

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

持続型赤血球造血刺激因子製剤 ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 製剤	
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	

剤形	注射液（シリンジ入り）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 5μg 含有 ダルベポエチン アルファ BS 注射液 10μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 10μg 含有 ダルベポエチン アルファ BS 注射液 15μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 15μg 含有 ダルベポエチン アルファ BS 注射液 20μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 20μg 含有 ダルベポエチン アルファ BS 注射液 30μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 30μg 含有 ダルベポエチン アルファ BS 注射液 40μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 40μg 含有 ダルベポエチン アルファ BS 注射液 60μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 60μg 含有 ダルベポエチン アルファ BS 注射液 120μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 120μg 含有 ダルベポエチン アルファ BS 注射液 180μg シリンジ「MYL」：1 シリンジ 0.5mL 中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3] 180μg 含有
一般名	和名：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続3]（JAN） 洋名：Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 3]（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月27日 販売開始年月日：2019年12月2日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社 販売元：ヴィアトリス製薬合同会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 https://www.viatrix-e-channel.com/

本IFは2024年7月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 －日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

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

2. IFとは

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

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「X II. 参考資料」、「X III. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	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）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7
3. 有効成分の確認試験法、定量法	7
IV. 製剤に関する項目	8
1. 剤形	8
2. 製剤の組成	9
3. 添付溶解液の組成及び容量	9
4. 力価	9
5. 混入する可能性のある夾雑物	10
6. 製剤の各種条件下における安定性	10
7. 調製法及び溶解後の安定性	10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
9. 溶出性	11
10. 容器・包装	11
11. 別途提供される資材類	12
12. その他	12
V. 治療に関する項目	13
1. 効能又は効果	13
2. 効能又は効果に関連する注意	13
3. 用法及び用量	13
4. 用法及び用量に関連する注意	15
5. 臨床成績	19
VI. 薬効薬理に関する項目	26
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	26
2. 薬理作用	26
VII. 薬物動態に関する項目	28
1. 血中濃度の推移	28
2. 薬物速度論的パラメータ	34
3. 母集団（ポピュレーション）解析	34
4. 吸収	34
5. 分布	35
6. 代謝	35
7. 排泄	35
8. トランスポーターに関する情報	36
9. 透析等による除去率	36
10. 特定の背景を有する患者	36
11. その他	36

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	37
1. 警告内容とその理由	37
2. 禁忌内容とその理由	37
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	37
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	37
5. 重要な基本的注意とその理由	37
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
7. 相互作用	41
8. 副作用	42
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	44
10. 過量投与	44
11. 適用上の注意	44
12. その他の注意	45
IX. 非臨床試験に関する項目	46
1. 薬理試験	46
2. 毒性試験	46
X. 管理的事項に関する項目	48
1. 規制区分	48
2. 有効期間	48
3. 包装状態での貯法	48
4. 取扱い上の注意	48
5. 患者向け資材	48
6. 同一成分・同効薬	48
7. 国際誕生年月日	49
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	49
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	50
11. 再審査期間	50
12. 投薬期間制限に関する情報	50
13. 各種コード	51
14. 保険給付上の注意	52
XI. 文献	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	54
XII. 参考資料	55
1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55
XIII. 備考	56
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	56
2. その他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本剤は、持続型赤血球造血刺激因子製剤である先行バイオ医薬品（ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤）の後続品として大韓民国（以下、韓国）において遺伝子組換え及び CHO 細胞培養技術を用いて開発した医薬品であり、有効成分はダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔ダルベポエチン アルファ後続 3〕である。

韓国において、韓国人の健康成人男性を対象とした薬物動態、薬力学及び安全性を比較検討する第Ⅰ相臨床試験、並びに韓国人の慢性腎不全患者を対象とした有効性及び安全性を比較検討する第Ⅲ相臨床試験を実施し、これらの試験において先行バイオ医薬品との有効性、安全性及び薬物動態の同等性が検証されたことから、2017 年 12 月に承認申請が行われ、2018 年 11 月に販売名 Nesbell®として承認された。

本邦では、マイラン EPD 合同会社（現、ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社）が 2018 年 6 月より日本人の健康成人男性を対象とする本剤の第Ⅰ相臨床試験を実施し、日本人での先行バイオ医薬品との生物学的同等性及び安全性が検証されたことから、2018 年 10 月に製造販売承認申請し、2019 年 9 月に腎性貧血を効能又は効果として承認を得た。

なお、ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 µg、10 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg、60 µg、120 µg、180 µg シリンジ「MYL」は、韓国承認品に L-アルギニン塩酸塩を添加した製剤である。

2022 年 12 月、マイラン EPD 合同会社からヴィアトリス製薬株式会社（現、ヴィアトリス製薬合同会社）へ販売移管した。

2. 製品の治療学的特性

(1) 本剤はダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）のバイオ後続品である。

（「I-1. 開発の経緯」の項参照）

(2) 有効成分ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）は N-結合型糖鎖を 2 本付加することにより血中半減期を改善した修飾エリスロポエチンであり、造血を刺激することにより赤血球の産生を促進する。

（「II-3. 構造式又は示性式」及び「VI-2. 薬理作用」の項参照）

(3) 重大な副作用として脳梗塞、脳出血、肝機能障害、黄疸、高血圧性脳症、ショック、アナフィラキシー、赤芽球癆、心筋梗塞、肺梗塞が認められている。

（「VIII-8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	有（「I-6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	無
最適使用推進ガイドライン	無	無
保険適用上の留意事項通知	有	有

(2024 年 7 月 12 日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】		【重要な潜在的リスク】
脳梗塞	赤芽球瘍	静脈血栓
脳出血	心筋梗塞、肺梗塞	心不全
肝機能障害、黄疸	シャント血栓・閉塞	固形癌の既往及び合併する患者における生存期間短縮、がん進行及び再発のリスク状況、死亡率上昇
血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症		【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー		該当無し
有効性に関する検討事項		
該当無し		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討及び実行並びに定期的な評価（製造販売から1年ごと）
追加の医薬品安全性監視活動
該当無し
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当無し

↓上記に基づくリスク最小化のため活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
- 電子添文による情報提供 - 患者向医薬品ガイドによる情報提供
追加のリスク最小化活動
該当無し

