マスーレッド錠 5mg
マスーレッド錠 12.5mg
マスーレッド錠 25mg
マスーレッド錠 50mg
マスーレッド錠 75mg

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についての責任はバイエル薬品株式会社にあります. 当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません.

バイエル薬品株式会社

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯の目次

1.5.1 起原又は発見の経緯 2
1.5.2 腎性貧血 2
1.5.2.1 腎性貧血に対する治療 3
1.5.3 開発の経緯 3
1.5.3.1 品質の概要 4
1.5.3.2 非臨床試験 4
1.5.3.3 臨床試験 5
1.5.4 モリデュスタットの特徴及び有用性 9
1.5.5 医薬品製造販売承認申請 10

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

参照項目：2.5.1

モリデュスタットは、Bayer 社で合成された低酸素誘導性因子プロリン酵素（HIF-PH）阻害薬であり、ナトリウム塩であるモリデュスタットナトリウムとして開発された（図 1.5.1- 1）。一般名は、モリデュスタットナトリウム（JAN）及び molidustat（INN）である。

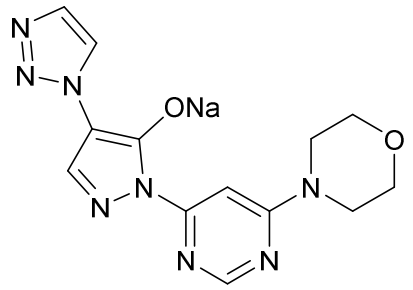


図 1.5.1- 1 モリデュスタットナトリウムの構造式

HIF-PH は細胞内の酸素センサーであり、通常の酸素濃度ではエリスロポエチン（EPO）の主要な転写活性化因子である低酸素誘導性因子（HIF）を分解する。一方、低酸素状態では HIF-PH が不活化し HIF が分解されないために EPO 遺伝子の転写スイッチが入り、赤血球産生の増加によって低酸素状態に対する代償反応を惹起する。モリデュスタットは HIF-PH を阻害することにより、内因性 EPO 遺伝子発現を誘導するため、腎性貧血の治療に有用であると考えられる。

1.5.2 腎性貧血

参照項目：2.5.1

腎性貧血とは、腎臓においてヘモグロビン（Hb）の低下に見合った十分量の EPO が産生されないことによってひき起こされる貧血であり、貧血の主因が慢性腎臓病（CKD）以外に求められないものをいう。

CKD は、糸球体濾過量（GFR）を指標として 3 ヵ月以上持続する腎機能障害と定義される、進行性の疾患である。CKD は、GFR と病態の進行度によりステージ 1 から 5 までの段階に重症度分類される。日本腎臓学会編「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」によると、日本人の CKD 患者数は約 1,330 万人と推計され、成人の約 8 人に 1 人は CKD である。

通常、腎臓の尿細管間質の REP 細胞で産生された EPO が、骨髄の赤芽球前駆細胞に作用して造血を亢進させる。しかし、CKD 患者では REP 細胞が筋線維芽細胞に形質転換し、Hb 値の低下が発生しても、EPO 増加による貧血からの回復フィードバックが十分にかからず、EPO 産生増加の反応が相対的に低下し貧血状態が持続することになる。これは、血液中の酸素濃度の低下を腎臓の細胞内酸素センサーである HIF-PH が感知し、HIF による、核内 EPO 遺伝子の転写活性化を通じ EPO 産生を誘導するといった一連のシステムがうまく作動しないためである。

貧血は独立した CKD の進行要因であり、貧血を赤血球造血刺激因子製剤（ESA）などにより積極的に是正すると、腎機能悪化の進行を遅延・抑制できることも報告されている。更に、CKD に

合併した貧血は心不全の独立した増悪因子であり、貧血の治療により生命予後の改善が期待できることが示されている。米国 National Kidney Foundation による 2007 年版 The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative ガイドラインでも、CKD 患者の貧血は QOL の低下や入院の増加、死亡率や心血管イベントといった有害な転帰に関連しているため ESA により治療すべきと推奨している。

1.5.2.1 腎性貧血に対する治療

現在、透析患者及び保存期 CKD（ND）患者の腎性貧血治療の第一選択薬として位置づけられているのは、腎臓で産生される EPO と類似の構造を持つペプチド製剤である ESA である。ESA は、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ことで、腎性貧血を改善する。国内では遺伝子組換えヒト EPO（rHuEPO）製剤としてエポエチン アルファ及びエポエチン ベータ、更に持続型 ESA としてダルベポエチン アルファ（以下、「ダルベポエチン」）及びエポエチン ベータ ペゴルが腎性貧血を効能・効果として承認されている。ESA による CKD の貧血の回復が記載された初期の報告以来、国内外において、腎性貧血患者に対して ESA が治療に用いられてきたが、以下のような懸念がある。

- 内因性 EPO と交差反応する外因性 EPO に対する抗体が引き起こす赤芽球癆が深刻な問題となっている。
- ESA 治療は、CKD 患者の 20%～30%で、高血圧の発症あるいは既存高血圧の悪化を伴うが、その根底にある機序はよくわかっていない。血管内皮の EPO 受容体が、慢性的な間欠投与時に起こる非生理学的な高い EPO ピーク濃度で活性化されることが推測されている。
- 5,000 人を超える CKD 患者を対象とした無作為化比較試験のメタ解析の結果、ESA 高用量群は低用量群と比べて死亡率が高いことが示された。
- 約 1 万人の癌患者を対象としたメタ解析で、ESA 治療により血栓症リスクが増加することが示された。
- ESA は腫瘍の進行を促す可能性を示唆するエビデンスがある。これは、進行性の乳癌、頭頸部癌、リンパ性悪性腫瘍、非小細胞肺癌の患者を対象とした臨床試験で示された。
- 鉄欠乏、炎症、感染症などの要因による ESA 抵抗性貧血患者の存在が問題となっている。
- 既存の ESA はいずれも静脈内投与あるいは皮下投与であり、ND 患者及び腹膜透析（PD）患者においては、ESA 投与のために来院頻度が増加する。また、静脈・皮下投与時の感染リスクの増加、注射の調剤に要する医療従事者の業務負荷、注射時の針刺しなどの医療事故などが懸念される。

上述のとおり、腎性貧血治療には依然としてアンメットメディカルニーズが存在する。これらの問題点を解決するため、ESA と異なる作用機序を有し、利便性の高い経口投与可能な治療選択肢として、HIF-PH 阻害薬であるモリデュスタットの開発に着手した。

1.5.3 開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.3- 1 に示す。

1.5.3.1 品質の概要

参照項目：2.3.S、2.3.P

原薬は、モリデュスタット（BAY 85-3934）のナトリウム塩であるモリデュスタットナトリウム（BAY 1053048）であり、Bayer 社で製造される結晶性の物質である。原薬の安定性について、実施した長期保存試験及び加速試験の結果を考慮し、室温保存におけるリテスト期間を 36 ヵ月と設定した。

製剤については、利便性及び患者の服薬コンプライアンスが高い経口固形製剤を提供することを目的として開発が進められた。外観の均一性及び含量違い製剤を視認しやすくするための着色並びに服用性向上の目的でフィルムコーティング錠とした。国内第Ⅲ相試験では、市販予定製剤と同一の処方である 5、12.5、25 及び 50mg 錠が用いられた。市販予定製剤は、上記に 75mg 錠を加えた 5 規格である。いずれの製剤も *in vitro* 試験条件下で速やかな溶出特性を示し、製剤間の溶出挙動の同等性が確認されている。包装について、PTP 包装状態で安定性試験を実施した結果、溶出率の低下傾向が認められたことから、PTP シートをアルミニウム袋に包装することとした。最終包装品の安定性について、長期保存試験及び加速試験の結果を考慮し、貯蔵方法及び有効期間を室温保存において「気密容器、30 ヵ月」と設定した。

なお、原薬及び製剤の長期保存試験は継続中である。

1.5.3.2 非臨床試験

参照項目：2.4、2.6.2、2.6.4、2.6.6

モリデュスタットの薬理学的特性を評価するため、*in vitro* 及び *in vivo* 試験を実施した。モリデュスタットは *in vitro* において、HIF-PH アイソフォーム（HIF-PH1、HIF-PH2、HIF-PH3）に対する阻害作用を有し、HIF 安定化作用を示すことが確認された。げっ歯類、イヌ及びサル、並びに腎性貧血ラットモデルを用いた *in vivo* による検討において、モリデュスタットは EPO を誘導し赤血球産生作用を発揮することが確認された。また、EPO 以外の HIF 標的遺伝子発現を検討した *in vivo* 試験の成績から、モリデュスタットが選択的に EPO を誘導することが確認された。副次的薬理試験では、*in vitro* スクリーニング試験によりモリデュスタットはオフターゲット活性を有さないことが確認された。また、血圧に及ぼす影響を検討した *in vivo* 試験では血圧低下作用がみられた。安全性薬理試験では、モリデュスタットの生命維持に重要な器官系（心電図所見を含む心血管系、中枢神経系、呼吸器系）及び腎機能に及ぼす影響について、*in vitro* 及びモリデュスタットの単回投与による *in vivo* 試験で検討した結果、いずれに対してもモリデュスタットは生理学的に問題となる影響を及ぼさなかった。また、薬力学的薬物相互作用については、一酸化窒素（NO）を介する血圧低下作用を持続・増強させるホスホジエステラーゼ 5（PDE5）阻害薬バルデナフィルとの併用投与により検討した結果、動脈圧低下に対する相加的な作用はみられたが、増強作用はみられなかった。

