

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[®]皮下用24000シリンジ

ESPO[®] SUBCUTANEOUS INJECTION SYRINGE

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シリンジ(0.5mL)中 日局エポエチン アルファ（遺伝子組換え）24,000 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：2002年10月4日 薬価基準収載年月日：2002年12月13日 発売年月日：2003年4月7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・祝日および弊社休日を除く） 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に審査・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	19
2. 一般名	3	2. 薬理作用	19
3. 構造式又は示性式	3		
4. 分子式及び分子量	4	VII. 薬物動態に関する項目	
5. 化学名（命名法）	4	1. 血中濃度の推移・測定法	21
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	4	2. 薬物速度論的パラメータ	23
7. CAS 登録番号	4	3. 吸収	23
		4. 分布	23
III. 有効成分に関する項目		5. 代謝	25
1. 物理化学的性質	5	6. 排泄	25
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5	7. トランスポーターに関する情報	26
3. 有効成分の確認試験法	5	8. 透析等による除去率	26
4. 有効成分の定量法	6		
		VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	
IV. 製剤に関する項目		1. 警告内容とその理由	27
1. 剤形	7	2. 禁忌内容とその理由	27
2. 製剤の組成	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	27
3. 注射剤の調製法	8	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	27
4. 懸濁剤，乳剤の分散性に対する注意	8	5. 重要な基本的注意とその理由	27
5. 製剤の各種条件下における安定性	8	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	30
6. 溶解後の安定性	8	7. 相互作用	32
7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	8. 副作用	32
8. 生物学的試験法	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	37
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8	10. 過量投与	37
10. 製剤中の有効成分の定量法	9	11. 適用上の注意	37
11. 力価	9	12. その他の注意	37
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	IX. 非臨床試験に関する項目	
14. その他	9	1. 薬理試験	39

2.毒性試験	39
--------	----

X. 管理的事項に関する項目

1.規制区分	41
2.有効期間又は使用期限	41
3.貯法・保存条件	41
4.薬剤取扱い上の注意点	41
5.承認条件等	41
6.包装	41
7.容器の材質	42
8.同一成分・同効薬	42
9.国際誕生年月日	42
10.製造販売承認年月日及び承認番号	42
11.薬価基準収載年月日	42
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	42
13.再審査結果, 再評価結果公表年 月日及びその内容	42
14.再審査期間	42
15.投薬期間制限医薬品に関する情報	43
16.各種コード	43
17.保険給付上の注意	43

X I. 文献

1.引用文献	44
2.その他の参考文献	45

X II. 参考資料

1.主な外国での発売状況	46
2.海外における臨床支援情報	50

X III. 備考

その他の関連資料	55
----------	----

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、第Ⅱ相臨床試験以降の臨床試験並びに基礎試験を共同で実施し、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、エスポー注射液 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。臨床試験を実施するに当たって、皮下投与に使用されることを考慮し、従来の処方と異なるエポエチン アルファを含む製剤として「エスポー皮下用」を開発した。基礎実験成績及び第Ⅰ相臨床試験成績より、皮下投与による有用性が示唆されたため、その後の臨床試験においては全ての試験で皮下投与により検討を行った。

〈腎性貧血〉透析導入前の腎性貧血、連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血、透析導入前の小児腎性貧血を対象に臨床試験を行った結果、エスポー皮下用の高い有効性が認められた。

〈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〉手術時の出血に対し、同種血輸血を回避する目的で自己血貯血が行われているが、貯血に伴う貧血を防止並びに改善することを目的として臨床試験を行った結果、エスポー皮下用の高い有効性が認められた。

以上の結果、「腎性貧血、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」に対する治療薬としてエスポー皮下用を製造承認申請し、1995 年 1 月に承認された。

上述の 2 つの適応について、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皮下用 6000・9000・12000・24000 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]

エスポー皮下用 6000・9000・12000・24000 製剤*

本剤の 1995 年 1 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。

(※アンプル製剤：2016 年 8 月末販売中止、シリンジ製剤 [6000・9000・12000]：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、特に後期赤血球前駆細胞（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. 本剤による皮下投与は、静脈内投与に比し、血中消失半減期の延長が認められ、同用量投与にて同等以上の造血効果が認められた。

（「V.3.(3) 臨床薬理試験」「VII.1.(3).1 健康成人」の項参照）

3. 〈腎性貧血〉透析導入前の腎性貧血患者、CAPD 施行中の腎性貧血患者、透析導入前の小児腎性貧血患者において、本剤の投与により貧血改善効果が認められた。また、非透析慢性腎不全患者において、貧血改善維持効果について、投与量を適宜増減することにより長期投与での有効性が認められた。

（「V.3.(2) 臨床効果」「V.3.(5).3 安全性試験」の項参照）

4. 〈自己血貯血〉待機的手術予定患者の自己血貯血において本剤の投与により、プラセボ投与に比べ採血後の貧血を有意に改善し、目標量の貯血が有意に行えた。また、同種血輸血の回避が可能であった。

（「V.3.(4) 探索的試験」「V.3.(5).2 比較試験」の項参照）

5. 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、発疹、肝機能異常、AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇、頭痛、発熱、熱感・ほてり感、全身倦怠感、BUN 上昇、血清カリウム上昇

（「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：

エスポー皮下用 24000 シリンジ

(2) 洋名：

ESPO SUBCUTANEOUS INJECTION 24000 SYRINGE

(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）

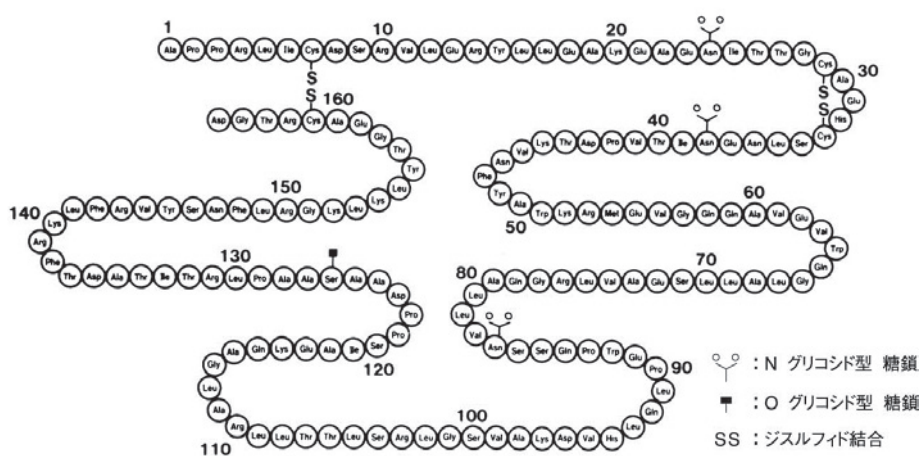
epoetin alfa（INN）

(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：

なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量：

販売名	エスポー皮下用 24000 シリンジ	
容量	1 シリンジ 0.5mL	
有効成分	日局エポエチン アルファ (遺伝子組換え)	24,000 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

