

# 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2013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BS注 5 $\mu$ gシリンジ「JCR」**  
**ダルベポエチン アルファBS注 10 $\mu$ gシリンジ「JCR」**  
**ダルベポエチン アルファBS注 15 $\mu$ gシリンジ「JCR」**  
**ダルベポエチン アルファBS注 20 $\mu$ gシリンジ「JCR」**  
**ダルベポエチン アルファBS注 30 $\mu$ gシリンジ「JCR」**  
**ダルベポエチン アルファBS注 40 $\mu$ gシリンジ「JCR」**  
**ダルベポエチン アルファBS注 60 $\mu$ gシリンジ「JCR」**  
**ダルベポエチン アルファBS注 120 $\mu$ gシリンジ「JCR」**  
**ダルベポエチン アルファBS注 180 $\mu$ gシリンジ「JCR」**

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品

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]

剤形	注射剤																		
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	1シリンジ（0.5mL）中にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）[ダルベポエチン アルファ後続1] を下記の量含有 <table border="1"> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注5<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>5<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注10<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>10<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注15<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>15<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注20<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>20<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注30<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>30<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注40<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>40<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注60<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>60<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注120<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>120<math>\mu</math>g</td> </tr> <tr> <td>ダルベポエチン アルファ BS注180<math>\mu</math>gシリンジ「JCR」</td> <td>180<math>\mu</math>g</td> </tr> </table>	ダルベポエチン アルファ BS注5 $\mu$ gシリンジ「JCR」	5 $\mu$ g	ダルベポエチン アルファ BS注10 $\mu$ gシリンジ「JCR」	10 $\mu$ g	ダルベポエチン アルファ BS注15 $\mu$ gシリンジ「JCR」	15 $\mu$ g	ダルベポエチン アルファ BS注20 $\mu$ gシリンジ「JCR」	20 $\mu$ g	ダルベポエチン アルファ BS注30 $\mu$ gシリンジ「JCR」	30 $\mu$ g	ダルベポエチン アルファ BS注40 $\mu$ gシリンジ「JCR」	40 $\mu$ g	ダルベポエチン アルファ BS注60 $\mu$ gシリンジ「JCR」	60 $\mu$ g	ダルベポエチン アルファ BS注120 $\mu$ gシリンジ「JCR」	120 $\mu$ g	ダルベポエチン アルファ BS注180 $\mu$ gシリンジ「JCR」	180 $\mu$ g
ダルベポエチン アルファ BS注5 $\mu$ gシリンジ「JCR」	5 $\mu$ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注10 $\mu$ gシリンジ「JCR」	10 $\mu$ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注15 $\mu$ gシリンジ「JCR」	15 $\mu$ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注20 $\mu$ gシリンジ「JCR」	20 $\mu$ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注30 $\mu$ gシリンジ「JCR」	30 $\mu$ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注40 $\mu$ gシリンジ「JCR」	40 $\mu$ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注60 $\mu$ gシリンジ「JCR」	60 $\mu$ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注120 $\mu$ gシリンジ「JCR」	120 $\mu$ g																		
ダルベポエチン アルファ BS注180 $\mu$ gシリンジ「JCR」	180 $\mu$ g																		
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1]（JAN） 洋名：Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar 1]（JAN）																		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	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 発売年月日：2019年11月27日																		
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：キッセイ薬品工業株式会社 製造販売元：JCRファーマ株式会社																		
医薬情報担当者の連絡先																			
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日・当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kissei.co.jp/di_enter/">https://www.kissei.co.jp/di_enter/</a>																		

本IFは2019年11月改訂の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

# IF利用の手引きの概要

## －日本病院薬剤師会－

### 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、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IF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<https://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

### 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、添付文書で赤枠・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。

- ②IF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]

- ①IF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。
- ②IF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2013」（以下、「IF記載要領2013」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2013」は、平成25年10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2013」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2013」においては、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ある。

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、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。

(2013年4月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>		
1. 開発の経緯	1	
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	
<b>II. 名称に関する項目</b>		
1. 販売名	3	
(1) 和名	3	
(2) 洋名	3	
(3) 名称の由来	3	
2. 一般名	3	
(1) 和名(命名法)	3	
(2) 洋名(命名法)	3	
(3) ステム	3	
3. 構造式又は示性式	4	
4. 分子式及び分子量	4	
5. 化学名(命名法)	4	
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4	
7. CAS登録番号	4	
<b>III. 有効成分に関する項目</b>		
1. 物理化学的性質	5	
(1) 外観・性状	5	
(2) 溶解性	5	
(3) 吸湿性	5	
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	5	
(5) 酸塩基解離定数	5	
(6) 分配係数	5	
(7) その他の主な示性値	5	
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	
3. 有効成分の確認試験法	5	
4. 有効成分の定量法	5	
<b>IV. 製剤に関する項目</b>		
1. 剤形	6	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、 粘度、比重、安定なpH域等	6	
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無 及び種類	6	
2. 製剤の組成	6	
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	
(2) 添加物	6	
(3) 電解質の濃度	6	
(4) 添付溶解液の組成及び容量	6	
(5) その他	6	
3. 注射剤の調製法	7	
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	
6. 溶解後の安定性	8	
7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	8	
8. 生物学的試験法	8	
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	
11. 力価	8	
12. 混入する可能性のある夾雑物	8	
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に 関する情報	8	
14. その他	8	
<b>V. 治療に関する項目</b>		
1. 効能又は効果	9	
2. 用法及び用量	9	
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	14	
(4) 探索的試験	14	
(5) 検証的試験	15	
(6) 治療的使用	24	
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>		
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	25	
2. 薬理作用	25	
(1) 作用部位・作用機序	25	
(2) 薬効を裏付ける試験成績	26	
(3) 作用発現時間・持続時間	30	
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>		
1. 血中濃度の推移・測定法	31	
(1) 治療上有効な血中濃度	31	
(2) 最高血中濃度到達時間	31	
(3) 臨床試験で確認された血中濃度	31	
(4) 中毒域	34	
(5) 食事・併用薬の影響	34	
(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	34	
2. 薬物速度論的パラメータ	34	
(1) 解析方法	34	
(2) 吸収速度定数	34	
(3) バイオアベイラビリティ	34	
(4) 消失速度定数	34	
(5) クリアランス	34	
(6) 分布容積	34	
(7) 血漿蛋白結合率	34	
3. 吸収	35	

4. 分布	35	<b>Ⅸ. 非臨床試験に関する項目</b>	
(1) 血液－脳関門通過性	35	1. 薬理試験	45
(2) 血液－胎盤関門通過性	35	(1) 薬効薬理試験	45
(3) 乳汁への移行性	35	(2) 副次的薬理試験	45
(4) 髄液への移行性	35	(3) 安全性薬理試験	45
(5) その他の組織への移行性	35	(4) その他の薬理試験	45
5. 代謝	35	2. 毒性試験	45
(1) 代謝部位及び代謝経路	35	(1) 単回投与毒性試験	45
(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種	35	(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	35	(3) 生殖発生毒性試験	45
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	35	(4) その他の特殊毒性	45
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	35	<b>Ⅹ. 管理的事項に関する項目</b>	
6. 排泄	36	1. 規制区分	46
(1) 排泄部位及び経路	36	2. 有効期間又は使用期限	46
(2) 排泄率	36	3. 貯法・保存条件	46
(3) 排泄速度	36	4. 薬剤取扱い上の注意点	46
7. トランスポーターに関する情報	36	(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	46
8. 透析等による除去率	36	(2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等)	46
<b>Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b>		(3) 調剤時の留意点について	46
1. 警告内容とその理由	37	5. 承認条件等	47
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	37	6. 包装	47
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	37	7. 容器の材質	47
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	37	8. 同一成分・同効薬	47
5. 慎重投与内容とその理由	37	9. 国際誕生年月日	47
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	38	10. 製造販売承認年月日及び承認番号	47
7. 相互作用	40	11. 薬価基準収載年月日	48
(1) 併用禁忌とその理由	40	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	48
(2) 併用注意とその理由	40	13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	48
8. 副作用	40	14. 再審査期間	48
(1) 副作用の概要	40	15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	48
(2) 重大な副作用と初期症状	40	16. 各種コード	48
(3) その他の副作用	41	17. 保険給付上の注意	48
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	42	<b>Ⅺ. 文献</b>	
(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	42	1. 引用文献	49
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	42	2. その他の参考文献	49
9. 高齢者への投与	42	<b>Ⅻ. 参考資料</b>	
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	43	1. 主な外国での発売状況	50
11. 小児等への投与	43	2. 海外における臨床支援情報	50
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	43	<b>Ⅼ. 備考</b>	
13. 過量投与	43	その他の関連資料	51
14. 適用上の注意	44		
15. その他の注意	44		
16. その他	44		

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

ダルベポエチン アルファ BS注「JCR」（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]）（本剤）は、遺伝子組換えエリスロポエチン変異体を含む持続型の赤血球造血刺激因子製剤（以下、ESA）である。ESAは、主に腎性貧血治療に用いられる。

腎不全により透析導入に至った患者には、心血管系、骨、関節などに様々な合併症が現れるが、特に高頻度に発現する合併症が腎性貧血である。日本透析医学会の2017年末の統計によれば、慢性透析患者数は約33万人であり、2012年末の統計では、約88%の透析患者が腎性貧血の治療としてESAの投与を受けていると報告されている。また、腎移植や透析に至らないまでも、糸球体腎炎や腎盂腎炎などによる腎機能低下に伴う貧血症状を訴える患者に対してもESAによる治療が行われている。腎性貧血の治療は生涯にわたること、また、近年では、投与頻度が少ない持続型ESAが保存期慢性腎臓病患者を含む腎性貧血に対して広く使用されていることから、腎性貧血の新たな治療選択肢として、持続型ESAのバイオ後続品の開発は医療経済的観点から意義があるものと考えられた。

JCRファーマ株式会社とキッセイ薬品工業株式会社は、2010年にエポエチン アルファのバイオ後続品としてエポエチン カップ（商品名：エポエチン アルファ BS注750シリンジ「JCR」他）について、透析施行中の腎性貧血及び未熟児貧血を効能・効果として製造販売承認を得た。この経験を活かし、チャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）を宿主として、ウシ胎仔血清などの動物由来原料を使用しない培養方法による製造工程を確立し、動物由来成分に起因する感染症リスクの回避と、動物由来原料の供給の有無に影響されにくく安定した製造を、本剤でも実現した。なお、本剤の原薬及び製剤は国内製造所で製造している。

