

審査報告書

令和元年 8 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 µg シリンジ「MYL」、同注射液 10 µg シリンジ「MYL」、同注射液 15 µg シリンジ「MYL」、同注射液 20 µg シリンジ「MYL」、同注射液 30 µg シリンジ「MYL」、同注射液 40 µg シリンジ「MYL」、同注射液 60 µg シリンジ「MYL」、同注射液 120 µg シリンジ「MYL」及び同注射液 180 µg シリンジ「MYL」
- [一 般 名] ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3]
- [申 請 者] マイラン EPD 合同会社
- [申請年月日] 平成 30 年 10 月 1 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] 5 µg、10 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg、60 µg、120 µg 又は 180 µg を含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（7）バイオ後続品
- [本 質] ダルベポエチン アルファ [ダルベポエチン アルファ後続 3]（以下、ダルベポエチン アルファ後続 3）は、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン類縁体であり、ヒトエリスロポエチンの 30、32、87、88、90 番目のアミノ酸残基がそれぞれ Asn、Thr、Val、Asn、Thr に置換されている。ダルベポエチン アルファ後続 3 は、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。ダルベポエチン アルファ後続 3 は、165 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 37,000）である。
- Darbepoetin Alfa [Darbepoetin Alfa Biosimilar 3] (Darbepoetin Alfa Biosimilar 3) is a recombinant human erythropoietin analog whose amino acid residues of human erythropoietin at position 30, 32, 87, 88 and 90 are substituted by Asn, Thr, Val, Asn and Thr, respectively. Darbepoetin Alfa Biosimilar 3 is produced in Chinese hamster ovary cells. Darbepoetin Alfa Biosimilar 3 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 37,000) consisting of 165 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列：

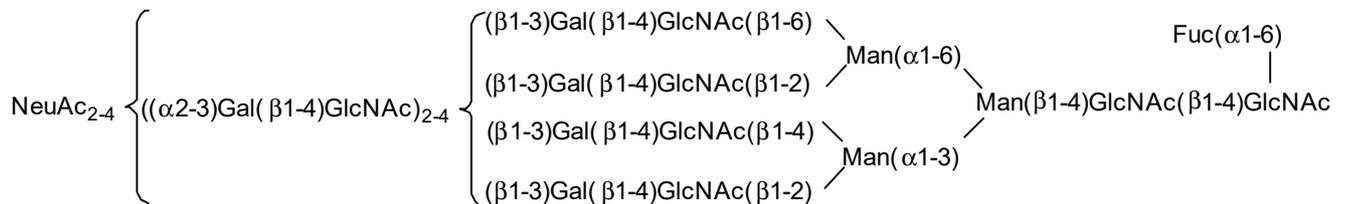
```
APPRLICDSR VLERYLLEAK EAENITTGCN ETCSLNENIT VPDTKVNFYA
WKRMEVGQQA VEVWQGLALL SEAVLRGQAL LVNSSQVNET LQLHVDKAVS
GLRSLTTLRLR ALGAQKEAIS PPDAASAAPL RTITADTFRK LFRVYSNFLR
GKLKLYTGEA CRTGD
```

糖鎖結合：N24、N30、N38、N83、N88、S126

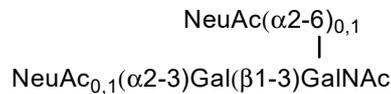
ジスルフィド結合：実線

主な糖鎖構造の推定構造

N24、N30、N38、N83、N88：



S126：



NeuAc：N-アセチルノイラミン酸、Gal：ガラクトース、GlcNAc：N-アセチルグルコサミン、
Man：マンノース、Fuc：フコース、GalNAc：N-アセチルガラクトサミン

分子式：C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅（タンパク質部分）

分子量：約 37,000

[特記事項] なし

[審査担当部] 再生医療製品等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目はネस्प注射液 5 μg プラシリンジ他（以下、「ネस्प」）と同等/同質であることが示され、本品目はネस्पのバイオ後続品に該当すると判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 20 µg を静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 0.33 µg/kg（最高 20 µg）を静脈内投与する。

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

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 15～60 µg を静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 15～60 µg を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120 µg を静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 5～60 µg を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10～120 µg を静脈内投与することができる。

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

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、2 週に 1 回 30 µg を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、2 週に 1 回 0.5 µg/kg（最高 30 µg）を皮下又は静脈内投与する。

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

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、2 週に 1 回 30～120 µg を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、2 週に 1 回 10～60 µg を皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔ダルベポエチン アルファ後続3〕として、2週に1回30～120 µgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 µgを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔ダルベポエチン アルファ後続3〕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。

[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。

審査報告(1)

令和元年7月2日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 10 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 15 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 20 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 30 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 40 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 60 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 120 µg プラシリンジ「MYL」及び同注射液 180 µg プラシリンジ「MYL」
- [一般名] ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続○]
- [申請者] マイラン EPD 合同会社
- [申請年月日] 平成 30 年 10 月 1 日
- [剤形・含量] 1 シリンジ中にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続○] 5 µg、10 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg、60 µg、120 µg 又は 180 µg を含有する注射剤

[申請時の効能・効果]

腎性貧血

[申請時の用法・用量]

<血液透析患者>

・初回用量

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

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

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

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

・維持用量

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

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

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

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

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

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

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

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

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

・維持用量

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

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔ダルベポエチン アルファ後続○〕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。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	4
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	4
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	11
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	11
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	30
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

ダルベポエチン アルファは、Amgen 社（米国）により創製され、エポエチン アルファに新たに 2 カ所の N-結合型糖鎖結合部位が導入されるようにアミノ酸配列の一部が改変された ESA である。本邦では、麒麟麦酒株式会社（現協和キリン株式会社）のダルベポエチン アルファ製剤であるネスプ静注用 10 µg シリンジ他が 2007 年 4 月に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として承認され、その後、「腎性貧血」及び「骨髄異形成症候群に伴う貧血」の効能・効果が承認され、さらに、「腎性貧血」に対しては小児患者における用法・用量も承認されている。現在、ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ他 8 規格が上市されている。

本剤は、Chong Kun Dang Pharmaceutical Corp.（韓国）により創製され、本邦では申請者によりネスプ注射液 5 µg プラシリンジ他 8 品目を先行バイオ医薬品として開発された製剤であり、先行バイオ医薬品が有する効能・効果のうち、再審査期間を踏まえ、「腎性貧血」を効能・効果として申請に至った。2019 年 6 月現在、韓国で承認されている。

本剤の販売名は、ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 µg プラシリンジ「MYL」他として申請されたが、ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 µg シリンジ「MYL」他へ変更される予定である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

ダルベポエチン アルファのアミノ酸配列情報に基づき、ヒト EPO の cDNA に点変異を導入して合成した遺伝子断片を発現ベクターに挿入することにより、本薬の遺伝子発現構成体が構築された。当該遺伝子発現構成体を CHO 細胞に導入し、本薬の製造に最適なクローンを起源として、MCB 及び WCB が調製された。

MCB、WCB、EPC 及び PPCB について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D ガイドラインに従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認され、実施された試験項目の範囲で、げっ歯類由来の細胞株で一般的に認められる内在性レトロウイルス様粒子以外にウイルス性及び非ウイルス性の感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は -150℃以下で保管される。MCB 及び WCB の更新予定はない。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、本培養、ハーベスト、濃縮・緩衝液置換1、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー1、濃縮・緩衝液置換2、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー、XXXXXXXXXXクロマトグラフィー2・XXXXXXXXXXウイルス不活化、濃縮・緩衝液置換 3、ウイルス除去フィルターろ過、無菌ろ過及び充填・試験・保管工程からなる。

重要工程は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外に生物由来の原料等は使用されていない。

MCB、WCB 及び EPC について純度試験が実施されている (2.1.1 参照)。また、実生産スケールで得られた培養終了後の未精製バルクについて、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、*in vitro* ウイルス試験、透過型電子顕微鏡観察及びマウス微小ウイルス試験が実施され、検討された試験項目の範囲でウイルス性及び非ウイルス性の外来性感染性物質による汚染は認められなかった。なお、培養終了後の未精製バルクに対する工程内管理試験として、微生物限度試験、顕微鏡観察、マイコプラズマ否定試験及び *in vitro* ウイルス試験が設定されている。なお、*in vitro* ウイルス試験は審査の過程で追加された。

精製工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施されている。なお、モデルウイルスとして異種指向性マウス白血病ウイルス及び仮性狂犬病ウイルスを使用した際の [] クロマトグラフィー2・ [] ウイルス不活化工程のウイルス不活化/除去能は、 [] により検討された。当該工程では、 [] への [] 後に [] 緩衝液を送液することによりウイルス不活化処理が実施されているが、当該緩衝液にモデルウイルスを添加した際のウイルスクリアランス指数が、ウイルス力価を指標に別途検討され、一定のウイルスクリアランス能が見込まれることが示されている。以上より、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された (表 1)。

表 1 ウイルスクリアランス試験結果

製造工程	ウイルスクリアランス指数 (log ₁₀)			
	異種指向性マウス 白血病ウイルス	仮性狂犬病 ウイルス	レオウイルス 3 型	マウス微小 ウイルス
[] クロマトグラフィー	[]	[]	[] ^{*1}	[]
[] クロマト グラフィー2・ [] ウイルス不活化	[] ^{*1,*2}	[] ^{*2}	[]	[]
ウイルス除去ろ過	[]	[]	[]	[]
総ウイルスクリアランス指数	≥9.89	≥15.56	≥9.81	≥11.28

*1 : 1.0 未満であったため総ウイルスクリアランス指数に加算されなかった。

*2 : [] による検討

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである (それぞれの製法を、製法 A、製法 B、製法 C、製法 D、製法 E 及び申請製法とする)。第Ⅲ相試験では製法 C、製法 D 及び製法 E の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

- 製法 A から製法 B : [] の変更
- 製法 B から製法 C : []、[] の変更
- 製法 C から製法 D : [] 工程の工程パラメータの変更
- 製法 D から製法 E : [] 工程の改善
- 製法 E から申請製法 : [] の調製方法の変更等

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

一次/高次構造	アミノ酸組成、アミノ酸配列、N末端及びC末端アミノ酸配列、翻訳後修飾（脱アミド化、酸化）、ジスルフィド結合、二次構造、三次構造
物理的・化学的性質	分子量、電荷不均一性、サイズバリエーション
糖鎖構造	単糖組成（中性糖/アミノ糖）、シアル酸、糖鎖欠損体、N-結合型糖鎖プロファイル、O-結合型糖鎖プロファイル、N-結合型糖鎖結合部位、O-結合型糖鎖結合部位
生物学的性質	ヒトEPO受容体結合親和性、 <i>in vitro</i> 細胞増殖活性、 <i>in vivo</i> 赤血球造血作用

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

2.1.5.1 における特性解析結果に基づき、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが目的物質関連物質とされた。また、不純物A*、不純物B*、不純物C*及び不純物D*が目的物質由来不純物とされた。なお、目的物質由来不純物のうち、不純物A*、不純物B*及び不純物C*は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、不純物D*は原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

