

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2008 に準拠して作成

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

## エポエチンアルファBS注 750シリンジ「JCR」 エポエチンアルファBS注 1500シリンジ「JCR」 エポエチンアルファBS注 3000シリンジ「JCR」 エポエチンアルファBS注 750「JCR」

エポエチン カッパ（遺伝子組換え）[エポエチンアルファ後続1]製剤

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品

剤形	注射剤			
製剤の規制区分	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）			
規格・含量	1シリンジあるいは1バイアル中下記の成分を含有			
	シリンジ	エポエチンアルファBS注750シリンジ「JCR」	エポエチンアルファBS注1500シリンジ「JCR」	エポエチンアルファBS注3000シリンジ「JCR」
	バイアル	エポエチンアルファBS注750「JCR」		
	有効成分・含量	エポエチン カッパ（遺伝子組換え） [エポエチンアルファ後続1]		
	750 国際単位 (IU)	1500 国際単位 (IU)	3000 国際単位 (IU)	
一般名	和名：エポエチン カッパ（遺伝子組換え） [エポエチンアルファ後続1]（JAN） 洋名：Epoetin Kappa（Genetical Recombination） [Epoetin Alfa Biosimilar 1]（JAN）			
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：2010年1月20日 薬価基準収載年月日：2010年4月23日 発売年月日：2010年5月27日（シリンジ） 2010年6月30日（バイアル）			
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	販売元：キッセイ薬品工業株式会社 製造販売元：JCR ファーマ株式会社			
医薬情報担当者の 連絡先				
問い合わせ窓口	キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル：0120-007-622 受付時間：土日祝日、当社休日を除く月～金 9:00～17:40 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.kissei.co.jp/di_enter/">https://www.kissei.co.jp/di_enter/</a>			

本 IF は 2019 年 10 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

## IF 利用の手引きの概要－日本病院薬剤師会－

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たなIF記載要領が策定された。

### 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

#### [IFの様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

#### [IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2008」（以下、「IF記載要領2008」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IFの発行]

- ①「IF記載要領2008」は、平成21年4月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

### 3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2008」においては、従来の主にMRによる紙媒体での提供に替え、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関でのIT環境によっては必要に応じてMRに印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008年9月)

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯 ..... 1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性 ..... 2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名 ..... 3
  - (1) 和名 ..... 3
  - (2) 洋名 ..... 3
  - (3) 名称の由来 ..... 3
2. 一般名 ..... 3
  - (1) 和名 (命名法) ..... 3
  - (2) 洋名 (命名法) ..... 3
  - (3) ステム ..... 3
3. 構造式又は示性式 ..... 3
4. 分子式及び分子量 ..... 4
5. 化学名 (命名法) ..... 4
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号 ..... 4
7. CAS 登録番号 ..... 4

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質 ..... 5
  - (1) 外観・性状 ..... 5
  - (2) 溶解性 ..... 5
  - (3) 吸湿性 ..... 5
  - (4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点 ..... 5
  - (5) 酸塩基解離定数 ..... 5
  - (6) 分配係数 ..... 5
  - (7) その他の主な示性値 ..... 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 ... 5
3. 有効成分の確認試験法 ..... 6
4. 有効成分の定量法 ..... 6

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形 ..... 7
  - (1) 剤形の区別, 規格及び性状 ..... 7
  - (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 ..... 7
  - (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 ..... 7
2. 製剤の組成 ..... 7
  - (1) 有効成分 (活性成分) の含量 ..... 7
  - (2) 添加物 ..... 7
  - (3) 電解質の濃度 ..... 8
  - (4) 添付溶解液の組成及び容量 ..... 8
  - (5) その他 ..... 8
3. 注射剤の調製法 ..... 8
4. 懸濁剤, 乳剤の分散性に対する注意 ..... 8
5. 製剤の各種条件下における安定性 ..... 8
6. 溶解後の安定性 ..... 9
7. 他剤との配合変化 (物理化学的変化) ..... 9

8. 生物学的試験法 ..... 9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法 ..... 9
10. 製剤中の有効成分の定量法 ..... 9
11. 力価 ..... 9
12. 混入する可能性のある夾雑物 ..... 10
13. 治療上注意が必要な容器に関する情報 ..... 10
14. その他 ..... 10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果 ..... 11
2. 用法及び用量 ..... 11
3. 臨床成績 ..... 12
  - (1) 臨床データパッケージ ..... 12
  - (2) 臨床効果 ..... 12
  - (3) 臨床薬理試験: 忍容性試験 ..... 13
  - (4) 探索的試験: 用量反応探索試験 ... 13
  - (5) 検証的試験 ..... 13
  - (6) 治療的使用 ..... 17

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 18
2. 薬理作用 ..... 18
  - (1) 作用部位・作用機序 ..... 18
  - (2) 薬効を裏付ける試験成績 ..... 18
  - (3) 作用発現時間・持続時間 ..... 25

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法 ..... 26
  - (1) 治療上有効な血中濃度 ..... 26
  - (2) 最高血中濃度到達時間 ..... 26
  - (3) 臨床試験で確認された血中濃度 ... 26
  - (4) 中毒域 ..... 28
  - (5) 食事・併用薬の影響 ..... 28
  - (6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した薬物体内動態変動要因 ... 28
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 29
  - (1) コンパートメントモデル ..... 29
  - (2) 吸収速度定数 ..... 29
  - (3) バイオアベイラビリティ ..... 29
  - (4) 消失速度定数 ..... 29
  - (5) クリアランス ..... 29
  - (6) 分布容積 ..... 29
  - (7) 血漿蛋白結合率 ..... 29
3. 吸収 ..... 29
4. 分布 ..... 29
  - (1) 血液-脳関門通過性 ..... 29
  - (2) 血液-胎盤関門通過性 ..... 29
  - (3) 乳汁への移行性 ..... 30
  - (4) 髄液への移行性 ..... 30

# 目 次

(5) その他の組織への移行性	30
5. 代謝	30
(1) 代謝部位及び代謝経路	30
(2) 代謝に関する酵素 (CYP450 等) の分子種	30
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	30
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	30
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	30
6. 排泄	31
(1) 排泄部位及び経路	31
(2) 排泄率	31
(3) 排泄速度	31
7. 透析等による除去率	31

## VII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由 (原則禁忌を含む)	32
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	32
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	32
5. 慎重投与内容とその理由	32
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	33
7. 相互作用	35
(1) 併用禁忌とその理由	35
(2) 併用注意とその理由	35
8. 副作用	36
(1) 副作用の概要	36
(2) 重大な副作用と初期症状	36
(3) その他の副作用	37
(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧	37
(5) 基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度	41
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	41
9. 高齢者への投与	42
10. 妊婦, 産婦, 授乳婦等への投与	42
11. 小児等への投与	42
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	42
13. 過量投与	42
14. 適用上の注意	42
15. その他の注意	43
16. その他	44

## VIII. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	45
(1) 薬効薬理試験	45
(2) 副次的薬理試験	45

(3) 安全性薬理試験	45
(4) その他の薬理試験	45
2. 毒性試験	45
(1) 単回投与毒性試験	45
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 生殖発生毒性試験	47
(4) その他の特殊毒性	48

## IX. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	49
2. 有効期間又は使用期限	49
3. 貯法・保存条件	49
4. 薬剤取扱い上の注意点	49
(1) 薬局での取扱いについて	49
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必須事項等)	49
5. 承認条件等	49
6. 包装	49
7. 容器の材質	50
8. 同一成分・同効薬	50
9. 国際誕生年月日	50
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	50
11. 薬価基準収載年月日	50
12. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	50
13. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	50
14. 再審査期間	50
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	51
16. 各種コード	51
17. 保険給付上の注意	51

## X. 文献

1. 引用文献	52
2. その他の参考文献	53

## XI. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	54
2. 海外における臨床支援情報	54

## XII. 備考

その他の関連資料	55
----------	----

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

エポエチンアルファ BS 注「JCR」（一般名：エポエチン カッパ（遺伝子組換え）[エポエチンアルファ後続1]）は、無血清培地による培養及び動物由来成分を用いない精製工程により新たに製造された遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）製剤である。

rHuEPO 製剤は、主に透析患者に高頻度にみられる腎性貧血の治療に用いられている。慢性透析患者は日本では毎年約 1 万人ずつ増加し、2008 年末には約 28 万人に達しており、rHuEPO 製剤による腎性貧血治療の必要性は今後さらに高まるものと考えられる。日本では、2 種の rHuEPO 製剤（エポエチンアルファ、エポエチンベータ）が 1990 年に承認されて以降、透析施行中の腎性貧血患者において広く臨床使用されている。

一般に、rHuEPO 製剤をはじめとした動物細胞を用いた遺伝子組換え医薬品の製造には、血清成分を必要とする接着性細胞が用いられる。人又は動物の細胞、組織等に由来する原材料を用いて製造される生物由来製品は、原材料の汚染に由来する感染リスク等について特段の注意を払う必要があると安全性確保対策が講じられている。遺伝子組換え医薬品の製造において、一般的な培地を無血清化しただけでは安定な産生能を有する細胞を得ることは容易ではないが、日本ケミカルリサーチ株式会社（現：JCR ファーマ株式会社）では無血清浮遊培養に適した工業用生産株を見出すことに成功し、マスターセルバンク調製以降、rHuEPO 製剤の無血清培地による培養及び動物由来成分を用いない精製工程を確立した。

日本ケミカルリサーチ株式会社（現：JCR ファーマ株式会社）及びキッセイ薬品工業株式会社は本剤の開発にあたり、品質特性、非臨床試験における薬理学的性質、薬物動態学的性質及び毒性学的性質、健康成人及び血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした静脈内投与による臨床試験のそれぞれにおいて既存 rHuEPO 製剤との比較を行った。その結果、本剤はエポエチンアルファ（先行バイオ医薬品）と同等/同質であり、同様な臨床の有効性及び安全性が認められた。なお、未熟児貧血患児を対象とした有効性及び安全性を確認する臨床試験は実施していないが、皮下投与による非臨床試験及び健康成人を対象とした皮下投与による薬物動態比較試験並びに静脈内投与による臨床試験成績、薬物動態及び作用機序を踏まえ、先行バイオ医薬品と同様な臨床の有効性及び安全性が期待できると考えられた。

以上のことから、本剤は透析施行中の腎性貧血及び未熟児貧血を効能・効果として承認申請を行い、バイオシミラー医薬品（バイオ後続品）として製造販売承認を取得した。

なお、エポエチンアルファ BS 注 1500「JCR」及びエポエチンアルファ BS 注 3000「JCR」については、2018 年 4 月に承認整理を行った。

## 2. 製品の治療学的・ 製剤学的特性

1. 国内初，エリスロポエチン製剤のバイオシミラーである。（詳細は「I-1. 開発の経緯」の項（1ページ）を参照すること）
2. 第II/III相臨床試験により，有効性（貧血改善効果）においてエリスロポエチン製剤との同等性が確認された。（詳細は「V-3. 臨床成績」の項（12ページ）を参照すること）
3. マスターセルバンク調製以降，完全無血清培養により製造された生物由来製品である。
4. 透析施行中の腎性貧血患者において，臨床試験及び特定使用成績調査の安全性解析対象症例 879 例中 112 例（12.7%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。その主なものは血圧上昇 24 例（2.7%），頭痛 6 例（0.7%），発疹 6 例（0.7%），好酸球増多 5 例（0.6%），鼻咽頭炎 5 例（0.6%）などであった。（詳細は「VIII-8. 副作用」の項（37ページ）を参照すること）  
重大な副作用として，脳梗塞 3 例（0.3%），脳出血 1 例（0.1%），心筋梗塞 1 例（0.1%）が認められた。また，重大な副作用（頻度不明）として，ショック，アナフィラキシー，高血圧性脳症，肺梗塞，赤芽球癆，肝機能障害，黄疸があらわれることがある。（詳細は「VIII-8. 副作用」の項（36ページ）を参照すること）  
また，未熟児貧血患児において，特定使用成績調査の安全性解析対象症例 139 例中 4 例（2.9%）に副作用が認められた。（詳細は「VIII-8. 副作用」の項（41ページ）を参照すること）なお，副作用発現頻度が明確となる臨床試験は実施していない。（詳細は「I-1. 開発の経緯」の項（1ページ）を参照すること）

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名： エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」  
 エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」  
 エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」  
 エポエチンアルファ BS 注 750「JCR」

(2) 洋名： Epoetin Alfa BS Injection 750 syringe [JCR]  
 Epoetin Alfa BS Injection 1500 syringe [JCR]  
 Epoetin Alfa BS Injection 3000 syringe [JCR]  
 Epoetin Alfa BS Injection 750 [JCR]

(3) 名称の由来： バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて薬食審査発第 0304011 号に基づき命名

