

薬事・食品衛生審議会  
医薬品第一部会  
議事次第

1. 開会

2. 審議事項

- 議題1 医薬品エベレンゾ錠20 mg、同錠50 mg及び同錠100 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題2 医薬品エドルミズ錠50 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題3 医薬品クリスピータ皮下注10 mg、同皮下注20 mg及び同皮下注30 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題4 医薬品プリニューラ脳室内注射液150 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題5 医薬品トリンテリックス錠10 mg及び同錠20 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題6 医薬品アイベータ配合点眼液の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題7 医薬品エクフィナ錠50 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題8 医薬品コラン錠2.5 mg、同錠5 mg及び同錠7.5 mgの生物由来製品及び特定生物由来製品の指定の要否、製造販売承認の可否及び再審査期間の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題9 医薬品テリパラチドBS皮下注キット600  $\mu$ g「モチダ」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について
- 議題10 医薬品ダルベポエチン アルファBS注5  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注10  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注15  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注20  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注30  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注40  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注60  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注120  $\mu$ gシリンジ「JCR」及び同注180  $\mu$ gシリンジ「JCR」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題11 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」、同注10  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注15  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注20  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注30  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注40  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注60  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注120  $\mu$ gシリンジ「三和」及び同注180  $\mu$ gシリンジ「三和」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題12 医薬品ダルベポエチン アルファBS注射液5  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液10  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液15  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液20  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液30  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液40  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液60  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液120  $\mu$ gシリンジ「MYL」及び同注射液180  $\mu$ gシリンジ「MYL」の生物由来製品及び特定生物由来製品の指定並びに毒薬又は劇薬の指定の要否について

議題13 サトラリズマブ(遺伝子組換え)を希少疾病用医薬品として指定することの可否について

議題14 KP-100ITを希少疾病用医薬品として指定することの可否について

### 3. 報告事項

議題1 医薬品テリパラチドBS皮下注キット600  $\mu$ g「モチダ」の製造販売承認について

議題2 医薬品ダルベポエチン アルファBS注5  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注10  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注15  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注20  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注30  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注40  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注60  $\mu$ gシリンジ「JCR」、同注120  $\mu$ gシリンジ「JCR」及び同注180  $\mu$ gシリンジ「JCR」の製造販売承認について

議題3 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」、同注10  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注15  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注20  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注30  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注40  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注60  $\mu$ gシリンジ「三和」、同注120  $\mu$ gシリンジ「三和」及び同注180  $\mu$ gシリンジ「三和」の製造販売承認について

議題4 医薬品ダルベポエチン アルファBS注射液5  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液10  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液15  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液20  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液30  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液40  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液60  $\mu$ gシリンジ「MYL」、同注射液120  $\mu$ gシリンジ「MYL」、及び同注射液180  $\mu$ gシリンジ「MYL」の製造販売承認について

議題5 医療用医薬品の再審査結果について  
(ナグラザイム点滴静注液5 mg)  
(リオベル配合錠LD及び同配合錠HD)

### 4. その他

### 5. 閉会

令和元年8月29日医薬品第一部会審議品目・報告品目一覧

No.	審議・報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸入・製販別	承認・変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査期間	毒・劇薬
1	審議	エベレンゾ錠20 mg 同 錠50 mg 同 錠100 mg	アステラス製薬(株)	製販製販 製販製販	承認承認 承認承認	ロキサデュスタット	透析施行中の腎性貧血を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
2	審議	エドルミズ錠50 mg	小野薬品工業(株)	製販	承認	アナモレリン塩酸塩	がん悪液質を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:毒薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
3	審議	クリスピーータ皮下注10 mg 同 皮下注20 mg 同 皮下注30 mg	協和キリン(株)	製販製販 製販製販	承認承認 承認承認	ブロスマブ (遺伝子組換え)	FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
4	審議	プリニューラ脳室内注射液150 mg	BioMarin Pharmaceutical Japan(株)	製販	承認	セルリボナーゼ αアルファ (遺伝子組換え)	セロイドリポフスチン症2型を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	希少疾病用医薬品	10年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
5	審議	トリンテリックス錠10 mg 同 錠20 mg	武田薬品工業(株)	製販製販 製販製販	承認承認 承認承認	ボルチオキセチン臭化水素酸塩	うつ病・うつ状態を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
6	審議	アイベーク配合点眼液	千寿製薬(株)	製販	承認	プリモニジン 酒石酸塩 チモロールマ レイン酸塩	他の緑内障治療薬が効果不十分な場合の緑内障・高眼圧症を効能・効果とする新医療用配合剤	-	6年	原体:劇薬 (指定済み) 製剤:非該当
7	審議	エクフイナ錠50 mg	Meiji Seikaファ ルマ(株)	製販	承認	サフィナミドメ シル酸塩	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるwearing off現象の改善を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
8	審議	コララン錠2.5 mg 同 錠5 mg 同 錠7.5 mg	小野薬品工業(株)	製販製販 製販製販	承認承認 承認承認	イバプラジン 塩酸塩	洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全 ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る を効能・効果とする新有効成分含有医薬品	-	8年	原体:毒薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
1	報告	テリバラチドBS皮下注キット600 μg「モチダ」	持田製薬(株)	製販	承認	テリバラチド (遺伝子組換え) [テリバラチド後続1]	骨折の危険性の高い骨粗鬆症を効能・効果とするバイオ後続品	-	-	原体:非該当 製剤:非該当

No.	審議- 報告	販売名 (会社名)	会社名	製造・輸 入・製販 別	承認・一 変別	成分名	効能・効果等	備考	再審査 期間	毒・劇薬
2	報告	ダルベポエチン アルファBS注5 μg シリンジ「JCR」 同 注10 μgシリンジ「JCR」 同 注15 μgシリンジ「JCR」 同 注20 μgシリンジ「JCR」 同 注30 μgシリンジ「JCR」 同 注40 μgシリンジ「JCR」 同 注60 μgシリンジ「JCR」 同 注120 μgシリンジ「JCR」 同 注180 μgシリンジ「JCR」	JCRファーマ(株)	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認	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]	腎性貧血を効能・効果とするパ イオ後続品	-	-	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
3	報告	ダルベポエチン アルファBS注5 μg シリンジ「三和」 同 注10 μgシリンジ「三和」 同 注15 μgシリンジ「三和」 同 注20 μgシリンジ「三和」 同 注30 μgシリンジ「三和」 同 注40 μgシリンジ「三和」 同 注60 μgシリンジ「三和」 同 注120 μgシリンジ「三和」 同 注180 μgシリンジ「三和」	(株)三和化学研 究所	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認	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]	腎性貧血を効能・効果とするパ イオ後続品	-	-	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)
4	報告	ダルベポエチン アルファBS注射液5 μg シリンジ「MYL」 同 注射液10 μgシリンジ「MYL」 同 注射液15 μgシリンジ「MYL」 同 注射液20 μgシリンジ「MYL」 同 注射液30 μgシリンジ「MYL」 同 注射液40 μgシリンジ「MYL」 同 注射液60 μgシリンジ「MYL」 同 注射液120 μgシリンジ「MYL」 同 注射液180 μgシリンジ「MYL」	マイラン EPD(同)	製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販 製 販	承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認 承 認	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3]	腎性貧血を効能・効果とするパ イオ後続品	-	-	原体:劇薬 (指定予定) 製剤:劇薬 (指定予定)

申請者	販売名	新規／一部変更
アステラス製薬 (株)	エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg	新規
一般名	ロキサデュスタット	
効能・効果	透析施行中の腎性貧血	
用法・用量	<p>赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合</p> <p>通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 50 mg を開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。</p> <p>赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合</p> <p>通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。</p>	
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 9 月 28 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	

## 概要

## 【対象疾患】

- 腎性貧血は、腎障害によるエリスロポエチン (以下、「EPO」) 産生能低下に起因する貧血であり、息切れ、動悸、易疲労感等の症状の悪化、心拍出量増加に伴う心負荷等が生じる。
- 腎性貧血における薬物治療として、赤血球造血刺激因子製剤 (以下、「ESA」) が使用されているが、ESA はいずれも注射剤であり、また抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆が発現することが報告されている。

## 【開発の経緯】

- 本剤は、低酸素誘導因子 (以下、「HIF」) - プロリン水酸化酵素 (以下、「PH」) 阻害作用を有する低分子経口薬である。

## 【作用機序・特徴】

- 本剤は、HIF-PH を阻害し、HIF の分解が抑制されることにより、HIF 経路を活性化させることで、EPO 産生を増加し、赤血球造血を亢進することにより、腎性貧血に対して効果を発揮する。

## 【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

**ESA**

- エスポー注射液 750 他 (エポエチン アルファ (遺伝子組換え))
- エポジン注アンプル 750 他 (エポエチン ベータ (遺伝子組換え))
- エポエチンアルファ BS 注 750 「JCR」他 (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])
- ネスブ注射液 5µg プラシリンジ他 (ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え))
- ミルセラ注シリンジ 25µg 他 (エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え))

【海外の開発状況】

- 中国において透析施行中の腎性貧血に対する適応で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
小野薬品工業 (株)	エドルミズ錠 50 mg	新規
一般名	アナモレリン塩酸塩	
効能・効果	がん悪液質	
用法・用量	通常、成人にはアナモレリン塩酸塩として 100 mg を 1 日 1 回、空腹時に経口投与する。	
申請区分	医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年	
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 11 月 27 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	

## 概 要

## 【対象疾患】

- ・がん悪液質は、がん患者において通常の栄養サポートでは完全には回復しない持続的な体重 (特に筋肉量) 減少を特徴とする複合的な代謝異常であり、がん化学療法への忍容性の低下や生活の質 (QOL) の著しい低下等を生じ、予後に影響する。
- ・欧州緩和ケア研究共同研究会 (EPCRC) の診療ガイドラインでは、がん悪液質に対する治療介入の臨床的意義は、食欲を増進し、骨格筋や臓器組織から主に構成される除脂肪体重の減少を阻止することとされている。

## 【開発の経緯】

- ・日本人健康成人を対象とした第 I 相試験の実施後、日本人がん悪液質患者を対象とした臨床試験が実施された。

## 【作用機序・特徴】

- ・本薬は、グレリン様作用を有する薬剤である。グレリンは成長ホルモン (以下、「GH」) 放出促進因子受容体タイプ 1a (GHS-R<sub>1a</sub>) の内因性アゴニストとして同定されたペプチドホルモンであり、主に胃で産生され、GH 分泌促進、食欲亢進、脂肪生成促進等の生体内エネルギー代謝を調節する。

## 【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

- ・なし (がん悪液質を効能・効果とする既承認製剤はないため)。

## 【海外の開発状況】

- ・2019 年 7 月現在、海外において本薬の承認を取得している国はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
協和キリン (株)	クリースピーータ皮下注 10 mg、同皮下注 20 mg、同皮下注 30 mg	新規
一般名	ブロスマブ (遺伝子組換え)	
効能・効果	FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症	
用法・用量	<p>○FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症 (腫瘍性骨軟化症を除く)</p> <p>通常、成人には、ブロスマブ (遺伝子組換え) として4週に1回 1 mg/kg を皮下投与する。ただし、1回投与量は 90 mg を超えないこと。血清リン濃度、症状等に応じて適宜減量する。</p> <p>通常、小児には、ブロスマブ (遺伝子組換え) として2週に1回 0.8 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回 2 mg/kg とする。ただし、1回投与量は 90 mg を超えないこと。</p> <p>○腫瘍性骨軟化症</p> <p>通常、成人には、ブロスマブ (遺伝子組換え) として4週に1回 0.3 mg/kg を皮下投与する。血清リン濃度、症状等に応じて適宜増減するが、最高用量は1回 2 mg/kg とする。</p>	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10年	
審査等経過	・承認申請 (平成 31 年 1 月 7 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査、全例調査	
その他	希少疾病用医薬品 (平成 30 年 5 月 24 日付薬生薬審発第 0524 第 1 号)	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) 関連低リン血症性くる病・骨軟化症。</li> <li>・くる病及び骨軟化症のうち、FGF23 の過剰産生により血清リン濃度が低下して発症するものが FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症と定義されている。FGF23 過剰産生の原因には、生殖細胞又は体細胞の遺伝子変異が原因とされる先天性の Phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome (PHEX) 遺伝子変異による X 染色体連鎖性低リン血症性くる病・骨軟化症 (XLH) 等が、また、主に間葉系腫瘍が原因となる後天性の腫瘍性骨軟化症 (TIO) がある。</li> <li>・FGF23 関連低リン血症性疾患の本邦における患者数は 2005～2009 年の 5 年間で 311 例、2009 年の 1 年間に新たに報告された患者数は 63 例 (ホルモン受容機構異常に関する研究班の調査)。本調査の二次調査から、回答が得られた 84 例の患者のうち、先天性低リン血症性疾患は 41 例、後天性疾患の TIO は 35 例であり、遺伝性低リン血症性疾患と報告された患者のうち、36 例が XLH。</li> </ul> <p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は、FGF23 を標的とするヒト型 IgG1 モノクローナル抗体である。</li> <li>・今般、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症に対する本剤の有効性及び安全性が確認できた</li> </ul>

として、製造販売承認申請を行った。

【作用機序・特徴】

- ・ FGF23 は、Klotho/FGFR と結合して複合体を形成することを介して、①腎近位尿細管での 2a 型及び 2c 型ナトリウム／リン共輸送担体の発現低下によるリン再吸収の抑制、②1,25(OH)<sub>2</sub>D の産生を担う 25 水酸化ビタミン D-1 $\alpha$ -水酸化酵素の発現低下等による 1,25(OH)<sub>2</sub>D 濃度の低下を介した腸管からのリン吸収抑制により、血清リン濃度を低下させる作用を示す。
- ・ 本薬は、FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症患者で認められる過剰な FGF23 の作用を中和することで、これらの患者における低リン血症の改善作用が期待される。

【類薬】〔製剤名（一般名）〕

**活性型ビタミン D<sub>3</sub> 製剤**（ただし、承認効能・効果は「(ビタミン D 抵抗性) クル病・骨軟化症等の疾患におけるビタミン D 代謝異常に伴う諸症状（低カルシウム血症、テタニー、骨痛、骨病変等）の改善」）

- ・ ワンアルファ錠 0.25 等（アルファカルシドール）
- ・ アルファロールカプセル 0.25 等（アルファカルシドール）
- ・ ロカルトロールカプセル 0.25、同カプセル 0.5（カルシトリオール）
- ・ フルスタン錠 0.15 mg、同錠 0.3 mg（ファレカルシトリオール）
- ・ ホーネル錠 0.15 mg、同錠 0.3 mg（ファレカルシトリオール）

**経口リン酸製剤**（ただし、承認効能・効果は「低リン血症」）

- ・ ホスリボン配合顆粒（リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム）

【海外の開発状況】

- ・ 2019 年 5 月現在、米国及び欧州を含む 35 カ国で XLH を適応症として承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
BioMarin Pharmaceutical Japan (株)	ブリニューラ脳室内注射液 150 mg	新規
一般名	セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え)	
効能・効果	セロイドリポフスチン症 2 型	
用法・用量	通常、セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) として、300 mg を 2 週間に 1 回、脳室内投与する。なお、患者の状態、年齢に応じて適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	10 年	
審査等経過	・承認申請 (平成 31 年 1 月 7 日)	
承認条件	RMP、市販直後調査	
その他	希少疾病用医薬品 (平成 30 年 9 月 14 日付け薬生薬審発 0914 第 1 号)	

