

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2008 に準拠して作成

持続型赤血球造血刺激因子製剤

ネスプ®注射液 10 μ g / 1mL プラシリンジネスプ®注射液 15 μ g / 1mL プラシリンジネスプ®注射液 20 μ g / 1mL プラシリンジネスプ®注射液 30 μ g / 1mL プラシリンジネスプ®注射液 40 μ g / 1mL プラシリンジネスプ®注射液 60 μ g / 0.6mL プラシリンジネスプ®注射液 120 μ g / 0.6mL プラシリンジネスプ®注射液 180 μ g / 0.9mL プラシリンジ

NESP® INJECTION PLASTIC SYRINGE

ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 製剤

®登録商標

剤 形	シリンジ入り注射液剤
製 剤 の 規 制 区 分	生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品 (注意-医師等の処方せんにより使用すること)
規 格 ・ 含 量	ネスプ®注射液 10 μ g / 1mL プラシリンジ : 1シリンジ (1mL) 中ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 10 μ g 含有 ネスプ®注射液 15 μ g / 1mL プラシリンジ : 1シリンジ (1mL) 中ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 15 μ g 含有 ネスプ®注射液 20 μ g / 1mL プラシリンジ : 1シリンジ (1mL) 中ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 20 μ g 含有 ネスプ®注射液 30 μ g / 1mL プラシリンジ : 1シリンジ (1mL) 中ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 30 μ g 含有 ネスプ®注射液 40 μ g / 1mL プラシリンジ : 1シリンジ (1mL) 中ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 40 μ g 含有 ネスプ®注射液 60 μ g / 0.6mL プラシリンジ : 1シリンジ (0.6mL) 中ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 60 μ g 含有 ネスプ®注射液 120 μ g / 0.6mL プラシリンジ : 1シリンジ (0.6mL) 中ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 120 μ g 含有 ネスプ®注射液 180 μ g / 0.9mL プラシリンジ : 1シリンジ (0.9mL) 中ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 180 μ g 含有
一 般 名	和 名 : ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) (JAN) 洋 名 : Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) (JAN) darbepoetin alfa (INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製 造 承 認 年 月 日 : 2010 年 4 月 16 日 薬価基準収載年月日 : 2010 年 6 月 11 日 発 売 年 月 日 : 2010 年 8 月 26 日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : 協和発酵キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	協和発酵キリン株式会社 くすり相談室 〒100-8185 東京都千代田区大手町 1-6-1 電話 03 (3282) 0069 フリーダイヤル 0120-850-150 FAX 03 (3282) 0102 受付時間 9:00～17:30 (土・日・祝日を除く)

IF利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

2. IFとは

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

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

① 規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。

ただし、添付文書で赤字・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

② IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③ 表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

① IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

② IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

- ③ 添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

〔IFの発行〕

- ① 「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

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

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

4. 利用に際しての留意点

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

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

（2008年9月）

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 2

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 4
 - (1) 和名 4
 - (2) 洋名 4
 - (3) 名称の由来 4
- 2. 一般名 4
 - (1) 和名 (命名法) 4
 - (2) 洋名 (命名法) 4
 - (3) ステム 4
- 3. 構造式又は示性式 5
- 4. 分子式及び分子量 5
- 5. 化学名 (命名法) 5
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 5
- 7. CAS登録番号 5

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 6
 - (1) 外観・性状 6
 - (2) 溶解性 6
 - (3) 吸湿性 6
 - (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点 6
 - (5) 酸塩基解離定数 6
 - (6) 分配係数 6
 - (7) その他の主な示性値 6
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 6
- 3. 有効成分の確認試験法 6
- 4. 有効成分の定量法 6

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 7
 - (1) 剤形の区別、規格及び性状 7
 - (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等 7
 - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 7
- 2. 製剤の組成 7
 - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 7
 - (2) 添加物 8
 - (3) 電解質の濃度 8
 - (4) 添付溶解液の組成及び容量 8
 - (5) その他 8
- 3. 注射剤の調製法 8

- 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 8
- 5. 製剤の各種条件下における安定性 9
- 6. 溶解後の安定性 9
- 7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化) 10
- 8. 生物学的試験法 10
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 10
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 10
- 11. 力価 10
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 10
- 13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 10
- 14. その他 10

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 11
- 2. 用法及び用量 11
- 3. 臨床成績 13
 - (1) 臨床データパッケージ 13
 - (2) 臨床効果 14
 - (3) 臨床薬理試験：忍容性試験 16
 - (4) 探索的試験：用量反応探索試験 18
 - (5) 検証的試験 22
 - 1) 無作為化平行用量反応試験 22
 - 2) 比較試験 25
 - 3) 安全性試験 28
 - 4) 患者・病態別試験 31
 - (6) 治療的使用 31
 - 1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験) 31
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 31

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 32
- 2. 薬理作用 32
 - (1) 作用部位・作用機序 32
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績 32
 - (3) 作用発現時間・持続時間 43

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 44
 - (1) 治療上有効な血中濃度 44
 - (2) 最高血中濃度到達時間 44
 - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 44
 - (4) 中毒域 58

(5) 食事・併用薬の影響	58	7. 相互作用	70
(6) 母集団（ポピュレーション）解析により 判明した薬物体内動態変動要因	58	(1) 併用禁忌とその理由	70
2. 薬物速度論的パラメータ	58	(2) 併用注意とその理由	70
(1) コンパートメントモデル	58	8. 副作用	70
(2) 吸収速度定数	58	(1) 副作用の概要	70
(3) バイオアベイラビリティ	58	(2) 重大な副作用と初期症状	70
(4) 消失速度定数	59	(3) その他の副作用	72
(5) クリアランス	59	(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値 異常一覧	72
(6) 分布容積	59	(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の 有無等背景別の副作用発現頻度	78
(7) 血漿蛋白結合率	59	(6) 薬物アレルギーに対する 注意及び試験法	78
3. 吸収	59	9. 高齢者への投与	78
4. 分布	59	10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	78
(1) 血液－脳関門通過性	59	11. 小児等への投与	78
(2) 血液－胎盤関門通過性	59	12. 臨床検査結果に及ぼす影響	78
(3) 乳汁への移行性	60	13. 過量投与	79
(4) 髄液への移行性	60	14. 適用上の注意	79
(5) その他の組織への移行性	60	15. その他の注意	79
5. 代謝	60	16. その他	79
(1) 代謝部位及び代謝経路	60	IX. 非臨床試験に関する項目	
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等） の分子種	60	1. 薬理試験	80
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	60	(1) 薬効薬理試験 （「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）	80
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	60	(2) 副次的薬理試験	80
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	60	(3) 安全性薬理試験	80
6. 排泄	61	(4) その他の薬理試験	81
(1) 排泄部位及び経路	61	2. 毒性試験	81
(2) 排泄率	61	(1) 単回投与毒性試験	81
(3) 排泄速度	61	(2) 反復投与毒性試験	81
7. 透析等による除去率	61	(3) 生殖発生毒性試験	83
(1) 腹膜透析	61	(4) その他の特殊毒性	83
(2) 血液透析	61	X. 管理的事項に関する項目	
(3) 直接血液灌流	61	1. 規制区分	84
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目		2. 有効期間又は使用期限	84
1. 警告内容とその理由	62	3. 貯法・保存条件	84
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	62	4. 薬剤取扱い上の注意点	84
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意と その理由	62	(1) 薬局での取り扱いについて	84
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意と その理由	62	(2) 薬剤交付時の注意 （患者等に留意すべき必須事項等）	84
5. 慎重投与内容とその理由	66	5. 承認条件等	84
6. 重要な基本的注意とその理由 及び処置方法	67	6. 包装	84

7. 容器の材質	85
8. 同一成分・同効薬	85
9. 国際誕生年月日	85
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	85
11. 薬価基準収載年月日	85
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	85
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	85
14. 再審査期間	85
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	85
16. 各種コード	86
17. 保険給付上の注意	86
XI. 文献	
1. 引用文献	87
2. その他の参考文献	88
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	89
2. 海外における臨床支援情報	90
XIII. 備考	
その他の関連資料	91

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

日本透析医学会の統計調査(2008年末版)¹⁾によると、本邦の維持透析患者数は現在、28万人を超えている。透析療法が進歩する一方で、透析患者では依然としてさまざまな合併症が問題とされ、なかでも腎性貧血は特に深刻な合併症であった。

腎性貧血は、腎臓の尿細管周囲の間質細胞におけるエリスロポエチン(EPO)産生低下が主因とされる。1985年にヒトエリスロポエチンの遺伝子のクローニングが発表され、本邦では麒麟麦酒株式会社が1990年に透析施行中の腎性貧血の治療薬として、遺伝子組換え技術によるヒトエリスロポエチン製剤(rHuEPO製剤)の製造承認を取得し、エスポー[®]注射液の商品名で発売を開始した。その後、エスポー[®]皮下用として「透析導入前の腎性貧血」の適応も追加取得した。現在、ヒトエリスロポエチン製剤は透析患者の8割以上に使用されており、透析患者の平均ヘマトクリット値は発売当初推奨されていた貧血改善目標値である30%(ヘモグロビン濃度10.0 g/dL)^{*}にほぼ達している。ヒトエリスロポエチン製剤はその優れた貧血改善効果により、定期的な輸血を必要とする患者を激減させ、貧血に伴う諸症状を改善し、患者のActivities of daily living (ADL)やQuality of life (QOL)の向上に大きく貢献した。

しかしながら、血液透析(HD)患者において目標とする貧血改善効果を得るためには、ヒトエリスロポエチン製剤を週2~3回、透析回路から静脈内投与する必要がある。また、本来は2週又は4週に1回の外来通院でよい保存期慢性腎臓病(ND)患者及び腹膜透析(PD)患者では週1回~2週に1回、ヒトエリスロポエチン製剤投与のためだけの通院を余儀なくされる場合が多く、現行の投与頻度は患者にとって大きな負担となっている²⁾。さらに、医療事故防止の観点からも、注射回数の減少が望まれ、効果の持続する腎性貧血治療剤の開発が開始された。

EPOは、糖鎖末端に結合するシアル酸の数や糖鎖構造全体の違いにより、複数のアイソフォームを持つが、その*in vivo*活性は、分子内に存在するシアル酸の数に大きく影響される。シアル酸の数が多いアイソフォームほど血中半減期が長く、ヒトEPO受容体に対する親和性が低下する。*N*-結合型糖鎖の付加によりヒトEPOの糖鎖に含まれるシアル酸の数を増やすことで、血中半減期が延長し、*in vivo*での活性の向上が期待できるという仮説のもと、Amgen Inc.は、ヒトEPO分子への新たな*N*-結合型糖鎖付加部位を付加した変異体を作製した³⁾。これらのなかで三次元構造を保持し、生物学的活性を有するものはわずかであったが、いくつかの候補品を詳細に検討した結果、3本の*N*-結合型糖鎖を有するヒトEPOの5カ所のアミノ酸残基を変更し、分子中に2本の*N*-結合型糖鎖を新たに付加した、計5本の*N*-結合型糖鎖を有するDarbepoetin Alfaを見出した。

麒麟麦酒株式会社(現:協和発酵キリン株式会社)及びAmgen Inc.は、1996年よりDarbepoetin Alfaの医薬品としての開発を共同で進めてきた。

臨床試験においては、血中半減期($t_{1/2}$)を除きDarbepoetin Alfaの安全性及び有効性はヒトエリスロポエチン製剤(エポエチンアルファ製剤)と大きな相違はみられないこと、また、 $t_{1/2}$ はヒトエリスロポエチン製剤(エポエチンアルファ製剤)に比べ約3倍に延長し、投与頻度の減少が可能であることが示された。

Darbepoetin Alfaは、2009年10月末現在、アメリカ、ヨーロッパをはじめとする世界55カ国において「透析患者及び保存期慢性腎不全患者の腎性貧血治療薬（静脈内投与及び皮下投与のいずれも可能）」として承認され、「Aranesp[®]」等の商品名で販売されている。また、海外では「非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法施行に伴う貧血治療薬」としても承認を取得しており、輸血の代替・補助療法として広く使用されている。

本邦では麒麟麦酒株式会社が、2000年9月よりHD患者及びPD患者を対象とした静脈内投与による臨床試験を開始した。その結果、「透析施行中の腎性貧血」を効能又は効果として製造販売承認申請し、2007年4月にネスプ[®]静注用は承認され、2007年7月キリンファーマ株式会社（現：協和発酵キリン株式会社）より発売されるに至った。

また、2009年5月、プラスチックシリンジを採用し、機能性・識別性を向上させたネスプ[®]静注用を発売した。

さらに、2010年4月、保存期慢性腎臓病患者や透析患者の投与初期にも使用できるネスプ[®]注射液が「腎性貧血」を効能又は効果として承認された。

※日本透析医学会より2008年に公表された「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」⁴⁾では、HD患者の目標ヘモグロビン濃度は10～11 g/dLとされ、活動性の高い比較的若年者では維持ヘモグロビン濃度11～12 g/dLが推奨されている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. ネスプ[®]は遺伝子工学・糖鎖工学により、ヒトエリスロポエチンに新たなN-結合型糖鎖を2本付加することで誕生した新しい持続型赤血球造血刺激因子製剤である。（5頁参照）
- 2-1. ヒトエリスロポエチン製剤（エポエチンアルファ製剤）に比べ血中半減期が延長したため、少ない投与頻度で貧血改善効果を示す。（14頁参照）
- 2-2. 国内の臨床試験においてヘモグロビン（Hb）濃度を上昇させ、目標Hb濃度を安定して維持した。（14頁参照）
 - ・血液透析患者に対し、週1回の投与でHb濃度を上昇させ、週1回から2週に1回の静脈内投与で、51～52週間安定してヘモグロビン濃度（11 g/dL前後）を維持した。
 - ・腹膜透析患者に対し、2週に1回の投与でHb濃度を上昇させ、2週に1回から4週に1回の静脈内投与又は皮下投与で26～28週間安定してヘモグロビン濃度（12 g/dL前後）を維持した。
 - ・保存期慢性腎臓病患者に対し、2週に1回の投与でHb濃度を上昇させ、2週に1回から4週に1回の皮下投与で46～48週間安定してヘモグロビン濃度（12 g/dL前後）を維持した。
3. 国内の臨床試験において1462例中471例（32.2%）に副作用が認められた。〔承認時までの調査〕（72頁参照）
 - ・主な副作用は血圧上昇248例（17.0%）、シャント血栓・閉塞44例（3.0%）、頭痛28例（1.9%）、倦怠感20例（1.4%）であった
 - ・重大な副作用は、脳梗塞（0.9%）、脳出血（0.1%）、肝機能障害・黄疸

(0.1%)、高血圧性脳症(頻度不明)、ショック・アナフィラキシー様症状(頻度不明)、赤芽球瘍(頻度不明)、心筋梗塞・肺梗塞(頻度不明)である。

4. アメリカ、ヨーロッパをはじめ、世界55カ国で承認されている。(2009年10月現在)(89頁参照)
5. 簡便性・無菌性・識別性を考慮したプレフィルドシリンジ製剤である。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ネスブ®注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスブ®注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスブ®注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスブ®注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスブ®注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ
 ネスブ®注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ
 ネスブ®注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ
 ネスブ®注射液 180 µg/0.9 mL プラシリンジ

(2) 洋名

NESP® INJECTION 10 µg/1 mL PLASTIC SYRINGE
 NESP® INJECTION 15 µg/1 mL PLASTIC SYRINGE
 NESP® INJECTION 20 µg/1 mL PLASTIC SYRINGE
 NESP® INJECTION 30 µg/1 mL PLASTIC SYRINGE
 NESP® INJECTION 40 µg/1 mL PLASTIC SYRINGE
 NESP® INJECTION 60 µg/0.6 mL PLASTIC SYRINGE
 NESP® INJECTION 120 µg/0.6 mL PLASTIC SYRINGE
 NESP® INJECTION 180 µg/0.9 mL PLASTIC SYRINGE

(3) 名称の由来

ネスブ®は「新しさ」「新規性」を意味する novel の「N」、「赤血球造血」「赤血球生成」を意味する erythropoiesis の「E」、「刺激」を意味する stimulate の「S」、「タンパク質」を意味する protein の「P」に由来している。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
 darbepoetin alfa (INN)

(3) ステム

Ⅲ. 有効成分に関する項目																			
1. 物理化学的性質	(1) 外観・性状	無色澄明の液																	
	(2) 溶解性	水溶液のため該当しない																	
	(3) 吸湿性	水溶液のため該当しない																	
	(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	該当資料なし																	
	(5) 酸塩基解離定数	該当資料なし																	
	(6) 分配係数	水溶液のため該当しない																	
	(7) その他の主な示性値	1) 紫外吸収スペクトル: 280 nm付近に極大吸収、250 nm付近に極小吸収を示す。 2) 円偏光二色性スペクトル 遠紫外領域: 207 nm (負の極大) 220 nm付近 (肩) 近紫外領域: 291、283、265、及び259 nm (正の極大) 3) 等電点 pI4～5付近 (等電点電気泳動法)																	
2. 有効成分の各種条件下における安定性																			
	<table><tr><th>試験</th><th>保存条件</th><th>保存期間</th><th>保存形態</th><th>結果</th></tr><tr><td>長期保存試験</td><td>2～8℃ 暗所</td><td>12ヵ月</td><td>テフロンボトル</td><td>安定</td></tr><tr><td>加速試験</td><td>25℃ 暗所</td><td>6ヵ月</td><td>テフロンボトル</td><td>ほぼ安定</td></tr></table>				試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果	長期保存試験	2～8℃ 暗所	12ヵ月	テフロンボトル	安定	加速試験	25℃ 暗所	6ヵ月	テフロンボトル	ほぼ安定
	試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果														
長期保存試験	2～8℃ 暗所	12ヵ月	テフロンボトル	安定															
加速試験	25℃ 暗所	6ヵ月	テフロンボトル	ほぼ安定															
3. 有効成分の確認試験法	・ ウェスタンブロット法 ・ 等電点電気泳動法																		
4. 有効成分の定量法	・ 紫外可視吸光度測定法 ・ 生物学的活性試験																		

Ⅳ. 製剤に関する項目		
1. 剤 形 (1) 剤形の区別、規格及び性状	剤形の区別：注射剤（溶液）	
	規 格：	
	販 売 名	1シリンジ中
	ネスブ®注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ	10 µg/1 mL
	ネスブ®注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ	15 µg/1 mL
(2) 溶液及び溶解時のpH、 浸透圧比、粘度、比重、 安定なpH域等	ネスブ®注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ	20 µg/1 mL
	ネスブ®注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ	30 µg/1 mL
	ネスブ®注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ	40 µg/1 mL
	ネスブ®注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ	60 µg/0.6 mL
	ネスブ®注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ	120 µg/0.6 mL
(3) 注射剤の容器中の特殊な 気体の有無及び種類	ネスブ®注射液 180 µg/0.9 mL プラシリンジ	180 µg/0.9 mL
	性 状：無色澄明の液	
2. 製剤の組成 (1) 有効成分（活性成分）の 含量	pH：6.0～6.4	
	浸透圧比：約1	
	なし	
	ネスブ®注射液プラシリンジはそれぞれ下記の成分を含有する。	
	販 売 名	有 効 成 分
	ネスブ®注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ	10 µg/1 mL
	ネスブ®注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ	15 µg/1 mL
	ネスブ®注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ	20 µg/1 mL
	ネスブ®注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ	ダルベポエチン アルファ （遺伝子組換え）
	ネスブ®注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ	
	ネスブ®注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ	
	ネスブ®注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ	
	ネスブ®注射液 180 µg/0.9 mL プラシリンジ	

(2) 添加物

販 売 名	ネスブ®注射液10 µg/1 mL プラシリンジ、 同15 µg/1 mL プラシリンジ、 同20 µg/1 mL プラシリンジ、 同30 µg/1 mL プラシリンジ、 同40 µg/1 mL プラシリンジ	ネスブ®注射液60 µg/0.6 mL プラシリンジ、 同120 µg/0.6 mL プラシリンジ	ネスブ®注射液180 µg/ 0.9 mL プラシリンジ
添 加 物			
ポリソルベート80	0.05 mg	0.03 mg	0.045 mg
L-メチオニン	0.149 mg	0.089 mg	0.134 mg
リン酸二水素ナトリウム	2.39 mg	1.43 mg	2.15 mg
等張化剤			
pH調節剤			

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

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び
容量

該当しない

(5) その他

該当しない

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に
対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

ネスブ®注射液10 µg/1 mLプラシリンジ、同15 µg/1 mLプラシリンジ、同20 µg/1 mLプラシリンジ、同30 µg/1 mLプラシリンジ、同40 µg/1 mLプラシリンジの安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃ 暗所	24ヵ月	プラスチックシリンジ ／内袋／紙箱	安定
加速試験	25℃ 暗所	6ヵ月	プラスチックシリンジ ／内袋／紙箱	ほぼ安定
苛酷試験 (温度)	37℃ 暗所	4ヵ月	プラスチックシリンジ ／内袋／紙箱	・重合体、分解物、酸化体が増加した。 ・含量、生物活性が低下した。
光安定性試験	白色蛍光ランプ (120万 lx・h) + 近紫外蛍光ランプ (200 w・h/m ²) 2～8℃		プラスチックシリンジ	・重合体、酸化体が増加した。 ・含量、生物活性が低下した。
			プラスチックシリンジ ／内袋	安定
			プラスチックシリンジ ／内袋／紙箱	

ネスブ®注射液60 µg/0.6 mLプラシリンジ、同120 µg/0.6 mLプラシリンジ、同180 µg/0.9 mLプラシリンジの安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃ 暗所	6ヵ月	プラスチックシリンジ ／内袋／紙箱	安定
加速試験	25℃ 暗所	6ヵ月	プラスチックシリンジ ／内袋／紙箱	・重合体が増加した。 ・少なくとも3ヵ月まではほぼ安定
苛酷試験 (温度)	37℃ 暗所	4ヵ月	プラスチックシリンジ ／内袋／紙箱	・重合体、分解物、酸化体が増加した。 ・含量、生物活性が低下した。
光安定性試験	白色蛍光ランプ (120万 lx・h) + 近紫外蛍光ランプ (200 w・h/m ²) 2～8℃		プラスチックシリンジ	・重合体、分解物、酸化体が増加した。 ・含量、生物活性が低下した。
			プラスチックシリンジ ／内袋	安定
			プラスチックシリンジ ／内袋／紙箱	

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	本剤を投与する場合は、他剤との混注を行わないこと。
8. 生物学的試験法	バイオアッセイ法
9. 製剤中の有効成分の確認 試験法	・抗エポエチンアルファウサギ血清を用いたウェスタンブロット法 ・等電点電気泳動法
10. 製剤中の有効成分の定量法	ELISA法
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性のある 夾雑物	1) 低等電点アイソフォーム 2) 重合体 3) 切断体 4) DNA 5) 宿主細胞由来タンパク質
13. 治療上注意が必要な容器に 関する情報	X.7. 容器の材質 参照
14. その他	該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

腎性貧血

2. 用法及び用量

<血液透析患者>

・初回用量

通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回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

通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回15～60 µgを静脈内投与する。

・維持用量

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）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。

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

通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回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

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

・維持用量

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）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。

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。

<用法及び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. 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。

- (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	本剤投与量
3,000 IU 以下	15 µg
4,500 IU	20 µg
6,000 IU	30 µg
9,000 IU	40 µg
12,000 IU	60 µg

2. 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。

静脈内投与時の投与量調整表(血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者)

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

皮下投与時の投与量調整表(腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者)

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15 µg	30 µg	60 µg	90 µg	120 µg	180 µg

3. 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。

〔理由〕

(1) 切替え初回用量

ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受け、貧血改善効果が維持されている腎性貧血患者においては、ヒトエリスロポエチン製剤の投与量及び投与頻度に応じ決定した初回用量、投与頻度により切替えが可能であったことから設定した。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ (2009年度4月以降承認 品目)

(2) 投与量調整

貧血症状の程度、年齢等により投与間隔を変更せずに投与量を調整する際の参考として設定した。

(3) 投与間隔変更時

投与頻度を変更する際には、ヘモグロビン濃度を慎重に観察することが必要と考えられることから設定した。

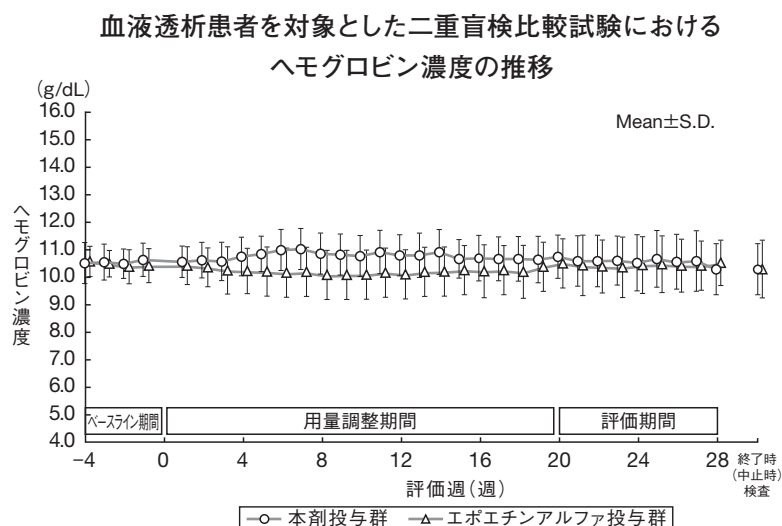
資料	phase	対象	有効性	安全性	概 要
評価資料	第I相	PD	－	○	薬物動態及び安全性の検討
	第I相	ND	－	○	薬物動態及び安全性の検討
	第II相	HV	－	－	生物薬剤学的特性の相違及び安全性の検討
	第II相	HV	－	－	生物学的同等性及び安全性の検討
	初期第II相	ND	－	○	初期用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	初期第II相	ND	○	○	切替え初回用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果の検討
	後期第II相	ND	○	○	初期用量及び安全性の検討
	第III相	ND	○	○	長期投与時の目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第III相	ND	○	○	初期用量、長期投与時の目標ヘモグロビン濃度維持効果、目標ヘモグロビン濃度の有用性及び安全性の検討
	第III相	PD	○	○	初期用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第III相	ND	○	○	rHuEPO製剤との貧血治療効果の同等性比較、初期用量及び安全性の検討
	第III相	HV	－	－	生物学的同等性及び安全性の検討
	第III相	HV	－	－	生物学的同等性及び安全性の検討
	第III相	PD	○	○	初期用量、長期投与時の目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第III相	HD	○	○	初期用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第III相	ND	－	○	薬物動態及び安全性の検討
	第III相	ND	○	○	初期用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
参考資料	第III相	HD	○	○	初期用量及び安全性の検討