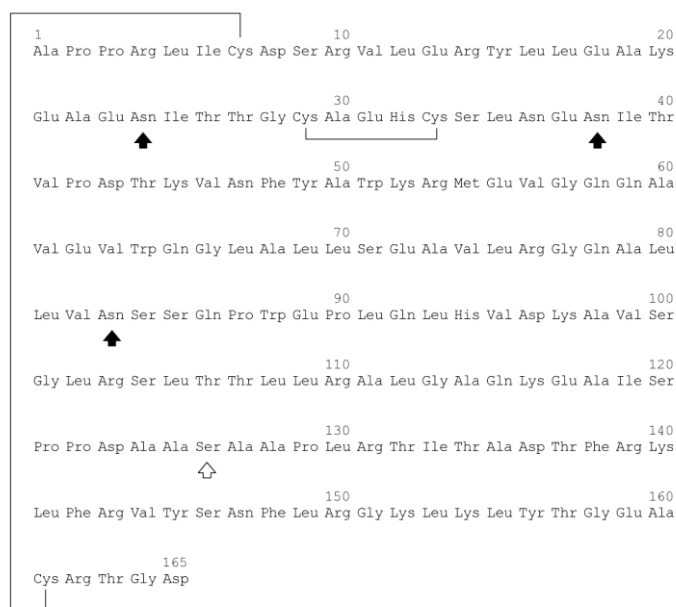
### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)： エポエチン カッパ (遺伝子組換え)  
 [エポエチンアルファ後続 1] (JAN)  
 エポエチン カッパ (INN)

(2) 洋名 (命名法)： Epoetin Kappa (Genetical Recombination)  
 [Epoetin Alfa Biosimilar 1] (JAN)  
 epoetin kappa (INN)

(3) ステム： -poetin

### 3. 構造式又は示性式



▲：N結合型糖鎖結合部位 (Asn24, Asn38, Asn83)

◊：O結合型糖鎖結合部位 (Ser126)

┌┐：ジスルフィド結合



4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>809</sub>H<sub>1301</sub>N<sub>229</sub>O<sub>240</sub>S<sub>5</sub> (たん白質部分)  
分子量：約 28,000

5. 化学名 (命名法)

本質：エポエチン カッパは、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。エポエチン カッパは、165 個のアミノ酸残基からなる糖たん白質 (分子量：約 28,000) である。

6. 慣用名, 別名, 略号,  
記号番号

治験成分番号：JR-013

7. CAS 登録番号

879555-13-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点），沸点，凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

1) 紫外吸収スペクトル

約 280 nm に極大吸収を示す。

2) 等電点

pI 2.5～5 付近（等電点電気泳動法）

3) 円偏光二色性スペクトル

遠紫外領域：208 nm に負の吸収極大を示す。215～220 nm 付近に肩を示す。

近紫外領域：258, 267, 283 及び 290 nm 付近に正の吸収極大を示す。

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期保存試験	-20 ℃, 暗所	36 カ月	プラスチック製気密容器	変化なし	
苛酷試験	温度	5 ℃, 暗所	6 カ月	プラスチック製気密容器	変化なし
		25 ℃, 暗所	6 カ月	プラスチック製気密容器	変化なし
	光	25 ℃, 白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr + 近紫外蛍光ランプ 200 W・hr/m <sup>2</sup>		ガラス製密封容器	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。等電点電気泳動の泳動帯は不明瞭であった。目的物質由来不純物が増加した。定量値平均値は低下した。

3. 有効成分の確認試験法

ウエスタンブロット，等電点電気泳動，ペプチドマップ，  
アシアロ糖鎖プロファイル，シアロ糖鎖プロファイル

4. 有効成分の定量法

生物学的活性試験法（正常マウスを用いた網状赤血球数測定法）

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別, 規格及び性状

剤形：注射剤（溶液）

規格：

- ・エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」、エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」、エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」

1 シリンジ中エポエチン カッパ（遺伝子組換え）[エポエチンアルファ後続 1] として 750 国際単位 (IU), 1500 IU, 3000 IU を含む

（ガラスシリンジに液剤を充填したキット）

- ・エポエチンアルファ BS 注 750 「JCR」

1 バイアル中エポエチン カッパ（遺伝子組換え）[エポエチンアルファ後続 1] として 750 国際単位 (IU) を含む

（バイアル）

性状：無色澄明の液

#### (2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等

pH：6.3～6.7

浸透圧比：約 1（生理食塩液対比）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

販売名	エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」	エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」	エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」
	エポエチンアルファ BS 注 750 「JCR」	/	
有効成分 ・含量	エポエチン カッパ（遺伝子組換え） [エポエチンアルファ後続 1]		
	750 国際単位 (IU)	1500 国際単位 (IU)	3000 国際単位 (IU)
容量	0.5 mL	1 mL	2 mL

本剤の有効成分は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

#### (2) 添加物

成分	エポエチンアル ファ BS 注 750 シリンジ「JCR」	エポエチンアル ファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」	エポエチンアル ファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」
	エポエチンアル ファ BS 注 750 「JCR」	/	
グリシン	0.5 mg	1 mg	2 mg
ポリソルベート 80	0.025 mg	0.05 mg	0.1 mg
リン酸二水素ナトリウム 水和物	1.56 mg	3.12 mg	6.24 mg

その他, 等張化剤及び pH 調節剤を含む。

2. 製剤の組成（つづき）

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性  
に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下に  
おける安定性

[シリンジ製剤]

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期 保存 試験	5 °C, 暗所	36 ヶ月	シリンジ	変化なし
加速 試験	25 °C, 暗所	6 ヶ月	シリンジ	変化なし
苛 酷 試 験	温度 40 °C, 暗所	3 ヶ月	シリンジ	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。目的物質由来不純物が経時的に増加した。不溶性微粒子が経時的に増加した。定量値は低下した。
	50 °C, 暗所	3 週間	シリンジ	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。目的物質由来不純物が経時的に増加した。不溶性微粒子が経時的に増加した。定量値は低下した。
	光 25 °C, 白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr + 近紫外蛍光ランプ 200 W・hr/m <sup>2</sup>	シリンジ	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。目的物質由来不純物が増加した。定量値は低下した。	
シリンジ + 紙箱包装		変化なし		

5. 製剤の各種条件下における安定性(つづき)

[バイアル製剤]

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	5 °C, 暗所	36 ヶ月	バイアル	変化なし
加速試験	25 °C, 暗所	6 ヶ月	バイアル	目的物質由来不純物が認められ, 6 ヶ月目で規格外となった。
苛酷試験	温度 40 °C, 暗所	3 ヶ月	バイアル	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。目的物質由来不純物が経時的に増加した。定量値は低下した。
	50 °C, 暗所	3 週間	バイアル	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。目的物質由来不純物が経時的に増加した。定量値は低下した。
	光 25 °C, 白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr + 近紫外蛍光ランプ 200 W・hr/m <sup>2</sup>		バイアル	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。目的物質由来不純物が増加した。定量値は低下した。
			バイアル + 紙箱包装	変化なし

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化  
(物理化学的变化)

該当資料なし

8. 生物学的試験法

生物学的活性試験法 (正常マウスを用いた網状赤血球数測定法)

9. 製剤中の有効成分の  
確認試験法

ウエスタンブロット (SDS-PAGE, ウエスタンブロッティング法)  
等電点電気泳動 (等電点電気泳動法)

10. 製剤中の有効成分の  
定量法

生物学的活性試験法 (正常マウスを用いた網状赤血球数測定法)

11. 力価

本剤 1 mL はエポエチン カップ (遺伝子組換え) [エポエチンアルファ後続 1] 1500 IU を含有する。

12. 混入する可能性のある  
夾雑物

重合体  
酸化体  
切断体  
宿主細胞由来 DNA  
宿主細胞由来たん白質

13. 治療上注意が必要な  
容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

1. 透析施行中の腎性貧血
2. 未熟児貧血

### 2. 用法及び用量

#### 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）〔後続 1〕として、通常、成人、1 回 3000 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 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。

貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で 10 g/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 3000 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）〔後続 1〕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 10 g/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。



### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

Phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要・目的
第I相	健康成人男性	—	◎	◎	単盲検／単回静脈内投与時の薬物動態
第I相	血液透析施行中の腎性貧血患者	—	◎	◎	非盲検／単回静脈内投与／対照製剤 <sup>注)</sup> との薬物動態比較
第II/III相	血液透析施行中の腎性貧血患者	◎	◎	—	二重盲検／24週間静脈内投与／対照製剤 <sup>注)</sup> との有効性の同等性検証
第III相	血液透析施行中の腎性貧血患者	◎	◎	—	非盲検／52週間静脈内投与時の長期安定性
第I相	健康成人男性	—	◎	◎	非盲検／単回皮下投与／対照製剤 <sup>注)</sup> との薬物動態比較

◎：評価資料，—：非検討もしくは評価の対象とせず

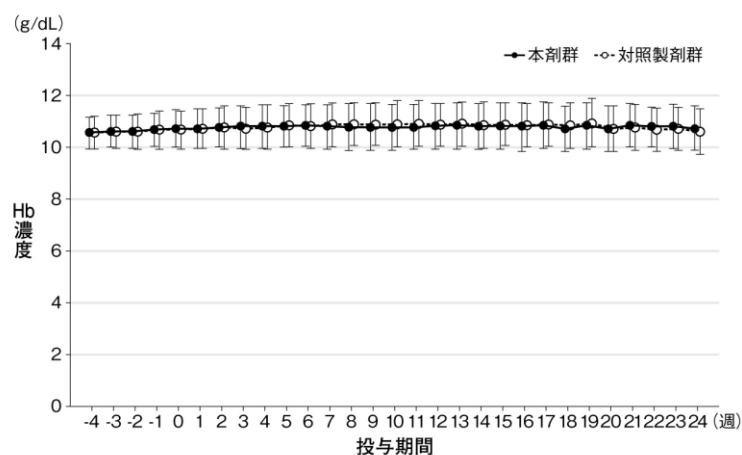
注)「V. 治療に関する項目」の対照製剤は，エポエチンアルファ

#### (2) 臨床効果

##### 1) 第II/III相二重盲検比較試験<sup>1)</sup>

血液透析施行中の腎性貧血患者 329 例（本剤群 166 例，対照製剤<sup>注)</sup>群 163 例）を対象とした二重盲検比較試験において，本剤又は対照製剤<sup>注)</sup>を 24 週間静脈内投与した結果，主要評価項目であるヘモグロビン濃度変化量は，本剤群  $0.13 \pm 0.73$  g/dL (Mean  $\pm$  SD, 以下同様)，対照製剤<sup>注)</sup>群  $0.08 \pm 0.81$  g/dL, 変化量の差は  $0.05$  g/dL (両側 95%信頼区間：-0.12, 0.22) であり，両側 95%信頼区間が同等性の許容域 (-0.5 g/dL 以上 0.5 g/dL 以下) の範囲内であったことから，本剤と対照製剤<sup>注)</sup>の同等性が検証され，本剤の 1 回 1500 又は 3000 IU の週 2～3 回投与は，対照製剤<sup>注)</sup>の同用量と同等の貧血改善効果を有することが確認された。

#### 透析施行中の腎性貧血患者におけるヘモグロビン濃度推移



Mean  $\pm$  SD

### 3. 臨床成績（つづき）

#### 2) 長期投与試験<sup>2)</sup>

血液透析施行中の腎性貧血患者143例を対象とした長期投与試験において、本剤投与により長期に亘り安定した貧血改善維持効果が確認された。

#### (3) 臨床薬理試験：忍容性試験<sup>3)</sup>

##### 1) 単回静脈内投与時（健康成人男性）

健康成人男性に、本剤300、1500及び3000IU（各6例）を単回静脈内投与した結果、副作用は300IU群で「倦怠感」及び「白血球数増加」が各1件認められたが、いずれも軽度であった。また、重篤な副作用は認められず、抗エリスロポエチン抗体の発現は認められなかった。

##### 2) 単回静脈内投与時（血液透析施行中の腎性貧血患者）<sup>4)</sup>

血液透析施行中の腎性貧血患者に、本剤又は対照製剤<sup>註)</sup>1500（各13例）及び3000IU（各11例）を単回静脈内投与した結果、副作用の程度が中等度であった事象は、本剤1500IU群で「血圧上昇」1件、対照製剤<sup>註)</sup>1500IU群で「血圧上昇」1件であった。その他の事象はいずれも軽度であり、本剤1500IU群で「ほてり」1件、対照製剤<sup>註)</sup>1500IU群で「ほてり」、「発熱」及び「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」各1件、本剤3000IU群で「異常感」及び「血中フィブリノゲン増加」各1件であった。また、重篤な副作用は認められず、抗エリスロポエチン抗体の発現は認められなかった。

##### 3) 単回皮下投与時（健康成人男性）<sup>5)</sup>

健康成人男性に、本剤又は対照製剤<sup>註)</sup>1500及び3000IU（各16例）を単回皮下投与した結果、副作用は、本剤1500IU群で「鼻出血」及び「白血球数減少」各1件、対照製剤<sup>註)</sup>3000IU群で「アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加」1件及び「血中フィブリノゲン減少」2件であり、いずれの事象も軽度であった。また、重篤な副作用は認められず、抗エリスロポエチン抗体の発現は認められなかった。

#### (4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

#### (5) 検証的試験

##### 1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

### 3. 臨床成績（つづき）

#### 2)比較試験<sup>1)</sup>

試験名：第 II/III 相二重盲検比較試験

目的	既存 rHuEPO 製剤（エポエチンアルファ）を投与している血液透析施行中の腎性貧血患者を対象として、本剤又は対照製剤 <sup>註3)</sup> に切り替えたときの有効性の同等性の検証及び安全性の比較検討
試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
対象	血液透析施行中の腎性貧血患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>観察期間中の週はじめの透析前ヘモグロビン濃度平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であり、この間のヘモグロビン濃度の変動幅が ±1.5 g/dL 以内</li> <li>トランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20%以上又はフェリチンが 100 ng/mL 以上</li> <li>年齢 20 歳以上</li> </ul>
試験方法	<p>観察期：開始前の用法・用量を変更せずに、既存 rHuEPO 製剤 1 回 1500 又は 3000 IU を週 2 又は 3 回、4 週間、透析終了時に透析回路の静脈側から投与する。</p> <p>治療期：観察期と同一の用法・用量で本剤又は対照製剤<sup>註3)</sup> を 24 週間、透析終了時に透析回路の静脈側から投与する。</p>
主要評価項目	ヘモグロビン濃度変化量
副次評価項目	ヘモグロビン濃度の推移、基準ヘモグロビン濃度維持率、基準ヘモグロビン濃度維持率の推移、投与量の推移、投与量の変更状況
安全性評価項目	有害事象及び副作用

