

図 6 本剤及び先行バイオ医薬品投与時の基準 Hb 濃度の維持割合 (JR-131-301 試験、FAS)

表 23 図 5 及び 6 における解析対象例数

時点 (週)	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
本剤	111	111	111	111	111	108	106	105	99	99	96	94	91	87	86
先行バイオ医薬品	111	112	110	112	111	111	110	107	105	101	100	98	92	87	87

また、JR-131-302 試験について、FAS における Hb 濃度の推移は図 7 (解析対象例数は表 24) のとおりであり、11.0 g/dL 前後で安定して推移した。各評価時点における目標 Hb 濃度 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) 維持割合は、86.6~93.6%で推移した (図 8 (解析対象例数は表 24) )。

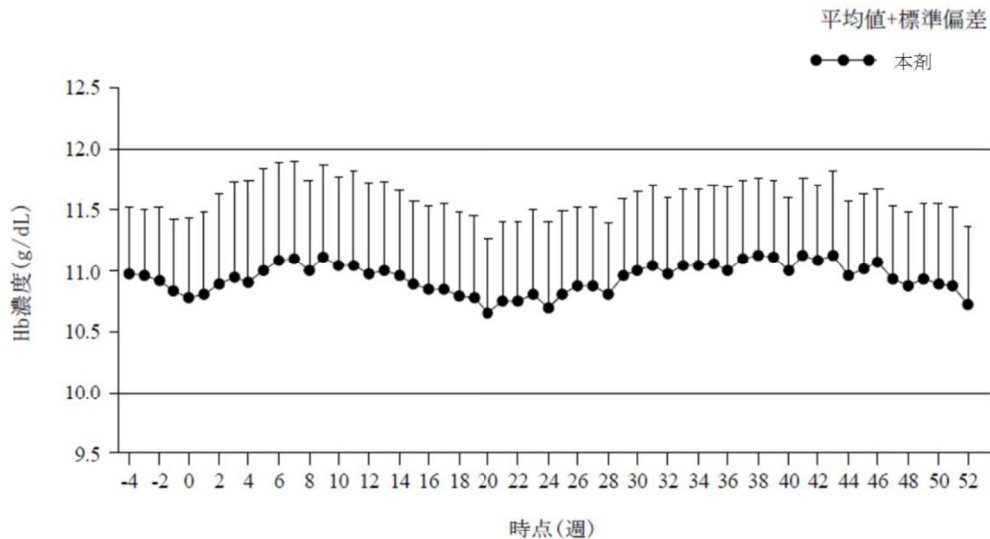


図 7 本剤投与時の Hb 濃度推移 (JR-131-302 試験、FAS)

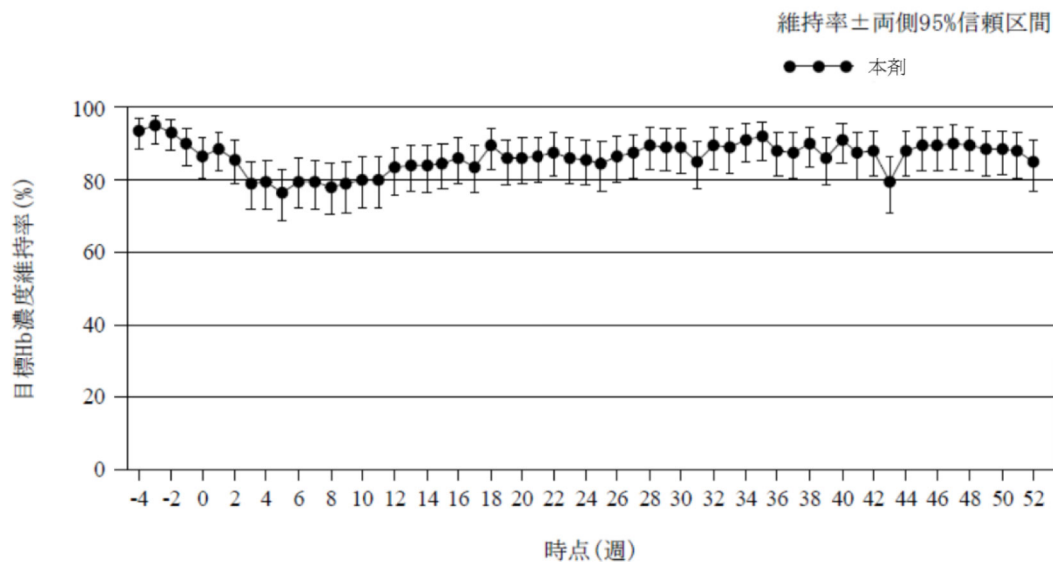


図8 本剤投与時の目標 Hb 濃度の維持割合 (JR-131-302 試験、FAS)

