

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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

ヒト エリスロポエチン製剤
エポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤

エスポ[®]注射液 750

ESPO[®] 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 注）注意 - 医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1アンプル(0.5mL)中 日局エポエチン アルファ（遺伝子組換え）750 国際単位含有
一般名	和名：エポエチン アルファ（遺伝子組換え）(JAN) 洋名：Epoetin Alfa (Genetical Recombination) (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 発売年月日	製造販売承認年月日：1996年 6月 25日 薬価基準収載年月日：1996年 12月 13日 発 売 年 月 日：1996年 12月 13日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：協和キリン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	協和キリン株式会社 くすり相談窓口 電話 0120-850-150 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日及び弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.kyowakirin.co.jp/

本IFは2020年12月改訂の添付文書(第1版)の記載に基づき作成した。
最新の添付文書情報は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者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インタビューフォームが誕生した。

昭和 63 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「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更に合わせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、PMDA ホームページ「医薬品に関する情報」（<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

2. IF とは

IF 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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、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。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

[IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤，注射剤，外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、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、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF 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。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 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・製剤学的特性	2	2. 用法及び用量	10
		3. 臨床成績	11
II. 名称に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 販売名	3	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	17
2. 一般名	3	2. 薬理作用	17
3. 構造式又は示性式	3	VII. 薬物動態に関する項目	
4. 分子式及び分子量	4	1. 血中濃度の推移・測定法	19
5. 化学名（命名法）	4	2. 薬物速度論的パラメータ	22
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	3. 吸収	22
7. CAS 登録番号	4	4. 分布	22
		5. 代謝	23
III. 有効成分に関する項目		6. 排泄	24
1. 物理化学的性質	5	7. トランスポーターに関する情報	24
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	8. 透析等による除去率	24
3. 有効成分の確認試験法	5	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
4. 有効成分の定量法	6	1. 警告内容とその理由	25
		2. 禁忌内容とその理由	25
IV. 製剤に関する項目		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	25
1. 剤形	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	25
2. 製剤の組成	7	5. 重要な基本的注意とその理由	25
3. 注射剤の調製法	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	27
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	7. 相互作用	28
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	8. 副作用	29
6. 溶解後の安定性	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	34
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	10. 過量投与	34
8. 生物学的試験法	8	11. 適用上の注意	34
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	12. その他の注意	34
10. 製剤中の有効成分の定量法	8	IX. 非臨床試験に関する項目	
11. 力価	9	1. 薬理試験	36
12. 混入する可能性のある夾雑物	9		
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9		
14. その他	9		

2.毒性試験	36
X. 管理的事項に関する項目	
1.規制区分	38
2.有効期間又は使用期限	38
3.貯法・保存条件	38
4.薬剤取扱い上の注意点	38
5.承認条件等	38
6.包装	38
7.容器の材質	38
8.同一成分・同効薬	39
9.国際誕生年月日	39
10.製造販売承認年月日及び承認番号	39
11.薬価基準収載年月日	39
12.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	39
13.再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	39
14.再審査期間	39
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	39
16.各種コード	40
17.保険給付上の注意	40
X I. 文献	
1.引用文献	41
2.その他の参考文献	42
X II. 参考資料	
1.主な外国での発売状況	43
2.海外における臨床支援情報	47
X III. 備考	
その他の関連資料	52

I. 概要に関する項目

1.開発の経緯

エリスロポエチンは赤血球前駆細胞の分化・増殖を促進する作用を有し、主として腎臓で産生される糖たん白質である。

エスポーは米国 AMGEN 社と麒麟麦酒株式会社（現：協和キリン株式会社）によって遺伝子組換え技術及び細胞培養技術を応用して製造されたエポエチンアルファ（遺伝子組換え）を含有するヒトエリスロポエチン製剤である。

本剤はヒト尿由来のエリスロポエチンと同等の構造特性並びに生物学的性質を有する。

エポエチンアルファは本邦において、1986年、麒麟麦酒株式会社と三共株式会社（現：第一三共株式会社）が共同開発契約を締結し、臨床第Ⅱ相試験以降の臨床試験並びに基礎試験を共同で実施した。その結果、「透析施行中の腎性貧血」の腎性貧血治療薬としてエスポー注射液 1500、注射液 3000 が 1990 年 1 月に製造承認取得、同年 4 月より発売されている。その後、麒麟麦酒株式会社と三共株式会社は本剤の有用性が示唆される領域においても開発を進めた。その結果、未熟児貧血に対して輸血の回避または軽減、ヘモグロビン値低下抑制並びに貧血の早期回復効果が得られ、その有用性が確認されたため 1995 年 1 月、世界で初めて「未熟児貧血」の適応症の追加が承認された。

しかし、未熟児貧血に対する本剤の使用量は少量であることが多く、医療機関から低含量製剤の要望があった。また、透析施行中の腎性貧血においては、Ht 値を適切に維持する目的で少量で使用している症例も見られるため、低含量製剤エスポー注射液 750 の開発を進めた。その結果、1996 年 6 月にエスポー注射液 750 の製造が承認された。

「透析施行中の腎性貧血」について、承認後 6 年間（1990 年 1 月～1996 年 1 月）の市販後調査を行い、その成績に基づいてエスポー注射液 1500 及び 3000 の再審査を申請した。その結果、「薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された（1996 年 12 月）。

「未熟児貧血」について、承認後 4 年間（1995 年 1 月～1999 年 1 月）の市販後調査を行い、その成績に基づいてエスポー注射液 750、1500 及び 3000 の再審査を申請した。その結果、「薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない」との再審査結果が通知された（2002 年 9 月）。

[製剤処方の変更]

①エスポー注射液 750 製剤※

本剤の 1996 年 6 月の初回製造承認時の製剤処方は、ゼラチン加水分解物等を含有する製剤であった。本剤は 2001 年 11 月の一部変更承認により製剤処方が変更となり、ゼラチン加水分解物よりポリソルベート 80、塩酸アルギニン等を含有する製剤に変更し、同時に緩衝液を従来のクエン酸からリン酸緩衝液に変更した。

（※シリンジ製剤：2020 年 5 月末販売中止）

②エスポー注射液 1500・3000 製剤※※

本剤の 1990 年 1 月の初回製造承認時の製剤処方は、ヒト血清アルブミン等を含有する製剤であった。本剤は 1995 年 1 月の一部変更承認により製剤処方が変更となり、ヒト血清アルブミンよりゼラチン加水分解物を含有する製剤に変更した。また、本剤は 2001 年

11月の一部変更承認により製剤処方に変更となり、ゼラチン加水分解物よりポリソルベート80、塩酸アルギニン等を含有する製剤に変更し、同時に緩衝液を従来のクエン酸からリン酸緩衝液に変更した。

(※※バイアル製剤：2016年8月末販売中止、シリンジ製剤：2020年5月末販売中止)

上記の製剤処方の変更に伴う生物学的同等性及び長期安定性が確認された。

2002年10月、識別性および操作の簡便性を高め、かつ細菌汚染や異物混入のリスクを低減したシリンジ製剤が承認された。

従来品には、製造工程でウシ胎児血清（FBS）及びブタ膵臓トリプシンを使用していた。これらの原材料を使用して製造された従来品の安全性は確保されていたが、製品の安定供給上の危機管理の観点から、これらの原料を使用しない製造法を2008年2月に確立した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 本剤は赤血球前駆細胞、特に後期赤芽球前駆細胞（CFU-E）に選択的に働き、成熟赤血球への分化・増殖を促すという特異性の高い薬剤である。

(「VI.2. 薬理作用」の項参照)

2. 臨床的には、優れた腎性貧血改善効果が認められ、その効果は長期にわたって維持しうることが確認された。

(「V.3.(5).3 安全性試験」の項参照)

3. 未熟児貧血においてもヘモグロビン値の低下抑制並びに貧血の早期回復効果が得られた。

(「V.3.(5).1 無作為化並行用量反応試験」の項参照)

4. 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。

・ 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）、高血圧性脳症、脳出血（いずれも頻度不明）、心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞（いずれも頻度不明）、赤芽球癆（頻度不明）、肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

・ その他の副作用（0.1～5%未満）

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)}

a) 未熟児貧血での報告

(「VIII.8. 副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1.販売名

(1) 和名：

エスポー注射液 750

(2) 洋名：

ESPO INJECTION 750

(3) 名称の由来：

「エリスロポエチン」から引用

2.一般名

(1) 和名（命名法）：

エポエチンアルファ（遺伝子組換え）（JAN）

(2) 洋名（命名法）：

Epoetin Alfa（Genetical Recombination）（JAN）

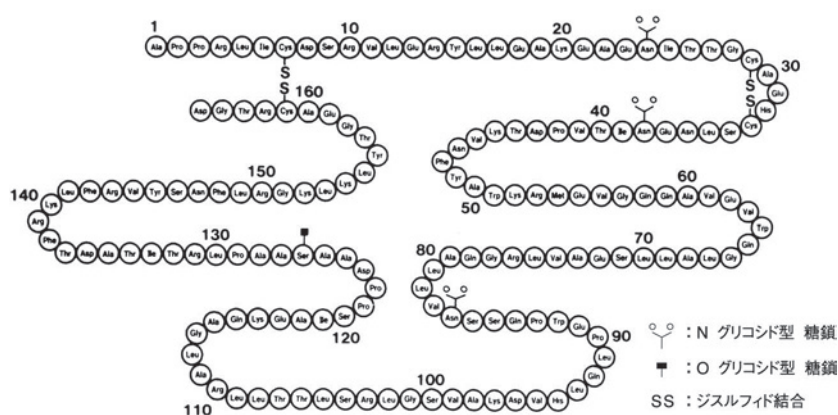
epoetin alfa（INN）

(3) ステム：

-poetin：erythropoietin type blood factors

3.構造式又は示性式

本品は、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。165個のアミノ酸残基〔C₈₀₉H₁₃₀₁N₂₂₉O₂₄₀S₅；分子量：18,235.70（タンパク質部分）〕からなる糖タンパク質である。



4.分子式及び分子量

分子量：約 37,000～42,000

5.化学名（命名法）

該当しない

6.慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：KRN5702

7.CAS 登録番号

113427-24-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状：

無色澄明の液である。

(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：

該当資料なし

(7) その他の主な示性値：

1) 紫外外部吸収スペクトル：280nm 付近（吸収極大）

250nm 付近（吸収極小）

2) 円偏光二色性スペクトル：

遠紫外外部領域：208nm 付近（負の吸収極大）

220nm 付近（肩）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	10℃、暗所	15 ヶ月	無色ガラスバイアル 紙箱包装 倒置保存	安定
加速試験	25℃、暗所	6 ヶ月	無色ガラスバイアル 紙箱包装 倒置保存	重合体、分解物及び酸化体のわずかな増加シ アル酸のわずかな遊離

