

(新聞発表用)

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|-------------|---|------------------------------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|------------------------------|------------|--------------------------------|------------|---------------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|
| 1 | 販 売 名 | ネスブ注射液 10 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 30 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ ネスブ注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ ネスブ注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ ネスブ注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 | 一 般 名 | ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 3 | 申 請 者 名 | 協和発酵キリン株式会社 | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 4 | 成 分・含 量 | <p>1 シリンジ (1 mL<10 μg、15 μg、20 μg、30 μg 及び 40 μg 製剤>、0.6 mL<60 μg 及び 120 μg 製剤>又は 0.9 mL<180 μg 製剤>) 中にダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) を下表のとおり含有する。</p> <table border="1" data-bbox="488 887 1249 1178"> <tr> <td>ネスブ注射液 10μg/1mL プラシリンジ</td> <td>10 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 15μg/1mL プラシリンジ</td> <td>15 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 20μg/1mL プラシリンジ</td> <td>20 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 30μg/1mL プラシリンジ</td> <td>30 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 40μg/1mL プラシリンジ</td> <td>40 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 60μg/0.6mL プラシリンジ</td> <td>60 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 120μg/0.6mL プラシリンジ</td> <td>120 μg</td> </tr> <tr> <td>ネスブ注射液 180μg/0.9mL プラシリンジ</td> <td>180 μg</td> </tr> </table> | ネスブ注射液 10 μ g/1mL プラシリンジ | 10 μ g | ネスブ注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ | 15 μ g | ネスブ注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ | 20 μ g | ネスブ注射液 30 μ g/1mL プラシリンジ | 30 μ g | ネスブ注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ | 40 μ g | ネスブ注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ | 60 μ g | ネスブ注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ | 120 μ g | ネスブ注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ | 180 μ g |
| ネスブ注射液 10 μ g/1mL プラシリンジ | 10 μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ネスブ注射液 15 μ g/1mL プラシリンジ | 15 μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ネスブ注射液 20 μ g/1mL プラシリンジ | 20 μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ネスブ注射液 30 μ g/1mL プラシリンジ | 30 μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ネスブ注射液 40 μ g/1mL プラシリンジ | 40 μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ネスブ注射液 60 μ g/0.6mL プラシリンジ | 60 μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ネスブ注射液 120 μ g/0.6mL プラシリンジ | 120 μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ネスブ注射液 180 μ g/0.9mL プラシリンジ | 180 μ g | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 5 | 用 法・用 量 | <p><血液透析患者></p> <p>・初回用量 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。</p> <p>・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 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。</p> <p>・維持用量 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。</p> <p>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。</p> <p><腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者></p> <p>・初回用量 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。</p> <p>・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</p> | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | |
|---|-------|--|
| | | <p>ータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量</p> <p>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。</p> <p>・維持用量</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>（下線部は今回追加・変更）</p> |
| 6 | 効能・効果 | <p>腎性貧血</p> <p>（下線部は今回追加・変更）</p> |
| 7 | 備考 | <p>本剤は、ヒトエリスロポエチンの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箇所のN-結合型糖鎖付加部位を導入した新規遺伝子組換え糖タンパク質製剤であり、エリスロポエチン受容体を介した造血作用を持続的に発揮する。今回、既承認「ネスブ静注用10µg/1mL プラシリンジ」他と同一処方の製剤*について、皮下又は静脈内投与による保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者における腎性貧血に対する効能・効果の追加、また、透析施行中の腎性貧血に対する静脈内投与による初期投与の用法・用量の追加を行った。</p> <p>*：「ネスブ注射液 180µg/0.9mL プラシリンジ」は追加剤型</p> <p>別紙：添付文書（案）</p> |

別紙 添付文書（案）

| |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 873999 |

| |
|----------------------|
| 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 |

| |
|--|
| <p align="center">持続型赤血球造血刺激因子製剤</p> <p>生物由来製品 薬業 処方せん医薬品：注意（医師等の処方せんにより使用すること）</p> |
|--|

