

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

持続型赤血球造血刺激因子製剤

エポエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)注

ミルセラ[®] 注シリンジ 12.5 μ g

ミルセラ[®] 注シリンジ 25 μ g

ミルセラ[®] 注シリンジ 50 μ g

ミルセラ[®] 注シリンジ 75 μ g

ミルセラ[®] 注シリンジ 100 μ g

ミルセラ[®] 注シリンジ 150 μ g

ミルセラ[®] 注シリンジ 200 μ g

ミルセラ[®] 注シリンジ 250 μ g

MIRCERA[®] 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 (0.3mL) 中： ミルセラ注シリンジ 12.5 μ g エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) を 12.5 μ g 含有 ミルセラ注シリンジ 25 μ g エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) を 25 μ g 含有 ミルセラ注シリンジ 50 μ g エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) を 50 μ g 含有 ミルセラ注シリンジ 75 μ g エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) を 75 μ g 含有 ミルセラ注シリンジ 100 μ g エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) を 100 μ g 含有 ミルセラ注シリンジ 150 μ g エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) を 150 μ g 含有 ミルセラ注シリンジ 200 μ g エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) を 200 μ g 含有 ミルセラ注シリンジ 250 μ g エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) を 250 μ g 含有						
一般名	和名：エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) (JAN) 洋名：Epoetin Beta Pegol (Genetical Recombination) (JAN)						
製造販売承認年月日	12.5 μ g	製造販売承認年月日	2018年3月19日	薬価基準収載年月日	2018年5月30日	販売開始年月日	2018年6月7日
薬価基準収載・販売開始年月日	25、50、75、100、150、200、250 μ g	2011年4月22日	2011年7月19日	2011年7月20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		V. 治療に関する項目	
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果	10
2. 製品の治療学的特性	1	2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 製品の製剤学的特性	2	3. 用法及び用量	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	4. 用法及び用量に関連する注意	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	5. 臨床成績.....	14
6. RMP の概要	3		
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名.....	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	29
2. 一般名.....	4	2. 薬理作用.....	29
3. 構造式又は示性式.....	4		
4. 分子式及び分子量.....	5	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）又は本質	5	1. 血中濃度の推移.....	31
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	2. 薬物速度論的パラメータ	34
		3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	35
III. 有効成分に関する項目		4. 吸収.....	35
1. 物理化学的性質	6	5. 分布.....	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	6. 代謝.....	36
3. 有効成分の確認試験法、定量法.....	6	7. 排泄.....	36
		8. トランスポーターに関する情報.....	36
IV. 製剤に関する項目		9. 透析等による除去率.....	37
1. 剤形	7	10. 特定の背景を有する患者	37
2. 製剤の組成.....	7	11. その他	37
3. 添付溶解液の組成及び容量.....	8		
4. 力価	8	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8	1. 警告内容とその理由.....	38
6. 製剤の各種条件下における安定性	8	2. 禁忌内容とその理由.....	38
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
9. 溶出性.....	9	5. 重要な基本的注意とその理由	38
10. 容器・包装.....	9	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	40
11. 別途提供される資材類	9		
12. その他	9		

7. 相互作用	41
8. 副作用	41
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
10. 過量投与	45
11. 適用上の注意	45
12. その他の注意	45

XIII. 備考

その他の関連資料	57
----------------	----

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	47

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	49
2. 有効期間	49
3. 包装状態での貯法	49
4. 取扱い上の注意	49
5. 患者向け資材	49
6. 同一成分・同効薬	49
7. 国際誕生年月日	49
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	49
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	50
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	50
11. 再審査期間	50
12. 投薬期間制限に関する情報	50
13. 各種コード	50
14. 保険給付上の注意	50

XI. 文献

1. 引用文献	51
2. その他の参考文献	51

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	55

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミルセラ注 [エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) : 持続型赤血球造血刺激因子製剤] は生体内でエリスロポエチン受容体に対して長期間にわたり持続的に作用する薬剤として F. Hoffmann La Roche 社によって開発された持続型赤血球造血刺激因子製剤である。これまでに使用されてきたエリスロポエチン製剤は、その薬物動態的特性から必然的に頻回投与となり、患者にとって大きな負担となっていた。そのため、より少ない投与回数※により腎性貧血の治療が行える製剤として、ミルセラ注が開発された。

ミルセラ注は、エポエチン ベータに 1 分子の直鎖メトキシポリエチレングリコール (mPEG) を化学的に結合した製剤である。タンパク質に PEG を結合させることにより、タンパク質の安定性が増して血中半減期が延長するとともに抗原性も低下することはよく知られており、多くのタンパク質についての応用例が報告されている。また、PEG 化タンパク質の性質は、PEG 分子の性質やタンパク質の修飾位置及び修飾度合いにより多岐にわたることも知られている。本剤の開発においては、多くの開発候補検体の中からマウスの末梢血網状赤血球数増加を指標としてスクリーニングを行い、分子量約 30,000 の直鎖状 mPEG にエポエチン ベータをアミド結合させた分子量約 60,000 のエポエチン ベータ ペゴルが最終的に選択された。

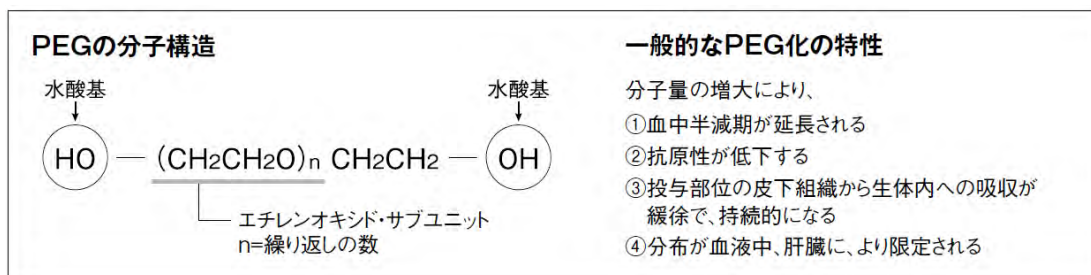
海外臨床試験の結果、ミルセラ注の血中半減期は静脈内投与で 134 時間、皮下投与で 139 時間と従来の遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤よりも約 5~10 倍長いことが示された。また、慢性腎臓病患者を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験の結果、ミルセラ注は 2 週に 1 回の投与で腎性貧血を改善し、また 4 週に 1 回の投与で 1 年間にわたりヘモグロビン濃度を安定に維持することが示された。副作用などの安全性プロファイルは従来のエリスロポエチン製剤と同様であった。2007 年に欧州にて世界初の承認を得て、2020 年 1 月現在では世界 100 カ国以上で MIRCERA® の商品名で販売されている。

本邦においては、健康成人を対象にした第 I 相臨床試験、透析患者及び保存期慢性腎臓病患者を対象にした第 II 相臨床試験並びに第 III 相臨床試験を実施した。これらの試験成績からミルセラ注は、腎性貧血においてエポエチン ベータよりも少ない 2 週に 1 回投与での貧血改善効果及び 4 週に 1 回投与での長期 (48 週間) にわたる安定したヘモグロビン濃度の維持が示され、2011 年 4 月に国内で承認された。

また、実臨床では、本剤の最小含量規格である 25µg を使用してもヘモグロビン値が目標値を上回ってしまう患者が存在する。そこで、本剤の適宜減量可能な幅を広げる目的で、25µg 製剤よりも低含量の 12.5µg 製剤を開発し、2018 年 3 月に国内で承認された。

※2 週に 1 回または 4 週に 1 回

PEG の分子構造及び一般的な PEG 化の特性



2. 製品の治療学的特性

(1) エポジンと比べ、長い血中半減期をもつ持続型赤血球造血刺激因子製剤である。

○エポエチン ベータに直鎖メトキシポリエチレングリコールを付加した、世界初の PEG 化 ESA※¹である。

- 透析期・保存期におけるいずれの投与経路（皮下投与・静脈内投与）においても、100 時間以上の長い血中半減期を有する^{1,4)}。
- (2) 2 週に 1 回の投与により、Hb 濃度は緩やかに上昇し、90%以上の貧血改善率を示した。
(初回投与例)
 - 週あたりの Hb 濃度上昇速度（平均値）は、保存期慢性腎臓病患者で 0.198g/dL/週、血液透析患者で 0.241g/dL/週であった^{5, 6)}。
 - 貧血改善率は、保存期慢性腎臓病患者で 97.5%^{*2)}、血液透析患者で 91.7%^{*3)}であった^{5, 6)}。
- (3) 4 週に 1 回の投与により、Hb 濃度は長期（48 週）にわたり安定に推移した⁷⁻⁹⁾。（切替え及び維持期）
 - 貧血改善効果が得られた腎性貧血患者において 4 週 1 回投与が可能である。
 - Hb 濃度維持率（11.0～13.0g/dL）はミルセラ群で 77.8%、エポエチン ベータ群で 55.8%であった⁵⁾。
- (4) 皮下投与及び静脈内投与のいずれにおいても、Hb 濃度は長期（48 週）にわたり安定に推移した。（保存期・腹膜透析）
 - 皮下及び静脈内投与のいずれにおいても、同一の投与間隔・投与量により、維持投与が可能である^{8, 9)}。
- (5) 重大な副作用として脳出血、心筋梗塞、高血圧性脳症、ショック、アナフィラキシー、赤芽球癆、肺梗塞、脳梗塞、肝機能障害があらわれることがある。主な副作用（1%以上）として血圧上昇、好酸球数増加、シャント閉塞・狭窄が報告されている。
「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。

※1 PEG：ポリエチレングリコール ESA：赤血球造血刺激因子製剤

※2 Hb 濃度 11.0g/dL への到達率

※3 Hb 濃度が 10.0g/dL 以上かつ投与開始からの Hb 濃度変化が 1.0g/dL 以上の割合

3. 製品の製剤学的特性

ミルセラ注は誤投与防止の観点から、ユニバーサルデザインを導入することで、識別性を追求した。規格別に色分けし、剤形名、含有量をシリンジには直接表示し、パッケージには全ての面に表示することで剤形の識別を容易にした。

<シリンジ>

○シリンジバレル

ユニバーサルデザインを導入しシリンジに剤形名、含有量を直接表示することにより誤投与の防止効果が期待できる。

○バックストップ

プランジャーロッドの脱落防止及び投与時の操作性を向上させた。

○チップキャップ

無菌性を保ちつつ、取外しが容易である。

○シュリンク包装

チップキャップを保護しつつ、シリンジの未使用性を保証している。

○シリンジラベル分割シール

シリンジラベル分割シールを採用し、投与の記録が可能になり他製剤との投与頻度の誤認防止に役立つ。

〈パッケージ〉

- ブリスター包装を採用し、転落時の破損防止が期待できる。
- 個包装箱にホログラム（視覚的効果）、デボス加工（触覚的効果）を採用し、他製剤との識別性を高め誤投与の防止を追求した。
- 全ての面に、ユニバーサルデザインを用いた剤形名、含有量を表示し剤形の識別を容易にした。
- 規格別の色調
インパクトのある色合いを採用し、識別を容易にした。

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材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	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	無

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

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

(2) 洋名

MIRCERA® Syringes for Injection 12.5µg
MIRCERA® Syringes for Injection 25µg
MIRCERA® Syringes for Injection 50µg
MIRCERA® Syringes for Injection 75µg
MIRCERA® Syringes for Injection 100µg
MIRCERA® Syringes for Injection 150µg
MIRCERA® Syringes for Injection 200µg
MIRCERA® Syringes for Injection 250µg

(3) 名称の由来

MIRCERA : Monthly Injection Realized Continuous Erythropoietin Receptor Activator

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え) (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

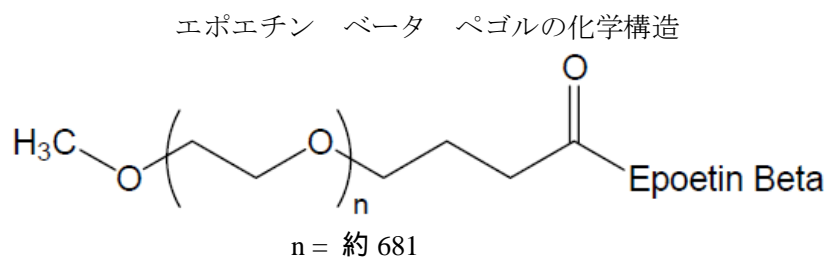
Epoetin Beta Pegol (Genetical Recombination) (JAN)

(3) ステム

erythropoietin type blood factors : -poetin
pegylated compound : peg- / pegol

3. 構造式又は示性式

直鎖メトキシポリエチレングリコール (PEG、分子量：約 30,000) 1 分子がエポエチン ベータの 1 アミノ酸残基 (主な結合位置：Ala1、Lys45 又は Lys52) にアミド結合している。



4. 分子式及び分子量

分子量：約 60,000 (PEG 部分：約 30,000、エポエチン ベータ部分：約 30,000)

5. 化学名（命名法）又は本質

エポエチン ベータ ペゴルはチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたエポエチン ベータ（遺伝子組換え）#の PEG 化糖タンパク質（分子量：約 60,000）

#： 165 個のアミノ酸残基（分子式及び分子量： $C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$ ；18,235.70）からなる糖タンパク質（分子量：約 30,000）

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：Ro50-3821

慣用名：C.E.R.A. (continuous erythropoietin receptor activator)

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
該当しない
- (6) 分配係数
該当しない
- (7) その他の主な示性値
pH：6.0～6.4

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	結果
長期保存試験	-70°C	非包装、遮光、テフロン容器	54箇月まで安定
加速試験	4°C	非包装、遮光、テフロン容器	12箇月まで安定

試験項目：性状、pH、純度試験、たん白質含量、力価等

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) SDS ポリアクリルアミドゲル電気泳動法

(2) ペプチドマップ

定量法：紫外可視吸光度測定法

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製剤）

(2) 製剤の外観及び性状

無色～微黄色の澄明な液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.0～6.4

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	ミルセラ注シリンジ 12.5µg	ミルセラ注シリンジ 25µg	ミルセラ注シリンジ 50µg	ミルセラ注シリンジ 75µg
有効成分	1 シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え) 注1) 12.5µg	1 シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え) 注1) 25µg	1 シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え) 注1) 50µg	1 シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え) 注1) 75µg
添加剤	1 シリンジ (0.3mL) 中 L-メチオニン 無水硫酸ナトリウム 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 D-マンニトール リン酸二水素ナトリウム一水和物 25%塩酸注2) 水酸化ナトリウム注2)			0.447mg 1.704mg 0.030mg 9.000mg 0.414mg 適量 適量

販売名	ミルセラ注シリンジ 100µg	ミルセラ注シリンジ 150µg	ミルセラ注シリンジ 200µg	ミルセラ注シリンジ 250µg
有効成分	1 シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え) 注1) 100µg	1 シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え) 注1) 150µg	1 シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え) 注1) 200µg	1 シリンジ (0.3mL) 中 エポエチン ベータ ペ ゴル (遺伝子組換え) 注1) 250µg
添加剤	1 シリンジ (0.3mL) 中 L-メチオニン 無水硫酸ナトリウム 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 D-マンニトール リン酸二水素ナトリウム一水和物 25%塩酸注2) 水酸化ナトリウム注2)			0.447mg 1.704mg 0.030mg 9.000mg 0.414mg 適量 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

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

細胞由来成分、培地由来成分、PEG 化に伴う不純物等。(製造過程においては、これら予想される夾雑物及び不純物の精製、除去及び分析を行い、適切な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

<ミルセラ注シリンジ 12.5µg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	非包装、遮光	24 箇月	変化なし
加速試験	25℃ 60%RH	非包装、遮光	6 箇月	変化なし
苛酷試験	40℃ 75%RH	非包装、遮光	6 箇月	変化なし
凍結融解試験	-20℃/5℃×3 サイクル	非包装、遮光	—	変化なし
光安定性試験	積算照度 120 万 lx・hrs 以上 +近紫外光 200W・hrs/m ² 以上	アルミホイル包装	—	変化なし
		非包装		力価の低下が認められた

試験項目：性状、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、たん白質含量、力価等

<ミルセラ注シリンジ 25µg/50µg/75µg/100µg/150µg/200µg/250µg>

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	5℃	非包装、遮光	24 箇月	変化なし
加速試験	15℃	非包装、遮光	12 箇月	変化なし
	25℃ 60%RH	非包装、遮光	6 箇月	変化なし
苛酷試験	30℃ 75%RH	非包装、遮光	1 箇月	変化なし
光安定性試験	積算照度 120 万 lx・hrs 以上 +近紫外光 200W・hrs/m ² 以上	紙器包装	—	変化なし
		非包装	—	力価の低下が認められた

試験項目：性状、pH、純度試験、不溶性異物、不溶性微粒子、たん白質含量、力価等

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

〈ミルセラ注シリンジ 12.5 μ g〉

0.3mL×1 シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ 25 μ g〉

0.3mL×1 シリンジ

0.3mL×10 シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ 50 μ g〉

0.3mL×1 シリンジ

0.3mL×10 シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ 75 μ g〉

0.3mL×1 シリンジ

0.3mL×10 シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ 100 μ g〉

0.3mL×1 シリンジ

0.3mL×10 シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ 150 μ g〉

0.3mL×1 シリンジ

0.3mL×10 シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ 200 μ g〉

0.3mL×1 シリンジ

〈ミルセラ注シリンジ 250 μ g〉

0.3mL×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

1. 効能又は効果

腎性貧血

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。
なお、投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10g/dL（ヘマトクリット値で 30%）未満、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で 11g/dL（ヘマトクリット値で 33%）未満とする。
- 5.2 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症（失血性貧血、汎血球減少症等）には投与しないこと。

〈解説〉

国内臨床試験において、血液疾患等の他の貧血患者は除外し、対象を腎性貧血患者に限定して実施したことから設定した。投与開始の目安については、国内臨床試験と学会のガイドライン¹⁰を参考に、HD 患者ではヘモグロビン（以下、Hb）濃度が 10g/dL 未満、活動性の高い比較的若年の HD 患者、PD 患者及び ND 患者では 11g/dL 未満に設定した。

3. 用法及び用量

（1）用法及び用量の解説

〈血液透析患者〉

6.1 初回用量

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

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

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

6.3 維持用量

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

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 250 μ g とする。

〈腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者〉

6.4 初回用量

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

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

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

6.6 維持用量

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

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

250 μ g とする。

(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

7. 用法及び用量に関連する注意

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.1 切替え初回用量

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

7.2 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を目標範囲内に維持することが困難な場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。本剤は持続型の製剤であり、造血効果が長時間持続するため、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬すること。なお、増量する場合には原則として 1 段階ずつ行うこと。

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

7.3 投与間隔変更時

7.3.1 目標とする貧血改善効果が得られたら、本剤の投与間隔を延長することができる。その場合には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、1 回の投与量を 2 倍にし、2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更すること。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

7.3.2 4 週に 1 回の投与間隔でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に維持できない場合には、1 回の投与量を 1/2 にし、2 週に 1 回の投与間隔に変更することができる。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

