

総合製品情報概要

市販直後調査

2013年9月～2014年5月

対象：小児適応追加
効能又は効果：腎性貧血



5μg
新発売

持続型赤血球造血刺激因子製剤

生物由来製品、劇薬、

処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

**ネスプ[®]
注射液プラシリソジ**

5・10・15・20・30・40・60・120・180μg

薬価基準収載 一般名：ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）

【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

ネスプ[®]は、持続型赤血球造血刺激因子製剤です。

開発の経緯

腎性貧血は慢性腎臓病(CKD)患者さんの深刻な合併症の一つでしたが、1990年、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(EPO)製剤エスボーアルファ[®][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患者さんは激減し、貧血に伴う倦怠感・息切れなどの症状が改善され、患者さんのQOLの向上が認められるようになりました。現在、透析患者さんの8割以上においてネスプ[®]を含む赤血球造血刺激因子製剤(ESA[®])が投与されています¹⁾。

しかし、適切な貧血改善効果を得るために血液透析(HD)患者さんでEPO製剤を透析ごとに最大週3回静脈内(IV)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ました。また、保存期慢性腎臓病(ND)患者さんおよび腹膜透析(PD)患者さんに対しては、IV投与に比べて効果の持続する皮下(SC)投与のEPO製剤が開発されました。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りました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年版)³⁾」の推奨するND患者さん・PD患者さんの目標ヘモグロビン(Hb)濃度は11g/dL以上ですが、エスボーアルファ[®]のND患者さん・PD患者さんの治療目標Hb濃度は10g/dLと製品添付文書に記載されており、これまで両者の間にギャップがありました。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ESAが求められていました^{4,5)}。

麒麟麦酒株式会社(現:協和発酵キリン株式会社)およびAmgen Inc.は、1996年より新しい持続型ESAとして、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)(以下、ダルベポエチナルファ)の共同開発を進め、本邦では、2007年「透析施行中の腎性貧血」を效能又は効果とするネスプ[®]静注用を発売しました。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[®]静注用プラシリンドを、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[®]注射液プラシリンドを発売し、2012年にはすべての規格で液量を0.5mLに統一しました。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の販売が開始されました。

*ESA:エスボーアルファ[®]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、2歳未満の幼児に対する安全性は確立されておりません(使用経験がない)。

赤血球造血刺激因子研究の歴史^{6,7)}

1878年

Bert P.:高山病は低酸素が原因であることを示す。

1906年

Carnot and Deflandre:瀉血により貧血にしたウサギの血清を正常ウサギに注射することによって、正常ウサギの赤血球数が上昇したと発表。貧血時の血清中に存在すると考えられる液性因子を“hémopoïétine”と名付けた。

1950年

Reissmann K.:パラビオーシス(並体結合)を施した片方のラットを慢性の低酸素状態にすると、もう一方のラットでも赤芽球過形成が認められ、低酸素により液性因子が出て、もう一方のラットの骨髄を刺激したと説明。

1953年

Erslev A.:出血により貧血にしたウサギの血漿を正常ウサギに大量に注射することによって、正常ウサギの網状赤血球数が上昇することを示す。

1957年

Jacobson L.O.ら:ラットの腎を摘除しておくと、血漿中のエリスロポエチン活性は、コバルトの投与や出血によっても上昇しないことにより、エリスロポエチン産生と腎の関連を示す。
○赤芽球分化の様式とエリスロポエチン標的細胞の関係の研究が進む。

1971年

Goldwasser E.ら:ヒツジの血漿を材料として精製し、8250U/mgのエリスロポエチン標準品を得る。

1977年

Miyake T.ら:再生不良性貧血患者の尿を材料として精製し、70400U/mgの高純度エリスロポエチン標準品を得る。
○この後、遺伝子工学によるエリスロポエチン製造の道が開かれる。

1985年

Lin F.K. and Jacobs K.:ヒトエリスロポエチン遺伝子のクローニングに成功したことを発表。

2012年 ネスプ[®]注射液プラシリンド

2013年 ネスプ[®]注射液プラシリンド

2014年 ネスプ[®]注射液 5μg プラシ

EPO



1986年

Winearls C.G.ら:遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(EPO)の治験開始。

1986年

日本においてEPO製剤の治験開始。

1989年

世界で初めてEPO製剤エポエチンアルファが腎性貧血治療薬として米国にて発売。

1990年

日本において透析施行中の腎性貧血治療薬としてエスパー[®](エポエチンアルファ)が発売。

1995年

日本において透析導入前の腎性貧血等の治療薬としてエスパー[®]皮下用発売。

1996年

半減期がEPO製剤の約3倍となる持続型赤血球造血刺激因子製剤ダルベポエチンアルファの治験開始(米国)。

2000年

日本においてダルベポエチンアルファの治験開始。

2001年

米国においてダルベポエチンアルファがAranesp[®]として発売。

2003年

日本において安全性・利便性を考慮したプレフィルドシリンジであるエスパー[®]シリンジが発売。

2007年

日本においてダルベポエチンアルファがネスプ[®]静注用として発売。

2009年

機能性・識別性が向上したネスプ[®]静注用ブランシリングジが発売。

2010年

「腎性貧血」を効能又は効果とした、ネスプ[®]注射液ブランシリングジが発売。

ダルベポエチンアルファは 世界62の国と地域で 承認されています。

(2012年10月現在)

*海外ではAranesp[®]またはNESP[®]の製品名で販売されています。
各国承認取得当時の国名で記載しています。

●成人にくわえ、小児の腎性貧血に対する適応も承認されている国または地域

ヨーロッパ

- オーストリア
- ベルギー
- キプロス
- チェコ共和国
- デンマーク
- ルーマニア
- エストニア
- フィンランド
- フランス
- ドイツ
- ギリシア
- マルタ
- ハンガリー
- アイルランド
- イタリア
- ラトビア
- リトアニア
- ウクライナ
- オランダ
- ポーランド
- ポルトガル
- スロバキア
- スロベニア
- スペイン
- スウェーデン
- 英國
- ブルガリア

アイスランド

- ノルウェー
- セルビア
- スイス
- クロアチア
- ロシア
- マケドニア
- ボスニア・ヘルツェゴビナ



全規格で液量を統一。

小児への適応追加。5μgの規格追加.*

シリンジ 販売開始。

*5μgブランシリングジ:2013年11月薬価基準収載

CONTENTS

開発の経緯	1
ネスプ [®] の特性	4
Drug Information	7
臨床成績(成人)	17
保存期慢性腎臓病患者	17
1. ESA未投与患者 (1)「初回用量」の検討(静脈内投与・皮下投与) (後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験) 17 (2)「維持用量」と貧血改善効果(静脈内投与) (第Ⅲ相試験) 19	
2. EPO製剤からの切替え投与患者 (1)「切替え初回用量・維持用量」と貧血改善効果 (皮下投与)(初期第Ⅱ相試験) 23	
3. 長期投与(46～48週)における貧血改善効果の検討 (皮下投与)(第Ⅲ相試験) 26	
腹膜透析患者	35
1. 腹膜透析患者における貧血改善効果の検討 (1)腹膜透析患者を対象とした2週に1回または4週 に1回投与時の有効性および安全性の検討 (静脈内投与)(第Ⅲ相試験) 35 (2)腹膜透析患者を対象とした2週に1回または4週 に1回投与時の有効性および安全性の検討 (皮下投与)(第Ⅲ相試験) 39	
患者別・投与経路別の検討	43
1. 患者別(保存期慢性腎臓病患者・腹膜透析患者) の貧血改善効果の検討(静脈内投与・皮下投与) (後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験) 43	
2. 投与経路別(静脈内投与・皮下投与)の貧血改善効果 の検討(第Ⅲ相試験) 45	
血液透析患者	47
1. ESA未投与患者 (1)「初回用量・維持用量」と貧血改善効果 (第Ⅲ相試験) 47	
2. EPO製剤からの切替え投与患者 (1)「切替え初回用量・維持用量」と貧血改善効果 (第Ⅲ相試験) 51	
臨床成績(小児)	57
小児慢性腎臓病患者	57
1. 小児慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善効果 の検討(第Ⅲ相試験) 57	
副作用	67



[用語解説]

- 初回用量 : 腎性貧血患者に初めて使用するESAがネスプ[®]の場合の最初に投与する用量。
- 切替え初回用量 : EPO製剤を投与中の腎性貧血患者で、ネスプ[®]に投与変更する場合の最初に投与するネスプ[®]の用量。
- 維持用量 : ネスプ[®]を投与中の腎性貧血患者で、貧血改善が得られた後に貧血改善効果を維持するために投与するネスプ[®]の用量。

薬物動態	69
血中濃度(成人)	69
1. 生物学的同等性試験	69
2. 保存期慢性腎臓病患者 (1)単回投与(静脈内投与) (2)単回投与(皮下投与) (3)反復投与(静脈内投与) (4)反復投与(皮下投与) (5)高齢者における薬物動態	69
3. 腹膜透析患者 (1)単回投与(静脈内投与) (2)単回投与(皮下投与) (3)反復投与(静脈内投与) (4)反復投与(皮下投与) (5)高齢者における薬物動態	75
4. 血液透析患者 (1)単回投与(静脈内投与) (2)反復投与(静脈内投与) (3)高齢者における薬物動態	79
血中濃度(小児)	83
1. 単回投与 (1)小児慢性腎臓病患者を対象とした単回投与試験	83
2. 反復投与 (1)小児慢性腎臓病患者を対象とした一般臨床試験	85
分布	86
代謝/排泄	87
薬効薬理	88
作用機序	88
非臨床試験(造血作用)	89
1. 赤芽球系前駆細胞コロニー形成亢進作用(<i>in vitro</i>)	89
2. ヒトEPO受容体に対する親和性(<i>in vitro</i>)	90
3. 正常動物における赤血球造血作用(マウス)	90
4. 腎性貧血モデル動物における貧血改善効果 (1)反復静脈内投与(ラット) (2)反復皮下投与(ラット)	91
一般(安全性)薬理試験/毒性試験	93
製剤学的事項	94
各種条件下における安定性	94
ネスプ [®] の剤形	95
取扱い上の注意/包装・関連情報	97
主要文献	98
参考	101

SP



1986年

Winearls C.G.ら:遺伝子組換えヒトエリスロボエチン(EPO)の治験開始。

1986年

日本においてEPO製剤の治験開始。

1989年

世界で初めてEPO製剤エポエチンアルファが腎性貧血治療薬として米国にて発売。

1990年

日本において透析施行中の腎性貧血治療薬としてエスパー[®](エポエチンアルファ)が発売。

1995年

日本において透析導入前の腎性貧血等の治療薬としてエスパー[®]皮下用発売。

1996年

半減期がEPO製剤の約3倍となる持続型赤血球造血刺激因子製剤ダルベポエチンアルファの治験開始(米国)。

2000年

日本においてダルベポエチンアルファの治験開始。

2001年

米国においてダルベポエチンアルファがAranesp[®]として発売。

2003年

日本において安全性・利便性を考慮したプレフィルドシリンジであるエスパー[®]シリンジが発売。

2007年

日本においてダルベポエチンアルファがネスプ[®]静注用として発売。

2009年

機能性・識別性が向上したネスプ[®]静注用プラスリングが発売。

2010年

「腎性貧血」を効能又は効果とした、ネスプ[®]注射液プラスリングが発売。

全規格で液量を統一。

小児への適応追加。5μgの規格追加。^{*}

リング販売開始。

ダルベポエチンアルファは世界62の国と地域で承認されています。

(2012年10月現在)

*海外ではAranesp[®]またはNESP[®]の製品名で販売されています。
各國承認取得当時の国名で記載しています。

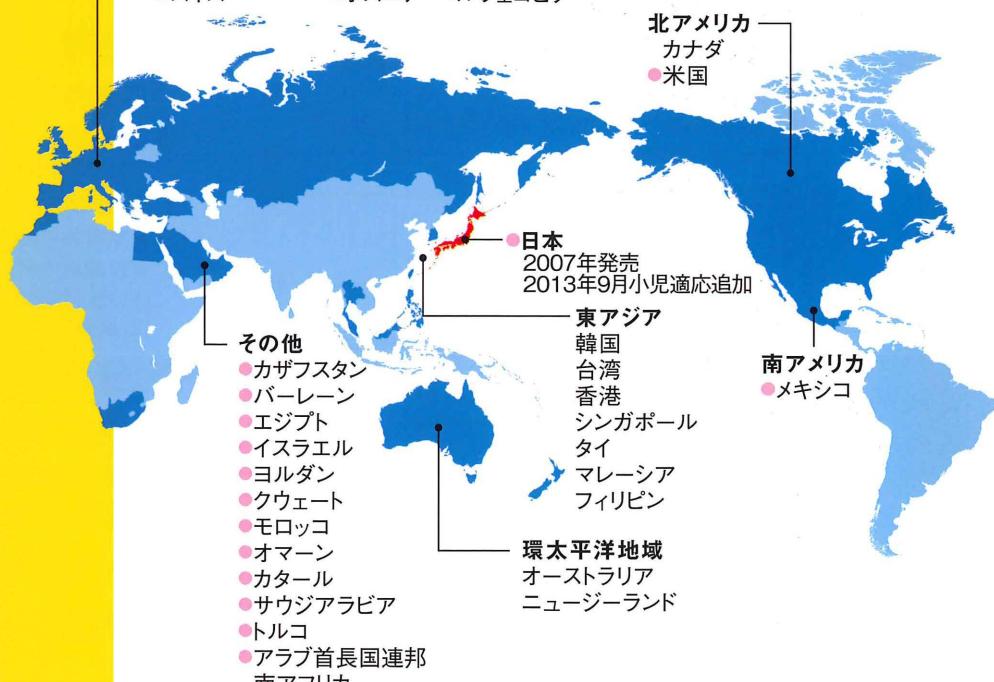
●成にくわえ、小児の腎性貧血に対する適応も承認されている国または地域

ヨーロッパ

- オーストリア
- ベルギー
- キプロス
- チェコ共和国
- デンマーク
- ルーマニア
- エストニア
- フィンランド
- フランス
- ドイツ
- ギリシア
- マルタ
- ハンガリー
- アイルランド
- イタリア
- ラトビア
- リトアニア
- ウクライナ
- ルクセンブルグ
- オランダ
- ポーランド
- ポルトガル
- スロバキア
- スロベニア
- スペイン
- スウェーデン
- 英國
- ブルガリア

アイスランド

- ノルウェー
- セルビア
- スイス
- クロアチア
- ロシア
- マケドニア
- ボスニア・ヘルツェゴビナ



^{*}5μgプラスリング:2013年11月薬価基準収載

CONTENTS

開発の経緯	1
ネスプ [®] の特性	4
Drug Information	7
臨床成績(成人)	17
保存期慢性腎臓病患者	17
1. ESA未投与患者 (1)「初回用量」の検討(静脈内投与・皮下投与) (後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験) 17 (2)「維持用量」と貧血改善効果(静脈内投与) (第Ⅲ相試験) 19	
2. EPO製剤からの切替え投与患者 (1)「切替え初回用量・維持用量」と貧血改善効果 (皮下投与)(初期第Ⅱ相試験) 23	
3. 長期投与(46～48週)における貧血改善効果の検討 (皮下投与)(第Ⅲ相試験) 26	
腹膜透析患者	35
1. 腹膜透析患者における貧血改善効果の検討 (1)腹膜透析患者を対象とした2週に1回または4週 に1回投与時の有効性および安全性の検討 (静脈内投与)(第Ⅲ相試験) 35 (2)腹膜透析患者を対象とした2週に1回または4週 に1回投与時の有効性および安全性の検討 (皮下投与)(第Ⅲ相試験) 39	
患者別・投与経路別の検討	43
1. 患者別(保存期慢性腎臓病患者・腹膜透析患者) の貧血改善効果の検討(静脈内投与・皮下投与) (後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験) 43	
2. 投与経路別(静脈内投与・皮下投与)の貧血改善効果 の検討(第Ⅲ相試験) 45	
血液透析患者	47
1. ESA未投与患者 (1)「初回用量・維持用量」と貧血改善効果 (第Ⅲ相試験) 47	
2. EPO製剤からの切替え投与患者 (1)「切替え初回用量・維持用量」と貧血改善効果 (第Ⅲ相試験) 51	
臨床成績(小児)	57
小児慢性腎臓病患者	57
1. 小児慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善効果 の検討(第Ⅲ相試験) 57	
副作用	67



[用語解説]

初回用量	: 腎性貧血患者に初めて使用するESAがネスプ [®] の場合の最初に投与する用量。
切替え初回用量	: EPO製剤を投与中の腎性貧血患者で、ネスプ [®] に投与変更する場合の最初に投与するネスプ [®] の用量。
維持用量	: ネスプ [®] を投与中の腎性貧血患者で貧血改善が得られた後に貧血改善効果を維持するために投与するネスプ [®] の用量。

薬物動態	69
血中濃度(成人)	69
1. 生物学的同等性試験	69
2. 保存期慢性腎臓病患者 (1)単回投与(静脈内投与) 69 (2)単回投与(皮下投与) 70 (3)反復投与(静脈内投与) 71 (4)反復投与(皮下投与) 72 (5)高齢者における薬物動態 73	
3. 腹膜透析患者 (1)単回投与(静脈内投与) 75 (2)単回投与(皮下投与) 76 (3)反復投与(静脈内投与) 77 (4)反復投与(皮下投与) 77 (5)高齢者における薬物動態 78	
4. 血液透析患者 (1)単回投与(静脈内投与) 79 (2)反復投与(静脈内投与) 80 (3)高齢者における薬物動態 81	
血中濃度(小児)	83
1. 単回投与 (1)小児慢性腎臓病患者を対象とした単回投与試験 83	
2. 反復投与 (1)小児慢性腎臓病患者を対象とした一般臨床試験 85	
分布	86
代謝/排泄	87
薬効薬理	88
作用機序	88
非臨床試験(造血作用)	89
1. 赤芽球系前駆細胞コロニー形成亢進作用(<i>in vitro</i>) 89 2. ヒトEPO受容体に対する親和性(<i>in vitro</i>) 90 3. 正常動物における赤血球造血作用(マウス) 90 4. 腎性貧血モデル動物における貧血改善効果 91 (1)反復静脈内投与(ラット) 91 (2)反復皮下投与(ラット) 92	
一般(安全性)薬理試験/毒性試験	93
製剤学的事項	94
各種条件下における安定性	94
ネスプ [®] の剤形	95
取扱い上の注意/包装・関連情報	97
主要文献	98
参考	101

2010年に承認された「ネスプ[®]注射液プラシリソジ」*と現行品**とは生物学的同等性が確認されています(69頁)。本資材の臨床試験では当時のデータを紹介したものもございます。

*2010年6月薬価基準収載品 **2012年11月薬価基準収載品製剤

ネスプ[®]の特性

ネスプ[®]は、受容体親和性・血中半減期・生物学的活性の適切なバランスを検討し、遺伝子工学・糖鎖工学の応用によって誕生した持続型赤血球造血刺激因子製剤です。

● 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もちます。

● 保存期慢性腎臓病および腹膜透析の腎性貧血患者に対し、静脈内投与および皮下投与いずれも同様の効果を示します。

【成人:43~46頁 小児:65頁】

● 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ました。

【成人:17~56頁 小児:57~66頁】

● 無菌性・機能性・識別性を考慮したプラスチック製プレフィルドシリンジ製剤です。【95~96頁】

● 安全性

●〈成人〉:国内臨床試験において1,462例中471例(32.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められました。主な副作用は血圧上昇248例(17.0%)、シャント血栓・閉塞44例(3.0%)、頭痛28例(1.9%)、倦怠感20例(1.4%)でした。〔ネスプ[®]注射液承認時〕【67~68頁】

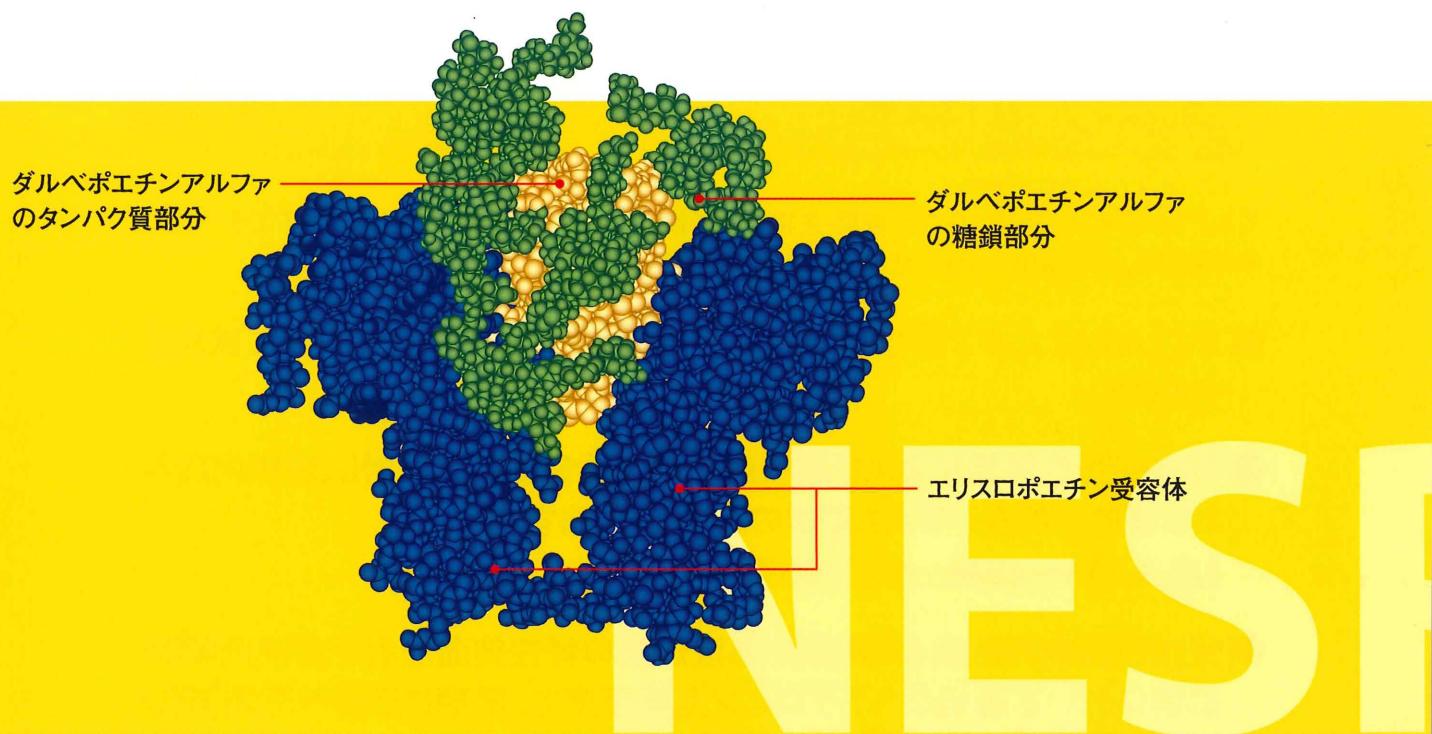
●〈小児〉:国内臨床試験において、31例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められませんでした。〔小児用法追加承認時〕【66頁】

●重大な副作用:重大な副作用として、脳梗塞(0.9%)、脳出血(0.1%)、肝機能障害・黄疸(0.1%)、高血圧性脳症(頻度不明)、ショック・アナフィラキシー(頻度不明)、赤芽球癆(頻度不明)、心筋梗塞・肺梗塞(頻度不明)が認められています。【67頁】

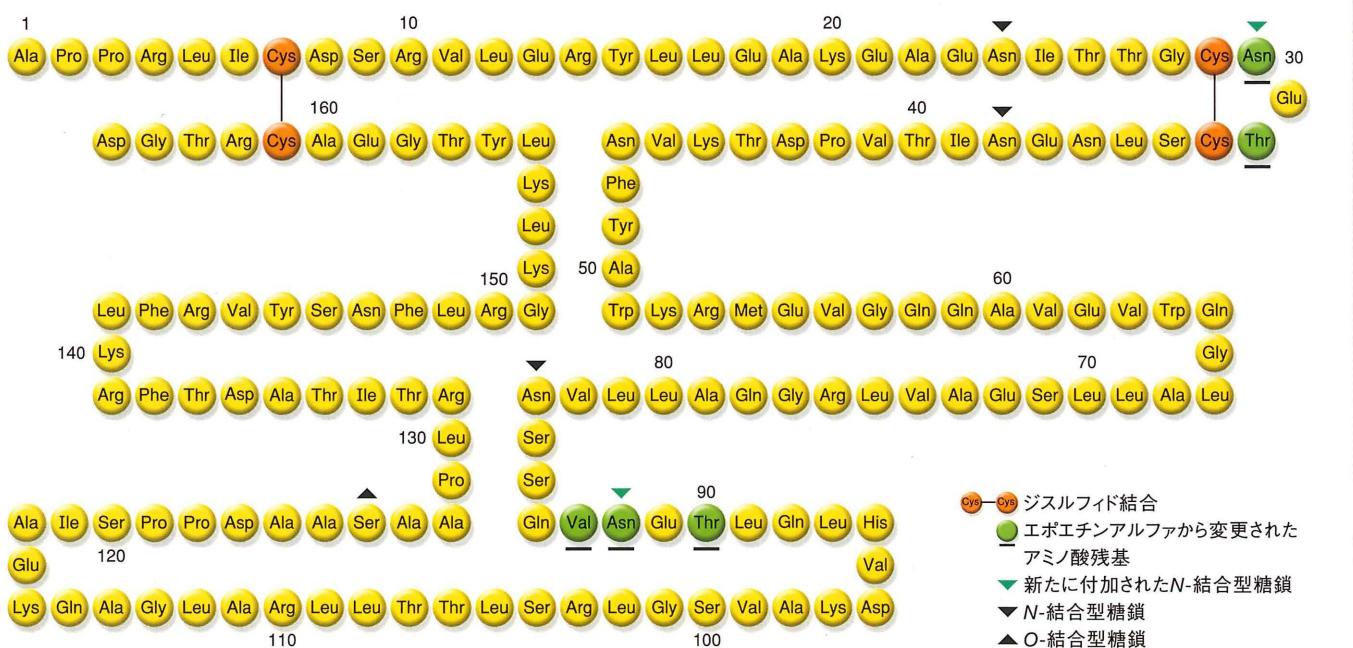
● アメリカ、ヨーロッパを始め、世界62の国と地域で承認されています。
（2012年10月現在）【2頁】

NESP[®]

ネスプ[®]は受容体親和性・血中半減期・生物学的 遺伝子工学・糖鎖工学の応用によって誕生した



ネスプ[®]の構造 一般名:ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)

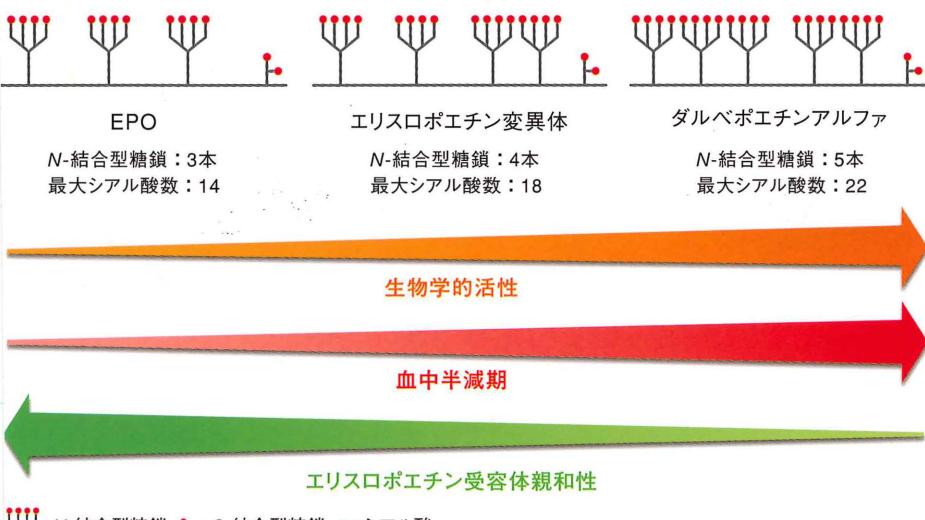


ダルベポエチンアルファは遺伝子組換え技術によって生産された糖タンパク質です。エポエチンアルファのアミノ酸残基5カ所がAsn-30、Thr-32、Val-87、Asn-88、Thr-90に置換するように変異させたcDNA(変異体)で、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産されたヒトエリスロポエチン誘導体であり、165個のアミノ酸残基($C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S$;分子量:18,176.59)からなる糖タンパク質(分子量:約36,000)です。

活性の適切なバランスを検討し、 持続型赤血球造血刺激因子製剤です。



ダルベポエチナルファとEPOの生化学的構造の比較^{8,9)}



Egrie J.C. et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 16 (Suppl 3): 3-13, 2001より改変

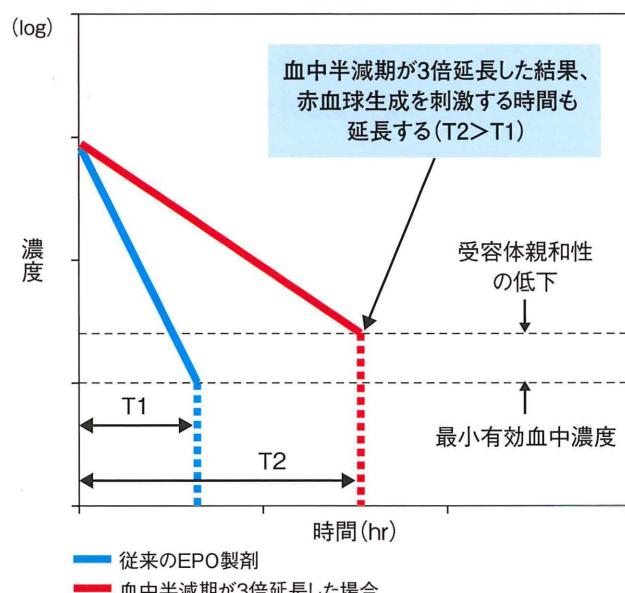
持続型のESAを開発するにあたり、半減期を延長させるための検討が行われました。まず、エリスロポエチンが有する糖鎖のシアル酸数が多いほど受容体に対する親和性は低下するものの、半減期は延長し、生物学的活性が上昇することが解明されました。そこで、シアル酸数を増加させるため、N-結合型糖鎖を付加した変異体を作製し検討したところ、5カ所のアミノ酸残基を変更し、新たに2本のN-結合型糖鎖を付加した5本のN-結合型糖鎖をもつダルベポエチナルファが誕生しました。

持続型のESAの開発にあたっては、ダルベポエチナルファより糖鎖の多い類似体やポリエチレンジリコール(PEG)化したダルベポエチナルファ、PEG化したエポエチナルファなどの検討も行われました。しかし、それらはダルベポエチナルファに比べ血中半減期が長いものの、血中半減期と受容体への親和性は互いに独立して変動する可能性があり、ESAによる造血の持続時間は血中半減期の長さだけでは決まらず、より長い血中半減期は必ずしも高い生物学的活性につながらないと考えられました¹⁰⁾。

ダルベポエチナルファでは、血中半減期がEPO製剤と比較して3倍に延長しており、かつ受容体への親和性も十分維持されているため、赤血球造血刺激の時間が延長しました¹⁰⁾。しかし、血中半減期が6倍でESAの受容体親和性が1/50に低下した場合は、赤血球産生刺激に高い血中濃度が必要となり、最小有効血中濃度(MEC)が上昇します¹⁰⁾。そのため、親和性が著しく低くなるためESA投与量が多く必要となり、また、血中半減期を延長させることで造血刺激が過度に持続してHb濃度がオーバーシュートする可能性、きめ細かなHb濃度のコントロールが困難になる可能性、通院頻度に合わせた投与が難しくなる可能性が懸念されました¹⁰⁾。その結果、最適な臨床使用を実現するために、受容体親和性、血中半減期、生物学的活性とのバランスを重要視し、現在のダルベポエチナルファが誕生しました。

血中半減期が3倍延長した場合¹⁰⁾

血中半減期の延長は受容体親和性の低下を上回る効果をもたらす



Kiss Z. et al.: Eur J Clin Pharmacol 66(4): 331-340, 2010



【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

【組成・性状】

1シリンジ(0.5mL)中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量			pH	浸透圧比	性状
	有効成分		添加物			
ネスプ注射液5μg プラシリソルベート	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	5μg	ポリソルベート80 L-メチオニン リン酸二水素ナトリウム 等張化剤 pH調節剤	0.025mg 0.075mg 1.19mg	6.0 6.4	約1 (生理食塩 液対比) 本品は無色 澄明の液で ある。
ネスプ注射液10μg プラシリソルベート		10μg				
ネスプ注射液15μg プラシリソルベート		15μg				
ネスプ注射液20μg プラシリソルベート		20μg				
ネスプ注射液30μg プラシリソルベート		30μg				
ネスプ注射液40μg プラシリソルベート		40μg				
ネスプ注射液60μg プラシリソルベート		60μg				
ネスプ注射液120μg プラシリソルベート		120μg				
ネスプ注射液180μg プラシリソルベート		180μg				

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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名:ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

本 質: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($C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$; 分子量: 18,176.59)からなる糖タンパク質(分子量: 約36,000)

【効能又は効果】

腎性貧血

【用法及び用量、用法及び用量に関連する使用上の注意】

<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0.33μg/kg(最高20μg)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15～60μg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 15～60μg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。

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。

＜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30μg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0.5μg/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30～120μg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10～60μg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30～120μg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。

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。

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。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1. 小児の初回用量

＜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5～20μgを静脈内投与する。

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



<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5～30μgを皮下又は静脈内投与する。

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

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない）。

(1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

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

(2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

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

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

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない）。

成人（皮下投与時）の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

4. 投与間隔変更時

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

(2) 1回あたり180μg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。

・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15～60μg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。

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。

＜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30μg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0.5μg/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30～120μg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10～60μg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30～120μg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。

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。

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。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1. 小児の初回用量

＜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5～20μgを静脈内投与する。

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



<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5～30μgを皮下又は静脈内投与する。

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

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない）。

(1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

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

(2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

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

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

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない）。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

4. 投与間隔変更時

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

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満を目安とする。
- (2) 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。
- (3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
- (4) 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用(血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする)があらわれないように十分注意すること。
 - 1) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある¹¹⁾。
 - 2) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある¹²⁾。
 - 3) 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある¹³⁾。
- (5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
- (6) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が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、エリスロポエチノ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。

- (7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘍があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球瘍と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。
- (8) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- (9) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
- (10) 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の增量等の適切な処置をとること。
- (11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
 - 1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
 - 2) 慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニクリアランス等の経過を適宜観察し、增量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

3. 副作用

〈成人〉国内臨床試験において、1,462例中471例(32.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は血圧上昇248例(17.0%)、シャント血栓・閉塞44例(3.0%)、頭痛28例(1.9%)、倦怠感20例(1.4%)であった。〔ネスプ注射液承認時〕

〈小児〉国内臨床試験において、31例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められなかった。〔小児用法追加承認時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 脳梗塞(0.9%) 脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 脳出血(0.1%) 脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸(0.1%) ALT (GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 高血圧性脳症(頻度不明) 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 5) ショック、アナフィラキシー(頻度不明) ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) 赤芽球瘍(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ることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) 心筋梗塞、肺梗塞(頻度不明) 心筋梗塞、肺梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

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

*頻度不明

	副作用頻度(%)		
	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満又は頻度不明
循環器	血圧上昇	不整脈	透析時低血圧、動悸、狭心症・心筋虚血、閉塞性動脈硬化症
皮膚		瘙痒症、発疹	
肝臓		肝機能異常、AI-P上昇	γ-GTP上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、胆囊ポリープ
代謝			貯蔵鉄減少、血清カリウム上昇、血中リン上昇、尿酸上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症
血液	好酸球增多		血小板減少、白血球增多、リンパ球減少、白血球減少
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			嘔気・嘔吐、腹痛、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、感音性難聴
眼			硝子体出血、結膜炎
その他	シャント血栓・閉塞、LDH上昇		透析回路内残血、胸部不快感、シャント部疼痛、止血不良、糖尿病性壞疽、発熱、筋骨格痛、熱感・ほてり感*

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 小児等への投与

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

7. 適用上の注意

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

8. その他の注意

- (1) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注)}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^{14,15)}。
- (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^{15,16)}。
- (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¹⁷⁾。
- (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¹⁸⁾。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

ネスプ[®]投与スケジュール

1. 保存期慢性腎臓病患者・腹膜透析患者

効能又は効果: 腎性貧血

ESA未投与患者さんの場合(成人・小児)

初回用量	維持用量(最高投与量:180μg)	
成人:30μg 小児*:0.5μg/kg(最高30μg) を2週に1回SCまたはIV投与	成人:30~120μg 小児:5~120μg を2週に1回SCまたはIV投与	成人:60~180μg 小児:10~180μg を4週に1回SCまたはIV投与

*小児の患者に対しては、下表を参考に初回投与量を決定する。

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

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
- 增量する場合には原則として1段階ずつ增量

【成人(SC)の投与量調整表】

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	180μg

【成人(IV)、小児(SCまたはIV)の投与量調整表】

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

- 小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)

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

貧血改善効果の目標値:学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

EPO製剤からの切替え投与患者さんの場合(成人・小児)

切替え初回用量	維持用量(最高投与量:180μg)	
成人:30~120μg 小児:10~60μg を2週に1回SCまたはIV投与	成人:30~120μg 小児:5~120μg を2週に1回SCまたはIV投与	成人:60~180μg 小児:10~180μg を4週に1回SCまたはIV投与

↓
EPO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EPO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て**2週に1回**から投与を開始

切替え前 2週間 のEPO製剤の投与量の合計		3,000IU未満	3,000IU	4,500IU	6,000IU	9,000IU	12,000IU
本剤投与量	成人	15μg		20μg	30μg	40μg	60μg
	小児	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	60μg

小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)

投与間隔の調整

- 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変更
- 投与間隔変更後には、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、投与量を適宜調整

2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合

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**することができる。その場合には、通常成人には**4週に1回60~180μg**を、小児には**10~180μg**を**SCまたはIV投与**する。

1回あたり180μg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

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。

2. 血液透析患者

効能又は効果:腎性貧血

ESA未投与患者さんの場合(成人・小児)

初回用量	維持用量(最高投与量:180μg)
成人:20μg 小児*:0.33μg/kg(最高20μg) を週1回IV投与	成人:15~60μg 小児:5~60μg を週1回IV投与 ※貧血改善が維持されている場合には2週間に1回投与に変更可能

*小児の患者に対しては、下表を参考に初回投与量を決定する。

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

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
- 增量する場合には原則として1段階ずつ增量

【成人(IV)、小児(IV)の投与量調整表】

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

- 小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)

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

貧血改善効果の目標値:学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

EPO製剤からの切替え投与患者さんの場合(成人)

切替え初回用量	維持用量(最高投与量:180μg)
成人:15~60μgを週1回IV投与	※貧血改善が維持されている場合には2週間に1回投与に変更可能

EPO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EPO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て週1回から投与を開始

切替え前1週間の EPO製剤の投与量 の合計	3,000IU 未満	3,000IU	4,500IU	6,000IU	9,000IU	12,000IU
本剤投与量	成人	15μg	20μg	30μg	40μg	60μg

投与間隔の調整

- 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変更
- 投与間隔変更後には、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、投与量を適宜調整

週1回投与で貧血改善が維持されている場合

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回投与に変更することができる。その場合には、通常成人には2週に1回30~120μgを、小児には2週に1回10~120μgをIV投与する。

1回あたり180μg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
投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回に変更する。

保存期慢性腎臓病患者

1. ESA未投与患者

(1) 「初回用量」の検討(静脈内投与・皮下投与)(後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験)^{19~27)}