表 24 図 7 及び 8 における解析対象例数

時点 (週)	-4	0	4	8	12	16	20	24	28	30	32	36	40	44	48	52
本剤	157	157	151	145	139	136	131	131	126	127	127	125	115	118	115	113

また、各評価時点における週あたりの投与量について、1、12、28 及び 52 週時点の投与量はそれぞれ  $21.8 \pm 16.9$ 、 $20.5 \pm 19.0$ 、 $22.8 \pm 20.3$  及び  $18.4 \pm 13.5 \mu\text{g}$  であり、 $17.6 \sim 23.3 \mu\text{g}$  の範囲で推移した。180  $\mu\text{g}$  を投与されていた 1 例が 42 週時投与後に中止したことで 52 週時点の平均投与量が低下したものの、全体としては試験期間を通じて安定して推移した。

機構は、JR-131-301 試験において、無作為化後の観察期に、選択除外基準等に抵触した症例が多数 FAS から除外されたことは、群間の比較可能性を低下させた可能性があると考え。しかしながら、FAS における群間の患者背景を確認し、結果として明確な不均衡は認められなかったことから、FAS に基づき有効性を評価することは可能と判断した。その上で、主要評価項目である FAS における Hb 濃度変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定した同等性許容域である  $-0.5 \sim 0.5 \text{ g/dL}$  の範囲内であり、副次評価項目の結果についても主要評価項目の結果を支持する結果であったことから、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考える。また、JR-131-302 試験における有効性評価項目の結果は、長期投与における本剤の有効性を支持する結果であると判断した。

### 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。

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした JR-131-301 試験及び JR-131-302 試験における有害事象の概要は表 25 のとおりであった。JR-131-301 試験において認められた有害事象に本剤群と先行バイオ医薬品群との間で特段の差異は認められなかった。先行バイオ医薬品群と比較して本剤群で発現率が 5% 以上高かった有害事象は処置による低血圧（本剤群 6.9%、先行バイオ医薬品群 1.7%）であったが、いずれも因果関係が否定されている。両試験において、本剤との因果関係が否定できない死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 25 有害事象の発現状況（JR-131-301 試験及び JR-131-302 試験、安全性解析対象集団）

	JR-131-301 試験 (24 週)		JR-131-302 試験 (52 週)
	本剤群 (116 例)	先行バイオ医薬品群 (115 例)	本剤群 (159 例)
全有害事象	96 (82.8)	100 (87.0)	147 (92.5)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2 (1.7)	1 (0.9)	4 (2.5)
死亡	1 (0.9)	0	3 (1.9)
重篤な有害事象	15 (12.9)	12 (10.4)	36 (22.6)
投与中止に至った有害事象	3 (2.6)	1 (0.9)	9 (5.7)

MedDRA/J ver.19.1

例数 (%)

さらに、JR-131-301 試験における発現時期別の有害事象の発現状況（表 26）について、いずれの時期においても本剤群と先行バイオ医薬品群との間で明確な差異は認められなかった。

表 26 JR-131-301 試験における有害事象の時期別発現状況

	0～4 週		0～12 週		12～24 週		24 週～	
	本剤群 (116 例)	先行バイオ医薬品群 (115 例)	本剤群 (116 例)	先行バイオ医薬品群 (115 例)	本剤群 (99 例)	先行バイオ医薬品群 (106 例)	本剤群 (85 例)	先行バイオ医薬品群 (86 例)
全有害事象	38 (32.8)	53 (46.1)	80 (69.0)	81 (70.4)	71 (71.7)	76 (71.7)	4 (4.7)	2 (2.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0	0	0	2 (2.0)	1 (0.9)	0	0
死亡	0	0	0	0	1 (1.0)	0	0	0
重篤な有害事象	2 (1.7)	2 (1.7)	6 (5.2)	4 (3.5)	10 (10.1)	8 (7.5)	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (0.9)	0	1 (0.9)	1 (0.9)	2 (2.0)	0	0	0

MedDRA/J ver.19.1

例数 (%)

JR-131-302 試験における発現時期別の有害事象の発現状況（表 27）についても、長期投与においても特定の時期に有害事象の発現率が高くなる傾向は認められなかった。

