

貯法：2～8℃に保存 **ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] 製剤**

*有効期間：36ヵ月

生物由来製品、
劇薬、
処方箋医薬品^{注)}

ダルベポエチン アルファBS注射液 5μgシリンジ [MYL]
ダルベポエチン アルファBS注射液 10μgシリンジ [MYL]
ダルベポエチン アルファBS注射液 15μgシリンジ [MYL]
ダルベポエチン アルファBS注射液 20μgシリンジ [MYL]
ダルベポエチン アルファBS注射液 30μgシリンジ [MYL]
ダルベポエチン アルファBS注射液 40μgシリンジ [MYL]
ダルベポエチン アルファBS注射液 60μgシリンジ [MYL]
ダルベポエチン アルファBS注射液 120μgシリンジ [MYL]
ダルベポエチン アルファBS注射液 180μgシリンジ [MYL]

Darbepoetin Alfa BS INJECTION SYRINGE

| | | | | | | | | | |
|------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | 5 μg | 10 μg | 15 μg | 20 μg | 30 μg | 40 μg | 60 μg | 120 μg | 180 μg |
| 承認番号 | 30100AMX00280 | 30100AMX00281 | 30100AMX00282 | 30100AMX00283 | 30100AMX00284 | 30100AMX00285 | 30100AMX00286 | 30100AMX00287 | 30100AMX00288 |
| 販売開始 | 2019年12月 | | | | | | | | |

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

3. 組成・性状

3.1 組成

| | | | | | | | | | |
|------|--|---|---|---|---|---|---|--|--|
| 販売名 | ダルベポエチン アルファ BS注射液 5μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 10μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 15μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 20μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 30μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 40μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 60μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 120μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 180μg シリンジ [MYL] |
| 容量 | 1シリンジ 0.5mL | | | | | | | | |
| 有効成分 | ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] | | | | | | | | |
| | 5 μg | 10 μg | 15 μg | 20 μg | 30 μg | 40 μg | 60 μg | 120 μg | 180 μg |
| 添加剤 | リン酸二水素ナトリウム一水和物 | | | | 1.060mg | | | | |
| | リン酸水素二ナトリウム二水和物 | | | | 0.414mg | | | | |
| | 塩化ナトリウム | | | | | | | | |
| | L-アルギニン塩酸塩 | | | | | | | | |
| | ポリソルベート80 | | | | | | | | |
| | pH調節剤 | | | | | | | | |
| | | | | | 適量 | | | | |

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

3.2 製剤の性状

| | | | | | | | | | |
|------|--|---|---|---|---|---|---|--|--|
| 販売名 | ダルベポエチン アルファ BS注射液 5μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 10μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 15μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 20μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 30μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 40μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 60μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 120μg シリンジ [MYL] | ダルベポエチン アルファ BS注射液 180μg シリンジ [MYL] |
| 性状 | 無色澄明の液 | | | | | | | | |
| pH | 5.7~6.7 | | | | | | | | |
| 浸透圧比 | 約1 (生理食塩液に対する比) | | | | | | | | |

4. 効能又は効果

腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL (ヘマトクリット値で30%) 未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL (ヘマトクリット値で33%) 未満を目安とする。

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

6. 用法及び用量

6.1 血液透析患者

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] として、週1回20 μg を静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] として、週1回0.33 μg/kg (最高20 μg) を静脈内投与する。

・エリスロポエチン (エポエチン アルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] として、週1回15~60 μg を静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] として、週1回15~60 μg を静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30~120 μg を静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ

後続3]として、週1回5~60 μ gを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回10~120 μ gを静脈内投与することができる。なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μ gとする。

6.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]として、2週に1回30 μ gを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]として、2週に1回0.5 μ g/kg（最高30 μ g）を皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]として、2週に1回30~120 μ gを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]として、2週に1回10~60 μ gを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]として、2週に1回30~120 μ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60~180 μ gを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]として、2週に1回5~120 μ gを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10~180 μ gを皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μ gとする。

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.2 小児の初回用量

7.2.1 血液透析患者

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]として、週1回5~20 μ gを静脈内投与する¹⁾。

| 体重 | 本剤投与量 |
|--------------|------------|
| 30kg未満 | 5 μ g |
| 30kg以上40kg未満 | 10 μ g |
| 40kg以上60kg未満 | 15 μ g |
| 60kg以上 | 20 μ g |

