

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 [一部2018（2019年更新版）に準拠]

持続型赤血球造血刺激因子製剤

ネスプ®注射液 5μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 10μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 15μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 20μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 30μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 40μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 60μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 120μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 180μg プラシリンジ

NESP® INJECTION PLASTIC SYRINGE
 ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤 ®登録商標

剤形	注射剤（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 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	ネスプ®注射液 5μg プラシリンジ：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）5μg 含有 ネスプ®注射液 10μg プラシリンジ：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）10μg 含有 ネスプ®注射液 15μg プラシリンジ：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）15μg 含有 ネスプ®注射液 20μg プラシリンジ：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）20μg 含有 ネスプ®注射液 30μg プラシリンジ：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）30μg 含有 ネスプ®注射液 40μg プラシリンジ：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）40μg 含有 ネスプ®注射液 60μg プラシリンジ：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）60μg 含有 ネスプ®注射液 120μg プラシリンジ：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）120μg 含有 ネスプ®注射液 180μg プラシリンジ：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）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）（JAN） 洋名：Darbepoetin Alfa（Genetical Recombination）（JAN） darbepoetin alfa（INN）
製造販売承認年月日・ 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2012年8月7日（5μg：2013年9月20日） 薬価基準収載年月日：2012年11月30日（5μg：2013年11月19日） 発売年月日：2012年12月3日（5μg：2014年1月24日）
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2020年6月改訂（第1版）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」

<http://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。この変更に合わせて、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、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）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に審査・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

I. 概要に関する項目	2.用法及び用量	12
1.開発の経緯	3.臨床成績	25
2.製品の治療学的・製剤学的特性		
2		
II. 名称に関する項目	VI. 薬効薬理に関する項目	
1.販売名	1.薬理的に関連ある化合物又は化合物群	64
2.一般名	2.薬理作用	64
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）	VII. 薬物動態に関する項目	
4	1.血中濃度の推移・測定法	72
6.慣用名、別名、略号、記号番号	2.薬物速度論的パラメータ	88
4	3.吸収	88
7.CAS登録番号	4.分布	88
4	5.代謝	89
	6.排泄	90
	7.トランスポーターに関する情報	91
	8.透析等による除去率	91
III. 有効成分に関する項目	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
1.物理化学的性質	1.警告内容とその理由	92
5	2.禁忌内容とその理由	92
2.有効成分の各種条件下における安定性	3.効能又は効果に関連する注意とその理由	92
5	4.用法及び用量に関連する注意とその理由	92
3.有効成分の確認試験法	5.重要な基本的注意とその理由	92
6	6.特定の背景を有する患者に関する注意	95
4.有効成分の定量法	7.相互作用	97
6	8.副作用	97
	9.臨床検査結果に及ぼす影響	115
	10.過量投与	115
	11.適用上の注意	115
	12.その他の注意	115
IV. 製剤に関する項目	IX. 非臨床試験に関する項目	
1.剤形	1.薬理試験	117
7	2.毒性試験	118
2.製剤の組成		
7		
3.注射剤の調製法		
8		
4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意		
8		
5.製剤の各種条件下における安定性		
8		
6.溶解後の安定性		
9		
7.他剤との配合変化（物理化学的変化）		
9		
8.生物学的試験法		
9		
9.製剤中の有効成分の確認試験法		
9		
10.製剤中の有効成分の定量法		
9		
11.力価		
9		
12.混入する可能性のある夾雑物		
10		
13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報		
10		
14.その他		
10		
V. 治療に関する項目		
1.効能又は効果		
11		

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	122
2.有効期間又は使用期限	122
3.貯法・保存条件	122
4.薬剤取扱い上の注意点	122
5.承認条件等	123
6.包装	123
7.容器の材質	123
8.同一成分・同効薬	123
9.国際誕生年月日	124
10.製造販売承認年月日及び承認番号	124
11.薬価基準収載年月日	124
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	124
13.再審査結果、再評価結果公表年 月日及びその内容	124
14.再審査期間	125
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	125
16.各種コード	125
17.保険給付上の注意	125

X I. 文献

1.引用文献	126
2.その他の参考文献	130

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	131
2.海外における臨床支援情報	136

X III. 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	138
2.その他の関連資料	138

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

腎性貧血は慢性腎臓病（CKD）患者の深刻な合併症の一つであったが、1990年遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（EPO）製剤エスポー®〔一般名：エポエチンアルファ（遺伝子組換え）〕の発売により、定期的な輸血を必要とする血液透析（HD）患者が激減し、貧血に伴う倦怠感・息切れなどの症状が改善され、QOLの向上が認められるようになった¹⁾。

しかし、適切な貧血改善効果を得るためにHD患者では、EPO製剤を透析ごとに最大週3回、静脈内投与することは透析医療関係者にとって負担のかかる業務であり、医療事故防止の観点からも投与回数の減少が望まれていた。また、保存期慢性腎臓病（ND）患者及び腹膜透析（PD）患者に対しては静脈内投与に比べて効果の持続する皮下（SC）投与のEPO製剤が開発されたが、それでもEPO製剤投与のためだけの通院を余儀なくされる場合が多くあった²⁾。また、「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン（2008年度版）³⁾」の推奨するND・PD患者の目標ヘモグロビン（Hb）濃度は11g/dL以上であるが、エスポー®のND・PD患者の治療目標Hb濃度は10g/dLと製品添付文書に記載されており、これまでは両者の間にギャップがあった。そこで保険適応上もガイドライン目標値の達成が可能となる赤血球造血刺激因子（ESA）製剤が求められていた^{4,5)}。

骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血に対しても、国際的な教科書および国内外の治療ガイドラインにおいてESA製剤はエビデンスレベルが高い治療薬と位置付けられている^{6,7)}。一方、これまで本邦では保険適応は認められておらず、赤血球輸血による治療が行われていた。麒麟麦酒株式会社（現：協和キリン株式会社）およびAmgen Inc.は1996年より新しい持続型ESA製剤として、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）（以下、本剤）の共同開発を進め、本邦では、2007年「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果とするネスプ®静注用を発売した。その後、2009年にはプラスチックシリンジを採用し、機能性・識別性を向上させたネスプ®静注用プラシリンジを、2010年には保存期から透析期の投与初期、維持期まですべての腎性貧血治療（成人）が可能となったネスプ®注射液プラシリンジを発売し、2012年にはすべての規格で液量を0.5mLに統一した。そして、2013年に小児腎性貧血^{※※}においても適応追加となり、また、5µgの規格追加が承認され、2014年5µgの販売が開始された。

さらに2014年には、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を効能・効果として希少疾病用医薬品の指定を取得し同年、適応が追加された。

※ESA：エスポー®やネスプ®を含む赤血球造血刺激因子製剤の総称

※※：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。（添付文書「9.7小児等」の項参照）

2.製品の治療学的・製剤学的特性

1. ネスプ®は遺伝子工学・糖鎖工学により、ヒトエリスロポエチンに新たな *N*-結合型糖鎖を2本付加することで誕生した新しい持続型赤血球造血刺激因子製剤である。

(「Ⅱ.3.構造式又は示性式」の項参照)

2. 小児から成人まで幅広い年代の慢性腎臓病患者の腎性貧血に適応を有する。

(「Ⅴ.2.用法及び用量、Ⅴ.3.臨床成績」の項参照)

- ・保存期慢性腎臓病及び腹膜透析の腎性貧血患者に対し、静脈内(Ⅳ)投与及び皮下(SC)投与いずれも同様の効果を示す。
- ・保存期慢性腎臓病・腹膜透析・血液透析の腎性貧血患者で、国内の臨床試験において適切なヘモグロビン上昇速度で、早期に目標ヘモグロビン濃度に到達し、その後安定して維持した。

3. IPSS リスク分類の低リスク(低リスク、中間-1 リスク) 骨髄異形成症候群に伴う貧血患者に対し、有効性および安全性が確認された。

(「Ⅴ.3.臨床成績」の項参照)

4. 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。

・重大な副作用

脳梗塞(0.8%)、脳出血(0.1%)、肝機能障害・黄疸(0.1%)、高血圧性脳症(0.1%未満^{注)})、ショック・アナフィラキシー(いずれも頻度不明)、赤芽球癆(頻度不明)、心筋梗塞・肺梗塞(各0.1%未満^{注)})

注) 発現頻度は特定使用成績調査に基づく。

・その他の副作用(1%以上)

血圧上昇(16.2%)、肝機能異常(AI-P 上昇、 γ -GTP 上昇、AST 上昇、ALT 上昇、ビリルビン上昇)、頭痛、倦怠感、シャント血栓・閉塞、LDH 上昇

(「Ⅷ.8.副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

ネスプ®注射液 5μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 10μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 15μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 20μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 30μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 40μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 60μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 120μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 180μg プラシリンジ

(2) 洋名：

NESP® INJECTION 5μg PLASTIC SYRINGE
NESP® INJECTION 10μg PLASTIC SYRINGE
NESP® INJECTION 15μg PLASTIC SYRINGE
NESP® INJECTION 20μg PLASTIC SYRINGE
NESP® INJECTION 30μg PLASTIC SYRINGE
NESP® INJECTION 40μg PLASTIC SYRINGE
NESP® INJECTION 60μg PLASTIC SYRINGE
NESP® INJECTION 120μg PLASTIC SYRINGE
NESP® INJECTION 180μg PLASTIC SYRINGE

(3) 名称の由来：

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

2.一般名

(1) 和名（命名法）：

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

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

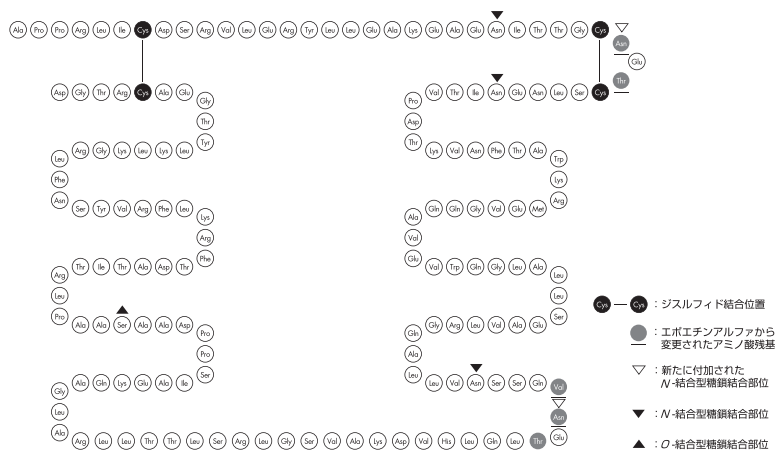
(3) ステム：

-poetin : erythropoietin type blood factors

3.構造式又は示性式

ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの5箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させたcDNAをチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた165個のアミノ酸残基(C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅;分子量:18,176.59)からなる糖タンパク質

ダルベポエチン アルファの全アミノ酸配列



4.分子式及び分子量

分子式: C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅

分子量: 約 36,000

5.化学名 (命名法)

該当しない

6.慣用名、別名、略号、記号番号

治験成分記号: KRN321

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：

水溶液のため該当しない

(3) 吸湿性：

水溶液のため該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点：

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数：

該当資料なし

(6) 分配係数：

水溶液のため該当しない

(7) その他の主な示性値：

1) 紫外吸収スペクトル：

280nm 付近に極大吸収、250nm 付近に極小吸収を示す。

2) 円偏光二色性スペクトル

遠紫外領域：207nm 付近（負の極大）

220nm 付近（肩）

近紫外領域：259、265、283、及び 291nm 付近（正の極大）

3) 等電点

pI4～5 付近

（等電点電気泳動法）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃ 暗所	12 箇月	テフロンボトル	規格内
加速試験	25℃ 暗所	6 箇月	テフロンボトル	規格内

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験 等

3.有効成分の確認試験法

- ・ウェスタンブロット法
- ・等電点電気泳動法

4.有効成分の定量法

- ・紫外可視吸光度測定法
- ・生物学的活性試験

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状：

剤形の区別：注射剤（溶液[シリンジ]）

規格・外観：

販売名	1 シリンジ中	ラベル色調
ネスブ注射液 5µg プラシリンジ	5µg/0.5mL	灰色
ネスブ注射液 10µg プラシリンジ	10µg/0.5mL	桃色
ネスブ注射液 15µg プラシリンジ	15µg/0.5mL	黄緑色
ネスブ注射液 20µg プラシリンジ	20µg/0.5mL	青色
ネスブ注射液 30µg プラシリンジ	30µg/0.5mL	黄色
ネスブ注射液 40µg プラシリンジ	40µg/0.5mL	赤色
ネスブ注射液 60µg プラシリンジ	60µg/0.5mL	緑色
ネスブ注射液 120µg プラシリンジ	120µg/0.5mL	紫色
ネスブ注射液 180µg プラシリンジ	180µg/0.5mL	茶色

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：6.0～6.4

浸透圧比：約 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：

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	ネスブ注射液 5µg プラシリンジ	ネスブ注射液 10µg プラシリンジ	ネスブ注射液 15µg プラシリンジ	ネスブ注射液 20µg プラシリンジ	ネスブ注射液 30µg プラシリンジ	ネスブ注射液 40µg プラシリンジ	ネスブ注射液 60µg プラシリンジ	ネスブ注射液 120µg プラシリンジ	ネスブ注射液 180µg プラシリンジ
容量	1 シリンジ 0.5 mL								
有効成分	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）								
	5µg	10µg	15µg	20µg	30µg	40µg	60µg	120µg	180µg
添加剤	L-メチオニン 0.075mg ポリソルベート 80 0.025mg リン酸二水素ナトリウム水和物 1.19 mg 等張化剤 pH 調節剤								

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

(2) 添加物：

「IV.2. (1) 有効成分（活性成分）の含量」の項 参照

(3) 電解質の濃度：

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量：

該当しない

(5) その他：

該当しない

3.注射剤の調製法

該当しない

4.懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

安定性のまとめ

ネスプ®注射液 5 µg プラシリンジ

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃ 暗所	24 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	規格内
加速試験	25℃ 暗所	1、3、 6 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	酸化体がわずかに増加するが、規格内であった

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験、製剤試験等
ネスプ®注射液 10 µg プラシリンジ、同 15 µg、同 20 µg、同 30 µg、同 40 µg、同 60 µg、
同 120 µg、同 180µg*

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2～8℃ 暗所	24 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	規格内
加速試験	25℃ 暗所	1、3、 6 箇月	プラスチックシリンジ /フィルム包装/紙箱	・ 6 箇月で重合体が増加し規格外となった ・ 酸化体がわずかに増加するが、少なくとも 3 箇月までは規格内であった

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験、製剤試験等

* ネスプ®注射液 10 µg プラシリンジ、同 180 µg で実施。ネスプ®注射液 15 µg プラシリンジ、同 20 µg、
同 30 µg、同 40 µg、同 60 µg 及び同 120 µg については、ブラケット法*を適用し省略した。

※ブラケット法

全数試験と同様に全測定時点において、例えば、含量、容器サイズないし容れ目等の試験要因について両極端の検体についてのみ測定する安定性試験の手法。

〔「原薬及び製剤の安定性試験へのブラケット法及びマトリキシング法の適用について」(平成 14 年 7 月 31 日医薬審発第 0731004 号)〕

<参考>

ネスプ®注射液 10 µg/1mL、15 µg/1mL、20 µg/1mL、30 µg/1mL、40 µg/1mL プラシリンジの光安定性*

試験	保存条件	保存形態	結果
光安定性試験	白色蛍光ランプ (120 万 lx・h) + 近紫外蛍光ランプ (200w・h/m ²) 2~8℃	プラスチックシリンジ	曝光後では含量の低下等を認め規格外であった
		プラスチックシリンジ /内袋	規格内
		プラスチックシリンジ /内袋/紙箱	

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験、製剤試験等

* ネスプ®注射液 10µg/1mL プラシリンジ、同 40µg で実施。ネスプ®注射液 15µg/1mL プラシリンジ、同 20µg 及び同 30µg についてはブラケット法を適用し省略した。

ネスプ®注射液 60 µg/0.6mL、120 µg/0.6mL、180 µg/0.9mL プラシリンジの光安定性

試験	保存条件	保存形態	結果
光安定性試験	白色蛍光ランプ (120 万 lx・h) + 近紫外蛍光ランプ (200w・h/m ²) 2~8℃	プラスチックシリンジ	曝光後では含量の低下等を認め規格外であった
		プラスチックシリンジ /内袋	規格内
		プラスチックシリンジ /内袋/紙箱	

試験項目：性状、pH、確認試験、純度試験、定量法、生物学的活性試験、製剤試験等

6.溶解後の安定性

該当しない

7.他剤との配合変化（物理化学的変化）

本剤を投与する場合は、他剤との混注を行わないこと。
 （「添付文書 14.1 薬剤調製時の注意」の項参照）

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

- ・ ウェスタンブロット法
- ・ 等電点電気泳動法

10.製剤中の有効成分の定量法

ELISA 法

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

- 1) 低等電点アイソフォーム
- 2) 重合体
- 3) 切断体
- 4) DNA
- 5) 宿主細胞由来タンパク質

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

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。

含量別シリンジラベル色調

「IV.1.(1) 剤形の区別，外観及び性状」の項参照

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 腎性貧血
- 骨髄異形成症候群に伴う貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

〈腎性貧血〉

- 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 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。
- 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。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

- 5.3 IPSS^{注)}によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
- 5.4 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。[17.1.7 参照]
- 5.5 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し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。

注) International prognostic scoring system (国際予後スコアリングシステム)

〔解説〕

〈腎性貧血〉

- 5.1 本剤の投与を、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定するために設定した。また、2008 年度版ガイドラインに準拠して、投与開始時の Hb 濃度を、HD 患者では 10 g/dL 未満、PD 患者及び ND 患者では 11 g/dL 未満に設定した。
- 5.2 貧血の成因は、腎性貧血のみでないことから、腎性貧血患者に限定するために設定した。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

- 5.3 国際予後スコアリングシステム (IPSS)⁸⁾ は、血球減少の系統数、骨髄中の芽球比率及び核型の異常が骨髄異形成症候群 (MDS) 患者の予後を反映することを示し、これら予後因子をスコア化することにより MDS 患者を 4 つのリスク群 (低リスク、中間-1 リスク、中間-2 リスク、高リスク) に分類したスコアリングシステムである (表 1)。国際共同第 II 相試験では、IPSS によるリスク分類の低リスク又は中間-1 リスクの患者を対象としていたことから、リスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していないため、設定した。

表 1. IPSS によるスコアリングシステム

) 配点				
	0	0.5	1	1.5	2
骨髄での芽球 (%)	< 5	5~10	—	11~20	21~30
核型	良好	中間	不良		
血球減少	0/1 系統	2/3 系統			

リスク群	点数	50%生存	25%AML 移行
低リスク	0	5.7 年	9.4 年
中間-1 リスク	0.5-1.0	3.5 年	3.3 年
中間-2 リスク	1.5-2.0	1.2 年	1.1 年
高リスク	≥ 2.5	0.4 年	0.2 年

核型：良好；正常、del (20q)、-Y、del (5q)、中間；その他、不良；複雑（3種類以上の異常）又は7番染色体の異常

血球減少：好中球減少<1800/ μ L、貧血：ヘモグロビン (Hb) <10g/dL、血小板減少<10 万/ μ L

- 5.4 国際共同第II相試験では、血清中エリスロポエチン（EPO）濃度に関して、国内外MDS治療ガイドライン^{9, 7, 10, 6, 11, 12)}を参考に500mIU/mL以下の患者を対象としていた。しかしながら、適切な投与対象は、血清中EPO濃度のみではなく、赤血球輸血量等も考慮して決定することが望ましいとするガイドライン^{9, 6)}も存在し、今後変遷しうると考えられることから、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うことを設定した。[V.3.(2)7の項参照]
- 5.5 本剤の臨床的意義はHb濃度の上昇による輸血の回避、輸血依存からの離脱及び輸血量の減少であることを踏まえ、本剤の投与を、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められ、輸血が必要とされる患者に限定するために設定した。

2.用法及び用量

〈腎性貧血〉

〈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）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）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）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）として、週1回15~60 μ gを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30~120 μ 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）として、週1回5~60 μ gを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持

されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回10~120 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）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）として、2週に1回0.5 µg/kg（最高30µg）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）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）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）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）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180µgとする。

<骨髄異形成症候群に伴う貧血>

通常、成人にはダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）として、週1回240 µgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

7.用法及び用量に関連する注意

<腎性貧血>

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）として、週 1 回 5～20 µg を静脈内投与する¹³⁾。

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

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）として、2 週に 1 回 5～30 µg を皮下又は静脈内投与する¹³⁾。

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

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 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）。

- ・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	15µg	10µg
3,000IU		15µg
4,500 IU	20µg	20µg
6,000 IU	30µg	30µg
9,000 IU	40µg	40µg
12,000 IU	60µg	60µg

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 µg/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	15µg
2	30µg
3	60µg
4	90µg
5	120µg
6	180µg

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

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

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

7.7 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で9 g/dL未滿を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240µgとする。

7.8 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること。 [17.1.7 参照]

〔解説〕

〈腎性貧血〉

7.1 腎性貧血での使用における本剤の目標ヘモグロビン（Hb）濃度は、日本透析医学会より公表される腎性貧血治療のガイドライン等の最新情報に従うことで差し支えないと判断し、「用法及び用量に関連する注意」に、「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。」と設定した。この設定の根拠となった臨床試験成績等を以下に示す。

1) 血液透析（HD）患者

「ネスプ静注用 10 µg シリンジ」他（ネスプ静注用）を申請した際に実施した国内臨床試験（成人）において、目標 Hb 濃度を 11.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下（治療 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下）と設定したところ、Hb 濃度は長期的に 11 g/dL 前後で推移し、13 g/dL までの安全性が確認された。また、ネスプ静注用臨床試験（成人）実施時における 2004 年版ガイドライン¹⁴⁾では、目標 Hb 濃度は 10～11 g/dL、活動性の高い比較的若年者では 11～12 g/dL が推奨されていたため、ネスプ静注用他では、HD 患者における貧血改善効果の目標 Hb 濃度は 11 g/dL 前後と設定した。

一方、減量・休薬基準（必要以上の造血作用）については、保存期慢性腎臓病（ND）患者を対象とした CHOIR 試験結果¹⁵⁾を考慮し、12 g/dL と設定した。しかし、CHOIR 試験の追加解析¹⁶⁾において、Hb 濃度と死亡、心筋梗塞、うっ血性心不全による入院又は脳卒中のいずれかの事象の発生割合に関連はなく、その発生割合に最も影響を与えたのは rHuEPO 製剤の用量であったとされている。すなわち、高い目標 Hb 濃度自体が予後悪化に影響を及ぼさないと結論付けられた。

また、2008 年版ガイドライン³⁾では、Hb 濃度 1 g/dL 程度は日常診療の変動範囲であるなどの理由から、減量・休薬の基準として 12 g/dL 超、活動性の高い比較的若年者においては 13g/dL 超が新たに設定された。

減量・休薬基準（必要以上の造血作用）については、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」を参照のこと。

2) ND 患者及び腹膜透析（PD）患者

ND 患者及び PD 患者を対象とした臨床試験（成人）を開始した当初、本邦において貧血治療ガイドラインは存在せず、rHuEPO 製剤の添付文書に記載された目標 Hb 濃度である 10g/dL 前後を基準に貧血治療が行われていた。一方、海外では「腎性貧血治療ガイドライン」^{17,18)}が公表されており、QOL や心機能の改善、腎機能低下の抑制に関する多くの報告を根拠として、透析施行の有無に関わらず同一の治療目標 Hb 濃度（2001 年版 KDOQI ガイドライン：11～12 g/dL）が設定されていた。これらを踏まえて目標 Hb 濃度を設定した第Ⅱ相試験（成人）の結果、Hb 濃度と有害事象の発現割合との間に明らかな関連性はなく、Hb 濃度 14.0 g/dL までの安全性について問題ないことが示されたため、それ以降の第Ⅲ相試験（成人）では目標 Hb 濃度を 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下と設定し、本剤の貧血改善維持効果を検討した。

このような背景のもと、ND 患者及び PD 患者を対象とした本剤の試験を実施した結果、本剤を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下又は静脈内投与することで、Hb 濃度を 12.0 g/dL 前後に維持できることが示された。

更に、ND患者を対象としたSCA09試験（成人）で、目標Hb濃度を11.0 g/dL以上13.0 g/dL以下に設定した本剤群と、目標Hb濃度を9.0 g/dL以上11.0 g/dL以下に設定したエポエチン アルファ群におけるQOL及び心機能を指標に高Hb濃度の有用性を検討した。

QOLについては、治験薬投与開始日（1回目）及び投与開始後12週（2回目）に実施したSF-36（Ver.2.0）及びFACIT Fatigue（Ver.4）を用いた評価結果を基に検討した。本剤群では2回目評価時にすべてのQOLスコアが上昇した。また、すべてのQOLスコアの変化量はエポエチン アルファ群と比較して高値を示し、特に活力については有意差（ $p=0.025$ ）が認められた。本剤群の2回目評価時のHb濃度は 11.75 ± 1.28 g/dL（平均値±標準偏差）であり、1回目の 9.15 ± 0.79 g/dL（平均値±標準偏差）に比較して有意に上昇しており、エポエチン アルファ群の2回目評価時のHb濃度 10.04 ± 0.99 g/dL（平均値±標準偏差）との比較においても有意に高値であった。

心機能は、治験薬投与開始日（1回目）及び投与開始後32週又は中止時（2回目）に実施した心エコー検査画像の計測結果から左室心筋重量係数（LVMI）などを算出し、検討した。本剤群では、LVMIは2回目計測時には1回目と比較して低下しており、変化量に有意差（ $p<0.001$ ）が認められたが、エポエチン アルファ群ではほとんど変動しなかった。また、本剤群における変化量にもエポエチン アルファ群と比較して有意差（ $p=0.009$ ）が認められた。本剤群の2回目計測時のHb濃度は 11.98 ± 1.17 g/dL（平均値±標準偏差）であり、1回目の 9.23 ± 0.79 g/dL（平均値±標準偏差）に比較して有意に上昇し、エポエチン アルファ群の2回目計測時のHb濃度 10.12 ± 0.97 g/dL（平均値±標準偏差）との比較においても有意に高値であった。

また、CHOIR試験の追加解析¹⁶⁾により、高い目標Hb濃度自体が予後悪化に影響を及ぼさないと結論付けられたため、2008年版ガイドライン³⁾では、本邦のすべてのND患者及びPD患者に対して目標Hb濃度の上限を12 g/dLに制限する根拠は薄いと見做され、13 g/dL（ただし、重篤な心・血管系疾患の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者では12 g/dL）を超える場合は減量・休薬を考慮することとされている。

減量・休薬基準（必要以上の造血作用）については、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」を参照のこと。

以上、目標Hb濃度については、今後も学会から公表されるガイドライン等の最新情報に従う必要があると考え、「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」とした。

7.2 小児の初回用量

成人におけるHD患者の初回用量は週1回20 µg、ND及びPD患者の初回用量は2週に1回30 µgと設定されていることから、成人の標準体重を60kgとすると、体重あたりの初回用量はそれぞれ週1回0.33 µg/kg、2週に1回0.5 µg/kgとなる。この体重あたりの用量を目安として、小児における体重幅を考慮し、被験者の体重10 kgごとに初回投与量（HD患者：週1回5～20 µg、ND及びPD患者：2週に1回5～30 µg）を設定し、小児を対象とした臨床試験を実施した¹³⁾。その結果、rHuEPO製剤未投与被験者のHb濃度上昇速度の平均値は0.256g/dL/週であり、Hb濃度上昇速度が2008年度版ガイドライン³⁾で新たな心血管系合併症発症のリスクに関して問題ないと考えられている0.5g/dL/週を超えていた被験者は1例（11.1%）、2004年版ガイドライン¹⁴⁾でリスク

に関して問題ないと考えられている 0.4g/dL/週を超えていた被験者は 2 例 (22.2%) であった。成人を対象とした国内臨床試験では、HD 被験者 (IV) 及び ND+PD 被験者 (IV 又は SC) の貧血改善効果において Hb 濃度上昇速度はそれぞれ 0.246 及び 0.217 g/dL/週、週あたりの Hb 濃度上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えていた被験者はそれぞれ 5 例 (12.8%) 及び 7 例 (6.3%)、0.4g/dL/週を超えた被験者の割合はそれぞれ 7 例 (17.9%) 及び 11 例 (9.8%) であり、小児と成人の結果に大きな差はなかった。

以上より、小児の貧血改善における初回用量を体重 10kg ごとに HD 患者は週 1 回 5～20µg、ND 及び PD 患者は 2 週に 1 回 5～30µg と設定した。

7.3 切替え初回用量

1) HD 患者及び PD 患者に対する静脈内投与について (成人)

ネスプ静注用第Ⅱ/Ⅲ相比較対照試験 (A03 : HD 患者)、第Ⅲ相長期投与試験 (A08 : HD 患者)、第Ⅲ相一般臨床試験 (A09 : PD 患者、A10 : HD 又は PD 患者) における被験者のうち rHuEPO 製剤投与被験者を対象に、rHuEPO 製剤から本剤へ切り替える場合の初回用量を決定した。対象とした被験者は、rHuEPO 製剤により安定した貧血治療が行われている被験者であり、切替え初回用量及び投与頻度は、それぞれの被験者における本登録直前の rHuEPO 製剤の投与量及び投与頻度に応じ決定した (表 2)。

表 2. 臨床試験における切替え表^{注)}

対象	rHuEPO 製剤		本剤	
	投与頻度	週あたりの投与量 (国際単位)	投与頻度	投与量 (µg)
HD	週 2～3 回	3000 未満	週 1 回	10
		3000～3750 未満		15
		3750～5250 未満		20
		5250～7500 未満		30
		7500～9000		40
	週 1 回	750	2 週に 1 回	10
		1500		15
		2250		20
		3000		30
				60
PD	週 1 回	6000	2 週に 1 回	60
	2 週に 1 回	3000		30
		4500		40
		6000		60

注) 本切替え表に示した本剤投与量は、本剤臨床試験における投与量であり、承認された切替え用量と異なる場合があることに注意すること。

全被験者の平均 Hb 濃度は、投与開始第 1 週目 10.42 g/dL から第 3 週目 10.56 g/dL、第 5 週目 10.75 g/dL と、本剤へ切替え後も平均 Hb 濃度が維持されることが確認された。また、いずれの投与頻度 (週 1 回又は 2 週に 1 回) で開始した場合においても、本剤へ切替え後、平均 Hb 濃度が維持されることが確認された。なお、平均 Hb 濃度は、適宜投与量を調整することにより投与期間中 11 g/dL 前後を維持し長期にわたり安定した推移を示した。

投与開始時の投与頻度が週 1 回又は 2 週に 1 回における 1 回あたりの投与量構成比率は、週 1 回又は 2 週に 1 回において、ともに、投与期間中 80%以上の被験者で投与開始時と同様に 10～40 µg 又は 10～60 µg が投与された。ただし、週 1 回 10 µg で投与開始した被験者の投与終了時又は中止時 (A08 は第 28 週目又はそれ以前の中止時) の週あたりの投与量の平均値は 14.7 µg、2 週に 1 回 10 µg で投与開始した被験者の投与終了時又は中

止時（A08 は第 28 週目又はそれ以前の中止時）の週あたりの投与量の平均値は 14.0 µg と、投与開始時の投与量が低い被験者の投与量は増加の割合が大きかったことから、それぞれ投与開始量を 15 µg として問題ないと考えられた。なお、性別、年齢、体重、原疾患、透析方法、透析歴等の部分集団解析も合わせて検討したが、顕著な差は認められなかった。

以上、rHuEPO 製剤の投与を受け、貧血改善効果が維持されている腎性貧血患者においては、rHuEPO 製剤の投与量及び投与頻度に応じ決定した本剤初回用量、投与頻度により切り替えが可能であり、適宜投与量を調整することにより、投与期間中 Hb 濃度を 11g/dL 前後に維持することが可能であった。また、安全性にも問題は認められなかった。

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

2) PD 及び ND 患者に対する皮下投与又は静脈内投与について（成人）

ND 患者における rHuEPO 製剤から本剤へ切り替える被験者での本剤の切替え初回用量の妥当性を SCA06 試験で検討した。本試験では、rHuEPO 製剤の投与を受けている ND 患者を対象に、rHuEPO 製剤と本剤の換算比率（200 : 1）を基に試験開始前の rHuEPO 製剤の投与量から本剤の切替え初回用量（表 3）を算出し、該当する用量の本剤の 2 週に 1 回皮下投与を開始した。投与開始後、目標 Hb 濃度（11.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を維持するように適宜投与量を調整し、22～24 週間投与した。

表 3. 臨床試験における本剤切替え初回用量表

治験開始前	治験期間中			
仮登録直前の rHuEPO 製剤投与量		ベースライン期間（-4 週及び-2 週） の rHuEPO 製剤投与量		本剤の初回用量
6000 IU/2 週	⇒	6000 IU/2 週	⇒	30 µg/2 週
9000 IU/2 週	⇒	9000 IU/2 週	⇒	45 µg/2 週
12000 IU/2 週	⇒	12000 IU/2 週	⇒	60 µg/2 週

本試験で設定した本剤の切替え初回用量で投与を開始することにより、切替え後に Hb 濃度は漸増したが、急激な変動ではなく、投与期間中はほぼ目標 Hb 濃度内で維持できることが示された。また、60µg に切り替えた 19 例中 1 例で切替え直後に週あたりの Hb 濃度上昇速度が 0.4g/dL/週を超えたが安全性に問題はなかった。なお、その他の被験者では過度な Hb 濃度の上昇は認められなかった。

週あたりの本剤投与量の平均値は、投与終了（中止）時には開始用量と比較してわずかに減少したものの、顕著な変動ではなかった。

以上の結果から、rHuEPO 製剤によって貧血改善が得られている ND 患者に対して、切替え前の rHuEPO 製剤の投与量に応じて、200 : 1 の換算比率で算出した本剤の切替え初回用量で本剤の投与を開始することは妥当であると考えられた。

ネスプ静注用では、rHuEPO 製剤が投与されている HD 患者及び PD 患者に対し、切替え前の rHuEPO 製剤の投与量から算出した本剤の切替え初回用量を静脈内投与することとなっている。当該切替え表も、切替え前の rHuEPO 製剤の投与量に 200 : 1 の換算比率を適用して本剤の切替え初回用量を算出している。今回の SCA06 試験の結果から、ND 患者においても切替え前の rHuEPO 製剤の投与量に応じて、200 : 1 の換算比率で算出した本剤の切替え初回用量で本剤の投与を開始することの妥当性が確認できたことから、ND 患者にも当該切替え表を適用することに問題はないと判断した。また、rHuEPO 製剤からの切替えによる検討ではないが、本剤の皮下投与と静脈内投与に効果の差が認めら

れなかったことから、ND 患者及び PD 患者に当該切替え表から算出した本剤の切替え初回用量を皮下又は静脈内投与することは妥当であると判断した。

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

3) 小児患者について

成人における切替え投与量表を参考として、切替え前の rHuEPO 製剤投与量ごとに小児における初回投与量 (10~60 µg) を設定し、臨床試験を実施した。その結果、rHuEPO 製剤投与被験者の切替え後 2 週間及び 4 週間の Hb 濃度変化量の平均値は 0.068 g/dL/週及び 0.146 g/dL/週であり、Hb 濃度の急激な変動は認められなかった。成人を対象とした国内臨床試験 (SCA06 試験) では、ND 被験者 (SC) の rHuEPO 製剤からの切替え後 2 週間及び 4 週間の Hb 濃度変化量の平均値は 0.20 g/dL/週及び 0.121 g/dL/週であり、小児と成人の結果に大きな差はなかった。したがって、小児の rHuEPO 製剤からの切替えにおける初回用量を切替え前の rHuEPO 製剤投与量ごとに設定 (10~60 µg) することは妥当であると判断した。

なお、成人を対象とした国内臨床試験での 1 回あたりの最高投与量が 180µg であり、これ以上の用量の投与経験がないことから、成人の標準体重を 60 kg とした場合の投与量である 1 回 3 µg/kg (180 µg/60 kg) を小児における臨床試験の投与量上限と設定した。したがって、小児において 1 回 3 µg/kg を超える用量の投与経験はないことから、この用量を超えて投与する場合、慎重に投与量を決定する旨を「用法及び用量に関連する注意」に記載した。

