

エベレンゾ錠 20mg
エベレンゾ錠 50mg
エベレンゾ錠 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任はアステラス製薬株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

アステラス製薬株式会社

目次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯	2
1.5.1	起原又は発見の経緯	2
1.5.2	開発の経緯.....	3
1.5.3	海外における開発状況.....	13
1.5.4	有用性及び特徴.....	14
1.5.5	国内における本剤の臨床的位置付け.....	14
1.5.6	効能・効果（案），用法・用量（案）	15
1.5.7	参考文献.....	16

表

図 1.5-1	開発の経緯図	4
---------	--------------	---

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

貧血は慢性腎臓病（CKD）患者でよくみられる合併症である。貧血の有病率はCKDの進行に伴って上昇し、ステージ5の保存期CKDまでに約50%に達する [Stauffer & Fan, 2014]。透析期の患者では、90%超が貧血である [Nakhoul & Simon, 2016]。発症機序には多くの要因が関与するが、貧血の重要な原因の一つとして、エリスロポエチン（EPO：主に腎臓で産生されるホルモン）の産生低下が考えられている。また、鉄吸収能及び利用能の低下も同様に重要な原因である可能性が指摘されている。

保存期慢性腎臓病（NDD-CKD）及び透析期慢性腎臓病（DD-CKD）においては、貧血は罹病率及び死亡率の上昇の一因となる。CKD患者における貧血は、組織への酸素運搬量の低下を引き起こすため、貧血はほぼ全ての臓器の機能に対して影響を及ぼす。したがって、CKD患者における貧血の重症度は、入院、心血管疾患（CVD）及び死亡のリスクと直接関連する [Babitt & Lin, 2012]。

貧血を合併しているCKD患者では、Hb減少により酸素運搬能が低下し、息切れ、動悸、易疲労感、食欲不振等の症状の悪化、心拍出量増加に伴う心負荷亢進による心イベントの増加、低酸素と脳血流量増加による中枢神経機能の悪化、重度の貧血による輸血関連副作用がみられる [東海林, 2001]。また、Hbが低値であることが、死亡リスクの増加と関連するという報告があり [平澤他, 2003; Collins et al, 2001; Collins et al, 2000]、日米欧の腎性貧血治療ガイドラインで、生命予後の観点からみたHbの治療目標値が設定されている [日本透析医学会, 2016; National Kidney Foundation KDOQI, 2007; Locatelli et al, 2004]。このように、CKD患者におけるHb値の管理は腎機能障害の治療上重要な課題である。

腎性貧血とは、酸素を感知する機能に障害が生じることで赤血球産生が調節できず、また、腎障害に伴い腎臓においてEPO産生の調節ができなくなることで生じる貧血であり、貧血の原因疾患がCKD以外に認められないものをいう。また、慢性腎不全に伴う貧血には、赤血球造血の抑制、赤血球寿命の短縮、炎症による造血細胞のEPO反応性の低下、鉄代謝障害、栄養障害、血液透析患者における回路内残血などの要因も含まれる。貧血の診断基準値としては、Hb値を用いるべきとされており、「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」 [日本透析医学会, 2016] においては、年齢、性差を考慮して以下の基準で行うことが妥当とされている。

	60歳未満	60歳以上 70歳未満	70歳以上
男性	Hb 値<13.5 g/dL	Hb 値<12.0 g/dL	Hb 値<11.0 g/dL
女性	Hb 値<11.5 g/dL	Hb 値<10.5 g/dL	Hb 値<10.5 g/dL

国内における腎性貧血患者数は、日本人では血清クレアチニン2 mg/dL未満、糸球体濾過量（GFR）30 mL/min以上の患者でも腎性貧血があることを考慮すると、基礎疾患であるCKD患者数から30万人以上と推測される [厚生労働省, 2011]。

現在、腎性貧血に対する第一選択薬として赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が用いられており、それによってQOL、心機能、生命予後の改善及び輸血頻度の減少が観察されている。国内におけるESAの投与方法として、血液透析患者では静脈内投与、また、腹膜透析患者、保存期腎不全患

者では皮下投与が主に選択されている。国内では遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）製剤（エポエチンアルファ，エポエチンベータ，エポエチンカップ），ダルベポエチンアルファ，エポエチンベータペゴルが ESA として販売されている。これら ESA について，日本透析医学会の発行する「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[日本透析医学会，2016]，日本腎臓学会の発行する「CKD 診療ガイド 2012」[日本腎臓学会，2012] では腎不全患者における目標 Hb 値を設定し，その積極的治療を推奨している。

ロキサデュスタットは米国 FibroGen 社により見出された低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬である。ロキサデュスタットは HIF-PH を阻害することにより，転写因子である低酸素誘導因子（HIF）- α の分解が抑制されて HIF- α が蓄積し，HIF 経路を活性化させる。その結果，赤血球造血反応をはじめとする低酸素適応機構を起動させる。これは，生体が低酸素状態に曝露された際に生じる一連の過程と類似している。HIF は EPO の発現のみならず，EPO 受容体や，鉄吸収及びマクロファージの鉄貯蔵系からの鉄再利用を促進する蛋白質の発現も誘導する [Peyssonnaud et al, 2008]。したがって，ロキサデュスタットはその薬理作用により，低酸素状態に対する生理的反応と同様に，HIF 経路を介して正常酸素濃度条件下においても赤血球造血を刺激する。

これらのことより，ロキサデュスタットは腎性貧血の治療に有望な化合物であると考えられた。今般，透析施行中の腎性貧血患者を対象に本剤による臨床試験を実施し，有効性及び安全性が確認されたことから，医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発の経緯を図 1.5-1 に示す。

図 1.5-1 開発の経緯図 (1/3)

試験項目	開発会社		
	アステラス	FibroGen	AstraZeneca
安定性	原薬	○	○
	製剤	○	
薬理	効力薬理		○
			○
			○
			○
	副次的薬理		○
			○
			○
	安全性薬理		○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
測定法	○	○	○
薬物動態	吸収、薬物動態	○	○
		○	○
		○	○
		○	○
		○	○
		○	○
		○	○
		○	○
	分布	○	○
	代謝	○	○
		○	○
		○	○
		○	○
		○	○
		○	○

図 1.5-1 開発の経緯図 (3/3)

試験項目	実施会社		
	アステラス	FibroGen	AstraZeneca
臨床 (国内) 透析期	第1相試験/臨床薬理試験	○	
		○	
		○	
		○	
		○	
	第2相試験	○	
	第3相試験	○	
		○	
		○	
		○	
臨床 (海外) 透析期	第1相試験/臨床薬理試験		○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
			○
臨床 (海外) 保存期	第2/3相試験 (透析期)		○
			○
			○
			○
			○
	第2/3相試験 (保存期)		○
			○
			○
			○
			○

1.5.2.1 品質に関する試験

ロキサデュスタット原薬の規格及び試験方法、並びに物理的・化学的性質については、■■■■年■■月より FibroGen 社にて検討を実施した。

ロキサデュスタット原薬の安定性試験については、平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」、並びに平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 442 号「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」に基づき、■■■■年■■月より長期保存試験及び加速試験の保存を、■■■■年■■月より苛酷試験（温度、光照射）の保存を開始した。長期保存試験の結果、本原薬は 36 カ月安定であった。長期保存試験は 2019 年 7 月現在で継続中である。

ロキサデュスタット製剤は即放性製剤（錠剤）として開発することとし、国内申請に向けた FibroGen 社からの技術移転を ■■■■年■■月より開始した。国内向け製剤の製造工程最適化の検討はこれに引き続き、■■■■年■■月より実施した。製剤の安定性試験については、上記の安定性試験ガイドラインに基づき、■■■■年■■月より長期保存試験、加速試験及び苛酷試験（温度、湿度及び光照射）の保存を開始した。長期保存試験の結果、本製剤は 36 カ月安定であった。長期保存試験は 2019 年 7 月現在で継続中である。

1.5.2.2 非臨床に関する試験

1.5.2.2.1 薬理試験

■■■■年■■月よりロキサデュスタットの薬理学的特性を明らかにする目的で、ロキサデュスタットの HIF-PH に対する阻害作用、ヒト肝細胞系での HIF- α 蓄積及び EPO 産生作用、正常動物及び各種貧血モデル動物における Hb 上昇作用を検討した。その結果、本薬は HIF-PH に対して阻害活性を有し、HIF-2 α を蓄積させ、HIF 経路の活性化に伴う EPO 産生を上昇させた。また、正常動物及び貧血モデル動物において Hb 及びヘマトクリットの上昇作用を示した。また、貧血モデル動物では、鉄代謝調節因子である肝臓中のヘプシジン mRNA 発現を低下させた。

第 1 相試験の開始前に、安全性薬理試験として、平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 902 号「安全性薬理ガイドラインについて」に準拠して、中枢神経系、心血管系、腎及び呼吸器系に及ぼす影響を GLP で実施した。その結果、主な変化として高用量曝露後に、心拍数（HR）増加、呼吸数増加及び尿量増加が認められた。心拍数の増加に関しては、機序解明に関する non-GLP 試験を追加した結果、血管拡張作用による影響と判断された。

以上の結果より、HIF-PH を阻害する本薬は、HIF- α を蓄積させ、HIF 経路の活性化に伴う EPO 産生増加やヘプシジン低下を介した Hb 上昇作用により、新規貧血改善薬となることが期待された。

1.5.2.2.2 吸収, 分布, 代謝, 排泄の試験

本薬の薬物動態を明らかにするために、放射性標識体及び非標識体を使用して、種々の薬物動態試験を実施した。■■■■年■月より、動物及びヒト由来試料を用いた *in vitro* 試験並びにラット及びカニクイザルを用いた *in vivo* 試験を実施し、本薬の吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。その結果、本薬はラット及びカニクイザルのいずれの動物種においても経口投与後に速やかに吸収された。吸収された本薬由来成分は速やか、かつ広く全身の組織に分布した。本薬はヒトでは主にグルクロン酸抱合、グルコース抱合あるいは水酸化後の硫酸抱合による代謝を受けるが、ラット及びカニクイザルでは主にグルクロン酸抱合、水酸化又は酸化後の硫酸抱合あるいは脱フェニル化による代謝を受けた。吸収された本薬の主排泄経路は、ラット及びカニクイザルともに胆汁中排泄を介した糞中排泄と推察された。また、本薬由来成分は、妊娠ラットにおいて胎盤を介して胎児へ移行すること、授乳中のラットの乳汁中へ移行することが示された。

1.5.2.2.3 毒性試験

重要な試験は、全て GLP 適合試験として、医薬品毒性試験法ガイドラインあるいは医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドラインに準拠して実施した。

健康成人男性での第 1 相試験開始前に、ラット及びカニクイザルを用いた単回経口投与試験 (カニクイザルでは静脈内投与も含む)、マウスを用いた 13 週間反復経口投与試験、ラットを用いた 4 週間及び 26 週間反復経口投与試験 (SD ラット)、カニクイザルを用いた 4 週間及び 22 週間反復経口投与試験、細菌、ほ乳類培養細胞及びマウスを用いた遺伝毒性試験及び光毒性試験を実施した。

第 2 相試験開始前に、ラットを用いた 26 週間反復経口投与試験 (F344 ラット)、カニクイザルを用いた 52 週間反復経口投与試験、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する経口投与試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する経口投与試験を実施した。

第 3 相試験開始前に、マウス及びラットを用いたがん原性試験を実施した。

その他、第 3 相試験開始に前後して、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する経口投与試験及びその追加試験として乳母哺育試験を実施した。

その結果、生殖発生毒性として、出生児の致死及び発育遅延が認められた。他に認められた有害作用は主として過度の薬理作用の発現に関連するものであり、臨床の場で本薬による重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられた。

1.5.2.3 国内における臨床試験の経緯

1.5.2.3.1 国内第1相単回・反復投与試験 [CL-0201]

日本人非高齢健康男性を対象とし、ロキサデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態、薬力学を検討する目的で本試験を実施した。第1部において単回経口投与 (0.3, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0 mg/kg)、第2部において週2回及び週3回反復経口投与 (0.3, 1.0, 3.0 mg/kg) を検討した。

非高齢健康男性に、ロキサデュスタット 0.3~4.0 mg/kg を単回投与又は 0.3~3.0 mg/kg を週2回又は週3回2週間反復投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。薬物動態パラメータは、単回投与及び反復投与ともにほぼ線形性を示した。また、反復投与時の薬物動態パラメータを検討した結果、ロキサデュスタットの蓄積性は示されなかった。

1.5.2.3.2 国内血液透析患者対象単回投与試験 [CL-0203]

日本人血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし、ロキサデュスタットを経口投与したときの薬物動態、薬力学、安全性、忍容性及び血液透析による薬物動態への影響を検討する目的で単回投与試験を実施した。

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタット 1.0 mg/kg 及び 2.0 mg/kg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。また、ロキサデュスタットの薬物動態は血液透析の影響をわずかに受けることが示された。

1.5.2.3.3 [REDACTED] 相談 ([REDACTED]) : 平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日

平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日に機構との [REDACTED] 相談 ([REDACTED]) を実施し、 [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED], [REDACTED] [REDACTED] の適切性の4点について相談した。相談の結果を踏まえ、 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] こととした。

1.5.2.3.4 国内第2相試験 (HD) [CL-0304]

ロキサデュスタットを間欠投与した際の有効性及び安全性の用量反応性について検討する目的で、ESA を休薬した血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内第2相試験 (HD) [CL-0304] を実施した。

本試験は多施設共同、ランダム化、並行群間、非対照二重盲検 (ロキサデュスタット初期投与量 : 50, 70, 100 mg)、ダルベポエチンアルファ (非盲検) 参照試験として実施した。有効性に関して、前治療薬である ESA を washout する試験デザインの影響から、ロキサデュスタットが投与

評価項目である、評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について、患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで、ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI (ロキサデュスタット群-ダルベポエチンアルファ群) を算出した。PPS での群間差は -0.02 g/dL (95%CI : -0.18 g/dL, 0.15 g/dL) であり、差の 95%CI の下限が非劣性マージンの -0.75 g/dL を上回ったことから、ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された。本試験で認められた主な有害事象（発現割合 > 5%）は、ロキサデュスタット投与群で鼻咽頭炎（34.7%）、下痢（7.3%）、シャント狭窄（7.3%）、嘔吐、挫傷（6.7%）、ダルベポエチンアルファ群で鼻咽頭炎（26.3%）、シャント狭窄（8.6%）、下痢（7.9%）、挫傷（6.6%）であり、副作用の発現割合は、ロキサデュスタット投与群で 22.0%、ダルベポエチンアルファ群で 13.2%であった。

本試験の結果より、ロキサデュスタットの貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証され、安全性についても大きな懸念はないことが示された。

1.5.2.3.13 国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）[CL-0308]

透析導入後、ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし、ロキサデュスタットを経口投与した際の有効性及び安全性を検討することを目的に、多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照試験として国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）[CL-0308] を実施した。

有効性の評価項目として設定した、ベースラインから投与終了時までの累積奏効率は 50 mg 投与群で 86.5%、70 mg 投与群で 89.2%であった。また、投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は、50 mg 投与群で 10.96 g/dL、70 mg 投与群で 10.90 g/dL であった。

本試験で認められた主な有害事象（発現割合 > 5%）は、鼻咽頭炎（20.0%）、接触性皮膚炎（13.3%）、シャント閉塞（9.3%）、便秘、シャント狭窄、高リン酸塩血症（各 6.7%）、下痢、嘔吐、挫傷、背部痛、不眠症、湿疹（各 5.3%）であった。副作用の発現割合は、全体で 21.3%であった。

本試験の結果より、ロキサデュスタットは透析導入後 ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者の Hb 値を改善及び維持し、安全性についても大きな懸念はないことが示された。

1.5.2.3.14 国内長期試験（HD）[CL-0312]

DD-CKD に伴う腎性貧血患者で、現在 ESA により治療を実施している患者を対象とし、ロキサデュスタットに切替えた際の有効性及び安全性について検討することを目的に、多施設共同、非盲検、非対照試験として国内長期投与試験（HD）[CL-0312] を実施した。

有効性の評価項目として設定した、目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は 79.1%であった。また、投与 18 週から投与

24週に少なくとも1回以上Hb値を測定した患者の目標Hb値維持率は87.2%であった。なお、投与46週から投与52週に平均Hb値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の目標Hb値維持率は71.2%であり、投与46週から投与52週に少なくとも1回以上Hb値を測定した患者の目標Hb値維持率は90.6%であった。

本試験で認められた主な有害事象（発現割合>5%）は、鼻咽頭炎（52.8%）、下痢（11.0%）、嘔吐（10.4%）、挫傷（9.8%）、シャント狭窄、背部痛（各7.4%）、便秘、シャント閉塞（各6.1%）、齲歯、頭痛（各5.5%）であった。副作用の発現割合は、全体で27.6%であった。

本試験の結果より、本剤は長期投与においてもHbを目標範囲内にコントロール可能であることが示された。また、安全性についても大きな懸念はなく、腎性貧血治療薬として長期に渡る継続的な治療が可能であり、臨床的有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

1.5.2.3.15 国内一般臨床試験（PD）[CL-0302]

腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とし、ロキサデュスタットを投与した際の有効性及び安全性について検討することを目的に、多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照試験として国内一般臨床試験（PD）[CL-0302]を実施した。

有効性の評価項目として設定した、目標Hb値維持率（投与18週から投与24週の平均Hb値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の割合）は、ESA未投与患者50 mg投与群で83.3%、70 mg投与群で100%、ESA投与患者で74.4%であった。また、投与18週から投与24週に少なくとも1回以上Hb値を測定した患者の目標Hb値維持率は、ESA未投与患者50 mg投与群で83.3%、70 mg投与群で100%、ESA投与患者で86.5%であった。

本試験で認められた主な有害事象（発現割合>5%）は、鼻咽頭炎（25.0%）、背部痛（8.9%）、カテーテル留置部位感染、下痢、嘔吐（各7.1%）、腹痛、結膜炎、便秘、悪心、そう痒症（各5.4%）であった。副作用の発現割合は、全体で37.5%であった。

本試験の結果より、本剤は血液透析施行中の腎性貧血患者と同様に、腹膜透析施行中の患者においても、本剤の有効性と安全性が示され、本剤が腹膜透析施行中の患者に対する腎性貧血治療薬として、有用な薬剤であると考えられた。

1.5.3 海外における開発状況

米国では、FibroGen及びAstraZenecaが、欧州では、Astellas Pharma Europe B.V.が、保存期及び透析期の慢性腎臓病に伴う貧血の治療薬として開発中である。

また、中国では2017年10月にFibroGenによって「腎性貧血（透析期、保存期を含む）」の承認申請が行われ、2018年12月に腎性貧血（透析期）の効能・効果で承認が得られている（保存期は審査中：2019年4月現在）。

1.5.4 有用性及び特徴

これまで得られた臨床試験成績から、本剤の特徴は 1.5.4.1 ベネフィット、1.5.4.2 リスクのとおりであり、ベネフィットリスクバランスは良好と考えられ、本剤の有用性は確認された。なお、これらの特徴及び有用性の根拠については 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論に示した。

1.5.4.1 ベネフィット

- ロキサデュスタットは、ESA 未治療の日本人血液透析患者において貧血改善効果を示し、腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。
- ロキサデュスタットは、ESA 治療中の日本人血液透析患者において貧血改善維持効果を示し、腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。
- ロキサデュスタットは、日本人腹膜透析患者において貧血改善効果及び改善維持効果を示し、腎性貧血治療の新たな選択肢として臨床的有用性が期待できる。
- 炎症を起こしている患者でも貧血改善維持効果を示すことが期待される。
- ロキサデュスタットは、鉄代謝に対してよい影響を与えることが期待できる。
- 薬剤を室温保存することができ、患者自身によって服用できる経口剤による Hb 値管理が可能である。
- ロキサデュスタットは、血清脂質レベルを低下させる。

1.5.4.2 リスク

- ロキサデュスタットとの併用による、HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）関連有害事象の発現リスク増加の可能性
- 妊娠中及び授乳中のロキサデュスタット曝露による出生児に対する発生毒性の可能性
- 服薬コンプライアンス

1.5.5 国内における本剤の臨床的位置付け

現在、腎性貧血に対する第一選択薬として ESA が用いられており、QOL、心機能の改善 [Akizawa et al, 2011] 及び輸血頻度の減少 [Foley et al, 2008] が観察されている。

国内における ESA の投与方法として、血液透析患者では静脈内投与、また、腹膜透析患者、保存期腎不全患者では皮下投与が主に選択されている。HD 患者への静脈内投与は、HD 回路の静脈側より投与できるメリットがあるが、医療スタッフの投与時の針刺し事故等による感染リスクが問題となっている [樋口, 根市, 2001]。更に、PD 患者、NDD-CKD 患者への皮下投与は、投与時の疼痛や頻回投与による通院負担という無視できないものがある [土田他, 2012; 古田, 秋澤, 2010]。また、いずれの投与方法も ESA 投与による抗 EPO 抗体陽性赤芽球瘍発現といった重大な

問題がある [厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班, 2015]。

これまで実施された観察研究においては、Hb 値の上昇に伴って生命予後の改善が認められたが [Al-Ahmad et al, 2001; Weiner et al, 2005], 米国にて実施された ESA の大規模臨床試験においては、目標 Hb を高値に設定した群において死亡、心筋梗塞、心不全による入院、脳卒中などのイベントの発現が多いと報告され [Singh et al, 2006], その試験のサブ解析の結果、ESA の高用量の使用が予後悪化との関連性を説明する因子であることが報告されている [Szczecz et al, 2008]。

ESA 投与後の血清中の EPO 濃度は、生理的範囲を大きく超えることが知られている [Fishbane & Besarab, 2007]。また、ESA 低反応性を示す患者が存在し、それらの患者は予後不良である可能性が高いことが明らかになっている [日本透析医学会, 2016]。

現在国内で上市されている ESA は、エポエチンアルファ、エポエチンベータ、エポエチンカッパ、ダルベポエチンアルファ、エポエチンベータペゴルであり、いずれも皮下若しくは静脈内投与が必要である。また、いずれも生物由来製品であり冷蔵での流通、保存が必要となる。

したがって、ESA と異なる作用機序を有する経口剤が開発されれば、上記の ESA で知られている問題点を解決し、腎性貧血治療薬の主な薬物治療の一つとして患者及び医療スタッフにとって有用な腎性貧血治療の選択肢になることが期待される。

1.5.6 効能・効果（案）、用法・用量（案）

これまで得られた試験成績から、以下の効能・効果（案）及び用法・用量（案）で医薬品製造販売承認申請を行う。

効能・効果（案）

透析施行中の腎性貧血

用法・用量（案）

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして 1 回 50 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして 1 回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

1.5.7 参考文献

- Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study. *Ther Apher Dial.* 2011;15(5):431-440.
- Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced Kidney Function and Anemia as Risk Factors for Mortality in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:955-62.
- Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1631-34.
- Collins AJ, Li S, Ebben J, Ma JZ, Manning W. Hematocrit levels and associated Medicare expenditures. *Am J Kidney Dis.* 2000;36:282-93.
- Collins AJ, Li S, Peter WS, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, et al. Death, Hospitalization, and Economic Associations among Incident Hemodialysis Patients with Hematocrit Values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2465-73.
- Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(6):1274-82.
- Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin Targets and Blood Transfusions in Hemodialysis Patients without Symptomatic Cardiac Disease Receiving Erythropoietin Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:1669-1675.
- 古田英美子, 秋澤忠男. 慢性腎臓病 (CKD) に対する腎性貧血治療の実態. *腎と透析.* 2010;68:1047-53.
- 樋口正人, 根市知宏. 新しい rHuEPO 療法—経口製剤開発の可能性. *腎と透析.* 2001;51:223-7.
- 平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 大平整爾, 水野紹夫, 米良健太郎, 他. 血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO 特別調査). *日本透析医学会雑誌.* 2003;36:1265-72.
- 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第4版. 2015.
- 厚生労働省. 腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 2011.
- Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(Suppl 2):ii1-47.
- Nakhoul G, Simon JF. Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. *Cleve Clin J Med.* 2016;83(8):613-624.
- National Kidney Foundation KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):471-530.
- 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド 2012. 79-81.

日本透析医学会. 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.
日本透析医学会雑誌. 2016;49(2):89-158.

Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell Cycle* 2008;7(1):28-32.

東海林隆男. rHuEPO療法の達成した臨床効果—透析期腎不全. 腎と透析. 2001;51:153-8

Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-2098.

Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. *PLoS One*. 2014;9(1):e84943.

Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-alpha dose and achieved hemoglobin outcomes. *Kidney Int*. 2008;74(6):791-798.

土田健司, 仲尾和恵, 森下成美, 水口潤. 赤血球造血刺激因子製剤の皮下投与における疼痛評価—エポエチンベータペゴル製剤とダルベポエチンアルファ製剤の比較—. *Therapeutic Research*. 2012;33:735-740.

Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of Anemia and Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:1803-1810.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

ロキサデュスタットは、2019年4月時点で、国内においていずれの効能・効果においても未承認である。国外においては、中国において、2017年10月に腎性貧血（透析期、保存期を含む）の効能・効果で承認取得申請が当局に受理され、2018年12月に腎性貧血（透析期）の効能・効果で承認が得られている（保存期は審査中：2019年4月現在）。

1.7 同種同効品一覧表

販売名	エベレンゾ錠 20 mg エベレンゾ錠 50 mg エベレンゾ錠 100 mg	ネスプ注射液 5 µg プラシリンジ ネスプ注射液 10 µg プラシリンジ ネスプ注射液 15 µg プラシリンジ ネスプ注射液 20 µg プラシリンジ ネスプ注射液 30 µg プラシリンジ ネスプ注射液 40 µg プラシリンジ ネスプ注射液 60 µg プラシリンジ ネスプ注射液 120 µg プラシリンジ ネスプ注射液 180 µg プラシリンジ	ミルセラ注シリンジ 12.5 µg ミルセラ注シリンジ 25 µg ミルセラ注シリンジ 50 µg ミルセラ注シリンジ 75 µg ミルセラ注シリンジ 100 µg ミルセラ注シリンジ 150 µg ミルセラ注シリンジ 200 µg ミルセラ注シリンジ 250 µg	①エスポー注射液 750/エスポー注射液 750 シリンジ/エスポー注射液 1500 シリンジ/エスポー注射液 3000 シリンジ ②エスポー皮下用 6000 シリンジ/エスポー皮下用 9000 シリンジ/エスポー皮下用 12000 シリンジ/エスポー皮下用 24000 シリンジ	①エポジン注シリンジ 750 ②エポジン注シリンジ 1500/エポジン注シリンジ 3000 ③エポジン注シリンジ 6000 ④エポジン皮下注シリンジ 9000/エポジン皮下注シリンジ 12000 ⑤エポジン皮下注シリンジ 24000
一般名	ロキサデュスタット	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)	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)
会社名	アステラス製薬株式会社	協和キリン株式会社	中外製薬株式会社	協和キリン株式会社	中外製薬株式会社
効能又は効果	透析施行中の腎性貧血	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血	腎性貧血	① 1.透析施行中の腎性貧血 2.未熟児貧血 ② 1.腎性貧血 2.貯血量が 800 mL 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	① 透析施行中の腎性貧血 透析導入前の腎性貧血 未熟児貧血 ② 透析施行中の腎性貧血 透析導入前の腎性貧血 貯血量が 800 mL 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 未熟児貧血 ③

					連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血 透析導入前の腎性貧血 貯血量が 800 mL 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 ④ 連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血 透析導入前の腎性貧血 ⑤ 貯血量が 800 mL 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
添付文書改訂日	-	2019 年 7 月	2018 年 5 月	①2019 年 7 月 ②2019 年 7 月	①2017 年 6 月 ②2017 年 6 月 ③2017 年 6 月 ④2017 年 4 月 ⑤2014 年 12 月

※※2019年7月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第8版〉

※2019年4月改訂(再審査結果、他)

日本標準商品分類番号
8 7 3 9 9 9

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
注意事項
取扱い上の注意の項参照

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

ネスブ®注射液 5μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 10μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 15μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 20μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 30μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 40μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 60μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 120μg プラシリンジ
ネスブ®注射液 180μg プラシリンジ

NESP®INJECTION PLASTIC SYRINGE

ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤

	5 μg
承認番号	22500AMX01803
薬価収載	2013年11月
販売開始	2014年1月
※再審査結果	2019年3月
効能追加	2014年12月
国際誕生	2001年5月

	10 μg	15 μg	20 μg	30 μg
承認番号	22400 AMX00921	22400 AMX00922	22400 AMX00923	22400 AMX00924
薬価収載	2012年11月			
販売開始	2012年12月			
※再審査結果	2019年3月			
効能追加	2014年12月			
国際誕生	2001年5月			

	40 μg	60 μg	120 μg	180 μg
承認番号	22400 AMX00925	22400 AMX00926	22400 AMX00927	22400 AMX00928
薬価収載	2012年11月			
販売開始	2012年12月			
※再審査結果	2019年3月			
効能追加	2014年12月			
国際誕生	2001年5月			

【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

【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		pH	浸透圧比	性状	
	有効成分	添加物				
ネスブ注射液 5 μg プラシリンジ	5 μg	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。
ネスブ注射液 10 μg プラシリンジ	10 μg					
ネスブ注射液 15 μg プラシリンジ	15 μg					
ネスブ注射液 20 μg プラシリンジ	20 μg					
ネスブ注射液 30 μg プラシリンジ	30 μg					
ネスブ注射液 40 μg プラシリンジ	40 μg					
ネスブ注射液 60 μg プラシリンジ	60 μg					
ネスブ注射液 120 μg プラシリンジ	120 μg					
ネスブ注射液 180 μg プラシリンジ	180 μg					

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）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）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）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）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）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）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）として、2週に1回30～120 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）として、2週に1回10～60 μ g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30～120 μ g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 μ g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5～120 μ g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 μ g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 μ g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240 μ g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¹⁾

<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

- (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。

【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240 μ g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、本剤の投与継続の可否を検討すること(「臨床成績」の項参照)。

【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業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⁾。
 - 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⁾。
 - 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⁴⁾。
- (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、休業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。

【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(「臨床成績」の項参照)。
- (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。

[ネスブ注射液承認時]

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		痒疹症、発疹	
肝臓	肝機能異常 (AI-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

	副作用頻度 (%)		
	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	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^{5), 6)}。
- (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^{6), 7)}。
- (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⁸⁾。
- (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⁹⁾。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

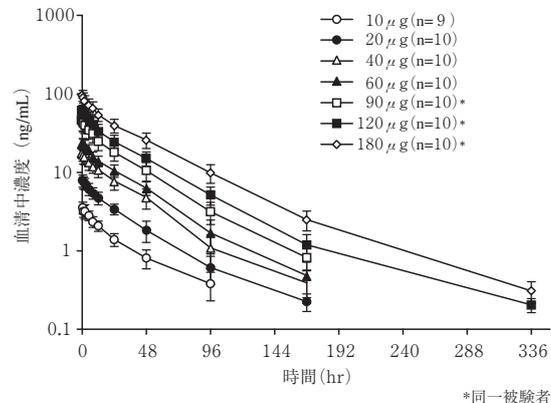
【薬物動態】

1. 慢性腎臓病(成人)

(1) 単回投与

1) 静脈内投与^{10), 11)}

血液透析患者に本剤10~180 μ gを単回静脈内投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは投与量にほぼ比例して増加した。



血液透析患者に単回静脈内投与後の血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

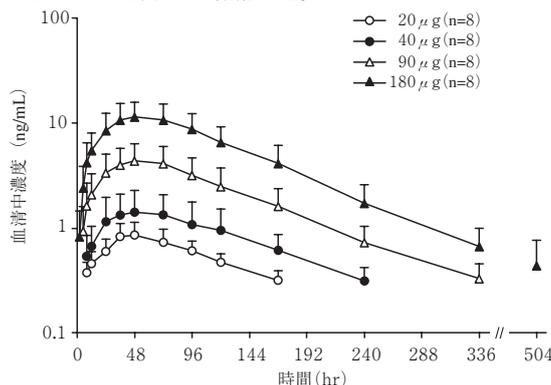
投与量 (μ g)	被験者数	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL (mL/hr)	V _{ss} (mL)
10	9	38.59±18.48	125.2±39.3	87.49±28.32	3970±826
20	10	34.54±6.42	268.2±56.8	77.21±14.15	3330±593
40	10	32.11±5.44	602.8±159	70.13±16.50	2851±476
60	10	32.58±5.33	817.6±133.3	75.17±12.28	3184±592
90	10*	45.37±13.23	1465.9±335.4	64.07±13.22	2947±623
120	10*	48.67±10.02	2075.2±419.9	59.85±11.33	2962±560
180	10*	47.02±6.31	3540.9±694.2	52.69±10.83	2785±545

*同一被験者

平均値±標準偏差

2) 皮下投与¹²⁾

保存期慢性腎臓病患者に本剤20~180 μ gを単回皮下投与した際の血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇した。薬物動態パラメータは以下のとおりであり、AUCは投与量にほぼ比例して増加した。



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与後の血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	被験者数	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
20	8	95.61±31.13	0.882±0.276	45.0±5.5	137.7±41.3
40	8	98.28±26.86	1.521±0.866	52.5±16.9	247.2±104.9
90	8	77.09±34.30	4.356±1.964	46.5±4.2	651.6±262.6
180	8	82.82±16.27	11.641±4.657	52.5±18.1	1675.4±668.0

平均値±標準偏差

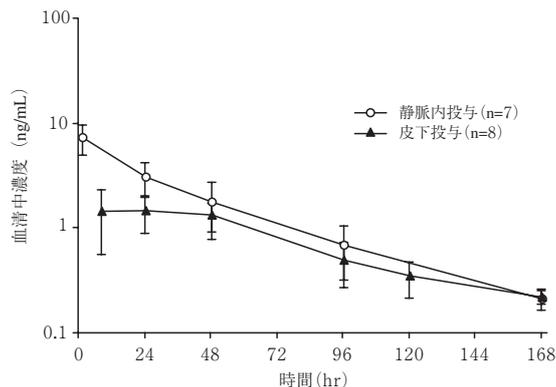
(2) 反復投与^{11), 13)}

血液透析患者に本剤10~60 μ gを28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤10~180 μ gを反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤15~180 μ gを反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

2. 慢性腎臓病(小児)

(1) 単回投与¹⁴⁾

血液透析及び腹膜透析患児に体重別に本剤5~20 μ gを単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患児に体重別に本剤5~20 μ gを単回皮下投与した際の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。



慢性腎臓病患児に単回静脈内又は皮下投与後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	CL (mL/hr/kg)	V _{ss} (mL/kg)
7	26.25±9.14	263.7±118.2	1.77±0.74	50.7±9.3

平均値±標準偏差

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

被験者数	t _{1/2} (hr)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
8	46.73±19.74	1.704±0.755	24.47±19.72	141.1±33.4

平均値±標準偏差

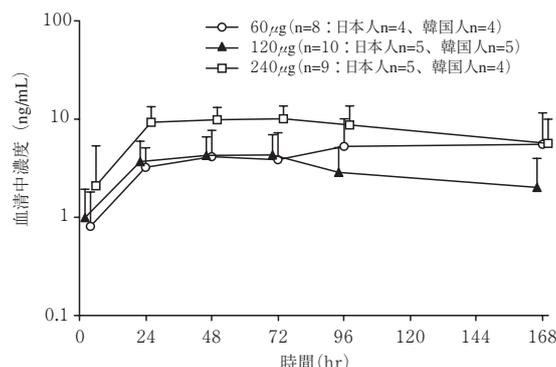
(2) 反復投与¹⁾

慢性腎臓病患児に本剤5~180 μ gを24週反復静脈内又は皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

3. 骨髄異形成症候群¹⁵⁾

(1) 単回投与(日本人及び韓国人)

骨髄異形成症候群患者に本剤60~240 μ gを16週間反復皮下投与した際の初回投与時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-t}は投与量に比例した増加を示さなかった。



骨髄異形成症候群患者に初回皮下投与後の血清中濃度推移 (平均値±標準偏差)

初回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量 (μ g)	被験者数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (hr)	AUC _{0-t} (ng·hr/mL)
60	8 ¹⁾	7.044±5.149	82.84±58.18	712.7±515.9
120	10 ²⁾	5.061±2.271	73.36±52.87	483.8±301.2
240	9 ³⁾	11.730±4.116	60.84±27.42	1309.8±543.3

1) 日本人n=4、韓国人n=4

2) 日本人n=5、韓国人n=5

3) 日本人n=5、韓国人n=4

平均値±標準偏差

(2) 反復投与(日本人及び韓国人)

骨髄異形成症候群患者に本剤60~240 μ gを16週間反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度に用量比例性は認められず、いずれの群においても投与期間を通じて顕著な変動は認められなかった。

【臨床成績】

1. 二重盲検比較試験(血液透析患者)¹⁶⁾

血液透析患者121例(本剤61例、エポエチン アルファ60例)を対象に、本剤又はエポエチン アルファを28週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週1回投与はエポエチン アルファの週2回~3回投与と同等の効果を有することが示された。

2. 長期投与試験(血液透析患者)¹⁷⁾

血液透析患者513例を対象として、本剤を週1回~2週に1回10~120 μ gの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0g/dL前後を推移した。

3. 同等性試験(保存期慢性腎臓病患者)¹⁸⁾

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例(本剤及びエポエチン アルファ各50例)を対象に、本剤又はエポエチン アルファを26~28週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の2週に1回又は4週に1回皮下投与はエポエチン アルファの週1回又は2週に1回皮下投与と同等の効果を有することが示された。

4. 長期投与試験(保存期慢性腎臓病患者)¹⁹⁾

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回46~48週間皮下投与した。投与量は、60、90、120又は180 μ gで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

5. 一般臨床試験(腹膜透析患者)²⁰⁾

腹膜透析患者146例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回26~28週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120又は180 μ gで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

6. 一般臨床試験(小児慢性腎臓病患者)¹⁾

小児慢性腎臓病患者31例を対象に、本剤を5~180 μ gの範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では2週に1回又は4週に1回、24週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週1回又は2週に1回、24週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

7. 国際共同臨床試験(骨髄異形成症候群患者)¹⁵⁾

IPSSによるリスク分類の低リスク又は中間-1リスクに分類され、血清中エリスロポエチン濃度が \leq 500mIU(国際単位)/mL以下を示す輸血依存^{注1)}の骨髄異形成症候群患者52例(日本人31例)を対象に本剤60、120又は240 μ gを週1回、48週間^{注2)}皮下投与し、本剤投与開始後16週時点の有効性を評価した^{注3)}。その結果、有効性評価症例50例のうち、60 μ g群の17例中11例(64.7%)、120 μ g群の18例中8例(44.4%)、240 μ g群の15例中10例(66.7%)に赤血球メジャー反応^{注4)}又は赤血球マイナー反応^{注5)}が認められた。

注1) 過去112日間で、輸血(ヘモグロビン濃度が \leq 9.0g/dLを超えて実施された輸血を除く)していない最長期間が56日未満

- 注2) 240 μ g群において、本剤投与開始後16週時点で有効性が認められなかった場合は投与中止、その他の投与群においては投与量を増量
- 注3) 目標ヘモグロビン濃度は、血液製剤の使用指針(改定版)(厚生労働省医薬食品局血液対策課、2005年)を参考に10.0g/dLと設定し、9.0~11.0g/dLを維持することを目的に、11.0g/dLを超えた場合には休薬
- 注4) 本剤投与期間中に、連続56日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず、当該期間の最高ヘモグロビン濃度が本剤投与開始時ヘモグロビン濃度に比べて1.0g/dL以上増加
- 注5) 本剤投与期間中の連続56日間の輸血量が本剤投与開始前56日間に比べて50%以上減少

【薬 効 薬 理】

本剤は赤芽球系前駆細胞に直接作用し、造血効果を発揮する^{21), 22)}。

1. 造血作用

本剤を正常マウス及びラットに静脈内投与した場合、エポエチン アルファと比較してより持続的な赤血球造血作用(ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加)が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、本剤は、エポエチン アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した。

2. 作用機序

本剤は、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髓造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)及び前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E)由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させた(*in vitro*)。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)

Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)

本 質： ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの5箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させたcDNAをチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた165個のアミノ酸残基(C₈₀₀H₁₃₀₀N₂₂₈O₂₄₄S₅; 分子量: 18,176.59)からなる糖タンパク質(分子量: 約36,000)

【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 】

ネスブ注射液 5 μ g プラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液 10 μ g プラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液 15 μ g プラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液 20 μ g プラシリンジ	10シリンジ
ネスブ注射液 30 μ g プラシリンジ	1シリンジ、10シリンジ
ネスブ注射液 40 μ g プラシリンジ	1シリンジ、10シリンジ
ネスブ注射液 60 μ g プラシリンジ	1シリンジ
ネスブ注射液 120 μ g プラシリンジ	1シリンジ
ネスブ注射液 180 μ g プラシリンジ	1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉	〈文献請求 No.〉
1) Hattori M. et al. : Clin. Exp. Nephrol. 18, 634 (2014)	024-110
2) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med. 339, 584 (1998)	018-935

3) Singh A.K. et al. : N. Engl. J. Med. 355, 2085 (2006)	017-955
4) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med. 361, 2019 (2009)	018-936
5) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol. 23, 5960 (2005)	018-988
6) Henke M. et al. : Lancet 362, 1255 (2003)	017-953
7) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol. 27, 15s (2009)	018-989
8) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)	017-924
9) Smith R.E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol. 26, 1040 (2008)	017-930
10) 菅 朗ほか：腎と透析 63, 625 (2007)	018-050
11) Uematsu T. et al. : Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 38, 331 (2007)	017-949
12) 飯野 靖彦ほか：腎と透析 68, 111 (2010)	018-937
13) 社内資料：本剤反復投与による薬物動態の検討	
14) Uemura O. et al. : Clin. Exp. Nephrol. 18, 932 (2014)	024-597
15) 社内資料：骨髓異形成症候群患者を対象とした用量反応試験	
16) 保利 敬ほか：腎と透析 62, 679 (2007)	017-964
17) Akizawa T. et al. : Ther. Apher. Dial. 11, 220 (2007)	017-972
18) 林 晃正ほか：腎と透析 68, 931 (2010)	019-096
19) Akizawa T. et al. : Ther. Apher. Dial. 15, 431 (2011)	020-320
20) 社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果(第Ⅲ相)	
21) 永野 伸郎ほか：腎と透析 60, 1039 (2006)	018-048
22) 社内資料：腎性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチン アルファ単回皮下投与時の貧血改善効果	

