

※※2016年9月改訂(注射液1500・3000販売中止に伴う改訂)〈第17版〉

※2014年10月改訂(薬事法改正に伴う改訂、他)

日本標準商品分類番号
873999

貯法
凍結を避け、遮光下 10℃以下に保存
使用期限
包装に表示の期限内に 使用すること
注意事項
(注射液シリンジ) 取扱い上の注意の項参照

ヒト エリスロポエチン製剤

生物由来製品
劇薬
※ 処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

	750
承認番号	20800AMZ10048
薬価収載	1996年12月
販売開始	1996年12月
再審査結果	2002年9月

エスポー®注射液 750

ESPO®INJECTION

エスポー®注射液 750 シリンジ

エスポー®注射液 1500 シリンジ

エスポー®注射液 3000 シリンジ

ESPO®INJECTION SYRINGE

エポエチン アルファ(遺伝子組換え)製剤

	750シリンジ	1500シリンジ	3000シリンジ
承認番号	21400AMZ00609	21400AMZ00610	21400AMZ00611
薬価収載	2002年12月	2002年12月	2002年12月
販売開始	2003年4月	2003年4月	2003年4月

【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

※【組成・性状】

エスポー注射液750は1アンプル(0.5mL)中に、エスポー注射液750シリンジは1シリンジ(0.5mL)中に、エスポー注射液1500・3000シリンジは1シリンジ(2mL)中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量		pH	浸透圧比	性状	
	有効成分	添加物				
エスポー注射液750	750国際単位	ポリソルベート80	0.03mg	5.5～6.5	約1 (生理食塩液対比)	本品は、無色澄明の液である。
エスポー注射液750シリンジ		L-アルギニン塩酸塩	4.5mg			
エスポー注射液1500シリンジ	1,500国際単位	リン酸二水素ナトリウム	0.13mg			
		等張化剤 pH調節剤				
エスポー注射液3000シリンジ	3,000国際単位	ポリソルベート80	0.12mg			
		L-アルギニン塩酸塩	18mg			
		リン酸二水素ナトリウム	0.50mg			
		等張化剤 pH調節剤				

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。

【効能・効果】

1. 透析施行中の腎性貧血
2. 未熟児貧血

【用法・用量】

1. 透析施行中の腎性貧血

投与初期は、エポエチン アルファ(遺伝子組換え)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。

2. 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、貧血症の程度により適宜増減する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者[本剤投与により血液粘度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと]
- (2) 高血圧症の患者[本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがある]
- (3) 薬物過敏症の既往歴のある患者
- (4) アレルギー素因のある患者
- (5) 脳室内出血及び脳実質内出血を有する未熟児[本剤投与により脳内出血を増悪する可能性がある]

2. 重要な基本的注意

(透析施行中の腎性貧血)

- (1) 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与対象はヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満を目安とする。

- (2) 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症、アルミニウム蓄積症等)には投与しないこと。
- (3) ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
- (4) 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的(投与初期には週1回、維持投与期には2週に1回程度)に観察し、必要以上の造血(ヘモグロビン濃度で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。
- (5) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、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、投与中止後もヘマトクリット値が上昇する場合があるので、観察を十分行うこと。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (6) 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。
- (7) 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
- (8) 本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
- (9) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

〈未熟児貧血〉

- (1) 本剤の投与は未熟児貧血に限定すること。なお、投与対象はヘモグロビン濃度で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。
- (2) ショック等の反応を予測するため親・兄弟のアレルギー歴等について十分な問診をすること。なお、投与開始時には、本剤の少量を皮内に注射し、異常反応の発現しないことを確認して投与することが望ましい。
- (3) 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、必要以上の造血(ヘモグロビン濃度で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。
- (4) 本剤投与により血圧上昇を認める場合があるので、血圧、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。血圧上昇を認めた場合には、本剤の投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
- (5) 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

3. 副作用(本項には頻度が算出できない副作用報告を含む)

〈透析施行中の腎性貧血〉

延べ4,435例中284例(6.40%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇166件(3.74%)、頭痛43件(0.97%)等であった。主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇13件(0.29%)、AST(GOT)上昇11件(0.25%)、 γ -GTP上昇11件(0.25%)、血清カリウム上昇10件(0.23%)等であった。

[エスポー注射液再審査終了時]

〈未熟児貧血〉

606例中23例(3.80%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇3件(0.50%)、浮腫3件(0.50%)等であった。主な臨床検査値異常は顆粒球減少2件(0.33%)、血小板増多2件(0.33%)、AST(GOT)上昇2件(0.33%)、 γ -GTP上昇2件(0.33%)、ビリルビン上昇2件(0.33%)等であった。

[エスポー注射液再審査終了時]

