

貯法：凍結を避け、10℃以下に保存  
有効期間：24箇月

日本標準商品分類番号  
873999

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品<sup>(注)</sup>

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<sup>®</sup>注射液 750

ESPO<sup>®</sup> INJECTION

(注)注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	20800AMZ10048
販売開始	1996年12月

## 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

## 3. 組成・性状

### 3.1 組成

販売名	エスポ <sup>®</sup> 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。

### 3.2 製剤の性状

販売名	エスポ <sup>®</sup> 注射液750
色・性状	無色透明の液
pH	5.5~6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)

## 4. 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が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が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。

## 6. 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が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。

(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。

## 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(ヘモグロビン濃度が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るので、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入し、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(ヘモグロビン濃度が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]

## 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者  
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。

### 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。

### 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。

### 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。

### 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。

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(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、 $\gamma$ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

### 11.2 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、 $\gamma$ -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 <sup>a)</sup> 、血小板増多 <sup>a)</sup>		白血球増多

	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
その他	血清カリウム上昇、くる病 <sup>a)</sup>	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。

## 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。

## 15. その他の注意

### 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<sup>1)</sup>。

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<sup>2)</sup>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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>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<sup>3)</sup>。

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<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>。

15.1.5 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>5)</sup>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<sup>5,6)</sup>。

15.1.6 放射線療法による貧血患者<sup>5)</sup>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<sup>6,7)</sup>。

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<sup>5)</sup>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<sup>8)</sup>。

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<sup>5)</sup>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<sup>9)</sup>。

注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

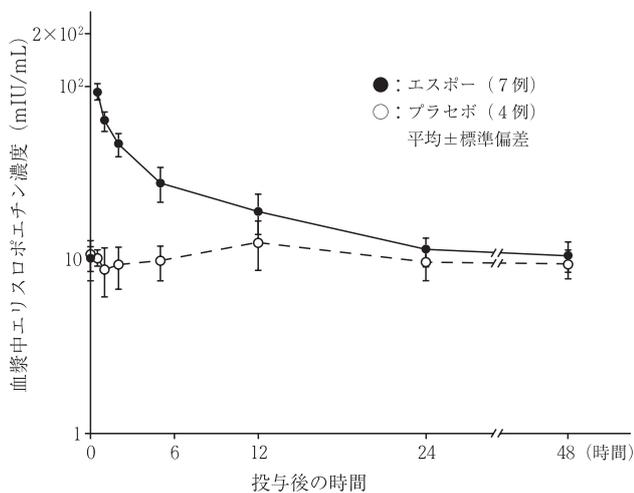
## 16. 薬物動態

### 16.1 血中濃度

#### 16.1.1 単回投与

##### (1)健康成人

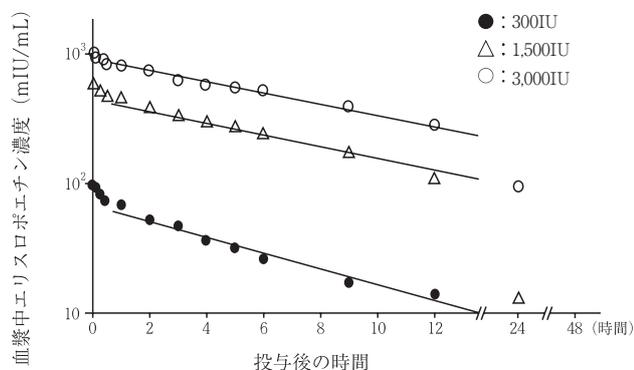
健康成人男性7例に300国際単位(以下IU)を単回静脈内投与したときの血漿中濃度は、投与後、 $t_{1/2}$  0.4時間及び7.0時間の2相性の消失を示した<sup>10)</sup>。



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

## (2) 透析施行中の腎不全患者

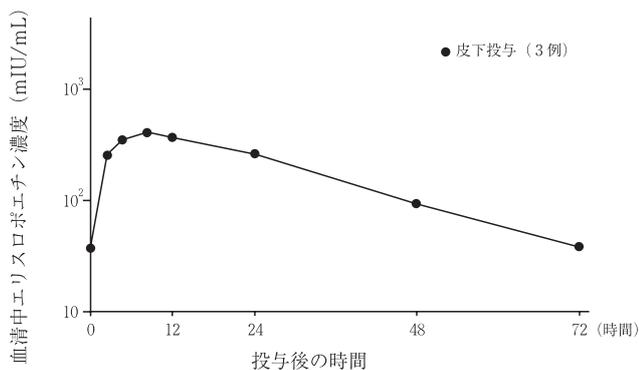
透析施行中の腎不全患者11例に300IUを単回静脈内投与したときの血漿中濃度は、健康成人とほぼ同様の推移を示し、 $t_{1/2}$ は6.0時間であった。1,500IU(8例)又は3,000IU(12例)を静脈内投与したときの $t_{1/2}$ はそれぞれ5.9時間又は7.5時間であり、投与量の増加に伴い血漿中からの消失はやや緩やかとなった<sup>11)</sup>。