エスポー皮下用 24000 シリンジ

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	ガラスシリンジ 内袋／紙箱包装			ガラスシリンジ		
				直接包装	内袋包装	内袋／紙箱 包装
エスポー 皮下用 24000 シリンジ	24 箇月まで安定	6 箇月目で重合 体の増加、酸化 体のわずかな 増加	0.5 箇月以降、重合 体及び切断体の増 加、酸化体のわず かな増加、生物活 性の低下	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	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

○腎性貧血

○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

〈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）及び連続携帯式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血患者とする。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。

〈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〉

5.2 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、骨髄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。

〔解説〕

〈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たすことが報告されていることから設定した。

〈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〉

5.2 本剤の適切な投与対象として貯血式自己血輸血施行例を設定した。

2. 用法及び用量

〈腎性貧血〉

通常、成人には投与初期は、エポエチン アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 6,000 国際単位を週 1 回皮下投与する。

貧血改善効果が得られたら、維持量として、通常、成人には 1 回 6,000 ～12,000 国際単位を 2 週に 1 回皮下投与する。

通常、小児にはエポエチン アルファ（遺伝子組換え）として 1 回 100 国際単位/kg を週 1 回皮下投与する。

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、患者の貧血症状の程度、年齢等により適宜増減する。

〈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〉

待機的手術予定患者に対して、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

エポエチンアルファ（遺伝子組換え）として1回24,000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、800mL貯血の場合は手術2週間前、1200mL貯血の場合は手術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。

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

〈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

透析導入前又はCAPD施行中の腎性貧血患者に対して、本剤を投与した国内一般臨床試験及び国内二重盲検比較試験の結果は以下のとおりであった。

- ・腎性貧血患者127例（透析導入前の腎性貧血患者111例、CAPD施行中の腎性貧血患者16例）に対して、本剤6,000国際単位（IU）を週1回皮下投与したときの貧血改善効果は106例に認められ、その有効率は83.5%であった^{1,6,7,4)}。

副作用発現頻度は5.3%（7/133例）であった。主な副作用は、血圧上昇3.0%（4/133例）であった。

- ・透析導入前の小児腎性貧血患者35例に対して、4週ごとの漸増法により本剤50～100IU/kgを週1回皮下投与したときの貧血改善効果は24例に認められ、その有効率は68.6%であった³⁾。

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、頭痛であった。

- ・透析導入前の腎性貧血患者71例に対して、初期投与後、維持投与法検討のため本剤3,000～12,000IUを2週に1回皮下投与した結果、全般改善度における改善以上は54例（76.1%）に認められた²⁾。

- ・CAPD施行中の腎性貧血患者75例に対して、本剤6,000～12,000IUを2週に1回12週間皮下投与した維持投与試験の結果、貧血改善維持効果は66例に認められ、その有効率は88.0%であった⁵⁾。

副作用発現頻度は4.7%（4/85例）であった。認められた副作用は、血圧上昇及び頭痛各2.4%（2/85例）であった。

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

- 1) 林田重昭ほか：臨床透析. 1993; 9: 377-387
- 6) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1993; 34: 971-988
- 7) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1993; 35: 429-447
- 4) Nomoto Y, et al. : Perit Dial Int. 1994; 14: 56-60 (PMID:8312416)
- 3) 伊藤克己ほか：小児科臨床. 1993; 46: 1613-1628
- 2) 東海林隆男ほか：腎と透析. 1993; 35: 269-286
- 5) 窪田実ほか：日本腎臓学会誌. 1993; 35: 1081-1090

〈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〉

2. 国内一般臨床試験及び国内二重盲検比較試験

自己血貯血量が 800mL ないし 1200mL を目標とする待機的手術予定患者 214 例に対して、初回採血 1 週間前から本剤 24,000IU を週 1 回皮下投与したときの貯血量並びにヘモグロビン濃度の推移を指標とした有効性は 180 例に認められ、その有効率は 84.1%であった^{8~12)}。

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（整形外科領域）の副作用発現頻度は 7.9%（3/38 例）であった。認められた副作用は、発熱、発疹、浮腫、白血球数上昇、鉄上昇、不飽和鉄結合能上昇 各 2.6%（1/38 例）であった。
- ・国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（整形外科領域）の副作用発現頻度は 2.2%（1/45 例）であった。認められた副作用は、気分不良、嘔気及び食欲不振であった。
- ・国内第Ⅲ相一般臨床試験（整形外科領域）の副作用発現頻度は 5.6%（3/54 例）であった。主な副作用は、頭痛 3.7%（2/54 例）であった。
- ・国内後期第Ⅱ相試験（心臓外科領域）の副作用発現頻度は 2.6%（1/38 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（心臓外科領域）の副作用発現頻度は 4.5%（3/67 例）であった。認められた副作用は、AST 上昇及び ALT 上昇各 3.0%（2/67 例）であった。
- ・国内一般臨床試験（泌尿器科、婦人科領域）では、副作用は認められなかった。

8) 浅野聡ほか：臨床医薬. 1994; 10: 71-84

9) 高梨秀一郎ほか：外科診療. 1994; 36: 1049-1061

10) 筒井秀樹ほか：日本整形外科学会誌. 1993; 67: 919-934

11) 立花新太郎ほか：医学のあゆみ. 1993; 167: 661-677

12) Hayashi J, et al. : Transfusion. 1994; 34: 142-146 (PMID:8310485)

(3) 臨床薬理試験：

健康成人を対象に単回皮下投与（25, 50, 100, 200IU/kg）による安全性と薬物動態について、静脈内投与（100, 200IU/kg）との比較を含めて試験を実施した。その結果、本剤は皮下投与においても静脈内投与と同様に安全であることを確認した。また、静脈内投与に比し、皮下投与では血中濃度の持続性により同等以上の造血効果が期待された¹³⁾。

13) 角尾道夫：臨床医薬. 1992; 8: 2549-2564

【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：

〈腎性貧血〉¹⁾

非透析慢性腎不全患者を対象に本剤を週1回、8週間、6,000又は12,000IU皮下投与し、有効性及び安全性を非盲検試験法にて検討した。全例で投与4週後よりHtの有意な上昇を認め輸血を要する症例はなかった。ΔHtでは6,000IU、12,000IU群ともに投与3週後より有意に上昇し、週当たりの平均Ht上昇度は6,000IU群0.8%、12,000IU群1.0%であった。有効性は貧血改善効果、全般改善度とも90%（18/20例）であった。副作用及び臨床検査値異常は、薬疹、発熱、BUN上昇、Cr上昇が認められた。

1) 林田重昭ほか：臨床透析. 1993; 9: 377-387

【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。

〈自己血貯血〉

(整形外科領域)¹⁴⁾

自己血貯血（800mL又は1,200mL）を予定する待機的手術予定患者を対象に本剤を週1回、200、400又は600IU/kg、計3又は4回、皮下投与し、有効性及び安全性を非盲検試験法にて検討した。術前Hb値の推移及び患者の状態を指標とした有効性は、200IU/kg群83.3%（10/12例）、400IU/kg群100%（13/13例）及び600IU/kg群100%（12/12例）であった。また、有効性評価対象37例のうち手術中止の1例（200IU/kg群）を除き、全例同種血輸血を回避できた。副作用及び臨床検査値異常変動は、認められなかった。

(心臓外科領域)¹⁵⁾

自己血貯血（800mL）を予定する待機的手術予定患者を対象に本剤を週1回、200、400又は600IU/kg、計3回、皮下投与し、有効性及び安全性を非盲検試験法にて検討した。術前Hb値の推移、貯血量及び患者の状態等を指標とした有効性は、200IU/kg群78.3%（18/23例）、400IU/kg群87.5%（14/16例）及び600IU/kg群100%（16/16例）であった。また、有効性評価対象55例中43例（78.2%）で同種血輸血を回避できた。副作用及び臨床検査値異常変動は、本剤の薬効に基づく過度のHb値の上昇が認められた。

14) 脇本信博ほか：日本輸血学会雑誌. 1992; 38: 699-711

15) 公文啓二：日本心臓血管外科学会雑誌. 1994; 23: 139-151

【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：

〈腎性貧血〉⁶⁾

非透析慢性腎不全患者を対象に本剤を週 1 回、8 週間、3,000、6,000 又は 12,000IU 皮下投与し、有効性及び安全性を二重盲検比較試験法にて検討した。貧血改善効果等に基づく全般改善度は、3,000IU 群 62.7% (37/59 例)、6,000IU 群 84.4% (38/45 例) 及び 12,000IU 群 87.5% (42/48 例) であり、6,000 及び 12,000IU 群は 3,000IU 群に比して有意に優れていた。主な副作用及び臨床検査値異常は、血圧上昇、AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、LDH 上昇等であった。

以上の結果より、本剤の初期投与として 6,000IU 週 1 回、皮下投与が至適用法・用量と設定された。

6) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1993; 34: 971-988

【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。

〈自己血貯血〉

(整形外科領域)¹⁰⁾

自己血貯血 (1,200mL) を予定する待機的手術予定患者を対象に本剤を週 1 回、12,000、24,000 又は 36,000IU、計 4 回、皮下投与し、有効性及び安全性を二重盲検比較試験法にて検討した。平均貧血回復率及び貯血量等を指標とした有効性は、12,000IU 群 93.1% (27/29 例)、24,000IU 群 92.3% (24/26 例) 及び 36,000IU/kg 群 96.6% (28/29 例) であり、36,000IU 群は 12,000IU 群に比して有意に優れていた。主な副作用及び臨床検査値異常変動は、発熱、発疹、浮腫、鉄関連及び肝機能検査値異常が認められた。

以上の結果より、目標貯血量 1,200mL に対して貯血 1 週間前より 24,000IU、週 1 回、皮下投与が至適用法・用量と設定された。

(心臓外科領域)¹²⁾

自己血貯血 (800mL) を予定する待機的手術予定患者を対象に、プラセボ又は本剤を週 1 回、プラセボ、12,000 又は 24,000IU、計 3 回、皮下投与し、有効性及び安全性を二重盲検比較試験法にて検討した。貯血量及び術前 Hb 増加量等を指標とした有効性は、プラセボ群 42.9% (12/28 例)、12,000IU 群 57.1% (16/28 例) 及び 24,000IU 群 90.0% (27/30 例) であり、24,000IU 群は、プラセボ群及び 12,000IU 群に比して有意に優れていた。副作用及び臨床検査値異常変動は、24,000IU 群に血圧上昇 1 例、プラセボ群に白血球数増加、フィブリノーゲン上昇が認められた。

以上の結果より、目標貯血量 800mL に対して貯血 1 週間前より本剤 24,000IU、週 1 回、皮下投与が至適用法・用量と設定された。

10) 筒井秀樹ほか：日本整形外科学会誌. 1993; 67: 919-934

12) Hayashi J, et al. : Transfusion. 1994; 34: 142-146 (PMID:8310485)

【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：

〈腎性貧血〉⁷⁾

非透析慢性腎不全患者を対象に本剤を週 1 回、12 週間、6,000IU 皮下投与し、有効性及び安全性をプラセボを対照として二重盲検比較試験法にて検討した。貧血改善効果及び自他覚所見に基づく全般改善度は、本剤投与群 77.8% (42/54 例)、プラセボ群 9.8% (5/51 例) であり、本剤投与群では有意な貧血改善効果を認めた。主な副作用及び臨床検査値異常は、本剤投与群に血圧上昇、頭重感、K 上昇が認められた。また、クレアチニン (Cr)、CCr 及び 1/Cr を指標とした腎機能に対する影響は、両群間で差は認められなかった。

