

エベレンゾ®錠 20 mg
エベレンゾ®錠 50 mg
エベレンゾ®錠 100 mg
一般名：ロキサデュスタット

市販直後調査結果のご報告

(調査期間：2019年11月20日～2020年5月19日)

謹啓

時下、益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

平素は格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、2019年11月20日に販売を開始いたしましたエベレンゾ®錠20 mg・50 mg・100 mgにつきまして、市販直後調査を実施してまいりましたが、2020年5月19日をもって終了いたしました。

本調査期間中に収集されました副作用の集計結果がまとまりましたので、ご報告申し上げます。

本調査の実施にあたり、多くの医療従事者の方々のご協力を賜り、ここに厚く御礼申し上げます。今後も本剤の適正使用のため、安全管理情報の収集に努める所存でございますので、引き続きご指導・ご鞭撻の程、よろしくお願い申し上げます。

謹白

2020年10月

アステラス製薬株式会社

目次

1.調査対象.....	3
2.市販直後調査実施期間中に報告された副作用の概要	3
2.1. 副作用の収集状況.....	3
2.2. 医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスクについて.....	9
【重要な特定されたリスク】.....	9
2.2.1. 血栓塞栓症について.....	9
2.2.2. 高血圧について.....	17
【重要な潜在的リスク】.....	18
2.2.3. HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響について	18
2.2.4. 肝機能障害について.....	18
2.2.5. 悪性腫瘍について.....	18
2.2.6. 網膜出血について.....	18
3.適正使用のお願い.....	19
4.まとめ.....	21

1. 調査対象

販売名:エベレンゾ®錠20 mg・50 mg・100 mg

市販直後調査実施期間:2019年11月20日～2020年5月19日

副作用集計期間:2019年11月20日～2020年5月19日

調査対象医療機関数:病院708施設、診療所566施設

2. 市販直後調査実施期間中に報告された副作用の概要

2.1. 副作用の収集状況

市販直後調査実施期間中に収集された副作用は、409例637件でした。

副作用の器官別大分類別収集状況は、胃腸障害134件が最も多く、次いで臨床検査122件、一般・全身障害および投与部位の状態69件でした。また、重篤な副作用は238件でした(図1)。主な副作用は、悪心62件、ヘモグロビン増加40件、シャント閉塞27件、ヘモグロビン減少21件、食欲減退20件、そう痒症20件、下痢18件でした(表1)。

