評価項目	Hb濃度、目標Hb濃度維持率、投与量、投与量の変更状況
安全性評価項目	副作用の発現状況など
解析計画	有効性に関する解析対象集団はFASとし、各項目の各評価時点における要約統計量（例数、平均値、SDなど）及び95%CIを算出した。また、安全性について、副作用は、治療期以降に発現したものを解析対象とし、発現件数、発現例数及び発現率を求めた。

エリスロポエチンから本剤への切替換算表

2次登録直前のエリスロポエチンの週あたりの投与量	本剤投与量
～3000IU	15μg
～4500IU	20μg
～6000IU	30μg
～9000IU	40μg

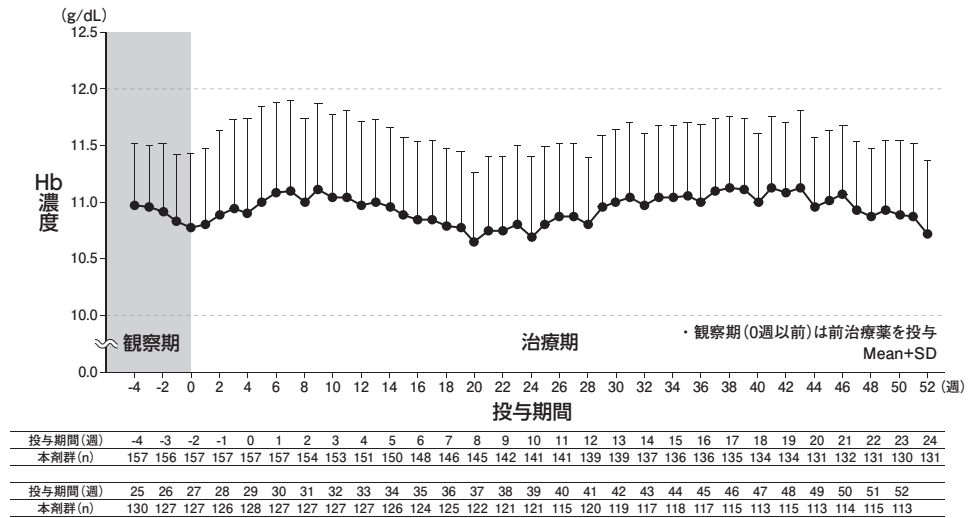
投与量調整表

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

結果

①Hb濃度

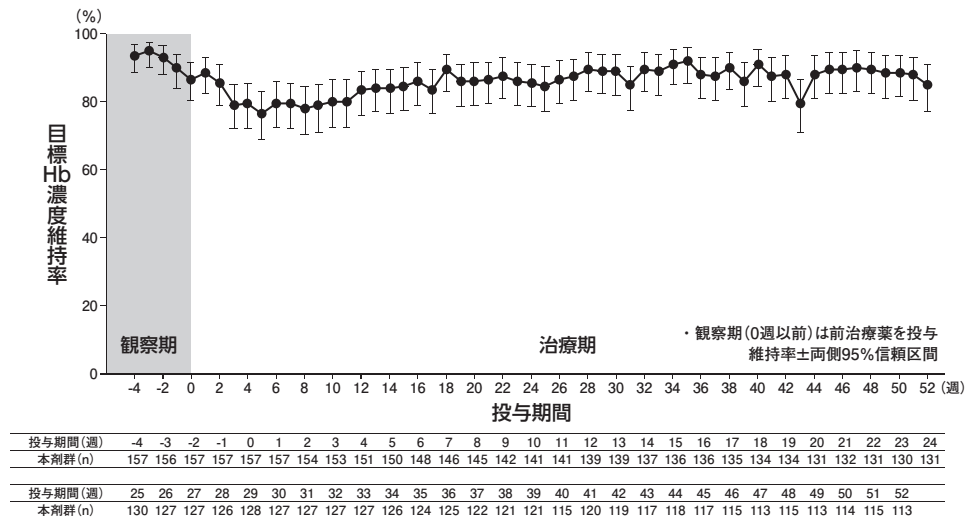
Hb濃度の平均値は治療期間（1～52週）において10.65～11.13g/dLの範囲で推移した。



②目標Hb濃度維持率

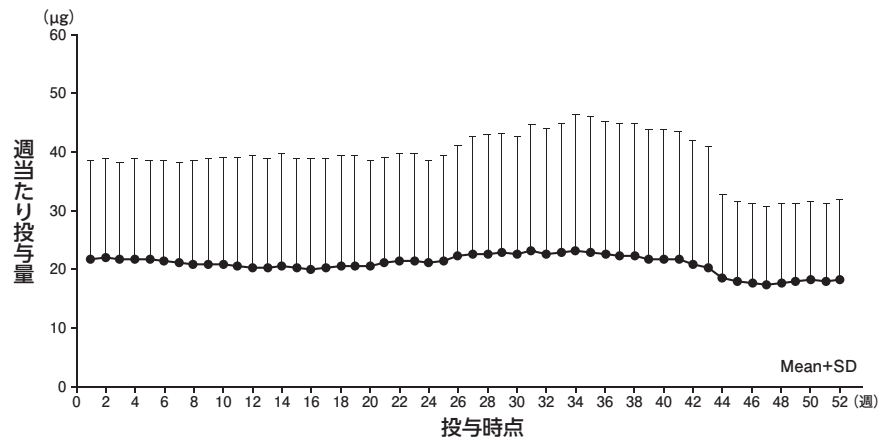
目標Hb濃度の平均維持率は治療期間において76.7～91.9%の範囲で推移した。

目標Hb濃度維持率：Hb濃度が目標Hb濃度（10.0g/dL以上12.0g/dL未満）以内であった症例を目標Hb濃度維持例としてその率を算出した



③投与量

本剤の平均投与量は17.6～23.3 μ gの範囲で推移した。



投与時点(週)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
本剤群(n)	157	156	154	152	151	149	147	145	142	140	140	140	138	138	135	136	135	134	134	133	131	132	131	131	130	128
投与時点(週)	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
本剤群(n)	127	127	126	128	126	126	125	125	125	124	124	122	121	119	117	119	120	118	117	116	114	114	115	115	114	114

④投与量の変更状況

本剤の初回投与量から用量変更を行わなかった患者は6.4%、増量した患者は31.2%、減量した患者は39.5%、増量と減量をともに行った患者は22.9%であった。

	本剤群 n=157
用量変更なし	10(6.4)
増量あり	49(31.2)
減量あり	62(39.5)
増減量ともにあり	36(22.9)