HD:血液透析、PD:腹膜透析、ND:保存期慢性腎臓病、HV:健康成人、
○:解析対象とするデータ

(2) 臨床効果

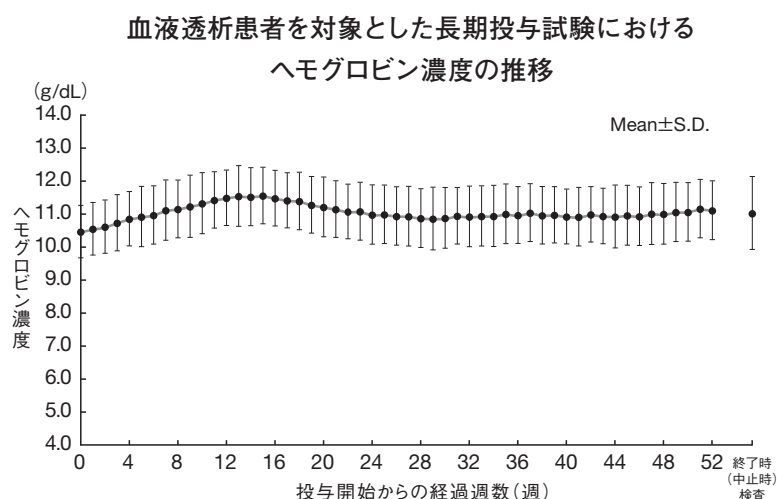
1. 二重盲検比較試験(血液透析患者)⁵⁾

血液透析患者121例(本剤61例、エポエチンアルファ60例)を対象に、本剤又はエポエチンアルファを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、本剤の週1回投与はエポエチンアルファの週2回～3回投与と同等の効果を有することが示された。



2. 長期投与試験(血液透析患者)⁶⁾

血液透析患者513例を対象として、本剤を週1回～2週に1回10～120 μ gの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0 g/dL前後を推移した。

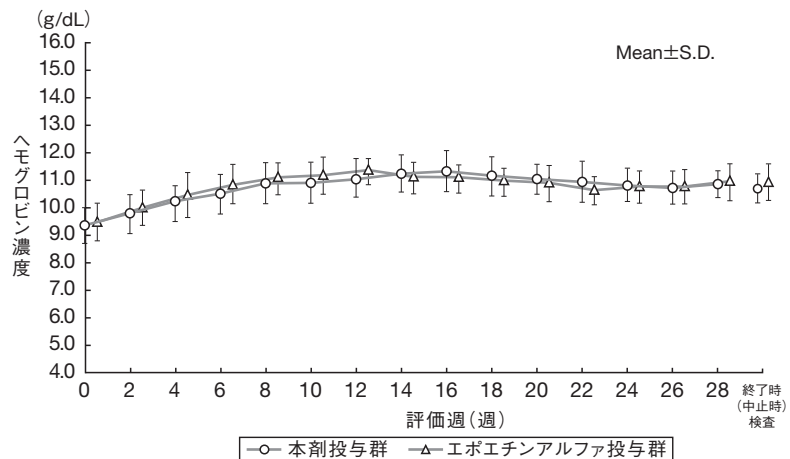


※血液透析患者では、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を週1回15～60 μ g静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30～120 μ gを静脈内投与することができる。

3. 同等性試験(保存期慢性腎臓病患者)⁷⁾

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例(本剤及びエポエチンアルファ各50例)を対象に、本剤又はエポエチンアルファを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、本剤の2週に1回または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。

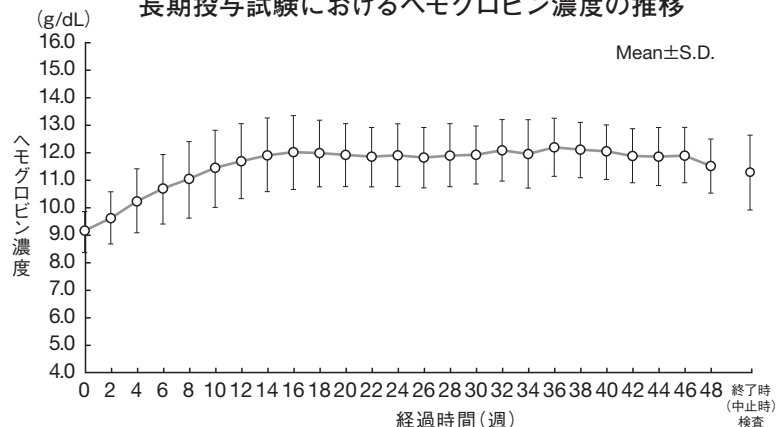
保存期慢性腎臓病患者を対象とした
同等性試験におけるヘモグロビン濃度の推移



4. 長期投与試験(保存期慢性腎臓病患者)⁸⁾

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回46～48週間皮下投与した。投与量は、60、90、120又は180 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12.0 g/dLで推移した。

保存期慢性腎臓病患者を対象とした
長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移

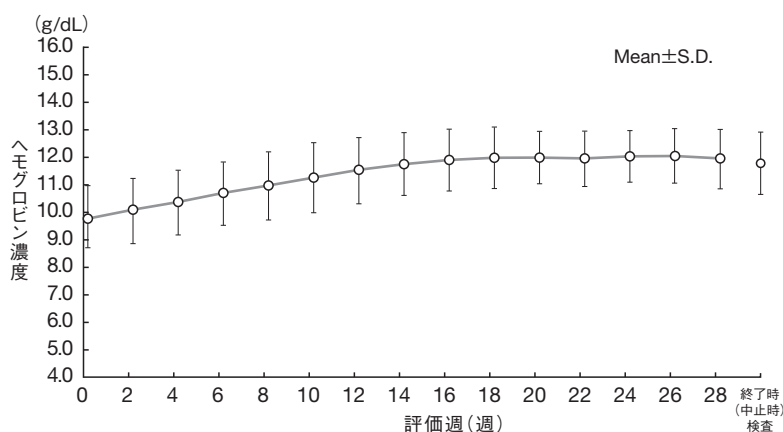


※保存期慢性腎臓病患者では、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 µg皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 µgを皮下又は静脈内投与することができる。

5. 一般臨床試験(腹膜透析患者)⁹⁾

腹膜透析患者146例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回26～28週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120又は180 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12.0 g/dLで推移した。

腹膜透析患者を対象とした
一般臨床試験におけるヘモグロビン濃度の推移



※腹膜透析患者では、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 µg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。

(3) 臨床薬理試験： 忍容性試験

【血液透析患者】

血液透析患者40例を対象に、ヒトエリスロポエチン製剤を7日間以上休薬した後に、本剤を1回10 µgから単回静脈内投与し、安全性を確認後20、40、60 µgと増量し、薬物動態及び安全性を検討した。

有害事象は40例中15例(37.5%)に認められた。このうち因果関係の否定できない有害事象は1例(2.5%)に、血圧上昇及び頭痛 NOSが認められたが、いずれも軽度であった。死亡、その他の重篤な有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査において臨床的に問題となるものは認められず、また、全例において本剤に対する抗体は認められなかった。

血液透析を受けている安定期慢性腎不全患者14例を対象に、ヘモグロビン濃度が9.0～12.0 g/dLかつベースライン期間中の平均ヘモグロビン濃度から±1.0 g/dLに維持されるよう、本剤10～60 µgを週1回、28～31週間静脈内投与し、その薬物動態と安全性を検討した。

因果関係が否定できない有害事象は認められなかった。死亡、その他の重篤な有害事象、臨床検査値及びバイタルサインにおいては問題となる所見は認められなかった。12誘導心電図においては1例(7.1%)に心房細動が認められたが、本剤との因果関係は否定された。また、全例において本剤に対する抗体は認められなかった。

※血液透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を週1回20 µg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として、通常、成人には本剤を週1回15～60 µg静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を週1回15～60 µg静脈内投与し、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、通常、成人には2週に1回30～120 µgを静脈内投与することができる。

【保存期慢性腎臓病患者／腹膜透析患者】^{10,11)}

保存期慢性腎臓病患者32例を対象に、ヒトエリスロポエチン製剤を7日以上休薬した後に、本剤を1回20 µgより単回皮下投与を開始し、安全性が確認された後、1回40、90、180 µgと増量し、薬物動態及び安全性を検討した。

有害事象は32例中13例(40.6%)に認められた。このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は40 µgで8例中1例(12.5%)に好酸球数増加及び痒痒症NOSが認められ、90 µgで8例中1例(12.5%)に血中アルカリホスファターゼNOS増加が認められたが、いずれの事象も処置なしで回復・消失又は軽快した。また、重篤な有害事象は20 µgで8例中1例(12.5%)に動静脈瘻血栓症が認められたが、因果関係は否定された。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

保存期慢性腎臓病患者26例を対象に、本剤を1回10、30、90又は180 µg単回静脈内投与し、薬物動態及び安全性を検討した。なお、ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けている患者では、ヒトエリスロポエチン製剤を7日間以上休薬した後に本剤を投与した。

有害事象は26例中10例(38.5%)に認められた。このうち因果関係が否定できない有害事象は180 µgで7例中1例(14.3%)に血中尿酸増加が認められたが、軽度であり、処置なしで回復した。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

腹膜透析患者32例を対象に、ヒトエリスロポエチン製剤を7日以上休薬した後に、本剤を1回20 µgより単回皮下投与を開始し、安全性が確認された後、1回40、90、180 µgと増量し、薬物動態及び安全性を検討した。

有害事象は32例中16例(50.0%)に認められた。このうち本剤との因果関係が否定できない有害事象は40 µgで8例中1例(12.5%)に注射部位疼痛が認められ、90 µgで8例中2例(25.0%)に耳鳴、血圧低下、発熱及び血圧上昇が認められたが、いずれの事象も軽度であり、処置なしで回復した。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

※保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を2週に1回30 µg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として、通常、成人には本剤を週1回30～120 µg皮下又は静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 µg皮下又は静脈内投与し、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、通常、成人には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。

(4) 探索的試験：
用量反応探索試験

【血液透析患者】

初回用量

1. 第Ⅱ相臨床試験(無作為化オープン用量反応群間比較試験)¹²⁾

血液透析患者における本剤の貧血改善用量(初回用量)の用量反応性を検討するため、血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験を実施した。

(1) 対象

ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けている血液透析施行中の腎性貧血患者で、1週間以上8週間以下のヒトエリスロポエチン製剤休薬後にヘモグロビン濃度が9 g/dL未満に低下した患者。

(2) 投与方法

本剤10、20、40あるいは60 µgを週1回、血液透析終了時に6週間静脈内投与した。

※血液透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を週1回20 µg静脈内投与する。

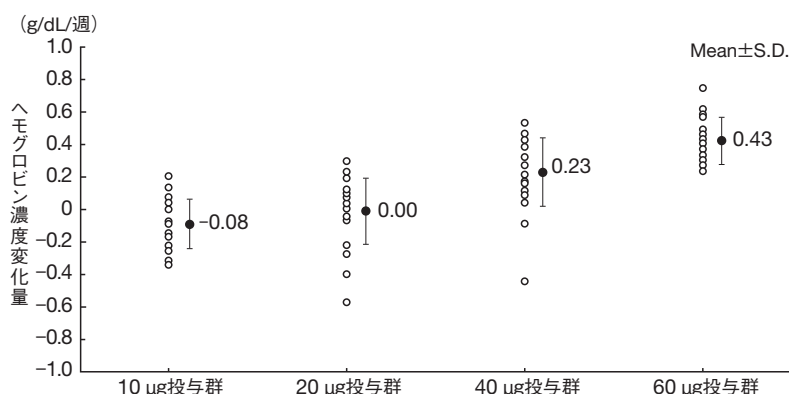
(3) 試験成績

総症例数は103例(10 µg投与群26例、20 µg投与群26例、40 µg投与群25例、60 µg投与群26例)であり、有効性評価対象94例(10 µg投与群22例、20 µg投与群23例、40 µg投与群24例、60 µg投与群25例)、安全性評価対象103例(10 µg投与群26例、20 µg投与群26例、40 µg投与群25例、60 µg投与群26例)であった。

本剤投与開始前に対する投与終了時又は中止時のヘモグロビン濃度変化量(平均値±標準偏差)は10、20、40及び60 µg投与群でそれぞれ -0.28 ± 0.60 、 $+0.15 \pm 0.84$ 、 $+1.18 \pm 1.13$ 、及び $+2.24 \pm 0.73$ g/dLであり、投与量に依存して変化量が増加し、明らかな用量反応性が認められた。

週あたりのヘモグロビン濃度変化量(平均値±標準偏差)はそれぞれ -0.08 ± 0.15 、 $+0.00 \pm 0.20$ 、 $+0.23 \pm 0.21$ 、及び $+0.43 \pm 0.14$ g/dL/週であり、40及び60 µg投与群において有意($p < 0.001$)な変化(貧血改善効果)が認められた。

本剤投与開始前に対する投与終了時又は中止時の
週あたりのヘモグロビン濃度変化量



本剤投与開始第2週目に対する投与終了時又は中止時のヘモグロビン濃

度変化量は、平均値でそれぞれ-0.05、+0.03、+0.29、及び+0.47 g/dL/週であった。

【保存期慢性腎臓病患者/腹膜透析患者】

初回用量

1. 後期第Ⅱ相臨床試験（保存期慢性腎臓病患者を対象とした初回用量設定比較試験）¹³⁾

保存期慢性腎臓病患者における本剤の貧血改善用量（初回用量）の用量反応性を検討するため、保存期慢性腎臓病患者を対象に、エポエチンアルファ製剤を対照とした後期第Ⅱ相臨床試験を実施した。

(1) 対象

4週間以上ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けていないヘモグロビン濃度10.0 g/dL未満の透析未施行の保存期慢性腎臓病患者。

(2) 投与方法

初回用量として本剤30、60、90 µgの2週に1回皮下投与又はエポエチンアルファ製剤6,000 IUの週1回皮下投与を開始した。投与開始後、本剤投与群では目標ヘモグロビン濃度(12.0 g/dL以上13.0 g/dL以下)、エポエチンアルファ製剤投与群ではヘモグロビン濃度12.0 g/dLに到達するまで、それぞれ初回用量を変更しないこととした。本剤投与群では、目標ヘモグロビン濃度到達後は、目標ヘモグロビン濃度を維持するように15～90 µgの範囲で投与量を調整した。エポエチンアルファ製剤投与群では、ヘモグロビン濃度12.0 g/dL到達後は休薬し、11.0 g/dL以下に回復後に投与を再開し、目標ヘモグロビン濃度(10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下)を維持するように6,000～12,000 IUの範囲で投与量を調整し、2週に1回皮下投与した。投与期間は16週間とした。

※保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を2週に1回30 µg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として、通常、成人には本剤を週1回30～120 µg皮下又は静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 µg皮下又は静脈内投与し、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、通常、成人には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。

(3) 試験成績

適格性が確認された171例(30 µg投与群43例、60 µg投与群42例、90 µg投与群43例及びエポエチンアルファ製剤投与群43例)に治験薬が投与され、そのうち有効性解析対象は168例(30 µg投与群42例、60 µg投与群41例、90 µg投与群42例及びエポエチンアルファ製剤投与群43例)、安全性解析対象は171例(30 µg投与群43例、60 µg投与群42例、90 µg投与群43例及びエポエチンアルファ製剤投与群43例)であった。

症例ごとに、治験薬投与直前から目標ヘモグロビン濃度下限値到達時、投与量変更時、休薬時又は中止時の最も早い時期までのヘモグロビ

ン濃度を用いて、ヘモグロビン濃度上昇速度を算出した。その結果、ヘモグロビン濃度上昇速度(平均値±標準偏差)は30 µg投与群で 0.116 ± 0.102 g/dL/週、60 µg投与群で 0.192 ± 0.160 g/dL/週、90 µg投与群で 0.324 ± 0.200 g/dL/週であり、用量反応性が認められた。また、エポエチンアルファ製剤投与群では 0.253 ± 0.151 g/dL/週であった。30 µg投与群に比べ90 µg投与群及びエポエチンアルファ製剤投与群(共に $p < 0.001$ 、Tukeyの多重比較)、60 µg投与群に比べ90 µg投与群($p = 0.001$ 、Tukeyの多重比較)のヘモグロビン濃度上昇速度が有意に大きかった。

目標ヘモグロビン濃度の下限(12.0 g/dL)へ到達した症例は30 µg投与群で42例中6例、60 µg投与群で41例中21例、90 µg投与群で42例中27例、エポエチンアルファ製剤投与群で43例中24例であった。目標ヘモグロビン濃度の下限(12.0 g/dL)への累積到達割合及び95%信頼区間は30 µg投与群で16.5% (4.4～28.6%)、60 µg投与群で57.2% (40.9～73.5%)、90 µg投与群で69.1% (54.3～83.9%)、エポエチンアルファ製剤投与群で59.1% (43.8～74.5%)であった。Kaplan-Meier法による目標ヘモグロビン濃度の下限(12.0 g/dL)への累積到達割合は、90 µg投与群では投与開始後8週、60 µg投与群及びエポエチンアルファ製剤投与群では投与開始後10週で25%となり、60 µg投与群及び90 µg投与群では投与開始後12週、エポエチンアルファ製剤投与群では投与開始後14週で50%となった。30 µg投与群では投与開始後16週においても25%に到達しなかった。また、到達した患者の到達期間の範囲は30 µg投与群で2～16週、60 µg投与群で6～16週、90 µg投与群で2～16週、エポエチンアルファ製剤投与群で4～16週であった。

2. 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

初期第Ⅱ相試験(透析導入前慢性腎臓病患者を対象としたヘモグロビン濃度維持効果の検討)¹⁴⁾

ヒトエリスロポエチン製剤から本剤へ切り替え投与する場合の有効性及び安全性を検討するため、ヒトエリスロポエチン製剤を投与されている慢性腎不全患者を対象とした初期第Ⅱ相試験を実施した。

(1) 対象

ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けている透析未施行の保存期慢性腎臓病患者。

(2) 投与方法

ベースライン期間中はヒトエリスロポエチン製剤6,000、9,000又は12,000 IUのいずれかを2週に1回皮下投与した。各症例の試験開始前及びベースライン期間中のヒトエリスロポエチン製剤の投与量から、本剤の初回投与量を30、45又は60 µgと決定し、2週に1回皮下投与を開始した。投与開始後、目標ヘモグロビン濃度(11.0 g/dL以上12.0 g/dL以下)に到達した場合又は既に到達していた場合は、ヘモグロビン濃度の推移に応じて投与量を15～180 µgの範囲で適宜調整を行った。投与開始4週以降において、目標ヘモグロビン濃度未達の場合は、直近の4週間あたりのヘモグロビン濃度の上昇に応じて用量調整を行った(ステップ1)。さら

に、ヘモグロビン濃度が維持できている患者には、30～180 µgを4週に1回皮下投与した(ステップ2)。投与期間はステップ1、ステップ2合わせて22～24週間とした。

※保存期慢性腎臓病患者では、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として、通常、成人には本剤を週1回30～120 µg皮下又は静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 µg皮下又は静脈内投与し、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、通常、成人には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。

(3) 試験成績

適格性が確認された28例に本剤が投与され、すべての症例を対象に有効性及び安全性を解析した。

ステップ1の最終測定時に目標ヘモグロビン濃度を維持できた患者は28例中17例で、目標ヘモグロビン濃度維持率は60.7%であった。ステップ1の最終測定時のヘモグロビン濃度は 11.27 ± 0.87 g/dL (平均値±標準偏差)であった。また、目標ヘモグロビン濃度維持に必要な投与量は 42.4 ± 33.6 µg/2週(平均値±標準偏差)、中央値は30.0 µg/2週(最小値15 µg/2週、最大値150 µg/2週)であった。

ヒトエリスロポエチン製剤から本剤へ切替えた際のヘモグロビン濃度変化量(投与開始時と投与開始2週後におけるヘモグロビン濃度の変化量)は 0.20 ± 0.40 g/dL (平均値±標準偏差)であり、ヒトエリスロポエチン製剤から本剤への切替えにより急激なヘモグロビン濃度の変化は認められなかった。

週ごとのヘモグロビン濃度推移では、投与開始時のヘモグロビン濃度は平均値で10.76 g/dLと目標ヘモグロビン濃度より低かったが、投与後、ヘモグロビン濃度は徐々に上昇し、投与4週後には平均値で11.26 g/dLと目標ヘモグロビン濃度に到達し、その後は目標ヘモグロビン濃度を維持した。

ステップ2へは18例が移行し、移行時期は 8.1 ± 5.4 週(平均値±標準偏差)、中央値は5.0週(最小値4週、最大値18週)であった。

ステップ2における目標ヘモグロビン濃度維持効果の評価対象は17例で、ステップ2の最終測定時のヘモグロビン濃度は 10.82 ± 0.86 g/dL (平均値±標準偏差)であった。最終測定時に目標ヘモグロビン濃度を維持できた患者は9例で、目標ヘモグロビン濃度維持率は52.9%であり、最終投与時の投与量は 93.3 ± 35.0 µg/4週(平均値±標準偏差)、中央値120.0 µg/4週(最小値30 µg/4週、最大値120 µg/4週)であった。ステップ2移行時のヘモグロビン濃度は平均値で11.24 g/dLと目標ヘモグロビン濃度であり、その後はほぼ目標ヘモグロビン濃度を維持した。投与量は、ステップ2移行時は平均値で80.0 µgであり、その後徐々に増加し、ステップ2移行後16週には102.5 µgとなった。また、17例において、移行前(ステップ2移行時)のヘモグロビン濃度は平均値で11.21 g/dLであり、移行4週後のヘモグロビン濃度は平均値で11.19 g/dLであった。ステップ2への移行前後におけるヘモグロビン濃度変化は平均値で-0.02 g/dLと変化は認められなかった。

(5) 検証的試験

1) 無作為化平行用量 反応試験

因果関係が否定できない有害事象は28例中8例(28.6%)に認められた。

以上の結果より、ヒトエリスロポエチン製剤を投与している透析導入前慢性腎不全患者では、15～180 µgの範囲で2週に1回又は4週に1回皮下投与することにより、目標ヘモグロビン濃度に到達又は維持でき、安全性に関しても問題ないことが示唆された。

【血液透析患者】

1. 第Ⅲ相臨床試験(血液透析患者を対象とした貧血改善用量検討試験)¹⁵⁾

血液透析患者における本剤の貧血改善効果を検討するために、血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した。

(1) 対象

ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者。

(2) 投与方法

本剤の40 µg週1回静脈内投与を開始し、目標ヘモグロビン濃度(11.0 g/dL以上12.0 g/dL以下)の下限に到達するまで、原則として用法及び用量は変更しなかった。目標ヘモグロビン濃度下限到達後は、ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度に維持されるよう投与量を10～120 µgの範囲で適宜調整した。投与期間は、16週間とした。

※血液透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を週1回20 µg静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を週1回15～60 µg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。

(3) 試験成績

適格性が確認された45例に治験薬が投与され、そのうち有効性解析対象は44例、安全性解析対象は45例であった。

症例ごとに、治験薬投与開始時から目標ヘモグロビン濃度下限値到達時、投与後4週目、中止時又は、投与量変更時の最も早い時期までのヘモグロビン濃度を用いて、ヘモグロビン濃度上昇速度を算出した。その結果、ヘモグロビン濃度上昇速度は 0.343 ± 0.229 g/dL/週(平均値±標準偏差)であった。

目標ヘモグロビン濃度の下限(11.0 g/dL)へ到達した症例は44例中34例で、到達率は77.3%(95%信頼区間:62.2～88.5%)であった。また、目標ヘモグロビン濃度下限への累積到達率をKaplan-Meier法で算出した結果、投与開始後10週で50%となり、15週で84.6%となった。

ヘモグロビン濃度推移では、投与開始後翌週より投与継続に伴いヘモグロビン濃度は上昇し、投与開始後11週に目標ヘモグロビン濃度に到達し、その後、目標ヘモグロビン濃度内で推移した。

以上の結果から、本剤の40 µg週1回静脈内投与は、ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者における初期用量として妥当であることが確認された。