図1 副作用の器官別大分類別収集状況

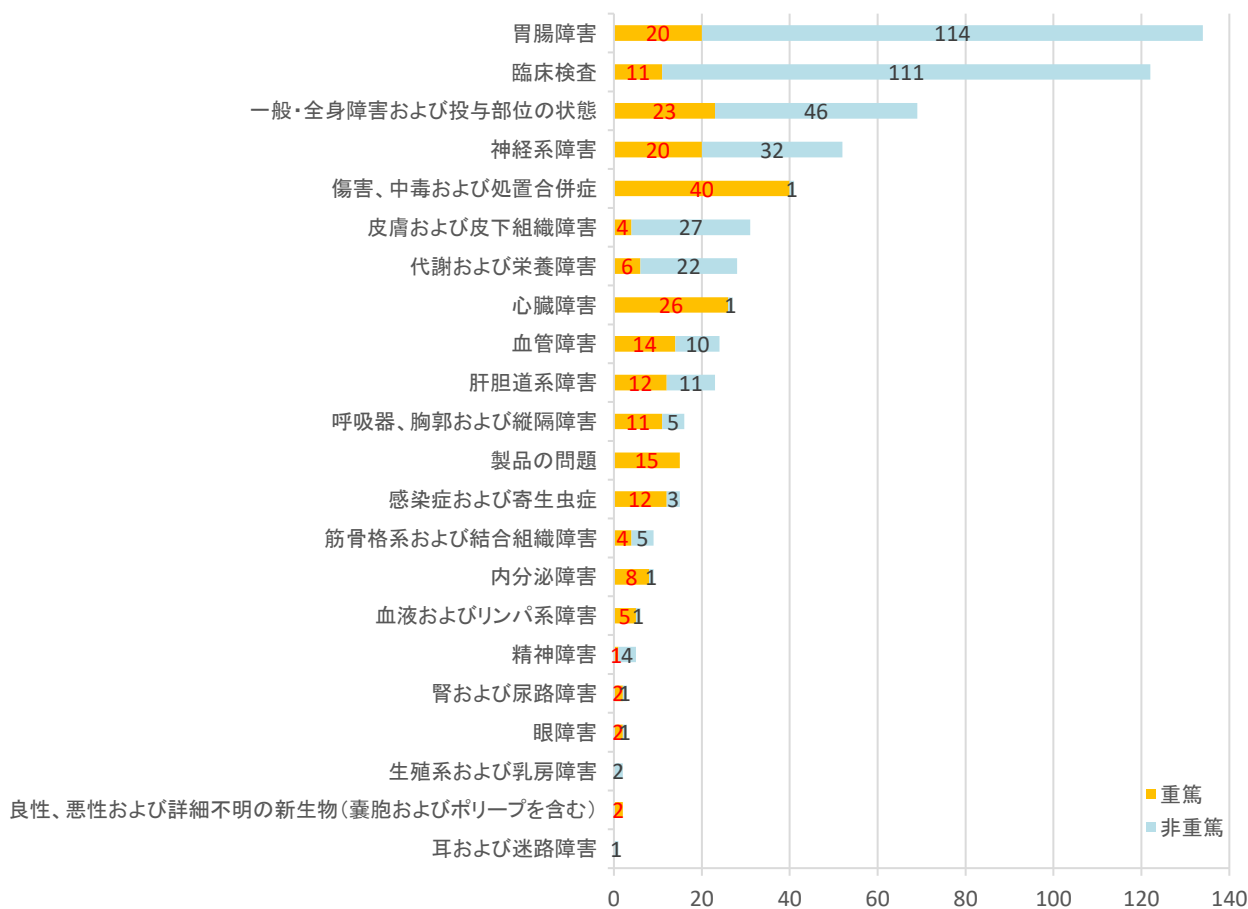


表1 副作用収集状況一覧

集計期間:2019年11月20日～2020年5月19日

器官別大分類		副作用	総計	うち重篤
感染症および寄生虫症	*	菌血症	1	1
	*	気管支炎	1	
	*	胃腸炎	1	
	*	上咽頭炎	1	
	*	腹膜炎	1	1
	*	肺炎	5	5
	*	敗血症	2	2
	*	クロストリジウム・ディフィシル感染	1	1
	*	シャント感染	1	1
	*	細菌性肺炎	1	1
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	*	膀胱癌	1	1
	*	胃癌	1	1
血液およびリンパ系障害	*	貧血	4	3
	*	播種性血管内凝固	2	2
内分泌障害	*	下垂体機能低下症	2	1
	*	甲状腺機能低下症 ^{注)}	7	7
代謝および栄養障害	*	脱水	1	1
	*	高カリウム血症 ^{注)}	1	1
		高リン酸塩血症	1	
		低アルブミン血症	1	
	*	低血糖	1	
	*	食欲亢進	1	
		鉄欠乏	1	
	*	マラスムス	1	1
	*	食欲減退 ^{注)}	3	3
		食欲減退	17	
精神障害	*	譫妄	1	1
		不眠症	2	
	*	不自然な姿勢	1	
	*	抑うつ症状	1	
神経系障害	*	意識変容状態	1	1
		小脳梗塞	1	1
	*	脳出血	1	1
		脳梗塞	9	9
	*	脳血管障害	2	2
	*	浮動性めまい ^{注)}	2	2
		浮動性めまい	14	
	*	体位性めまい	1	
	*	構語障害	1	1
	*	頭痛	4	
	*	感覚鈍麻	10	
	*	意識消失	1	1
	*	眼振	1	
	*	錯感覚	1	
	*	パーキンソニズム	1	1
	大脳基底核梗塞	1	1	

器官別大分類		副作用	総計	うち重篤
神経系障害	*	味覚障害	1	
眼障害	*	結膜出血	1	1
	*	網膜出血 ^{注)}	1	1
	*	眼そう痒症	1	
耳および迷路障害	*	回転性めまい	1	
心臓障害		急性心筋梗塞	5	5
	*	狭心症	2	2
	*	大動脈弁狭窄	1	1
	*	心不全	4	4
	*	急性心不全	2	2
	*	うっ血性心不全 ^{注)}	2	2
		心筋梗塞	6	6
		動悸	1	
	*	洞性徐脈	1	1
	*	心室性頻脈	1	1
	*	急性冠動脈症候群	1	1
	*	心障害	1	1
	血管障害	*	動脈硬化症	1
*		高血圧 ^{注)}	2	2
		高血圧	4	
*		末梢血管障害	2	
*		ショック	1	1
*		血管拡張	1	
		深部静脈血栓症	4	4
*		血行不全	1	
*		出血	1	1
*		末梢動脈閉塞	1	1
*		四肢壊死	1	1
		末梢血管塞栓症	2	2
*		末梢動脈閉塞性疾患	1	
		末梢動脈血栓症	2	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害		*	窒息	1
	*	誤嚥	1	1
	*	息詰まり	2	2
		咳嗽	1	
	*	呼吸困難	3	2
	*	労作性呼吸困難	1	
	*	肺気腫	1	
	*	低酸素症	1	1
	*	胸水	1	1
	*	誤嚥性肺炎	2	2
	*	湿性咳嗽	1	
	*	呼吸不全	1	1
	胃腸障害		腹部不快感	5
*		腹部膨満	1	
*		腹痛 ^{注)}	1	1
		腹痛	3	
		上腹部痛	3	
		便秘	1	

