『医薬品リスク管理計画対象製品』

骨髄異形成症候群に伴う貧血

ネスプ®注射液プラシリンジの

適正使用ガイド

持続型赤血球造血刺激因子製剤
生物由来製品、劇薬、
処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

ネスプ®注射液プラシリンジ

5・10・15・20・30・40・60・120・180μg

薬価基準収載　一般名：ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）

【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

監 修

木崎 昌弘 先生　埼玉医科大学総合医療センター　血液内科　教授
澤田 賢一 先生　医療法人 北武会
三谷 絹子 先生　獨協医科大学　内科学（血液・腫瘍）教授　（五十音順）

協和キリン株式会社

適正使用のお願い

骨髄異形成症候群（MDS）は、多能性造血幹細胞の単クローン性疾患であり、骨髄における血球の分化異常に伴い、成熟過程における無効造血が起こり、血球減少をきたします。また、病態の進行に伴い芽球が増加し、急性骨髄性白血病（AML）への移行を特徴とする疾患群です[1)]。

MDS患者では、血球減少に伴う貧血、感染及び出血等の臨床症状が認められることが多く、特に、貧血の増悪による全身への酸素供給量の低下は、代償的な循環器系の負担増加をもたらし、心不全や意識レベル低下等、生命予後に直接影響する全身状態悪化を惹起します。したがって、輸血が必要となる貧血状態への進展はMDS患者にとって臨床的に大きな問題となります。

日本及び韓国で実施された国際共同第Ⅱ相試験[2)]では、国内外のガイドライン※等で投与が推奨されている国際予後スコアリングシステム（International prognostic scoring system; IPSS）リスク分類で低リスク又は中間-1リスクに該当し、血清中EPO濃度500mIU/mL以下の輸血依存MDS患者に対しネスプ®注射液プラシリンジ（以下、ネスプ）を投与しました。その結果、米国で実施した第Ⅱ相試験の成績[3)]と同様の有効性及び安全性が確認され、「骨髄異形成症候群に伴う貧血」を効能・効果として、適応が追加されました。

本ガイドでは、ネスプを骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血に対して適正に使用していただくため、投与患者の選択、投与方法、投与中の注意すべき事項について解説しています。

※日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版
NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Ver.2.2019.
Killick SB, et al. Br J Haematol. 2014;164:503-525.

ネスプ®

Contents

投与患者の選択 …… 5
・投与対象 …… 5
・禁忌 …… 10
・慎重投与 …… 10
・重要な基本的注意［骨髄異形成症候群に伴う貧血］ …… 11
・高齢者への投与 …… 13
・妊婦・産婦・授乳婦への投与 …… 13
・小児等への投与［骨髄異形成症候群に伴う貧血］ …… 13

初回投与、用法・用量の調整 …… 14
・用法・用量［骨髄異形成症候群に伴う貧血］ …… 14
・用法・用量に関連する使用上の注意［骨髄異形成症候群に伴う貧血］ …… 14
・ネスプの減量・休薬・増量・中止 …… 15

副作用 …… 16
・副作用［腎性貧血］［骨髄異形成症候群に伴う貧血］ …… 16
・重大な副作用 …… 16
・その他の副作用 …… 18
・重要な特定されたリスク …… 18
・重要な潜在的リスク …… 21
・重要な不足情報 …… 22

Q&A …… 24
・投与患者の選択 …… 24
・投与中の注意事項 …… 26

臨床成績 …… 28
・国際共同第Ⅱ相試験 …… 28
・【参考情報】骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血患者に対し、ネスプを投与した際の転帰への影響及び急性骨髄性白血病（AML）への移行に及ぼす影響 …… 35

副作用一覧 …… 36

付録：ネスプの使用方法 …… 37

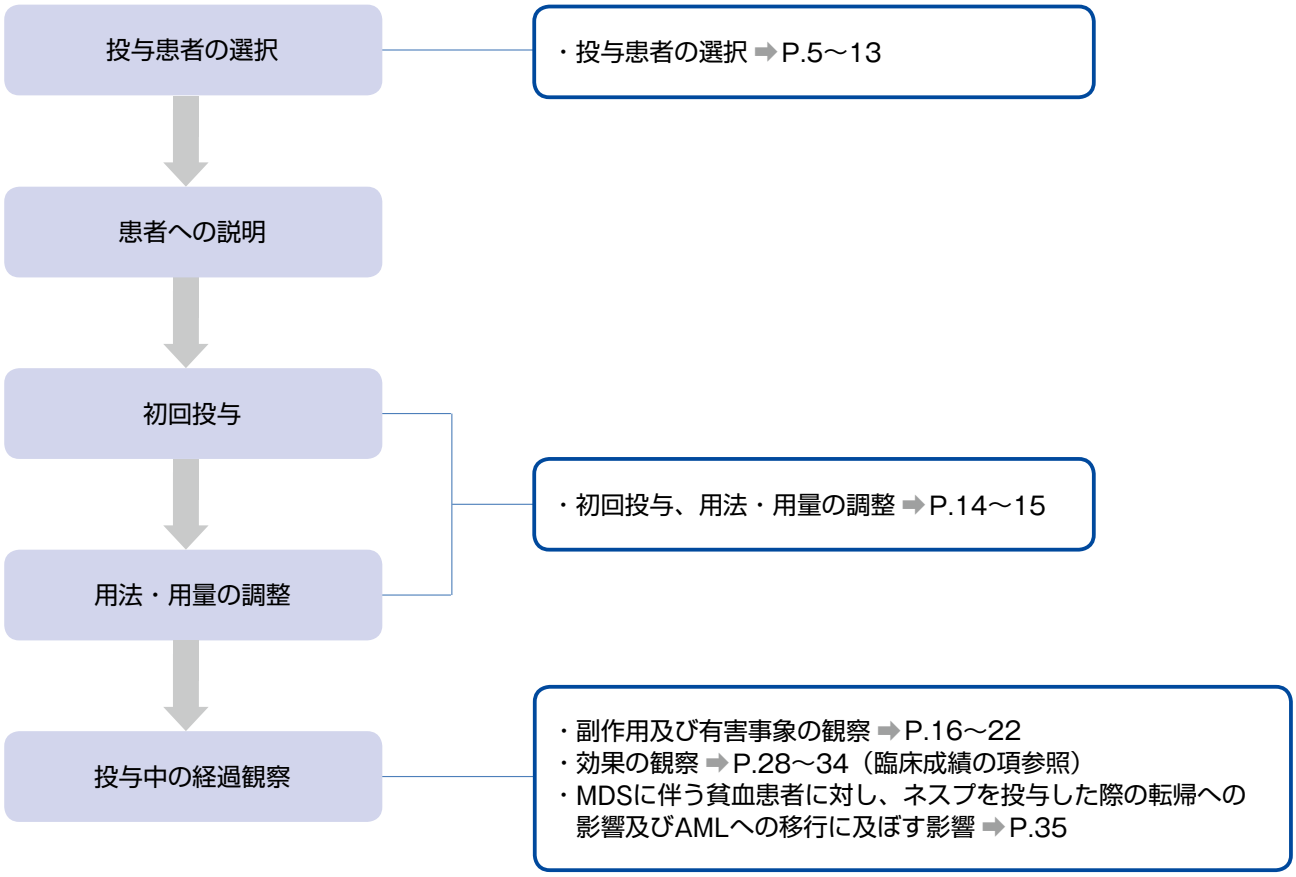
参考文献 …… 38

問い合わせ先 …… 39

Drug Information …… 40

骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血治療に対するネスプ使用のフロー

ネスプの使用に際しては、治療上の有効性と安全性を十分に検討の上、投与の可否を判断してください。



投与患者の選択

◆投与対象

骨髄異形成症候群に伴う貧血

●IPSS[International prognostic scoring system：国際予後スコアリングシステム[4]（➡P.6参照）]によるリスク分類の低リスク及び中間-1リスクの患者に投与してください。

・IPSSによるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクの患者に対する有効性及び安全性は確立していません。

●臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、添付文書上の「臨床成績」の項の内容を熟知し、ネスプの有効性と安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行ってください。

●ネスプ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患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用してください。

【効能・効果】（抜粋）
骨髄異形成症候群に伴う貧血

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1. IPSS注）によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。
注）International prognostic scoring system（国際予後スコアリングシステム）

1）骨髄異形成症候群（MDS）のIPSSによるリスク分類におけるネスプの投与対象

ネスプの投与対象はIPSSリスク分類[4)]の「低リスク」及び「中間-1リスク」の患者であり、「中間-2リスク」及び「高リスク」の患者に対する有効性及び安全性は確立しておりません。

IPSSはMDSの予後予測因子を評価するシステムの1つであり、International MDS Risk Analysis Workshop（IMRAW）でのMDS患者816例の集計データを基に作成されたものです。MDSにおける「骨髄芽球の比率」、「染色体の核型異常」、「血球減少の系統数」にそれぞれ点数をつけ、「低リスク」、「中間-1リスク」、「中間-2リスク」、「高リスク」の4つに分類します。どのリスク分類に当てはまるかにより、生存率や急性骨髄性白血病（AML）移行率などが予測され、治療方針決定の指標とされています。

	スコア				
	0	0.5	1	1.5	2.0
骨髄中芽球（%）	＜5	5～10		11～20	21～30
核型異常	good	intermediate	poor		
血球減少（系統数）	0～1	2～3			