7.2.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]として、2週に1回5~30 μ gを皮下又は静脈内投与する¹⁾。

| 体重 | 本剤投与量 |
|--------------|------------|
| 20kg未満 | 5 μ g |
| 20kg以上30kg未満 | 10 μ g |
| 30kg以上40kg未満 | 15 μ g |
| 40kg以上60kg未満 | 20 μ g |
| 60kg以上 | 30 μ g |

7.3 切替え初回用量

以下の患者には下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。なお、小児に対して1回3 μ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して1回3 μ g/kgを超える使用経験はない）。

・エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者
切替え前1週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週1回から投与を開始する。

・エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者
切替え前2週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2週に1回から投与を開始する。

| 切替え前1週間あるいは2週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計 (小児は切替え前2週間) | 本剤投与量 | |
|---|------------|------------|
| | 成人 | 小児 |
| 3,000IU未満 | 15 μ g | 10 μ g |
| 3,000IU | | 15 μ g |
| 4,500IU | 20 μ g | 20 μ g |
| 6,000IU | 30 μ g | 30 μ g |
| 9,000IU | 40 μ g | 40 μ g |
| 12,000IU | 60 μ g | 60 μ g |

7.4 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

また、小児に対して1回3 μ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること。

成人（皮下投与時）の投与量調整表

| 段階 | 本剤投与量 |
|----|-------------|
| 1 | 15 μ g |
| 2 | 30 μ g |
| 3 | 60 μ g |
| 4 | 90 μ g |
| 5 | 120 μ g |
| 6 | 180 μ g |

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

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

7.5 投与間隔変更時

7.5.1 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。

7.5.2 1回あたり180 μ gを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤投与中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑うこと。[11.1.6参照]
- 8.2 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
- 8.3 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[11.1.5参照]
- 8.4 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。
- 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。
- 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある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13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある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13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある⁴⁾。
- 8.5 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
- 8.6 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において、投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.4参照]
- 8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- 8.8 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- 8.9 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を投与する場合には、以下の点を考慮すること。
- 水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
 - 慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者

観察を十分に行うこと。血液粘稠度が上昇すると報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.1、11.1.7参照]

9.1.2 高血圧症の患者

血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがある。[8.6、11.1.4参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.4 アレルギー素因のある患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット及びウサギ）で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳梗塞（0.8%）

[9.1.1参照]

11.1.2 脳出血（0.1%）

11.1.3 肝機能障害、黄疸（0.1%）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 高血圧性脳症（0.1%未満^{注)}）

[8.6、9.1.2参照]

11.1.5 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（じん麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。[8.3参照]

11.1.6 赤芽球癆（頻度不明）

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避けること。[8.1参照]

11.1.7 心筋梗塞、肺梗塞（各0.1%未満^{注)}）

[9.1.1参照]

注）発現頻度は特定使用成績調査に基づく。

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 0.5～1%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 |
|-----|--|----------|-----------------------------|------|
| 循環器 | 血圧上昇 (16.2%) | 不整脈 | 狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症 | |
| 皮膚 | | そう痒症、発疹 | | |
| 肝臓 | 肝機能異常 (Al-P上昇、 γ -GTP上昇、AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇) | | 胆嚢ポリープ | |

| | 1%以上 | 0.5~1%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 |
|--------|-----------------|------------------------|--|---------|
| 代謝 | | | 血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症 | |
| 血液 | | 好酸球増多、血小板減少 | リンパ球減少、白血球減少、白血球増多 | |
| 腎臓・泌尿器 | | 腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等) | 血尿 | |
| 消化器 | | | 腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎 | |
| 感覚器 | 頭痛、倦怠感 | | めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴 | |
| 眼 | | | 硝子体出血、結膜炎 | |
| その他 | シャント血栓・閉塞、LDH上昇 | | 透析回路内残血、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽 | 熱感・ほてり感 |

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{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^{5,6)}。

15.1.2 放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{6,7)}。

15.1.3 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注)}に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁸⁾。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁹⁾。
注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

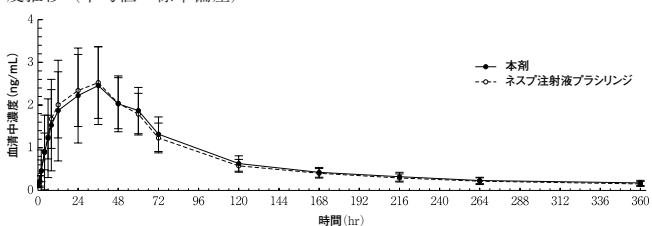
(本剤)