3. 有効成分の確認試験法

日本薬局方 エポエチン アルファ（遺伝子組換え）の「確認試験」による

4.有効成分の定量法

日本薬局方 エポエチン アルファ（遺伝子組換え）の「定量法」による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別, 外観及び性状 :

剤形の区別	注射剤
色・性状	無色澄明の液

(2) 溶液及び溶解時の pH, 浸透圧比, 粘度, 比重, 安定な pH 域等 :

pH : 5.5~6.5

浸透圧比 : 約 1 (生理食塩液対比)

比 重 : 約 1.0

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類 :

窒素置換

2. 製剤の組成

(1) 有効成分 (活性成分) の含量 :

販売名	エスポー注射液 750	
容量	1 アンプル 0.5mL	
有効成分	日局エポエチン アルファ (遺伝子組換え)	750 国際単位
添加剤	L-アルギニン塩酸塩 ポリソルベート 80 リン酸二水素ナトリウム水和物 等張化剤 pH 調節剤	4.5mg 0.03mg 0.13mg

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

(2) 添加物 :

「IV.2.(1) 有効成分 (活性成分) の含量」の項参照

(3) 電解質の濃度 :

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量 :

該当しない

(5) その他 :

該当しない

3.注射剤の調製法

該当しない

4.懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5.製剤の各種条件下における安定性

エスポー注射液 750

試験	長期保存試験	加速試験	苛酷試験（温度）	光安定性試験	
保存条件	10℃、暗所	25℃、暗所	40℃、暗所	白色蛍光ランプ（120万lx・h）＋ 近紫外蛍光ランプ（200W・h/m ² ）、10℃	
保存期間	3、6、9、12、 18、24 箇月	1、3、6 箇月	0.5、1、2 箇月		
保存形態	ガラスアンプル 紙箱包装			ガラスアンプル	
				直接包装	紙箱包装
エスポー 注射液 750	24 箇月まで安定	酸化体が増加するが、6 箇月まで ほぼ安定	2 箇月目で重合 体、切断体及び酸 化体の増加	重合体、切断体及 び酸化体の増加 生物活性の低下	変化なし

試験項目：含量、性状、確認試験、pH、類縁物質、生物活性、製剤試験等

6.溶解後の安定性

該当しない

7.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

〈参考〉

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。

8.生物学的試験法

該当しない

9.製剤中の有効成分の確認試験法

エポエチン アルファに対するモノクローナル抗体を用いる免疫学的試験法
（ウエスタンブロッティング法）

10.製剤中の有効成分の定量法

バイオアッセイ法

11.力価

該当しない

12.混入する可能性のある夾雑物

重合体

異種たん白質

DNA

切断体

低シアル酸付加アイソフォーム

13.注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14.その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

- 透析施行中の腎性貧血
- 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〉

- 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 10g/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 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。

〔解説〕

〈透析施行中の腎性貧血〉

- 5.1 本剤の投与は、個々の患者毎に判断されるべきであるが、腎性貧血患者では Hb 濃度 10g/dL（Ht 値 30%）未満で日常生活活動に支障を来すことが報告されていることから設定した。
- 5.2 透析施行患者における貧血の成因は、腎性貧血のみでないことから、本剤の投与対象を腎性貧血に限定するために設定した。

〈未熟児貧血〉

- 5.3 未熟児貧血の定義として Hb 濃度 13g/dL 未満とされていること、貧血に伴う臨床症状の発現時期は一般的に Hb 濃度 12g/dL 未満であることから設定した。また、未熟児貧血における Hb 濃度の低下は急速であり、臨床試験においても未熟児貧血発症早期の比較的高い Hb 濃度の時点から投与された患児において効果が期待されたことから設定した。

2. 用法及び用量

〈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）として、通常、成人、1回 3,000 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 1,500 国際単位を週 2～3 回、あるいは 1回 3,000 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 10g/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 3,000 国際単位、週 3 回投与とする。

〈未熟児貧血〉

通常、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）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 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。

3.臨床成績

(1) 臨床データパッケージ：

該当しない

(2) 臨床効果：

■有効性及び安全性に関する試験

〈透析施行中の腎性貧血〉

1. 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患者 650 例に対して、本剤 1,500～3,000 国際単位（IU）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（Ht）の上昇は 1,500IU 投与群で平均 6.4%、3,000IU 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^{1～6)}。

1) 高久史磨ほか：腎と透析. 1988; 24: 1009-1025

2) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1989; 26: 1115-1136

3) 川口良人ほか：臨床医薬. 1988; 4: 2075-2100

4) 久保和雄ほか：臨床透析. 1989; 5: 603-619

5) 高久史磨ほか：腎と透析. 1989; 26: 279-306

6) 藤見惺ほか：医学のあゆみ. 1989; 148: 759-773

〈未熟児貧血〉

2. 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験

未熟児貧血患児 72 例に対して、本剤 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^{7～9)}。

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。

7) 中畑龍俊ほか：小児内科. 1993; 25: 595-610

8) 多田裕ほか：周産期医学. 1996; 26: 1031-1038

9) 多田裕ほか：周産期医学. 1993; 23: 917-929

■その他

3. 輸血量に及ぼす影響

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、本剤投与開始前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³⁾。

3) 川口良人ほか：臨床医薬. 1988; 4: 2075-2100

(3) 臨床薬理試験：

本剤300IU又はプラセボを週3回1週間、休薬後1回を健康成人12例に投与し二重盲検法により、その安全性、薬動学的解析を行った。

自覚症状及びバイタルサインでは本剤投与によると考えられる異常は認められなかった。また、心電図及び胸部レントゲン検査では本剤投与前後において変化を認めなかった。臨床検査値は、変動を認めたが、正常範囲内での変化で、プラセボ投与群との間に有意な変化はなかった。

本剤投与によるアナフィラキシー様症状、抗エリスロポエチン抗体は認めなかった¹⁰⁾。

10) 田中孝司ほか：臨床評価. 1988; 16: 547-563

【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤の承認された用法及び用量は、「V.2. 用法及び用量」の項参照。

(4) 探索的試験：

〈透析施行中の腎性貧血〉^{1,2)}

透析施行中の腎性貧血患者を対象に、本剤1回50IU/kg、週2～3回静脈内投与から始め、Ht値を観察しながら増量する漸増法で12週間投与し、有効性及び安全性を非盲検試験法にて検討した。貧血改善効果を指標とした有効率は、98.5%（65/66例）であった。主な副作用及び臨床検査値異常変動は、血圧上昇、熱感、発熱、痒痒感が認められた。

透析施行中の腎性貧血患者を対象に、本剤1回1,500IU、週2～3回静脈内投与から始め、貧血改善効果により、1回3,000IU、6,000IUと増量する漸増法で16週間投与し、有効性及び安全性を非盲検試験法にて検討した。貧血改善効果及び全般改善度は、96.2%（253/263例）であった。主な副作用及び臨床検査値異常変動は、血圧上昇、頭痛等が認められた。

- 1) 高久史磨ほか：腎と透析. 1988; 24: 1009-1025
2) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1989; 26: 1115-1136

【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤の承認された用法及び用量は、「V.2. 用法及び用量」の項参照。

(5) 検証的試験：

1) 無作為化並行用量反応試験：

〈透析施行中の腎性貧血〉⁵⁾

透析施行中の腎性貧血患者を対象に、本剤 1 回 1,500、3,000 及び 6,000IU、週 3 回、8 週間、静脈内投与し、有効性及び安全性を二重盲検比較試験法にて検討した。貧血改善効果は 1,500IU 群 82% (23/28 例)、3,000IU 群 84% (26/31 例)、6,000IU 群 83% (24/29 例) であり、3 群間で有意差は認められなかったが、著効を示す症例は 3,000 及び 6,000IU 群が多かった。概括安全度では、1,500 及び 3,000IU 群は、6,000IU 群に比して有意に高い安全率であった。主な副作用及び臨床検査値異常変動は、血圧上昇、頭痛、下肢倦怠感が認められた。以上の成績から、本試験においては初期用量として 1 回 3,000IU、週 3 回投与が至適用量と考えられた。

- 5) 高久史磨ほか：腎と透析. 1989; 26: 279-306

【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤の承認された用法及び用量は、「V.2. 用法及び用量」の項参照。

〈未熟児貧血〉⁷⁾

未熟児貧血患児を対象に本剤 1 回 50、100 又は 200IU/kg、週 2 回、8 週間皮下投与し、非投与群の 4 群での非盲検比較試験により有効性及び安全性を検討した。200IU/kg 投与群において早期に網赤血球数が増加し、Hb 値の低下抑制による輸血回避効果が認められた。有効性は、200IU/kg 投与群で 83.3% (15/18 例) と 50IU/kg 群 70.0% (14/20 例) に比して有意であった。主な副作用及び臨床検査値異常変動は、白血球減少、肝機能検査値異常が認められた。以上の成績から、本剤の至適用量として本剤 1 回 200IU/kg、週 2 回皮下投与と考えられた。

- 7) 中畑龍俊ほか：小児内科. 1993; 25: 595-610

【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤の承認された用法及び用量は、「V.2. 用法及び用量」の項参照。

2) 比較試験：

〈透析施行中の腎性貧血〉⁶⁾

透析施行中の腎性貧血患者を対象に、メピチオスタンを対照薬として、本剤 1 回 3,000IU、週 3 回、14 週間、静脈内投与し、有効性及び安全性を二重盲検比較試験法にて検討した。本剤投与群の貧血改善効果 94.6% (35/37 例)、全般改善度 89.2% (33/37 例) であり、メピチオスタン投与群に比して有意に優れていた。また、本剤投与群の概括安全度 89.2% (33/37 例) であり、メピチオスタン投与群に比して有意に高い安全率であった。本剤投与群の主な副作用及び臨床検査値異常変動は、血圧上昇が認められた。

