

	5 µg	10 µg	15 µg	20 µg	30 µg	40 µg	60 µg	120 µg	180 µg
承認番号	30100AMX00271	30100AMX00272	30100AMX00273	30100AMX00274	30100AMX00275	30100AMX00276	30100AMX00277	30100AMX00278	30100AMX00279
* 薬価収載	2019年11月								
* 販売開始	2019年11月								
国際誕生	2019年9月								

持続型赤血球造血刺激因子製剤

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

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(遺伝子組換え)[ダルベポエチン アルファ後続1]

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

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)

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

【組成・性状】

1シリンジ(0.5 mL)中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量		pH	浸透圧比	性状	
	有効成分	添加物				
ダルベポエチン アルファ BS注 5 µgシリンジ「JCR」	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) [ダルベポエチン アル ファ後続1]	5 µg	グリシン ポリソルベート80 リン酸二水素ナトリウム水和物 リン酸水素ナトリウム水和物 等張化剤	5.9～6.5	0.9～1.1 (生理食塩液対比)	無色澄明の液
ダルベポエチン アルファ BS注 10 µgシリンジ「JCR」		10 µg	0.5 mg 0.025 mg 1.193 mg			
ダルベポエチン アルファ BS注 15 µgシリンジ「JCR」		15 µg	0.842 mg			
ダルベポエチン アルファ BS注 20 µgシリンジ「JCR」		20 µg				
ダルベポエチン アルファ BS注 30 µgシリンジ「JCR」		30 µg				
ダルベポエチン アルファ BS注 40 µgシリンジ「JCR」		40 µg				
ダルベポエチン アルファ BS注 60 µgシリンジ「JCR」		60 µg				
ダルベポエチン アルファ BS注 120 µgシリンジ「JCR」		120 µg				
ダルベポエチン アルファ BS注 180 µgシリンジ「JCR」		180 µg				

本剤の有効成分ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)[ダルベポエチン アルファ後続1]は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。

【効能・効果】

腎性貧血

【用法・用量】

<血液透析患者>

・初回用量

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

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

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

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

・維持用量

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

小児：貧血改善効果が得られたら，通常，小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続1]として，週1回5～60 μgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には，その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として，2週に1回投与に変更し，2週に1回10～120 μgを静脈内投与することができる。

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

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

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

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

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

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

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

・維持用量

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

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

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

■用法・用量に関連する使用上の注意

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等，最新の情報を参考にすること。

1. 小児の初回用量¹⁾

<血液透析患者>

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

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

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

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

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

2. 切替え初回用量

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

1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

切替え前1週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し，下表を参考に本剤の初回用量を決定し，週1回から投与を開始する。

2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

切替え前2週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し，下表を参考に本剤の初回用量を決定し，2週に1回から投与を開始する。

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

3. 投与量調整

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

また，小児に対して1回3 μg/kgを超えて投与する場合，慎重に投与すること(小児に対して1回3 μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	15 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

4. 投与間隔変更時

- 1) 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。
- 2) 1回あたり180 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 1) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者[エリスロポエチン製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと]
- 2) 高血圧症の患者[本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと]
- 3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- 4) アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10 g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11 g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満を目安とする。
- 2) 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。
- 3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。

特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。

- 4) 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用(血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12 g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする)があらわれないように十分注意すること。
 - (1) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14 g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群では、10 g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある²⁾。
 - (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³⁾。
 - (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⁴⁾。
- 5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
- 6) 本剤投与により**血圧上昇**を認める場合があり、また、**高血圧性脳症**が先行バイオ医薬品^{注1)}において報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が先行バイオ医薬品^{注1)}において認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。
- 7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。
- 8) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- 9) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
- 10) 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- 11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
 - (1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分に行うこと。

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

- (2)慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

3. 副作用

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

1) 重大な副作用

- (1)脳梗塞(頻度不明^{注2)}): 脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (2)脳出血(頻度不明^{注2)}): 脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (3)肝機能障害、黄疸(頻度不明^{注2)}): ALT(GPT), γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (4)高血圧性脳症(頻度不明^{注2)}): 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- (5)ショック、アナフィラキシー(頻度不明^{注2)}): ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (6)赤芽球癆(頻度不明^{注2)}): 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- (7)心筋梗塞、肺梗塞(頻度不明^{注2)}): 心筋梗塞、肺梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	1%以上 ^{注3)}	1%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注2)}
循環器		高血圧	血圧上昇、不整脈、狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症
皮膚			痒疹症、発疹
肝臓		AST(GOT)上昇	肝機能異常(AI-P上昇、 γ -GTP上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇)、胆嚢ポリープ
代謝		CK(CPK)上昇	血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症
血液	血小板減少		好酸球増多、リンパ球減少、白血球減少、白血球増多
腎臓・泌尿器			腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等)、血尿

