

エナロイ錠 2mg, エナロイ錠 4mg に係る医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は
日本たばこ産業株式会社にあります。
当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

日本たばこ産業株式会社

エナロイ錠 2mg, エナロイ錠 4mg に係る 医薬品リスク管理計画書(RMP)の概要

| | | | |
|--------|------------------------------|---------|-----------|
| 販売名 | ① エナロイ錠 2 mg ② エナロイ錠 4 mg | 有効成分 | エナロデュスタット |
| 製造販売業者 | 日本たばこ産業株式会社 | 薬効分類 | 873999 |
| 提出年月 | | 令和3年11月 | |

1.1. 安全性検討事項

| 【重要な特定されたリスク】 | 頁 | 【重要な潜在的リスク】 | 頁 | 【重要な不足情報】 | 頁 |
|-----------------------|---|--|---|-----------|---|
| 血栓塞栓症 | 3 | 心血管系事象(血栓塞栓症を除く) | 5 | なし | |
| 高血圧 | 4 | 網膜出血 | 5 | | |
| | | 悪性腫瘍 | 6 | | |
| | | 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者における病態の進行 | 7 | | |

1.2. 有効性に関する検討事項

該当なし

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要 | 頁 |
|-------------------------------|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | 9 |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査(長期) | 9 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要 | 頁 |
| 該当なし | |

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要 | 頁 |
|---|----|
| 通常のリスク最小化活動 | 11 |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材(エナロイ錠2mg・4mg 適正使用ガイド)の作成と提供 | 11 |
| 患者向け資材(エナロイ錠を服用される患者さんへ)の作成と提供 | 11 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和3年11月30日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門四丁目1番1号
氏名：日本たばこ産業株式会社
代表取締役社長 寺 畠 正道

標記について次のとおり提出します。

| 品目の概要 | | | |
|--------|--|------|--|
| 承認年月日 | 2020年9月25日 | 薬効分類 | 873999 |
| 再審査期間 | 8年(2020年9月25日 2028年9月24日) | 承認番号 | ① 30200AMX00929000 ② 30200AMX00930000 |
| 国際誕生日 | 2020年9月25日 | | |
| 販売名 | ① エナロイ錠 2mg ② エナロイ錠 4mg | | |
| 有効成分 | エナロデュスタット | | |
| 含量及び剤型 | ① 1錠中にエナロデュスタット 2mg を含有する白色の割線入りフィルムコーティング錠 ② 1錠中にエナロデュスタット 4mg を含有する白色の割線入りフィルムコーティング錠 | | |
| 用法及び用量 | 1. 保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者 通常、成人には、エナロデュスタットとして1回 2mg を開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 8mg とする。 2. 血液透析患者 通常、成人には、エナロデュスタットとして1回 4mg を開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 8mg とする。 | | |
| 効能又は効果 | 腎性貧血 | | |
| 承認条件 | 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。 | | |
| 備考 | | | |

変更の履歴

前回提出日：

令和3年10月6日

変更内容の概要：

医薬品安全性監視計画の概要，追加の医薬品安全性監視活動，特定使用成績調査（長期）の【実施計画】及び【実施計画の根拠】を改訂

変更理由：

特定使用成績調査（長期）実施計画書に従い追記・修正

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク | |
|-------------|---|
| 血栓塞栓症 | |
| | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">• 海外の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の臨床試験において、ヘモグロビン濃度の目標値を高く設定した場合、心血管系障害や脳卒中等、血栓塞栓症の発症頻度の上昇が報告されている。• 本剤のラット、イヌ及びサル の反復経口投与毒性試験では、薬理作用の過剰発現によって心臓や肺を含めた種々の臓器での血栓形成が認められた。• 国内の後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験で、当該事象に関連する副作用として、深部静脈血栓症が 0.2%（885 例中 2 例）、シャント閉塞、末梢動脈閉塞性疾患、脳幹梗塞及び肺塞栓症が各 0.1%（885 例中各 1 例）に認められた。• 第Ⅲ相臨床試験の既存薬との比較試験において、保存期慢性腎臓病患者を対象とした試験では、当該事象に関連した有害事象は認められなかった。血液透析患者を対象とした比較試験では、当該事象に関連した有害事象は本剤投与群 6.9%（87 例中 6 例：シャント閉塞 4 例、急性心筋梗塞、ラクナ梗塞及び肺塞栓症各 1 例）、ダルベポエチン アルファ（DA）投与群 5.8%（86 例中 5 例：シャント閉塞 4 例、動脈閉塞性疾患 1 例）に認められた。うち、重篤な有害事象は本剤投与群 4.6%（87 例中 4 例：シャント閉塞 3 例、急性心筋梗塞及び肺塞栓症各 1 例）、DA 投与群 2.3%（86 例中 2 例：シャント閉塞 2 例）に認められた。なお、いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定された。 |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <p>血栓塞栓症について、日常診療下における発現状況及びその詳細を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」、「重要な基本的注意」、「特定の背景を有する患者に関する注意」、「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載することにより、注意喚起を図る。• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">－医療従事者向け資材の作成と提供－患者向け資材の作成と提供 |