例数 (%)

⑤安全性：副作用

副作用発現率は2.5% (4/159例) であり、その内訳は、血小板数減少3件、高血圧が1件であった。また、本試験において、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

2. 〈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、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤を週1回～2週に1回10～120 μ 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⁹⁾。

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。

3. 〈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、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤を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 μ 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¹⁰⁾。

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

該当資料なし

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

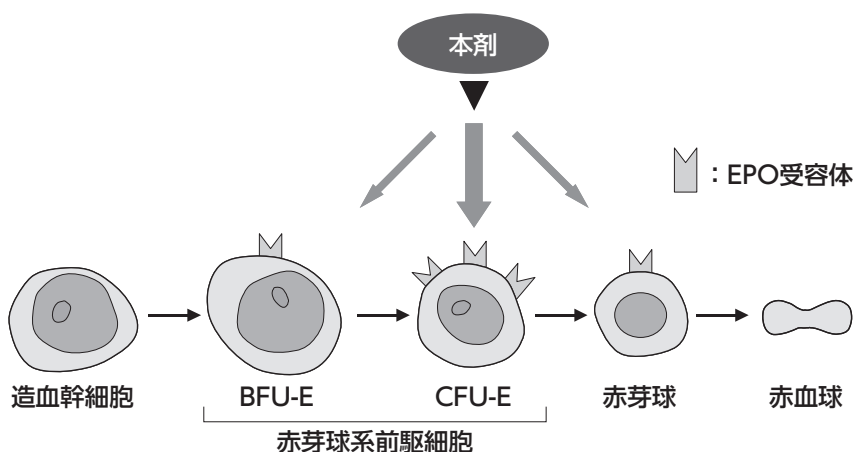
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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 カッパ (遺伝子組換え) [エポエチンアルファ後続1]
 ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
 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、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は5箇所のアミノ酸変異を導入した改変型遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、赤芽球系前駆細胞に発現しているエリスロポエチン受容体に結合することにより赤血球への分化・増殖を促進し貧血改善作用を示す。



BFU-E：前期赤芽球系前駆細胞

CFU-E：後期赤芽球系前駆細胞

平澤由平 他 (監). エリスロポエチンのすべて, メディカルレビュー社, pp.71. 2006より一部改変

(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に対する結合親和性 (*in vitro*)¹¹⁾

本剤及びダルベポエチン アルファ (対照製剤) のヒトエリスロポエチン受容体Fcキメラタンパク質 (hEPOR-Fc) に対する解離定数 (K_D) は、それぞれ $1.44\sim 1.72\times 10^{-11}$ 及び $1.63\sim 1.64\times 10^{-11}$ mol/Lであった。

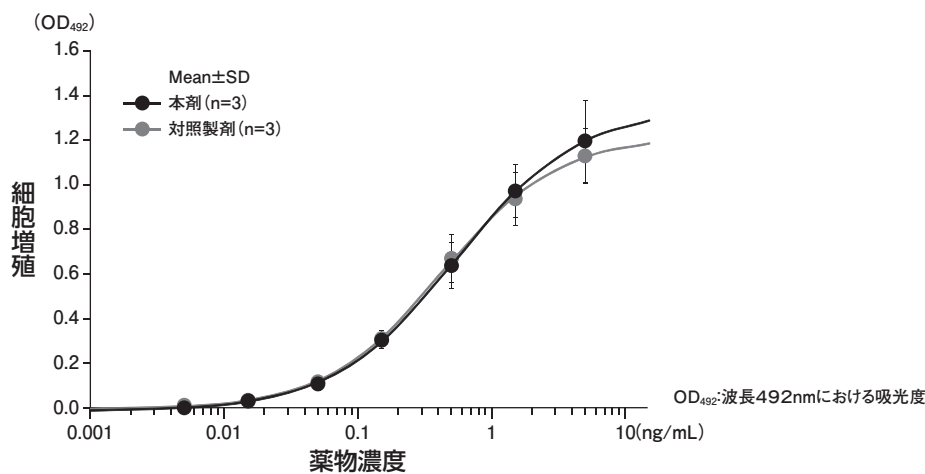
方法：hEPOR-Fcに本剤又は対照製剤 (終濃度0.125~4.00nmol/L) を90 μ L/minの速度で90秒間反応させた後、緩衝液を360秒間通液し、得られたセンサーグラムより結合解離速度論解析を行い、 k_a 、 k_d 、 K_D を求めた。

2) ヒトエリスロポエチン依存性細胞における増殖作用 (*in vitro*)¹²⁾

本剤は、ヒトエリスロポエチン依存性増殖能を有するBaF/EPOR細胞^{§2}において濃度依存的な増殖曲線を示し、その EC_{50} は本剤0.537ng/mL及び対照製剤0.420ng/mLであった。

方法：ヒトエリスロポエチン依存性増殖能を有するBaF/EPOR細胞^{§2}に、本剤又は対照製剤 (終濃度0.005~5ng/mL) を添加した後、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂条件下で48時間培養し、MTS分解活性を測定した。

§2 BaF/EPOR細胞：ヒトエリスロポエチン受容体遺伝子をマウスpro-Bリンパ球系細胞株Ba/F3に導入、発現させて作製した細胞



	EC_{50} (ng/mL)	95%信頼区間 (ng/mL)
本剤	0.537 \pm 0.046	0.423~0.651
対照製剤	0.420 \pm 0.059	0.273~0.567

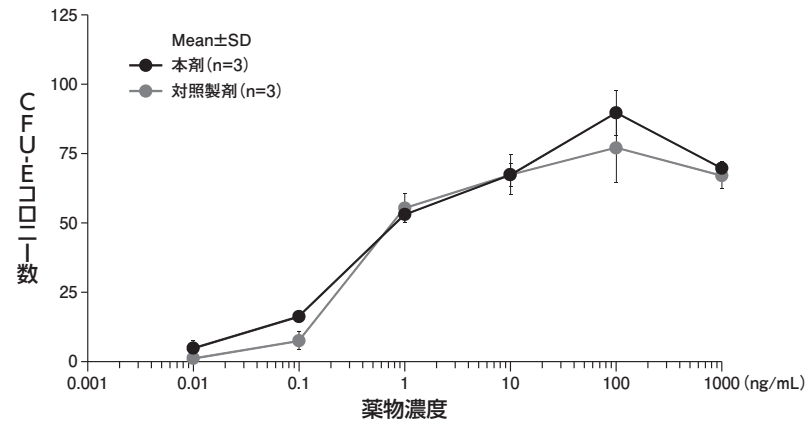
3) ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用 (*in vitro*)¹³⁾