器官別大分類		副作用	総計	うち重篤
胃腸障害	*	下痢 ^{注)}	1	1
		下痢	17	
	*	出血性腸憩室	1	1
	*	出血性十二指腸潰瘍	1	1
	*	消化不良 ^{注)}	1	1
		消化不良	2	
	*	腸炎	2	2
	*	排便回数増加	1	
	*	胃食道逆流性疾患	1	1
	*	胃腸障害	3	
	*	胃腸出血	1	1
	*	吐血	2	2
	*	血便排泄	1	1
	*	腸管虚血	1	1
	*	メレナ	1	1
		悪心	62	
	*	急性膵炎	1	1
	*	直腸穿孔	1	1
	*	嘔吐 ^{注)}	2	2
		嘔吐	10	
	*	大腸出血	1	1
	*	心窩部不快感	1	
		胃障害	2	
	*	口の錯感覚	1	
	*	消化管浮腫	1	1
	*	軟便	2	
	肝胆道系障害	*	急性胆管炎	1
*		胆嚢炎	1	1
*		胆石症	1	
*		胆汁うっ滞	1	1
*		肝機能異常	8	2
*		高ビリルビン血症	1	1
*		黄疸	7	3
*		肝障害	1	1
*		黄疸眼	1	1
*		薬物性肝障害	1	1
皮膚および皮下組織障害		*	血管浮腫	1
	*	水疱	1	
	*	薬疹	2	2
	*	湿疹	3	
	*	皮下出血	1	1
		そう痒症	20	
	*	うっ滞性皮膚炎	1	
	*	蕁麻疹	1	
	*	足底紅斑	1	
	筋骨格系および結合組織障害	*	背部痛	1
*		筋力低下	3	3
*		四肢痛	4	1
*		筋骨格不快感	1	

器官別大分類		副作用	総計	うち重篤	
腎および尿路障害	*	頻尿	1		
	*	腎梗塞	1	1	
	*	末期腎疾患	1	1	
生殖系および乳房障害		女性化乳房	1		
	*	不正子宮出血	1		
一般・全身障害および投与部位の状態	*	無力症	4		
	*	胸部不快感	3		
	*	胸痛	3	2	
	*	死亡	11	11	
	*	不快感	1		
	*	異常感	3		
	*	空腹	1		
		倦怠感	8		
	*	浮腫 ^{注)}	1	1	
		浮腫	6		
		末梢性浮腫	5		
	*	発熱	7	2	
	*	突然死	5	5	
	*	治療効果減弱	2		
	*	治療効果増強	1		
	*	口渇	3		
	*	末梢腫脹	1		
	*	心臓死	1	1	
	*	体調不良	3	1	
	臨床検査		血中アルブミン減少	1	
		*	血中ビリルビン増加	2	1
		*	血中コレステロール減少	4	
		*	血中銅増加	2	
*		血中ブドウ糖増加	2		
*		血中鉄増加	2		
*		血中副甲状腺ホルモン減少	1		
		血中カリウム増加	1		
*		血圧低下	2	1	
*		血圧上昇 ^{注)}	2	2	
		血圧上昇	6		
*		C-反応性蛋白増加	2		
*		好酸球数増加	1	1	
*		ヘマトクリット増加	1		
*		ヘモグロビン減少	21	2	
*		ヘモグロビン増加	40		
*		高比重リポ蛋白減少	5		
*		低比重リポ蛋白減少	3		
*		平均赤血球ヘモグロビン増加	1		
*		平均赤血球容積増加	1		
*		血小板数減少	7	3	
*		赤血球数増加	1	1	
*		網状赤血球数減少	1		
*		血清フェリチン減少	1		
*		静脈圧上昇	1		

器官別大分類		副作用	総計	うち重篤
臨床検査	*	体重減少	1	
	*	白血球数減少	2	
		血中リン増加	1	
	*	トランスフェリン飽和度低下	1	
	*	好酸球百分率増加	1	
	*	赤芽球数増加	1	
	*	胃液検査異常	2	
	*	肝酵素上昇	1	
	*	グリコアルブミン増加	1	
傷害、中毒および処置合併症	*	転倒	1	1
		シャント閉塞	27	27
		シャント血栓症	5	5
	*	外傷性頭蓋内出血	1	1
	*	シャント機能不全	1	1
	*	血液透析合併症	1	1
	*	眼挫傷	1	
	*	不適正な血液透析	1	1
	*	血管アクセス機能不全	3	3
製品の問題		医療機器内血栓	14	14
	*	医療機器閉塞	1	1
			637	238

*: 未知事象(添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用)

注) 「使用上の注意」の「その他の副作用」に記載されているものの、重篤な事象については「未知」として評価し、「*」で示しています。

【副作用収集状況一覧をご参照いただくときの注意事項】

- 副作用収集状況一覧の副作用名は、ご報告いただいた副作用名をICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J23.0)の基本語(PT: Preferred Terms)に読み替えて集計しています。
- 調査中の症例も含めて集計していますので、副作用名、新規性、重篤性及び本剤との因果関係等が確定していない症例も含まれています。また、調査によって得られた追加情報によりこれらが変更・修正等されることがあります。
- 重篤の件数は、医療従事者の方々から重篤とご報告いただきました件数と、重篤とはご報告いたしませんでしたが社内検討により重篤と判断した件数の合計です。

