

使用上の注意事項改訂のお知らせ

持続型赤血球造血刺激因子製剤

生物由来製品
劇薬
指定医薬品
処方せん医薬品*

ネスプ® 静注用

10・15・20・30・40・60・120 μg シリンジ

10・15・20・30・40 μg / 1mL プラシリンジ

60・120 μg / 0.6mL プラシリンジ

ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

2009年4～5月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意事項」を改訂致しました。
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

【改訂内容】

（改訂箇所を抜粋記載、下線部追記）

2. 重要な基本的注意

(1)～(9) 変更なし

(10) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階（マスターセルバンク作製時）で、培地成分の一部としてカナダ産のウシ胎児血清を使用しているが、製造工程においてウシ胎児血清の除去処理を行っており、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与により伝達性海綿状脳症（TSE）がヒトに伝播したとの報告はなく、TSE伝播に関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。しかしながら、理論的リスクは完全に否定し得ないため、疾病の治療上の有用性を十分に検討の上、本剤を投与すること。なお、本剤の投与に際しては、その旨の患者又はそれに代わり得る適切な者への説明を考慮すること。

3. 副作用

(2) その他の副作用

改訂後(下線部は改訂箇所)				改訂前			
*頻度不明							
副作用頻度(%)				副作用頻度(%)			
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満又は頻度不明		1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
感覚器系	頭痛、倦怠感	めまい	<u>感音性難聴、発熱*</u> <u>熱感・ほてり感*</u>	感覚器系	頭痛、倦怠感	めまい	感音性難聴

「使用上の注意事項」の全文は3～4ページをご参照ください。

【改訂理由】

1. 重要な基本的注意

本剤は、製造工程の極めて初期の段階（マスターセルバンク作製時）でカナダ産のウシ胎児血清を使用しております。

厚生労働省薬事・食品衛生審議会生物由来技術部会における本剤のウシ伝達性海綿状脳症（BSE）のリスク評価ならびに「米国産のウシ由来物を原材料として製造される医薬品等を使用する患者への情報提供について（依頼）（その9）」の通知*に基づいて、「本剤のマスターセルバンク作製時にカナダ産のウシ胎児血清を使用していること」、「本剤による伝達性海綿状脳症（TSE）伝播のリスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており極めて低いが、理論的リスクは完全に否定し得ないため治療上の有用性を十分検討の上、本剤を投与する」および「TSEに関する患者等への説明を考慮する」旨を記載し、患者向け説明用資材を作成・配布することと致しました。（自主改訂）

*：厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知（薬食安発第0313001号、平成21年3月13日）

2. その他の副作用

市販後において、本剤との関連を否定できない発熱、熱感・ほてり感の症例が集積されたため、追加記載致しました。（自主改訂）

〔使用上の注意事項〕

(下線部分：改訂箇所)

ネスブ静注用10・15・20・30・40・60・120 μ g シリンジ

ネスブ静注用10・15・20・30・40 μ g/1mLプラシリンジ、60・120 μ g/0.6mLプラシリンジ

【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

【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

- (1) 本剤は、エリスロポエチン製剤により治療されている腎性貧血患者に対して使用すること。
- (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あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、**必要以上の造血(ヘモグロビン濃度で12g/dL以上あるいはヘマトクリット値で36%以上を目安とする)**にならないように十分注意すること。必要以上の造血を認めた場合は、休薬するなど適切な処置をとること。
- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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。
- (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) 本剤は、製造工程の極めて初期の段階(マスターセルバンク作製時)で、培地成分の一部としてカナダ産のウシ胎児血清を使用しているが、製造工程においてウシ胎児血清の除去処理を行っており、最終製品の成分としては含まれていない。また、本剤の投与により伝達性海綿状脳症(TSE)がヒトに伝播したとの報告はなく、TSE伝播に関する理論的リスクは、一定の安全性を確保する目安に達しており、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低い。しかしながら、理論的リスクは完全に否定し得ないため、疾病の治療上の有用性を十分に検討の上、本剤を投与すること。なお、本剤の投与に際しては、その旨の患者又はそれに代わり得る適切な者への説明を考慮すること。

3. 副作用

延べ838例中293例(35.0%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇142例(16.9%)、シャント血栓・閉塞42例(5.0%)、頭痛19例(2.3%)、倦怠感17例(2.0%)であった。

[承認時]

(1) 重大な副作用

- 1) **脳梗塞(1.1%)** 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(0.2%)** 脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 3) **肝機能障害、黄疸(0.1%)** ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 4) **高血圧性脳症(頻度不明)** 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 5) **ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明)** ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 6) **赤芽球癆(頻度不明)** 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 7) **心筋梗塞、肺梗塞(頻度不明)** 心筋梗塞、肺梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

*頻度不明

	副作用頻度(%)		
	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満又は頻度不明
循環器	血圧上昇、不整脈	透析時低血圧	動悸、狭心症
皮膚	癢痒症	発疹	
肝臓		肝機能異常	γ -GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、AI-P上昇、胆嚢ポリープ
代謝			血清カリウム上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、尿酸上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満又は頻度不明
血液		好酸球増多	血小板減少、白血球増多
消化器			嘔気・嘔吐、腹痛、胃炎、十二指腸炎
感覚器系	頭痛、倦怠感	めまい	感音性難聴、発熱*、熱感・ほてり感*
眼			硝子体出血、結膜炎
その他	シャント血栓・閉塞	透析回路内残血	シャント部疼痛、LDH上昇、止血不良、胸部不快感、血尿、閉塞性動脈硬化症、糖尿病性壊疽

4. 高齢者への投与

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

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

- (1) 投与時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) 本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (1) 透析導入前の慢性腎不全患者における腎性貧血の赤血球造血刺激因子製剤による治療において、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者^注で、11.3g/dLに設定した患者と比較して有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある。
 - (2) 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。
 - (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。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報（DSU）が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
電話 03 (3282) 0069
FAX 03 (3282) 0102