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ．名称に関する項目

1．販売名

(1) 和名

ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	5 μ g シリンジ	「MYL」
ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	10 μ g シリンジ	「MYL」
ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	15 μ g シリンジ	「MYL」
ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	20 μ g シリンジ	「MYL」
ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	30 μ g シリンジ	「MYL」
ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	40 μ g シリンジ	「MYL」
ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	60 μ g シリンジ	「MYL」
ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	120 μ g シリンジ	「MYL」
ダルベポエチン	アルファ BS 注射液	180 μ g シリンジ	「MYL」

(2) 洋名

Darbepoetin Alfa BS INJECTION SYRINGE

(3) 名称の由来

「バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて」、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知 薬食審査発第 0214 第 1 号（平成 25 年 2 月 14 日付）に基づき命名

2．一般名

(1) 和名（命名法）

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] （JAN）

(2) 洋名（命名法）

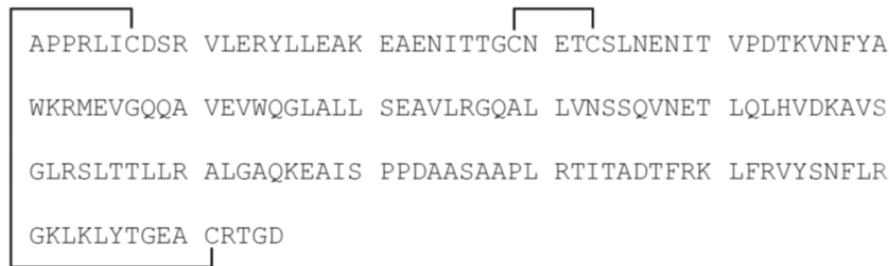
Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 3] (JAN)
darbepoetin alfa (INN)

(3) ステム

-poetin : erythropoietin type blood factors

3. 構造式又は示性式

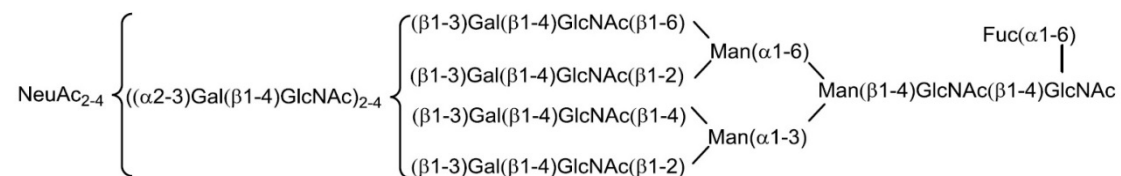
アミノ酸配列及びジスルフィド結合：



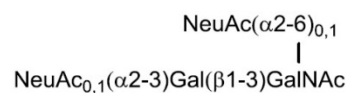
N24、N30、N38、N83、N88、S126：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造

N24、N30、N38、N83、N88



S126



C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅（タンパク質部分）

4. 分子式及び分子量

分子式：C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅

分子量：約 37,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：CKD-11101J

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験* ¹	-20±5℃	プラスチック瓶	0、3、6、9、12、 18、24、36 箇月	すべての項目で規格内であった。
加速試験* ¹	5±3℃	プラスチック瓶	0、1、3、6 箇月	すべての項目で規格内であった。
苛酷試験* ²	25±2℃/ 60±5%RH	プラスチック瓶	0、4、8、12 週	すべての項目で規格内であった。酸化、脱アミド化及び生物活性 (<i>in vitro</i>) は著しい変化を認めなかった。

*¹ 測定項目：性状、確認試験、シアル酸、pH、純度試験、エンドトキシン、生物活性、定量法

*² 測定項目：性状、pH、確認試験、シアル酸、オリゴ糖、純度試験、生物活性、含量（タンパク質濃度）、酸化、脱アミド化

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

ペプチドマップ法、SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動、ウエスタンブロット法

定量法

紫外可視吸光度測定法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

販 売 名	剤 形	ラベル色調
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 μ g シリンジ「MYL」	注射液 (シリンジ入り)	灰色
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 10 μ g シリンジ「MYL」		桃色
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 15 μ g シリンジ「MYL」		黄緑色
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 20 μ g シリンジ「MYL」		青色
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 30 μ g シリンジ「MYL」		黄色
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 40 μ g シリンジ「MYL」		赤色
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 60 μ g シリンジ「MYL」		緑色
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 120 μ g シリンジ「MYL」		紫色
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 180 μ g シリンジ「MYL」		茶色

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 5.7～6.7

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 5 μ g シリンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 10 μ g シリンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 15 μ g シリンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 20 μ g シリンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 30 μ g シリンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 40 μ g シリンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 60 μ g シリンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 120 μ g シリンジ 「MYL」	ダルベボ エチン アルファ BS 注射液 180 μ g シリンジ 「MYL」
容量	1 シリンジ 0.5mL								
有効成分	ダルベボエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベボエチン アルファ後続 3]								
	5 μ g	10 μ g	15 μ g	20 μ g	30 μ g	40 μ g	60 μ g	120 μ g	180 μ g
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 4.091mg L-アルギニン塩酸塩 2.1mg ポリソルベート 80 0.025mg pH 調節剤 適量								

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

- (1) アイソフォーム
- (2) 凝集体
- (3) O-結合型糖鎖欠損体
- (4) N-結合型糖鎖欠損体
- (5) 切断体
- (6) 宿主由来タンパク質
- (7) 宿主由来 DNA
- (8) レトロウイルス微粒子
- (9) ヒトインスリン（遺伝子組換え）

6. 製剤の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
加速試験* ¹	25±2℃・60±5%RH	6 ヶ月	プラシリンジ* ²	規格内
長期保存試験* ¹	5±3℃	24 ヶ月	プラシリンジ* ²	規格内

*¹ 測定項目：性状、確認試験、シアル酸、pH、純度試験、エンドトキシン、生物活性、定量法

*²：塩素化ブチルゴム製チップ及びガasket

<参考>

ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 μg/0.5mL、60 μg/0.5mL、180 μg/0.5mL の光安定性