ESA未投与患者へのネスプ[®]初回用量は30μgで、ガイドライン推奨範囲内のヘモグロビン濃度上昇速度ですみやかに腎性貧血を改善させました。

5つの試験における成績から、貧血改善効果の用量反応性を併合して検討した。

試験デザイン (試験の相)	試験目的	対象	投与 患者数	用法	投与量	投与 期間
ランダム化オープン 個体内適宜増減 用量設定群間比較 試験 (後期第Ⅱ相試験)	初期用量および安全性の検討	腎性貧血を合併しているND患者	ネスプ [®] : 128例 エスパー [®] : 43例	ネスプ [®] : 2週に1回 SC投与 エスパー [®] : 週1回 SC投与	ネスプ [®] : 初期30、60、90μg→目標Hb濃度到達後15~90μg エスパー [®] : 初期6000IU→目標Hb濃度到達後6000~12000IU [目標Hb濃度] ネスプ [®] : 12.0~13.0g/dL エスパー [®] : 10.0~12.0g/dL	16週間
ランダム化オープン 個体内適宜増減 群間比較長期投与 試験 (第Ⅲ相試験)	初期用量、長期投与時の目標Hb濃度維持効果、目標Hb濃度の有用性および安全性の検討	腎性貧血を合併しているND患者	ネスプ [®] : 161例 エスパー [®] : 160例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 SC投与 エスパー [®] : 週1回または2週に1回 SC投与	ネスプ [®] : 初期60μg→目標Hb濃度到達後60~180μg エスパー [®] : 初期6000、9000、12000IU→目標Hb濃度到達後6000~12000IU [目標Hb濃度] ネスプ [®] : 11.0~13.0g/dL エスパー [®] : 9.0~11.0g/dL	46~48週間
オープン 個体内適宜増減 一般臨床試験 (第Ⅲ相試験)	初期用量、目標Hb濃度維持効果および安全性の検討	腎性貧血を合併しているPD患者	96例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 SC投与	初期60μg→目標Hb濃度到達後60~180μg [目標Hb濃度] 11.0~13.0g/dL	26~28週間
ランダム化オープン 個体内適宜増減 同等性試験 (第Ⅲ相試験)	ネスプ [®] とエスパー [®] の貧血治療効果の同等性、初期用量および安全性の検討	腎性貧血を合併しているND患者	ネスプ [®] : 50例 エスパー [®] : 50例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 SC投与 エスパー [®] : 週1回または2週に1回 SC投与	ネスプ [®] : 初期30μg→目標Hb濃度到達後15~180μg エスパー [®] : 初期6000IU→目標Hb濃度到達後3000~12000IU [目標Hb濃度] 10.0~12.0g/dL	26~28週間
オープン 個体内適宜増減 用量設定試験 (第Ⅲ相試験)	初期用量、目標Hb濃度維持効果および安全性の検討	腎性貧血を合併しているND患者	40例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 IV投与	初期30μg→目標Hb濃度到達後10~180μg [目標Hb濃度] 11.0~13.0g/dL	26~28週間

※初期用量は最終的にND・PD5つの試験を併合して検討されました。

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

成人:通常、成人にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回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、成人にはダルベボエチン 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。

・維持用量

成人:貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベボエチン 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。

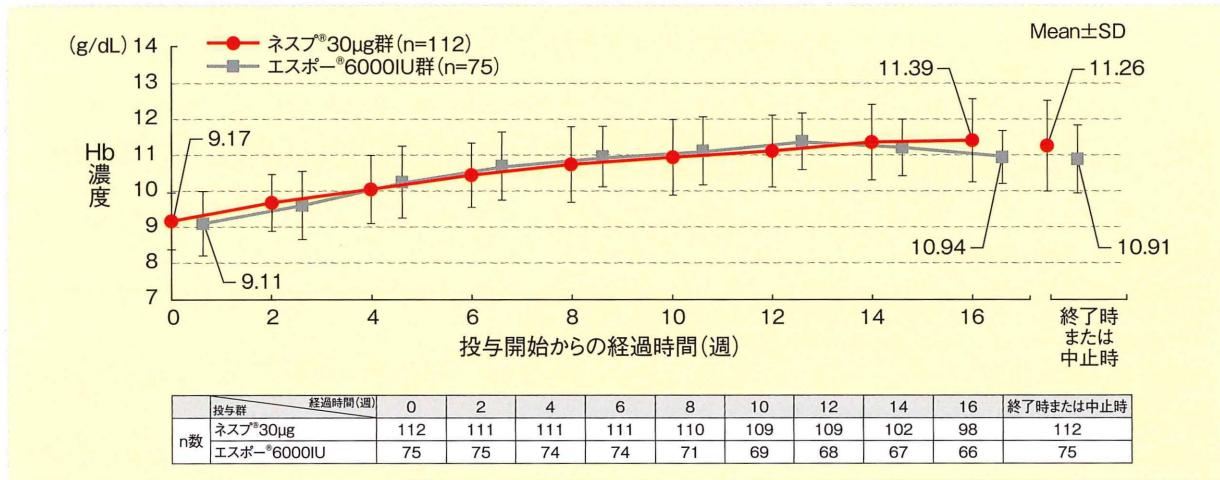
なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。

有効性 (評価対象:ネスプ[®]30μg群112例、ネスプ[®]60μg群91例、エスボ[®]6000IU群75例)

ネスプ[®]30μg群:ネスプ[®]30μgを2週に1回SC・IV投与で開始した群、ネスプ[®]60μg群:ネスプ[®]60μgを2週に1回SC投与で開始した群、エスボ[®]6000IU群:エスボ[®]6000IUを週に1回SC投与で開始した群

ヘモグロビン濃度の推移

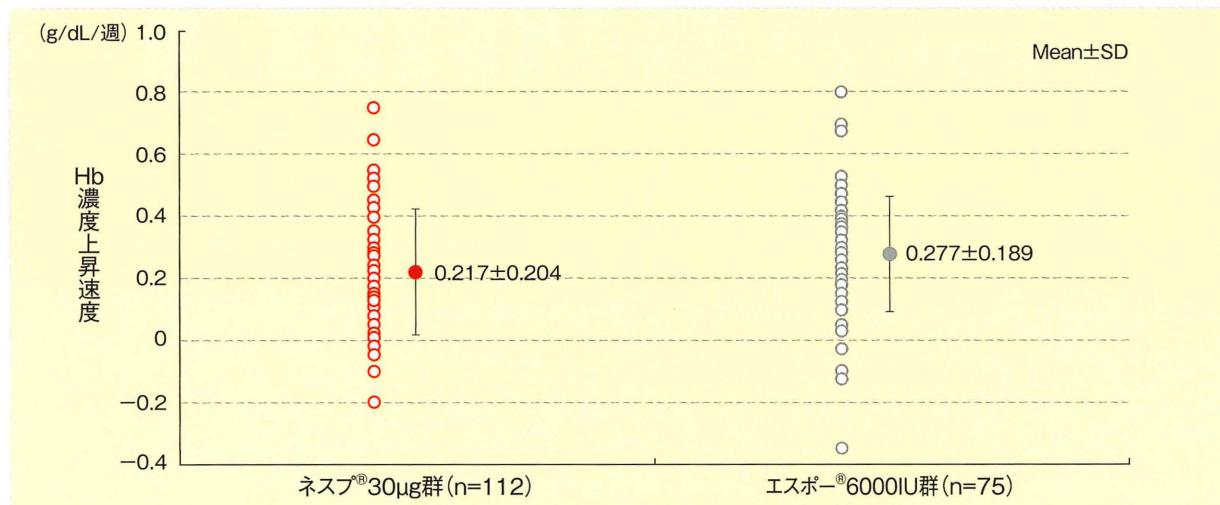
いずれの投与群においても、投与開始後Hb濃度は上昇し、10週後以降のHb濃度はネスプ[®]30μg群およびエスボ[®]6000IU群では11.0g/dL前後で推移し、貧血改善効果を示した。



※ネスプ[®]60μg群は、承認を受けた「用法及び用量」と異なるため図中に示していない。

ヘモグロビン濃度上昇速度(g/dL/週)

ネスプ[®]30μg群およびエスボ[®]6000IU群を比較した結果、Hb濃度上昇速度はネスプ[®]30μg群が0.217(95%CI:0.178～0.255)g/dL/週、エスボ[®]6000IU群が0.277(95%CI:0.233～0.320)g/dL/週であった。2008年版ガイドライン³⁾においては、週あたりのHb濃度上昇速度について、「0.5g/dL以内の上昇であれば問題ない」と解説されていることからも、ネスプ[®]30μg群におけるHb濃度上昇速度は適切な貧血改善速度であると考えられた。



※ネスプ[®]30μg群の最大値は1.54(図中に示さず)。ネスプ[®]60μg群は、承認を受けた「用法及び用量」と異なるため図中に示していない。

なお、Hb濃度上昇速度はネスプ[®]30、60μgの投与量に相関して上昇した。Hb濃度上昇速度が0.4g/dL/週を超えた患者の割合は、ネスプ[®]30μg群と比較してネスプ[®]60μg群で上昇した。Hb濃度上昇速度が0.4g/dL/週を超えた患者はネスプ[®]30μg群で112例中11例(9.8%)、エスボ[®]6000IU群で75例中18例(24.0%)と、ネスプ[®]30μg群で低かった。

これらの結果から、ネスプ[®]の初期投与期の初回用量を30μgと判断した。

安全性

本剤の安全性については67～68頁をご参照ください。

(2) 「維持用量」と貧血改善効果(静脈内投与)(第Ⅲ相試験)^{26,27)}

ESA未投与患者へのネスプ[®]静脈内投与で目標ヘモグロビン濃度に到達し、目標ヘモグロビン濃度を維持しました。

対 象: ESAの投与を受けていないND患者

投 与 方 法:Hb濃度10.0g/dL未満の患者に初回投与量として30μgを2週に1回IV投与で開始し、その後適宜増減した。目標Hb濃度下限(11.0g/dL)到達後は、目標Hb濃度(11.0g/dL以上13.0g/dL未満)を維持するように10~180μgの範囲内で適宜増減を行い、2週に1回または4週に1回IV投与した。投与期間は、26~28週間であった。

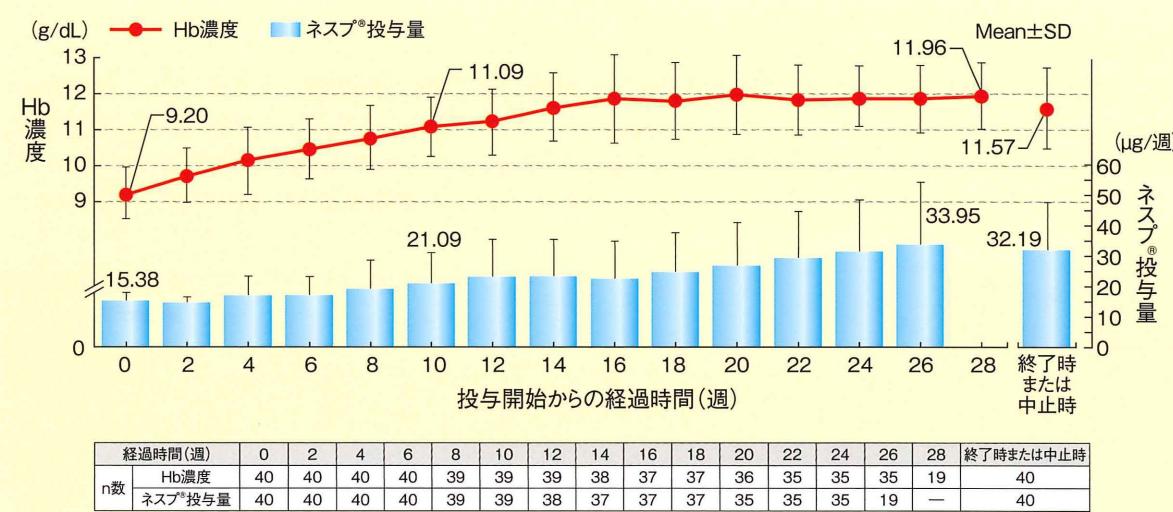
評 価 項 目:Hb濃度上昇速度、目標Hb濃度到達割合および到達までの期間、Hb濃度推移、目標Hb濃度維持割合
結 果: ネスプ[®](IV投与)は適切なHb濃度上昇作用を示し、目標Hb濃度到達後は適宜投与量を調整することで、2週に1回または4週に1回投与で目標Hb濃度を維持できることが明らかになった。

有効性 (評価対象:40例)

ヘモグロビン濃度および投与量(μg/週)の推移

Hb濃度は投与開始時9.20g/dLであり、10週後に目標Hb濃度に達し、28週後まで目標Hb濃度の範囲内を維持した。また、終了時または中止時のHb濃度は11.57g/dLであった。

投与量は投与開始4週後より増加し、10週後には21.09μg/週となり、それ以降は20μg/週以上で推移した。終了時または中止時は32.19μg/週であった。



【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

成人:通常、成人にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回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、成人にはダルベボエチン 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。

・維持用量

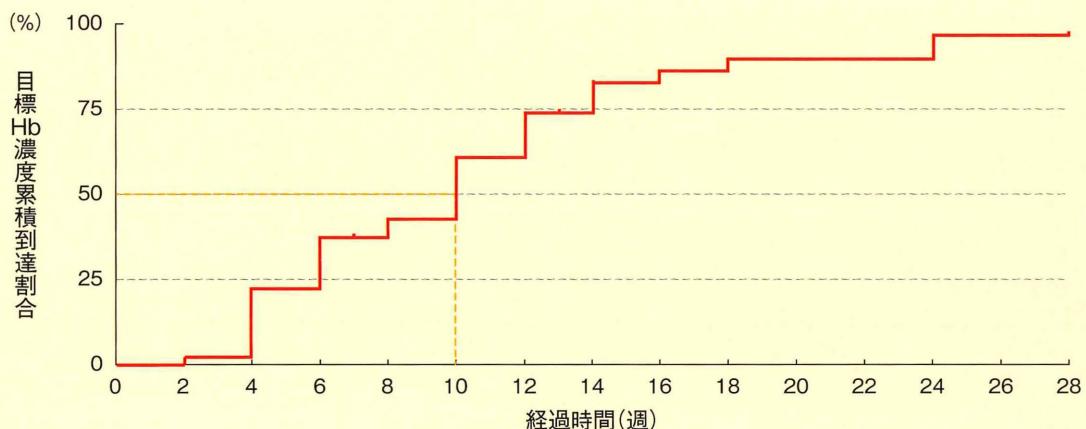
成人:貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30~120μgを皮下又は静脈内投与する。

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。

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。

目標ヘモグロビン濃度到達割合および到達期間

目標Hb濃度下限(11.0g/dL)に到達した患者は40例中36例であり、目標Hb濃度累積到達割合は96.5% (95%CI:90.0～100.0%)であった。また、目標Hb濃度下限へ到達するまでの期間(週)に関して、50%の患者が到達に要した期間(目標Hb濃度50%到達期間)は10週であった。



評価対象患者数	到達患者数	打ち切り患者数	累積到達割合(%) (95%信頼区間)	25%点到達週(週)	50%点到達週(週)	75%点到達週(週)	到達週の範囲(最小値、最大値)
40	36	4	96.5 (90.0, 100.0)	6	10	14	(2, 28+)

+ : 打ち切りデータ

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

3.投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

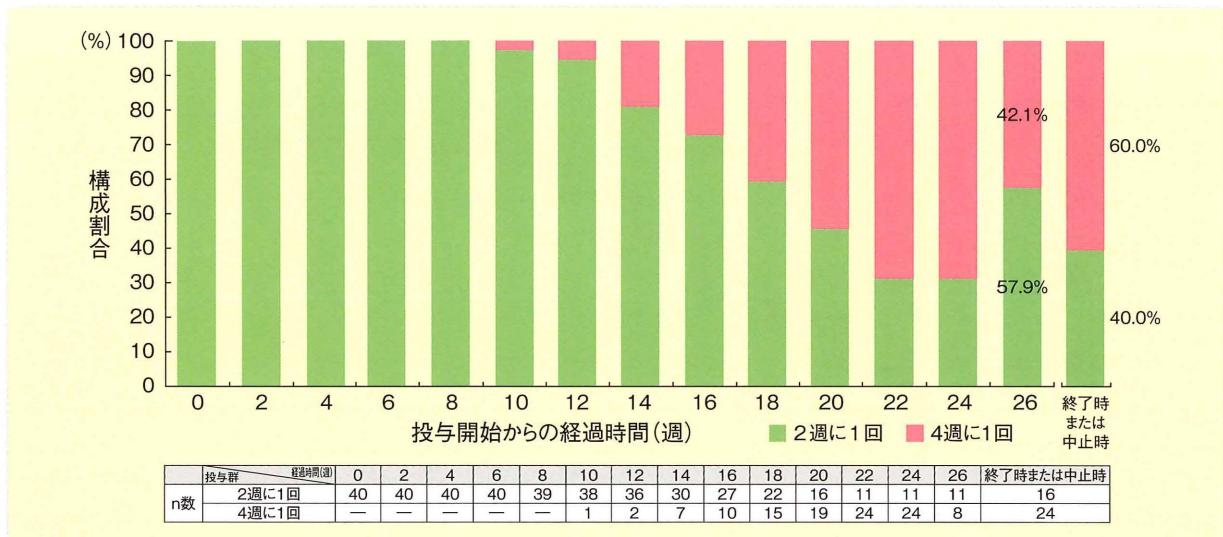
4.投与間隔変更時

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

(2) 1回あたり180μg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。

4週に1回投与へ移行した患者割合

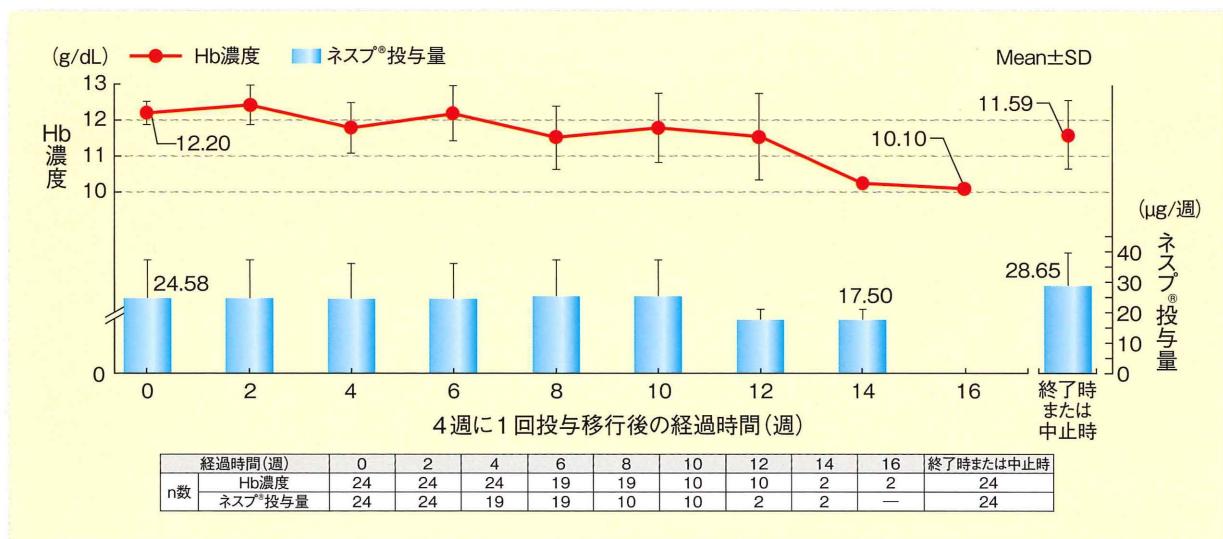
全体では40例中24例(60.0%)が4週に1回投与へ移行した。4週に1回投与へ移行した患者割合を週ごとにみると投与開始10週後では2.6%、終了時または中止時で60.0%であった。



(社内資料)

4週に1回投与へ移行した患者のヘモグロビン濃度および投与量(μg/週)の推移

4週に1回投与へ移行した患者の移行後のHb濃度は10.10～12.43g/dLで推移した。また、移行後の投与量は17.50～28.65μg/週で推移した。



【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

- 初回用量

成人: 通常、成人にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回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、成人にはダルベボエチン 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。

- 維持用量

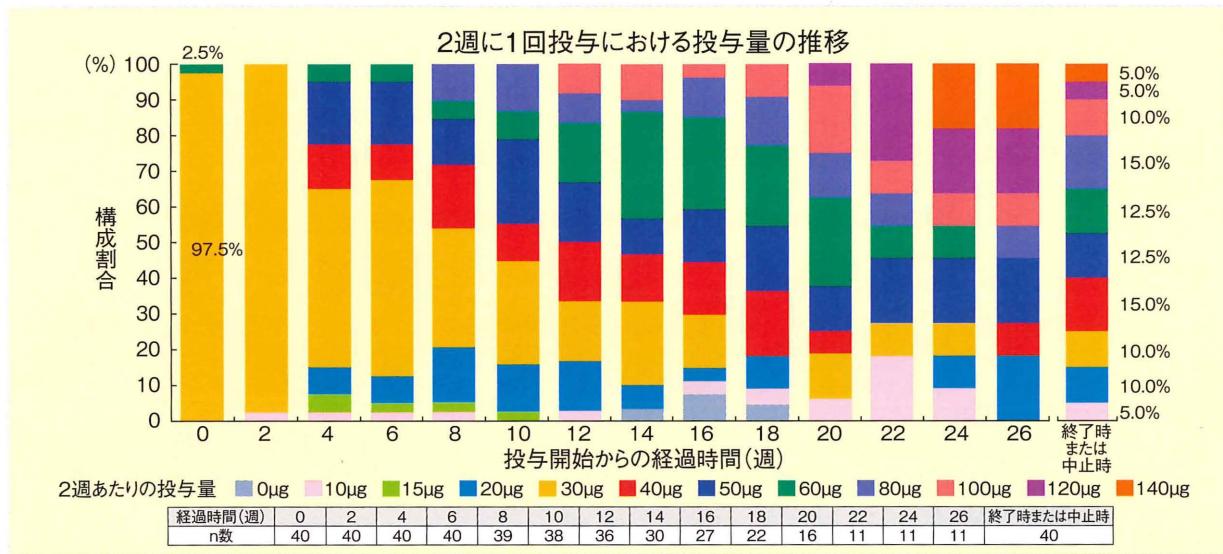
成人: 貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。

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。

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。

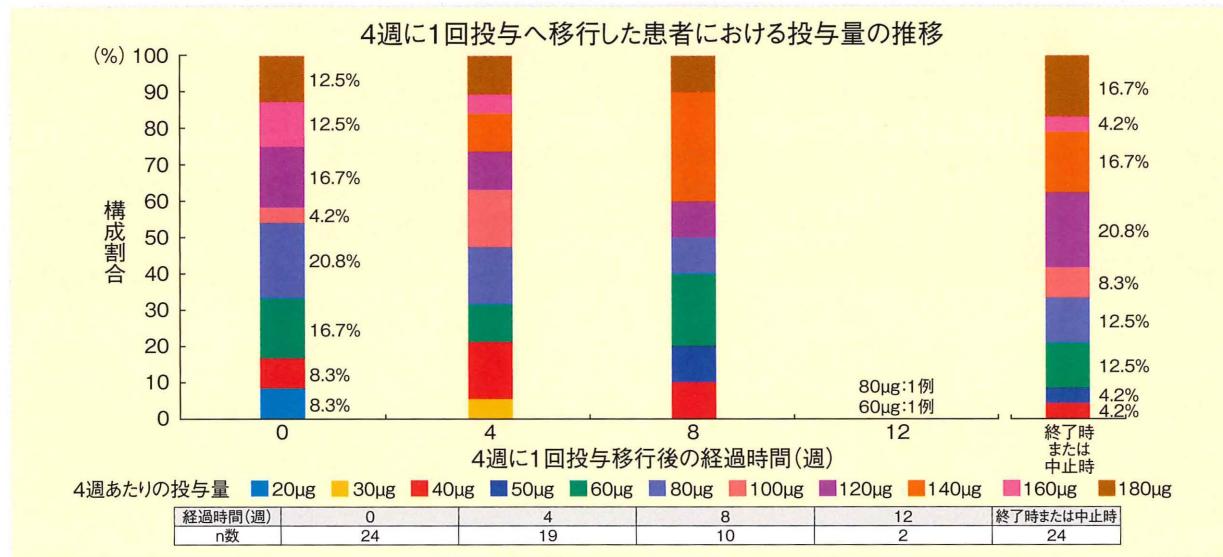
投与頻度および投与量別の患者割合

2週に1回投与患者40例の2週あたりの投与量は、30μgでの投与開始が97.5%と最も多く、次いで60μgが2.5%であった。終了時または中止時では40μgと80μgが15.0%と最も多く、次いで50μgと60μgが12.5%であった。



(社内資料)

4週に1回投与へ移行した患者24例の4週あたりの投与量は80μgが20.8%と最も多く、次いで60μgと120μgが16.7%であった。終了時または中止時では120μgが20.8%と最も多く、次いで140μgと180μgが16.7%であった。



(社内資料)

安全性 (評価対象: 40例)

副作用は40例中5例(12.5%)に認められた。その内訳は、血圧上昇3例(7.5%)、味覚異常および蛋白尿がそれぞれ1例(2.5%)であった。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)
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。
4. 投与間隔変更時

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

重要な基本的注意は最新の製品の添付文書もしくは本資料の7~12頁をご参照ください。

2. EPO製剤からの切替え投与患者

(1) 「切替え初回用量・維持用量」と貧血改善効果(皮下投与)(初期第Ⅱ相試験)^{28,29)}

EPO製剤(2週に1回投与)からネスプ[®]に切替えることで、EPO製剤より少ない投与頻度(2~4週に1回投与)でヘモグロビン濃度を維持しました。

対象:EPO製剤の投与を受けている腎性貧血を合併しているND患者

投与方法:[ステップ1]

ネスプ[®]への切替え初回投与量はEPO製剤の投与量により下表に従って決定し、2週に1回SC投与した。

EPO製剤投与量	6000IU/2週	9000IU/2週	12000IU/2週
ネスプ [®] の切替え初回用量	30μg/2週	45μg/2週	60μg/2週

目標Hb濃度(11.0~12.0g/dL)到達後、目標Hb濃度を維持するように下表に従って1段階ずつ適宜増減した。

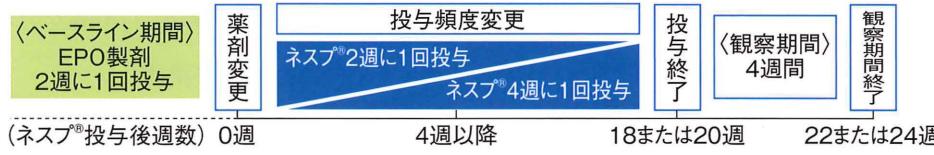
No	1	2	3	4	5	6	7	8
ネスプ [®] の投与量	15μg	30μg	45μg	60μg	90μg	120μg	150μg	180μg

[ステップ2]

投与開始4週以降で直近2ポイントにおいて同一投与量をSC投与し、直近2週間(当日および2週前)のHb濃度が10.5~12.0g/dLに安定して維持されている場合は、下表に従って投与量を決定し、4週に1回SC投与した。

ステップ1 (2週に1回投与)	15μg	30μg	45μg	60μg	90μg	120μg
ステップ2 (4週に1回投与)	30μg	60μg	90μg	120μg	180μg	180μg

投与期間は、ステップ1、2合わせて18または20週を最終投与とし、22または24週間観察した。



評価項目:目標Hb濃度維持効果、目標Hb濃度維持に必要な投与量、Hb濃度変化量

結果:EPO製剤の2週に1回投与からネスプ[®]2週に1回SC投与へ切替えることにより、目標Hb濃度(11.0~12.0g/dL)に到達または維持できることが示唆された。また、投与頻度を4週に1回に変更してもHb濃度を維持できることが示唆された。

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

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

・エリスロボエチン[エボエチン アルファ(遺伝子組換え)、エボエチン 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、成人にはダルベボエチン 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。

・維持用量

成人:貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベボエチン 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。

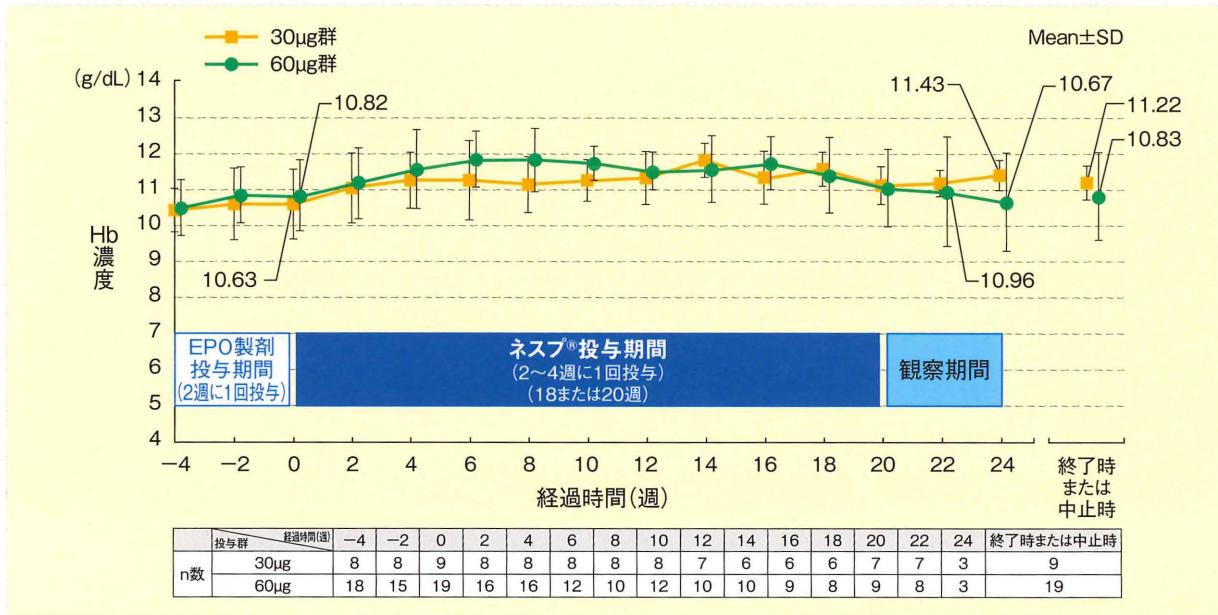
なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。

有効性 (評価対象:28例[30μg群9例、60μg群19例])

30μg群:切替え初回用量がネスプ®30μgを2週に1回投与であった群、60μg群:切替え初回用量がネスプ®60μgを2週に1回投与であった群
(本試験では45μgへの切替えも設定していたが、45μgへ切替えた患者は認められなかった。)

ヘモグロビン濃度の推移

投与開始時のHb濃度は30μg群、60μg群いずれも目標Hb濃度(11.0~12.0g/dL)未満であった。30μg群では、投与開始2週後以降、目標Hb濃度内で推移し、終了時または中止時まで維持した。60μg群でも、投与開始2週後以降、目標Hb濃度内で推移したが、患者数が減少した22週(8例)および24週(3例)はそれぞれ10.96g/dLおよび10.67g/dLに低下し、終了時または中止時は目標Hb濃度を下回り、投与開始時と同程度になった。



切替え初回用量30μgまたは60μgで投与を開始することにより、急激な変動はなく、投与期間中はほぼ目標Hb濃度を維持できることが示された。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチニ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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

(1) エリスロポエチニン製剤が週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ニン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週1回から投与を開始する。

(2) エリスロポエチニン製剤が週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ニ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。

3. 投与量調整

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

また、小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

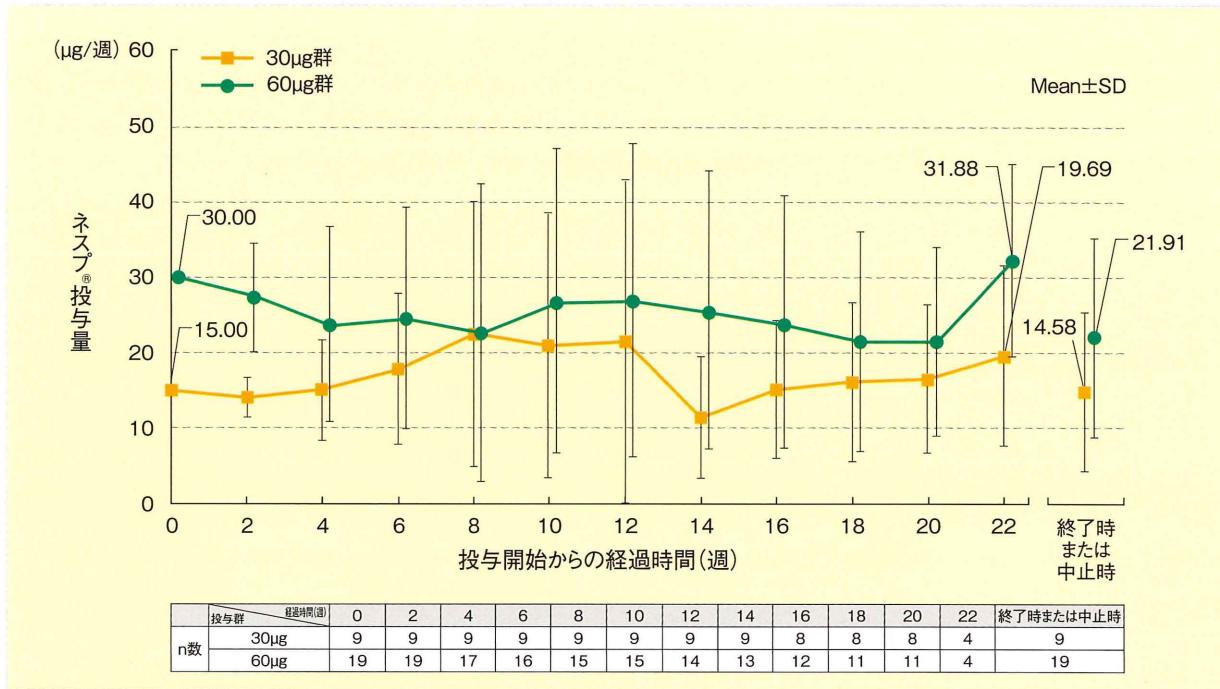
4. 投与間隔変更時

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

(2) 1回あたり180μg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。

投与量(μg/週)の推移

30μg群における投与量は、投与開始後漸増したものの、16週以降は投与開始時とほぼ同様の15μg/週前後で推移し、終了時または中止時は14.58μg/週であった。60μg群においては、投与開始後漸減し、おおむね20～25μg/週で推移し、終了時または中止時は21.91μg/週であった。



切替え後のヘモグロビン濃度上昇速度(g/dL/週)

週あたりのHb濃度上昇速度は、30μg群では0.093(95%CI:-0.032～0.217)g/dL/週、60μg群では0.134(95%CI:0.060～0.208)g/dL/週であった。Hb濃度上昇速度が0.4g/dL/週を超えた患者は、30μg群では認められなかったが、60μg群では1例(5.3%)が0.56g/dL/週であった。

安全性 (評価対象:28例)

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NOS、ラクナ梗塞、血小板減少症、動悸および血中乳酸脱水素酵素増加が1例(3.6%)であった。

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・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30～120μg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30～120μg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。

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。

3. 長期投与(46～48週)における貧血改善効果の検討(皮下投与) (第Ⅲ相試験)^{20,21,30)}

ネスプ®の長期投与によりヘモグロビン濃度を良好に維持しました。目標ヘモグロビン濃度50%到達期間は8週目でした。4週に1回投与に移行した患者割合は79.5%(128例/161例)を占めました。透析導入直前まで安定してヘモグロビン濃度を維持しました。

対 象:腎性貧血を合併しているND患者

投 与 方 法*:Hb濃度が10.0g/dL未満の患者を、ネスプ®投与群、エスポート®投与群に無作為に割り付けた。

〈ネスプ®投与群〉 60μgを2週に1回目標Hb濃度(11.0g/dL以上13.0g/dL以下)に到達するまでSC投与した。目標Hb濃度到達後は、目標Hb濃度を維持するように60～180μgの範囲で適宜増減し、2週に1回または4週に1回SC投与した。投与期間は、46～48週間であった。

〈エスポート®投与群〉 6000～12000IUを週あたり6000IUを上限として、週1回または2週に1回目標Hb濃度(9.0g/dL以上11.0g/dL以下)に到達するまでSC投与した。目標Hb濃度到達後は、目標Hb濃度を維持するように、6000～12000IUを週あたり6000IUを上限として、週1回または2週に1回SC投与した。投与期間は、48週間であった。

また、エスポート®を対照に、ネスプ®群の目標Hb濃度の有用性をQOL、左室肥大から評価した。QOLアンケートは投与開始日と投与10～14週のうち1回の計2回行った。左室肥大はLVMI評価を投与開始時と32週または中止時の計2回評価し、得られたデータで検討した。

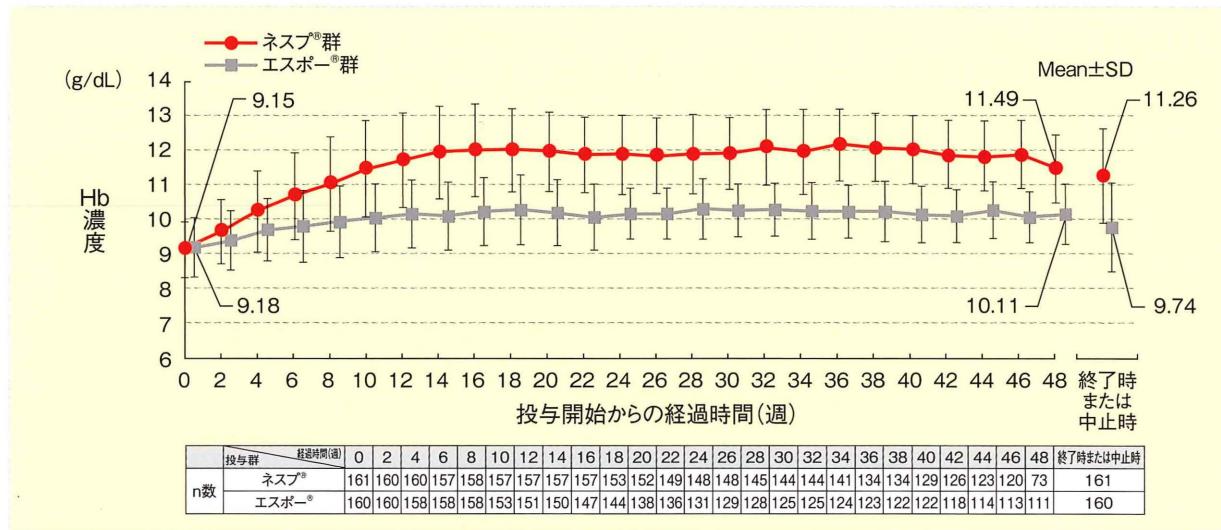
評 価 項 目:Hb濃度推移、Hb濃度上昇速度、目標Hb濃度到達期間、目標Hb濃度維持割合、QOL、心機能(左室肥大)

*一部承認を受けた用法・用量と異なりますが、48週という長期のデータを検討した試験は、この試験のみのため、掲載しました。「効能又は効果」、「用法及び用量」、「用法及び用量に関する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては7～12頁をご参照ください。

有効性 有効性(評価対象:ネスプ[®]群161例、エスボ[®]群160例)

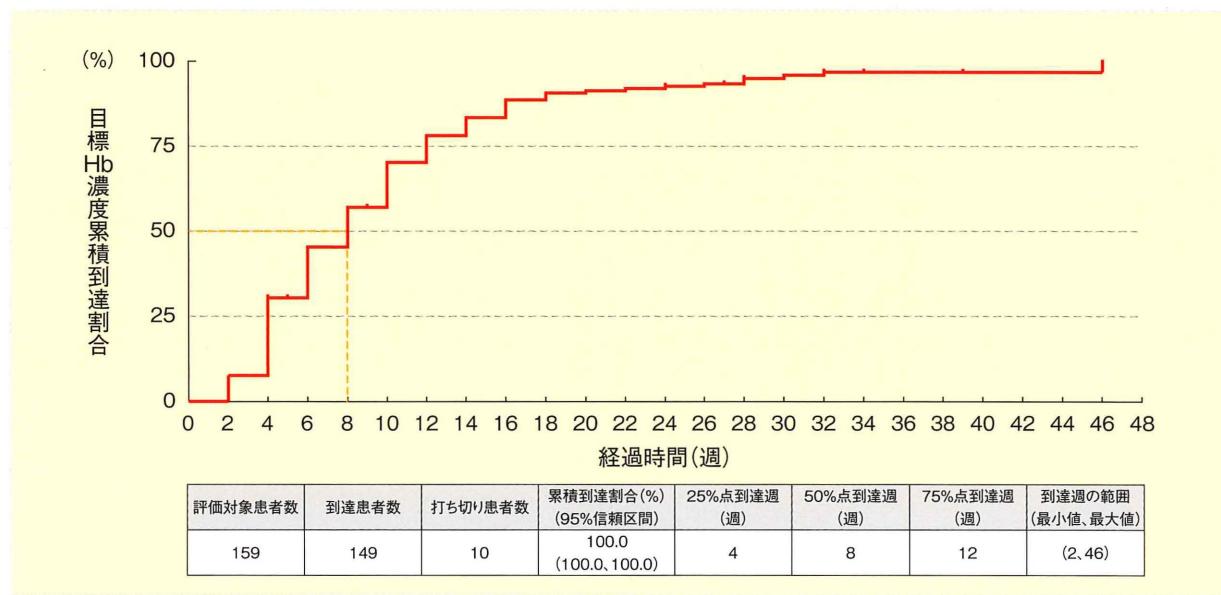
ヘモグロビン濃度の推移

ネスプ[®]群は、エスボ[®]群に比べ高い目標Hb濃度を投与開始48週後まで維持することができ、長期維持効果を示した。



目標ヘモグロビン濃度到達割合および到達期間(ネスプ[®]群)