6) 藤見惺ほか：医学のあゆみ. 1989; 148: 759-773

〈未熟児貧血〉⁹⁾

未熟児貧血患児を対象に本剤 1 回 200IU/kg、週 2 回、8 週間皮下投与し、非投与群での非盲検比較試験により有効性及び安全性を検討した。本剤投与により Hb 値は、非投与群に比して高値で推移し、最低 Hb 値は有意に高値であり、輸血回避効果が認められた。また、輸血を参考に最低 Hb 値を指標とした有効性は、本剤投与群 90.6% (29/32 例) と非投与群に比して有意であった。主な副作用及び臨床検査値異常変動は、血圧上昇が認められた。

以上の成績から、本剤の至適用量として本剤 1 回 200IU/kg、週 2 回皮下投与と考えられた。

9) 多田裕ほか：周産期医学. 1993; 23: 917-929

3) 安全性試験：

〈透析施行中の腎性貧血〉³⁾

透析施行中の腎性貧血患者を対象に、本剤 48 週間の長期投与試験を実施した。貧血改善効果は 91～95% で推移し、本剤投与により貧血改善が長期にわたり維持されていた。主な副作用として、血圧上昇および頭痛が認められた。

3) 川口良人ほか：臨床医薬. 1988; 4: 2075-2100

4) 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・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）：

〈透析施行中の腎性貧血〉¹¹⁾

1. 使用成績調査

透析施行中の腎性貧血患者を対象として、使用実態下での使用成績調査をレトロスペクティブに実施した。調査対象症例数は、全国 466 施設より 3,585 例が収集され、安全性評価症例数として 3,563 例、有効性評価症例数として 3,537

例について検討された。副作用・臨床検査値異常変動の発現症例率は4.74% (169/3,563 例) であり、主な副作用は開発時の臨床試験と同様に血圧上昇・高血圧、頭痛であり、使用成績調査での発現状況は血圧上昇 109 件 (3.06%)、頭痛 19 件 (0.53%) であった。また、臨床検査値異常変動は、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇等の肝機能検査値異常 16 件 (0.45%) 等であった。また、凝固系に関連する副作用として、シャント閉塞 5 件、一過性脳虚血性発作 1 件が認められた。安全性に影響を及ぼす要因として循環器系合併症、透析長期例 (5 年以上)、過敏性素因を有する等の要因が示唆された。また、血圧上昇の発現は、初期投与期の Ht 値の上昇時期に一致して発現率が高い傾向であった。貧血改善効果及び臨床症状を指標とした全般改善率 (改善以上) は 84.0% (2,971/3,537 例) であり、有効性に影響を与える要因として、透析歴「10 年以上」、併用薬「なし」、投与前貧血重症度「軽度」群で無効例が多い傾向が認められた。また、本剤投与に伴う経時的な輸血軽減効果、貧血症状に伴う自覚症状・他覚所見の改善効果が認められた。

なお、特別な背景を有する患者 (高齢者、肝疾患合併者、小児、妊産婦) については、使用成績調査として収集された症例より抽出され、各々の安全性・有効性は以下のとおりであった。高齢者：副作用発現症例率は 3.9% (42/1,071 例) であり、高齢者に特異的な副作用は認められていない。年齢による層別解析では副作用発現率および有効率に差はなかった。肝疾患合併者：副作用発現症例率は 4.7% (8/169 例) であり、肝疾患合併者に特異的な副作用は認められていない。肝疾患合併の有無による層別解析では副作用発現率および有効率に差はなかった。小児：収集された症例は 2 例 (副作用報告なし) であった。妊産婦に投与された症例はなかった。

2. 長期使用に関する調査

本剤は遺伝子組換え技術及び動物細胞 (CHO) 培養技術を応用して製造された糖たん白質製剤であり、臨床での使用が長期に渡ることから本剤投与における抗体産生の有無を追跡調査し、同時に長期使用における安全性・有効性を調査した。調査対象症例は、本剤の開発時の臨床試験に登録された 116 例を対象とした。長期使用調査での主な副作用は、高血圧・血圧上昇であり使用成績調査と同様の傾向であった。本剤の 6 年間に渡る継続調査可能であった 69 例中 65 例について抗 EPO 抗体産生を調査した結果、全調査期間を通じて抗体産生は認めなかった。長期使用調査での本剤の投与量は、4500IU/週以下が中心で目標とする維持 Ht 値は平均 30% で、調査期間を通じた Ht 値は 27~29% であった。投与開始 6 年以上の症例での目標 Ht 維持効果として「満足・ほぼ満足できる」と判定された症例は、95.7% (66/69 例) であった。

11) 新医薬品再審査概要 No.1、エポエチエンアルファ (遺伝子組換え) エスポー注射液 1500、3000、(財) 日本公定書協会編

〈未熟児貧血〉

1. 使用成績調査

未熟児貧血については、安全性について 435 例が解析対象とされた。副作用発現症例率は 3.4% (15/435 例) であり、承認時までの調査の発現症例率 4.7% (8/171 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した主な副作用は、浮腫 (3 件)、低蛋白血症 (3 件) であった。安全性に影響を及ぼす要因を解析したところ、合併症あり群で副作用発現症例率が有意に高かった。有効性については、安全性解析対象症例と同じ 435 例を解析対象とし、貧血改善効果を指標とした有効率 (「有効」以上) は 68.7% (299/435 例) であった。有効率は出生体重の低い患児ほど低く、有効率に影響を及ぼす要因として、開発時と同様、患児の未熟性が示唆された。以上のことから、安全性及び有効性について、特段の対応が必要となるような問題点は認められなかった。

(社内資料)

2. 特別調査

(1) 未熟児貧血患児長期予後に関する調査

開発時の無作為化平行用量反応試験および比較試験における 134 例 (非投与群 44 例、投与群 90 例) を対象とした追跡調査の結果、身長発育、運動発達、精神運動発達、神経学的後遺症について投与群と非投与群とで有意な差は認められなかった。

(社内資料)

(2) 未熟児網膜症及び視力に関する調査

未熟児網膜症については、未熟児貧血患児長期予後に関する調査の 164 例 (非投与群 58 例、投与群 106 例) を対象とした。その結果、未熟児網膜症の発症率および病態の程度 (活動期分類、瘢痕期分類、黄斑部形成、黄斑部変性) は、非投与群と投与群との間で有意な差は認められなかった。視力調査では、未熟児貧血患児長期予後に関する調査の 101 例 (非投与群 36 例、投与群 65 例) を対象とした調査 (問診、視力屈折検査、眼筋機能精密検査、精密眼底検査) を行った。調査時点での対象症例の年齢 (月齢) は非投与群で 91.6 ± 6.2 カ月、投与群では 94.5 ± 6.1 カ月であった。その結果、やや問題あり及び問題あり (矯正視力が 0.8 未満) の症例が非投与群で 13.9% (5/36 例) であったのに対して本剤投与群では 3.1% (2/65 例) で、問題とされた症例の比率は非投与群の方が有意に高かった。また、黄斑部形成の有無、黄斑部変性の有無、斜視の有無についても非投与群と投与群とで有意な差は認められなかった。

(社内資料)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要 :

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

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）
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〕
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）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序：

1) 作用部位

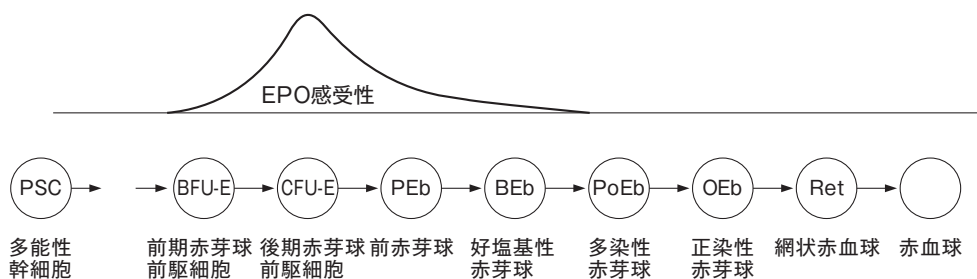
骨髄の赤血球前駆細胞、主として後期赤芽球前駆細胞

2) 作用機序

成人では赤血球は骨髄における分化・増殖によって産生される。現在では下図に示す赤血球産生のメカニズムが一般的に認められている。

すなわち、骨髄内には、各種血球に分化する能力を有する多能性幹細胞があり、この細胞から赤血球、白血球が分化してくるといわれている。

赤血球系では、前駆細胞から前赤芽球が形成され、以後、次第にヘモグロビンを合成して成熟し、好塩基性赤芽球、多染性赤芽球、正染性赤芽球を経て、脱核した後、網状赤血球、赤血球となる。



エリスロポエチン（EPO）は、この赤血球前駆細胞の主として、後期赤芽球前駆細胞に作用し、これを分化・増殖させ赤血球産生を促進する¹²⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績：

1) 造血前駆細胞に対する効果

各種造血前駆細胞に対して、本剤のコロニー形成亢進作用を検討した結果、後期赤芽球前駆細胞（CFU-E）由来のコロニー形成を顕著に促進させ、高濃度下では前期赤芽球前駆細胞（BFU-E）由来のコロニー形成を促進させる¹³⁾（*in vitro*）。

また、腎性貧血患者においても CFU-E、BFU-E 由来のコロニー形成を促進させる¹⁴⁾。

2) 造血作用

本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¹⁵⁾。

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、本剤の静脈内投与により、顕著な貧血改善が認められた^{15~17)}。

(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・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度：

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間：

静脈内投与：投与直後

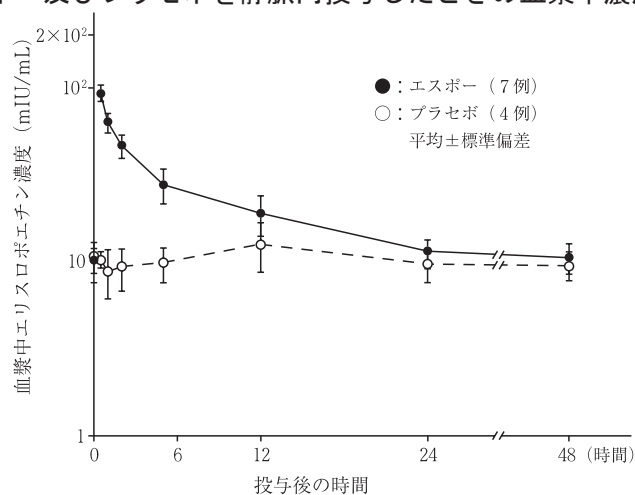
皮下投与：「VII.1.(3) 3) 未熟児」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 健康成人

健康成人男性 7 例に 300 国際単位（以下 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¹⁰⁾。

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-∞} (mU·h/mL)	$t_{1/2}$ α (h)	$t_{1/2}$ β (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