2. 第Ⅲ相臨床試験〔血液透析患者を対象とした貧血改善用量（初回用量）検討試験〕¹⁶⁾

血液透析患者における本剤の貧血改善用量(初回用量)を検討するために、血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した。

(1) 対象

血液透析導入後にヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者。

(2) 投与方法

本剤の20 µg週1回静脈内投与を開始し、投与開始後、ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度(10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下)の下限に到達するまで、原則として用法及び用量は変更しなかった。目標ヘモグロビン濃度下限到達後は、ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度に維持されるよう投与量を10～180 µgの範囲で適宜調整した。なお、投与頻度の変更は許容しなかった。また、投与期間は28週間とした。

(3) 試験成績

適格性が確認された39例に本剤が投与され、すべての症例を対象に有効性及び安全性を解析した。

症例ごとに、本剤投与直前から投与後4週目までのヘモグロビン濃度を用いて、ヘモグロビン濃度上昇速度を算出した。その結果、ヘモグロビン濃度上昇速度は 0.246 ± 0.185 g/dL/週(平均値±標準偏差)であり、39例中7例(17.9%)でヘモグロビン濃度上昇速度が0.4 g/dL/週を超えた。なお、2例(5.1%)では、ヘモグロビン濃度上昇速度が0 g/dL/週未満であった。

試験を完了した35例すべての症例でヘモグロビン濃度が目標の下限(10.0 g/dL)に到達し、Kaplan-Meier法で算出した累積到達割合は100%であった。また、目標ヘモグロビン濃度下限へ到達するまでの期間(週)をKaplan-Meier法で算出した結果、50%点到達週は投与開始後8週であった。

ヘモグロビン濃度推移では、投与開始時のヘモグロビン濃度(平均値±標準偏差)は 7.85 ± 1.08 g/dLであり、投与開始後9週に目標ヘモグロビン濃度内である 10.06 ± 1.49 g/dLとなり、その後、28週まで目標ヘモグロビン濃度内で推移した。なお、終了時(中止時)のヘモグロビン濃度は 10.82 ± 1.16 g/dLであった。

以上の結果より、本剤の20 µg週1回静脈内投与は、血液透析患者における本剤の貧血改善用量(初回用量)として適切であることが確認された。

【保存期慢性腎臓病患者】

1. 第Ⅲ相臨床試験〔保存期慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善用量（初回用量）検討試験〕¹⁷⁾

保存期慢性腎臓病患者における本剤の静脈内投与による貧血改善用量(初回用量)を検討するために、保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験を実施した。

(1) 対象

3ヵ月以上ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けていないヘモグロビン濃度10.0 g/dL未満の透析未施行の保存期慢性腎臓病患者。

(2) 投与方法

初期投与期（ヘモグロビン濃度11.0 g/dL到達まで）は、初回投与量として、本剤30 µgを2週に1回で静脈内投与を開始し、目標ヘモグロビン濃度下限（11.0 g/dL）到達まで、原則としてその投与量及び投与頻度を維持した。ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度下限（11.0 g/dL）到達後は、目標ヘモグロビン濃度（11.0 g/dL以上13.0 g/dL以下）を維持するように10～180 µgを2週に1回又は4週に1回静脈内投与した。投与期間は、26～28週間とした。

(3) 試験成績

適格性が確認された40例に治験薬が投与され、すべてを対象に有効性及び安全性を解析した。

ヘモグロビン濃度上昇速度（平均値±標準偏差）は 0.241 ± 0.182 g/dL/週であり、ヘモグロビン濃度上昇速度が0.4 g/dL/週を超えた患者は40例中6例（15.0%）であった。

ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度下限（11.0 g/dL）に到達したのは40例中36例で、Kaplan-Meier法で算出した累積到達割合は96.5%（95%信頼区間：90.0～100.0%）であった。また、Kaplan-Meier法で目標ヘモグロビン濃度下限へ到達するまでの期間（週）を算出した結果、50%点到達週は10週であった。

ヘモグロビン濃度推移では、投与開始時 9.20 ± 0.72 g/dL（平均値±標準偏差）であり、投与開始後10週に目標ヘモグロビン濃度である 11.09 ± 0.84 g/dLとなり、その後28週まで目標ヘモグロビン濃度で推移した。なお、終了時又は中止時のヘモグロビン濃度は 11.57 ± 1.13 g/dLであった。

目標ヘモグロビン濃度維持割合は、投与開始後10週には56.4%となった後は、70%前後を維持し、終了時又は中止時の目標ヘモグロビン濃度維持割合は60.0%であった。投与開始後14週以降、目標ヘモグロビン濃度下限未満の患者は20%前後、目標ヘモグロビン濃度上限を超えた患者は10%前後を推移し、終了時又は中止時はそれぞれ32.5%及び7.5%であった。

4週に1回投与へ移行した24例の移行時のヘモグロビン濃度（平均値±標準偏差）は 12.20 ± 0.33 g/dLであり、移行後も12 g/dL前後で推移し、終了時又は中止時は 11.59 ± 0.95 g/dLであった。また、4週に1回投与へ移行時の週あたりの投与量（平均値±標準偏差）は 24.58 ± 12.76 µg/週であり、移行後は25 µg/週前後を維持し、終了時又は中止時は 28.65 ± 11.01 µg/週であった。

以上の結果より、本剤30 µgの2週に1回静脈内投与は、適切な貧血改善効果を示し、保存期慢性腎臓病患者に対する初回用量として妥当であることが確認された。また、目標ヘモグロビン濃度到達後は、投与量を適宜調整することで、2週に1回又は4週に1回投与で目標ヘモグロビン濃度を維持することが可能であった。

2) 比較試験

【血液透析患者】

第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験(無作為化二重盲検個体内適宜増減比較対照試験)⁵⁾

本剤週1回投与とエポエチンアルファ製剤週2～3回投与の貧血改善効果の同等性を検証するため、週2～3回のヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けている血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験を実施した。

1. 対象

血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者で、週2～3回のヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けている腎性貧血患者。

2. 投与方法

ベースライン期間(比較データ取得のための既存治療の継続期間)終了後、各対象患者を本剤投与群あるいはエポエチンアルファ製剤投与群に無作為に割り付け、二重盲検下で28週間静脈内投与を行った。初回用量は各患者の本登録時点におけるヒトエリスロポエチン製剤の投与量及び投与頻度に応じ設定した。

投与開始後は、ヘモグロビン濃度が目標範囲(ヘモグロビン濃度が9.0～12.0 g/dLかつベースライン期間中の平均ヘモグロビン濃度から ± 1.0 g/dL)に維持されるよう投与量を2週間ごと(奇数週)に調整した。投与量は、本剤投与群では週1回10～60 μ g、エポエチンアルファ製剤投与群では週あたり2,250～13,500 IUの範囲でそれぞれ設定された。

※血液透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を週1回20 μ g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として、通常、成人には本剤を週1回15～60 μ g静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を週1回15～60 μ g静脈内投与し、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、通常、成人には2週に1回30～120 μ gを静脈内投与することができる。

3. 試験成績

総症例数は121例であり、有効性評価対象90例(本剤投与群39例、エポエチンアルファ製剤投与群51例)、安全性評価対象120例(本剤投与群61例、エポエチンアルファ製剤投与群59例)であった。

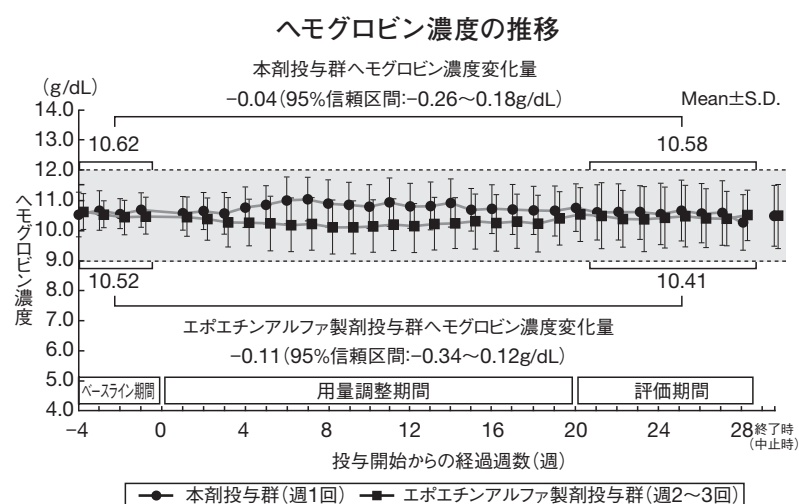
ヘモグロビン濃度の変化量(平均値)は、本剤投与群では -0.04 g/dL(95%信頼区間： $-0.26 \sim +0.18$ g/dL)、エポエチンアルファ製剤投与群では -0.11 g/dL(95%信頼区間： $-0.34 \sim +0.12$ g/dL)であった。また、両群間のヘモグロビン濃度変化量の差は 0.07 g/dL(95%信頼区間： $-0.25 \sim +0.39$ g/dL)であり、同等性マージンの範囲内($-1.0 \sim +1.0$ g/dL)にあることから、本剤週1回投与はエポエチンアルファ製剤週2～3回投与と同等の効果を有することが示された。

評価期間中の投与量(平均値 $\pm$ 標準偏差)は、本剤投与群 20.20 ± 11.13 μ g/週、エポエチンアルファ製剤投与群 $5,668 \pm 2,632$ IU/週であり、週あたりの投与量の個体内換算比率(エポエチンアルファ製剤投与群/本剤投与群)は282.75(95%信頼区間:234.97～340.24)であった。

本剤投与群のベースライン期間中におけるエポエチンアルファ製剤投与量、及び評価期間中の本剤投与量の個体内換算比率(エポエチンアルファ製剤/本剤)は254.28(95%信頼区間:221.04~287.52)であった。

有害事象の発現率及び本剤との因果関係が否定できない有害事象の発現率には、両群間で有意差は認められなかった($p=0.615$, $p=0.221$, Fisher's Exact test)。死亡以外の重篤な有害事象はエポエチンアルファ製剤投与群に比べ本剤投与群で多く認められたが、両群間の発現率に有意差は認められなかった($p=0.133$, Fisher's Exact test)。急性心不全による死亡が本剤投与群で1例(1.6%)認められた。本症例は糖尿病性腎症を原疾患とし、心血管系の疾患を合併しており、本事象は合併症に付随して発現した可能性が示唆されたが、本剤との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

以上の結果から、本剤週1回投与とエポエチンアルファ製剤週2~3回投与の貧血治療効果は同等であることが示された。



【保存期慢性腎臓病患者/腹膜透析患者】

第Ⅲ相長期投与試験(保存期慢性腎臓病患者を対象としたエポエチンアルファ製剤対照ランダム化オープン試験)⁸⁾

本剤投与群の貧血改善維持効果及び目標ヘモグロビン濃度の有用性をエポエチンアルファ製剤投与群と比較検討するために、保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験を実施した。

1. 対象

ヘモグロビン濃度10.0 g/dL未満の維持透析未施行の保存期慢性腎臓病患者。

2. 投与方法

初回用量として本剤60 µg又はエポエチンアルファ製剤6,000、9,000又は12,000 IUのいずれかを本剤は2週に1回、エポエチンアルファ製剤は週あたり6,000 IUを上限として週1回又は2週に1回皮下投与を開始した。投与開始後、目標ヘモグロビン濃度(本剤投与群:11.0 g/dL以上13.0 g/dL以下、エポエチンアルファ製剤投与群:9.0 g/dL以上11.0 g/dL以下)に到達するま

でそれぞれ初回用量を変更しないこととした。目標ヘモグロビン濃度到達後は、目標ヘモグロビン濃度を維持するように本剤の60～180 µgを2週に1回又は4週に1回、エポエチンアルファ製剤の6,000～12,000 IUを週あたり6,000 IUを上限として週1回又は2週に1回皮下投与した。本剤投与群の投与期間は、46～48週間とし、エポエチンアルファ製剤投与群では48週間とした。

※保存期慢性腎臓病患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を2週に1回30 µg皮下又は静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 µg皮下又は静脈内投与し、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、通常、成人には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。

3. 試験成績

適格性が確認された321例（本剤投与群161例、エポエチンアルファ製剤投与群160例）に治験薬が投与され、すべての症例を対象に有効性及び安全性を解析した。

本剤投与群の投与開始時のヘモグロビン濃度（平均値±標準偏差）は 9.15 ± 0.79 g/dLであり、投与開始後上昇し10週に目標ヘモグロビン濃度範囲内である 11.41 ± 1.41 g/dLになり、その後48週までヘモグロビン濃度の平均値は目標ヘモグロビン濃度の範囲内で推移した。また、終了時又は中止時のヘモグロビン濃度は 11.26 ± 1.35 g/dLであった。一方、エポエチンアルファ製剤投与群の投与開始時のヘモグロビン濃度（平均値±標準偏差）は 9.18 ± 0.86 g/dLであり、ヘモグロビン濃度の平均値は投与開始時から投与開始後48週まで目標ヘモグロビン濃度の範囲内で推移した。また、終了時又は中止時のヘモグロビン濃度は 9.74 ± 1.28 g/dLであった。

症例ごとに、治験薬投与直前から目標ヘモグロビン濃度下限値到達時、投与量変更時、休薬時又は中止時の最も早い時期までのヘモグロビン濃度を用いて、ヘモグロビン濃度上昇速度を算出した。その結果、ヘモグロビン濃度上昇速度は、本剤投与群で 0.294 ± 0.202 g/dL/週であり、0.4 g/dL/週以上であった患者は、158例中37例（23.4%）であった。本剤投与前3ヵ月以内にヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けなかった症例（未投与症例）及び受けた症例（投与症例）のヘモグロビン濃度上昇速度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 0.309 ± 0.218 g/dL/週及び 0.245 ± 0.182 g/dL/週であり、未投与症例のヘモグロビン濃度上昇速度の平均値は投与症例と比較して高値であった。また、ヘモグロビン濃度上昇速度が0.4 g/dL/週以上であった患者は、未投与症例及び投与症例でそれぞれ70例中23例（32.9%）及び90例中16例（17.8%）であった。

本剤投与群の目標ヘモグロビン濃度維持割合は投与開始時の1.2%から、投与開始後から上昇し投与開始後10週には57.3%となり半数以上の症例で目標ヘモグロビン濃度に到達し、その後は、おおむね70%前後を推移した。目標ヘモグロビン濃度の下限未満及び上限超の症例の割合は両者とも15%前後を推移し、投与開始後48週ではそれぞれ17.8%及び4.1%であった。また、終了時又は中止時の目標ヘモグロビン濃度維持割合は60.9%であり、下限未満及び上限超の症例の割合はそれぞれ32.9%及び6.2%であった。エポエチンアルファ製剤投与群の目標ヘモグロビン濃度維持割合は投

与開始時では65.6%であり、投与開始後からおおむね80%前後を推移し、目標ヘモグロビン濃度の下限未満及び上限超の症例の割合は両者とも10%前後であった。また、終了時又は中止時の目標ヘモグロビン濃度維持割合は65.6%であり、下限未満及び上限超の症例の割合はそれぞれ23.1%及び11.3%であった。

治験薬投与開始日(1回目)及び投与開始後12週(2回目)に、SF-36(Ver.2.0)及びFACIT Fatigue(Ver.4)を用いてQOLアンケートを実施した。2回目測定時の本剤投与群及びエポエチンアルファ投与群のヘモグロビン濃度はそれぞれ 11.75 ± 1.28 g/dL及び 10.04 ± 0.99 g/dLであり、本剤投与群のヘモグロビン濃度はエポエチンアルファ投与群と比較して有意に高値であった($p < 0.001$)。QOLアンケートのすべての下位尺度について、本剤投与群でエポエチンアルファ投与群と比較して1回目から2回目への変化量は高値を示し、特に「活力」の変化量の平均値の差に有意差($p = 0.025$)が認められた。

治験薬投与開始日(1回目)及び投与開始後32週又は中止時(2回目)に、心エコー検査を実施し、左室心筋重量係数(LVMI)等を計測した。2回目測定時の本剤投与群及びエポエチンアルファ投与群のヘモグロビン濃度はそれぞれ 11.98 ± 1.17 g/dL及び 10.12 ± 0.97 g/dLであり、本剤投与群のヘモグロビン濃度はエポエチンアルファ投与群と比較して有意に高値であった($p < 0.001$)。LVMIは、本剤投与群では 127.7 ± 37.2 g/m²から -7.8 g/m²の有意な低下が認められた($p < 0.001$) が、エポエチンアルファ投与群では 126.1 ± 35.1 g/m²から -0.1 g/m²と有意な変動が認められなかった($p = 0.955$)。両群のLVMI変化量の平均値の差は -7.70 g/m²となり、群間でLVMI変化量に有意な差($p = 0.009$)が認められた。

3) 安全性試験

【血液透析患者】

長期投与試験(第Ⅲ相臨床試験; オープン個体内適宜増減長期投与試験)¹⁸⁾

本剤の長期投与時の安全性及び有効性を検討するため、ヒトエリスロポエチン製剤を投与されている血液透析患者を対象とした第Ⅲ相長期投与試験を実施した。

1. 対象

ヒトエリスロポエチン製剤を投与されている血液透析施行中の患者。

2. 投与方法

ヒトエリスロポエチン製剤から切替えて、本剤10～120 µgを週1回又は2週に1回で、51～52週間静脈内投与した。初回用量は各患者のヒトエリスロポエチン製剤の投与量及び投与頻度に応じて決定し、投与開始後、治療ヘモグロビン濃度を10.0 g/dL以上13.0 g/dL未満とし、ヘモグロビン濃度が可能な限り目標濃度($11.0 \text{ g/dL} \leq \text{ヘモグロビン濃度} \leq 12.0 \text{ g/dL}$)に維持されるよう、10～120 µgの範囲で用量を調整した。用量の調整については、投与頻度が週1回の患者では1週ごと、投与頻度が2週に1回の患者では2週ごとに行った。

※血液透析患者では、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として、通常、成人には本剤を週1回15～60 µg静脈内投与する。また、貧血改善効果が

得られたら、通常、成人には本剤を週1回15～60 µg 静脈内投与し、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、通常、成人には2週に1回30～120 µgを静脈内投与することができる。

3. 試験成績

総症例数は514例であり、そのうち513例を有効性評価対象とした。本試験における本剤投与開始前のヘモグロビン濃度は平均値で10.43 g/dLであった。

目標ヘモグロビン濃度維持率(11.0 g/dL ≤ ヘモグロビン濃度 ≤ 12.0 g/dLの患者割合)は、投与開始後、経時的に上昇し、7週には40%以上、11週には50%以上となり、22週まで50%前後で推移した。23週以降は維持率が漸減したものの、28週以降においても約40%であった。治療ヘモグロビン濃度では維持率(10.0 g/dL ≤ ヘモグロビン濃度 < 13.0 g/dLの患者割合)は、投与開始後、経時的に上昇し、3週には80%以上、9週には約90%となり、23週まで90%前後で推移した。24週以降は維持率が漸減したものの、28週以降においてもおおむね80～90%で推移した。平均ヘモグロビン濃度は投与開始後、経時的に上昇し、15週に最大の11.53 g/dLとなった後、漸減し、20週以降は11.0 g/dL前後で推移した。

513例の患者のうち、449例が週1回で、64例が2週に1回で本剤投与を開始した。週1回投与で本剤投与を開始した449例中116例(25.8%)が2週に1回投与に変更され、2週に1回投与で本剤投与を開始した64例中11例(17.2%)が週1回に変更した。投与頻度を週1回から2週に1回投与へ変更した患者において、投与頻度変更時に11.31 g/dLであったヘモグロビン濃度は経時的に若干低下した。終了時(中止時)検査では10.96 g/dLであった。週あたりの投与量は、経時的に増加し、9週には20 µg以上、24週には30 µg以上となった。終了時(中止時)の投与量は29.05 µgであった。

以上の結果から、ヒトエリスロポエチン製剤の投与を受けている血液透析施行中の安定期慢性腎不全患者において、ヒトエリスロポエチン製剤から本剤に切替えて、ヒトエリスロポエチン製剤よりも低頻度で投与することによって、ヘモグロビン濃度を目標ヘモグロビン濃度の下限である11.0 g/dL前後で維持できることが明らかになった。また、本剤投与を週1回で開始した患者は、2週に1回投与へ投与頻度を変更することが可能で、変更後もヘモグロビン濃度を10.0 g/dL以上に維持できることが示された。

また、因果関係が否定できない有害事象は安全性解析対象集団513例中166例(32.4%)に認められた。高血圧が53例(10.3%)、血圧上昇が28例(5.5%)、動静脈瘻部位合併症が24例(4.7%)、動静脈瘻閉塞が14例(2.7%)、頭痛が9例(1.8%)及び脳梗塞が6例(1.2%)に発現した。これらの因果関係が否定できない有害事象については、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が散見されたが、その多くは、高血圧、血栓・梗塞(閉塞)の既往又は合併症を有する患者に発現したものであった。ヒトエリスロポエチン製剤と同様にこれらの既往歴又は合併症を有する患者への本剤投与には注意が必要であると考えられた。本試験で発現した有害事象のほとんどは血液透析施行中の患者で一般的に報告されているものであり、国内で行われた本剤の臨床試験において認められているもの及び海外ですでに報告されているものがほとんどであった。

【保存期慢性腎臓病患者/腹膜透析患者】

第Ⅲ相臨床試験—保存期慢性腎不全患者を対象とした継続長期投与試験—¹⁹⁾

本剤の長期皮下投与におけるヘモグロビン濃度維持効果及び安全性を検討するために、後期第Ⅱ相試験に参加した保存期慢性腎不全患者を対象として、第Ⅲ相臨床試験を実施した。

1. 対象

後期第Ⅱ相試験参加以降、透析未施行であり、本試験において投与開始後32週間以内は、透析導入が必要ないと考えられる保存期慢性腎臓病患者。

2. 投与方法

後期第Ⅱ相試験での最終投与量及び事後検査のヘモグロビン濃度から、本剤15、30、60、90又は120 µgのいずれかを2週に1回皮下投与し(ステップ1)、またエポエチンアルファ製剤は6,000 IUを週1回又は6,000、9,000もしくは12,000 IUのいずれかを2週に1回皮下投与した。いずれの投与群とも、投与開始後は目標ヘモグロビン濃度(本剤投与群:12.0 g/dL以上13.0 g/dL以下、エポエチンアルファ製剤投与群:10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下)を維持するよう、用量及び投与頻度を調整した。なお、本剤投与群において投与頻度変更条件を満たした患者ではステップ2(4週に1回投与)に移行した。投与期間は30～32週間とした。

※保存期慢性腎臓病患者では、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 µg皮下又は静脈内投与し、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。

3. 試験成績

適格性が確認された116例(本剤投与群83例、エポエチンアルファ製剤投与群33例)に治験薬が投与され、すべての症例を対象に有効性及び安全性を解析した。

ステップ1の最終測定時における本剤投与群83例の目標ヘモグロビン濃度維持割合は73.5%(95%信頼区間:62.7～82.6%)であった。ステップ2へ移行した52例の目標ヘモグロビン濃度維持割合(平均値)は100.0%(95%信頼区間:93.2～100.0%)、ステップ2へ移行しなかった31例では29.0%(95%信頼区間:14.2～48.0%)であった。また、ステップ1の最終測定時におけるヘモグロビン濃度(平均値)は、83例では12.03 g/dL(95%信頼区間:11.78～12.27 g/dL)であり、ステップ2へ移行した52例では12.42 g/dL(95%信頼区間:12.33～12.50 g/dL)、ステップ2へ移行しなかった31例では11.37 g/dL(95%信頼区間:10.79～11.95 g/dL)であった。

目標ヘモグロビン濃度維持割合の推移は、本剤投与群では16週まで経時的に上昇し、16週から22週までは50%以上で目標ヘモグロビン濃度を維持し、その後24週以降は20.0～41.5%で目標ヘモグロビン濃度を維持した。一方、エポエチンアルファ製剤投与群では、試験期間を通しておおむね40～70%の間で推移した。

	ヘモグロビン濃度(平均値)の推移は、本剤投与群では、投与開始時(10.88 g/dL (95%信頼区間:10.61~11.15 g/dL))から投与開始後16週(12.31 g/dL (95%信頼区間:12.08~12.55 g/dL))まで緩やかに上昇し、12~22週まで目標ヘモグロビン濃度範囲(12.0 g/dL以上13.0 g/dL以下)内で推移し、24週以降は目標ヘモグロビン濃度範囲下限付近で推移した。一方、エポエチンアルファ製剤投与群では、4週及び6週でヘモグロビン濃度10.0 g/dLを下回ったが、その他の各測定時点及び終了時(又は中止時)のヘモグロビン濃度は目標ヘモグロビン濃度範囲内で推移した。 以上の結果から、本剤の2週に1回又は4週に1回長期皮下投与は、臨床上特に問題となるような安全性上の異常は認めずに、週あたりの投与量を増やすことなく目標ヘモグロビン濃度の維持が可能であることが示唆された。 また、因果関係が否定できない有害事象は、本剤投与群では83例中49例(59.0%)、エポエチンアルファ製剤投与群では33例中13例(39.4%)に認められた。主な有害事象は、本剤投与群では、血圧上昇が20例(24.1%)、高血圧が11例(13.3%)、頭痛が5例(6.0%)であった。エポエチンアルファ製剤投与群では、高血圧が5例(15.2%)、血圧上昇が3例(9.1%)、血中乳酸脱水素酵素増加が2例(6.1%)であった。両群とも、死亡に至った有害事象は認められなかった。
4) 患者・病態別試験	該当資料なし
(6) 治療的使用	
1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	該当資料なし
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物 又は化合物群