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

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)

※※ 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
IG



規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}
貯法：遮光、2～8℃保存
使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

持続型赤血球造血刺激因子製剤

ミルセラ® 注シリンジ 12.5μg *
ミルセラ® 注シリンジ 25μg *
ミルセラ® 注シリンジ 50μg *
ミルセラ® 注シリンジ 75μg *
ミルセラ® 注シリンジ 100μg *
ミルセラ® 注シリンジ 150μg *
ミルセラ® 注シリンジ 200μg *
ミルセラ® 注シリンジ 250μg *

	シリンジ12.5μg	シリンジ25μg	シリンジ50μg
承認番号	23000AMX00442	22300AMX00543	22300AMX00544
薬価収載	2018年5月	2011年7月	2011年7月
販売開始	2018年6月	2011年7月	2011年7月
国際誕生	2007年7月		

	シリンジ75μg	シリンジ100μg	シリンジ150μg
承認番号	22300AMX00546	22300AMX00545	22300AMX00553
薬価収載	2011年7月	2011年7月	2011年7月
販売開始	2011年7月	2011年7月	2011年7月
国際誕生	2007年7月		

	シリンジ200μg	シリンジ250μg
承認番号	22300AMX00527	22300AMX00528
薬価収載	2011年7月	2011年7月
販売開始	2011年7月	2011年7月
国際誕生	2007年7月	

MIRCERA®

エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）注



【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・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

【組成・性状】

1 シリンジ（0.3mL）中

販売名	成分・含有量		剤形	性状	pH	浸透圧比 ^{注4)}
	有効成分	添加物				
ミルセラ注シリンジ12.5μg	12.5μg	L-メチオニン 0.447mg	注射剤（ガラスシリンジに液剤を充填したキット製剤）	無色～微黄色の澄明な液	6.0～6.4	約1
ミルセラ注シリンジ 25μg	25μg	無水硫酸ナトリウム 1.704mg				
ミルセラ注シリンジ 50μg	50μg	ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30)				
ミルセラ注シリンジ 75μg	75μg	グリコール 0.030mg				
ミルセラ注シリンジ100μg	100μg	等張化剤（D-マンニトール）				
ミルセラ注シリンジ150μg	150μg	緩衝剤（リン酸二水素ナトリウム一水和物）				
ミルセラ注シリンジ200μg	200μg	pH調整剤（25%塩酸 ^{注3)} 、水酸化ナトリウム ^{注3)} ）				
ミルセラ注シリンジ250μg	250μg					

注2）本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注3）必要に応じて添加

注4）浸透圧比は生理食塩液に対する比

【効能・効果】

○腎性貧血

減するが、最高投与量は、1回250μgとする。

【用法・用量】

<血液透析患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回50μgを2週に1回静脈内投与する。

2. 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

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回100μg又は150μgを4週に1回静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回25～250μgを4週に1回静脈内投与する。

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

<腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者>

1. 初回用量

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回25μgを2週に1回皮下又は静脈内投与する。

2. 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

通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回100μg又は150μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

3. 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）として、1回25～250μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

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250μgとする。

<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. 切替え初回用量

エリスロポエチン製剤から本剤に切替える場合には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、週あたりのエリスロポエチン製剤の投与量が4500IU未満の患者には本剤100 μ g、4500IU以上の患者には本剤150 μ gを4週に1回皮下又は静脈内投与する。なお、国内臨床試験において、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤からの切替え初回用量については検討されていない。

2. 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を目標範囲内に維持することが困難な場合など、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。本剤は持続型の製剤であり、造血効果が長時間持続するため、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、目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

段階	1	2	3	4	5	6	7
本剤投与量	25 μ g	50 μ g	75 μ g	100 μ g	150 μ g	200 μ g	250 μ g

3. 投与間隔変更時

- (1) 目標とする貧血改善効果が得られたら、本剤の投与間隔を延長することができる。その場合には、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の推移が安定していることを確認した上で、1回の投与量を2倍にし、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、適宜用量の調整を行うこと。
- (2) 4週に1回の投与間隔で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維持できない場合には、1回の投与量を1/2にし、2週に1回の投与間隔に変更することができる。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、適宜用量の調整を行うこと。

【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、又はそれら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より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ことがある。]
- (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、投与開始の目安は、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、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析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、必要以上の造血作用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¹⁾。
 - 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²⁾。
 - 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³⁾。
- (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に到達し、安定するまでは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。必要以上の造血を認めた場合は、減量又は休薬するなど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、高血圧性脳症があらわれることがあるので、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、ヘモグロビン濃度あるいは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。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) 血液透析患者に対し本剤を用いる場合には、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。
- (8) 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整が困難であるので、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) 慢性腎不全の進展に伴い、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、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の経過を適宜観察し、増量又は投与中止等の適切な処置をとること。

- (9) 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。
- (10) 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。
- (11) 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・ダルベポエチン アルファ製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。

3. 副作用

国内第Ⅲ相臨床試験における安全性評価対象例567例中109例(19.2%)で144件の副作用(臨床検査値の異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧上昇(高血圧等)43件(7.6%)、シャント閉塞・狭窄8件(1.4%)、好酸球数増加(好酸球増加症)7件(1.2%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

- 1) 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。
- 2) 心筋梗塞(0.2%)：心筋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。
- 3) 高血圧性脳症(0.2%)：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。
- 4) ショック、アナフィラキシー(頻度不明)：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。
- 5) 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。

(2) 重大な副作用(類薬)(頻度不明)

- 1) 肺梗塞、脳梗塞：類薬で肺梗塞、脳梗塞が報告されているので、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) 肝機能障害、黄疸：類薬でAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されているので、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) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
循環器	血圧上昇(7.6%)		心房細動、心室性期外収縮
皮膚		湿疹	
肝臓		肝機能異常、 γ -GTP上昇	

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
消化器		悪心・嘔吐、下痢、胃炎	結腸ポリープ
血液	好酸球数増加		血小板数減少
腎臓			腎機能障害の増悪
筋・骨格		関節痛	背部痛
精神神経系			めまい
その他	シャント閉塞・狭窄	透析回路内残血	胸部不快感、血中カリウム増加

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の推移に十分注意し、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。]
- (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には授乳を避けること。[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

投与時

- (1) 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) 注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

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5)}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^{4,5)}。
 - (2) 放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{5,6)}。
 - (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5)}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⁾。
 - (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5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、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⁸⁾。
- 注5) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

<日本人における成績>

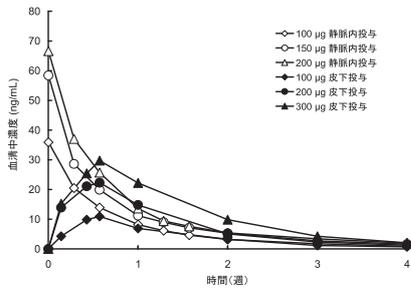
血中濃度

1. 透析患者

(1) 単回投与⁹⁾

血液透析患者を対象に本剤100~200 μ gを静脈内投与した結果、血中半減期($t_{1/2}$)は168~217時間(平均値)であり、AUCは用量に比例して増加した。また、腹膜透析患者を対象に本剤100~300 μ gを皮下投与した時の $t_{1/2}$ は140~154時間であり、AUC及び C_{max} は用量に比例して増加した。

単回投与時の血清中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

投与経路	用量 (µg)	N	t _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	V _{ss} (V _z /F) (mL)
静脈内	100	9	168 ± 50.0	4520 ± 1260	-	-	23.8 ± 6.99	4570 ± 1450
	150	9	197 ± 29.8	6940 ± 1750	-	-	22.8 ± 5.40	4970 ± 1640
	200	8	217 ± 96.1	8450 ± 2730	-	-	25.7 ± 7.67	5200 ± 1320
皮下	100	9	146 ± 35.9	2850 ± 1020	11.2 ± 4.93	81.5 ± 11.8	40.5 ± 19.2	8300 ± 3860
	200	9	154 ± 23.4	5800 ± 1660	22.9 ± 7.19	86.2 ± 22.3	36.4 ± 8.00	8030 ± 2080
	300*	9	140 ± 23.3	8480 ± 1860	30.8 ± 7.82	101 ± 35.6	37.2 ± 9.59	7400 ± 1880

(2) 反復投与^{9, 10)}

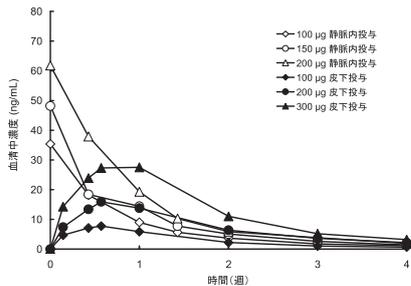
血液透析患者56例を対象に本剤12.5*~75µgを2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した。また、本剤25~300*µgを4週間隔で静脈内投与した長期投与試験では、試験期間(48週間)を通じて本剤の血中濃度は定常状態に維持されていた。

2. 保存期慢性腎臓病患者

(1) 単回投与¹¹⁾

保存期慢性腎臓病患者に本剤100~200µgを静脈内投与した結果、t_{1/2}は175~200時間であり、AUCは用量に比例して増加した。また、本剤100~300*µgを皮下投与した時のt_{1/2}は171~208時間であり、AUC及びC_{max}は用量に比例して増加した。

単回投与時の血清中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値 ± 標準偏差)

投与経路	用量 (µg)	N	t _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	V _{ss} (V _z /F) (mL)
静脈内	100	8	199 ± 50.6	5040 ± 1440	-	-	21.3 ± 5.83	4250 ± 1030
	150	8	175 ± 50.4	6380 ± 2150	-	-	26.1 ± 9.12	5490 ± 1830
	200	8	200 ± 26.8	9630 ± 1850	-	-	21.3 ± 3.56	4260 ± 794
皮下	100	8	171 ± 65.1	2180 ± 702	8.28 ± 3.34	94.4 ± 34.0	49.9 ± 15.6	11300 ± 2480
	200	9	208 ± 40.2	5560 ± 730	16.5 ± 4.45	126 ± 44.7	36.5 ± 4.76	11100 ± 2880
	300*	8	175 ± 49.4	9480 ± 2530	30.0 ± 6.55	124 ± 30.8	33.6 ± 8.44	8070 ± 1590

(2) 反復投与^{11, 12)}

保存期慢性腎臓病患者25例を対象に本剤12.5*~50µgを2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した。また、本剤12~

300*µgを4週間隔で静脈内又は皮下投与した長期投与試験では、試験期間(48~50週間)を通じて本剤の血中濃度は定常状態に維持されていた。

※本剤の承認用量は1回25~250µgである(「用法・用量」の項参照)。

<外国人における成績(参考)>

肝障害患者における薬物動態¹³⁾

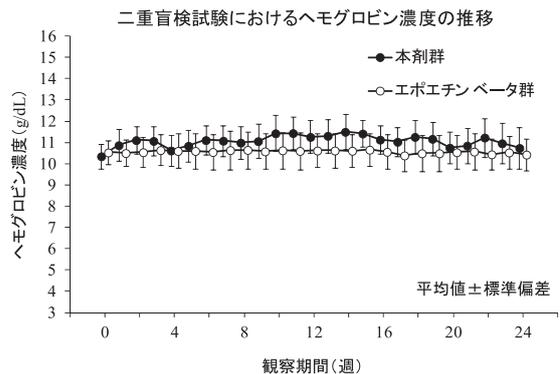
健康成人及び肝障害患者それぞれ12例を対象に本剤200µgを単回静脈内投与した時のAUCは、それぞれ7087 ± 2224ng·h/mL及び6874 ± 2947ng·h/mL(平均値 ± 標準偏差)であり、肝障害による薬物動態への影響は認められなかった。

【臨床成績】

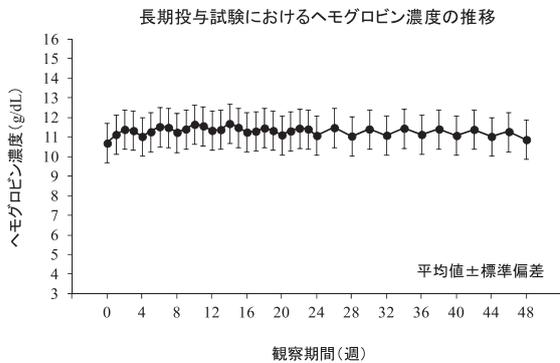
1. 血液透析(静脈内投与)

(1) 血液透析患者126例(本剤63例、エポエチン ベータ63例)を対象とした二重盲検比較試験を実施した結果、ベースラインヘモグロビン濃度[#]からの評価期間(投与16~24週後)のヘモグロビン濃度の変化量は本剤群0.46 ± 0.74g/dL(平均値 ± 標準偏差)、エポエチン ベータ群0.00 ± 0.63g/dLであった。各投与群のヘモグロビン濃度変化量の平均値の差の95%信頼区間は0.166~0.747g/dLであり、本剤はエポエチン ベータと同等の貧血改善維持効果を有することが示された¹⁴⁾。

: 登録前8週間と登録後~投与開始日の週最初の透析前ヘモグロビン濃度の平均値



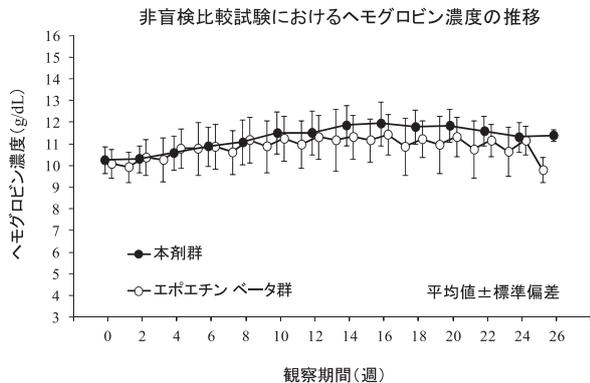
(2) 血液透析患者156例を対象に長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、ヘモグロビン濃度は11g/dL前後を推移した¹⁵⁾。



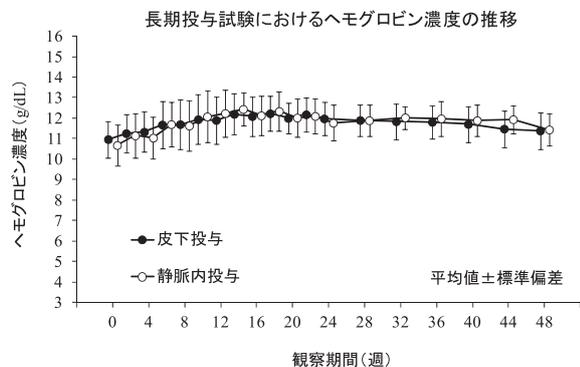
2. 保存期慢性腎臓病(静脈内又は皮下投与)

(1) 保存期慢性腎臓病患者88例(本剤45例、エポエチン ベータ43例)を対象とした非盲検比較試験(皮下投与)を実施した結果、目標ヘモグロビン濃度12.0g/dLと本剤の評価期間(8週間)における平均ヘモグロビン濃度の差は-0.44g/dL(95%信頼区間: -0.65~-0.23g/dL)であり目標と

したヘモグロビン濃度に維持されることが示された。また、評価期間（8週間）における平均ヘモグロビン濃度は本剤群 $11.64 \pm 0.59 \text{g/dL}$ 、エポエチン ベータ群 $11.17 \pm 0.76 \text{g/dL}$ と、両群の差は 0.47g/dL （95%信頼区間： $0.17 \sim 0.78 \text{g/dL}$ ）でありエポエチン ベータに対して劣っていないことが示された¹⁶⁾。

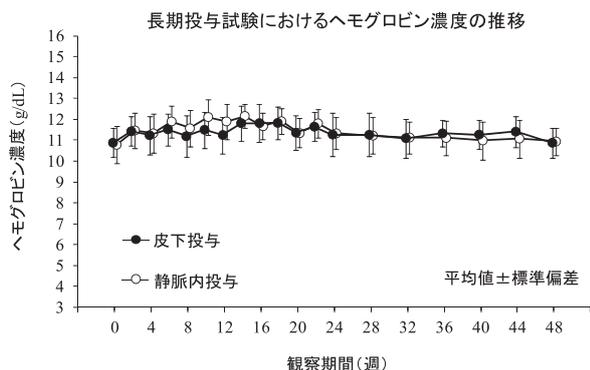


(2)保存期慢性腎臓病患者101例を対象に長期投与試験（48週間投与）を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は 12g/dL 前後を推移した¹⁷⁾。



3. 腹膜透析（静脈内又は皮下投与）

腹膜透析患者63例を対象に長期投与試験（48週間投与）を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は $11 \sim 12 \text{g/dL}$ 前後を推移した¹⁸⁾。



【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

- (1)正常マウスに本剤を単回投与したところ、網状赤血球比率、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の用量依存的な増加が認められた¹⁹⁾。
- (2)正常マウス及び正常ラットに本剤をそれぞれ3週間及び1週間に1回の頻度で反復投与したところ、いずれも持続的な赤血球数の増加が認められた²⁰⁻²²⁾。
- (3)腎性貧血モデル動物である5/6腎摘ラットに本剤を1週間に1回の頻度で反復投与したところ、赤血球数の用量依

存的な増加が認められた²³⁾。

2. 作用機序

- (1)本剤はエリスロポエチン受容体への結合を介して骨髄中の赤芽球系造血前駆細胞に作用し、赤血球への分化と増殖を促進するものと考えられている。
- (2)ヒト骨髄及び臍帯血由来CD34陽性細胞を本剤存在下で液体培養 (*in vitro*) したところ、赤血球系細胞が用量依存的に増加した²⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

(Epoetin Beta Pegol (Genetical Recombination)) (JAN)

本 質：エポエチン ベータ ペゴルはチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたエポエチン ベータ（遺伝子組換え）[#]のPEG化糖タンパク質（分子量：約60000）であり、直鎖メトキシポリエチレングリコール（分子量：約30000）1分子がエポエチン ベータの1アミノ酸残基（主な結合位置：Ala1、Lys45又はLys52）にアミド結合している。

#：165個のアミノ酸残基（分子式及び分子量： $\text{C}_{809}\text{H}_{1301}\text{N}_{229}\text{O}_{240}\text{S}_5$ ；18235.70）からなる糖タンパク質（分子量：約30000）

【包 装】

- ミルセラ注シリンジ $12.5 \mu\text{g}$ ：0.3mL×1シリンジ
- ミルセラ注シリンジ $25 \mu\text{g}$ ：0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
- ミルセラ注シリンジ $50 \mu\text{g}$ ：0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
- ミルセラ注シリンジ $75 \mu\text{g}$ ：0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
- ミルセラ注シリンジ $100 \mu\text{g}$ ：0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
- ミルセラ注シリンジ $150 \mu\text{g}$ ：0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
- ミルセラ注シリンジ $200 \mu\text{g}$ ：0.3mL×1シリンジ
- ミルセラ注シリンジ $250 \mu\text{g}$ ：0.3mL×1シリンジ

【主要文献】

- 1) Besarab, A. et al. : N. Engl. J. Med., **339** : 584(1998)
- 2) Singh, A. K. et al. : N. Engl. J. Med., **355** : 2085(2006)
- 3) Pfeffer, M. A. et al. : N. Engl. J. Med., **361** : 2019(2009)
- 4) Leyland-Jones, B. : J. Clin. Oncol., **23** : 5960(2005)
- 5) Henke, M. et al. : Lancet, **362** : 1255(2003)
- 6) Overgaard, J. et al. : J. Clin. Oncol., **27**(15s) : 302s(2009)
- 7) Luksenburg, H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4(2004)
- 8) Smith, R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., **26** : 1040(2008)
- 9) 林 晃正, 他 : 薬理と治療, **38**(12) : 1175(2010)
- 10) 北岡建樹, 他 : 臨牀透析, **27**(4) : 485(2011)
- 11) 成瀬友彦, 他 : 薬理と治療, **38**(12) : 1159(2010)
- 12) 保利 敬, 他 : 薬理と治療, **39**(suppl. 1) : S43(2011)
- 13) Viera, K. et al. : Curr. Med. Res. Opin., **24** : 1943(2008)
- 14) 水口 隆, 他 : 臨牀透析, **27**(6) : 723(2011)
- 15) 鶴田良成, 他 : 薬理と治療, **39**(suppl. 1) : S31(2011)
- 16) 椿原美治, 他 : 腎と透析, **70**(6) : 953(2011)
- 17) 湯澤由紀夫, 他 : 薬理と治療, **39**(suppl. 1) : S55(2011)
- 18) 平松 信, 他 : 薬理と治療, **39**(suppl. 1) : S69(2011)
- 19) 社内資料：マウスにおける赤血球造血活性（単回投与）
- 20) 社内資料：マウスにおける赤血球造血活性（反復皮下投与）

- 21) 社内資料：ラットにおける赤血球造血活性（反復静脈内投与）
- 22) 社内資料：ラットにおける赤血球造血活性（反復皮下投与）
- 23) 社内資料：5/6腎摘ラットにおける赤血球造血活性（反復皮下投与）
- 24) 社内資料：ヒト骨髄及び臍帯血由来CD34陽性細胞に対する赤血球系細胞への分化・増殖誘導活性

【文献請求先】

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ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話：0120-189706
Fax：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標
C-2/84013980

※※2019年 7月改訂（製造販売元社名変更、他）（第18版）
 ※2016年 9月改訂（注射液1500・3000販売中止に伴う改訂）

日本標準商品分類番号
8 7 3 9 9 9

貯法
凍結を避け、遮光下 10℃以下に保存
使用期限
包装に表示の期限内に 使用すること
注意事項
（注射液シリンジ） 取扱い上の注意の項参照

ヒト エリスロポエチン製剤

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

	750
承認番号	20800AMZ10048
薬価収載	1996年12月
販売開始	1996年12月
再審査結果	2002年 9月

エスポー®注射液 750

ESPO®INJECTION

エスポー®注射液 750 シリンジ

エスポー®注射液 1500 シリンジ

エスポー®注射液 3000 シリンジ

ESPO®INJECTION SYRINGE

エポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤

	750シリンジ	1500シリンジ	3000シリンジ
承認番号	21400AMZ00609	21400AMZ00610	21400AMZ00611
薬価収載	2002年12月	2002年12月	2002年12月
販売開始	2003年 4月	2003年 4月	2003年 4月

【禁忌】（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分又は他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

※【組成・性状】

エスポー注射液750は1アンプル(0.5mL)中に、エスポー注射液750シリンジは1シリンジ(0.5mL)中に、エスポー注射液1500・3000シリンジは1シリンジ(2mL)中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量		pH	浸透圧比	性状	
	有効成分	添加物				
エスポー注射液750	750国際単位	ポリソルベート 80	0.03mg	5.5 ~ 6.5	約 1 (生理食塩液対比)	本品は、無色澄明の液である。
エスポー注射液750 シリンジ		L-アルギニン塩酸塩	4.5mg			
エスポー注射液1500 シリンジ	1,500国際単位	リン酸二水素ナトリウム水和物	0.13mg			
		等張化剤 pH調節剤				
エスポー注射液3000 シリンジ	3,000国際単位	ポリソルベート 80	0.12mg			
		L-アルギニン塩酸塩	18mg			
		リン酸二水素ナトリウム水和物	0.50mg			
		等張化剤 pH調節剤				

本剤の有効成分エポエチン 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】

1. 透析施行中の腎性貧血
2. 未熟児貧血

【用法・用量】

1. 透析施行中の腎性貧血

投与初期は、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、通常、成人、1回3,000国際単位を週3回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。

貧血改善効果が得られたら、維持量として、通常、成人、1回1,500国際単位を週2～3回、あるいは1回3,000国際単位を週2回投与する。

貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。

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、維持量での最高投与量は、1回3,000国際単位、週3回投与とする。

2. 未熟児貧血

通常、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）として1回200国際単位/kgを週2回皮下投与する。

ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後で臨床症状が安定したと考え

られる場合は投与を中止すること。
 なお、貧血症状の程度により適宜増減する。

【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、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者[本剤投与により血液粘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ことがある]
- (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
- (5) 脳室内出血及び脳実質内出血を有する未熟児[本剤投与により脳内出血を増悪する可能性がある]

2. 重要な基本的注意

〈透析施行中の腎性貧血〉

- (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腎性貧血患者に限定すること。なお、投与対象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、アルミニウム蓄積症等)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。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(投与初期には週1回、維持投与期には2週に1回程度)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、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、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、投与中止後もヘマトクリット値が上昇する場合があるので、観察を十分行うこと。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 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、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避け、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。

〈未熟児貧血〉

- (1) 本剤の投与は未熟児貧血に限定すること。なお、投与対象はヘモグロビン濃度で12g/dL(ヘマトクリット値で36%)未満を目安とする。また、未熟児貧血におけるヘモグロビン濃度の低下は急速であるため、未熟児貧血発症早期より本剤を投与することが望ましい。
- (2) ショック等の反応を予測するため親・姉妹のアレルギー歴等について十分な問診をすること。なお、投与開始時には、本剤の少量を皮内に注射し、異常反応の発現しないことを確認して投与することが望ましい。
- (3) 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13g/dL以上あるいはヘマトクリット値で39%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。
- (4) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧、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。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 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(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む)

〈透析施行中の腎性貧血〉

延べ4,435例中284例(6.40%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇166件(3.74%)、頭痛43件(0.97%)等であった。主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇13件(0.29%)、AST(GOT)上昇11件(0.25%)、 γ -GTP上昇11件(0.25%)、血清カリウム上昇10件(0.23%)等であった。

[エスポー注射液再審査終了時]

〈未熟児貧血〉

606例中23例(3.80%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇3件(0.50%)、浮腫3件(0.50%)等であった。主な臨床検査値異常は顆粒球減少2件(0.33%)、血小板増多2件(0.33%)、AST(GOT)上昇2件(0.33%)、 γ -GTP上昇2件(0.33%)、ビリルビン上昇2件(0.33%)等であった。

[エスポー注射液再審査終了時]

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明) 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。
- 2) 高血圧性脳症、脳出血(頻度不明) 急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞(頻度不明) 心筋梗塞、肺梗塞、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。
- 4) 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。
- 5) 肝機能障害、黄疸 他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤においてAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されているので、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

	副作用頻度 (%)		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		血圧上昇	動悸
皮膚	瘡瘡	掻痒感	発疹
肝臓	肝機能異常	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、AI-P上昇	ビリルビン上昇
消化器	腹痛	嘔気・嘔吐	食欲不振、下痢
感覚器系	めまい、口内苦味感	頭痛、発熱	熱感・ほてり感、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛、不眠
血液	白血球増多	好酸球増多、顆粒球減少 ^{注)} 、血小板増多 ^{注)}	
その他	眼底出血(網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等)、脾腫増大、鼻出血	血清カリウム上昇、くる病 ^{注)}	BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇、浮腫

注)未熟児貧血での報告

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

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)で、胎児・出生児の発育の遅延が報告されている]。

6. 小児等への投与

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(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

〈注射液〉

- (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) アンブルカット時:エスポー注射液750は、ワンポイントカット(イージーカット)アンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

〔注射液シリンジ〕

- (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) シリンジ製剤を使用する際は、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) エリスロポエチン製剤を投与した未熟児貧血患児において、因果関係は認められないものの未熟児網膜症の発症に関与することを示唆する報告がある¹⁾。
- (2) 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^{注)}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⁾。
- (3) 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^{注)}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⁾。
- (4) 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^{注)}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⁾。
- (5) 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^{5),6)}。
- (6) 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^{6),7)}。
- (7) 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⁸⁾。
- (8) 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⁹⁾。

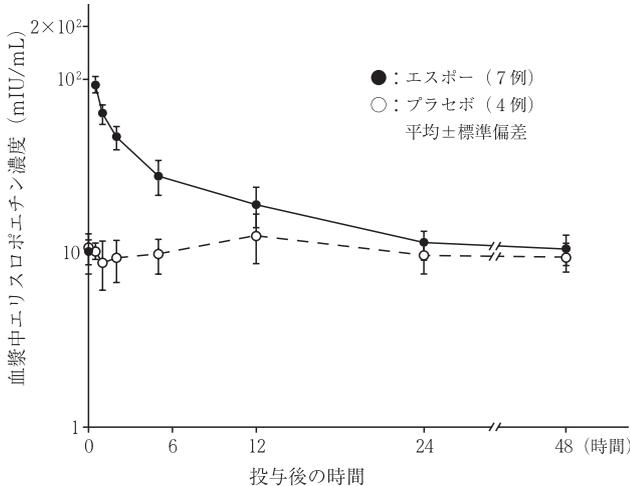
注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人¹⁰⁾

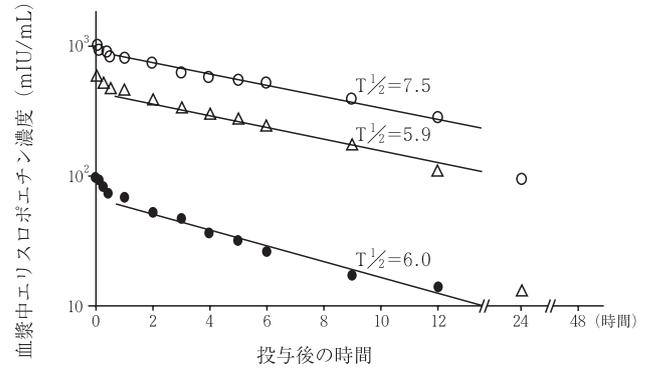
健康成人男子7例に300国際単位(以下IU)を静脈内投与した場合、血漿中濃度は、投与直後に最高血中濃度(以下Cmax)に達し、それ以降半減期0.4時間及び7.0時間の2相性の減衰を示した。



エスポー及びプラセボ投与後の血漿中濃度推移

(2) 透析施行中の腎不全患者¹¹⁾

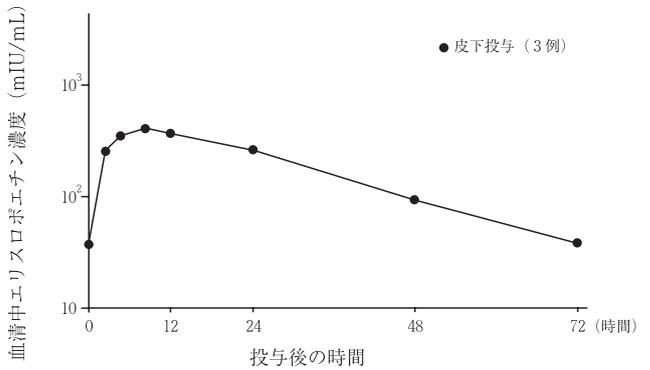
透析施行中の腎不全患者11例に300IUを静脈内投与した場合、血漿中濃度は、健康成人とほぼ同様の推移を示し、半減期6.0時間の減衰を示した。1,500IU(8例)又は3,000IU(12例)を静脈内投与した場合、半減期はそれぞれ5.9時間又は7.5時間の減衰を示し、投与量の増加に伴い血漿中からの消失はやや緩やかとなった。



エスポー投与後の血漿中濃度推移

(3) 未熟児¹²⁾

極小未熟児3例に200IU/kgを単回皮下投与した場合、血清中濃度は、投与8時間後にCmaxに達し、Cmaxは434.0mIU/mLであった。また、Cmaxに達した後、半減期が10.4時間の減衰を示した。



エスポー投与後の血清中濃度推移

2. 尿中排泄^{10),12)}

健康成人男子7例に300IUを静脈内投与した場合、投与後24時間までに投与量の0.88%が尿中へ排泄された。
極小未熟児2例に200IU/kgを皮下投与した場合、投与後48時間までに投与量の0.18%が排泄された。

【臨床成績】

(1) 透析施行中の腎性貧血

- 1) 一般臨床試験^{13~16)}、二重盲検比較試験^{17),18)}
透析施行中の腎性貧血患者650例に対して、本剤1,500~3,000IUを毎透析終了時に静脈内投与した場合、貧血改善効果は602例に認められ、その有効率は92.6%であった。8週間投与におけるヘマトクリットの上昇は1,500IU投与群で平均6.4%、3,000IU投与群で平均8.4%であった。腎性貧血の改善に伴い自覚症状(動悸、息切れ、皮膚粘膜の蒼白など)の改善が認められた。
- 2) 輸血量に及ぼす影響¹⁵⁾
長期投与試験において、本剤投与開始前3ヵ月と試験期間48週の輸血量を比較すると、輸血を受けていた症例は40例から6例に減少し、総輸血量も236単位から20単位に減少した。

(2) 未熟児貧血

- 一般臨床試験^{19),20)}、非盲検比較試験²¹⁾
未熟児貧血患児72例に対して、本剤200IU/kgを週2回皮下投与した場合、貧血改善効果は62例に認められ、その有効率は86.1%であり、最低ヘモグロビン濃度低下抑制効果及び輸血回避効果が認められた。

【薬効薬理】

本剤は赤血球前駆細胞に直接作用し、造血効果を発揮する。

1. 造血作用^{22～24)}

本剤をラット、マウス及びイヌ等の正常動物に静脈内投与した場合、用量及び投与回数に依存して顕著な造血効果が認められている。また、部分腎摘出ラット、ゲンタマイシン誘導腎障害ラット及び遺伝性囊胞腎マウスを用いた腎性貧血モデルで、本剤の静脈内投与により、顕著な貧血改善が認められている。

2. 作用機序^{25),26)}

各種造血前駆細胞に対して、本剤のコロニー形成亢進作用を検討した結果、後期赤芽球前駆細胞(CFU-E)由来のコロニー形成を顕著に促進させ、高濃度下では前期赤芽球前駆細胞(BFU-E)由来のコロニー形成を促進させる(*in vitro*)。また、腎性貧血患者においてもCFU-E、BFU-E由来のコロニー形成を促進させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン アルファ(遺伝子組換え)

Epoetin Alfa (Genetical Recombination)

本質：本品は、遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。165個のアミノ酸残基[C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅; 分子量: 18,235.70 (タンパク質部分)]からなる糖タンパク質(分子量: 約37,000～42,000)である。

【取扱い上の注意】

(注射液シリンジ)

1. プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またボックストップは、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。

※【包装】

エスポー注射液 750	10 アンプル
エスポー注射液 750 シリンジ	10 シリンジ
エスポー注射液 1500 シリンジ	10 シリンジ
エスポー注射液 3000 シリンジ	10 シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

(文献請求 No.)

1) Manzoni P. et al.: N. Engl. J. Med. 353, 2190 (2005)	019-053
2) Besarab A. et al.: N. Engl. J. Med. 339, 584 (1998)	018-935
3) Singh A. K. et al.: N. Engl. J. Med. 355, 2085 (2006)	017-955
4) Pfeffer M. A. et al.: N. Engl. J. Med. 361, 2019 (2009)	018-936
5) Leyland-Jones B. et al.: J. Clin. Oncol. 23, 5960 (2005)	018-988
6) Henke M. et al.: Lancet 362, 1255 (2003)	017-953
7) Overgaard J. et al.: J. Clin. Oncol. 27, 15s (2009)	018-989
8) Luksenburg H. et al.: FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)	017-924
9) Smith R. E. Jr. et al.: J. Clin. Oncol. 26, 1040 (2008)	017-930
10) 田中孝司ほか: 臨床評価 16, 547 (1988)	018-108
11) 小出桂三ほか: 臨床薬理 20, 391 (1989)	018-109
12) 中村友彦ほか: 日本産婦人科・新生児血液学会誌 3, 39 (1993)	018-057
13) 高久史磨ほか: 腎と透析 24, 1009 (1988)	018-033
14) 前田貞亮ほか: 腎と透析 26, 1115 (1989)	018-036
15) 川口良人ほか: 臨床医薬 4, 2075 (1988)	018-087
16) 久保和雄ほか: 臨床透析 5, 603 (1989)	018-105
17) 高久史磨ほか: 腎と透析 26, 279 (1989)	018-035
18) 藤見 惺ほか: 医学のあゆみ 148, 759 (1989)	017-979
19) 中畑龍俊ほか: 小児内科 25, 595 (1993)	018-030
20) 多田 裕ほか: 周産期医学 26, 1031 (1996)	018-028
21) 多田 裕ほか: 周産期医学 23, 917 (1993)	018-027
22) 荒井弘文ほか: 基礎と臨床 22, 5531 (1988)	018-011
23) N. Nagano et al.: J. Pharm. Pharmacol. 42, 758 (1990)	017-946
24) J. Koumegawa et al.: J. Urology 146, 1645 (1991)	017-948
25) 西 信介ほか: 基礎と臨床 22, 5547 (1988)	018-012
26) 日野雅之ほか: 基礎と臨床 22, 5811 (1988)	018-017

※※(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

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)

※※ 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

IG

※※ 2019年 7月改訂 (製造販売元社名変更、他) (第19版)

※ 2016年 9月改訂 (皮下用6000・9000・12000・24000販売中止に伴う改訂)

日本標準商品分類番号
8 7 3 9 9 9

貯法
凍結を避け、遮光下 10℃以下に保存
使用期限
包装に表示の期限内に 使用すること
注意事項
取扱い上の注意の項参照

ヒト エリスロポエチン製剤

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

	6000シリンジ	9000シリンジ	12000シリンジ	24000シリンジ
承認番号	21400 AMZ00612	21400 AMZ00613	21400 AMZ00614	21400 AMZ00615
薬価収載	2002年12月	2002年12月	2002年12月	2002年12月
販売開始	2003年 4月	2003年 4月	2003年 4月	2003年 4月

エスポ[®]皮下用 6000 シリンジ エスポ[®]皮下用 9000 シリンジ エスポ[®]皮下用 12000 シリンジ エスポ[®]皮下用 24000 シリンジ

ESPO[®] SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

エポエチン アルファ (遺伝子組換え) 製剤

【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)

本剤の成分又は他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

※【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		pH	浸透圧比	性状
	有効成分	添加物			
エスポ [®] 皮下用 6000 シリンジ	6,000国際単位	ポリソルベート 80 L-アルギニン塩酸塩 リン酸二水素ナトリウム水和物 等張化剤 pH調節剤	5.5 ~ 6.5	約 1 (生理食塩液対比)	本品は、無色澄 明の液である。
エスポ [®] 皮下用 9000 シリンジ	9,000国際単位				
エスポ [®] 皮下用 12000 シリンジ	12,000国際単位				
エスポ [®] 皮下用 24000 シリンジ	24,000国際単位				

本剤の有効成分エポエチン 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
- 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

【用 法 ・ 用 量】

- 腎性貧血
通常、成人には投与初期は、エポエチン アルファ (遺伝子組換え) として1回6,000国際単位を週1回皮下投与する。
貧血改善効果が得られたら、維持量として、通常、成人には1回6,000 ~ 12,000国際単位を2週に1回皮下投与する。
通常、小児にはエポエチン アルファ (遺伝子組換え) として1回100国際単位/kg を週1回皮下投与する。
貧血改善効果の目標値は、ヘモグロビン濃度で10g/dL (ヘマトクリット値で30%) 前後とする。
なお、患者の貧血症状の程度、年齢等により適宜増減する。
- 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
待機的手術予定患者に対して、通常、ヘモグロビン濃度が13g/dL未滿の患者には初回採血1週間前から、ヘモグロビン濃度が13 ~ 14g/dL の患者には初回採血後より、成人にはエポエチン アルファ (遺伝子組換え) として1回24,000国際単位を最終採血まで週1回皮下投与する。
初回採血は、800mL貯血の場合は手術2週間前、1200mL貯血の場合は手術3週間前を目安とする。

なお、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。

【使用上の注意】

- 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、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者 [本剤投与により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。また、特に自己血貯血に使用する場合には、術後は一般に血液凝固能が亢進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ことがある]
 - 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
- 重要な基本的注意
(腎性貧血)
 - 本剤の投与対象は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる透析導入前の腎性貧血患者 (血清クレアチニン濃度で2mg/dL以上、あるいはクレアチニンクリアランスが30mL/min以下) 及び連続携帯式膜腹灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血患者とする。なお、投与の目安はヘモグロビン濃度で10g/dL (ヘマトクリット値で30%) 未滿とする。
 - 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。
なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤

の少量を皮内に注射し、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。

- (3) 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。
- (4) 本剤投与により、**血圧上昇**を認める場合があるので、血圧の状態を十分観察しながら投与すること。また、**高血圧性脳症**があらわれることがあるので、血圧、ヘマトクリット値、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。特に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度が上昇する場合があるので観察を十分行うこと。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 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、本剤使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、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、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。
- (6) 透析導入前の腎性貧血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) 透析導入前の腎性貧血患者においては水分の調節が困難であるので、透析施行中の患者と劣らぬ頻度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) 慢性腎不全の進展に伴い、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。
- (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。

〈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〉

(1) 本剤使用時の注意

- 1) 本剤の投与は手術施行予定患者の中で貯血式自己血輸血施行例を対象とすること。なお、骨髄機能障害を伴う疾患における自己血貯血の場合には、本剤の効果及び安全性が確認されていないため投与しないこと。
- 2) 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。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射し、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。
- 3) 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14g/dL以上、あるいはヘマトクリット値で42%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又は採血するなどの適切な処置をとること。
- 4) 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。

(2) 貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

- 1) 術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来の経験あるいは記録等より輸血を施行することが確実と予想される患者に限ること。
- 2) 採血に先立って患者に貯血式自己血輸血について十分説明するとともに、その趣旨と採血血液の不使用时の処分等につき患者の同意を得ること。
- 3) 自己血採血は、ヘモグロビン濃度が11g/dL(ヘマトクリット値33%)未満では施行しないことが望ましい。
- 4) 採血は1週間前後の間隔をもって行い、採血量は1回400mLを上限とし、患者の年齢、体重、採血時の血液検査所見及び血圧、脈拍数等を考慮して決定すること。
- 5) 自己血採血時には採血を行う皮膚部位をポビドンヨード液等で十分に消毒し、無菌性を保つこと。

