

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

エポエチン カップ（遺伝子組換え）[エポエチンアルファ後続 1] 製剤

エポエチンアルファBS注 750シリンジ「JCR」

エポエチンアルファBS注 1500シリンジ「JCR」

エポエチンアルファBS注 3000シリンジ「JCR」

エポエチンアルファBS注 750「JCR」

Epoetin Alfa BS Injection syringe [JCR]/Epoetin Alfa BS Injection [JCR]

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

本 IF は 2026 年 1 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、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。
右の GS1 バーコードより「添文ナビ」アプリからもアクセスいただけます。



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）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）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF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IF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは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IFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIF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IF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。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIF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IFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等

については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、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、IF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「V.5.臨床成績」や「XII.参考資料」、「XIII.備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、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

IFを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。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

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

II. 名称に関する項目

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

III. 有効成分に関する項目

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

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形..... 7
 - (1) 剤形の区別..... 7
 - (2) 製剤の外観及び性状..... 7
 - (3) 識別コード..... 7
 - (4) 製剤の物性..... 7
 - (5) その他..... 7
2. 製剤の組成..... 8
 - (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤..... 8
 - (2) 電解質等の濃度..... 8
 - (3) 熱量..... 8
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 8
4. 力価..... 8
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 8
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 9

7. 調製法及び溶解後の安定性..... 10
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）... 10
9. 溶出性..... 10
10. 容器・包装..... 10
 - (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..... 10
 - (2) 包装..... 10
 - (3) 予備容量..... 10
 - (4) 容器の材質..... 10
11. 別途提供される資材類..... 10
12. その他..... 10

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果..... 11
2. 効能又は効果に関連する注意..... 11
3. 用法及び用量..... 11
 - (1) 用法及び用量の解説..... 11
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠... 11
4. 用法及び用量に関連する注意..... 12
5. 臨床成績..... 12
 - (1) 臨床データパッケージ..... 12
 - (2) 臨床薬理試験..... 12
 - (3) 用量反応探索試験..... 13
 - (4) 検証的試験..... 13
 - (5) 患者・病態別試験..... 17
 - (6) 治療的使用..... 17
 - (7) その他..... 18

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..... 19
2. 薬理作用..... 19
 - (1) 作用部位・作用機序..... 19
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績..... 20
 - (3) 作用発現時間・持続時間..... 28

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移..... 29
 - (1) 治療上有効な血中濃度..... 29
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度... 29
 - (3) 中毒域..... 34
 - (4) 食事・併用薬の影響..... 34
2. 薬物速度論的パラメータ..... 35
 - (1) 解析方法..... 35
 - (2) 吸収速度定数..... 35
 - (3) 消失速度定数..... 35
 - (4) クリアランス..... 35
 - (5) 分布容積..... 35
 - (6) その他..... 35
3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 35
 - (1) 解析方法..... 35
 - (2) パラメータ変動要因..... 35

目 次

4. 吸収	35
5. 分布	35
(1) 血液－脳関門通過性	35
(2) 血液－胎盤関門通過性	35
(3) 乳汁への移行性	36
(4) 髄液への移行性	36
(5) その他の組織への移行性	36
(6) 血漿蛋白結合率	36
6. 代謝	36
(1) 代謝部位及び代謝経路	36
(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率	37
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	37
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	37
7. 排泄	37
8. トランスポーターに関する情報	37
9. 透析等による除去率	37
10. 特定の背景を有する患者	37
11. その他	37

Ⅶ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	38
2. 禁忌内容とその理由	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	38
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	38
5. 重要な基本的注意とその理由	38
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	39
(1) 合併症・既往歴等のある患者	39
(2) 腎機能障害患者	39
(3) 肝機能障害患者	39
(4) 生殖能を有する者	39
(5) 妊婦	40
(6) 授乳婦	40
(7) 小児等	40
(8) 高齢者	40
7. 相互作用	40
(1) 併用禁忌とその理由	40
(2) 併用注意とその理由	40
8. 副作用	41
(1) 重大な副作用と初期症状	41
(2) その他の副作用	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	46
(1) 臨床使用に基づく情報	46
(2) 非臨床試験に基づく情報	46

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	47
(1) 薬効薬理試験	47
(2) 安全性薬理試験	47
(3) その他の薬理試験	47
2. 毒性試験	47
(1) 単回投与毒性試験	47
(2) 反復投与毒性試験	47
(3) 遺伝毒性試験	49
(4) がん原性試験	49
(5) 生殖発生毒性試験	49
(6) 局所刺激性試験	50
(7) その他の特殊毒性	50

Ⅸ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	51
2. 有効期間	51
3. 包装状態での貯法	51
4. 取扱い上の注意	51
5. 患者向け資材	51
6. 同一成分・同効薬	51
7. 国際誕生年月日	51
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	51
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	52
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
11. 再審査期間	52
12. 投薬期間制限に関する情報	52
13. 各種コード	52
14. 保険給付上の注意	52

Ⅹ. 文献

1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	54

Ⅺ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	55

Ⅻ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	56
(1) 粉碎	56
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	56
2. その他の関連資料	56

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

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

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

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

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

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

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

2. 製品の治療学的特性

1. 国内初、エリスロポエチン製剤のバイオシミラーである。(詳細は「I-1. 開発の経緯」の項(1ページ)を参照すること)
2. 第II/III相臨床試験により、有効性(貧血改善効果)においてエリスロポエチン製剤との同等性が確認された。(詳細は「V-5. 臨床成績」の項(13ページ)を参照すること)
3. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、高血圧性脳症、脳出血、心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞、赤芽球癆、肝機能障害、黄疸(いずれも頻度不明)があらわれることがある。
主な副作用は血圧上昇、そう痒感、AST上昇、ALT上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、Al-P上昇、嘔気・嘔吐、頭痛、発熱、好酸球増多、顆粒球減少^{a)}、血小板増多^{a)}、血清カリウム上昇、くる病^{a)}(いずれも発現率0.1~5%未満)であった。
なお、詳細は「VIII-8. 副作用」の項(41ページ)及び「V-5. 臨床成績」の安全性の結果(15ページ)を参照すること。
a) 未熟児貧血での報告

3. 製品の製剤学的特性

マスターセルバンク調製以降、完全無血清培養により製造された生物由来製品である。

4. 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： エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」
 エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」
 エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」
 エポエチンアルファ BS 注 750「JCR」
- (2) 洋名： Epoetin Alfa BS Injection 750 syringe [JCR]
 Epoetin Alfa BS Injection 1500 syringe [JCR]
 Epoetin Alfa BS Injection 3000 syringe [JCR]
 Epoetin Alfa BS Injection 750 [JCR]
- (3) 名称の由来： バイオ後続品に係る一般的名称及び販売名の取扱いについて薬食審査発第 0304011 号に基づき命名

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）： エポエチン カッパ（遺伝子組換え）
 [エポエチンアルファ後続 1]（JAN）
 エポエチン カッパ（INN）
- (2) 洋名（命名法）： Epoetin Kappa（Genetical Recombination）
 [Epoetin Alfa Biosimilar 1]（JAN）
 epoetin kappa（INN）
- (3) ステム： -poetin

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式：C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅（タンパク質部分）
分子量：約 28,000

5. 化学名（命名法）
又は本質

本質：エポエチン カッパは、遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。エポエチン カッパは、165 個のアミノ酸残基からなる糖タンパク質（分子量：約 28,000）である。

6. 慣用名、別名、略号、
記号番号

治験成分番号：JR-013

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

無色澄明の液

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

1) 紫外吸収スペクトル

約 280 nm に極大吸収を示す。

2) 等電点

pI 2.5～5 付近（等電点電気泳動法）

3) 円偏光二色性スペクトル

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

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

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験名	保存条件	保存期間	保存形態	結果	
長期 保存 試験	-20 ℃、暗所	36 ヶ月	気密容器	規格内	
苛酷 試験	温度	5 ℃、暗所	6 ヶ月	気密容器	規格内
		25 ℃、暗所	6 ヶ月	気密容器	規格内
	光	25 ℃、 白色蛍光ランプ 120 万 lx・hr ＋ 近紫外蛍光ランプ 200 W・hr/m ²		ガラス製密封 容器	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。 等電点電気泳動の泳動帯は不明瞭であった。 目的物質由来不純物が増加した。

3. 有効成分の確認試験法、
定量法

確認試験法

ウエスタンブロット、キャピラリーゾーン電気泳動、ペプチドマップ、シアロ糖鎖プロファイル

定量法

生物学的活性試験法（正常マウスを用いた網状赤血球数測定法）

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤（溶液）

(2) 製剤の外観及び性状

エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」

エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」

エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」

外観：プレフィルドシリンジ

性状：無色澄明の液

エポエチンアルファ BS 注 750 「JCR」

外観：バイアル

性状：無色澄明の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：6.3～6.7

浸透圧比：約 1（生理食塩液対比）

(5) その他

該当しない

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		エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」	エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」	エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」
		エポエチンアルファ BS 注 750「JCR」		
有効成分・含量		エポエチン カップ（遺伝子組換え） [エポエチンアルファ後続 1]		
		750 国際単位 (IU)	1500 国際単位 (IU)	3000 国際単位 (IU)
容量		0.5 mL	1 mL	2 mL
添 加 剤	グリシン	0.5 mg	1 mg	2 mg
	ポリソルベート 80	0.025 mg	0.05 mg	0.1 mg
	リン酸二水素ナトリウム水和物	1.56 mg	3.12 mg	6.24 mg
	等張化剤、pH 調節剤			

本剤の有効成分エポエチン カップ（遺伝子組換え）[エポエチンアルファ後続 1] は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(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

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

5. 混入する可能性のある夾雑物

重合体
酸化体
切断体
宿主細胞由来 DNA
宿主細胞由来タンパク質

6. 製剤の各種条件下における安定性

シリンジ製剤

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

バイアル製剤

試験名		保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験		5℃、暗所	36ヵ月	バイアル	規格内
加速試験		25℃、暗所	6ヵ月	バイアル	目的物質由来不純物が経時的に増加した。
苛酷試験	温度	40℃、暗所	3ヵ月	バイアル	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。 目的物質由来不純物が経時的に増加した。
		50℃、暗所	3週間	バイアル	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。 目的物質由来不純物が経時的に増加した。
	光	25℃、 白色蛍光ランプ 120万 lx・hr ＋ 近紫外蛍光ランプ 200 W・hr/m ²		バイアル	ウエスタンブロットで高分子側に泳動帯が出現した。 目的物質由来不純物が増加した。
				バイアル ＋ 紙箱包装	規格内