試験	保存方法	保存形態	結果
光安定性試験	光照射あり* ¹ /なし	プラシリンジ* ² /ブリスターパックあり	安定
	光照射あり* ¹ /なし	プラシリンジ* ² /ブリスターパックなし	光に不安定であった

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験、*In vivo* 生物活性、含量

*¹：総照度として 120 万 lux・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上の光を照射

*²：バレルの材質：環状ポリオレフィン系樹脂、キャップ及びガasketの材質：塩素化ブチルゴム

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤を投与する場合は、他剤との混注を行わないこと。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

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。「X-4. 取扱い上の注意」の項参照

(2) 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]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装

バレル：プラスチックシリンジ

キャップ及びガスケット：塩素化ブチルゴム

二次包装

ブランジャー：ポリプロピレン

ラベル：RPMD 接着剤/ポリエチレンテレフタレート

フィンガーグリップ：ポリプロピレン

ブリスター包装 蓋材：ポリエチレンテレフタレート

ブリスター包装 底材：ポリ塩化ビニリデン

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果
腎性貧血

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で 11g/dL（ヘマトクリット値で 33%）未満を目安とする。
- 5.2 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。

（解説）

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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 μ g を静脈内投与する。

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

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

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

- ・維持用量

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

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

6.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

- ・初回用量

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

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

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

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

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

- ・維持用量

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

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続 3]として、2 週に 1 回 5～120 μg を

皮下又は静脈内投与する。2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、4 週に 1 回投与に変更し、4 週に 1 回 10～180 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。

(解説)

健康成人男性を対象とした国内及び海外第 I 相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第 III 相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

該当資料なし

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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

7.2 小児の初回用量

7.2.1 血液透析患者

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続 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 $\mu\text{g/kg}$ 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 μg
2	30 μg
3	60 μg
4	90 μg
5	120 μg
6	180 μg

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

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

7.5 投与間隔変更時

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

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

（解説）

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	対象 登録/完了患者数	試験デザイン	有効性	安全性	薬物 動態
国内第Ⅰ相 試験	CKD-11101J-01	健康成人男性（日本人） 合計 24/24 例	無作為化、二重盲検、 2群2 期クロスオーバー法		◎	◎
国内第Ⅰ相 試験	CKD-11101J-02	健康成人男性（日本人） 合計 24/24 例	無作為化、二重盲検、 2群2 期クロスオーバー法		◎	◎
国内第Ⅰ相 試験	CKD-11101J-03	健康成人男性（日本人） 合計 24/24 例	無作為化、非盲検、 2群2 期クロスオーバー法		◎	◎
国内第Ⅰ相 試験	CKD-11101J-04	健康成人男性（日本人） 合計 24/24 例	無作為化、非盲検、 2群2 期クロスオーバー法		◎	◎
海外第Ⅰ相 試験	136HPS12C	健康成人男性（韓国人） 合計 34/33 例	無作為化、二重盲検、 2群2 期クロスオーバー法		◎	◎
海外第Ⅰ相 試験	136HPS12D	健康成人男性（韓国人） 合計 31/29 例	無作為化、二重盲検、 2群2 期クロスオーバー法		○	○
海外第Ⅲ相 試験	136Ane14005	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧 血患者（韓国人） 〔有効性評価期〕 合計 248/190 例 〔安全性評価期〕 合計 190/153 例	無作為化、二重盲検、 実薬対照、並行群間比較、 検証的臨床試験	◎	◎	
海外第Ⅲ相 試験	136Ane14004	血液透析施行中の慢性腎臓病に 伴う腎性貧血患者（韓国人） 合計 403/325 例	無作為化、二重盲検、 実薬対照、並行群間比較、 検証的臨床試験	◎	◎	

◎評価資料 ○参考資料

(2) 臨床薬理試験

1) 国内第 I 相試験（単回皮下投与試験）²⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤 60 μ g 及び先行バイオ医薬品 60 μ g を単回皮下投与後の血清中薬物動態パラメータを比較することで両製剤の生物学的同等性を検討するとともに、治験薬投与後の安全性を検討した。また、網状赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値及び赤血球数を測定し、治験薬の薬理効果を検討した。

薬物動態：

「VII-1-(2)．臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

薬理効果：

網状赤血球数の差の変化量である Δ RET による薬理効果パラメータの E_{max} に関して、両剤間に統計学的な有意差は認められなかった。最終測定時点までの変化量－時間曲線下面積 (AUEC) に関して、両剤間に統計学的な有意差は認められなかった。その他の薬理学的評価項目である血色素量、ヘマトクリット値、赤血球数の変化量はいずれも投与前に比べて投与後に速やかに低下し、投与 216 時間後には回復した。また、これらの薬理効果パラメータの推移は、本剤投与後と先行バイオ医薬品投与後で同様であった。

安全性：

本治験期間中に、死亡、重篤な有害事象は認めなかった。有害事象は、本製剤投与群で挫傷が 1 例 (4.2%) であった。先行バイオ医薬品投与群では有害事象は認められなかった。治験薬投与後、注射部位反応は認められなかった。免疫原性は確認されなかった。

2) 国内第 I 相試験（単回静脈内投与試験）³⁾

日本人健康成人男性を対象に本剤 60 μ g 及び先行バイオ医薬品 60 μ g を単回静脈内投与後の血清中薬物動態パラメータを比較することで両製剤の生物学的同等性を検討するとともに、治験薬投与後の安全性について検討した。また、網状赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値及び赤血球数を測定し、治験薬の薬理効果を検討した。

薬物動態：

「VII-1-(2)．臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

薬理効果：

網状赤血球数の差の変化量である Δ RET による薬理効果パラメータの E_{max} に関して、両剤間に統計学的な有意差は認められなかった。最終測定時点までの変化量－時間曲線下面積 (AUEC) に関して、両剤間に統計学的な有意差は認められなかった。その他の薬理学的評価項目である血色素量、ヘマトクリット値、赤血球数の変化量はいずれも投与前に比べて投与後に速やかに低下し、投与 96 時間後にはほぼ回復した。また、これらの薬理効果パラメータの推移は、本剤投与後と先行バイオ医薬品投与後で同様であった。