| | |
|---|--|
| | <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して、確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>高血圧</p> | |
| <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 2015 年版(日本透析医学会編)」において、腎性貧血の改善に伴う高血圧の発症機序は、貧血改善に伴う組織低酸素濃度の是正から拡張していた末梢血管が収縮すること、血液粘度の亢進などによる末梢血管抵抗の増加に対する心拍出量の反応性低下の欠如ないしは不十分があることが主因であると説明されている。本剤でも同様の機序により高血圧が生じる可能性は否定できない。 • 国内の後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で、当該事象に関連する有害事象は 6.8% (885 例中 60 例：高血圧 46 例，血圧上昇 13 例，本態性高血圧症 1 例)，副作用は 2.1% (885 例中 19 例：高血圧 14 例，血圧上昇 5 例) に認められた。 • 第 III 相臨床試験の既存薬との比較試験において、本剤投与群と DA 投与群の間で高血圧に関連する事象の発現割合は同程度であった。 • 本剤の臨床試験において認められた当該事象に関連する有害事象及び副作用はいずれも軽度又は中等度であり、重篤又は中止に至った事象は認められなかった。しかし、既存の ESA において、高血圧脳症が認められていることから、重要な特定されたリスクとして設定した。 | |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <p>高血圧について、日常診療下における発現状況及びその詳細を確認するため。</p> | |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <p>本剤添付文書の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載することにより，注意喚起を図る。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して，確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p> | |

| 重要な潜在的リスク | |
|--|--|
| 心血管系事象（血栓塞栓症を除く） | |
| <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 海外 ESA の臨床試験において、ヘモグロビン濃度の目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある。 国内の後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で、当該事象に関連する重篤な副作用が 2 例（冠動脈狭窄，脳幹梗塞各 1 例）認められた。 <p>以上より、潜在的なリスクとして心血管系事象の発現を完全に否定することは困難であり、本剤において重要な潜在的リスクとして設定した。</p> | |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <p>心血管系事象について、日常診療下における発現状況及びその詳細を確認するため。</p> | |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <p>本剤添付文書の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載することにより，注意喚起を図る。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して，確実に情報提供を行い，適正な使用に関する理解を促すため。</p> | |
| 網膜出血 | |
| <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 低酸素誘導因子（HIF）の安定化により，血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の産生が誘導される。VEGF は，血管新生や血管透過性を亢進させ，加齢黄斑変性等の網膜及び脈絡膜で生じる眼疾患の主要な原因因子であると考えられている。したがって，本剤の作用機序である HIF の安定化により VEGF の産生が誘導されれば，これらの眼疾患が発現あるいは増悪するリスクがある。 国内で実施した第 I 相臨床試験の高用量単回投与時に VEGF の上昇が認められた。しかしながら，国内で実施した後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験 9 試験では，臨床問題となる VEGF の上昇は認められなかった。 国内の後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で，眼疾患に関連する最も発現頻度が高い副作用は網膜出血で，0.6%（885 例中 5 例）に認められた。次いで，黄斑浮腫が， | |

| | |
|--------------------|--|
| | <p>0.2% (885 例中 2 例) , 糖尿病網膜症, 硝子体出血, 網脈絡膜症, 新生血管加齢黄斑変性, 網膜血管瘤が, 各 0.1% (885 例中各 1 例) に認められた。第 III 相臨床試験の既存薬との比較試験において, 本剤投与群と DA 投与群の間で投与後に眼底検査の判定が「正常」から「異常」に変動した被験者の割合に大きな違いは認められなかった。</p> <p>以上より, 本剤投与により, 眼疾患に関連する副作用のリスクを高める臨床試験成績は得られていないため, 重要な潜在的リスクとして設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】</p> <p>網膜出血について, 日常診療下における発現状況及びその詳細を確認するため。</p> |
| | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動</p> <p>本剤添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載することにより, 注意喚起を図る。</p> <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者及び患者に対して, 確実に情報提供を行い, 適正な使用に関する理解を促すため。</p> |
| <p>悪性腫瘍</p> | |
| | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • HIF の安定化により VEGF の産生が誘導される。VEGF は腫瘍の増殖に必要な血管新生の主要な促進因子であり, 複数の固形癌で VEGF の産生誘導が予後に悪影響を及ぼすことが知られている。したがって, 本剤の作用機序である HIF の安定化により VEGF 産生が誘導されれば, 悪性腫瘍を増悪させるリスクがある。 • 国内で実施した第 I 相臨床試験の高用量単回投与時に VEGF の上昇が認められた。しかしながら, 国内で実施した後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験 9 試験では, VEGF に臨床上問題となる上昇は認められなかった。 • 国内の後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験では, 因果関係が否定できない悪性腫瘍として骨癌が 0.1% (885 例中 1 例) に認められた。 <p>以上より, 本剤投与により, 悪性腫瘍の発現頻度の上昇は示唆されていないため, 重要な潜在的リスクとして設定した。</p> |
| | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 通常の医薬品安全性監視活動 • 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査（長期） |

| |
|---|
| <p>【選択理由】 悪性腫瘍について、日常診療下における発現状況及びその詳細を確認するため。</p> |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 通常のリスク最小化活動 本剤添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び患者向医薬品ガイドに記載することにより、注意喚起を図る</p> <p>【選択理由】 医療従事者及び患者に対して、確実に情報提供を行い、適正な使用に関する理解を促すため。</p> |