	1%以上 ^{注3)}	1%未満 ^{注3)}	頻度不明 ^{注2)}
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、糖尿性病変、熱感・ほてり感

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

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

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎児・出生児の発達の遅延が先行バイオ医薬品^{注1)}において報告されている]。
- 2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が先行バイオ医薬品^{注1)}において報告されている]。

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

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

8. その他の注意

- 1) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注4)}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)}。
- 2) 放射線療法による貧血患者^{注4)}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)}。
- 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4)}に比べて赤血球造血刺激因子製剤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⁾。
- 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4)}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4) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

1. 静脈内投与

健康成人男性に本剤及び先行バイオ医薬品^{注5)}を単回静脈内投与した時の製剤間の薬物動態の生物学的同等性を2剤2期のクロスオーバー法による無作為化二重盲検法で検討した。本剤及び先行バイオ医薬品^{注5)}の30 µg製剤を用いて30 µgの投与を行った結果、主要評価パラメータであるAUC₀₋₇₂について、先行バイオ医薬品^{注5)}に対する本剤の比及び比の両側90%信頼区間は1.00(0.96 ~ 1.03)であった。生物学的同等性の判定基準(0.80 ~ 1.25)の範囲内であったことから、静脈内投与における本剤と先行バイオ医薬品^{注5)}の薬物動態の同等性が検証された¹⁰⁾。

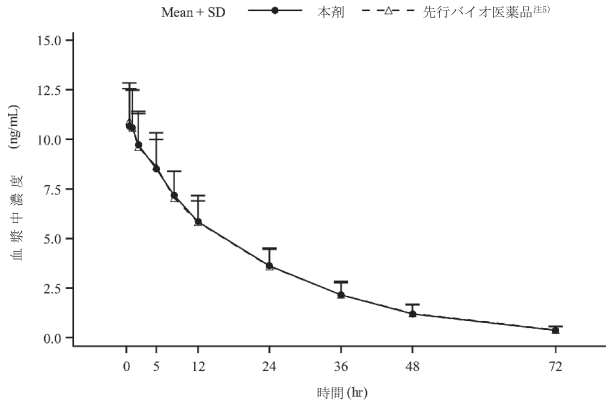


図 健康成人男性における単回静脈内投与時の血漿中ダルベオエチン アルファ濃度推移(30 µg製剤使用時)(平均値+標準偏差)

健康成人男性における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

2. 皮下投与

健康成人男性を対象に本剤及び先行バイオ医薬品^{注5)}を単回皮下投与した時の製剤間の薬物動態の生物学的同等性を2剤2期のクロスオーバー法による無作為化二重盲検法で検討した。本剤及び先行バイオ医薬品^{注5)}の5 µg製剤を用いて30 µgの投与を行った結果、主要評価パラメータである最高血漿中濃度(C_{max})及びAUC₀₋₂₄₀について、先行バイオ医薬品^{注5)}に対する本剤の比及び比の両側90%信頼区間は、0.99(0.91 ~ 1.09)及び0.94(0.85 ~ 1.05)であった。両側90%信頼区間は生物学的同等性の判定基準(0.80 ~ 1.25)の範囲内であったことから、皮下投与における本剤と先行バイオ医薬品^{注5)}の薬物動態の同等性が検証された¹⁰⁾。

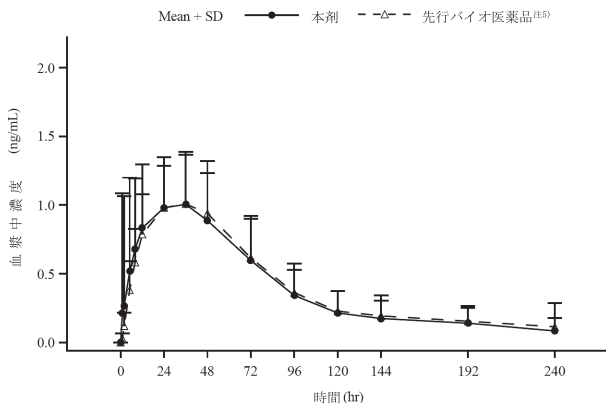


図 健康成人男性における単回皮下投与時の血漿中ダルベオエチン アルファ濃度推移(5 µg製剤使用時)(平均値+標準偏差)