核型異常：good…正常核型、－Y、del(5q)、del(20q) のいずれか
poor…7番染色体異常、3つ以上の染色体異常を伴うもの
intermediate…good でも poor でもないもの
血球減少：Hb 濃度＜ 10g/dL、好中球数＜ 1,800/μL
血小板数＜ 100,000/μL
ただし、末梢白血球数＞ 12,000/μL を呈する CMML *を除く
＊CMML：慢性骨髄単球性白血病（Chronic myelomonocytic leukemia）

判定（合計スコア）	低リスク 0	中間-1リスク 0.5～1.0	中間-2リスク 1.5～2.0	高リスク ≧2.5

ネスプの投与対象

Greenberg PL, et al. Blood. 1997;89:2079-2088より改変

MDSのIPSSによるリスク分類におけるネスプの投与対象の詳細はP.24をご参照ください。

2)「学会のガイドライン等、最新の情報を参考とし、投与が適切と考えられる患者」に関する補足

臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

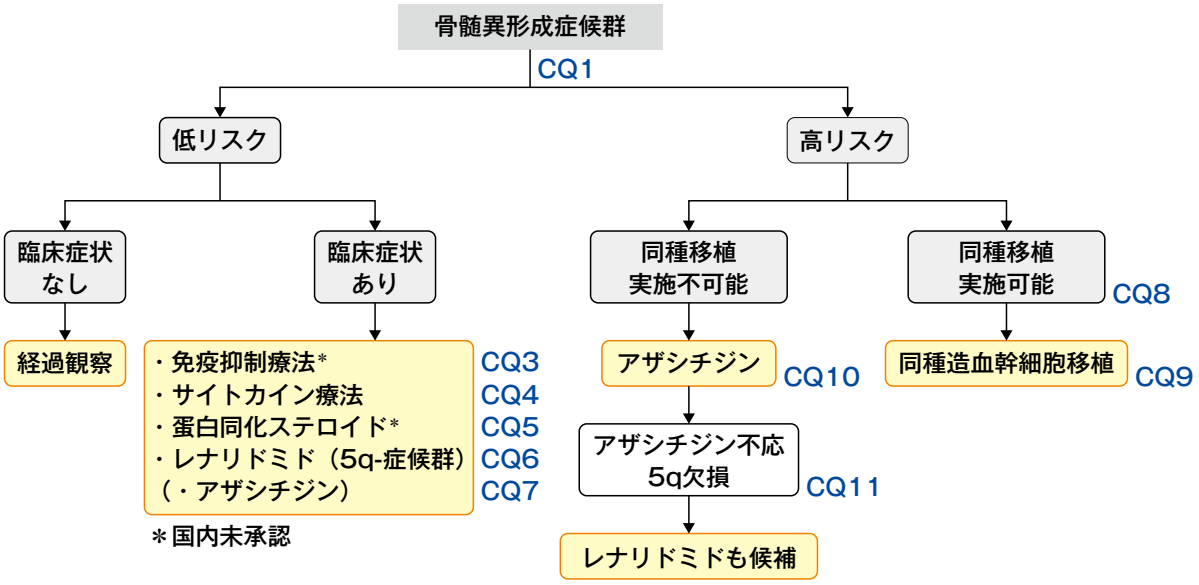
▶血清中EPO濃度や、他の有効性予測因子（赤血球輸血量）を考慮して投与対象を選択してください。血清中EPO濃度における投与対象の詳細はP.24をご参照ください。

＜国際共同第Ⅱ相試験[2)]対象患者における血清中EPO濃度＞

ネスプの国際共同第Ⅱ相試験では、「血清中EPO濃度が500mIU/mL以下の患者」が対象とされていました。国際共同第Ⅱ相試験における対象患者の詳細はP.30をご参照ください。

【参考資料】日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版 [1)]
骨髄異形成症候群（MDS）

アルゴリズム



MDSは多様な病態を有する疾患の集合体であり、治療方針を決定する上では診断と病型分類のみでは不十分である。そのため、主に臨床的な因子を用いて予後予測がなされる（CQ1）。複数の予後予測スコアリングシステムが提唱されており、それぞれに特徴がみられるが、臨床的な対応は低リスクと高リスクに分けて考慮されることが多い。頻用されるのはInternational Prognostic Scoring System（IPSS）におけるLow、Intermediate（Int）-1を低リスク、Int-2、Highを高リスクとするもの、およびその改訂版であるRevised IPSS（IPSS-R）でVery low、Lowを低リスク、HighとVery highを高リスク、Intermediateは他の因子を加味して考慮するというものである（CQ1）。

低リスク症例においては血球減少に対する対応、その改善を治療の第一目標とし、高リスク例では白血病転化リスクが高いことより、より積極的な治療方針がとられる。

血球減少に対しての基本的な支持療法は輸血であるが、赤血球輸血に伴う輸血後鉄過剰症はMDSの予後に関連している可能性がある。そのため、MDSの輸血後鉄過剰症に対しては適切な鉄キレート療法が治療の選択肢として考えられる（CQ2）。低リスク例の血球減少に対しては免疫抑制療法（CQ3、国内保険適用外）、サイトカイン療法（CQ4）、蛋白同化ステロイド療法（CQ5）、また、5番染色体長腕の欠損を伴う5q-症候群でみられる血球減少へのレナリドミド（LEN）（CQ6）、一部の低リスク例に対するアザシチジン（AZA）投与（CQ7）などが行われる。それぞれの治療によって一定の血球回復がみられるが、この群についてはこうした治療によって生存期間の延長がみられるのか、明らかなエビデンスはない。

高リスク症例は予後が悪いため、積極的な対応がなされる。年齢や患者背景、ドナーなどの条件が許せば同種造血幹細胞移植（CQ8）の積極的な適応が考慮される。最近では高齢者例などを中心に前処置を減弱した同種移植も実施される（CQ9）。これまでのところ治癒が得られる治療法は同種造血幹細胞移植のみであるが、移植がなされない例に対してはAZAが選択される（CQ10）。AZAは前方視的試験によって高リスク症例の予後を改善することが示されている。5番染色体長腕の欠損を伴った例ではLENも投与可能である（CQ11）。一部の高リスク例に対しては白血病治療に準じた抗腫瘍薬投与も考慮される（CQ12）。

日本血液学会 編. 造血器腫瘍診療ガイドライン 2018 年版, 2018; 金原出版, p145-146

【参考資料】British Committee for Standards in Haematology（BCSH）ガイドライン[5)]

どのような患者に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）療法を行うべきか？ — EPOに反応する確率が高いと予測される患者の特性は十分に把握されており、前版のガイドラインから大きく変更していない（Hellstrom-Lindberg E, et al. Blood. 1998;92:68-75.、Remacha AF, et al. Haematologica. 1999;84:1058-1064.、Bowen D, et al. Br J Haematol. 2003;120:187-200.）。EPOに対する反応を予測するには妥当性が確認されたモデルを用いる必要がある（Hellstrom-Lindberg E, et al. Br J Haematol. 2003;120:1037-1046.、Jadersten M, et al, Blood. 2005;106:803-811.）。このモデルはEPOに用いるために作成され、検証されたものであるが、ダルベポエチン アルファにも外挿される。このモデルを**表Ⅶ**に示す。

表Ⅶ エリスロポエチン製剤に対する反応を予測するための妥当性が確認されたモデル
ESAに対して予測される反応率：スコア０＝74%、スコア１点＝23%、スコア２点 ＝7%

輸血の必要量	点数	血清EPO濃度	点数
赤血球 2単位/月未満	0	500 u/l未満	0
赤血球 2単位/月以上	1	500 u/l以上	1

転載元：Hellstrom-Lindberg et al（2003）、John Wiley & Sons Incより許諾済み

貧血を伴うMDS患者で、IPSSスコアが「低（Low）」又は「中間-1（INT-1）」であり、反応予測のための上記の基準（スコア０又は１点）に合致する場合はESA療法を考慮すべきである。

高リスクMDS患者では、反応不良で、生存期間が短く、赤血球輸血による支持療法を要するメチル化阻害剤及び造血幹細胞移植が用いられることが多いため、通常、ESA療法は考慮されない。

ネスプ®
<効能・効果に関連する使用上の注意>（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。
【用法・用量】（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
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240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。
<用法・用量に関連する使用上の注意>（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。
3. 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること（「臨床成績」の項参照）。

グラン®
【効能・効果】
・造血幹細胞の末梢血中への動員
・造血幹細胞移植時の好中球数の増加促進
・がん化学療法による好中球減少症
・ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の治療に支障を来す好中球減少症
・骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症
・再生不良性貧血に伴う好中球減少症
・先天性・特発性好中球減少症

エスポー®注射液
【効能・効果】
1. 透析施行中の腎性貧血　2. 未熟児貧血

エスポー®皮下用
【効能・効果】
1. 腎性貧血　2. 貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血

◆禁忌

ネスプの成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者には投与しないでください。

◆慎重投与

以下の患者には、慎重に投与してください。

（1） 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ってください。

（2） 高血圧症の患者

▶ネスプの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ってください。

（3） 薬物過敏症の既往歴のある患者

（4） アレルギー素因のある患者

◆重要な基本的注意［骨髄異形成症候群に伴う貧血］

ネスプは、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、ネスプの使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。

▶ネスプの投与患者は、学会のガイドライン等、最新の情報も参考にして選択してください。

ネスプ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患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。

▶ネスプの投与は輸血が必要とされるような貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定して使用してください。

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、ネスプの少量を皮内に注入し、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。