## 概 要

## 【対象疾患】

- ・ セロイドリポフスチン症 2 型 (以下、「CLN2」)
- ・ CLN2 はセロイドリポフスチン症 (以下、「NCL」) の 1 病型であり、リソソーム内のセリンプロテアーゼであるトリペプチジルペプチダーゼ 1 (以下、「TPP1」) をコードする遺伝子変異により、TPP1 酵素活性の低下により、リソソームにポリペプチドが蓄積する遺伝子疾患である。
- ・ CLN2 は、不可逆的な神経変性の進行を特徴とし、大部分の患者は 2~4 歳で症状が発現するとされ、初期症状として痙攣発作や言語発達遅滞等が認められる。その後、4~6 歳で高度の運動障害を呈するとともに、言語機能も喪失し、初発から 3 年後 (6~7 歳) には歩行困難や微細運動の喪失、痙直、認知機能低下、言語障害、重度の延髄機能障害等が発現し、眼球運動や視覚も失われ、自律神経機能のみが維持された状態をきたす。多くは 10~16 歳までに心肺不全や誤飲性肺炎に伴う敗血症等により死亡する。
- ・ CLN2 の治療について、有効な治療薬は本邦では承認されていない。
- ・ 本邦における CLN2 の正確な推定有病率は算出されておらず、その患者数の報告もないが、厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業「ライソソーム病の病態の解明及び治療法の開発に関する研究」(平成 13 年度 総括・分担研究者報告書 p10) として、2001 年に実施された全国疫学調査では NCL の患者が 21 人確認されており、CLN2 は NCL の約 25%を占めることが報告されていることから (Biochim Biophys Acta, 2013; 1832: 1827-30)、NCL として診断された患者の一部に CLN2 患者が含まれている可能性がある。

## 【開発の経緯】

- ・ 本剤は、セルリポナーゼ アルファ (遺伝子組換え) (以下、「本薬」) を有効成分とする脳室内投与用の注射剤である。また、フラッシュ溶液は、製剤投与後に投与用デバイスに残存する薬液を脳室内に注入し、ライン内の開通性を維持する目的で添付されている。
- ・ 今般、申請者は、試験の結果等により本剤の CLN2 に対する有効性及び安全性が確認できたとし

て、医薬品製造販売承認申請を行った。

**【作用機序・特徴】**

- ・本薬は、遺伝子組換えヒトトリペプチジルペプチダーゼ 1 (rhTPP1) 酵素前駆体であり、カチオン非依存性マンノース-6-リン酸受容体 (CI-M6PR) を介してリソソーム内に取り込まれた後、生体内のプロテアーゼにより活性化され、リソソーム内のポリペプチドの蓄積の増加を抑制することで、疾患の進行抑制が期待される酵素補充療法薬である。本剤の投与経路は中枢神経系に直接かつ広範に酵素を分布させるため、脳室内投与が選択された。
- ・本邦においては、CLN2 を対象とした初の治療薬である。

**【類薬】〔製剤名（一般名）〕**

- ・CLN2 を効能・効果とする既承認の医薬品は存在しない。

**【海外の開発状況】**

- ・2019年6月現在、欧米を含む7つの国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規／一部変更
武田薬品工業㈱	トリンテリックス錠 10 mg、同錠 20 mg	新規
一般名	ボルチオキセチン臭化水素酸塩	
効能・効果	うつ病・うつ状態	
用法・用量	通常、成人にはボルチオキセチンとして 10 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、患者の状態により 1 日 20 mg を超えない範囲で適宜増減するが、増量は 1 週間以上の間隔をあけて行うこと。	
申請区分	1-(1)新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8 年間	
審査等経過	・承認申請（平成 30 年 9 月 28 日）	
承認条件	RMP、市販直後調査	

## 概 要

## 【対象疾患】

- うつ病は、抑うつ気分や興味・喜びの喪失等の症状により、強い苦痛を感じ、日常生活に支障が出るまでに至った状態をいう。うつ病の中核症状には、抑うつ気分、興味・喜びの喪失のみならず、体重の減少又は増加、食欲の減退又は増加、睡眠障害、精神運動性の焦燥又は制止、疲労感又は気力の減退、無価値観又は罪責感、思考力や集中力の減退及び自殺思考が含まれる。その他に不安症状や様々な身体的症状を訴える患者も多く、さらに妄想や幻覚等の精神病症状が認められることもある。
- 患者数：957,000 人（厚生労働省 2017 年患者調査）
- うつ病の治療薬として、ベンラファキシン塩酸塩、エスシタロプラムシュウ酸塩、ミルタザピン、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン等が承認されている。

## 【開発の経緯】

- 本薬は、各種セロトニン受容体及びセロトニントランスポーター作用を有する新規の抗うつ薬である。
- 今般申請者は、本剤のうつ病・うつ状態に対する有効性及び安全性が確認されたとして、製造販売承認申請を行った。

## 【作用機序・特徴】

- 本薬は、5-HT<sub>3</sub>、5-HT<sub>7</sub>及び5-HT<sub>1D</sub>受容体アンタゴニスト作用、5-HT<sub>1B</sub>受容体部分アゴニスト作用、5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニスト作用及びセロトニントランスポーター阻害作用を有し、抗うつ、抗不安、うつ病に伴う認知機能障害に対する改善作用を示すと考えられている。

## 【類薬】〔製剤名（一般名）〕

## 選択的セロトニン再取り込み阻害剤（SSRI）

エスシタロプラムシュウ酸塩、フルボキサミンマレイン酸塩、パロキセチン塩酸塩水和物、セルトラリン塩酸塩

## セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害剤（SNRI）

ベンラファキシン塩酸塩、デュロキセチン塩酸塩、ミルナシプラン

ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ剤

ミルタザピン

【海外の開発状況】

- 2019年4月現在、本剤は米国、欧州等83カ国で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
千寿製薬(株)	アイベータ配合点眼液	新規
一般名	ブリモニジン酒石酸塩、チモロールマレイン酸塩	
効能・効果	次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分な場合：緑内障、高眼圧症	
用法・用量	1回1滴、1日2回点眼する。	
申請区分	1- (2) 新医療用配合剤	
再審査期間	6年	
審査等経過	・承認申請(平成30年12月25日)	
承認条件	RMP	

## 概 要

## 【対象疾患】

- ・ 緑内障は、視神経と視野に特徴的変化を有し、通常、眼圧を十分に下降させることにより視神経障害を改善又は抑制しうる眼の機能的構造的異常を特徴とする疾患。高眼圧症は、眼圧等房水動態の点では緑内障と共通する特徴を有しながら、視神経及び視野の特徴的変化を欠く病型。
- ・ 原発開放隅角緑内障の治療は薬物治療が第一選択であり、プロスタグランジン関連薬及びβ遮断薬が第一選択薬として、α<sub>2</sub>受容体作動薬等が第二選択薬として使用される。
- ・ 単剤療法で有効性が十分でない場合には多剤併用療法が行われ、その際にはアドヒアランスの向上のために配合点眼剤の使用が考慮される。
- ・ 2000年から2001年にかけて実施された緑内障疫学調査である多治見スタディにおいて、40歳以上の日本人における緑内障の有病率は5.0%、高眼圧症は0.8%であった。

## 【開発の経緯】

- ・ 本邦において、ブリモニジン酒石酸塩(ブリモニジン酒石酸塩として0.1%含有)のみを有効成分とする単剤の点眼剤(アイファガン点眼液0.1%)は、2012年1月に「次の疾患で、他の緑内障治療薬が効果不十分又は使用できない場合：緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認されている。また、チモロールマレイン酸塩(チモロールとして0.25又は0.5%含有)のみを有効成分とする単剤の点眼剤(チモプトール点眼液0.25%及び同点眼液0.5%)は、1981年6月に「緑内障、高眼圧症」を効能・効果として承認され、以降当該有効成分のみを含む単剤の点眼剤が複数承認されている。

## 【作用機序・特徴】

- ・ ブリモニジン酒石酸塩：アドレナリンα<sub>2</sub>受容体作動薬
- ・ チモロールマレイン酸塩：非選択的アドレナリンB遮断薬

## 【類薬】〔製剤名(一般名)〕

チモロールマレイン酸塩に加え、ブリモニジン酒石酸塩と同様の第二選択薬を含む配合点眼剤

- ・ コソプト・コソプトミニ配合点眼液(ドルゾラミド塩酸塩/チモロールマレイン酸塩)
- ・ アゾルガ配合懸濁性点眼液(プリンゾラミド/チモロールマレイン酸塩)

【海外の開発状況】

- ・本剤とブリモニジン酒石酸塩の含有量が異なる、ブリモニジン酒石酸塩（ブリモニジン酒石酸塩として0.2%含有）及びチモロールマレイン酸塩（チモロールとして0.5%含有）の配合点眼剤が2003年12月にカナダで承認され、以降2018年12月時点で米国及び欧州を含む60を超える国又は地域で承認されている。

申請者	販売名	新規/一部変更
Meiji Seikaファルマ(株)	エクフィナ錠50 mg	新規
一般名	サフィナミドメシル酸塩	
効能・効果	レボドパ含有製剤で治療中のパーキンソン病におけるwearing off現象の改善	
用法・用量	本剤は、レボドパ含有製剤と併用する。通常、成人にはサフィナミドとして50 mgを1日1回経口投与する。なお、症状に応じて100 mgを1日1回経口投与できる。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請(平成30年10月23日)	
承認条件	・RMP、市販直後調査	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・レボドパで治療中(進行期)のパーキンソン病(以下、「PD」)。</li> <li>・平成26年に実施した「患者調査(傷病分類編)」(厚生労働省大臣官房統計情報部)によると、日本におけるPD患者数は16.3万人と推定される。</li> </ul>
<p>【開発の経緯・作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・可逆的かつ選択的なモノアミン酸化酵素B型(以下、「MAO-B」)阻害薬であり、中枢においてMAO-Bによるドパミン分解を抑制し、シナプス間隙のドパミン濃度を高めることにより、ドパミンの作用を補強しPDの症状を改善する。</li> </ul>
<p>【類薬】〔製剤名(一般名)〕</p> <p>MAO-B阻害薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・「エフピーOD錠」、他(セレギリン塩酸塩)</li> <li>・「アジレクト錠0.5 mg、同錠1 mg」(ラサギリンメシル酸塩)</li> </ul> <p>(ただし、上記2品目の承認効能・効果はいずれも「パーキンソン病」)</p>
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・2019年5月時点において、PDに関する効能・効果で37の国又は地域で承認されている。</li> </ul>

申請者	販売名	新規／一部変更
小野薬品工業 (株)	コララン錠2.5 mg、同錠5 mg、同錠7.5 mg	新規
一般名	イバブラジン塩酸塩	
効能・効果	洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75回/分以上の慢性心不全 ただし、β遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。	
用法・用量	通常、成人にはイバブラジンとして、1回2.5 mgを1日2回食後経口投与から開始する。開始後は忍容性をみながら、目標とする安静時心拍数が維持できるように、必要に応じ、2週間以上の間隔で段階的に用量を増減する。1回投与量は2.5、5又は7.5 mgのいずれかとし、いずれの投与量においても、1日2回食後経口投与とする。なお、患者の状態により適宜減量する。	
申請区分	1- (1) 新有効成分含有医薬品	
再審査期間	8年	
審査等経過	・承認申請（平成30年12月27日）	
承認条件	・RMP、市販直後調査	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>心不全は、心臓に器質的又は機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難、倦怠感及び浮腫があらわれ、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群と定義され、急性心不全が発症した後、代償化され慢性心不全に移行する。</li> <li>治療法について、左室駆出率の低下した心不全患者に対してはACE阻害薬又はARBの使用が推奨されている。心不全症状を有する患者に対してはβ遮断薬の使用が推奨されている。ループ利尿薬、ACE阻害薬が既に投与されているNYHA心機能分類Ⅱ度以上の患者に対しては、抗アルドステロン薬の使用が推奨されている。</li> </ul>
<p>【開発の経緯・作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated（以下、「HCN」）チャネル遮断薬であり、心臓の洞結節に発現するHCN4チャネルを阻害し、心ペースメーカー電流である<math>I_f</math>を抑制することによって、心拍数を減少させる新規作用機序の薬剤である。</li> </ul>
<p>【類薬】〔製剤名（一般名）〕</p> <p>慢性心不全に関連する効能・効果を有するβ遮断薬</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>アーチスト錠（カルベジロール）、メインテート錠（ピソプロロールフマル酸塩）</li> </ul>
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2019年6月時点において、慢性心不全に関連する効能・効果で欧米を含む100以上の国又は地域で承認されている。</li> </ul>

申請者	販売名	新規/一部変更
持田製薬(株)	テリパラチド BS 皮下注キット 600 µg 「モチダ」	新規
一般名	テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続1]	
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	
用法・用量	通常、成人には1日1回テリパラチド (遺伝子組換え) [テリパラチド後続1] として20 µg を皮下に注射する。 なお、本剤の投与は24カ月間までとすること。	
申請区分	(7) バイオ後続品	
再審査期間	-	
審査等経過	・承認申請 (平成30年9月27日)	
承認条件	RMP	

概要
<p>【対象疾患】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>骨折の危険性の高い骨粗鬆症</li> </ul>
<p>【開発の経緯】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は、フォルテオ皮下注キット 600 µg (日本イーライリリー株式会社) を先行バイオ医薬品として開発されたバイオ後続品である。フォルテオのバイオ後続品として1品目目。</li> </ul>
<p>【作用機序・特徴】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>本剤は、先行バイオ医薬品と同様、ヒト副甲状腺ホルモン (PTH) の1~34番目のアミノ酸に相当する遺伝子組換えペプチドである。1日1回の投与頻度で間欠的に投与すると、主に、前駆細胞から骨芽細胞への分化促進及び骨芽細胞のアポトーシス抑制作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜面において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される。一方、持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。</li> </ul>
<p>【類薬】 [製剤名 (一般名)]</p> <p>先行バイオ医薬品 フォルテオ皮下注キット 600 µg (テリパラチド (遺伝子組換え))</p> <p>同種同効品 テリボン皮下注用 56.5 µg (テリパラチド酢酸塩)</p>
<p>【海外の開発状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2019年6月現在、EUで承認されている。</li> </ul>

