

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「三和」、同注 10 µg シリンジ「三和」、同注 15 µg シリンジ「三和」、同注 20 µg シリンジ「三和」、同注 30 µg シリンジ「三和」、同注 40 µg シリンジ「三和」、同注 60 µg シリンジ「三和」、同注 120 µg シリンジ「三和」、同注 180 µg シリンジ「三和」
- [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 2]
- [申 請 者] 株式会社三和化学研究所
- [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 2] 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 2]（以下、ダルベポエチン アルファ後続 2）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 2 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 2 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 2] (Darbepoetin Alfa Biosimilar 2) 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 2 is produced in Chinese hamster ovary cells. Darbepoetin Alfa Biosimilar 2 is a glycoprotein (molecular weight: ca. 37,000) consisting of 165 amino acid residues.

[構造]

アミノ酸配列：

```

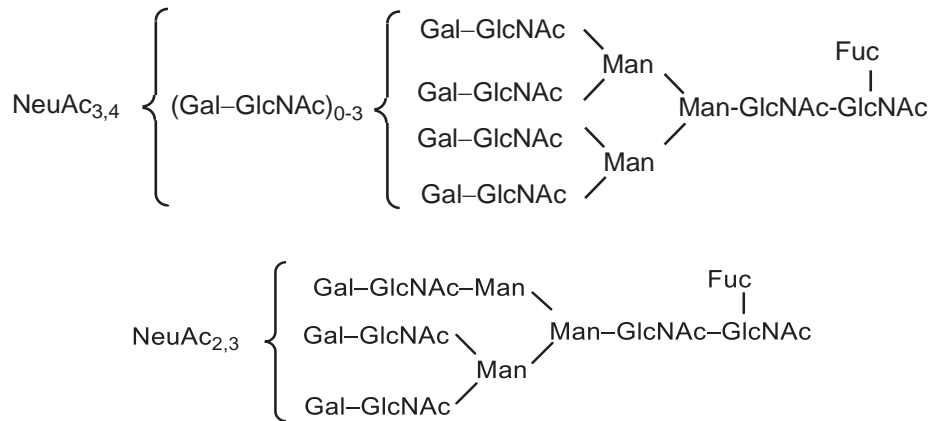
APPRLICDSR VLERYLLEAK EAENITTGCN ETCSLNENIT VPDTKVNFYA
WKRMEVGQQA VEVWQGLALL SEAVLRGQAL LVNSSQVNET LQLHVDKAVS
GLRSLTLLR ALGAQKEAIS PPDAASAAPL RTITADTFRK LFRVYSNFLR
GKCLKLYTGEA CRTGD
    
```

糖鎖結合：N24、N30、N38、N83、N88、S126

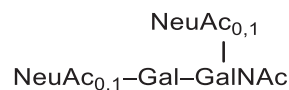
ジスルフィド結合：実線

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、本品目はネスプ注射液 5 μ g 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 2] として、週 1 回 20 μ g 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 2] として、週 1 回 0.33 μ g/kg（最高 20 μ g）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 2] として、週 1 回 15～60 μ g 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 2] として、週 1 回 15～60 μ g 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 μ g 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 2] として、週 1 回 5～60 μ g 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 μ g 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 μ g 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 2] として、2 週に 1 回 30 μ g 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 2] として、2 週に 1 回 0.5 μ g/kg（最高 30 μ g）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2〕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2〕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2〕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2〕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 プラシリンジ「三和」、同注 10 µg プラシリンジ「三和」、同注 15 µg プラシリンジ「三和」、同注 20 µg プラシリンジ「三和」、同注 30 µg プラシリンジ「三和」、同注 40 µg プラシリンジ「三和」、同注 60 µg プラシリンジ「三和」、同注 120 µg プラシリンジ「三和」、同注 180 µg プラシリンジ「三和」
- [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] 株式会社三和化学研究所
- [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

[申請時の効能又は効果]

腎性貧血

[申請時の用法及び用量]

<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○] 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等に関する資料等	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	10
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	10
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	12
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等に関する資料等

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、DONG-A Pharm Co., Ltd（現 DONG-A ST Co., Ltd）（韓国）により創製され、本邦では申請者によりネस्पのバイオ後続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。

本剤の販売名は、ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg プラシリンジ「三和」他として申請されたが、ダルベポエチン アルファ BS 注 5 µg シリンジ「三和」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 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、濃縮・緩衝液置換 (1)、
クロマトグラフィー、ウイルス不活化、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・緩衝液置換 (2)、
ろ過及び充填・表示・保管・試験工程からなる。

重要工程は、生産培養、クロマトグラフィー、ウイルス不活化及び
ろ過工程とされている。

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 PPCB 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、マイコプラズマ否定試験、無菌試験、透過型電子顕微鏡観察、マウス微小ウイルス試験及び *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	*1	*1		
ウイルス不活化				
クロマトグラフィー	*2	*2	*2	*2
ウイルス除去ろ過				
総ウイルスクリアランス指数	≥10.77	≥10.33	≥11.17	≥8.30

*1 :
*2 :

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 及び申請製法とする)。なお、臨床試験には、製法 B、製法 D 及び申請製法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 : 、 、 の変更等
- 製法 C から製法 D : 、 及び の変更
- 製法 D から申請製法 : 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、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、シアル酸含量、糖鎖欠損体、N-結合型糖鎖結合部位、N-結合型糖鎖プロファイル、O-結合型糖鎖結合部位、O-結合型糖鎖プロファイル
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等に基づき、[]が目的物質関連物質とされた。また、高分子量体、切断体、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*、不純物C*及び不純物D*は原薬の規格及び試験方法により、高分子量体は原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

HCP、宿主細胞由来 DNA 及びエンドトキシン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 は原薬の規格及び試験方法により、エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により、それぞれ管理される。

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、SDS-PAGE 及びウェスタンブロット（[]）並びにキャピラリーゾーン電気泳動）、糖鎖プロファイル、シアル酸含量、pH、純度試験（SEC、RPC 及び HCP）、エンドトキシン、微生物限度、生物活性（*in vitro* 細胞増殖活性）及び定量法（紫外可視吸光度測定法）が設定されている。なお、キャピラリーゾーン電気泳動の示性値管理及び純度試験（RPC）は、審査の過程で追加された（2.R.1 参照）。

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

	ロット数*1	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	4	[] ± °C	[] カ月*2	[] 蓋付き [] ボトル
加速試験		[] ± °C	[] カ月	
苛酷試験	1	[] ± °C/75 ± 5%RH	[] カ月	

*1：申請製法で製造された原薬

*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の明確な変化は認められなかった。

苛酷試験では、[] 及び [] における高分子量体の増加、[] の [] 及び生物活性（*in vitro* 細胞増殖活性）の低下が認められた。

以上より、原薬の有効期間は、[] [] 蓋付き [] [] ボトルを用いて、[] ± °C で保存するとき、[] 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、塩化ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム一水和物、[]、L-メチオニン、L-アルギニン塩酸塩、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、受入試験、添加剤の溶解、混合、無菌ろ過、充填・打栓、組立て・表示・包装及び保管・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いて、████及び████の変更が行われた（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法（旧処方製剤）及び申請製法とする）。PKの主要な試験であるDA0003試験及びDA0004試験並びに第Ⅲ相臨床試験であるDA1001試験及びDA1002試験では、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／同質性評価及び生物学的同等性試験（DA0005試験）が実施され、████の変更が本剤の品質及びPKに影響を及ぼさないことが確認されている（7参照）。

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（████及び████、████、████████████）、pH、純度試験（████）、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（████）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製剤の長期保存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	申請製法	3	5±3°C	24 カ月*2	COP 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ストッパー
	10 µg		1			
	15 µg					
	20 µg		3			
	30 µg					
	40 µg		1			
	60 µg					
	120 µg					
	180 µg		3			
加速試験	5 µg	申請製法	3	25±2°C/60±5%RH	6 カ月	COP 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ストッパー
	30 µg					
	180 µg					
苛酷試験	5 µg	製法 C	1	40±2°C/75±5%RH	4 週	COP 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ストッパー
	10 µg					
	15 µg					
	20 µg					
	30 µg					
	60 µg					
	120 µg					
	■ µg*3					
光安定性	5 µg	申請製法		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		COP 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ストッパー
	30 µg					
	180 µg					

*1：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

*3：申請されていない製剤規格

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。

加速試験では、■ の増加傾向が認められた。

苛酷試験では、加速試験で認められた品質の変化に加えて、■ における ■ の ■ 及び ■ の ■ 並びに生物活性の低下が認められた。

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、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 COP 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ストッパーを用いて、ブ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、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

原薬及び製剤について、表 2 に示す評価項目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。比較試験の結果、N-結合型糖鎖及び O-結合型糖鎖のプロファイル、分子量分布並びに電荷不均一性に差異が認められたが（2.R.1 参照）、その他の評価項目は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、原薬及び製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

また、本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の比較において、N-結合型糖鎖及びO-結合型糖鎖のプロファイルの差異並びに当該差異に起因すると考えられる分子量分布及び電荷不均一性の差異が認められた(2.3 参照)。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、臨床における評価を踏まえて考察し、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 生物活性の管理について

