ネスプ注射液 5 μg プラシリンジ
ネスプ注射液 10 μg プラシリンジ
ネスプ注射液 15 μg プラシリンジ
ネスプ注射液 20 μg プラシリンジ
ネスプ注射液 30 μg プラシリンジ
ネスプ注射液 40 μg プラシリンジ
ネスプ注射液 60 μg プラシリンジ
ネスプ注射液 120 μg プラシリンジ
ネスプ注射液 180 μg プラシリンジ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
協和発酵キリン株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に
本資料を利用することはできません。

協和発酵キリン株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1 骨髄異形成症候群（myelodysplastic symdromes; MDS）及びその治療 2
1.5.1.1 MDS の特徴 2
1.5.1.2 MDS の診断及び分類 2
1.5.1.3 予後分類 3
1.5.1.4 MDS に対する治療の現状と問題点 3
1.5.1.4.1 海外における MDS 治療実態及び KRN321 の位置づけ 3
1.5.1.4.2 本邦における MDS 治療実態とアンメットメディカルニーズ 7
1.5.2 KRN321 の開発経緯 9
1.5.2.1 非臨床試験 9
1.5.2.2 臨床試験 10
1.5.2.2.1 医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談（2011 年 2 月、受付番号 P1998 号） 10
1.5.2.2.2 医薬品申請前相談（2013 年 11 月、受付番号 P3029 号） 10
1.5.2.2.3 臨床データパッケージ 11
1.5.3 参考文献 13

KRN321（一般名：ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え））は、ヒトエリスロポエチン（ヒト EPO）の 165 個のアミノ酸残基のうち、5 個のアミノ酸残基を変更することにより、新たに 2 ヵ所の N-結合型糖鎖付加部位を導入した遺伝子組換え糖タンパク質製剤である。KRN321 はヒト遺伝子組換えエリスロポエチン製剤（rHuEPO 製剤）と同様に骨髄において EPO 受容体を介して赤芽球系前駆細胞の分化及び増殖を刺激することにより、赤血球数の増加を誘導する。rHuEPO の血中半減期は、その分子内に存在するシアル酸含量に相関して延長することが知られており、新たな糖鎖の導入によりシアル酸含量が増加した KRN321 は、rHuEPO 製剤と比較して血中半減期が延長し、より少ない投与頻度で貧血治療効果を示す。

1.5.1 骨髄異形成症候群（myelodysplastic symdromes; MDS）及びその治療

1.5.1.1 MDS の特徴

MDS は、多能性造血幹細胞の単クローン性疾患である。病態として、骨髄における血球の分化、成熟過程における無効造血が起こり、血球減少を来す。また、病態の進行に伴い芽球が増加し、急性骨髄性白血病（AML）への移行を特徴とする疾患群である。本邦での疫学データとして、特発性造血障害に関する調査研究班による 1998 年度の調査では、MDS 患者数は全国で 7100 人、有病率は 10 万人あたり 2.7 人と推定されている[1)]。また、厚生労働省大臣官房統計情報部による 2011 年度の調査では、MDS 患者数は全国で 11000 人と推定されている[2)]。なお、発症年齢の中央値は 64 歳と高齢者に多いことが報告されている[1)]。

MDS 患者では、血球減少に伴う貧血、感染及び出血等の臨床症状が認められることが多い。特に、貧血の増悪による全身への酸素供給量の低下は、代償的な循環器系の負担増加をもたらし、心不全や意識レベル低下等、生命予後に直接影響する全身状態悪化を惹起する。したがって、輸血が必要となる貧血状態への進展は MDS 患者にとって臨床的に大きな問題となる病勢増悪である。また、芽球の増加により MDS から AML へ移行した患者では、*de novo* AML に比べ化学療法による治療の奏効率が低い[3)]ことから、芽球の増加を防ぐことが MDS 患者の予後に影響を及ぼすと考えられている。

MDS は、本邦では難病に指定されており、厚生労働省難治性疾患克服研究事業として、特発性造血障害に関する調査研究班及び不応性貧血の治療向上を目指した分子・免疫病態研究班による病態の解明、治療法の確立に向けた調査研究が行われている。

1.5.1.2 MDS の診断及び分類

MDS の診断基準としては、French-American-British（FAB）グループより提唱された FAB 分類[4)] 及び World Health Organization（WHO）より提唱された WHO 分類[5), 6)]がある。

1982 年に提唱された FAB 分類において、MDS は不応性貧血（refractory anemia; RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RA with ringed sideroblasts; RARS）、芽球増加を伴う不応性貧血（RA with excess blasts; RAEB）、移行期の RAEB（RAEB in transformation; RAEB-t）、慢性骨髄単球性白血病（chronic myelomonocytic leukemia; CMML）に分類される。

その後、WHO により 2001 年に AML 及び MDS の疾患枠組みが見直され、FAB 分類をもとに病型と予後との相関を明確にした WHO 分類第 3 版[5)]が提唱され、更に、2008 年に第 4 版[6)]に改訂された。また、MDS Working Conference 2006 によるコンセンサスレポートの診断基準[7)]も提唱されており、現在、欧米では WHO 分類第 4 版及び MDS Working Conference 2006 によるコンセンサスレポートに基づき診断が行われている。

本邦では、特発性造血器障害に関する調査研究班による診療参照ガイド[8]（以下、診療参照ガイド）が用いられている。診療参照ガイドの診断基準は、FAB 分類を踏襲した基準に、WHO 分類第 4 版及び MDS Working Conference 2006 によるコンセンサスレポートの診断基準を加味したものとなっている。

1.5.1.3 予後分類

FAB 分類及び WHO 分類の病型分類はある程度予後を反映するものの、予後の推測には十分ではないことから、1997 年に予後判定分類として、国際予後スコアリングシステム（international prognostic scoring system; IPSS）が提唱された[9]。IPSS は、血球減少の系統数、骨髄中の芽球比率及び核型の異常が MDS 患者の予後を反映することを示し、これら予後因子をスコア化することにより MDS 患者を 4 つのリスク群（低リスク、中間-1 リスク、中間-2 リスク、高リスク）に分類したスコアリングシステムである（表 1.5.1.3-1）。各リスク群における生存期間中央値（50%生存）は、それぞれ 5.7、3.5、1.2、0.4 年、AML への移行期間（25%移行）は、それぞれ 9.4、3.3、1.1、0.2 年と報告され、IPSS のリスク分類は生命予後及び AML への移行リスクとの間に相関が認められている。また、MDS は、いずれの IPSS リスク分類においても AML への移行リスクを有することから重篤性の高い疾患であるが、近年では AML への移行に伴う疾患の重篤性に加えて、貧血の重症化が患者の予後に悪影響を及ぼすことが明らかにされている[10]。そのため、IPSS 改訂版（IPSS-R）[11]、WHO 分類に基づく予後スコアリングシステム（WPSS）[12]及びその改訂版[13]では、赤血球輸血依存性の有無や血球減少の重症度等が新たな予後因子とされている。

表1.5.1.3-1 IPSS によるスコアリングシステム

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

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

核型：良好；正常、del(20q)、-Y、del(5q)、中間；その他、不良；複雑（3 種類以上の異常）又は 7 番染色体の異常
血球減少：好中球減少<1800/μl、貧血：ヘモグロビン<10 g/dL、血小板減少<10 万/μl

1.5.1.4 MDS に対する治療の現状と問題点

1.5.1.4.1 海外における MDS 治療実態及び KRN321 の位置づけ

海外では、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）[14]、Italian Society of Haematology（SIE）[15]及び British Committee for Standards in Haematology（BCSH）[16]より、MDS 治療ガイドラインが策定されている。これらのガイドラインでは、IPSS によるリスク分類をもとに治療方針が立てられており、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者に対しては血球減少の改善、IPSS 中間-2 リスク又は高リスクの MDS 患者に対しては造血幹細胞移植による根治を目

的とした治療、又は芽球を減少させ AML への進展を遅らせることを目的とした治療が推奨されている。NCCN 及び SIE のガイドラインでは、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類される無症候性の貧血患者においては経過観察とする一方で、症候性貧血を有する患者に対しては、貧血改善を目的とした治療を推奨し、臨床試験成績等から得られたエビデンスをもとに、血清中 EPO 濃度及び 5 番染色体長腕部欠失（del(5q)）の有無に応じた治療選択肢が推奨されている（表 1.5.1.4.1-1）。なお、これらのガイドラインのエビデンスレベル等の基準をそれぞれ表 1.5.1.4.1-2~ 表 1.5.1.4.1-6に示した。

NCCN ガイドラインでは、del(5q)を有する患者に対してはレナリドミドの使用を推奨している。一方、del(5q)を有さず血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下の患者に対しては KRN321 又は rHuEPO 製剤を第一選択薬として推奨している。また、血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 超の患者のうち、60 歳以下、骨髄低形成、HLA-DR15 陽性又は PNH クローン陽性の患者では ATG/CsA、それ以外の患者に対してはアザシチジン／デシタビンの投与が第一選択薬として推奨されている。なお、赤血球輸血は、貧血治療における標準的治療とされ、貧血症状を有する患者に対しては必要に応じて行うとされているが、長期間にわたる頻回な輸血は鉄過剰症を引き起こし予後に悪影響を及ぼす可能性があると記載されている。また、SIE の治療ガイドラインにおいても同様の治療方針が記載されている。

BCSH ガイドラインでは、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者においても、まずは同種造血幹細胞移植の適応を検討し、移植適応とならない場合に、患者の状態に応じて治療薬を選択することとされている。赤血球造血刺激因子製剤（ESAs）については、血清中 EPO 濃度及び月あたりの輸血量による効果予測モデルのスコア（表 1.5.1.4.1-7）に基づき、ESAs 投与による効果が高く予測される患者（スコア 0 又は 1）には ESAs±顆粒球コロニー形成刺激因子（G-CSF）による治療を第一選択薬として推奨している。レナリドミドは、ESAs 不応例で del(5q)に加えて 1 個以下の染色体異常を有する患者、ATG は染色体異常がない又はトリソミー 8 を有する 60 歳未満の患者に考慮される薬剤とされている。なお、赤血球輸血は、主に症候性貧血の改善のために実施されるが、慢性的な赤血球輸血は鉄過剰症を招き、鉄キレート剤による除鉄療法は長期的な予後の期待できる患者への使用は推奨されるが、定期的な使用は推奨できないと記載されている。

以上、海外 MDS 治療ガイドラインでは、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類され、主に血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下の患者に対して ESAs （KRN321 及び rHuEPO 製剤）が第一選択薬として推奨されている。

表1.5.1.4.1-1　MDS 治療ガイドラインにおける症候性貧血を有する IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者に対する治療方針

血清中 EPO 濃度	治療内容	NCCN	SIE	BCSH
≤500mIU/mL[*1]	ESAs	症候性貧血を有し、環状鉄芽球が 15%未満 rHuEPO 製剤：40000～60000 IU を週 1～3 回に分割投与する KRN321：150～300 μg を週 1 回投与する 症候性貧血を有し、環状鉄芽球が 15%以上 上記内容に G-CSF を併用する（カテゴリー2A）	Hb 濃度が 10 g/dL 未満の患者に対しては、ESAs を投与する（グレード B） rHuEPO 製剤：60000～80000 IU を週 1～2 回に分割投与する（グレード A） KRN321：300 μg を週 1 回投与（グレード B） 軽度の赤血球輸血依存（月に 2 単位未満）の患者で ESAs 不応の場合では G-CSF を併用する（グレード C） Tsat<20%の患者では鉄剤を併用する（グレード D）	症候性貧血を有し、ESAs 効果予測モデルのスコアが 0 点又は 1 点の患者に対して ESAs の投与が考慮されるべきである（グレード 1B） 非鉄芽球性の患者は ESAs、鉄芽球性の患者は ESAs+G-CSF の投与を考慮すべきである（グレード 1B）
	ATG/CsA	－	60 歳未満（グレード B）、染色体異常なし（グレード B）、骨髄低形成（グレード C）、HLA-DR15 陽性（グレード C）の患者に ATG 単独（グレード C）又は CsA（グレード B）を併用する	ATG は 60 歳未満で正常染色体又はトリソミー8 を有する患者に推奨する（グレード 2C）
	輸血	症候性貧血に対しては、必要に応じて赤血球輸血を実施する（カテゴリー2A）	－	赤血球輸血は症候性貧血を改善するために実施されるべきである（グレード 1A） 輸血基準となる Hb 濃度は一律ではなく、患者個々の症状に応じて実施されるべきである（グレード 1A）
>500 mIU/mL[*2]	ATG/CsA	60 歳以下、骨髄低形成、HLA-DR15 陽性又は PNH クローン陽性の患者に投与する（カテゴリー2A）	60 歳未満（グレード B）、染色体異常なし（グレード B）、骨髄低形成（グレード C）、HLA-DR15 陽性（グレード C）の患者に ATG 単独（グレード C）又は CsA（グレード B）を併用する	ATG は 60 歳未満で正常染色体又はトリソミー8 を有する患者に推奨する（グレード 2C）
	アザシチジン/デシタビン	60 歳以下、骨髄低形成、HLA-DR15 陽性又は PNH クローン陽性に該当しない患者に投与する（カテゴリー2A）	2 系統以上の血球減少が認められ、骨髄中の芽球が 5%を超える、del(5q)を有しない又は不良染色体異常を有する等の基準に該当する患者に投与する（グレード D） ESAs、ATG/CsA 及びレナリドミドでの不応例（グレード C）	－
	輸血	症候性貧血に対しては、必要に応じて赤血球輸血を実施する（カテゴリー2A）	－	赤血球輸血は症候性貧血を改善するために実施されるべきである（グレード 1A） 輸血基準となる Hb 濃度は一律ではなく、患者個々の症状に応じて実施されるべきである（グレード 1A）
備考		del(5q)に対しては、レナリドミドを投与する（カテゴリー2A）	赤血球輸血依存の del(5q)に対しては、レナリドミドを投与する（グレード B）	ESAs 効果予測モデルのスコアに基づき ESAs の使用が推奨されない輸血依存症例又は ESAs 不応で、del(5q)を有する患者においては、レナリドミドが考慮される（グレード 1B）

*1　BCSH では、ESAs 効果予測モデル（表 1.5.1.4.1-7）に基づき、スコアが 1 点以下の患者としている。SIE 及び BCSH では 500 mIU/mL 未満としている。
*2　BCSH では、ESAs 効果予測モデル（表 1.5.1.4.1-7）に基づき、スコアが 2 点の患者としている。SIE 及び BCSH では 500 mIU/mL 以上としている。

表1.5.1.4.1-2　NCCN ガイドライン（エビデンス及びコンセンサスの基準）

カテゴリー	基準
カテゴリー 1	高レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
カテゴリー 2A	比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN の統一したコンセンサスが存在する。
カテゴリー 2B	比較的低レベルのエビデンスに基づいており、その介入が適切であるという NCCN のコンセンサスが存在する。
カテゴリー 3	いずれかのレベルのエビデンスに基づいてはいるが、その介入が適切であるという点で NCCN 内に大きな意見の不一致がある。

表1.5.1.4.1-3　SIE ガイドライン（推奨グレードの基準）

グレード	基準
A	「1++の基準に該当するメタアナリシス、システマティックレビュー、若しくは RCT が少なくとも 1 つあり、かつ、その根拠を対象患者に直接適用できるもの」又は、「複数の 1+論文に基づいた根拠があり、かつ、その根拠を対象患者に直接適用でき、更に複数の論文の結果に一貫性があるもの」」
B	「複数の 2++論文に基づいた根拠であり、かつ、その根拠を対象患者に直接適用でき、更に複数の論文の結果に一貫性があるもの」又は、「1++若しくは 1+の複数の論文から推定される根拠」
C	「複数の 2+論文に基づいた根拠であり、かつ、その根拠を対象患者に直接適用でき、更に複数の論文の結果に一貫性があるもの」又は「2++の複数の論文から推定される根拠」
D	「エビデンスレベル 3 若しくは 4」又は「2+の複数の論文から推定される根拠」

表1.5.1.4.1-4　SIE ガイドライン（エビデンスレベルの基準）

エビデンスレベルと試験デザイン	
1++	質の高いメタアナリシス、RCT のシステマティックレビュー、又はバイアスのリスクが非常に低い RCT
1+	よく計画されたメタアナリシス、RCT のシステマティックレビュー、又はバイアスのリスクが低い RCT
1-	メタアナリシス、システマティックレビュー若しくは RCT、又はバイアスのリスクが高い RCT
2++	症例−対照研究又はコホート研究をまとめた質の高いシステマティックレビュー、質の高い症例−対照研究又はコホート研究で交絡若しくはバイアスを含む危険性が低く、因果関係を示している可能性が高いもの
2+	よく計画された症例−対照研究又はコホート研究で交絡若しくはバイアスを含む危険性が低く、因果関係を示している可能性が中程度のもの
2-	症例−対照研究又はコホート研究で交絡若しくはバイアスを含む危険性が高く、因果関係を示していない可能性があるもの
3	分析的な研究でないもの、例えばケースレポートやケースシリーズ
4	専門家の意見

表1.5.1.4.1-5　BCSH ガイドライン（推奨グレードの基準）

グレード	基準
1	ベネフィットがデメリットを上回る又は上回らない確信が持てるもの。大部分の患者に対して一律に適用できるもの。（推奨）
2	ベネフィットの程度が不明確なもの。個別の患者に対して考慮して適用される必要があるもの。（提案）

表1.5.1.4.1-6　BCSH ガイドライン（エビデンスレベルの基準）

エビデンスレベルと試験デザイン	
A	今後の研究によって効果推定値の正確性が揺らぐ可能性がほとんどない。重要な制限（一貫性のない結果、幅広い信頼区間や方法論的欠陥（盲検性の欠落、フォローの大幅な欠除、ITT の不遵守））のない RCT から得られた最新のエビデンス。
B	今後の研究によって効果推定値の正確性に重大な影響を受ける可能性があり、推定値が変更される可能性がある。重要な制限（一貫性のない結果、幅広い信頼区間や方法論的欠陥（盲検性の欠落、フォローの大幅な欠除、ITT の不遵守））のある RCT から得られた最新のエビデンス、又は観察研究若しくはケースシリーズ（大規模かつ一貫性のある治療効果の推定又は用量反応勾配の証明）から得られたエビデンス。
C	今後の研究によって効果推定値の正確性に重大な影響がある可能性が高く、推定値が変更される可能性も高い。観察研究やケースシリーズ又は単なる意見から得られた最新のエビデンス。

*BCSH ガイドラインでは、推奨グレードとエビデンスレベルの基準を掛け合わせて、提示している。

表1.5.1.4.1-7　BCSH ガイドラインにおける ESAs に対する反応予測モデルのスコア

輸血必要性	スコア	血清中 EPO 濃度	スコア
＜2 単位/月	0	<500 mIU/mL	0
≧2 単位/月	1	≧500 mIU/mL	1

1.5.1.4.2　本邦における MDS 治療実態とアンメットメディカルニーズ

本邦では、造血器腫瘍診療ガイドライン[17]、診療参照ガイド[8]及び日本造血細胞移植学会による「造血細胞移植ガイドライン」[18]に基づき、ESAs 及び免疫抑制剤（ATG/CsA）が使用できないことを除き、海外 MDS 治療ガイドラインと同様の治療が行われている。

造血器腫瘍診療ガイドライン及び診療参照ガイドでは、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者に対するエビデンスレベルが高い治療薬として ESAs（KRN321 及び rHuEPO 製剤）、免疫抑制剤（ATG/CsA）、レナリドミド及びアザシチジンが記載されているが、保険適応を有する薬剤はレナリドミド及びアザシチジンのみである（表 1.5.1.4.2-1）。しかし、レナリドミドの適応は del(5q)を有する MDS 患者であることから、本邦における推定対象患者数は 2007 年時点で 131 名[19] と少数例に限定される。また、アザシチジンについても IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者に対する生存期間延長効果は明らかではなく、副作用として血球減少が高頻度に発現することを踏まえると臨床試験で使用すべきとの報告もある[20]。そのため、本邦での IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者に対する貧血治療としては、赤血球輸血が中心に行われているのが現状であるが、赤血球輸血の実施に関しては、ウイルス感染及び重大な副作用の発現等の問題を有する。

上述の理由から、輸血の代替となる有効かつ安全な治療薬として KRN321 の早期開発及び早期承認が望まれている。医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の第 2 回開発要望募集（2011 年）において、日本血液学会から「骨髄異形成症候群に伴う貧血」に対する KRN321 の開発要望書が提出され[21]、当社は厚生労働省より開発要請を受けた。また、NPO 法人血液情報広場つばさ及び MDS 連絡会からも、厚生労働省に早期承認要望書が提出され[22]、当社も、両患者団体より早期開発の要望書を受領した[23]。

表1.5.1.4.2-1　診療参照ガイドにおける IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者に対する治療

治療法	エビデンスレベル
保存的治療（全年齢）	
輸血（赤血球／血小板）	IV
EPO、ダルベポエチン	II（IIa/IIb）
G-CSF	IV
鉄キレート剤	III
免疫抑制療法	
CsA	III
ATG	II（IIb）
薬物療法	
レナリドミド（del(5q)、症状のある貧血・赤血球輸血依存例）	II
アザシチジン（他治療に不応の貧血、血小板・好中球減少）	III
同種造血幹細胞移植	III/IV

エビデンスレベル（IIa: 少なくとも 1 つのよくデザインされた比較試験により得られたもの、IIb: 少なくとも 1 つのよくデザインされた研究的臨床試験により得られたもの、III: よくデザインされた比較試験、症例対照研究等により得られたもの、IV: 専門家委員会報告や権威者の意見）

1.5.2 KRN321 の開発経緯

海外 MDS 治療ガイドライン及び国際的な教科書では、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類され、主に血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下の患者に対して ESAs（KRN321 及び rHuEPO 製剤）が第一選択薬として推奨されている。また、現時点において ESAs が「骨髄異形成症候群に伴う貧血」の効能・効果で承認を取得している国はトルコのみであるが、欧米の主要国及びアジア地域では韓国において保険償還が認められ、標準治療薬として広く臨床使用されている。

麒麟麦酒株式会社（現、協和発酵キリン株式会社）は、MDS 患者を対象とした KRN5702（一般名　エポエチン　アルファ（遺伝子組換え））の開発を 1991 年より開始し、1993 年に承認事項一部変更承認申請を行った。しかし、1996 年 10 月に開催された血液製剤調査会において、「KRN5702 の申請用法・用量の設定が不十分であり、低用量での有効性を確認すること」及び「有効性が低いことを受けて、高い有効性が示される適切な投与対象を特定すること」との指摘を受け、最終的に 2000 年 1 月に承認申請を取り下げている。また、2005 年には、日本血液学会より ESAs の骨髄不全症候群（主に MDS、造血器悪性腫瘍に伴う貧血）を治療対象とした医薬品再評価希望書が厚生労働省医政局研究開発振興課（研究課）へ提出されたことを受けて、麒麟麦酒株式会社[redacted]公知申請に向けて研究課と面談を行った。しかし、最終的には厚生労働省医薬食品局審査管理課より、「各国のガイドラインにおける用量等推奨内容の根拠が不明確であること」、「国内での使用実績が十分でないこと」及び「欧米で未承認であること」との指摘を受け、公知申請を断念した。そのため、造血器腫瘍診療ガイドライン及び診療参照ガイドにおいて、ESAs は海外 MDS 治療ガイドラインと同様にエビデンスレベルが高い治療薬とされる一方で、現在も本邦では保険適応は認められておらず、ESAs の投与が推奨される患者の多くに対し、未だに赤血球輸血による治療が行われている。これらの状況から、日本血液学会及び患者団体より長年にわたり MDS に伴う貧血に対する ESAs の医薬品開発が要請されてきた。

これらを踏まえ、当社は、MDS に伴う貧血に対する ESAs 開発の可能性について調査を行い、血液専門医より患者負担を考慮した来院頻度の少ない薬剤の開発が望まれていることから、効果持続型の ESAs である KRN321 の開発を進めることとした。また、本邦の MDS に伴う貧血に対する KRN321 の開発においては、KRN5702 の開発時に当局から受けた指摘を踏まえて計画する必要があると考えた。

KRN321 の開発経緯図を図 1.5.2-1に示す。

なお、KRN321 は 2014 年 3 月に、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品の指定を取得している。

試験項目			2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
CTD 第 5 部	第 II 相試験	KRN321-401								⑪	――	――	②
		20030207	④―	――	―⑧								

注）丸印の数字は実施月を表す。

図1.5.2-1　KRN321 の開発経緯図

1.5.2.1 非臨床試験

KRN321 の既承認資料の薬効薬理試験において、KRN321 は EPO 受容体に特異的に結合し、ヒト骨髄単核細胞において赤芽球系コロニーのみを形成することが証明されている。また、

KRN321 は、正常動物において Hb 増加作用を示し、5/6 腎摘等を実施した腎性貧血モデル動物において貧血改善作用を示すことが証明されている。MDS 患者の貧血状態を模倣した動物モデルは無いものの、KRN321 による造血に関しての作用機序は同様であると考えられる。実際に、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者を対象とした KRN321 の臨床試験[24-31]において、その貧血改善作用及び忍容性が確認されており、海外の国際的教科書[24, 32, 33]において、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者で血清中の EPO 濃度が 500 mU/mL 以下の貧血患者に対して KRN321 を含む ESAs の使用が推奨されている。よって、KRN321 の効力を裏付けるための新たな薬理試験は不要であると判断した。

なお、KRN321 の動態学的特性及び毒性学的特性は、既承認資料として提出済みである。

以上より、KRN321 の MDS 患者における貧血に対する適応拡大にあたり、新たな非臨床試験は不要と判断した。

1.5.2.2 臨床試験

1.5.2.2.1 医薬品後期第Ⅱ相試験開始前相談（2011 年 2 月、受付番号 P1998 号）

本邦における KRN321 の開発は、KRN5702 開発時に当局から受けた「用法・用量の設定が不十分であり、低用量での有効性を確認すること」及び「高い有効性が認められる適切な投与対象を特定すること」との指摘を踏まえて計画する必要があると考えられた。