安全性：

本治験期間中に、死亡、重篤な有害事象は認めなかった。本治験での有害事象は、先行バイオ医薬品投与群で血中トリグリセリド増加が 1 例 (4.2%) であった。本剤投与群では、有害事象は認められなかった。治験薬投与後、注射部位反応は認められなかった。また、免疫原性は確認されなかった。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<本剤>

①海外第Ⅲ相試験（非透析患者）（外国人データ）

保存期慢性腎臓病の外国人腎性貧血患者 248 例（本剤*：118 例、先行バイオ医薬品**：130 例）を対象に、本剤*又は先行バイオ医薬品**を 2 週に 1 回、24 週間皮下投与し、有効性の同等性を検証した。その結果、有効性の主要解析対象集団における両投与群間の投与前から有効性評価期間までの平均ヘモグロビン濃度の変化量の差 [95%信頼区間] は、0.01g/dL [−0.2135g/dL、0.2420g/dL] と、95%信頼区間は事前に定められた同等性許容域 (±0.5g/dL) の範囲内であり、両剤間の同等性が検証された。また、有効性評価期間中の治験薬の平均投与量の投与群間の差 [95%信頼区間] は、−1.40 μg [−6.8591 μg、4.0595 μg] と、95%信頼区間は事前に定められた同等性許容域 (−36~36 μg) 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、本剤*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、本剤*群では 0% (0/86 例) であった。先行バイオ医薬品**から本剤*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⁴⁾。

ヘモグロビン濃度変化量（有効性評価期間の PPS）

投与群	例数	投与開始時 Hb 濃度 (g/dL)	投与後 Hb 濃度* ¹ (g/dL)	変化量* ² 、* ³ (g/dL)	群間差* ³ [95%信頼区間] (g/dL)
本剤*群	81 例	9.27±0.48	11.41±0.80	2.13±0.09	0.01 [−0.2135、 0.2420]
先行バイオ 医薬品**群	102 例	9.29±0.50	11.40±0.77	2.12±0.08	

平均値±標準偏差

*¹：投与 20 週、22 週及び 24 週の Hb 濃度の平均値

*²：投与後 Hb 濃度と投与開始時 Hb 濃度（0 週）の差（最小二乗平均値±標準誤差）

*³：ベースライン時の Hb 濃度を共変量とした共分散分析

*：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）

**：ネスブ注射液プラシリンジ（日本承認品）

②海外第Ⅲ相試験（血液透析患者）（外国人データ）

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（本剤*：203 例、先行バイオ医薬品**：200 例）を対象に、本剤*又は先行バイオ医薬品**を週 1 回又は 2 週に 1 回、24 週間静脈内投与し、有効性の同等性を検証した。その結果、有効性の主要解析対象集団における両投与群間の投与前から有効性評価期間までの平均ヘモグロビン濃度の変化量の差 [95%信頼区間] は、 -0.04g/dL [-0.19g/dL , 0.12g/dL] と、95%信頼区間は事前に定められた同等性許容域 ($\pm 0.5\text{g/dL}$) の範囲内であり、両剤間の同等性が検証された。また、有効性評価期間中の治験薬の平均投与量の投与群間の差 [95%信頼区間] は、 $6.58\mu\text{g}$ [$-2.92\mu\text{g}$, $16.07\mu\text{g}$] と、95%信頼区間は事前に定められた同等性許容域 ($-27\sim 27\mu\text{g}$) 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、本剤*群では 1.98% (4/202 例) で、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⁵⁾。

ヘモグロビン濃度変化量 (PPS)

投与群	例数	投与開始時 Hb 濃度* ¹ (g/dL)	投与後 Hb 濃度* ² (g/dL)	変化量* ³ 、* ⁴ (g/dL)	群間差* ⁴ [95%信頼区間] (g/dL)
本剤*群	144 例	11.02±0.56	11.05±0.76	-0.01±0.06	-0.04 [-0.19, 0.12]
先行バイオ 医薬品**群	148 例	11.12±0.54	11.12±0.61	0.03±0.05	

平均値±標準偏差

*1：投与-4 週及び 0 週（追加安定期が許容された場合は-6 週から 0 週まで最大 3 回測定）の Hb 濃度の平均値

*2：投与 20 週、22 週及び 24 週の Hb 濃度の平均値

*3：投与後 Hb 濃度と投与開始時 Hb 濃度の差（最小二乗平均値±標準誤差）

*4：ベースライン時の Hb 濃度を共変量とした共分散分析

*：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）

**：ネスブ注射液プラシリンジ（日本承認品）

〈ネスブ注射液 プラシリンジ〉

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

副作用発現頻度はダルベポエチン アルファ投与群で 21.3%（13/61 例）、エポエチン アルファ投与群で 11.9%（7/59 例）であった。ダルベポエチン アルファ投与群で発現した主な副作用は、高血圧増悪 8.2%（5/61 例）、血圧上昇、動静脈瘻部位合併症及び肝機能異常 各 3.3%（2/61 例）であった⁶⁾。

②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⁷⁾。

③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⁸⁾。

④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⁹⁾。

⑤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¹⁰⁾。

2) 安全性試験

「V-5-(4). 検証的試験」の項参照

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

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）

エポエチン カップ（遺伝子組換え）〔エポエチン アルファ後続1〕

エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ダルベポエチン アルファは、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髓造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞（CFU-E）及び前期赤芽球系前駆細胞（BFU-E）由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させる（*in vitro*）¹¹⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

<本剤>

①エリスロポエチン受容体への結合親和性（*in vitro*）

本剤及び先行バイオ医薬品*のエリスロポエチン受容体に対する結合親和性を表面プラズモン共鳴（SPR）により比較したところ、受容体結合親和性の指標となる解離定数（ K_D ）は、本剤で $1.559 \times 10^{-10} \sim 2.395 \times 10^{-10} \text{ M}$ （平均値±標準偏差： $2.098 \times 10^{-10} \pm 0.329 \times 10^{-10} \text{ M}$ ）、先行バイオ医薬品*で $1.453 \times 10^{-10} \sim 8.207 \times 10^{-10} \text{ M}$ （平均値±標準偏差： $2.927 \times 10^{-10} \pm 2.097 \times 10^{-10} \text{ M}$ ）と両剤間で同程度であった¹²⁾。