本剤の規格及び試験方法において、生物活性は *in vitro* 細胞増殖活性により管理されている。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するため、*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、生物活性の管理としては、*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。申請時の原薬の規格では、シアロ糖鎖のプロファイルを反映する電荷不均一性は、確認試験(キャピラリーゾーン電気泳動)におけるプロファイルの確認として設定されており、各ピークの比率に関する規格は設定されていなかった。そのため、示性値として、キャピラリーゾーン電気泳動における各ピークの存在比に係る規格値を設定することが必要であると判断し、臨床試験に使用したロットの成績や製造実績を踏まえて適切な規格を設定するよう求めた。

また、本剤では特性解析として実施された RPC において糖鎖欠損体がほとんど検出されなかったことを理由に、RPC が原薬の規格に設定されていなかった。しかしながら、実施された RPC 法はピークの分離能が高いとはいえ、適切な評価が行われたとはいいがたいと判断し、試験法を改良した上で評価するとともに、品質の恒常性確保の観点から、糖鎖欠損体を適切に管理可能な試験法を規格及び試験方法の純度試験として設定するよう求めた。

申請者は、原薬の規格及び試験方法に、キャピラリーゾーン電気泳動における各ピークの比率を示性値として設定し管理する、また、新たに純度試験として N-結合型糖鎖欠損体及び O-結合型糖鎖欠損体を管理可能な RPC 法を設定すると回答し、それぞれ規格設定に関する資料を提出した。機構は適切に対応されたことを確認し、これを了承した。

2.R.2 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品質特性における同等性/同質性について、以下のとおり説明している。

本剤と先行バイオ医薬品の品質特性の検討において、以下のような差異が認められた。

- N-結合型糖鎖について、先行バイオ医薬品の N-結合型糖鎖は 2~4 本鎖のアンテナ構造であるのに対し、本剤は 3~4 本鎖のアンテナ構造であった。また、先行バイオ医薬品と比較して本剤では N-アセチルラクタサミン単位の繰返し構造が多く含まれた。
- O-結合型糖鎖について、先行バイオ医薬品と比較して、本剤はモノシアロ体含量が高く、アシアロ体、ジシアロ体及び O-結合型糖鎖欠損体含量が低かった。
- 本剤と先行バイオ医薬品間に、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分子量分布及び電荷不均一性の差異が認められた。
- 抗ヒト EPO 抗体の親和性は、先行バイオ医薬品に比べて本剤で低かった。

しかしながら、本剤と先行バイオ医薬品間で生物学的性質(ヒト EPO 受容体結合親和性、*in vitro* 細胞増殖活性及び *in vivo* における赤血球造血作用)に差異は認められず(3 参照)、臨床試験においても本

剤と先行バイオ医薬品間で PK 及び有効性は類似しており、本剤の安全性が許容可能であることが確認された（7.2 参照）。

以上より、本剤及び先行バイオ医薬品の品質特性の差異は、有効性及び安全性に影響を与えるものではなく、本剤と先行バイオ医薬品の品質は類似していると考ええる。

機構は、以下のように考える。

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ているものの、薬理作用に関わる生物活性は類似していると考ええる。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（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：EPO 受容体結合親和性（SPR）及び *in vitro* 細胞増殖活性
- *In vivo* 試験：正常マウスに対する単回皮下投与時の赤血球造血作用

なお、本剤において、腎性貧血ラットにおける単回静脈内投与時の用量依存的な貧血改善作用が評価されている。

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の非臨床 PK 試験として評価可能な資料は提出されていない。

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、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及び反復皮下投与毒性試験が実施された（表 5）。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5 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	4 週間 (3 回/週) 回復期間 2 週間	本剤又は Aranesp ¹⁾	0、1、30	本剤及び Aranesp 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
雌雄 SD ラット	皮下投与	4 週間 (3 回/週) 回復期間 2 週間	本剤	0、1、100	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。	1	4.2.3.2-2

5.2 局所刺激性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験（表 5）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た。反復静脈内投与毒性試験において、本剤 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 投与群の投与部位に認められた血栓は、局所刺激性により通常認められる出血、炎症性細胞浸潤、壊死等の変化を伴っていないことから、多血に起因する変化と考えられ、局所刺激性を示唆するものではないと判断された。反復皮下投与毒性試験では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 6）が実施され、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。

表6 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* ($\mu\text{g}/\text{site}$)	主な所見	CTD
雄性 New Zealand White ウサギ	皮下投与	本剤 ²⁾ 又は Aranesp ¹⁾	0、500	本剤及び Aranesp 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
雄性 New Zealand White ウサギ	皮下投与	本剤	0、250	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。	4.2.3.6-2

*：本剤又は Aranesp は 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 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）。

1) 海外で承認されているダルベポエチン アルファ製剤

2) 申請製剤とは処方異なる製剤

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 7 に示す試験が提出された。DA0003 試験及び DA0004 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、DA1001 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、DA1001 試験及び DA1002 試験が本剤を 52 週間投与したときの安全性及び有効性を検討する試験と位置づけられ、評価資料とされている。なお、評価資料とされたすべての試験で、先行バイオ医薬品として国内承認品が用いられた。

表 7 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	DA0001	本剤 ³⁾ と先行バイオ医薬品の PK 及び PD 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	
		DA0002				
		DA0003	本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性検証		健康成人男性被験者	非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験
		DA0004				
		DA0005 ⁴⁾	本剤の申請製剤と旧処方製剤との生物学的同等性検証			
		DA0006	本剤の製剤間の生物学的同等性の検証			
		DA0007				
		DA0008				
		DA1001	本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性検証及び安全性の比較検討			
DA1002	長期投与時の安全性及び有効性の検討	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	非盲検非対照試験			
参考	海外	DA3880_ANE_I	本剤と Aranesp ⁵⁾ との PK 及び PD の比較	健康被験者	無作為化 2 パート 4 群 2 期クロスオーバー試験	

本剤と先行バイオ医薬品の PK 及び PD の同等性を検証することを目的とした DA0002 試験では、PK (C_{max}) の同等性が示されなかった (7.2.6 参照)。これは、DA0001 試験及び DA0002 試験における血清中薬物濃度測定法の問題であり、当該測定に用いられた抗ヒト EPO 抗体に対する反応性に本剤と先行バイオ医薬品の間で違いがあったこと (2.R.2 参照) が原因と申請者は考察している。そのため、本剤の薬物濃度測定時には本剤の検量線、先行バイオ医薬品の薬物濃度測定時には先行バイオ医薬品の検量線をそれぞれ用いることが適切と判断され、改めて DA0003 試験と DA0004 試験が実施された。

また、本剤の 30 µg 製剤と 180 µg 製剤の生物学的同等性を検証するための DA0007 試験でも両剤の同等性が検証されなかった (7.2.7 参照)。この原因について、本剤の 180 µg 製剤の投与容量が少なかったことによるバラツキと、各製剤の投与に用いた注射針の長さの違いに起因する皮下投与時の穿刺深さの違いが影響したと申請者は考察し、投与量を変更するとともに両製剤で同一の注射針を用いることとした上で、改めて DA0008 試験が実施された。

7.1 分析法

3) 旧処方製剤

4) 機構は、本臨床データパッケージにおいて、DA0005 試験は重要ではないと判断したため試験の詳細は本報告書に記載しない。なお、本試験において、申請製剤と旧処方製剤の生物学的同等性が確認された。

5) 欧州で承認されているダルベポエチン アルファ製剤

血清中ダルベポエチン アルファ濃度はヒト EPO の ELISA により測定され、定量下限は 0.08 ng/mL 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、電気化学発光法（定量下限：500 ng/mL）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 依存的に増殖する TF1 細胞を用いた増殖阻害活性測定法により評価された。

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（静脈内投与）（CTD 5.3.3.1.1：DA0003 試験<20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性（目標症例数 12 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 の同等性検証を目的とした非盲検 2 剤 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品 1 µg/kg を単回静脈内投与することとされた。

12 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 $AUC_{0-288\text{ h}}$ の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は表 8 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 8 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]
AUC _{0-288 h} (ng·h/mL)	本剤	12	618±98.0	1.174 [1.121, 1.230]
	先行バイオ医薬品	12	526±85.4	

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 9 及び図 1 のとおりであった。

表 9 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)	C ₀ (ng/mL)	MRT _{inf} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	12	629±103	24.7±3.03	41.6±9.00	61.2±31.7
先行バイオ医薬品	12	530±89.2	24.2±2.63	31.4±8.84	38.7±32.0

