

エベレンゾ錠 20mg  
エベレンゾ錠 50mg  
エベレンゾ錠 100mg  
に係る医薬品リスク管理計画書

アステラス製薬株式会社

(別紙様式2)

エベレンゾ錠 20mg, エベレンゾ錠 50mg, エベレンゾ錠 100mgに係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	エベレンゾ錠20 mg エベレンゾ錠50 mg エベレンゾ錠100 mg	有効成分	ロキサデュスタット
製造販売業者	アステラス製薬株式会社	薬効分類	87399
提出年月日		令和4年12月19日	

1.1. 安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<a href="#">血栓塞栓症</a>	<a href="#">HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響</a>	なし
<a href="#">高血圧</a>	<a href="#">肝機能障害</a>	
<a href="#">痙攣発作</a>	<a href="#">悪性腫瘍</a>	
<a href="#">中枢性甲状腺機能低下症</a>	<a href="#">網膜出血</a>	
	<a href="#">重篤な感染症</a>	
	<a href="#">常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者における病態の進行</a>	
1.2. 有効性に関する検討事項		
なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

<b>2. 医薬品安全性監視計画の概要</b>
<a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a>
追加の医薬品安全性監視活動
<a href="#">長期特定使用成績調査 (腎性貧血)</a>
<b>3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要</b>
なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

<b>4. リスク最小化計画の概要</b>
<a href="#">通常のリスク最小化活動</a>
追加のリスク最小化活動
<a href="#">医療従事者向け資材 (適正使用ガイド) の作成と提供</a>
<a href="#">患者向け資材 (エベレンゾ錠を服用される患者さんへ) の作成と提供</a>

各項目の内容は RMP の本文でご確認ください。

(別紙様式 1)

## 医薬品リスク管理計画書

会社名：アステラス製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2019年9月20日	薬効分類	87399
再審査期間	8年	承認番号	① 30100AMX00239000 ② 30100AMX00240000 ③ 30100AMX00241000
国際誕生日	2018年12月17日		
販売名	① エベレンゾ錠 20 mg ② エベレンゾ錠 50 mg ③ エベレンゾ錠 100 mg		
有効成分	ロキサデュスタット		
含量及び剤形	① 1錠中ロキサデュスタットとして 20 mg/フィルムコーティング錠 ② 1錠中ロキサデュスタットとして 50 mg/フィルムコーティング錠 ③ 1錠中ロキサデュスタットとして 100 mg/フィルムコーティング錠		
用法及び用量	赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合 通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 50 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。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 3.0 mg/kg を越えないこととする。 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合 通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。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 3.0 mg/kg を越えないこととする。		
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	2019年9月20日に「透析施行中の腎性貧血」の効能又は効果にて承認を取得。 2020年11月27日に「腎性貧血」の効能又は効果にて承認事項一部変更承認を取得。		

### 変更の履歴

#### 前回提出日

令和4年9月9日

#### 変更内容の概要：

- ① 「1.1 安全性検討事項」：重要な特定されたリスクに中枢性甲状腺機能低下症を追加。
- ② 「2 医薬品安全性監視計画の概要」：長期特定使用成績調査（腎性貧血）安全性検討事項に中枢性甲状腺機能低下症を追加。
- ③ 長期特定使用成績調査の実施計画及び実施要綱を改訂し，添付資料として提出。
- ④ 医療従事者向け資材（適正使用ガイド）を改訂し，添付資料として提出。

