

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018 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 ベータ(遺伝子組換え)製剤

エポジン[®] 注シリンジ 750

エポジン[®] 皮下注シリンジ 9000

エポジン[®] 注シリンジ 1500

エポジン[®] 皮下注シリンジ 12000

エポジン[®] 注シリンジ 3000

エポジン[®] 皮下注シリンジ 24000

エポジン[®] 注シリンジ 6000

EPOGIN[®] Syringes for Subcutaneous Injection

EPOGIN[®] Syringes for Injection

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 (0.5mL) 中： 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）として 750 国際単位 (IU) 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）として 1500 国際単位 (IU) エポジン注シリンジ3000 日局エポエチン ベータ（遺伝子組換え）として 3000 国際単位 (IU) 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）として 6000 国際単位 (IU) 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）として 9000 国際単位 (IU) エポジン皮下注シリンジ12000 日局エポエチン ベータ（遺伝子組換え）として12000 国際単位 (IU) 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）として24000 国際単位 (IU)			
一 般 名	和名：エポエチン ベータ（遺伝子組換え）（JAN） 洋名：Epoetin Beta（Genetical Recombination）（JAN）			
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	注シリンジ 750,1500,3000	2001年8月22日 (販売名変更による)	2002年7月5日 (販売名変更による)	販売開始年月日 2001年5月7日
	注シリンジ6000	2001年8月22日 (販売名変更による)	2002年7月5日 (販売名変更による)	2001年7月6日
	皮下注シリンジ 9000,12000	2010年7月1日 (販売名変更による)	2010年9月24日 (販売名変更による)	2001年7月6日
	皮下注シリンジ24000	2010年6月18日	2010年9月24日	2010年9月24日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元 中外製薬株式会社			
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先				
問 い 合 わ せ 窓 口	中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 TEL：0120-189706 FAX：0120-189705 医療関係者向けホームページ https://www.chugai-pharm.co.jp/			

本 I F は 2020 年 1 月 改 訂 の 添 付 文 書 の 記 載 に 基 づ き 改 訂 し た。

最新の情報、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

I F利用の手引きの概要 ー日本病院薬剤師会ー

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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）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医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988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I Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I Fは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDAと略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「I F記載要領2018」として公表された。

2. I Fとは

I F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。

I Fに記載する項目及び配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I F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。

I Fの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fについては、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I F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、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

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、その取り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

I F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いただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。I F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。（2018年10月改訂）

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯..... 1
2. 製品の治療学的特性..... 2
3. 製品の製剤学的特性..... 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要..... 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名..... 4
2. 一般名..... 4
3. 構造式又は示性式..... 4
4. 分子式及び分子量..... 6
5. 化学名（命名法）又は本質..... 6
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 6

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質..... 7
2. 有効成分の各種条件下における安定性 7
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 7

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 8
2. 製剤の組成..... 8
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 9
4. 力価..... 9
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 9
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 10
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
..... 10
9. 溶出性..... 10
10. 容器・包装..... 10
11. 別途提供される資材類..... 11
12. その他..... 11

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 12
2. 効能又は効果に関連する注意..... 12
3. 用法及び用量..... 13
4. 用法及び用量に関連する注意..... 16
5. 臨床成績..... 16

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
..... 34
2. 薬理作用..... 34

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 39
2. 薬物速度論的パラメータ..... 43
3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 44
4. 吸収..... 44
5. 分布..... 44
6. 代謝..... 45
7. 排泄..... 45
8. トランスポーターに関する情報..... 45
9. 透析等による除去率..... 45
10. 特定の背景を有する患者..... 46
11. その他..... 46

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..... 47
2. 禁忌内容とその理由..... 47
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由
..... 47
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由
..... 47
5. 重要な基本的注意とその理由..... 47
6. 特定の背景を有する患者に関する注意
..... 53

7. 相互作用	56
8. 副作用	56
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
10. 過量投与	61
11. 適用上の注意	61
12. その他の注意	61

XIII. 備考

その他の関連資料	74
----------------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	63
2. 毒性試験	64

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	66
2. 有効期間	66
3. 包装状態での貯法	66
4. 取扱い上の注意	66
5. 患者向け資材	66
6. 同一成分・同効薬	66
7. 国際誕生年月日	66
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	66
9. 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	67
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	67
11. 再審査期間	68
12. 投薬期間制限に関する情報	68
13. 各種コード	68
14. 保険給付上の注意	68

XI. 文献

1. 引用文献	70
2. その他の参考文献	72

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	73
2. 海外における臨床支援情報	73

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

エリスロポエチン（EPO）は腎臓で産生され、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作用を有する糖蛋白質である。

近代的な実験血液学的手法で EPO の研究が開始されたのは 1950 年代以降で、1953 年 Erslev が EPO の存在を確認し、1957 年に Jacobson が EPO の産生臓器が腎臓であることを発見した。その後 1977 年、宮家、Goldwasser らにより初めてヒト EPO が再生不良性貧血患者の尿から単離・精製され、さらに 1985 年に Jacobs と Lin が全く独立して、ほとんど同時にヒト EPO の遺伝子クローニングに成功し、遺伝子組換えヒト EPO（rhEPO）の量産が可能となった。

遺伝子組換え技術により中外製薬（株）が生産したエポエチン ベータ（遺伝子組換え）は、165 個のアミノ酸残基からなる分子量約 30,000 の糖蛋白質で、再生不良性貧血患者の尿から単離・精製された天然のヒト EPO と同等の構造及び生物活性を有することが確認されている。

1990 年 1 月、静注用凍結乾燥製剤としてエポジン注 1500、3000 が「透析施行中の腎性貧血」の効能又は効果で承認され、1999 年 3 月には皮下投与経路の追加承認を受け、エポジン注 750、同 1500、同 3000、同 6000、同 9000、同 12000 の 6 製剤に整備された。

発売当時のエポジン注はバイアルに充填された用時溶解の凍結乾燥製剤であり、透析施設に代表される多くの医療機関から薬剤調製時の煩雑さの解消を望まれたため、このような医療ニーズに対応して、薬剤調製が簡便になるキット製剤の製品化及び蛋白非添加処方を目指して溶液シリンジ製剤の開発を進め、エポジン S として 2000 年 2 月に低含量（750IU、1500IU、3000IU）シリンジ製剤、2001 年 3 月にアンプル製剤、2001 年 2 月に高含量（6000IU、9000IU、12000IU）シリンジ製剤及びアンプル製剤の承認を取得した。又、「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」（医薬発第 935 号 2000 年 9 月 19 日付）に基づき、2002 年 7 月に販売名を「エポジン注シリンジ」「エポジン注アンプル」と変更し、さらに 2010 年 9 月には 9000IU と 12000IU の販売名を「エポジン皮下注シリンジ」「エポジン皮下注アンプル」へと変更した（アンプル製剤については販売中止）。加えて、未知のバイオリスク回避の観点から段階的に原薬製造に用いる培養培地の変更を行い、2009 年 4 月にセルバンクの培地を含めてウシ血清由来成分等を含まない無血清培地へ変更する等の原薬製法変更、同時に皮下投与時の疼痛軽減を目指した処方変更を行った。2010 年 6 月にはエポジン皮下注シリンジ 24000 の承認を取得し、現在までに下記の表に示すような効能追加、含量追加に関わる承認を取得している。

なお、「透析施行中の腎性貧血」（1500、3000 静脈内投与）について 1996 年 12 月 12 日付、「透析導入前の腎性貧血」（750、1500、3000、6000 静脈内投与）及び「貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を有する手術施行患者の自己血貯血」（1500、3000、6000 静脈内投与）について 2004 年 3 月 23 日付、「連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血」（1500、3000、6000、9000、12000 皮下投与）及び「透析導入前の腎性貧血」（1500、3000、6000、9000、12000 皮下投与）について 2008 年 6 月 17 日付、「未熟児貧血」（750、1500、3000 皮下投与）について 2013 年 4 月 4 日付で再審査結果が通知され、本剤の安全性及び有効性について再確認された。

エポジン製剤の効能追加、含量追加に関する承認取得状況

1990 年 1 月 23 日	透析施行中の腎性貧血（凍結乾燥製剤：エポジン注 1500、3000）
1993 年 10 月 1 日	貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を有する手術施行患者の自己血貯血（凍結乾燥製剤：エポジン注 6000）
1994 年 3 月 4 日	透析導入前の腎性貧血（凍結乾燥製剤：エポジン注 1500、3000、6000）、貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を有する手術施行患者の自己血貯血（凍結乾燥製剤：エポジン注 1500、3000）
1996 年 7 月 30 日	透析施行中の腎性貧血、透析導入前の腎性貧血（凍結乾燥製剤：エポジン注 750）
1997 年 7 月 2 日	腎性貧血（凍結乾燥製剤：エポジン皮下注 1500、3000、6000、9000、12000）
1999 年 3 月 15 日	エポジン注・エポジン皮下注の承認内容の統一化（凍結乾燥製剤：エポジン注 750、1500、3000、6000、9000、12000）
2006 年 4 月 20 日	未熟児貧血（エポジン注シリンジ・アンプル 750、1500、3000）
2010 年 6 月 18 日	貯血量が 800mL 以上で 1 週間以上の貯血期間を予定する手術施行患者の自己血貯血（エポジン皮下注シリンジ 24000）

2. 製品の治療学的特性

※本項目中において以下の様に置き換えて記載しているため、注意すること。

例) エポジン注シリンジ 750→注 750

エポジン皮下注シリンジ 24000→皮下注 24000

○<透析施行中の腎性貧血(静脈内投与:注 750、注 1500、注 3000)><連続携行式腹膜灌流(CAPD)施行中の腎性貧血(静脈内投与:注 750、注 1500、注 3000、皮下投与:注 1500、注 3000、注 6000、皮下注 9000、皮下注 12000)><透析導入前の腎性貧血(静脈内投与:注 750、注 1500、注 3000、注 6000、皮下投与:注 1500、注 3000、注 6000、皮下注 9000、皮下注 12000)>

1) 赤芽球系前駆細胞に特異的に働き、赤血球系細胞の分化・増殖を促進する作用を有する。

「VI-2(1)作用部位・作用機序」参照

2) 透析施行中の腎性貧血例において80%以上の貧血改善率を示し、48週にわたりHb濃度が安定に推移した。

・貧血改善率は二重盲検比較試験(エポジン3000群)で83.1%、使用成績調査で87.8%であった。

・長期投与試験における48週後のHb濃度は9.2g/dLであった。

「V-5(6)-1)使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容 ①再審査結果:透析施行中の腎性貧血」参照

3) 透析施行中の腎性貧血例への投与により、輸血施行率

・輸血施行率はエポジン投与開始前が20.8%、エポジン投与後が4.5%であった。

「V-5(3)-1)血液透析施行中の腎性貧血」参照

4) CAPD施行中および透析導入前の腎性貧血例への皮下投与では80%以上の貧血改善率を示し、2週に1回の投与頻度でHb濃度が安定に推移した。

・皮下投与による貧血改善率は、CAPD施行中の腎性貧血例で84.2%、透析導入前の腎性貧血例で87.8%であった。

・維持投与期(12週間)における平均Hb濃度は、CAPD施行中及び透析導入前の腎性貧血例ともに9~10g/dL前後の範囲で維持された。

「V-5(4)-1)有効性検証試験 比較試験 ②透析導入前の腎性貧血」「V-5(4)-2)安全性試験 ②連続携行式腹膜灌流(CAPD)施行中の腎性貧血」「V-5(4)-2)安全性試験 ③透析導入前の腎性貧血-皮下投与」参照

2)、4)の臨床成績には国内承認用法及び用量外のデータが含まれている。

○手術施行予定患者における自己血貯血

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(静脈内投与:注 1500、注 3000、注 6000、皮下投与:皮下注 24000)

1) 自己血貯血において、採血に伴うHb濃度の低下が抑制され、80~90%以上の同種血輸血回避率を示した。

・採血に伴うHb濃度の低下量がプラセボ群に比べて小さい値であった。

・同種血輸血回避率は心臓血管外科領域で87.5%^{*}、整形外科領域で94.7%^{*}、婦人科領域で88.7%¹⁾、消化器外科領域で94.2%²⁾であった。

※エポジン24000IU群

「V-5(7)その他」「V-5(4)-1)有効性検証試験 比較試験 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」参照

1)の臨床成績には国内承認用法及び用量外のデータが含まれている。

○未熟児貧血(注 750、注 1500、注 3000)

1) 未熟児でみられるHb濃度の低下が抑制された。

・最低Hb濃度を指標とした有効率はエポジン投与群が69.2%、非投与群が21.6%であり、エポジン投与群で有意に高値であった。

「V-5(4)-1)有効性検証試験 比較試験 ④未熟児貧血」参照

2) 輸血回避率が上昇した。

・輸血回避率は投与群が 79.5%、非投与群が 56.8%であった。

「V-5 (4) - 1) 有効性検証試験 比較試験 ④未熟児貧血」参照

重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、高血圧性脳症、脳出血、心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞、肝機能障害、黄疸、赤芽球癆があらわれることがある。主な副作用※として血圧上昇、頭痛・頭重感が報告されている。

「VIII-8. 副作用」及び「V-5. 臨床成績」の項の安全性の結果を参照すること。

※注 750、注 1500/3000、注 6000、皮下注 9000/12000、皮下注 24000 のいずれかの添付文書「11.2 その他の副作用」において 2%以上の副作用

3. 製品の製剤学的特性

1) 無血清製法によるエリスロポエチン製剤である。(「I-1. 開発の経緯」参照)

2) 誤投与の防止を目的として、シリンジに製剤名、含有量を直接表示している。

3) アンプル製剤に比べて薬剤調製時間の短縮化が期待できる。

4) 投与調製時の汚染の危険性を軽減する。

5) エリスロポエチン製剤として国内初のシリンジ製剤である。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として 作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	・薬剤使用に関する保険診療上の取扱いの一部改正について (平成 18 年 3 月 29 日 保医発第 0329003 号) ・使用薬剤の薬価 (薬価基準) 等の一部改正について (平成 22 年 9 月 24 日 保医発 0924 第 1 号) (「X-14. 保険給付上の注意」参照)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エポジン® 注シリンジ 750
エポジン® 注シリンジ 1500
エポジン® 注シリンジ 3000
エポジン® 注シリンジ 6000
エポジン® 皮下注シリンジ 9000
エポジン® 皮下注シリンジ 12000
エポジン® 皮下注シリンジ 24000

(2) 洋名

EPOGIN® Syringes for Injection 750
EPOGIN® Syringes for Injection 1500
EPOGIN® Syringes for Injection 3000
EPOGIN® Syringes for Injection 6000
EPOGIN® Syringes for Subcutaneous Injection 9000
EPOGIN® Syringes for Subcutaneous Injection 12000
EPOGIN® Syringes for Subcutaneous Injection 24000

(3) 名称の由来

EPO (erythropoietin) と Gene (遺伝子) の合成語

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エポエチン ベータ (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

Epoetin Beta (Genetical Recombination) (JAN)
epoetin beta (INN)

(3) ステム

erythropoietin type blood factors : -poetin

3. 構造式又は示性式

エポエチン ベータは 165 個のアミノ酸で構成される一本鎖のポリペプチドに 3 本の N-グリコシド型糖鎖と 1 本の O-グリコシド型糖鎖が結合した構造の糖蛋白質である。

1) 蛋白質部分³⁾

1	5	10	15	20
Ala-Pro-Pro-Arg-Leu-Ile-Cys-Asp-Ser-Arg-Val-Leu-Glu-Arg-Tyr-Leu-Leu-Glu-Ala-Lys-				
21	* 25	30	35	* 40
Glu-Ala-Glu-Asn-Ile-Thr-Thr-Gly-Cys-Ala-Glu-His-Cys-Ser-Leu-Asn-Glu-Asn-Ile-Thr-				
41	45	50	55	60
Val-Pro-Asp-Thr-Lys-Val-Asn-Phe-Tyr-Ala-Trp-Lys-Arg-Met-Glu-Val-Gly-Gln-Gln-Ala-				
61	65	70	75	80
Val-Glu-Val-Trp-Gln-Gly-Leu-Ala-Leu-Leu-Ser-Glu-Ala-Val-Leu-Arg-Gly-Gln-Ala-Leu-				
81	* 85	90	95	100
Leu-Val-Asn-Ser-Ser-Gln-Pro-Trp-Glu-Pro-Leu-Gln-Leu-His-Val-Asp-Lys-Ala-Val-Ser-				
101	105	110	115	120
Gly-Leu-Arg-Ser-Leu-Thr-Thr-Leu-Leu-Arg-Ala-Leu-Gly-Ala-Gln-Lys-Glu-Ala-Ile-Ser-				
121	125 **	130	135	140
Pro-Pro-Asp-Ala-Ala-Ser-Ala-Ala-Pro-Leu-Arg-Thr-Ile-Thr-Ala-Asp-Thr-Phe-Arg-Lys-				
141	145	150	155	160
Leu-Phe-Arg-Val-Tyr-Ser-Asn-Phe-Leu-Arg-Gly-Lys-Leu-Lys-Leu-Tyr-Thr-Gly-Glu-Ala-				
161	165			
Cys-Arg-Thr-Gly-Asp				

エポエチン ベータのアミノ酸配列

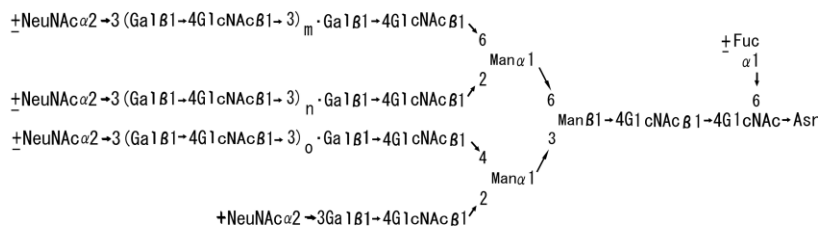
- * : N-グリコシド型糖鎖結合位置 (Asn24、38、83)
- ** : O-グリコシド型糖鎖結合位置 (Ser126)
- : ジスルフィド結合 (Cys7—Cys161、Cys29—Cys33)

エポエチン ベータのアミノ酸配列は、N末端アミノ酸 (Ala) からC末端アミノ酸 (Asp) まで、cDNA の塩基配列から推定されるポリペプチドの構造と一致し、天然型のエリスロポエチン (ヒト尿由来エリスロポエチン) と完全に同一構造である。

2) 糖鎖部分^{4,5)}

糖鎖部分には①N-グリコシド型糖鎖及び②O-グリコシド型糖鎖がある。

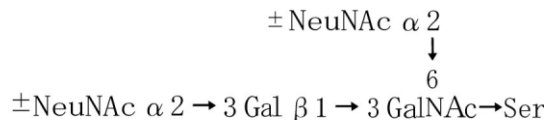
①N-グリコシド型糖鎖



主要N-グリコシド型糖鎖 (4本鎖型) の構造

[m、n、oは0又は1である]

②O-グリコシド型糖鎖



O-グリコシド型糖鎖の構造

糖鎖部分には、微細構造の変化した複数の分子種が存在する (マイクロヘテロジェニティ)。エポエチン ベータの糖鎖の結合位置は、ヒト尿由来エリスロポエチンと同一である。また構成糖鎖の種類・組成比ともヒト尿由来エリスロポエチンと差異のないことが確認されている。

4. 分子式及び分子量⁶⁾

試 験 方 法	分子量
化学分析法	29,000
GPC-低角度レーザー光散乱法	28,000
超遠心分離分析法	29,000

5. 化学名（命名法）又は本質

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。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である。

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：ヒトエリスロポエチン

治験番号：EPOCH

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

波長 279～282nm に吸収の極大を示し、247～251nm に吸収の極小を示す。

2) SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動

分子量マーカー30,000～43,000 に幅広い単一バンドを認める。

3) ゲル等電点電気泳動

pI 2.80～4.55 の間に 5～9 本の主バンドを認める。

4) 円二色性スペクトル

波長 208nm に負の極小、218nm に肩を示す。

5) 免疫学的性質

エポエチン ベータを用いて抗エポエチン ベータ抗体を作製し、ラジオイムノアッセイ法及びゲル電気泳動のウェスタンブロット法によりヒト尿由来エリスロポエチンと比較するとき、エポエチン ベータはヒト尿由来エリスロポエチンと免疫学的に同一である。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件・期間	結果
長期安定性試験	-20℃ 36 箇月	経時的変化を認めなかった。
加速試験	5℃ 6 箇月	わずかに分解物が認められた。
苛酷試験	30℃ 6 週間	二量体の経時的増加傾向及びわずかな分解物が認められた。

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、定量法

保存形態：高密度ポリエチレン製ボトル+ポリプロピレン製キャップ

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：「日局エポエチン ベータ（遺伝子組換え）」確認試験

定量法：「日局エポエチン ベータ（遺伝子組換え）」定量法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（ガラスシリンジに液剤を充填したキット）

(2) 製剤の外観及び性状

無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.8～7.2

浸透圧比：約 1（生理食塩液に対する比）

(5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体の有無：無し

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
エボジン注 シリンジ 750	1 シリンジ (0.5mL) 中 日局エポエチン ベー タ (遺伝子組換え) 注 ¹⁾ ： 750 国際単位 (IU)	1 シリンジ (0.5mL) 中 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 塩化ナトリウム 4.11mg リン酸水素ナトリウム水和物 0.323mg 水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注2)} 適量
エボジン注 シリンジ 1500	1 シリンジ (0.5mL) 中 日局エポエチン ベー タ (遺伝子組換え) 注 ¹⁾ ： 1500 国際単位 (IU)	1 シリンジ (0.5mL) 中 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 塩化ナトリウム 4.04mg リン酸水素ナトリウム水和物 0.288mg 水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注2)} 適量
エボジン注 シリンジ 3000	1 シリンジ (0.5mL) 中 日局エポエチン ベー タ (遺伝子組換え) 注 ¹⁾ ： 3000 国際単位 (IU)	1 シリンジ (0.5mL) 中 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 塩化ナトリウム 3.90mg リン酸水素ナトリウム水和物 0.218mg 水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注2)} 適量
エボジン注 シリンジ 6000	1 シリンジ (0.5mL) 中 日局エポエチン ベー タ (遺伝子組換え) 注 ¹⁾ ： 6000 国際単位 (IU)	1 シリンジ (0.5mL) 中 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 塩化ナトリウム 3.62mg リン酸水素ナトリウム水和物 0.0788mg 水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注2)} 適量