7.4 投与量調節

1) HD 患者及び PD 患者に対する静脈内投与について (成人)

ネスプ静注用第Ⅲ相長期投与試験 (A05 : HD 患者、A08 : HD 患者) 及び第Ⅲ相一般臨床試験 (A09 : PD 患者、A10 : HD 又は PD 患者) の計 4 試験から、本剤の維持用量を決定した。被験者の平均 Hb 濃度は、目標 Hb 濃度に到達後、本剤の投与量を適宜調整することにより、11g/dL 前後を維持し長期にわたり安定した推移を示した。また、目標 Hb 濃度 (11.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) 維持率は、投与開始とともに上昇し、投与期間中 40%前後を推移した。治療 Hb 濃度 (10.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満) 維持率では、投与期間中 90%前後と高値を推移した。週あたりの平均投与量は、投与期間中 25 µg/週前後と安定した推移を示した。また、使用された最高用量は 180 µg であった。これらの成績ならびに本剤が持続型赤血球造血刺激因子製剤であることを鑑み、貧血症状の程度、年齢等により投与間隔を変更せずに投与量を調整する際の参考として、「用法及び用量に関連する注意」の「投与量調整」(静脈内投与時の投与量調整表) の記載を設定した。

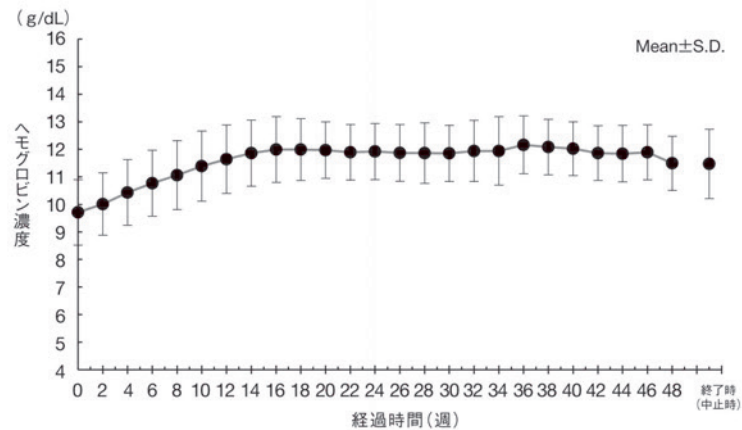
2) PD 及び ND 患者に対する皮下投与又は静脈内投与について (成人)

ND 患者及び PD 患者の維持投与期における本剤の用法・用量は、ND 患者を対象とした反復投与試験 (SCA08、SCA09 : 皮下投与、IVA14 : 静脈内投与)、PD 患者を対象とした反復投与試験 (SCA10 : 皮下投与、IVA11 : 静脈内投与) の結果から設定した。これらの試験の成績を併合した結果、Hb 濃度は投与開始後に上昇して、その平均値は 8 週に目標 Hb 濃度 (11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下) に到達し、14 週以降は大きな変動はみられず、試験期間を通じて 12.0 g/dL 前後で推移した (図 1)。目標 Hb 濃度維持割合は、10 週に 50%、12 週に 60%を超え、18 週以降は 70%前後で推移した。また、投与経路別 (皮

皮下投与及び静脈内投与) に同様の検討を実施した結果、投与経路による本剤の貧血改善維持効果に顕著な影響は認められなかった。

皮下投与時の投与量調整については、ND 患者及び PD 患者を対象に実施した臨床試験において、本剤は 2 週に 1 回投与では 60 μ g が最も多く投与され、30~120 μ g が約 90% の被験者に投与されており、4 週に 1 回投与では 120 μ g が最も多く投与され、60~180 μ g が約 90% の被験者に投与されていた。両投与頻度の合計では 30、60、90、120 及び 180 μ g の延べ投与回数が全体の約 95% を占めていた。これらの成績並びに本剤が持続型赤血球造血刺激因子製剤であることを鑑み、貧血症状の程度、年齢等により投与間隔を変更せずに投与量を調整する際の参考として、「用法及び用量に関連する注意」の「投与量調整」(皮下投与時の投与量調整表) の記載を設定した。なお、ND 患者に対する静脈内投与時の投与量調整については HD 患者及び PD 患者と同じ設定とした。

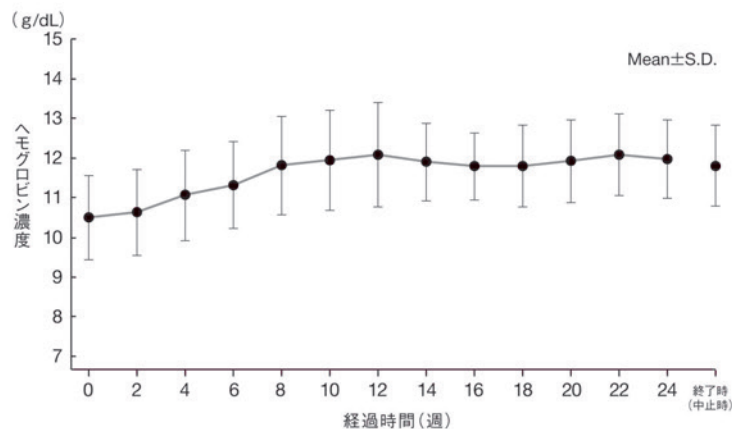
図 1 PD 及び ND 患者 (成人) におけるヘモグロビン濃度推移



3) 小児患者について

成人における投与量調整表を参考として、小児における維持投与量を 5~180 μ g に設定し、臨床試験を実施した。その結果、Hb 濃度は目標 Hb 濃度到達後に目標 Hb 濃度の範囲でほぼ一定に推移し、目標 Hb 濃度維持割合も大きな変動はなくほぼ一定の割合で推移した (図 2)。また、本剤の週あたりの投与量も顕著な変動は認められず、ほぼ一定に推移した。

図 2 小児患者におけるヘモグロビン濃度推移



したがって、小児の貧血改善維持における維持投与量を 5～180 µg に設定することは妥当であると判断した。推奨維持投与量（HD 患者：週 1 回 5～60 µg、ND 及び PD 患者：2 週に 1 回 5～120 µg）の上限は成人を対象とした国内臨床試験と同様とし、下限は年齢及び体重を考慮して、最低用量である 5 µg とした。

なお、成人を対象とした国内臨床試験での 1 回あたりの最高投与量が 180µg であり、これ以上の用量の投与経験がないことから、成人の標準体重を 60 kg とした場合の投与量である 1 回 3µ g/kg（180 µg/60 kg）を小児における臨床試験の投与量上限と設定した。したがって、小児において 1 回 3 µg/kg を超える用量の投与経験が少ないことから、この用量を超えて投与する場合、慎重に投与する旨を「用法及び用量に関連する注意」に記載した。

<追記：2019 年 4 月改訂時（自主改訂）>

製造販売後調査において小児の腎性貧血に対する使用経験が蓄積されたことから、小児の腎性貧血に対する使用経験の記載を一部改訂した。

7.5 投与間隔変更時

1) HD 患者※（成人）

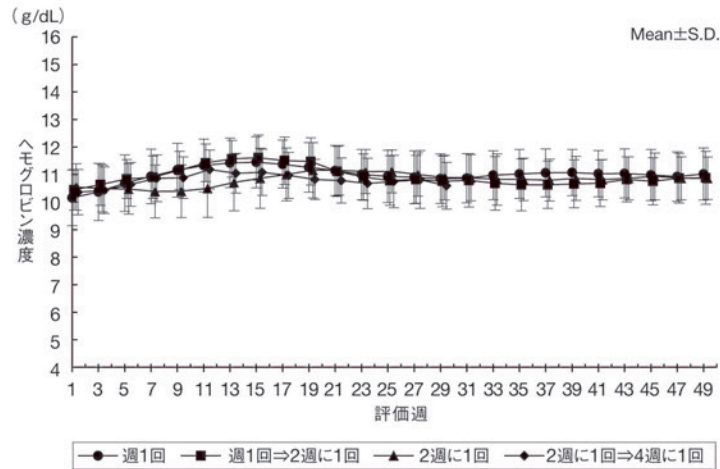
ネスブ静注用第Ⅲ相長期投与試験（A05、A08）及び第Ⅲ相一般臨床試験（A09、A10）の計 4 試験の成績を基に、本剤の投与頻度別の維持用量については、以下の 4 グループに分類し検討した。

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

いずれの投与頻度においても平均 Hb 濃度は、投与後目標 Hb 濃度に到達し、その後、11g/dL 前後を維持し、長期間にわたり安定した推移を示した（図 3）。

※ネスブ静注用の申請資料における PD 患者を対象に本剤を静脈内投与した第Ⅲ相一般臨床試験（A09）、HD 患者及び PD 患者に本剤を静脈内投与した試験（A10 試験）の成績を含む。

図3 透析患者（成人）における投与頻度別のヘモグロビン濃度の推移



投与頻度変更時点を0週として、平均Hb濃度及び週あたりの平均投与量について検討した。その結果、平均Hb濃度は、いずれの投与頻度においても変更前後で大きな変動はなく、治験期間中11 g/dL前後を推移した。投与頻度を変更する場合は頻度変更直前の投与量の倍量を初回用量とし、その後、用量調整することにより、頻度変更前の週あたりの投与量を維持しつつ、Hb濃度を11 g/dL前後に推移させることが可能であった。また、1回あたりの投与量は、投与頻度が週1回では10~40 µg、2週に1回では20~80 µg、4週に1回では40~160 µgの用量範囲で適宜増減することにより、Hb濃度11 g/dL前後に維持することが可能であった。なお、週あたりの平均投与量も、変更前後で大きな差は認められず、治験期間中20~30 µgを推移した。

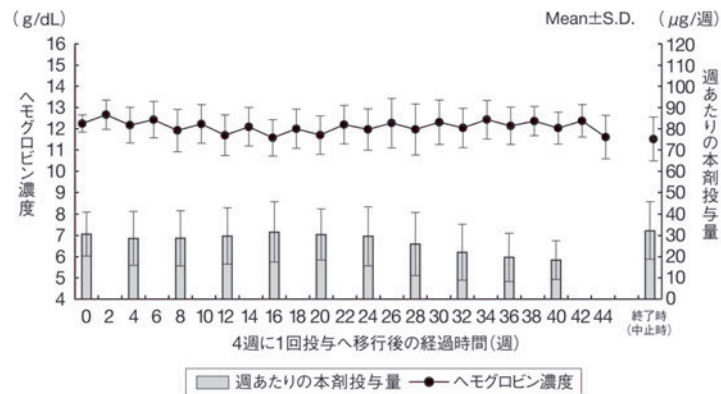
これらの成績並びに投与頻度を変更する際には、Hb濃度を慎重に観察することが必要と考えられることから、「用法及び用量に関連する注意」の「投与間隔変更時」の記載を設定した。

2) PD及びND患者（成人）

ND患者及びPD患者の維持投与期における本剤の用法及び用量は、ND患者を対象とした反復投与試験(SCA08、SCA09、IVA14)、PD患者を対象とした反復投与試験(SCA10、IVA11)の結果から設定した。いずれの試験においても、投与頻度変更条件を満たした被験者では4週に1回投与に移行可能としており、投与期間中に約70%の被験者が4週に1回投与へ移行した。移行した被験者ではHb濃度に顕著な変動は認められず、移行時のHb濃度を12.0 g/dL前後で維持できることが示された(図4)。移行時の週あたりの本剤の投与量は 30.66 ± 10.37 µg/週(平均値±標準偏差)であった。移行後も週あたりの本剤の投与量の平均値に顕著な変動は認められず、30 µg/週前後で推移した。

これらの成績並びに投与頻度を変更する際には、Hb濃度を慎重に観察することが必要と考えられることから、「用法及び用量に関連する注意」の「投与間隔変更時」の記載を設定した。

図4 4週に1回投与へ移行したPD及びND患者（成人）におけるヘモグロビン濃度及び週あたりの本剤投与量の推移



3) 小児患者

HD患者については80 µg以下の同一の投与量でHb濃度が目標Hb濃度の範囲内で安定した推移を示した場合には週1回投与から2週に1回投与へ、PD又はND患者については120 µg以下の同一の投与量でHb濃度が目標Hb濃度の範囲内で安定した推移を示した場合には2週に1回投与から4週に1回投与へ、本剤の投与頻度を変更することを可とし、臨床試験を実施した。本剤が投与された31例のうちPD又はND患者11例(35.5%)がこの条件に合致し、本剤の投与頻度が2週に1回投与から4週に1回投与に変更された。HD患者では本剤の投与頻度を変更した被験者は認められなかった。

投与頻度変更時のHb濃度は 12.1 ± 0.3 g/dLであり、中央値、最小値及び最大値はそれぞれ12.2、11.7及び12.7 g/dLであった。変更後、Hb濃度の平均値に大きな変動は認められず、12g/dL前後(11.4~12.9 g/dL)で推移した。また、投与頻度変更時の週あたりの本剤投与量の平均値は 11.8 ± 8.1 µg/週であり、その後も大きな変動は認められず、10.0~12.0 µg/週の範囲でほぼ一定に推移した。投与頻度変更時には11例すべての被験者で目標Hb濃度の範囲内だったが、変更後2週には4例(36.4%)でHb濃度が目標Hb濃度の上限である13.0 g/dLを上回ったため、目標Hb濃度の維持割合は63.6%となり、その後は50.0~100.0%の範囲で推移した。変更後4週以降、目標Hb濃度の上限を上回った被験者数は、変更後10週に1例のみ認められた。また、Hb濃度が目標Hb濃度の下限である11.0g/dLを下回った被験者が変更後8週に2例(20.0%)認められた。その後も変更後16週まで目標Hb濃度の下限を下回った被験者がそれぞれの時点において1又は2例認められた。

以上の通り、投与頻度を変更しても、Hb濃度推移、目標Hb濃度維持割合、週あたりの本剤投与量に顕著な変動は認められず、ほぼ一定に推移したことから、貧血改善が維持されている場合には投与頻度を変更することは妥当であると判断した。投与頻度変更時の推奨維持投与量は、投与頻度変更前の倍量としたが、成人を対象とした国内臨床試験と同様に上限は180 µgと設定した。

<骨髓異形成症候群に伴う貧血>

7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用については、国内における使用経験はなく、有効性及び安全性が確立されていないため設定した。

- 7.7 必要以上の造血作用（Hb 濃度の過度な上昇）は、血栓症・塞栓症等の発現リスク等を高める可能性があるため、国際共同第Ⅱ相試験における投与量調整の方法を参考に、減量又は増量の適切な処置を速やかに講じられるよう設定した。
- 7.8 国際共同第Ⅱ相試験では、本剤 240 µg を週 1 回、16 週間投与した時点で有効性が認められなかった場合は投与中止しており、そのような患者において、17 週以上投与した際の有効性及び安全性を検討していないため設定した。

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

【腎性貧血】

資料	phase	対象	試験番号	有効性	安全性	概要
評価	第Ⅰ相	HD	A01	—	○	薬物動態及び安全性の検討
	第Ⅱ相	HD	A02	○	○	有効性（用量反応性）及び安全性の検討
	第Ⅱ/Ⅲ相	HD	A03	○	○	有効性（同等性）及び安全性の検討
	第Ⅰ相	HD	A04	—	○	薬物動態及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HD	A05	○	○	有効性及び安全性の検討
	第Ⅰ相	HD	A06	—	○	薬物動態及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HD	A07	○	○	有効性及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HD	A08	○	○	有効性及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HD	A09	○	○	有効性及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HD/PD	A10	○	○	有効性及び安全性の検討
	第Ⅰ相	PD	SCA01	—	○	薬物動態及び安全性の検討
	第Ⅰ相	ND	SCA02	—	○	薬物動態及び安全性の検討
	第Ⅱ相	HV	SCA03	—	○	生物薬剤学的特性の相違及び安全性の検討
	第Ⅱ相	HV	SCA04	—	○	生物学的同等性及び安全性の検討
	初期 第Ⅱ相	ND	SCA05	○	○	初期用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	初期 第Ⅱ相	ND	SCA06	○	○	切替え初回用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	後期 第Ⅱ相	ND	SCA07	○	○	初期用量及び安全性の検討
	第Ⅲ相	ND	SCA08	○	○	長期投与時の目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第Ⅲ相	ND	SCA09	○	○	長期投与時の目標ヘモグロビン濃度維持効果、目標ヘモグロビン濃度の有用性及び安全性の検討
	第Ⅲ相	PD	SCA10	○	○	初期用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第Ⅲ相	ND	SCA11	○	○	rHuEPO 製剤との貧血治療効果の同等性比較、初期用量及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HV	SCA101	—	○	生物学的同等性及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HV	SCA102	—	○	生物学的同等性及び安全性の検討
	第Ⅲ相	PD	IVA11	○	○	初期用量、長期投与時の目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HD	IVA12	○	○	初期用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第Ⅲ相	ND	IVA13	—	○	薬物動態及び安全性の検討

資料	phase	対象	試験番号	有効性	安全性	概要
評価	第Ⅲ相	ND	IVA14	○	○	初期用量、目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討
	第Ⅲ相	HV	201	—	○	生物学的同等性及び安全性の検討
	第Ⅲ相	小児CKD	301	—	○	薬物動態及び安全性の検討
	第Ⅲ相	小児CKD	302	○	○	長期投与時の目標ヘモグロビン濃度維持効果及び安全性の検討

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

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

資料	phase	対象	試験番号	有効性	安全性	概要
評価	第Ⅱ相*1	MDS*2	401	○	○	有効性、安全性及び薬物動態の検討
	第Ⅱ相*3	MDS*2	207	○	○	有効性、安全性の検討

MDS：骨髄異形成症候群、○：解析対象とするデータ

*1：実施国（日本、韓国）、*2：IPSSによるリスク分類の低リスク又は中間-1リスク

*3：実施国（米国）

(2) 臨床効果：

有効性及び安全性に関する試験

1. 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験（血液透析患者）

血液透析患者 121 例（本剤 61 例、エポエチンアルファ 60 例）を対象に、本剤（週 1 回 10～60 µg）又はエポエチンアルファ（週 2～3 回 750～4,500IU）を適宜増減しながら 28 週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週 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¹⁹⁾。

副作用発現頻度は本剤投与群で 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。本剤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。

19) 保利敬ほか：腎と透析. 2007; 62: 679-691

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、本剤を週 1 回～2 週に 1 回 10～120 µg の用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は 11.0 g/dL 前後を推移した²⁰⁾。

副作用発現頻度は 32.4%（166/513 例）であった。主な副作用は、高血圧 10.3%（53/513 例）、血圧上昇 5.5%（28/513 例）、動静脈瘻部位合併症 4.7%（24/513 例）、動静脈瘻閉塞 2.7%（14/513 例）、頭痛 1.8%（9/513 例）及び脳梗塞 1.2%（6/513 例）であった。

【承認された用法及び用量】

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

20) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2007; 11: 220-226 (PMID:17498005)

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（本剤及びエポエチン アルファ各 50 例）を対象に、本剤（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、本剤の 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²¹⁾。

副作用発現頻度は本剤投与群で 16.0%（8/50 例）であった。本剤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。

21) 林晃正ほか：腎と透析. 2010; 68: 931-945

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、本剤を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 46～48 週間皮下投与した。投与量は、60、90、120 又は 180 μ g で適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14 週以降はほぼ 12.0 g/dL で推移した²²⁾。

副作用発現頻度は 20.5%（33/161 例）であった。主な副作用は、高血圧 6.8%（11/161 例）及び血圧上昇 5.0%（8/161 例）であった。

【承認された用法及び用量】

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

22) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2011; 15: 431-440 (PMID:21974695)

5. 国内第Ⅲ相試験（腹膜透析患者）

腹膜透析患者 146 例を対象に、本剤を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 26～28 週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120 又は 180 μ g で適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した²³⁾。

各試験の副作用発現頻度は以下のとおりであった。

- ・国内第Ⅲ相試験（皮下投与）の副作用発現頻度は 24.0%（23/96 例）であった。主な副作用は、高血圧 11.5%（11/96 例）、血圧上昇及び好酸球数増加 各 2.1%（2/96 例）であった。
- ・国内第Ⅲ相試験（静脈内投与）の副作用発現頻度は 20.0%（10/50 例）であった。主な副作用は、血圧上昇 6.0%（3/50 例）及び高血圧 4.0%（2/50 例）であった。

【承認された用法及び用量】

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

23) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果（第Ⅲ相）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.3.3.3.3）

6. 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、本剤を 5~180 µg 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 回又は 2 週に 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 12.0 g/dL で推移した¹³⁾。

なお、副作用の発現は認められなかった。

13) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 634-641 (PMID:24013765)

7. 国際共同臨床試験（骨髄異形成症候群患者）

IPSS によるリスク分類の低リスク又は中間-1 リスクに分類され、血清中エリスロポエチン濃度が 500 mIU（国際単位）/mL 以下を示す輸血依存^{注1)}の骨髄異形成症候群患者 52 例（日本人 31 例）を対象に本剤 60、120 又は 240µg を週 1 回、48 週間^{注2)}皮下投与し、本剤投与開始後 16 週時点の有効性を評価した^{注3)}。その結果、有効性評価症例 50 例のうち、60 µg 群の 17 例中 11 例（64.7%）、120 µg 群の 18 例中 8 例（44.4%）、240µg 群の 15 例中 10 例（66.7%）に赤血球メジャー反応^{注4)}又は赤血球マイナー反応^{注5)}が認められた²⁴⁾。

副作用発現頻度は 25.0%（13/52 例）であった。主な副作用は、葉酸欠乏 3.8%（2/52 例）であった。[5.4、7.8、8.12 参照]

注 1) 過去 112 日間で、輸血（ヘモグロビン濃度が 9.0 g/dL を超えて実施された輸血を除く）していない最長期間が 56 日未満

注 2) 240µg 群において、本剤投与開始後 16 週時点で有効性が認められなかった場合は投与中止、その他の投与群においては投与量を増量

注 3) 目標ヘモグロビン濃度は、血液製剤の使用指針（改定版）（厚生労働省医薬食品局血液対策課、2005 年）を参考に 10.0g/dL と設定し、9.0~11.0 g/dL を維持することを目的に、11.0 g/dL を超えた場合には休薬

注 4) 本剤投与期間中に、連続 56 日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず、当該期間の最高ヘモグロビン濃度が本剤投与開始時ヘモグロビン濃度に比べて 1.0 g/dL 以上増加

注 5) 本剤投与期間中の連続 56 日間の輸血量が本剤投与開始前 56 日間に比べて 50% 以上減少

【承認された用法及び用量】

骨髄異形成症候群患者では、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 240µg を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

24) 社内資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験（2014 年 12 月 18 日承認、CTD2.7.6.1）

(3) 臨床薬理試験：

● 忍容性試験

【血液透析患者】（A01・A04 試験）^{25, 26)}

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

副作用は 40 μ g で 1 例 (2.5%) に、血圧上昇及び頭痛 NOS が認められたが、いずれも軽度であった。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

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

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

【承認された用法及び用量】

成人：血液透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を週 1 回 20 μ g 静脈内投与する。エリスロポエチン (エポエチン アルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量として、通常、成人には本剤を週 1 回 15～60 μ g 静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を週 1 回 15～60 μ g 静脈内投与し、週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、通常、成人には 2 週に 1 回 30～120 μ g を静脈内投与することができる。

25) 菅原ほか：腎と透析. 2007; 63: 625-631

26) 社内資料：血液透析患者を対象とした長期投与臨床薬理試験 (2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.6.2.4)

【保存期慢性腎臓病患者／腹膜透析患者】(SCA02・IVA13／SCA01 試験) ^{27, 28)}

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

副作用は 40 μ g で 8 例中 1 例 (12.5%) に好酸球数増加及び痒疹 NOS が認められ、90 μ g で 8 例中 1 例 (12.5%) に血中アルカリホスファターゼ NOS 増加が認められたが、いずれの事象も処置なしで回復・消失又は軽快した。また、重篤な有害事象は 20 μ g で 8 例中 1 例 (12.5%) に動静脈瘻血栓症が認められたが、因果関係は否定された。なお、死亡に至った有害事象は認められなかった。

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

副作用は 180 μ g で 7 例中 1 例 (14.3%) に血中尿酸増加が認められたが、軽度であり、処置なしで回復した。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

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

副作用は 40 μ g で 8 例中 1 例 (12.5%) に注射部位疼痛が認められ、90 μ g で 8 例中 2 例 (25.0%) に耳鳴、血圧低下、発熱及び血圧上昇が認められたが、いずれの事象も軽

度であり、処置なしで回復した。なお、死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。

【承認された用法及び用量】

成人：保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を2週に1回30 μ g皮下又は静脈内投与する。エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量として、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 μ g皮下又は静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を2週に1回30～120 μ g皮下又は静脈内投与し、2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、通常、成人には4週に1回60～180 μ gを皮下又は静脈内投与することができる。

27) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010; 68: 111-120

28) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010; 68: 121-126

●QT/QTc 評価試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：

【血液透析患者】

初回用量

1. 第Ⅱ相臨床試験（無作為化オープン用量反応群間比較試験：A02 試験）^{29, 30)}

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

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

<評価項目（有効性）>

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

【承認された用法及び用量】

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

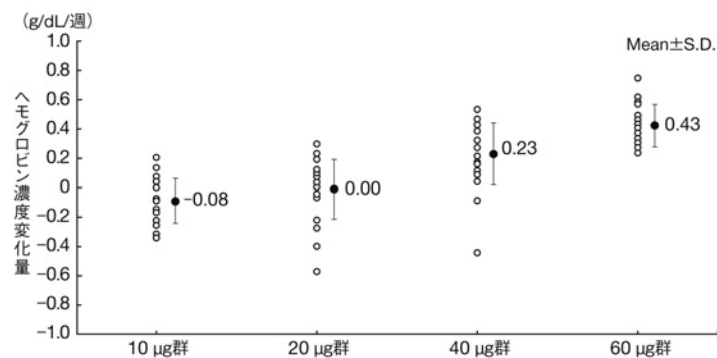
(3) 試験成績

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

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

週あたりのヘモグロビン濃度変化量（平均値±標準偏差）はそれぞれ-0.08±0.15、+0.00±0.20、+0.23±0.21、及び+0.43±0.14g/dL/週であり、10、20 µg群に比べ40及び60 µg群において有意（ $p < 0.001$: Tukeyの多重比較）な変化（貧血改善効果）が認められた。

本剤投与開始前に対する投与終了時又は中止時の
週あたりのヘモグロビン濃度変化量³⁰⁾



本剤投与開始第2週目に対する投与終了時又は中止時のヘモグロビン濃度変化量は、平均値でそれぞれ-0.05、+0.03、+0.29、及び+0.47 g/dL/週であった。因果関係が否定できない有害事象は、103例中40例（38.8%）に認められた。事象名別では、倦怠感12例（11.7%）、血圧上昇5例（4.9%）、頭痛NOS3例（2.9%）、高血圧増悪3例（2.9%）の順に発現率が高かった。投与群別では、10 µg群：26例中9例（34.6%）、20 µg群：26例中6例（23.1%）、40 µg群：25例中10例（40.0%）及び60 µg群：26例中15例（57.7%）であった。発現率に関して、4群間で有意な差は認められなかった（ $p = 0.081$: Fisher's Exact Test、 $p = 0.043$: Cochran-Armitage検定）。

本試験では、死亡に至った有害事象の発現は認められなかった。また、因果関係が不明で重篤な有害事象は、60 µg群の26例中1例（3.8%）に脳梗塞が認められた。脳梗塞発現症例については、初回1回投与で発現しており、患者背景に「年齢、原疾患、合併症」などの脳梗塞発症の危険因子を持っており、偶発症と考えられるが、完全に否定する根拠が無いため否定されなかった。また他院へ入院することとなったため、本剤の投与は中止され、その後、発現時に認められた右片麻痺は消失した。

29) 川西秀樹ほか：腎と透析. 2007; 62: 349-361

30) 社内資料：血液透析患者を対象とした用量反応試験（2007年4月18日承認、CTD2.7.6.2.2）

【保存期慢性腎臓病患者】

初回用量

1. 後期第Ⅱ相臨床試験（保存期慢性腎臓病患者を対象とした初回用量設定比較試験：SCA07 試験）^{31, 32)}

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

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

<主要評価項目>

- ・ヘモグロビン濃度上昇速度（g/dL/週）

<副次評価項目>

- ・目標ヘモグロビン濃度到達割合
- ・目標ヘモグロビン濃度到達期間

【承認された用法及び用量】

成人：保存期慢性腎臓病患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を 2週に 1回 30µg 皮下又は静脈内投与する。エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量として、通常、成人には本剤を 2週に 1回 30～120µg 皮下又は静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を 2週に 1回 30～120µg 皮下又は静脈内投与し、2週に 1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1回投与量の 2倍量を開始用量として、4週に 1回投与に変更し、通常、成人には 4週に 1回 60～180µg を皮下又は静脈内投与することができる。

(3) 試験成績

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

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

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

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

因果関係が否定できない有害事象は30 µg群群で43例中11例（25.6%）、60 µg群で42例中20例（47.6%）、90 µg群で43例中20例（46.5%）、エポエチンアルファ群で43例中13例（30.2%）に認められた。5%以上の被験者に認められた事象は30 µg群では「血圧上昇」が5例（11.6%）、「高血圧」が3例（7.0%）、60 µg群では「血圧上昇」が10例（23.8%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」が3例（7.1%）、90 µg群では「高血圧」が5例（11.6%）、「血中乳酸脱水素酵素増加」及び「血圧上昇」がそれぞれ3例（7.0%）、エポエチンアルファ群では「高血圧」が5例（11.6%）であった。

本試験では死亡した症例は認められなかった。また、因果関係が否定できない重篤な有害事象は、30 µg群で「慢性腎不全」が1例（2.3%）、90 µg群で「発熱」、「肝機能異常」、「血圧上昇」、「低ナトリウム血症」及び「脳梗塞」（「発熱」と「肝機能異常」は同一症例）が各1例（2.3%）、エポエチンアルファ群では「一過性脳虚血発作」が1例（2.3%）であった。

31) Hirakata H, et al. : Clinical & Experimental Nephrology. 2010; 14: 28-35 (PMID:19763743)

32) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした用量設定比較試験（後期第Ⅱ相）（2010年4月16日承認、CTD2.7.6.8）

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

初期第Ⅱ相試験（保存期慢性腎臓病患者を対象としたヘモグロビン濃度維持効果の検討：SCA06 試験）^{33, 34)}

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

ベースライン期間中はヒトエリスロポエチン製剤 6,000、9,000 又は 12,000 IU のいずれかを 2 週に 1 回皮下投与した。各症例の試験開始前及びベースライン期間中のヒトエリスロポエチン製剤の投与量から、本剤の初回投与量を 30、45 又は 60 µg と決定し、2 週に 1 回皮下投与を開始した。投与開始後、目標ヘモグロビン濃度（11.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に到達した場合又は既に到達していた場合は、ヘモグロビン濃度の推移に応じて投与量を 15～180 µg の範囲で適宜調整を行った。投与開始 4 週以降において、目標ヘモグロビン濃度未達の場合は、直近の 4 週間あたりのヘモグロビン濃度の上昇に応じて用量調整を行った（ステップ 1）。さらに、ヘモグロビン濃度が維持できている患者には、30～180µg を 4 週に 1 回皮下投与した（ステップ 2）。投与期間はステップ 1、ステップ 2 合わせて 22～24 週間とした。

<評価項目（有効性）>

- ・ 目標ヘモグロビン濃度維持効果
- ・ 目標ヘモグロビン濃度維持に必要な投与量
- ・ ヘモグロビン濃度変化量

【承認された用法及び用量】

成人：保存期慢性腎臓病患者では、エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量として、通常、成人には本剤を 2 週に 1 回 30～120µg 皮下又は静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を 2 週に 1 回 30～120µg 皮下又は静脈内投与し、2 週に 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回投与量の 2 倍量を開始用量として、4 週に 1 回投与に変更し、通常、成人には 4 週に 1 回 60～180µg を皮下又は静脈内投与することができる。

(3) 試験成績

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

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

準偏差)、中央値は 30.0 µg/2 週 (最小値 15 µg/2 週、最大値 150 µg/2 週) であった。

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

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

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

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

副作用は 28 例中 8 例 (28.6%) に認められた。その内訳は、「血圧上昇」が 4 例 (14.3%)、「高コレステロール血症」「頭痛」「ラクナ梗塞」「血小板減少症」「動悸」及び「血中乳酸脱水素酵素増加」が各々 1 例 (3.6%) であった。

死亡及び重篤な副作用症例は認められなかった。

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

33) 西慎一ほか：腎と透析. 2010; 68: 284-294

34) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象としたヘモグロビン濃度維持効果の検討 (初期第 II 相試験) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.7)

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

【血液透析患者】

1. 第Ⅲ相臨床試験（血液透析患者を対象とした貧血改善用量検討試験：A07 試験）³⁵⁾

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

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

<主要評価項目（抜粋）>

- ・ 治験薬投与開始時から投与後 4 週までのヘモグロビン濃度上昇速度
- ・ 目標ヘモグロビン濃度の下限（11.0 g/dL）への到達率

<副次評価項目（抜粋）>

- ・ ヘモグロビン濃度

【承認された用法及び用量】

成人：血液透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を週 1 回 20µg 静脈内投与する。貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を週 1 回 15～60µg 静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120µg を静脈内投与することができる。

(3) 試験成績

適格性が確認された 47 例のうち治験薬投与前に中止した 2 例を除いた 45 例に治験薬が投与され、そのうち有効性解析対象は 34 例、安全性解析対象は 35 例であった。

症例ごとに、治験薬投与開始時から目標ヘモグロビン濃度下限（11.0 g/dL）到達時、投与後 4 週又は中止時、及び投与量変更時の最も早い時期までのヘモグロビン濃度を用いて、ヘモグロビン濃度上昇速度を算出した。その結果、ヘモグロビン濃度上昇速度は 0.321 g/dL/週（95%信頼区間：0.236～0.406 g/dL/週）であった。

目標ヘモグロビン濃度の下限へ到達した症例は 34 例中 27 例で、到達率は 79.4%（95%信頼区間：62.1～91.3%）であった。また、目標ヘモグロビン濃度下限への累積到達率を Kaplan-Meier 法で算出した結果、投与開始後 10 週で 50%となり、14 週で 87.6%となった。

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

因果関係が否定できない有害事象は、14 例（40.0%）に認められた。主なものは「高血圧」が 5 例（14.3%）であった。

因果関係が否定できない死亡（「心室細動」）が 1 例に認められた。また、因果関係が否定できない重篤な副作用「動静脈瘻閉塞」が 1 例に認められたが回復した。

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

35) 社内資料：血液透析患者を対象とした本剤の効果（第Ⅲ相）（2007 年 4 月 18 日承認、CTD2.7.6.2.7）

2. 第Ⅲ相臨床試験（血液透析患者を対象とした貧血改善用量〔初回用量〕検討試験：IVA12 試験）^{36, 37)}

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

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

<主要評価項目>

- ・ヘモグロビン濃度上昇速度

<副次評価項目（抜粋）>

- ・目標ヘモグロビン濃度到達割合及び到達までの期間
- ・ヘモグロビン濃度推移

(3) 試験成績

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

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

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

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

副作用は 10 例 (25.6%) に発現し、最も多かった事象は、「高血圧」で 8 例 (20.5%) であった。その他の事象は、「発熱」「医療機器内血栓」「血圧上昇」及び「 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加」がそれぞれ 1 例 (2.6%) であった。

本剤と因果関係が否定されなかった死亡及び重篤な副作用症例は認められなかった。

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

36) 秋澤忠男ほか：腎と透析. 2010; 68: 423-435

37) 社内資料：血液透析患者を対象とした貧血改善用量検討試験 (第Ⅲ相試験) (2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.16)

【保存期慢性腎臓病患者】

1. 第Ⅲ相臨床試験 (保存期慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善用量 [初回用量] 検討試験：IVA14 試験)^{38, 39)}