#### 変更理由：

- ①～④ 国内市販後に新たに得られた安全性情報に基づき，安全性検討事項を改訂したため。

# 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"><li>・透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第3相臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「シャント閉塞」7例/444例（1.6%）、「脳梗塞」3例/444例（0.7%）、「医療機器内血栓」2例/444例（0.5%）、「ラクナ梗塞」1例/444例（0.2%）、「深部静脈血栓症」1例/444例（0.2%）、「頸静脈血栓症」1例/444例（0.2%）、「網膜静脈閉塞」1例/444例（0.2%）、「急性心筋梗塞」1例/444例（0.2%）が報告されている。</li><li>・血液透析患者を対象とした国内第3相試験（1517-CL-0307、1517-CL-0308及び1517-CL-0312試験）の併合データにおいて、本剤群では1517-CL-0307試験のダルベポエチンアルファ群と比較して血栓塞栓症関連事象の発現割合が高い傾向が認められた（本剤群11.3%、ダルベポエチンアルファ群3.9%）。また、重篤な血栓塞栓症関連事象の発現割合についても、本剤群8.2%、ダルベポエチンアルファ群2.6%であり、本剤群で発現割合が高い傾向であった。</li><li>・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相臨床試験（1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「脳梗塞」1例/380例（0.3%）、「大脳動脈閉塞」1例/380例（0.3%）、「肺塞栓症」1例/380例（0.3%）、「深部静脈血栓症」1例/380例（0.3%）が報告されている。</li><li>・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相臨床試験の併合データにおいて、血栓塞栓症関連事象は1517-CL-0310試験のダルベポエチンアルファ群では認められなかったものの、本剤群では2.9%に認められた。また、重篤な血栓塞栓症関連事象の発現割合は、本剤群で1.8%であった。</li><li>・Hb値の上昇に伴い血液粘稠度が増すことで血栓塞栓症が発現するおそれがあることから重要な特定されたリスクとして設定した。</li></ul>
	<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"><li>・通常の医薬品安全性監視活動</li><li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血栓塞栓症の発現状況を詳細に把握するため。</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"><li>・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「警告」、「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し注意喚起する。</li><li>・追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none"><li>1. 医療従事者向け資材の作成と提供</li><li>2. 患者向け資材の作成と提供</li></ol></li></ul> <p>【選択理由】</p>

	<p>臨床試験における血栓塞栓症に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。また、本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる症状について、医療従事者及び患者の確実な理解を促すため。</p>
<p><b>高血圧</b></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"> <li>・透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第3相臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「高血圧」8例/444例（1.8%）、「血圧上昇」1例/444例（0.2%）が報告されている。</li> <li>・血液透析患者を対象とした国内第3相試験（1517-CL-0307、1517-CL-0308及び1517-CL-0312試験）の併合データにおいて、本剤群と1517-CL-0307試験のダルベポエチンアルファ群の高血圧関連事象の発現割合は同程度であった（本剤群3.1%、ダルベポエチンアルファ群4.6%）。また、本剤群では重篤な高血圧関連事象が1例認められた。</li> <li>・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相臨床試験（1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「高血圧」11例/380例（2.9%）が報告されている。</li> <li>・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相臨床試験の併合データにおいて、本剤群と1517-CL-0310試験のダルベポエチンアルファ群の高血圧関連事象の発現割合は同程度であった（本剤群5.5%、ダルベポエチンアルファ群4.6%）。</li> <li>・「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として、貧血改善により組織中低酸素濃度も是正され、拡張していた末梢血管が収縮すること、また血液粘稠度が亢進すること等により、末梢血管抵抗が増加することに起因すると説明されており、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ことから重要な特定されたリスクとして設定した。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における高血圧の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「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し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における高血圧に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

<b>痙攣発作</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・保存期の腎性貧血患者を対象とした海外第3相比較試験（ND）（1517-CL-0608），海外第3相比較試験（ND）（FGCL-4592-060），海外第3相比較試験（ND）（D5740C00001）の併合データにおいて，MedDRA標準検索式（SMQ）で「痙攣」の狭域検索により，関連する有害事象をグループ化し，該当する有害事象を集計した結果，痙攣発作に関連する有害事象の発現割合は，本剤群で26例/2386例（1.1%），プラセボ群で4例/1884例（0.2%）であり，本剤群で発現割合が高かった。また，人年法で解析した痙攣発作に関連する有害事象の発現率は，本剤群で0.6件/100人年，プラセボ群で0.2件/100人年であった。痙攣発作に関連する重篤な有害事象の発現割合についても，本剤群で10例/2386例（0.4%），プラセボ群で1例/1884例（0.1%）であり，本剤群で発現割合が高かった。</li> <li>・透析期の腎性貧血患者を対象とした欧州第3相比較試験（HD+PD）（1517-CL-0613），海外第3相比較試験（HD+PD）（FGCL-4592-063），米国第3相比較試験（HD+PD）（FGCL-4592-064），海外第3相比較試験（HD+PD）（D5740C00002）の併合データにおける痙攣発作に関連する有害事象の発現割合について同様に解析を行ったところ，本剤群で47例/2354例（2.0%），実薬対照群で37例/2360例（1.6%）であり，本剤群で発現割合が高かった。</li> <li>・透析期及び保存期の腎性貧血患者を対象とした全ての国内第2相及び第3相臨床試験において，本剤群では痙攣発作に関連する有害事象は報告されていない。なお，国内第3相比較試験（ND）（1517-CL-0310）のダルベポエチンアルファ群では痙攣発作に関連する有害事象が1例/131例（0.8%）に認められている。</li> <li>・国内第2相及び第3相臨床試験において，本剤群では痙攣発作に関連する有害事象は報告されていないが，海外第3相臨床試験においては，痙攣発作に関連する有害事象の発現割合が本剤群でプラセボ群又は実薬対照群よりも高いことから，重要な特定されたリスクとして設定した。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における痙攣発作の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として，電子化された添付文書の「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における痙攣発作に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し，適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<b>中枢性甲状腺機能低下症</b>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・本剤の市販後において，本剤との因果関係が否定できない有害事象として血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）が正常範囲内又は低値を示す中枢性甲状腺機能低下症が報告されていることより重要な特定されたリスクに設定した。</li> </ul>