ヒトエリスロポエチン製剤

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）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

骨髓において各種血球に分化する多能性幹細胞が存在し、それらが分化・増殖することで赤血球や白血球が産生される。本剤はヒトエリスロポエチン製剤と同様に赤芽球系前駆細胞のエリスロポエチン受容体に特異的に作用し、これを分化・増殖させることで赤血球産生を促進させる²²⁾。

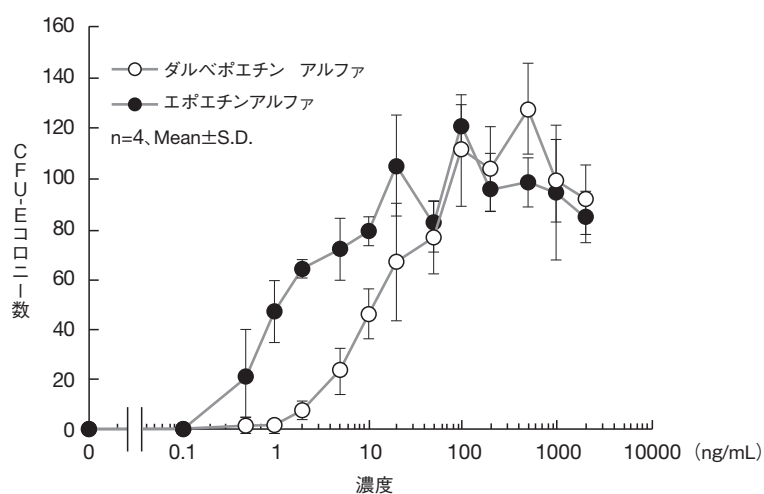
(2) 薬効を裏付ける試験成績

1. 赤芽球系前駆細胞に対する作用 (*in vitro*)^{20,21)}

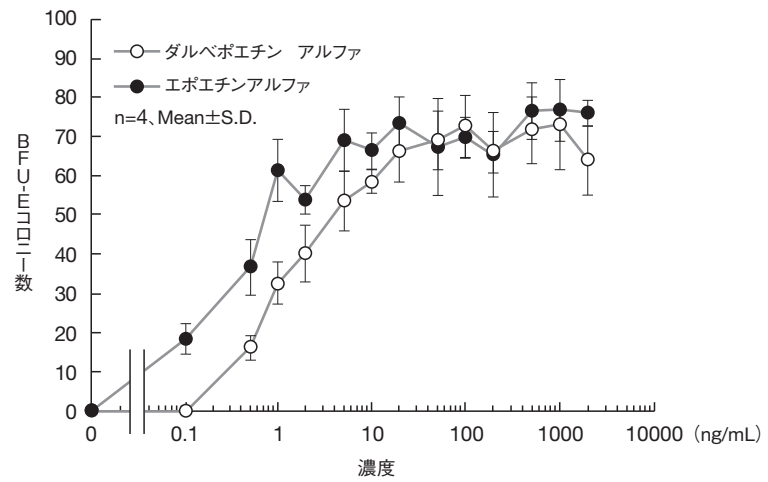
ヒト骨髓単核細胞を用いてダルベポエチン アルファの後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)、前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E)及び赤芽球系前駆細胞混合(E-mix)コロニー形成作用をエポエチンアルファと比較した。その結果、ダルベポエチン アルファは濃度依存的にCFU-E、BFU-E及びE-mixの各赤芽球系コロニーを形成した。CFU-Eアッセイにおいて、ダルベポエチン アルファはエポエチンアルファと同様に赤芽球系コロニーのみを形成し、他の血球系コロニーを形成しなかった。また、各コロニーアッセイにおいて、ダルベポエチン アルファの用量反応曲線はエポエチンアルファに比較して高濃度側にシフトしたが、最大コロニー数については両者で同等であった。

以上の結果から、ダルベポエチン アルファはエポエチンアルファと同様に、各赤芽球系前駆細胞に作用してこれらの細胞を分化増殖させることが示された。

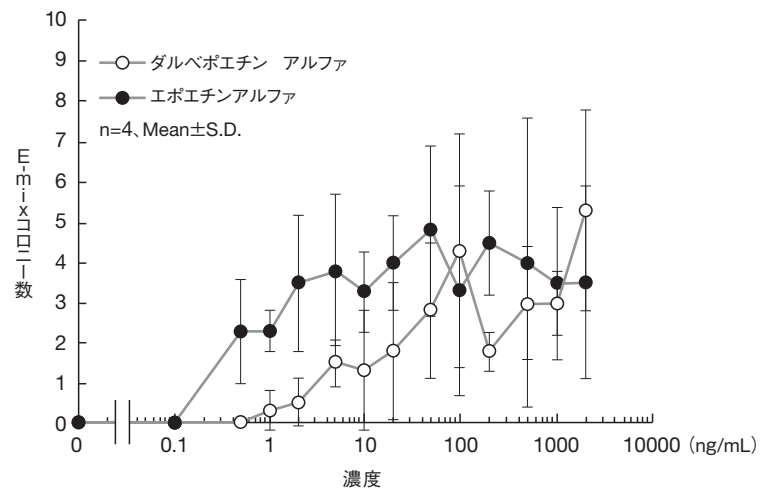
ダルベポエチン アルファ及びエポエチンアルファの
CFU-Eコロニー形成作用の比較²⁰⁾



ダルベポエチン アルファ及びエポエチンアルファの
BFU-Eコロニー形成作用の比較²⁰⁾



ダルベポエチン アルファ及びエポエチンアルファの
E-mixコロニー形成作用の比較²¹⁾

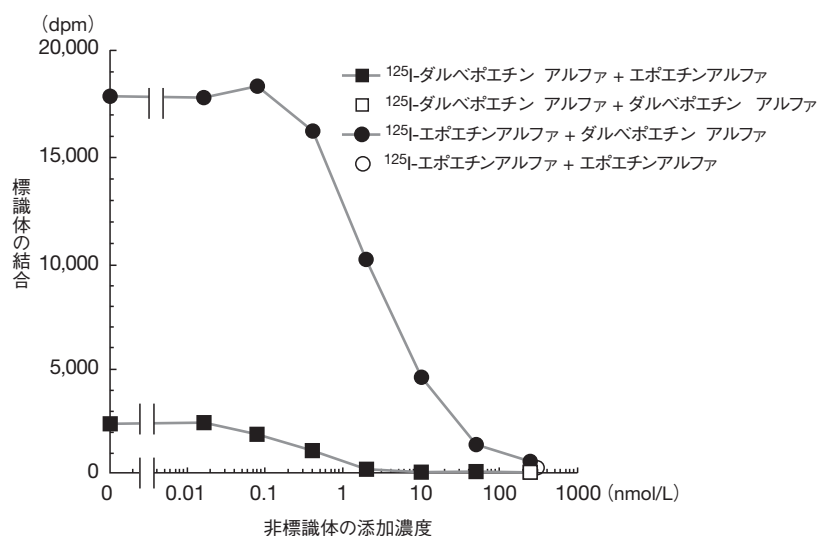


2. ヒトエリスロポエチン受容体に対する親和性 (*in vitro*)^{20,22)}

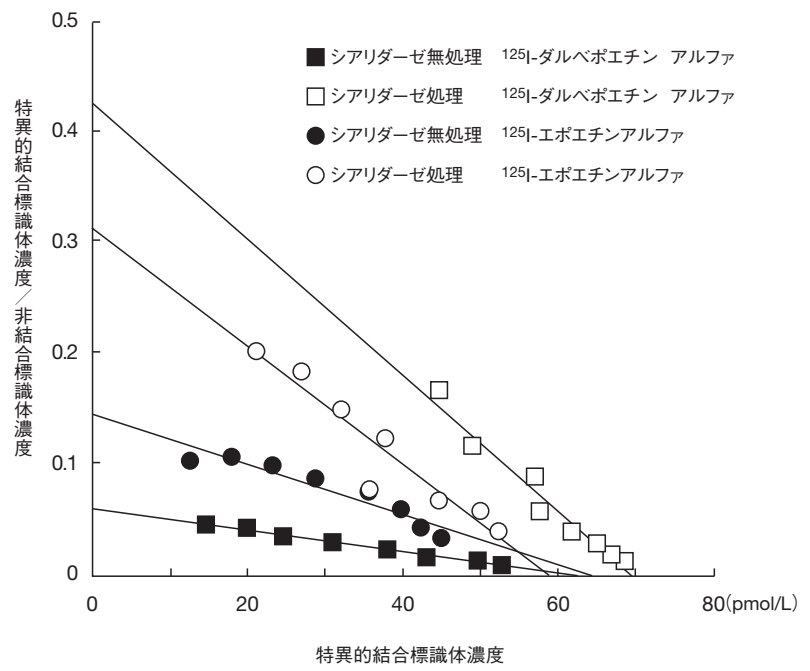
放射性ヨウ素 (^{125}I) で標識したダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファを用いてヒトエリスロポエチン受容体発現細胞株²³⁾に対する親和性を検討した。その結果、ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファは、それぞれお互いの細胞株への結合を競合的に阻害した。さらに、ヒトエリスロポエチン受容体との解離定数 (K_d) をスキッチャード解析により求めた結果、ヒトエリスロポエチン受容体に対して、ダルベポエチン アルファはエポエチン アルファと比較して低親和性を示した (K_d 値: ダルベポエチン アルファ=1,071 pmol/L、エポエチン アルファ=450 pmol/L)。一方、シアリダーゼ処理して分子内糖鎖末端のシアル酸を除去したダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファについても同様に検討したところ、ダルベポエチン アルファとエポエチン アルファはほぼ同等の親和性を示した。

以上の結果から、ダルベポエチン アルファはエポエチン アルファと同様に、ヒトエリスロポエチン受容体と特異的に結合することが示された。また、エポエチン アルファと比較して、ダルベポエチン アルファがヒトエリスロポエチン受容体に対して低親和性を示した理由として、シアル酸含量の増加が示唆された。

ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファ非標識体による ヒトエリスロポエチン受容体の競合的結合阻害²²⁾



ヒトエリスロポエチン受容体スキッチャード解析²⁰⁾

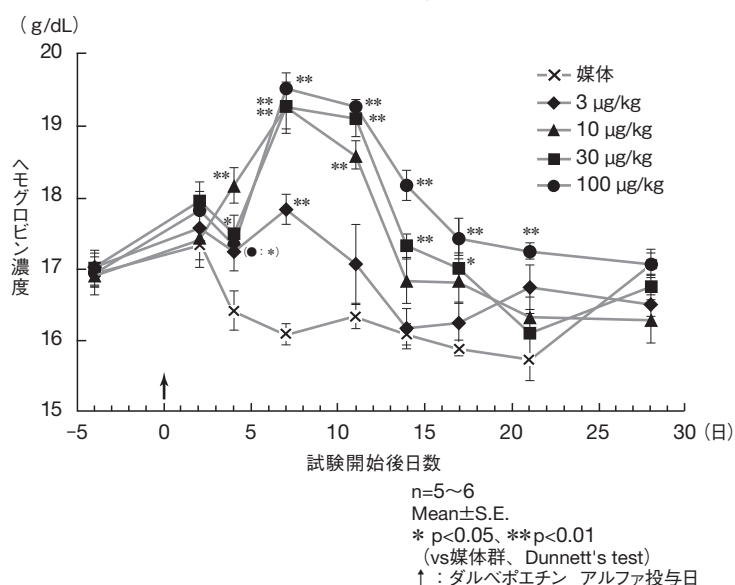


3. 正常動物における赤血球造血作用²⁴⁾

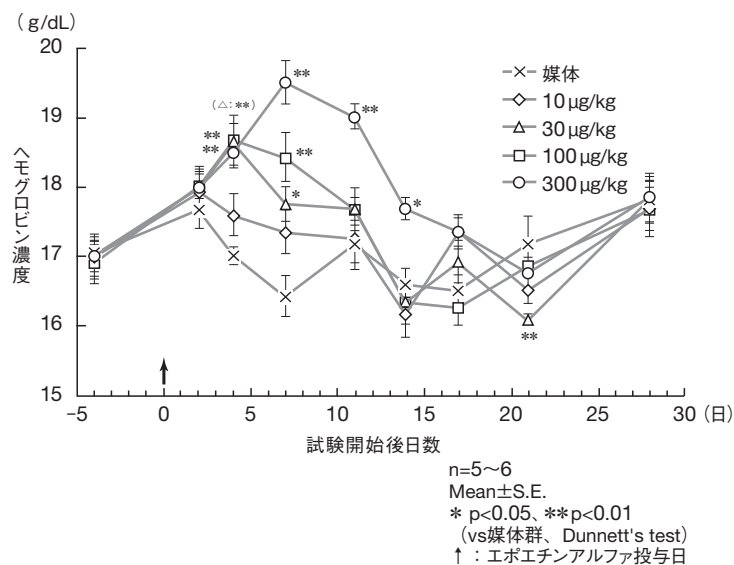
正常雄性BALB/c系マウスにおけるダルベポエチン アルファ及びエポエチンアルファの単回静脈内投与による赤血球造血作用を検討した。その結果、ダルベポエチン アルファ投与群及びエポエチンアルファ投与群ではいずれも投与量に相関したヘモグロビン濃度の上昇が認められた。ダルベポエチン アルファ投与群では同投与量のエポエチンアルファ投与群と比較して、ヘモグロビン濃度がより高値に上昇し、より長期間高値を維持した。

以上の結果から、正常マウスにおいて、ダルベポエチン アルファの赤血球造血作用はエポエチンアルファに比べ、より長期間にわたり持続することが示された

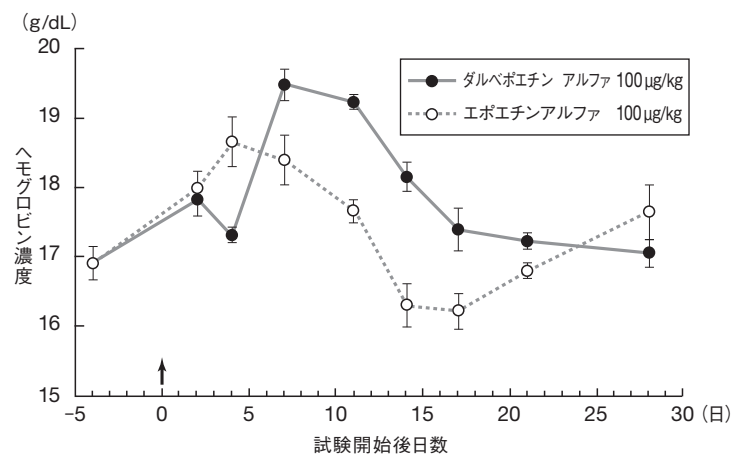
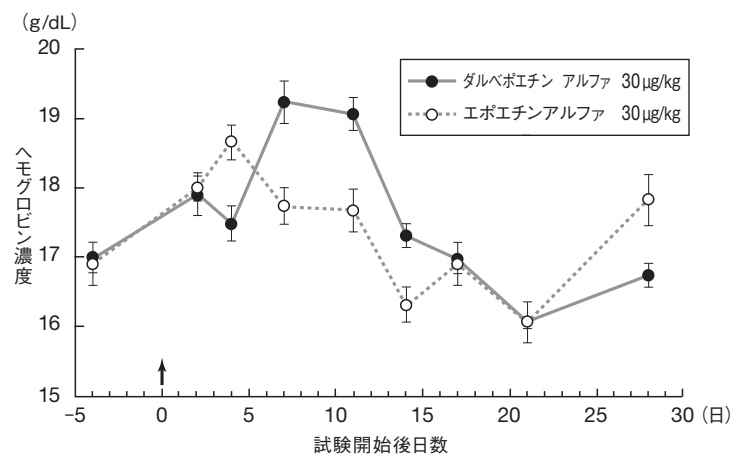
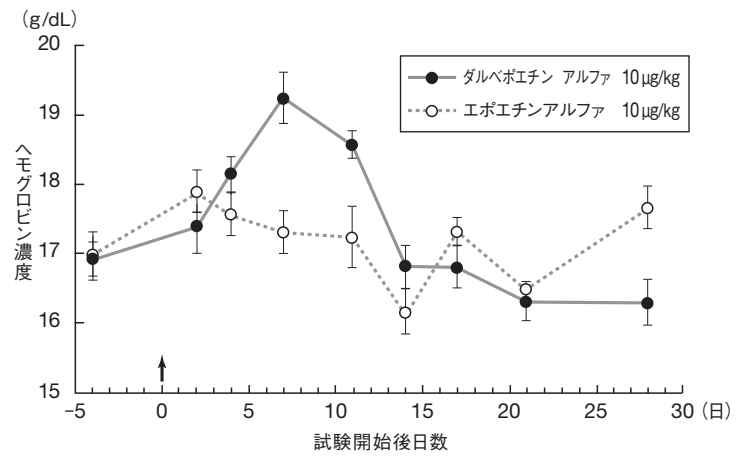
正常マウスにおけるダルベポエチン アルファ単回静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移



正常マウスにおけるエポエチンアルファ単回静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移



正常マウスにおけるダルベポエチン アルファ又は
エポエチンアルファ投与後のヘモグロビン濃度の比較



n=5~6
Mean±S.E.
↑: 試験薬剤投与日

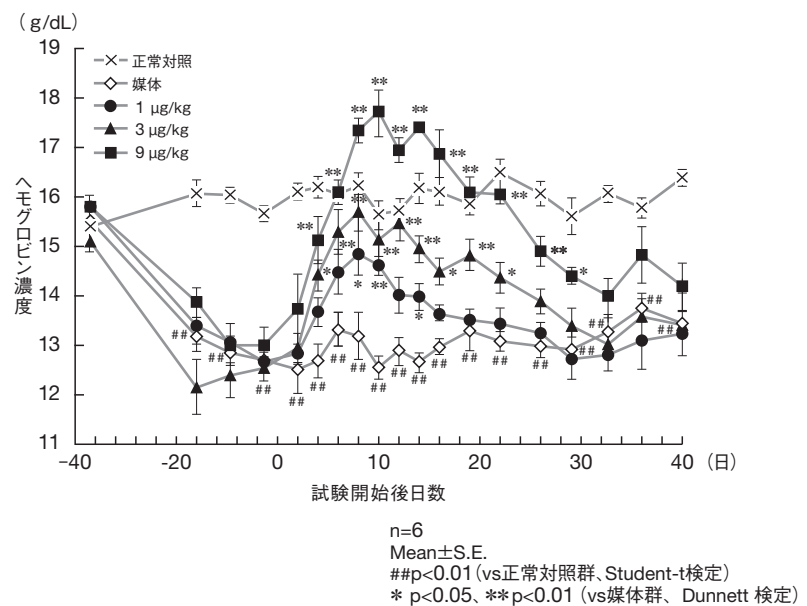
4. 腎性貧血モデル動物における貧血改善効果

(1) シスプラチン惹起腎性貧血ラット^{25,26,27)}における貧血改善効果

① 単回皮下投与による検討

シスプラチンを投与することによって腎性貧血を惹起したモデルラットを用いて、ダルベポエチン アルファの単回皮下投与による貧血改善効果を検討した。その結果、媒体投与群のヘモグロビン濃度は低値のまま推移したのに対し、ダルベポエチン アルファ投与群では投与量に依存してヘモグロビン濃度が増加し、貧血の改善が認められた。

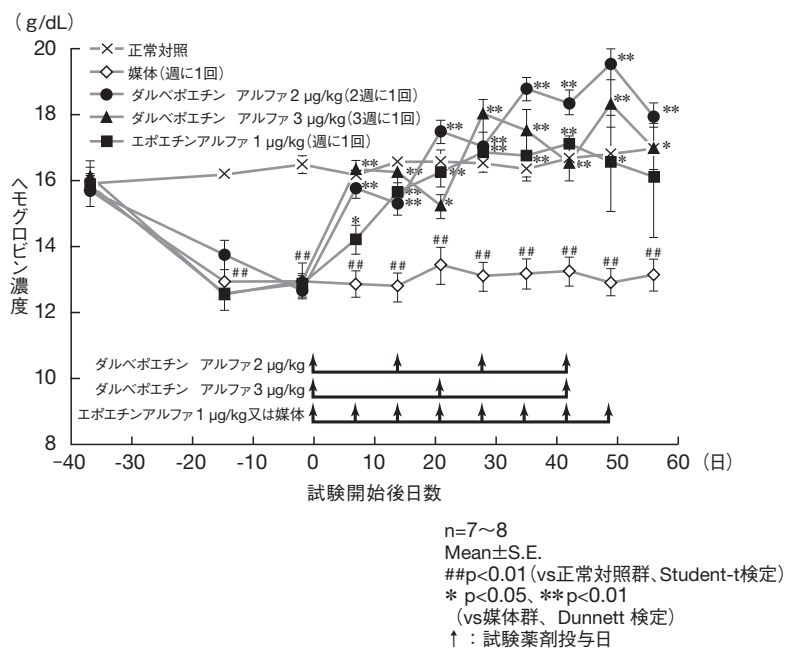
シスプラチン惹起腎性貧血モデルラットにおける ダルベポエチン アルファ単回皮下投与後のヘモグロビン濃度の推移



②週1回反復皮下投与による検討

シスプラチン惹起腎性貧血モデルラットを用いて、ダルベポエチン アルファの2週に1回または3週に1回反復皮下投与による貧血改善効果を検討した。その結果、ダルベポエチン アルファ投与群では、いずれも媒体投与群に比較してヘモグロビン濃度は有意に上昇し、貧血の改善が認められた。

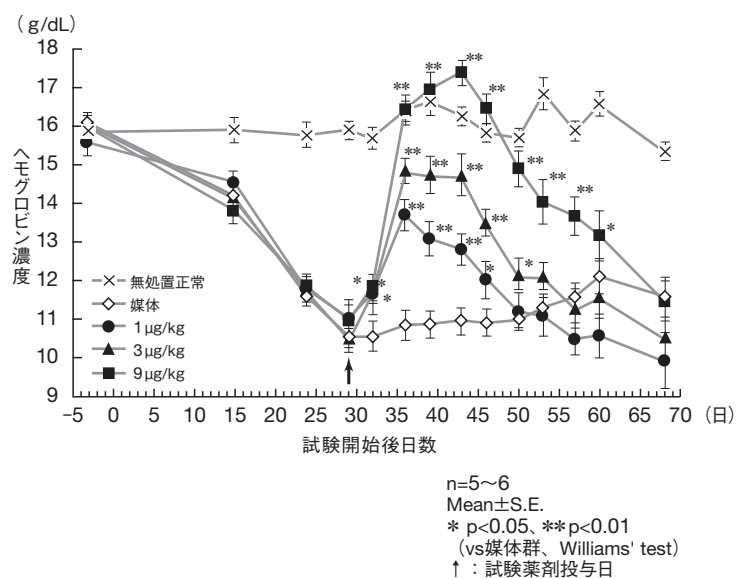
シスプラチン惹起腎性貧血モデルラットにおける ダルベポエチン アルファ反復皮下投与後のヘモグロビン濃度の推移



③単回静脈内投与による検討

シスプラチンを投与することによって腎性貧血を惹起したモデルラットを用いて、ダルベポエチン アルファの単回静脈内投与による貧血改善効果を検討した。その結果、媒体投与群のヘモグロビン濃度は低値のまま推移したのに対し、ダルベポエチン アルファ投与群では投与量に相関してヘモグロビン濃度が増加し、貧血の改善が認められた。

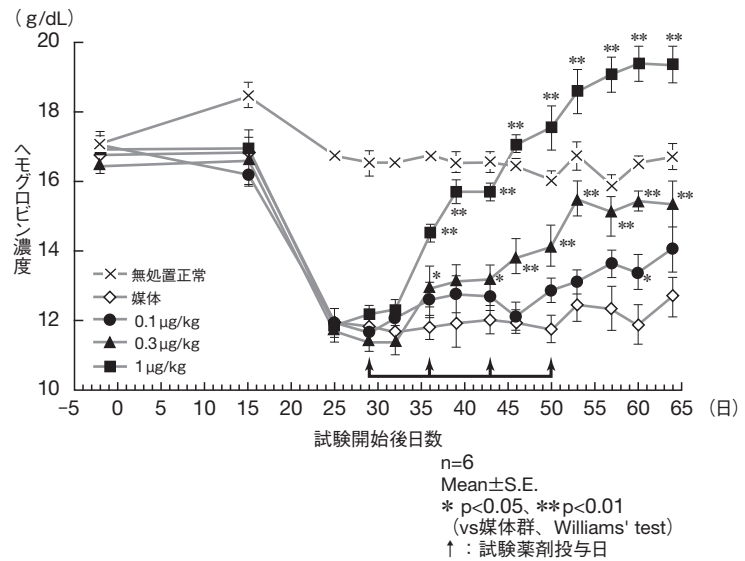
シスプラチン惹起腎性貧血モデルラットにおける
ダルベポエチン アルファ単回静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移