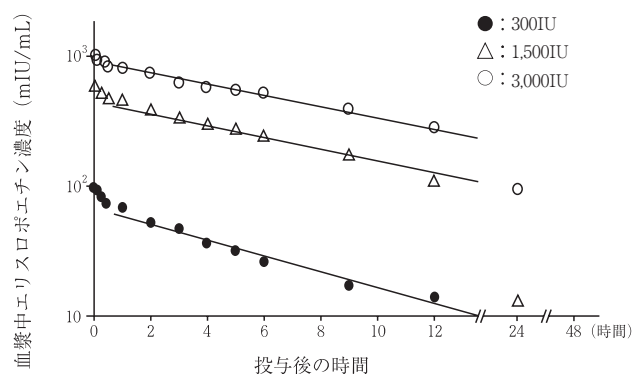
【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤の承認された用法及び用量は、「V.2. 用法及び用量」の項参照。

2) 透析施行中の腎不全患者

透析施行中の腎不全患者 11 例に 300IU 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。1,500IU (8 例) 又は 3,000IU (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¹⁸⁾。

エスポー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

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

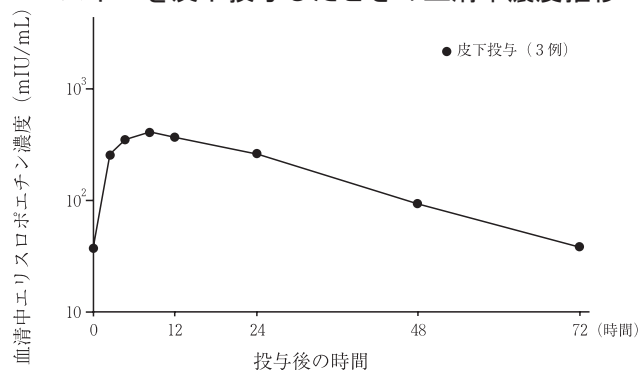
【本剤の承認された用法及び用量】:

本剤の承認された用法及び用量は、「V.2. 用法及び用量」の項参照。

3) 未熟児

極小未熟児 3 例に 200IU/kg を単回皮下投与したとき、 C_{max} は 434.0mIU/mL を示し、 $t_{1/2}$ は 10.4 時間であった¹⁹⁾。

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

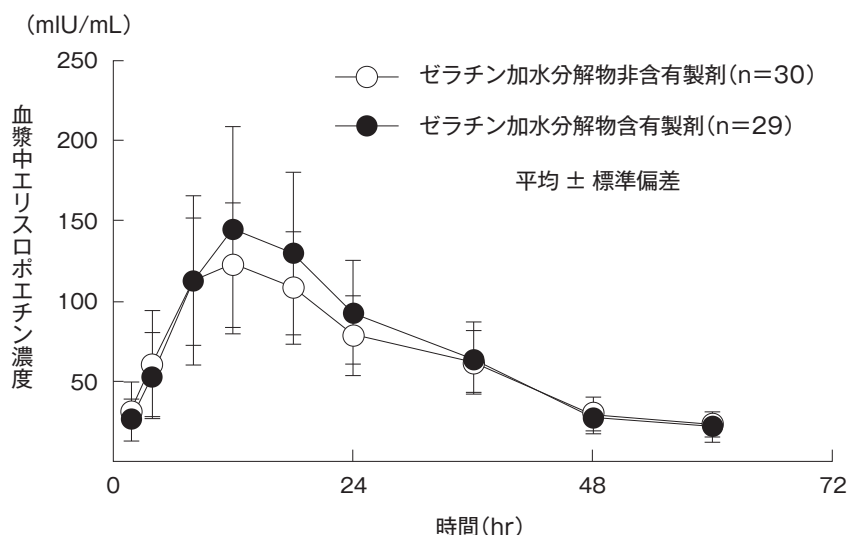
例数	AUC (mIU·h/mL)	C _{max} (mIU/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
3	10.1±2.3	434.0±77.0	8	10.4±2.6

【本剤の承認された用法及び用量】:

本剤の承認された用法及び用量は、「V.2. 用法及び用量」の項参照。

<その他>

エスポー注射液 750 製剤（旧製剤：ゼラチン加水分解物含有）及びエスポー注射液 750 製剤（新製剤：ゼラチン加水分解物非含有）の生物学的同等性について健康成人男性を対象に検討した結果、両製剤の血漿中エポエチン アルファ濃度の平均の推移は、ほぼ同様の傾向を示した。生物学的同等性判定のパラメータ（C_{max} 及び AUC_t）の対数値の平均値の差の 90%信頼区間は、C_{max} が log (0.816) ~log (1.004)、AUC_t が log (0.910) ~log (1.043) と、何れのパラメータも生物学的同等性判定基準の範囲 {log (0.8) ~log (1.25)} 内であり、エスポー注射液 750 製剤（用量 6000IU 皮下投与）の新旧製剤は生物学的に同等と判断された。



平均血漿中エリスロポエチン濃度の経時的推移

(内因性 EPO 濃度補正後：実測値プロット)

(社内資料)

(4) 中毒域:

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響:

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因:

該当資料なし

2.薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法：

該当資料なし

(2) 吸収速度定数：

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ：

45.9% (未熟児・皮下投与)¹⁹⁾

(4) 消失速度定数：

該当資料なし

(5) クリアランス：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) 分布容積：

「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(7) 血漿蛋白結合率：

該当資料なし

3.吸収

該当資料なし

4.分布

(1) 血液－脳関門通過性：

「VII.4.(5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性：

〈参考：ラット（放射性標識化合物での検討）〉

妊娠 19 日目の雌性ラット (n=3) に ¹²⁵I-エポエチン アルファ 30IU/kg 静脈内投与し、胎児への移行をみると、その移行性は極めて低く、その濃度は胎児の最高血漿中濃度を示した投与 4 時間後においても母体の 1/20 以下であった²⁰⁾。

(3) 乳汁への移行性：

〈参考：ラット（放射性標識化合物での検討）〉

授乳中の雌性ラット (n=4) に ¹²⁵I-エポエチン アルファ 30IU/kg を静脈内投与し乳汁中放射能濃度を測定した結果、経時的に上昇し、投与 6 時間後以降は高分子成分の放射能として移行することが示された²⁰⁾。

(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：

〈参考：ラット（放射性標識化合物での検討）〉

臓器内分布については全身オートラジオグラムで検討した。

雄性ラットに ^{125}I -エポエチン アルファ 60IU/kg を静脈内投与した場合、投与 30 分後において骨髄に最も高い放射能が認められ、甲状腺、血液、脾臓、腎臓（皮質）、肺、肝臓、副腎に比較的高い放射能が認められた。1 時間後もほぼ同様の傾向が認められ、4 時間後でも骨髄には比較的高い放射能が認められた。以降、24 時間後まで経時的に減少した。脳、脊髄、胸腺及び脂肪組織などには放射能の移行は認められなかった²¹⁾。

雄性ラットに ^{125}I -エポエチン アルファ 200IU/kg を単回皮下投与した場合、投与後 2 時間において、甲状腺、投与部位、骨髄、胃内容物で血漿（120.7mIU eq./mL）よりも高い濃度の放射能が検出され、血漿に次いで血液、脾臓、腎臓の順であった。投与後 8 時間においては大部分の組織が最高濃度を示し、それ以降は血漿中濃度とほぼ平行して減少した。脳、脊髄、胸腺、骨格筋などにおける放射能濃度は低かった²²⁾。

雄性ラットに ^{125}I -エポエチン アルファ 200IU/kg を単回から 7 回皮下投与した場合、各投与 8 時間後の組織内放射能濃度は、一部を除き単回投与時に比べてほぼ同レベルかやや高い値を示した。高濃度の放射能が検出された組織のうち、血液、血漿、腎臓、投与部位では投与回数による大きな違いは認められなかったが、脾臓、骨髄、甲状腺では単回投与時に比べ高い濃度を示した。7 回反復投与後の投与部位における放射能濃度は速やかに減衰し、48 時間以降には投与 2 時間後の 2% 以下になった。大部分の組織が投与後 8 時間において最高濃度を示し、それ以降は血漿中濃度にはほぼ比例して経時的に減少し、体内における蓄積性および残留性は認められなかった²³⁾。

5.代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路：

〈参考〉

エポエチン アルファの標的器官は骨髄及び脾と考えられ、そのうち特に骨髄へ速やかにかつ高濃度に移行し、標的細胞への結合及び細胞内移行が認められている^{22, 23, 21, 24~26)}。

また、ラット肝及び腎を用いた摘出臓器灌流実験で、いずれの場合もエポエチン アルファの代謝・分解が認められなかったため、投与されたエポエチン アルファは主に標的器官において利用され、代謝・分解されるものと推定されている。

(社内資料)

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種：

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比率：

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ：

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路：

「VII.6.(2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率：

■ 尿中排泄

健康成人男子 7 例に 300IU 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¹⁰⁾。

極小未熟児 2 例に 200IU/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¹⁹⁾。

【本剤の承認された用法及び用量】：

本剤の承認された用法及び用量は、「V.2. 用法及び用量」の項参照。

〈参考：ラット（放射性標識化合物での検討）〉

1) 尿及び糞中排泄^{22, 23, 21)}

ラットに ¹²⁵I-エポエチン アルファを静脈内投与した場合、投与後 96 時間までに投与した放射能の 86.9% が尿中に、5.7% が糞中に排泄された。

また、ラットに ¹²⁵I-エポエチン アルファを皮下投与した場合、投与後 168 時間までに投与した放射能の 85.1% が尿中に、6.0% が糞中に排泄された。なお、いずれも未変化体のままでの排泄は少ないことが示唆されている。

2) 胆汁中排泄²¹⁾

総胆管カニューレを施したラットに ¹²⁵I-エポエチン アルファを静脈内投与し、胆汁中放射能を測定した結果、投与後 48 時間までに投与量の 11.8% が排泄された。

(3) 排泄速度：

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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〕

ショック等の過敏反応の可能性を否定できないことから設定した。

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

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りますので、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。
- 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。[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 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。
- 8.10 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〕