▶ショック等の反応を予測するため十分な問診をしてください。

▶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き、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、十分な観察を行ってください。特に、投与開始直後は注意深く観察してください。

▶投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、ネスプの少量を皮内に注入し、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です。

ネスプ投与中はHb濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用（Hb濃度で11g/dL超を目安とする）があらわれないように十分注意すること（「臨床成績」の項参照）。

▶ネスプ投与中はHb濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用（Hb濃度で11g/dL超を目安とする）があらわれないように十分注意してください。

ネスプ投与開始時及び用量変更時には、Hb濃度が安定するまでは週1回程度Hb濃度を確認すること。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。

▶ネスプ投与開始時等には過剰なHb濃度の変動を早期に把握し、必要以上の造血が生じていないか注意を払う必要があります。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ってください。

ネスプ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、Hb濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。

▶血圧、Hb濃度等の推移に十分注意しながら投与してください。

ネスプ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、ネスプの使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合にはネスプの投与を中止すること。

▶ネスプ使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は赤芽球癆を疑い、同疾患と診断された場合にはネスプの投与を中止してください。

ネスプ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。

▶鉄欠乏時には鉄剤の投与を行ってください。

◆高齢者への投与

●ネスプの投与に際しては血圧及びHb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してください（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）。

◆妊婦・産婦・授乳婦への投与

●妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、投与しないことが望ましいですが、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してください。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ます。

●授乳中の患者には、授乳中の投与に関する安全性は確立していないため、投与しないことが望ましいですが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせてください。また、動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されています。

◆小児等への投与［骨髄異形成症候群に伴う貧血］

●低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対するネスプの使用経験はなく、安全性は確立していません。

初回投与、用法・用量の調整

◆用法・用量［骨髄異形成症候群に伴う貧血］

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240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

◆用法・用量に関連する使用上の注意［骨髄異形成症候群に伴う貧血］

●他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していません。

●必要以上の造血作用（Hb濃度で11g/dL超を目安）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量してください*。その後、Hb濃度が低下し増量が必要となった場合（Hb濃度で9g/dL未満を目安）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量してください。ただし、最高投与量は、１回240μgです。

●ネスプを投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮してください。なお、ネスプ投与開始後16週時点を目安として、ネスプの投与継続の要否を検討してください（「臨床成績」の項参照**）。

* 必要以上の造血は避けてください…ネスプによる治療目的は、「赤血球輸血の回避、輸血量の減少及び赤血球輸血依存からの離脱」ですので、Hb濃度の過剰な上昇（Hb濃度で11g/dL超を目安とする）があらわれないように十分注意し、必要以上の造血作用を認めた場合は、減量・休薬などの適切な措置を行ってください。

** 投与期間に関する注意…国際共同第Ⅱ相試験[2]では、240μg群において、ネスプ投与開始後16週時点で有効性***が認められなかった場合は投与を中止していました。

*** 赤血球マイナー反応（連続56日間の赤血球輸血量がベースライン輸血量に比べて50%以上減少）以上

◆ネスプの減量・休薬・増量・中止

＜ネスプの減量、休薬等＞

ネスプ初回投与量
240μg皮下注　週1回

↓

Hb濃度が安定するまでは週1回程度Hb濃度を確認
必要以上の造血作用を認めた場合※等、減量が必要な場合
※目安：Hb濃度11g/dL超

↓

ネスプの **減量**
目安：その時点での投与量の半量
（必要に応じ休薬も考慮）

↓

その後、増量が必要となった場合※※
※※目安：Hb濃度9g/dL未満

↓

ネスプの **増量**
目安：その時点での投与量の倍量
（ただし、最高投与量は1回240μg皮下注までとする）

＜ネスプの中止、他の治療法への切替え等＞

十分な貧血改善効果が認められない※※※
MDSの病勢進行を確認
赤芽球癆

↓

ネスプを中止

↓

他の治療法への切替えを考慮

※※※国際共同第Ⅱ相試験[2)] では、240μg群において、ネスプ投与開始後16週時点で有効性*が認められなかった場合は投与を中止していました。

＊赤血球マイナー反応（連続56日間の赤血球輸血量がベースライン輸血量に比べて50%以上減少）以上

副作用

◆副作用［腎性貧血］［骨髄異形成症候群に伴う貧血］

〈腎性貧血：成人〉

国内臨床試験において、1,462例中472例（32.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました[6)]。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29例（2.0%）、倦怠感20例（1.4%）でした。［ネスプ注射液承認時］
透析患者を対象とした特定使用成績調査において、4,173例中508例（12.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。主な副作用は、血圧上昇347例（8.3%）、シャント血栓・閉塞52例（1.2%）、脳梗塞15例（0.4%）でした。［静脈内投与再審査終了時］

保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者を対象とした特定使用成績調査において、5,679例中395例（7.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。うち、保存期慢性腎臓病患者では5,547例中394例（7.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められました。主な副作用は、血圧上昇75例（1.4%）、腎機能の低下（BUN、クレアチニンの上昇等）32例（0.6%）、脳梗塞24例（0.4%）でした。腹膜透析患者では132例中1例（0.8%）に胸部不快感の副作用が認められました。［皮下投与再審査終了時］

〈腎性貧血：小児〉

国内臨床試験[7)]において、31例に副作用（臨床検査値異常を含む）は認められませんでした。［小児用法追加承認時］

7）Hattori M, et al. Clin Exp Nephrol. 2014;18:634-641.［COI：本研究は協和キリン株式会社の資金により行われた。］

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

骨髄異形成症候群患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験[2)]において、安全性解析対象例52例（日本人31例を含む）中18例（34.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は下痢2例（3.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加2例（3.8%）、高尿酸血症2例（3.8%）、葉酸欠乏2例（3.8%）、頭痛2例（3.8%）、高血圧2例（3.8%）でした。［効能追加承認時］

◆重大な副作用

ネスプの重大な副作用として以下が報告されています。

脳梗塞（0.8%）

●脳梗塞があらわれることがあります。

●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ってください。

脳出血（0.1%）

●脳出血があらわれることがあります。

●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ってください。

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ります。

●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ってください。

高血圧性脳症（0.1%未満[注1)]）

●高血圧性脳症があらわれることがあります。

●血圧等の推移に十分注意しながら投与してください。

ショック、アナフィラキシー（頻度不明[注2)]）

●ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）を起こすことがあります。

●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、適切な処置を行ってください。

赤芽球癆（頻度不明[注2)]）

●赤芽球癆があらわれることがあります。

●赤芽球癆を認めた場合は投与を中止し、適切な処置を行ってください。

心筋梗塞、肺梗塞（0.1%未満[注1)]）

●心筋梗塞、肺梗塞があらわれることがあります。

●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ってください。

発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。
注1）特定使用成績調査における発現頻度
注2）自発報告のため頻度不明

◆その他の副作用

下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行ってください。

	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（16.2%）	不整脈	狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症
皮膚		瘙痒症、発疹	
肝臓	肝機能異常（Al-P上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇）		胆嚢ポリープ
代謝			血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、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	リンパ球減少、白血球減少、白血球増多
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			腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、不眠症、味覚異常、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、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽、熱感・ほてり感[注1)]

発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。

注1）自発報告のため頻度不明

◆重要な特定されたリスク

「重要な特定されたリスク」とは、ネスプとの関連性が十分な根拠に基づいて示されている有害な事象のうち重要なものが挙げられています。

脳梗塞

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「脳梗塞」12/1462例（0.82%）、「ラクナ梗塞」1/1462例（0.06%）が報告されています[8)]。

●貧血を伴う低リスクのMDS患者を対象に米国で実施した第Ⅱ相試験[3]において、因果関係が否定できない有害事象として「一過性脳虚血発作」1/206例（0.5%）が報告されています。

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「脳梗塞」関連副作用は、55件（「脳梗塞」42件、「小脳梗塞」4件、「脳幹梗塞」3件、「出血性脳梗塞」2件、「回復性虚血性神経脱落症候」、「血栓性脳梗塞」、「塞栓性脳卒中」及び「脳血栓症」各1件）集積されています。

脳出血

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「小脳出血」1/1462例（0.06%）、「脳出血」1/1462例（0.06%）が報告されています[8]。

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「脳出血」関連副作用は、50件（「脳出血」36件、「小脳出血」及び「くも膜下出血」各4件、「視床出血」3件、「脳幹出血」2件、「被殻出血」1件）集積されています。

肝機能障害、黄疸

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「肝機能異常」7/1462例（0.47%）、「肝障害」2/1462例（0.13%）が報告されています[8]。

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「肝機能異常」6件、「胆汁うっ滞性黄疸」2件、「肝障害」1件が集積されています。

血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「血圧上昇」107/1462例（7.31%）、「高血圧」141/1462例（9.64%）が報告されています[8]。

●MDS患者を対象とした日本及び韓国で実施した国際共同第Ⅱ相試験[2]において、因果関係が否定できない有害事象として「高血圧」2/52例（3.8%）が報告されています。

●貧血を伴う低リスクのMDS患者を対象に米国で実施した第Ⅱ相試験[3]において、因果関係が否定できない有害事象として「高血圧」1/206例（0.5%）が報告されています。

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「血圧上昇」20件、「高血圧」23件、「高血圧性脳症」3件が集積されています。

ショック、アナフィラキシー

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「アナフィラキシーショック」1/1462例（0.06%）、「そう痒症」13/1462例（0.88%）、「発疹」5/1462例（0.34%）、「湿疹」3/1462例（0.20%）、「貨幣状湿疹」1/1462例（0.06%）、「紅斑」1/1462例（0.06%）、「痒疹」1/1462例（0.06%）が報告されています[8)]。