宿主細胞由来 DNA、HCP、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXが製造工程由来不純物とされた。いずれの製造工程由来不純物も、製造工程で十分に除去されることが確認されている。なお、宿主細胞由来 DNA 及び HCP は原薬の規格及び試験方法により管理されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ペプチドマップ、SDS-PAGE 及びウェスタンブロット（非還元及び還元））、シアル酸、オリゴ糖、pH、純度試験（XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX）、HCP 及び宿主由来 DNA）、エンドトキシン、微生物限度試験、生物活性（*in vivo*赤血球造血作用）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験*	製法 C	3	-20±5°C	36 カ月	XXXXXXXXXX キャップ及び XXXXXXXXXX 製容器
加速試験	製法 E		5±3°C	6 カ月	
苛酷試験	申請製法		25±2°C/60±5%RH	12 週	

*：別途、申請製法で製造された原薬を用いて XXXX カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、XXXXXXXXXX における XXXXXXXXXX の増加が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX キャップ及び XXXXXXXXXX 製容器を用いて、-20±5°C で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 シリンジ 0.5 mL あたり本薬 5 µg、10 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg、60 µg、120 µg 又は 180 µg を含有する水性注射剤である。製剤には、リン酸二水素ナトリウム一水和物、リン酸水素二ナト

リウム二水和物、塩化ナトリウム、L-アルギニン塩酸塩、ポリソルベート 80、水酸化ナトリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、シリンジに薬液を充填したコンビネーション製品である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、受入れ試験、原薬の融解、一次希釈、二次希釈、ろ過、無菌ろ過・充填・組立て及び包装・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、 、 及び 工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更点は、以下のとおりである（それぞれの製法を、製法 F、製法 G 及び申請製法とする）。第Ⅲ相試験では製法 F で製造された製剤が使用された。

- 製法 F から製法 G： の変更
- 製法 G から申請製法： 工程の追加、 及び の変更

これらの製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性／同質性が確認されている。なお、製法 F で製造された製剤は先行バイオ医薬品との PK の同等性も検証されている（7.2.5 参照）。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（SDS-PAGE 及びウェスタンブロット（非還元及び還元））、浸透圧、pH、純度試験（ 及び ）、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、生物活性（*in vivo* 赤血球造血作用）及び定量法（ ）が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は表 4 のとおりであり、ブラケット法を適用することにより、10 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg 及び 120 µg 製剤の安定性試験は省略されている。

表 4 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤規格	ロット数 ^{*1}	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	5 µg	3	5±3°C	12 カ月 ^{*2}	環状 PO 製シリンジ並びに塩素化ブチルゴム製チップキャップ及びガasket
	60 µg				
	180 µg				
加速試験	5 µg	1	25±2°C/60±5% RH	6 カ月	
	60 µg				
	180 µg				
苛酷試験	5 µg	1	37±2°C/75±5% RH	16 週	
	60 µg				
	180 µg				
光安定性試験	5 µg	1	総照度 120 万 lux・h 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上		
	60 µg				
	180 µg				

*1：申請製法で製造された原薬を用いて申請製法で製造された製剤

*2： カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験及び加速試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められなかった。苛酷試験の結果、60 µg 及び 180 µg 製剤で██████における██████の減少が認められた。また、5 µg、60 µg 及び 180 µg 製剤で██████における██████の減少及び██████の減少が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器として塩素化ブチルゴム製チップキャップ及びガスカートンブリに環状 PO 製シリンジを用いて、プリスター包装したものを紙箱で遮光下、2~8°Cで保存するとき、12 カ月とされた。

2.3 本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較

原薬及び製剤について、先行バイオ医薬品としてネスブ（国内承認品）を用いて、表 2 に示す評価項目により品質特性の同等性／同質性評価が実施された。比較試験の結果、酸化体、単糖組成、糖鎖構造及び切断体含量に差異が認められたが（2.R.1 参照）、その他の評価項目においては両剤で同様の結果であった。

なお、非臨床試験及び一部の臨床試験で対照薬として用いられた韓国承認品については、国内承認品との品質比較試験成績が提出され、品質特性において同一とみなせることが説明されている。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

なお、本剤と先行バイオ医薬品間で酸化体、単糖組成、糖鎖構造及び切断体含量に差異が認められたことから、当該差異が臨床的に許容される差異であるかについては、臨床における評価も併せて考察し、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性を判断する必要がある（7.R.4 参照）。

2.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の比較について

申請者は、本剤と先行バイオ医薬品の比較試験において認められた品質特性の差異について、以下のとおり、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性は類似していると説明している。

- 酸化体について、本剤は先行バイオ医薬品と比較して Met54 の酸化体含量がわずかに高値であったが、酸化を受ける Met54 は疎水性キャップに位置し、強制分解により 97%まで酸化しても *in vitro* 細胞増殖活性及び *in vivo* 赤血球造血作用に影響を及ぼさなかった。
- 単糖組成について、本剤では先行バイオ医薬品と比較して GlcNAc 及び Gal の相対モル比が高く、N-結合型糖鎖の詳細な評価において以下の差異が認められた。しかしながら、*in vivo* 及び *in vitro* 生物活性には類似性が認められており（3.参照）、有効性及び安全性には影響を与えない差異と考える。
 - N-結合型糖鎖について、本剤は先行バイオ医薬品と比較してラクトサミンの繰返し構造を有する糖鎖の量が高かった。
 - 部位特異的糖鎖構造について、本剤と先行バイオ医薬品の 5 カ所の N-グリコシル化アミノ酸部位における結合率にわずかに異なる傾向が認められたものの、主な N-結合型糖鎖である 4 分岐

型のテトラシアル化糖鎖、O-アセチル化された糖鎖及びラクトサミンの繰返し構造を有する糖鎖の割合は同様であった。

- O-結合型糖鎖について、本剤は先行バイオ医薬品と比較してO-結合型糖鎖欠損体含量が高かった。O-結合型糖鎖欠損体の *in vivo* 赤血球造血作用は、O-結合型糖鎖を有する分子種と比較して、やや低い傾向にあったが、生物活性試験のばらつきの範囲内であり、同様の活性が確認された。
- 本剤は先行バイオ医薬品と比較して切断体の含量が高かったが、当該切断体を含む不純物ピーク含量が7.5%以下であれば *in vivo* 赤血球造血作用には影響を与えなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤と先行バイオ医薬品の一部の品質特性に差異が認められるものの、実施された *in vivo* 赤血球造血作用等の生物活性は類似していた。しかしながら、ダルベポエチン アルファの PK 及び薬理作用に特に重要とされる糖鎖構造に差異が認められたこと、非臨床での試験成績は限定的であることから、当該差異については、臨床試験における評価も踏まえて、臨床的に許容される差異であるかを判断することが適切と考える（7.R.4 参照）。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の薬理作用の比較試験として以下の試験が実施され、類似性が確認された。なお、先行バイオ医薬品として国内承認品及び韓国承認品が用いられた。

- *in vitro* 試験： *in vitro* 細胞増殖活性、EPO 受容体に対する結合親和性
- *in vivo* 試験：正常マウスに対する単回皮下投与時の網赤血球数増加作用¹⁾、正常ラットに対する単回静脈内投与時の赤血球造血作用

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品との薬理作用は類似していると判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤と先行バイオ医薬品の非臨床 PK を比較する試験として、ラットにおける本剤及び先行バイオ医薬品の静脈内及び皮下投与試験の成績が提出された。非臨床 PK 試験には、先行バイオ医薬品として韓国承認品が用いられた。

ラットの血清中ダルベポエチン アルファ濃度は、ELISA 法（定量下限：1 ng/mL（静脈内投与試験）、0.125 ng/mL（皮下投与試験））により測定された。

4.1 単回投与（CTD 4.2.1.1.3、4.2.2.2.1（参考資料）、4.2.2.2.2（参考資料））

雄性ラットに、本剤又は先行バイオ医薬品 3、10 又は 30 µg/kg を単回静脈内又は皮下投与したときの PK パラメータは、それぞれ表 5 及び表 6 のとおりであった。

¹⁾ 原薬及び製剤の規格及び試験方法である *in vivo* 赤血球造血作用と同一の試験法である。

表5 雄性ラットに単回静脈内投与したときのPKパラメータ

被験薬	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL ($\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$)	V_{ss} (mL/kg)
本剤*	3	74.0	892	1,010	16	2.98	64.2
	10	234	3,250	3,310	17	3.02	66.9
	30	949	12,000	12,300	18	2.44	54.7
先行バイオ 医薬品	10	243	3,520	3,570	16	2.80	59.1
	30	929	11,600	11,700	14	2.56	50.4

3例/群の平均血清中濃度から各パラメータを算出

*：製法F（申請製法とは処方異なる）

表6 雄性ラットに単回皮下投与したときのPKパラメータ

被験薬	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC_{inf} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F ($\text{mL}/\text{h}/\text{kg}$)
本剤*	3	18	9.31	379	421	20.2	7.13
	30	18	99.9	4,084	4,608	20.1	6.51
先行バイオ 医薬品	3	18	9.92	366	397	17.8	7.55
	30	18	107.1	4,012	4,437	18.6	6.76

6例/群/時点の平均血清中濃度から各パラメータを算出

*：製法F（申請製法とは処方異なる）

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品の非臨床PKは類似していると判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

毒性試験として局所刺激性試験及び反復投与毒性試験の成績が提出された。毒性試験には、先行バイオ医薬品として韓国承認品が用いられた。なお、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験は実施されていない。

5.1 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験が実施された（表7）。認められた毒性所見は、発現頻度及び重篤度が本剤及び先行バイオ医薬品投与群で類似していた。

表7 ラットを用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	被験物質	用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{回}$)	CTD
雌雄 SDラット	静脈内 投与	13週間 (1回/週) 回復期間 4週間	本剤*又は先行 バイオ医薬品	0、1.5、30	本剤投与群及び先行バイオ 医薬品投与群において、薬理 作用（赤血球造血作用）の過 剰発現による二次的変化と 考えられる毒性所見（全身の 組織・器官における血栓形成 又は梗塞、骨髄の線維化等） が認められた。	—	4.2.3.2.1

*：製法F（申請製法とは処方異なる）

5.2 局所刺激性試験

ラットを用いた単回皮下投与及び単回静脈内投与による局所刺激性試験（表8）が実施され、本剤投与群及び先行バイオ医薬品投与群において局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

表 8 ラットを用いた局所刺激性試験

試験系	投与経路	被験物質	用量	主な所見	CTD
雌雄 SD ラット	皮下投与	本剤* ¹ 又は 先行バイオ医薬品	0、1.5、30* ² (µg/kg)	本剤投与群及び先行バイオ医薬品投与群 において、局所刺激性を示唆する所見は 認められなかった。	4.2.3.6.1
雌雄 SD ラット	皮下投与	本剤	0、180* ³ (µg/site)	本剤投与群において局所刺激性を示唆す る所見は認められなかった。本剤投与群 の剖検で脾臓の肥大が認められた。	4.2.3.6.2
雌雄 SD ラット	静脈内投与	本剤	0、180* ³ (µg/kg)	本剤投与群において局所刺激性を示唆す る所見は認められなかった。本剤投与群 の剖検で脾臓の肥大が認められた。	4.2.3.6.3

*1：製法 F（申請製法とは処方異なる）

*2：本剤 1.5 及び 30 µg/kg 群は各々 1.5 及び 30 µg/mL 濃度の製剤を投与

*3：本剤は 180 µg/0.5 mL 濃度の製剤を投与

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の毒性プロファイルは類似し、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤はバイオ後続品として開発されたものであることから、PK 及び臨床的有効性に係る先行バイオ医薬品との同等性検証が臨床データパッケージの中心となる。そのため臨床薬理試験は有効性及び安全性に関する評価の一環となるため、臨床試験に関する資料は、一括して次項に記載する（7.参照）。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請における臨床データパッケージとして、表 9 に示す試験が提出された。CKD-11101J-01 試験及び CKD-11101J-02 試験が本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性を検証する試験、136Ane14004 試験及び 136Ane14005 試験が本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を検証する試験と位置づけられ、評価資料とされている（表 9）。