非臨床薬物動態試験は、*in vivo* 及び *in vitro* で実施した。*In vivo* では薬理試験及び毒性試験で用いた複数の動物種において、モリデュスタットの吸収、分布、代謝及び排泄を明らかにした。*In vitro* では、タンパク結合、血球移行、代謝の種差、ヒトにおける代謝酵素を明らかにすると共に、トランスポーターに対する基質特性、更に、代謝酵素に対する阻害、誘導作用及びトランスポーターに対する阻害作用に基づき薬物相互作用の可能性を評価した。モリデュスタットの主要な代謝経路はすべての動物種で未変化体の N-グルクロン酸抱合（M-1 産生）であり、ヒトにおける M-1 の産生には UGT1A1 が主に寄与していた。*In vitro* における検討結果及び臨床濃度に基づくと、モリデュスタットの CYP1A1 及び BCRP に対する阻害作用を除くと、モリデュス

タット及び M-1 が臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性は概して低いと考えられた。

毒性試験は、モリデュスタット投与による標的臓器の毒性又は過剰な薬理作用による影響とその回復性を検討、またヒトの治療用量における曝露量と比較可能な成績を得ることを目的として実施した。ラット及びイヌを用いた反復投与時のモリデュスタットの毒性プロファイルは、概して rHuEPO 製剤の反復投与毒性試験においても観察されているものと同様であり、主薬理作用である赤血球造血亢進による血液濃縮・多血状態の持続に関連した変化であった。造血亢進に直接的あるいは二次的に関連しない毒性所見は認められなかった。ラット器官形成期投与試験においては、着床後死亡の増加、胎児体重の減少及び眼球奇形の発生がみられた。また、ラット出生前及び出生後の発育及び母体の機能に関する試験においては、着床後死亡の増加、平均生存児数の減少、死産児の増加及び出生児の低体重並びに機能発達の一部遅延が観察された。したがって、モリデュスタットの妊婦への投与は禁忌とした。一連の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果、モリデュスタットに遺伝毒性は認められず、更にがん原性及び光毒性も認められなかった。

1.5.3.3 臨床試験

参照項目：2.5、2.7.2、2.7.3、2.7.4、2.7.6

非臨床試験においてモリデュスタットによる EPO 濃度の用量依存的な上昇と赤血球産生誘導が示され、臨床使用にあたり問題となる所見は認められなかったことから、20[redacted] 年 [redacted] 月より臨床試験を開始した。健康被験者を対象とした国内及び国外第 I 相試験を実施し、モリデュスタットの薬物動態、忍容性及び安全性を検討した。

腎性貧血患者を対象とした第Ⅱ相試験は日本を含む国際共同試験として計画した。第Ⅱ相試験計画について、20[redacted] 年に[redacted]、[redacted] 及び[redacted] との相談を行い（2.5.1.7.1）、20[redacted] 年 [redacted] 月に機構と医薬品[redacted]相談（[redacted]）を行った（1.13.2、2.5.1.7.2）。各国規制当局の助言を踏まえ、国際共同第Ⅱ相試験を 2013 年 10 月より開始した。

[redacted] 20[redacted] 年 [redacted] 月に、[redacted]について[redacted] [redacted] と[redacted]Meeting を行い、[redacted]助言を受けた（2.5.1.7.1）。[redacted]ことから、Bayer 社は[redacted]を決定した。この決定は、[redacted]、日本ではモリデュスタットの開発を継続することとした。

日本人腎性貧血患者を対象とする第Ⅲ相試験計画について、20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を実施した（1.13.2、2.5.1.7.2）。[redacted]国内第 I 相 QT/QTc 評価試験（試験 19408）を実施し、QT/QTc 延長リスクが認められないことを確認した上で、2017 年 12 月より国内第Ⅲ相試験を開始した。

第Ⅲ相試験プログラムは、ND 患者を対象にモリデュスタットの貧血改善・改善維持効果を検討した試験 19349 及び ESA からの切替え維持効果を検討した試験 19350、血液透析（HD）患者を対象に貧血改善効果を検討した試験 19351 及び ESA からの切替え維持効果を検討した試験 19352、並びに、腹膜透析（PD）患者を対象に貧血改善・切替え維持効果を検討した試験 19353 の計 5 試験から成る。20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日、[redacted] 月 [redacted] 日及び [redacted] 月 [redacted] 日に行った機構との事前面談で、[redacted]

[redacted]。20[redacted] 年 [redacted] 月に医薬品[redacted]相談（[redacted]）を行い、[redacted]。

1.5.3.3.1 第Ⅰ相試験

国外第Ⅰ相試験

20[redacted] 年 [redacted] 月より、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験及び腎機能障害患者を対象とした臨床薬理試験を実施し、モリデュスタットを単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学を評価した。更に、特殊集団を対象とした薬物動態試験及び薬物相互作用試験を実施し、内因性及び外因性要因がモリデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討した。

国内第Ⅰ相試験

試験 15408：20[redacted] 年 [redacted] 月より、日本人健康男性被験者を対象として、モリ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、薬力学及び薬物動態を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、用量漸増、群間比較試験を実施した。その結果、5～150mg 1 日 1 回及び 50mg 1 日 2 回の忍容性は良好であった。単回及び反復投与後の血漿中モリデュスタットの AUC 及び C_{max} は、日本人健康被験者において、5～150mg の範囲では用量比に比例して増加し、またモリデュスタットの薬物動態は時間に対し線形であることが示された。

試験 19408：日本人健康男性被験者を対象とした QT/QTc 評価試験を実施した。その結果、モリデュスタットは、臨床用量である 100mg 及び臨床用量を超えた用量 300mg の単回経口投与において、QT/QTc 延長作用はないと考えられた。

試験 19405：市販予定製剤のうち「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号、別紙 2）において処方間の変更水準がそれぞれ E 及び D 水準であった 5mg 錠と 12.5mg 錠及び 25mg 錠と 75mg 錠の生物学的同等性、並びに、市販予定製剤 50mg 錠を用いて単回投与での食事の影響を検討した。その結果、5mg 錠と 12.5mg 錠及び 25mg 錠と 75mg 錠の製剤間の生物学的同等性が示された。また、高カロリー・高脂肪食摂取後に市販予定製剤 50mg 錠を単回経口投与したとき、絶食下投与時と比較して高カロリー・高脂肪食摂取後の AUC 及び C_{max} はそれぞれ 23.3%、41.1%低下し、t_{max}（中央値）は 1 時間遅延した。

1.5.3.3.2 第Ⅱ相試験

ND 患者を対象とした試験（国際共同試験）

試験 15141：ESA 治療を受けていない ND 患者（スクリーニング時の平均 Hb 値 10.5g/dL 以下[i]）を対象に、1 日 1 回 25、50、75mg、又は 1 日 2 回 25、50mg の 5 つの固定用量を 16 週間経口投与した。評価期間における治験実施医療機関で測定した平均 Hb 値について、すべてのモリデュスタット群においてベースラインからの上昇が認められ、プラセボ群ではほとんど変化はみられなかった。また、投与回数の違い（1 日 1 回投与又は 1 日 2 回投与）による Hb 値の変化量の差異は認められなかった。安全性の結果に関し、すべてのモリデュスタット群において安全性及び忍容性は良好であり、プラセボ群と明らかな差異は認められなかった。

[i] 治験実施計画書改訂 1 により、「10.0g/dL 未満」から「10.5g/dL 以下」に変更

試験 15261：ダルベポエチンによる治療を受けている ND 患者（スクリーニング時の平均 Hb 値 9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下[ii]）を対象に、モリデュスタット 25、50 又は 75mg 1 日 1 回、あるいはダルベポエチン〔各国の添付文書に従って静脈内投与（IV）又は皮下投与（SC）〕の投与を開始し、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を達成又は維持できるよう用量調節を行うことで 16 週間投与した。いずれの開始用量群でもモリデュスタット群の大部分の被験者は、試験期間を通して目標 Hb 値を維持していた。評価期間中の平均 Hb 値に対して、モリデュスタットの効果は特に低い開始用量群（25mg 群及び 50mg 群）においてダルベポエチンの効果と同様であることが示唆された。安全性評価について、モリデュスタットはすべての開始用量群において忍容性が良好であり、その結果はダルベポエチン群と同様であった。

試験 15653（試験 15141 及び試験 15261 の長期継続試験）：モリデュスタット群の治験実施医療機関で測定した平均 Hb 値は試験期間を通して目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下）を維持していた。Hb 値に対するモリデュスタットの作用及びモリデュスタットの安全性プロファイルは、標準治療であるダルベポエチンと同様であった。

HD 患者を対象とした試験（国際共同試験）

試験 16208：エポエチン アルファ又はベータによる治療を受けている HD 患者（スクリーニング時の平均 Hb 値 9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下[iii]）を対象に、モリデュスタット 25、50、75 又は 150mg、あるいはエポエチン アルファ又はベータ〔各国の添付文書に従って静脈内投与（IV）又は皮下投与（SC）〕の投与を開始し、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）を達成又は維持できるよう用量調節を行うことで 16 週間投与した。モリデュスタット開始用量 25mg 群及び 50mg 群における評価期間中の平均 Hb 値は、ベースライン及び目標 Hb 値の下限を下回ったが、モリデュスタット開始用量 75mg 及び 150mg 群並びにエポエチン群における平均 Hb 値はベースライン及び目標 Hb 値に近い値を示した。安定した ESA 治療を受けている被験者に対し、モリデュスタット開始用量 25mg 及び 50mg は、初期の Hb 減少を回避するのに十分な用量でないことが示唆された。安全性の結果に関し、モリデュスタット開始用量が高い群において TEAE 及び治験薬と関連のある TEAE が多い傾向がみられたが、特定の TEAE の発現割合が高い傾向は認められなかった。