申請者	販売名	新規/一部変更
JCRファーマ 株	ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「JCR」、同注 10 µg シリンジ「JCR」、同注 15 µg シリンジ「JCR」、同注 20 µg シリンジ「JCR」、同注 30 µg シリンジ「JCR」、同注 40 µg シリンジ「JCR」、同注 60 µg シリンジ「JCR」、同注 120 µg シリンジ「JCR」、同注 180 µg シリンジ「JCR」	新規
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]	
効能・効果	腎性貧血	
用法・用量	<p>&lt;血液透析患者&gt;</p> <p>・初回用量</p> <p>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 µg を静脈内投与する。</p> <p>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 µg/kg (最高 20 µg) を静脈内投与する。</p> <p>・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</p> <p>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 µg を静脈内投与する。</p> <p>・維持用量</p> <p>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 µg 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 µg を静脈内投与することができる。</p> <p>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 µg 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 µg を静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 µg とする。</p> <p>&lt;腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者&gt;</p> <p>・初回用量</p> <p>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 µg を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>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 µg/kg (最高 30 µg) を皮下又は静脈内投与する。</p>	

	<p>・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</p> <p>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 µg を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>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 µg を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>・維持用量</p> <p>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 µg 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 µg を皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>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 µg 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 µg を皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 180 µg とする。</p>
申請区分	(7) バイオ後続品
再審査期間	—
審査等経過	・承認申請 (平成 30 年 9 月 28 日)
承認条件	RMP
その他	特になし

概 要	
【対象疾患】	<p>・腎性貧血の治療対象は、透析患者数及び G4～5 慢性腎臓病患者数がそれぞれ約 33 万人 (日本透析医学雑誌 2018; 51: 699-766) 及び約 22～27 万人 (日腎会誌 2017; 59: 1093-1216) であることから、約 55～60 万人と推定される。</p>
【開発の経緯】	<p>・本剤は、ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ他 (協和キリン株式会社) を先行バイオ医薬品として、開発されたバイオ後続品である。ネスプのバイオ後続品として1品目目。</p>
【作用機序・特徴】	<p>・本剤は、先行バイオ医薬品と同様、エポエチン アルファ (遺伝子組換え) のアミノ酸配列の一</p>

部が改変された赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) である。ヒトエリスロポエチン受容体を介して赤芽球系前駆細胞の分化及び増殖を刺激することにより、赤血球数の増加を誘導すると考えられている。

**【類薬】〔製剤名 (一般名)〕**

**先行バイオ医薬品**

- ・ネस्प注射液 5 µg プラシリンジ他 (ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え))

**先行バイオ医薬品の後発品**

- ・ダルベポエチン アルファ注 5 µg シリンジ「KKF」他 (ネस्पの小分け)

**【海外の開発状況】**

- ・2019年5月現在、本剤が承認された国又は地域はない。

申請者	販売名	新規/一部変更
(株) 三和化学 研究所	ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「三和」、同注 10 µg シリンジ「三和」、同注 15 µg シリンジ「三和」、同注 20 µg シリンジ「三和」、同注 30 µg シリンジ「三和」、同注 40 µg シリンジ「三和」、同注 60 µg シリンジ「三和」、同注 120 µg シリンジ「三和」、同注 180 µg シリンジ「三和」	新規
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 2]	
効能・効果	腎性貧血	
用法・用量	<p>&lt;血液透析患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回用量</li> </ul> <p>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 µg を静脈内投与する。</p> <p>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 µg/kg (最高 20 µg) を静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> <p>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 µg を静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・維持用量</li> </ul> <p>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 µg 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 µg を静脈内投与することができる。</p> <p>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 µg 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 µg を静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180 µg とする。</p> <p>&lt;腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回用量</li> </ul> <p>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 µg を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>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 µg/kg (最高 30 µg) を皮</p>	

	<p>下又は静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> <p>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 µg を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>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 µg を皮下又は静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・維持用量</li> </ul> <p>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 µg 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 µg を皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>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 µg 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 µg を皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 180 µg とする。</p>
申請区分	(7) バイオ後続品
再審査期間	—
審査等経過	・承認申請（平成30年9月28日）
承認条件	RMP
その他	特になし

概 要	
【対象疾患】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎性貧血の治療対象は、透析患者数及びG4～5慢性腎臓病患者数がそれぞれ約33万人（日本透析医学雑誌 2018; 51: 699-766）及び約22～27万人（日腎会誌 2017; 59: 1093-1216）であることから、約55～60万人と推定される。</li> </ul>
【開発の経緯】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は、ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ他（協和キリン株式会社）を先行バイオ医薬品として、開発されたバイオ後続品である。ネスプのバイオ後続品として2品目目。</li> </ul>
【作用機序・特徴】	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤は、先行バイオ医薬品と同様、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列の一</li> </ul>

部が改変された赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) である。ヒトエリスロポエチン受容体を介して赤芽球系前駆細胞の分化及び増殖を刺激することにより、赤血球数の増加を誘導すると考えられている。

【類薬】〔製剤名 (一般名)〕

先行バイオ医薬品

- ・ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ他 (ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え))

先行バイオ医薬品の後発品

- ・ダルベポエチン アルファ注 5 µg シリンジ「KKF」他 (ネスプの小分け)

【海外の開発状況】

2019年6月現在、本剤が承認された国又は地域はない。

申請者	販売名	新規／一部変更
マイラン EPD (同)	ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 µg シリンジ「MYL」、同注射液 10 µg シリンジ「MYL」、同注射液 15 µg シリンジ「MYL」、同注射液 20 µg シリンジ「MYL」、同注射液 30 µg シリンジ「MYL」、同注射液 40 µg シリンジ「MYL」、同注射液 60 µg シリンジ「MYL」、同注射液 120 µg シリンジ「MYL」及び同注射液 180 µg シリンジ「MYL」	新規
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3]	
効能・効果	腎性貧血	
用法・用量	<p>&lt;血液透析患者&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回用量</li> </ul> <p>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3] として、週1回 20 µg を静脈内投与する。</p> <p>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3] として、週1回 0.33 µg/kg (最高 20 µg) を静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul> <p>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3] として、週1回 15~60 µg を静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・維持用量</li> </ul> <p>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3] として、週1回 15~60 µg 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 µg を静脈内投与することができる。</p> <p>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3] として、週1回 5~60 µg 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 µg を静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 180 µg とする。</p> <p>&lt;腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者&gt;</p>	

	<p>・初回用量</p> <p>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3〕として、2週に1回30 µgを皮下又は静脈内投与する。</p> <p>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3〕として、2週に1回0.5 µg/kg（最高30 µg）を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>・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</p> <p>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3〕として、2週に1回30～120 µgを皮下又は静脈内投与する。</p> <p>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3〕として、2週に1回10～60 µgを皮下又は静脈内投与する。</p> <p>・維持用量</p> <p>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3〕として、2週に1回30～120 µg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 µgを皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>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3〕として、2週に1回5～120 µg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 µgを皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 µgとする。</p>
申請区分	(7) バイオ後続品
再審査期間	—
審査等経過	・承認申請（平成30年10月1日）
承認条件	RMP
その他	特になし

## 概 要

### 【対象疾患】

- ・腎性貧血の治療対象は、透析患者数及び G4～5 慢性腎臓病患者数がそれぞれ約 33 万人（日本透析医学雑誌 2018; 51: 699-766）及び約 22～27 万人（日腎会誌 2017; 59: 1093-1216）であることから、約 55～60 万人と推定される。

### 【開発の経緯】

- ・本剤は、ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ他（協和キリン株式会社）を先行バイオ医薬品として、開発された製剤である。ネスプのバイオ後続品として 3 品目目。

### 【作用機序・特徴】

- ・本剤は、先行バイオ医薬品と同様、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）のアミノ酸配列の一部が改変された赤血球造血刺激因子製剤（ESA）である。ヒトエリスロポエチン受容体を介して赤芽球系前駆細胞の分化及び増殖を刺激することにより、赤血球数の増加を誘導すると考えられている。

### 【類薬】〔製剤名（一般名）〕

#### 先行バイオ医薬品

- ・ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ他（ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え））

#### 先行バイオ医薬品の後発品

- ・ダルベポエチン アルファ注 5 µg シリンジ「KKF」他（ネスプの小分け）

### 【海外の開発状況】

- ・2019 年 6 月現在、韓国で承認されている。

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	サトラリズマブ（遺伝子組換え）
申 請 者	中外製薬株式会社
予定される効能・効果	視神経脊髄炎及び視神経脊髄炎関連疾患
疾 病 の 概 要	<p>視神経脊髄炎（NMO）及び視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする疾患であり、それらの病態には IL-6 が関与していると考えられている。NMO 及び NMOSD の臨床症状として、視覚障害、運動障害及び感覚障害等が認められ、失明に至る患者の割合は約 50%、100メートル歩行するために杖又は装具が必要となる患者の割合は約 40%と報告されている（Neurology 2013; 81: 1197-204）。再発を繰り返すことで障害度は段階的に悪化し（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）、重度の再発時には、歩行障害、完全対麻痺又は全感覚脱失に至る場合がある。</p>
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
対 象 患 者 数	<p>・ NMO は指定難病である。現在、本邦では NMO と NMOSD の診断基準が整理され 2015 年に確立された「新 NMOSD 基準」が用いられているが、旧診断基準を用いて 2012 年から 2013 年に行われた疫学調査により、本邦における NMO 基準及び NMOSD 基準の患者数は、約 4400 人と推定されている（免疫性神経疾患に関する調査研究 平成 25 年度総括・分担研究報告書 2014; 80-9）。</p> <p>以上より、5万人未満の要件を満たす。</p>
医 療 上 の 必 要 性	<p>・ 本邦において、NMO 及び NMOSD の再発予防に対して承認された治療薬はない。ガイドラインでは、再発予防に対する治療としてステロイド又は免疫抑制剤が使用されているが、エビデンスが乏しく、長期使用に対する対策が必要である旨の記載がある（多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院; 2017）。</p> <p>・ 本剤は、ヒト化抗ヒト IL-6 受容体抗体であり、IL-6 を阻害することで、NMO 及び NMOSD に対する治療効果を示すことが期待される。</p> <p>以上より、医療上の必要性は高いと考える。</p>
開 発 の 可 能 性	<p>・ NMO 及び NMOSD 患者を対象とした試験において、本剤の有効性、安全性が確認された。</p> <p>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。以上より、本剤の開発の可能性はあると考える。</p>

## 希少疾病用医薬品の概要

名 称	KP-100IT
申 請 者	クリングルファーマ株式会社
予定される効能・効果	急性期における脊髄損傷進展抑制および運動機能改善
疾 病 の 概 要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・交通事故や転倒等により脊髄が損傷されると、損傷部以下の末梢の運動・感覚・自律神経系の麻痺が起こる。損傷した脊髄を復元し、麻痺を回復させることは不可能であるため、脊髄損傷の治療として、残存機能を最大限に活用するためのリハビリテーションが行われる。しかしながら、重症麻痺の場合は重度の後遺障害が残る場合が多い。</li> <li>・脊髄損傷では、受傷後の時間経過とともに損傷に対する生体反応により病態が複雑に変化するため、それぞれの時期の病態に即した治療が必要である（「急性期脊髄損傷の治療を目的とした医薬品等の臨床評価に関するガイドラインについて」（令和元年5月8日付け薬生薬審発 0508 第1号、薬生機審発 0508 第1号））。</li> </ul>
<p>○希少疾病用医薬品の指定条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 我が国における対象患者数が5万人未満であること。もしくは、対象疾患が指定難病であること。</li> <li>2. 医療上、特に必要性が高いこと。</li> <li>3. 開発の可能性が高いこと。</li> </ol>	
対 象 患 者 数	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本邦における脊髄損傷の新規発生患者は、1990年～1992年に実施された全国調査において年間で人口100万人当たり40.2人と報告されており（Paraplegia 1995; 33: 183-8）、それ以降の都道府県実施調査において全国調査の結果と大きな変動はないことから（整形・災害外科 2013; 56: 5-14）、年間で約5000人と推定される。</li> <li>以上より、5万人未満の要件を満たす。</li> </ul>
医 療 上 の 必 要 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・本邦では、急性期の脊髄損傷に対する治療薬として、メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム（MPSS）が承認されているが、易感染性や呼吸器障害などの合併症から米国神経外科学会のガイドラインでは使用を推奨しないと明記されている（Neurosurgery 2013; 72: 93-105）。</li> <li>・本剤は遺伝子組換えヒト5残基欠損型の肝細胞増殖因子（HGF）タンパクであり、運動ニューロンの細胞死を抑制することが報告されていることから（Brain Res Mol Brain Res 1995; 32: 197-210、J Neurosci Res 1996; 43: 554-64）、急性期の脊髄損傷患者における損傷拡大抑制が期待される。</li> <li>以上より、本剤の医療上の必要性は高いと考える。</li> </ul>
開 発 の 可 能 性	<ul style="list-style-type: none"> <li>・国内試験において、本剤群では改善傾向が認められ有効性が示唆された。</li> <li>以上より、開発の可能性は高いと考えられる。</li> </ul>

令和元年8月29日医薬品第一部会報告品目（再審査結果）

番号	販売名	申請者名	一般名又は有効成分名	再審査に係る効能・効果	承認年月日	再審査期間	再審査結果	備考
1	ナグラザイム点滴静注液5mg	BioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社	ガルスルファーゼ (遺伝子組換え)	ムコ多糖症VI型	平成20年3月28日	10年	カテゴリー1	平成31年3月31日付でアンジェス株式会社からBioMarin Pharmaceutical Japan 株式会社に承継された。
2	リオベル配合錠LD リオベル配合錠HD	武田薬品工業株式会社	アログリブチン安息香酸塩／ピオグリタゾン塩酸塩	2型糖尿病 ただし、アログリブチン安息香酸塩及びピオグリタゾン塩酸塩の併用による治療が適切と判断される場合に限る。	平成23年7月1日	平成23年7月1日から平成30年4月15日まで	カテゴリー1	再審査期間は平成22年4月16日付け承認のネシーナ錠（有効成分名：アログリブチン安息香酸塩）12.5mg、同錠6.25mg、同錠25mgの残余期間とされた。

貯 法：2～8℃で保存

骨粗鬆症治療剤

有効期間：24箇月

テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]

処方箋医薬品<sup>甲</sup>

承認番号

販売開始

# テリパラチド<sup>®</sup>BS皮下注キット600 $\mu$ g「モチダ」

## Teriparatide BS Subcutaneous Injection Kit 600 $\mu$ g MOCHIDA

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 高カルシウム血症の患者 [8.2、10.2 参照]
- 2.2 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者 [15.2 参照]
  - ・骨ペーজেット病の患者
  - ・原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
  - ・小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者 [9.7 参照]
  - ・過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
- 2.3 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.4 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症等）[症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性及び授乳婦 [9.5、9.6 参照]
- 2.6 本剤の成分又はテリパラチド酢酸塩に対し過敏症の既往歴のある患者

### 3. 組成・性状

#### 3.1 組成

有効成分	1キット中 テリパラチド（遺伝子組換え） [テリパラチド後続1] 600 $\mu$ g	
添加剤	氷酢酸	0.984mg
	酢酸ナトリウム水和物	0.40mg
	D-マンニトール	108.96mg
	m-クレゾール	7.2mg
	pH調節剤	適量

本剤は、大腸菌を用いて産生された遺伝子組換えペプチドである。

#### 3.2 製剤の性状

性状	無色澄明の液（水性注射剤）
pH	3.8～4.5
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