「高い有効性が認められる適切な投与対象を特定すること」については、海外臨床試験及びメタアナリシスに基づき、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者（血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下）に対して ESAs が高い有効性を示すことが明らかとなっている。一方、「用法・用量の設定が不十分であり、低用量での有効性を確認すること」との指摘については、KRN321 で推奨用量を検討した臨床試験は実施されていないことから、日本人 MDS 患者における推奨用量を検討する第 II 相臨床試験を実施することとし、[redacted]を計画した。なお、第 II 相[redacted]臨床試験の実施に必要となる患者数を本邦のみで確保することは困難であると考え、韓国との共同治験として開発を進めることとした。本開発計画において、2011 年 2 月 18 日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との後期第 II 相試験開始前相談を実施し、[redacted]について相談を行った。

本相談では、[redacted]について合意に至ったが、[redacted]について以下の助言を受け、その後のフォローアップ面談において、[redacted]とすることについて合意した。

- [redacted]
- [redacted]

1.5.2.2.2 医薬品申請前相談（2013 年 11 月、受付番号 P3029 号）

総合機構からの助言に従い実施した 401 試験において、KRN321 は海外臨床試験成績と同様の高い有効性及び安全性を示し、適切な初期用量が決定された。一方、[redacted]について再度検討した。

その結果、[redacted]と考えられた。

そのため、401 試験、海外臨床試験及び海外公表論文に基づき、MDS に伴う貧血に対する KRN321 のリスク・ベネフィットを評価した結果、401 試験及び Amgen Inc.が実施した一般臨床試験（20030207 試験）（以下、207 試験）により表 1.5.2.2-1に記載した臨床データパッケージを構築した上で、海外公表論文も利用して KRN321 のリスク・ベネフィットを考察することにより、製造販売承認事項一部変更承認申請（以下、一部変更申請）を行うことは可能と考えた。そこで、2013 年 11 月 5 日に総合機構と医薬品申請前相談を実施し、[redacted]について相談した。その結果、総合機構からは、[redacted]との見解を得た。

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

1.5.2.2.3 臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージを表 1.5.2.2-1に示す。

臨床データパッケージは、401 試験及び 207 試験から構成する。当該臨床試験及び海外公表論文の結果を用いて、KRN321 のリスク・ベネフィットを評価した。

表1.5.2.2-1　臨床データパッケージ

試験番号 試験の種類 実施国	目的	試験デザイン 及び 対照の種類	対象	薬剤、用法及び用量 （計画時）	投与被験者数	投与期間	評価・参考 の別
KRN321-401 第 II 相 日本、韓国	有効性、 安全性、 薬物動態	ランダム化 オープン 並行群間比較 用量反応	骨髄異形成症候群患者	KRN321 60、120、240 μg 週 1 回又は 2 週に 1 回 反復皮下投与	60 μg：17 名 120 μg：18 名 240 μg：17 名	48 週間 ・ 初期用量評価期 （Week 1~Week 16） ・ 維持用量評価期 （Week 17~Week 48）	評価
20030207 第 II 相 米国	有効性、 安全性	オープン 一般試験	骨髄異形成症候群患者	KRN321 500 μg 3 週に 1 回又は 2 週に 1 回 反復皮下投与	206 名	52 週間	評価

1.5.3 参考文献

1. 難病情報センター. 不応性貧血（骨髄異形成症候群） [Internet]. 東京: 公益財団法人難病医学研究財団; [updated 2012 Dec 1; cited 2014 Feb 27]. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/327/.
2. 厚生労働省 平成 23 年患者調査 閲覧第 97 表　総患者数、傷病基本分類別. [Internet]. 東京: 厚生労働省 [updated 2012 Dec 3; cited 2014 Feb 27]. Available from: http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?lid=000001103075.
3. 堀田知光. VI 血液疾患の診断と治療の進め方 骨髄異形成症候群. In: 池田康夫, 押味和夫, 朝長万左男, 堀田知光, editors. 血液疾患診療マニュアル. 東京: 日本医師会; 2000. p.134-9.
4. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Hematol. 1982;51:189-99.
5. Brunning RD, Bennett JM, Flandrin G, Matutes E, Head D, Vardiman JW, et al. Myelodysplastic syndromes: Introduction. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, editors. WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2001. p.62-73.
6. Brunning RD, Orazi A, Germing U, Le Beau MM, Porwit A, Baumann I, et al. Myelodysplastic Syndromes/neoplasms, overview. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO classification of tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008. p.88-93.
7. Valent P, Horny HP, Bennett JM, Fonatsch C, Germing U, Greenberg P, et al. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes: Consensus statements and report from a working conference. Leuk Res. 2007;31:727-36.
8. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）. 2011. p.61-98.
9. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood. 1997;89:2079-88.
10. Malcovati L, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, et al. Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol. 2005;23:7594-603.
11. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120:2454-65.
12. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Porta MGD, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2007;25:3503-10.
13. Malcovati L, Porta MGD, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica. 2011;96:1433-40.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Ver.2. 2014.

15. Santini V, Alessandrino PE, Angelucci E, Barosi G, Billio A, Di Maio M, et al. Clinical management of myelodysplastic syndromes: update of SIE, SIES, GITMO practice guidelines. Leuk Res. 2010;34:1576-88.
16. Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2014;164:503-25.
17. 一般社団法人日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2013 年版. 第 1 版. 東京: 金原出版株式会社; 2013. p.117-8, 122.
18. 日本造血細胞移植学会. 造血細胞移植ガイドライン 骨髄異形成症候群（成人）. 2009. 24p.
19. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008. p.94-6.
20. Götze K, Platzbecker U, Giagounidis A, Haase D, Lübbert M, Aul C, et al. Azacitidine for treatment of patients with myelodysplastic syndromes (MDS): practical recommendations of the German MDS Study Group. Ann Hematol. 2010;89:841-50.
21. 未承認薬・適応外薬の要望Ⅱ-124 [Internet]. 東京: 厚生労働省; 2012 Mar 26[cited 2014 Feb 26]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/dl/youbousyo-152.pdf.
22. 特定非営利活動法人　血液情報広場・つばさ：つばさからのお知らせ [Internet]. 東京: 特定非営利活動法人　血液情報広場・つばさ; [updated 2013 Sep 20; cited 2014 Feb 27]. Available from: http://tsubasa-npo.org/.
23. 特定非営利活動法人　血液情報広場・つばさ, MDS 連絡会. 骨髄異形成症候群（MDS）の貧血治療薬「ダルベポエチンアルファ」早期開発に関する要望書. 2013.
24. Gabrilove J, Paquette R, Lyons RM, Mushtaq C, Sekeres MA, Tomita D, et al. Phase 2, single-arm trial to evaluate the effectiveness of darbepoetin alfa for correcting anaemia in patients with myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2008;142(3):379-93.
25. Musto P, Lanza F, Balleari E, Grossi A, Falcone A, Sanpaolo G, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anaemia in low-intermediate risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 2005;128(2):204-9.
26. Stasi R, Abruzzese E, Lanzetta G, Terzoli E, Amadori S. Darbepoetin alfa for the treatment of anemic patients with low- and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes. Ann Oncol. 2005;16(12):1921-7.
27. Gotlib J, Lavori P, Quesada S, Stein RS, Shahnia S, Greenberg PL. A Phase II intra-patient dose-escalation trial of weight-based darbepoetin alfa with or without granulocyte-colony stimulating factor in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol. 2009;84(1):15-20.
28. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilieff D, Ades L, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. Br J Haematol. 2006;133(5):513-9.
29. Patton JF, Sullivan T, Mun Y, Reeves T, Rossi G, Wallace JF. A retrospective cohort study to assess the impact of therapeutic substitution of darbepoetin alfa for epoetin alfa in anemic patients with myelodysplastic syndrome. J support Oncol. 2005; 3(6):419-25.

30. Oliva EN, Nobile F, Alimena G, Specchia G, Danova M, Rovati B, et al. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia associated with myelodysplastic syndromes: efficacy and quality of life. Leuk Lymphoma. 2010;51(6):1007-14.
31. Giraldo P, Nomdedeu B, Loscertales J, Requena C, de Paz R, Tormo M, et al. Darbepoetin alpha for the treatment of anemia in patients with myelodysplastic syndromes. Cancer. 2006;107(12):2807-16.List AF, Sandberg AA, Doll DC. Myelodysplastic Syndromes. In: Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, Arber DA, et al., editors. Wintorobe's Clinical Hematology 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2009. p1957-87.
32. Liesveld JL, Lichtman MA. Myelodysplastic Syndromes (Clonal cytopenias and oligoblastic myelogenous leulemia). In: Kaushansky K, Beutler E, Seligsohn U, Lichtman MA, Kipps TJ, Prchal J, editors. Williams Hematology 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2010.p1249-76.
33. Faderl S, Kantarjian HM. Myelodysplastic Syndromes. In: Devita Jr VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Devita, Hellman, and Rosenberg's cancer: principles & practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business; 2008. p2292-2304.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1 外国における許可及び使用状況 2
1.6.2 Aranesp®（darbepoetin alfa）注射液　トルコの添付文書 4
1.6.2.1 Aranesp®（darbepoetin alfa）注射液　トルコの添付文書（和訳） 4
1.6.2.2 Aranesp®（darbepoetin alfa）注射液　トルコの添付文書（原文） 19

1.6.1 外国における許可及び使用状況

ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）は、2014 年 7 月 31 日現在、「骨髄異形成性症候群患者の貧血」を適応として、トルコの 1 ヵ国で承認されている。また、「慢性腎臓病患者の貧血」及び「非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法に伴う貧血」を適応として、それぞれ 66 ヵ国･地域及び 63 ヵ国・地域で承認されている。

表 1.6.1-1に外国における本剤の承認取得状況を示す。

表1.6.1-1　ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）の外国における承認取得状況

国名	販売名	承認日		
		骨髄異形成症候群患者の貧血	慢性腎臓病患者の貧血	非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法に伴う貧血
カナダ	Aranesp®	—	2002 年 8 月 2 日	2005 年 1 月 27 日
米国	Aranesp®	—	2001 年 9 月 17 日	2002 年 7 月 19 日
オーストリア	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ベルギー	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ブルガリア	Aranesp®	—	2005 年 2 月 4 日	2005 年 2 月 4 日
キプロス	Aranesp®	—	2003 年 8 月 4 日	2003 年 8 月 4 日
クロアチア	Aranesp®	—	2007 年 2 月 26 日	2007 年 2 月 26 日
チェコ共和国	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
デンマーク	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
エストニア	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
フィンランド	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
フランス	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ドイツ	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ギリシア	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ハンガリー	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
アイルランド	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
イタリア	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ラトビア	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
リトアニア	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
ルクセンブルグ	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
マルタ	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
オランダ	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ポーランド	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
ポルトガル	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ルーマニア	Aranesp®	—	2004 年 7 月 27 日	2004 年 7 月 27 日
スロバキア	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
スロベニア	Aranesp®	—	2004 年 5 月 1 日	2004 年 5 月 1 日
スペイン	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
スウェーデン	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
英国	Aranesp®	—	2001 年 6 月 8 日	2002 年 8 月 22 日
ボスニア・ヘルツェゴビナ	Aranesp®	—	2012 年 8 月 24 日	2012 年 8 月 24 日
アイスランド	Aranesp®	—	2001 年 8 月 17 日	2002 年 9 月 18 日
マケドニア	Aranesp®	—	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 1 日
モンテネグロ	Aranesp®	—	2013 年 4 月 12 日	2013 年 4 月 12 日
ノルウェー	Aranesp®	—	2001 年 7 月 9 日	2002 年 10 月 14 日
セルビア	Aranesp®	—	2006 年 6 月 30 日	2006 年 6 月 30 日
スイス	Aranesp®	—	2002 年 9 月 13 日	2003 年 4 月 17 日
オーストラリア	Aranesp®	—	2001 年 5 月 16 日	2002 年 11 月 13 日

表1.6.1-1　ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）の外国における承認取得状況

国名	販売名	承認日		
		骨髄異形成症候群患者の貧血	慢性腎臓病患者の貧血	非骨髄性悪性腫瘍患者の化学療法に伴う貧血
ニュージーランド	Aranesp®	—	2001 年 7 月 26 日	2005 年 10 月 28 日
バーレーン	Aranesp®	—	2002 年 6 月 12 日	2003 年 1 月 15 日
ブラジル	Aranesp®	—	2014 年 6 月 10 日	2014 年 6 月 10 日
エジプト	Aranesp®	—	2007 年 2 月 8 日	2007 年 2 月 8 日
イスラエル	Aranesp®	—	2001 年 12 月	2003 年 1 月 27 日
ヨルダン	Aranesp®	—	2005 年 8 月 18 日	2005 年 8 月 18 日
カザフスタン	Aranesp®	—	2012 年 5 月 29 日	2012 年 5 月 29 日
クウェート	Aranesp®	—	2002 年 4 月 30 日	2003 年 9 月 10 日
レバノン	Aranesp®	—	2014 年 1 月 11 日	2014 年 1 月 11 日
メキシコ	Aranesp®	—	2011 年 4 月 18 日	2011 年 4 月 18 日
モロッコ	Aranesp®	—	2003 年 2 月 3 日	2003 年 3 月 3 日
オマーン	Aranesp®	—	2006 年 3 月 14 日	2006 年 3 月 14 日
パレスチナ	Aranesp®	—	2012 年 9 月 17 日	2012 年 9 月 17 日
カタール	Aranesp®	—	2005 年 4 月 25 日	2005 年 4 月 25 日
ロシア	Aranesp®	—	2007 年 7 月 26 日	2007 年 7 月 26 日
サウジアラビア	Aranesp®	—	2006 年 4 月 8 日	2006 年 4 月
南アフリカ	Aranesp®	—	2009 年 10 月 9 日	—
トルコ	Aranesp®	2010 年 12 月 31 日	2004 年 9 月 9 日	—
ウクライナ	Aranesp®	—	2011 年 8 月 9 日	2011 年 8 月 9 日
アラブ首長国連邦	Aranesp®	—	2003 年 5 月 26 日	2003 年 5 月 26 日
マカオ	Aranesp®	—	2009 年 3 月 26 日	2009 年 3 月 26 日
香港	Nesp®	—	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
台湾	Nesp®	—	2009 年 6 月 2 日	2009 年 6 月 2 日
韓国	Nesp®	—	2009 年 10 月 20 日	2010 年 6 月 9 日*
タイ	Nesp®	—	2011 年 5 月 25 日	2011 年 5 月 25 日
シンガポール	Nesp®	—	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 16 日
マレーシア	Nesp®	—	2011 年 2 月 1 日**	—
フィリピン	Nesp®	—	2011 年 6 月 23 日	2011 年 6 月 23 日

*　固形がん患者の化学療法による貧血
**　透析施行中の腎性貧血

1.6.2 Aranesp®（darbepoetin alfa）注射液 トルコの添付文書

1.6.2.1 Aranesp®（darbepoetin alfa）注射液 トルコの添付文書（和訳）

1 医薬品名

Aranesp® 10 μg プレフィルドシリンジ注射液
Aranesp® 20 μg プレフィルドシリンジ注射液
Aranesp® 30 μg プレフィルドシリンジ注射液
Aranesp® 40 μg プレフィルドシリンジ注射液
Aranesp® 50 μg プレフィルドシリンジ注射液
Aranesp® 60 μg プレフィルドシリンジ注射液
Aranesp® 80 μg プレフィルドシリンジ注射液
Aranesp® 100 μg プレフィルドシリンジ注射液
Aranesp® 150 μg プレフィルドシリンジ注射液

2 定性的及び定量的組成

原薬：各プレフィルドシリンジは 0.4 mL（25 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 10 μg を含有する。
原薬：各プレフィルドシリンジは 0.5 mL（40 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 20 μg を含有する。
原薬：各プレフィルドシリンジは 0.3 mL（100 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 30 μg を含有する。
原薬：各プレフィルドシリンジは 0.4 mL（100 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 40 μg を含有する。
原薬：各プレフィルドシリンジは 0.5 mL（100 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 50 μg を含有する。
原薬：各プレフィルドシリンジは 0.3 mL（200 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 60 μg を含有する。
原薬：各プレフィルドシリンジは 0.4 mL（200 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 80 μg を含有する。
原薬：各プレフィルドシリンジは 0.5 mL（200 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 100 μg を含有する。
原薬：各プレフィルドシリンジは 0.3 mL（500 μg/mL）中にダルベポエチン アルファ 150 μg を含有する。
ダルベポエチン アルファはチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO-K1）で遺伝子組換え技術によって製造される。

全添加物については、6.1 を参照。

3 剤型

プレフィルドシリンジ注射液、

Aranesp®は無色、透明又はかすかに乳白色の溶液である。

4 臨床的事項

4.1 適応

Aranesp®は貧血治療薬である。
透析患者における慢性腎臓病に伴う腎性貧血の治療
透析導入前患者における腎性貧血の対症療法
赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は、ヘモグロビン濃度が 10 g/dL 以下で、骨髄異形成症候群（MDS）の不応性貧血（RA）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）及び多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（RCMD）のサブグループに属し、投与前のエリスロポエチン（EPO）濃度が 500 MU/mL 以下で骨髄中の芽球数が 5%未満の患者に適応となる。
ESA の使用においては、目標ヘモグロビン濃度を 11~12 g/dL とする。目標ヘモグロビン濃度が 12 g/dL を超えないようにすること。ヘモグロビン濃度が 12 g/dL となった場合は、ESA の使用を中断すること。

4.2 用法及び用量

用量／投与頻度及び投与期間
Aranesp®は、上記の適応に経験のある医師が投与開始すること。Aranesp®は、上記の適応に経験のある医師が投与開始すること。

Aranesp®はすぐに使用できるプレフィルドシリンジ製剤である。使用、取り扱い及び廃棄に関する説明は 6.6 項に記載する。

慢性腎臓病（CRF）患者における症候性貧血の治療

貧血の症状と続発症は年齢、性別及び疾患により様々であり、個々の患者の臨床経過と状態に関する医師の評価が必要である。Aranesp®はヘモグロビン濃度を 12 g/dL を超えないようにヘモグロビン濃度を増加させるために皮下投与又は静脈内投与する。血液透析を受けていない患者では、末梢静脈への穿刺を避けるために皮下投与が望ましい。

同一患者でもヘモグロビン濃度の変動はあるため、個々のヘモグロビン値は、その患者の望ましいヘモグロビン濃度から上下する場合がある。ヘモグロビン濃度の目標範囲が 11~12 g/dL であることを考慮し、ヘモグロビン濃度の変動に応じて投与量を調整すること。維持ヘモグロビン濃度が 12 g/dL を上回ることは避けること。ヘモグロビン濃度が 12 g/dL を超えたときの適切な投与ガイダンスについては後述する。ヘモグロビン 濃度を 4 週間で 2 g/dL を超えて上昇させないこと。もし、それが生じてしまった場合には規定されている適切な用量調整を行うこと。

Aranesp®による治療は、貧血治療期と維持期の 2 つの段階に分けられる。

成人慢性腎臓病患者

貧血治療期

0.45 μg/kg の週 1 回皮下又は静脈内投与を開始すること。又は、透析導入前の患者では、初回用量を 0.75 μg/kg とし、2 週に 1 回単回皮下投与してもよい。ヘモグロビン濃度の上昇が不十分（4 週間で 1 g/dL 未満）な場合は、用量を約 25%増量する。なお、増量の間隔は 4 週間以上あけること。

ヘモグロビン濃度が 4 週間で 2 g/dL を上回って上昇した場合は、上昇速度に応じて、用量を約 25%減量すること。ヘモグロビン濃度が 12 g/dL を上回った場合は、減量を考慮すること。ヘモグロビン濃度の増加が続くようであれば、用量を約 25%減量すること。減量後もヘモグロビン濃度の増加が続くようであれば、ヘモグロビン濃度が低下し始めるまで投与を一時中断し、ヘモグロビン濃度が低下し始めた時点で、それまでの用量の約 25%減量した用量で投与を再開すること。

ヘモグロビン濃度が安定するまでは 1 週~2 週間ごとにヘモグロビン濃度を測定し、その後はさらに長い間隔で測定してもよい。

維持期

維持期では、Aranesp®の週 1 回又は 2 週に 1 回の投与を継続してもよい。透析患者で週 1 回投与から 2 週に 1 回投与に変更する際の初回用量は、週 1 回投与時の 2 倍量とすること。透析導入前の患者において、2 週に 1 回の投与で目標ヘモグロビン濃度へ到達した場合、月 1 回の皮下投与へ変更してもよい。その際には、2 週に 1 回投与の際の 2 倍量で投与を開始すること。

投与開始後は、目標ヘモグロビン濃度を維持するために用量を調整すること。

望ましいヘモグロビン濃度に維持するために用量を調整する必要のある場合は、用量を約 25%調整することが推奨される。

4 週間にヘモグロビン濃度が 2.0 g/dL を超えて上昇した場合には、上昇速度に応じて用量を約 25%減量すること。また、ヘモグロビン濃度が 12 g/dL を超える場合は、減量を考慮すること。ヘモグロビン濃度の増加が続くようであれば、用量を約 25%減量すること。減量後もヘモグロビン濃度の増加が続くようであれば、ヘモグロビン濃度が低下し始めるまで投与を一時中断し、ヘモグロビン濃度が低下し始めた時点で、それまでの用量の約 25%減量した用量で投与を再開すること。

患者を十分にモニタリングし、Aranesp®の用量を貧血治療に最低限必要な量に抑えること。

いかなる用量又は頻度の調整の際にも、ヘモグロビン濃度を 1~2 週間ごとに測定すること。なお、維持期では、用量の調整の間隔を 2 週間以上あけること。

投与経路を変更するときは、同一用量を使用することとし、望ましいヘモグロビン濃度を維持するべく適切に用量を調整できるようヘモグロビン濃度を 1~2 週間ごとに測定すること。
臨床試験より、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）製剤を週 1~3 回投与されている成人患者では Aranesp®の週 1 回又は 2 週に 1 回投与への切替えが可能であることが明らかになっている。Aranesp®を週 1 回投与する際の初回用量（μg/週）は原則として rHuEPO 製剤の 1 週間の総投与量（IU/週）を 200 で割って求め、Aranesp®を 2 週に 1 回投与する際の初回用量（μg/隔週）は原則として rHuEPO 製剤の 2 週間の総投与量を 200 で割って求めること。しかし、個人差があるので、最適の用量は個々の患者で調整することが望ましい。rHuEPO 製剤から Aranesp®へ切り替える際は、1~2 週間ごとにヘモグロビン濃度を測定し、同じ投与経路を用いること。

11 歳以上の小児慢性腎臓病患者

貧血治療期

11 歳以上の患者に対して、0.45 μg/kg の週 1 回皮下又は静脈内投与を開始すること。又は、透析導入前の患者では、初回用量 0.75 μg/kg で 2 週に 1 回皮下投与してもよい。ヘモグロビン濃度の上昇が不十分（4 週間で 1 g/dL（0.6 mmol/L）未満）な場合は、用量を約 25%増量する。なお、増量の間隔は 4 週間以上あけること。

ヘモグロビン濃度が 4 週間で 2 g/dL（1.25 mmol/L）を上回って上昇した場合は、上昇速度に応じて用量を約 25%減量すること。ヘモグロビン濃度が 12 g/dL（7.5 mmol/L）を上回った場合は、減量を考慮すること。もしヘモグロビン濃度の増加が続くようであれば、用量を約 25%減量すること。もし減量後もヘモグロビン濃度の増加が続くようであれば、ヘモグロビン濃度が低下し始めるまで投与を一時中断し、ヘモグロビン濃度が低下し始めた時点で、それまでの用量の約 25%減量した用量で投与を再開すること。

ヘモグロビン濃度が安定するまでは 1 週~2 週間ごとにヘモグロビン濃度を測定し、その後はさらに長い間隔で測定してもよい。

1~10 歳までの小児患者に対する貧血治療への使用に関してのガイダンスはない。

維持期

11 歳以上の患者に対して、維持期では、Aranesp®の週 1 回又は 2 週に 1 回の投与を継続してもよい。透析患者で週 1 回投与から 2 週に 1 回投与に変更する際の初回用量は、週 1 回投与時の 2 倍量とすること。透析導入前患者において、2 週に 1 回の投与で目標ヘモグロビン濃度へ到達した場合、月 1 回の皮下投与へ変更してもよい。その際には、2 週に 1 回投与の際の 2 倍量で投与を開始すること。

1~18 歳の小児患者については、小児患者を対象とした臨床試験データにおいて、rHuEPO 製剤を週に 2~3 回投与されている場合は Aranesp®週 1 回へ、rHuEPO 製剤を週に 1 回投与されている場合は Aranesp® 2 週に 1 回へ切り替えてもよいことが示されている。小児に対して Aranesp®を週 1 回投与する際の初回用量（μg/週）は、rHuEPO 製剤の 1 週間の総投与量（IU/週）を 240 で除して求めることができる。また Aranesp®を 2 週に 1 回投与する際の初回用量（μg/隔週）は、rHuEPO 製剤の 2 週間の総投与量を 240 で除して求めることができる。個人差があるため、至適用量は患者ごとに決定することが望ましい。rHuEPO 製剤から Aranesp®に切り替える際は、1~2 週間ごとにヘモグロビン濃度を測定し、同じ投与経路を用いること。

目標ヘモグロビン濃度を維持するために用量を調整すること。

望ましい目標ヘモグロビン濃度に維持するために用量を調整する必要がある場合は、用量を約 25%調整することが推奨される。

4 週間にヘモグロビン濃度が 2 g/dL（1.25 mmol/L）を超えて上昇した場合には、上昇速度に応じて用量を約 25%減量すること。また、ヘモグロビン濃度が 12 g/dL（7.5 mmol/L）を超える場合は、減量を考慮すること。もしヘモグロビン濃度の増加が続くようであれば、用量を約 25%減量すること。減量後もヘモグロビン濃度の増加が続くようであれば、ヘモグロビン濃度が低下し始めるまで投与を一時中断し、ヘモグロビン濃度が低下し始めた時点で、それまでの用量の約 25%減量した用量で投与を再開すること。

患者を十分にモニタリングし、Aranesp®の用量を貧血治療に最低限必要な量に抑えること。

いかなる用量又は頻度の調整の際にも、ヘモグロビン濃度を 1~2 週間ごとに測定すること。なお、維持期では、用量の調整の間隔を 2 週間以上あけること。

投与経路を変更するときは、同一用量を使用することとし、望ましいヘモグロビン濃度を維持するべく適切に用量を調整できるようにヘモグロビン濃度を 1~2 週間ごとに測定すること。