〈効能共通〉

- 8.1 本剤の効果発現には、鉄の存在が重要であることから設定した。

〈透析施行中の腎性貧血〉

- 8.2 ショック等の過敏反応の可能性を否定できないことから設定した。
[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.3 本剤は著明な造血作用を有しているため過剰な造血を避ける必要があり、本剤投与中は患者の貧血状態の改善を定期的にモニターし、必要以上の造血（Hb 濃度 12g/dL・Ht 値 36%以上）にならないように十分に注意し、必要な場合には本剤投与の休薬等の処置をすべきと考えられることから設定した。
- 8.4 本剤投与により血圧上昇が認められ、高血圧、頭痛、意識障害及び痙攣等を伴う高血圧性脳症があらわれる症例が報告されている。本剤投与中は、血圧、Hb 濃度、Ht 値の推移に十分に注意し、Hb 濃度、Ht 値は緩徐に上昇させるように注意する必要がある。また、本剤投与中止後も Hb 濃度あるいは Ht 値上昇を認めることもあり、観察を十分に行う必要がある。
[「VIII.6.(1)」、「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.5 エリスロポエチン製剤及びダルベポエチン アルファ製剤を投与された慢性腎不全患者において、抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘍が報告されている。本剤投与に無反応の場合、鉄欠乏、感染及び溶血等の有無を検査したうえで骨髄検査ならびに抗エリスロポエチン抗体の検査を考慮すること。
[「VIII.8.(1)」の項参照]
- 8.6 本剤投与による貧血改善効果に伴い高カリウム血症を認めることがあるので、食事管理を徹底する必要があることから設定した。

8.7 透析患者での一般的な注意事項であるが、本剤投与中にシャント閉塞等が認められたことから設定した。また、本剤投与群での透析回路内残血の有意な増加が報告されたことから設定した。

〈未熟児貧血〉

8.8 ショック等の過敏反応の可能性を否定できないことから設定した。
〔「VIII.8.(1)」の項参照〕

8.9 本剤は著明な造血作用を有しているため過剰な造血を避ける必要があり、本剤投与中は患児の貧血状態の改善を定期的にモニターし、必要以上の造血（Hb 濃度 13g/dL・Ht 値 39%以上）にならないように十分に注意し、必要な場合には本剤投与の休薬等の処置をすべきと考えられることから設定した。

8.10 本剤投与により血圧上昇が認められたことから設定した。
〔「VIII.6.(1)」の項参照〕

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

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〕

9.1.1 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可能性があることから設定した。

〔「VIII.8.(1)」の項参照〕

9.1.2 本剤投与により血圧上昇が報告されていることから設定した。

〔「VIII.5.」、 「VIII.8.(1)」の項参照〕

9.1.3、9.1.4

本剤投与により一過性のアレルギー様症状が報告されている。ショック等の過敏反応の可能性は否定できないことから設定した。

9.1.5 本剤投与により病態の進行に注意すべきことから設定した。

(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

(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。

(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）で乳汁中への移行が報告されている。

(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。

(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】

高齢者では一般に生理機能が低下し、高血圧症等の循環器系合併症を有する患者が多いため、本剤投与時には血圧、Hb濃度及びHt値等を定期的に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節する必要があることから設定した。

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〕

11.1.1 エリスロポエチン製剤投与時にショック、アナフィラキシーが報告されたことから設定した。本剤の投与直後に血圧低下、チアノーゼ、気分不快感、発赤、呼吸困難、浮腫等を認めた。

[「VIII.5.」の項参照]

11.1.2 エリスロポエチン製剤投与時に高血圧性脳症、脳出血が報告されたことから設定した。本剤投与後、急激な血圧上昇を伴う頭痛、嘔吐、意識障害、全身痙攣、昏睡等を認めた。

[「VIII.5.」、「VIII.6.(1)」の項参照]

11.1.3 エリスロポエチン製剤投与時に心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞が報告されたことから設定した。本剤投与後、胸部苦悶、失見当識、脳循環不全等を認めた。

[「VIII.6.(1)」の項参照]

11.1.4 エリスロポエチン製剤投与時に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たことから設定した。本剤投与後、貧血が悪化し、患者血清にエリスロポエチン中和活性をもつ抗体が認められた。

また、抗体は他のエリスロポエチン製剤及びダルベポエチン アルファ製剤のいずれに対しても交差するため、他のエリスロポエチン製剤及びダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避けること。

〔VIII.5.〕の項参照

11.1.5 他のエリスロポエチン製剤及びダルベポエチン アルファ製剤において AST、ALT、 γ -GTP の上昇等を伴い肝機能障害、黄疸にいたる症例が報告されたことから設定した。

(2) その他の副作用：

11.2 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、Al-P 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。

〔解説〕

その他の副作用について副作用発現頻度別に表示した。その他の主な副作用は、血圧上昇、頭痛、肝機能検査値異常変動等であった。顆粒球減少、血小板増多、くる病は、未熟児貧血での報告例である。なお、副作用発現頻度は、エスポー注射液再審査終了時までの成績に基づき表示した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧
(透析施行中の腎性貧血)

内容	試験・調査	エスポー注射液初回承認時までの調査*	使用成績調査の累計	エスポー注射液 750 剤形追加時の調査	合計
安全性評価症例数		830	3,563	42	4,435
副作用発現症例数		115	169	—	284
副作用発現件数		153	207	0	360
副作用発現症例率		13.9%	4.7%	—	6.4%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)				
[皮膚・皮膚付属器障害]		7	4	—	11

試験・調査 内容	エスポー注射液初回 承認時までの調査※	使用成績調査の 累計	エスポー注射液 750 剤形追加時の調査	合計
癢 痒 感	6	1	—	7 (0.16)
皮膚 癢 痒 症	—	1	—	1 (0.02)
発 疹	—	1	—	1 (0.02)
皮下 出血 斑	1	—	—	1 (0.02)
多 毛 症	—	1	—	1 (0.02)
[筋・骨格筋系障害]	4	—	—	4
関 節 痛	2	—	—	2 (0.05)
筋 肉 痛	1	—	—	1 (0.02)
骨 痛	1	—	—	1 (0.02)
[中枢・末梢神経系障害]	24	19	—	43
頭 痛	24	19	—	43 (0.97)
[視覚障害]	1	—	—	1
眼 球 充 血	1	—	—	1 (0.02)
[聴覚・前庭障害]	1	1	—	2
耳 鳴	1	1	—	2 (0.05)
[精神障害]	2	2	—	4
眠 気	1	—	—	1 (0.02)
い ら い ら 感	1	—	—	1 (0.02)
精 神 神 経 症	—	1	—	1 (0.02)
不 眠 症	—	1	—	1 (0.02)
[消化管障害]	5	3	—	8
嘔 気	3	1	—	4 (0.09)
嘔 吐	1	1	—	2 (0.05)
食 欲 不 振	—	1	—	1 (0.02)
下 痢	1	—	—	1 (0.02)
[肝臓・胆管系障害]	8	29	—	37
血清 ALT(GPT) 上昇	4	9	—	13 (0.29)
血清 AST(GOT) 上昇	2	9	—	11 (0.25)
γ-GTP 上昇	1	10	—	11 (0.25)
胆 嚢 壁 肥 厚	—	1	—	1 (0.02)
血清ビリルビン上昇	1	—	—	1 (0.02)
[代謝・栄養障害]	18	25	—	43
血清カリウム上昇	8	—	—	8 (0.18)
L D H 上昇	4	4	—	8 (0.18)
A l - P 上昇	2	5	—	7 (0.16)
高 リ ン 血 症	—	4	—	4 (0.09)
尿 酸 値 上 昇	1	3	—	4 (0.09)
高 カ リ ウ ム 血 症	1	1	—	2 (0.05)
低 ナ ト リ ウ ム 血 症	1	1	—	2 (0.05)
血 清 鉄 低 下	—	2	—	2 (0.05)
尿 酸 値 低 下	1	—	—	1 (0.02)
高 窒 素 血 症	—	1	—	1 (0.02)

試験・調査 内容	エスポー注射液初回 承認時までの調査※	使用成績調査の 累計	エスポー注射液 750 剤形追加時の調査	合計
B U N 上昇	—	1	—	1 (0.02)
血中クレアチニン上昇	—	1	—	1 (0.02)
フェリチン低下	—	1	—	1 (0.02)
U I B C 低下	—	1	—	1 (0.02)
[内分泌障害]	1	—	—	1
女性型乳房	1	—	—	1 (0.02)
[心・血管障害(一般)]	59	109	—	168
高血圧	—	82	—	82 (1.85)
血圧上昇	57	21	—	78 (1.76)
高血圧悪化	—	6	—	6 (0.14)
心電図異常	1	—	—	1 (0.02)
血圧低下	1	—	—	1 (0.02)
[心拍数・心リズム障害]	1	—	—	1
動悸	1	—	—	1 (0.02)
[血管(心臓外)障害]	3	7	—	10
シャント閉塞	3	5	—	8 (0.18)
血管痛	—	1	—	1 (0.02)
一過性脳虚血性発作	—	1	—	1 (0.02)
[白血球・網内系障害]	4	—	—	4
好酸球増多	4	—	—	4 (0.09)
[女性生殖(器)障害]	1	1	—	2
月経障害	1	—	—	1 (0.02)
乳腺腫脹	—	1	—	1 (0.02)
[一般的全身障害]	14	7	—	21
発熱	4	2	—	6 (0.14)
倦怠感	4	1	—	5 (0.11)
熱感	3	—	—	3 (0.07)
薬効過多	—	2	—	2 (0.05)
胸部圧迫感	1	—	—	1 (0.02)
胸部痛	—	1	—	1 (0.02)
不快感	1	—	—	1 (0.02)
さむけ	—	1	—	1 (0.02)
浮腫	1	—	—	1 (0.02)

[再審査終了時]

※：1990年1月23日、エスポー注射液 1500・3000 製造承認時

〈未熟児貧血〉

	初回承認時までの調査	剤形追加時の調査	使用成績調査の累計	合計
安全性評価症例数	145	26	435	606
副作用発現症例数	7	1	15	23
副作用発現件数	13	1	18	32
副作用発現症例率	4.8%	3.8%	3.4%	3.8%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)			
[消化管障害]	—	—	1	1
新生児壊死性腸炎	—	—	1	1(0.17)
[肝臓・胆管系障害]	3	—	5	8
血清ビリルビン上昇	2	—	—	2(0.33)
血清AST(GOT)上昇	1	—	1	2(0.33)
γ-GTP上昇	—	—	2	2(0.33)
肝機能異常	—	—	1	1(0.17)
肝障害	—	—	1	1(0.17)
[代謝・栄養障害]	5	—	4	9
CK(CPK)上昇	2	—	—	2(0.33)
Al-P上昇	1	—	—	1(0.17)
LDH上昇	1	—	—	1(0.17)
くる病	1	—	—	1(0.17)
低蛋白血症	—	—	3	3(0.50)
高カリウム血症	—	—	1	1(0.17)
[心・血管障害]	2	1	—	3
血圧上昇	2	1	—	3(0.50)
[白血球・網内系障害]	2	—	2	4
白血球減少	1	—	—	1(0.17)
顆粒球減少	1	—	—	1(0.17)
好酸球増多	—	—	2	2(0.33)
[血小板・出血凝血障害]	—	—	2	2
血小板増多	—	—	2	2(0.33)
[新生児・乳児障害]	1	—	1	2
新生児黄疸	1	—	—	1(0.17)
頭蓋癆	—	—	1	1(0.17)
[一般的全身障害]	—	—	3	3
浮腫	—	—	3	3(0.50)