さらに、持続型ESAであるダルベポエチン アルファ（先行バイオ医薬品）を比較対照として本剤との品質特性の比較、非臨床試験及び臨床試験を段階的に実施した。その結果、両剤の同等性／同質性が確認されたこと、また、安全性プロファイルについても先行バイオ医薬品との類似性が確認されたことから、本剤は腎性貧血を効能・効果として製造販売承認申請を行い、バイオ後続品として製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤はダルベポエチン アルファのバイオ後続品である。
2. 原薬及び製剤は国内製造所で製造している。(1頁)
3. 第Ⅰ相臨床試験において、先行バイオ医薬品と薬物動態の同等性が確認された。(31～33頁)
4. 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、先行バイオ医薬品と有効性の同等性が検証された。(15～20頁)
5. 重大な副作用は「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」、「赤芽球瘍」、「心筋梗塞、肺梗塞」である。

本剤の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験の総症例275例中6例(2.2%)に副作用が認められ、内訳は血小板減少3例(1.1%)、高血圧、AST(GOT)上昇、CK(CPK)上昇各1例(0.4%)であった(承認時)。

なお、詳細については「Ⅷ章 8. 副作用」及び「Ⅴ章 3. 臨床成績」の安全性の結果を参照のこと。

## 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5 $\mu$ g シリンジ [JCR]  
ダルベポエチン アルファ BS注10 $\mu$ g シリンジ [JCR]  
ダルベポエチン アルファ BS注15 $\mu$ g シリンジ [JCR]  
ダルベポエチン アルファ BS注20 $\mu$ g シリンジ [JCR]  
ダルベポエチン アルファ BS注30 $\mu$ g シリンジ [JCR]  
ダルベポエチン アルファ BS注40 $\mu$ g シリンジ [JCR]  
ダルベポエチン アルファ BS注60 $\mu$ g シリンジ [JCR]  
ダルベポエチン アルファ BS注120 $\mu$ g シリンジ [JCR]  
ダルベポエチン アルファ BS注180 $\mu$ g シリンジ [JCR]

#### (2) 洋名

Darbepoetin Alfa BS Injection 5 $\mu$ g Syringe [JCR]  
Darbepoetin Alfa BS Injection 10 $\mu$ g Syringe [JCR]  
Darbepoetin Alfa BS Injection 15 $\mu$ g Syringe [JCR]  
Darbepoetin Alfa BS Injection 20 $\mu$ g Syringe [JCR]  
Darbepoetin Alfa BS Injection 30 $\mu$ g Syringe [JCR]  
Darbepoetin Alfa BS Injection 40 $\mu$ g Syringe [JCR]  
Darbepoetin Alfa BS Injection 60 $\mu$ g Syringe [JCR]  
Darbepoetin Alfa BS Injection 120 $\mu$ g Syringe [JCR]  
Darbepoetin Alfa BS Injection 180 $\mu$ g Syringe [JCR]

#### (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薬食審査発0214第1号に基づき命名

### 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1] (JAN)

#### (2) 洋名 (命名法)

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination) [Darbepoetin Alfa Biosimilar1] (JAN)

#### (3) ステム

-poetin : erythropoietin type blood factors



3. 構造式又は示性式

アラニン残基で始まる165個のアミノ酸残基から構成される。

```
APRLICDSR VLERYLLEAK EAENITTCGN ETCSLNENIT VPDTKVNFYA
WKRMEVGQQA VEVWQGLALL SEAVLRGQAL LVNSSQVNET LQLHVDKAVS
GLRSLTTLR ALGAQKEAIS PPDAASAAPL RTITADTFRK LFRVYSNFLR
GKCLKLYTGEA CRTGD
```

N24、N30、N38、N83、N88、S126：糖鎖結合  
C-Cはジスルフィド結合を表す。

4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>800</sub>H<sub>1300</sub>N<sub>228</sub>O<sub>244</sub>S<sub>5</sub>（ポリペプチド部分）  
分子量：約36,000

5. 化学名（命名法）

本質：5箇所のアミノ酸に変異を導入したヒトエリスロポエチンcDNAに由来するエリスロポエチン変異体cDNAを、チャイニーズハムスター卵巣細胞で発現することによって得られた165アミノ酸残基（C<sub>800</sub>H<sub>1300</sub>N<sub>228</sub>O<sub>244</sub>S<sub>5</sub>：分子量18,176.59）からなる糖タンパク質（分子量：約36,000）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号：JR-131

7. CAS登録番号

209810-58-2

### 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

UVスペクトル：波長280nm付近に極大吸収を持つタンパク質に特徴的なスペクトルを示した。

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 (実施中)	-80±10℃ 暗所	気密容器	36ヵ月	変化なし

3. 有効成分の確認試験法

ペプチドマップ、キャピラリーゾーン電気泳動

4. 有効成分の定量法

タンパク質定量法（紫外吸収法）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：注射剤

性状：無色澄明の液

#### (2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等

pH：5.9～6.5

浸透圧比：0.9～1.1（生理食塩液対比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

1シリンジ（0.5mL）中にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔ダルベポエチン アルファ後続1〕を下記の量含有

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

#### (2) 添加物

1シリンジ（0.5mL）中に下記の添加物を含有（いずれの規格も同量）

グリシン	0.5mg
ポリソルベート80	0.025mg
リン酸二水素ナトリウム水和物	1.193mg
リン酸水素ナトリウム水和物	0.842mg
等張化剤	—

#### (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

該当資料なし

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 シリンジ製剤

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5±3℃ 暗所	シリンジ	24ヵ月	規格に適合した
加速試験	25±2℃ 60±5%RH 暗所	シリンジ	6ヵ月	規格に適合した
苛酷試験 (温度)	40±2℃ 暗所	シリンジ	3ヵ月	単量体の経時的な減少、重合体及びその他不純物の経時的な増加、定量値の経時的な減少及び糖鎖欠損体の経時的な増加を認めた。
苛酷試験 (光)	25±2℃ 白色光蛍光 ランプ (120万Lx・hr) 近紫外光 ランプ (200W・hr/m <sup>2</sup> 以上)	シリンジ		単量体の減少、重合体及びその他不純物の増加、定量値の減少を認めた。また、5μg製剤は糖鎖欠損体の減少を、180μg製剤は糖鎖欠損体の増加を認めた。
		シリンジ + 紙箱包装		変化なし

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)	該当資料なし
8. 生物学的試験法	力価/生物学的活性：細胞増殖試験法
9. 製剤中の有効成分 の確認試験法	SDS-PAGE ウエスタンブロット
10. 製剤中の有効成分 の定量法	タンパク質濃度測定
11. 力価	該当しない
12. 混入する可能性 のある夾雑物	重合体、糖鎖欠損体
13. 注意が必要な容器 ・外観が特殊な 容器に関する情報	該当しない
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

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 $\mu$ gを静脈内投与する。

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

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

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

#### ・維持用量

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

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

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

＜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 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。

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

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

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

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

・維持用量

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

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

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

## ■用法・用量に関連する使用上の注意

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

### 1. 小児の初回用量<sup>1)</sup>

#### <血液透析患者>

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

体重	本剤投与量
30kg未満	5 $\mu$ g
30kg以上40kg未満	10 $\mu$ g
40kg以上60kg未満	15 $\mu$ g
60kg以上	20 $\mu$ g

#### <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 $\mu$ gを皮下又は静脈内投与する。

体重	本剤投与量
20kg未満	5 $\mu$ g
20kg以上30kg未満	10 $\mu$ g
30kg以上40kg未満	15 $\mu$ g
40kg以上60kg未満	20 $\mu$ g
60kg以上	30 $\mu$ g

### 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 $\mu$ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して1回3 $\mu$ g/kgを超える使用経験はない）。

#### 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
3,000IU未満	15 $\mu$ g	10 $\mu$ g
3,000IU		15 $\mu$ g
4,500IU	20 $\mu$ g	20 $\mu$ g
6,000IU	30 $\mu$ g	30 $\mu$ g
9,000IU	40 $\mu$ g	40 $\mu$ g
12,000IU	60 $\mu$ g	60 $\mu$ g



### 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 $\mu$ g/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して1回3 $\mu$ g/kgを超える使用経験はない）。

#### 成人（皮下投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	15 $\mu$ g
2	30 $\mu$ g
3	60 $\mu$ g
4	90 $\mu$ g
5	120 $\mu$ g
6	180 $\mu$ g

#### 成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

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

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

(解説)

本剤はダルベポエチン アルファのバイオ後続品として、血液透析患者に対して先行バイオ医薬品との十分な同等性／同質性を有することが確認された。

また、腹膜透析 (PD) 患者、保存期慢性腎臓病 (ND) 患者及び小児患者に対しても、血液透析患者の臨床試験成績から有効性及び安全性が説明可能であると考えられた。以上のことから、ダルベポエチン アルファにおいて承認された効能・効果のうち、腎性貧血と同一の効能・効果及び用法・用量を設定した。

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

<評価資料 (国内臨床試験)>

試験	試験デザイン	対象	投与期間	投与経路
第 I 相試験 <sup>2)</sup> (JR-131-101試験)	2剤2期のクロスオーバー法による無作為化二重盲検試験	健康成人男性	単回	静脈内投与
第 I 相試験 <sup>3)</sup> (JR-131-102試験)	2剤2期のクロスオーバー法による無作為化二重盲検試験	健康成人男性	単回	皮下投与
第 III 相試験 <sup>4)</sup> 検証試験 (JR-131-301試験)	無作為化評価者盲検並行群間比較試験	血液透析施行中の腎性貧血患者	24週間	静脈内投与
第 III 相試験 <sup>5)</sup> 長期投与試験 (JR-131-302試験)	単群非盲検試験	血液透析施行中の腎性貧血患者	52週間	静脈内投与

## (2) 臨床効果

先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>の投与を受けている血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象として、同一用量の本剤又は先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>に盲検下で無作為に切り替えて、24週間静脈内投与した。主要評価項目である投与後ヘモグロビン濃度変化量は、本剤投与群(111例)で $-0.42 \pm 0.73 \text{g/dL}$ (平均値 $\pm$ 標準偏差、以下同様)、先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>投与群(112例)で $-0.43 \pm 0.77 \text{g/dL}$ であり、変化量の差は $0.01 \text{g/dL}$ (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( $-0.5 \sim 0.5 \text{g/dL}$ )の範囲に収まったことから、本剤と先行バイオ医薬品<sup>注5)</sup>の有効性における同等性が検証された<sup>4)</sup>。

