



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1)}エポジン[®]皮下注シリンジ 24000EPOGIN[®] Syringes for Subcutaneous Injection

承認番号	22200AMZ00001
販売開始	2010年9月



roche ロシュグループ

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	エポジン皮下注シリンジ24000	
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)} ： 24000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 0.675mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30) グリコール 0.250mg 塩化ナトリウム 1.75mg 水酸化ナトリウム、希塩酸 ^{注2)} 適量	

注1)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。

注2)必要に応じて添加

3.2 製剤の性状

販売名	エポジン皮下注シリンジ24000	
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

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

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤の投与は手術施行予定患者の中で貯血式自己血輸血施行例を対象とすること。なお、造血機能障害を伴う疾患における自己血貯血の場合には、本剤の効果及び安全性が確認されていないため投与しないこと。

6. 用法及び用量

通常、ヘモグロビン濃度が13g/dL未満の患者には初回採血1週間前から、ヘモグロビン濃度が13~14g/dLの患者には初回採血後より、成人にはエポエチン ベータ(遺伝子組換え)として1回24000国際単位を最終採血まで週1回皮下投与する。初回採血は、予定貯血量が800mLの場合は手術2週間前、1200mLの場合は手術3週間前を目安とする。なお、患者のヘモグロビン濃度や予定貯血量等に応じて投与回数や投与期間を適宜増減する。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤使用時の注意

8.1.1 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、過度の上昇(原則としてヘモグロビン濃度が14g/dL以上、ヘマトクリット値で42%以上を目安とする)が起こらないように注意すること。このような症状があらわれた場合には、休薬あるいは採血等適切な処置を施すこと。

8.1.2 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。な

お、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量で皮内反応あるいはプリック試験を行い、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[9.1.3、9.1.4、11.1.1参照]

8.1.3 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

8.2 貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

8.2.1 術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来を経験あるいは記録等より輸血を施行することが確実と予想される患者に限ること。

8.2.2 採血に先立って患者に貯血式自己血輸血について十分説明するとともに、その趣旨と採血血液の不使用时の処分等につき患者の同意を得ること。

8.2.3 自己血採血は、ヘモグロビン濃度が11g/dL(ヘマトクリット値33%)未満では施行しないことが望ましい。

8.2.4 採血は1週間前後の間隔をもって行い、採血量は1回400mLを上限とし、患者の年齢、体重、採血時の血液検査所見及び血圧、脈拍数等を考慮して決定すること。

8.2.5 自己血採血時には採血を行う皮膚部位をポビドンヨード液等で十分に消毒し、無菌性を保つこと。

8.2.6 最終採血は血漿蛋白量の回復期間を考慮し手術前3日以内は避けることが望ましい。

8.2.7 「塩化ビニル樹脂製血液セット基準等について(平成11年3月30日医薬発第399号厚生省医薬安全局長通知)」の規格に適合し、「生物学的製剤基準：人全血液」に規定された所定量の血液保存液(CPD液等)を注入した採血セット等を用いて採血し、閉鎖回路を無菌的に保ちながら保存すること。

8.2.8 血液保存容器には自己血であることを明記するとともに、氏名、採血年月日、ABO式血液型の別等を表示しておくこと。

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

8.2.10 保存血液の返血は、患者本人の血液であることを十分確認してから施行すること。また、外観上異常を認めた場合は使用しないこと。

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報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。また、自己血貯血に使用する場合には、術後は一般に血液凝固能が亢進するおそれがある。[11.1.3参照]

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。[11.1.2参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1.2、11.1.1参照]

9.1.4 アレルギー素因のある患者

[8.1.2、11.1.1参照]

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

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 本剤投与に際しては特に循環系機能のモニターを頻回に行い、循環器異常、脳血管異常等に注意すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。

9.8.2 本剤の投与に際してはヘモグロビン濃度を頻回に測定して投与回数、投与期間及び投与量等を適宜調節すること。一般に高齢者では造血機能の低下が推定される。

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。[8.1.2、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.2 高血圧性脳症、脳出血(いずれも頻度不明)

急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。[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 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への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

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

注)副作用の発現頻度は製造販売後調査を含む。

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²⁾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²⁾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²⁾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²⁾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²⁾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²⁾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。

16. 薬物動態

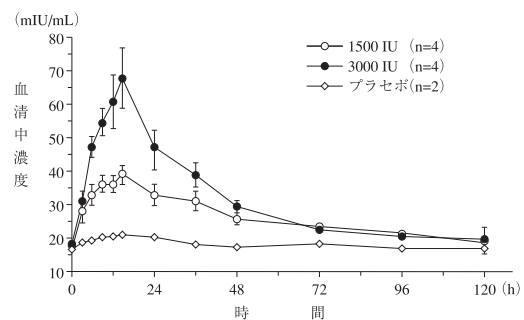
16.1 血中濃度

16.1.1 単回皮下投与

健康成人男子4名に1500、3000国際単位(IU)²⁾をそれぞれ単回皮下投与した場合の血清中濃度推移、最高血清中濃度(C_{max})及び到達時間(T_{max})、消失半減期(t_{1/2})、血中濃度・時間曲線下面積(AUC_{inf})、生物学的利用率(F; AUC_{sc}/AUC_{iv})は下記の通りであった⁹⁾。

注)本剤の成人の承認用量は24000IUである。

単回皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移(健康成人)



単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

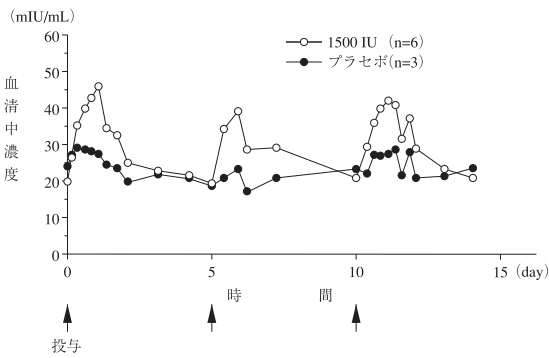
	C _{max} (mIU/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (mIU・h/mL)	F (%)
1500IU	21.1±2.6	12.8±2.3	31.2±4.7	1,059.4±178.9	53.5±9.0
3000IU	50.4±9.0	14.3±0.7	18.3±1.5	1,695.2±231.8	41.8±5.7

Mean±S.E.