骨髄異形成症候群（MDS）における貧血の治療

Aranesp®の臨床試験からの情報は単群試験の情報に限られている（5.1 薬力学的特性を参照）。18 歳以上で、貧血を有し MDS のリスクが低リスク～中間 1 リスクに分類される患者において、150 μg 週 1 回（QW）の用量で Aranesp®の試験を行った。

投与方法
皮下投与又は静脈内投与

特別な集団に関する追加情報

腎機能/肝機能障害

活動性の肝疾患患者は Aranesp®のすべての試験で除外したため、肝機能障害患者のデータはない（4.4 項を参照）。

小児集団

小児 CRF 患者
11 歳未満の小児 CRF 患者における Aranesp®の安全性及び有効性は確立されていない。

高齢者集団
Aranesp®の臨床試験で対象とした 1801 名の CRF 患者のうち、44%が 65 歳以上であり、17%が 75 歳以上であった。臨床試験で Aranesp®及び併用化学療法を受けた癌患者 873 名中 45%が 65 歳以上であり、14%が 75 歳以上であった。高齢患者と非高齢患者との間に安全性及び有効性の全般的な差は認められなかった。

4.3 禁忌

ダルベポエチン アルファ、rHuEPO 製剤、又は含まれる添加剤に対する過敏症の患者

コントロール不良の高血圧症の患者

赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の使用は、癌、癌に関連する貧血および化学療法に関連する貧血において罹患率及び死亡率を増加させることが認められている。このため、ESA（エポエチン アルファ、エポエチン ベータ、ダルベポエチン アルファ等）は、癌、癌に関連する貧血および化学療法に関連する貧血では禁忌である。

4.4 特別な警告及び使用上の注意

全般的事項

過去に投与された赤血球造血刺激因子製剤（ESA）のトレーサビリティ向上の観点から、投与した ESA 製剤の販売名は患者ファイルに明確に記載すること。

すべての患者で、特に Aranesp®治療開始時期は、血圧をモニタリングすること。降圧薬の使用と食事制限の遵守の重要性を患者に説明すること。血圧のコントロールが適切な処置の開始によっても困難な場合には、Aranesp®を減量するか中止することによりヘモグロビンを低下させること（4.2 参照）。高血圧クリーゼ、高血圧性脳症および痙攣を含む重篤な高血圧症が Aranesp®の治療を受けた CRF 患者に認められた。

効率的な赤血球造血のために、すべての患者で投与前及び投与中に鉄の状態を検査し、必要に応じて鉄を補充する。

Aranesp®の効果がない場合は、原因の探索を行うこと。鉄、葉酸、ビタミン B_{12} の欠乏は ESA 製剤の効果を減弱するので是正すること。併発性感染症、炎症性又は外傷性エピソード、潜血

性失血、溶血、重度のアルミニウム毒性、基礎血液疾患、骨髄線維症も赤血球造血を抑制することがある。網赤血球数測定を検査の一部に組み入れること。患者が上述の原因以外で網赤血球減少症である場合には、骨髄検査を考慮し、骨髄に赤芽球癆の所見がある場合は、抗エリスロポエチン抗体を測定すること。

中和活性を有する抗エリスロポエチン抗体産生による赤芽球癆が、Aranesp®を含む ESA 製剤に関連して報告されている。これは主に皮下投与された CRF 患者で報告されている。これらの抗体は、すべてのエリスロポエチンたん白質と交差反応することが明らかにされている。抗エリスロポエチン中和抗体を有することが確認された又は疑われた患者では Aranesp®への切替えはしないこと（4.8 項参照）。

ヘモグロビンの薬理作用に反した減少及び網赤血球数の低下を伴う重度の貧血が発生した場合には、ESA 製剤の投与を中止し、抗エリスロポエチン抗体を測定すること。エポエチンを併用し、インターフェロン及びリバビリンが投与された C 型肝炎の患者で、これらの事例が報告されている。エポエチンは C 型肝炎に伴う貧血に対しての承認はない。

Aranesp®のすべての臨床試験では活動性の肝疾患患者は除外されているため、このような患者におけるデータはない。肝臓はダルベポエチン アルファ（Aranesp®）及び rHuEPO の主たる消失経路であると考えられているので、Aranesp®は肝疾患の患者には注意して使用すること。

また、Aranesp®を鎌状赤血球貧血患者には注意して使用すること。

健常人による Aranesp®の誤用は、血中血球容積の過剰増加の原因となることがある。このような過剰増加は生命にかかわる心血管系の合併症に関連することがある。

プレフィルドシリンジの針のカバーには乾燥した天然ゴム（ラテックス由来）が使用されているため、アレルギー反応の原因となりうる。

臨床試験において、目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL を上回るように設定して ESA を投与したところ、死亡のリスク増加、重篤な心血管イベント又は脳卒中を含む脳血管イベント及びバスキュラーアクセス血栓が認められた。
比較臨床試験では、貧血の症状管理及び輸血回避に必要なレベル以上にヘモグロビン濃度を増加させた場合、rHuEPO 製剤投与による有意なベネフィットは認められなかった。

慢性腎臓病患者においては、維持ヘモグロビン濃度が 4.2 項で推奨されている目標ヘモグロビン濃度の上限を超えないようにすること。

Aranesp®はてんかん患者には注意して使用すること。Aranesp®を投与されている患者で痙攣が報告されている。

慢性腎臓病患者

慢性腎臓病患者において、維持ヘモグロビン濃度は 4.2 項で推奨される目標ヘモグロビン濃度の上限を超えないようにすること。臨床試験において、目標ヘモグロビン濃度を 12 g/dL（7.5 mmol/L）以上に設定して ESA を投与した場合に、死亡のリスク増加、重篤な心血管系イベント、脳梗塞を含む脳血管イベント及び血管アクセス血栓が認められている。

比較臨床試験では、貧血の症状管理及び輸血回避に必要なレベル以上にヘモグロビン濃度を増加させた場合、rHuEPO 製剤投与による有意なベネフィットは認められなかった。

血清フェリチン値が 100 μg/L 未満又はトランスフェリン飽和度が 20%未満のすべての患者には、鉄補充が推奨される。

Aranesp®投与中は血清カリウム濃度を定期的にモニタリングすること。本剤を投与されている少数の患者でカリウム上昇が報告されているが、因果関係は確定されていない。もしカリウム濃度の高値又は上昇傾向が認められる場合は、濃度が改善されるまで本剤の投与中止を考慮すること。

4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用

これまでに得られた臨床結果では、ダルベポエチン アルファはいかなる基質との相互作用も示唆されていない。しかし、赤血球に強く結合する薬物、例えばシクロスポリン、タクロリムスとの相互作用の可能性がある。もし Aranesp®とこれらの薬物のいずれかを併用投与する場合は、これら薬物の血中濃度をモニタリングし、ヘモグロビン濃度に応じて用量を調節すること。

特別な患者集団に関する追加情報

小児集団：

小児集団を対象とした相互作用の試験は行われていない。

4.6 妊娠への影響、および 妊婦、産婦、及び授乳婦への投与

全般的な推奨

胎児危険度分類：**C**

妊娠可能な女性/バースコントロール（避妊）

妊娠可能な女性及び避妊している女性における推奨はない。

妊娠

妊産婦における Aranesp®の使用について、適切にコントロールされた Aranesp®の試験成績は実施されていない。非臨床試験では、妊娠、胚／胎児発生、分娩又は出生後の発生に関する直接的な有害作用は認められていない。受胎能への影響は認められていない。

妊娠中の使用は、胎児に対する潜在的なリスクよりも潜在的なベネフィットのほうが上回る場合に限る。妊婦に処方するときは注意すること。

授乳期

Aranesp®がヒト乳汁中へ移行するかどうかは分かっていない。乳児に対するリスクは否定できない。授乳または Aranesp®による治療のどちらを中止するかについて、授乳による子供への有益性、および治療による母体への有益性を考慮した上で判断すること。

生殖能／受胎能

交配前および交配中の雌雄ラットに静脈内投与したところ、評価した投与量（10 μg/kg/dose まで、週 3 回投与）のいずれにおいても生殖能、受胎能及び精子評価パラメータに対する影響はなかった。0.5 μg/kg/dose 以上を週 3 回投与では、着床後死亡率が増加した。

4.7 車の運転及び機械操作能力への影響

車の運転や機械操作の能力について、Aranesp®の影響は認められない、もしくはその影響は無視できるものである。

4.8 有害作用

a) 安全性概要

Aranesp®に関連する副作用は、高血圧、脳卒中、血栓塞栓症イベント、痙攣、アレルギー反応、発疹/紅斑と赤芽球癆である；4.4 項参照

Aranesp®皮下投与試験において、処置に伴い注射部位疼痛が報告された。注射部不快感は概ね軽度かつ一過性であり、主に初回注射後に認められた。

b) 有害事象一覧リスト

有害事象の発現率は、器官分類と発現頻度ごとに、下表にまとめる。
発現頻度の定義：高い（≥1/10）；一般的（≥1/100、＜1/10）；まれ（≥1/1,000、＜1/100）；珍しい（≥1/10,000、＜1/1,000）；非常に珍しい（＜1/10,000）；未知（データから推定できない）

慢性腎臓病患者

以下のデータは、Aranesp®が投与された 766 名の患者及び rHuEPO 製剤が投与された 591 名の患者を含めた 1357 名の患者の比較臨床試験から得られたものである。Aranesp®投与群の 83%は透析実施、17%は透析未実施患者であった。脳卒中は、追加臨床試験において有害事象として特定された。（TREAT、5.1 項参照）

比較臨床試験と市販後において認められた Aranesp®の投与に関連するとみられる副作用の発現割合は以下のとおりである。

MedDRA 器官分類	**頻度**	**副作用**
血液及びリンパ系疾患	不明*	赤芽球癆
免疫系疾患	高い*	過敏症

神経障害	一般的	脳卒中
	まれ*	痙攣
心臓障害	高い	高血圧
血管障害	まれ	血栓塞栓症イベント
皮膚及び皮下組織障害	一般的	皮疹／紅斑
全身及び投与局所様態	一般的	注射部位疼痛

*c 項参照

c) 副作用（一部）の説明

慢性腎臓病患者

TREAT では、慢性腎臓病患者において脳卒中が認められたと報告された。（5.1 項参照）

個別のケースで、Aranesp®投与に伴う抗エリスロポエチン中和抗体の産生により惹起された赤芽球癆が、主に皮下投与患者で報告されている。赤芽球癆と診断された場合には Aranesp®の投与は中止しなくてはならず、他の rHuEPO 製剤に切り替えてもいけない（4.4 項参照）。

臨床試験成績から、全ての過敏症反応の発現頻度は、慢性腎臓病患者では一般的と推定された。ダルベポエチン アルファに伴う、アナフィラキシー反応、血管浮腫、アレルギー性気管支痙攣、皮疹及び蕁麻疹などの重篤な過敏症反応が報告されている。

ダルベポエチン アルファ投与患者において、痙攣が報告されている（4.4 項参照）。臨床試験成績からは、慢性腎臓病患者におけるその頻度はまれであると推定される。

小児慢性腎臓病患者

小児集団における Aranesp®の安全性に関するデータは限られている。

エポエチンアルファで維持した後、ヘモグロビン濃度を維持するため Aranesp®へ切替えた透析施行中または保存期の小児慢性腎臓病患者（1~18 歳）の臨床試験において、Aranesp®の安全性を評価した。成人と比較して小児特有の副作用は認められなかった。

4.9 過量投与及びその治療

Aranesp®の単回または反復療法について、安全性の確認された最大用量は特定できていない。本剤による治療の際にヘモグロビン濃度の慎重なモニタリングや適切な用量調節を怠ると、赤血球増加症が生じる恐れがある。Aranesp®の過量投与後に、重篤な高血圧が認められたという報告がある。（4.4 項参照）

赤血球増加症の場合には、Aranesp®を一時的に休薬すること（4.2 項参照）。もし臨床的に必要であれば、瀉血してもよい。

5 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

ATC Code（作用部位、薬効、化学構造別分類コード）：B03XA02
薬効群：貧血治療薬

ヒトエリスロポエチンは、内因性の糖タンパク質であり、骨髄中の赤血球系前駆細胞のエリスロポエチン受容体に作用して、赤血球系前駆細胞の分化・増殖を促進する。エリスロポエチンは主に腎臓で産生され、酸素濃度によって調節される。慢性腎臓病患者における貧血の主要な原因は、エリスロポエチン産生の抑制による内因性エリスロポエチンの欠乏である。
Aranesp®は、エリスロポエチンと同じ機序により赤血球生成を促進する。内因性エリスロポエチン及び rHuEPO が 3 本の *N*-結合型糖鎖を有しているのに対し、Aranesp®は 5 本有する。新たに加えられた糖鎖は内因性エリスロポエチンのものと区別はつかない。糖含量の増加により、Aranesp®は rHuEPO よりも消失半減期が長く、*in vivo* 活性もより強い。このような分子的変化にもかかわらず、Aranesp®はエリスロポエチン受容体に対する特異性を保持している。

慢性腎臓病患者

二つの臨床試験において、慢性腎臓病患者では、ESA の目標ヘモグロビン濃度が低い場合に比べ高い場合（13.5 g/dL 対 11.3 g/dL：14 g/dL 対 10 g/dL）には患者の死亡及び重篤な心血管イベントのリスクが高かった。

TREAT（ランダム化、二重盲検、プラセボ対照比較）試験において、2 型糖尿病を原疾患にもつ、血液透析前、ヘモグロビン濃度 11 g/dL 以下の慢性腎臓病患者 4038 人が登録された。被験者は、ヘモグロビン濃度 13 g/dL をターゲットとし、ダルベポエチン アルファ、もしくはプラセボが投与された（ヘモグロビン濃度が 9 g/dL 未満となった場合には、ダルベポエチン アルファによるレスキュー投与が実施された）。本試験は、全死因死亡率もしくは心血管イベント発生率の減少をエンドポイントとした場合（ダルベポエチン アルファ vs プラセボ；ハザード比：1.05，95%信頼区間（0.94，1.17））,全死因死亡率もしくは ESRD 到達の減少をエンドポイントとした場合（ダルベポエチン アルファ vs プラセボ；ハザード比：1.06，95 %信頼区間（0.95，1.19））の双方で、統計的有意差は認められなかった。複合エンドポイントのそれぞれを個別解析した場合、ハザード比 （95 %信頼区間）はそれぞれ、死亡：1.05（0.92,1.21）、うっ血性心不全：0.89（0.74、1.08）、心筋梗塞：0.96（0.75、1.23）、脳卒中：1.92（1.38、2.68）、心筋虚血の為の入院：0.84（0.55、1.27）、ESRD：1.02（0.87、1.18）であった。

骨髄異形成症候群患者における貧血

低リスクおよび中間リスクの骨髄異形成症候群（MDS）を対象とし、ダルベポエチン アルファ 500 μg を 3 週 1 回投与する単群非盲検試験（N=206）で Aranesp®を評価した。主要評価項目を 13 週目に赤血球反応（国際ワーキンググループによる基準［International Working Group Criteria］のメジャー反応またはマイナー反応）が得られた患者の割合としたが、この割合は

63%であった。患者 2 名において治療関連の重篤な有害事象が認められ（中等度の一過性脳虚血発作が 1 名、重度高血圧が 1 名）、4 名で血栓塞栓性イベントが報告された。
低リスク及び中間リスクの MDS 患者 217 名を対象としたダルベポエチン アルファのプロスペクティブ単群試験が個別の治験責任医師によりさらに 5 件実施された。
これらの試験のうち 3 件の試験（N=131）において 150 µg 週 1 回の用量でダルベポエチン アルファを投与したところ、全体的な赤血球反応は 40% を超えていた。別の 2 件の試験ではダルベポエチン アルファ 300 µg を週 1 回（N=62）及び 4.5 µg/kg を週 1 回（N=24）投与したが、それぞれの赤血球反応率は 71%及び 67%であった。

5.2 薬物動態特性

全般的特性
糖鎖含有量が増加することによって、ダルベポエチン アルファの有効血中濃度は rHuEPO と比較して長時間維持された。これにより Aranesp®は、rHuEPO 製剤と比較して少ない投与回数で同様の効果を示す。

慢性腎臓病患者
慢性腎臓病患者へダルベポエチン アルファを静脈内及び皮下投与後の薬物動態を検討した。

吸収
CRF 患者（透析中又は透析導入前）に対する皮下投与後、Aranesp®は緩やかに吸収され、48 時間後（中央値）（範囲：12～72 時間）にピーク濃度に達した。　皮下投与における生物学的利用割合は 37%であった。

欧州の臨床試験で Aranesp®が投与された患者 809 名のデータを解析した結果、ヘモグロビン濃度を維持するために必要な Aranesp®の週あたりの用量は、静脈内投与と皮下投与で差は認められなかった。

透析中の小児 CRF 患者又は透析導入前の小児 CRF 患者（3～16 歳）と成人 CRF 患者において、単回皮下投与又は静脈内投与から最大 1 週間（168 時間）という同じ期間で検討したところ、ダルベポエチン アルファの薬物動態は類似していた。成人と小児の慢性腎臓病患者では、AUC(0-∞)に約 25%の差異があったが、小児患者で得られた AUC(0-∞)の 2 倍の範囲内の差異であった。皮下投与後の成人と小児慢性腎臓病患者の AUC(0-∞)は同じであった。

分布
分布容積（Vss）が血漿容積（50 mL/kg）とほぼ同等であることから、血管外への分布は限られている。

生体内変化
ダルベポエチン アルファの生体内変化の特徴は明らかにされていない。

排泄

ダルベポエチン アルファのクリアランスは 1.9 mL/hr/kg（標準偏差［SD］0.56）である。静脈内投与の場合、ダルベポエチン アルファの消失半減期は 21 時間（SD 7.5 時間）である。ダルベポエチン アルファ 0.6~2.1 μg/kg を月 1 回皮下投与した際の、消失半減期は平均値で 73 時間（標準偏差 24 時間）であった。ダルベポエチン アルファを皮下投与した際の消失半減期は、皮下における吸収過程があるため、静脈内投与より長かった。臨床試験では、いずれの投与経路でも蓄積はほとんど認められなかった。なお、前臨床試験によれば、腎クリアランスはわずか（総クリアランスの 2%以下）であり、血清中半減期には影響しないことが明らかとなっている。静脈内投与及び皮下投与後の半減期についても成人 CRF 患者と小児 CRF 患者（3~16 歳）との間で類似していた。

線形性/非線形性

Aranesp®の薬物動態は、単回静脈内投与では 0.025～0.61 μg/kg の範囲で、単回皮下投与では 0.28～0.84 μg/kg の範囲で線形性を示した。

5.3 非臨床安全性データ

ラット及びイヌにダルベポエチン アルファを投与した結果、薬理作用に起因してヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数、網赤血球が顕著に増加した。極めて高用量で認められた有害事象は、すべて過剰な薬理作用（血液粘度の上昇による体循環液量の減少）に起因する変化と考えられた。これらの変化には、イヌにおける心電図 QRS 間隔の延長のみならず、骨髄の線維化及び脾臓肥大が含まれるが、律動不整や QT 間隔への影響は認められなかった。

ダルベポエチン アルファは遺伝毒性の可能性を示さず、また *in vitro* でも *in vivo* でも非血液細胞の増殖に何ら影響を及ぼさなかった。慢性毒性試験では、いずれの組織にも腫瘍原性や予期せぬ細胞分裂誘起反応は観察されなかった 。ダルベポエチン アルファによる発がん性は、長期動物試験では評価されていない。

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では、妊娠、胚／胎児の発育、分娩及び生後の発育に関して、臨床的に懸念を要する作用は認められず、胎盤移行もわずかであり、受胎能へも影響を及ぼさなかった。

6 薬剤学的事項

6.1 添加剤一覧表

リン酸一水素ナトリウム
リン酸二水素ナトリウム
塩化ナトリウム
ポリソルベート 80
注射用水

6.2 配合禁忌

配合試験を実施していないので、Aranesp®はその他の医薬品と混合又は投与しないこと。

6.3 有効期間

24 ヶ月

6.4 貯蔵、溶解、および初回使用後の貯蔵条件に関する特別な注意

冷蔵庫に貯蔵する（2~8℃）。
凍結させないこと。
遮光のために容器を箱中に保存する。

院外使用の目的で、Aranesp®は 1 回限り最長 7 日間は室温で（25℃まで）保管してもよい。一度冷蔵庫から取り出して室温（25°C）まで上昇したシリンジは、7 日以内に使用するか廃棄せねばならない。

6.5 容器の特性及び内容

Aranesp® 10 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.4 mL（25 μg/mL）中に 10 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。
Aranesp® 20 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.5 mL（40 μg/mL）中に 20 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。
Aranesp® 30 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.3 mL（100 μg/mL）中に 30 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。
Aranesp® 40 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.4 mL（100 μg/mL）中に 40 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。
Aranesp® 50 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.5 mL（100 μg/mL）中に 50 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。
Aranesp® 60 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.3 mL（200 μg/mL）中に 60 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。
Aranesp® 80 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.4 mL（200 μg/mL）中に 80 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。
Aranesp® 100 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.5 mL（200 μg/mL）中に 100 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。
Aranesp® 150 μg プレフィルドシリンジ注射液：0.3 mL（500 μg/mL）中に 150 μg の Aranesp®注射液を含むプレフィルドシリンジを 1 本又は 4 本を含む包装。

注射器はいずれかのブリスター包装がなされている。

注射器はステンレス製 27 ゲージ注射針付 1 型ガラスでできている。プレフィルドシリンジの針のカバーには乾燥した天然ゴム（ラテックス由来）が使用されている（4.4 項参照）。

6.6 使用、取り扱い及び廃棄に関する説明

使用済みの医薬品の廃棄に関する特別な注意及びその他の特別な注意
Aranesp®は無菌の 1 回使いきりの製剤である。注射筒あたり 1 用量以上投与してはいけない。プレフィルドシリンジ中の残液は廃棄すること。

未使用の製品又は廃棄物は医薬品の管理に関するガイドライン及び不要な梱包材の管理に関するガイドラインに従って廃棄すること。

投与前に目に見える粒子がないか点検し、無色、透明又はかすかに乳白色の溶液のみを投与すること。振盪してはならない。プレフィルドシリンジは、室温に戻してから投与すること。

注射部位での不快感を避けるために、注射部位を変えゆっくり投与する。

処方箋薬

7 医薬品市販承認取得者

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
Ayazağa Mahallesi Meydan Sok.
No:1 Beybi Giz Plaza Kat: 26-27
Maslak/ İstanbul
Tel: 0 212 335 64 59
Fax: 0 212 335 25 00

8 医薬品販売許可番号

登録番号：XXX/XX

9 初回承認日／承認更新

登録日：XX.XX.XXXX

1.6.2.2 Aranesp®（darbepoetin alfa）注射液 トルコの添付文書（原文）

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. FARMASÖTİK ÜRÜNÜN ADI

ARANESP 150 mikrogram kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tek kullanımlık kullanıma hazır dolu enjektör, 0.3 mililitrede 150 mikrogram darbepoetin alfa içerir (500 µg/ml).
Darbepoetin alfa Chinese Hamster Ovary Cells (CHO-KI)'da gen teknolojisiyle üretilmiştir.

Yardımcı madde: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır dolu enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti
ARANESP berrak, renksiz ya da hafif opelesan bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- ARANESP antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili renal anemi tedavisi,
- Prediyaliz hastalarında semptomatik renal anemi tedavisi
- Hb düzeyi ≤10 g/dl olan ve myelodisplastik sendromların (MDS) alt grubu olan RA (refrakter anemi), RARS (refrakter anemi ringed-halkalı sideroblastlarla giden) ve RCMD (refrakter sitopeni multilineage-birden fazla seride displazi ile giden) ve tedaviden önceki bazal eritropoietin (EPO) düzeyi ≤500 MU/ml ve kemik iliğinde blast sayısı <%5 olan hastalarda Eritropoiezis Stimüle Edici Ajanların (ESA) kullanılması endikedir.
- Bu ajanların kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 11-12 g/dl'dir. Hedef Hb düzeyi 12g/dl üzerine çıkarılmamalıdır. ESA ajanlar Hb düzeyi 12 g/dl olduğunda kesilmelidir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
ARANESP tedavisi, yukarıda verilmiş olan kullanım alanında deneyimi olan hekimler tarafından başlatılmalıdır.

ARANESP, kullanıma hazır dolu enjektörde kullanılmaya hazır şekilde sunulmuştur. Kullanım, hazırlama ve atılıma ilişkin bilgiler bölüm 6.6'da verilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda semptomatik anemi tedavisi

Anemi semptom ve sekelleri, yaş, cinsiyet ve hastalığın genel etkisiyle değişiklik gösterebilir; hekimin herbir hastanın klinik gidişatı ve koşulunu değerlendirmesi gereklidir. ARANESP, hemoglobini 12 g/dl'den daha fazla olmamak üzere yükseltmek için subkutan veya intravenöz yolla uygulanmalıdır. Periferik venlerin delinmesinden kaçınmak için hemodiyaliz almayan hastalarda subkutan yol tercih edilir.

Hasta bazındaki değişkenliğe bağlı olarak, münferit olarak bir hastada arzu edilen hemoglobin düzeyinin üstünde ya da altında bireysel hemoglobin değerleri gözlenebilir. Hemoglobin değişkenliği, 11-12 g/dl olan hedef hemoglobin aralığı gözönüne alınarak doz düzenlemeleri yoluyla karşılanmalıdır. 12 g/dl üzeri kalıcı hemoglobin düzeylerinden kaçınılmalıdır; 12 g/dl üzeri hemoglobin düzeyleri gözlendiğinde uygun doz ayarlamaları için kılavuz aşağıda tarif edilmiştir. Dört haftalık bir dönemde 2 g/dl'den fazla hemoglobin yükselmesinden kaçınılmalıdır. Eğer böyle bir durum olursa önerildiği şekilde uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

ARANESP ile tedavi iki basamağa ayrılmıştır - düzeltme ve idame fazı.

Yetişkin KBY hastaları

Düzeltme fazı
Başlangıç dozu subkutan veya intravenöz uygulamada, haftada bir kez tek enjeksiyon olarak, 0.45 µg/kg vücut ağırlığıdır. Alternatif olarak diyaliz uygulanmayan hastalarda iki haftada tek doz 0.75 µg/kg başlangıç dozu subkutan olarak uygulanabilir. Eğer hemoglobindeki artış yetersizse (dört haftada 1g/dl'den azsa) doz yaklaşık olarak %25 oranında arttırılır. Doz artışı dört haftada bir kereden daha sık yapılmamalıdır.