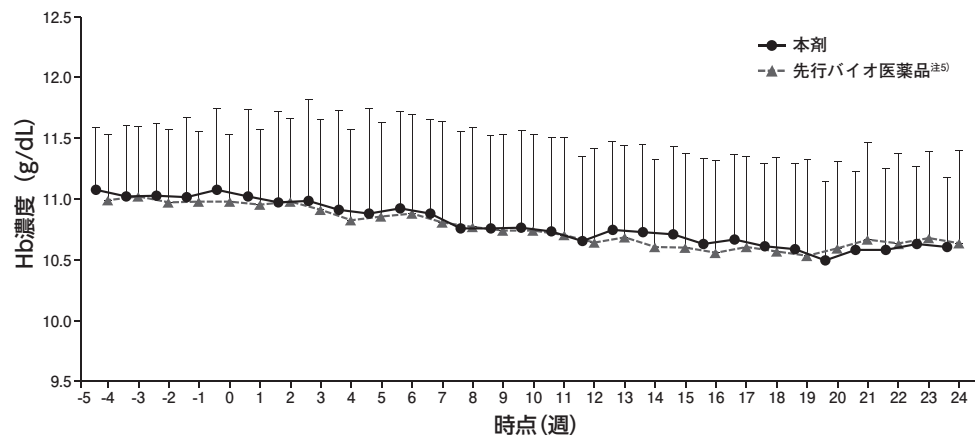


図 血液透析施行中の腎性貧血患者におけるヘモグロビン濃度推移(平均値+標準偏差)

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

## (3) 臨床薬理試験

### 1) 単回静脈内投与(健康成人男性)

本剤及びダルベポエチン アルファ(対照製剤)の $30 \mu\text{g}$ 製剤を用いて、 $30 \mu\text{g}$ を健康成人男性に単回静脈内投与したところ、いずれの群においても副作用は認められなかった。

### 2) 単回皮下投与(健康成人男性)

本剤及び対照製剤の $5 \mu\text{g}$ 製剤、 $30 \mu\text{g}$ 製剤、 $180 \mu\text{g}$ 製剤の3規格を用いて、それぞれ $30 \mu\text{g}$ 、 $60 \mu\text{g}$ 、 $60 \mu\text{g}$ を健康成人男性に単回皮下投与したところ、副作用の発現率は $60 \mu\text{g}$ 投与( $30 \mu\text{g}$ 製剤)で本剤群2.6%(1/39例)、対照製剤群2.5%(1/40例)であり、各群1例に認められた事象は頭痛であった。 $30 \mu\text{g}$ 投与( $5 \mu\text{g}$ 製剤)及び $60 \mu\text{g}$ 投与( $180 \mu\text{g}$ 製剤)において副作用は認められなかった。

## (4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

第Ⅲ相検証試験 (JR-131-301試験) <sup>4)</sup>

目的	ダルベポエチン アルファ (対照製剤) から本剤に切り替えたときの、本剤と対照製剤の有効性の同等性の検証及び安全性の比較検討
試験デザイン	多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験
対象	対照製剤を投与されている、慢性腎不全と診断された血液透析施行中の腎性貧血患者231例 (FAS <sup>§1</sup> : 223例) §1 FAS (Full Analysis Set): 最大の解析対象集団。GCP違反例、未投薬例、治療期移行前中止例、不適格例の一部の症例及び主要評価項目が得られていない症例を除外した集団
選択基準	(1) 観察期開始前12週間以上、週3回の血液透析 (HD又はHDFいずれかのみ) を受けており、観察期間中 (-4、-3、-2及び-1週時) も観察期開始前の血液透析の回数及び方法を変更していない患者 (2) 観察期開始前4週間以上、用法・用量を変更せずにダルベポエチン アルファを週1回、静脈内投与されており、観察期間中も観察期開始前の用法・用量を変更せずにダルベポエチン アルファの静脈内投与を受けている患者 (3) 観察期開始前4週以降、観察期開始までの週はじめの透析前Hb濃度がいずれも9.5g/dL以上12.5g/dL以下である患者 (4) 観察期間中の週はじめの透析前Hb濃度平均値が10.0g/dL以上12.0g/dL未満であり、観察期間中のHb濃度の変動幅 (最大-最小) が1.5g/dL以内である患者 (5) 観察期開始時 (-4週時) のトランスフェリン飽和度 (TSAT) が20%以上又はフェリチンが100ng/mL以上である患者 (6) 年齢20歳以上 (同意取得時) の患者 (7) 治験期間中、血液透析の回数及び方法を変更することなく継続して透析が可能な患者
主な除外基準	(1) コントロール困難な高血圧を有する患者 (観察期開始前12週以降の透析前に測定された拡張期血圧の1/3以上が100mmHg以上の患者) (2) 全身性血液疾患 (骨髄異形成症候群、異常ヘモグロビン症など)、溶血性貧血又は消化管出血などの明らかな出血性病変を有する患者 (3) 赤血球造血刺激因子製剤に過敏症を有する患者 (4) 治験期間中に大量の出血を伴う手術が予定されている患者 (5) 観察期開始前16週以降に赤血球輸血を受けた患者 (6) 観察期開始前16週以降にダルベポエチン アルファ以外の赤血球造血刺激因子製剤、蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、レボカルニチン、亜鉛含有製剤 (外用剤及び添加剤として含まれるものを除く)、銅含有製剤 (外用剤及び添加剤として含まれるものを除く)、経口鉄剤又は鉄を含有する高リン血症治療薬の投与を受けた患者

投与方法	観察期として、観察期開始前の用法・用量を変更せず、対照製剤を、週はじめの透析終了時に週1回、4週間静脈内投与した。治療期として、盲検下で本剤群（116例）と対照製剤群（115例）の2群に無作為に割付し、観察期と同じ用法・用量で週1回、24週間静脈内投与した。なお、目標ヘモグロビン（Hb）濃度は10.0g/dL以上12.0g/dL未満とし、用量変更基準表及び投与量調整表に従って投与量を調整した。
主要評価項目	投与後Hb濃度変化量
副次評価項目	投与後Hb濃度変化量の推移、Hb濃度、基準Hb濃度維持率、投与量、総投与量、投与量の変更状況
安全性評価項目	副作用の発現状況など
解析計画	<p>有効性に関する主な解析対象集団はFASとし、主要評価項目は投与後Hb濃度変化量として以下の通り定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・投与後Hb濃度変化量：投与後Hb濃度－基準Hb濃度</li> <li>・基準Hb濃度：観察期4ポイント（-3、-2、-1及び0週時）のHb濃度平均値</li> <li>・投与後Hb濃度：治療期4ポイント（21、22、23及び24週時）のHb濃度平均値</li> </ul> <p>（中止例については、投与後の評価時点のうち、中止日以前の直近4ポイントのHb濃度平均値）</p> <p>投与後Hb濃度変化量について、群間差とその両側95%信頼区間（95%CI）を算出した。群間差の95%CIが-0.5～0.5g/dLの範囲に収まる場合、本剤群と対照製剤群の同等性が検証されたものと判断することとした。副次評価項目については、群ごとに各評価時点における要約統計量（例数、平均値、SDなど）及び95%CIを算出した。</p> <p>また、安全性について、副作用は、治療期以降に発現したものを解析対象とし、群ごとに発現件数、発現例数、発現率及び95%CIを算出した。</p>

#### 用量変更基準表

項目	基準	用量変更
Hb濃度	9.5g/dL以上12.0g/dL未満	用量維持
	2回連続12.0g/dL以上	1段階減量
	2回連続9.5g/dL未満	1段階増量
基準Hb濃度*からの変化量	±1.0g/dL以内	用量維持
	2回連続1.0g/dL超	1段階減量
	2回連続-1.0g/dL未満	1段階増量

\* 観察期4ポイント(-3,-2,-1及び0週時)のHb濃度平均値

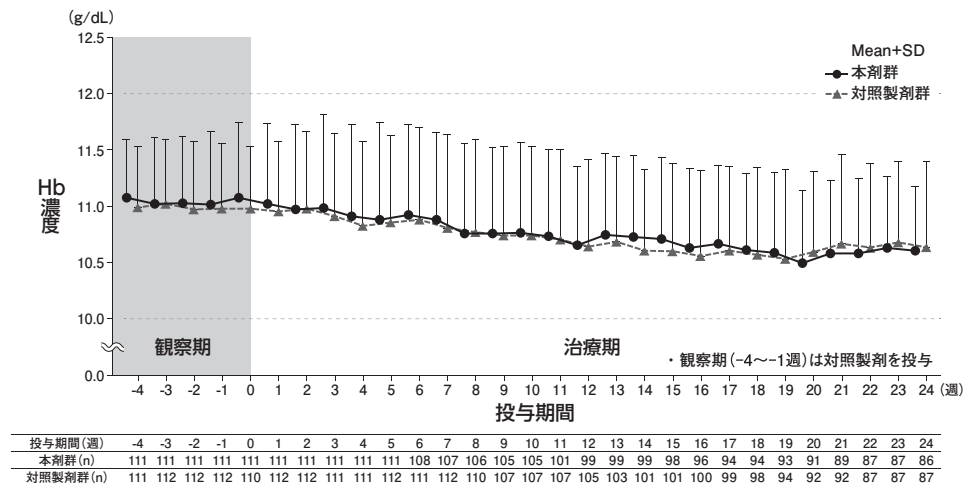
#### 投与量調整表

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



### ③Hb濃度（副次評価項目）

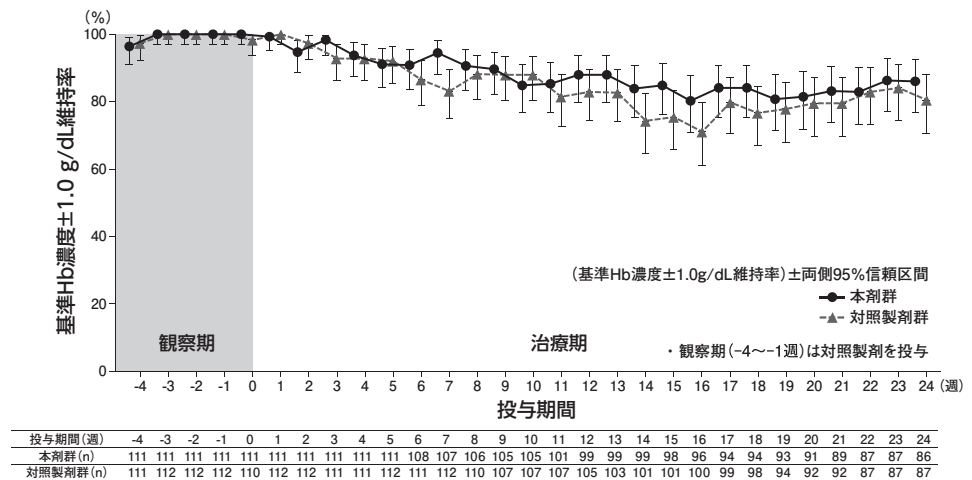
Hb濃度の平均値は本剤群で10.50~11.02g/dL、対照製剤群で10.53~10.98g/dLの範囲で推移した。



### ④基準Hb濃度維持率（副次評価項目）

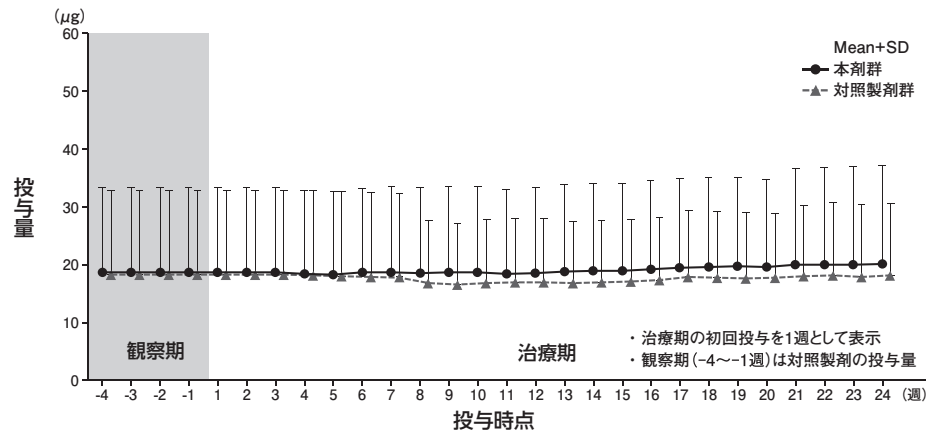
基準Hb濃度維持率は本剤群で82.9%（92/111例）、対照製剤群で74.1%（83/112例）であった。また、基準Hb濃度維持率の平均値は本剤群で80.2~99.1%、対照製剤群で71.0~100.0%で推移した。

基準Hb濃度維持率：投与後Hb濃度変化量が±1.0g/dL以内であった症例を基準Hb濃度維持例としてその率を算出した



### ⑤投与量（副次評価項目）

投与量の平均値は本剤群で18.2~20.1 $\mu\text{g}$ 、対照製剤群で16.5~18.2 $\mu\text{g}$ の範囲で推移した。



投与時点(週)	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
本剤群(n)	111	111	111	111	111	111	111	111	111	109	107	106	105	105	101	100	99	99	99	96	95	94	94	91	90	88	87	86
対照製剤群(n)	112	112	112	112	112	112	112	112	112	112	111	109	107	107	106	104	102	101	100	99	98	95	94	92	89	86	87	

### ⑥総投与量（副次評価項目）

総投与量（治療期の投与量の合計）は、本剤群で411.1 $\pm$ 352.5 $\mu\text{g}$ 、対照製剤群で386.5 $\pm$ 255.6 $\mu\text{g}$ であった。両群の平均値の群間差は24.6 $\mu\text{g}$ （両側95%CI：-56.6~105.8 $\mu\text{g}$ ）で、群間に違いはなく統計学的な差は認められなかった。

	本剤群 n=111	対照製剤群 n=112
総投与量( $\mu\text{g}$ )	411.1 $\pm$ 352.5	386.5 $\pm$ 255.6
総投与量平均値の群間差( $\mu\text{g}$ )	24.6(95%CI：-56.6~105.8)	

Mean $\pm$ SD  
総投与量：治療期の投与量の合計

### ⑦投与量の変更状況（副次評価項目）

観察期の対照製剤投与量から用量変更を行わなかった患者は、本剤群と対照製剤群でそれぞれ53.2%、48.2%であり、増量した患者はそれぞれ27.0%、30.4%、減量した患者はそれぞれ18.0%、16.1%、増量と減量をともに行った患者はそれぞれ1.8%、5.4%であった。

	本剤群 n=111	対照製剤群 n=112
用量変更なし	59(53.2)	54(48.2)
増量あり	30(27.0)	34(30.4)
減量あり	20(18.0)	18(16.1)
増減量ともにあり	2(1.8)	6(5.4)

例数(%)



#### ⑧安全性：副作用

副作用発現率は本剤群で1.7% (2/116例)、対照製剤群で0.9% (1/115例)であった。その内訳は、本剤群ではアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中クレアチニンホスホキナーゼ増加が各1件、対照製剤群では高血圧が1件であった。

また、本試験において、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は両群とも認められなかった。

### 3) 安全性試験

#### 長期投与試験 (JR-131-302試験) <sup>5)</sup>

目的	ダルベポエチン アルファ又はエリスロポエチン (エポエチン アルファ、ベータ又はカッパ) から本剤に切り替え、52週間静脈内投与したときの安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	多施設共同非盲検試験
対象	<p>ダルベポエチン アルファ又はエリスロポエチンを投与されている、慢性腎不全と診断された血液透析施行中の腎性貧血患者159例 (FAS<sup>§1</sup>: 157例)</p> <p>§1 FAS (Full Analysis Set): 最大の解析対象集団。GCP違反例、未投薬例、治療期移行前中止例、不適格例の一部の症例及び主要評価項目が得られていない症例を除外した集団</p>
選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) 観察期開始前12週間以上、週3回の血液透析 (HD又はHDFいずれかのみ) を受けており、観察期間中 (-4、-3、-2及び-1週時) も観察期開始前の血液透析の回数及び方法を変更していない患者</li> <li>(2) 観察期開始前4週間以上、ダルベポエチン アルファを週1回又は隔週1回、静脈内投与されている患者又はエリスロポエチン (エポエチン アルファ、エポエチン ベータ又はエポエチン カッパ) を週あたり9000IU以下、週2~3回静脈内投与されている患者で、観察期間中も週あたりの用量を変更せずに、ダルベポエチン アルファ又はエリスロポエチンの静脈内投与を受けている患者</li> <li>(3) 観察期開始前4週以降観察期開始までの週はじめの透析前Hb濃度がいずれも9.5g/dL以上12.5g/dL以下である患者</li> <li>(4) 観察期間中の週はじめの透析前Hb濃度平均値が<math>\geq</math>10.0g/dL以上12.0g/dL未満である患者</li> <li>(5) 観察期開始時 (-4週時) のトランスフェリン飽和度 (TSAT) が<math>\geq</math>20%以上又はフェリチンが<math>\geq</math>100ng/mL以上である患者</li> <li>(6) 年齢20歳以上 (同意取得時) の患者</li> <li>(7) 治験期間中、血液透析の回数及び方法を変更することなく継続して透析が可能な患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>(1) コントロール困難な高血圧を有する患者 (観察期開始前12週以降の透析前に測定された拡張期血圧の1/3以上が100mmHg以上の患者)</li> <li>(2) 全身性血液疾患 (骨髄異形成症候群、異常ヘモグロビン症など)、溶血性貧血又は消化管出血などの明らかな出血性病変を有する患者</li> <li>(3) 赤血球造血刺激因子製剤に過敏症を有する患者</li> <li>(4) 治験期間中に大量の出血を伴う手術が予定されている患者</li> <li>(5) 観察期開始前16週以降に赤血球輸血を受けた患者</li> <li>(6) 観察期開始前16週以降にダルベポエチン アルファ及びエリスロポエチン以外の赤血球造血刺激因子製剤、蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、レボカルニチン、亜鉛含有製剤 (外用剤及び添加剤として含まれるものを除く) 又は銅含有製剤 (外用剤及び添加剤として含まれるものを除く) の投与を受けた患者</li> </ol>

投与方法	<p>観察期として、観察期開始前の用法・用量を変更せず、ダルベポエチン アルファ又はエリスロポエチンを透析終了時に4週間静脈内投与した。</p> <p>治療期として、観察期にダルベポエチン アルファを投与している患者は観察期間中と同量の本剤に切り替え、用法を変更せず週はじめの透析終了時に静脈内投与、観察期にエリスロポエチンを投与している患者は観察期間中のエリスロポエチンと同等の投与量の本剤に切り替え、週はじめの透析終了時に週1回投与とし、非盲検下にて52週間静脈内投与した。なお、目標Hb濃度は10.0g/dL以上12.0g/dL未満とし、投与量調整表に従って本剤の投与量を1段階ずつ調整した。</p>
有効性評価項目	Hb濃度、目標Hb濃度維持率、投与量、投与量の変更状況
安全性評価項目	副作用の発現状況など
解析計画	有効性に関する解析対象集団はFASとし、各項目の各評価時点における要約統計量（例数、平均値、SDなど）及び95%CIを算出した。また、安全性について、副作用は、治療期以降に発現したものを解析対象とし、発現件数、発現例数及び発現率を求めた。

#### エリスロポエチンから本剤への切替換算表

2次登録直前のエリスロポエチンの週あたりの投与量	本剤投与量
～3000IU	15 $\mu$ g
～4500IU	20 $\mu$ g
～6000IU	30 $\mu$ g
～9000IU	40 $\mu$ g

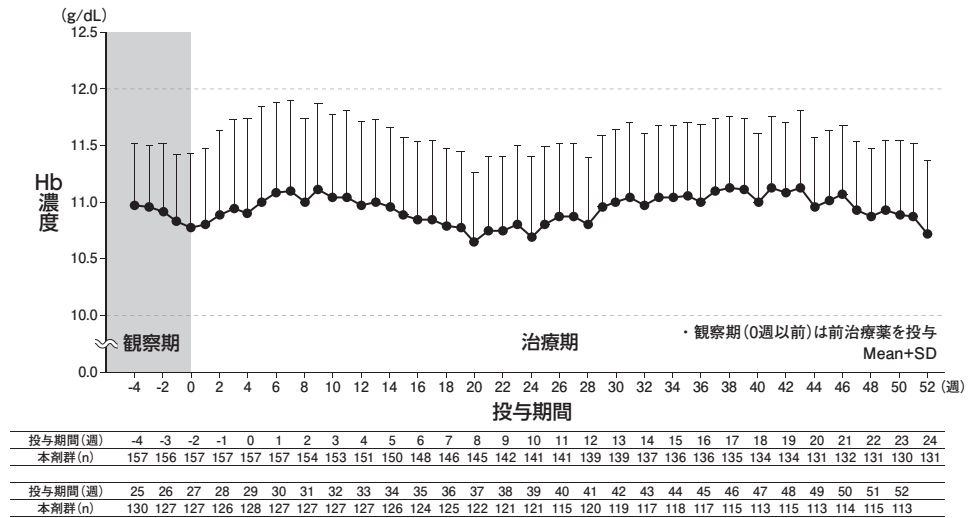
#### 投与量調整表

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

## 結果

### ① Hb濃度

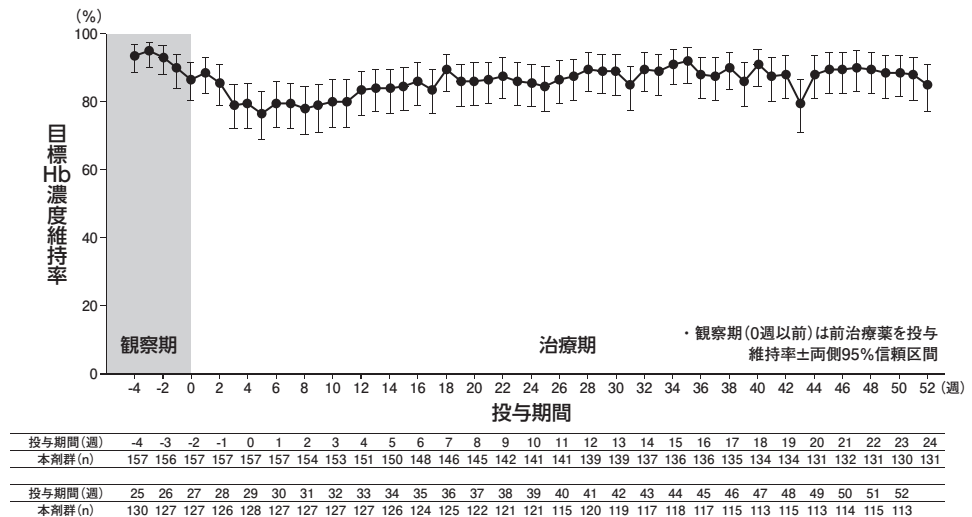
Hb濃度の平均値は治療期間（1～52週）において10.65～11.13g/dLの範囲で推移した。