試験 16209（試験 16208 の長期継続試験）：モリデュスタット群において治験実施医療機関で測定した平均 Hb 値は、試験期間を通して目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下）の範囲内であった。モリデュスタットの Hb 値に対する作用は、標準治療であるエポエチン アルファ又はベータと同様であった。また、モリデュスタットの忍容性は良好であり、特定の有害事象の発現割合が高い傾向は認められなかった。

1.5.3.3.3 第Ⅲ相試験

ND 患者を対象とした試験

試験 19349：ESA 治療を受けていない ND 患者（組入れ時の Hb 値 8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）を対象とした、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間試験である。モリデュスタットを 1 日 1 回 25mg 又はダルベポエチンを 2 週に 1 回 30μg の投与を開始し、目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に到達させ維持できるよう用量調節を行うことで 52 週間投与した。有効性について、モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.28g/dL（両側 95%CI：11.07

[ii] 治験実施計画書改訂 1 により、「10.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下」から「9.0g/dL 以上 12.0g/dL 以下」に変更

[iii] 治験実施計画書改訂 2 により、「10.0g/dL 以上 11.0g/dL 以下」から「9.0g/dL 以上 11.5g/dL 以下」に変更

～11.50）であり、目標 Hb 値の範囲内であった。更に、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の投与群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－0.38g/dL（両側 95%CI：－0.67～－0.08）であり、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えたことから、評価期間中の Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチンに対して非劣性であることが検証された。安全性について、TEAE 及び重篤な TEAE の発現割合はモリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であった。治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、ダルベポエチン群に比べモリデュスタット群で高かったが、治験薬の投与中止に至った TEAE に特定の傾向はみられなかった。

試験 19350：ESA 治療中の ND 患者（組入れ時の Hb 値 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）を対象とした、無作為化、非盲検、実薬対照、並行群間試験である。切替え前の ESA 投与量に応じてモリデュスタット 1 日 1 回 25mg 又は 50mg、あるいはダルベポエチンの投与を開始し、目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に到達させ維持できるよう用量調節を行うことで 52 週間投与した。有効性について、モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 11.67g/dL（両側 95%CI：11.48～11.85）であり、目標 Hb 値の範囲内であった。更に、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の投与群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は 0.13g/dL（両側 95%CI：－0.15～0.40）であり、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えたことから、評価期間中の Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチンに対して非劣性であることが検証された。TEAE、重篤な TEAE 及び治験薬の投与中止に至った TEAE の発現割合は、モリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であり、モリデュスタットの安全性及び忍容性は、ダルベポエチンと同様であった。

<u>HD 患者を対象とした試験</u>

試験 19351：ESA 治療を受けていない HD 患者（組入れ時の Hb 値 8.0g/dL 以上 10.0g/dL 未満）を対象とした、単群試験である。モリデュスタットを 1 日 1 回 75mg で投与を開始し、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に到達させ維持できるよう用量調節を行うことで 24 週間投与した。有効性について、第 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値のベースライン（スクリーニング期間の最後の 2 回及び第 0 週の平均値）からの上昇速度の平均値は、－0.030g/dL/週であったが、第 0 週からの上昇速度の平均値は、0.080g/dL/週と緩やかな上昇を示した。モリデュスタットの 24 週間投与における安全性及び忍容性は良好であった。

試験 19352：ESA 治療中の HD 患者（組入れ時の Hb 値 9.5g/dL 以上 12.0g/dL 未満）を対象とした、無作為化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間試験である。モリデュスタット 1 日 1 回 75mg 又はダルベポエチンの投与を開始し、目標 Hb 値（10.0g/dL 以上 12.0g/dL 未満）に到達させ維持できるよう用量調節を行うことで 52 週間投与した。有効性について、モリデュスタット群の評価期間中の平均 Hb 値の平均値は 10.63g/dL（両側 95%CI：10.42～10.84）であり、目標 Hb 値の範囲内であった。更に、評価期間中の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の投与群間差（モリデュスタット群－ダルベポエチン群）の点推定値は－0.13g/dL（両側 95%CI：－0.46～0.19）であり、両側 95%CI の下限は非劣性マージンの－1.0g/dL を超えたことから、評価期間中の Hb 値のベースラインからの変化量においてモリデュスタットはダルベポエチンに対して非劣性であることが検証された。TEAE、重篤な TEAE、死亡に至った有害事象及び特に注目すべき有害事象の発現割合はモリデュスタット群とダルベポエチン群で同程度であり、モリデュスタットの安全性及び忍容性はダルベポエチンと概ね大きな違いはみられなかった。

<u>PD 患者を対象とした試験</u>

試験 19353：ESA 治療を受けている、あるいは受けていない PD 患者（組入れ時の Hb 値：ESA 前治療を受けているものは 10.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満、ESA 前治療を受けていないものは

8.0g/dL 以上 11.0g/dL 未満）を対象とした、非盲検試験である。モリデュスタット 1 日 1 回 75mg で投与を開始し、目標 Hb 値（11.0g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に到達させ維持できるよう用量調節を行うことで 36 週間投与した。レスポンダー割合は 54.9%（28／51 例）であった。治験薬割当て時の ESA 治療の有無別では、ESA 治療を受けている被験者のレスポンダー割合は 53.1%であり、受けていない被験者では 100.0%であった。安全性について、臨床的に問題と考える安全性の懸念はみられなかった。

1.5.4 モリデュスタットの特徴及び有用性

参照項目：2.5.6

モリデュスタットの製剤開発、非臨床・臨床試験結果に基づき、以下の特徴及び有用性が確認された。

- ESA の投与経路は静脈内投与あるいは皮下投与であるが、モリデュスタットは 1 日 1 回の経口投与可能な錠剤であることから、投与時に痛みを伴わず、投与のための通院が不要であるという利便性を有する。また、注射剤で問題となる、感染リスクや調剤による医療従事者の業務負荷、針刺しなどの医療事故を避けることが可能となる。

- 非臨床試験結果より、モリデュスタットは、強力かつ可逆的な HIF-PH 阻害薬であり、内因性 EPO 遺伝子を選択的に誘導するという特性を有することが示された。モリデュスタット投与により誘導される EPO は内因性で生理的なレベル内と考えられることから、既存の ESA 治療で指摘されているような、外因性 EPO の投与による影響はないと考える。また、内因性 EPO に交差反応する外因性 EPO に対する抗体を産生させないというベネフィットがある。

国内第Ⅲ相試験において、腎性貧血の治療を要する ND 患者、HD 患者及び PD 患者に対して、既存の ESA の一つであるダルベポエチンに劣らないモリデュスタットの有用性が期待できる臨床試験成績が示された。

- 試験 19349、19350 及び 19352 において、主要評価項目である評価期間における平均 Hb 値は目標範囲内であり、更に、評価期間の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の差は非劣性マージン 1.0g/dL の範囲内であり、モリデュスタットの貧血改善維持効果はダルベポエチンに劣らないことが示された。また、いずれの試験においても、各来院時の Hb 値の平均値は、モリデュスタット群及びダルベポエチン群ともに、評価期間以降も第 52 週まで目標 Hb 値の範囲内であった。

- 試験 19349 及び 19351 において、投与 4 週あるいは 8 週までに Hb 値上昇速度 0.5g/dL/週を超える過上昇を示す被験者の割合は少なく、投与初期に急激な Hb 値の上昇が認められないことが確認できたことから、モリデュスタットにより適度な上昇速度で貧血を改善することが示された。

- ESA 抵抗性の主たる要因である鉄欠乏及び炎症に関して、炎症時には IL-6 の放出によりヘプシジンが増加することにより Hb の合成が抑制されることが知られているが、HIF-PH 阻害薬はヘプシジンの産生を抑制することで鉄の利用効率を高めることが明らかにされている。そのため、高用量の ESA が必要であった患者や ESA 抵抗性貧血を有する患者においても、HIF-PH 阻害薬は貧血改善効果を示す可能性がある。国内第Ⅲ相試験においてヘプシジンを評価した結果、ヘプシジン濃度の低下作用が認められた。

上記の特徴及び有用性から、1 日 1 回の経口投与により ESA と同様の臨床的有用性を示し、既存の ESA による腎性貧血治療におけるアンメットメディカルニーズにも応えることが可能と考えられるモリデュスタットは、腎性貧血に対する第一選択薬の一つとなりうると考えられる。

1.5.5 医薬品製造販売承認申請

以上のように、腎性貧血に対するモリデュスタットの有効性及び安全性が確認され、臨床的有用性が示されたことから、表 1.5.4- 1 に示す内容にて製造販売承認申請を行うこととした。

表 1.5.4- 1 製造販売承認申請の概略

申請区分	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
販売名	マスーレッド錠 5mg、同 12.5mg、同 25mg、同 50mg、同 75mg
一般名	モリデュスタットナトリウム（JAN）
効能・効果	腎性貧血
用法・用量	＜保存期慢性腎臓病患者＞ 赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合 通常、成人にはモリデュスタットとして 25mg を開始用量とし、1 日 1 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、1 回 5～200mg の範囲とする。 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合 通常、成人にはモリデュスタットとして 25mg 又は 50mg を開始用量とし、1 日 1 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、1 回 5～200mg の範囲とする。 ＜血液透析患者及び腹膜透析患者＞ 赤血球造血刺激因子製剤の治療歴の有無にかかわらず、通常、成人にはモリデュスタットとして 75mg を開始用量とし、1 日 1 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、1 回 5～200mg の範囲とする。