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)	該当資料なし																
9. 溶出性	該当しない																
10. 容器・包装	<p>(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</p> <p>(2) 包装 エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」: 10 シリンジ エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」: 10 シリンジ エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」: 10 シリンジ エポエチンアルファ BS 注 750「JCR」: 10 バイアル</p> <p>(3) 予備容量 該当しない</p> <p>(4) 容器の材質 シリンジ</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>容器・施栓系</th><th>材質</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バレル</td><td>ガラス</td></tr> <tr> <td>チップキャップ</td><td>ブチルゴム</td></tr> <tr> <td>プランジャーストッパー</td><td>ブチルゴム</td></tr> </tbody> </table> <p>バイアル</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>容器・施栓系</th><th>材質</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>バイアル</td><td>ガラス</td></tr> <tr> <td>ゴム栓</td><td>ブチルゴム</td></tr> <tr> <td>フリップオフキャップ</td><td>アルミニウム、ポリプロピレン</td></tr> </tbody> </table>	容器・施栓系	材質	バレル	ガラス	チップキャップ	ブチルゴム	プランジャーストッパー	ブチルゴム	容器・施栓系	材質	バイアル	ガラス	ゴム栓	ブチルゴム	フリップオフキャップ	アルミニウム、ポリプロピレン
容器・施栓系	材質																
バレル	ガラス																
チップキャップ	ブチルゴム																
プランジャーストッパー	ブチルゴム																
容器・施栓系	材質																
バイアル	ガラス																
ゴム栓	ブチルゴム																
フリップオフキャップ	アルミニウム、ポリプロピレン																
11. 別途提供される資材類	該当資料なし																
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

1. 透析施行中の腎性貧血
2. 未熟児貧血

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

〈透析施行中の腎性貧血〉

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患者に限定すること。なお、投与対象はヘモグロビン濃度で 10 g/dL（ヘマトクリット値で 30%）未満を目安とする。

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、アルミニウム蓄積症等）には投与しないこと。

〈未熟児貧血〉

5.3 本剤の投与は未熟児貧血に限定すること。なお、投与対象はヘモグロビン濃度で 12 g/dL（ヘマトクリット値で 36%）未満を目安とする。また、未熟児貧血におけるヘモグロビン濃度の低下は急速であるため、未熟児貧血発症早期より本剤を投与することが望ましい。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1. 透析施行中の腎性貧血

投与初期は、エポエチンアルファ（遺伝子組換え）〔後続 1〕として、通常、成人、1 回 3000 国際単位を週 3 回、できるだけ緩徐に静脈内投与する。

貧血改善効果が得られたら、維持量として、通常、成人、1 回 1500 国際単位を週 2～3 回、あるいは 1 回 3000 国際単位を週 2 回投与する。

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

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1 回 3000 国際単位、週 3 回投与とする。

2. 未熟児貧血

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

ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が 10 g/dL（ヘマトクリット値で 30%）前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。

なお、貧血症状の程度により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

エポエチンアルファにおいて承認された用法及び用量に基づいて用法及び用量を設定した。

4. 用法及び用量に
関連する注意

設定されていない

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

Phase	対象	有効性	安全性	薬物 動態	概要・目的
第Ⅰ相	健康成人男性 18 例	—	◎	◎	単盲検／単回静脈内 投与時の薬物動態
第Ⅰ相	血液透析施行 中の腎性貧血 患者 24 例	—	◎	◎	非盲検／単回静脈内 投与／対照製剤 ^{注)} との 薬物動態比較
第Ⅱ/ Ⅲ相	血液透析施行 中の腎性貧血 患者 329 例	◎	◎	—	二重盲検／24 週間静 脈内投与／対照製剤 ^{注)} との有効性の同等性 検証
第Ⅲ相	血液透析施行 中の腎性貧血 患者 143 例	◎	◎	—	非盲検／52 週間静脈 内投与時の長期安定 性
第Ⅰ相	健康成人男性 32 例	—	◎	◎	非盲検／単回皮下投 与／対照製剤 ^{注)} との薬 物動態比較

◎：評価資料、—：非検討もしくは評価の対象とせず

注)「Ⅴ. 治療に関する項目」の対照製剤は、エポエチンアルファ

(2) 臨床薬理試験

1) 単回静脈内投与時（健康成人男性）¹⁾

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

2) 単回静脈内投与時（血液透析施行中の腎性貧血患者）²⁾

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

5. 臨床成績（つづき）

3) 単回皮下投与時（健康成人男性）³⁾

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

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

1. 第 II/III 相二重盲検比較試験⁴⁾（JR1301 試験）

目的	既存 rHuEPO 製剤（エポエチンアルファ）を投与している血液透析施行中の腎性貧血患者を対象として、本剤又は対照製剤 ^{註)} に切り替えたときの有効性の同等性の検証及び安全性の比較検討
試験デザイン	無作為化二重盲検比較試験
対象	血液透析施行中の腎性貧血患者 329 例（本剤群 166 例、対照製剤注）群 163 例）
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> 観察期間中の週はじめの透析前ヘモグロビン濃度平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であり、この間のヘモグロビン濃度の変動幅が ±1.5 g/dL 以内 トランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20% 以上又はフェリチンが 100 ng/mL 以上 年齢 20 歳以上 等
主な除外基準	コントロール困難な高血圧を有する患者、うっ血性心不全 (NYHA 機能分類 Class III 以上) の患者、悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）、全身性血液疾患（骨髄異形成症候群、異常ヘモグロビン症など）、溶血性貧血又は消化管出血などの明らかな出血性病変を有する患者、赤血球造血刺激因子製剤に過敏症の患者 等
試験方法	<p>観察期：開始前の用法・用量を変更せずに、既存 rHuEPO 製剤 1 回 1500 又は 3000 IU を週 2 又は 3 回、4 週間、透析終了時に透析回路の静脈側から投与する。</p> <p>治療期：観察期と同一の用法・用量で本剤又は対照製剤^{註)} を 24 週間、透析終了時に透析回路の静脈側から投与する。</p>
主要評価項目	ヘモグロビン濃度変化量
副次評価項目	ヘモグロビン濃度の推移、基準ヘモグロビン濃度維持率、基準ヘモグロビン濃度維持率の推移、投与量の推移、投与量の変更状況
安全性評価項目	有害事象及び副作用
解析計画	<p>主な解析対象集団は FAS とし、主要評価項目のヘモグロビン濃度変化量（投与後ヘモグロビン濃度－基準ヘモグロビン濃度）群間差の両側 95%信頼区間が -0.5 g/dL 以上 0.5 g/dL 以下の範囲に収まる場合、本剤群と対照製剤群の同等性が検証されたものと判断する。</p> <p>副次評価項目のヘモグロビン濃度変化量の群間差について、観察期 rHuEPO 投与量を共変量とした共分散分析を行う。</p> <p>なお、本解析は主要評価項目の感度分析の観点から副次的な解析として実施する。</p> <p>また、安全性について、副作用は、治験薬投与開始以降に発現したものを解析対象とし、群ごとに発現件数、発現例数、発現率及びその 95%信頼区間を算出する。また、発現率の群間差とその両側 95%信頼区間を算出する。</p>

5. 臨床成績（つづき）

結果

①投与後ヘモグロビン濃度変化量（主要評価項目）

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

Unit: g/dL

		例数	Mean \pm SD	両側 95% 信頼区間	
基準ヘモグロビン濃度 ^{a)}	本剤	165	10.66 ± 0.60	10.56	10.75
	対照製剤 ^{注)}	160	10.64 ± 0.64	10.54	10.74
投与後ヘモグロビン濃度 ^{b)}	本剤	165	10.79 ± 0.84	10.66	10.92
	対照製剤 ^{注)}	160	10.72 ± 0.90	10.58	10.86
ヘモグロビン濃度変化量	本剤	165	0.13 ± 0.73	0.02	0.24
	対照製剤 ^{注)}	160	0.08 ± 0.81	-0.04	0.21

群間差	推定値	両側 95%信頼区間	
本剤 - 対照製剤 ^{注)}	0.05	-0.12	0.22

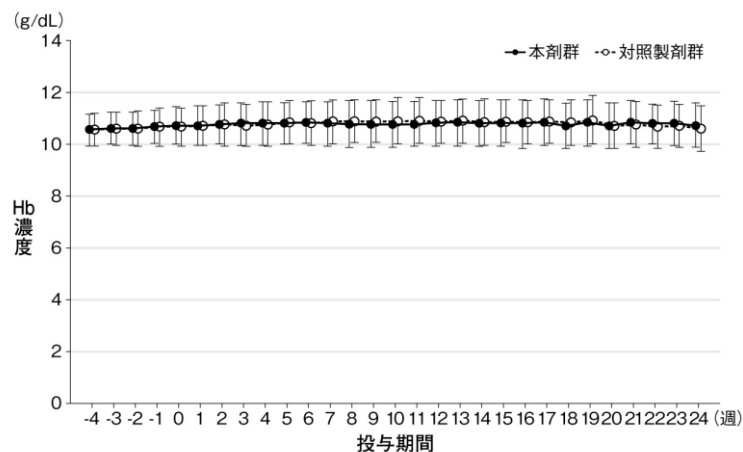
a) -3、-2、-1 及び 0 週時の週はじめの透析前ヘモグロビン濃度平均値

b) 21、22、23 及び 24 週時の週はじめの透析前ヘモグロビン濃度平均値 (中止例は、中止日以前の直近の週はじめ 4 ポイントのヘモグロビン濃度平均値)

②ヘモグロビン濃度の推移（副次評価項目）

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

透析施行中の腎性貧血患者におけるヘモグロビン濃度推移



Mean \pm SD

5. 臨床成績（つづき）

③安全性：副作用

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

2. 〈エスポー注射液〉国内一般臨床試験及び国内二重盲検比較試験（透析施行中の腎性貧血）⁵⁻¹⁰⁾

透析施行中の腎性貧血患者650例に対して、エポエチン アルファ（遺伝子組み換え）注射剤1500～3000IUを毎透析終了時に静脈内投与したとき、貧血改善効果は602例に認められ、その有効率は92.6%であった。