- 6) 最終採血は血漿蛋白量の回復期間を考慮し手術前3日以内は避けることが望ましい。
- 7) 「塩化ビニル樹脂製血液セット基準等について(平成11年3月30日医薬発第399号厚生省医薬安全局長通知)」の規格に適合し、「生物学的製剤基準：人全血液」に規定された所定量の血液保存液(CPD液等)を注入した採血セット等を用いて採血し、閉鎖回路を無菌的に保ちながら保存すること。
- 8) 血液保存容器には自己血であることを明記するとともに、氏名、採血年月日、ABO式血液型の別等を表示しておくこと。
- 9) 採血後の保存血液は温度記録計の設置されている保冷庫(血液保存庫)中で4～6℃で保管し、血液の返血は保存血液の有効期限内に行うこと。
- 10) 保存血液の返血は、患者本人の血液であることを十分確認してから施行すること。また、外観上異常を認めた場合は使用しないこと。
- 11) 外科手術患者では、一般に術後に深部静脈血栓症、肺塞栓症・肺梗塞等の血栓塞栓症が起きることがあるので、術後は血栓塞栓症に注意し術後管理を適切に行うこと。

3. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む)

〈腎性貧血〉

延べ1,456例中83例(5.70%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇37件(2.54%)、頭痛12件(0.82%)、痒痒感4件(0.27%)、発疹4件(0.27%)等であった。主な臨床検査値異常はLDH上昇7件(0.48%)、Al-P上昇4件(0.27%)、AST(GOT)上昇4件(0.27%)、ALT(GPT)上昇4件(0.27%)、血清カリウム上昇4件(0.27%)等であった。

[エスポー皮下用再審査終了時]

〈自己血貯血〉

1,677例中53例(3.16%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇6件(0.36%)であった。主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇14件(0.83%)、AST(GOT)上昇13件(0.78%)、Al-P上昇6件(0.36%)等であった。

[エスポー皮下用再審査終了時]

(1) 重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明) 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。
- 2) 高血圧性脳症、脳出血(頻度不明) 急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞(頻度不明) 心筋梗塞、肺梗塞、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。
- 4) 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。
- 5) 肝機能障害、黄疸 他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤においてAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されているので、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

		副作用頻度(%)		
		頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		血圧上昇	動悸	
皮膚	瘡瘡	痒痒感、発疹		
肝臓		肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、 γ -GTP上昇	

	副作用頻度 (%)		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
消化器	下痢		腹痛、 嘔気・嘔吐、 食欲不振
感覚器系	筋肉痛、 口内苦味感	頭痛、発熱、 熱感・ほてり感、 全身倦怠感	関節痛、めまい、 不眠
血液			白血球増多、 好酸球増多
その他	眼底出血(網膜 動脈血栓症、網 膜静脈血栓症 等)	BUN上昇、 血清カリウム 上昇	尿酸上昇、 クレアチニン上昇、 浮腫、脾腫増大、 鼻出血

4. 高齢者への投与

〈腎性貧血〉

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]。

〈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〉

- (1) 本剤投与に際しては特に循環系機能のモニターを頻回に行い、循環器異常、脳血管異常等に注意すること[一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い]。
- (2) 本剤の投与に際してはヘモグロビン濃度を頻回に測定して投与回数、投与期間及び投与量等を適宜調節すること[一般に高齢者では造血機能の低下が推定される]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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)で、胎児・出生児の発育の遅延が報告されている]。

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児又は幼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) 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^{注)}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¹⁾。
- (2) 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^{注)}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²⁾。
- (3) 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^{注)}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³⁾。
- (4) 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^{4),5)}。
- (5) 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^{5),6)}。

(6) 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⁷⁾。

(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^{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⁸⁾。

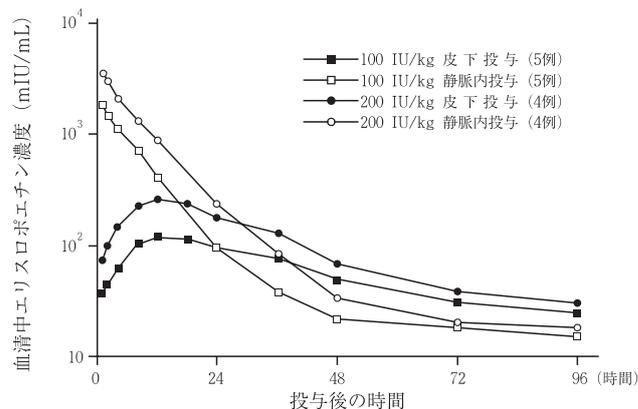
注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人⁹⁾

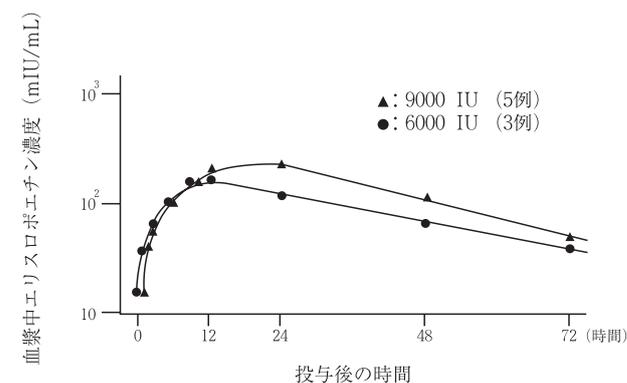
100国際単位(以下IU)/kg又は200IU/kgを単回投与した場合、静脈内投与では半減期が4.76又は5.01時間で減衰したのに対し、皮下投与では投与12時間後に最高血中濃度(以下Cmax)(103.6又は242.3mIU/mL)に達し、それ以降半減期が22.2又は22.4時間の緩やかな減衰を示した。投与後36時間以降は、皮下投与の方が高い濃度で推移した。



エスポー投与後の血清中濃度推移

(2) 透析導入前の腎性貧血患者¹⁰⁾

透析導入前の腎性貧血患者に6,000IU又は9,000IUを単回皮下投与した場合、血漿中濃度は投与後12～24時間にかけてCmax(153又は219mIU/mL)に達し、それ以降半減期が24.6又は19.1時間の緩やかな減衰を示した。



エスポー投与後の血漿中濃度

2. 尿中排泄⁹⁾

健康成人男子に100IU/kg又は200IU/kgを単回投与した場合、静脈内投与では投与量の1.80又は2.13%、また、皮下投与では0.15又は1.41%がいずれも投与後48時間までに排泄された。

【臨床成績】

(1) 腎性貧血 一般臨床試験^{11～15)}・二重盲検比較試験^{16),17)}

腎性貧血患者127例(透析導入前の腎性貧血患者111例、CAPD施行中の腎性貧血患者16例)に対して、本剤6,000IUを週1回皮下投与した場合、貧血改善効果は106例に認められ、その有効率は83.5%であった。

透析導入前の小児腎性貧血患者35例に対して、4週ごとの漸増法により本剤50～100IU/kgを週1回皮下投与した場合、貧血改善効果は24例に認められ、その有効率は68.6%であった。

透析導入前の腎性貧血患者71例に対して、初期投与後、維持投与法検討のため本剤3,000～12,000IUを2週に1回皮下投与した結果、全般改善度における改善率は54例(76.1%)に認められた。

CAPD施行中の腎性貧血患者75例に対して、本剤6,000～12,000IUを2週に1回12週間皮下投与した維持投与試験の結果、貧血改善維持効果は66例に認められ、その有効率は88.0%であった。

腎性貧血の改善に伴い自他覚症状(動悸、息切れ、皮膚粘膜の蒼白など)の改善が認められた。

(2) 自己血貯血 一般臨床試験^{(8),(19)}・二重盲検比較試験^{20～22)}

自己血貯血量が800mLないし1200mLを目標とする待機的手術予定患者214例に対して、初回採血1週間前から本剤24,000IUを週1回皮下投与した場合、貯血量並びにヘモグロビン濃度の推移を指標とした有効性は180例に認められ、その有効率は84.1%であった。

【薬効薬理】

本剤は赤血球前駆細胞に直接作用し、造血効果を發揮する。

1. 造血作用^{23～28)}

本剤をラットの正常動物に皮下又は静脈内投与した場合、用量及び投与回数に依存して顕著な造血効果が認められている。また、静脈内投与と皮下投与における造血効果を比較した結果、皮下投与による効果は静脈内投与に比べわずかに上回る傾向を示した。また、部分腎摘出ラット、ゲンタマイシン誘導腎障害ラット及び遺伝性囊胞腎マウスを用いた腎性貧血モデルで、本剤の静脈内投与により、顕著な貧血改善が認められている。更に、瀉血操作により貧血となったラット及びイスに静脈内投与した場合、貧血の抑制又は軽減及び貧血からの回復促進効果が認められた。

2. 作用機序^{29),(30)}

各種造血前駆細胞に対して、本剤のコロニー形成亢進作用を検討した結果、後期赤芽球前駆細胞(CFU-E)由来のコロニー形成を顕著に促進させ、高濃度下では前期赤芽球前駆細胞(BFU-E)由来のコロニー形成を促進させる(*in vitro*)。

また、腎性貧血患者においてもCFU-E、BFU-E由来のコロニー形成を促進させる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン アルファ(遺伝子組換え)

Epoetin Alfa (Genetical Recombination)

本質：本品は、遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。165個のアミノ酸残基[C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅；分子量：18,235.70(タンパク質部分)]からなる糖タンパク質(分子量：約37,000～42,000)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。

※【包装】

エスポー皮下用6000シリンジ	1シリンジ
エスポー皮下用9000シリンジ	1シリンジ
エスポー皮下用12000シリンジ	1シリンジ
エスポー皮下用24000シリンジ	1シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)

(主要文献)	(文献請求 No.)
1) Singh A. K. et al. : N. Engl. J. Med. 355, 2085(2006)	017-955
2) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med. 361, 2019(2009)	018-936
3) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med. 339, 584(1998)	018-935
4) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol. 23, 5960(2005)	018-988
5) Henke M. et al. : Lancet 362, 1255(2003)	017-953
6) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol. 27, 15s(2009)	018-989
7) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4(2004)	017-924
8) Smith R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol. 26, 1040(2008)	017-930
9) 角尾道夫：臨床医薬 8, 2549(1992)	018-097
10) 佐野元昭ほか：日本透析療法学会雑誌 25, 134(1992)	018-061
11) 林田重昭ほか：臨床透析 9, 377(1993)	018-106
12) 東海林隆男ほか：腎と透析 35, 269(1993)	018-038
13) Y. Nomoto et al. : Perit. Dial. Int. 14, 56(1994)	017-965
14) 伊藤克己ほか：小児科臨床 46, 1613(1993)	018-029
15) 窪田 実ほか：日本腎臓学会誌 35, 1081(1993)	018-058
16) 前田貞亮ほか：腎と透析 34, 971(1993)	018-037
17) 前田貞亮ほか：腎と透析 35, 429(1993)	018-039
18) 浅野 聡ほか：臨床医薬 10, 71(1994)	018-098
19) 高梨秀一郎ほか：外科診療 36, 1049(1994)	018-018
20) 筒井秀樹ほか：日本整形外科学会誌 67, 919(1993)	018-060
21) 立花新太郎ほか：医学のあゆみ 167, 661(1993)	017-978
22) J. Hayashi et al. : Transfusion 34, 142(1994)	017-974
23) 荒井弘文ほか：基礎と臨床 22, 5531(1988)	018-011
24) N. Nagano et al. : J. Pharm. Pharmacol. 42, 758(1990)	017-946
25) J. Koumegawa et al. : J. Urology 146, 1645(1991)	017-948
26) 高久史磨ほか：日本輸血学会雑誌 34, 11(1988)	018-062
27) J. Koumegawa et al. : Int. J. Cell Cloning 8, 97(1990)	017-929
28) 日下 多ほか：基礎と臨床 27, 1895(1993)	017-995
29) 西 信介ほか：基礎と臨床 22, 5547(1988)	018-012
30) 日野雅之ほか：基礎と臨床 22, 5811(1988)	018-017

※※(文献請求先・製品情報お問い合わせ先)

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)

※※ 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

IG



**2017年6月改訂（第20版 アンプル製剤販売中止に伴う改訂を含む）
*2014年12月改訂

日本標準商品分類番号
873999

* 規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}

貯 法：凍結を避け、10℃以下に遮光保存すること。

* 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

エポジン[®] 注シリンジ 750
EPOGIN[®]

エポエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤

	シリンジ750
承認番号	21300AMZ00603
薬価収載	2002年7月
販売開始	2001年5月
効能追加	2006年4月
再審査結果	2013年4月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤又は他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

【組成・性状】 1 シリンジ (0.5mL) 中

販売名	成分・含有量		剤形	性状	pH	浸透圧比 ^{注4)}
	有効成分	添加物				
エポジン注 シリンジ750	日局エポエチン ベータ (遺伝子組換え) ^{注2)}	750国際単位 (IU)	注射剤（ガラスシリンジに液剤を充填したキット）	無色澄明の液	6.8~7.2	約 1

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注3) 必要に応じて添加

注4) 浸透圧比は生理食塩液に対する比

【効能・効果】 【用法・用量】

効能・効果	透析施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	未熟児貧血
用法・用量	通常、投与初期は、1回3000国際単位を週3回、できるだけ緩徐に投与する。	通常、投与初期は、1回6000国際単位を週1回、できるだけ緩徐に投与する。	未熟児貧血
	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回1500国際単位を週2~3回、あるいは1回3000国際単位を週2回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1回3000国際単位、週3回投与とする。	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1週あたり6000国際単位以下の範囲で適宜調整する。	
	貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。		
			通常、1回200国際単位/kgを週2回投与する。 ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。 なお、貧血症状の程度により適宜増減する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

○未熟児貧血

増量については、出生体重、在胎期間を考慮し、貧血によると考えられる臨床症状、合併症、急激なヘモグロビン濃度の低下等に十分留意して慎重に判断すること。（「その他の注意」及び「臨床成績3.」の項参照）

注1) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

【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、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者〔本剤投与により血液粘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ことがある。〕
- (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
- (5)脳室内出血及び脳実質内出血を有する未熟児〔本剤投与により脳内出血を増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

<透析施行中の腎性貧血>及び<透析導入前の腎性貧血>

- (1)本剤の投与対象は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる透析施行中の腎性貧血患者及び透析導入前の腎性貧血患者（血清クレアチニン濃度で2 mg/dL以上、あるいはクレアチンクリアランスが30mL/min以下）とする。なお、投与の目安はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満とする。
- (2)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。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはプリック試験を行い、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。
- (3)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。
- (4)本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧の状態を十分観察しながら投与すること。また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘマトクリット値、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。特に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度が上昇する場合があるので観察を十分行うこと。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5)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、本剤使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、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、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。
- (6)透析施行中の腎性貧血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。
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。
- (7)透析導入前の腎性貧血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)透析導入前の腎性貧血患者においては水分の調節が困難であるので、透析施行中の患者と劣らぬ頻度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)慢性腎不全の進展に伴い、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。

- (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。

<未熟児貧血>

- (1)本剤の投与は未熟児貧血に限定すること。なお、投与対象はヘモグロビン濃度で12g/dL（ヘマトクリット値で36%）未満を目安とする。また、未熟児貧血におけるヘモグロビン濃度の低下は急速であるため、未熟児貧血発症早期より本剤を投与することが望ましい。
- (2)ショック等の反応を予測するため親・兄姉のアレルギー歴等について十分な問診をすること。なお、投与開始時には、本剤の少量で皮内反応あるいはプリック試験を行い、異常反応の発現しないことを確認後、投与することが望ましい。
- (3)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13g/dL以上、あるいはヘマトクリット値で39%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。
- (4)本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧、ヘマトクリット値、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。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5)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

透析施行中の腎性貧血

静脈内投与：総症例5,401例中544例（10.1%）731件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）353件（6.5%）、頭痛141件（2.6%）であり、その他AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能異常44件（0.8%）、痒痒感（症）21件（0.4%）等であった。（凍結乾燥製剤1500、3000静脈内投与の再審査終了時：1996.12 及びシリンジ製剤750、1500、3000承認時：2000.2）

透析導入前の腎性貧血

静脈内投与：総症例1,521例中108例（7.1%）142件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）40件（2.6%）、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能異常36件（2.4%）、頭痛11件（0.7%）等であった。（シリンジ製剤750、1500、3000承認時：2000.2 及び凍結乾燥製剤750、1500、3000、6000静脈内投与の再審査終了時：2004.3）

未熟児貧血

皮下投与：承認時までの試験の総症例131例中13例（9.9%）14件に副作用が認められた。主な副作用は、AST（GOT）、ALT（GPT）上昇等の肝機能異常5件（3.8%）、血小板増多2件（1.5%）、好酸球増多2件（1.5%）等であった。（効能追加時：2006.4）

製造販売後の調査300例中57例（19.0%）62件に副作用が認められた。主な副作用は、血小板増多8件（2.7%）、好酸球増多3件（1.0%）等であった。（再審査終了時：2013.4）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、未熟児貧血の効能・効果追加時までの臨床試験及び製造販売後における使用成績調査、特定使用成績調査の結果を合わせて算出した。

(1)重大な副作用

- 1)ショック、アナフィラキシー：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。

- 2) 高血圧性脳症、脳出血：急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞：心筋梗塞、肺梗塞、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。
- 4) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、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。
- 5) 赤芽球癆：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場合があるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。(頻度不明は※)

	2%以上又は頻度不明	0.1~2%未満	0.1%未満
循環器	血圧上昇		動悸
皮膚		痒痒感、皮疹	痤瘡
肝臓		肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇等)	
消化器		嘔気、嘔吐	食欲不振、腹痛、下痢
感覚器系	頭痛・頭重感、関節痛*	全身倦怠感、発熱、体熱感・ほてり感、めまい	筋肉痛、不眠、発汗
血液		血小板増多	好酸球増多、血中フィブリノゲン増加、白血球増多
腎臓			腎機能障害の増悪 (BUN、クレアチニンの上昇等)
その他		血清カリウムの上昇	鼻出血、口内苦味感、眼底出血 (網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等)

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

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。]

6. 小児等への投与

新生児、乳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

投与時

- (1)本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2)注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

8. その他の注意

- (1)未熟児貧血患児に対する本剤の増量の判断は、出生体重、在胎期間を考慮し、貧血によると考えられる臨床症状、合併症、急激なヘモグロビン濃度の低下等に十分留意し行うこと。
なお、前期第Ⅱ相試験において、本剤1回400国際単位 (IU) /kgの週2回皮下投与の使用経験がある。(「用法・用量に関連する使用上の注意」及び「臨床成績3.」の項参照)
- (2)エリスロポエチン製剤の投与において、未熟児網膜症との関連性は認められていないが、基礎研究において、エリスロポエチンによる血管新生作用が認められ、未熟児網膜症への影響を示唆する報告がある。
- (3)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^{注5)}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¹⁾。
- (4)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^{注5)}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²⁾。
- (5)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^{注5)}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³⁾。
- (6)がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{4,5)}。
- (7)放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{5,6)}。
- (8)プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注5)}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⁾。
- (9)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5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、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⁸⁾。

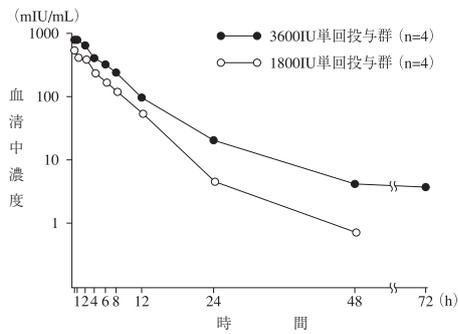
注5) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

1. 健康成人⁹⁾

健康成人男子4名に1800、3600国際単位 (IU) をそれぞれ単回静脈内投与した場合の血清中濃度推移、生物学的半減期 ($t_{1/2}$)、血中濃度・時間曲線下面積 (AUC)、分布容積 (Vd)、クリアランス (CL) は下記の通りであった。また、投与144時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ2.4%、4.6%であった。
注6) 本剤の承認用量は1500、3000及び6000IUである (「用法・用量」の項参照)。

単回静脈内投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移（健康成人）



単回静脈内投与時の各パラメータ

	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	Vd (mL)	CL (mL/h)
1800IU	3.3 ± 0.1	3,008.3 ± 316.8	3,623 ± 243	758 ± 62
3600IU	5.2 ± 1.2	5,279.2 ± 995.6	6,277 ± 2,778	739 ± 140

Mean ± S.E.

2. 血液透析患者¹⁰⁾

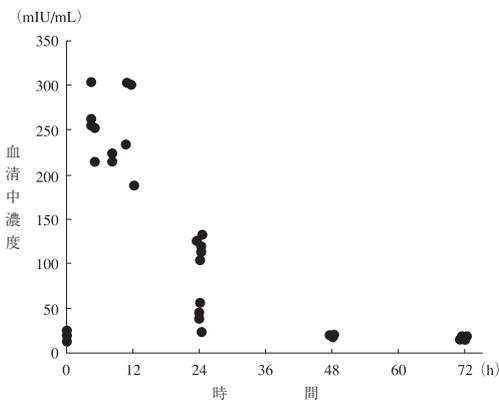
血液透析患者 8 名に1800国際単位 (IU) を単回静脈内投与した場合の $t_{1/2}$ は、9.4時間と健康成人より消失が遅延する傾向が認められた。

注7) 本剤の透析施行中の腎性貧血における承認用量は1500、3000IUである（「用法・用量」の項参照）。

3. 未熟児¹¹⁾

未熟児に200国際単位 (IU)/kgを週2回8週間皮下投与し、20名より得られた血清中濃度測定値により母集団薬物動態解析を行った。反復の各投与時間を0時間とし、推移時間と血清中濃度とをプロットしたものは下記の通りであった。得られた母集団パラメータよりベイジアン法により推定したCL、Vd及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ41.7mL/h/kg、530mL/kg、9.02時間であった。

皮下投与後推移時間と血清中エリスロポエチン濃度（未熟児）



【臨床成績】

本成績は、1.(1)及び3.(1)を除き、凍結乾燥製剤によるものである。

1. 透析施行中の腎性貧血

- (1)全国8施設において透析施行中の腎性貧血患者を対象とした一般臨床試験で、本剤を用いて貧血改善維持効果を検討したところ、有効率は88.3% (103例中91例)であった¹²⁾。
- (2)透析施行中の腎性貧血患者を対象にした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた¹³⁾。
- (3)全国140施設において透析施行中の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢及び透析方法（血液透析、CAPD）にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は93.9% (1,005例中944例)であった。

2. 透析導入前の腎性貧血

- (1)二重盲検比較試験で貧血改善度、有効性、有用性評価のいずれにおいてもプラセボ投与群に比較し高度の有意差 ($p < 0.001$) で優れていた¹⁴⁾。
- (2)全国延115施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は78.6% (173例中136例)であった。

3. 未熟児貧血

- (1)未熟児貧血患児67人を対象とした前期第Ⅱ相試験において、本剤1回100~400国際単位 (IU)/kgの週2回皮下投与による貧血改善効果は有意な用量反応関係が認められ ($p < 0.001$)、400IU/kg投与群で最も高かった。
- (2)非投与群を対照とした未熟児貧血患児76人における第Ⅲ相比較試験で、最低ヘモグロビン濃度を指標とした有効率は69.2% (39例中27例)で、非投与群に比較し有意 ($p < 0.001$) に優れていた。また、輸血回避率も79.5% (39例中31例)と有意 ($p = 0.048$) に優れていた。

【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

- (1)正常ラット、マウスにおいて網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{15,16)}。
- (2)各種腎性貧血モデル動物 (5/6腎摘ラット¹⁷⁾、慢性腎炎ラット¹⁸⁾、腎不全イヌ¹⁹⁾)において赤血球増加による著明な貧血改善効果が認められた。
- (3)本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった¹⁶⁾。
- (4)本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓における赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E) 数が有意に増加した。CFU-E数 (骨髄) の増加のピークは2日目にみられたのに対し、網状赤血球の増加のピークは5日目にみられた²⁰⁾。

2. 作用機序

- (1)ヒト由来の天然エリスロポエチンと基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質性の造血因子で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すと考えられている。
- (2)マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、CFU-Eをはじめとして赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)、巨核球系前駆細胞 (CFU-Meg) にも作用したが、顆粒球マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) には全く作用しなかった (*in vitro*)¹⁶⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン ベータ (遺伝子組換え)

(Epoetin Beta (Genetical Recombination)) (JAN)

本質：遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。本品は、165個のアミノ酸残基 ($C_{809}H_{1301}N_{229}O_{210}S_5$; 分子量: 18235.70) からなる糖タンパク質 (分子量: 約30000) である。

**【包装】

エポジン注シリンジ750：0.5mL × 1シリンジ、
0.5mL × 10シリンジ

【主要文献】

- 1) Besarab, A. et al. : N. Engl. J. Med., **339** : 584(1998)
- 2) Singh, A. K. et al. : N. Engl. J. Med., **355** : 2085(2006)
- 3) Pfeffer, M. A. et al. : N. Engl. J. Med., **361** : 2019(2009)
- 4) Leyland-Jones, B. : J. Clin. Oncol., **23** : 5960(2005)
- 5) Henke, M. et al. : Lancet, **362** : 1255(2003)
- 6) Overgaard, J. et al. : J. Clin. Oncol., **27**(15s) : 302s(2009)
- 7) Luksenburg, H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC
May 4 (2004)
- 8) Smith, R.E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., **26** : 1040(2008)
- 9) 宇治康明, 他 : 診療と新薬, **26**(1) : 1 (1989)
- 10) 平沢由平, 他 : 臨牀透析, **5** (3) : 453(1989)
- 11) 社内資料 : 木下春喜, 他 : 未熟児貧血症例の薬物動態
(2001)
- 12) 秋澤忠男, 他 : 腎と透析, **50**(2) : 247(2001)
- 13) 平沢由平, 他 : 腎と透析, **27**(2) : 367(1989)
- 14) 杉野信博, 他 : 腎と透析, **32**(5) : 795(1992)
- 15) 河村明典, 他 : 臨牀医薬, **6** (S-2) : 498(1990)
- 16) 今井信雄, 他 : 臨牀医薬, **6** (S-2) : 516(1990)
- 17) Kawamura, A. et al. : Biotherapy, **2** : 77(1990)
- 18) 社内資料 : 二木力夫, 他 : ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用(1988)
- 19) 社内資料 : 田村博志, 他 : イヌ貧血モデルにおける薬理作用(1988)
- 20) 社内資料 : 今井信雄, 他 : マウス造血系に及ぼす影響
(1988)

**【文献請求先】

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ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1
電話 : 0120-189706
Fax : 0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

84013367/84013368



**2017年6月改訂（第21版 アンブル製剤販売中止に伴う改訂を含む）
*2014年12月改訂

日本標準商品分類番号
873999

* 規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}

貯 法：凍結を避け、10℃以下に遮光保存すること。

* 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

エポジン[®] 注シリンジ1500
エポジン[®] 注シリンジ3000
EPOGIN[®]

エポエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤

	シリンジ1500	シリンジ3000
承認番号	21300AMZ00604	21300AMZ00605
薬価収載	2002年7月	2002年7月
販売開始	2001年5月	2001年5月
効能追加	2006年4月	2006年4月
再審査結果	2013年4月	2013年4月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤又は他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

【組成・性状】 1 シリンジ (0.5mL) 中

販売名	成分・含有量		剤形	性状	pH	浸透圧比 ^{注4)}	
	有効成分	添加物					
エポジン注シリンジ1500	日局エポエチン ベータ（遺伝子組換え） ^{注2)}	1500国際単位(IU)	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.675mg	注射剤（ガラスシリンジに液剤を充填したキット）	無色澄明の液	6.8~7.2	約1
エポジン注シリンジ3000		3000国際単位(IU)	ポリオキシエチレン(160) グリコール 0.250mg 等張化剤（塩化ナトリウム）、pH調整剤（リン酸水素ナトリウム水和物、水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注3)} ）				

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注3) 必要に応じて添加
注4) 浸透圧比は生理食塩液に対する比

【効能・効果】 【用法・用量】

効能・効果	透析施行中の腎性貧血 [皮下投与については、連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血を対象とする。]	透析導入前の腎性貧血	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	未熟児貧血
エポエチンベータ（遺伝子組換え）として 用法・用量	成人 静脈内投与	通常、投与初期は、1回3000国際単位を週3回、できるだけ緩徐に投与する。	通常、体重を考慮に入れヘモグロビン濃度が13~14g/dL以下の患者を対象に、手術前の自己血貯血時期に、1回6000国際単位を隔日週3回、できるだけ緩徐に投与する。投与期間は、予定貯血量が800mLの場合は術前2週間、1200mLの場合は術前3週間を目安とする。なお、自己血採血日の投与は採血終了後に行い、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。	未熟児 通常、1回200国際単位/kgを週2回投与する。ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。なお、貧血症状の程度により適宜増減する。
		通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回1500国際単位を週2~3回、あるいは1回3000国際単位を週2回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1回3000国際単位、週3回投与とする。		
	成人 皮下投与	通常、投与初期は、1回6000国際単位を週1回投与する。通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回6000~12000国際単位を2週に1回投与する。	未熟児	
	小児 皮下投与	通常、投与初期は、1回50~100国際単位/kgを週1回投与する。通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回100~200国際単位/kgを2週に1回投与する。		
いずれの場合も貧血の程度等により適宜増減する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。				

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

〔用法・用量に関連する使用上の注意〕

○未熟児貧血

増量については、出生体重、在胎期間を考慮し、貧血によると考えられる臨床症状、合併症、急激なヘモグロビン濃度の低下等に十分留意して慎重に判断すること。〔その他の注意〕及び「臨床成績5.」の項参照

〔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、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者〔本剤投与により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。また、特に自己血貯血に使用する場合には、術後は一般に血液凝固能が亢進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ことがある。〕
- (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
- (5) 脳室内出血及び脳実質内出血を有する未熟児〔本剤投与により脳内出血を増悪する可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

<透析施行中の腎性貧血>及び<透析導入前の腎性貧血>

- (1) 本剤の投与対象は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる透析施行中の腎性貧血患者及び透析導入前の腎性貧血患者（血清クレアチニン濃度が2 mg/dL以上、あるいはクレアチニンクリアランスが30mL/min以下）とする。なお、投与の目安はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満とする。
- (2) 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。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはブリック試験を行い、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。
- (3) 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。
- (4) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧の状態を十分観察しながら投与すること。また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘマトクリット値、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。特に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度が上昇する場合があるので観察を十分行うこと。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 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、本剤使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、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、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。
- (6) 透析施行中の腎性貧血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。
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。
- (7) 透析導入前の腎性貧血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) 透析導入前の腎性貧血患者においては水分の調節が困難であるので、透析施行中の患者と劣らぬ頻度で水分量と電解質の取支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
 - 2) 慢性腎不全の進展に伴い、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。

- (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。

<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>

(1) 本剤使用時の注意

- 1) 本剤の投与は手術施行予定患者の中で貯血式自己血輸血施行例を対象とすること。なお、造血機能障害を伴う疾患における自己血貯血の場合には、本剤の効果及び安全性が確認されていないため投与しないこと。
- 2) 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、過度の上昇（原則としてヘモグロビン濃度で14g/dL以上、ヘマトクリット値で42%以上を目安とする）が起こらないように注意すること。このような症状があらわれた場合には、休薬あるいは採血等適切な処置を施すこと。
- 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。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはブリック試験を行い、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) AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常を認めた場合には、本剤投与の中止等適切な処置を施すこと。
- 5) 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。

(2) 貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

- 1) 術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来の経験あるいは記録等より輸血を施行することが確実と予想される患者に限ること。
- 2) 採血に先立って患者に貯血式自己血輸血について十分説明するとともに、その趣旨と採血血液の不使用の際の処分等につき患者の同意を得ること。
- 3) 自己血採血は、ヘモグロビン濃度が11g/dL（ヘマトクリット値33%）未満では施行しないことが望ましい。
- 4) 採血は1週間前後の間隔をもって行い、採血量は1回400 mLを上限とし、患者の年齢、体重、採血時の血液検査所見及び血圧、脈拍数等を考慮して決定すること。
- 5) 自己血採血時には採血を行う皮膚部位をポビドンヨード液等で十分に消毒し、無菌性を保つこと。
- 6) 最終採血は血漿蛋白量の回復期間を考慮し手術前3日以内は避けることが望ましい。
- 7) 「塩化ビニル樹脂製血液セット基準等について（平成11年3月30日医薬発第399号厚生省医薬安全局長通知）」の規格に適合し、「生物学的製剤基準：人全血液」に規定された所定量の血液保存液（CPD液等）を注入した採血セット等を用いて採血し、閉鎖回路を無菌的に保ちながら保存すること。
- 8) 血液保存容器には自己血であることを明記するとともに、氏名、採血年月日、ABO式血液型の別等を表示しておくこと。
- 9) 採血後の保存血液は温度記録計の設置されている保冷库（血液保存庫）中で4～6℃で保管し、血液の返血は保存血液の有効期限内に行うこと。
- 10) 保存血液の返血は、患者本人の血液であることを十分確認してから施行すること。また、外観上異常を認めた場合は使用しないこと。

＜未熟児貧血＞

- (1)本剤の投与は未熟児貧血に限定すること。なお、投与対象はヘモグロビン濃度で12g/dL（ヘマトクリット値で36%）未満を目安とする。また、未熟児貧血におけるヘモグロビン濃度の低下は急速であるため、未熟児貧血発症早期より本剤を投与することが望ましい。
- (2)ショック等の反応を予測するため親・兄弟のアレルギー歴等について十分な問診をすること。なお、投与開始時には、本剤の少量で皮内反応あるいはプリック試験を行い、異常反応の発現しないことを確認後、投与することが望ましい。
- (3)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13g/dL以上、あるいはヘマトクリット値で39%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。
- (4)本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧、ヘマトクリット値、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。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5)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

透析施行中の腎性貧血

静脈内投与：総症例5,401例中544例（10.1%）731件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）353件（6.5%）、頭痛141件（2.6%）であり、その他AST(GOT)、ALT(GPT) 上昇等の肝機能異常44件（0.8%）、痒痒感（症）21件（0.4%）等であった。（凍結乾燥製剤1500、3000静脈内投与の再審査終了時：1996. 12 及びシリンジ製剤750、1500、3000承認時：2000. 2）

連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血

皮下投与：総症例361例中18例（5.0%）22件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧）13件（3.6%）、嘔気、AST(GOT) 上昇、全身倦怠感各2件（0.6%）等であった。（皮下投与の再審査終了時：2008. 6）

透析導入前の腎性貧血

静脈内投与：総症例1,521例中108例（7.1%）142件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）40件（2.6%）、AST(GOT)、ALT(GPT) 上昇等の肝機能異常36件（2.4%）、頭痛11件（0.7%）等であった。（シリンジ製剤750、1500、3000承認時：2000. 2 及び凍結乾燥製剤750、1500、3000、6000静脈内投与の再審査終了時：2004. 3）
皮下投与：総症例1,914例中87例（4.6%）111件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）46件（2.4%）、血清カリウムの上昇（高カリウム血症を含む）6件（0.3%）、LDH、クレアチニン上昇各5件（0.3%）等であった。（皮下投与の再審査終了時：2008. 6）

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

静脈内投与：総症例1,673例中73例（4.4%）102件に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)、ALT(GPT) 上昇等の肝機能異常40件（2.4%）、ほてり（体熱感）9件（0.5%）等であった。（凍結乾燥製剤1500、3000、6000静脈内投与の再審査終了時：2004. 3）

未熟児貧血

皮下投与：承認時までの試験の総症例131例中13例（9.9%）14件に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)、ALT(GPT) 上昇等の肝機能異常5件（3.8%）、血小板増多2件（1.5%）、好酸球増多2件（1.5%）等であった。（効能追加時：2006. 4）
製造販売後の調査300例中57例（19.0%）62件に副作用が認められた。主な副作用は、血小板増多8件（2.7%）、好酸球増多3件（1.0%）等であった。（再審査終了時：2013. 4）

「重大な副作用」及び「その他の副作用」の発現頻度は、未熟児貧血の効能・効果追加時までの臨床試験及び製造販売後における使用成績調査、特定使用成績調査の結果を合

わせて算出した。

(1)重大な副作用

- 1)ショック、アナフィラキシー：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。
- 2)高血圧性脳症、脳出血：急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3)心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞：心筋梗塞、肺梗塞、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。
- 4)肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、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。
- 5)赤芽球癆：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。

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	2%以上	0.1～2%未満	0.1%未満
循環器	血圧上昇		動悸
皮膚		痒痒感、皮疹	瘡瘡
肝臓		肝機能異常（AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇等）	
消化器		嘔気、嘔吐	食欲不振、腹痛、下痢
感覚器系		頭痛・頭重感、全身倦怠感、体熱感・ほてり感、発熱	めまい、発汗、不眠、筋肉痛、関節痛
血液		血小板増多	好酸球増多、白血球増多、血中フィブリノゲン増加
腎臓			腎機能障害の増悪（BUN、クレアチニンの上昇等）
その他		血清カリウムの上昇	鼻出血、口内苦味感、眼底出血（網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等）

4. 高齢者への投与

＜透析施行中の腎性貧血＞及び＜透析導入前の腎性貧血＞
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。]
＜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＞

- (1)本剤投与に際しては特に循環器機能のモニターを頻回に行い、循環器異常、脳血管異常等に注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。]
- (2)本剤の投与に際してはヘモグロビン濃度を頻回に測定して投与回数、投与期間及び投与量等を適宜調節すること。[一般に高齢者では造血機能の低下が推定される。]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

6. 小児等への投与

新生児、乳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

投与時

- (1)本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2)注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

8. その他の注意

- (1)未熟児貧血患者に対する本剤の増量の判断は、出生体重、在胎期間を考慮し、貧血によると考えられる臨床症状、合併症、急激なヘモグロビン濃度の低下等に十分留意し行うこと。

なお、前期第Ⅱ相試験において、本剤1回400国際単位（IU）/kgの週2回皮下投与の使用経験がある。（「用法・用量に関する適用上の注意」及び「臨床成績5.」の項参照）

- (2)エリスロポエチン製剤の投与において、未熟児網膜症との関連性は認められていないが、基礎研究において、エリスロポエチンによる血管新生作用が認められ、未熟児網膜症への影響を示唆する報告がある。

- (3)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^{注5)}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¹⁾。

- (4)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^{注5)}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²⁾。

- (5)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^{注5)}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³⁾。

- (6)がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{4,5)}。

- (7)放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{5,6)}。

- (8)プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注5)}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⁾。

- (9)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5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、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⁸⁾。

注5) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

1. 健康成人

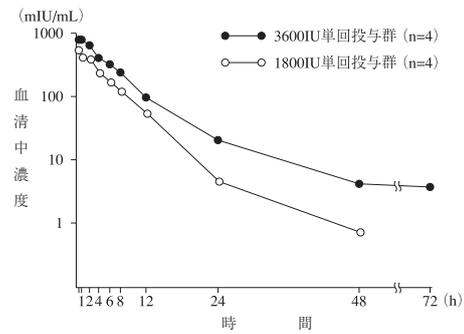
(1)単回静脈内投与⁹⁾

健康成人男子4名に1800、3600国際単位（IU）をそれぞれ単回静脈内投与した場合の血清中濃度推移、生物学的半減期（ $t_{1/2}$ ）、血中濃度・時間曲線下面積（AUC）、分布容積（Vd）、クリアランス（CL）は下記の通りであった。

また、投与144時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ2.4%、4.6%であった。

注6) 本剤の静脈内投与における承認用量は1500、3000及び6000IUである（「用法・用量」の項参照）。

単回静脈内投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移（健康成人）



単回静脈内投与時の各パラメータ

	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	Vd (mL)	CL (mL/h)
1800IU	3.3 ± 0.1	3,008.3 ± 316.8	3,623 ± 243	758 ± 62
3600IU	5.2 ± 1.2	5,279.2 ± 995.6	6,277 ± 2,778	739 ± 140

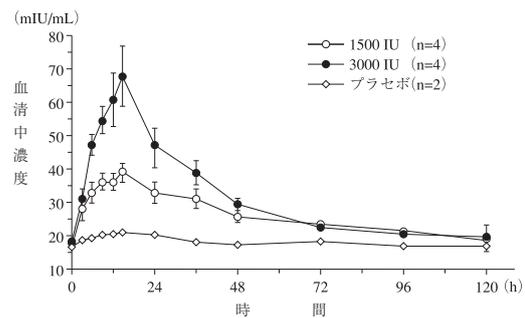
Mean ± S.E.

(2)単回皮下投与¹⁰⁾

健康成人男子に1500、3000国際単位（IU）をそれぞれ単回皮下投与した場合の血清中濃度推移、最高血清中濃度（ C_{max} ）及び到達時間（ t_{max} ）、 $t_{1/2}$ 、AUC、生物学的利用率（ F ； AUC_{sc}/AUC_{iv} ）は下記の通りであった。また、投与120時間までの尿中排泄量はいずれもプラセボ群（内因性エリスロポエチンの尿中排泄量）と同程度であった。

注7) 本剤の皮下投与における成人の承認用量は6000～12000IUである（「用法・用量」の項参照）。

単回皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移（健康成人）



単回皮下投与時の各パラメータ

	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	F (%)
1500IU	21.1 ± 2.6	12.8 ± 2.3	31.2 ± 4.7	1,059.4 ± 178.9	53.5 ± 9.0
3000IU	50.4 ± 9.0	14.3 ± 0.7	18.3 ± 1.5	1,695.2 ± 231.8	41.8 ± 5.7

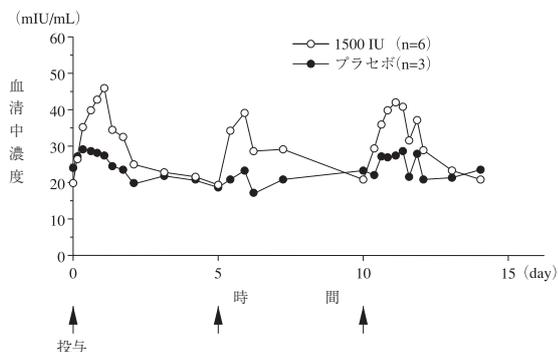
Mean ± S.E.