算術平均値±標準偏差

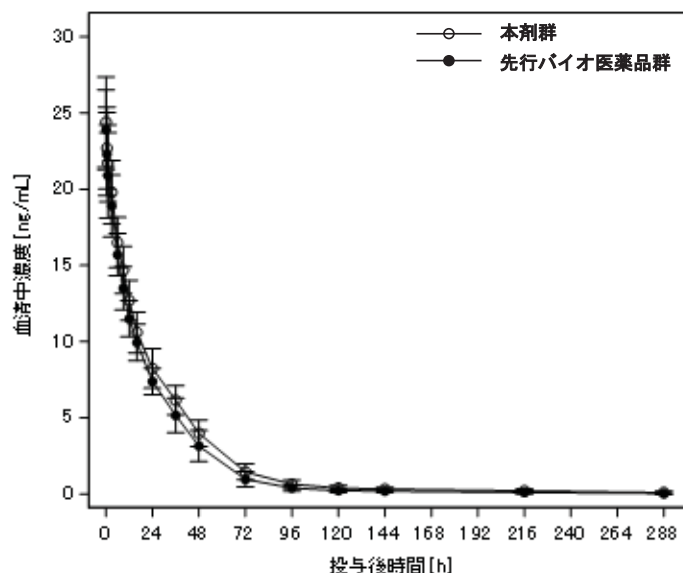


図1 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移（算術平均値±標準偏差：PK解析対象集団）

安全性について、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時における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（皮下投与）（CTD 5.3.3.1.2：DA0004 試験<20██年██月～20██年██月>）

20歳以上40歳未満の日本人健康成人男性（目標症例数32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の同等性検証を目的とした非盲検2剤2期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本剤又は先行バイオ医薬品1 µg/kgを単回皮下投与することとされた。

本試験では、32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。例数追加試験では、44例に治験薬が投与され、本試験と併せた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、本試験では、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_{0-288h} の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ1.011〔0.902, 1.132〕及び1.176〔1.105, 1.253〕であり、事前に設定された同等性許容域（0.80～1.25）に含まれなかった。そのため実施された例数追加試験と本試験を併せた解析では、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_{0-288h} 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（本試験と例数追加試験の併合、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	76	2.73±1.03	1.000〔0.944, 1.060〕
	先行バイオ医薬品	76	2.75±1.22	
AUC_{0-288h} (ng·h/mL)	本剤	76	242±65.9	1.161〔1.119, 1.205〕
	先行バイオ医薬品	76	209±61.0	

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 2 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 (本試験と例数追加試験の併合、PK 解析対象集団)

	例数	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{max} (h)	MRT _{inf} (h)	t _{1/2} (h)
本剤	76	268±70.5	36±6.7	119±63.9	98.2±65.3
先行バイオ医薬品	76	226±65.4	33±7.7	99.6±75.7	86.8±79.8

算術平均値±標準偏差

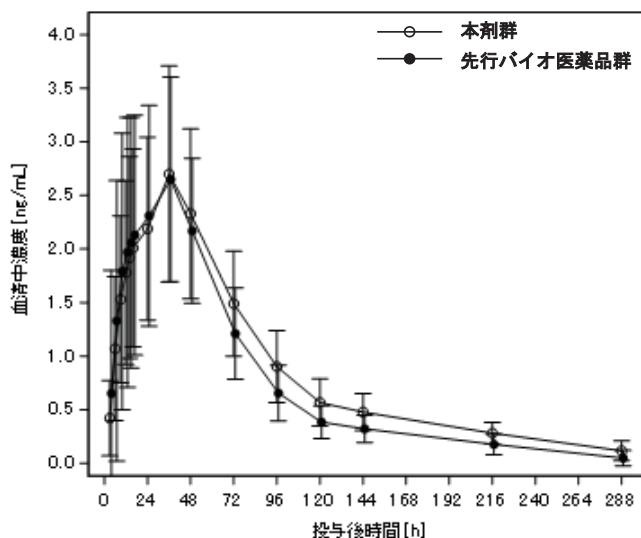


図 2 本剤及び先行バイオ医薬品の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差：PK 解析対象集団)

安全性について、本剤投与時と先行バイオ医薬品投与時における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 5.3.1.2.2 : DA0006 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 40 歳未満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 30 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、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 45 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 5 µg 製剤と 30 µg 製剤の C_{max} 及び AUC_{0-288 h} 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) の範囲内であった。

表 12 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	2.15±0.736	0.985 [0.917, 1.058]
	本剤の 30 µg 製剤	24	2.20±0.782	
AUC _{0-288 h} (ng·h/mL)	本剤の 5 µg 製剤	24	162±40.0	0.994 [0.937, 1.055]
	本剤の 30 µg 製剤	24	163±43.2	

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 13 及び図 3 のとおりであった。

表 13 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)	MRT _{inf} (h)	t _{1/2} (h)
本剤の 5 µg 製剤	24	173±39.7	36±4.9	91.7±33.8	73.0±35.8
本剤の 30 µg 製剤	24	173±43.2	36±6.6	87.9±27.7	73.6±33.3

算術平均値±標準偏差

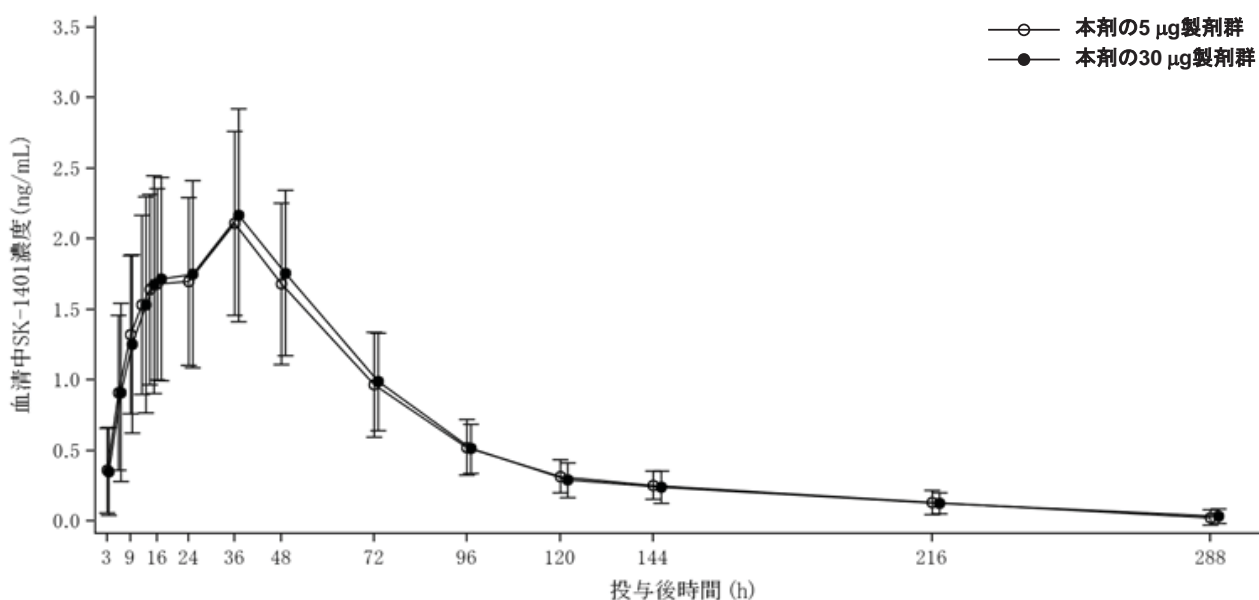


図 3 各製剤の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差: PK 解析対象集団)

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 : DA0008 試験<20■年■月~20■年■月>)

20 歳以上 40 歳未満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 30 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、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 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 180 µg 製剤と 30 µg 製剤の C_{max} 及び AUC_{0-288 h} 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 180 μg 製剤	24	4.75±2.40	1.026 [0.890, 1.183]
	本剤の 30 μg 製剤	24	4.53±1.60	
AUC _{0-288 h} (ng·h/mL)	本剤の 180 μg 製剤	24	387±122	1.010 [0.924, 1.103]
	本剤の 30 μg 製剤	24	387±127	

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 4 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)	MRT _{inf} (h)	t _{1/2} (h)
本剤の 180 μg 製剤	24	411±125	34±12	93.8±38.9	74.0±44.3
本剤の 30 μg 製剤	24	405±124	34±6.2	89.7±22.2	72.2±23.0