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

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

<主要評価項目>

- ・ヘモグロビン濃度上昇速度

<副次評価項目>

- ・ 目標ヘモグロビン濃度到達割合及び到達までの期間
- ・ ヘモグロビン濃度推移
- ・ 目標ヘモグロビン濃度維持割合

(3) 試験成績

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

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

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

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

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

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

副作用は 5 例（12.5%）に認められた。最も多く発現した事象は「血圧上昇」が 3 例（7.5%）であった。その他は「味覚異常」及び「蛋白尿」がそれぞれ 1 例（2.5%）であった。

死亡及び重篤な副作用症例は認められなかった。

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

38) 秋葉隆ほか：腎と透析. 2010; 68: 436-448

39) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善用量検討試験（第Ⅲ相試験）（2010年4月16日承認、CTD2.7.6.18）

【骨髄異形成症候群患者】

1. 第Ⅱ相臨床試験（骨髄異形成症候群患者〔日本人・韓国人〕を対象とした並行群間比較用量反応試験：401 試験）²⁴⁾

骨髄異形成症候群患者における本剤を反復皮下投与した際の有効性及び安全性から推奨用量を検討するために、国際予後スコアリングシステム（IPSS）によるリスク分類の低リスク又は中間-1 リスクの赤血球輸血依存の骨髄異形成症候群患者を対象とした第Ⅱ相臨床試験を実施した。

(1) 対象

IPSS によるリスク分類の低リスク又は中間-1 リスクに分類され、血清中エリスロポエチン濃度が 500 mIU（国際単位）/mL 以下を示す輸血依存^{*1}の骨髄異形成症候群患者。

(2) 投与方法

本剤 60、120、240 µg をランダムに割り付け、週 1 回、48 週間^{*2}皮下投与した。第 1 週（投与開始日）から第 16 週までを初期用量評価期とした。また、第 17 週から第 48 週は継続投与評価期とし、赤血球マイナー反応^{*3}以上が認められた場合は、ヘモグロビン濃度推移等をもとにして赤血球マイナー反応以上を維持するように適宜投与量を調整した。赤血球マイナー反応以上が認められなかった場合は、1 回あたりの最高投与量を 240µg とし、投与量の増量を行った。また、赤血球マイナー反応以上が認められた場合は、週 1 回投与から 2 週に 1 回投与への投与頻度の変更を可とした。本剤投与期間中にヘモグロビン濃度が 11.0 g/dL を超えた場合は休薬した。

<主要評価項目>

- ・初期用量評価期に赤血球マイナー反応以上が認められた被験者の割合

<副次評価項目（抜粋）>

- ・初期用量評価期に赤血球メジャー反応^{*4}が認められた被験者の割合
- ・第 1～32 週及び第 1～48 週において赤血球マイナー反応以上が認められた被験者の割合
- ・赤血球マイナー反応以上の持続期間
- ・ベースラインのヘモグロビン濃度^{*5}の変化

【承認された用法及び用量】

骨髄異形成症候群患者では、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 240µg を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

(3) 試験成績

適格性が確認された 52 例^{*6}（60 µg 群 17 例、120 µg 群 18 例、240 µg 群 17 例）に治験薬が投与され、そのうち有効性解析対象は 50 例（60 µg 群 17 例、120 µg 群 18 例、240 µg 群 15 例）、安全性解析対象は 52 例であった。

初期用量評価期において赤血球マイナー反応以上が認められた症例の割合は、60 µg 群で 64.7%（17 例中 11 例〔95%信頼区間：38.3～85.8%、以下同様〕）、120µg 群で 44.4%（18 例中 8 例〔21.5～69.2%〕）、240 µg 群で

66.7% (15 例中 10 例 [38.4~88.2%]) であった。いずれの投与群でも初期用量の設定基準である有効率 25%以上を満たしたが、用量依存性は認められなかった。

初期用量評価期において赤血球メジャー反応が認められた症例の割合は、60 µg 群で 17.6% (17 例中 3 例 [3.8~43.4%])、120µg 群で 16.7% (18 例中 3 例 [3.6~41.4%])、240 µg 群で 33.3% (15 例中 5 例 [11.8~61.6%]) であり、240 µg 群で他の投与群より高い有効率が認められた。第 1~32 週及び第 1~48 週において赤血球マイナー反応以上が認められた症例の割合は、各投与群でいずれの期間においても同一であり、60µg 群で 70.6% (17 例中 12 例 [44.0~89.7%])、120 µg 群で 44.4% (18 例中 8 例 [21.5~69.2%])、240 µg 群で 66.7% (15 例中 10 例 [38.4~88.2%]) であった。

第 1~48 週における赤血球マイナー反応以上の持続期間は、60 µg 群で 95.8±124.1 日 (平均値±標準偏差、以下同様)、120 µg 群で 95.5±135.4 日、240 µg 群で 88.6±126.1 日であった。また、最大の持続期間は、60µg 群で 100.8±122.1 日、120 µg 群で 95.5±135.4 日、240µg 群で 102.1±119.8 日であった。

ベースラインのヘモグロビン濃度は、60 µg 群で 7.69±0.77 g/dL、120 µg 群で 8.01±0.72 g/dL、240 µg 群で 7.98±1.24g/dL であり、ヘモグロビン濃度のベースライン値に対する最大の変化量は、60µg 群で 0.33 g/dL (第 5 週)、120µg 群で 0.36 g/dL (第 9 週)、240 µg 群で 0.84 g/dL (第 9 週) であった。初期用量評価期において、ヘモグロビン濃度は 60 及び 120 µg 群では投与開始後第 17 週までいずれも 8.0g/dL 前後で一定に推移した。240 µg 群では投与開始後から第 3 週にかけて上昇し、その後 9.0 g/dL 前後ではほぼ一定に推移した。第 17 週以降は、被験者の有効性に応じて本剤の増量を可としており、60 及び 120 µg 群においてもベースラインからのヘモグロビン濃度の上昇が認められた。240 µg 群では、初期用量評価期で上昇したヘモグロビン濃度を維持し、治験期間を通して 9.0 g/dL 前後で推移した。全治療期間での副作用は 52 例中 18 例 (35% : 60 µg 群 7 例 [41%])、120 µg 群 4 例 [22%])、240 µg 群 7 例 [41%]) に発現した。投与群別で複数名に発現した副作用は 60 µg 群で「血中アルカリホスファターゼ増加」及び「高尿酸血症」が各 2 例 (12%)、120 µg 群で「頭痛」が 2 例 (11%)、240 µg 群で「葉酸欠乏」が 2 例 (12%) であった。投与群別の副作用の発現状況に顕著な違いは認められなかった。

52 例中 2 例 (4%) に死亡に至った有害事象が発現したが、治験薬との因果関係は否定された。

因果関係が否定されなかった重篤な有害事象(「無為」)が 240 µg 群で 1 例 (6%) に発現した。

同意が取得できた 51 例で調査時期(投与終了後から約 1 年後を目安)に転帰及び AML への移行を調査した。本調査時点で、7 例 (14% : 60 µg 群 1 例、120 µg 群 3 例、240µg 群 3 例) の死亡が報告され、Kaplan-Meier 曲線から推定した 1 年生存割合は 84.5%であった。AML への移行は 2 例 (4% :

240 µg 群 2 例) 報告され、Kaplan-Meier 曲線から推定した 1 年の AML への非移行割合は 96.0%であった。

- ※1：過去 112 日間で、輸血（ヘモグロビン濃度が 9.0g/dL を超えて実施された輸血を除く）していない最長期間が 56 日未満
- ※2：240µg 群において、本剤投与開始後 16 週時点で有効性が認められなかった場合は投与中止、その他の投与群においては投与量を増量
- ※3：本剤投与期間中の連続 56 日間の輸血量が本剤投与開始前 56 日間に比べて 50%以上減少
- ※4：本剤投与期間中に、連続 56 日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず（赤血球輸血依存からの離脱）、当該期間の最高ヘモグロビン濃度が本剤投与開始時ヘモグロビン濃度に比べて 1.0g/dL 以上増加
- ※5：第 1 週 (Day1) の本剤投与前のヘモグロビン濃度と規定する。第 1 週 (Day1) のヘモグロビン濃度が欠測又は赤血球輸血後 7 日以内の場合は、事前検査のヘモグロビン濃度とする。ただし、第 1 週 (Day1) に赤血球輸血が実施された場合は、輸血実施前のヘモグロビン濃度とする
- ※6：日本人 31 例

24) 社内資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験 (2014 年 12 月 18 日承認、CTD2.7.6.1)

2) 比較試験：

【血液透析患者】

1. 第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験（無作為化二重盲検比較対照試験：A03 試験）¹⁹⁾

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

ベースライン期間 (-4 週～-1 週：既存治療薬) 終了後、各対象患者を本剤群あるいはエポエチン アルファ群に無作為に割り付け、二重盲検下 (ダブルダミー法) で 28 週間静脈内投与を行った。初回用量は各患者の本登録時点におけるヒトエリスロポエチン製剤の投与量及び投与頻度に応じ設定した。

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

<主要評価項目>

- ・ベースライン期間と評価期間におけるヘモグロビン濃度の変化量 (同等性マージン：-1.0～1.0 g/dL)

<副次評価項目>

- ・評価期間中における治験薬の投与量

【承認された用法及び用量】

成人：血液透析患者では、初回用量として、通常、成人には本剤を週1回20 μ g 静脈内投与する。エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量として、通常、成人には本剤を週1回15～60 μ g 静脈内投与する。また、貧血改善効果が得られたら、通常、成人には本剤を週1回15～60 μ g 静脈内投与し、週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、通常、成人には2週に1回30～120 μ g を静脈内投与することができる。

(3) 試験成績

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

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

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

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

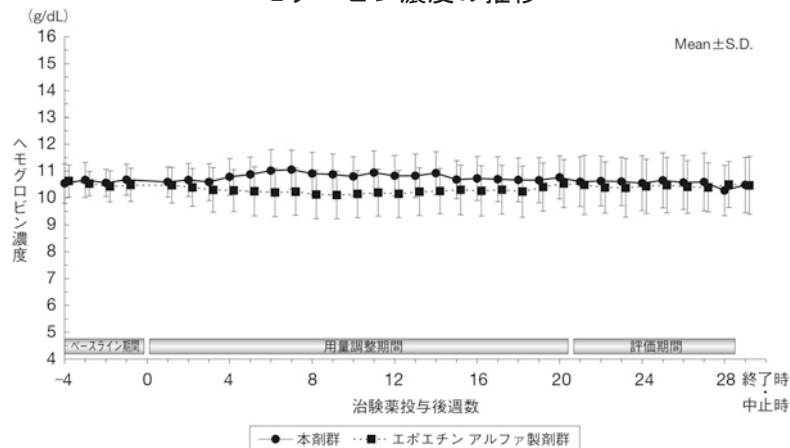
因果関係が否定できない有害事象は、本剤群13例（21.3%）、エポエチン アルファ群7例（11.9%）に認められたが、両群間に有意な差は認められなかった（ $p = 0.221$: Fisher' s Exact test）。主なものは、本剤群では高血圧増悪5例（8.2%）、血圧上昇2例（3.3%）、動静脈瘻部位合併症及び肝機能異常 NOS がそれぞれ2例（3.3%）、エポエチン アルファ群では高血圧増悪、血圧上昇及び動静脈瘻部位合併症がそれぞれ2例（3.4%）であった。

因果関係が否定できない重篤な有害事象は、本剤群で3例（4.9%）、エポエチン アルファ群では1例（1.7%）に認められたが、投与群間に有意な差は認められなかった（ $p = 0.618$: Fisher' s Exact test）。その内訳は、本剤群では動静脈瘻部位合併症が2例（3.3%）、急性心不全が1例（1.6%）、エポエチン アルファ群では動静脈瘻部位合併症が1例（1.7%）であった。そのうち本剤群において発現した急性心不全の転記は死亡であった。本症例は糖尿病性腎症を原疾患とし、心血管系の疾患を合併しており、本

事象は合併症に付随して発現した可能性が示唆されたが、本剤との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定された。

以上の結果から、本剤週 1 回投与はエポエチン アルファ製剤の週 2～3 回投与と同等の貧血治療効果と安全性を有することが示された。

ヘモグロビン濃度の推移⁴⁰⁾



19) 保利敬ほか：腎と透析. 2007; 62: 679-691

40) 社内資料：血液透析患者を対象とした無作為化二重盲検比較対象試験（2007年4月18日承認、CTD2.7.6.2.3）

【保存期慢性腎臓病患者】

1. 第Ⅲ相臨床試験（保存期慢性腎臓病患者を対象としたエポエチン アルファ製剤との同等性試験：SCA11 試験）^{21, 41)}

本剤とエポエチン アルファ製剤の皮下投与における貧血改善維持効果の臨床的同等性を検討するために、保存期慢性腎臓病患者を対象とした第Ⅲ相試験を実施した。

(1) 対象

rHuEPO 製剤の投与を受けていない保存期慢性腎臓病患者。

(2) 投与方法

本剤群：初回用量として本剤 30 µg を 2 週に 1 回皮下投与で開始し、ヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL に到達するまでは投与量及び投与頻度は変更しないこととした。ヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下を外れた場合は本剤群では 15～180 µg の範囲で投与量を調整した。また 120 µg 以下の投与量でヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下の場合は、2 倍量（上限 180 µg）を 4 週に 1 回投与への変更を可とした。投与期間は 26～28 週とした。

エポエチン アルファ群：初回用量としてエポエチン アルファ製剤 6,000 IU を週 1 回皮下投与で開始し、ヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL に到達するまでは投与量及び投与頻度は変更しないこととした。ヘモグロビン濃度が 10.5 g/dL に達した後は、3,000～12,000 IU を 2 週に 1 回皮下投与した。投与期間は 28 週とした。

<主要評価項目>

- ・評価期間におけるヘモグロビン濃度の平均値の差の両側 95%信頼区間

<副次評価項目（抜粋）>

- ・ヘモグロビン濃度上昇速度
- ・ヘモグロビン濃度推移

(3) 試験成績

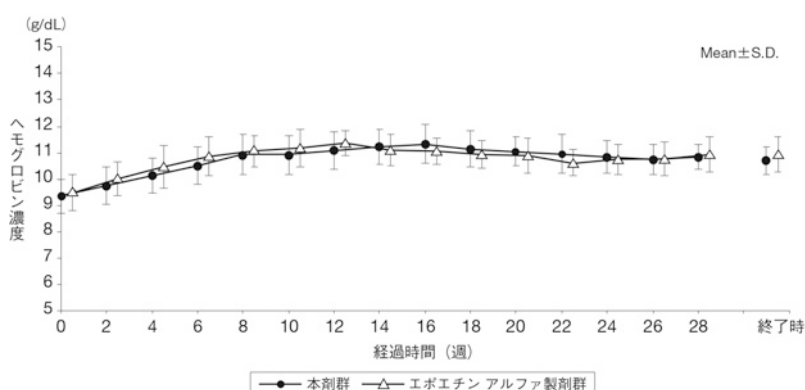
適格性が確認された 100 例（本剤群、エポエチン アルファ群各 50 例）に治験薬が投与され、そのうち有効性解析対象は 60 例（本剤群 31 例、エポエチン アルファ群 29 例）、安全性解析対象は 100 例であった。評価期間における平均ヘモグロビン濃度の平均値（両側 95%信頼区間）は、本剤群で 10.86 g/dL（10.69～11.02 g/dL）、エポエチン アルファ群で 10.76 g/dL（10.57～10.95g/dL）であった。両群の評価期間における平均ヘモグロビン濃度の平均値の差は 0.09 g/dL、両側 95%信頼区間は-0.15～0.34 g/dL であり、事前に定めた同等性マージン（-0.75～+0.75g/dL）の範囲内にあることから、本剤の貧血改善維持効果はエポエチン アルファ製剤と同等であることが示された。

投与群別の投与直前（0 週）から投与後 4 週目までのヘモグロビン濃度上昇速度（平均値±標準偏差）は、本剤群で 0.198±0.152 g/dL/週、エポエチン アルファ群で 0.265±0.200 g/dL/週であった。また、ヘモグロビン濃度上昇速度が 0.4 g/dL/週及び 0.5 g/dL/週を超えたのは、本剤群で 31 例中 3 例（9.7%）及び 1 例（3.2%）、エポエチン アルファ群で 29 例中 7 例（24.1%）及び 1 例（3.4%）であった。

平均ヘモグロビン濃度（平均値±標準偏差）は、本剤群では投与開始時 9.35±0.65 g/dL であり、投与開始後 4 週に 10.14±0.66 g/dL と目標ヘモグロビン濃度（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の下限に到達した。その後の投与期間中のヘモグロビン濃度は目標範囲内を推移し、終了時のヘモグロビン濃度は 10.71±0.52 g/dL であった。エポエチン アルファ群では、投与開始時 9.47±0.68 g/dL であり、投与開始後 2 週に 10.00±0.63 g/dL と目標ヘモグロビン濃度の下限に到達した。その後の投与期間中のヘモグロビン濃度は目標範囲内を推移し、終了時のヘモグロビン濃度は 10.93±0.67g/dL であった。

副作用は本剤群で 50 例中 8 例（16.0%）、エポエチン アルファ群で 50 例中 8 例（16.0%）に発現し、両群で差は認められなかった。最も多く発現した事象は、本剤群で「血圧上昇」及び「高血圧」がそれぞれ 3 例（6.0%）、エポエチン アルファ群で「高血圧」が 5 例（10.0%）であった。両群とも死亡に至った有害事象は認められなかった。因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象は本剤群では発現しなかったが、エポエチン アルファ群で 2 例（4.0%）に発現し、いずれも「慢性腎不全の悪化」であった。

保存期慢性腎臓病患者を対象とした
同等性試験におけるヘモグロビン濃度の推移⁴¹⁾



21) 林晃正ほか：腎と透析. 2010; 68: 931-945

41) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象としたエポエチン アルファ製剤との同等性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.7.3.3.2.3.1)

3) 安全性試験：

【血液透析患者】

1. 長期投与試験 (第Ⅲ相臨床試験；オープン個体内適宜増減長期投与試験：A08試験)^{20, 42)}

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

(1) 対象

ヒトエリスロポエチン製剤を投与されている血液透析施行中の患者。

(2) 投与方法

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

<主要評価項目>

- ・ 目標ヘモグロビン濃度維持率
- ・ 治療ヘモグロビン濃度維持率

<副次評価項目>

- ・ ヘモグロビン濃度

【承認された用法及び用量】

成人：血液透析患者では、エリスロポエチン (エポエチン アルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量として、通常、成人には本剤を週 1 回 15~60µg 静脈内投与する。また、貧血

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

(3) 試験成績

総症例数は 514 例であり、そのうち 513 例で有効性及び安全性を解析した。本試験における本剤投与開始前のヘモグロビン濃度は平均値で 10.43 g/dL であった。

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

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

また、因果関係が否定できない有害事象は安全性解析対象集団 513 例中 166 例（32.4%）に認められた。「高血圧」が 53 例（10.3%）、「血圧上昇」が 28 例（5.5%）、「動静脈瘻部位合併症」が 24 例（4.7%）、「動静脈瘻閉塞」が 14 例（2.7%）、頭痛が 9 例（1.8%）及び脳梗塞が 6 例（1.2%）に発現した。

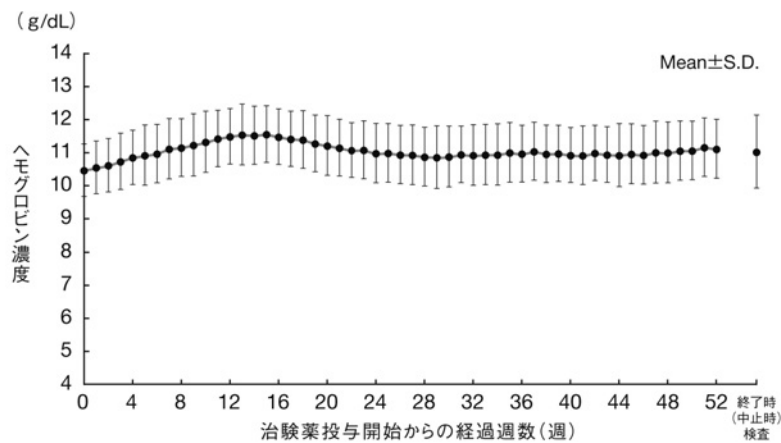
このうち、「脳梗塞」「心室細動」が各々 1 例（0.2%）に発現し、その転帰は死亡であった。死亡以外の重篤な有害事象は、28 例（5.5%）に発現し、多く発現した事象は「動静脈瘻閉塞」が 5 例（1.0%）、「動静脈瘻部位合併症」及び「脳梗塞」がそれぞれ 3 例（0.6%）、「硝子体出血」及び「糖尿病性壊疽」がそれぞれ 2 例（0.4%）であった。なお、28 週以降に「脳出血」及び小脳出血」が各 1 例（0.2%）に発現した。

これらの因果関係が否定できない有害事象については、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象が散見されたが、その多くは高血圧、血栓・梗塞（閉塞）の既往又は合併症を有する患者に発現したものであった。ヒトエリスロポエチン製剤と同様にこれらの既往歴又は合併症を有す

る患者への本剤投与には注意が必要であると考えられた。本試験で発現した有害事象のほとんどは血液透析施行中の患者で一般的に報告されているものであり、国内で行われた本剤の臨床試験において認められているもの及び海外ですでに報告されているものがほとんどであった。

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

血液透析患者を対象とした
長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移⁴²⁾



20) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2007; 11: 220-226 (PMID:17498005)

42) 社内資料：血液透析患者を対象とした長期投与の効果(第Ⅲ相)(2007年4月18日承認、CTD2.7.6.2.8)

【保存期慢性腎臓病患者】

1. 第Ⅲ相臨床試験（保存期慢性腎不全患者を対象とした継続長期投与試験：SCA08試験）^{31, 43)}

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

後期第Ⅱ相試験での最終投与量及び事後検査のヘモグロビン濃度から、本剤 15、30、60、90 又は 120 µg のいずれかを 2 週に 1 回皮下投与し（ステップ 1）、またエポエチン アルファ製剤は 6,000 IU を週 1 回又は 6,000、

9,000 もしくは 12,000 IU のいずれかを 2 週に 1 回皮下投与した。いずれの投与群とも、投与開始後は目標ヘモグロビン濃度（本剤群：12.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下、エポエチン アルファ群：10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を維持するよう、用量（上限 180 µg）及び投与頻度を調整した。なお、本剤群において投与頻度変更条件を満たした患者ではステップ 2（4 週に 1 回投与）に移行した。投与期間は 30～32 週間とした。

<主要評価項目>

- ・ステップ 1 の最終測定時における目標ヘモグロビン濃度維持割合
- ・目標ヘモグロビン濃度維持割合の推移

<副次評価項目（抜粋）>

- ・ヘモグロビン濃度推移

【承認された用法及び用量】

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

(3) 試験成績

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

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

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

ヘモグロビン濃度（平均値）の推移は、本剤群では、投与開始時（10.88g/dL（95%信頼区間：10.61～11.15 g/dL））から投与開始後 16 週（12.31 g/dL（95%信頼区間：12.08～12.55 g/dL））まで緩やかに上昇し、12～22 週まで目標ヘモグロビン濃度範囲（12.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下）内で推移し、24 週以降は目標ヘモグロビン濃度範囲下限付近で推移した。一方、エポエチン アルファ群では、4 週及び 6 週でヘモグロビン濃度 10.0 g/dL を

下回ったが、その他の各測定時点及び終了時（又は中止時）のヘモグロビン濃度は目標ヘモグロビン濃度範囲内で推移した。

また、因果関係が否定できない有害事象は、本剤群では 83 例中 49 例（59.0%）、エポエチン アルファ群では 33 例中 13 例（39.4%）に認められた。主なものは、本剤群では、血圧上昇が 20 例（24.1%）、高血圧が 11 例（13.3%）、頭痛が 5 例（6.0%）であった。エポエチン アルファ群では、高血圧が 5 例（15.2%）、血圧上昇が 3 例（9.1%）、血中乳酸脱水素酵素増加が 2 例（6.1%）であった。

両群とも、死亡に至った有害事象は認められなかった。因果関係が否定できないその他の重篤な有害事象は、本剤群では 6 例（7.2%）、エポエチン アルファ群では 2 例（6.1%）に認められた。内訳は、本剤群では「腎機能障害」が 2 例（2.4%）、「脳梗塞」、「腎機能不全」、「原因不明の器質性肺炎」、「肺塞栓症」がそれぞれ 1 例（1.2%）であり、エポエチン アルファ群では「心不全」、「電解質失調」、「一過性脳虚血発作」がそれぞれ 1 例（3.0%）であった（1 例重複）。

以上の結果から、本剤の 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回長期皮下投与は、臨床特に関心となるような安全性上の異常は認めずに、週あたりの投与量を増やすことなく目標ヘモグロビン濃度の維持が可能であることが示唆された。

31) Hirakata H, et al. : Clinical & Experimental Nephrology. 2010; 14: 28-35 (PMID:19763743)

43) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした継続長期投与の効果（第Ⅲ相）（2010 年 4 月 16 日承認、CTD2.7.6.9）

2. 第Ⅲ相長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者を対象としたエポエチン アルファ製剤対照ランダム化オープン試験：SCA09 試験）^{22, 44)}

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

(1) 対象

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

(2) 投与方法

初回用量として本剤 60µg 又はエポエチン アルファ製剤 6,000、9,000 又は 12,000 IU のいずれかを本剤は 2 週に 1 回、エポエチン アルファ製剤は週あたり 6,000 IU を上限として週 1 回又は 2 週に 1 回皮下投与を開始した。投与開始後、目標ヘモグロビン濃度（本剤群：11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下、エポエチン アルファ群：9.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 以下）に到達するまでそれぞれ初回用量を変更しないこととした。目標ヘモグロビン濃度到達後は、目標ヘモグロビン濃度を維持するように本剤の 60～180 µg を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回、エポエチン アルファ製剤の 6,000～12,000 IU を週あたり 6,000 IU を上限として週 1 回又は 2 週に 1 回皮下投与した。本剤群の投与期間は、46～48 週間とし、エポエチン アルファ群では 48 週間とした。

<主要評価項目（抜粋）>

- ・ヘモグロビン濃度推移
- ・ヘモグロビン濃度上昇速度（本剤群）
- ・目標ヘモグロビン濃度維持割合

<副次評価項目（抜粋）>

- ・QOL
- ・心機能（左室肥大）

【承認された用法及び用量】

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

(3) 試験成績

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

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

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

本剤群の目標ヘモグロビン濃度維持割合は投与開始時の1.2%から、投与開始後から上昇し投与開始後10週には57.3%となり半数以上の症例で目標ヘモグロビン濃度（平均値±標準偏差）に到達し、その後は、おおむね70%

前後を推移した。目標ヘモグロビン濃度の下限未満及び上限超の症例の割合は両者とも15%前後を推移し、投与開始後48週ではそれぞれ17.8%及び4.1%であった。また、終了時又は中止時の目標ヘモグロビン濃度維持割合は60.9%であり、下限未満及び上限超の症例の割合はそれぞれ32.9%及び6.2%であった。エポエチン アルファ群の目標ヘモグロビン濃度維持割合は投与開始時では65.6%であり、投与開始後からおおむね80%前後を推移し、目標ヘモグロビン濃度の下限未満及び上限超の症例の割合は両者とも10%前後であった。また、終了時又は中止時の目標ヘモグロビン濃度維持割合は65.6%であり、下限未満及び上限超の症例の割合はそれぞれ23.1%及び11.3%であった。

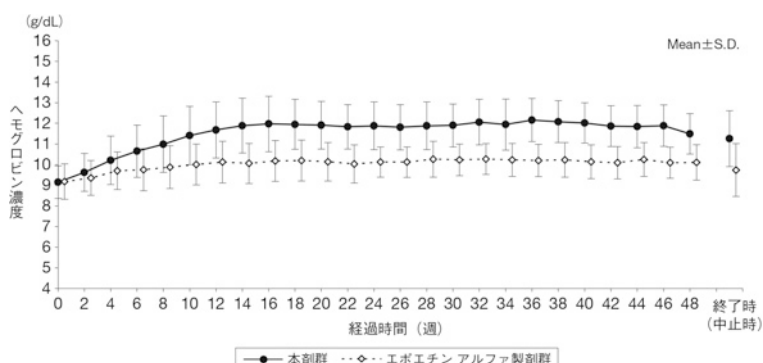
治験薬投与開始日（1回目）及び投与開始後12週（2回目）に、SF-36（Ver.2.0）及びFACIT Fatigue（Ver.4）を用いてQOLアンケートを実施した。2回目測定時の本剤群及びエポエチン アルファ群のヘモグロビン濃度（平均値±標準偏差）はそれぞれ11.75±1.28g/dL及び10.04±0.99g/dLであり、本剤群のヘモグロビン濃度はエポエチン アルファ群と比較して有意に高値であった（ $p<0.001$ ：2標本t検定）。QOLアンケートのすべての下位尺度について、本剤群でエポエチン アルファ群と比較して1回目から2回目への変化量は高値を示し、特に「活力」の変化量の平均値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

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

因果関係が否定できない有害事象は本剤群で161例中33例（20.5%）、エポエチン アルファ群で160例中38例（23.8%）に認められた。いずれかの群で5%以上の被験者に認められた事象は、「高血圧」が本剤群で11例（6.8%）及びエポエチン アルファ群で4例（2.5%）並びに「血圧上昇」がそれぞれ8例（5.0%）及び13例（8.1%）であった。

因果関係が否定できない死亡以外のその他の重篤な有害事象は、本剤群で、「血小板減少症」及び「慢性腎不全」が同一症例に1例（0.6%）、「横紋筋融解」が1例（0.6%）、エポエチン アルファ群で「肺炎」、「中毒性皮疹」及び「慢性腎不全」が同一症例に1例（0.6%）、「脂肪塞栓症」が1例（0.6%）に認められた。いずれの事象も転帰は「軽快」又は「消失・回復」であった。

保存期慢性腎臓病患者を対象とした
長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移⁴⁴⁾



22) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2011; 15: 431-440 (PMID:21974695)

44) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期投与の効果（第Ⅲ相）（2007年4月16日承認、CTD2.7.6.10）

【小児慢性腎臓病患者】

1. 第Ⅲ相臨床試験（小児慢性腎不全患者を対象とした一般臨床試験：302試験）^{13, 45)}

本剤の長期投与におけるヘモグロビン濃度維持効果及び安全性を検討するために、腎性貧血を合併する小児慢性腎不全患者を対象として、第Ⅲ相臨床試験を実施した。

(1) 対象

腎性貧血を合併する小児慢性腎臓病（保存期慢性腎臓病〔ND〕、腹膜透析〔PD〕及び血液透析〔HD〕）患者（薬物動態試験の患者を含む）。

(2) 投与方法

目標ヘモグロビン濃度（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下）に到達又は維持するように、下表に従って本剤の投与量を 5～180 µg の範囲内で適宜調整し、ND 及び PD 患者では 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回、静注（IV）又は皮下（SC）、HD 患者では週 1 回又は 2 週に 1 回、IV した。投与期間は 24 週間とした。

[初期（初回）投与量]

●ヒトエリスロポエチン（EPO）未投与患者

体重	初期用量	
	ND 及び PD 患者	HD 患者（IV）
20kg 未満	5µg	5µg
20kg 以上 30kg 未満	10µg	
30kg 以上 40kg 未満	15µg	10µg
40kg 以上 60kg 未満	20µg	15µg
60kg 以上	30µg	20µg

●EPO 製剤投与患者

切替え前 2 週間の EPO 製剤投与量の合計	初回投与量
3,000IU 未満	10µg
3,000IU 以上 4,500IU 未満	15µg
4,500IU 以上 6,000IU 未満	20µg
6,000IU 以上 9,000IU 未満	30µg
9,000IU 以上 12,000IU 未満	40µg
12,000IU	60µg

[維持投与期の投与量調整]

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

<評価項目（有効性）>

- ・ヘモグロビン濃度推移
- ・目標ヘモグロビン濃度維持割合
- ・ヒトエリスロポエチン製剤未投与症例のヘモグロビン濃度上昇速度
- ・ヒトエリスロポエチン製剤投与症例の切替え後 2 週間のヘモグロビン濃度変化量

(3) 試験成績

適格性が確認されたのは 31 例*（保存期慢性腎臓病 16 例、腹膜透析 13 例、血液透析 2 例、年齢：2～19 歳**）であり、すべての症例を対象に有効性及び安全性を解析した。

*：単回投与試験患者 7 例を含む

**：平均年齢 \pm S.D.：10.4 歳 \pm 4.7 歳、平均体重 \pm S.D.：30.9 \pm 16.8kg

本剤投与開始時のヘモグロビン濃度は 10.5 \pm 1.1 g/dL（平均値 \pm 標準偏差、以下同様）であった。本剤投与開始後 4 週には、ヘモグロビン濃度は 11.1 \pm 1.1 g/dL と目標ヘモグロビン濃度の下限である 11.0g/dL を超えた。その後もヘモグロビン濃度は上昇し、8 週以降は 11.8～12.1 g/dL の範囲で推移した。本剤投与開始時には 31 例中 10 例（32.3%）が目標ヘモグロビン濃度の範囲内であった。目標ヘモグロビン濃度維持割合は本剤投与開始後上昇し、4 週には 66.7%となり、それ以降も大きな変動はなく 55.2～77.8%の範囲で推移した。本剤投与開始後 4 週にはヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度の上限である 13.0 g/dL を上回った症例が 1 例（3.3%）認められ、その後、3.7～24.1%の被験者が目標ヘモグロビン濃度の上限を上回っていた。また、ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度の下限である 11.0 g/dL を下回った症例数は、本剤投与開始時には 21 例（67.7%）であったが、経時的に減少し、14 週には 16.0%となり、それ以降は 13.0～22.7%の範囲で推移した。

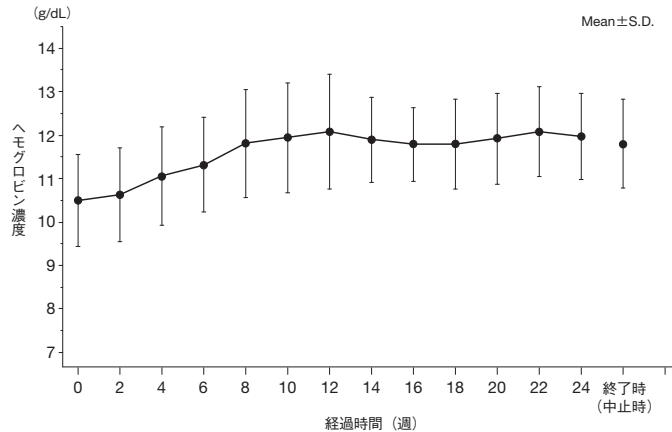
ヒトエリスロポエチン製剤未投与症例（9 例）のヘモグロビン濃度上昇速度の平均値は 0.256 g/dL/週（95%CI：0.118～0.394 g/dL/週）であり、中央値、最小値及び最大値はそれぞれ 0.300 g/dL/週、-0.009 g/dL/週及び 0.505 g/dL/週であった。ヘモグロビン濃度上昇速度が 2008 年版ガイドライン³⁾で新たな心血管系合併症発症のリスクに関して問題ないと考えられている 0.5g/dL/週を超えていた被験者は 1 例であった。

ヒトエリスロポエチン製剤投与症例（15 例）の切替え後 2 週間のヘモグロビン濃度変化量の平均値は 0.068 g/dL/週（95%CI：-0.071～0.207g/dL/週）であり、中央値、最小値及び最大値はそれぞれ 0.100g/dL/週、-0.329g/dL/週

及び0.450g/dL/週であり、ヘモグロビン濃度の急激な変動は認められなかった。

安全性に関しては、本試験では副作用は認められなかった。

小児慢性腎臓病患者を対象とした一般臨床試験 におけるヘモグロビン濃度の推移⁴⁵⁾



13) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 634-641 (PMID:24013765)

45) 社内資料：小児慢性腎臓病患者を対象とした本剤長期投与の効果(2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2)

4) 患者・病態別試験：

該当資料なし

<その他参考>

1. 生物学的同等性試験 (201 試験)⁴⁶⁾

(1) 対象

健康成人男性

(2) 投与方法

試験製剤 (360 µg/1mL) 60µg と標準製剤* (120 µg/1mL) 60 µg の生物学的同等性及び安全性を単回皮下投与にて検討した。試験デザインは、2 剤 2 期クロスオーバー試験法とした。