以上の結果より、本剤の初期投与として 6,000IU 週 1 回、皮下投与は、プラセボ投与群に比して有意な貧血改善効果を認め有用性が確認された。

7) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1993; 35: 429-447

〈自己血貯血〉

(整形外科領域)¹¹⁾

自己血貯血 (1,200mL) を予定する待機的手術予定患者を対象に本剤を週 1 回、計 4 回、24,000IU、皮下投与し、有効性及び安全性をプラセボを対照として二重盲検比較試験法にて検討した。平均貧血回復率及び貯血量等を指標とした有効性は、本剤投与群 77.5% (31/40 例)、プラセボ群 10.5% (4/38 例) であり、本剤投与群は有意な有効性を認めた。主な副作用及び臨床検査値異常変動は、本剤投与群に気分不良、嘔気及び食欲不振が認められた。

以上の結果より、目標貯血量 1,200mL に対して貯血 1 週間前より本剤 24,000IU、週 1 回、皮下投与は、プラセボ投与群に比して有意な貯血量及び平均貧血回復率を認め有用性が確認された。

11) 立花新太郎ほか：医学のあゆみ. 1993; 167: 661-677

3) 安全性試験：

〈腎性貧血〉²⁾

非透析慢性腎不全患者を対象に各症例の目標 Ht に維持できるよう、本剤を目標 Ht に達するまでは週 1 回、その後 2 週に 1 回、48 週間、3,000~12,000IU 皮下投与し、長期投与にわたる有効性、安全性及び維持投与方法を非盲検試験法にて検討した。その結果、貧血改善維持効果について、投与量を適宜増減することにより長期投与での有効性が認められた。主な副作用及び臨床検査値異常は、高血圧、頭痛、肝機能検査値異常が認められた。長期投与においても腎機能に対する影響は、認められなかった。

以上の結果より、本剤の維持投与の用法・用量は、6,000～12,000IU、2週に1回、皮下投与の有用性が確認された。

2) 東海林隆男ほか：腎と透析. 1993; 35: 269-286

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）：

〈腎性貧血〉

1. 使用成績調査

安全性について 909 例が解析対象とされた。副作用発現症例率は 4.2% (38/909 例) であり、発現した主な副作用は、高血圧 (23 件) であり、承認時まで認められていた副作用と同様であった。

有効性については、906 例が解析対象とされ、貧血改善効果を指標とした有効率（「有効」以上）は初期投与の場合は 72.3% (480/664 例) で、維持投与の場合は 73.1% (106/145 例) であった。

なお、特別な背景を有する患者（高齢者、肝疾患合併者、小児）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 3.5% (15/432 例)、有効率は初期投与 71.4% (242/339 例)、維持投与 79.5% (35/44 例) であった。年齢による層別解析では副作用発現症例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 2.2% (1/45 例) で、有効率は初期投与 69.0% (20/29 例)、維持投与 55.6% (5/9 例) であった。肝疾患合併の有無による層別解析では副作用発現症例率に差はなかった。小児：収集された症例は 5 例（副作用報告なし）であった。

以上のことから、現時点で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) 長期使用に関する調査：重篤な副作用として難聴 (1 件) が認められたが、本剤との関連性は不明とされた。副作用発現率は 13～24 週で 1.7% (4/230 例)、25～36 週で 1.8% (3/171 例)、37～48 週で 0.7% (1/134 例) であり、いずれの調査期間においても使用成績調査 (投与期間 12 週) での副作用発現症例率 4.2% (38/909 例) を下回った。有効率は、24 週時で 70.9% (163/230 例)、36 週時で 67.7% (115/170 例)、48 週時で 69.9% (93/133 例) で有意な差は認められなかった。以上のことから、本剤の長期使用における安全性と有効性に問題点は認められなかった。

(社内資料)

(2) 妊産婦に対する投与に関する調査：腎性貧血の妊産婦に本剤が投与された 6 例について、本剤の安全性及び有効性をレトロスペクティブに調査した。調査した 6 例において副作用は認められず、胎児への影響も認められなかった。また、有効率は 66.7% (4/6 例) であり、本剤の妊産婦に対する安全性と有効性に問題点は認められなかった。

(社内資料)

〈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〉

1. 使用成績調査

安全性について 1,084 例が解析対象とされた。副作用発現症例率は 2.0% (22/1,084 例) であり、承認時までの調査の発現症例率 5.2% (31/593 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、ALT(GPT)上昇 (6 件)、AST(GOT)上昇 (5 件) 等であり、承認時までに認められていた副作用と同様であった。

有効性については、目標貯血完遂を指標とした有効率 (「有効」以上) は 88.8% (963/1,084 例) であり、承認時の有効率とほぼ同じであった。

なお、特別な背景を有する患者 (高齢者、腎疾患合併者、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 1.6% (8/489 例) であり、有効率は 90.5% (431/476 例) であった。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。腎疾患合併者：12 例集積された (副作用報告なし。有効率 90%)。肝疾患合併者：20 例集積された (副作用報告なし。有効率 100%)。小児：3 例集積された (副作用報告なし。有効率 100%)。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) 妊産婦に対する投与に関する調査：本剤が使用された妊産婦症例において、本剤投与前後の臨床経過、安全性、有効性の評価などをレトロスペクティブに調査した。20 例全てにおいて副作用及び胎児への影響は認められず、有効率は 95.0% (19/20 例) であり、本剤の妊産婦に対する安全性と有効性に問題点は認められなかった。

(社内資料)

(2) 凝固・線溶系、赤血球機能あるいは血小板機能に対する影響の検討 (心臓外科および整形外科領域)：心臓外科領域における調査では、副作用又は臨床検査値異常が 4.8% (3/62 例) に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。整形外科領域における調査では、副作用が 4.4% (3/68 例) に認められた。重篤な副作用として手術後の左下肢深部静脈血栓症及び肺塞栓症が 1 例あったが、この症例は試験開始時から既に血栓形成傾向にあり、本剤との因果関係は不明であった。心臓外科領域において本剤を併用した自己血貯