販売名	有効成分	添加剤
エポジン皮下注 シリンジ 9000	1 シリンジ (0.5mL) 中 日局エポエチン ベー タ (遺伝子組換え) 注1) : 9000 国際単位 (IU)	1 シリンジ (0.5mL) 中 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 塩化ナトリウム 3.34mg 水酸化ナトリウム、希塩酸注2) 適量
エポジン皮下注 シリンジ 12000	1 シリンジ (0.5mL) 中 日局エポエチン ベー タ (遺伝子組換え) 注1) : 12000 国際単位 (IU)	1 シリンジ (0.5mL) 中 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 塩化ナトリウム 3.02mg 水酸化ナトリウム、希塩酸注2) 適量
エポジン皮下注 シリンジ 24000	1 シリンジ (0.5mL) 中 日局エポエチン ベー タ (遺伝子組換え) 注1) : 24000 国際単位 (IU)	1 シリンジ (0.5mL) 中 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 塩化ナトリウム 1.75mg 水酸化ナトリウム、希塩酸注2) 適量

注 1) 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 2) 必要に応じて添加

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

生物学的活性試験用エポエチン ベータ標準物質を基準に比活性を測定する。

エポジン 1 µg のポリペプチド相当量*は 180IU (国際単位) に相当する。

(*エポジン注・皮下注の本体であるエポエチン ベータは 40%弱の糖を含む糖蛋白であるが、力価は「ポリペプチド相当量」として蛋白部分のみを基準として表示した。従って rhEPO そのものの重量当たりの力価とは異なる。)

5. 混入する可能性のある夾雑物

本製剤が、動物細胞培養技術を用いた遺伝子組換え産物であることから、細胞由来、培地由来の夾雑物の混入の可能性が予想されるが、製造過程においてこれら予想夾雑物の精製、除去及び分析を行い、品質管理体制を講じている。

6. 製剤の各種条件下における安定性

予備試験においてエボジン注シリンジ 750、1500、3000、6000、エボジン皮下注シリンジ 9000、12000、24000 の安定性に差がみられなかったことからエボジン注シリンジ 750 を用いて試験を実施した。

保存条件・期間		結果
長期保存試験	10℃ 24 箇月	経時的変化を認めなかった。
加速試験	25℃ 6 箇月	経時的変化を認めなかった。
苛酷試験	40℃ 2 箇月	約 7%の含量低下が認められた。
	50℃ 2 週間	約 16%の含量低下が認められた。
	積算照度 120 万 lx・h + 近紫外光 200W・h/m ²	紙器包装 非包装
	「-20℃⇔10℃ (8 時間ごと)」× 3 サイクル	ほとんど変化を認めなかった。

試験項目：性状、確認試験、pH、純度試験、不溶性異物試験、定量等

試験条件：長期保存試験、加速試験、苛酷試験（40℃、50℃、凍結融解）については非包装、遮光
光照射試験については非包装、紙器包装

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

〔参考〕

「Ⅷ-11. 適用上の注意」に「本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。」と記載されている。

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

販売名	包装
エボジン注シリンジ 750	0.5mL×1 シリンジ 0.5mL×10 シリンジ
エボジン注シリンジ 1500	0.5mL×1 シリンジ 0.5mL×10 シリンジ
エボジン注シリンジ 3000	0.5mL×1 シリンジ 0.5mL×10 シリンジ
エボジン注シリンジ 6000	0.5mL×1 シリンジ 0.5mL×10 シリンジ
エボジン皮下注シリンジ 9000	0.5mL×1 シリンジ
エボジン皮下注シリンジ 12000	0.5mL×1 シリンジ
エボジン皮下注シリンジ 24000	0.5mL×1 シリンジ

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

無色透明のガラス製シリンジ

11. 別途提供される資材類

アダプター

請求先：中外製薬医薬情報担当者

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

※本項目中において以下のように置き換えて記載しているため、注意すること。

- 例) エポジン注シリンジ 750→注 750
エポジン皮下注シリンジ 24000→皮下注 24000

1. 効能又は効果

「V-3 (1) 用法及び用量の解説」参照

2. 効能又は効果に関連する注意

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 5.1】

本剤の投与対象は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる透析施行中の腎性貧血患者及び透析導入前の腎性貧血患者（血清クレアチニン濃度で 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。

【注 6000：〈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〉 5.1】

【皮下注 9000・皮下注 12000】

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。

〈解説〉

本剤が腎性貧血患者すべてに対し安易に使用されることのないように対象患者を限定するとともに投与対象のヘモグロビン濃度（あるいはヘマトクリット値）の目安を記載した。

【注 1500・注 3000・注 6000：〈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〉 5.2】

【皮下注 24000】

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。

〈解説〉

本剤が自己血輸血の方法の中で、貯血式自己血輸血のみを対象患者とすることを明確にするため記載した。

【注 750：〈未熟児貧血〉 5.2】

【注 1500・注 3000：〈未熟児貧血〉 5.3】

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。

〈解説〉

貧血治療を必要とする未熟児のみを本剤の投与対象とするとともに、投与開始時期のヘモグロビン濃度（あるいはヘマトクリット値）の目安を記載した。また、未熟児貧血では急速にヘモグロビン濃度が低下するため、投与開始から効果発現までに 1～2 週間の期間が必要であることを踏まえ、未熟児貧血の発症早期より投与することが望ましい旨を記載した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

エポジン注シリンジ 750

効能又は効果		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
用法及び用量	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。

エポジン注シリンジ 1500、エポジン注シリンジ 3000

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	
用法及び用量	エポエチン ベータ (遺伝子組換え) として	静脈内投与	成人	未熟児	
		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。	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。			

エポジン注シリンジ 6000

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

エポジン皮下注シリンジ 9000、エポジン皮下注シリンジ 12000

効能又は効果		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
用法及び用量	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。	

エポジン皮下注シリンジ 24000

効能又は効果		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
用法及び用量	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、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。

(参考)

販売名	効能又は効果	透析施行中の腎性貧血		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	未熟児貧血
		血液透析	連続携行式腹膜灌流 (CAPD)			
エポジン注シリンジ	750	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与		皮下投与
	500	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与	静脈内投与	皮下投与
	3000		皮下投与	静脈内投与	静脈内投与	
エポジン皮下注シリンジ	6000		皮下投与	静脈内投与	静脈内投与	
	9000			皮下投与		
	12000		皮下投与			
	24000				皮下投与	

- (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠
「V-5 (3) 用量反応探索試験」参照

4. 用法及び用量に関連する注意

<p>7. 用法及び用量に関連する注意 【注 750・注 1500・注 3000】 〈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。[注 750：17.1.3、17.1.4 参照] [注 1500・注 3000：17.1.5、17.1.6 参照]</p>

〈解説〉

承認申請時の臨床試験結果をサブグループ解析した結果では、「在胎期間 28 週未満」、「出生体重 1,000g 未満」、「合併症あり」、「開始前の輸血あり」の症例において、1 回 200IU/kg 投与では効果が不十分である症例の存在する可能性が示唆された。実際の治療においても、より出生体重が低いほど、又は在胎期間が短いほど輸血が必要とされる機会が多いと考えられたことから、輸血回避を目的とした増量の要否を判断する際には、未熟児貧血の治療を遅らせないため、早期より貧血によると考えられる臨床症状、合併症の有無、急激な Hb 濃度の低下等に留意し、増量の必要性を慎重に判断するよう記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

下記以外については、2009 年 3 月以前に承認されているため該当しない。

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（皮下注 24000）（評価資料）

試験区分	試験の種類	領域	症例数	用法・用量 (IU)
前期第Ⅱ相試験	一般臨床 ⁷⁾	心臓血管外科	69	術前 4 週間、週 1 回 12000、24000、36000
	一般臨床 ⁸⁾	整形外科	68	
後期第Ⅱ相試験	二重盲検用量比較 ⁹⁾	心臓血管外科	132	術前 3 週間、週 1 回 6000、12000、18000、24000
	一般臨床用量比較 ¹⁰⁾	整形外科	129	
第Ⅲ相試験	二重盲検比較 ¹¹⁾	心臓血管外科	98	術前 3 週間、週 1 回 24000、プラセボ
	一般臨床 ¹²⁾	心臓血管外科	91	
	一般臨床 ¹³⁾	整形外科	142	

(2) 臨床薬理試験

本成績は、凍結乾燥製剤によるものである。

・単回静脈内投与

健康成人男子 4 名ずつに 36、360、1800、3600IU をそれぞれ単回静脈内投与した結果、1800IU 投与群の 1 例で顔面のほてり感が認められたが、一過性であり、本剤との関連性は明らかでなかった。その他、自他覚的症状及び検査所見で臨床的に特に問題となる異常は認められなかった¹⁴⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は 1 回 1500、3000 及び 6000IU である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

・反復静脈内投与

健康成人男子 8 名に 1800IU を隔日 3 回静脈内投与した結果、全例で副作用は認められず、体温、血圧、脈拍数、心電図、胸部レントゲン検査、クームス試験、血液生化学的検査、尿検査に

においても本剤によると思われる影響は認められなかった。血液学的検査では、5日目より網赤血球数の上昇が認められ、6・7日目では高値を示したが、その他の赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、白血球数、血小板数等に対しては一定の傾向は認められなかった¹⁵⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は1回1500、3000及び6000IUである(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・単回皮下投与

健康成人男子8名に1500、3000IUを単回皮下投与した結果、自覚症状では投与後から観察期間終了まで本剤に起因する異常所見はみられなかった。また、理学的検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査においても正常範囲の変動であり臨床上の異常所見は認められなかった¹⁶⁾。

(注) 本剤の成人における皮下投与での承認用量は1回6000～24000IUである(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・反復皮下投与

健康成人男子6名に1500IUを5日ごとに3回皮下投与した結果、自覚症状、理学的検査、血液学的及び血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査において本剤に起因する異常所見は認められなかった¹⁷⁾。

(注) 本剤の成人における皮下投与での承認用量は1回6000～24000IUである(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

(3) 用量反応探索試験

本成績は、4)「皮下投与」及び5)を除き、凍結乾燥製剤によるものである。

1) 血液透析施行中の腎性貧血

・静脈内投与

単回投与試験では、安定透析施行中の腎性貧血患者27例を対象に、最初1800IU、3600IUを投与し、安全性に問題がないと判断された場合に限り、5400IU、7200IUの投与が行われたが、重篤な副作用は認められなかった。また健康成人に比べ患者の血中半減期は遅延する傾向にあった¹⁸⁾。

連続投与試験では、腎性貧血患者(血液透析例)162例を対象に、1500IU/回(週3回)から開始し、4週毎に評価、造血効果の明らかでない例のみ増量(3000→6000IU/回)する8～12週間の漸増試験が行われた。その結果、投与量は1回3000IU(週3回)までで十分とされ、極度に急速な造血は血圧上昇を招く可能性が指摘された。また最終的には大部分の症例が「有効」以上(95.7%、154例/162例)であり、投与前に比べ輸血を必要とする症例も減少(47例→3例)した。副作用は8.0%(13例/162例)に発現したが、血圧上昇が主で重篤なものはなかった¹⁹⁾。

(注) 本剤の透析施行中の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量の上限は1回3000IU、週3回投与である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

2) 連続携帯式腹膜灌流(CAPD)施行中の腎性貧血

・皮下投与

CAPD施行中の腎性貧血患者(14例)に週1回3000IUから開始し、4週間毎に評価、造血効果が明らかでない例でのみ増量(1回6000→9000IU)する12週間の漸増試験を実施した。その結果、本剤を投与することによりHb濃度は経時的に増加し、その時の投与量の内訳は、全般改善度評価症例13例中、3000IU投与群2例(15.4%)、6000IU増量群7例(53.8%)、9000IU増量群4例(30.8%)と、ほとんどの症例が6000IUあるいは9000IUへの増量例で、全般改善度の評価では「中等度改善」以上が53.8%(7例/13例)であった。副作用は認められず、全般安全度の評価では14例全例が「副作用なく臨床上問題ない」と判定された。全般有用度の評価では「かなり有用」以上が61.5%(8例/13例)であった。これらの成績から、週1回で本剤の貧血改善効果を期待するには1回6000IUが必要とされた²⁰⁾。

(注) 本剤の連続携帯式腹膜灌流(CAPD)施行中の腎性貧血に対する皮下投与での承認用量は、投与初期は1回6000IUを週1回投与、貧血改善効果が得られた後は6000～12000IUを

2週に1回投与である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

3) 透析導入前の腎性貧血

・皮下投与

透析導入前の腎性貧血患者（47例）に週1回1500IUから開始し、4週間毎に評価、造血効果が明らかでなかった例でのみ増量（1回3000IU→6000IU）する12週間の漸増試験を実施した。その結果、本剤を投与することによりHb濃度は経時的に増加し、投与量の内訳は、全般改善度評価症例45例中、1500IU投与群7例（15.6%）、3000IU増量群15例（33.3%）、6000IU増量群23例（51.1%）と、ほとんどの症例が3000IUあるいは6000IUへの増量例で、全般改善度の評価では「中等度改善」以上が77.8%（35例/45例）であった。副作用は47例中5例（10.6%、6件：血圧上昇4例、全身けん怠感・食欲不振1例）に発現したが、重篤なものはなく、全般安全度の評価では95.7%（45例/47例）が「副作用なく臨床上問題ない」あるいは「軽度の副作用がみられたが臨床上問題ない」と判定された。全般有用度の評価では「かなり有用」以上が78.3%（36例/46例）と有用性が認められた。これらの成績から、週1回で本剤の貧血改善効果を期待するには1回3000～6000IUが必要とされた²⁰⁾。

（注）本剤の透析導入前の腎性貧血に対する皮下投与での承認用量は、投与初期は1回6000IUを週1回投与、貧血改善効果が得られた後は6000～12000IUを2週に1回投与である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

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

・静脈内投与

①心臓血管外科領域での成績

本剤投与群19例（男性12例、女性7例）、鉄剤のみの対照群（C群）11例（男性7例、女性4例）の計30例を対象とした。術前3～4週間で目標の1000mL以上を貯血し得た症例は本剤投与群57.9%（11例/19例）、C群27.3%（3例/11例）と本剤投与群が多かった。投与量別では本剤1回3000IU（L群）、6000IU（M群）、9000IU（H群）投与群がそれぞれ50.0%（1例/2例）、61.5%（8例/13例）、50.0%（2例/4例）であった。

また自己血貯血量は、本剤投与群では高齢者が多く、投与前Hb濃度が低値であったにもかかわらずC群に比べ多く、採血に伴うHb濃度の低下（Hb変化量）も有意に抑制された。Hb量に換算した自己血貯血量はHb濃度の推移（Hb変化量）を加算して算出した「Hb増加量」は、C群ではマイナスであったが、本剤投与群は用量依存的に増加したことから、本剤投与群では生理的な造血を上回る造血亢進が起こったものと理解された。なお、血圧、脈拍等循環動態への影響を含め副作用は全例に認められなかった。

有用性の評価では「有用」以上の率でC群90.9%（10例/11例）、本剤投与群100%（19例/19例）であったが、「極めて有用」率はC群の27.3%（3例/11例）に対し、本剤投与群は73.7%（14例/19例）と有意（ $p=0.023$ ）に高率であった²¹⁾。

（注）本剤の貯血量が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に対する静脈内投与での承認用量は1回6000IU隔日週3回投与である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

②整形外科領域での成績

対象は本剤投与群〔投与量：3000IU（L群）、6000IU（M群）、9000IU（H群）〕14例（男性2例、女性12例）、鉄剤のみの対照群（C群）7例（男性1例、女性6例）の計21例であった。投与群に関係なく全例が術前3週間で目標の1200mLの貯血が達成された。しかし投与開始前に対する手術直前のHb濃度変化率は、C群が79.9%であったのに対し、本剤投与群では83.1～96.7%であり、特にM群の週2～3回投与例では約97%と、Hb濃度の低下はほとんど認められなかった。C群とのHb濃度変化率の差約17%（Hb濃度で約2.3g/dL）は血液量にして約700mLとなり、さらには出血量の多い手術に対しても対応できることが示唆された。術中・術後の同種血輸血はC群で2例、L群で1例が行われたが、M群、H群では全例が自己血輸血でまかなわれた。副作用は認められず、また臨床検査値異常も臨床的に問題となる程度ではなく、本剤投与群の有用性評価は全例「有用」以上の成績であった²²⁾。

(注) 本剤の貯血量が 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に対する静脈内投与での承認用量は 1 回 6000IU 隔日週 3 回投与である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・皮下投与

心臓血管外科領域⁷⁾及び整形外科領域⁸⁾の手術施行予定患者を対象に、3 用量群間比較試験 (1 回 12000IU、24000IU、36000IU を週 1 回、術前 4 週間投与) を漸増法により実施した。総投与例数は心臓血管外科領域 68 例 (各群 22、22、24 例)、整形外科領域 68 例 (各群 25、22、21 例) であった。Hb 濃度増加量は、心臓血管外科領域で各群 $2.74 \pm 0.37\text{g/dL}$ 、 $3.50 \pm 0.37\text{g/dL}$ 、 $4.01 \pm 0.23\text{g/dL}$ 、整形外科領域で各群 $2.65 \pm 0.28\text{g/dL}$ 、 $3.05 \pm 0.30\text{g/dL}$ 、 $3.28 \pm 0.35\text{g/dL}$ であり、高用量群ほど高値を示した。副作用は、心臓血管外科領域で 2/67 例 (3.0%、3 件：24000IU 群 2 例：白血球減少、血中フィブリノゲン増加・尿中蛋白陽性)、整形外科領域で 4/68 例 (5.9%、4 件：12000IU 群 1 例：胸痛、24000IU 群 1 例：血小板数増加、36000IU 群 2 例：頭痛、注射部位そう痒感) に認められたが、いずれも重症度は軽度あるいは中程度であり、重篤なものではなかった。これらの試験成績から、週 1 回、術前 4 週間の 1 回 12000 ~ 24000IU の投与により十分な貧血改善効果が期待でき、臨床推奨用量の決定には 24000IU までの投与量の検討が妥当と考えられた。さらに、投与期間を術前 3 週間とする場合においても 24000IU までの投与量の検討で十分であると判断した。

(注) 本剤の貯血量が 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に対する皮下投与での承認用量は 1 回 24000IU 週 1 回投与である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

5) 未熟児貧血

・皮下投与

未熟児貧血患児 67 例に 1 回 100IU/kg (L 群)、200IU/kg (M 群)、400IU/kg (H 群) を週 2 回、8 週間皮下投与する漸増法による用量群間比較試験を実施した (安全性解析対象・有効性解析対象はともに 66 例)。その結果、安全性については、好酸球増加症 (肺以外) を発症し「安全性にほぼ問題はない」とされた M 群の 1 例を除く全例が「安全性にまったく問題はない」と判定され、400IU/kg までの投与量で問題はないと考えられた。有効性については、輸血後の Hb 濃度を含めた最低 Hb 濃度は L 群 $8.07 \pm 0.23\text{g/dL}$ 、M 群 $8.50 \pm 0.17\text{g/dL}$ 、H 群 $9.24 \pm 0.21\text{g/dL}$ であり、有意な用量反応関係が認められた。輸血回避率は L 群 90.0% (18/20 例)、M 群 78.3% (18/23 例)、H 群 91.3% (21/23 例) と、いずれの投与群においても高率で用量反応関係は認められなかったが、理論輸血回避率^{*}は L 群 50.0% (10/20 例)、M 群 69.6% (16/23 例)、H 群 87.0% (20/23 例) と有意 ($p=0.005$; Cochran-Armitage 検定) な用量反応関係が認められ、このことから L 群では輸血回避効果は不十分であり、輸血施行並びに輸血施行リスクの回避には 200IU/kg 以上の投与量が必要と考えられた。

^{*}輸血が施行されずかつ Hb 濃度が 8g/dL 以上であった症例の割合

(注) 本剤の未熟児貧血に対する皮下投与での承認用量は、1 回 200IU/kg を週 2 回投与である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

本成績は、「比較試験 ④未熟児貧血」を除き、凍結乾燥製剤によるものである。

無作為化並行用量反応試験

①血液透析施行中の腎性貧血

・静脈内投与

血液透析施行中の腎性貧血に対する 3 用量比較試験 (プラセボ：59 例、1500IU/回：60 例、3000IU/回：60 例、週 3 回投与) の結果は、本剤投与群ではプラセボ投与群に比し貧血改善度、自他覚症状改善度、有効性、有用性のいずれの評価でも有意 ($p < 0.001^*$) に優れていた。また 3000IU/回投与群は 1500IU/回投与群に比べても有効性 ($p < 0.05^*$)、有用性 ($p < 0.01^*$) で有意差を認め、それぞれの平均ヘモグロビン増加量は約 2.30、1.83g/dL であり、副作用発現率

(各々6.7% : 4例/179例、8.3% : 5例/179例)は同程度であった。さらに本剤投与群は投与前に比べ輸血必要例数も減少した。これらの結果から、血液透析施行中の腎性貧血では通常1回3000IU(週3回)程度の投与量が望ましいとされた²³⁾。

* : χ^2 検定、U検定

(注) 本剤の透析施行中の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量の上限は1回3000IU、週3回投与である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

②連続携帯式腹膜灌流(CAPD)施行中の腎性貧血

・皮下投与

無作為割り付け法による3用量比較試験(1回3000IU、6000IU、9000IUを週1回、8週間投与)を実施した。その結果、本剤投与により用量に応じてHb濃度が増加し、有効率は3000IU(L)群18.2%(2例/11例)、6000IU(M)群87.5%(7例/8例)、9000IU(H)群92.3%(12例/13例)とM群($p=0.0196^*$)、H群($p=0.0146^*$)はL群に比し有意に優れていた。副作用はL群で11例中3例(27.3% : 血圧上昇2例、そう痒感1例)、M群で10例全例に認められず、H群で13例中3例(23.1% : 血圧上昇1例、嘔気2例)に発現したが、重篤なものはなく、いずれも8週間の継続投与が可能で、安全性の評価では各群全例が「安全性にほぼ問題はない」以上と判定された。有用率はL群18.2%(2例/11例)、M群87.5%(7例/8例)、H群92.3%(12例/13例)と、有効率と同様にM群($p=0.0216^*$)、H群($p=0.0161^*$)はL群に比し有意に高い有用性を示したことから、至適投与量は1回6000IUと判断された²⁴⁾。

* : 多重比較解析(Tukey法)

(注) 本剤の連続携帯式腹膜灌流(CAPD)施行中の腎性貧血に対する皮下投与での承認用量は、投与初期は1回6000IUを週1回投与、貧血改善効果が得られた後は6000~12000IUを2週に1回投与である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