健康成人男性における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与製剤	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄₀ (ng·hr/mL)	t _{1/2} (hr)
本剤	1.1769 ± 0.7774 (n=37)	31.8 ± 12.0 (n=37)	93.7 ± 36.6 (n=37)	69.59 ± 74.46 (n=27)
先行バイオ 医薬品 ^{注5)}	1.1098 ± 0.3831 (n=37)	35.0 ± 11.8 (n=37)	96.4 ± 33.6 (n=37)	83.02 ± 56.87 (n=29)

平均値±標準偏差(被験者数)

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

【臨床成績】

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

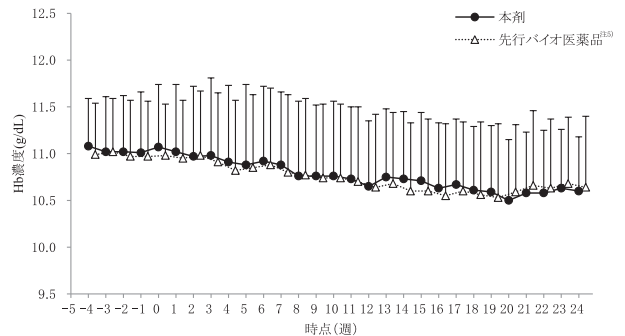


図 血液透析施行中の腎性貧血患者におけるヘモグロビン濃度推移(平均値+標準偏差)

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

【薬効薬理】

本剤は赤芽球系前駆細胞に発現するヒトエリスロポエチン受容体に結合し、赤血球の分化・増殖を促進することにより貧血改善作用を示す。

1. エリスロポエチン受容体への作用

- 1) ヒトエリスロポエチン受容体Fcキメラタンパク質を用いた結合親和性の検討において、本剤及び先行バイオ医薬品^{注5)}はヒトエリスロポエチン受容体に対し、ほぼ同様の結合親和性を示した¹²⁾。
- 2) ヒトエリスロポエチン依存性増殖能を有するBaF/EPOR細胞において、本剤及び先行バイオ医薬品^{注5)}はほぼ同様の細胞増殖作用を示した¹³⁾。また、ヒト骨髄単核細胞を用いた赤芽球コロニー形成試験において、本剤及び先行バイオ医薬品^{注5)}は後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)及び前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E)由来コロニー数を濃度依存的に増加させ、ほぼ同様の分化・増殖作用を示した¹⁴⁾。

2. 正常及び病態モデル動物における作用

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

を比較した結果、いずれの用量においてもほぼ同様の推移を示し、作用の程度はほぼ同様であった¹⁶⁾。

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

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
[ダルベポエチン アルファ 後続 1]
Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)
[Darbepoetin Alfa Biosimilar 1]

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

【取扱い上の注意】

1. プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。
2. できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3. シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【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。

【包 装】

ダルベポエチン アルファ BS注5 µgシリンジ「JCR」：10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注10 µgシリンジ「JCR」：10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注15 µgシリンジ「JCR」：10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注20 µgシリンジ「JCR」：10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注30 µgシリンジ「JCR」：1シリンジ、10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注40 µgシリンジ「JCR」：1シリンジ、10シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注60 µgシリンジ「JCR」：1シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注120 µgシリンジ「JCR」：1シリンジ
ダルベポエチン アルファ BS注180 µgシリンジ「JCR」：1シリンジ

【主要文献】



- 1) Hattori M. et al. : Clin. Exp. Nephrol., 18, 634, 2014
- 2) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med., 339, 584, 1998
- 3) Singh A. K. et al. : N. Engl. J. Med., 355, 2085, 2006
- 4) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med., 361, 2019, 2009
- 5) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol., 23, 5960, 2005
- 6) Henke M. et al. : Lancet, 362, 1255, 2003
- 7) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol., 27, 15s, 2009
- 8) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC., May 4, 2004
- 9) Smith R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., 26, 1040, 2008
- 10) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (社内資料)
- 11) 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第 III 相検証試験 (社内資料)
- 12) ヒトエリスロポエチン受容体に対する結合親和性 (社内資料)

- 13) ヒトエリスロポエチン依存性細胞における増殖作用 (社内資料)
- 14) ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用 (社内資料)
- 15) 正常ラットにおける単回静脈内及び単回皮下投与による赤血球造血促進作用 (社内資料)
- 16) 病態モデルラットにおける間歇静脈内投与による貧血改善作用 (社内資料)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

販売元
 **キッセイ薬品工業株式会社**
松本市芳野19番48号
製造販売元
 **JCRファーマ株式会社**
兵庫県芦屋市春日町3-19