[再審査終了時]

**基礎疾患，合併症，重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度
〈透析施行中の腎性貧血〉**

市販後の使用成績調査にて集積された 3,563 例について、副作用発現状況に及ぼす要因の解析として、性別、年齢、合併症、透析歴、投与前輸血歴の有無、過敏性素因の有無、腎摘出の有無、併用薬、投与前貧血重症度、投与前ヘマトクリット値、週投与量を適宜層別したうえで対比した。

その結果、これらの要因の中で、合併症特に循環器系合併症のある群、透析歴が 5 年を越える群、投与前貧血重症度の高い群、過敏性素因のある群で、副作用発現症例率が高い傾向が認められた。

〈未熟児貧血〉

市販後の使用成績調査にて集積された 435 例について、副作用発現状況に及ぼす要因の解析として、性別、多胎、在胎期間、出生体重、発育度、過敏性素因（患児）、合併症（投与前、投与後）、併用療法、体重当り投与量を適宜層別したうえで対比した。

その結果、合併症（投与後）あり群で副作用発現症例率が有意に高かった。

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。

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 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²⁷⁾。

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 14g/dL（ヘマトクリット値 42%）に維持した群^{注)}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²⁸⁾。

- 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 13.5g/dL に設定した患者^{注)}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²⁹⁾。
- 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 13.0g/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^{注)}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³⁰⁾。
- 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^{31, 32)}。
- 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^{32, 33)}。
- 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³⁴⁾。
- 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³⁵⁾。

注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【解説】

本剤を含む赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis-stimulating agents ; ESA）に関し、本剤の「用法及び用量」を超えた高い目標ヘモグロビン濃度を設定した保存期慢性腎臓病患者を対象とした試験において死亡及び心血管系障害の発現頻度の上昇、あるいは国内では承認外の「効能又は効果」であるがん患者を対象とした試験において生存期間の短縮、血栓塞栓症の発現頻度上昇、死亡率の高値が報告されていたため、これまでに「その他の注意」の項に該当する試験成績を記載し注意喚起してきた。

この度、ESA に関して、高い目標ヘモグロビン濃度を設定した血液透析患者及び保存期慢性腎臓病患者で、それぞれ、死亡率の上昇傾向²⁸⁾及び脳卒中の発現頻度上昇³⁰⁾が報告されていること、ならびに、がん患者において腫瘍進展又は局所再発のリスクの増加³³⁾が報告されていることから、更なる注意喚起を図るために、関連する試験成績を「その他の注意」の項に追記した。

(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」参照）：

(2) 副次的薬理試験：

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験：

エポエチン アルファの一般薬理作用をマウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌを用い、2,000IU/kg を最高用量として検討した。

2,000IU/kg でラットでの軽度の体温低下並びにインシュリン及びエストラジオール分泌の亢進が認められた以外、中枢神経系、呼吸・循環器系、平滑筋系、血液系及び腎機能に対して本剤の影響は認められていない³⁶⁾。

(4) 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：

マウス、ラット、イヌの静脈内投与における LD₅₀ 並びに生後 4 日齢の幼若ラットの静脈内又は皮下単回投与における LD₅₀ は、いずれも 20,000IU/kg 以上である^{37~39)}。

イヌでエポエチン アルファの主作用である造血作用による所見が認められた以外、異常は認められなかった³⁸⁾。

(2) 反復投与毒性試験：

1) ラット^{40~42)}

雌雄ラットに 4 週間 (16、80、400、2,000IU/kg)、13 週間 (4、20、100、500IU/kg) 及び 52 週間 (2、10、50、250IU/kg)、1 日 1 回静脈内投与又は腹腔内投与した亜急性毒性及び慢性毒性試験の結果、4 週間、13 週間及び 52 週間投与で、それぞれ 80IU/kg/日以上、20IU/kg/日以上及び 10IU/kg/日以上で、本剤の主作用に基づく多血症状を呈した。また、長期間投与した場合、骨髓線維化が認められている。

2) 幼若ラット⁴³⁾

生後 4 日齢の雌雄ラットに 4 週間 (16、80、400IU/kg)、1 日 1 回皮下投与した亜急性毒性試験の結果、80IU/kg/日以上で、本剤の主作用に基づく多血症状を呈した。毒性学的変化としては、高用量において眼底静脈の拡張、大腿骨骨髓における出血・線維化・骨形成が認められている。これらの変化は成熟ラットと同様である。

3) イヌ^{44~46)}

雌雄イヌに 4 週間 (20、200、2,000IU/kg)、13 週間 (20、100、500IU/kg) 及び 52 週間 (20、100、500IU/kg)、1 日 1 回静脈内投与した亜急性毒性及び慢性毒性

試験の結果、4週間、13週間及び52週間投与で、それぞれ200IU/kg/日以上、100IU/kg/日以上及び20IU/kg/日以上で、本剤の主作用に基づく多血症状を呈した。また、長期間投与した場合、骨髓線維化、腎臓の器質変化が認められている。

(3) 生殖発生毒性試験：

ラットに20、100及び500IU/kg/日を妊娠前・妊娠初期、器官形成期及び周産期・授乳期のそれぞれに静脈内投与して、生殖に及ぼす影響を検討した。胎児での体重低下及び骨化の遅延並びに出生児での発育抑制が認められたが、催奇形作用は認められていない^{47~49)}。

ウサギに20、100及び500IU/kg/日を器官形成期に静脈内投与した結果、催奇形作用及び胎児の発育抑制作用は認められていない⁵⁰⁾。

(4) その他の特殊毒性：

1) 抗原性試験

ウサギ、モルモット及びマウスにおいては、抗原性が認められたが⁵¹⁾、臨床試験では抗体産生は認められていない*。

(※社内資料)

2) 変異原性試験⁵²⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験でいずれも変異原性は認められていない。

3) 局所刺激性試験

ウサギを用いた眼粘膜一次刺激性試験⁵³⁾では刺激性変化は全く認められていない。また、ラット皮下投与局所刺激性試験*において投与局所に一過性の充出血が認められている。

(※社内資料)

4) 発熱性物質試験⁵⁴⁾

ウサギを用いた試験は陰性であり、また、リムルステストでも発熱性陰性が裏付けられている。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

- (1) 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
- (2) 有効成分：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：24 箇月

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、10℃以下に保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

- (1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

注) 「VIII.11. 適用上の注意」の項も参照のこと

- (2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）：

くすりのしおり：有り（日本語・英語）

- (3) 調剤時の留意点について：

該当しない

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

0.5mL [10 アンプル]

7. 容器の材質

エスポー注射液 750：無色ガラス製アンプル

8.同一成分・同効薬

同一成分

エポエチン アルファ：エスポー皮下用 24000 シリンジ

同効薬

エポエチン ベータ（遺伝子組換え）

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〕

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）

ロキサデュスタット、ダプロデュスタット、バダデュスタット、エナロデュスタット

9.国際誕生年月日

1988 年 7 月

10.製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
エスポー注射液 750	1996 年 6 月 25 日	20800AMZ10048000

11.薬価基準収載年月日

1996 年 12 月 13 日

12.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

13.再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容

- ・ 透析施行中の腎性貧血：1996 年 12 月 12 日
 - ・ 未熟児貧血：2002 年 9 月 25 日
- 薬事法第 14 条第 2 項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない

14.再審査期間

- ・ 透析施行中の腎性貧血：1990 年 1 月 23 日～1996 年 1 月 22 日（終了）
- ・ 未熟児貧血：1995 年 1 月 20 日～1999 年 1 月 19 日（終了）

15.投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16.各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト 電算コード
エスポー注射液 750	108986803	3999412A7028	640408136

17.保険給付上の注意

該当しない

X I. 文献

1.引用文献	文献請求 No
1) 高久史麿ほか：腎と透析. 1988; 24: 1009-1025	018-033
2) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1989; 26: 1115-1136	018-036
3) 川口良人ほか：臨床医薬. 1988; 4: 2075-2100	018-087
4) 久保和雄ほか：臨床透析. 1989; 5: 603-619	018-105
5) 高久史麿ほか：腎と透析. 1989; 26: 279-306	018-035
6) 藤見惺ほか：医学のあゆみ. 1989; 148: 759-773	017-979
7) 中畑龍俊ほか：小児内科. 1993; 25: 595-610	018-030
8) 多田裕ほか：周産期医学. 1996; 26: 1031-1038	018-028
9) 多田裕ほか：周産期医学. 1993; 23: 917-929	018-027
10) 田中孝司ほか：臨床評価. 1988; 16: 547-563	018-108
11) 新医薬品再審査概要 No.1、エポエチエンアルファ（遺伝子組換え）エス ポー注射液 1500, 3000、（財）日本公定書協会編	
12) 東條有伸：実験医学. 1987; 5: 788-792	018-025
13) 西信介ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5547-5556	018-012
14) 日野雅之ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5811-5819	018-017
15) 荒井弘文ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5531-5546	018-011
16) Nagano N, et al. : J Pharm Pharmacol. 1990; 42: 758-762 (PMID: 1982298)	017-946
17) Koumegawa J, et al. : J Urol. 1991; 146: 1645-1649 (PMID:1942361)	017-948
18) 小出桂三ほか：臨床薬理. 1989; 20: 391-397	018-109
19) 中村友彦ほか：日本産婦人科・新生児血液学会誌. 1993; 3: 39-42	018-057
20) 丹羽卓朗ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5603-5607	018-016
21) 植村家顯ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5583-5602	018-015
22) 美細津正ほか：薬物動態. 1993; 8: 1065-1083	018-069
23) 美細津正ほか：薬物動態. 1993; 8: 1085-1095	018-070
24) Fukamachi H, et al. : Exp Hematol. 1987; 15: 833-837 (PMID:3305053)	017-923
25) Akahane K, et al. : Exp Hematol. 1989; 17: 177-182 (PMID:2536329)	017-922
26) Fukamachi H, et al. : Int J Cell Cloning. 1987; 5: 209-219 (PMID: 3474303)	017-928
27) Manzoni P, et al. : N Engl J Med. 2005; 353: 2190-2191 (PMID:16291990)	019-053
28) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998; 339: 584-590 (PMID:9718377)	018-935
29) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098 (PMID:17108343)	017-955
30) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032 (PMID: 19880844)	018-936
31) Leyland-Jones B, et al. : J Clin Oncol. 2005; 23: 5960-5972 (PMID: 16087945)	018-988
32) Henke M, et al. : Lancet. 2003; 362: 1255-1260 (PMID:14575968)	017-953
33) Overgaard J, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27: 302s	018-989