8週間投与におけるヘマトクリットの上昇は1500IU投与群で平均6.4%、3000IU投与群で平均8.4%であった。

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

3. 〈エスポー注射液〉国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（未熟児貧血）¹¹⁻¹³⁾

未熟児貧血患児72例に対して、エポエチン アルファ（遺伝子組み換え）注射剤200IU/kgを週2回皮下投与したとき、貧血改善効果は62例に認められ、その有効率は86.1%であり、最低ヘモグロビン濃度低下抑制効果及び輸血回避効果が認められた。

各試験の副作用発現頻度は以下のとおりであった。

- ・国内後期第Ⅱ相試験における副作用の発現は認められなかった。
- ・国内第Ⅲ相非盲検比較試験の副作用発現頻度は2.8%（1/36例）であった。認められた副作用は、血圧上昇であった。
- ・国内第Ⅲ相一般臨床試験の副作用発現頻度は3.8%（1/26例）であった。認められた副作用は、血圧上昇であった。

4. 〈エスポー注射液〉輸血量に及ぼす影響⁷⁾

国内第Ⅱ相試験から移行した透析施行中の腎性貧血患者を対象とした長期投与試験において、エポエチン アルファ（遺伝子組み換え）注射剤投与開始前3ヵ月と試験期間48週の輸血量を比較した結果、輸血を受けていた症例は40例から6例に減少し、総輸血量も236単位から20単位に減少した。

5. 臨床成績（つづき）

2) 安全性試験¹⁴⁾

長期投与試験（JR1302 試験）

目的	既存 rHuEPO 製剤（エポエチンアルファ又はエポエチンベータ）を投与している血液透析施行中の腎性貧血患者を対象として、既存 rHuEPO 製剤から本剤に切り替えて 52 週間静脈内投与した時の安全性及び有効性の検討
試験デザイン	非盲検試験
対象	血液透析施行中の腎性貧血患者 143 例
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・観察期間中の週はじめの透析前ヘモグロビン濃度平均値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 ・TSAT が 20%以上又はフェリチンが 100 ng/mL 以上 ・年齢 20 歳以上
主な除外基準	コントロール困難な高血圧を有する患者、うっ血性心不全（NYHA 機能分類 Class III 以上）の患者、悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）、全身性血液疾患（骨髄異形成症候群、異常ヘモグロビン症など）、溶血性貧血又は消化管出血などの明らかな出血性病変を有する患者、赤血球造血刺激因子製剤に過敏症の患者 等
試験方法	<p>観察期：開始前の週あたりの投与量に応じて、既存 rHuEPO 製剤を週あたり 9000 IU 以下、週 1～3 回、4 週間、透析終了時に透析回路の静脈側から投与する。</p> <p>治療期：観察期と同一の週あたり投与量の本剤に切り替えて、ヘモグロビン濃度が可能な限り目標ヘモグロビン濃度（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）の範囲内に維持されるよう、投与量及び投与回数を調整し、52 週間投与する。</p>
有効性評価項目	目標ヘモグロビン濃度（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）維持率、ヘモグロビン濃度の推移、投与量の推移
安全性評価項目	有害事象及び副作用
解析計画	<p>解析対象集団は FAS とし、各評価時期におけるヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）内に維持されていた症例の割合を目標ヘモグロビン濃度維持率とし、その両側 95%信頼区間を算出する。</p> <p>また、安全性について、副作用は、治験薬投与開始以降に発現したものを解析対象とし、群ごとに発現件数、発現例数、発現率及びその 95%信頼区間を算出する。</p>

結果

①目標ヘモグロビン濃度維持率（有効性評価項目）

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

②ヘモグロビン濃度の推移（有効性評価項目）

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

5. 臨床成績（つづき）

③投与量の推移（有効性評価項目）

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

④安全性：副作用

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

(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

＜透析施行中の腎性貧血を対象とした使用成績調査（終了）＞

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

結果

①安全性：副作用

安全性については 570 例を解析対象とした。臨床検査値異常を含む副作用発現症例率は 6.8%（39/570 例）であり、承認時までの副作用発現症例率 23.6%（73/309 例）よりも低かった。主な副作用は血圧上昇、めまい等であった。一方、承認時までの主な副作用は血圧上昇、頭痛、好酸球増多等であった。（詳細は「Ⅷ-8. 副作用」の項（42 ページ）を参照すること）

5. 臨床成績（つづき）

②担当医師による評価（有効性評価項目）

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

<未熟児貧血を対象とした使用成績調査（終了）>

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

結果

①安全性：副作用

安全性については139例を解析対象とした。副作用発現症例率は2.9%（4/139例）であり、医療機器関連感染、未熟児網膜症、肝機能異常、尿閉が各1例認められた。（詳細は「Ⅷ-8. 副作用」の項（45ページ）を参照すること）

②担当医師による評価（有効性評価）

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

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

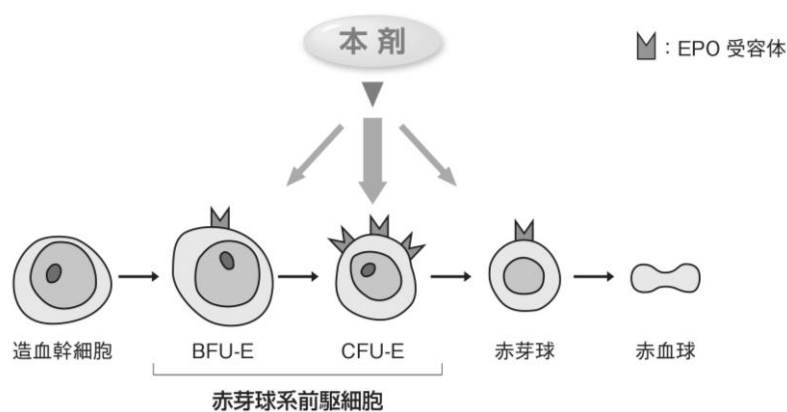
エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、
エポエチン ベータ（遺伝子組換え）、
ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）、
エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は、最新の電子添文を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

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



(平澤由平 他(監) ,エリスロポエチンのすべて, メディカルレビュー社, pp. 71, 2006より一部改変)

BFU-E：前期赤芽球系前駆細胞

CFU-E：後期赤芽球系前駆細胞

2. 薬理作用（つづき）

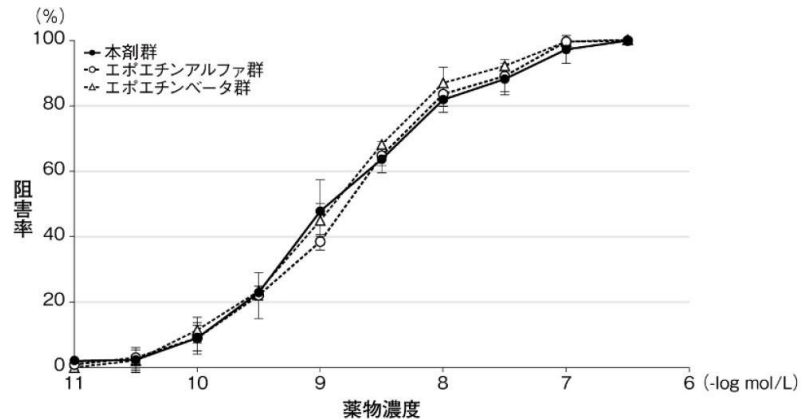
(2) 薬効を裏付ける試験成績

〈本剤〉

1) ヒトエリスロポエチン（hEPO）受容体に対する結合親和性
（*in vitro*）¹⁵⁾

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

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



各群 n=3 Mean±SD

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

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

各群 n=3 Mean±SD

2) hEPO 依存性細胞における増殖作用（*in vitro*）¹⁶⁾

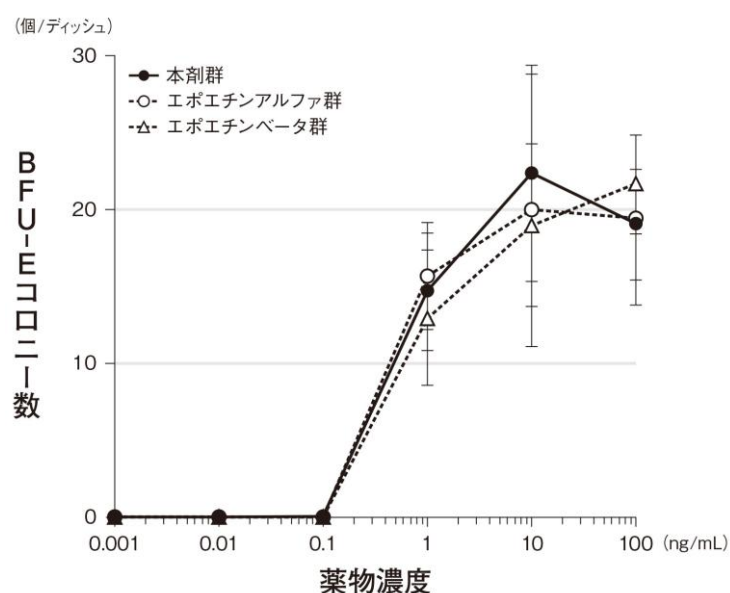
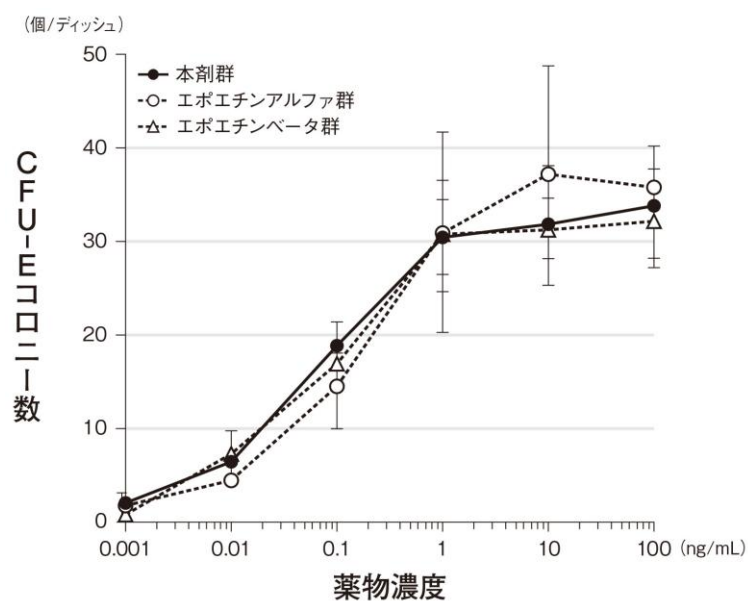
hEPO 依存性増殖能を有する BaF/EPOR 細胞において、本剤、エポエチンアルファ及びエポエチンベータは、ほぼ同等の細胞増殖作用を示した。