(3)反復皮下投与時¹¹⁾

健康成人男子に1500国際単位（IU）を5日間隔で3回皮下投与した場合の1回目及び3回目の血清中濃度推移、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、 F ； AUC_{sc}/AUC_{iv} は下記の通りであった。また、3回目投与後の各パラメータを1回目と比較した場合、変化は認められなかった。

注8) 本剤の皮下投与における成人の承認用量は6000～12000IUである（「用法・用量」の項参照）。

反復皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移（健康成人）



反復皮下投与時の各パラメータ

	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	F (%)
1回目	25.7 ± 4.3	15.0 ± 0.0	19.2 ± 3.5	872.4 ± 116.4	44.1 ± 5.9
3回目	23.3 ± 3.0	16.5 ± 4.0	23.8 ± 4.5	888.3 ± 84.4	44.9 ± 4.3

Mean ± S.E.

2. 血液透析患者¹²⁾

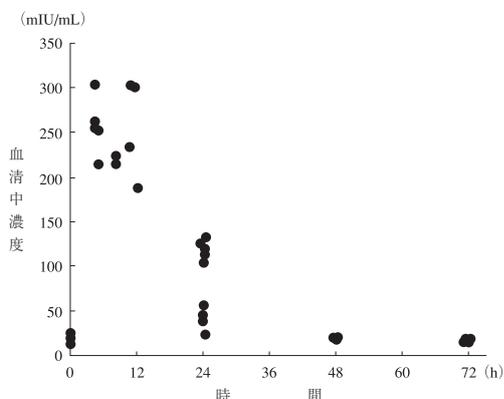
血液透析患者8名に1800国際単位 (IU) を単回静脈内投与した場合の $t_{1/2}$ は、9.4時間と健康成人より消失が遅延する傾向が認められた。

注9) 本剤の透析施行中の腎性貧血における静脈内投与での承認用量は1500、3000IUである(「用法・用量」の項参照)。

3. 未熟児¹³⁾

未熟児に200国際単位 (IU)/kgを週2回8週間皮下投与し、20名より得られた血清中濃度測定値により母集団薬物動態解析を行った。反復の各投与時間を0時間とし、推移時間と血清中濃度をプロットしたものは下記の通りであった。得られた母集団パラメータよりベイジアン法により推定したCL、Vd及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ41.7mL/h/kg、530mL/kg、9.02時間であった。

皮下投与後推移時間と血清中エリスロポエチン濃度（未熟児）



【臨床成績】

本成績は、1.(1)及び5.(1)を除き、凍結乾燥製剤によるものである。

1. 透析施行中の腎性貧血（静脈内投与）

- (1)全国8施設において透析施行中の腎性貧血患者を対象とした一般臨床試験で、本剤を用いて貧血改善維持効果を検討したところ、有効率は88.3% (103例中91例)であった¹⁴⁾。
- (2)透析施行中の腎性貧血患者を対象とした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた¹⁵⁾。
- (3)全国140施設において透析施行中の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢及び透析方法（血液透析、CAPD）にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は93.9% (1,005例中944例)であった。

2. 連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血（皮下投与）

全国53施設において連続携行式腹膜灌流施行中の腎性貧血患者を対象とした臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は87.5% (144例中126例)であった。

3. 透析導入前の腎性貧血

(1)静脈内投与

- 1)二重盲検比較試験で貧血改善度、有効性、有用性評価のいずれにおいてもプラセボ投与群に比較し高度の有意差 ($p < 0.001$) で優れていた¹⁶⁾。
- 2)全国延115施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は78.6% (173例中136例)であった。

(2)皮下投与

- 1)二重盲検比較試験において、透析導入前の腎性貧血患者に本剤6000国際単位 (IU)/週、4～8週間投与したときの有効率（有効以上）は90.2% (41例中37例)であり、プラセボ投与群に比較して有意 ($p < 0.0001$) に優れていた¹⁷⁾。
- 2)全国83施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は84.4% (282例中238例)であった。

4. 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（静脈内投与）

- (1)プラセボを対照とした二重盲検比較試験において術前3週間でヘモグロビン濃度の著しい低下を招くことなしに1200mL前後の自己血貯血を可能にし、有用性は高度の有意差 ($p < 0.001$) で優れていた^{18,19)}。また、術中・術後の同種輸血の節減・回避に役立つことが認められた¹⁹⁾。
- (2)全国延128施設において待期的手術予定患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢、原疾患、合併症の有無等にかかわらず有効率は88.2% (255例中225例)であった。

5. 未熟児貧血

- (1)未熟児貧血患児67人を対象とした前期第Ⅱ相試験において、本剤1回100～400国際単位 (IU)/kgの週2回皮下投与による貧血改善効果は有意な用量反応関係が認められ ($p < 0.001$)、400IU/kg投与群で最も高かった。
- (2)非投与群を対照とした未熟児貧血患児76人における第Ⅲ相比較試験で、最低ヘモグロビン濃度を指標とした有効率は69.2% (39例中27例)で、非投与群に比較し有意 ($p < 0.001$) に優れていた。また、輸血回避率も79.5% (39例中31例)と有意 ($p = 0.048$) に優れていた。

【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

- (1)正常ラット、マウスにおいて網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{20,21)}。
- (2)各種腎性貧血モデル動物 (5/6腎摘ラット²²⁾、慢性腎炎ラット²³⁾、腎不全イヌ²⁴⁾)において赤血球増加による著明な貧血改善効果が認められた。
- (3)本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった²¹⁾。
- (4)瀉血したラット²⁵⁾及びイヌ^{26,27)}において、ヘモグロビン濃度の低下抑制や回復の促進効果が認められた。
- (5)本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓における赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E) 数が有意に増加した。CFU-E数 (骨髄) の増加のピークは2日目にみられたのに対し、網状赤血球の増加のピークは5日目にみられた²⁸⁾。

2. 作用機序

- (1)ヒト由来の天然エリスロポエチンと基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質性の造血因子で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すと考えられている。
- (2)マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、CFU-Eをはじめとして赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)、巨核球系前駆細胞 (CFU-Meg) に

も作用したが、顆粒球マクロファージ系前駆細胞（CFU-GM）には全く作用しなかった（*in vitro*）²¹⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン ベータ（遺伝子組換え）

（Epoetin Beta（Genetical Recombination））（JAN）

本 質：遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。本品は、165個のアミノ酸残基（C₃₀₉H₁₃₀₁N₂₂₅O₂₄₀S₅；分子量：18235.70）からなる糖タンパク質（分子量：約30000）である。

**【包 装】

エポジン注シリンジ1500：0.5mL×1シリンジ、
0.5mL×10シリンジ

エポジン注シリンジ3000：0.5mL×1シリンジ、
0.5mL×10シリンジ

【主要文献】

- 1) Besarab, A. et al. : N. Engl. J. Med., **339** : 584 (1998)
- 2) Singh, A. K. et al. : N. Engl. J. Med., **355** : 2085 (2006)
- 3) Pfeffer, M. A. et al. : N. Engl. J. Med., **361** : 2019 (2009)
- 4) Leyland-Jones, B. : J. Clin. Oncol., **23** : 5960 (2005)
- 5) Henke, M. et al. : Lancet, **362** : 1255 (2003)
- 6) Overgaard, J. et al. : J. Clin. Oncol., **27** (15s) : 302s (2009)
- 7) Luksenburg, H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)
- 8) Smith, R.E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., **26** : 1040 (2008)
- 9) 宇治康明, 他 : 診療と新薬, **26** (1) : 1 (1989)
- 10) 角尾道夫, 他 : 薬理と治療, **21** (11) : 4043 (1993)
- 11) 角尾道夫, 他 : 薬理と治療, **21** (11) : 4057 (1993)
- 12) 平沢由平, 他 : 臨床透析, **5** (3) : 453 (1989)
- 13) 社内資料 : 木下春喜, 他 : 未熟児貧血症例の薬物動態 (2001)
- 14) 秋澤忠男, 他 : 腎と透析, **50** (2) : 247 (2001)
- 15) 平沢由平, 他 : 腎と透析, **27** (2) : 367 (1989)
- 16) 杉野信博, 他 : 腎と透析, **32** (5) : 795 (1992)
- 17) 杉野信博, 他 : 腎と透析, **38** (1) : 151 (1995)
- 18) 尾本良三, 他 : 医学のあゆみ, **161** (7) : 485 (1992)
- 19) 東 博彦, 他 : 医学のあゆみ, **161** (2) : 163 (1992)
- 20) 河村明典, 他 : 臨床医薬, **6** (S-2) : 498 (1990)
- 21) 今井信雄, 他 : 臨床医薬, **6** (S-2) : 516 (1990)
- 22) Kawamura, A. et al. : Biotherapy, **2** : 77 (1990)
- 23) 社内資料 : 二木力夫, 他 : ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用 (1988)
- 24) 社内資料 : 田村博志, 他 : イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (1988)
- 25) 社内資料 : 渡辺一郎, 他 : 瀉血ラット貧血モデルにおける薬理作用 (1989)
- 26) 社内資料 : 田村博志, 他 : 瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (1988)
- 27) 社内資料 : 山崎 保, 他 : 瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (静脈内投与) (1991)
- 28) 社内資料 : 今井信雄, 他 : マウス造血系に及ぼす影響 (1988)

**【文献請求先】

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ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話 : 0120-189706

Fax : 0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® 登録商標

84013369 / 84013380



**2017年6月改訂（第19版 アンブル製剤販売中止に伴う改訂を含む）
*2014年12月改訂

日本標準商品分類番号
873999

* 規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}

貯 法：凍結を避け、10℃以下に遮光保存すること。

* 使用期限：包装に表示の使用期限内に使用すること

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

エポジン[®] 注シリンジ6000
EPOGIN[®]

エポエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤

	シリンジ6000
承認番号	21300AMZ00606
薬価収載	2002年7月
販売開始	2001年7月
再審査結果	2008年6月



【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤又は他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

【組成・性状】 1 シリンジ (0.5mL) 中

販売名	成分・含有量		剤形	性状	pH	浸透圧比 ^{注4)}
	有効成分	添加物				
エポジン注 シリンジ6000	日局エポエチン ベータ (遺伝子組換え) ^{注2)} 6000国際単位 (IU)	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.675mg ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール 0.250mg 等張化剤（塩化ナトリウム）、pH 調整剤（リン酸水素ナトリウム水和 物、水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注3)} ）	注射剤（ガラス シリンジに液剤 を充填したキッ ト）	無色澄 明の液	6.8~7.2	約1

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注3) 必要に応じて添加

注4) 浸透圧比は生理食塩液に対する比

【効能・効果】 【用法・用量】

効能・効果	連続携帯式腹膜灌流（CAPD） 施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	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
エポエチン ベータ（遺伝子組換え）として 用法・用量	成人 皮下投与	通常、投与初期は、1回6000国際単位を週1回、できるだけ緩徐に投与する。	通常、体重を考慮に入れヘモグロビン濃度が13~14g/dL以下の患者を対象に、手術前の自己血貯血時期に、1回6000国際単位を隔日週3回、できるだけ緩徐に投与する。投与期間は、予定貯血量が800mLの場合は術前2週間、1200mLの場合は術前3週間を目安とする。なお、自己血採血日の投与は採血終了後に行い、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。
		通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1週あたり6000国際単位以下の範囲で適宜調整する。	
		貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。	
		通常、投与初期は、1回6000国際単位を週1回投与する。	
小児	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回6000~12000国際単位を2週に1回投与する。		
	通常、投与初期は、1回50~100国際単位/kgを週1回投与する。		
	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回100~200国際単位/kgを2週に1回投与する。		
	いずれの場合も貧血の程度等により適宜増減する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。		

【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、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者 [本剤投与に

より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。また、特に自己血貯血に使用する場合には、術後は一般に血液凝固能が亢進するおそれがあるので観察を十分に行うこと。]

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

(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ことがある。〕

(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

＜連続携帯式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血＞及び＜透析導入前の腎性貧血＞

(1)本剤の投与対象は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる連続携帯式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血患者及び透析導入前の腎性貧血患者（血清クレアチニン濃度で2 mg/dL以上、あるいはクレアチニンクリアランスが30mL/min以下）とする。なお、投与の目安はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満とする。

(2)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。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはブリック試験を行い、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。

(3)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。

(4)本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧の状態を十分観察しながら投与すること。また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘマトクリット値、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。特に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度が上昇する場合があるので観察を十分行うこと。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(5)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、本剤使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、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、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。

(6)透析導入前の腎性貧血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)透析導入前の腎性貧血患者においては水分の調節が困難であるので、透析施行中の患者と劣らぬ頻度で水分量と電解質の取支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

2)慢性腎不全の進展に伴い、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。

(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。

＜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＞

(1)本剤使用時の注意

1)本剤の投与は手術施行予定患者の中で貯血式自己血輸血施行例を対象とすること。なお、造血機能障害を伴う疾患における自己血貯血の場合には、本剤の効果及び安全性が確認されていないため投与しないこと。

2)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、過度の上昇（原則としてヘモグロビン濃度で14g/dL以上、ヘマトクリット値で42%以上

を目安とする）が起こらないように注意すること。このような症状があらわれた場合には、休薬あるいは採血等適切な処置を施すこと。

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。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはブリック試験を行い、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)AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常を認められた場合には、本剤投与の中止等適切な処置を施すこと。

5)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。

(2)貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

1)術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来の経験あるいは記録等より輸血を施行することが確実と予想される患者に限ること。

2)採血に先立って患者に貯血式自己血輸血について十分説明するとともに、その趣旨と採血血液の不使用の際の処分等につき患者の同意を得ること。

3)自己血採血は、ヘモグロビン濃度が11g/dL（ヘマトクリット値33%）未満では施行しないことが望ましい。

4)採血は1週間前後の間隔をもって行い、採血量は1回400 mLを上限とし、患者の年齢、体重、採血時の血液検査所見及び血圧、脈拍数等を考慮して決定すること。

5)自己血採血時には採血を行う皮膚部位をポビドンヨード液等で十分に消毒し、無菌性を保つこと。

6)最終採血は血漿蛋白量の回復期間を考慮し手術前3日以内は避けることが望ましい。

7)「塩化ビニル樹脂製血液セット基準等について（平成11年3月30日医薬発第399号厚生省医薬安全局長通知）」の規格に適合し、「生物学的製剤基準：人全血液」に規定された所定量の血液保存液（CPD液等）を注入した採血セット等を用いて採血し、閉鎖回路を無菌的に保ちながら保存すること。

8)血液保存容器には自己血であることを明記するとともに、氏名、採血年月日、ABO式血液型の別等を表示しておくこと。

9)採血後の保存血液は温度記録計の設置されている保冷库（血液保存庫）中で4～6℃で保管し、血液の返血は保存血液の有効期限内に行うこと。

10)保存血液の返血は、患者本人の血液であることを十分確認してから施行すること。また、外観上異常を認めた場合は使用しないこと。

3. 副作用

連続携帯式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血

皮下投与：総症例361例中18例（5.0%）22件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧）13件（3.6%）、嘔気、AST(GOT)上昇、全身倦怠感各2件（0.6%）等であった。（皮下投与の再審査終了時：2008.6）

透析導入前の腎性貧血

静脈内投与：総症例1,521例中108例（7.1%）142件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）40件（2.6%）、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能異常36件（2.4%）、頭痛11件（0.7%）等であった。（シリンジ製剤750、1500、3000承認時：2000.2及び凍結乾燥製剤750、1500、3000、6000静脈内投与の再審査終了時：2004.3）

皮下投与：総症例1,914例中87例（4.6%）111件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）46件（2.4%）、血清カリウムの上昇（高カリウム血症を含む）6件（0.3%）、LDH、クレアチニン上昇各5件（0.3%）等であった。（皮下投与の再審査終了時：2008.6）

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

静脈内投与：総症例1,673例中73例（4.4%）102件に副作用が認められた。主な副作用は、AST(GOT)、ALT(GPT)上昇等の肝機能異常40件（2.4%）、ほてり（体熱感）9件（0.5%）等であった。（凍結乾燥製剤1500、3000、6000静脈内投与の再審査終了時：2004. 3）

(1)重大な副作用

- 1) ショック、アナフィラキシー：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。
- 2) 高血圧性脳症、脳出血：急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞：心筋梗塞、肺梗塞、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。
- 4) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、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。
- 5) 赤芽球癆：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。

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明	0.1～2%未満	0.1%未満
循環器		血圧上昇	動悸
皮膚	痤瘡	痒痒感、皮疹	
肝臓		肝機能異常（AST(GOT)、ALT(GPT)、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇等）	
消化器		嘔気	嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢
感覚器系	筋肉痛、めまい	頭痛・頭重感、体熱感・ほてり感、全身倦怠感	発熱、発汗、不眠、関節痛
血液	好酸球増多	血小板増多	白血球増多、血中フィブリノゲン増加
腎臓		腎機能障害の増悪（BUN、クレアチニンの上昇等）	
その他	口内苦味感	血清カリウムの上昇	鼻出血、眼底出血（網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等）

4. 高齢者への投与

<連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血>及び<透析導入前の腎性貧血>

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。]

<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>

- (1) 本剤投与に際しては特に循環系機能のモニターを頻回に行い、循環器異常、脳血管異常等に注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。]
- (2) 本剤の投与に際してはヘモグロビン濃度を頻回に測定して

投与回数、投与期間及び投与量等を適宜調節すること。[一般に高齢者では造血機能の低下が推定される。]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳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

投与時

- (1) 本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) 注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

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^{注5)}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¹⁾。
 - (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^{注5)}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²⁾。
 - (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^{注5)}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³⁾。
 - (4) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{4,5)}。
 - (5) 放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{5,6)}。
 - (6) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注5)}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⁾。
 - (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^{注5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、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⁸⁾。
- 注5) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

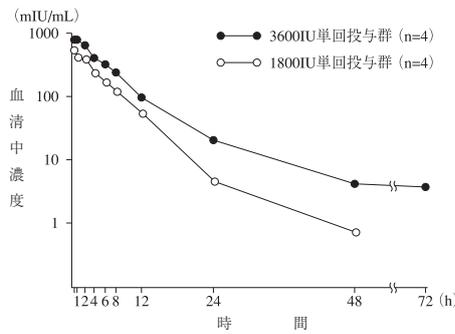
1. 健康成人

(1) 単回静脈内投与⁹⁾

健康成人男子4名に1800、3600国際単位（IU）をそれぞれ単回静脈内投与した場合の血清中濃度推移、生物学的半減期（ $t_{1/2}$ ）、血中濃度・時間曲線下面積（AUC）、分布容積（Vd）、クリアランス（CL）は下記の通りであった。また、投与144時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ2.4%、4.6%であった。

注6) 本剤の静脈内投与における承認用量は6000IUである（「用法・用量」の項参照）。

単回静脈内投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移 (健康成人)



単回静脈内投与時の各パラメータ

	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	Vd (mL)	CL (mL/h)
1800IU	3.3 ± 0.1	3,008.3 ± 316.8	3,623 ± 243	758 ± 62
3600IU	5.2 ± 1.2	5,279.2 ± 995.6	6,277 ± 2,778	739 ± 140

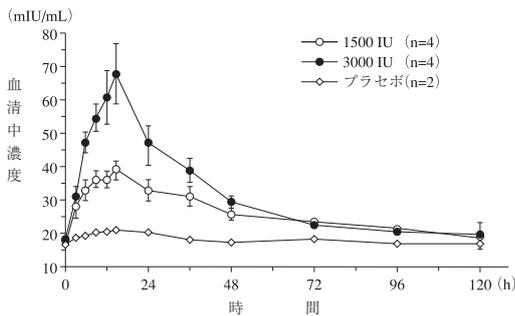
Mean ± S.E.

(2) 単回皮下投与¹⁰⁾

健康成人男子に1500、3000国際単位 (IU) をそれぞれ単回皮下投与した場合の血清中濃度推移、最高血清中濃度 (C_{max}) 及び到達時間 (t_{max})、 $t_{1/2}$ 、AUC、生物学的利用率 (F: AUC_{sc}/AUC_{iv}) は下記の通りであった。また、投与120時間までの尿中排泄量はいずれもプラセボ群 (内因性エリスロポエチンの尿中排泄量) と同程度であった。

注7) 本剤の皮下投与における成人の承認用量は6000~12000IUである (「用法・用量」の項参照)。

単回皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移 (健康成人)



単回皮下投与時の各パラメータ

	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	F (%)
1500IU	21.1 ± 2.6	12.8 ± 2.3	31.2 ± 4.7	1,059.4 ± 178.9	53.5 ± 9.0
3000IU	50.4 ± 9.0	14.3 ± 0.7	18.3 ± 1.5	1,695.2 ± 231.8	41.8 ± 5.7

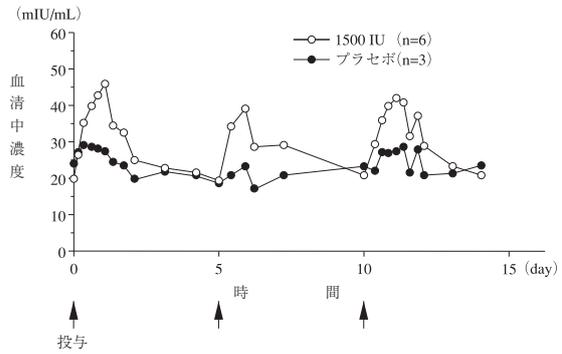
Mean ± S.E.

(3) 反復皮下投与時¹¹⁾

健康成人男子に1500国際単位 (IU) を5日間隔で3回皮下投与した場合の1回目及び3回目の血清中濃度推移、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、F; AUC_{sc}/AUC_{iv} は次の通りであった。また、3回目投与後の各パラメータを1回目と比較した場合、変化は認められなかった。

注8) 本剤の皮下投与における成人の承認用量は6000~12000IUである (「用法・用量」の項参照)。

反復皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移 (健康成人)



反復皮下投与時の各パラメータ

	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	F (%)
1回目	25.7 ± 4.3	15.0 ± 0.0	19.2 ± 3.5	872.4 ± 116.4	44.1 ± 5.9
3回目	23.3 ± 3.0	16.5 ± 4.0	23.8 ± 4.5	888.3 ± 84.4	44.9 ± 4.3

Mean ± S.E.

【臨床成績】

本成績は凍結乾燥製剤によるものである。

1. 連続携帯式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血 (皮下投与)

全国53施設において連続携帯式腹膜灌流施行中の腎性貧血患者を対象とした臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は87.5% (144例中126例) であった。

2. 透析導入前の腎性貧血

(1) 静脈内投与

1) 二重盲検比較試験で貧血改善度、有効性、有用性評価のいずれにおいてもプラセボ投与群に比較し高度の有意差 ($p < 0.001$) で優れていた¹²⁾。

2) 全国延115施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は78.6% (173例中136例) であった。

(2) 皮下投与

1) 二重盲検比較試験において、透析導入前の腎性貧血患者に本剤6000IU/週、4~8週間投与したときの有効率 (有効以上) は41例中37例 (90.2%) であり、プラセボ投与群に比較して有意 ($p < 0.0001$) に優れていた¹³⁾。

2) 全国83施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は84.4% (282例中238例) であった。

3. 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 (静脈内投与)

(1) プラセボを対照とした二重盲検比較試験において術前3週間でヘモグロビン濃度の著しい低下を招くことなしに1200mL前後の自己血貯血を可能にし、有用性は高度の有意差 ($p < 0.001$) で優れていた^{14,15)}。また、術中・術後の同種血輸血の節減・回避に役立つことが認められた¹⁵⁾。

(2) 全国延128施設において待期的手術予定患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢、原疾患、合併症の有無等にかかわらず有効率は88.2% (255例中225例) であった。

【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

(1) 正常ラット、マウスにおいて網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{16,17)}。

(2) 各種腎性貧血モデル動物 (5/6腎摘ラット¹⁸⁾、慢性腎炎ラット¹⁹⁾、腎不全イヌ²⁰⁾) において赤血球増加による著明な貧

血改善効果が認められた。

- (3)本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった¹⁷⁾。
- (4)瀉血したラット²¹⁾及びイヌ^{22,23)}において、ヘモグロビン濃度の低下抑制や回復の促進効果が認められた。
- (5)本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓における赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E) 数が有意に増加した。CFU-E数 (骨髄) の増加のピークは2日目にみられたのに対し、網状赤血球の増加のピークは5日目にみられた²⁴⁾。

2. 作用機序

- (1)ヒト由来の天然エリスロポエチンと基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質性の造血因子で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すと考えられている。
- (2)マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、CFU-Eをはじめとして赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)、巨核球系前駆細胞 (CFU-Meg) にも作用したが、顆粒球マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) には全く作用しなかった (*in vitro*)¹⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン ベータ (遺伝子組換え)

(Epoetin Beta (Genetical Recombination)) (JAN)

本 質：遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。本品は、165個のアミノ酸残基 (C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅; 分子量：18235.70) からなる糖タンパク質 (分子量：約30000) である。

**【包 装】

エポジン注シリンジ6000：0.5mL×1シリンジ、
0.5mL×10シリンジ

【主要文献】

- 1) Besarab, A. et al. : N. Engl. J. Med., **339** : 584(1998)
- 2) Singh, A. K. et al. : N. Engl. J. Med., **355** : 2085(2006)
- 3) Pfeffer, M. A. et al. : N. Engl. J. Med., **361** : 2019(2009)
- 4) Leyland-Jones, B. : J. Clin. Oncol., **23** : 5960(2005)
- 5) Henke, M. et al. : Lancet, **362** : 1255(2003)
- 6) Overgaard, J. et al. : J. Clin. Oncol., **27**(15s) : 302s(2009)
- 7) Luksenburg, H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)
- 8) Smith, R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., **26** : 1040(2008)
- 9) 宇治康明, 他：診療と新薬, **26**(1) : 1(1989)
- 10) 角尾道夫, 他：薬理と治療, **21**(11) : 4043(1993)
- 11) 角尾道夫, 他：薬理と治療, **21**(11) : 4057(1993)
- 12) 杉野信博, 他：腎と透析, **32**(5) : 795(1992)
- 13) 杉野信博, 他：腎と透析, **38**(1) : 151(1995)
- 14) 尾本良三, 他：医学のあゆみ, **161**(7) : 485(1992)
- 15) 東 博彦, 他：医学のあゆみ, **161**(2) : 163(1992)
- 16) 河村明典, 他：臨床医薬, **6**(S-2) : 498(1990)
- 17) 今井信雄, 他：臨床医薬, **6**(S-2) : 516(1990)
- 18) Kawamura, A. et al. : Biotherapy, **2** : 77(1990)
- 19) 社内資料：二木力夫, 他：ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用(1988)
- 20) 社内資料：田村博志, 他：イヌ貧血モデルにおける薬理作用(1988)
- 21) 社内資料：渡辺一郎, 他：瀉血ラット貧血モデルにおける薬理作用(1989)
- 22) 社内資料：田村博志, 他：瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用(1988)

- 23) 社内資料：山崎 保, 他：瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用(静脈内投与)(1991)
- 24) 社内資料：今井信雄, 他：マウス造血系に及ぼす影響(1988)

**【文献請求先】

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ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話：0120-189706

Fax：0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



Roche ロシュグループ

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

® 登録商標

84013381/84013382



日本標準商品分類番号
873999

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

エポジン® 皮下注シリンジ 9000
エポジン® 皮下注シリンジ 12000
EPOGIN®

エポエチン ベータ（遺伝子組換え）製剤

	シリンジ9000	シリンジ12000
承認番号	22200AMX00398	22200AMX00399
薬価収載	2010年9月	2010年9月
販売開始	2001年7月	2001年7月
再審査結果	2008年6月	2008年6月

* 規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}

貯 法：凍結を避け、10℃以下に遮光保存すること。

* 使用期限：包装に表示の使用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）】

本剤又は他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

【組成・性状】 1 シリンジ (0.5mL) 中

販 売 名	成分・含有量		剤 形	性 状	pH	浸透圧比 ^{注4)}
	有効成分	添加物				
エポジン皮下注シリンジ 9000	日局エポエチン ベータ（遺伝子組換え） ^{注2)}	9000国際単位 (IU)	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 0.675mg ポリオキシエチレン(160) ポリオキシプロピレン(30) グリコール 0.250mg 等張化剤（塩化ナトリウム）、pH調整剤（水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注3)}	注射剤（ガラスシリンジに液剤を充填したキット）	6.8~7.2	約 1
エポジン皮下注シリンジ12000		12000国際単位 (IU)				

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注3) 必要に応じて添加

注4) 浸透圧比は生理食塩液に対する比

【効能・効果】 【用法・用量】

効能・効果		連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血 透析導入前の腎性貧血	
用法・用量	エポエチンベータ（遺伝子組換え）として	皮下投与	成人
			小児
		通常、投与初期は、1回6000国際単位を週1回投与する。	
		通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回6000~12000国際単位を2週に1回投与する。	
		通常、投与初期は、1回50~100国際単位/kgを週1回投与する。	
		通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回100~200国際単位/kgを2週に1回投与する。	
		いずれの場合も貧血の程度等により適宜増減する。貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）前後とする。	

【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、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者 [本剤投与により血液粘稠度が上昇すると報告があり、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ことがある。]
- 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

- 本剤の投与対象は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血患者及び透析導入前の腎性貧血患者（血清クレアチニン濃度で2mg/dL以上、あるいはクレアチニンクリアランスが30mL/min以下）とする。なお、投与の目安はヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満とする。
- 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。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはブリック試験を行い、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。

- 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。
- 本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧の状態を十分観察しながら投与すること。また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘマトクリット値、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。特に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度が上昇する場合があるので観察を十分行うこと。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- 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、他のエリスロ

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

ポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。

(6)透析導入前の腎性貧血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)透析導入前の腎性貧血患者においては水分の調節が困難であるので、透析施行中の患者と劣らぬ頻度で水分量と電解質の取支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

2)慢性腎不全の進展に伴い、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。

(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

連続携帯式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血

総症例361例中18例 (5.0%) 22件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇 (高血圧) 13件 (3.6%)、嘔気、AST (GOT) 上昇、全身倦怠感各2件 (0.6%) 等であった。(皮下投与の再審査終了時：2008. 6)

透析導入前の腎性貧血

総症例1,914例中87例 (4.6%) 111件に副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇 (高血圧・高血圧悪化) 46件 (2.4%)、血清カリウムの上昇 (高カリウム血症を含む) 6件 (0.3%)、LDH、クレアチニン上昇各5件 (0.3%) 等であった。(皮下投与の再審査終了時：2008. 6)

(1)重大な副作用

1)ショック、アナフィラキシー：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。

2)高血圧性脳症、脳出血：急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。

3)心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞：心筋梗塞、肺梗塞、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。

4)肝機能障害、黄疸：AST (GOT)、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。

5)赤芽球癆：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。

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明	2%以上	0.1~2%未満	0.1%未満
循環器		血圧上昇		動悸
皮膚	瘡瘡		掻痒感	皮疹
肝臓			肝機能異常 (AST (GOT)、ALT (GPT)、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇等)	

	頻度不明	2%以上	0.1~2%未満	0.1%未満
消化器	嘔吐		嘔気	食欲不振、下痢、腹痛
感覚器系	めまい、体熱感・ほてり感、発汗、発熱、関節痛、筋肉痛		頭痛・頭重感、全身倦怠感	不眠
血液	好酸球増多、血中フィブリノゲン増加			白血球増多、血小板増多
腎臓			腎機能障害の増悪 (BUN、クレアチニンの上昇等)	
その他	口内苦味感		血清カリウムの上昇	鼻出血、眼底出血 (網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等)

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

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。]

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳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

投与時

- (1)本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2)注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

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^{注5)}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¹⁾。
- (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^{注5)}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²⁾。
- (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^{注5)}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³⁾。
- (4)がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{4,5)}。
- (5)放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{5,6)}。

(6) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注5)}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⁾。

(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^{注5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、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⁸⁾。

注5) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

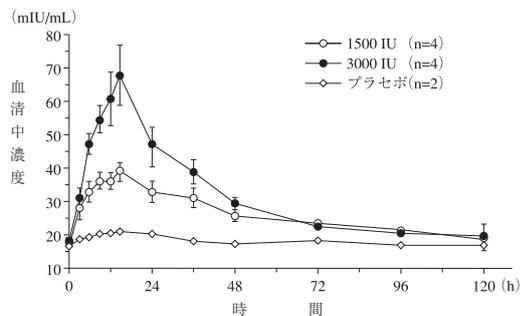
【薬物動態】

1. 単回皮下投与⁹⁾

健康成人男子に1500、3000国際単位 (IU) をそれぞれ単回皮下投与した場合の血清中濃度推移、最高血清中濃度 (C_{max}) 及び到達時間 (t_{max})、消失半減期 ($t_{1/2}$)、血中濃度・時間曲線下面積 (AUC)、生物学的利用率 (F; AUC_{sc}/AUC_{iv}) は下記の通りであった。また、投与120時間までの尿中排泄量はいずれもプラセボ群 (内因性エリスロポエチンの尿中排泄量) と同程度であった。

注6) 本剤の成人の承認用量は6000~12000IUである (「用法・用量」の項参照)。

単回皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移 (健康成人)



単回皮下投与時の各パラメータ

	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	F (%)
1500IU	21.1 ± 2.6	12.8 ± 2.3	31.2 ± 4.7	1,059.4 ± 178.9	53.5 ± 9.0
3000IU	50.4 ± 9.0	14.3 ± 0.7	18.3 ± 1.5	1,695.2 ± 231.8	41.8 ± 5.7

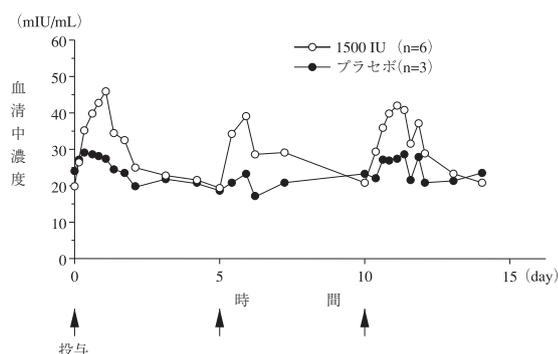
Mean ± S.E.

2. 反復皮下投与¹⁰⁾

健康成人男子に1500国際単位 (IU) を5日間隔で3回皮下投与した場合の1回目及び3回目の血清中濃度推移、 C_{max} 、 t_{max} 、 $t_{1/2}$ 、AUC、F; AUC_{sc}/AUC_{iv} は下記の通りであった。また、3回目投与後の各パラメータを1回目と比較した場合、変化は認められなかった。

注7) 本剤の成人の承認用量は6000~12000IUである (「用法・用量」の項参照)。

反復皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移 (健康成人)



反復皮下投与時の各パラメータ

	C_{max} (mIU/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC (mIU·h/mL)	F (%)
1回目	25.7 ± 4.3	15.0 ± 0.0	19.2 ± 3.5	872.4 ± 116.4	44.1 ± 5.9
3回目	23.3 ± 3.0	16.5 ± 4.0	23.8 ± 4.5	888.3 ± 84.4	44.9 ± 4.3

Mean ± S.E.

【臨床成績】

本成績は凍結乾燥製剤によるものである。

1. 連続携帯式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血

全国53施設において連続携帯式腹膜灌流施行中の腎性貧血患者を対象とした臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は87.5% (144例中126例) であった。

2. 透析導入前の腎性貧血

(1) 二重盲検比較試験において、透析導入前の腎性貧血患者に本剤6000IU/週、4~8週間投与したときの有効率 (有効以上) は41例中37例 (90.2%) であり、プラセボ投与群に比較して有意 ($p < 0.0001$) に優れていた¹¹⁾。

(2) 全国83施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は84.4% (282例中238例) であった。

【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

(1) 正常ラット、マウスにおいて網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{12,13)}。

(2) 各種腎性貧血モデル動物 (5/6腎摘ラット^{14,15)}、慢性腎炎ラット¹⁶⁾、腎不全イヌ¹⁷⁾) において赤血球増加による著明な貧血改善効果が認められた。

(3) 本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった¹³⁾。

(4) 本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓における赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E) 数が有意に増加した。CFU-E数 (骨髄) の増加のピークは2日目にみられたのに対し、網状赤血球の増加のピークは5日目にみられた¹⁸⁾。

2. 作用機序

(1) ヒト由来の天然エリスロポエチンと基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質性の造血因子で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すと考えられている。

(2) マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、CFU-Eをはじめとして赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)、巨核球系前駆細胞 (CFU-Meg) にも作用したが、顆粒球マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) には全く作用しなかった (*in vitro*)¹³⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名: エポエチン ベータ (遺伝子組換え)

(Epoetin Beta (Genetical Recombination)) (JAN)

本質: 遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。本品は、165個のアミノ酸残基 ($C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$; 分子量: 18235.70) からなる糖タンパク質 (分子量: 約30000) である。

**【包装】

エボジン皮下注シリンジ 9000 : 0.5mL × 1 シリンジ

エボジン皮下注シリンジ12000 : 0.5mL × 1 シリンジ

【主要文献】

- 1) Besarab, A. et al. : N. Engl. J. Med., **339** : 584 (1998)
- 2) Singh, A. K. et al. : N. Engl. J. Med., **355** : 2085 (2006)
- 3) Pfeffer, M. A. et al. : N. Engl. J. Med., **361** : 2019 (2009)
- 4) Leyland-Jones, B. : J. Clin. Oncol., **23** : 5960 (2005)
- 5) Henke, M. et al. : Lancet, **362** : 1255 (2003)
- 6) Overgaard, J. et al. : J. Clin. Oncol., **27** (15s) : 302s (2009)
- 7) Luksenburg, H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC
May 4 (2004)
- 8) Smith, R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., **26** : 1040 (2008)
- 9) 角尾道夫, 他 : 薬理と治療, **21** (11) : 4043 (1993)
- 10) 角尾道夫, 他 : 薬理と治療, **21** (11) : 4057 (1993)
- 11) 杉野信博, 他 : 腎と透析, **38** (1) : 151 (1995)
- 12) 河村明典, 他 : 臨床医薬, **6** (S-2) : 498 (1990)
- 13) 今井信雄, 他 : 臨床医薬, **6** (S-2) : 516 (1990)
- 14) Kawamura, A. et al. : Biotherapy, **2** : 77 (1990)
- 15) 社内資料 : 今井信雄, 他 : 5/6腎摘ラット腎障害モデルにおける薬理作用 (皮下投与) (1993)
- 16) 社内資料 : 二木力夫, 他 : ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用 (1988)
- 17) 社内資料 : 田村博志, 他 : イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (1988)
- 18) 社内資料 : 今井信雄, 他 : マウス造血系に及ぼす影響 (1988)

**【文献請求先】

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ください。

中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話 : 0120-189706

Fax : 0120-189705

<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® 登録商標
84013209

**2014年12月改訂 (第5版)
*2014年4月改訂



日本標準商品分類番号
873999

** 規制区分：生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品^{注1)}
貯 法：凍結を避け、10℃以下
に遮光保存すること。
** 使用期限：包装に表示の使用期
限内に使用すること

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤
エポジン[®] 皮下注シリンジ**24000**
EPOGIN[®]
エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 製剤

承認番号	22200AMZ00001
薬価収載	2010年9月
販売開始	2010年9月



【禁忌 (次の患者には投与しないこと)】

本剤又は他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者

*【組成・性状】 1 シリンジ (0.5mL) 中

販売名	成分・含有量		剤形	性状	pH	浸透圧比 ^{注4)}
	有効成分	添加物				
エポジン皮下注シリンジ24000	日局エポエチン ベータ (遺伝子組換え) ^{注2)} 24000国際単位 (IU)	L-塩酸ヒスチジン 0.675mg ポリオキシエチレン(160) ポリオキシシプロピレン(30) グリコール 0.250mg 等張化剤 (塩化ナトリウム)、pH調整剤 (水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注3)})	注射剤 (ガラスシリンジに液剤を充填したキット)	無色澄明の液	6.8~7.2	約 1

注2) 本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注3) 必要に応じて添加
注4) 浸透圧比は生理食塩液に対する比

【効能・効果】

○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

【用法・用量】

通常、ヘモグロビン濃度が13g/dL未満の患者には初回採血1週間前から、ヘモグロビン濃度が13~14g/dLの患者には初回採血後より、成人にはエポエチン ベータ (遺伝子組換え) として1回24000国際単位を最終採血まで週1回皮下投与する。初回採血は、予定貯血量が800mLの場合は手術2週間前、1200mLの場合は手術3週間前を目安とする。なお、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。

【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、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者 [本剤投与により血液粘稠度が上昇すると報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。また、特に自己血貯血に使用する場合、術後は一般に血液凝固能が亢進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ことがある。]
- (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)本剤使用時の注意
 - 1)本剤の投与は手術施行予定患者の中で貯血式自己血輸血施行例を対象とすること。なお、造血機能障害を伴う疾患における自己血貯血の場合には、本剤の効果及び安全

性が確認されていないため投与しないこと。

- 2)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、過度の上昇 (原則としてヘモグロビン濃度で14g/dL以上、ヘマトクリット値で42%以上を目安とする) が起こらないように注意すること。このような症状があらわれた場合には、休薬あるいは採血等適切な処置を施すこと。
 - 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。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはブリック試験を行い、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)AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等の肝機能異常を認めた場合には、本剤投与の中止等適切な処置を施すこと。
 - 5)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。
- (2)貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

- 1)術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来の経験あるいは記録等より輸血を施行することが確実と予想される患者に限ること。
- 2)採血に先立って患者に貯血式自己血輸血について十分説明するとともに、その趣旨と採血血液の不使用时の処分等につき患者の同意を得ること。
- 3)自己血採血は、ヘモグロビン濃度が11g/dL (ヘマトクリット値33%) 未満では施行しないことが望ましい。
- 4)採血は1週間前後の間隔をもって行い、採血量は1回400mLを上限とし、患者の年齢、体重、採血時の血液検査所見及び血圧、脈拍数等を考慮して決定すること。
- 5)自己血採血時には採血を行う皮膚部位をポビドンヨード液等で十分に消毒し、無菌性を保つこと。
- 6)最終採血は血漿蛋白量の回復期間を考慮し手術前3日以

注1) 注意-医師等の処方箋により使用すること

内は避けることが望ましい。

- 7)「塩化ビニル樹脂製血液セット基準等について（平成11年3月30日医薬発第399号厚生省医薬安全局長通知）」の規格に適合し、「生物学的製剤基準：人全血液」に規定された所定量の血液保存液（CPD液等）を注入した採血セット等を用いて採血し、閉鎖回路を無菌的に保ちながら保存すること。
- 8)血液保存容器には自己血であることを明記するとともに、氏名、採血年月日、ABO式血液型の別等を表示しておくこと。
- 9)採血後の保存血液は温度記録計の設置されている保冷库（血液保存庫）中で4～6℃で保管し、血液の返血は保存血液の有効期限内に行うこと。
- 10)保存血液の返血は、患者本人の血液であることを十分確認してから施行すること。また、外観上異常を認めた場合は使用しないこと。

3. 副作用

総症例677例中38例（5.6%）54件に副作用が認められた。主な副作用は、AST（GOT）上昇7件（1.0%）、血小板増多7件（1.0%）、ALT（GPT）上昇6件（0.9%）、血中フィブリノゲン増加3件（0.4%）、頭痛3件（0.4%）等であった。（承認時）

(1)重大な副作用

- *1)ショック、アナフィラキシー：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。
- 2)高血圧性脳症、脳出血：急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3)心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞：心筋梗塞、肺梗塞、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。
- 4)肝機能障害、黄疸：AST（GOT）、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。
- 5)赤芽球癆：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。

(2)その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には、減量・休薬など適切な処置を行うこと。

	頻度不明	2%以上	0.1～2%未満
循環器	血圧上昇、動悸		
皮膚	痤瘡、掻痒感、皮疹		
肝臓		肝機能異常（AST（GOT）、ALT（GPT）、LDH、Al-P、総ビリルビンの上昇等）	
消化器	嘔吐、食欲不振、下痢		嘔気、腹痛
感覚器系	めまい、体熱感・ほてり感、発汗、発熱、関節痛、筋肉痛、不眠		頭痛・頭重感、全身倦怠感
血液			血小板増多、血中フィブリノゲン増加、白血球増多、好酸球増多
腎臓	腎機能障害の増悪（BUN、クレアチニンの上昇等）		
その他	鼻出血、口内苦味感、血清カリウムの上昇、眼底出血（網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等）		

4. 高齢者への投与

- (1)本剤投与に際しては特に循環系機能のモニターを頻回に行い、循環器異常、脳血管異常等に注意すること。[一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。]
- (2)本剤の投与に際してはヘモグロビン濃度を頻回に測定して投与回数、投与期間及び投与量等を適宜調節すること。[一般に高齢者では造血機能の低下が推定される。]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

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

投与时

- (1)本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2)注射筒先端のゴムキャップを外した後は速やかに使用し、使用後は廃棄すること。

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^{注5)}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¹⁾。
- (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^{注5)}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²⁾。
- (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^{注5)}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³⁾。

- (4)がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{4,5)}。
- (5)放射線療法による貧血患者^{注5)}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^{5,6)}。
- (6)プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注5)}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⁾。
- (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^{注5)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、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⁸⁾。

注5) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

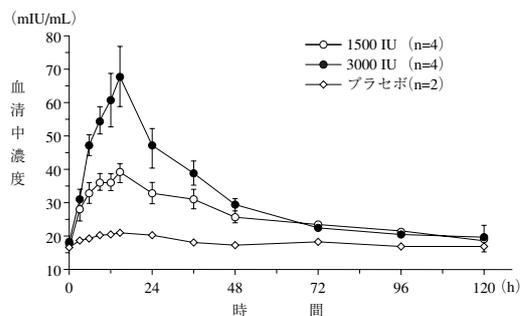
1. 健康成人

(1)単回皮下投与⁹⁾

健康成人男子に1500、3000国際単位 (IU) をそれぞれ単回皮下投与した場合の血清中濃度推移、最高血清中濃度 (C_{max}) 及び到達時間 (t_{max})、消失半減期 (t_{1/2})、血中濃度・時間曲線下面積 (AUC)、生物学的利用率 (F; AUC_{sc}/AUC_{iv}) は下記のとおりであった。また、投与120時間までの尿中排泄量はいずれもプラセボ群 (内因性エリスロポエチンの尿中排泄量) と同程度であった。

注6) 本剤の承認用量は24000IUである (「効能・効果」「用法・用量」の項参照)。

単回皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移 (健康成人)



単回皮下投与時の各パラメータ

	C _{max} (mIU/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (mIU·h/mL)	F (%)
1500IU	21.1±2.6	12.8±2.3	31.2±4.7	1,059.4±178.9	53.5±9.0
3000IU	50.4±9.0	14.3±0.7	18.3±1.5	1,695.2±231.8	41.8±5.7

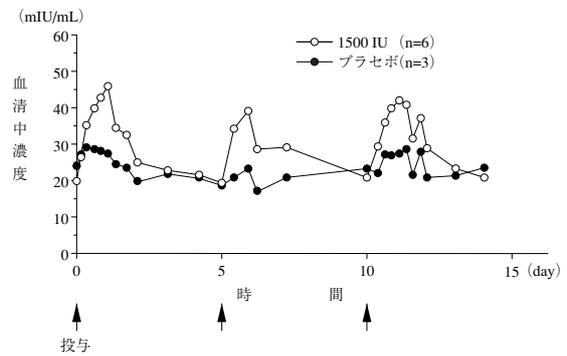
Mean±S.E.

