

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 5 µg シリンジ「JCR」、同注 10 µg シリンジ「JCR」、同注 15 µg シリンジ「JCR」、同注 20 µg シリンジ「JCR」、同注 30 µg シリンジ「JCR」、同注 40 µg シリンジ「JCR」、同注 60 µg シリンジ「JCR」、同注 120 µg シリンジ「JCR」、同注 180 µg シリンジ「JCR」
- [一 般 名] ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） [ダルベポエチン アルファ後続 1]
- [申 請 者] J C R ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 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 1] 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 1]（以下、ダルベポエチン アルファ後続 1）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 1 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 1 は、165 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 36,000）である。
- Darbepoetin Alfa [Darbepoetin Alfa Biosimilar 1] (Darbepoetin Alfa Biosimilar 1) 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 1 is produced in Chinese hamster ovary cells. Darbepoetin Alfa Biosimilar 1 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 36,000) consisting of 165 amino acid residues.

[構 造]

アミノ酸配列：

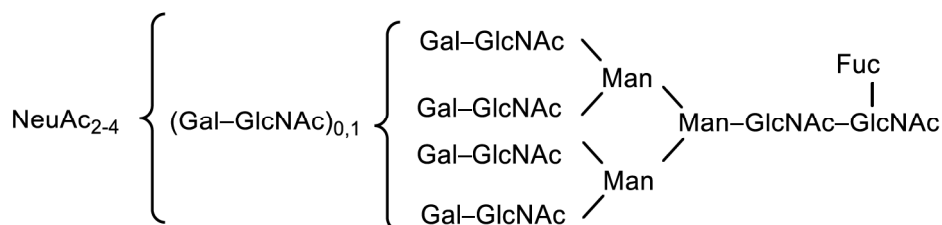
APPRLICDSR VLERYLLEAK EAENITTGCN ETCSLNENIT VPDTKVNFYA
WKRMEVGQQA VEVWQGLALL SEAVLRGQAL LVNSSQVNET LQLHVDKAVS
GLRSLTTLLR ALGAQKEAIS PPDAASAAPL RTITADTFRK LFRVYSNFLR
GKLKLYTGEA CRTGD

糖鎖結合：N24、N30、N38、N83、N88、S126

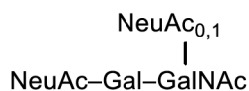
ジスルフィド結合：実線

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 36,000

[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、本品目はネスプ注射液 5 µg プラシリンジ他（以下、「ネスプ」）と同等／同質であることが示され、本品目はネスプ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 1〕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 1〕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 1〕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 1〕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 1〕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 1〕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 1〕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 1〕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 1〕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 1〕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 1〕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 6 月 27 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 5 μg シリンジ「JCR」、同注 10 μg シリンジ「JCR」、同注 15 μg シリンジ「JCR」、同注 20 μg シリンジ「JCR」、同注 30 μg シリンジ「JCR」、同注 40 μg シリンジ「JCR」、同注 60 μg シリンジ「JCR」、同注 120 μg シリンジ「JCR」、同注 180 μg シリンジ「JCR」
- [一 般 名] ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) [ダルベポエチン アルファ後続○]
- [申 請 者] J C R ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (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	8
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	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
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	9
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	10
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	24
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	24

[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）によって創製された、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（現協和発酵キリン株式会社）のダルベポエチン アルファ製剤であるネस्प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स्प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、申請者により創製され、ネस्प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、本剤が承認された国又は地域はなく、海外での承認申請予定もない。

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 及び CAL 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 は液体窒素の気相中で保管され、必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、種培養、拡大培養、生産培養、ハーベスト []、[]クロマトグラフィー、[]、[]クロマトグラフィー、[]クロマトグラフィー、[]クロマトグラフィー、濃縮 2、[]クロマトグラフィー、ウイルス除去ろ過及びろ過・分注・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。

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 CAL 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対して、バイオバーデン、マイコプラズマ否定試験、透過型電子顕微鏡観察及び *in vitro* 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、透過型電子顕微鏡観察を除く、培養終了後の未精製バルクに対するこれらの試験は、審査の過程で工程内管理試験として設定された。