<解説>

近年、海外での保存期慢性腎臓病 (以下、ND) 患者を対象とした CHOIR 試験¹¹⁾や TREAT 試験¹²⁾等の大規模臨床試験及びそれらの追加解析結果等が公表されており、今後の知見及び科学の進歩により目標ヘモグロビン (以下、Hb) 濃度に対する考え方も変遷する可能性が考えられる。したがって、本剤の目標 Hb 濃度は、日本透析医学会より公表されている「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」、日本腎臓学会より公表されている「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン」及び新しい臨床研究報告等の最新情報を参考にすることが適切と考え、「用法及び用量に関連する注意」に「貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。」と記載した。本剤が持続型製剤であるという特性を踏まえると、Hb 濃度を目標範囲内に維持するためには、目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬することが重要である。

7.1 エリスロポエチン製剤からの切替え初回用量は、血液透析 (以下、HD) 患者を対象に第 II 相試験 (JH19308 試験) を実施した結果、切替え前エリスロポエチン製剤の投与量が 4500IU/週未満の患者には 100 μ g を 4 週に 1 回、4500IU/週以上の患者には 150 μ g を 4 週に 1 回が妥当であると考えられた。その後、第 III 相試験 [HD、腹膜透析 (以下、PD)、ND] では、切替え前のエリスロポエチン製剤の投与量が 4500IU/週未満の患者には 100 μ g、

4500IU/週以上の患者には 150 μ g を 4 週に 1 回投与して、その妥当性を検討した。その結果、切替え投与期 8 週間の週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾き (Hb 濃度上昇速度) は、HD 患者では 0.064 \pm 0.132g/dL/週、PD 患者では 0.096 \pm 0.169g/dL/週、ND 患者では 0.112 \pm 0.141g/dL/週と大きな変動は認められなかった。また、エリスロポエチン製剤から本剤への切替えに際しては、Hb 濃度が安定していることを確認した上で切替えることが重要であると考えられた。

なお、ダルベポエチン アルファからの切替え用量について、海外ではダルベポエチン アルファから本剤への切替え臨床試験が実施されているが、ダルベポエチン アルファ及び本剤の投与量は国内外で異なる。

国内では第Ⅲ相臨床試験開始時にダルベポエチン アルファが上市されておらず、ダルベポエチン アルファからの切替え試験は実施していないため、ダルベポエチン アルファからの本剤への切替え初回用量については検討されていない旨を記載した。

- 7.2 国内臨床試験の目標 Hb 濃度は、HD 患者 (JH19308 試験、JH20563 試験) 及び PD 患者 (JH20564 試験) では 10.0~12.0g/dL、ND 患者 (JH19400 試験、JH18512/JH18537 試験、JH20566 試験、JH22757 試験) では 11.0~13.0g/dL (重篤な心・血管系疾患の既往や合併のある患者では 10.0~12.0g/dL) に設定し、本剤の用量を 4 週に 1 回適宜調整した。なお、Hb 濃度が目標値内にある場合には、医師の裁量により Hb 濃度の推移を勘案して本剤の用量を適宜調整した。その結果、いずれの試験においても Hb 濃度は目標値内を推移し、貧血改善維持効果を有することが確認された。これらの試験において、既存のエリスロポエチン製剤と比べて安全性プロファイルに違いは認められなかった。

上記試験では目標値内での医師の裁量による用量調整を可能としたが、用量調整時の Hb 濃度の分布を検討した結果、目標 Hb 濃度が 10.0~12.0g/dL の場合、目標値内で医師の裁量により用量を減量した患者は 368 例中 158 例 (42.9%) 260 件に認められた。減量時の Hb 濃度は 10.0~10.4g/dL で 1.9% (5/260 件)、10.5~10.9g/dL で 6.2% (16/260 件)、11.0~11.5g/dL で 36.2% (94/260 件)、11.6~12.0g/dL で 55.8% (145/260 件) と、目標値上限の 12.0g/dL に近づくほど医師の裁量による減量が行われていた。また、目標 Hb 濃度は 11.0~13.0g/dL の場合も同様に、医師の裁量による減量は 269 例中 113 例 (42.0%) 161 件に認められた。減量時の Hb 濃度が 11.0~11.4g/dL で 3.7% (6/161 件)、11.5~11.9g/dL で 11.2% (18/161 件)、12.0~12.5g/dL で 33.5% (54/161 件)、12.6~13.0g/dL で 51.6% (83/161 件) と目標値上限の 13.0g/dL に近づいた時に減量が行われていた。このことから、Hb 濃度を目標範囲内に維持するためには、目標値上限に近づいたら減量を考慮することが重要と考えられた。

以上のことより、本剤が持続型製剤であるという特性を考慮して、目標値を逸脱しないように本剤の用量を適宜調整することが重要であると考え、それぞれの目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬することとした。また、増量については Hb 濃度の上昇に注意して、原則として 1 段階ずつ行うこととした。なお、海外における本剤の添付文書では、目標値上限に近づいたら減量し、更に Hb 濃度が増加し続けた場合には休薬することとされている。

- 7.3.1 本剤の投与間隔が 2 週に 1 回の初期投与期を終了後、4 週に 1 回の維持投与期に移行する際の切替え時の用法及び用量については、HD 患者では JH20562 試験 (静脈内投与)、ND 患者では JH19400 試験 (静脈内投与)、JH18512/JH18537 試験 (皮下投与)、JH20565 試験 (皮下投与) 及び JH22757 試験 (皮下投与) で検討した。

各試験における投与間隔の切替え条件を表 1 に示した。HD 患者の JH20562 試験では、Hb 濃度が 11.0~12.0g/dL、切替え前 4 週間の増加量が 1.5g/dL 以下であることが 2 回同一用量で満たされている場合とした。ND 患者の JH19400 試験では、Hb 濃度が 12.0~13.0g/dL、切替え前 4 週間の増加量が 2.0g/dL 以下であることが 2 回同一用量で満たされている場合、JH18512 試験/JH18537 試験では、Hb 濃度が 12.0~13.0g/dL であることが 2 回同一用量で満たされている場合とした。また、JH20565 試験では、Hb 濃度が 10.0~12.0g/dL、切替え前 4 週間の増加量が 1.5g/dL 以下の場合、JH22757 試験では、Hb 濃度

が 11.0~12.0g/dL、切替え前 4 週間の増加量が 2.0g/dL 以下であることが 2 回同一用量で満たされている場合とした。

表 1：各試験における投与間隔切替え時の条件

対象	投与経路	試験 No.	切替え時の Hb 濃度 (g/dL)	切替え前 4 週間の Hb 濃度増加量 (g/dL)	切替え時の投与量
血液透析	静脈内	JH20562	11.0~12.0	≤1.5	2回同一用量
保存期	静脈内	JH19400	12.0~13.0	≤2.0	2回同一用量
	皮下	JH18512/JH18537	12.0~13.0	設定なし	2回同一用量
	皮下	JH20565	10.0~12.0	≤1.5	設定なし
	皮下	JH22757	11.0~12.0	≤2.0	2回同一用量

これらの切替え条件下で実施した投与間隔変更前後の Hb 濃度及び変更前 Hb 濃度 ± 1.0g/dL 以内の維持率を表 2 に示した。

HD 患者の JH20562 試験では、変更 4 週後の Hb 濃度変化量は 0.12 ± 0.50 g/dL、変更前 Hb 濃度 ± 1.0g/dL 以内の維持率は 92.6% であり、良好に投与間隔の切替えが行われた。ND 患者の JH19400 試験及び JH22757 試験においても、変更 4 週後の Hb 濃度変化量はそれぞれ 0.15 ± 0.66 g/dL、 0.22 ± 0.60 g/dL、変更前 Hb 濃度 ± 1.0g/dL の維持率は 93.5%、82.6% と HD 患者と同様に切替えは良好であった。しかし、JH18512 試験/JH18537 試験、JH20565 試験では、Hb 濃度変化量がそれぞれ 0.33 ± 0.90 g/dL、 0.67 ± 0.68 g/dL と JH20562 試験、JH19400 試験及び JH22757 試験に比べてやや大きく、変更前 Hb 濃度 ± 1.0g/dL 以内の維持率もそれぞれ 76.0%、76.3% とやや低い値を示したことから、本剤の投与間隔を 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に切替える条件として、同一用量で Hb 濃度が安定していることを確認すること及び切替え前 4 週間の Hb 濃度増加量が急激ではないことを確認することにより、安定した切替えが可能となることが示唆された。安全性については、いずれの場合においても、切替え後 8 週間の有害事象の発現率とその内容に関して切替え前 8 週間と比べて違いは認められなかった。

これらのことから、本剤の投与間隔を 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に切替える際の用法及び用量に関連する注意として、「投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、1 回の投与量を 2 倍にし、2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更すること。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと」と設定した。

表 2：2 週に 1 回から 4 週に 1 回への投与間隔の変更前後の Hb 濃度及び維持率

対象	投与経路	試験 No.	変更直前	変更4週後		
			Hb 濃度 (g/dL)	Hb 濃度 (g/dL)	Hb 濃度変化量 (g/dL)	変更直前 Hb 濃度 ± 1.0g/dL 以内の維持率 (%)
血液透析	静脈内	JH20562	11.22 ± 0.29	11.34 ± 0.52	0.12 ± 0.50	92.6 (25/27例)
保存期	静脈内	JH19400	12.30 ± 0.24	12.46 ± 0.70	0.15 ± 0.66	93.5 (43/46例)
	皮下	JH18512/ JH18537	12.39 ± 0.31	12.70 ± 0.92	0.33 ± 0.90	76.0 (38/50例)
	皮下	JH20565	10.79 ± 0.64	11.47 ± 0.78	0.67 ± 0.68	76.3 (58/76例)
	皮下	JH22757	11.36 ± 0.30	11.58 ± 0.70	0.22 ± 0.60	82.6 (19/23例)

7.3.2 4週に1回の投与間隔でHb濃度が8.5g/dL未満に低下したために、2週に1回の投与間隔に変更した患者はHD患者を対象とした臨床試験(JH19308試験)で4症例に認められた。このうち3症例は、それぞれ4週に1回の投与量150、250、300 μ gの約半量である75、150、150 μ gを2週に1回の投与間隔で投与したところ、いずれの患者においてもHb濃度は10.0g/dL以上に回復し、その後は再度4週に1回の投与頻度に変更してもHb濃度は低下することなく投与を継続することができた。なお、1症例は4週に1回50 μ gから2週に1回25 μ gに変更し10.0g/dL以上に回復したが、その後、2週に1回25 μ g投与によりHb濃度が12.0g/dLを超えたため、臨床試験の中止基準に従い投与を中止した。これら4症例において、投与間隔を4週に1回から2週に1回に変更した際の安全性に違いは認められなかった。

このことから、4週に1回の投与間隔でHb濃度を目標範囲に維持できない場合の用法及び用量に関連する注意として、「4週に1回の投与間隔でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に維持できない場合には、1回の投与量を1/2にし、2週に1回の投与間隔に変更することができる。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと」と設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

ミルセラ注シリンジ12.5 μ g製剤の剤形追加に係る新規承認申請では、該当資料なし。

[ミルセラ注シリンジ25 μ g/50 μ g/75 μ g/100 μ g/150 μ g/200 μ g/250 μ g承認時(評価資料)]
JP16690試験のみ海外で実施され、その他は国内臨床試験である。

相	対象	投与経路	試験の目的 (試験 No.)	試験のデザイン 投与期間	用法及び用量	投与例数
第I相試験	健康成人	静脈内	単回投与試験 (JP16690)	無作為化単盲検 プラセボ対照 比較試験、単回	プラセボ, 0.8, 1.6, 3.2 μ g/kg	日本人: 36 白人: 36
		皮下	単回投与試験 (JP17138)	無作為化二重盲検 プラセボ対照 比較試験、単回	プラセボ, 0.4, 0.8, 1.6, 3.2 μ g/kg	40
臨床薬理試験	血液透析	静脈内	単回投与試験 (JP18117)	無作為化非盲検 群間比較試験、単回	100, 150, 200 μ g	26
	保存期	静脈内	単回投与試験 (JP18118)	無作為化非盲検 群間比較試験、単回	100, 150, 200 μ g	24
		皮下	単回投与試験 (JP19454)	無作為化非盲検 群間比較試験、単回	100, 200, 300* μ g	25
	腹膜透析	皮下	単回投与試験 (JP19455)	無作為化非盲検 群間比較試験、単回	100, 200, 300* μ g	27
前期第II相試験	血液透析	静脈内	貧血改善試験 (JH18120)	無作為化非盲検 群間比較試験 6週	12.5*, 25, 50, 75 μ g/2週	60
	保存期	静脈内	貧血改善試験 (JH18084)	無作為化非盲検 群間比較試験 6週	12.5*, 25, 50 μ g/2週	25
後期第II相試験	血液透析	静脈内	貧血改善試験 (JH19307)	無作為化二重盲検 群間比較試験 16週	25, 50, 75 μ g/2週	70
		静脈内	切替え維持試験 (JH19308)	無作為化非盲検 群間比較試験 48週	切替え投与期(8週): 50, 100, 150, 200 μ g/4週 維持投与期: 25~300 μ g*/4週	139

相	対象	投与経路	試験の目的 (試験 No.)	試験のデザイン 投与期間	用法及び用量	投与例数
	保存期	静脈内	貧血改善・改善維持試験 (JH19400)	無作為化非盲検群間比較試験 48～50週	初期投与期：25, 50, 75µg/2週 維持投与期：25～300µg*/4週	57
		皮下	貧血改善・改善維持試験 (JH18512/JH18537)	無作為化非盲検群間比較試験 48～50週	初期投与期：25, 50, 75µg/2週 維持投与期：12～300µg*/4週	JH18512 77 JH18537 50
第Ⅲ相試験	血液透析	静脈内	貧血改善・改善維持試験 (JH20562)	非盲検一般臨床試験 24～26週	初期投与期：50µg/2週 維持投与期：25～300µg*/4週	48
		静脈内	切替え維持試験 (JH20563)	非盲検一般臨床試験 48週	切替え投与期 (8週)：100, 150µg/4週 維持/継続投与期：25～400µg*/4週	156
		静脈内	切替え維持試験 (JH20876)	無作為化二重盲検比較対照試験 24週	切替え投与期 (8週)： 本剤；100, 150µg/4週 エボエチン ベータ；2250, 3000, 4500, 6000IU/週 維持投与期： 本剤；50～250µg/4週 エボエチン ベータ；750～9000IU/週	本剤： 63 エボエチン ベータ： 63
	保存期	皮下	貧血改善・改善維持試験 (JH20565)	無作為化非盲検比較対照試験 24～26週	初期投与期： 本剤；25µg/2週 エボエチン ベータ；6000IU/週 維持投与期： 本剤；25～250µg/4週 エボエチン ベータ；3000～12000IU/2週	本剤： 91 エボエチン ベータ： 89
		皮下 静脈内	切替え維持試験 (JH20566)	非盲検一般臨床試験 48週	切替え投与期 (8週)：100, 150µg/4週 維持/継続投与期：25～400µg*/4週	皮下：70 静脈内：31
		皮下	貧血改善・改善維持試験 (JH22757)	無作為化非盲検比較対照試験 24～26週	初期投与期： 本剤；25µg/2週 エボエチン ベータ；6000IU/1～2週 維持投与期： 本剤；25～250µg/4週 エボエチン ベータ；1500～12000IU/2週	本剤： 45 エボエチン ベータ： 43
		腹膜透析	皮下 静脈内	切替え維持試験 (JH20564)	非盲検一般臨床試験 48週	切替え投与期 (8週)：100, 150µg/4週 維持/継続投与期：25～400µg*/4週

※本剤の承認用量は1回25～250µgである（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

(2) 臨床薬理試験

1) 単回投与

①血液透析患者を対象とした臨床薬理試験（静脈内投与）(JP18117) 1)

試験目的	血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に、本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態、薬力学的反応及び安全性について検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検群間比較試験
対象	血液透析患者
試験方法	本剤100µg、150µg及び200µgを単回静脈内投与し、4週間観察した。
例数	26例（100µg群：9例、150µg群：9例、200µg群：8例）
評価項目	薬物動態、薬力学的反応、安全性（薬物動態は「VII. 薬物動態に関する項目」参照）
試験結果	エリスロポエチン製剤から本剤100、150または200µgに切替えて単回静脈内投与した結果、いずれの投与群においてもHb濃度は4週間にわたり安定して維持された。有害事象は26例中16例（61.5%）21件に認められ、5%以上に発現した有害事象の内訳は鼻咽頭炎3例（11.5%）及び関節痛が2例（7.7%）であった。また、投与量と発現率の関連性は認められなかった。副作用は100µg群で1例（11.1%）1件（多汗症）、150µg群で2例（22.2%）3件（頭痛、

	ほてり、高リン酸塩血症)、200 μ g 群で1例(12.5%)1件(高血圧)に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。血清中抗エポエチン ベータ ペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。以上より、本剤 100~200 μ g の忍容性が確認された。
--	---

②保存期慢性腎臓病患者を対象とした臨床薬理試験(静脈内投与)(JP18118) 2)

試験目的	透析導入前の腎性貧血患者を対象に、本剤を単回静脈内投与した際の薬物動態、薬力学的反応及び安全性について検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検群間比較試験
対象	保存期慢性腎臓病患者
試験方法	本剤 100 μ g、150 μ g 及び 200 μ g を単回静脈内投与し、4週間観察した。
例数	24例(100 μ g 群:8例、150 μ g 群:8例、200 μ g 群:8例)
評価項目	薬物動態、薬力学的反応、安全性(薬物動態は「VII. 薬物動態に関する項目」参照)
試験結果	エリスロポエチン製剤から本剤 100、150 または 200 μ g に切替えて単回静脈内投与した結果、いずれの投与群においても Hb 濃度は4週間にわたり安定して維持された。有害事象は24例中10例(41.7%)16件に認められた。5%以上に発現した有害事象の内訳は、鼻咽頭炎が5例(20.8%)、浮動性めまいが2例(8.3%)であった。また、投与量と発現率との関連性は認められなかった。副作用は150 μ g 群で1例(12.5%)1件(血圧上昇)、200 μ g 群で1例(12.5%)1件(筋痛)に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。血清中抗エポエチン ベータ ペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。以上により、本剤 100~200 μ g の忍容性が確認された。

③保存期慢性腎臓病患者を対象とした臨床薬理試験(皮下投与)(JP19454) 2)