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 2001年5月 |

ネスプ®注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ
ネスプ®注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ
ネスプ®注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ
ネスプ®注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ
ネスプ®注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ
ネスプ®注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ
ネスプ®注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ
ネスプ®注射液 180 µg/0.9 mL 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シリンジ中に、それぞれ下記の成分を含有する。

| 販売名 | 成分名・分量 | | | | 容量(シリンジ中) | pH | 浸透圧比 (生理食塩液対比) | 性状 |
|-----------------------------|-----------------------------|--------|----------------|----------|-----------|---------|-------------------|---------------|
| | 有効成分 | 添加物 | | | | | | |
| ネスプ注射液 10 µg/1 mL プラシリンジ | ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) | 10 µg | ポリソルベート 80 | 0.05 mg | 1 mL | 6.0-6.4 | 約 1 (生理食塩液対比) | 本品は無色透明の液である。 |
| ネスプ注射液 15 µg/1 mL プラシリンジ | | 15 µg | L-メチオニン | 0.149 mg | | | | |
| ネスプ注射液 20 µg/1 mL プラシリンジ | | 20 µg | リン酸二水素ナトリウム | 2.39 mg | | | | |
| ネスプ注射液 30 µg/1 mL プラシリンジ | | 30 µg | 等張化剤 pH 調節剤 | | | | | |
| ネスプ注射液 40 µg/1 mL プラシリンジ | | 40 µg | | | | | | |
| ネスプ注射液 60 µg/0.6 mL プラシリンジ | | 60 µg | ポリソルベート 80 | 0.03 mg | 0.6 mL | | | |
| | | | L-メチオニン | 0.089 mg | | | | |
| | | | リン酸二水素ナトリウム | 1.43 mg | | | | |
| ネスプ注射液 120 µg/0.6 mL プラシリンジ | | 120 µg | 等張化剤 pH 調節剤 | | 0.9 mL | | | |
| | | | ポリソルベート 80 | 0.045 mg | | | | |
| | | | L-メチオニン | 0.134 mg | | | | |
| ネスプ注射液 180 µg/0.9 mL プラシリンジ | | 180 µg | リン酸二水素ナトリウム | 2.15 mg | | | | |

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

【用法及び用量】

<血液透析患者>

・初回用量

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。

・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
 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

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。

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

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。

・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

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。

・維持用量

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。

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

<用法及び用量に関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。

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。

- (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 | 本剤投与量 |
|---------------------------------|-------|
| 3,000 IU以下 | 15 µg |
| 4,500 IU | 20 µg |
| 6,000 IU | 30 µg |
| 9,000 IU | 40 µg |
| 12,000 IU | 60 µg |

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。

静脈内投与時の投与量調整表（血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者）

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

皮下投与時の投与量調整表（腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者）

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

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。

【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）

- 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〕
- 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〕
- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10 g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満を日安とし、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%）未満を日安とする。
- 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。
- 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。
- 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、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%超を日安とする）があらわれないように十分注意すること。
 - 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者に

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¹⁾。

- 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²⁾。
- 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に設定して本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を下回った場合に本剤を投与）を比較したところ、本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³⁾。
- (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ため、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。

3. 副作用

延べ1462例中471例（32.2%）に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇248例（17.0%）、シャント血栓・閉塞44例（3.0%）、頭痛28例（1.9%）、倦怠感20例（1.4%）であった。〔ネスブ注射液承認時〕

(1) 重大な副作用

- 1) 脳梗塞（0.9%） 脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 2) 脳出血（0.1%） 脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸（0.1%） ALT（GPT）、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) 高血圧性脳症（頻度不明） 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 5) ショック、アナフィラキシー様症状（頻度不明） ショック、アナフィラキシー様症状（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

*頻度不明

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

4. 高齢者への投与

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

することが多い]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、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⁽¹⁾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^(4), 5)。
 - (2) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者⁽¹⁾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拴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⁽⁶⁾。
 - (3) 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⁽¹⁾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⁽⁷⁾。
- 注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

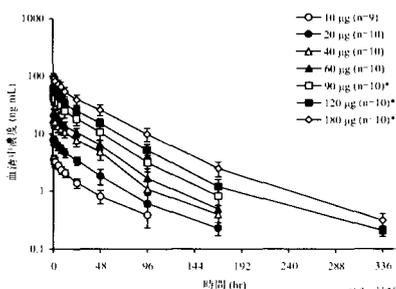
【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

1) 静脈内投与^(8), 9)

血液透析患者に本剤10~180 µg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。



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)

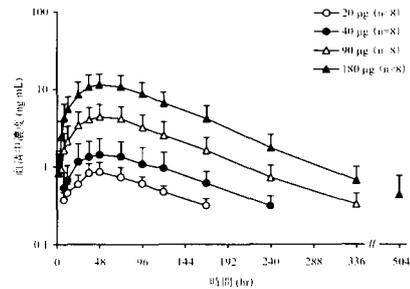
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

| 投与量 (µg) | 被験者数 | t _{1/2} (hr) | AUC (ng·hr/mL) | Cl (mL/hr) | V _d (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⁽¹⁰⁾

保存期慢性腎臓病患者に本剤20~180 µg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 (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 | 1.524 ± 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