ネスプ[®]群の目標Hb濃度下限(11.0g/dL)に到達した患者は打ち切り患者10例を除いた149例のすべてであり、目標Hb濃度累積到達割合は100.0%であった。また、目標Hb濃度下限へ到達するまでの期間(週)に関して、50%の患者が到達に要した期間(目標Hb濃度50%到達期間)は8週であった。



〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

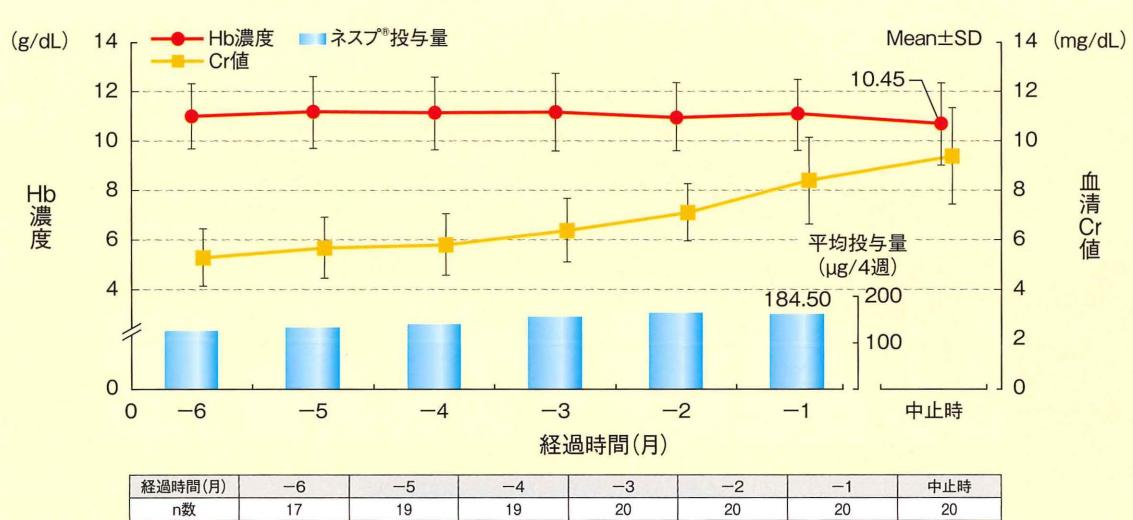
4.投与間隔変更時

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

(2)1回あたり180μg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。

透析導入に至った患者のヘモグロビン濃度、血清クレアチニン(Cr)値および投与量(μg/4週)の推移

本試験において、ネスプ[®]投与群の20例が透析導入に至った。透析導入直前(中止時)におけるHb濃度は10.45g/dLであり、4週あたりの投与量は184.50μgと透析導入直前まで安定してHb濃度を維持した。なお、透析導入直前における投与頻度は2週に1回、4週に1回投与がそれぞれ10例ずつであった。



4週に1回投与の患者割合(ネスプ[®]群)

ネスプ[®]群全体では161例中128例(79.5%)^{*}が4週に1回投与へ移行した。4週に1回投与の患者割合を週ごとにみると、投与開始4週後では5.7%、終了時または中止時で76.4%であった。

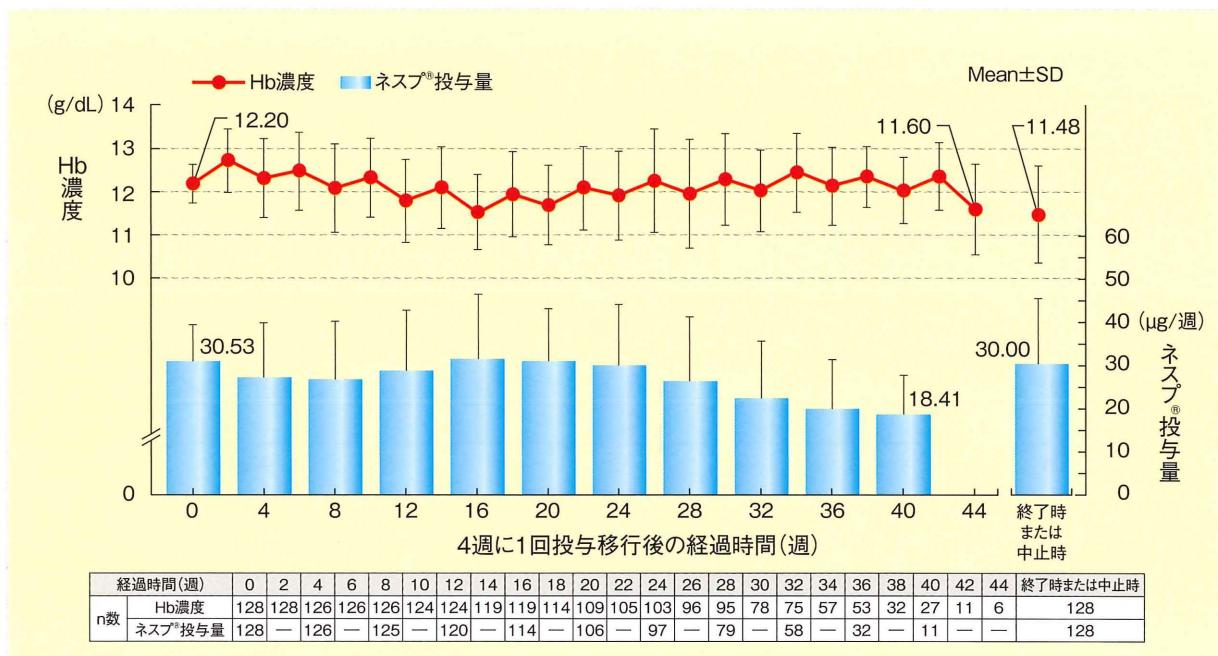


*投与頻度の初回・再変更を問わず該当時期の割合を算出 ※4週に1回投与に変更後、2週に1回投与に再変更した患者を含む

(社内資料)

4週に1回投与へ移行した患者のヘモグロビン濃度および投与量(μg/週)の推移(ネスプ[®]群)

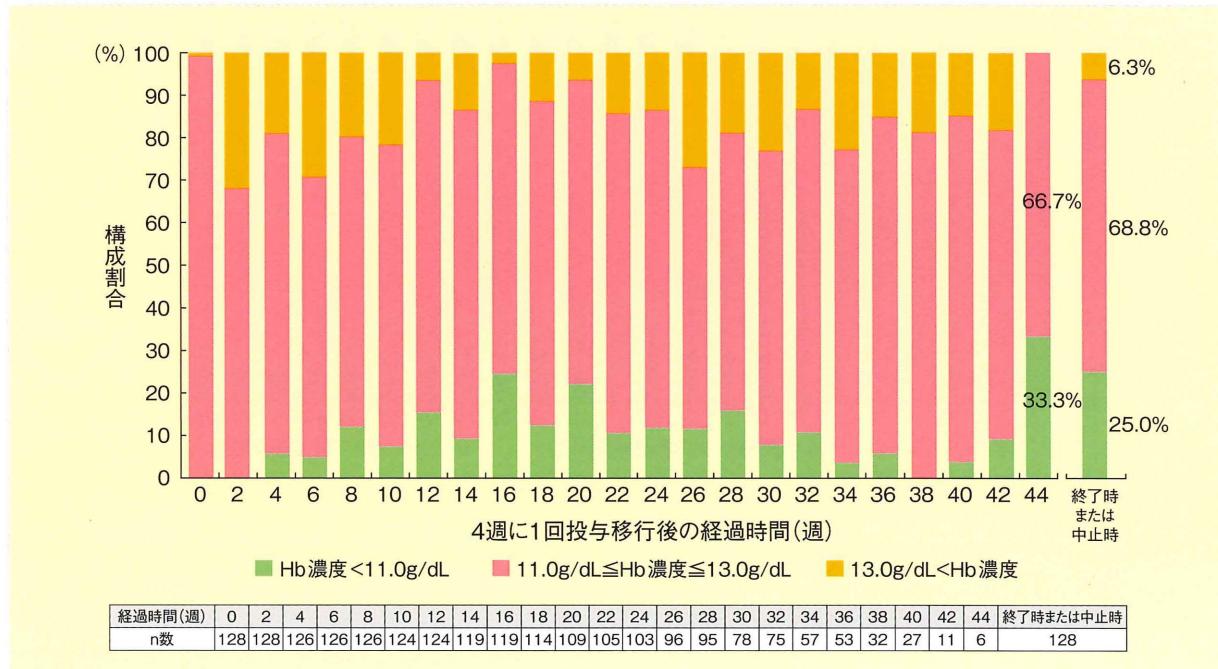
4週に1回投与へ移行した患者の移行後のHb濃度は11.48～12.73g/dLと目標Hb濃度の範囲内を維持した。また移行後の投与量は18.41～31.05μgで推移した。



*初回移行時を基点に以降全てのデータを対象に算出

4週に1回投与へ移行した患者の目標ヘモグロビン濃度維持割合(ネスプ[®]群)

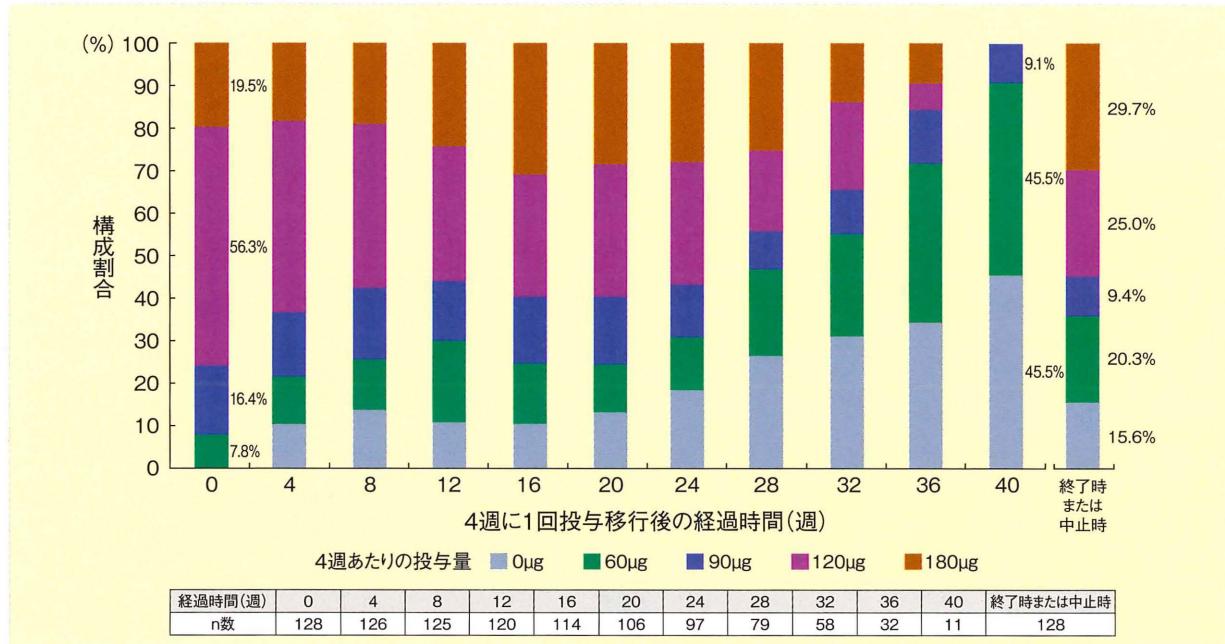
4週に1回投与へ移行した患者の目標Hb濃度維持割合は、60～80%の間で推移した。



*初回移行時を基点に以降全てのデータを対象に算出

4週に1回投与へ移行した患者の投与量別の患者割合(ネスプ®群)

4週に1回投与へ移行した患者128例の4週あたりの投与量は120μgでの投与開始が最も多く、次いで180μgであった。終了時または中止時では180μgが最も多く、次いで120μgであった。



*初回移行時を基点に以降全てのデータを対象に算出

(社内資料)

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

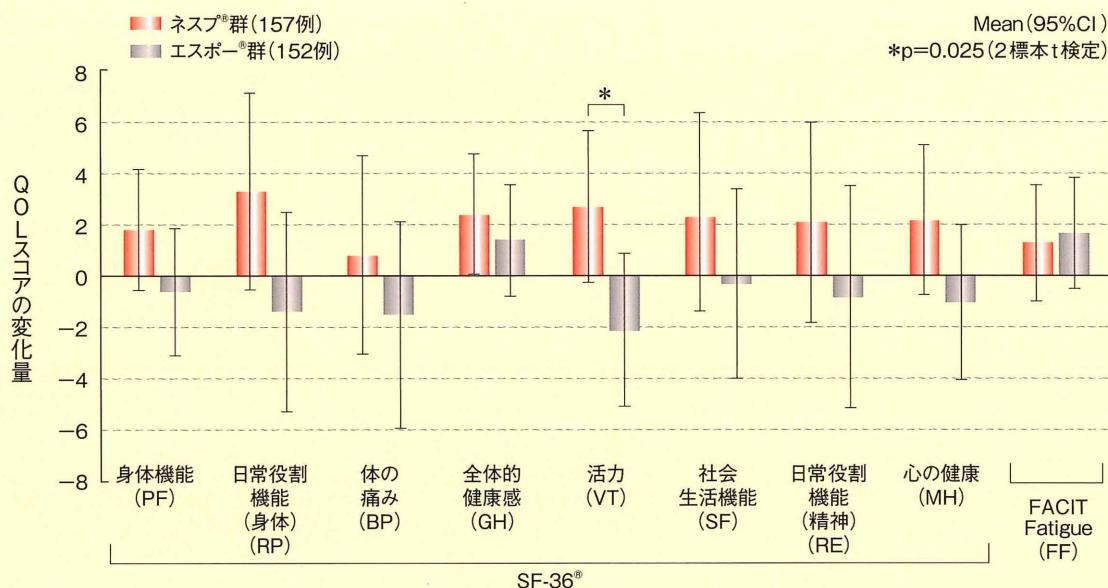
4. 投与間隔変更時

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

(2) 1回あたり180μg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。

QOLスコアの変化量に及ぼす影響

ネスプ[®]群で全下位尺度が改善し、変化量の群間の差では、活力(VT)はエスポート[®]群と比較し有意差が認められた($p=0.025$ 、2標本t検定)。



評価方法:Hb濃度の改善が対象患者の健康関連QOLに与える影響を検討するためMedical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey(SF-36[®])およびFunctional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Fatigue Scaleを用いたQOL評価を投与開始時と投与後10~14週後に実施し、QOLスコアとHb濃度の関係を検討した。

評価項目:①身体機能(PF)	:身体における行動機能
②日常役割機能(身体)(RP)	:身体における社会生活の障害および日常役割の障害
③体の痛み(BP)	:身体におけるよい健康状態、社会生活の障害および日常役割の障害
④全体的健康感(GH)	:身体および精神における全体的健康についての個人的な評価
⑤活力(VT)	:身体および精神におけるよい健康状態
⑥社会生活機能(SF)	:身体および精神における社会生活の障害および日常役割の障害
⑦日常役割機能(精神)(RE)	:精神における社会生活の障害および日常役割の障害
⑧心の健康(MH)	:精神における行動機能およびよい健康状態
⑨FACIT Fatigue(FF)	:慢性疾患患者の疲労感

*SF-36[®]は各質問項目に関して3~5段階評価した。

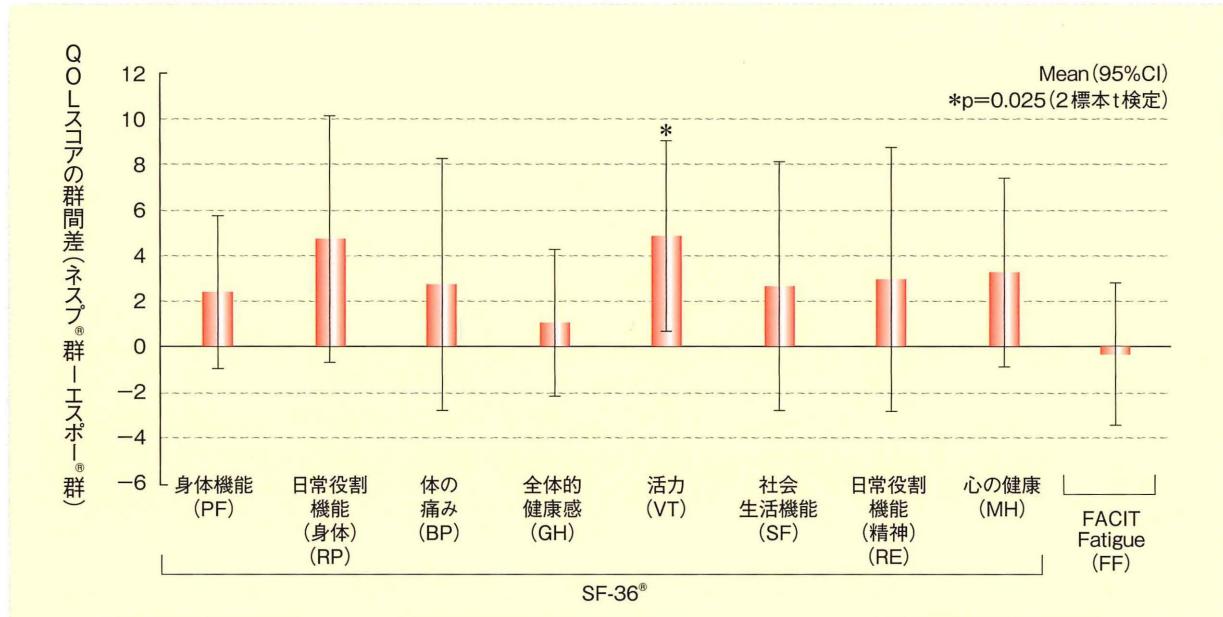
[用語解説]

SF-36[®] : 健康関連QOL(HRQOL)を測定するための、科学的な信頼性・妥当性を持つ尺度。疾患特異性はなく、様々な疾患のHRQOLを身体的健康度と精神的健康度から評価する。

FACIT Fatigue : 慢性疾患患者の疲労感を測定する尺度。

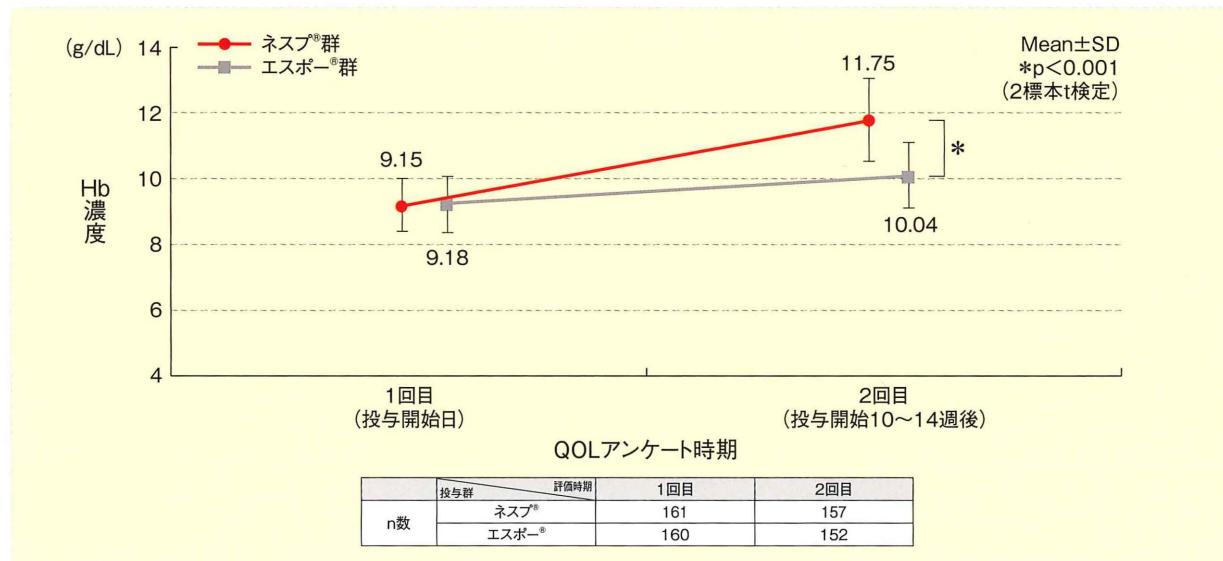
QOLスコア変化の群間差に及ぼす影響

QOLスコアの変化量(2回目のスコアと1回目のスコアの差)の平均値の群間差を比較すると、ネスプ[®]群の変化量はエスボ[®]群と比較してVTスコアが有意に高値であった($p=0.025$ 、2標本t検定)。また他の全ての下位尺度において、ネスプ[®]群はエスボ[®]群よりも変化量は大きかった。



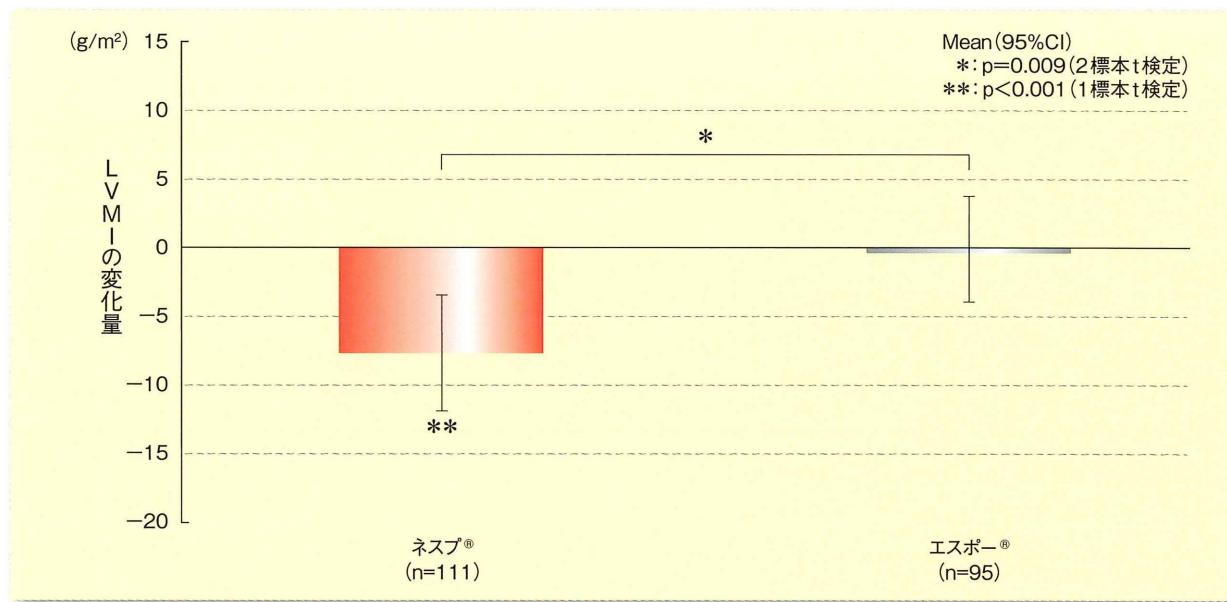
QOL評価時のヘモグロビン濃度

1回目のQOL評価時のHb濃度は、ネスプ[®]群とエスボ[®]群に有意差は認められなかった($p=0.732$ 、2標本t検定)。2回目のQOL評価時のHb濃度は、エスボ[®]群に比較してネスプ[®]群で有意に高値であった($p<0.001$ 、2標本t検定)。



左室心筋重量係数(LVMI)の変化

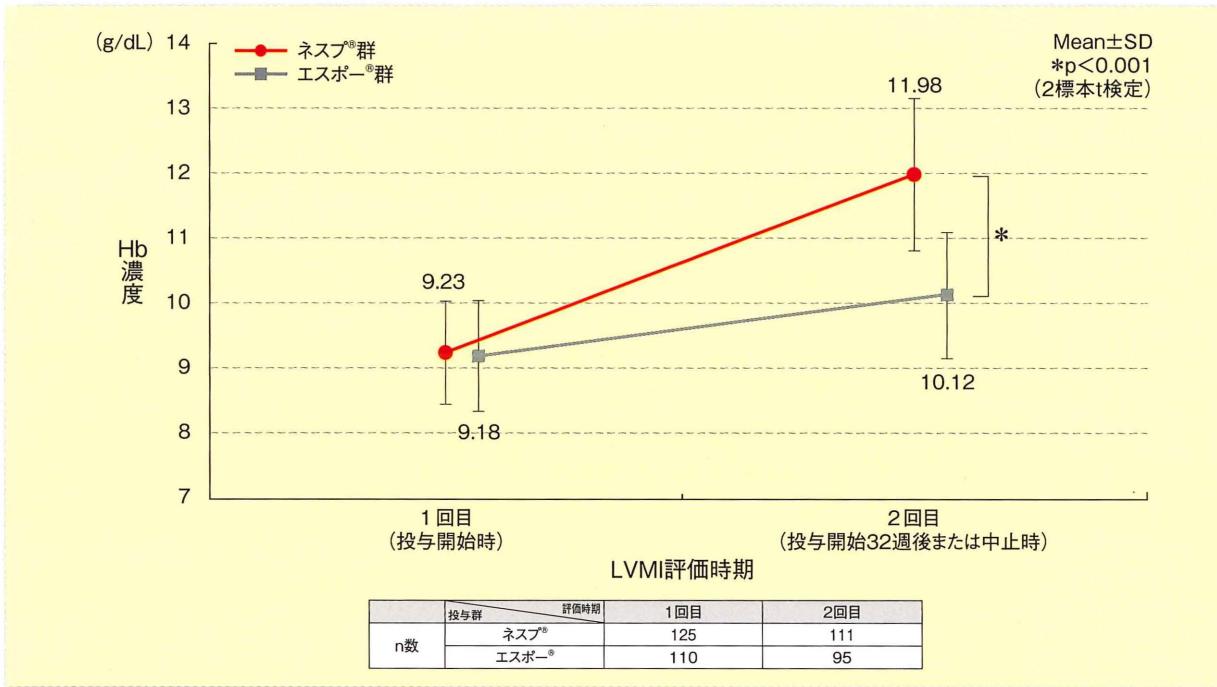
LVMIは、ネスプ[®]群でのみ有意な低下が認められた($p<0.001$ 、1標本t検定)。



評価方法:左室Mモードエコー図、左室拡張末期径、心室中隔厚、左室後壁厚を測定し、LVMI(左室心筋重量係数)評価を投与開始時と32週後または中止時の計2回行い、Hb濃度との関係を検討した。

LVMI評価時のヘモグロビン濃度

1回目のLVMI評価時のHb濃度は、ネスプ[®]群とエスボーア[®]群に有意差は認められなかった($p=0.732$ 、2標本t検定)。2回目のLVMI評価時のHb濃度は、エスボーア[®]群に比較してネスプ[®]群で有意に高値であった($p<0.001$ 、2標本t検定)。



評価方法:左室Mモードエコー図、左室拡張末期径、心室中隔厚、左室後壁厚を測定し、LVMI(左室心筋重量係数)評価を投与開始時と32週後または中止時の計2回行い、Hb濃度との関係を検討した。

安全性 (評価対象:ネスプ[®]群161例、エスボーア[®]群160例)

副作用はネスプ[®]では161例中33例(20.5%)、エスボーア[®]では160例中38例(23.8%)に認められ、発現率は両群間に差は認められなかった。主な副作用は、ネスプ[®]では高血圧が11例(6.8%)、血圧上昇が8例(5.0%)、エスボーア[®]では血圧上昇が13例(8.1%)、LDH増加が5例(3.1%)であった。

腹膜透析患者

1. 腹膜透析患者における貧血改善効果の検討

(1) 腹膜透析患者を対象とした2週に1回または4週に1回投与時の有効性および安全性の検討(静脈内投与)(第III相試験)^{31,32)}

ネスプ[®]の静脈内投与により、腹膜透析患者のヘモグロビン濃度を適切な上昇速度で上昇させました。目標ヘモグロビン濃度50%到達期間は10週目でした。

4週に1回投与に移行した患者割合は64.0%(32例/50例)を占めました。

対象：腎性貧血を合併しているPD患者50例(EPO製剤投与39例、ESA未投与11例)

投与方法：【目標Hb濃度】11.0g/dL以上13.0g/dL以下

【投与経路】IV投与

【投与期間】26~28週間

【初期(初回)用量】

ESA未投与患者はネスプ[®]60μgの2週に1回IV投与で開始し、EPO製剤投与中患者は下表の用量に従い2週に1回IV投与で開始した。

ネスプ [®] 投与直前のEPO製剤の投与量および投与頻度	ネスプ [®] 初回投与量
3,000IUを週1回、6,000IUを2週に1回、9,000IUを2週に1回	30μg
6,000IUを週1回、12,000IUを2週に1回	60μg

【初期(初回)投与以降の用量】

目標Hb濃度(11.0g/dL以上13.0g/dL以下)に維持されるように30~180μgを2週または4週に1回IV投与した。

●2週に1回投与から4週に1回投与への変更:投与期間中のHb濃度が11.5g/dL以上13.0g/dL以下で、直近の連続した投与量が120μg以下で同一であり、治験責任医師等により投与頻度の変更が可能と判断された患者については下表に従った開始用量として、2週に1回から4週に1回の投与へと投与頻度変更が認められた。

2週に1回投与時の投与量	4週に1回投与に変更する際の投与量
30μg	60μg
60μg	120μg
90μg	180μg
120μg	180μg
180μg	投与頻度変更不可

評価項目：Hb濃度推移、Hb濃度上昇速度(ESA未投与患者)、目標Hb濃度到達割合および到達期間(ESA未投与患者)、目標Hb濃度維持割合、4週に1回投与へ移行した患者のHb濃度推移および投与量、2週に1回投与時のHb濃度推移および投与量

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・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30~120μg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30~120μgを皮下又は静脈内投与する。

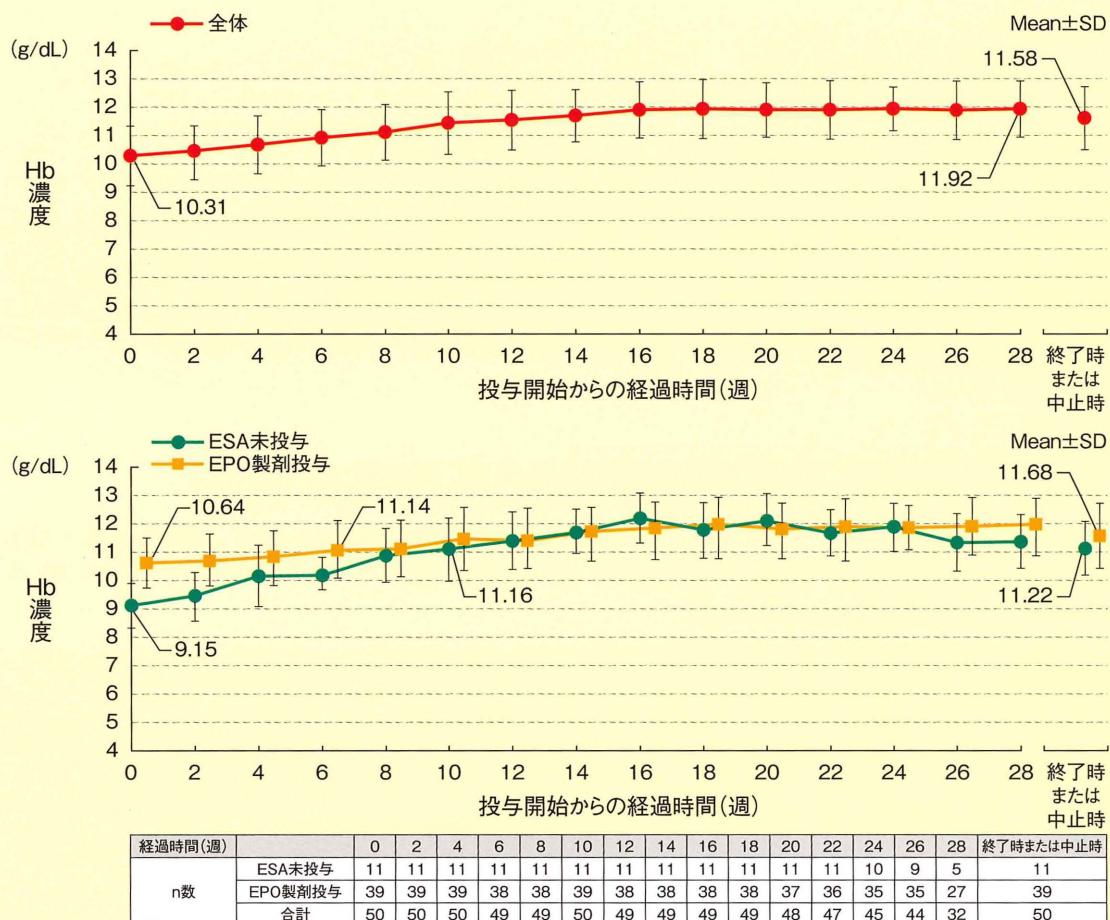
2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60~180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

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。

有効性 (評価対象: EPO製剤投与患者39例、ESA未投与患者11例)

ESA未投与・EPO製剤投与歴別のヘモグロビン濃度の推移

ESA未投与患者における投与開始時点でのHb濃度は9.15g/dLであり、投与開始後10週には11.16g/dLと目標Hb濃度に達し、その後は目標Hb濃度の範囲内を維持した。
一方、EPO製剤投与患者における投与開始時点でのHb濃度は10.64g/dLであり、投与開始後6週には11.14g/dLと目標Hb濃度に達し、その後は目標Hb濃度の範囲内を維持した。



〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

(1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

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

(2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

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

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

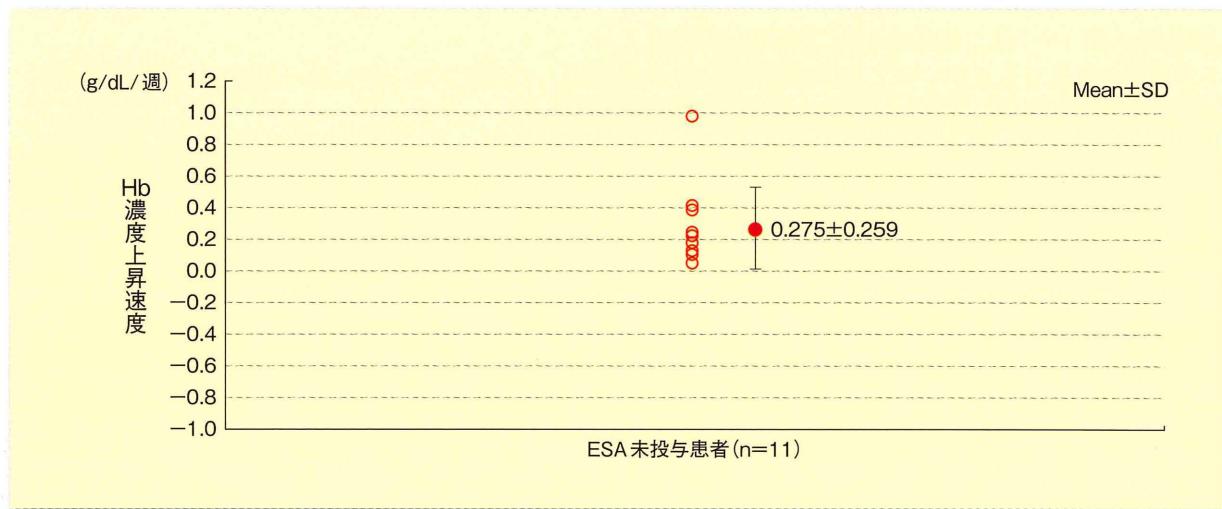
段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	180μg

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

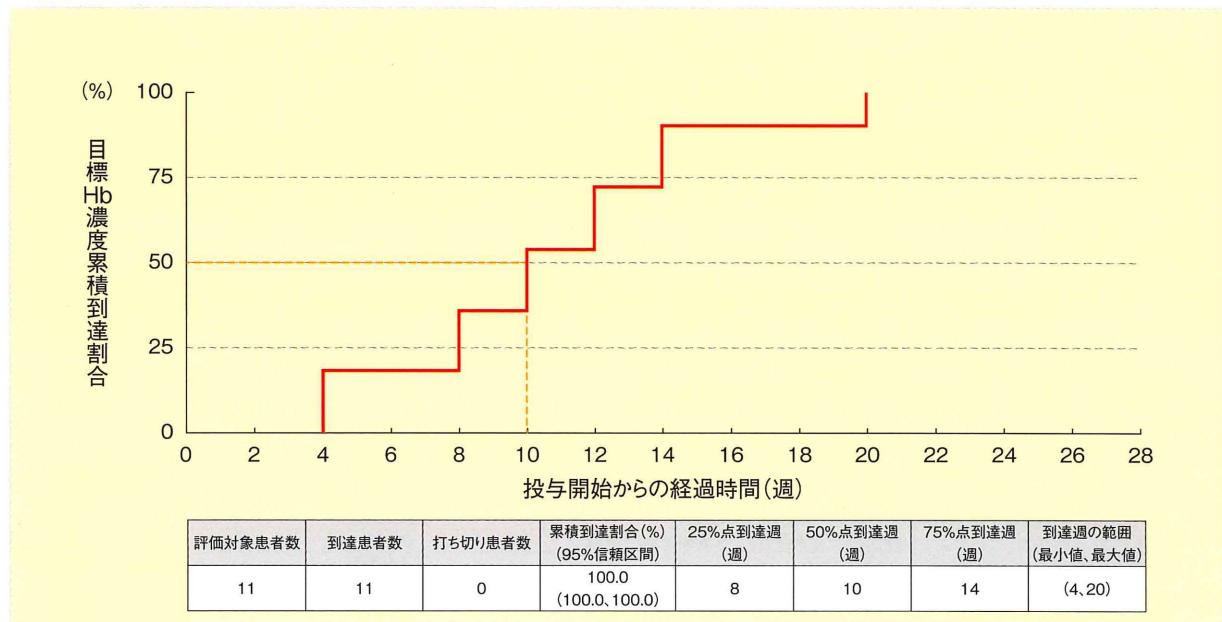
ESA未投与患者のヘモグロビン濃度上昇速度(g/dL/週)

Hb濃度上昇速度は0.275g/dL/週であった。Hb濃度上昇速度が0.4g/dL/週を超えた患者および0.5g/dL/週を超えた患者は11例中それぞれ2例(18.2%)および1例(9.1%)であった。



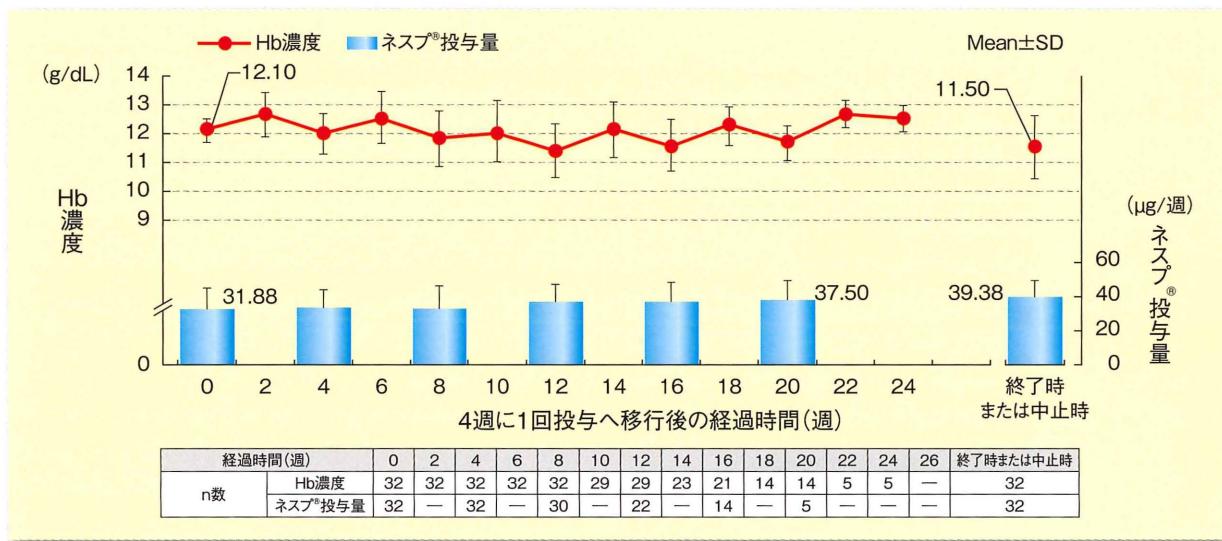
ESA未投与患者の目標ヘモグロビン濃度到達割合および到達期間

ESA未投与患者の目標Hb濃度下限(11.0g/dL)に到達した患者は11例のすべてであり、目標Hb濃度累積到達割合は100.0%であった。また、目標Hb濃度下限へ到達するまでの期間(週)に関して、50%の患者が到達に要した期間(目標Hb濃度50%到達期間)は10週であった。