なお、臨床試験において、先行バイオ医薬品として 136HPS12C 試験及び 136HPS12D 試験では韓国承認品が、それ以外の試験では国内承認品が使用された。

表 9 臨床データパッケージにおける各臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	主な目的	対象	試験デザイン
評価	国内	CKD-11101J-01	本剤と先行バイオ医薬品の皮下投与時の PK の同等性検証	健康成人男性被験者	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
		CKD-11101J-02	本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の PK の同等性検証		
		CKD-11101J-03	本剤の製剤間の生物学的同等性の検証		
		CKD-11101J-04			
	海外	136HPS12C	本剤と先行バイオ医薬品の皮下投与時の PK の同等性検証	血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
		136Ane14004	本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の有効性の同等性検証及び安全性の比較検討		
136Ane14005		本剤と先行バイオ医薬品の皮下投与時の有効性の同等性検証及び安全性の比較検討			
参考		136HPS12D	本剤と先行バイオ医薬品の静脈内投与時の PK の同等性検証	健康成人男性被験者	無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験

7.1 分析法

血清中ダルベポエチン アルファ濃度は ELISA 法により測定され、定量下限は 0.078 ng/mL（国内試験）及び 230 pg/mL（海外試験）であった。

血清中抗ダルベポエチン アルファ抗体の発現の有無は、ELISA 法（検出下限：57.8 ng/mL（国内試験における本剤）及び 21.3 ng/mL（国内試験における先行バイオ医薬品）並びに 16.0 ng/mL（海外試験における本剤）及び 7.3 ng/mL（海外試験における先行バイオ医薬品））により評価された。

血清中抗ダルベポエチン アルファ抗体の中和活性は、EPO 依存性のヒト急性白血病細胞株である F-36E 細胞の増殖抑制活性を測定することで評価された。

7.2 評価資料

7.2.1 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験（皮下投与）（CTD 5.3.1.2.1：CKD-11101J-01 試験 <20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性（目標症例数 24 例）を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品の 60 µg 製剤を単回皮下投与したときの PK の同等性検証並びに PD 及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 60 µg を単回皮下投与することとされた。

24 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90% 信頼区間] は表 10 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (0.80～1.25) の範囲内であった。

表 10 本剤と先行バイオ医薬品の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	本剤	24	2.553±1.162	0.9639 [0.8921, 1.0414]
	先行バイオ医薬品	24	2.585±0.872	
AUC _t (ng·h/mL)	本剤	24	258.47±74.07	1.0224 [0.9778, 1.0690]
	先行バイオ医薬品	24	251.39±64.28	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 11 及び図 1 のとおりであった。

表 11 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT _{inf} (h)
本剤	24	290.04±86.49	34.0±6.8	120.45±50.14	147.20±32.90
先行バイオ医薬品	24	285.20±85.38	32.5±5.6	137.44±70.68	150.37±48.95

算術平均値±標準偏差

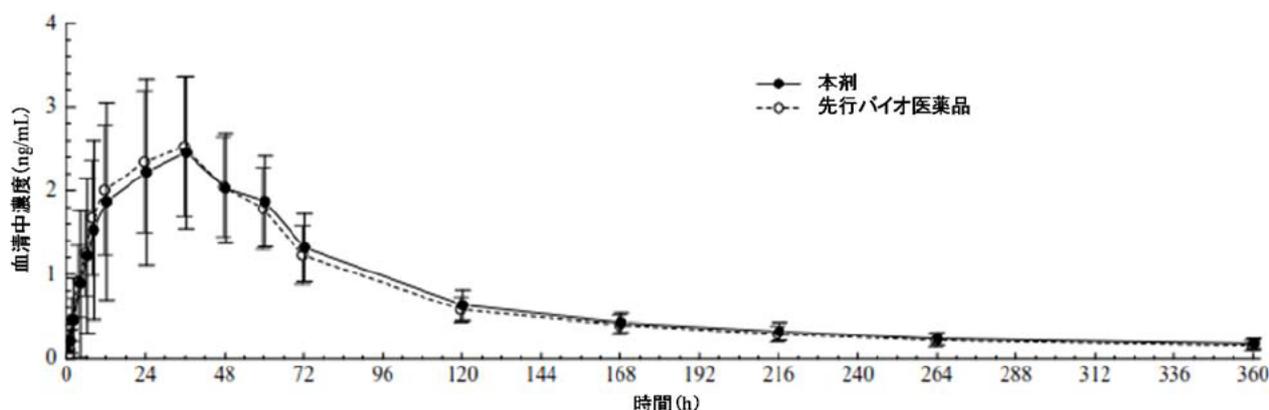


図 1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差: PK 解析対象集団)

PD について、本剤と先行バイオ医薬品投与後の網赤血球数、Hb 濃度、ヘマトクリット値及び赤血球数の推移は類似していた。

安全性について、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時の有害事象に特段問題となるような差異は認められず、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡及び抗薬物抗体発現も認められなかった。

7.2.2 日本人健康成人を対象とした国内第 I 相試験 (静脈内投与) (CTD 5.3.1.2.2 : CKD-11101J-02 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、本剤又は先行バイオ医薬品の 60 µg 製剤を単回静脈内投与したときの PK の同等性検証並びに PD 及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 60 µg を単回静脈内投与することとされた。

24 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90% 信頼区間] は表 12 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であつ

た。

表 12 本剤と先行バイオ医薬品の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	本剤	24	20.975±2.340	0.9333 [0.8919, 0.9766]
	先行バイオ医薬品	24	22.500±2.851	
AUC _t (ng·h/mL)	本剤	24	606.80±83.79	0.9862 [0.9377, 1.0371]
	先行バイオ医薬品	24	613.34±69.92	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 13 及び図 2 のとおりであった。

表 13 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT _{inf} (h)
本剤	24	640.04±90.56	0.163±0.162	113.10±40.75	58.95±17.32
先行バイオ医薬品	24	642.01±81.77	0.198±0.225	102.55±48.93	53.29±15.47

算術平均値±標準偏差

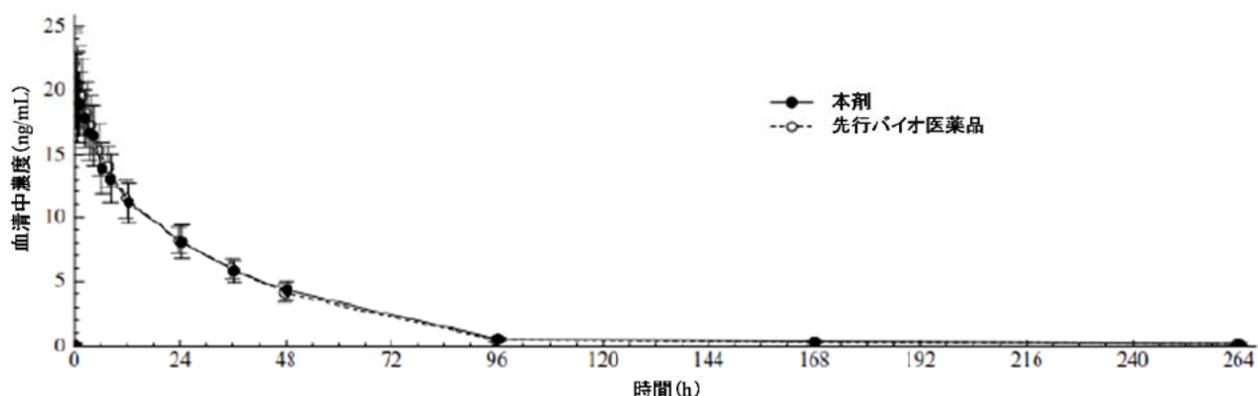


図 2 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差 : PK 解析対象集団)

PD について、本剤と先行バイオ医薬品投与後の網赤血球数、Hb 濃度、ヘマトクリット値及び赤血球数の推移は類似していた。

安全性について、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時の有害事象に特段問題となるような差異は認められず、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡及び抗薬物抗体発現も認められなかった。

7.2.3 日本人健康成人を対象とした国内生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2.3 : CKD-11101J-03 試験< 20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、本剤の 5 µg 製剤と 60 µg 製剤を単回皮下投与したときの生物学的同等性を検証するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各製剤とも 30 µg を単回皮下投与することとされた。

24 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である各製剤の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は表 14

に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 14 各製剤の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	本剤の 5 μg 製剤	24	1.270±0.456	1.0338 [0.9635, 1.1092]
	本剤の 60 μg 製剤	24	1.219±0.385	
AUC _t (ng·h/mL)	本剤の 5 μg 製剤	24	145.65±37.08	1.0272 [0.9381, 1.1248]
	本剤の 60 μg 製剤	24	142.55±38.24	

また、各製剤のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 15 及び図 3 のとおりであった。

表 15 各製剤のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT _{inf} (h)
本剤の 5 μg 製剤	24	183.54±59.64	33.5±7.1	170.24±99.87	206.97±104.57
本剤の 60 μg 製剤	24	178.34±54.47	34.3±11.2	169.21±86.01	200.42±83.12

算術平均値±標準偏差

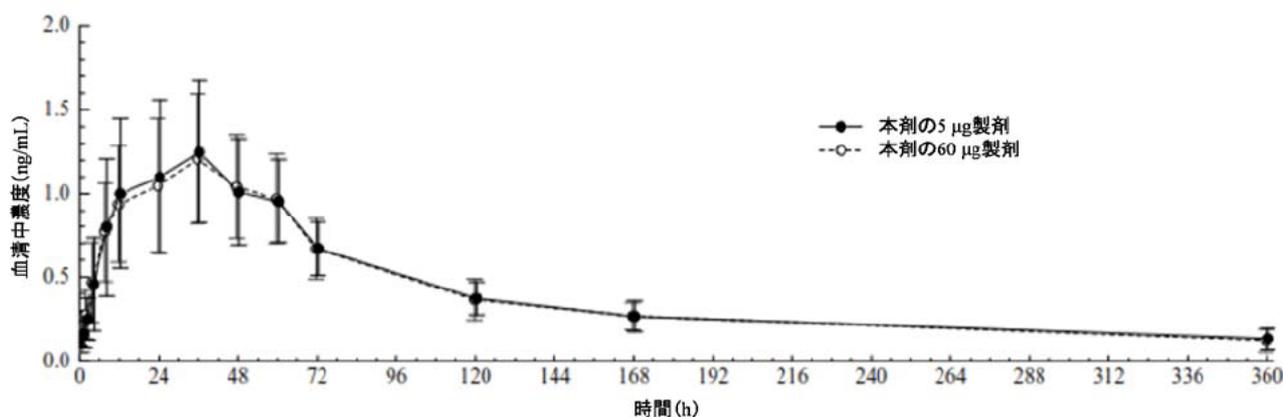


図 3 各製剤の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差 : PK 解析対象集団)