試験目的	透析導入前の腎性貧血患者を対象に、本剤を単回皮下投与した際の薬物動態、薬力学的反応及び安全性について検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検群間比較試験
対象	保存期慢性腎臓病患者
試験方法	本剤 100 μ g、200 μ g 及び 300 μ g [*] を単回皮下投与し、4週間観察した。
例数	25例(100 μ g 群:8例、250 μ g 群:9例、300 μ g [*] 群:8例)
評価項目	薬物動態、薬力学的反応、安全性(薬物動態は「VII. 薬物動態に関する項目」参照)
試験結果	エリスロポエチン製剤から本剤100、200または300 μ g [*] に切替えて単回皮下投与した結果、いずれの投与群においても Hb 濃度は4週間にわたり安定して維持された。有害事象は25例中9例(36.0%)16件に認められた。5%以上に発現した有害事象の内訳は鼻咽頭炎が5例(20.0%)であった。また、投与量と発現率との関連性は認められなかった。副作用は100 μ g 群で1例(12.5%)1件(胸部不快感)、200 μ g 群で1例(11.1%)1件(筋痛)、300 μ g [*] 群で1例(12.5%)2件(悪心、高血圧)に認められた。重篤な有害事象は200 μ g 群に1例(11.1%)1件(メニエール病)に発現したが、治療により回復し、本剤との因果関係は否定された。なお、死亡例は認められなかった。血清中抗エポエチン ベータ ペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。以上より、本剤 100~300 μ g [*] の忍容性が確認された。

*本剤の承認用量は1回 25~250 μ g である(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

④腹膜透析患者を対象とした臨床薬理試験（皮下投与）（JP19455）¹⁾

試験目的	腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に、本剤を単回皮下投与した際の薬物動態、薬力学的反応及び安全性について検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検群間比較試験
対象	腹膜透析施行患者
試験方法	本剤 100 μ g、200 μ g 及び 300 μ g [*] を単回皮下投与し、4 週間観察した。
例数	27 例（100 μ g 群：9 例、200 μ g 群：9 例、300 μ g [*] 群：9 例）
評価項目	薬物動態、薬力学的反応、安全性（薬物動態は「VII. 薬物動態に関する項目」参照）
試験結果	エリスロポエチン製剤から本剤 100、200 または 300 μ g [*] に切替えて単回皮下投与した結果、いずれの投与群においても Hb 濃度は 4 週間にわたり安定して維持された。 有害事象は 27 例中 10 例（37.0%）14 件に認められ、5%以上に発現した有害事象の内訳は、鼻咽頭炎が 2 例（7.4%）及びカテーテル関連感染が 2 例（7.4%）であった。また、投与量と発現率の関連性は認められなかった。 副作用はいずれの投与群にも認められなかった。 重篤な有害事象は 100 μ g 群で 1 例（11.1%）1 件（気管支炎）及び 200 μ g 群で 1 例（11.1%）1 件（腹膜炎）に認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。なお、死亡例は認められなかった。 血清中抗エポエチン ベータ ペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。 以上より、本剤 100～300 μ g [*] の忍容性が確認された。

*本剤の承認用量は 1 回 25～250 μ g である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

⑤健康成人を対象とした含量間生物学的同等性試験（JP29942）¹³⁾

試験目的	健康成人男性を対象として、現行製剤 ^{a)} と新製剤 ^{b)} で、エポエチン ベータ ペゴルとして 200 μ g の同一用量を単回皮下投与した場合の薬物動態を、2 群 2 期のクロスオーバー法を用いて検討し、血清中薬物濃度時間曲線下面積（AUC _{last} ）及び最高血清中濃度（C _{max} ）を用いて両製剤での含量間の生物学的同等性を検証する。
試験デザイン	2 群 2 期のクロスオーバー、ランダム化、非盲検試験
対象	健康成人男性
試験方法	第 I 期投与時からウォッシュアウト期間は 56 日間とし、第 II 期投与時から最終観察までは 35 日とした。
例数	60 例（各群：30 例）
評価項目	生物学的同等性、安全性、薬物動態、薬力学的パラメータ（薬物動態は「VII. 薬物動態に関する項目」参照）
試験結果	主要評価項目である AUC _{last} と C _{max} の現行製剤 ^{a)} と新製剤 ^{b)} との生物学的同等性が検証された。また、安全性及び薬力学パラメータからも、両製剤の生物学的同等性が推測された。 有害事象の発現率は、現行製剤 ^{a)} 投与時では 3.4%（2/58 例）、新製剤 ^{b)} 投与時では 11.7%（7/60 例）であり、現行製剤 ^{a)} 投与時よりも新製剤 ^{b)} 投与時の方が高かった。 死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。治験の中止に至った有害事象は、新製剤 ^{b)} 投与時の 1 例に迷走神経性反応（PT：失神寸前の状態）が認められた。 有害事象の発現率は、現行製剤 ^{a)} 投与時よりも新製剤 ^{b)} 投与時の方が高かったが、発現例数はいずれの事象も 1 例又は 2 例であった。いずれの製剤の投与時にも、臨床検査値及びバイタルサインに安全性上問題となる異常変動は認められなかった。また、抗エポエチン ベータ ペゴル抗体が陽性となった被験者はいなかった。

a) 25 μ g 製剤、b) 12.5 μ g 製剤

2) 反復投与

「V-5（3）用量反応探索試験」の項参照

(3) 用量反応探索試験

前期第 II 相試験

①血液透析患者を対象とした貧血改善試験（静脈内投与）（JH18120）¹⁾

試験目的	血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に、非盲検並行群間比較試験にて本剤を静脈内投与した際の有効性（貧血改善効果）、安全性及び薬物動態を指標に用量反応性について検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検群間比較試験
対象	血液透析患者

試験方法	本剤 12.5 μg^{\ast} 、25 μg 、50 μg 及び 75 μg を 2 週に 1 回の投与頻度で 3 回静脈内投与し（治療期間：6 週間）、その後 2 週間観察した。
例数	60 例（各群：15 例）
評価項目	有効性、安全性、薬物動態（薬物動態は「VII. 薬物動態に関する項目」参照）
試験結果	<p>有効性： 本剤12.5μg^{\ast}、25、50または75μg を2週に1回の投与頻度で3回反復静脈内投与した結果、Hb 濃度は用量に依存して上昇した。</p> <p>安全性： 有害事象は60例中43例（71.7%）80件に認められ、5%以上に発現した有害事象の内訳は鼻咽頭炎が16例（26.7%）、貧血が7例（11.7%）、頭痛が4例（6.7%）であった。投与群別では、12.5μg^{\ast}群で15例中12例（80.0%）22件、25μg 群で15例中9例（60.0%）15件、50μg 群で15例中12例（80.0%）23件、75μg 群で15例中10例（66.7%）20件に認められ、投与量と発現率の関連性は認められなかった。 副作用は25μg 群で1例（6.7%）1件（コントロール不良の血圧）、50μg 群で1例（6.7%）1件（γ-GTP 増加）に認められた。 重篤な有害事象は50μg 群で2例（13.3%）2件（入院を要した高カリウム血症、動静脈グラフト部位合併症）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。なお、死亡例は認められなかった。 血清中抗エポエチン ベータ ペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。 以上より、本剤 12.5～75μg^{\ast}を 2 週間隔で 3 回静脈内投与した際の忍容性が示された。</p>

※本剤の承認用量は 1 回 25～250 μg である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

②保存期慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善試験（静脈内投与）（JH18084）²⁾

試験目的	透析導入前の腎性貧血患者を対象に、非盲検並行群間比較試験にて本剤を静脈内投与した際の有効性（貧血改善効果）、安全性及び薬物動態を指標に用量反応性について検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検群間比較試験
対象	保存期慢性腎臓病患者
試験方法	本剤 12.5 μg^{\ast} 、25 μg 及び 50 μg を 2 週に 1 回の投与頻度で 3 回静脈内投与し（治療期間：6 週間）、その後 2 週間観察した。
例数	25 例（12.5 μg 群：8 例、25 μg 群：9 例、50 μg 群：8 例）
評価項目	有効性、安全性、薬物動態（薬物動態は「VII. 薬物動態に関する項目」参照）
試験結果	<p>有効性： 本剤12.5μg^{\ast}、25または50μg を2週に1回の投与頻度で3回反復静脈内投与した結果、Hb 濃度は用量に依存して上昇した。</p> <p>安全性： 有害事象は25例中17例（68.0%）30件に認められた。5%以上に発現した有害事象の内訳は鼻咽頭炎が6例（24.0%）、高血圧が3例（12.0%）、悪心が2例（8.0%）であった。投与群別では、12.5μg^{\ast}群では8例中6例（75.0%）15件、25μg 群では9例中7例（77.8%）9件、50μg 群では8例中4例（50.0%）6件発現し、用量と発現率との関連性は認められなかった。 副作用は12.5μg^{\ast}群で1例（12.5%）1件（高血圧）、25μg 群で1例（11.1%）1件（高血圧）、50μg 群で1例（12.5%）1件（高血圧）に認められた。 死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。 血清中抗エポエチン ベータ ペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。 以上より、本剤 12.5～50μg^{\ast}を 2 週間隔で 3 回静脈内投与した際の忍容性が示された。</p>

※本剤の承認用量は 1 回 25～250 μg 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

○無作為化並行用量反応試験

後期第Ⅱ相試験

①血液透析患者を対象とした貧血改善試験（静脈内投与）（JH19307）¹⁴⁾

試験目的	血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に、主要評価項目を週あたりの Hb 濃度の回帰直線の傾き（Hb 濃度上昇速度）とし、本剤の初期投与における臨床推奨用量の検討を目的に用量反応試験を二重盲検法にて検討した。
------	--

試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験
対象	エリスロポエチン製剤の治療を受けている血液透析患者
試験方法	エリスロポエチン製剤の休薬により Hb 濃度が 9.5g/dL 未満となった患者に対し、本剤 25 μ g、50 μ g 及び 75 μ g のいずれかを 2 週に 1 回の投与頻度で静脈内投与した。投与期間は 16 週間とした。
例数	70 例 (25 μ g 群 : 25 例、50 μ g 群 : 21 例、75 μ g 群 : 24 例)
評価項目	有効性、安全性
試験結果	<p>有効性 : 週あたりの Hb 濃度上昇速度は、25μg 群、50μg 群及び75μg 群でそれぞれ-0.027 ± 0.178g/dL/週 (平均値\pm標準偏差、以下同様)、0.233 ± 0.125g/dL/週及び0.343 ± 0.135g/dL/週であり用量反応性が認められた。 Hb濃度のベースライン値及び登録時の週あたりのエリスロポエチン製剤投与量を共変量として調整した週あたりの Hb 濃度上昇速度は、25μg 群、50μg 群及び75μg 群でそれぞれ-0.025 ± 0.031g/dL/週、0.226 ± 0.035g/dL/週及び0.347 ± 0.031g/dL/週と用量反応性が認められ、25μg 群に対して50μg 群 (P<0.001)、75μg 群 (P<0.001) の両群に有意な差が認められた (t 検定)。</p> <p>安全性 : 有害事象は70例中49例 (70.0%) 101件認められた。25μg 群、50μg 群及び75μg 群では、それぞれ25例中18例 (72.0%) 37件、21例中15例 (71.4%) 33件及び24例中16例 (66.7%) 31件に認められたが、用量と有害事象の発現率との関連性は認められなかった。主な有害事象は鼻咽頭炎がそれぞれ9例 (36.0%)、9例 (42.9%) および4例 (16.7%)、挫傷が1例 (4.0%)、1例 (4.8%) および3例 (12.5%) であった。 副作用は70例中2例 (2.9%) 2件認められた。25μg 群で25例中1例 (4.0%) 1件、50μg 群で21例中1例 (4.8%) 1件認められ、75μg 群では認められなかった。その内訳は、25μg 群における頭痛1例、50μg 群で血中リン増加1例であった。 重篤な有害事象は70例中4例 (5.7%) 4件に認められた。いずれも75μg 群において認められた。その内訳は、便秘、前立腺特異性抗原増加、シャント狭窄、狭心症の各1例であり、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。なお、死亡例は認められなかった。 血清中抗エリスロポエチン ベータ ペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。</p> <p>結論 : 血液透析施行中の腎性貧血患者に対して、本剤の初期投与の推奨用量を二重盲検法にて検討した結果、2週に1回50μg が適切であると考えられた。</p>

②血液透析患者を対象とした切替え維持試験 (静脈内投与) (JH19308) ³⁾

試験目的	血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に、非盲検並行群間比較試験にてエリスロポエチン製剤投与から本剤の 4 週に 1 回の投与に切替える際の切替え初回用量と長期投与時における有効性及び安全性を検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験
対象	エリスロポエチン製剤の治療を受けている血液透析患者
試験方法	<p>前治療のエリスロポエチン製剤の投与量で患者を2群 (低用量群 : 750IU/週以上4500IU/週未満、高用量群 : 4500IU/週以上9000IU/週以下) に分け、8週間の切替え投与期とその後の維持投与期を併せて投与期間は48週間とした。</p> <p>切替え投与期 (8週間) 切替え初期用量として低用量群には本剤50μg、100μg 又は150μg、高用量群には100μg、150μg 又は200μg のうち1用量を無作為に割り付け、4週に1回の投与頻度で8週間静脈内投与した。</p> <p>維持投与期 (40週間) Hb 濃度が10.0~12.0g/dL を維持するように、25~300μg[*]の範囲で投与量を調整し、4週に1回の投与頻度で40週間静脈内投与した。</p>
例数	139 例 (低用量群 50 μ g 群 : 24 例、100 μ g 群 : 24 例、150 μ g 群 : 21 例) (高用量群 100 μ g 群 : 22 例、150 μ g 群 : 25 例、200 μ g 群 : 23 例)
評価項目	有効性、安全性
試験結果	<p>有効性 : 〔切替え投与期〕 週あたりの Hb 濃度上昇速度は、低用量群の50μg 群、100μg 群及び150μg 群でそれぞれ-0.097 ± 0.198g/dL/週 (平均値\pm標準偏差、以下同様)、0.045 ± 0.116g/dL/週及び0.074 ± 0.177g/dL/週、高用量群の100μg 群、150μg 群及び200μg 群でそれぞれ-0.110 ± 0.115g/dL/</p>

	<p>週、$-0.047 \pm 0.140 \text{g/dL/週}$及び$0.055 \pm 0.156 \text{g/dL/週}$であり、低用量群では$100 \mu\text{g}$、高用量群では$150 \mu\text{g}$の絶対値が最も小さい値を示した。</p> <p>投与4週後及び8週後のHb濃度がベースライン値$\pm 1.0 \text{g/dL}$以内であった患者の割合は、低用量群の$50 \mu\text{g}$群、$100 \mu\text{g}$群及び$150 \mu\text{g}$群でそれぞれ68.2% (15/22例)、81.0% (17/21例)及び50.0% (10/20例)、高用量群の$100 \mu\text{g}$群、$150 \mu\text{g}$群及び$200 \mu\text{g}$群でそれぞれ63.6% (14/22例)、75.0% (18/24例)及び56.5% (13/23例)であり、低用量群では$100 \mu\text{g}$群、高用量群では$150 \mu\text{g}$群が最も高かった。</p> <p>〔維持投与期〕</p> <p>低用量群と高用量群を合わせた全体での試験期間中の平均Hb濃度は、投与開始時、投与24週後及び投与48週後でそれぞれ$10.57 \pm 0.08 \text{g/dL}$、$10.74 \pm 0.93 \text{g/dL}$及び$10.97 \pm 0.76 \text{g/dL}$と、目標値$10.0 \sim 12.0 \text{g/dL}$の範囲で長期にわたり安定して推移した。</p> <p>目標Hb濃度$10.0 \sim 12.0 \text{g/dL}$の維持率は、投与24週後及び投与48週後でそれぞれ74.1% (86/117例)及び84.5% (82/102例)であり、試験期間を通して80%前後の維持率を示した。なお、Hb濃度が4週に1回の投与頻度で8.5g/dL未満に低下したために、2週に1回の投与頻度に変更した患者が4例認められた。いずれの患者も4週に1回の投与量の約半量を2週に1回投与することにより、Hb濃度は10.0g/dL以上に回復した。</p> <p>安全性：</p> <p>有害事象は全体で139例中134例 (96.4%) 595件に認められ、低用量群の$50 \mu\text{g}$群、$100 \mu\text{g}$群及び$150 \mu\text{g}$群でそれぞれ24例中23例 (95.8%) 88件、24例中23例 (95.8%) 86件、21例中20例 (95.2%) 63件、高用量群の$100 \mu\text{g}$群、$150 \mu\text{g}$群及び$200 \mu\text{g}$群でそれぞれ22例中21例 (95.5%) 106件、25例中25例 (100%) 112件、23例中22例 (95.7%) 140件といずれの群においても同程度であった。発現率が10%以上の有害事象は、鼻咽頭炎57.6% (80/139例)、上気道の炎症12.9% (18/139例)、下痢12.2% (17/139例)、挫傷12.2% (17/139例)、高血圧10.1% (14/139例)であった。</p> <p>副作用は全体で139例中19例 (13.7%) 23件認められ、低用量群の$50 \mu\text{g}$群、$100 \mu\text{g}$群及び$150 \mu\text{g}$群でそれぞれ24例中1例 (4.2%) 2件、24例中4例 (16.7%) 5件、21例中3例 (14.3%) 3件、高用量群の$100 \mu\text{g}$群、$150 \mu\text{g}$群及び$200 \mu\text{g}$群でそれぞれ22例中4例 (18.2%) 4件、25例中2例 (8.0%) 2件、23例中5例 (21.7%) 7件と、投与量に依存した発現率の上昇は認められなかった。なお、発現率が5%以上であった副作用は高血圧7例 (5.0%)であった。</p> <p>重篤な有害事象は139例中27例 (19.4%) 30件に認められ、この内、本剤との因果関係が否定されなかった事象は、シャント閉塞2例 (1.4%)、心房細動、突発難聴各1例 (0.7%)であった。また、心不全による死亡例が1例 (0.7%)認められたが、担当医師は「脳CT所見では異常はみられず突然死と考えられる。なお、不整脈によるものか心筋梗塞によるものか不明」と判断し、本剤との因果関係は否定された。</p> <p>臨床検査値で臨床上問題となる項目は認められず、血清中抗エポエチン ベータ ペゴル抗体検査はすべての患者で陰性であった。</p> <p>結論：</p> <p>血液透析患者を対象にエリスロポエチン製剤から本剤への切替え初回用量を検討した。その結果、切替え初回用量は、エリスロポエチン製剤が週あたり4500IU未満の場合には本剤を4週に1回$100 \mu\text{g}$、4500IU以上の場合には1回$150 \mu\text{g}$が推奨された。さらに、本剤を4週に1回の投与頻度で用量を適宜調整することにより、長期に安定したHb濃度の維持が示された。また、安全性については新たに問題となる事象は認められなかった。</p>
--	--

※本剤の承認用量は1回25～250 μg である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

③保存期慢性腎臓病患者を対象とした貧血改善・改善維持試験（皮下、静脈内投与）（JH18512 / JH18537、JH19400）⁴⁾

試験目的	透析導入前の腎性貧血患者を対象として、本剤を2週に1回皮下投与及び静脈内投与した際の貧血改善効果の用量反応性と4週に1回投与による貧血改善維持効果及び安全性を後期第Ⅱ相試験により検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験
対象	保存期慢性腎臓病患者
試験方法	本剤投与開始後、Hb濃度が 12.0g/dL 以上に到達するまでの期間を初期投与期、 12.0g/dL 以上に到達した以降の期間を維持投与期とした。投与期間は初期投与期と維持投与期を併せて48～50週とした。ただし、皮下投与試験は24～26週間の先行試験とその後24～26週間に分けて実施した。