4週に1回投与へ移行した患者のヘモグロビン濃度および投与量(μg/週)の推移

本剤が投与された50例中32例が2週に1回投与より4週に1回投与へと移行した。4週に1回投与へ移行時のHb濃度は12.10g/dLであり、移行後Hb濃度に大きな変動は見られず、試験終了まで目標Hb濃度の範囲内を維持した。また、4週に1回投与への移行時の投与量は31.88μg/週であり、移行後は経時的に上昇し、移行後20週では37.50μg/週、終了時または中止時では39.38μg/週であった。



安全性 (評価対象:EPO製剤投与患者39例、ESA未投与患者11例)

副作用は50例中10例(20.0%)に認められた。主な副作用は血圧上昇3例(6.0%)、高血圧2例(4.0%)であった。

(2) 腹膜透析患者を対象とした2週に1回または4週に1回投与時の有効性および安全性の検討(皮下投与)(第Ⅲ相試験)^{22,23)}

ネスプロ[®]の皮下投与により、腹膜透析患者のヘモグロビン濃度を適切な上昇速度で上昇させました。目標Hb濃度50%到達期間は12週目でした。

4週に1回投与に移行した患者割合は58.3%(56例/96例)を占めました。

対 象：腎性貧血を合併しているPD患者96例(EPO製剤投与95例、ESA未投与1例)

投 与 方 法：【目標Hb濃度】11.0g/dL以上13.0g/dL以下

【投与経路】SC投与

【投与期間】28週間

【初期用量】60μgを2週に1回SC投与で開始した。

【初期投与以降の用量】

目標Hb濃度に到達後は、目標Hb濃度に維持されるよう60～180μgを2週に1回または4週に1回SC投与した。

●2週に1回投与から4週に1回投与への変更：投与期間中のHb濃度が11.5g/dL以上13.0g/dL以下で、直近の連続した投与量が120μg以下で同一であり、治験責任医師等により投与頻度の変更が可能と判断された患者については下表に従った開始用量として、2週に1回から4週に1回の投与へと投与頻度変更が認められた。

2週に1回投与時の投与量	4週に1回投与に変更する際の投与量
60μg	120μg
90μg	180μg
120μg	180μg
180μg	投与頻度変更不可

評価項目：Hb濃度推移、Hb濃度上昇速度(事前検査時のHb濃度が10.0g/dL未満の患者)、目標Hb濃度到達割合および到達期間(事前検査時のHb濃度が10.0g/dL未満の患者)、目標Hb濃度維持割合、QOL

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・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30～120μg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30～120μg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。

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。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

(1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

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

(2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

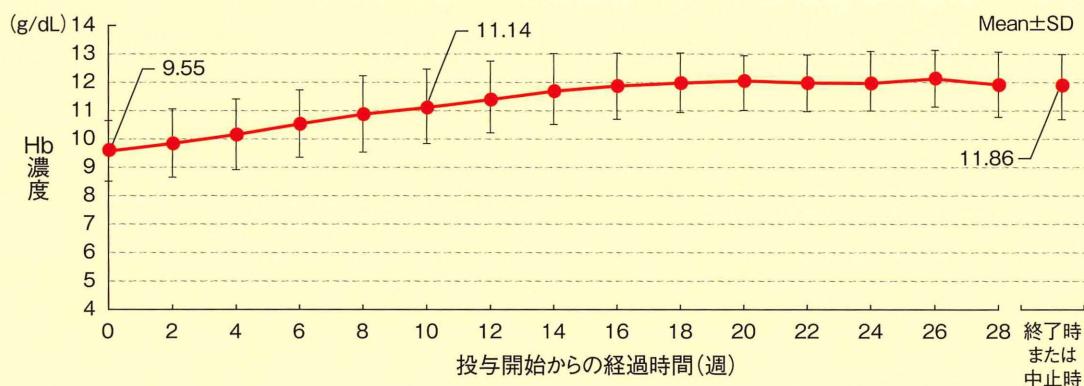
切替え前2週間にエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2週に1回から投与を開始する。

切替え前1週間あるいは2週間に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
3,000IU未満	10μg
3,000IU	15μg
4,500IU	20μg
6,000IU	30μg
9,000IU	40μg
12,000IU	60μg

有効性 (評価対象: EPO製剤投与患者95例、ESA未投与患者1例)

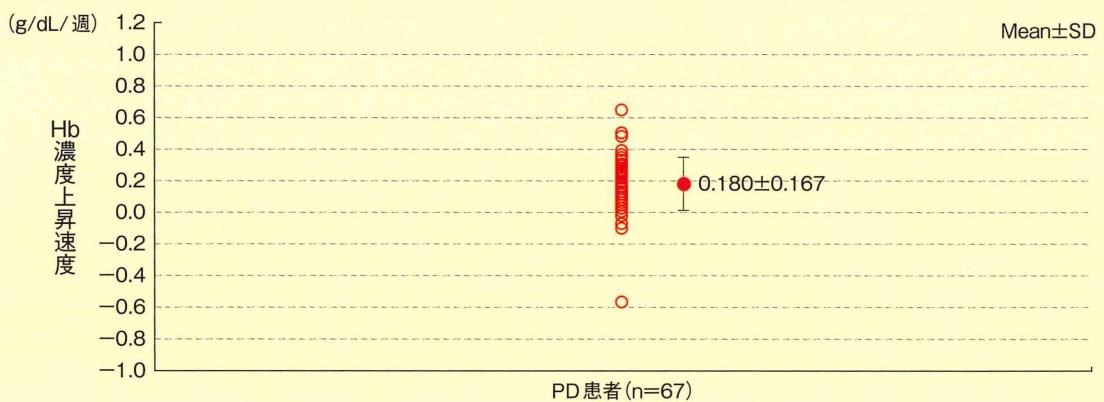
ヘモグロビン濃度の推移

投与開始時点のHb濃度は9.55g/dLであり、投与開始後10週には11.14g/dLと目標Hb濃度に達し、試験期間中を通して目標Hb濃度の範囲内を維持した。



ヘモグロビン濃度上昇速度(g/dL/週)

事前検査時のHb濃度が10.0g/dL未満の患者の、Hb濃度上昇速度は0.180(95%CI:0.139~0.220)g/dL/週であった。なお、Hb濃度上昇速度が0.4g/dL/週を超えていた患者は67例中4例(6.0%)であった。



〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

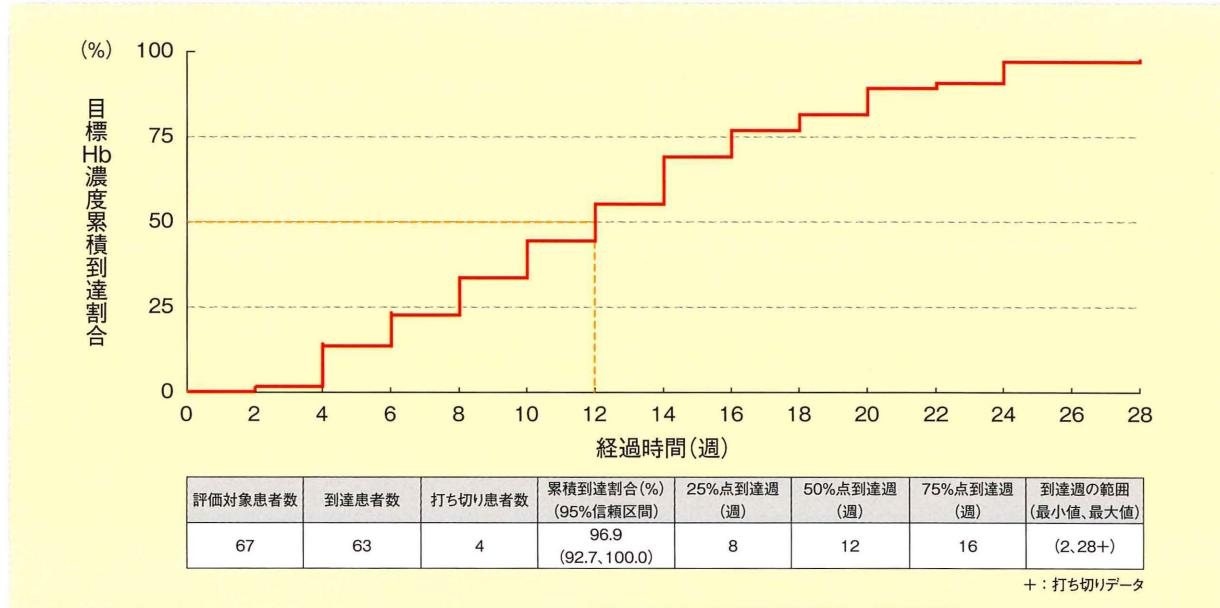
4. 投与間隔変更時

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

(2) 1回あたり180μg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。

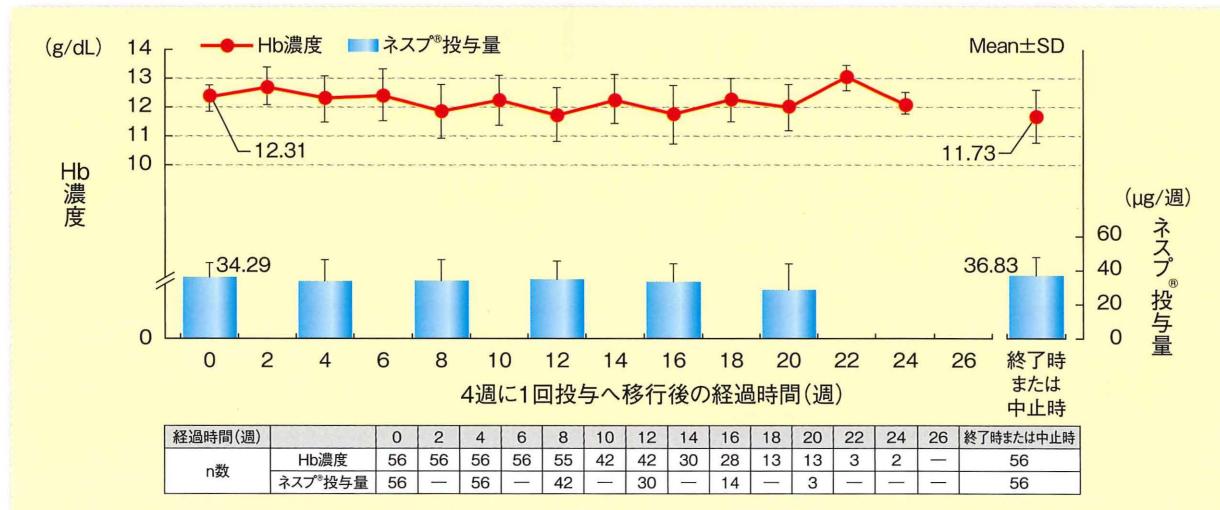
事前検査時のHb濃度が10.0g/dL未満の患者の目標へモグロビン濃度到達割合および到達期間

事前検査時のHb濃度が10.0g/dL未満の患者で目標Hb濃度下限(11.0g/dL)へ到達した患者は67例中63例であり、目標Hb濃度累積到達割合は96.9%(95%CI:92.7~100.0%)であった。また、目標Hb濃度下限へ到達するまでの期間(週)に関して、50%の患者が到達に要した期間(目標Hb濃度50%到達期間)は12週であった。



4週に1回投与へ移行した患者のヘモグロビン濃度および投与量(μg/週)の推移

本剤が投与された96例中56例が2週に1回投与より4週に1回投与へと移行した。4週に1回投与へ移行時のHb濃度は12.31g/dLであり、移行後Hb濃度に大きな変動は見られず、試験終了まで12.0g/dL付近を維持した。また、4週に1回投与への移行時の投与量は34.29μg/週であり、その後大きな変動は認められなかった。



安全性 (評価対象: EPO製剤投与患者95例、ESA未投与患者1例)

副作用は96例中23例(24.0%)に認められた。主な副作用は高血圧11例(11.5%)、血圧上昇2例(2.1%)、好酸球数増加2例(2.1%)であった。



臨床成績(成人)

患者別・投与経路別の検討

1. 患者別(保存期慢性腎臓病患者・腹膜透析患者)の貧血改善効果の検討(静脈内投与・皮下投与)(後期第Ⅱ相～第Ⅲ相試験)^{19~23,31,32)}

ネスプ[®]は保存期慢性腎臓病患者でも腹膜透析患者でも同様に貧血改善効果を示しました。

「ND患者」を対象とした2試験および「PD患者」を対象とした2試験において、4週間以上ESAを投与されていない患者に、ネスプ[®]60μgの2週に1回投与で開始した成績をそれぞれ併合して検討した。

試験デザイン (試験の相)	試験目的	対象	投与 患者数	用法	投与量	投与 期間
ランダム化オープン 個体内適宜増減 用量設定群間比較 試験 (後期第Ⅱ相試験)	初期用量およ び安全性の検 討	腎性貧血 を合併して いる ND患者	ネスプ [®] : 128例 エスボーチ [®] : 43例	ネスプ [®] : 2週に1回 SC投与 エスボーチ [®] : 週1回 SC投与	ネスプ [®] :初期30、60、90μg→目標 Hb濃度到達後15~90μg エスボーチ [®] :初期6000IU→目標Hb 濃度到達後6000~12000IU [目標Hb濃度] ネスプ [®] :12.0~13.0g/dL エスボーチ [®] :10.0~12.0g/dL	16週間
※ ランダム化オープン 個体内適宜増減 群間比較長期投与 試験 (第Ⅲ相試験)	初期用量、長 期投与時の目 標Hb濃度維 持効果、目標 Hb濃度の有 用性および安 全性の検討	腎性貧血 を合併して いる ND患者	ネスプ [®] : 161例 エスボーチ [®] : 160例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 SC投与 エスボーチ [®] : 週1回または2週に1回 SC投与	ネスプ [®] :初期60μg→目標Hb濃度 到達後60~180μg エスボーチ [®] :初期6000、9000、 12000IU→目標Hb濃度到達後 6000~12000IU [目標Hb濃度] ネスプ [®] :11.0~13.0g/dL エスボーチ [®] :9.0~11.0g/dL	46~48 週間
※ オープン 個体内適宜増減 一般臨床試験 (第Ⅲ相試験)	初期用量、目 標Hb濃度維 持効果および 安全性の検討	腎性貧血 を合併して いる PD患者	96例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 SC投与	初期60μg→目標Hb濃度到達後 60~180μg [目標Hb濃度] 11.0~13.0g/dL	26~28 週間
※ オープン 個体内適宜増減 一般臨床試験 (第Ⅲ相試験)	初期用量、長 期投与時の目 標Hb濃度維 持効果および 安全性の検討	腎性貧血 を合併して いる PD患者	50例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 IV投与	ESA未投与患者:初期60μg→目標 Hb濃度到達後30~180μg EPO製剤投与患者:初期30 または60μg→目標Hb濃度到達後 30~180μg [目標Hb濃度] 11.0~13.0g/dL	26~28 週間

※試験方法が、承認を受けた用法・用量と異なりますが、この併合データをもって、ND患者とPD患者の用法・用量が同様であるとの承認を取得したので掲載しています。

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・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30μgを皮下又は静脈内投与する。

・エリスロボエチン[エボエチン アルファ(遺伝子組換え)、エボエチン 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30~120μg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30~120μg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。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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

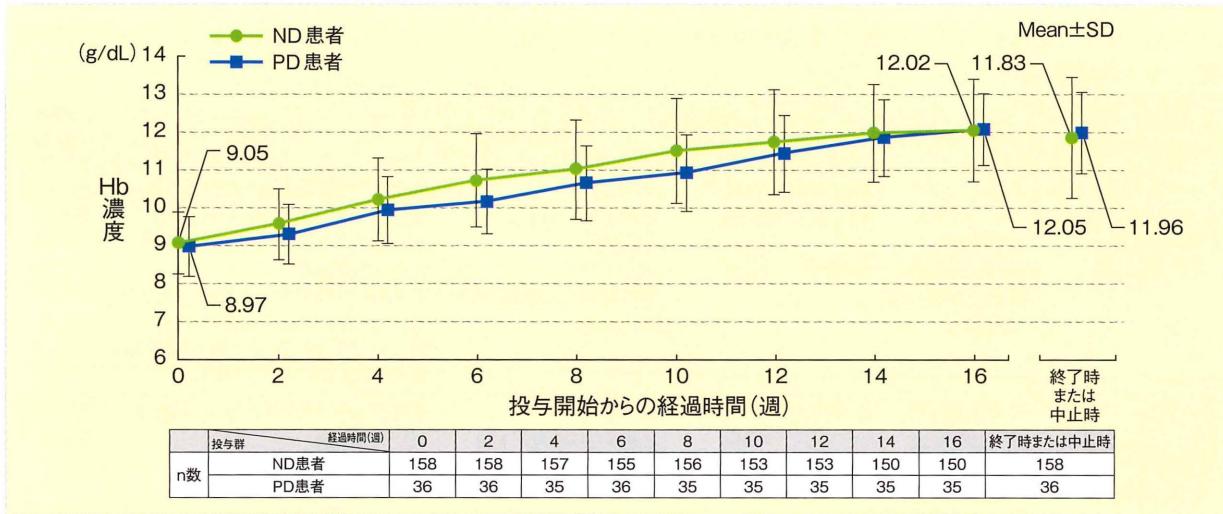
段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

エスボーチ[®]の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、エスボーチ[®]の添付文書をご確認ください。

有効性 (評価対象:ND患者158例、PD患者36例)

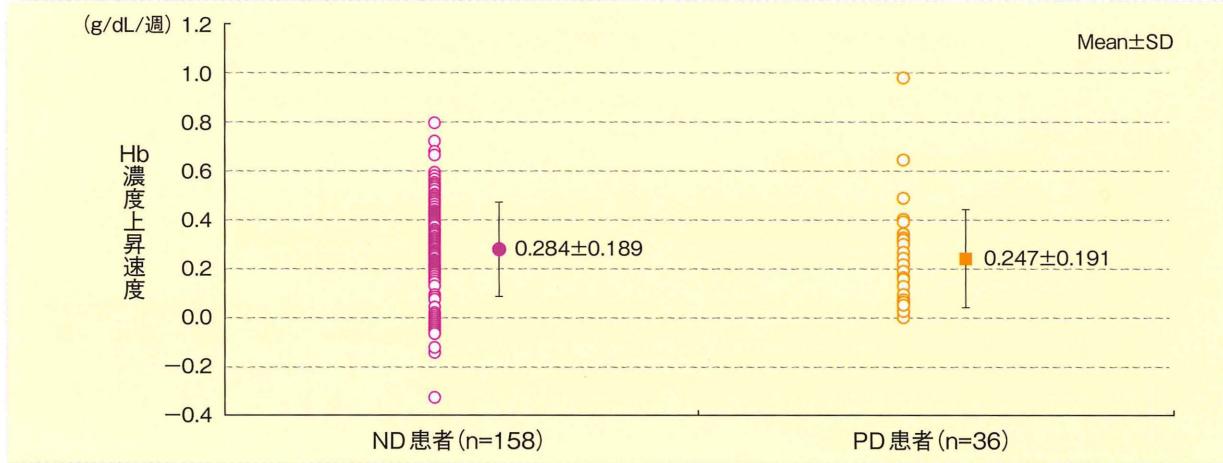
ヘモグロビン濃度の推移

ND患者およびPD患者に分類して比較したHb濃度は、下記の推移を示した。



ヘモグロビン濃度上昇速度 (g/dL/週)

ND患者およびPD患者に分類して比較したHb濃度上昇速度は、ND患者 $0.284\text{ (95\%CI: }0.255\text{~}0.314\text{)}\text{ g/dL/週}$ 、PD患者 $0.247\text{ (95\%CI: }0.183\text{~}0.312\text{)}\text{ g/dL/週}$ であった。



安全性

本剤の安全性については67~68頁をご参照ください。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

4. 投与間隔変更時

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

重要な基本的注意は最新の製品の添付文書もしくは本資料の7~12頁をご参照ください。



臨床成績(成人)

2. 投与経路別(静脈内投与・皮下投与)の貧血改善効果の検討 (第Ⅲ相試験)^{24~27)}

ネスプ[®]は静脈内投与でも皮下投与でも同様に貧血改善効果を示しました。

ESA未投与患者を対象に「SC投与」で貧血改善効果を検討した1試験と「IV投与」で貧血改善効果を検討した1試験の成績について検討した。

試験デザイン (試験の相)	試験目的	対象	投与 患者数	用法	投与量	投与 期間
ランダム化オープン 個体内適宜増減 同等性試験 (第Ⅲ相試験)	ネスプ [®] とエス ポー [®] の貧血 治療効果の同 等性、初期用 量および安全 性の検討	腎性貧血 を合併して いる ND患者	ネスプ [®] : 50例 エスポー [®] : 50例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 SC投与 エスポー [®] : 週1回または2週に1回 SC投与	ネスプ [®] :初期30μg→10.5g/dLに 到達するまで変更せず→10.5~ 11.5g/dLを外れた場合は変更 (15~180μg) エスポー [®] :初期6000IU→10.5g/ dLに到達するまで変更せず→ 10.5~11.5g/dLを外れた場合は 変更(3000~12000IU)	26~28 週間
オープン 個体内適宜増減 用量設定試験 (第Ⅲ相試験)	初期用量、目 標Hb濃度維 持効果および 安全性の検討	腎性貧血 を合併して いる ND患者	ネスプ [®] : 40例	ネスプ [®] : 2週または4週に1回 IV投与	初期30μg→目標Hb濃度到達後 10~180μg [目標Hb濃度] 11.0~13.0g/dL	26~28 週間

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・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30μgを皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン[エボエチン アルファ(遺伝子組換え)、エボエチン 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30~120μg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30~120μg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。

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。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

4. 投与間隔変更時

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

(2) 1回あたり180μg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。

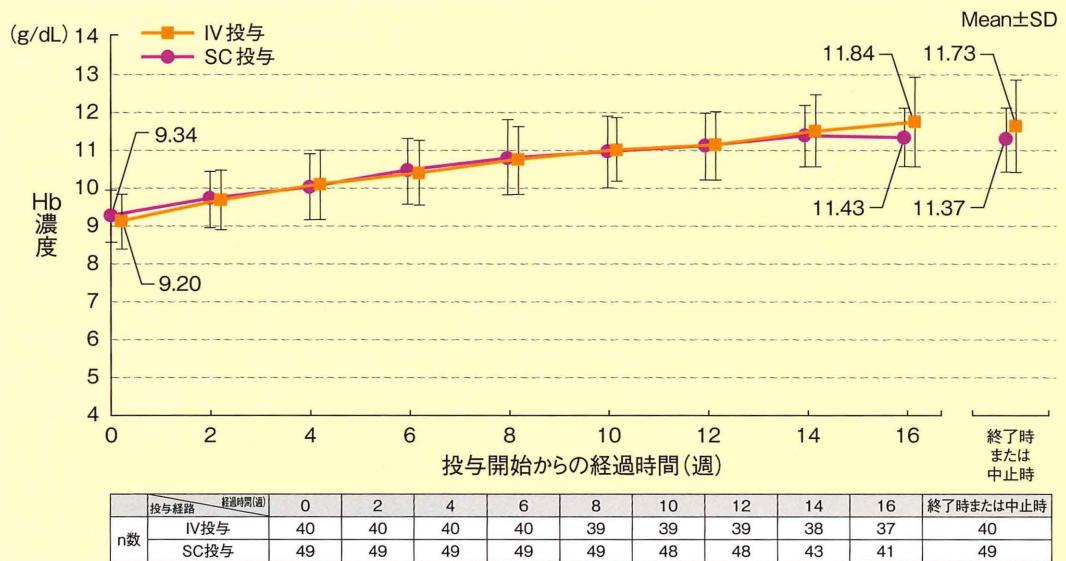
重要な基本的注意は最新の製品の添付文書もしくは本資料の7~12頁をご参照ください。

エスパー[®]の「効能又は効果」、「用法及び用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、エスパー[®]の添付文書をご確認ください。

有効性 (評価対象:ネスプ®IV投与40例、ネスプ®SC投与49例)

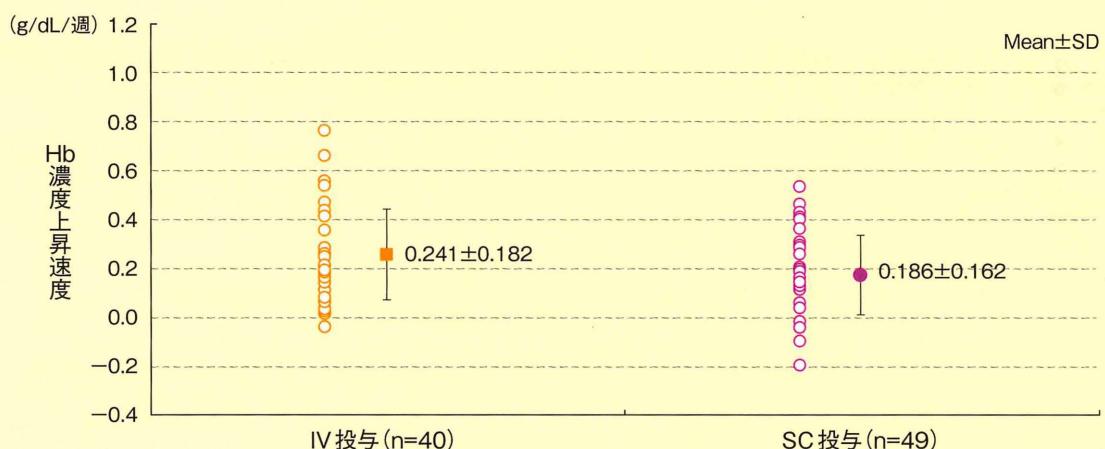
ヘモグロビン濃度の推移

ネスプ®のIV投与、SC投与それぞれの目標Hb濃度到達までのHb濃度は、下記の推移を示した。



ヘモグロビン濃度上昇速度(g/dL/週)

ネスプ®のIV投与、SC投与それぞれのHb濃度上昇速度は、IV投与 $0.241\text{ (95%CI: }0.183\text{~}0.299\text{)}\text{ g/dL/週}$ 、SC投与は $0.186\text{ (95%CI: }0.140\text{~}0.233\text{)}\text{ g/dL/週}$ であった。



安全性 (評価対象:ネスプ®IV投与40例、ネスプ®SC投与50例、エスポート®SC投与50例)

副作用はネスプ®IV投与では40例中5例(12.5%)、ネスプ®SC投与では50例中8例(16.0%)、エスポート®SC投与では50例中8例(16.0%)に認められ、ネスプ®SC投与とエスポート®SC投与で発現率に差は認められなかった。最も多く発現した副作用はネスプ®IV投与では血圧上昇が3例(7.5%)、ネスプ®SC投与では血圧上昇および高血圧がそれぞれ3例(6.0%)、エスポート®SC投与では高血圧が5例(10.0%)であった。

血液透析患者

1. ESA未投与患者

(1) 「初回用量・維持用量」と貧血改善効果(第Ⅲ相試験)^{33~35)}

ネスプ[®]はESA未投与患者に初回用量20μgで貧血改善効果を示しました。

HD患者を対象に、初期投与量として20μgを週1回静脈内(IV)投与した試験と40μgを週1回IV投与した試験をもとに検討した。

試験デザイン (試験の相)	試験目的	対象	投与 患者数	用法	投与量	投与 期間
オープン 個体内適宜増減 用量設定試験 (第Ⅲ相試験)	初期用量、目 標Hb濃度維 持効果および 安全性の検討	腎性貧血を 合併している HD患者	39例	週1回 IV投与	初期:20μg(投与開始日と投与4週後の△Hb 濃度が+0.0g/dLを超える場合30μgに增量、+0.0g/dL以下の場合は40μg に增量。投与8週以降目標Hb濃度到達困難な場合は下表に従い2段階まで增量) 投与量 10μg 15μg 20μg 30μg 40μg 50μg 60μg 80μg 100μg 120μg 140μg 160μg 180μg 維持期:目標Hb濃度到達後10~180μg。増 量時は、直近の投与量が30μg以下の場合は 2倍量まで、40μg以上の場合は2段階まで可。 投与量 直近 増量後(2倍量まで の增量) 直近 増量後(2段階まで の增量) 10μg 15または20μg 40μg 50または60μg 15μg 20または30μg 50μg 60または80μg 20μg 30または40μg 60μg 80または100μg 30μg 40,50または60μg 80μg 100または120μg 100μg 120または140μg 120μg 140または160μg 140μg 160または180μg 160μg 180μg [目標Hb濃度] 10.0~12.0g/dL	28週間
オープン 個体内適宜増減 用量検討試験 (第Ⅲ相)	初期用量、目 標Hb濃度維 持効果および 安全性の検討	腎性貧血を 合併している HD患者	45例	週1回 IV投与	初期40μg→目標Hb濃度到達後10~120μg [目標Hb濃度] 11.0~12.0g/dL	16週間

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・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20μg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15~60μg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15~60μg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。

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。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が
2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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

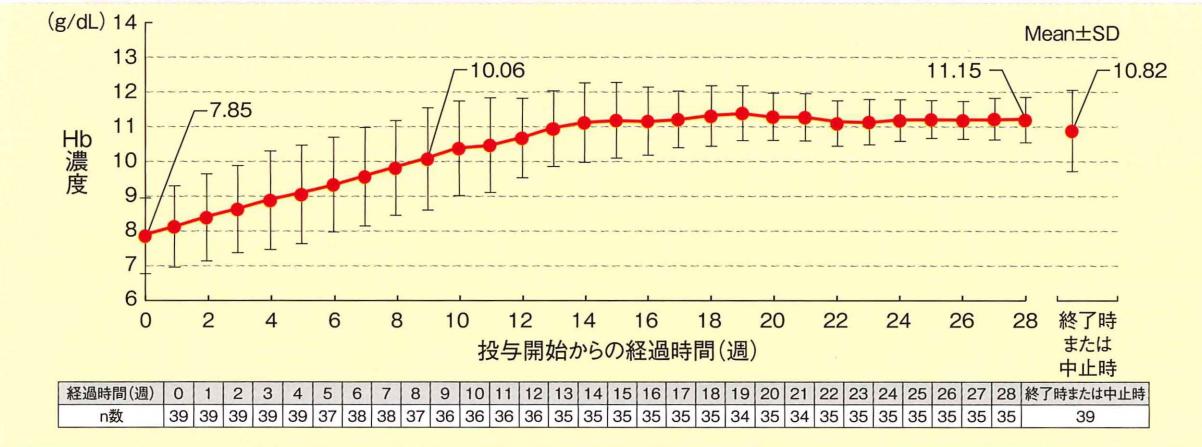
段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

有効性 (評価対象:20μg試験39例、40μg試験34例)

20μg試験:初回用量ネスプ®20μg週1回IV投与で開始した試験、40μg試験:初回用量ネスプ®40μg週1回IV投与で開始した試験
※40μg試験の結果は、承認を受けた「用法及び用量」と異なるため図中に示していない。

ヘモグロビン濃度の推移(20μg試験)

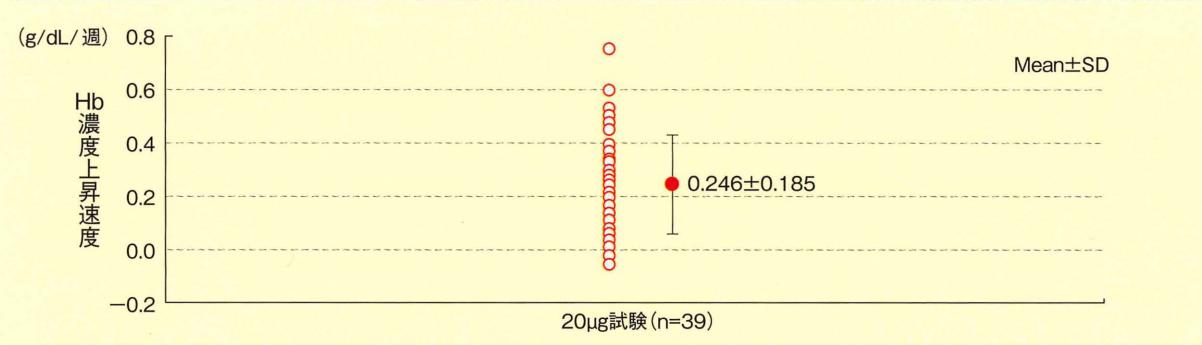
20μg試験では投与開始時のHb濃度は7.85g/dLであり、9週後に目標Hb濃度に到達し、その後、28週後まで目標Hb濃度内を維持した。



ヘモグロビン濃度上昇速度(g/dL/週)(20μg試験)

Hb濃度上昇速度は、20μg試験は0.246(95%CI:0.186~0.306)g/dL/週であった。

2008年版ガイドライン³⁾では、週あたりのHb濃度上昇速度について「0.5g/dL以内の上昇であれば問題ない」と解説していることから、ネスプ®20μg投与量におけるHb濃度上昇速度は適切な貧血改善速度であると考えられた。



なお、40μg試験のHb濃度上昇速度は0.321(95%CI:0.236~0.406)g/dL/週で、20μg試験の方がより緩徐なHb濃度の上昇であった。また、Hb濃度上昇速度が0.4g/dL/週を上回った患者の割合は、40μg試験では41.2%(34例中14例)に対し、20μg試験では17.9%(39例中7例)と半分以下であった。いずれの試験とも安全性について問題は認められなかった。

これらのことから、ESA未投与の血液透析患者に対するネスプ®の投与初期の初回用量は20μgの週1回投与が適切と判断した。

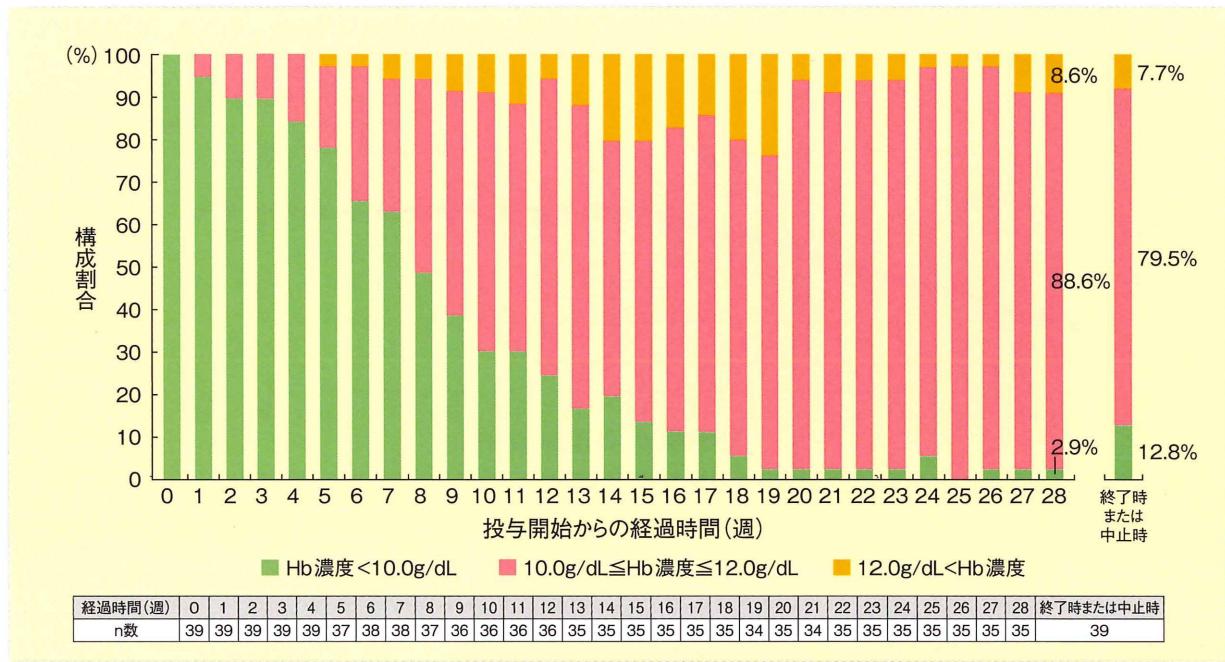
〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

4. 投与間隔変更時

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

ヘモグロビン濃度別の患者割合の推移(20μg試験)

20μg試験ではHb濃度が10.0g/dL未満の患者割合は、終了時または中止時では12.8%であった。Hb濃度が10.0～12.0g/dLの患者割合は経時に上昇し、9週以降は50%以上、20週以降は90%前後で推移した。終了時または中止時では79.5%であった。

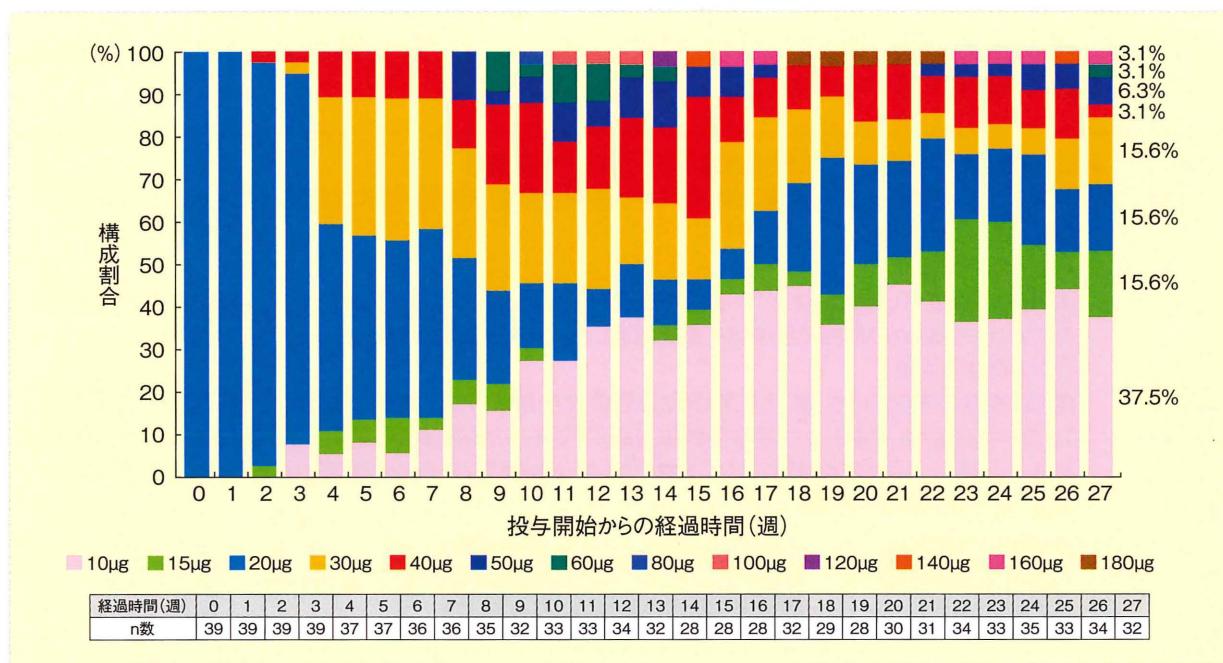


〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

投与量(μg/週)別の患者割合(20μg試験)

27週後には10μg/週が37.5%と最も多い、次いで15μg/週、20μg/週、30μg/週がそれぞれ15.6%であった。



(社内資料)

安全性

(評価対象:20μg試験39例、40μg試験35例)

副作用は20μg試験では39例中10例(25.6%)、40μg試験では35例中14例(40%)に認められた。主な副作用は、20μg試験では高血圧が8例(20.5%)、40μg試験では高血圧が5例(14.3%)であった。

【用法及び用量】(抜粋) <血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

成人:通常、成人にはダルベボエチン 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。

・エリスロボエチン[エボエチン アルファ(遺伝子組換え)、エボエチン 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、成人にはダルベボエチン 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。

・維持用量

成人:貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベボエチン 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。

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。

重要な基本的注意は最新の製品の添付文書もしくは本資料の7~12頁をご参照ください。

2. EPO製剤からの切替え投与患者

(1) 「切替え初回用量・維持用量」と貧血改善効果(第Ⅲ相試験)^{36,37)}

EPO製剤(週2~3回投与)からネスプ[®]に切替えることにより、EPO製剤よりも少ない投与頻度(週1回~2週に1回投与)でヘモグロビン濃度を維持しました。

対象:EPO製剤投与を受けている腎性貧血を合併しているHD患者

投与方法:ネスプ[®]への切替え初回投与量は直前のEPO製剤投与量や投与頻度により10~40μgを週1回または2週に1回IV投与した。

[投与量の調整]

治療Hb濃度を10.0g/dL以上13.0g/dL未満とし、可能な限り目標Hb濃度(11.0~12.0g/dL)を維持するよう10~120μgの範囲で投与量を適宜増減し、51~52週間投与した。

[投与頻度の変更]

週1回投与の患者のうち、直近の連続した3回の投与量が等しく、直近の連続した2ポイントのHb濃度が10.5~12.0g/dLであり、かつ投与量が80μg以下であった場合は投与頻度を2週に1回に減じてもよいこととした。さらに、1回120μg投与したにもかかわらず、Hb濃度が8.0g/dL未満となった場合は、2週に1回から週1回へ投与頻度を変更した。



