

貯 法：凍結を避け、10℃以下で保存

有効期間：2年

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤
エポエチン ベータ(遺伝子組換え)製剤
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^(注)

エポジン[®]注シリンジ 750

EPOGIN[®] Syringes for Injection

承認番号	21300AMZ00603
販売開始	2001年5月



注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エポジン注シリンジ750	
有効成分	1シリンジ(0.5mL)中 日局エポエチン ベータ(遺伝子組換え) ^(注1) ：750国際単位(IU)	
添加剤	1シリンジ(0.5mL)中 L-ヒスチジン塩酸塩水和物 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 塩化ナトリウム リン酸水素ナトリウム水和物 水酸化ナトリウム、希塩酸 ^(注2)	0.675mg 0.250mg 4.11mg 0.323mg 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

3.2 製剤の性状

販売名	エポジン注シリンジ750	
剤形	注射剤(ガラスシリンジに液剤を充填したキット)	
性状	無色澄明の液	
pH	6.8~7.2	
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)	

4. 効能又は効果

- 透析施行中の腎性貧血
- 透析導入前の腎性貧血
- 未熟児貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

〈透析施行中の腎性貧血及び透析導入前の腎性貧血〉

5.1 本剤の投与対象は、貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる透析施行中の腎性貧血患者及び透析導入前の腎性貧血患者(血清クレアチニン濃度で2mg/dL以上、あるいはクレアチニンクリアランスが30mL/min以下)とする。なお、投与の目安はヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満とする。

〈未熟児貧血〉

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

6. 用法及び用量

効能又は効果		透析施行中の腎性貧血	透析導入前の腎性貧血	未熟児貧血
用法及び用量	エポエチンベータ(遺伝子組換え)として	通常、投与初期は、1回3000国際単位を週3回、できるだけ緩徐に投与する。	通常、投与初期は、1回6000国際単位を週1回、できるだけ緩徐に投与する。	
	静脈内投与	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、1回1500国際単位を週2～3回、あるいは1回3000国際単位を週2回投与する。なお、いずれの場合も貧血の程度、年齢等により適宜増減するが、維持量での最高投与量は、1回3000国際単位、週3回投与とする。	通常、貧血改善効果が得られた後は、維持量として、患者の貧血の程度、年齢等により、1週あたり6000国際単位以下の範囲で適宜調整する。	
	皮下投与	貧血改善効果の目標値はヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)前後とする。		通常、1回200国際単位/kgを週2回投与する。ただし、未熟児早期貧血期を脱し、ヘモグロビン濃度が10g/dL(ヘマトクリット値で30%)前後で臨床症状が安定したと考えられる場合は投与を中止すること。なお、貧血症状の程度により適宜増減する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈未熟児貧血〉

増量については、出生体重、在胎期間を考慮し、貧血によると思われる臨床症状、合併症、急激なヘモグロビン濃度の低下等に十分留意して慎重に判断すること。[17.1.3、17.1.4参照]

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及び透析導入前の腎性貧血〉

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、本剤の少量で皮内反応あるいはブリック試験を行い、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

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

8.4 本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧の状態を十分観察しながら投与すること。また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度は徐々に上昇させるよう注意すること。また、投与中止後もヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度が上昇する場合があるので観察を十分行うこと。[9.1.2、11.1.2参照]

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

8.6 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘡があらわれることがあるので、本剤使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑うこと。[11.1.5参照]

〈透析施行中の腎性貧血〉

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

〈透析導入前の腎性貧血〉

8.8 透析導入前の腎性貧血患者においては水分の調節が困難であるので、透析施行中の患者と劣らぬ頻度で水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

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

〈未熟児貧血〉

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

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

8.12 本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧、ヘマトクリット値、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。[9.1.2、9.1.5、11.1.2参照]

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

本剤投与により血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.3参照]

9.1.2 高血圧症の患者

本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、高血圧性脳症があらわれるおそれがある。[8.4、8.12、11.1.2参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.2、8.10、11.1.1参照]

9.1.4 アレルギー素因のある患者

[8.2、8.10、11.1.1参照]

9.1.5 脳室内出血及び脳実質内出血を有する未熟児

本剤投与により脳内出血を増悪するおそれがある。[8.12、11.1.2参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

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。

9.7 小児等

新生児、乳児に対する臨床試験は実施していない。

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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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。[8.2、8.10、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.2 高血圧性脳症、脳出血(いずれも頻度不明)

急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。[8.4、8.12、9.1.2、9.1.5参照]

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 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。

11.1.5 赤芽球癆(頻度不明)

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがある。赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。[8.6参照]

11.2 その他の副作用

	2%以上	0.1~2%未満	0.1%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇		動悸	
皮膚		そう痒感、皮疹	ざ瘡	
消化器		嘔気、嘔吐	食欲不振、腹痛、下痢	
感覚器系	頭痛・頭重感	全身倦怠感、発熱、体熱感・ほてり感、めまい	筋肉痛、不眠、発汗	関節痛
血液		血小板増多	好酸球増多、血中フィブリノゲン増加、白血球増多	
腎臓			腎機能障害の増悪(BUN、クレアチニンの上昇等)	
その他		血清カリウムの上昇	鼻出血、口内苦味感、眼底出血(網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等)	