※生物学的同等性が確認されている従来製剤の濃度範囲 (10~200µg/mL) の製剤

(3) 試験成績

両製剤は生物学的に同等であることが示唆され、濃度差による有効性、安全性への影響はないものと考えられた。また、副作用は、32 例中 7 例 (21.9%) に発現した。複数の被験者に発現した事象として、「下痢」が 3 例 (9.4%)、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」が 2 例 (6.3%) に認められた。重症度はいずれも軽度であった。

46) 湯地和歌子ほか：薬理と治療. 2012; 40: 965-971

(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）：

①特定使用成績調査（透析施行中の腎性貧血長期使用）

2007年7月から2011年12月までの間に中央登録方式にて国内735施設を対象に調査を実施した。

1. 安全性

本調査で収集された4,068例から、計91例（登録違反例77例、安全性情報入手不能例11例、契約期間外2例、未投与1例）を除外した3,977例が解析対象とされた。副作用は500例に634件が発現し、副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は12.6%（500/3,977例）であった。投与期間、患者背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験の副作用発現率32.3%（472/1,462例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「臨床検査」6.3%（251/3,977例）、「血管障害」2.9%（117/3,977例）及び「傷害、中毒及び処置合併症」1.4%（56/3,977例）で、発現した主な副作用は、血圧上昇233件、高血圧111件、動静脈瘻閉塞30件、鉄欠乏性貧血21件、動静脈瘻部位合併症17件、脳梗塞12件であり、承認時と同様な傾向であった。なお、安全性解析対象除外例91例中7例で8件の副作用が発現した。発現した副作用は高血圧及び血圧上昇各3件、小脳梗塞及び動静脈瘻閉塞各1件で、いずれも使用上の注意から予測できる副作用であった。

本調査では、安全性に関わる重点調査項目として「血圧上昇」、「シャント血栓・閉塞」、「心臓障害」、「血栓塞栓症」及び「アレルギー反応」の発現について検討が行なわれた。

- ・血圧上昇：安全性解析対象症例の13.9%（552/3,977例）に574件の「血圧上昇」を認めた。そのうち、副作用は8.4%（336/3,977例）に346件認められ、内訳は「血圧上昇」233件及び「高血圧」111件等であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、25件が重篤であり、転帰は、回復5件、軽快11件、未回復8件及び不明・未記載1件であった。
- ・シャント血栓・閉塞等：安全性解析対象症例の5.0%（199/3,977例）に213件のシャント血栓・閉塞等が認められた。そのうち、副作用は1.3%（52/3,977例）に53件認められ、内訳は「動静脈瘻閉塞」30件、「動静脈瘻部位合併症」17件及び「動静脈瘻血栓症」6件であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、12件が重篤であり、転帰は、回復8件、軽快3件及び未回復1件であった。
- ・心臓障害：安全性解析対象症例の5.5%（220/3,977例）に248件の心臓障害が認められた。そのうち、副作用は0.6%（23/3,977例）に25件認められ、内訳は「狭心症」5件、「心房細動」3件、「心不全」、「うっ血性心不全」及び「心筋梗塞」各2件等であった。本剤との因果関係が否定されな

かった事象のうち、22件が重篤であり、転帰は、回復5件、軽快10件、未回復2件、本事象による死亡4件及び不明・未記載1件であった。

- ・血栓塞栓症：安全性解析対象症例の3.2%（129/3,977例）に135件の血栓塞栓症が認められた。そのうち、副作用は0.8%（31/3,977例）に31件認められ、内訳は「脳梗塞」12件、「脳出血」10件及び「末梢動脈閉塞性疾患」3件等であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、27件が重篤であり、転帰は、回復3件、軽快8件、未回復2件、本事象による死亡8件、後遺症4件及び不明・未記載2件であった。
- ・アレルギー反応：安全性解析対象症例の2.8%（110/3,977例）に123件のアレルギー反応が認められた。そのうち、副作用は0.4%（14/3,977例）に15件が認められ、内訳は「そう痒症」8件、「痒疹」2件、「発疹」、「アレルギー性鼻炎」、「蕁麻疹」、「紅斑」及び「湿疹」各1件であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象のうち、「湿疹」1件のみが重篤であり、転帰は未回復であった。なお、添付文書で注意喚起を行っている「ショック、アナフィラキシー様症状」等のアレルギー反応の発現は認められなかった。

本剤の安全性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

※本調査の患者背景別副作用発現率については、「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用 ◆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」の項を参照の事

2. 有効性

本調査の安全性解析対象集団 3,977 例のうち有効性解析不能と評価された 228 例を除く 3,749 例を有効性解析対象集団とし、有効性は担当医師により「有効、無効」の 2 区分で判定評価された。有効性解析対象症例 3,749 例中、有効症例率は 98.4%（3,688/3,749 例）、無効症例率は 1.6%（61/3,749 例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景因子として、有意差が認められた患者背景要因は、入院・外来区分、既往歴（その他）、合併症（肝機能障害）の有無、投与前ヘモグロビン濃度、投与前ヘマトクリット値及び投与期間であった。

入院・外来区分では入院患者で有効症例率が外来患者より低かった。入院患者では投与前ヘモグロビン濃度又は投与前ヘマトクリット値が低い患者が多かったためと考えられた。既往歴（その他）で有効率は有で 97.9%、無で 98.9% であり、合併症（肝機能障害）有無別で、有効率は有で 95.8%、無で 98.6% であり問題となるような差は認められなかった。投与前ヘモグロビン濃度及び投与前ヘマトクリット値は、ともに投与前値が低かった例での有効症例率が低かった。本剤の有効性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

②特定使用成績調査（血液透析患者における腎性貧血に関する調査）

2011 年 4 月から 2013 年 6 月までの間に中央登録方式にて国内 47 施設を対象に調査を実施した。

1. 安全性

合計 47 施設から収集された 196 例に除外例はなく、全例が解析対象とされた。副作用は 8 例に 10 件発現し、副作用発現率は 4.1% (8/196 例) であった。主な副作用は「血圧上昇」2 件、「脳梗塞」2 件であった。

本剤の血液透析患者における安全性について特段の問題は認められなかった。

※本調査の患者背景別副作用発現率については、「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用◆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」の項を参照の事

2. 有効性

本調査における有効性の評価は、ヘモグロビン濃度を指標として行った。安全性集計対象症例 196 例のうち、本剤投与開始後のヘモグロビン濃度の検査結果が存在しない 17 例及び本剤投与期間中に腹膜透析を実施した 1 例を有効性解析対象症例から除外し、178 例を有効性解析対象症例とした。

本剤投与開始前の平均ヘモグロビン濃度は 8.8 ± 1.3 g/dL であり、投与開始後 2 週目から平均ヘモグロビン濃度の上昇が認められ、8 週目には 10.1 ± 1.3 g/dL へと上昇した。8 週目～24 週目以降の時点では平均 10.1～10.9g/dL の範囲で推移し、日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン (2008 年版)」で目標ヘモグロビン濃度として推奨されている 10.0～11.0 g/dL を維持していた。

本剤の血液透析患者における有効性において特段の問題は認められなかった。

③特定使用成績調査 (保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に関する調査)

2010 年 8 月から 2011 年 11 月までの間に中央登録方式にて国内 851 施設を対象に調査を実施した。

1. 安全性

本調査で収集された 5,594 例から、計 47 例 (安全性情報入手不能例 14 例、登録違反例 12 例、契約期間外 5 例、本剤未投与 2 例、本剤投与歴判明 3 例、本剤投与開始前の透析導入・腎移植実施例 14 例) を除外した 5,547 例が解析対象とされた。副作用発現率は 7.1% (394/5,547 例) であった。投与期間、背景等が異なるため直接比較は困難であるが、本調査における副作用発現率は承認時までの試験での 32.3% (472/1,462 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。

本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用発現率は、「臨床検査」1.2% (68/5,547 例)、「心臓障害」1.2% (66/5,547 例)、「神経系障害」、「血管障害」各 0.9% (49/5,547 例) であった。発現した主な副作用は「高血圧」0.7% (40/5,547 例)、「血圧上昇」0.6% (36/5,547 例)、「鉄欠乏性貧血」0.4% (23/5,547 例)、「心不全」0.4% (22/5,547 例) 及び「脳梗塞」0.4% (20/5,547 例) であった。高血圧、血圧上昇、脳梗塞については承認時までの試験と同様の傾向であり、心不全については情報不足のため評価困難であったものを除くといずれも原疾患の慢性腎臓病及び合併症 (心疾患、高血圧、糖尿病等) によるものと考えられた。鉄欠乏性貧血に関しては「使用上の注意」の「その他の

副作用」の項に、貯蔵鉄減少について記載しており、新たな注意喚起は不要と考えられた。

安全性にかかる重点調査項目であった、本剤の投与頻度又は投与量変更と有害事象の関係を、本調査において検討した。

本剤投与開始後に1回以上投与頻度の変更があった2,161例において、初回の投与頻度変更前4週間以内の有害事象発現症例率は3.3% (72/2,161例)、変更後4週間以内では5.6% (122/2,161例)であった。副作用の発現状況は、それぞれ0.3% (6/2,161例)、0.8% (17/2,161例)であった。主な副作用は、ともに血圧上昇が最も多かった(それぞれ0.1% (2/2,161例)、0.1% (3/2,161例))。その他、変更後4週間以内に発現した主な副作用は心不全及び高血圧でそれぞれ0.1% (2/2,161例)であった。また、本剤投与開始後に1回以上の投与量の変更があった3,716例において、初回の投与量変更前4週間以内の副作用発現症例率は0.3% (11/3,716例)、変更後4週間以内では0.9% (32/3,716例)であった。変更後4週間以内に発現した主な副作用は高血圧、腎機能障害、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血圧上昇及び血小板数減少が各0.1% (2/3,716例)であった。

安全性にかかる重点調査項目であった、遺伝子組換え型ヒトエリスロポチン(エポチンアルファ(遺伝子組換え)及びエポチンベータ(遺伝子組換え):以下、「rHuEPO」)製剤未投与の患者におけるヘモグロビン濃度推移と有害事象の関係を調べるため、本調査において、本剤投与開始前3ヵ月間にrHuEPO製剤未投与であった3,202例のうち、本剤投与開始前及び投与開始4週後のヘモグロビン濃度の測定値のある1,111例を対象としてヘモグロビン濃度の上昇速度と有害事象の関係について検討した。

有害事象は、ヘモグロビン濃度の上昇速度が0.5g/dL/週を超える症例において56.0% (28/50例)に認められ、比較的高かった(0.4g/dL/週以上0.5g/dL/週以下47.7% (41/86例)、0.3g/dL/週以上0.4g/dL/週以下50.0% (57/114例)、0.2g/dL/週以上0.3g/dL/週以下40.9% (88/215例)、0.1g/dL/週以上0.2g/dL/週以下46.0% (109/237例)、0.1g/dL/週未満44.5% (182/409例))。また、ヘモグロビン濃度の上昇速度と副作用の発現状況の関係について検討したところ、ヘモグロビン濃度の上昇速度が0.4g/dL/週以上0.5g/dL/週以下の症例で副作用発現率が最も高く(12.8% (11/86例))、主な副作用は血圧上昇3.5% (3/86例)、高血圧2.3% (2/86例)であった。ヘモグロビン濃度上昇速度が0.5g/dL/週を超える症例においては8.0% (4/50例)に副作用が認められ、内訳は心不全、肺梗塞、そう痒症、血中クレアチニン増加、血圧上昇及び尿中蛋白陽性が各1例(重複あり)であった。

重篤な副作用の発現率は4.1% (226/5,547例)であり、副作用の主な内訳は「心不全」22例、「脳梗塞」20例、「死亡」12例、「突然死」及び「うっ血性心不全」各10例であった。心不全関連の副作用は、重篤な51例が集積され、内訳は心不全28例(うち3例は再審査期間前の集積症例)、急性心不全3例、慢性心不全5例、うっ血性心不全17例(うち1例は再審査期間前の集積症例)であったが、情報不足のため評価困難であった5例の他はすべて原疾患の慢性腎臓病及び合併症(心疾患、高血圧、糖尿病等)といった患者要因が考え

られ、本剤との関連性が明確ではなかった。脳梗塞については、承認までの試験と同様の傾向であり、既に「使用上の注意」の「重大な副作用」にて注意喚起している。死亡及び突然死については、いずれも本剤との関連性が明確ではなため、特段の対応は要しないものと考えられた。

本剤の安全性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

※本調査の患者背景別副作用発現率については、「Ⅷ. 8. (2)その他の副作用◆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」の項を参照の事

2. 有効性

本調査では、安全性解析対象症例 5,547 例から計 117 例（適応外使用 4 例、本剤投与期間中に他の赤血球造刺激因子製剤を使用した 113 例）を除いた 5,430 例が解析対象とされた。有効性の判定は、観察期間中に測定された検査値のうち、日本透析医学会が推奨する目標ヘモグロビン濃度である 11 g/dL 以上に 1 ポイントでも到達した症例（以下、「目標ヘモグロビン濃度到達症例」）を有効として評価し、ヘモグロビン濃度に関する有効性解析対象症例 5,127 例を対象として目標ヘモグロビン濃度到達症例率を算出した。本調査での目標ヘモグロビン濃度到達症例率は 60.6%（3,109/5,127 例）であった。

有効性に影響を及ぼす要因として、年齢（高齢者）、既往歴の有無、合併症の有無、輸血の有無、投与前収縮期血圧、投与前ヘモグロビン濃度、投与前推定糸球体濾過量（以下「投与前 eGFR」）において目標ヘモグロビン濃度到達症例率に差が認められた。

年齢：高齢者（65 歳以上）の目標ヘモグロビン濃度到達症例率は 59.8%（2,383/3,982 例）と非高齢者 63.4%（726/1,145 例）に比べて低かったが、患者の状態に起因する可能性、又は本剤は「使用上の注意」の「高齢者への投与」にて「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」と記載していることから、投与量調節が慎重であったことに起因するものと考えられた。

既往歴：心血管疾患の既往歴「有」の目標ヘモグロビン濃度到達症例率 56.8%（388/683 例）は「無」61.2%（2,721/4,444 例）に比較して低かったが、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梗塞症を起こすおそれのある患者への投与は「使用上注意」の「慎重投与」にて注意喚起していることから本剤の投与量調節が慎重であったことに起因するものと考えられた。

合併症：合併症「無」の目標ヘモグロビン濃度到達症例率 18.8%（3/16 例）が「有」60.8%（3,106/5,111 例）に比較して低かったが、「無」の症例が 16 例と少なかったため症例数の偏りによる偶発的な差による可能性が考えられた。

輸血の有無、投与前収縮期血圧、投与前ヘモグロビン濃度、投与前 eGFR については、いずれも患者の状態と関連した結果であると考えられた。

本剤の有効性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

④特定使用成績調査（腹膜透析患者における腎性貧血に関する調査）

2011年4月から2013年6月までの間に中央登録方式にて国内45施設を対象に調査を実施した。

1. 安全性

本調査で収集された138例から、登録違反6例を除外した132例が解析対象とされた。そのうち、静脈内投与症例は33例で副作用が発現した症例はなかった。皮下投与症例は86例であり、副作用が認められたのは1例（胸部不快感）で非重篤と判定された。残りの13例は投与経路変更症例であり、副作用は認められなかった。本調査全体での副作用発現率は0.8%（1/132例）であった。

本剤の安全性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

2. 有効性

本調査では、安全性解析対象症例132例から有効性解析対象として採用される本剤投与開始後の血液検査結果が存在しない6例を除いた126例が解析対象とされた。本剤投与開始前の平均ヘモグロビン濃度は 9.6 ± 1.3 g/dLであり、投与開始後2週目から平均ヘモグロビン濃度の上昇が認められ、4週目以降24週目まで10.5～10.6 g/dLで推移し、ガイドランが推奨する基準（目標ヘモグロビン濃度11 g/dL以上13 g/dL未満）以下でコントロールされていた。また、両調査とも投与経路の違いによるヘモグロビン濃度の推移及び本剤の投与量の推移の違いは認められなかった。

本剤の有効性について、新たな対応が必要な特段の問題は認められなかった。

⑤特定使用成績調査（小児における腎性貧血に関する調査）

表1 特定使用成績調査の概要

小児慢性腎臓病患者における調査	
目的	製造販売後の使用実態下での18歳以下の慢性腎臓病患者における安全性及び有効性を検討する。 ① 副作用・感染症の発現状況 ② 安全性及び有効性に影響を及ぼす要因 ③ 「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症 ④ 重篤な有害事象の発現状況
調査方法	中央登録方式
対象患者	本剤投与開始時点で18歳以下の慢性腎臓病患者
実施期間	2013年11月から2016年12月
目標症例数	30例以上
観察期間	1年間
実施施設数	24施設
収集症例数	76例
安全性解析対象症例数	76例
有効性解析対象症例数	70例
備考	

1. 安全性

安全性解析対象症例 76 例中、13 例に 36 件の副作用が認められた。副作用発現割合は 17.1% (13/76 例) であった。2 例以上の発現があった副作用は表 2 のとおりであった。

国内臨床試験 (KRN321-301 試験及び KRN321-302 試験) において副作用発現は認められなかったが、本調査では、国内臨床試験では除外された「2 歳未満や血液疾患等の合併症を有する症例」が含まれており、国内臨床試験に比べて対象患者が異なること、及び本調査での観察期間は 52 週であり、国内臨床試験の 24 週間よりも長期であったことが副作用発現状況に影響した可能性が考えられた。また、副作用が認められた 13 例中 11 例において、本剤以外の要因として原疾患、透析、易感染等の患者の状態も副作用発現状況に影響した可能性が推察された。

なお、現行の添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の「2. 切替え初回用量」及び「3. 投与量調節」の項において、「小児に対して 1 回 3 μ g/kg を超える使用経験はない」旨が記載されている。本調査において、「他のエリスロポエチン製剤からの切替えの有無」の情報は入手していないため、「2. 切替え初回用量」としての 1 回 3.0 μ g/kg を超える使用経験の有無を確認することは困難であった。一方で、本調査期間中の最高投与量が 3.0 μ g/kg 以下及び 3.0 μ g/kg 超の患者における副作用発現割合はそれぞれ 14.6% (6/41 例) 及び 18.8% (6/32 例) であり、最高投与量の違いによる副作用発現割合及び副作用の種類に明らかな差異は認められなかったことから、「3. 投与量調節」の項における「小児に対して 1 回 3 μ g/kg を超える使用経験はない」旨の記載を削除することは可能と考える。

表 2 特定使用成績調査における主な副作用

副作用等の種類	発現例数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	3	3.9
気管支炎	2	2.6
血液およびリンパ系障害	2	2.6
貧血	2	2.6
神経系障害	3	3.9
痙攣発作	2	2.6
血管障害	4	5.3
高血圧	4	5.3
皮膚および皮下組織障害	5	6.6
蕁麻疹	2	2.6
臨床検査	4	5.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.6
血中アルカリホスファターゼ増加	2	2.6

MedDRA/J バージョン (20.0)

2. 有効性

有効性解析対象症例 70 例について、有効性の判定は、観察期間中に測定された検査値のうち、一般社団法人日本透析医学会の「慢性腎臓病患者における腎性貧血ガイドライン（2015 年度版）」の目標 Hb 濃度である 11 g/dL 以上に 1 時点でも到達した症例（目標 Hb 濃度到達症例）を「有効」として評価した。有効性解析対象症例 70 例中、有効率は 82.9%（58/70 例）であった。有効性に関連する要因を検討した結果、原疾患、赤血球造血刺激因子（以下、「ESA」）製剤投与歴において有効率に差が認められた。

原疾患では「慢性糸球体腎炎」で有効率が低かった。有効と認められなかった 2 例のうち、1 例は Hb 濃度を 10g/dL 台で維持するようコントロールされていたため、Hb 濃度が 11 g/dL に達しなかったものと考えられた。もう 1 例は本剤投与開始後、Hb 濃度が 11g/dL に到達する前に有害事象「貧血」が発現したため、輸血を行った症例であった。以上のように、有効率が低かった理由は原疾患とは関係ないと推察された。

ESA 製剤投与歴では、「無」の症例が「有」の症例と比較し有効率が有意に低かった。これは、ESA 製剤投与歴「無」の本剤投与開始前の平均 Hb 濃度が「有」に比べ低値であった（ESA 製剤投与歴「有」：10.3g/dL、「無」：9.7 g/dL）ことから ESA 製剤投与歴「有」には Hb 濃度がコントロールされた症例が含まれていた可能性が高く、その結果、有効率に影響したことが考えられた。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要：

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

骨髄において各種血球に分化する多能性幹細胞が存在し、それらが分化・増殖することで赤血球や白血球が産生される。本剤はヒトエリスロポエチン製剤と同様に赤芽球系前駆細胞のエリスロポエチン受容体に特異的に作用し、これを分化・増殖させることで赤血球産生を促進させる⁴⁷⁾。

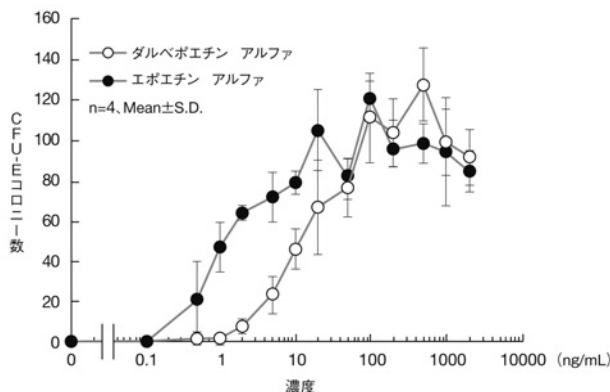
(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1. 赤芽球系前駆細胞に対する作用 (*in vitro*)^{47, 48)}

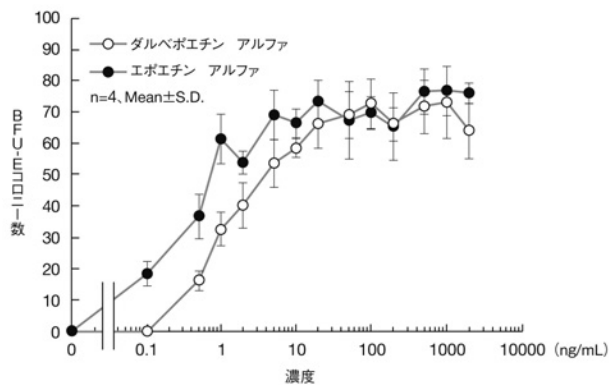
ヒト骨髄単核細胞を用いてダルベポエチン アルファの後期赤芽球系前駆細胞 (CFU-E)、前期赤芽球系前駆細胞 (BFU-E) 及び赤芽球系前駆細胞混合 (E-mix) コロニー形成作用をエポエチン アルファと比較した。その結果、ダルベポエチン アルファは濃度依存的に CFU-E、BFU-E 及び E-mix の各赤芽球系コロニーを形成した。CFU-E アッセイにおいて、ダルベポエチン アルファはエポエチン アルファと同様に赤芽球系コロニーのみを形成し、他の血球系コロニーを形成しなかった。また、各コロニーアッセイにおいて、ダルベポエチン アルファの用量反応曲線はエポエチン アルファに比較して高濃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

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

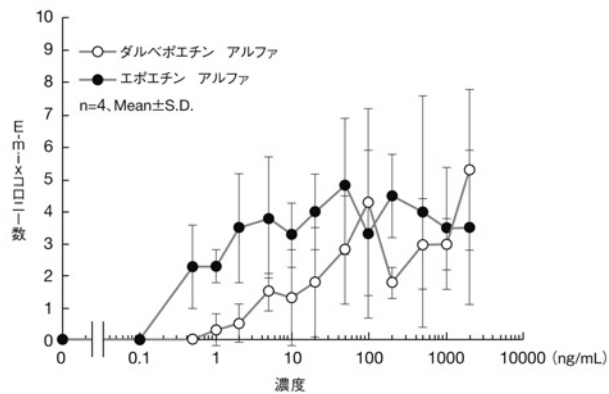
ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファの
CFU-E コロニー形成作用の比較⁴⁸⁾



ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファの
BFU-E コロニー形成作用の比較⁴⁸⁾



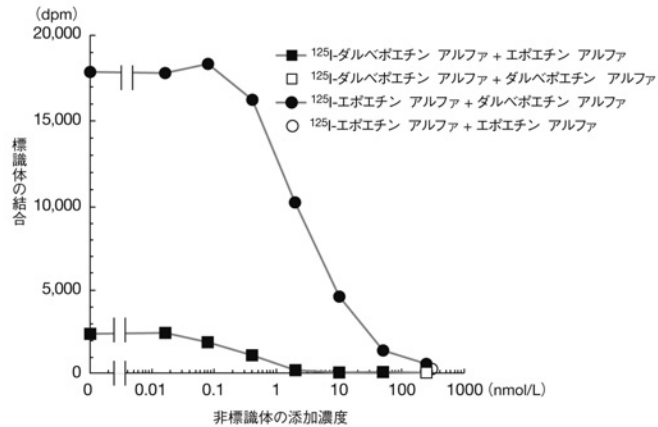
ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファの
E-mix コロニー形成作用の比較⁴⁸⁾



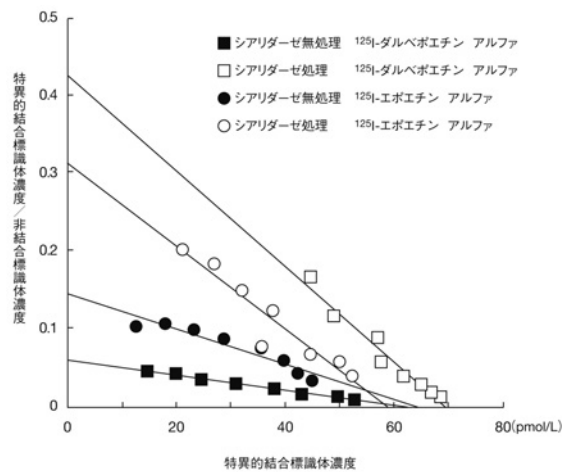
2. ヒトエリスロポエチン受容体に対する親和性 (*in vitro*)^{47, 49)}

放射性ヨウ素 (¹²⁵I) で標識したダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファを用いてヒトエリスロポエチン受容体発現細胞株⁵⁰⁾ に対する親和性を検討した。その結果、ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファは、それぞれお互いの細胞株への結合を競合的に阻害した。さらに、ヒトエリスロポエチン受容体との解離定数 (K_d) をスキッチャード解析により求めた結果、ヒトエリスロポエチン受容体に対して、ダルベポエチン アルファはエポエチン アルファと比較して低親和性を示した (K_d 値: ダルベポエチン アルファ = 1,071 pmol/L、エポエチン アルファ = 450 pmol/L)。一方、シアリダーゼ処理して分子内糖鎖末端のシアル酸を除去したダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファについても同様に検討したところ、ダルベポエチン アルファとエポエチン アルファはほぼ同等の親和性を示した。以上の結果から、ダルベポエチン アルファはエポエチン アルファと同様に、ヒトエリスロポエチン受容体と特異的に結合することが示された。また、エポエチン アルファと比較して、ダルベポエチン アルファがヒトエリスロポエチン受容体に対して低親和性を示した理由として、シアル酸含量の増加が示唆された。

ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファ非標識体による
ヒトエリスロポエチン受容体の競合的結合阻害⁴⁹⁾



ヒトエリスロポエチン受容体スキッチャード解析⁴⁹⁾

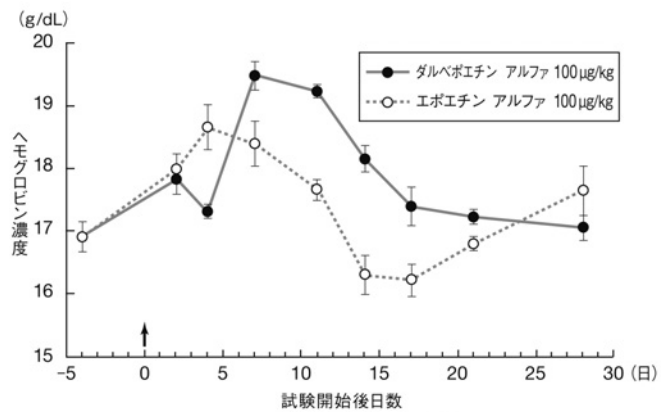
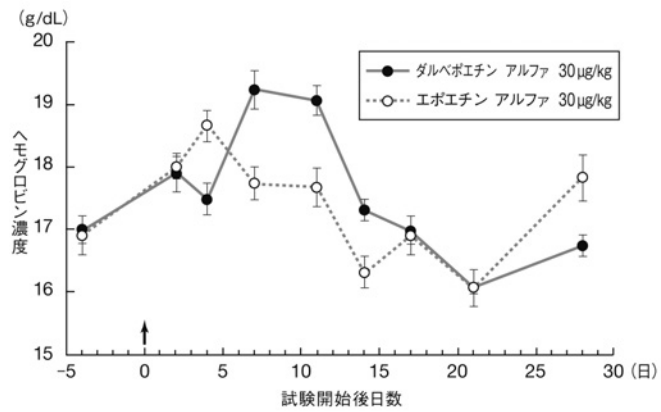
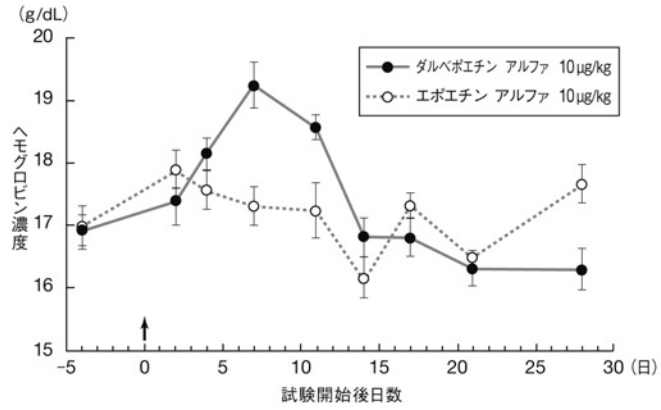


3. 正常動物における赤血球造血作用

(1) 正常マウスでの検討⁵¹⁾

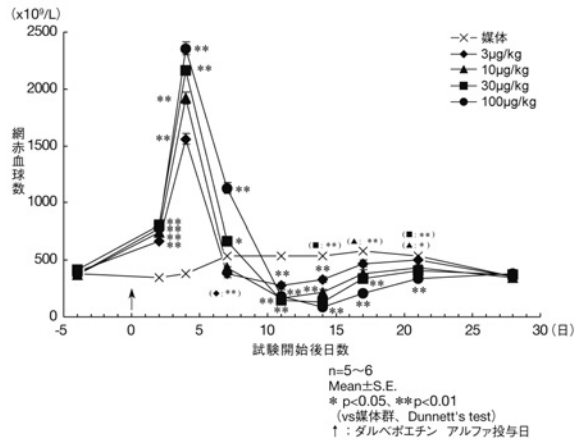
正常雄性 BALB/c 系マウスにおけるダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファの単回静脈内投与による赤血球造血作用を検討した。その結果、ダルベポエチン アルファ群及びエポエチン アルファ群ではいずれも投与量に相関したヘモグロビン濃度の上昇が認められた。ダルベポエチン アルファ群では同投与量のエポエチン アルファ群と比較して、ヘモグロビン濃度がより高値に上昇し、より長期間高値を維持した。また、ダルベポエチン アルファ群では幼若な赤血球である網赤血球数も投与量に相関して増加し、高投与量群では Day7 まで媒体群に比較して有意に高値を示した。一方、エポエチン アルファ群においても投与量に相関して網赤血球数が上昇したが、同投与量のダルベポエチン アルファと比較するとその程度は弱く、またその持続期間も短かった。以上の結果から、正常マウスにおいて、ダルベポエチン アルファの赤血球造血作用はエポエチン アルファに比べ、より長期間にわたり持続することが示された。

正常マウスにおけるダルベポエチン アルファ又は
エポエチン アルファ投与後のヘモグロビン濃度の比較⁵¹⁾

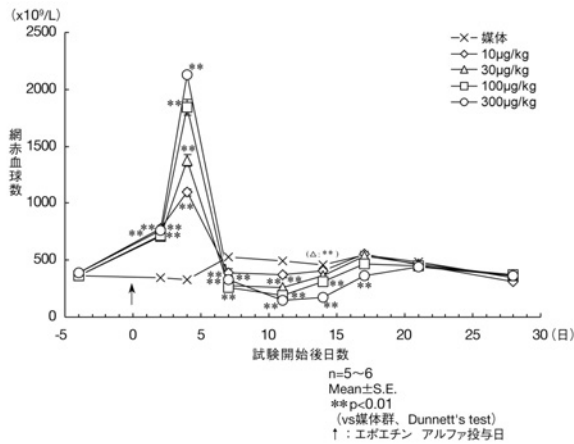


n=5~6
Mean±S.E.
↑: 試験薬剤投与日

正常マウスにおけるダルベポエチン アルファ単回静脈内投与後の網赤血球数の推移⁵¹⁾



正常マウスにおけるエポエチン アルファ単回静脈内投与後の網赤血球数の推移⁵¹⁾

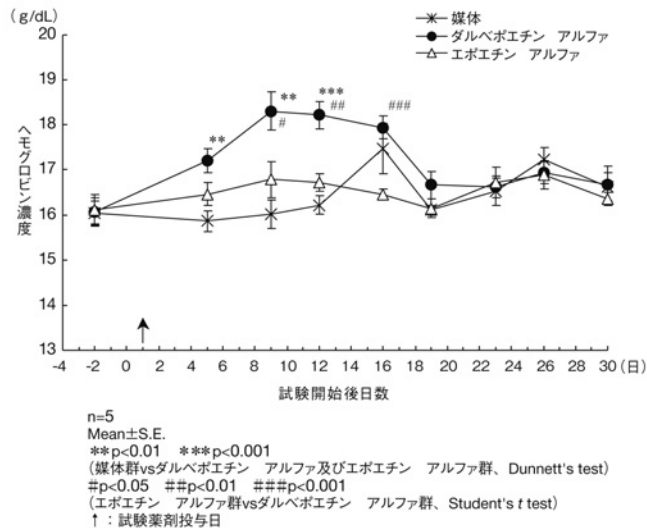


(2) 正常ラットでの検討⁵²⁾

正常雄性 Sprague-Dawley 系ラットにおけるダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファの単回静脈内投与による赤血球造血作用を検討した。ダルベポエチン アルファ 静脈内投与群のヘモグロビン濃度は、Day5 には媒体静脈内群に比較して有意に上昇し、その後約 2 週間にわたって高値を維持した。また、網赤血球数についても Day5 には媒体静脈内投与群に比較して有意に上昇した。一方、エポエチン アルファ 静脈内投与群のヘモグロビン濃度及び網赤血球数も、Day5 には媒体静脈内投与群に比較して上昇したものの、ダルベポエチン アルファ 静脈内投与群に比較するとその程度は弱く、またその持続期間も短いものであった。またダルベポエチン アルファ皮下投与群のヘモグロビン濃度は、Day5 には媒体皮下投与群に比較して有意に上昇し、その後約 2 週間にわたって高値を維持した。また、網赤血球数についても Day5 には媒体皮下投与群に比較して有意に上昇した。一方、エポエチン アルファ皮下投与群では、Day5 には媒体皮下投与群に比べ網赤血球数の増加が認められたものの、投与後のヘモグロビン濃度の明らかな上昇は認められなかった。

以上の結果から、正常ラットにおいてダルベポエチン アルファの赤血球造血作用は、いずれの投与経路においてもエポエチン アルファと比較してより長期間にわたって持続することが示された。