### 4. 効能又は効果

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

### 5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

### 6. 用法及び用量

通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続1]として20 $\mu$ gを皮下に注射する。

なお、本剤の投与は24ヵ月間までとすること。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること。 [15.2、17.1.1-17.1.3 参照]
- 7.2 本剤の投与をやむを得ず一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与日数の合計が24ヵ月を超えないこと。また、24ヵ月の投与終了後、再度24ヵ月の投与を繰り返さないこと。
- 7.3 テリパラチド酢酸塩製剤から本剤に切り替えた臨床試験は実施しておらず、その安全性は確立していない。なお、テリパラチド酢酸塩製剤から本剤に切り替えたときにおける本剤の投与期間の上限は検討されていない。 [15.2 参照]

### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与直後から数時間後にかけて、ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失、痙攣、転倒があらわれることがある。投与開始後数ヵ月以上を経て初めて発現することもあるので、本剤投与時には以下の点に留意するよう患者に指導すること。
  - ・投与後30分程度はできる限り安静にすること。
  - ・投与後に血圧低下、めまい、立ちくらみ、動悸、気分不良、悪心、顔面蒼白、冷汗等が生じた場合には、症状がおさまるまで座るか横になること。 [11.1.2 参照]
- 8.2 本剤の薬理作用により、投与後約4から6時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後16時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後16時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気・嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。 [2.1、10.2 参照]
- 8.3 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。
- 8.4 本剤の自己注射にあたっては、患者に十分な教育訓練を実施したのち、患者自ら確実に投与できることを確認した上で、医師の管理指導のもとで実施すること。また、器具の安全な廃棄方法について指導を徹底すること。添付されている取扱説明書を必ず読むよう指導すること。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1.1 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者

症状を悪化させるおそれがある。

#### 9.1.2 心疾患のある患者

患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。

#### 9.1.3 閉経前の骨粗鬆症患者

ステロイド性骨粗鬆症以外の閉経前骨粗鬆症患者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<sup>1)</sup>。

### 9.2 腎機能障害患者

定期的に腎機能検査を行うこと。

#### 9.2.1 重度の腎機能障害患者

外国の臨床薬理試験において、重度の腎機能障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。

[16.6.2 参照]

### 9.3 肝機能障害患者

#### 9.3.1 重度の肝機能障害患者

臨床試験では重度の肝機能障害患者は除外されている。

### 9.4 生殖能を有する患者

妊娠す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。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性(胚死亡)がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。[9.5 参照]

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。[2.5、9.4 参照]

### 9.6 授乳婦

授乳中の女性には投与しないこと。本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。[2.5 参照]

### 9.7 小児等

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。小児等を対象とした臨床試験は実施していないが、これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。[2.2 参照]

### 9.8 高齢者

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

## 10. 相互作用

### 10.2 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール エルデカルシトール 等 [8.2 参照]	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
アルファカルシドール [8.2 参照]	血清カルシウム値が上昇することがある <sup>2)</sup> 。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等 [2.1、8.2 参照]	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

## 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。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 アナフィラキシー (頻度不明)

アナフィラキシー (呼吸困難、血圧低下、発疹等) があらわれることがある。

#### 11.1.2 ショック (頻度不明)、意識消失 (頻度不明)

ショック、一過性の急激な血圧低下に伴う意識消失があらわれることがあり、心停止、呼吸停止を来した症例も報告されている。異常が認められた場合には、適切な処置を行い、次回以降の投与中止を考慮すること。[8.1 参照]

### 11.2 その他の副作用

副作用分類	1~5%未満	1%未満	頻度不明
消化器	悪心、上腹部痛	腹部不快感、嘔吐、口渇	食欲不振、胃炎
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠	痙攣、神経過敏
筋・骨格系		筋痙攣	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP 上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、動悸	心電図 ST 部分下降、心電図 T 波振幅減少
皮膚		発疹	そう痒症、紅斑
腎臓	血中クレアチニン上昇、血中尿酸上昇	腎結石症	頻尿
呼吸器			呼吸困難
眼		結膜出血	
肝臓		肝機能異常 (AST 上昇、ALT 上昇、 $\gamma$ -GTP 上昇)	
血液		白血球数増加	
注射部位			注射部位反応 (紅斑、血腫、疼痛、硬結、そう痒感、変色、腫脹等)
過敏症			口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、全身性蕁麻疹
その他		脱力感	胸痛、背部痛、胸部不快感、ほてり、倦怠感、熱感

## 13. 過量投与

### 13.1 症状

遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。

### 13.2 処置

特異的解毒剤はない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

## 14. 適用上の注意

### 14.1 薬剤投与時の注意

14.1.1 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

14.1.2 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファイナプラス及びナノパスニードル II で行っている。

- 14.1.3 本剤とA型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替えるなどの処置方法を患者に十分指導すること。
- 14.1.4 1本を複数の患者に使用しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

男性患者に対する使用経験は少ない。[17.1.1、17.1.2 参照]

15.2 非臨床試験に基づく情報

雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤 20 μg を投与した場合の 2.4~48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。[2.2、7.1、7.3 参照]

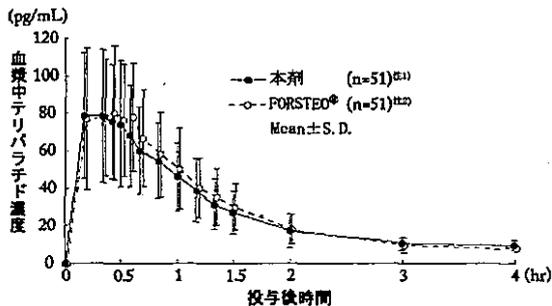
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

〈本剤〉

16.1.1 単回投与（生物学的同等性試験）

閉経前健康成人女性 51 例に、本剤と FORSTEO®（欧州で承認されたテリパラチド（遺伝子組換え）製剤）をクロスオーバー法により、それぞれ 20 μg を単回皮下投与したときの血漿中テリパラチド濃度を測定した。薬物動態パラメータ（Cmax、AUC<sub>0-t</sub>）の幾何平均比の両側 94.12%信頼区間は、80.00~125.00%の範囲内であり、両剤の同等性が確認された<sup>3)</sup>（外国人データ）。



注 1) 0.417hr、2hr；n=49、1.5hr；n=50、3hr；n=19、4hr；n=6  
注 2) 0.583hr、0.833hr、1.17hr、1.5hr；n=50、3hr；n=23、4hr；n=6

閉経前健康成人女性に本剤及びFORSTEO®をそれぞれ 20 μg 単回皮下投与したときの血漿中テリパラチド濃度推移（外国人データ）

閉経前健康成人女性に本剤及びFORSTEO®をそれぞれ 20 μg 単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ（外国人データ）

	Cmax (pg/mL) <sup>注3)</sup>	AUC <sub>0-t</sub> (pg·hr/mL) <sup>注3)</sup>	tmax (hr) <sup>注4)</sup>	t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>注5)</sup>
本剤(n=51) <sup>注1)</sup>	82.4 (40.1)	91.8 (40.9)	0.334 (0.166、0.585)	0.701±0.287
FORSTEO®(n=51) <sup>注2)</sup>	89.2 (37.1)	99.0 (35.0)	0.417 (0.167、0.667)	0.757±0.285

n=解析対象例数

- 注 1) t<sub>1/2</sub>の解析対象は、k<sub>el</sub>が評価できなかった 1 例を除く 50 例
- 注 2) t<sub>1/2</sub>の解析対象は、k<sub>el</sub>が評価できなかった 2 例を除く 49 例
- 注 3) 幾何平均値（幾何変動係数）
- 注 4) 中央値（最小値、最大値）
- 注 5) 算術平均値±標準偏差

〈フォルテオ®皮下注キット 600 μg〉

16.1.2 単回投与

日本人閉経後健康女性 18 例にテリパラチド 10、20、40、60 μg を単回皮下投与<sup>注1)</sup>したときの血清中テリパラチド濃度は、投与 0.25 時間（tmax の中央値）にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は 1 時間未満であった<sup>4)</sup>。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1]として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与」である。

日本人閉経後健康女性にテリパラチド 20 μg を単回皮下投与したときのテリパラチドの薬物動態パラメータ

AUC <sub>0-t</sub> (pg·hr/mL) <sup>注1)</sup>	Cmax (pg/mL) <sup>注1)</sup>	tmax (hr) <sup>注2)</sup>	t <sub>1/2</sub> (hr) <sup>注3)</sup>
222 (53.0)	227 (35.7)	0.25 (0.25-0.75)	0.708 (0.479-1.21)

注 1) 幾何平均値（CV%）：n=18

注 2) 中央値（範囲）：n=18

注 3) 幾何平均値（範囲）：n=17

外国人健康成人 22 例（男性 11 例、女性 11 例）にテリパラチド 20 μg を単回皮下投与したときの AUC<sub>0-∞</sub>及び Cmax は、男性被験者でそれぞれ 229pg·hr/mL 及び 112.7pg/mL であり、女性被験者ではそれぞれ 281pg·hr/mL 及び 125.7pg/mL であった<sup>5)</sup>。

16.1.3 反復投与

外国人閉経後健康女性 24 例にテリパラチド 40 μg を 14 日間 1 日 1 回反復皮下投与<sup>注1)</sup>したとき、投与 1 日目（18 例）及び 14 日目（16 例）の Cmax はそれぞれ 479pg/mL、438pg/mL、投与後 2.5 時間までの AUC はそれぞれ 802pg·hr/mL、767pg·hr/mL であり、蓄積性は認められなかった<sup>6)</sup>。

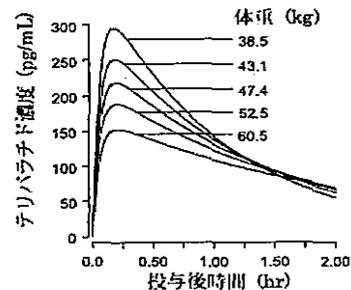
第 II 相臨床試験でテリパラチド 10、20 又は 40 μg を投与<sup>注1)</sup>された日本人閉経後骨粗鬆症患者 94 例から得た血清中テリパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した<sup>7)</sup>。テリパラチド 20 μg を皮下投与したときの AUC 及び Cmax はそれぞれ 373.7pg·hr/mL 及び 229.5pg/mL と推定された。体重はテリパラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従い Cmax は低下すると予測された。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1]として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与」である。

日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの母集団薬物動態パラメータ

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数 Ka (hr <sup>-1</sup> )	17.5	-
見かけのクリアランス CL/F (L/hr)	54.3	28.9%
見かけの分布容積 V/F (L)	80.1	36.5%
V/F に対する体重の影響 <sup>注)</sup>	1.62	
CL/F と V/F の相互作用の項		0.0606
残差変動（比例誤差）	25.9%	

注) V/F=80.1×(体重/47.4)<sup>1.62</sup>、47.4 は解析対象患者における体重の中央値



日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリパラチド 20 μg を皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測

## 16.2 吸収

### 〈フォルテオ®皮下注キット 600μg〉

外国人健康成人 22 例（男性 11 例、女性 11 例）にテリパラチド 20、40 及び 80 μg を単回皮下投与<sup>注1)</sup>、並びに 17.54 μg を単回静脈内投与<sup>注1)</sup>したときの血清中テリパラチド濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 95%であった<sup>9)</sup>。また、外国人骨粗鬆症患者 360 例（女性）及び 251 例（男性）を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときと比べ、大腿部に皮下注射したときに C<sub>max</sub> が約 15~20%低下すると推定されたが、CL/F に投与部位による有意な差は認められず、AUC に差はないと推測された<sup>8,9)</sup>。

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1] として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与」である。

## 16.6 特定の背景を有する患者

### 〈フォルテオ®皮下注キット 600μg〉

#### 16.6.1 心不全の患者

軽度及び中等度の心不全<sup>注2)</sup>を有する外国人患者 13 例（男性 5 例、女性 8 例）にテリパラチド 20 μg を皮下投与したときの C<sub>max</sub> は 118.9 pg/mL、AUC<sub>0-t</sub> は 135.9 pg·hr/mL であった<sup>10)</sup>。

注 2) ニューヨーク心臓協会 (NYHA; New York Heart Association) 心機能分類のクラス 1~3

#### 16.6.2 腎機能障害患者

外国人の軽度及び中等度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：31~75 mL/min）12 例（男性 7 例、女性 5 例）にテリパラチド 40 μg を単回皮下投与<sup>注1)</sup>したときの C<sub>max</sub> は 228.6 pg/mL、AUC<sub>0-t</sub> は 326.6 pg·hr/mL 及び t<sub>1/2</sub> は 1.18 hr であり、腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス：90 mL/min 以上）9 例（男性 5 例、女性 4 例）の C<sub>max</sub> (222.8 pg/mL)、AUC<sub>0-t</sub> (321.7 pg·hr/mL) 及び t<sub>1/2</sub> (1.14 hr) と同様であった。一方、重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 以下）5 例（男性 3 例、女性 2 例）にテリパラチド 40 μg を単回皮下投与<sup>注1)</sup>したときの C<sub>max</sub> は 227.7 pg/mL、AUC<sub>0-t</sub> は 555.8 pg·hr/mL 及び t<sub>1/2</sub> は 2.02 hr であり、腎機能が正常な被験者と比べて AUC<sub>0-t</sub> 及び t<sub>1/2</sub> はそれぞれ 73%、77% 増加した<sup>11)</sup>。[9.2.1 参照]

注 1) 本剤の承認された用法及び用量は「テリパラチド（遺伝子組換え）[テリパラチド後続 1] として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与」である。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### 〈本剤〉

#### 17.1.1 国内第 III 相試験

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 250 例（うち男性 9 例）を対象とした、実薬対照評価者盲検比較試験において、本剤又はフォルテオ®皮下注キット 600 μg それぞれ 20 μg/日を 52 週間投与した結果、主要エンドポイントである投与期 52 週時の腰椎（L2~L4）骨密度変化率（平均値±標準偏差）は、本剤及びフォルテオ®皮下注キット 600 μg 投与群で、8.94±6.19%及び 9.65±6.22%であり、群間差（調整済み）[両側 95%信頼区間]は -0.65% [-2.17~0.87%] であった。この両側 95%信頼区間は、同等性許容域±2.8%の範囲内に含まれており、両剤の有効性の同等性が確認された。

副作用発現頻度（臨床検査値異常を含む）は、本剤投与群で 47.2% (59/125 例)、フォルテオ®皮下注キット 600 μg 投与群で 45.6% (57/125 例) であった。本剤投与群の主な副作用は、注射部位紅斑 10.4% (13/125 例)、注射部位内出血 8.8% (11/125 例)、悪心 7.2% (9/125 例)、血中尿酸上昇 6.4% (8/125 例)、ALP 上昇 5.6% (7/125 例)、頭痛 5.6% (7/125 例)、注射部位

出血 3.2% (4/125 例) であった<sup>12)</sup>。[7.1、15.1 参照]