③透析導入前の腎性貧血

・静脈内投与

4用量比較試験(プラセボ(P)群、1回3000IU(L)群)、6000IU(M)群)、9000IU(H)群)を週1回、8週間投与)では、本剤投与群は用量依存的にHb濃度が増加し、P群に比し貧血改善度(L : $p<0.01$ M・H : $p<0.001$) *や有効性(L : $p<0.05$ M・H : $p<0.001$) *の評価でも有意に優れていた。腎機能に対する影響はプラセボ投与群を含め4群間に差がなく、有用性の評価でも1回6000IU以上の投与群は、プラセボ投与群に比べ有意差が認められた($p<0.001^{**}$)。副作用発現率は各群それぞれ3.7%(1例/27例)、3.7%(1例/27例)、3.6%(1例/28例)、19.2%(5例/26例)で、9000IU群が比較的高率であった。以上の結果から至適用量は1回6000IUとされた²⁵⁾。

* : 多重比較解析(Dunnett型)

** : 多重比較解析(Scheffe型・Dunnett型)

(注) 本剤の透析導入前の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量は1週あたり6000IU以下である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・皮下投与

二重盲検3用量比較試験(1回1500IU、3000IU、6000IUを週1回、8週間投与)の結果、用量に応じてHb濃度が増加し、有効性の評価では「有効」以上の有効率は1500IU(L)群34.3%(12例/35例)、3000IU(M)群69.4%(25例/36例)、6000IU(H)群94.1%(32例/34例)とH群はL群($p<0.0001^*$)、M群($p=0.0162^*$)に比し有意に優れていた。副作用はL群で41例中3例(7.3% : 血圧上昇、血清Kの上昇、白血球数の増加)、M群で40例中1例(2.5% : 血圧上昇)、H群で37例中5例(13.5%、8件 : 血圧上昇、血清Kの上昇、頭痛・鼻出血・血圧上昇、血尿・血圧上昇、顔面浮腫)に発現したが、血圧上昇の2例(L群、H群の各1例)を除けば、いずれも8週間の継続投与が可能であった。腎機能パラメータの推移については各群間に差はなく大部分が「不変」とされ、安全性の評価では「安全性にほぼ問題はない」以上がL群97.6%(40例/41例)、M群100%(40例/40例)、H群94.6%(35例/37例)で3群間に有意差は認められなかった(L-M : $p=0.9091$ L-H : $p=0.8238$ M-H : $p=0.5802$) *。有用性の評価では「有用」以上の有用率はL群34.2%(13例/38例)、M群69.4%(25例/36例)、

H 群 91.2% (31 例/34 例) と H 群は L 群 ($p < 0.0001^*$)、M 群 ($p = 0.0344^*$) に比し有意に高い有用性を示した。以上の成績から、至適投与量は 1 回 6000IU と判断された²⁶⁾。

* : 多重比較解析 (Tukey 法)

(注) 本剤の透析導入前の腎性貧血に対する皮下投与での承認用量は、投与初期は 1 回 6000IU を週 1 回投与、貧血改善効果が得られた後は 6000~12000IU を 2 週に 1 回投与である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

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

用量比較試験 (プラセボ : 20 例、1 回 3000IU : 51 例、6000IU : 38 例、9000IU : 31 例) の中で、整形外科領域で、術前 4 週間にわたり週 2~3 回の投与が行われた結果、Hb 濃度の低下は用量依存的に抑制され、かつ週 2 回投与に比較して週 3 回投与が優れ、至適用量は 1 回 6000IU、週 3 回投与とされた。副作用は全評価項目採用例 120 例中 2 例 (1.7%) に認められた²⁷⁾。

(注) 本剤の貯血量が 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に対する静脈内投与での承認用量は 1 回 6000IU 隔日週 3 回投与である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・ 皮下投与

二重盲検用量比較試験 (心臓血管外科領域 : 1 回 6000IU、12000IU、18000IU、24000IU を週 1 回、術前 3 週間投与) を、投与例数各群 31、34、33、34 例に対して実施したところ、至適投与量について自己血採血に伴う Hb 濃度変化量及び術前「Hb 増加量」の推移から、1 回 18000IU あるいは 24000IU が妥当とされた。副作用は各投与群に 1 例ずつ計 4 症例 (内訳 : 胸痛・頭痛、蕁麻疹 (手術後)、肝機能異常 (AST (GOT)・ALT (GPT)・LDH の上昇)、AST (GOT)・ALT (GPT) の一過性上昇) に発現したが、いずれも重篤なものではなかった⁹⁾。

(注) 本剤の貯血量が 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に対する皮下投与での承認用量は 1 回 24000IU 週 1 回投与である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

比較試験

①血液透析施行中の腎性貧血

・ 静脈内投与

ダブルダミー方式による二重盲検試験で、3000IU (週 3 回投与、57 例) とメピチオスタン 20mg/日 (連日投与、57 例) の 14 週間投与が行われ、その結果、本剤投与群は貧血改善度、自他覚症状改善度、有効性、有用性のいずれの評価項目においても有意に優れていた ($p < 0.001$; χ^2 検定、U 検定)。また副作用の発現もメピチオスタン投与群 (21.1%、12 例/57 例) に比し、本剤投与群 (12.3%、7 例/57 例) は低率であった²⁸⁾。

②透析導入前の腎性貧血

・ 皮下投与

二重盲検比較試験 (1 回 6000IU あるいはプラセボを週 1 回、8 週間投与) の結果、貧血改善度の改善率は 6000IU (E) 群 87.8% (36 例/41 例)、プラセボ (P) 群 5.4% (2 例/37 例)、自他覚症状改善度の改善率は E 群 62.2% (23 例/37 例)、P 群 8.8% (3 例/34 例) と、E 群は P 群に比し貧血改善と自他覚症状の改善が認められ、有効率は E 群 90.2% (37 例/41 例)、P 群 5.4% (2 例/37 例) と E 群は P 群に比し有意 ($p < 0.0001^*$) に優れていた。副作用は E 群で 42 例中 2 例 (4.8%、血圧上昇)、P 群で 38 例中 1 例 (2.6%、2 件 : 投与部位の発赤・そう痒感) に発現したが、症状の程度はいずれも軽度で 8 週間の継続投与が可能であった。腎機能に対する影響については全例が「改善」あるいは「不変」と判定され、安全性の評価では「安全性にほぼ問題は無い」以上が E 群 97.6% (41 例/42 例)、P 群 100% (38 例/38 例) であった。有用率は E 群 90.2% (37 例/41 例)、P 群 5.4% (2 例/37 例) と E 群は P 群に比し有意 ($p < 0.0001^*$) に高い有用性を示した²⁹⁾。

* : U 検定

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

心臓血管外科³⁰⁾、整形外科領域³¹⁾における二重盲検試験の結果、2 試験共に類似の成績を得、本剤投与群はプラセボ投与群に比し明らかに Hb 濃度の低下が抑制され、有効性（心臓血管外科：p<0.001* 整形外科：p=0.0001**）、有用性評価（心臓血管外科：p<0.001* 整形外科：p<0.0001**）のいずれにおいても有意に優れていた。さらに整形外科領域では術中・術後の同種血輸血率及び輸血量でも有意差を認め、本剤が同種血輸血の節減・回避に役立つ成績が得られた。本剤投与群の副作用は心臓血管外科領域では認められず、整形外科領域では 51 例中 2 例（3.9%、頭痛）に発現した。

*：U 検定、 χ^2 検定

**：U 検定

・皮下投与

心臓血管外科領域における二重盲検比較試験（1 回 24000IU あるいはプラセボを週 1 回、術前 3 週間投与）の結果、本剤投与群はプラセボ投与群に比し自己血採血に伴う Hb 濃度の低下を抑制した。また、同種血輸血率は本剤群で低率であり、同種血輸血量も本剤群で少ないことから、同種血輸血の節減・回避に役立つことが示された。副作用は、本剤群で 4 例/48 例（8.3%：白血球数減少・APTT 亢進、血小板数増加・フィブリノゲン低下・BUN 上昇、気分不良、舌違和感・高ビリルビン血症）、プラセボ群で 1 例/50 例（2.0%：好酸球数上昇）に発現したが、いずれも重篤なものではなかった^{11,32)}。

④未熟児貧血

・皮下投与

非投与群を対照とした未熟児貧血患児 86 例における無作為割付非盲検群間比較試験（1 回 200IU/kg を週 2 回 8 週間投与）の結果、試験中の輸血の有無及び最低ヘモグロビン濃度から判定した「有効性評価」での有効率は、投与群 69.2%（27/39 例）、非投与群 21.6%（8/37 例）で、投与群が有意に（p<0.001*）高かった。輸血回避率（p=0.048*）は投与群 79.5%（31/39 例）、非投与群 56.8%（21/37 例）、理論輸血回避率*（p<0.001*）は投与群 66.7%（26/39 例）、非投与群 27.0%（10/37 例）と、いずれも投与群が有意に高かった（有効性解析対象 76 例）。安全性については、投与群 89.7%（35/39 例）で「安全性にまったく問題はない」と判定され（安全性解析対象 79 例）、有用性は投与群の 82.1%（32/39 例）が「極めて有用」あるいは「有用」と判定された。

*：Fisher の直接確率計算

※輸血が施行されずかつ Hb 濃度が 8g/dL 以上であった症例の割合

2) 安全性試験

①血液透析施行中の腎性貧血

・静脈内投与

長期投与試験では、維持投与の方法としては通常 3000~6000IU を週 2~3 回に分けて投与し、効果が不十分な場合は 9000IU まで増量することにより、ほとんどの症例でヘモグロビン濃度の維持が可能なものと推察された。

長期投与試験開始 143 例中、10 例（7.0%）は転院（4 例）や CAPD への移行（2 例）、腎移植（1 例）等の理由による途中中止例であり、評価は有効性、有用性は投与期間が 4 週に満たない 2 例を除く 141 例、安全性は 143 例全例を対象とした。投与期間は 2~48 週（前期第 II 相連続投与試験の期間を含めると 10~60 週）で平均 44.0 週、週投与量は 750~18000IU の範囲にあり、週投与回数は 1~3 回であった。

試験期間中の平均ヘモグロビン濃度は、全期間を通じ、ほぼ 9~10g/dL の範囲にあり、良好に維持されていた。

試験前後の週投与量を比較すると、試験開始時に比し終了時には減量例が 51.8%（73 例）、同一用量が 36.2%（51 例）、増量例が 12.1%（17 例）であり、特に週 18000、9000、4500IU から各々 9000、4500、3000IU に減量した例が多かった。また投与回数との関係では、週 2~3 回投与例が 85.1%（120 例）と大部分であり、このうち週 6000IU までが 73.3%（88 例）、9000IU

まででは 91.7% (110 例) を占めた。このことから、維持投与の場合は通常週 3000~6000IU を、効果が不十分な場合は週 9000IU を 2~3 回に分けて投与することにより、ほとんどの症例で効果を持続させることが可能と考えられた。

貧血の改善程度と自覚症状の推移から試験終了時に評価した有効性は、「著効」が 90.8% (128 例)、「有効」以上では 99.3% (140 例) であった。

一方、副作用は 143 例中、8 例 (5.6%、9 件) に発現したが、前期第Ⅱ相連続投与試験の 8.0% に比べ低率であった。その種類は血圧上昇 (5 例、うち 1 例は頭痛を併発) が主で、その他、体のほてり感や肝機能異常、眼球結膜充血が各 1 例に認められたが、減量、一時休薬を含めれば全例継続投与可能例であった。また血圧の推移では、試験開始時に比較し収縮期血圧の 24 週間後と拡張期血圧の 8 週後に有意の上昇を認めた。体重、脈拍数、体温、心電図では問題となる変化は認められなかった。

副作用と臨床検査値から評価した安全性は、「安全性に問題はない」が 96.5% (138 例) で、「ほぼ安全である」以上では 99.3% (142 例) であった。

有用性の判定では、「極めて有用」92.2% (130 例)、「有用」以上では 98.6% (139 例) の成績であった³³⁾。

(注) 本剤の透析施行中の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量の上限は 1 回 3000IU、週 3 回投与である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

②連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血

・皮下投与

長期投与試験は、成人³⁴⁾、小児³⁵⁾ともに 2 週に 1 回投与での維持投与量と安全性を検討した。その結果、成人においては初期投与期の有効率は 84.2% (16 例/19 例) と高率であった。副作用は 19 例中 1 例 (5.3%、GOT・LDH の軽度上昇) に発現したが、継続投与中に軽快し、安全性の評価では全例が「安全性にほぼ問題はない」以上とされた。有用率は 84.2% (16 例/19 例) と高い有用性を示した。また、維持投与期の有効率は 92.1% (58 例/63 例) で、本剤の 2 週に 1 回の維持投与量をみると、「有効」以上と評価された 58 例中、1 回 6000~12000IU の範囲が 55 例 (94.8%) と大部分を占めた。副作用は 67 例中 7 例 (10.4%、8 件：血圧上昇・高血圧 5 例、血圧上昇・頭痛 1 例、GOT の上昇) に発現したが、重篤なものはなく、いずれも継続投与が可能であり、安全性の評価では 95.5% (64 例/67 例) が「安全性にほぼ問題はない」以上であった。有用率は 87.3% (55 例/63 例) であった。小児では 2 週に 1 回 100~200IU/kg を投与することにより、大部分の症例で良好に貧血改善効果が維持された。副作用は成人では認められず、小児では 24 例中 2 例 (8.3%：血圧上昇) に発現した。

③透析導入前の腎性貧血

・静脈内投与

長期投与試験 (1 回 3000~9000IU) では、初期投与期 (前半 12 週間)、維持投与期 (後半 12 週間) のいずれにおいても週 1 回 6000IU 投与を最適とする症例が最も多かった。副作用は 10.2% に発現したが、長期投与による発現率の上昇は認められず、また腎機能への悪影響もないことが示された^{36,37)}。

(注) 本剤の透析導入前の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量は 1 週あたり 6000IU 以下である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・皮下投与

長期投与試験 (成人^{20,38)}を対象とした前期第Ⅱ相試験、第Ⅲ相一般臨床試験と小児³⁵⁾を対象とした第Ⅲ相一般臨床試験からの継続例：投与期間は 9~37 週間) では、維持投与法と長期投与による安全性について検討した結果、2 週に 1 回 6000~12000IU (小児では 100~200IU/kg) の投与で、大部分の症例で良好に貧血改善効果が維持された。副作用は成人では 97 例中 2 例 (2.1%、血圧上昇、高血圧) に発現したが、小児 (18 例) では認められず、長期投与により発現率が増加することはなかった。また腎機能に対しても悪影響は認められなかった。

(5) 患者・病態別試験

①連続携帯式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血

・皮下投与

小児に対しては、有効率は 73.1% (19 例/26 例)、副作用は 32 例中 1 例 (3.1%、2 件：高血圧・全身けん怠感) に発現したが、継続投与中に消失し、安全性の評価では全例が「安全性にほぼ問題はない」以上で、有用率は 80.8% (21 例/26 例) と成人同様に高い臨床効果と安全性を示した。小児に対する初期投与量については週 1 回 50~100IU/kg までの投与群が 61.5% (16 例/26 例) を占めたことから、週 1 回 50~100IU/kg が妥当とされた³⁵⁾。

②透析導入前の腎性貧血

・皮下投与

一般臨床試験 (1 回 6000IU、週 1 回、8 週間投与) では、有効率 84.1% (58 例/69 例)、「安全性にほぼ問題はない」以上 100% (70 例/70 例)、有用率 87.0% (60 例/69 例) と二重盲検比較試験とほぼ同様の成績であった³⁸⁾。

小児を対象とした試験では、有効率は 85.0% (17 例/20 例)、副作用は 25 例中 1 例 (4.0%、2 件：動悸・頭痛) に発現したが、継続投与中に軽快し、安全性の評価では全例が「安全性にほぼ問題はない」以上で、有用率は 85.0% (17 例/20 例) と成人同様に高い臨床効果と安全性を示した。小児に対する初期投与量については週 1 回 50~100IU/kg までの投与群が 80.0% (16 例/20 例) と大部分を占めたことから、週 1 回 50~100IU/kg が妥当とされた³⁵⁾。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

①再審査結果³⁹⁾：透析施行中の腎性貧血 (凍結乾燥製剤 1500、3000 静脈内投与) より

1990 年 1 月 23 日から 1996 年 1 月 22 日まで使用成績調査を実施した。安全性について、副作用発現症例率は 10.52% (423/4,020 例) であり、貧血改善度及び自覚症状改善度を基にした主治医の判定による有効性の評価は、「改善」以上が 87.8% (3,483/4,007 例) であった。

また、使用成績調査票で収集した症例から小児、高齢者、妊婦、肝障害を有する患者を抽出し、その安全性と有効性の検討を行った。

・小児への投与

15 歳未満 (3~14 歳) の小児症例は 11 例で、その副作用発現率は 9.1% (1/11 例) であった。患者 (14 歳) に発現した副作用は高血圧であり、カプトプリルを漸増 (15mg/日→20mg/日→25mg/日→30mg/日) し、さらにニフェジピン (20mg/日) を追加投与して軽快している (発現時：160/90mmHg)。有効性においては、調査症例 11 例全例が「改善」以上で、本剤の投与初期における Δ Hb も他の年齢層に比較して同等であった。

年齢別 Δ Hb

年齢	症例数	Δ Hb(g/dL) (Mean±S.D.)
<15 歳	9	1.97±0.74
15 歳 ≤ <25 歳	52	2.46±1.04
25 歳 ≤ <35 歳	149	2.02±1.22
35 歳 ≤ <45 歳	492	2.07±1.31
45 歳 ≤ <55 歳	638	1.95±1.31
55 歳 ≤ <65 歳	696	1.85±1.26
65 歳 ≤ <75 歳	499	2.01±1.39
75 歳 ≤	220	1.80±1.33
検定結果		p=0.005

・高齢者への投与

65 歳以上 (65~91 歳) の高齢者への投与例は 1,070 例で、全体の 26.6% を占めていた。

副作用発現率についての層別解析の結果では、75 歳未満の高齢者では成人に比べて発現率が低

かった (p=0.001)。また、85 歳以上では、16 例中 2 例に副作用が発現し、いずれも高血圧 (発現時 : SBP180、DBP90~120mmHg) であった。なお、高齢者と非高齢者の血圧の上昇程度には差が認められなかった。

副作用の種類では、高齢者と成人とで違いはなく、特記すべき傾向もなかった。

有効性においては、高齢者の本剤投与初期の Δ Hb は、若年者と比較して低い傾向にあったが (上表参照) 「改善」以上が 86.6%と成人のそれ (88.2%) に比し、有意な差はなかった。

・妊婦への投与

妊婦に投与された症例は 1 例で、本剤投与後血圧上昇を発現しているが、本例の投与を一時中止することにより、症状は軽快した (発現時血圧 : 240/120mmHg)。その後、本剤を再投与し、以後副作用はみられなかった。また、34 週で出産し、その後 5 年の追跡調査の結果、出生児に対する影響はみられていない。

妊婦症例の副作用詳細

年齢	原疾患	透析歴 透析方法	副作用名	程度	本剤経過	転帰	因果関係	備考
23 歳	慢性糸球体腎炎	7 年 1 ヶ月 血液透析	血圧上昇	中等度	中止 ・ 再開	軽快	疑	投与 1 ヶ月後に妊娠が判明、投与中に血圧上昇を発現したため一時中止、軽快後、再投与

なお、再審査終了時までの文献による報告 (計 9 例) でも、エリスロポエチン製剤の催奇形性など安全性に係わる問題点は指摘されなかった⁴⁰⁻⁵⁰⁾。

・肝障害を有する患者への投与

重症な肝障害症例として、肝硬変症例、肝腫瘍症例又は GOT、GPT が 500IU 以上の症例 44 症例を対象とした。内訳は、肝硬変 35 症例、肝腫瘍 6 症例、肝硬変と肝腫瘍を併発している症例 2 例、GOT、GPT が 500IU 以上の症例が 1 例あった。このうち、副作用は肝硬変を合併する 5 症例 (11.4%、7 件) に発現した。

副作用の内訳は、高血圧 3 件 (発現時 : SBP190~250mmHg、DBP100~120mmHg)、頭痛 2 件、血清 GOT (発現時 106IU) 又は GPT 上昇 (発現時 101IU) が各 1 件であった。副作用の発現傾向に差はみられず、重篤なものもなかった。

有効性においては、「改善」以上の有効率が、70.4%であった。また、投与 12 週までの Δ Hb を肝障害重症度別に比較した結果、肝障害が重度な症例で低値を示した。

肝障害重症度別 Δ Hb

肝障害の程度	肝機能正常症例	軽度	中等度	重度
Δ Hb (g/dL)	1.95	2.18	2.71	1.74
(症例数)	(2,594)	(97)	(21)	(17)

肝機能正常例 ; GOT、GPT が 50IU 未満

軽 度 ; GOT、GPT が 50IU 以上 100IU 未満

中 等 度 ; GOT、GPT が 100IU 以上 500IU 未満

重 度 ; GOT、GPT が 500IU 以上又は肝硬変、肝腫瘍症例

・長期使用に関する調査

i) 調査方法

使用成績調査で収集された症例のうち、第1年次に報告した987症例について、調査票回収後約1年後に別途、継続調査を依頼し、協力が得られる限り追跡調査を実施した。

その結果、1年6ヵ月以上の長期投与例555症例が収集され、4年以上の投与まで調査した。

長期投与例の追跡状況

長期投与例 555 症例		2年以上投与例 469 症例		3年以上投与例 364 症例		4年以上投与例 264 症例	
中 止 理 由	施設・医師の協力が 得られないため	43 (7.7)	50 (10.7)	63 (17.3)			
	患者が転院したため	10 (1.8)	25 (5.3)	9 (2.5)			
	改善したため	6 (1.1)	7 (1.5)	5 (1.4)			
	他剤へ変更したため	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.3)			
	副作用発現のため	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.3)			
	患者死亡のため	24 (4.3)	21 (4.5)	21 (5.8)			
	無効のため	1 (0.2)	0 (0)	0 (0)			
合 計		86 (15.5)	105 (22.4)	100 (27.5)			