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、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)			
	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				
クロマトグラフィー				
ウイルス除去過程				
総ウイルスクリアランス指数	≥ 14.78	≥ 20.27	≥ 20.78	≥ 13.47

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、B、C 及び申請製法とする）。臨床試験では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：及びの変更
- 製法 B から製法 C：、及びの変更
- 製法 C から申請製法：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、遊離スルフヒドリル基、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、吸光度
糖鎖構造	単糖組成、シアロ糖鎖プロファイル、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、骨髄赤芽球系前駆細胞への分化・増殖作用

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等に基づき、が目的物質関連物質とされた。また、不純物 A*（及び）及びが目的物質由来不純物とされた。目的物質由来不純物は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

1) 製法 ■まではを用いて製造された。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA、[REDACTED]、エンドトキシン、[REDACTED] 及び [REDACTED] 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、HCP 及びエンドトキシンは原薬の規格及び試験方法により管理される。

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（ペプチドマップ及びキャピラリーゾーン電気泳動）、糖鎖プロファイル、キャピラリーゾーン電気泳動（示性値）、pH、純度試験（[REDACTED]、[REDACTED] 及び HCP）、エンドトキシン、シアル酸含量、力価（*in vitro* 細胞増殖活性）及び定量法（紫外吸収法）が設定されている。

なお、審査の過程で、キャピラリーゾーン電気泳動の示性値管理が設定された（2.R.1 項参照）。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の安定性試験の概略

	製法	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	3	[REDACTED] ± [REDACTED] °C	[REDACTED] カ月*1	[REDACTED] 蓋付き [REDACTED]
	製法 [REDACTED]			[REDACTED] カ月*1	[REDACTED] 容器

*1：[REDACTED] カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、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。

以上より、原薬の有効期間は、[REDACTED] 蓋付き [REDACTED] 容器を用いて、遮光下、[REDACTED] ± [REDACTED] °C で保存するとき、[REDACTED] 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 及び 180 µg を含有する水性注射剤である。製剤には、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、グリシン、ポリソルベート 80 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、薬液調製、無菌ろ過、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程からなる。

重要工程は、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程とされている。

製剤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。

2.2.3 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は [REDACTED] の変更である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。臨床試験では、変更前製法及び申請製法の製剤が使用された。

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。

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（XXXXXXXXXX）、浸透圧比、pH、純度試験（XXXXXXXXXX）、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 vitro* 細胞増殖活性）及び定量法（XXXXXXXXXX）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、ブラケットティング法を適用することにより、10 µg、15 µg、20 µg、40 µg、60 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	原薬製法	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	製法 XXXXXXXXXX	3	5±3℃	24 カ月*2	ガラス製シリンジ 並びにクロロブチル ゴム製チップキャ ップ及びプラン ジャーストッパー
		30 µg					
		180 µg					
加速試験		5 µg			25±2℃/60±5%RH	6 カ月	
		30 µg					
		180 µg					
苛酷試験	温度	5 µg		1	40±2℃	3 カ月	
		180 µg					
	光安定性	5 µg			25±2℃、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		
		180 µg					

*1：XXXXXX 及び XXXXXX µg は申請製法、XXXXXX µg は XXXXXX で製造された製剤

*2：XXXXXX 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（温度）では、XXXXXX の XXXXXX、XXXXXX における XXXXXX の XXXXXX、XXXXXX における XXXXXX 及び XXXXXX における不純物 A* の XXXXXX が認められた。

苛酷試験（光安定性）の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、5 µg、10 µg、15 µg、20 µg、30 µg、40 µg、60 µg、120 µg 及び 180 µg 製剤の有効期間は、一次容器としてガラス製シリンジ並びにクロロブチルゴム製チップキャップ及びプランジャーストッパーを用いて、ピロー包装したものを、紙箱で遮光下、2～8℃で保存するとき、いずれも 24 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