2. 薬理作用（つづき）

3) ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用（*in vitro*）¹⁷⁾

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

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



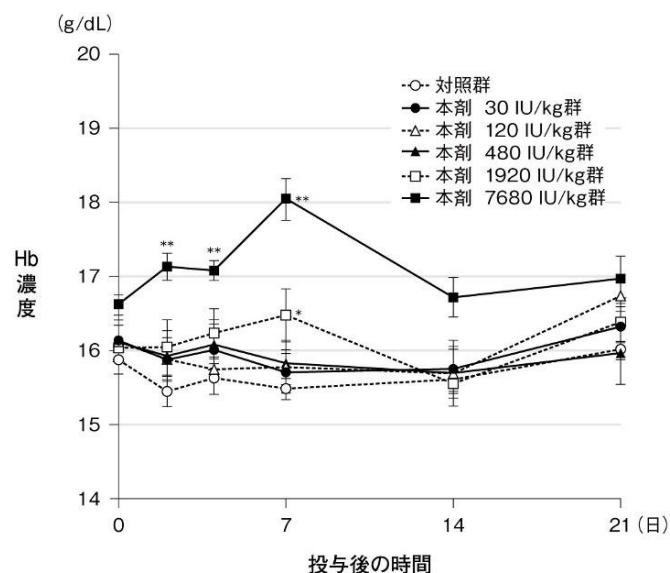
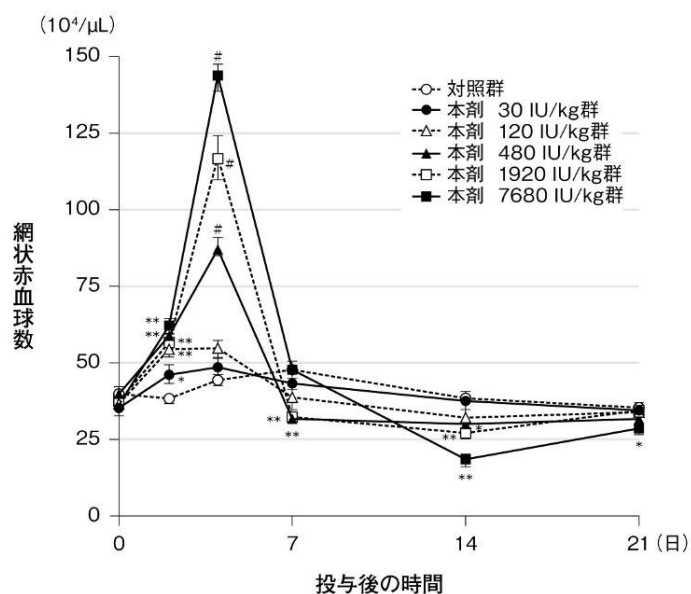
各群 n=3 Mean±SD

2. 薬理作用（つづき）

4) 単回静脈内及び単回皮下投与による赤血球造血促進作用 (正常ラット) ¹⁸⁾

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

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



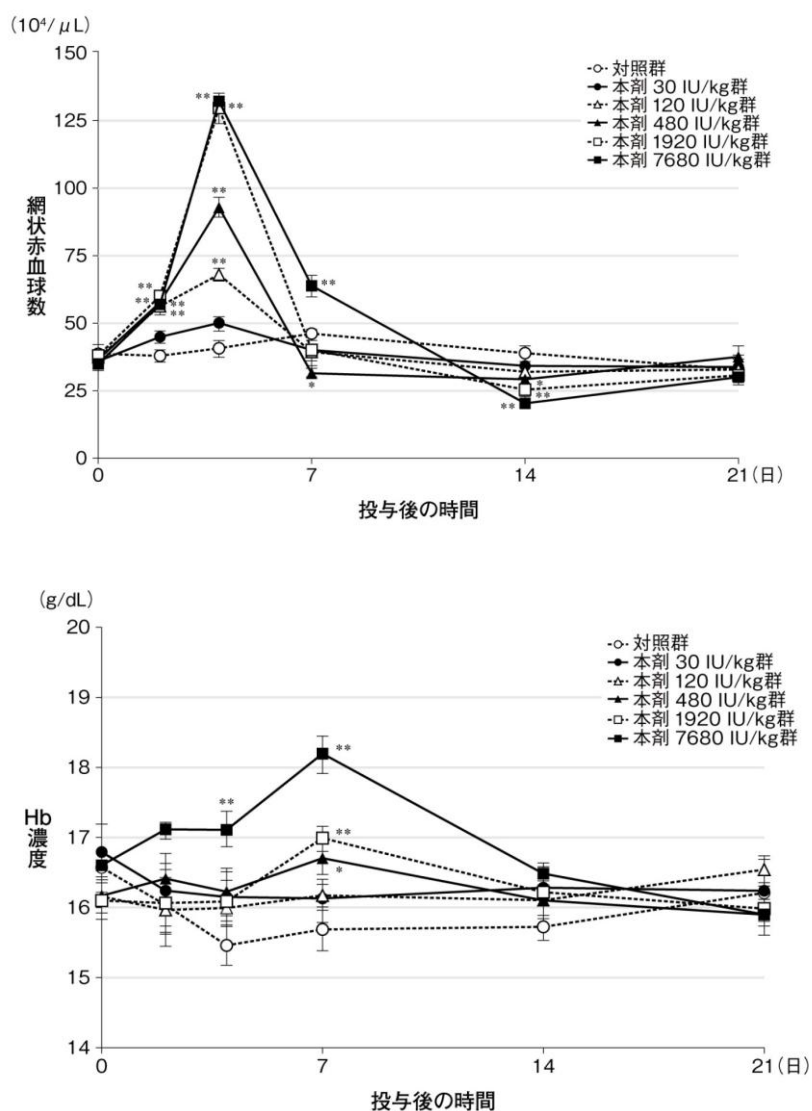
各群 n=6 (120 IU/kg 群は n=5) Mean ± SE

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

#: p<0.05 (vs 対照群、Steel の多重比較検定)

2. 薬理作用（つづき）

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



各群 n=6 (120 IU/kg 群は n=5) Mean ± SE

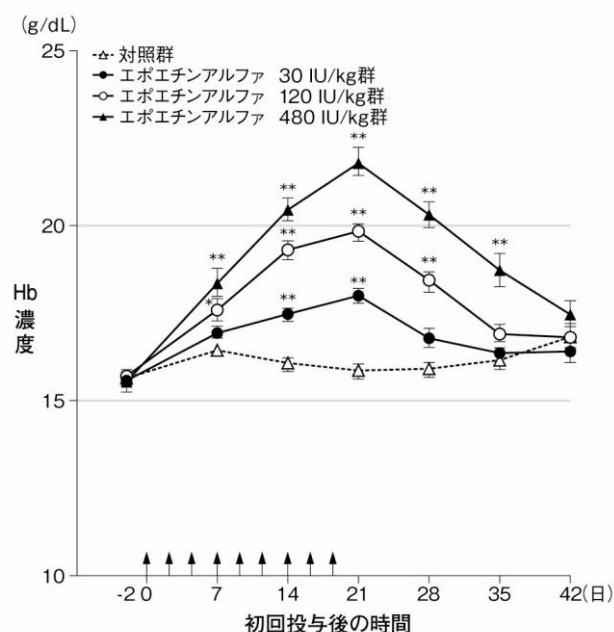
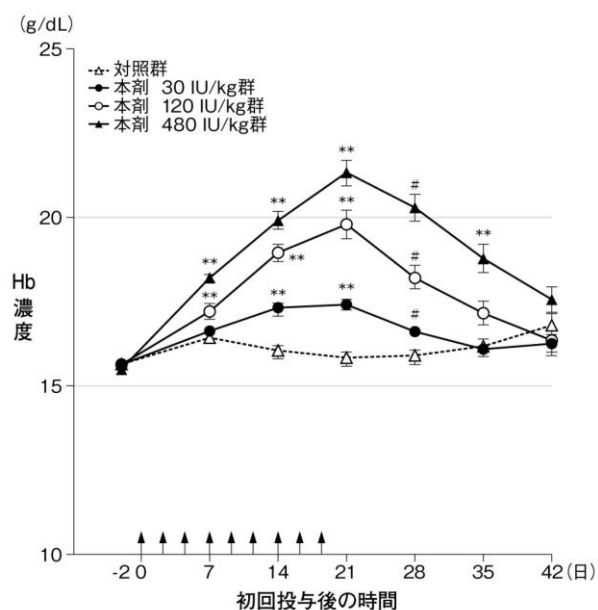
*: p<0.05 ** : p<0.01 (vs 対照群、Dunnett の多重比較検定)