④週1回反復静脈内投与による検討

シスプラチン惹起腎性貧血モデルラットを用いて、ダルベポエチン アルファの週1回反復静脈内投与による貧血改善効果を検討した。その結果、媒体投与群のヘモグロビン濃度は低値のまま推移したのに対し、ダルベポエチン アルファ投与群では投与量に相関してヘモグロビン濃度が増加し、貧血の改善が認められた。

シスプラチン惹起腎性貧血モデルラットにおけるダルベポエチン アルファ
週1回反復静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移

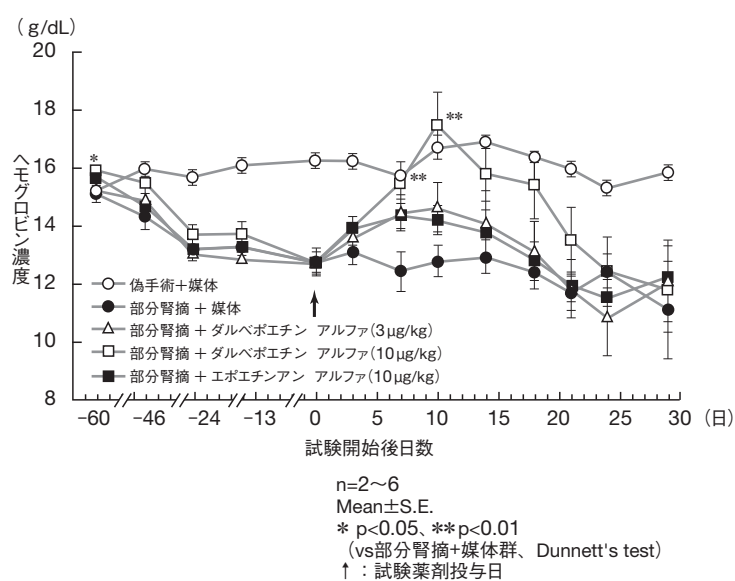


(2) 部分腎摘による腎性貧血ラット^{28,29)}における貧血改善効果

① 単回静脈内投与による検討²⁰⁾

5/6部分腎摘術を施すことで、腎性貧血を惹起したモデルラットを用いて、ダルベポエチン アルファ及びエポエチンアルファの単回静脈内投与による貧血改善効果を検討した。その結果、媒体投与群のヘモグロビン濃度は徐々に低下し低値で推移したのに対し、ダルベポエチン アルファ投与群では投与量に相関してヘモグロビン濃度が増加し、貧血改善効果が認められた。また、3 µg/kgのダルベポエチン アルファは10 µg/kgのエポエチンアルファと同程度の貧血改善効果を示した。

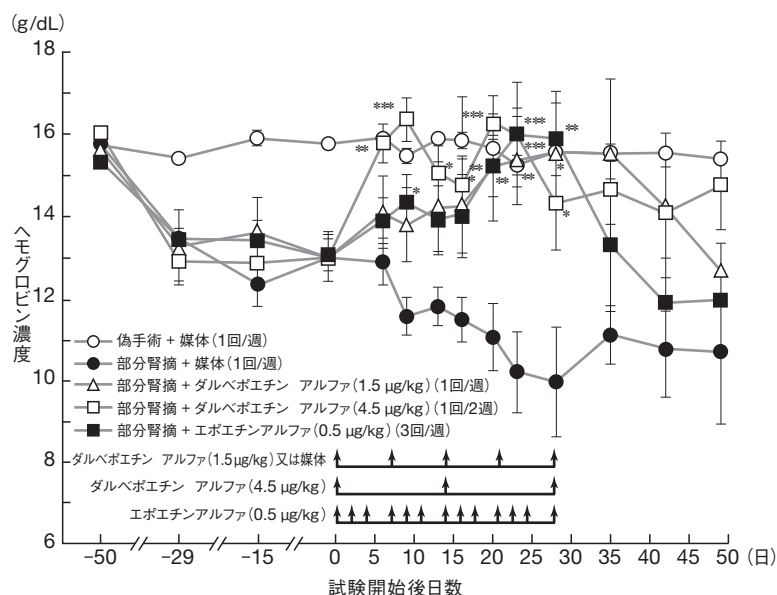
部分腎摘による腎性貧血ラットにおけるダルベポエチン アルファ又はエポエチンアルファ単回静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移



②反復静脈内投与による検討³⁰⁾

部分腎摘した腎性貧血ラットにダルベポエチン アルファ1.5 µg/kgを週1回、4.5 µg/kgを2週に1回、エポエチンアルファ0.5 µg/kgを週3回反復静脈内投与して、貧血改善効果を検討した。その結果、媒体投与群のヘモグロビン濃度は徐々に低下し低値で推移したのに対し、ダルベポエチン アルファ週1回投与群及びエポエチンアルファ投与群では投与開始後上昇した後はほぼ同等のヘモグロビン濃度推移を示し、いずれも顕著な貧血改善が認められた。また、ダルベポエチン アルファ2週に1回投与群では投与開始直後に週1回投与群と比較して急激なヘモグロビン濃度の回復が認められた。これらの結果から、ダルベポエチン アルファ週1回投与時の貧血改善効果は、週あたりの投与量が等しいエポエチンアルファ週3回投与の効果とほぼ同等であることが示された。

部分腎摘による腎性貧血ラットにおけるダルベポエチン アルファ又はエポエチンアルファ反復静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移



n=4~9

Mean±S.E.

* p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001

(部分腎摘 + 媒体群 vs 部分腎摘 + ダルベポエチン アルファ群
及びエポエチンアルファ群, Dunnett's test)

↑: 試験薬剤投与日

(3)作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

静脈内投与：投与直後

皮下投与：Ⅶ.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度 参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

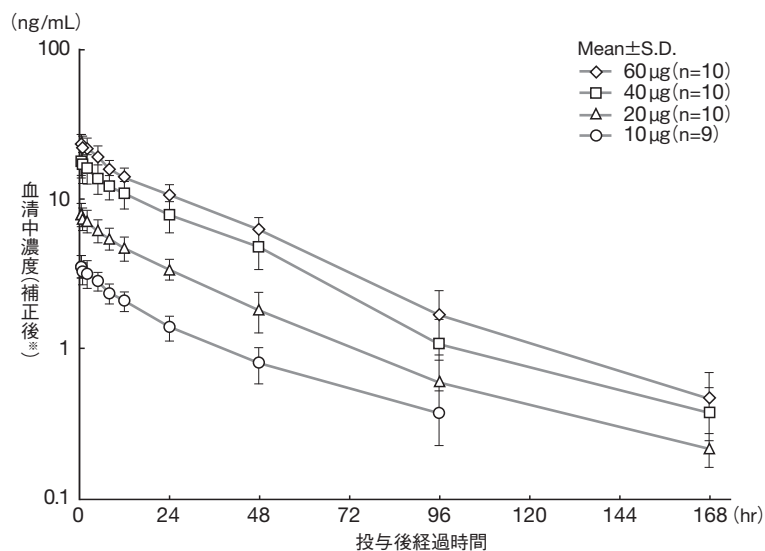
1. 血液透析施行中の腎性貧血患者^{31,32)}

(1) 単回静脈内投与

血液透析施行中の腎性貧血患者39例に本剤10～60 µg又は10例(延べ30例)に本剤90～180 µgをそれぞれ単回静脈内投与したときの血清中濃度を固相酵素結合免疫定量法(enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA)により測定した。その結果、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。

投与量10～60 µgの範囲内では、AUCは投与量にほぼ比例して増加し、消失半減期($t_{1/2}$)、クリアランス(CL)及び定常状態における分布容積(V_{ss})の平均値には顕著な投与量依存性は認められなかった。投与量90～180 µgの範囲では、投与量の増加に伴ってCLは若干低下する傾向がみられたが、 $t_{1/2}$ 及び V_{ss} の平均値には顕著な投与量依存性は認められなかった。以上の結果から、本剤の薬物動態は、投与量に対してほぼ線形であることが確認された。

単回静脈内投与後の血清中濃度推移(投与量：10～60 µg)

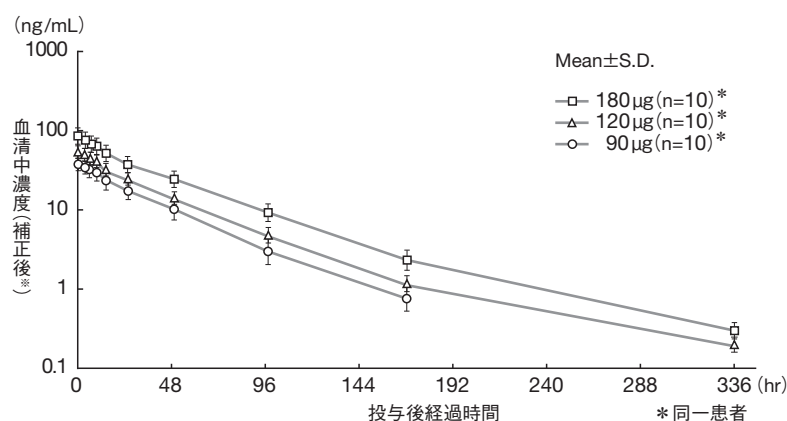


単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ(投与量：10～60 µg)

投与量 (µg)	10	20	40	60
患者数	9	10	10	10
$t_{1/2}$ (hr)	38.59±18.48	34.54±6.42	32.11±5.44	32.58±5.33
AUC (ng·hr/mL)	125.2±39.3	268.2±56.8	602.8±159.0	817.6±133.3
CL (mL/hr/body)	87.49±28.32	77.21±14.15	70.13±16.50	75.17±12.28
V_{ss} (mL/body)	3,970±826	3,330±593	2,851±476	3,184±592

Mean±S.D.

単回静脈内投与後の血清中濃度推移 (投与量: 90～180 µg)



単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ (投与量: 90～180 µg)

投与量 (µg)	90	120	180
患者数	10*	10*	10*
$t_{1/2}$ (hr)	45.37 ± 13.23	48.67 ± 10.02	47.02 ± 6.31
AUC (ng·hr/mL)	1,465.9 ± 335.4	2,075.2 ± 419.9	3,540.9 ± 694.2
CL (mL/hr/body)	64.07 ± 13.22	59.85 ± 11.33	52.69 ± 10.83
V_{ss} (mL/body)	2,947 ± 623	2,962 ± 560	2,785 ± 545

*同一患者

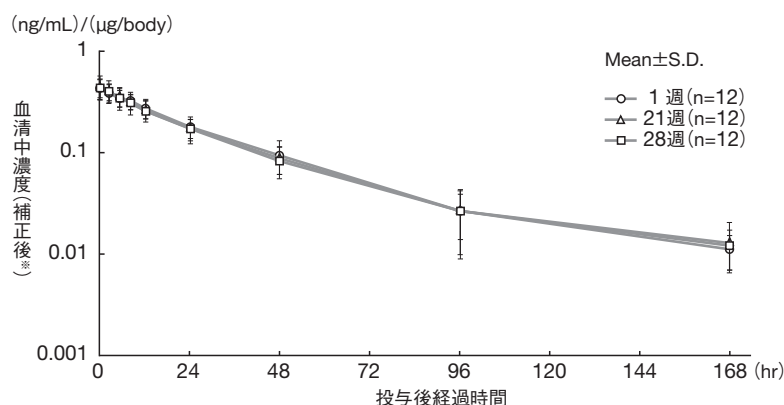
Mean ± S.D.

※本試験で用いた測定法ではダルベポエチン アルファと内因性エリスロポエチンとの分別定量が不可能であるため、各時点で得られた濃度値から投与前濃度値 (内因性エリスロポエチンのダルベポエチン アルファ相当濃度) を減じることによって得られた値を補正後血清中濃度とした^{33,34)}。

(2) 反復静脈内投与³⁵⁾

血液透析施行中の腎性貧血患者12例に本剤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10～180 µg反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度は定常状態に到達し、蓄積性を示さないことが確認された。

反復静脈内投与の血中濃度推移 (投与量: 10～60 µg)



各採血時期の投与量 (Mean ± S.D.) は、1 週、21 週及び 28 週で、それぞれ 23.33 ± 4.92 µg、23.33 ± 7.78 µg 及び 23.33 ± 7.78 µg であった。

反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ

採血時期	1週	21週	28週
患者数	12	12	12
$t_{1/2}$ (hr)	33.14±8.62	39.13±12.87	42.09±10.21
AUC (ng·hr/mL)	320.3±91.4	292.2±111.2	288.4±100.2
nAUC (ng·hr/mL/(μ g/body))	14.07±4.32	12.92±4.15	12.90±3.85
CL (mL/hr/body)	76.90±21.46	83.89±23.06	83.48±22.63
V_0 (mL/body)	2,310±482	2,425±542	2,361±616
V_{ss} (mL/body)	2,973±653	3,499±824	3,663±947
MRT (hr)	40.39±9.14	44.21±12.52	45.45±9.32

21及び28週のAUCはAUC_{0-t}をそれぞれ示した。

Mean±S.D.

nAUC:投与量により補正したAUC

※本試験で用いた測定法ではダルベポエチン アルファと内因性エリスロポエチンとの分別定量が不可能であるため、各時点で得られた濃度値から投与前濃度値(内因性エリスロポエチンのダルベポエチン アルファ相当濃度)を減じることによって得られた値を補正後血清中濃度とした。

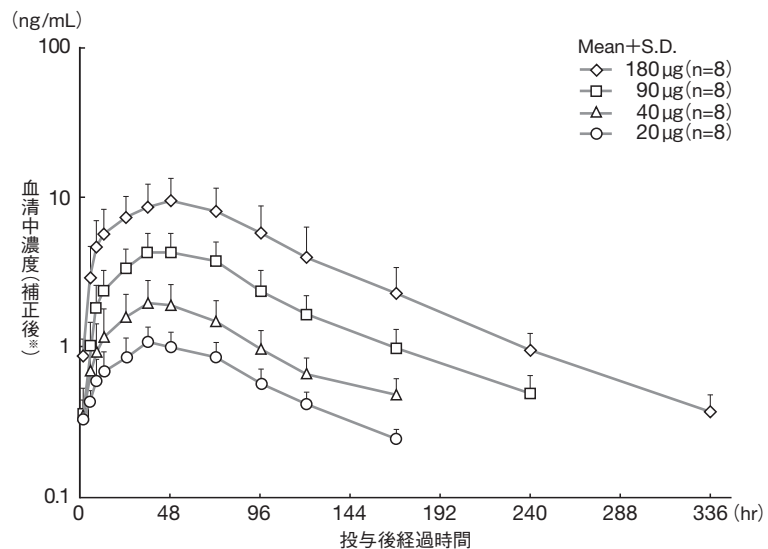
2. 腹膜透析施行中の腎性貧血患者

(1) 単回皮下投与¹⁰⁾

腹膜透析施行中の腎性貧血患者32例に本剤20～180 µgを単回皮下投与したときの血清中濃度をELISAにより測定した。その結果、血清中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。 C_{max} 及びAUCの平均値は、投与量にほぼ比例し、その他のパラメータ(t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、CL/f、 V_z/f 、MRT)の平均値は、投与量によらずほぼ一定の値を示した。

以上の結果から、本剤の薬物動態は、投与量に対してほぼ線形であることが確認された。

単回皮下投与後の血清中濃度推移 (投与量: 20～180 µg)



*20 µg群の投与5時間後及び投与168時間後、40 µg群の投与5時間後及び投与168時間後、90 µg群の投与36時間後及び投与240時間後は、それぞれ7例

※本試験で用いた測定法ではダルベポエチン アルファと内因性エリスロポエチンとの分別定量が不可能であるため、各時点で得られた濃度値から投与前濃度値(内因性エリスロポエチンのダルベポエチン アルファ相当濃度)を減じることによって得られた値を補正後血清中濃度とした。

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (投与量: 20～180 µg)

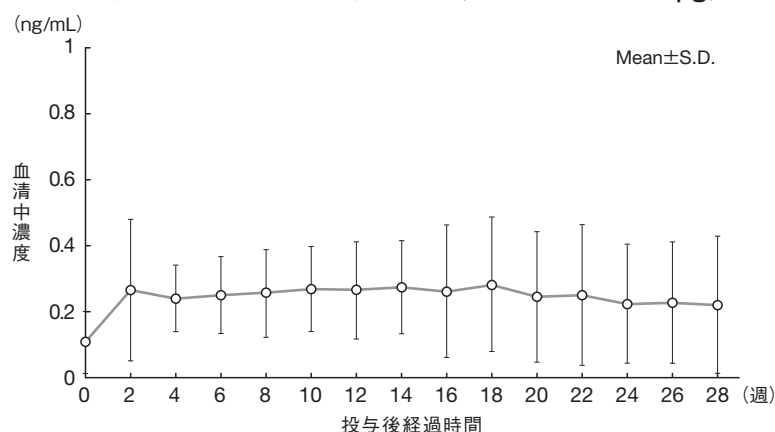
投与量 (µg)	20	40	90	180
患者数	8	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	1.085±0.281	1.974±0.791	4.361±1.410	9.357±3.725
t_{max} (hr)	40.5±6.2	40.5±6.2	46.5±11.9	45.0±5.6
$t_{1/2}$ (hr)	61.89±21.76	79.74±34.83	66.38±17.73	76.93±25.01
AUC (ng·hr/mL)	122.3±23.2	230.0±87.5	500.9±158.1	1,133.5±393.9
CL/f (mL/hr)	169.96±39.79	213.36±127.96	199.55±72.87	174.87±54.57
V_z/f (mL)	14,968±5,687	20,934±6,856	19,062±8,751	20,334±11,243
MRT (hr)	103.6±29.3	115.7±32.3	106.3±19.8	110.2±21.2

Mean±S.D.

(2) 反復皮下投与⁹⁾

腹膜透析施行中の腎性貧血患者89例に本剤60 µgの2週に1回皮下投与を開始し、目標ヘモグロビン濃度(11.0 g/dL以上13.0 g/dL以下)を維持するように、60～180 µgを2週又は4週に1回に適宜調整した結果、血清中トラフ濃度に顕著な変動は認められなかった。

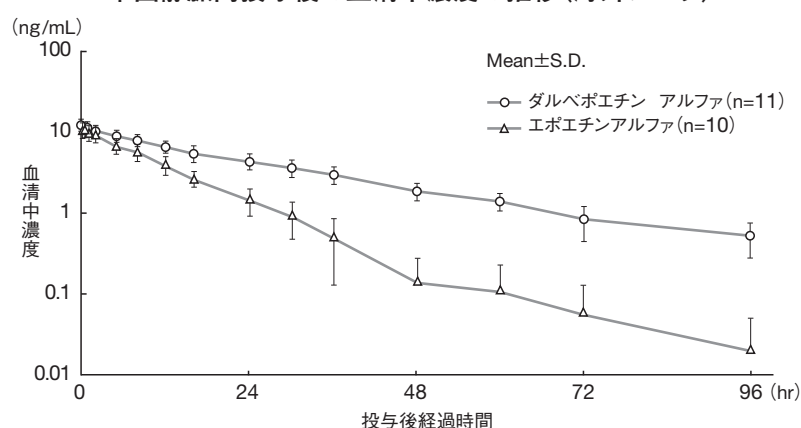
反復皮下投与の血清中濃度推移(投与量:60～180 µg)



(3) 単回静脈内投与(海外データ)³⁶⁾

腹膜透析患者を対象にダルベポエチン アルファ0.5 µg/kg及びエポエチンアルファ100 IU/kgを単回静脈内投与後の血清中濃度を検討した結果、投与直後の血清中濃度はほぼ同様であったが、ダルベポエチン アルファ投与後の血清中濃度の消失はエポエチンアルファ投与後よりも緩徐であった。

単回静脈内投与後の血清中濃度の推移(海外データ)



単回静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較

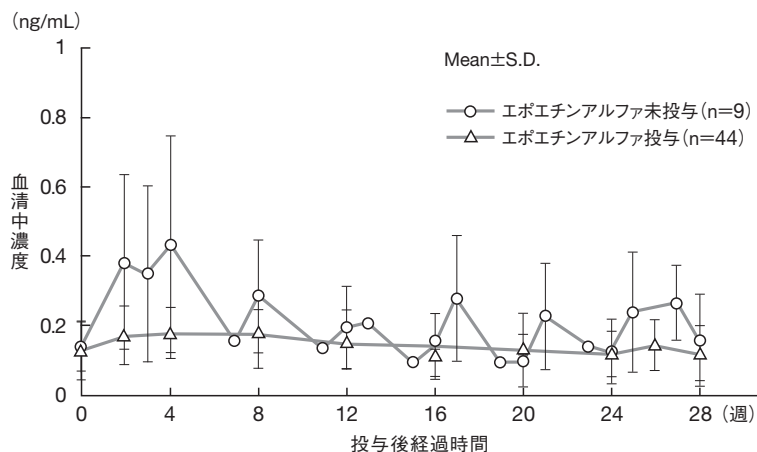
薬 剤	ダルベポエチン アルファ	エポエチンアルファ
例数	11	10
$t_{1/2}$ (hr)	25.3±2.2	8.5±2.4
AUC ₍₀₋₉₆₎ (ng・hr/mL)	291.0±7.6	131.9±8.3
CL (mL/hr/kg)	1.6±0.3	4.0±0.3
V _{ss} (mL/kg)	52.4±2.0	48.7±2.1

Mean ± S.E.

(4) 反復静脈内投与³⁷⁾

腹膜透析施行中の腎性貧血患者53例（エポエチンアルファ未投与群9例、エポエチンアルファ投与群44例）を対象に目標ヘモグロビン濃度（11.0 g/dL以上13.0 g/d L以下）に保つよう本剤を10～180 μ gの範囲で調整しながら26～28週間反復静脈内投与した結果、エポエチンアルファ未投与群、エポエチンアルファ投与群いずれも血清トラフ濃度に顕著な変動は認められなかった。

反復静脈内投与の血清中濃度推移 (投与量: 10～180 μ g)

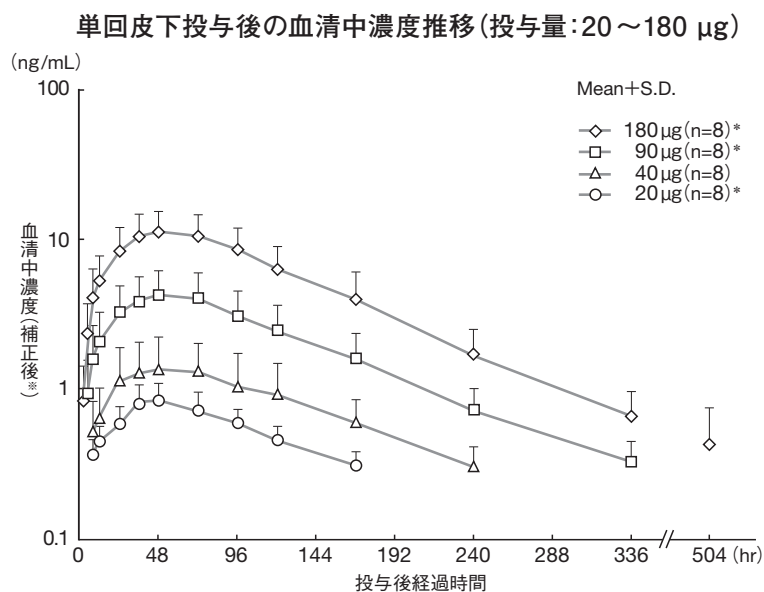


3. 保存期慢性腎臓病腎性貧血患者

(1) 単回皮下投与¹⁰⁾

透析導入前の慢性腎不全患者32例に本剤20～180 µgを単回皮下投与したときの血清中濃度をELISAにより測定した。その結果、血清中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。 C_{max} 及びAUCの平均値は、投与量にほぼ比例し、その他のパラメータ(t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、CL/f、 V_z/f 、MRT)の平均値は、投与量によらずほぼ一定の値を示した。

以上の結果から、本剤の薬物動態は、投与量に対してほぼ線形であることが確認された。



*20 µg群の投与8時間後及び投与12時間後、90 µg群の投与336時間後、180 µg群の投与504時間後は、各群7例

※本試験で用いた測定法ではダルベポエチン アルファと内因性エリスロポエチンとの分別定量が不可能であるため、各時点で得られた濃度値から投与前濃度値 (内因性エリスロポエチンのダルベポエチン アルファ相当濃度) を減じることによって得られた値を補正後血清中濃度とした。

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (投与量: 20～180 µg)

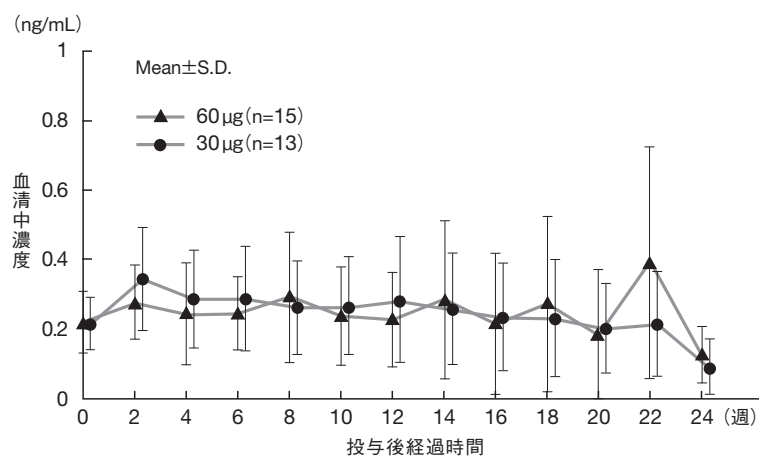
投与量 (µg)	20	40	90	180
患者数	8	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	0.882±0.276	1.521±0.866	4.356±1.964	11.641±4.657
t_{max} (hr)	45.0±5.5	52.5±16.9	46.5±4.2	52.5±18.1
$t_{1/2}$ (hr)	95.61±31.13	98.28±26.86	77.09±34.30	82.82±16.27
AUC (ng·hr/mL)	137.7±41.3	247.2±104.9	651.6±262.6	1,675.4±668.0
CL/f (mL/hr)	159.32±56.03	196.54±100.32	157.25±55.84	122.33±45.06
V_z/f (mL)	20,609±5,260	29,086±17,597	18,470±12,262	14,656±6,137
MRT (hr)	152.5±32.9	162.8±41.7	133.6±34.7	124.1±14.1

Mean±S.D.