原薬について、表 2 に示す評価項目（アミノ酸組成、三次構造、吸光度及び骨髓赤芽球系前駆細胞への分化・増殖作用を除く）により、先行バイオ医薬品（国内承認品）との品質特性の同等性／同質性評価が実施された。実施されたすべての評価項目において両剤で同様の結果であった。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性には類似性が認められ、また、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。

*新薬承認情報提供時に置き換えた

2.R.1 生物活性の管理について

本剤の規格及び試験方法における生物活性は *in vitro* 細胞増殖活性により管理されている。しかしながら、ESA では糖鎖が EPO 受容体との結合活性と血中薬物動態の双方に影響し、結合強度と血中持続時間のバランスにより *in vitro* 活性と *in vivo* 活性が相関しないことが知られていることから、機構は、*in vitro* 細胞増殖活性に加え、血中薬物動態に影響するシアロ糖鎖を適切に管理する必要があると考えた。糖鎖の管理の一環として、原薬の確認試験に設定されていたキャピラリーゾーン電気泳動について、各ピークの比率を示性値として規格に設定するように申請者に求め、申請者が適切に対応したことから、機構はこれを了承した。

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（国内承認品）の薬理作用の比較試験として以下の試験が実施され、類似性が確認されている。

- *In vitro* 試験：ヒト EPO 受容体結合親和性、*in vitro* 細胞増殖活性、骨髓赤芽球系前駆細胞への分化・増殖促進作用
- *In vivo* 試験：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、正常ラットに対する単回皮下投与時の赤血球造血作用、腎性貧血ラットにおける間歇静脈内投与時の貧血改善効果

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（国内承認品）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。

ラットの血漿中ダルベポエチン アルファ濃度は、ELISA（定量下限：62.5 pg/mL）により測定された。

4.1 単回投与（CTD 4.2.2.2.1）

雄性ラットに、本剤又は先行バイオ医薬品 1 µg/kg を単回静脈内及び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。

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	例数	C ₀ (ng/mL)	AUC _{0-72 h} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)
本剤	8	31.4±1.9	243±31	13.5±0.8	12.1±0.4	4.11±0.50	54.9±7.3
先行バイオ医薬品	8	30.0±3.4	202±16	13.0±0.6	11.8±0.7	4.90±0.38	62.9±5.0

平均値±標準偏差

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	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-72 h} (ng·h/mL)	F (%)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (mL/h/kg)
本剤	8	2.33±0.47	15.0±5.6	88±17	37±7	12.9±1.3	23.6±0.9	11.3±2.1
先行バイオ医薬品	7	2.04±0.47	12.0±0.0	70±17	36±8	13.6±1.9	23.4±1.3	14.4±3.8

平均値±標準偏差

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 に明確な差異はないと判断した。

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、本剤を用いた反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。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）。本剤投与群において認められた毒性所見は、先行バイオ医薬品で報告されている毒性プロファイルと類似していた。

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 ($\mu\text{g/kg/回}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g/kg/回}$)	CTD
雌雄 SD ラット	静脈内投与	4 週間 (3 回/週) 回復期間 4 週間	本剤	0、1、10、 40	本剤投与群において、薬理作用（赤血球造血作用）の過剰発現による二次的变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*

*：本試験の血清中抗薬物抗体測定（4.2.3.7.7.1）が実施された結果、すべての動物において抗薬物抗体は陰性であった。

5.2 局所刺激性試験

ラットを用いた反復静脈内投与毒性試験（表 7）における投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的評価に基づき局所刺激性が評価され、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

また、ウサギを用いた単回皮下投与による局所刺激性試験（表 8）が実施され、局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。

表 8 ウサギを用いた局所刺激性試験

試験系	投与経路	被験物質	用量* ($\mu\text{g/site}$)	主な所見	CTD
雄性 New Zealand White ウサギ	皮下投与	本剤	0、500	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。	4.2.3.6.1

*：本剤は 500 $\mu\text{g/mL}$ 濃度の製剤を投与。また、本試験では陽性対照群として 0.425 w/v% 酢酸を投与する群も設定された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び先行バイオ医薬品の毒性に関する情報を踏まえ、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）。