算術平均値±標準偏差

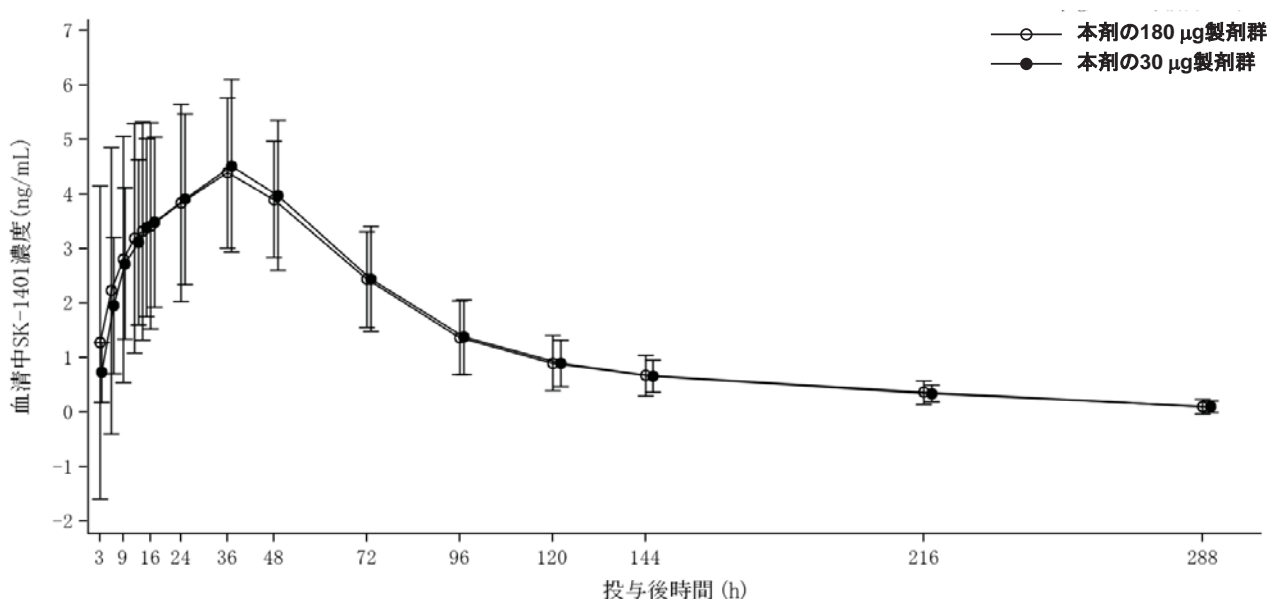


図 4 各製剤の血清中濃度の推移 (算術平均値±標準偏差: PK 解析対象集団)

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 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 5.3.4.1.1: DA0001 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 36 例) を対象に、本剤の旧処方製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 及び PD (網赤血球数変化量) の同等性検証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、本剤の旧処方製剤又は先行バイオ医薬品 1 μg/kg を単回静脈内投与することとされた。

36 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、中止例 1 例を除く 35 例が PK 及び PD 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の旧処方製剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-288h} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、0.934 [0.906, 0.962] 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。

PD について、主要評価項目である本剤の旧処方製剤と先行バイオ医薬品の $\Delta AUEC_{0-288h}$ 及び ΔE_{max} の幾何平均値の比 [95%信頼区間] は、それぞれ -0.034 [-0.170, 0.102] 及び -0.032 [-0.097, 0.033] であり、事前に設定された同等性許容域 (-0.20~0.20) の範囲内であった。

安全性について、本剤の旧処方製剤投与時と先行バイオ医薬品投与時における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 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 5.3.4.1.2 : DA0002 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 40 歳未満の日本人健康成人男性 (目標症例数 44 例) を対象に、本剤の旧処方製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 及び PD (網赤血球数変化量) の同等性検証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、本剤の旧処方製剤又は先行バイオ医薬品 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回皮下投与することとされた。

44 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、中止例 2 例を除く 42 例が PK 及び PD 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の旧処方製剤と先行バイオ医薬品の AUC_{0-288h} 及び C_{max} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.988 [0.948, 1.029] 及び 0.830 [0.779, 0.884] であり、 AUC_{0-288h} は事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲内であったものの、 C_{max} は事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲外であった。

PD について、主要評価項目である本剤の旧処方製剤と先行バイオ医薬品の $\Delta AUEC_{0-384h}$ 及び ΔE_{max} の幾何平均値の比 [95%信頼区間] は、それぞれ -0.048 [-0.166, 0.070] 及び -0.036 [-0.106, 0.033] であり、事前に設定された同等性許容域 (-0.20~0.20) の範囲内であった。

安全性について、本剤の旧処方製剤投与時と先行バイオ医薬品投与時における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。

7.2.7 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 : DA0007 試験<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 40 歳未満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 30 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、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 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 180 μg 製剤と 30 μg 製剤の C_{max} 及び AUC_{0-288h} の幾何平均値の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.798 [0.719, 0.884] 及び 0.834 [0.781, 0.892] であり、いずれも事前に設定された同等性許容域 (0.80~1.25) の範囲外であった。

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。

7.2.8 血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う日本人腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（CTD

5.3.5.1.1 : DA1001 試験<20 年 月~20 年 月>

先行バイオ医薬品を使用している血液透析施行中の慢性腎臓病に伴う日本人腎性貧血患者（目標症例数 150 例（各群 75 例））を対象に、本剤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ることを目的とした無作為化単盲検⁶⁾並行群間比較試験が、国内 24 施設で実施された。本試験は、観察期（4 週間）、治療期 1 期（24 週間）、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治療期 2 期（28 週間）から構成された（図 5）。主な選択基準は表 16 のとおりであった。

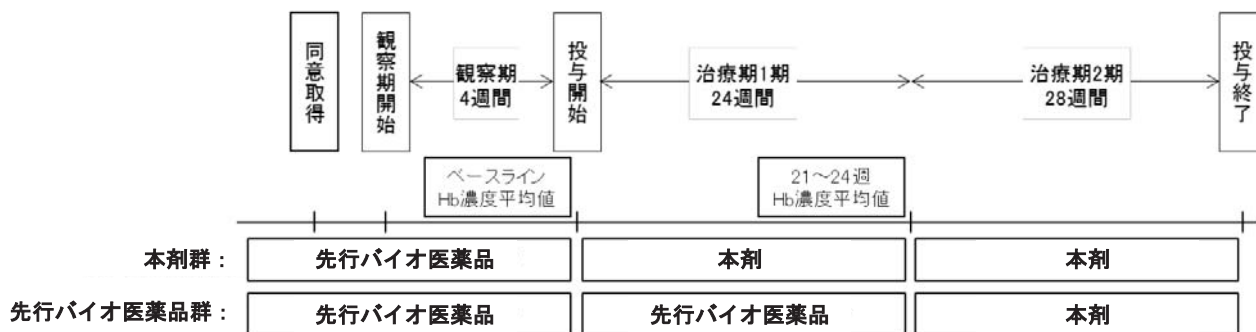


図 5 DA1001 試験の試験デザイン

表 16 主な選択基準

- 20 歳以上 80 歳以下で、観察期の開始前 12 週間以上にわたり週 3 回の血液透析を受けている患者
- 観察期の開始 12 週間以上前から、先行バイオ医薬品（5~60 μg を週 1 回）の投与を受けており、観察期の開始前 4 週間~観察期間には、先行バイオ医薬品の用法・用量が変更されていない患者
- 観察期間中（-4、-3、-2 及び -1 週）の週初め（最大透析間隔後の月曜日又は火曜日）の透析前 Hb 濃度が以下の基準をすべて満たす患者
 - いずれも 9.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下
 - 平均値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下
 - 変動幅（最大値-最小値）が 1.5 g/dL 以内

用法・用量は、治療期 1 期では、観察期の先行バイオ医薬品と同用量で本剤又は先行バイオ医薬品を週 1 回静脈内投与することとされた。Hb 濃度が目標範囲内（9.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下かつベースライン Hb 濃度⁷⁾から±1.0 g/dL 以内）に維持されるように、用量変更基準（表 17）を満たした次の偶数週より投与量を 1 段階調整することとされた。Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上になった場合は休薬し（最大休薬期間は 8 週間）、Hb 濃度が目標 Hb 濃度範囲内に低下したことが確認された後の次の偶数週より、休薬前の投与量から 2 段階減量して投与を再開することとされた。また、有害事象の発現により、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は減量又は休薬することとされた。治療期 2 期では、治療期 1 期の最終投与量と同用量を、本剤群は本剤を投与継続し、先行バイオ医薬品群は本剤に切り替えて投与することとされ、被験者の Hb 濃度が目標範囲内に維持されるように、治験責任医師又は治験分担医師の判断で用量調整表（表 18）の範囲内で投与量を調整することとされた。投与間隔について、直近の 2 週間の Hb 濃度が目標の範囲内で、投与量の変更がない場合には、週 1 回から 2 週に 1 回へ変更可

⁶⁾ 治験薬管理者、盲検性管理者、治験薬の投与者は非盲検下、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。

⁷⁾ 観察期（-3、-2、-1 及び 0 週時）の週初めの透析前 Hb 濃度平均値

能とされ、その際の投与量はそれまでの投与量の2倍量とされた。ただし、週1回80 µg超の場合は変更不可とされた。また、2週に1回から週1回への投与間隔の変更も可とされ、その際は投与量を半量とするとされた。

表 17 用量変更基準

Hb 濃度又は Hb 濃度変化量	用量の調整*2
治験薬投与後の Hb 濃度が 2 週連続して 9.5 g/dL 未満	1 段階増量
治験薬投与後の Hb 濃度が 2 週連続して 12.5 g/dL 超	1 段階減量
治験薬投与後の Hb 濃度が 2 週連続して基準 Hb 濃度*1 の -1.0 g/dL 超	1 段階増量
治験薬投与後の Hb 濃度が 2 週連続して基準 Hb 濃度*1 の +1.0 g/dL 超	1 段階減量