正常ラットにおけるダルベポエチン アルファ又はエポエチン アルファ単回皮下投与後のヘモグロビン濃度の推移⁵²⁾



4. 腎性貧血モデル動物における貧血改善効果

(1) シスプラチン惹起腎性貧血ラット^{53~55)}における貧血改善効果

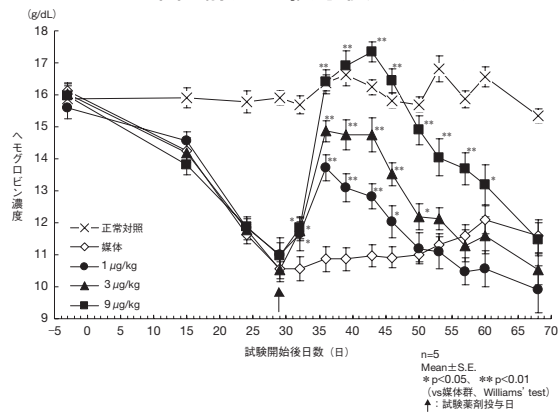
①単回皮下投与による検討⁵⁶⁾

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

②単回静脈内投与による検討^{47, 57)}

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

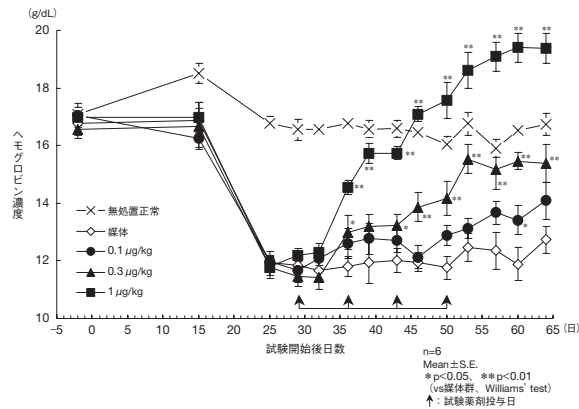
シスプラチン惹起腎性貧血モデルラットにおける
ダルベポエチン アルファ単回静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移⁵⁷⁾



③週1回反復静脈内投与による検討⁵⁸⁾

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

シスプラチン惹起腎性貧血モデルラットにおけるダルベポエチン アルファ週1回反復静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移⁵⁸⁾



(2) 部分腎摘による腎性貧血ラット^{59, 60)}における貧血改善効果

①単回静脈内投与による検討⁴⁷⁾

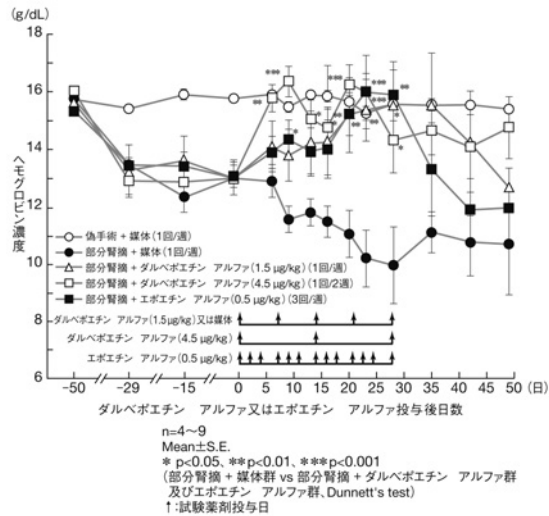
5/6 部分腎摘術を施すことで、腎性貧血を惹起したモデルラットを用いて、ダルベポエチン アルファ及びエポエチン アルファの単回静脈内投与による貧血改善効果を検討した。その結果、媒体群のヘモグロビン濃度は徐々に低下し低値で推移したのに対し、ダルベポエチン アルファ群では投与量に相関してヘモグロビン濃度が増加し、貧血改善効果が認められた。また、3µg/kg のダルベポエチン アルファは 10µg/kg のエポエチン アルファと同程度の貧血改善効果を示した。

②反復静脈内投与による検討⁶¹⁾

部分腎摘した腎性貧血ラットにダルベポエチン アルファ 1.5µg/kg を週1回、4.5µg/kg を2週に1回、エポエチン アルファ 0.5µg/kg を週3回反復静脈内投与して、貧血改善効果を検討した。その結果、媒体群のヘモグロビン濃度は徐

々に低下し低値で推移したのに対し、ダルベポエチン アルファ週 1 回群及びエポエチン アルファ群では投与開始後上昇した後はほぼ同等のヘモグロビン濃度推移を示し、いずれも顕著な貧血改善が認められた。また、ダルベポエチン アルファ 2 週に 1 回群では投与開始直後に週 1 回群と比較して急激なヘモグロビン濃度の回復が認められた。これらの結果から、ダルベポエチン アルファ週 1 回投与時の貧血改善効果は、週あたりの投与量が等しいエポエチン アルファ週 3 回投与の効果とほぼ同等であることが示された。

部分腎摘による腎性貧血ラットにおけるダルベポエチン アルファ又はエポエチン アルファ反復静脈内投与後のヘモグロビン濃度の推移 ⁶¹⁾



(3) 作用発現時間・持続時間：
 該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

静脈内投与：投与直後

皮下投与：「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度（承認された用法及び用量は、「V.2.用法及び用量」を確認すること）：

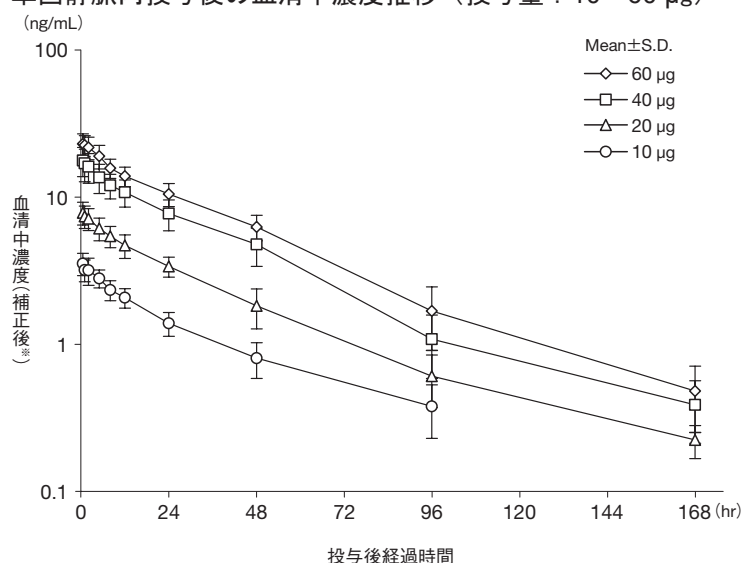
1) 血液透析施行中の腎性貧血患者（成人）^{25, 62, 63)}

① 単回静脈内投与

血液透析施行中の腎性貧血患者 39 例に本剤 10～60 μg 又は 10 例（延べ 30 例）に本剤 90～180 μg をそれぞれ単回静脈内投与したときの血清中濃度を固相酵素結合免疫定量法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）により測定した。その結果、血清中濃度は投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。

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

単回静脈内投与後の血清中濃度推移（投与量：10～60 μg ）⁶³⁾

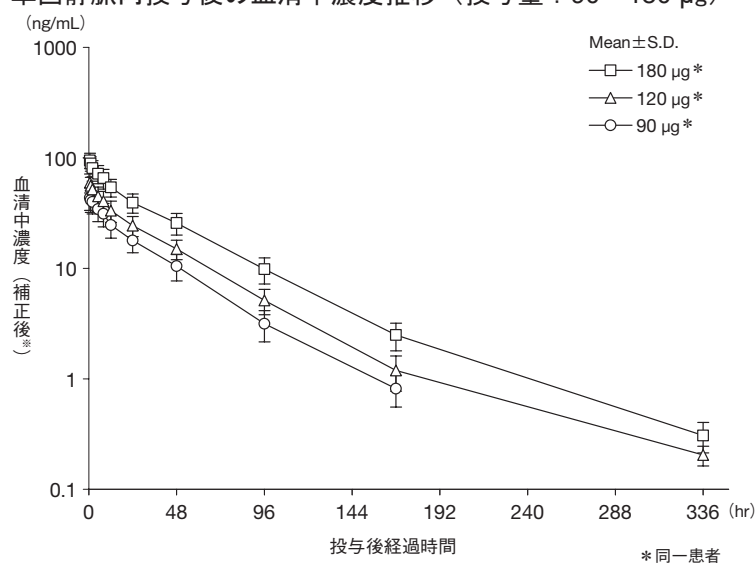


単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（投与量：10～60 μg）⁶³⁾

投与量 (μg)	10	20	40	60
被験者数	9	10	10	10
t _{1/2} (hr)	38.59 ± 18.48	34.54 ± 6.42	32.11 ± 5.44	32.58 ± 5.33
AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	125.2 ± 39.3	268.2 ± 56.8	602.8 ± 159.0	817.6 ± 133.3
CL (mL/hr/body)	87.49 ± 28.32	77.21 ± 14.15	70.13 ± 16.50	75.17 ± 12.28
V ₀ (mL/body)	2,634 ± 581	2,485 ± 428	2,187 ± 457	2,561 ± 422
V _{SS} (mL/body)	3,970 ± 826	3,330 ± 593	2,851 ± 476	3,184 ± 592
MRT (hr)	50.56 ± 22.78	44.18 ± 9.11	41.56 ± 6.52	43.01 ± 9.10

Mean ± S.D.

単回静脈内投与後の血清中濃度推移（投与量：90～180 μg）⁶³⁾



単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（投与量：90～180 μg）⁶³⁾

投与量 (μg)	90	120	180
被験者数	10*	10*	10*
t _{1/2} (hr)	45.37 ± 13.23	48.67 ± 10.02	47.02 ± 6.31
AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	1,465.9 ± 335.4	2,075.2 ± 419.9	3,540.9 ± 694.2
CL (mL/hr/body)	64.07 ± 13.22	59.85 ± 11.33	52.69 ± 10.83
V ₀ (mL/body)	2,061 ± 464	1,930 ± 366	1,827 ± 328
V _{SS} (mL/body)	2,947 ± 623	2,962 ± 560	2,785 ± 545
MRT (hr)	46.15 ± 4.66	49.76 ± 5.36	53.12 ± 4.97

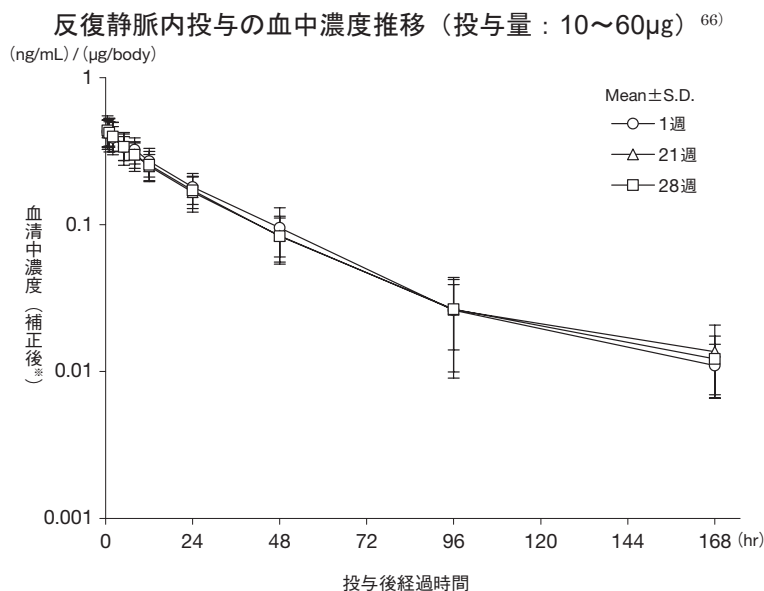
* 同一被験者

Mean ± S.D.

※ 本試験で用いた測定法ではダルベポエチン アルファと内因性エリスロポエチンとの分別定量が不可能であるため、各時点で得られた濃度値から投与前濃度値（内因性エリスロポエチンのダルベポエチン アルファ相当濃度）を減じることによって得られた値を補正後血清中濃度とした^{64, 65)}。

②反復静脈内投与^{62, 66)}

血液透析施行中の腎性貧血患者 12 例に本剤 10~60 μg を 28 週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者に 10~180 μg 反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度は定常状態に到達し、蓄積性を示さないことが確認された。



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

反復静脈内投与時の薬物動態パラメータ⁶⁶⁾

採血時期	1 週	21 週	28 週
被験者数	12	12	12
$t_{1/2}$ (hr)	33.14 \pm 8.62	39.13 \pm 12.87	42.09 \pm 10.21
AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	320.3 \pm 91.4	292.2 \pm 111.2	288.4 \pm 100.2
nAUC (ng · hr/mL/ (μg/body))	14.07 \pm 4.32	12.92 \pm 4.15	12.90 \pm 3.85
CL (mL/hr/body)	76.90 \pm 21.46	83.89 \pm 23.06	83.48 \pm 22.63
V ₀ (mL/body)	2,310 \pm 482	2,425 \pm 542	2,361 \pm 616
V _{SS} (mL/body)	2,973 \pm 653	3,499 \pm 824	3,663 \pm 947
MRT (hr)	40.39 \pm 9.14	44.21 \pm 12.52	45.45 \pm 9.32

21 及び 28 週の AUC は AUC_{0-t} をそれぞれ示した。

Mean \pm S.D.

nAUC: 投与量により補正した AUC

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

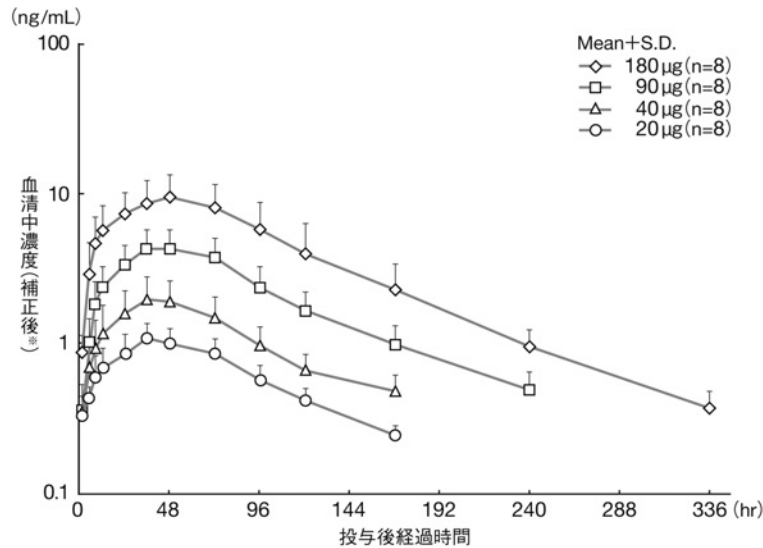
2) 腹膜透析施行中の腎性貧血患者 (成人)

①単回皮下投与^{27, 66, 67)}

腹膜透析施行中の腎性貧血患者 32 例に本剤 20~180 μg を単回皮下投与したときの血清中濃度を ELISA により測定した。その結果、血清中濃度は投与量にほぼ比例し

て増加した。 C_{max} 及び AUC の平均値は、投与量にほぼ比例し、その他のパラメータ (t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、 CL/f 、 V_z/f 、 MRT) の平均値は、投与量によらずほぼ一定の値を示した。以上の結果から、本剤の薬物動態は、投与量に対してほぼ線形であることが確認された。

単回皮下投与後の血清中濃度推移 (投与量 : 20~180 μg)⁶⁶⁾



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

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

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (投与量 : 20~180 μg)⁶⁶⁾

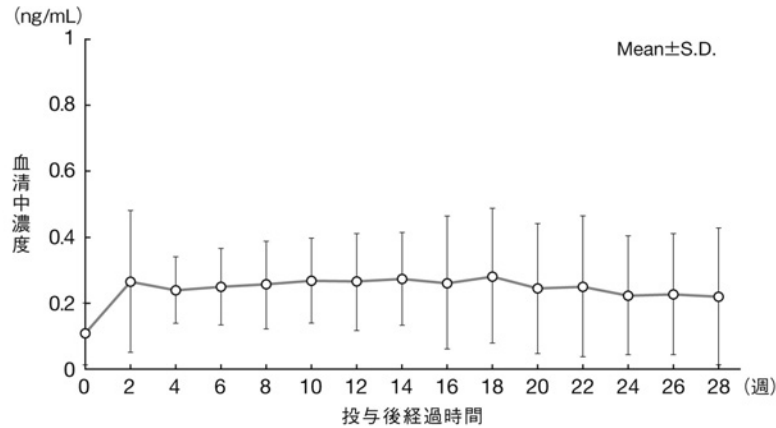
投与量 (μg)	20	40	90	180
被験者数	8	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	1.085 \pm 0.281	1.974 \pm 0.791	4.361 \pm 1.410	9.357 \pm 3.725
t_{max} (hr)	40.5 \pm 6.2	40.5 \pm 6.2	46.5 \pm 11.9	45.0 \pm 5.6
$t_{1/2}$ (hr)	61.9 \pm 21.8	79.7 \pm 34.8	66.4 \pm 17.7	76.9 \pm 25.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng \cdot hr/mL)	122.3 \pm 23.2	230.0 \pm 87.5	500.9 \pm 158.1	1,133.5 \pm 393.9
CL/f (mL/hr/body)	170.0 \pm 39.8	213.4 \pm 128.0	199.5 \pm 72.9	174.9 \pm 54.6
V_z/f (mL/body)	14,968 \pm 5,687	20,934 \pm 6,856	19,062 \pm 8,751	20,334 \pm 11,243
MRT (hr)	103.6 \pm 29.3	115.7 \pm 32.3	106.3 \pm 19.8	110.2 \pm 21.2

Mean \pm S.D.

②反復皮下投与^{66, 68)}

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

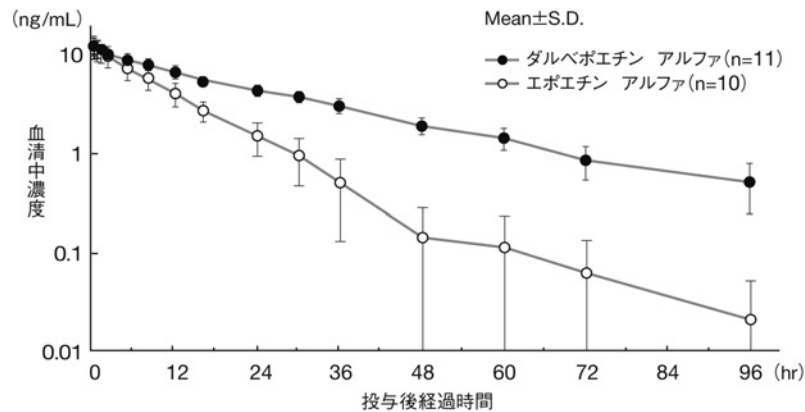
反復皮下投与の血清中濃度推移（投与量：60～180 μ g）⁶⁶⁾



③単回静脈内投与<海外データ>⁶⁹⁾

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

単回静脈内投与後の血清中濃度の推移（海外データ）



単回静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較

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

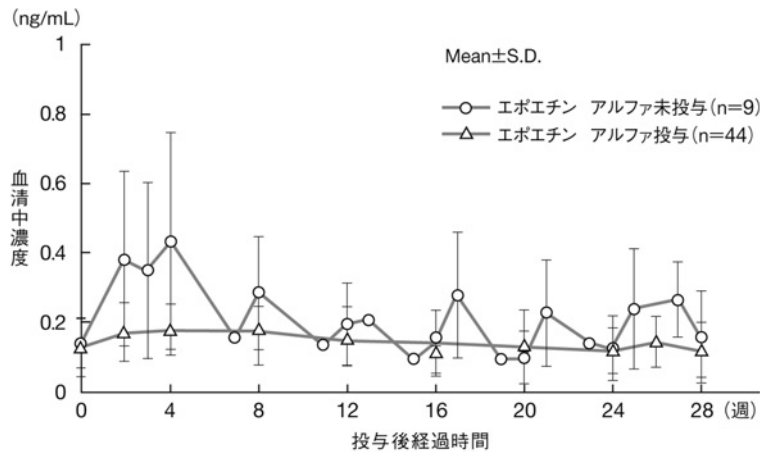
Mean ± S.E.

④反復静脈内投与⁷⁰⁾

腹膜透析施行中の腎性貧血患者 53 例（エポエチン アルファ未投与群 9 例、エポエチン アルファ投与群 44 例）を対象に治療ヘモグロビン濃度を 10.0～13.0 g/dL と

し、可能な限り目標ヘモグロビン濃度（11.0～12.0 g/dL）に保つよう本剤を 10～180 μg の範囲で調整しながら 26～28 週間反復静脈内投与した結果、エポエチンアルファ未投与群、エポエチンアルファ投与群いずれも血清トラフ濃度に顕著な変動は認められなかった。

反復静脈内投与の血清中濃度推移（投与量：10～180 μg ）⁷⁰⁾

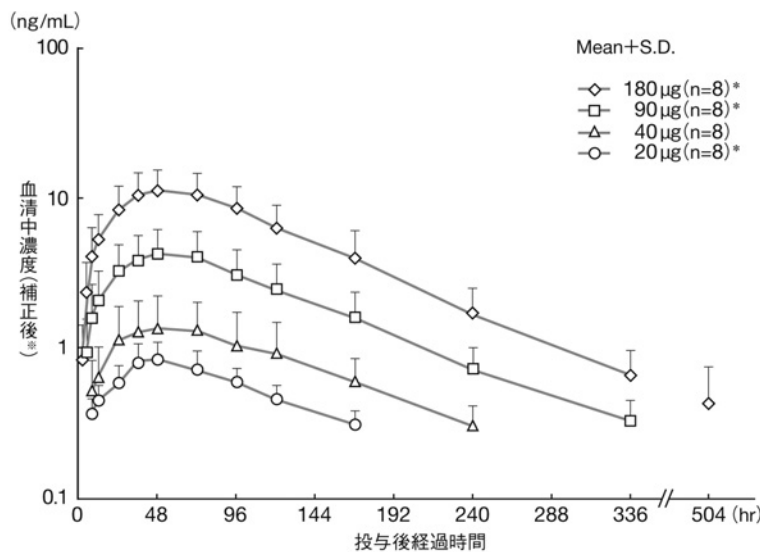


3) 保存期慢性腎臓病患者（成人）

① 単回皮下投与^{27, 71)}

透析導入前の慢性腎不全患者 32 例に本剤 20～180 μg を単回皮下投与したときの血清中濃度を ELISA により測定した。その結果、血清中濃度は投与量にほぼ比例して増加した。C_{max} 及び AUC の平均値は、投与量にほぼ比例し、その他のパラメータ (t_{max}、t_{1/2}、CL/f、V_z/f、MRT) の平均値は、投与量によらずほぼ一定の値を示した。以上の結果から、本剤の薬物動態は、投与量に対してほぼ線形であることが確認された。

単回皮下投与後の血清中濃度推移（投与量：20～180 μg ）⁷¹⁾



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

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

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ（投与量：20～180 µg）

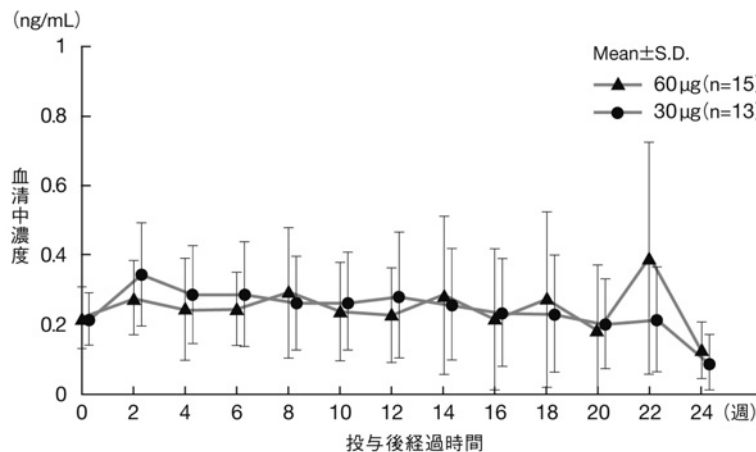
投与量 (µg)	20	40	90	180
被験者数	8	8	8	8
C_{max} (ng/mL)	0.882 ± 0.276	1.521 ± 0.866	4.356 ± 1.964	11.641 ± 4.657
t_{max} (hr)	45.0 ± 5.5	52.5 ± 16.9	46.5 ± 4.2	52.5 ± 18.1
$t_{1/2}$ (hr)	95.6 ± 31.1	98.3 ± 26.9	77.1 ± 34.3	82.8 ± 16.3
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	137.7 ± 41.3	247.2 ± 104.9	651.6 ± 262.6	1,675.4 ± 668.0
CL/f(mL/hr/body)	159.3 ± 56.0	196.5 ± 100.3	157.2 ± 55.8	122.3 ± 45.1
V_d/f (mL/body)	20,609 ± 5,260	29,086 ± 17,597	18,470 ± 12,262	14,656 ± 6,137
MRT (hr)	152.5 ± 32.9	162.8 ± 41.7	133.6 ± 34.7	124.1 ± 14.1

Mean ± S.D.

②反復皮下投与⁷²⁾

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

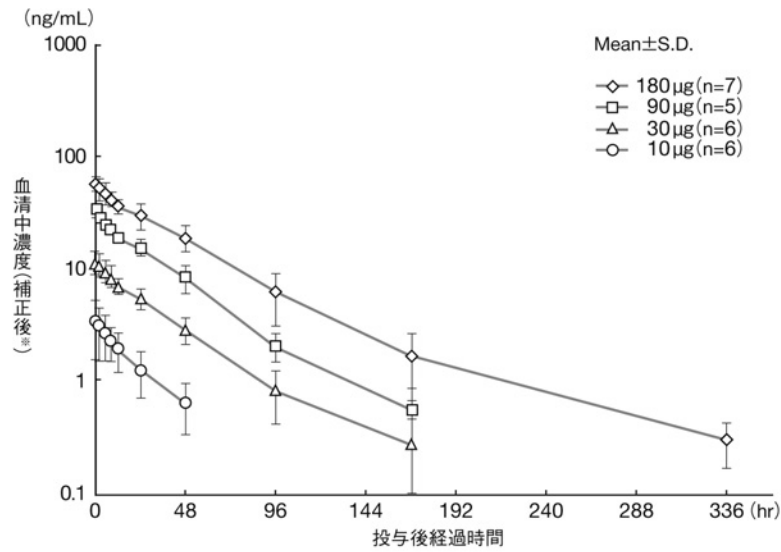
反復皮下投与の血清中濃度推移（投与量：15～180 µg）⁷²⁾



③単回静脈内投与^{28, 73)}

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

単回静脈内投与後の血清中濃度推移（投与量：10～180 μg）⁷³⁾



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

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ（投与量：10～180 μg）

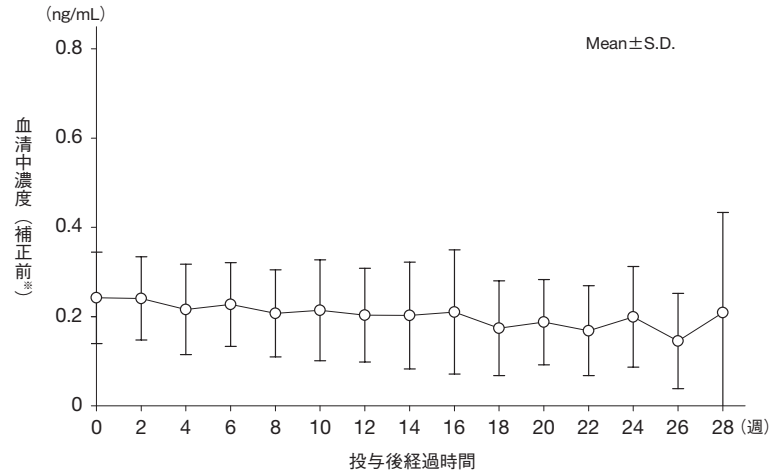
投与量 (μg)	10	30	90	180
被験者数	6	6	5	7
$t_{1/2}$ (hr)	24.68 ± 3.93	35.52 ± 5.97	42.80 ± 20.41	45.44 ± 14.01
AUC (ng · hr/mL)	100.0 ± 47.4	431.7 ± 119.0	1,157.1 ± 213.4	2,518.7 ± 684.0
CL (mL/hr/body)	120.50 ± 58.28	73.10 ± 16.13	79.89 ± 14.52	75.22 ± 16.67
V_0 (mL)	3,589 ± 2,113	2,405 ± 556	2,606 ± 637	2,942 ± 453
V_{ss} (mL)	3,954 ± 1,760	3,109 ± 527	3,537 ± 856	3,803 ± 659
MRT (hr)	33.78 ± 4.45	43.63 ± 8.26	44.87 ± 10.61	52.33 ± 11.95

Mean ± S.D.

④反復静脈内投与^{38, 66)}

腎性貧血を合併する保存期慢性腎不全患者 34 例に本剤の 30 μg を 2 週に 1 回静脈内投与を開始し、目標ヘモグロビン濃度 (11.0～13.0 g/dL) を維持するように、10～180 μg を 2 週又は 4 週に 1 回に適宜調整しながら 26～28 週間反復静脈内投与した結果、各時点間における血清中トラフ濃度に顕著な変動は認められなかった。

反復静脈内投与の血清中濃度推移（投与量：10～180 μg）⁶⁶⁾



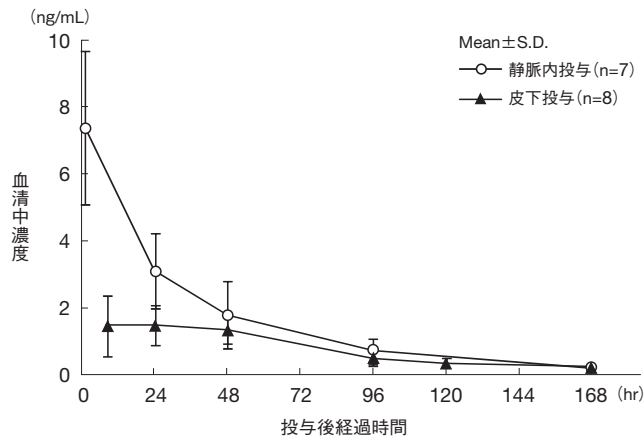
※補正前：内因性エリスロポエチンのダルベポエチン アルファ相当濃度を含む濃度差

4) 慢性腎臓病患者（小児）

① 単回投与^{74, 75)}

血液透析（HD）及び腹膜透析（PD）患児に体重別に本剤 5～20 μg を単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓（ND）病患児に体重別に本剤 5～20 μg を単回皮下投与した際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った。

慢性腎臓病患児に単回静脈内又は皮下投与後の血清中濃度推移⁷⁴⁾



単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

患者数	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
7 [*]	26.25 ± 9.14	252.6 ± 118.7	263.7 ± 118.2	1.77 ± 0.74	50.7 ± 9.3

※：PD5 例、HD2 例

Mean ± S.D.

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

患者数	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	CL/f (mL/hr/kg)
8 [*]	46.73 ± 19.74	1.704 ± 0.755	24.47 ± 19.72	125.8 ± 35.6	141.1 ± 33.4	3.23 ± 0.65

※：PD6 例、ND2 例

Mean ± S.D.

②反復投与¹³⁾

慢性腎臓病患児に本剤 5～180 µg を 24 週反復静脈内又は皮下投与した際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。

③<参考：小児慢性腎臓病患者と成人慢性腎臓病患者の薬物動態の比較>⁷⁶⁾

小児慢性腎臓病患者と成人慢性腎臓病患者の薬物動態を比較した。なお、成人慢性腎臓病患者は小児慢性腎臓病患者と体重あたり同程度の投与量を投与された被験者（静脈内投与時：0.27～0.50 µg/kg、皮下投与時：0.36～0.54 µg/kg）を対象とした。小児慢性腎臓病患者（12 歳未満/以上）及び成人慢性腎臓病患者の静脈内投与時又は皮下投与時の薬物動態パラメータを下表に示した。

12 歳未満及び 12 歳以上の小児並びに成人における静脈内投与時の薬物動態パラメータ

	小児（12 歳未満）		小児（12 歳以上）		成人	
	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.
投与量(µg/kg)	4	0.43 ± 0.09	3	0.37 ± 0.10	25	0.41 ± 0.06
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	4	207.8 ± 108.6	3	312.4 ± 123.2	25	292.1 ± 74.9
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4	219.1 ± 106.0	3	323.2 ± 125.5	25	303.5 ± 76.6
CL(mL/hr/kg)	4	2.19 ± 0.73	3	1.22 ± 0.26	25	1.39 ± 0.24
t _{1/2} (hr)	4	23.62 ± 10.02	3	29.76 ± 8.23	25	30.18 ± 8.55

12 歳未満及び 12 歳以上の小児並びに成人における皮下投与時の薬物動態パラメータ

	小児（12 歳未満）		小児（12 歳以上）		成人	
	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.	n	mean ± S.D.
投与量(µg/kg)	4	0.43 ± 0.08	4	0.45 ± 0.04	11	0.41 ± 0.05
t _{max} (hr)	4	7.50 ± 0.39	4	41.44 ± 11.80	11	42.55 ± 6.26
C _{max} (ng/mL)	4	2.053 ± 0.952	4	1.356 ± 0.314	11	1.067 ± 0.278
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	4	124.1 ± 44.7	4	127.6 ± 30.9	11	119.5 ± 24.2
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4	136.7 ± 41.8	4	145.5 ± 28.2	11	144.4 ± 25.7
CL/f(mL/hr/kg)	4	3.29 ± 0.82	4	3.17 ± 0.54	11	2.93 ± 0.52
t _{1/2} (hr)	4	37.75 ± 19.95	4	55.71 ± 17.21	11	80.48 ± 26.42

本剤を IV したときの小児慢性腎臓病患者の薬物動態は、12 歳未満の被験者において AUC が低くなる傾向が認められたものの成人慢性腎臓病患者と比較しておおむね同様であった。一方、本剤を SC したときの小児慢性腎臓病患者の薬物動態は、12 歳未満の被験者において C_{max} が高いことに加え、t_{max} は早く、t_{1/2} は短かったが、AUC は成人慢性腎臓病患者と比較して顕著な差異は認められなかった。

④<海外データ>^{77, 78)}

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

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータの比較（投与量：0.5 µg/kg）

	小児試験	成人試験
被験者数	10	11
年齢	10.6 ± 4.93	54.7 ± 15.5
t _{1/2} (hr)	22.1 ± 4.83	23.8 ± 8.25
AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	233 ± 55.7	311 ± 47.8
CL (mL/hr/kg)	2.29 ± 0.564	1.64 ± 0.234
V _{SS} (mL/kg)	80.8 ± 32.5	51.0 ± 9.15

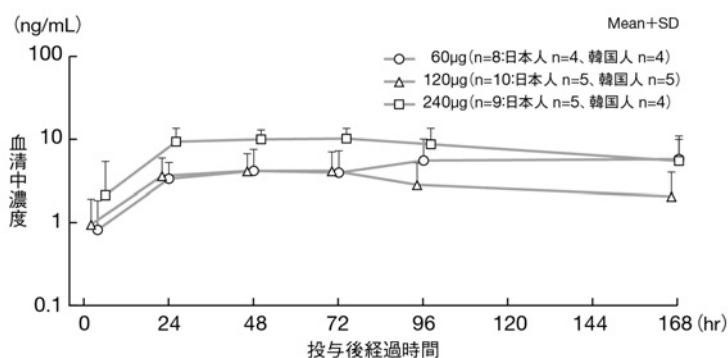
Mean ± S.D.

5) 骨髄異形成症候群患者（成人）

① 単回投与（日本人及び韓国人）²⁴⁾

骨髄異形成症候群患者に本剤 60～240µg を 16 週間反復皮下投与した際の初回投与時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った。C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量に比例した増加を示さなかった。

骨髄異形成症候群患者に初回皮下投与後の血清中濃度推移



初回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (µg)	被験者数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng · hr/mL)
60	8 ¹⁾	7.044 ± 5.149	82.84 ± 58.18	712.7 ± 515.9
120	10 ²⁾	5.061 ± 2.271	73.36 ± 52.87	483.8 ± 301.2
240	9 ³⁾	11.730 ± 4.116	60.84 ± 27.42	1309.8 ± 543.3

Mean ± S.D.