注)副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

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。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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

15.1.2 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者^②では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある^②(外国人データ)。

15.1.3 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者^③とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある^③(外国人データ)。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^④に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある^{④,⑤}(外国人データ)。

15.1.5 放射線療法による貧血患者^⑥に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある^{⑤,⑥}(外国人データ)。

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

15.1.7 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者^⑧に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある^⑧(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。

15.2 非臨床試験に基づく情報

エリスロポエチン製剤の投与において、未熟児網膜症との関連性は認められていないが、基礎研究において、エリスロポエチンによる血管新生作用が認められ、未熟児網膜症への影響を示唆する報告がある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

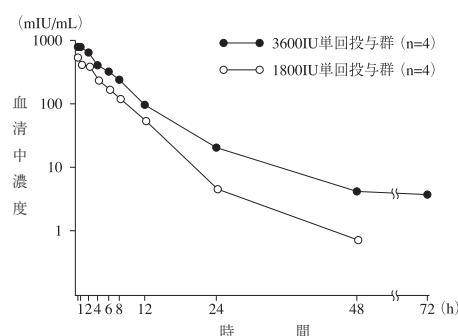
<健康成人>

16.1.1 単回静脈内投与

健康成人男子4名に1800、3600国際単位(IU)^⑨をそれぞれ単回静脈内投与した場合の血清中濃度推移、消失半減期($t_{1/2}$)、血中濃度・時間曲線下面積(AUC_{0-72h})、分布容積(V_d)、クリアランス(CL)は下記の通りであった^⑨。

注1)本剤の静脈内投与における承認用量は1500、3000及び6000IUである。

単回静脈内投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移(健康成人)



単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

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

Mean±S.E.

<透析施行中の腎性貧血患者>

16.1.2 単回静脈内投与

血液透析患者8名に1800国際単位(IU)^⑩を単回静脈内投与した場合の $t_{1/2}$ は、9.4時間と健康成人より消失が遅延する傾向が認められた^⑩。

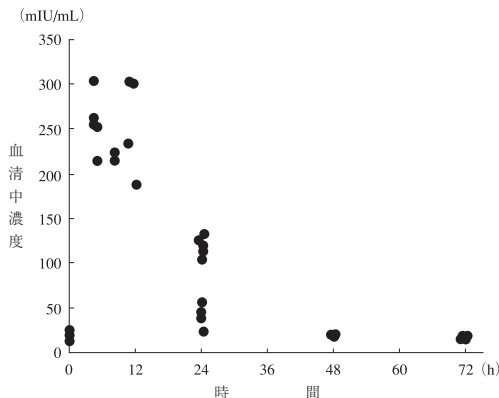
注2)本剤の透析施行中の腎性貧血における静脈内投与での承認用量は1500、3000IUである。

〈未熟児貧血〉

16.1.3 母集団薬物動態解析の成績

未熟児に200国際単位 (IU)/kgを週2回8週間皮下投与し、20名より得られた血清中濃度測定値により母集団薬物動態解析を行った。反復の各投与時間を0時間とし、推移時間と血清中濃度とをプロットしたものは下記の通りであった。得られた母集団パラメータよりベイジアン法により推定したCL、 V_d 及び $t_{1/2}$ の平均値は、それぞれ41.7mL/h/kg、530mL/kg、9.02時間であった¹¹⁾。

皮下投与後推移時間と血清中エリスロポエチン濃度 (未熟児)



16.5 排泄

16.5.1 単回静脈内投与時の尿中排泄

健康成人男子4名に1800、3600国際単位 (IU)^{注1)}をそれぞれ単回静脈内投与した場合の投与144時間までの累積尿中排泄率はそれぞれ2.4%、4.6%であった⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈透析施行中の腎性貧血 (静脈内投与)〉

17.1.1 国内臨床試験

(1) 全国8施設において透析施行中の腎性貧血患者を対象とした一般臨床試験で、本剤を用いて貧血改善維持効果を検討したところ、有効率は88.3% (103例中91例)であった。安全性評価対象例103例中2例 (1.9%)で副作用が認められた¹²⁾。副作用は、フィブリノゲン上昇、AST上昇、ALT上昇、ALP上昇、LDH上昇が各1件ずつ認められた。

(2) 透析施行中の腎性貧血患者を対象にした二重盲検比較試験の結果、本剤の有用性が認められた。本剤投与群での安全性評価対象例57例のうち7例 (12.3%)で副作用が認められた。副作用は、血圧の上昇等各1件ずつ認められた¹³⁾。

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

〈透析導入前の腎性貧血 (静脈内投与)〉

17.1.2 国内臨床試験

(1) 二重盲検比較試験で貧血改善度、有効性、有用性評価のいずれにおいてもプラセボ投与群に比較し高度の有意差 ($p < 0.001$)で優れていた。本剤3000国際単位 (IU)投与群、本剤6000IU投与群、本剤9000IU^{注1)}投与群での安全性評価対象例27例のうち1例 (3.7%)、28例のうち1例 (3.6%)、26例のうち5例 (19.2%)で副作用が認められた。主な副作用は、血圧上昇であった¹⁴⁾。