*1：観察期（-3、-2、-1 及び 0 週時）の週初めの血液透析前 Hb 濃度平均値

*2：表 18 の用量調整表に基づき 1 段階ずつ増量又は減量する

表 18 用量調整表（週 1 回投与）

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

無作為化された 167 例（本剤群 81 例、先行バイオ医薬品群 86 例）のうち、1 例に割付違反があり、実際に投与された治験薬に従い 167 例（本剤群 80 例、先行バイオ医薬品群 87 例）が治療期 1 期の FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が治療期 1 期の有効性解析対象集団とされた。治療期 1 期を完了した⁸⁾150 例（本剤群 72 例、先行バイオ医薬品群 78 例）が治療期 2 期に移行し、133 例（本剤継続群 63 例、本剤への切替え群 70 例）が治療期 2 期を完了した。治療期 1 期では本剤群で中止した症例及び本剤を継続投与した症例 80 例を本剤継続群、治療期 1 期では先行バイオ医薬品群であったが治療期 2 期で本剤に切り替えた 78 例を本剤への切替え群として、両群を併せた計 158 例が治療期 1 期+2 期における FAS 及び安全性解析対象集団とされた。

主要評価項目は、FAS における治療期 1 期の Hb 濃度変化量⁹⁾とされた。

有効性について、治療期 1 期の Hb 濃度変化量は表 19 のとおりであり、両群の Hb 濃度変化量の群間差の 95%信頼区間は、事前に設定した同等性の許容域（-0.5~0.5 g/dL）の範囲内であった。

⁸⁾ 中止理由の内訳は、有害事象 9 例（本剤群 6 例、先行バイオ医薬品群 3 例）、同意撤回 3 例（先行バイオ医薬品群）、大量の出血を伴う事象の発現又は輸血 3 例（本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 2 例）、その他 2 例（本剤群 1 例、先行バイオ医薬品群 1 例）であった。

⁹⁾ 変化量は、本剤又は先行バイオ医薬品の投与 21 週から 24 週後における 4 回の週初めの血液透析前 Hb 濃度平均値とベースライン Hb 濃度平均値（観察期-3 週から投与前まで 4 回の週初めの血液透析前 Hb 濃度平均値）の差とした。なお中止例については中止日以前の直近 4 回の週初めの値を採用した。

表 19 治療期 1 期の Hb 濃度変化量 (治療期 1 期の FAS、LOCF、2017 年 12 月 19 日データカットオフ)

投与群	例数	基準 Hb 濃度*1 (g/dL)	投与後 Hb 濃度*2 (g/dL)	Hb 濃度変化量*3 (g/dL)	群間差 [95%信頼区間] (g/dL)
本剤群	80	11.01±0.55	10.78±0.90	-0.23±0.82	0.06 [-0.22, 0.34]
先行バイオ医薬品群	87	11.03±0.58	10.75±1.01	-0.29±1.00	

平均値±標準偏差

*1: 観察期 (-3、-2、-1 及び 0 週時) の週初めの血液透析前 Hb 濃度の平均値

*2: 治療期 1 期の 21~24 週における 4 回の週初めの血液透析前 Hb 濃度の平均値

*3: 投与後 Hb 濃度と基準 Hb 濃度の差

安全性について、治療期 1 期の有害事象は本剤群 71/80 例 (88.8%) 及び先行バイオ医薬品群 71/87 例 (81.6%) 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 20 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 2/80 例 (2.5%)、先行バイオ医薬品群 2/87 例 (2.3%) に認められ、本剤群で高血圧及び脳梗塞/急性心筋梗塞各 1 例、先行バイオ医薬品群で高血圧及び紅斑各 1 例であった。

表 20 治療期 1 期にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (治療期 1 期の安全性解析対象集団)

	本剤群 (80 例)	先行バイオ医薬品群 (87 例)
全有害事象	71 (88.8)	71 (81.6)
ウイルス性上気道感染	15 (18.8)	22 (25.3)
四肢痛	6 (7.5)	1 (1.1)
胃腸炎	5 (6.3)	3 (3.4)
発熱	5 (6.3)	0
挫傷	4 (5.0)	11 (12.6)
上気道の炎症	4 (5.0)	4 (4.6)
高血圧	2 (2.5)	5 (5.7)

MedDRA/J ver.20.0

例数 (%)

死亡に至った有害事象は、本剤群 1 例 (1.3%)、先行バイオ医薬品群 1 例 (1.1%) に認められ、本剤群の死因は脳梗塞、先行バイオ医薬品群の死因は突然死であり、本剤群の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

重篤な有害事象は本剤群 11/80 例 (13.8%)、先行バイオ医薬品群 13/87 例 (14.9%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で冠動脈狭窄が 2 例、胃癌、大動脈瘤破裂、心房細動、蜂巣炎、てんかん、椎間板炎、肺炎、急性心筋梗塞/脳梗塞及び腸潰瘍各 1 例、先行バイオ医薬品群で、四肢壊死、白内障、栄養障害・炎症・動脈硬化症候群、狭心症、虚血性大腸炎、糖尿病性胃腸障害/突然死、心筋虚血、うっ血性心不全、末梢性虚血、関節脱臼、敗血症、腰部脊柱管狭窄症及び単径ヘルニア各 1 例であった。このうち本剤群の死亡例である急性心筋梗塞/脳梗塞以外の事象は治験薬との因果関係が否定された。

投与中止に至った有害事象は、本剤群 6/80 例 (7.5%)、先行バイオ医薬品群 3/87 例 (3.4%) に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本剤群では胃癌、大動脈瘤破裂、心房細動/狭心症、てんかん、急性心筋梗塞/脳梗塞及び腎腫瘍各 1 例、先行バイオ医薬品群では栄養障害・炎症・動脈硬化症候群、突然死及び敗血症各 1 例であった。このうち本剤群の死亡例である急性心筋梗塞/脳梗塞以外の事象は治験薬との因果関係が否定された。

治療期2期終了までの期間(投与開始から52週)において、有害事象は本剤継続群で78/80例(97.5%)、本剤への切替え群で65/78例(83.3%)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21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、本剤継続群で、高血圧2例、脳梗塞/急性心筋梗塞1例(1.3%)、本剤への切替え群で、高血圧及び糖尿病各1例であった。

表21 治療期1及び2期にいずれかの群で5%以上に認められた有害事象
(治療期1期+2期の安全性解析対象集団)

	本剤継続群 (80例)	本剤への切替え群 (78例)
全有害事象	78 (97.5)	65 (83.3)
ウイルス性上気道感染	31 (38.8)	21 (26.9)
インフルエンザ	8 (10.0)	10 (12.8)
背部痛	8 (10.0)	3 (3.8)
高血圧	8 (10.0)	3 (3.8)
挫傷	7 (8.8)	10 (12.8)
上気道の炎症	7 (8.8)	5 (6.4)
四肢痛	7 (8.8)	2 (2.6)
擦過傷	6 (7.5)	6 (7.7)
胃腸炎	5 (6.3)	5 (6.4)
嘔吐	5 (6.3)	4 (5.1)
発熱	5 (6.3)	2 (2.6)
咽頭炎	5 (6.3)	3 (3.8)
そう痒症	5 (6.3)	3 (3.8)
下痢	4 (5.0)	6 (7.7)
関節痛	4 (5.0)	4 (5.1)
悪心	4 (5.0)	3 (3.8)
創傷	4 (5.0)	2 (2.6)
熱傷	4 (5.0)	1 (1.3)
低血糖	4 (5.0)	0
便秘	2 (2.5)	4 (5.1)

MedDRA/J ver.20.0
例数 (%)

治療期2期において、死亡に至った有害事象は、本剤への切替え群1例(1.3%)に認められ、死因は肝臓であり、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤継続群12/72例(16.7%)、本剤への切替え群11/78例(14.1%)に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤継続群で、異型肺炎、結腸癌、胆管炎/膵炎、椎間板突出、くも膜下出血、白内障、前立腺癌、損傷、膀胱癌、狭心症、腱断裂及び脳梗塞各1例、本剤への切替え群で、うっ血性心不全及び大腸穿孔各2例、肝臓、心房粗動、高カリウム血症、胃癌、急性ストレス反応、皮膚腫瘍及び狭心症各1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5/72例(6.9%)、本剤への切替え群4/78例(5.1%)に認められた。認められた投与中止に至った有害事象は、本剤継続群では前立腺癌、損傷、膀胱癌、異型肺炎及び肝機能異常各1例、本剤への切替え群では大腸穿孔2例、胃癌及び肝臓各1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。

免疫原性について、抗薬物抗体発現は認められなかった。

7.2.9 保存期慢性腎臓病に伴う日本人腎性貧血患者を対象とした国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-1 : DA1002 試験<20 年 月~20 年 月>)

先行バイオ医薬品を含む ESA 使用中の保存期慢性腎臓病に伴う日本人腎性貧血患者（目標症例数 60 例）を対象に、本剤を皮下投与した際の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が、国内 18 施設で実施された。本試験は、観察期（2～6 週間）、本剤を投与する治療期 1 期（24 週間）及び治療期 2 期（28 週間）から構成された（図 6）。主な選択基準は表 22 のとおりであった。