2. 薬理作用（つづき）

5) 間歇静脈内投与による赤血球造血促進作用（正常ラット）^{19), 20)}

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

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



矢印は投与日を示す（0、2、4、7、9、11、14、16、18日）

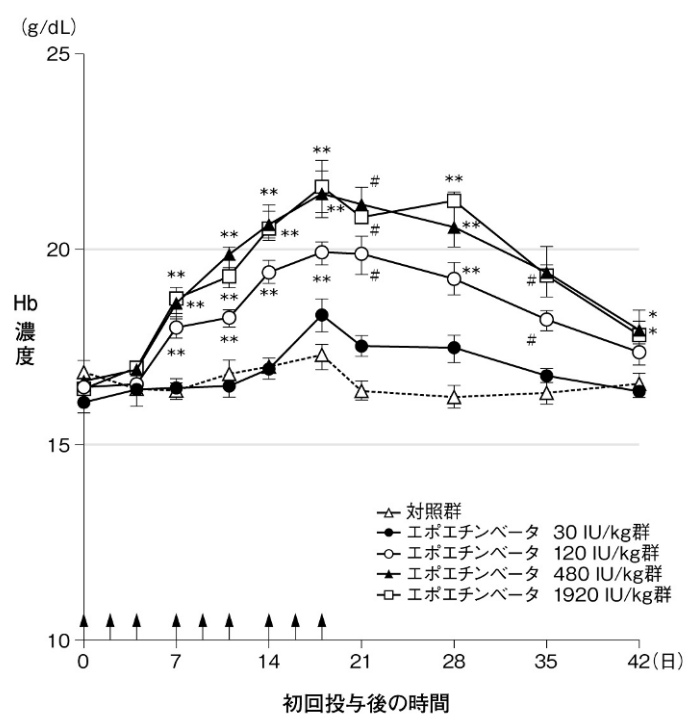
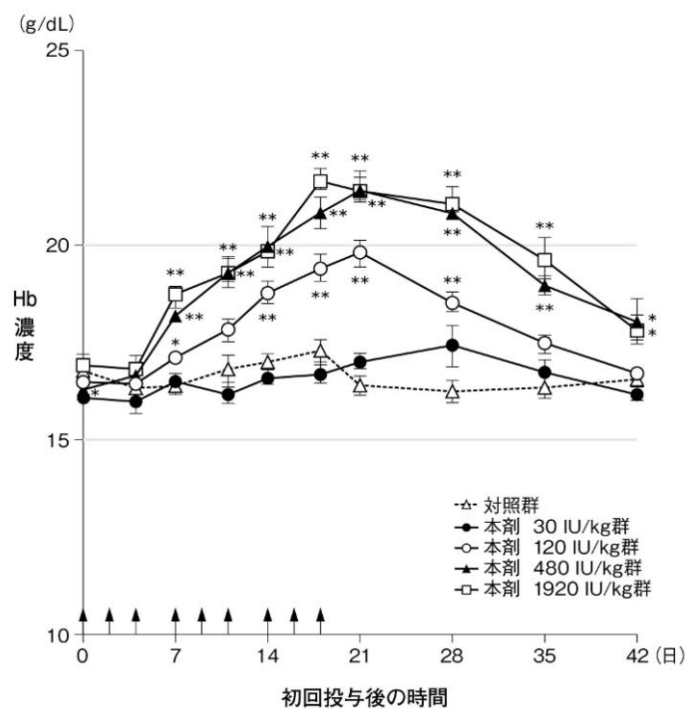
各群 n=6 Mean±SE

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

#: p<0.05 (vs 対照群、Steel の多重比較検定)

2. 薬理作用（つづき）

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



矢印は投与日を示す（0、2、4、7、9、11、14、16、18日）

各群 n=6（対照群は n=5） Mean±SE

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

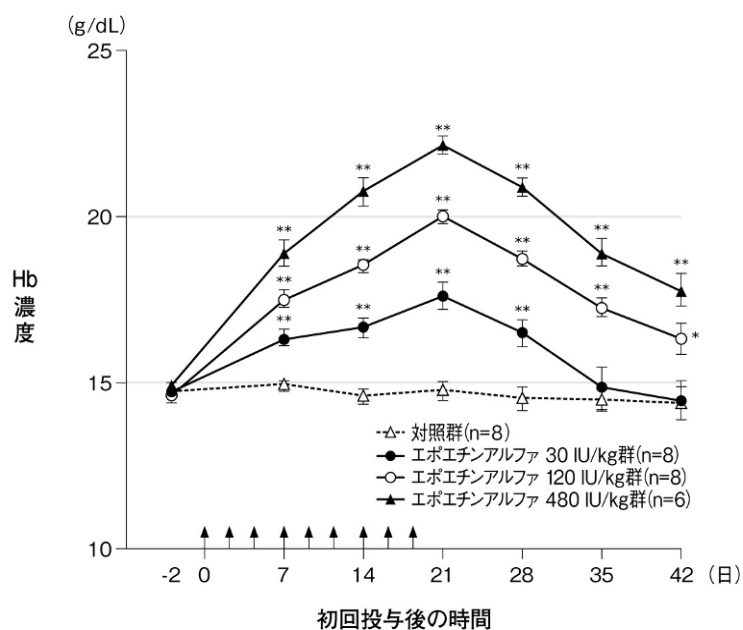
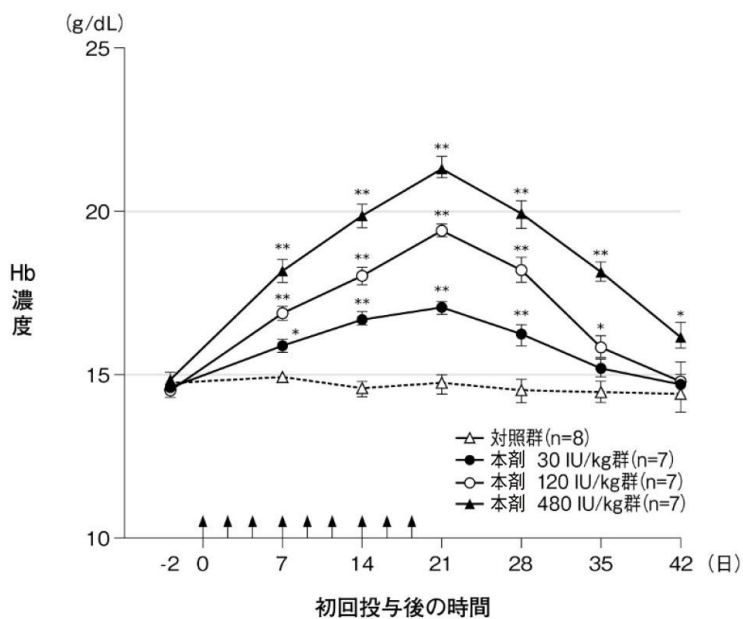
#: p<0.05 (vs 対照群、Steel の多重比較検定)

2. 薬理作用（つづき）

6) 貧血改善作用（腎性貧血モデルラット）^{21), 22)}

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

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

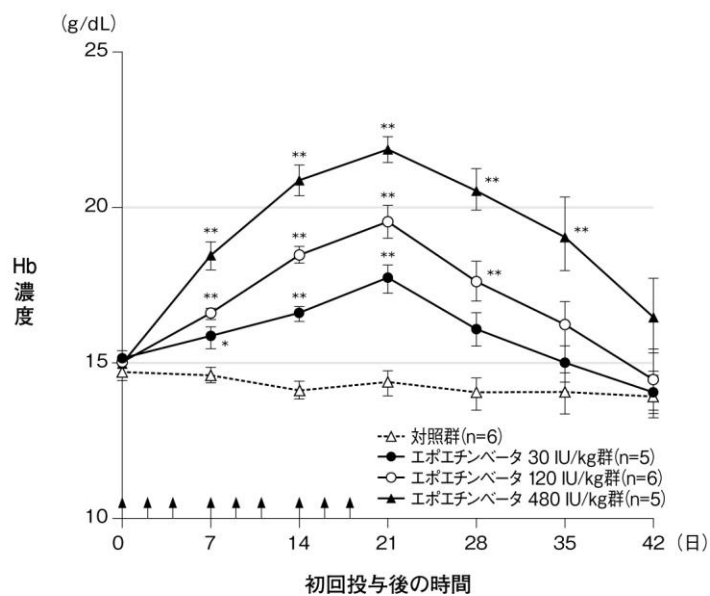
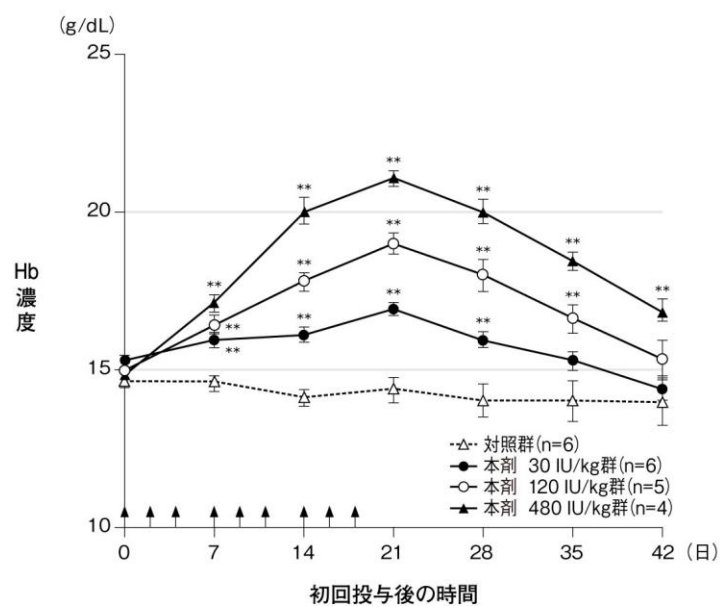


矢印は投与日を示す（0、2、4、7、9、11、14、16、18日）

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

2. 薬理作用（つづき）

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



矢印は投与日を示す（0、2、4、7、9、11、14、16、18日）

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

2. 薬理作用（つづき）

〈エスポー注射液〉

7) 造血作用

エポエチン アルファ（遺伝子組み換え）注射剤を正常ラットに静脈内投与したとき、用量及び投与回数に依存して顕著な造血効果が認められた²³⁾。

また、部分腎摘出ラット、ゲンタマイシン誘導腎障害ラット及び遺伝性嚢胞腎マウスを用いた腎性貧血モデルで、エポエチン アルファ（遺伝子組み換え）注射剤の静脈内投与により、顕著な貧血改善が認められた^{23・25)}。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

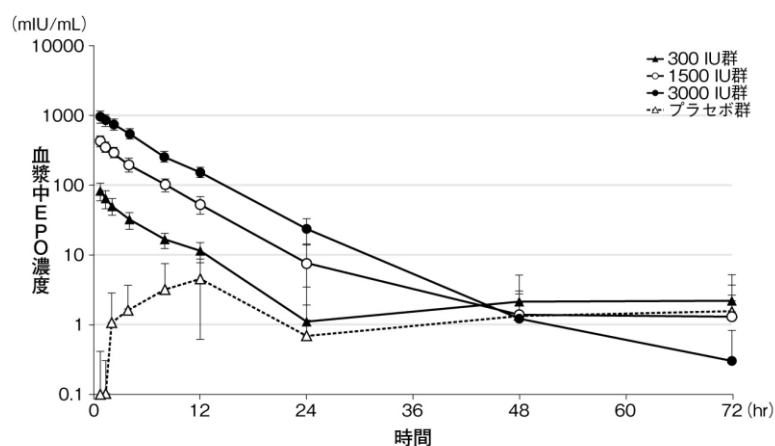
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

