

使用上の注意改訂のお知らせ

2010年6月

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤

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」
エポエチンアルファBS注 1500「JCR」
エポエチンアルファBS注 3000「JCR」

生物由来製品
 劇薬
 処方せん医薬品

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

販売元：**キッセイ薬品工業株式会社**
 松本市芳野19番48号

製造販売元：**日本ケミカルリサーチ株式会社**
 兵庫県芦屋市春日町3-19

この度、標記製品の「使用上の注意」について、自主改訂を行いましたのでご案内申し上げます。今後のご使用につきましては、下記内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。なお、改訂後の添付文書を封入した製品がお手元に届くまでに若干日時を要する点をご了承くださいますようお願い申し上げます。

《 使用上の注意（改訂部分） 》

改訂後（下線部改訂）	改訂前
<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>(2) <u>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1)}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¹⁾。</u></p> <p>(3) <u>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1)}では、11.3 g/dLに設定した患者と比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある²⁾。</u></p> <p>(4) <u>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1)}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³⁾。</u></p> <p>(5) <u>がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注1)}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)}。</u></p>	<p>8. その他の注意</p> <p>(1) 省略</p> <p>← 新規追加</p> <p>(2) 透析導入前の慢性腎不全患者における腎性貧血の赤血球造血刺激因子製剤による治療において、目標ヘモグロビン濃度を 13.5 g/dL に設定した患者^{注1)}で、11.3 g/dL に設定した患者と比較して有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある¹⁾。</p> <p>← 新規追加</p> <p>(3) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者^{注1)}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^{2), 3)}。</p>

改 訂 後 (下線部改訂)	改 訂 前
<p>(6) <u>放射線療法による貧血患者^{注1)}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)}。</u></p> <p>(7) <u>プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注1)}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⁾。</u></p> <p>(8) <u>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1)}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⁸⁾。</u></p> <p>注1) これらの患者への投与は承認外である。</p>	<p>← 新規追加</p> <p>(4) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者^{注1)}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⁴⁾。</p> <p>(5) 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1)}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⁵⁾。</p> <p>注1) これらの患者への投与は承認外である。</p>

[主要文献] (下線部改訂)

- 1) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med., 339, 584, 1998
- 2) Singh A.K. et al. : N. Engl. J. Med., 355, 2085, 2006
- 3) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med., 361, 2019, 2009
- 4) Leyland-Jones B. : J. Clin. Oncol., 23, 5960, 2005
- 5) Henke M. et al. : Lancet, 362, 1255, 2003
- 6) Overgaard J et al. : J. Clin. Oncol., 27, 15s, 2009
- 7) Luksenburg H. et al. : FDA Briefing Document. ODAC., May 4, 2004
- 8) Smith R.E. Jr. et al. : J. Clin. Oncol., 26, 1040, 2008

【改訂理由】

自主改訂

「8. その他の注意」の項

- (2) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者に関する記載を追記
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、29 か月後の死亡率が高い傾向が示されたとの海外文献報告があるため、追記しました。
本剤の透析施行中の腎性貧血患者におけ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%) 前後となっております。
- (3) 用語等の記載整備
- (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関する記載を追記
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海外文献報告があるため、追記しました。
なお、本剤の保存期慢性腎臓病患者への適用は承認されておられません。
- (5) 引用文献の変更
- (6) 放射線療法による貧血患者に関する記載を追記
頭部および頸部の腫瘍に対する放射線療法による貧血患者に赤血球造血刺激因子製剤を投与した場合、腫瘍の進展や局所再発リスクの増加が認められたとの海外文献報告があるため、追記しました。
なお、本剤の放射線療法による貧血患者への適用は承認されておられません。
- (7) 他の引用文献の挿入に伴う記載整備
- (8) 他の引用文献の挿入に伴う記載整備

今回の改訂内容につきましては、医薬品安全対策情報 (DSU) No.190 (2010年6月) に掲載される予定です。

【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

【効能・効果】

1. 透析施行中の腎性貧血
2. 未熟児貧血

【用法・用量】

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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (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〔他のエリスロポエチン製剤において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ので観察を十分に行うこと。〕
- (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おそれがあるので観察を十分に行うこと。〕
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) アレルギー素因のある患者
- (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可能性がある。〕

2. 重要な基本的注意

＜透析施行中の腎性貧血＞

- (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。
- (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。
- (3) 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。
- (4) 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。

- (5) 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おそれがあるので、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。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おそれがあるので、観察を十分行うこと。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれるおそれがあるので、本剤使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、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。
- (7) 本剤投与により高カリウム血症があらわれるおそれがあるので、食事管理を適切に行うこと。
- (8) 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。
- (9) 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。

＜未熟児貧血＞

- (1) 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、未熟児貧血症発症早期より本剤を投与することが望ましい。
- (2) 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射し、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。
- (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。
- (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ながら投与すること。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 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。

3. 副作用

＜透析施行中の腎性貧血＞

本剤の臨床試験の総症例309例中73例（23.6%）に副作用が認められた。その主なものは血圧上昇17例（5.5%）、頭痛6例（1.9%）、好酸球増多5例（1.6%）、発疹5例（1.6%）などであった。

＜未熟児貧血＞

本剤は未熟児貧血患児において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。

- (1) 重大な副作用

1) ショック、アナフィラキシー様症状：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おいて、ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等）が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与

を中止し、適切な処置を行うこと。

- 2) **高血圧性脳症、脳出血**：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おいて、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、高血圧性脳出血が報告されているので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3) **心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞**：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おいて、心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞が報告されているので、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。
- 4) **赤芽球癆**：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おいて、抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆が報告されているので、このような場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸**：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おいて、AST (GOT), ALT (GPT), γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されているので、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。

(2) その他の副作用

	5%以上	0.5～5%未満	0.5%未満
循環器	血圧上昇	心室性期外収縮	動悸
皮膚		発疹、痒痒症	皮膚剥脱
肝臓		AST(GOT)上昇, ALT(GPT)上昇, LDH 上昇, γ -GTP 上昇, ALP 上昇	
消化器		便秘、下痢	
感覚器系		頭痛、しびれ	めまい、熱感、 倦怠感、 筋肉痛
血液		APTT 延長, 血中フィブリノゲン 増加 ヘモグロビン増加 血小板数減少, 網状赤血球数增多, 白血球数減少, 白血球数增多, 好酸球增多	血小板数增多
その他		鼻咽頭炎	尿酸上昇

4. 高齢者への投与

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。]

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治

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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で出生児の低体重が報告されている。]

- (2) 授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、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。]

6. 小児等への投与

新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。

7. 適用上の注意

<注射液シリンジ及び注射液>

- (1) 投与時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) シリンジ製剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。
- (3) 使用後の残液は確実に廃棄すること。

8. その他の注意

- (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。
- (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¹⁾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²⁾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²⁾。
- (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³⁾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³⁾。
- (5) 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⁾。
- (6) 放射線療法による貧血患者⁵⁾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⁾。
- (7) 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⁾。
- (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⁸⁾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⁸⁾。

注1) これらの患者への投与は承認外である。

販売元
 **キッセイ薬品工業株式会社**
 松本市芳野19番48号

製造販売元
 **JCR日本ケミカルリサーチ株式会社**
 兵庫県芦屋市春日町3-19

問い合わせ先：製品情報部 東京都中央区日本橋室町1丁目8番9号

TEL 03-3279-2304