*：ネスプ注射液プラシリンジ（日本承認品）

②F-36E 細胞増殖能（*in vitro*）

本剤の *in vitro* 生物活性の指標として 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）の細胞増殖能を評価し、先行バイオ医薬品*と比較した。

その結果、5、60 及び $180 \mu\text{g}$ のいずれの規格の製剤においても本剤及び先行バイオ医薬品*の存在下で濃度依存的な細胞の増殖が認められ、両剤間の濃度反応曲線はほぼ一致した¹³⁾。

また、本剤及び先行バイオ医薬品**間の相対活性の平均値の差〔90%信頼区間〕は-1.16%〔-5.41%、3.08%〕と、90%信頼区間は事前に定めた同等性の許容域である-10.83～10.83%の範囲内であった¹⁴⁾。

F-36E 細胞増殖能

試料	ロット数	相対活性（平均値±標準偏差） （%）	相対活性の平均値の差 [90%信頼区間]（%）
本剤	8	100.5±2.31	-1.16 [-5.41、 3.08]
先行バイオ医薬品**	24	101.7±6.88	

*：ネスブ注射液プラシリンジ（日本承認品）

**：ネスブ注射液プラシリンジ（日本承認品及び韓国承認品）

③正常マウスにおける単回皮下投与時の網状赤血球数増加作用（*in vivo*）

正常マウスに本剤及び先行バイオ医薬品*をそれぞれ単回皮下投与した際の投与 4 日後の網状赤血球数増加作用を評価した。その結果、本剤及び先行バイオ医薬品*間の相対活性の平均値の差 [90%信頼区間] は-3% [-5.8%、0.6%] と、90%信頼区間は事前に定めた同等性の許容域である-8.6~8.6%の範囲内であった¹⁵⁾。

正常マウスにおける単回皮下投与時の網状赤血球数増加作用

試料	ロット数	相対活性（平均値±標準偏差） （%）	相対活性の平均値の差 [90%信頼区間]（%）
本剤	21	100±7.9	-3 [-5.8、 0.6]
先行バイオ医薬品*	28	103±5.7	

*：ネスブ注射液プラシリンジ（日本承認品及び韓国承認品）

④正常ラットにおける単回静脈内投与時の赤血球造血刺激作用（*in vivo*）

正常ラットに本剤*及び先行バイオ医薬品**をそれぞれ単回静脈内投与した際の投与 7 日後の赤血球造血刺激作用（赤血球数、網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、網状赤血球の成熟度指数）を評価した。その結果、30 μ g/kg 群では、すべての評価項目において、両剤間で統計学的な有意差は認められなかった（ $p>0.05$ ）¹⁶⁾。

*：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）

**：ネスブ注射液プラシリンジ（韓国承認品）

〈ネスブ注射液プラシリンジ〉

腎性貧血モデルラットにおける貧血改善効果

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¹⁷⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

「VII-1-(2). 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

生物学的同等性試験

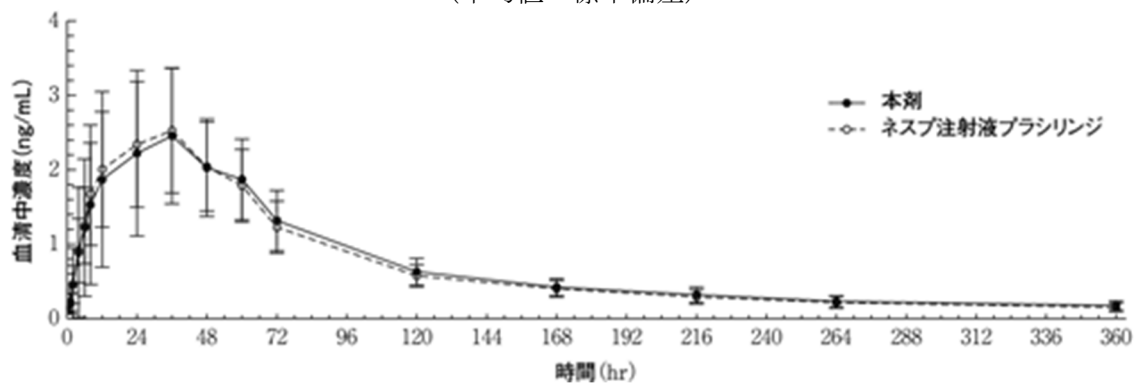
1) 単回投与

＜本剤＞

① 単回皮下投与試験

本剤及びネスプ注射液プラシリンジ 60 μ g/body を、クロスオーバー法により日本人の健康成人男性に皮下投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_t 、 C_{max}) の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は $\log(0.80) \sim \log(1.25)$ の範囲内であり、両剤の同等性が確認された²⁾。

本剤又はネスプ注射液プラシリンジ 60 μ g/body の単回皮下投与時の血清中濃度推移
(平均値 $\pm$ 標準偏差)



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

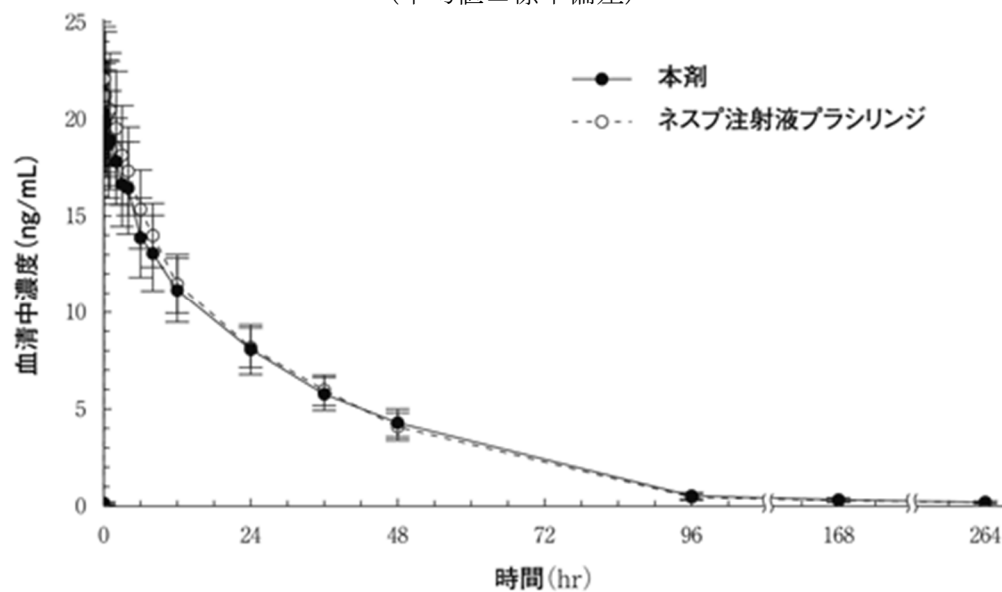
薬剤	例数 (n)	AUC _t (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	AUC _∞ (ng・hr/mL)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
本剤	24	258.47 ±74.07	2.553 ±1.162	290.04 ±86.49	34.0 ±6.8	120.45 ±50.14
ネスブ注射液 プラシリンジ	24	251.39 ±64.28	2.585 ±0.872	285.20 ±85.38	32.5 ±5.6	137.44 ±70.68