〈本剤〉

1) 健康成人への静脈内投与¹⁾

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

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



各群 n=6 Mean±SD

健康成人男性における単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

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

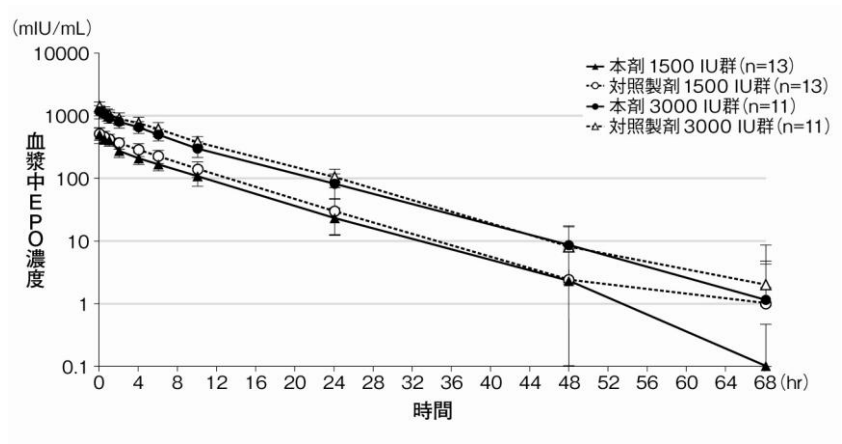
各群 n=6 Mean±SD

1. 血中濃度の推移
(つづき)

2) 透析施行中の腎性貧血患者への静脈内投与²⁾

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

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



Mean ± SD

透析施行中の腎性貧血患者における単回静脈内投与時の
薬物動態パラメータ

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

Mean ± SD

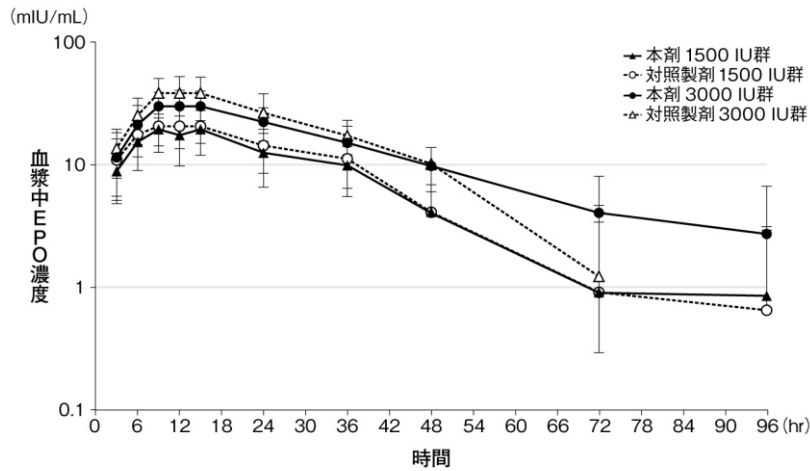
注) 対照製剤：エポエチンアルファ

1. 血中濃度の推移
(つづき)

3) 健康成人への皮下投与³⁾

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

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



各群 n=16 Mean±SD

健康成人男性における単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

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

各群 n=16 Mean±SD

注) 対照製剤：エポエチンアルファ

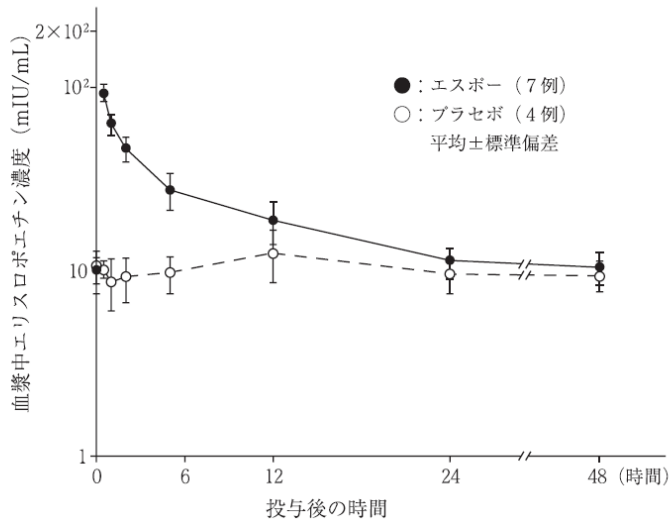
1. 血中濃度の推移
(つづき)

〈エスポー注射液〉

4) 健康成人²⁶⁾

健康成人男性 7 例に 300 IU を単回静脈内投与したときの血漿中濃度は、投与後、 $t_{1/2}$ 0.4 時間及び 7.0 時間の 2 相性の消失を示した。

エスポー及びプラセボを静脈内投与したときの血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ

例数	$AUC_{0-\infty}$ (mU・h/mL)	$t_{1/2} \alpha$ (h)	$t_{1/2} \beta$ (h)	CL_{total} (L/h)	$V_{dss}^{a)}$ (L)	$V_{dc}^{b)}$ (L)
7	398 ± 61	0.4 ± 0.1	7.0 ± 2.1	0.86 ± 0.13	5.8 ± 1.0	1.9 ± 0.3

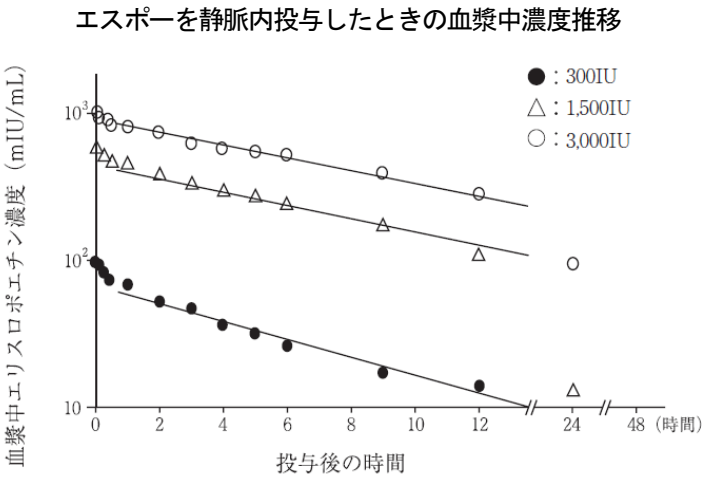
平均値±標準誤差

a) : 定常状態における見かけの分布容積、b) : 中枢コンパートメントの分布容積

1. 血中濃度の推移
(つづき)

5) 透析施行中の腎不全患者²⁷⁾

透析施行中の腎不全患者 11 例に 300 IU を単回静脈内投与したときの血漿中濃度は、健康成人とほぼ同様の推移を示し、 $t_{1/2}$ は 6.0 時間であった。1500 IU (8 例) 又は 3000 IU (12 例) を静脈内投与したときの $t_{1/2}$ はそれぞれ 5.9 時間又は 7.5 時間であり、投与量の増加に伴い血漿中からの消失はやや緩やかとなった。



薬物動態パラメータ

投与量	$t_{1/2}$ (h)	CL_{tot} (L/h)	V_d (mL/kg)
300 IU (n=11)	6.0 ± 0.8	10.8 ± 0.9	57.2 ± 1.6
1500 IU (n=8)	5.9 ± 0.4	7.4 ± 0.5	46.7 ± 3.6
3000 IU (n=12)	7.5 ± 0.3	5.7 ± 0.4	63.6 ± 3.5

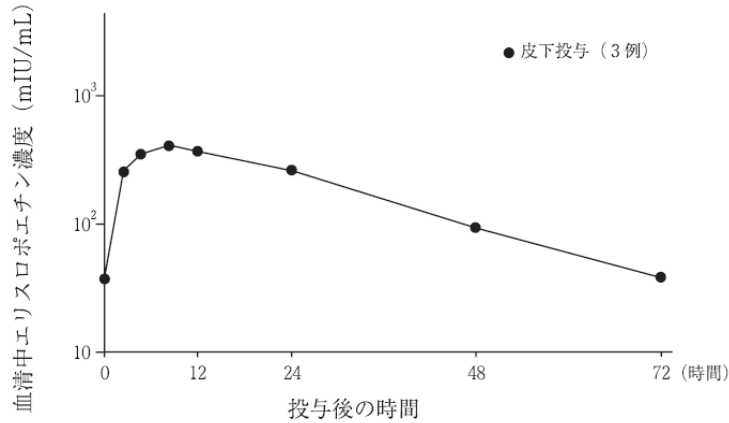
平均値±標準誤差

1. 血中濃度の推移
(つづき)

6) 未熟児²⁸⁾

極小未熟児 3 例に 200 IU/kg を単回皮下投与したとき、 C_{\max} は 434.0 mIU/mL を示し、 $t_{1/2}$ は 10.4 時間であった。

エスポーを皮下投与したときの血清中濃度推移



薬物動態パラメータ

例数	AUC (mIU h/mL)	C_{\max} (mIU/mL)	t_{\max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
3	10.1 ± 2.3	434.0 ± 77.0	8	10.4 ± 2.6

(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

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

(2) 吸収速度定数

静脈内投与：該当しない

皮下投与：該当資料なし

(3) 消失速度定数

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

皮下投与：該当資料なし

(4) クリアランス

（詳細は「VII-1. 血中濃度の推移」の項（29 ページ）を参照すること）

(5) 分布容積

（詳細は「VII-1. 血中濃度の推移」の項（29 ページ）を参照すること）

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション） 解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