Eğer hemoglobindeki artış dört haftada 2.0 g/dl'den fazlaysa, artış hızına bağlı olarak doz yaklaşık olarak %25 oranında azaltılır. ESA ajanlar Hb düzeyi 12 g/dl'yi geçtiğinde kesilmelidir. Hemoglobin düzeyi azalmaya başladığında, tedaviye, bir önceki dozun yaklaşık % 25 altındaki bir dozla yeniden başlanmalıdır.

Hemoglobin düzeyleri, stabil hale gelinceye kadar her bir veya iki haftada bir ölçülmelidir. Daha sonra hemoglobin daha uzun aralıklarla ölçülebilir.

İdame fazı
İdame fazında ARANESP haftada tek doz ya da iki haftada tek doz olarak uygulanmaya devam edilebilir. Haftada tek dozdan iki haftada tek doz ARANESP'e geçen diyaliz hastaları ilk etapta daha önceki haftada tek dozluk dozun iki katına eşit bir doz almalıdırlar. Diyaliz uygulanmayan hastalarda iki haftada tek dozla hedef hemoglobin düzeyine ulaşıldıktan sonra ilk doz olarak ARANESP önceki dozun iki katı olarak ayda tek doz subkutan olarak uygulanabilir.

Dozaj hedef hemoglobin düzeyini korumak üzere gerektiğince titre edilir.

Eğer hemoglobini istenen seviyede tutmak için doz ayarlaması yapmak gerekirse, dozun yaklaşık %25'i oranında ayarlama yapılması önerilir.

Dört haftada hemoglobin artışı 2 g/dl'den fazla ise artış hızına bağlı olarak dozu yaklaşık % 25 oranında azaltınız. Eğer hemoglobin 12 g/dl'yi aşarsa doz azaltılması düşünülmelidir. Eğer Hb artmaya devam ederse doz yaklaşık olarak % 25 oranında azaltılmalıdır. Eğer doz azaltıldıktan sonra hemoglobin artmaya devam ederse hemoglobin tekrar düşmeye başlayıncaya kadar doz kesilmeli ve bu noktada bir önceki dozun % 25 altında bir dozla tedaviye yeniden başlanmalıdır.

Hastalar, anemi semptomlarını yeterli derecede kontrol altına almayı sağlayacak en düşük onaylı ARANESP dozunun kullanıldığını garanti etmek üzere yakından izlenmelidir.

Her doz ya da şema ayarlamasından sonra hemoglobin bir veya iki haftada bir izlenmelidir. Tedavinin idame fazındaki doz değişiklikleri iki haftada birden daha sık yapılmamalıdır.

Uygulama yolu değiştirildiği zaman aynı doz kullanılmalı ve hemoglobin düzeyi her bir veya iki haftada bir izlenerek, hemoglobini istenen düzeyde tutmak için uygun doz ayarlamaları yapılabilir.

Klinik çalışmalar, haftada bir, iki ya da üç kez rekombinant insan eritropoietini (r-HuEPO) alan hastaların haftada ya da iki haftada bir kez ARANESP'e geçebileceklerini göstermiştir. ARANESP'in haftada tek başlangıç dozu (µg/hafta), r-HuEPO (IU/hafta)'nin toplam haftalık dozunun 200'e bölünmesiyle tayin edilebilir. ARANESP'in iki haftada tek başlangıç dozu (µg/iki hafta) r-HuEPO'nun iki haftalık dönemi boyunca uygulanan toplam dozunun 200'e bölünmesiyle tayin edilebilir. Bireysel değişkenlikten dolayı, optimal terapötik doza titrasyon her hasta için yapılmalıdır. ARANESP, r-HuEPO ile değiştirildiğinde, hemoglobin her bir veya iki haftada bir izlenmelidir ve aynı uygulama yolu kullanılmalıdır.

11 yaş ve üzerindeki pediyatrik KBY hastaları

Düzeltme fazı
11 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalar için başlangıç dozu, subkütan veya intravenöz olarak haftada bir kez tek doz uygulanan 0.45 µg/kg vücut ağırlığıdır. Alternatif olarak, diyaliz almayan hastalarda, 0.75 µg/kg'lık bir başlangıç dozu her iki haftada bir kere tek doz olarak subkütan yoldan uygulanabilir. Eğer hemoglobindeki artış yeterli değilse (dört haftada 1 g/dl (0.6 mmol/l)'den azsa), doz yaklaşık olarak 25% oranında artırılır. Doz artışları, her dört haftada bir kereden daha sık yapılmamalıdır.

Eğer hemoglobindeki artış dört hafta içerisinde 2 g/dl (1.25 mmol/l)'den daha fazla olursa, artışın oranına bağlı olarak doz yaklaşık 25% oranında azaltılır. Eğer hemoglobin 12 g/dl (7.5 mmol/l)'yi geçerse, bir doz ayarlaması düşünülmelidir. Hemoglobin artmaya devam edecek olursa, doz yaklaşık olarak 25% oranında azaltılmalıdır. Dozun azaltılmasından sonra eğer hemoglobin artmaya devam ederse, dozlama-bir önceki dozun yaklaşık olarak 25% altındaki bir dozla tedaviye yeniden başlayacak şekilde- hemoglobin azalmaya başlayana kadar geçici bir süre durdurulmalıdır.

Hemoglobin stabil hale gelene kadar her bir veya iki haftada bir kere ölçülmelidir. Sonrasında hemoglobin daha uzun aralıklarla ölçülebilir.

1-10 yaş arasındaki çocuklar için hemoglobinin düzeltilmesi konusunda herhangi bir kılavuz mevcut değildir.

İdame fazı
11 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalar için idame fazında Aranesp haftada bir veya her iki haftada bir kere tek enjeksiyon olarak uygulanmaya devam edilebilir. Haftada bir Aranesp uygulamasından, her diğer haftalarda bir kez Aranesp uygulamasına geçen diyaliz hastaları, başlangıç dozu olarak daha önceki, haftada bir kerelik dozun iki katına eşit bir doz almalıdırlar. Diyaliz almayan hastalarda, hedeflenen hemoglobin düzeyi iki haftada bir yapılan dozlama ile bir kez elde edilecek olursa, Aranesp, başlangıç dozu olarak, daha önce

her iki haftada bir kere uygulanan dozun iki katına eşit olacak şekilde subkütan yoldan ayda bir kere uygulanabilir.

1-18 yaş arasındaki pediyatrik hastalar için, klinik veriler haftada iki veya üç kere r-HuEPO alan hastaların haftada bir kere, haftada bir kere r-HuEPO alan hastaların her diğer haftada bir kere Aranesp kullanımına geçebileceğini göstermiştir. Aranesp'in haftalık pediyatrik başlangıç dozu (µg/hafta), r-HuEPO'nun haftalık toplam dozunun (IU/hafta) 240'a bölünmesi ile hesaplanabilir. Her diğer hafta için Aranesp'in başlangıç dozu (µg/her diğer hafta), r-HuEPO'nun, iki haftalık bir period üzerinden uygulanan toplam kümülatif dozunun (IU/hafta) 240'a bölünmesi ile hesaplanabilir. Bireysel değişkenlik nedeniyle, her hasta için optimal terapaötik doz ayarlaması beklenmektedir. r-HuEPO için Aranesp sübstütüsyonu yapıldığında hemoglobin her bir veya iki haftada bir izlenmelidir ve aynı uygulama yolu kullanılmalıdır.

Hedef hemoglobin sağlamak için, gerekli olduğunda doz ayarlaması yapılmalıdır.

Eğer hemoglobinin istenen düzeyde kalmasını sağlamak için bir doz ayarlaması gerekiyorsa, dozun yaklaşık olarak 25% oranında ayarlanması önerilmektedir.

Eğer hemoglobindeki artış dört hafta içerisinde 2 g/dl (1.25 mmol/l)'den daha fazla olursa, artışın oranına bağlı olarak doz yaklaşık 25% oranında azaltılır. Eğer hemoglobin 12 g/dl (7.5 mmol/l)'yi geçerse, bir doz ayarlaması düşünülmelidir. Hemoglobin artmaya devam edecek olursa, doz yaklaşık olarak 25% oranında azaltılmalıdır. Dozun azaltılmasından sonra eğer hemoglobin artmaya devam ederse, dozlama-bir önceki dozun yaklaşık olarak 25% altındaki bir dozla tedaviye yeniden başlayacak şekilde- hemoglobin azalmaya başlayana kadar geçici bir süre durdurulmalıdır.

Hastalar, anemi semptomlarını kontrol altına almaya yetecek onaylı en düşük Aranesp dozunun uygulanmasını sağlamak için yakından izlenmelidir.

Herhangi bir doz veya çizelge ayarlamasından sonra hemoglobin her bir veya iki haftada bir izlenmelidir. İdame fazında yapılan doz değişiklikleri, her iki haftadan daha sık yapılmamalıdır.

Uygulama yolu değiştirildiğinde aynı doz kullanılmalıdır ve hemoglobinin istenen düzeyde kalmasını sağlayacak uygun doz ayarlamalarının yapılabilmesi için hemoglobin düzeyi her bir veya iki haftada bir kere izlenmelidir.

Myelodisplastik sendromdaki (MDS) anemi tedavisinde

Aranesp'in klinik çalışma verileri yapılan tek kollu (single-arm) çalışmalarla sınırlıdır (bakınız bölüm 5.1 Farmakodinamik Özellikler). Aranesp, anemisi olan ve orta-1 MDS riski düşük olan 18 yaş ve üzerindeki hastalar için 150 µg QW dozunda çalışılmıştır.

Uygulama şekli:
Subkutan ya da intravenöz enjeksiyon yoluyla uygulanır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:
Aktif karaciğer hastalığı tüm ARANESP çalışmalarında bir dışlanma kriteri olduğundan karaciğer işlev bozukluğu olan hastalarda elde edilen bilgi bulunmamaktadır (bakınız bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Pediatrik KBY hastaları
11 yaşından küçük pediyatrik KBY hastalarında ARANESP'in etkinliği ve güvenilirliği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
ARANESP'in KBY hastalarındaki klinik çalışmalarındaki 1801 hastadan % 44'ü 65 yaş ve üzerinde iken, % 17'si 75 yaş ve üzerindedir. ARANESP ile birlikte kemoterapi alan 873 kanser hastasındaki klinik çalışmalarda hastaların % 45'i 65 yaş ve üzerinde iken % 14'ü 75 yaş ve üzerindedir.Yaşlı ve genç hastalar arasında genel etkililik ve güvenilirlik farkı saptanmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Darbepoetin alfaya, r-HuEPO'ya veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık olanlarda,
Yeterince kontrol altına alınmamış hipertansiyonu olanlarda,
Kanser, kansere bağlı anemilerde ve kemoterapiye bağlı anemilerde ESA (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar)'ların kullanılmasının morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle; kanser, kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoietin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel

Eritropoezis stimüle edici ajanların (ESA) izlenebilirliğini arttırmak amacıyla, uygulanan ESA'nın ticari adı hasta dosyasında açık bir şekilde kaydedilmelidir (veya belirtilmelidir).

Kan basıncı özellikle ARANESP tedavisinin başlangıcında olmak üzere tüm hastalarda izlenmelidir. Hastalar, antihipertansif ilaçlara ve diyet kısıtlamalarına uymalarının önemi konusunda uyarılmalıdırlar. Eğer uygun önlemlerin başlanmasıyla kan basıncını kontrol etmek zor oluyorsa, ARANESP dozunu azaltarak ya da keserek hemoglobin azaltılabilir (bakınız bölüm 4.2). Aranesp ile tedavi gören KBY hastalarında, hipertansif kriz, hipertansif ensefalopati ve nöbetleri de içeren şiddetli hipertansiyon vakaları gözlenmiştir.

Etkin bir eritropoezis sağlamak için, her hasta için tedaviden önce ve tedavi sırasında demir durumu değerlendirilmelidir ve bazen ilave demir tedavisi gerekebilir.

ARANESP tedavisine cevap alınmazsa, bunun nedenleri acilen araştırılmalıdır. Demir, folik asit veya B_{12} eksikliği ESA'ların etkisini azaltır ve bu nedenle düzeltilmelidir. Birlikteki enfeksiyonlar, inflamatuvar veya travmatik olaylar, gizli kan kaybı, hemoliz, ciddi aluminyum toksisitesi, altta yatan hematolojik hastalıklar veya kemik iliği fibrozisi de eritropoetik cevabı bozabilir. Retikülosit sayımı değerlendirmenin bir parçası olarak kabul edilmelidir. Eğer yanıt yetersizliğinin tipik nedenleri dışlanıyor ve retikülositopeni mevcut ise kemik iliği incelemesi

düşünülmelidir. Eğer kemik iliği PRCA (saf alyuvar aplazisi) ile uyumlu ise anti-eritropoietin antikorları için test yapılmalıdır.

Nötralize edici anti-eritropoietin antikorlarının neden olduğu saf alyuvar aplazisi Aranesp de dahil olmak üzere ESA'lara bağlı olarak bildirilmiştir. Bu durum, belirgin bir şekilde, subkutan tedavi uygulanan KBY hastalarında bildirilmiştir. Bu antikorların, tüm eritropoetik proteinlerle çapraz-reaksiyona girdikleri gösterilmiştir ve eritropoietinlere nötralize edici antikorları olduğundan şüphe edilen veya olduğu teyid edilen hastalar Aranesp'e geçmemelidir (bakınız bölüm 4.8).

Hemoglobindeki çelişkili düşüş ve düşük retikülosit sayımının eşlik ettiği ciddi anemi gelişimi, epoetin ile tedavinin kesilmesi ve anti-eritropoietin antikor testi yapılmasını gerektirir. Interferon ve ribavirin ile tedavi gören Hepatit C'li hastalarda, epoetinlerin eşzamanlı kullanıldığı durumlarda vakalar rapor edilmiştir. Epoetinler, hepatit C ile ilişkili anemi tedavisinde onaylanmış değildir.

ARANESP'in bütün çalışmalarında aktif karaciğer hastalığı dışlanma kriteri olduğundan, karaciğer bozukluğu olan hastalardan elde edilen hiçbir bilgi mevcut değildir. Karaciğer, darbepoetin alfa ve r-HuEPO'nun eliminasyonu için esas yol olarak düşünüldüğünden, ARANESP karaciğer hastalığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

ARANESP aynı zamanda, orak hücreli anemisi olan hastalarda veya epilepsili hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

Sağlıklı kişiler tarafından ARANESP'in yanlış kullanımı, kan hücrelerinin sayısında aşırı artışa neden olur. Bu da yaşamı tehdit eden kardiyovasküler sistem komplikasyonlarına neden olabilir.

Kullanıma hazır dolu enjektörün iğne koruyucusu alerjik reaksiyonlara yol açabilecek bir kuru doğal kauçuk (bir lateks türevi) içerir.

Klinik çalışmalarda, ESA'lar 12 g/dl üzeri hemoglobin değerlerine neden olduklarında, ölüm riskinde, ciddi kardiyovasküler veya inmeyi de kapsayan serebrovasküler olaylar ve vasküler tromboz olaylarında artış gözlenmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hemoglobin konsantrasyonu, anemi semptomlarını kontrol edecek ve kan transfüzyonundan kaçınmayı gerektirecek düzeylerin üzerine çıkarıldığında, epoetin uygulamasına atfedilebilecek anlamlı yararlar gösterilmemiştir.

KBY hastalarında, idame hemoglobin konsantrasyonu bölüm 4.2'de önerilen hedef hemoglobin konsantrasyonu üst limitini aşmamalıdır.

ARANESP, epilepsisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. ARANESP alan hastalarda konvülsiyonlar bildirilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, idame hemoglobin konsantrasyonu, bölüm 4.2'de önerilen hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını aşmamalıdır. Klinik çalışmalarda, 12 g/dl (7.5 mmol/l) seviyesinden fazla bir hemoglobin hedeflenerek ESAlar uygulandığında,

ciddi kardiyovasküler veya inme gibi serebrovasküler olaylarda ve vasküler erişim trombozunda bir risk artışı gözlenmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalar, hemoglobin konsantrasyonu anemi belirtilerini kontrol etmek ve kan transfüzyonunu önlemek için gereken seviyenin ötesine arttırıldığında, epoetin alımına atfolunabilir belirgin yararlar sağlandığını göstermemiştir.

Ek demir tedavisi, serum ferritin değerleri 100 µg/l altında veya transferrin saturasyonu 20% altında olan tüm hastalar için önerilmektedir.

Serum potasyum düzeyi, ARANESP tedavisi sırasında düzenli olarak kontrol edilmelidir. Her ne kadar her hangi bir kayıp olmamışsa da ARANESP alan birkaç hastada potasyum artışı bildirilmiştir. Eğer potasyum seviyesinin artmış olduğu ya da yükseldiği gözlenirse, potasyum normal düzeye gelinceye kadar ARANESP kullanımına ara verilmesi düşünülmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Şu ana kadar elde edilen klinik sonuçlar, darbepoetin alfanın diğer bileşiklerle herhangi bir etkileşimini göstermemektedir. Bununla birlikte, siklosporin, takrolimus gibi kırmızı kan hücrelerine yüksek oranda bağlanan ilaçlarla etkileşme potansiyeli vardır. Eğer Aranesp bu ilaçlardan herhangi biriyle birlikte veriliyorsa, bu ilaçların kan düzeyleri kontrol edilmelidir ve hemoglobin artışına göre dozları ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediatrik popülasyon:
Pediatrik bir popülasyonda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

4.6. Fertilite, gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk Doğruma Potansiyeli Bulunan Kadınlar/ Doğum Kontrolü (Kontrasepsiyon)
Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda ARANESP ile ilgili yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fötal gelişmeler, doğum veya postnatal gelişmeler bakımından doğrudan zararlı etkiler göstermemiştir. Herhangi bir fertilite değişikliği saptanmamıştır.

ARANESP, gebelik sırasında, sadece ilaç tedavisinin faydaları fetusda meydana gelebilecek muhtemel riski mazur gösterdiği taktirde kullanılmalıdır ve gebe kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
ARANESP'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Anne sütü almakta olan çocuğa yönelik risk göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ARANESP tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp

kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ARANESP tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Erkek ve dişi sıçanlara çiftleşme öncesi ve sırasında intravenöz olarak dozların (10 mcg/kg'a kadar haftada üç kez) hiçbirinde üreme performansı, fertilite ve sperm değerlendirme parametreleri etkilenmemiştir. Haftada 3 kez uygulanan 0.5 mcg/kg veya daha yüksek dozlarda implantasyon sonrası fötal kayıpda artış görülmüştür.

4.7. Araç ve makina kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makina kullanımına ARANESP'in gözlenmiş herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

a) Güvenlilik profilinin özeti

Aranesp ile ilgili olarak tanımlanan advers reaksiyonlar hipertansiyon, inme, tromboembolik olaylar, konvülsiyonlar, alerjik reaksiyonlar, döküntü/eritem ve saf alyuvar aplazisidir (PRCA); bkz. Bölüm 4.4.
Aranesp'in subkütan enjeksiyonla uygulandığı çalışmalarda enjeksiyon bölgesinde gelişen ağrı tedavi ile ilişkili olabilir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı genellikle hafif ve geçici yapıda olup ağırlıklı olarak ilk enjeksiyon sonrasında ortaya çıkmaktadır.

b) Advers reaksiyon tablosu

Advers reaksiyon insidansları aşağıda sistem organ sınıfı ve sıklığına göre listelenmiştir. Sıklık grupları aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır: Çok yaygın (≥1/10), yaygın (≥1/100, <1/10), yaygın olmayan (≥1/1000 ila <1/100), seyrek (≥1/10000 ila <1/1000), çok seyrek (<1/10.000) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

Kontrollü çalışmalardan sunulan veriler, ARANESP alan 766 hasta ve r-HuEPO alan 591 hasta olmak üzere 1357 hastayı kapsamaktadır. Aranesp grubundakilerin %83'ü diyaliz tedavisi uygulanan, %17'si diyaliz tedavisi uygulanmayan hastalardan oluşmuştur. İnme, ilave bir klinik çalışmada advers reaksiyon olarak tanımlanmıştır (TREAT, bkz. bölüm 5.1).

Kontrollü klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde, ARANESP'le tedaviye bağlı olduğu düşünülen istenmeyen etkilerin insidansı:

MedDRA sistem organ sınıfı	**İnsidansı**	**Advers ilaç reaksiyonu**
Kan ve lenf sistemi bozuklukları	Bilinmeyen*	Saf Alyuvar Aplazisi
Bağışıklık sistemi bozuklukları	Çok yaygın*	Aşırı duyarlılık
Sinir sistemi bozuklukları	Yaygın	İnme
	Yaygın olmayan*	Konvülsiyonlar
Kalp rahatsızlıkları	Çok yaygın	Hipertansiyon
Vasküler rahatsızlıklar	Yaygın olmayan	Tromboembolik olaylar
Cilt ve cilaltı dokusu	Yaygın	Döküntü/eritem

MedDRA sistem organ sınıfı	İnsidansı	Advers ilaç reaksiyonu
rahatsızlıkları		
Genel rahatsızlıklar ve uygulama yeri Koşulları	Yaygın	Enjeksiyon yerinde ağrı

*bkz. bölüm c

c) Seçili advers reaksiyonların tarifi

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar

TREAT çalışmasında inme KBY hastalarında yaygın olarak bildirilmiştir (bkz. bölüm 5.1).

İzole vakalarda, Aranesp tedavisine bağlı nötralize edici anti-eritropoietin antikorunun aracılık ettiği saf alyuvar aplazisi (PRCA) esas olarak subkütan yolla tedavi edilen KBY hastalarında bildirilmiştir. PRCA tanısının konması halinde, Aranesp tedavisine ara verilmeli ve hastalarda diğer bir rekombinant eritropoietik proteinle tedavi yapılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Tüm aşırı duyarlılık reaksiyonlarının sıklığının, klinik araştırma verilerine göre KBY hastalarında çok yaygın olduğu tahmin edilmiştir. Darbepoetin alfa ile ilgili olarak anafilaktik reaksiyon, anjiyoödem, alerjik bronkospazm, cilt döküntüsü ve ürtiker dahil ciddi aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Darbepoetin alfa alan hastalarda konvülziyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Sıklığın, klinik araştırma verilerine dayanarak KBY hastalarında yaygın olmayan şeklinde olduğu tahmin edilmiştir.

Pediatrik kronik böbrek yetmezliği popülasyonu

Aranesp'in güvenliliği ile ilgili olarak pediatrik popülasyonda kısıtlı veri bulunmaktadır.

Aranesp güvenliliği, Epoetin alfa tedavisiyle stabil durumda olup, ardından hemoglobin seviyelerinin korunması için Aranesp'e geçiş yapılan, diyaliz alan veya almayan pediatrik (1 ila 18 yaş arası) KBY hastaları ile yapılan bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Daha önceden yetişkin hastalar için bildirilenler ile karşılaştırıldığında pediatrik hastalar için tanımlı herhangi bir ilave advers reaksiyon bulunmamaktadır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Tek veya çoklu doz olarak güvenli şekilde uygulanabilecek olan maksimum Aranesp miktarı belirlenmemiştir. Hemoglobin dikkatle izlenmez ve doz uygun şekilde ayarlanmaz ise, Aranesp tedavisi polisitemiye yol açabilir. Aranesp ile doz aşımı sonrasında şiddetli hipertansiyon vakaları gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.4).Polisitemi halinde ARANESP geçici olarak kesilmelidir (bakınız bölüm 4.2.). Eğer klinik olarak endike ise, flebotomi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC kodu: B03XA02
Farmakoterapötik grup: Anti-anemik

İnsan eritropoietini, kemik iliğinde eritroid projenitor hücreler üzerindeki eritropoietin reseptörü ile spesifik olarak etkileşerek eritropoiezisin başlıca regülatörlüğünü yapan endojen bir glikoprotein hormondur. Eritropoietinin üretimi başlıca, doku oksijenlenmesindeki değişikliklere cevap olarak böbrekte yapılır ve böbrek tarafından düzenlenir. Endojen eritropoietinin üretimi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda azalır ve bu hastalardaki kansızlığın asıl nedeni eritropoietinin eksikliğidir.

Darbepoetin alfa, eritropoiezisi endojen hormon ile aynı mekanizmayla stimüle eder. Endojen hormon ve r-HuEPO 3 adet N'a bağlı karbonhidrat zincirine sahipken, darbepoetin alfa 5 adet N'a bağlı karbonhidrat zincirine sahiptir. İlave şeker kalıntıları, moleküler olarak, endojen hormon üzerindekilerden farksızdır. Artan karbonhidrat içeriğine bağlı olarak darbepoetin alfa r-HuEPO'den daha uzun terminal yarılanma ömrüne sahiptir ve bunun sonucu olarak da daha fazla *in vivo* aktiviteye sahiptir. Bu moleküler değişikliklere rağmen, darbepoetin alfa, eritropoietin reseptörü için çok dar bir spesifiteye sahiptir.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları

İki klinik çalışmada daha düşük hemoglobin seviyelerine karşı daha yüksek hemoglobin seviyeleri hedeflenerek (11.3 g/dl'ye (7.1 mmol/l) karşı 13.5 g/dl (8.4 mmol/l); 10 g/dl'ye (6.2 mmol/l) karşı 14 g/dl (8.7 mmol/l) ESA'lar uygulandığında KBY hastalarında ölüm ve ciddi kardiyovasküler olaylar açısından daha yüksek riskler söz konusu olmuştur.

Diyaliz tedavisi almayan ve hemoglobin seviyeleri ≤ 11 g/dl olan tip 2 diyabetli 4.038 KBY hastasında yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada (TREAT) 13 g/dl Hb seviyesi hedeflenerek hastalara darbepoetin alfa tedavisi veya plasebo verilmiştir (hemoglobin seviyesi 9 g/dl olduğunda kurtarma tedavisi olarak darbepoetin alfa). Çalışmada, tüm nedenlere bağlı mortalite veya kardiyovasküler morbidite (darbepoetin alfa'ya karşı plasebo; HR 1.05, %95 CI (0.94, 1.17)) ya da tüm nedenlere bağlı mortalite veya son dönem böbrek hastalığı (SDBR) (darbepoetin alfa'ya karşı plasebo; HR 1.06, %95 CI (0.95, 1.19) riskindeki azalmanın ortaya konması şeklindeki primer amaca ulaşılmamıştır. Birleşik sonlanım noktalarının tekli bileşenleri ile ilgili analizde aşağıdaki HR (%95 CI) değerleri ortaya konmuştur: ölüm 1.05 (0.92, 1.21), konjestif kalp yetmezliği (KKY) 0.89 (0.74, 1.08), miyokard enfarktüsü (MI) 0.96 (0.75, 1.23), inme 1.92 (1.38, 2.68), miyokard iskemisi nedeniyle hastaneye yatırılma 0.84 (0.55, 1.27), SDBH 1.02 (0.87, 1.18).