() : 比率%

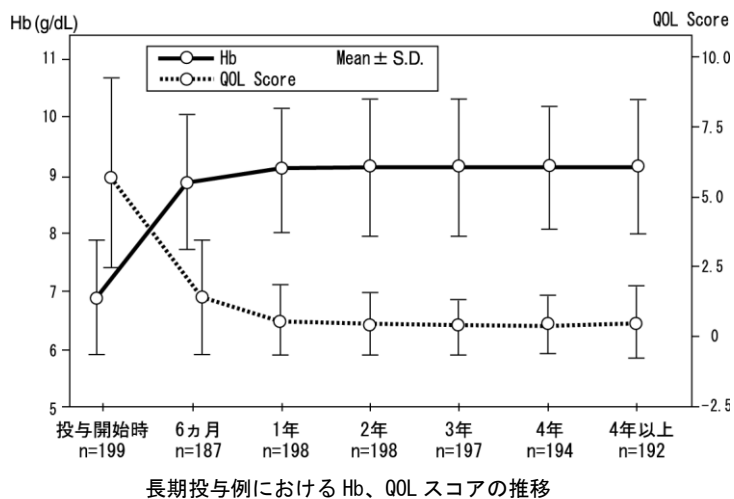
ii) 安全性

長期投与例の副作用発現率は9.55% (53/555例)であり、そのうち、投与開始後1年以上経過後に副作用が発現したのは1.62% (9/555症例)と低率であった。

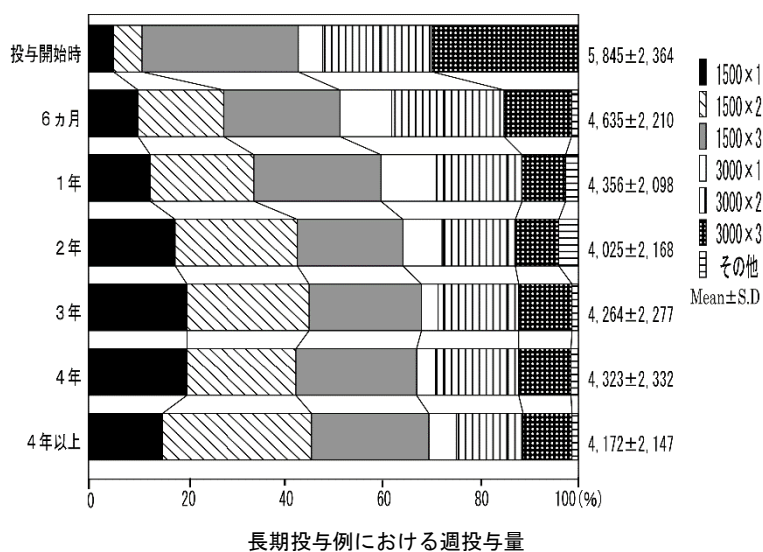
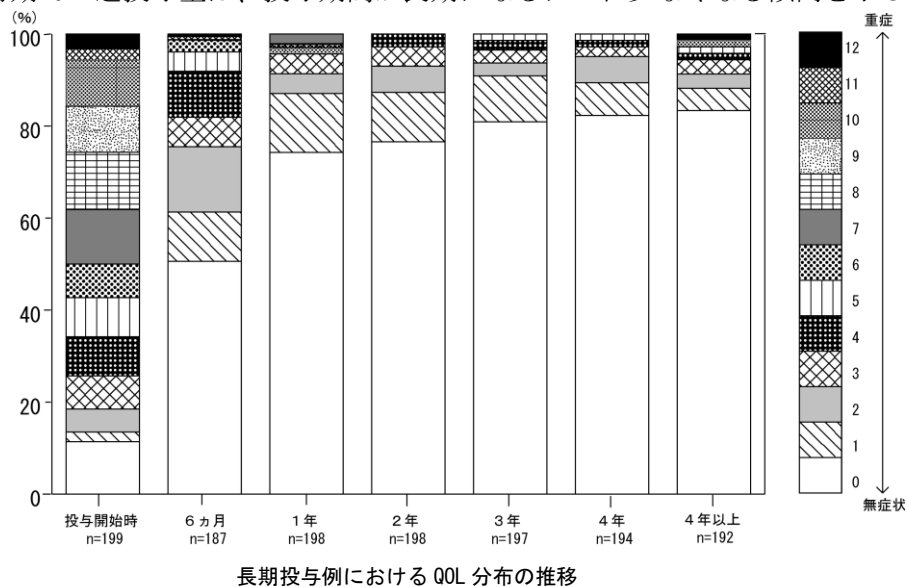
高血圧 (7件; 発現時SBP164~230mmHg、DBP80~123mmHg)、頭痛 (1件)、肝機能異常 (1件; 発現時GOT76IU、GPT57IU) の副作用の程度はいずれも軽度又は中等度で、本剤投与は継続もしくは一時中止で対処が可能であった。また、白血球増多 (1件; 発現時11,800/mm³) は、本剤投与開始1年4ヵ月後に発現しているが、継続投与が可能であり、無処置で回復している。

iii) 有効性

今回検討した長期投与例555症例の主治医が評価した有効性では、「改善」以上は、89.4% (496/555例)であった。また、このうち、本剤を4年以上投与した症例でかつ造血に影響を及ぼすと考えられる治療を施行した症例 (輸血、蛋白同化ホルモン投与例等) を除外し、Hb濃度の推移、自他覚症状の推移を検討した。自他覚症状は、「労作意欲」、「易疲労感」、「息切れ」、「動悸」の4項目を、症状に併せて0から3にスコア化し、合計点数をQOLスコアとし、無症状の0から12段階で各時期の平均値、分布を示した。その結果投与6ヵ月間でQOLスコアは改善し、Hb濃度が安定した6ヵ月以後もQOLスコアはさらに低下し、長期投与による改善が認められた。



また、この各時期での週投与量は、投与期間が長期になるにつれ少なくなる傾向を示した。



②再審査結果：透析導入前の腎性貧血（凍結乾燥製剤 750、1500、3000、6000 静脈内投与）より 1994 年 5 月 20 日から 1996 年 12 月 31 日まで使用成績調査を実施した。安全性について、副作用発現症例率は 6.74%（70/1,038 例）であり、承認時の 8.67%（37/427 例）に比し副作用発現症例率が低かったが、有意差は認められなかった。有効性について、医師による本剤投与期間中の貧血症状に対する効果及び自他覚症状に対する効果を総合した全般改善率を「改善、不変、悪化、判定不能」の 3 段階 4 区分評価により判定したところ、改善率は 82.2%（742/903 例）であった。

また、1994 年 5 月から 1997 年 9 月まで、小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害患者、長期使用患者を対象に特別調査をレトロスペクティブに実施した（妊産婦は該当症例なし）。

・小児に対する調査

小児（15 歳未満）に投与されたのは 1 例のみであったが、副作用の発現は認められなかった。また、有効性は改善と判定された。

・高齢者に対する調査

高齢者（65 歳以上）に投与された 579 例において、副作用は 37 例 50 件（6.39%）に認められたが、発現率は小児及び成人（65 歳未満）と比較して有意に発現頻度が高い項目はなかった。また、有効性解析対象症例 517 例において、無効症例は 79 例（15.3%）に認められた。小児及び成人（65 歳未満）と無効率について比較検討を行った結果、高齢者では無効率が低い傾向が認められた。

・肝機能障害を有する患者に対する調査

肝機能障害を有する患者（合併症欄に肝機能障害に該当する合併症の記載があり、担当医師が重篤と判定した症例及び肝機能障害の副作用の重篤度分類でグレード 3 に相当する患者）に投与された 23 例において、副作用は 1 例 4 件（4.35%）に認められたが、非肝機能障害患者と比較して有意差は認められなかった（ $p=0.643$ ； χ^2 検定）。また、有効性解析対象症例 20 例において無効症例は 5 例（25.0%）に認められたが、非肝機能障害患者と無効率について比較検討を行った結果、有意差は認められなかった（ $p=0.397$ ； χ^2 検定）。

・長期使用に関する調査

i) 調査方法

第 1 回目使用成績調査で調査票を回収後も本剤を継続投与し、担当医師の協力を得た 100 症例について、追跡調査を実施した。観察期間は、最長で使用成績調査を含めて約 2 年 6 ヶ月であった。

ii) 安全性

長期調査中に本剤が未投与であった症例を除いた 96 例において、長期使用期間中の副作用は 3 例 3 件（3.13%）に認められたが、使用成績調査と比較したところ特徴的な副作用は認められなかった。

iii) 有効性

有効性集計対象症例 90 例において、担当医師による有効性の評価、ヘモグロビン濃度の推移、自他覚症状の推移について検討した。担当医師による有効性の評価は、使用成績調査と比較して有意差は認められなかった。また、ヘモグロビン増加量、自他覚症状のトータルスコアについては投与 4 週後より有意に改善し、調査期間中（12 ヶ月間）改善効果は維持されていた。

③再審査結果：透析導入前の腎性貧血、連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血（1500、3000、6000、9000、12000 皮下投与）より

1997 年 9 月 12 日から 2000 年 8 月 31 日まで使用成績調査を実施した。安全性について、副作用発現症例率は 3.9%（64/1,627 例）であり、皮下投与承認時の 6.3%（41/654 例）を上回ることはなく、承認時までと比較して発現率が大きく異なる副作用はなかった。有効性については、Hb 濃度変化量に応じて「著明改善、改善、やや改善、不変、悪化、判定不能」の 5 段階 6 区分評価により判定したところ、有効率（「改善」以上）は、「透析導入前の腎性貧血」で 62.5%（558/893

例)、「連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血」で 58.9% (63/107 例) であった。承認時と同様の対象を抽出し「貧血改善度」を比較したところ、「透析導入前の腎性貧血」「連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血」のいずれも有効性は承認時と同程度であった。

また、特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、肝機能障害を有する患者) について、使用成績調査として収集された症例より抽出し、安全性と有効性を検討した (小児、妊産婦は該当症例なし)。

加えて、妊産婦を対象とした特別調査を 1997 年 9 月 12 日から 2001 年 7 月 1 日までレトロスペクティブに実施し、長期使用時における特別調査を 1997 年 9 月 12 日から 2000 年 8 月 31 日まで実施した。

- ・高齢者への投与

高齢者 (65 歳以上) の安全性解析対象例 932 例について成人 (65 歳未満) 695 例と副作用発現症例率を比較した結果、高齢者 3.8% (35/932 例)、成人 4.2% (29/695 例) であり、有意差は認められなかった ($p=0.668$; χ^2 検定)。

高齢者と成人の有効率を比較した結果、「透析導入前の腎性貧血」で高齢者 66.6% (386/580 例)、成人 55.0% (172/313 例) と、高齢者の有効率が高値であったが、平均血清クレアチニン値 (高齢者 4.40mg/dL、成人 5.48mg/dL) から腎障害の程度が成人と比較して軽度であった可能性があること、体重あたりの本剤平均週投与量 (高齢者 87.42IU/kg、成人 79.19IU/kg) が有意に多かった ($p<0.001$) ことが理由と考えられた。「連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血」では高齢者 65.6% (21/32 例)、成人 56.0% (42/75 例) で有意差は認められなかった ($p=0.354$; χ^2 検定)。

- ・肝機能障害を有する患者への投与

肝機能障害を有する患者の安全性解析対象症例 119 例について、肝機能障害を有しない患者群と副作用発現症例率を比較した結果、肝機能障害を有する患者群 4.2% (5/119 例)、有しない患者群 3.9% (59/1,508 例) であり、有意差は認められなかった ($p=0.876$; χ^2 検定)。

有効率について肝機能障害の有無で比較した結果、「透析導入前の腎性貧血」で肝機能障害を有する患者 59.2% (42/71 例)、有しない患者 62.8% (516/822 例) であり、「連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血」で肝機能障害を有する患者はすべて (4/4 例) に有効、有しない患者 57.3% (59/103 例) であった。ともに、本剤の有効性に肝機能障害の合併の有無による影響は認められなかった。

- ・妊産婦に対する調査

特別調査にてレトロスペクティブに 1 例を収集した。当該症例は、透析導入前には皮下投与を行い、透析導入後は静脈内投与により貧血をコントロールし、経膣分娩に成功した症例であった。副作用として母体に血圧上昇が認められ、妊娠中の患者の腎機能を更に悪化する可能性が考えられるため慎重な投与が必要であると考えられた。一方、出産した新生児に、重篤な有害事象として新生児仮死、呼吸窮迫症候群、全気管輪 (気管支狭窄)、新生児発疹、血小板減少が認められたが、処置により回復した。これらの有害事象は一般に低出生体重児に認められる症状であり、本剤との因果関係はないものと考えられた。

- ・長期使用に関する調査

- i) 調査方法

- 中央登録方式で、24 週以上継続投与例で 1 年後までの観察を実施した。

- ii) 安全性

- 安全性解析対象症例 113 例における副作用発現症例率は 4.4% (5/113 例) 5 件であり、副作用は、血圧上昇 2 件、発疹、舌炎、突然死 (心室頻拍) が各 1 件であった。本剤の長期投与において、副作用の発現頻度が増加するといった傾向は認められなかった。

- iii) 有効性

- 最終評価時の有効率は、「透析導入前の腎性貧血」で 60.0% (27/45 例)、「連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血」で 42.1% (8/19 例) であった。また、長期 (維持) 投与試

験（承認時）の有効率 76.8%（63/82 例）と比較したところ低値を示したが、承認時と同様の対象を抽出し「貧血改善度」を比較したところ、「透析導入前の腎性貧血」「連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血」のいずれも有効性は承認時と同程度であった。

④再審査結果：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（凍結乾燥製剤 1500、3000、6000 静脈内投与）より

1993 年 12 月 13 日から 1996 年 12 月 12 日まで使用成績調査を実施した。安全性について、副作用発現症例率は 4.76%（55/1,156 例）であり、承認時の 3.48%（18/517 例）に比し上昇しているが、有意差は認められなかった。有効性について、担当医師による自己血貯血量、Hb 低下量を考慮した「有効、無効、判定不能」の 2 段階 3 区分評価により判定したところ、有効率は 97.4%（1,074/1,103 例）であった。

また、1993 年 10 月 1 日から 1996 年 11 月 30 日まで、高齢者、肝障害患者、腎障害患者を対象に特別調査をレトロスペクティブに実施した。

・高齢者に対する調査

高齢者（65 歳以上）における副作用発現症例率は 5.56%（28/504 例）であり、使用成績調査症例における 65 歳未満例の 4.29%（30/700 例）に比し有意差はなく、副作用発現の種類においても差はみられなかった。有効性は、担当医判定で高齢者の無効率が 65 歳未満に比し 4.15%（20/482 例）と有意に高く、これは、一般的に高齢者において造血機能が低下していることが影響していると思われるが、その要因は不明であった。一方、 Δ Hb 判定では 1200mL 貯血例（ $p=0.756$ ）、800mL 貯血例（ $p=0.336$ ）のいずれにおいても有意差は認められなかった（ χ^2 検定）。

・肝障害を有する患者に対する調査

肝障害患者（担当医師が肝機能障害を有すると判定した患者（特に重篤例）及び、原疾患、合併症、投与前の臨床検査値が副作用重篤度分類基準「肝臓」グレード 3 に該当する症例）16 例における安全性は、副作用が 1 例（副作用発現症例率 6.25%；ALT(GPT)上昇）に認められ、非肝障害患者との有意差は認められなかった。有効性も、担当医判定における無効率（6.25%）において非肝障害患者との差は認められなかった。

・腎障害を有する患者に対する調査

腎障害患者（担当医師が腎機能障害を有すると判定した患者（特に重篤例）及び、原疾患、合併症、投与前の臨床検査値が副作用重篤度分類基準「腎臓」グレード 3 に該当する症例）17 例において、副作用は認められなかった。有効性は、担当医判定における無効率（6.25%）において非腎障害患者との差は認められなかった。

⑤再審査結果：未熟児貧血（750、1500、3000 皮下投与）より

2006 年 5 月から 2009 年 3 月まで特定使用成績調査を実施した。

安全性について、副作用発現症例率は 19.00%（57/300 例）であり、承認時の 9.92%（13/131 例）に比し高かった。その要因は本調査において未熟児網膜症の発現率が高かったことが考えられた。未熟児網膜症の発現率が高かった理由として、本調査では観察項目として眼科検査結果の記載を設け、同検査で未熟児網膜症と判定された場合は本剤の副作用か否かの再調査を実施し、その結果、未熟児網膜症と判定された 71 例中 47 例において本剤との因果関係が完全に否定されなかったことが考えられた。なお、臨床試験では同検査結果の記載を設定しておらず未熟児網膜症の副作用は報告されなかった。また、本調査における未熟児網膜症以外の副作用発現率は 4.7%（14/300 例）で、臨床試験における発現率を上回ることはなかった。未熟児網膜症の発症要因について、本剤との因果関係の有無によらず有害事象として未熟児網膜症（悪化を含む）と判定された 71 例を対象として検討した。その結果、患児の未熟性そのものや、高濃度酸素投与により未熟な網膜血管が収縮・閉塞を起し無血管野を拡大させた影響が考えられた。

有効性については、Hb 値の推移、輸血の有無等を考慮し、担当医師による「著効、有効、やや

有効、無効、判定不能」の4段階5区分評価により判定したところ、有効率（「有効」以上）は81.25%（234/288例）であった。

また、特別な背景を有する患者（腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）、長期投与症例について、本調査として収集された症例より抽出し、安全性と有効性を検討した（小児、高齢者、妊産婦・授乳婦は該当症例なし）。

・腎機能障害を有する患者への投与

腎機能障害を有する患者の副作用発現率は9.09%（1/11例）であり、腎機能障害のない患者の19.38%（56/289例）と比べ有意差は認められなかった（ $p=0.3934$ ； χ^2 検定）。有効性解析対象症例中の腎機能障害を有する患者9例はすべて有効であった。

・肝機能障害を有する患者への投与

肝機能障害を有する患者の副作用発現率は14.81%（4/27例）であり、肝機能障害のない患者の19.41%（53/273例）と比べ有意差は認められなかった（ $p=0.5612$ ； χ^2 検定）。肝機能障害を有する患者の有効率は73.91%（17/23例）であり、肝機能障害のない患者の81.89%（217/265例）と比べ有意差は認められなかった（ $p=0.3473$ ； χ^2 検定）。

・長期投与症例（臨床試験期間の8週を超える投与があった症例）

長期投与症例の副作用発現率は36.54%（38/104例）であり、長期投与症例以外の症例は9.69%（19/196例）であったものの、副作用発現件数の95.16%（59/62件）が投与開始から8週までに発現しており、8週以降に発現した副作用は2件と少数であった。また、8週までに発現した副作用について、長期投与症例と長期投与症例における各副作用発現時期の偏りは認められなかった。長期投与症例の有効率は87.00%（87/100例）、長期投与症例以外の症例は78.19%（147/188例）であり、長期投与症例の有効率は長期投与症例以外の症例の有効率を下回ることにはなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

有効性及び安全性に関する試験

本成績は、「〈透析施行中の腎性貧血（静脈内投与）〉国内臨床試験①」及び「〈未熟児貧血（皮下投与）〉国内前期第Ⅱ相試験」を除き、凍結乾燥製剤によるものである。

〈透析施行中の腎性貧血（静脈内投与）〉

国内臨床試験

①全国8施設において透析施行中の腎性貧血患者を対象とした一般臨床試験で、本剤を用いて貧血改善維持効果を検討したところ、有効率は88.3%（103例中91例）であった。安全性評価対象例103例中2例（1.9%）で副作用が認められた⁵¹⁾。副作用は、フィブリノゲン上昇、AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、LDH上昇が各1件ずつ認められた。

②透析施行中の腎性貧血患者を対象にした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。本剤投与群での安全性評価対象例57例のうち7例（12.3%）で副作用が認められた。副作用は、血圧の上昇等各1件ずつ認められた²⁸⁾。

③全国140施設において透析施行中の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢及び透析方法（血液透析、CAPD）にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は93.9%（1,005例中944例）であった。

〈連続携帯式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血（皮下投与）〉

国内臨床試験

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

〈透析導入前の腎性貧血〉

国内臨床試験

①静脈内投与

- ・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。本剤 3000 IU 投与群、本剤 6000 IU 投与群、本剤 9000IU 投与群での安全性評価対象例 27 例のうち 1 例 (3.7%)、28 例のうち 1 例 (3.6%)、26 例のうち 5 例 (19.2%) で副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇であった²⁵⁾。
- ・全国延 115 施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は 78.6% (173 例中 136 例) であった。

②皮下投与

- ・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 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。本剤投与群での安全性評価対象例 42 例中 2 例 (4.8%、血圧上昇) で副作用が認められた²⁹⁾。
- ・全国 83 施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は 84.4% (282 例中 238 例) であった。

〈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)〉

国内臨床試験

- ①プラセボを対照とした二重盲検比較試験において術前 3 週間でヘモグロビン濃度の著しい低下を招くことなしに 1200mL 前後の自己血貯血を可能にし、有用性は高度の有意差 ($p < 0.001$) で優れていた^{30,31)}。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³¹⁾。本剤投与群の副作用発現頻度は 2 試験のうち 1 試験では認められず、もう 1 試験では 51 例中 2 例 (3.9%、頭痛) に発現した^{30,31)}。
- ②全国延 128 施設において待期的手術予定患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢、原疾患、合併症の有無等にかかわらず有効率は 88.2% (255 例中 225 例) であった。

〈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 (皮下投与)〉

国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

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、 Δ 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¹⁾、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³²⁾。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³²⁾。

$$\text{※}\Delta\text{Hb} = \text{手術前 Hb 濃度} - \text{投与開始時 Hb 濃度} + \sum_{i=1}^n \left(\text{採血時 Hb 濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

(ただし、n は採血回数)

本剤投与群での安全性評価対象例 48 例のうち 4 例 (8.3%) で副作用が認められた。副作用は白血球数減少、APTT 亢進、血小板数増加、フィブリノゲン低下、BUN 上昇、気分不良、舌違和感、高ビリルビン血症であった。

〈未熟児貧血 (皮下投与)〉

国内前期第Ⅱ相試験

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 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。本剤投与群での安全性評価対象例 66 例のうち 1 例 (1.5%、好酸球増

加症（肺以外）で副作用が認められた。

国内第Ⅲ相試験

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。本剤投与群での安全性評価対象例 39 例のうち 10 例（25.6%）で副作用が認められた。主な副作用は肝機能異常であった。

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

赤血球造血刺激因子製剤 (Erythropoiesis Stimulating Agent : ESA) :

エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)、

エポエチン アルファ (遺伝子組換え)、

ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)、

エポエチン カッパ (遺伝子組換え)

メピチオスタン、テストステロンエナンチオ酸エステル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

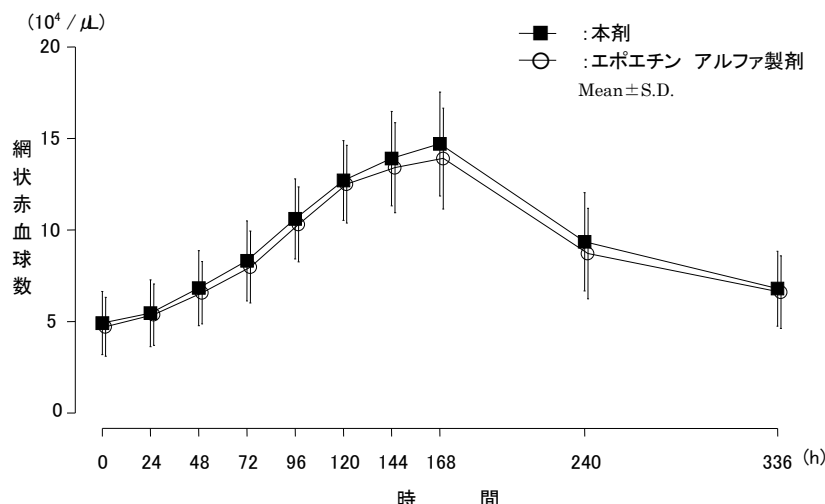
- 1) ヒト由来の天然エリスロポエチンと基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質性の造血因子で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すと考えられている。
- 2) マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E) をはじめとして赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)、巨核球系前駆細胞 (CFU-Meg) にも作用したが、顆粒球マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM) には全く作用しなかった (*in vitro*)⁵²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 赤血球増加作用

- ① 正常ラット、マウスにおいて網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{52,53)}。
- ② 各種腎性貧血モデル動物 (5/6 腎摘ラット^{54,55)}、慢性腎炎ラット⁵⁶⁾、腎不全イヌ⁵⁷⁾) において赤血球増加による著明な貧血改善効果が認められた。
- ③ 本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び 5/6 腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった⁵²⁾。
- ④ 瀉血したラット⁵⁸⁾及びイヌ^{59,60)}において、ヘモグロビン濃度の低下抑制や回復の促進効果が認められた。
- ⑤ 本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓における 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⁶¹⁾。
- ⑥ 健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、本剤又はエポエチン アルファ製剤を 24000 国際単位 (IU) 皮下投与した結果、網状赤血球数は下記のとおり推移し、薬力学的に同様であった⁶²⁾。

単回皮下投与時の網状赤血球数の推移（健康成人）

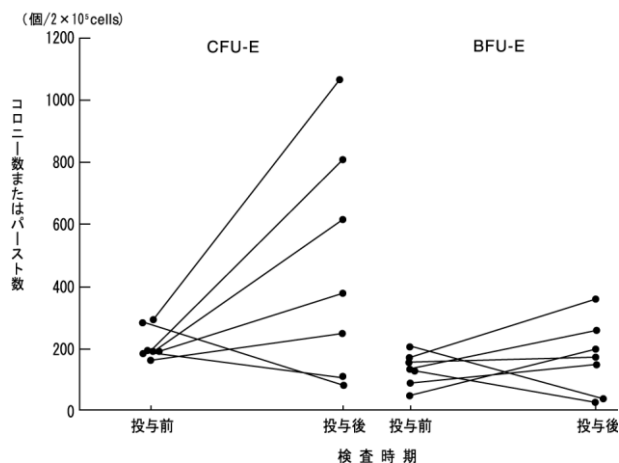


2) 骨髄細胞に対する作用

・血液透析施行中の腎性貧血

本剤の骨髄赤芽球系前駆細胞（CFU-E : colony-forming unit in erythroid、BFU-E : burst-forming unit in erythroid）に対する影響を検討するため、血液透析施行中の貧血患者 7 例に 1 回 1500～6000IU を週 3 回、8～12 週間静脈内投与し、投与前後で骨髄穿刺を行った。その結果、7 例中 5 例に CFU-E コロニー数の増加を認め、この 5 例では、BFU-E バースト数も増加傾向であった。このことから本剤は CFU-E の赤芽球コロニーへの分化のみならず、多能性幹細胞から BFU-E、さらに BFU-E から CFU-E への分化促進とその維持に深く関与するものと推察された⁶³⁾。

（注）本剤の透析施行中の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量の上限は 1 回 3000IU、週 3 回投与である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。



本剤投与前後における骨髄細胞コロニー形成能の変化

3) 赤血球の諸性質に対する影響

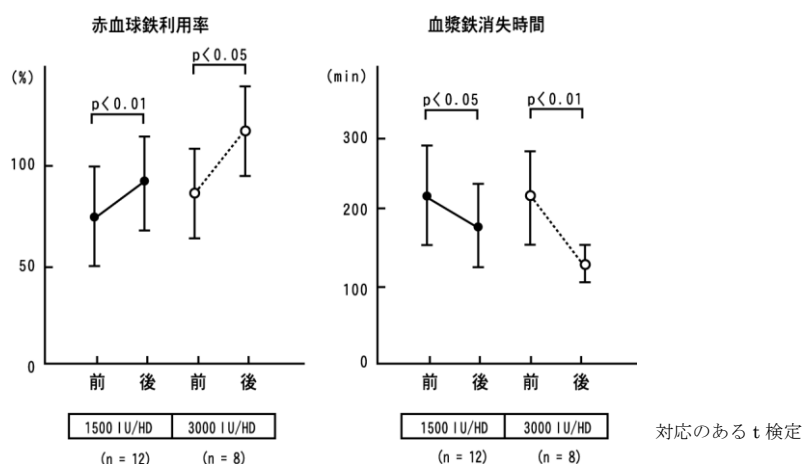
・血液透析施行中の腎性貧血

本剤の薬理作用が造血を促すことにあることから、本剤投与により産生された血液透析施行中の腎性貧血患者の赤血球の諸性質について検討した。

血液透析施行中の腎性貧血患者 14 例に 1 回 1500～3000IU を週 2～3 回、平均 5.1 ヶ月間静脈内投与し、Parpart 法による赤血球膜抵抗性試験と ⁵¹Cr を用いた赤血球寿命の測定を行った。その結果、膜抵抗性は投与前後で変わりなく、赤血球寿命は投与前 23.4 日から投与後 26.5 日と有意*な延長を認めた⁶⁴⁾。

*p<0.05 (投与前値に対する t 検定)

血液透析施行中の腎性貧血患者 20 例を対象に 1 回 1500~3000IU を週 3 回静脈内投与し、投与 12~16 週後の期間に ^{59}Fe を用い鉄代謝について検討した。その結果、投与後の赤血球鉄利用率が有意に増加するとともに血漿鉄消失時間は有意に短縮し、鉄が有効に利用されることが確認された⁶⁵⁾。



本剤投与前後の鉄回転

一方、腎性貧血患者 20 例の赤血球内 2,3-ジフオスフォグリセリン酸量について検討した。その結果、本剤投与後は有意に増加するものの、ヘモグロビン 1g あたりでは変化がないことから酸素親和性には影響がないことが確認された⁶⁶⁾。

4) 血液凝固・線溶系に対する影響

・血液透析施行中の腎性貧血

血液透析施行中の腎性貧血患者 10 例を対象に 1 回 1500~3000IU (週 2~3 回) を 12~13 週間静脈内投与し、投与前 (観察期) 及びヘマトクリット値が 30%前後に上昇し安定した時点 (投与期)、休薬約 6 週後 (休薬期) の 3 点で血小板機能について検討した。その結果; ADP、コラーゲン、エピネフリンによる血小板凝集能には一定の変化は認められなかったものの、貧血の改善に伴い延長していた Ivy 出血時間 (Template 法) は短縮傾向を示し、また低下していた血小板粘着能 (Saltzman 変法) も高まる傾向にあり、血液透析施行中の腎性貧血の患者にみられる尿毒症性出血傾向の改善が期待できる⁶⁷⁾。

血小板機能の推移

検査項目		観察期	投与期	休薬期	
Ivy 出血時間 (秒)		804.0 ± 129.5	648.0 ± 122.8	711.0 ± 140.0	
血小板粘着能 (%)		11.86 ± 1.99	21.30 ± 3.73	24.51 ± 2.35**	
# 血小板凝集能	ADP	0.5μM	1.52 ± 0.27	2.24 ± 0.42	1.79 ± 0.33
		1μM	1.83 ± 0.16	2.13 ± 0.17	1.66 ± 0.25
		5μM	0.97 ± 0.03	0.90 ± 0.03	0.86 ± 0.05*
		10μM	0.92 ± 0.04	0.89 ± 0.03	0.93 ± 0.04
	コラーゲン	3μg/mL	0.91 ± 0.04	0.84 ± 0.02	0.73 ± 0.06*
		5μg/mL	0.88 ± 0.33	0.77 ± 0.02*	0.78 ± 0.04
	エピネフリン	10μM	0.89 ± 0.05	0.98 ± 0.04	0.79 ± 0.09(*)

健康成人者コントロールに対する最大凝集能の比率

平均値 ± S.E. (N=10)

* p<0.05、** p<0.01 (U 検定) vs 観察期

() 内は投与期に対する検定

5) 心・血行動態に及ぼす影響

・血液透析施行中の腎性貧血

血液透析施行中の腎性貧血患者 45 例に 1 回 1500~4500IU を週 1~3 回、8~50 週間静脈内投与し、安静時の心・血行動態を心エコーあるいは右心カテーテル法で検討した。その結果、ヘモ

グロビン濃度の有意*の上昇に伴い左心室内径の縮小、左心室容量の低下、及び駆出率の増加など、preloadの減少が認められ、心拍出量も減少しており、いずれも貧血による容量負荷状態の改善所見が得られた。一方、血液粘度は有意*に上昇し全末梢血管抵抗が増加する傾向があるものの、血圧は不変か拡張期血圧のみの軽度上昇にとどまった。また心拍数については、不変か軽度減少した^{68,69)}。

*p<0.001 (対応のあるt検定)

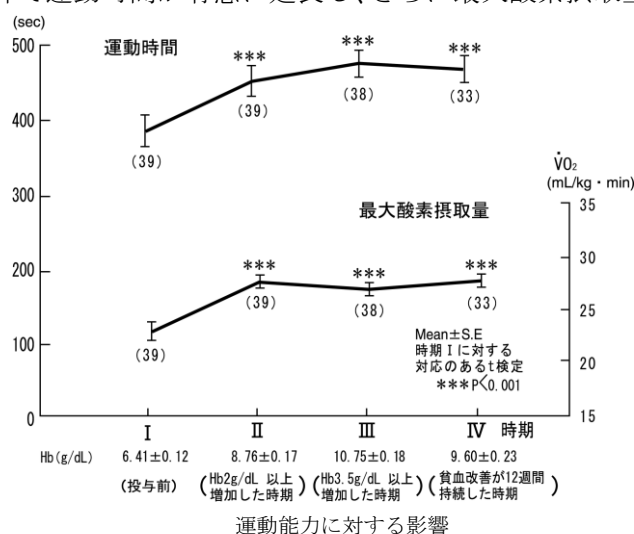
(注) 本剤の透析施行中の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量の上限は1回3000IU、週3回投与である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

6) 運動能力に対する影響

・血液透析施行中の腎性貧血

血液透析施行中の腎性貧血患者39例を対象に平均27週間静脈内投与を行い、投与前(時期I)及びヘモグロビン濃度の上昇した時期(時期II、III、IV)に計4回のトレッドミル運動負荷試験を実施した。

その結果、時期II以降で運動時間が有意に延長し、さらに最大酸素摂取量も有意に増加した⁶⁸⁾。



7) 免疫系への影響

・血液透析施行中の腎性貧血

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に1回3000IUを週3回、8週間静脈内投与し、免疫系(リンパ球数、リンパ球サブセット、リンパ球幼若化反応、NK活性、IL-2産生能と反応性、遅延型皮膚反応、免疫グロブリン等)に対する影響を検討した。

その結果、PPDによる皮膚反応試験では投与後面積(長径×短径)が有意*に増加し、細胞性免疫機能の改善が示唆された。一方、リンパ球幼若化反応及びIL-2産生能では報告により一定の傾向が認められず、また、その他リンパ球サブセット等の多くの項目においては投与前後の変化は認められなかった⁷⁰⁾。

*p<0.001 (対応のあるt検定)

(注) 本剤の透析施行中の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量の上限は1回3000IU、週3回投与である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

8) レニン-アンジオテンシン系、性ホルモン等への影響

・血液透析施行中の腎性貧血

血液透析施行中の腎性貧血患者35例を対象に1回3000IUを週3回、8週間静脈内投与し、レニン-アンジオテンシン系、心房性Na利尿ペプチド(ANP)、プロスタグランジンE2(PGE2)、性ホルモンへの影響を投与後4週毎に検討した。

その結果、アンジオテンシンII、ANPは投与後有意に上昇したが、これら症例の試験期間における血圧の推移では有意な変化を示さなかったことから、血圧に及ぼす程の変化ではないと推察された。その他、アンジオテンシン変換酵素(投与4週後)、PGE2(投与8週後)は有意に

上昇したものの正常範囲内の変動であり、血漿レニン活性、アンジオテンシン I 及びアルドステロンは投与前後で差がなかった。

性ホルモンではテストステロンが投与 8 週後に男女共、有意の上昇を示したが、男性ではむしろ正常値に近づき、女性は正常範囲内の変化であった。黄体形成ホルモン、卵胞刺激ホルモン、プロラクチン、エストラジオールでは有意の変化は認められなかった⁶⁶⁾。

レニン-アンジオテンシン系等への影響

項目	正常値	測定時期		
		投与開始時	投与 4 週後	投与 8 週後
血漿レニン活性	0.8~4.4 (ng/mL/h)	3.3 ± 0.8 (15)	3.8 ± 0.9 (14)	4.0 ± 1.0 (14)
アンジオテンシン I	500 以下 (pg/mL)	565.7 ± 186.9(14)	730.0 ± 124.1(14)	743.8 ± 144.1(13)
アンジオテンシン II	50 以下 (pg/mL)	88.5 ± 7.2 (15)	113.3 ± 8.2*** (15)	113.5 ± 7.3*** (15)
アンジオテンシン変換酵素	16~50 (U/mL)	30.3 ± 2.4 (15)	38.0 ± 1.7** (15)	29.5 ± 1.8 (15)
アルドステロン	2~13 (ng/dL)	32.9 ± 11.2 (15)	30.1 ± 7.6 (15)	32.2 ± 9.2 (15)
心房性 Na 利尿ペプチド	6.1~36.1 (pg/mL)	68.4 ± 14.4 (15)	93.6 ± 11.7* (15)	124.8 ± 23.7* (15)
プロスタグランジン E ₂	80 以下 (pg/mL)	9.3 ± 1.4 (12)	8.8 ± 1.9 (5)	18.2 ± 3.5* (11)

Mean ± S.E. () 内は例数 *p<0.05 **p<0.01 ***p<0.001 (対応のある t 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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

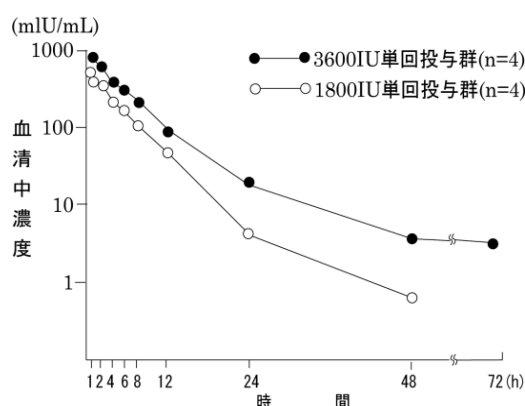
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人

・単回静脈内投与

健康成人男子各 4 名に 1800、3600IU 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_{0-72h})、分布容積 (V_d)、クリアランス (CL) は下記のとおりであった¹⁴⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は 1 回 1500、3000 及び 6000IU である (「V-3. 用法及び用量」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)

	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-72h} (mIU · h/mL)	V_d (mL)	CL (mL/h)
1800IU	3.3 ± 0.1	$3,008.3 \pm 316.8$	$3,623 \pm 243$	758 ± 62
3600IU	5.2 ± 1.2	$5,279.2 \pm 995.6$	$6,277 \pm 2,778$	739 ± 140

Mean±S.E.

・反復静脈内投与

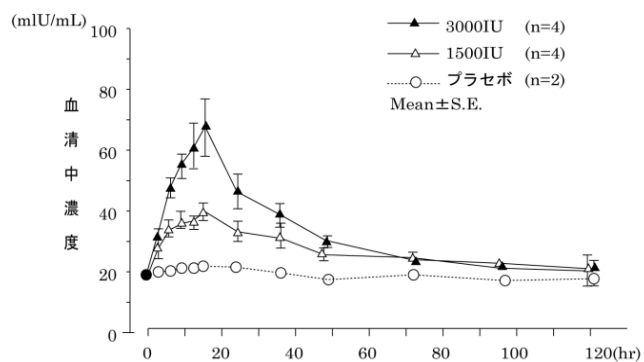
1800IU を隔日 3 回静脈内投与したときの $t_{1/2}$ は 3.1 時間で初回投与と大きな差異はなかった¹⁵⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は 1 回 1500、3000 及び 6000IU である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・単回皮下投与

健康成人男子 4 名に 1500、3000IU 又はプラセボをそれぞれ単回皮下投与した場合の最高血清中濃度到達時間 (T_{max})、最高血清中濃度 (C_{max})、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{inf} 、生物学的利用率 (F ; AUC_{sc}/AUC_{iv}) を次表に示した。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と同程度であった¹⁶⁾。

(注) 本剤の成人における皮下投与での承認用量は 1 回 6000~24000IU である (「V-3. 用法及び用量」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)

投与量	n	C _{max} (mIU/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (mIU · h/mL)	F (%) (AUC _{sc} /AUC _{iv})
1500IU	4	21.1 ± 2.6	12.8 ± 2.3	31.2 ± 4.7	1,059.4 ± 178.9	53.5 ± 9.0
3000IU	4	50.4 ± 9.0	14.3 ± 0.7	18.3 ± 1.5	1,695.2 ± 231.8	41.8 ± 5.7

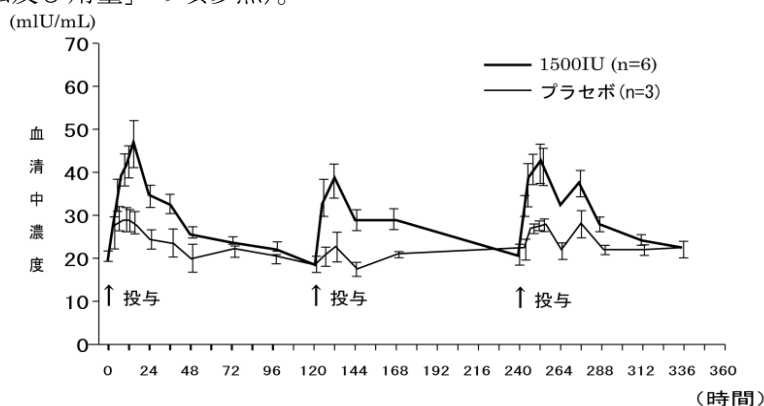
Mean ± S.E.

注) 薬物動態パラメータは、血清中濃度実測値より投与前値 (内因性エリスロポエチン濃度) を差引いた値より算出

・反復皮下投与

健康成人男子 9 名に 1500IU 又はプラセボを 5 日間隔で 3 回皮下投与した場合の初回投与後及び 3 回投与後の C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、AUC_{inf}、生物学的利用率 (F ; AUC_{sc}/AUC_{iv}) を次表に示した。また、3 回投与後の各パラメータは初回投与後と比較した場合、変化は認められなかった¹⁷⁾。

(注) 本剤の成人における皮下投与での承認用量は 1 回 6000~24000IU である (「V-3. 用法及び用量」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推移 (健康成人)

投与回数	n	C _{max} (mIU/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (mIU · h/mL)	F (%) (AUC _{sc} /AUC _{iv})
1 回目	6	25.7 ± 4.3	15.0 ± 0.0	19.2 ± 3.5	872.4 ± 116.4	44.1 ± 5.9
3 回目	6	23.3 ± 3.0	16.5 ± 4.0	23.8 ± 4.5	888.3 ± 84.4	44.9 ± 4.3

Mean ± S.E.