バイオアベイラビリティ：該当しない

静脈内投与：該当しない

皮下投与：該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性²⁹⁾

<参考>

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

(2) 血液－胎盤関門通過性³⁰⁾

<参考>

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

5. 分布（つづき）

(3) 乳汁への移行性³¹⁾

<参考>

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

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

<本剤>

1) 単回静脈内投与²⁹⁾

<参考>

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

<エスポー注射液>

2) 静脈内投与³²⁾

雄性ラットに ¹²⁵I-エポエチン アルファ 60 IU/kg を静脈内投与したとき、骨髄、甲状腺、血液、腎臓、脾臓、肺、肝臓及び副腎に高い放射能が認められた。

3) 皮下投与³³⁾

雄性ラットに ¹²⁵I-エポエチン アルファ 200 IU/kg を皮下投与したとき、骨髄、脾臓、腎臓及び血漿に高い放射能が認められた。

(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³⁴⁾

<参考>

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

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

6. 代謝（つづき）	(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 該当しない (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率 該当資料なし																			
7. 排泄	1) 排泄部位及び経路 ¹⁾ 〈本剤〉 健康成人男性を対象として、本剤の単回静脈内投与における尿中排泄プロファイルを検討した。投与 72 時間後までの尿中エリスロポエチン累積排泄率は、300 IU 群、1500 IU 群及び 3000 IU 群でそれぞれ投与量の 0.37±0.90、0.88±0.71 及び 1.78±0.43%であった。 <table><tr><th rowspan="2"></th><th colspan="3">尿中エリスロポエチン累積排泄率（%）</th></tr><tr><th>0－24 時間</th><th>0－48 時間</th><th>0－72 時間</th></tr><tr><td>300 IU</td><td>0.37±0.90</td><td>0.37±0.90</td><td>0.37±0.90</td></tr><tr><td>1500 IU</td><td>0.88±0.71</td><td>0.88±0.71</td><td>0.88±0.71</td></tr><tr><td>3000 IU</td><td>1.72±0.40</td><td>1.73±0.40</td><td>1.78±0.43</td></tr></table> 各群 n=6 Mean±SD 〈エスポー注射液〉 健康成人男性 7 例に 300 IU を単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 0.88%が尿中へ排泄された ²⁶⁾ 。 極小未熟児 2 例に 200 IU/kg を皮下投与したとき、投与後 48 時間までに投与量の 0.18%が排泄された ²⁸⁾ 。 2) 排泄率 （詳細は「1) 排泄部位及び経路」の項（37 ページ）を参照すること） 3) 排泄速度 該当資料なし		尿中エリスロポエチン累積排泄率（%）			0－24 時間	0－48 時間	0－72 時間	300 IU	0.37±0.90	0.37±0.90	0.37±0.90	1500 IU	0.88±0.71	0.88±0.71	0.88±0.71	3000 IU	1.72±0.40	1.73±0.40	1.78±0.43
	尿中エリスロポエチン累積排泄率（%）																			
	0－24 時間	0－48 時間	0－72 時間																	
300 IU	0.37±0.90	0.37±0.90	0.37±0.90																	
1500 IU	0.88±0.71	0.88±0.71	0.88±0.71																	
3000 IU	1.72±0.40	1.73±0.40	1.78±0.43																	
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	該当資料なし																			
10. 特定の背景を有する患者	該当資料なし																			
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）

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

（解説）先行バイオ医薬品であるエスポー注射液の電子添文に基づき、設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

（詳細は「V-2. 効能又は効果に関連する注意」の項（11 ページ）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

設定されていない

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 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。

〈透析施行中の腎性貧血〉

8.2 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[11.1.1 参照]

8.3 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的（投与初期には週 1 回、維持投与期には 2 週に 1 回程度）に観察し、必要以上の造血（ヘモグロビン濃度で 12 g/dL 以上、あるいはヘマトクリット値で 36%以上を目安とする）にならないように十分注意すること。必要以上の造血を認めた場合は、休薬するなど適切な処置をとること。

8.4 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が上昇する場合があるので、観察を十分行うこと。[9.1.2、11.1.2 参照]

8.5 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘍があらわれることがあるので、本剤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。[11.1.4 参照]

8.6 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。

5. 重要な基本的注意と
その理由（つづき）

8.7 本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

〈未熟児貧血〉

8.8 ショック等の反応を予測するため親・兄弟のアレルギー歴等について十分な問診をすること。なお、投与開始時には、本剤の少量を皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認して投与することが望ましい。[11.1.1 参照]

8.9 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、必要以上の造血（ヘモグロビン濃度で 13 g/dL 以上あるいはヘマトクリット値で 39%以上を目安とする）にならないように十分注意すること。必要以上の造血を認めた場合は、休薬するなど適切な処置をとること。

8.10 本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧、ヘモグロビン濃度、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。[9.1.2 参照]

（解説）先行バイオ医薬品であるエスポー注射液の電子添文に基づき、設定した。

6. 特定の背景を有する
患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 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

観察を十分に行うこと。血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.3 参照]

9.1.2 高血圧症の患者

血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがある。[8.4、8.10、11.1.2 参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.4 アレルギー素因のある患者

9.1.5 脳室内出血及び脳実質内出血を有する未熟児

脳内出血を増悪する可能性がある。

（解説）先行バイオ医薬品であるエスポー注射液の電子添文に基づき、設定した。

(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

6. 特定の背景を有する
患者に関する注意
(つづき)

(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にのみ投与すること。動物実験（ラット）で、胎児・出生児の発育の遅延が報告されている。

（解説）先行バイオ医薬品であるエスポー注射液の電子添文に基づき、設定した。

(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。動物実験（ラット）で乳汁中への移行、並びに出生児の発育の遅延が報告されている。

（解説）本剤は授乳中の患者に対する使用経験がないこと、非臨床において乳汁中への移行、並びに出生児の発育の遅延が報告されていることから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

新生児、乳児、幼児又は小児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

（解説）先行バイオ医薬品であるエスポー注射液の電子添文に基づき、設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

（解説）先行バイオ医薬品であるエスポー注射液の電子添文に基づき、設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

ショック、アナフィラキシー（じん麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）があらわれることがある。[8.2、8.8 参照]

11.1.2 高血圧性脳症、脳出血（いずれも頻度不明）

急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれることがある。[8.4、9.1.2 参照]

11.1.3 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞（いずれも頻度不明）

[9.1.1 参照]

11.1.4 赤芽球癆（頻度不明）

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切替えは避けること。[8.5 参照]

11.1.5 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

（解説）先行バイオ医薬品であるエスポー注射液の電子添文に基づき、設定した。

(2) その他の副作用

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

a) 未熟児貧血での報告

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

8. 副作用（つづき）

◆副作用頻度一覧表等

<透析施行中の腎性貧血>

	承認時迄の 状況	特定使用 成績調査	合計
調査症例数	309	570	879
副作用等の発現症例数	73	39	112
副作用等の発現件数	140	75	215
副作用等の発現症例率	23.62%	6.84%	12.74%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例（件数）率(%)		
感染症および寄生虫症	2(0.65)	7(1.23)	9(1.02)
気管支炎	0(0.00)	4(0.70)	4(0.46)
蜂巣炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
胃腸炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
歯肉炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
感染性皮膚潰瘍	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
鼻咽頭炎	3(0.97)	3(0.53)	6(0.68)
上気道感染	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
血液およびリンパ系障害	0(0.00)	5(0.88)	5(0.57)
貧血	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
鉄欠乏性貧血	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
腎性貧血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
代謝および栄養障害	1(0.32)	2(0.35)	3(0.34)
糖尿病	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
高リン酸塩血症	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
高尿酸血症	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
精神障害	2(0.65)	2(0.35)	4(0.46)
失見当識	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
不眠症	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
気力低下	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
神経系障害	10(3.24)	6(1.05)	16(1.82)
脳出血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
脳梗塞	0(0.00)	2(0.35)	2(0.23)
浮動性めまい	1(0.32)	2(0.35)	3(0.34)
構語障害	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
頭痛	6(1.94)	0(0.00)	6(0.68)
感覚鈍麻	3(0.97)	0(0.00)	3(0.34)
第7脳神経麻痺	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
血栓性脳梗塞	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
眼障害	2(0.65)	1(0.18)	3(0.34)
結膜出血	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
虹彩炎	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
眼充血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
耳および迷路障害	2(0.65)	1(0.18)	3(0.34)
耳鳴	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
頭位性回転性めまい	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
突発難聴	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心臓障害	6(1.94)	3(0.53)	9(1.02)
狭心症	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
心房細動	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心房頻脈	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心不全	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
心筋梗塞	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
動悸	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心膜炎	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
心室性期外収縮	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)

8. 副作用（つづき）

	承認時迄の 状況	特定使用 成績調査	合計
血管障害	3(0.97)	4(0.70)	7(0.80)
高血圧	4(1.29)	3(0.53)	7(0.80)
青趾症候群	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0(0.00)	3(0.53)	3(0.34)
喘息	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
くしゃみ	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
上気道の炎症	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
口腔咽頭痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
胃腸障害	6(1.94)	8(1.40)	14(1.59)
腹部不快感	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
腹痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
上腹部痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
便秘	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
下痢	2(0.65)	2(0.35)	4(0.46)
消化不良	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
腸炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
おくび	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
胃炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
胃食道逆流性疾患	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
胃腸出血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
吐血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
嘔吐	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
痔出血	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
肝胆道系障害	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
過形成性胆嚢症	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
皮膚および皮下組織障害	10(3.24)	1(0.18)	11(1.25)
湿疹	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
多汗症	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
そう痒症	4(1.29)	0(0.00)	4(0.46)
発疹	3(0.97)	0(0.00)	3(0.34)
皮膚剥脱	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)
蕁麻疹	1(0.32)	1(0.18)	2(0.23)
皮膚腫瘍	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
筋骨格系および結合組織障害	5(1.62)	3(0.53)	8(0.91)
関節痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
背部痛	1(0.32)	1(0.18)	2(0.23)
筋膜炎	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
側腹部痛	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
筋力低下	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
筋骨格痛	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
筋肉痛	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
一般・全身障害および投与部位の状態	6(1.94)	4(0.70)	10(1.14)
胸痛	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
死亡	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
熱感	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
歩行障害	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
倦怠感	1(0.32)	0(0.00)	1(0.11)
末梢性浮腫	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
突然死	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
腋窩痛	0(0.00)	1(0.18)	1(0.11)
医療機器関連の血栓症	2(0.65)	0(0.00)	2(0.23)

8. 副作用（つづき）

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

MedDRA/J (ver.17.0) にて集計。

器官別大分類（SOC）は例数、基本語（PT）は件数で集計。

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

8. 副作用（つづき）

<未熟児貧血>

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

MedDRA/J（ver.17.0）にて集計。

器官別大分類（SOC）は例数、基本語（PT）は件数で集計。

（解説） 本剤の未熟児貧血患児を対象とした特定使用成績調査における項目別副作用発現頻度を記載した。
なお、本剤は未熟児貧血患児を対象とした副作用発現頻度が明確となる臨床試験を実施していない。