#### 結果

主要評価項目：

ヘモグロビン濃度変化量は、本剤群  $0.13 \pm 0.73$  g/dL (Mean ± SD, 以下同様)、対照製剤<sup>註3)</sup> 群  $0.08 \pm 0.81$  g/dL、両群のヘモグロビン濃度変化量の差は 0.05 g/dL (両側 95%信頼区間：-0.12, 0.22) であり、両側 95%信頼区間が同等性の許容域 (-0.5 g/dL 以上 0.5 g/dL 以下) の範囲内であったことから、本剤は対照製剤<sup>註3)</sup> との有効性の同等性が検証された。

Unit: g/dL

		例数	Mean ± SD	両側 95%信頼区間	
基準 Hb 濃度 <sup>a)</sup>	本剤	165	10.66 ± 0.60	10.56	10.75
	対照製剤 <sup>註3)</sup>	160	10.64 ± 0.64	10.54	10.74
投与後 Hb 濃度 <sup>b)</sup>	本剤	165	10.79 ± 0.84	10.66	10.92
	対照製剤 <sup>註3)</sup>	160	10.72 ± 0.90	10.58	10.86
Hb 濃度変化量	本剤	165	0.13 ± 0.73	0.02	0.24
	対照製剤 <sup>註3)</sup>	160	0.08 ± 0.81	-0.04	0.21

Hb：ヘモグロビン

群間差	推定値	両側 95%信頼区間	
本剤 - 対照製剤 <sup>註3)</sup>	0.05	-0.12	0.22

a) -3, -2, -1 及び 0 週時の週はじめの透析前 Hb 濃度平均値

b) 21, 22, 23 及び 24 週時の週はじめの透析前 Hb 濃度平均値 (中止例は、中止日以前の直近の週はじめ 4 ポイントの Hb 濃度平均値)

### 3. 臨床成績 (つづき)

副次評価項目：

本剤群，対照製剤<sup>(注)</sup>群のヘモグロビン濃度は，それぞれ 0 週 10.72±0.72，10.67±0.74 g/dL，12 週 10.81±0.89，10.88±0.82 g/dL，24 週 10.74±0.85，10.61±0.88 g/dL であり，本剤群は対照製剤<sup>(注)</sup>群と同様の推移を示した。その他の副次評価項目についても本剤群は対照製剤<sup>(注)</sup>群と同様であった。

安全性：

本剤群の副作用発現率は 23.5% (39/166 例) であり，対照製剤<sup>(注)</sup>群との間に有意な差は認められなかった。高頻度に発現した副作用 (いずれかの群で発現率 2%以上) は「血圧上昇」(3.6%及び 1.2%；本剤群及び対照製剤<sup>(注)</sup>の順，以下同様)，「好酸球百分率増加」(2.4%及び 0.6%)，「高血圧」(0.0%及び 2.5%) であった。本剤群の副作用に「高度」の事象は認められず，特定の期間で高頻度に発現する副作用もなかった。このほか，本剤群の臨床検査及び生理学的検査は対照製剤<sup>(注)</sup>群と同様の推移を示し，いずれの検査項目においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。また，本剤群に抗エリスロポエチン抗体の発現は認められなかった。

#### 3)安全性試験<sup>2)</sup>

試験名：長期投与試験

目的	既存 rHuEPO 製剤 (エポエチンアルファ又はエポエチンベータ) を投与している血液透析施行中の腎性貧血患者を対象として，既存 rHuEPO 製剤から本剤に切り替えて 52 週間静脈内投与した時の安全性及び有効性の検討
試験デザイン	非盲検試験
対象	血液透析施行中の腎性貧血患者
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・観察期間中の週はじめの透析前ヘモグロビン濃度平均値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下</li> <li>・TSAT が 20%以上又はフェリチンが 100 ng/mL 以上</li> <li>・年齢 20 歳以上</li> </ul>
試験方法	<p>観察期：開始前の週あたりの投与量に応じて，既存 rHuEPO 製剤を週あたり 9000 IU 以下，週 1～3 回，4 週間，透析終了時に透析回路の静脈側から投与する。</p> <p>治療期：観察期と同一の週あたり投与量の本剤に切り替えて，ヘモグロビン濃度が可能な限り目標ヘモグロビン濃度 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) の範囲内に維持されるよう，投与量及び投与回数を調整し，52 週間投与する。</p>
有効性評価項目	目標ヘモグロビン濃度 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) 維持率，ヘモグロビン濃度の推移，投与量の推移
安全性評価項目	有害事象及び副作用

### 3. 臨床成績 (つづき)

#### 結果

##### 有効性：

目標ヘモグロビン濃度 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) 維持率は 0 週 91.6%, 12 週 83.0%, 28 週 83.3% 及び 52 週 85.1% であり, 治療期間中 78.4~92.4% の範囲で推移した。治療期間を通して大きな変動はなく, いずれの評価時期においてもヘモグロビン濃度は良好に維持された。

ヘモグロビン濃度は 0 週  $10.88 \pm 0.59$  g/dL (Mean  $\pm$  SD, 以下同様), 12 週  $10.75 \pm 0.74$  g/dL, 28 週  $10.73 \pm 0.74$  g/dL 及び 52 週  $10.76 \pm 0.75$  g/dL であり, 治療期間中 10.69~10.93 g/dL の範囲で推移し, 治療期間を通して大きな変動は認められなかった。

週あたり投与量は観察期  $3934 \pm 2217$  IU/週 (Mean  $\pm$  SD, 以下同様), 12 週  $4517 \pm 2321$  IU/週, 28 週  $4417 \pm 2548$  IU/週 及び 52 週  $4538 \pm 2477$  IU/週 であり, 治療期間中 3865~4719 IU/週 の範囲で推移し, 治療期間を通して大きな変動は認められなかった。

##### 安全性：

副作用発現率は 23.8% (34/143 例) であった。高頻度に発現した副作用 (発現率 2% 以上) は「血圧上昇」5.6%, 「頭痛」, 「高血圧」及び「そう痒症」各 2.1% であった。1 週から 52 週までの 4 週ごとの発現時期別の副作用発現率は 0.7~3.5% であり, 本剤投与後の特定の時期に発現率が高くなることはなかった。このほか, 臨床検査及び生理学的検査について, いずれの検査項目においても治療期間を通して大きな変動は認められなかった。また, 抗エリスロポエチン抗体の発現は認められなかった。

#### 4) 患者・病態別試験

該当資料なし

### 3. 臨床成績（つづき）

#### (6) 治療的使用

##### 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

###### <透析施行中の腎性貧血>

2010年10月から2014年6月までの約4年間にわたり、エポエチンアルファ BS 注「JCR」（透析施行中の腎性貧血）の特定使用成績調査を行い、570例が収集された。

###### 安全性：

安全性については570例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む副作用発現症例率は6.8%（39/570例）であり、承認時までの副作用発現症例率23.6%（73/309例）よりも低かった。主な副作用は血圧上昇、めまい等であった。一方、承認時までの主な副作用は血圧上昇、頭痛、好酸球増多等であった。（詳細は「VIII-8. 副作用」の項（37ページ）を参照すること）

###### 有効性：

有効性については548例を解析対象とした。前治療歴として、既存赤血球造血刺激因子製剤の投与が無い新規症例70例中、最終評価時の有効性評価（担当医師による評価）が「有効」と評価された症例は56例（80.0%）、「無効」と評価された症例は6例（8.6%）、「判定不能」と評価された症例は8例（11.4%）であった。また、既存赤血球造血刺激因子製剤からの切替症例478例中、最終評価時の有効性評価（担当医師による評価）が「有効」と評価された症例は365例（76.4%）、「無効」と評価された症例は77例（16.1%）、「判定不能」と評価された症例は36例（7.5%）であった。

###### <未熟児貧血>

2010年5月から2013年7月までの約3年間にわたり、エポエチンアルファ BS 注「JCR」（未熟児貧血）の特定使用成績調査を行い、139例が収集された。

###### 安全性：

安全性については139例を解析対象とした。副作用発現症例率は2.9%（4/139例）であり、医療機器関連感染、未熟児網膜症、肝機能異常、尿閉が各1例認められた。（詳細は「VIII-8. 副作用」の項（41ページ）を参照すること）

###### 有効性：

有効性については100例を解析対象とした。本剤投与終了時の有効性評価（担当医師による評価）が「有効」と評価された症例は98例（98.0%）、「無効」と評価された症例は0例、「判定不能」と評価された症例は2例（2.0%）であった。判定不能と評価された理由は、2例とも「判定期間が短期間であったため」であった。

##### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

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）、  
 ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）、  
 エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

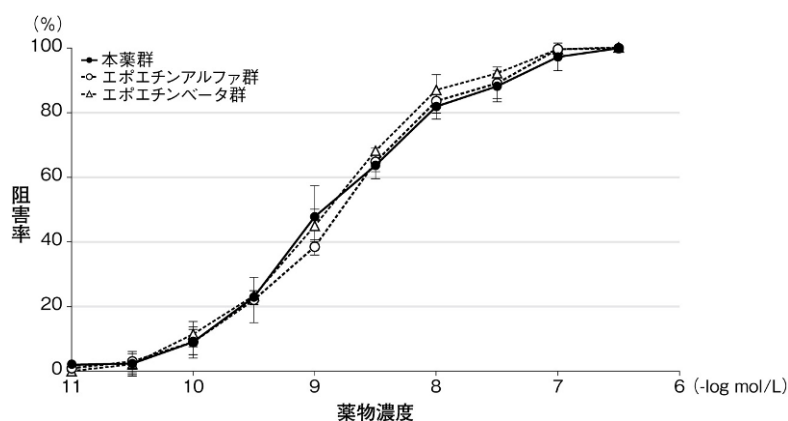
本剤は、主に骨髄中の赤芽球系前駆細胞に発現している hEPO 受容体に結合し、赤血球への分化・増殖を促進する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) ヒトエリスロポエチン（hEPO）受容体に対する結合親和性（*in vitro*）<sup>6)</sup>

hEPO 受容体発現 BaF/EPOR 細胞の膜画分を用いた放射性リガンド結合試験において、本薬、エポエチンアルファ及びエポエチンベータは、hEPO 受容体に対してほぼ同等の結合親和性を示した。

本薬、エポエチンアルファ及びエポエチンベータによる  
 本薬の <sup>125</sup>I-ラベル体の hEPO 受容体への結合阻害



各群 n=3 Mean±SD

本薬、エポエチンアルファ及びエポエチンベータの  
 hEPO 受容体に対する Ki 値

薬物	Ki 値	95%信頼区間
本薬	$6.31 \times 10^{-10} \pm 1.72 \times 10^{-10}$ mol/L (2.40 ± 0.66 IU/mL)	$2.04 \times 10^{-10} \sim 1.06 \times 10^{-9}$ mol/L (0.78 ~ 4.04 IU/mL)
エポエチン アルファ	$6.79 \times 10^{-10} \pm 2.29 \times 10^{-10}$ mol/L (2.48 ± 0.84 IU/mL)	$1.10 \times 10^{-10} \sim 1.25 \times 10^{-9}$ mol/L (0.40 ~ 4.56 IU/mL)
エポエチン ベータ	$5.01 \times 10^{-10} \pm 4.85 \times 10^{-11}$ mol/L (1.64 ± 0.16 IU/mL)	$3.81 \times 10^{-10} \sim 6.21 \times 10^{-10}$ mol/L (1.25 ~ 2.04 IU/mL)