注) 薬物動態パラメータは、血清中濃度実測値より投与前値 (内因性エリスロポエチン濃度) を差引いた値より算出

2) 透析施行中の腎性貧血患者

・単回静脈内投与

腎性貧血 (血液透析) 患者 26 名に 1800~7200IU を静脈内単回投与したときの t_{1/2} は 8.4~9.7

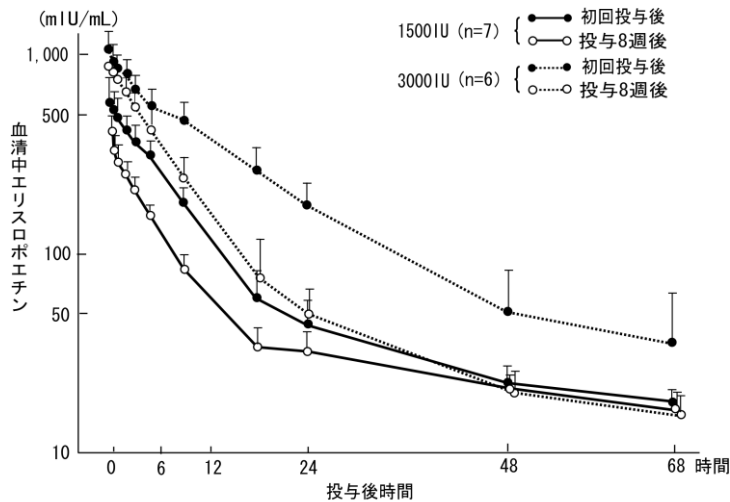
時間で、健康人に比べ遅延する傾向がみられた¹⁸⁾。

(注) 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1回1500、3000IUである(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・反復静脈内投与

13名に1回1500あるいは3000IUを8週間静脈内投与(週3回)し、初回投与時と8週後の血清中エリスロポエチン濃度の推移を比較した。

その結果、 $t_{1/2}$ は、1500IUで初回投与時 4.2 ± 1.3 時間、8週後 4.0 ± 0.8 時間、3000IUではそれぞれ 9.5 ± 3.4 時間、 4.8 ± 0.8 時間であり、連続投与による $t_{1/2}$ の遅延は認められなかった⁶⁵⁾。



反復静脈内投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移

3) 透析導入前の腎性貧血患者

・反復静脈内投与

透析導入前の慢性腎不全患者10名に1回3000IU、6000IUあるいは9000IUを週1回、8~9週間静脈内投与し、初回投与時と投与終了時の血清中エリスロポエチン濃度推移を比較検討した。

その結果、初回投与時の $t_{1/2}$ は3000IUで 9.99 ± 1.59 時間、6000IUで 10.41 ± 0.79 時間、9000IUで 11.06 ± 0.56 時間であり、血液透析患者とほぼ同様¹⁸⁾、健康人¹⁴⁾と比べると、遅延する傾向にあった。また、投与終了時の $t_{1/2}$ はそれぞれ 9.13 ± 1.70 時間、 11.29 ± 0.71 時間、 9.04 ± 1.12 時間であり、連続投与による $t_{1/2}$ の短縮あるいは延長は認められなかった⁷¹⁾。

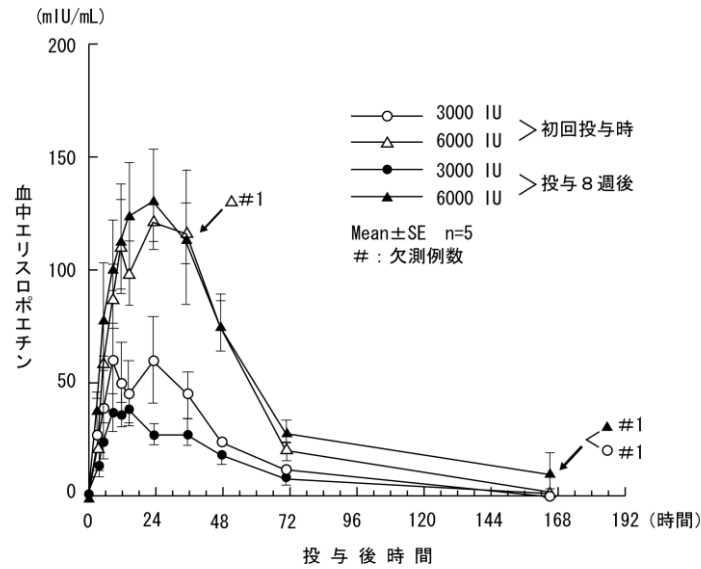
(注) 本剤の透析導入前の腎性貧血に対する静脈内投与での承認用量は1週あたり6000IU以下である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

・反復皮下投与

腎性貧血を伴う透析導入前の慢性腎不全患者10名に本剤1回3000IUあるいは6000IUを週1回皮下投与し、本剤の初回投与時と反復投与時(投与8週後)の体内薬物動態を検討した。

その結果、初回投与時及び投与8週後における血中エリスロポエチン濃度、薬動学的パラメータは、3000IU、6000IUともほぼ同様な推移を示し、皮下投与後徐々に上昇、12.6~24.0時間後に最高値(C_{max})に達し、その後漸減し7日後にはほぼ投与前値に復した。初回投与時の C_{max} 及びAUCはほぼ投与量に比例して増加し、また $t_{1/2}$ は13~30時間と静脈内投与⁶⁹⁾の9~11時間に比べ延長していた。バイオアベイラビリティは静脈内投与に比較し約30~35%であった。なお、尿中への排泄は大部分の測定値が検出限界3.6mIU/mL以下で、解析が不能であった。Hb濃度は投与開始時 7.46 ± 0.22 g/dLから反復投与終了時には 9.05 ± 0.35 g/dLと静脈内投与とほぼ同等な造血効果が得られた⁷²⁾。

(注) 本剤の透析導入前の腎性貧血に対する皮下投与での承認用量は、投与初期は1回6000IUを週1回投与、貧血改善効果が得られた後は6000~12000IUを2週に1回投与である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。



皮下投与後の血中エリスロポエチン濃度の推移

注) 血清中エリスロポエチン濃度は、実測値より投与前値 (内因性エリスロポエチン濃度) を差引いた値を図示した。

皮下投与後の薬物動態パラメータ

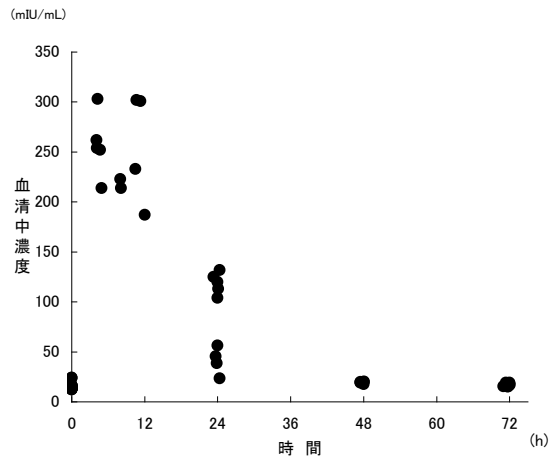
投与群	n	Parameter	初回投与時	投与 8 週後
3000IU	5	T_{max} (h)	23.4 ± 4.3	12.6 ± 1.5
	5	C_{max} (mIU/mL)	95.44 ± 29.95	65.20 ± 9.18
	5	$t_{1/2}$ (hr)	23.28 ± 5.09	30.42 ± 6.71
	5	AUC (mIU·h/mL)	3099.28 ± 770.73	2036.38 ± 500.23
	5	F (AUC _{sc} /AUC _{iv})	0.347	
	5	R [#]		0.657
	5	MRT (h)	42.22 ± 4.98	40.38 ± 3.66
6000IU	5	T_{max} (h)	24.0 ± 5.4	22.8 ± 3.9
	5	C_{max} (mIU/mL)	156.60 ± 16.25	168.50 ± 26.75
	3 ⁺	$t_{1/2}$ (h)	27.97 ± 6.77	12.63 ± 0.92
	5	AUC (mIU·h/mL)	6645.91 ± 914.17	7684.99 ± 1473.57
	5	F (AUC _{sc} /AUC _{iv})	0.292	
	5	R [#]		1.156
	5	MRT (h)	38.12 ± 2.94	41.86 ± 7.10

検定: paired t-test # : 蓄積係数 (AUC₉/AUC₁) + : 算出可能な 3 例の値を用いた。 Mean ± S.E.
F 値は静脈内投与の成績⁶⁶⁾の値から算出

4) 未熟児

・反復皮下投与

未熟児に 200IU/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とおりであった。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、V_d 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⁷³⁾。



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)

(3) 中毒域

静脈内投与：7200IU まで重篤な中毒症状は認めなかった¹⁸⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は 1 回 1500、3000 及び 6000IU である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

皮下投与：該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(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) 消失速度定数

静脈内投与：健康成人男子の単回投与における消失速度定数は 1800IU 投与で $0.209 \pm 0.008 \text{hr}^{-1}$ 、3600IU 投与では $0.149 \pm 0.024 \text{hr}^{-1}$ であった¹⁴⁾。

また、1800IU を隔日 3 回投与した後では $0.222 \pm 0.007 \text{hr}^{-1}$ で初回投与後と大きな差異はなかった¹⁵⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は 1 回 1500、3000 及び 6000IU である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

皮下投与：健康成人男子の 1500、3000IU 単回投与における消失速度定数はそれぞれ 0.022 、 0.038hr^{-1} であった¹⁶⁾。

(注) 本剤の成人における皮下投与での承認用量は 1 回 6000~24000IU である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

(4) クリアランス

静脈内投与：健康成人男子の単回投与における全身クリアランスは、1800IU 投与で 758mL/hr 、3600IU 投与では 739mL/hr であった。この時の腎クリアランスは 1800IU 投与で 18mL/hr 、3600IU 投与で 34mL/hr であった¹⁴⁾。

また、1800IU を隔日 3 回投与した後の全身クリアランスは 820mL/hr で初回投与後と大きな差異はなかった¹⁵⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は 1 回 1500、3000 及び 6000IU である (「V-

3. 用法及び用量」の項参照)。

皮下投与：該当資料なし

(5) 分布容積

静脈内投与：健康成人男子の単回投与における分布容積 (V_d) は 3600IU 投与で 6.3L であった¹⁴⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は 1 回 1500、3000 及び 6000IU である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

皮下投与：該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

静脈内投与：AUC：健康成人男子への投与における AUC は、1800IU (10 μ g) 単回投与で 16,713 \pm 1,760pg \cdot h/mL、3600IU (20 μ g) 投与では 29,329 \pm 5,531pg \cdot h/mL であった¹²⁾。また、1800IU (10 μ g) を隔日 3 回投与した後 48 時間までの AUC は 14,092 \pm 875pg \cdot hr/mL で、初回投与に比べ増加する傾向はみられず、蓄積性を示唆する事実もみられなかった¹⁵⁾。

(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は 1 回 1500、3000 及び 6000IU である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

皮下投与：健康成人男子に 1500、3000IU をそれぞれ単回皮下投与した場合のバイオアベイラビリティ (F ; AUC_{sd}/AUC_{iv}) はそれぞれ 53.9 \pm 9.0%、41.8 \pm 5.7% であった¹⁶⁾。

(注) 本剤の成人における皮下投与での承認用量は 1 回 6000~24000IU である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(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

本剤を腎性貧血患者に投与すると骨髄中の CFU-E 数が増加することから骨髄細胞への移行が示唆されている⁶³⁾。

- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
静脈内投与、皮下投与ともに該当しない
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

- 静脈内投与：健康成人男子4名に1800、3600IUをそれぞれ単回静脈内投与した場合の144時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ2.4%、4.6%であり、総排泄量の大部分は投与後24時間までに排泄された¹⁴⁾。
また、1800IUを隔日3回投与した時の尿中排泄は投与後12時間まででほぼ一定になり、24時間までの累積排泄率は約1.6%であった¹⁵⁾。
(注) 本剤の静脈内投与での承認用量は1回1500、3000及び6000IUである（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。
- 皮下投与：健康成人男子4名に1500、3000IUをそれぞれ単回皮下投与した場合の120時間までの尿中総排泄量はそれぞれ75.92±4.65IU、77.19±4.72IU (Mean±S.E.)であり、プラセボ群2名の排泄量76.23IUと同程度であった¹⁶⁾。
(注) 本剤の成人における皮下投与での承認用量は1回6000～24000IUである（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

表1に示す8種類のダイアライザー（素材7種類）を使用し透析膜に対する本剤の吸着及び透析膜からの透過性について再循環灌流法で検討した。その結果、各種透析膜における血清灌流液中の残存率、透過率、ふるい係数（SC）は表2に示すとおりであった。本剤の吸着及び透過ともに認められなかった透析膜はCUP、PAN、CTA及びRCであった。PMMAでは経時的に本剤の吸着がみられた。また、PS及びEVALでは本剤の吸着はないが、SCが大きく、透過性が認められた⁷⁴⁾。

表 1 透析膜の素材

素材	ダイアライザー	製造元
CUP : cuprammonium rayon	AM-FP-150	旭メディカル
PS : polysulfone	ASP-150	旭メディカル
PAN : polyacrylonitrile	PAN-150 SF	旭メディカル
EVAL : ethylene vinylalcohol	KF-15-C	川澄化学工業
EVAL : ethylene vinylalcohol	EV-15-CH	川澄化学工業
CTA : cellulose triacetate	FB-150-U	ニプロ
PMMA : polymethylmethacrylate	BK-1.6U	東レ・メディカル
RC : regenerated cellulose	TF-1500PH	帝人ガンプロ

表 2 各ダイアライザーにおける残存率、透過率、みかけのふるい係数 (SC)

	血清灌流液中の 残存率 (%) ※1)	透過率 (%) ※1)	ふるい係数※2)
CUP	88.9	8.0	0.08
PS	93.6	8.4	0.14
PAN	102.1	1.5	0.02
EVAL(KF-15-C)	90.0	14.7	0.18
EVAL(EV-15-CH)	102.2	14.2	0.20
CTA	96.3	3.9	0.04
PMMA	33.9	0.8	0.02
RC	105.6	8.8	0.09

※1) 灌流開始時の血清灌流液中 rHuEPO 濃度を 100%として、120 分後の血清灌流液中濃度及び透過液中濃度の比を示した。

※2) ふるい係数 (SC) は灌流開始 30 分後における (透過液中 rHuEPO 濃度/血清灌流液中 rHuEPO 濃度) として算出した。

10. 特定の背景を有する患者

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

※本項目中において以下の様に置き換えて記載しておりますので、ご注意ください。

- 例) エポジン注シリンジ 750→注 750
エポジン皮下注シリンジ 24000→皮下注 24000

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

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

〈解説〉

本剤あるいは、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤による過敏症の既往を有する患者には、再投与によるショック等の可能性を避けるためにも投与すべきでないと判断し記載した。本剤の成分については「IV—2（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」を参照。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000：〈効能共通〉 8. 1】

【皮下注 24000：8. 1 本剤使用時の注意 8. 1. 3】

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〉

本剤の薬効発現には十分な鉄が必要であることから記載した。
また、本対象が短期間に強い貧血を招くことなく必要量の自己血を確保することが目的であり、そのためには造血のための材料となる鉄の十分な補給が必要と判断して記載した。

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 8. 2】

【注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000：〈効能共通〉 8. 2】

ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはプリック試験を行い、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]

〈解説〉

ショックを起こすことがあるので安全性に配慮して記載した。

一般的な皮内反応あるいはプリック試験の方法⁷⁵⁻⁷⁷⁾

1) 皮内反応

- ①注射部位（前腕内側または背部）を消毒する。
- ②0.02mL を皮内に注射する。

一般的な判定基準

約 15 分放置した後、膨疹及び発赤の直径を測る。偽足形成、そう痒感を認める場合もその旨記入する。膨疹径 9mm、あるいは発赤径 20mm 以上のとき、即時型反応陽性とする。ただし、膨疹 9mm 近くでも全く発赤を伴わないときは陰性とする。

判定	膨疹直径 (mm)	発赤直径 (mm)
陰性 (-)	5 以下	9 以下
疑陽性 (±)	6~8	10~19
陽性 (+)	9~15	20~39
強陽性 (++)	16 以上 (偽足形成、そう痒感を伴う)	40 以上

2) プリック試験

- ①皮膚（なるべく前腕内側）を消毒する。
- ②試験液を滴下。
- ③針を皮膚に水平にして出血しない程度に針先で刺し、軽く皮膚を持ちあげる。
(もしくは③を行ってから、試験液を滴下する)

一般的な判定基準

約 15 分放置後に判定する。
縦横いずれかの最大径を用い判定する。陽性は膨疹 5mm 以上、あるいは紅斑 15mm 以上、または、対照の 2 倍以上。

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 8.3】
【注 6000：〈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〉 8.3】
【皮下注 9000・皮下注 12000：〈効能共通〉 8.3】

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。

〈解説〉

必要以上の造血に伴う血液粘度の上昇によるシャントトラブル、ダイアライザー内の凝血、血圧上昇や腎機能の増悪等の可能性を避けるために記載した。

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 8.4】
【注 6000：〈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〉 8.4】
【皮下注 9000・皮下注 12000：〈効能共通〉 8.4】

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。[9.1.2、11.1.2 参照]

〈解説〉

副作用として血圧上昇（高血圧・高血圧悪化）が認められた。また、高血圧性脳症を発現した症例が報告されており、これは急激な造血に起因する血圧上昇に伴って発症したと考えられたために記載した。

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 8.5】
【注 6000：〈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〉 8.5】
【皮下注 9000・皮下注 12000：〈効能共通〉 8.5】

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。

<解説>

副作用として透析導入前の腎性貧血で高カリウム血症が認められたことや貧血改善に伴って食欲が増進するため、体液過剰となり、高カリウム血症の可能性が考えられることより、食事摂取量に対する注意が必要と判断し記載した。

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 8. 6】
【注 6000：〈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〉 8. 6】
【皮下注 9000・皮下注 12000：〈効能共通〉 8. 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うこと。[11.1.5 参照]

<解説>

国内において、エリスロポエチン製剤（rHuEPO）との関連が疑われる抗 EPO 抗体陽性の赤芽球癆（Pure Red Cell Aplasia：PRCA）を発症したとの報告がある。本剤を投与しても貧血が改善しない又は悪化する場合には、他の貧血の要因（鉄欠乏、腫瘍、出血、感染症等）を検索すると共に、赤芽球癆を疑い検査を行う必要が生じる。抗 EPO 抗体産生を伴う赤芽球癆と診断された場合には、本剤及び他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析施行中の腎性貧血〉 8. 7】

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>

副作用としてシャントトラブルが 0.30%（凍結乾燥製剤再審査終了時）に認められていることからその処置方法等を記載した。

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析導入前の腎性貧血〉 8. 8】
【注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000：〈透析導入前の腎性貧血〉 8. 7】

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。

<解説>

透析導入前の腎性貧血の対象患者は、水分調節が困難であるため、特に水分量と電解質の収支、腎機能及び血圧の綿密なモニタリングが重要と考えられることから記載した。

【注 750・注 1500・注 3000：〈透析導入前の腎性貧血〉 8. 9】
【注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000：〈透析導入前の腎性貧血〉 8. 8】

慢性腎不全の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

<解説>

承認申請時の試験で、投与開始時の血清クレアチニン濃度が高い症例で「有効以上」の比率がやや低下する傾向があり、その場合には増量あるいは投与中止等の処置が必要と判断して記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8. 10. 1】
【注 6000：〈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〉 8. 9】
【皮下注 24000： 8. 1. 1】

本剤使用時の注意

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。

<解説>

本剤の投与が自己血採血と併行しているので一般的には考え難いが、過度の造血が起こらないように安全性に配慮して、本剤が投与されるヘモグロビン濃度の上限を 14g/dL（あるいはヘマトクリット値 42%）とした。また、過度の造血が起こった場合の処置についても記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8.10.2】

【皮下注 24000：8.1.2】

本剤使用時の注意

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。[9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]

<解説>

ショックを起こすことがあるので安全性に配慮して記載した。

「一般的な皮内反応あるいはプリック試験の方法」については、前記【注 750・注 1500・注 3000：〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 8.2】及び【注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000：〈効能共通〉 8.2】の<解説>を参照のこと。

以下の「貯血式自己血輸血に伴う一般的注意」は日本輸血学会の「術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン」（会告 I、1994 年）に準じて記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8.11.1】

【注 6000：〈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〉 8.10.1】

【皮下注 24000：8.2.1】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来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。

<解説>

貯血式自己血輸血といえども途中採血等、患者に負担が多いことから、輸血を行う可能性の低い患者を含めて画一的に対象とすべきでないと判断して記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8.11.2】

【注 6000：〈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〉 8.10.2】

【皮下注 24000：8.2.2】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

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。

<解説>

ヘルシンキ宣言等にみられる人権保護の精神から、自己血輸血についても採血に先立ってその趣旨を十分に説明し、患者の同意を得ることが必要と判断して記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8.11.3】

【注 6000：〈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〉 8.10.3】

【皮下注 24000：8.2.3】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

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。

〈解説〉

これまでの臨床試験で自己血採血中止基準としたヘモグロビン濃度、及び厚生省新血液事業推進検討委員会第二次報告（平成 2 年 12 月）の基準をもとに記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8.11.4】

【注 6000：〈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〉 8.10.4】

【皮下注 24000：8.2.4】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

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。

〈解説〉

「術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン」に記載されている採血量決定に関する注意事項の中で主なものを記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8.11.5】

【注 6000：〈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〉 8.10.5】

【皮下注 24000：8.2.5】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

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。

〈解説〉

貯血式（液状保存）自己血輸血法では保存血液の有効期限が最長 3 週間と長く、採血時の細菌による汚染に注意が必要と判断して記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8.11.6】

【注 6000：〈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〉 8.10.6】

【皮下注 24000：8.2.6】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

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。

〈解説〉

対象が手術時にかなりの出血量が予測される患者であるので、その前の自己血採血による血液成分に対する影響をより少なくするために記載した。

【注 1500・注 3000：〈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〉 8.11.7】

【注 6000 : 〈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〉 8.10.7】

【皮下注 24000 : 8.2.7】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

「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。

〈解説〉

自己血を採血後、保存する場合の血液保存液及び保存容器について安全性を確保するために「生物学的製剤基準：人全血液」及び「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」の規格に適合したものを使用することが望ましいと判断して記載した。

【注 1500・注 3000 : 〈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〉 8.11.8】

【注 6000 : 〈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〉 8.10.8】

【皮下注 24000 : 8.2.8】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

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。

〈解説〉

病院内で血液の取り違えを起こすことのないよう注意が必要と判断して記載した。

【注 1500・注 3000 : 〈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〉 8.11.9】

【注 6000 : 〈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〉 8.10.9】

【皮下注 24000 : 8.2.9】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

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

〈解説〉

「生物学的製剤基準：人全血液」をもとに、保存場所、貯法、保存期限を記載した。

【注 1500・注 3000 : 〈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〉 8.11.10】

【注 6000 : 〈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〉 8.10.10】

【皮下注 24000 : 8.2.10】

貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

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。

〈解説〉

前記【注 1500・注 3000 : 〈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〉 8.11.8】、【注 6000 : 〈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〉 8.10.8】及び【皮下注 24000 : 8.2.8】の理由と同様に安全性を配慮して記載した。

【注 750 : 〈未熟児貧血〉 8. 10】

【注 1500・注 3000 : 〈未熟児貧血〉 8. 12】

ショック等の反応を予測するため親・兄弟のアレルギー歴等について十分な問診をすること。
なお、投与開始時には、本剤の少量で皮内反応あるいはプリック試験を行い、異常反応の発現しないことを確認後、投与することが望ましい。[9.1.3、9.1.4、11.1.1 参照]

<解説>

ショックを起こすことがあるので安全性に配慮して記載した。

「一般的な皮内反応あるいはプリック試験の方法」については、【注 750・注 1500・注 3000 : 〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 8.2】及び【注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000 : 〈効能共通〉 8.2】の<解説>を参照のこと。

【注 750 : 〈未熟児貧血〉 8. 11】

【注 1500・注 3000 : 〈未熟児貧血〉 8. 13】

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。

<解説>

必要以上の造血にならないように、安全性に配慮して記載した。

【注 750 : 〈未熟児貧血〉 8. 12】

【注 1500・注 3000 : 〈未熟児貧血〉 8. 14】

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。[9.1.2、9.1.5、11.1.2 参照]

<解説>

未熟児貧血患者を対象とした承認時までの臨床試験では副作用として血圧上昇は認められなかったが、本剤の薬理作用から急激なヘモグロビン濃度（あるいはヘマトクリット値）の上昇により血圧上昇を招く可能性もあり、安全性に配慮して記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

【注 750・皮下注 9000・皮下注 12000】

9. 1. 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。[11.1.3 参照]

【注 1500・注 3000・注 6000】

9. 1. 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。[11.1.3 参照]

【皮下注 24000】

9. 1. 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、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。[11.1.3 参照]

<解説>

腎性貧血患者において、本剤投与後に、ヘマトクリット値の改善に伴い血液粘稠度が有意に上昇したとの報告⁶⁹⁾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記載した。

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

9.1.2 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、高血圧性脳症があらわれるおそれがある。

[注 750 : 8.4、8.12、11.1.2 参照] [注 1500・注 3000 : 8.4、8.14、11.1.2 参照] [注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000 : 8.4、11.1.2 参照] [皮下注 24000 : 11.1.2 参照]