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 薬剤調製時の注意

他剤との混注は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

<エポエチンアルファ BS 注シリンジ>

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

（解説） 14.1 他剤との配合変化等については検討されていないことから、本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないことを設定した。

14.2 シリンジ製剤の一般的注意事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 エリスロポエチン製剤を投与した未熟児貧血患児において、因果関係は認められないものの未熟児網膜症の発症に関与することを示唆する報告がある³⁵⁾。

15.1.2 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を 14 g/dL (ヘマトクリット値 42%) に維持した群^{注)}では、10 g/dL (ヘマトクリット値 30%) 前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある³⁶⁾。

15.1.3 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を 13.5 g/dL に設定した患者^{注)}では、11.3 g/dL に設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある³⁷⁾。

15.1.4 2 型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を 13.0 g/dL に設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者^{注)}とプラセボが投与された患者 (ヘモグロビン濃度が 9.0 g/dL を下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与) を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある³⁸⁾。

15.1.5 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{39), 40)}。

15.1.6 放射線療法による貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{40), 41)}。

15.1.7 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注)}に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある⁴²⁾。

15.1.8 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^{注)}に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある⁴³⁾。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

(解説) 先行バイオ医薬品であるエスポー注射液の電子添文に基づき、設定した。

(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

(詳細は「VI. 薬効薬理に関する項目」の項 (19 ページ) を参照すること)

(2) 安全性薬理試験

① 中枢神経系に及ぼす影響⁴⁴⁾

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

② 呼吸系に及ぼす影響⁴⁵⁾

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

③ 心血管系に及ぼす影響⁴⁶⁾

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

(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

① ラット単回静脈内投与試験⁴⁷⁾

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

② サル単回静脈内投与試験⁴⁸⁾

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

(2) 反復投与毒性試験

① ラット 4 週間間歇静脈内投与試験⁴⁹⁾

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

2. 毒性試験（つづき）

②ラット 4 週間連日静脈内投与試験⁵⁰⁾

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

③ラット 13 週間間歇静脈内投与試験⁵¹⁾

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

④ラット 26 週間間歇静脈内投与試験及び 8 週間回復性試験⁵²⁾

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

⑤サル 4 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復性試験⁵³⁾

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

⑥サル 13 週間間歇静脈内投与毒性試験⁵⁴⁾

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

2. 毒性試験（つづき）

⑦サル 26 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 8 週間回復性試験⁵⁵⁾

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

(3) 遺伝毒性試験

①細菌を用いる復帰突然変異試験⁵⁶⁾

ネズミチフス菌 TA98 株、TA1537 株、TA100 株及び TA1535 株、並びに大腸菌 WP2uvrA 株を用いて、プレインキュベーション法により、復帰突然変異試験を行った。本剤は細菌における復帰突然変異を誘発しないと判断された。

②ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験⁵⁷⁾

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

③ラットを用いる染色体異常試験⁵⁸⁾

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

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

①ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験⁵⁹⁾

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

2. 毒性試験（つづき）

②ラット胚・胎児発生に関する試験⁶⁰⁾

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

③ウサギ胚・胎児発生に関する試験⁶¹⁾

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

④ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験⁶²⁾

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

(6) 局所刺激性試験⁶³⁾

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

(7) その他の特殊毒性

抗体価及び中和抗体産生能試験⁶⁴⁾

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

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品^{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 カッパ(遺伝子組換え)[エポエチンアルファ
後続 1]

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

2～8 ℃、禁凍結保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

<エポエチンアルファ BS 注シリンジ>

20.1 できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。

20.2 シリンジ先端部のチップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

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

7. 国際誕生年月日

2010 年 1 月 20 日（国内開発）

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

製造販売承認年月日：2010 年 1 月 20 日

承認番号：

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

薬価基準収載年月日：2010 年 4 月 23 日

販売開始年月日：2010 年 5 月 27 日（シリンジ）

2010 年 6 月 30 日（バイアル）

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

該当しない

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 電算コード
エポエチンアルファ BS 注 750 シリンジ「JCR」	3999427G1029	3999427G1029	119723501	621972301
エポエチンアルファ BS 注 1500 シリンジ「JCR」	3999427G2025	3999427G2025	119724201	621972401
エポエチンアルファ BS 注 3000 シリンジ「JCR」	3999427G3021	3999427G3021	119725901	621972501
エポエチンアルファ BS 注 750「JCR」	3999427A1026	3999427A1026	119726601	621972601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

[文献参照番号]

- 1) 社内資料：健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験 [66271]
- 2) 社内資料：血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした臨床薬理試験 [66272]
- 3) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験 [66273]
- 4) 秋葉 隆 他：薬理と治療, 38, 181-198, 2010 [65596]
- 5) 高久 史磨 他：腎と透析, 24, 1009-1025, 1988 [000950]
- 6) 前田 貞亮 他：腎と透析, 26, 1115-1136, 1989 [000951]
- 7) 川口 良人 他：臨床医薬, 4, 2075-2100, 1988 [000952]
- 8) 久保 和雄 他：臨床透析, 5, 603-619, 1989 [000953]
- 9) 高久 史磨 他：腎と透析, 26, 279-306, 1989 [000954]
- 10) 藤見 惺 他：医学のあゆみ, 148, 759-773, 1989 [000955]
- 11) 中畑 龍俊 他：小児内科, 25, 595-610, 1993 [65107]
- 12) 多田 裕 他：周産期医学, 26, 1031-1038, 1996 [65109]
- 13) 多田 裕 他：周産期医学, 23, 917-929, 1993 [65108]
- 14) 秋葉 隆 他：薬理と治療, 38, 199-212, 2010 [65597]
- 15) 社内資料：ヒトエリスロポエチン受容体に対する結合親和性 [66274]
- 16) 社内資料：ヒトエリスロポエチン依存性細胞における増殖作用 [66275]
- 17) 社内資料：ヒト骨髄赤芽球系前駆細胞の分化・増殖促進作用 [66276]
- 18) 社内資料：正常ラットにおける単回静脈内及び単回皮下投与による赤血球造血促進作用 [66277]
- 19) 社内資料：正常ラットにおける間歇静脈内投与による赤血球造血促進作用：エポエチンアルファとの作用比較 [66278]
- 20) 社内資料：正常ラットにおける間歇静脈内投与による赤血球造血促進作用：エポエチンベータとの作用比較 [66279]
- 21) 社内資料：腎性貧血モデルラットにおける貧血改善作用：エポエチンアルファとの作用比較 [66280]
- 22) 社内資料：腎性貧血モデルラットにおける貧血改善作用：エポエチンベータとの作用比較 [66281]
- 23) 荒井 弘文 他：基礎と臨床, 22, 5531-5546, 1988 [000956]
- 24) Nagano N, et al. : J. Pharm. Pharmacol., 42: 758-762, 1990 (PMID: 1982298) [000957]
- 25) Koumegawa J, et al. : J. Urology., 146: 1645-1649, 1991 (PMID: 1942361) [000958]
- 26) 田中 孝司 他：臨床評価, 16, 547-563, 1988 [000945]
- 27) 小出 桂三 他：臨床薬理, 20, 391-397, 1989 [000946]
- 28) 中村 友彦 他：日本産婦人科・新生児血液学会誌, 3, 39-42, 1993 [000947]
- 29) 社内資料：臓器・組織内分布 [66282]
- 30) 社内資料：胎盤・胎児移行性 [66283]
- 31) 社内資料：乳汁移行性 [66284]
- 32) 植村 家顯 他：基礎と臨床, 22, 5583-5602, 1988 [000948]
- 33) 美細津 正 他：薬物動態, 8, 1065-1083, 1993 [000949]
- 34) 社内資料：代謝 [66285]
- 35) Manzoni P. et al. : N. Engl. J. Med., 353, 2190-2191, 2005 (PMID: 16291990) [000944]

1. 引用文献（つづき）

- 36) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med., 339, 584-590, 1998
(PMID: 9718377) [65152]
- 37) Singh A. K. et al. : N. Engl. J. Med., 355, 2085-2098, 2006
(PMID: 17108343) [65153]
- 38) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med., 361, 2019-2032, 2009
(PMID: 19880844) [65155]
- 39) Leyland-Jones B. et al. : J. Clin. Oncol., 23, 5960-5972, 2005
(PMID: 16087945) [66386]
- 40) Henke M. et al. : Lancet, 362, 1255-1260, 2003 (PMID: 14575968) [65283]
- 41) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol., 27, 302s, 2009 [66387]
- 42) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC.,
May 4, 2004 [65284]
- 43) Smith R. E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., 26, 1040-1050, 2008
(PMID: 18227526) [66388]
- 44) 社内資料：ラットの中樞神経系に及ぼす影響 [66286]
- 45) 社内資料：ラットの呼吸系に及ぼす影響 [66287]
- 46) 社内資料：サルの心血管系に及ぼす影響 [66288]
- 47) 社内資料：ラット単回静脈内投与試験 [66289]
- 48) 社内資料：サル単回静脈内投与試験 [66290]
- 49) 社内資料：ラット 4 週間間歇静脈内投与試験 [66291]
- 50) 社内資料：ラット 4 週間連日静脈内投与試験 [66292]
- 51) 社内資料：ラット 13 週間間歇静脈内投与試験 [66293]
- 52) 社内資料：ラット 26 週間間歇静脈内投与試験及び 8 週間回復
性試験 [66294]
- 53) 社内資料：サル 4 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 4 週間回復
性試験 [66295]
- 54) 社内資料：サル 13 週間間歇静脈内投与毒性試験 [66296]
- 55) 社内資料：サル 26 週間間歇静脈内投与毒性試験及び 8 週間回
復性試験 [66297]
- 56) 社内資料：細菌を用いる復帰突然変異試験 [66302]
- 57) 社内資料：ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 [66303]
- 58) 社内資料：ラットを用いる染色体異常試験 [66304]
- 59) 社内資料：ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試
験 [66298]
- 60) 社内資料：ラット胚・胎児発生に関する試験 [66299]
- 61) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生に関する試験 [66300]
- 62) 社内資料：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 [66301]
- 63) 社内資料：局所刺激性試験 [66305]
- 64) 社内資料：抗体価及び中和抗体産生能試験 [66306]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XⅡ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援
情報

該当しない

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して
臨床判断を行うにあつ
ての参考情報

(1) 粉碎
該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし