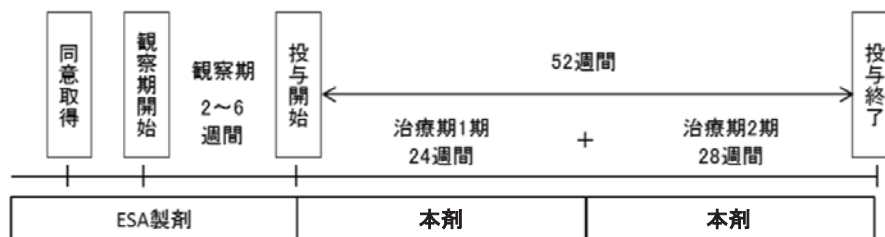


図 6 DA1002 試験の試験デザイン

表 22 主な選択基準

- 20 歳以上 80 歳以下で、血液透析が未施行であり、治験薬投与 52 週以内に透析導入の必要がないと考えられる患者
- 観察期開始前 8 週間以上、以下のいずれかの ESA を投与されている患者
 - エポエチン アルファを 2 週に 1 回 15～120 μg 又は 4 週に 1 回 15～180 μg
 - エポエチン ベータを 2 週に 1 回 6,000～12,000 IU
 - エポエチン ベータ ペゴルを 4 週に 1 回 25～250 μg
- 観察期の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下
- 観察期の血清クレアチニン値が 2.0 mg/dL 以上 6.0 mg/dL 未満又は推算 GFR (eGFR) が 15 mL/分/1.73 m² 以上 44 mL/分/1.73 m² 以下

用法・用量は、治療期 1 期では、観察期の ESA の用法・用量を目安（表 23）に本剤に切り替えて皮下投与することとされた。なお、エポエチン ベータ ペゴルからの切替えについては、切替え時の本剤用量を明確に設定することはできなかったため、治験責任医師又は治験分担医師の判断により、同用量又は 1 段階低い用量を目安に切り替えることとされた。

投与量は、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、治験担当医師の判断で投与量調整表（表 24）の範囲内で、原則として 4 週毎に投与量を調整することとされた。増量する場合には原則として 1 段階ずつ行うこととされた。Hb 濃度が 13.0 g/dL 以上になった場合は休薬し、その後、Hb 濃度が目標 Hb 濃度範囲内に低下したことが確認された後に、休薬前の投与量から 1 段階以上減量して投与を再開することとされた。また、有害事象の発現により、治験責任医師又は治験分担医師が必要と判断した場合は減量又は休薬することとされた。投与頻度について、直近の 2 回の Hb 濃度が目標の範囲内の場合には、2 週に 1 回から 4 週に 1 回へ変更できることとされ、その際の投与量はそれまでの用量の倍量とされた。また、投与頻度を 4 週に 1 回から 2 週に 1 回への変更も可とされ、その際は投与量を半量とするとされた。なお、投与量又は投与頻度が変更された場合には、原則として 4 週以内の投与頻度の変更は行わないこととされた。

表 23 切替え用法・用量の目安

切替え前の ESA	切替え前の用法	切替え前の用量	本剤の用法	本剤の用量
先行バイオ医薬品	2週に1回	15~120 µg	2週に1回	同用量
	4週に1回	15~180 µg	4週に1回	同用量
エポエチン アルファ又は エポエチン ベータ	2週に1回	6,000 IU	2週に1回	30 µg
		9,000 IU		45 µg
		12,000 IU		60 µg

表 24 投与量調整表

段階	用量
1	15 µg
2	30 µg
3	60 µg
4	90 µg
5	120 µg
6	180 µg

登録された 67 例（観察期に先行バイオ医薬品投与 20 例、エポエチン ベータ ペゴル投与 47 例）の全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。治験中止例は 19 例¹⁰⁾で、48 例が 52 週の試験期間を完了した。

安全性について、有害事象は 58/67 例（86.6%）に認められた。5%以上に認められた有害事象は表 25 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 3/67 例（4.5%）（網膜静脈閉塞、脳梗塞及び高血圧各 1 例）に認められた。

表 25 5%以上に認められた有害事象（52 週間）（安全性解析対象集団）

	本剤群（67 例）
全有害事象	58（86.6）
ウイルス性上気道感染	17（25.4）
挫傷	5（7.5）
糖尿病性腎症	5（7.5）
下痢	4（6.0）
高カリウム血症	4（6.0）
背部痛	4（6.0）
変形性関節症	4（6.0）
そう痒症	4（6.0）
動静脈シャント手術	4（6.0）

MedDRA/J ver.20.0
例数（%）

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 15/67 例（22.4%）に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、動静脈シャント術 4 例、糖尿病性腎症 2 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、11/67 例（16.4%）に認められ、糖尿病性腎症 4 例、膀胱癌第 0 期・上皮内癌を伴う、出血性腸憩室、高室素血症、脳梗塞、ヘモグロビン減少、胸部大動脈瘤/腹部大動脈瘤及び慢性腎臓病各 1 例であり、このうち脳梗塞は治験薬との因果関係が否定されなかった。

免疫原性について、抗薬物抗体発現は認められなかった。

¹⁰⁾ 中止理由の内訳は、有害事象 11 例、2 回連続して Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満 2 例、原疾患悪化 1 例、中止の申し出 2 例、大量出血又は輸血 1 例、休薬期間 8 週超 1 例、その他（腎移植必要）1 例であった。

7.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の旧処方製剤と先行バイオ医薬品の皮下投与時の PK 及び PD の同等性を検証する DA0002 試験及び本剤の 30 µg 製剤と 180 µg 製剤の生物学的同等性を検証する DA0007 試験では、主要評価項目が同等性許容域の範囲外となり、同等性が検証されなかったが、これらの原因に関する申請者の説明 (7 参照) を了承した。その上で、本剤と先行バイオ医薬品の PK の同等性検証試験として DA0003 試験及び DA0004 試験を、有効性の同等性検証試験として DA1001 試験を、長期投与時の安全性及び有効性を評価する試験として DA1002 試験を評価することとした (7.R.2 及び 7.R.3 参照)。

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、DA0003 試験及び DA0004 試験において、主要評価項目である $AUC_{0-288\text{h}}$ (DA0003 試験) 並びに C_{max} 及び $AUC_{0-288\text{h}}$ (DA0004 試験) の幾何平均値の比の 90%信頼区間はいずれも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。また、DA0006 試験及び DA0008 試験の結果、本剤の 5 µg 製剤から 180 µg 製剤間の生物学的同等性が検証されたことを確認した。

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、DA1001 試験の①主要評価項目 (Hb 濃度変化量) 及び②同等性許容域 ($-0.5\sim 0.5\text{ g/dL}$) の設定根拠について、以下のように説明している。

① 主要評価項目について

Hb 濃度は、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) や「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ている。また、rHuEPO 製剤を対照とした先行バイオ医薬品の第 II/III 相試験における主要評価項目として、Hb 濃度変化量が用いられた (腎と透析 2007; 62: 679-91)。

以上を踏まえ、本剤と先行バイオ医薬品の有効性の差異を感度良く評価できる指標として、投与後 24 週までの Hb 濃度変化量を主要評価項目として設定した。なお、測定誤差を抑えるために、投与前後でそれぞれ 4 時点の平均値を用いることとした。

② 同等性許容域について

2015 年版ガイドラインにおいて、臨床的に Hb 値 1 g/dL の変動は日常診療の変動範囲内と考えられる旨の記載があること、エポエチン カップの第 II/III 相試験において設定された同等性許容域が $-0.5\sim 0.5\text{ g/dL}$ であったこと (薬理と治療 2010; 38: 181-98)、EMA の rHuEPO 製剤のバイオシミラーガイドライン (Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins) (https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-1.pdf (最終確認日: 2019 年 6 月 27 日)) においても同様の同等性許容域が設定されていること等を参考に、同等性許容域として $-0.5\sim 0.5\text{ g/dL}$ を設定した。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.2.2 有効性の評価結果について

DA1001 試験における主要評価項目である治療期 1 期の Hb 濃度変化量について、有効性解析対象集団である FAS において、本剤群と先行バイオ医薬品群の 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の許容域 (-0.5~0.5 g/dL) の範囲内であった (7.2.8 参照)。

申請者は、主な副次評価項目について以下のように説明している。

DA1001 試験について、治療期第 1 期の FAS における Hb 濃度の推移は図 7 のとおりであり、本剤群と先行バイオ医薬品群の推移に大きな差異は認められなかった。目標 Hb 濃度 (基準 Hb 濃度の ± 1.0 g/dL 以内かつ 9.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下) 維持割合は、本剤群では 24 週時において 79.2% (57/72 例)、先行バイオ医薬品群では 64.1% (50/78 例) であった。