### ② 目標Hb濃度維持率

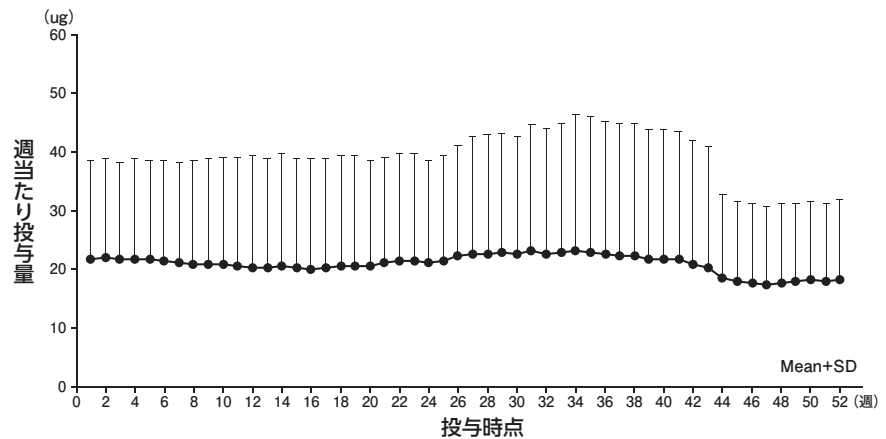
目標Hb濃度の平均維持率は治療期間において76.7～91.9%の範囲で推移した。

目標Hb濃度維持率：Hb濃度が目標Hb濃度（10.0g/dL以上12.0g/dL未満）以内であった症例を目標Hb濃度維持例としてその率を算出した



### ③投与量

本剤の平均投与量は17.6~23.3 $\mu$ gの範囲で推移した。



投与時点(週)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
本剤群(n)	157	156	154	152	151	149	147	145	142	140	140	140	138	138	135	136	135	134	134	133	131	132	131	131	130	128
投与時点(週)	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52
本剤群(n)	127	127	126	128	126	126	125	125	125	124	124	122	121	119	117	119	120	118	117	116	114	114	115	115	114	114

### ④投与量の変更状況

本剤の初回投与量から用量変更を行わなかった患者は6.4%、増量した患者は31.2%、減量した患者は39.5%、増量と減量をともに行った患者は22.9%であった。

	本剤群 n=157
用量変更なし	10(6.4)
増量あり	49(31.2)
減量あり	62(39.5)
増減量ともにあり	36(22.9)

例数 (%)

### ⑤安全性：副作用

副作用発現率は2.5% (4/159例) であり、その内訳は、血小板数減少3件、高血圧が1件であった。また、本試験において、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用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

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

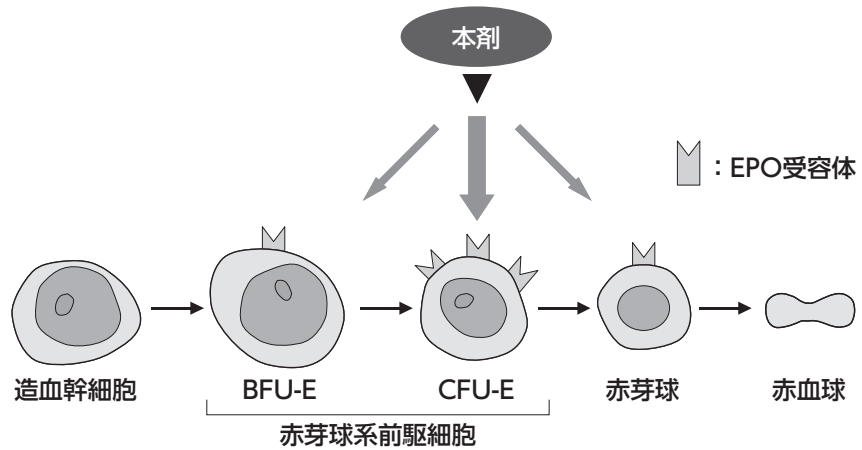
### 1. 薬理的に関連 ある化合物又は 化合物群

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]  
 ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）  
 エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は5箇所のアミノ酸変異を導入した改変型遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、赤芽球系前駆細胞に発現しているエリスロポエチン受容体に結合することにより赤血球への分化・増殖を促進し貧血改善作用を示す。



BFU-E：前期赤芽球系前駆細胞

CFU-E：後期赤芽球系前駆細胞

平澤由平 他（監）. エリスロポエチンのすべて, メディカルレビュー社, pp.71, 2006より一部改変

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) ヒトエリスロポエチン受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>6)</sup>

本剤及びダルベポエチン アルファ (対照製剤) のヒトエリスロポエチン受容体Fcキメラタンパク質 (hEPOR-Fc) に対する解離定数 ( $K_D$ ) は、それぞれ $1.44\sim 1.72\times 10^{-11}$ 及び $1.63\sim 1.64\times 10^{-11}$ mol/Lであった。

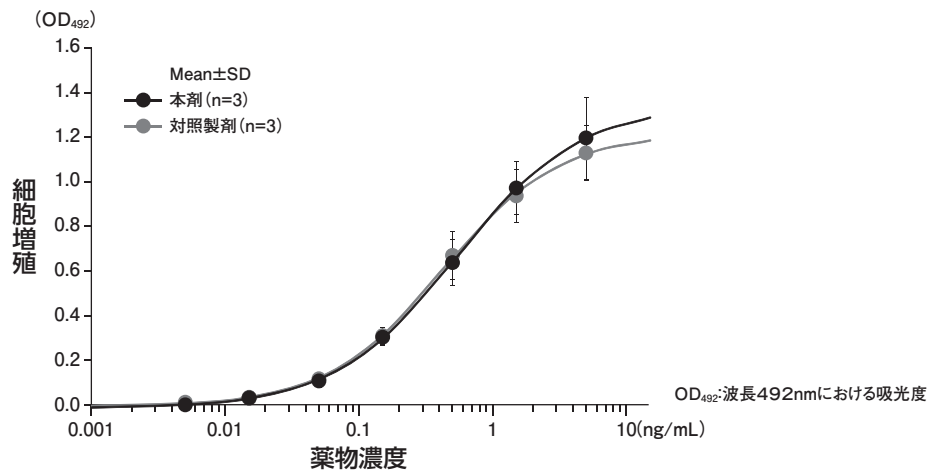
方法：hEPOR-Fcに本剤又は対照製剤 (終濃度0.125~4.00nmol/L) を90 $\mu$ L/minの速度で90秒間反応させた後、緩衝液を360秒間通液し、得られたセンサーグラムより結合解離速度論解析を行い、 $k_a$ 、 $k_d$ 、 $K_D$ を求めた。

### 2) ヒトエリスロポエチン依存性細胞における増殖作用 (*in vitro*)<sup>7)</sup>

本剤は、ヒトエリスロポエチン依存性増殖能を有するBaF/EPOR細胞<sup>§2</sup>において濃度依存的な増殖曲線を示し、その $EC_{50}$ は本剤0.537ng/mL及び対照製剤0.420ng/mLであった。

方法：ヒトエリスロポエチン依存性増殖能を有するBaF/EPOR細胞<sup>§2</sup>に、本剤又は対照製剤 (終濃度0.005~5ng/mL) を添加した後、37 $^{\circ}$ C、5%CO<sub>2</sub>条件下で48時間培養し、MTS分解活性を測定した。

§2 BaF/EPOR細胞：ヒトエリスロポエチン受容体遺伝子をマウスpro-Bリンパ球系細胞株Ba/F3に導入、発現させて作製した細胞



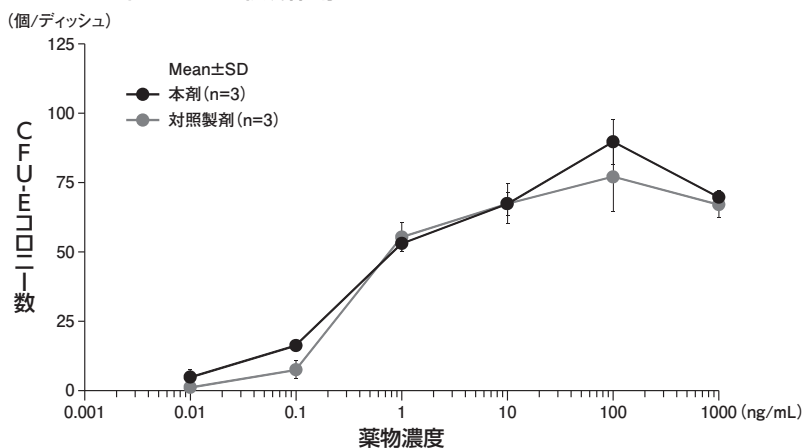
	$EC_{50}$ (ng/mL)	95%信頼区間 (ng/mL)
本剤	0.537 $\pm$ 0.046	0.423~0.651
対照製剤	0.420 $\pm$ 0.059	0.273~0.567

### 3) ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

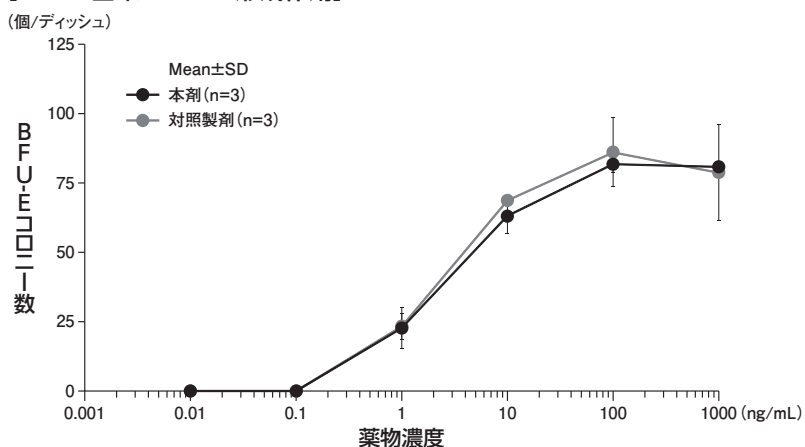
本剤は、後期赤芽球系前駆細胞 (CFU-E) 及び前期赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) 由来コロニー数を濃度依存的に増加させた。