### 〈フォルテオ®皮下注キット 600μg〉

#### 17.1.2 国内第 III 相試験 (GHDB 試験)

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 203 例（うち男性 9 例）を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド 20 μg/日を 12 カ月間（52 週間）投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ 0.04% 及び 9.82%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (p<0.001, 2 標本 t 検定)<sup>13)</sup>。テリパラチド 20 μg 群においては 24 カ月まで投与を継続し、腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率は 12 カ月（52 週）時点の 10.04%から、18 カ月（76 週）時点では 11.93%、24 カ月（104 週）時点では 13.42% となった。

安全性評価対象であるテリパラチド 20 μg 群 136 例中 23 例（16.9%）に副作用が認められた。主な副作用は血中 ALP 増加 5 例（3.7%）、血中尿酸増加 3 例（2.2%）、高尿酸血症 3 例（2.2%）であった。[7.1、15.1 参照]

#### 17.1.3 外国第 III 相試験 (GHAC 試験)

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性 1,637 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ、テリパラチド 20 μg/日又はテリパラチド 40 μg/日を 19 カ月間（中央値）投与した。その結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群 14.3%及びテリパラチド 20 μg 群 5.0%で、テリパラチド 20 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2 個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。

最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ 1.13%及び 9.70%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった (p<0.001、分散分析モデルにおける 2 群比較)<sup>14)</sup>。12 カ月時点のテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率は 8.26%、18 カ月時点では 10.31%であった。

	プラセボ群	テリパラチド 20 μg 群	相対リスク (95%信頼区間)	相対リスク 減少率
新規椎体骨折	14.3% (64/448 <sup>注1)</sup> )	5.0% (22/444 <sup>注1)</sup> ) p<0.001 <sup>注2)</sup>	0.347 (0.218, 0.553)	65%
2 個以上の新規 椎体骨折	4.9% (22/448 <sup>注1)</sup> )	1.1% (5/444 <sup>注1)</sup> ) p=0.001 <sup>注2)</sup>	0.229 (0.088, 0.600)	77%
新規非椎体骨折	9.7% (53/544)	6.3% (34/541) p=0.036 <sup>注2)</sup>	0.645 (0.426, 0.976)	35%
新規非外傷性 非椎体骨折 <sup>注3)</sup>	5.5% (30/544)	2.6% (14/541) p=0.015 <sup>注2)</sup>	0.469 (0.252, 0.875)	53%

注 1) ベースライン及び最終観察時の X 線画像が評価可能であった症例

注 2) プラセボ群との比較、Pearson's chi-square test

注 3) 非外傷性骨折の定義：健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

安全性評価対象であるテリパラチド 20 μg 群 541 例中、主な副作用は悪心 26 例（4.8%）、浮動性めまい 18 例（3.3%）、関節痛 17 例（3.1%）、四肢痛 15 例（2.8%）、頭痛 12 例（2.2%）であった。[7.1 参照]

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンのN末端フラグメントであり、34個のアミノ酸で構成されている。1日1回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜面において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される<sup>15,16)</sup>。

- ・前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。
- ・骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。

一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

#### 〈本剤〉

### 18.2 副甲状腺ホルモン受容体に対する結合活性

本剤のヒト副甲状腺ホルモン受容体に対する結合活性はFORSTEO®(欧州で承認されたテリパラチド(遺伝子組換え)製剤)と同程度であった<sup>17)</sup>(*in vitro*)。

### 18.3 細胞内環状アデノシン一リン酸(cAMP)産生促進活性

本剤はラット骨肉腫細胞株 UMR-106 及びヒト骨肉腫細胞株 Saos-2 において細胞内の cAMP 産生を促進し、その促進活性は FORSTEO®(欧州で承認されたテリパラチド(遺伝子組換え)製剤)と同程度であった<sup>17)</sup>(*in vitro*)。

### 18.4 骨密度低下改善作用

本剤は反復投与(皮下)することにより、卵巣摘出雌ラットにおいて大腿骨遠位部骨幹端(全骨及び海綿骨)の骨密度の低下を改善し、その程度はフォルテオ®皮下注キット 600µg と同様であった<sup>18)</sup>。

#### 〈フォルテオ®皮下注キット 600µg〉

### 18.5 骨密度及び骨強度に対する作用

卵巣切除雌ラットにテリパラチド 8 又は 40µg/kg/日を 6 カ月間あるいは 1 年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位(腰椎骨等)で骨量及び骨強度が顕著に増加した<sup>19)</sup>。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌サルにテリパラチドを 18 カ月間反復皮下投与した結果、1 又は 5µg/kg/日で海綿骨の骨形成が亢進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頸部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では 5µg/kg/日で骨形成が亢進し、皮質骨面積が増加していた<sup>20)</sup>。

### 18.6 骨質に対する作用

卵巣切除雌ラットにテリパラチド 8 又は 40µg/kg/日を 6 カ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた<sup>19)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：テリパラチド(遺伝子組換え)

[テリパラチド後続 1]

Teriparatide (Genetical Recombination)

[Teriparatide Biosimilar 1]

分子式：C<sub>311</sub>H<sub>593</sub>N<sub>55</sub>O<sub>51</sub>S<sub>2</sub>

分子量：4117.72

化学構造式：Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe

## 20. 取扱い上の注意

### 20.1 保存時

本剤は使用開始後も冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2~8℃で遮光保存すること。

### 20.2 使用日数

本剤は 28 日用である。使用開始日より 28 日を超えて使用しないこと。

## 22. 包装

キット：2.4mL×1本

## 23. 主要文献

- 1) Saag, K. G. et al. : Arthritis. Rheum. 2009 ; 60 (11) : 3346-3355
- 2) Nakano, M. et al. : 臨床薬理. 2013 ; 44 (5) : 395-403
- 3) 持田製薬社内資料：海外第 I 相試験
- 4) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：日本人及び外国人における単回投与試験 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.2.1)
- 5) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.4.1)
- 6) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：外国人における反復投与試験 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.2.3)
- 7) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：日本人女性患者における母集団薬物動態解析 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.3.1)
- 8) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.3.2)
- 9) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：外国人男性患者における母集団薬物動態解析 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.3.3)
- 10) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：外国人心疾患患者を対象とした第 I 相試験 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.4.3)
- 11) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.7.2.2.4.2)
- 12) 持田製薬社内資料：国内第 III 相試験
- 13) Miyauchi, A. et al. : Bone. 2010 ; 47 (3) : 493-502
- 14) Neer, R. M. et al. : N. Engl. J. Med. 2001 ; 344 (19) : 1434-1441
- 15) Hock, J. M. : J. Musculoskel. Neuron. Interact. 2001 ; 2 (1) : 33-47
- 16) Jilka, R. L. : Bone. 2007 ; 40 (6) : 1434-1446
- 17) 持田製薬社内資料：薬理試験—in vitro 薬理試験—
- 18) 持田製薬社内資料：薬理試験—ラット卵巣摘出モデルにおける有効性の検討—
- 19) Sato, M. et al. : Endocrinology. 1997 ; 138 (10) : 4330-4337
- 20) フォルテオ皮下注キット 600µg 申請資料概要：卵巣切除した成熟雌性カニクイザルを用いた 18 カ月反復投与試験 (2010 年 7 月 23 日承認、CTD 2.6.2.2.2)

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

持田製薬株式会社 ぐすり相談窓口  
東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地 〒160-8515  
TEL 03-5229-3906 0120-189-522  
FAX 03-5229-3955

## 26. 製造販売業者等

### 26.1 製造販売元



**持田製薬株式会社**  
東京都新宿区四谷 1 丁目 7 番地

別紙(2) 添付文書案

年 月作成 (第1版)

日本標準商品分類番号 XXXXXX
----------------------

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品<sup>注)</sup>

	5 µg	10 µg	15 µg	20 µg	30 µg	40 µg	60 µg	120 µg	180 µg
承認番号	XXXXX XXXXXXXXX								
薬価収載	YYYY年MM月								
販売開始	YYYY年MM月								
国際誕生	YYYY年MM月								

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 BS 注 5 µg	シリンジ 「JCR」
ダルベポエチン アルファ BS 注 10 µg	シリンジ 「JCR」
ダルベポエチン アルファ BS 注 15 µg	シリンジ 「JCR」
ダルベポエチン アルファ BS 注 20 µg	シリンジ 「JCR」
ダルベポエチン アルファ BS 注 30 µg	シリンジ 「JCR」
ダルベポエチン アルファ BS 注 40 µg	シリンジ 「JCR」
ダルベポエチン アルファ BS 注 60 µg	シリンジ 「JCR」
ダルベポエチン アルファ BS 注 120 µg	シリンジ 「JCR」
ダルベポエチン アルファ BS 注 180 µg	シリンジ 「JCR」

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]

貯法：凍結を避け、遮光下 2～8℃に保存  
使用期限：包装に表示の期限内に使用すること  
注意事項：取扱い上の注意の項参照  
注) 注意-医師等の処方箋により使用すること

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又は他のダルベポエチン アルファ製剤・エリスロポエチン製剤に過敏症の患者

【組成・性状】

1 シリンジ (0.5 mL) 中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量			pH	浸透圧比	性状	
	有効成分	添加物					
ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ 「JCR」	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]	5 µg	グリシン ポリソルベート 80	0.5 mg 0.025 mg	5.9～ 6.5	0.9～1.1 (生理食塩液対比)	無色澄明の液
ダルベポエチン アルファ BS 注 10 µg シリンジ 「JCR」		10 µg	リン酸二水素ナトリウム水和物	1.193 mg			
ダルベポエチン アルファ BS 注 15 µg シリンジ 「JCR」		15 µg	リン酸水素ナトリウム水和物	0.842 mg			
ダルベポエチン アルファ BS 注 20 µg シリンジ 「JCR」		20 µg	等張化剤				
ダルベポエチン アルファ BS 注 30 µg シリンジ 「JCR」		30 µg					
ダルベポエチン アルファ BS 注 40 µg シリンジ 「JCR」		40 µg					
ダルベポエチン アルファ BS 注 60 µg シリンジ 「JCR」		60 µg					
ダルベポエチン アルファ BS 注 120 µg シリンジ 「JCR」		120 µg					
ダルベポエチン アルファ BS 注 180 µg シリンジ 「JCR」		180 µg					

本剤の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 1] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

別紙(2) 添付文書案

【効能・効果】

腎性貧血

【用法・用量】

<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 μg 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 μg/kg（最高 20 μg）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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg/kg（最高 30 μg）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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg とする。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

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。

1. 小児の初回用量<sup>1)</sup>

<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 μg を静脈内投与する。

体重	本剤投与量
30 kg 未満	5 μg
30 kg 以上 40 kg 未満	10 μg
40 kg 以上 60 kg 未満	15 μg
60 kg 以上	20 μg

<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 μg を皮下又は静脈内投与する。

体重	本剤投与量
20 kg 未満	5 μg
20 kg 以上 30 kg 未満	10 μg
30 kg 以上 40 kg 未満	15 μg
40 kg 以上 60 kg 未満	20 μg
60 kg 以上	30 μg

2. 切替え初回用量

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 μg/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 μg/kg を超える使用経験はない）。

1) 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。

2) 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
3,000 IU 未満	15 µg	10 µg
3,000 IU		15 µg
4,500 IU	20 µg	20 µg
6,000 IU	30 µg	30 µg
9,000 IU	40 µg	40 µg
12,000 IU	60 µg	60 µg

3. 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 µg/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 µg/kgを超える使用経験はない)。

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 µg
9	80 µg
10	100 µg
11	120 µg
12	140 µg
13	160 µg
14	180 µg

4. 投与間隔変更時

- 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。
- 2) 1回あたり180 µg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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)
  - 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 [エリスロポエチン製剤において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ので観察を十分に行うこと]
  - 2) 高血圧症の患者 [本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと]
  - 3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
  - 4) アレルギー素因のある患者
2. 重要な基本的注意
  - 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10 g/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11 g/dL (ヘマトクリット値で33%) 未満を目安とする。
  - 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) 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。
  - 4) 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。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12 g/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。
    - (1) 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14 g/dL (ヘマトクリット値42%) に維持した群では、10 g/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>2)</sup>。
    - (2) 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13.5 g/dLに設定した患者では、11.3 g/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>3)</sup>。
    - (3) 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13.0 g/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9.0 g/dLを下回った場合に赤血球造血

別紙(2) 添付文書案

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>4)</sup>。

- 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。
- 6) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が先行バイオ医薬品<sup>註1)</sup>において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先行バイオ医薬品<sup>註1)</sup>において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。
- 7) 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、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。
- 8) 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。
- 9) 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。
- 10) 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設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- 11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
  - (1) 保存期慢性腎臓病患者においては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。
  - (2) 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。

3. 副作用

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした本剤の国内臨床試験の総症例275例中6例(2.2%)に副作用(臨床検査値異常変動を含む)が認められた。内訳は血小板減少3例(1.1%)、高血圧、AST(GOT)上昇及びCK(CPK)上昇各1例(0.4%)であった。(承認時)

1) 重大な副作用

- (1) 脳梗塞(頻度不明<sup>註2)</sup>): 脳梗塞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。

- (2) 脳出血(頻度不明<sup>註2)</sup>): 脳出血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。
- (3) 肝機能障害、黄疸(頻度不明<sup>註2)</sup>): ALT(GPT)、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。
- (4) 高血圧性脳症(頻度不明<sup>註2)</sup>): 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- (5) ショック、アナフィラキシー(頻度不明<sup>註2)</sup>): ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6) 赤芽球癆(頻度不明<sup>註2)</sup>): 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、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7) 心筋梗塞、肺梗塞(頻度不明<sup>註2)</sup>): 心筋梗塞、肺梗塞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。

2) その他の副作用

下記のような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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	1%以上 <sup>註3)</sup>	1%未満 <sup>註3)</sup>	頻度不明 <sup>註2)</sup>
循環器		高血圧	血圧上昇、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		AST(GOT)上昇	肝機能異常(AI-P上昇、γ-GTP上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇)、胆嚢ポリープ
代謝		CK(CPK)上昇	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	血小板減少		好酸球増多、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

注1)「先行バイオ医薬品」は、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤を指す。なお、「本剤」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]製剤を指す。

別紙(2) 添付文書案

	1%以上 <sup>注3)</sup>	1%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
			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

注2) 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした本剤の国内臨床試験では認められていないが、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>で認められているもの。

注3) 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした本剤の国内臨床試験で認められた副作用について、発現頻度を算出した。

4. 高齢者への投与

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〕。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合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〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎児・出生児の発達の遅延が先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>において報告されている〕。

2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること〔授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>において報告されている〕。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7. 適用上の注意

- 1) 投与時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- 2) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- 3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- 1) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注4)</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>5),6)</sup>。
- 2) 放射線療法による貧血患者<sup>注4)</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>6),7)</sup>。
- 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4)</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>8)</sup>。

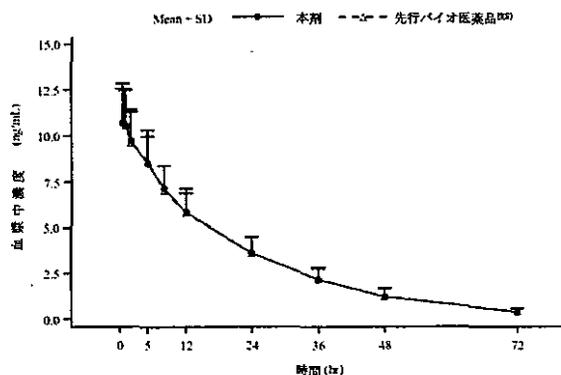
- 4) がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者<sup>注4)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある<sup>9)</sup>。