本剤は、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) 由来コロニー数を濃度依存的に増加させた。

方法：ヒト骨髄単核細胞に、本剤又は対照製剤 (終濃度0.01~1000ng/mL) を添加した後、37℃、5%CO₂条件下にて13~14日間培養し、CFU-E及びBFU-E由来コロニー数を計測した。

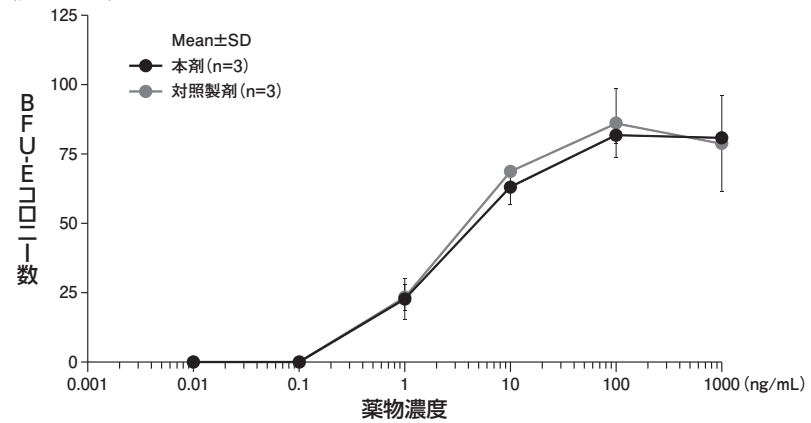
[CFU-E由来コロニー形成作用]

(個/ディッシュ)



[BFU-E由来コロニー形成作用]

(個/ディッシュ)

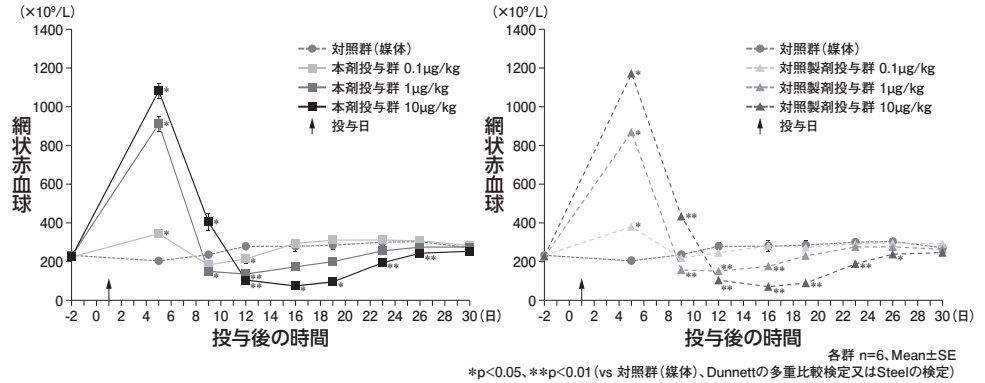


4) 赤血球造血促進作用（正常ラット、単回静脈内投与）¹⁴⁾

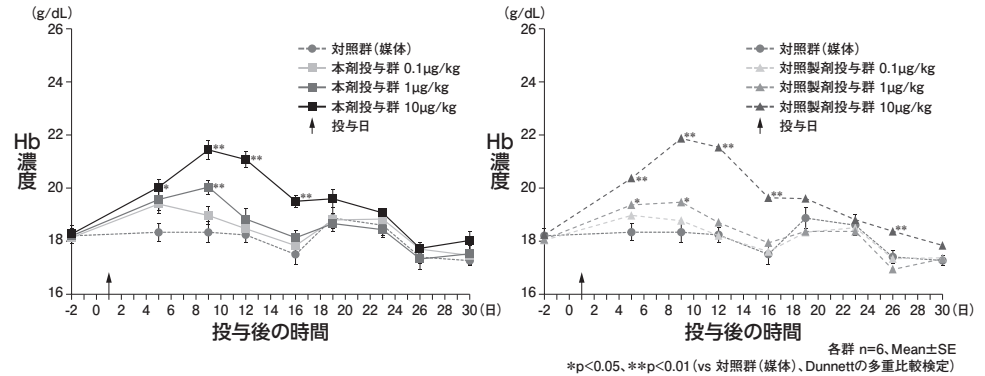
本剤は、単回静脈内投与により網状赤血球数及びヘモグロビン（Hb）濃度を用量依存的に増加させ、赤血球造血促進作用を示した。

方法：10週齢のSD系雄性ラットに、媒体（対照群）、本剤又は対照製剤を単回静脈内投与し、投与開始前（-2日）、投与後5、9、12、16、19、23、26及び30日目に頸静脈より採血し、網状赤血球及びHb濃度を測定した。

[網状赤血球数]



[Hb濃度]