エスポーを静脈内投与したときの血漿中濃度推移

## (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<sup>12)</sup>。



エスポーを皮下投与したときの血清中濃度推移

## 16.3 分布

### 16.3.1 組織移行性

#### (1) 静脈内投与

雄性ラットに<sup>125</sup>I-エポエチン アルファ 60IU/kgを静脈内投与したとき、骨髄、甲状腺、血液、腎臓、脾臓、肺、肝臓及び副腎に高い放射能が認められた<sup>13)</sup>。

#### (2) 皮下投与

雄性ラットに<sup>125</sup>I-エポエチン アルファ 200IU/kgを皮下投与したとき、骨髄、脾臓、腎臓及び血漿に高い放射能が認められた<sup>14)</sup>。

## 16.5 排泄

健康成人男性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<sup>10)</sup>。

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<sup>12)</sup>。

## 17. 臨床成績

### 17.1 有効性及び安全性に関する試験

#### (透析施行中の腎性貧血)

##### 17.1.1 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1,500~3,000IU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<sup>15-20)</sup>。

#### (未熟児貧血)

##### 17.1.2 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<sup>21-23)</sup>。

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。

## 17.3 その他

### 17.3.1 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<sup>17)</sup>。

## 18. 薬効薬理

### 18.1 作用機序

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<sup>24)</sup>(*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<sup>25)</sup>。

### 18.2 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<sup>26)</sup>。

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<sup>26-28)</sup>。

## 19. 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))

### 分子量

約37,000~42,000

### 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[C<sub>809</sub>H<sub>1301</sub>N<sub>229</sub>O<sub>240</sub>S<sub>5</sub>; 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。

## 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

## 22. 包装

0.5mL[10アンプル]

## 23. 主要文献

- 1) Manzoni P, et al. : N Engl J Med. 2005; 353: 2190-2191
- 2) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998; 339: 584-590
- 3) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098
- 4) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032
- 5) Leyland-Jones B, et al. : J Clin Oncol. 2005; 23: 5960-5972
- 6) Henke M, et al. : Lancet. 2003; 362: 1255-1260
- 7) Overgaard J, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27: 3025
- 8) Luksenburg H, et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
- 9) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26: 1040-1050
- 10) 田中孝司ほか: 臨床評価. 1988; 16: 547-563
- 11) 小出桂三ほか: 臨床薬理. 1989; 20: 391-397
- 12) 中村友彦ほか: 日本産婦人科・新生児血液学会誌. 1993; 3: 39-42
- 13) 植村家顕ほか: 基礎と臨床. 1988; 22: 5583-5602

- 14) 美細津正ほか：薬物動態. 1993; 8: 1065-1083
- 15) 高久史磨ほか：腎と透析. 1988; 24: 1009-1025
- 16) 前田貞亮ほか：腎と透析. 1989; 26: 1115-1136
- 17) 川口良人ほか：臨床医薬. 1988; 4: 2075-2100
- 18) 久保和雄ほか：臨床透析. 1989; 5: 603-619
- 19) 高久史磨ほか：腎と透析. 1989; 26: 279-306
- 20) 藤見惺ほか：医学のあゆみ. 1989; 148: 759-773
- 21) 中畑龍俊ほか：小児内科. 1993; 25: 595-610
- 22) 多田裕ほか：周産期医学. 1996; 26: 1031-1038
- 23) 多田裕ほか：周産期医学. 1993; 23: 917-929
- 24) 西信介ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5547-5556
- 25) 日野雅之ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5811-5819
- 26) 荒井弘文ほか：基礎と臨床. 1988; 22: 5531-5546
- 27) Nagano N, et al. : J Pharm Pharmacol. 1990; 42: 758-762
- 28) Koumegawa J, et al. : J Urology. 1991; 146: 1645-1649

## 24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社 くすり相談窓口

〒100-0004 東京都千代田区大手町1-9-2

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)

## 26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

**協和キリン株式会社**

東京都千代田区大手町1-9-2