●MDS患者を対象とした日本及び韓国で実施した国際共同第Ⅱ相試験[2)]において、因果関係が否定できない有害事象として「そう痒症」1/52例（1.9%）が報告されています。

●貧血を伴う低リスクのMDS患者を対象に米国で実施した第Ⅱ相試験[3)]において、因果関係が否定できない有害事象として「そう痒症」2/206例（1.0%）、「発疹」2/206例（1.0%）、「紅斑性皮疹」1/206例（0.5%）が報告されています。

●国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「ショック」1件、「アナフィラキシーショック」1件、「薬疹」4件、「湿疹」1件、「そう痒症」1件、「蕁麻疹」1件、「全身紅斑」1件が集積されています。

赤芽球癆

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「赤芽球癆」20件が集積されています。

心筋梗塞、肺梗塞

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「肺塞栓症」1/1462例（0.06%）が報告されています[8)]。

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「急性心筋梗塞」9件、「心筋梗塞」5件が集積されています。

シャント血栓・閉塞

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「動静脈瘻部位合併症」31/1462例（2.21%）、「動静脈瘻閉塞」23/1462例（1.57%）、「動静脈瘻血栓症」3/1462例（0.20%）、「医療機器内血栓」3/1462例（0.20%）が報告されています[8)]。

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「動静脈瘻血栓症」2件、「シャント閉塞」1件、「動静脈瘻部位合併症」5件、「動静脈瘻閉塞」25件が集積されています。

◆重要な潜在的リスク

「重要な潜在的リスク」とは、ネスプとの関連性が疑われる要因はあるものの、臨床データ等からの確認が十分でない有害な事象のうち重要なものが挙げられています。
下記のような事象があらわれる可能性があるので、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ってください。

静脈血栓

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「血栓性静脈炎」1/1462例（0.06%）が報告されています[8)]。

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「深部静脈血栓症」1件、「四肢静脈血栓症」2件が集積されています。

●海外において多発性骨髄腫患者でネスプとレナリドミドを併用した際に血栓塞栓症の発現が懸念されるとの報告があります[9)]。さらに、海外のレナリドミドの添付文書には「レナリドミドとESA製剤との併用は血栓塞栓症のリスクを増加させる可能性があるため、両薬剤の併用は治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に限る」旨が記載されています。

心不全

●成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「心不全」1/1462例（0.06%）、「急性心不全」1/1462例（0.06%）、「うっ血性心不全」1/1462例（0.06%）が報告されています[8)]。

●腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「心不全」29件、「急性心不全」3件、「慢性心不全」4件、「うっ血性心不全」15件が集積されています。

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

●海外臨床試験において、固形がんの既往及び合併する患者において、ESA製剤使用により生存期間短縮[10, 11)]、がん進行及び再発のリスク上昇[11)]、並びに死亡率上昇[12)]が報告されています。これら臨床試験では、いずれも目標Hb濃度を12.0g/dL以上に設定して投与が行われており、Hb濃度の過度の上昇が原因の一つとして挙げられています。

●非臨床試験において、遺伝毒性試験では陰性を示し[13)]、ラット及びイヌの26週間反復投与試験において本剤の薬理作用である赤血球造血作用に起因した変化以外に臓器、組織において細胞異型を伴う過形成や増殖などの前腫瘍性病変は認められていません[14)]。

◆重要な不足情報

「重要な不足情報」とは、医薬品リスク管理計画を策定した時点では十分な情報が得られておらず、製造販売後のネスプの安全性を予測する上で不足している情報のうち重要なものが挙げられています。

MDSに伴う貧血患者における急性骨髄性白血病への移行に及ぼす影響

●MDS患者を対象に日本及び韓国で実施した第II相臨床試験（401試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「芽球細胞数増加」1/52例（1.9%）が報告されています[2)]。

●ESA製剤投与によりMDSからAML移行リスクが上昇したとの報告はなく、また、ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）の前向き試験では、AML移行リスクは示されなかったことが報告されています[15)]。一方で、放射線療法による貧血患者を対象とした海外臨床試験において、がん進行及び再発のリスク上昇が報告されています[11)]。

MDSに伴う貧血患者における生存期間の短縮に及ぼす影響

●MDS患者においてESA製剤投与により、生存期間が短縮したとの報告はなく、また、ECOGの前向き試験では、予後への影響は示されなかったことが報告されています[15)]。一方で、海外臨床試験において固形がんの既往及び合併する患者での生存期間短縮、死亡率上昇が報告されています[10-12)]。

MEMO

Q&A

◆投与患者の選択

Q1 血清中EPO濃度500mIU/mL以上の患者に投与できますか?

A1 学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与を検討してください。

ネスプ投与患者の血清中EPO濃度については添付文書上の「効能・効果」の項で規定されていません。血清中EPO濃度が500mIU/mL以上の患者でも、ESAにより貧血が改善するとの報告[16]や、輸血量が少ない場合にはESAによる貧血改善効果が得られるとする報告[17]があります。血清中EPO濃度のみではなく、赤血球輸血量等の有効性予測因子も考慮し、適切な投与対象を選択することを推奨するガイドラインも存在します。添付文書の「臨床成績」の頁の内容を熟知し、ネスプの有効性・安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にしてください。
詳しくはP.8〜9をご参照ください。

Q2 IPSSで中間-2リスクあるいは高リスクの骨髄異形成症候群(MDS)に伴う貧血患者に使用できますか?

A2 IPSSによるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していないため、現時点ではIPSS中間-2リスク及び高リスクMDSに伴う貧血患者への投与は推奨されません。
低リスク及び中間-1リスクの患者が投与対象となります。

「臨床成績」の項の内容を熟知し、ネスプの有効性・安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行ってください。なお、「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版」(日本血液学会編)[1]の内容についてはP.8をご参照ください。

Q3 5番染色体長腕部欠失（del(5q)）を有する骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血患者に投与可能ですか?

A3 del(5q)を有するIPSS低リスク又は中間-1リスクのMDS患者に対しては、ガイドラインに従い、まずレナリドミドによる治療を考慮してください。副作用への懸念からレナリドミドを投与できない患者等に対しては、ネスプの投与を検討できます。

「臨床成績」の項の内容を熟知し、ネスプの有効性・安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行ってください。なお、「造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版」（日本血液学会編）[1] の内容については、P.8をご参照ください。

◆投与中の注意事項

Q4 投与中止を検討するタイミングを教えてください。

A4 ネスプによる治療目的は、赤血球輸血の回避、輸血量の減少及び赤血球輸血依存からの離脱であるため、Hb濃度の過剰な上昇は避け、国際共同第Ⅱ相試験の設定と同様に、Hb濃度が11g/dLを超えた場合は、減量・休薬してください。
また、ネスプを投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮してください。

なお、ネスプ投与開始後16週時点を目安として、ネスプの投与継続の要否を検討してください。

Q5 投与経路は静脈内でもよいですか?

A5 腎性貧血の適応とは異なり、MDSに伴う貧血で承認されている投与経路は皮下投与です。
国際共同第Ⅱ相試験では、皮下投与のみの検討であり、使用経験はないため推奨されません。

Q6 抗悪性腫瘍剤と併用できますか?

A6 抗悪性腫瘍剤との併用に関する有効性及び安全性は確立していないため、現時点で推奨できません。

レナリドミド、アザシチジンに関して、ESAと併用した際の有効性及び安全性を評価した臨床試験の報告が限定的であり、国内外ガイドラインにおいても併用は推奨されていません*。
また、海外において多発性骨髄腫患者でネスプとレナリドミドを併用した際に血栓塞栓症の発現が懸念されるとの報告があります[9)]。

＊骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血に対する適応拡大時点（2014年12月）

Q7 好中球減少を発症している骨髄異形成症候群（MDS）患者に対し、顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）製剤を併用してもよいですか?

A7 「骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症」に対して使用する場合は併用しても構いません。併用の際には国内で承認されたG-CSF製剤（フィルグラスチム、レノグラスチム）の効能・効果、用法・用量及び保険適応を守って投与してください※。

※G-CSF製剤（フィルグラスチム、レノグラスチム）は「骨髄異形成症候群に伴う好中球減少症」での使用は添付文書上、認められています。
NCCNガイドライン2019年版[18]では、「G-CSF又はGM-CSF＊：ルーチンの感染予防には推奨されない。好中球減少がある患者で反復感染又は耐性菌感染がみられた場合に使用を考慮すること。」と記載されています。

＊GM-CSFは本邦未発売

Q8 ネスプの反応性（赤血球造血刺激）を上昇させる目的でのG-CSF製剤の併用は可能ですか?

A8 赤血球造血刺激を上昇させる目的でのG-CSF製剤の使用は効能・効果として承認されていません。

Q9 米国で実施した第Ⅱ相試験で用いられた300μg週1回投与や500μg3週に1回投与は国内でも推奨されますか?