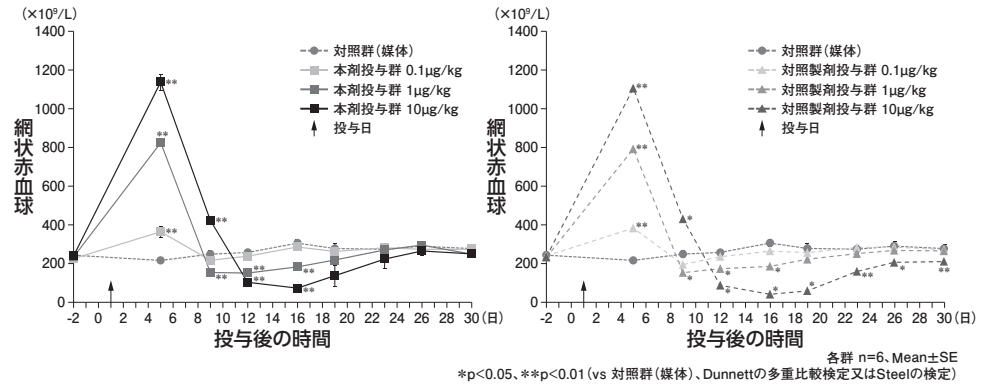


5) 赤血球造血促進作用 (正常ラット、単回皮下投与) ¹⁴⁾

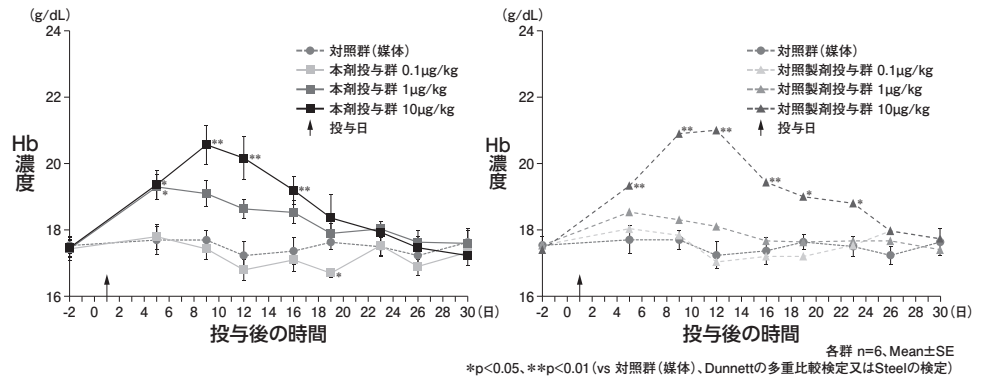
本剤は、単回皮下投与により網状赤血球数及びヘモグロビン (Hb) 濃度を用量依存的に増加させ、赤血球造血促進作用を示した。

方法：10週齢のSD系雄性ラットに、媒体 (対照群)、本剤又は対照製剤を単回皮下投与し、投与開始前 (-2日)、投与後5、9、12、16、19、23、26及び30日目に頸静脈より採血し、網状赤血球及びHb濃度を測定した。

[網状赤血球数]



[Hb濃度]

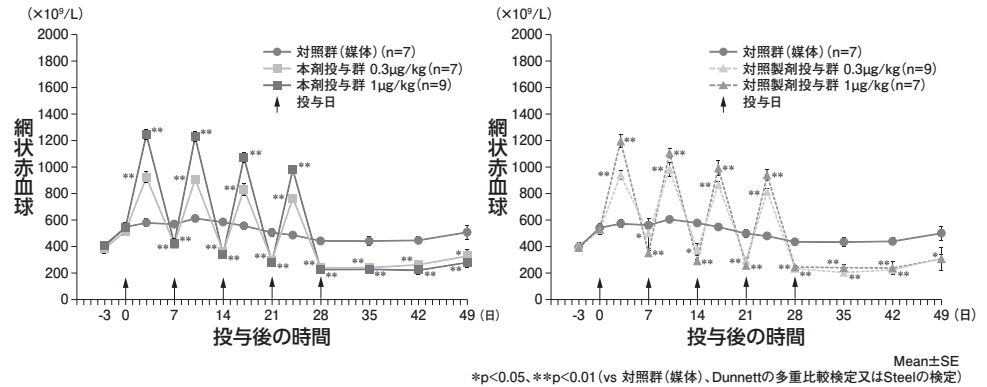


6) 貧血改善作用（腎性貧血モデルラット）¹⁵⁾

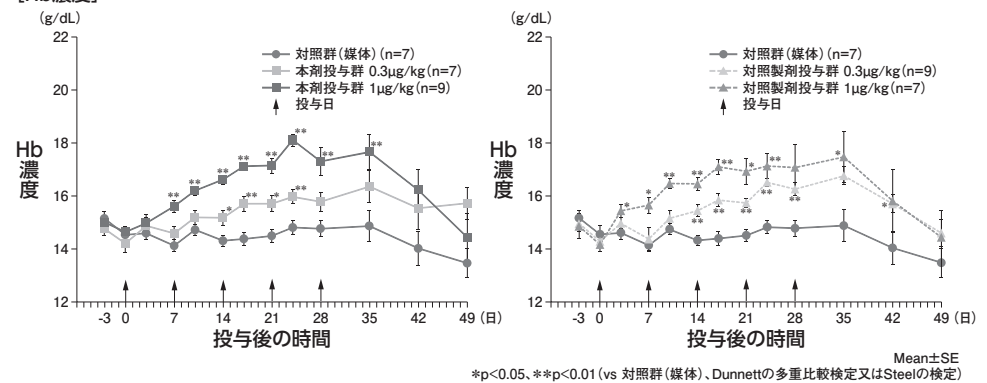
本剤は、間歇静脈内投与により網状赤血球数及びヘモグロビン（Hb）濃度を用量依存的に増加させ、貧血改善作用を示した。

方法：5/6腎臓摘出術を施すことにより貧血症状を惹起した11週齢のSD系雄性ラット（5/6腎摘ラット）に媒体（対照群）、本剤又は対照製剤を週1回4週間間歇静脈内投与し、投与開始前（-3日）及び初回投与後0、3、7、10、14、17、21、24、28、35、42及び49日目に頸静脈より採血し、網状赤血球及びHb濃度を測定した。

[網状赤血球数]



[Hb濃度]



<ネスブ注射液プラシリンジ>

7) 造血作用

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤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（遺伝子組換え）注射剤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状赤血球数の増加）が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤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、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤は、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤より少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した^{16), 17)}。