2.2. 医薬品リスク管理計画書(RMP)におけるリスクについて

【重要な特定されたリスク】

2.2.1. 血栓塞栓症について

当該集計期間において血栓塞栓症関連事象*は76例84件報告されました。そのうち重篤な血栓塞栓症関連事象は75例83件でした。

報告された副作用名

シャント/医療機器関連事象(41例47件):シャント閉塞27件、医療機器内血栓14件、シャント血栓症5件、医療機器閉塞1件

シャント/医療機器関連事象以外(36例37件):脳梗塞9件、心筋梗塞6件、急性心筋梗塞5件、深部静脈血栓症4件、播種性血管内凝固、脳血管障害、末梢血管塞栓症、末梢動脈血栓症 各2件、小脳梗塞、大脳基底核梗塞、末梢動脈閉塞、末梢動脈閉塞性疾患、腎梗塞 各1件

*MedDRA標準検索式(SMQ「塞栓および血栓(狭域)」)に該当する事象

年齢

報告された76例のうち、年齢が不明であった4例を除く72例の年齢の内訳は30歳代:2例、40歳代:2例、50歳代:4例、60歳代:9例、70歳代:24例、80歳代:28例、90歳代3例でした(図2-1)。また、シャント/医療機器関連事象41例のうち、年齢が不明であった2例を除く39例の年齢の内訳は30歳代:2例、40歳代:1例、50歳代:4例、60歳代:5例、70歳代:17例、80歳代:9例、90歳代:1例(図2-2)、シャント/医療機器関連事象以外36例のうち、年齢が不明であった2例を除く34例の年齢の内訳は40歳代:1例、60歳代:4例、70歳代:8例、80歳代:19例、90歳代:2例でした(図2-3)。

図2-1 年代別報告数(全体)
(不明の4例を除く)

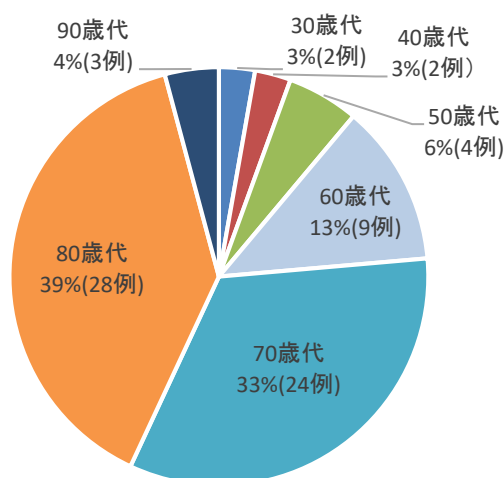


図2-2 年代別報告数
 (シャント/医療機器関連事象)
 (不明の2例を除く)

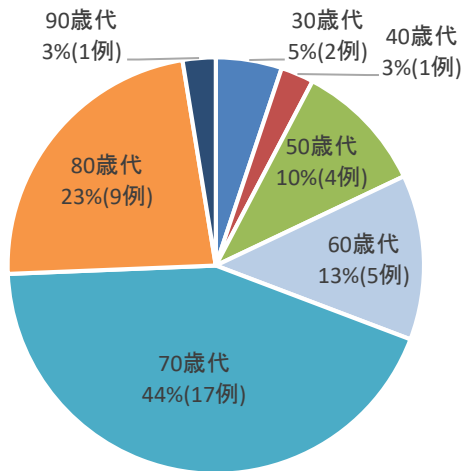
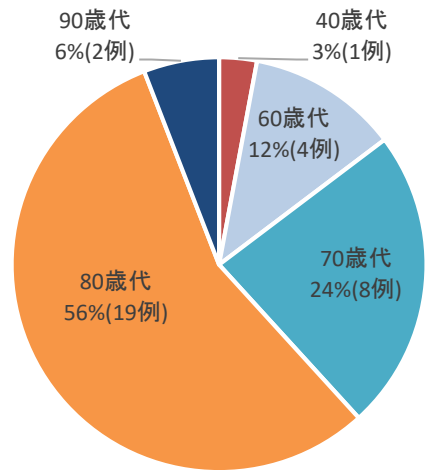


図2-3 年代別報告数
 (シャント/医療機器関連事象以外)
 (不明の2例を除く)