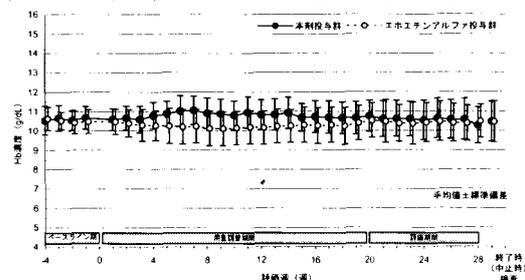
(2) 反復投与^(9), 11)

血液透析患者に本剤10~60 µg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10~180 µg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15~180 µg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。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験(血液透析患者)⁽¹²⁾

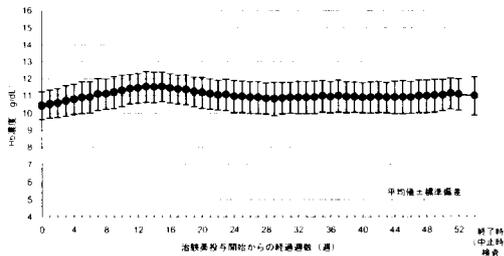
血液透析患者121例(本剤61例、エポエチンアルファ60例)を対象に、本剤又はエポエチンアルファを28週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週1回投与はエポエチンアルファの週2回~3回投与と同等の効果を有することが示された。



血液透析患者を対象とした二重盲検比較試験におけるヘモグロビン濃度の推移

2. 長期投与試験（血液透析患者）¹³⁾

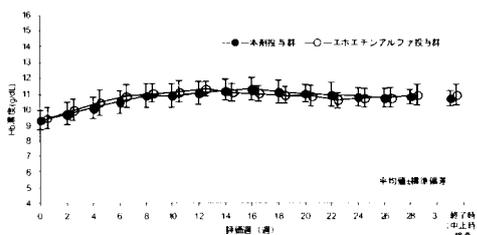
血液透析患者513例を対象として、本剤を週1回～2週に1回10～120 µgの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0 g/dL前後を推移した。



血液透析患者を対象とした長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移

3. 同等性試験（保存期慢性腎臓病患者）¹⁴⁾

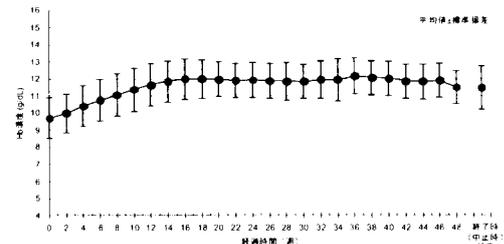
保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例（本剤及びエポエチンアルファ各50例）を対象に、本剤又はエポエチンアルファを26～28週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の2週1回皮下投与はエポエチンアルファの週1回皮下投与と同等の効果を有することが示された。



保存期慢性腎臓病患者を対象とした同等性試験におけるヘモグロビン濃度の推移

4. 長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者）¹⁵⁾

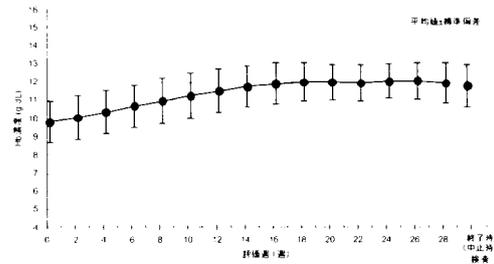
保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回46～48週間皮下投与した。投与量は、60、90、120又は180 µgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0 g/dLで推移した。



保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移

5. 一般臨床試験（腹膜透析患者）¹⁶⁾

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180 µg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12.0 g/dLで推移した。



腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験におけるヘモグロビン濃度の推移

【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^{17)、18)、19)}。

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、ヒト骨髓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（C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅；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. ブ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。

【包装】

| | | |
|---------------------|--------|------------------|
| ネスブ注射液10 µg/1 mL | ブラシリンジ | 10シリンジ |
| ネスブ注射液15 µg/1 mL | ブラシリンジ | 10シリンジ |
| ネスブ注射液20 µg/1 mL | ブラシリンジ | 10シリンジ |
| ネスブ注射液30 µg/1 mL | ブラシリンジ | 1シリンジ、 10シリンジ |
| ネスブ注射液40 µg/1 mL | ブラシリンジ | 10シリンジ |
| ネスブ注射液60 µg/0.6 mL | ブラシリンジ | 1シリンジ |
| ネスブ注射液120 µg/0.6 mL | ブラシリンジ | 1シリンジ |
| ネスブ注射液180 µg/0.9 mL | ブラシリンジ | 1シリンジ |