試験		
項目		実施
品質	物理化学的性質	国外
	規格及び試験方法	
安定性	原　薬	国外
	製　剤	
薬理	効力薬理	国外
	副次的薬理	
	安全性薬理	
	薬力学的薬物相互作用	
薬物動態	分析方法	国外
	吸収	
	分布	
	代謝	
	排泄	
	その他	
毒性	単回投与毒性	国外
	反復投与毒性	
	遺伝毒性	
	がん原性	
	その他	
臨床試験	第Ⅰ相	国内
		国外
	第Ⅱ相	国際共同
	第Ⅲ相	国内

[redacted]

図 1.5.3- 1　開発の経緯図

1.6　外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での認可（申請）・使用状況

本剤は、いずれの国においても申請及び承認されていない。

1.7　同種同効品一覧表

同種同効品として、腎性貧血の効能・効果を有する「ネスプ注射液」、「ミルセラ注」及び「エスポー注射液・同皮下用」、透析施行中の腎性貧血の効能・効果を有する「エベレンゾ錠」、透析導入前の腎性貧血、透析施行中の腎性貧血及び連続携行式腹膜灌流施行中の腎性貧血の効能・効果を有する「エポジン注・同皮下注」を選択した。「エベレンゾ錠」は HIF-PH 阻害薬、その他は赤血球造血刺激因子製剤であり、「ネスプ注射液」は第Ⅲ相比較試験で対照薬として使用した。これらの添付文書の原文を添付する。

表 1.7-1　同種同効品一覧表

販売名	マスーレッド錠 5mg マスーレッド錠 12.5mg マスーレッド錠 25mg マスーレッド錠 50mg マスーレッド錠 75mg	ネスプ®注射液 5μg プラシリンジ ネスプ®注射液 10μg プラシリンジ ネスプ®注射液 15μg プラシリンジ ネスプ®注射液 20μg プラシリンジ ネスプ®注射液 30μg プラシリンジ ネスプ®注射液 40μg プラシリンジ ネスプ®注射液 60μg プラシリンジ ネスプ®注射液 120μg プラシリンジ ネスプ®注射液 180μg プラシリンジ	エベレンゾ®錠 20mg エベレンゾ®錠 50mg エベレンゾ®錠 100mg
一般名	モリデュスタットナトリウム (Molidustat Sodium)	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 〔Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination)〕	ロキサデュスタット (Roxadustat)
会社名	バイエル薬品株式会社	協和キリン株式会社	アステラス製薬株式会社
効能又は効果	腎性貧血	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血	透析施行中の腎性貧血
添付文書 改訂日	―	2019 年 7 月	2019 年 11 月

表 1.7-1　同種同効品一覧表（続き）

販売名	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	エポジン®注シリンジ750 [a] エポジン®注シリンジ1500 [b] エポジン®注シリンジ3000 [b] エポジン®注シリンジ6000 [c] エポジン®皮下注シリンジ9000 [d] エポジン®皮下注シリンジ12000 [d] エポジン®皮下注シリンジ24000 [e]	エスポー®注射液750 [f] エスポー®注射液750 シリンジ [f] エスポー®注射液1500 シリンジ [f] エスポー®注射液3000 シリンジ [f] エスポー®皮下用6000 シリンジ [g] エスポー®皮下用9000 シリンジ [g] エスポー®皮下用12000 シリンジ [g] エスポー®皮下用24000 シリンジ [g]
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)〕	エポエチン ベータ（遺伝子組換え）〔Epoetin Beta (Genetical Recombination)〕	エポエチン アルファ（遺伝子組換え）〔Epoetin Alfa (Genetical Recombination)〕
会社名	中外製薬株式会社	中外製薬株式会社	協和キリン株式会社
効能又は効果	腎性貧血	透析導入前の腎性貧血 [a,b,c,d] 透析施行中の腎性貧血 [a,b] 連続携行式腹膜灌流(CAPD)施行中の腎性貧血 [b,c,d] 未熟児貧血 [a,b] 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 [b,c,e]	腎性貧血 [g] 透析施行中の腎性貧血 [f] 未熟児貧血 [f] 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 [g]
添付文書改訂日	2018年5月	2014年12月 [e] 2017年4月 [d] 2017年6月 [a,b,c]	2019年7月 [f,g]

※※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
８７３９９９

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

ネスプ®注射液 5μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 10μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 15μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 20μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 30μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 40μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 60μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 120μg プラシリンジ
ネスプ®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				
ネスプ注射液 5 μgプラシリンジ	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	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。
ネスプ注射液 10 μgプラシリンジ		10 μg					
ネスプ注射液 15 μgプラシリンジ		15 μg					
ネスプ注射液 20 μgプラシリンジ		20 μg					
ネスプ注射液 30 μgプラシリンジ		30 μg					
ネスプ注射液 40 μgプラシリンジ		40 μg					
ネスプ注射液 60 μgプラシリンジ		60 μg					
ネスプ注射液 120 μgプラシリンジ		120 μg					
ネスプ注射液 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）

®登録商標

【用　法　・　用　量】

【腎性貧血】

＜血液透析患者＞

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回20μgを静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回0.33μg/kg(最高20μg)を静脈内投与する。

・エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回15～60μgを静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回15～60μgを静脈内投与する。週１回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での１回の投与量の２倍量を開始用量として、２週に１回投与に変更し、２週に１回30～120μgを静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回５～60μgを静脈内投与する。週１回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での１回の投与量の２倍量を開始用量として、２週に１回投与に変更し、２週に１回10～120μgを静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、１回180μgとする。

＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、２週に１回30μgを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、２週に１回0.5μg/kg(最高30μg)を皮下又は静脈内投与する。

・エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、２週に１回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、２週に１回10～60μgを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、２週に１回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。２週に１回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での１回の投与量の２倍量を開始用量として、４週に１回投与に変更し、４週に１回60～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、２週に１回５～120μgを皮下又は静脈内投与する。２週に１回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での１回の投与量の２倍量を開始用量として、４週に１回投与に変更し、４週に１回10～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、１回180μgとする。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

【腎性貧血】

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

1.小児の初回用量[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５～20μgを静脈内投与する。

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

＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、２週に１回５～30μgを皮下又は静脈内投与する。

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

2.切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。なお、小児に対して１回３μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること(小児に対して１回３μg/kgを超える使用経験はない)。

(1)エリスロポエチン製剤が週２回あるいは週３回投与されている患者

切替え前１週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週１回から投与を開始する。

(2)エリスロポエチン製剤が週１回あるいは２週に１回投与されている患者

切替え前２週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、２週に１回から投与を開始する。

切替え前１週間あるいは２週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計(小児は切替え前２週間)	本剤投与量	
	成人	小児
3,000 IU未満	15μg	10μg
3,000 IU		15μg
4,500 IU	20μg	20μg
6,000 IU	30μg	30μg
9,000 IU	40μg	40μg
12,000 IU	60μg	60μg

※ 3.投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が２週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として１段階ずつ行うこと。

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

成人(皮下投与時)の投与量調整表

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

成人(静脈内投与時)及び小児(皮下又は静脈内投与時)の投与量調整表

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

4.投与間隔変更時

(1)本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。

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

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

2.必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合(ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする)には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。

3.本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること(「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の報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと]

(2)高血圧症の患者[本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと]

(3)薬物過敏症の既往歴のある患者

(4)アレルギー素因のある患者

2.重要な基本的注意

【腎性貧血】

(1)本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満を目安とする。

(2)本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。

(3)**ショック**等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。

(4)腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用(血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする)があらわれないように十分注意すること。

1)心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある[2)]。

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、休薬等の適切な処置をとること。

(6)本剤投与により**血圧上昇**を認める場合があり、また、**高血圧性脳症**が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。

(7)本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。

(8)本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。

(9)本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

(10)血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
(11)保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
1)保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
2)慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
(1)本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。
(2)本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。
(3)**ショック**等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
(4)本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)があらわれないように十分注意すること(「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。
[ネスプ注射液承認時]
透析患者を対象とした特定使用成績調査において、4,173例中508例(12.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧上昇347例(8.3%)、シャント血栓・閉塞52例(1.2%)、脳梗塞15例(0.4%)であった。
[静脈内投与再審査終了時]
保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者を対象とした特定使用成績調査において、5,679例中395例(7.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。うち、保存期慢性腎臓病患者では5,547例中394例(7.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧上昇75例(1.4%)、腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等)32例(0.6%)、脳梗塞24例(0.4%)であった。腹膜透析患者では132例中1例(0.8%)に胸部不快感の副作用が認められた。
[皮下投与再審査終了時]
＜小児＞
国内臨床試験において、31例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められなかった。
[小児用法追加承認時]

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

(1)**重大な副作用**
1)**脳梗塞(0.8%)** 脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
2)**脳出血(0.1%)** 脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3)**肝機能障害、黄疸(0.1%)** ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
4)**高血圧性脳症(0.1%未満**注1)) 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
5)**ショック、アナフィラキシー(頻度不明**注2)) ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6)**赤芽球癆(頻度不明**注2)) 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7)**心筋梗塞、肺梗塞(0.1%未満**注1)) 心筋梗塞、肺梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。
注1) 特定使用成績調査における発現頻度
注2) 自発報告のため頻度不明

(2)**その他の副作用**
下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用頻度(%)		
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満又は頻度不明
循環器	血圧上昇(16.2%)	不整脈	狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症
皮膚		瘙痒症、発疹	
肝臓	肝機能異常(Al-P上昇、γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇)		胆嚢ポリープ
代謝			血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症