	<p><u>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>通常の医薬品安全性監視活動</u></li> <li>・ <u>追加の医薬品安全性監視活動として，以下を実施する。</u> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <u>長期特定使用成績調査（腎性貧血）</u></li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>製造販売後における中枢性甲状腺機能低下症の発現状況を詳細に把握するため。</u></p>
	<p><u>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</u></p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>通常のリスク最小化活動として，電子化された添付文書の「重要な基本的注意」，「重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載し注意喚起する。</u></li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p><u>中枢性甲状腺機能低下症に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し，適正な使用に関する理解を促すため。</u></p>

### 重要な潜在的リスク

#### HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・健康成人を対象として実施した薬物相互作用試験で、本剤との併用により、HMG-CoA 還元酵素阻害剤の血漿中濃度が上昇した。したがって、これらの薬剤と併用した際の安全性について、情報を収集、評価、検討する必要があると考え、重要な潜在的リスクとして設定した。
- ・透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第3相臨床試験において、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用している症例のうち、因果関係が否定できない有害事象として「横紋筋融解症」1例/132例（0.8%）が報告されている。
- ・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相臨床試験（1517-CL-0303, 1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314 試験）において、HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用している症例ではミオパチーに関連する有害事象は報告されていない。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・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として、以下を実施する。
  1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）

**【選択理由】**

製造販売後における HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響を把握するため。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「併用注意」、「薬物相互作用」の項に記載し注意喚起する。

**【選択理由】**

臨床試験における HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用に関する情報を医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。

#### 肝機能障害

重要な潜在的リスクとした理由：

- ・透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第3相臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「肝機能異常」1例/444例（0.2%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」2例/444例（0.5%）、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」1例/444例（0.2%）、「血中アルカリホスファターゼ増加」1例/444例（0.2%）、「低アルブミン血症」3例/444例（0.7%）が報告されている。
- ・血液透析患者を対象とした国内第3相試験（1517-CL-0307, 1517-CL-0308 及び 1517-CL-0312 試験）の併合データにおいて、肝機能障害に関連する有害事象がダルベポエチンアルファ群では認められなかったものの、本剤群では2.1%に認められた。また、腹膜透析患者を対象とした一般臨床試験（1517-CL-0302 試験）においても3.6%に認められた。
- ・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相臨床試験（1517-CL-0303, 1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314 試験）において、因果関係が否定できない肝機能障害に関連する有害事象は報告されていない。
- ・本剤はトランスポーターを介して肝臓に取り込まれ、胆汁排泄される薬剤である。

	<p>・腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験を一定の症例数で実施しているが、本剤との因果関係は十分に示されていない。</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。          1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）</p> <p><b>【選択理由】</b>          製造販売後における肝機能障害の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「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し注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b>          臨床試験における肝機能障害に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>
<b>悪性腫瘍</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：          ・透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第3相臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象は報告されていない。          ・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相臨床試験（1517-CL-0303, 1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314 試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「小細胞癌」1例/380例（0.3%）、「消化管粘膜下腫瘍」1例/380例（0.3%）が報告されている。          ・腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験を一定の症例数で実施しているが、本剤投与による悪性腫瘍への影響は明確ではないものの、本剤の血管新生亢進作用を考慮し、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：  <b>【内容】</b>          ・通常の医薬品安全性監視活動</p> <p>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。          1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）</p> <p><b>【選択理由】</b>          製造販売後における悪性腫瘍の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：  <b>【内容】</b>          ・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「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し注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p>