16.1.1 生物学的同等性試験

(1) 単回皮下投与

本剤及びネスブ注射液ブラシリンジ60 µg/bodyを、クロスオーバー法により日本人の健康成人男性に皮下投与し、血中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max}) の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の同等性が確認された¹⁰⁾。

本剤又はネスブ注射液ブラシリンジ60 µg/bodyの単回皮下投与時の血中濃度推移 (平均値±標準偏差)



本剤又はネスブ注射液ブラシリンジ60 µg/bodyの単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

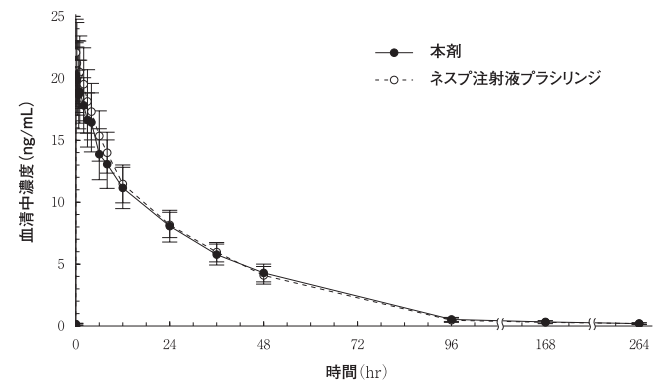
| 薬剤 | 例数 (n) | AUC _t (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | AUC _∞ (ng·hr/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|--------------|--------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 本剤 | 24 | 258.47±74.07 | 2.553±1.162 | 290.04±86.49 | 34.0±6.8 | 120.45±50.14 |
| ネスブ注射液ブラシリンジ | 24 | 251.39±64.28 | 2.585±0.872 | 285.20±85.38 | 32.5±5.6 | 137.44±70.68 |

平均値±標準偏差

(2) 単回静脈内投与

本剤及びネスブ注射液ブラシリンジ60 µg/bodyを、クロスオーバー法により日本人の健康成人男性に静脈内投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_t、C_{max}) の対数値の平均値の差の90%信頼区間はlog (0.80) ~log (1.25) の範囲内であり、両剤の同等性が確認された¹¹⁾。

本剤又はネスブ注射液ブラシリンジ60 µg/bodyの単回静脈内投与時の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



本剤又はネスブ注射液ブラシリンジ60 µg/bodyの単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

| 薬剤 | 例数 (n) | AUC _t (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | AUC _∞ (ng·hr/mL) | t _{max} (hr) | t _{1/2} (hr) |
|--------------|--------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------|
| 本剤 | 24 | 606.80±83.79 | 20.975±2.340 | 640.04±90.56 | 0.163±0.162 | 113.10±40.75 |
| ネスブ注射液ブラシリンジ | 24 | 613.34±69.92 | 22.500±2.851 | 642.01±81.77 | 0.198±0.225 | 102.55±48.93 |

平均値±標準偏差

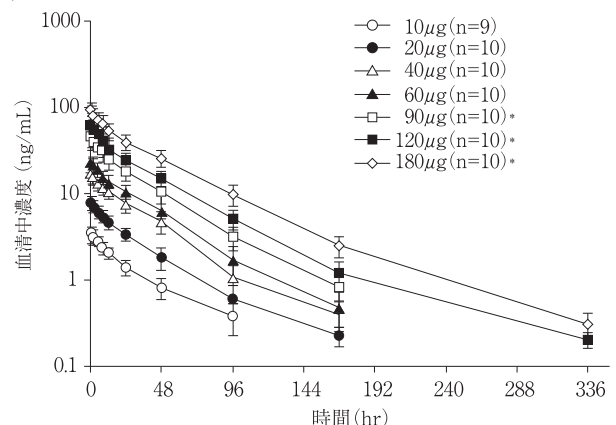
(ネスブ注射液ブラシリンジ)

16.1.2 単回投与

(1) 慢性腎臓病患者 (成人) への静脈内投与

血液透析患者にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 注射液10~180 µgを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。また、AUCは投与量にほぼ比例して増加した^{12,13)}。