方法：ヒト骨髄単核細胞に、本剤又は対照製剤 (終濃度0.01~1000ng/mL) を添加した後、37℃、5%CO<sub>2</sub>条件下にて13~14日間培養し、CFU-E及びBFU-E由来コロニー数を計測した。

#### [CFU-E由来コロニー形成作用]



#### [BFU-E由来コロニー形成作用]



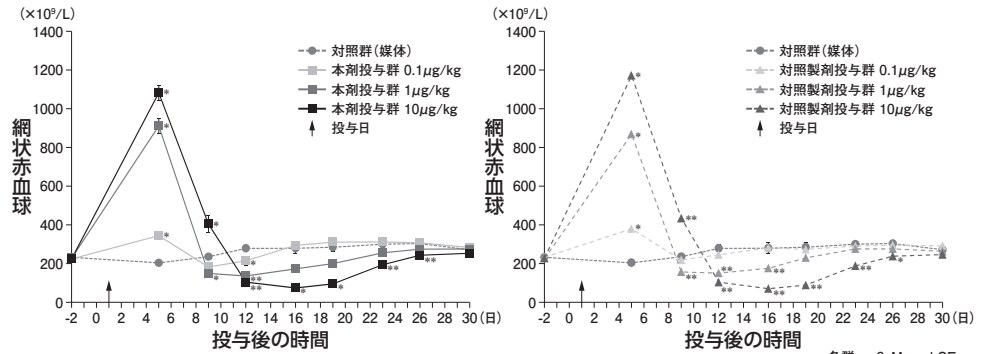


#### 4) 赤血球造血促進作用（正常ラット、単回静脈内投与）<sup>9)</sup>

本剤は、単回静脈内投与により網状赤血球数及びヘモグロビン（Hb）濃度を用量依存的に増加させ、赤血球造血促進作用を示した。

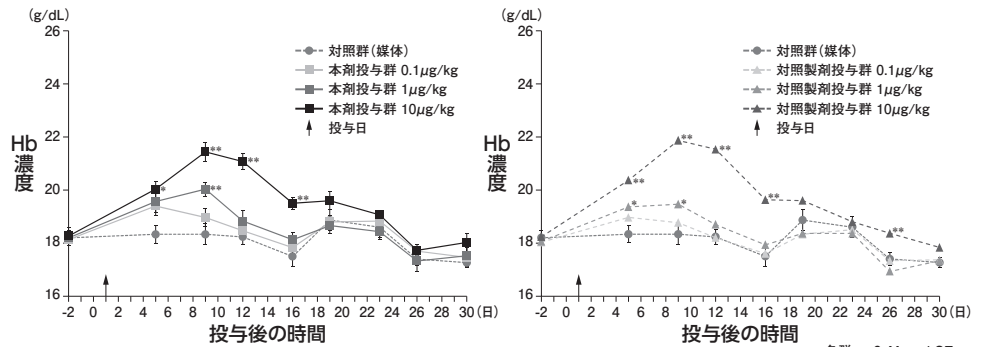
方法：10週齢のSD系雄性ラットに、媒体（対照群）、本剤又は対照製剤を単回静脈内投与し、投与開始前（-2日）、投与後5、9、12、16、19、23、26及び30日目に頸静脈より採血し、網状赤血球及びHb濃度を測定した。

[網状赤血球数]



各群 n=6, Mean±SE  
\*p<0.05, \*\*p<0.01 (vs 対照群(媒体)、Dunnettの多重比較検定又はSteelの検定)

[Hb濃度]



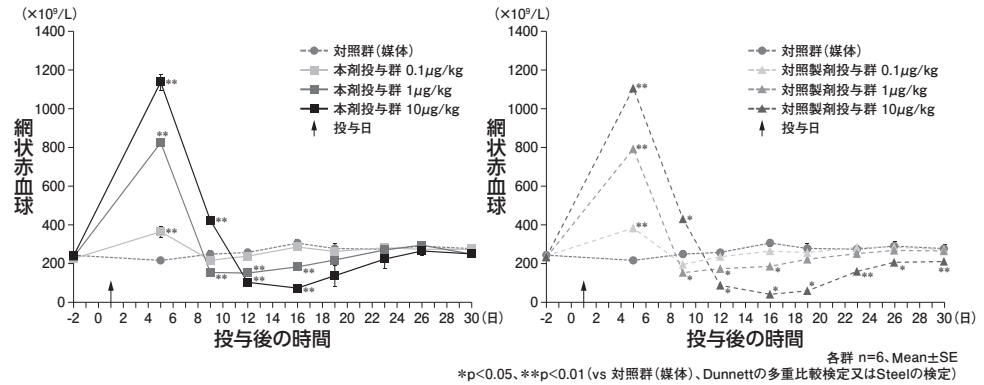
各群 n=6, Mean±SE  
\*p<0.05, \*\*p<0.01 (vs 対照群(媒体)、Dunnettの多重比較検定)

## 5) 赤血球造血促進作用 (正常ラット、単回皮下投与)<sup>9)</sup>

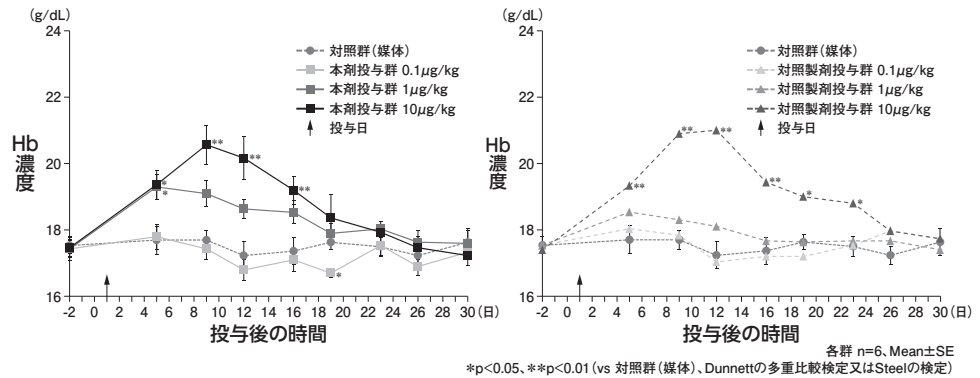
本剤は、単回皮下投与により網状赤血球数及びヘモグロビン (Hb) 濃度を用量依存的に増加させ、赤血球造血促進作用を示した。

方法：10週齢のSD系雄性ラットに、媒体 (対照群)、本剤又は対照製剤を単回皮下投与し、投与開始前 (-2日)、投与後5、9、12、16、19、23、26及び30日目に頸静脈より採血し、網状赤血球及びHb濃度を測定した。

[網状赤血球数]



[Hb濃度]

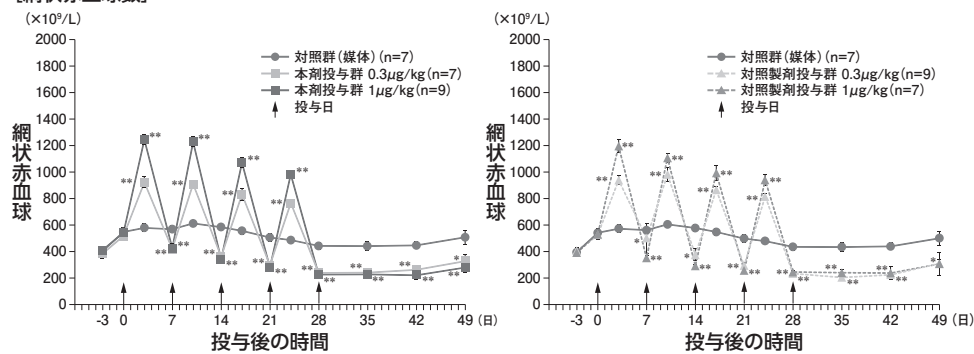


## 6) 貧血改善作用 (腎性貧血モデルラット) <sup>10)</sup>

本剤は、間歇静脈内投与により網状赤血球数及びヘモグロビン (Hb) 濃度を用量依存的に増加させ、貧血改善作用を示した。

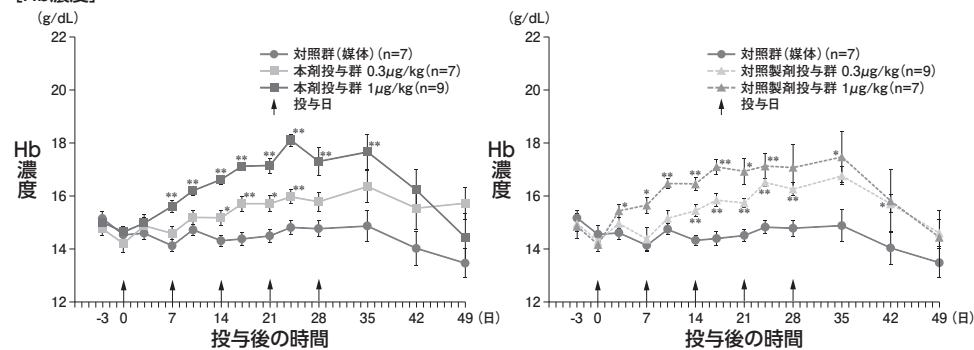
方法：5/6腎臓摘出術を施すことにより貧血症状を惹起した11週齢のSD系雄性ラット (5/6腎摘ラット) に媒体 (対照群)、本剤又は対照製剤を週1回4週間間歇静脈内投与し、投与開始前 (-3日) 及び初回投与後0、3、7、10、14、17、21、24、28、35、42及び49日目に頸静脈より採血し、網状赤血球及びHb濃度を測定した。

[網状赤血球数]



Mean±SE  
\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (vs 対照群 (媒体)、Dunnettの多重比較検定又はSteelの検定)

[Hb濃度]



Mean±SE  
\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$  (vs 対照群 (媒体)、Dunnettの多重比較検定又はSteelの検定)