	臨床試験における悪性腫瘍に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。
<b>網膜出血</b>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第3相臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「網膜出血」3例/444例（0.7%）が報告されている。</li> <li>・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相臨床試験（1517-CL-0303, 1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314 試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「網膜出血」1例/380例（0.3%）が報告されている。</li> <li>・本剤はHIF経路の活性化を介して血管新生を亢進することで、網膜血管が増殖する可能性が考えられる。</li> <li>・国内臨床試験では網膜出血のリスクの高い患者（未治療の増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者）は除外されており、当該患者における本剤の網膜出血の発現リスクは明らかではない。</li> <li>・透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相試験では、網膜出血は本剤群全体で9.3%（9例/97例）に認められたのに対し、ダルベポエチンアルファ群では認められなかった。</li> <li>・腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験を一定の症例数で実施しているが、本剤投与による網膜出血への影響は明確ではないものの、本剤の薬理作用を考慮し、重要な潜在的リスクとして設定した。</li> </ul>
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後における網膜出血の発現状況を詳細に把握するため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子化された添付文書の「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し注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>臨床試験における網膜出血に関する情報を医療従事者及び患者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促すため。</p>

## 重篤な感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

・保存期の腎性貧血患者を対象とした海外第3相比較試験（ND）（1517-CL-0608）、海外第3相比較試験（ND）（FGCL-4592-060）、海外第3相比較試験（ND）（D5740C00001）の併合データにおいて、器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合が、本剤群で452例/2386例（18.9%）、プラセボ群で243例/1884例（12.9%）と本剤群で発現割合が高く、また、死亡に至った「感染症および寄生虫症」の有害事象の発現割合も本剤群で71例/2386例（3.0%）、プラセボ群で18例/1884例（1.0%）と本剤群の方が高かった。しかしながら、人年法で「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現率を算出した結果、本剤群で12.4件/100人年、プラセボ群で10.6件/100人年であり、両群の発現率は同程度であった。

・透析期の腎性貧血患者を対象とした欧州第3相比較試験（HD+PD）（1517-CL-0613）、海外第3相比較試験（HD+PD）（FGCL-4592-063）、米国第3相比較試験（HD+PD）（FGCL-4592-064）、海外第3相比較試験（HD+PD）（D5740C00002）の併合データにおいて、「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で555例/2354例（23.6%）、実薬対照群で543例/2360例（23.0%）であり、死亡に至った「感染症および寄生虫症」の発現割合も、本剤群で66例/2354例（2.8%）、実薬対照群で59例/2360例（2.5%）とほぼ同様であった。また、透析を開始して4ヵ月以内の腎性貧血患者における「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で136例/760例（17.9%）、実薬対照群で118例/766例（15.4%）と僅かに本剤群が高かった。なお、死亡に至った「感染症および寄生虫症」の発現割合は本剤群で23例/760例（3.0%）、実薬対照群で11例/766例（1.4%）と本剤群で高かった。

・保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第2相及び国内第3相試験（1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314試験）の併合データにおいては、「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群で8例/380例（2.1%）、1517-CL-0310試験のダルベポエチンアルファ群で4例/131例（3.1%）であり、発現割合は同程度であった。一方、血液透析患者を対象とした国内第3相試験（1517-CL-0307、1517-CL-0308及び1517-CL-0312試験）の併合データにおいて、「感染症および寄生虫症」の重篤な有害事象の発現割合は、本剤群では12例/388例（3.1%）であったが、1517-CL-0307試験のダルベポエチンアルファ群では認められなかった。

・透析期及び保存期の腎性貧血患者を対象とした全ての国内臨床試験において、「感染症および寄生虫症」の因果関係が否定できない重篤な有害事象は報告されていない。

・腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験を一定の症例数で実施しているが、本剤投与による重篤な感染症の影響は明確ではないものの、保存期の腎性貧血患者を対象とした海外第3相臨床試験の本剤群において発現割合が高かった。しかしながら、HIF-PH阻害薬における感染に対する既知のクラスエフェクトや、本剤の非臨床試験、第1相及び第2相臨床試験において本剤による感染リスクの上昇を示すデータは報告されていないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

### 【内容】

- ・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として、以下を実施する。
  1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）