評価項目:目標Hb濃度維持率、治療Hb濃度維持率、Hb濃度

結果:ネスプ[®]は週1回または2週に1回の投与頻度で血液透析患者のHb濃度を11g/dL前後で維持できることが明らかになった。

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・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20μg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)、エボエチンベータ(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15~60μg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15~60μg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。

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。

【用法及び用量に関する使用上の注意】(抜粋)

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。

2. 切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

(1) エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

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

(2) エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

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

3. 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6
本剤投与量	15μg	30μg	60μg	90μg	120μg	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	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

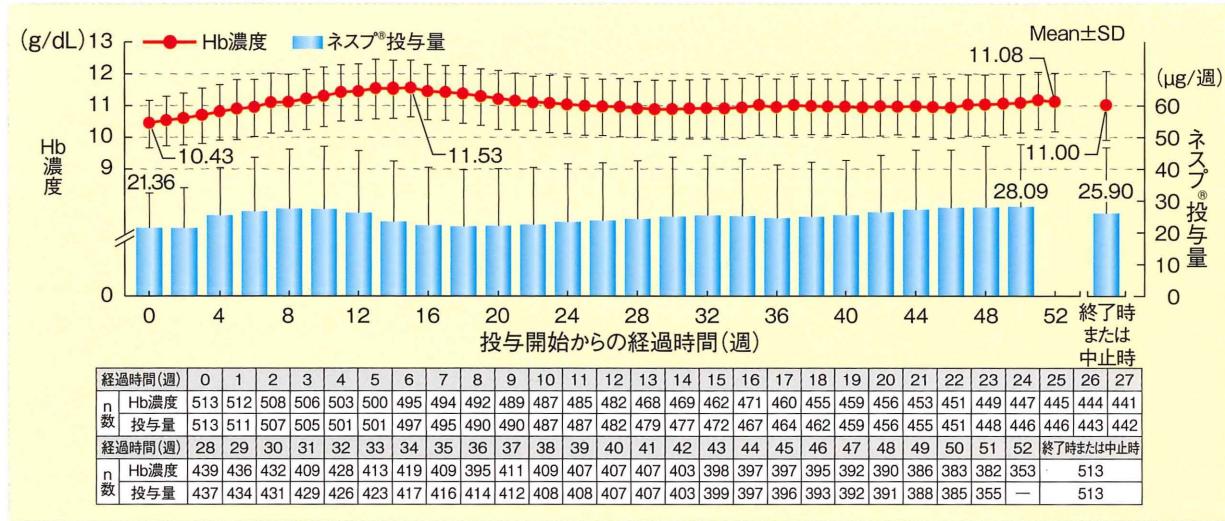
切替え前1週間あるいは2週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計(小児は切替え前2週間)	本剤投与量	
	成人	小児
3,000IU未満	15μg	10μg
3,000IU	15μg	15μg
4,500IU	20μg	20μg
6,000IU	30μg	30μg
9,000IU	40μg	40μg
12,000IU	60μg	60μg

有効性 (評価対象:513例)

ヘモグロビン濃度および投与量(μg/週)の推移

投与開始前のHb濃度は投与開始後経時的に上昇し、15週後に最大の11.53g/dLとなった。その後漸減し、21週後以降は11g/dL前後を維持した。

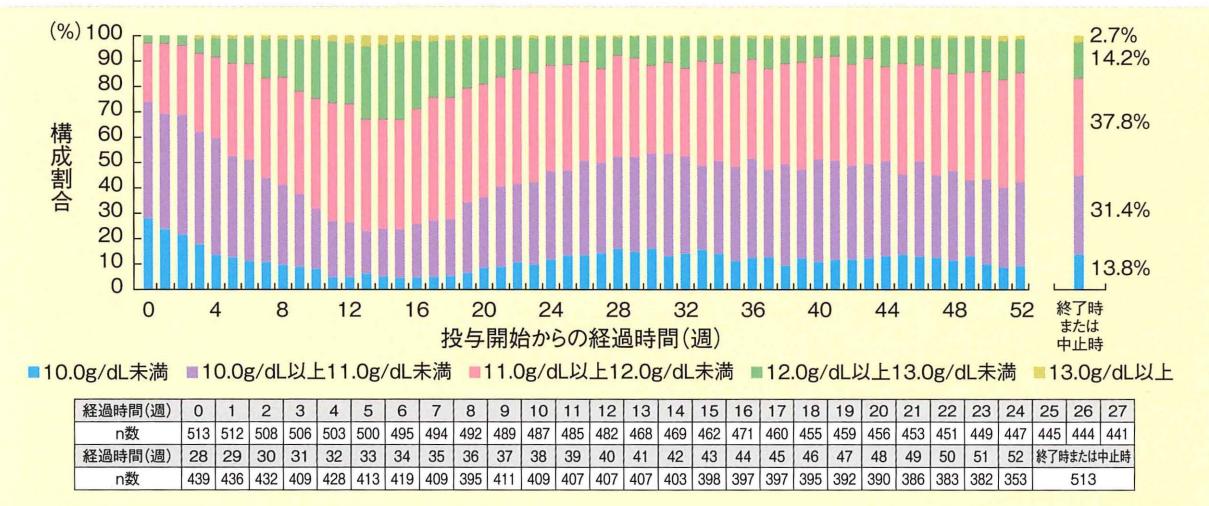
ネスプ[®]の投与量は、投与開始時は21.36μg/週で、最終投与時は25.90μg/週であった。



ヘモグロビン濃度別の患者割合の推移

Hb濃度が10.0g/dL未満の患者割合は投与開始時28.3%であり、終了時または中止時では13.8%であった。Hb濃度が10.0~11.0g/dLの患者割合は投与開始時45.6%であり、21週以降はおおむね30~40%で推移し、終了時または中止時では31.4%であった。Hb濃度が11.0~12.0g/dLの患者の構成割合は、投与開始時22.8%であり、24週以降は40%前後で推移し、終了時または中止時では37.8%であった。

なお、試験期間中一度もHb濃度11.0g/dL以上に達しなかったのは、513例中13例のみであった。



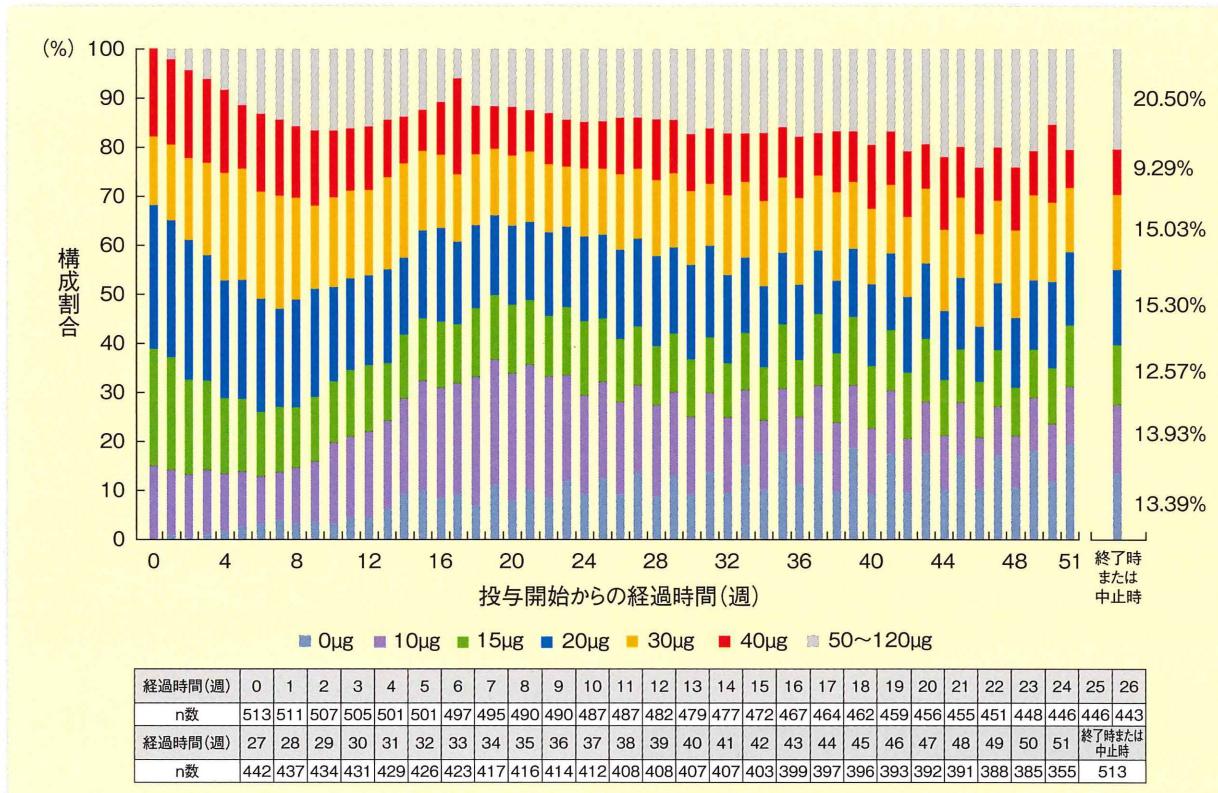
〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

4. 投与間隔変更時

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

投与量(μg/週)別の患者割合の推移

週1回投与の患者449例中、20μg/週での投与開始が150例と最も多く、次いで40μg/週での投与開始が93例であった。



【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

成人:通常、成人にはダルベボエチン 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。

・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、成人にはダルベボエチン 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。

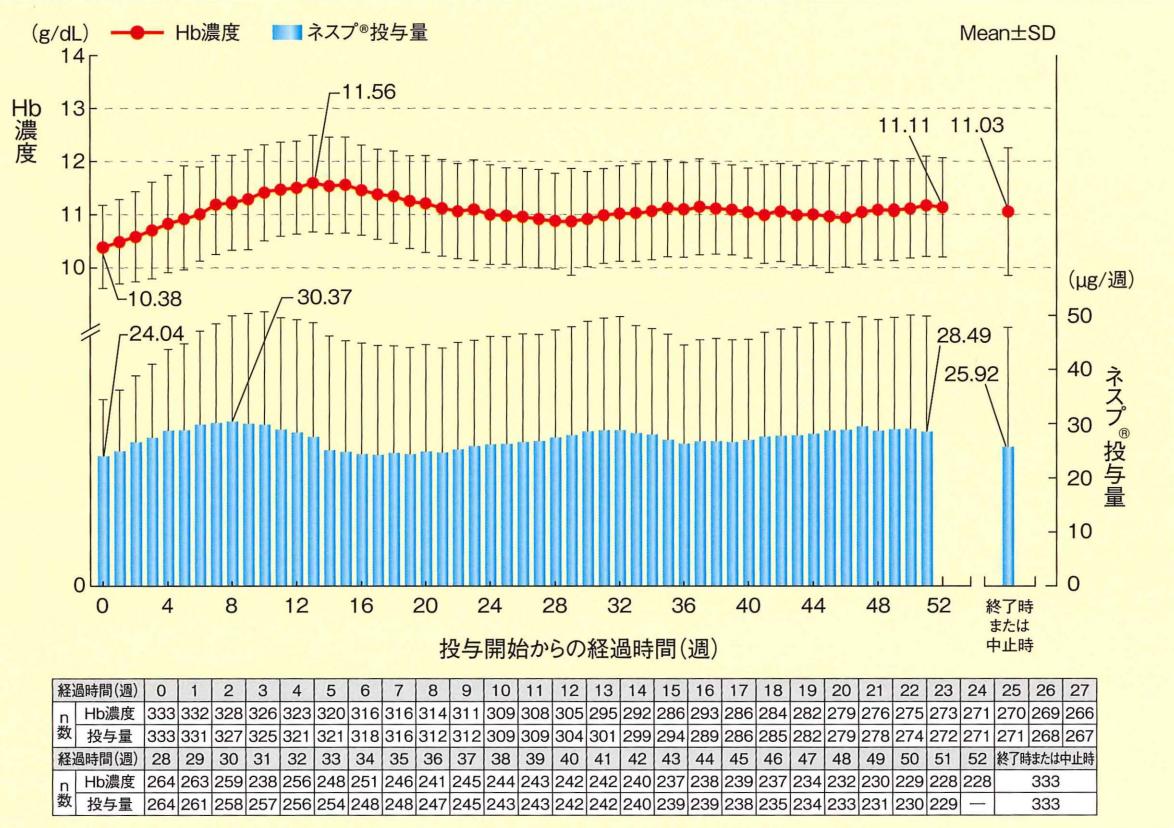
・維持用量

成人:貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベボエチン 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。

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。

週1回投与が継続された患者のヘモグロビン濃度および投与量(μg/週)の推移

週1回投与で開始し、最終投与まで週1回投与が継続された患者333例における投与開始時のHb濃度は10.38g/dLであった。投与開始後、Hb濃度は経時的に上昇し、開始後13週には最大の11.56g/dLとなった。その後、漸減したものの、投与期間中は11g/dL前後を維持し、投与開始後52週のHb濃度は11.11g/dLであった。週あたりの投与量に関して、投与開始時は24.04μg/週であった。投与開始後、投与量は経時的に増加したが、その後、おおむね25~30μg/週で推移した。なお、投与開始後51週の投与量は28.49μg/週であった。



安全性 (評価対象:513例)

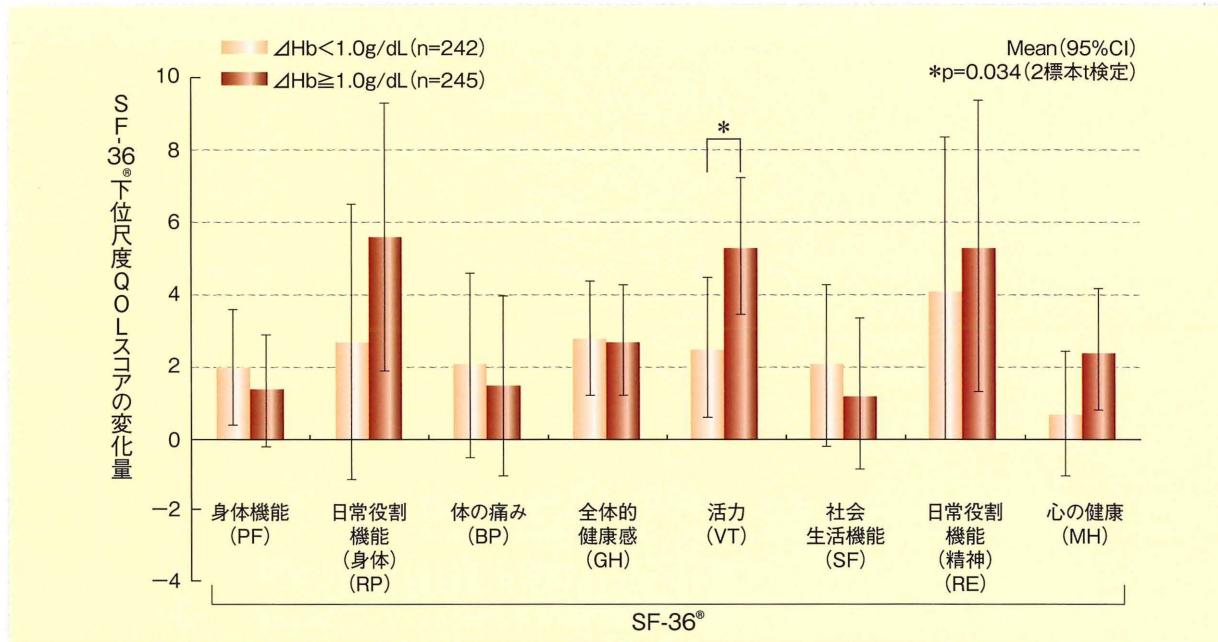
副作用は513例中166例(32.4%)に認められた。主な副作用は、高血圧53例(10.3%)、血圧上昇28例(5.5%)、動静脈瘻部位合併症24例(4.7%)であった。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)
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。

重要な基本的注意は最新の製品の添付文書もしくは本資料の7~12頁をご参照ください。

ヘモグロビン濃度変化別のQOLスコアの変化 (評価対象:487例)

SF-36[®]各下位尺度スコアにおいては、Hb濃度変化量に関係なくネスプ[®]投与開始時であるQOL評価1回目に比して投与開始7~14週後である2回目で上昇する傾向が認められた。Hb濃度変化量別の比較では、RP、VT、RE、MHでは1.0g/dL以上群で1.0g/dL未満群に比して高く、PF、BP、GHおよびSFでは1.0g/dL未満群で高かった。そのうちVTに関しては、1.0g/dL以上群で有意に高かった($p=0.034$ 、2標本t検定)。



評価方法:ネスプ[®]の投与によるHb濃度の改善が対象患者の健康関連QOLに与える影響を検討するため、Medical Outcome Study Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36[®])日本語版に基づいた自己記入形式による調査票を用いたQOL評価を2回実施し、1回目と2回目のQOLスコアとHb濃度の関係を検討した。

1回目:ネスプ[®]投与開始時

2回目:投与開始後3~11週の間で連続して2ポイントHb濃度が11g/dL以上となった際、その初めのポイントから数えて4週後(投与7~14週後)

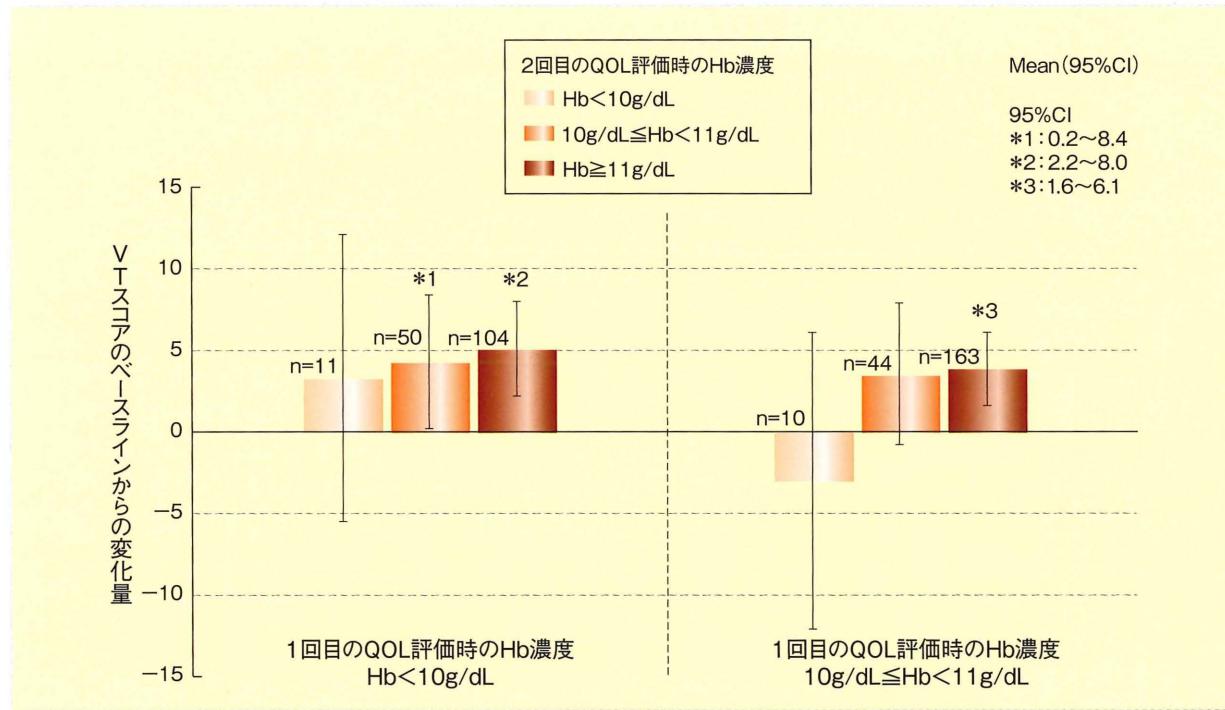
*投与開始後11週までにHb濃度が11g/dL以上とならなかった患者については投与開始後12週に実施。

評価項目:①身体機能(PF)	:身体における行動機能
②日常役割機能(身体)(RP)	:身体における社会生活の障害および日常役割の障害
③体の痛み(BP)	:身体におけるよい健康状態、社会生活の障害および日常役割の障害
④全体的健康感(GH)	:身体および精神における全体的健康についての個人的な評価
⑤活力(VT)	:身体および精神におけるよい健康状態
⑥社会生活機能(SF)	:身体および精神における社会生活の障害および日常役割の障害
⑦日常役割機能(精神)(RE)	:精神における社会生活の障害および日常役割の障害
⑧心の健康(MH)	:精神における行動機能およびよい健康状態

*SF-36[®]は各質問項目に関して3~5段階評価した。

QOL評価時のHb濃度別の活力スコア(VT)の変化

QOL評価1回目および2回目時点のHb濃度により6群に分け、VTの変化量を検討した結果、各群内の比較では、QOL評価1回目にHb<10g/dLで2回目に10g/dL≤Hb<11g/dL群とHb≥11g/dL群、1回目に10g/dL≤Hb<11g/dLで2回目にHb≥11g/dL群においてVTの有意な改善が認められた。



〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)
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。

重要な基本的注意は最新の製品の添付文書もしくは本資材の7~12頁をご参照ください。

小児慢性腎臓病患者

1. 小児慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善効果の検討(第Ⅲ相試験)^{38,39)}

ネスプ[®]は腎性貧血を合併する2~19歳の小児慢性腎臓病患者(保存期慢性腎臓病・腹膜透析・血液透析患者)に対して、静脈内・皮下投与のいずれの投与方法においても、貧血改善効果を示しました。保存期慢性腎臓病・腹膜透析患者では37.9%の患者が投与頻度を2週に1回から4週に1回へ延長できました。

対 象：腎性貧血を合併している小児CKD患者31例*

(ND患者16例、PD患者13例、HD患者2例、年齢:2~19歳**)

*単回投与試験³⁸⁾参加者7例を含む(投与方法、用量設定は下記ESA未投与患者と同様)

**平均年齢±SD:10.4±4.7歳、平均体重±SD:30.9±16.8kg

注:当該試験の詳細については83~84頁をご参照ください。

投 与 方 法：【目標Hb濃度】11.0g/dL以上13.0g/dL以下*

※下記2項目に該当しない、または該当しても安全性に問題がないと治験責任医師等により判断された患者は、目標Hb濃度は12.0g/dL以上13.0g/dL以下にHb濃度を維持するように投与量を調整した。下記2項目に該当するなどで治験責任医師等によりHb濃度を12.0g/dL以上13.0g/dL以下に維持することに安全性上の懸念があると判断された患者は、Hb濃度を11.0g/dL以上12.0g/dL未満に維持するように投与量を調整した。

・心筋梗塞、肺梗塞または無症候性脳梗塞を除く脳梗塞を合併しているまたはそれらの既往がある患者

・不安定狭心症またはコントロール不良な狭心症を合併している患者

【投与経路】NDおよびPD患者：IVまたはSC投与

HD患者：IV投与

【投与期間】24週間

【初期(初回)投与の用量】

●ESA未投与患者(ND・PD・HD):下表に従い投与開始日の患者の体重別に決定し、NDおよびPD患者は2週に1回、HD患者は週1回で投与を開始した。

体重	初期用量	
	NDおよびPD患者(IVまたはSC)	HD患者(IV)
20kg未満	5μg	
20kg以上30kg未満	10μg	5μg
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(ND・PD):下表に従い、それぞれの患者における本試験開始直前2週間のEPO製剤投与量および投与頻度に応じ投与量を決定し、2週に1回IVまたはSCで投与を開始した。ただし、投与日の患者の体重あたり3.0μg/kgを超えた投与量は不可とした。

切替え前2週間のEPO製剤投与量の合計	初回用量
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

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

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

・維持用量

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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。

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。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

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

・エリスロボエチン[エボエチン アルファ(遺伝子組換え)、エボエチン ベータ(遺伝子組換え)等]製剤からの切替え初回用量

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

・維持用量

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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。

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。

【維持投与期の投与量調整】

初期(初回)投与後は、Hb濃度が目標(11.0g/dL以上13.0g/dL以下)に維持されるように、患者のHb濃度ごとに下記に従い、投与量を調整した。なお、いずれの場合においても、投与日の患者の体重あたり3.0μg/kgを超えた投与量は不可とし、最高投与量は1回あたり180μgとした。また、有害事象の発現等により治験責任医師等が休薬が必要と判断した場合は休薬とした。

- 11.0g/dL未満:下表に従い原則1段階増量。
- 11.0g/dL以上～13.0g/dL以下:患者のHb濃度推移等をもとに治験責任医師等の判断により適宜投与量を下表に規定された範囲内で調整。增量する際は原則1段階ずつ行うが、減量については1段階以上も可とした。前回投与日から今回の投与時までに測定された連続する2回のHb濃度から算出したHb濃度上昇が+0.5g/dL/週を超える場合には、投与時に減量を考慮した。
- 13.0g/dL超～14.0g/dL未満:1段階以上の減量または休薬。
- 14.0g/dL以上:休薬。

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

【維持投与期の投与頻度変更】

●ND・PD患者：目標Hb濃度(11.0g/dL以上13.0g/dL以下)まで達成した後、投与量は5μg～180μgの範囲内で目標Hb濃度を維持するよう調整した。また、120μg以下を投与されている患者のうち、Hb濃度が目標Hb濃度の範囲内で安定した推移を示しており、治験責任医師等により投与頻度の変更が可能と判断された患者については、下表のようにその時点の1回投与量の2倍量を開始投与量として、2週に1回投与から4週に1回投与への変更を可とした。ただし、投与日の患者の体重あたり3.0μg/kgを超えた投与量への変更是不可とした。

2週に1回投与時の投与量	4週に1回投与に変更する際の投与量
5μg	→ 10μg
10μg	→ 20μg
15μg	→ 30μg
20μg	→ 40μg
30μg	→ 60μg
40μg	→ 80μg
50μg	→ 100μg
60μg	→ 120μg
80μg	→ 160μg
100μg, 120μg	→ 180μg
140μg, 160μg, 180μg	→ 頻度変更不可

●HD患者：週1回から2週に1回投与への投与頻度変更基準を設けていたが、結果的に投与頻度を変更した患者は認められなかった。

評価項目：Hb濃度推移、目標Hb濃度維持割合、Hb濃度上昇速度(ESA未投与患者)、切替え後2週間のHb濃度変化量(EPO製剤投与患者)

結果：小児CKD患者の腎性貧血に対し、HD患者には週1回IV投与で、ND・PD患者には2週に1回IVまたはSC投与で、5～180μg投与した結果、適切なHb上昇による貧血改善が認められ目標Hb濃度で維持された。さらに、NDまたはPD患者では37.9%の患者が投与頻度を4週に1回に延長でき、目標Hb濃度で維持された。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

3.投与量調整(抜粋)

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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

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

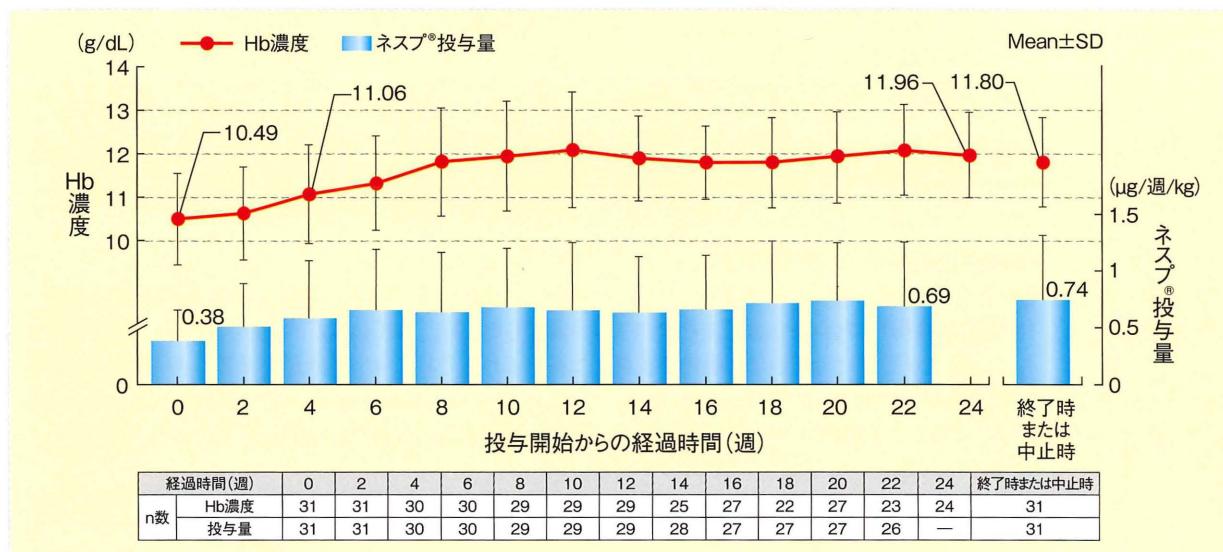
段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	50μg	60μg	80μg	100μg	120μg	140μg	160μg	180μg

有効性 (評価対象:31例 [ND16例、PD13例、HD2例])

小児の臨床成績の「投与量」データは週あたりの投与量を患者の体重で割った投与量($\mu\text{g}/\text{週}/\text{kg}$)で記しています。

ヘモグロビン濃度および投与量($\mu\text{g}/\text{週}/\text{kg}$)の推移

投与開始時のHb濃度は10.49g/dLであった。投与開始後4週には11.06g/dLと目標Hb濃度の下限である11.0g/dLを超える、その後も上昇し、8週以降は11.79～12.08g/dLの範囲で推移した。また、投与量は試験期間中を通して0.38～0.74 $\mu\text{g}/\text{週}/\text{kg}$ の範囲であった。



投与量は社内資料による

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

小児:通常、小児にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回0.33 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (最高20 μg)を静脈内投与する。

・維持用量

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

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

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

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

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

小児:通常、小児にはダルベボエチン 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

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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180 μg とする。

【用法及び用量に関する使用上の注意】(抜粋)

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。

3.投与量調整(抜粋)

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、增量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

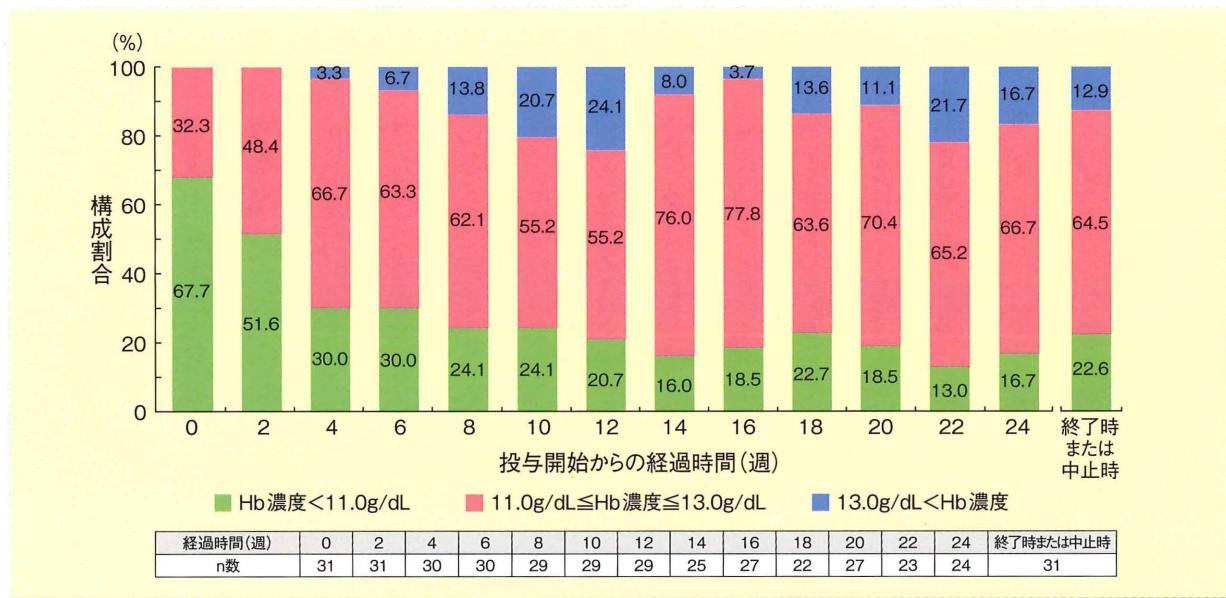
また、小児に対して1回3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超えて投与する場合、慎重に投与すること(小児に対して1回3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を超える使用経験はない)。

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

目標ヘモグロビン濃度維持割合

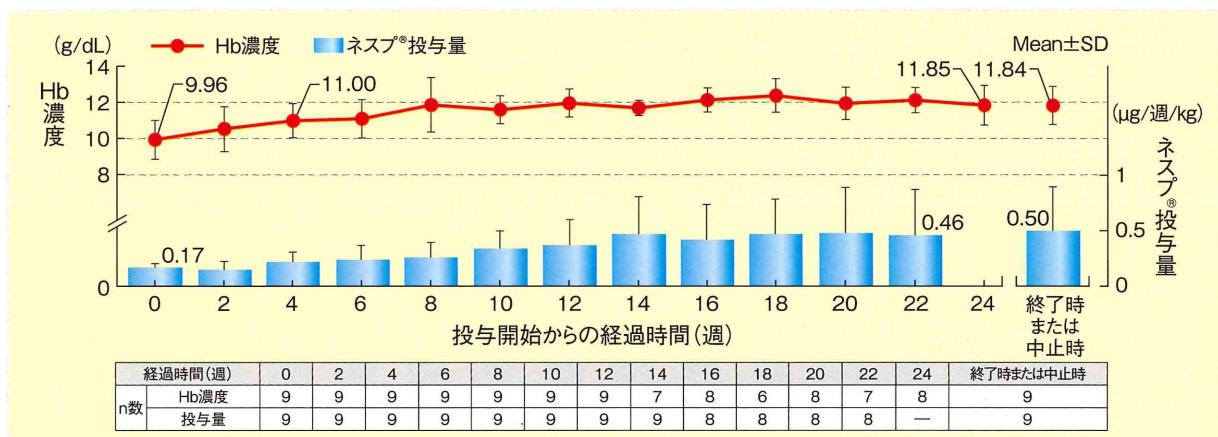
目標Hb濃度(11.0g/dL以上13.0g/dL以下)を維持している患者の構成割合は、投与開始時には31例中10例(32.3%)で、投与開始後上昇し、4週時点では66.7%となり、それ以降大きな変動はなく55.2~77.8%の範囲で推移した。



ESA未投与患者のヘモグロビン濃度および投与量(μg/週/kg)の推移

ESA未投与患者の投与開始時のHb濃度は9.96g/dLであった。投与開始後4週には11.00g/dLと目標Hb濃度の下限値を超えた。その後も上昇し、8週以降は11.60～12.38g/dLの範囲で推移した。

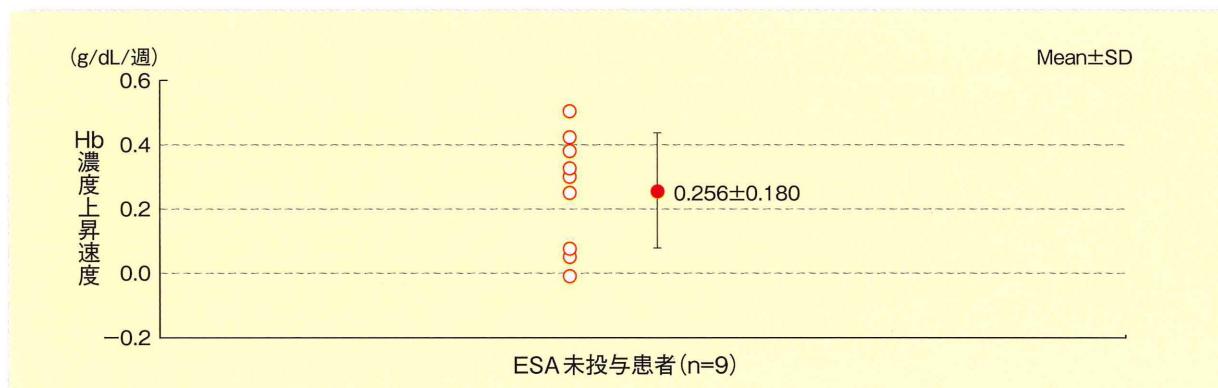
投与開始時の投与量は0.17μg/週/kgであった。その後、試験期間中を通して0.15～0.50μg/週/kgの範囲で推移した。



投与量は社内資料による

ESA未投与患者のヘモグロビン濃度上昇速度(g/dL/週)

投与開始日から投与後4週までのHb濃度上昇速度は0.256g/dL/週(95%CI: 0.118～0.394g/dL/週)であった。2008年版ガイドライン³⁾においては、週あたりのHb濃度上昇速度について、「0.5g/dL以内の上昇であれば問題ない」と解説されていることから、Hb濃度上昇速度は適切な貧血改善速度であると考えられた。



【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

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

・維持用量

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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。

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。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

小児:通常、小児にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回0.5μg/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

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

・維持用量

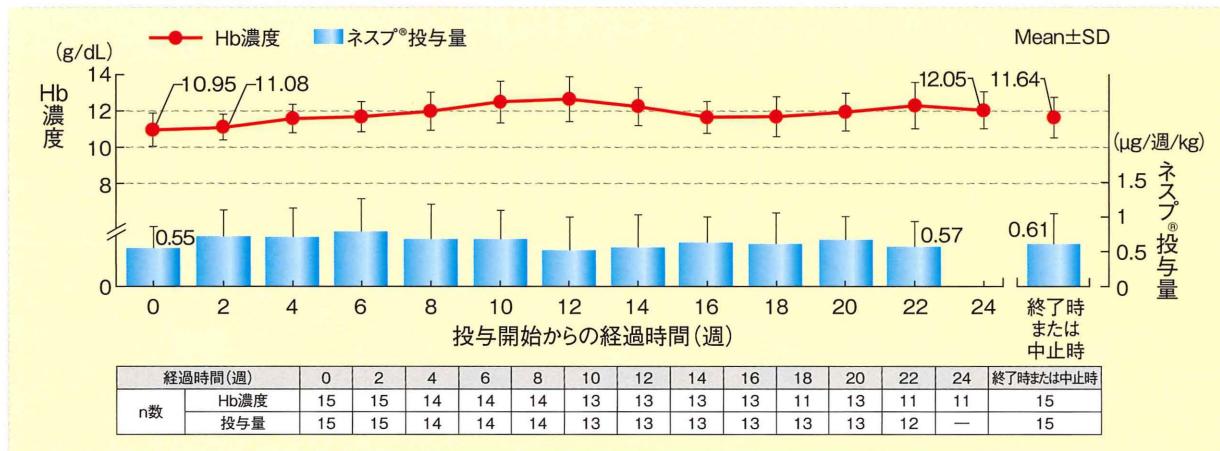
小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回5～120μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

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。

EPO製剤からの切替え患者のヘモグロビン濃度および投与量(μg/週/kg)の推移[ND・PD]

EPO製剤から本剤に切替えた患者の投与開始時のHb濃度は10.95g/dLであった。投与開始後2週には11.08g/dLと目標Hb濃度の下限値を超え、その後も上昇し、6週以降は11.64～12.67g/dLの範囲で推移した。

投与開始時の投与量は0.55μg/週/kgであった。その後、試験期間中を通して0.52～0.79μg/週/kgの範囲で推移した。



投与量は社内資料による

EPO製剤投与患者の切替え後2週間のヘモグロビン濃度変化量(g/dL/週)[ND・PD]

切替え後2週間のHb濃度変化量は0.068g/dL/週(95%CI:-0.071～0.207g/dL/週)であり、Hb濃度の急激な変動は認められなかった。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考すること。

2.切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

(1)エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

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

(2)エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者

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

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

3.投与量調整(抜粋)

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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