安全性について、特段の問題は認められなかった。また、抗薬物抗体発現は認められなかった。

7.2.4 日本人健康成人を対象とした国内生物学的同等性試験 (CTD 5.3.1.2.4 : CKD-11101J-04 試験< 20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 35 歳以下の日本人健康成人男性 (目標症例数 24 例) を対象に、本剤の 180 μg 製剤と 60 μg 製剤を単回皮下投与したときの生物学的同等性を検証するため、無作為化非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、各製剤とも 90 μg を単回皮下投与することとされた。

24 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である各製剤の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は表 16 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (0.80～1.25) の範囲内であった。

表 16 各製剤の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	本剤の 180 μg 製剤	24	4.395±2.606	0.9720 [0.8514, 1.1097]
	本剤の 60 μg 製剤	24	4.408±2.186	
AUC _t (ng·h/mL)	本剤の 180 μg 製剤	24	397.87±148.21	1.0204 [0.9410, 1.1064]
	本剤の 60 μg 製剤	24	381.02±104.95	

また、各製剤のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 17 及び図 4 のとおりであった。

表 17 各製剤のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	MRT _{inf} (h)
本剤の 180 μg 製剤	24	419.87±151.96	32.0±9.1	101.57±21.02	108.26±20.68
本剤の 60 μg 製剤	24	407.39±101.55	35.0±6.0	109.97±18.53	117.83±24.42

算術平均値±標準偏差

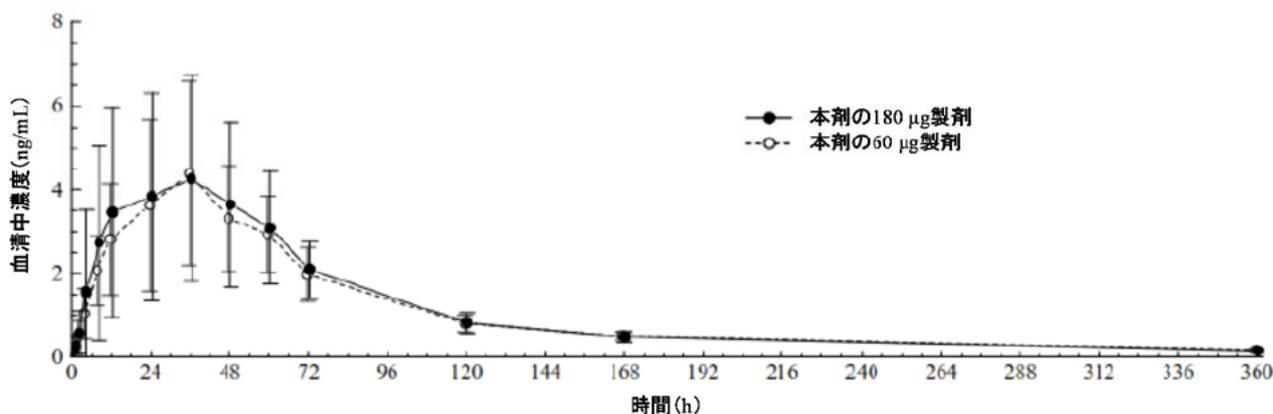


図 4 各製剤の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差 : PK 解析対象集団)

安全性について、特段の問題は認められなかった。また、抗薬物抗体発現は認められなかった。

7.2.5 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.5 : 136HPS12C 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 55 歳以下の外国人健康成人男性 (目標症例数 34 例) を対象に、本剤²⁾ 又は先行バイオ医薬品の 60 μg 製剤を単回皮下投与したときの PK の同等性検証及び安全性の比較検討を目的とした無作為化二重盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 60 μg を単回皮下投与することとされた。

34 例に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、選択基準に合致していないことが判明した 1 例を除く 33 例が PK 解析対象集団とされた。

PK について、主要評価項目である本剤と先行バイオ医薬品の C_{max} 及び AUC_t の幾何平均値の比 [90% 信頼区間] は表 18 に示すとおりであり、事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であつ

2) 製法 F (申請製法とは処方が異なる)

た。

表 18 本剤と先行バイオ医薬品の主な PK パラメータ (PK 解析対象集団)

		例数	算術平均値±標準偏差	幾何平均値の比 [90%信頼区間]
C _{max} (ng/mL)	本剤	33	2.36±1.35	1.06 [0.97, 1.16]
	先行バイオ医薬品	33	2.08±0.93	
AUC _t (ng·h/mL)	本剤	33	217.07±77.43	1.09 [1.03, 1.15]
	先行バイオ医薬品	33	196.82±66.92	

また、本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ及び血清中薬物濃度の推移は表 19 及び図 5 のとおりであった。

表 19 本剤と先行バイオ医薬品のその他の PK パラメータ (PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h) *	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V _z /F (L)
本剤	33	307.08±121.23	36 [12-36.07]	214.69±207.68	0.24±0.14	58.15±40.49
先行バイオ医薬品	33	301.18±140.92	36 [12-36.03]	259.21±201.65	0.25±0.14	71.00±41.16

算術平均値±標準偏差、*：中央値 [最小値-最大値]

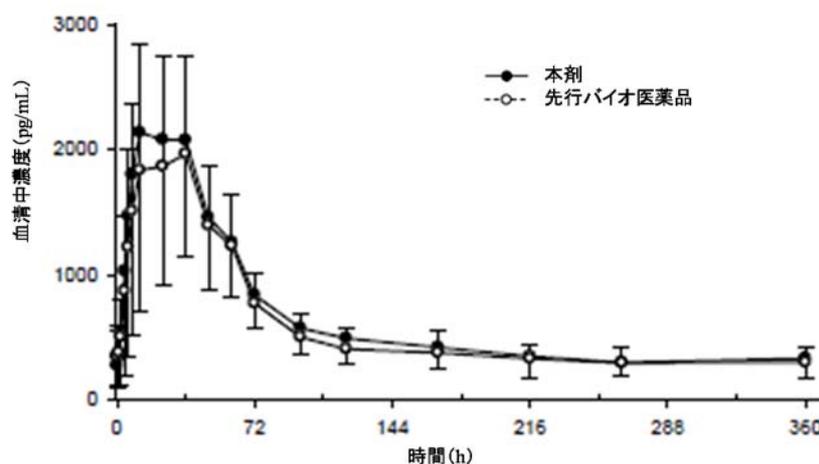


図 5 本剤と先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差：PK 解析対象集団)

安全性について、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時の有害事象に特段問題となるような差異は認められず、試験中止に至った有害事象、重篤な有害事象、死亡及び抗薬物抗体発現も認められなかった。

7.2.6 血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う外国人腎性貧血患者を対象とした海外第Ⅲ相試験 (CTD

5.3.4.2.2 : 136Ane14004 試験<20██年██月~20██年██月>

ESA を使用している血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う外国人腎性貧血患者 (目標症例数 310 例 (各群 155 例)) を対象に、本剤³⁾ 又は先行バイオ医薬品を静脈内投与した際の有効性及び安全性を比較す

³⁾ 製法 F (申請製法とは処方が異なる)

ることを目的とした無作為化二重盲検⁴⁾ 並行群間比較試験が、韓国の 24 施設で実施された。本試験は、スクリーニング期及び安定期⁵⁾ (−12〜0 週目)、無作為化期及び維持期 (0〜20 週目)、並びに評価期 (20〜24 週目) から構成された (図 6)。主な選択基準は表 20 のとおりであった。

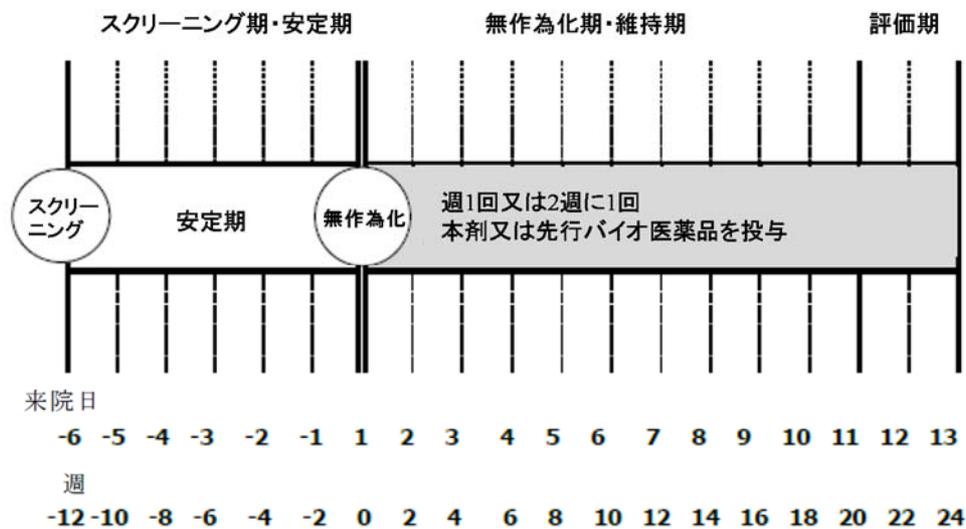


図 6 136Ane14004 試験の試験デザイン

表 20 主な選択基準

<ul style="list-style-type: none"> • 19 歳以上で、慢性腎臓病による貧血の患者 • 血液透析の開始後、少なくとも 3 カ月は適切な血液透析 ($Kt/V^6 \geq 1.2$ 又は尿素除去率⁷⁾ $\geq 65\%$) を受けている患者 • 無作為化前 4 週間 (−4〜0 週) 及び無作為化時の平均 Hb 濃度が 10 g/dL 以上 12 g/dL 以下である患者 • スクリーニング時の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上又はトランスフェリン飽和度が 20%以上である患者
--

用法・用量は、スクリーニング期及び安定期では、治験参加前の ESA の用法・用量を考慮して、治験責任医師の判断により決定された投与量に従い先行バイオ医薬品が投与された。なお、投与間隔は開始用量決定時の投与間隔を維持することとされた。維持期 (投与後 1〜20 週) では、本剤又は先行バイオ医薬品を投与することとされ、Hb 濃度が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) に維持されるように、表 21 を参考に治験責任医師の判断で投与量を調整 (30 μ g 以下の場合には 2 倍まで、40 μ g 以上の場合は 2 段階の増量が許容された) することとされた。30 μ g 以下の投与量で Hb 濃度が目標範囲の上限を逸脱して投与量の減量が必要な場合は連続 8 週間を超えない範囲で治験薬投与の一時的な中断が可能とされ、Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下であることが確認された後に投与を再開することとされた。また、評価期 (投与後 20〜24 週) では、被験者の安全性の懸念がある場合を除き、投与量を変更しないこととされた。

4) 治験薬投与に関わる非盲検担当者を置き、被験者並びに有効性及び安全性の評価に関わる治験責任医師又は治験分担医師は盲検下で実施された。

5) 12 週間の安定期が設定され、このうち無作為化前 4 週間 (−4〜0 週) の平均 Hb 濃度が 10 g/dL 以上 12 g/dL 以下を満たした場合、維持期及び評価期への移行が可能とされた。選択基準を満たさなかった場合は、追加安定期 (2〜4 週間) が許容された。

6) 標準化透析量。透析により尿素がどれくらい除去されたかを示す指標。

7) 透析前に存在した尿素量に対する除去された尿素量のパーセンテージ。

表 21 用量調整表

段階	用量	段階	用量
1	20 µg	7	100 µg
2	30 µg	8	120 µg
3	40 µg	9	140 µg
4	50 µg	10	160 µg
5	60 µg	11	180 µg
6	80 µg		