各群 n=3 Mean±SD

##### 2) hEPO 依存性細胞における増殖作用（*in vitro*）<sup>7)</sup>

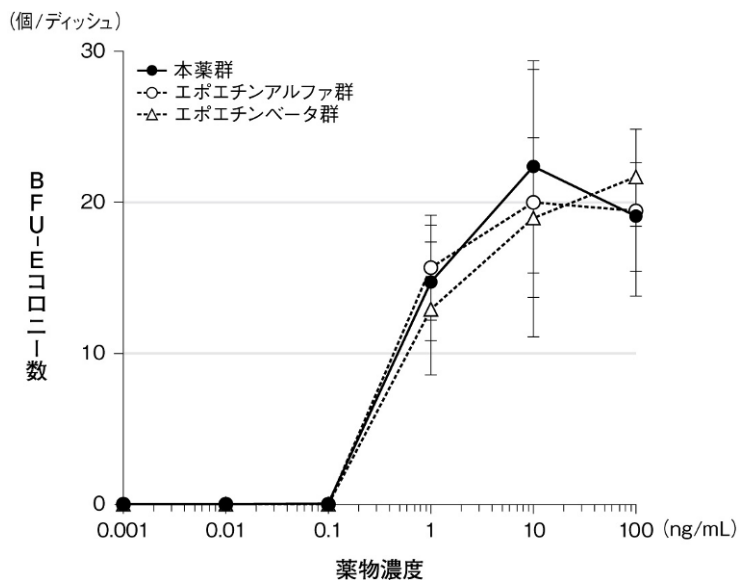
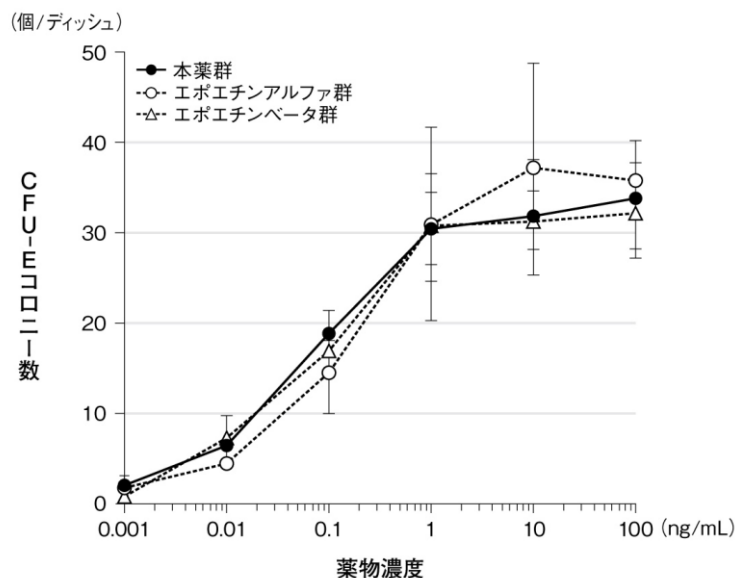
hEPO 依存性増殖能を有する BaF/EPOR 細胞において、本薬、エポエチンアルファ及びエポエチンベータは、ほぼ同等の細胞増殖作用を示した。

## 2. 薬理作用 (つづき)

### 3) ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用 (*in vitro*)<sup>8)</sup>

ヒト骨髄単核細胞を用いた赤芽球系コロニー形成試験において、本薬、エポエチンアルファ及びエポエチンベータは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) コロニー数を濃度依存的に増加させ、ほぼ同等の分化・増殖作用を示した。

#### 本薬、エポエチンアルファ及びエポエチンベータの ヒト骨髄単核細胞における CFU-E 及び BFU-E コロニー形成作用



各群 n=3 Mean±SD

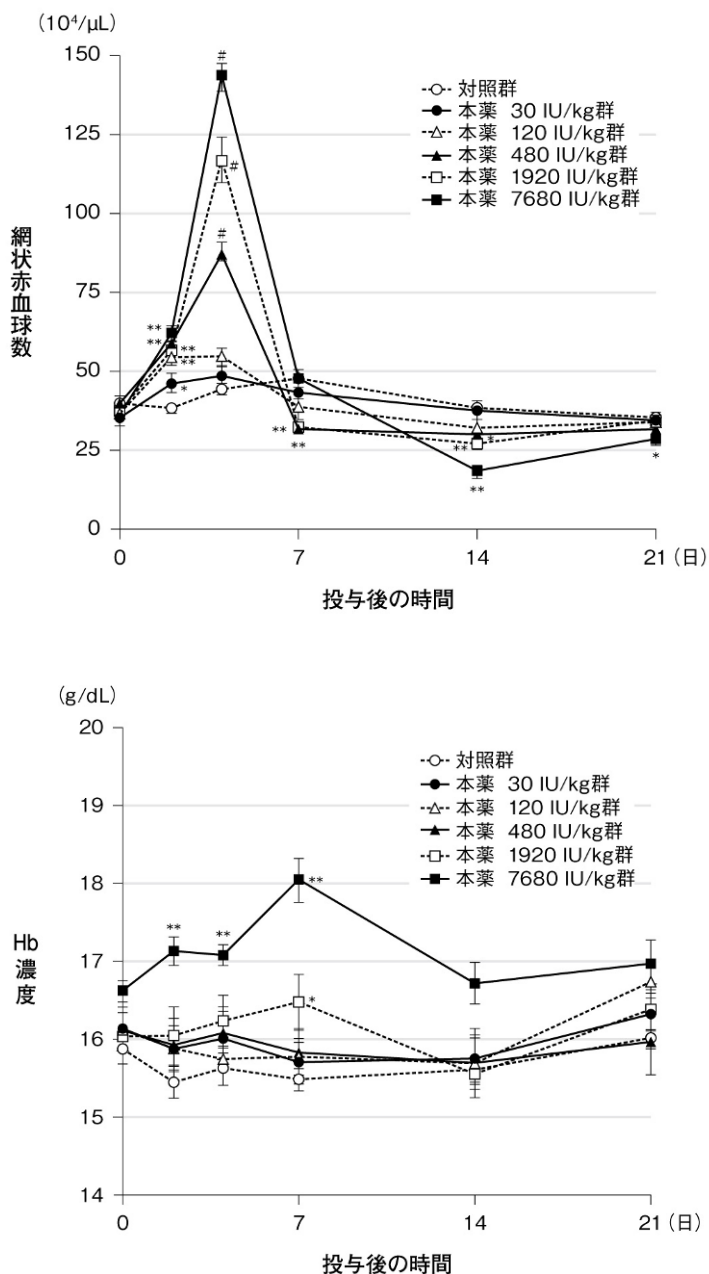


## 2. 薬理作用 (つづき)

### 4) 単回静脈内及び単回皮下投与による赤血球造血促進作用 (正常ラット) 9)

正常ラットにおいて、本薬の単回静脈内及び単回皮下投与は網状赤血球数を用量依存的に増加させ、ヘモグロビンを有意に増加させた。

正常ラットにおける単回静脈内投与時の  
網状赤血球数及びヘモグロビン濃度への影響



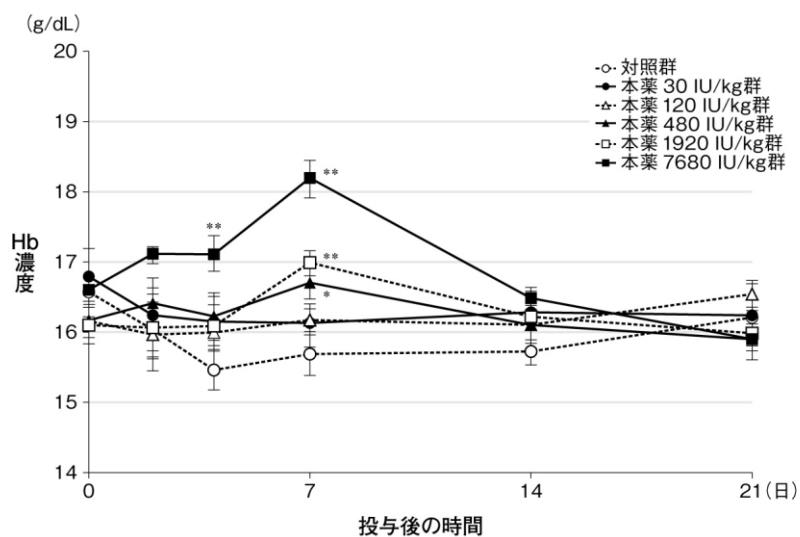
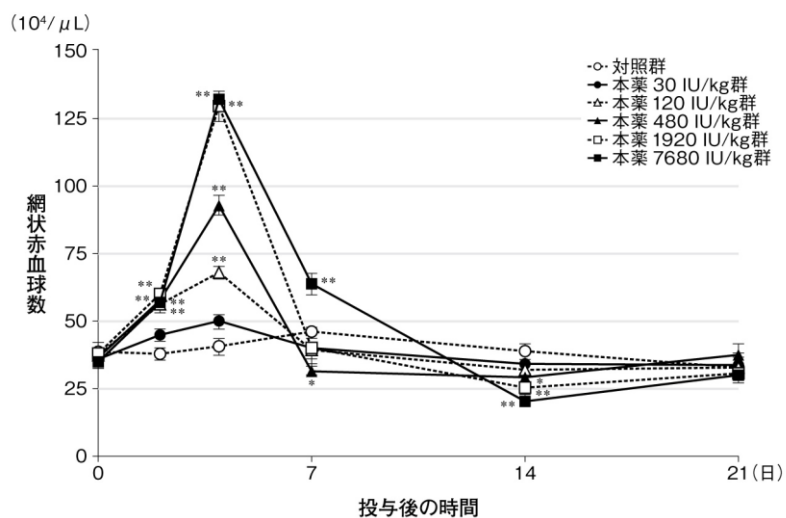
各群 n=6 (120 IU/kg 群は n=5) Mean ± SE

\*: p<0.05 \*\* : p<0.01 (vs 対照群, Dunnett の多重比較検定)

# : p<0.05 (vs 対照群, Steel の多重比較検定)

2. 薬理作用 (つづき)

正常ラットにおける単回皮下投与時の  
網状赤血球数及びヘモグロビン濃度への影響



各群 n=6 (120 IU/kg 群は n=5) Mean±SE

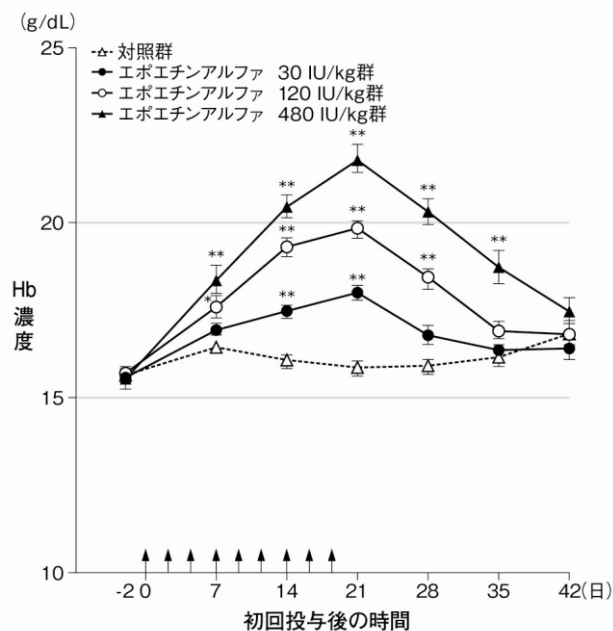
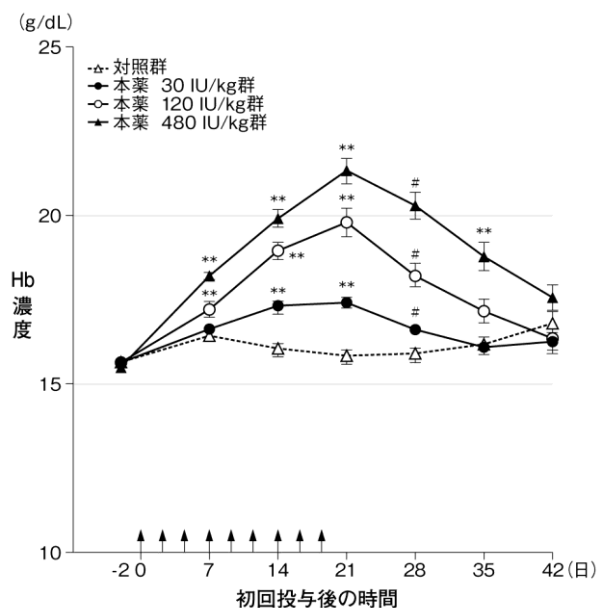
\*: p<0.05 \*\* : p<0.01 (vs 対照群, Dunnett の多重比較検定)

## 2. 薬理作用 (つづき)

### 5) 間歇静脈内投与による赤血球造血促進作用 (正常ラット) 10), 11)

正常ラットにおいて、本薬、エポエチンアルファ又はエポエチンベータの週3回3週間の間歇静脈内投与により、持続的なヘモグロビンの増加が用量依存的に認められた。本薬のヘモグロビン増加作用はエポエチンアルファ及びエポエチンベータとほぼ同等であった。

#### 正常ラットにおける本薬及びエポエチンアルファの間歇静脈内投与時のヘモグロビン濃度への影響



矢印は投与日を示す (0, 2, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18 日)