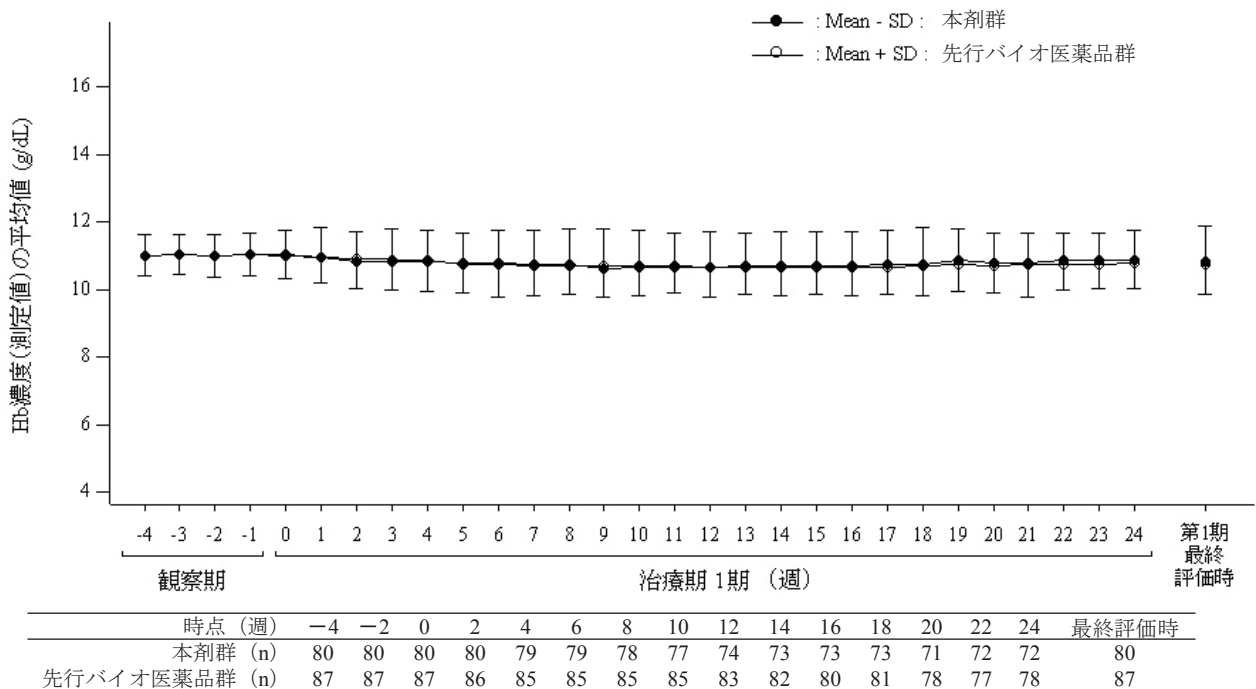
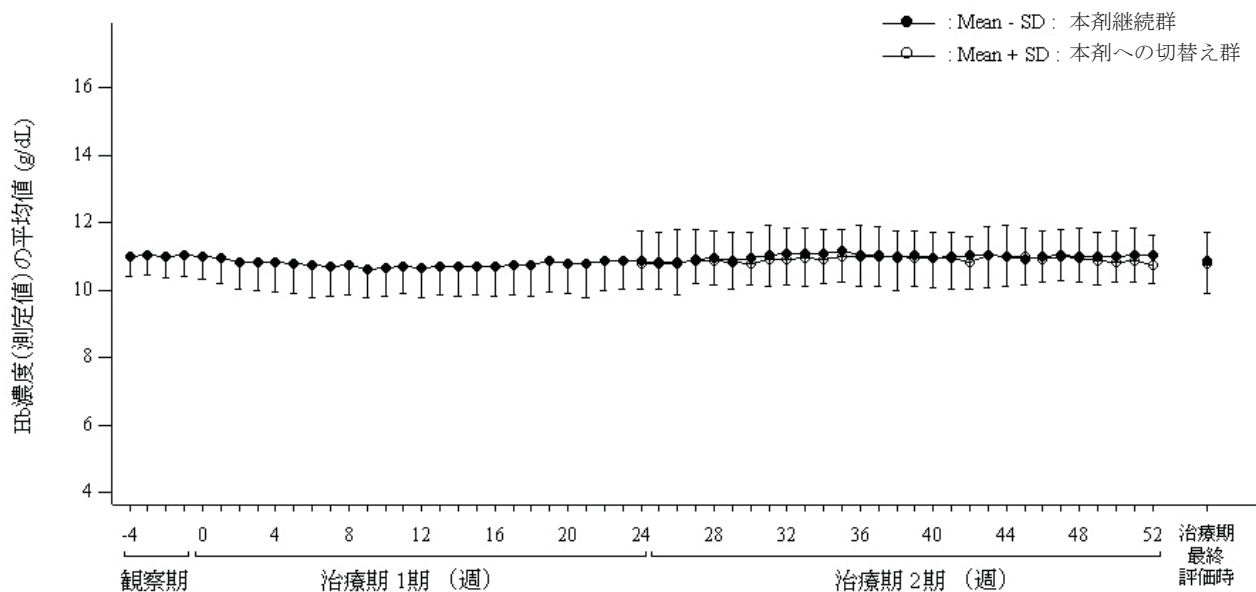


図 7 Hb 濃度平均値の推移 (DA1001 試験：治療期 1 期の FAS)

治療期 1 期における投与量の推移について、23 週時点で群間に差異が認められた (本剤群 23.8 μ g、先行バイオ医薬品群 38.7 μ g)。この点について、両群間には開始時の投与量に差異が認められていたことから (本剤群 19.7 μ g、先行バイオ医薬品群 25.2 μ g)、開始時に対する週当たりの平均投与量 (治療期 1 期の総投与量と投与期間から算出) の変化率 (%) を算出したところ、本剤群で 126.33 ± 50.82 、先行バイオ医薬品群で 130.20 ± 59.59 であった。

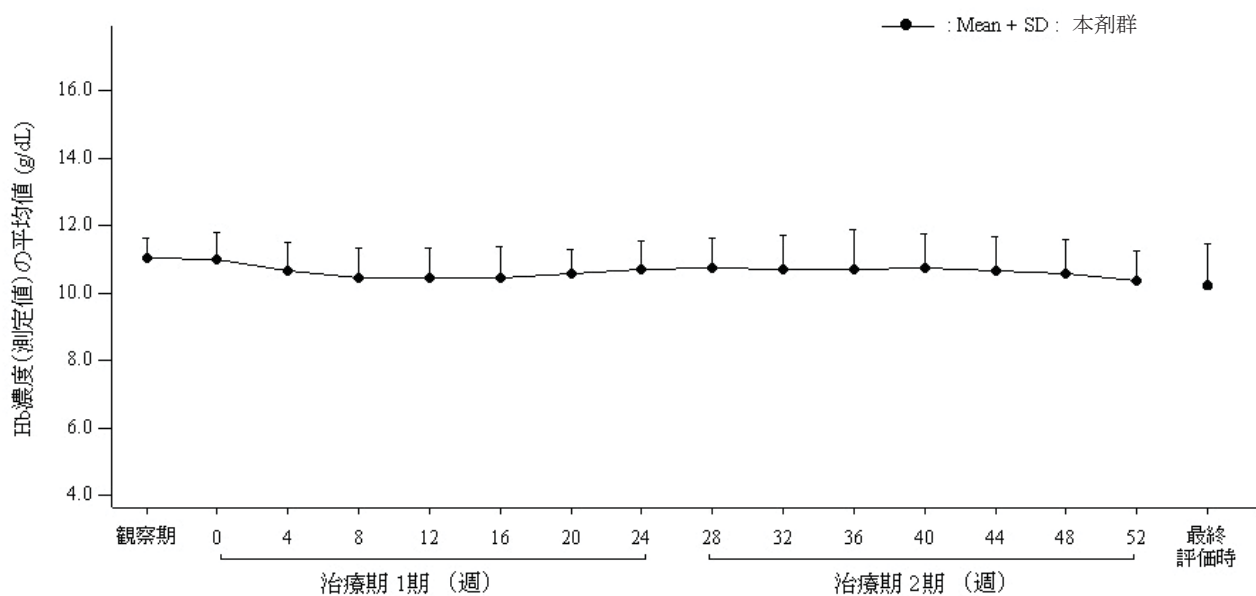
治療期 2 期を含む全期間における有効性について、Hb 濃度の推移は図 8 のとおりであり、両群とも 11.0 g/dL 前後で一定に保たれた。目標 Hb 濃度維持率は、両群において 67.2% から 87.5% の範囲で維持された。



時点 (週)	-4	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終評価時
本剤継続群 (n)	80	80	79	78	74	73	71	72	70	69	65	65	64	64	63	80
本剤への切替え群 (n)									78	77	73	74	72	70	70	78

図8 Hb 濃度平均値の推移 (DA1001 試験 : 治療期 2 期の FAS)

また、単群試験として実施した DA1002 試験について、FAS における Hb 濃度推移は図 9 のとおりであり、4 週毎の Hb 濃度平均値は、目標である 10.0~12.0 g/dL の範囲内であった。目標 Hb 濃度 (Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) 維持割合は、全期間中 60.4~86.2%の範囲で推移した。



時点 (週)	観察期	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	最終評価時
本剤群 (n)	67	67	65	65	62	61	59	58	56	53	53	51	51	50	48	67