	<p>初期投与期 2週に1回25μg、50μg、75μgのいずれか1用量を投与開始量として、皮下投与では12～150μg[*]、静脈内投与では25～150μgの範囲で用量調整しながら投与した。</p> <p>維持投与期 維持投与期移行後、前回の投与時に用量が変更されておらず、かつHb濃度が12.0～13.0g/dLの場合には、投与量を2倍量として投与頻度を4週に1回へ変更した。その後、皮下投与では12～300μg[*]、静脈内投与では25～300μg[*]の範囲で用量調整しながら投与した。</p>
例数	皮下投与試験：77例（25 μ g群；25例、50 μ g群；26例、75 μ g群；26例） 静脈内投与試験：57例（25 μ g群；19例、50 μ g群；20例、75 μ g群；18例）
評価項目	有効性、安全性
試験結果	<p>有効性： 〔切替え投与期〕 週あたりのHb濃度上昇速度（平均値±標準偏差、以下同様）は、皮下投与では25μg群、50μg群及び75μg群でそれぞれ0.100±0.108g/dL/週、0.227±0.137g/dL/週及び0.303±0.159g/dL/週、静脈内投与試験でそれぞれ0.129±0.118g/dL/週、0.352±0.219g/dL/週及び0.412±0.174g/dL/週であった。いずれの投与経路においても用量反応性が認められた。25μg群を対照群とする共変量を調整した群間比較では、皮下投与試験の25μg群に対して50μg群（P=0.002）、75μg群（P<0.001）ともにHb濃度上昇速度が有意に高かった（t検定）。また、静脈内投与試験においても、25μg群に対して50μg群（P<0.001）、75μg群（P<0.001）ともにHb濃度上昇速度が有意に高かった（t検定）。</p> <p>〔維持投与期〕 維持投与期に移行した患者における目標Hb濃度（11.0～13.0g/dL）維持率は、皮下投与試験では投与24週後に81.1%（30/37例）、投与48週後に72.7%（16/22例）、静脈内投与試験では投与24週後に73.3%（22/30例）、投与48週後に85.0%（17/20例）と、いずれの投与経路においても同様に良好な維持率であった。</p> <p>安全性： 有害事象は、皮下投与試験の先行試験で77例中63例（81.8%）141件、継続試験で50例中46例（92.0%）159件、静脈内投与試験で57例中50例（87.7%）174件であり、投与経路間での発現率は同様であった。事象別では、皮下投与試験の先行試験では鼻咽頭炎41.6%（32例）、高血圧13.0%（10例）、浮腫5.2%（4例）、継続試験では鼻咽頭炎54.0%（27例）、高血圧18.0%（9例）、腎機能障害10.0%（5例）、慢性腎不全10.0%（5例）、静脈内投与試験では鼻咽頭炎40.4%（23例）、慢性腎不全10.5%（6例）、便秘8.8%（5例）、CRP増加8.8%（5例）、高血圧8.8%（5例）の順に発現率が高かった。</p> <p>副作用は、皮下投与試験の先行試験で77例中19例（24.7%）25件、継続試験で50例中13例（26.0%）24件、静脈内投与試験で57例中8例（14.0%）9件に認められ、投与経路間での副作用発現率は同様であった。事象別では、皮下投与試験の先行試験で高血圧7例（9.1%）、継続試験で高血圧5例（10.0%）、腎機能障害3例（6.0%）、静脈内投与試験で高血圧4例（7.0%）の発現率が高かった。その他の事象の発現率は5%以下であった。</p> <p>重篤な有害事象は、皮下投与試験の先行試験で77例中13例（16.9%）15件、継続試験で50例中11例（22.0%）18件、静脈内投与試験で57例中18例（31.6%）23件であった。このうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は皮下投与試験の先行試験で3例（3.9%）3件に認められ、25μg群での硝子体出血1例、50μg群での出血性胃潰瘍、慢性腎不全各1例であった。なお、静脈内投与試験において本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は認められなかった。</p> <p>臨床問題となる臨床検査項目は認められなかった。また、血清中抗エボエチンベータペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。</p> <p>結論： 保存期慢性腎不全患者を対象に、初期投与期では本剤25μg、50μg、75μgを2週に1回の頻度で皮下または静脈内投与した結果、用量に依存した貧血改善効果が認められ、初期用量は25μgが妥当であると考えられた。維持投与期においては4週に1回の投与頻度に変更して用量を適宜調整した結果、Hb濃度は11.0～13.0g/dLの目標値内を長期にわたり安定して維持されることが示された。また、2～4週に1回の投与頻度で皮下あるいは静脈内投与した際の安全性に臨床上の問題は認められなかった。</p>

※本剤の承認用量は1回25～250 μ gである（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

○比較試験

①血液透析患者におけるエポエチン ベータを対照とした二重盲検比較試験（静脈内投与）（JH20876）¹⁵⁾

試験目的	血液透析施行中の腎性貧血患者を対象として、エリスロポエチン製剤から本剤へ切替えて静脈内投与した際の有効性及び安全性を、エポエチン ベータを対照薬とした二重盲検比較試験で検討した。有効性については対照薬と同等であることを検証した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化二重盲検比較対照試験
対象	エリスロポエチン製剤の治療を受けている血液透析患者
試験方法	<p>本剤及び対照薬の投与は週最初の透析日から開始し、投与頻度は本剤又はそのプラセボは4週に1回、対照薬のエポエチン ベータ又はそのプラセボは週に2～3回とした。投与期間は24週間とし、最初の8週間を切替え投与期、それ以降の16週間を維持投与期とした。</p> <p>切替え投与期： 本剤及び対照薬の投与量は、登録時のエリスロポエチン製剤投与量が週あたり4500IU未満では①750IU 週3回又は②1500IU 週2回の患者、4500以上では③1500IU 週3回又は④3000IU 週2回の患者に分け、それぞれ以下のように規定した。</p> <p>(1)本剤投与群 本剤投与に割り付けられた場合①又は②の患者には本剤100μgを4週に1回及びエポエチン ベータのプラセボを週2回又は3回、③又は④の患者には本剤150μgを4週に1回及びエポエチン ベータプラセボを週2回又は3回静脈内投与した。</p> <p>(2)エポエチン ベータ投与群 エポエチン ベータ投与群に割り付けられた場合、①から④の患者に対して同じ用法・用量のエポエチン ベータを週2回又は週3回及び本剤のプラセボを4週に1回静脈内投与した。</p> <p>維持投与期： 4週ごとのHb濃度がベースライン\pm1.0g/dL(Hb濃度の下限は9.0g/dL、上限は12.0g/dL)から外れた場合に4週ごとに用量を調整しながら静脈内投与した。</p>
例数	126例（本剤投与群：63例、エポエチン ベータ投与群：63例）
評価項目	有効性、安全性
試験結果	<p>有効性： 評価期間（投与16～24週後）におけるベースラインからのHb濃度変化量*（平均値\pm標準偏差、以下同様）は、本剤投与群及びエポエチン ベータ投与群でそれぞれ0.46\pm0.74g/dL及び0.00\pm0.63g/dLであり、平均値の差は0.457g/dL（95%信頼区間：0.166～0.747g/dL）であった。この95%信頼区間が同等性マージンの\pm1.0g/dLの範囲内であることから、本剤投与群とエポエチン ベータ投与群との同等性が検証された。</p> <p>評価期間におけるHb濃度が9.0g/dL～12.0g/dLであった患者の割合は、本剤投与群及びエポエチン ベータ投与群でそれぞれ91.7%（33/36例、95%信頼区間：77.5～98.2%）及び96.2%（50/52例、95%信頼区間：86.8～99.5%）といずれの群も高い値を示した。なお、評価期間におけるHb濃度が上限の12.0g/dLを超えていた患者は、本剤投与群及びエポエチン ベータ投与群でそれぞれ5.6%（2例）及び1.9%（1例）、下限の9.0g/dLを下回っていた患者は、それぞれ2.8%（1例）及び1.9%（1例）と両群に大きな違いはなかった。</p> <p style="text-align: center;">二重盲検試験におけるヘモグロビン濃度の推移</p> <p style="text-align: center;">ヘモグロビン濃度 (g/dL)</p> <p style="text-align: center;">● 本剤群 ○ エポエチン ベータ群</p> <p style="text-align: center;">観察期間(週)</p> <p style="text-align: right;">平均値\pm標準偏差</p>

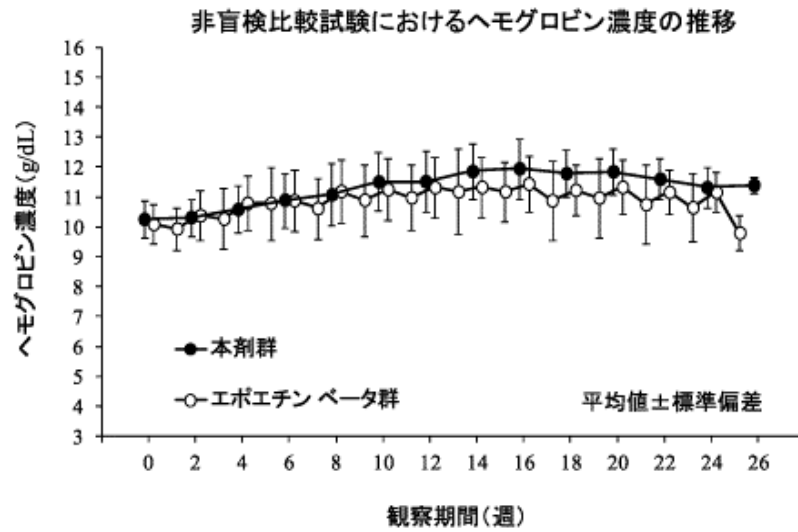
	<p>安全性： 有害事象は本剤投与群及びエポエチン ベータ投与群でそれぞれ63例中53例（84.1%）149件、及び63例中59例（93.7%）162件に認められた。発現率が高かった有害事象は、本剤投与群では鼻咽頭炎23.8%（15例）、上気道感染14.3%（9例）、挫傷12.7%（8例）、下痢11.1%（7例）、エポエチン ベータ投与群では鼻咽頭炎38.1%（24例）、高血圧12.7%（8例）であった。</p> <p>副作用はいずれの群も6例（9.5%）6件に認められた。主な副作用は高血圧であり、本剤投与群及びエポエチン ベータ投与群でそれぞれ2例（3.2%）及び4例（6.3%）であった。</p> <p>重篤な有害事象は本剤投与群及びエポエチン ベータ投与群でそれぞれ63例中5例（7.9%）に8件及び63例中4例（6.3%）に4件認められ、試験薬剤との因果関係が否定されなかった事象はエポエチン ベータ投与群の狭心症1例（1.6%）のみであった。また、死亡例は認められなかった。</p> <p>臨床上問題となる臨床検査項目はなかった。また、本剤投与群では全例が血清中抗エポエチン ベータ ペゴル抗体陰性であったが、エポエチン ベータ投与群では2例に血清中抗エポエチン ベータ抗体陽性例が認められた。なお、この2例について中和抗体を測定した結果、いずれも陰性であった。</p> <p>結論： エポエチン ベータを対照とした無作為化二重盲検比較試験において、本剤の4週に1回投与による貧血改善維持効果は、エポエチン ベータの週2～3回投与の貧血改善維持効果と同等であることが示され、安全性においても有害事象及び副作用の発現頻度及びその内容は両群間で違いはなかった。</p>
--	--

※登録前8週間と登録後～投与開始日の週最初の透析前ヘモグロビン濃度の平均値

②保存期患者におけるエポエチン ベータを対照とした非盲検比較試験（皮下投与）（JH22757）⁵⁾

試験目的	透析導入前の腎性貧血患者を対象として、本剤を4週に1回皮下投与した際の有効性及び安全性について、2週に1回皮下投与のエポエチン ベータを対照薬とした非盲検比較試験において検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同無作為化非盲検比較対照試験
対象	保存期慢性腎臓病患者
試験方法	<p>患者を本剤投与群又はエポエチン ベータ投与群のいずれかに割り付けた。試験薬投与開始後、Hb濃度が11.0g/dL以上に到達するまでの期間を初期投与期、11.0g/dL以上に到達した以降の期間を維持投与期とした。投与期間は初期投与期と維持投与期を併せて24～26週とした。</p> <p>初回投与期 本剤投与群：2週に1回25μgを開始用量として、用量調整しながら皮下投与した。 エポエチン ベータ投与群：1週又は2週に1回6000IUを開始用量として、用量調整しながら皮下投与した。</p> <p>維持投与期 本剤投与群：25～250μgを4週に1回の投与頻度で、Hb濃度が12g/dLを維持するように用量調整しながら皮下投与した。 エポエチン ベータ投与群：1500～12000IUを2週に1回の投与頻度で、Hb濃度が12g/dLを維持するように用量調整しながら皮下投与した。</p>
例数	88例（本剤投与群：45例、エポエチン ベータ投与群：43例）
評価項目	有効性、安全性
試験結果	<p>有効性： 主要評価項目のうち「本剤投与群での目標Hb濃度12.0g/dLと評価期間における平均Hb濃度との差」は-0.44 ± 0.69g/dLであり、その95%信頼区間が$-0.65 \sim -0.23$g/dLとマージンの± 1.0g/dLの範囲内にあったことから、本剤は4週に1回投与により目標とするHb濃度に維持されることが検証された。</p> <p>また、2つ目の主要評価項目である「評価期間における平均Hb濃度」は、本剤投与群では11.64 ± 0.59g/dL（平均値\pm標準偏差、以下同様）、エポエチン ベータ群では11.17 ± 0.76g/dL、エポエチン ベータ投与群に対する本剤投与群の平均Hb濃度の差は0.47g/dLであり、その95%信頼区間が$0.17 \sim 0.78$g/dLと非劣性マージンの-0.75g/dL以上であったことから、本剤投与群のエポエチン ベータ投与群に対する貧血改善維持効果の非劣性が検証された。</p> <p>副次評価項目である「評価期間におけるHb濃度11.0～13.0g/dLの維持率」は、本剤投与群では81.4%（35/43例、95%信頼区間：$66.6 \sim 91.6$）であり、エポエチン ベータ投与群では61.1%（22/36例、95%信頼区間：$43.5 \sim 76.9$）であり、本剤投与群の方が有意（$P=0.045$、</p>

χ^2 検定) に高率であった。



安全性：

有害事象は、本剤投与群では 45 例中 29 例 (64.4%) 57 件、エポエチン ベータ投与群では 43 例中 30 例 (69.8%) 65 件に認められ、両群での発現率に違いは認められなかった。副作用は本剤投与群では 45 例中 2 例 (4.4%) 2 件、エポエチン ベータ投与群では 43 例中 4 例 (9.3%) 6 件に認められた。主な事象は高血圧 (血圧上昇を含む) であり、それぞれ 1 例 (2.2%)、3 例 (7.0%) に認められた。

重篤な有害事象は本剤投与群では 45 例中 2 例 (4.4%) 2 件、エポエチン ベータ投与群では 43 例中 9 例 (20.9%) 9 件に認められた、このうち副作用は、エポエチン ベータ投与群のシャント閉塞 1 例 (2.3%) のみであった。本剤投与群で不整脈により死亡に至った患者が 1 例 (2.2%) 認められたが、本剤との因果関係は否定された。

臨床問題となる臨床検査項目は認められなかった。また、本剤投与群では抗エポエチン ベータ ペゴル抗体検査はすべての患者で陰性であった。エポエチン ベータ投与群での抗エポエチン ベータ抗体検査で 2 例に陽性例が認められたが、中和抗体は陰性であり、試験期間中に Hb 濃度の急激な低下は認められなかった。

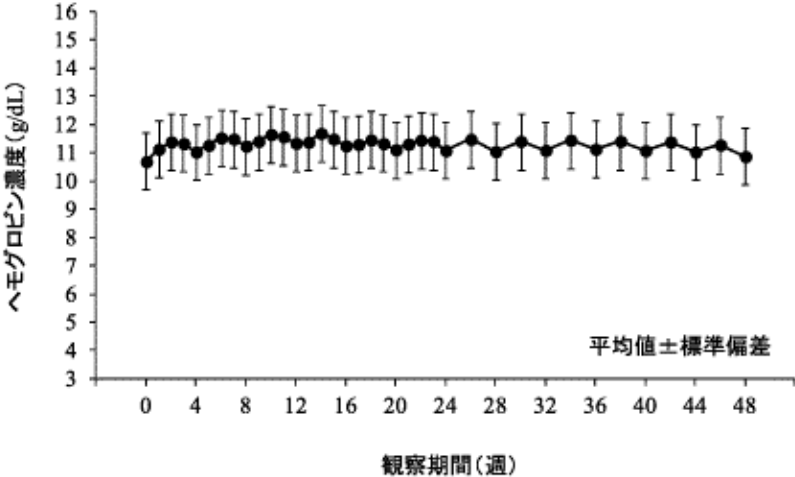
結論：

エポエチン ベータを対照とした無作為化非盲検比較試験において、本剤投与群がガイドラインの目標 Hb 濃度に安定して維持されること及びエポエチン ベータ投与群に対する貧血改善維持効果の非劣性が検証された。また本剤投与群はエポエチン ベータ投与群と同様な安全性プロファイルを有していた。

2) 安全性試験

①血液透析患者を対象とした切替え維持試験 (静脈内投与) (JH20563) 7)

試験目的	エリスロポエチン製剤が投与されている血液透析施行中の腎性貧血患者を対象として、切替え初回用量の妥当性及び切替え後の長期投与 (48 週間) による有効性と安全性について、第Ⅲ相一般臨床試験により検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同非盲検一般臨床試験
対象	エリスロポエチン製剤の治療を受けている血液透析患者
試験方法	<p>切替え投与期 (8週間)</p> <p>試験開始前の週あたりのエリスロポエチン製剤投与量に応じ、下記用量を投与開始日及び投与 4 週後に静脈内投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> エリスロポエチン製剤投与量が4500IU/週未満の患者：本剤100μg エリスロポエチン製剤投与量が4500IU/週以上の患者：本剤150μg <p>維持投与期 (16週間) 及び継続投与期 (24週間)</p> <p>目標 Hb 濃度 (10.0~12.0g/dL) を維持するように、4 週に 1 回の投与頻度で適宜増減 (25~400μg[*]) しながら静脈内投与した。</p>
例数	156 例 (100μg 投与群：99 例、150μg 投与群：57 例)
評価項目	有効性、安全性