## (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：該当しない

皮下投与（健康成人男性）：

30 $\mu$ g投与（5 $\mu$ g製剤、n=37）31.8 $\pm$ 12.0hr

60 $\mu$ g投与（30 $\mu$ g製剤、n=39）34.8 $\pm$ 6.6hr

60 $\mu$ g投与（180 $\mu$ g製剤、n=40）32.4 $\pm$ 8.7hr

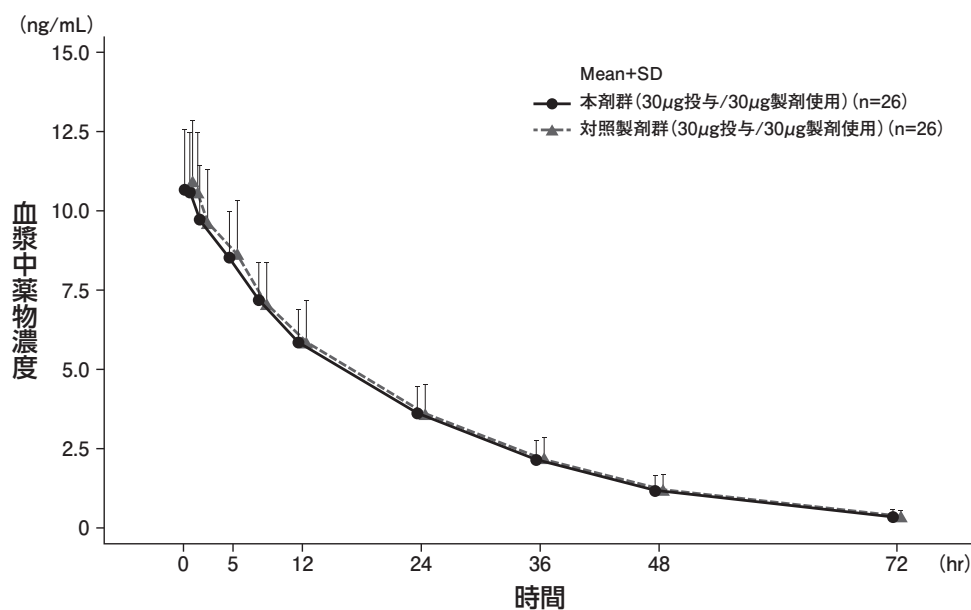
（いずれもMean $\pm$ SD）

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回静脈内投与（健康成人男性）<sup>2)</sup>

本剤及びダルベポエチン アルファ（対照製剤）の30 $\mu$ g製剤を用いて、30 $\mu$ gを健康成人男性に単回静脈内投与した。主要評価パラメータであるAUC<sub>0-72</sub>の対照製剤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）であり、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対照製剤の薬物動態の同等性が検証された。

方法：健康成人男性28例を対象に、本剤及び対照製剤の30 $\mu$ g製剤を用いて30 $\mu$ g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検討した。（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）



## 薬物動態パラメータ

	AUC <sub>0-72</sub> (ng*hr/mL)	AUC <sub>inf</sub> (ng*hr/mL)	k <sub>el</sub> (/hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)	MRT <sub>inf</sub> (hr)
本剤群 30μg投与	228.0±48.5	236.2±52.2	0.05112±0.01079	14.12±2.84	20.9±3.0
対照製剤群 30μg投与	228.2±47.8	236.8±51.1	0.05079±0.01008	14.20±2.97	21.3±3.0

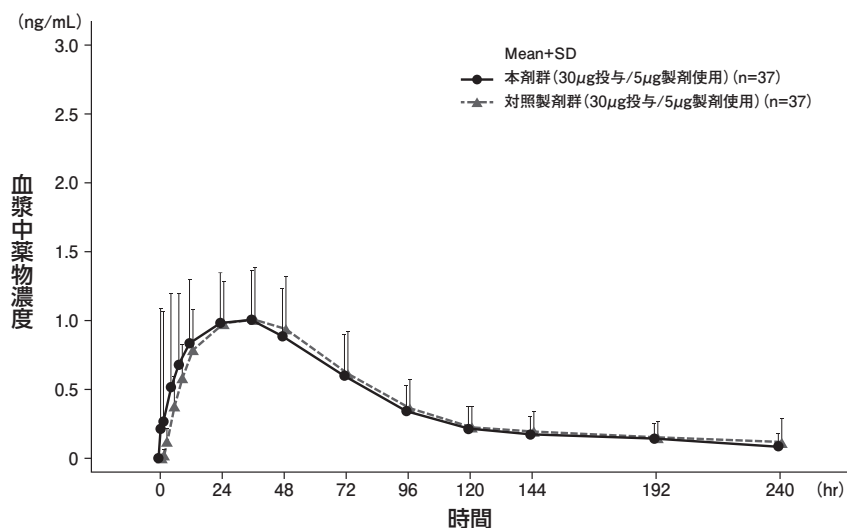
各群n=26 Mean±SD

### 2) 単回皮下投与（健康成人男性）<sup>3)</sup>

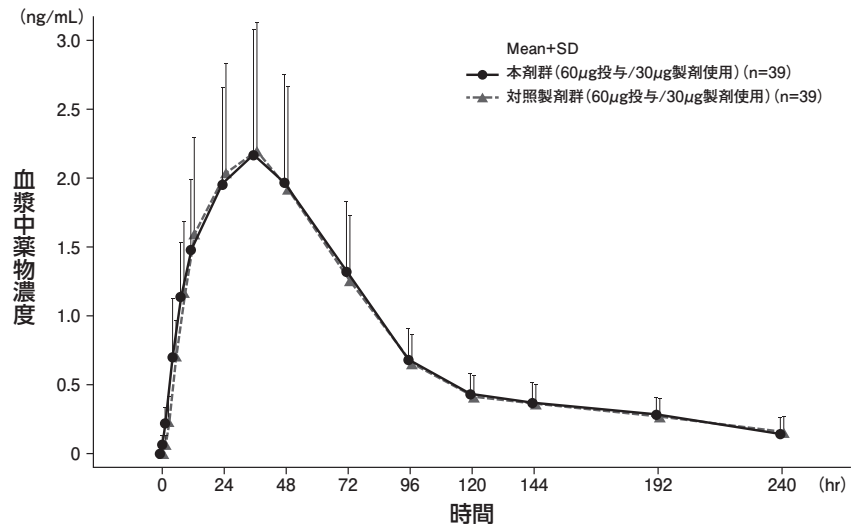
本剤及び対照製剤の5μg製剤、30μg製剤、180μg製剤の3規格を用いて、それぞれ30μg、60μg、60μgを健康成人男性に単回皮下投与した。主要評価パラメータである最高血漿中濃度（C<sub>max</sub>）及びAUC<sub>0-240</sub>の対照製剤に対する本剤の比及び比の両側90%信頼区間は、5μg製剤では0.99（0.91～1.09）及び0.94（0.85～1.05）、30μg製剤では0.99（0.93～1.06）及び1.01（0.96～1.07）、180μg製剤では1.01（0.96～1.06）及び0.98（0.95～1.01）であり、いずれの規格においても両側90%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対照製剤の薬物動態の同等性が検証された。

方法：健康成人男性120例を対象に、本剤及び対照製剤の各規格（5μg製剤、30μg製剤、180μg製剤）を用いてそれぞれ30μg、60μg、60μg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検討した。（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）

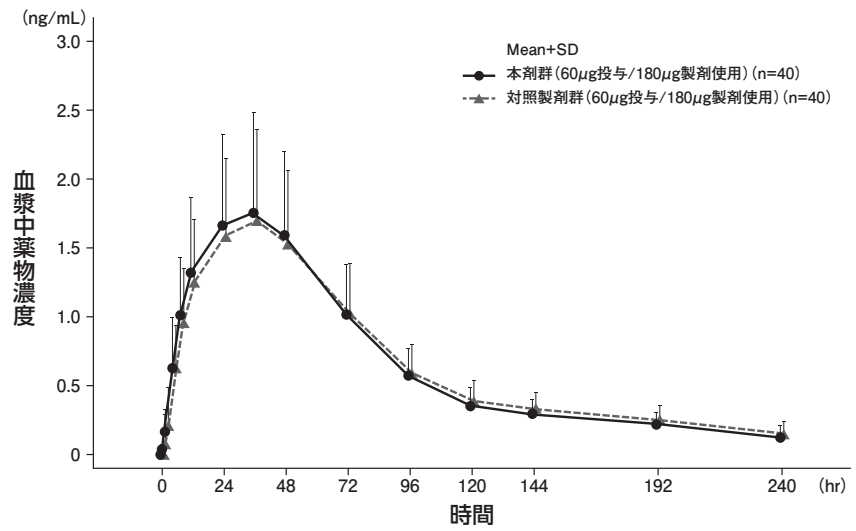
#### [30μg投与(5μg製剤使用)]



[60 $\mu$ g投与(30 $\mu$ g製剤使用)]



[60 $\mu$ g投与(180 $\mu$ g製剤使用)]



薬物動態パラメータ

投与量と使用した製剤		$C_{max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-240}$ (ng*hr/mL)	$AUC_{inf}$ (ng*hr/mL)	$t_{max}$ (hr)	$k_{el}$ (/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$MRT_{inf}$ (hr)
30 $\mu$ g投与 5 $\mu$ g製剤使用	本剤群	1.1769 $\pm$ 0.7774 (n=37)	93.7 $\pm$ 36.6 (n=37)	116.7 $\pm$ 45.3 (n=27)	31.8 $\pm$ 12.0 (n=37)	0.01613 $\pm$ 0.01094 (n=27)	69.59 $\pm$ 74.46 (n=27)	104.6 $\pm$ 88.8 (n=27)
	対照製剤群	1.1098 $\pm$ 0.3831 (n=37)	96.4 $\pm$ 33.6 (n=37)	116.5 $\pm$ 47.5 (n=29)	35.0 $\pm$ 11.8 (n=37)	0.01226 $\pm$ 0.00766 (n=29)	83.02 $\pm$ 56.87 (n=29)	113.8 $\pm$ 66.3 (n=29)
60 $\mu$ g投与 30 $\mu$ g製剤使用	本剤群	2.2057 $\pm$ 0.9005 (n=39)	192.0 $\pm$ 59.1 (n=39)	214.1 $\pm$ 67.6 (n=36)	34.8 $\pm$ 6.6 (n=39)	0.01319 $\pm$ 0.00608 (n=36)	69.66 $\pm$ 49.42 (n=36)	100.1 $\pm$ 50.4 (n=36)
	対照製剤群	2.2373 $\pm$ 0.9207 (n=39)	190.1 $\pm$ 61.1 (n=38)	214.3 $\pm$ 65.3 (n=38)	32.0 $\pm$ 7.9 (n=39)	0.01226 $\pm$ 0.00674 (n=38)	76.93 $\pm$ 47.81 (n=38)	106.2 $\pm$ 54.0 (n=38)
60 $\mu$ g投与 180 $\mu$ g製剤使用	本剤群	1.7940 $\pm$ 0.7186 (n=40)	156.7 $\pm$ 46.9 (n=40)	174.8 $\pm$ 49.9 (n=37)	32.4 $\pm$ 8.7 (n=40)	0.01266 $\pm$ 0.00499 (n=37)	66.32 $\pm$ 35.82 (n=37)	95.8 $\pm$ 38.9 (n=37)
	対照製剤群	1.7548 $\pm$ 0.6318 (n=40)	158.3 $\pm$ 42.6 (n=40)	177.5 $\pm$ 50.1 (n=39)	33.2 $\pm$ 9.1 (n=40)	0.01035 $\pm$ 0.00384 (n=39)	80.03 $\pm$ 42.01 (n=39)	109.3 $\pm$ 45.0 (n=39)