	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。

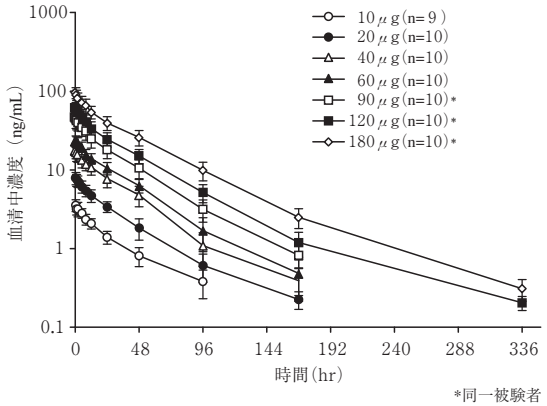
【薬　物　動　態】

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10～180μg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。



*同一被験者

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）

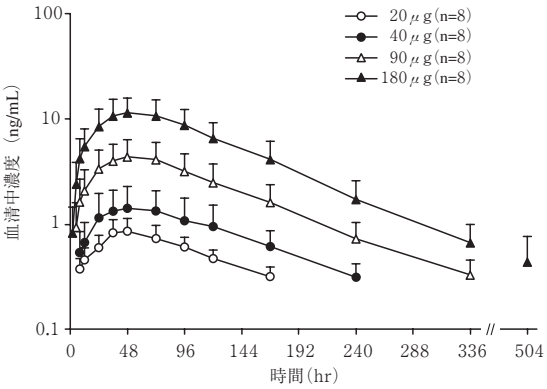
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与量（μg）	被験者数	$t_{1/2}$（hr）	$AUC_{0-\infty}$（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20～180μg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（μg）	被験者数	$t_{1/2}$（hr）	Cmax（ng/mL）	tmax（hr）	$AUC_{0-\infty}$（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)]

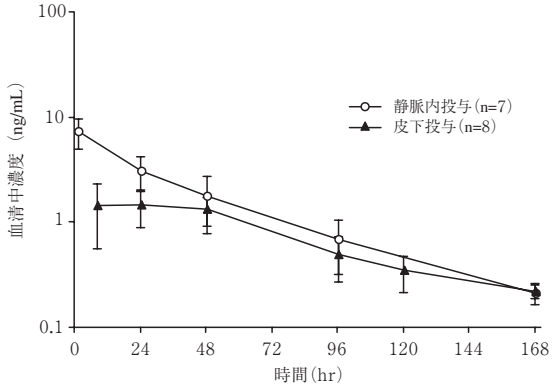
血液透析患者に本剤10～60μgを28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤10～180μgを反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤15～180μg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5～20μg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5～20μg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)	$AUC_{0-\infty}$ (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)	Cmax (ng/mL)	tmax (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (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

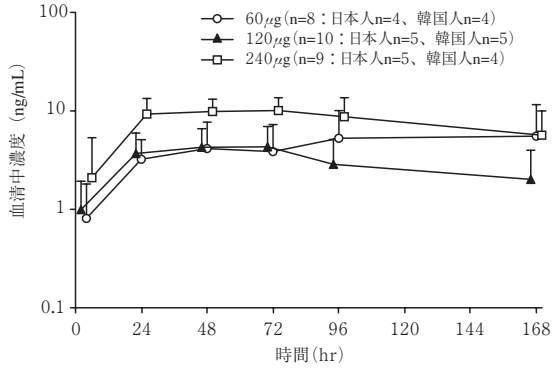
（2）反復投与[1)]

慢性腎臓病患児に本剤5～180μg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60～240μg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。Cmax及び$AUC_{0\text{-}t}$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（μg）	被験者数	Cmax (ng/mL)	tmax (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

平均値±標準偏差

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

（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60～240μg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10～120μg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180μg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180μg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5～180μg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240μg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、60μg群の17例中11例（64.7%）、120μg群の18例中8例（44.4%）、240μg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）240μg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、ヒト骨髄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（$C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$；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　】

ネスプ注射液５μgプラシリンジ	10シリンジ
ネスプ注射液10μgプラシリンジ	10シリンジ
ネスプ注射液15μgプラシリンジ	10シリンジ
ネスプ注射液20μgプラシリンジ	10シリンジ
ネスプ注射液30μgプラシリンジ	１シリンジ、10シリンジ
ネスプ注射液40μgプラシリンジ	１シリンジ、10シリンジ
ネスプ注射液60μgプラシリンジ	１シリンジ
ネスプ注射液120μgプラシリンジ	１シリンジ
ネスプ注射液180μg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：骨髄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

astellas

＊2019年11月改訂（第2版）
2019年９月作成

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100mg

Evrenzo® Tablets 20mg・50mg・100mg

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

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

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

日本標準商品分類番号
873999

	錠20mg	錠50mg
承認番号	30100AMX00239	30100AMX00240
販売開始	2019年11月	

	錠100mg
承認番号	30100AMX00241
販売開始	2019年11月

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	表	裏	側面	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	表	裏	側面	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（2.0g/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[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Cmax及びAUCinf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倍の曝露量で出生児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[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AUCinf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AUCinfが低下した[10)]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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AUCinf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AUCinfが上昇した[13]。 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AUCinf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[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。

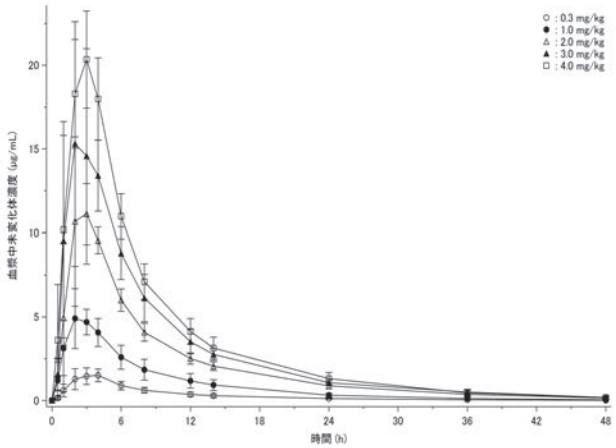
16.薬物動態

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)]。



平均値＋標準偏差（各群6例）

本剤単回投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

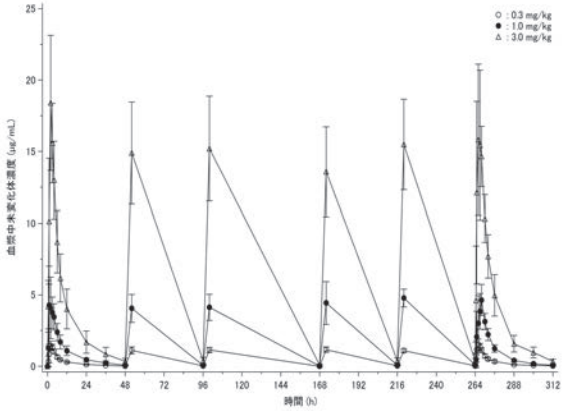
健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUCinf (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、Tmax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]。



平均値±標準偏差（各群7例）

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	Cmax (μg/mL)	Tmax (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、Tmax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	Cmax (μg/mL)	Tmax (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、Tmax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Cmax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Cmax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、AUCinf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［^{14}C］-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水酸化代謝は主にCYP2C8が寄与し、4-*O*-β-グルクロン酸抱合代謝は主に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［^{14}C］-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/1.73m^2）9例に単回投与した際のAUCinf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。Cmax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Cmax及びAUCinf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Cmax及びAUCinf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（IC_{50}値3.05μM）及びOATP1B1（IC_{50}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AUCinf及びCmax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Cmax及びAUCinf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AUCinfは12%低下し、Cmax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）	
					Cmax	AUCinf
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		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）	
				Cmax	AUCinf
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)
プロベネシド（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AUCinf及びCmax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AUCinf及びCmax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）	
					Cmax	AUCinf
シンバスタチン	シンバスタチンを40mg単回投与	200mg隔日投与	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）			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-2α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

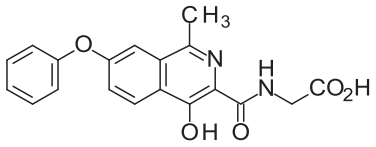
ロキサデュスタットは、ラット貧血モデルにおいて、ヘモグロビンやヘマトクリットを増加させた[37)～39)]。

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：$C_{19}H_{16}N_2O_5$

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［R-08167］
2）Singh, A.K. et al.：N. Engl. J. Med. 2006 ; 355 : 2085-2098［R-08168］
3）Pfeffer, M.A. et al.：N. Engl. J. Med. 2009 ; 361 : 2019-2032［R-08169］
4）社内報告書：海外肝機能障害患者・薬物動態試験（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.11）（DIR190051）
28）社内報告書：CYP阻害・薬物動態試験（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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）（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年9月20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（2019年 9 月20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（2019年 9 月20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（2019年 9 月20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

＊25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、令和2年11月末日までは、1回14日分を超える投薬は認められていない。

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

26.2 提携

FibroGen Inc.