(2) 反復皮下投与³⁸⁾

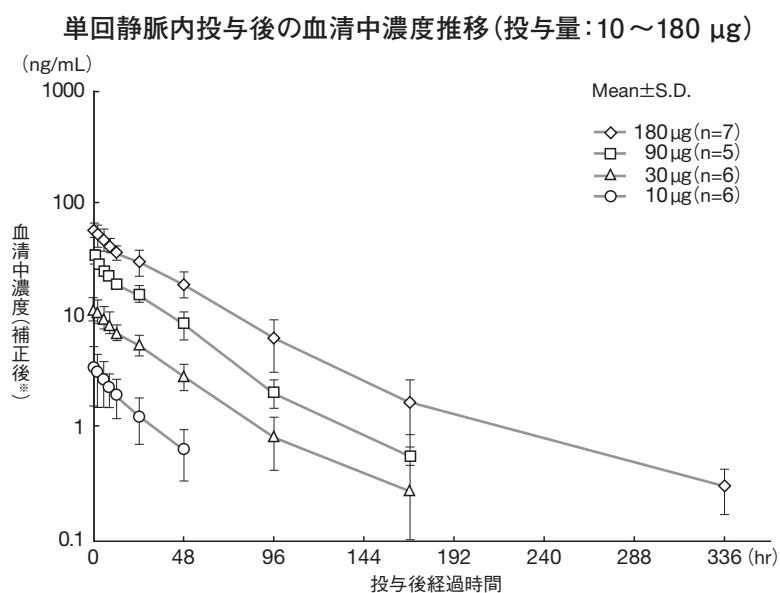
施行導入前慢性腎不全患者28例を本剤30 µg投与群、60 µg投与群に無作為に割り付け2週に1回皮下投与を開始し、目標ヘモグロビン濃度 (11.0 g/dL以上12.0 g/d L以下) を維持するように、15～180 µgを2週又は4週に1回に適宜調整しながら22～24週間反復皮下投与した結果、各時点間における血清中トラフ濃度に顕著な変動は認められなかった。

反復皮下投与の血清中濃度推移 (投与量: 15～180 µg)



(3) 単回静脈内投与¹¹⁾

腎性貧血を合併する保存期慢性腎不全患者24例に本剤10～180 µgを単回静脈内投与したときの血清中濃度をELISAにより測定した。その結果、血清中濃度は投与量の増加に伴い上昇した。AUCの平均値は投与量にほぼ比例して増加し、 V_0 及び V_{ss} の平均値は、各投与群間で同様な値であった。10 µg投与時の血清中濃度は、解析に利用可能であった消失相におけるデータが限られ、 $t_{1/2}$ 及びMRTを過小評価、CLを過大評価する結果となったことを考慮すると、 $t_{1/2}$ 、MRT 及びCLに顕著な投与量依存性はないと考えられたことから、本剤の薬物動態は、投与量に対してほぼ線形であることが確認された。



※本試験で用いた測定法ではダルベポエチン アルファと内因性エリスロポエチンとの分別定量が不可能であるため、各時点で得られた濃度値から投与前濃度値 (内因性エリスロポエチンのダルベポエチン アルファ相当濃度) を減じることによって得られた値を補正後血清中濃度とした。

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ (投与量: 10～180 µg)

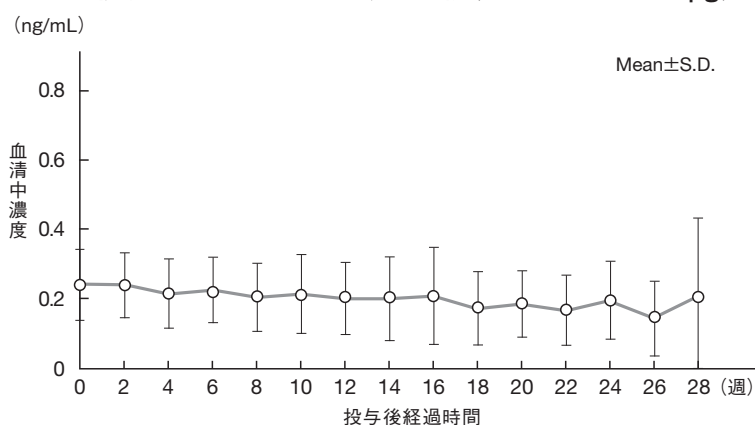
投与量 (µg)	10	30	90	180
患者数	6	6	5	7
$t_{1/2}$ (hr)	24.68 ± 3.93	35.52 ± 5.97	42.80 ± 20.41	45.44 ± 14.01
AUC (ng·hr/mL)	100.0 ± 47.4	431.7 ± 119.0	1,157.1 ± 213.4	2,518.7 ± 684.0
CL (mL/hr)	120.50 ± 58.28	73.10 ± 16.13	79.89 ± 14.52	75.22 ± 16.67
V_0 (mL)	3,589 ± 2,113	2,405 ± 556	2,606 ± 637	2,942 ± 453
V_{ss} (mL)	3,954 ± 1,760	3,109 ± 527	3,537 ± 856	3,803 ± 659
MRT (hr)	33.8 ± 4.5	43.6 ± 8.3	44.9 ± 10.6	52.3 ± 11.9

Mean ± S.D.

(4) 反復静脈内投与¹⁷⁾

腎性貧血を合併する保存期慢性腎不全患者34例に本剤の30 µg 2週に1回静脈内投与を開始し、目標ヘモグロビン濃度(11.0 g/dL以上13.0 g/dL以下)を維持するように、15～180 µgを2週又は4週に1回に適宜調整しながら26～28週間反復静脈内投与した結果、各時点間における血清中トラフ濃度に顕著な変動は認められなかった。

反復静脈内投与の血清中濃度推移(投与量:15～180 µg)



4. 小児〈海外データ〉³⁹⁾

海外において、小児(1～16歳)の慢性腎不全患者に本剤0.5 µg/kgを単回静脈内投与した試験と成人に対し同用量(0.5 µg/kg)を単回静脈内投与した試験を用いて、小児と成人との薬物動態パラメータを比較した。その結果、平均分布容積(V_{ss})は小児と成人でほぼ同様であった。小児の平均CLは成人よりも若干大きな値であったが、顕著な差異ではなかった。

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較(投与量:0.5 µg/kg)

	小児試験	成人試験
患者数	10	11
年 齢	10.6±4.93	54.7±15.5
$t_{1/2}$ (hr)	22.1±4.83	23.8±8.25
AUC (ng・hr/mL)	233±55.7	311±47.8
CL (mL/hr/kg)	2.29±0.564	1.64±0.234
V_{ss} (mL/kg)	80.8±32.5	51.0±9.15

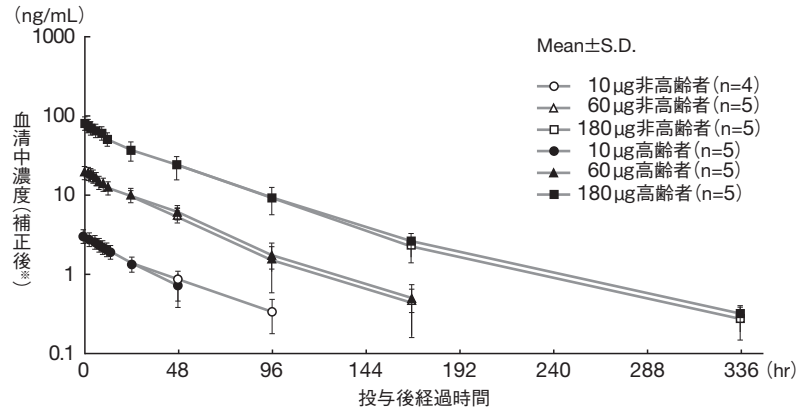
Mean±S.D.

5. 高齢者

(1) 血液透析施行中の腎性貧血患者⁴⁰⁾

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施された単回静脈内投与の2試験で、高齢者と定義される65歳以上及び非高齢者の65歳未満で分類して検討した結果、同じ投与量群の血清中濃度推移はほぼ重なっており、高齢者と非高齢者の差異は認められなかった。また、薬物動態パラメータには高齢者と非高齢者の差異は認められなかった。

単回静脈内投与時の高齢者及び非高齢者における血清中濃度推移



単回静脈内投与時の高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

投与量 (µg)		10	60	180
患者数 (<65/≥65)	年齢	4/5	5/5	5/5
$t_{1/2}$ (hr)	<65	41.37 ± 16.04	32.77 ± 4.22	44.32 ± 8.05
	≥65	36.37 ± 21.82	32.39 ± 6.79	49.71 ± 2.59
AUC (ng·hr/mL)	<65	131.6 ± 44.0	845.0 ± 112.8	3,448.8 ± 1,002.6
	≥65	120.0 ± 39.4	790.2 ± 159.3	3,632.9 ± 240.8
CL (mL/hr/body)	<65	83.16 ± 29.03	72.05 ± 9.83	55.67 ± 15.22
	≥65	90.95 ± 30.64	78.30 ± 14.77	49.71 ± 3.16
V_{ss} (mL/body)	<65	4,188 ± 550	3,162 ± 613	2,830 ± 716
	≥65	3,795 ± 1,027	3,205 ± 642	2,740 ± 387

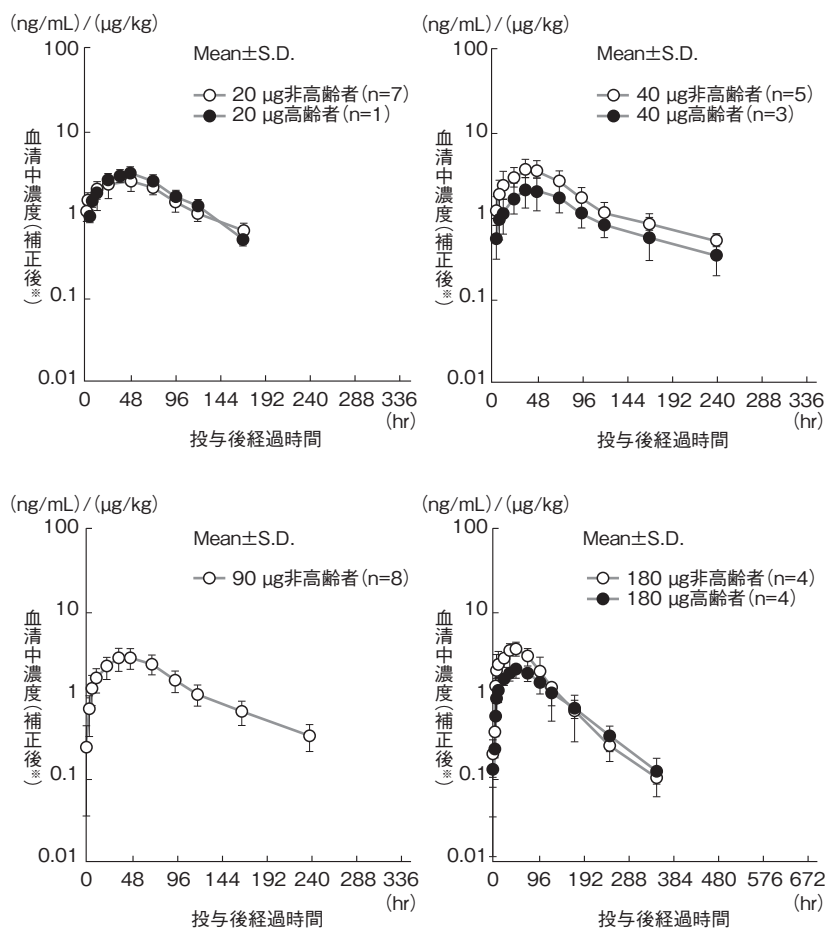
Mean ± S.D.

※本試験で用いた測定法ではダルベポエチン アルファと内因性エリスロポエチンとの分別定量が不可能であるため、各時点で得られた濃度値から投与前濃度値(内因性エリスロポエチンのダルベポエチン アルファ相当濃度)を減じることによって得られた値を補正後血清中濃度とした。

(2) 腹膜透析施行中の腎性貧血患者⁴¹⁾

腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施された単回皮下投与試験で、高齢者と定義される65歳以上及び非高齢者の65歳未満で分類して検討した結果、高齢者と非高齢者で顕著な差は認められなかった。

単回皮下投与時の高齢者及び非高齢者における血清中濃度推移



※体重あたりの投与量で補正して得られた値を補正後血清中濃度とした。

単回皮下投与時の高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

投与量 (μg)		20	40	90	180
患者数 (<65/≥65)	年齢	7/1	5/3	8/0	4/4
nC _{max} (ng/mL/(μg/kg))	<65	2.891±0.685	3.461±1.339	2.846±0.771	3.785±0.613
	≥65	3.099	1.992±0.780	—	2.088±0.361
t _{max} (hr)	<65	39.4±5.9	40.8±6.6	46.5±11.9	45.0±6.0
	≥65	48.0	40.0±6.9	—	45.0±6.0
t _{1/2} (hr)	<65	64.76±21.80	74.63±39.17	66.38±17.73	81.25±25.06
	≥65	41.76	88.26±31.66	—	72.61±27.96
nAUC (ng·hr/mL/(μg/kg))	<65	328.3±45.4	384.4±166.3	327.5±86.8	412.3±91.0
	≥65	331.1	265.4±120.9	—	298.9±59.4
CL/f (mL/hr/kg)	<65	3.10±0.45	3.34±2.30	3.26±0.90	2.51±0.52
	≥65	3.02	4.38±2.10	—	3.45±0.70
V _z /f (mL/kg)	<65	287±94	281±59	305±107	305±136
	≥65	182	509±140	—	364±167
MRT (hr)	<65	106.5±30.3	107.1±32.0	106.3±19.8	97.5±10.7
	≥65	83.2	130.1±33.5	—	122.8±22.5

nC_{max}: 体重あたりの投与量により補正したC_{max}

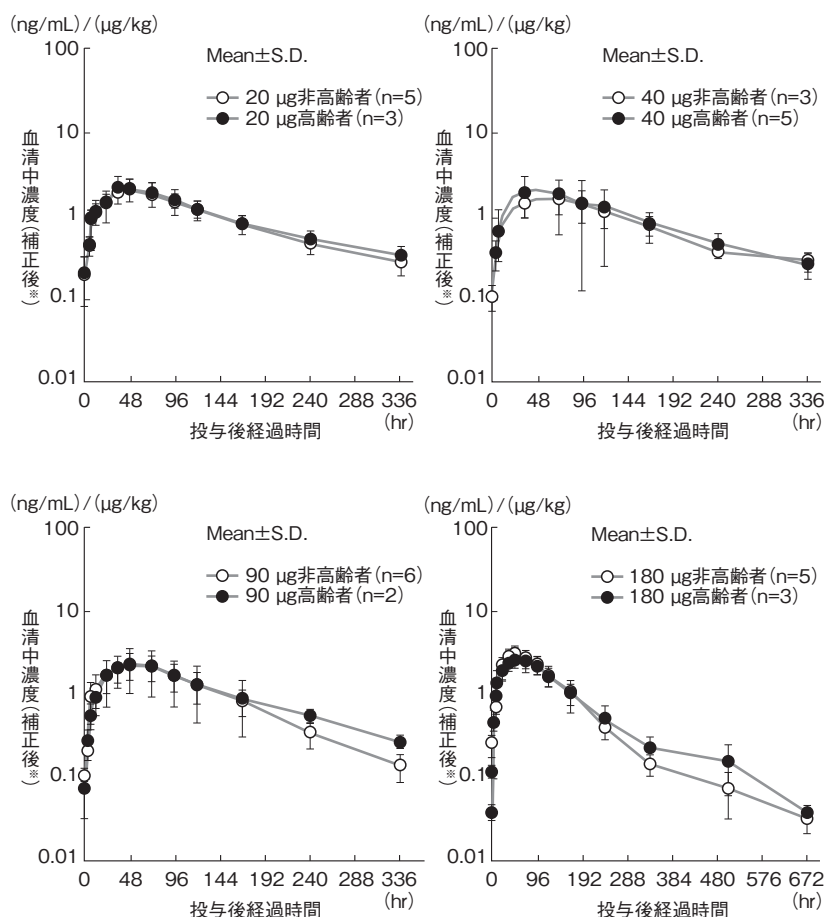
Mean±S.D.

nAUC: 体重あたりの投与量により補正したAUC

(3) 透析導入前の慢性腎不全患者⁴¹⁾

透析導入前の慢性腎不全患者を対象に実施された単回皮下投与試験で、高齢者と定義される65歳以上及び非高齢者の65歳未満で分類して検討した結果、薬物動態パラメータには高齢者と非高齢者で顕著な差は認められなかった。

単回皮下投与時の高齢者及び非高齢者における血清中濃度推移



※体重あたりの投与量で補正して得られた値を補正後血清中濃度とした。

単回皮下投与時の高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

投与量 (μg)		20	40	90	180
患者数 (<65/≥65)	年齢	5/3	3/5	6/2	5/3
nC _{max} (ng/mL/(μg/kg))	<65	2.159±0.539	1.669±0.936	2.329±0.803	3.188±0.771
	≥65	2.269±0.711	2.084±0.992	2.334±1.254	2.741±0.510
t _{max} (hr)	<65	45.6±5.3	52.0±18.3	48.0±0.0	55.2±23.4
	≥65	44.0±6.9	52.8±18.2	42.0±8.5	48.0±0.0
t _{1/2} (hr)	<65	88.11±24.34	107.27±40.18	64.84±18.78	82.33±20.34
	≥65	108.13±42.79	92.88±18.93	113.83±53.62	83.64±9.85
nAUC (ng·hr/mL/(μg/kg))	<65	333.9±51.8	292.2±117.1	338.7±105.1	438.6±103.2
	≥65	358.7±122.0	329.6±116.4	385.7±159.2	430.2±106.7
CL/f (mL/hr/kg)	<65	3.06±0.56	3.78±1.36	3.17±0.87	2.38±0.53
	≥65	3.08±1.30	3.41±1.40	2.83±1.17	2.42±0.61
V _z /f (mL/kg)	<65	383±88	599±307	305±139	277±68
	≥65	445±116	472±240	511±411	298±110
MRT (hr)	<65	145.7±33.3	176.6±63.3	120.9±20.6	118.4±15.1
	≥65	164.0±35.3	154.5±28.5	171.8±49.5	133.6±4.6

nC_{max}: 体重あたりの投与量により補正した C_{max}

nAUC: 体重あたりの投与量により補正した AUC

Mean±S.D.

6. 腎障害患者

臨床で投与対象となる患者が透析施行中の高度な腎機能障害を有する患者であることから、腎障害の程度が本剤の薬物動態に与える影響を検討する目的での試験は実施していない。

7. 肝障害患者

実施した臨床試験における除外基準に肝機能に関する事項があり、本剤は高度な肝障害を有する患者には投与されていない。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団(ポピュレーション) 解析により判明した薬物 体内動態変動要因^{10,11,12,42)}

慢性腎不全患者及び腹膜透析患者を対象とした静脈内又は皮下投与時の PPK 解析結果において、静脈内投与時のクリアランス(CL)及び中央コンパートメントの分布容積(V_i)、皮下投与時のみかけのクリアランス(CL/f)及びみかけの分布容積(V/f)の一部に体重が影響を及ぼした。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

2-コンパートメントモデルの混合誤差モデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

47.7% (皮下投与時)

(4) 消失速度定数	該当資料なし
(5) クリアランス	VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度 参照
(6) 分布容積	VII.1.(3)臨床試験で確認された血中濃度 参照
(7) 血漿蛋白結合率	該当資料なし 本剤は高分子の遺伝子組換え糖タンパク質であることから、タンパク結合に関する試験は実施していない。
3. 吸収	皮下組織
4. 分布	血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施された単回静脈内投与試験及び反復静脈内投与試験で、本剤投与直後における分布容積(V_0)は血漿量(体重の4%程度)に相当しており、定常状態における分布容積(V_{ss})も血液相当量以下の値(体重の6%程度)であることから、定常状態においても組織への移行性の程度は低いものと考えられた。 〈参考〉組織内分布⁴³⁾ 単回静脈内投与 ラットに0.5 µg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)を単回静脈内投与したときの組織分布を検討した結果、甲状腺、血液、血清、骨髄、腎臓、脾臓、肺、膀胱等への高い放射能分布が認められた。投与後72時間以降の組織内放射能濃度は、甲状腺を除くほぼすべての組織で血清中放射能濃度と並行して減少し、特定臓器への残留性は認められなかった。 (1) 血液－脳関門通過性 〈参考〉組織内分布^{44,45)} 単回静脈内投与 ラットに0.5 µg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)を単回静脈内投与したとき、脳への放射能分布は低かった。 単回皮下投与 ラットに0.5 µg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)を単回皮下投与したとき、脳への放射能分布は低かった。 (2) 血液－胎盤関門通過性 〈参考〉⁴⁶⁾ 妊娠17日目のラットに0.5 µg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)を単回静脈内投与した結果、母動物における放射能分布は、骨髄、卵巣、腎臓、胎盤等で高く、生殖組織にも放射能分布が認められたが、胎児への放射性成分の移行は低かった。母動物の血清及び組織中では未変化体と考えられる高分子画分が認められたが、胎児中への未変化体の移行性は低いことが示された。

(3) 乳汁への移行性	〈参考〉⁴⁷⁾ 分娩後11日の授乳中ラットに0.5 µg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を単回静脈内投与した結果、放射性成分が乳汁中に移行することが示されたが、その放射性成分のうち未変化体の占める割合は低かった。
(4) 髄液への移行性	該当資料なし
(5) その他の組織への移行性	該当資料なし
5. 代謝	
(1) 代謝部位及び代謝経路	該当資料なし 本剤は高分子の遺伝子組換え糖タンパク質であるという特性を考慮し、臨床試験においては代謝に関連した検討は実施していない。 〈参考〉^{48,49)} 単回静脈内投与 ラットに1 µg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を単回静脈内投与した結果、¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）は血清中では主に未変化体として存在した。 生体内における代謝について、投与された¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）の一部は骨髄及び腎臓において代謝を受けていることが推察されたが、病態モデル動物による試験成績より、クリアランス（CL）に占める骨髄又は腎臓の寄与は低いことが示された。 単回皮下投与 ラットに1 µg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチン アルファを単回皮下投与した結果、投与部位では95.2%が未変化体であった。投与24時間後においても投与部位では87.7%が未変化体であったことから、皮下投与された¹²⁵I-ダルベポエチン アルファは投与部位において未変化体として滞留し、徐々に吸収されることが確認された。
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	該当資料なし
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	該当資料なし
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	該当資料なし
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

本剤は分子量約36,000の高分子であり糸球体濾過を受けにくいこと、臨床で投与対象となる患者が透析施行中あるいは保存期慢性腎臓病の患者であり、高度な腎機能障害を有していることから、臨床試験において尿中への排泄は検討していない。

〈参考〉⁵⁰⁾

ラットに0.5 µg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を単回皮下あるいは単回静脈内投与し、尿中、糞中及び体内に残存した放射能を測定した結果、投与後168時間までに皮下投与では投与放射能の74.9%が尿中に、12.0%が糞中に、静脈内投与では投与放射能の71.4%が尿中に、14.1%が糞中に排泄された。尿中では主に遊離ヨウ素(¹²⁵I)のみが検出されたことより、未変化体として尿中にはほとんど排泄されないことが明らかとなった。

(2) 排泄率

VII. 6. (1)排泄部位及び経路 参照

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

【解説】

ショック等の過敏反応の可能性を否定できないことから設定した。

3. 効能又は効果に関連する 使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する 使用上の注意とその理由

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。

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。

(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	本剤投与量
3,000 IU 以下	15 µg
4,500 IU	20 µg
6,000 IU	30 µg
9,000 IU	40 µg
12,000 IU	60 µg

【解説】

エリスロポエチン製剤により安定した貧血治療が行われている血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者を対象に、エリスロポエチン製剤から本剤へ切替える場合の初回用量を決定した。これらの試験では、本剤の切替え初回用量及び投与頻度は、それぞれの患者のエリスロポエチン製剤の投与量及び投与頻度に応じ決定した(表1)。