試験結果	<p>有効性： 24週時評価の目標 Hb 濃度維持率（Hb 濃度が10.0～12.0g/dL を維持した患者の割合）は69.2%（108/156例）であり、投与48週後に Hb 濃度を測定した患者における目標 Hb 濃度維持率は82.9%（97/117例）であった。 ベースラインから切替え投与期8週間の週あたりの Hb 濃度上昇速度（平均値±標準偏差、以下同様）は0.065±0.141g/dL/週であった。初回用量別では100µg 群で0.058±0.109g/dL/週、150µg 群で0.078±0.185g/dL/週であり、両群で同様であった。 投与4週後及び8週後の Hb 濃度がいずれもベースライン±1.0g/dL 以内を継続し得た患者の割合は60.9%（95/156例）であった。初回用量別では100µg 群で61.6%（61/99例）、150µg 群で59.6%（34/57例）であり、両群で同様であった。</p> <p style="text-align: center;">長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移</p>  <p style="text-align: center;">平均値±標準偏差</p> <p>安全性： 有害事象は156例中153例（98.1%）656件に認められ、発現頻度の高い事象は鼻咽頭炎47.4%（74例）、上気道感染17.3%（27例）、挫傷14.7%（23例）、高血圧10.3%（16例）であった。副作用は156例中45例（28.8%）55件に認められ、その内訳は高血圧15例（9.6%）、回路内凝固3例（1.9%）、血小板減少及び嘔吐各2例（1.3%）、その他の事象はいずれも1例（0.6%）であった。 重篤な有害事象は44例（28.2%）51件に認められ、そのうち本剤との因果関係が否定されなかった事象は3例に発現し、内訳は浮動性めまい、悪心・嘔吐、心室細動・シャント機能不全の各1例であった。 死亡例は156例中4例（2.6%）に認められ、内訳は肺扁平上皮癌、脳出血、高カリウム血症、心室細動の各1件であった。そのうち、心室細動の1例のみ本剤との因果関係が「わずかにあり」と判定された。その他の3例はいずれも本剤との因果関係が否定された。 臨床問題となる臨床検査項目は認められなかった。また、血清中抗エポエチン ベータペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。</p> <p>結論： エリスロポエチン製剤により貧血治療が継続中である血液透析患者に対して、本剤はエリスロポエチン製剤から 100µg あるいは 150µg の切替初回用量で安定に切替えることができ、その後は 4 週に 1 回の投与頻度で投与量を適宜調整することにより、エリスロポエチン製剤と同様に長期に亘る貧血改善維持効果が得られた。また、安全性については新たに問題となる事象は認められなかった。</p>
------	--

※本剤の承認用量は 1 回 25～250µg である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

②保存期慢性腎臓病患者を対象とした切替え維持試験（皮下、静脈内投与）（JH20566）⁸⁾

試験目的	エリスロポエチン製剤が投与されている透析導入前の腎性貧血患者を対象として、本剤の皮下投与又は静脈内投与に切替えた際の長期投与（48 週間）による有効性及び安全性について第Ⅲ相一般臨床試験により検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同非盲検一般臨床試験
対象	エリスロポエチン製剤の治療を受けている保存期慢性腎臓病患者
試験方法	切替え投与期（8週間）

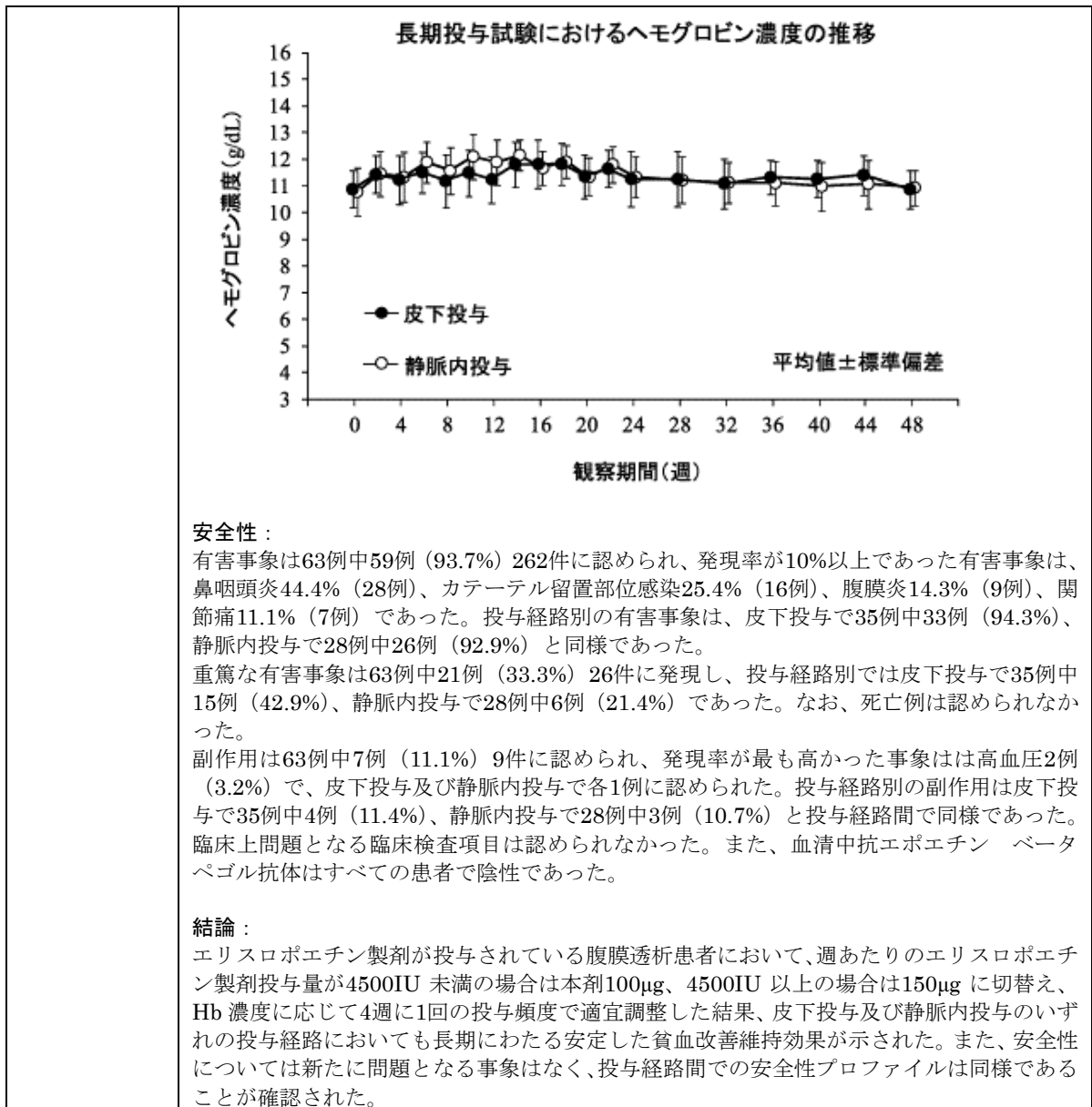
	<p>試験開始前の週あたりのエリスロポエチン製剤投与量に応じ、下記用量を投与開始日及び投与4週後に皮下投与又は静脈内投与した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エリスロポエチン製剤投与量が4500IU/週未満の患者：本剤100μg ・エリスロポエチン製剤投与量が4500IU/週以上の患者：本剤150μg <p>維持投与期（16週間）及び継続投与期（24週間） 目標 Hb 濃度（11.0～13.0g/dL*）を維持するように、4週に1回の投与頻度で適宜増減（25～400μg**）しながら皮下投与又は静脈内投与した。 *：重篤な心・血管系疾患の既往や合併のある患者では 10.0g/dL～12.0g/dL</p>																																										
例数	101例（皮下投与群：70例、静脈内投与群：31例）																																										
評価項目	有効性、安全性																																										
試験結果	<p>有効性： 24週時評価の目標 Hb 濃度維持率は79.2%（80/101例）であり、目標値を11.0～13.0g/dLに設定した患者の維持率は76.9%（70/91例）、10.0～12.0g/dLに設定した患者（重篤な心・血管系疾患の既往や合併のある患者）の維持率は100%（10/10例）であった。なお、投与48週後に Hb 濃度を測定した患者における目標 Hb 濃度維持率は73.8%（59/80例）であった。ベースラインから投与8週後（切替え用量を変更した患者では変更まで）の週あたりの Hb 濃度上昇速度（平均値\pm標準偏差、以下同様）は0.116\pm0.148g/dL/週であり、エリスロポエチン製剤から本剤への切替え直後に Hb 濃度の急激な変動は認められなかった。投与経路別では、皮下投与で0.114\pm0.154g/dL/週、静脈内投与で0.121\pm0.134g/dL/週であり、いずれの投与経路でも同様であった。投与開始時の平均 Hb 濃度は、皮下投与では10.97\pm0.90g/dL、静脈内投与では10.68\pm0.99g/dL と投与経路間で同様であった。試験期間中の Hb 濃度は、皮下投与では投与24週後が11.98\pm0.82g/dL、投与48週後が11.39\pm0.89g/dL、静脈内投与では投与24週後が11.77\pm0.87g/dL、投与48週後が11.44\pm0.79g/dL であり、いずれの投与経路も目標値内を長期にわたって安定に推移した。</p> <p style="text-align: center;">長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移</p> <table border="1"> <caption>長期投与試験におけるヘモグロビン濃度の推移 (平均値\pm標準偏差)</caption> <thead> <tr> <th>観察期間(週)</th> <th>皮下投与 (g/dL)</th> <th>静脈内投与 (g/dL)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0</td><td>10.97</td><td>10.68</td></tr> <tr><td>4</td><td>11.10</td><td>11.00</td></tr> <tr><td>8</td><td>11.15</td><td>11.10</td></tr> <tr><td>12</td><td>11.20</td><td>11.15</td></tr> <tr><td>16</td><td>11.25</td><td>11.20</td></tr> <tr><td>20</td><td>11.30</td><td>11.25</td></tr> <tr><td>24</td><td>11.98</td><td>11.77</td></tr> <tr><td>28</td><td>11.85</td><td>11.65</td></tr> <tr><td>32</td><td>11.75</td><td>11.55</td></tr> <tr><td>36</td><td>11.65</td><td>11.45</td></tr> <tr><td>40</td><td>11.55</td><td>11.35</td></tr> <tr><td>44</td><td>11.45</td><td>11.25</td></tr> <tr><td>48</td><td>11.39</td><td>11.44</td></tr> </tbody> </table> <p>安全性： 有害事象は101例中91例（90.1%）338件に認められた。発現率が5%以上であった有害事象は、鼻咽頭炎49.5%（50例）、慢性腎不全14.9%（15例）、上気道感染8.9%（9例）、高血圧8.9%（9例）、下痢7.9%（8例）、便秘6.9%（7例）、挫傷5.9%（6例）、背部痛5.9%（6例）、急性腎不全5.0%（5例）、好酸球数増加5.0%（5例）、血圧上昇3.0%（3例）であった。投与経路別の有害事象は、皮下投与で70例中63例（90.0%）239件、静脈内投与で31例中28例（90.3%）99件に認められ、事象の内容及び発現率には投与経路間で違いは認められなかった。 副作用は101例中21例（20.8%）26件に認められた。主な副作用は高血圧6例（5.9%）、シャント閉塞3例（3.0%）、血圧上昇2例（2.0%）であった。投与経路別の副作用は皮下投与で70例中17例（24.3%）20件、静脈内投与で31例中4例（12.9%）6件に認められた。 重篤な有害事象は101例中29例（28.7%）49件に発現し、投与経路別では、皮下投与で70例中21例（30.0%）31件、静脈内投与で31例中8例（25.8%）18件であった。 死亡例は101例中3例（3.0%）に認められ、その内訳は胆管癌、突然死、外傷性仮死の各1例であった。このうち、胆管癌と突然死は本剤との因果関係がわずかにありと判定された。試験開始時に重篤な心・血管系疾患の既往症や合併症を有していた10例のうち、有害事象は8例（80.0%）27件に発現し、重篤な有害事象は4例（40.0%）4件に認められた。副作用</p>	観察期間(週)	皮下投与 (g/dL)	静脈内投与 (g/dL)	0	10.97	10.68	4	11.10	11.00	8	11.15	11.10	12	11.20	11.15	16	11.25	11.20	20	11.30	11.25	24	11.98	11.77	28	11.85	11.65	32	11.75	11.55	36	11.65	11.45	40	11.55	11.35	44	11.45	11.25	48	11.39	11.44
観察期間(週)	皮下投与 (g/dL)	静脈内投与 (g/dL)																																									
0	10.97	10.68																																									
4	11.10	11.00																																									
8	11.15	11.10																																									
12	11.20	11.15																																									
16	11.25	11.20																																									
20	11.30	11.25																																									
24	11.98	11.77																																									
28	11.85	11.65																																									
32	11.75	11.55																																									
36	11.65	11.45																																									
40	11.55	11.35																																									
44	11.45	11.25																																									
48	11.39	11.44																																									

	<p>は重篤なシャント閉塞の1例のみであった。 臨床問題となる臨床検査項目は認められなかった。また、血清中抗エポエチン ベータペゴル抗体はすべての患者で陰性であった。</p> <p>結論： 本剤は保存期慢性腎臓病患者に対して、皮下投与及び静脈内投与のいずれの投与経路においても、同一の用法・用量により、Hb 濃度が長期にわたり安定して維持された。また、安全性については新たに問題となる事象はなく、投与経路間での安全性プロファイルは同様であることが確認された。</p>
--	--

※本剤の承認用量は1回 25～250µg である（「V-3. 用法及び用量」の項参照）。

③腹膜透析患者を対象とした切替え維持試験（皮下、静脈内投与）（JH20564）⁹⁾

試験目的	エリスロポエチン製剤が投与されている腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象として、本剤の皮下投与又は静脈内投与に切替えた際の長期投与（48週間）による有効性及び安全性について第Ⅲ相一般臨床試験により検討した。
試験デザイン	中央登録法による多施設共同非盲検一般臨床試験
対象	エリスロポエチン製剤の治療を受けている腹膜透析患者
試験方法	<p>切替え投与期（8週間） 試験開始前の週あたりのエリスロポエチン製剤投与量に応じ、下記用量を投与開始日及び投与4週後に皮下投与又は静脈内投与した。 ・エリスロポエチン製剤投与量が4500IU/週未満の患者：本剤100µg ・エリスロポエチン製剤投与量が4500IU/週以上の患者：本剤150µg</p> <p>維持投与期（16週間）及び継続投与期（24週間） 目標 Hb 濃度（11.0～13.0g/dL）を維持するように、4週に1回の投与頻度で適宜増減（25～400µg^{**}）しながら皮下投与又は静脈内投与した。</p>
例数	63例（皮下投与群：35例、静脈内投与群：28例）
評価項目	有効性、安全性
試験結果	<p>有効性： 24週時評価の目標 Hb 濃度維持率（Hb 濃度が10.0～12.0g/dL を維持した患者の割合）は61.9%（39/63例）であり、投与48週後に Hb 濃度が測定された患者における目標 Hb 濃度維持率は88.9%（40/45例）であった。 ベースラインから投与8週後までの週あたりの Hb 濃度上昇速度は0.093 ± 0.172g/dL/週（平均値±標準偏差、以下同様）であり、エリスロポエチン製剤から本剤への切替え直後に Hb 濃度の急激な変動は認められなかった。投与経路別では、皮下投与で0.054 ± 0.149g/dL/週、静脈内投与で0.141 ± 0.189g/dL/週であり、いずれの投与経路においても切替え直後に急激な上昇は認められなかった。 投与開始時の Hb 濃度は10.83 ± 0.79g/dL で、投与24週後には11.30 ± 0.89g/dL、投与48週後には10.91 ± 0.68g/dL と、試験期間中は目標値10.0～12.0g/dL の範囲内を安定して推移した。投与経路別では、投与開始時の Hb 濃度は、皮下投与で10.88 ± 0.70g/dL、静脈内投与で10.78 ± 0.93g/dL と同様であり、その後も皮下投与で投与24週後が11.27 ± 1.03g/dL、投与48週後が10.88 ± 0.72g/dL、静脈内投与でそれぞれ11.33 ± 0.75g/dL、10.94 ± 0.65g/dL と、いずれの投与経路においても目標値内を安定して推移した。</p>



※本剤の承認用量は1回 25~250 μ gである(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

該当しない

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

該当資料なし

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 (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 カップ (遺伝子組換え) [エポエチンアルファ後続 1]

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) 本剤はエリスロポエチン受容体への結合を介して骨髄中の赤芽球系造血前駆細胞に作用し、赤血球への分化と増殖を促進するものと考えられている。
- 2) ヒト骨髄及び臍帯血由来 CD34 陽性細胞を本剤存在下で液体培養 (*in vitro*) したところ、赤血球系細胞が用量依存的に増加した¹⁶⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

- 1) CD34 陽性細胞に対する赤血球造血刺激作用 (*in vitro*)¹⁶⁾
ヒト骨髄及び臍帯血由来 CD34 陽性細胞には、エリスロポエチンの刺激により赤血球系細胞に分化増殖する造血前駆細胞が含まれる。ヒト CD34 陽性細胞の培養系に本剤及びエポエチンベータを添加し、培養開始時の細胞濃度や培養期間等に関して様々な条件で培養したところ、どちらの薬物を添加した場合にも赤血球系細胞が濃度依存的に増加した。本剤及びエポエチンベータの添加により標的細胞にみられた最大の増殖反応には両者で違いはみられなかったが、本剤がエポエチンベータと同等の増殖反応をもたらすためにはより高い濃度を必要とし、50%有効濃度 (EC₅₀) はエポエチンベータの約 40 倍と比活性としては本剤の方が低かった。なお、CD34 陽性細胞の培養系に本剤あるいはエポエチンベータを添加しても、白血球系及び巨核球系細胞の用量依存的な増加は認められなかった。
- 2) エリスロポエチン受容体に対する親和性 (*in vitro*)¹⁷⁾
UT-7 細胞を用いてエリスロポエチン受容体に対する 1nM の ¹²⁵I-エポエチンベータとの競合的結合阻害試験を実施した結果、本剤の 50%結合阻害活性はエポエチンベータの約 1/100 であり、本剤のエリスロポエチン受容体に対する親和性がエポエチンベータよりも低いことが示された。
- 3) 正常マウスにおける単回皮下投与後の赤血球造血亢進作用¹⁸⁾
マウスに本剤 20µg/kg を単回皮下投与したところ、エポエチンベータの場合と同様に、投与後比較的早期に網状赤血球 (Ret) 比率 (全赤血球に占める Ret の比率) が一過性に増加し、これに引き続いて赤血球 (RBC) 数の増加が観察された。ヘモグロビン (Hb) 濃度及びヘマトクリット (Ht) 値は、RBC 数と類似した変化を示した。これらの本剤単回皮下投与後に観察された赤血球造血反応は、同用量のエポエチンベータを投与した場合よりも大きく、また、より持続的であった。
本剤の投与量と赤血球造血作用について検討した結果、投与後の Ret 比率の変化については、最大値は本剤の投与量 (1.25 及び 5µg/kg) にかかわらずほぼ同等であったが、最大値及びこれと同等のレベルにある期間が投与量に応じて長くなる傾向が認められた。また、RBC 数の変化については、投与量に応じて最大値が大きくなり、最大値及びこれと同等のレベルにある期間が長くなる傾向が認められた。本剤単回投与後の赤血球造血反応には、静脈内投与及び皮下投与という投与経路の違いによる差は認められなかった。本剤単回投与による白血球数及び血小板数への影響は認められなかった。