平均値±標準偏差

②単回静脈内投与試験

本剤及びネスブ注射液プラシリンジ 60 μ g/body を、クロスオーバー法により日本人の健康成人男性に静脈内投与し、血清中濃度を測定した。得られた薬物動態パラメータ (AUC_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³⁾。

本剤又はネスブ注射液プラシリンジ 60 μ g/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プラシリンジ 60 μ g/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 プラシリンジ	24	613.34 ±69.92	22.500 ±2.851	642.01 ±81.77	0.198 ±0.225	102.55 ±48.93

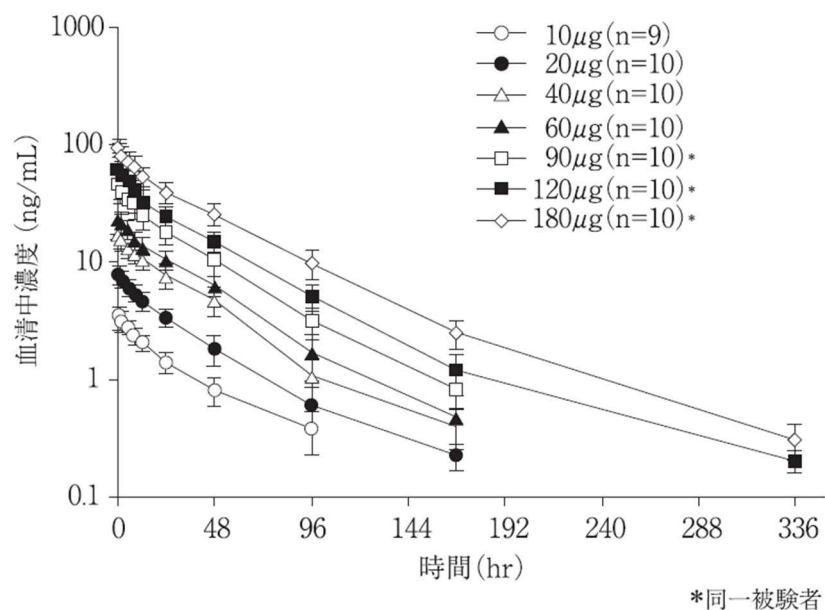
平均値±標準偏差

〈ネスブ注射液プラシリンジ〉

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 μ g を単回静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。また、AUC は投与量にほぼ比例して増加した^{18, 19)}。

血液透析患者に単回静脈内投与したときの血清中濃度推移
(平均値±標準偏差)



血液透析患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	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

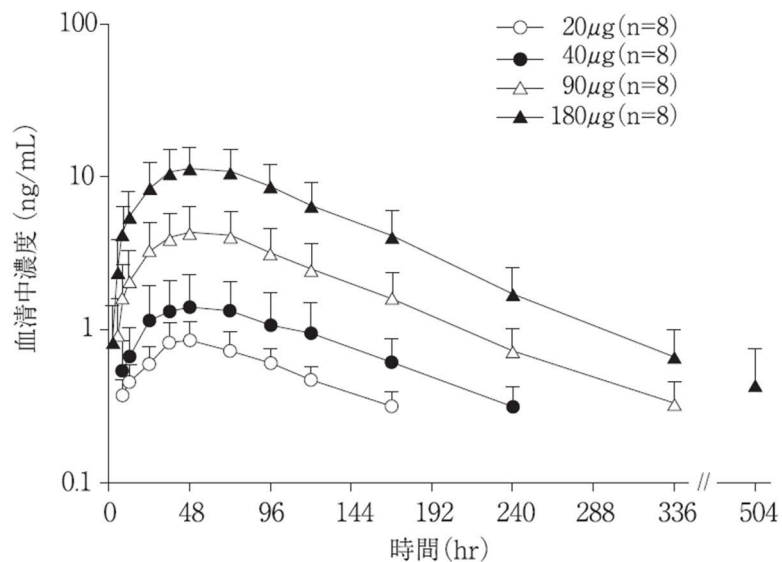
平均値±標準偏差

注) 同一被験者

②慢性腎臓病患者（成人）への皮下投与

保存期慢性腎臓病患者にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射液 20～180 μ g を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである。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²⁰⁾。

保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの血清中濃度推移
(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