血期間中の凝固・線溶系、赤血球機能に関する検査値、血小板数及び平均血小板容積の変化を検討したところ、血小板数、平均血小板容積、第Ⅷ因子活性、ATP 値については、本剤投与前に比して手術直前に有意な差が認められたが、いずれも正常値の範囲内の変化であった。整形外科領域においては、軽度の血小板機能亢進が認められたが、凝固・線溶系および血管内皮細胞機能は変化しなかった。以上のことから本剤は凝固・線溶系に及ぼす影響は少ないと考えられた。

(社内資料)

- (3) 口腔外科領域の自己血貯血に対する有効性及び安全性の検討：口腔外科領域の待機的手術施行患者のうち自己血貯血を希望する悪性腫瘍患者 58 症例において、術前療法（放射線療法及び化学療法等）の有無により本剤の有効性及び安全性を検討した。副作用は認められず、術前 Hb 濃度増加量により評価した有効性は、術前療法なし群、放射線療法群、化学療法群、放射線療法・化学療法併用群の各群間で有意な差は認められなかった。以上のことから本剤は口腔外科領域の悪性腫瘍患者の自己血貯血に対しても、安全性と有効性に問題点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

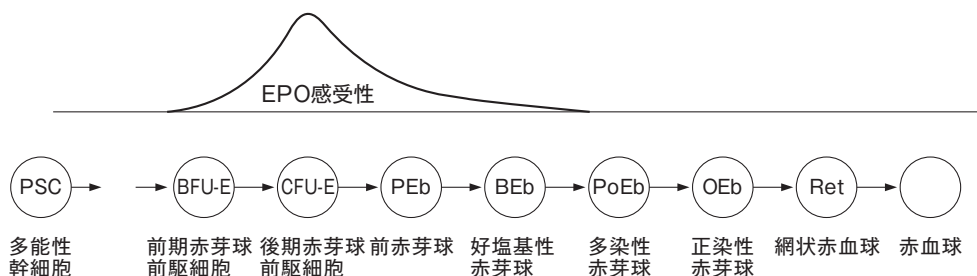
骨髄の赤血球前駆細胞、主として後期赤芽球前駆細胞

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¹⁶⁾。

(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¹⁷⁾（*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¹⁸⁾。

2) 造血作用

本剤を正常ラットに皮下又は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。また、静脈内投与と皮下投与における造血効果を比較した結果、皮下投与による効果は静脈内投与に比べわずかに上回る傾向を示した^{19, 20)}。

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^{19, 21, 22)}。

更に、瀉血操作により貧血となったラット及びイヌに静脈内投与したとき、貧血の抑制又は軽減及び貧血からの回復促進効果が認められた^{23, 24)}。

(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：

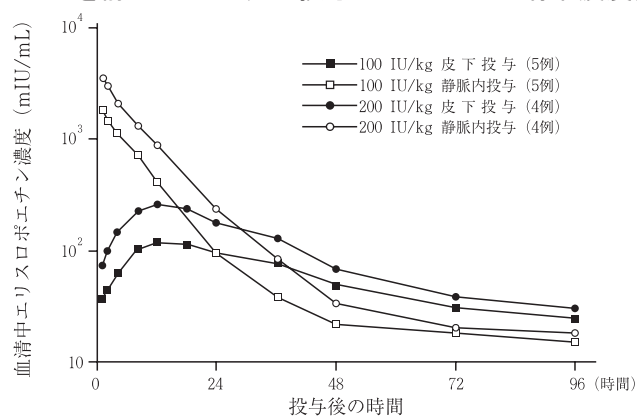
「VII.1.(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度：

1) 健康成人

健康成人男性に 100 国際単位（以下 IU）/kg 又は 200IU/kg を単回投与したとき、静脈内投与では $t_{1/2}$ はそれぞれ 4.76 又は 5.01 時間であったのに対し、皮下投与では投与後 12 時間に C_{max} （それぞれ 103.6 又は 242.3mIU/mL）に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 22.2 又は 22.4 時間であった。投与後 36 時間以降は、皮下投与の方が高い濃度で推移した¹³⁾。

エスポーを静脈内又は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

投与量	AUC (IU·h/mL)	C_{max} (IU/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100 IU/kg 皮下投与 (n=5)	4.6±1.5	103.6±51.0	22.2±11.1
100 IU/kg 静脈内投与 (n=5)	15.5±2.0	—	4.76±0.58
200 IU/kg 皮下投与 (n=4)	9.3±2.5	242.3±116.4	22.4±9.6
200 IU/kg 静脈内投与 (n=4)	32.3±1.2	—	5.01±0.56

平均値±標準偏差

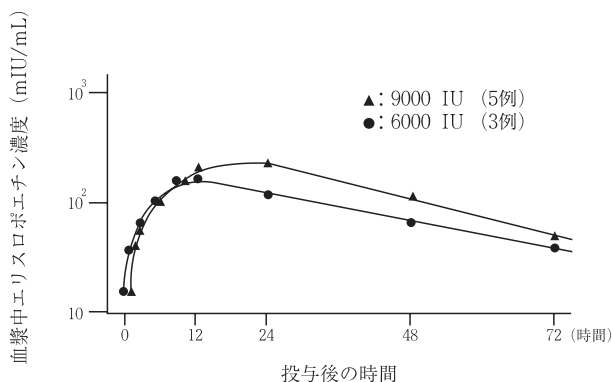
【本剤の承認された用法及び用量】：

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。

2) 透析導入前の腎性貧血患者

透析導入前の腎性貧血患者に 6,000IU 又は 9,000IU を単回皮下投与したとき、投与後 12～24 時間に C_{max} (それぞれ 153 又は 219mIU/mL) に達し、 $t_{1/2}$ はそれぞれ 24.6 又は 19.1 時間であった²⁵⁾。

エスポーを皮下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	AUC (IU·h/mL)	C_{max} (mIU/mL)	$t_{1/2}$ (h)
6000 IU (n=3)	6.30±1.97	153±69	24.6±3.4
9000 IU (n=5)	10.04±0.79	219±28	19.1±2.9

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) 連続携行式腹膜灌流 (CAPD) 施行中の腎性貧血患者