16.1.2 反復皮下投与

健康成人男子に1500国際単位(IU)²⁾を5日間隔で3回皮下投与した場合の1回目及び3回目の血清中濃度推移、C_{max}、T_{max}、t_{1/2}、AUC_{inf}、F; AUC_{sc}/AUC_{iv}は下記の通りであった。また、3回目投与後の各パラメータを1回目と比較した場合、変化は認められなかった¹⁰⁾。

反復皮下投与時の血清中エリスロポエチン濃度の推移（健康成人）



反復皮下投与時の薬物動態パラメータ

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

Mean±S.E.

16.5 排泄

16.5.1 単回皮下投与時の尿中排泄

健康成人男子4名に1500、3000国際単位(IU)〔注〕をそれぞれ単回皮下投与した場合の投与120時間までの尿中排泄量はいずれもプラセボ群(内因性エリスロポエチンの尿中排泄量)と同程度であった⁹⁾。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相二重盲検比較試験

心臓血管外科手術(人工心肺使用)が予定されている患者に対して、1200mLの貯血を目標に本剤24000国際単位(IU)又はプラセボを手術3週間前から週1回皮下投与した場合、ΔHb^{*}を指標とした有効率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ77.8%(28/36例)及び34.1%(15/44例)であり¹¹⁾、治験実施計画書に規定された対象のみで事後集計した場合はそれぞれ66.7%(12/18例)及び36.4%(8/22例)であった¹²⁾。また、目標貯血の完遂率は本剤群及びプラセボ群でそれぞれ94.4%(34/36例)及び79.5%(35/44例)であり、治験実施計画書に規定された対象のみで事後集計した場合はそれぞれ94.4%(17/18例)及び72.7%(16/22例)であった¹²⁾。

※ΔHb=手術前Hb濃度-投与開始時Hb濃度+

$$\sum_{i=1}^n \left(\text{採血時Hb濃度}_{(i)} \times \frac{\text{採血量}_{(i)}}{\text{循環血液量}} \right)$$

(ただし、nは採血回数)

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

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¹³⁾(*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^{13), 14)}。

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、腎不全イヌ)において赤血球増加による貧血改善効果が認められた¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。

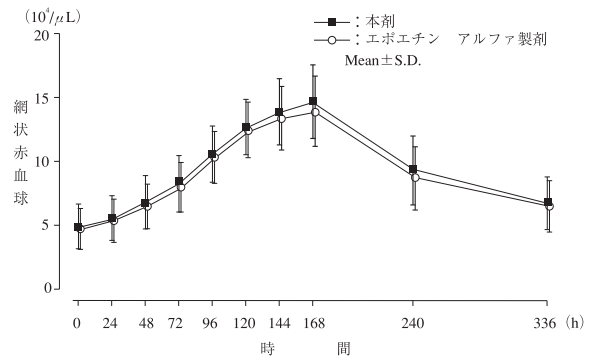
18.2.3 本剤とヒト尿由来エリスロポエチンの造血効果を、正常ラット及び5/6腎摘ラットを用いて比較したとき、両者間に有意な差は認められなかった¹³⁾。

18.2.4 瀉血したラット及びイヌにおいて、ヘモグロビン濃度の低下抑制や回復の促進効果が認められた¹⁸⁾⁻²⁰⁾。

18.2.5 本剤をマウスに連日静脈内投与したとき、骨髄と脾臓におけるCFU-E数が有意に増加した。CFU-E数(骨髄)の増加のピークは2日目にみられたのに対し、網状赤血球の増加のピークは5日目にみられた²¹⁾。

18.2.6 健康成人男子を対象とした臨床薬理試験において、本剤又はエポエチン アルファ製剤を24000国際単位(IU)皮下投与した結果、網状赤血球数は下記の通り推移し、薬力学的に同様であった²²⁾。

単回皮下投与時の網状赤血球数の推移（健康成人）



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(C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅;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

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) 角尾道夫, 他. 薬理と治療. 1993;21(11):4043-56.
- 10) 角尾道夫, 他. 薬理と治療. 1993;21(11):4057-69.
- 11) 尾本良三, 他. 医学のあゆみ. 1994;171(3):219-35.
- 12) 社内資料：プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験における追加評価と事後集計について(2010)
- 13) 今井信雄, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):516-25.
- 14) 河村明典, 他. 臨床医薬. 1990;6(Suppl.2):498-506.
- 15) Kawamura A, et al. Biotherapy. 1990;2(1):77-85.
- 16) 社内資料：ラット慢性腎不全モデルにおける薬理作用(1988)
- 17) 社内資料：イヌ貧血モデルにおける薬理作用(1988)
- 18) 社内資料：瀉血ラット貧血モデルにおける薬理作用(1989)
- 19) 社内資料：瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用(1988)
- 20) 社内資料：瀉血イヌ貧血モデルにおける薬理作用(静脈内投与)(1991)
- 21) 社内資料：マウス造血系に及ぼす影響(1988)
- 22) 社内資料：健康成人を対象とした臨床薬理試験(2010)

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

 ロシュグループ

®登録商標