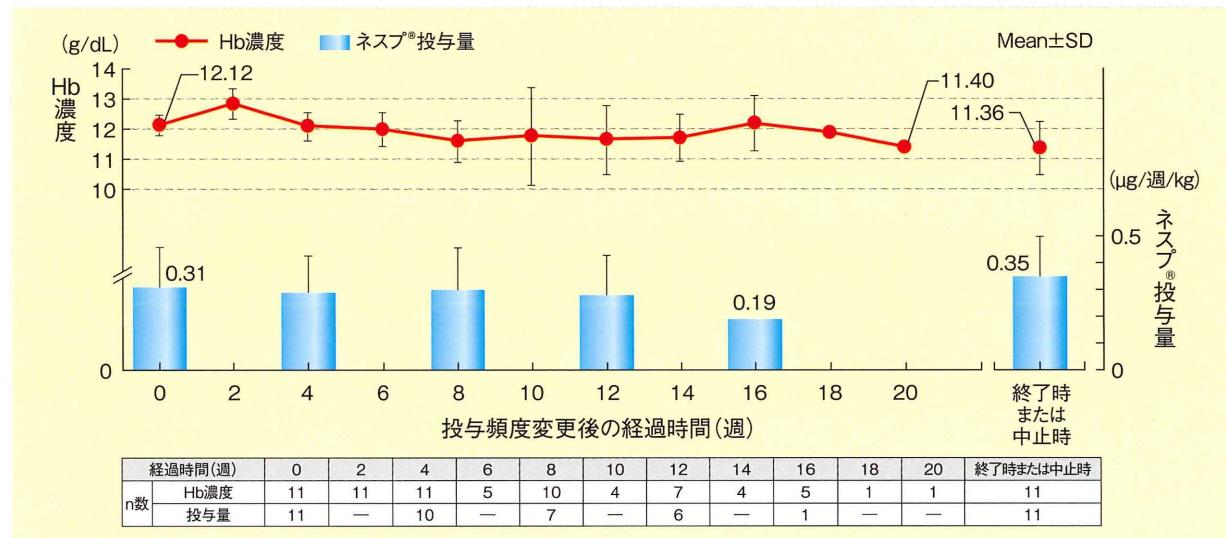
成人(静脈内投与時)及び小児(皮下又は静脈内投与時)の投与量調整表

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

重要な基本的注意は最新の製品の添付文書もしくは本資材の7～12頁をご参照ください。

4週に1回に投与頻度を変更した患者のヘモグロビン濃度および投与量(μg/週/kg)の推移[ND・PD]

2週に1回投与から4週に1回投与へと投与頻度を変更した患者の変更時Hb濃度は12.12g/dLであった。投与頻度変更後、Hb濃度に大きな変動は認められず、12g/dL前後(11.36~12.85g/dL)で推移した。また、投与頻度変更時の投与量は0.31μg/週/kgであり、その後も大きな変動は認められず、0.19~0.35μg/週/kgの範囲でほぼ一定に推移した。



投与量は社内資料による

【用法及び用量】(抜粋)
<血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

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0.33μg/kg(最高20μg)を静脈内投与する。

・維持用量

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。

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。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

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0.5μg/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

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10~60μgを皮下又は静脈内投与する。

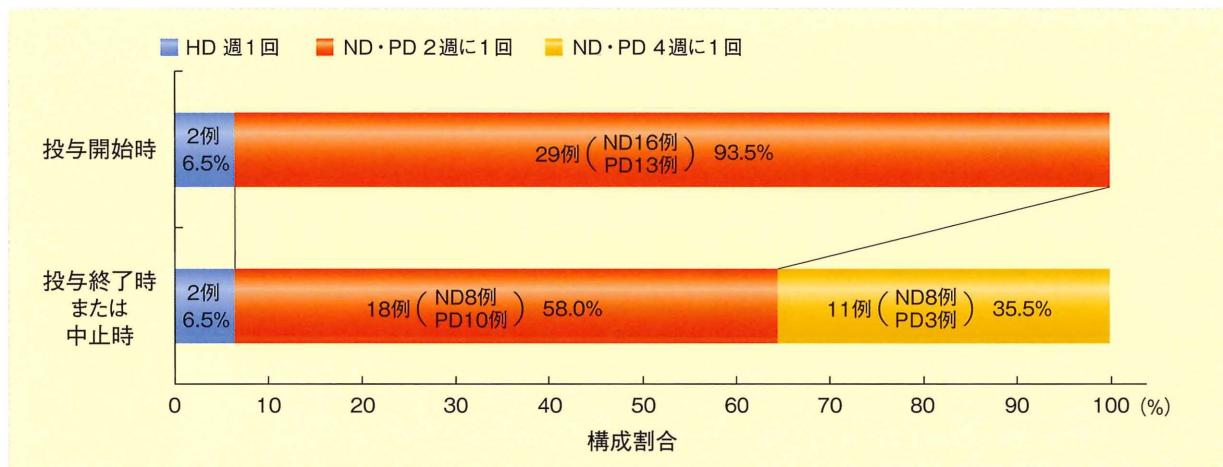
・維持用量

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。

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。

投与開始時および終了時の投与頻度の構成割合

評価対象31例のうち、週1回投与で開始したHD患者2例(6.5%)に投与頻度変更例はなかった。2週に1回投与で開始したND・PD患者は29例(93.5%) [ND患者16例(51.6%)・PD患者13例(41.9%)]であったが、投与終了時には11例(35.5%) [ND患者8例(25.8%)・PD患者3例(9.7%)]が4週に1回投与であった。



(社内資料)

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

3.投与量調整(抜粋)

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つた場合や、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、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

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

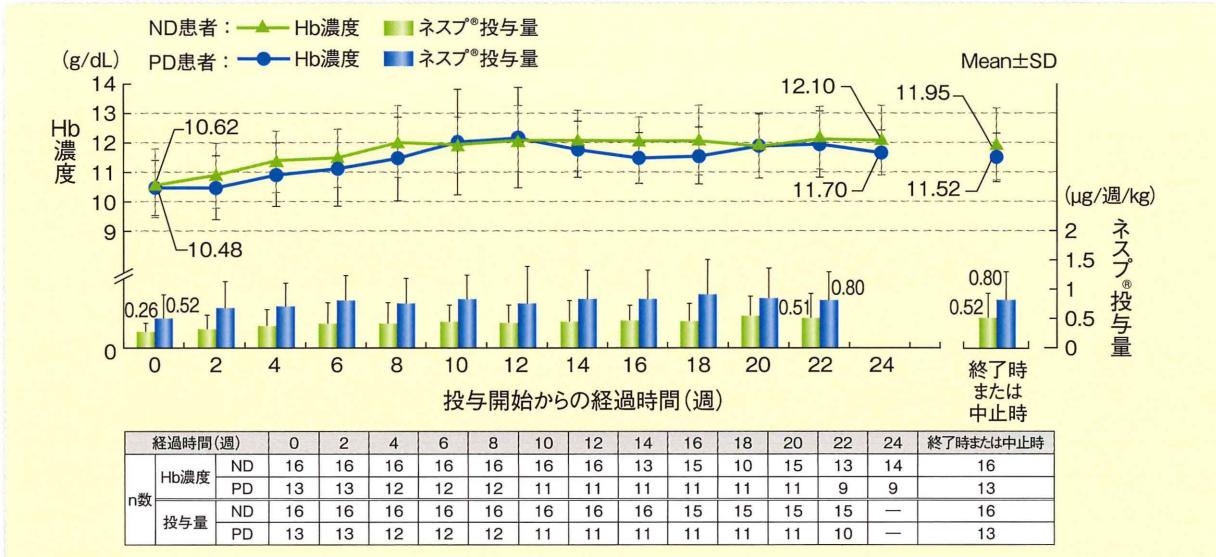
4.投与間隔変更時

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

(2)1回あたり180μg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。

透析の有無(NDとPD)で比較したヘモグロビン濃度および投与量(μg/週/kg)の推移[ND・PD]

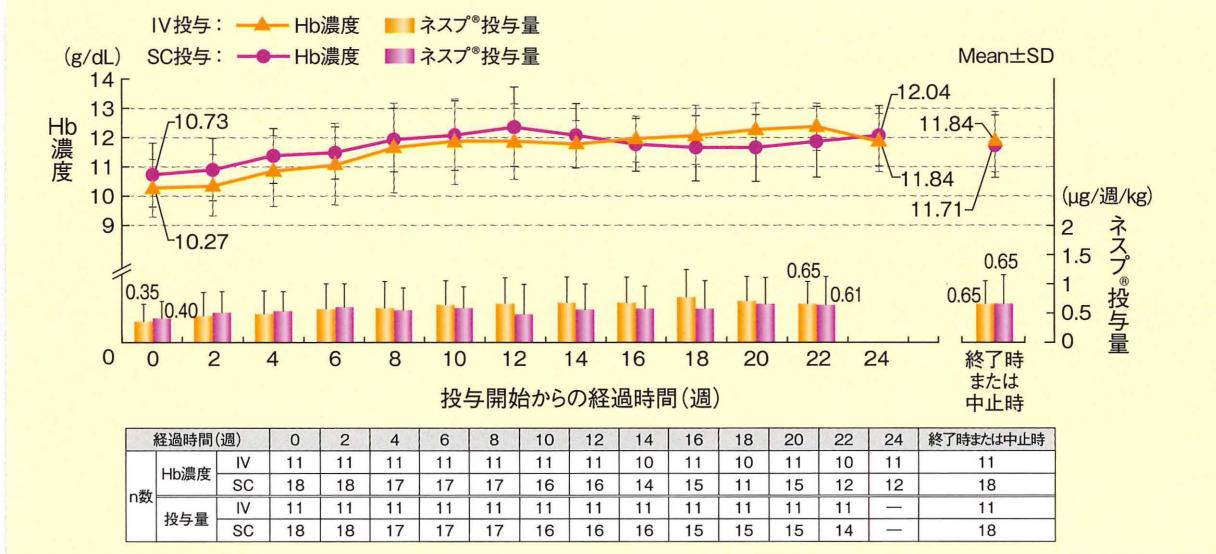
ND・PD患者において、Hb濃度推移および投与量に明らかな差はなかった。



投与量は社内資料による

投与経路で比較したヘモグロビン濃度および投与量(μg/週/kg)の推移[ND・PD]

ND・PD患者において、投与経路(IV・SC)の違いによるHb濃度推移および投与量に明らかな差はなかった。



投与量は社内資料による

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

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

・維持用量

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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。

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。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

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

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

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

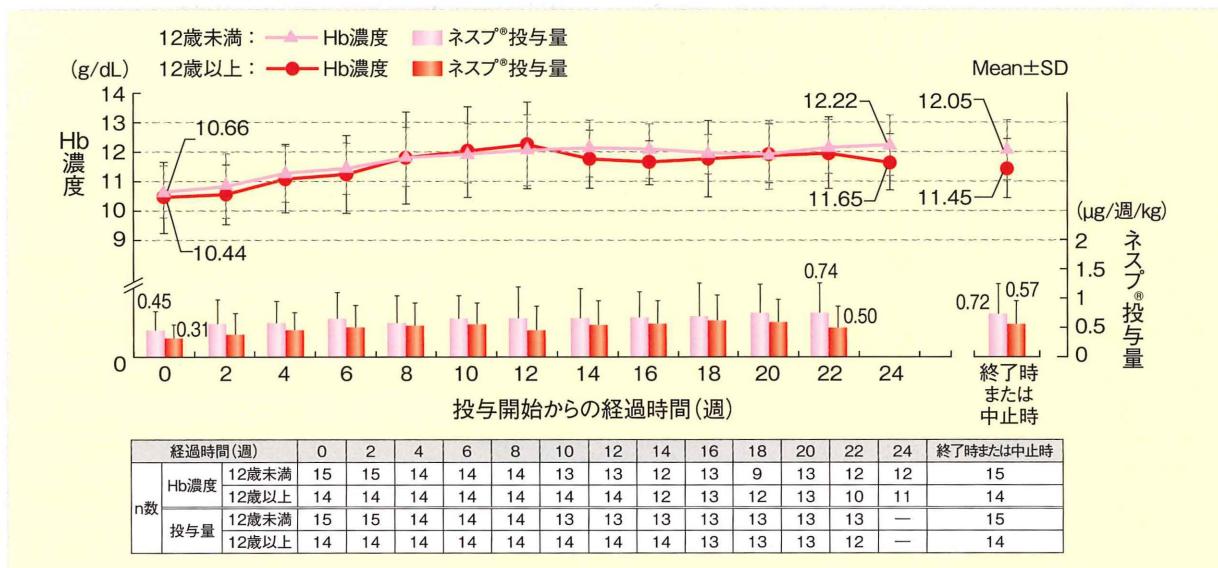
・維持用量

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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。

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。

年齢で比較したヘモグロビン濃度および投与量(μg/週/kg)の推移[ND・PD]

ND・PD患者において、年齢の違い(12歳未満、12歳以上)によるHb濃度推移および投与量に明らかな差はなかった。



投与量は社内資料による

安全性 (評価対象:31例 [ND16例、PD13例、HD2例])

本試験では副作用は認められなかった。

有害事象は、31例中27例(87.1%)に認められた。事象別では、「鼻咽頭炎」が13例(41.9%)と最も多く、次いで、「カテーテル留置部位感染」および「上気道の炎症」が各4例(12.9%)、「下痢」、「気管支炎」および「咽頭炎」が各3例(9.7%)、「便秘」、「インフルエンザ」、「医療機器関連感染」、「体液貯留」および「慢性腎不全」が各2例(6.5%)に認められた。

〈用法及び用量に関する使用上の注意〉(抜粋)

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。

3.投与量調整(抜粋)

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、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

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

重要な基本的注意は最新の製品の添付文書もしくは本資料の7~12頁をご参照ください。



副作用

副作用(臨床検査値異常を含む)⁴⁰⁾

(成人)国内臨床試験において、1,462例中471例(32.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は血圧上昇248例(17.0%)、シャント血栓・閉塞44例(3.0%)、頭痛28例(1.9%)、倦怠感20例(1.4%)であった。[ネスプ注射液承認時]^{*}
(小児)国内臨床試験において、31例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められなかった。[小児用法追加承認時]^{**}

重大な副作用は、脳梗塞(0.9%)、脳出血(0.1%)、肝機能障害・黄疸(0.1%)、高血圧性脳症(頻度不明)、ショック・アナフィラキシー(頻度不明)、赤芽球癆(頻度不明)、心筋梗塞・肺梗塞(頻度不明)である。

(成人)

試験・調査区分	承認時までの調査			
	保存期慢性腎臓病患者	腹膜透析患者	血液透析患者	合計
安全性評価対象例数	439	226	797	1,462
副作用発現症例数(%)	135(30.75)	56(24.77)	280(35.13)	471(32.21)
発現件数	205	88	492	785
分類 副作用名	副作用発現症例数(%)			
	保存期慢性腎臓病患者	腹膜透析患者	血液透析患者	合計
血液およびリンパ系障害	3(0.68)	—	14(1.75)	17(1.16)
鉄欠乏性貧血	—	—	12(1.50)	12(0.82)
血小板減少症	2(0.45)	—	—	2(0.13)
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	6(1.36)	2(0.88)	20(2.50)	28(1.91)
動悸	1(0.22)	1(0.44)	3(0.37)	5(0.34)
不整脈	—	—	4(0.50)	4(0.27)
狭心症	1(0.22)	—	2(0.25)	3(0.20)
心室性期外収縮	—	—	3(0.37)	3(0.20)
不安定狭心症	—	—	2(0.25)	2(0.13)
心房細動	—	1(0.44)	1(0.12)	2(0.13)
心拡大	2(0.45)	—	—	2(0.13)
心筋虚血	1(0.22)	—	1(0.12)	2(0.13)
心室細動	—	—	2(0.25)	2(0.13)
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)
うつ血性心不全	—	—	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(0.27)
感音性難聴	—	—	2(0.25)	2(0.13)
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(0.44)	1(0.12)	2(0.13)
続発性副甲状腺機能亢進症	—	1(0.44)	1(0.12)	2(0.13)
眼障害	3(0.68)	1(0.44)	13(1.63)	17(1.16)
硝子体出血	1(0.22)	—	4(0.50)	5(0.34)
結膜炎	1(0.22)	—	2(0.25)	3(0.20)
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	3(0.68)	3(1.32)	13(1.63)	19(1.29)
腹痛	1(0.22)	—	2(0.25)	3(0.20)
胃炎	1(0.22)	1(0.44)	1(0.12)	3(0.20)
嘔吐	—	—	3(0.37)	3(0.20)
十二指腸炎	—	—	2(0.25)	2(0.13)
下腹部痛	—	—	1(0.12)	1(0.06)

(成人)

分類 副作用名	副作用発現症例数(%)			
	保存期慢性腎臓病患者	腹膜透析患者	血液透析患者	合計
虚血性大腸炎	—	—	1(0.12)	1(0.06)
結腸ポリープ	—	—	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)
恶心	—	—	1(0.12)	1(0.06)
腹膜炎	—	1(0.44)	—	1(0.06)
逆流性食道炎	—	—	1(0.12)	1(0.06)
胃不快感	—	—	1(0.12)	1(0.06)
口内炎	—	—	1(0.12)	1(0.06)
全身障害および投与局所様態	7(1.59)	3(1.32)	25(3.13)	35(2.39)
倦怠感	2(0.45)	2(0.88)	16(2.00)	20(1.36)
胸部不快感	1(0.22)	1(0.44)	1(0.12)	3(0.20)
発熱	1(0.22)	—	2(0.25)	3(0.20)
異常感	—	—	2(0.25)	2(0.13)
浮腫	2(0.45)	—	—	2(0.13)
適用部位紅斑	1(0.22)	—	—	1(0.06)
胸痛	—	—	1(0.12)	1(0.06)
疲労	—	—	1(0.12)	1(0.06)
歩行障害	—	—	1(0.12)	1(0.06)
炎症	—	—	1(0.12)	1(0.06)
肝胆道系障害	4(0.91)	1(0.44)	6(0.75)	11(0.75)
肝機能異常	4(0.91)	1(0.44)	2(0.25)	7(0.47)
肝障害	—	—	2(0.25)	2(0.13)
胆囊ポリープ	—	—	2(0.25)	2(0.13)
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	—	1(0.44)	3(0.37)	4(0.27)
糖尿病性壞疽	—	—	2(0.25)	2(0.13)
慢性副鼻腔炎	—	1(0.44)	—	1(0.06)
単純ヘルペス	—	—	1(0.12)	1(0.06)
咽頭炎	—	1(0.44)	—	1(0.06)
傷害、中毒および処置合併症	2(0.45)	—	63(7.90)	65(4.44)
動静脈瘻部位合併症	—	—	31(3.88)	31(2.12)
動静脈瘻閉塞	2(0.45)	—	21(2.63)	23(1.57)
処置による低血圧	—	—	5(0.62)	5(0.34)
動静脈瘻血栓症	—	—	3(0.37)	3(0.20)
医療機器合併症	—	—	3(0.37)	3(0.20)
医療機器内血栓	—	—	3(0.37)	3(0.20)
挫傷	—	—	1(0.12)	1(0.06)
脳挫傷	—	—	1(0.12)	1(0.06)
臨床検査	76(17.31)	18(7.96)	78(9.78)	172(11.76)
血圧上昇	51(11.61)	5(2.21)	51(6.39)	107(7.31)
血中乳酸脱水素酵素增加	12(2.73)	3(1.32)	1(0.12)	16(1.09)
好酸球数増加	5(1.13)	2(0.88)	7(0.87)	14(0.95)
血中アルカリホスファターゼ増加	6(1.36)	—	2(0.25)	8(0.54)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3(0.68)	2(0.88)	2(0.25)	7(0.47)

(成人)

分類 副作用名	副作用発現症例数(%)			
	保存期慢性腎臓病患者	腹膜透析患者	血液透析患者	合計
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(0.22)	2(0.88)	2(0.25)	5(0.34)
血小板数減少	3(0.68)	2(0.88)	—	5(0.34)
アラニン・アミントランスフェラーゼ増加	1(0.22)	2(0.88)	1(0.12)	4(0.27)
リンパ球数減少	3(0.68)	1(0.44)	—	4(0.27)
ヘモグロビン減少	—	—	3(0.37)	3(0.20)
出血時間延長	—	—	2(0.25)	2(0.13)
血中鉄減少	—	—	2(0.25)	2(0.13)
血中尿酸增加	—	—	2(0.25)	2(0.13)
白血球数減少	2(0.45)	—	—	2(0.13)
白血球数増加	—	—	2(0.25)	2(0.13)
血中カルシウム減少	1(0.22)	—	—	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)
C-反応性蛋白増加	1(0.22)	—	—	1(0.06)
白血球百分率異常	—	—	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)
単球数増加	1(0.22)	—	—	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)
代謝および栄養障害	4(0.91)	1(0.44)	13(1.63)	18(1.23)
高カリウム血症	1(0.22)	—	4(0.50)	5(0.34)
痛風	1(0.22)	—	1(0.12)	2(0.13)
高リン酸塩血症	—	—	2(0.25)	2(0.13)
鉄欠乏	—	—	2(0.25)	2(0.13)
食欲減退	—	—	2(0.25)	2(0.13)
糖尿病	—	—	1(0.12)	1(0.06)
体液貯留	—	1(0.44)	—	1(0.06)
高コレステロール血症	1(0.22)	—	—	1(0.06)
高尿酸血症	—	—	1(0.12)	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	5(1.13)	2(0.88)	7(0.87)	14(0.95)
変形性脊椎炎	—	—	3(0.37)	3(0.20)
単関節炎	—	1(0.44)	1(0.12)	2(0.13)
筋骨格痛	1(0.22)	1(0.44)	—	2(0.13)
四肢痛	—	1(0.44)	1(0.12)	2(0.13)
筋力低下	1(0.22)	—	—	1(0.06)
筋痛	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	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(0.13)
脂肪腫	—	—	1(0.12)	1(0.06)
腎臓の良性新生物	—	—	1(0.12)	1(0.06)

(成人)

分類 副作用名	副作用発現症例数(%)			
	保存期慢性腎臓病患者	腹膜透析患者	血液透析患者	合計
神経系障害	16(3.64)	10(4.42)	32(4.01)	58(3.96)
頭痛	8(1.82)	3(1.32)	16(2.00)	27(1.84)
脳梗塞	2(0.45)	3(1.32)	7(0.87)	12(0.82)
浮動性めまい	1(0.22)	1(0.44)	2(0.25)	4(0.27)
体位性めまい	—	—	2(0.25)	2(0.13)
味覚異常	1(0.22)	1(0.44)	—	2(0.13)
頭部不快感	2(0.45)	—	—	2(0.13)
一過性脳虚血発作	1(0.22)	—	1(0.12)	2(0.13)
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)
末梢性ニューロパシー	—	1(0.44)	—	1(0.06)
錯覚	—	—	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	1(0.22)	1(0.44)	2(0.25)	4(0.27)
不眠症	1(0.22)	1(0.44)	—	2(0.13)
心臓神経症	—	—	1(0.12)	1(0.06)
気分変化	—	—	1(0.12)	1(0.06)
腎および尿路障害	8(1.82)	—	2(0.25)	10(0.68)
慢性腎不全	6(1.36)	—	—	6(0.41)
血尿	—	—	2(0.25)	2(0.13)
高窒素血症	1(0.22)	—	—	1(0.06)
蛋白尿	1(0.22)	—	—	1(0.06)
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	3(0.68)	1(0.44)	2(0.25)	6(0.41)
鼻出血	1(0.22)	—	1(0.12)	2(0.13)
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)
特発性器質化肺炎	1(0.22)	—	—	1(0.06)
皮膚および皮下組織障害	8(1.82)	5(2.21)	15(1.88)	28(1.91)
瘙痒症	4(0.91)	2(0.88)	7(0.87)	13(0.88)
発疹	2(0.45)	1(0.44)	2(0.25)	5(0.34)
湿疹	—	1(0.44)	2(0.25)	3(0.20)
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	29(6.60)	27(11.94)	91(11.41)	147(10.05)
高血圧	27(6.15)	27(11.94)	87(10.91)	141(9.64)
閉塞性動脈硬化症	1(0.22)	—	3(0.37)	4(0.27)
ほてり	2(0.45)	—	—	2(0.13)
四肢動脈血栓症	—	—	1(0.12)	1(0.06)
レイノー現象	—	—	1(0.12)	1(0.06)
血栓性靜脈炎	—	—	1(0.12)	1(0.06)
コントロール不良の血圧	—	—	1(0.12)	1(0.06)

副作用については、MedDRA/Jバージョン11.0基本語(PT)を使用して集計した。

[ネスプ®注射液承認時]*

(社内資料)

※2010年4月

※※2013年9月



血中濃度(成人)

1. 生物学的同等性試験⁴¹⁾

*旧製剤の液量を0.5mLに統一した製剤

**2010年6月薬価基準収載品

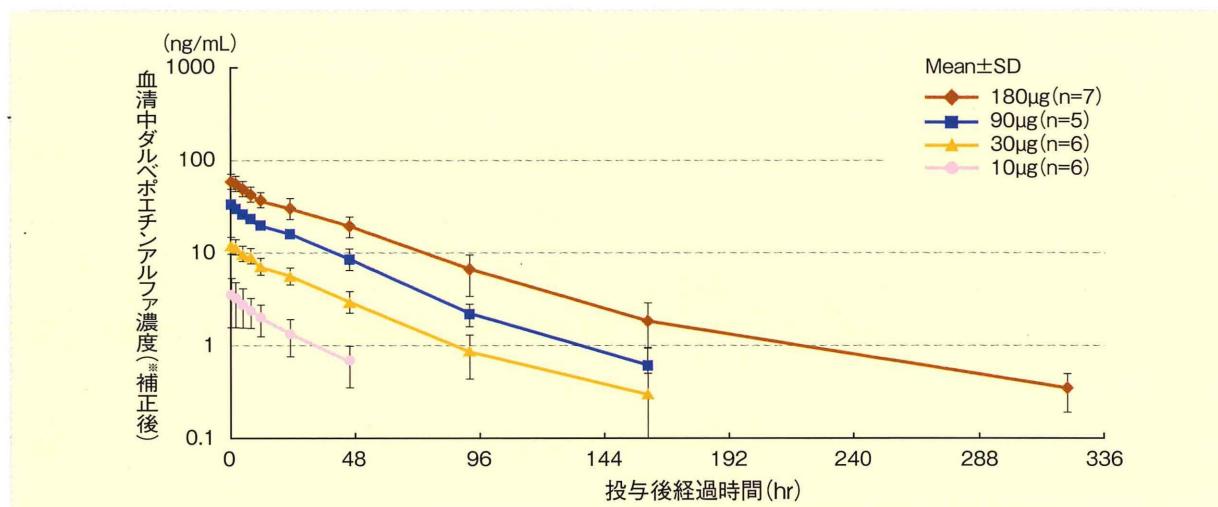
健康成人男性を対象に、新製剤*(試験製剤)と旧製剤**（標準製剤）の生物学的同等性および安全性を単回皮下(SC)投与にて検討した。試験デザインは2剤<試験製剤(360μg/1mL)60μgと標準製剤(120μg/1mL)60μg>II期非盲検クロスオーバー薬理試験とした。結果、両製剤は生物学的に同等であると示され、安全性にも特筆すべき問題は認められなかった。

2. 保存期慢性腎臓病患者

(1) 単回投与(静脈内投与)^{42,43)}

単回投与後の血清中濃度推移(IV投与)

ネスプ[®](10、30、90、180μg)をND患者に単回IV投与したところ、血清中濃度は投与量に依存して上昇した。



※補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチンアルファ相当濃度)を減じた濃度

薬物動態パラメータ

投与量	10μg	30μg	90μg	180μg
例数	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 _{0-∞} (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/body)	3,589±2,113	2,405±556	2,606±637	2,942±453
V _{ss} (mL/body)	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±SD

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

- 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30～120μg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30～120μgを皮下又は静脈内投与する。

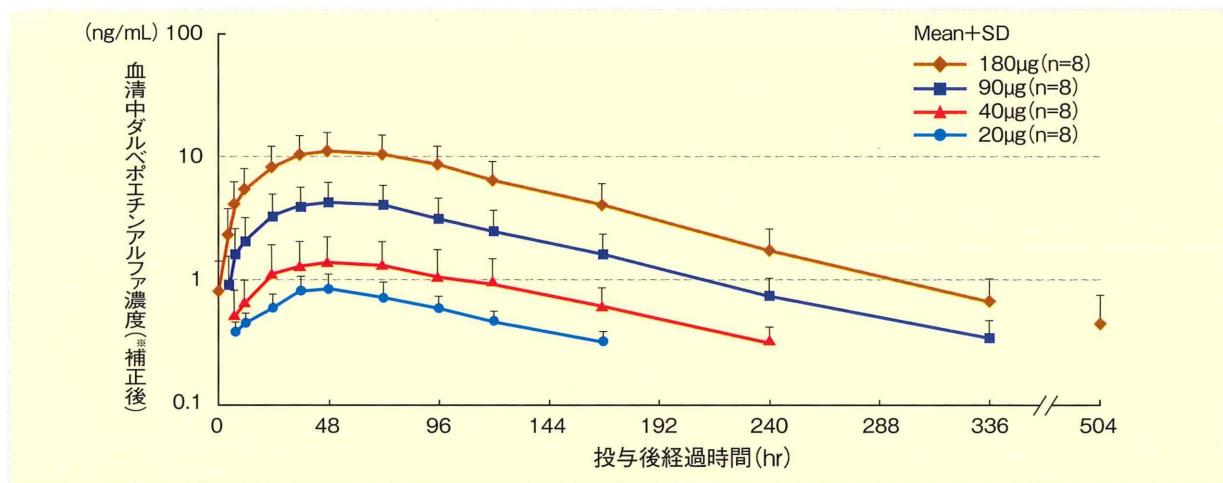
2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

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。

(2) 単回投与(皮下投与)^{44,45)}

単回投与後の血清中濃度推移(SC投与)

ネスプ®(20、40、90、180μg)をND患者に単回SC投与したところ、血清中濃度は投与量にはほぼ比例して上昇した。



※補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチンアルファ相当濃度)を減じた濃度

薬物動態パラメータ

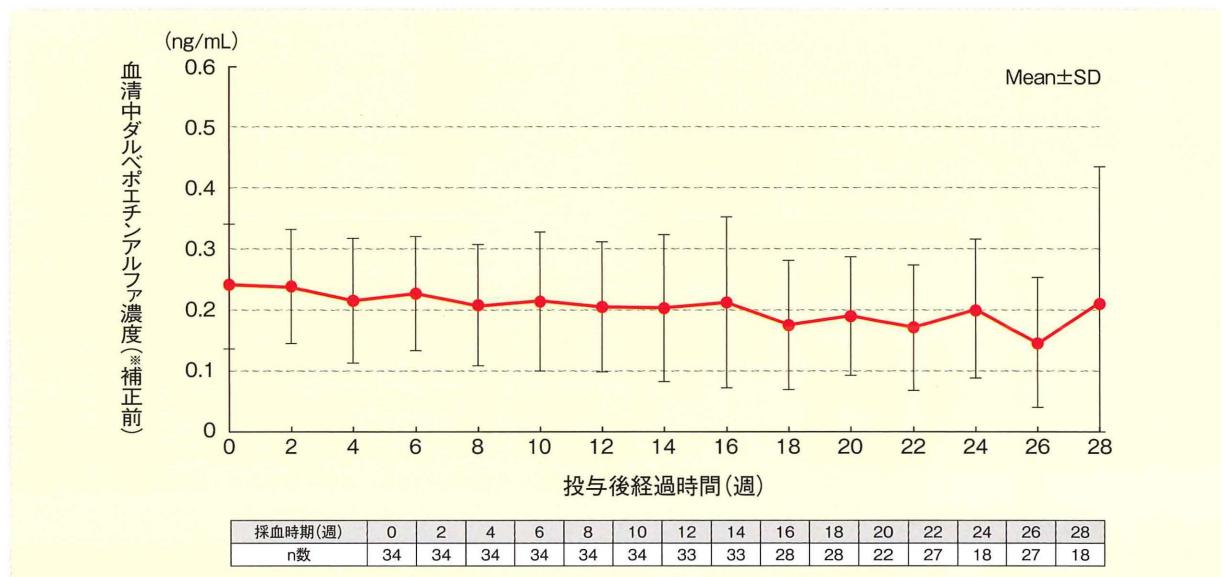
投与量	20μg	40μg	90μg	180μg
例数	8	8	8	8
t _{1/2} (hr)	95.61±31.13	98.28±26.86	77.09±34.30	82.80±16.27
C _{max} (ng/mL)	0.882±0.276	1.521±0.866	4.356±1.964	11.641±4.657
t _{max} (hr)	45.0±5.5	52.5±16.9	46.5±4.2	52.5±18.1
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	137.7±41.3	247.2±104.9	651.6±262.6	1,675.4±668.0

Mean±SD

(3) 反復投与(静脈内投与)^{26,27)}

反復投与後の血清中トラフ濃度推移(IV投与)

ND患者に目標Hb濃度(11.0～13.0g/dL)に保つようネスプ[®]を10～180μgの範囲で調整しながら反復IV投与した結果、血清中トラフ濃度に大きな変動は認められなかった。



※補正前：内因性EPOのダルベポエチンアルファ相当濃度を含む濃度

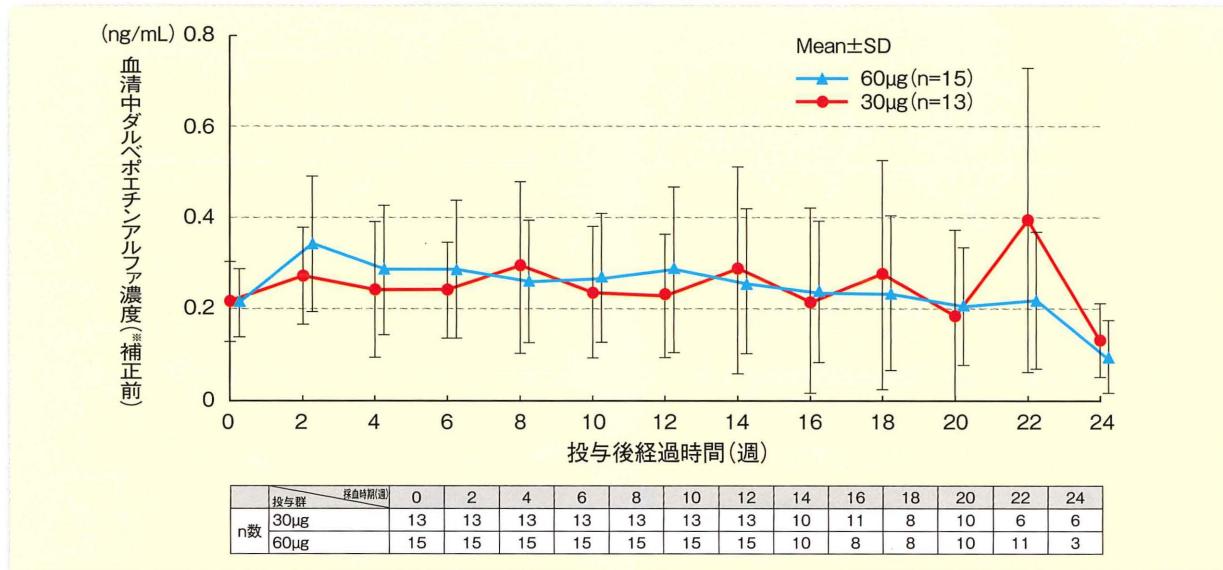
〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉(抜粋)

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。

(4) 反復投与(皮下投与)⁴⁷⁾

反復投与後の血清中トラフ濃度推移(SC投与)

ND患者をネスプ[®]30μg群、60μg群に無作為に割り付け、目標Hb濃度(11.0~12.0g/dL)に到達するまで用法および用量は変更せず、目標Hb濃度到達後は目標Hb濃度に保つようネスプ[®]を15~180μgの範囲で調整しながら反復SC投与した結果、血清中トラフ濃度に大きな変動は認められなかった。



※補正前：内因性EPOのダルベポエチナルファ相当濃度を含む濃度

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

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

・エリスロポエチナルファ(エポエチナルファ(遺伝子組換え)、エポエチナベータ(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ナルファ(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。

・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ナルファ(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。

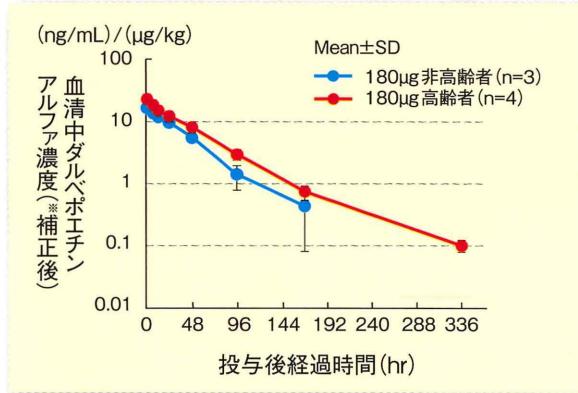
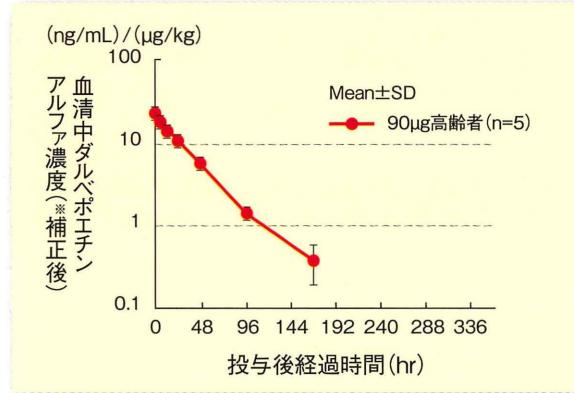
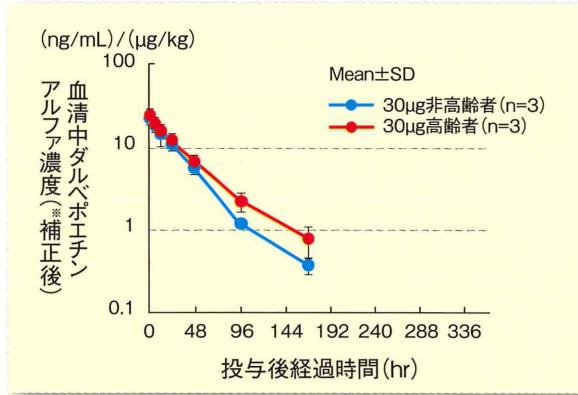
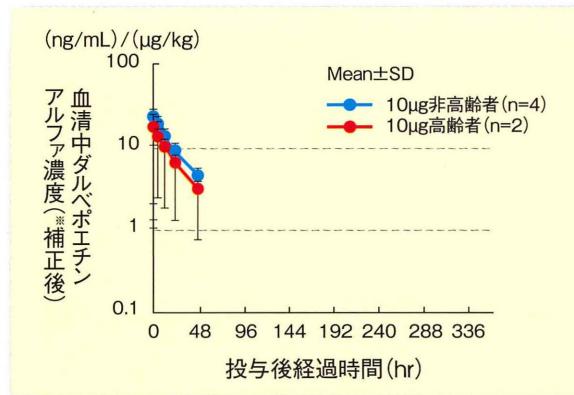
なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。



(5) 高齢者における薬物動態⁴⁸⁾

単回投与後の高齢者における体重あたりの投与量で補正した血清中濃度推移(IV投与)

ND患者を高齢者(65歳以上)および非高齢者(65歳未満)で分類してネスプ[®](10、30、90、180μg)を単回IV投与した結果、両群に大きな差は認められなかった。



※補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチンアルファ相当濃度)を減じた濃度

薬物動態パラメータ

投与量	10μg	30μg	90μg	180μg
例数(<65歳/≥65歳)	4/2	3/3	0/5	3/4
t _{1/2} (hr)	<65歳	24.55±4.76	31.74±1.79	—
	≥65歳	24.92±3.03	39.30±6.57	42.80±20.41
nAUC _{0~∞} [ng·hr/mL/(μg/kg)]	<65歳	639.5±152.5	719.1±103.7	—
	≥65歳	472.4±391.1	889.0±119.9	736.7±74.4
CL (mL/hr/kg)	<65歳	1.65±0.47	1.41±0.19	—
	≥65歳	3.22±2.67	1.14±0.14	1.37±0.16
V ₀ (mL/kg)	<65歳	47±17	41±8	—
	≥65歳	101±95	43±9	45±9
V _{ss} (mL/kg)	<65歳	54±10	53±9	—
	≥65歳	107±84	56±9	61±15
MRT (hr)	<65歳	33.7±5.6	37.9±1.3	—
	≥65歳	33.9±1.8	49.4±8.3	44.9±10.6

nAUC : 体重あたりの投与量により補正したAUC

Mean±SD

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者 及び 保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・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30～120μgを皮下又は静脈内投与する。