(2) 全国延115施設において透析導入前の腎性貧血患者を対象とした二重盲検及び一般臨床を含む臨床試験で、性、年齢にかかわらず貧血改善効果を示し、有効率は78.6% (173例中136例)であった。

注1) 本剤の静脈内投与における承認用量は6000IUである。

〈未熟児貧血 (皮下投与)〉

17.1.3 国内前期第II相試験

未熟児貧血患児67人を対象とした前期第II相試験において、本剤1回100~400国際単位 (IU)/kg^{注2)}の週2回皮下投与による貧血改善効果は有意な用量反応関係が認められ ($p < 0.001$)、400IU/kg投与群で最も高かった。本剤投与群での安全性評価対象例66例のうち1例 (1.5%、好酸球増加症 (肺以外))で副作用が認められた。[7.参照]

注2) 本剤の皮下投与における承認用量は200IU/kgである。

17.1.4 国内第III相試験

非投与群を対照とした未熟児貧血患児76人における第III相比較試験で、最低ヘモグロビン濃度を指標とした有効率は69.2% (39例中27例)で、非投与群に比較し有意 ($p < 0.001$)に優れていた。また、輸血回避率も79.5% (39例中31例)と有意 ($p = 0.048$)に優れていた。本剤投与群での安全性評価対象例39例のうち10例 (25.6%)で副作用が認められた。主な副作用は、肝機能異常であった。[7.参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 ヒト由来の天然エリスロポエチンと基本的に差異のない構造を有する糖蛋白質性の造血因子で、骨髄中の赤芽球系前駆細胞に働き、赤血球への分化と増殖を促すと考えられている。

18.1.2 マウスの骨髄細胞を本剤存在下で培養し、コロニー形成能を測定した結果、赤芽球コロニー形成細胞 (CFU-E)をはじめとして赤芽球バースト形成細胞 (BFU-E)、巨核球系前駆細胞 (CFU-Meg)にも作用したが、顆粒球マクロファージ系前駆細胞 (CFU-GM)には全く作用しなかった¹⁵⁾ (*in vitro*)。

18.2 赤血球増加作用

18.2.1 正常ラット、マウスにおいて網状赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値、赤血球数の用量依存的な増加が認められた^{15), 16)}。

18.2.2 各種腎性貧血モデル動物 (5/6腎摘ラット、慢性腎炎ラット、腎不全イス)において赤血球増加による貧血改善効果が認められた¹⁷⁾⁻¹⁹⁾。

18.2.3 本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった¹⁵⁾。

18.2.4 本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓におけるCFU-E数が有意に増加した。CFU-E数 (骨髄)の増加のピークは2日目にみられたのに対し、網状赤血球の増加のピークは5日目にみられた²⁰⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エポエチン ベータ (遺伝子組換え)

(Epoetin Beta (Genetical Recombination)) (JAN)

分子量：約30000

本質：遺伝子組換えヒトエリスロポエチンであり、チャイニーズハムスター卵巣細胞で産生される。165個のアミノ酸残基 ($C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$; 分子量：18235.70)からなる糖タンパク質である。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

0.5mL × 1シリンジ

0.5mL × 10シリンジ

23. 主要文献

- 1) Besarab A, et al. N Engl J Med. 1998;339(9):584-90.
- 2) Singh AK, et al. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.
- 3) Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32.
- 4) Leyland-Jones B, et al. J Clin Oncol. 2005;23(25):5960-72.
- 5) Henke M, et al. Lancet. 2003;362(9392):1255-60.
- 6) Overgaard J, et al. J Clin Oncol. 2009;27(15s):302s.
- 7) Luksenburg H, et al. FDA Briefing Document. 2004;ODAC May 4
- 8) Smith RE Jr, et al. J Clin Oncol. 2008;26(7):1040-50.
- 9) 宇治康明, 他. 診療と新薬. 1989;26(1):1-28.
- 10) 平沢由平, 他. 臨床透析. 1989;5(3):453-60.
- 11) 未熟児貧血症例の薬物動態 (2006年4月20日承認、申請資料概要へ、3-(2)-1))
- 12) 秋澤忠男, 他. 腎と透析. 2001;50(2):247-57.
- 13) 平沢由平, 他. 腎と透析. 1989;27(2):367-80.
- 14) 杉野信博, 他. 腎と透析. 1992;32(5):795-813.
- 15) 今井信雄, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):516-25.
- 16) 河村明典, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):498-506.

- 17) Kawamura A, et al. Biotherapy. 1990;2(1):77-85.
- 18) 社内資料：ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用(1988)
- 19) 社内資料：イヌ貧血モデルにおける薬理作用(1988)
- 20) 社内資料：マウス造血系に及ぼす影響(1988)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

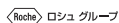
中外製薬株式会社 メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
FAX：0120-189705
<https://www.chugai-pharm.co.jp/>

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



中外製薬株式会社 |
東京都中央区日本橋室町2-1-1



®登録商標