1) 日本人 n=4、韓国人 n=4

2) 日本人 n=5、韓国人 n=5

3) 日本人 n=5、韓国人 n=4

初回投与時の薬物動態パラメータを投与群及び民族別に表に示した。薬物動態パラメータは、個々の値の分布が重なっており、日本人と韓国人の間で顕著な差異はないと考えられた。また、血清中トラフ濃度は、60 及び 120 µg 群では韓国人で平均値が高かったものの、韓国人で個体間変動が大きく、顕著な差異はないと考えられた。240 µg 群では日本人と韓国人で同様であった。

投与群及び民族別の薬物動態パラメータ

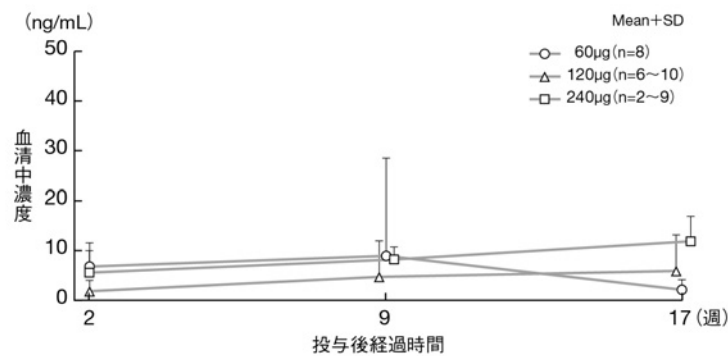
投与量 (µg)	民族	n	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng・hr/mL)
60	日本人	4	5.233 ± 1.671	52.79 ± 29.40	598.4 ± 287.8
	韓国人	4	8.855 ± 7.094	112.89 ± 68.01	827.0 ± 709.5
120	日本人	5	5.694 ± 2.409	46.25 ± 17.22	544.5 ± 254.9
	韓国人	5	4.428 ± 2.191	100.48 ± 64.46	423.1 ± 360.5
240	日本人	5	10.679 ± 4.782	76.33 ± 20.49	1294.7 ± 601.8
	韓国人	4	13.043 ± 3.248	41.48 ± 23.36	1328.7 ± 550.9

Mean ± S.D.

②反復投与（日本人及び韓国人）²⁴⁾

骨髓異形成症候群患者に本剤 60～240 µg を 16 週間反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度に用量比例性は認められず、いずれの群においても投与期間を通じて顕著な変動は認められなかった。

投与群別の平均血清中トラフ濃度推移²⁴⁾



6) 高齢者

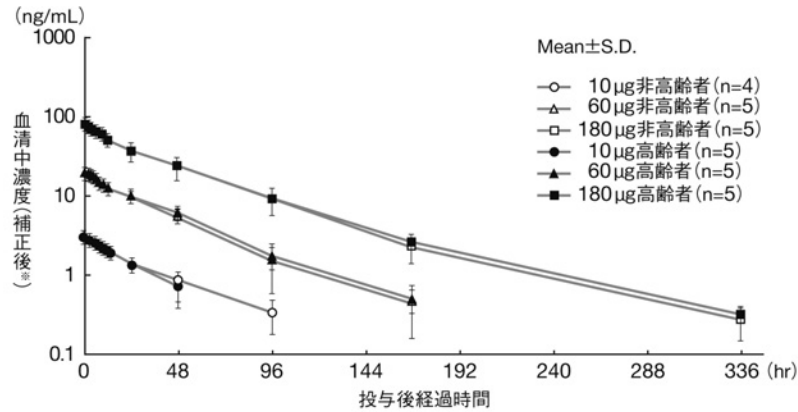
①血液透析施行中の腎性貧血患者⁷⁹⁾

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

【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。

単回静脈内投与時の高齢者及び非高齢者における血清中濃度推移⁷⁹⁾



単回静脈内投与時の高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

投与量 (µg)		10	60	180
被験者数 (< 65/≥65)	年齢	4/5	5/5	5/5
	$t_{1/2}$ (hr)			
$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	< 65	41.37 ± 16.04	32.77 ± 4.22	44.32 ± 8.05
	≥65	36.37 ± 21.82	32.39 ± 6.79	49.71 ± 2.59
CL (mL/hr/body)	< 65	131.6 ± 44.0	845.0 ± 112.8	3,448.8 ± 1,002.6
	≥65	120.0 ± 39.4	790.2 ± 159.3	3,632.9 ± 240.8
V_{ss} (mL/body)	< 65	83.16 ± 29.03	72.05 ± 9.83	55.67 ± 15.22
	≥65	90.95 ± 30.64	78.30 ± 14.77	49.71 ± 3.16
	< 65	4,188 ± 550	3,162 ± 613	2,830 ± 716
	≥65	3,795 ± 1,027	3,205 ± 642	2,740 ± 387

Mean ± S.D.

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

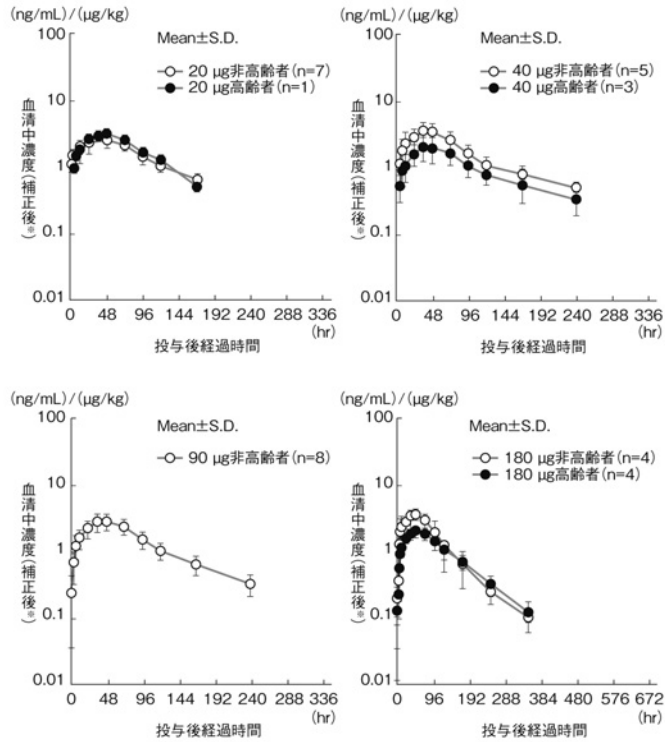
②腹膜透析施行中の腎性貧血患者⁸⁰⁾

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

【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。

単回皮下投与時の高齢者及び非高齢者における血清中濃度推移⁸⁰⁾



※体重あたりの投与量で補正して得られた値を補正後血清中濃度とした。

単回皮下投与時の高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

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

nC_{max} : 体重あたりの投与量により補正した C_{max}
 nAUC : 体重あたりの投与量により補正した AUC

Mean ± S.D.

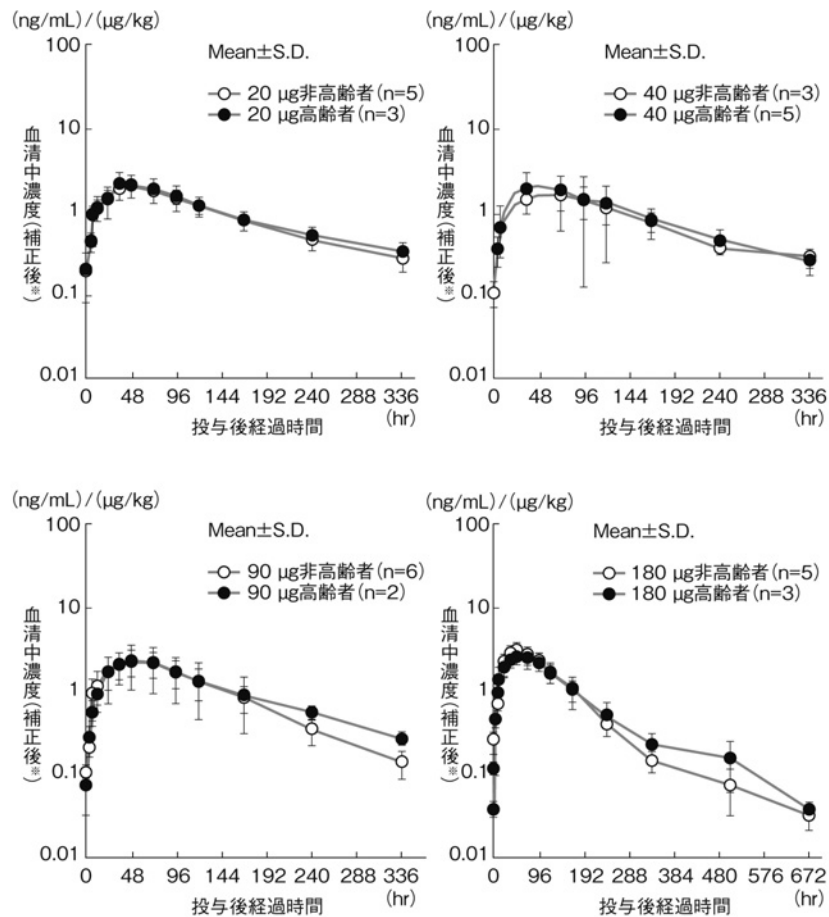
③透析導入前の慢性腎不全患者⁸⁰⁾

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

【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。

単回皮下投与時の高齢者及び非高齢者における血清中濃度推移



※体重あたりの投与量で補正して得られた値を補正後血清中濃度とした。

単回皮下投与時の高齢者及び非高齢者における薬物動態パラメータ

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

nC_{max} : 体重あたりの投与量により補正した C_{max}

Mean ± S.D.

nAUC : 体重あたりの投与量により補正した AUC

7) 腎障害患者

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

8) 肝障害患者

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

(4) 中毒域 :

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響 :

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因^{27~29, 81, 82} :

成人 : 慢性腎不全患者及び腹膜透析患者を対象とした静脈内又は皮下投与時の PPK 解析を行った。その結果、静脈内投与時のクリアランス (CL) 及び中央コンパートメントの分布容積 (V₁)、皮下投与時のみかけのクリアランス (CL/f) 及びみかけの分布容積 (V/f) の一部に体重が影響を及ぼした。

小児 : 小児慢性腎不全患者を対象とした静脈内又は皮下投与時の PPK 解析を行った。その結果、体重の増加に伴い全身クリアランス (CL) 及び分布容積 (V) が増加することが示され、また、バイオアベイラビリティ (F) に対する共変量は検出されなかった。

2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

成人：2-コンパートメントモデルの混合誤差モデル

小児：1-コンパートメントの混合誤差モデル（SCの場合は1次吸収を含む）

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

保存期慢性腎臓病患者に本剤 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⁸³⁾。

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 参照

(6) 分布容積：

「VII.1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項 参照

(7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

本剤は高分子の遺伝子組換え糖タンパク質であることから、タンパク結合に関する試験は実施していない。

3.吸収

皮下組織

4.分布

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施された単回静脈内投与試験及び反復静脈内投与試験で、本剤投与直後における分布容積 (V_0) は血漿量（体重の 4%程度）に相当しており、定常状態における分布容積 (V_{ss}) も血液相当量以下の値（体重の 6%程度）であることから、定常状態においても組織への移行性の程度は低いものと考えられた。

<参考：ラット（放射能濃度での検討）>組織分布^{84, 85)}

静脈内投与

雄性ラットに 0.5 μ g/kg の投与量で ¹²⁵I-ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を単回静脈内投与したとき、甲状腺、血液、血清、骨髄、腎臓、脾臓、肺、膀胱等への高い放射能分布が認められた。投与後 72 時間以降の組織内放射能濃度は、甲状腺を除くほぼすべての組織で血清中放射能濃度と並行して減少し、特定臓器への残留性は認められなかった⁸⁴⁾。

皮下投与

雄性ラットに ^{125}I -ダルベポエチン アルファ $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与したとき、甲状腺、血清、血液、骨髄、皮膚、腎臓、胃及び膀胱に高い放射能が認められた。⁸⁵⁾

(1) 血液-脳関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞組織分布^{84, 85)}

単回静脈内投与

ラットに $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で ^{125}I -ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を単回静脈内投与したとき、脳への放射能分布は低かった。

単回皮下投与

ラットに $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で ^{125}I -ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を単回皮下投与したとき、脳への放射能分布は低かった。

(2) 血液-胎盤関門通過性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞⁸⁶⁾

妊娠 17 日目のラットに $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で ^{125}I -ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を単回静脈内投与した結果、母動物における放射能分布は、骨髄、卵巣、腎臓、胎盤等が高く、生殖組織にも放射能分布が認められたが、胎児への放射性成分の移行は低かった。母動物の血清及び組織中では未変化体と考えられる高分子画分が認められたが、胎児中への未変化体の移行性は低いことが示された。

(3) 乳汁への移行性：

＜参考：ラット（放射能濃度での検討）＞⁸⁷⁾

分娩後 11 日の授乳中ラットに $0.5\mu\text{g}/\text{kg}$ の投与量で ^{125}I -ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を単回静脈内投与した結果、放射性成分が乳汁中に移行することが示されたが、その放射性成分のうち未変化体の占める割合は低かった。

(4) 髄液への移行性：

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性：

該当資料なし

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

該当資料なし

本剤は高分子の遺伝子組換え糖タンパク質であるという特性を考慮し、臨床試験においては代謝に関連した検討は実施していない。

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> ^{88, 89)}

単回静脈内投与

ラットに 1 µg/kg の投与量で ¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）を単回静脈内投与した結果、¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）は血清中では主に未変化体として存在した。

生体内における代謝について、投与された ¹²⁵I-ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）の一部は骨髄及び腎臓において代謝を受けていることが推察されたが、病態モデル動物による試験成績より、クリアランス（CL）に占める骨髄又は腎臓の寄与は低いことが示された。

単回皮下投与

ラットに 1 µg/kg の投与量で ¹²⁵I-ダルベポエチン アルファを単回皮下投与した結果、投与部位では 95.2%が未変化体であった。投与 24 時間後においても投与部位では 87.7%が未変化体であったことから、皮下投与された ¹²⁵I-ダルベポエチン アルファは投与部位において未変化体として滞留し、徐々に吸収されることが確認された。

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合：

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

該当資料なし

<参考：ラット（放射能濃度での検討）> ⁹⁰⁾

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

(2) 排泄率：

「VII.6. (1) 排泄部位及び経路」の項 参照

(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

(1) 腹膜透析

該当資料なし

(2) 血液透析

該当資料なし

(3) 直接血液灌流

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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〕

薬剤に対する過敏症は、医療用医薬品に共通の注意事項である。

本剤の成分（有効成分、添加物）又はエリスロポエチン製剤に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現するおそれがあることから設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.1. 効能又は効果」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.2. 用法及び用量」の項参照

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

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。

〈腎性貧血〉

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、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⁹¹⁾。
- ・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、11.3g/dL に設定した患者と比較して、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¹⁵⁾。
- ・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⁹²⁾。

- 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。

〈骨髓異形成症候群に伴う貧血〉

- 8.10 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。
- 8.11 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]
- 8.12 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL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。[17.1.7 参照]
- 8.13 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度が安定するまでは週1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。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。
- 8.14 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、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。[9.1.2、11.1.4 参照]

〔解説〕

〈効能共通〉

- 8.1 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆が報告されており、赤芽球癆の発現の可能性を否定できないことから設定した。本剤投与に無反応の場合、鉄欠乏、感染及び溶血等の他の貧血要因の有無を検査したうえで、骨髓検査並びに抗エリスロポエチン抗体の検査を考慮する必要がある。抗体陽性の赤芽球癆と診断された場合は、本剤の投与を中止すること。[Ⅷ.8.(1)の項参照]
- 8.2 本剤の効果発現には、鉄の存在が重要であることから設定した。

〈腎性貧血〉

- 8.3 本剤投与によるショック等の過敏反応の可能性を否定できないことから設定した。[Ⅷ.8.(1)の項参照]
- 8.4 腎性貧血の治療において、目標 Hb 濃度を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害又は脳卒中の割合が高くなったとの結果が報告されたため記載した^{15, 91, 92)}。また、必要以上の造血作用を示さないように学会のガイドライン等の最新情報を参考に判断するよう設定した。
- 8.5 本剤投与開始時の過剰な Hb 濃度等の変動を早期に把握し、必要以上の造血作用を認めた場合に適切な処置を速やかに講じられるよう設定した。
- 8.6 本剤投与により血圧上昇が認められており、また、国内及び海外市販後において本剤投与による高血圧性脳症の報告があること及び本剤の薬理作用上の特徴である効果が持続することを考慮して、治療を行う必要があると考え設定した。本剤投与中は、血圧、Hb 濃度、ヘマトクリット (Ht) 値の推移に十分注意し、Hb 濃度、Ht 値は緩徐に上昇させるように注意する必要がある。特に、持続型製剤である本剤は rHuEPO 製剤と比較して造血作用が長時間持続することに留意すること。なお、血圧上昇に関

しては、本剤国内臨床試験において高血圧が発現したほとんどの被験者では高血圧を合併しており、薬物治療や本剤の減量により対処可能であった。[Ⅷ.6.(1),Ⅷ.8.(1)の項参照]

- 8.7 本剤投与により高カリウム血症が認められていることから設定した。
- 8.8 HD 患者の一般的な注意事項であるが、本剤投与中にシャントの閉塞、血液透析装置内の残血等が認められたことから設定した。
- 8.9 効能及び効果として PD 患者及び ND 患者における腎性貧血を有する「エスポー皮下用製剤」他において、【使用上の注意】に記載されているために設定した。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

- 8.10 本剤の投与患者は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に選択されることから、本剤の適正使用においては、血液疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで使用されることが適切であると考え設定した。
- 8.11 本剤投与によるショック等の過敏反応の可能性を否定できないことから設定した。[Ⅷ.8.(1)の項参照]
- 8.12 必要以上の造血作用は、血栓症・塞栓症等の発現リスク等が高める可能性があり、本剤投与中は Hb 濃度の推移に注意することが必要であることから設定した。なお、必要以上の造血の目安となる Hb 濃度は、海外 MDS 治療ガイドライン⁷⁾では 12 g/dL を超えるべきではないと記載されているが、国際共同第Ⅱ相試験における休薬基準 (11g/dL) に基づき設定した。[Ⅴ.3.(2)7 の項参照]
- 8.13 本剤投与開始時等の過剰な Hb 濃度の変動を早期に把握し、必要以上の造血を認めた場合には、適切な処置を速やかに講じられるよう設定した。
- 8.14 MDS 患者において本剤投与により血圧上昇が認められていること、及び腎性貧血患者において本剤投与による高血圧性脳症の発現が報告されており、MDS 患者においても高血圧性脳症の発現の可能性を否定できないことから設定した。[Ⅷ.6.(1)、Ⅷ.8.(1)の項参照]

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、8.14、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〕

- 9.1.1 rHuEPO 製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告⁹³⁾があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発する可能性があることから設定した。また、国内臨床試験（成人）あるいは海外臨床試験において、心筋梗塞、脳梗塞等の血栓塞栓症が発現している。これらの病態の発現・悪化を防止するため、慎重に投与する必要がある。〔VIII.8.(1)の項参照〕
- 9.1.2 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また高血圧性脳症があらわれるおそれがあるため設定した。国内臨床試験（成人）において、最も頻度の高い副作用は、高血圧・血圧上昇であった。また、本剤投与患者において高血圧に伴う高血圧性脳症の発現が報告されている。〔VIII.5、VIII.8.(1)の項参照〕
- 9.1.3・9.1.4 rHuEPO 製剤において、重篤なアレルギーが発現しており、ショック等の過敏反応の発現の可能性は否定できないため設定した。本剤の国内臨床試験においては、アレルギー又は薬物アレルギーの確認されている患者は対象から除外されており、これらの患者に対する安全性及び有効性は確立されていない。国内臨床試験（成人）、国内及び海外市販後において、本剤との因果関係を否定できないアナフィラキシーショック症例が報告されている。

(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〕

本剤の国内臨床試験（成人）において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験がないこと及び非臨床試験で胎児・出生児の発育の遅延が報告されていることから設定した。

(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〕

本剤の国内臨床試験（成人）において、授乳中の患者に対する使用経験がないこと及び非臨床試験で本剤の乳汁中への移行が報告されていることから設定した。

(7) 小児等：

9.7 小児等

〈腎性貧血〉

9.7.1 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。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

9.7.2 小児等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〕

〈腎性貧血〉

9.7.1 本剤の国内臨床試験（小児）において、2～18歳の小児に対する安全性は確認されたが、低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する臨床試験は実施していないことから設定した

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

9.7.2 小児等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ことから設定した。

(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〕

本剤の国内臨床試験（成人）で高齢者において認められた副作用の種類及び副作用発現率は、非高齢者との間に差は認められなかったが、高齢者では一般に生理機能が低下していることが多く、本剤投与後は患者の状態を慎重に観察する必要があるため設定した。

7.相互作用

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。

(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、8.14、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、8.11 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〕

- 11.1.1 本剤の国内臨床試験 (成人) において脳梗塞が認められたため設定した。国内臨床試験 (成人) で脳梗塞を発現した症例においては、初期症状として意識障害及び上下肢麻痺が認められている。また、国内市販後で報告された脳梗塞においては、脳梗塞の危険因子である虚血性脳疾患 (脳梗塞、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作) の既往を有する症例、心疾患、糖尿病を合併していた症例、本剤投与開始後に事象発現前の Hb 濃度が 12g/dL 以上あるいは Ht 値が 36%以上となった症例、脳梗塞を合併していた症例が認められている。[VIII.6.(1)の項参照]
- 11.1.2 本剤の国内臨床試験 (成人) において脳出血が認められたため設定した。国内市販後に報告された脳出血においては、脳出血の危険因子である高血圧を本剤投与開始前より合併していた症例、心疾患及び糖尿病を合併していた症例、本剤投与開始後に事象発現前の Hb 濃度が 12g/dL 以上あるいは Ht 値が 36%以上となった症例、脳出血の既往歴を有する症例が認められている。
- 11.1.3 本剤の国内臨床試験 (成人) において重篤な肝障害、黄疸が 1 例に認められたため設定した。国内臨床試験 (成人) において、本剤投与後に、胆道系酵素上昇を発現し、薬剤性肝機能障害と診断された症例が報告されている。
- 11.1.4 海外において本剤投与により高血圧性脳症があらわれることが報告されていることから設定した。本剤投与後、急激な血圧上昇を伴う頭痛、嘔吐、意識障害、全身痙攣、傾眠が認められている。[VIII.5、VIII.6.(1)の項参照]

- 11.1.5 本剤の国内臨床試験（成人）及び海外^{94,95)}において、本剤投与によりショック、アナフィラキシーを起こすことが報告されていることから設定した。国内臨床試験（成人）でアナフィラキシーショックを発現した症例においては、併用薬（鉄剤）との因果関係が大きく、かつ非重篤と判定されている。[Ⅷ.5.の項参照]
- 11.1.6 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘍が報告⁹⁶⁾されており、赤芽球瘍の発現の可能性を否定できないことから設定した。抗体はrHuEPO製剤に交差するため、rHuEPO製剤への切替は避け、輸血等の適切な処置を行う必要がある。[Ⅷ.5.の項参照]
- 11.1.7 海外において心筋梗塞及び肺梗塞があらわれることが報告されていることから設定した。[Ⅷ.6.(1)の項参照]

<追記：2016年11月改訂時（自主改訂）>

静脈内投与再審査終了時の特定使用成績調査の副作用集計結果を「Ⅷ.8.(1) 重大な副作用と初期症状」の項に反映した。なお、本項の発現頻度については、承認時までの臨床試験と特定使用成績調査を合算せず、新たな情報が明らかになったものについて、特定使用成績調査での発現頻度である旨を明記した。

(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	

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満	頻度不明
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〕

腎性貧血を対象とした国内臨床試験における副作用と MDS に伴う貧血を対象とした国際共同第Ⅱ相試験における副作用の集計結果を基に、合計で 3 例以上発現した副作用を追記した。また、「副作用頻度 (%)」の変更を反映し記載を整備した。

なお、腎性貧血を対象とした小児における国内臨床試験において、副作用の発現は認められなかった。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

①副作用発現症例一覧：承認時までの臨床試験

試験・調査区分	承認時までの臨床試験					
	腎性貧血				MDS に伴う貧血	合計
	血液透析 (成人)	腹膜透析 (成人)	保存期 (成人)	小児	MDS	
安全性評価対象例数	797	226	439	31	52	1545
副作用発現症例数 (%)	281(35.25)	56(24.77)	135(30.75)	0	18(34.61)	490(31.71)
発現件数	492	88	205	0	39	824

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)					
	血液透析 (成人)	腹膜透析 (成人)	保存期 (成人)	小児	MDS	合計
血液およびリンパ系障害	14(1.75)	-	3(0.68)	-	1(1.92)	18(1.16)
鉄欠乏性貧血	12(1.50)	-	-	-	-	12(0.77)
血小板減少症	-	-	2(0.45)	-	1(1.92)	3(0.19)
好酸球増加症	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
白血球増加症	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
白血球減少症	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
心臓障害	20(2.50)	2(0.88)	6(1.36)	-	-	28(1.81)
動悸	3(0.37)	1(0.44)	1(0.22)	-	-	5(0.32)
不整脈	4(0.50)	-	-	-	-	4(0.25)
狭心症	2(0.25)	-	1(0.22)	-	-	3(0.19)
心室性期外収縮	3(0.37)	-	-	-	-	3(0.19)
不安定狭心症	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
心房細動	1(0.12)	1(0.44)	-	-	-	2(0.12)
心拡大	-	-	2(0.45)	-	-	2(0.12)
心筋虚血	1(0.12)	-	1(0.22)	-	-	2(0.12)
心室細動	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
心房粗動	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
心不全	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
急性心不全	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
うっ血性心不全	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
心肥大	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
上室性期外収縮	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
上室性頻脈	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
耳および迷路障害	4(0.50)	-	-	-	-	4(0.25)
感音性難聴	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
耳鳴	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
頭位性回転性めまい	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
内分泌障害	1(0.12)	1(0.44)	-	-	-	2(0.12)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)					
	血液透析 (成人)	腹膜透析 (成人)	保存期 (成人)	小児	MDS	合計
続発性副甲状腺機能亢進症	1(0.12)	1(0.44)	-	-	-	2(0.12)
眼障害	13(1.63)	1(0.44)	3(0.68)	-	-	17(1.10)
硝子体出血	4(0.50)	-	1(0.22)	-	-	5(0.32)
結膜炎	2(0.25)	-	1(0.22)	-	-	3(0.19)
白内障	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
結膜出血	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
複視	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
眼脂	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
緑内障	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
眼充血	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
虚血性視神経症	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
網膜出血	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
高血圧性網膜症	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
霧視	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
胃腸障害	13(1.63)	2(0.88)	3(0.68)	-	3(5.76)	21(1.35)
腹痛	2(0.25)	-	1(0.22)	-	1(1.92)	4(0.25)
胃炎	1(0.12)	1(0.44)	1(0.22)	-	-	3(0.19)
嘔吐	3(0.37)	-	-	-	-	3(0.19)
下痢	-	-	-	-	2(3.84)	2(0.12)
十二指腸炎	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
口内炎	1(0.12)	-	-	-	1(1.92)	2(0.12)
腹部不快感	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
下腹部痛	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
虚血性大腸炎	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
腸憩室	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
消化不良	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
胃潰瘍	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
胃食道逆流性疾患	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
悪心	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
大腸ポリープ	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
一般・全身障害および投与部位の状態	31(3.88)	3(1.32)	7(1.59)	-	5(9.61)	46(2.97)
倦怠感	16(2.00)	2(0.88)	2(0.45)	-	-	20(1.29)
医療機器関連の血栓症	6(0.75)	-	-	-	-	6(0.38)
発熱	2(0.25)	-	1(0.22)	-	1(1.92)	4(0.25)
胸部不快感	1(0.12)	1(0.44)	1(0.22)	-	-	3(0.19)
浮腫	-	-	2(0.45)	-	1(1.92)	3(0.19)
疲労	1(0.12)	-	-	-	1(1.92)	2(0.12)
異常感	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
適用部位紅斑	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
胸痛	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
悪寒	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
歩行障害	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
注射部位そう痒感	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
炎症	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
肝胆道系障害	6(0.75)	1(0.44)	4(0.91)	-	-	11(0.71)
肝機能異常	2(0.25)	1(0.44)	4(0.91)	-	-	7(0.45)
肝障害	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
胆嚢ポリープ	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
免疫系障害	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
アナフィラキシーショック	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
感染症および寄生虫症	3(0.37)	2(0.88)	-	-	1(1.92)	6(0.38)
糖尿病性壊疽	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
慢性副鼻腔炎	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
単純ヘルペス	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
鼻咽頭炎	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)					
	血液透析 (成人)	腹膜透析 (成人)	保存期 (成人)	小児	MDS	合計
腹膜炎	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
咽頭炎	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
傷害、中毒および処置合併症	56(7.02)	-	2(0.45)	-	-	58(3.75)
動静脈瘻部位合併症	31(3.88)	-	-	-	-	31(2.00)
動静脈瘻閉塞	21(2.63)	-	2(0.45)	-	-	23(1.48)
処置による低血圧	5(0.62)	-	-	-	-	5(0.32)
動静脈瘻血栓症	3(0.37)	-	-	-	-	3(0.19)
挫傷	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
脳挫傷	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
臨床検査	79(9.91)	18(7.96)	76(17.31)	-	6(11.53)	179(11.58)
血圧上昇	51(6.39)	5(2.21)	51(11.61)	-	-	107(6.92)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.12)	3(1.32)	12(2.73)	-	-	16(1.03)
好酸球数増加	7(0.87)	2(0.88)	5(1.13)	-	-	14(0.90)
血中アルカリホスファターゼ増加	2(0.25)	-	6(1.36)	-	2(3.84)	10(0.64)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2(0.25)	2(0.88)	3(0.68)	-	-	7(0.45)
血小板数減少	-	2(0.88)	3(0.68)	-	1(1.92)	6(0.38)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2(0.25)	2(0.88)	1(0.22)	-	-	5(0.32)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.12)	2(0.88)	1(0.22)	-	-	4(0.25)
リンパ球数減少	-	1(0.44)	3(0.68)	-	-	4(0.25)
ヘモグロビン減少	3(0.37)	-	-	-	-	3(0.19)
出血時間延長	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
血中鉄減少	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
血中尿酸増加	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
C-反応性蛋白増加	-	-	1(0.22)	-	1(1.92)	2(0.12)
単球数増加	-	-	1(0.22)	-	1(1.92)	2(0.12)
白血球数減少	-	-	2(0.45)	-	-	2(0.12)
白血球数増加	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
血中ビリルビン増加	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
血中カルシウム減少	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
血中クレアチニン増加	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
血圧低下	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
拡張期血圧上昇	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
白血球百分率数異常	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
心電図異常	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
ヘマトクリット減少	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
ヘマトクリット増加	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
肝機能検査異常	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
好中球数減少	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
血清フェリチン減少	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
血中リン増加	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
血小板数増加	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
尿中蛋白/クレアチニン比増加	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
芽球細胞数増加	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
代謝および栄養障害	13(1.63)	1(0.44)	4(0.91)	-	4(7.69)	22(1.42)
高カリウム血症	4(0.50)	-	1(0.22)	-	-	5(0.32)
高尿酸血症	1(0.12)	-	-	-	2(3.84)	3(0.19)
葉酸欠乏	-	-	-	-	2(3.84)	2(0.12)
痛風	1(0.12)	-	1(0.22)	-	-	2(0.12)
高リン酸塩血症	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
鉄欠乏	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
食欲減退	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
糖尿病	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
体液貯留	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)					
	血液透析 (成人)	腹膜透析 (成人)	保存期 (成人)	小児	MDS	合計
高コレステロール血症	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
低ナトリウム血症	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
低リン酸血症	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
高脂血症	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
筋骨格系および結合組織障害	7(0.87)	2(0.88)	5(1.13)	-	2(3.84)	16(1.03)
変形性脊椎症	3(0.37)	-	-	-	-	3(0.19)
単関節炎	1(0.12)	1(0.44)	-	-	-	2(0.12)
筋骨格痛	-	1(0.44)	1(0.22)	-	-	2(0.12)
筋肉痛	-	-	1(0.22)	-	1(1.92)	2(0.12)
四肢痛	1(0.12)	1(0.44)	-	-	-	2(0.12)
側腹部痛	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
筋力低下	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
頸部痛	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
骨粗鬆症	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
横紋筋融解症	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
肩回旋筋腱板症候群	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
腱鞘炎	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
筋骨格不快感	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
脂肪腫	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
腎臓の良性新生物	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
神経系障害	32(4.01)	10(4.42)	16(3.64)	-	3(5.76)	61(3.94)
頭痛	16(2.00)	3(1.32)	8(1.82)	-	2(3.84)	29(1.87)
脳梗塞	7(0.87)	3(1.32)	2(0.45)	-	-	12(0.77)
浮動性めまい	2(0.25)	1(0.44)	1(0.22)	-	-	4(0.25)
味覚異常	-	1(0.44)	1(0.22)	-	1(1.92)	3(0.19)
体位性めまい	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
頭部不快感	-	-	2(0.45)	-	-	2(0.12)
一過性脳虚血発作	1(0.12)	-	1(0.22)	-	-	2(0.12)
小脳出血	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
脳出血	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
痙攣	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
意識消失	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
片頭痛	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
末梢性ニューロパチー	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
錯感覚	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
傾眠	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
くも膜下出血	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
振戦	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
椎骨脳底動脈不全	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
脳浮腫	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
起立障害	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
ラクナ梗塞	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
下肢静止不能症候群	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
精神障害	2(0.25)	1(0.44)	1(0.22)	-	2(3.84)	6(0.38)
不眠症	-	1(0.44)	1(0.22)	-	1(1.92)	3(0.19)
気分変化	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
身体表現性心血管系障害	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
無為	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
腎および尿路障害	2(0.25)	-	8(1.82)	-	1(1.92)	11(0.71)
慢性腎不全	-	-	6(1.36)	-	-	6(0.38)
血尿	2(0.25)	-	-	-	-	2(0.12)
高窒素血症	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
蛋白尿	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
腎障害	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)					合計
	血液透析 (成人)	腹膜透析 (成人)	保存期 (成人)	小児	MDS	
生殖系および乳房障害	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
月経障害	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2(0.25)	1(0.44)	3(0.68)	-	-	6(0.38)
鼻出血	1(0.12)	-	1(0.22)	-	-	2(0.12)
胸水	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
胸膜炎	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
肺塞栓症	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
器質性肺炎	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
皮膚および皮下組織障害	15(1.88)	5(2.21)	8(1.82)	-	1(1.92)	29(1.87)
そう痒症	7(0.87)	2(0.88)	4(0.91)	-	1(1.92)	14(0.90)
発疹	2(0.25)	1(0.44)	2(0.45)	-	-	5(0.32)
湿疹	2(0.25)	1(0.44)	-	-	-	3(0.19)
貨幣状湿疹	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
紅斑	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
過角化	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
光線過敏性反応	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
痒疹	-	1(0.44)	-	-	-	1(0.06)
脂漏性皮膚炎	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
皮膚不快感	-	-	1(0.22)	-	-	1(0.06)
血管障害	91(11.41)	27(11.94)	29(6.60)	-	3(5.76)	150(9.70)
高血圧	87(10.91)	27(11.94)	27(6.15)	-	2(3.84)	143(9.25)
末梢動脈閉塞性疾患	3(0.37)	-	1(0.22)	-	-	4(0.25)
ほてり	-	-	2(0.45)	-	-	2(0.12)
潮紅	-	-	-	-	1(1.92)	1(0.06)
レイノー現象	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
血栓性静脈炎	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
コントロール不良の血圧	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)
末梢動脈血栓症	1(0.12)	-	-	-	-	1(0.06)

副作用については、MedDRA/J バージョン 16.1 基本語 (PT) を使用して集計した。

②副作用発現症例一覧：特定使用成績調査

(「透析施行中の腎性貧血長期使用」及び「血液透析患者の腎性貧血」)

	特定使用成績調査の累計		合計
	透析施行中の腎性貧血 (長期使用)	血液透析患者の腎性貧血	
調査症例数	3977	196	4173
副作用等の発現症例数 (%)	500(12.6)	8(4.1)	508(12.2)
副作用等の発現件数	633	10	643