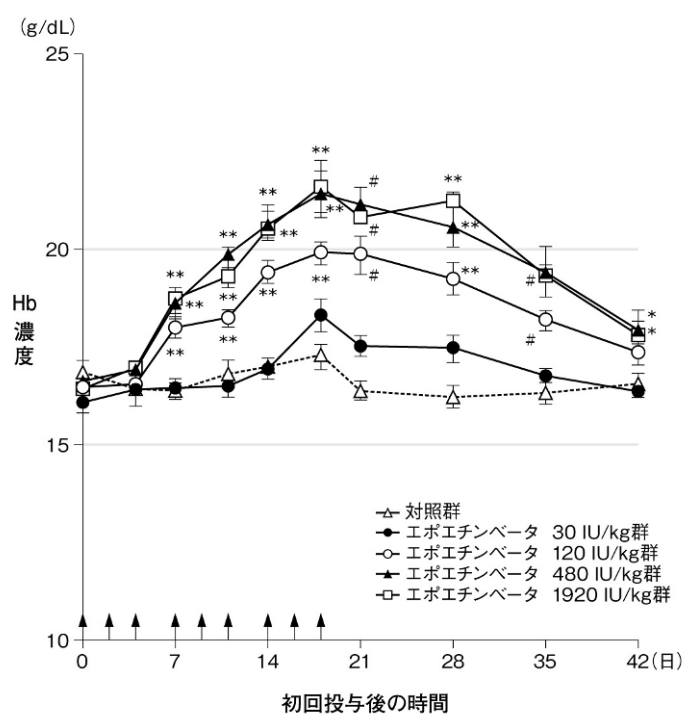
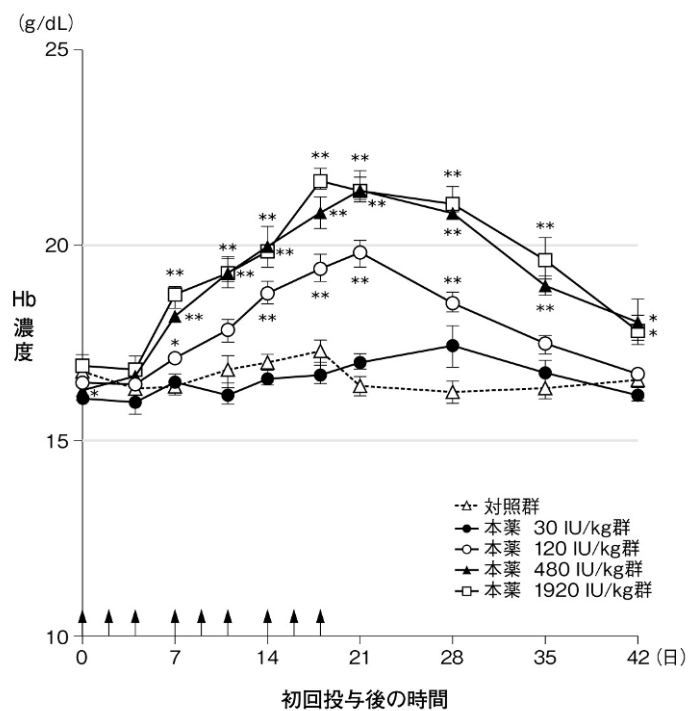
各群 n=6 Mean±SE

\*: p<0.05 \*\* : p<0.01 (vs 対照群, Dunnett の多重比較検定)

#: p<0.05 (vs 対照群, Steel の多重比較検定)

2. 薬理作用 (つづき)

正常ラットにおける本薬及びエポエチンベータの  
間歇静脈内投与時のヘモグロビン濃度への影響



矢印は投与日を示す (0, 2, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18日)

各群 n=6 (対照群は n=5) Mean±SE

\*: p<0.05 \*\* : p<0.01 (vs 対照群, Dunnett の多重比較検定)

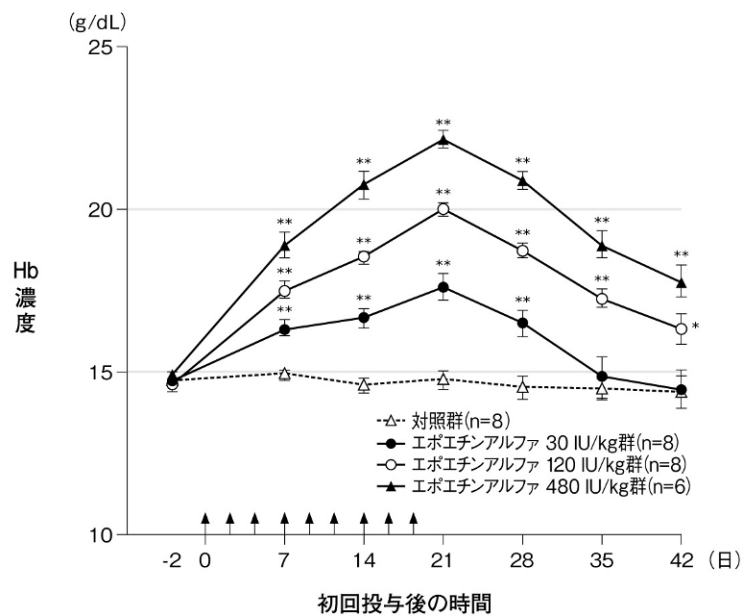
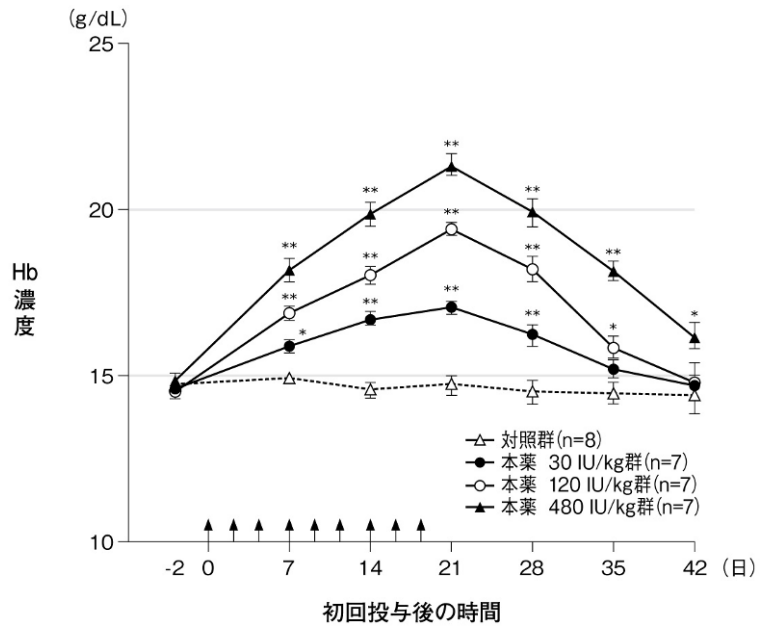
#: p<0.05 (vs 対照群, Steel の多重比較検定)

## 2. 薬理作用 (つづき)

### 6) 貧血改善作用 (腎性貧血モデルラット) <sup>12), 13)</sup>

5/6 腎臓摘出により作製した腎性貧血モデルラットにおいて、本薬、エポエチンアルファ又はエポエチンベータの週3回3週間の間歇静脈内投与により、持続的なヘモグロビンの増加が用量依存的に認められた。本薬のヘモグロビン増加作用はエポエチンアルファ及びエポエチンベータとほぼ同等であった。

腎性貧血モデルラットにおける本薬及びエポエチンアルファの間歇静脈内投与時のヘモグロビン濃度への影響

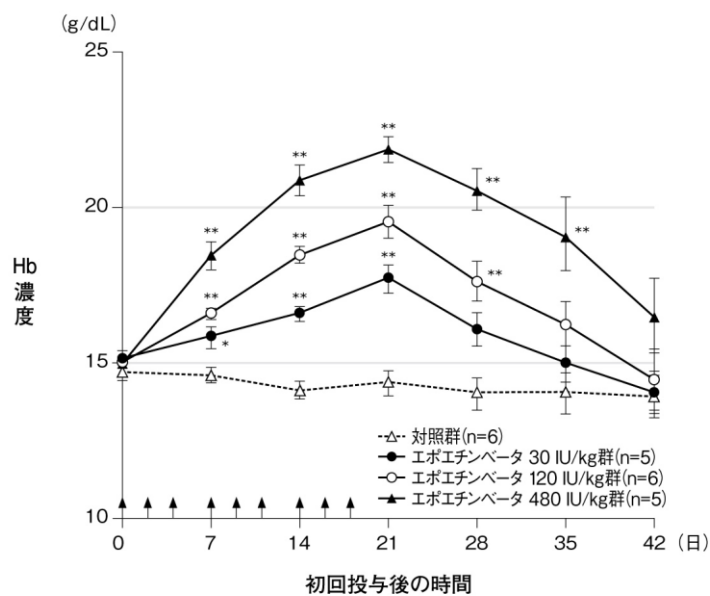
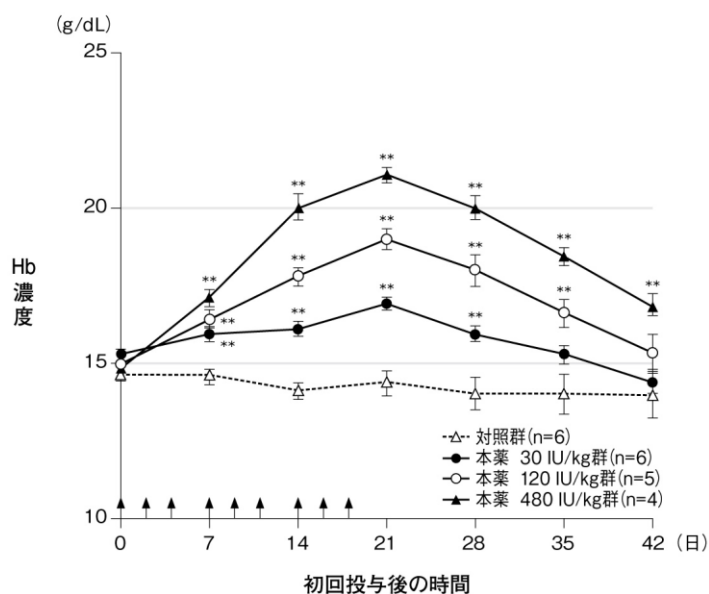


矢印は投与日を示す (0, 2, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18日)

Mean±SE, \*: p<0.05 \*\*\*: p<0.01 (vs 対照群, Dunnett の多重比較検定)

2. 薬理作用 (つづき)

腎性貧血モデルラットにおける本薬及びエポエチンベータの  
間歇静脈内投与時のヘモグロビン濃度への影響



矢印は投与日を示す (0, 2, 4, 7, 9, 11, 14, 16, 18 日)

Mean ± SE, \*: p < 0.05 \*\* : p < 0.01 (vs 対照群, Dunnett の多重比較検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 最高血中濃度到達時間

静脈内投与：投与直後

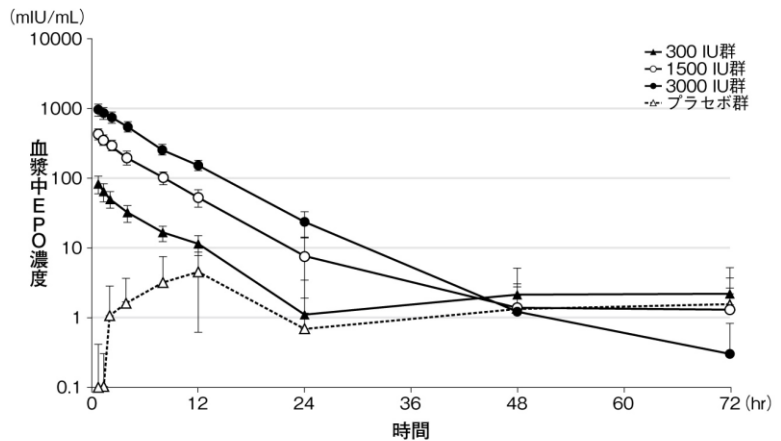
皮下投与（健康成人男性）： 1500 IU 12.56±2.94 時間  
 3000 IU 12.75±4.58 時間

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回静脈内投与时（健康成人男性）<sup>3)</sup>

健康成人男性に本剤 300, 1500 及び 3000 IU を単回静脈内投与したとき、血漿中濃度は用量に依存して増大した。また、血漿中濃度は緩徐に減少し、300 IU 投与では投与 24 時間後に、1500 及び 3000 IU 投与では投与 48 時間後にほぼ投与前値に復した。

健康成人男性における単回静脈内投与时の  
血漿中エリスロポエチン濃度推移（ELISA 法）



各群 n=6 Mean±SD

健康成人男性における単回静脈内投与时の薬物動態パラメータ

	C <sub>0</sub> (mIU/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (mIU·hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (L/hr)	V <sub>ss</sub> (L)
300 IU	105.57 ±32.72	659.55 ±401.61	17.10 ±20.36	0.57 ±0.29	8.45 ±4.64
1500 IU	499.27 ±84.34	2656.60 ±588.78	9.18 ±4.15	0.57 ±0.10	4.18 ±0.62
3000 IU	1051.87 ±181.36	6777.87 ±992.30	6.00 ±2.59	0.45 ±0.05	2.88 ±0.41

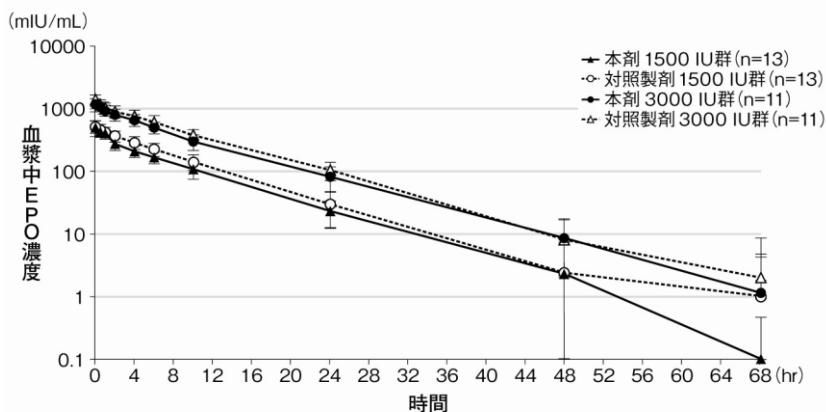
各群 n=6 Mean±SD

1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

2) 単回静脈内投与時 (血液透析施行中の腎性貧血患者) 4)