血液透析患者に単回静脈内投与したときの血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



*同一被験者

血液透析患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

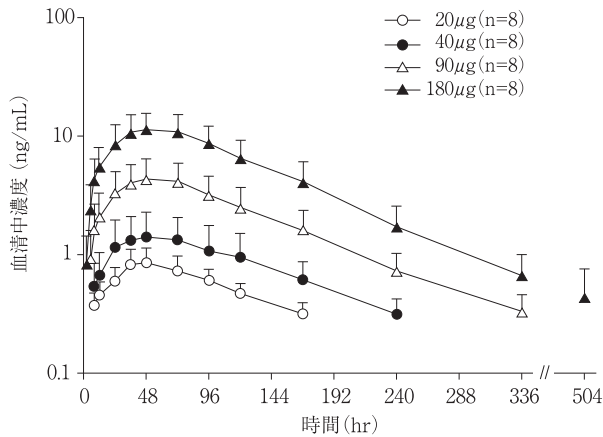
| 投与量 (μg) | 被験者数 | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h) | V _{ss} (mL) |
|----------|-------------------|------------------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 10 | 9 | 125.2±39.3 | 38.59±18.48 | 87.49±28.32 | 3970±826 |
| 20 | 10 | 268.2±56.8 | 34.54±6.42 | 77.21±14.15 | 3330±593 |
| 40 | 10 | 602.8±159 | 32.11±5.44 | 70.13±16.50 | 2851±476 |
| 60 | 10 | 817.6±133.3 | 32.58±5.33 | 75.17±12.28 | 3184±592 |
| 90 | 10 ^(注) | 1465.9±335.4 | 45.37±13.23 | 64.07±13.22 | 2947±623 |
| 120 | 10 ^(注) | 2075.2±419.9 | 48.67±10.02 | 59.85±11.33 | 2962±560 |
| 180 | 10 ^(注) | 3540.9±694.2 | 47.02±6.31 | 52.69±10.83 | 2785±545 |

注) 同一被験者 平均値±標準偏差

(2) 慢性腎臓病患者 (成人) への皮下投与

保存期慢性腎臓病患者にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 注射液20~180 μgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇し、AUCは投与量にほぼ比例して増加した¹⁴⁾。

保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

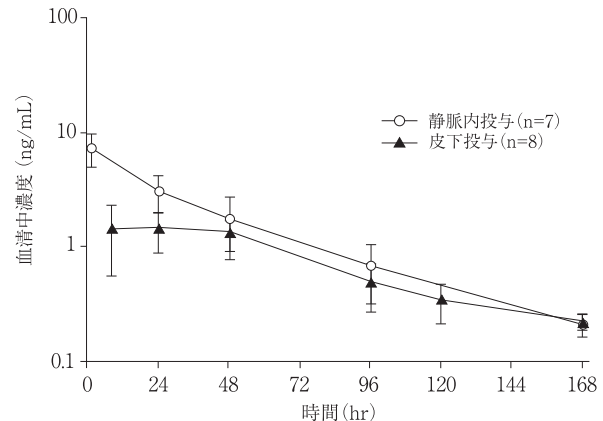
| 投与量 (μg) | 被験者数 | t _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|----------|------|----------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|
| 20 | 8 | 45.0±5.5 | 0.882±0.276 | 137.7±41.3 | 95.6±31.1 |
| 40 | 8 | 52.5±16.9 | 1.521±0.866 | 247.2±104.9 | 98.3±26.9 |
| 90 | 8 | 46.5±4.2 | 4.356±1.964 | 651.6±262.6 | 77.1±34.3 |
| 180 | 8 | 52.5±18.1 | 11.641±4.657 | 1675.4±668.0 | 82.8±16.3 |

平均値±標準偏差

(3) 慢性腎臓病患者 (小児) への静脈内又は皮下投与

血液透析及び腹膜透析患者に体重別にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 注射液5~20 μgを単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患者に体重別に本剤5~20 μgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである¹⁵⁾。

慢性腎臓病患者に単回静脈内又は皮下投与したときの血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)



慢性腎臓病患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

| 被験者数 | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL (mL/h/kg) | V _{ss} (mL/kg) |
|------|------------------------------|----------------------|--------------|-------------------------|
| 7 | 263.7±118.2 | 26.25±9.14 | 1.77±0.74 | 50.7±9.3 |

平均値±標準偏差

慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

| 被験者数 | t _{max} (h) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|------|----------------------|--------------------------|------------------------------|----------------------|
| 8 | 24.47±19.72 | 1.704±0.755 | 141.1±33.4 | 46.73±19.74 |