(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

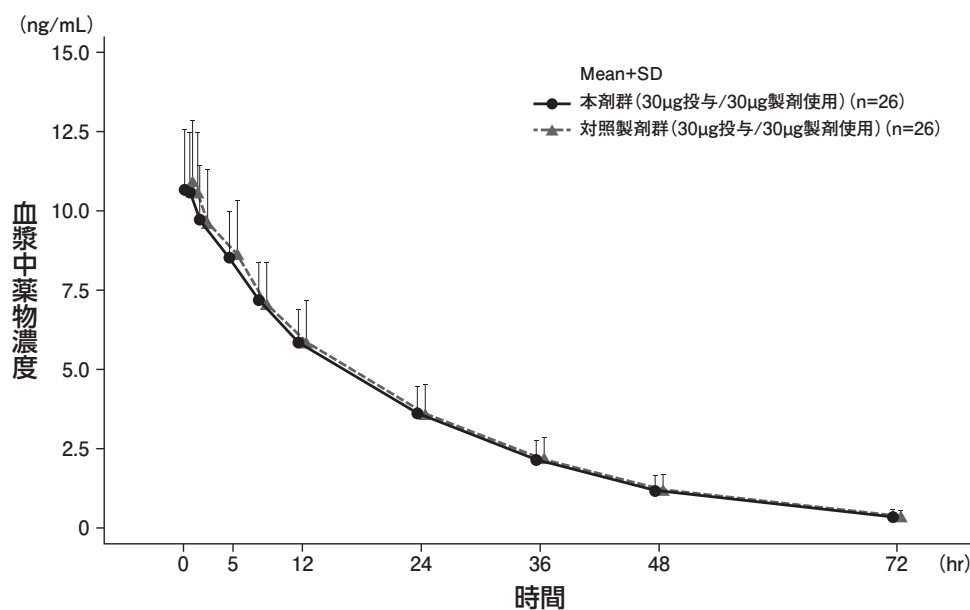
1) 単回投与

<本剤>

①健康成人への静脈内投与²⁾

本剤及びダルベポエチン アルファ（対照製剤）の30 μ g製剤を用いて、30 μ gを健康成人男性に単回静脈内投与した。主要評価パラメータであるAUC₀₋₇₂の対照製剤に対する本剤の比及び比の両側90%信頼区間は1.00(0.96~1.03)であり、生物学的同等性の判定基準(0.80~1.25)の範囲内であったことから、静脈内投与における本剤と対照製剤の薬物動態の同等性が検証された。

方法：健康成人男性28例を対象に、本剤及び対照製剤の30 μ g製剤を用いて30 μ gを単回静脈内投与した時の製剤間の薬物動態の生物学的同等性を検討した。(2剤2期のクロスオーバー法による無作為化二重盲検法)



薬物動態パラメータ

	AUC ₀₋₇₂ (ng·hr/mL)	AUC _{inf} (ng·hr/mL)	k _{el} (/hr)	t _{1/2} (hr)	MRT _{inf} (hr)
本剤群 30 μ g投与	228.0 \pm 48.5	236.2 \pm 52.2	0.05112 \pm 0.01079	14.12 \pm 2.84	20.9 \pm 3.0
対照製剤群 30 μ g投与	228.2 \pm 47.8	236.8 \pm 51.1	0.05079 \pm 0.01008	14.20 \pm 2.97	21.3 \pm 3.0

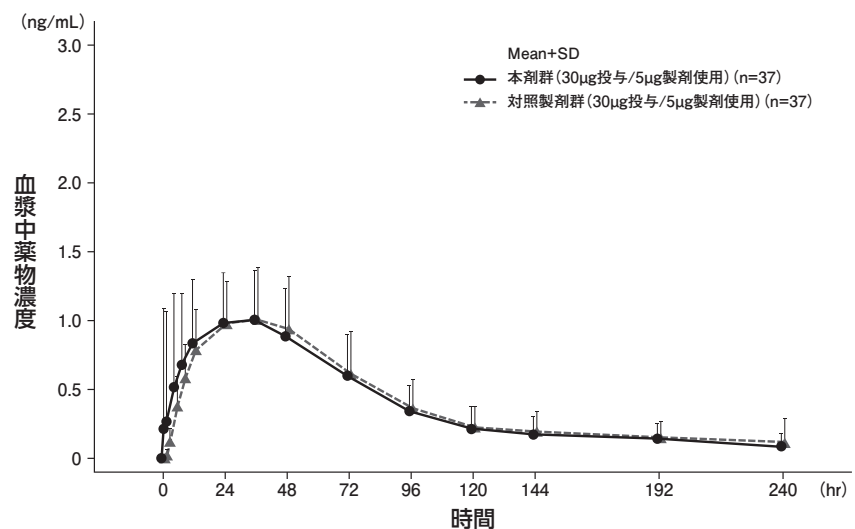
各群n=26 Mean \pm SD

②健康成人への皮下投与³⁾

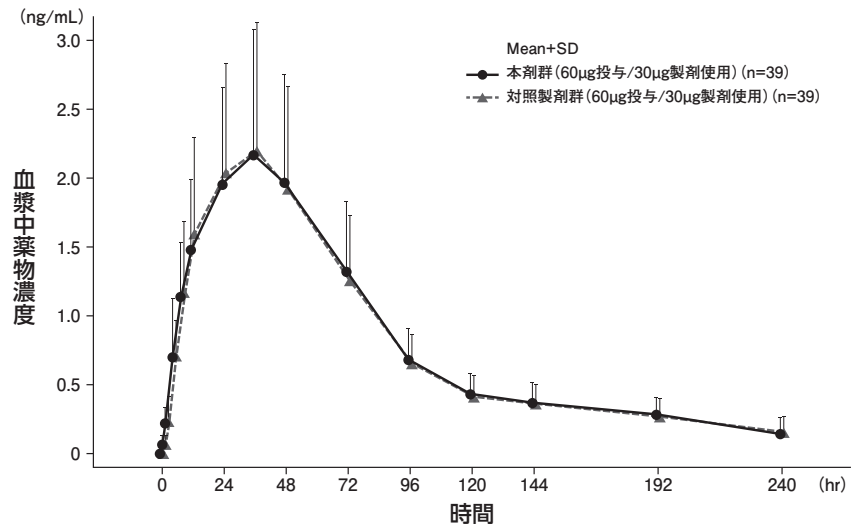
本剤及び対照製剤の5 μ g製剤、30 μ g製剤、180 μ g製剤の3規格を用いて、それぞれ30 μ g、60 μ g、60 μ gを健康成人男性に単回皮下投与した。主要評価パラメータである最高血漿中濃度 (C_{max}) 及びAUC₀₋₂₄₀の対照製剤に対する本剤の比及び比の両側90%信頼区間は、5 μ g製剤では0.99 (0.91~1.09) 及び0.94 (0.85~1.05)、30 μ g製剤では0.99 (0.93~1.06) 及び1.01 (0.96~1.07)、180 μ g製剤では1.01 (0.96~1.06) 及び0.98 (0.95~1.01) であり、いずれの規格においても両側90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準 (0.80~1.25) の範囲内であったことから、皮下投与における本剤と対照製剤の薬物動態の同等性が検証された。

方法：健康成人男性120例を対象に、本剤及び対照製剤の各規格 (5 μ g製剤、30 μ g製剤、180 μ g製剤) を用いてそれぞれ30 μ g、60 μ g、60 μ gを単回皮下投与した時の製剤間の薬物動態の生物学的同等性を検討した。(2剤2期のクロスオーバー法による無作為化二重盲検法)