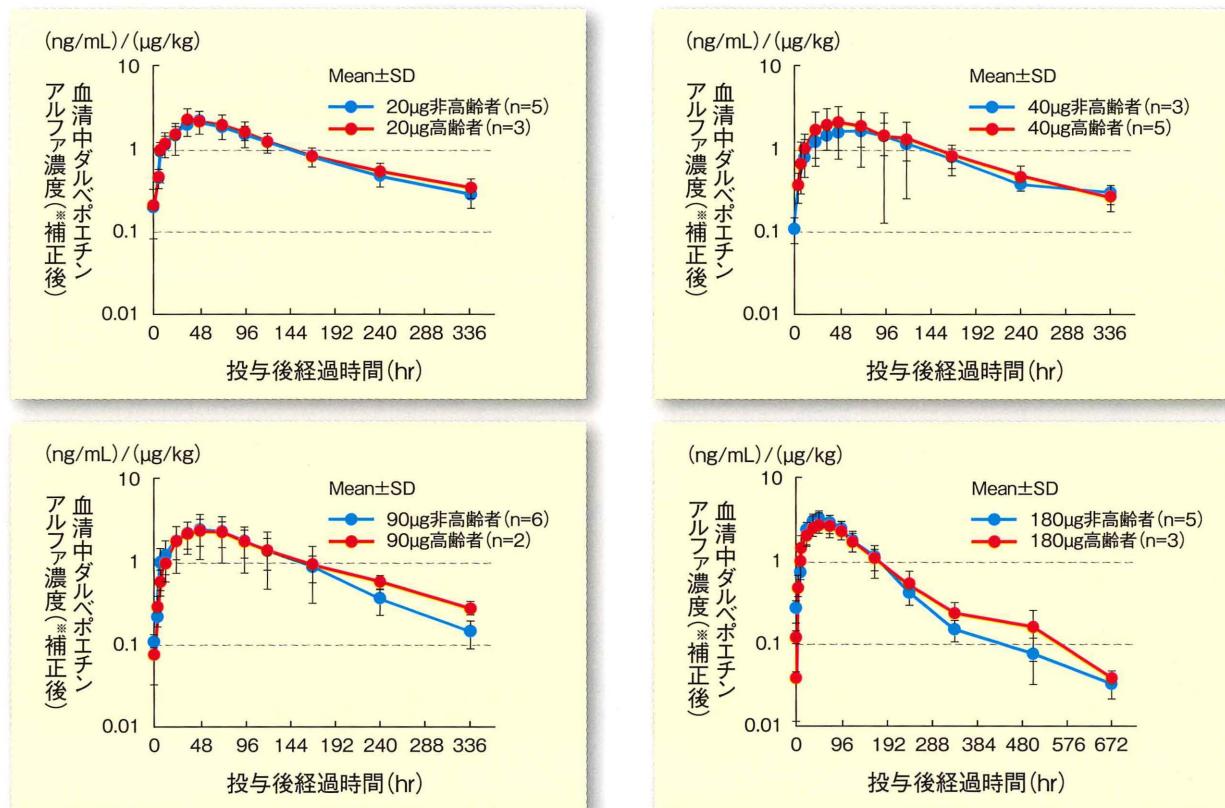
・維持用量

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30～120μg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。

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。

単回投与後の高齢者における体重あたりの投与量で補正した血清中濃度推移(SC投与)

ND患者を高齢者(65歳以上)および非高齢者(65歳未満)で分類してネスプ®(20、40、90、180μg)を単回SC投与した結果、両群に大きな差は認められなかった。



*補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチナルファ相当濃度)を減じた濃度

薬物動態パラメータ

投与量		20μg	40μg	90μg	180μg
例数(<65歳/≥65歳)		5/3	3/5	6/2	5/3
nC _{max} [ng/mL / (μg/kg)]	<65歳	2.159±0.539	1.669±0.936	2.329±0.803	3.188±0.771
	≥65歳	2.269±0.711	2.084±0.992	2.334±1.254	2.741±0.510
t _{max} (hr)	<65歳	45.6±5.3	52.0±18.3	48.0±0.0	55.2±23.4
	≥65歳	44.0±6.9	52.8±18.2	42.0±8.5	48.0±0.0
t _{1/2} (hr)	<65歳	88.11±24.34	107.27±40.18	64.84±18.78	82.33±20.34
	≥65歳	108.13±42.79	92.88±18.93	113.83±53.62	83.64±9.85
nAUC _{0-∞} [ng·hr/mL / (μg/kg)]	<65歳	333.9±51.8	292.2±117.1	338.7±105.1	438.6±103.2
	≥65歳	358.7±122.0	329.6±116.4	385.7±159.2	430.2±106.7
CL/F (mL/hr/kg)	<65歳	3.06±0.56	3.78±1.36	3.17±0.87	2.38±0.53
	≥65歳	3.08±1.30	3.41±1.40	2.83±1.17	2.42±0.61
Vz/F (mL/kg)	<65歳	383±88	599±307	305±139	277±68
	≥65歳	445±116	472±240	511±411	298±110
MRT (hr)	<65歳	145.7±33.3	176.6±63.3	120.9±20.6	118.4±15.1
	≥65歳	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}

nAUC: 体重あたりの投与量により補正したAUC

Mean±SD

【使用上の注意】(抜粋)

4.高齢者への投与

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

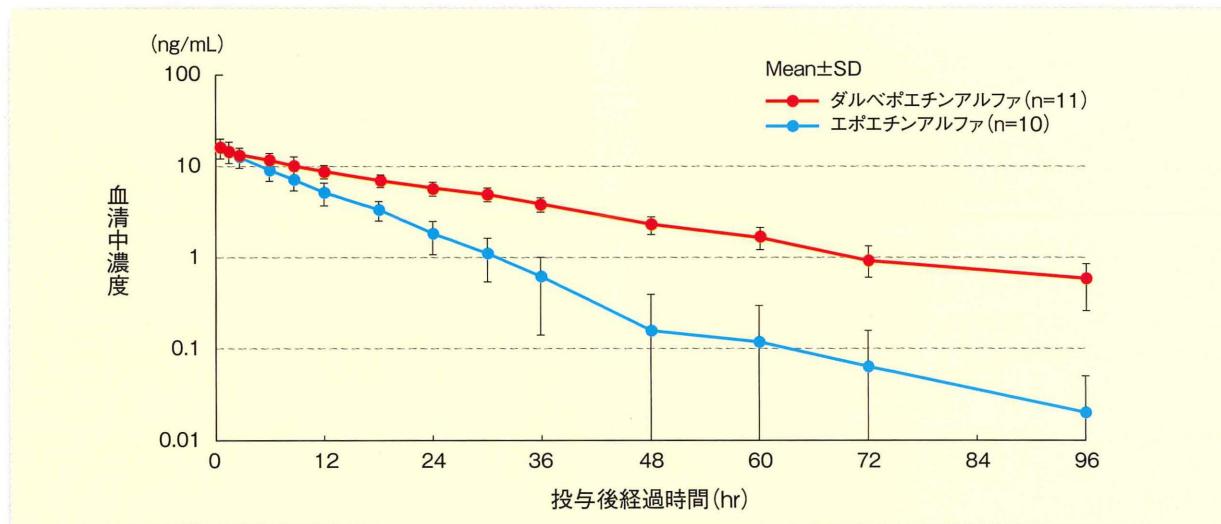


3. 腹膜透析患者

(1) 単回投与(静脈内投与)^{49,50)}

単回投与後の血清中濃度推移(IV投与)(海外データ)

ダルベボエチンアルファ(0.5μg/kg)、エポエチンアルファ(100IU/kg)をPD患者に単回IV投与したところ、投与直後の血清中濃度はほぼ同様であったが、ダルベボエチンアルファの血清中濃度の消失はエポエチンアルファよりも緩徐であった。



薬物動態パラメータ

薬剤	ダルベボエチンアルファ	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±SE

【用法及び用量】(抜粋)

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

成人:通常、成人にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回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、成人にはダルベボエチン 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。

・維持用量

成人:貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベボエチン 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。

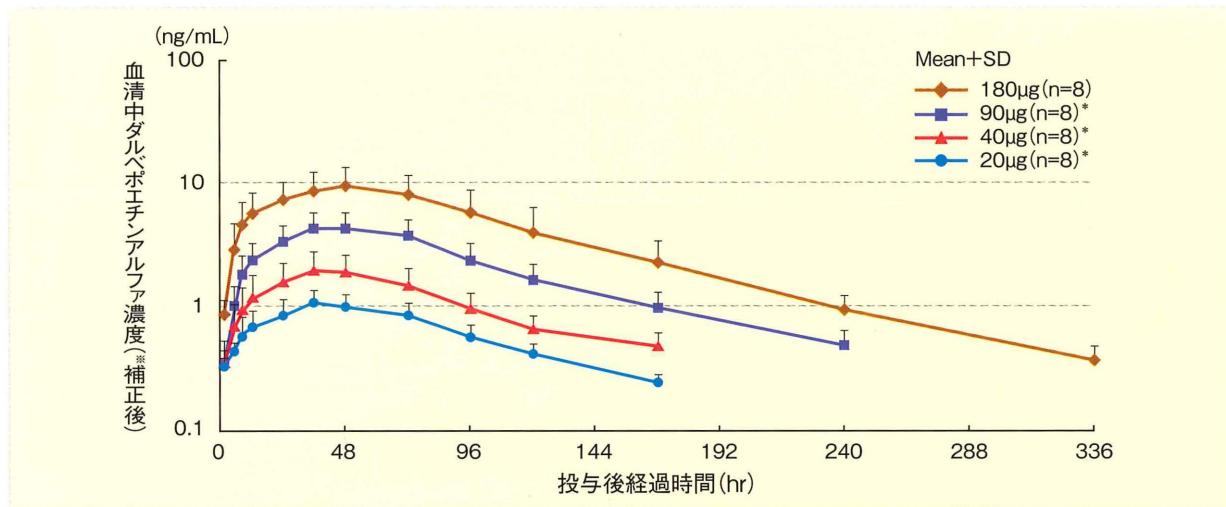
2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60~180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

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。

(2) 単回投与(皮下投与)^{44,46)}

単回投与後の血清中濃度推移(SC投与)

ネスプ®(20、40、90、180μg)をPD患者に単回SC投与したところ、血清中濃度は投与量にはほぼ比例して增加了。



*20μg群の投与5時間後および投与168時間後、40μg群の投与5時間後および投与168時間後、90μg群の投与36時間後および投与240時間後は、各群7例
※補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチナルファ相当濃度)を減じた濃度

薬物動態パラメータ

投与量	20μg	40μg	90μg	180μg
例数	8	8	8	8
t _{1/2} (hr)	61.9±21.8	79.7±34.8	66.4±17.7	76.9±25.0
C _{max} (ng/mL)	1.085±0.281	1.974±0.791	4.361±1.410	9.357±3.725
t _{max} (hr)	40.5±6.2	40.5±6.2	46.5±11.9	45.0±5.6
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	122.3±23.2	230.0±87.5	500.9±158.1	1,133.5±393.9

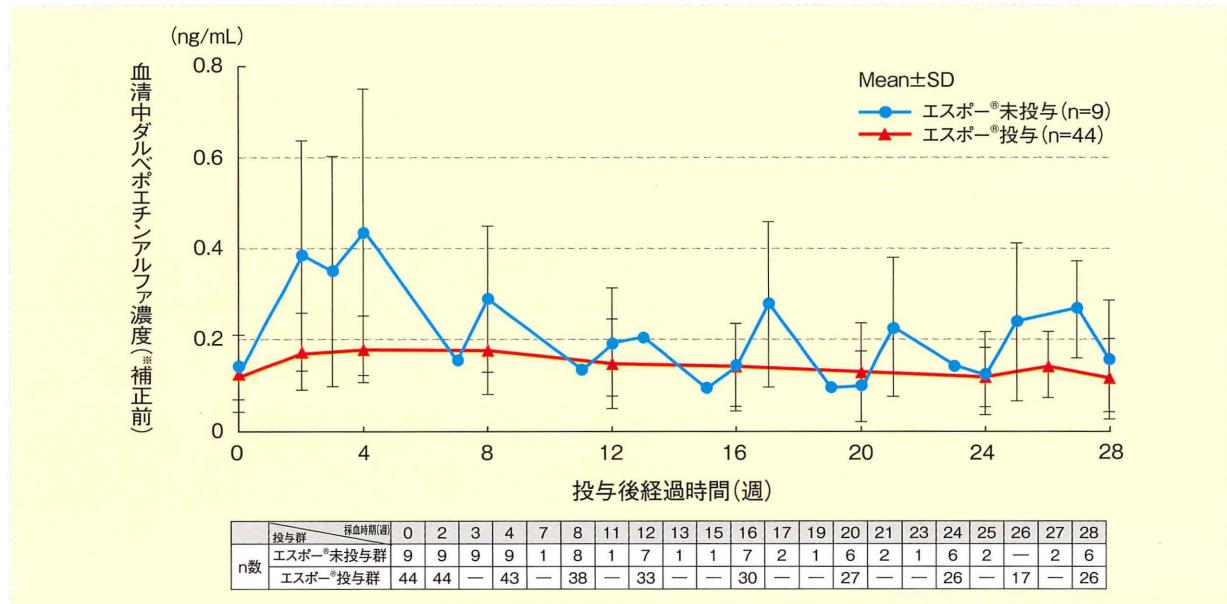
Mean±SD



(3) 反復投与(静脈内投与)⁵¹⁾

反復投与後の血清中トラフ濃度推移(IV投与)

PD患者53例(エスボーリ[®]未投与群9例、エスボーリ[®]投与群44例)を対象に治療Hb濃度を10.0~13.0g/dLとし、可能な限り目標Hb濃度(11.0~12.0g/dL)に保つようネスプ[®]を10~180μgの範囲で調整しながら反復IV投与した結果、エスボーリ[®]未投与群、エスボーリ[®]投与群いずれも血清中トラフ濃度に大きな変動は認められなかった。

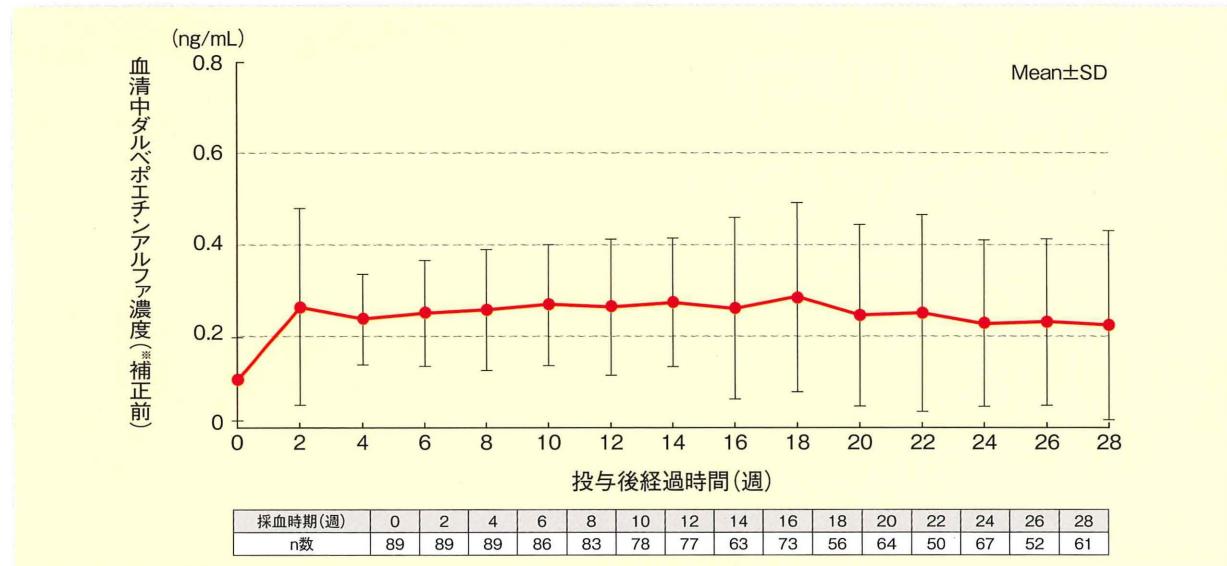


(4) 反復投与(皮下投与)²³⁾

※補正前：内因性EPOのダルベポエチナルファ相当濃度を含む濃度

反復投与後の血清中トラフ濃度推移(SC投与)

PD患者に目標Hb濃度(11.0~13.0g/dL)に保つようネスプ[®]を60~180μgの範囲で調整しながら反復SC投与した結果、血清中トラフ濃度に大きな変動は認められなかった。



※補正前：内因性EPOのダルベポエチナルファ相当濃度を含む濃度

【使用上の注意】(抜粋)

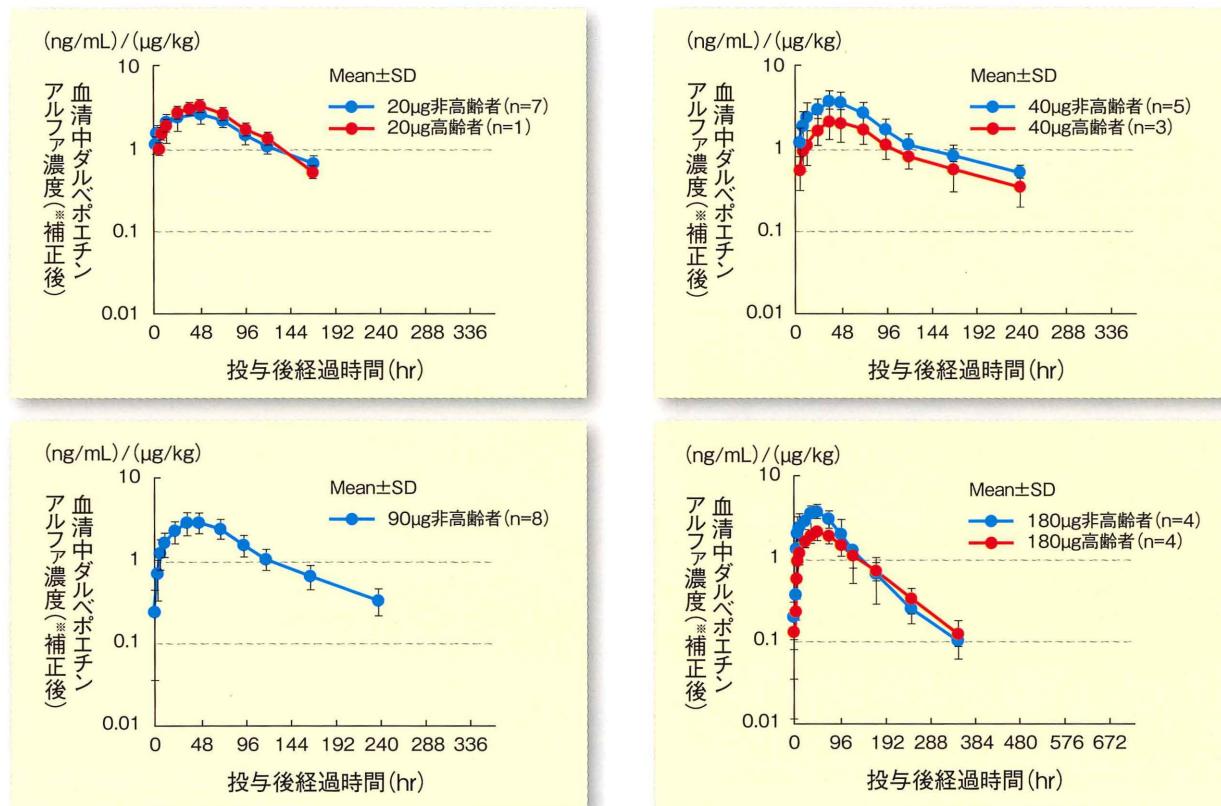
4.高齢者への投与

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

(5) 高齢者における薬物動態⁴⁸⁾

単回投与後の高齢者における体重あたりの投与量で補正した血清中濃度推移(SC投与)

PD患者を高齢者(65歳以上)および非高齢者(65歳未満)で分類してネスプ®(20、40、90、180μg)を単回SC投与した結果、両群に大きな差は認められなかった。



*補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチンアルファ相当濃度)を減じた濃度

薬物動態パラメータ

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

【用法及び用量】(抜粋)

＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞(抜粋)

・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30μgを皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン[エボエチンアルファ(遺伝子組換え)、エボエチンベータ(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30～120μg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30～120μg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。

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。

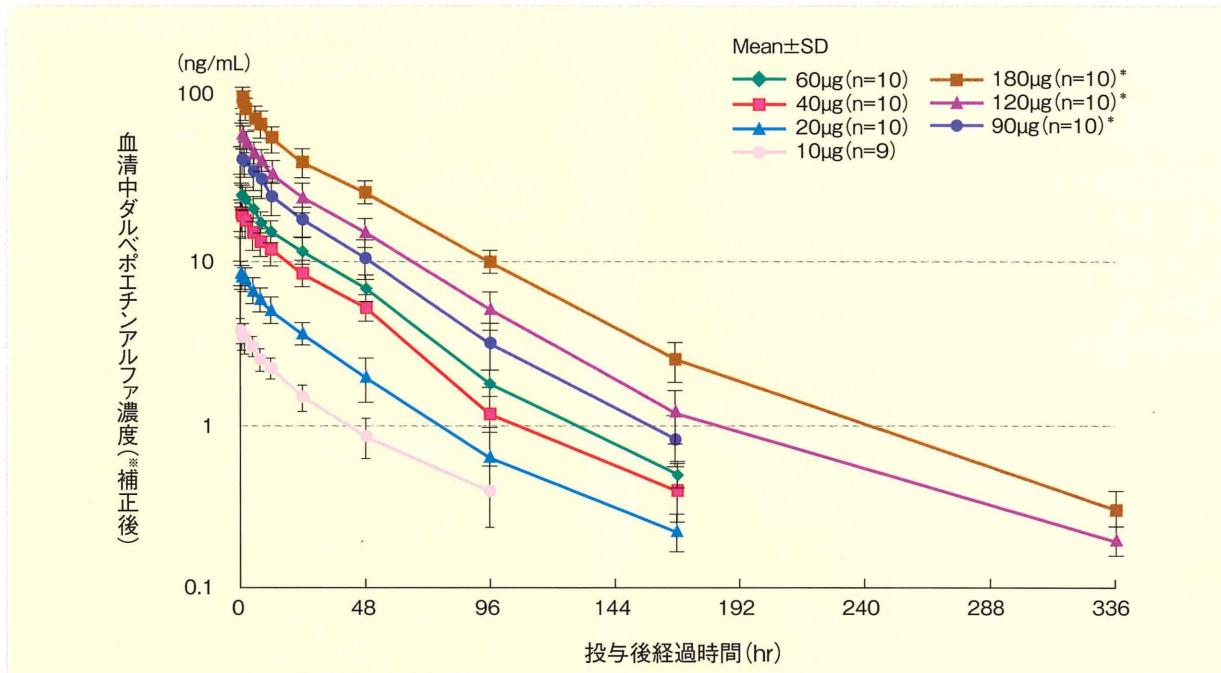


4. 血液透析患者

(1) 単回投与(静脈内投与)^{52~54)}

単回投与後の血清中濃度推移(10~180μg)(IV投与)

ネスプ[®](10、20、40、60、90、120、180μg)をHD患者に単回IV投与したところ、血清中濃度は投与量に比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。



*90、120、180μgは個体内逐次增量法で同一患者に実施した。

※補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチンアルファ相当濃度)を減じた濃度^{39,40)}

薬物動態パラメータ

投与量	10μg	20μg	40μg	60μg
例数	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 _d (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

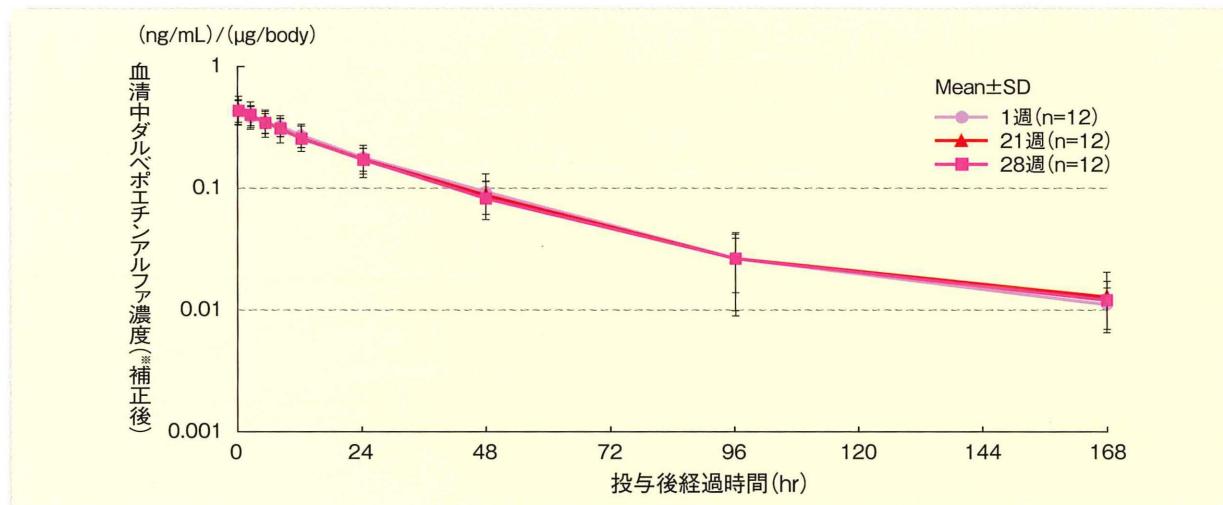
投与量	90μg	120μg	180μg
例数	10*	10*	10*
t _{1/2} (hr)	45.37±13.23	48.67±10.02	47.02±6.31
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	1,465.9±335.4	2,075.2±419.9	3,540.9±694.2
CL(mL/hr/body)	64.07±13.22	59.85±11.33	52.69±10.83
V _d (mL/body)	2,061±464	1,930±366	1,827±328
V _{ss} (mL/body)	2,947±623	2,962±560	2,785±545
MRT(hr)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

*同一患者
Mean±SD

(2) 反復投与(静脈内投与)⁵⁵⁾

反復投与後の血清中濃度推移(IV投与)

HD患者に目標Hb濃度(9.0~12.0g/dL)かつネスプ[®]投与開始前4週間のベースライン期間中の平均Hb濃度から±1g/dLに保つようネスプ[®]を10~60μgの範囲で調整しながら反復IV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。



※補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチンアルファ相当濃度)を減じた濃度

薬物動態パラメータ

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

1週のAUCはAUC_{0-∞}、21および28週のAUCはAUC_{0-t}をそれぞれ示した。
nAUC: 投与量により補正したAUC

Mean±SD

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・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20μg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15~60μg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15~60μg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。

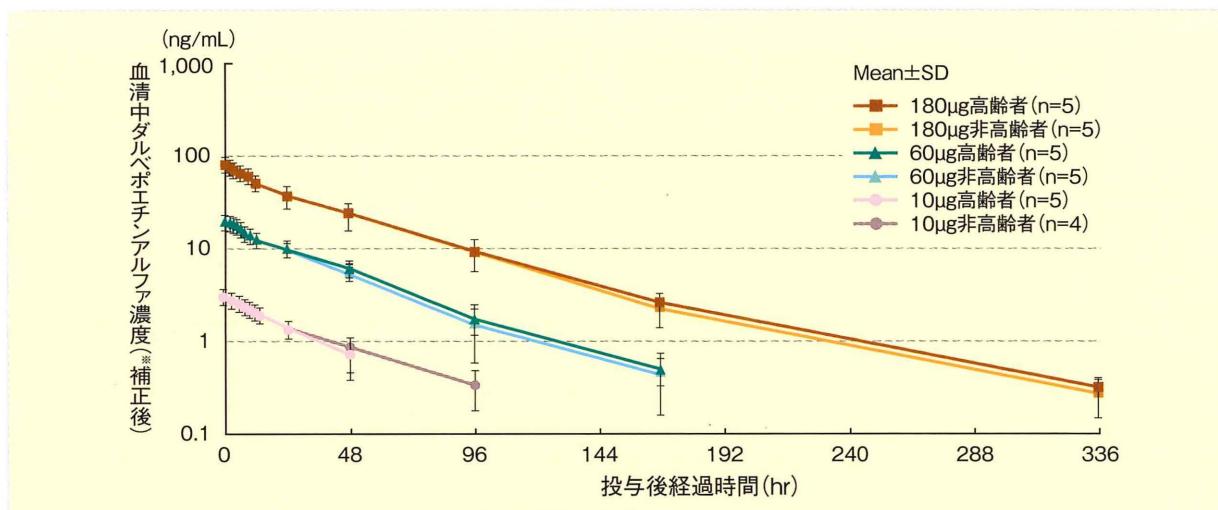
なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。



(3) 高齢者における薬物動態⁵⁶⁾

単回投与後の高齢者および非高齢者における血清中濃度推移(IV投与)

HD患者を高齢者(65歳以上)および非高齢者(65歳未満)で分類して、ネスプ[®](10、60、180μg)を単回IV投与した結果、両群に大きな差は認められなかった。



※補正後：投与前濃度(内因性EPOのダルベポエチナルファ相当濃度)を減じた濃度

薬物動態パラメータ

投与量	10μg	60μg	180μg
例数(<65歳/≥65歳)	4/5	5/5	5/5
t _{1/2} (hr)	<65歳	41.37±16.04	32.77±4.22
	≥65歳	36.37±21.82	32.39±6.79
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	<65歳	131.6±44.0	845.0±112.8
	≥65歳	120.0±39.4	3,448.8±1002.6
CL(mL/hr/body)	<65歳	83.16±29.03	72.05±9.83
	≥65歳	90.95±30.64	78.30±14.77
V _{ss} (mL/body)	<65歳	4,188±550	3,162±613
	≥65歳	3,795±1027	3,205±642

Mean±SD

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・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20μg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15～60μg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15～60μg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。

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。

【使用上の注意】(抜粋)

4. 高齢者への投与

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



血中濃度(小児)

1. 単回投与

(1) 小児慢性腎臓病患者を対象とした単回投与試験⁵⁷⁾

対 象：腎性貧血を合併している小児CKD患者15例*(ND患者2例、PD患者11例、HD患者2例)

*平均年齢±SD:10.1±6.5歳 平均体重±SD:26.6±15.1kg

投 与 方 法：下表に従い、投与日の患者の体重別に投与量を決定し、NDおよびPD患者ではIVまたはSCで単回投与、HD患者ではIVで単回投与した。

体重	投与量	
	NDおよびPD患者〈IVまたはSC〉	HD患者〈IV〉
20kg未満	5μg	
20kg以上30kg未満	10μg	5μg
30kg以上40kg未満	15μg	10μg
40kg以上60kg未満	20μg	15μg
60kg以上	30μg	20μg

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

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

・維持用量

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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。

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。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

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

・エリスロエチン[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

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

・維持用量

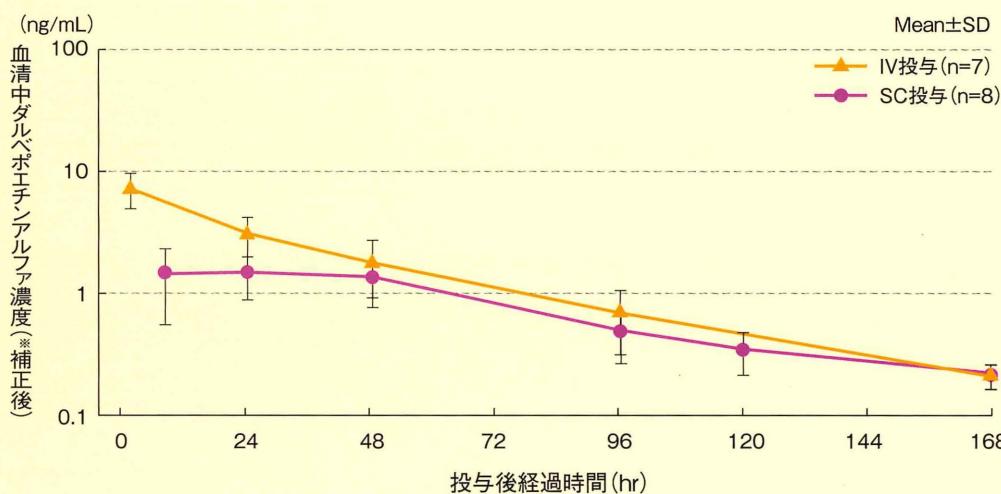
小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回5~120μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10~180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

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。

単回投与時の投与経路別の血清中濃度推移

IV投与患者7例[PD患者5例(5μg:2例、15μg:2例、20μg:1例)、HD患者2例(5μg:1例、15μg:1例)]において、 $t_{1/2}$ は26.25±9.14時間、 $AUC_{0-\infty}$ は263.7±118.2ng·hr/mL、CLは1.77±0.74mL/hr/kg、 V_{ss} は50.7±9.3 mL/kgであった。

SC投与患者8例[ND患者2例(15μg:1例、20μg:1例)、PD患者6例(5μg:4例、15μg:2例)]において、 $t_{1/2}$ は46.73±19.74時間、 C_{max} は1.704±0.755ng/mL、 t_{max} は24.47±19.72時間、 $AUC_{0-\infty}$ は141.1±33.4ng·hr/mLであった。



※補正後：投与前濃度（内因性EPOのダルベボエチンアルファ相当濃度）を減じた濃度

単回IV投与時の薬物動態パラメータ

患者数	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
7例(PD:5例、HD:2例)	26.25±9.14	263.7±118.2	1.77±0.74	50.7±9.3
Mean±SD				

単回SC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)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
8例(ND:2例、PD:6例)	46.73±19.74	1.704±0.755	24.47±19.72	141.1±33.4
Mean±SD				



2. 反復投与

(1) 小児慢性腎臓病患者を対象とした一般臨床試験^{38,39) 注)}

注) 本試験に関する詳細は57~58頁をご参照ください。

反復投与時の血清中トラフ濃度の変動

小児CKD患者31例に5~180μgを24週反復IVまたはSC投与した際の血清中トラフ濃度(補正前)には顕著な変動は認められなかった。

【用法及び用量】(抜粋)

<血液透析患者>(抜粋)

・初回用量

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

・維持用量

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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。

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。

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>(抜粋)

・初回用量

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

・エリスロボエチン[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

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

・維持用量

小児:貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベボエチン 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。

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。

【用法及び用量に関する使用上の注意】(抜粋)

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。

3. 投与量調整(抜粋)

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、增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3μg/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3μg/kgを超える使用経験はない)。

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

分 布

分 布

(1) 分布容積⁴²⁾

保存期慢性腎臓病患者にダルベポエチナルファ(10、30、90、180μg)を単回静脈内(IV)投与したときの投与直後における分布容積(V_0)は、それぞれ3,589、2,405、2,606、2,942mL/bodyであり、定常状態における分布容積(V_{ss})は、3,954、3,109、3,537、3,803mL/bodyであった。 V_0 はほぼ血漿に限定されているものと考えられ、 V_{ss} は血液相当量以下の値であることから、定常状態においてもダルベポエチナルファの組織移行性の程度は低いものと考えられた。

投与量	10μg	30μg	90μg	180μg
例数	6	6	5	7
体重(kg)	59.4±12.8	57.9±12.9	58.1±5.7	57.0±11.8
V_0 (mL/body)	3,589±2,113	2,405±556	2,606±637	2,942±453
V_{ss} (mL/body)	3,954±1,760	3,109±527	3,537±856	3,803±659

Mean±SD

(2) 組織分布

① 皮下(SC)投与(ラット)⁵⁸⁾

ラットに0.5μg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチナルファを単回SC投与したときの組織分布を検討した結果、投与部位における放射能濃度は投与後より徐々に減少し、投与144時間後に最高値の約1/300に低下したが、血清中放射能濃度以上で推移した。また、甲状腺における放射能濃度は投与72時間後に最高値を示した後に低下したが、血清中放射能濃度以上で推移した。投与部位および甲状腺を除く組織では、血清、血液、骨髄、皮膚、腎臓、胃、膀胱、肺、下垂体への高い放射能濃度分布が認められた。なお、組織中放射能濃度は、投与8または24時間後が最も高かったが、血清中放射能濃度未満で推移した。また、脳への放射能分布は低かった。これらの結果は全身オートラジオグラムと一致した。

② IV投与(ラット)⁵⁹⁾

ラットに0.5μg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチナルファを単回IV投与したときの組織分布を検討した結果、甲状腺、血液、血清、骨髄、腎臓、脾臓、肺、膀胱、副腎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。また、脳への放射能分布は低かった。これらの結果は全身オートラジオグラムと一致した。

(3) 胎児移行性(胎盤通過性)(ラット)⁶⁰⁾

妊娠17日目のラットに0.5μg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベポエチナルファを単回IV投与した。母動物における放射能分布は、骨髄、卵巣、腎臓、胎盤等で高く、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。母動物の血清および組織中では未変化体(¹²⁵I-ダルベポエチナルファ)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。



代謝／排泄

代謝⁶¹⁾

(1) 皮下(SC)投与(ラット)

ラットに1μg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベボエチナルファを単回SC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、SC投与された¹²⁵I-ダルベボエチナ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) 静脈内(IV)投与(ラット)

ラットに1μg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベボエチナルファを単回IV投与した結果、¹²⁵I-ダルベボエチナルファは血清中では主に未変化体として存在した。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。

生体内における代謝について、投与された¹²⁵I-ダルベボエチナルファの一部は骨髄および腎臓において代謝を受けていることが推察されたが、病態モデル動物における試験成績より、クリアランスに占める骨髄または腎臓の寄与は低いことが示された。

排泄

(1) 尿および糞中排泄(ラット)⁶²⁾

ラットに0.5μg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベボエチナルファを単回SCあるいは単回IV投与し、尿中、糞中およ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SC投与では74.9%が尿中に、12.0%が糞中に、IV投与では71.4%が尿中に、14.1%が糞中に排泄されたことから、SC投与時およびIV投与時の放射能の主排泄経路は尿中であることが示された。

(2) 乳汁中排泄(ラット)⁶³⁾

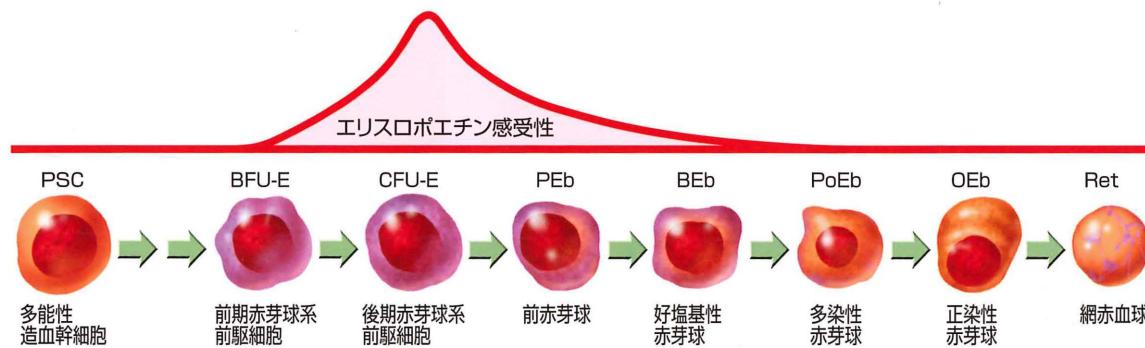
分娩後11日の授乳中のラットに0.5μg/kgの投与量で¹²⁵I-ダルベボエチナルファを単回IV投与した結果、放射性成分が乳汁中に移行することが示されたが、その放射性成分のうち未変化体の占める割合は低かった。



作用機序

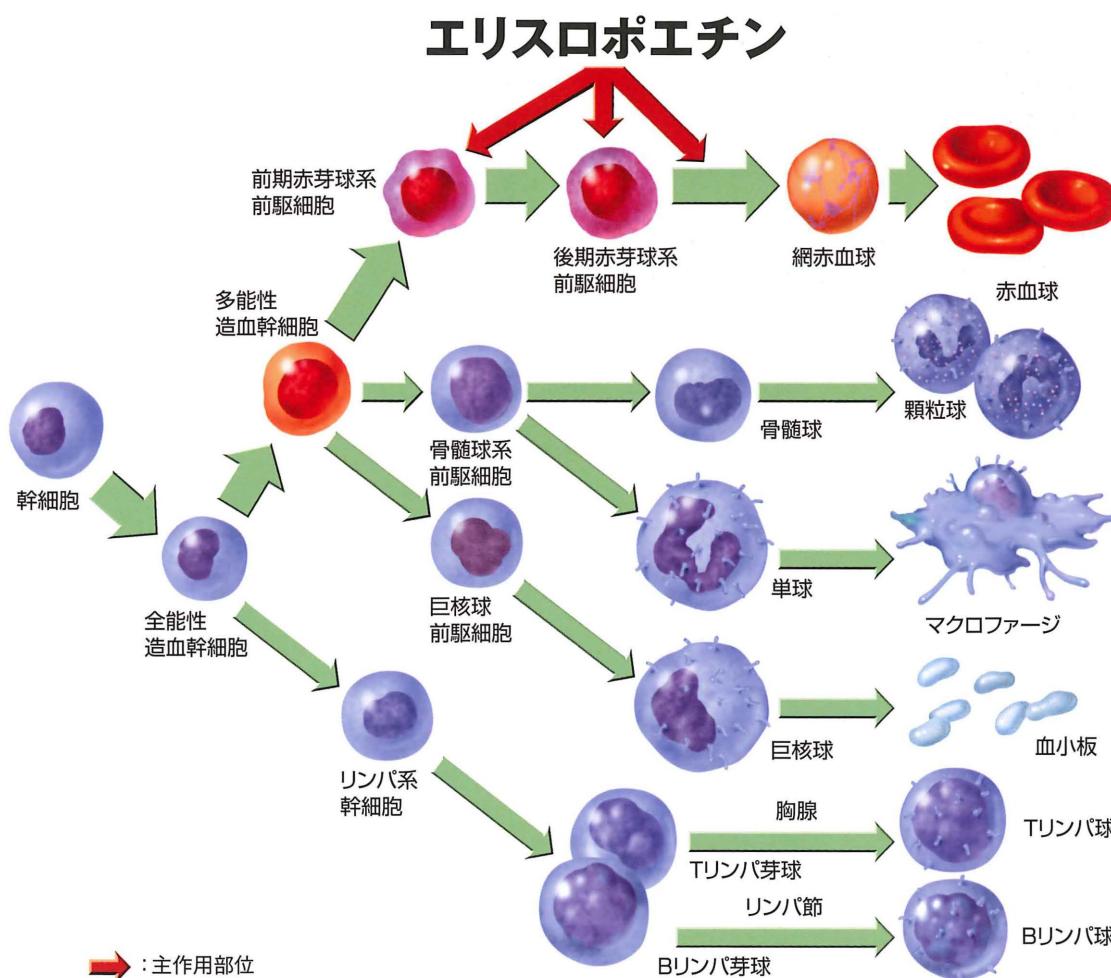
エリスロポエチンは主として後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)に作用し、分化・増殖を促し、赤血球造血作用を示す⁶⁴⁾。ダルベポエチンアルファもエリスロポエチンと同様の造血機序を有することが示されている⁶⁵⁾。