(1) 重大な副作用

- ※ 1) ショック、アナフィラキシー(頻度不明) ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 2) 高血圧性脳症、脳出血(頻度不明) 急激な血圧上昇により、頭痛・意識障害・痙攣等を示す高血圧性脳症、高血圧性脳出血があらわれる場合があるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
- 3) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞(頻度不明) 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞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。
- 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ることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸 他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチン アルファ製剤においてAST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸が報告されているので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	副作用頻度 (%)		
	頻度不明	0.1～5%未満	0.1%未満
循環器		血圧上昇	動悸
皮膚	瘡瘍	掻痒感	発疹
肝臓	肝機能異常	AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、 γ -GTP上昇、LDH上昇、AI-P上昇	ビリルビン上昇
消化器	腹痛	嘔気・嘔吐	食欲不振、下痢
感覚器系	めまい、口内苦味感	頭痛、発熱	熱感・ほてり感、全身倦怠感、関節痛、筋肉痛、不眠
血液	白血球増多	好酸球増多、顆粒球減少 ^{注)} 、血小板増多 ^{注)}	
その他	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	血清カリウム上昇、くる病 ^{注)}	BUN上昇、尿酸上昇、クレアチニン上昇、浮腫

注)未熟児貧血での報告

4. 高齢者への投与

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること[一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い]。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で、胎児・出生児の発育の遅延が報告されている]。

6. 小児等への投与

新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

7. 適用上の注意

〈注射液〉

- (1) 投与時:本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。
- (2) アンブルカット時:エスポー注射液750は、ワンポイントカット(イージーカット)アンブルであるが、アンブルカット部分をエタノール綿等で清拭しカットすることが望ましい。

〔注射液シリンジ〕

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

8. その他の注意

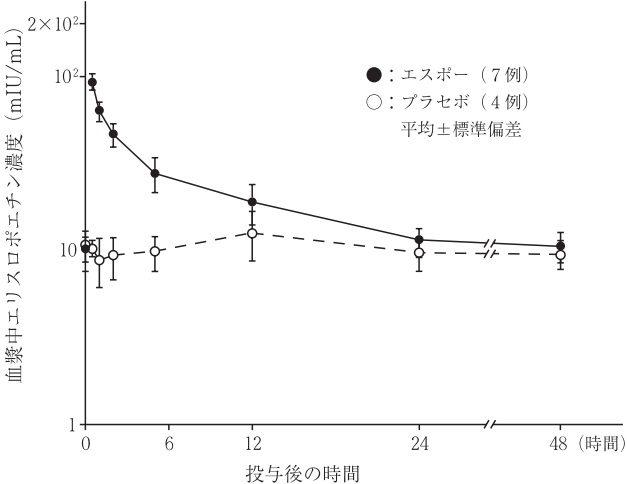
- (1) エリスロポエチン製剤を投与した未熟児貧血患者において、因果関係は認められないものの未熟児網膜症の発症に関与することを示唆する報告がある¹⁾。
 - (2) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群^{注)}では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある²⁾。
 - (3) 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者^{注)}では、11.3g/dL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³⁾。
 - (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⁴⁾。
 - (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^{5),6)}。
 - (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^{6),7)}。
 - (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⁸⁾。
 - (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⁹⁾。
- 注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 健康成人¹⁰⁾

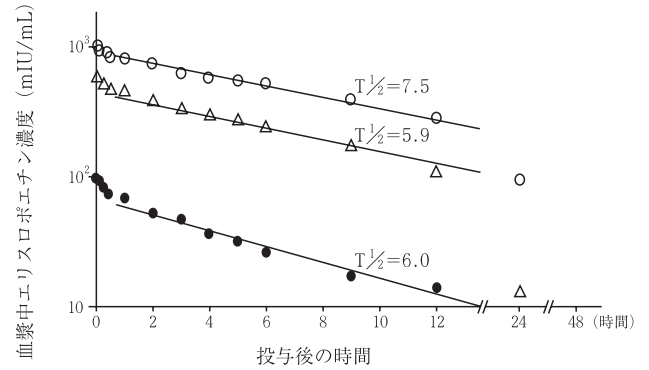
健康成人男子7例に300国際単位(以下IU)を静脈内投与した場合、血漿中濃度は、投与直後に最高血中濃度(以下Cmax)に達し、それ以降半減期0.4時間及び7.0時間の2相性の減衰を示した。



エスポー及びプラセボ投与後の血漿中濃度推移

(2) 透析施行中の腎不全患者¹¹⁾

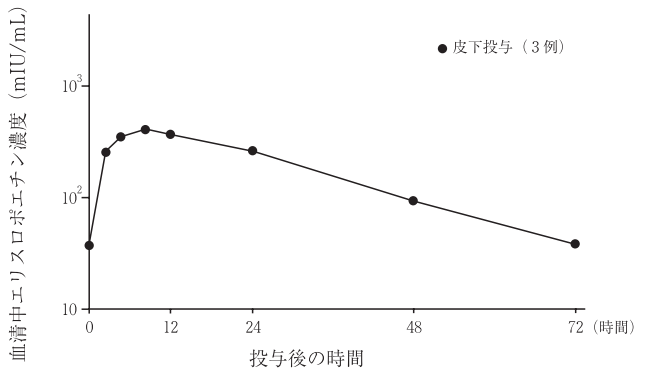
透析施行中の腎不全患者11例に300IUを静脈内投与した場合、血漿中濃度は、健康成人とほぼ同様の推移を示し、半減期6.0時間の減衰を示した。1,500IU(8例)又は3,000IU(12例)を静脈内投与した場合、半減期はそれぞれ5.9時間又は7.5時間の減衰を示し、投与量の増加に伴い血漿中からの消失はやや緩やかとなった。