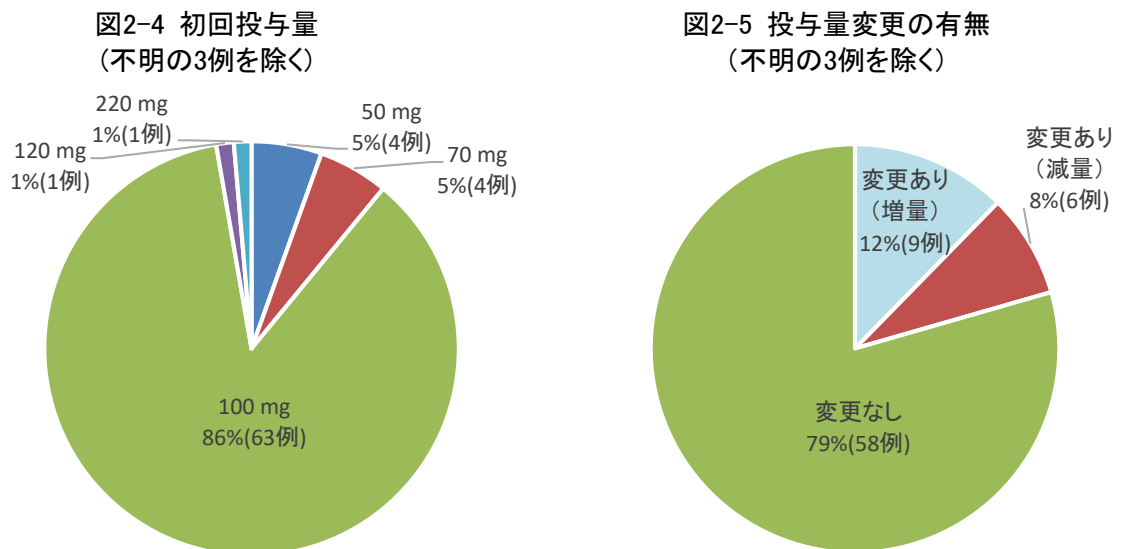


※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

本剤投与量

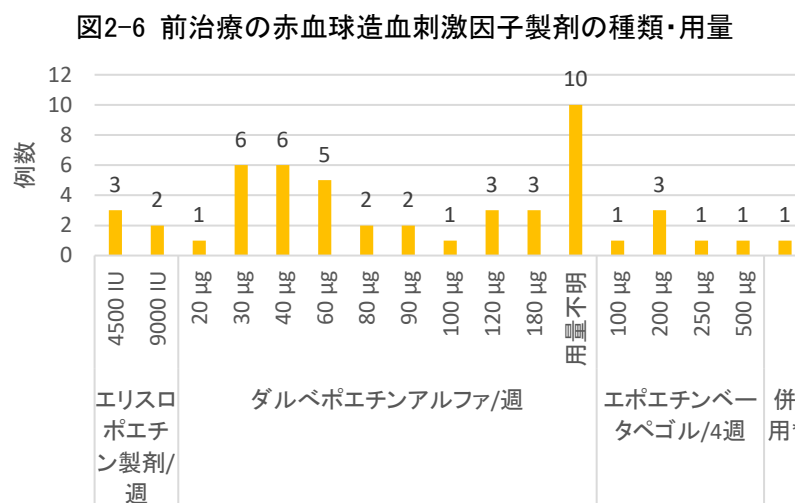
(1) 本剤初回投与量

報告された76例のうち、本剤投与量が不明であった3例を除く73例の本剤初回投与量の内訳は50 mg: 4例、70 mg: 4例、100 mg: 63例、120 mg: 1例、220 mg: 1例でした(図2-4)。そのうち本剤投与開始後に投与量の変更があったのは15例(増量9例、減量6例)、投与量の変更がなかったのは58例でした(図2-5)。



※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

また、報告された76例のうち、赤血球造血刺激因子製剤から本剤への切り替えの情報が得られた51例(薬剤名不明の1例を除く)の前治療薬の内訳はエリスロポエチン製剤: 5例、ダルベポエチンアルファ: 39例、エポエチンベータペゴル: 6例、エリスロポエチン製剤とダルベポエチンアルファの併用: 1例でした(図2-6)。

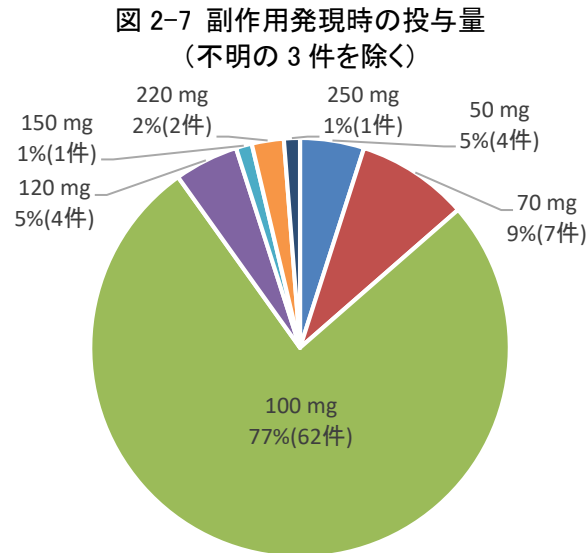


前治療の赤血球造血刺激因子製剤・用量

*エリスロポエチン製剤 3000 IU/週とダルベポエチンアルファ 20 µg/週の併用

(2) 副作用発現時の本剤投与量

報告された84件のうち、副作用発現時の本剤1回投与量が不明であった3件を除く81件の副作用発現時の本剤1回投与量の内訳は50 mg: 4件、70 mg: 7件、100 mg: 62件、120 mg: 4件、150 mg: 1件、220 mg: 2件、250 mg: 1件でした(図2-7)。