赤芽球分化とエリスロポエチンの感受性



東條有伸:実験医学5(9):788-792, 1987より改変

造血のメカニズムとエリスロポエチンの作用部位

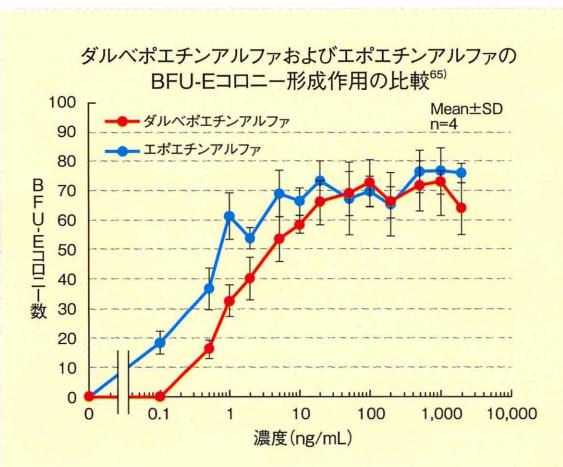
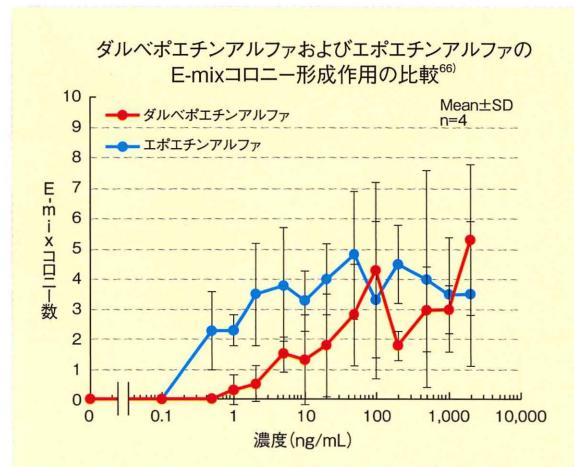
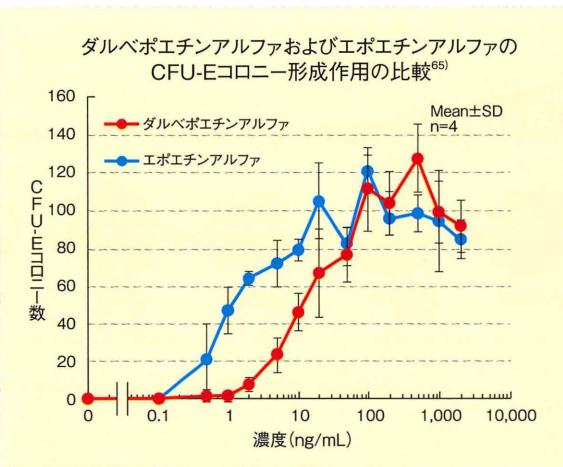




非臨床試験(造血作用)

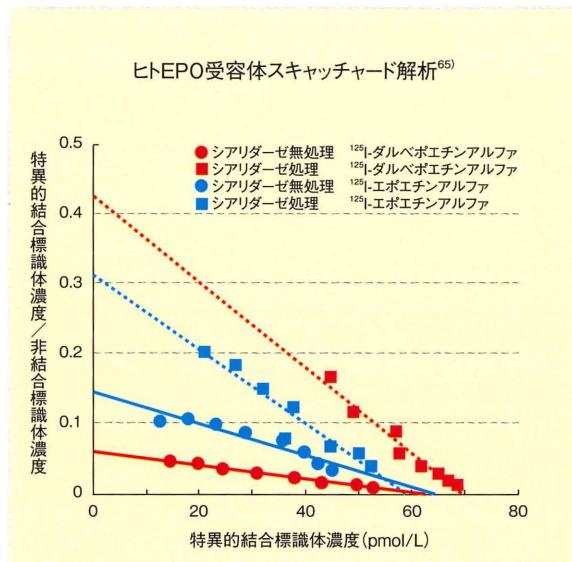
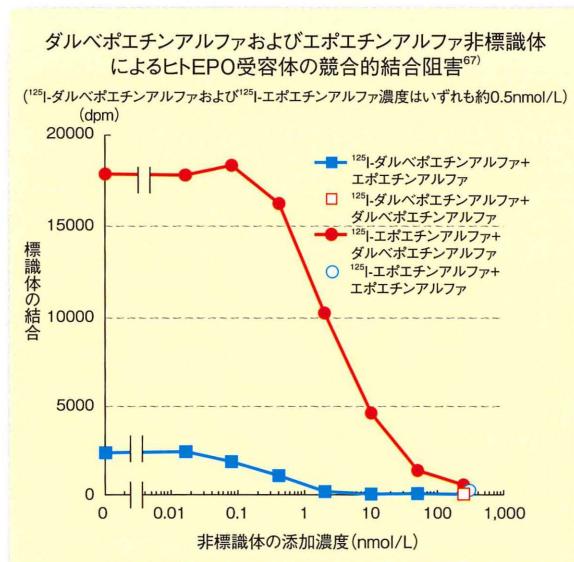
1. 赤芽球系前駆細胞コロニー形成亢進作用(*in vitro*)^{65,66)}

各種造血(赤芽球系)前駆細胞に対して、ダルベポエチナルファのコロニー形成亢進作用をエポエチナルファと比較検討した結果、濃度依存的に各赤芽球系コロニーを形成し、ダルベポエチナルファはエポエチナルファと同様、赤芽球系前駆細胞に作用して分化増殖させることができた。



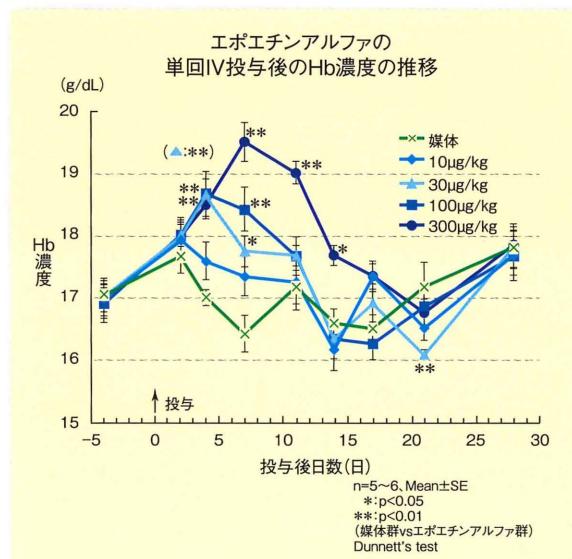
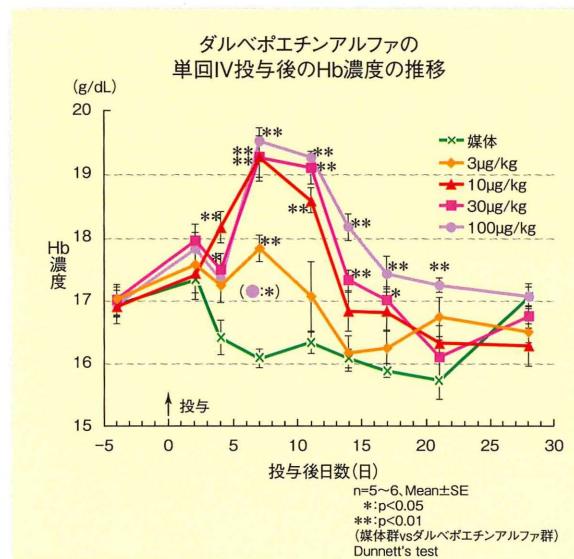
2. ヒトEPO受容体に対する親和性 (in vitro)^{65,67)}

ヒトEPO受容体発現細胞株(UT-7/Epo)⁶⁸⁾に対するダルベポエチンアルファの親和性をエポエチンアルファと比較検討した結果、ダルベポエチンアルファはエポエチンアルファと同様、ヒトEPO受容体と特異的に結合することが示されたが、ダルベポエチンアルファのヒトEPO受容体に対する親和性はエポエチンアルファと比較して低かった。なお、シリダーゼにより、分子内糖鎖末端のシアル酸を除去すると、両者はほぼ同様の親和性を示した。



3. 正常動物における赤血球造血作用(マウス)⁶⁹⁾

正常マウスにダルベポエチンアルファまたはエポエチンアルファを単回静脈内(IV)投与しその作用を比較検討した結果、ダルベポエチンアルファ投与群では投与量に相関したHb濃度の上昇がエポエチンアルファ投与群に比べ長期間持続した。

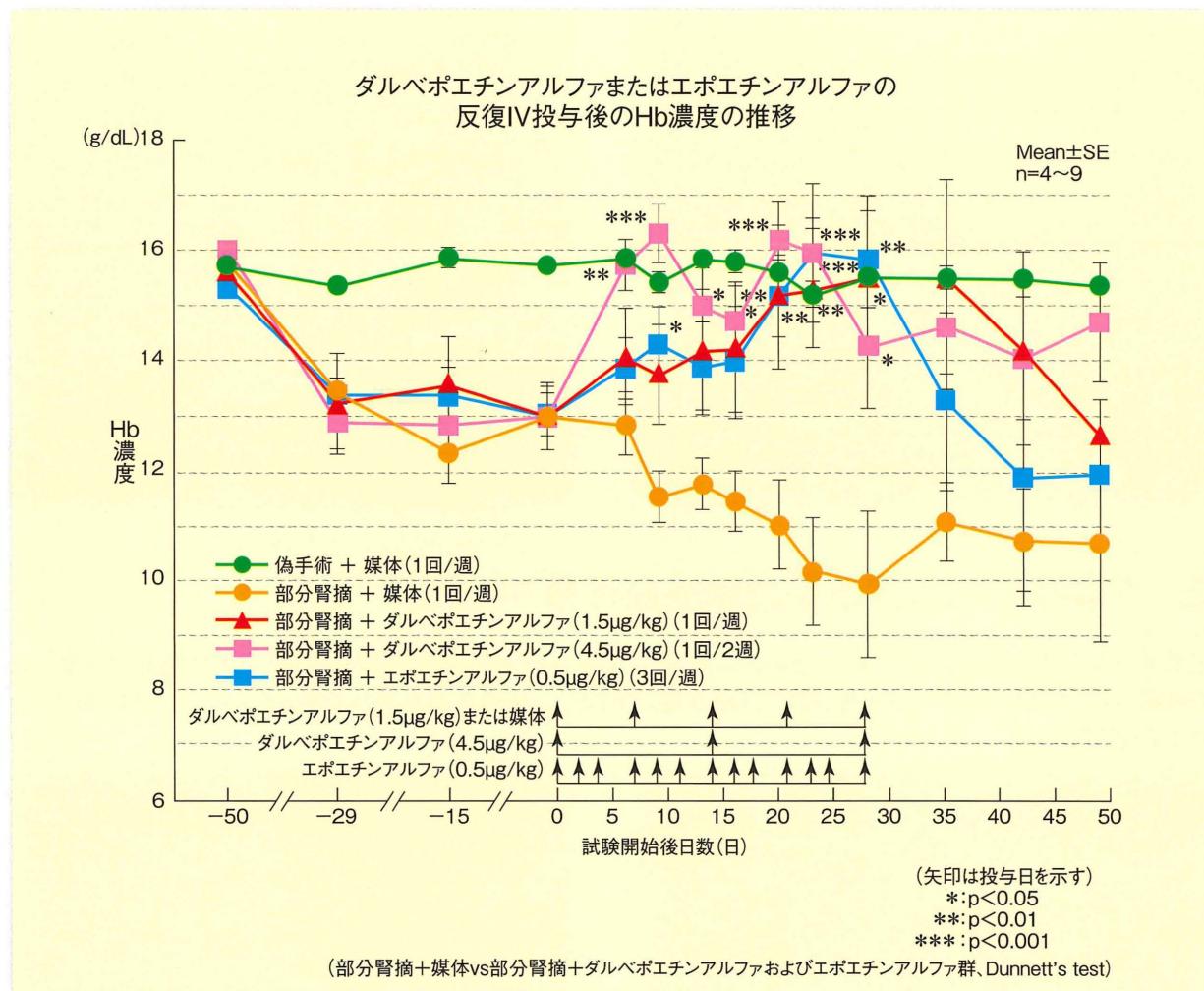




4. 腎性貧血モデル動物における貧血改善効果

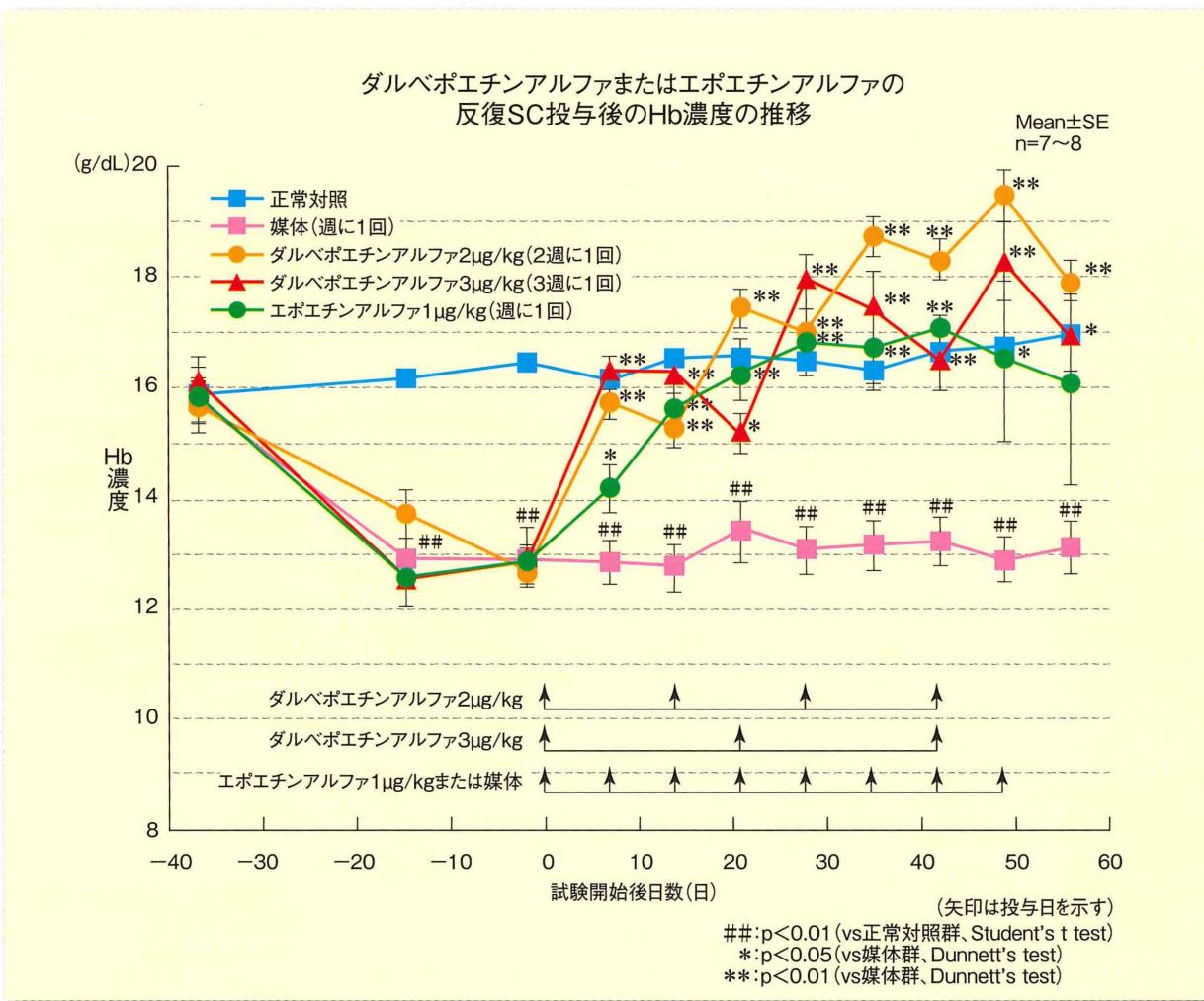
(1) 反復静脈内投与(ラット)⁷⁰⁾

部分腎摘腎性貧血ラット^{71,72)}に対するダルベポエチンアルファの貧血改善効果をエポエチンアルファと比較検討した結果、ダルベポエチンアルファ投与群では投与開始後からHb濃度は上昇し、20～35日目まで偽手術群とほぼ同じレベルを持続した。エポエチンアルファ群も同様に推移し、ダルベポエチンアルファの週1回投与はエポエチンアルファ週3回投与とほぼ同様に貧血改善効果を示した。



(2) 反復皮下投与(ラット)⁷³⁾

シスプラチニン惹起腎性貧血ラットに対するダルベポエチンアルファの貧血改善効果をエポエチンアルファと比較検討した。ダルベポエチンアルファの2週に1回および3週に1回投与のいずれとも媒体群に比較して有意なHb濃度の上昇が認められた。また、エポエチンアルファの週1回投与も媒体群に比較して有意なHb濃度の上昇が認められた。各ダルベポエチンアルファ投与群およびエポエチンアルファ投与群で、Hb濃度がほぼ同様の推移を示したことから、ダルベポエチンアルファの2週に1回あるいは3週に1回投与は、エポエチンアルファの週1回投与と同様に貧血改善効果を有すると考えられた。





一般(安全性)薬理試験(マウス、ラット、イヌ)

一般薬理試験において、マウス、ラット、イヌに最高投与量として100μg/kgを単回静脈内(IV)投与し、*in vitro*では最高濃度を10μg/mLに設定して、各種生体機能に対する薬理学的影響を検討した。その結果、ダルベポエチンアルファはマウス、ラット、イヌの中枢神経系、自律神経系、平滑筋、呼吸・循環器系、消化器系、水・電解質代謝、血液系および各種ホルモン分泌に対して影響をおよぼさなかった⁷⁴⁾。

安全性薬理試験において、ラット、イヌに100μg/kgを単回IV投与して、各種生体機能に対する薬理学的影響を検討した。その結果、ダルベポエチンアルファはラット、イヌにおいて中枢神経系(一般症状および行動、自発運動量、正常体温)、心血管系(血圧、心電図、心拍数)および呼吸器系(呼吸回数、Hb酸素飽和度)に対して影響をおよぼさなかった⁷⁴⁾。

毒性試験

	試験項目	動物種/試験方法	投与方法	投与量	試験結果
単回投与毒性 ⁷⁵⁾ 反復投与毒性 ^{76~78)}	一般毒性試験	ラット	静脈内	5、30、200、1,000μg/kg 15、50、150μg/kg	最小致死量:1,000μg/kg超 最小致死量:150μg/kg超
		イヌ	4週(静脈内)	週3回投与:3、90、300μg/kg/週	無毒性量:1μg/kg(3μg/kg/週)
		ラット	13週(静脈内)	週1回投与: 1.5、7.5、30μg/kg/週 週3回投与: 1.5μg/kg/週(0.5μg/kg×3回)	無毒性量: 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(静脈内)	週1回または週3回投与: 1.8、9.1、36.5μg/kg/週	無毒性量:1.8μg/kg未満 (1.8μg/kg/週未満)
		イヌ	4週(静脈内)	週3回投与:3、60、150μg/kg/週	無毒性量:1μg/kg(3μg/kg/週)
			13週(静脈内)	週1回投与: 1.5、7.5、30μg/kg/週 週3回投与: 1.5μg/kg/週(0.5μg/kg×3回)	無毒性量: 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(静脈内)	週1回または週3回投与: 2.0、9.8、39.2μg/kg/週	無毒性量:2.0μg/kg未満 (2.0μg/kg/週未満)
		ラット	4週(皮下)	1、100μg/kg週3回投与	無毒性量:1μg/kg(3μg/kg/週)
		イヌ	4週(皮下)	1、50μg/kg週3回投与	無毒性量:1μg/kg(3μg/kg/週)
			39週(皮下)	週1回投与: 0.1、0.5、2.5μg/kg/週	無毒性量:0.1μg/kg
遺伝毒性 ⁷⁹⁾	復帰突然変異試験	<i>in vitro</i> (ネズミチフス菌、大腸菌)	直接法、代謝活性法	100、333、1,000、3,333、 5,000μg/plate	陰性
	遺伝子突然変異試験	<i>in vitro</i> (CHO-K1-BH4細胞)	直接法、代謝活性法	1.5、15、50、150、374μg/mL	
	染色体異常試験	<i>in vitro</i> (CHL/IU細胞)	直接法、代謝活性法	50.5、101、202μg/mL	
	小核試験	マウス	腹腔内	37.5、120、375μg/kg	
がん原性		ラット・イヌ			遺伝毒性試験、26週反復投与試験の結果により実施せず
生殖発生毒性 ⁸⁰⁾	受胎能および着床までの初期胚発生に関する試験	ラット	雄:交配4週間前～交配後最短7日(静脈内) 雌:交配2週間前～交配後7日(静脈内)	週3回投与:0.02、0.1、0.5、2.5、 10μg/kg/週	一般毒性無毒性量: 雄0.5μg/kg 雌2.5μg/kg 雌雄の生殖機能無毒性量:10μg/kg 初期胚発生無毒性量:0.1μg/kg
	胚・胎児発生に関する試験		妊娠6日～妊娠15日(静脈内)	連日投与:1、5、20μg/kg/週	母動物の一般毒性無毒性量: 1μg/kg 母動物の生殖機能無毒性量:20μg/kg 胚・胎児の無毒性量:1μg/kg未満
	出生前および出生後の発生並びに母体機能に関する試験	ウサギ	妊娠6日～妊娠18日(静脈内)	連日投与:1、5、20μg/kg/週	母動物の一般毒性無毒性量: 1μg/kg未満 母動物の生殖機能無毒性量:20μg/kg 胚・胎児の無毒性量:1μg/kg未満
		ラット	妊娠6日～授乳23日	隔日投与:0.5、2.5、10μg/kg/週	母動物の一般毒性無毒性量: 0.5μg/kg 母動物の生殖機能無毒性量:10μg/kg F ₁ 出生児の無毒性量:0.5μg/kg F ₂ 出生児の無毒性量:10μg/kg
局所刺激性 ^{81,82)}	局所刺激性試験	ウサギ	背側部皮下	478μg/mLダルベポエチンアルファ、 0.05mg/mLボリソルベート80および 140mmol/L塩化ナトリウムを含む 20mmol/Lリン酸緩衝液を1mL投与	刺激性は認められなかった
	静脈周囲局所刺激性試験		静脈周囲	500μg/mLダルベポエチンアルファ、 0.05mg/mLボリソルベート80 [1mmol/LL-メチオニン]および 140mmol/L塩化ナトリウムを含む 20mmol/Lリン酸緩衝液を0.1mL投与	静脈周囲に対する局所刺激性は生理食塩液と同程度であった
その他の毒性 ⁸³⁾	劣化物投与毒性試験	ラット	静脈内	熱劣化物:100、200μg/kg	最小致死量:200μg/kg超
	異種タンパク質投与毒性試験	ラット	静脈内	ダルベポエチンアルファ異種タンパク質:0.5、2.8μg/kg	最小致死量:8μg/kg超



各種条件下における安定性

安定性のまとめ⁸⁴⁾

ネスプ®注射液5μgプラシリジン

試験	保存状態	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8°C 暗所	3、6、9、12、 18、24ヵ月	プラスチックシリジン/ フィルム包装/紙箱	24ヵ月まで安定
加速試験	25°C 暗所	1、3、6ヵ月	プラスチックシリジン/ フィルム包装/紙箱	酸化体がわずかに増加するが、 6ヵ月まではほぼ安定

ネスプ®注射液10μg、15μg、20μg、30μg、40μg、60μg、120μg、180μgプラシリジン*

試験	保存状態	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8°C 暗所	3、6、9、12、 18、24ヵ月	プラスチックシリジン/ フィルム包装/紙箱	安定
加速試験	25°C 暗所	1、3、6ヵ月	プラスチックシリジン/ フィルム包装/紙箱	・6ヵ月で重合体が増加した。 ・酸化体がわずかに増加するが、 少なくとも3ヵ月まではほぼ安定

* ネスプ®注射液10μgプラシリジン、同180μgで実施。ネスプ®注射液15μgプラシリジン、同20μg、同30μg、同40μg、同60μgおよび同120μgについては、ブレッティング法⁹を適用し省略した。

※ ブラッティング法

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レッティング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〉⁸⁵⁾

ネスプ®注射液10μg/1mL、15μg/1mL、20μg/1mL、30μg/1mL、40μg/1mLプラシリジンの安定性**

試験	保存状態	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8°C 暗所	24ヵ月	プラスチックシリジン/ 内袋/紙箱	安定
加速試験	25°C 暗所	6ヵ月	プラスチックシリジン/ 内袋/紙箱	ほぼ安定
苛酷試験(温度)	37°C 暗所	4ヵ月	プラスチックシリジン/ 内袋/紙箱	・重合体、分解物、酸化体が 増加した。 ・含量、生物活性が低下した。
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°C	4ヵ月	プラスチックシリジン	・重合体、酸化体が増加した。 ・含量、生物活性が低下した。
			プラスチックシリジン/ 内袋	安定
			プラスチックシリジン/ 内袋/紙箱	

**ネスプ®注射液10μg/1mLプラシリジン、同40μgで実施。ネスプ®注射液15μg/1mLプラシリジン、同20μgおよび同30μgについてはブレッティング法⁹を適用し省略した。

ネスプ®注射液60μg/0.6mL、120μg/0.6mL、180μg/0.9mLプラシリジンの安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8°C 暗所	6ヵ月	プラスチックシリジン/ 内袋/紙箱	安定
加速試験	25°C 暗所	6ヵ月	プラスチックシリジン/ 内袋/紙箱	・重合体が増加した。 ・少なくとも3ヵ月まではほぼ 安定
苛酷試験(温度)	37°C 暗所	4ヵ月	プラスチックシリジン/ 内袋/紙箱	・重合体、分解物、酸化体が 増加した。 ・含量、生物活性が低下した。
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°C	4ヵ月	プラスチックシリジン	・重合体、分解物、酸化体が 増加した。 ・含量、生物活性が低下した。
			プラスチックシリジン/ 内袋	安定
			プラスチックシリジン/ 内袋/紙箱	



製剤学的事項

ネスプ[®]の剤形

ネスプ[®]はプラスチック製シリンジと可動式ルアーロックアダプタの採用により機能性の向上を、人間工学に基づくデザインの採用により識別性の向上を図っています。

監修:早稲田大学 理工学術院 創造理工学部 経営システム工学科 教授 小松原明哲 先生

シリンジ

プラスチック製

識別性

規格の数字の横に規格ごとの統一色ラインを用いました。このラインが視線を数字に誘導します。色に近接して数字を配しており、数字と色を同じ中心視野内で同時に捉えることができます。

識別性

規格の数字は、投与の直前まで数字確認が容易となるように、先端部に大きく明瞭に表記しています。数字以外の情報はすっきりまとめ、数字がより見やすいように配置しています。

無菌性

アンプルやバイアル製剤からシリンジに薬液を吸い上げる行程を無くし、投与直前まで汚染リスクを軽減したプレフィルドシリンジです。



機能性

機能性向上のため、全ての規格に可動式ルアーロックアダプタを採用しています。

- 血液透析回路のニードルレスアクセスポートからの投与时、コネクタの装着が不要です。
- 先端部が選択使用できるため、針を使用して投与する保存期慢性腎臓病患者さんへの投与でも、血液透析回路からの投与でも、様々な投与経路に対応可能です。

ピロー包装

識別性

販売名は、大きく明瞭に表記しています。



規格数字は、ネスプ[®]のシンボルである赤地丸囲みで表記しています。

縁取りに規格ごとの統一色を用いました。

■ラインナップ



■規格(含量)ごとの統一色

5μg: ■ 10μg: ■ 15μg: ■ 20μg: ■ 30μg: ■ 40μg: ■ 60μg: ■ 120μg: ■ 180μg: ■

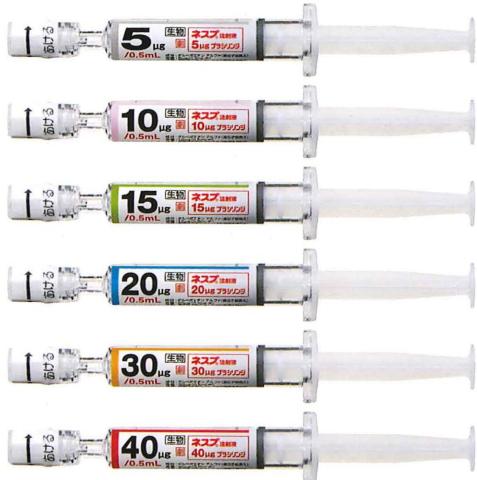
識別性

人間工学の設計原則である「一貫性」に注目し、シリンジ・ピロー包装・個装箱に一貫したデザインを採用することでネスプ®としての一貫性と、規格ごとに統一色を用いることで規格ごとの一貫性をもたせています。

※患者さんのお名前が記入できるシリンジシールを用意しておりますので、ご入用の際は弊社MRにお申しつけください。

■ラインナップ [2.5mLシリンジ(液量:0.5mL)]

識別性



60μg、120μg、180μgの高用量製剤は、より識別性を高めるため、シリンジラベル全体に色を施しています。

■可動式ルアーロックアダプタにより、様々な投与経路に適合

HD患者への投与方法		ND・PD患者への投与方法
血液透析回路のルアーロック投与口		針の使用
エアートラップからの投与	薬液注入ラインからの投与 チャンバ型 ライン型	(ニードルレスアクセスポート)

HD:血液透析、ND:保存期慢性腎臓病、PD:腹膜透析

個装箱

識別性

規格数字は、ネスプ®のシンボルである赤地丸囲みで表記しています。



販売名・数字は、大きく明瞭に表記しています。

縁取りに規格ごとの統一色を用いました。箱の置き方にかかわらず、どの方向からも確認ができます。

■ラインナップ

(10シリンジ包装)

(1シリンジ包装)



60μg、120μg、180μgの高用量製剤は、より識別性を高めるため、個装箱全体に色を施しています。



取扱い上の注意／包装・関連情報

取扱い上の注意

規制区分：生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品：注意-医師等の処方せんにより使用すること

貯 法：凍結を避け、遮光下2~8°Cに保存

使 用 期 限：包装に表示の期限内に使用すること

取扱い上の注意：1. プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

2. できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。

3. シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

適用上の注意：1. 投与時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

2. 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。

3. 使用後の残液は確実に廃棄すること。

包装・関連情報

販売名	包装単位	承認番号	承認年月日	薬価収載年月日	販売開始年月日	用法追加年月日	再審査期間
ネスプ®注射液5μg プラシリンジ*	10シリンジ	22500AMX01803000	2013年 9月20日	2013年 11月19日	2014年 1月24日	—	静脈内投与：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：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)
ネスプ®注射液10μg プラシリンジ	10シリンジ	22400AMX00921000					
ネスプ®注射液15μg プラシリンジ	10シリンジ	22400AMX00922000					
ネスプ®注射液20μg プラシリンジ	10シリンジ	22400AMX00923000					
ネスプ®注射液30μg プラシリンジ	1シリンジ 10シリンジ	22400AMX00924000					
ネスプ®注射液40μg プラシリンジ	1シリンジ 10シリンジ	22400AMX00925000					
ネスプ®注射液60μg プラシリンジ	1シリンジ	22400AMX00926000					
ネスプ®注射液120μg プラシリンジ	1シリンジ	22400AMX00927000					
ネスプ®注射液180μg プラシリンジ	1シリンジ	22400AMX00928000					

*ネスプ®注射液5μgプラシリンジは新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、平成26年11月末日までは、投薬は1回14日分を限度とされています。

文献請求No.

- 1) 秋葉隆. 図説わが国の慢性透析療法の現況2005年12月31日現在.
東京:(社)日本透析医学会統計調査委員会, 2006
- 2) 大沼裕美ほか:臨牀透析20(13):1707-1712, 2004 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41(10):661-716, 2008 023-953
- 4) 栗山哲ほか:日腎会誌49:505-510, 2007 022-528
- 5) 平松信ほか:腎と透析63(6):915-922, 2007 022-529
- 6) 浦部晶夫:医学のあゆみ152(4):203-206, 1990 017-976
- 7) 平嶋邦猛:現代医療22(1):450-454, 1990 018-019
- 8) Egrie J. C. et al.: Nephrol. Dial. Transplant. 16(Suppl 3):3-13, 2001 017-957
- 9) Egrie J. C, Browne J. K.: Br J Cancer 84(Suppl 1):S3-S10, 2001 024-165
- 10) Kiss Z. et al.: Eur J Clin Pharmacol 66(4):331-340, 2010 024-243
- 11) Besarab A. et al.: N. Engl. J. Med. 339(9):584-590, 1998 018-935
- 12) Singh A. K. et al.: N. Engl. J. Med. 355(20), 2085-2098, 2006 017-955
- 13) Pfeffer M.A. et al.: N. Engl. J. Med. 361(21):2019-2032, 2009 018-936
- 14) Leyland-Jones B. et al.: J. Clin. Oncol. 23(25):5960-5972, 2005 018-988
- 15) Henke M. et al.: Lancet 362(9392):1255-1260, 2003 017-953
- 16) Overgaard J. et al.: J. Clin. Oncol. 27:15s, 2009 018-989
- 17) Luksenburg H. et al.: FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004 017-924
- 18) Smith R. E. Jr. et al.: J. Clin. Oncol. 26(7):1040-1050, 2008 017-930
- 19) 申請時評価資料: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相試験) SCA07
- 20) Akizawa T. et al.: Ther. Apher. Dial. 15(5):431-440, 2011 020-320
- 21) 申請時評価資料:保存期慢性腎臓病患者におけるrHuEPO製剤を対照とした
ランダム化オープン試験(第Ⅲ相試験) SCA09
- 22) Kubota M. et al.: Clin Exp Nephrol 15(6):884-892, 2011 020-000
- 23) 申請時評価資料:腹膜透析患者を対象としたオープン一般臨床試験(第Ⅲ相試験) SCA10
- 24) 林晃正ほか:腎と透析68(5):931-945, 2010 019-096
- 25) 申請時評価資料:保存期慢性腎臓病患者を対象とした
エポエチナルファ製剤との同等性試験(第Ⅲ相試験) SCA11
- 26) 秋葉隆ほか:腎と透析68(3):436-448, 2010 019-059
- 27) 申請時評価資料: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) IVA14
- 28) 西慎一ほか:腎と透析68(2):284-294, 2010 019-060
- 29) 申請時評価資料: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) SCA06
- 30) 秋澤忠男:腎と透析72(1):117-124, 2012 020-739



主要文献

- 31) 佐藤弘章ほか：腎と透析70(5):807-822, 2011 019-814
- 32) 申請時評価資料：腹膜透析患者を対象としたオーブン一般臨床試験(第Ⅲ相試験) IVA11
- 33) 秋澤忠男ほか：腎と透析68(3):423-435, 2010 019-058
- 34) 申請時評価資料：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) IVA12
- 35) 申請時評価資料：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) A07
- 36) Akizawa T. et al.: Ther. Apher. Dial. 11(3):220-226, 2007 017-972
- 37) 申請時評価資料：血液透析患者を対象としたrHuEPO製剤からの切替え長期試験 A08
- 38) Hattori M. et al.: Clin Exp Nephrol. Published online, 2013 024-110
(DOI 10.1007/s10157-013-0859-8)
- 39) 申請時評価資料：小児慢性腎臓病患者を対象とした本剤長期投与の効果(第Ⅲ相試験) KRN321-302
- 40) 社内資料：ネスプ[®]注射液承認時副作用調査
- 41) 湯地和歌子ほか：薬理と治療40(11):965-971, 2012 022-527
- 42) 飯野靖彦ほか：腎と透析68(1):121-126, 2010 019-058
- 43) 申請時評価資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした単回静脈内投与試験 IVA13
- 44) 飯野靖彦ほか：腎と透析68(1):111-120, 2010 018-937
- 45) 申請時評価資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした単回皮下投与試験 SCA02
- 46) 申請時評価資料：腹膜透析患者を対象とした単回皮下投与試験 SCA01
- 47) 申請時評価資料：保存期慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善効果の検討(初期第Ⅱ相試験) SCA05
- 48) 申請時評価資料：保存期慢性腎臓病患者および腹膜透析患者における本剤単回投与の薬物動態の検討
- 49) Macdougall I. C. et al.: J. Am. Soc. Nephrol. 10(11):2392-2395, 1999 017-931
- 50) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤およびrHuEPO製剤の薬物動態比較試験 NESP960224
- 51) 申請時評価資料：腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験(第Ⅲ相試験) A09
- 52) 菅 朗ほか：腎と透析63(4):625-631, 2007 018-050
- 53) Uematsu T. et al.: Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 38(5):331-339, 2007 017-949
- 54) 申請時評価資料：血液透析患者を対象とした単回静脈内投与試験 A01・A06
- 55) 申請時評価資料：血液透析患者における長期投与臨床薬理試験 A04
- 56) 申請時評価資料：血液透析患者における本剤単回投与の薬物動態の検討
- 57) 申請時評価資料：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(第Ⅲ相試験) KRN321-301
- 58) 申請時評価資料：ラットにおける本剤単回皮下投与の組織分布の検討
- 59) 申請時評価資料：ラットにおける本剤単回静脈内投与の組織分布の検討
- 60) 申請時評価資料：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
- 61) 申請時評価資料：ラットにおける本剤単回投与の代謝の検討
- 62) 申請時評価資料：ラットにおける本剤単回投与の排泄の検討
- 63) 申請時評価資料：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

- 64) 東條有伸:実験医学5(9):788-792, 1987 018-025
- 65) 永野伸郎ほか:腎と透析60(6):1039-1046, 2006 018-048
- 66) 申請時評価資料:E-mixコロニー形成作用の検討(*in vitro*)
- 67) 申請時評価資料:ヒトEPO受容体に対する親和性の検討(*in vitro*)
- 68) Komatsu N. et al.:Blood 82(2):456-464, 1993 017-911
- 69) 申請時評価資料:マウスにおける赤血球造血作用の検討
- 70) 申請時評価資料:シスプラチニン惹起腎性貧血ラットにおける本剤およ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
- 71) Strauch M. et al.:Contrib. Nephrol. 60:1-8, 1988 017-918
- 72) Hostetter T. H. et al.:Am. J. Physiol. 241(1):F85-93, 1981 017-900
- 73) 申請時評価資料:シスプラチニン惹起腎性貧血ラットにおける本剤およびエポエチンアルファ反復皮下投与時の貧血改善効果の検討
- 74) 申請時評価資料:マウス、ラット、イヌにおける安全性薬理試験
- 75) 申請時評価資料:ラットおよびイヌにおける単回投与毒性試験
- 76) 申請時評価資料:ラットおよびイヌにおける反復静脈内投与毒性試験
- 77) 申請時評価資料:ラットにおける反復皮下投与毒性試験
- 78) 申請時評価資料:イヌにおける反復皮下投与毒性試験
- 79) 申請時評価資料:遺伝毒性の検討(*in vitro*)
- 80) 申請時評価資料:ラットおよびウサギにおける生殖発生毒性試験
- 81) 申請時評価資料:ウサギにおける静脈内投与による局所刺激性試験
- 82) 申請時評価資料:ウサギにおける皮下投与による局所刺激性試験
- 83) 申請時評価資料:ラットにおけるその他の毒性の検討
- 84) 申請時評価資料:製剤の安定性試験
- 85) 申請時評価資料:旧製剤の安定性試験

製造販売業者の氏名または名称および住所

〈資料請求先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

フリーダイヤル 0120-850-150

電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102

受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日および弊社休日を除く)



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、軽くワンプッシュします。



2



シリング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

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、軽くワンプッシュします。

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。

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。



- 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。



*血液透析用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。

KYOWA KIRIN

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町一丁目6番1号 〒100-8185

www.kksmile.com

NSP0325DAA14

2014年1月作成

®登録商標