

— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。 —

## 使用上の注意改訂のお知らせ

ヒト エリスロポエチン製剤

生物由来製品  
劇薬  
処方せん医薬品\*

**エスポー<sup>®</sup>注射液750・1500・3000**

**エスポー<sup>®</sup>注射液750・1500・3000シリンジ**

**エスポー<sup>®</sup>皮下用6000・9000・12000・24000**

**エスポー<sup>®</sup>皮下用6000・9000・12000・24000シリンジ**

エポエチンアルファ（遺伝子組換え）製剤

\*注意－医師等の処方せんにより使用すること

2010年6月

協和発酵キリン株式会社

この度、標記製品の「使用上の注意」を改訂いたしました。  
今後のご使用に際しましては、下記内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

### 【改訂内容】

（下線部追記・変更）

#### I. エスポー注射液、エスポー注射液シリンジの改訂内容

##### 8. その他の注意

- (1) エリスロポエチン製剤を投与した未熟児貧血患児において、因果関係は認められないものの未熟児網膜症の発症に關与することを示唆する報告がある。
- (2) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群<sup>注</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。
- (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>注</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。
- (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>注</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。
- (5) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注</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。
- (6) 放射線療法による貧血患者<sup>注</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。
- (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>注</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。

(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>注)</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。

注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

## II. エスポー皮下用、エスポー皮下用シリンジの改訂内容

### 8. その他の注意

- (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<sup>注)</sup>では、11.3g/dLに設定した患者と比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある。
- (2) 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>注)</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と比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある。
- (3) 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>注)</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。
- (4) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注)</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。
- (5) 放射線療法による貧血患者<sup>注)</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。
- (6) プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者<sup>注)</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。
- (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<sup>注)</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。

注) これらの患者への投与は、本剤では承認外である。

### 【改訂理由】(自主改訂)

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まいりました。

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<sup>1)</sup>及び脳卒中の発現頻度上昇<sup>2)</sup>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<sup>3)</sup>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」の項に追記することとしました。

1) Besarab A. et al. : N. Engl. J. Med. 339, 584 (1998)

2) Pfeffer M. A. et al. : N. Engl. J. Med. 361, 2019 (2009)

3) Overgaard J. et al. : J. Clin. Oncol. 27, 15s (2009)

「使用上の注意」の全文は、3～6ページをご参照下さい。

## 〔使用上の注意〕全文

エスポー注射液750・1500・3000  
エスポー注射液750・1500・3000シリンジ

### 【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

### 【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稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと〕
- (2) 高血圧症の患者〔本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがある〕
- (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等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、他のエリスロポエチン製剤・ダルベポエチンアルファ製剤への切り替えは避け、適切な処置を行うこと。
- (7) 本剤投与により高カリウム血症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%)、 $\gamma$ -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%)、 $\gamma$ -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、アナフィラキシー様症状(頻度不明) ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)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)、 $\gamma$ -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	痤瘡	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、Al-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 <sup>注)</sup> 、 血小板増多 <sup>注)</sup>	
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 <sup>注)</sup>	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児において、因果関係は認められないものの未熟児網膜症の発症に関与することを示唆する報告がある。
- (2) 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群<sup>注)</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。
- (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>注)</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。

- (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>注)</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。
  - (5) がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注)</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。
  - (6) 放射線療法による貧血患者<sup>注)</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。
  - (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>注)</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>。
  - (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>注)</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。
- 注) これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

## 〔使用上の注意〕全文

エスポー皮下用6000・9000・12000・24000

エスポー皮下用6000・9000・12000・24000シリンジ

### 【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

### 【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、術後は一般に血液凝固能が亢進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

#### 2. 重要な基本的注意

##### 〈腎性貧血〉

- (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、あるいはクレアチンクリアランスが30mL/min以下)及び連続携行式腹膜灌流(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。
- (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。
- (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。
- (4) 本剤投与により、血圧上昇を認める場合があるので、血圧の状態を十分観察しながら投与すること。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、ヘモグロビン濃度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、ヘモグロビン濃度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、ヘモグロビン濃度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。
- (5) 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球瘡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等は同疾患を疑い、赤芽球瘡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。
- (6) 透析導入前の腎性貧血患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
  - 1) 透析導入前の腎性貧血患者においては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。
  - 2) 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。
- (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。

〈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) 本剤使用時の注意

- 1) 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。
- 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。
- 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。
- 4) 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。

#### (2) 貯血式自己血輸血に伴う一般的注意

- 1) 術前貯血式自己血輸血の対象は、その施設の従来を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。
- 2) 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。
- 3) 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。
- 4) 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。
- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 「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。
- 8) 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。
- 9) 採血後の保存血液は温度記録計の設置されている保冷庫(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。
- 10) 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。
- 11) 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。

#### 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)

##### 〈腎性貧血〉

延べ1,456例中83例(5.70%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇37件(2.54%)、頭痛12件(0.82%)、瘙癢感4件(0.27%)、発疹4件(0.27%)等であった。主な臨床検

査値異常はLDH上昇7件(0.48%)、Al-P上昇4件(0.27%)、AST(GOT)上昇4件(0.27%)、ALT(GPT)上昇4件(0.27%)、血清カリウム上昇4件(0.27%)等であった。

(エスポー皮下用再審査終了時)

#### 〈自己血貯血〉

1,677例中53例(3.16%)に副作用が認められた。主な副作用は血圧上昇6件(0.36%)であった。主な臨床検査値異常はALT(GPT)上昇14件(0.83%)、AST(GOT)上昇13件(0.78%)、Al-P上昇6件(0.36%)等であった。

(エスポー皮下用再審査終了時)

#### (1) 重大な副作用

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**(頻度不明) ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)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・ダルベオエチン アルファ製剤においてAST(GOT)、ALT(GPT)、 $\gamma$ -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	痤瘡	瘙癢感、発疹	
肝臓		肝機能異常、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、LDH上昇、Al-P上昇	ビリルビン上昇、 $\gamma$ -GTP上昇
消化器	下痢		腹痛、嘔気・嘔吐、食欲不振
感覚器系	筋肉痛、口内苦味感	頭痛、発熱、熱感・ほてり感、全身倦怠感	関節痛、めまい、不眠
血液			白血球増多、好酸球増多
その他	眼底出血(網膜動脈血栓症、網膜静脈血栓症等)	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

#### 4. 高齢者への投与

##### 〈腎性貧血〉

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〉

(1)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]。

(2)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]。

#### 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

低出生体重児、新生児、乳児又は幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

#### 7. 適用上の注意

##### 〈皮下用〉

- (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：本剤は、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。

##### 〈皮下用シリンジ〉

- (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)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>注)</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。
- (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<sup>注)</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。
- (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<sup>注)</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。
- (4)がん化学療法又は放射線療法による貧血患者<sup>注)</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。
- (5)放射線療法による貧血患者<sup>注)</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。
- (6)プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者<sup>注)</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。
- (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<sup>注)</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。

注) これらの患者への投与は、本剤では承認外である。

医薬品添付文書改訂情報については、「医薬品医療機器情報提供ホームページ(<http://www.info.pmda.go.jp/>)」に最新添付文書並びに医薬品安全対策情報(DSU)が掲載されますので、ご参照ください。

協和発酵キリン株式会社 くすり相談室

〒100-8185 東京都千代田区大手町1-6-1

電話 03(3282)0069

FAX 03(3282)0102