Myelodisplastik sendromu olan hastalardaki anemi

ARANESP tedavisi düşük ve orta risk myelodisplastik sendromda (MDS) darbepoetin alfanın üç haftada tek doz 500 µg olarak verildiği (N=206) tek kollu açık tasarımlı bir çalışmada değerlendirilmiştir. Primer etkinlik sonlanma noktası olan eritroid yanıt (Uluslararası Çalışma Grubu Kriterleri çerçevesinde majör ya da minör) elde edilen hastaların yüzdesi 13'üncü haftada % 63 olarak gözlenmiştir. İki hastada tedaviye bağlı ciddi

advers olay (bir orta derecede ciddi iskemik atak ve bir ciddi hipertansiyon) yaşanmış ve dört hastada tromboembolik olay bildirilmiştir.

Ek olarak bağımsız araştırmacılar tarafından toplam 217 düşük ve orta risk MDS hastasını kapsayan 5 prospektif tek kollu darbepoetin alfa çalışması yapılmıştır. Bu çalışmaların üçünde (N=131) darbepoetin alfa 150 µg haftada tek doz olarak uygulanmış ve genel eritroid yanıt oranı % 40'ın üzerinde olmuştur. Darbepoetin alfanın 300 µg haftada tek doz (N=62) ve 4.5 µg/kg haftada tek doz (N=24) olarak uygulandığı diğer iki çalışmada eritroid yanıt oranı sırasıyla % 71 ve % 67 olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler
Artmış karbonhidrat içeriğine bağlı olarak, dolaşımdaki darbepoetin alfa düzeyi ekivalan molar dozdaki r-HuEPO'dan daha uzun süre eritropoiezisi stimüle edecek minimum konsantrasyonun üzerinde kalır, bu da aynı biyolojik cevabı elde etmek için darbepoetin alfa'nın daha az sıklıkla verilmesini sağlar.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları:
Kronik böbrek yetmezliği hastalarında darbepoetin alfanın farmakokinetiği intravenöz ve subkutan uygulamadan sonra klinik olarak incelenmiştir.

Emilim:
ARANESP'in KBY hastalarına (diyaliz uygulanan ya da uygulanmayan) subkutan uygulanmasını takiben emilimi yavaştır ve zirve konsantrasyonları ortalama 48 saatte oluşur (12-72 saat). Subkutan uygulamada biyoyararlanım % 37'dir.

Avrupa'daki klinik çalışmalarda ARANESP alan 809 hastadan elde edilen veriler hemoglobin idamesi için gerekli dozu değerlendirmek için incelenmiş ve intravenöz ya da subkutan yolla enjeksiyonda haftalık ortalama dozda bir fark olmadığı gözlenmiştir.

Diyaliz alan veya almayan pediyatrik (3 ila 16 yaş) hastalar ile, yetişkin KBY hastaları kıyaslandığında, tek bir subkütan veya intravenöz uygulamadan sonra 1 haftaya (168 saat) kadar olan benzer örnek alma süreleri için darbepoetin alfanın farmakokinetiği benzer olmuştur. İntravenoz uygulamayı takiben, pediyatrik ve yetişkin hastalarda eğri altında kalan alanda (AUC[0-∞]), zaman 0 ile sonsuz arasında yaklaşık 25% oranında bir fark gözlenmiştir; ancak bu farklılık, pediyatrik hastalarda gözlemlenen 2 kat fazla AUC(0-∞) seviyesinden daha az olmuştur. Subkütan uygulamayı takiben, AUC(0-∞), pediyatrik ve yetişkin KBY hastalarında benzer olmuştur.

Dağılım:
Dağılım hacmi (Vss) yaklaşık olarak plazma hacmine eşit olduğundan ekstravasküler alana dağılım sınırlıdır.

Biyotransformasyon:
Darbepoetin alfanın biyotransformayonu karakterize edilmemiştir.

Eliminasyon:
Darbepoetin alfanın klirensi 1.9 ml/saat/kg'dir. İntravenöz olarak uygulandığında darbepoetin alfanın terminal yarılanma ömrü 21 saattir (SS 7.5). Darbepoetin alfanın 0.6 ile 2.1 mcg/kg

doz aralığında subkutan aylık uygulamasını takiben terminal yarılanma ömrü 73 saat (SS 24) bulunmuştur.Darbepoetin alfanın subkutan uygulama sonrası terminal yarılanma ömrünün intravenöz yola göre daha uzun olması subkutan emilim kinetiğine bağlıdır. Klinik çalışmalarda, her iki uygulama yoluyla da minimum birikim gözlenmiştir. Preklinik çalışmalarda, renal klirensin minimum olduğu (toplam klirensin % 2'sine kadar) ve serum yarılanma ömrünü etkilemediği gösterilmiştir. Yarılanma ömrü de,yetişkin ve pediyatrik (3 ila 16 yaş) KBY hastaları arasında hem intravenöz, hem subkütan uygulamayı takiben benzer olmuştur.

Doğrusallık/ Doğrusal olmayan durum:
ARANESP, tek doz intravenöz uygulandığında 0.025 ile 0.61 µg/kg doz aralığında ve tek doz subkutan uygulandığında 0.28 ile 0.84 µg/kg doz aralığında doz doğrusal farmakokinetiğe sahiptir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçan ve köpeklerde yapılan bütün klinik çalışmalarda, darbepoetin alfa, farmakolojik etkilerinden beklendiği gibi, hemoglobin ve hematokrit düzeyleriyle, kırmızı kan hücrelerinin sayısında ve retikülositlerde belirgin artış meydana getirmiştir. Çok yüksek dozlardaki istenmeyen olayların, abartılmış farmakolojik etkilere (artmış kan viskozitesine bağlı azalmış doku perfüzyonu) bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunlar arasında miyelofibrosis ve dalak hipertrofisi yanında köpeklerde EKG-QRS kompleksinin genişlemesi bulunmaktadır; fakat disritmi ve QT intervali üzerinde bir etki gözlenmemiştir.

Darbepoetin alfa hiçbir genotoksik potansiyel sergilemediği gibi, *in vivo* veya *in vitro* non-hematolojik hücrelerin poliferasyonu üzerinde de herhangi bir etkisi yoktur. Kronik toksisite çalışmalarında, hiçbir doku tipinde tümörojenik veya beklenmeyen mutajenik yanıtlar gözlenmemiştir. Darbepoetin alfa'nın karsinojenik potansiyeli uzun süreli hayvan çalışmalarında değerlendirilmemiştir.

Sıçan ve tavşanlarda yapılan çalışmalarda, hamilelik, embriyonal/fötal gelişme, doğum veya postnatal gelişme ile ilgili olarak klinik bakımdan ilişkili herhangi bir zararlı etki gözlenmemiştir. Plasental transfer minimumdur. Fertilitede herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Monobazik sodyum fosfat
Dibazik sodyum fosfat,
Sodyum klorür
Polisorbat 80
Enjeksiyon için su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları olmadan, ARANESP diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalı ve infüzyon olarak birlikte uygulanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler, rekonstitüsyon ve/veya ilk açılıştan sonraki saklama şartları ve süresi

Buzdolabında saklayınız (2^0C - 8^oC)
Dondurmayın.
Işıktan korumak için dış karton kutunun içinde tutun.

Ayaktan tedavi için ARANESP, bir kez oda sıcaklığında (25^oC'ye kadar) maksimum 7 günlük tek bir periyod için saklama koşullarından çıkarılabilir. Enjektör buzdolabından çıkarıldıktan ve oda sıcaklığına ulaştıkten (25^oC'ye kadar) sonra ya 7 gün içinde kullanılmalı ya da atılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

0.3 ml'de 150 µg ARANESP solüsyonu (500 µg/ml) içeren dört adet tek kullanımlık kullanıma hazır enjektör

Kullanıma hazır dolu enjektörler blister ambalajlarda paketlenmiştir.

Enjektörler, 27 nolu çelik iğne ucu ve Tip I camdan üretilmiştir. Kullanıma hazır dolu enjektörün iğne koruyucusu alerjik reaksiyonlara yol açabilecek bir kuru doğal kauçuk (bir lateks türevi) içerir. Bakınız bölüm 4.4.

6.6. Kullanım, uygulama ve atılımına ilişkin bilgiler
Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

ARANESP steril fakat koruyucu içermeyen bir üründür. Her enjektörle bir dozdan fazla uygulamayınız. Kullanıma hazır dolu enjektör içinde kalan tıbbi ürün atılmalıdır.

Kullanılmamış ürün ya da atık maddesi tıbbi ürünlerin kontrolü kılavuzları ve ambalaj maddeleri atık kontrolü kılavuzları uyarınca atılmalıdır.

Uygulamadan önce ARANESP çözeltisi gözle kontrol edilmelidir. Sadece renksiz, berrak veya hafif opelesan çözelti enjekte edilmelidir. Çalkalamayınız. Enjeksiyondan önce, kullanıma hazır dolu enjektör oda sıcaklığına ulaşmalıdır.

Enjeksiyon yeri değiştirilmeli ve enjeksiyon yerindeki rahatsızlıktan kaçınmak için yavaş enjekte edilmelidir.

Reçete ile satılır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.
Ayazağa Mahallesi Meydan Sok.
No:1 Beybi Giz Plaza Kat: 26-27
Maslak/ İstanbul
Tel: 0 212 335 64 59
Faks: 0 212 335 25 00

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

130/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ /RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.06.2010

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

11.06.2012

1.7 同種同効品一覧表

目次

1.7 同種同効品一覧表 1

表 1.7-1 同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド） 2

表 1.7-2 同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物） 17

2014 年 10 月現在、本剤と同様の効能又は効果を有する薬剤は承認されていない。本剤と効能又は効果は異なるが、骨髄異形成症候群に対する治療剤としてレナリドミド、アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物が承認されている。これらの 3 品目を本剤の同種同効品とし、本剤の添付文書（案）及びレナリドミドの添付文書の内容を表 1.7-1に、アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物の添付文書の内容を表 1.7-2にそれぞれ示す。

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

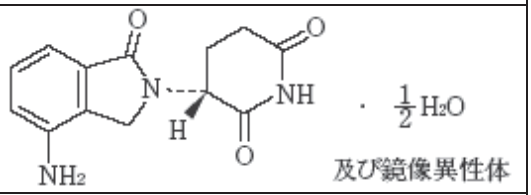
一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
販売名	ネスプ注射液 5 μg プラシリンジ ネスプ注射液 10 μg プラシリンジ ネスプ注射液 15 μg プラシリンジ ネスプ注射液 20 μg プラシリンジ ネスプ注射液 30 μg プラシリンジ ネスプ注射液 40 μg プラシリンジ ネスプ注射液 60 μg プラシリンジ ネスプ注射液 120 μg プラシリンジ ネスプ注射液 180 μg プラシリンジ	レブラミドカプセル 5 mg
会社名	協和発酵キリン株式会社	セルジーン株式会社
承認年月	—	2010 年 8 月（効能追加）
規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品	毒薬、処方箋医薬品
化学構造式	ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの 5 箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させた cDNA をチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた 165 個のアミノ酸残基（$C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$；分子量：18176.59）からなる糖タンパク質（分子量：約 36,000）	
剤型・含量	**ネスプ注射液 5 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）5 μg 含有 **ネスプ注射液 10 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）10 μg 含有 **ネスプ注射液 15 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）15 μg 含有 **ネスプ注射液 20 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）20 μg 含有 **ネスプ注射液 30 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）30 μg 含有 **ネスプ注射液 40 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）40 μg 含有 **ネスプ注射液 60 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）60 μg 含有 **ネスプ注射液 120 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）120 μg 含有 **ネスプ注射液 180 μg プラシリンジ** 注射剤・1 シリンジ（0.5 mL）中に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）180 μg 含有	カプセル剤・1 カプセル中レナリドミド 5 mg（レナリドミド水和物として 5.174 mg）含有
効能・効果	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血	再発又は難治性の多発性骨髄腫 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
用法・用量	**【腎性貧血】** ＜血液透析患者＞ ・初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週1回20 μgを静脈内投与する。 小児：通常、小児にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週1回0.33 μg/kg（最高20 μg）を静脈内投与する。 ・エリスロポエチン（エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン　ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週1回15～60 μgを静脈内投与する。 ・維持用量 成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週1回15～60 μgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30～120 μgを静脈内投与することができる。 小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週1回5～60 μgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回10～120 μgを静脈内投与することができる。 なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μgとする。 ＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞ ・初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30 μgを皮下又は静脈内投与する。 小児：通常、小児にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回0.5 μg/kg（最高30 μg）を皮下又は静脈内投与する。	**再発又は難治性の多発性骨髄腫** デキサメタゾンとの併用において、通常、成人にはレナリドミドとして1日1回25 mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。 **5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群** 通常、成人にはレナリドミドとして1日1回10 mgを21日間連日経口投与した後、7日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
用法・用量（続き）	・エリスロポエチン（エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン　ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量 成人：通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 μgを皮下又は静脈内投与する。 小児：通常、小児にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回10～60 μgを皮下又は静脈内投与する。 ・維持用量 成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回30～120 μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 μgを皮下又は静脈内投与することができる。 小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回5～120 μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10～180 μgを皮下又は静脈内投与することができる。 なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180 μgとする。 **【骨髄異形成症候群に伴う貧血】** 通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週1回240 μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。	
使用上の注意	—	**警告** 1. 本剤はサリドマイド誘導体である。本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があるため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者には決して投与しないこと。［「禁忌」、「重要な基本的注意」、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2. 本剤の胎児への曝露を避けるため、本剤の使用については、適正管理手順（以下、「本手順」）が定められているので、関係企業、医師、薬剤師等の医療関係者、患者やその家族等の全ての関係者が本手順を遵守すること。［「禁忌」の項参照］

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）		3. 妊娠する可能性のある女性患者に投与する場合は、投与開始前に妊娠検査を行い、陰性であることを確認した上で投与を開始すること。また、投与開始予定 4 週間前から投与終了 4 週間後まで、性交渉を行う場合はパートナーと共に極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認するとともに定期的に妊娠検査を行うこと。なお、本剤の投与期間中に妊娠が疑われる場合には、直ちに本剤の投与を中止し、医師等に連絡するよう患者を指導すること。［「重要な基本的注意」の項参照］ 4. 本剤は精液中へ移行することから投与終了 4 週間後まで、性交渉を行う場合は極めて有効な避妊法の実施を徹底（男性患者は必ずコンドームを着用）させ、避妊を遵守していることを十分に確認すること。また、この期間中は妊婦との性交渉は行わせないこと。 5. 本剤の投与は、緊急時に十分対応できる医療施設において、造血器悪性腫瘍の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者のみに行うこと。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族等に有効性及び危険性（胎児への曝露の危険性を含む）を十分に説明し、文書で同意を得てから投与を開始すること。 6. 深部静脈血栓症及び肺塞栓症の発現が報告されているので、観察を十分に行いながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。［「重大な副作用」の項参照］
	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	**禁忌（次の患者には投与しないこと）** 1. 妊婦又は妊娠している可能性のある女性患者［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 2. 適正管理手順を遵守できない患者 3. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
	効能又は効果に関連する使用上の注意 **【骨髄異形成症候群に伴う貧血】** 1. IPSS 注) によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。 2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。 注） International prognostic scoring system（国際予後スコアリングシステム）	**効能・効果に関連する使用上の注意** **再発又は難治性の多発性骨髄腫** 本剤による治療は少なくとも 1 つの標準的な治療が無効又は治療後に再発した患者を対象とし、本剤以外の治療の実施についても慎重に検討した上で、本剤の投与を開始すること。 **5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群** 1. IPSS*によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。 2. 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。 ＊ International prognostic scoring system（国際予後判定システム）

表1.7-1 同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）	**用法及び用量に関連する使用上の注意** **【腎性貧血】** **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 ／ 本剤投与量 30 kg 未満 ／ 5 μg 30 kg 以上 40 kg 未満 ／ 10 μg 40 kg 以上 60 kg 未満 ／ 15 μg 60 kg 以上 ／ 20 μg **＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞** 通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、2 週に 1 回 5～30 μg を皮下又は静脈内投与する。 体重 ／ 本剤投与量 20 kg 未満 ／ 5 μg 20 kg 以上 30 kg 未満 ／ 10 μg 30 kg 以上 40 kg 未満 ／ 15 μg 40 kg 以上 60 kg 未満 ／ 20 μg 60 kg 以上 ／ 30 μg **2. 切替え初回用量** 下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。 なお、小児に対して 1 回 3 μg/kg を超えて投与する場合、慎重に投与すること（小児に対して 1 回 3 μg/kg を超える使用経験はない）。 **(1) エリスロポエチン製剤が週 2 回あるいは週 3 回投与されている患者** 切替え前 1 週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週 1 回から投与を開始する。 **(2) エリスロポエチン製剤が週 1 回あるいは 2 週に 1 回投与されている患者** 切替え前 2 週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2 週に 1 回から投与を開始する。 切替え前 1 週間あるいは 2 週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計（小児は切替え前 2 週間） ／ 本剤投与量 成人 ／ 本剤投与量 小児 3,000 IU 未満 ／ 15 μg ／ 10 μg 3,000 IU ／ 15 μg 4,500 IU ／ 20 μg ／ 20 μg 6,000 IU ／ 30 μg ／ 30 μg 9,000 IU ／ 40 μg ／ 40 μg 12,000 IU ／ 60 μg ／ 60 μg	**用法・用量に関連する使用上の注意** 1. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤を含むがん化学療法は、「臨床成績」の項の内容、特に、用法・用量を十分に理解した上で行うこと。 2. 再発又は難治性の多発性骨髄腫では、本剤単独投与での有効性及び安全性は確立していない。 3. 腎機能障害患者では、本剤の血中濃度が上昇することが報告されているため、投与量及び投与間隔の調節を考慮するとともに、患者の状態をより慎重に観察し、有害事象の発現に十分注意すること。［「薬物動態」の項参照］ 4. 高脂肪食摂取後の投与によって AUC 及び C_{max} の低下が認められることから、本剤は高脂肪食摂取前後を避けて投与することが望ましい。［「薬物動態」の項参照］ 5. Grade3*又は 4*の副作用（血小板減少又は好中球減少を除く）が発現した場合には、本剤の休薬か中止を考慮すること。投与の再開は、患者の状態に応じて判断すること。 6. 血小板減少又は好中球減少が発現した場合には、下表を参照し休薬等を考慮すること。 ＊CTCAE V 3.0 **再発又は難治性の多発性骨髄腫での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安** ／ 血小板数／好中球数 ／ 治療中の処置及び再開時の減量の目安 血小板減少 ／ 30,000/μL 未満に減少 ／ 本剤を休薬する。その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。 血小板減少 ／ 休薬 2 回目以降、再度 30,000/μL 未満に減少 ／ 本剤を休薬する。その後 30,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5 mg 減量して 1 日 1 回で再開。 好中球減少 ／ 1,000/μL 未満に減少 ／ 本剤を休薬する。1）その後 1,000/μL 以上に回復（但し、副作用は好中球減少のみ）した場合には、本剤 25 mg を 1 日 1 回投与で再開。2）その後 1,000/μL 以上に回復（但し、好中球減少以外の副作用を認める）した場合には、本剤 15 mg を 1 日 1 回投与で再開。 好中球減少 ／ 休薬 2 回目以降、再度 1,000/μL 未満に減少 ／ 本剤を休薬する。その後 1,000/μL 以上に回復した場合には、本剤を前回投与量から 5mg 減量して 1 日 1 回で再開。

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）</th><th>レナリドミド</th></tr>
<tr>
<td>使用上の注意（続き）</td>
<td>

3. 投与量調整

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

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

成人（皮下投与時）の投与量調整表

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

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

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

4. 投与間隔変更時

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

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

</td>
<td>

5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群での血小板減少／好中球減少発現時の休薬等の目安

	血小板数／好中球数	治療中の処置及び再開時の減量の目安
血小板減少	25,000/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 次のいずれかの場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。 ・ 測定値が 50,000/μL 以上に回復した場合 ・ 7 日以上の間隔をあけて測定値が 2 回以上 25,000/μL から 50,000/μL であった場合
好中球減少	500/μL 未満に減少	本剤を休薬する。 測定値が 500/μL 以上に回復した場合には、本剤を休薬前の用量から 1 用量レベル**下げた用量で再開。

＊＊再開時の用量レベル

用量レベル	本剤の用法・用量
開始用量	1 日 1 回 10 mg を 21 日間連日経口投与した後、7 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。
用量レベル 1	1 日 1 回 5 mg を連日経口投与する。
用量レベル 2	2 日に 1 回 5 mg を経口投与する。
用量レベル 3	1 週間に 2 回 5 mg を経口投与する。

</td>
</tr>
</table>

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）	**【骨髄異形成症候群に伴う貧血】** 1. 他の抗悪性腫瘍剤本剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 2. 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL 超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で 9g/dL 未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240 μg とする。 3. 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後 16 週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること（「臨床成績」の項参照）。	
	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者［エリスロポエチン製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと］ （2）高血圧症の患者［本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと］ （3）薬物過敏症の既往歴のある患者 （4）アレルギー素因のある患者	**慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** 1）腎機能障害のある患者［副作用が強くあらわれるおそれがある。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）また、腎機能障害が悪化することがある。］ 2）深部静脈血栓症のリスクを有する患者［本剤により症状が発現、増悪することがある。］ 3）骨髄抑制のある患者［重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがある。（「重要な基本的注意」、「重大な副作用」の項参照）］ 4）高齢者［「高齢者への投与」の項参照］ 5）サリドマイドによる重篤な過敏症の既往歴のある患者
	重要な基本的注意 **【腎性貧血】** （1）本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10 g/dL（ヘマトクリット値で 30%）未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で 11 g/dL（ヘマトクリット値で 33%）未満を目安とする。 （2）本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。 （3）**ショック**等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。	**重要な基本的注意** 1）本剤はヒトにおいて催奇形性を有する可能性があることから、妊娠する可能性のある女性患者に本剤を投与する場合は、本剤投与開始 4 週間前及び本剤投与開始 3 日前から投与開始直前までに妊娠検査を実施し、妊娠していないことを確認後に投与を開始すること。また、本剤の治療中は 4 週間を超えない間隔で、本剤の投与終了の際は本剤投与終了時及び本剤投与終了 4 週間後に妊娠検査を実施すること。 2）本剤投与開始から投与中止 4 週間後までは、献血、精子・精液の提供をさせないこと。 3）本剤の投与により重篤な好中球減少症及び血小板減少症が発現することがあるため、定期的に血液学的検査を行うとともに必要に応じて本剤の減量、休薬等適切な処置を行うこと。また、本剤の投与にあたっては、G-CSF 製剤の適切な使用も考慮すること。［「用法・用量に関連する使用上の注意」、「慎重投与」の項参照］ 4）海外臨床試験において、疲労、めまい、傾眠、霧視が報告されているので、本剤投与中の患者には自動車の運転等危険を伴う機械の操作を避けるよう注意すること。

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）	(4) 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で 12 g/dL 超あるいはヘマトクリット値で 36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。 1) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を 14 g/dL（ヘマトクリット値 42%）に維持した群では、10 g/dL（ヘマトクリット値 30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある。 2) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を 13.5 g/dL に設定した患者では、11.3 g/dL に設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある。 3) 2 型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を 13.0 g/dL に設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が 9.0 g/dL を下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある。 (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、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。	

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）	(7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。 (8) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。 (9) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。 (10) 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。 (11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。 1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。 2) 慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。 **【骨髄異形成症候群に伴う貧血】** (1) 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。 (2) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。 (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) 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で 11 g/dL 超を目安とする）があらわれないように十分注意すること（「臨床成績」の項参照）。	

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）</th><th>レナリドミド</th></tr>
<tr><td rowspan="3">使用上の注意（続き）</td><td>(5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度が安定するまでは週 1 回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
(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、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。
(7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。
(8) 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。</td><td></td></tr>
<tr><td>—</td><td>相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>ジギタリス製剤
（ジゴキシン等）</td><td>ジゴキシンの血漿中濃度が増加するとの報告があるので、併用する場合には注意すること。</td><td>機序不明</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副作用
【腎性貧血】
＜成人＞
国内臨床試験において、1,462 例中 472 例（32.3%）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 29 例（2.0%）、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〕
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
骨髄異形成症候群患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、安全性解析対象例 52 例（日本人 31 例を含む）中 18 例（34.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は下痢 2 例（3.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例（3.8%）、高尿酸血症 2 例（3.8%）、葉酸欠乏 2 例（3.8%）、頭痛 2 例（3.8%）、高血圧 2 例（3.8%）であった。
〔効能追加承認時〕</td><td>副作用
治療歴のある多発性骨髄腫患者を対象とした国内第 I 相臨床試験の安全性評価症例（15 例）及び 5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした国内第 II 相臨床試験の安全性評価症例（11 例）において、合計 26 例中 26 例（100%）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、血小板減少症 23 例（88.5%）、好中球減少症 22 例（84.6%）、白血球減少症 21 例（80.8%）、リンパ球減少症 15 例（57.7%）、便秘 12 例（46.2%）、発疹 8 例（30.8%）、貧血 6 例（23.1%）、好酸球増加症 6 例（23.1%）、そう痒症 6 例（23.1%）であった。（効能追加承認時）
再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験〔MM-009 試験（二重盲検期間 2005 年 6 月 7 日データカットオフ）及び MM-010 試験（二重盲検期間 2005 年 8 月 3 日データカットオフ）の併合〕の本剤及びデキサメタゾン併用投与群の安全性評価症例において、353 例中 323 例（91.5%）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、好中球減少症 135 例（38.2%）、疲労 92 例（26.1%）、便秘 78 例（22.1%）、筋痙攣 73 例（20.7%）、不眠症 63 例（17.8%）、血小板減少症 62 例（17.6%）、無力症 61 例（17.3%）、貧血 53 例（15.0%）、下痢 50 例（14.2%）、末梢性ニューロパシー44 例（12.5%）、悪心 40 例（11.3%）、筋脱力 40 例（11.3%）、振戦 40 例（11.3%）、発疹 40 例（11.3%）、末梢性浮腫 38 例（10.8%）、浮動性めまい 36 例（10.2%）であった。</td></tr>
</table>