無作為化された 403 例（本剤群 203 例、先行バイオ医薬品群 200 例）のうち、治験薬を投与されなかった 2 例（各群 1 例）を除く 401 例（本剤群 202 例、先行バイオ医薬品群 199 例）が安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団から治験薬投与後に有効性の評価が実施されなかった 16 例（本剤群 5 例（Hb 濃度が測定されなかった 4 例、投与量が決定されなかった 5 例（重複あり））、先行バイオ医薬品群 11 例（Hb 濃度が測定されなかった 7 例、投与量が決定されなかった 11 例（重複あり）））を除く 385 例（本剤群 197 例、先行バイオ医薬品群 188 例）が FAS とされた。FAS から治験期間中の中止・脱落又は治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 93 例（本剤群 53 例（中止・脱落 36 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 36 例⁸⁾（重複あり））、先行バイオ医薬品群 40 例（中止・脱落 24 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 28 例⁹⁾（重複あり））を除外した 292 例（本剤群 144 例、先行バイオ医薬品群 148 例）が PPS とされ、PPS が主たる有効性の解析対象集団とされた。

主要評価項目は、PPS における Hb 濃度変化量及び評価期間中の治験薬の平均投与量とされ、2 つの主要評価項目で共に同等性が示された場合に試験が成功と判断するとされた。

有効性について、PPS における両群の Hb 濃度変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（-0.5~0.5 g/dL）の範囲内であった（表 22）。また、評価期間中の治験薬の平均投与量の群間差の 95%信頼区間についても、事前に設定された同等性許容域（-27~27 µg/週）の範囲内であった（表 23）。

表 22 Hb 濃度変化量 (PPS)

投与群	例数	投与開始時 Hb 濃度*1 (g/dL)	投与後 Hb 濃度*2 (g/dL)	変化量*3,*4 (g/dL)	群間差*4 [95%信頼区間] (g/dL)
本剤群	144 例	11.02±0.56	11.05±0.76	-0.01±0.06	-0.04 [-0.19, 0.12]
先行バイオ医薬品群	148 例	11.12±0.54	11.12±0.61	0.03±0.05	

平均値±標準偏差

*1：投与-4 週及び 0 週（追加安定期が許容された場合は-6 週から 0 週まで最大 3 回測定）の Hb 濃度の平均値

*2：投与 20 週、22 週及び 24 週の Hb 濃度の平均値

*3：投与後 Hb 濃度と投与開始時 Hb 濃度の差（最小二乗平均値±標準誤差）

*4：ベースライン時の Hb 濃度を共変量とした共分散分析

8) 中止・脱落例の内訳は、治験実施計画書からの重大な逸脱 17 例、有害事象 7 例、被験者による参加辞退及び治験責任医師の判断各 4 例、腎移植 2 例、透析方法の変更又は中止及び試験に非協力的 1 例であり、治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳は、選択除外基準の逸脱 9 例、併用禁止薬の使用 7 例、治験薬の再投与に関する逸脱及び治験薬の投与忘れ各 6 例、透析方法の変更又は中止 4 例、治験薬の投薬過誤 2 例、治験薬の投与間隔の変更又は過量投与及びその他各 1 例であった。

9) 中止・脱落例の内訳は、治験実施計画書からの重大な逸脱 8 例、有害事象 6 例、腎移植 4 例、透析方法の変更又は中止 4 例、被験者による参加辞退 2 例であり、治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳は、治験薬の再投与に関する逸脱 8 例、選択除外基準の逸脱 6 例、併用禁止薬の使用及び治験薬の一時中断各 5 例、治験薬の投与忘れ 4 例、透析方法の変更又は中止 3 例、治験薬の投薬過誤 2 例であった（重複例あり）。

表 23 評価期間中の治験薬の平均投与量 (PPS)

投与群	例数	平均投与量*1 ($\mu\text{g}/\text{週}$)	群間差*2 [95%信頼区間] ($\mu\text{g}/\text{週}$)
本剤群	144 例	74.90 \pm 56.85	6.58 [-2.92, 16.07]
先行バイオ医薬品群	148 例	61.96 \pm 43.51	

平均値 \pm 標準偏差

*1: 投与 20 週、22 週及び 24 週の治験薬投与量の平均値

*2: ベースライン時の治験薬の投与量を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象は、本剤群 183/202 例 (90.6%) 及び先行バイオ医薬品群 171/199 例 (85.9%) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 24 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 4/202 例 (2.0%) 及び先行バイオ医薬品群 6/199 例 (3.0%) に認められ、本剤群で高血圧、心窩部不快感/悪心、胸痛及び筋肉痛各 1 例、先行バイオ医薬品群で血圧上昇 3 例、高血圧 2 例、動悸及び感音性難聴各 1 例であった。

表 24 いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (有効性評価期: 24 週間) (安全性解析対象集団)

	本剤群 (202例)	先行バイオ医薬品群 (199例)
全有害事象	183 (90.6)	171 (85.9)
ウイルス性上気道感染	51 (25.3)	34 (17.1)
上気道感染	37 (18.3)	34 (17.1)
下痢	21 (10.4)	24 (12.1)
消化不良	15 (7.4)	22 (11.1)
便秘	17 (8.4)	16 (8.0)
嘔吐	11 (5.5)	14 (7.0)
咳嗽	31 (15.4)	24 (12.1)
処置による低血圧	16 (7.9)	8 (4.0)
頭痛	21 (10.4)	20 (10.1)
浮動性めまい	22 (10.9)	13 (6.5)
四肢痛	12 (5.9)	12 (6.0)
疼痛	7 (3.5)	10 (5.0)
そう痒症	13 (6.4)	16 (8.0)
高血圧	15 (7.4)	13 (6.5)
血圧上昇	10 (5.0)	11 (5.5)
不眠症	11 (5.5)	6 (3.0)

MedDRA/J ver.21.0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本剤群 2 例 (1.0%)、先行バイオ医薬品群 1 例 (0.5%) に認められた。死因は本剤群で慢性腎臓病及び脳出血各 1 例、先行バイオ医薬品群で誤嚥性肺炎であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 34/202 例 (16.8%)、先行バイオ医薬品群 28/199 例 (14.1%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で肺炎、虫垂炎、動静脈瘻閉塞、移植血管閉塞及び血管偽動脈瘤各 2 例、先行バイオ医薬品群で肺炎 4 例、肺水腫 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 8/202 例 (4.0%)、先行バイオ医薬品群 7/199 例 (3.5%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本剤群で高血圧性脳症、胸痛、脳梗塞、痙攣発作、口腔内潰瘍形成、メレナ、慢性腎臓病及び脳出血各 1 例、先行バイオ医薬品群で貧血、鼻出血/無力症/食欲減退/呼吸困難/浮動性めまい、動脈破裂、脳梗塞、動悸/高血圧、肺炎及び誤嚥性肺炎各 1 例であった。このうち本剤群の胸痛及び先行バイオ医薬品群の動悸/高血圧は治験薬との因果関係が否定されなかった。

7.2.7 保存期慢性腎臓病に伴う外国人腎性貧血患者を対象とした海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.4.2.1：136Ane14005 試験<20██年██月～20██年██月>）

ESA 治療を受けていない保存期慢性腎臓病に伴う外国人腎性貧血患者（目標症例数 216 例（各群 108 例））を対象に、本剤¹⁰⁾ 又は先行バイオ医薬品を皮下投与した際の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化二重盲検¹¹⁾ 並行群間比較試験が、韓国の 17 施設で実施された。本試験は、治療期（0～18 週目）、有効性評価期（20～24 週目）、本剤を継続投与又は先行バイオ医薬品を本剤に切り替えて投与する安全性評価期（24～52 週目）から構成された（図 7）。主な選択基準は表 25 のとおりであった。

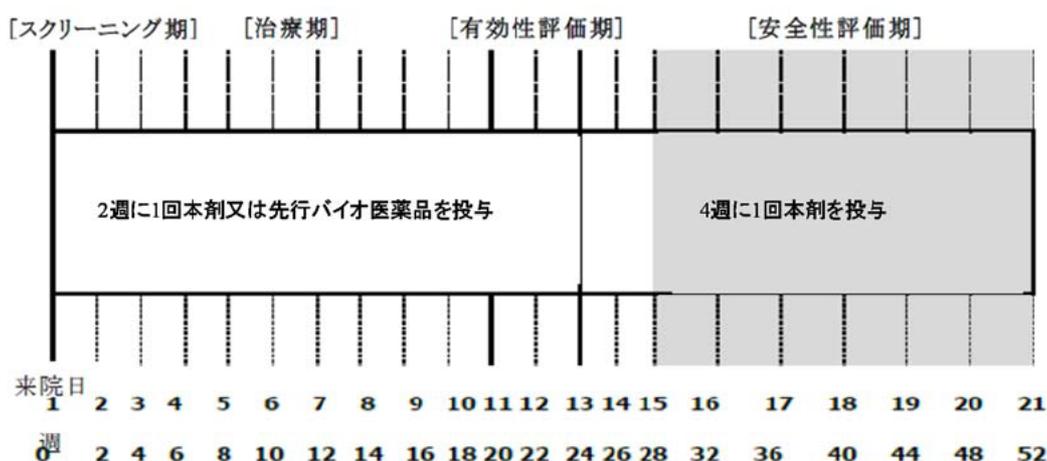


図 7 136Ane14005 試験の試験デザイン

表 25 主な選択基準

<ul style="list-style-type: none"> 19 歳以上、慢性腎臓病がステージ 3（中等度の腎機能障害（eGFR が 30～59 mL/分/1.73 m² と定義））以上で透析治療を受けていない患者 スクリーニング時の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 以下 スクリーニング時の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上又はトランスフェリン飽和度が 20%以上
--

用法・用量は、治療期では、本剤又は先行バイオ医薬品 30 μg を 2 週に 1 回皮下投与で開始し、Hb 濃度が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように、治験責任医師の判断で 20～120 μg の範囲内で投与量を調整することとされた。なお、有効性評価期では、安全性の懸念がある場合を除き、投与量を変更しないこととされた。安全性評価期では、本剤群では本剤を継続投与し、先行バイオ医薬品群では同じ投与量で本剤に切り替えられた。安全性評価期開始後 4 週間（投与開始後 24～28 週）は 2 週に 1 回投与され、28 週以降は 4 週に 1 回に投与間隔を変更することとされた。2 週に 1 回投与から 4 週に 1 回投与に変更する際に、投与量を 2 倍にすることが可能とされた。Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上になった場合は休薬することとされ、再開時期及び投与量は治験責任医師の判断で決定することとされた。また、Hb 濃度が 13.0 g/dL 未満の場合でも、前回投与量が 30 μg 未満の場合及び治験責任医師が休薬を必要と判断した場合には、休薬が可能とされた。

10) 製法 F（申請製法とは処方異なる）

11) 治験薬投与に関わる非盲検担当者を置き、被験者並びに有効性及び安全性の評価に関わる治験責任医師又は治験分担医師は盲検下で実施された。

無作為化された 248 例（本剤群 118 例、先行バイオ医薬品群 130 例）のうち、治験薬が投与されなかった先行バイオ医薬品群の 1 例を除く 247 例（本剤群 118 例、先行バイオ医薬品群 129 例）が治療期・有効性評価期の安全性解析対象集団とされた。また、安全性解析対象集団から無作為化後に有効性の評価が実施されなかった 14 例（本剤群 10 例（Hb 濃度の測定が実施されなかった 7 例、投与量が決定されなかった 3 例）、先行バイオ医薬品群 4 例（Hb 濃度の測定が実施されなかった 4 例、投与量が決定されなかった 4 例（重複あり）））を除く 233 例（本剤群 108 例、先行バイオ医薬品群 125 例）が FAS とされた。FAS から治験期間中の中止・脱落又は治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた 50 例（本剤群 27 例（中止・脱落 22 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 13 例¹²⁾（重複あり））、先行バイオ医薬品群 23 例（中止・脱落 21 例、治験実施計画書からの重大な逸脱 7 例¹³⁾（重複あり））を除外した 183 例（本剤群 81 例、先行バイオ医薬品群 102 例）が PPS とされ、PPS が主たる有効性の解析対象集団とされた。安全性評価期の安全性解析対象集団は、有効性評価期を完了した 190 例（本剤継続群 86 例、本剤への切替え群 104 例）とされた。

