

— 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  
処方せん医薬品\*

# ネスプ® 静注用

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

2010年6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」を改訂いたしました。  
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 【改訂内容】

（下線部追記・変更）

#### 8. その他の注意

- (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<sup>注)</sup>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<sup>注)</sup>では、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。
- (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<sup>注)</sup>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。
- (4) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注)</sup>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。
- (5) 放射線療法による貧血患者<sup>注)</sup>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。
- (6) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者<sup>注)</sup>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。
- (7) 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<sup>注)</sup>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。

## 【改訂理由】（自主改訂）

本剤を含む赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis-stimulating agents;ESA)に関し、本剤の「用法及び用量」を超えた高い目標ヘモグロビン濃度を設定した保存期慢性腎臓病患者を対象とした試験において死亡及び心血管系障害の発現頻度の上昇、あるいは国内では承認外の「効能又は効果」であるがん患者を対象とした試験において生存期間の短縮、血栓塞栓症の発現頻度上昇、死亡率の高値が報告されていたため、これまでに「その他の注意」の項に該当する試験成績を記載し注意喚起してまいりました。

この度、ESAに関して、高い目標ヘモグロビン濃度を設定した血液透析患者及び保存期慢性腎臓病患者で、それぞれ、死亡率の上昇傾向<sup>1)</sup>及び脳卒中の発現頻度上昇<sup>2)</sup>が報告されていること、ならびに、がん患者において腫瘍進展又は局所再発のリスクの増加<sup>3)</sup>が報告されていることから、更なる注意喚起を図るために、関連する試験成績を「その他の注意」の項に追記することとしました。

- 1) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med. 339, 584 (1998)
- 2) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med. 361, 2019 (2009)
- 3) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol. 27, 15s (2009)

「使用上の注意」の全文は、3～4ページをご参照下さい。

# 【使用上の注意】全文

ネスプ静注用10・15・20・30・40 $\mu$ g/1mLプラシリンジ、60・120 $\mu$ 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。

### 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)、 $\gamma$ -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	$\gamma$ -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
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) 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<sup>注</sup>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<sup>注</sup>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<sup>注</sup>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。

(4) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注</sup>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。

(5) 放射線療法による貧血患者<sup>注</sup>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。

(6) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者<sup>注</sup>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。

(7) 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<sup>注</sup>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。