**2018年5月改訂（第7版）
*2018年3月改訂

日本標準商品分類番号
873999

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

MIRCERA®

エポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）注

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

	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	

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【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	エポエチン ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）[注2)]	12.5μg	L-メチオニン 0.447mg 無水硫酸ナトリウム 1.704mg 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 0.030mg 等張化剤（D-マンニトール） 緩衝剤（リン酸二水素ナトリウム一水和物） pH調整剤（25%塩酸[注3)]、水酸化ナトリウム[注3)]）	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					
ミルセラ注シリンジ 50μg		50μg					
ミルセラ注シリンジ 75μg		75μg					
ミルセラ注シリンジ100μg		100μg					
ミルセラ注シリンジ150μg		150μg					
ミルセラ注シリンジ200μg		200μg					
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

【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減するが、最高投与量は、1回250μgとする。

＜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。

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＞

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100μg、4500IU以上の患者には本剤150μg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	25μg	50μg	75μg	100μg	150μg	200μg	250μg

3. 投与間隔変更時

⑴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。

⑵４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）

⑴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。］

⑵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。］

⑶薬物過敏症の既往歴のある患者

⑷アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

⑴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。

⑵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。

⑶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。

⑷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)]。

⑸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。

⑹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。

⑺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。

⑻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ので、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。

⑼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。

⑽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。

⑾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・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）

⑴**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。

⑵**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。

⑶**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	
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

⑴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。］

⑵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

⑴本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

⑵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

⑴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]。

⑵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]。

⑶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]。

⑷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＞

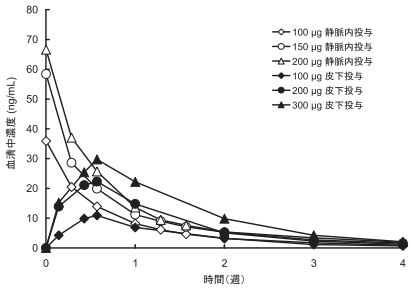
血中濃度

1. 透析患者

⑴単回投与[9]

血液透析患者を対象に本剤100～200μg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※μg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]

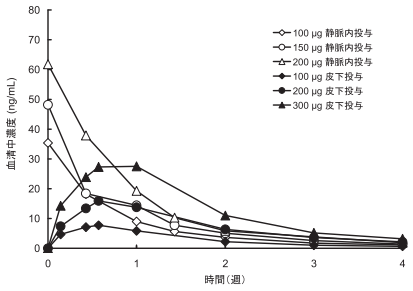
血液透析患者56例を対象に本剤12.5※～75μgを2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した。また、本剤25～300※μgを4週間隔で静脈内投与した長期投与試験では、試験期間（48週間）を通じて本剤の血中濃度は定常状態に維持されていた。

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。

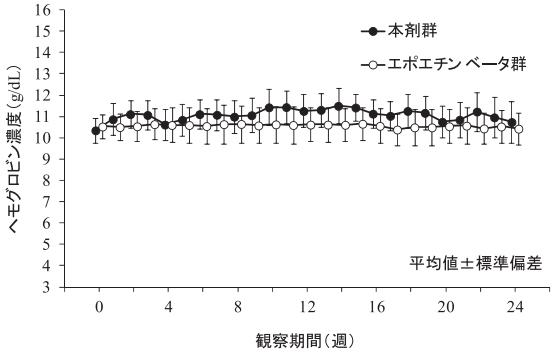
【臨床成績】

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]。

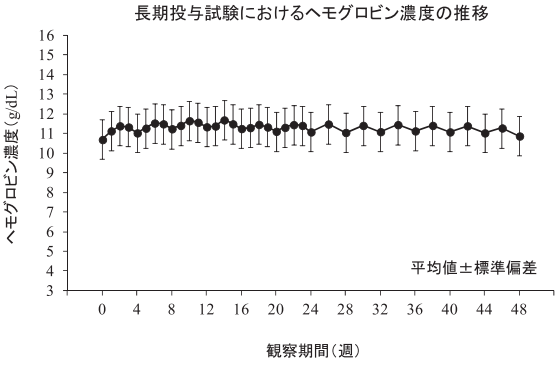
#：登録前8週間と登録後～投与開始日の週最初の透析前ヘモグロビン濃度の平均値

二重盲検試験におけるヘモグロビン濃度の推移



(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]。

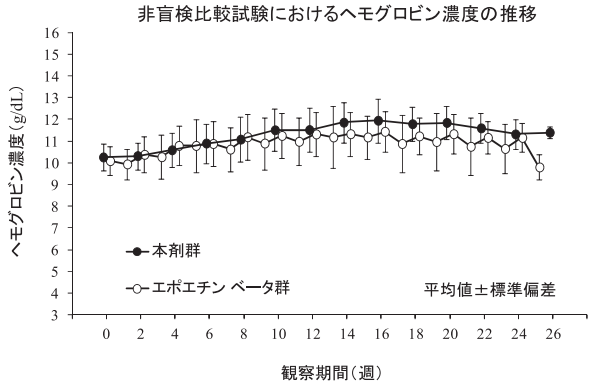
長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移



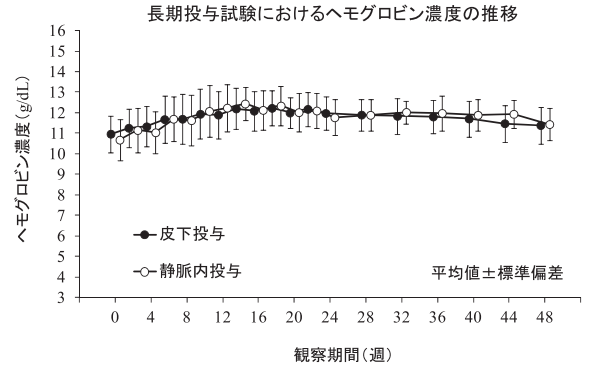
2. 保存期慢性腎臓病（静脈内又は皮下投与）

(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±0.59g/dL、エポエチン　ベータ群11.17±0.76g/dLと、両群の差は0.47g/dL（95％信頼区間：0.17～0.78g/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]。

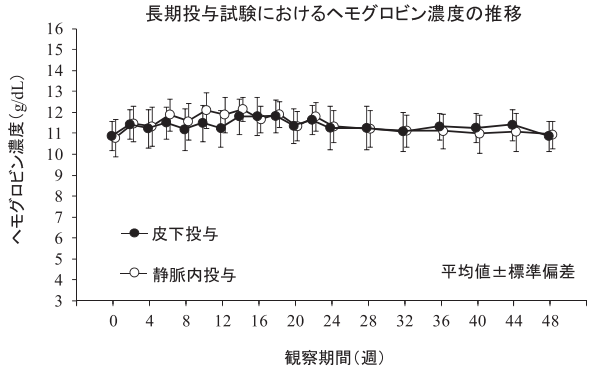


⑵保存期慢性腎臓病患者101例を対象に長期投与試験（48週間投与）を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は12g/dL前後を推移した[17]。



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11～12g/dL前後を推移した[18]。



【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

⑴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]。

⑵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]。

⑶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

⑴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。

⑵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：$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；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12.5μg：0.3mL×１シリンジ
ミルセラ注シリンジ 25μg：0.3mL×１シリンジ
0.3mL×10シリンジ
ミルセラ注シリンジ 50μg：0.3mL×１シリンジ
0.3mL×10シリンジ
ミルセラ注シリンジ 75μg：0.3mL×１シリンジ
0.3mL×10シリンジ
ミルセラ注シリンジ100μg：0.3mL×１シリンジ
0.3mL×10シリンジ
ミルセラ注シリンジ150μg：0.3mL×１シリンジ
0.3mL×10シリンジ
ミルセラ注シリンジ200μg：0.3mL×１シリンジ
ミルセラ注シリンジ250μg：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
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

＊＊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

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

＊ **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

	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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【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）	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				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	エポエチン　ベータ（遺伝子組換え）として	静脈内投与	成人	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。	
				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。		
		皮下投与	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。

〈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）

⑴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ので観察を十分に行うこと。］

⑵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。］

⑶薬物過敏症の既往歴のある患者

⑷アレルギー素因のある患者

⑸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＞

⑴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。

⑵**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。

⑶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。

⑷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。

⑸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。

⑹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。

⑺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ので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

⑻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。

⑼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＞

⑴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。

⑵**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。

⑶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。

⑷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。

⑸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%）、瘙痒感（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。

⑴**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。

⑵**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		瘙痒感、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

⑴本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

⑵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

⑴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）

⑵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。

⑶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)]。

⑷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)]。

⑸2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)]。

⑹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)]。

⑺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)]。

⑻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)]。

⑼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。

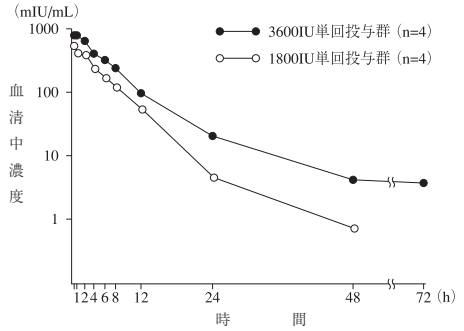
【薬物動態】

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]

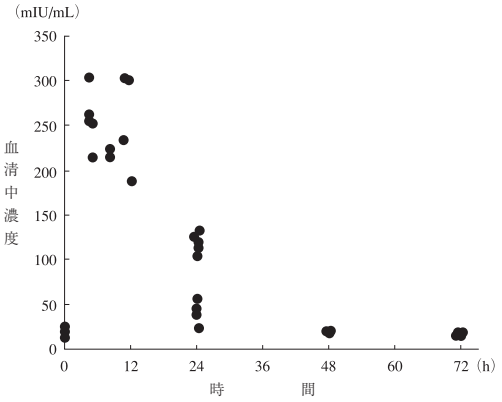
血液透析患者８名に1800国際単位（IU）を単回静脈内投与した場合の$t_{1/2}$は、9.4時間と健康成人より消失が遅延する傾向が認められた。

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.⑴及び3.⑴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

⑴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]。

⑵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]。

⑶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）にかかわりなく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

⑴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]。

⑵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、年齢にかかわりなく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

⑴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。

⑵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

⑴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]。

⑵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。

⑶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]。

⑷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

⑴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。

⑵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（$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；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：臨床医薬，**6** (S-2)：498(1990)
16）今井信雄，他：臨床医薬，**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
Roche ロシュ グループ