表1. 臨床試験における切替え表^{注)}

対象	エリスロポエチン製剤		本 剤	
	投与頻度	週あたりの投与量 (国際単位)	投与頻度	投与量 (μg)
血液 透析	週2～3回	3,000未満	週1回	10
		3,000～3,750未満		15
		3,750～5,250未満		20
		5,250～7,500未満		30
		7,500～9,000		40
	週1回	750	2週に1回	10
		1,500		15
		2,250		20
		3,000		30
腹膜 透析	週1回	6,000	2週に1回	60
	2週に1回	3,000		30
		4,500		40
		6,000		60
保存期 慢性 腎臓病	2週に1回	6,000	2週に1回	30
		9,000		45
		12,000		60

注) 本切替え表に示した本剤及びエリスロポエチン製剤投与量は、本臨床試験における投与量であり、承認された切替え用量と異なることに注意すること。

血液透析ならびに腹膜透析患者の平均ヘモグロビン濃度は、投与開始第1週10.42 g/dLから第3週10.56 g/dL、第5週10.75 g/dLと、本剤へ切替え後も平均ヘモグロビン濃度が維持されることが確認された。また、いずれの投与頻度（週1回又は2週に1回）で開始した場合においても、本剤へ切替え後、平均ヘモグロビン濃度が維持されることが確認された。なお、平均ヘモグロビン濃度は、適宜投与量を調整することにより投与期間中11.0 g/dL前後を維持し長期にわたり安定した推移を示した。

投与開始時の投与頻度が週1回又は2週に1回における1回あたりの投与量構成比率は、週1回又は2週に1回において、ともに、投与期間中80%以上の患者で投与開始時と同様に10～40 μg又は10～60 μgが投与された。ただし、週1回10 μgで投与開始した患者の投与終了時又は中止時（第Ⅲ相長期投与試験は第28週又はそれ以前の中止時）の週あたりの投与量の平均値は14.7 μg、2週に1回10 μgで投与開始した患者の投与終了時又は中止時（第Ⅲ相長期投与試験は第28週又はそれ以前の中止時）の週あたりの投与量の平均値は14.0 μgと、投与開始時の投与量が低い患者の投与量は増加の割合が大きかったことから、それぞれ投与開始量を15 μgとして問題ないと考えられた。なお、性別、年齢、体重、原疾患、透析方法、透析歴等の部分集団解析も合わせて検討したが、顕著な差は認められなかった。

また、保存期慢性腎臓病患者のヘモグロビン濃度は、本剤へ切替え後漸増したものの、急激な変動ではなく、投与期間中はほぼ目標ヘモグロビン濃度内で維持できることが示された。また、60 μgに切り替えた19名中1名で切替え直後に週あたりのヘモグロビン濃度上昇速度が0.4 g/dL/週を超えたが安全性には問題はなかった。なお、その他の患者では過度な

ヘモグロビン濃度の上昇は認められなかった。週あたりの本剤の平均投与量は、投与終了時又は中止時には開始用量と比較してわずかに減少するものの、顕著な変動ではなかった。

以上、エリスロポエチン製剤の投与を受け、貧血改善効果が維持されている腎性貧血患者においては、エリスロポエチン製剤の投与量及び投与頻度に応じ決定した本剤初回用量、投与頻度により切替えが可能であり、適宜投与量を調整することにより、投与期間中ヘモグロビン濃度を11.0 g/dL前後に維持することが可能であった。また、安全性にも問題は認められなかった。

これらの成績を基に、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の「切替え初回用量」の記載を設定した。

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。

静脈内投与時の投与量調整表（血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者）

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

皮下投与時の投与量調整表（腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者）

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15 µg	30 µg	60 µg	90 µg	120 µg	180 µg

【解説】

(1) 血液透析患者における投与量調整

第Ⅲ相長期投与試験及び第Ⅲ相一般臨床試験から、本剤の維持用量を決定した。患者の平均ヘモグロビン濃度は、目標ヘモグロビン濃度に到達後、本剤の投与量を適宜調整することにより、11.0 g/dL前後を維持し長期にわたり安定した推移を示した。また、目標ヘモグロビン濃度（11.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）維持率は、投与開始とともに上昇し、投与期間中40%前後を推移した。治療ヘモグロビン濃度（10.0 g/dL以上13.0 g/dL未満）維持率では、投与期間中90%前後と高値を推移した。週あたりの平均投与量は、投与期間中25 µg/週前後と安定した推移を示した。また、使用された最高用量は180 µgであった。

これらの成績ならびに本剤が持続型赤血球造血刺激因子製剤であることを鑑み、貧血症状の程度、年齢等により投与間隔を変更せずに投与量を調整する際の参考として、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の「投与量調整」の記載を設定した。

(2) 皮下投与時の投与量調整表(腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者)

腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者を対象に実施した臨床試験において、2週に1回投与では60 µgが最も多く投与され、30～120 µgが約90%の患者に投与されており、4週に1回投与では120 µgが最も多く投与され、60～180 µgが約90%の患者に投与されていた。両投与頻度の合計では30、60、90、120及び180 µgの延べ投与回数が全体の約95%を占めていた。これらの結果及び初期用量からの減量を考慮して、投与量調整表を15、30、60、90、120及び180 µgに設定した。

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。

〔解説〕

第Ⅲ相長期投与試験及び第Ⅲ相一般臨床試験を基に、投与頻度別の維持用量については、以下の4グループに分類し検討した。

- ①投与開始時の週1回から変更されなかった患者(計426例)
- ②投与開始時の週1回からいずれかの時点で週1回から2週に1回に変更された患者(計134例)
- ③投与開始時の2週に1回から投与頻度を変更しなかった患者又はいずれかの時点で週1回に変更した患者(計82例)
- ④投与開始時の2週に1回からいずれかの時点で4週に1回に変更された患者(計53例)

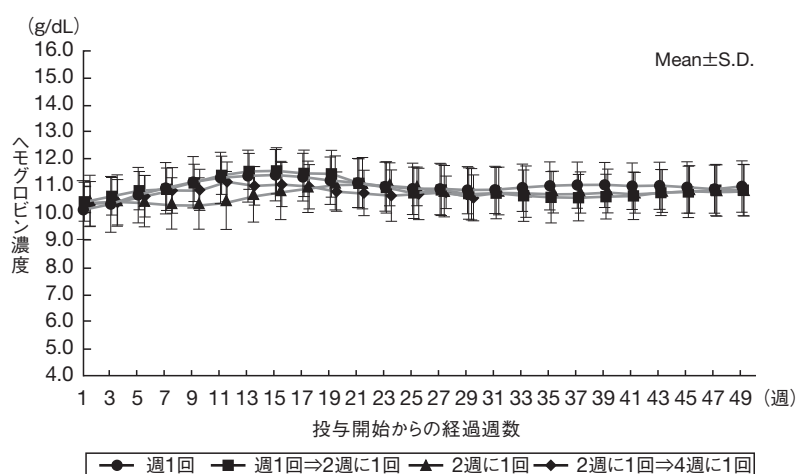
いずれの投与頻度においても平均ヘモグロビン濃度は、投与後目標ヘモグロビン濃度に到達し、その後、11.0 g/dL前後を維持し、長期間にわたり安定した推移を示した(図1)。

投与頻度変更時点を0週として、平均ヘモグロビン濃度及び週あたりの平均投与量について検討した。その結果、平均ヘモグロビン濃度は、いずれの投与頻度においても変更前後で大きな変動はなく、治験期間中11.0 g/dL前後を推移した。投与頻度を変更する場合は頻度変更直前の投与量の倍量を初回用量とし、その後、用量調整することにより、頻度変更前の週あたりの投与量を維持しつつ、ヘモグロビン濃度を11.0 g/dL前後に推移させることが可能であった。また、1回あたりの投与量は、投与頻度が週1回では10～40 µg、2週に1回では20～80 µg、4週に1回では40～160 µgの用量範囲で適宜増減することにより、ヘモグロビン濃度を11.0 g/dL前後に維持することが可能であった。なお、週あたりの平均投与量も、変更前後で大きな差は認められず、試験期間中20～30 µgを推移した。

これらの成績ならびに投与頻度を変更する際には、ヘモグロビン濃度を

慎重に観察することが必要と考えられることから、「用法及び用量に関連する使用上の注意」の「投与間隔変更時」の記載を設定した。

図1. 投与頻度別のヘモグロビン濃度の推移



5. 慎重投与内容とその理由

- (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〕

【解説】

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⁵¹⁾があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発する可能性があることから設定した。また、国内臨床試験あるいは海外臨床試験において、心筋梗塞、脳梗塞等の血栓塞栓症が発現しているため、これらの病態の発現・悪化を防止するため、慎重に投与する必要がある。

- (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〕

【解説】

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ため設定した。国内臨床試験において、最も頻度の高い副作用は、高血圧・血圧上昇であった。また、海外市販後において高血圧に伴う高血圧性脳症の発現が報告されている。

- (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

【解説】

エリスロポエチン製剤において、重篤なアレルギーが発現しており、ショック等の過敏反応の発現の可能性は否定できないため設定した。本剤の国内臨床試験においては、アレルギー又は薬物アレルギーの確認されている患者は対象から除外されており、これらの患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。国内臨床試験及び海外市販後において、本剤との

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

因果関係を否定できないアナフィラキシーショック症例が報告されている。

- (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腎性貧血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。

【解説】

本剤の投与を、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定するために設定した。また、2008年度版ガイドライン⁴⁾に準拠して、投与開始時のヘモグロビン濃度を、血液透析患者では10 g/dL 未満、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では11 g/dL 未満に設定した。

- (2) 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。

【解説】

透析施行患者における貧血の成因は、腎性貧血のみでないことから、腎性貧血患者に限定するために設定した。

- (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。

【解説】

ショック等の過敏反応の可能性を否定できないことから設定した。

- (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⁵²⁾。
 - 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⁵³⁾。

- 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⁵⁴⁾。

【解説】

腎性貧血の治療において、目標ヘモグロビン濃度を高く設定した場合に死亡、心血管系障害又は脳卒中の割合が高くなったとの報告がされたため、記載した。また、必要以上の造血作用を、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に判断するよう設定した。

- (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。

【解説】

本剤投与開始時の過剰なヘモグロビン濃度の変動を早期に把握し、必要以上の造血を認めた場合の適切な処置を速やかに講じられるよう設定した。

- (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。

【解説】

本剤投与により血圧上昇が認められており、また、海外市販後において本剤投与による高血圧性脳症の報告があること及び本剤の薬理作用上の特徴である効果が持続することを考慮して、治療を行う必要があると考え設定した。本剤投与中は、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の推移に十分に注意し、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は緩徐に上昇させるように注意する必要がある。特に、持続型製剤である本剤は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ことに留意すること。なお、血圧上昇に関しては、本剤国内臨床試験において高血圧が発現したほとんどの患者では高血圧を合併しており、薬物治療や本剤の減量により対処可能であった。

(7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球瘍**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等は同疾患を疑い、赤芽球瘍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。

【解説】

海外において、本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘍が報告されており、赤芽球瘍の発現の可能性を否定できないことから設定した。本剤投与に無反応の場合、鉄欠乏、感染及び溶血等の他の貧血要因の有無を検査したうえで、骨髓検査ならびに抗エリスロポエチン抗体の検査を考慮する必要がある。抗体陽性の赤芽球瘍と診断された場合は、本剤投与を中止すること。また、抗体はエリスロポエチン製剤に交差するため、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、輸血等の適切な処置を行う必要がある。

(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。

【解説】

本剤投与により高カリウム血症が認められていることから設定した。

(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。

【解説】

本剤の効果発現には、鉄の存在が重要であることから設定した。

(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造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

【解説】

血液透析患者の一般的な注意事項であるが、本剤投与中にシャントの閉塞、血液透析装置内の残血等が認められたことから設定した。

(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ニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

【解説】

効能又は効果として保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者における腎性貧血を有する「エスポー[®]皮下用6000」他において、【使用上の注意】に記載されているため、設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副作用の概要

延べ1462例中471例(32.2%)に副作用が認められた。主な副作用は
血圧上昇248例(17.0%)、シャント血栓・閉塞44例(3.0%)、頭痛28
例(1.9%)、倦怠感20例(1.4%)であった。 [ネスプ注射液承認時]

【解説】

国内臨床試験において、1462例中471例(32.2%)に発現し、そのうち、「血圧上昇」が最も多く248例(17.0%)に発現した。その他、「シャント血栓・閉塞」、「頭痛」、「倦怠感」等が多く発現した。

(2) 重大な副作用と初期症状

- 1) **脳梗塞(0.9%)** 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。

【解説】

本剤投与において脳梗塞が認められたため設定した。本剤の国内臨床試験で脳梗塞を発現した症例においては、初期症状として意識障害及び上下肢麻痺が認められている。

- 2) **脳出血(0.1%)** 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。

【解説】

本剤投与において脳出血が認められたため設定した。

- 3) **肝機能障害、黄疸(0.1%)** 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。

【解説】

本剤投与において重篤な肝障害、黄疸が1例に認められたため設定した。本剤の国内臨床試験において、本剤投与後に、胆道系酵素上昇を発現し、薬剤性肝機能障害と診断された症例が報告されている。

- 4) **高血圧性脳症(頻度不明)** 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。

【解説】

海外において、本剤投与により高血圧性脳症があらわれることが報告されていることから設定した。本剤投与後、急激な血圧上昇を伴う頭痛、嘔吐、意識障害、全身痙攣、傾眠が認められている。

5) **ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)** ショック、アナフィラキシー様症状(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。

【解説】

海外において、本剤投与によりショック、アナフィラキシー様症状を起こすことが報告^{55,56)}されていることから設定した。なお、本剤の国内臨床試験において因果関係が否定できないアナフィラキシーショックが1例報告されているものの、本症例は併用薬(鉄剤)により発生した可能性が高いことから、頻度不明として記載した。

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。

【解説】

海外において、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報告⁵⁷⁾されており、赤芽球癆の発現の可能性を否定できないことから設定した。

7) **心筋梗塞、肺梗塞(頻度不明)** 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。

【解説】

海外において、本剤投与により心筋梗塞、肺梗塞があらわれることが報告されていることから設定した。

(3) その他の副作用

*頻度不明			
	副作用頻度 (%)		
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満又は頻度不明
循環器	血圧上昇	不整脈	透析時低血圧、動悸、狭心症・心筋虚血、閉塞性動脈硬化症
皮膚		掻痒症、発疹	
肝臓		肝機能異常、Al-P上昇	γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT (GPT)上昇、胆嚢ホドープ
代謝			貯蔵鉄減少、血清カリウム上昇、血中リン上昇、尿酸上昇、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、白血球増多、リンパ球減少、白血球減少
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			嘔気・嘔吐、腹痛、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、音性感聴
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、胸部不快感、シャント部疼痛、止血不良、糖尿病性壊疽、発熱、筋骨格痛、熱感・ほてり感*

〔解説〕

国内臨床試験において、2例(0.2%)以上に認められた副作用を、発現頻度別に記載した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

本剤の国内臨床試験における副作用及び臨床検査値異常変動は、下記のとおりである。

試験・調査区分	承認時までの調査*			
	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
安全性評価対象例数	797	226	439	1462
副作用発現症例数(%)	280 (35.13)	56 (24.77)	135 (30.75)	471 (32.21)
発現件数	492	88	205	785
分類 副作用名	副作用発現症例数(%)			
	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
血液およびリンパ系障害	14 (1.75)	—	3 (0.68)	17 (1.16)
鉄欠乏性貧血	12 (1.50)	—	—	12 (0.82)
血小板減少症	—	—	2 (0.45)	2 (0.13)
好酸球増加症	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
白血球増加症	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
白血球減少症	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
心臓障害	20 (2.50)	2 (0.88)	6 (1.36)	28 (1.91)
動悸	3 (0.37)	1 (0.44)	1 (0.22)	5 (0.34)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)			
	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
不整脈	4 (0.50)	—	—	4 (0.27)
狭心症	2 (0.25)	—	1 (0.22)	3 (0.20)
心室性期外収縮	3 (0.37)	—	—	3 (0.20)
不安定狭心症	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
心房細動	1 (0.12)	1 (0.44)	—	2 (0.13)
心拡大	—	—	2 (0.45)	2 (0.13)
心筋虚血	1 (0.12)	—	1 (0.22)	2 (0.13)
心室細動	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
心房粗動	—	1 (0.44)	—	1 (0.06)
心不全	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
急性心不全	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
うっ血性心不全	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
心肥大	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
上室性期外収縮	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
上室性頻脈	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
耳および迷路障害	4 (0.50)	—	—	4 (0.27)
感音性難聴	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
耳鳴	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
頭位性回転性めまい	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
内分泌障害	1 (0.12)	1 (0.44)	—	2 (0.13)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.12)	1 (0.44)	—	2 (0.13)
眼障害	13 (1.63)	1 (0.44)	3 (0.68)	17 (1.16)
硝子体出血	4 (0.50)	—	1 (0.22)	5 (0.34)
結膜炎	2 (0.25)	—	1 (0.22)	3 (0.20)
白内障	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
結膜出血	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
複視	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
眼脂	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
緑内障	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
眼充血	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
虚血性視神経症	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
網膜出血	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
高血圧性網膜症	—	1 (0.44)	—	1 (0.06)
霧視	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
胃腸障害	13 (1.63)	3 (1.32)	3 (0.68)	19 (1.29)
腹痛	2 (0.25)	—	1 (0.22)	3 (0.20)
胃炎	1 (0.12)	1 (0.44)	1 (0.22)	3 (0.20)
嘔吐	3 (0.37)	—	—	3 (0.20)
十二指腸炎	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
下腹部痛	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
虚血性大腸炎	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
結腸ポリープ	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
腸憩室	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)			
	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
消化不良	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
胃潰瘍	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
悪心	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
腹膜炎	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
逆流性食道炎	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
胃不快感	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
口内炎	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
全身障害および投与局所様態	25 (3.13)	3 (1.32)	7 (1.59)	35 (2.39)
倦怠感	16 (2.00)	2 (0.88)	2 (0.45)	20 (1.36)
胸部不快感	1 (0.12)	1 (0.44)	1 (0.22)	3 (0.20)
発熱	2 (0.25)	－	1 (0.22)	3 (0.20)
異常感	2 (0.25)	－	－	2 (0.13)
浮腫	－	－	2 (0.45)	2 (0.13)
適用部位紅斑	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
胸痛	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
疲労	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
歩行障害	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
炎症	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
肝胆道系障害	6 (0.75)	1 (0.44)	4 (0.91)	11 (0.75)
肝機能異常	2 (0.25)	1 (0.44)	4 (0.91)	7 (0.47)
肝障害	2 (0.25)	－	－	2 (0.13)
胆嚢ポリープ	2 (0.25)	－	－	2 (0.13)
免疫系障害	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
アナフィラキシー ショック	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
感染症および寄生虫症	3 (0.37)	1 (0.44)	－	4 (0.27)
糖尿病性壊疽	2 (0.25)	－	－	2 (0.13)
慢性副鼻腔炎	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
単純ヘルペス	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
咽頭炎	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
傷害、中毒および 処置合併症	63 (7.90)	－	2 (0.45)	65 (4.44)
動静脈瘻部位 合併症	31 (3.88)	－	－	31 (2.12)
動静脈瘻閉塞	21 (2.63)	－	2 (0.45)	23 (1.57)
処置による低血圧	5 (0.62)	－	－	5 (0.34)
動静脈瘻血栓症	3 (0.37)	－	－	3 (0.20)
医療機器合併症	3 (0.37)	－	－	3 (0.20)
医療機器内血栓	3 (0.37)	－	－	3 (0.20)
挫傷	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
脳挫傷	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
臨床検査	78 (9.78)	18 (7.96)	76 (17.31)	172 (11.76)
血圧上昇	51 (6.39)	5 (2.21)	51 (11.61)	107 (7.31)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)			
	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
血中乳酸脱水素 酵素増加	1 (0.12)	3 (1.32)	12 (2.73)	16 (1.09)
好酸球数増加	7 (0.87)	2 (0.88)	5 (1.13)	14 (0.95)
血中アルカリホス ファターゼ増加	2 (0.25)	—	6 (1.36)	8 (0.54)
アスパラギン酸アミノ トランスフェラーゼ増加	2 (0.25)	2 (0.88)	3 (0.68)	7 (0.47)
γ-グルタミルトランス フェラーゼ増加	2 (0.25)	2 (0.88)	1 (0.22)	5 (0.34)
血小板数減少	—	2 (0.88)	3 (0.68)	5 (0.34)
アラニン・アミノトランス フェラーゼ増加	1 (0.12)	2 (0.88)	1 (0.22)	4 (0.27)
リンパ球数減少	—	1 (0.44)	3 (0.68)	4 (0.27)
ヘモグロビン減少	3 (0.37)	—	—	3 (0.20)
出血時間延長	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
血中鉄減少	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
血中尿酸増加	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
白血球数減少	—	—	2 (0.45)	2 (0.13)
白血球数増加	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
血中カルシウム減少	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
血圧低下	—	1 (0.44)	—	1 (0.06)
拡張期血圧上昇	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
C-反応性蛋白増加	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
白血球百分率数異常	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
心電図異常	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
ヘマトクリット減少	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
ヘマトクリット増加	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
肝機能検査異常	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
単球数増加	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
血清フェリチン減少	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
血中リン増加	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
血小板数増加	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
尿中蛋白／クレア チニン比増加	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
代謝および栄養障害	13 (1.63)	1 (0.44)	4 (0.91)	18 (1.23)
高カリウム血症	4 (0.50)	—	1 (0.22)	5 (0.34)
痛風	1 (0.12)	—	1 (0.22)	2 (0.13)
高リン酸塩血症	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
鉄欠乏	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
食欲減退	2 (0.25)	—	—	2 (0.13)
糖尿病	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)
体液貯留	—	1 (0.44)	—	1 (0.06)
高コレステロール血症	—	—	1 (0.22)	1 (0.06)
高尿酸血症	1 (0.12)	—	—	1 (0.06)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)			
	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
低ナトリウム血症	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
低リン酸血症	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
高脂血症	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
筋骨格系および結合組織障害	7 (0.87)	2 (0.88)	5 (1.13)	14 (0.95)
変形性脊椎炎	3 (0.37)	－	－	3 (0.20)
単関節炎	1 (0.12)	1 (0.44)	－	2 (0.13)
筋骨格痛	－	1 (0.44)	1 (0.22)	2 (0.13)
四肢痛	1 (0.12)	1 (0.44)	－	2 (0.13)
筋力低下	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
筋痛	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
頸部痛	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
骨粗鬆症	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
横紋筋融解	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
肩回旋筋腱板症候群	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
腱鞘炎	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
筋骨格不快感	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
良性、悪性および詳細不明の新生物(嚢胞およびポリープを含む)	2 (0.25)	－	－	2 (0.13)
脂肪腫	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
腎臓の良性新生物	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
神経系障害	32 (4.01)	10 (4.42)	16 (3.64)	58 (3.96)
頭痛	16 (2.00)	3 (1.32)	8 (1.82)	27 (1.84)
脳梗塞	7 (0.87)	3 (1.32)	2 (0.45)	12 (0.82)
浮動性めまい	2 (0.25)	1 (0.44)	1 (0.22)	4 (0.27)
体位性めまい	2 (0.25)	－	－	2 (0.13)
味覚異常	－	1 (0.44)	1 (0.22)	2 (0.13)
頭部不快感	－	－	2 (0.45)	2 (0.13)
一過性脳虚血発作	1 (0.12)	－	1 (0.22)	2 (0.13)
小脳出血	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
脳出血	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
痙攣	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
意識消失	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
片頭痛	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
末梢性ニューロパチー	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
錯感覚	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
傾眠	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
くも膜下出血	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
振戦	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
椎骨脳底動脈不全	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
脳浮腫	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
起立障害	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)			
	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
ラクナ梗塞	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
下肢静止不能症候群	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
精神障害	2 (0.25)	1 (0.44)	1 (0.22)	4 (0.27)
不眠症	－	1 (0.44)	1 (0.22)	2 (0.13)
心臓神経症	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
気分変化	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
腎および尿路障害	2 (0.25)	－	8 (1.82)	10 (0.68)
慢性腎不全	－	－	6 (1.36)	6 (0.41)
血尿	2 (0.25)	－	－	2 (0.13)
高窒素血症	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
蛋白尿	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
生殖系および乳房障害	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
月経障害	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
呼吸器、胸郭 および縦隔障害	2 (0.25)	1 (0.44)	3 (0.68)	6 (0.41)
鼻出血	1 (0.12)	－	1 (0.22)	2 (0.13)
胸水	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
胸膜炎	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
肺塞栓症	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
特発性器質化肺炎	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
皮膚および 皮下組織障害	15 (1.88)	5 (2.21)	8 (1.82)	28 (1.91)
掻痒症	7 (0.87)	2 (0.88)	4 (0.91)	13 (0.88)
発疹	2 (0.25)	1 (0.44)	2 (0.45)	5 (0.34)
湿疹	2 (0.25)	1 (0.44)	－	3 (0.20)
貨幣状湿疹	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
紅斑	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
過角化	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
光線過敏性反応	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
痒疹	－	1 (0.44)	－	1 (0.06)
脂漏性皮膚炎	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
皮膚不快感	－	－	1 (0.22)	1 (0.06)
血管障害	91 (11.41)	27 (11.94)	29 (6.60)	147 (10.05)
高血圧	87 (10.91)	27 (11.94)	27 (6.15)	141 (9.64)
閉塞性動脈硬化症	3 (0.37)	－	1 (0.22)	4 (0.27)
ほてり	－	－	2 (0.45)	2 (0.13)
四肢動脈血栓症	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
レイノー現象	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
血栓性静脈炎	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)
コントロール不良の血圧	1 (0.12)	－	－	1 (0.06)