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）		5 番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群患者を対象とした外国第Ⅲ相臨床試験〔MDS-004 試験（二重盲検期間 2008 年 6 月 26 日データカットオフ）〕の安全性評価症例において、10 mg 群 69 例中 66 例（95.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。10 mg 群での主な副作用は、好中球減少症 52 例（75.4%）、血小板減少症 33 例（47.8%）、そう痒症 18 例（26.1%）、下痢 13 例（18.8%）、便秘 9 例（13.0%）、疲労 7 例（10.1%）であった。 骨髄異形成症候群患者では多発性骨髄腫患者より骨髄抑制が高い割合で認められた。
	(1) 重大な副作用 1）**脳梗塞（0.8%）**　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）**赤芽球癆（頻度不明）**　抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7）**心筋梗塞、肺梗塞（頻度不明）**　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。	1）重大な副作用 (1) **深部静脈血栓症、肺塞栓症**：深部静脈血栓症（6.6%）[注1)]、肺塞栓症（2.4%）[注1)] が報告されているので、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。 (2) **脳梗塞、一過性脳虚血発作**（頻度不明）[注2)]：脳梗塞、一過性脳虚血発作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) **骨髄抑制**：好中球減少症（44.3%）[注1)]、血小板減少症（22.5%）[注1)]、貧血（13.3%）[注1)] 等骨髄抑制があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。なお、血小板減少が生じた結果、消化管出血等の出血に至った症例も報告されている。 (4) **感染症**（頻度不明）[注2)]：肺炎、敗血症等の重篤な感染症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し、適切な処置を行うこと。 (5) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Toxic Epidermal Necrosis: TEN）**（頻度不明）[注3)]：皮膚粘膜眼症候群、中毒性表皮壊死症が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 (6) **腫瘍崩壊症候群**（頻度不明）[注3)]：腫瘍崩壊症候群が報告されているので、腫瘍量の多い患者では、血清中電解質濃度測定及び腎機能検査を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行い、症状が回復するまで患者の状態を十分に観察すること。 (7) **間質性肺疾患**：間質性肺疾患（0.2%）[注4)] 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し、適切な処置を行うこと。

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）		(8) **心筋梗塞、心不全、不整脈**：心筋梗塞（0.5%）[注1)]、心不全（0.7%）[注1)]、心房細動（2.4%）[注1)]等の不整脈が報告されているので、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。 (9) **末梢神経障害**：末梢性ニューロパシー（10.7%）[注1)]、筋脱力（9.5%）[注1)]、錯感覚（7.1%）[注1)]、感覚減退（5.0%）[注1)]等末梢神経障害が報告されているので、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。 (10) **甲状腺機能低下症**：甲状腺機能低下症（0.9%）[注1)]が報告されているので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、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。 (11) **消化管穿孔**（頻度不明）[注3)]：消化管穿孔が報告されているので、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。 (12) **起立性低血圧**：起立性低血圧（0.9%）[注1)]が報告されているので、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。 (13) **痙攣**（頻度不明）[注3)]：痙攣が報告されているので、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。 (14) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）[注2)]：AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP 上昇を伴う肝機能障害、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、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 (15) **重篤な腎障害**（頻度不明）[注2)]：腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施するなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注1）外国臨床試験（二重盲検期間） 注2）国内での報告 注3）外国での報告 注4）外国臨床試験（二重盲検期間を含む全試験期間） 2）重大な副作用（類薬）（頻度不明） 類薬で催奇形性が報告されているので、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。

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）</th><th>レナリドミド</th></tr>
<tr>
<td>使用上の注意（続き）</td>
<td>（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
<table>
<tr><th></th><th colspan="3">副作用頻度(%)</th></tr>
<tr><th></th><th>1%以上</th><th>0 5～1%未満</th><th>0 5%未満又は頻度不明</th></tr>
<tr><td>循環器</td><td>血圧上昇（16 2%）</td><td>不整脈</td><td>狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>瘙痒症、発疹</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常（Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、AST(GOT) 上昇、ALT(GPT) 上昇、ビリルビン上昇）</td><td></td><td>胆嚢ポリープ</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td></td><td>血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>好酸球増多、血小板減少</td><td>リンパ球減少、白血球減少、白血球増多</td></tr>
<tr><td>腎臓・泌尿器</td><td></td><td>腎機能の低下（BUN、クレアチニンの上昇等）</td><td>血尿</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td></td><td></td><td>腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎</td></tr>
<tr><td>感覚器</td><td>頭痛、倦怠感</td><td></td><td>めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td></td><td>硝子体出血、結膜炎</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>シャント血栓・閉塞、LDH 上昇</td><td></td><td>透析回路内残血、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽、熱感・ほてり感*</td></tr>
</table>
</td>
<td>3）その他の副作用
本剤の投与により次のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th></th><th>10%以上</th><th>5～10%未満</th><th>5%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>便秘、下痢、悪心</td><td>腹痛、消化不良</td><td>嘔吐、口内乾燥、口内炎</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td></td><td>低血圧、高血圧、潮紅</td></tr>
<tr><td>血管</td><td></td><td></td><td>血管浮腫</td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難、咽頭炎</td><td>咳嗽、気管支炎、嗄声</td></tr>
<tr><td>筋骨格</td><td>筋痙攣</td><td></td><td>筋痛、四肢痛、ミオパシー、背部痛</td></tr>
<tr><td>代謝</td><td></td><td>高血糖、食欲不振、体重減少</td><td>低カリウム血症、体重増加、低カルシウム血症</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td>不眠症</td><td>浮動性めまい、振戦、味覚異常、頭痛</td><td>うつ病、傾眠、気分動揺、錯乱状態、易刺激性、不安</td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>発疹</td><td>そう痒症</td><td>皮膚乾燥、紅斑</td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>霧視</td><td>白内障</td></tr>
<tr><td>その他</td><td>疲労、無力症</td><td>末梢性浮腫、発熱、浮腫</td><td>クッシング症候群、多汗</td></tr>
</table>
</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>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］。</td>
<td>高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。［「慎重投与」の項参照］</td>
</tr>
</table>

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）	**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］。	**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。［カニクイザルでの生殖発生毒性試験では、妊娠中にレナリドミドを投与された母動物の胎児に奇形が認められた。レナリドミドはヒトで催奇形性を有する可能性がある。］ 2）授乳中の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授乳を中止させること。［安全性が確立していない。］
	小児等への投与 **【腎性貧血】** 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）。 **【骨髄異形成症候群に伴う貧血】** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。
	—	**過量投与** 外国において、本剤を 1 日 225 mg 服用した症例で汎血球減少症や肺塞栓症等が発現したという報告がある。過量投与したときは、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
	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。	**適用上の注意** **調剤時** 調剤時には脱カプセルをしないこと。 **薬剤交付時** PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］ **服用時** カプセルを噛み砕いたり、又は開けずに服用するように患者を指導すること。
	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。 （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。 （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。	**その他の注意** 未治療の多発性骨髄腫患者を対象とした 3 つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、B 細胞性悪性腫瘍及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。 また、再発又は難治性の多発性骨髄腫患者を対象とした 2 つの海外臨床試験において、本剤投与群で対照群と比較して悪性腫瘍の発現割合が高く、本剤投与群で、基底細胞癌、有棘細胞癌及び固形癌等の悪性腫瘍が発現した。

表1.7-1　同種同効品一覧表（ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）及びレナリドミド）

一般的名称	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	レナリドミド
使用上の注意（続き）	(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。 注）これらの患者への投与は、本邦では承認外である。	
添付文書作成年月	2014年11月（案）	2013年7月（第8版）
備考		

表1.7-2　同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物）

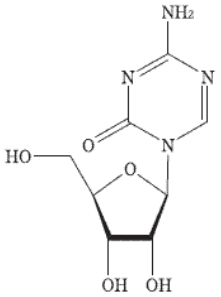
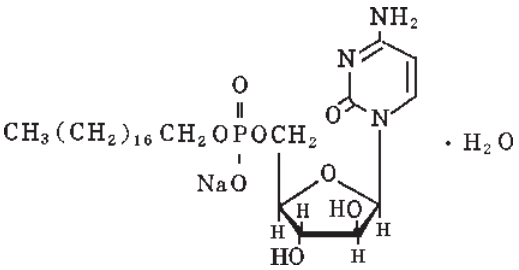
一般的名称	アザシチジン	シタラビン　オクホスファート水和物
販売名	ビダーザ注射用 100 mg	スタラシドカプセル 50 スタラシドカプセル 100
会社名	日本新薬株式会社	日本化薬株式会社
承認年月	2011 年 1 月	1992 年 10 月
規制区分	劇薬、処方箋医薬品	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	注射剤・1 バイアル中アザシチジン 100 mg 含有	**スタラシドカプセル 50** カプセル剤・1 カプセル中シタラビン　オクホスファート水和物 51.5 mg（無水物として 50 mg）含有 **スタラシドカプセル 100** カプセル剤・1 カプセル中シタラビン　オクホスファート水和物 103 mg（無水物として 100 mg）含有
効能・効果	骨髄異形成症候群	成人急性非リンパ性白血病（強力な化学療法が対象となる症例にはその療法を優先する。） 骨髄異形成症候群(Myelodysplastic Syndrome)
用法・用量	通常、成人にはアザシチジンとして 75 mg/m^2（体表面積）を 1 日 1 回 7 日間皮下投与又は 10 分かけて点滴静注し、3 週間休薬する。これを 1 サイクルとし、投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	**成人急性非リンパ性白血病** シタラビン　オクホスファートとして、1 日 100～300 mg を 2～3 週間連続経口投与し、2～3 週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1 日 1～3 回に分けて服用する。 **骨髄異形成症候群(Myelodysplastic Syndrome)** シタラビン　オクホスファートとして、1 日 100～200mg を 2～3 週間連続経口投与し、2～3 週間休薬する。これを繰り返す。なお、投与量は疾患、症状等により適宜増減する。本剤の投与時期は食後とし、1 日 1～3 回に分けて服用する。
使用上の注意	**禁忌**（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	**禁忌**（次の患者には投与しないこと） 本剤に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
	効能・効果に関連する使用上の注意 「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、適応患者の選択を行うこと。	—
	用法・用量に関連する使用上の注意 1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。 2. 原則として皮下投与を行うこと。出血傾向等により皮下投与が困難な場合は、点滴静注を行うこと。	—

表1.7-2　同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アザシチジン</th><th>シタラビン　オクホスファート水和物</th></tr>
<tr><td>使用上の注意（続き）</td><td>
3. 本剤の投与については、以下の基準を目安に、適切に減量、治療開始の延期（休薬）及び投与中止の判断を行うこと。
（1）　グレード 3 以上の非血液毒性が発現した場合、治療開始前の状態に回復するまで休薬する。次サイクル開始予定日から 21 日以内に回復しない場合、又は当該毒性が重篤化した場合は投与を中止する（グレードは CTCAE に準じる）。
（2）　血液学的検査値による投与量調節
a）　治療開始前値が白血球数≧3,000/mm^3、好中球数≧1,500/mm^3 かつ血小板数≧75,000/mm3 の全てを満たす患者
<table>
<tr><th>当該サイクルの最低値</th><th>次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準</th></tr>
<tr><td>好中球数＜1,000/mm^3
又は
血小板数＜50,000/mm^3</td><td>① 治療開始前値からの減少量の 50%が回復*した後、次サイクルを開始する
② 14 日以内に回復＊しない場合、次サイクル投与量を 50%量に減量する</td></tr>
</table>
＊ 回復：血球数≧最低値＋［0.5×（治療開始前値－最低値）］
b）　治療開始前値が白血球数＜3,000/mm^3、好中球数＜1,500/mm^3 又は血小板数＜75,000/mm^3 のいずれかに該当する患者
<table>
<tr><th>当該サイクルの最低値</th><th>次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準</th></tr>
<tr><td>白血球数、好中球数又は血小板数のいずれかが治療開始前値の 50%以下に減少
（ただし、同時にいずれかに輸血等の処置なしで当該サイクル開始時よりも増加が認められる場合は該当しない）</td><td>① 治療開始前値からの減少量の 50%が回復*した後、次サイクルを開始する
② 14 日以内に回復*しない場合、下表に従う
<table>
<tr><th>骨髄細胞密度</th><th>次サイクル投与量</th></tr>
<tr><td>＞50%</td><td>100%量で継続する</td></tr>
<tr><td>15～50%</td><td>21 日以内に回復*しない場合、50%量に減量する</td></tr>
<tr><td>＜15%</td><td>21 日以内に回復*しない場合、33%量に減量する</td></tr>
</table></td></tr>
</table>
＊ 回復：血球数≧最低値＋［0.5×（治療開始前値－最低値）］
（3）　腎機能及び血清電解質による投与量調節
<table>
<tr><th>当該サイクル</th><th>次サイクルの治療開始の延期（休薬）・減量基準</th></tr>
<tr><td>血清重炭酸塩
＜20 mEq/L（静脈血）</td><td>次サイクル投与量を 50%量に減量する</td></tr>
<tr><td>BUN 又は血清クレアチニンが施設基準値上限を超え、治療開始前値の 2 倍以上に上昇</td><td>施設基準値又は治療開始前値に回復した後、次サイクル投与量を 50%量に減量する</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
</table>

表1.7-2　同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物）

一般的名称	アザシチジン	シタラビン　オクホスファート水和物
使用上の注意（続き）	4. 注射液の調製法及び投与法 （1）皮下投与 1 バイアルにつき注射用水 4mL を注入し、バイアルを激しく振り混ぜて均一に懸濁させる。投与直前に再度均一な懸濁液とすること。投与量に応じて、複数箇所に分けて投与すること。 （2）点滴静注 1 バイアルにつき注射用水 10 mL を注入し、バイアルを激しく振り混ぜて完全に溶解する。溶解液の必要量を生理食塩液（0.9%塩化ナトリウム注射液）又は乳酸リンゲル液 50mL に混合すること。	
	慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）感染症を合併している患者［骨髄抑制により感染症が増悪することがある。］ （2）肝障害のある患者［転移性癌による広範な腫瘍病変を有する患者（特に血清アルブミン値＜3.0 g/dL の患者）に対し本剤を投与中、進行性肝性昏睡により死亡に至った例が報告されている。］ （3）腎障害のある患者［使用経験がない。］ （4）高齢者（「高齢者への投与」の項参照）	**慎重投与**（次の患者には慎重に投与すること） （1）骨髄抑制のある患者 ［骨髄抑制を増悪することがある。］ （2）感染症を合併している患者 ［骨髄抑制により、感染症を増悪させることがある。］ （3）薬物過敏症の既往歴のある患者 （4）肝障害のある患者 ［代謝機能等が低下しているので、副作用が強くあらわれることがある。］ （5）高齢者［「5.高齢者への投与」の項参照］ （6）小児［「7.小児等への投与」の項参照］
	重要な基本的注意 （1）血小板減少、好中球減少及び貧血があらわれることがあるので、本剤投与前及び投与中は血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を定期的に行い、患者の状態を十分観察し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 （2）腎不全、腎尿細管性アシドーシス等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に血清重炭酸塩（静脈血）や腎機能の推移を確認し、異常が認められた場合には、減量、休薬又は投与中止など、適切な処置を行うこと（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照）。 （3）生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること［動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、本剤を投与した雄で精巣毒性が認められ、交配した雌の妊娠率の低下、異常胚の増加及び胚死亡の増加が認められている。］（「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）。	**重要な基本的注意** （1）本剤はその薬物動態及び臨床試験の成績から 2～3 週間連日投与により効果が発現されることから、寛解導入療法などの強力な化学療法が対象となる患者には本剤の投与は避け寛解導入療法を優先的に実施すること。 （2）本剤による**骨髄抑制に伴う出血症状**の発現又は増悪に十分注意すること。 （3）本剤の投与により原疾患による骨髄不全に伴う出血症状の増悪が起こることがあるので、**出血の有無の確認、血液検査、臨床症状の観察**を十分行うこと。 （4）**骨髄抑制等**の重篤な副作用が起こることがあるので、**頻回に臨床検査（血液検査、肝機能検査、腎機能検査等）**を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。また、使用が長期間にわたると副作用が強くあらわれ、遷延性に推移することがあるので、投与は慎重に行うこと。 （5）**感染症**の発現又は増悪に十分注意すること。 （6）生殖可能な年齢の患者に投与する必要がある場合には、性腺に対する影響を考慮すること。

表1.7-2　同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>アザシチジン</th><th>シタラビン　オクホスファート水和物</th></tr>
<tr><td rowspan="3">使用上の注意（続き）</td><td>―</td><td>相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>抗悪性腫瘍剤</td><td>骨髄抑制等の副作用が増強することがある。併用療法を行う場合は、患者の状態を観察しながら、減量するなど用量に注意すること。</td><td>ともに骨髄抑制作用を有する。</td></tr></table></td></tr>
<tr><td>副作用
国内臨床試験における副作用は、骨髄異形成症候群（MDS）患者 53 例中 53 例（100.0%）に認められた。主な副作用は、好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）47 例（88.7%）、血小板減少症 46 例（86.8%）、白血球減少症 45 例（84.9％）、ヘモグロビン減少 39 例（73.6%）、便秘 37 例（69.8%）、赤血球減少症、注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）各 36 例（67.9%）、ヘマトクリット減少 32 例（60.4％）、リンパ球減少症 28 例（52.8%）、倦怠感 27 例（50.9%）、発熱 22 例（41.5%）、ALT（GPT）増加、食欲不振 各 20 例（37.7％）、発疹、ALP 増加 各 19 例（35.8%）、AST（GOT）増加、血中アルブミン減少 各 18 例（34.0%）であった。</td><td>副作用
＜概要＞
総症例 708 例（承認時 163 例、使用成績調査 545 例）における副作用及び臨床検査値異常の発現率は 55.7%であり、主なものは血小板減少 19.1%、白血球減少 18.2%、食欲不振 18.2%、悪心・嘔吐 14.1%、ヘモグロビン減少 12.4%、赤血球減少 12.3%、発熱 9.5%、AST（GOT）上昇 9.0%、ALT（GPT）上昇 9.0%、Ⅱ怠感 8.5%、LDH 上昇 8.5%などであった。〔再審査終了時〕</td></tr>
<tr><td>(1) 重大な副作用
1) 骨髄抑制
好中球減少症（発熱性好中球減少症を含む）（88.7％）、血小板減少症（86.8%）、白血球減少症（84.9%）、赤血球減少症（67.9%）、リンパ球減少症（52.8%）、汎血球減少症（頻度不明注 1)）、貧血（頻度不明注 1)）、無顆粒球症（頻度不明注 1)）等があらわれることがあるので、定期的に血液検査（血球数算定、白血球分画測定等）を実施するなど観察を十分に行い、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) 感染症
敗血症（3.8%）、肺炎（13.2%）等の感染症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) 出血（頻度不明注 1)）
脳出血、頭蓋内出血、消化管出血、眼出血、血尿、処置後出血等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。</td><td>(1) 重大な副作用
1) 汎血球減少（0.8%）等の骨髄抑制：汎血球減少、貧血、血小板減少、白血球減少、顆粒球減少等があらわれることがあるので、頻回に血液検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量、休薬、中止等の適切な処置を行うこと。
2) 間質性肺炎（0.3%）：発熱、咳嗽、呼吸困難、胸部 X 線異常、好酸球増多等を伴う間質性肺炎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し、副腎皮質ホルモン剤の投与など適切な処置を行うこと。</td></tr>
</table>

表1.7-2　同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物）

一般的名称	アザシチジン	シタラビン　オクホスファート水和物
使用上の注意（続き）	4）**間質性肺疾患**（頻度不明[注1)]） 間質性肺疾患があらわれることがあるので、咳嗽、呼吸困難、発熱等の臨床症状を十分に観察し、異常が認められた場合には、胸部 X 線、胸部 CT 等の検査を実施すること。間質性肺疾患が疑われた場合には投与を中止し、副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 5）**心障害** 心房細動（3.8%）、心不全（1.9%）等の心障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、症状や徴候がみられた場合には速やかに検査を行い、投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。 6）**ショック、アナフィラキシー様症状**（頻度不明[注1)]） ショック、アナフィラキシー様症状があらわれることがあるので、バイタルサインのモニタリングや自他覚症状など、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。 7）**肝機能障害、黄疸** ALT（GPT）増加（37.7%）、ALP 増加（35.8 %）、AST（GOT）増加（34.0 %）、血中ビリルビン増加（24.5%）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。 8）**腎不全、腎尿細管性アシドーシス** 腎不全（1.9%）、腎尿細管性アシドーシス（頻度不明注 1））等の腎障害があらわれることがあるので、定期的に検査を実施し、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。 9）**低血圧**（頻度不明[注1)]） 起立性低血圧、低血圧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、適切な処置を行うこと。	

表1.7-2　同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物）

一般的名称	アザシチジン	シタラビン　オクホスファート水和物
使用上の注意（続き）		

アザシチジン

(2) その他の副作用

頻度／種類	50%以上	10～50%未満	10%未満	頻度不明注1)
感染症		鼻咽頭炎	咽頭炎、口腔カンジダ症、副鼻腔炎、蜂巣炎、肛門膿瘍、尿路感染、白癬感染、口腔ヘルペス	単純ヘルペス、鼻炎、ブラストミセス症、憩室炎、トキソプラズマ症、四肢膿瘍、菌血症、直腸周囲膿瘍
血液	ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少		血小板血症、単球減少症、好酸球増加症、好塩基球増加症、白血球増加症、リンパ球増加症、単球増加症、平均赤血球ヘモグロビン濃度減少、芽球増加、アンチトロンビンⅢ減少	
代謝異常		食欲不振、血中アルブミン減少、LDH増加、血糖値上昇、総蛋白減少、血中リン減少	低カリウム血症、血中重炭酸塩減少・増加、血中ナトリウム減少、血中クロール増加、血中カリウム増加、血中尿酸減少・増加	
精神神経系		頭痛	不眠症、味覚異常、浮動性めまい	不安、錯乱状態、嗜眠
眼			結膜出血、眼充血	
循環器			動悸、心膜炎	高血圧
呼吸器		鼻出血、口腔咽頭痛	上気道炎、口腔咽頭不快感、低酸素血症、呼吸困難、喀血、咳嗽	肺浸潤
消化器	便秘	悪心、下痢、口内炎、嘔吐、歯周病、腹痛、腹部膨満、痔核	腹部不快感、口唇乾燥、肛門周囲痛、舌炎、口唇炎、齲歯、歯痛、口腔内出血、歯肉出血、痔出血、歯肉腫脹、歯肉痛	消化不良
皮膚		発疹、そう痒症	接触性皮膚炎、蕁麻疹、点状出血、紅斑、紫斑、斑状出血、皮下出血	脱毛症、皮膚乾燥、皮膚小結節、皮膚硬結
腎臓		尿蛋白陽性、尿潜血陽性、血中クレアチニン増加、BUN増加	尿糖陽性	
その他	注射部位反応（紅斑、発疹、そう痒感、硬結等）、倦怠感	発熱、四肢痛、背部痛、浮腫	疲労、胸痛、脱力感、血腫、胆嚢炎、関節痛、骨痛、筋力低下、筋肉痛、CRP増加、体重減少、筋痙縮、胸部不快感	脱水、悪寒、全身健康状態低下、カテーテル留置部位反応（紅斑、出血、感染等）、脾腫、筋骨格痛、頚部痛、筋骨格系胸痛

注1)：　本剤の承認までの臨床試験ではみられなかったが、外国の添付文書等に記載された副作用又は市販後に報告された副作用であるため頻度不明。

シタラビン　オクホスファート水和物

(2) その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振	下痢、腹痛、口内炎	下血、黒色便
肝臓	AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、LDH上昇、ALP上昇	総ビリルビン上昇	γ-GTP上昇
過敏症注)		発疹	
皮膚		脱毛	
泌尿器		BUN上昇、クレアチニン上昇	血尿
その他	発熱、倦怠感		血清蛋白減少

注）このような場合は投与を中止すること。

表1.7-2　同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物）

一般的名称	アザシチジン	シタラビン　オクホスファート水和物
使用上の注意（続き）	**高齢者への投与** 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	**高齢者への投与** 本剤は、主として肝臓で代謝されるが、高齢者では肝機能等の生理機能が低下していることが多いため、用量に留意して患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。
	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。また、妊娠する可能性のある婦人には避妊を指導すること。［動物実験（マウス及びラット）で、ヒトの臨床用量を下回る用量で、胚・胎児死亡及び奇形の発生が報告されている。］ (2) 授乳婦に投与する場合には授乳を中止させること。［授乳中の投与に関する安全性は確立していない。］	**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。 ［動物実験（ラット、ウサギ）で催奇形作用が報告されている。］ (2) 授乳中の婦人へ投与することを避け、やむを得ず投与する場合には、授乳を中止させること。［動物実験（ラット）で母乳中への移行が認められている。］
	小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	**小児等への投与** 小児に対する安全性は確立していないので、やむを得ず投与する場合は観察を十分に行い、慎重に投与すること。
	過量投与 徴候・症状：外国臨床試験において、本剤290mg/m^{2}を単回静脈内投与したところ、下痢、悪心及び嘔吐が発現した。 処置：本剤の過量投与時の解毒剤は知られていない。過量投与が起こった場合は、必要に応じて対症療法を行うこと。	—
	適用上の注意 (1) 本剤のバイアルは１回使い切りである。残液をその後の投与に使用しないこと。 (2) 調製時 本剤は用時調製し、調製から１時間以内に投与を終了すること［安定性が低下するため］。 (3) 皮下投与では、投与直前に注射用シリンジ内の懸濁液を、両掌に挟んで激しく転がすなどの方法で均一に懸濁させること。 なお、皮下投与では、懸濁液を冷蔵条件下（2～8℃）で 8 時間まで保存することができる。冷蔵条件から取り出した懸濁液は、30 分以内に投与することとし、室温に戻した後、投与直前に上記の方法で再度懸濁させて投与すること。 (4) 5%ブドウ糖注射液、ヘタスターチ及び重炭酸塩を含む溶液とは配合禁忌である（本剤の分解を促進する可能性がある）。 (5) 取扱い時にはゴム手袋、防護メガネ等の着用が望ましい。眼や皮膚に薬液が付着した場合は直ちに多量の水で十分に洗浄し、医師の診断を受けるなど、適切な処置を行うこと。	**適用上の注意** **薬剤交付時**：ＰＴＰ包装の薬剤はＰＴＰシートから取り出して服用するように指導すること。（ＰＴＰシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）