主要評価項目として PPS における治療・有効性評価期の Hb 濃度変化量及び治験薬の平均投与量の 2 つが設定され、2 つの主要評価項目で共に同等性が示された場合に試験が成功と判断するとされた。

有効性について、治療・有効性評価期の PPS における両群の Hb 濃度変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定された同等性許容域（ $-0.5 \sim 0.5$ g/dL）の範囲内であった（表 26）。もう一つの主要評価項目である治療・有効性評価期中の治験薬の平均投与量の群間差の 95%信頼区間についても、事前に設定された同等性許容域（ $-36 \sim 36$ µg/週）の範囲内であった（表 27）。

表 26 Hb 濃度変化量（治療・有効性評価期の PPS、20 年 月 日データカットオフ）

投与群	例数	投与開始時 Hb 濃度 (g/dL)	投与後 Hb 濃度* ¹ (g/dL)	Hb 濃度変化量* ^{2,*3} (g/dL)	群間差* ³ [95%信頼区間] (g/dL)
本剤群	81 例	9.27±0.48	11.41±0.80	2.13±0.09	0.01 [-0.2135, 0.2420]
先行バイオ医薬品群	102 例	9.29±0.50	11.40±0.77	2.12±0.08	

平均値±標準偏差

*1：投与 20 週、22 週及び 24 週の Hb 濃度の平均値

*2：投与後 Hb 濃度と投与開始時 Hb 濃度（0 週）の差（最小二乗平均値±標準誤差）

*3：ベースライン時の Hb 濃度を共変量とした共分散分析

12) 中止・脱落例の内訳は、治験実施計画書からの重大な逸脱 8 例、有害事象 7 例、腎移植 4 例、被検者による参加辞退 3 例であり、治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳は、選択除外基準の逸脱 8 例、選択除外基準に関連する試験の未実施 2 例、治験薬の投薬過誤、治験薬未投与及び盲検解除各 1 例であった。

13) 中止・脱落例の内訳は、治験実施計画書からの有害事象 8 例、重大な逸脱 5 例、被検者による参加辞退及び腎移植各 4 例であり、治験実施計画書からの重大な逸脱の内訳は、選択除外基準の逸脱 3 例、選択除外基準に関連する試験の未実施 2 例、治験薬の投薬過誤及び併用禁止薬の使用 1 例であった。

表 27 治験薬の平均投与量（治療・有効性評価期の PPS、20 年 月 日データカットオフ）

投与群	例数	投与開始時 投与量 ($\mu\text{g}/\text{週}$)	評価期 平均投与量*1 ($\mu\text{g}/\text{週}$)	変化量*2 ($\mu\text{g}/\text{週}$)	群間差*3 [95%信頼区間] ($\mu\text{g}/\text{週}$)
本剤群	81 例	30.00 \pm 0.00	29.63 \pm 16.45	-0.37 \pm 16.45	-1.40
先行バイオ医薬品群	102 例	30.00 \pm 0.00	31.03 \pm 20.13	1.03 \pm 20.13	[-6.8591, 4.0595]

平均値 \pm 標準偏差

*1：投与 20 週及び 22 週の投与量の平均値（24 週時は全例本剤投与となるため除外された）

*2：評価期平均投与量と投与開始時（0 週）の投与量の差

*3：ベースライン時の治験薬の投与量を共変量とした共分散分析

安全性について、治療・有効性評価期（24 週目まで）の有害事象は、本剤群 73/118 例（61.9%）及び先行バイオ医薬品群 92/129 例（71.3%）に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 28 のとおりであった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象は本剤群 3/118 例（2.5%）及び先行バイオ医薬品群 9/129 例（7.0%）に認められ、本剤群で血圧上昇、浮腫及び呼吸困難各 1 例、先行バイオ医薬品群で高血圧及び筋肉痛各 2 例、AST 増加/ALT 増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、白血球減少症/血小板減少症、高血圧/頭痛及び全身性そう痒症各 1 例であった。

表 28 治療・有効性評価期（24 週目まで）にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象
（治療・有効性評価期の安全性解析対象集団）

	本剤群（118例）	先行バイオ医薬品群（129例）
全有害事象	73（61.9）	92（71.3）
ウイルス性上気道感染	16（13.6）	12（9.3）
浮腫	9（7.6）	10（7.8）
浮動性めまい	8（6.8）	7（5.4）
下痢	7（5.9）	4（3.1）
便秘	6（5.1）	6（4.7）
高カリウム血症	5（4.2）	8（6.2）
上気道感染	4（3.4）	9（7.0）

MedDRA/J ver.21.0

例数（%）

死亡に至った有害事象は、先行バイオ医薬品群 1 例（自殺既遂）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 17/118 例（14.4%）、先行バイオ医薬品群 16/129 例（12.4%）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で、慢性腎臓病 4 例、呼吸困難 3 例、肺炎及び無力症 2 例、先行バイオ医薬品群で慢性腎臓病 2 例であり、いずれも因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 7/118 例（5.9%）、先行バイオ医薬品群 8/129 例（6.2%）に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本剤群で血中クレアチニン増加、貧血/肺炎、呼吸困難、くも膜下出血、無力症/呼吸困難、心不全及び慢性腎臓病各 1 例、先行バイオ医薬品群で高血圧、貧血、AST 増加/ALT 増加、糸球体硬化症/形質細胞性骨髄腫、全身そう痒症、鼻出血、移行上皮癌及び慢性腎臓病各 1 例であった。このうち本剤群の無力症/呼吸困難の症例の呼吸困難、先行バイオ医薬品群の高血圧、AST 増加/ALT 増加及び全身そう痒は治験薬との因果関係が否定されなかった。

治療・有効性評価期及び安全性評価期（投与開始～52 週間目まで）では、有害事象は、本剤継続群 71/86

例 (82.6%) 及び本剤への切替え群¹⁴⁾ 89/104 例 (85.6%) に認められた。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 29 のとおりであった。治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤継続群 1/86 例 (1.2%)、本剤への切替え群 8/104 例 (7.7%) に認められた。認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象は、本剤継続群で浮腫 1 例、本剤への切替え群で高血圧 3 例、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中クレアチニン増加、浮動性めまい、頭痛、白血球減少症/血小板減少症、浮腫、筋肉痛及び咳嗽/呼吸困難/起坐呼吸/鼻漏各 1 例であった。

表 29 治療・有効性評価期及び安全性評価期 (52 週間目まで) いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象
(安全性評価期の安全性解析対象集団)

	本剤継続群 (86例)	本剤への切替え群 (104例)
全有害事象	71 (82.6)	89 (85.6)
ウイルス性上気道感染	23 (26.7)	19 (18.3)
便秘	11 (12.8)	7 (6.7)
浮腫	11 (12.8)	6 (5.8)
高カリウム血症	10 (11.6)	11 (10.6)
下痢	8 (9.3)	6 (5.8)
消化不良	8 (9.3)	3 (2.9)
悪心	7 (8.1)	5 (4.8)
頭痛	7 (8.1)	6 (5.8)
慢性腎臓病	6 (7.0)	9 (8.7)
浮動性めまい	6 (7.0)	11 (10.6)
食欲減退	6 (7.0)	4 (3.9)
気道感染	6 (7.0)	10 (3.9)
無力症	5 (5.8)	5 (4.8)
そう痒症	5 (5.8)	9 (8.7)
咳嗽	5 (5.8)	8 (7.7)
不眠症	5 (5.8)	4 (3.9)
筋肉痛	0	6 (5.8)

MedDRA/J ver.21.0
例数 (%)

安全性評価期 (24 週から 52 週) において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤継続群で 13/86 例 (15.1%)、本剤への切替え群で 18/104 例 (17.3%) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤継続群では慢性腎臓病 2 例、本剤への切替え群では慢性腎臓病 6 例、無力症 3 例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤継続群で 5/86 例 (5.8%)、本剤への切替え群で 3/104 例 (2.9%) に認められた。認められた有害事象は本剤群で末期腎疾患、統合失調症様障害、小細胞肺癌、肺の悪性新生物/頭蓋内腫瘍及び慢性腎臓病各 1 例、本剤への切替え群で血中クレアチニン増加、機能不全性子宮出血及び熱傷各 1 例であり、いずれも因果関係は否定された。

免疫原性について、抗薬物抗体発現は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性について

機構は、CKD-11101J-01試験及びCKD-11101J-02試験において、主要評価項目であるC_{max}及びAUC_tの幾

¹⁴⁾ 本剤投与期間は 24 週から 52 週の 28 週間

何平均値の比の90%信頼区間が事前に設定された同等性許容域の範囲内であったことから、本剤と先行バイオ医薬品のPKの同等性は示されたと判断した。

7.R.2 本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性について

機構は、以下に示す検討の結果、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性は示されたと判断した。

7.R.2.1 主要評価項目及び同等性許容域について

申請者は、136Ane14004 試験及び 136Ane14005 試験の主要評価項目及び同等性許容域の設定根拠について、以下のように説明している。

<主要評価項目の設定根拠>

rHuEPO 製剤の臨床試験の既報告（Clinical Nephrology 2009; 72: 380-90、Nephrology Dialysis Transplantation 2003; 18: 576-81）並びに韓国におけるエリスロポエチンバイオシミラーの非臨床試験及び臨床試験に関するガイドライン（Guideline on the Evaluation of Biosimilar Products Containing Recombinant Erythropoietin）（http://www.nifds.go.kr/brd/m_15/down.do?brd_id=167&seq=9735&data_tp=A&file_seq=1（最終確認日：2019年7月2日））から、投与後20～24週における①Hb濃度変化量及び②治験薬の平均投与量の2つを設定した。

<同等性許容域の設定根拠>

① Hb濃度変化量について

韓国におけるガイドラインに基づき、投与群間の比較において臨床的に意味のある差を検出できる同等性許容域として、同等性許容域（ $-0.5 \sim 0.5$ g/dL）を設定した。

② 治験薬の平均投与量について

血液透析中の患者を対象とした海外臨床試験（Am J Kidney Dis. 2002; 40: 110-8）における静脈内投与時の Aranesp¹⁵⁾ の投与量（平均値±標準偏差）が 54.18 ± 47.46 µg/週であることから、136Ane14004 試験における同等性許容域は平均値の2分の1である ± 27 µg/週に設定した。

また、136Ane14005 試験においては、以下の理由より投与量の変動が大きいと予想されたことから、同等性許容域は平均値の3分の2である ± 36 µg/週に設定した。

- 136Ane14005 試験は、136Ane14004 試験と異なり、維持期及び評価期前の Hb 濃度の安定期（最低12週）の設定がないこと。
- 136Ane14005 試験の用量調整の幅が、136Ane14004 試験と比べて大きいこと。