血液透析施行中の腎性貧血患者に本剤 1500 及び 3000 IU を単回静脈内投与したとき、血漿中濃度はいずれの用量においても 1 相性の消失パターンで推移し、いずれの用量においても対照製剤<sup>註)</sup>と同様の推移を示した。

透析施行中の腎性貧血患者における単回静脈内投与時の  
血漿中エリスロポエチン濃度推移 (ELISA 法)



Mean ± SD

透析施行中の腎性貧血患者における単回静脈内投与時の  
薬物動態パラメータ

	C <sub>0</sub> (mIU/mL)	AUC <sub>0-∞</sub> (mIU · hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)	CL (L/hr)	V <sub>ss</sub> (L)
本剤 1500 IU (n=13)	501.65 ± 141.02	3398.1 ± 799.0	6.65 ± 1.76	0.46 ± 0.10	3.78 ± 1.03
対照製剤 <sup>註)</sup> 1500 IU (n=13)	522.18 ± 117.04	4377.9 ± 1237.6	8.08 ± 6.42	0.37 ± 0.09	3.18 ± 0.78
本剤 3000 IU (n=11)	1110.70 ± 250.97	9575.1 ± 2627.0	7.45 ± 1.83	0.34 ± 0.10	2.98 ± 0.54
対照製剤 <sup>註)</sup> 3000 IU (n=11)	1338.31 ± 275.39	11576.1 ± 2759.7	7.36 ± 1.37	0.27 ± 0.07	2.57 ± 0.50

Mean ± SD

注) 対照製剤 : エポエチンアルファ

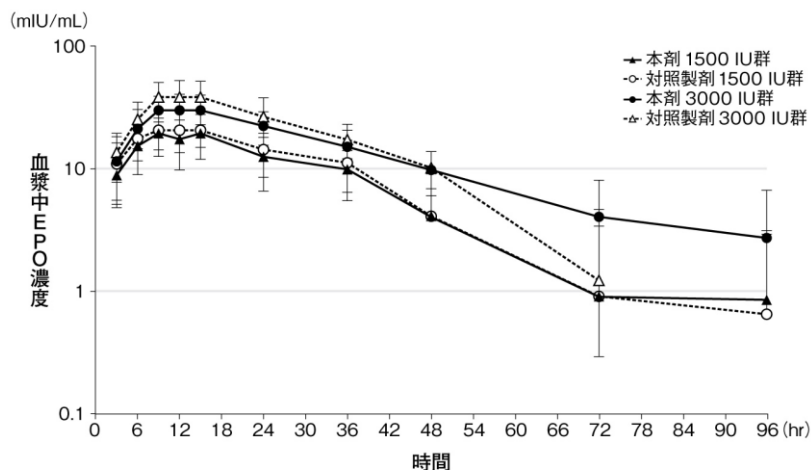


1. 血中濃度の推移・測定法 (つづき)

3) 単回皮下投与時 (健康成人男性) 5)

健康成人男性に本剤1500及び3000 IUを単回皮下投与したとき、血漿中濃度はいずれの用量においても対照製剤<sup>注)</sup>と同様の推移を示した。

健康成人男性における単回皮下投与時の  
血漿中エリスロポエチン濃度推移 (ELISA 法)



各群 n=16 Mean±SD

健康成人男性における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

	C <sub>max</sub> (mIU/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	AUC <sub>0-∞</sub> (mIU・hr/mL)	t <sub>1/2</sub> (hr)
本剤 1500 IU	20.68 ±7.40	12.56 ±2.94	917.3 ±406.5	27.94 ±17.94
対照製剤 <sup>注)</sup> 1500 IU	22.66 ±6.88	11.44 ±3.50	1059.2 ±542.2	29.75 ±21.45
本剤 3000 IU	32.97 ±9.92	12.75 ±4.58	1518.0 ±565.9	37.08 ±24.92
対照製剤 <sup>注)</sup> 3000 IU	40.88 ±14.11	11.81 ±2.56	1494.0 ±402.7	23.80 ±10.78

各群 n=16 Mean±SD

注) 対照製剤: エポエチンアルファ

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団 (ポピュレーション) 解析により判明した  
薬物体内動態変動要因

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的 パラメータ

### (1) コンパートメントモデル

各測定時点の血漿中エリスロポエチン濃度は投与前値を差し引いた濃度とし、その値を用いてノンコンパートメントモデルにより薬物動態パラメータを算出した。

### (2) 吸収速度定数

静脈内投与：該当しない

皮下投与：該当資料なし

### (3) バイオアベイラビリティ

該当しない

### (4) 消失速度定数

静脈内投与（健康成人男性）：300 IU 0.09495±0.08073 /hr  
1500 IU 0.08912±0.03769 /hr  
3000 IU 0.12942±0.04043 /hr

皮下投与：該当資料なし

### (5) クリアランス

（詳細は「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」の項（26 ページ）を参照すること）

### (6) 分布容積

（詳細は「VII-1. 血中濃度の推移・測定法」の項（26 ページ）を参照すること）

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

静脈内投与：該当しない

皮下投与：該当資料なし

## 4. 分布

### (1) 血液—脳関門通過性<sup>14)</sup>

<参考>

雄ラットに本薬の<sup>125</sup>I-ラベル体（100 IU/kg）を単回静脈内投与し脳への移行性を検討したところ、脳中総放射能濃度は血漿中濃度の1%に相当し、脳への移行性は低いことが示された。

### (2) 血液—胎盤関門通過性<sup>15)</sup>

<参考>

妊娠ラットに本薬の<sup>125</sup>I-ラベル体（100 IU/kg）を単回静脈内投与し胎児への移行性を検討したところ、胎児では投与後4時間に最高総放射能濃度を示し、そのときの胎児中総放射能濃度は母体血漿中濃度の4%に相当し、胎児への移行性は低いと考えられた。

#### 4. 分布 (つづき)

##### (3) 乳汁への移行性<sup>16)</sup>

<参考>

授乳中のラットに本薬 (540 IU/kg) を単回静脈内投与したときの本薬の乳汁中濃度は、投与後 8 時間に最高濃度を示し、本薬の乳汁中濃度時間曲線下面積は血漿の値の 27%に相当した。

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

##### (5) その他の組織への移行性<sup>14)</sup>

<参考>

雄ラットに本薬の <sup>125</sup>I-ラベル体 (100 IU/kg) を単回静脈内投与したときの臓器・組織中総放射能濃度は、大部分の臓器・組織で最初の測定時点である投与後 0.5 時間に最高濃度を示し、その濃度は遊離 <sup>125</sup>I が集積したと考えられる甲状腺で最も高かった。薬効の主要標的臓器である骨髄中総放射能濃度は血漿中濃度と同様であったが、その他の臓器・組織中総放射能濃度は血漿中より低く、臓器・組織への移行性は低いことが示された。

#### 5. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路<sup>17)</sup>

<参考>

雄ラットに本薬の <sup>125</sup>I-ラベル体 (100 IU/kg) を単回静脈内投与したときの血漿をゲルろ過クロマトグラフィーで分析したところ、投与後 0.5, 8 及び 24 時間のいずれの時点においても、高分子画分、未変化体画分及び遊離 <sup>125</sup>I と推察される低分子画分の 3 つの画分が確認された。投与後 0.5 時間の血漿中には、主として未変化体画分が存在し、時間の経過とともに未変化体画分の割合は低下した。

雌雄ラットに本薬の <sup>125</sup>I-ラベル体 (100 IU/kg) を単回静脈内投与したとき、いずれの尿中にも未変化体画分は認められず、低分子画分のみが確認された。

##### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

##### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

##### (4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

##### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路<sup>3)</sup>

健康成人男性を対象として、本剤の単回静脈内投与における尿中排泄プロファイルを検討した。投与 72 時間後までの尿中エリスロポエチン累積排泄率は、300 IU 群、1500 IU 群及び3000 IU 群でそれぞれ投与量の  $0.37 \pm 0.90$ ,  $0.88 \pm 0.71$  及び  $1.78 \pm 0.43\%$ であった。

	尿中エリスロポエチン累積排泄率 (%)		
	0-24 時間	0-48 時間	0-72 時間
300 IU	$0.37 \pm 0.90$	$0.37 \pm 0.90$	$0.37 \pm 0.90$
1500 IU	$0.88 \pm 0.71$	$0.88 \pm 0.71$	$0.88 \pm 0.71$
3000 IU	$1.72 \pm 0.40$	$1.73 \pm 0.40$	$1.78 \pm 0.43$

各群 n=6 Mean±SD

### (2) 排泄率

(詳細は「(1) 排泄部位及び経路」の項 (31 ページ) を参照すること)

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 7. 透析等による除去率

該当資料なし

## VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由  
(原則禁忌を含む)

**【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

(解説) 他のエリスロポエチン製剤及びダルベポエチンアルファ製剤に共通の事項と考え設定した。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

5. 慎重投与内容とその理由

**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。]

(解説) 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ため設定した。

(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ため観察を十分に行うこと。]

(解説) 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ため設定した。

(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

(解説) 他のエリスロポエチン製剤において一過性のアレルギー様症状が報告されており、ショック等の過敏反応の可能性は否定できないため設定した。

(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。]

(解説) 本剤の投与により脳内出血を増悪する可能性があるため設定した。

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法

＜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 10 g/dL (ヘマトクリット値で 30%) 未満を目安とする。

(解説) 本剤の投与は個々の患者ごとに判断されるべきであるが、ヘモグロビン濃度で 10 g/dL (ヘマトクリット値で 30%) 未満の腎性貧血患者を対象患者の目安として、設定した。

(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。

(解説) 本剤の投与を腎性貧血患者に限定するため設定した。

(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。

(解説) ショック等の過敏反応の可能性は否定できないため設定した。

(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 12 g/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。

(解説) 本剤投与による過剰な造血を避けるため、本剤投与中は患者の貧血状態の改善を定期的にモニターし、必要以上の造血 (ヘモグロビン濃度 12 g/dL 及びヘマトクリット値 36% 以上) にならないよう十分注意し、必要な場合には本剤の休薬等の処置をすべきであると考え設定した。

(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**があらわれるおそれがあるので、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。また、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が上昇するおそれがあるので、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。

(解説) 本剤投与により血圧上昇が認められており、他のエリスロポエチン製剤において高血圧性脳症が報告されている。本剤投与中は血圧、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の推移に十分注意し、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値は緩徐に上昇させるよう注意する必要がある。また、他のエリスロポエチン製剤において投与中止後もヘモグロビン濃度上昇を認める場合があることが報告されており、観察を十分行う必要がある。血圧上昇を認めた場合は、本剤を投与中止するなどの適切な処置を行う必要があるため設定した。

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法  
(つづき)

(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おそれがあるので、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。

(解説) 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、他の貧血の要因(鉄欠乏、感染及び溶血等)を疑うとともに、赤芽球癆を疑い検査を行う必要がある。抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆と診断された場合でも、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、輸血等の適切な処置を行う必要があるため設定した。

(7) 本剤投与により高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、食事管理を適切に行うこと。

(解説) 他のエリスロポエチン製剤及びダルベポエチンアルファ製剤投与により高カリウム血症が認められているため設定した。

(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。

(解説) 透析患者の一般的な注意事項であるが、本剤投与中にシャントの閉塞、血液透析装置内の残血等が認められたため設定した。

(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。

(解説) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であることから設定した。

<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12 g/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。

(解説) 本剤の投与対象を未熟児貧血患児とし、ヘモグロビン濃度(あるいはヘマトクリット値)の目安を設定した。また、未熟児貧血の発症早期より本剤を投与することが望ましいため、設定した。

6. 重要な基本的注意と  
その理由及び処置方法  
(つづき)

(2) ショック等の反応を予測するため親・兄弟のアレルギー歴等について十分な問診をすること。なお、投与開始時には、本剤の少量を皮内に注射し、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。

(解説) ショック等の過敏反応の可能性は否定できないため設定した。

(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13 g/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。

(解説) 必要以上の造血（ヘモグロビン濃度で13 g/dL以上、あるいはヘマトクリット値で39%以上）にならないように十分に注意し、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必要があることから設定した。

(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。

(解説) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があるため、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する必要がある。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とる必要があることから設定した。

(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。

(解説) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であることから設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない



## 8. 副作用

### (1) 副作用の概要

#### <透析施行中の腎性貧血>

本剤の臨床試験の総症例 309 例中 73 例 (23.6%) に副作用が認められた。その主なものは血圧上昇 17 例 (5.5%), 頭痛 6 例 (1.9%), 好酸球増多 5 例 (1.6%), 発疹 5 例 (1.6%) などであった。(承認時)

本剤の特定使用成績調査 (調査期間: 2010 年 10 月~2014 年 6 月) の安全性解析対象症例 570 例中 39 例 (6.8%) に副作用が認められた。その主なものは血圧上昇 7 例 (1.2%), シヤント閉塞 3 例 (0.5%), 脳梗塞 3 例 (0.5%), めまい 3 例 (0.5%), 鼻咽頭炎 3 例 (0.5%) などであった。(特定使用成績調査終了時)

#### <未熟児貧血>

本剤は未熟児貧血患児において副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。(承認時)

本剤の特定使用成績調査 (調査期間: 2010 年 5 月~2013 年 7 月) の安全性解析対象症例 139 例中 4 例 (2.9%) に副作用が認められた。(特定使用成績調査終了時)

### (2) 重大な副作用と初期症状

#### 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),  $\gamma$ -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。