A9 国際共同第Ⅱ相試験では、60、120又は240μg週1回投与の有効性及び安全性が確認されたのみであり、300μg週1回投与及び500μg3週に1回投与の使用経験はないため推奨できません。

「禁忌を含む使用上の注意」等につきましてはD.I.をご参照ください。

臨床成績

本剤は一部承認外の成績を含む国内臨床試験成績に基づき承認されました。よって紹介する臨床成績には、用法・用量外の成績を含みます。

◆国際共同第Ⅱ相試験[2)]

2）承認時評価資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験（国際共同第Ⅱ相試験）

試験デザイン

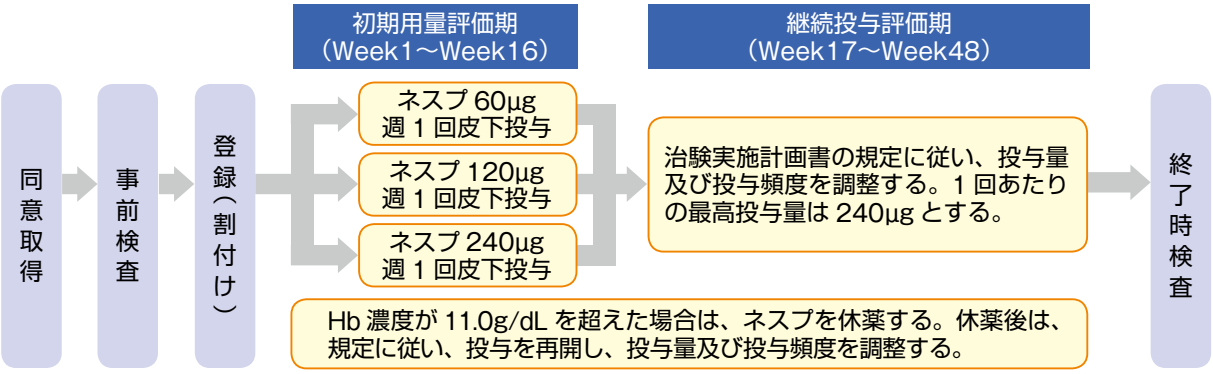
目　　的　IPSSによるリスク分類の低リスク又は中間-1リスク*の赤血球輸血依存**のMDS患者を対象に、ネスプ60、120、240μgを週1回皮下投与した際の有効性（主に赤血球輸血量の減少及び離脱）と安全性から推奨用量を検討する。また、薬物動態及び継続投与における有効性と安全性について検討する。

実 施 国　日本、韓国

対　　象　IPSSの低リスク又は中間-1リスクの赤血球輸血依存のMDS患者52例（日本人31例、血清中EPO濃度500mIU/mL以下、有効性解析対象例:PPS***50例、FAS****51例、安全性解析対象例：52例）

試験方法　多施設共同ランダム化オープン並行群間比較用量反応試験
対象をネスプ60μg群、120μg群、240μg群にランダムに割付けした。投与期間は、初期用量評価期（Week1～16）及び継続投与評価期（Week17～48）とし、Week49に終了時検査を実施。

* 投与前16週間以内の骨髄検査の結果をもとにIPSSリスク分類を確認
** 登録前112日以内で、赤血球輸血をしていない最長期間が56日未満
*** 治験実施計画書に適合した解析対象集団
**** 最大の解析対象集団



<効能・効果に関連する使用上の注意>（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
2.臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
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240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2.必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。
3.本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること（「臨床成績」の項参照）。

ネスプ投与アルゴリズム

投与量の増量	・Week17において、赤血球マイナー反応以上が認められない場合は、表1に従って、1段階増量。 ・Week33において、赤血球マイナー反応以上が認められない場合は、さらに1段階増量。 ・1回あたりの最高投与量は240μgとした。
投与量の調整	・表1に従い、1回あたり1段階までとし、1回あたりの最高投与量は240μgとした。
投与頻度の変更	・表2に従った。ただし、投与頻度の変更と週あたりの投与量の変更は同時に行うことはできないこととした。
休薬及び再開基準	・Hb濃度が11.0g/dLを超えた場合は、ネスプを休薬。 ・休薬後、Hb濃度が10.0g/dL未満に低下した場合は、投与頻度を変更せず休薬前の1回あたり投与量の半量で投与を再開。 ・休薬前の投与量が60μgの場合は、再開時の投与量は60μgとした。 ・再開後半量での投与期間中にHb濃度が9.0g/dL未満に減少した場合は、休薬前の投与量に増量。

表1 ネスプ投与量調整表

ネスプ投与量
60μg
120μg
240μg

表2 ネスプ投与量・投与頻度変更表

週1回投与量		2週に1回投与量
60μg	⇔	120μg
120μg	⇔	240μg
240μg		

主要評価項目 初期用量評価期において赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合（初期用量の設定基準：赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合が25%以上を示すこと）

副次評価項目 初期用量評価期において赤血球メジャー反応が認められた患者の割合、Week1～32及びWeek1～48において赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合、Hb濃度の変化など

安　全　性 有害事象、副作用、抗ダルベポエチンアルファ抗体、患者の転帰・AMLへの移行に及ぼす影響

＜評価項目の定義＞

赤血球マイナー反応	連続56日間の赤血球輸血量がベースライン輸血量に比べて50%以上減少
赤血球メジャー反応	連続56日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず（赤血球輸血依存からの離脱）、当該離脱期間の最高Hb濃度がベースラインHb濃度に比べて1.0g/dL以上増加

解析計画 有効性評価では、赤血球輸血後7日以内に測定されたHb濃度は、輸血による一過性の上昇効果とみなし、評価に用いなかった。ただし、輸血後7日以内に新たに再輸血された場合は、その時点での輸血効果が不十分だったとみなせるため、再輸血当日の輸血前Hb濃度を評価に用いることとした。また、日常診療や追跡調査等の計画された観察時点以外で測定されたHb濃度は評価に用いなかった。主要評価項目及び副次評価項目の判断には、以下に規定するHb濃度及び赤血球輸血データを用いた。

・Day2以降に得られたHb濃度及び赤血球輸血データ（Day1はベースラインデータとして取り扱った。）

・初期用量評価期における判定として、Week17測定日までに得られたHb濃度及び赤血球輸血データ

主要評価項目はPPS50例（60μg群17例、120μg群18例、240μg群15例）を対象に解析を行い、投与群別に初期用量評価期における赤血球マイナー反応以上の患者数と割合、両側95%CIを算出した。副次評価項目についてはPPSを対象に解析を行い、初期用量評価期における赤血球メジャー反応が認められた患者の割合、Week1～32及びWeek1～48において赤血球マイナー反応以上が認められた患者の割合については、主要評価項目と同様の解析をした。

有害事象・副作用・抗ダルベポエチンアルファ抗体、すべての患者の転帰（生存調査）及びAMLへの移行に及ぼす影響について調査した。部分集団、投与群ごとに初期用量評価期における赤血球反応割合を集計した。

患者背景

n（%）

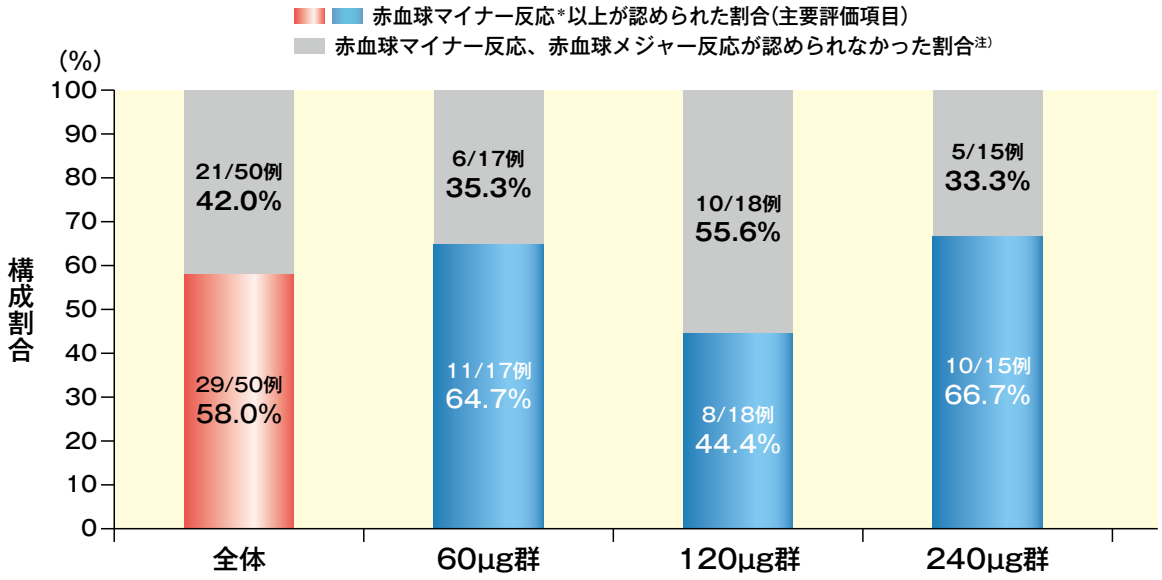
		全体（n=50）	60μg群（n=17）	120μg群（n=18）	240μg群（n=15）
年齢	Mean±SD	75.0±8.9歳	75.8±10.2歳	76.3±9.9歳	72.7±5.6歳
性別	男性	30（60.0%）	11（64.7%）	12（66.7%）	7（46.7%）
	女性	20（40.0%）	6（35.3%）	6（33.3%）	8（53.3%）
IPSS分類	低リスク	9（18.0%）	1（5.9%）	3（16.7%）	5（33.3%）
	中間-1リスク	41（82.0%）	16（94.1%）	15（83.3%）	10（66.7%）
FAB分類	RA	32（64.0%）	12（70.6%）	13（72.2%）	7（46.7%）
	RARS	14（28.0%）	5（29.4%）	4（22.2%）	5（33.3%）
	RAEB	4（8.0%）	0	1（5.6%）	3（20.0%）
	RAEB-t	0	0	0	0
	不明	0	0	0	0
ベースラインHb濃度（g/dL）	Mean±SD	7.9±0.9g/dL	7.7±0.8g/dL	8.0±0.7g/dL	8.0±1.2g/dL
	＜8.0	23（46.0%）	10（58.8%）	8（44.4%）	5（33.3%）
	≧8.0	27（54.0%）	7（41.2%）	10（55.6%）	10（66.7%）
ベースライン血清中EPO濃度（mIU/mL）	Mean±SD	221.0±136.7 mIU/mL	226.7±151.5 mIU/mL	216.9±115.9 mIU/mL	219.4±151.0 mIU/mL
	＜100	14（28.0%）	5（29.4%）	5（27.8%）	4（26.7%）
	≧100	36（72.0%）	12（70.6%）	13（72.2%）	11（73.3%）
	＜200	22（44.0%）	8（47.1%）	7（38.9%）	7（46.7%）
	≧200	28（56.0%）	9（52.9%）	11（61.1%）	8（53.3%）
ベースライン赤血球輸血量（mL）	Mean±SD	1437.6±708.2 mL	1407.1±690.5 mL	1444.4±824.8 mL	1464.0±618.5 mL
	＜1600	23（46.0%）	8（47.1%）	9（50.0%）	6（40.0%）
	≧1600	27（54.0%）	9（52.9%）	9（50.0%）	9（60.0%）
ベースラインフェリチン濃度（ng/mL）	Mean±SD	1269.6±1147.2 ng/mL	1028.4±1042.1 ng/mL	1436.8±1206.4 ng/mL	1342.1±1218.8 ng/mL
	＜500	15（30.0%）	6（35.3%）	4（22.2%）	5（33.3%）
	≧500	35（70.0%）	11（64.7%）	14（77.8%）	10（66.7%）