® 登録商標
84013367／84013368

＊＊2017年６月改訂（第21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

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

＊ **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

	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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【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 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
エポジン注シリンジ3000		3000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				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	
用法・用量	エポエチン　ベータ（遺伝子組換え）として	静脈内投与	成人	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。	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、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。				
		皮下投与	成人	通常、投与初期は、１回6000国際単位を週１回投与する。			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6000～12000国際単位を２週に１回投与する。				
			小児	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）

⑴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。］
⑵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。］
⑶薬物過敏症の既往歴のある患者
⑷アレルギー素因のある患者
⑸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＞
⑴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。
⑵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。
⑶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。
⑷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。
⑸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。
⑹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。
⑺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ので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。
⑻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。
⑼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＞
⑴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。
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。
⑵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。

＜未熟児貧血＞
⑴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。
⑵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。
⑶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。
⑷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。
⑸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%）、瘙痒感（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。

⑴**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。

⑵**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		瘙痒感、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、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＞
⑴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。]
⑵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

⑴本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

⑵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

⑴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5.」の項参照）

⑵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。

⑶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)]。

⑷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)]。

⑸２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)]。

⑹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)]。

⑺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)]。

⑻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)]。

⑼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

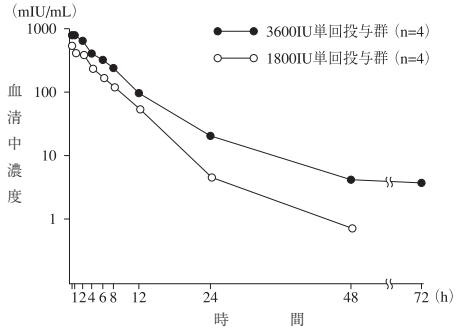
⑴単回静脈内投与[9)]

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

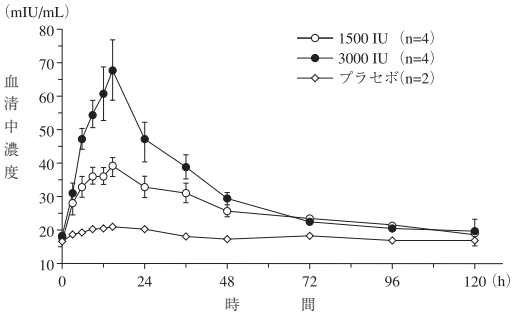
Mean ± S.E.

⑵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；AUCsc/AUCiv）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

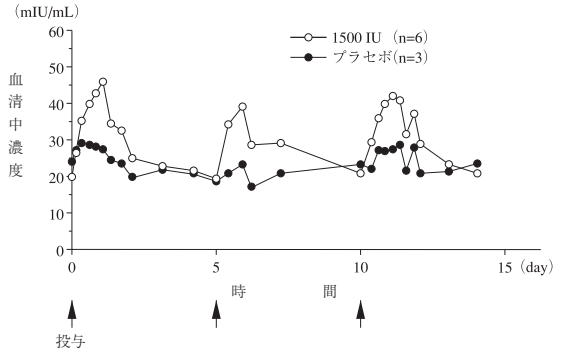
Mean ± S.E.

⑶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；AUCsc/AUCiv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]

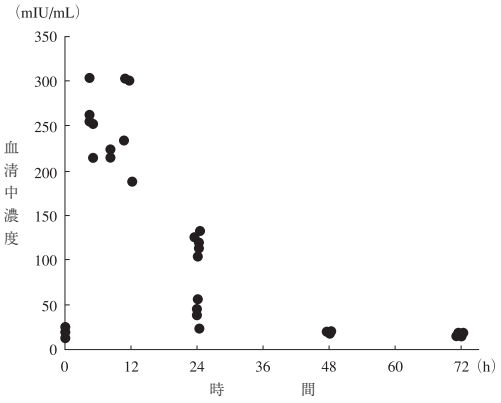
血液透析患者8名に1800国際単位（IU）を単回静脈内投与した場合の$t_{1/2}$は、9.4時間と健康成人より消失が遅延する傾向が認められた。

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.⑴及び5.⑴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）

⑴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]。

⑵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[15]。

⑶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）にかかわりなく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、年齢にかかわりなく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

⑴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、年齢にかかわりなく貧血改善効果を示し、有効率は78.6%（173例中136例）であった。

⑵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、年齢にかかわりなく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）

⑴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・術後の同種血輸血の節減・回避に役立つことが認められた[19]。

⑵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りなく有効率は88.2%（255例中225例）であった。

5. 未熟児貧血

⑴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。

⑵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

⑴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]。

⑵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。

⑶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]。

⑷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。

⑸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

⑴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。

⑵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（$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；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：臨牀透析，**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

® 登録商標

84013369／84013380

＊＊2017年６月改訂（第19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

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

＊ **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

	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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【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 エポエチン　ベータ（遺伝子組換え）として 静脈内投与 成人		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、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、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。
皮下投与 成人	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。		
皮下投与 小児	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。		
皮下投与	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

⑵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。］
⑶薬物過敏症の既往歴のある患者
⑷アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

＜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＞

⑴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。
⑵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。
⑶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。
⑷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。
⑸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。
⑹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ので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。
⑺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。
⑻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＞

⑴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。
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。
⑵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。

3. 副作用

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）

⑴**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。

⑵**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	瘙痒感、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＞

⑴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。］

⑵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

⑴本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

⑵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

⑴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)]。

⑵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)]。

⑶2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)]。

⑷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)]。

⑸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)]。

⑹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)]。

⑺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

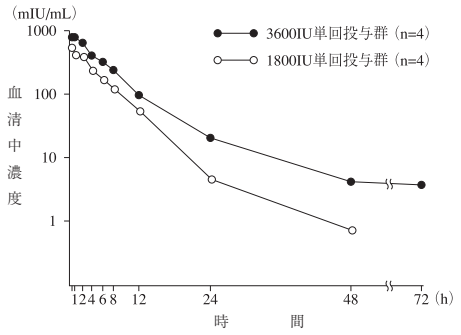
⑴単回静脈内投与[9)]

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

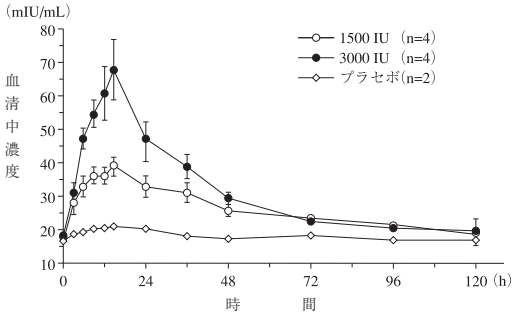
Mean ± S.E.

⑵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；AUCsc/AUCiv）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

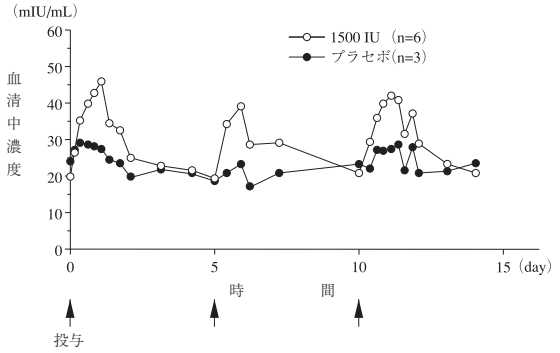
Mean ± S.E.

⑶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；AUCsc/AUCiv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、年齢にかかわりなく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

⑴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、年齢にかかわりなく貧血改善効果を示し、有効率は78.6%（173例中136例）であった。

⑵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、年齢にかかわりなく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）

⑴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]。

⑵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りなく有効率は88.2%（255例中225例）であった。

【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

⑴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]。

⑵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。

⑶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]。

⑷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。

⑸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

⑴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。

⑵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（$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；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　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

＊＊2017年４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

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

＊ 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

	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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【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）	無色澄明の液	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	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。
			小児	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）

⑴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ので観察を十分に行うこと。］
⑵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。］
⑶薬物過敏症の既往歴のある患者
⑷アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意

⑴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。
⑵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。
⑶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。
⑷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。
⑸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。

⑹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ので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

⑺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。

⑻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

連続携行式腹膜灌流（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）

⑴**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。

⑵**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	痤瘡		瘙痒感	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		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

⑴本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

⑵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

⑴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)]。

⑵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)]。

⑶2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)]。

⑷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)]。

⑸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]。

⑹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]。

⑺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。

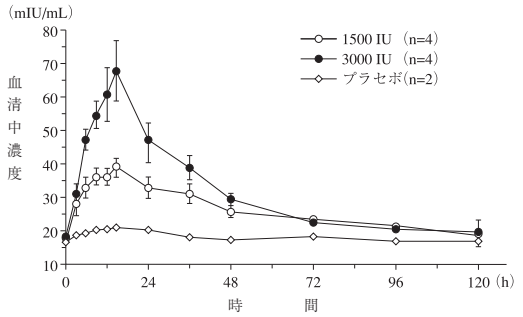
【薬物動態】

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；AUCsc/AUCiv）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

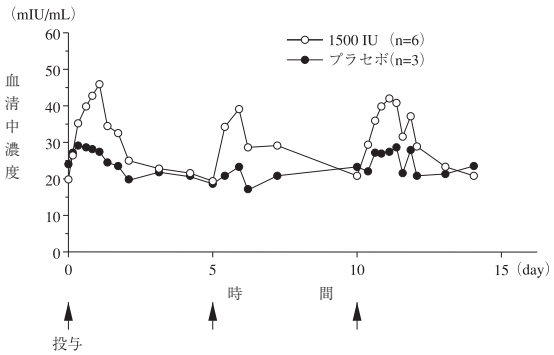
Mean±S.E.