(2)反復皮下投与时¹⁰⁾

健康成人男子に1500国際単位 (IU) を5日間隔で3回皮下投与した場合の1回目及び3回目の血清中濃度推移、C_{max}、t_{max}、t_{1/2}、AUC、Fは下記のとおりであった。また、3回目投与後の各パラメータを1回目と比較した場合、変化は認められなかった。

注7) 本剤の承認用量は24000IUである (「効能・効果」「用法・用量」の項参照)。

反復皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移 (健康成人)



反復皮下投与時の各パラメータ

	C _{max} (mIU/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC (mIU·h/mL)	F (%)
1回目	25.7±4.3	15.0±0.0	19.2±3.5	872.4±116.4	44.1±5.9
3回目	23.3±3.0	16.5±4.0	23.8±4.5	888.3± 84.4	44.9±4.3

Mean±S.E.

【臨床成績】

本成績は凍結乾燥製剤によるものである。

心臓血管外科手術 (人工心肺使用) が予定されている患者に対して、1200mLの貯血を目標に本剤24000国際単位 (IU) 又はプラセボを手術3週間前から週1回皮下投与した場合、ΔHb*を指標とした有効率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ77.8% (28/36例) 及び34.1% (15/44例) であり¹¹⁾、治験実施計画書に規定された対象のみで事後集計した場合はそれぞれ66.7% (12/18例) 及び36.4% (8/22例) であった¹²⁾。また、目標貯血の完遂率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ94.4% (34/36例) 及び79.5% (35/44例) であり、治験実施計画書に規定された対象のみで事後集計した場合はそれぞれ94.4% (17/18例) 及び72.7% (16/22例) であった¹²⁾。

*ΔHb=手術前 Hb 濃度 - 投与開始時 Hb 濃度 +

$$\sum_{i=1}^n \left(\text{採血時 Hb 濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

(ただし、nは採血回数)

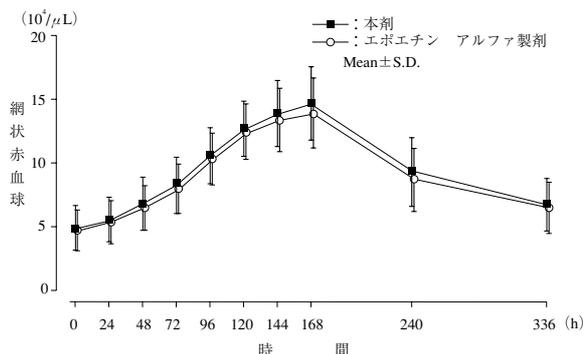
【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

- (1)正常ラット、マウスにおいて網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{13,14)}。
- (2)各種腎性貧血モデル動物 (5/6腎摘ラット¹⁵⁾、慢性腎炎ラット¹⁶⁾、腎不全イヌ¹⁷⁾) において赤血球増加による著明な貧血改善効果が認められた。
- (3)本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった¹⁴⁾。
- (4)瀉血したラット¹⁸⁾及びイヌ^{19,20)}において、ヘモグロビン濃度の低下抑制や回復の促進効果が認められた。
- (5)本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓における赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E) 数が有意に増加した。CFU-E 数 (骨髄) の増加のピークは2日目にみられたのに対し、網状赤血球の増加のピークは5日目にみられた²¹⁾。

(6)健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、本剤又はエポエチン アルファ製剤を24000国際単位 (IU) 皮下投与した結果、網状赤血球数は下記のとおり推移し、薬学的に同様であった²²⁾。

単回皮下投与時の網状赤血球数の推移 (健康成人)



2. 作用機序

- (1)ヒト由来の天然エリスロポエチンと基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質性の造血因子で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すと考えられている。
- (2)マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、CFU-Eをはじめとして赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)、巨核球系前駆細胞 (CFU-Meg) にも作用したが、顆粒球マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) には全く作用しなかった (*in vitro*)¹⁴⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン ベータ (遺伝子組換え)

(Epoetin Beta (Genetical Recombination)) (JAN)

*本 質：遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。本品は、165個のアミノ酸残基 (C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅; 分子量：18235.70) からなる糖タンパク質 (分子量：約30000) である。

【包 装】

エポジン皮下注シリンジ24000：1 シリンジ

【主要文献】

- 1) Besarab, A. et al.: N. Engl. J. Med., **339**: 584 (1998)
- 2) Singh, A. K. et al.: N. Engl. J. Med., **355**: 2085 (2006)
- 3) Pfeffer, M. A. et al.: N. Engl. J. Med., **361**: 2019 (2009)
- 4) Leyland-Jones, B.: J. Clin. Oncol., **23**: 5960 (2005)
- 5) Henke, M. et al.: Lancet, **362**: 1255 (2003)
- 6) Overgaard, J. et al.: J. Clin. Oncol., **27**(15s): 302s (2009)
- 7) Luksenburg, H. et al.: FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)
- 8) Smith, R. E. Jr. et al.: J. Clin. Oncol., **26**: 1040 (2008)
- 9) 角尾道夫, 他: 薬理と治療, **21**(11): 4043 (1993)
- 10) 角尾道夫, 他: 薬理と治療, **21**(11): 4057 (1993)
- 11) 尾本良三, 他: 医学のあゆみ, **171**(3): 219 (1994)
- 12) 社内資料: プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験における追加評価と事後集計について (2010)
- 13) 河村明典, 他: 臨床医薬, **6**(S-2): 498 (1990)
- 14) 今井信雄, 他: 臨床医薬, **6**(S-2): 516 (1990)
- 15) Kawamura, A. et al.: Biotherapy, **2**: 77 (1990)
- 16) 社内資料: 二木力夫, 他: ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用 (1988)

- 17) 社内資料: 田村博志, 他: イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (1988)
- 18) 社内資料: 渡辺一郎, 他: 瀉血ラット貧血モデルにおける薬理作用 (1989)
- 19) 社内資料: 田村博志, 他: 瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (1988)
- 20) 社内資料: 山崎 保, 他: 瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (静脈内投与) (1991)
- 21) 社内資料: 今井信雄, 他: マウス造血系に及ぼす影響 (1988)
- 22) 社内資料: 田中基幹: 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2010)

【文献請求先】

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ください。

中外製薬株式会社 医薬情報センター

〒103-8324 東京都中央区日本橋室町 2-1-1

電話: 0120-189706

Fax: 0120-189705

<http://www.chugai-pharm.co.jp>

製造販売元



中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Roche ロシュグループ

® 登録商標
84011969

目次

1.8.1	添付文書（案）	2
1.8.2	効能・効果，用法・用量及びその設定根拠	10
1.8.3	使用上の注意及びその設定根拠	15

表

表 1.8- 1	他の腎性貧血治療薬（赤血球造血刺激因子製剤）からの切替え初回用量	13
表 1.8- 2	投与量増減ルール	14
表 1.8- 3	投与量調整表	14



20XX年XX月作成（第1版）

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

貯法：室温保存

有効期間：4年

HIF-PH阻害薬 腎性貧血治療薬

ロキサデュスタット錠

エベレンゾ錠[®]20mgエベレンゾ錠[®]50mgエベレンゾ錠[®]100mgEvrenzo[®] Tablets 20mg・50mg・100mg

日本標準商品分類番号

XX XXXX

	錠 20mg	錠 50mg	錠 100mg
承認番号	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
販売開始	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1錠中）	添加剤
エベレンゾ錠 20mg	ロキサデュスタット 20mg	乳糖水和物，結晶セルロース，ポビドン，クロスカルメロースナトリウム，ステアリン酸マグネシウム，ポリビニルアルコール（部分けん化物），酸化チタン，マクロゴール，タルク，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄
エベレンゾ錠 50mg	ロキサデュスタット 50mg	
エベレンゾ錠 100mg	ロキサデュスタット 100mg	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
エベレンゾ錠 20mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色				★ 602
			直径	厚さ	重量	
			約5.6mm	約3.0mm	約0.09g	
エベレンゾ錠 50mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色				★ 605
			直径	厚さ	重量	
			約8.1mm	約3.7mm	約0.21g	
エベレンゾ錠 100mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色				★ 610
			直径	厚さ	重量	
			長径：約13.1mm 短径：約7.0mm	約5.0mm	約0.42g	

4. 効能又は効果

透析施行中の腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満、腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満とする。

6. 用法及び用量

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回50mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0mg/kgを超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回70mg又は100mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0mg/kgを超えないこととする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

エリスロポエチン製剤 (IU/週)	ダルベポエチンアルファ (µg/週)	エポエチンベータベゴル (µg/4週)	本剤 (mg/回)
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

7.2 投与量調整

用量調整が必要な場合には、下表 [投与量増減表]、[投与量調整表] を参考に投与量を増減すること。なお、用量調整を行った場合は、少なくとも4週間は同一用量を維持すること。ただし、増量後4週以内にヘモグロビン濃度が急激に上昇 (2.0g/dLを超える) した場合、速やかに減量又は休薬すること。[8.1参照]

[投与量増減表]

4週前から当該週までのHb値変化量	当該週のHb値			
	10.5g/dL未満	10.5g/dL以上11.5g/dL以下	11.5g/dL超12.5g/dL以下	12.5g/dLを超える
-1.0g/dL未満	1段階増量	1段階増量	変更なし	休薬し、Hb値が11.0g/dL未満になった時点から1段階減量して再開
-1.0g/dL以上1.0g/dL以下	1段階増量	変更なし	1段階減量	
1.0g/dL超2.0g/dL以下	変更なし	1段階減量	1段階減量	
2.0g/dLを超える	1段階減量			

[投与量調整表]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量 (注)	20mg	40mg	50mg	70mg	100mg	120mg	150mg	200mg

(注) 1回投与量は3.0mg/kgを超えないものとする。また、200mgを超える場合は、50mgずつ増量すること。

7.3 週3回投与

2～3日に1回の間隔 (例えば月・水・金、又は火・木・土等) で週3回投与すること。

7.4 本剤の服用を忘れた場合

次のあらかじめ定めた日の服用時間帯と24時間以上間隔があく場合は、直ちに服用すること。ただし、以後はあらかじめ定めた日に服用すること。次のあらかじめ定めた日の服用時間帯との間隔が24時間未満である場合は服用せずに、次のあらかじめ定めた日に服用すること。同日に2回分を服用しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後及び用量変更後には、ヘモグロビン濃度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を確認すること。ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0g/dLを超えるような急激な上昇を認めた場合は、減量・休薬等の適切な処置をとること。[7.2参照]

8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を定期的に確認し、腎性貧血の治療に関する最新の情報を参考にし、必要以上の造血作用があらわれないように十分

注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある^{1)~3)}。

8.3 本剤投与により血圧が上昇する場合があるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。

8.4 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。

9.1.2 高血圧症を合併する患者

血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性がある。

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害 (Child-Pugh分類B及びC) のある患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤100mgを中等度の肝機能障害 (Child-Pugh分類B) のある患者に単回投与した際、本剤の血漿中非結合型のC_{max}及びAUC_{inf}が上昇した⁴⁾。また、本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。母動物 (ラット) への投与で、本剤は胎児に移行し、本剤の最大臨床用量における曝露量の0.4倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8倍の曝露量で出生時生存率の低値等が報告されている⁵⁾⁶⁾。[2.2, 9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中及び最終投与後28日まで授乳を避けさせること。母動物 (ラット) への投与で、本剤は乳汁に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されている⁵⁾⁶⁾。

9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、CYP2C8, UGT1A9, BCRP, OATP1B1, OAT1及びOAT3の基質であり、BCRP及びOATP1B1に対し

て阻害作用を有する^{7)~9)}。[16.4, 16.7.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リン結合性ポリマーセベラマー塩酸塩 ビキサロマー [16.7.2参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が减弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。	本剤をセベラマー炭酸塩と同時投与したところ、本剤のAUC _{inf} が低下した ¹⁰⁾ 。
多価陽イオンを含有する経口薬剤（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤） [16.7.2参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が减弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。	本剤を酢酸カルシウムと同時投与したところ、本剤のAUC _{inf} が低下した ¹⁰⁾ 。
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン ロスバスタチン アトルバスタチン等 [16.7.3参照]	HMG-CoA還元酵素阻害剤による筋障害を増強するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をシンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンと併用したところ、これらの薬剤のAUC _{inf} が上昇した ¹¹⁾¹²⁾ 。また、本剤投与2時間前、本剤投与の4又は10時間後にシンバスタチンを投与した際も曝露量が上昇した。本剤のOATP1B1/BCRP阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度を上昇させる。
プロベネド [16.7.2参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をプロベネドと併用したところ、本剤のAUC _{inf} が上昇した ¹³⁾ 。プロベネドのUGT/OAT阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる。
ゲムフィブロジル（国内未承認） [16.7.2参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をゲムフィブロジルと併用したところ、本剤のAUC _{inf} が上昇した ¹⁴⁾ 。ゲムフィブロジルのCYP2C8/OATP1B1阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症（3.4%）

脳梗塞（0.7%）、急性心筋梗塞（0.2%）、シャント閉塞（1.6%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[1.参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5~1%未満	0.5%未満
心臓障害			うっ血性心不全、動悸
内分泌障害			甲状腺機能低下症
眼障害		網膜出血	
胃腸障害	嘔吐、下痢、便秘、悪心、腹部不快感		腹痛、消化不良、胃障害
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫	倦怠感
感染症及び寄生虫症			結膜炎
傷害、中毒及び処置合併症		シャント狭窄	
臨床検査	リパーゼ増加	CK増加	ALT増加
代謝及び栄養障害		低アルブミン血症	高カリウム血症、高リン酸血症、鉄欠乏、食欲減退
神経系障害			浮動性めまい
精神障害			不眠症
生殖系及び乳房障害			女性化乳房
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、間質性肺疾患
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	
血管障害	高血圧		
その他			医療機器内血栓

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与によって総コレステロール及びLDLコレステロールが減少する可能性がある^{15)~18)}。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を健康成人に5mg/kg（510mg）まで単回投与した際、一過性の心拍数増加が報告されている。本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

16. 薬物動態

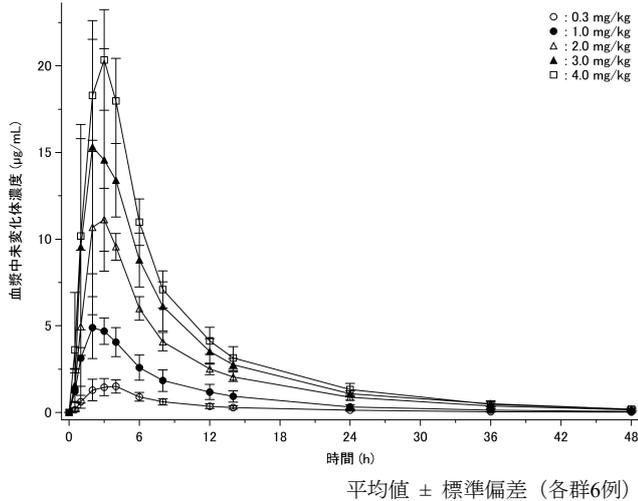
16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

健康成人男性（30例）に本剤0.3~4.0mg/kgを空

腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった¹⁹⁾。



本剤単回投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

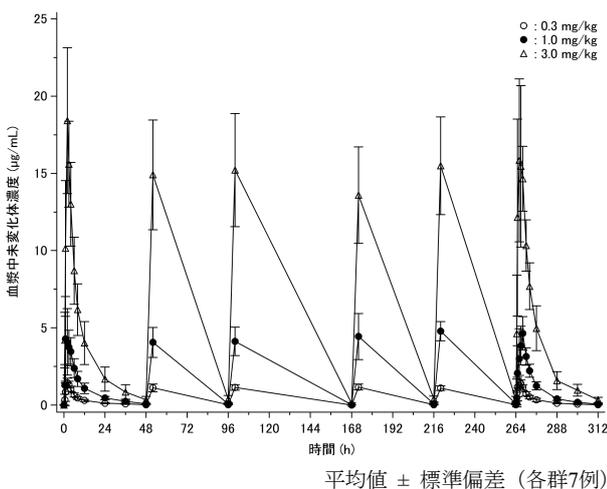
健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.3mg/kg	6	1.9±0.3	3.0(2.0-4.0)	13.8±3.4	8.3±0.9
1.0mg/kg	6	5.4±1.0	2.0(2.0-3.0)	43.6±11.9	8.4±2.3
2.0mg/kg	6	12.9±2.3	2.0(1.0-4.0)	99.7±13.3	9.3±2.1
3.0mg/kg	6	18.9±3.5	2.0(2.0-4.0)	139.3±18.9	9.0±1.9
4.0mg/kg	6	20.8±2.3	3.0(1.0-4.0)	168.8±22.0	8.0±0.5

平均値 ± 標準偏差, t_{max}は中央値 (範囲)

(2) 反復投与

健康成人男性 (21例) に本剤0.3~3.0mg/kgを空腹時に週3回2週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。いずれの投与量でも速やかに定常状態に達し、蓄積性はほとんど認められなかった¹⁹⁾。



本剤反復投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

健康成人における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量	測定日	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.3mg/kg	1	7	1.6±0.2	2.0 (1.0-3.0)	10.7±1.3	9.9±1.2
	12	7	1.8±0.4	2.0 (0.5-3.0)	12.0±1.6	10.4±1.8
1.0mg/kg	1	7	5.4±1.4	2.0 (1.0-6.0)	37.4±4.2	9.6±1.1
	12	7	5.2±0.8	4.0 (2.0-6.0)	39.7±3.8	9.0±1.6
3.0mg/kg	1	7	18.8±4.2	2.0 (1.0-2.0)	138.5±32.9	9.9±2.4
	12	7	18.1±2.5	2.0 (1.0-4.0)	153.1±31.9	9.7±1.1

平均値 ± 標準偏差, t_{max}は中央値 (範囲)

16.1.2 血液透析患者

血液透析患者 (12例) に本剤1.0mg/kg又は2.0mg/kgを空腹時に単回経口投与したとき、透析前 (透析2.5時間前) 投与と透析後投与で本剤の薬物動態に顕著な差はなく、透析の影響はわずかであった²⁰⁾。

血液透析患者における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	投与タイミング	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₂₄ (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
1.0mg/kg	透析前	6	4.4±0.5	2.5 (2.0-4.0)	40.2±5.5	15.8±5.1
	透析後	6	5.6±1.3	1.5 (1.0-6.0)	45.8±5.2	15.5±3.1
2.0mg/kg	透析前	6	9.4±1.2	3.0 (1.0-4.0)	90.8±30.4	16.2±7.1
	透析後	6	13.0±2.0	2.5 (1.0-4.0)	103.4±27.7	20.9±10.5

平均値 ± 標準偏差, t_{max}は中央値 (範囲)

16.1.3 腹膜透析患者

母集団薬物動態解析の結果、腹膜透析患者と血液透析患者の薬物動態に明確な差はみられなかった²¹⁾。

16.2 吸収

本剤を空腹時に経口投与したとき、おおむね投与2時間後にC_{max}に到達する。

健康成人男性 (16例) に本剤100mgを食後に単回経口投与したときのC_{max}の平均値は、空腹時単回経口投与と比較して20%低値であったが、AUC_{inf}への影響はわずかであった²²⁾。

16.3 分布

血漿蛋白結合率が非常に高く (約99%)、主にアルブミンと結合した²³⁾ (*in vitro*試験)。

16.4 代謝

健康成人男性 (6例) に200mgの¹⁴C-ロキサデュスタットを空腹時に単回経口投与したとき、ヒト血漿中の主成分は未変化体であった。代謝物は4'-水酸化体の硫酸抱合体、4-O-β-グルクロン酸抱合体、4-O-β-グルコース抱合体が認められ、これら代謝物の曝露量はいずれも薬物由来物質の総曝露量の10%未満であった²⁴⁾ (外国人データ)。

ロキサデュスタットの酸化代謝は主にCYP2C8が寄与し、4-O-β-グルクロン酸抱合体代謝は主にUGT1A9が寄与する⁷⁾⁸⁾ (*in vitro*試験)。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性 (16例) に本剤100mgを空腹時に単回

経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった²²⁾。

健康成人男性（6例）に200mgの¹⁴C-ロキサデュスタットを空腹時に単回経口投与したとき、投与後192時間までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ約46%及び約50%であった²⁵⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤100mgを重度の腎機能障害患者（eGFR < 30mL/min/1.73m²）9例に単回投与した際のAUC_{inf}の平均値は、腎機能正常被験者と比較して2.2倍上昇した。C_{max}の平均値には明確な差はみられなかった²⁶⁾（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤100mgを中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例に単回投与した際の血漿中非結合型のC_{max}及びAUC_{inf}の平均値は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ16%高値及び70%高値であった⁴⁾（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

高齢健康被験者（65歳以上）24例に本剤50～200mgを単回投与した際のC_{max}及びAUC_{inf}の平均値は、非高齢健康被験者（18～45歳）と比較してそれぞれ15%高値及び23%高値であった²⁷⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

ロキサデュスタットはCYP2C8, UGT1A9, BCRP, OATP1B1, OAT1及びOAT3の基質であり、CYP2C8 (K_i値16.0μM), BCRP (IC₅₀値3.05μM) 及びOATP1B1 (IC₅₀値2.59μM) に対して阻害作用を有する^{7)~9) 28)}。[10.参照]

16.7.2 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

(1) リン吸着薬

本剤とセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの併用により、本剤のAUC_{inf}及びC_{max}は低下した。本剤をリン吸着薬の投与の少なくとも1時間前又は1時間後に投与すると、本剤のC_{max}及びAUC_{inf}の低下は軽減された¹⁰⁾（外国人データ）。

本剤と炭酸ランタン水和物の併用によって、本剤のAUC_{inf}は12%低下し、C_{max}は影響を受けなかった²⁹⁾。[10.2参照]

本剤の薬物動態に対するリン吸着薬の影響

リン吸着薬	リン吸着薬投与量	本剤投与量	本剤の投与タイミング	例数	幾何平均比（90%信頼区間） （リン吸着薬併用投与時／ロキサデュスタット単独投与時）	
					C _{max}	AUC _{inf}
セベラマー炭酸塩	2400mg 1日3回投与	200mg 単回投与	同時投与	24	0.34 (0.31, 0.38)	0.33 (0.31, 0.36)
			リン吸着薬投与1時間前	30	0.74 (0.68, 0.82)	0.59 (0.56, 0.63)
			リン吸着薬投与1時間後	30	0.88 (0.79, 0.97)	0.76 (0.72, 0.81)
酢酸カルシウム	1900mg 1日3回投与	200mg 単回投与	同時投与	24	0.48 (0.43, 0.54)	0.54 (0.49, 0.58)
			リン吸着薬投与1時間前	30	0.81 (0.73, 0.89)	0.69 (0.65, 0.73)
			リン吸着薬投与1時間後	30	0.98 (0.89, 1.07)	0.83 (0.78, 0.88)

(2) その他の薬剤

オメプラゾール（プロトンポンプ・インヒビター、外国人データ）、クレメジン（球形吸着炭）は本剤の薬物動態に対して影響を与えなかった³⁰⁾³¹⁾。本剤の薬物動態に対するその他の併用薬の影響は下表のとおりであった¹³⁾¹⁴⁾（外国人データ）。[10.2参照]

本剤の薬物動態に対する併用薬の影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均比（90%信頼区間） （相互作用薬併用投与時／単独投与時）	
				C _{max}	AUC _{inf}
ゲムフィブロジル （国内未承認） （CYP2C8 及び OATP1B1 阻害剤）	600mg 1日2回投与	100mg 単回投与	18	1.37 (1.29, 1.46)	2.35 (2.15, 2.56)
プロベネド （UGT, OAT1 及び OAT3 阻害剤）	500mg 1日2回投与		18	1.38 (1.22, 1.56)	2.25 (2.14, 2.37)

16.7.3 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) HMG-CoA還元酵素阻害剤（OATP1B1/BCRP基質）

本剤とシンバスタチン、シンバスタチンの活性代謝物（アシド体）、ロスバスタチン又はアトルバスタチンの併用により、これらのAUC_{inf}及びC_{max}は上昇した。

シンバスタチンを本剤投与の2時間前、4又は10時間後に投与したところ、同時投与時と同様に、シンバスタチンのAUC_{inf}及びC_{max}は上昇した¹¹⁾¹²⁾（外国人データ）。[10.2参照]

HMG-CoA還元酵素阻害剤の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	HMG-CoA還元酵素阻害剤投与のタイミング	例数	幾何平均比(90%信頼区間) (本剤併用投与時/単独投与時)	
					C _{max}	AUC _{inf}
シンバスタチン			同時投与	28	1.87 (1.56, 2.23)	1.75 (1.47, 2.09)
			本剤投与 2時間前	24	2.32 (1.92, 2.79)	1.68 (1.44, 1.96)
			本剤投与 4時間後	24	3.10 (2.57, 3.74)	1.74 (1.50, 2.03)
			本剤投与 10時間後	24	2.39 (1.98, 2.87)	1.56 (1.34, 1.82)
シンバスタチン アシド体 (代謝物)	シンバスタチンを 40mg 単回投与	200mg 隔日投与	同時投与	28	2.76 (2.34, 3.24)	1.85 (1.54, 2.23)
			本剤投与 2時間前	24	2.34 (1.99, 2.76)	1.89 (1.62, 2.21)
			本剤投与 4時間後	24	5.98 (5.08, 7.04)	3.42 (2.94, 3.99)
			本剤投与 10時間後	24	3.37 (2.86, 3.97)	2.51 (2.16, 2.93)
ロスバスタチン	10mg 単回投与		同時投与	28	4.47 (3.86, 5.18)	2.93 (2.63, 3.25)
アトルバスタチン	40mg 単回投与		同時投与	24	1.34 (1.11, 1.63)	1.96 (1.71, 2.26)

(2) その他の薬剤

本剤200mgとの併用によって、ブプロピオン（CYP2B6基質、国内未承認）、ワルファリン（CYP2C9基質）の薬物動態に変化は認められず、本剤150mgとの併用によってロシグリタゾン（CYP2C8基質、国内未承認）の薬物動態に変化は認められなかった^{32)~34)}（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験（血液透析、赤血球造血刺激因子製剤（ESA：erythropoiesis stimulating agents）からの切替え）

血液透析施行中の腎性貧血患者302例（本剤150例、ダルベポエチンアルファ152例）を対象に、前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。また、実薬対照としてダルベポエチンアルファを設定した。その結果、投与18週から24週の平均Hb値のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤投与群で-0.04g/dL、ダルベポエチンアルファ投与群で-0.03g/dLであり、本剤のダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された¹⁵⁾。

副作用発現頻度は、本剤投与群で22.0%（33/150例）、主な副作用は、高血圧3.3%（5/150例）、嘔吐、網膜出血、低アルブミン血症各2.0%（3/150例）であった。

17.1.2 国内長期投与試験（血液透析、ESAからの切替え）

血液透析施行中の腎性貧血患者163例を対象に、前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回52週間経口投与した。その結果、投与46週から52週の目標Hb値維持率（平均Hb値が10.0g/dL以上12.0g/dL以下であった患者割合）は71.2%（116/163例）であった¹⁶⁾。

副作用発現頻度は、27.6%（45/163例）であった。主

な副作用は、嘔吐3.1%（5/163例）、腹部不快感、シャント閉塞各2.5%（4/163例）であった。

17.1.3 国内一般臨床試験（血液透析、ESA未治療）

ESA未治療の血液透析施行中の腎性貧血患者75例を対象に、本剤50mg又は70mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。その結果、投与終了時までの累積奏効率（Hb値が10.0g/dL以上を達成、かつベースラインよりHb値が1.0g/dL以上上昇した患者割合）は、本剤50mg開始群で86.5%（32/37例）、本剤70mg開始群で89.2%（33/37例）であった¹⁷⁾。

副作用発現頻度は、21.3%（16/75例）であった。主な副作用は、シャント閉塞、リパーゼ増加各2.7%（2/75例）であった。

17.1.4 国内一般臨床試験（腹膜透析）

腹膜透析施行中の腎性貧血患者56例（ESA未治療の患者13例、ESAからの切替え患者43例）を対象に、ESA未治療の患者には本剤50mg又は70mgを、ESAからの切替え患者には前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。その結果、投与18週から24週の目標Hb値維持率（平均Hb値が10.0g/dL以上12.0g/dL以下であった患者割合）は、ESA未治療の本剤50mg開始群で83.3%（5/6例）、ESA未治療の本剤70mg開始群で100.0%（7/7例）、ESAからの切替え患者で74.4%（32/43例）であった¹⁸⁾。

副作用発現頻度は、37.5%（21/56例）であった。主な副作用は、便秘、そう痒症各5.4%（3/56例）、下痢、浮腫、結膜炎、ALT増加、咳嗽各3.6%（2/56例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ロキサデュスタットは、転写因子である低酸素誘導因子（HIF：hypoxia inducible factor）の分解に関わるHIF-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）を阻害する³⁵⁾。それにより、HIF- α の分解が妨げられてHIF経路が活性化され、その結果、エリスロポエチンが増加することにより、赤血球形成が促進されると考えられる。

18.2 HIF-PH阻害作用及びエリスロポエチン産生作用

ロキサデュスタットは、*in vitro*においてHIF-PHであるプロリン水酸化酵素ドメイン（PHD）1、PHD2、及びPHD3を阻害した³⁵⁾。また、ヒト肝細胞培養系においてHIF-2 α 蛋白の蓄積を誘導し、エリスロポエチン産生を増加させた³⁶⁾。

18.3 貧血改善作用

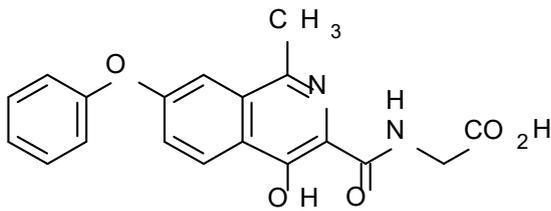
ロキサデュスタットは、ラット貧血モデルにおいて、ヘモグロビンやヘマトクリットを増加させた^{37)~39)}。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロキサデュスタット（Roxadustat）

化学名：*N*-(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl]glycine

構造式：



分子式：C₁₉H₁₆N₂O₅

分子量：352.34

性状：ロキサデュスタットは白色～黄色の結晶又は粉末である。水にほとんど溶けず、エタノール (99.5) に溶けにくい。

21. 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。

22. 包装

- 〈エベレンゾ錠20mg〉
30錠 (3錠×10)
- 〈エベレンゾ錠50mg〉
30錠 (3錠×10)
- 〈エベレンゾ錠100mg〉
30錠 (3錠×10)

23. 主要文献

- 1) Besarab, A. et al. : N. Engl. J. Med. 1998; 339: 584-590 [EVZ-XXXXX]
- 2) Singh, A.K. et al. : N. Engl. J. Med. 2006; 355: 2085-2098 [EVZ-XXXXX]
- 3) Pfeffer, M.A. et al. : N. Engl. J. Med. 2009; 361: 2019-2032 [EVZ-XXXXX]
- 4) 社内報告書：海外肝機能障害患者・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.13) (DIR190035)
- 5) 社内報告書：ラット・生殖発生毒性試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.6.6.3.1) (DIR190040)
- 6) 社内報告書：ラット・乳母哺育試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.6.6.3.2) (DIR190041)
- 7) 社内報告書：CYP同定・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.7) (DIR190044)
- 8) 社内報告書：UGT同定・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.8) (DIR190045)
- 9) 社内報告書：トランスポーター基質性及び阻害・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.2.2.1.4.3) (DIR190049)
- 10) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (セベラマー及び酢酸カルシウム) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.18) (DIR190054)
- 11) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (シンバスタチン及びロスバスタチン) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.22) (DIR190052)
- 12) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (アトルバスタチン) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.23) (DIR190053)
- 13) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (プロベネシド) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.21) (DIR190027)
- 14) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (ゲムフィブロジル) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.16) (DIR190026)
- 15) 社内報告書：血液透析患者・二重盲検比較試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.28) (DIR190007)
- 16) 社内報告書：血液透析患者・長期投与試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.34) (DIR190008)
- 17) 社内報告書：血液透析患者・ESA未治療患者対象試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.33) (DIR190006)
- 18) 社内報告書：腹膜透析患者・第Ⅲ相試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.32) (DIR190009)
- 19) 社内報告書：健康成人・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.4) (DIR190010)
- 20) 社内報告書：血液透析患者・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.9) (DIR190022)
- 21) 社内報告書：透析患者・母集団薬物動態解析 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.2.2.7.2) (DIR190034)
- 22) 社内報告書：健康成人・食事の影響試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.1) (DIR190023)
- 23) 社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.1) (DIR190042)
- 24) 社内報告書：ヒト代謝物プロファイリング・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.5) (DIR190043)
- 25) 社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.8) (DIR190036)
- 26) 社内報告書：海外腎機能障害患者・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.12) (DIR190021)
- 27) 社内報告書：海外健康成人・加齢及び性差検討試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.11) (DIR190051)
- 28) 社内報告書：CYP阻害・薬物動態試験 (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.1) (DIR190046)
- 29) 社内報告書：健康成人・薬物相互作用試験 (炭酸ランタン) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.15) (DIR190055)
- 30) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験 (オメプラゾール) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.19) (DIR190024)
- 31) 社内報告書：健康成人・薬物相互作用試験 (クレメジン) (XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.14) (DIR190025)

- 32) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ブプロピオン）（XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.20）（DIR190028）
- 33) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ワルファリン）（XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.17）（DIR190029）
- 34) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）（XXXX年X月X日承認 CTD 2.7.6.25）（DIR190030）
- 35) 社内報告書：ヒトリコンビナント酵素・薬理作用（XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.2.1）（DIR190013）
- 36) 社内報告書：ヒト肝細胞・薬理作用（XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.2.2）（DIR190014）
- 37) 社内報告書：炎症性貧血モデルラット2週間投与・薬理作用（XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.2.6.1）（DIR190018）
- 38) 社内報告書：炎症性貧血モデルラット4週間投与・薬理作用（XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.2.6.2）（DIR190019）
- 39) 社内報告書：腎性貧血モデルラット・薬理作用（XXXX年X月X日承認 CTD 2.6.2.2.7）（DIR190020）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社
メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル 0120-189-371

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

1.8.2 効能・効果、用法・用量及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果とその設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果

透析施行中の腎性貧血

1.8.2.1.2 効能・効果の設定根拠

ロキサデュスタットの血液透析患者での貧血改善効果は、国内第2相試験（HD）[CL-0304]及び国内ESA未治療患者対象試験（HD）[CL-0308]で評価した。CL-0304では本剤の有効性における用量反応性が確認され、50 mg及び70 mgの週3回投与が初回用量として妥当であると考えられた。その後、初回用量として、50 mg又は70 mgの週3回投与としてCL-0308を実施した結果、累積奏効率（Hb値が10.0 g/dL以上、かつベースラインよりHb値が1.0 g/dL以上上昇した患者を奏効例とする）は50 mg群で86.5%、70 mg群で89.2%であり、十分な貧血改善効果が得られ、また、安全性に関しても問題はなかった。

ロキサデュスタットの血液透析患者での貧血改善維持効果は、国内ESA未治療患者対象試験（HD）[CL-0308]、国内第3相比較試験（HD）[CL-0307]及び国内長期投与試験（HD）[CL-0312]を併合した集団[CL-0308+CL-0307+CL-0312、以降「改善維持併合」と記載]で評価した。改善維持併合[CL-0308+CL-0307+CL-0312]のFASでの目標Hb値維持率（投与18週から投与24週の平均Hb値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の割合）は、78.0%であり、良好な貧血改善維持効果を示し、安全性に関しても問題はみられなかった。

また、ダルベポエチンアルファを対照とした国内第3相比較試験（HD）[CL-0307]では、ロキサデュスタット投与群の評価期間（投与18週から投与24週）中における平均Hb値は10.99 g/dLであり、平均Hb値の95%信頼区間が10.0～12.0 g/dLに含まれることから、ロキサデュスタットの有効性が検証された。また、評価期間中の平均Hb値のベースラインからのHb値変化量の調整済み平均値は、ロキサデュスタット投与群で-0.04 g/dL、ダルベポエチンアルファ投与群で-0.03 g/dLであった。各投与群の評価期間中の平均Hb値変化量の調整済み平均値の差は-0.02 g/dL、その95%信頼区間は-0.18～0.15 g/dLであり、本剤のダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。安全性に関しても両群間で大きな違いはみられなかった。

ロキサデュスタットの腹膜透析患者での貧血改善効果及び改善維持効果は、国内一般臨床試験（PD）[CL-0302]で評価した。ベースラインから、投与終了時までの累積奏効率は、ESA非投与患者50 mg群及びESA非投与患者70 mg群の両方で100%であり、十分な貧血改善効果が確認された。また、目標Hb値維持率は、試験全体で78.6%であり、貧血改善維持効果が確認され、安全性に関しても問題はみられなかった。

以上のように、血液透析及び腹膜透析患者における腎性貧血に対する有効性が確認され、かつ、安全性にも問題がなかったことから、効能・効果を「透析施行中の腎性貧血」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量とその設定根拠

1.8.2.2.1 用法・用量

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 50 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