表1.7-2　同種同効品一覧表（アザシチジン及びシタラビン　オクホスファート水和物）

一般的名称	アザシチジン	シタラビン　オクホスファート水和物
使用上の注意（続き）	**その他の注意** 動物実験（マウス及びラット）で、造血器系、リンパ系器官、肺、乳腺、精巣、皮膚（投与部位周囲）等に腫瘍発生が報告されている。	**その他の注意** 細菌を用いた復帰変異試験では、突然変異誘発性は陰性であったが、培養ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験では、染色体異常誘発能を有することが報告されている。
添付文書作成年月	2012年4月（第2版）	2014年8月（第14版）
備考		

1.8 添付文書（案）

目次

1.8 添付文書（案） 1
1.8.1 添付文書（案） 2
1.8.2 添付文書（案）の設定根拠 10
1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠 10
1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠 13
1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠 18
1.8.3 参考文献 24

1.8.1 添付文書（案）

KRN321（一般名：ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え））の添付文書（案）を以下に示す。

2014 年 11 月改訂案（下線部分）

貯法
凍結を避け、遮光下 2-8℃に保存

使用期限
包装に表示の期限内に使用すること

注意事項
取扱い上の注意の項参照

持続型赤血球造血刺激因子製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

日本標準商品分類番号
873999

	5μg
承認番号	22500AMX01803
薬価収載	2013 年 11 月
販売開始	2014 年 1 月
効能追加	
国際誕生	2001 年 5 月

	10μg	15μg	20μg	30μg
承認番号	22400 AMX00921	22400 AMX00922	22400 AMX00923	22400 AMX00924
薬価収載	2012 年 11 月			
販売開始	2012 年 12 月			
効能追加				
国際誕生	2001 年 5 月			

	40μg	60μg	120μg	180μg
承認番号	22400 AMX00925	22400 AMX00926	22400 AMX00927	22400 AMX00928
薬価収載	2012 年 11 月			
販売開始	2012 年 12 月			
効能追加				
国際誕生	2001 年 5 月			

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

NESP® INJECTION PLASTIC SYRINGE

ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）製剤

【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プラシリンジ	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プラシリンジ		10μg					
ネスプ注射液 15μgプラシリンジ		15μg					
ネスプ注射液 20μgプラシリンジ		20μg					
ネスプ注射液 30μgプラシリンジ		30μg					
ネスプ注射液 40μgプラシリンジ		40μg					
ネスプ注射液 60μgプラシリンジ		60μg					
ネスプ注射液 120μgプラシリンジ		120μg					
ネスプ注射液 180μgプラシリンジ		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。

【効能又は効果】

腎性貧血
骨髄異形成症候群に伴う貧血

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1. IPSS [注)] によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。
注） International prognostic scoring system（国際予後スコアリングシステム）

【用法及び用量】

【腎性貧血】
＜血液透析患者＞
・初回用量
成人： 通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

【腎性貧血】

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1. 小児の初回用量[1)]

＜血液透析患者＞

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

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

＜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	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

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

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

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	5μg
2	10μg
3	15μg
4	20μg
5	30μg
6	40μg
7	50μg
8	60μg
9	80μg
10	100μg

11	120μg
12	140μg
13	160μg
14	180μg

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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で 11g/dL 超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で 9g/dL 未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240μg とする。
3. 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後 16 週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること（「臨床成績」の 項参照）。

【使用上の注意】

1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

（1） 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者［エリスロポエチン製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと］

（2） 高血圧症の患者［本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと］

（3） 薬物過敏症の既往歴のある患者

（4） アレルギー素因のある患者

2.重要な基本的注意

【腎性貧血】

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

（2） 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。

（3） **ショック**等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。

（4） 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で 12g/dL 超あるいはヘマトクリット値で 36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。

1） 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を 14g/dL（ヘマトクリット値 42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値 30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある[2)]。

2） 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を 13.5g/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[3)]。

3） 2 型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を 13.0g/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[4)]。

（5） 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週 1 回から 2 週に 1 回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。

（6） 本剤投与により**血圧上昇**を認める場合があり、また、**高血圧性脳症**が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。

（7） 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。

（8） 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。

（9） 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

（10） 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

（11） 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。

1） 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

2） 慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の

経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

(1) 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。

(2) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。

(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) 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で 11g/dL 超を目安とする）があらわれないように十分注意すること（「臨床成績」の項参照）。

(5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度が安定するまでは週 1 回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。

(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、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。

(7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。

(8) 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。

3．副作用

【腎性貧血】

＜成人＞

国内臨床試験において、1,462 例中 472 例（32.3%）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 29 例（2.0%）、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〕

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

骨髄異形成症候群患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、安全性解析対象例 52 例（日本人 31 例を含む）中 18 例（34.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は下痢 2 例（3.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例（3.8%）、高尿酸血症 2 例（3.8%）、葉酸欠乏 2 例（3.8%）、頭痛 2 例（3.8%）、高血圧 2 例（3.8%）であった。

〔効能追加承認時〕

(1) **重大な副作用**

1) **脳梗塞（0.8%）** 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) **赤芽球癆（頻度不明）** 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

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

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

【腎性貧血】

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）。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小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[5),6)]。

（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[6),7)]。

（3）プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者[注]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[8)]。

（4）がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者[注]に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある[9)]。

注）これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

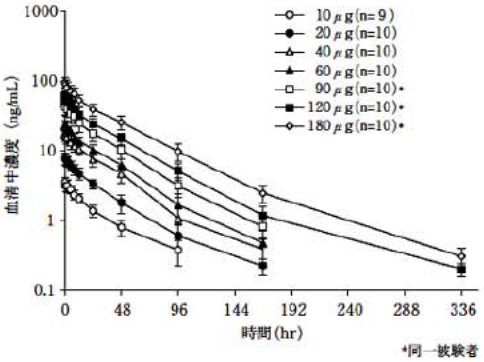
【薬物動態】

1．慢性腎臓病（成人）

（1）**単回投与**

1）**静脈内投与**[10),11)]

血液透析患者に本剤 10～180μg を単回静脈内投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC は投与量にほぼ比例して増加した。



*同一被験者

血液透析患者に単回静脈内投与後の血清中濃度推移
（平均値±標準偏差）

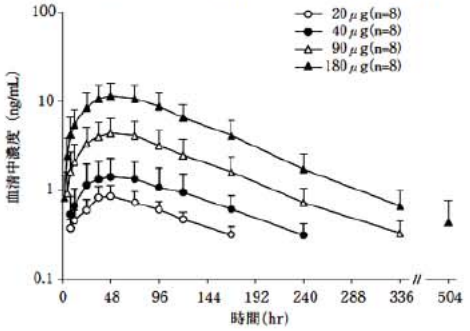
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	被験者数	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\infty}$ (ng・hr/mL)	CL (mL/hr)	V_{ss} (mL)
10	9	38 59±18 48	125 2±39 3	87 49±28 32	3970±826
20	10	34 54±6 42	268 2±56 8	77 21±14 15	3330±593
40	10	32 11±5 44	602 8±159	70 13±16 50	2851±476
60	10	32 58±5 33	817 6±133 3	75 17±12 28	3184±592
90	10*	45 37±13 23	1465 9±335 4	64 07±13 22	2947±623
120	10*	48 67±10 02	2075 2±419 9	59 85±11 33	2962±560
180	10*	47 02±6 31	3540 9±694 2	52 69±10 83	2785±545

*同一被験者　　平均値±標準偏差

2）**皮下投与**[12)]

保存期慢性腎臓病患者に本剤 20～180μg を単回皮下投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUC は投与量にほぼ比例して増加した。



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与後の血清中濃度推移
（平均値±標準偏差）

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	被験者数	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\infty}$ (ng・hr/mL)
20	8	95 61±31 13	0 882±0 276	45 0±5 5	137 7±41 3
40	8	98 28±26 86	1 521±0 866	52 5±16 9	247 2±104 9
90	8	77 09±34 30	4 356±1 964	46 5±4 2	651 6±262 6
180	8	82 82±16 27	11 641±4 657	52 5±18 1	1675 4±668 0

平均値±標準偏差

（2）**反復投与**[11),13)]

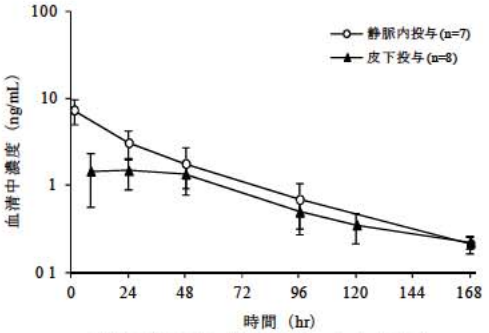
血液透析患者に本剤 10～60μg を 28 週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤 10～180μg を反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤 15～180μg を反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

2．慢性腎臓病（小児）

（1）**単回投与**[14)]

血液透析及び腹膜透析患児に体重別に本剤 5～20μg を単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患児に体重別に本剤 5～20μg を単回皮下投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



慢性腎臓病患児に単回静脈内又は皮下投与後の
血清中濃度推移（平均値±標準偏差）

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0\infty}$ (ng・hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V_{ss} (mL/kg)
7	26 25±9 14	263 7±118 2	1 77±0 74	50 7±9 3

平均値±標準偏差

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	$t_{1/2}$ (hr)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	$AUC_{0\infty}$ (ng・hr/mL)
8	46.73±19.74	1,704±0.755	24.47±19.72	141.1±33.4

平均値±標準偏差

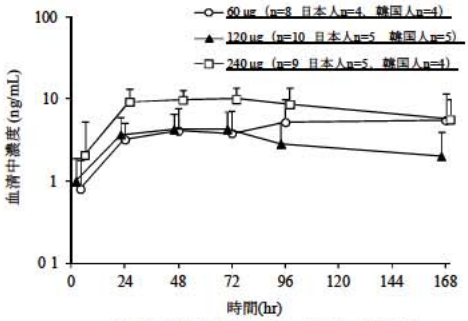
（2） **反復投与**[1)]

慢性腎臓病患児に本剤 5～180μg を 24 週反復静脈内又は皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

3．骨髄異形成症候群[15)]

（1） 単回投与（日本人及び韓国人）

骨髄異形成症候群患者に本剤 60～240μg を 16 週間反復皮下投与した際の初回投与時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-t} は投与量に比例した増加を示さなかった。



骨髄異形成症候群患者に初回皮下投与後の血清中濃度推移（平均値+標準偏差）

初回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μg)	被験者数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0t} (ng・hr/mL)
60	8[1)]	7,044±5,149	82.84±58.18	712.7±515.9
120	10[2)]	5,061±2,271	73.36±52.87	483.8±301.2
240	9[3)]	11,730±4,116	60.84±27.42	1309.8±543.3

1) 日本人 n=4、韓国人 n=4
2) 日本人 n=5、韓国人 n=5
3) 日本人 n=5、韓国人 n=4

平均値±標準偏差

（2） 反復投与（日本人及び韓国人）

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

【臨床成績】

1．二重盲検比較試験（血液透析患者）[16)]

血液透析患者 121 例（本剤 61 例、エポエチン　アルファ 60 例）を対象に、本剤又はエポエチン　アルファを 28 週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週 1 回投与はエポエチン　アルファの週 2 回～3 回投与と同等の効果を有することが示された。

2．長期投与試験（血液透析患者）[17)]

血液透析患者 513 例を対象として、本剤を週 1 回～2 週に 1 回 10～120μg の用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は 11.0g/dL 前後を推移した。

3．同等性試験（保存期慢性腎臓病患者）[18)]

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者 100 例（本剤及びエポエチン　アルファ各 50 例）を対象に、本剤又はエポエチン　アルファを 26～28 週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回皮下投与はエポエチン　アルファの週 1 回又は 2 週に 1 回皮下投与と同等の効果を有することが示された。

4．長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者）[19)]

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者 161 例を対象に、本剤を 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回 46～48 週間皮下投与した。投与量は、60、90、120 又は 180μg で適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した。

5．一般臨床試験（腹膜透析患者）[20)]

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

6．一般臨床試験（小児慢性腎臓病患者）[1)]

小児慢性腎臓病患者 31 例を対象に、本剤を 5～180μg の範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では 2 週に 1 回又は 4 週に 1 回、24 週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週 1 回又は 2 週に 1 回、24 週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8 週以降はほぼ 12.0g/dL で推移した。

7．国際共同臨床試験（骨髄異形成症候群患者）[15)]

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

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

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

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

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

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

【薬効薬理】

本剤は赤芽球系前駆細胞に直接作用し、造血効果を発揮する[21), 22)]。

1．造血作用

本剤を正常マウス及びラットに静脈内投与した場合、エポエチン　アルファと比較してより持続的な赤血球造血作用（ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加）が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、本剤は、エポエチン　アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した。

2．作用機序

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

【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）

【取扱い上の注意】

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

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

ネスプ注射液　5μg プラシリンジ 10 シリンジ
ネスプ注射液 10μg プラシリンジ 10 シリンジ
ネスプ注射液 15μg プラシリンジ 10 シリンジ
ネスプ注射液 20μg プラシリンジ 10 シリンジ
ネスプ注射液 30μg プラシリンジ 1 シリンジ、10 シリンジ
ネスプ注射液 40μg プラシリンジ 1 シリンジ、10 シリンジ
ネスプ注射液 60μg プラシリンジ 1 シリンジ
ネスプ注射液 120μg プラシリンジ 1 シリンジ
ネスプ注射液 180μg プラシリンジ 1 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

＜主要文献＞

1) Hattori M.et al. :Clin. Exp. Nephrol. **18**, 634 (2014)
2) Besarab A.et al. :N. Engl. J. Med. **339**, 584 (1998)
3) Singh A.K.et al.:N. Engl.J.Med **355**,2085 (2006)
4) Pfeffer M. A. et al. :N. Engl. J. Med. **361**, 2019 (2009)
5) Leyland-Jones B.et al.: J.Clin.Oncol.**23**,5960 (2005)
6) Henke M.et al.:Lancet **362**,1255 (2003)
7) Overgaard J. et al. :J. Clin. Oncol. **27**,15s (2009)
8) Luksenburg H.et al.:FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)
9) Smith R.E.Jr.et al.:J.Clin.Oncol.**26**,1040 (2008)
10) 菅　朗ほか：腎と透析 **63**, 625 (2007)
11) Uematsu T.et al.: Jpn.J.Clin.Pharmacol.Ther. **38**,331 (2007)
12) 飯野　靖彦ほか：腎と透析 **68**, 111 (2010)
13) 社内資料：本剤反復投与による薬物動態の検討
14) 社内資料：小児慢性腎臓病患者を対象とした本剤の単回投与による薬物動態の検討
15) 社内資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験
16) 保利　敬ほか：腎と透析 **62**,679(2007)
17) Akizawa T.et al.: Ther.Apher.Dial.**11**,220(2007)
18) 林 晃正 ほか:腎と透析 **68**,931(2010)
19) Akizawa T. et al.：Ther. Apher.Dial. 15, 431(2011)
20) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果（第Ⅲ相）
21) 永野伸郎ほか：腎と透析 **60,1**039 (2006)
22) 社内資料**：腎**性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチン　アルファ単回皮下投与時の貧血改善効果

＜文献請求先・製品情報お問い合わせ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

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・祝日及び弊社休日を除く）

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 1-6-1

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

1.8.2.1 「効能又は効果」及びその設定根拠

【効能又は効果】
腎性貧血
骨髄異形成症候群に伴う貧血

＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1. IPSS 注）によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。
注）International prognostic scoring system（国際予後スコアリングシステム）

【設定根拠】

海外における骨髄異形成症候群（MDS）治療ガイドライン及び国際的な教科書では、国際予後スコアリングシステム（International prognostic scoring system; IPSS）[1)]の低リスク又は中間-1 リスクに分類され、症候性貧血を有する主に血清中エリスロポエチン（EPO）濃度 500 mIU/mL 以下の患者に対して赤血球造血刺激因子製剤（ESAs；KRN321 及び遺伝子組換えヒト EPO（rHuEPO 製剤））が第一選択薬として推奨されている。本邦においても、造血器腫瘍診療ガイドライン[2)]及び不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド[3)]において、海外ガイドラインと同様に ESAs（KRN321 及び rHuEPO 製剤）はエビデンスレベルの高い治療薬と明記されているが、保険適応は認められていない。そのため、日韓共同臨床試験（KRN321-401 試験；以下、401 試験）を実施し、日本人の MDS に伴う貧血に対する KRN321 の推奨用量の検討並びに長期投与時の有効性及び安全性を評価した。

401 試験では、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類される赤血球輸血依存の MDS 患者（血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下）に対し、KRN321 60、120 又は 240 μg を週 1 回反復皮下投与した。その結果、初期用量評価期（Week 1～Week 16）で赤血球マイナー反応以上が認められた被験者の割合は、60 μg 群で 64.7%（17 名中 11 名（（95%信頼区間：38.3~85.8%、以下同様））、120 μg 群で 44.4%（18 名中 8 名（21.5~69.2%））、240 μg 群で 66.7%（15 名中 10 名（38.4~88.2%））であり、いずれの投与群でも、初期用量の有効性の設定基準とした 25%以上を満たした。また、初期用量評価期において赤血球メジャー反応が認められた被験者の割合は、60 μg 群で 17.6%（17 名中 3 名（3.8~43.4%））、120 μg 群で 16.7%（18 名中 3 名（3.6~41.4%））、240 μg 群で 33.3%（15 名中 5 名（11.8~61.6%））であり、240 μg 群で他の投与群より高い反応割合が認められた。Hb 濃度の推移に関しても、240 μg 群は他の群と比較して高い値を示し、赤血球輸血の回避に必要と考えられる Hb 濃度 9.0 g/dL 前後で推移した。また、初期用量評価期で認められた赤血球反応及び Hb 濃度の上昇は治験期間を通して持続することが確認された。安全性に関しては、有害事象及び副作用の発現割合に投与量による違いは認められず、いずれの投与群においても安全上の懸念は認められなかった。これら結果より、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類される赤血球輸血依存 MDS に伴う貧血に対する KRN321 の推奨用量は、週 1 回 240 μg が妥当であると考えられた。

続いて、海外ガイドラインの作成に用いられた公表論文を用いて KRN321 の臨床的有効性を評価し、その結果と 401 試験成績を比較することで、日本人の IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS に伴う貧血（血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下）における臨床的有効性を評価した。

Ross らが報告した IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者を主な対象とした rHuEPO 製剤（56 試験、n=1834）及び KRN321（3 試験、n=102）の臨床試験のメタアナリシス[4] では、ランダム化比較試験 4 試験の赤血球反応割合（赤血球マイナー反応以上、以下同様）は、rHuEPO 製剤群（n=172）で 27.3%、コントロール群（n=150）で 6.7%であり、rHuEPO 製剤の赤血球反応割合はコントロール群と比べて統計学的に有意に高値であった（オッズ比 5.2（95%信頼区間：2.5~10.8、以下同様）、p<0.01）。KRN321 の単群投与試験 3 試験（n=102）の赤血球反応割合は 48.1%（25.2~70.9%）、rHuEPO 製剤の単群 46 試験（n=1508）の赤血球反応割合は 32.1%（26.3~37.9%）であり、KRN321 でも rHuEPO 製剤と同等の有効性が示された。また、層別解析において、血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 未満の被験者における赤血球反応割合（34.9%）は、血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以上の被験者（27.3%）と比較して高かった。Moyo らは、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS 患者を主な対象とした rHuEPO 製剤（22 試験、n=925）及び KRN321（8 試験、n=389）の臨床試験を用いてメタアナリシス[5] を実施した。そのうち、国際ワーキンググループ 2000 基準を用いて有効性が評価された rHuEPO 製剤 9 試験（n=589）の赤血球反応割合は 57.6%（45.1~70.0%）、同様に評価された KRN321 の 8 試験（n=389）では 59.4%（49.0~69.9%）であり、rHuEPO 製剤と KRN321 の赤血球反応割合は同程度であることが示されている。以上を踏まえ、National Comprehensive Cancer Network（NCCN）及び Italian Society of Hematology（SIE）が策定した海外 MDS ガイドラインでは、KRN321 の 150 又は 300 μg 週 1 回投与が、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS に伴う貧血（血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 未満）に対する第一選択薬と位置付けられている。これらの海外のエビデンスを踏まえて、401 試験と Moyo らがメタアナリシスに用いた KRN321 の 8 試験の赤血球反応割合を比較した。その結果、401 試験における 16 週投与時点での赤血球反応割合は 58.0%（43.2~71.8%）であり、メタアナリシスの 59.4%（49.0~69.9%）と同様の有効性が確認された。

次に、401 試験と海外公表論文を用いて、401 試験で決定した推奨用量の妥当性を確認した。KRN321 300 μg 週 1 回投与を開始用法・用量とした海外公表論文の赤血球輸血依存患者における赤血球反応割合を算出し、401 試験結果に基づき IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類される赤血球輸血依存 MDS に伴う貧血に対する推奨用量として適切であると考えられた KRN321 240 μg 週 1 回投与の赤血球反応割合と比較した。その結果、401 試験の KRN321 240 μg 群の血球反応割合は 66.7%（38.4~88.2%）であり、海外公表論文（Mannone ら[6]：61.0%（44.5~75.8%）、Villegas ら[7]：66.6%（34.9~ 90.1%））と同等であった。また、401 試験では、コントロール群を設定しておらず、評価被験者数や試験デザインが異なることから厳密な比較は困難であるが、401 試験と同様の対象患者及び有効性評価基準であるレナリドミドの第 III 相臨床試験（MDS-004 試験）[8] におけるプラセボ群の赤血球反応割合と比較した。その結果、治験薬投与開始後 16 週の赤血球反応割合は、MDS-004 試験のプラセボ群と比較して、401 試験における KRN321 240 μg 週 1 回投与が高く、95%信頼区間は重ならなかったことから、KRN321 240 μg 週 1 回投与の赤血球反応割合はプラセボ群を上回るものと考えられた。

KRN321 の安全性について、海外のメタアナリシスで KRN321 に特徴的な有害事象は報告されていない。また、401 試験と Amgen Inc.が MDS 患者を対象に米国で実施した 20030207 試験

（以下、207 試験）との比較においても、安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人 MDS 患者における安全性上の問題は認められなかった。

以上より、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの日本人の MDS に伴う貧血（血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下）に対する KRN321 240 μg 週 1 回投与の臨床的有用性は示されたと考える。そこで、KRN321 の効能又は効果の設定に関して、IPSS リスク分類、血清中 EPO 濃度及び KRN321 投与開始時 Hb 濃度の規定について検討を行った。

IPSS リスク分類に関しては、WPSS 分類[8]及びその改訂版[10]、IPSS-R[11]等の新たな予後スコアリングシステムが提唱されており、将来的にも新たなリスク分類が提唱されることが予想される。また、MDS 自体の疾患の重篤性より、KRN321 は血液疾患に十分な知識と経験を有する医師により使用されると考えられることからも、効能又は効果に関する使用上の注意の項において、IPSS 分類の中間リスク-2 及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していないことを注意喚起することが適切であると考える。

血清中 EPO 濃度に関しては、Hellstörm-Lindberg らによる MDS に伴う貧血に対する ESAs の効果予測モデルの検討[12]において、多変量解析の結果、血清中 EPO 濃度（*P*=0.035）、ベースライン輸血量（P=0.009）のみが効果予測因子として特定された。一方、これら 2 因子（血清中 EPO 濃度（100 mIU/mL,未満／以上）、ベースライン輸血量（月 2 単位未満／以上））を用いた効果予測モデルにより特定された患者集団は、それらの 1 因子のみから特定された集団よりも高い感度で ESAs 投与による有効性を予測することが可能であることが示された（*P*=0.0007）。これらを踏まえ、2014 年 2 月に改訂された British Committee for Standards in Haematology（BCSH）により策定されたガイドラインでは、血清中 EPO 濃度及びベースライン輸血量に基づく効果予測モデルにより、ESAs の投与対象を選択することが推奨されている[13]。また、本邦の造血器腫瘍診療ガイドラインにおいても、血清中 EPO 濃度低値、赤血球輸血未実施又は月 2 単位未満、環状鉄芽球 15%未満の患者に対して ESAs（KRN321 又は rHuEPO 製剤）が貧血改善効果を示すと明記されている[2]。これらの効果予測因子については、今後もエビデンスの蓄積により新たな因子が提唱されることが予想される。そのため、効能又は効果において血清中 EPO 濃度の規定を明記するのではなく、効能又は効果に関連する使用上の注意において、学会のガイドライン等の最新の情報を参考に KRN321 の適応患者を選択するように注意喚起することが適切と考える。一方、401 試験では、血清中 EPO 濃度が 500 mIU/mL 以下の患者を対象としていたことから、その旨を情報提供する必要があると考え、臨床成績の項において 401 試験に登録された患者の背景情報として血清中 EPO 濃度を記載する。

KRN321 投与開始時 Hb 濃度に関しては、KRN321 の臨床的意義は Hb 濃度の上昇による輸血の回避、輸血依存からの離脱及び輸血量の減少であり、赤血球輸血の実施に関しては、Hb 濃度のみで判断されるものではなく、貧血の進行度、患者の活動状況及び合併症等を踏まえて患者ごとに判断されるため、Hb 濃度によって投与対象を選択することは困難である。そのため、重要な基本的注意の項において、KRN321 は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められ、輸血が必要される患者に対して使用されるように注意喚起することが適切であると考える。

以上を踏まえ、効能又は効果を「骨髄異形成症候群に伴う貧血」とし、効能又は効能に関連する使用上の注意 1 及び 2 を設定した。

1.8.2.2 「用法及び用量」及びその設定根拠

【用法及び用量】
【腎性貧血】
＜血液透析患者＞
・初回用量
成人：通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 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。