エスポー投与後の血漿中濃度推移

(3) 未熟児¹²⁾

極小未熟児3例に200IU/kgを単回皮下投与した場合、血清中濃度は、投与8時間後にCmaxに達し、Cmaxは434.0mIU/mLであった。また、Cmaxに達した後、半減期が10.4時間の減衰を示した。



エスポー投与後の血清中濃度推移

2. 尿中排泄^{10),12)}

健康成人男子7例に300IUを静脈内投与した場合、投与後24時間までに投与量の0.88%が尿中へ排泄された。
極小未熟児2例に200IU/kgを皮下投与した場合、投与後48時間までに投与量の0.18%が排泄された。

【臨床成績】

(1) 透析施行中の腎性貧血

1) 一般臨床試験^{13~16)}、二重盲検比較試験^{17),18)}

透析施行中の腎性貧血患者650例に対して、本剤1,500~3,000IUを毎透析終了時に静脈内投与した場合、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。

2) 輸血量に及ぼす影響¹⁵⁾

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週の輸血量を比較すると、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。

(2) 未熟児貧血

一般臨床試験^{19),20)}、非盲検比較試験²¹⁾

未熟児貧血患者72例に対して、本剤200IU/kgを週2回皮下投与した場合、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。

【薬効薬理】

本剤は赤血球前駆細胞に直接作用し、造血効果を発揮する。

1. 造血作用^{22～24)}

本剤をラット、マウス及びイヌ等の正常動物に静脈内投与した場合、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ている。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囊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ている。

2. 作用機序^{25),26)}

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(*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。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：エポエチン アルファ(遺伝子組換え)

Epoetin Alfa(Genetical Recombination)

本質：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(分子量:約37,000～42,000)である。

【取扱い上の注意】

(注射液シリンジ)

1. プランジャー・ロッドの無理な操作はしないこと。またボックストップは、投与終了後まで外さないこと。
2. 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。
3. 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。

※※【包装】

エスポー注射液750	10アンプル
エスポー注射液750シリンジ	10シリンジ
エスポー注射液1500シリンジ	10シリンジ
エスポー注射液3000シリンジ	10シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

(主要文献)	(文献請求 No.)
1) Manzoni P. et al.: N. Engl. J. Med. 353, 2190(2005)	019-053
2) Besarab A. et al.: N. Engl. J. Med. 339, 584(1998)	018-935
3) Singh A. K. et al.: N. Engl. J. Med. 355, 2085(2006)	017-955
4) Pfeffer M. A. et al.: N. Engl. J. Med. 361, 2019(2009)	018-936
5) Leyland-Jones B. et al.: J. Clin. Oncol. 23, 5960(2005)	018-988
6) Henke M. et al.: Lancet 362, 1255(2003)	017-953
7) Overgaard J. et al.: J. Clin. Oncol. 27, 15s(2009)	018-989
8) Luksenburg H. et al.: FDA Briefing Document. ODAC May 4(2004)	017-924
9) Smith R. E. Jr. et al.: J. Clin. Oncol. 26, 1040(2008)	017-930
10) 田中孝司ほか: 臨床評価 16, 547(1988)	018-108
11) 小出桂三ほか: 臨床薬理 20, 391(1989)	018-109
12) 中村友彦ほか: 日本産婦人科・新生児血液学会誌 3, 39(1993)	018-057
13) 高久史磨ほか: 腎と透析 24, 1009(1988)	018-033
14) 前田貞亮ほか: 腎と透析 26, 1115(1989)	018-036
15) 川口良人ほか: 臨床医薬 4, 2075(1988)	018-087
16) 久保和雄ほか: 臨床透析 5, 603(1989)	018-105
17) 高久史磨ほか: 腎と透析 26, 279(1989)	018-035
18) 藤見 惺ほか: 医学のあゆみ 148, 759(1989)	017-979
19) 中畑龍俊ほか: 小児内科 25, 595(1993)	018-030
20) 多田 裕ほか: 周産期医学 26, 1031(1996)	018-028
21) 多田 裕ほか: 周産期医学 23, 917(1993)	018-027
22) 荒井弘文ほか: 基礎と臨床 22, 5531(1988)	018-011
23) N. Nagano et al.: J. Pharm. Pharmacol. 42, 758(1990)	017-946
24) J. Koumegawa et al.: J. Urology 146, 1645(1991)	017-948
25) 西 信介ほか: 基礎と臨床 22, 5547(1988)	018-012
26) 日野雅之ほか: 基礎と臨床 22, 5811(1988)	018-017

※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉

協和発酵キリン株式会社 くすり相談窓口
〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1
フリーダイヤル 0120-850-150
電話 03(3282)0069 FAX 03(3282)0102
受付時間 9:00～17:30(土・日・祝日および弊社休日を除く)

製造販売元

協和発酵キリン株式会社

東京都千代田区大手町1-6-1

FI