1.8.2.2.2 用法・用量の設定理由

1.8.2.2.2.1 腎性貧血の治療がされていない患者に対する初回用量

透析患者では、国内第2相試験（HD）[CL-0304]において、血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に、ESA を休薬後、非対照二重盲検（ASP1517 初回投与量：50 mg, 70 mg, 100 mg）、ダルベポエチンアルファ（非盲検）参照試験として実施した。その結果、本剤の有効性において用量反応性が確認され、各用量ともに安全性に問題は認められなかった。また、血液透析患者における適切な Hb 上昇速度を認める用量として、初回用量は週 3 回、1回 50 mg 又は 70 mg が臨床推奨用法・用量であると考えられた。その後、国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）[CL-0308]において、透析導入後、ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に非盲検、非対照試験として実施し、ロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。ロキサデュスタット 50 mg 群又は 70 mg 群に均等にランダム化し、貧血改善効果を評価した。Hb 値上昇速度の平均値（SD）は 50 mg 群で 0.297 (0.337) g/dL/週、70 mg 群で 0.238 (0.368) g/dL/週であった。また、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、50 mg 群で 16.2%、70 mg 群で 18.9%であった。Hb 値上昇速度及び Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合に両投与群間で大きな違いはみられなかった。累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は 50 mg 群で 86.5%、70 mg 群で 89.2%であり、両投与群で同程度であった。なお、目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成までの期間の 25, 50, 75 パーセントイル値（95%CI）は、50 mg 群でそれぞれ 22.0 (15.0, 29.0), 43.0 (22.0, 71.0), 85.0 (71.0,

113.0) 日, 70 mg 群でそれぞれ 22.0 (8.0, 29.0), 43.0 (28.0, 57.0), 72.0 (57.0, 113.0) 日であり, 達成までに時間を要した患者では, 50 mg 群より 70 mg 群で達成までの期間が短かった。安全性に関して両群ともに大きな問題はみられなかった。

血液透析患者では, 50 mg 及び 70 mg の週 3 回投与はいずれも適切な速度で Hb 値を上昇させ, 貧血を改善することが確認できた。本剤が Hb 値に応じて用量調整を行っていく薬剤であることも勘案し, 50 mg の初回用量でも十分効果が期待できると考え, より低い用量である 50 mg を初回用量として設定することが妥当であると考えた。

以上のことから血液透析患者における腎性貧血の治療がされていない患者に対する初回用量は「通常, 成人には, ロキサデュスタットとして 1 回 50 mg を開始用量とし, 週 3 回経口投与する。以後は, 患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが, 最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。」と設定した。

腹膜透析患者では, 国内一般臨床試験 (PD) [CL-0302] において, 腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に非盲検, 非対照試験として実施し, ロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。ESA 非投与の患者 (ESA を休業した患者を含む) はロキサデュスタット 50 mg 群又は 70 mg 群に均等にランダム化し, 貧血改善効果を評価した。Hb 値上昇速度の平均値 (SD) は, ESA 非投与患者 50 mg 群で 0.193 (0.203) g/dL/週, ESA 非投与患者 70 mg 群で 0.556 (0.408) g/dL/週であった。また, Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は, 50 mg 群で 0%, 70 mg 群で 42.9%であった。70 mg 群では, 50 mg 群と比べて, Hb 値上昇速度及び Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった。累積奏効率 (Hb 値が 10.0 g/dL 以上, かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする) は, ESA 非投与患者 50 mg 群及び ESA 非投与患者 70 mg 群の両方で 100%であった。また, ベースラインから投与終了時までの累積奏効率 (Hb 値が 10.5 g/dL 以上, かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする) も両投与群で 100%であった。両投与群ともに安全性に大きな問題はみられなかった。

ESA 非投与患者は 13 例 (50 mg 群: 6 例, 70 mg 群: 7 例) と少数であったが, 50 mg 群と比べて, 70 mg 群では Hb 値上昇速度及び Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高く, 本剤が Hb 値に応じて用量調整を行っていく薬剤であることも勘案し, 腹膜透析患者ではより用量が低い 50 mg を初回用量として設定することが適切であると考えた。

以上のことから腹膜透析患者における腎性貧血の治療がされていない患者に対する初回用量は「通常, 成人には, ロキサデュスタットとして 1 回 50 mg を開始用量とし, 週 3 回経口投与する。以後は, 患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが, 最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。」と設定した。

1.8.2.2.2.2 他の腎性貧血治療薬（赤血球造血刺激因子製剤）からの切替え初回用量

ロキサデュスタットの血液透析患者での ESA からの切替え初回用量は、国内第3相比較試験（HD）[CL-0307] 及び国内長期投与試験（HD）[CL-0312] で評価し、腹膜透析患者での ESA からの切替え初回用量は、国内一般臨床試験（PD）[CL-0302] で評価した。

ESA からの切替え初回用量については表 1.8-1 に従い、rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ投与患者では、登録前4週間の週当たりの平均投与量に応じて、エポエチンベータペゴル投与患者では、登録前8週間の4週当たりの平均投与量に応じて、切替え初回用量として70又は100mgを週3回経口投与した。

表 1.8-1 他の腎性貧血治療薬（赤血球造血刺激因子製剤）からの切替え初回用量

エリスロポエチン製剤 (IU/週)	ダルベポエチンアルファ (μ g/週)	エポエチンベータペゴル (μ g/4週)	本剤 (mg/回)
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

血液透析患者では、切替え併合 [CL-0307 + CL-0312] の FAS での投与0週時より投与4週、中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値 (SD) は、0.111 (0.300) g/dL/週であり、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 7.3%であった。また、Hb 値の平均値は、ESA からの切替え後、僅かに上昇したが、投与24週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。

腹膜透析患者では、ESA 投与患者の FAS での投与0週時より投与4週、中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値 (SD) は 0.205 (0.268) g/dL/週であり、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 14.0%であった。また、Hb 値の平均値は、ESA からの切替え後やや上昇した。その後、投与14週まで徐々に低下し、以降投与24週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。

血液透析患者及び腹膜透析患者を前治療 ESA の投与量に応じて 70 mg 又は 100 mg に切替えることにより、急激な Hb の上昇がなく、Hb 値を目標範囲内に維持することができた。また、いずれの試験でも安全性に大きな問題はみられなかった。以上より、血液透析患者及び腹膜透析患者における他の腎性貧血治療薬（ESA）からの切替え初回用量は「通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回70mg又は100mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0mg/kgを超えないこととする。」と設定した。

1.8.2.2.2.3 維持用量

貧血改善維持効果については、血液透析患者では CL-0308, CL-0307, CL-0312 の3試験、腹膜透析患者では CL-0302 の1試験の計4試験で検討した。これらの試験では Hb 値が目標範囲 (10.0 ~ 12.0 g/dL) に維持するように本剤の用量は Hb 値に応じて投与量が決定される投与量増減ルール及び投与量調整表に基づき、1回20~300mgの範囲で投与量を増減した (表 1.8-2, 表 1.8-3)。用量調整を行った場合は、少なくとも4週間は同一用量を維持した。ただし、4週以内にヘモグ

ロビン濃度の変化量が急激に上昇した場合は、速やかに用量を1段階減量した。また、投与量は3.0 mg/kg を超えないこととした。

表 1.8- 2 投与量増減ルール

4 週前から当該週までの Hb 値変化量	当該週の Hb 値			
	10.5 g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	12.5 g/dL を超える
-1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し、Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 1 段階減量して再開
-1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	
2.0 g/dL を超える	1 段階減量			

表 1.8- 3 投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
本剤投与量	20 mg	40 mg	50 mg	70 mg	100 mg	120 mg	150 mg	200 mg	250 mg	300 mg

その結果、血液透析患者では改善維持併合 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] の FAS での目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は、78.0%（95%CI：73.6%，82.1%）であった。また、投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 89.3%（95%CI：85.6%，92.4%）であった。投与 23 週時の投与量の平均値（SD）は 72.0（42.3）mg であり、投与期間中、投与量の平均値は 71.8～78.2 mg の範囲で推移した。また、投与量の分布範囲は経時的に広がり、投与 12 週以降は投与 23 週まで、250 mg までの範囲に広く分布していた。この期間、95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であった。

腹膜透析患者では国内一般臨床試験（PD）[CL-0302] の FAS での目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は、試験全体で 78.6%（95%CI：65.6%，88.4%）であった。また、投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は、試験全体で 88.0%（95%CI：75.7%，95.5%）であった。試験全体の FAS での投与 22 週時の投与量の平均値（SD）は 64.7（34.7）mg であり、投与期間中、投与量の平均値は 61.7～78.6 mg の範囲で推移した。また、投与量の分布範囲は経時的に広がり、投与 16 週以降は投与 22 週まで、200 mg までの範囲に広く分布していた。この期間、95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であった。

以上より、ロキサデュスタットの週3回投与は血液／腹膜透析施行中の腎性貧血患者のHb値を目標範囲に維持できることが確認された。また、いずれの試験でも安全性に大きな問題はみられなかった。

また、ロキサデュスタットの長期投与時の有効性は、国内長期投与試験（HD）[CL-0312]で評価した。FASでの目標Hb値維持率（投与46週から投与52週の平均Hb値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の割合）は、71.2%（95%CI：63.6%，78.0%）であった。また、投与46週から投与52週にHb値を1回以上測定した患者の目標Hb値維持率は90.6%（95%CI：84.2%，95.1%）であった。投与18週から投与24週では、これらの目標Hb値維持率はそれぞれ79.1%（95%CI：72.1%，85.1%）及び87.2%（95%CI：80.7%，92.1%）であり、24週時点と52週時点の有効性評価項目の結果に大きな差はなく、ロキサデュスタットの貧血改善維持効果の持続性が確認された。

また、国内臨床試験では300 mgを必要とする患者はいなかったが、安全性に関しては20～250 mg（3.0 mg/kgを超えない）の範囲で試験期間を通して忍容性が確認されたことから、最高用量は1回3.0 mg/kgを超えないこととした。

以上より、本剤の維持投与期における用法・用量は、血液透析患者及び腹膜透析患者では「以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0 mg/kgを超えないこととする。」と設定した。

1.8.3 使用上の注意及びその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1 参照]

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

5. 効能又は効果に関連する注意

投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10 g/dL未滿、腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11 g/dL未滿とする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

エリスロポエチン製剤 (IU/週)	ダルベポエチンアルファ (μg /週)	エポエチンベータペゴル (μg /4週)	本剤 (mg/回)
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

7.2 投与量調整

用量調整が必要な場合には、下表 [投与量増減表]、[投与量調整表] を参考に投与量を増減すること。なお、用量調整を行った場合は、少なくとも4週間は同一用量を維持すること。ただし、増量後4週以内にヘモグロビン濃度が急激に上昇（2.0 g/dL を超える）した場合、速やかに減量又は休薬すること。[8.1 参照]

[投与量増減表]

4週前から当該週末までのHb値変化量	当該週のHb値				休薬し、Hb値が11.0 g/dL未満になった時点から1段階減量して再開
	10.5 g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	12.5 g/dL を超える	
-1.0 g/dL 未満	1段階増量	1段階増量	変更なし		
-1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1段階増量	変更なし	1段階減量		
1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下	変更なし	1段階減量	1段階減量		
2.0 g/dL を超える	1段階減量				

[投与量調整表]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量 ^(注)	20 mg	40 mg	50 mg	70 mg	100 mg	120 mg	150 mg	200 mg

(注) 1回投与量は3.0 mg/kg を超えないものとする。また、200 mg を超える場合は、50 mg ずつ増量すること。

7.3 週3回投与

2～3日に1回の間隔（例えば月・水・金、又は火・木・土等）で週3回投与すること。

7.4 本剤の服用を忘れた場合

次のあらかじめ定めた日の服用時間帯と24時間以上間隔があく場合は、直ちに服用すること。ただし、以後はあらかじめ定めた日に服用すること。次のあらかじめ定めた日の服用時間帯との間隔が24時間未満である場合は服用せずに、次のあらかじめ定めた日に服用する

こと。同日に2回分を服用しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後及び用量変更後には、ヘモグロビン濃度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を確認すること。ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0 g/dLを超えるような急激な上昇を認めた場合は、減量・休薬等の適切な処置をとること。[7.2 参照]

8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を定期的に確認し、腎性貧血の治療に関する最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある。

8.3 本剤投与により血圧が上昇する場合がありますので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。

8.4 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。

9.1.2 高血圧症を合併する患者

血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性がある。

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）のある患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤 100 mg を中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者に単回投与した際、本剤の血漿中非結合型の C_{max} 及び AUC_{inf} が上昇した。また、本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。母動物（ラット）への投与で、本剤は胎児に移行し、本剤の最大臨床用量における曝露量の0.4倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8倍の曝露量で出生時生存率の低値等が報告されている。[2.2, 9.4 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中及び最終投与後28日まで授乳を避けさせること。母動物（ラット）への投与で、本剤は乳汁中に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されている。

9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、CYP2C8, UGT1A9, BCRP, OATP1B1, OAT1 及び OAT3 の基質であり、BCRP 及び OATP1B1 に対して阻害作用を有する。[16.4, 16.7.1 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リン結合性ポリマー セベラマー塩酸塩 ビキサロマー [16.7.2 参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。	本剤をセベラマー炭酸塩と同時投与したところ、本剤の AUC _{inf} が低下した。
多価陽イオンを含有する経口薬剤（カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤） [16.7.2 参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。	本剤を酢酸カルシウムと同時投与したところ、本剤の AUC _{inf} が低下した。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン ロスバスタチン アトルバスタチン 等 [16.7.3 参照]	HMG-CoA 還元酵素阻害剤による筋障害を増強するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をシンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンと併用したところ、これらの薬剤の AUC _{inf} が上昇した。また、本剤投与2時間前、本剤投与の4又は10時間後にシンバスタチンを投与した際も曝露量が上昇した。 本剤の OATP1B1/BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度を上昇させる。
プロベネシド [16.7.2 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をプロベネシドと併用したところ、本剤の AUC _{inf} が上昇した。 プロベネシドの UGT/OAT 阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる。

ゲムフィブロジル （国内未承認） [16.7.2 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をゲムフィブロジルと併用したところ、本剤の AUC _{inf} が上昇した。 ゲムフィブロジルの CYP2C8/OATP1B1 阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。
------------------------------------	--	---

11. 副作用

次の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投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症（3.4%）

脳梗塞（0.7%）、急性心筋梗塞（0.2%）、シャント閉塞（1.6%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[1.参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
心臓障害			うっ血性心不全、動悸
内分泌障害			甲状腺機能低下症
眼障害		網膜出血	
胃腸障害	嘔吐、下痢、便秘、悪心、腹部不快感		腹痛、消化不良、胃障害
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫	倦怠感
感染症及び寄生虫症			結膜炎
傷害、中毒及び処置合併症		シャント狭窄	
臨床検査	リパーゼ増加	CK 増加	ALT 増加
代謝及び栄養障害		低アルブミン血症	高カリウム血症、高リン酸塩血症、鉄欠乏、食欲減退
神経系障害			浮動性めまい
精神障害			不眠症
生殖系及び乳房障害			女性化乳房
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、間質性肺疾患
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	
血管障害	高血圧		
その他			医療機器内血栓

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与によって総コレステロール及び LDL コレステロールが減少する可能性がある。

13. 過量投与**13.1 症状**

本剤を健康成人に 5 mg/kg (510 mg) まで単回投与した際、一過性の心拍数増加が報告されている。本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

14. 適用上の注意**14.1 薬剤交付時の注意**

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

1.8.3.2 使用上の注意の設定根拠**1. 警告**

透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第 3 相臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「シャント閉塞」7 例/444 例 (1.6%)、「脳梗塞」3 例/444 例 (0.7%)、「医療機器内血栓」2 例/444 例 (0.5%)、「ラクナ梗塞」1 例/444 例 (0.2%)、「深部静脈血栓症」1 例/444 例 (0.2%)、「頸静脈血栓症」1 例/444 例 (0.2%)、「網膜静脈閉塞症」1 例/444 例 (0.2%)、「急性心筋梗塞」1 例/444 例 (0.2%) が報告されている。本剤の血栓塞栓症リスクについて注意喚起する必要があると考え設定した。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）について

2.1 薬剤の一般的注意事項として設定した。

2.2 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児に対する発生毒性が認められた。臨床試験においては、妊娠／授乳中の患者及び試験期間中に妊娠／授乳を希望する患者は選択除外基準により除外されたため、臨床試験における関連データの集積はない。ヒトへの外挿性は明らかではないものの、「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を設定し、注意喚起を行うこととした。

5. 効能又は効果に関連する注意について

投与開始の目安については、臨床試験とガイドラインを参考に設定した。

7. 用法及び用量に関連する注意について

7.1 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量
設定根拠は 1.8.2.2.2.2 を参照。

7.2 投与量調整

設定根拠は 1.8.2.2.2.3 を参照。

また、臨床試験では目標 Hb 値を 10.0～12.0 g/dL とし、Hb 値が目標値内に維持されるように投与量増減ルールに基づき、投与量の調整を行った。その結果、いずれの試験においても Hb 値は目標値内を推移し、長期にわたり貧血改善維持効果を示すことが確認された。以上のことから、投与量を調整する際の参考として用法及び用量に関連する注意に、「用量調整が必要な場合には、下表 [投与量増減表]、[投与量調整表] を参考に投与量を増減すること。なお、用量調整を行った場合は、少なくとも 4 週間は同一用量を維持すること。ただし、増量後 4 週以内にヘモグロビン濃度が急激に上昇 (2.0 g/dL を超える) した場合、速やかに減量又は休薬すること。」を設定した。

7.3 週 3 回投与

本剤の用法は週 3 回投与であり、連日投与の薬剤とは異なるため設定した。

7.4 本剤の服用を忘れた場合

本剤の用法は週 3 回投与であり、連日投与の薬剤とは異なる。本剤の服用を忘れた場合の再開時期を明確にし、さらには本剤の過量投与を防止する観点も含め、服薬アドヒアランスの維持を図るため設定した。

8. 重要な基本的注意について

8.1 国内臨床試験より、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して推移していることを確認する必要があるため設定した。必要以上の造血に対する処置については、国内臨床試験とガイドライン等の最新情報を参考に設定した。

8.2 赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告があるため設定した。

8.3 本剤投与により血圧が上昇する場合がありますので、血圧の推移に十分注意しながら投与する必要があるため設定した。

8.4 造血には鉄が必要であり、必要に応じて鉄剤の投与を適切に行う必要があるため設定した。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意について

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるため設定した。

9.1.2 血圧上昇があらわれるおそれがあるため設定した。

9.1.3 本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性があるため設定した。

9.1.4 本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性があるため設定した。

9.3 肝機能障害患者

中等度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B）のある患者に単回投与した際、本剤の血漿中非結合型の C_{max} 及び AUC_{inf} が上昇したこと、及び重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 C）のある患者への使用経験はないことから、使用に際しての注意喚起が必要であると考えられたため設定した。

9.4 生殖能を有する者

本剤は胚・胎児発生毒性を有し、かつ十分な安全域が得られていないことから、妊娠可能な女性患者については避妊を行う必要があると考えられたため設定した。避妊期間については、本剤の消失期間を考慮して、投与期間中及び最終投与後一定期間が必要であると考えられた。

なお、男性患者においては避妊を行う必要はないと判断された。

9.5 妊婦

妊婦及び妊娠している可能性のある女性での使用経験はなく、安全性は確立していない。ヒトへの外挿性は明らかではないものの、非臨床試験の結果から本剤の最大臨床用量における曝露量の 0.4 倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8 倍の曝露量で出生児生存率の低値等が報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌と設定した（禁忌の項参照）。

9.6 授乳婦

本剤は乳汁中に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されていることから、本剤投与中及び最終投与後 28 日までは、授乳を避けさせる必要があるため設定した。

9.7 小児等

本剤は、国内臨床試験では成人を対象としており、小児等への使用経験がないため設定した。

10. 相互作用について

10.2 併用注意（併用に注意すること）

本剤とリン結合性ポリマー、又は多価陽イオンを含有する経口薬剤を同時投与する場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため併用注意に設定した。

本剤を HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するため、併用注意に設定した。

本剤をプロベネシドと併用すると、本剤の作用が増強するおそれがあるため併用注意に設定した。

本剤とゲムフィブロジルを併用すると、本剤の作用が増強するおそれがあるため併用注意に設定した。

11. 副作用について

11.1 重大な副作用

本剤投与において重要と考えられる副作用を設定した。

11.2 その他の副作用

本剤の国内第3相比較試験（HD）[CL-0307]，国内ESA未治療患者対象試験（HD）[CL-0308]，国内長期投与試験（HD）[CL-0312]，国内一般臨床試験（PD）[CL-0302]の併合解析データに基づき設定した。なお，本剤の国内での臨床試験結果はMedDRAの基本用語を用いて集計した。2例以上に認められた副作用を，発現頻度別に記載した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響について

12. 本剤はHMG-CoA還元酵素（HMGCR）酵素活性を直接的に阻害しないものの，HIF依存的に細胞内のHMGCR蛋白濃度を減少させることによりコレステロール生合成が抑制され，コレステロール低下作用を示すことが考えられる。脂質異常症の治療を受けている患者に本剤を投与する際の情報提供が必要と考え設定した。

13. 過量投与について

13.1, 13.2 過量投与に対する注意喚起を行うために設定した。

14. 適用上の注意について

14.1 平成30年3月14日付日薬連発第178号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて（その1）」に従い設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

平成26年12月5日開催の医薬品名称専門協議において医薬品一般的名称届出事項として審議され、平成27年2月24日付薬食審査発0224第1号にて通知された。次頁に本通知を示す。

JAN：

(日本名) ロキサデュスタット

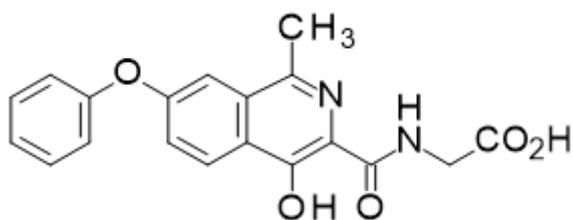
(英名) Roxadustat

化学名：

(日本名) *N*-[(4-ヒドロキシ-1-メチル-7-フェノキシイソキノリン-3-イル)カルボニル]グリシン

(英名) *N*-[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl]glycine

構造式：



1.9.2 INN

r-INN : roxadustat

本薬は、WHO Drug Information 2013年27巻3号、rINN List: 70に掲載されている。



薬食審査発 0224 第 1 号
平成 27 年 2 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

ロキサデュスタット

1.9
一般的名称

別添

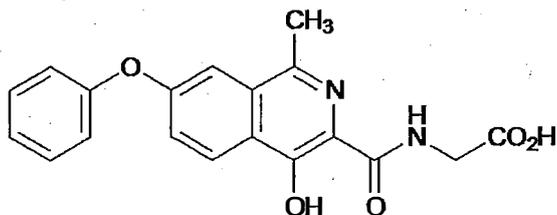
(別表) INN に記載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表 2)

登録番号 25-1-B24

JAN (日本名) : ロキサデュスタット

JAN (英名) : Roxadustat



C₁₉H₁₆N₂O₅

N[(4-ヒドロキシ-1-メチル-7-フェノキシイソキノリン-3-イル)カルボニル]グリシン

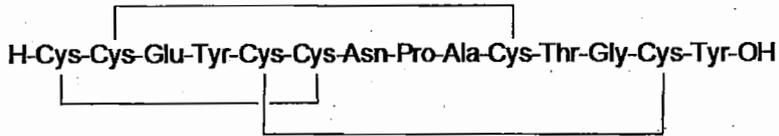
N[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl]glycine

ロキサデュスタット

登録番号 25-1-B26

JAN (日本名) : リナクロチド

JAN (英名) : Linaclotide



C₅₉H₇₉N₁₅O₂₁S₆

リナクロチドは、グアニル酸シクラーゼ C 受容体アゴニストであり、14 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである。化学名は以下のとおりである。

L-システイニル-L-システイニル-L-α-グルタミル-L-チロシル-L-システイニル-L-システイニル-L-アスパラギニル-L-プロリル-L-アラニル-L-システイニル-L-トレオニルグリシル-L-システイニル-L-チロシン 環状 (1→6),(2→10),(5→13)-トリス(ジスルフィド)

Linaclotide is a guanylate cyclase C receptor agonist. Linaclotide is a synthetic peptide consisting of 14 amino acid residues. Chemical name is as follows:

L-Cysteinyl-L-cysteinyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine cyclic (1→6),(2→10),(5→13)-tris(disulfide)

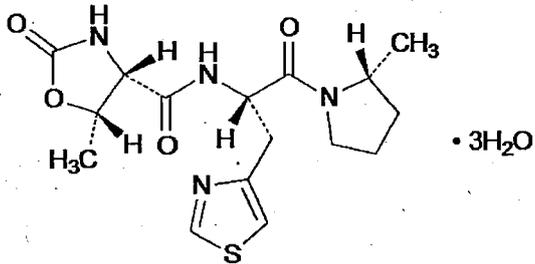
ロキサデスタット

1.9
一般的名称

登録番号 25-1-B28

JAN (日本名) : ロバチレリン水和物

JAN (英名) : Rovatirelin Hydrate



C₁₆H₂₂N₄O₄S · 3H₂O

(4*S*,5*S*)-5-メチル-*N*{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-オキシ-3-(1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル}-2-オキシ-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド 三水和物

(4*S*,5*S*)-5-Methyl-*N*{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-(1,3-thiazol-4-yl)propan-2-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide trihydrate

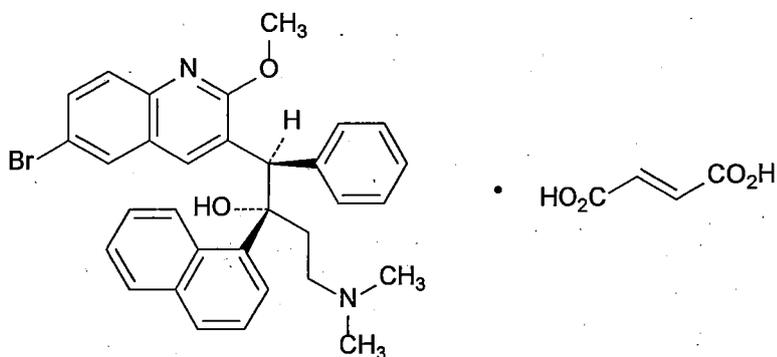
ロキサデュスタット

1.9
一般的名称

登録番号 25-1-B29

JAN (日本名) : ベダキリンフマル酸塩

JAN (英名) : Bedaquiline Fumarate



$\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{BrN}_2\text{O}_2 \cdot \text{C}_4\text{H}_4\text{O}_4$

(1*R*,2*S*)-1-(6-プロモ-2-メトキシキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-フェニルブタン-2-オール 一フマル酸塩

(1*R*,2*S*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol monofumarate

ロキサデユスタット

登録番号 25-1-B31

JAN (日本名) : イキセキズマブ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Ixekizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

```

DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSRSLV HSRGNTYLHW YLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRF IGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHLP
FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

```

H鎖

```

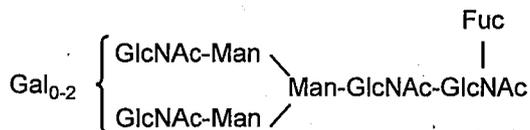
QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYSFT DYHIHWVRQA PGQGLEWMGV
INPMYGTDDY NQRFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARYD
YFTGTGVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSQGVH TFFPAVLQSSG LYSLSVVTV PSSSLGTKTY
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSDQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNGKLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTTPVLDSD
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG

```

H鎖 Q1 : 部分的ピログルタミン酸 ; H鎖 N296 : 糖鎖結合 ; H鎖 G445 : 部分的プロセシング

L鎖 C219-H鎖 C133, H鎖 C225-H鎖 C225, H鎖 C228-H鎖 C228 : ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造

C₆₄₉₂H₁₀₀₁₂N₁₇₂₈O₂₀₂₈S₄₆ (タンパク質部分, 4本鎖)H鎖 C₂₁₈₂H₃₃₄₉N₅₇₃O₆₇₈S₁₇L鎖 C₁₀₆₄H₁₆₆₁N₂₉₁O₃₃₆S₆

イクセキズマブは、遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり、マウス抗ヒトインターロイキン-17抗体の相補鎖決定部、並びにヒトIgG4のフレームワーク部及び定常部からなり、H鎖の227番目のSer残基がProに置換され、C末端のLysは除去されている。イクセキズマブは、チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される。イクセキズマブは、445個のアミノ酸残基からなるH鎖(γ4鎖)2本及び219個のアミノ酸残基からなるL鎖(κ鎖)2本で構成される糖タンパク質(分子量:約149,000)である。

Ixekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-17 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, and Ser residue at position 227 is substituted by Pro residue and C-terminus Lys residue is deleted in the H-chains. Ixekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ixekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号 25-1-B32

JAN (日本名) : アスホターゼ アルファ (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Asfotase Alfa (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

```

LVPEKEKDPK YWRDQAQETL KYALELQKLN TNVAKNVIMF LGDGMGVSTV
TAARILKGQL HHNPGEETRL EMDKFPFVAL SKTYNTNAQV PDSAGTATAY
LCGVKANEGT VGSAATERS RCNNTQGNEV TSILRWAKDA GKSVGIVTTT
RVNHATPSAA YAHSADRDWY SDNEMPPEAL SQGCKDIAYQ LMHNIRDIDV
IMGGGRKMY PKNKTDVEYE SDEKARGTRL DGLDLVDTWK SFKPRYKHS
FIWNRTELLT LDPHNVLYLL GLFEPGDMQY ELNRNNVTDP SLSEMVVVAI
QILRKNPKG FLLVEGGRID HGHHEGKAKQ ALHEAVEMDR AIGQAGSLTS
SEDTLTVVTA DHSHVFTFGG YTPRGNSIFG LAPMLS DTK KPFTAILYGN
GPGYKVVGGE RENVSMVDYA HNNYQAQSAV PLRHETHGGE DVAVFSKGPM
AHLHGVEHQ NYVPHVMAYA ACIGANLGH C APASSLKDKT HTCPCPAPE
LLGGPSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE
VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKALPAPIE
KTISKAKGQP REPQVYTLPP SREEMTKNOV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES
NGQPENNYKT TTPVLDS DGS FFLYSKLTVD KSRWQQGNVF SCSVMHEALH
NHYTQKSLSL SPGKDIDDDD DDDDDD

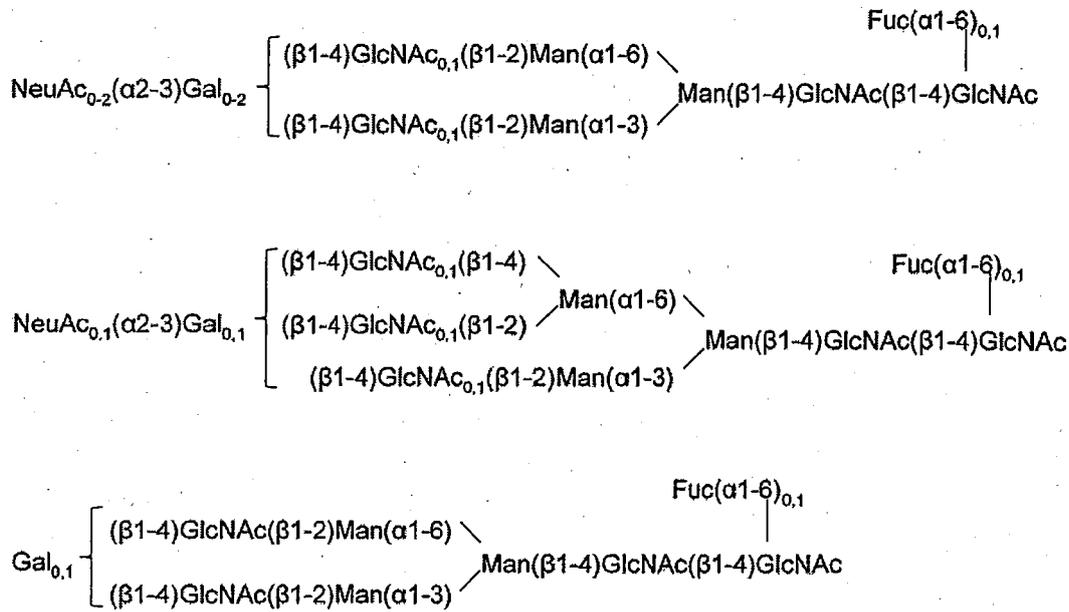
```

2

C493 - C493, C496 - C496 : サブユニット間ジスルフィド結合

N123, N213, N254, N286, N413, N564 : 糖鎖結合

ロキサデュスタット
主な糖鎖の推定構造



C₇₁₀₈H₁₁₀₀₈N₁₉₆₈O₂₂₀₆S₅₆ (タンパク質部分, 2量体)

単量体 C₃₅₅₄H₅₅₀₆N₉₈₄O₁₁₀₃S₂₈

アスホターゼ アルファは、遺伝子組換え融合糖タンパク質であり、1~485番目はヒト組織非特異型アルカリホスファターゼの触媒ドメイン、488~714番目はヒトIgG1のFcドメインに相当し、C末端に10個のアスパラギン酸残基が結合している。アスホターゼ アルファは、チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される。アスホターゼ アルファは、726個のアミノ酸残基からなるサブユニット2個から構成される糖タンパク質(分子量:約180,000)である。

Asfotase alfa is a recombinant fusion glycoprotein corresponding to a catalytic domain of human tissue non-specific alkaline phosphatase at positions 1 - 485, Fc domain of human Ig G1 at positions 488 - 714, and 10 residues of Asp are attached to the C-terminus. Asfotase alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Asfotase alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 180,000) composed of 2 subunits consisting of 726 amino acid residues each.

登録番号 25-2-B2

JAN (日本名) : オクリプラスミン (遺伝子組換え)

JAN (英名) : Ocriplasmin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

A 鎖

APSFDCGKPQ VEPKKCPGR

B 鎖

VVGGCVAHPP	SWPWQVSLRT	REFGMHFCGGT	LISPEWVLTA	AHCLEKSPRP
SSYKVLGAH	QEVNLEPHVQ	EIEVSRLFLE	PTRKDIALLK	LSSPAVITDK
VIPACLPSPN	YVVADRTECF	ITGWGETQGT	FGAGLLKEAQ	LPVIENKVCN
RYEFLNGRVQ	STELCAGHLA	GGTDSCQGDS	GGPLVCGEKD	KYILOGVTSW
GLGCARPKNP	GVYVRVSREFV	TWIEGVMRNN		

A 鎖 C6 - B 鎖 C105, A 鎖 C16 - B 鎖 C5 : ジスルフィド結合

C₁₂₁₄H₁₈₉₀N₃₃₈O₃₄₈S₁₄ (2本鎖)A 鎖 C₈₈H₁₄₂N₂₆O₂₆S₂B 鎖 C₁₁₂₆H₁₇₅₂N₃₁₂O₃₂₂S₁₂

オクリプラスミンは、遺伝子組換えヒトプラスミン類縁体であり、ヒトプラスミンの 543~791 番目のアミノ酸配列に相当する。オクリプラスミンは、19 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 230 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるタンパク質である。

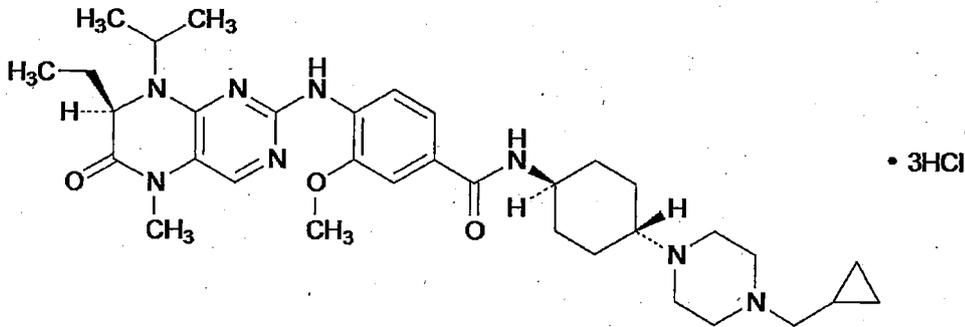
Ocriplasmin is a recombinant human plasmin analog corresponding to amino acid sequence 543 - 791 of human plasmin. Ocriplasmin is a protein composed of an A-chain consisting of 19 amino acid residues and a B-chain consisting of 230 amino acid residues.