(解説) 先行バイオ医薬品 (エポエチンアルファ) の記載内容に合わせ, 設定した。

## 8. 副作用（つづき）

### (3) その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満
循環器	血圧上昇	心室性期外収縮	動悸
皮膚		発疹, 痒痒症	皮膚剥脱
肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, LDH 上昇, γ-GTP 上昇, ALP 上昇	
消化器		便秘, 下痢	
感覚器系		頭痛, しびれ	めまい, 熱感, 倦怠感, 筋肉痛, 不眠症 <sup>注)</sup>
血液		APTT 延長, 血中フィブリノゲン増加, ヘモグロビン増加, 血小板数減少, 網状赤血球数增多, 白血球数減少, 白血球数增多, 好酸球增多	血小板数增多
その他		鼻咽頭炎	尿酸上昇

注) 特定使用成績調査（透析施行中の腎性貧血及び未熟児貧血）における発現頻度

(解説) 本剤の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第II/III 相二重盲検比較試験, 長期投与試験及び透析施行中の腎性貧血患者を対象とした特定使用成績調査, 未熟児貧血患者を対象とした特定使用成績調査における副作用の発現頻度を検討して設定した。

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

#### <透析施行中の腎性貧血>

	承認時迄の 状況	特定使用 成績調査	合計
調査症例数	309	570	879
副作用等の発現症例数	73	39	112
副作用等の発現件数	140	75	215
副作用等の発現症例率	23.62%	6.84%	12.74%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率(%)		
感染症および寄生虫症	2(0.65)	7(1.23)	9(1.02)
気管支炎	0(0.00)	4(0.70)	4(0.46)
蜂巣炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
胃腸炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
歯肉炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
感染性皮膚潰瘍	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
鼻咽頭炎	3(0.97)	3(0.53)	6(0.68)
上気道感染	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
血液およびリンパ系障害	0(0.00)	5(0.88)	5(0.57)
貧血	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
鉄欠乏性貧血	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
腎性貧血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)

## 8. 副作用（つづき）

	承認時迄の 状況	特定使用 成績調査	合計
代謝および栄養障害	1(0.32)	2(0.35)	3(0.34)
糖尿病	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
高リン酸塩血症	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
高尿酸血症	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
精神障害	2(0.65)	2(0.35)	4(0.46)
失見当識	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
不眠症	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
気力低下	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
神経系障害	10(3.24)	6(1.05)	16(1.82)
脳出血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
脳梗塞	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
浮動性めまい	1(0.32)	2(0.35)	3(0.34)
構語障害	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
頭痛	6(1.94)	0(0.00)	6(0.68)
感覚鈍麻	3(0.97)	0(0.00)	3(0.34)
第7脳神経麻痺	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血栓性脳梗塞	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
眼障害	2(0.65)	1(0.18)	3(0.34)
結膜出血	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
虹彩炎	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
眼充血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
耳および迷路障害	2(0.65)	1(0.18)	3(0.34)
耳鳴	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
頭位性回転性めまい	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
突発難聴	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心臓障害	6(1.94)	3(0.53)	9(1.02)
狭心症	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
心房細動	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心房頻脈	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心不全	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
心筋梗塞	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
動悸	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心膜炎	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心室性期外収縮	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
血管障害	3(0.97)	4(0.70)	7(0.80)
高血圧	4(1.29)	3(0.53)	7(0.80)
青趾症候群	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.00)	3(0.53)	3(0.34)
喘息	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
くしゃみ	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
上気道の炎症	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
口腔咽頭痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)

8. 副作用（つづき）

	承認時迄の 状況	特定使用 成績調査	合計
胃腸障害	6(1.94)	8(1.40)	14(1.59)
腹部不快感	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
腹痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
上腹部痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
便秘	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
下痢	2(0.65)	2(0.35)	4(0.46)
消化不良	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
腸炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
おくび	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
胃炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
胃食道逆流性疾患	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
胃腸出血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
吐血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
嘔吐	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
痔出血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
肝胆道系障害	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
過形成性胆嚢症	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
皮膚および皮下組織障害	10(3.24)	1(0.18)	11(1.25)
湿疹	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
多汗症	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
そう痒症	4(1.29)	0(0.00)	4(0.46)
発疹	3(0.97)	0(0.00)	3(0.34)
皮膚剥脱	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
蕁麻疹	1(0.32)	1(0.18)	2(0.23)
皮膚腫瘍	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
筋骨格系および結合組織障害	5(1.62)	3(0.53)	8(0.91)
関節痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
背部痛	1(0.32)	1(0.18)	2(0.23)
筋膜炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
側腹部痛	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
筋力低下	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
筋骨格痛	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
筋肉痛	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(1.94)	4(0.70)	10(1.14)
胸痛	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
死亡	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
熱感	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
歩行障害	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
倦怠感	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
末梢性浮腫	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
突然死	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
腋窩痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
医療機器関連の血栓症	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)

## 8. 副作用（つづき）

	承認時迄の 状況	特定使用 成績調査	合計
臨床検査	45(14.56)	8(1.40)	53(6.03)
活性化部分トロンボプラスチン 時間延長	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
アラニンアミノトランス フェラーゼ増加	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
血中アルブミン減少	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血中カルシウム増加	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血中フィブリノゲン増加	3(0.97)	0(0.00)	3(0.34)
血中鉄増加	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血中乳酸脱水素酵素増加	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
血圧上昇	21(6.80)	4(0.70)	25(2.84)
収縮期血圧上昇	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血中ナトリウム減少	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血中尿酸増加	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
C-反応性蛋白増加	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ 増加	3(0.97)	0(0.00)	3(0.34)
ヘマトクリット減少	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
ヘマトクリット増加	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
ヘモグロビン減少	1(0.32)	2(0.35)	3(0.34)
ヘモグロビン増加	2(0.65)	1(0.18)	3(0.34)
ロイシンアミノペプチダーゼ上昇	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血小板数減少	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
総蛋白減少	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
赤血球数減少	1(0.32)	1(0.18)	2(0.23)
網状赤血球数増加	3(0.97)	0(0.00)	3(0.34)
血清フェリチン増加	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
白血球数減少	6(1.94)	0(0.00)	6(0.68)
白血球数増加	2(0.65)	1(0.18)	3(0.34)
トランスフェリン飽和度上昇	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血小板数増加	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
好酸球百分率増加	6(1.94)	0(0.00)	6(0.68)
血中アルカリホスファターゼ増加	3(0.97)	0(0.00)	3(0.34)
傷害、中毒および処置合併症	1(0.32)	3(0.53)	4(0.46)
シャント閉塞	0(0.00)	4(0.70)	4(0.46)
シャント狭窄	1(0.32)	1(0.18)	2(0.23)

MedDRA/J (ver.17.0) にて集計。

器官別大分類 (SOC) は例数, 基本語 (PT) は件数で集計。

(解説) 本剤の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第 II/III 相二重盲検比較試験, 長期投与試験及び透析施行中の腎性貧血患者を対象とした特定使用成績調査における項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧を記載した。

## 8. 副作用（つづき）

### <未熟児貧血>

	承認時迄の 状況	特定使用 成績調査	合計
調査症例数	-	139	139
副作用等の発現症例数	-	4	4
副作用等の発現件数	-	4	4
副作用等の発現症例率	-	2.88%	2.88%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率（%）		
感染症および寄生虫症	-	1(0.72)	1(0.72)
医療機器関連感染	-	1(0.72)	1(0.72)
眼障害	-	1(0.72)	1(0.72)
未熟児網膜症	-	1(0.72)	1(0.72)
肝胆道系障害	-	1(0.72)	1(0.72)
肝機能異常	-	1(0.72)	1(0.72)
腎および尿路障害	-	1(0.72)	1(0.72)
尿閉	-	1(0.72)	1(0.72)

MedDRA/J（ver.17.0）にて集計。

器官別大分類（SOC）は例数，基本語（PT）は件数で集計。

（解説） 本剤の未熟児貧血患児を対象とした特定使用成績調査における項目別副作用発現頻度を記載した。

なお，本剤は未熟児貧血患児を対象とした副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

#### (5) 基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

#### (6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

##### 【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

##### 【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）

- ・薬物過敏症の既往歴のある患者
- ・アレルギー素因のある患者

#### 2. 重要な基本的注意

##### <透析施行中の腎性貧血>

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。

##### <未熟児貧血>

ショック等の反応を予測するため親・兄弟のアレルギー歴等について十分な問診をすること。なお，投与開始時には，本剤の少量を皮内に注射し，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。

9. 高齢者への投与	<p>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。]</p> <p>(解説) 一般に高齢者では生理機能が低下しており、高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多いため設定した。</p>
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	<p>(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)で出生児の低体重が報告されている。]</p> <p>(解説) 本剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用経験がないこと、非臨床試験において出生児の低体重が報告されていることから設定した。</p> <p>(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、並びに出生児の発育の遅延が報告されている。]</p> <p>(解説) 本剤は授乳中の患者に対する使用経験がないこと、非臨床試験において乳汁中への移行、並びに出生児の発育の遅延が報告されていることから設定した。</p>
11. 小児等への投与	<p>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。</p>
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	<p>該当しない</p>
13. 過量投与	<p>該当しない</p>
14. 適用上の注意	<p>&lt;注射液シリンジ及び注射液&gt;</p> <p>(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。</p> <p>(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。</p> <p>(3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。</p>

## 15. 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。

(解説) 未熟児貧血患児における未熟児網膜症の発症に関する注意として設定した。

(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 14 g/dL (ヘマトクリット値 42%) に維持した群<sup>注)</sup>では、10 g/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<sup>18)</sup>。

注) これらの患者への投与は承認外である。

(解説) 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 14 g/dL (ヘマトクリット値 42%) に維持した群は、10 g/dL (ヘマトクリット値 30%) 前後に維持した群に比べて、29 ヶ月後の死亡率が高い傾向が示されたとの海外文献報告があるため、設定した。

(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 13.5 g/dL に設定した患者<sup>注)</sup>では、11.3 g/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<sup>19)</sup>。

注) これらの患者への投与は承認外である。

(解説) 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 13.5 g/dL に維持した群は、11.3 g/dL に維持した群に比べて、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海外文献報告があるため、設定した。

(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 13.0 g/dL に設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者<sup>注)</sup>とプラセボが投与された患者 (ヘモグロビン濃度が 9.0 g/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<sup>20)</sup>。

注) これらの患者への投与は承認外である。

(解説) 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 13.0 g/dL に設定して赤血球造血刺激因子製剤を投与した患者とプラセボを投与した患者 (ヘモグロビン濃度が 9.0 g/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海外文献報告があるため、設定した。



15. その他の注意 (つづき)

(5) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある<sup>21), 22)</sup>。

注) これらの患者への投与は承認外である。

(解説) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者に赤血球造血刺激因子製剤を投与した場合、生存期間の短縮が認められたとの海外文献報告があるため、設定した。

(6) 放射線療法による貧血患者<sup>注)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある<sup>22), 23)</sup>。

注) これらの患者への投与は承認外である。

(解説) 頭部及び頸部の腫瘍に対する放射線療法による貧血患者に赤血球造血刺激因子製剤を投与した場合、腫瘍の進展や局所再発リスクの増加が認められたとの海外文献報告があるため、設定した。

(7) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者<sup>注)</sup>に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある<sup>24)</sup>。

注) これらの患者への投与は承認外である。

(解説) がん化学療法による貧血患者において、赤血球造血刺激因子製剤を投与した群は、プラセボ群に比較して血栓塞栓症の発現頻度が高いとの海外文献報告があるため、設定した。

(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<sup>注)</sup>に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある<sup>25)</sup>。

注) これらの患者への投与は承認外である。

(解説) 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に赤血球造血刺激因子製剤を投与した場合、プラセボを投与した患者に比較して死亡率が高いとの海外文献報告があるため、設定した。

16. その他

該当しない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

(詳細は「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項 (18 ページ) を参照すること)

#### (2) 副次的薬理試験

該当資料なし

#### (3) 安全性薬理試験

##### ① 中枢神経系に及ぼす影響<sup>26)</sup>

ラットに本薬 (240, 2400 及び 24000 IU/kg) を単回静脈内投与し、一般症状、運動量、行動、感覚/運動反射反応及び体温に及ぼす影響を評価した。本薬はいずれの用量においても観察項目に影響を及ぼさなかった。

##### ② 呼吸系に及ぼす影響<sup>27)</sup>

ラットに本薬 (240, 2400 及び 24000 IU/kg) を単回静脈内投与し、呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に及ぼす影響を評価した。本薬はいずれの用量においても呼吸数、1 回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。

##### ③ 心血管系に及ぼす影響<sup>28)</sup>

サルに本薬 (240, 2400 及び 24000 IU/kg) を単回静脈内投与し、心電図、血圧及び心拍数に及ぼす影響を評価した。本薬はいずれの用量においても心電図、血圧及び心拍数に影響を及ぼさなかった。

#### (4) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

##### ① ラット単回静脈内投与試験<sup>29)</sup>

本薬 (60, 1200 及び 24000 IU/kg) を投与し、いずれの用量においても死亡は認められなかった。概略の致死量は雌雄とも 24000 IU/kg 超であった。

##### ② サル単回静脈内投与試験<sup>30)</sup>

本薬 (60, 1200 及び 24000 IU/kg) を投与し、いずれの用量においても死亡は認められなかった。概略の致死量は 24000 IU/kg 超であった。