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	透析施行中の腎性貧血 (長期使用)	血液透析患者の腎性貧血	合計
感染症および寄生虫症	10(0.3)	-	10(0.2)
結膜炎	1(0.0)	-	1(0.0)
憩室炎	1(0.0)	-	1(0.0)
胃腸炎	1(0.0)	-	1(0.0)
鼻咽頭炎	1(0.0)	-	1(0.0)
咽頭炎	1(0.0)	-	1(0.0)
肺炎	1(0.0)	-	1(0.0)
敗血症	2(0.1)	-	2(0.0)
敗血症性ショック	1(0.0)	-	1(0.0)
皮下組織膿瘍	1(0.0)	-	1(0.0)
結核	1(0.0)	-	1(0.0)
結核性胸膜炎	1(0.0)	-	1(0.0)
尿路感染	1(0.0)	-	1(0.0)
感染性腸炎	1(0.0)	-	1(0.0)
細菌性胃腸炎	1(0.0)	-	1(0.0)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	透析施行中の腎性貧血 (長期使用)	血液透析患者の腎性貧血	合計
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	6(0.2)	2(1)	8(0.2)
膀胱癌	1(0.0)	-	1(0.0)
乳癌	1(0.0)	-	1(0.0)
胃癌	1(0.0)	-	1(0.0)
血管腫	1(0.0)	-	1(0.0)
リンパ腫	1(0.0)	-	1(0.0)
直腸癌	-	1(0.5)	1(0.0)
肺の悪性新生物	-	1(0.5)	1(0.0)
腎新生物	1(0.0)	-	1(0.0)
血液およびリンパ系障害	30(0.8)	1(0.5)	31(0.7)
貧血	7(0.2)	-	7(0.2)
鉄欠乏性貧血	21(0.5)	-	21(0.5)
血小板減少症	1(0.0)	1(0.5)	2(0.0)
腎性貧血	1(0.0)	-	1(0.0)
内分泌障害	3(0.1)	-	3(0.1)
続発性副甲状腺機能亢進症	3(0.1)	-	3(0.1)
代謝および栄養障害	10(0.3)	-	10(0.2)
糖尿病	2(0.1)	-	2(0.0)
高クロール血症	1(0.0)	-	1(0.0)
高リン酸塩血症	1(0.0)	-	1(0.0)
低カルシウム血症	1(0.0)	-	1(0.0)
鉄欠乏	4(0.1)	-	4(0.1)
栄養障害	1(0.0)	-	1(0.0)
精神障害	2(0.1)	-	2(0.0)
不眠症	1(0.0)	-	1(0.0)
易刺激性	1(0.0)	-	1(0.0)
神経系障害	37(0.9)	2(1)	39(0.9)
小脳出血	2(0.1)	-	2(0.0)
脳出血	10(0.3)	-	10(0.2)
脳梗塞	12(0.3)	2(1)	14(0.3)
痙攣	1(0.0)	-	1(0.0)
浮動性めまい	2(0.1)	-	2(0.0)
出血性脳梗塞	1(0.0)	-	1(0.0)
頭痛	3(0.1)	-	3(0.1)
高血圧性脳症	1(0.0)	-	1(0.0)
感覚鈍麻	1(0.0)	-	1(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(0.0)	-	1(0.0)
振戦	1(0.0)	-	1(0.0)
第6脳神経麻痺	1(0.0)	-	1(0.0)
視床出血	1(0.0)	-	1(0.0)
眼障害	2(0.1)	-	2(0.0)
網膜出血	1(0.0)	-	1(0.0)
霧視	1(0.0)	-	1(0.0)
心臓障害	23(0.6)	-	23(0.6)
狭心症	5(0.1)	-	5(0.1)
不安定狭心症	1(0.0)	-	1(0.0)
不整脈	1(0.0)	-	1(0.0)
心房細動	3(0.1)	-	3(0.1)
徐脈	1(0.0)	-	1(0.0)
心不全	2(0.1)	-	2(0.0)
うっ血性心不全	2(0.1)	-	2(0.0)
心肺停止	1(0.0)	-	1(0.0)
心拡大	1(0.0)	-	1(0.0)
心筋梗塞	2(0.1)	-	2(0.0)
心筋虚血	1(0.0)	-	1(0.0)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	透析施行中の腎性貧血 (長期使用)	血液透析患者の腎性貧血	合計
動悸	1(0.0)	-	1(0.0)
上室性頻脈	1(0.0)	-	1(0.0)
心室性頻脈	1(0.0)	-	1(0.0)
急性冠動脈症候群	1(0.0)	-	1(0.0)
心臓弁膜疾患	1(0.0)	-	1(0.0)
血管障害	117(2.9)	1(0.5)	118(2.8)
大動脈解離	1(0.0)	-	1(0.0)
高血圧	111(2.8)	1(0.5)	112(2.7)
高血圧クリーゼ	1(0.0)	-	1(0.0)
不安定血圧	1(0.0)	-	1(0.0)
起立性低血圧	1(0.0)	-	1(0.0)
末梢循環不全	1(0.0)	-	1(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	3(0.1)	-	3(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7(0.2)	-	7(0.2)
無気肺	1(0.0)	-	1(0.0)
鼻出血	1(0.0)	-	1(0.0)
胸水	1(0.0)	-	1(0.0)
誤嚥性肺炎	1(0.0)	-	1(0.0)
肺うっ血	1(0.0)	-	1(0.0)
アレルギー性鼻炎	1(0.0)	-	1(0.0)
上気道の炎症	3(0.1)	-	3(0.1)
胃腸障害	17(0.4)	-	17(0.4)
上腹部痛	1(0.0)	-	1(0.0)
便秘	4(0.1)	-	4(0.1)
十二指腸潰瘍	2(0.1)	-	2(0.0)
出血性十二指腸潰瘍	1(0.0)	-	1(0.0)
腸炎	2(0.1)	-	2(0.0)
胃出血	1(0.0)	-	1(0.0)
胃潰瘍	2(0.1)	-	2(0.0)
出血性胃潰瘍	1(0.0)	-	1(0.0)
胃炎	1(0.0)	-	1(0.0)
胃食道逆流性疾患	3(0.1)	-	3(0.1)
胃腸出血	1(0.0)	-	1(0.0)
胃腸毛細血管拡張症	1(0.0)	-	1(0.0)
肝胆道系障害	5(0.1)	-	5(0.1)
肝機能異常	4(0.1)	-	4(0.1)
胆汁うっ滞性黄疸	1(0.0)	-	1(0.0)
皮膚および皮下組織障害	14(0.4)	1(0.5)	15(0.4)
皮膚乾燥	1(0.0)	-	1(0.0)
湿疹	1(0.0)	-	1(0.0)
紅斑	1(0.0)	-	1(0.0)
痒疹	2(0.1)	-	2(0.0)
そう痒症	8(0.2)	-	8(0.2)
発疹	1(0.0)	1(0.5)	2(0.0)
蕁麻疹	1(0.0)	-	1(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	6(0.2)	-	6(0.1)
関節痛	1(0.0)	-	1(0.0)
筋膜炎	1(0.0)	-	1(0.0)
筋痙縮	1(0.0)	-	1(0.0)
骨壊死	1(0.0)	-	1(0.0)
四肢痛	1(0.0)	-	1(0.0)
関節周囲炎	1(0.0)	-	1(0.0)
生殖系および乳房障害	1(0.0)	-	1(0.0)
性器出血	1(0.0)	-	1(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	10(0.3)	-	10(0.2)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	透析施行中の腎性貧血 (長期使用)	血液透析患者の腎性貧血	合計
死亡	2(0.1)	-	2(0.0)
異常感	1(0.0)	-	1(0.0)
倦怠感	2(0.1)	-	2(0.0)
発熱	1(0.0)	-	1(0.0)
突然死	2(0.1)	-	2(0.0)
炎症	1(0.0)	-	1(0.0)
医療機器関連の血栓症	1(0.0)	-	1(0.0)
臨床検査	251(6.3)	2(1)	253(6.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.1)	-	2(0.0)
血中カルシウム増加	1(0.0)	-	1(0.0)
血中鉄減少	3(0.1)	-	3(0.1)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.0)	-	1(0.0)
血圧低下	2(0.1)	-	2(0.0)
血圧上昇	233(5.9)	2(1)	235(5.6)
ヘマトクリット減少	1(0.0)	-	1(0.0)
ヘマトクリット増加	3(0.1)	-	3(0.1)
ヘモグロビン減少	1(0.0)	-	1(0.0)
ヘモグロビン増加	3(0.1)	-	3(0.1)
血小板数減少	1(0.0)	-	1(0.0)
赤血球数増加	1(0.0)	-	1(0.0)
血清フェリチン減少	1(0.0)	-	1(0.0)
血清フェリチン増加	1(0.0)	-	1(0.0)
白血球数増加	4(0.1)	-	4(0.1)
血小板数増加	1(0.0)	-	1(0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.0)	-	1(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	56(1.4)	1(0.5)	57(1.4)
動静脈瘻血栓症	6(0.2)	-	6(0.1)
脂肪塞栓症	1(0.0)	1(0.5)	2(0.0)
引っかき傷	1(0.0)	-	1(0.0)
擦過傷	1(0.0)	-	1(0.0)
創壊死	1(0.0)	-	1(0.0)
動静脈瘻部位合併症	17(0.4)	-	17(0.4)
動静脈瘻部位血腫	1(0.0)	-	1(0.0)
動静脈瘻閉塞	30(0.8)	-	30(0.7)

副作用については、MedDRA/Jバージョン17.1を使用して集計した。

③副作用発現症例一覧：特定使用成績調査
(「保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血」及び「腹膜透析患者の腎性貧血」)

	特定使用成績調査の累計		合計
	保存期慢性腎臓病患者の 腎性貧血	腹膜透析患者の腎性貧血	
調査症例数	5547	132	5679
副作用等の発現症例数 (%)	394(7.1)	1(0.8)	395(7.0)
副作用等の発現件数	629	1	630

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	保存期慢性腎臓病患者の 腎性貧血	腹膜透析患者の腎性貧血	合計
感染症および寄生虫症	19(0.3)	-	19(0.3)
気管支炎	3(0.1)	-	3(0.1)
蜂巣炎	1(0.0)	-	1(0.0)
結膜炎	2(0.0)	-	2(0.0)
憩室炎	1(0.0)	-	1(0.0)
壊疽	1(0.0)	-	1(0.0)
胃腸炎	1(0.0)	-	1(0.0)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血	腹膜透析患者の腎性貧血	合計
帯状疱疹	1(0.0)	-	1(0.0)
鼻咽頭炎	1(0.0)	-	1(0.0)
咽頭炎	3(0.1)	-	3(0.1)
肺炎	7(0.1)	-	7(0.1)
敗血症	1(0.0)	-	1(0.0)
尿路感染	1(0.0)	-	1(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	37(0.7)	-	37(0.7)
膀胱癌	1(0.0)	-	1(0.0)
結腸癌	6(0.1)	-	6(0.1)
びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫	1(0.0)	-	1(0.0)
胆嚢癌	1(0.0)	-	1(0.0)
胃癌	7(0.1)	-	7(0.1)
肝新生物	1(0.0)	-	1(0.0)
リンパ腫	1(0.0)	-	1(0.0)
肝転移	1(0.0)	-	1(0.0)
肺転移	1(0.0)	-	1(0.0)
リンパ節転移	1(0.0)	-	1(0.0)
脊椎転移	1(0.0)	-	1(0.0)
骨髄異形成症候群	1(0.0)	-	1(0.0)
膵癌	1(0.0)	-	1(0.0)
形質細胞性骨髄腫	1(0.0)	-	1(0.0)
直腸癌	2(0.0)	-	2(0.0)
脂漏性角化症	1(0.0)	-	1(0.0)
小細胞肺癌	1(0.0)	-	1(0.0)
肺扁平上皮癌	1(0.0)	-	1(0.0)
舌の悪性新生物、病期不明	1(0.0)	-	1(0.0)
肺の悪性新生物	6(0.1)	-	6(0.1)
中枢神経系転移	1(0.0)	-	1(0.0)
前立腺癌	4(0.1)	-	4(0.1)
尿路新生物	1(0.0)	-	1(0.0)
転移	1(0.0)	-	1(0.0)
眼瞼の悪性新生物	1(0.0)	-	1(0.0)
肝細胞癌	1(0.0)	-	1(0.0)
血液およびリンパ系障害	30(0.5)	-	30(0.5)
貧血	3(0.1)	-	3(0.1)
大球性貧血	3(0.1)	-	3(0.1)
好酸球増加症	1(0.0)	-	1(0.0)
溶血性貧血	1(0.0)	-	1(0.0)
鉄欠乏性貧血	23(0.4)	-	23(0.4)
骨髄機能不全	1(0.0)	-	1(0.0)
免疫系障害	1(0.0)	-	1(0.0)
アレルギー性肉芽腫性血管炎	1(0.0)	-	1(0.0)
内分泌障害	4(0.1)	-	4(0.1)
続発性副甲状腺機能亢進症	2(0.0)	-	2(0.0)
甲状腺機能低下症	2(0.0)	-	2(0.0)
代謝および栄養障害	39(0.7)	-	39(0.7)
脱水	3(0.1)	-	3(0.1)
糖尿病	3(0.1)	-	3(0.1)
体液貯留	1(0.0)	-	1(0.0)
葉酸欠乏	2(0.0)	-	2(0.0)
痛風	1(0.0)	-	1(0.0)
高カルシウム血症	1(0.0)	-	1(0.0)
高カリウム血症	15(0.3)	-	15(0.3)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血	腹膜透析患者の腎性貧血	合計
高リン酸塩血症	2(0.0)	-	2(0.0)
高尿酸血症	4(0.1)	-	4(0.1)
低アルブミン血症	1(0.0)	-	1(0.0)
低カルシウム血症	1(0.0)	-	1(0.0)
低血糖	2(0.0)	-	2(0.0)
低カリウム血症	1(0.0)	-	1(0.0)
低ナトリウム血症	2(0.0)	-	2(0.0)
鉄欠乏	3(0.1)	-	3(0.1)
マラスムス	1(0.0)	-	1(0.0)
ビタミンC欠乏	1(0.0)	-	1(0.0)
脂質異常症	1(0.0)	-	1(0.0)
高アルカリホスファターゼ血症	1(0.0)	-	1(0.0)
食欲減退	5(0.1)	-	5(0.1)
高脂血症	2(0.0)	-	2(0.0)
精神障害	11(0.2)	-	11(0.2)
うつ病	2(0.0)	-	2(0.0)
不眠症	8(0.1)	-	8(0.1)
統合失調症	1(0.0)	-	1(0.0)
神経系障害	49(0.9)	-	49(0.9)
脳幹梗塞	1(0.0)	-	1(0.0)
小脳梗塞	2(0.0)	-	2(0.0)
脳出血	9(0.2)	-	9(0.2)
脳梗塞	20(0.4)	-	20(0.4)
脳血栓症	1(0.0)	-	1(0.0)
認知症	2(0.0)	-	2(0.0)
アルツハイマー型認知症	2(0.0)	-	2(0.0)
浮動性めまい	2(0.0)	-	2(0.0)
頭痛	2(0.0)	-	2(0.0)
感覚鈍麻	1(0.0)	-	1(0.0)
意識消失	1(0.0)	-	1(0.0)
末梢性ニューロパチー	1(0.0)	-	1(0.0)
痙攣発作	1(0.0)	-	1(0.0)
くも膜下出血	3(0.1)	-	3(0.1)
緊張性頭痛	1(0.0)	-	1(0.0)
強直性痙攣	1(0.0)	-	1(0.0)
視床出血	1(0.0)	-	1(0.0)
頸動脈硬化症	1(0.0)	-	1(0.0)
眼障害	7(0.1)	-	7(0.1)
アレルギー性結膜炎	1(0.0)	-	1(0.0)
緑内障	1(0.0)	-	1(0.0)
網膜出血	1(0.0)	-	1(0.0)
ぶどう膜炎	1(0.0)	-	1(0.0)
視力低下	1(0.0)	-	1(0.0)
硝子体出血	1(0.0)	-	1(0.0)
内分泌性眼症	1(0.0)	-	1(0.0)
耳および迷路障害	3(0.1)	-	3(0.1)
耳鳴	1(0.0)	-	1(0.0)
頭位性回転性めまい	1(0.0)	-	1(0.0)
突発性難聴	1(0.0)	-	1(0.0)
心臓障害	66(1.2)	-	66(1.2)
急性心筋梗塞	8(0.1)	-	8(0.1)
狭心症	8(0.1)	-	8(0.1)
大動脈弁狭窄	2(0.0)	-	2(0.0)
心房細動	5(0.1)	-	5(0.1)
心不全	22(0.4)	-	22(0.4)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血	腹膜透析患者の腎性貧血	合計
急性心不全	3(0.1)	-	3(0.1)
慢性心不全	5(0.1)	-	5(0.1)
うっ血性心不全	10(0.2)	-	10(0.2)
心肺停止	1(0.0)	-	1(0.0)
心筋梗塞	4(0.1)	-	4(0.1)
心筋虚血	1(0.0)	-	1(0.0)
動悸	2(0.0)	-	2(0.0)
心嚢液貯留	1(0.0)	-	1(0.0)
洞結節機能不全	1(0.0)	-	1(0.0)
血管障害	49(0.9)	-	49(0.9)
大動脈解離	2(0.0)	-	2(0.0)
血腫	1(0.0)	-	1(0.0)
高血圧	40(0.7)	-	40(0.7)
血管炎	1(0.0)	-	1(0.0)
四肢静脈血栓症	2(0.0)	-	2(0.0)
末梢動脈閉塞性疾患	3(0.1)	-	3(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12(0.2)	-	12(0.2)
喘息	1(0.0)	-	1(0.0)
咳嗽	2(0.0)	-	2(0.0)
鼻出血	1(0.0)	-	1(0.0)
間質性肺疾患	1(0.0)	-	1(0.0)
胸水	1(0.0)	-	1(0.0)
誤嚥性肺炎	1(0.0)	-	1(0.0)
肺梗塞	1(0.0)	-	1(0.0)
呼吸不全	1(0.0)	-	1(0.0)
アレルギー性鼻炎	3(0.1)	-	3(0.1)
胃腸障害	23(0.4)	-	23(0.4)
腹水	1(0.0)	-	1(0.0)
慢性胃炎	2(0.0)	-	2(0.0)
便秘	5(0.1)	-	5(0.1)
下痢	5(0.1)	-	5(0.1)
消化不良	1(0.0)	-	1(0.0)
胃潰瘍	3(0.1)	-	3(0.1)
胃炎	1(0.0)	-	1(0.0)
胃食道逆流性疾患	2(0.0)	-	2(0.0)
腸間膜動脈血栓症	1(0.0)	-	1(0.0)
悪心	2(0.0)	-	2(0.0)
膵炎	1(0.0)	-	1(0.0)
急性膵炎	2(0.0)	-	2(0.0)
嘔吐	1(0.0)	-	1(0.0)
肝胆道系障害	10(0.2)	-	10(0.2)
胆管結石	1(0.0)	-	1(0.0)
急性胆管炎	1(0.0)	-	1(0.0)
胆嚢炎	1(0.0)	-	1(0.0)
急性胆嚢炎	1(0.0)	-	1(0.0)
胆石症	1(0.0)	-	1(0.0)
肝機能異常	3(0.1)	-	3(0.1)
胆汁うっ滞性黄疸	1(0.0)	-	1(0.0)
肝障害	3(0.1)	-	3(0.1)
皮膚および皮下組織障害	31(0.6)	-	31(0.6)
脱毛症	1(0.0)	-	1(0.0)
薬疹	1(0.0)	-	1(0.0)
皮膚乾燥	1(0.0)	-	1(0.0)
湿疹	7(0.1)	-	7(0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.0)	-	1(0.0)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血	腹膜透析患者の腎性貧血	合計
紅斑	1(0.0)	-	1(0.0)
皮下出血	1(0.0)	-	1(0.0)
そう痒症	8(0.1)	-	8(0.1)
乾癬	1(0.0)	-	1(0.0)
発疹	3(0.1)	-	3(0.1)
皮膚びらん	1(0.0)	-	1(0.0)
皮膚潰瘍	1(0.0)	-	1(0.0)
蕁麻疹	3(0.1)	-	3(0.1)
尋常性白斑	1(0.0)	-	1(0.0)
慢性色素性紫斑	1(0.0)	-	1(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	5(0.1)	-	5(0.1)
背部痛	1(0.0)	-	1(0.0)
膠原病	1(0.0)	-	1(0.0)
筋肉痛	1(0.0)	-	1(0.0)
横紋筋融解症	2(0.0)	-	2(0.0)
腎および尿路障害	25(0.5)	-	25(0.4)
高窒素血症	2(0.0)	-	2(0.0)
ネフローゼ症候群	1(0.0)	-	1(0.0)
神経因性膀胱	1(0.0)	-	1(0.0)
腎動脈狭窄症	1(0.0)	-	1(0.0)
腎不全	9(0.2)	-	9(0.2)
腎機能障害	6(0.1)	-	6(0.1)
慢性腎臓病	4(0.1)	-	4(0.1)
急性腎不全	1(0.0)	-	1(0.0)
生殖系および乳房障害	2(0.0)	-	2(0.0)
良性前立腺肥大症	1(0.0)	-	1(0.0)
子宮出血	1(0.0)	-	1(0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	44(0.8)	1(0.8)	45(0.8)
胸部不快感	-	1(0.8)	1(0.0)
胸痛	1(0.0)	-	1(0.0)
悪寒	1(0.0)	-	1(0.0)
死亡	12(0.2)	-	12(0.2)
異常感	1(0.0)	-	1(0.0)
注射部位紅斑	1(0.0)	-	1(0.0)
注射部位疼痛	3(0.1)	-	3(0.1)
倦怠感	3(0.1)	-	3(0.1)
浮腫	3(0.1)	-	3(0.1)
末梢性浮腫	4(0.1)	-	4(0.1)
疼痛	1(0.0)	-	1(0.0)
突然死	10(0.2)	-	10(0.2)
注射部位腫脹	1(0.0)	-	1(0.0)
投与部位疼痛	2(0.0)	-	2(0.0)
治療効果なし	2(0.0)	-	2(0.0)
臨床検査	68(1.2)	-	68(1.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(0.0)	-	1(0.0)
アスパラギン酸 アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.1)	-	3(0.1)
尿中B2ミクログロブリン増加	1(0.0)	-	1(0.0)
B-Nアセチル Dグルコサミニダーゼ増加	1(0.0)	-	1(0.0)
血中コレステロール減少	1(0.0)	-	1(0.0)
血中クレアチニン増加	5(0.1)	-	5(0.1)
血中鉄減少	2(0.0)	-	2(0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1(0.0)	-	1(0.0)
血中副甲状腺ホルモン増加	1(0.0)	-	1(0.0)
血中カリウム増加	1(0.0)	-	1(0.0)

分類 副作用名	副作用発現症例数 (%)		
	保存期慢性腎臓病患者の腎性貧血	腹膜透析患者の腎性貧血	合計
血圧低下	2(0.0)	-	2(0.0)
血圧上昇	36(0.6)	-	36(0.6)
C-反応性蛋白増加	2(0.0)	-	2(0.0)
好酸球数増加	2(0.0)	-	2(0.0)
γ-グロタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.0)	-	1(0.0)
グリコヘモグロビン増加	1(0.0)	-	1(0.0)
ヘモグロビン増加	1(0.0)	-	1(0.0)
平均赤血球ヘモグロビン増加	1(0.0)	-	1(0.0)
平均赤血球容積増加	1(0.0)	-	1(0.0)
血小板数減少	2(0.0)	-	2(0.0)
前立腺特異性抗原増加	1(0.0)	-	1(0.0)
プロトロンビン時間延長	1(0.0)	-	1(0.0)
体重減少	1(0.0)	-	1(0.0)
白血球数減少	1(0.0)	-	1(0.0)
腫瘍マーカー上昇	1(0.0)	-	1(0.0)
尿中蛋白陽性	8(0.1)	-	8(0.1)
脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	1(0.0)	-	1(0.0)
便潜血陽性	1(0.0)	-	1(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	10(0.2)	-	10(0.2)
転倒	2(0.0)	-	2(0.0)
骨折	1(0.0)	-	1(0.0)
シャント閉塞	1(0.0)	-	1(0.0)
硬膜下血腫	2(0.0)	-	2(0.0)
脛骨骨折	1(0.0)	-	1(0.0)
動静脈瘻閉塞	3(0.1)	-	3(0.1)

副作用については、MedDRA/J バージョン 18.1 を使用して集計した。

④副作用発現症例一覧：特定使用成績調査 (小児の腎性貧血)

	承認時迄の状況	特定使用成績調査 (小児慢性腎臓病患者における調査) の累計
調査症例数	31	76
副作用等の発現症例数 (%)	0 (0.0%)	13 (17.1%)
副作用等の発現件数	0	36
分類 副作用名	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
感染症および寄生虫症	-	3 (3.9)
* 気管支炎	-	2 (2.6)
* 感染	-	1 (1.3)
* 敗血症	-	1 (1.3)
血液およびリンパ系障害	-	2 (2.6)
* 貧血	-	2 (2.6)
神経系障害	-	3 (3.9)
高血圧性脳症	-	1 (1.3)
* 痙攣発作	-	2 (2.6)
眼障害	-	1 (1.3)
* 視力低下	-	1 (1.3)
心臓障害	-	1 (1.3)
* 心不全	-	1 (1.3)
血管障害	-	4 (5.3)
高血圧	-	4 (5.3)
胃腸障害	-	2 (2.6)
* 下痢	-	1 (1.3)
* 胃腸出血	-	1 (1.3)
肝胆道系障害	-	1 (1.3)
肝機能異常	-	1 (1.3)
皮膚および皮下組織障害	-	5 (6.6)
* 褥瘡性潰瘍	-	1 (1.3)

分類 副作用名	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)	
湿疹	-	1 (1.3)
そう痒症	-	1 (1.3)
蕁麻疹	-	2 (2.6)
臨床検査	-	4 (5.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	-	2 (2.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	-	1 (1.3)
好酸球数増加	-	1 (1.3)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	-	1 (1.3)
血小板数減少	-	1 (1.3)
* 白血球数減少	-	1 (1.3)
白血球数増加	-	1 (1.3)
血中アルカリホスファターゼ増加	-	2 (2.6)
* 尿量減少	-	1 (1.3)
* 細胞マーカー増加	-	1 (1.3)
* プロカルシトニン増加	-	1 (1.3)

*:「使用上の注意」の記載から予測できない副作用副作用についてはMedDRA/Jバージョン20.0を使用して集計した。

◆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

①特定使用成績調査（透析施行中の腎性貧血長期使用）

収集された4,068例から、計91例（登録違反例77例、安全性情報入手不能例11例、契約期間外2例、未投与1例）を除外した3,977例が解析対象とされ、患者背景別要因項目ごとに副作用発現率について検討された。

- ・高年齢者（65歳以上）：高年齢者の副作用発現率は12.7%（275/2,161例）であり、非高年齢者の副作用発現率12.4%（225/1,816例）との間に有意な差は認められなかった。
- ・透析導入の原疾患：透析導入の原疾患別の副作用発現率は、糖尿病性腎症12.0%（179/1,486例）、慢性糸球体腎炎11.6%（178/1,534例）、その他15.8%（112/711例）であった。その他での副作用発現率が他より高い傾向がみられた。特徴的に発現頻度の高い副作用はみられず、副作用発現に対する透析導入の原疾患の影響は不明であった。
- ・合併症（血栓・塞栓）：有無別の副作用発現率は、「無」で11.8%（351/2,973例）、「有」で14.8%（149/1,004例）であった。副作用発現状況を器官別大分類別に比較した結果、「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「筋骨格系および結合組織障害」について合併症（血栓・塞栓）「有」の患者での発現率が高かったが、いずれも発現件数が少ないことから差の認められた原因は不明であった。
- ・合併症（高血圧）：副作用の発現状況を検討した結果、高血圧を合併している患者では、「血圧上昇」、「高血圧」の発現頻度が高血圧を合併していない患者よりも高かった。また、高血圧を合併している患者では、「動静脈瘻部位合併症」、「動静脈瘻血栓症」、「脳梗塞」及び「脳出血」等の発現がみられ、これらの副作用は高血圧を合併していない患者ではみられず、合併している高血圧の影響が考えられた。
- ・合併症（肝機能障害）：副作用発現率は8.2%（26/316例）で、肝機能障害を有していない症例の副作用発現率（12.9%、474/3,661例）との間に差が認められたが、副作用の種類に大きな違いは認められなかった。
- ・透析方法：透析方法別の副作用発現率は、血液透析12.8%（470/3,669例）、血液ろ過透析（HDF）5.4%（9/167例）、腹膜透析16.7%（21/126例）であった。HD患者に比してHDF患者は副作用発現率が低かったが、PD患者では差はなかった。

②特定使用成績調査（血液透析患者における腎性貧血に関する調査）

合計 47 施設から収集された 196 例に除外例はなく、全例が解析対象とされ、患者背景別要因項目ごとに副作用発現率について検討された。

- ・ 高齢者（65 歳以上）：高齢者の副作用発現率は 4.9%（6/123 例）で、非高齢者（64 歳以下）の副作用発現症例率 2.7%（2/73 例）との間に差は認められなかった。
- ・ 合併症（肝機能障害）：副作用が発現した症例はなかった。
- ・ 輸血の有無：副作用発現率は、輸血無で 2.9%（5/175 例）、輸血有で 14.3%（3/21 例）であり、観察期間中に輸血が施行された症例では、施行されなかった症例と比較して副作用発現率が高かった。原因として母数に差があったことが考えられるが、一般的に慢性腎不全患者への輸血は貧血が重症化又は何らかの症状を示した場合に施行されることから、輸血有は状態の悪い症例が多いと推測され、これが影響した可能性も考えられる。

③特定使用成績調査（保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に関する調査）

収集された 5,594 例から、計 47 例（安全性情報入手不能例 14 例、登録違反例、12 例、契約期間外 5 例、本剤未投与 2 例、本剤投与歴判明例 3 例、本剤投与開始前の透析導入・腎移植実施例 14 例）を除外した 5,547 例が解析対象とされた。安全性に影響を及ぼす背景因子として、年齢、原疾患の有無、既往歴の有無、合併症の有無及び輸血の有無においてそれぞれ副作用発現率に差が認められた。また、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、肝機能障害を有する患者）は収集された症例より抽出され、副作用発現率について検討が行われた。

- ・ 年齢：年齢別の副作用発現率は「0～19 歳」25.0%（1/4 例）と「70 歳以上」8.3%（304/3,671 例）で高い傾向にあった（20～60 歳代はそれぞれ 3.7%～5.6%）。0～19 歳については例数が少ないことが影響したと考えられる。
- ・ 原疾患：原疾患別の副作用発現率は「糖尿病性腎症」5.5%（100/1,818 例）、「慢性糸球体腎炎」7.4%（87/1,182 例）、「腎硬化症」8.1%（131/1,623 例）、「その他」8.2%（76/924 例）であり、「糖尿病性腎症」が低い傾向にあったが、糖尿病における合併症を考慮した患者への十分なケアにより副作用発現前に適切に処置された可能性があると考えられる。
- ・ 既往歴：既往歴の有無別の副作用発現率は「有」9.6%（159/1,659 例）、「無」6.0%（235/3,888 例）であり、疾患別では心血管疾患の既往歴で「有」10.5%（77/735 例）、「無」6.6%（317/4,812 例）、悪性腫瘍の既往歴で「有」10.9%（45/412 例）、「無」6.8%（349/5,135 例）との間で差が認められたが、この差は加齢及び各要因に由来する患者状態に関連するものと考えられた。
- ・ 合併症：合併症では心血管疾患有無別の副作用発現率が「有」8.2%（188/2,306 例）、「無」6.4%（206/3,241 例）との間で差が認められたが、加齢及び心血管疾患患者の状態に関連すると考えられた。
- ・ 輸血：輸血の有無別の副作用発現率は「有」11.7%（56/480 例）、「無」6.6%（334/5,028 例）との間で差が認められたが、これは輸血又は輸血を要する患者の状態に関連するものと考えられた。
- ・ 小児（19 歳未満）：安全性解析対象症例 2 例が収集された。2 例とも副作用の発現は認められず、小児に特有の本剤の安全性に関する問題点は認められていない。

- ・高齢者（65歳以上）：安全性解析対象症例として4,308例が収集された。高齢者の副作用発現率は7.9%（341/4,308例）であり、非高齢者（65歳未満）4.3%（53/1,239例）より高かった。副作用の種類について高齢者と非高齢者の間で異なる種類の副作用が高頻度に発現していることはなく、加齢に伴う状態変化が副作用発現に関連したと考えられる。
- ・肝機能障害を有する患者：安全性解析対象症例として345例が収集された。副作用発現率は7.2%（25/345例）で肝機能障害を有さない症例での7.1%（369/5,202例）との間に有意な差は認められなかった。

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。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

〔解説〕

14.1 他剤との配合変化等については検討されていないことから、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないことを設定した。

14.2 シリンジ製剤の一般的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^{97, 98)}。

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^{98, 99)}。

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¹⁰⁰⁾。

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¹⁰¹⁾。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

〔解説〕

15.1.1～15.1.4 本剤が「腎性貧血」、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」以外の適応で使用される可能性があるため設定した。

(2) 非臨床試験に基づく情報：

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¹⁰²⁾：

試験項目	動物 (例数)	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 処置濃度	試験結果
1. 一般症状及び行動に及ぼす影響				
一般症状及び行動に及ぼす影響 (Irwin 法)	ddY 系マウス (雄 6)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
2. 中枢神経系に及ぼす影響				
自発運動量に及ぼす影響	ddY 系マウス (雄 10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
麻酔作用に及ぼす影響 (ヘキソバルビタール麻酔)	ddY 系マウス (雄 10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
電撃けいれんに及ぼす影響	ddY 系マウス (雄 10)	静脈内	0、1、10、 100	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で間代性けいれん発生電流値の有意な上昇 (0.6mA 程度)。
ペンテトラゾール誘発 けいれんに及ぼす影響	ddY 系マウス (雄 10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
痛覚に及ぼす影響 (圧負荷)	Wistar 系ラット (雄 10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
正常体温に及ぼす影響 (直腸温)	Wistar 系ラット (雄 10)	静脈内	0、1、10、 100	1、10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で4時間後に有意な上昇。100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で1、 2、4時間後に有意な高値。 いずれも投与前値との比較では変化なし。
3. 呼吸循環器系に及ぼす影響				
無麻酔下の呼吸数、血圧、 心拍数、心電図及び血流量 に及ぼす影響	ビーグルイヌ (雌雄 5)	静脈内	0、100 1日1回 5日間反復	投与初日：影響なし。 反復投与後：呼吸数 (3時間 後)、心拍数 (0.25、0.5、1、 3時間後)、血流量 (1時間 後) の有意な高値。 いずれも投与前値との比較では変化なし。
摘出心房に及ぼす影響	Hartley 系 モルモット (雄 5)	<i>In vitro</i>	0、0.1、1、 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	影響なし

試験項目	動物 (例数)	投与経路	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) 処置濃度	試験結果
4. 自律神経系に及ぼす影響				
摘出回腸のアゴニスト 収縮に及ぼす影響 収縮惹起：アセチルコリン、 ヒスタミン、塩化バリウム、 セロトニン	Hartley 系 モルモット (雄 5)	<i>In vitro</i>	0、0.1、1、 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	影響なし
5. 消化器系に及ぼす影響				
胃腸管内輸送能に及ぼす 影響	ddY 系マウス (雄 10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
6. 水及び電解質代謝に及ぼす影響				
尿量及び尿中電解質に及 ぼす影響	Wistar 系ラット (雄 10)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
7. 血液系に及ぼす影響				
血液凝固に及ぼす影響	Wistar 系ラット (雄 6)	静脈内	0、1、10、 100	影響なし
血小板凝集能に及ぼす 影響	日本白色種 ウサギ (雄 3)	<i>In vitro</i>	0、0.1、1、 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	影響なし
溶血に及ぼす影響	日本白色種 ウサギ (雄 3)	<i>In vitro</i>	0、0.1、1、 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$	影響なし
8. ホルモン分泌及び血糖値に及ぼす影響				
インシュリン、テストス テロン、エストラジオール、 血糖値に及ぼす影響	Wistar 系ラット (雄 6) エストラジオール： Wistar 系ラット (雌 6)	静脈内	0、1、10、 100	10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で血糖値の有意な上 昇 (22mg/dL)。