【使用上の注意】（抜粋）
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]。

主要評価項目

初期用量評価期において赤血球マイナー反応*以上が認められた患者の割合

初期用量評価期における赤血球マイナー反応*以上が認められた患者の割合は、60μg群64.7%（11/17例、95%CI：38.3～85.8）、120μg群44.4%（8/18例、95%CI：21.5～69.2）、240μg群66.7%（10/15例、95%CI：38.4～88.2）でした。



注）赤血球マイナー反応、赤血球メジャー反応が認められなかった症例については、この評価以外の詳細な評価は実施できず、不明

＊ 連続56 日間の赤血球輸血量がベースライン輸血量に比べて50%以上減少

<効能・効果に関連する使用上の注意>（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
2.臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

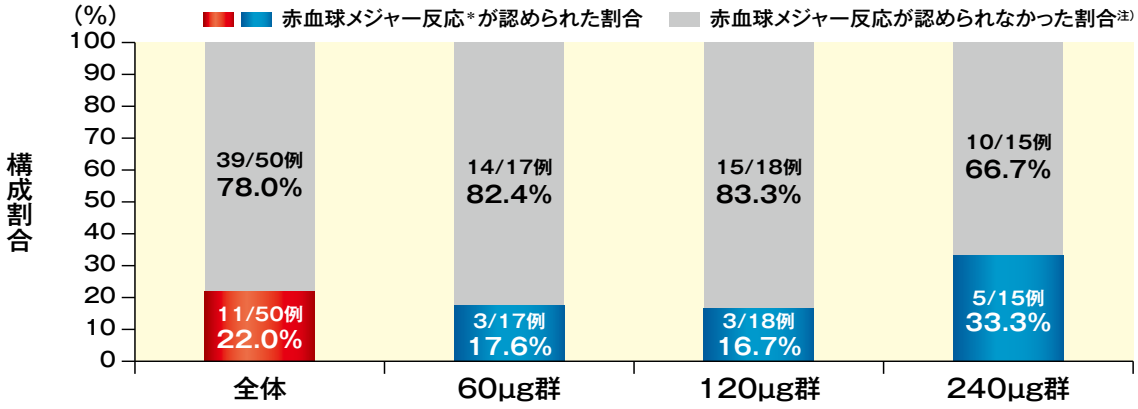
【用法・用量】（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2.必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。
3.本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること（「臨床成績」の項参照）。

副次評価項目

初期用量評価期において赤血球メジャー反応*が認められた患者の割合

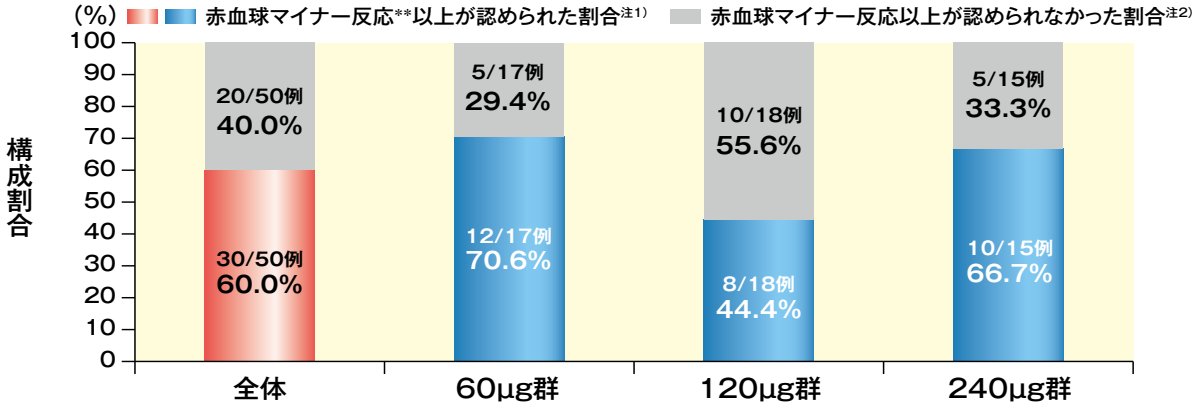
初期用量評価期における赤血球メジャー反応*が認められた患者の割合は、60μg群17.6%（3/17例、95%CI：3.8～43.4）、120μg群16.7%（3/18例、95%CI：3.6～41.4）、240μg群33.3%（5/15例、95%CI：11.8～61.6）でした。



注）赤血球メジャー反応が認められなかった症例のうち、赤血球マイナー反応が認められた割合は全体：18/39例、60μg群：8/14例、120μg群：5/15例、240μg群：5/10例で、残りの症例については、この評価以外の詳細な評価は実施できず、不明

初期用量評価期及び継続投与評価期において赤血球マイナー反応**以上が認められた患者の割合（Week1～48）

初期用量評価期及び継続投与評価期（Week1～48）において赤血球マイナー反応**以上が認められた患者の割合は、60μg群で70.6%（12/17例、95%CI：44.0～89.7）、120μg群で44.4%（8/18例、95%CI：21.5～69.2）、240μg群で66.7%（10/15例、95%CI：38.4～88.2）でした。***

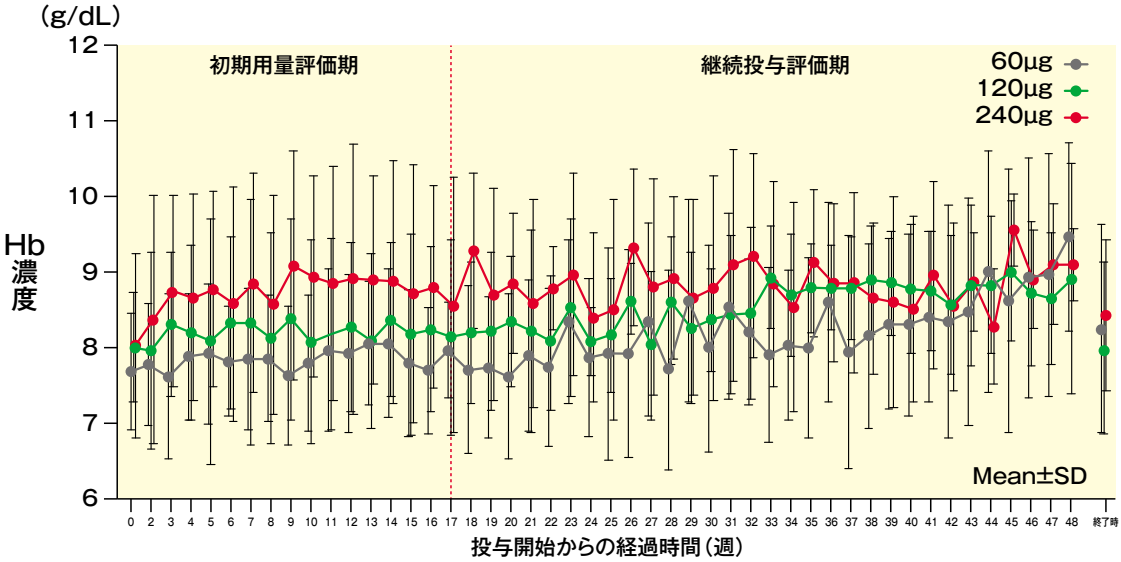


注1）赤血球マイナー反応以上には、赤血球メジャー反応と赤血球マイナー反応が含まれるが、その内訳については評価しておらず、不明
注2）赤血球マイナー反応以上が認められなかった症例については、この評価以外の詳細な評価は実施できず、不明