#### (2) 反復投与毒性試験

##### ① ラット 4 週間間歇静脈内投与試験<sup>31)</sup>

本薬 (30, 300 及び 3000 IU/kg) を週 3 回静脈内投与し、いずれの用量においても死亡は認められなかった。3000 IU/kg で腺胃における潰瘍等の障害性変化が認められたことから、無毒性量は 300 IU/kg と判断された。

## 2. 毒性試験 (つづき)

### ②ラット 4 週間連日静脈内投与試験<sup>32)</sup>

本薬 (30, 300 及び 3000 IU/kg) を連日静脈内投与し, 3000 IU/kg の雌 1 例が死亡した。死亡例では, 赤色尿, 心筋の壊死及び線維化, 心房出血, 腎臓における出血性梗塞が認められた。生存例では 300 IU/kg 以上で腺胃における潰瘍等の障害性変化が認められたことから, 無毒性量は 30 IU/kg と判断された。

### ③ラット 13 週間間歇静脈内投与試験<sup>33)</sup>

本薬 (60, 300 及び 1500 IU/kg) を週 3 回静脈内投与し, 1500 IU/kg の雄 1 例が死亡した。死亡例では, 赤褐色尿, 腎臓の虚血性梗塞, 心臓の出血, 心筋の壊死及び線維化, 大動脈起始部の血栓, 腺胃における梗塞, 並びに胸腺の出血が認められたことから, 4 週間連日投与試験で認められた死亡例と同様, 顕著な多血による循環障害が死亡に関与したと推察された。生存例では 300 IU/kg 以上で尿潜血, 心筋の壊死及び線維化, 肺及び気管支の出血, 腺胃における潰瘍及び出血, 並びに大腿骨における骨梁の減少及び骨増生, 1500 IU/kg で体重の低値, 赤褐色尿, 腎臓における巣状壊死及び出血性梗塞, 心臓及び肝臓における出血, 骨髓線維症及び骨芽細胞の増加, 並びに膝関節における関節炎等の障害性変化が認められたことから, 無毒性量は 60 IU/kg と判断された。

### ④ラット 26 週間間歇静脈内投与試験及び 8 週間回復性試験<sup>34)</sup>

本薬 (12, 60 及び 300 IU/kg) を週 3 回静脈内投与し, いずれの用量においても死亡は認められなかった。300 IU/kg で赤褐色尿, クレアチンキナーゼの高値, 腎臓の梗塞, 腺胃における潰瘍, 大腿骨における骨梁の減少及び骨増生等の障害性変化が認められたことから, 無毒性量は 60 IU/kg と判断された。また, 8 週間の休薬により, 投与終了時に認められた多くの変化には回復性がみられた。

### ⑤サル 4 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験<sup>35)</sup>

本薬 (240, 1200 及び 6000 IU/kg) を週 3 回静脈内投与し, いずれの用量においても死亡は認められなかった。6000 IU/kg で障害性の変化として膵臓腺房の萎縮が認められたことから, 無毒性量は 1200 IU/kg と判断された。

### ⑥サル 13 週間間歇静脈内投与毒性試験<sup>36)</sup>

本薬 (120, 600 及び 3000 IU/kg) を週 3 回静脈内投与し, 3000 IU/kg の雌 1 例が運動性低下及び間代性痙攣等を示し, 切迫剖検された。本例では, 心筋の壊死, 線維化及び出血, 尿細管内赤血球円柱, 肝臓に胆汁栓, 並びに腸の出血等が認められた。生存例では, 120 IU/kg の雌 1 例及び 3000 IU/kg の雄 1 例で心筋の壊死及び線維化, 600 IU/kg 以上で体重の低値, 尿潜血, 尿細管内赤血球円柱及び胃粘膜の出血, 3000 IU/kg で骨髓の血管周囲に出血, 並びに空腸の粘膜・粘膜下の出血等の障害性変化が認められたことから, 無毒性量は 120 IU/kg 未満と判断された。

## 2. 毒性試験 (つづき)

### ⑦サル 26 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験<sup>37)</sup>

本薬(60, 300 及び 1500 IU/kg)を週 3 回静脈内投与し, 300 IU/kg 及び 1500 IU/kg のそれぞれ雄 1 例が死亡し, 1500 IU/kg の雌 1 例が運動性低下及び振戦等を示し, 切迫剖検された。死亡及び切迫剖検例では諸臓器における出血, 心筋の壊死及び線維化, 肺水腫, 並びに腸及び尿管における血管壁の壊死等が認められた。生存例では, 1500 IU/kg で尿潜血, クレアチンキナーゼの高値, 心筋の壊死及び線維化, 胆汁栓, 大脳脈絡叢に泡沫細胞, 並びに大脳脈絡叢毛細管壁の壊死が認められた。300 IU/kg 以上で死亡及び心臓の障害性変化が認められたことから, 無毒性量は 60 IU/kg と判断された。また, 8 週間の休薬により, 投与終了時に認められた多くの変化には回復性がみられた。

### (3) 生殖発生毒性試験

#### ①ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験<sup>38)</sup>

本薬(30, 100 及び 300 IU/kg (一般毒性学的無毒性量: 雄 100 IU/kg, 雌 30 IU/kg / 生殖機能に対する無毒性量: 雌雄とも 300 IU/kg))を投与し, 300 IU/kg で着床後胚死亡率の高値が認められたことから, 初期胚発生に対する無毒性量は 100 IU/kg と判断された。

#### ②ラット胚・胎児発生に関する試験<sup>39)</sup>

本薬(30, 100 及び 300 IU/kg)を投与し, いずれの用量においても催奇形作用は認められなかった。母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 300 IU/kg と判断された。

#### ③ウサギ胚・胎児発生に関する試験<sup>40)</sup>

本薬(30, 100 及び 300 IU/kg)を投与し, いずれの用量においても催奇形作用は認められなかった。母動物及び胚・胎児発生に対する無毒性量は 300 IU/kg と判断された。

#### ④ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験<sup>41)</sup>

本薬(30, 100 及び 300 IU/kg)を投与し, 300 IU/kg において, 雄児の出生時体重に低値が認められた。また, 100 IU/kg 以上の雌雄児の生後体重に低値が認められた。母動物の一般毒性学的無毒性量は 300 IU/kg, 母動物の生殖機能及び出生児に対する無毒性量は 30 IU/kg と判断された。

## 2. 毒性試験（つづき）

### (4) その他の特殊毒性

#### ① 遺伝毒性試験

##### ● 細菌を用いる復帰突然変異試験<sup>42)</sup>

ネズミチフス菌 TA98 株, TA1537 株, TA100 株及び TA1535 株, 並びに大腸菌 WP2 $uvrA$  株を用いて, プレインキュベーション法により, 復帰突然変異試験を行った。本薬は細菌における復帰突然変異を誘発しないと判断された。

##### ● ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験<sup>43)</sup>

チャイニーズハムスター雌肺由来の細胞株 CHL/IU を用いて, 短時間処理法の代謝活性化系の存在下と非存在下及び連続処理法の 3 系列により, 染色体異常試験を行った。本薬はほ乳類培養細胞の染色体に対して構造異常及び数的異常を誘発しないと判断された。

##### ● ラットを用いる染色体異常試験<sup>44)</sup>

本薬 (6000, 24000 及び 96000 IU/kg) を単回静脈内投与し, いずれの用量においてもラットの骨髄細胞に対して染色体異常を誘発しないと判断された。

#### ② 局所刺激性試験<sup>45)</sup>

ラット及びサルの間歇静脈内投与試験において, 投与部位である静脈周囲組織に障害は認められず, また, ウサギの単回皮下投与による局所刺激性試験において, 投与部位に刺激性反応は認められず, 本薬に局所刺激性は無いものと判断された。

#### ③ 抗体価及び中和抗体産生能試験<sup>46)</sup>

ラット 13 週間間歇静脈内投与試験における 300 IU/kg の雌 1 例で, 中和活性を伴う本薬に対する抗体が検出された。ラット 13 週間間歇静脈内投与試験における 1500 IU/kg, 及びラット 26 週間間歇静脈内投与試験における 300 IU/kg で低抗体価の本薬に対する抗体陽性例が散見されたが, 中和活性は認められなかった。その他のラット及びサルの間歇静脈内投与試験では, 本薬に対する抗体陽性例は認められなかった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品<sup>注</sup>

注) 注意一医師等の処方箋により使用すること。

### 2. 有効期間又は使用期限

販売名	有効期間
エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」	36 ヶ月
エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」	36 ヶ月
エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」	36 ヶ月
エポエチンアルファ BS 注 750 「JCR」	36 ヶ月

使用期限：包装に表示の期限内に使用すること。

### 3. 貯法・保存条件

遮光，2～8℃，禁凍結保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱いについて

##### <注射液>

使用後の残液は確実に廃棄すること。

##### <注射液シリンジ>

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。

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。

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。

使用後の残液は確実に廃棄すること。

#### (2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必須事項等）

該当しない

### 5. 承認条件等

該当しない

### 6. 包装

エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」：10 シリンジ

エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」：10 シリンジ

エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」：10 シリンジ

エポエチンアルファ BS 注 750 「JCR」：10 バイアル

7. 容器の材質

[シリンジ]

容器・施栓系	材質
バレル	ガラス
チップキャップ	ブチルゴム
ブランジャー・ストッパー	ブチルゴム

[バイアル]

容器・施栓系	材質
バイアル	ガラス
ゴム栓	ブチルゴム
フリップオフキャップ	アルミニウム, ポリプロピレン

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：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），  
 ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え），  
 エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

9. 国際誕生年月日

2010年1月20日（国内開発）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2010年1月20日

承認番号：

販売名	承認番号
エポエチンアルファ BS注 750 シリンジ「JCR」	22200AMX00238000
エポエチンアルファ BS注 1500 シリンジ「JCR」	22200AMX00239000
エポエチンアルファ BS注 3000 シリンジ「JCR」	22200AMX00240000
エポエチンアルファ BS注 750 「JCR」	22200AMX00241000

11. 薬価基準収載年月日

2010年4月23日

12. 効能又は効果追加，用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

該当しない

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投与期間に関する制限は定められていない

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」	119723501	3999427G1029	621972301
エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」	119724201	3999427G2025	621972401
エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」	119725901	3999427G3021	621972501
エポエチンアルファ BS 注 750 「JCR」	119726601	3999427A1026	621972601

17. 保険給付上の注意

該当しない



## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 秋葉 隆 他：薬理と治療, 38, 181, 2010
- 2) 秋葉 隆 他：薬理と治療, 38, 199, 2010
- 3) 健康成人を対象とした第 I 相臨床試験 (社内資料)
- 4) 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 5) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (社内資料)
- 6) ヒトエリスロポエチン受容体に対する結合親和性 (社内資料)
- 7) ヒトエリスロポエチン依存性細胞における増殖作用 (社内資料)
- 8) ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用 (社内資料)
- 9) 正常ラットにおける単回静脈内及び単回皮下投与による赤血球造血促進作用 (社内資料)
- 10) 正常ラットにおける間歇静脈内投与による赤血球造血促進作用：エポエチンアルファとの作用比較 (社内資料)
- 11) 正常ラットにおける間歇静脈内投与による赤血球造血促進作用：エポエチンベータとの作用比較 (社内資料)
- 12) 腎性貧血モデルラットにおける貧血改善作用：エポエチンアルファとの作用比較 (社内資料)
- 13) 腎性貧血モデルラットにおける貧血改善作用：エポエチンベータとの作用比較 (社内資料)
- 14) 臓器・組織内分布 (社内資料)
- 15) 胎盤・胎児移行性 (社内資料)
- 16) 乳汁移行性 (社内資料)
- 17) 代謝 (社内資料)
- 18) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med., 339, 584, 1998
- 19) Singh A. K. et al. : N. Engl. J. Med., 355, 2085, 2006
- 20) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med., 361, 2019, 2009
- 21) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol., 23, 5960, 2005
- 22) Henke M. et al. : Lancet, 362, 1255, 2003
- 23) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol., 27, 15s, 2009
- 24) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC., May 4, 2004
- 25) Smith R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., 26, 1040, 2008
- 26) ラットの中樞神経系に及ぼす影響 (社内資料)
- 27) ラットの呼吸系に及ぼす影響 (社内資料)
- 28) サルの心血管系に及ぼす影響 (社内資料)
- 29) ラット単回静脈内投与試験 (社内資料)
- 30) サル単回静脈内投与試験 (社内資料)
- 31) ラット 4 週間間歇静脈内投与試験 (社内資料)
- 32) ラット 4 週間連日静脈内投与試験 (社内資料)
- 33) ラット 13 週間間歇静脈内投与試験 (社内資料)
- 34) ラット 26 週間間歇静脈内投与試験及び 8 週間回復性試験 (社内資料)
- 35) サル 4 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (社内資料)
- 36) サル 13 週間間歇静脈内投与毒性試験 (社内資料)
- 37) サル 26 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験 (社内資料)

## 1. 引用文献（つづき）

- 38) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（社内資料）
- 39) ラット胚・胎児発生に関する試験（社内資料）
- 40) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（社内資料）
- 41) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（社内資料）
- 42) 細菌を用いる復帰突然変異試験（社内資料）
- 43) ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（社内資料）
- 44) ラットを用いる染色体異常試験（社内資料）
- 45) 局所刺激性試験（社内資料）
- 46) 抗体価及び中和抗体産生能試験（社内資料）

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援  
情報

該当しない

### XⅢ. 備考

その他の関連資料