主要評価項目として設定した上記2つの指標は、いずれも本邦の「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成23年9月30日付け薬食審査発0930第1号）と共通する評価方法であり、本邦においても適切な主要評価項目であると考えられる。

なお、本邦の文献報告（Therapeutic Research 2012; 33: 109-17、腎と透析 2014; 76: 944-8）において、血液透析患者における先行バイオ医薬品の平均投与量は 20 µg/週前後であり、当該値を用いた場合、同等性許容域は ± 10 µg/週前後となる。同様に保存期慢性腎臓病患者について、本邦の文献報告における先行

¹⁵⁾ 海外で承認されているダルベポエチン アルファ製剤

バイオ医薬品の平均投与量は 18.6～20.4 µg/週（腎と透析 2013; 74: 851-6）又は 25～35 µg/週前後（Therapeutic Apheresis and Dialysis 2012; 16: 529-40）であり、同等性の限界値を平均値の 3 分の 2 とした場合には、許容域は±12～23 µg/週前後となる。

機構は以下のように考える。

Hb 濃度は「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 1 号 別添）において貧血改善効果を示す評価指標とされ、また、2015 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」（透析会誌 2016; 49: 89-158）において、臨床的に Hb 値 1 g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられるとされていることから、機構は、Hb 濃度変化量を有効性の主要評価項目とし、同等性許容域を $-0.5\sim 0.5$ g/dL と設定して本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性の評価を行うことは適切と考える。一方、治験薬の平均投与量については、重要な評価指標であると考えられるものの、設定された同等性許容域は本邦における先行バイオ医薬品の平均投与量を踏まえると幅広であったと考える。

以上を踏まえ、機構は、Hb 濃度変化量を中心に有効性の同等性評価を行うこととし、治験薬の平均投与量については結果を確認することとした。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

136Ane14004 試験及び 136Ane14005 試験における主要評価項目である投与後 24 週における Hb 濃度の変化量について、有効性解析対象集団である PPS において、本剤群と先行バイオ医薬品群の Hb 濃度の変化量の群間差の 95%信頼区間は、いずれも事前に設定された同等性許容域（ $-0.5\sim 0.5$ g/dL）の範囲内であった（7.2.6 及び 7.2.7 参照）。また、PPS 除外例が一定数存在したことから、補足的解析として FAS における結果も確認したところ、136Ane14004 試験の FAS における本剤群と先行バイオ医薬品群の平均 Hb 濃度の変化量の群間差とその 95%信頼区間は -0.09 [$-0.28, 0.11$] (g/dL)、136Ane14005 試験の FAS における本剤群と先行バイオ医薬品群の平均 Hb 濃度の変化量の群間差とその 95%信頼区間は 0.09 [$-0.1643, 0.3498$] (g/dL) であり、いずれも PPS における結果と同様であった。

申請者は、136Ane14004 試験及び 136Ane14005 試験における主な副次評価項目について以下のように説明している。

136Ane14004 試験の主な副次評価項目について、PPS における維持期及び評価期の Hb 濃度の推移は図 8 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群に大きな差異はなかった。また、目標 Hb 濃度維持割合（評価期中 Hb 濃度 10～12 g/dL を維持した被験者の割合）は本剤群で 60.42%（87/144 例）、先行バイオ医薬品群で 66.22%（98/148 例）であった。

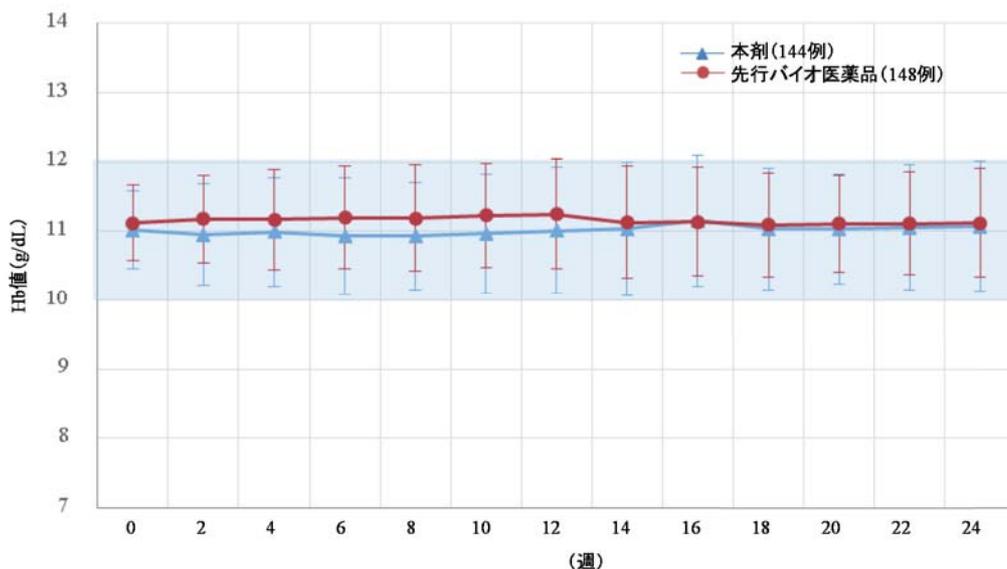


図8 Hb濃度平均値の推移（136Ane14004試験、平均値±標準偏差：PPS）

136Ane14005 試験における長期投与時の Hb 濃度平均値及び平均投与量の推移（図 9 及び図 10）について、有効性評価期の 20～24 週及び両群に本剤の隔週投与が行われた安全性評価期開始後 4 週間（投与開始後 24～28 週）において、Hb 濃度平均値及び平均投与量が大きく変動する傾向は認められなかった。投与開始後 28 週以降は、4 週に 1 回に投与間隔を変更するとされ、その際に投与量を 2 倍にすることが可能とされていたが、2 倍未満の増量又は維持若しくは減量された症例が本剤継続投与群及び本剤への切替え群においてそれぞれ 55/66 例（83.3%）及び 63/78 例（80.8%）であった。そのため、本剤継続投与群及び本剤への切替え群における平均投与量は徐々に増加し、28 週時点でそれぞれ 36 及び 34 μg 、48 週時点でいずれの群も 66 μg と約 2 倍となった（図 10）。28 週以降は 2 週換算の平均投与量は低下したため、Hb 濃度平均値は低下したが、平均投与量の増加に伴い Hb 濃度平均値は安定し、目標 Hb 濃度の範囲内で推移していた（図 9 及び図 10）。

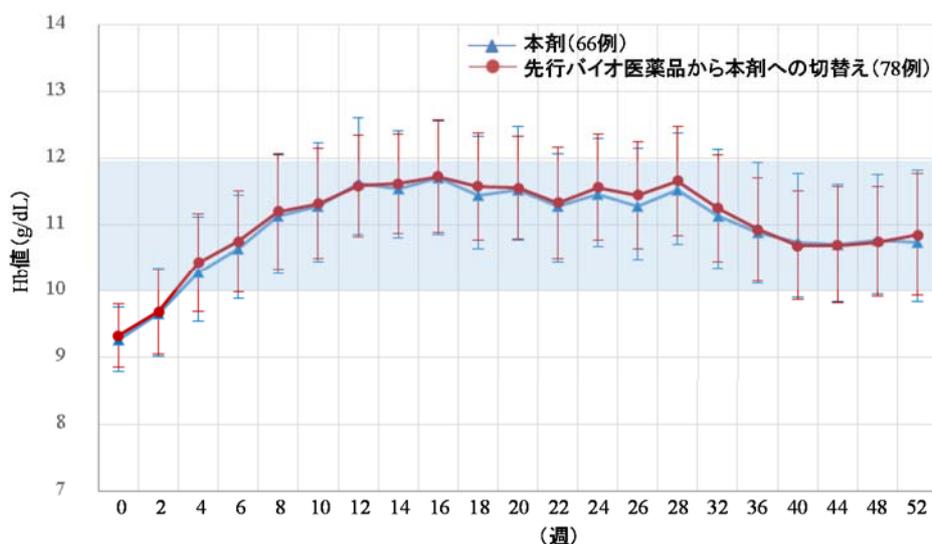


図 9 Hb 濃度平均値の推移（136Ane14005 試験、平均値±標準偏差：PPS）

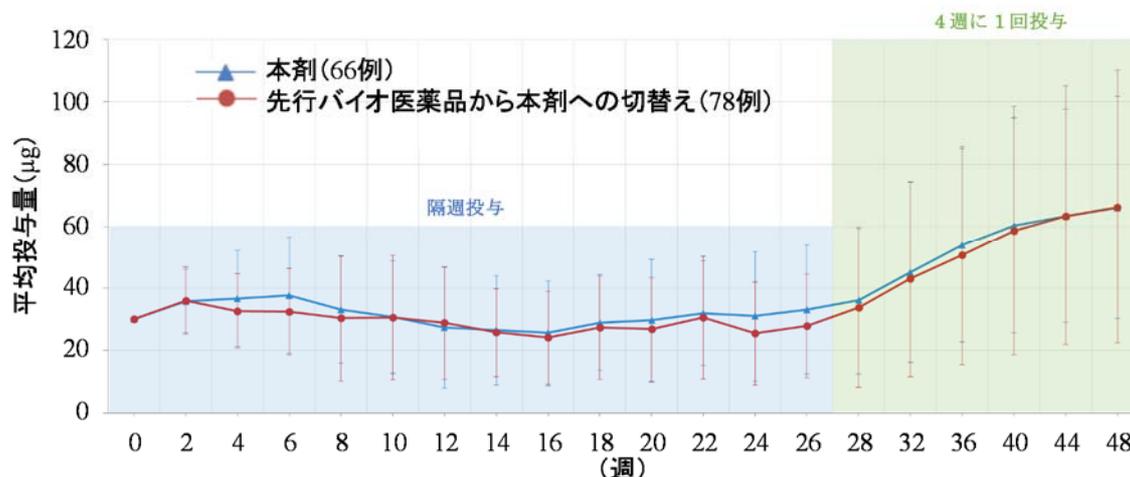


図 10 治験薬の平均投与量の推移 (136Ane14005 試験、平均値±標準偏差 : PPS)

機構は、136Ane14004 試験において評価期間中の本剤群と先行バイオ医薬品群の平均投与量に異なる傾向が認められたものの (表 23)、投与開始時 (本剤群 75.14 μg、先行バイオ医薬品群 64.46 μg) からの差異であり、投与量の推移には群間で大きな差異がみられなかったことを確認した。また、136Ane14005 試験において 4 週に 1 回に投与間隔を変更後に Hb 濃度が低下し本剤投与量が増加した理由に関する申請者の説明は、理解可能であるとする。

136Ane14004 試験及び 136Ane14005 試験において、主要評価項目である投与開始時から評価期 (20～24 週) の Hb 濃度の変化量の同等性が示されており、FAS における結果が PPS における結果と同様であったことも確認したこと、136Ane14004 試験及び 136Ane14005 試験における治験薬の平均投与量について問題ないことを確認したこと、副次評価項目についても主要評価項目の結果を支持する結果が認められたことから、先行バイオ医薬品に対する本剤の有効性の同等性は示されているとする。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の点等を検討した結果、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに特段の差異はなく、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

申請者は、試験において認められた安全性情報に基づき、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象とした 136Ane14004 試験及び保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象とした 136Ane14005 試験における有害事象の概要は表 30 のとおりであり、両試験において、本剤群と先行バイオ医薬品群間で有害事象の発現状況に大きな違いは認められなかった。

