

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

使用上の注意改訂のお知らせ

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*

ダルベポエチン アルファ注 シリンジ「KKF」 5・10・15・20・30・40・60・120・180 μ g

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤

*注意—医師等の処方箋により使用すること

販売元

2019年8月
協和キリン株式会社

製造販売元 協和キリンフロンティア株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。

今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

(改訂箇所を抜粋、点線部削除、下線部変更)

改訂後(下線部)	← 改訂前
<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. ～ 2. 省略(変更なし)</p> <p>3. 投与量調整</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. ～ 5. 省略(変更なし)</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>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<u>少ない</u>)。</p>	<p>〈用法・用量に関連する使用上の注意〉</p> <p>1. ～ 2. 省略</p> <p>3. 投与量調整</p> <p>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。</p> <p>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(小児に対して1回3μg/kgを超える使用経験はない)。</p> <p>【使用上の注意】</p> <p>1. ～ 5. 省略</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>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(使用経験がない)。</p>

「使用上の注意」の全文は、2～4ページをご参照ください。

【改訂理由】

先行バイオ医薬品〔ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤（ネスプ注射液 プラシリンジ）〕の再審査結果通知に伴う改訂（2019年4月）と整合を取るために改訂いたしました。（自主改訂）

〔使用上の注意〕全文

ダルベポエチン アルファ注

5・10・15・20・30・40・60・120・180 μ gシリンジ「KKF」

(下線部分：改訂箇所)

〔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

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

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5～20 μ gを静脈内投与する。

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

〔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5～30 μ gを皮下又は静脈内投与する。

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

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3 μ g/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3 μ g/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)	本剤投与量	
	成人	小児
3,000 IU未満	15 μ g	10 μ g
3,000 IU		15 μ g
4,500 IU	20 μ g	20 μ g
6,000 IU	30 μ g	30 μ g
9,000 IU	40 μ g	40 μ g
12,000 IU	60 μ g	60 μ g

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3 μ g/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	本剤投与量
1	15 μ g
2	30 μ g
3	60 μ g
4	90 μ g
5	120 μ g
6	180 μ g

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

4. 投与間隔変更時

- 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。
- 1回あたり180 μ gを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

〔使用上の注意〕

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者〔エリスロポエチン製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと〕
- 高血圧症の患者〔本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと〕
- 薬物過敏症の既往歴のある患者
- アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

- (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腎性貧血患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で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設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

- (11) 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
 - 1) 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
 - 2) 慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

3. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。

（頻度はダルベポエチン アルファ製剤[§]の添付文書による）

<成人>

ダルベポエチン アルファ製剤[§]の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。

[ダルベポエチン アルファ製剤[§]の承認時] 透析患者を対象としたダルベポエチン アルファ製剤[§]の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。

[ダルベポエチン アルファ製剤[§]の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ダルベポエチン アルファ製剤[§]の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。

[ダルベポエチン アルファ製剤[§]の皮下投与再審査終了時]

<小児>

ダルベポエチン アルファ製剤[§]の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。

[ダルベポエチン アルファ製剤[§]の小児用法追加承認時]

(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。発現頻度はダルベポエチン アルファ製剤[§]承認時の臨床試験に基づく。

注1) ダルベポエチン アルファ製剤[§]特定使用成績調査における発現頻度

注2) ダルベポエチン アルファ製剤[§]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		痒疹症、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)}

発現頻度はダルベポエチン アルファ製剤[§]承認時の臨床試験に基づく。

注1) ダルベポエチン アルファ製剤[§]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

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)。

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。

§ 「ダルベポエチン アルファ製剤」は「ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤(ネスプ[®]注射液 プラシリンジ)」を指す。