34) Luksenburg H, et al. : FDA Briefing Document ODAC. 2004; 1-66	017-924
35) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26: 1040-1050 (PMID:18227526)	017-930
36) 妹尾直樹ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5557-5574	018-013
37) 大高忠彦ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5191-5192	017-996
38) 常盤知宣ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5193-5200	017-997
39) 牛田和夫ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1815-1818	017-991
40) 大高忠彦ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5201-5230	017-998
41) 大高忠彦ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5231-5263	017-999
42) 根田公一ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5265-5289	018-000
43) 牛田和夫ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1819-1836	017-992
44) 菊森幹人ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5291-5321	018-001
45) 三好幸二ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5323-5369	018-002
46) 菊森幹人ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5371-5432	018-003
47) 古橋忠和ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5433-5449	018-004
48) 古橋忠和ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5451-5468	018-005
49) 古橋忠和ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5477-5488	018-007
50) 古橋忠和ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5469-5476	018-006
51) 長谷川隆司ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5489-5499	018-008
52) 須藤鎮世ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5501-5516	018-009
53) 舘田智昭ほか：基礎と臨床. 1993; 27:1889-1893	017-994
54) 川崎一ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5525-5530	018-010

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国等で承認されている（2020年10月）。

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

（本邦における効能又は効果、用法及び用量は「V.1. 効能又は効果」「V.2. 用法及び用量」の項参照）

以下に、米国での効能又は効果、用法及び用量を示す。

	米国添付文書（Epogen® (epoetin alfa) injection : 2018年7月改訂）
効能又は効果	<p>1 INDICATIONS AND USAGE</p> <p>1.1 Anemia Due to Chronic Kidney Disease Epogen is indicated for the treatment of anemia due to chronic kidney disease (CKD), including patients on dialysis and not on dialysis to decrease the need for red blood cell (RBC) transfusion.</p> <p>1.2 Anemia Due to Zidovudine in Patients with HIV-infection Epogen is indicated for the treatment of anemia due to zidovudine administered at ≤ 4200 mg/week in patients with HIV-infection with endogenous serum erythropoietin levels of ≤ 500 mUnits/mL.</p> <p>1.3 Anemia Due to Chemotherapy in Patients With Cancer Epogen is indicated for the treatment of anemia in patients with non-myeloid malignancies where anemia is due to the effect of concomitant myelosuppressive chemotherapy, and upon initiation, there is a minimum of two additional months of planned chemotherapy.</p> <p>1.4 Reduction of Allogeneic Red Blood Cell Transfusions in Patients Undergoing Elective, Noncardiac, Nonvascular Surgery Epogen is indicated to reduce the need for allogeneic RBC transfusions among patients with perioperative hemoglobin > 10 to ≤ 13 g/dL who are at high risk for perioperative blood loss from elective, noncardiac, nonvascular surgery. Epogen is not indicated for patients who are willing to donate autologous blood preoperatively.</p> <p>1.5 Limitations of Use Epogen has not been shown to improve quality of life, fatigue, or patient well-being. Epogen is not indicated for use:</p> <ul style="list-style-type: none">• In patients with cancer receiving hormonal agents, biologic products, or radiotherapy, unless also receiving concomitant myelosuppressive chemotherapy.• In patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy when the anticipated outcome is cure.• In patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy in whom the anemia can be managed by transfusion.• In patients scheduled for surgery who are willing to donate autologous blood.• In patients undergoing cardiac or vascular surgery.• As a substitute for RBC transfusions in patients who require immediate correction of anemia.

	米国添付文書 (Epogen® (epoetin alfa) injection : 2018年7月改訂)
用法及び用量	<p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Important Dosing Information</p> <p><u>Evaluation of Iron Stores and Nutritional Factors</u> Evaluate the iron status in all patients before and during treatment. Administer supplemental iron therapy when serum ferritin is less than 100 mcg/L or when serum transferrin saturation is less than 20%. The majority of patients with CKD will require supplemental iron during the course of ESA therapy.</p> <p><u>Monitoring of Response to Therapy</u> Correct or exclude other causes of anemia (e.g., vitamin deficiency, metabolic or chronic inflammatory conditions, bleeding, etc.) before initiating Epogen. Following initiation of therapy and after each dose adjustment, monitor hemoglobin weekly until the hemoglobin level is stable and sufficient to minimize the need for RBC transfusion.</p> <p><u>Selection of Formulation</u> In pregnant women, lactating women, neonates, and infants use only single-dose vials (the benzyl alcohol-free formulation) [see <i>Contraindications (4) and Use in Specific Populations (8.1, 8.2, and 8.4)</i>].</p> <p>2.2 Patients with Chronic Kidney Disease In controlled trials, patients experienced greater risks for death, serious adverse cardiovascular reactions, and stroke when administered erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) to target a hemoglobin level of greater than 11 g/dL. No trial has identified a hemoglobin target level, ESA dose, or dosing strategy that does not increase these risks. Individualize dosing and use the lowest dose of Epogen sufficient to reduce the need for RBC transfusions [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. Physicians and patients should weigh the possible benefits of decreasing transfusions against the increased risks of death and other serious cardiovascular adverse reactions [see <i>Boxed Warning and Clinical Studies (14)</i>].</p> <p><u>For all patients with CKD:</u> When initiating or adjusting therapy, monitor hemoglobin levels at least weekly until stable, then monitor at least monthly. When adjusting therapy consider hemoglobin rate of rise, rate of decline, ESA responsiveness and hemoglobin variability. A single hemoglobin excursion may not require a dosing change.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do not increase the dose more frequently than once every 4 weeks. Decreases in dose can occur more frequently. Avoid frequent dose adjustments. • If the hemoglobin rises rapidly (e.g., more than 1 g/dL in any 2-week period), reduce the dose of Epogen by 25% or more as needed to reduce rapid responses. • For patients who do not respond adequately, if the hemoglobin has not increased by more than 1 g/dL after 4 weeks of therapy, increase the dose by 25%. • For patients who do not respond adequately over a 12-week escalation period, increasing the Epogen dose further is unlikely to improve response and may increase risks. Use the lowest dose that will maintain a hemoglobin level sufficient to reduce the need for RBC transfusions. Evaluate other causes of anemia. Discontinue Epogen if responsiveness does not improve.

	米国添付文書 (Epogen® (epoetin alfa) injection : 2018年7月改訂)
用法及び用量	<p><u>For adult patients with CKD on dialysis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiate Epogen 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 Epogen. • The recommended starting dose for adult patients is 50 to 100 Units/kg 3 times weekly intravenously or subcutaneously. The intravenous route is recommended for patients on hemodialysis. <p><u>For adult patients with CKD not on dialysis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Consider initiating Epogen treatment only when the hemoglobin level is less than 10 g/dL and the following considerations apply: <ul style="list-style-type: none"> -The rate of hemoglobin decline indicates the likelihood of requiring a RBC transfusion and, -Reducing the risk of alloimmunization and/or other RBC transfusion-related risks is a goal • If the hemoglobin level exceeds 10 g/dL, reduce or interrupt the dose of Epogen, and use the lowest dose of Epogen sufficient to reduce the need for RBC transfusions. • The recommended starting dose for adult patients is 50 to 100 Units/kg 3 times weekly intravenously or subcutaneously. <p><u>For pediatric patients with CKD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Initiate Epogen treatment only when the hemoglobin level is less than 10 g/dL. • If the hemoglobin level approaches or exceeds 12 g/dL, reduce or interrupt the dose of Epogen. • The recommended starting dose for pediatric patients (ages 1 month or older) is 50 Units/kg 3 times weekly intravenously or subcutaneously. <p>When treating patients who have chronic kidney disease and cancer, physicians should refer to <i>Warnings and Precautions (5.1 and 5.2)</i>.</p> <p>2.3 Zidovudine-treated Patients with HIV-infection</p> <p><u>Starting Dose</u> The recommended starting dose in adults is 100 Units/kg as an intravenous or subcutaneous injection 3 times per week.</p> <p><u>Dose Adjustment</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • If hemoglobin does not increase after 8 weeks of therapy, increase Epogen dose by approximately 50 to 100 Units/kg at 4- to 8-week intervals until hemoglobin reaches a level needed to avoid RBC transfusions or 300 Units/kg. • Withhold Epogen if hemoglobin exceeds 12 g/dL. Resume therapy at a dose 25% below the previous dose when hemoglobin declines to less than 11 g/dL. Discontinue Epogen if an increase in hemoglobin is not achieved at a dose of 300 Units/kg for 8 weeks. <p>2.4 Patients on Cancer Chemotherapy</p> <p>Initiate Epogen in patients on cancer chemotherapy only if the hemoglobin is less than 10 g/dL, and if there is a minimum of two additional months of planned chemotherapy.</p> <p>Use the lowest dose of Epogen necessary to avoid RBC transfusions.</p> <p><u>Recommended Starting Dose</u></p> <p>Adults:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 150 Units/kg subcutaneously 3 times per week until completion of a chemotherapy course or • 40,000 Units subcutaneously weekly until completion of a chemotherapy course. <p>Pediatric Patients (5 to 18 years):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 600 Units/kg intravenously weekly until completion of a chemotherapy course.