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞
【腎性貧血】
貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。
1. 小児の初回用量 [1)]
＜血液透析患者＞
通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 5～20μg を静脈内投与する。

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

＜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	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

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

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

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

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

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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で 11g/dL 超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で 9g/dL 未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240μg とする。
3. 本剤の投与期間について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、本剤の投与継続の要否を検討すること。

【設定根拠】

【腎性貧血】

現行の添付文書から変更なし

【骨髄異形成症候群患者に伴う貧血】

日本人の MDS に伴う貧血に対する KRN321 の推奨用量を検討するため 401 試験を実施した。401 試験では、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類される赤血球輸血依存の MDS 患者（血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下）に対し、KRN321 60、120 又は 240 μg を週 1 回反復皮下投与した。なお、初期用量評価期以降に関しては、有効性に応じて投与量及び投与頻度の変更を可とした。その結果、初期用量評価期で赤血球マイナー反応以上が認められた被験者の割合は、60 μg 群で 64.7%（17 名中 11 名（（95%信頼区間：38.3~85.8%、以下同様））、120 μg 群で 44.4%（18 名中 8 名（21.5~69.2%））、240 μg 群で 66.7%（15 名中 10 名（38.4~88.2%））であり、いずれの投与群でも、初期用量の有効性の設定基準とした 25%以上を満たした。また、初期用量評価期において赤血球メジャー反応が認められた被験者の割合は、60 μg 群で 17.6%（17 名中 3 名（3.8~43.4%））、120 μg 群で 16.7%（18 名中 3 名（3.6~41.4%））、240 μg 群で 33.3%（15 名中 5 名（11.8~61.6%））であり、240 μg 群で他の投与群より高い反応割合が認められた。Hb 濃度の推移に関しても、240 μg 群は他の群と比較して高い値を示し、赤血球輸血の回避に必要と考えられる Hb 濃度 9.0 g/dL 前後で推移した。また、初期用量評価期で認められた赤血球反応及び Hb 濃度の上昇は治験期間を通して持続することが確認された。安全性に関しては、有害事象及び副作用の発現割合に投与量による違いは認められず、いずれの投与群においても安全上の懸念は認められなかった。これらの結果より、、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類される赤血球輸血依存 MDS に伴う貧血に対する KRN321 の推奨用量として週 1 回 240 μg が妥当であると考えられた。

続いて、海外ガイドラインの作成に用いられた公表論文を用いて KRN321 の臨床的有効性を評価し、その結果と 401 試験成績を比較することで、日本人の IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS に伴う貧血（血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以下）における臨床的有効性を評価した。

Ross らが報告したメタアナリシス[4)]では、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類される MDS 患者を主な対象としたランダム化比較試験において、rHuEPO 製剤の赤血球反応割合はコントロール群と比較して統計学的に有意に高値であった。また、KRN321 と rHuEPO 製剤の赤血球反応割合は同等であった。更に、層別解析において、血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 未満の被験者の赤血球反応割合は、血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 以上の被験者と比較して高かった。Moyo らが報告したメタアナリシスでは、rHuEPO 製剤と KRN321 の赤血球反応割合が同等であることが示された。これらの結果より、NCCN 及び SIE が策定した海外 MDS ガイドラインでは、KRN321 の 150 又は 300 μg 週 1 回投与が、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの MDS に伴う貧血（血清中 EPO 濃度 500 mIU/mL 未満）に対する第一選択薬と位置付けられている。これらの海外のエビデンスを踏まえて、401 試験と Moyo らのメタアナリシス[5)]における KRN321 の臨床試験 8 試験の赤血球反応割合を比較した結果、401 試験の 16 週時点での赤血球反応割合は 58.0%（43.2~71.8%）であり、メタアナリシスの 59.4%（49.0~69.9%）と同様であることが確認された（1.8.2.1）。

次に、401 試験と海外公表論文を用いて、401 試験で決定した推奨用量の妥当性を確認した。401 試験の結果に基づき IPSS 低リスク又は中間-1 リスクに分類される赤血球輸血依存 MDS に伴う貧血に対する推奨用量として適切であると考えられた KRN321 240 μg 週 1 回投与の有効性を、海外公表論文における赤血球輸血依存患者の有効性と比較した。その結果、401 試験の

KRN321 240 μg 群の赤血球反応割合は 66.7%（38.4~88.2%）であり、KRN321 300 μg 週 1 回を開始用法・用量とした海外公表論文（Mannone ら[6]：61.0%（44.5~75.8%）、Villegas ら[7]：66.6%（34.9~ 90.1%））と同様であった。また、401 試験は、コントロール群を設定していないため、レナリドミドの MDS-004 試験[8]におけるプラセボ群の赤血球反応割合と比較した。その結果、KRN321 240 μg 週 1 回投与の赤血球反応割合はプラセボ群を上回るものと考えられた（1.8.2.1）。

以上の 401 試験及び海外公表論文（メタアナリシス 2 報、臨床試験 2 報）を用いた評価より、401 試験の結果に基づき決定した KRN321 の推奨用量（240 μg 週 1 回）は用法及び用量として適切であり、IPSS 低リスク又は中間-1 リスクの日本人の MDS に伴う貧血（血清中 EPO 濃度が 500 mIU/mL 以下）における KRN321 の有効性が示されたと考える。また、安全性について、海外のメタアナリシスで KRN321 に特徴的な有害事象は報告されていない。また、401 試験と Amgen Inc.が MDS 患者を対象に米国で実施した 207 試験との比較においても、安全性プロファイルに大きな差異はなく、日本人 MDS 患者における安全性上の問題は認められなかった。これらのことから、KRN321 の用法及び用量を「通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 240 μg を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。」と設定した。また、Hb 濃度の過度な上昇は、血栓症・塞栓症等の発現リスク等を高める可能性があるため、401 試験における投与量調整の方法を参考にして用法及び用量に関連する使用上の注意 2 を設定した。なお、海外 MDS 治療ガイドラインでの KRN321 の用量としては、最大用量として 300 μg 週 1 回投与が推奨されていることから、過量投与を防止する目的からも本邦における最大用量に関する情報を注意喚起する必要があると考え、用法及び用量に関連する使用上の注意 2 に最高投与量は 1 回 240 μg である旨を明記した。

また、KRN321 と骨髄異形成症候群の効能又は効果を有する抗悪性腫瘍剤（アザシチジン、シタラビン　オクホスファート水和物又はレブラミド）との併用投与については、一部の薬剤について海外臨床試験が実施中であるが、いずれも現時点では研究段階であり、有効性及び安全性は確立されていない。したがって、これらの情報を注意喚起する必要があると考え、用法及び用量に関連する使用上の注意 1 を設定した。

更に、KRN321 による有効性が認められない患者に、KRN321 の投与が漫然と続けられることは望ましくないと考える。そのため、401 試験において最高用量である 240 μg を週 1 回、16 週間投与したにもかかわらず、赤血球マイナー反応以上が認められなかった場合に KRN321 の投与を中止することとした旨を臨床成績の項に記載した上で、KRN321 による有効性が認められない患者に KRN321 の投与が漫然と継続されないように注意喚起することが適切であると考え、用法及び用量に関連する使用上の注意 3 を設定した。なお、用法及び用量に関連する使用上の注意 3 は審査の結果、以下の内容に変更となった。

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

1.8.2.3 「使用上の注意」及びその設定根拠

【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

【設定根拠】
現行の添付文書から変更なし。

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

【設定根拠】
現行の添付文書から変更なし。

2.重要な基本的注意
【腎性貧血】
(1) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で 11g/dL（ヘマトクリット値で 33%）未満を目安とする。
(2) 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。
(3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
(4) 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で 12g/dL 超あるいはヘマトクリット値で 36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。
  1) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を 14g/dL（ヘマトクリット値 42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値 30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある [2)]。
  2) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を 13.5g/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 [3)]。
  3) 2 型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロ

ビン濃度を 13.0g/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[4)]。

(5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週 1 回から 2 週に 1 回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。

(6) 本剤投与により**血圧上昇**を認める場合があり、また、**高血圧性脳症**が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。

(7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。

(8) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。

(9) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

(10) 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

(11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。

1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

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

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

(1) 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。

(2) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。

(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) 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で 11g/dL 超を目安とする）があらわれないように十分注意すること（「臨床成績」の項参照）。

(5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度が安定するまでは週 1 回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。

(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、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。

(7) 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球

癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。 （8） 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。

【設定根拠】

【腎性貧血】

（1） 重要な基本的注意を効能又は効果別に記載することに伴って記載を整備した。

（2）～（11）現行の添付文書から変更なし。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

（1）KRN321 の投与患者は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に選択されることから、KRN321 の適正使用においては、血液疾患の治療に十分な知識と経験を有する医師のもとで使用されることが適切であると考え設定した。

（2） KRN321 の臨床的意義は Hb 濃度の上昇による輸血の回避、輸血依存からの離脱及び輸血量の減少であることを踏まえ、KRN321 は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められ、輸血が必要される患者に対して使用されることが適切であると考えることから設定した。

（3） KRN321 投与によるショック等の過敏反応の可能性を否定できないことから設定した。

（4） KRN321 の臨床的意義は、Hb 濃度の上昇による輸血の回避、輸血依存からの離脱及び輸血量の減少であるため、必要以上の造血は不要であることから設定した。また、過量投与時においても、Hb 濃度の上限値を遵守することにより、血栓・塞栓症の発現リスクを最小化することが可能であると考えた。必要以上の造血の目安となる Hb 濃度は、海外 MDS 治療ガイドラインでは 12 g/dL と明記されているが、本邦では 401 試験における休薬基準（11 g/dL）に基づき設定した。

（5） KRN321 の投与開始時等の過剰な Hb 濃度の変動を早期に把握し、必要以上の造血を認めた場合には、適切な処置を速やかに講じられるよう設定した。

（6） MDS 患者において KRN321 投与により血圧上昇が認められていること、及び腎性貧血患者において KRN321 投与による高血圧性脳症の発現が海外で報告されており、MDS 患者においても高血圧性脳症の発現の可能性を否定できないことから設定した。

（7） 腎性貧血患者において KRN321 投与による抗 EPO 抗体産生を伴う赤芽球癆が報告されており、MDS 患者においても赤芽球癆の発現の可能性を否定できないことから設定した。

（8） KRN321 の効果発現には、鉄の存在が重要であることから設定した。

３.副作用 【腎性貧血】 ＜成人＞ 国内臨床試験において、1,462 例中 472 例（32.3%）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 29 例（2.0%）、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〕 【骨髄異形成症候群に伴う貧血】 骨髄異形成症候群患者を対象とした国際共同第 II 相試験において、安全性解析対象例 52 例（日本人 31 例を含む）中 18 例（34.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は下痢 2 例（3.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加 2 例（3.8%）、高尿酸血

症 2 例（3.8%）、葉酸欠乏 2 例（3.8%）、頭痛 2 例（3.8%）、高血圧 2 例（3.8%）であった。

〔効能追加承認時〕

【設定根拠】

【腎性貧血】

誤記のため修正した。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

日本人を対象に含む 401 試験において発現した副作用に基づき記載した。

(1) 重大な副作用

1) **脳梗塞（0.8%）** 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) **赤芽球癆（頻度不明）** 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7) **心筋梗塞、肺梗塞（頻度不明）** 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。

【設定根拠】

腎性貧血患者における副作用の集計に、MDS 患者を対象とした 401 試験において発現した副作用を加えて再集計した結果に基づき変更した。

(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（16.2%）	不整脈	狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症
皮膚		瘙痒症、発疹	
肝臓	肝機能異常（Al-P 上昇、γ-GTP 上昇、AST(GOT) 上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇）		胆嚢ポリープ

代謝			血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症
血液		好酸球増多、血小板減少	リンパ球減少、白血球減少、白血球増多
腎臓・泌尿器		腎機能の低下（BUN、クレアチニンの上昇等）	血尿
消化器			腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴
眼			硝子体出血、結膜炎
その他	シャント血栓・閉塞、LDH 上昇		透析回路内残血、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽、熱感・ほてり感*

【設定根拠】

腎性貧血患者における副作用の集計に、MDS 患者を対象とした 401 試験において発現した副作用を加えて再集計した結果に基づき記載した。

4．高齢者への投与

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

【設定根拠】

現行の添付文書から変更なし。

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］。

【設定根拠】

現行の添付文書から変更なし。

6．小児等への投与

【腎性貧血】

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）。
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

【設定根拠】

【腎性貧血】

現行の添付文書から変更なし。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

KRN321 の臨床試験において、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はないことから設定した。

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。

【設定根拠】

現行の添付文書から変更なし。

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[5), 6)]。
(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[6), 7)]。
(3) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者[注)] 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[8)]。
(4) がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者[注)] に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある[9)]。
注）これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【設定根拠】

現行の添付文書から変更なし。

1.8.3 参考文献

1. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes. Blood. 1997;89:2079-88.
2. 一般社団法人 日本血液学会. 造血器腫瘍診療ガイドライン. 2013.
3. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 不応性貧血（骨髄異形成症候群）診療の参照ガイド（平成 22 年度改訂版）.2011.
4. Ross SD, Allen IE, Probst CA, Sercus B, Crean SM, Ranganathan G. Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and metaanalysis. Oncologist. 2007;12(10):1264-73.
5. Moyo V, Lefebvre P, Duh MS, Yektashenas B, Mundle S. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anemia in myelodysplastic syndromes: a meta-analysis.Ann Hematol. 2008;87(7):527-36.
6. Mannone L, Gardin C, Quarre MC, Bernard JF, Vassilieff D, Ades L, et al. High-dose darbepoetin alpha in the treatment of anaemia of lower risk myelodysplastic syndrome results of a phase II study. Br J Haematol. 2006;133(5):513-9.
7. Villegas A, Arrizabalaga B, Fernández-Lago C, Castro M, Mayans JR, González-Porras JR, et al. Darbepoetin alfa for anemia in patients with low or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes and positive predictive factors of response. Curr Med Res Opin. 2011;27(5):951-60.
8. Fenaux P, Giagounidis A, Selleslag D, Beyne-Rauzy O, Mufti G, Mittelman M, et al. A randomized phase 3 study of lenalidomide versus placebo in RBC transfusion-dependent patients with Low-/Intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with del5q. Blood. 2011;118(14):3765-76.
9. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, et al. Time dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2007;25(23):3503-10.
10. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, Ambaglio I, Kuendgen A, Nachtkamp K, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). Haematologica. 2011;96(10):1433-40.
11. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. Blood. 2012;120(12):2454-65.
12. Hellström-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G, Ahlgren T, Dahl IM, Dybedal I, et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol. 2003;120(6):1037-46.
13. Killick SB, Carter C, Culligan D, Dalley C, Das-Gupta E, Drummond M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. guideline, 2013.

1.10毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

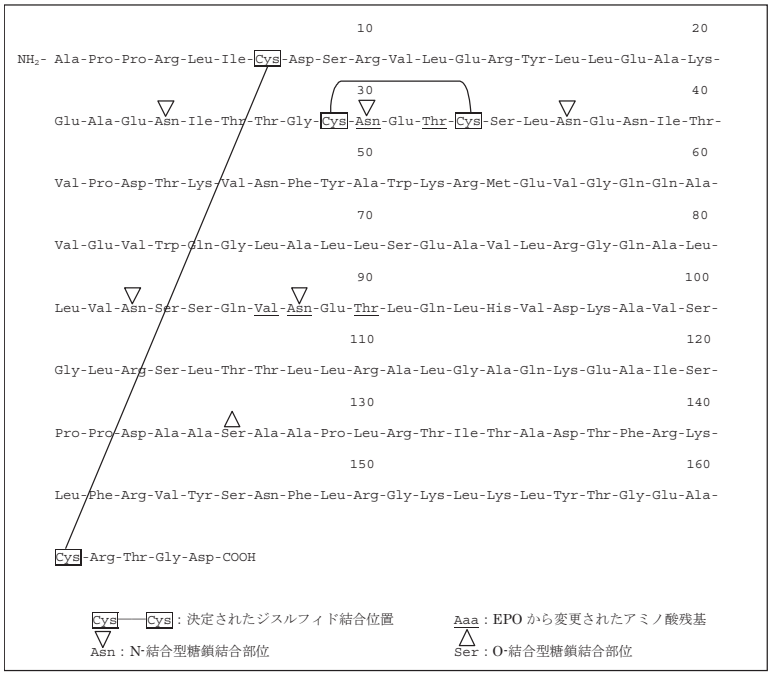
目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 2
毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（下線部が追加及び変更点） 7

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

現行

化学名・別名	一般名：ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え） 英　名：Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)
構造式	 $C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$（糖鎖は含まず）
効能又は効果	腎性貧血
用法及び用量	**＜血液透析患者＞** ・ **初回用量** **成人**：通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）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。

<table>
<tr><td>用法及び用量
（続き）</td><td>
＜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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>本剤投与量</th></tr>
<tr><td>30kg 未満</td><td>5μg</td></tr>
<tr><td>30kg 以上 40kg 未満</td><td>10μg</td></tr>
<tr><td>40kg 以上 60kg 未満</td><td>15μg</td></tr>
<tr><td>60kg 以上</td><td>20μg</td></tr>
</table>
＜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。
<table>
<tr><th>体重</th><th>本剤投与量</th></tr>
<tr><td>20kg 未満</td><td>5μg</td></tr>
<tr><td>20kg 以上 30kg 未満</td><td>10μg</td></tr>
<tr><td>30kg 以上 40kg 未満</td><td>15μg</td></tr>
<tr><td>40kg 以上 60kg 未満</td><td>20μg</td></tr>
<tr><td>60kg 以上</td><td>30μg</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

用法及び用量（続き）

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

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

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

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

<table>
<tr><td>用法及び用量
（続き）</td><td>

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。

</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td>劇薬</td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td>原薬：ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）
製剤：ネスプ注射液 5、10、15、20、30、40、60、120、180 μg プラシリンジ 1 シリンジ（0.5 mL）中ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）をそれぞれ 5、10、15、20、30、40、60、120、180 μg 含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>

＜単回投与＞

<table>
<tr><th>投与物質</th><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>最小致死量</th></tr>
<tr><td>KRN321</td><td>ラット♂♀</td><td>静脈内</td><td>＞200 μg/kg</td></tr>
<tr><td>KRN321 製剤</td><td>ラット♂♀</td><td>静脈内</td><td>＞1000 μg/kg</td></tr>
<tr><td>KRN321</td><td>イヌ♂</td><td>静脈内</td><td>＞150 μg/kg</td></tr>
</table>

＜反復投与＞

<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量、投与頻度</th><th>無毒性量（週あたり）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>4 週</td><td>静脈内</td><td>・0, 1, 30, 100μg/kg/日、週 3 回</td><td>1 μg/kg（3 μg/kg/週）</td><td>30 μg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量減少等</td></tr>
<tr><td>イヌ♂♀</td><td>4 週</td><td>静脈内</td><td>・0, 1, 20, 50 μg/kg/日、週 3 回</td><td>1 μg/kg（3 μg/kg/週）</td><td>20 μg/kg/日で体重増加抑制及び摂餌量減少、胸腺重量の低値、骨髄の線維化等</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>4 週</td><td>皮下</td><td>・0, 1, 100 μg/kg/日、週 3 回</td><td>1 μg/kg（3 μg/kg/週）</td><td>100 μg/kg/日で体重の低値、体重増加抑制及び摂餌量減少等</td></tr>
<tr><td>イヌ♂♀</td><td>4 週</td><td>皮下</td><td>・0, 1, 50 μg/kg/日、週 3 回</td><td>1 μg/kg（3 μg/kg/週）</td><td>50 μg/kg/日で摂餌量減少、胸腺の萎縮、骨髄の線維化、骨新生等</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>13 週</td><td>静脈内</td><td>・0, 1.5, 7 5, 30 μg/kg/日、週 1 回
・0.5 μg/kg/日、週 3 回</td><td>週 1 回投与：1.5 μg/kg（1.5 μg/kg/週）
週 3 回投与：0.5 μg/kg 未満（1.5 μg/kg/週　未満）</td><td>週 1 回投与：7.5 μg/kg で、死亡、胸腺の萎縮、心臓における心筋変性、胃における出血、浮腫、炎症性細胞浸潤等
週 3 回投与：0.5 μg/kg で、腎臓の壊死、心臓における心筋変性、胃における出血等</td></tr>
<tr><td>イヌ♂♀</td><td>13 週</td><td>静脈内</td><td>・0, 1 5, 7 5, 30 μg/kg/日、週 1 回
・0.5 μg/kg/日、週 3 回</td><td>週 1 回投与：1.5 μg/kg（1 5 μg/kg/週）
週 3 回投与：0.5 μg/kg 未満（1.5 μg/kg/週　未満）</td><td>週 1 回投与：7.5 μg/kg で、腎臓のメサンギウム基質の増加等
週 3 回投与：0.5 μg/kg で、腎臓の尿細管の変性、メサンギウム基質の増加等</td></tr>
<tr><td>ラット♂♀</td><td>26 週</td><td>静脈内</td><td>・0, 1, 5, 20 μg/kg/日、週 3 回（day1～39）
・0, 0 5, 2 5, 10 μg/kg/日、週 1 回（day40～46）
・0, 1 5, 7 5, 30 μg/kg/日、週 1 回（day47～182）
・週あたりの平均投与量：0, 1.8, 9 1, 36.5 μg/kg/週</td><td>1.8 μg/kg 未満（1.8 μg/kg/週未満）</td><td>1.8 μg/kg/週で、死亡、切迫屠殺、腎臓及び胃の退色、骨新生等</td></tr>
</table>

</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>毒性
（続き）</td><td>
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量、投与頻度</th><th>無毒性量
（週あたり）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>イヌ
♂♀</td><td>26 週</td><td>静脈内</td><td>・0, 1, 5, 20 μg/kg/日、週 3 回（1 週～8 週）
・0, 0 5, 2.5, 10 μg/kg/日、週 3 回（9～10 週）
・0, 1 5, 7.5, 30 μg/kg/日、週 1 回（11 週～26 週）
・週あたりの平均投与量：0, 2.0, 9.8, 39.2 μg/kg/週</td><td>2.0 μg/kg 未満
（2.0 μg/kg/週 未満）</td><td>2.0 μg/kg/週で、肝臓の小葉中心性の肝細胞変性及び壊死、腎臓の尿細管の再生、間質への単核性細胞浸潤及び間質の線維化等</td></tr>
<tr><td>イヌ
♂♀</td><td>39 週</td><td>皮下</td><td>・0, 0 1, 0 5, 2 5 μg/kg/日、週 1 回</td><td>0.1 μg/kg</td><td>0.5 μg/kg で、腎臓の糸球体血栓、ボーマン嚢線維化及び坐骨神経の神経線維変性等</td></tr>
</table>
※反復投与試験の投与物質はすべて KRN321
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>
・副作用発現率　31.6%（1493 例中 472 例）（臨床検査値異常を含む）
副作用の種類（臨床検査値異常を含む）
＜成人＞
<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>血圧上昇</td><td>248 例</td></tr>
<tr><td>シャント血栓・閉塞</td><td>44 例</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>29 例</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>20 例</td></tr>
<tr><td>LDH 上昇</td><td>16 例</td></tr>
<tr><td>好酸球増多</td><td>15 例　等</td></tr>
</table>
＜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。
</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>協和発酵キリン株式会社（製造販売元）</td></tr>
</table>

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ（下線部が追加及び変更点）

変更

化学名・別名	
構造式	
効能又は効果	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血 ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 【骨髄異形成症候群に伴う貧血】 1. IPSS 注) によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。 2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。 注）International prognostic scoring system（国際予後スコアリングシステム）
用法及び用量	【腎性貧血】 ＜血液透析患者＞ ・ 初回用量 成人： 通常、成人にはダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）として、週 1 回 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。

用法及び用量（続き）

・ 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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

【腎性貧血】

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	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

＜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	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

用法及び用量（続き）

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

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

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

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

<table>
<tr><td>用法及び用量
（続き）</td><td>

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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で 11g/dL 超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で 9g/dL 未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1 回 240μg とする。
3. 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後 16 週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること（「臨床成績」の 項参照）。

</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び
有効成分・分量</td><td></td></tr>
<tr><td>毒性</td><td></td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>

・副作用発現率　31.7%（1545 例中 490 例）（臨床検査値異常を含む）

副作用の種類（臨床検査値異常を含む）

＜成人＞

<table>
<tr><th>副作用の種類</th><th>例数</th></tr>
<tr><td>血圧上昇</td><td>250 例</td></tr>
<tr><td>シャント血栓・閉塞</td><td>44 例</td></tr>
<tr><td>頭痛</td><td>31 例</td></tr>
<tr><td>肝機能異常</td><td>30 例</td></tr>
<tr><td>倦怠感</td><td>20 例</td></tr>
<tr><td>LDH 上昇</td><td>16 例　等</td></tr>
</table>

＜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。

</td></tr>
<tr><td>会社</td><td></td></tr>
</table>

1.12　添付資料一覧

第5部　臨床試験報告書
5.3　臨床試験報告書
5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.3.3-1	臨床薬理学的解析報告書　KRN321の臨床薬理学的特性の検討	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.2　非対照試験報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.2-1	KRN321第II相並行群間比較試験（骨髄異形成症候群患者を対象としたKRN321の並行群間比較用量反応試験）（KRN321-401）	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-2	最終報告書　「KRN321第Ⅱ相並行群間比較試験－骨髄異形成症候群患者を対象としたKRN321の並行群間比較用量反応試験－（治験実施計画書番号：KRN321-401）」における血清中KRN321濃度の測定（[redacted]）	[redacted]	国内	社内資料	評価
5.3.5.2-3	A Study of Darbepoetin alfa in Anemic Subjects With Low Risk Myelodysplastic Syndrome（20030207）	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.5.3-1	KRN321MDS併合解析報告書	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.6-1	Aranesp(Darbepoetin alfa) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report NO. 25	Amgen Inc.	海外	社内資料	評価

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	タイトル	試験実施機関	報種類	掲載雑誌・その他	評価/参考の別
5.3.7-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の被験者一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-2	実施されたすべての臨床試験において有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-3	実施されたすべての臨床試験において重篤な有害事象が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-4	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値異常変動が観察された被験者の一覧表	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.7-5	実施されたすべての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	協和発酵キリン株式会社	国内	社内資料	評価

5.4　参考文献

2.2、2.5及び2.7項で引用した文献を添付した。

添付資料がない項目

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書

5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3　In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書