平均値±標準偏差

16.1.3 反復投与

(1) 慢性腎臓病患者 (成人) への静脈内投与

血液透析患者にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 注射液10~60 μgを28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時と比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 注射液10~60 μgを反復静脈内投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった¹³⁾。

(2) 慢性腎臓病患者 (小児) への静脈内又は皮下投与

慢性腎臓病患者にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 注射液5~180 μgを24週間反復静脈内又は皮下投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった¹⁶⁾。

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

保存期慢性腎臓病患者にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 注射液20~180 μgを単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは47.7%であった¹⁷⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(本剤)

17.1.1 海外第Ⅲ相試験 (非透析患者)

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

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

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (血液透析患者)

血液透析施行中の慢性腎臓病の外国人腎性貧血患者403例 (ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] [L-アルギニン塩酸塩非含有製剤]: 203例、ネスブ注射液ブラシリンジ: 200例) を対象に、ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] [L-アルギニン塩酸塩非含有製剤] 又はネスブ注射液ブラシリンジを週1回又は2週に1回、24週間静脈内投与し、有効性の同等性を検証した。その結果、有効性の主要解析対象集団における両投与群間の投与前から有効性評価期間までの平均ヘモグロビン濃度の変化量の差 [95%信頼区間] は、-0.04g/dL [-0.19g/dL, 0.12g/dL] と、95%信頼区間は事前に定められた同等性許容域 (±0.5g/dL) の範囲内であり、両剤間の同等性が検証された。副作用発現頻度は、ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] [L-アルギニン塩酸塩非含有製剤] 群では1.98% (4/202例)、主な副作用は、高血圧、心窩部不快感、悪心、胸痛、筋肉痛が各0.50%であった¹⁹⁾。

(ネスブ注射液ブラシリンジ)

17.1.3 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (血液透析患者)

血液透析患者121例 (ダルベポエチン アルファ61例、エポエチン アルファ60例) を対象に、ダルベポエチン アルファ (週1回10~60 μg) 又はエポエチン アルファ (週2~3回750~4,500IU) を適宜増減しながら28週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、ダルベポエチン アルファの週1回投与はエポエチン アルファの週2~3回投与と同等の効果を有することが示された。

副作用発現頻度はダルベポエチン アルファ投与群で21.3% (13/61例)、エポエチン アルファ投与群で11.9% (7/59例)であった。ダルベポエチン アルファ投与群で発現した主な副作用は、高血圧増悪8.2% (5/61例)、血圧上昇、動脈硬化部位合併症及び肝機能異常 各3.3% (2/61例)であった²⁰⁾。

17.1.4 国内長期投与試験 (血液透析患者)

血液透析患者513例を対象に、ダルベポエチン アルファを週1回～2週に1回10～120 μ gの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0g/dL前後を推移した²¹⁾。

17.1.5 国内第Ⅲ相試験 (保存期慢性腎臓病患者)

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例 (ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファ各50例)を対象に、ダルベポエチン アルファ (2週に1回又は4週に1回15～180 μ g) 又はエポエチン アルファ (週1回又は2週に1回3,000～12,000IU)を適宜増減しながら26～28週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、ダルベポエチン アルファの2週に1回又は4週に1回皮下投与はエポエチン アルファの週1回又は2週に1回皮下投与と同等の効果を有することが示された。

副作用発現頻度はダルベポエチン アルファ投与群で16.0% (8/50例)であった。ダルベポエチン アルファ投与群で発現した主な副作用は、血圧上昇及び高血圧 各6.0% (3/50例)であった²²⁾。

17.1.6 国内第Ⅲ相長期投与試験 (保存期慢性腎臓病患者)

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、ダルベポエチン アルファを投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した²³⁾。

17.1.7 国内第Ⅲ相試験 (小児慢性腎臓病患者)

小児慢性腎臓病患者31例を対象に、ダルベポエチン アルファを5～180 μ gの範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では2週に1回又は4週に1回、24週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週1回に1回、24週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

なお、副作用の発現は認められなかった¹⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ダルベポエチン アルファは、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髓造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞 (CFU-E) 及び前期赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) 由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させる²⁴⁾ (*in vitro*)。

(本剤)

18.2 エリスロポエチン受容体への結合親和性

本剤のエリスロポエチン受容体との結合親和性 (結合速度定数、解離速度定数及び解離定数) は、ネスブ注射液ブラシリンジと同程度であった²⁵⁾ (*in vitro*)。