### 【選択理由】

製造販売後における重篤な感染症の発現状況を詳細に把握するため。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点において、本剤投与による重篤な感染症の発現リスクについては明確ではないため、電子化された添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後の重篤な感染症の発現状況に応じて、注意喚起の必要性を検討する。</p>
<p><b>常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における病態の進行</b></p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ HIF-PH 阻害薬が ADPKD のモデルマウスにおいて、ADPKD の病態を進行させる可能性が示唆されたことが報告されている [Kraus et al, 2018]。</li> <li>・ 保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第 2 相及び国内第 3 相試験（1517-CL-0303, 1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314 試験）の併合データで、CKD の原疾患が多発性嚢胞腎（PKD）であった患者は、本剤群で 18 例/380 例、1517-CL-0310 試験のダルベポエチンアルファ群で 10 例/131 例、1517-CL-0303 試験のプラセボ群で 4 例/27 例であった。なお、本剤の臨床試験では、原疾患の PKD が ADPKD であるか否かについては情報を収集していない。CKD の原疾患が PKD であった患者において、本剤投与により多発性嚢胞腎が進行したことが示唆される器官別大分類（SOC）「腎および尿路障害」の有害事象を発現した患者の割合は、本剤群で 2 例/18 例（11.1%）、ダルベポエチンアルファ群で 2 例/10 例（20.0%）であり、発現した事象は、本剤群で腎機能障害、慢性腎臓病、ダルベポエチンアルファ群で慢性腎臓病が 2 件であった。1517-CL-0303 試験のプラセボ群では認められなかった。なお、保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第 2 相及び国内第 3 相試験（1517-CL-0303, 1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314 試験）の併合データで CKD の原疾患が PKD であった患者の投与 24 週最終時（24 週終了時又は 24 週以前の中止時）におけるベースラインからの eGFR の変化量の平均値（SD）は、本剤群で -0.9（1.7） mL/min/1.73m<sup>2</sup>、1517-CL-0310 試験のダルベポエチンアルファ群で -0.2（3.7） mL/min/1.73m<sup>2</sup>、1517-CL-0303 試験のプラセボ群で -1.0（0.8） mL/min/1.73m<sup>2</sup> であった。</li> <li>・ 本剤の臨床試験において PKD 患者での使用経験は限られており、本剤と ADPKD の病態進行との関連性は明確ではないものの、HIF-PH 阻害薬により ADPKD 患者における病態が進行するリスクが排除できないことから、重要な潜在的リスクとして設定した。</li> </ul> <p>参考文献</p> <p>Kraus A, Peters DJM, Klanke B, Weidemann A, Willam C, Schley G, et al. HIF-1<math>\alpha</math> promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. <i>Kidney Int.</i> 2018;94:887-899.</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><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> <li>・ 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。 <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 長期特定使用成績調査（腎性貧血）</li> </ol> </li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>製造販売後において ADPKD 患者における病態の進行の発現状況を詳細に把握するため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動：なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>現時点において，本剤投与による ADPKD 患者における病態の進行のリスクについては明確ではないため，電子化された添付文書での注意喚起は行わない。製造販売後の ADPKD 患者における病態の進行の発現状況に応じて，注意喚起の必要性を検討する。</p>
--	--