安全性薬理試験¹⁰³⁾

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

(4) その他の薬理試験：

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹⁰⁴⁾：

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

その結果、ラット及びイヌともに、すべての投与量で死亡はなく、体重及び一般状態に異常はなかった。また、すべての投与群で赤血球造血作用が認められた。剖検及び病理組織学的検査では、本剤の薬理作用に起因した脾臓の腫大及び髄外造血亢進、腎臓及び

肝臓の暗赤色化が認められた。静脈内投与による最小致死量は、ラットでは 1,000 µg/kg を超える用量、イヌでは 150 µg/kg を超える用量であった。

(2) 反復投与毒性試験^{105, 104)} :

1. 反復静脈内投与

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

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

なお、各反復毒性試験における本剤の無毒性量は以下のとおりである。

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

2. 反復皮下投与

ラット (1 又は 100 µg/kg、週 3 回投与) 及びイヌ (1 又は 50 µg/kg、週 3 回投与) における 4 週間反復皮下投与毒性試験を実施した。ラット及びイヌともに死亡はなく、一般状態ではラットで耳介の発赤及び腫脹、体重の低値、体重増加の抑制及び摂餌量の減少が認められ、イヌでは摂餌量の減少が認められた。血液学的検査では

高用量で WBC 及び PLT の軽度な上昇が、血液化学的検査では Fe の低値、K の高値、Glu の低値などがラット及びイヌともに認められた。病理組織学的検査では、ラット及びイヌともに脾臓における腫大・重量増加、肝臓における髓外造血亢進、骨髄における赤芽球、巨核球、骨髓球の増加が認められた。また、イヌで胸骨髄における線維化、胸骨における骨新生、胸腺の萎縮が認められた。

イヌ (0.1、0.5 又は 2.5 µg/kg、週 1 回投与) における 39 週間反復皮下投与毒性試験を実施した。2.5 µg/kg 群で死亡又は切迫屠殺動物が認められた。死亡又は切迫屠殺動物では、体重及び摂餌量の減少、一般状態では横臥位、間代性痙攣及び意識混濁など、病理組織学的検査では、各器官のうっ血、大脳皮質の神経細胞壊死及び水腫、小脳脈絡叢の鉍質沈着、心筋の変性/壊死、胃のびらん、腎臓のボーマン囊線維化、メサングウム増生、動脈壁肥厚、尿細管拡張及び再生尿細管、坐骨神経線維の変性などが認められた。これらの変化は反復投与による過剰な赤血球増加作用に起因する血流うっ滞に基づく変化と考えられることから、血液循環不全による臓器障害、特に心臓及び大脳における障害により死亡又は瀕死状態に至ったと判断した。

(3) 生殖発生毒性試験¹⁰⁴⁾ :

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

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

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

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

(4) その他の特殊毒性 :

1. 遺伝毒性及びがん原性¹⁰⁴⁾

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

2. 局所刺激性試験¹⁰⁴⁾

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

3. 劣化物の毒性試験^{103, 104)}

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：24 箇月

3. 貯法・保存条件

貯 法：2～8℃に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

20.1 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。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。

※使用方法に関しては「XⅢ.備考」を参照

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（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（日本語・英語）

(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。

含量別シリンジラベル色調

「IV.1.(1) 剤形の区別,外観及び性状」の項参照

5.承認条件等

【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。

【医薬品リスク管理計画について】

本剤の「医薬品リスク管理計画（RMP:Risk Management Plan）」は下記 URL に公表されている。

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ

「RMP 提出品目一覧」

<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

【希少疾病用医薬品について】

本剤は効能・効果のうち、「**骨髄異形成症候群に伴う貧血**」については希少疾病用医薬品に指定されている（平成 26 年 3 月 17 日付 厚生労働省薬食審査発 0317 第 2 号）。

6.包装

<ネスプ®注射液 5 µg プラシリンジ>	0.5mL [10 シリンジ]
<ネスプ®注射液 10 µg プラシリンジ>	0.5mL [10 シリンジ]
<ネスプ®注射液 15 µg プラシリンジ>	0.5mL [10 シリンジ]
<ネスプ®注射液 20 µg プラシリンジ>	0.5mL [10 シリンジ]
<ネスプ®注射液 30 µg プラシリンジ>	0.5mL [1 シリンジ]
<ネスプ®注射液 40 µg プラシリンジ>	0.5mL [1 シリンジ]
<ネスプ®注射液 60 µg プラシリンジ>	0.5mL [1 シリンジ]
<ネスプ®注射液 120 µg プラシリンジ>	0.5mL [1 シリンジ]
<ネスプ®注射液 180 µg プラシリンジ>	0.5mL [1 シリンジ]

7.容器の材質

シリンジ本体	: 環状ポリオレフィン、ポリプロピレン、ポリカーボネート
ガスケット	: ブチルゴム
パッキン	: ブチルゴム
シュリンクフィルム	: ポリエチレン

8.同一成分・同効薬

同一成分

製品名：ダルベポエチン アルファ注「KKF」

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] 等

同効薬

一般名：エポエチン アルファ（遺伝子組換え）

一般名：エポエチン ベータ（遺伝子組換え）

一般名：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]

一般名：エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

一般名：ダプロデュスタット、ロキサデュスタット

※効能又は効果、用法及び用量等は、添付文書を確認すること。

9.国際誕生年月日

2001年5月16日（オーストラリア）

10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ネスプ®注射液 5µg プラシリンジ	2013年 9月 20日	22500AMX01803000
ネスプ®注射液 10 µg プラシリンジ	2012年 8月 7日	22400AMX00921000
ネスプ®注射液 15 µg プラシリンジ	2012年 8月 7日	22400AMX00922000
ネスプ®注射液 20 µg プラシリンジ	2012年 8月 7日	22400AMX00923000
ネスプ®注射液 30 µg プラシリンジ	2012年 8月 7日	22400AMX00924000
ネスプ®注射液 40 µg プラシリンジ	2012年 8月 7日	22400AMX00925000
ネスプ®注射液 60 µg プラシリンジ	2012年 8月 7日	22400AMX00926000
ネスプ®注射液 120 µg プラシリンジ	2012年 8月 7日	22400AMX00927000
ネスプ®注射液 180 µg プラシリンジ	2012年 8月 7日	22400AMX00928000

11.薬価基準収載年月日

2012年11月30日（10～180 µg プラシリンジ）

2013年11月19日（5 µg プラシリンジ）

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

年 月 日	内 容
2013年 9月 13日	小児の用法・用量の追加
2014年 12月 18日	骨髄異形成症候群に伴う貧血の効能・効果、用法・用量の追加

13.再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

静脈内投与（成人）

再審査結果通知年月日：2016年9月30日

再審査結果：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

皮下投与（成人）

再審査結果通知年月日：2017年12月21日

再審査結果：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

腎性貧血（小児）

再審査結果通知年月日：2019年3月7日

再審査結果：「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」と通知され、「効能又は効果」、「用法及び用量」に変更はなかった。

14.再審査期間

静脈内投与（成人）：8年間（2007年4月18日～2015年4月17日）
*ネスプ®静注用プラシリンジからの残余期間
皮下投与（成人）：6年間（2010年4月16日～2016年4月15日）
小児：4年間（2013年9月13日～2017年9月12日）
※5 µg プラシリンジ：4年間（2013年9月20日～2017年9月19日）
骨髄異形性症候群に伴う貧血：10年間（2014年12月18日～2024年12月17日）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）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	包装形態	HOT (9桁番号)	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
ネスプ®注射液 5µg プラシリンジ	10 シリンジ	122938701	3999425U4022	622293801
ネスプ®注射液 10µg プラシリンジ	10 シリンジ	121995101	3999425S5028	622199501
ネスプ®注射液 15µg プラシリンジ	10 シリンジ	121996801	3999425S6024	622199601
ネスプ®注射液 20µg プラシリンジ	10 シリンジ	121997501	3999425S7020	622199701
ネスプ®注射液 30µg プラシリンジ	1 シリンジ	121998201	3999425S8027	622199801
ネスプ®注射液 40µg プラシリンジ	1 シリンジ	121999901	3999425S9023	622199901
ネスプ®注射液 60µg プラシリンジ	1 シリンジ	122000101	3999425U1023	622200001
ネスプ®注射液 120µg プラシリンジ	1 シリンジ	122001801	3999425U2020	622200101
ネスプ®注射液 180µg プラシリンジ	1 シリンジ	122002501	3999425U3026	622200201

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1.引用文献	文献請求 No
1) 前田貞亮：腎と透析. 1993; 35: 429-447	018-039
2) 大沼裕美ほか：臨牀透析. 2004; 20: 1707-1712	018-104
3) 2008年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」：透析会誌. 2008; 41: 661-716	023-953
4) 栗山哲ほか：日腎会誌. 2007; 49: 505-510	022-528
5) 平松信ほか：腎と透析. 2007; 63: 915-922	022-529
6) 一般社団法人日本血液学会.造血器腫瘍診療ガイドライン 第1版. 2013; 117-118,122	025-782
7) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes.Ver.2. 2014	
8) Greenberg P, et al. : Blood. 1997; 89: 2079-2088 (PMID:9058730)	025-636
9) Killick SB, et al. : Br J Haematol. 2014; 164: 503-525 (PMID:24372298)	025-687
10) Santini V, et al. : Leuk Res. 2010; 34: 1576-1588 (PMID:20149927)	025-781
11) 日本造血細胞移植学会.造血細胞移植ガイドライン 骨髄異形成症候群（成人）. 2009	025-783
12) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班.骨髄異形成症候群診療の参照ガイド（平成25年度改訂版）. 2014	025-784
13) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 634-641 (PMID:24013765)	024-110
14) 2004年版日本透析医学会「慢性血液透析患者における腎性貧血治療のガイドライン」：透析会誌. 2004; 37: 1737-63	018-053
15) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098 (PMID:17108343)	017-955
16) Szczech LA, et al. : Kidney Int. 2008; 74: 791-798 (PMID:18596733)	023-952
17) Eschbach J, : Am J Kidney Dis. 1997; 30(4 Suppl 3): S192-S240 (PMID:9339151)	023-954
18) Nephrol Dial Transplant. 1999; 14(Suppl 5) : 1-50 (PMID:10513295)	023-955
19) 保利敬ほか：腎と透析. 2007; 62: 679-691	017-964
20) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2007; 11: 220-226 (PMID:17498005)	017-972
21) 林晃正ほか：腎と透析. 2010; 68: 931-945	019-096
22) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2011; 15: 431-440 (PMID:21974695)	020-320
23) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果（第Ⅲ相）（2010年4月16日承認、CTD2.7.3.3.3.3）	
24) 社内資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験（2014年12月18日承認、CTD2.7.6.1）	
25) 菅朗ほか：腎と透析. 2007; 63: 625-631	018-050
26) 社内資料：血液透析患者を対象とした長期投与臨床薬理試験（2007年4月18日承認、CTD2.7.6.2.4）	
27) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010; 68: 111-120	018-937

- 28) 飯野靖彦ほか：腎と透析. 2010; 68: 121-126 019-057
- 29) 川西秀樹ほか：腎と透析. 2007; 62: 349-361 018-049
- 30) 社内資料：血液透析患者を対象とした用量反応試験 (2007年4月18日承認、CTD2.7.6.2.2)
- 31) Hirakata H, et al. : Clinical & Experimental Nephrology. 2010; 14: 28-35 (PMID:19763743) 024-070
- 32) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした用量設定比較試験 (後期第Ⅱ相) (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.8)
- 33) 西慎一ほか：腎と透析. 2010; 68: 284-294 019-060
- 34) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象としたヘモグロビン濃度維持効果の検討 (初期第Ⅱ相試験) (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.7)
- 35) 社内資料：血液透析患者を対象とした本剤の効果 (第Ⅲ相) (2007年4月18日承認、CTD2.7.6.2.7)
- 36) 秋澤忠男ほか：腎と透析. 2010; 68: 423-435 019-058
- 37) 社内資料：血液透析患者を対象とした貧血改善用量検討試験 (第Ⅲ相試験) (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.16)
- 38) 秋葉隆ほか：腎と透析. 2010; 68: 436-448 019-059
- 39) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善用量検討試験 (第Ⅲ相試験) (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.18)
- 40) 社内資料：血液透析患者を対象とした無作為化二重盲検比較対象試験 (2007年4月18日承認、CTD2.7.6.2.3)
- 41) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象としたエポエチン アルファ製剤との同等性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.7.3.3.2.3.1)
- 42) 社内資料：血液透析患者を対象とした長期投与の効果 (第Ⅲ相) (2007年4月18日承認、CTD2.7.6.2.8)
- 43) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした継続長期投与の効果 (第Ⅲ相) (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.9)
- 44) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期投与の効果 (第Ⅲ相) (2007年4月16日承認、CTD2.7.6.10)
- 45) 社内資料：小児慢性腎臓病患者を対象とした本剤長期投与の効果 (2013年9月20日承認、CTD2.7.6.2)
- 46) 湯地和歌子ほか：薬理と治療. 2012; 40: 965-971 022-527
- 47) 永野伸郎ほか：腎と透析. 2006; 60: 1039-1046 018-048
- 48) 社内資料：ヒト赤芽球系コロニー形成作用の検討 (*in vitro*) (2007年4月18日承認、CTD2.6.2.2.1)
- 49) 社内資料：ヒト EPO 受容体に対する親和性の検討 (*in vitro*) (2007年4月18日承認、CTD2.6.2.2.2)
- 50) Komatsu N, et al. : Blood. 1993; 82: 456-464 (PMID:8329702) 017-911
- 51) 社内資料：正常マウスにおける赤血球造血作用の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.6.2.2.3)
- 52) 社内資料：正常ラットにおける赤血球造血作用の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.6.2.2.4)

- 53) Matsumoto T, et al. : Br J Haematol. 1990; 75: 463-468 (PMID:2206997) 017-914
- 54) Wood PA, et al. : J Clin Invest. 1995; 95: 1650-1659 (PMID:7706473) 017-940
- 55) Vaziri ND, et al. : Am J Physiol. 1994; 266: F360-366 (PMID:8160783) 017-903
- 56) 社内資料：腎性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチン アルファ 単回皮下投与時の貧血改善効果 (2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)
- 57) 社内資料：シスプラチン惹起腎性貧血ラットにおける単回静脈内投与及び皮下投与の貧血改善効果 (2007年4月18日承認、CTD2.6.2.2.5)
- 58) 社内資料：シスプラチン惹起腎性貧血ラットにおける本剤及びエポエチン アルファ 反復静脈内投与時の貧血改善効果の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.6.2.2.6)
- 59) Strauch M, et al. : Contri Nephrol. 1988; 60: 1-8 (PMID:3278849) 017-918
- 60) Hostetter TH, et al. : Am J Physiol. 1981; 241: F85-93 (PMID:7246778) 017-900
- 61) 社内資料：部分腎摘腎性貧血ラットにおける本剤及びエポエチン アルファ 静脈内投与時の貧血改善効果の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.6.2.2.8)
- 62) Uematsu T, et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007; 38: 331-339 017-949
- 63) 社内資料：血液透析患者を対象とした単回静脈内投与試験 (2007年4月18日承認、CTD2.7.2.2.1)
- 64) Marzo A, et al. : Eur J Drug Metab. Pharmacokinet. 1993; 18: 77-88 (PMID:8335042) 017-921
- 65) Togawa A, et al. : Br J Clin Pharmacol. 2004; 58: 269-276 (PMID:15327586) 017-915
- 66) 社内資料：本剤反復投与による薬物動態の検討 (2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2)
- 67) 社内資料：腹膜透析患者における本剤単回皮下投与の薬物動態の検討 (2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.3)
- 68) 社内資料：腹膜透析患者を対象としたオープン一般臨床試験 (第Ⅲ相) (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.11)
- 69) Macdougall IC, et al. : J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 2392-2395 (PMID:10541299) 017-931
- 70) 社内資料：腹膜透析患者における本剤反復静脈内投与の薬物動態の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.7.2.2.3)
- 71) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした単回皮下投与試験 (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.3)
- 72) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者における本剤反復皮下投与の薬物動態の検討 (2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2.4)
- 73) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした単回投与試験 (2010年4月16日承認、CTD2.7.6.17)
- 74) 社内資料：小児慢性腎臓病患者を対象とした本剤の単回投与による薬物動態の検討 (2013年9月20日承認、CT2.7.2.2.1)
- 75) Uemura O, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 932-938 (PMID:24504705) 024-597

- 76) 社内資料：小児慢性腎臓病患者と成人慢性腎臓病患者の薬物動態の比較
(2013年9月20日承認、CTD2.5.3.3)
- 77) Lerner G, et al. : *Pediatr Nephrol.* 2002; 17: 933-937 (PMID:12432437) 017-963
- 78) 社内資料：小児及び成人慢性腎不全患者における本剤単回静脈内投与の薬物動態の検討 (海外データ) (2007年4月18日承認、CTD2.7.2.3.11.1))
- 79) 社内資料：血液透析患者における本剤単回静脈内投与の薬物動態の検討 (高齢者) (2007年4月18日承認、CTD2.7.2.3.11.2))
- 80) 社内資料：保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者における本剤単回皮下投与の薬物動態の検討 (高齢者) (2010年4月16日承認、CTD2.7.2.3.8)
- 81) 社内資料：血液透析患者及び腹膜透析患者におけるポピュレーションファーマコキネティクス (PPK) 解析 (2010年4月16日承認、CTD2.7.2.3.3)
- 82) 社内資料：臨床薬理試験 (小児) (2013年9月20日承認、CTD2.5.3)
- 83) 社内資料：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 (2010年4月16日承認、CTD2.7.1.3)
- 84) 社内資料：ラットにおける静脈内投与時の組織分布 (2007年4月18日承認、CTD2.6.4.4)
- 85) 社内資料：ラットにおける皮下投与時の組織分布 (2010年4月16日承認、CTD2.6.4.4)
- 86) 社内資料：妊娠ラットにおける本剤単回静脈内投与の胎児移行性の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.6.4.4.3)
- 87) 社内資料：授乳中ラットにおける本剤単回静脈内投与の乳汁への移行性の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.6.4.6.2)
- 88) 社内資料：ラットにおける本剤単回静脈内投与の代謝の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.6.4.5.1)
- 89) 社内資料：ラットにおける本剤単回皮下投与の代謝の検討 (2010年4月16日承認、CTD2.6.4.5.1))
- 90) 社内資料：ラットにおける本剤単回静脈内投与の排泄の検討 (2007年4月18日承認、CTD2.6.4.6.1)
- 91) Besarab A, et al. : *N Engl J Med.* 1998; 339: 584-590 (PMID:9718377) 018-935
- 92) Pfeffer MA, et al. : *N Engl J Med.* 2009; 361: 2019-2032 (PMID:19880844) 018-936
- 93) Macdougall IC, et al. : *Postgrad Med J.* 1991; 67: 9-15 (PMID:2057440) 023-956
- 94) Steele RH, et al. : *Nephrology.* 2005; 10: 317-320 (PMID:15958049) 017-961
- 95) Weber G, et al. : *J Am Soc Nephrol.* 2002; 13: 2381-2383 (PMID:12191983) 017-932
- 96) Jacob A, et al. : *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 2963-2965 (PMID:16861239) 017-958
- 97) Leyland-Jones B, et al. : *J Clin Oncol.* 2005; 23: 5960-5972 (PMID:16087945) 018-988
- 98) Henke M, et al. : *Lancet.* 2003; 362: 1255-1260 (PMID:14575968) 017-953
- 99) Overgaard J, et al. : *J Clin Oncol.* 2009; 27: 302s 018-989
- 100) Luksenburg H, et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004 017-924

- 101) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26: 1040-1050 (PMID: 18227526) 017-930
- 102) 社内資料：安全性薬理試験 (2007年4月18日承認、CTD2.6.3.4)
- 103) 社内資料：ラット及びビーグルイヌにおける熱劣化物単回投与試験 (2007年4月18日承認、CTD2.6.2.4.2)
- 104) 社内資料：非臨床毒性試験 (2007年4月18日承認、CTD2.6.6.1)
- 105) 社内資料：ラット及びイヌにおける反復皮下投与毒性試験 (2010年4月16日承認、CTD2.6.6.1.2)(1))

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）は、米国、欧州諸国およびその他の各国で承認されている（2023年12月現在）。

なお、本邦で承認された効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

本邦における承認状況	
効能又は効果	<ul style="list-style-type: none"> ○腎性貧血 ○骨髓異形成症候群に伴う貧血
用法及び用量	<p>〈腎性貧血〉</p> <p>6.1 血液透析患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回用量 <ul style="list-style-type: none"> 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）として、週1回 20μg 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）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 <ul style="list-style-type: none"> 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）として、週1回 15～60 μg を静脈内投与する。 ・維持用量 <ul style="list-style-type: none"> 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）として、週1回 15～60μg 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 30～120μg 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）として、週1回 5～60μg 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 10～120μg を静脈内投与することができる。 <p>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 180μg とする。</p> <p>6.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回用量 <ul style="list-style-type: none"> 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）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）として、2週に1回 0.5 μg/kg（最高 30μg）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 <ul style="list-style-type: none"> 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）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）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 <ul style="list-style-type: none"> 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）として、2週に1回 30～120μg 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 60～180μg を皮下又は静脈内投与することができる。

本邦における承認状況	
用法及び用量	<p>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）として、2週に1回5～120µg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10～180µgを皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>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180µgとする。</p> <p>〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉 通常、成人にはダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）として、週1回240µgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。</p>

米国における効能又は効果、用法及び用量

米国添付文書	
効能又は効果	<p>1.1 Anemia Due to Chronic Kidney Disease Aranesp is indicated for the treatment of anemia due to chronic kidney disease (CKD), including patients on dialysis and patients not on dialysis.</p> <p>1.2 Anemia Due to Chemotherapy in Patients with Cancer Aranesp is indicated for the treatment of anemia in patients with non-myeloid malignancies where anemia is due to the effect of concomitant myelosuppressive chemotherapy, and upon initiation, there is a minimum of two additional months of planned chemotherapy.</p> <p>1.3 Limitations of Use Aranesp has not been shown to improve quality of life, fatigue, or patient well-being. Aranesp is not indicated for use:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In patients with cancer receiving hormonal agents, biologic products, or radiotherapy, unless also receiving concomitant myelosuppressive chemotherapy. • In patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy when the anticipated outcome is cure. • In patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy in whom the anemia can be managed by transfusion. • As a substitute for RBC transfusions in patients who require immediate correction of anemia.
用法及び用量	<p>2.1 Important Dosing Information <u>Evaluation of Iron Stores and Nutritional Factors</u> Evaluate the iron status in all patients before and during treatment. Administer supplemental iron therapy when serum ferritin is less than 100 mcg/L or when serum transferrin saturation is less than 20%. The majority of patients with CKD will require supplemental iron during the course of ESA therapy.</p> <p><u>Monitoring of Response to Therapy</u> Correct or exclude other causes of anemia (e.g., vitamin deficiency, metabolic or chronic inflammatory conditions, bleeding, etc.) before initiating Aranesp. Following initiation of therapy and after each dose adjustment, monitor hemoglobin weekly until the hemoglobin level is stable and sufficient to minimize the need for RBC transfusion.</p> <p>2.2 Patients with Chronic Kidney Disease In controlled trials, patients experienced greater risks for death, serious adverse cardiovascular reactions, and stroke when administered erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) to target a hemoglobin level of greater than 11 g/dL. No trial has identified a hemoglobin target level, Aranesp dose, or dosing strategy that does not increase these risks. Individualize dosing and use the lowest dose of Aranesp sufficient to reduce the need for RBC transfusions [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. Physicians and patients should weigh the possible benefits of decreasing transfusions against the increased risks of death and other serious cardiovascular adverse events [see <i>Boxed Warning and Clinical Studies (14)</i>].</p>

用法及び用量

For all patients with CKD

When initiating or adjusting therapy, monitor hemoglobin levels at least weekly until stable, then monitor at least monthly. When adjusting therapy consider hemoglobin rate of rise, rate of decline, ESA responsiveness and hemoglobin variability. A single hemoglobin excursion may not require a dosing change.

- Do not increase the dose more frequently than once every 4 weeks. Decreases in dose can occur more frequently. Avoid frequent dose adjustments.
- If the hemoglobin rises rapidly (e.g., more than 1 g/dL in any 2-week period), reduce the dose of Aranesp by 25% or more as needed to reduce rapid responses.
- For patients who do not respond adequately, if the hemoglobin has not increased by more than 1 g/dL after 4 weeks of therapy, increase the dose by 25%.
- For patients who do not respond adequately over a 12-week escalation period, increasing the Aranesp dose further is unlikely to improve response and may increase risks. Use the lowest dose that will maintain a hemoglobin level sufficient to reduce the need for RBC transfusions. Evaluate other causes of anemia. Discontinue Aranesp if responsiveness does not improve.

For adult patients with CKD on dialysis:

- Initiate Aranesp treatment when the hemoglobin level is less than 10 g/dL.
- If the hemoglobin level approaches or exceeds 11 g/dL, reduce or interrupt the dose of Aranesp.
- The recommended starting dose is 0.45 mcg/kg intravenously or subcutaneously as a weekly injection or 0.75 mcg/kg once every 2 weeks as appropriate. The intravenous route is recommended for patients on hemodialysis.

For adult patients with CKD not on dialysis:

- Consider initiating Aranesp treatment only when the hemoglobin level is less than 10 g/dL and the following considerations apply:
 - The rate of hemoglobin decline indicates the likelihood of requiring a RBC transfusion and,
 - Reducing the risk of alloimmunization and/or other RBC transfusion-related risks is a goal.
- If the hemoglobin level exceeds 10 g/dL, reduce or interrupt the dose of Aranesp, and use the lowest dose of Aranesp sufficient to reduce the need for RBC transfusions.
- The recommended starting dose is 0.45 mcg/kg body weight intravenously or subcutaneously given once at four week intervals as appropriate.

For pediatric patients with CKD:

- Initiate Aranesp treatment when the hemoglobin level is less than 10 g/dL.
- If the hemoglobin level approaches or exceeds 12 g/dL, reduce or interrupt the dose of Aranesp.
- The recommended starting dose for pediatric patients (less than 18 years) is 0.45 mcg/kg body weight administered as a single subcutaneous or intravenous injection once weekly; patients not receiving dialysis may be initiated at a dose of 0.75 mcg/kg once every 2 weeks.

When treating patients who have chronic kidney disease and cancer, physicians should refer to *Warnings and Precautions(5.1 and 5.2)*

Conversion from Epoetin alfa to Aranesp in patients with CKD on dialysis

Aranesp is administered less frequently than epoetin alfa.

- Administer Aranesp once weekly in patients who were receiving epoetin alfa 2 to 3 times weekly.
- Administer Aranesp once every 2 weeks in patients who were receiving epoetin alfa once weekly.

Estimate the starting weekly dose of Aranesp for adults and pediatric patients on the basis of the weekly epoetin alfa dose at the time of substitution (see Table 1). Maintain the route of administration (intravenous or subcutaneous injection).

用法及び用量

Table 1. Estimated Aranesp Starting Doses (mcg/week) for Patients with CKD on Dialysis Based on Previous Epoetin alfa Dose (Units/week)

Previous Weekly Epoetin alfa Dose (Units/week)	Aranesp Dose (mcg/week)	
	Adult	Pediatric
<1,500	6.25	*
1,500 to 2,499	6.25	6.25
2,500 to 4,999	12.5	10
5,000 to 10,999	25	20
11,000 to 17,999	40	40
18,000 to 33,999	60	60
34,000 to 89,999	100	100
≥ 90,000	200	200

*For pediatric patients receiving a weekly epoetin alfa dose of < 1,500 Units/week, the available data are insufficient to determine an Aranesp conversion dose.

Conversion from Epoetin alfa to Aranesp in patients with CKD not on dialysis

Refer to Table 1. The dose conversion depicted in Table 1 does not accurately estimate the once monthly dose of Aranesp.

2.3 Patients on Cancer Chemotherapy

Initiate Aranesp in patients on cancer chemotherapy only if the hemoglobin is less than 10 g/dL, and if there is a minimum of two additional months of planned chemotherapy. Use the lowest dose of Aranesp necessary to avoid RBC transfusions.

Recommended Starting Dose

The recommended starting dose and schedules are:

- 2.25 mcg/kg every week subcutaneously until completion of a chemotherapy course.
- 500 mcg every 3 weeks subcutaneously until completion of a chemotherapy course.

米国添付文書

用法及び用量

Table2.Dose Adjustment

Dose Adjustment	Weekly Schedule	Every 3 Week Schedule
<ul style="list-style-type: none"> • If hemoglobin increases greater than 1 g/dL in any 2-week period or • If hemoglobin reaches a level needed to avoid RBC transfusion 	Reduce dose by 40%	Reduce dose by 40%
If hemoglobin exceeds a level needed to avoid RBC transfusion	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold dose until hemoglobin approaches a level where RBC transfusions may be required • Reinitiate at a dose 40% below the previous dose 	<ul style="list-style-type: none"> • Withhold dose until hemoglobin approaches a level where RBC transfusions may be required • Reinitiate at a dose 40% below the previous dose
If hemoglobin increases by less than 1 g/dL and remains below 10 g/dL after 6 weeks of therapy	Increase dose to 4.5 mcg/kg/week	No dose adjustment
<ul style="list-style-type: none"> • If there is no response as measured by hemoglobin levels or if RBC transfusions are still required after 8 weeks of therapy • Following completion of a chemotherapy course 	Discontinue Aranesp	Discontinue Aranesp

2.4 Preparation and Administration

- The needle cover of the prefilled syringe contains dry natural rubber (a derivative of latex), which may cause allergic reactions.
- Do not shake. Do not use Aranesp that has been shaken or frozen.
- Protect vials and prefilled syringes from light.
- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use any vials or prefilled syringes exhibiting particulate matter or discoloration.
- Discard unused portion of Aranesp in vials or prefilled syringes. Do not re-enter vial.
- Do not dilute Aranesp and do not administer in conjunction with other drug solutions.

Self-Administration of the Prefilled Syringe

- Training should aim to demonstrate to those patients and caregivers how to measure the dose of Aranesp, and the focus should be on ensuring that a patient or caregiver can successfully perform all of the steps in the Instructions for Use for a prefilled syringe. If a patient or caregiver is not able to demonstrate that they can measure the dose and administer the product successfully, you should consider whether the patient is an appropriate candidate for self-administration of Aranesp or whether the patient would benefit from a different Aranesp presentation. If a patient or caregiver experiences difficulty measuring the required dose, especially if it is other than the entire contents of the Aranesp prefilled syringe, use of the Aranesp vial may be considered.

米国添付文書（ARANESP®：2019年1月）の詳細は下記を参照のこと。

https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/aranesp/ckd/aranesp_pi_hcp_english.pdf

SmPC（Aranesp solution for injection in pre-filled syringe：2021年2月）の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/7993/smpe>

(2023年12月7日アクセス)

2.海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類、米国添付文書等）

本邦における添付文書「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書等と異なる。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>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。</p> <p>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。</p>

	分類
オーストラリア分類: An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	B3 (2022年5月データベース)

参考：分類の概要

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

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

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

出典	記載内容
米国添付文書 (2019年1月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> The limited available data on Aranesp use in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk of major birth defects or miscarriage. In animal reproductive and developmental toxicity studies, Aranesp increased early post-implantation loss at doses approximating the clinical recommended starting doses [see Data]. Consider the benefits and risks of Aranesp for the mother and possible risks to the fetus when prescribing Aranesp to a pregnant woman. The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15- 20%, respectively.</p> <p><u>Data</u> <i>Animal Data</i> When Aranesp was administered intravenously during organogenesis to pregnant rats (gestational days 6 to 15) and rabbits (gestational days 6 to 18), there was no evidence of embryofetal toxicity or other adverse outcomes at the intravenous doses tested, up to 20 mcg/kg/day. This animal dose level of 20 mcg/kg/day is approximately 20-fold higher than the clinical recommended starting dose, depending on the patient's treatment indication. Slightly reduced fetal weights were observed when rat and rabbit mothers received doses of 1 mcg/kg or more, causing exaggerated pharmacological effects in both the rat and rabbit dams. This dose of 1 mcg/kg is near the clinical recommended starting dose. While no adverse effects on uterine implantation occurred in animals, in a rat fertility study, there was an increase in early post-implantation loss at doses equal to or greater than 0.5 mcg/kg, administered 3 times weekly. It is not clear whether the increased post-implantation loss reflects a drug effect on the uterine environment or on the conceptus. No significant placental transfer of Aranesp was observed in rats; placental transfer was not evaluated in rabbits.</p>

出典	記載内容
米国添付文書 (2019年1月)	<p>In a peri/postnatal development study, pregnant female rats received Aranesp intravenously every other day from implantation (day 6) throughout pregnancy and lactation (day 23). The lowest dose tested, 0.5 mcg/kg, did not cause fetal toxicity; this dose is approximately equivalent to the clinical recommended starting dose. At maternal doses of 2.5 mcg/kg and higher, pups had decreased fetal body weights, which correlated with a slight increase in the incidence of fetal deaths, as well as delayed eye opening and delayed preputial separation. The offspring (F1 generation) of the treated rats were observed postnatally; rats from the F1 generation reached maturity and were mated; no Aranesp related effects were apparent for their offspring (F2 generation fetuses).</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> There is no information regarding the presence of Aranesp in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Aranesp and any potential adverse effects on the breastfed child from Aranesp or from the underlying maternal condition.</p>

(2)小児等に関する記載

本邦における添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国添付文書とは異なる。

	本邦における承認状況
9. 特定の背景を有する患者に関する注意	<p>9.7 小児等 <腎性貧血> 9.7.1 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。 <骨髄異形成症候群に伴う貧血> 9.7.2 小児等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。</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2019年1月)	<p>8.4 Pediatric Use <u>Pediatric Patients with CKD</u> The safety and effectiveness of Aranesp in pediatric patients with CKD receiving and not receiving dialysis have been established in the age groups 1 month to 16 years old. No data are available in pediatric patients less than 1 month old. Use of Aranesp in these age groups is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of Aranesp in adults with additional data from a randomized trial evaluating two schedules (weekly and every 2 week dosing) in 114 pediatric patients 1 to 16 years of age receiving darbepoetin alfa, and an observational registry study in 319 pediatric patients <1 to 16 years of age receiving darbepoetin alfa. Aranesp safety and efficacy were similar between adults and pediatric patients with CKD receiving and not receiving dialysis when Aranesp was used for initial treatment of anemia or patients were transitioned from treatment with epoetin alfa to Aranesp[see <i>Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.1)</i>].</p> <p><u>Pediatric Patients with Cancer</u> (本邦未承認) The safety and efficacy of Aranesp in pediatric patients with cancer have not been established.</p>

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

●患者向け説明資料

※下記の資料は、医療関係者から本薬剤を処方される患者様に説明して手渡し頂く資料です。

- ・ MDS に伴う貧血治療にネスプを使用されている患者さん、ご家族の方へ

●医療従事者向け資料

- ・ 骨髄異形成症候群に伴う貧血 ネスプ注射液プラシリンジの適正使用ガイド

(参考)

使用方法

静脈内・皮下投与の場合(注射針使用)

1



プランジャーロッドを動きやすくするために、キャップをはずす前に、軽くワンブッシュします。

2



シリンジ先端部のフィルム包装とキャップを同時に回しながら、はずします。

3



ルアーロックアダプタに注射針を回しながら、装着します。

血液透析回路から投与する場合



プランジャーロッドを動きやすくするために、キャップをはずす前に、軽くワンブッシュします。



シリンジ先端部のフィルム包装とキャップを同時に回しながら、はずします。

ニードルレスアクセスポート

3 ポートに垂直に押し込むとルアーロックアダプタがスライドし、シリンジ先端部がポートの中に入ります。



ルアーロックアダプタに指で触れないでください。

4 ゆっくりと、薬液を注入します。



ルアーロック

3 ルアーロックを取り付けます。



4 ゆっくりと、薬液を注入します。



※血液透析回路の使用方法については各製品添付文書をご参照ください。

協和キリン株式会社

NSP0001DAA24A