4) 正常マウスにおける反復皮下投与時の赤血球造血亢進作用¹⁹⁾

本剤を週 1 回の頻度で 4 週間反復皮下投与したところ、Ret 比率は単回投与試験でみられた変化を周期的に繰り返した。これに対して RBC 数は持続的に増加した。これらの本剤反復投与時に観察された赤血球造血反応は、同用量のエポエチン ベータを投与した場合よりも大きく、また、投与量に依存した。

本剤の投与頻度（週 1 回～3 週に 1 回）と赤血球造血作用との関係について検討した。その結果、本剤投与により RBC 数は持続的に増加し、Ret 比率は投与の周期に応じて周期的に増減を繰り返した。これらの本剤反復投与時に観察された赤血球造血反応は、投与頻度が高いほど大きくなったが、2.5µg/kg を 3 週に 1 回の頻度で投与した場合であっても、エポエチン ベータ 0.9µg/kg を週 3 回の頻度で投与した場合とほぼ同等の RBC 数増多作用が認められた。この結果は、3 週間あたりに投与する蛋白量で比較すると、本剤はエポエチン ベータの 1/3 の用量でほぼ同等の赤血球造血亢進作用をもたらすことを示している。

このように本剤は 3 週間に 1 回の投与でも赤血球造血を亢進させ、RBC 数の増加した状態を維持することが可能であった。本剤反復投与による白血球数及び血小板数への影響は認められなかった。

5) 正常ラットにおける反復投与時の赤血球造血亢進作用^{20・21)}

本剤をラットに週 1 回の頻度で 4 週間反復静脈内投与又は反復皮下投与し、本剤の赤血球造血亢進作用について検討した。本剤を静脈内投与することにより、Ret 数、RBC 数及び Hb 濃度の増加が認められた。本剤の反復投与に伴うこれらの赤血球造血作用は用量依存的であり、RBC 数の増加については本剤 2.5µg/kg 週 1 回投与時の作用とエポエチン ベータ 2.5µg/kg 週 3 回投与時の作用がほぼ同等であった。本剤を皮下投与した場合にも、静脈内投与の場合とほぼ同様の結果が得られた。白血球数及び血小板数に対する本剤投与の影響は、どちらの投与経路の場合にも認められなかった。

6) 慢性腎臓病モデルにおける反復皮下投与時の赤血球造血亢進作用（ラット）²²⁾

本剤の適応疾患である慢性腎臓病に伴う貧血に対する本剤の効果を検討するために、慢性腎臓病の病態モデルである 5/6 腎臓摘出 (NX) ラットを用いた薬効試験を行った。

血清クレアチニン値の上昇により腎機能の低下していることを確認した NX ラットに本剤を週 1 回の頻度で 8 週間にわたって皮下投与した。RBC 数及び Hb 濃度は、本剤の投与により用量依存的かつ持続的に増加した。本剤 0.75µg/kg 投与群での増加は、投与開始後 4 週目まではエポエチン ベータ 0.75µg/kg を週 1 回の頻度で投与したエポエチン ベータ投与群と同等であったが、本剤投与群ではそれ以降も RBC 数及び Hb 濃度が増加したのに対し、エポエチン ベータ投与群では減少した。NX ラットでは Ret 数が正常ラットよりも少なかったが、本剤投与により用量依存的に増加し、最低用量の 0.75µg/kg 投与群においても投与開始後 4 週目で正常レベルにまで回復した。これに対し、エポエチン ベータ投与群では Ret 数の回復は認められなかった。白血球数及び血小板数は本剤及びエポエチン ベータ投与による影響を受けなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間

作用持続時間：「VI-2(2)-4) 正常マウスにおける反復皮下投与時の赤血球造血亢進作用」参照

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

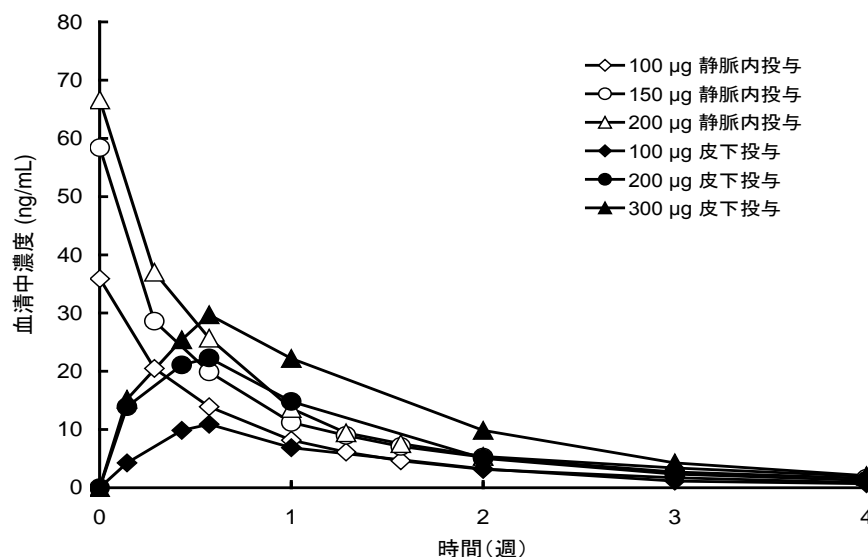
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 透析患者

① 単回投与¹⁾

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

単回投与時の血清中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

投与経路	用量 (μg)	N	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{inf} ($\text{ng}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	CL (CL/F) (mL/h)	$V_{\text{d,ss}}$ (V_z/F) (mL)
静脈内	100	9	168±50.0	4520±1260	—	—	23.8±6.99	4570±1450
	150	9	197±29.8	6940±1750	—	—	22.8±5.40	4970±1640
	200	8	217±96.1	8450±2730	—	—	25.7±7.67	5200±1320
皮下	100	9	146±35.9	2850±1020	11.2±4.93	81.5±11.8	40.5±19.2	8300±3860
	200	9	154±23.4 ^{a)}	5800±1660 ^{a)}	22.9±7.19	86.2±22.3	36.4±8.00 ^{a)}	8030±2080 ^{a)}
	300 [*]	9	140±23.3	8480±1860	30.8±7.82	101±35.6	37.2±9.59	7400±1880

^{a)} : N = 8

※本剤の承認用量は 1 回 25~250 μg である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

②反復投与

血液透析患者 56 例を対象に本剤 12.5^{*}~75^{μg} を 2 週間隔で 3 回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は 4 週後に定常状態に達した¹⁾。

反復投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量 (μg)	回数	N	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h)	V _{d,ss} (mL)
12.5 [*]	1	13	133 ± 32.2 ^{a)}	491 ± 134 ^{a)}	27.1 ± 6.65 ^{a)}	4140 ± 854 ^{a)}
	3	9	161 ± 50.7 ^{b)}	631 ± 218 ^{b)}	21.7 ± 6.43 ^{b)}	4130 ± 795 ^{b)}
25	1	14	118 ± 44.6	1040 ± 436	29.4 ± 15.9	3780 ± 1120
	3	9	156 ± 36.1 ^{c)}	1590 ± 552 ^{c)}	17.3 ± 5.60 ^{c)}	3320 ± 791 ^{c)}
50	1	15	125 ± 33.4 ^{d)}	2200 ± 906 ^{d)}	25.8 ± 8.90 ^{d)}	3970 ± 1340 ^{d)}
	3	12	142 ± 27.5 ^{e)}	2680 ± 1170 ^{e)}	21.4 ± 7.95 ^{e)}	3870 ± 1400 ^{e)}
75	1	14	124 ± 47.1	3260 ± 959	26.3 ± 14.1	3850 ± 1480
	3	14	127 ± 25.7 ^{f)}	4100 ± 1510 ^{f)}	21.7 ± 11.9 ^{f)}	3570 ± 1660 ^{f)}

a) : N = 12、 b) : N = 8、 c) : N = 7、 d) : N = 14、 e) : N = 11、 f) : N = 13

血液透析患者 139 例を対象に本剤 25~300^{*}μg を 4 週間隔で静脈内投与した長期投与試験では、試験期間 (48 週間) を通じて本剤の血中濃度は定常状態に維持されていた³⁾。

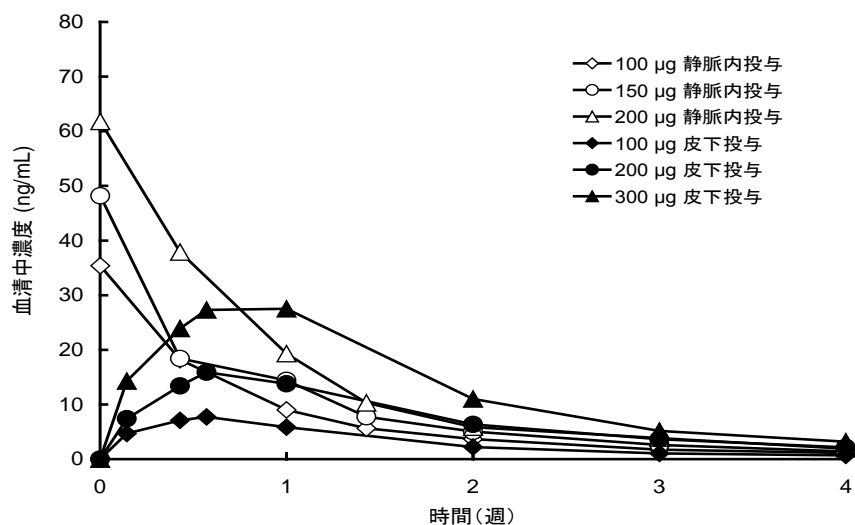
※本剤の承認用量は 1 回 25~250μg である (「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

2) 保存期慢性腎臓病患者

①単回投与²⁾

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

単回投与時の血清中濃度推移 (平均値)



単回投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

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

a) : N=7

※本剤の承認用量は1回25～250μgである(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

②反復投与

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

反復投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

用量 (μg)	回数	N	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	CL (mL/h)	V _{d,ss} (mL)
12.5 [*]	1	8	101 ± 35.2 ^{a)}	480 ± 132 ^{a)}	28.2 ± 9.25 ^{a)}	3380 ± 660 ^{a)}
	3	6	147 ± 28.2	556 ± 220	25.3 ± 8.94	5010 ± 2700
25	1	9	135 ± 44.0 ^{a)}	1110 ± 371 ^{a)}	25.2 ± 9.59 ^{a)}	4030 ± 1170 ^{a)}
	3	8	163 ± 52.1	1750 ± 645	16.1 ± 5.72	3220 ± 918
50	1	8	118 ± 44.6 ^{a)}	2230 ± 773 ^{a)}	28.2 ± 20.2 ^{a)}	3640 ± 666 ^{a)}
	3	7	156 ± 67.0 ^{b)}	3170 ± 1050 ^{b)}	18.3 ± 9.77 ^{b)}	3340 ± 777 ^{b)}

a) : N=7、b) : N=6

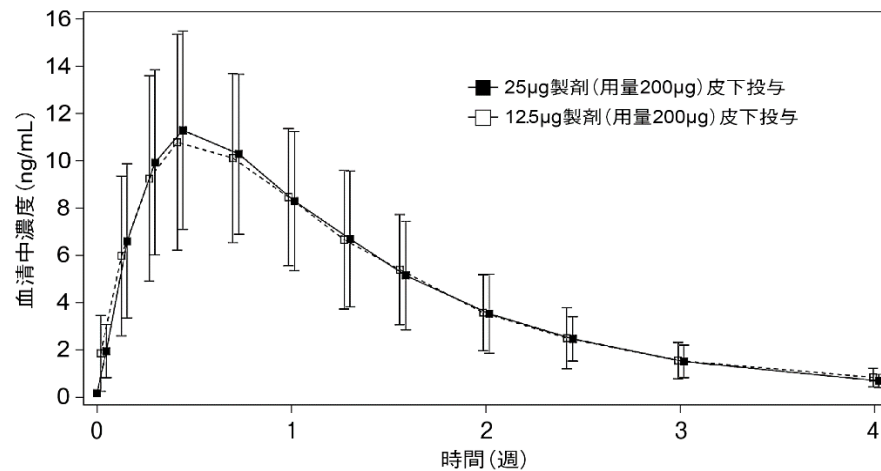
保存期慢性腎臓病患者134例を対象に本剤12～300^{*}μgを4週間隔で静脈内又は皮下投与した長期投与試験では、投与8週後以降の血清中薬物濃度のトラフ値はほぼ一定に推移しており、血清中薬物濃度の定常状態が維持されていた⁴⁾。

※本剤の承認用量は1回25～250μgである(「V-3. 用法及び用量」の項参照)。

3) 健康成人における薬物動態

健康成人を対象に25μg製剤と12.5μg製剤で200μgの同一用量を単回皮下投与した。結果、血清中エポエチンベータペゴル濃度は、両製剤でほぼ同様に推移した。また、主要評価項目であるAUC_{last}とC_{max}からも、両製剤の生物学的同等性が検証された。

単回皮下投与時の血清中エポエチン ベータ ペゴル濃度 (平均値±標準偏差)



単回皮下投与時の薬物動態パラメータ (平均値±標準偏差)

製剤 (µg)	用量 (µg)	N	AUC _{last} (ng·day/mL)	C _{max} (ng/mL)
12.5	200	59	113 ± 49.2	11.2 ± 4.76
25	200	58	115 ± 49.1	11.6 ± 4.43

(3) 中毒域

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

母集団薬物動態解析は 2 コンパートメントモデルを用い、皮下投与時には 1 次の吸収速度定数を用いた。

(2) 吸収速度定数

静脈内投与：該当しない

皮下投与：0.364day⁻¹ (腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者)²³⁾

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(5) 分布容積

「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」参照

(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

「Ⅶ-3（2）パラメータ変動要因」参照

（2）パラメータ変動要因

臨床薬理試験（JP18117、JP18118、JP19454、JP19455）及び前期第Ⅱ相試験（JH18120、JH18084）における血清中エポエチン ベータ ペゴル濃度（薬物動態解析対象例の合計 183 例）を用いて、母集団薬物動態解析（PPK 解析）を実施し、本剤の薬物動態に及ぼす背景因子（体重、年齢及び病期）の影響を検討した。この PPK 解析において、年齢及び病期（保存期及び透析期）は本剤の薬物動態に影響せず、体重がクリアランス及び末梢コンパートメントの分布容積に影響する因子であった。この体重と CL（投与量/AUC）との関係が正比例ではなく、体重の増加に対して CL の上昇が緩徐であるため、固定用量と体重あたりの用量とで AUC のばらつきは同程度とシミュレートされた。

4. 吸収

バイオアベイラビリティ

静脈内投与：該当しない

皮下投与：61.5～62.7%（腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者）²³⁾

5. 分布

（1）血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

「Ⅶ-5（5）その他の組織への移行性」参照

（2）血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁴⁾

妊娠 13 及び 18 日目のラットに ¹⁴C-エポエチン ベータ ペゴルを単回皮下投与した場合、胎児及び胎児組織内放射能は、それぞれ投与量の 0.3 及び 0.01%以下であり、胎児への移行は少なかった。

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁴⁾

授乳中ラットに ¹⁴C-エポエチン ベータ ペゴルを単回皮下投与したときの血清及び乳汁中放射能濃度は、いずれも投与 48 時間後に C_{max}に達し、乳汁中濃度は血清中濃度の約 1/10 であった。

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>²⁴⁾

ラットに ¹⁴C-エポエチン ベータ ペゴルを静脈内及び皮下投与したとき、いずれの投与経路でも測定したほとんどすべての組織で放射能が検出されたが、血漿中濃度より高値を示す組織

はずかであり、放射能の組織への分布は少なかった。組織内放射能が比較的高かったのは、血液以外では、リンパ節、副腎、脾臓、精巣、肝臓、腎臓、肺、骨髄等であった。脳にも薬物由来の放射能が認められたが、低いレベルであった。免疫組織化学法で組織分布を検討した結果、静脈内投与 30 分後の骨髄中にはエポエチン ベータ ペゴルが検出され、エポエチン ベータ ペゴル分子が未変化体として標的組織である骨髄に移行することが確認された。

(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²⁵⁾

生体試料中における本剤の代謝物を同定及び定量する分析手法は確立されていないため、本剤の代謝については特定できていない。また、同様の理由で既存の ESA (エポエチン アルファ、エポエチン ベータ及びダルベポエチン アルファ) の代謝についても特定されていない。なお、既存の ESA の消失に関与する臓器としては、骨髄、肝臓及び腎臓の可能性が報告されている。

<参考：ラット>²⁴⁾

エポエチン ベータ ペゴル静脈内及び皮下投与後のラット血清中にはエポエチン ベータ ペゴルのみが検出され、エポエチン ベータ ペゴルは生体内で安定であると考えられた。単回及び反復投与後の尿中にエポエチン ベータ ペゴル及び 30kDa のポリエチレングリコール (PEG) 様物質が認められたが、PEG 非結合型のエポエチン ベータは検出されなかった。

(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

該当資料なし

(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

<外国人における成績>²⁵⁾

健康成人を対象とした単回皮下投与による海外第 I 相試験において、最高用量群 (3.2µg/kg 群) で尿中にエポエチン ベータ ペゴルの未変化体が検出されなかったことから、主排泄経路は腎排泄でないことが示唆された。

<参考：ラット>²⁶⁾

ラットを用いた排泄試験においては、試験結果の評価に必要な測定感度を得るために、エポエチン ベータ ペゴルの投与量は薬効量の約 1000 倍の高用量を用いた。ラットに ¹⁴C-エポエチン ベータ ペゴルを単回静脈内投与後 168 時間までに排出された放射能は、尿及び糞中にそれぞれ 42.0%及び 6.58%であった。

また、ラットに ¹⁴C-エポエチン ベータ ペゴルを単回皮下投与後 168 時間までに排出された放射能は、尿及び糞中にそれぞれ 22.5%及び 4.29%であった。

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

透析患者 41 例を対象に本剤を静脈内投与した時、透析の前後で血清中エポエチン ベータ ペゴル濃度は同様であり、本剤に対する透析の影響は認められなかった²⁷⁾。また、血液透析患者に本剤を静脈内投与後 4 週間の血清中エポエチン ベータ ペゴル濃度は保存期慢性腎臓病患者と同様であり（「VII-1 (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照）、本剤に対する透析の影響は認められていない。

10. 特定の背景を有する患者

肝障害患者における薬物動態

<外国人における成績>²⁸⁾

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

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

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）

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

〈解説〉

本剤は蛋白製剤であるため、一般的に過敏症状の発現が否定できないことから設定した。問診等により確認し、本剤の成分又はエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤に過敏症の患者には投与しないこと。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