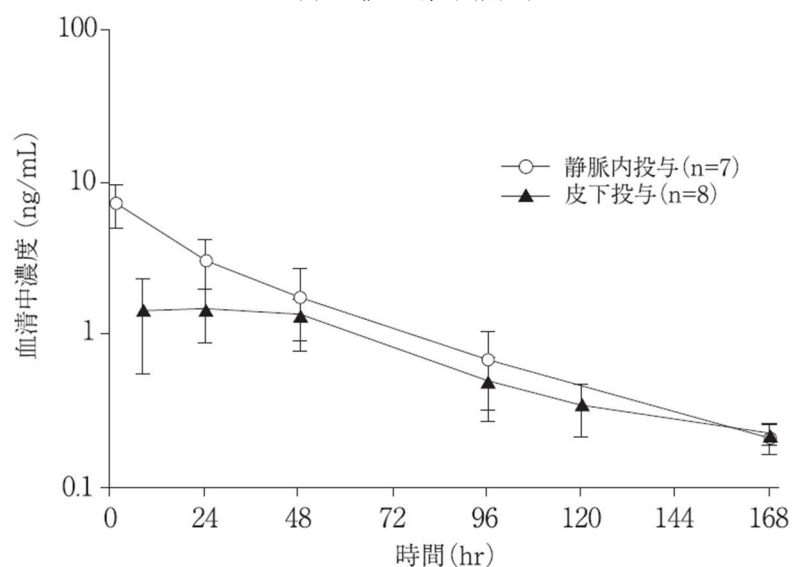
投与量 (μ g)	被験者数	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng $\cdot$ h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20	8	45.0 $\pm$ 5.5	0.882 $\pm$ 0.276	137.7 $\pm$ 41.3	95.6 $\pm$ 31.1
40	8	52.5 $\pm$ 16.9	1.521 $\pm$ 0.866	247.2 $\pm$ 104.9	98.3 $\pm$ 26.9
90	8	46.5 $\pm$ 4.2	4.356 $\pm$ 1.964	651.6 $\pm$ 262.6	77.1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

平均値 $\pm$ 標準偏差

③慢性腎臓病患者（小児）への静脈内又は皮下投与

血液透析及び腹膜透析患児に体重別にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射液 5～20 μ g を単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患児に体重別に本剤 5～20 μ g を単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである²¹⁾。

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



慢性腎臓病患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

被験者数	AUC _{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

2) 反復投与

①慢性腎臓病患者（成人）への静脈内投与

血液透析患者にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射液 10～60 μg を 28 週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）注射液 10～60 μg を反復静脈内投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった¹⁹⁾。

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²²⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

1) 日本人健康成人男性 24 例に本剤 60 μ g を単回皮下投与したとき、 k_{el} (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、 $0.00659 \pm 0.00226 \text{ hr}^{-1}$ であった²⁾。

2) 日本人健康成人男性 24 例に本剤 60 μ g を単回静脈内投与したとき、 k_{el} (平均値 $\pm$ 標準偏差) は、 $0.00743 \pm 0.00461 \text{ hr}^{-1}$ であった³⁾。

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

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 μ g を単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは 47.7%であった²³⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当しない

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当しない

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

（解説）

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V-4. 用法及び用量に関連する注意」の項を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘍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²⁴⁾。
- ・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²⁵⁾。
- ・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²⁶⁾。

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ので、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）

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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

9.1.2 高血圧症の患者

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

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.4 アレルギー素因のある患者

（解説）

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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。

（解説）

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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

（解説）

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

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

(解説)

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

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

(解説)

健康成人男性を対象とした国内及び海外第Ⅰ相臨床試験、慢性腎臓病患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

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。

(解説)

成人腎性貧血患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験の成績に基づき記載した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳梗塞 (0.8%)

[9.1.1 参照]

11.1.2 脳出血 (0.1%)

11.1.3 肝機能障害、黄疸 (0.1%)

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

11.1.4 高血圧性脳症 (0.1%未満^{注)})

[8.6、9.1.2 参照]

11.1.5 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)

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

11.1.6 赤芽球瘍 (頻度不明)

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

11.1.7 心筋梗塞、肺梗塞 (各 0.1%未満^{注)})

[9.1.1 参照]

注) 発現頻度は特定使用成績調査に基づく。

(解説)

成人腎性貧血患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇 (16.2%)	不整脈	狭心症・心筋虚血、 透析時低血圧、動悸、 閉塞性動脈硬化症	
皮膚		そう痒症、発疹		
肝臓	肝機能異常 (Al-P 上昇、 γ-GTP 上昇、 AST 上昇、ALT 上昇、 ビリルビン上昇)		胆嚢ポリープ	
代謝			血清カリウム上昇、 尿酸上昇、貯蔵鉄減 少、血中リン上昇、 食欲減退、二次性副 甲状腺機能亢進症	
血液		好酸球増多、血小板 減少	リンパ球減少、白血 球減少、白血球増多	
腎臓・ 泌尿器		腎機能の低下 (BUN、クレアチニン の上昇等)	血尿	
消化器			腹痛、嘔気・嘔吐、 胃炎、十二指腸炎	
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、不眠症、味 覚異常、感音性難聴	
眼			硝子体出血、結膜炎	
その他	シャント血栓・閉塞、 LDH 上昇		透析回路内残血、筋 骨格痛、シャント部 疼痛、発熱、胸部不 快感、浮腫、止血不 良、糖尿病性壊疽	熱感・ほてり感

（解説）

成人腎性貧血患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験の成績に基づき記載した。

また、先行バイオ医薬品の添付文書で1%以上、0.1～1%未満、0.1%未満、及び頻度不明欄に示された副作用のうち、海外第Ⅲ相臨床試験で認められなかった副作用については頻度不明欄に記載した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。

（解説）

成人腎性貧血患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

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^{27、28)}。

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^{28、29)}。

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³⁰⁾。

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³¹⁾。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

(解説)

成人腎性貧血患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験より、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルは類似していると考えられることから、先行バイオ医薬品に合わせダルベポエチン アルファ製剤に共通の注意事項として設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験

ラットに本剤*及び先行バイオ医薬品**を反復静脈内投与した時の毒性と、その回復性を検討した。認められた毒性所見は、発現頻度及び重篤度が本剤*及び先行バイオ医薬品**で類似していた³²⁾。

ラットを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 (μ g/kg/回)	主な所見	無毒性量 (μ g/kg/回)
雌雄 SD ラット	静脈内 投与	13 週間 (1 回/週) 回復期間 4 週間	本剤* または 先行バイオ 医薬品**	0、 1.5、 30	本剤*投与群及び先行バイオ医薬品**投与群において、薬理作用（赤血球造血作用）の過剰発現による二次的变化と考えられる毒性所見（全身の組織・器官における血栓形成又は梗塞、骨髄の線維化等）が認められた。	—

*：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）

**：ネスブ注射液プラシリンジ（韓国承認品）

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ラットを用いた単回皮下投与及び単回静脈内投与による局所刺激性試験を実施した。その結果、本剤*¹、*²投与群及び先行バイオ医薬品*³投与群において局所刺激性を示唆する所見は認められなかった^{33、34、35}。