18.3 F-36E細胞増殖能

本剤のF-36E細胞 (エリスロポエチン依存性ヒト急性白血病細胞株) の細胞増殖能はネスブ注射液ブラシリンジと同程度であった^{26,27)} (*in vitro*)。

18.4 造血作用

18.4.1 マウスに本剤及びネスブ注射液ブラシリンジをそれぞれ単回皮下投与した際の投与4日後の網状赤血球数増加作用は両剤間で同程度であった²⁸⁾。

18.4.2 ラットにダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3] (L-アルギニン塩酸塩非含有製剤) 及びネスブ注射液ブラシリンジをそれぞれ単回静脈内投与した際の投与7日後の赤血球造血刺激作用 (赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、網状赤血球の成熟度指数) は両剤間で同程度であった²⁹⁾。

(ネスブ注射液ブラシリンジ)

18.5 腎性貧血モデルラットにおいて、ダルベポエチン アルファの静脈内投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、ダルベポエチン アルファは、エポエチン アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した²⁴⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称: ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続3]

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 3]
分子量: 約37,000

本質: 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン類縁体であり、ヒトエリスロポエチンの30、32、87、88、90番目のアミノ酸残基がそれぞれAsn、Thr、Val、Asn、Thrに置換されている。チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。165個のアミノ酸残基 (C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅) からなる糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までプリスター包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のチップキャップが外れている、又はシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈ダルベポエチン アルファBS注射液5 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [10シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファBS注射液10 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [10シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファBS注射液15 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [10シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファBS注射液20 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [10シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファBS注射液30 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [1シリンジ、10シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファBS注射液40 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [1シリンジ、10シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファBS注射液60 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [1シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファBS注射液120 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [1シリンジ]

〈ダルベポエチン アルファBS注射液180 μ gシリンジ [MYL]〉

0.5mL [1シリンジ]

23. 主要文献

- 1) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 634-641
- 2) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998; 339 (9) : 584-590
- 3) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355 (20) : 2085-2098
- 4) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009; 361 (21) : 2019-2032
- 5) Leyland-Jones B, et al. : J Clin Oncol. 2005; 23 (25) : 5960-5972
- 6) Henke M, et al. : Lancet. 2003; 362: 1255-1260
- 7) Overgaard J, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27 (15S) : 6007
- 8) Luksenburg H, et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
- 9) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26 (7) : 1040-1050
- 10) 社内資料: 生物学的同等性試験 (単回皮下投与)
- 11) 社内資料: 生物学的同等性試験 (単回静脈内投与)
- 12) 菅原ほか: 腎と透析. 2007; 63 (4) : 625-631
- 13) Uematsu T, et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007; 38 (5) : 331-339
- 14) 飯野靖彦ほか: 腎と透析. 2010; 68 (1) : 111-120
- 15) Uemura O, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 932-938
- 16) 小児CKD患者における薬物動態 (ネスブ注射液ブラシリンジ: 2013.9.13承認、CTD2.5.3.1)
- 17) 保存期慢性腎臓病患者における皮下投与時のバイオアベイラビリティ (ネスブ注射液ブラシリンジ: 2014.12.18承認、CTD2.7.1.3)
- 18) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (非透析患者)
- 19) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験 (血液透析患者)
- 20) 保利敬ほか: 腎と透析. 2007; 62 (3) : 679-691
- 21) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2007; 11 (3) : 220-226
- 22) 林見正ほか: 腎と透析. 2010; 68 (5) : 931-945
- 23) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2011; 15 (5) : 431-440
- 24) 永野伸郎ほか: 腎と透析. 2006; 60 (6) : 1039-1046
- 25) 社内資料: エリスロポエチン受容体との結合親和性 (*in vitro*薬理試験)
- 26) 社内資料: F-36E細胞増殖能 (*in vitro*薬理試験: 国内実施)
- 27) 社内資料: F-36E細胞増殖能 (*in vitro*薬理試験: 海外実施)
- 28) 社内資料: 網状赤血球数増加作用 (*in vivo*薬理試験)
- 29) 社内資料: 赤血球造血刺激作用 (*in vivo*薬理試験)

**24. 文献請求先及び問い合わせ先

ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒105-0001 東京都港区虎ノ門5丁目11番2号
フリーダイヤル 0120-419-043

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

マイランEPD合同会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

**26.2 販売元

ヴィアトリス製薬株式会社

東京都港区虎ノ門5丁目11番2号