8. 重要な基本的注意

- 8.1 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[9.1.3、9.1.4、11.1.4 参照]
- 8.2 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。
 - 8.2.1 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を 14g/dL（ヘマトクリット値 42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値 30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある²⁹⁾（外国人データ）。
 - 8.2.2 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を 13.5g/dL に設定した患者では、11.3g/dL に設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある¹¹⁾（外国人データ）。
 - 8.2.3 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を 13.0g/dL に設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が 9.0g/dL を下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある¹²⁾（外国人データ）。
- 8.3 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標に到達し、安定するまではヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血を認めた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置をとること。

- 8.4 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.3 参照]
- 8.5 血液透析患者に対し本剤を用いる場合には、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- 8.6 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。
- 8.6.1 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調整が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
- 8.6.2 慢性腎不全の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるため、本剤投与中は血清クレアチニン濃度、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の経過を適宜観察し、増量又は投与中止等の適切な処置をとること。
- 8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- 8.8 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
- 8.9 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の投与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>

- 8.1 本剤は蛋白製剤であるため、一般的にショック等のアレルギー反応を起こす可能性が否定できないことから記載した。
- 8.2 他の赤血球造血刺激因子製剤（以下、**ESA**）による腎性貧血の治療において、目標ヘモグロビン（以下、**Hb**）濃度を高く設定した患者群での死亡率及び心血管系障害の発現頻度の上昇^{11、29}、2型糖尿病を合併している患者群での脳卒中発現頻度高値¹²が報告されている。これらの報告は**ESA**に共通の重要な安全性情報であることから記載した。本剤投与中**Hb**濃度あるいはヘマトクリット（以下、**Ht**）値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意する必要がある。
- 8.3 国内臨床試験結果より、本剤投与開始時及び用量変更時には**Hb**濃度あるいは**Ht**値が安定するまではこれらの推移に注意する必要があることから記載した。必要以上の造血を認めた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置を行う必要がある。
- 8.4 国内第Ⅲ相臨床試験における最も発現頻度の高い副作用は血圧上昇（高血圧等）であり、本剤との因果関係が否定できない高血圧性脳症も認められている。本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続することから、血圧、**Hb**濃度、**Ht**値等の推移に十分な注意が必要である。特に**Hb**濃度あるいは**Ht**値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、国内臨床試験においても本剤の減量・休薬後の**Hb**濃度あるいは**Ht**値が低下・回復するまでに一定の期間を要した症例が認められたことから、**Hb**濃度あるいは**Ht**値が回復するまで観察を十分に行う必要がある。
- 8.5 血液透析患者における一般的注意事項であり、国内第Ⅲ相臨床試験において、シャント閉塞・狭窄、透析回路内残血の副作用が認められていることから記載した。
- 8.6 保存期慢性腎臓病患者における慢性腎不全の進行に伴い、**ESA**の効果が減弱する可能性があることから、投与中は経過を適宜観察し、減弱が認められた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。
- 8.7 貧血改善に伴って活動性が向上し、食欲増進により高カリウム血症を引き起こす可能性がある

ることから、食事摂取量に対する注意が必要と判断して記載した。

8.8 本剤が薬効を発現するためには十分な鉄の存在が必要であることから記載した。

8.9 本剤投与による抗体産生を伴う赤芽球癆が報告されている。本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合は本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切替えは避け、適切な処置を行う必要がある。

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

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

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。
[11.1.2、11.1.6 参照]

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、また、高血圧性脳症があらわれることがある。
[8.4、11.1.3 参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1、11.1.4 参照]

9.1.4 アレルギー素因のある患者

[8.1、11.1.4 参照]

<解説>

9.1.1 腎性貧血患者において、エリスロポエチン製剤投与後に Ht 値の改善に伴い血液粘稠度が有意に上昇したとの報告³⁰⁾があり、国内臨床試験においては、本剤との因果関係が否定できない心筋梗塞が認められている。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では、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので十分な注意が必要であることから記載した。

9.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験における最も発現頻度が高い副作用は血圧上昇（高血圧等）であり、本剤との因果関係が否定できない高血圧性脳症も認められていることから、高血圧症を合併する患者では、血圧上昇等に十分な注意が必要であることから記載した。

9.1.3 本剤は蛋白製剤であり、一般的に薬物過敏症の既往のある患者では、副作用の発現率が高くなると考えられることから記載した。

9.1.4 本剤は蛋白製剤であるため、一般的に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ことから記載した。

(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

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のみ投与すること。

<解説>

国内臨床試験において、妊婦、妊娠している可能性のある女性は対象から除外されており、安全性が確立していないことから記載した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

<解説>

国内臨床試験において、授乳中の患者は対象から除外されており、安全性が確立していないことから記載した。なお、本剤の非臨床試験（ラット授乳期投与試験）において、乳汁中への移行（乳汁中濃度は血清中濃度の約 1/10）が報告されている。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした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、幼児又は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

血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の推移に十分注意し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

<解説>

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ため、血圧及び Hb 濃度あるいは Ht 値の推移に十分注意し、投与量又は投与回数を適宜調整する必要がある。

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

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

<p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 脳出血 (0.2%)</p> <p>11.1.2 心筋梗塞 (0.2%) [9.1.1 参照]</p> <p>11.1.3 高血圧性脳症 (0.2%) [8.4、9.1.2 参照]</p> <p>11.1.4 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。[8.1、9.1.3、9.1.4 参照]</p> <p>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、エリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。[8.9 参照]</p> <p>11.1.6 肺梗塞、脳梗塞 (いずれも頻度不明) [9.1.1 参照]</p> <p>11.1.7 肝機能障害 (頻度不明) AST、ALT、γ-GTP の上昇等を伴う肝機能障害が報告されている。</p>
--

<解説>

- 11.1.1 本剤との因果関係が否定されない脳出血が認められていることから記載した。国内第Ⅲ相臨床試験で報告された症例は、多発性嚢胞腎の患者において透析導入直後に血圧の上昇が認められ、高血圧の持続中に脳出血を発現している。
- 11.1.2 本剤との因果関係が否定されない心筋梗塞が認められていることから記載した。国内第Ⅲ相臨床試験で報告された症例は、糖尿病性腎症の患者において透析導入後に高血圧が悪化し、高血圧性脳症を発症した後に心筋梗塞を発現している。
- 11.1.3 本剤との因果関係が否定されない高血圧性脳症が認められていることから記載した。国内第Ⅲ相臨床試験で報告された症例は、高血圧性脳症の既往歴のある糖尿病性腎症の患者において透析導入後に高血圧が悪化し高血圧性脳症を発現している。
- 11.1.4 国内でESAの投与後にショック及びアナフィラキシーを起こすことが報告されており、また、海外臨床試験において、本剤と因果関係の否定できない重篤なショック、アナフィラキシーが報告されていることから記載した。
- 11.1.5 本剤投与による抗体産生を伴う赤芽球癆が報告されていることから、十分な注意が必要と判断して記載した。
- 11.1.6 及び 11.1.7 他のESAにおいて肺梗塞、脳梗塞、肝機能障害、黄疸の報告があり、本剤においても注意喚起が必要なことから記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
循環器	血圧上昇 (7.6%)		心房細動、心室性期外収縮
皮膚		湿疹	
消化器		悪心・嘔吐、下痢、胃炎	結腸ポリープ
血液	好酸球数増加		血小板数減少
腎臓			腎機能障害の増悪
筋・骨格		関節痛	背部痛
精神神経系			めまい

その他	シャント閉塞・狭窄	透析回路内残血	胸部不快感、血中カリウム増加
-----	-----------	---------	----------------

<解説>

国内第Ⅲ相臨床試験 567 例において、2 件以上に認められた副作用及び血中カリウム増加（1 件）について記載した。

<参考情報>

項目別副作用発現頻度

<国内第Ⅲ相試験における副作用発現頻度一覧（承認時）>

	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
調査症例数	267	63	237	567
副作用発現例数	65	7	37	109
副作用発現件数	81	9	54	144
副作用発現症例率（%）	24.3	11.1	15.6	19.2

副作用の種類	副作用の発現件数（%）			合計（%）
血管障害				
高血圧	23 (8.6)	2 (3.2)	9 (3.8)	34 (6.0)
動脈瘤破裂	1 (0.4)			1 (0.2)
コントロール不良の血圧	1 (0.4)			1 (0.2)
ほてり	1 (0.4)			1 (0.2)
起立性低血圧	1 (0.4)			1 (0.2)
臨床検査				
血圧上昇	2 (0.7)		5 (2.1)	7 (1.2)
好酸球数増加 ¹⁾	1 (0.4)		3 (1.3)	4 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)		2 (0.8)	3 (0.5)
肝機能異常	2 (0.7)		1 (0.4)	3 (0.5)
血小板数減少	2 (0.7)			2 (0.4)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.4)			1 (0.2)
血中フィブリノゲン増加	1 (0.4)			1 (0.2)
血中カリウム増加			1 (0.4)	1 (0.2)
C-反応性蛋白増加			1 (0.4)	1 (0.2)
補体成分 C3 減少			1 (0.4)	1 (0.2)
眼圧上昇	1 (0.4)			1 (0.2)
静脈圧上昇	1 (0.4)			1 (0.2)
白血球数減少		1 (1.6)		1 (0.2)
胃腸障害				
下痢	3 (1.1)			3 (0.5)
胃炎	1 (0.4)	1 (1.6)	1 (0.4)	3 (0.5)
結腸ポリープ	1 (0.4)	1 (1.6)		2 (0.4)
悪心 ²⁾	1 (0.4)		1 (0.4)	2 (0.4)
嘔吐 ²⁾	2 (0.7)			2 (0.4)
便秘	1 (0.4)			1 (0.2)
腸管虚血			1 (0.4)	1 (0.2)
メレナ		1 (1.6)		1 (0.2)
障害、中毒及び処置合併症				

	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
シャント閉塞 ³⁾	3 (1.1)		3 (1.3)	6 (1.1)
医療機器内血栓 ⁴⁾	4 (1.5)			4 (0.7)
シャント狭窄 ³⁾	2 (0.7)			2 (0.4)
シャント機能不全	1 (0.4)			1 (0.2)
心臓障害				
心房細動		1 (1.6)	1 (0.4)	2 (0.4)
心室性期外収縮	1 (0.4)		1 (0.4)	2 (0.4)
狭心症	1 (0.4)			1 (0.2)
第二度房室ブロック			1 (0.4)	1 (0.2)
心筋梗塞	1 (0.4)			1 (0.2)
動悸	1 (0.4)			1 (0.2)
洞性頻脈			1 (0.4)	1 (0.2)
上室性期外収縮		1 (1.6)		1 (0.2)
心室細動	1 (0.4)			1 (0.2)
筋骨格系及び結合組織障害				
関節痛		1 (1.6)	2 (0.8)	3 (0.5)
背部痛	1 (0.4)		1 (0.4)	2 (0.4)
関節周囲炎	1 (0.4)			1 (0.2)
皮膚及び皮下組織障害				
湿疹	1 (0.4)		2 (0.8)	3 (0.5)
紅斑	1 (0.4)			1 (0.2)
神経皮膚炎	1 (0.4)			1 (0.2)
紫斑			1 (0.4)	1 (0.2)
神経系障害				
脳出血	1 (0.4)			1 (0.2)
痙攣			1 (0.4)	1 (0.2)
浮動性めまい ⁵⁾	1 (0.4)			1 (0.2)
頭痛	1 (0.4)			1 (0.2)
高血圧性脳症	1 (0.4)			1 (0.2)
失神			1 (0.4)	1 (0.2)
全身障害及び投与局所様態				
胸部不快感			2 (0.8)	2 (0.4)
胸痛	1 (0.4)			1 (0.2)
突然死			1 (0.4)	1 (0.2)
腎及び尿路障害				
血尿	1 (0.4)			1 (0.2)
急性腎不全			1 (0.4)	1 (0.2)
慢性腎不全 ⁶⁾			1 (0.4)	1 (0.2)
腎機能障害 ⁶⁾			1 (0.4)	1 (0.2)
血液及びリンパ系障害				
好酸球増加症 ¹⁾	2 (0.7)		1 (0.4)	3 (0.5)
眼障害				
糖尿病性網膜症			1 (0.4)	1 (0.2)
複視	1 (0.4)			1 (0.2)

良性、悪性及び詳細不明の新生物（嚢胞及びポリープを含む）

	血液透析患者	腹膜透析患者	保存期慢性腎臓病患者	合計
胆管癌			1 (0.4)	1 (0.2)
胃癌			1 (0.4)	1 (0.2)
卵巣新生物	1 (0.4)			1 (0.2)
耳及び迷路障害				
頭位性回転性めまい ⁵⁾	1 (0.4)			1 (0.2)
肝胆道系障害				
急性肝炎	1 (0.4)			1 (0.2)
代謝及び栄養障害				
低ナトリウム血症			1 (0.4)	1 (0.2)
精神障害				
譫妄			1 (0.4)	1 (0.2)
生殖系及び乳房障害				
不規則月経			1 (0.4)	1 (0.2)
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				
鼻出血	1 (0.4)			1 (0.2)

MedDRA/J version10.0 を使用して集計。

1 症例について 2 回以上同一事象が発生した場合には、発現件数を 1 件として集計。

- 1) その他の副作用の「好酸球数増加」は好酸球数増加、好酸球増加症を含む。
- 2) その他の副作用の「悪心・嘔吐」は悪心、嘔吐を含む。
- 3) その他の副作用の「シャント閉塞・狭窄」はシャント閉塞、シャント狭窄を含む。
- 4) 医療機器内血栓はその他の副作用で「透析回路内残血」とした。
- 5) その他の副作用の「めまい」は浮動性めまい、頭位性回転性めまいを含む。
- 6) その他の副作用の「腎機能障害の増悪」は腎機能障害、慢性腎不全を含む。

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

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>

14.1 本剤は蛋白製剤であり、国内臨床試験においても他剤との混注を実施してい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

15.1.1 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{31,32)}(外国人データ)。

15.1.2 放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進

展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{32,33)} (外国人データ)。

15.1.3 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注)} に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある³⁴⁾ (外国人データ)。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^{注)} に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、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³⁵⁾ (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>

他の ESA に関して、がんを伴う患者における貧血を対象とした試験において、生存期間の短縮^{31、32)}、腫瘍進展又は局所再発のリスクの増加^{32、33)}、血栓塞栓症の発現頻度上昇³⁴⁾、死亡率の上昇³⁵⁾が報告されている。これらの報告は「腎性貧血」以外の適応ではあるが ESA に共通の重要な安全性情報であることから記載した。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験³⁶⁾

	種/系統	投与方法	投与用量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	性別 (動物数)	特記すべき所見
心血管系及び呼吸器系	ビーグル犬	静注、30分間隔の漸増法	0、5、15、50 (積算量として70)	雄(4)	心血管系及び呼吸系パラメータへの影響は観察されなかった。また、心電図波形に及ぼす影響も認められなかった。
中枢神経系	マウス / CD-1	静注 単回投与	0、50、150、 450、750	雄(5) 雌(5)	一般症状にエポエチンベータペゴル投与の影響は認められなかった。
	ラット / Wistar	静注 単回投与	0、50、150、 450、750	雄(5) 雌(5)	
	ラット / Wistar	静注 週1回×13週間	0、1、3、 10、30*	雄(26) 雌(26)	
	ラット / Wistar	皮下注 週1回×13週間	0、1、3、 10、30*	雄(26) 雌(26)	

* : 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 群のみ動物数は、雌雄それぞれ8匹ずつ

(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³⁷⁾

マウス及びラット単回静脈内投与毒性試験において、750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで一般症状に変化はなく、忍容性が認められ、概略の致死量は750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上であった。観察された変化はエポエチンベータペゴルの薬理作用による赤血球系パラメータの増加及び脾臓の腫大であった。これら2試験の最高用量(750 $\mu\text{g}/\text{kg}$)は、1回最高臨床用量である250 μg の約180倍である。

げっ歯類の皮下投与による単回投与毒性試験は実施していないが、皮下投与による曝露量が静脈内投与の1/2以下である成績が反復投与試験の初回投与において得られており、静脈内投与による単回投与毒性試験の概略の致死量が750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上であることから、ラットの皮下投与による概略の致死量は少なくとも750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 以上と推定された。

また、非げっ歯類の単回投与毒性試験は実施していないが、イヌを用いた反復投与毒性試験の初回投与後1週間の観察期間中に静脈内及び皮下投与ともに最高用量の30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ まで死亡例は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験³⁷⁾

ラット及びイヌ13週間反復静脈内及び皮下投与毒性試験(投与量:1、3、10及び30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ 、30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ のみ4週間投与)における無毒性量は1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週末}$ と推定され、ラット26週間反復皮下投与毒性試験(投与量:0.3、1及び3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$)における無毒性量は0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{週}$ であった。これらの試験で認められた変化は、主として薬理作用である赤血球造血による多血及び中和抗体による貧血であった。ラット26週間反復投与毒性試験では、13週間反復投与毒性試験でみられた変化と同様な変化が低用量から認められたが、エポエチンベータペゴルの長期曝露による新たな所見、特に過形成病変や新生物病変は認められなかった。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験³⁷⁾

反復投与毒性試験において、発現した変化に投与経路による差がほとんど認められなかったことから、生殖発生毒性試験は皮下投与により実施した。

ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（5、20 及び 50µg/kg、週 1 回皮下投与）では、エポエチン ベータ ペゴルによる性周期、交配、受胎能、胚発生及び精子パラメータに影響はみられなかった。

ラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験（5、20 及び 50µg/kg、3 日に 1 回皮下投与）では、催奇形性は認められなかった。これらの試験では、赤血球系パラメータの変化及び体重増加抑制などの母動物毒性がみられ、それに起因すると考えられる胎児体重の減少が認められたが、投与に関連した胎児の奇形は観察されなかった。以上から、エポエチン ベータ ペゴルは胚・胎児発生に対する直接的な毒性を有しないと判断された。

ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（5、20 及び 50µg/kg、週 1 回投与）では、生殖パラメータ及び自然分娩に毒性影響は認められなかった。F₁ 出生児の成長遅延（体重増加抑制）が授乳期間中及び離乳後初期に認められた。しかしながら、いずれの投与群の F₁ 出生児にも反射機能、身体的発達、認知発達（学習、記憶）及び生殖能への影響は認められなかった。

エポエチン ベータ ペゴルのラット反復投与毒性試験においては、生殖器官への毒性及び精子パラメータの変化は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験³⁷⁾

ミルセラ製剤の投与部位における局所刺激性を検討する目的で、ウサギを用いた皮下投与及び静脈内投与局所刺激性試験を実施したが、局所刺激性は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ミルセラ®注シリンジ 12.5µg	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ミルセラ®注シリンジ 25µg	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ミルセラ®注シリンジ 50µg	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ミルセラ®注シリンジ 75µg	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ミルセラ®注シリンジ 100µg	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ミルセラ®注シリンジ 150µg	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ミルセラ®注シリンジ 200µg	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 ^{注)}
ミルセラ®注シリンジ 250µg	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：エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え） 劇薬