注4) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

1. 静脈内投与

健康成人男性に本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>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で検討した。本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>の30 µg製剤を用いて30 µgの投与を行った結果、主要評価パラメータであるAUC<sub>0-72</sub>について、先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>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)であった。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先行バイ



オ医薬品<sup>注5)</sup>の薬物動態の同等性が検証された<sup>10)</sup>。

図 健康成人男性における単回静脈内投与時の血漿中ダルベゴエチン アルファ濃度推移(30 µg製剤使用時)(平均値±標準偏差)

健康成人男性における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与製剤 (被験者数)	AUC <sub>0-72</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
本剤 (n=26)	228.0±48.5	14.12±2.84
先行バイオ 医薬品 <sup>注5)</sup> (n=26)	228.2±47.8	14.20±2.97

平均値±標準偏差

2. 皮下投与

健康成人男性を対象に本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>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で検討した。本剤及び先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>の5 µg製剤を用いて30 µgの投与を行った結果、主要評価パラメータである最高血漿中濃度(C<sub>max</sub>)及びAUC<sub>0-240</sub>について、先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>に対する本剤の比及び比の両側90%信頼区間は、0.99(0.91~1.09)及び0.94(0.85~1.05)であった。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先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>の薬物動態の同等性が検証された<sup>10)</sup>。

別紙(2) 添付文書

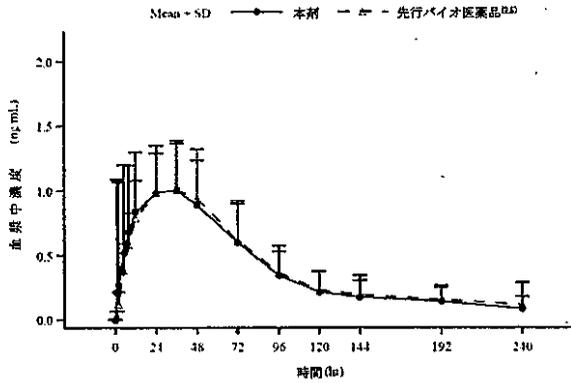


図 健康成人男性における単回皮下投与時の血漿中ダルベポエチン アルファ濃度推移 (5 µg 製剤使用時)。(平均値+標準偏差)

健康成人男性における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与製剤	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-240</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
本剤	1.1769±0.7774 (n=37)	31.8±12.0 (n=37)	93.7±36.6 (n=37)	69.59±74.46 (n=27)
先行バイオ医薬品 <sup>註5)</sup>	1.1098±0.3831 (n=37)	35.0±11.8 (n=37)	96.4±33.6 (n=37)	83.02±56.87 (n=29)

平均値±標準偏差 (被験者数)

注5) 先行バイオ医薬品: ネスプ。(ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 製剤)

【臨床成績】

先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>の投与を受けている血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象として、同一用量の本剤又は先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>に盲検下で無作為に切り替えて、24週間静脈内投与した。主要評価項目である投与後ヘモグロビン濃度変化量は、本剤投与群(111例)で-0.42±0.73 g/dL (平均値±標準偏差、以下同様)、先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>投与群(112例)で-0.43±0.77 g/dLであり、変化量の差は0.01 g/dL (両側95%信頼区間: -0.19, 0.20)であった。群間差の両側95%信頼区間が事前に規定した同等性マージン(-0.5~0.5 g/dL)の範囲に収まったことから、本剤と先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>の有効性における同等性が検証された<sup>11)</sup>。

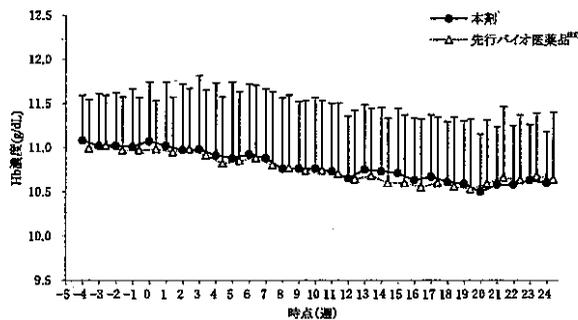


図 血液透析施行中の腎性貧血患者におけるヘモグロビン濃度推移 (平均値+標準偏差)

注5) 先行バイオ医薬品: ネスプ。(ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 製剤)

【薬効薬理】

本剤は赤芽球系前駆細胞に発現するヒトエリスロポエチン受容体に結合し、赤血球の分化・増殖を促進することに

より貧血改善作用を示す。

1. エリスロポエチン受容体への作用

- 1) ヒトエリスロポエチン受容体Fcキメラタンパク質を用いた結合親和性の検討において、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>はヒトエリスロポエチン受容体に対し、ほぼ同様の結合親和性を示した<sup>12)</sup>。
- 2) ヒトエリスロポエチン依存性増殖能を有するBaF/EPOR細胞において、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>はほぼ同様の細胞増殖作用を示した<sup>13)</sup>。また、ヒト骨髄単核細胞を用いた赤芽球コロニー形成試験において、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>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、ほぼ同様の分化・増殖作用を示した<sup>14)</sup>。

2. 正常及び病態モデル動物における作用

- 1) 正常ラットにおいて、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>の単回静脈内及び単回皮下投与により用量依存的な網状赤血球及びヘモグロビンの増加が認められた。本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>の同用量群間で網状赤血球及びヘモグロビンの推移を比較した結果、いずれの用量においてもほぼ同様の推移を示し、作用の程度はほぼ同様であった<sup>15)</sup>。
- 2) 5/6腎臓摘出により作製した腎性貧血モデルラットにおいて、本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>の週1回4週間の間歇静脈内投与により、用量依存的な網状赤血球の増加及びヘモグロビンの増加が認められた。本剤及び先行バイオ医薬品<sup>註5)</sup>の同用量群間で網状赤血球及びヘモグロビンの推移を比較した結果、いずれの用量においてもほぼ同様の推移を示し、作用の程度はほぼ同様であった<sup>16)</sup>。

注5) 先行バイオ医薬品: ネスプ。(ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 製剤)

【有効成分に関する理化学的知見】

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]

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

[Darbepoetin Alfa Biosimilar 1]

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 (C<sub>800</sub>H<sub>1300</sub>N<sub>228</sub>O<sub>244</sub>S<sub>5</sub>; 分子量 18,176.59) からなる糖タンパク質 (分子量: 約 36,000)

【取扱い上の注意】

1. 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。
2. 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。
3. 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。

【包装】

ダルベポエチン アルファ BS 注5 µg シリンジ「JCR」:

10 シリンジ

ダルベポエチン アルファ BS 注10 µg シリンジ「JCR」:

10 シリンジ

## 別紙(2) 添付文書案

ダルベポエチン アルファ BS 注 15  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」：  
10 シリンジ  
ダルベポエチン アルファ BS 注 20  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」：  
10 シリンジ  
ダルベポエチン アルファ BS 注 30  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」：  
1 シリンジ、10 シリンジ  
ダルベポエチン アルファ BS 注 40  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」：  
1 シリンジ、10 シリンジ  
ダルベポエチン アルファ BS 注 60  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」：  
1 シリンジ  
ダルベポエチン アルファ BS 注 120  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」：  
1 シリンジ  
ダルベポエチン アルファ BS 注 180  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」：  
1 シリンジ

### 【主要文献】

- 1) Hattori M. et al. : Clin. Exp. Nephrol., 18, 634, 2014
- 2) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med., 339, 584, 1998
- 3) Singh A. K. et al. : N. Engl. J. Med., 355, 2085, 2006
- 4) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med., 361, 2019, 2009
- 5) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol., 23, 5960, 2005
- 6) Henke M. et al. : Lancet, 362, 1255, 2003
- 7) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol., 27, 15s, 2009
- 8) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC., May 4, 2004
- 9) Smith R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., 26, 1040, 2008
- 10) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (社内資料)
- 11) 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第 III 相検証試験 (社内資料)
- 12) ヒトエリスロポエチン受容体に対する結合親和性 (社内資料)
- 13) ヒトエリスロポエチン依存性細胞における増殖作用 (社内資料)
- 14) ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用 (社内資料)
- 15) 正常ラットにおける単回静脈内及び単回皮下投与による赤血球造血促進作用 (社内資料)
- 16) 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 (社内資料)

### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター  
〒112-0002 東京都文京区小石川 3 丁目 1 番 3 号  
フリーダイヤル : 0120-007-622

添付文書 (案)

\*\*\*\*年\*\*月作成 (第1版)

貯 法：2～8℃に保存  
有効期間：24 ヶ月

日本標準商品分類番号
873999

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<sup>(2)</sup>

- 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"

	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	15 $\mu$ g
承認番号			
販売開始			
	20 $\mu$ g	30 $\mu$ g	40 $\mu$ g
承認番号			
販売開始			
	60 $\mu$ g	120 $\mu$ g	180 $\mu$ g
承認番号			
販売開始			

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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. 組成・性状

3.1 組成

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 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	水和物
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	等張化剤 (塩化 Na) 3mg
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	pH 調節剤
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	

本剤の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] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

3.2 製剤の性状

販売名	性状	pH	浸透圧比
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	5.9～6.3	約 1 (生理食塩液対比)
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」			

4. 効能又は効果  
腎性貧血

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。

6. 用法及び用量

6.1 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

添付文書 (案)

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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg とする。

6.2 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 μg 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 μg/kg (最高 30 μg) 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg 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 μg とする。

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 μg を静脈内投与する<sup>1)</sup>。

体重	本剤投与量
30kg 未満	5 μg
30kg 以上 40kg 未満	10 μg
40kg 以上 60kg 未満	15 μg
60kg 以上	20 μg

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 μg を皮下又は静脈内投与する<sup>1)</sup>。

体重	本剤投与量
20kg 未満	5 μg
20kg 以上 30kg 未満	10 μg
30kg 以上 40kg 未満	15 μg
40kg 以上 60kg 未満	20 μg
60kg 以上	30 μg

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 μg/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 μg/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	-	10 μg
3000IU	15 μg	15 μg
4500IU	20 μg	20 μg
6000IU	30 μg	30 μg
9000IU	40 μg	40 μg
12000IU	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 μg/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 μg
9	80 μg
10	100 μg
11	120 μg
12	140 μg
13	160 μg
14	180 μg

## 添付文書 (案)

### 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。

### 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、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<sup>2)</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に設定した患者と比較して、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>3)</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>4)</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。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 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。血液粘度が上昇すると報告があり、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

#### 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。

#### 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。

#### 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。

#### 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に適宜調節すること。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。

### 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。

#### 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>5)</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>5)</sup>)

[9.1.1参照]

注) 発現頻度はネスブ注射液プラシリンジの特定使用成績調査に基づく

添付文書 (案)

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	
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

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。

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<sup>23)</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>5, 6)</sup>。

15.1.2 放射線療法による貧血患者<sup>23)</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>6, 7)</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>23)</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>8)</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>23)</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>9)</sup>。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

16. 薬物動態

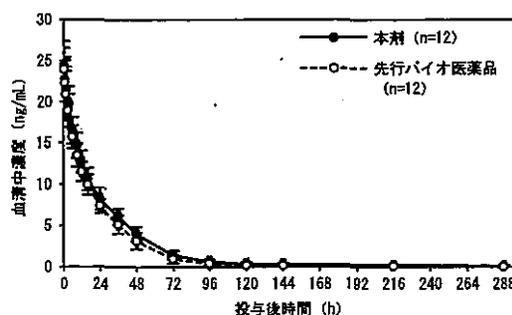
16.1 血中濃度

16.1.1 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 (ネスプ注射液 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子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<sub>0-288h</sub> 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>10)</sup>。



本剤又は先行バイオ医薬品の単回静脈投与後の血清中薬物濃度推移 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

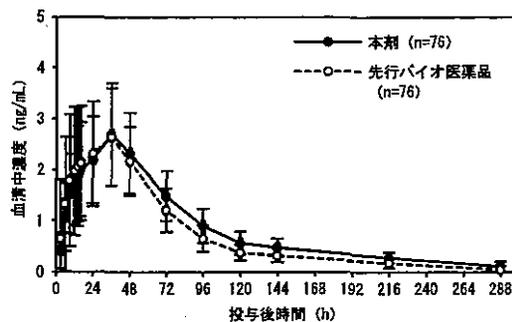
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

	t <sub>1/2</sub> (h)	AUC <sub>0-288h</sub> (ng·h/mL)	C <sub>0</sub> (ng/mL)
本剤 (n=12)	61.2 $\pm$ 31.7	618 $\pm$ 98.0	24.7 $\pm$ 3.03
先行バイオ医薬品 (n=12)	38.7 $\pm$ 32.0	526 $\pm$ 85.4	24.2 $\pm$ 2.63

平均値 $\pm$ 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 (ネスプ注射液 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子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<sub>0-288h</sub>、C<sub>max</sub> 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>11)</sup>。



本剤又は先行バイオ医薬品の単回皮下投与後の血清中薬物濃度推移 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

添付文書 (案)

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

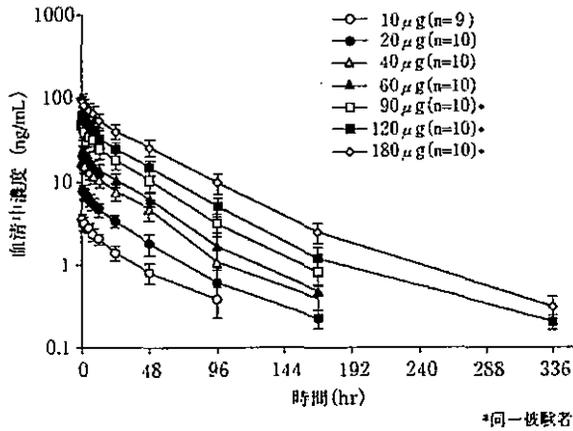
	$t_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-288}$ (ng·h/mL)	$C_{max}$ (ng/mL)
本剤(n=76)	98.2±65.3	242±65.9	2.73±1.03
先行バイオ医薬品(n=76)	86.8±79.8	209±61.0	2.75±1.22

平均値±標準偏差

<ネス注射液ブラシリンジ>

(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注射液ブラシリンジ 10~180 μg 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>12, 13)</sup>。



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)

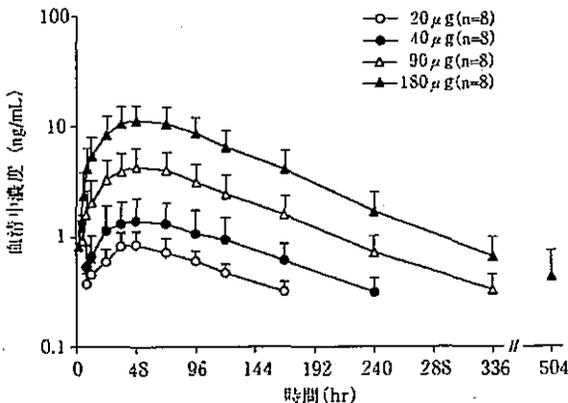
血液透析患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	被験者数	$AUC_{0-∞}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	$V_{ss}$ (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 <sup>13)</sup>	1465.9±335.4	45.37±13.23	64.07±13.22	2947±623
120	10 <sup>13)</sup>	2075.2±419.9	48.67±10.02	59.85±11.33	2962±560
180	10 <sup>13)</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注射液ブラシリンジ 20~180 μg 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>14)</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)