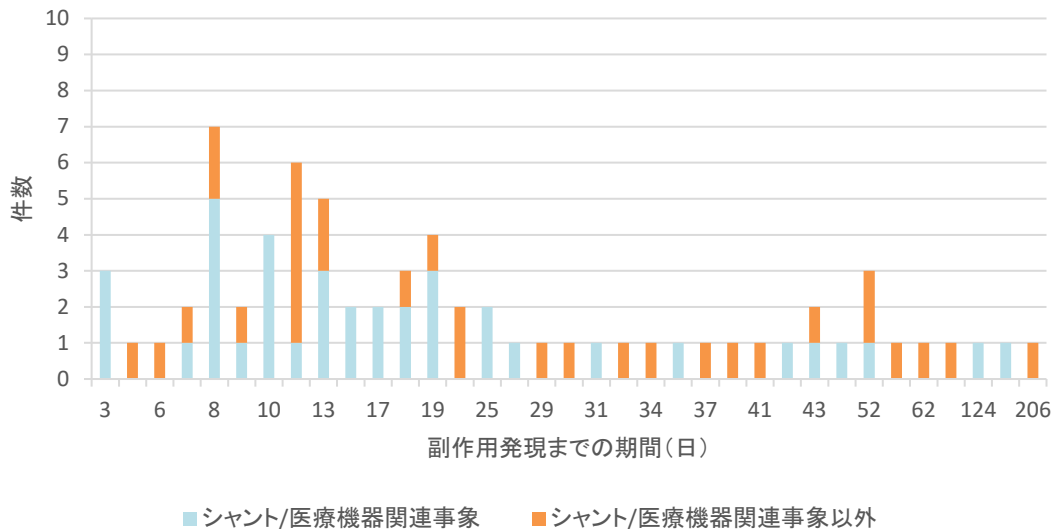


※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

本剤投与開始から副作用発現までの期間

報告された84件のうち、本剤投与開始から副作用発現までの期間が不明の15件を除く69件の発現までの期間の中央値は17日(3日-206日)でした(図2-8)。

図2-8 本剤投与開始から副作用発現までの期間(不明の15件を除く)

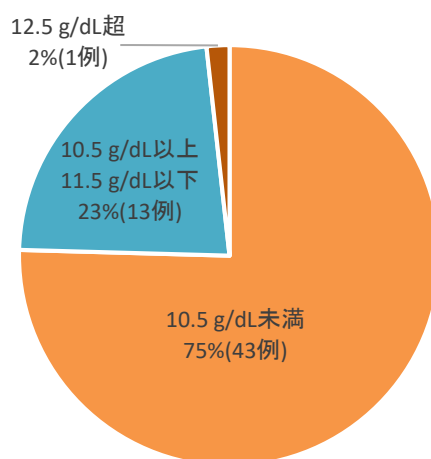


ヘモグロビン濃度

(1) 投与開始時のヘモグロビン濃度

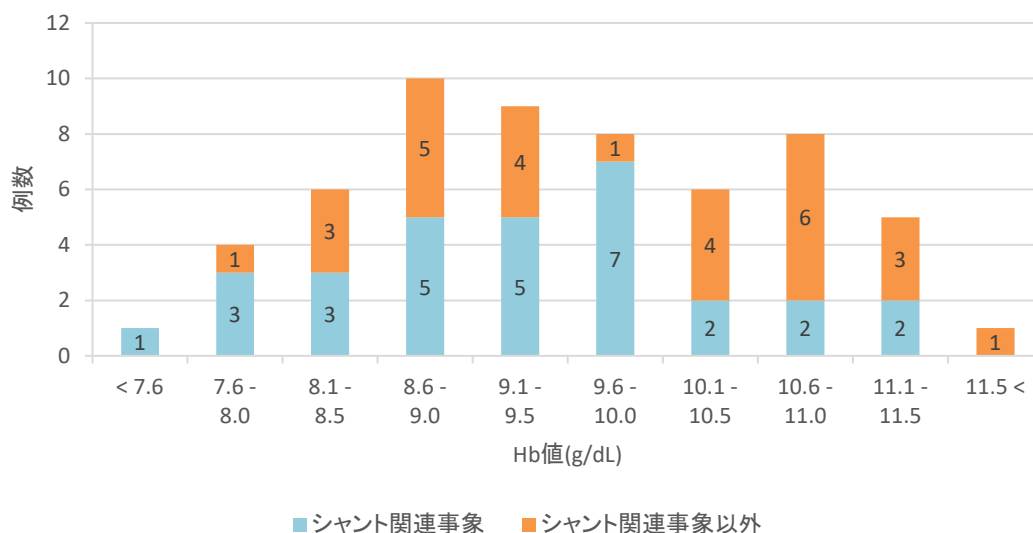
報告された76例のうち、本剤投与開始時のヘモグロビン濃度が不明であった19例を除く57例の本剤投与開始時のヘモグロビン濃度の内訳は10.5 g/dL未満:43例、10.5 g/dL以上11.5 g/dL以下:13例、11.5 g/dL超12.5 g/dL以下:0例、12.5 g/dL超:1例でした(本剤添付文書の投与量増減表をもとに区分)(図2-9)。また、本剤投与開始時のヘモグロビン濃度の分布を図2-10に示します。