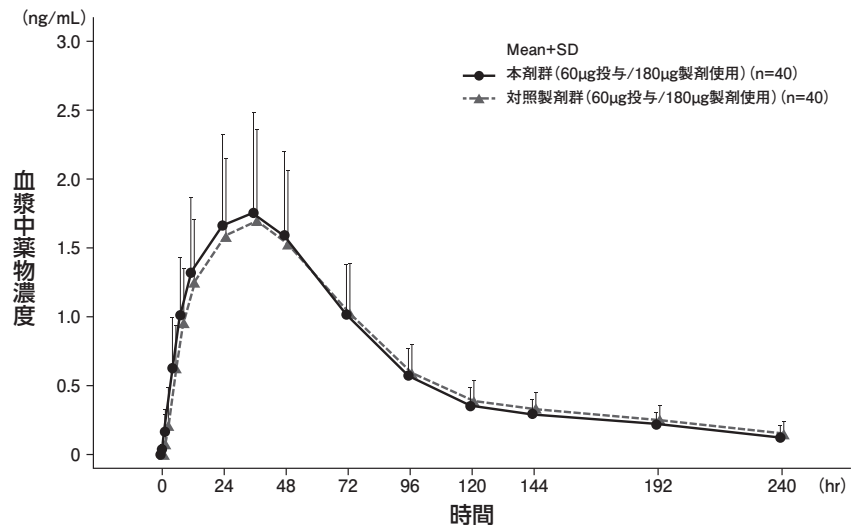
[30 μ g投与(5 μ g製剤使用)]



[60μg投与(30μg製剤使用)]



[60μg投与(180μg製剤使用)]



薬物動態パラメータ

投与量と使用した製剤		C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-240} (ng·hr/mL)	AUC_{inf} (ng·hr/mL)	t_{max} (hr)	k_{el} (/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	MRT_{inf} (hr)
30μg投与 5μg製剤使用	本剤群	1.1769±0.7774 (n=37)	93.7±36.6 (n=37)	116.7±45.3 (n=27)	31.8±12.0 (n=37)	0.01613±0.01094 (n=27)	69.59±74.46 (n=27)	104.6±88.8 (n=27)
	対照製剤群	1.1098±0.3831 (n=37)	96.4±33.6 (n=37)	116.5±47.5 (n=29)	35.0±11.8 (n=37)	0.01226±0.00766 (n=29)	83.02±56.87 (n=29)	113.8±66.3 (n=29)
60μg投与 30μg製剤使用	本剤群	2.2057±0.9005 (n=39)	192.0±59.1 (n=39)	214.1±67.6 (n=36)	34.8±6.6 (n=39)	0.01319±0.00608 (n=36)	69.66±49.42 (n=36)	100.1±50.4 (n=36)
	対照製剤群	2.2373±0.9207 (n=39)	190.1±61.1 (n=38)	214.3±65.3 (n=38)	32.0±7.9 (n=39)	0.01226±0.00674 (n=38)	76.93±47.81 (n=38)	106.2±54.0 (n=38)
60μg投与 180μg製剤使用	本剤群	1.7940±0.7186 (n=40)	156.7±46.9 (n=40)	174.8±49.9 (n=37)	32.4±8.7 (n=40)	0.01266±0.00499 (n=37)	66.32±35.82 (n=37)	95.8±38.9 (n=37)
	対照製剤群	1.7548±0.6318 (n=40)	158.3±42.6 (n=40)	177.5±50.1 (n=39)	33.2±9.1 (n=40)	0.01035±0.00384 (n=39)	80.03±42.01 (n=39)	109.3±45.0 (n=39)

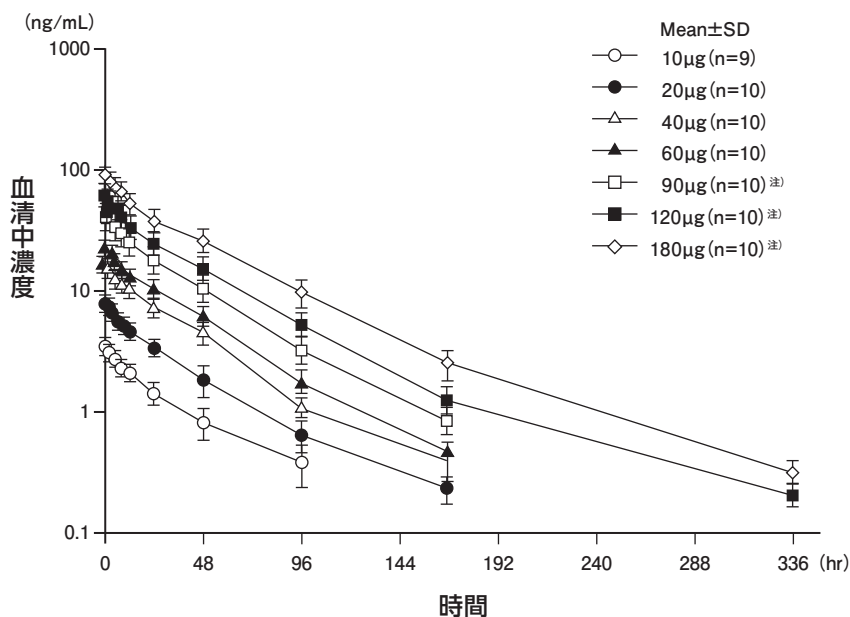
Mean±SD

<ネスブ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

血液透析患者にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤10～180μg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った。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^{18), 19)}。

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



注) 同一被験者

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 (μg)	被験者数	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/hr)	V _{ss} (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 ^{注)}	1465.9 ± 335.4	45.37 ± 13.23	64.07 ± 13.22	2947 ± 623
120	10 ^{注)}	2075.2 ± 419.9	48.67 ± 10.02	59.85 ± 11.33	2962 ± 560
180	10 ^{注)}	3540.9 ± 694.2	47.02 ± 6.31	52.69 ± 10.83	2785 ± 545