[ネスブ®注射液承認時]

※ネスブ®静注用・ネスブ®静注用プラシリンジ・ネスブ®注射液プラシリンジの承認時までの調査

副作用については、MedDRA/Jバージョン11.0基本語(PT)を使用して集計した。

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	該当資料なし
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	特に定められていない
9. 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〕。 【解説】 本剤の国内臨床試験で高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者との間に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、本剤投与後は患者の状態を慎重に観察する必要があるため設定した。
10. 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・出生児の発育の遅延が報告されている〕。 (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報告されている〕。 【解説】 1) 本剤の国内臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験がないこと及び非臨床試験で胎児・出生児の発育の遅延が報告されていることから設定した。 2) 本剤の国内臨床試験において、授乳中の患者に対する使用経験がないこと及び非臨床試験で本剤の乳汁中への移行が報告されていることから設定した。
11. 小児等への投与	低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 【解説】 本剤の国内臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はないことから設定した。
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	特に定められていない

13. 過量投与

特に定められていない

14. 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。

【解説】

- (1) 他剤との配合変化等については検討されていないことから、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないことを設定した。
- (2) シリンジ製剤の一般的注意事項として設定した。
- (3) 本剤開封(チップキャップ除去)後においては、本剤の無菌性を確保できないことから、微生物汚染を避けるため設定した。

15. 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^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{58,59)}。
- (2) 放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{59, 60)}。
- (3) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注)}に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁶¹⁾。
- (4) がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁶²⁾。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【解説】

- (1) ～ (3) 本剤が「腎性貧血」以外の適応で使用される可能性があるため設定した。

16. その他

該当しない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験 (「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験

(3) 安全性薬理試験⁶³⁾

該当資料なし

試験項目	動物 (例数)	投与 経路	投与量 ($\mu\text{g/kg}$) 処置濃度	試験結果
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状及び行動に及ぼす影響(Irwin法)	ddY系マウス (雄6)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
2. 中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動量に及ぼす影響	ddY系マウス (雄10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
麻酔作用に及ぼす影響 (ヘキシバルビタール麻酔)	ddY系マウス (雄10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
電撃けいれんに及ぼす影響	ddY系マウス (雄10)	静脈内	0、1、10、 100	10 $\mu\text{g/kg}$ で間代性けいれん発生電流値の有意な上昇 (0.6 mA 程度)
ペンテトラゾール誘発けいれんに及ぼす影響	ddY系マウス (雄10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
痛覚に及ぼす影響 (圧負荷)	Wistar系 ラット(雄10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
正常体温に及ぼす影響 (直腸温)	Wistar系 ラット(雄10)	静脈内	0、1、10、 100	1、10 $\mu\text{g/kg}$ で4時間後に有意な上昇。100 $\mu\text{g/kg}$ で1、2、4時間後に有意な高値。いずれも投与前値との比較では変化なし。
3. 呼吸循環器系に及ぼす影響				
無麻酔下の呼吸数、 血圧、心拍数、心電 図及び血流量に及ぼ す影響	ビーグルイヌ (雌雄5)	静脈内	0、100 1日1回5日 間反復	投与前日: 影響なし。 反復投与後: 呼吸数 (3 時間後)、心拍数 (0.25、 0.5、1、3時間後)、血流量 (1時間後)の有意な高値。 いずれも投与前値との比 較では変化なし。
摘出心房に及ぼす影 響	Hartley系 モルモット(雄5)	<i>In vitro</i>	0、0.1、1、 10 $\mu\text{g/mL}$	影響なし
4. 自律神経系に及ぼす影響				
摘出回腸のアゴニスト 収縮に及ぼす影響 収縮惹起: アセチルコ リン、ヒスタミン、塩化 バリウム、セロトニン	Hartley系 モルモット(雄5)	<i>In vitro</i>	0、0.1、1、 10 $\mu\text{g/mL}$	影響なし
5. 消化器系に及ぼす影響				
胃腸管内輸送能に及 ぼす影響	ddY系マウス (雄10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし

試験項目	動物 (例数)	投与 経路	投与量 ($\mu\text{g/kg}$) 処置濃度	試験結果
6. 水及び電解質代謝に及ぼす影響				
尿量及び尿中電解質 に及ぼす影響	Wistar系 ラット(雄10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
7. 血液系に及ぼす影響				
血液凝固に及ぼす影 響	Wistar系 ラット(雄6)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
血小板凝集能に及ぼ す影響	日本白色種 ウサギ(雄3)	<i>In vitro</i>	0、0.1、1、 10 $\mu\text{g/mL}$	影響なし
溶血に及ぼす影響	日本白色種 ウサギ(雄3)	<i>In vitro</i>	0、0.1、1、 10 $\mu\text{g/mL}$	影響なし
8. ホルモン分泌及び血糖値に及ぼす影響				
インシュリン、テストステ ロン、エストラジオール、 血糖値に及ぼす影 響	Wistar系 ラット(雄6) エストラジオール: Wistar系 ラット(雌6)	静脈内	0、1、10、 100	10 $\mu\text{g/kg}$ で血糖値の 有意な上昇 (22 mg/dL)。

安全性薬理試験⁶⁴⁾

ダルベポエチン アルファの熱劣化物(生物学的活性:68.4%)及びダルベポエチン アルファの安全性薬理コアバッテリー試験を、ラット(Wistar系)及びビーグルイヌを用いた静脈内単回投与(投与量100 $\mu\text{g/kg}$)により実施した。その結果、ダルベポエチン アルファ熱劣化物及びダルベポエチン アルファは、中枢神経系、心血管系及び呼吸器系に対して影響を及ぼさなかった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁶⁵⁾

ラット及びイヌを用い、各々最高投与量を1,000及び150 $\mu\text{g/kg}$ に設定し、単回静脈内投与毒性試験を実施した。

その結果、ラット及びイヌともに、すべての投与量で死亡はなく、体重及び一般状態に異常はなかった。また、すべての投与群で赤血球造血作用が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、本剤の薬理作用に起因した脾臓の腫大及び髄外造血亢進、腎臓及び肝臓の暗赤色化が認められた。静脈内投与による最小致死量はラットでは1,000 $\mu\text{g/kg}$ を超える用量、イヌでは150 $\mu\text{g/kg}$ を超える用量であった。

(2) 反復投与毒性試験^{66,67,68)}

反復静脈内投与

ラット及びイヌを用い、4、13及び26週間反復静脈内投与毒性試験を実施した。なお、反復投与毒性試験における投与は、臨床における本剤の投与スケジュールに準じて間欠投与とし、各試験で本剤を週1回又は週3回投与した。

その結果、これらの試験では本剤の薬理作用に起因する赤血球造血の亢進、血清鉄の低値、脾臓の腫大及び髄外造血亢進、各種臓器のうっ血

等が認められた。器質的変化として、肝臓における小葉中心性の肝細胞変性等、腎臓における梗塞、尿細管腎症、メサングウム基質の増加等、大脳皮質の軟化等、胃・腸管における出血、潰瘍等、骨髄における線維化等、心臓における炎症性変化、心筋変性等、胸腺の萎縮、肺水腫等が認められた。さらに、全身性的変化として、体重増加量の減少及び摂餌量の減少、死亡動物においてけいれん、運動失調等が認められた。これらの変化は、総投与量ではなく投与期間の延長に依存して多様化した。前述の器質的変化及び全身性的変化は、本剤の直接作用によるものではなく、本剤投与によって惹起された多血状態が持続することによって発現したものと考えられた。また、定期的に瀉血することによって多血状態の持続を軽減した瀉血ラット及び瀉血イヌを用いた13週間反復投与毒性試験において、瀉血ラット及び瀉血イヌで前述の器質的変化及び全身性的変化が消失したことから、これらの変化が多血の持続で発現すると考えられた。

なお、各反復毒性試験における本剤の無毒性量は以下のとおりである。

試験の種類		投与量 (μg/kg/週)	無毒性量
ラット反復投与試験	4週間反復	週3回投与:3、90、300	1 μg/kg (3 μg/kg/週)
	13週間反復	週1回投与:1.5、7.5、30 週3回投与:1.5	週1回投与:1.5 μg/kg (1.5 μg/kg/週) 週3回投与:0.5 μg/kg 未満 (1.5 μg/kg/週未満)
	26週間反復	週1回又は3回投与: 1.8、9.1、36.5 (平均投与量)	1.8 μg/kg未満 (1.8 μg/kg/週未満)
イヌ反復投与試験	4週間反復	週3回投与:3、60、150	1 μg/kg (3 μg/kg/週)
	13週間反復	週1回投与:1.5、7.5、30 週3回投与:1.5	週1回投与:1.5 μg/kg (1.5 μg/kg/週) 週3回投与:0.5 μg/kg 未満 (1.5 μg/kg/週未満)
	26週間反復	週1回又は3回投与: 2.0、9.8、39.2 (平均投与量)	2.0 μg/kg未満 (2.0 μg/kg/週未満)

反復皮下投与

ラット(1又は100 μg/kg、週3回投与)及びイヌ(1又は50 μg/kg、週3回投与)における4週間反復皮下投与毒性試験を実施した。ラット及びイヌともに死亡はなく、一般状態ではラットで耳介の発赤及び腫脹、体重の低値、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められ、イヌでは摂餌量の減少が認められた。血液学的検査では高用量でWBC及びPLTの軽度な上昇が、血液化学的検査ではFeの低値、Kの高値、Gluの低値などがラット及びイヌともに認められた。病理組織学的検査では、ラット及びイヌともに脾臓における腫大・重量増加、肝臓における髄外造血亢進、骨髄における赤芽球、巨核球、骨髄球の増加が認められた。また、イヌで胸骨髄における線維化、胸骨における骨新生、胸腺の萎縮が認められた。

イヌ(0.1、0.5又は2.5 μg/kg、週1回投与)における39週間反復皮下投与毒性試験を実施した。2.5 μg/kg群で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。死亡又は切迫屠殺動物では、体重及び摂餌量の減少、一般状態では横臥位、間代性痙攣及び意識混濁など、病理組織学的検査では、各器官のうっ血、大脳皮質の神経細胞壊死及び水腫、小脳脈絡叢の鉉質沈着、心筋の変性/壊死、胃のびらん、腎臓のボーマン嚢線維化、メサングウム増

生、動脈壁肥厚、尿細管拡張及び再生尿細管、坐骨神経線維の変性などが認められた。これらの変化は反復投与による過剰な赤血球増加作用に起因する血流うっ滞に基づく変化と考えられることから、血液循環不全による臓器障害、特に心臓及び大脳における障害により死亡又は瀕死状態に至ったと判断した。

(3) 生殖発生毒性試験⁶⁹⁾

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(0.02、0.1、0.5、2.5、10 µg/kg週3回静脈内投与)において、雌雄の親動物の生殖機能に影響を及ぼさなかったが、0.5 µg/kg以上の投与群で平均吸収胚数及び平均着床後死亡率が上昇した。

ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生への影響に関する試験(いずれも1、5、20 µg/kg連日静脈内投与)において、いずれも母動物の生殖機能に影響を及ぼさなかった。しかし、ラットではすべての本剤投与群で胎児体重の低値及び平均着床前死亡率の高値が認められ、ウサギではすべての本剤投与群において胎児体重の低値が認められた。なお、いずれの試験においても胚・胎児の致死的な異常及び催奇形性は認められなかった。

ラットを用いた出生前及び出生後の発生ならびに母体機能に関する試験(0.5、2.5、10 µg/kg隔日静脈内投与)において、母動物の生殖機能に異常は認められなかった。F₁出生児では、2.5 µg/kg以上の投与群で体重の低値、10 µg/kg以上の投与群で眼瞼開裂及び包皮分離の遅延が認められた。F₂出生児では異常は認められなかった。

本剤は胎児移行性が低いことから、上記の胚及び胎児における変化は本剤の直接作用ではなく、母動物における多血による血液粘性の亢進が子宮胎盤末梢循環不良を惹起し、母動物からの酸素及び栄養分の供給が低下したことに起因したものと考えられる。

(4) その他の特殊毒性

1. 遺伝毒性及びがん原性⁷⁰⁾

遺伝毒性試験では、細菌を用いる復帰突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験及びマウスを用いる小核試験を実施したが、本剤に遺伝毒性は認められなかった。また、ラット及びイヌの26週間反復投与試験において、臓器、組織に細胞異型を伴う過形成や増殖などの前腫瘍性病変が認められなかったことから、本剤はがん原性を示さないと判断した。なお、本剤は、エリスロポエチン受容体に結合して効果を発揮するため、エリスロポエチン製剤と同様にエリスロポエチン受容体を発現する腫瘍細胞の増殖を促進する可能性はあるが、そのリスクはエリスロポエチン製剤と同様に低いと考えられる。

2. 局所刺激性試験⁷¹⁾

ウサギを用いた局所刺激性試験の結果、本剤は、静脈内、動脈内、静脈周囲及び皮下投与への刺激性は認められなかった。

3. 劣化物の毒性試験⁷²⁾

熱劣化物200 µg/kgをラットに単回静脈内投与した結果、特筆すべき毒性は認められなかった。また、本剤を生産する宿主細胞由来の異種タンパク質を用いてラットの単回投与試験を実施した結果、最小致死量は臨床における推定最大投与量と比較して十分に高い8 µg/kgを超える用量であった。

X. 管理的事項に関する項目			
1. 規制区分	製 剤：生物由来製品 劇薬 処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること 有効成分：生物由来製品 劇薬		
2. 有効期間又は使用期限	有効期間：24ヵ月 使用期限：包装に表示の期限内に使用すること (長期安定性試験結果に基づく)		
3. 貯法・保存条件	凍結を避け、遮光下2-8℃に保存		
4. 薬剤取扱い上の注意点	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。		
(1) 薬局での取り扱いについて			
(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）			
5. 承認条件等	該当しない		
6. 包装	ネスブ®注射液 10 µg/1 mLプラシリンジ 10シリンジ ネスブ®注射液 15 µg/1 mLプラシリンジ 10シリンジ ネスブ®注射液 20 µg/1 mLプラシリンジ 10シリンジ ネスブ®注射液 30 µg/1 mLプラシリンジ 1 シリンジ、10シリンジ ネスブ®注射液 40 µg/1 mLプラシリンジ 10シリンジ ネスブ®注射液 60 µg/0.6 mLプラシリンジ 1 シリンジ ネスブ®注射液 120 µg/0.6 mLプラシリンジ 1 シリンジ ネスブ®注射液 180 µg/0.9 mLプラシリンジ 1 シリンジ		

7. 容器の材質

	外 筒	ガスケット	パッキン
プラスチックシリンジ	環状ポリオレフィン	ブチルゴム	ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同効薬

一般名:エポエチンアルファ(遺伝子組換え)

一般名:エポエチン ベータ(遺伝子組換え)

効能・効果、用法・用量等は、添付文書を確認すること。

9. 国際誕生年月日

2001年5月16日(オーストラリア)

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日:2010年4月16日

ネスブ [®] 注射液	10 µg/1 mLプラシリンジ	22200AMX00317000
ネスブ [®] 注射液	15 µg/1 mLプラシリンジ	22200AMX00318000
ネスブ [®] 注射液	20 µg/1 mLプラシリンジ	22200AMX00319000
ネスブ [®] 注射液	30 µg/1 mLプラシリンジ	22200AMX00320000
ネスブ [®] 注射液	40 µg/1 mLプラシリンジ	22200AMX00321000
ネスブ [®] 注射液	60 µg/0.6 mLプラシリンジ	22200AMX00322000
ネスブ [®] 注射液	120 µg/0.6 mLプラシリンジ	22200AMX00323000
ネスブ [®] 注射液	180 µg/0.9 mLプラシリンジ	22200AMX00324000

11. 薬価基準収載年月日

2010年6月11日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

静脈内投与:8年間(2007年4月18日~2015年4月17日)

*ネスブ静注用プラシリンジからの残余期間

皮下投与:6年間(2010年4月16日~2016年4月15日)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	包装形態	HOT (9桁)番号	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ネスブ®注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ	10シリンジ	119877501	3999425P6021	621987701
ネスブ®注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ	10シリンジ	119878201	3999425P7028	621987801
ネスブ®注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ	10シリンジ	119879901	3999425P8024	621987901
ネスブ®注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ	1シリンジ	119880501	3999425P9020	621988001
	10シリンジ	119880501		
ネスブ®注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ	10シリンジ	119881201	3999425S1022	621988101
ネスブ®注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ	1シリンジ	119882901	3999425S2029	621988201
ネスブ®注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ	1シリンジ	119883601	3999425S3025	621988301
ネスブ®注射液 180 µg/0.9 mL プラシリンジ	1シリンジ	119884301	3999425S4021	621988401

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 椿原美治. 図説わが国の慢性透析療法の現況2008年12月31日現在.
東京: (社)日本透析医学会統計調査委員会, 2009
- 2) 大沼裕美 ほか: 臨牀透析20 (13): 1707-1712, 2004 018-104
- 3) Egrie J. C. et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 16 (Suppl 3): 3-13, 2001 017-957
- 4) 日本透析医学会 第二次腎性貧血治療ガイドライン作成ワーキング・グループ.
2008年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」.
透析会誌41 (10): 661-716, 2008
- 5) 保利 敬 ほか: 腎と透析62 (3): 679-691, 2007 017-964
- 6) Akizawa T. et al.: Ther. Apher. Dial. 11 (3): 220-226, 2007 017-972
- 7) 社内資料
- 8) 社内資料
- 9) 社内資料
- 10) 飯野靖彦 ほか: 腎と透析68 (1): 111-120, 2010 018-937
- 11) 飯野靖彦 ほか: 腎と透析68 (1): 121-126, 2010 019-057
- 12) 川西秀樹 ほか: 腎と透析62 (2): 349-361, 2007 018-049
- 13) 秋葉隆 ほか: 腎と透析68 (3): 436-448, 2010 019-059
- 14) 西慎一 ほか: 腎と透析68 (2): 284-294, 2010 019-060
- 15) 社内資料
- 16) 秋澤忠男 ほか: 腎と透析68 (3): 423-435, 2010 019-058
- 17) 社内資料
- 18) 社内資料
- 19) 社内資料
- 20) 永野伸郎 ほか: 腎と透析60 (6): 1039-1046, 2006 018-048
- 21) 社内資料
- 22) Komatsu N. et al.: Blood 82 (2): 456-464, 1993 017-911
- 23) 社内資料
- 24) 社内資料
- 25) Matsumoto T. et al.: Br. J. Haematol. 75: 463-468, 1990 017-914
- 26) Wood P. A. et al.: J. Clin. Invest. 95 (4): 1650-1659, 1995 017-940
- 27) Vaziri N. D. et al.: Am. J. Physiol. 266 (3): F360-366, 1994 017-903
- 28) Strauch M. et al.: Contr. Nephrol. 60: 1-8, 1988 017-918
- 29) Hostetter T. H. et al.: Am. J. Physiol. 241 (1): F85-93, 1981 017-900
- 30) 社内資料
- 31) 菅 朗 ほか: 腎と透析63 (4): 625, 2007 018-050
- 32) Uematsu T. et al.: Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 38 (5): 331-339, 2007 017-949
- 33) Marzo A. et al.: Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. 18 (1): 77-88, 1993 017-921
- 34) Togawa A. et al.: Br. J. Clin. Pharmacol. 58 (3): 269-276, 2004 017-915
- 35) 社内資料
- 36) Macdougall I. C. et al.: J. Am. Soc. Nephrol. 10 (11): 2392-2395, 1999 017-931
- 37) 社内資料
- 38) 社内資料
- 39) Lerner G. et al.: Pediatr. Nephrol. 17 (11): 933-937, 2002 017-963
- 40) 社内資料
- 41) 社内資料
- 42) 社内資料

- 43) 社内資料
- 44) 社内資料
- 45) 社内資料
- 46) 社内資料
- 47) 社内資料
- 48) 社内資料
- 49) 社内資料
- 50) 社内資料
- 51) Macdougall I. C. et al.: Postgrad. Med. J. 67 (783): 9-15, 1991 017-967
- 52) Besarab A. et al.: N. Engl. J. Med. 339 (9): 584-590, 1998 018-935
- 53) Singh A. K. et al.: N. Engl. J. Med. 355 (20): 2085-2098, 2006 017-955
- 54) Pfeffer M. A. et al.: N. Engl. J. Med. 361 (21): 2019-2032, 2009 018-936
- 55) Steele R. H. et al.: Nephrology 10 (3): 317-320, 2005 017-961
- 56) Weber G. et al.: J. Am. Soc. Nephrol. 13 (9): 2381-2383, 2002 017-932
- 57) Jacob A. et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 21 (10): 2963-2965, 2006 017-958
- 58) Leyland-Jones B. et al.: J. Clin. Oncol. 23 (25): 5960-5972, 2005 018-988
- 59) Henke M. et al.: Lancet 362 (9392): 1255-1260, 2003 017-953
- 60) Overgaard J. et al.: J. Clin. Oncol. 27: 15s, 2009 018-989
- 61) Luksenburg H. et al.: FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004 017-924
- 62) Smith R. E. Jr. et al.: J. Clin. Oncol. 26 (7): 1040-1050, 2008 017-930
- 63) 社内資料
- 64) 社内資料
- 65) 社内資料
- 66) 社内資料
- 67) 社内資料
- 68) 社内資料
- 69) 社内資料
- 70) 社内資料
- 71) 社内資料
- 72) 社内資料

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）は、アメリカ、ヨーロッパ、その他の各国で申請され、2009年10月現在、計55ヵ国において腎性貧血の適応で承認されている。一方、本邦では麒麟麦酒株式会社（現：協和発酵キリン株式会社）にて開発され、2007年4月承認を取得した。また、韓国・台湾・香港においては麒麟麦酒株式会社にて開発・販売されている。

主な欧米諸国での承認許可状況は、下記のとおりである。

国 名	商 品 名	承 認 日
カナダ	Aranesp	2002年 8 月 2 日
米国	Aranesp	2001年 9 月17日
オーストリア	Aranesp	2001年 6 月 8 日
ベルギー	Aranesp	2001年 6 月 8 日
キプロス	Aranesp	2003年 8 月 4 日
チェコ共和国	Aranesp	2004年 5 月 1 日
デンマーク	Aranesp	2001年 6 月 8 日
エストニア	Aranesp	2004年 5 月 1 日
フィンランド	Aranesp	2001年 6 月 8 日
フランス	Aranesp	2001年 6 月 8 日
ドイツ	Aranesp	2001年 6 月 8 日
ギリシャ	Aranesp	2001年 6 月 8 日
ハンガリー	Aranesp	2004年 5 月 1 日
アイルランド	Aranesp	2001年 6 月 8 日
イタリア	Nespo	2001年 6 月 8 日
ラトビア	Aranesp	2004年 5 月 1 日
リトアニア	Aranesp	2004年 5 月 1 日
ルクセンブルク	Aranesp	2001年 6 月 8 日
マルタ	Aranesp	2004年 5 月 1 日
オランダ	Aranesp	2001年 6 月 8 日
ポーランド	Aranesp	2004年 5 月 1 日
ポルトガル	Aranesp	2001年 6 月 8 日
スロバキア	Aranesp	2004年 5 月 1 日
スロベニア	Aranesp	2004年 5 月 1 日
スペイン	Aranesp	2001年 6 月 8 日
スウェーデン	Aranesp	2001年 6 月 8 日
イギリス	Aranesp	2001年 6 月 8 日
ブルガリア	Aranesp	2005年 2 月 4 日
アイスランド	Aranesp	2001年 8 月17日
ノルウェー	Aranesp	2001年 7 月 9 日
ルーマニア	Aranesp	2004年 7 月27日
クロアチア	Aranesp	2007年 3 月 5 日
セルビア・モンテネグロ	Aranesp	2006年 6 月30日
スイス	Aranesp	2002年 9 月13日
オーストラリア	Aranesp	2001年 5 月16日
ニュージーランド	Aranesp	2001年 7 月26日
バーレーン	Aranesp	2002年 6 月12日
イスラエル	Aranesp	2002年 2 月20日
ヨルダン	Aranesp	2005年 8 月18日
クウェート	Aranesp	2002年 4 月30日
モロッコ	Aranesp	2003年 2 月 3 日
オマーン	Aranesp	2006年 5 月14日
カタール	Aranesp	2005年 4 月25日
サウジアラビア	Aranesp	2006年 4 月 8 日
チュニジア	Aranesp	2004年 5 月19日

国名	商品名	承認日
トルコ	Aranesp	2004年9月9日
アラブ首長国連邦	Aranesp	2003年5月26日
台湾	Nesp	2009年6月2日
韓国	Nesp	2009年10月20日
香港	Aranesp	2003年12月31日
タイ	Aranesp	2007年7月23日
エジプト	Aranesp	2007年2月8日
ロシア	Aranesp	2007年7月26日
シンガポール	Aranesp	2007年8月1日
南アフリカ共和国	Aranesp	2009年10月9日

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報 (FDA、オーストラリア分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国FDA、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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・出生児の発育の遅延が報告されている〕。
- (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報告されている〕。

	分類
FDA:Pregnancy Category	C
オーストラリアの分類: (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3

参考: 分類の概要

FDA:Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

オーストラリアの分類: (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

B3: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

XIII. 備考

その他の関連資料

KYOWA KIRIN