図2-9 本剤投与開始時のヘモグロビン濃度(投与量増減表による区分)
(不明の19例を除く)



※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

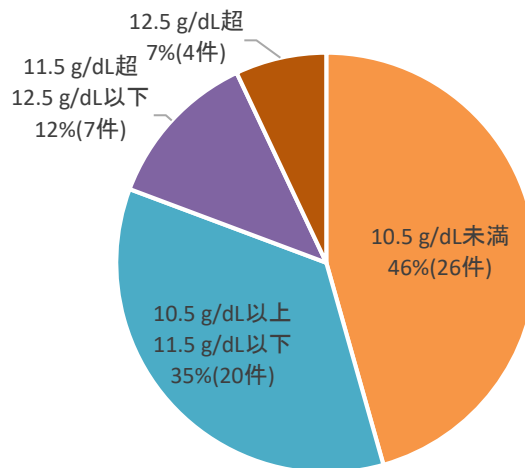
図2-10 本剤投与開始時のヘモグロビン濃度の分布



(2) 副作用発現時のヘモグロビン濃度

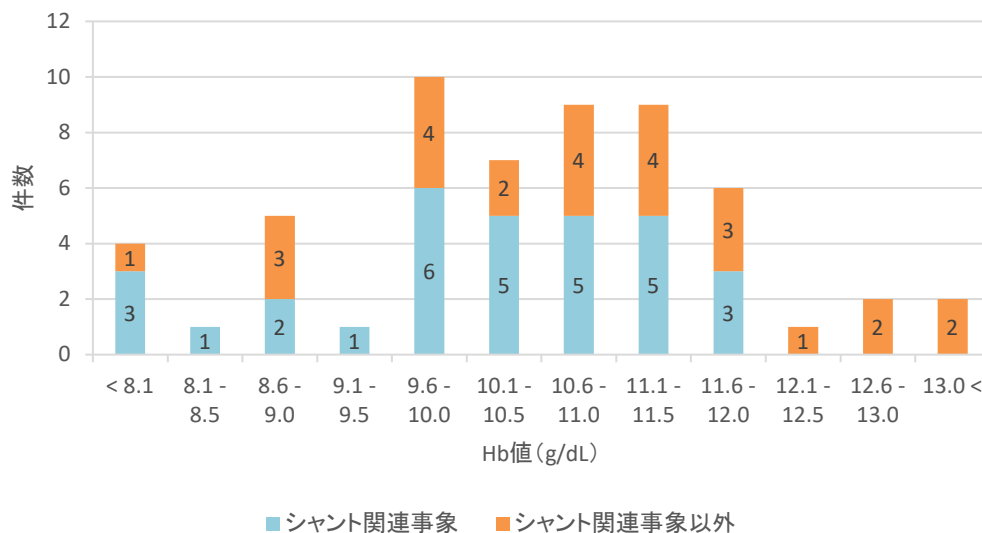
報告された84件のうち、副作用発現時のヘモグロビン濃度が不明であった27件を除く57件のヘモグロビン濃度の内訳は10.5 g/dL未満:26件、10.5 g/dL以上11.5 g/dL以下:20件、11.5 g/dL超12.5 g/dL以下:7件、12.5 g/dL超:4件でした(本剤添付文書の投与量増減表をもとに区分)(図2-11)。また、副作用発現時のヘモグロビン濃度の分布を図2-12に示します。

図2-11 副作用発現時のヘモグロビン濃度(投与量増減表による区分)
(不明の27件を除く)



※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

図2-12 副作用発現時のヘモグロビン濃度の分布



(3) 4週以内に2.0 g/dLを超える上昇

報告された84件のうち、ヘモグロビン濃度の情報が得られ集計に用いることができたのは66件でした。そのうち4週以内に2.0 g/dLを超えるヘモグロビン濃度の上昇を示した件数は8件でした(表2)。

表2 4週以内に2.0 g/dLを超えるヘモグロビン濃度の上昇を示した症例のヘモグロビン濃度推移

No.	ヘモグロビン値 (本剤投与開始前(g/dL))	ヘモグロビン値 (本剤投与後(g/dL))
1	9.2	11.5 (8日目)→12.8 (29日目)
2	9.0	8.6 (20日目)→11.1 (25日目) ※19日目に増量あり
3	10.3	12.6 (34日目)
4	8.2	11.2 (2週後)
5	9.1	10.5 (18日目)→11.5 (32日目)
6	12.8	15.9 (13日目)
7	8.5	11.5 (2週後)
8	8.8	11.1 (8日目)