表 30 有害事象の発現状況 (136Ane14004 試験及び 136Ane14005 試験：安全性解析対象集団)

	136Ane14004 試験 (静脈内投与：24 週)		136Ane14005 試験 (皮下投与：24 週)	
	本剤群 (202 例)	先行バイオ医薬品群 (199 例)	本剤群 (118 例)	先行バイオ医薬品群 (129 例)
全有害事象	183 (90.6)	171 (85.9)	73 (61.9)	92 (71.3)
因果関係の否定できない有害事象	4 (2.0)	6 (3.0)	3 (2.5)	9 (7.0)
死亡	2 (1.0)	1 (0.5)	0	1 (0.8)
重篤な有害事象	34 (16.8)	28 (14.1)	17 (14.4)	16 (12.4)
投与中止に至った有害事象	8 (4.0)	7 (3.5)	7 (5.9)	8 (6.2)

例数 (%)

長期投与時の安全性について、136Ane14005 試験の有効性評価期及び安全性評価期 (0～52 週) における有害事象の発現状況は表 31 のとおりであった。有害事象を有効性評価期 (0～24 週) と安全性評価期 (24～52 週) に分けた場合に、本剤継続群での有害事象の発現割合は、安全性評価期中で有効性評価期よりもわずかに高かったが、投与中に特記すべき有害事象は認められなかった。本剤への切替え群の安全性評価期中の有害事象の発現割合は、先行バイオ医薬品群の有効性評価期の有害事象の発現割合よりも低かった。

表 31 有害事象の発現状況 (136Ane14005 試験 (0～52 週)：安全性解析対象集団)

	本剤群 (86 例) (0～24 週)	本剤継続群 (86 例) (24～52 週)	本剤への切替え群 (104 例) (24～52 週)
全有害事象	57 (66.3)	62 (72.1)	71 (68.3)
因果関係の否定できない有害事象	1 (1.2)	0	4 (3.9)
死亡	0	0	1 (1.0)
重篤な有害事象	8 (9.3)	13 (15.1)	18 (17.3)
投与中止に至った有害事象	—	5 (5.8)	3 (2.9)

例数 (%)

以上を踏まえ、本剤群と先行バイオ医薬品群の安全性のプロファイルに大きな違いはないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.3.2 免疫原性について

機構は、提出された試験成績 (136Ane14005 試験、136HPS12C 試験、136HPS12D 試験、CKD-11101J-01 試験、CKD-11101J-02 試験、CKD-11101J-03 試験及び CKD-11101J-04 試験) において、本剤投与後に抗薬物抗体の発現は認められず、赤芽球癆の発現も認められなかったことを確認した。

7.R.4 本剤と先行バイオ医薬品で認められた臨床的有効性及び安全性への影響について

本剤と先行バイオ医薬品間で N-結合型糖鎖及び O-結合型糖鎖のプロファイルの差異に起因すると考えられる品質特性の差異が認められている (2.R.1 参照)。しかしながら、非臨床試験において、糖鎖プロファイルの影響を受ける可能性がある *in vivo* 赤血球造血作用については類似性が確認されており、臨床試験においても、本剤と先行バイオ医薬品間で同様の結果が得られているため (7.R.2 及び 7.R.3 参照)、機構は、品質特性で認められた差異は臨床的に影響を与えない差異であると判断した。

7.R.5 効能・効果及び用法・用量について

本剤の申請効能・効果は「腎性貧血」である。

機構は、提出された試験成績より、本剤は臨床において先行バイオ医薬品と同様に使用できると考え、「腎性貧血」の効能・効果に対し、先行バイオ医薬品と同一の用法・用量を本剤に付与することは可能であると判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、本剤には小児用量が設定されているが、小児の腎性貧血患者への投与経験はないことから、製造販売後調査等において、本剤が投与された小児の腎性貧血患者の安全性に係る情報を収集する必要性について説明を求め、申請者は以下のように回答した。

本剤の臨床試験において本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び有効性の同等性が検証され、安全性プロファイルに差異は認められていないこと、並びに先行バイオ医薬品において小児患者に特有の安全性上の懸念は認められていないことから、本剤の小児の腎性貧血患者への投与にあたって特段の安全性上の懸念はなく、現時点では、小児患者を対象とした製造販売後調査等の実施は不要と考えている。ただし、通常の医薬品安全性監視活動において、自発報告の収集、文献等の情報から研究報告の収集及び海外製造販売業者との連携による海外措置報告の収集を実施する。また、収集した情報については、定期的に評価する予定である。

機構は、現時点で、本剤で先行バイオ医薬品を上回る安全性上の懸念は示唆されていないと考え、まずは、追加の医薬品安全性監視活動は行わず、通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切と判断し、申請者の説明を了承した。なお、製造販売後の検討事項に関しては、専門協議での議論を踏まえ最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.1.2.1、CTD 5.3.1.2.2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本剤と先行バイオ医薬品間で糖鎖プロファイルに差異が認められるものの、その他の品質特性に類似性が認められたこと、非臨床において薬理作用等の類似性が認められ、臨床試験においても PK 及び有効性の同等性が認められたこと、安全性プロファイルについても本剤と先行バイ

オ医薬品との間に特段の差異は認められなかったことから、総合的に判断して、本剤と先行バイオ医薬品の同等性／同質性は示されたと考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、ネスプを先行バイオ医薬品とするバイオ後続品として本剤を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和元年 8 月 19 日

申請品目

- [販 売 名] ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 µg シリンジ「MYL」、同注射液 10 µg シリンジ「MYL」、同注射液 15 µg シリンジ「MYL」、同注射液 20 µg シリンジ「MYL」、同注射液 30 µg シリンジ「MYL」、同注射液 40 µg シリンジ「MYL」、同注射液 60 µg シリンジ「MYL」、同注射液 120 µg シリンジ「MYL」及び同注射液 180 µg シリンジ「MYL」
- [一 般 名] ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続 3]¹⁶⁾
- [申 請 者] マイラン EPD 合同会社
- [申請年月日] 平成 30 年 10 月 1 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の有効性の同等性に関する機構の判断は、専門委員から支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 136Ane14004 試験及び 136Ane14005 試験における主要な解析対象集団は PPS であるが、無作為化された集団の中で PPS から除外された被験者数が多かったことに関して、PPS 除外例が同等性の結論に与えた影響を、FAS を対象に、LOCF (Last Observation Carried Forward) (審査報告 (1) 7.R.2.2 参照) 以外の補足的解析も実施して確認すべきである。

上記の専門委員からの意見を踏まえ、機構は両試験について、無作為化された集団及び FAS を対象とした PPS 除外例を解析に含めた補足的解析の実施を申請者に求めた。

申請者より提出された解析結果と機構による判断は以下のとおりである。

136Ane14004 試験について、無作為化された集団において、Hb 濃度変化量の群間差 [95%信頼区間] は $-0.06 [-0.25, 0.13]$ (g/dL) であった。また、無作為化された集団及び FAS を対象とした、Hb 濃度のベースラインからの変化量に対する投与群、時点、Hb 濃度のベースライン値、投与群と時点の交互作用項を共変量とする MMRM (Mixed effect Models for Repeated Model) に基づく解析では、Hb 濃度変化

¹⁶⁾ 令和元年 8 月 5 日付け薬生薬審発 0805 第 2 号「医薬品の一般名について」により一般名が定められた。

量の群間差 [95%信頼区間] は、無作為化された集団において 0.01 [-0.17, 0.19] (g/dL)、FAS において -0.01 [-0.19, 0.17] (g/dL) であった。

136Ane14005 試験では、無作為化された集団において、Hb 濃度変化量の群間差 [95%信頼区間] は 0.00 [-0.2655, 0.2726] (g/dL) であった。また、無作為化された集団及び FAS を対象とした、Hb 濃度のベースラインからの変化量に対する投与群、時点、Hb 濃度のベースライン値、投与群と時点の交互作用項を共変量とする MMRM に基づく解析では、Hb 濃度変化量の群間差 [95%信頼区間] は、無作為化された集団及び FAS においていずれも -0.03 [-0.27, 0.21] (g/dL) であった。

以上より、両試験において、いずれの補足的解析も PPS における結果と同様であり、本剤の有効性について大きな問題はないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

1.2 安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用量・用量について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の安全性、臨床的位置付け、効能・効果及び用法・用量に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した製造販売後の検討事項に関する機構の判断は支持された。機構は、本剤の医薬品リスク管理計画 (案) として表 32 に示す安全性検討事項を設定すること及び通常の医薬品安全性監視活動により安全性に関するシグナル検出を行うことが適切であると判断した。

表 32 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> • 脳梗塞 • 脳出血 • 肝機能障害、黄疸 • 血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症 • ショック、アナフィラキシー • 赤芽球癆 • 心筋梗塞、肺梗塞 • シヤント血栓・閉塞 	<ul style="list-style-type: none"> • 静脈血栓 • 心不全 • 固形がんの既往及び合併する患者における生存期間短縮、がん進行及び再発のリスク上昇、死亡率上昇 	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

2. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
4	32 及び	無菌ろ過	ろ過

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[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） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 20 µg を静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 0.33 µg/kg（最高 20 µg）を静脈内投与する。

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

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 15～60 µg を静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 15～60 µg を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120 µg を静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、週 1 回 5～60 µg を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10～120 µg を静脈内投与することができる。

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

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、2 週に 1 回 30 µg を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、2 週に 1 回 0.5 µg/kg（最高 30 µg）を皮下又は静脈内投与する。

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

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、2 週に 1 回 30～120 µg を皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 3] として、2 週に 1 回 10～60 µg を皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔ダルベポエチン アルファ後続3〕として、2週に1回30～120 µgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180 µgを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔ダルベポエチン アルファ後続3〕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。

[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。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration ratio	推定糸球体濾過量
ELISA	Enzyme linked immune sorbent assay	酵素免疫測定
EPC	End of production cell	エンド・プロダクション・セル
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Gal	Galactose	ガラクトース
GlcNAc	N-acetylglucosamine	N-アセチルグルコサミン
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
MCB	Master cell bank	マスター・セル・バンク
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MRT	Mean residence time	平均滞留時間
PD	Pharmacodynamics	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PO	Polyolefin	ポリオレフィン
PPCB	Post production cell bank	ポスト・プロダクション・セル・バンク
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析集団
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis	SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
V _{ss}	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
V _{Z/F}	Apparent volume of distribution during terminal phase	終末相における見かけの分布容積
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
韓国承認品	—	韓国で承認されているダルベポエチン アルファ製剤
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

国内承認品	—	本邦で承認されているダルベポエチン アルファ製剤（ネスプ）
ダルベポエチン アルファ	—	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）
ネスプ	—	ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ、同注射液 10 µg プラシリンジ、同注射液 15 µg プラシリンジ、同注射液 20 µg プラシリンジ、同注射液 30 µg プラシリンジ、同注射液 40 µg プラシリンジ、同注射液 60 µg プラシリンジ、同注射液 120 µg プラシリンジ及び同注射液 180 µg プラシリンジ
本剤	—	ダルベポエチン アルファ BS 注射液 5 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 10 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 15 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 20 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 30 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 40 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 60 µg プラシリンジ「MYL」、同注射液 120 µg プラシリンジ「MYL」及び同注射液 180 µg プラシリンジ「MYL」
本薬	—	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続○]