Mean $\pm$ SD

## 2. 薬物速度論的 パラメータ

- (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  
該当資料なし
- (1) 解析方法  
各時点の血漿中ダルベポエチン アルファ測定値から投与前値を差し引いた値を用いて、ノンコンパートメントモデルにより薬物動態パラメータを算出した。
- (2) 吸収速度定数  
静脈内投与：該当しない  
皮下投与：該当資料なし
- (3) バイオアベイラビリティ  
静脈内投与：該当しない  
皮下投与：該当資料なし
- (4) 消失速度定数  
Ⅶ. 1 (3) 薬物動態パラメータ参照
- (5) クリアランス  
該当資料なし
- (6) 分布容積  
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

3. 吸収	該当資料なし
4. 分布	<p>(1) 血液－脳関門通過性 該当資料なし</p> <p>(2) 血液－胎盤関門通過性 該当資料なし</p> <p>(3) 乳汁への移行性 該当資料なし</p> <p>(4) 髄液への移行性 該当資料なし</p> <p>(5) その他の組織への移行性 該当資料なし</p>
5. 代謝	<p>(1) 代謝部位及び代謝経路 該当資料なし</p> <p>(2) 代謝に関与する酵素（CYP450等）の分子種 該当資料なし</p> <p>(3) 初回通過効果の有無及びその割合 該当しない</p> <p>(4) 代謝物の活性の有無及び比率 該当資料なし</p> <p>(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ 該当資料なし</p>



6. 排泄	(1) 排泄部位及び経路 該当資料なし
	(2) 排泄率 該当資料なし
	(3) 排泄速度 該当資料なし
7. トランスポーターに関する情報	該当資料なし
8. 透析等による除去率	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）

**【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

（解説）

先行バイオ医薬品であるネスプの添付文書に基づき、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

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

**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

（解説）

先行バイオ医薬品であるネスプの添付文書に基づき、設定した。

## 6. 重要な基本的注意 とその理由及び 処置方法

### 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。
- 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。
  - (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14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある<sup>11)</sup>。
  - (2) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/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<sup>12)</sup>。
  - (3) 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある<sup>13)</sup>。
- 5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認するこ

と。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。

- 6) 本剤投与により**血圧上昇**を認める場合があり、また、**高血圧性脳症**が先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>において報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>において認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。
- 7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、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。

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。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプの添付文書に基づき、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

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）

#### （解説）

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした本剤の臨床試験の成績に基づき設定した。

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 重大な副作用

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

(解説)

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

(3) その他の副作用

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

	1%以上 <sup>注3)</sup>	1%未満 <sup>注3)</sup>	頻度不明 <sup>注2)</sup>
循環器		高血圧	血圧上昇、不整脈、狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症
皮膚			掻痒症、発疹
肝臓		AST (GOT) 上昇	肝機能異常 (Al-P上昇、 $\gamma$ -GTP上昇、ALT (GPT) 上昇、ビリルビン上昇)、胆嚢ポリープ
代謝		CK (CPK) 上昇	血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症
血液	血小板減少		好酸球増多、リンパ球減少、白血球減少、白血球増多
腎臓・泌尿器			腎機能の低下 (BUN、クレアチニンの上昇等)、血尿
消化器			腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎
感覚器			頭痛、倦怠感、めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴
眼			硝子体出血、結膜炎
その他			シャント血栓・閉塞、LDH上昇、透析回路内残血、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽、熱感・ほてり感

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

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

(解説)

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成績に基づき設定した。なお、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ていないが、先行バイオ医薬品<sup>注1)</sup>で認められている副作用を頻度不明として設定した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

解析対象例数	275
発現例数	6
発現率	2.2%
発現件数	6

副作用の種類	例数 (%)	件数
血管障害	1 (0.4)	1
高血圧	1 (0.4)	1
臨床検査	5 (1.8)	5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.4)	1
血小板数減少	3 (1.1)	3

MedDRA ver 19.1J

(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  
該当資料なし

9. 高齢者への投与

**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)

先行バイオ医薬品であるネスプの添付文書に基づき、設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプの添付文書に基づき、設定した。

11. 小児等への投与

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）。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプの添付文書に基づき、設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

該当しない



## 14. 適用上の注意

### 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)

先行バイオ医薬品であるネスプの添付文書に基づき、設定した。

## 15. その他の注意

### その他の注意

- 1) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注4)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある<sup>14), 15)</sup>。
- 2) 放射線療法による貧血患者<sup>注4)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある<sup>15), 16)</sup>。
- 3) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者<sup>注4)</sup>に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある<sup>17)</sup>。
- 4) がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者<sup>注4)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある<sup>18)</sup>。

注4) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

(解説)

先行バイオ医薬品であるネスプの添付文書に基づき、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

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(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

該当資料なし

(2) 反復投与毒性試験<sup>19)</sup>

ラットに本剤1、10及び40 $\mu$ g/kgを週3回4週間間歇静脈内投与（計12回投与、各群n=15）したところ、本剤投与群において、薬理作用（赤血球造血作用）の過剰発現による二次的変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。無毒性量は1 $\mu$ g/kg/回未満であった。

(3) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験（ウサギ）<sup>20)</sup>

ウサギ背部皮下への500 $\mu$ g/1mL/siteの単回投与において、投与部位に本剤投与に起因した障害性所見は認められなかった。

2) 抗薬物抗体<sup>19)</sup>

ラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験において、血清中の本剤に対する抗体の測定を実施したところ、すべての動物において陰性であった。

## 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

処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

### 2. 有効期間又は 使用期限

有効期間：

販売名	有効期間
ダルベポエチン アルファ BS注5μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月
ダルベポエチン アルファ BS注10μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月
ダルベポエチン アルファ BS注15μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月
ダルベポエチン アルファ BS注20μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月
ダルベポエチン アルファ BS注30μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月
ダルベポエチン アルファ BS注40μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月
ダルベポエチン アルファ BS注60μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月
ダルベポエチン アルファ BS注120μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月
ダルベポエチン アルファ BS注180μgシリンジ「JCR」	24 ヶ月

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること

### 3. 貯法・保存条件

貯法：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) 薬局での取り扱い上の留意点について

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。

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。  
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。

使用後の残液は確実に廃棄すること。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

患者向医薬品ガイド：有り

くすりのしおり：有り

#### (3) 調剤時の留意点について

複数の含量規格があるため、製品の表示、色調等に注意し、取り間違いに注意すること。

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

ダルベポエチン アルファ BS注5 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 10シリンジ  
 ダルベポエチン アルファ BS注10 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 10シリンジ  
 ダルベポエチン アルファ BS注15 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 10シリンジ  
 ダルベポエチン アルファ BS注20 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 10シリンジ  
 ダルベポエチン アルファ BS注30 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 1シリンジ、10シリンジ  
 ダルベポエチン アルファ BS注40 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 1シリンジ、10シリンジ  
 ダルベポエチン アルファ BS注60 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 1シリンジ  
 ダルベポエチン アルファ BS注120 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 1シリンジ  
 ダルベポエチン アルファ BS注180 $\mu$ gシリンジ [JCR]: 1シリンジ

7. 容器の材質

容器・施栓系	材質
バレル	ホウ珪酸ガラス（無色）
チップキャップ	ブチルゴム
プランジヤーストッパー	ブチルゴム

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし  
 同等／同質成分：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）  
 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）

9. 国際誕生年月日

2019年9月20日（国内開発）

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：2019年9月20日  
承認番号：

販売名	承認番号
ダルベポエチン アルファ BS注5 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00271000
ダルベポエチン アルファ BS注10 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00272000
ダルベポエチン アルファ BS注15 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00273000
ダルベポエチン アルファ BS注20 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00274000
ダルベポエチン アルファ BS注30 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00275000
ダルベポエチン アルファ BS注40 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00276000
ダルベポエチン アルファ BS注60 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00277000
ダルベポエチン アルファ BS注120 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00278000
ダルベポエチン アルファ BS注180 $\mu$ gシリンジ [JCR]	30100AMX00279000

11. 薬価基準収載年月日

2019年11月27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

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

販売名	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
ダルベポエチン アルファ BS注5 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199023201	3999453G1021	629902301
ダルベポエチン アルファ BS注10 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199024901	3999453G2028	629902401
ダルベポエチン アルファ BS注15 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199025601	3999453G3024	629902501
ダルベポエチン アルファ BS注20 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199026301	3999453G4020	629902601
ダルベポエチン アルファ BS注30 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199027001	3999453G5027	629902701
ダルベポエチン アルファ BS注40 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199028701	3999453G6023	629902801
ダルベポエチン アルファ BS注60 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199029401	3999453G7020	629902901
ダルベポエチン アルファ BS注120 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199030001	3999453G8026	629903001
ダルベポエチン アルファ BS注180 $\mu$ gシリンジ「JCR」	199031701	3999453G9022	629903101

17. 保険給付上の注意

本製剤はダルベポエチン製剤であり、医科点数表区分番号「J038」人工腎臓等における保険上の取扱いは、既存のダルベポエチン製剤と同様であること。

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) Hattori M. et al. : Clin. Exp. Nephrol., 18, 634, 2014
- 2) 承認時評価資料：第 I 相臨床試験（静脈内投与）
- 3) 承認時評価資料：第 I 相臨床試験（皮下投与）
- 4) 承認時評価資料：国内第 III 相検証試験
- 5) 承認時評価資料：国内長期投与試験
- 6) 承認時評価資料：ヒトエリスロポエチン受容体に対する結合親和性
- 7) 承認時評価資料：ヒトエリスロポエチン依存性細胞における増殖作用
- 8) 承認時評価資料：ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用
- 9) 承認時評価資料：正常ラットにおける単回静脈内投与及び単回皮下投与による赤血球造血促進作用
- 10) 承認時評価資料：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
- 11) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med., 339, 584, 1998
- 12) Singh A. K. et al. : N. Engl. J. Med., 355, 2085, 2006
- 13) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med., 361, 2019, 2009
- 14) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol., 23, 5960, 2005
- 15) Henke M. et al. : Lancet, 362, 1255, 2003
- 16) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol., 27, 15s, 2009
- 17) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC., May 4, 2004
- 18) Smith R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., 26, 1040, 2008
- 19) 承認時評価資料：ラットにおける4週間間歇静脈内投与毒性試験及び4週間回復性試験
- 20) 承認時評価資料：ウサギにおける単回皮下投与局所刺激性試験

### 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<br>発売状況   | 該当しない |
| 2. 海外における<br>臨床支援情報 | 該当しない |

### XIII. 備考

その他の関連資料

該当しない