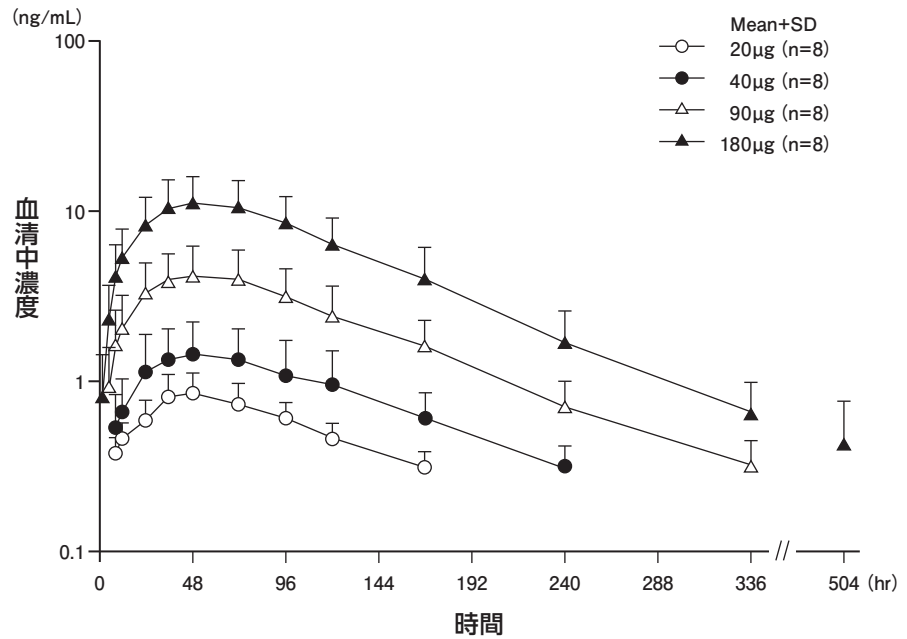
Mean±SD

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ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤20~180 μ 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った。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²⁰⁾。

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



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

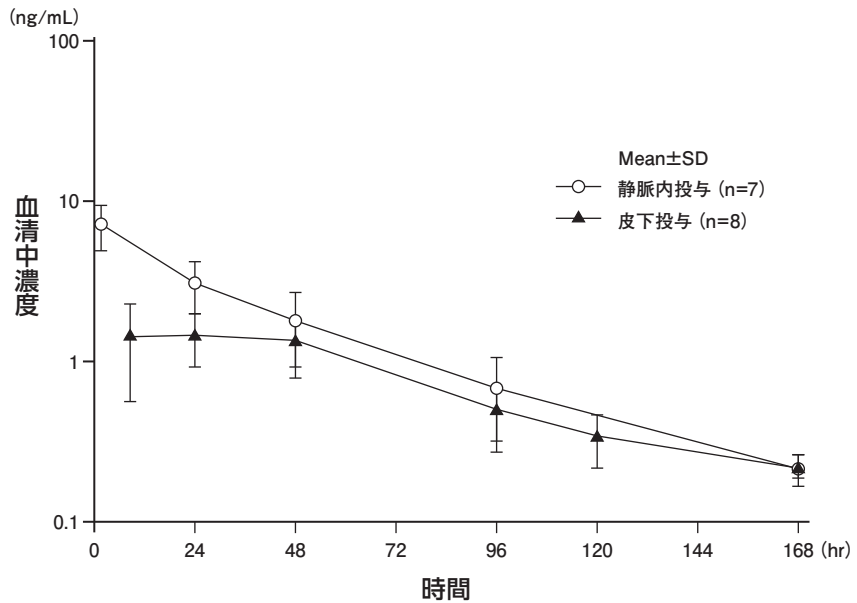
投与量 (μ g)	被験者数	t_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
20	8	45.0 \pm 5.5	0.882 \pm 0.276	137.7 \pm 41.3	95.61 \pm 31.13
40	8	52.5 \pm 16.9	1.521 \pm 0.866	247.2 \pm 104.9	98.28 \pm 26.86
90	8	46.5 \pm 4.2	4.356 \pm 1.964	651.6 \pm 262.6	77.09 \pm 34.30
180	8	52.5 \pm 18.1	11.641 \pm 4.657	1675.4 \pm 668.0	82.82 \pm 16.27

Mean \pm SD

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ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤5～20 μ 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ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤5～20 μ 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った²¹⁾。

慢性腎臓病患児に単回静脈内又は皮下投与したときの血清中濃度推移



慢性腎臓病患児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 _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL (mL/hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)
7	263.7 ± 118.2	26.25 ± 9.14	1.77 ± 0.74	50.7 ± 9.3

Mean ± SD

慢性腎臓病患児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 _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
8	24.47 ± 19.72	1.704 ± 0.755	141.1 ± 33.4	46.73 ± 19.74

Mean ± SD

2) 反復投与

<ネスブ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

血液透析患者にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤10～60 μ 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ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤10～180 μ 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^{19, 22)}。

腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤15～180 μ 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²²⁾。

②慢性腎臓病患者（小児）への静脈内又は皮下投与

慢性腎臓病患児にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤5～180 μ 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¹⁾。

(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

各時点の血漿中ダルベポエチン アルファ測定値から投与前値を差し引いた値を用いて、ノンコンパートメントモデルにより薬物動態パラメータを算出した。

(2) 吸収速度定数

静脈内投与：該当しない
皮下投与：該当資料なし

(3) 消失速度定数

VII. 1 (3) 薬物動態パラメータ参照

(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ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射剤20～180 μ 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²³⁾。

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

雄性ラットに¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ 0.5μg/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²⁴⁾。

2) 皮下投与

雄性ラットに¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ 0.5μg/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²⁵⁾。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路 該当資料なし</p> <p>(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</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当しない</p> <p>(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</p>
7. 排泄	該当資料なし
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

（解説）

先行バイオ医薬品であるネスプ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」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. 4. 用法及び用量に関連する注意」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癆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）があらわれない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²⁶⁾。
- ・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²⁷⁾。
- ・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²⁸⁾。

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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスブ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

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、又はそれら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

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスブ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

(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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

(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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

(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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

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

(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、 γ -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^{注)})

[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 赤芽球瘍 (頻度不明)

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^{注)})

[9.1.1 参照]

注) 発現頻度は特定使用成績調査に基づく。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスブ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

(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 (ALP 上昇、 γ -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	
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

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスブ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

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

他剤との混注は行わないこと。

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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスブ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

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^{注)}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^{29), 30)}。

15.1.2 放射線療法による貧血患者^{注)}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^{30), 31)}。

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^{注)}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³²⁾。

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^{注)}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³³⁾。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスブ注射液プラシリンジの電子添文に基づき、設定した。