<解説>

副作用として血圧上昇（高血圧悪化を含む）が認められた。また、高血圧性脳症を発現した症例が報告されていることから、高血圧症の合併症を有する患者には慎重に投与する必要があると考えられるため記載した。

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者 [注 750 : 8.2、8.10、11.1.1 参照] [注 1500・注 3000 : 8.2、8.10.2、8.12、11.1.1 参照] [注 6000 : 8.2、11.1.1 参照] [皮下注 9000・皮下注 12000 : 8.2、11.1.1 参照] [皮下注 24000 : 8.1.2、11.1.1 参照]

<解説>

本剤は蛋白製剤であり、一般的に薬物過敏症の既往歴のある患者では副作用の発現率が高くなると考えられるため記載した。

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

9.1.4 アレルギー素因のある患者 [注 750 : 8.2、8.10、11.1.1 参照] [注 1500・注 3000 : 8.2、8.10.2、8.12、11.1.1 参照] [注 6000 : 8.2、11.1.1 参照] [皮下注 9000・皮下注 12000 : 8.2、11.1.1 参照] [皮下注 24000 : 8.1.2、11.1.1 参照]

<解説>

本剤は蛋白製剤であり、アレルギー素因のある患者では副作用の発現率が高くなると考えられるため記載した。

【注 750・注 1500・注 3000】

9.1.5 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おそれがある。[注 750 : 8.12、11.1.2 参照] [注 1500・注 3000 : 8.14、11.1.2 参照]

<解説>

類薬に同様の記載があること、また、未熟児貧血の承認時までの臨床試験において、重篤な脳室内出血及び脳実質内出血を有する患者は投与対象から除外されており、これらの患者に対する安全性及び有効性が確立されていないため記載した。

- (2) 腎機能障害患者
設定されていない
- (3) 肝機能障害患者
設定されていない
- (4) 生殖能を有する者
設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〈解説〉

承認時までの臨床試験において妊婦は対象から除外されており、安全性は確立していないため記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒトでの乳汁移行に関するデータはない。

〈解説〉

ヒトでの乳汁移行に関するデータがなく、ヒトで哺乳中の児に対する影響が不明であるため、記載した。非臨床試験におけるデータは「IX-2(5)3 周産期及び授乳期投与試験」を参照。

(7) 小児等

9.7 小児等

【注 750・注 1500・注 3000】

新生児、乳児に対する臨床試験は実施していない。

【注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000】

低出生体重児、新生児、乳児に対する臨床試験は実施していない。

【皮下注 24000】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施していない。

〈解説〉

低出生体重児、新生児、乳児に対する臨床試験は実施しておらず、使用経験が少ないことから記載した。なお、注 750、注 1500、注 3000 については、未熟児貧血効能追加に伴う臨床試験により、低出生体重児における安全性が確認できたことから、「低出生体重児」の記載を削除した。皮下注 24000 については、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児に対する臨床試験は実施しておらず、使用経験がないことから記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

【注 750・皮下注 9000・皮下注 12000 : 9.8】

【注 1500・注 3000 : 〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 9.8.1】

【注 6000 : 〈連続施行式腹膜灌流(CAPD)施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉 9.8.1】

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。

【注 1500・注 3000・注 6000 : 〈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〉 9.8.2】

【皮下注 24000 : 9.8.1】

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。

【注 1500・注 3000・注 6000：〈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〉 9. 8. 3】

【皮下注 24000：9. 8. 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。

〈解説〉

高齢透析導入患者、高齢長期透析患者は年々増加しつつあり、長期透析患者の死因として心不全が多くなっている。高齢の透析導入患者においては、循環器合併症の有無、程度及びその管理が、透析患者の予後、生活の質（QOL）決定上きわめて重要となることから記載した。

7. 相互作用

（1）併用禁忌とその理由

設定されていない

（2）併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

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。

（1）重大な副作用と初期症状

11. 1 重大な副作用

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

11. 1. 1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

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。[注 750：8.2、8.10、9.1.3、9.1.4 参照] [注 1500・注 3000：8.2、8.10.2、8.12、9.1.3、9.1.4 参照] [注 6000：8.2、9.1.3、9.1.4 参照] [皮下注 9000・皮下注 12000：8.2、9.1.3、9.1.4 参照] [皮下注 24000：8.1.2、9.1.3、9.1.4 参照]

11. 1. 2 高血圧性脳症、脳出血（いずれも頻度不明）

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。[注 750：8.4、8.12、9.1.2、9.1.5 参照] [注 1500・注 3000：8.4、8.14、9.1.2、9.1.5 参照] [注 6000：8.4、9.1.2 参照] [皮下注 9000・皮下注 12000：8.4、9.1.2 参照] [皮下注 24000：9.1.2 参照]

11. 1. 3 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞（いずれも頻度不明）[注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000：9.1.1 参照]

11. 1. 4 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 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。

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000】

11. 1. 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。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。[注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000：8.6 参照]

【皮下注 24000】

11.1.5 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。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への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

【注 750】

	2%以上	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇		動悸	
皮膚		そう痒感、皮疹	ざ瘡	
消化器		嘔気、嘔吐	食欲不振、腹痛、下痢	
感覚器系	頭痛・頭重感	全身けん怠感、発熱、体熱感・ほてり感、めまい	筋肉痛、不眠、発汗	関節痛
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）	

注) 副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

【注 1500・注 3000】

	2%以上	0.1~2%未満	0.1%未満
循環器	血圧上昇		動悸
皮膚		そう痒感、皮疹	ざ瘡
消化器		嘔気、嘔吐	食欲不振、腹痛、下痢
感覚器系		頭痛・頭重感、全身けん怠感、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）

注) 副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

【注 6000】

	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇	動悸	
皮膚	そう痒感、皮疹		ざ瘡
消化器	嘔気	嘔吐、食欲不振、腹痛、下痢	
感覚器系	頭痛・頭重感、体熱感・ほてり感、全身けん怠感	発熱、発汗、不眠、関節痛	筋肉痛、めまい

血液	血小板増多	白血球増多、血中フィブリノゲン増加	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	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）	口内苦味感

注）副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

【皮下注 9000・皮下注 12000】

	2%以上	0.1～2%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇		動悸	
皮膚		そう痒感	皮疹	ざ瘡
消化器		嘔気	食欲不振、下痢、腹痛	嘔吐
感覚器系		頭痛・頭重感、全身けん怠感	不眠	めまい、体熱感・ほてり感、発汗、発熱、関節痛、筋肉痛
血液			白血球増多、血小板増多	好酸球増多、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、眼底出血（網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等）	口内苦味感

注）副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

【皮下注 24000】

	0.1～2%未満	頻度不明
循環器		血圧上昇、動悸
皮膚		ざ瘡、そう痒感、皮疹
消化器	嘔気、腹痛	嘔吐、食欲不振、下痢
感覚器系	頭痛・頭重感、全身けん怠感	めまい、体熱感・ほてり感、発汗、発熱、関節痛、筋肉痛、不眠
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）

注）副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

	透析施行中の腎性貧血〔皮下投与においては、連続機行式腹膜灌流 (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		自己血貯血		未熟児貧血
	静脈内投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与	皮下投与
	再審査終了時*	再審査終了時	再審査終了時*	再審査終了時	再審査終了時	承認時	再審査終了時
調査症例数	5,401	361	1,521	1,914	1,673	677	431
副作用発現例数	544	18	108	87	73	38	70
副作用発現件数	731	22	142	111	102	54	76
副作用発現症例率 (%)	10.07	4.99	7.10	4.55	4.36	5.61	16.24
副作用の種類	副作用の発現件数 (%)						
皮膚・皮膚付属器障害	紅斑性発疹	1 (0.02)					
	ざ瘡	3 (0.06)					
	紫斑性発疹					1 (0.06)	
	そう痒 (症)	21 (0.39)	1 (0.28)	5 (0.33)	3 (0.16)		
	多毛 (症)	1 (0.02)					
	発疹	7 (0.13)		3 (0.20)	2 (0.10)	1 (0.06)	
	皮膚炎					1 (0.06)	
	じんま疹					1 (0.15)	
筋・骨格系障害	関節痛					1 (0.06)	
	筋 (肉) 痛	2 (0.04)					
	背 (部) 痛	5 (0.09)		2 (0.13)		1 (0.06)	
中枢・末梢神経系障害	音声障害	1 (0.02)					
	片側不全麻痺	1 (0.02)					
	緊張亢進	3 (0.06)		2 (0.13)			
	眩暈	1 (0.02)					
	言語障害	1 (0.02)					
	異常感覚	3 (0.06)					
	失見当識			1 (0.07)			
	知覚減退	1 (0.02)					
	めまい	7 (0.13)					
視覚障害	眼痛	1 (0.02)					
	結膜炎	4 (0.07)					
	視力異常	4 (0.07)					
	未熟児網膜症						47 (10.90)
	網膜出血	1 (0.02)					
	眼底出血				1 (0.05)		
聴覚・前庭障害	耳鳴	1 (0.02)					
その他の特殊感覚障害	味覚倒錯	2 (0.04)					
	口の錯覚感					1 (0.15)	
精神障害	多幸症					1 (0.06)	
	不眠 (症)	2 (0.04)			1 (0.05)		
	集中力欠如	1 (0.02)					
消化管障害	嚥下障害	1 (0.02)					
	嘔気	12 (0.22)	2 (0.55)	3 (0.20)	1 (0.05)	1 (0.06)	1 (0.15)
	嘔吐	6 (0.11)		3 (0.20)		2 (0.12)	
	下痢	2 (0.04)		1 (0.07)	1 (0.05)		
	口内炎	1 (0.02)					
	消化不良	1 (0.02)					
	食欲不振	4 (0.07)		2 (0.13)	1 (0.05)		
	腹痛	3 (0.06)		1 (0.07)	1 (0.05)		1 (0.15)
肝臓・胆管系障害	肝機能異常	13 (0.24)		1 (0.07)	2 (0.10)	8 (0.48)	1 (0.15)
	肝機能障害				2 (0.10)		
	肝細胞性障害	2 (0.04)				1 (0.06)	
	血清 AST (GOT) 上昇	14 (0.26)	2 (0.55)	6 (0.39)	3 (0.16)	9 (0.54)	7 (1.03)
	血清 ALT (GPT) 上昇	11 (0.20)		6 (0.39)	2 (0.10)	15 (0.90)	6 (0.89)
	血清ビリルビン上昇						1 (0.15)
	高ビリルビン血症						1 (0.15)
	血清トランスフェリン上昇	1 (0.02)		1 (0.07)		2 (0.12)	
代謝・栄養障害	ALP 上昇	2 (0.04)		7 (0.46)		3 (0.18)	
	LDH 上昇	1 (0.02)	1 (0.28)	15 (0.99)	5 (0.26)	2 (0.12)	2 (0.30)
	高リ酸塩血症	2 (0.04)		1 (0.07)			
	血清カルシウムの上昇	7 (0.13)		1 (0.07)	6 (0.31)	1 (0.06)	
	低カルシウム血症			1 (0.07)			
	低蛋白血症					1 (0.06)	
	鉄代謝障害	2 (0.04)					
	血清鉄低下			2 (0.13)			
	血中カルシウム減少					1 (0.15)	
心・血管障害 (一般)	高血圧	345 (6.39)	13 (3.60)	38 (2.50)	44 (2.30)	3 (0.18)	1 (0.23)
	高血圧悪化	8 (0.15)		2 (0.13)	2 (0.10)		

		透析施行中の腎性貧血[皮下投与においては、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		自己血貯血		未熟児貧血
		静脈内投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与	静脈内投与	皮下投与	皮下投与
		再審査終了時*	再審査終了時	再審査終了時*	再審査終了時	再審査終了時	承認時	再審査終了時
心不全	心不全			2 (0.13)				
	低血圧					1 (0.06)		
	浮腫	1 (0.02)						
心・血管障害 (一般)	末梢性浮腫	2 (0.04)						
心筋・心内膜・心臓・弁膜障害	心筋梗塞			1 (0.07)	2 (0.10)	1 (0.06)		
心拍数・心リズム障害	心悸亢進	3 (0.06)		2 (0.13)	1 (0.05)	2 (0.12)		
	頻脈			1 (0.07)				
血管 (心臓外) 障害	くも膜下出血			1 (0.07)	1 (0.05)			
	潮紅 (フラッシング)	2 (0.04)						
	脳血管障害 (脳梗塞)	5 (0.09)		1 (0.07)	2 (0.10)	1 (0.06)		
	脳出血	2 (0.04)			2 (0.10)			
	肺塞栓症					1 (0.06)		
	シャントトラブル	16 (0.30)						
	肺梗塞				1 (0.05)			
呼吸器系障害	鼻出血	1 (0.02)		2 (0.13)	2 (0.10)			
赤血球系障害	有核赤血球陽性							1 (0.23)
	グアイアザイン異常	3 (0.06)						
白血球・網内系障害	好酸球増多 (症)						1 (0.15)	5 (1.16)
	白血球減少 (症)			1 (0.07)		2 (0.12)	2 (0.30)	
	白血球増多 (症)	1 (0.02)			1 (0.05)	2 (0.12)	2 (0.30)	3 (0.70)
	白血球百分率数異常						1 (0.15)	1 (0.23)
	杆状核好中球数増加						1 (0.15)	
	リンパ球百分率減少						1 (0.15)	
血小板・出血凝血障害	血小板異常							**2 (0.46)
	血小板血症			2 (0.13)		4 (0.24)		
	血小板増多 (症)				1 (0.05)		7 (1.03)	9 (2.09)
	血小板減少 (症)	1 (0.02)			2 (0.10)			
	血漿フィブリンゲン増加	1 (0.02)		3 (0.20)			3 (0.44)	
	血中フィブリンゲン減少						1 (0.15)	
	プロトロンビン減少					2 (0.12)		
	活性化部分トロンボプラスチン時間短縮						1 (0.15)	
	凝血異常						1 (0.15)	
泌尿器系障害	血清 Cr 上昇			3 (0.20)	5 (0.26)	2 (0.12)		
	血尿				1 (0.05)			
	蛋白尿						1 (0.15)	1 (0.23)
	BUN 上昇			1 (0.07)	3 (0.16)	2 (0.12)		
	血中クレアチニン低下					1 (0.06)		
	腎機能障害の増悪				2 (0.10)			
女性生殖 (器) 障害	血中尿素増加						1 (0.15)	
	月経過多	1 (0.02)						
	月経困難	1 (0.02)						
一般的全身障害	非産褥性乳汁分泌	1 (0.02)						
	顔面浮腫				1 (0.05)			
	胸痛	3 (0.06)		1 (0.07)		1 (0.06)	2 (0.30)	
	胸部圧迫感				1 (0.05)			
	頭痛	141 (2.61)	1 (0.28)	11 (0.72)	4 (0.21)	7 (0.42)	3 (0.44)	
	疼痛	1 (0.02)						
	発汗			1 (0.07)		2 (0.12)		
	発熱	11 (0.20)		1 (0.07)		4 (0.24)		
	けん怠 (感)	14 (0.26)	2 (0.55)		1 (0.05)	4 (0.24)	1 (0.15)	
	疲労	1 (0.02)					1 (0.15)	
	ほてり	7 (0.13)		4 (0.26)		9 (0.54)		
	浮腫				1 (0.05)			
注射部そう痒感						1 (0.15)		

*凍結乾燥製剤再審査終了時並びにシリンジ製剤承認時の合算
 **血小板異常のうち、1件は血小板増多がみられている。

臨床検査値異常 (凍結乾燥製剤皮下投与承認時)

検査項目	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	
	発現件数/評価対象列数 (発現率%)			
末梢血検査				
血小板数↑	3/201	(1.49)		
血小板数↓			2/447	(0.45)
白血球数↑			3/448	(0.67)

血液凝固・線溶検査 PTの延長 PTの短縮 APTTの延長 APTTの短縮 フィブリノーゲン↑	1/148 (0.68)	1/334 (0.30) 2/334 (0.60) 2/335 (0.60) 3/380 (0.79)
脂質代謝検査 総コレステロール↑		1/438 (0.23)
電解質検査 K↑ K↓ Cl↓ 尿中Na↑ 尿中K↑		3/445 (0.67) 1/445 (0.22) 1/445 (0.22) 1/ 55 (1.82) 1/ 54 (1.85)
肝・胆道機能検査 ALT (GPT) ↑ LDH↑	1/202 (0.50)	2/438 (0.46) 5/431 (1.16)
腎機能検査 BUN↑ Cr↑ 尿酸↓ Ccr↑ Ccr↓		8/448 (1.79) 10/448 (2.23) 1/445 (0.22) 1/298 (0.34) 6/298 (2.01)
その他生化学検査 総蛋白↑ アルブミン↑	1/202 (0.50)	1/443 (0.23) 1/439 (0.23)
尿検査 蛋白↑		1/332 (0.30)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

14.1 薬剤投与時の注意

本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

〈解説〉

本剤が蛋白製剤であること、混注による配合変化への配慮、さらにはこれまでの臨床試験で他剤との混注を行った成績がないことから記載した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

【注 750・注 1500・注 3000・注 6000・皮下注 9000・皮下注 12000・皮下注 24000】

15.1.1 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を 14g/dL (ヘマトクリット値 42%) に維持した群^{注)}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⁷⁸⁾ (外国人データ)。

15.1.2 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を 13.5g/dL に設定した患者^{注)}では、11.3g/dL に設定した患者と比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある⁷⁹⁾ (外国人データ)。

15.1.3 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を 13.0g/dL に設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者^{注)}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⁸⁰⁾（外国人データ）。

15.1.4 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^{81,82)}（外国人データ）。

15.1.5 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^{82,83)}（外国人データ）。

15.1.6 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⁸⁴⁾（外国人データ）。

15.1.7 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⁸⁵⁾（外国人データ）。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

<解説>

15.1.1、15.1.3 及び 15.1.5

赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に共通の注意事項。2010年2月16日付でアメリカ食品医薬品局（FDA）は Safety Communication を発表し、アメリカで販売されている ESA に対してリスク評価・軽減戦略プログラム（REMS）に基づく適正使用の必要性を公表した。関連する報告として、心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者を対象とした比較試験における目標ヘモグロビン濃度 14g/dL に維持した群^{注)}での死亡率高値の報告⁷⁸⁾、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を対象とした比較試験における目標ヘモグロビン濃度 13.0g/dL に設定した群^{注)}での脳卒中発現頻度高値の報告⁸⁰⁾、放射線療法による貧血患者^{注)}を対象とした試験における腫瘍進展及び局所再発リスク増加に関する報告^{82,83)}が含まれた。これらはすべての ESA に共通の重要な安全性情報と考えられることから、本剤の適正使用の観点から記載した。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

15.1.2、15.1.4、15.1.6 及び 15.1.7

ESA に共通の注意事項。ESA に関して、本剤の用法及び用量を超えた高いヘモグロビン濃度を設定した保存期慢性腎臓病患者を対象とした試験での死亡及び心血管系障害の発現頻度の上昇⁷⁹⁾が報告され、承認外の効能又は効果であるがんに伴う患者での貧血を対象とした試験で生存期間の短縮^{81,82)}、血栓塞栓症の発現頻度上昇⁸⁴⁾、死亡率の上昇⁸⁵⁾が報告された。これらを受けて FDA より 2007年3月9日付で安全性情報が発出された。この FDA 安全性情報の根拠となる報告には、国内では承認外の使用における臨床試験成績が含まれているが、本剤の適正使用の観点から、これら臨床試験成績について記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

【注 750・注 1500・注 3000】

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。

<解説>

エリスロポエチン製剤と未熟児網膜症の関連については承認時点で証明されていないものの、基礎報告において、エリスロポエチンによる血管新生作用等が未熟児網膜症の一因となつてゐることを示唆する報告⁸⁶⁾があるため記載した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁸⁷⁾

マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ、モルモット等を用いて中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系・平滑筋、消化器系、泌尿・生殖器系、体性神経系、溶血作用及び血液凝固系等に及ぼす影響について検討した。

1) 中枢神経系に及ぼす影響

マウスにおける自発運動量(1~100 μ g/kg)、協調運動(1~100 μ g/kg)、懸垂動作(1~100 μ g/kg)、抗痙攣作用(1~100 μ g/kg)、バルビタール睡眠(1.27~127 μ g/kg)に対する影響並びに鎮痛作用(1~100 μ g/kg)は認められなかった。また、ウサギの脳波(12.7、127 μ g/kg)並びにネコの脊髄反射電位(10、100 μ g/kg)にも影響を及ぼさなかった。

2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

ラットへの反復投与(120~599IU/kg、7日間)で血圧の軽度上昇がみられたが、正常血圧イヌ(1800IU/kg、14日間)及び実験的高血圧イヌ(180IU/kg、14日間)への反復投与においては、赤血球数の増加及び血液粘度の上昇を認めたものの血圧上昇はみられなかった。

3) 自律神経系・平滑筋に及ぼす影響

ラット摘出胃底条片標本(1800IU/mL)でわずかに収縮する例があったが、モルモット摘出血管標本、摘出気管標本、摘出回腸標本(1800IU/mL)では変化が認められなかった。モルモット摘出血管標本(1800IU/mL)のノルエピネフリンによる収縮反応はわずかに増強されたが、アンギオテンシンIIによる収縮反応は影響を受けなかった。モルモット(1800IU/mL)摘出気管標本のヒスタミンによる収縮反応及びラット(1800IU/mL)摘出胃底条片標本のアセチルコリンによる収縮反応も影響を受けなかった。

4) 消化器系に及ぼす影響

マウス(1.27~127 μ g/kg)での腸管内BaSO₄輸送及びラット(1~100 μ g/kg)での胃液分泌は影響を受けなかった。

5) 泌尿・生殖器系に及ぼす影響

生理食塩液負荷ラット(1.27~127 μ g/kg)における尿量、電解質排泄は影響を受けなかった。妊娠、非妊娠ラット(10~100 μ g/kg)における生体位子宮運動は影響を受けなかった。

6) 体性神経系に及ぼす影響

ラット坐骨神経-腓腹筋標本における神経筋伝達(10、100 μ g/kg)に対する影響並びにモルモット皮膚丘疹法による局所麻酔作用(1~100 μ g/kg)は認められなかった。

7) 溶血作用及び血液凝固系に及ぼす影響

ヒト、サル、イヌ、ウサギの赤血球に対して、*in vitro*における溶血作用は(3816~30420IU/mL)認められなかった。ラット(228.6~22860IU/kg、7日間)及びイヌ(3600IU/kg、3週間)への反復投与によりプロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、全血凝固時間及び全血カルシウム再加時間がわずかに延長した。しかし、イヌやウサギ(228.6~22860IU/kg、7日間)におけるトロンボエラストグラムに影響は認められなかった。