* 連続56日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず（赤血球輸血依存からの離脱）、当該離脱期間の最高Hb濃度がベースラインHb濃度に比べて1.0g/dL以上増加
** 連続56日間の赤血球輸血量がベースライン輸血量に比べて50%以上減少
*** 初期用量評価期（Week1～16）では、割付けられた投与量（60、120、240μg）を週1回皮下投与、その後の継続投与評価期（Week17～48）は治験実施計画書の規定に従い、投与量及び投与頻度を調整しました。1回あたりの最高投与量は240μgとしました

Hb 濃度の変化

ベースライン、投与開始後17週、投与開始後48週のHb濃度のMean±SDは、60μg群で7.69±0.77、7.97±0.63、9.47±1.25g/dL、120μg群で8.01±0.72、8.14±1.29、8.92±1.52g/dL、240μg群で8.03±1.22、8.57±1.69、9.10±0.47g/dLであり、その他の推移は以下に示す通りであった。



経過時間(週)		0	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
n数	60μg	17	12	12	12	13	14	12	15	16	9	15	14	13	12	16	15	13	14	13	12	16	12	11	15	13
	120μg	18	11	17	13	15	15	11	16	14	13	14	12	12	14	11	14	12	9	12	9	12	8	12	7	12
	240μg	16	10	14	15	13	13	12	12	11	13	12	12	13	11	10	12	9	7	9	8	10	7	8	8	8

経過時間(週)		26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	終了時
n数	60μg	14	14	15	10	14	13	14	14	10	14	10	15	13	11	12	11	10	10	8	11	9	9	7	17
	120μg	6	13	6	11	10	9	7	7	6	6	6	7	5	7	5	7	6	7	6	6	6	7	5	18
	240μg	7	9	7	9	7	9	5	10	8	7	8	9	7	9	6	9	8	8	9	5	8	8	7	16

<効能・効果に関連する使用上の注意>(抜粋)
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
2.臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】(抜粋)
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
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240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>(抜粋)
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2.必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合(ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする)には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。
3.本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること(「臨床成績」の項参照)。

継続投与評価期における投与頻度の調整

投与開始17週以降は、患者の有効性に応じてネスプの投与頻度変更を可としており、41例中5例で週1回から2週に1回の頻度に変更されました。5例のうち2例ではHb濃度低下のため、週1回の投与頻度に再変更されHb濃度は改善しました。
3例は120μg2週に1回又は240μg2週に1回の投与でHb濃度は安定しました。

安全性

安全性解析対象例52例（日本人31例を含む）中18例（34.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は下痢2例（3.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加2例（3.8%）、高尿酸血症2例（3.8%）、葉酸欠乏2例（3.8%）、頭痛2例（3.8%）、高血圧2例（3.8%）でした。
重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は無為が1例（1.9%）でした。
本試験において死亡に至った副作用は認められませんでした。

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
2.臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。

【用法・用量】（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
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240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞（抜粋）
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2.必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。
3.本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること（「臨床成績」の項参照）。

◆【参考情報】骨髄異形成症候群（MDS）に伴う貧血患者に対し、ネスプを投与した際の転帰への影響及び急性骨髄性白血病（AML）への移行に及ぼす影響

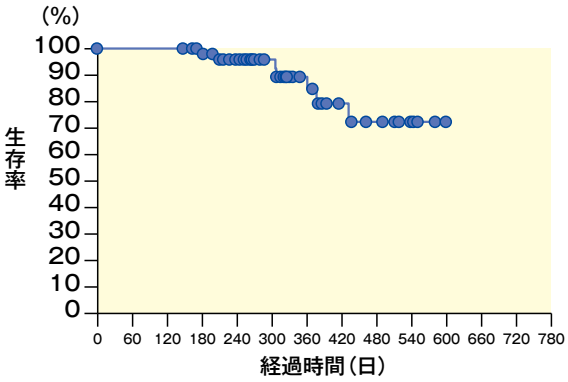
国際共同第Ⅱ相試験[2)]（➡P.28～34参照）の対象患者のうち、転帰調査の同意が得られた51例の1年生存率は84.5%、AMLへの非移行率は96.0%でした。
また、転帰への影響及びAMLへの移行に及ぼす影響を調査したところ、以下の結果が得られています（期間：148～600日）。

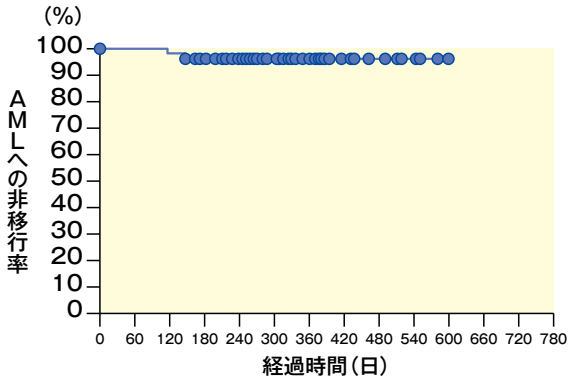
【参考情報】＜転帰への影響＞

●死亡：7例
●死因　肺炎：2例
　　心不全、老衰、硬膜下血腫、疾患進行、敗血症性ショック：各1例
●Kaplan-Meier曲線から推定した1年生存率：84.5%

【参考情報】＜AMLへの移行に及ぼす影響＞

●AMLへの移行：2例（いずれも240μg群）
●Kaplan-Meier曲線から推定した1年後のAMLへの非移行率：96.0%
●ネスプ投与開始から1年時点でのAMLに移行した累積移行率：3.9%（2/51例）





経過時間（日）	0	60	120	180	240	300	360
n数	51	50	50	45	38	30	19
経過時間（日）	420	480	540	600	660	720	780
n数	11	8	5	1	0	0	0

経過時間（日）	0	60	120	180	240	300	360
n数	51	50	49	43	37	29	18
経過時間（日）	420	480	540	600	660	720	780
n数	10	7	4	1	0	0	0

副作用一覧

国際共同第Ⅱ相試験[2)]におけるネスプの副作用（臨床検査値異常を含む）発現状況

副作用発現例数（%）

分類　副作用名	60μg群		120μg群		240μg群		全体	
	Week 1～16	Week 17～48	Week 1～16	Week 17～48	Week 1～16	Week 17～48	Week 1～16	Week 17～48
[血液及びリンパ系障害]								
血小板減少症	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）	0
[胃腸障害]								
下痢	1（5.9）	0	0	1（5.6）	0	0	1（1.9）	1（1.9）
口内炎	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）	0
腹痛	0	0	0	1（5.6）	0	0	0	1（1.9）
[一般・全身障害及び投与部位の状態]								
浮腫	0	0	1（5.6）	0	0	0	1（1.9）	0
悪寒	0	0	1（5.6）	0	0	0	1（1.9）	0
注射部位そう痒感	1（5.9）	0	0	0	0	0	1（1.9）	0
疲労	0	0	0	1（5.6）	0	0	0	1（1.9）
発熱	0	1（5.9）	0	0	0	0	0	1（1.9）
[感染症及び寄生虫症]								
鼻咽頭炎	0	0	1（5.6）	0	0	0	1（1.9）	0
[臨床検査]								
単球数増加	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）	0
芽球細胞数増加	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）	0
血中ビリルビン増加	0	1（5.9）	0	0	0	0	0	1（1.9）
血中アルカリホスファターゼ増加	0	2（11.8）	0	0	0	0	0	2（3.8）
血中クレアチニン増加	0	0	0	1（5.6）	0	0	0	1（1.9）
C-反応性蛋白増加	0	0	0	1（5.6）	0	0	0	1（1.9）
好中球数減少	0	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）
血小板数減少	0	1（5.9）	0	0	0	0	0	1（1.9）
[代謝及び栄養障害]								
葉酸欠乏	0	0	0	0	2（11.8）	0	2（3.8）	0
高尿酸血症	1（5.9）	1（5.9）	0	0	0	0	1（1.9）	1（1.9）
[筋骨格系及び結合組織障害]								
筋肉痛	0	0	0	1（5.6）	0	0	0	1（1.9）
側腹部痛	0	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）
[神経系障害]								
味覚異常	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）	0
頭痛	0	0	0	2（11.1）	0	0	0	2（3.8）
[精神障害]								
不眠症	1（5.9）	0	0	0	0	0	1（1.9）	0
無為	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）	0
[腎及び尿路障害]								
腎障害	0	1（5.9）	0	0	0	0	0	1（1.9）
[皮膚及び皮下組織障害]								
そう痒症	1（5.9）	0	0	0	0	0	1（1.9）	0
[血管障害]								
高血圧	1（5.9）	0	0	0	0	1（5.9）	1（1.9）	1（1.9）
潮紅	0	0	0	0	1（5.9）	0	1（1.9）	0

副作用については、Med DRA/Jバージョン16.1基本語（PT）を使用して集計した。

承認時評価資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験（国際共同第Ⅱ相試験）

付録：ネスプの使用方法

骨髄異形成症候群に伴う貧血治療における ネスプ注射液プラシリンジの使用方法（皮下投与）

1

プランジャーロッド（押子）を動きやすくするために、キャップをはずす前に、軽くワンプッシュします。

キャップを開ける前に必ず、「ワンプッシュ」を行ってください。この作業により、投与がスムーズに行えます。

2

シリンジ先端部のフィルム包装とキャップを同時に回しながら、はずします。

3

ルアーロックアダプタに注射針を回しながら、装着します。

ルアーロックアダプタなどシリンジ先端部に直接手が触れないようご注意ください。

＊骨髄異形成症候群に伴う貧血に対するネスプの用法・用量は以下のとおりです。
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240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

参考文献

1) 日本血液学会　造血器腫瘍診療ガイドライン 2018年版

2) 承認時評価資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験

3) 承認時評価資料：貧血を伴う低リスクの骨髄異形成症候群患者を対象とした海外臨床試験

4) Greenberg PL, et al. Blood. 1997;89:2079-2088.