CAPD 施行中の腎性貧血患者にエスポー 100IU/kg を単回投与した場合、血清中濃度は静脈内投与では半減期が 8.8 時間で減衰を示したのに対し、皮下投与では投与 12～24 時間後に C_{max} (122mIU/mL) に達し、それ以降半減期が 21.8 時間の緩やかな減衰を示した。投与後 48 時間以降は皮下投与の方が高い濃度で推移した²⁶⁾。

薬物動態パラメータ

投与量	AUC (IU·h/mL)	C_{max} (mIU/mL)	$t_{1/2}$ (h)
100 IU/kg 皮下投与 (n=5)	5.7±2.5	122±59	21.8±4.7
100 IU/kg 静脈内投与 (n=5)	33.0±12.7	2343±692*	8.8±0.7**

平均値±標準誤差

* : 外挿により求めた、** : みかけ上の半減期

【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) 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 :

0.29（健康成人・皮下投与）¹³⁾

0.209（CAPD 施行中の腎性貧血患者・皮下投与）²⁶⁾

(4) 消失速度定数 :

該当資料なし

(5) クリアランス :

該当資料なし

(6) 分布容積 :

該当資料なし

(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 ^{125}I -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²⁷⁾。

(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 ^{125}I -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²⁷⁾。

(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²⁸⁾。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²⁹⁾。

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³⁰⁾。

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^{28~33)}。

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

健康成人男子に 100IU/kg (5 例) 又は 200IU/kg (4 例) を単回投与したとき、静脈内投与では投与量の 1.80 又は 2.13%、また、皮下投与では 0.15 又は 1.41%がいずれも投与後 48 時間までに排泄された¹³⁾。

【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^{28~30)}

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²⁸⁾

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 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、本剤の少量を皮内に注射し、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]

8.2 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。

〈腎性貧血〉

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 透析導入前の腎性貧血患者に対し本剤を投与する場合には、以下の点を考慮すること。

- ・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。
- ・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。

8.7 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。

〈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〉

8.8 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 14g/dL 以上、あるいはヘマトクリット値で 42%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又は採血するなどの適切な処置をとること。

8.9 貯血式自己血輸血に際しては、以下の点に注意すること。

- ・術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。
- ・「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。
- ・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。
- ・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。
- ・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。

- ・ 外科手術患者では、一般に術後に深部静脈血栓症、肺塞栓症・肺梗塞等の血栓塞栓症が起きることがあるので、術後は血栓塞栓症に注意し術後管理を適切に行うこと。

〔解説〕

〈効能共通〉

- 8.1 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]

- 8.2 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。

〈腎性貧血〉

- 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 透析導入前の腎性貧血患者の一般的な注意事項として、水分調節及び慢性腎不全の進展に対する注意を設定した。

- 8.7 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。

〈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〉

- 8.8 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状態を定期的に観察し、必要以上の造血 Hb 濃度（14g/dL・Ht 値 42%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又は採血等の処置をすべきと考えられることから設定した。

- 8.9 日本輸血学会の「術前貯血式自己血輸血療法のガイドライン」に準じて設定した。

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：

9.1 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。また、特に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

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、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

【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。

(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

低出生体重児、新生児、乳児又は幼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

〈腎性貧血〉

9.8.1 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。

〈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〉

9.8.2 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。

9.8.3 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。

〔解説〕

〈腎性貧血〉

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。

〈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〉

高齢者では一般に生理機能が低下し、循環器系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必要がある。また、一般に高齢者では造血機能低下が推定されるため、Hb 濃度を頻回に測定し投与回数、投与期間及び投与量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。[8.1 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	肝機能異常、AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、Al-P 上昇	ビリルビン上昇、 γ -GTP 上昇	
消化器		腹痛、嘔気・嘔吐、食欲不振	下痢
感覚器系	頭痛、発熱、熱感・ほてり感、全身倦怠感	関節痛、めまい、不眠	筋肉痛、口内苦味感
血液		白血球増多、好酸球増多	
その他	BUN 上昇、血清カリウム上昇	尿酸上昇、クレアチニン上昇、浮腫、脾腫増大、鼻出血	眼底出血（網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等）

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。なお、副作用発現頻度は、エスポー皮下用再審査（「腎性貧血」および「自己血貯血」）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

〈腎性貧血〉

※：1995年1月20日、エスポー皮下用6000・9000・12000・24000製造承認時

試験・調査 内容	エスポー皮下用 承認時までの調査※	使用成績調査の累計	合計
安全性評価症例数	547	909	1,456
副作用発現症例数	45	38	83
副作用発現件数	64	47	111
副作用発現症例率	8.2%	4.2%	5.7%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
[皮膚・皮膚付属器障害]	5	4	9
癢 痒 感	2	2	4(0.27)
発 疹	2	2	4(0.27)
腫 脹	1	—	1(0.07)
[筋・骨格筋系障害]	—	1	1
関 節 痛	—	1	1(0.07)
[中枢・末梢神経系障害]	13	3	16
頭 痛	11	—	11(0.76)
め ま い	2	1	3(0.21)
歩 行 困 難	—	1	1(0.07)
頭 重 (感)	—	1	1(0.07)
[消化管障害]	—	2	2
嘔 吐	—	1	1(0.07)
嘔 気	—	1	1(0.07)
[肝臓・胆管系障害]	6	2	8
血清AST(GOT)上昇	3	1	4(0.27)
血清ALT(GPT)上昇	3	1	4(0.27)
[代謝・栄養障害]	17	6	23
A l - P 上昇	3	1	4(0.27)
L D H 上昇	5	2	7(0.48)
血清カリウム上昇	2	—	2(0.14)
高カリウム血症	1	1	2(0.14)
血中尿酸上昇	2	—	2(0.14)
B U N 上昇	1	—	1(0.07)
血清鉄低下	1	2	3(0.21)
C r 上昇	1	—	1(0.07)
コレステロール上昇	1	—	1(0.07)
[心・血管障害(一般)]	14	23	37
血 圧 上 昇	14	—	14(0.96)
高 血 圧	—	23	23(1.58)
[血管(心臓外)障害]	1	—	1
発 赤	1	—	1(0.07)
[赤血球障害]	1	—	1
網赤血球増加	1	—	1(0.07)
[白血球・網内系障害]	3	—	3
好酸球增多	1	—	1(0.07)
白血球増加	2	—	2(0.14)
[血小板・出血凝血障害]	1	—	1
鼻 出 血	1	—	1(0.07)
[泌尿器系障害]	—	2	2
腎機能悪化	—	2	2(0.14)