2. 有効期間

有効期間：24 箇月

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

2007年7月20日（欧州）

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
ミルセラ注シリンジ 12.5µg	2018年3月19日	23000AMX00442	2018年5月30日	2018年6月7日
ミルセラ注シリンジ 25µg	2011年4月22日	22300AMX00543	2011年7月19日	2011年7月20日
ミルセラ注シリンジ 50µg		22300AMX00544		
ミルセラ注シリンジ 75µg		22300AMX00546		
ミルセラ注シリンジ 100µg		22300AMX00545		
ミルセラ注シリンジ 150µg		22300AMX00553		
ミルセラ注シリンジ 200µg		22300AMX00527		
ミルセラ注シリンジ 250µg		22300AMX00528		

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
該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容
該当しない

11. 再審査期間

<ミルセラ注シリンジ 25µg/50µg/75µg/100µg/150µg/200µg/250µg>
2011年4月22日～2019年4月21日（8年間）

<ミルセラ注シリンジ 12.5µg>
2018年3月19日～2019年4月21日（残余期間）

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
ミルセラ注シリンジ 12.5µg	3999432G8024	3999432G8024	126075501	622607501
ミルセラ注シリンジ 25µg	3999432G1020	3999432G1020	120688301	622068801
ミルセラ注シリンジ 50µg	3999432G2026	3999432G2026	120689001	622068901
ミルセラ注シリンジ 75µg	3999432G3022	3999432G3022	120690601	622069001
ミルセラ注シリンジ 100µg	3999432G4029	3999432G4029	120691301	622069101
ミルセラ注シリンジ 150µg	3999432G5025	3999432G5025	120692001	622069201
ミルセラ注シリンジ 200µg	3999432G6021	3999432G6021	120693701	622069301
ミルセラ注シリンジ 250µg	3999432G7028	3999432G7028	120694401	622069401

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 林晃正, 他. 薬理と治療. 2010;38(12):1175-90.
- 2) 成瀬友彦, 他. 薬理と治療. 2010;38(12):1159-74.
- 3) 北岡建樹, 他. 臨牀透析. 2011;27(4):485-97.
- 4) 保利敬, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S43-54.
- 5) 椿原美治, 他. 腎と透析. 2011;70(6):953-63.
- 6) 渡邊有三, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S21-30.
- 7) 鶴田良成, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S31-42.
- 8) 湯澤由紀夫, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S55-68.
- 9) 平松信, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S69-78.
- 10) 椿原美治, 他. 日本透析医学会雑誌. 2008;41(10):661-716.
- 11) Singh AK, et al. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98. (PMID : 17108343)
- 12) Pfeiffer MA, et al. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32. (PMID : 19880844)
- 13) 社内資料 : 国内生物学的同等性試験 (JP29942 試験)
- 14) 衣笠えり子, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S9-19.
- 15) 水口隆, 他. 臨牀透析. 2011;27(6):723-36.
- 16) ヒト骨髄及び臍帯血由来 CD34 陽性細胞に対する赤血球系細胞への分化・増殖誘導活性 (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1(1))
- 17) エリスロポエチン受容体に対する親和性 (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2.1(2)1))
- 18) マウスにおける赤血球造血活性 (単回投与) (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2(1))
- 19) マウスにおける赤血球造血活性 (反復皮下投与) (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2(2))
- 20) ラットにおける赤血球造血活性 (反復静脈内投与) (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2(3)1))
- 21) ラットにおける赤血球造血活性 (反復皮下投与) (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2.2(3)2))
- 22) 5/6 腎摘ラットにおける赤血球造血活性 (反復皮下投与) (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.2.3)
- 23) 社内資料 : 皮下投与時の吸収速度定数およびバイオアベイラビリティ
- 24) 薬物動態試験 (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.4)
- 25) 社内資料 : 臨牀薬理－排泄、代謝－
- 26) 非臨床－排泄－ (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.4.6.1)
- 27) Curran MP, et al. Drugs. 2008;68(8):1139-56. (PMID : 18484803)
- 28) Viera K, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24(7):1943-50. (PMID : 18513461)
- 29) Besarab A, et al. N Engl J Med. 1998;339(9):584-90. (PMID : 9718377)
- 30) 栗原恰, 他. 日本透析療法学会雑誌. 1989;22(7):733-6.
- 31) Leyland-Jones B, et al. J Clin Oncol. 2005;23(25):5960-72. (PMID : 16087945)
- 32) Henke M, et al. Lancet. 2003;362(9392):1255-60. (PMID : 14575968)
- 33) Overgaard J, et al. J Clin Oncol. 2009;27(15s):302s.
- 34) Luksenburg, H. et al.: FDA Briefing Document. ODAC May 4(2004)
- 35) Smith RE Jr, et al. J Clin Oncol. 2008;26(7):1040-50. (PMID : 18227526)
- 36) 安全性薬理試験 (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.2.4)
- 37) 毒性試験 (2011年4月22日承認、申請資料概要 2.6.6)

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

欧州及び米国での承認状況について次頁に示す。

なお、本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 効能又は効果

腎性貧血

6. 用法及び用量

〈血液透析患者〉

6.1 初回用量

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

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

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

6.3 維持用量

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

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 250 μ g とする。

〈腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者〉

6.4 初回用量

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

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

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

6.6 維持用量

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

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 250 μ g とする。

欧州及び米国での承認状況

国名	欧州 [中央審査方式] (2019年10月)
効能・効果 (要約)	4.1 Therapeutic indications Treatment of <u>symptomatic</u> anaemia associated with chronic kidney disease (CKD) in adult patients.

国名	欧州 [中央審査方式] (2019年10月)												
用法・用量 (要約・抜粋)	<p>4.2 Posology and method of administration</p> <p>Posology</p> <p><i>Treatment of symptomatic anaemia in adult chronic kidney disease patients</i></p> <p>Anaemia symptoms and sequelae may vary with age, gender, and overall burden of disease; a physician's evaluation of the individual patient's clinical course and condition is necessary. MIRCERA should be administered either subcutaneously or intravenously in order to increase haemoglobin to not greater than 12 g/dl (7.45 mmol/l). Subcutaneous use is preferable in patients who are not receiving haemodialysis to avoid puncture of peripheral veins.</p> <p>Due to intra-patient variability, occasional individual haemoglobin values for a patient above and below the desired haemoglobin level may be observed. Haemoglobin variability should be addressed through dose management, with consideration for the haemoglobin target range of 10 g/dl (6.21 mmol/l) to 12 g/dl (7.45 mmol/l). A sustained haemoglobin level of greater than 12 g/dl (7.45 mmol/l) should be avoided; guidance for appropriate dose adjustment for when haemoglobin values exceeding 12 g/dl (7.45 mmol/l) are observed are described below.</p> <p><i>Patients not currently treated with an erythropoiesis stimulating agent (ESA):</i></p> <p>In order to increase haemoglobin levels to greater than 10 g/dl (6.21 mmol/l), the recommended starting dose in patients not on dialysis is 1.2 microgram/kg body weight, administered once every month as a single subcutaneous injection.</p> <p>Alternatively, a starting dose of 0.6 microgram/kg bodyweight may be administered once every two weeks as a single intravenous or subcutaneous injection in patients on dialysis or not on dialysis.</p> <p><i>Patients currently treated with an ESA:</i></p> <p>Patients currently treated with an ESA can be switched to MIRCERA administered once a month as a single intravenous or subcutaneous injection. The starting dose of MIRCERA is based on the calculated previous weekly dose of darbepoetin alfa or epoetin at the time of substitution as described in Table 1. The first injection should start at the next scheduled dose of the previously administered darbepoetin alfa or epoetin.</p> <p>Table 1: MIRCERA starting doses</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Previous weekly darbepoetin alfa intravenous or subcutaneous dose (microgram/week)</th> <th>Previous weekly epoetin intravenous or subcutaneous dose (IU/week)</th> <th>Monthly MIRCERA intravenous or subcutaneous dose (microgram/once monthly)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><40</td> <td><8000</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>40-80</td> <td>8000-16000</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>>80</td> <td>>16000</td> <td>360</td> </tr> </tbody> </table>	Previous weekly darbepoetin alfa intravenous or subcutaneous dose (microgram/week)	Previous weekly epoetin intravenous or subcutaneous dose (IU/week)	Monthly MIRCERA intravenous or subcutaneous dose (microgram/once monthly)	<40	<8000	120	40-80	8000-16000	200	>80	>16000	360
Previous weekly darbepoetin alfa intravenous or subcutaneous dose (microgram/week)	Previous weekly epoetin intravenous or subcutaneous dose (IU/week)	Monthly MIRCERA intravenous or subcutaneous dose (microgram/once monthly)											
<40	<8000	120											
40-80	8000-16000	200											
>80	>16000	360											
承認年月日	2007年7月20日												

国名	米国 (2018年6月)
効能・効果 (要約)	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Anemia Due to Chronic Kidney Disease</p> <p>Mircera is indicated for the treatment of anemia associated with chronic kidney disease (CKD) in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • adult patients on dialysis and adult patients not on dialysis. • pediatric patients 5 to 17 years of age on hemodialysis who are converting from another ESA after their hemoglobin level was stabilized with an ESA.

国名	米国 (2018年6月)																						
用法・用量 (要約・抜粋)	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.2 Patients with Chronic Kidney Disease For Adult Patients with CKD on dialysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiate Mircera treatment when the hemoglobin level is less than 10 g/dL. • If the hemoglobin level approaches or exceeds 11 g/dL, reduce or interrupt the dose of Mircera. • The recommended starting dose of Mircera for the treatment of anemia in adult CKD patients who are not currently treated with an ESA is 0.6 mcg/kg body weight administered as a single intravenous or subcutaneous injection once every two weeks. The intravenous route is recommended for patients receiving hemodialysis because the intravenous route may be less immunogenic [see <i>Adverse Reactions</i>]. • Once the hemoglobin has been stabilized, Mircera may be administered once monthly using a dose that is twice that of the every-two-week dose and subsequently titrated as necessary. <p>For Adult Patients with CKD not on dialysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider initiating Mircera treatment only when the hemoglobin level is less than 10 g/dL <u>and</u> the following considerations apply: <ul style="list-style-type: none"> ○The rate of hemoglobin decline indicates the likelihood of requiring a RBC transfusion <u>and</u>, ○Reducing the risk of alloimmunization and/or other RBC transfusion-related risks is a goal • The recommended starting dose of Mircera for the treatment of anemia in adult CKD patients who are not currently treated with an ESA is 0.6 mcg/kg body weight administered as a single intravenous or subcutaneous injection once every two weeks. • Once the hemoglobin has been stabilized, Mircera may be administered once monthly using a dose that is twice that of the every-two-week dose and subsequently titrated as necessary. <p><i>Conversion from Epoetin alfa or Darbepoetin alfa to Mircera in Adult Patients with CKD</i> Mircera can be administered once every two weeks or once monthly to patients whose hemoglobin has been stabilized by treatment with an ESA (see Table 1).</p> <p>Table 1 Mircera Starting Doses for Adult Patients Currently Receiving an ESA</p> <table border="1" data-bbox="422 1240 1407 1420"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Previous Weekly Epoetin alfa Dose (units/week)</th> <th rowspan="2">Previous Weekly Darbepoetin alfa Dose (mcg/week)</th> <th colspan="2">Mircera Dose</th> </tr> <tr> <th>Once Monthly (mcg/month)</th> <th>Once Every Two Weeks (mcg/every two weeks)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>less than 8000</td> <td>less than 40</td> <td>120</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>8000 to 16000</td> <td>40 to 80</td> <td>200</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>more than 16000</td> <td>more than 80</td> <td>360</td> <td>180</td> </tr> </tbody> </table> <p>For Pediatric Patients with CKD on hemodialysis: <i>Conversion from Epoetin alfa or Darbepoetin alfa to Mircera in Pediatric Patients with CKD Treated with Hemodialysis</i> Administer Mircera intravenously once every 4 weeks to pediatric patients (ages 5 to 17 years) whose hemoglobin level has been stabilized by treatment with an ESA. Administer Mircera as an intravenous injection at the dose (in micrograms) based on the total weekly ESA dose at the time of conversion (see Table 2).</p> <p>Table 2 Mircera Starting Doses for Pediatric Patients Currently Receiving an ESA</p> <table border="1" data-bbox="422 1711 1407 1890"> <thead> <tr> <th>Epoetin alfa</th> <th>Darbepoetin alfa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>4 x previous weekly epoetin alfa dose (Units)/125 e.g., 4 x 1500 Units of epoetin alfa per week/125 = 48 mcg of Mircera once every 4 weeks</td> <td>4 x previous weekly darbepoetin alfa dose (mcg)/0.55 e.g., 4 x 20 mcg of darbepoetin alfa per week/0.55 = 145.5 mcg of Mircera once every 4 weeks</td> </tr> </tbody> </table>	Previous Weekly Epoetin alfa Dose (units/week)	Previous Weekly Darbepoetin alfa Dose (mcg/week)	Mircera Dose		Once Monthly (mcg/month)	Once Every Two Weeks (mcg/every two weeks)	less than 8000	less than 40	120	60	8000 to 16000	40 to 80	200	100	more than 16000	more than 80	360	180	Epoetin alfa	Darbepoetin alfa	4 x previous weekly epoetin alfa dose (Units)/125 e.g., 4 x 1500 Units of epoetin alfa per week/125 = 48 mcg of Mircera once every 4 weeks	4 x previous weekly darbepoetin alfa dose (mcg)/0.55 e.g., 4 x 20 mcg of darbepoetin alfa per week/0.55 = 145.5 mcg of Mircera once every 4 weeks
Previous Weekly Epoetin alfa Dose (units/week)	Previous Weekly Darbepoetin alfa Dose (mcg/week)			Mircera Dose																			
		Once Monthly (mcg/month)	Once Every Two Weeks (mcg/every two weeks)																				
less than 8000	less than 40	120	60																				
8000 to 16000	40 to 80	200	100																				
more than 16000	more than 80	360	180																				
Epoetin alfa	Darbepoetin alfa																						
4 x previous weekly epoetin alfa dose (Units)/125 e.g., 4 x 1500 Units of epoetin alfa per week/125 = 48 mcg of Mircera once every 4 weeks	4 x previous weekly darbepoetin alfa dose (mcg)/0.55 e.g., 4 x 20 mcg of darbepoetin alfa per week/0.55 = 145.5 mcg of Mircera once every 4 weeks																						
承認年月日	2007年11月14日																						

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する海外情報

日本の添付文書「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国添付文書及びオーストラリア分類とは異なる。

<本邦における使用上の注意>

9.5 妊婦

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のみ投与すること。

9.6 授乳婦

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。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。

<FDA（米国添付文書：2018年6月）>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from a small number of published case reports and postmarketing experience with Mircera use in pregnancy are insufficient to identify a drug associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Chronic kidney disease is associated with maternal and embryo-fetal risks (*see Clinical Considerations*). In animal reproduction studies, administration of methoxy polyethylene glycolepoetin beta to rats and rabbits during pregnancy and lactation adversely affected offspring at doses 17-fold and greater than the recommended human dose (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risks of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease Associated Maternal and/or Embryo-Fetal Risk

Pregnancy in women with chronic kidney disease has been associated with adverse outcomes including hypertension, pre-eclampsia, miscarriage, premature birth, low-birth-weight, polyhydramnios, and intrauterine growth restriction.

Data

When methoxy polyethylene glycol-epoetin beta was administered subcutaneously to rats and rabbits during gestation (including the period of organogenesis), bone malformation was observed in both species at 50 mcg/kg once every three days (corresponding to 500 mcg/kg/month or 417-fold the recommended human dose) in studies of embryo-fetal development. This effect was observed as missing caudal vertebrae resulting in a thread-like tail in one rat fetus, absent first digit metacarpal and phalanx on each forelimb resulting in absent pollex in one rabbit fetus, and fused fourth and fifth cervical vertebrae centra in another rabbit fetus. Dose-related reduction in fetal weights was observed in both rats and rabbits. At doses 5 mcg/kg once every three days and higher, corresponding to 50 mcg/kg/month or 42-fold the recommended human dose, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta caused exaggerated pharmacodynamic effects in dams.

Once-weekly doses of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta up to 50 mcg/kg/dose (corresponding to 200 mcg/kg/month or 167-fold the recommended human dose) given to pregnant and lactating rats did not adversely affect pregnancy parameters, natural delivery or litter observations in a study of pre- and postnatal development. Increased deaths and significant reduction in the growth rate of the F1 generation were observed during lactation and early post weaning period at 20 and 50 mcg/kg/dose, corresponding to 80 and 200 mcg/kg/month or 67- and 167-fold the recommended human dose. A significant reduction in the growth rate of the F1 generation was evident already at 5 mcg/kg/dose, corresponding to 20 mcg/kg/month or 17-fold the recommended human dose. However, no remarkable effect on reflex, physical and cognitive development or reproductive performance was observed in F1 generation of any dose groups.

The dose level not causing any adverse effect on dams or offspring was not determined.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data on the presence of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. However, endogenous erythropoietin is present in human milk. In rats, methoxy polyethylene glycol-epoetin beta was present in maternal milk (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The lack of clinical data during lactation precludes a clear determination of the risk of Mircera to a child during lactation. Therefore, the developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for Mircera and any potential adverse effects on the breastfed child from Mircera or from the underlying maternal condition.

Data

A dose of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta approximately 3-fold greater than the recommended human dose was administered to lactating rats. Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta was detected in maternal milk 4 hours postdose and reached maximum concentration 48 hours postdose. The maximum amount of methoxy polyethylene glycol-epoetin beta in milk was about 10-fold lower than in serum. The concentration of drug in animal milk does not necessarily predict the concentration of drug in human milk.

<オーストラリアの分類 : Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy>

B3 (2019年8月)

B3 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

日本の添付文書の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年6月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of Mircera for the treatment of anemia due to CKD have been established in pediatric patients 5 to 17 years of age on hemodialysis who are converting from another ESA after their hemoglobin level was stabilized with an ESA. The use of Mircera in this pediatric age group is supported by evidence from adequate and well-controlled studies of Mircera in adults and a dose-finding study in 64 pediatric patients 5 to 17 years of age with CKD on hemodialysis. The adverse reaction profile observed in pediatric patients was consistent with the safety profile found in adults. The safety and effectiveness of Mircera have not been established in patients less than 5 years of age [<i>see Adverse Reactions and Clinical Studies</i>]. The safety and effectiveness of Mircera have not been established in pediatric patients of any age for subcutaneous administration; for treatment of anemia in patients with CKD on peritoneal dialysis; for treatment of anemia in patients with CKD who are not yet on dialysis; and for patients whose hemoglobin level has not been previously stabilized by treatment with an ESA.
欧州のSPC (2019年10月)	4.2 Posology and method of administration <u>Paediatric population</u> MIRCERA is not recommended for use in children and adolescents below 18 years due to a lack of safety and efficacy data.

XⅢ. 備考

その他の関連資料