	米国添付文書 (Epogen® (epoetin alfa) injection : 2018 年 7 月改訂)
用法及び用量	<p>Dose Reduction Reduce dose by 25% if:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobin increases greater than 1 g/dL in any 2-week period or • Hemoglobin reaches a level needed to avoid RBC transfusion. <p>Withhold dose if hemoglobin exceeds a level needed to avoid RBC transfusion. Reinitiate at a dose 25% below the previous dose when hemoglobin approaches a level where RBC transfusions may be required.</p> <p>Dose Increase After the initial 4 weeks of Epogen therapy, if hemoglobin increases by less than 1 g/dL and remains below 10 g/dL, increase dose to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 Units/kg three times per week in adults or • 60,000 Units weekly in adults • 900 Units/kg (maximum 60,000 Units) weekly in pediatric patients <p>After 8 weeks of therapy, if there is no response as measured by hemoglobin levels or if RBC transfusions are still required, discontinue Epogen.</p> <p>2.5 Surgery Patients The recommended Epogen regimens are:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 300 Units/kg per day subcutaneously for 15 days total: administered daily for 10 days before surgery, on the day of surgery, and for 4 days after surgery. • 600 Units/kg subcutaneously in 4 doses administered 21, 14, and 7 days before surgery and on the day of surgery. <p>Deep venous thrombosis prophylaxis is recommended during Epogen therapy [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p>2.6 Preparation and Administration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do not shake. Do not use Epogen that has been shaken or frozen. • Protect vials from light. • Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use any vials exhibiting particulate matter or discoloration. • Discard unused portions of Epogen in preservative-free vials. Do not re-enter preservative-free vials. • Store unused portions of Epogen in multiple-dose vials at 36°F to 46°F (2°C to 8°C). Discard 21 days after initial entry. • Do not dilute. Do not mix with other drug solutions except for admixing as described below: <p>Preservative-free Epogen from single-dose vials may be admixed in a syringe with bacteriostatic 0.9% sodium chloride injection, USP, with benzyl alcohol 0.9% (bacteriostatic saline) in a 1:1 ratio using aseptic technique at the time of administration. Do not mix Epogen with bacteriostatic saline when administering to pregnant women, lactating women, neonates, and infants [see <i>Use in Specific Populations (8.1, 8.2, 8.4)</i>].</p>

米国添付文書 (Epogen® (epoetin alfa) injection : 2018 年 7 月改訂) の詳細は下記を参照のこと
https://www.pi.amgen.com/~media/amgen/repositorysites/pi-amgen-com/epogen/epogen_pi_hcp_english.pdf

SmPC (Eprex 10,000 IU/ml solution for injection in pre-filled syringe : 2019 年 3 月改訂) の詳細は下記を参照のこと

<https://www.medicines.org.uk/emc/product/3443/smpe>

(2020 年 10 月 1 日アクセス)

2.海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に対する海外情報

本邦における添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、オーストラリア分類とは異なる。

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。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。

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）で乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	<p>8.1 Pregnancy <u>Risk Summary</u> Epogen from multiple-dose vials contains benzyl alcohol and is contraindicated in pregnant women [see Contraindications (4)]. When therapy with Epogen is needed during pregnancy, use a benzyl alcohol-free formulation (i.e., single-dose vial). Do not mix Epogen with bacteriostatic saline when administering to pregnant women because it contains benzyl alcohol (see Clinical Considerations) [see Dosage and Administration (2.1)].</p> <p>The limited available data on Epogen use in pregnant women are insufficient to determine a drug-associated risk of adverse developmental outcomes. In animal reproductive and developmental toxicity studies, adverse fetal effects including embryo-fetal death, skeletal anomalies, and growth defects occurred when pregnant rats received epoetin alfa at doses approximating the clinical recommended starting doses (see Data). Consider the benefits and risks of Epogen single-dose vials for the mother and possible risks to the fetus when prescribing Epogen to a pregnant woman.</p> <p>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 - 4% and 15 - 20%, respectively.</p> <p><u>Clinical Considerations</u> <u>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</u> The multiple-dose vials of Epogen contain benzyl alcohol. The preservative benzyl alcohol has been associated with serious adverse reactions and death when administered intravenously to neonates and infants [see Warnings and Precautions (5.9), Use in Specific Populations (8.4)]. There is a potential for similar risks to fetuses exposed to benzyl alcohol in utero.</p>

出典	記載内容
<p>米国の添付文書 (2018年7月)</p>	<p><u>Data</u> <i>Human Data</i> There are reports of pregnant women with anemia alone or anemia associated with severe renal disease and other hematologic disorders who received Epogen. Polyhydramnios and intrauterine growth restriction were reported in women with chronic renal disease, which is associated with an increased risk for these adverse pregnancy outcomes. Due to the limited number of exposed pregnancies and multiple confounding factors (such as underlying maternal conditions, other maternal medications, and gestational timing of exposure), these published case reports and studies do not reliably estimate the frequency, presence or absence of adverse outcomes.</p> <p><i>Animal Data</i> When rats received Epogen at doses greater than or equal to 100 Units/kg/day during mating and through early pregnancy (dosing stopped prior to organogenesis), there were slight increases in the incidences of pre- and post-implantation loss, and a decrease in live fetuses in the presence of maternal toxicity (red limbs/pinna, focal splenic capsular toxicity, increased organ weights). This animal dose level of 100 Units/kg/day may approximate the clinical recommended starting dose, depending on the treatment indication. When pregnant rats and rabbits received intravenous doses of up to 500 mg/kg/day of Epogen only during organogenesis (gestational days 7 to 17 in rats and gestational days 6 to 18 in rabbits), no teratogenic effects were observed in the offspring. The offspring (F1 generation) of the treated rats were observed postnatally; rats from the F1 generation reached maturity and were mated; no Epogen-related effects were apparent for their offspring (F2 generation fetuses). When pregnant rats received Epogen at doses of 500 Units/kg/day late in pregnancy (after the period of organogenesis from day 17 of gestation through day 21 of lactation), pups exhibited decreased number of caudal vertebrae, decreased body weight gain, and delayed appearance of abdominal hair, eyelid opening, and ossification in the presence of maternal toxicity (red limbs/pinna, increased organ weights). This animal dose level of 500 U/kg/day is approximately five times the clinical recommended starting dose depending on the patient's treatment indication.</p> <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u> Epogen from multiple-dose vials contains benzyl alcohol and is contraindicated in lactating women [see <i>Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.9)</i>]. Advise a lactating woman not to breastfeed for at least 2 weeks after the last dose. The preservative benzyl alcohol has been associated with serious adverse reactions and death when administered intravenously to neonates and infants [see <i>Use in Specific Populations (8.4)</i>]. There is a potential for similar risks to infants exposed to benzyl alcohol through human milk.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	Do not mix Epogen with bacteriostatic saline containing benzyl alcohol, if administering Epogen to a lactating woman [see <i>Dosage and Administration (2.1)</i>]. There is no information regarding the presence of Epogen in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. However, endogenous erythropoietin is present in human milk. Because many drugs are present in human milk, caution should be exercised when Epogen from single-dose vials is administered to a lactating woman.

	分類
オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B3 (2020年9月 database)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)

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) 小児等に関する記載

本邦における添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	8.4 Pediatric Use The multiple-dose vials are formulated with benzyl alcohol and are contraindicated for use in neonates and infants [see <i>Contraindications (4), Warnings and Precautions (5.9)</i>]. When therapy with Epogen is needed in neonates and infants, use the single-dose vial, which is a benzyl alcohol-free formulation. Do not mix the single-dose vials with bacteriostatic saline when administering Epogen to neonates or infants because it contains benzyl alcohol [see <i>Dosage and Administration (2.6)</i>].

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	<p>Serious adverse reactions including fatal reactions and the “gaspings syndrome” occurred in premature neonates and infants in the neonatal intensive care unit who received drugs containing benzyl alcohol as a preservative. In these cases, benzyl alcohol dosages of 99 to 234 mg/kg/day produced high levels of benzyl alcohol and its metabolites in the blood and urine (blood levels of benzyl alcohol were 0.61 to 1.378 mmol/L). Additional adverse reactions included gradual neurological deterioration, seizures, intracranial hemorrhage, hematologic abnormalities, skin breakdown, hepatic and renal failure, hypotension, bradycardia, and cardiovascular collapse. Preterm, low birth weight infants may be more likely to develop these reactions because they may be less able to metabolize benzyl alcohol. The minimum amount of benzyl alcohol at which serious adverse reactions may occur is not known [see <i>Warnings and Precautions (5.9)</i>].</p> <p><u>Pediatric Patients with CKD</u> Epogen is indicated in pediatric patients, ages 1 month to 16 years of age, for the treatment of anemia associated with CKD requiring dialysis. Safety and effectiveness in pediatric patients less than 1 month old have not been established [see <i>Clinical Studies (14.1)</i>]. Use of Epogen in pediatric patients with CKD not requiring dialysis is supported by efficacy in pediatric patients requiring dialysis. The mechanism of action of Epogen is the same for these two populations. Published literature also has reported the use of Epogen in pediatric patients with CKD not requiring dialysis. Dose-dependent increases in hemoglobin and hematocrit were observed with reductions in transfusion requirements. The safety data from the pediatric studies and postmarketing reports are similar to those obtained from the studies of Epogen in adult patients with CKD [see <i>Warnings and Precautions (5) and Adverse Reactions (6.1)</i>]. Postmarketing reports do not indicate a difference in safety profiles in pediatric patients with CKD requiring dialysis and not requiring dialysis.</p> <p><u>Pediatric Patients with Cancer on Chemotherapy</u> Epogen is indicated in patients 5 to 18 years old for the treatment of anemia due to concomitant myelosuppressive chemotherapy. Safety and effectiveness in pediatric patients less than 5 years of age have not been established [see <i>Clinical Studies (14.3)</i>]. The safety data from these studies are similar to those obtained from the studies of Epogen in adult patients with cancer [see <i>Warnings and Precautions (5.1, 5.2) and Adverse Reactions (6.1)</i>].</p> <p><u>Pediatric Patients With HIV-infection Receiving Zidovudine</u> Published literature has reported the use of Epogen in 20 zidovudine-treated, anemic, pediatric patients with HIVinfection, ages 8 months to 17 years, treated with 50 to 400 Units/kg subcutaneously or intravenously 2 to 3 times per week. Increases in hemoglobin levels and in reticulocyte counts and decreases in or elimination of RBC transfusions were observed.</p>

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年7月)	<p><u>Pharmacokinetics in Neonates</u> Limited pharmacokinetic data from a study of 7 preterm, very low birth weight neonates and 10 healthy adults given intravenous erythropoietin suggested that distribution volume was approximately 1.5 to 2 times higher in the preterm neonates than in the healthy adults, and clearance was approximately 3 times higher in the preterm neonates than in the healthy adults.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

協和キリン株式会社

ESP0003JLA20L