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における病態の進行

| |
|--|
| <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）では、嚢胞が大きくなるとネフロンや腎臓内の血管を圧迫し、局所の低酸素を引き起こす。これにより嚢胞形成細胞において HIF-1α が増加するといわれている。多発性嚢胞腎の疾患モデル動物である Pkd1 ノックアウトマウスに PH 阻害薬を投与すると嚢胞が増悪することが報告されている。 ADPKD を合併する患者における本剤の影響が十分に検討されていないため、重要な潜在的リスクに設定した。 |
| <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動：特定使用成績調査（長期） <p>【選択理由】 ADPKD 患者における病態の進行について、日常診療下における発現状況及びその詳細を確認するため。</p> |
| <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られた場合には検討する。</p> |

| |
|----------------|
| 重要な不足情報 |
| 該当なし |

1.2 有効性に関する検討事項

該当なし

2. 医薬品安全性監視計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常の医薬品安全性監視活動 | |
| 通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく，安全対策の検討及び実行 | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | |
| 特定使用成績調査（長期） | |
| 【安全性検討事項】 血栓塞栓症 高血圧 心血管系事象（血栓塞栓症を除く） 網膜出血 悪性腫瘍 ADPKD 患者における病態の進行 | 【目的】 日常診療下（長期投与を含む）における本剤の安全性を確認する。 |
| 【実施計画】 調査期間：5 年間 登録期間：2 年間 登録目標症例数：1,500 例（腹膜透析患者 100 例以上，保存期慢性腎臓病患者 500 例以上） 観察期間：2 年間 | 【実施計画の根拠】 ・登録目標症例数 脱落を考慮した上で，0.3%以上の頻度で発現する未知の副作用を 95%の確率で検出可能な症例数として 1,500 例を設定した。 |
| 【節目となる予定の時期及びその根拠】 「安全性定期報告」により定期的な報告を行い，調査終了時に最終的な報告を行う。 | 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置，及びその開始の決定基準】 節目となる時期に，以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 <ul style="list-style-type: none">・現状の安全性検討事項に対するリスク最小化活動の内容変更の要否について，検討を行う。・新たな安全性検討事項の有無も含めて，本調査の計画内容の変更要否について，検討を行う。・新たな安全性検討事項に対するリスク最小化策の策定要否について，検討を行う。 |

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

| | |
|--|--|
| 通常のリスク最小化活動 | |
| 通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | |
| 追加のリスク最小化活動 | |
| 医療従事者向け資材（エナロイ錠 2 mg・4 mg 適正使用ガイド）の作成と提供 | |
| 【安全性検討事項】 血栓塞栓症 | 【目的】 本剤の安全性及び適正使用に関する情報提供を行うことで、本剤に対する医療従事者の確実な理解を促すため。 |
| 【具体的内容】 医療従事者へ資材を配布，説明し，資材の活用を依頼する。 | 【節目となる予定の次期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し，リスク最小化策の内容について検討を行う。 |
| 患者向け資材（エナロイ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 | |
| 【安全性検討事項】 血栓塞栓症 | 【目的】 本剤の安全性及び適正使用に関して患者に情報提供を行うことで，本剤に対する患者の確実な理解を促すため。 |
| 【具体的内容】 医療従事者へ資材を配布，説明し，資材の活用を依頼する。 | 【節目となる予定の次期，実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し，リスク最小化策の内容について検討を行う。 |

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動 | | | | |
|---|----------------|------------------|------|-----------------|
| 副作用，文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく，安全対策の検討及び実行 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動 | | | | |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称 | 節目となる症例数／目標症例数 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 | 報告書の作成予定日 |
| 市販直後調査 | 該当なし | 販売開始時から6ヵ月後 | 終了 | 作成済み（2021年7月提出） |
| 特定使用成績調査（長期） | 1,500例 | 安全性定期報告提出時，調査終了時 | 計画中 | 安全性定期報告時，調査終了時 |

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| |
|------|
| 該当なし |
|------|

5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動 | | |
|--|---------------------|------|
| 添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供 | | |
| 追加のリスク最小化活動 | | |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供 | 報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内 | 終了 |
| 医療従事者向け資材（エナロイ錠 2mg・4mg 適正使用ガイド）の作成と提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |
| 患者向け資材（エナロイ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供 | 安全性定期報告時 | 実施中 |