(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
該当資料なし
- (2) 反復投与毒性試験³⁴⁾
ラットに本剤1、10及び40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を週3回4週間間歇静脈内投与（計12回投与、各群 $n=15$ ）したところ、本剤投与群において、薬理作用（赤血球造血作用）の過剰発現による二次的変化と考えられる毒性所見（全身の組織・器官における血栓形成又は梗塞、骨髄の線維化等）が認められた。無毒性量は1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$ 未満であった。
- (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³⁵⁾
ウサギ背部皮下への500 $\mu\text{g}/1\text{mL}/\text{site}$ の単回投与において、投与部位に本剤投与に起因した障害性所見は認められなかった。
- (7) その他の特殊毒性
抗薬物抗体³⁴⁾
ラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験において、血清中の本剤に対する抗体の測定を実施したところ、すべての個体において陰性であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	製剤：生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品 ^{注)} 注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること
2. 有効期間	有効期間：36 ヶ月
3. 包装状態での貯法	2～8℃に保存
4. 取扱い上の注意	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"><p>20. 取扱い上の注意</p><p>20.1 できるだけ使用直前までピロ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。</p><p>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。</p></div>
5. 患者向け資材	患者向け医薬品ガイド：あり くすりのしおり：あり
6. 同一成分・同効薬	同一成分：なし 同等／同質成分：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） 同効薬：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 カッパ（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）
7. 国際誕生年月日	2019年9月20日（国内開発）

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
ダルベポエチン アルファ BS注5μgシリンジ「JCR」	2019年9月20日	30100AMX00271000	2019年11月27日	2019年11月27日
ダルベポエチン アルファ BS注10μgシリンジ「JCR」		30100AMX00272000		
ダルベポエチン アルファ BS注15μgシリンジ「JCR」		30100AMX00273000		
ダルベポエチン アルファ BS注20μgシリンジ「JCR」		30100AMX00274000		
ダルベポエチン アルファ BS注30μgシリンジ「JCR」		30100AMX00275000		
ダルベポエチン アルファ BS注40μgシリンジ「JCR」		30100AMX00276000		
ダルベポエチン アルファ BS注60μgシリンジ「JCR」		30100AMX00277000		
ダルベポエチン アルファ BS注120μgシリンジ「JCR」		30100AMX00278000		
ダルベポエチン アルファ BS注180μgシリンジ「JCR」		30100AMX00279000		

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. 投薬期間制限に関する情報

本剤は投与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	レセプト電算処理 システム用コード
ダルベポエチン アルファ BS注5 μ gシリンジ「JCR」	3999453G1021	3999453G1021	199023201	629902301
ダルベポエチン アルファ BS注10 μ gシリンジ「JCR」	3999453G2028	3999453G2028	199024901	629902401
ダルベポエチン アルファ BS注15 μ gシリンジ「JCR」	3999453G3024	3999453G3024	199025601	629902501
ダルベポエチン アルファ BS注20 μ gシリンジ「JCR」	3999453G4020	3999453G4020	199026301	629902601
ダルベポエチン アルファ BS注30 μ gシリンジ「JCR」	3999453G5027	3999453G5027	199027001	629902701
ダルベポエチン アルファ BS注40 μ gシリンジ「JCR」	3999453G6023	3999453G6023	199028701	629902801
ダルベポエチン アルファ BS注60 μ gシリンジ「JCR」	3999453G7020	3999453G7020	199029401	629902901
ダルベポエチン アルファ BS注120 μ gシリンジ「JCR」	3999453G8026	3999453G8026	199030001	629903001
ダルベポエチン アルファ BS注180 μ gシリンジ「JCR」	3999453G9022	3999453G9022	199031701	629903101

14. 保険給付上の注意

本製剤はダルベポエチン製剤であり、医科点数表区分番号「J038」人工腎臓等における保険上の取扱いは、既存のダルベポエチン製剤と同様であること。

XI. 文献

1. 引用文献

- | | 【文献参照番号】 | 【PMID】 |
|--|----------|------------|
| 1) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 634-641 | [82400] | [24013765] |
| 2) 承認時評価資料：第 I 相臨床試験（静脈内投与） | [88825] | |
| 3) 承認時評価資料：第 I 相臨床試験（皮下投与） | [88825] | |
| 4) 承認時評価資料：国内第 III 相検証試験 | [88826] | |
| 5) 承認時評価資料：国内長期投与試験 | [000185] | |
| 6) 保利敬ほか：腎と透析. 2007; 62: 679-691 | [69676] | |
| 7) 林晃正ほか：腎と透析. 2010; 68: 931-945 | [66816] | |
| 8) ネスブ注射液 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） | | |
| 9) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2007; 11: 220-226 | [000154] | [17498005] |
| 10) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2011; 15: 431-440 | [000156] | [21974695] |
| 11) 承認時評価資料：ヒトエリスロポエチン受容体に対する結合親和性 | [88827] | |
| 12) 承認時評価資料：ヒトエリスロポエチン依存性細胞における増殖作用 | [88828] | |
| 13) 承認時評価資料：ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用 | [88829] | |
| 14) 承認時評価資料：正常ラットにおける単回静脈内投与及び単回皮下投与による赤血球造血促進作用 | [88830] | |
| 15) 承認時評価資料：病態モデルラットにおける間歇静脈内投与による貧血改善作用 | [88831] | |
| 16) 永野伸郎ほか：腎と透析. 2006; 60: 1039-1046 | [000157] | |
| 17) ネスブ注射液 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） | | |
| 18) 菅朗ほか：腎と透析. 2007; 63: 625-631 | [000149] | |
| 19) Uematsu T, et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007; 38: 331-339 | [000150] | |
| 20) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010; 68: 111-120 | [000151] | |
| 21) Uemura O, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 932-938 | [83411] | [24504705] |
| 22) ネスブ注射液 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） | | |
| 23) ネスブ注射液 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） | | |
| 24) ネスブ注射液 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） | | |
| 25) ネスブ注射液 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） | | |
| 26) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998; 339: 584-590 | [88855] | [9718377] |
| 27) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098 | [88856] | [17108343] |
| 28) Pfeiffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032 | [88857] | [19880844] |
| 29) Leyland-Jones B, et al. : J Clin Oncol. 2005; 23: 5960-5972 | [88858] | [16087945] |
| 30) Henke M, et al. : Lancet. 2003; 362: 1255-1260 | [88859] | [14575968] |
| 31) Overgaard J, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27: 302s | [88860] | |
| 32) Luksenburg H, et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004 | [65284] | |
| 33) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26: 1040-1050 | [88862] | [18227526] |
| 34) 承認時評価資料：ラットにおける4週間間歇静脈内投与と毒性試験及び4週間回復性試験 | [000183] | |
| 35) 承認時評価資料：ウサギにおける単回皮下投与局所刺激性試験 | [000184] | |

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 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

- | | |
|---------------------------------|--|
| 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 | (1) 粉碎
該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当資料なし |
| 2. その他の関連資料 | 該当資料なし |