ロキサデュスタット

登録番号 25-2-B4

JAN (日本名) : ボラセルチブ塩酸塩

JAN (英名) : Volasertib Hydrochloride



$C_{34}H_{50}N_8O_3 \cdot 3HCl$

N{*trans*-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-[[*(7R)*-7-エチル-5-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イル]アミノ]-3-メトキシベンズアミド 三塩酸塩

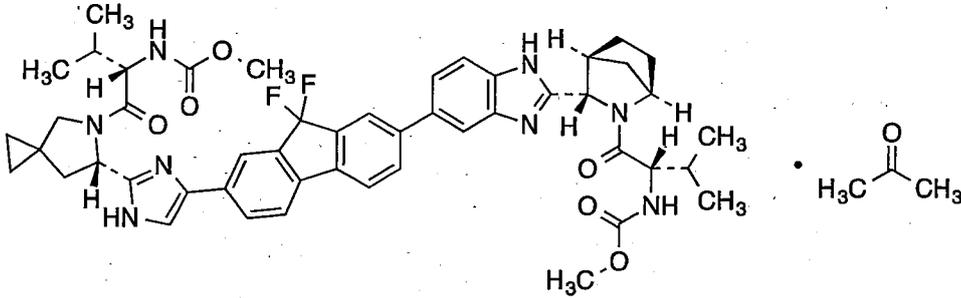
N{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-[[*(7R)*-7-ethyl-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridin-2-yl]amino]-3-methoxybenzamide trihydrochloride

ロキサデスタット

登録番号 26-1-B1

JAN (日本名) : レジパスビル アセトン付加物

JAN (英名) : Ledipasvir Acetate



$C_{49}H_{54}F_2N_8O_6 \cdot C_3H_6O$

{(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-((6*S*)-5-((2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1*H*イミダゾール-4-イル]-9*H*フルオレン-2-イル)-1*H*ベンズイミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチルプロピル}カルバミン酸メチル アセトン付加物

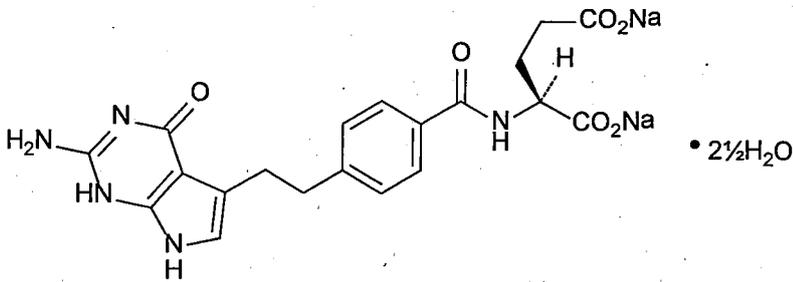
Methyl{[(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-difluoro-7-[2-((6*S*)-5-((2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl)-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*imidazol-4-yl]-9*H*fluoren-2-yl)-1*H*benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate monoacetate

ロキサデュスタット

登録番号 26-1-B7, 26-1-B19

JAN (日本名) : ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物

JAN (英名) : Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate



$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6 \cdot 2\frac{1}{2}H_2O$

N{4-[2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-1*H*ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸二ナトリウム ヘミペンタ水和物

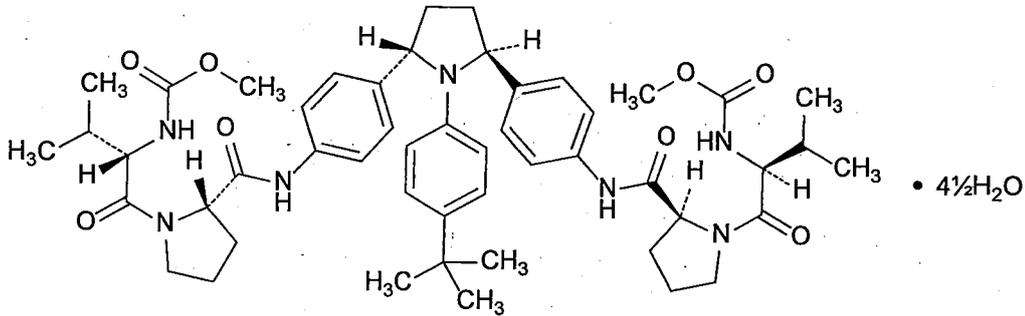
Disodium *N*{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate hemipentahydrate

ロキサデスタット

登録番号 26-1-B16

JAN (日本名) : オムビタスビル水和物

JAN (英名) : Ombitasvir Hydrate



C₅₀H₆₇N₇O₈ • 4½H₂O

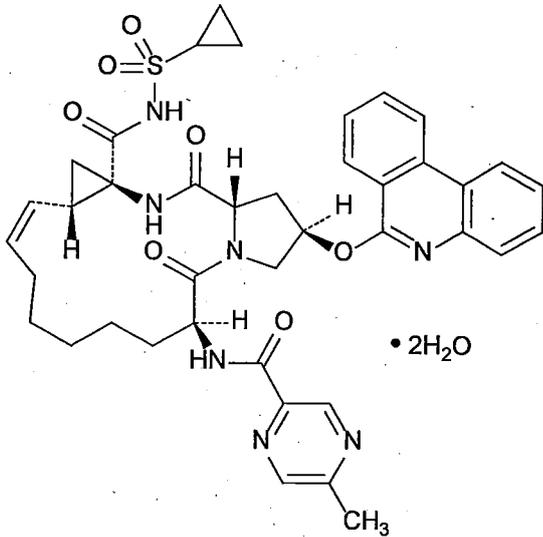
N,N'-(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル}ビス{(4,1-フェニレンアザンジイル)カルボニル}[(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル}[(2*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル}ビスカルバミン酸ジメチル ヘミノナ水和物

Dimethyl *N,N'*-(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{(4,1-phenyleneazanediy)carbonyl}[(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl}[(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl}biscarbamate heminonahydrate

ロキサデュスタット
登録番号 26-1-B20

JAN (日本名) : パリタプレビル水和物

JAN (英名) : Paritaprevir Hydrate



C₄₀H₄₃N₇O₇S • 2H₂O

(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(シクロプロピルスルホニル)-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)-5,16-ジオキソ-2-(フェナントリジン-6-イルオキシ)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-テトラデカヒドロシクロプロパ[e]ピロロ[1,2-*a*][1,4]ジアザシクロペンタデシン-14*a*(5*H*)-カルボキサミド 二水和物

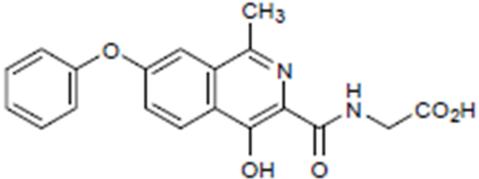
(2*R*,6*S*,12*Z*,13*aS*,14*aR*,16*aS*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13*a*,14,15,16,16*a*-tetradecahydrocyclopropa[e]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14*a*(5*H*)-carboxamide dihydrate

※ JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

ロキサデュスタット

1.9
一般的名称

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	N-[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl]glycine (別名：ロキサデュスタット) 及びその製剤
構造式	
効能・効果	透析施行中の腎性貧血
用法・用量	<p>〈血液透析患者〉</p> <p>腎性貧血の治療がされていない患者に対する初回用量 通常、成人にはロキサデュスタットとして、1回 70 mg を週 3 回経口投与する。</p> <p>他の腎性貧血治療薬（赤血球造血刺激因子製剤）からの切替え初回用量 通常、成人にはロキサデュスタットとして、1回 70 mg 又は 100 mg を週 3 回経口投与する。</p> <p>維持用量 通常、成人にはロキサデュスタットとして、1回 20～150 mg を週 3 回経口投与する。</p> <p>なお、いずれの場合もヘモグロビン濃度等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 300 mg 又は 3.0 mg/kg のいずれか低い方を超えないこととする。</p> <p>〈腹膜透析患者〉</p> <p>腎性貧血の治療がされていない患者に対する初回用量 通常、成人にはロキサデュスタットとして、1回 50 mg を週 3 回経口投与する。</p> <p>他の腎性貧血治療薬（赤血球造血刺激因子製剤）からの切替え初回用量 通常、成人にはロキサデュスタットとして、1回 70 mg 又は 100 mg を週 3 回経口投与する。</p> <p>維持用量 通常、成人にはロキサデュスタットとして、1回 20～150 mg を週 3 回経口</p>

	<p>投与する。</p> <p>なお、いずれの場合もヘモグロビン濃度等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 300 mg 又は 3.0 mg/kg のいずれか低い方を超えないこととする。</p>																											
劇薬等の指定																												
市販名及び有効成分・分量	<p>原体：ロキサデュスタット</p> <p>製剤：エベレンゾ錠 20 mg (1錠中ロキサデュスタットとして 20 mg 含有)</p> <p> エベレンゾ錠 50 mg (1錠中ロキサデュスタットとして 50 mg 含有)</p> <p> エベレンゾ錠 100 mg (1錠中ロキサデュスタットとして 100 mg 含有)</p>																											
毒性	<p>単回</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路, 期間</th> <th>性</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>概略の致死量(mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ラット</td> <td>経口, 単回</td> <td>♂, ♀</td> <td>30, 100, 200, 300</td> <td>♂300, ♀200</td> </tr> <tr> <td>カニクイザル</td> <td>経口/静脈内, 単回</td> <td>♂, ♀</td> <td>経口：3, 30, 60, 100 静脈内：3</td> <td>経口：>100 静脈内：>3</td> </tr> </tbody> </table>					動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)	ラット	経口, 単回	♂, ♀	30, 100, 200, 300	♂300, ♀200	カニクイザル	経口/静脈内, 単回	♂, ♀	経口：3, 30, 60, 100 静脈内：3	経口：>100 静脈内：>3								
	動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)																							
	ラット	経口, 単回	♂, ♀	30, 100, 200, 300	♂300, ♀200																							
	カニクイザル	経口/静脈内, 単回	♂, ♀	経口：3, 30, 60, 100 静脈内：3	経口：>100 静脈内：>3																							
	<p>反復</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与経路, 期間</th> <th>性</th> <th>投与量 (mg/kg)</th> <th>無毒性量 (mg/kg)</th> <th>主たる試験成績 (mg/kg)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>経口^b 13週</td> <td>♂, ♀</td> <td>10, 30, 45, 60, 100, 150</td> <td>60</td> <td> ≥60：赤血球系パラメータ上昇, 脾臓の髓外造血 ≥100：一般状態の変化(変色), 副腎のうっ血, 骨髄のうっ血 150：致死量, 全身臓器のうっ血, 骨髄の過形成 </td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ラット</td> <td>経口 4週 (SD)^a</td> <td>♂, ♀</td> <td>2, 20, 60</td> <td>2</td> <td> ≥20：赤血球系パラメータ上昇, 体重減少, 肝酵素上昇, 骨髄の過形成, 脾臓の髓外造血, 心臓の炎症, 腎臓の慢性腎症, 消化管の潰瘍, 肺の炎症 60：致死量, 骨髄(過骨症, 血栓症), 肝臓(肝細胞肥大), 腎臓の尿細管色素沈着, リンパ節の出血, 胸腺の皮質萎縮, 精巣の精上皮萎縮, 副腎の皮質壊死 </td> </tr> <tr> <td>経口 26週 (SD)^b</td> <td>♂, ♀</td> <td>5, 15, 30, 40</td> <td>♂<5 ♀5</td> <td> ≥15：赤血球系パラメータ上昇, 骨髄の細胞数増加, 脾臓の髓外造血 ≥30：致死量, 肝酵素の上昇, 心臓の弁膜症, 腎臓の尿細管上皮のヘモジデリン沈着, 梗塞, 消化管の炎症, 壊死, 脳の海馬の神経細胞消失 40：腎臓の腎尿細管, 尿細管上皮のヘモグロビン色素 </td> </tr> </tbody> </table>					動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績 (mg/kg)	マウス	経口 ^b 13週	♂, ♀	10, 30, 45, 60, 100, 150	60	≥60：赤血球系パラメータ上昇, 脾臓の髓外造血 ≥100：一般状態の変化(変色), 副腎のうっ血, 骨髄のうっ血 150：致死量, 全身臓器のうっ血, 骨髄の過形成	ラット	経口 4週 (SD) ^a	♂, ♀	2, 20, 60	2	≥20：赤血球系パラメータ上昇, 体重減少, 肝酵素上昇, 骨髄の過形成, 脾臓の髓外造血, 心臓の炎症, 腎臓の慢性腎症, 消化管の潰瘍, 肺の炎症 60：致死量, 骨髄(過骨症, 血栓症), 肝臓(肝細胞肥大), 腎臓の尿細管色素沈着, リンパ節の出血, 胸腺の皮質萎縮, 精巣の精上皮萎縮, 副腎の皮質壊死	経口 26週 (SD) ^b	♂, ♀	5, 15, 30, 40	♂<5 ♀5	≥15：赤血球系パラメータ上昇, 骨髄の細胞数増加, 脾臓の髓外造血 ≥30：致死量, 肝酵素の上昇, 心臓の弁膜症, 腎臓の尿細管上皮のヘモジデリン沈着, 梗塞, 消化管の炎症, 壊死, 脳の海馬の神経細胞消失 40：腎臓の腎尿細管, 尿細管上皮のヘモグロビン色素
	動物種	投与経路, 期間	性	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績 (mg/kg)																						
	マウス	経口 ^b 13週	♂, ♀	10, 30, 45, 60, 100, 150	60	≥60：赤血球系パラメータ上昇, 脾臓の髓外造血 ≥100：一般状態の変化(変色), 副腎のうっ血, 骨髄のうっ血 150：致死量, 全身臓器のうっ血, 骨髄の過形成																						
ラット	経口 4週 (SD) ^a	♂, ♀	2, 20, 60	2	≥20：赤血球系パラメータ上昇, 体重減少, 肝酵素上昇, 骨髄の過形成, 脾臓の髓外造血, 心臓の炎症, 腎臓の慢性腎症, 消化管の潰瘍, 肺の炎症 60：致死量, 骨髄(過骨症, 血栓症), 肝臓(肝細胞肥大), 腎臓の尿細管色素沈着, リンパ節の出血, 胸腺の皮質萎縮, 精巣の精上皮萎縮, 副腎の皮質壊死																							
	経口 26週 (SD) ^b	♂, ♀	5, 15, 30, 40	♂<5 ♀5	≥15：赤血球系パラメータ上昇, 骨髄の細胞数増加, 脾臓の髓外造血 ≥30：致死量, 肝酵素の上昇, 心臓の弁膜症, 腎臓の尿細管上皮のヘモジデリン沈着, 梗塞, 消化管の炎症, 壊死, 脳の海馬の神経細胞消失 40：腎臓の腎尿細管, 尿細管上皮のヘモグロビン色素																							

		経口 26週 ^b (F344)	♂, ♀	5, 15, 30, 40	15	≥5: 骨髄 (過形成) ≥15: 赤血球系パラメータ上昇, 肝酵素上昇 ≥30: 致死量, 脾臓の髓外造血, 心臓の弁膜症, 腎臓の尿細管壊 死, 消化管の壊死, 精巣の萎縮/ 変性, 梗塞, 脳の海馬の壊死 40: 腎臓の慢性腎症														
		経口 4週 ^a	♂, ♀	1, 10, 30	30	≥10: 赤血球系パラメータ上昇														
	カニ クイ ザル	経口 22週 ^b	♂, ♀	1, 10, 30, 40	♂30 ♀40	≥1: 骨髄の過形成 ≥30: 赤血球系パラメータ上昇 40: 致死量, 肝酵素上昇, 肺の血 栓														
		経口 52週 ^b	♂, ♀	3, 10, 20, 30	30	≥20: 赤血球系パラメータ上昇														
	a: 1日1回投与 b: 週3回投与																			
副作用	副作用 (臨床検査異常も含む) 発現率 115例/444例 (25.9%) <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">副作用の種類</th> <th style="text-align: right;">例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>嘔吐</td> <td style="text-align: right;">9</td> </tr> <tr> <td>下痢</td> <td style="text-align: right;">8</td> </tr> <tr> <td>高血圧</td> <td style="text-align: right;">8</td> </tr> <tr> <td>便秘</td> <td style="text-align: right;">7</td> </tr> <tr> <td>シャント閉塞</td> <td style="text-align: right;">7</td> </tr> <tr> <td>悪心</td> <td style="text-align: right;">6 等</td> </tr> </tbody> </table>						副作用の種類	例数	嘔吐	9	下痢	8	高血圧	8	便秘	7	シャント閉塞	7	悪心	6 等
副作用の種類	例数																			
嘔吐	9																			
下痢	8																			
高血圧	8																			
便秘	7																			
シャント閉塞	7																			
悪心	6 等																			
会社	アステラス製薬株式会社 製剤: 製造販売																			

ロキサデュスタット
添付資料一覧

アステラス製薬株式会社

第3部 品質に関する文書

3.2 データ又は報告書

3.2.S 原薬

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.2.S.1.1	—	ロキサデュスタット原薬 一般情報 名称	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.1.2	—	ロキサデュスタット原薬 一般情報 構造	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.1.3	—	ロキサデュスタット原薬 一般情報 一般特性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.2.1	—	ロキサデュスタット原薬 製造 製造業者	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研 究所 ■■■■■ 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.2.2	—	ロキサデュスタット原薬 製造 製造方法及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研 究所 ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.2.3	—	ロキサデュスタット原薬 製造 原材料の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研 究所 ■■■■■ 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.2.4	—	ロキサデュスタット原薬 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研 究所 ■■■■■ 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料

3.2.S.2.5	—	ロキサデュスタット原薬 製造 プロセス・バリデーション／プロセス評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研 究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.2.6	—	ロキサデュスタット原薬 製造 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研 究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.3.1	—	ロキサデュスタット原薬 特性 構造その他の特性の解明	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.3.2	—	ロキサデュスタット原薬 特性 不純物	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.4.1	—	ロキサデュスタット原薬 原薬の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.4.2	—	ロキサデュスタット原薬 原薬の管理 試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.4.3	—	ロキサデュスタット原薬 原薬の管理 試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.4.4	—	ロキサデュスタット原薬 原薬の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.4.5	—	ロキサデュスタット原薬 原薬の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.5	—	ロキサデュスタット原薬 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料

3.2.S.6	—	ロキサデュスタット原薬 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 合成技術研 究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.7.1	—	ロキサデュスタット原薬 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.7.2	—	ロキサデュスタット原薬 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-1	—	ロキサデュスタット原薬 安定性 安定性データ (苛酷試験)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-2	—	ロキサデュスタット原薬 安定性 安定性データ (長期保存試験及び加速試験 Lot No. PT- C110209215-D(API)14005)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-3	—	ロキサデュスタット原薬 安定性 安定性データ (長期保存試験及び加速試験 Lot No. PT- C110209215-D(API)14006)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.S.7.3-4	—	ロキサデュスタット原薬 安定性 安定性データ (長期保存試験及び加速試験 Lot No. PT- C110209215-D(API)14007)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料

3.2.P 製剤

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資 料の別
3.2.P.1	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤及び処方	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.1	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤開発の経緯 製剤成分	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■	■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料

3.2.P.2.2	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤開発の経緯 製剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.P.2.3	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤開発の経緯 製造工程の開発の経緯	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 FibroGen, Inc.	国内, 海外	—	評価資料
3.2.P.2.4	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤開発の経緯 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.5	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤開発の経緯 微生物学的観点からみた特徴	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.2.6	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤開発の経緯 溶解液や使用時の容器/用具との適合性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.1	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製造 製造者	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.2	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製造 製造処方	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.3	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製造 製造工程及びプロセス・コントロール	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.3.4	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製造 重要工程及び重要中間体の管理	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.3.5	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製造 プロセス・バリデーション/プロセス評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.1	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.2	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 添加剤の管理 試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.3	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 添加剤の管理 試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.4	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 添加剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.5	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 添加剤の管理 ヒト又は動物起源の添加剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.4.6	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 添加剤の管理 新規添加剤	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.5.1	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤の管理 規格及び試験方法	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.2	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤の管理 試験方法 (分析方法)	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.3	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤の管理 試験方法 (分析方法) のバリデーション	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス ファーマ テック株式会 社 ■■■■■	国内	—	評価資料
3.2.P.5.4	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤の管理 ロット分析	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス ファーマ テック株式会 社 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	国内, 海外	—	評価資料
3.2.P.5.5	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤の管理 不純物の特性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.5.6	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 製剤の管理 規格及び試験方法の妥当性	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.6	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 標準品又は標準物質	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.7	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 容器及び施栓系	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所 ■■■■■ ■■■■■ ■■■■■	■■■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

3.2.P.8.1	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 安定性 安定性のまとめ及び結論	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [Redacted]	■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.2	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 安定性 承認後の安定性試験計画の作成及び実施	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [Redacted]	■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-1	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 安定性 安定性データ	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [Redacted]	■年■月	アステラス製薬株式会社 アステラス ファーマ テック株式会 社 [Redacted]	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-2	—	中間報告書 ASP1517錠20mg, 50mg及び100mgの申請用安定性試験 (長期保存試験)	[Redacted]	■年■月～ ■年■月	[Redacted]	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-3	—	最終報告書 (第2版) ASP1517錠20mg, 50mg及び100mgの申請用安定性試験 (加速試験)	[Redacted]	■年■月～ ■年■月	[Redacted]	国内	—	評価資料
3.2.P.8.3-4	—	最終報告書 ASP1517錠20mg, 50mg及び100mgの申請用安定性試験 (苛酷試験)	[Redacted]	■年■月～ ■年■月	[Redacted]	国内	—	評価資料

3.2.A その他

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資 料の別
3.2.A.2	—	ロキサデュスタット錠 20 mg ロキサデュスタット錠 50 mg ロキサデュスタット錠 100 mg 外来性感染性物質の安全性評価	アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 物性研究所 [Redacted]	■年■月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料

第4部 非臨床試験報告書

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.1-1	301_05_3010_056AMND II	In Vitro Inhibition of HIF Prolyl Hydroxylases and Related Enzymes by FG-4592 - Amendment II	FibroGen, Inc.	■年■月～ ■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-2	301_05_3040_057	FG-4592 Dependent HIF Stabilization and Activation Induces EPO Production In Vitro in the Absence and Presence of Proinflammatory Cytokines	FibroGen, Inc.	■年■月～ ■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-3	301_05_3510_048	Effect of FG-4592 on Erythropoietin Levels Following a Single Oral Dose in Mice (Dose Response)	FibroGen, Inc.	■年■月～■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-4	301_05_3510_049	Effect of FG-4592 on Hematopoiesis following Intermittent Dosing in Mice (8 day dose response study)	FibroGen, Inc.	■年■月～■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-5	301_05_3510_037	HIF123: Evaluation of Schedule- and Dose-related Effects of FG-4592 on Red Blood Cell Production in Normal Rats	FibroGen, Inc.	■年■月～ ■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-6	301_07_3510_121_A01	Effect of FG-4592 in a Rat Model of Anemia of Chronic Disease: Two Week Model (ACD4)	FibroGen, Inc.	■年■月～ ■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-7	301_05_3510_047_A01	Effect of FG-4592 in a Rat Model of Anemia of Chronic Disease	FibroGen, Inc.	■年■月～■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.1-8	301_06_3510_071_A01	HIF169: Effects of FG-4592 on Anemia Associated with Chronic Renal Failure Induced by Subtotal Nephrectomy in Rats	FibroGen, Inc.	■年■月～ ■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.2-1	301_13_3010_009A2	In Vitro Pharmacology: Diversity Profile-Study of FG-4592	■	■年■月～■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.1.2-2	301_04_3010_010	In Vitro Pharmacology-Study of FG-4592	■	■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.1.2-3	301_16_3040_187	Effect of FG-4592 in a Thyroid Hormone Receptor Radioligand Binding Assay	FibroGen, Inc.	■年■月～■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.1.2-4	301_16_3040_185	Effect of FG-4592 in Thyroid Hormone Receptor Reporter Assays from Indigo Biosciences	FibroGen, Inc.	■年■月～■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.1.2-5	301_16_3040_186	Effect of FG-4592 in Thyroid Hormone Receptor Reporter Assays from Thermo Fisher Scientific	FibroGen, Inc.	■年■月～■年■月	■	海外	—	評価資料
4.2.1.2-6	3510-10-047	Effect of FG-4592 Administration on a Glucose Tolerance Test in Sprague Dawley Rats	FibroGen, Inc.	■年■月～ ■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.2-7	3510-12-005	Serum Cholesterol and Triglyceride Levels after Administration of FG-4592 in Sprague Dawley Rats	FibroGen, Inc.	■年■月～ ■年■月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料

4.2.1.2-8	301_16_3040_184	FG-4592 Does Not Inhibit the Enzymatic Activity of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase (HMGCR), the Rate Limiting Enzyme in Cholesterol Production	FibroGen, Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
4.2.1.2-9	350_15_3040_001	Effect of FG-4592 on 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A Reductase (HMGCR) in Human Hep3B Hepatoma Cells	FibroGen, Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.1.3-1	301_05_3510_038	Effects of FG-4592 on Cloned hERG Channels Expressed in Mammalian Cells	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-2	301_05_3510_025	FG-4592: Cardiovascular (Hemodynamic) Evaluation in Conscious Telemetered Cynomolgus Monkeys	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-3	3510-09-090	Effect of Two Intravenous Doses of FG-4592 on Blood Pressure and Heart Rate in Conscious Rats	FibroGen, Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.1.3-4	3510-10-014	Effect of Orally Dosed FG-4592 on Blood Pressure and Heart Rate in Conscious Rats	FibroGen, Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.1.3-5	3510-10-063	Effect of Adrenergic Blockade with Metoprolol on the Heart Rate and Blood Pressure Responses to an Oral Dose of FG-4592 in Conscious Rats	FibroGen, Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.1.3-6	3510-15-009	Effect of FG-4592 on Cardiac Function in Male Sprague Dawley Rats	FibroGen, Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.1.3-7	3510-15-064	Effects of FG-4592 on Heart Rate in the Langendorff Isolated Rat Heart Preparation	FibroGen, Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.1.3-8	BE001764-07	Cardiovascular Effects and Regional Haemodynamics in Conscious Rats Following FG-4592 Administration	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	参考資料
4.2.1.3-9	352016002	A One-Month Repeat Dose Cardiovascular Study of FG-4592 in Sprague Dawley Rats	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-10	301_05_3510_022	FG-4592: Neuropharmacological Profile (NPP) Assessment Following a Single Oral Dose in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-11	301_05_3510_023	FG-4592: A Pulmonary Assessment Following a Single Intravenous Dose in Anesthetized Rats	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.1.3-12	301_05_3510_024	FG-4592: Determination of Electrolyte Concentrations and Volume Diuresis Following a Single Oral Dose in Rats	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.1-1	301_06_3010_096	Method Validation Report for the Determination of FG-4592 in Mouse Plasma (Lithium Heparin) Using LC-API/MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
4.2.2.1-2	301_06_3010_101	Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in Mouse Plasma by HPLC with MS/MS Detection	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～ [REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

4.2.2.1-3	352011024	Partial Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in Mouse Plasma (Sodium Heparin) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-4	301_10_3010_055	Method Validation Report for the Determination of FG-4592 in Rat Plasma (Lithium Heparin) Using LC-API/MS/MS		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-5	301_09_3520_135	Validation of a Method for the Determination of FG-4592 and FG-6595 in F344/DuCrI and Sprague-Dawley (SD) Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-6	301_08_3520_127	Partial Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in F344/DuCrI Rat Plasma by HPLC with MS/MS Detection		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-7	352014012	Partial Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in Rat Fetal Plasma (Sodium Heparin) and Rat Pup Plasma (Sodium Heparin) by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-8	352010009	Partial Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in Rat Plasma (Sodium Heparin) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-9	352014011	Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in Rat Milk by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-10	352010021	Validation of a Method for the Analysis of FG-4592 in Rabbit Plasma (Sodium Heparin) by LC/MS/MS		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-11	352010010	Partial Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in Rabbit Plasma (Sodium Heparin) by Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-12	301_05_3010_051	Method Validation Report for the Determination of FG-4592 in Monkey Plasma (Sodium Heparin) Using LC-API/MS/MS		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-13	326574	FG-4592: Validation of a Micro-sampling Analytical Method for the Determination of FG-4592 in Rat Plasma Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.1-14	327028	FG-4592: Partial Validation of an Analytical Method for the Determination of FG-4592 in Rat Milk Using Protein Precipitation Followed by LC-MS/MS Including Additional Stability Work		年 月～年 月		海外	—	評価資料

4.2.2.2 吸収

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.2-1	301_06_3510_093	Absorption, Distribution, Metabolism, and Excretion of ¹⁴ C-FG-4592 Following a Single Oral Administration to Rats		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-2	1517-ME-0027	Blood and Plasma Concentrations and Excretion of Radioactivity after a Single Oral Administration of [¹⁴ C]ASP1517 to Monkeys		年 月～年 月		国内	—	評価資料

4.2.2.2-3	1517-ME-0030	Pharmacokinetics of ASP1517 after Single Intravenous and Oral Administration of ASP1517 to Rats		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
4.2.2.2-4	301_06_3510_077	Determination of the Pharmacokinetics of FG-4592 Following Single Oral and Intravenous Doses to Monkeys		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.2.2-5	301_07_3510_111	Pharmacokinetics and Bioavailability of FG-4592 Following Single Intravenous Administration of 30 mg/kg or Oral Administrations of 5 to 200 mg/kg in Rabbits (06-101-P4H-PKPD9)	FibroGen, Inc.	年 月～年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料

4.2.2.4 代謝

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.2.4-1	1517-ME-0028	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine, and Bile after a Single Oral Administration of [¹⁴ C]ASP1517 to Monkeys		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.1-1	301_05_3510_018	FG-4592: A Single-Dose Oral Gavage Toxicity Study in Rats		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.1-2	301_05_3510_020	FG-4592: A Single Dose/Bioavailability Study and a 7 -Day Nasogastric Repeat Dose Range-Finding Study in Cynomolgus Monkeys		年 月～年 月		海外	—	参考資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.2-1	301_06_3510_078	FG-4592: A 13-Week Oral Toxicity Study in Mice		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-2	301_06_3510_083	FG-4592: A 13-Week Oral Toxicity Study in Mice (06-22-P4H-TOX34)	FibroGen, Inc.	年 月～年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.2-3	301_05_3510_019	FG-4592: A Four-Week Oral Toxicity Study with Four-Week Recovery in Rats		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-4	301_06_3510_088	FG-4592: A 180-Day Oral Toxicity Study in Sprague-Dawley Rats with a 30-Day Recovery		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-5	352007004	FG-4592: 26-Week Three Times Weekly Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with FG-4592 in Fischer Rats with a 6-Week Recovery		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-6	301_05_3510_020	FG-4592: A Single Dose/Bioavailability Study and a 7 -Day Nasogastric Repeat Dose Range-Finding Study in Cynomolgus Monkeys		年 月～年 月		海外	—	参考資料

4.2.3.2-7	301_05_3510_021	FG-4592: A 4-Week Oral Gavage Toxicity Study with a 4-Week Recovery in Cynomolgus Monkeys		■年■月～■年■月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-8	301_06_3510_082	FG-4592: A 22-Week Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study Followed by a 6-Week Recovery Phase in Cynomolgus Monkeys		■年■月～■年■月		海外	—	評価資料
4.2.3.2-9	301_06_3520_092	FG-4592: A 52-Week Nasogastric Intubation Toxicity and Toxicokinetic Study in Cynomolgus Monkeys with an 8-Week Recovery Period		■年■月～■年■月		海外	—	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.1-1	301_05_3510_026	Salmonella Typhimurium-Escherichia Coli/Mammalian-Microsome Reverse Mutation Assay with a Confirmatory Assay with FG-4592		■年■月～■年■月		海外	—	評価資料
4.2.3.3.1-2	301_05_3510_027	Chromosomal Aberrations in Cultured Human Peripheral Blood Lymphocytes		■年■月～■年■月		海外	—	評価資料

4.2.3.3.2 In Vivo試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.3.2-1	301_05_3510_028	In vivo Mouse Micronucleus Assay		■年■月～■年■月		海外	—	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.4.1-1	352010016	A 2-Year Carcinogenicity Study of FG-4592 by Oral Gavage Administration in CD-1 Mice		■年■月～■年■月		海外	Int J Toxicol	評価資料
4.2.3.4.1-2	352010015	A 2-Year Carcinogenicity Study of FG-4592 by Oral Gavage Administration in Sprague Dawley Rats		■年■月～■年■月		海外	Int J Toxicol	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.1-1	352012001	Oral (Gavage) Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of FG-4592 in Sprague-Dawley Rats		■年■月～■年■月		海外	—	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.2-1	352009023	Effects of Orally Administered FG-4592 on Embryo and Fetal Development in Sprague Dawley Rats		年 月～年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-2	352010001	Oral (Gavage) Developmental Toxicity Study of FG-4592 in Rats, Including a Satellite Toxicokinetic Evaluation		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.5.2-3	352009028	Oral (Stomach Tube) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of FG-4592 in Rabbits, Including a Satellite Toxicokinetic Evaluation		年 月～年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.5.2-4	352010002	Oral (Stomach Tube) Developmental Toxicity Study of FG-4592 in Rabbits, Including a Satellite Toxicokinetic Evaluation		年 月～年 月		海外	—	評価資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.3-1	352013012	Oral (Gavage) Developmental and Prenatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of FG-4592 in Sprague-Dawley Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation		年 月～年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.5.3-2	4150WR	FG-4592: An Investigational Cross Fostering Study in Rats		年 月～年 月		海外	—	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.5.4-1	1517-TX-0026	An Exposure and Oral Tolerability Study of ASP1517 (FG4592) by Single Oral (Gavage) Administration in Juvenile Rats		年 月～年 月		海外	Int J Toxicol	参考資料
4.2.3.5.4-2	1517-TX-0027	A Dose Range Finding Study of ASP1517 (FG-4592) by Oral Gavage in Juvenile Rats		年 月～年 月		海外	—	参考資料

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.7 その他の試験

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.2.3.7.7-1	301_07_3520_108	FG-4592: Neutral Red Uptake Phototoxicity Assay in Balb/c 3T3 Mouse Fibroblasts		年 月～年 月		海外	—	評価資料

4.2.3.7.7-2	352010018	Bacterial Reverse Mutation Assay		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
4.2.3.7.7-3	301_05_3030_040	Effect of FG-4592 Treatment in the A549 Xenograft Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-4	301_05_3030_042	Effect of FG-4592 Treatment in the Lewis Lung Carcinoma Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-5	301_06_3030_073	Effect of FG-4592 Treatment in the Lewis Lung Carcinoma Model (Supplemental Data)	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-6	301_06_3030_084	Evaluation of FG-4592 For Effects on the Growth of OVCAR-3 Ovarian Xenografts	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-7	301_07_3030_118	Evaluation of FG-4592 for Effects on the Growth of OVCAR-3 Ovarian Xenografts (Supplemental Data)	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-8	301_06_3030_099	Effect of FG-4592 Treatment in the 786-O Renal Xenograft Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-9	301_07_3030_119	Effect of FG-4592 Treatment in the 786-O Renal Xenograft Model (Supplemental Data)	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-10	301_06_3030_100	Effect of FG-4592 Treatment in the K562 Lymphoma Xenograft Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-11	301_07_3030_120	Effect of FG-4592 Treatment in the K562 Leukemia Xenograft Model (Supplemental Data)	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-12	301_10_3030_142	Effect of FG-4592 Treatment in the Bx-PC3 Xenograft Tumor Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-13	301_05_3030_041	Effect of FG-4592 Treatment in the Orthotopic H460-GFP Xenograft Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-14	301_06_3030_072	Effect of FG-4592 Treatment in the Orthotopic H460-GFP Xenograft Model (Supplemental Data)	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-15	301_06_3030_074	Effect of FG-4592 Treatment in the Orthotopic HCT116-GFP Xenograft Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-16	301_06_3030_075	Effect of FG-4592 Treatment in the Orthotopic MDA-MB-435 Breast Xenograft Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月		海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-17	301_07_3030_117	Effect of FG-4592 Treatment in the Orthotopic MDA-MB-435 Breast Xenograft Model (Supplemental Data)	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-18	301-10-3030-140	Effect of FG-4592 Treatment in the B16-F10 Melanoma Metastasis Model	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料
4.2.3.7.7-19	ON 2009 21 1	Effect of FG-4592 on tumor incidence and progression in MMTV-Neu ^{tdl} -YD transgenic mice	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月		海外	Hypoxia	参考資料

4.3 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁
Adamson JW. Hyporesponsiveness to Erythropoiesis Stimulating Agents in Chronic Kidney Disease: The Many Faces of Inflammation. <i>Adv Chronic Kidney Dis.</i> 2009;16(2):76-82.
Anderson ER, Xue X, Shah YM. Intestinal Hypoxia-inducible Factor-2 α (HIF-2 α) Is Critical for Efficient Erythropoiesis. <i>J Biol Chem.</i> 2011;286(22):19533-19540.
Andrews DA, Boren BM, Turk JR, Boyce RW, He YD, Hamadeh HK, et al. Dose-related differences in the pharmacodynamic and toxicologic response to a novel hyperglycosylated analog of recombinant human erythropoietin in Sprague-Dawley rats with similarly high hematocrit. <i>Toxicol Pathol.</i> 2014a;42(3):524-539.
Andrews DA, Pyrah ITG, Boren BM, Tannehill-Gregg SH, Lightfoot-Dunn RM. High hematocrit resulting from administration of erythropoiesis-stimulating agents is not fully predictive of mortality or toxicities in preclinical species. <i>Toxicol Pathol.</i> 2014b;42:510-523.
Barrett TD, Palomino HL, Brondstetter TI, Kanelakis KC, Wu X, Haug PV, et al. Pharmacological Characterization of 1-(5-Chloro-6-(trifluoromethoxy)-1H-benzimidazol-2-yl)-1H-pyrazole-4-carboxylic Acid (JNJ-42041935), a Potent and Selective Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor. <i>Mol Pharmacol.</i> 2011;79(6):910-920.

Barrett TD, Palomino HL, Brondstetter TI, Kanelakis KC, Wu X, Yan W, et al. Prolyl hydroxylase inhibition corrects functional iron deficiency and inflammation-induced anaemia in rats. <i>Br J Pharmacol</i> . 2015;172(16):4078-4088.
Bartels A, O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. <i>Obstet Med</i> . 2011;4(4):147-151.
Bellizzi V, Sabbatini M, Fuiano G, Sansone G, Magri P, Uccello F, et al. The impact of early normalization of haematocrit by erythropoietin on renal damage in the remnant kidney model. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 1998;13(9):2210-2215.
Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2016;27(4):1225-1233.
Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2015;30(10):1665-1673.
Bunn HF. Erythropoietin. <i>Cold Spring Harb Perspect Med</i> . 2013;3(3):a011619.
Catov JM, Bodnar LM, Kip KE, Hubel C, Ness RB, Harger G, et al. Early pregnancy lipid concentrations and spontaneous preterm birth. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2007;197(6):610.e1-e7.
Cheng K, Ho K, Stokes R, Scott C, Lau SM, Hawthorne WJ, et al. Hypoxia-inducible factor-1 α regulates β cell function in mouse and human islets. <i>J Clin Invest</i> . 2010;120(6):2171-2183.
Chiang AN, Yang ML, Hung JH, Chou P, Shyn SK, Ng HT. Alterations of serum lipid levels and their biological relevances during and after pregnancy. <i>Life Sci</i> . 1995;56(26):2367-2375.
Coccia MA, Cooke K, Stoney G, Pistillo J, Castillo JD, Duryea D, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein (darbepoetin alfa) alleviates anemia associated with chronic inflammatory disease in a rodent model. <i>Exp Hematol</i> . 2001;29(10):1201-1209.
Davies B, Morris T. Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. <i>Pharm Res</i> . 1993;10(7):1093-5.
Deicher R, Hörl WH. Heparin: a molecular link between inflammation and anaemia. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 2004;19(3):521-524.
de Mik SM, Hoogduijn MJ, de Bruin RW, Dor FJ. Pathophysiology and treatment of focal segmental glomerulosclerosis: the role of animal models. <i>BMC Nephrol</i> . 2013;14:74.
Derelanko MJ. Determination of Erythrocyte Life Span in F-344, Wistar, and Sprague-Dawley Rats Using a Modification of the [³ H]Diisopropylfluorophosphate ([³ H]DFP) Method. <i>Fundam Appl Toxicol</i> . 1987;9(2):271-6.
Droogmans S, Roosens B, Cosyns B, Hermet S, Weytjens C, Degallier C, et al. Echocardiographic and histological assessment of age-related valvular changes in normal rats. <i>Ultrasound Med Biol</i> . 2009;35(4):558-565.
Edison RJ, Berg K, Remaley A, Kelley R, Rotimi C, Stevenson RE, et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. <i>Pediatrics</i> . 2007;120(4):723-733.
Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of Inflammatory Cytokines on Hypoxia-Induced Erythropoietin Production. <i>Blood</i> . 1992;79(8):1987-1994.
Flamme I, Oehme F, Ellinghaus P, Jeske M, Keldenich J, Thuss U. Mimicking Hypoxia to Treat Anemia: HIF-Stabilizer BAY 85-3934 (Molidustat) Stimulates Erythropoietin Production without Hypertensive Effects. <i>PLoS ONE</i> . 2014;9(11):e111838.
Fong GH, Takeda K. Role and regulation of prolyl hydroxylase domain proteins. <i>Cell Death Differ</i> . 2008;15(4):635-641.
Fretwell LV, Woolard J. Cardiovascular responses to retigabine in conscious rats - under normotensive and hypertensive conditions. <i>Br J Pharmacol</i> . 2013;169(6):1279-1289.
Garrido P, Ribeiro S, Fernandes J, Vala H, Bronze-da-Rocha E, Rocha-Pereira P, et al. Iron-Hepcidin Dysmetabolism, Anemia and Renal Hypoxia, Inflammation and Fibrosis in the Remnant Kidney Rat Model. <i>PLoS ONE</i> . 2015;10(4):e0124048.
Garrido P, Ribeiro S, Fernandes J, Vala H, Rocha-Pereira P, Bronze-da-Rocha E, et al. Resistance to Recombinant Human Erythropoietin Therapy in a Rat Model of Chronic Kidney Disease Associated Anemia. <i>Int J Mol Sci</i> . 2016;17(1):28.
Guillemin K, Krasnow MA. The Hypoxic Response: Huffing and HIFing. <i>Cell</i> . 1997;89(1):9-12.
Haase VH. HIF-prolyl hydroxylases as therapeutic targets in erythropoiesis and iron metabolism. <i>Hemodial Int</i> . 2017;21(Suppl 1):S110-S124.
Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. <i>Am J Physiol Renal Physiol</i> . 2010;299(1):F1-F13.
Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. <i>Blood Rev</i> . 2013;27(1):41-53.
Harville EW, Viikari JS.A, Raitakari OT. Preconception cardiovascular risk factors and pregnancy outcome. <i>Epidemiology</i> . 2011;22(5):724-730.
Hu CJ, Wang LY, Chodosh LA, Keith B, Simon MC. Differential Roles of Hypoxia-Inducible Factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in Hypoxic Gene Regulation. <i>Mol Cell Biol</i> . 2003;23(24):9361-9374.
Hwang S, Nguyen AD, Jo Y, Engelking LJ, Brugarolas J, DeBose-Boyd RA. Hypoxia-inducible factor 1 α activates insulin-induced gene 2 (Insig-2) transcription for degradation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase in the liver. <i>J Biol Chem</i> . 2017;292(22):9382-9393.
Ishikawa M, Saito K, Urata M, Kumagai Y, Maekawa K, Saito Y. Comparison of circulating lipid profiles between fasting humans and three animal species used in preclinical studies: mice, rats and rabbits. <i>Lipids Health Dis</i> . 2015;14:104.
Jain MR, Joharapurkar AA, Pandya V, Patel V, Joshi J, Kshirsagar S, et al. Pharmacological Characterization of ZYAN1, a Novel Prolyl Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Anemia. <i>Drug Res</i> . 2016;66(02):107-112.
Kaelin WG Jr, Ratcliffe PJ. Oxygen Sensing by Metazoans: The Central Role of the HIF Hydroxylase Pathway. <i>Mol Cell</i> . 2008;30(4):393-402.
Khoury J, Haugen G, Tonstad S, Froslic KF, Henriksen T. Effect of a cholesterol-lowering diet during pregnancy on maternal and fetal Doppler velocimetry: the CARRDIP study. <i>Am J Obstet Gynecol</i> . 2007;196(6):549.e1-e7.
Kuwahira I, Heisler N, Piiper J, Gonzalez NC. Effect of chronic hypoxia on hemodynamics, organ blood flow and O ₂ supply in rats. <i>Respir Physiol</i> . 1993;92(2):227-238.
Luksenburg H, Weir A, Wager R. FDA Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee Safety Concerns Associated with Aranesp (darbepoetin alfa) Amgen, Inc. and Procrit (epoetin alfa) Ortho Biotech, L.P., for the Treatment of Anemia Associated with Cancer Chemotherapy. 2004.
Macdougall IC, Cooper AC. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. <i>Eur J Clin Invest</i> . 2005;35(Suppl 3):32-35.

Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2016;12(3):157-168.
Nguyen AD, McDonald JG, Bruick RK, DeBose-Boyd RA. Hypoxia Stimulates Degradation of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A Reductase through Accumulation of Lanosterol and Hypoxia-Inducible Factor-mediated induction of Insig. <i>J Biol Chem.</i> 2007;282(37):27436-27446.
Nikonenko AG, Radenovic L, Andjus PR, Skibo GG. Structural features of ischemic damage in the hippocampus. <i>Anat Rec (Hoboken).</i> 2009;292(12):1914-1921.
Oluwole AA, Adegbesan-Omilabu MA, Okunade KS. Preterm delivery and low maternal serum cholesterol level: Any correlation? <i>Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.</i> 2014;3(2):442-446.
Oshima RG, Lesperance J, Munoz V, Hebbard L, Ranscht B, Sharan N, et al. Angiogenic Acceleration of Neu Induced Mammary Tumor Progression and Metastasis. <i>Cancer Res.</i> 2004;64(1):169-179.
Peyssonaux C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. <i>Cell Cycle.</i> 2008;7(1):28-32.
Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A Trial of Darbepoetin Alfa in Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2009;361(21):2019-2032.
Provenzano R, Besarab A, Sun CH, Diamond SA, Durham JH, Cangiano JL, et al. Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2016a;11(6):982-991.
Provenzano R, Besarab A, Wright S, Dua S, Zeig S, Nguyen P, et al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2016b;67(6):912-924.
Ribeiro S, Garrido P, Fernandes J, Vala H, Rocha-Pereira P, Costa E, et al. Pathological and molecular mechanisms underlying resistance to recombinant human erythropoietin therapy in the remnant kidney rat model of chronic kidney disease associated anemia. <i>Biochimie.</i> 2016;125:150-162.
Robinson SH, Tsong M. Hemolysis of "stress" reticulocytes: a source of erythropoietic bilirubin formation. <i>J Clin Invest.</i> 1970;49(5):1025-1034.
Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT, Juonala M, Heiskanen N, Lyyra-Laitinen T, et al. Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. <i>Circ J.</i> 2006;70(6):768-772.
Sartor RB, Anderle SK, Rifai N, Goo DA, Cromartie WJ, Schwab JH. Protracted Anemia Associated with Chronic, Relapsing Systemic Inflammation Induced by Arthropathic Peptidoglycan-Polysaccharide Polymers in Rats. <i>Infect Immun.</i> 1989;57(4):1177-1185.
Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. <i>J Appl Physiol.</i> 2000;88(4):1474-1480.
Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: master regulator of O ₂ homeostasis. <i>Curr Opin Genet Dev.</i> 1998;8(5):588-594.
Shiraki K, Ono M, Kajikawa S, Takeuchi A, Murakami Y, Oishi Y, et al. Splenic Hemangiosarcoma in a Young Sprague-Dawley Rat. <i>J Toxicol Pathol.</i> 2012;25(4):273-276.
Slingo ME, Turner PJ, Christian HC, Buckler KJ, Robbins PA. The von Hippel-Lindau Chuvash mutation in mice causes carotid-body hyperplasia and enhanced ventilatory sensitivity to hypoxia. <i>J Appl Physiol.</i> 2014;116(7):885-892.
Smith TG, Brooks JT, Balanos GM, Lappin TR, Layton DM, Leedham DL, et al. Mutation of von Hippel-Lindau Tumour Suppressor and Human Cardiopulmonary Physiology. <i>PLoS Med.</i> 2006;3(7):e290.
Szczzech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. <i>Kidney Int.</i> 2008;74(6):791-798.
Takeda K, Aguila HL, Parikh NS, Li X, Lamothe K, Duan LJ, et al. Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins. <i>Blood.</i> 2008;111(6):3229-3235.
Umbrello M, Dyson A, Feelisch M, Singer M. The key role of nitric oxide in hypoxia: hypoxic vasodilation and energy supply-demand matching. <i>Antioxid Redox Signal.</i> 2013;19(14):1690-1710.
Vaziri ND, Liang K. Down-regulation of VLDL receptor expression in chronic experimental renal failure. <i>Kidney Int.</i> 1997;51(3):913-919.
Wiczling P, Krzyzanski W, Zychlińska N, Lewandowski K, Kaliszczak R. The quantification of reticulocyte maturation and neocytolysis in normal and erythropoietin stimulated rats. <i>Biopharm Drug Dispos.</i> 2014;35(6):330-340.
Wong BW, Kuchnio A, Bruning U, Carmeliet P. Emerging novel functions of the oxygen-sensing prolyl hydroxylase domain enzymes. <i>Trends Biochem Sci.</i> 2013;38(1):3-11.
Woodburn KW, Schatz PJ, Fong KL, Wilson SD, Ferrell T, Spainhour CB, et al. Preclinical safety and pharmacology of Hematide, a peptidic erythropoiesis stimulating agent (ESA), in rats and monkeys. <i>Drug Chem Toxicol.</i> 2008;31(2):229-244.
Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, Goldsmith D, Kanbay M. Renal Anemia of Inflammation: The Name Is Self-Explanatory. <i>Blood Purif.</i> 2011;32(3):220-225.
Yin W, Carballo-Jane E, McLaren DG, Mendoza VH, Gagen K, Geoghagen NS, et al. Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. <i>J Lipid Res.</i> 2012;53(1):51-65.
Yuan G, Peng YJ, Reddy VD, Makarenko VV, Nanduri J, Khan SA, et al. Mutual antagonism between hypoxia-inducible factors 1 α and 2 α regulates oxygen sensing and cardio-respiratory homeostasis. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 2013;110(19):E1788-1796.
Yu X, Fang Y, Liu H, Zhu J, Zou J, Xu X, et al. The balance of beneficial and deleterious effects of hypoxia-inducible factor activation by prolyl hydroxylase inhibitor in rat remnant kidney depends on the timing of administration. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2012;27(8):3110-3119.