試験・調査 内容	エスポー皮下用 承認時までの調査※	使用成績調査の累計	合計
[一般的全身障害]	3	4	7
発熱	1	—	1(0.07)
浮腫	1	—	1(0.07)
疼痛	1	—	1(0.07)
全身熱感	—	1	1(0.07)
全身倦怠感	—	2	2(0.14)
気分不良	—	1	1(0.07)

[再審査終了時]

<自己血貯血>

※：1995年1月20日、エスポー皮下用 6000・9000・12000・24000 製造承認時

試験・調査 内容	エスポー皮下用 承認時までの調査※	使用成績調査の累計	合計
安全性評価症例数	593	1,084	1,677
副作用発現症例数	31	22	53
副作用発現件数	60	34	94
副作用発現症例率	5.2%	2.0%	3.2%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
[皮膚・皮膚付属器障害]	4	3	7
癢痒感	1	1	2(0.12)
発疹	3	1	4(0.24)
蕁麻疹	—	1	1(0.06)
[精神障害]	—	1	1
不眠(症)	—	1	1(0.06)
[中枢・末梢神経系障害]	3	—	3
頭痛	3	—	3(0.18)
[消化管障害]	2	—	2
嘔気	1	—	1(0.06)
食欲不振	1	—	1(0.06)
[肝臓・胆管系障害]	17	18	35
AST(GOT)上昇	8	5	13(0.78)
ALT(GPT)上昇	8	6	14(0.83)
ビリルビン上昇	1	—	1(0.06)
γ-GTP上昇	—	2	2(0.12)
肝機能異常	—	4	4(0.24)
肝酵素上昇	—	1	1(0.06)
[代謝・栄養障害]	14	4	18
Al-P上昇	4	2	6(0.36)
LDH上昇	2	1	3(0.18)
UilBC上昇	2	—	2(0.12)
UilBC低下	1	—	1(0.06)
BUN上昇	1	1	2(0.12)
血清鉄上昇	4	—	4(0.24)
[心・血管障害(一般)]	4	2	6

試験・調査 内容	エスポー皮下用 承認時までの調査※	使用成績調査の累計	合計
血 圧 上 昇	4	—	4(0.24)
高 血 圧	—	2	2(0.12)
[心拍数・心リズム障害]	—	1	1
動 悸	—	1	1(0.06)
[血管（心臓外）障害]	—	1	1
下腿血栓性静脈炎	—	1	1(0.06)
[呼吸器系障害]	—	2	2
咽 頭 痛	—	1	1(0.06)
咳	—	1	1(0.06)
[赤血球障害]	4	—	4
H b 濃度上昇	4	—	4(0.24)
[白血球・網内系障害]	2	—	2
白血球数減少	1	—	1(0.06)
白血球数増加	1	—	1(0.06)
[血小板・出血凝血障害]	3	—	3
フィブリノーゲン上昇	2	—	2(0.12)
プロトロンビン上昇	1	—	1(0.06)
[適用部位障害]	—	1	1
注射部発赤	—	1	1(0.06)
[一般的全身障害]	7	1	8
発 熱	3	—	3(0.18)
倦 怠 (感)	2	—	2(0.12)
浮 腫	1	—	1(0.06)
C R P 上昇	1	—	1(0.06)
顔 面 熱 感	—	1	1(0.06)

[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

〈腎性貧血〉

市販後の使用成績調査にて集積された 909 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、原疾患の有無、貧血程度、合併症の有無、既往歴の有無、使用理由、腎摘出歴の有無、過敏性要因の有無、異常反応確認の有無、本剤投与期、併用療法の有無、輸血の有無、併用薬の有無、本剤総投与量の各項目を、適宜層別したうえで対比した。その結果、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

〈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〉

市販後の使用成績調査にて集積された 1,084 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、疾患名、合併症の有無、既往歴の有無、過敏性要因の有無、異常反応確認の有無、術中・術後の同種血輸血の有無、併用薬の有無、本剤総投与量、総貯血量、総出血量、総輸血量（自己血）を適宜層別したうえで対比した。その結果、いずれの項目においても有意差は認められなかった。

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。

14.2 薬剤投与時の注意

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。

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 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³⁴⁾。
- 15.1.2 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³⁵⁾。
- 15.1.3 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³⁶⁾。
- 15.1.4 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^{37, 38)}。
- 15.1.5 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^{38, 39)}。

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^{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⁴⁰⁾。

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^{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⁴¹⁾。

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³⁶⁾及び脳卒中の発現頻度上昇³⁵⁾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³⁹⁾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⁴²⁾。

(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 は、いずれも 20,000IU/kg 以上である^{43, 44)}。

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⁴⁴⁾。

(2) 反復投与毒性試験：

1) ラット^{45~48)}

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週間で、それぞれ80IU/kg/日以上、20IU/kg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、長期投与した場合、骨髓線維化が認められている。さらに、雌雄ラットに13週間（4、40、400、4,000IU/kg）、週1回間欠皮下投与した亜急性毒性試験の結果、400IU/kg/日以上で本剤の主作用である多血症状を呈した。

2) イヌ^{49~51)}

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^{52~54)}。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⁵⁵⁾。

(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⁵⁶⁾、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⁵⁷⁾

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⁵⁸⁾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⁵⁹⁾

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

20. 取扱い上の注意

- 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 シリンジ先端部のフィルム・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。

注) 「VIII.11. 適用上の注意」の項も参照すること。

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について：

該当しない

(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 [1 シリンジ]

7.容器の材質

エスポー皮下用 24000 シリンジ：

無色ガラス製シリンジ（バレル：ガラス、プランジャーロッド：ポリプロピレン、チップキャップおよびプランジャーストッパー：ブチルゴム）

8.同一成分・同効薬

同一成分

エポエチン アルファ：エスポー注射液 750

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、パダデュスタット、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
エスポー皮下用 24000 シリンジ	2002 年 10 月 4 日	21400AMZ00615000