ラットを用いた局所刺激性試験

試験系	投与経路	被験物質	用量	主な所見
雌雄 SD ラット	皮下投与	本剤* ¹ または 先行バイオ医薬品* ³	0、1.5、30* ⁴ ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	本剤* ¹ 投与群及び先行バイオ医薬品* ³ 投与群において、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。
雌雄 SD ラット	皮下投与	本剤* ²	0、180* ⁵ ($\mu\text{g}/\text{site}$)	本剤* ² 投与群において局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。本剤* ² 投与群の剖検で脾臓の肥大が認められた。
雌雄 SD ラット	静脈内投与	本剤* ²	0、180* ⁵ ($\mu\text{g}/\text{site}$)	本剤* ² 投与群において局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。本剤* ² 投与群の剖検で脾臓の肥大が認められた。

*1：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）

*2：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

*3：ネスプ注射液プラシリンジ（韓国承認品）

*4：本剤*¹1.5 及び 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群は各々1.5 及び 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 濃度の製剤を投与

*5：180 $\mu\text{g}/0.5\text{mL}$ 濃度の製剤を投与

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

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]

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8℃に保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までブ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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：なし

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤

同 効 薬：エポエチン アルファ（遺伝子組換え）

エポエチン ベータ（遺伝子組換え）

エポエチン カッパ（遺伝子組換え）[エポエチン アルファ後続 1]

エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

エナロデュスタット、ダプロデュスタット、テストステロンエナント酸エステル、バダデュスタット、モリデュスタットナトリウム、ロキサデュスタット

7. 国際誕生年月日

2018 年 11 月 29 日（韓国）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00280	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 10 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00281	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 15 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00282	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 20 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00283	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 30 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00284	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 40 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00285	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 60 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00286	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 120 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00287	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 180 μ g シリンジ「MYL」	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00288	2019 年 11 月 27 日	2019 年 12 月 2 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

該当しない

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等（平成 18 年厚生労働省告示第 107 号）の一部を改正した平成 20 年厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	包装形態	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 μ g シリンジ「MYL」	10 シリンジ	3999455G1020	3999455G1020	199008902	629900801
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 10 μ g シリンジ「MYL」	10 シリンジ	3999455G2027	3999455G2027	199009602	629900901
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 15 μ g シリンジ「MYL」	10 シリンジ	3999455G3023	3999455G3023	199010202	629901001
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 20 μ g シリンジ「MYL」	10 シリンジ	3999455G4020	3999455G4020	199011902	629901101
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 30 μ g シリンジ「MYL」	10 シリンジ	3999455G5026	3999455G5026	199012602	629901201
	1 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」	10 シリンジ	3999455G6022	3999455G6022	199016402	629901601
	1 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」	1 シリンジ	3999455G7029	3999455G7029	199013302	629901301

販売名	包装形態	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 120 μ g シリンジ「MYL」	1 シリンジ	3999455G8025	3999455G8025	199014002	629901401
ダルベポエチン アルファ BS 注射液 180 μ g シリンジ「MYL」	1 シリンジ	3999455G9021	3999455G9021	199015702	629901501

14. 保険給付上の注意

本剤は、診療報酬上の後発医薬品である。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18(4): 634-641 (PMID : 24013765)
- 2) 社内資料：生物学的同等性試験（単回皮下投与）
- 3) 社内資料：生物学的同等性試験（単回静脈内投与）
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（非透析患者）
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（血液透析患者）
- 6) 保利敬ほか：腎と透析. 2007 ; 62 (3) : 679-691
- 7) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2007 ; 11 (3) : 220-226
- 8) 林晃正ほか：腎と透析. 2010 ; 68 (5) : 931-945
- 9) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2011 ; 15 (5) : 431-440
- 10) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014 ; 18 : 634-641
- 11) 永野伸郎ほか：腎と透析. 2006; 60(6): 1039-1046
- 12) 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)
- 13) 社内資料：F-36E 細胞増殖能 (*in vitro* 薬理試験：国内実施)
- 14) 社内資料：F-36E 細胞増殖能 (*in vitro* 薬理試験：海外実施)
- 15) 社内資料：網状赤血球数増加作用 (*in vivo* 薬理試験)
- 16) 社内資料：赤血球造血刺激作用 (*in vivo* 薬理試験)
- 17) 永野伸郎ほか：腎と透析. 2006 ; 60 (6) : 1039-1046
- 18) 菅朗ほか：腎と透析. 2007 ; 63 (4) : 625-631
- 19) Uematsu T, et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007 ; 38 (5) : 331-339
- 20) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010 ; 68 (1) : 111-120
- 21) Uemura O, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014 ; 18 : 932-938
- 22) 小児 CKD 患者における薬物動態（ネスプ注射液プラシリンジ：2013. 9. 13 承認、CTD2. 5. 3. 1）
- 23) 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
（ネスプ注射液プラシリンジ：2014. 12. 18 承認、CTD2. 7. 1. 3）
- 24) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998; 339(9): 584-590 (PMID : 9718377)
- 25) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355(20): 2085-2098 (PMID : 17108343)
- 26) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009; 361(21): 2019-2032 (PMID : 19880844)
- 27) Leyland-Jones B, et al. : J Clin Oncol. 2005; 23(25): 5960-5972 (PMID : 16087945)
- 28) Henke M, et al. : Lancet. 2003; 362(9392): 1255-1260 (PMID : 14575968)
- 29) Overgaard J, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27(15S): 6007
- 30) Luksenburg H, et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
- 31) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26(7): 1040-1050 (PMID : 18227526)

- 32) 社内資料：ラットを用いた反復投与毒性試験
- 33) 社内資料：ラットを用いた皮下投与による局所毒性比較試験
- 34) 社内資料：ラットを用いた皮下投与による局所毒性試験
- 35) 社内資料：ラットを用いた静脈内投与による局所毒性試験

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当資料なし

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

該当資料なし

(2) 小児等に関する記載

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

ヴィアトリス製薬合同会社 メディカルインフォメーション部

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

フリーダイヤル 0120-419-043

製造販売元

ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

販売元

ヴィアトリス製薬合同会社

〒106-0041 東京都港区麻布台一丁目3番1号