第5部 臨床試験報告書

5.2 臨床試験一覧表

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.2	—	臨床試験一覧表	—	—	—	—	—	評価資料

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ (BA) 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.1-1	1517-CL-0202	ASP1517薬物動態試験－ASP1517の薬物動態に及ぼす食事の影響の検討－	アステラス製薬株式会社	2016年7月～2016年8月	アステラス製薬株式会社	国内	Clin Pharmacol Drug Dev	評価資料
5.3.1.1-2	FGCL-SM4592-027	A Pilot Study of Food-Effect on the Bioavailability of Single Oral Doses of FG-4592 in Healthy Male Subjects	FibroGen, Inc.	2006年7月	FibroGen, Inc.	海外	—	参考資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性 (BE) 試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.2-1	FGCL-4592-066	A Phase 1, Open-Label, Randomized, Single Oral Dose, Three-Way Crossover Study to Assess the Relative Bioavailability of FG-4592 [REDACTED] Versus [REDACTED] Formulation Under Fasting Conditions and to Assess the Effect of Food on the Bioavailability of FG-4592 [REDACTED] in Healthy Adult Subjects	FibroGen, Inc.	2012年11月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.1.4-1	301_06_3010_086	Method Validation Report for the Determination of FG-4592 in Human Plasma (Sodium Heparin) Using LC-API/MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-2	301_10_3010_148	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of FG-4592 in Human Plasma (Heparin)	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.1.4-3	330_11_3010_002	Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in Human Plasma by HPLC-MS/MS Detection	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

5.3.1.4-4	1517-ME-0034	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP1517 in Human Sodium Heparin Plasma using LC-MS/MS	Astellas Pharma Europe B.V. ██████████	███年██月～███年██月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-5	1517-ME-0202	Validation of a bioanalytical method for the determination of ASP1517 in human plasma	██████████	███年██月～███年██月	██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-6	1517-ME-0204	Long-term stability of ASP1517 in human plasma and standard stock solution	██████████	███年██月～███年██月	██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-7	1517-ME-0208	Partial Validation of a Bioanalytical Method for the Determination of ASP1517 in Non-Acidified Human Plasma	██████████	███年██月～███年██月	██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-8	301_06_3010_090	Method Validation Report for the Determination of FG-4592 in Human Urine Using LC-API/MS/MS	██████████	███年██月～███年██月	██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-9	330_11_3010_003	Validation of a Method for the Determination of FG-4592 in Human Urine by HPLC-MS/MS Detection	██████████	███年██月～███年██月	██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-10	1517-ME-0035	Validation of an Analytical Method for the Determination of ASP1517 in Human Urine using LC-MS/MS	Astellas Pharma Europe B.V. ██████████	███年██月～███年██月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-11	1517-ME-0046	Cross/Transfer Validation of an Analytical Method for the Determination of Roxadustat in Human Urine using LC-MS/MS	██████████	███年██月～███年██月	██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-12	1517-ME-0203	Validation of a bioanalytical method for the determination of ASP1517 in human urine	██████████	███年██月～███年██月	██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-13	1517-ME-0205	Long-term stability of ASP1517 in human urine	██████████	███年██月～███年██月	██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-14	301_06_3010_091	Method Validation Report for the Determination of FG-4592 in Human Plasma Ultrafiltrate Using LC-API/MS/MS	██████████	███年██月～███年██月	██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-15	301_10_3010_150	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of FG-4592 in Human Plasma Ultrafiltrate (Heparin)	██████████	███年██月～███年██月	██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-16	1517-ME-0036	Validation of an Analytical Method for the Determination of the Unbound Fraction of ASP1517 in Human Plasma using LC-MS/MS after Equilibrium Dialysis	Astellas Pharma Europe B.V. ██████████	███年██月～███年██月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-17	301_10_3010_151	Validation of an LC-MS/MS Method for the Determination of FG-4592 in Human Dialysate (BSA)	██████████	███年██月～███年██月	██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-18	1517-ME-0056	Validation of an Analytical Method for the Determination of Roxadustat in Human Dialysis Fluid using LC-MS/MS	██████████	███年██月～███年██月	██████████	海外	—	評価資料
5.3.1.4-19	1517-ME-0206	Validation of a bioanalytical method for the determination of ASP1517 in dialysate	██████████	███年██月～███年██月	██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-20	1517-ME-0207	Long-term stability of ASP1517 in dialysate	██████████	███年██月～███年██月	██████████	国内	—	評価資料
5.3.1.4-21	1517-ME-0043	Validation of an Analytical Method for the Determination of FG-10579 and FG-10949 (Metabolites of ASP1517) in Human Sodium Heparin Plasma using LC-MS/MS	Astellas Pharma Europe B.V. ██████████	███年██月～███年██月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-22	1517-ME-0049	Validation of an Analytical Method for the Determination of FG-10579, FG-10949, and FG-12442 in Human Heparin Plasma using LC-MS/MS	Astellas Pharma Europe B.V. ██████████	███年██月～███年██月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-23	1517-ME-0044	Validation of an Analytical Method for the Determination of FG-10579 and FG-10949 (Metabolites of ASP1517) in Human Urine using LC-MS/MS	Astellas Pharma Europe B.V. ██████████	███年██月～███年██月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料

5.3.1.4-24	1517-ME-0050	Validation of an Analytical Method for the Determination of FG-10579, FG-10949, and FG-12442 in Human Urine using LC-MS/MS	Astellas Pharma Europe B.V. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	Astellas Pharma Europe B.V.	海外	—	評価資料
5.3.1.4-25	1517-ME-0057	Validation of a method for FG-10579, FG-10949 and FG-12442 in human dialysis fluid using LC-MS/MS	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.1-1	1517-ME-0033	In Vitro Plasma Protein Binding of [¹⁴ C]ASP1517 in Mice, Rats, Guinea Pigs, Rabbits, Monkeys and Humans	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.2.1-2	1517-ME-0032	In vitro blood cell transfer of [¹⁴ C]ASP1517 in mice, rats, rabbits, monkeys, and humans	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.2-1	301_05_3010_029	Metabolic Stability of FG-4592 in Human, Monkey, Dog, Rat and Mouse Hepatic Microsomes	FibroGen, Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
5.3.2.2-2	301_09_3520_132	Metabolite Characterization of ¹⁴ C-FG-4592 (ASP1517) in Mouse, Rat, Monkey and Human Hepatocytes	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-3	1517-ME-0201	Structure Elucidation of In Vitro Metabolites of ASP1517 in Humans	Astellas Pharma Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-4	1517-ME-0025	In Vivo Metabolic Profiling of ASP1517 in Humans	Astellas Pharma Inc. [REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.2.2-5	1517-ME-0026	Quantitative Metabolite Profiling in Plasma, Urine, and Feces after a Single Oral Administration of [¹⁴ C]ASP1517 to Humans	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.2.2-6	1517-ME-0051	Identification of ASP1517 (Roxadustat/FG-4592) Metabolite (Sulfate of Hydroxylated ASP1517) in Human and Monkey Plasma Using Its Authentic Sample	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	国内	—	評価資料
5.3.2.2-7	3520-13-007	In Vitro Cytochrome P450 Reaction Phenotyping of FG-4592 in Human Liver Microsomes and Recombinant Human CYP Enzymes	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-8	3520-13-011	In Vitro UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Reaction Phenotyping of FG-4592	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-9	301_08_3510_123	In Vitro Evaluation of FG-4592 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-10	1517-ME-0048	In Vitro Evaluation of ASP1517 (FG-4592/roxadustat) as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料
5.3.2.2-11	3520-09-025	In Vitro Evaluation of FG-4592 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月～[REDACTED]年[REDACTED]月	[REDACTED]	海外	—	評価資料

5.3.2.2-12	352013008	In Vitro Evaluation of FG-4592 as an Inhibitor of UDP-Glucuronosyltransferase Enzymes in Human Liver Microsomes		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料
------------	-----------	---	--	-------------	--	----	---	------

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.2.3-1	301_10_3010_144	Preliminary Caco-2 Permeability Study of FG-4592	FibroGen, Inc.	年 月～ 年 月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
5.3.2.3-2	352013003	In Vitro Evaluation of FG-4592 as an Inhibitor and Substrate of P-gp		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-3	352016009	In Vitro Evaluation of FG-4592 as an Inhibitor of P-gp		年 月～ 年 月		国内	—	評価資料
5.3.2.3-4	3520-13-010	In Vitro Evaluation of FG-4592 as an Inhibitor and a Substrate of Human BCRP, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2 and MATE1 Transporters, Inhibitor of MATE2K Transporter and Substrate of MRP2 Transporter		年 月～ 年 月		海外	—	評価資料

5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.1-1	1517-CL-0201	ASP1517第I相試験－非高齢健康男性を対象とした単回及び反復経口投与試験－	アステラス製薬株式会社	2009年8月～2010年6月	アステラス製薬株式会社	国内	—	評価資料
5.3.3.1-2	FGCL-SM4592-016	A Two-Part Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Biologic Activity of Escalating Single and Multiple Oral Doses of FG-4592 in Healthy Male Subjects	FibroGen, Inc.	2005年10月～ 2007年4月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
5.3.3.1-3	FGCL-4592-043	A phase I, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, single oral dose study to evaluate the pharmacokinetics as well as the safety and tolerability of FG-4592 in healthy Chinese volunteers	FibroGen, Inc.	2010年10月～ 2010年12月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
5.3.3.1-4	FGCL-4592-044	A phase I, single-center, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the pharmacokinetics as well as the safety and tolerability of FG-4592, orally dose 3 times weekly for 2 weeks in healthy Chinese volunteers	FibroGen, Inc.	2011年1月～2011年4月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料
5.3.3.1-5	FGCL-4592-058	An Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics of FG-4592 After a Single Oral Dose of 200 mg ¹⁴ C-Labeled FG-4592 in Healthy Male Subjects	FibroGen, Inc.	2012年4月～2012年5月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料

5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
---------	-------	------	----	------	--------	-----------------	-----	-------------

5.3.3.2-1	1517-CL-0203	ASP1517臨床薬理試験－血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした薬物動態及び薬力学の検討－	アステラス製薬株式会社	2010年2月～2010年6月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.3.2-2	FGCL-4592-039	A Phase 1b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Pharmacokinetics and Safety of Escalating Dose Levels of FG-4592 in Subjects with End-Stage Renal Disease Receiving Maintenance Hemodialysis	FibroGen, Inc.	2010年1月～2010年7月	FibroGen, Inc.	海外	－	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.3-1	1517-CL-0525	A Phase 1, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, 4 way Crossover Study to Evaluate the Dose-proportionality and Pharmacokinetics of FG-4592 in Healthy Young and Elderly Male and Female Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2013年9月～ 2013年11月	Astellas Pharma Europe BV	海外	－	評価資料
5.3.3.3-2	1517-CL-0543	A Phase 1 Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Roxadustat in Subjects with Different Degrees of Renal Function	Astellas Pharma Europe BV	2016年12月～ 2017年12月	Astellas Pharma Europe BV	海外	－	評価資料
5.3.3.3-3	1517-CL-0513	A Phase 1, Non-randomized, Open-label, Single-dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of FG-4592 in Subjects with Moderate Hepatic Impairment and Healthy Subjects with Normal Hepatic Function	Astellas Pharma Europe BV	2013年9月～ 2013年12月	Astellas Pharma Europe BV	海外	Clin Drug Investig	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.4-1	1517-CL-0204	ASP1517薬物動態試験－ASP1517とクレメジン®との薬物相互作用の検討－	アステラス製薬株式会社	2016年2月～ 2016年4月	アステラス製薬株式会社	国内	Clin Pharmacol Drug Dev	評価資料
5.3.3.4-2	1517-CL-0205	ASP1517薬物動態試験－ASP1517と炭酸ランタン水和物との薬物相互作用の検討－	アステラス製薬株式会社	2016年11月～ 2016年12月	アステラス製薬株式会社	国内	J Clin Pharm Ther	評価資料
5.3.3.4-3	1517-CL-0508	A Phase 1, Open-Label, One-Sequence Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Gemfibrozil on the Pharmacokinetics of Roxadustat in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2015年4月～2015年5月	Astellas Pharma Europe BV	海外	－	評価資料
5.3.3.4-4	1517-CL-0509	A Phase 1, Open-label, One-sequence Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of FG-4592 on the Pharmacokinetics of Warfarin in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2013年9月～ 2013年11月	Astellas Pharma Europe BV	海外	Clin Ther	評価資料
5.3.3.4-5	1517-CL-0526	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Sevelamer Carbonate and Calcium Acetate on the Pharmacokinetics of Roxadustat in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2014年7月～ 2014年10月	Astellas Pharma Europe BV	海外	－	評価資料
5.3.3.4-6	1517-CL-0527	A Phase 1, Open-label, One-sequence Crossover Clinical Study to Evaluate the Effect of Multiple Oral Doses of Omeprazole on the Pharmacokinetics of Roxadustat in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2014年9月～ 2014年11月	Astellas Pharma Europe BV	海外	Eur J Drug Metab Pharmacoki net	評価資料

5.3.3.4-7	1517-CL-0531	A Phase 1, Open-label, One-sequence Crossover Clinical Study to Evaluate the Effect of Multiple Oral Doses of Roxadustat on the Pharmacokinetics of CYP2B6 Substrate Bupropion in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2015年1月～2015年4月	Astellas Pharma Europe BV	海外	—	評価資料
5.3.3.4-8	1517-CL-0532	A Phase 1, Open-label, One-sequence Crossover Study to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Probenecid on the Pharmacokinetics of Roxadustat in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2015年4月～2015年6月	Astellas Pharma Europe BV	海外	—	評価資料
5.3.3.4-9	1517-CL-0537	A Phase 1, Open-label, One-sequence Crossover Study to Evaluate the Effect of Roxadustat on the Pharmacokinetics of Simvastatin and Rosuvastatin in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2014年7月～2014年9月	Astellas Pharma Europe BV	海外	—	評価資料
5.3.3.4-10	1517-CL-0538	A Phase 1, Open-label, One-sequence Crossover Study to Evaluate the Effect of Roxadustat on the Pharmacokinetics of Atorvastatin in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2014年7月～2014年8月	Astellas Pharma Europe BV	海外	—	評価資料
5.3.3.4-11	1517-CL-0541	A Phase 1, Open-label, Randomized, Crossover Study to Evaluate the Effect of Time-separated Administration of Roxadustat and Simvastatin on the Pharmacokinetics of Simvastatin in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	2015年3月～2015年5月	Astellas Pharma Europe BV	海外	—	評価資料
5.3.3.4-12	FGCL-4592-037	A Phase 1, Single-Center, One-Sequence, Open-Label Study to Investigate the Interaction between FG-4592 and Rosiglitazone Maleate in Healthy Adult Subjects	FibroGen, Inc.	2010年3月～2010年5月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.3.5-1	1517-PK-012	Population PK Modeling and Simulation of Roxadustat in Healthy Subjects	Astellas Pharma Europe BV	—	—	海外	—	評価資料
5.3.3.5-2	1517-PK-203	Population PK Modeling and Simulation of Roxadustat in Japanese Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients	Astellas Pharma Inc.	—	—	国内	—	評価資料

5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.4.1-1	FGCL-4592-065	A Phase 1, Single-Center, Partially Double-blinded, Active- and Placebo-Controlled, Randomized Four-way Crossover Study to Evaluate the Effect of FG-4592 on Cardiac Repolarization Intervals in Healthy Volunteers	FibroGen, Inc.	2012年6月～2012年8月	FibroGen, Inc.	海外	—	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
---------	-------	------	----	------	--------	-----------------	-----	-------------

5.3.5.1-1	1517-CL-0304	ASP1517第II相試験－血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした用量反応試験－	アステラス製薬株式会社	2013年3月～2014年9月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.1-2	1517-CL-0307	ASP1517第III相試験－血液透析施行中の腎性貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファを対照とする比較試験（切替え試験）－	アステラス製薬株式会社	2016年11月～2018年3月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.1-3	FGCL-4592-040	A Phase 2, Randomized, Open-Label Active-Comparator (Epoetin alfa) and Single-Blind Placebo-Controlled, Dose Ranging Safety and Exploratory Efficacy Study of FG-4592(Roxadustat) in Subjects with End-Stage Renal Disease Receiving Maintenance Hemodialysis	FibroGen, Inc.	2010年5月～2012年10月	FibroGen, Inc.	海外	Am J Kidney Dis	参考資料
5.3.5.1-4	FGCL-4592-048	A Phase 2, Randomized, Open-Label Active-Comparator (Epoetin alfa) Dose-Ranging Safety and Exploratory Efficacy Study of FG-4592 in Subjects with End-Stage Renal Disease Receiving Maintenance Hemodialysis (HD)	FibroGen, Inc.	2011年7月～2013年1月	FibroGen, Inc.	海外	－	参考資料
5.3.5.1-5	FGCL-4592-806	A Phase 3, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Efficacy and Safety of FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects with Chronic Kidney Disease on Dialysis	FibroGen, Inc.	2015年12月～2016年12月	FibroGen, Inc.	海外	－	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.2-1	1517-CL-0302	ASP1517第III相試験－腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第III相試験－	アステラス製薬株式会社	2016年6月～2017年8月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.2-2	1517-CL-0308	ASP1517第III相試験－ESAの投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第III相試験（貧血改善・改善維持試験）－	アステラス製薬株式会社	2016年6月～2017年12月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.2-3	1517-CL-0312	ASP1517第III相試験－透析期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象としたESAからの切替え長期試験－	アステラス製薬株式会社	2016年5月～2017年11月	アステラス製薬株式会社	国内	－	評価資料
5.3.5.2-4	FGCL-4592-053	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Dose Titration, Safety and Efficacy Study of FG-4592 for the Correction of Anemia in Newly Initiated Dialysis Patients Not on Erythropoiesis-Stimulating Agent Treatment	FibroGen, Inc.	2011年7月～2013年1月	FibroGen, Inc.	海外	J Am Soc Nephrol	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.3-1	－	CTD解析報告書（併合解析）	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-2	1517-CL-0302	CTD解析報告書（1517-CL-0302）	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-3	1517-CL-0308	CTD解析報告書（1517-CL-0308）	アステラス製薬株式会社	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-4	1517-PK-207	Exposure / Pharmacodynamic analysis of Roxadustat for Japanese Hemodialysis / Peritoneal dialysis patients in phase 3 studies	Astellas Pharma Inc.	－	－	国内	－	評価資料
5.3.5.3-5	1517-PK-006	Population Pharmacodynamics Modeling of Haemoglobin Response to Roxadustat in study 1517-CL-0304	██████████	－	－	海外	－	参考資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.5.4-1	1517-CL-0303	ASP1517第II相試験－保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象とした用量反応試験－	アステラス製薬株式会社	2013年9月～ 2015年12月	アステラス製薬株式会社	国内	－	参考資料
5.3.5.4-2	FGCL-SM4592-017	A Randomized, Single-blind, Placebo-controlled, 4-Week Treatment Study of the Safety and Biologic Activity of Escalating Multiple Oral Doses of FG-4592 in Subjects with Chronic Kidney Disease Not Requiring Dialysis	FibroGen, Inc.	2006年11月～ 2010年6月	FibroGen, Inc.	海外	Nephrol Dial Transplant	参考資料
5.3.5.4-3	FGCL-4592-041	A Phase 2, Randomized, Open-Label, Dose Titration, Efficacy and Safety Study of FG-4592(Roxadustat) in Non-Dialysis Chronic Kidney Disease Patients with Anemia	FibroGen, Inc.	2010年10月～ 2012年6月	FibroGen, Inc.	海外	Clin J Am Soc Nephrol	参考資料
5.3.5.4-4	FGCL-4592-047	A Phase 2, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Sequential Group, Dose-Ranging Safety and Efficacy Study of FG-4592 in Non-dialysis Chronic Kidney Disease (CKD) Subjects with Anemia	FibroGen, Inc.	2011年9月～2013年1月	FibroGen, Inc.	海外	Nephrol Dial Transplant	参考資料
5.3.5.4-5	FGCL-4592-808	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety of FG-4592 for Treatment of Anemia in Subjects with Chronic Kidney Disease Not on Dialysis	FibroGen, Inc.	2015年12月～ 2017年3月	FibroGen, Inc.	海外	－	参考資料

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

CTD No.	報告書番号	タイトル	著者	実施期間	試験実施場所	報種類 (国内, 海外)	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.3.7	－	患者データ一覧表及び症例記録	アステラス製薬株式会社	－	－	－	－	評価資料

5.4 参考文献

著者, 文献名, 発行年, 巻, 頁	
Akizawa T, Gejyo F, Nishi S, Iino Y, Watanabe Y, Suzuki M, et al. Positive Outcomes of High Hemoglobin Target in Patients With Chronic Kidney Disease Not on Dialysis: A Randomized Controlled Study. Ther Apher Dial. 2011;15(5):431-440.	
Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced Kidney Function and Anemia as Risk Factors for Mortality in Patients With Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol. 2001;38:955-62.	
Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of Anemia in CKD. J Am Soc Nephrol. 2012;23:1631-34.	
Baillie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. Nephrol Dial Transplant. 2005;20:1443-9.	
Baillie GR, Larkina M, Goodkin DA, Li Y, Pisoni RL, Bieber B, et al. Data from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study validate an association between high intravenous iron doses and mortality. Kidney Int. 2015;87:162-8.	
Baldwin SJ, Clarke SE, Chenery RJ. Characterization of the cytochrome P450 enzymes involved in the in vitro metabolism of rosiglitazone. Br J Clin Pharmacol. 1999;48(3):424-32.	
Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ. NONMEM Users Guide: Part I-VII. 1988-2006.	
Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998;339(9):584-90.	
Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumber LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2016;27(4):1225-1233.	
Besarab A, Frinak S, Yee J. What is so bad about a hemoglobin level of 12 to 13 g/dL for chronic kidney disease patients anyway? Adv Chronic Kidney Dis. 2009;16(2):131-42.	
Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(10):1665-1673.	
Boxenbaum H, Battle M. Effective half-life in clinical pharmacology. J Clin Pharmacol. 1995;35:763-766.	

Buchler P, Reber HA, Buchler M, Shrinkante S, Buchler MW, Friess H, et al. Hypoxia-inducible factor 1 regulates vascular endothelial growth factor expression in human pancreatic cancer. <i>Pancreas</i> . 2003;26(1):56-64.
Carraro MC, Rosetti L, Gerli GC. Prevalence of retinopathy in patients with anemia or thrombocytopenia. <i>Eur J Hematol</i> . 2001;67:238-44.
Casadevall N, Nataf J, Viron B, Kolta A, Kiladjian JJ, Martin-Dupont P, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. <i>N Engl J Med</i> . 2002;346:469-75.
Cheung WK, Goon BL, Guilfoyle MC, Wacholtz MC. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin after single and multiple subcutaneous doses to healthy subjects. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 1998;64(4):412-23.
Collins AJ, Li S, Ebben J, Ma JZ, Manning W. Hematocrit levels and associated Medicare expenditures. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2000;36:282-93.
Collins AJ, Li S, Peter WS, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, et al. Death, Hospitalization, and Economic Associations among Incident Hemodialysis Patients with Hematocrit Values of 36 to 39%. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2001;12:2465-73.
Collins AJ, Ma JZ, Xia A, Ebben J. Trends in anemia treatment with erythropoietin usage and patient outcomes. <i>Am J Kidney Dis</i> . 1998;32(Suppl 4):S133-41.
Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. <i>JAMA</i> . 2007;298(17):2038-2047.
Deva R, Alias MA, Colville D, Tow FK, Ooi QL, Chew S, et al. Vision-threatening retinal abnormalities in chronic kidney disease stages 3 to 5. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2011;6:1866-71.
Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. <i>N Engl J Med</i> . 2006;355(20):2071-84.
Egrie JC, Dwyer E, Browne JK, Hitz A, Lykos MA. Darbepoetin alfa has a longer circulating half-life and greater in vivo potency than recombinant human erythropoietin. <i>Exp Hematol</i> . 2003;31(4):290-9.
Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, Delano BG, Downing MR, Egrie JC, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. <i>Ann Intern Med</i> . 1989;111:992-1000.
Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. <i>N Engl J Med</i> . 1987;316(2):73-78.
Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. <i>N Engl J Med</i> . 1989;321(3):158-163.
Fan C, Iacobas DA, Zhou D, Chen Q, Lai JK, Gavrialov O, et al. Gene expression and phenotypic characterization of mouse heart after chronic constant or intermittent hypoxia. <i>Physiol Genomics</i> . 2005;22(3):292-307.
Fishbane S, Besarab A. Mechanism of increased mortality risk with erythropoietin treatment to higher hemoglobin targets. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2007;2(6):1274-82.
Fisher JW. Erythropoietin: Physiology and pharmacology update. <i>Exp Biol Med (Maywood)</i> . 2003;228:1-14.
Flaharty KK, Caro J, Erslev A, Whalen JJ, Morris EM, Bjornsson TD, et al. Pharmacokinetics and erythropoietic response to human recombinant erythropoietin in healthy men. <i>Clin Pharmacol Ther</i> . 1990;47:557-64.
Foley RN, Curtis BM, Parfrey PS. Hemoglobin Targets and Blood Transfusions in Hemodialysis Patients without Symptomatic Cardiac Disease Receiving Erythropoietin Therapy. <i>Clin J Am Soc Nephrol</i> . 2008;3:1669-1675.
Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. <i>Mol Cell Biol</i> . 1996;16:4604-13.
Frohna PA, Milwee S, Pinkett J, Lee T, Moore-Perry K, Chou J, et al. Preliminary Results from a Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of FG-4592, a Novel Hypoxia Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor, in CKD Anemia. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2007;18:763A.
古田英美子, 秋澤忠男. 慢性腎臓病 (CKD) に対する腎性貧血治療の実態. 腎と透析. 2010;68:1047-53.
Ganz T, Nemeth E. Hcpidin and iron homeostasis. <i>Biochim Biophys Acta</i> . 2012;1823:1434-43.
Gaweda AE, Bhat P, Maglente GA, Chang CL, Hill J, Park GS et al. TSAT is a better predictor than ferritin of hemoglobin response to epoetin alfa in US dialysis patients. <i>Hemodial Int</i> . 2014;18:38-46.
Gladziwa U, Wagner S, Riehl J, Sieberth HG. Prevalence of cholelithiasis in haemodialysis patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i> . 1993;8:1397-400.
Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. <i>N Engl J Med</i> . 2004;351:1296-305.
Gray MJ, Zhang J, Ellis LM, Semenza GL, Evans DB, Watowich SS, et al. HIF-1 α , STAT3, CBP/p300 and Ref-1/APE are components of a transcriptional complex that regulates Src-dependent hypoxia-induced expression of VEGF in pancreatic and prostate carcinomas. <i>Oncogene</i> . 2005;24(19):3110-3120.
Greijer AE, van der Groep P, Kemming D, Shvarts A, Semenza GL, Meijer GA, et al. Up-regulation of gene expression by hypoxia is mediated predominantly by hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1). <i>J Pathol</i> . 2005;206(3):291-304.
Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. <i>Blood Rev</i> . 2013;27(1):41-53.
樋口正人, 根市知宏. 新しいrHuEPO療法—経口製剤開発の可能性. 腎と透析. 2001;51:223-7.
平澤由平, 鈴木正司, 伊丹儀友, 大平整爾, 水野紹夫, 米良健太郎, 他. 血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持Ht値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO特別調査). 日本透析医学会雑誌. 2003;36:1265-72.
Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. <i>Biometrika</i> . 1988;75:800-802.
本田義輝, 中野眞汎. クレメジン®カプセル200の薬物相互作用に関する検討. 基礎と臨床. 1994;28(10):2873-81.
Hooker AC, Staatz CE, Karlsson MO. Conditional weighted residuals (CWRES): a model diagnostic for the FOCE method. <i>Pharm Res</i> . 2007;24(12):2187-97.
Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2002;13:504-10.
Hu CJ, Wang LY, Chodosh LA, Keith B, Simon MC. Differential roles of hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) and HIF-2 α in hypoxic gene regulation. <i>Mol Cell Biol</i> . 2003;23(24):9361-9374.

Jonsson EN, Karlsson MO. Automated covariate model building within NONMEM. <i>Pharm Res.</i> 1998;15(9):1463-8.
Kallio PJ, Pongrantz I, Gradin K, McGuire J, Poellinger L. Activation of hypoxia inducible factor 1 α : Posttranscriptional regulation and conformational change by recruitment of the Arnt transcription factor. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 1997;94(11):5667-72.
Kausz AT, Levey AS. The care of patients with chronic kidney disease. <i>J Gen Intern Med.</i> 2002;17(8):658-62.
KDIGO Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. <i>Kidney Int Suppl.</i> 2012;2(4):279-335.
Keskitalo JE, Zolk O, Fromm MF, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2009;86:197-203.
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班. 赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第4版. 2015.
厚生労働省. 腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン. 2011.
越川昭三. rHuEPO療法: 期待と現実. 腎と透析. 2001;51:145-51.
小手川勤, 堤喜美子, 今井浩光, 大橋京一. 球形吸着炭クレメジン [®] の薬物相互作用. <i>臨床薬理.</i> 2013;44(2):77-84.
Krapf R, Hulter HN. Arterial hypertension induced by erythropoietin and erythropoiesis-stimulating agents (ESA). <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2009;4(2):470-80.
Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. <i>Genes Cancer.</i> 2011;2:1117-33.
Langsetmo I, Nichols B, Seeley T, Stephenson B, Klaus S, Lin A, et al. FG-2216 Corrects Anemia and Improves Iron Utilization in a Rat Model of Anemia of Chronic Disease: Comparison to Darbepoetin. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 2005;16:481A.
Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. <i>Kidney Int.</i> 2007;71:31-8.
Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anemia in patients with chronic renal failure. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2004;19(Suppl 2):ii1-47.
Lok CN, Ponka P. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene. <i>J Biol Chem.</i> 1999;274:24147-52.
Macdougall IC, Cooper AC. Erythropoietin resistance: the role of inflammation and pro-inflammatory cytokines. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2002;17(Suppl 11):39-43.
Macdougall IC, Cooper AC. Hyporesponsiveness to erythropoietic therapy due to chronic inflammation. <i>Eur J Clin Invest.</i> 2005;35(Suppl 3):32-35.
Macdougall IC, Gray SJ, Elston O, Breen C, Jenkins B, Browne J, et al. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alfa in dialysis patients. <i>J Am Soc Nephrol.</i> 1999;10(11):2392-5.
Macdougall IC, Roberts DE, Neubert P, Dharmasena AD, Coles GA, Williams JD. Pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. <i>Lancet.</i> 1989;1(8635):425-7.
Madan A, Lin C, Hatch SL 2nd, Curtin PT. Regulated Basal, Inducible, and Tissue-Specific Human Erythropoietin Gene Expression in Transgenic Mice Requires Multiple cis DNA Sequences. <i>Blood.</i> 1995;85(10):2735-41.
Mansour AM, Lee JW, Yahng SA, Kim KS, Shahin M, Hamerschlag N, et al. Ocular manifestations of idiopathic aplastic anemia: retrospective study and literature review. <i>Clin Ophthalmol.</i> 2014;8:777-87.
Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. <i>Nat Rev Nephrol.</i> 2016;12(3):157-68.
Minamishima YA, Kaelin WG. Reactivation of hepatic EPO synthesis in mice after PHD loss. <i>Science.</i> 2010;329:407.
Nakai S, Hanafusa N, Masakane I, Taniguchi M, Hamano T, Shoji T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2012). <i>Ther Apher Dial.</i> 2014;18:535-602.
Nakhoul G, Simon JF. Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. <i>Cleve Clin J Med.</i> 2016;83(8):613-624.
National Kidney Foundation KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease: 2007 Update of Hemoglobin Target. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2007;50(3):471-530.
Niemi M, Backman JT, Granfors M, Laitila J, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Gemfibrozil considerably increases the plasma concentrations of rosiglitazone. <i>Diabetologia.</i> 2003;46:1319-1323.
Niemi M. Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2010;87:130-3.
日本腎臓学会. CKD診療ガイド2012. 79-81.
日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 38-39.
日本透析医学会. 2008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. 日本透析医学会雑誌. 2008;41:661-716.
日本透析医学会. 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. 日本透析医学会雑誌. 2016;49(2):89-158.
Penninx BW, Pahor M, Cesari M, Corsi AM, Woodman RC, Bandinelli S, et al. Anemia is associated with disability and decreased physical performance and muscle strength in the elderly. <i>J Am Geriatr Soc.</i> 2004;52:719-24.
Perez-Ruixo JJ, Krzyzanski W, Hing J. Pharmacodynamic Analysis of Recombinant Human Erythropoietin Effect on Reticulocyte Production Rate and Age Distribution in Healthy Subjects. <i>Clin Pharmacokinet.</i> 2008;47(6):399-415.
Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. <i>Cell Cycle.</i> 2008;7(1):28-32.
Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. <i>N Engl J Med.</i> 2009a;361(21):2019-2032.
Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. Baseline characteristics in the Trial to Reduce Cardiovascular Events With Aranesp Therapy (TREAT). <i>Am J Kidney Dis.</i> 2009b;54(1):59-69.

Polli JW, Hussey E, Bush M, Generaux G, Smith G, Collins D, et al. Evaluation of drug interactions of GSK1292263 (a GPR119 agonist) with statins: from in vitro data to clinical study design. <i>Xenobiotica</i> . 2013;43(6):498-508.
Provenzano R, Besarab A, Wright S, Dua S, Zeig S, Nguyen P, et al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2016;67(6):912-24.
Ramakrishnan R, Cheung WK, Wacholtz MC, Minton N, Jusko WJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of recombinant human erythropoietin after single and multiple doses in healthy volunteers. <i>J Clin Pharmacol</i> . 2004;44(9):991-1002.
Rodriguez FA, Ventura JL, Casas M, Casas H, Pages T, Rama R, et al. Erythropoietin acute reaction and hematological adaptations to short, intermittent hypobaric hypoxia. <i>Eur J Appl Physiol</i> . 2000;82(3):170-7.
Rossi E. Hepcidin - the iron regulatory hormone. <i>Clin Biochem Rev</i> . 2005;26:47-9.
Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. <i>Circulation</i> . 2003;108(17):2154-69.
Sato Y, Mizuguchi T, Shigenaga S, Yoshikawa E, Chujo K, Minakuchi J et al. Shortened red blood cell lifespan is related to the dose of erythropoiesis-stimulating agents requirement in patients on hemodialysis. <i>Ther Apher Dial</i> . 2012;16:522-8.
Scortegagna M, Ding K, Zhang Q, Oktay Y, Bennett MJ, Bennett M, et al. HIF-2 α regulates murine hematopoietic development in an erythropoietin-dependent manner. <i>Blood</i> . 2005;105(8):3133-40.
Seaward BL, Sleamaker RH, McAuliffe T, Clapp JF 3rd. The precision and accuracy of a portable heart rate monitor. <i>Biomed Instrum Technol</i> . 1990;24(1):37-41.
Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. <i>J Appl Physiol</i> . 2000;88(4):1474-80.
Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1: Master regulator of O ₂ homeostasis. <i>Curr Opin Genet Dev</i> . 1998;8:588-94.
東海林隆男. rHuEPO療法の達成した臨床効果－透析期腎不全. 腎と透析. 2001;51:153-8.
Simpson RJ, McKie AT. Regulation of Intestinal Iron Absorption: The Mucosa Takes Control? <i>Cell Metabolism</i> . 2009;10:84-87.
Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. <i>N Engl J Med</i> . 2006;355(20):2085-2098.
Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2010;363:1146-55.
Souillard A, Audran M, Bressolle F, Gareau R, Duvallet A, Chanal JL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin in athletes. Blood sampling and doping control. <i>Br J Clin Pharmacol</i> . 1996;42:355-364.
Stauffer ME, Fan T. Prevalence of Anemia in Chronic Kidney Disease in the United States. <i>PLoS ONE</i> . 2014;9(1):e84943.
Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin- α dose and achieved hemoglobin outcomes. <i>Kidney Int</i> . 2008;74(6):791-798.
Temple R. Hy's law: Predicting Serious Hepatotoxicity. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf</i> . 2006;15:241-3.
Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, House A, Rabbat C, Fok M, et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2006;17:2034-47.
土田健司, 仲尾和恵, 森下成美, 水口潤. 赤血球造血刺激因子製剤の皮下投与における疼痛評価－エポエチンペーパベゴル製剤とダルベポエチンアルファ製剤の比較－. <i>Therapeutic Research</i> . 2012;33:735-740.
Unger EF. FDA Perspectives on Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) for Anemia of Chronic Renal Failure: Hemoglobin Target and Dose Optimization. Joint Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee and the Drug Safety and Risk Management Advisory Committee (September 11, 2007). Available at: https://wayback.archive-it.org/7993/20170404050217/https://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/07/slides/2007-4315s1-00-index.htm
Unger EF, Thompson AM, Blank MJ, Temple R. Erythropoiesis-stimulating agents - time for a reevaluation. <i>N Engl J Med</i> . 2010;362(3):189-92.
United States Renal Data System. Excerpts from the 2007 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease & End-Stage Renal Disease in the United States. <i>Am J Kidney Dis</i> . 2008;51 Suppl 1:S1-320.
United States Renal Data System. 2013 USRDS Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2013. Available at: https://www.usrds.org/atlas.aspx
U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug Interaction Studies - Study design, data analysis, and implication for Dosing and Labelling Draft Guidance. 2006.
U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry, E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. 2005. Available at: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073153.pdf
U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. 2005.
Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O ₂ tension. <i>Proc Natl Acad Sci U S A</i> . 1995;92(12):5510-5514.
Warnecke C, Zaborowska Z, Kurreck J, Erdmann VA, Frei U, Wiesener M, et al. Differentiating the functional role of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α and HIF-2 α (EPAS-1) by the use of RNA interference: erythropoietin is a HIF-2 α target gene in Hep3B and Kelly cells. <i>The FASEB J</i> . 2004;18(12):1462-4.
Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1 α . <i>Cell Death Differ</i> . 2008;15:621-7.
Weiner DE, Tighiouart H, Vlagopoulos PT, Griffith JL, Salem DN, Levey AS, et al. Effects of Anemia and Left Ventricular Hypertrophy on Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease. <i>J Am Soc Nephrol</i> . 2005;16:1803-1810.
Wide L, Bengtsson C, Birgegard G. Circadian rhythm of erythropoietin in human serum. <i>Br J Haematol</i> . 1989;72(1):85-90.
Williams EJ. Experimental designs balanced for the estimation of residual effects of treatments. <i>Aust J Sci Res</i> . 1949;2(2):149-68.
Winearls CG, Oliver DO, Pippard MJ, Reid C, Downing MR, Cotes PM. Effect of human erythropoietin derived from recombinant DNA on the anaemia of patients maintained by chronic haemodialysis. <i>Lancet</i> . 1986;2(8517):1175-1178.

Wish JB. Assessing Iron Status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(Suppl 1):S4-8.
World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. 2011.
Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. Curr Drug Metab. 2007a;8:676-84.
Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Misuse of the well-stirred model of hepatic drug clearance. Drug Metab Dispos. 2007b;35:501-2.
Yilmaz MI, Solak Y, Covic A, Goldsmith D, Kanbay M. Renal Anemia of Inflammation: The Name Is Self-Explanatory. Blood Purif. 2011;32(3):220-225.
Zaritsky J, Young B, Wang HJ, Westerman M, Olbina G, Nemeth E et al. Hepsidin - A Potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1051-6.
Zhang Y, Thamer M, Stefanik K, Kaufman J, Cotter DJ. Epoetin requirements predict mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 2004;44(5):866-76.

添付すべき資料がない項目リスト

第3部 品質に関する文書

3.2.A.1 製造施設及び設備

3.2.A.3 添加剤

3.2.R 各極の要求資料

3.3 参考文献

第4部 非臨床試験報告書

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

4.2.2.3 分布

4.2.2.5 排泄

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）

4.2.2.7 その他の薬物動態試験

4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.6 局所刺激性試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 臨床試験報告書

5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書