11.薬価基準収載年月日

2002 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

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

（※：エスポー皮下用 6000・9000・12000・24000 アンプル製剤に対する再審査結果）

14.再審査期間

1995 年 1 月 20 日～1999 年 1 月 19 日（終了）

（※：エスポー皮下用 6000・9000・12000・24000 アンプル製剤に対する再審査期間）

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
エスポー皮下用 24000 シリンジ	115136703	3999412G7020	640462052

17.保険給付上の注意

(1) 保険適用上の取扱い

本製剤は、次に掲げる効能・効果に使用した場合に算定するものであること。

- ① 貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる透析導入前の腎性貧血及び貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる連続携行式腹膜灌流（CAPD）施行中の腎性貧血
- ② 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

(2) 請求上の取扱い

上記（1）②の場合には、以下の点に留意すること。

診療報酬明細書の摘要欄には、貯血量、本剤を投与する前の患者の体重及び Hb 濃度を記載すること。

（平成 7 年 3 月 17 日 保険発第 41 号、平成 14 年 12 月 13 日 保医発第 1213001 号、平成 18 年 3 月 29 日 保医発第 0329003 号 厚生労働省保険局医療課長通知より）

X I. 文献

1.引用文献	文献請求 No
1) 林田重昭ほか：臨床透析. 1993; 9: 377-387	018-106
2) 東海林隆男ほか：腎と透析. 1993; 35: 269-286	018-038
3) 伊藤克己ほか：小児科臨床. 1993; 46: 1613-1628	018-029
4) Nomoto Y, et al. : Perit Dial Int. 1994; 14: 56-60 (PMID:8312416)	017-965
5) 窪田実ほか：日本腎臓学会誌. 1993; 35: 1081-1090	018-058
6) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1993; 34: 971-988	018-037
7) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1993; 35: 429-447	018-039
8) 浅野聡ほか：臨床医薬. 1994; 10: 71-84	018-098
9) 高梨秀一郎ほか：外科診療. 1994; 36: 1049-1061	018-018
10) 筒井秀樹ほか：日本整形外科学会誌. 1993; 67: 919-934	018-060
11) 立花新太郎ほか：医学のあゆみ. 1993; 167: 661-677	017-978
12) Hayashi J, et al. : Transfusion. 1994; 34: 142-146 (PMID:8310485)	017-974
13) 角尾道夫：臨床医薬. 1992; 8: 2549-2564	018-097
14) 脇本信博ほか：日本輸血学会雑誌. 1992; 38: 699-711	018-063
15) 公文啓二：日本心臓血管外科学会雑誌. 1994; 23: 139-151	018-059
16) 東條有伸：実験医学. 1987; 5: 788-792	018-025
17) 西信介ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5547-5556	018-012
18) 日野雅之ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5811-5819	018-017
19) 荒井弘文ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5531-5546	018-011
20) 日下多ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1895-1903	017-995
21) Nagano N, et al. : J Pharm Pharmacol. 1990; 42: 758-762 (PMID: 1982298)	017-946
22) Koumegawa J, et al. : J Urol. 1991; 146: 1645-1649 (PMID: 1942361)	017-948
23) 高久史麿ほか：日本輸血学会雑誌. 1988; 34: 11-15	018-062
24) Koumegawa J, et al. : Int J Cell Cloning. 1990; 8: 97-106 (PMID: 2313141)	017-929
25) 佐野元昭ほか：日本透析療法学会雑誌. 1992; 25: 134-137	018-061
26) 保利敬ほか：臨床透析. 1995; 11: 1741-1744	018-107
27) 丹羽卓朗ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5603-5607	018-016
28) 植村家顯ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5583-5602	018-015
29) 美細津正ほか：薬物動態. 1993; 8: 1065-1083	018-069
30) 美細津正ほか：薬物動態. 1993; 8: 1085-1095	018-070
31) Fukamachi H, et al. : Exp Hematol. 1987; 15: 833-837 (PMID:3305053)	017-923
32) Akahane K, et al. : Exp Hematol. 1989; 17: 177-182 (PMID:2536329)	017-922
33) Fukamachi H, et al. : Int J Cell Cloning. 1987; 5: 209-219 (PMID: 3474303)	017-928
34) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098 (PMID:17108343)	017-955

- 35) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032 (PMID: 19880844) 018-936
- 36) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998; 339: 584-590 (PMID:9718377) 018-935
- 37) Leyland-Jones B, et al. : J Clin Oncol. 2005; 23: 5960-5972 (PMID: 16087945) 018-988
- 38) Henke M, et al. : Lancet. 2003; 362: 1255-1260 (PMID:14575968) 017-953
- 39) Overgaard J, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27: 302s 018-989
- 40) Luksenburg H, et al. : FDA Briefing Document ODAC. 2004; 1-66 017-924
- 41) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26: 1040-1050 (PMID:18227526) 017-930
- 42) 妹尾直樹ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5557-5574 018-013
- 43) 大高忠彦ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5191-5192 017-996
- 44) 常盤知宣ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5193-5200 017-997
- 45) 大高忠彦ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5201-5230 017-998
- 46) 大高忠彦ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5231-5263 017-999
- 47) 根田公一ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5265-5289 018-000
- 48) 芹沢功ほか：基礎と臨床. 1993; 27: 1837-1887 017-993
- 49) 菊森幹人ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5291-5321 018-001
- 50) 三好幸二ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5323-5369 018-002
- 51) 菊森幹人ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5371-5432 018-003
- 52) 古橋忠和ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5433-5449 018-004
- 53) 古橋忠和ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5451-5468 018-005
- 54) 古橋忠和ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5477-5488 018-007
- 55) 古橋忠和ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5469-5476 018-006
- 56) 長谷川隆司ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5489-5499 018-008
- 57) 須藤鎮世ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5501-5516 018-009
- 58) 舘田智昭ほか：基礎と臨床. 1993; 27:1889-1893 017-994
- 59) 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/smpc>

(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 [<i>see 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

低出生体重児、新生児、乳児又は幼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 [<i>see 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 [<i>see 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

ESP0004JLA20L