5) Killick SB, et al. Br J Haematol. 2014;164:503-525.

6) 社内資料:ネスプ注射液承認時副作用調査

7) Hattori M, et al. Clin Exp Nephrol. 2014;18:634-641.

8) 社内資料：ネスプ注射液承認時国内臨床試験集計結果

9) Thromboembolism in Association With the use of Darbepoetin Alfa in Combination with Thalidomide or Lenalidomide, SAFETY ASSESSMENT REPORT, Amgen. 2014, 50p.

10) Leyland-Jones B, et al. J Clin Oncol. 2005;23:5960-5972.

11) Henke M, et al. Lancet. 2003;362:1255-1260.

12) Smith RE Jr, et al. J Clin Oncol. 2008;26:1040-1050.

13) 社内資料：遺伝毒性の検討（*in vitro*）

14) 社内資料：ラット及びイヌにおける反復静脈内投与毒性試験

15) Greenberg PL, et al. Blood. 2009;114:2393-2400.

16) Hellström-Lindberg E. Br J Haematol. 1995;89:67-71.

17) Hellström-Lindberg E, et al. Br J Haematol. 2003;120:1037-1046.

18) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic syndromes. Ver.2.2019.

問い合わせ先

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

＜文献請求先及び問い合せ先＞

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

協和キリン株式会社　くすり相談窓口

〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2

電話：0120-850-150

受付時間　9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く）

https://medical.kyowakirin.co.jp

持続型赤血球造血刺激因子製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品:注意ー医師等の処方箋により使用すること

2019年7月作成の添付文書に基づき作成

日本標準商品分類番号
873999

ネスプ®注射液 プラシリンジ

5・10・15・20・30・40・60・120・180μg

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

【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

一般名

ダルベポエチン　アルファ(遺伝子組換え)

組成・性状

1シリンジ(0.5mL)中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量 有効成分		成分名・分量 添加物		pH	浸透圧比	性状
ネスプ注射液5μg プラシリンジ	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	5μg	ポリソルベート80 L-メチオニン リン酸二水素ナトリウム水和物 等張化剤 pH調節剤	0.025 mg 0.075 mg 1.19 mg	6.0～6.4	約1(生理食塩液対比)	本品は無色澄明の液である。
ネスプ注射液10μg プラシリンジ		10μg					
ネスプ注射液15μg プラシリンジ		15μg					
ネスプ注射液20μg プラシリンジ		20μg					
ネスプ注射液30μg プラシリンジ		30μg					
ネスプ注射液40μg プラシリンジ		40μg					
ネスプ注射液60μg プラシリンジ		60μg					
ネスプ注射液120μg プラシリンジ		120μg					
ネスプ注射液180μg プラシリンジ		180μg					

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・効果

腎性貧血
骨髄異形成症候群に伴う貧血

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1. IPSS[注)]によるリスク分類の中間-2 リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
2. 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。
注)International prognostic scoring system(国際予後スコアリングシステム)

用法・用量

【腎性貧血】
＜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)として、週1回20μg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)として、週1回0.33μg/kg(最高20μg)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)として、週1回15～60μg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)として、週1回15～60μg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30～120μg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)として、週1回5～60μg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10～120μg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180μg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)として、2週に1回30μg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)として、2週に1回0.5μg/kg(最高30μg)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)として、2週に1回30～120μg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)として、2週に1回10～60μg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)として、2週に1回30～120μg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60～180μg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)として、2週に1回5～120μg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10～180μg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180μgとする。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
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240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
【腎性貧血】
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。
1. 小児の初回用量
＜血液透析患者＞
通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回5～20μgを静脈内投与する。

体重	30kg未満	30kg以上 40kg未満	40kg以上 60kg未満	60kg以上
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg

＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞
通常、小児には下表を参考に、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5～30μgを皮下又は静脈内投与する。

体重	20kg未満	20kg以上 30kg未満	30kg以上 40kg未満	40kg以上 60kg未満	60kg以上
本剤投与量	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg

2. 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。
なお、小児に対して1回3μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること(小児に対して1回3μg/kgを超える使用経験はない)。
(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(小児は切替え前2週間)		3,000IU未満	3,000IU	4,500IU	6,000IU	9,000IU	12,000IU
本剤投与量	成人	15μg		20μg	30μg	40μg	60μg
	小児	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	60μg

3. 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。
また、小児に対して1回3μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

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

成人(静脈内投与時)及び小児(皮下又は静脈内投与時)の投与量調整表

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

4. 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180μg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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
1. 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
2. 必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合(ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする)には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。
3. 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること。

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)
(1) 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]
(2) 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]
(3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
(4) アレルギー素因のある患者
2. 重要な基本的注意
【腎性貧血】
(1) 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10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満を目安とし、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11g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満を目安とする。
(2) 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。

(3) 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。
(4) 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て、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12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。
1）心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10g/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。
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13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/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。
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13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製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9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製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。
(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等は同疾患を疑い、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えは避け、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ので、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。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
(1) 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。
(2) 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患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。
(3) 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。
(4) 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。
(5) 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度が安定するまでは週1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。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、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。
(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等は同疾患を疑い、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。
(8) 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。

3. 副作用
【腎性貧血】
〈**成人**〉国内臨床試験において、1,462例中472例（32.3%）に副作用（臨床検査値異常を含む）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29例（2.0%）、倦怠感20例（1.4%）であった。［ネスプ注射液承認時］
透析患者を対象とした特定使用成績調査において、4,173例中508例（12.2%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血圧上昇347例（8.3%）、シャント血栓・閉塞52例（1.2%）、脳梗塞15例（0.4%）であった。［静脈内投与再審査終了時］
保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者を対象とした特定使用成績調査において、5,679例中395例（7.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。うち、保存期慢性腎臓病患者では5,547例中394例（7.1%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血圧上昇75例（1.4%）、腎機能の低下（BUN、クレアチニンの上昇等）32例（0.6%）、脳梗塞24例（0.4%）であった。腹膜透析患者では132例中1例（0.8%）に胸部不快感の副作用が認められた。［皮下投与再審査終了時］
〈**小児**〉国内臨床試験において、31例に副作用（臨床検査値異常を含む）は認められなかった。［小児用法追加承認時］
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
骨髄異形成症候群患者を対象とした国際共同第II相試験において、安全性解析対象例52例（日本人31例を含む）中18例（34.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められ、主な副作用は下痢2例（3.8%）、血中アルカリホスファターゼ増加2例（3.8%）、高尿酸血症2例（3.8%）、葉酸欠乏2例（3.8%）、頭痛2例（3.8%）、高血圧2例（3.8%）であった。［効能追加承認時］
(1) **重大な副作用**
1）**脳梗塞（0.8%）**　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（0.1%未満**[注1)]**）**　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（頻度不明**[注2)]**）**　ショック、アナフィラキシー（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**[注2)]**）**　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（0.1%未満**[注1)]**）**　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。
発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。
注1）特定使用成績調査における発現頻度
注2）自発報告のため頻度不明
(2) **その他の副作用**
下記のような副作用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減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	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（16.2%）	不整脈	狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症
皮膚		瘙痒症、発疹	
肝臓	肝機能異常（Al-P上昇、γ-GTP上昇、AST（GOT）上昇、ALT（GPT）上昇、ビリルビン上昇）		胆嚢ポリープ
代謝			血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、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	リンパ球減少、白血球減少、白血球増多
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			腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、不眠症、味覚異常、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、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽、熱感・ほてり感[注1)]

発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。
注1）自発報告のため頻度不明

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
【腎性貧血】
低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
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[注)]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。
(2) 放射線療法による貧血患者[注)]に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある。
(3) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者[注)]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栓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。
(4) 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[注)]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。
注）これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

取扱い上の注意

1. プ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。

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。

包装・関連情報

包装		承認番号	薬価収載年月	販売開始年月	効能追加年月
ネスプ注射液5μg プラシリンジ	10シリンジ	22500AMX01803	2013年11月	2014年1月	2014年12月
ネスプ注射液10μg プラシリンジ	10シリンジ	22400AMX00921	2012年11月	2012年12月	
ネスプ注射液15μg プラシリンジ	10シリンジ	22400AMX00922			
ネスプ注射液20μg プラシリンジ	10シリンジ	22400AMX00923			
ネスプ注射液30μg プラシリンジ	1、10シリンジ	22400AMX00924			
ネスプ注射液40μg プラシリンジ	1、10シリンジ	22400AMX00925			
ネスプ注射液60μg プラシリンジ	1シリンジ	22400AMX00926			
ネスプ注射液120μg プラシリンジ	1シリンジ	22400AMX00927			
ネスプ注射液180μg プラシリンジ	1シリンジ	22400AMX00928			

●詳細は添付文書等をご参照下さい。禁忌を含む使用上の注意の改訂に十分ご留意下さい。

製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

【文献請求先及び問合せ先】
くすり相談窓口　0120-850-150
https://medical.kyowakirin.co.jp

製造販売元　【文献請求先及び問合せ先】
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
くすり相談窓口　0120-850-150
https://medical.kyowakirin.co.jp

KK-1901015（1904）
NSP1095IGA20A
2020年1月作成
®登録商標