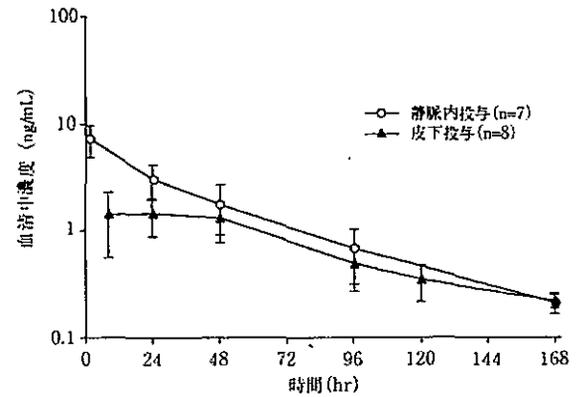
保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	被験者数	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-∞}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (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者に体重別にネス注射液ブラシリンジ 5~20 μg 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注射液ブラシリンジ 5~20 μg 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>15)</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	$AUC_{0-∞}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	$V_{ss}$ (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	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-∞}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (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

16.1.2 反復投与

<ネス注射液ブラシリンジ>

(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注射液ブラシリンジ 10~60 μg 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注射液ブラシリンジ 10~180 μg 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>13, 16)</sup>。

腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者にネス注射液ブラシリンジ 15~180 μg 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>16)</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注射液ブラシリンジ 5~180 μg 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>1)</sup>。

16.2 吸収

<ネス注射液ブラシリンジ>

16.2.1 バイオアベイラビリティ

添付文書 (案)

保存期慢性腎臓病患者にネスブ注射液ブラシリンジ 20~180 μg 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>17)</sup>。

16.3 分布

16.3.1 組織移行性

〈ネスブ注射液ブラシリンジ〉

(1) 静脈内投与

雄性ラットに<sup>125</sup>I-ダルベポエチン アルファ 0.5 μg/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>18)</sup>。

(2) 皮下投与

雄性ラットに<sup>125</sup>I-ダルベポエチン アルファ 0.5 μg/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>19)</sup>。

17. 臨床成績

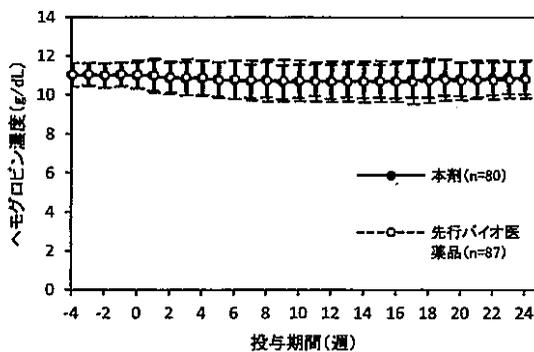
17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈本剤〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験 (血液透析患者)

ダルベポエチン アルファで治療中の血液透析患者 167 例 (本剤群 80 例、先行バイオ医薬品 (ネスブ注射液ブラシリンジ) 群 87 例) を対象とした単盲検、並行群間比較試験 (治療期 1 期) において、本剤又は先行バイオ医薬品を 24 週間静脈内投与した結果、主要評価項目であるヘモグロビン濃度変化量は、本剤群  $-0.23 \pm 0.82 \text{ g/dL}$  (平均値±標準偏差、以下同様)、先行バイオ医薬品群  $-0.29 \pm 1.00 \text{ g/dL}$ 、変化量の差は  $0.06 \text{ g/dL}$  (両側 95% 信頼区間:  $-0.22 \sim 0.34$ ) であり、両側 95% 信頼区間が同等性の許容域 ( $-0.5 \text{ g/dL}$  以上  $0.5 \text{ g/dL}$  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<sup>20)</sup>。

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。



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)

17.1.2 国内第Ⅲ相試験 (保存期慢性腎臓病患者)

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 67 例を対象としたオープン試験において、本剤へ切替えて 52 週間、2 週に 1 回あるいは 4 週に 1 回の頻度で皮下投与した結果、安定した血中ヘモグロビン濃度維持効果が確認された<sup>21)</sup>。

副作用発現頻度は、4.5% (3/67 例) であった。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。

〈ネスブ注射液ブラシリンジ〉

17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (血液透析患者)

血液透析患者 121 例 (ネスブ注射液ブラシリンジ 61 例、エポエチン アルファ 60 例) を対象に、ネスブ注射液ブラシリンジ (週

1 回 10~60 μg) 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、ネスブ注射液ブラシリンジの週 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>22)</sup>。

副作用発現頻度はネスブ注射液ブ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。ネスブ注射液ブ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、動脈硬化部位合併症及び肝機能異常 各 3.3% (2/61 例) であった。

17.1.4 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、ネスブ注射液ブラシリンジを週 1 回~2 週に 1 回 10~120 μg 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>23)</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)、動脈硬化部位合併症 4.7% (24/513 例)、動脈硬化閉塞 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。

17.1.5 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 (ネスブ注射液ブラシリンジ及びエポエチン アルファ各 50 例) を対象に、ネスブ注射液ブラシリンジ (2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15~180 μg) 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、ネスブ注射液ブラシリンジの 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>24)</sup>。

副作用発現頻度はネスブ注射液ブラシリンジ投与群で 16.0% (8/50 例) であった。ネスブ注射液ブ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。

17.1.6 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、ネスブ注射液ブラシリンジを 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 μg 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>25)</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。

17.1.7 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、ネスブ注射液ブラシリンジを 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 μg 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>26)</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。

17.1.8 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、ネスブ注射液ブラシリンジを 5~180 μg 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>1)</sup>。

なお、副作用の発現は認められなかった。

## 添付文書 (案)

### 18. 薬効薬理

#### 18.1 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、ヒト骨髄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>27)</sup> (*in vitro*)。

#### <本剤>

#### 18.2 エリスロポエチン受容体への結合親和性

本剤のエリスロポエチン受容体への結合親和性は、先行バイオ医薬品と類似していた<sup>28)</sup> (*in vitro*)。

#### 18.3 エリスロポエチン依存性細胞の増殖に対する作用

本剤のヒト白血病細胞株 F-36E に対する増殖能は、先行バイオ医薬品と類似していた<sup>29)</sup> (*in vitro*)。

#### 18.4 造血作用

本剤を正常マウスに単回皮下投与した場合、先行バイオ医薬品と類似した赤血球造血作用 (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、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>30, 31)</sup>。

#### <ネスブ注射液 プラシリンジ>

#### 18.5 造血作用

ネスブ注射液 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、ネスブ注射液 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、ネスブ注射液 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>27, 32)</sup>。

### 19. 有効成分に関する理化学的知見

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 2]

(Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination))

[Darbepoetin Alfa Biosimilar 2]

分子量: 約 37000

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から産生される。ダルベポエチン アルファ後続 2 は、165 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質 (分子量: 約 37000) である。

### 20. 取扱い上の注意

- 20.1 できるだけ使用直前までプ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。

### 21. 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。

### 22. 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]

### 23. 主要文献

- 1) Hattori M. et al. : Clin Exp Nephrol. 2014;18:634-641
- 2) Besarab A. et al. : N Engl J Med. 1998; 339:584-590
- 3) Singh A. K. et al. : N Engl J Med. 2006;355:2085-2098
- 4) Pfeiffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009;361:2019-2032
- 5) Leyland-Jones B. et al. : J Clin Oncol. 2005;23:5960-5972
- 6) Henke M. et al. : Lancet. 2003;362:1255-1260
- 7) Overgaard J. et al. : Radiother Oncol. 2018;127:12-19
- 8) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
- 9) Smith R. E. Jr. et al. : J Clin Oncol. 2008;26:1040
- 10) 社内資料: 生物学的同等性試験-単回静脈内投与 (2019 年〇月〇日承認、CTD 2.7.6.2.1)
- 11) 社内資料: 生物学的同等性試験-単回皮下投与 (2019 年〇月〇日承認、CTD 2.7.6.2.2)
- 12) 菅原ほか: 腎と透析. 2007;63:625-631
- 13) Uematsu T. et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007;38:331-339
- 14) 飯野靖彦ほか: 腎と透析. 2010;68:111-120
- 15) Uemura O. et al. : Clin Exp Nephrol. 2014;18:932-938
- 16) 本剤反復投与による薬物動態の検討 (2010 年 4 月 16 日承認、ネスブ注射液 CTD 2.7.2.2)
- 17) 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、ネスブ注射液 CTD 2.7.1.3)
- 18) 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、ネスブ注射液 CTD 2.6.4.4)
- 19) 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、ネスブ注射液 CTD 2.6.4.4)
- 20) 社内資料: 第Ⅲ相試験-血液透析患者 (治療期 1 期) (2019 年〇月〇日承認、CTD 2.7.6.5.1)
- 21) 社内資料: 第Ⅲ相試験-保存期慢性腎臓病患者 (2019 年〇月〇日承認、CTD 2.7.6.5.3)
- 22) 保利敬ほか: 腎と透析. 2007; 62: 679-691
- 23) Akizawa T. et al. : Ther Apher Dial. 2007;11:220-226
- 24) 林正正ほか: 腎と透析. 2010;68:931-945
- 25) Akizawa T. et al. : Ther Apher Dial. 2011;15:431-440
- 26) 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、ネスブ注射液 CTD 2.7.3.3.3.3)
- 27) 永野伸郎ほか: 腎と透析. 2006;60:1039-1046
- 28) 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 年〇月〇日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 29) 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 年〇月〇日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 30) 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 年〇月〇日承認、CTD 2.6.2.2.3)
- 31) 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 年〇月〇日承認、CTD 2.6.2.2.5)
- 32) 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、ネスブ注射液 CTD 2.6.2.2)

### 24. 文献請求及び問い合わせ先

株式会社 三和化学研究所 コンタクトセンター  
〒461-8631 名古屋市東区東外堀町 35 番地  
TEL 0120-19-8130 FAX (052)950-1305

### 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元  
株式会社 三和化学研究所  
名古屋市東区東外堀町 35 番地 〒461-8631

貯 法：2～8℃に保存

有効期間：12ヵ月

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>注)</sup>

	5 μg	10 μg	15 μg	20 μg	30 μg	40 μg	60 μg	120 μg	180 μg
承認番号									
販売開始									

## 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3]製剤

ダルベポエチン アルファBS注射液5 μgシリンジ「MYL」

ダルベポエチン アルファBS注射液10 μgシリンジ「MYL」

ダルベポエチン アルファBS注射液15 μgシリンジ「MYL」

ダルベポエチン アルファBS注射液20 μgシリンジ「MYL」

ダルベポエチン アルファBS注射液30 μgシリンジ「MYL」

ダルベポエチン アルファBS注射液40 μgシリンジ「MYL」

ダルベポエチン アルファBS注射液60 μgシリンジ「MYL」

ダルベポエチン アルファBS注射液120 μgシリンジ「MYL」

ダルベポエチン アルファBS注射液180 μgシリンジ「MYL」

Darbepoetin Alfa BS INJECTION SYRINGE

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

## 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. 組成・性状

#### 3.1 組成

販売名	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 5 µg シリ ンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 10 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 15 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 20 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 30 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 40 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 60 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 120 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 180 µg シ リンジ 「MYL」
	容量	1 シリンジ 0.5mL							
有効成分	ダルベボエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベボエチン アルファ後続 3]								
	5 µg	10 µg	15 µg	20 µg	30 µg	40 µg	60 µg	120 µg	180 µg
添加剤	ポリソルベート80					0.025mg			
	L-アルギニン塩酸塩					2.1mg			
	リン酸二水素ナトリウム一水和物					1.060mg			
	リン酸水素二ナトリウム二水和物					0.415mg			
	塩化ナトリウム pH 調節剤					4.090mg			

本剤の有効成分ダルベボエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベボエチン アルファ後続 3]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

#### 3.2 製剤の性状

販売名	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 5 µg シリ ンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 10 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 15 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 20 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 30 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 40 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 60 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 120 µg シ リンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 180 µg シ リンジ 「MYL」
	性状	無色透明の液							
pH	5.7~6.7								
浸透圧 比	約 1 (生理食塩液に対する比)								

### 4. 効能又は効果

#### 腎性貧血

#### 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。

### 6. 用法及び用量

#### 6.1 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3]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3]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3]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3]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3]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。

## 6.2 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3]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3]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3]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3]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3]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3]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。

## 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3]として、週1回5~20 $\mu$ gを静脈内投与する<sup>1)</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3]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>1)</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
3,000IU未満	15 $\mu$ g	10 $\mu$ g
3,000IU		15 $\mu$ g
4,500IU	20 $\mu$ g	20 $\mu$ g
6,000IU	30 $\mu$ g	30 $\mu$ g

9,000IU	40 $\mu$ g	40 $\mu$ g
12,000IU	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。

#### 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瘡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<sup>2)</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に設定した患者と比較して、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>3)</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>4)</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。

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 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

### 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。

### 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。

### 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。

### 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。

## 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。

### 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）発現頻度は特定使用成績調査に基づく。

### 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、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

### 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。

### 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<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>5,6)</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>6,7)</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>8)</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>9)</sup>。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

<本剤>

16.1.1 生物学的同等性試験

(1) 単回皮下投与

本剤及び先行バイオ医薬品 60  $\mu$ g/body を、クロスオーバー法により日本人の健康成人男性に皮下投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>) の対数値の平均値の差の90%信頼区間は log (0.80) ~ log (1.25) の範囲内であり、両剤の同等性が確認された<sup>10)</sup>。

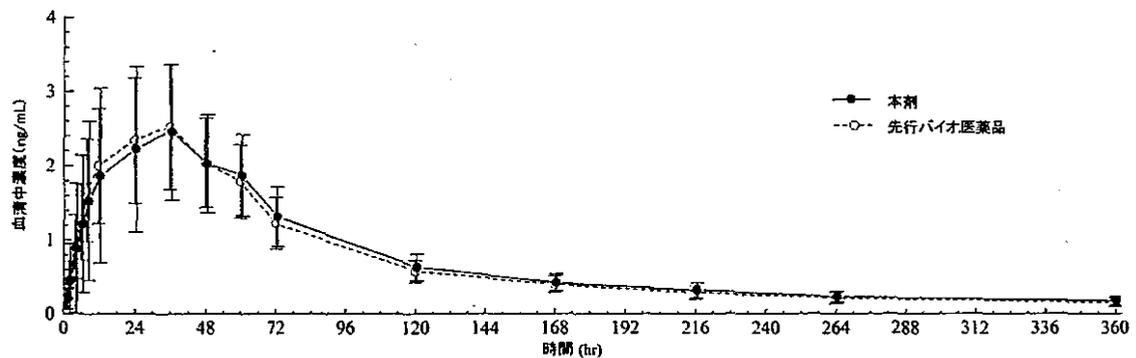


図 本剤又は先行バイオ医薬品60  $\mu$ g/bodyの単回皮下投与時の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