2. 反復皮下投与時[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；AUCsc/AUCiv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. 連続携行式腹膜灌流（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、年齢にかかわりなく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

⑴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]。

⑵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、年齢にかかわりなく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

⑴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]。

⑵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。

⑶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]。

⑷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

⑴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。

⑵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】

エポジン皮下注シリンジ 9000：0.5mL×1シリンジ
エポ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

® 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

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

＊＊ 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

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

【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）
⑴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。］
⑵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。］
⑶薬物過敏症の既往歴のある患者
⑷アレルギー素因のある患者

2. 重要な基本的注意
⑴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。
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。
⑵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。

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）

⑴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。

⑵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、瘙痒感、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

⑴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。]

⑵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

投与時

⑴本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

⑵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

⑴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)]。

⑵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)]。

⑶2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]。

⑷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]。

⑸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]。

⑹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]。

⑺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】

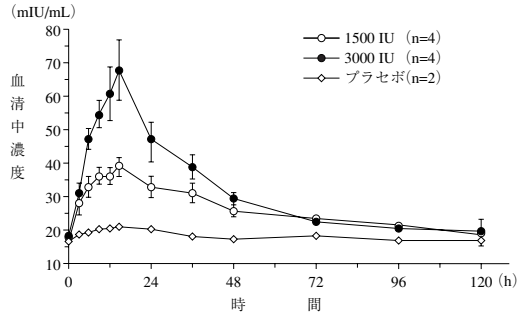
1. 健康成人

⑴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；AUCsc/AUCiv）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

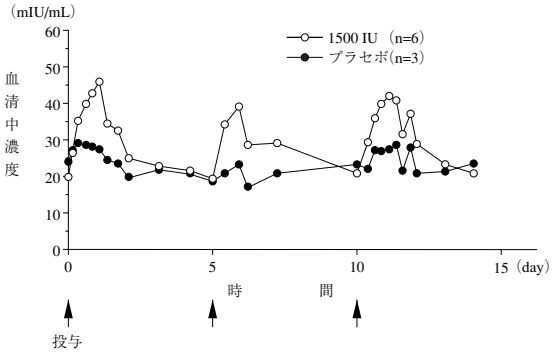
Mean±S.E.

⑵反復皮下投与時[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、⊿Hb※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]。

※⊿Hb=手術前Hb濃度－投与開始時Hb濃度＋

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

（ただし、nは採血回数）

【薬効薬理】

1. 赤血球増加作用

⑴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]。

⑵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。

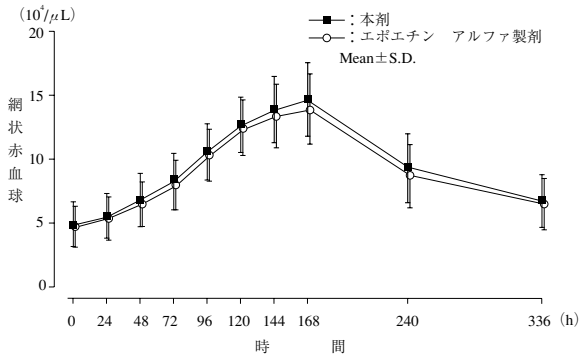
⑶本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった[14]。

⑷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。

⑸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]。

⑹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、薬力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

⑴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。

⑵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（$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；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

Ⓡ 登録商標

84011969

IG

※※ 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

	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

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

【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	日局エポエチン アルファ（遺伝子組換え）	750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	0.03mg 4.5mg 0.13mg	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							
エスポー注射液1500シリンジ		1,500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	0.12mg 18mg 0.50mg			
エスポー注射液3000シリンジ		3,000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】

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
（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。

®登録商標

（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・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	痤瘡	瘙痒感	発疹
肝臓	肝機能異常	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇、LDH上昇、Al-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

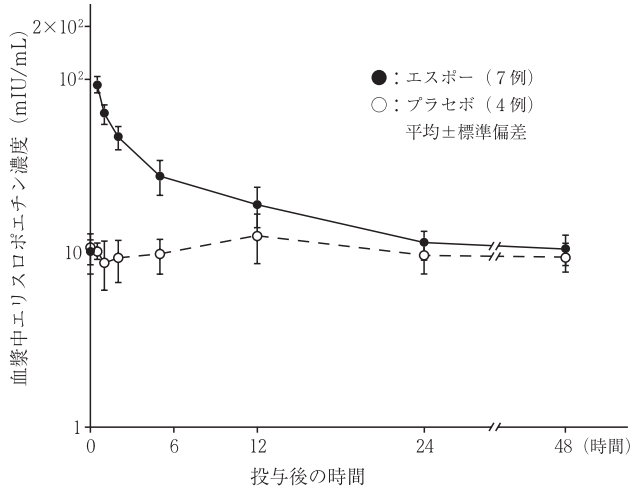
〈注射液〉
（1）投与時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
（2）アンプルカット時：エスポー注射液750は、ワンポイントカット（イージーカット）アンプルであるが、アンプルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

〈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。

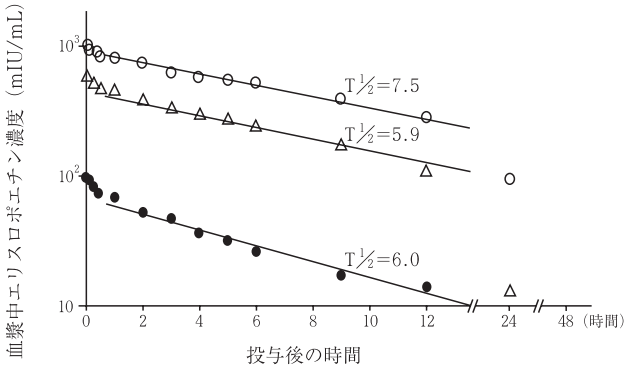
【薬　物　動　態】

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。



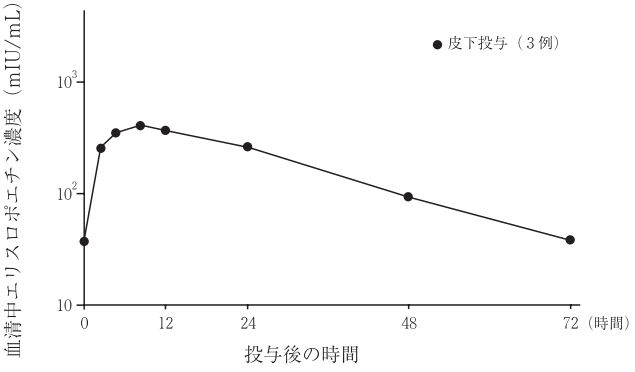
エスポー及びプラセボ投与後の血漿中濃度推移

（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）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嚢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〔$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；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）高久史麿ほか：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）高久史麿ほか：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

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				
エスポー皮下用6000シリンジ	日局エポエチン アルファ（遺伝子組換え）	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	0.03mg 4.5mg 0.13mg	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。
エスポー皮下用9000シリンジ		9,000国際単位					
エスポー皮下用12000シリンジ		12,000国際単位					
エスポー皮下用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】

1. 腎性貧血
2. 貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血

【用　法　・　用　量】

1. 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。

2. 貯血量が800mL以上で1週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血

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　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】

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

2. 重要な基本的注意

〈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）及び連続携行式腹膜灌流（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

®登録商標

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。
（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ので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。
（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％）、瘙痒感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	痤瘡	瘙痒感、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)]。

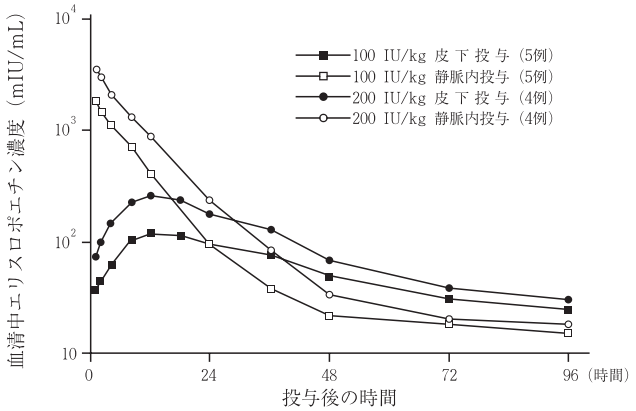
注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬　物　動　態】

1. 血中濃度

（1）健康成人[9)]

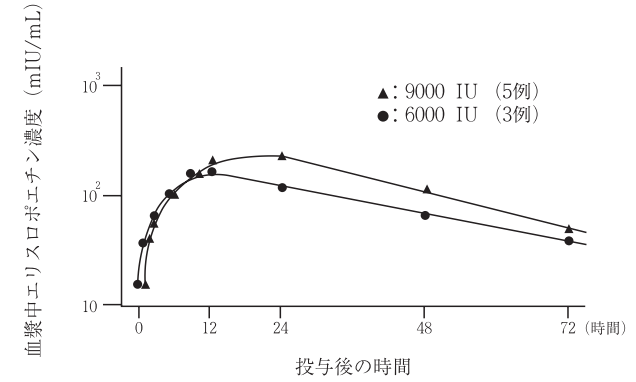
100国際単位(以下IU) /kg又は200IU/kgを単回投与した場合、静脈内投与では半減期が4.76又は5.01時間で減衰したのに対し、皮下投与では投与12時間後に最高血中濃度(以下Cmax)(103.6又は242.3mIU/mL)に達し、それ以降半減期が22.2又は22.4時間の緩慢な減衰を示した。投与後36時間以降は、皮下投与の方が高い濃度で推移した。



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時間の緩慢な減衰を示した。



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以上は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**[18),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、造血効果を発揮する。

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嚢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ヌ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〔$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；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〉　〈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) 高久史麿ほか：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