ウサギ血液(*in vitro*)での血小板凝集作用(144~1499.4IU/kg)は認められず、コラーゲン、アラキドン酸及びADP凝集も影響を受けなかった。イヌ(3600IU/kg、3週間)における血小板粘着能にも変化はなかった。以上、凝固時間のわずかな延長を示したものの、血液凝固系の亢進作用は認められなかった。

8) その他の作用

マウス(22860IU/kg、単回、228.6~22860IU/kg、7日間)において、酢酸による毛細血管透過性亢進作用がわずかに抑制された。

以上の結果より、本剤は、中枢神経系、呼吸・循環器系、自律神経系・平滑筋、消化器系、泌尿・

生殖器系、体性神経系及び血液凝固系に対してほとんど作用を示さないものと判断された。

(3) 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

最小致死量 (IU/kg)

動物	性	静脈内	皮下	経口
マウス (ddY系)	♂	>23000 ⁸⁸⁾	>23000 ⁹⁰⁾	>230000 ⁹³⁾
	♀	>23000 ⁸⁸⁾	>23000 ⁹⁰⁾	>230000 ⁹³⁾
ラット (SD系)	♂	>23000 ⁸⁸⁾	>23000 ⁹⁰⁾	>230000 ⁹³⁾
	♀	>23000 ⁸⁸⁾	>23000 ⁹⁰⁾	>230000 ⁹³⁾
イヌ	♂	>23000 ⁸⁹⁾	—	—
	♀	>23000 ⁸⁹⁾	—	—
幼若ラット (SD系)	♂	—	>23000 ⁹¹⁾	—
	♀	—	>23000 ⁹¹⁾	—
幼若イヌ	♂	—	>23000 ⁹²⁾	—
	♀	—	>23000 ⁹²⁾	—

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

・静脈内投与

ラット⁹⁴⁾ (2.3~23000IU/kg/日)、イヌ⁹⁵⁾ (23~2300IU/kg/日) の4週間連日静脈内投与、ラット⁹⁶⁾、イヌ⁹⁷⁾ (1.8~1800IU/kg/日) の13週間連日静脈内投与、サル⁹⁸⁾ (18~1800IU/kg/日) の週3回投与による13週間間欠静脈内投与を実施した。

その結果、観察された所見の主なものは、本剤の薬理作用の過剰発現に基づく多血所見、すなわち赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値等の増加、骨髓・脾臓における造血亢進とそれに伴う血清鉄の減少、全身血管拡張、ヘマトクリット値の極度の上昇に伴う腎臓、心臓その他の臓器における血栓形成、さらに GOT、LDH、CPK、ビリルビン等の血清生化学値の変動であった。これら所見の多くは、休薬により回復傾向を示した。また、実験動物にとって本剤は異種蛋白であるため、試験期間中に本剤に対する抗体産生が認められた。

毒性学的無影響量は、ラット、イヌの4週間投与で23IU/kg、ラット、イヌの13週間ではそれぞれ1.8IU/kg、18IU/kg、さらにサルの13週間間欠投与では180IU/kgと結論した。

・皮下投与

ラットを用いた4週間の連日皮下投与及び間欠皮下投与、並びに幼若ラット及び幼若イヌを用いた4週間の連日皮下投与で検討した。

ラット⁹⁹⁾における4週間連日皮下投与試験(3~300IU/kg)においては、正常な動物に連日投与したため、比較的低用量でも強い多血状態が短期間に発現するのが認められた。臨床用法に準じて3回/週の間欠投与を実施したところ、その多血効果は比較的緩徐な傾向を示した。また、ラットにとって本剤は異種蛋白であるため抗 EPOCH 抗体の検出された個体がみられた。そのほか、大量投与群では血小板数の減少、血液凝固時間の延長等が認められた。このような正常な動物に連日投与する通常の方法では、本剤の臨床用法である1週間に1回の割合での投与に比べ、毒性が強くと発現することが考えられるため、ラットを用いた1週間に1回の投与試験¹⁰⁰⁾を実施したところ、連日投与(30IU/kg)に比べて高い無毒性量(400IU/kg)が得られた。

幼若ラット¹⁰¹⁾及び幼若イヌ¹⁰²⁾における4週間連日皮下投与試験においても、赤血球数の増加、脾臓、骨髓、肝臓等における赤血球系細胞の増加、心臓における鬱血(あるいは赤血球系細胞増加)等の本剤の赤血球増多作用並びに増多作用に関連した変化がみられた。大量投与群では赤血球増多以外の変化として、血小板の数の減少及び大型化、血清ビリルビン量、グリセライド量、GOT 活性、 γ -GTP 活性等の上昇、胸腺におけるリンパ球の減少等がみられた。これらの大量投与群で認められた変化は成熟動物においても同様に観察されている。そのほか、幼若ラ

ットの大量投与群の数例において、投与期間後半に腋下から腹側部における限局性の脱毛が観察されたが、脱毛部皮膚に組織学的変化は認められず、また休薬後は速やかに回復した。幼若ラット、幼若イヌにおける4週間の皮下反復投与試験から得られた無毒性量は、ともに23IU/kg/日であった。

2) 慢性毒性

ラット¹⁰³⁾ (3.6~90IU/kg 連日並びに90IU/kg 週3回間欠、腹腔内)、イヌ¹⁰⁴⁾ (3.6~90IU/kg 連日並びに90IU/kg 週3回間欠、静脈内)による12ヵ月間の反復投与試験を行った。

投与初期の赤血球数、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値が、用量依存的に増加した以外特記すべき異常は観察されなかった。

毒性学的無影響量は、連日投与で3.6IU/kgと結論された。90IU/kgを週3回間欠投与する条件では、同量を連日投与する場合に比べ毒性所見が著しく軽減されることが明らかとなった。

(3) 遺伝毒性試験

微生物復帰変異試験、*in vitro*染色体異常試験及びマウス小核試験において変異原性は認められなかった¹⁰⁵⁾。

(4) がん原性試験

EPOCHは本来ヒトの内因性生理活性物質で赤血球産生を主とした作用しか示さず、がん原性はないものと考えられる。

なお、微生物復帰変異試験、*in vitro*染色体異常試験及びマウス小核試験において変異原性は認められておらず¹⁰⁵⁾、ラット¹⁰³⁾及びイヌ¹⁰⁴⁾の12ヵ月間慢性毒性試験、その他の一般毒性試験においてもがん原性を示す所見は得られなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) 妊娠前・妊娠初期投与試験¹⁰⁶⁾:ラットに1.8~18000IU/kgを静脈内投与して試験を行った。結果は、ラット受胎能に関する無影響量は180IU/kg/日であり、胎児発育に関する無影響量は18IU/kg/日であった。

180IU/kg/日以上用量において、母動物の多血症に伴う胎盤循環障害による胎児の発育遅延、胎児死亡率の上昇が認められた。

2) 器官形成期投与試験:ラットに18~18000IU/kgを静脈内投与して母動物、胎児の発生並びに出生児に及ぼす影響は認められなかった。また、胎児に対する無影響力は、18IU/kg/日であった¹⁰⁷⁾。

ウサギにおいても同様の試験(180~18000IU/kg)を行い、胎児に対する無影響量は、180IU/kg/日と結論した。180IU/kg/日以上用量で流産例がみられたが、いずれの投与量でも催奇形作用は認められなかった¹⁰⁸⁾。

3) 周産期及び授乳期投与試験^{109,110)}:ラットに18~18000IU/kgを静脈内投与し、母動物、出生児の発育に及ぼす影響を検討した。母動物の妊娠期間、分娩状態あるいは生存児数などに異常は認められなかった。

また、出生児については、行動、知覚、生殖など機能発達に異常は認められなかったが出生児の体重抑制が認められた。この原因は高用量の多血症に伴う母動物の摂餌量の減少と乳汁分泌の減少によると判断された。無影響量は、18IU/kg/日であった。

(6) 局所刺激性試験

ウサギに48000IUを筋肉内投与し、投与2及び14日後に注射局所の充・出血及び変色の程度とその変化部分の大きさを観察・計測して障害性を評価したところ、生理食塩液と同等の障害性であった。

(7) その他の特殊毒性

抗原性試験

モルモットでは抗エポエチンベータ抗体が検出されたが、エポジン製剤が実験動物にとって異種蛋白であることによる¹¹¹⁾。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エポジン®注シリンジ 750	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エポジン®注シリンジ 1500	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エポジン®注シリンジ 3000	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エポジン®注シリンジ 6000	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エポジン®皮下注シリンジ 9000	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エポジン®皮下注シリンジ 12000	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
エポジン®皮下注シリンジ 24000	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：日局エポエチン ベータ（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：2年

3. 包装状態での貯法

貯法：凍結を避け、10℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

<p>20. 取扱い上の注意</p> <p>外箱開封後は遮光して保存すること。</p>

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：無し
くすりのしおり：有り

6. 同一成分・同効薬

先発医薬品、一物二名称の製品はない。

7. 国際誕生年月日

1990年1月23日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エポジン注シリンジ 750	2001年8月22日	21300AMZ00603	2002年7月5日	2001年5月7日
エポジン注シリンジ 1500		21300AMZ00604		
エポジン注シリンジ 3000		21300AMZ00605		
エポジン注シリンジ 6000		21300AMZ00606		
エポジン皮下注シリンジ 9000	2010年7月1日	22200AMX00398	2010年9月24日	2010年7月6日
エポジン皮下注シリンジ 12000		22200AMX00399		
エポジン皮下注シリンジ 24000	2010年6月18日	22200AMZ00001		2010年9月24日

(参考) 旧販売名品

旧販売名	製造販売承認年月日	薬価基準収載年月日	経過措置期間終了年月日
エポジン S750	2000年2月25日	2000年11月24日	2003年3月31日
エポジン S1500			
エポジン S3000			
エポジン S6000	2001年2月14日	2001年7月6日	
エポジン S9000			
エポジン S12000			
エポジン注シリンジ 9000	2001年8月22日	2002年7月5日	2011年6月30日
エポジン注シリンジ 12000			

9. 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

2001年8月22日：販売名変更に伴う承認取得

2006年4月20日：効能又は効果、用法及び用量の追加「未熟児貧血」
(エポジン注シリンジ 750、1500、3000)

2010年6月18日：「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」に対する皮下投与 (エポジン皮下注シリンジ 24000)

(参考)

エポジン注 1500 (凍結乾燥製剤)、エポジン注 3000 (凍結乾燥製剤)

年月日	変更内容
1990年1月23日	エポジン注 1500、エポジン注 3000 (凍結乾燥製剤) 製造承認取得 効能又は効果：透析施行中の腎性貧血
1994年3月4日	効能又は効果、用法及び用量の追加 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
1999年3月15日	用法及び用量の追加 連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血に対する皮下投与の追加 透析導入前の腎性貧血に対する皮下投与の追加

エポジン注 6000 (凍結乾燥製剤)

年月日	変更内容
1993年10月1日	エポジン注 6000 (凍結乾燥製剤) 製造承認取得 効能又は効果： 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
1994年3月4日	効能又は効果、用法及び用量の追加 透析導入前の腎性貧血
1999年3月15日	効能又は効果、用法及び用量の追加 ・連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血 用法及び用量の追加 ・透析導入前の腎性貧血に対する皮下投与の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

下記の効能又は効果につき、薬事法第 14 条第 2 項各号 (承認拒否事由) のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

○透析施行中の腎性貧血 (凍結乾燥製剤 1500、3000 静脈内投与)：

再審査結果通知年月日 1996年12月12日

○透析導入前の腎性貧血 (凍結乾燥製剤 750、1500、3000、6000 静脈内投与)：

再審査結果通知年月日 2004年3月23日

○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 (凍結乾燥製剤 1500、3000、6000 静脈内投与)：

再審査結果通知年月日 2004年3月23日

下記の効能又は効果につき、薬事法第14条第2項第3号イからハまで（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

○連続携帯式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血（1500、3000、6000、9000、12000皮下投与）：
再審査結果通知年月日 2008年6月17日

○透析導入前の腎性貧血（1500、3000、6000、9000、12000皮下投与）：
再審査結果通知年月日 2008年6月17日

○未熟児貧血（750、1500、3000皮下投与）：
再審査結果通知年月日 2013年4月4日

11. 再審査期間

・皮下投与

連続携帯式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血：2000年2月25日～2001年7月1日

透析導入前の腎性貧血：2000年2月25日～2001年7月1日

未熟児貧血：2006年4月20日～2010年4月19日

（参考：凍結乾燥製剤）

・静脈内投与

透析施行中の腎性貧血：1990年1月23日～1996年1月22日

透析導入前の腎性貧血：1994年3月4日～1997年9月30日

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：

1993年10月1日～1997年9月30日

・皮下投与

連続携帯式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血：1999年3月15日～2001年7月1日

透析導入前の腎性貧血：1999年3月15日～2001年7月1日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投与期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エポジン注シリンジ 750	3999413G1035	3999413G1035	113800901	640463037
エポジン注シリンジ 1500	3999413G2031	3999413G2031	113801601	640463038
エポジン注シリンジ 3000	3999413G3038	3999413G3038	113802301	640463039
エポジン注シリンジ 6000	3999413G4034	3999413G4034	114330001	640463040
エポジン皮下注シリンジ 9000	3999413G5049	3999413G5049	114331701	621433101
エポジン皮下注シリンジ 12000	3999413G6045	3999413G6045	114332401	621433201
エポジン皮下注シリンジ 24000	3999413G7025	3999413G7025	119979601	621997901

14. 保険給付上の注意

エポジン注 1500、同 3000 及び同 6000（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に使用する場合）

(2) 保険適用上の取扱い

保険請求が認められるのは、貯血開始前の Hb（ヘモグロビン）濃度が、体重 70kg 以上の場合は 13g/dL 以下、体重 70kg 未満の場合は 14g/dL 以下の患者へ投与する場合に限られるものであること。

(3) 請求上の取扱い

診療報酬明細書の摘要欄には、貯血量、本剤を投与する前の患者の体重及び Hb 濃度を記載

すること。

(平成 18 年 3 月 29 日保医発第 0329003 号厚生労働省保険局医療課長通知より)

エポジン皮下注シリンジ 24000

②請求上の取扱い

診療報酬明細書の摘要欄には、貯血量、本製剤を投与する前の患者の体重及び Hb 濃度を記載すること。

(平成 22 年 9 月 24 日保医発 0924 第 1 号厚生労働省保険局医療課長通知より)

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 木村英三, 他. 日本産婦人科学会雑誌. 1998;50(2):57-64.
- 2) 岡林孝弘, 他. 日本消化器外科学会誌. 1999;32(10):2339-2349.
- 3) 武田明子, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):5-11.
- 4) Sasaki H, et al. J Biol Chem. 1987;262(25):12059-76. (PMID : 3624248)
- 5) 古原二葉, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):12-20.
- 6) 遠藤義之, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):21-7.
- 7) 尾本良三, 他. 医薬ジャーナル. 2010;46(7):1839-45.
- 8) 東博彦, 他. 医薬ジャーナル. 2010;46(7):1831-7.
- 9) 尾本良三, 他. 臨床胸部外科. 1994;14(6):510-21.
- 10) 東博彦, 他. 診療と新薬. 1995;32(1):119-35.
- 11) 尾本良三, 他. 医学のあゆみ. 1994;171(3):219-35.
- 12) 尾本良三, 他. 外科診療. 1994;36(8):1033-46.
- 13) 東博彦, 他. 診療と新薬. 1995;32(1):137-57.
- 14) 宇治康明, 他. 診療と新薬. 1989;26(1):1-28.
- 15) 宇治康明, 他. 診療と新薬. 1989;26(1):29-44.
- 16) 角尾道夫, 他. 薬理と治療. 1993;21(11):4043-56.
- 17) 角尾道夫, 他. 薬理と治療. 1993;21(11):4057-69.
- 18) 平沢由平, 他. 臨床透析. 1989;5(3):453-60.
- 19) 平沢由平, 他. 臨床透析. 1989;5(4):585-602.
- 20) 杉野信博, 他. 腎と透析. 1994;37(5):993-1010.
- 21) 宮内好正, 他. 診療と新薬. 1991;28(12):2303-13.
- 22) 前田平生, 他. 診療と新薬. 1991;28(11):2095-108.
- 23) 平沢由平, 他. 腎と透析. 1989;27(1):157-77.
- 24) 藤見惺, 他. 臨床透析. 1994;10(4):521-32.
- 25) 杉野信博, 他. 腎と透析. 1992;32(5):795-813.
- 26) 杉野信博, 他. 腎と透析. 1994;37(6):1171-85.
- 27) 東博彦, 他. 現代医療. 1993;25(S-1):1068-1086.
- 28) 平沢由平, 他. 腎と透析. 1989;27(2):367-80.
- 29) 杉野信博, 他. 腎と透析. 1995;38(1):151-62.
- 30) 尾本良三, 他. 医学のあゆみ. 1992;161(7):485-96.
- 31) 東博彦, 他. 医学のあゆみ. 1992;161(2):163-76.
- 32) 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)
- 33) 平沢由平, 他. 腎と透析. 1990;28(2):303-15.
- 34) 藤見惺, 他. 臨床透析. 1994;10(12):1849-64.
- 35) 北川照男, 他. 小児科臨床. 1994;47(7):1461-80.
- 36) 越川昭三, 他. 臨床透析. 1992;8(2):261-77.
- 37) 飯田喜俊, 他. 腎と透析. 1992;32(6):991-1002.
- 38) 坂本信夫, 他. 腎と透析. 1995;38(2):297-312.
- 39) SBR 新医薬品再審査概要 No. 2 エポエチンペーパ(株式会社ミクス)(1997)
- 40) 渡嘉敷みどり, 他. 周産期医学. 1990;20(10):1483-5.
- 41) 松木ひろみ, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1991;24(7):1027-8.
- 42) 小田正美, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1991;24(7):1027.
- 43) 篠田俊雄, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1992;25(8):934.
- 44) 長坂肇, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1992;25(7):813.
- 45) 内田晋, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1992;25(7):812-3.
- 46) 登村尚明, 他. 日本産科婦人科学会雑誌. 1992;44(臨増):223.
- 47) 堀口孝泰, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1993;26(6):1225-30.

- 48) 梁間真, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1993;26(8):1461-6.
- 49) 坂口恵子, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1993;26(10):1633-8.
- 50) 上村洋子, 他. 大阪透析研究会会誌. 1993;11(1):103-7.
- 51) 秋澤忠男, 他. 腎と透析. 2001;50(2):247-57.
- 52) 今井信雄, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):516-25.
- 53) 河村明典, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):498-506.
- 54) Kawamura A, et al. *Biotherapy*. 1990;2(1):77-85. (PMID : 2400629)
- 55) 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)
- 56) 社内資料: ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用 (1988)
- 57) 社内資料: イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (1988)
- 58) 社内資料: 瀉血ラット貧血モデルにおける薬理作用 (1989)
- 59) 社内資料: 瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (1988)
- 60) 社内資料: 瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用 (静脈内投与) (1991)
- 61) 社内資料: マウス造血系に及ぼす影響 (1988)
- 62) 社内資料: 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (2010)
- 63) 佐中孜, 他. 腎と透析. 1989;26(2):273-8.
- 64) 岩田次郎, 他. 日本腎臓学会誌. 1989;31(7):757-63.
- 65) 千葉栄市, 他. 腎と透析. 1989;26(4):765-73.
- 66) 小野利彦, 他. 腎と透析. 1989;27(3):527-42.
- 67) 衣笠えり子, 他. 日本腎臓学会誌. 1990;32(10):1109-16.
- 68) 筒井牧子, 他. 臨床透析. 1989;5(12):1945-53.
- 69) 栗原怜, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1989;22(7):733-6.
- 70) 田中寛, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1990;23(11):1287-93.
- 71) 山崎親雄, 他. 日本腎臓学会誌. 1992;34(6):701-10.
- 72) 山崎親雄, 他. 腎と透析. 1995;38(3):427-34.
- 73) 未熟児貧血症例の薬物動態 (2006年4月20日承認、申請資料概要 へ.3-(2)-1)
- 74) 財津潔, 他. 医学と薬学. 2001;46(3):371-5.
- 75) 北里大学病院医薬品情報室. 医薬ジャーナル. 1989;25(1):159.
- 76) 宮本昭正. 他. アレルギー検査法. 大阪. 医薬ジャーナル社; 1996. p.24.
- 77) 木原令夫, アレルギーの臨床. 1990;10(8):591-3.
- 78) Besarab A, et al. *N Engl J Med*. 1998;339(9):584-90. (PMID : 9718377)
- 79) Singh AK, et al. *N Engl J Med*. 2006;355(20):2085-98. (PMID : 17108343)
- 80) Pfeffer MA, et al. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2019-32. (PMID : 19880844)
- 81) Leyland-Jones B, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(25):5960-72. (PMID : 16087945)
- 82) Henke M, et al. *Lancet*. 2003;362(9392):1255-60. (PMID : 14575968)
- 83) Overgaard J, et al. *J Clin Oncol*. 2009;27(15s):302s.
- 84) Luksenburg, H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)
- 85) Smith RE Jr, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1040-50. (PMID : 18227526)
- 86) Morita M, et al. *EMBO J*. 2003;22(5):1134-46. (PMID : 12606578)
- 87) 浅野忠, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):553-77.
- 88) 野口午郎, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):73-81.
- 89) 野口午郎, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):82-8.
- 90) 野口午郎, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):89-92.
- 91) 五十嵐真一, 他. 薬理と治療. 1994;22(3):1241-8.
- 92) 坂牧義之, 他. 薬理と治療. 1994;22(3):1249-58.
- 93) 野口午郎, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):93-6.
- 94) 鈴木雅美, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):97-116.
- 95) 野口規子, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):117-42.
- 96) 小田部耕二, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):143-207.
- 97) 本間憲夫, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):208-70.
- 98) 古野徹, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):271-89.

- 99) 社内資料：ラットにおける4週間皮下反復投与毒性試験（1991）
- 100) 小倉剛, 他. 薬理と治療. 1994;22(3):1331-48.
- 101) 五十嵐真一, 他. 薬理と治療. 1994;22(3):1259-96.
- 102) 小倉剛, 他. 薬理と治療. 1994;22(3):1297-329.
- 103) 小田部耕二, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):290-345.
- 104) 松沢忠紀, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):346-410.
- 105) 井上誠, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):489-97.
- 106) 五十嵐真一, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):411-28.
- 107) 五十嵐真一, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):429-49.
- 108) 原洋明, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):450-5.
- 109) 杉山修, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):456-69.
- 110) 杉山修, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):470-8.
- 111) 井上誠, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):479-88.

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