表 本剤又は先行バイオ医薬品60  $\mu$ g/bodyの単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

薬剤	例数 (n)	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
本剤	24	258.47±74.07	2.553±1.162	290.04±86.49	34.0±6.8	120.45±50.14
先行バイオ医薬品	24	251.39±64.28	2.585±0.872	285.20±85.38	32.5±5.6	137.44±70.68

平均値±標準偏差

(2) 単回静脈内投与

本剤及び先行バイオ医薬品 60  $\mu$ g/body を、クロスオーバー法により日本人の健康成人男性に静脈内投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC<sub>t</sub>、C<sub>max</sub>) の対数値

の平均値の差の90%信頼区間は  $\log(0.80) \sim \log(1.25)$  の範囲内であり、両剤の同等性が確認された<sup>11)</sup>。

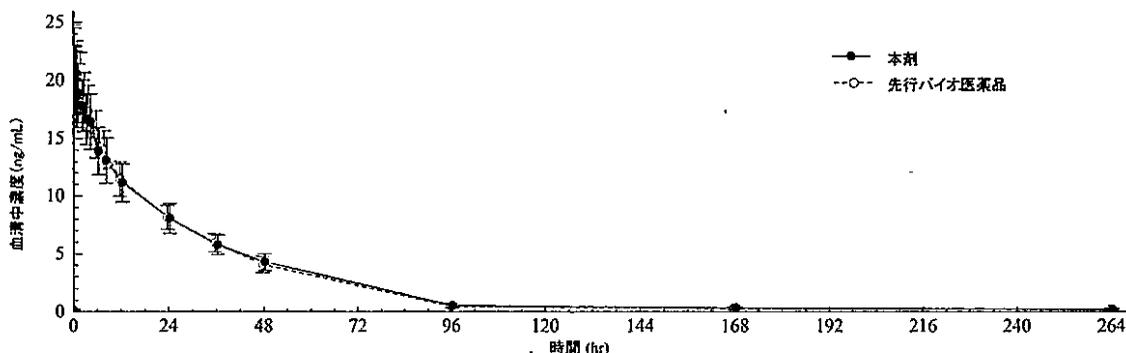


図 本剤又は先行バイオ医薬品 60  $\mu\text{g}/\text{body}$  の単回静脈内投与時の血清中濃度推移 (平均値 $\pm$ 標準偏差)

表 本剤又は先行バイオ医薬品 60  $\mu\text{g}/\text{body}$  の単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

薬剤	例数 (n)	AUC <sub>t</sub> (ng·hr/mL)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>∞</sub> (ng·hr/mL)	t <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
本剤	24	606.80 $\pm$ 83.79	20.975 $\pm$ 2.340	640.04 $\pm$ 90.56	0.163 $\pm$ 0.162	113.10 $\pm$ 40.75
先行バイオ医薬品	24	613.34 $\pm$ 69.92	22.500 $\pm$ 2.851	642.01 $\pm$ 81.77	0.198 $\pm$ 0.225	102.55 $\pm$ 48.93

平均値 $\pm$ 標準偏差

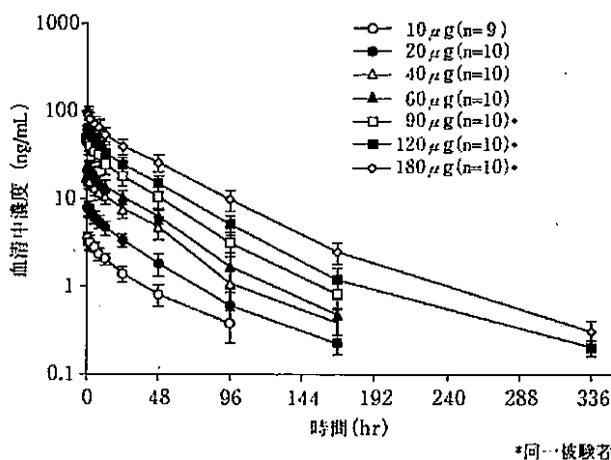
〈ネスプ注射液プラシリンジ〉

16.1.2 単回投与

(1) 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) 注射液 10~180  $\mu\text{g}$  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>12, 13)</sup>。

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

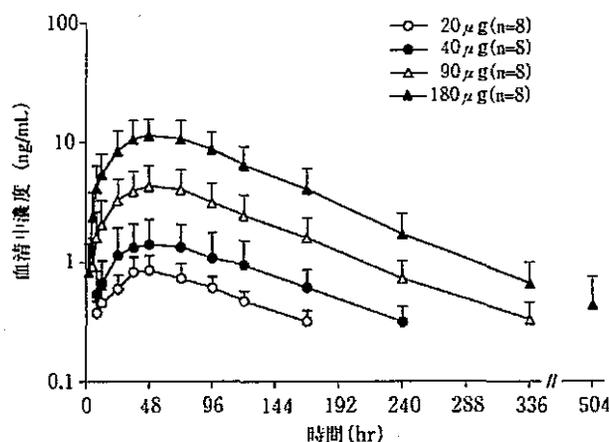
平均値 $\pm$ 標準偏差

注) 同一被験者

### (2) 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) 注射液 20~180  $\mu\text{g}$  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。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>14)</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 $\pm$ 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

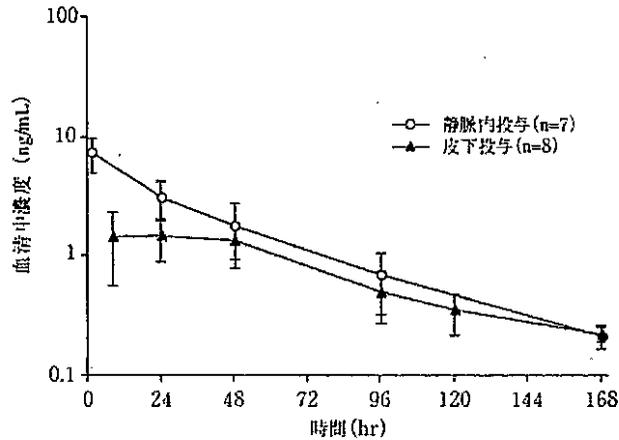
投与量 ( $\mu\text{g}$ )	被験者数	$t_{\text{max}}$ (h)	$C_{\text{max}}$ ( $\text{ng/mL}$ )	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ( $\text{ng} \cdot \text{h/mL}$ )	$t_{1/2}$ (h)
20	8	45.0 $\pm$ 5.5	0.882 $\pm$ 0.276	137.7 $\pm$ 41.3	95.6 $\pm$ 31.1
40	8	52.5 $\pm$ 16.9	1.521 $\pm$ 0.866	247.2 $\pm$ 104.9	98.3 $\pm$ 26.9
90	8	46.5 $\pm$ 4.2	4.356 $\pm$ 1.964	651.6 $\pm$ 262.6	77.1 $\pm$ 34.3
180	8	52.5 $\pm$ 18.1	11.641 $\pm$ 4.657	1675.4 $\pm$ 668.0	82.8 $\pm$ 16.3

平均値 $\pm$ 標準偏差

### (3) 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) 注射液 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本剤 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>15)</sup>。

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 (平均値 $\pm$ 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

16.1.3 反復投与

(1) 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）注射液 10～60 μg 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にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射液 10～60 μg 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>13)</sup>。

(2) 慢性腎臓病患者（小児）への静脈内又は皮下投与

慢性腎臓病患者にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射液 5～180 μg 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>16)</sup>。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

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）注射液 20～180 μg 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>17)</sup>。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

<本剤>

17.1.1 海外第Ⅲ相試験（非透析患者）

保存期慢性腎臓病の外国人腎性貧血患者248例（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3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）：118例、先行バイオ医薬品：130例）を対象に、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3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）又は先行バイオ医薬品を2週に1回、24週間皮下投与し、有効性の同等性を検証した。その結果、有効性の主要解析対象集団における両投与群間の投与前から有効性評価期間までの平均ヘモグロビン濃度の変化量の差〔95%信頼区間〕は、0.01g/dL [-0.2135g/dL, 0.2420g/dL] と、95%信頼区間は事前に定められた同等性許容域（±0.5g/dL）の範囲内であり、両剤間の同等性が検証された。

有効性評価期間における副作用発現頻度は、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）群では2.54%（3/118例）であり、主な副作用は、血圧上昇、浮腫、呼吸困難が各0.85%であった。安全性評価期間における副作用発現頻度は、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）群では0%（0/86例）であった。先行バイオ医薬品からダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）に切替えた群では3.85%（4/104例）であり、主な副作用は、血中クレアチニン増加、浮動性めまい、咳嗽、呼吸困難、起坐呼吸、鼻漏、高血圧が各0.96%であった<sup>18)</sup>。

#### 17.1.2 海外第Ⅲ相試験（血液透析患者）

血液透析施行中の慢性腎臓病の外国人腎性貧血患者403例（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3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）：203例、先行バイオ医薬品：200例）を対象に、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3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）又は先行バイオ医薬品を週1回又は2週に1回、24週間静脈内投与し、有効性の同等性を検証した。その結果、有効性の主要解析対象集団における両投与群間の投与前から有効性評価期間までの平均ヘモグロビン濃度の変化量の差〔95%信頼区間〕は、-0.04g/dL [-0.19g/dL, 0.12g/dL] と、95%信頼区間は事前に定められた同等性許容域（±0.5g/dL）の範囲内であり、両剤間の同等性が検証された。

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）[ダルベポエチン アルファ後続3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）群では1.98%（4/202例）、主な副作用は、高血圧、心窩部不快感、悪心、胸痛、筋肉痛が各0.50%であった<sup>19)</sup>。

#### 〈ネスプ注射液 プラシリンジ〉

#### 17.1.3 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 61 例、エポエチン アルファ 60 例）を対象に、ダルベポエチン アルファ（週 1 回 10～60 μg）又はエポエチン アルファ（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。

副作用発現頻度はダルベポエチン アルファ投与群で 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。ダルベポエチン アルファ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<sup>20)</sup>。

#### 17.1.4 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 アルファを週 1 回～2 週に 1 回 10～120  $\mu\text{g}$  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>21)</sup>。

#### 17.1.5 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 アルファ及びエポエチン アルファ各 50 例）を対象に、ダルベポエチン アルファ（2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 15～180  $\mu\text{g}$ ）又はエポエチン アルファ（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。

副作用発現頻度はダルベポエチン アルファ投与群で 16.0%（8/50 例）であった。ダルベポエチン アルファ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<sup>22)</sup>。

#### 17.1.6 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 アルファを投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した<sup>23)</sup>。

#### 17.1.7 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 アルファを 5～180  $\mu\text{g}$  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。

なお、副作用の発現は認められなかった<sup>1)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

18.1.1 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>24)</sup>（*in vitro*）。

<本剤>

### 18.2 エリスロポエチン受容体への結合親和性

本剤のエリスロポエチン受容体との結合親和性（結合速度定数、解離速度定数及び解離定数）は、先行バイオ医薬品と同程度であった（*in vitro*）<sup>25)</sup>。

### 18.3 F-36E 細胞増殖能

本剤の F-36E 細胞（エリスロポエチン依存性ヒト急性白血病細胞株）の細胞増殖能は先行バイオ医薬品と同程度であった（*in vitro*）<sup>26, 27)</sup>。

### 18.4 造血作用

18.4.1 マウスに本剤及び先行バイオ医薬品をそれぞれ単回皮下投与した際の投与 4 日後の網状赤血球数増加作用は両剤間で同程度であった<sup>28)</sup>。

18.4.2 ラットにダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続 3]（L-アルギニン塩酸塩非含有製剤）及び先行バイオ医薬品をそれぞれ単回静脈内投与した際の投与 7 日後の赤血球造血刺激作用（赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、網状赤血球の成熟度指数）は両剤間で同程度であった<sup>29)</sup>。

<ネスブ注射液 プラシリンジ>

18.5 腎性貧血モデルラットにおいて、ダルベポエチン アルファの静脈内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>24)</sup>。

## 19. 有効成分に関する理化学的知見

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3]

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 3]

分子量：約 37,000

本質：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。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。165個のアミノ酸残基 (C<sub>800</sub>H<sub>1300</sub>N<sub>228</sub>O<sub>244</sub>S<sub>5</sub>) からなる糖タンパク質である。

## 20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までプ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 シリンジ先端部のチップキャップが外れている、又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。

## 22. 包装

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [10 シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 10 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [10 シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 15 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [10 シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 20 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [10 シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 30 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [1 シリンジ、10 シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 40 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [1 シリンジ、10 シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 60 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [1 シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 120 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [1 シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファ BS 注射液 180 $\mu$ g シリンジ「MYL」〉

0.5mL [1 シリンジ]

## 23. 主要文献

- 1) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 634-641
- 2) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998; 339(9): 584-590
- 3) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355(20): 2085-2098

- 4) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009; 361(21): 2019-2032
- 5) Leyland-Jones B, et al. : J Clin Oncol. 2005; 23(25): 5960-5972
- 6) Henke M, et al. : Lancet. 2003; 362: 1255-1260
- 7) Overgaard J, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27(15S): 6007
- 8) Luksemburg H, et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
- 9) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26(7): 1040-1050
- 10) 社内資料：生物学的同等性試験（単回皮下投与）
- 11) 社内資料：生物学的同等性試験（単回静脈内投与）
- 12) 菅朗ほか：腎と透析. 2007; 63(4): 625-631
- 13) Uematsu T, et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007; 38(5): 331-339
- 14) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010; 68(1): 111-120
- 15) Uemura O, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 932-938
- 16) ネスブ注射液プラシリンジ：小児 CKD 患者における薬物動態(承認年月日：2013.9.13、CTD2.5.3.1)
- 17) 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 (2014年12月18日承認、CTD2.7.1.3)
- 18) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（非透析患者）
- 19) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（血液透析患者）
- 20) 保利敬ほか：腎と透析. 2007; 62(3): 679-691
- 21) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2007; 11(3): 220-226
- 22) 林晃正ほか：腎と透析. 2010; 68(5): 931-945
- 23) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2011; 15(5): 431-440
- 24) 永野伸郎ほか：腎と透析. 2006; 60(6): 1039-1046
- 25) 社内資料：エリスロポエチン受容体との結合親和性 (*in vitro*薬理試験)
- 26) 社内資料：F-36E細胞増殖能 (*in vitro*薬理試験)
- 27) 社内資料：F-36E細胞増殖能 (*in vitro*薬理試験)
- 28) 社内資料：網状赤血球数増加作用 (*in vivo*薬理試験)
- 29) 社内資料：赤血球造血刺激作用 (*in vivo*薬理試験)

#### 24. 文献請求先及び問い合わせ先

マイランEPD合同会社 くすり相談室  
 〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号  
 フリーダイヤル 0120-938-837

#### 26. 製造販売業者等

##### 26.1 製造販売元

マイランEPD合同会社  
 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号