表 27 JR-131-302 試験における有害事象の時期別発現状況

	0～4 週 (159 例)	0～12 週 (159 例)	12～24 週 (140 例)	24～36 週 (132 例)	36～48 週 (125 例)	48 週～ (115 例)
全有害事象	59 (37.1)	113 (71.1)	106 (75.7)	99 (75.0)	98 (78.4)	59 (51.3)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	0	0	2 (1.4)	0	1 (0.8)	1 (0.9)
死亡	1 (0.6)	1 (0.6)	0	1 (0.8)	1 (0.8)	0
重篤な有害事象	4 (2.5)	8 (5.0)	14 (10.0)	9 (6.8)	5 (4.0)	2 (1.7)
投与中止に至った有害事象	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.7)	2 (1.5)	3 (2.4)	0

MedDRA/J ver.19.1  
例数 (%)

機構は、JR-131-301 試験において、本剤群と先行バイオ医薬品群との間で安全性プロファイルに特段の差異は認められていないことを確認した。また、JR-131-302 試験において、52 週間の長期投与における本剤の安全性について特段の問題がないことを確認した。

### 7.R.3.2 本剤の皮下投与時の安全性について

申請者は、本剤の皮下投与時の安全性について以下のように説明している。

非臨床試験では、単回皮下投与局所刺激性試験の結果、本剤投与に起因する局所刺激性を示唆する所見は認められなかった。臨床試験では、日本人健康成人男性を対象とした JR-131-102 試験において、5、30 及び 180 µg 製剤の皮下投与時の安全性を検討した結果、先行バイオ医薬品と本剤の安全性に明確な差異は認められず、皮膚障害及び局所刺激に関連した有害事象は認められなかった。本剤では、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者を対象とした臨床試験は実施していないが、本剤の薬理作用は投与経路及び対象患者が異なっても同様であり、先行バイオ医薬品では有効性及び安全性プロファイルに投与経路及び対象患者の違いによる差異は認められていない（腎と透析 2010; 68: 931-45、Clin Exp Nephrol 2011; 15: 884-92）。以上より、本剤の皮下投与時の安全性について特段の懸念はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.3.3 免疫原性について

機構は、JR-131-101 試験、JR-131-102 試験、JR-131-301 試験及び JR-131-302 試験において、抗薬物抗体の発現は認められず、赤芽球瘍の発現も認められていないことを確認した。

### 7.R.4 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することができると考え、「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.5 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。

本剤の小児の腎性貧血患者への投与経験はないものの、以下の理由から、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を実施する必要はないと考える。ただし、通常の医薬品安全性監視活動において、小児患者を含む本剤が投与された患者の安全性に係る情報について収集し、定期的に評価する予定である。

- 本剤の成人の腎性貧血患者を対象とした臨床試験において、本剤と先行バイオ医薬品の安全性プロファイルに差異は認められていないこと。
- 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。
- 先行バイオ医薬品において、成人患者に対する使用時と同様に、血中 Hb 濃度に注意しながら適切に用量を調整することで、小児患者においても許容可能な安全性プロファイルが得られていること。

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 5.3.5.1.1、CTD5.3.5.2.1）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स्प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 20 日

### 申請品目

- [販 売 名] ダルベポエチン アルファ BS 注 5  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」、同注 10  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」、同注 15  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」、同注 20  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」、同注 30  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」、同注 40  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」、同注 60  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」、同注 120  $\mu\text{g}$  シリンジ「JCR」、同注 180  $\mu\text{g}$  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] <sup>6)</sup>
- [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

### [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、安全性、臨床的位置づけ、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した本剤の有効性の同等性、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。

### 1.2 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 28 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。

<sup>6)</sup> 令和元年 8 月 5 日付け薬生薬審発 0805 第 2 号「医薬品の一般的名称について」により一般名が定められた。

表 28 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"> <li>脳梗塞</li> <li>脳出血</li> <li>肝機能障害、黄疸</li> <li>血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>赤芽球癆</li> <li>心筋梗塞、肺梗塞</li> <li>シャント血栓・閉塞</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>静脈血栓</li> <li>心不全</li> <li>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</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

## 2. 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・効果]

腎性貧血

### [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 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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
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
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	医薬品の製造のために <i>in vitro</i> 細胞齢の上限にまで培養された細胞
C <sub>0</sub>	Initial concentration	初期濃度
CL	Clearance	クリアランス
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高濃度
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
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
F	Bioavailability	生物学的利用率
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IIb	IIemoglobin	ヘモグロビン
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
HD	Hemodialysis	血液透析
HDF	Hemodiafiltration	血液濾過透析
IU	International unit	国際単位
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
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
t <sub>1/2</sub>	Elimination half life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
V <sub>ss</sub>	Volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積
エポエチン アルファ	—	エポエチン アルファ (遺伝子組換え) 製剤
エポエチン ベータ	—	エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 製剤
エポエチン カップ	—	エポエチン カップ (遺伝子組換え) [エポエチンアルファ後続1] 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 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」
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○]