図9 Hb 濃度平均値の推移 (DA1002 試験 : FAS)

投与量は試験期間中に増加が見られ、投与開始時及び投与 48 週時の平均投与量は 56.0 µg 及び 98.4 µg であった。投与量が増加した理由は、試験期間中の腎機能低下に伴う腎性貧血の進行に加え、エポエチン ベータ ペゴルからの切替え症例（47 症例）では、安全性を考慮し同用量又は 1 段階低い用量を目安に本剤が投与開始されたため（切替え前後の平均投与量はエポエチン ベータ ペゴル 65.4 µg 及び本剤 44.0 µg）、その後本剤投与量が増加したこと（48 週時の平均投与量は 100.7 µg）によるものと考えられる。

なお、先行バイオ医薬品から本剤への切替え症例（20 症例）はほぼ同用量で切り替えられ（切替え前後の平均投与量は先行バイオ医薬品 80.5 µg 及び本剤 84.0 µg）、試験期間中で投与量は大きく変わらなかった（48 週時の平均投与量は 93.0 µg）。

機構は、DA1001 試験は目標 Hb 濃度を維持するために用量を調整しながら実施されたため、用量の変化の評価は重要であるが、治療期 1 期において本剤群で先行バイオ医薬品群よりも平均投与量が低かったことに関する申請者の説明は理解可能であり、平均投与量の差異が先行バイオ医薬品との有効性の差異を示唆するものではないと考える。また、DA1002 試験において、本剤投与期間中に投与量の増加が認められたものの、先行バイオ医薬品から本剤に切り替えられた症例では投与開始時の投与量から大きく変わらなかったことから、特段の問題はないと考える。

以上から、機構は、副次評価項目の結果は主要評価項目の結果を支持するものであったと考える。

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 DA1001 試験における治療期 1 期（投与 24 週まで）の有害事象の概要は表 26 のとおりであり、全有害事象、治験薬との因果関係が否定できない有害事象及び重篤な有害事象の発現状況に本剤群と先行バイオ医薬品群間に特段の差異は認められなかった。本剤との因果関係が否定されなかった死亡及び重篤な有害事象は、本剤群で 1 例 2 件（脳梗塞及び急性心筋梗塞）認められた。

表 26 有害事象の発現状況（DA1001 試験（治療期 1 期）：安全性解析対象集団）

	DA1001 試験（24 週）	
	本剤群（80 例）	先行バイオ医薬品群（87 例）
全有害事象	71 (88.8)	71 (81.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	2 (2.5)	2 (2.3)
死亡	1 (1.3)	1 (1.1)
重篤な有害事象	11 (13.8)	13 (14.9)
投与中止に至った有害事象	6 (7.5)	3 (3.4)

例数 (%)

長期投与時（投与 52 週まで）の安全性について、DA1001 試験及び DA1002 試験の本剤群における有害事象の発現状況は表 27 のとおりであった。本剤との因果関係が否定されなかった死亡及び重篤な有害事象は、DA1001 試験で投与 24 週までに確認された本剤群の 1 例及び DA1002 試験の脳梗塞の 1 例であった。DA1001 試験の本剤継続群（静脈内投与）と DA1002 試験の本剤群（皮下投与）の有害事象に特段の差異は認められなかった。

DA1001 試験及び DA1002 試験の本剤群で認められた因果関係が否定されなかった死亡及び重篤な事象は、ESA の副作用情報から想定されるものであり、頻度も高くないことから、安全性の大きな問題はないと考える。

表 27 有害事象の発現状況（DA1001 試験及び DA1002 試験（0～52 週）：安全性解析対象集団）

	DA1001 試験		DA1002 試験
	本剤継続群（80 例） （0～52 週）	本剤への切替え群 （78 例） （24～52 週）	本剤群（67 例）
全有害事象	78 (97.5)	65 (83.3)	58 (86.6)
治験薬との因果関係が否定できない有害事象	3 (3.8)	2 (2.6)	3 (4.5)
死亡	1 (1.3)	1 (1.3)	0
重篤な有害事象	23 (28.8)	11 (14.1)	15 (22.4)
投与中止に至った有害事象 例数 (%)	11 (13.8)	4 (5.1)	11 (16.4)

以上を踏まえ、本剤群と先行バイオ医薬品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、評価資料として提出されたいずれの試験（表 7）においても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間で認められた品質特性の差異の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品質特性において N-結合型糖鎖及び O-結合型糖鎖のプロファイルの差異が認められたが（2.R.2 参照）、非臨床試験においては薬理作用の類似性が認められた（3.R 参照）。また、臨床試験においては、PK 及び有効性の同等性が確認され（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、臨床における安全性に関して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.3 参照）、当該糖鎖プロファイルの差異は臨床的に影響を与えない差異であると機構は判断した。

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.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を収集し、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との間で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、小児患者に対し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、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1）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たこと、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 μg シリンジ「三和」、同注 10 μg シリンジ「三和」、同注 15 μg シリンジ「三和」、同注 20 μg シリンジ「三和」、同注 30 μg シリンジ「三和」、同注 40 μg シリンジ「三和」、同注 60 μg シリンジ「三和」、同注 120 μg シリンジ「三和」、同注 180 μg シリンジ「三和」
- [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 2]¹¹⁾
- [申 請 者] 株式会社三和化学研究所
- [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、専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- DA1001 試験の治療期 1 期において認められた本剤群と先行バイオ医薬品群での週当たりの平均投与量の群間差について (7.R.2.2 参照)、週当たりの平均投与量は治療期 1 期全体を通しての結果であることから、各群の各時点での投与量の結果も踏まえて本剤と先行バイオ医薬品の有効性の同等性を評価する必要があると考える。

上記の専門委員からの意見を踏まえ、機構は、各投与群の各投与時点における投与量について追加解析を実施すること、また、本剤群に対し先行バイオ医薬品群で投与 23 週時点での投与量がより増大していたことから、ESA 必要量の増大と関連すると考えられる背景因子をもった患者が与える影響についても追加解析を実施することを申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

Mixed effects model for repeated measures (MMRM) により各投与群の投与量の変化量の群間差の推定値を算出した。その結果、23 週時点の群間差とその 95%信頼区間は -9.4 [-18.0 , -0.8] であった。

また、ESA 抵抗性を呈する患者の一般的な背景因子 (治療期 1 期中に悪性腫瘍が認められた患者、CRP が高値 (3.0 mg/dL 以上) であった患者及びアルブミンが低値 (3.0 g/dL 未満) であった患者 (本剤群 15

¹¹⁾ 令和元年 8 月 5 日付け薬生薬審発 0805 第 2 号「医薬品の一般的な名称について」により一般名が定められた。

例、先行バイオ医薬品群 10 例)) を除外した集団における投与量の群間差について検討した結果、MMRM により各投与群の投与量の変化量の 23 週時点の群間差の推定値とその 95%信頼区間は -7.2[-15.3, 1.0] であった。

機構は以下のように考える。

23 週時点の各投与群の投与量の変化量には差異が認められた。一方、事後的かつ介入後の結果に基づき層別した集団での解析であり、また、上記の 3 要因のみで投与群間の投与量の差異を説明することには限界があるものの、これらの患者を除外した場合に群間差が全体集団での結果より少し小さくなる傾向が認められた。これらを踏まえると、患者背景の偏りが先行バイオ医薬品群での治験薬投与量増加の一因となった可能性が示唆されたと考える。

専門協議において、上記の追加解析の結果に対する機構の解釈及び本剤が先行バイオ医薬品と同等に使用できる医薬品であることに疑義が生じるような結果ではないとの機構の判断は、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 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。

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"> • 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 • 赤芽球瘍 • 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. 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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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2〕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
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
C ₀	Initial concentration	初期濃度
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
COP	Cyclo-olefin polymer	環状オレフィンポリマー
eGFR	Estimated glomerular filtration ratio	推定糸球体濾過量
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
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HCP	Host cell protein	宿主細胞由来タンパク質
IU	International unit	国際単位
LOCF	Last observation carried forward	最終観測値による欠測側の補完
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
ND	Non-Dialysis chronic kidney disease	保存期慢性腎臓病
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PD	Pharmacodynamics	薬力学
■	■	■
■	■	■
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPCB	Post production cell bank	生産培養の範囲を超えて培養されたセル・バンク
RPC	Reverse phase chromatography	逆相クロマトグラフィー
SEC	Size exclusion liquid chromatography	サイズ排除クロマトグラフィー
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	ドデシル硫酸ナトリウム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
WCB	Working cell bank	ワーキング・セル・バンク
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 ベータ ペ ゴル	—	エポエチン ベータ ペゴル (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

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 プラシリンジ「三和」、同注 10 µg プラシリンジ「三和」、同注 15 µg プラシリンジ「三和」、同注 20 µg プラシリンジ「三和」、同注 30 µg プラシリンジ「三和」、同注 40 µg プラシリンジ「三和」、同注 60 µg プラシリンジ「三和」、同注 120 µg プラシリンジ「三和」、同注 180 µg プラシリンジ「三和」
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○]