<b>重要な不足情報</b>
なし

## 1.2 有効性に関する検討事項

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	
長期特定使用成績調査（腎性貧血）	
	<p><b>【安全性検討事項】</b>            血栓塞栓症，高血圧，痙攣発作，中枢性甲状腺機能低下症，HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響，肝機能障害，悪性腫瘍，網膜出血，重篤な感染症，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> <p><b>【目的】</b>            血栓塞栓症の発現状況を含め，本剤の使用実態下における安全性及び有効性を確認する。</p> <p><b>【実施計画】</b>            対象：本剤を初めて使用する腎性貧血患者            登録期間：透析期腎性貧血患者 2020 年 6 月～2022 年 12 月                      保存期腎性貧血患者 2021 年 1 月～2022 年 9 月            調査期間：2020 年 6 月～2025 年 3 月            目標患者数：2,000 例                      透析期腎性貧血患者：1,000 例（腹膜透析患者を 100 例以上含む）                      保存期腎性貧血患者：1,000 例            観察期間：2 年（104 週）            評価時期：投与開始時，4 週後，8 週後，12 週後，24 週後，1 年（52 週）後，76 週後，2 年（104 週）後</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b>            ・観察期間：            悪性腫瘍の発現状況を検討するために 2 年（104 週）とした。            ・目標患者数：            脱落を考慮した上で，0.5%以上の頻度で発現する未知の副作用を 95%の信頼度で検出可能な症例数として透析期，保存期の目標患者数をそれぞれ 1,000 例に設定した。国内における本剤の臨床試験の併合解析の結果，血栓塞栓症の発現割合は透析期において 9.9%であったため，透析期の調査では 100 例程度の血栓塞栓症の発現状況を確認可能であると推計される。また，同様に保存期の血栓塞栓症の発現割合は 2.6%であったため，保存期の調査では 30 例程度の血栓塞栓症の発現状況を確認可能であると推計される。これらの目標症例数は再審査期間で収集可能な症例数であると考えられる。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b>            ・安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。            ・透析期，保存期腎性貧血患者 各 1,000 例（調査対象患者数）の 12 週までのデータ固定が完了した時点：実臨床下における早期の安全性及び有効性を確認するため。            ・透析期，保存期腎性貧血患者 各 1,000 例（調査対象患者数）の 1 年（52 週）までのデータ固定が完了した時点：実臨床下における長期の安全性及び有効性を確認するため。            ・透析期，保存期腎性貧血患者 各 1,000 例（調査対象患者数）の 2 年（104 週）のデー</p>

	<p>タ固定が完了した時点：調査終了時に包括的な検討を行うため。</p> <p><b>【当該医薬品安全性管理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】</b></p> <p>節目となる時期に、得られた結果を踏まえ、更なる注意喚起や検討が必要と判断する場合には、電子化された添付文書の改訂及び新たなリスク最小化策の作成要否や安全性監視活動の実施要否を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。</p>
--	---

### 3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし
----

#### 4 リスク最小化計画の概要

<b>通常のリスク最小化活動</b>	
通常のリスク最小化活動の概要：	
電子化された添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供	
<b>追加のリスク最小化活動</b>	
<b>医療従事者向け資材（適正使用ガイド）の作成と提供</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 血栓塞栓症</p> <p><b>【目的】</b> 本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる症状について、医療従事者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 医療従事者へ資材を配布し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、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】</b> 安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂や提供方法等を検討する。</p>
<b>患者向け資材（エベレンゾ錠を服用される患者さんへ）の作成と提供</b>	
	<p><b>【安全性検討事項】</b> 血栓塞栓症</p> <p><b>【目的】</b> 本剤による副作用の可能性、及び早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p><b>【具体的な方法】</b> 医療従事者へ資材を配布し、資材の活用を依頼する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期、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】</b> 安全性定期報告時に副作用の発現状況を確認し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合には資材の改訂や提供方法等を検討する。</p>

## 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（透析期腎性貧血患者）	なし	販売開始から6ヵ月後	終了	作成済み（2020年7月提出）
市販直後調査（保存期腎性貧血患者）	なし	追加適応承認から6ヵ月後	終了	作成済み（2021年7月提出）
長期特定使用成績調査（腎性貧血）	2,000例（透析期，保存期腎性貧血患者各1,000例）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安全性定期報告時</li> <li>・透析期，保存期腎性貧血患者それぞれの投与12週後のデータ固定が完了した時点</li> <li>・透析期，保存期腎性貧血患者それぞれの投与1年（52週）後のデータ固定が完了した時点</li> <li>・透析期，保存期腎性貧血患者それぞれの投与2年（104週）後のデータ固定が完了した時点</li> </ul>	実施中	<p>【透析期腎性貧血患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・調査開始後2年（12週後データに関する中間報告作成時）</li> <li>・調査開始後3年（1年〔52週〕後データに関する中間報告作成時）</li> <li>・調査開始後4年（最終成績報告作成時）</li> </ul> <p>【保存期腎性貧血患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・調査開始後3年6ヵ月（12週後データに関する中間報告作成時）</li> <li>・調査開始後4年6ヵ月（1年〔52週〕後データに関する中間報告作成時）</li> <li>・調査開始後5年6ヵ月（最終成績報告作成時）</li> </ul>

## 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	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
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		
電子化された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（透析期腎性貧血患者）による情報提供	販売開始から6ヵ月後	終了
市販直後調査（保存期腎性貧血患者）による情報提供	追加適応承認から6ヵ月後	終了
医療従事者向け資材（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（エベレンゾ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