副作用発現時の本剤の対応

報告された84件のうち、副作用発現時の本剤の対応が不明であった12件を除く72件の副作用発現時の本剤の対応の内訳は中止:47件、休薬:2件、減量:3件、継続:20件でした(図2-13)。また、報告されたシャント/医療機器関連事象47件のうち、副作用発現時の本剤の対応が不明であった6件を除く41件の副作用発現時の本剤の対応の内訳は中止:23件、休薬:1件、減量:1件、継続:16件(図2-14)、報告されたシャント/医療機器関連事象以外37件のうち、副作用発現時の本剤の対応が不明であった6件を除く31件の副作用発現時の本剤の対応の内訳は中止:24件、休薬:1件、減量:2件、継続:4件でした(図2-15)。

図2-13 副作用発現時の本剤の対応(全体)
(不明の12件を除く)

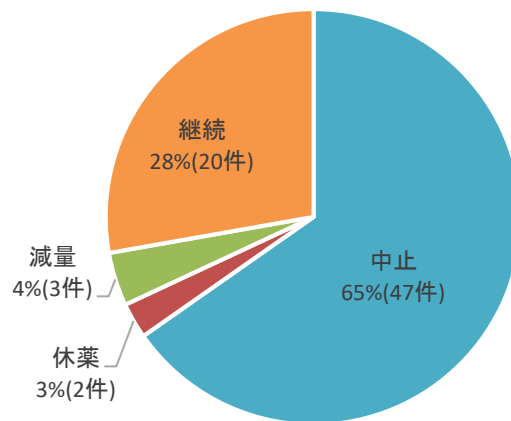


図2-14 副作用発現時の本剤の対応
(シャント/医療機器関連事象)
(不明の6件を除く)

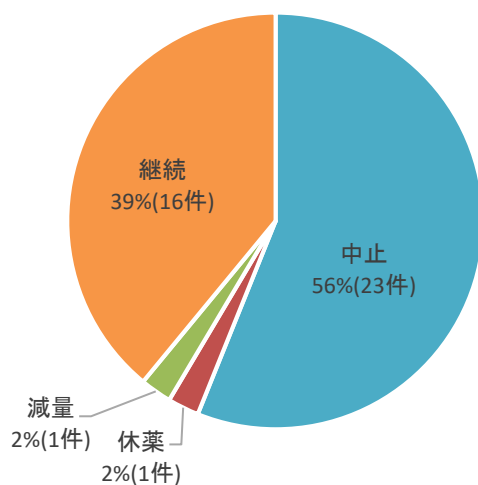
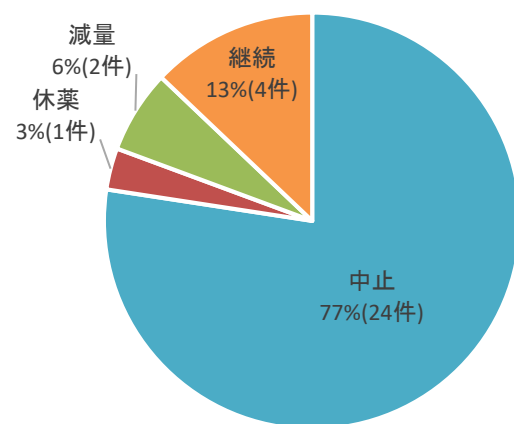


図2-15 副作用発現時の本剤の対応
(シャント/医療機器関連事象以外)
(不明の6件を除く)

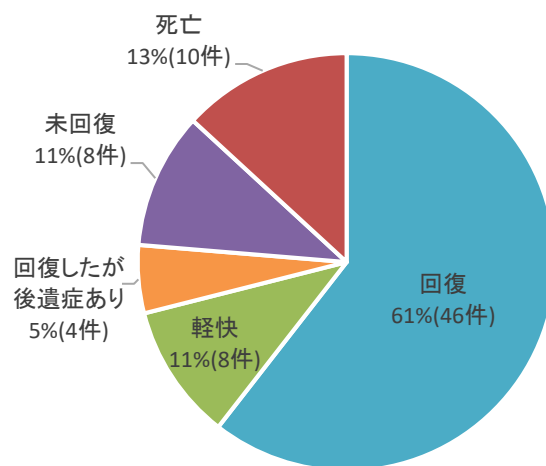


※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

転帰

報告された84件のうち、転帰が不明であった8件を除く76件の転帰の内訳は回復:46件、軽快:8件、回復したが後遺症あり:4件、未回復:8件、死亡:10件でした(図2-16)。

図2-16 転帰(不明の8件を除く)



※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

2.2.2. 高血圧について

当該集計期間において高血圧関連事象*は14例14件報告されました。そのうち重篤な高血圧関連事象は4例4件でした。

報告された副作用名: 血圧上昇8件、高血圧6件

*MedDRA標準検索式(SMQ「高血圧(狭域)」)に該当する事象

転帰

14件の転帰の内訳は、回復:5件、軽快:4件、未回復:1件、不明:4件でした。

【重要な潜在的リスク】

2.2.3. HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響について

当該集計期間において HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響に関する報告はありませんでした。

2.2.4. 肝機能障害について

当該集計期間において肝機能障害関連事象*は 17 例 24 件報告されました。そのうち重篤な肝機能障害関連事象は 7 例 11 件でした。

報告された副作用名：肝機能異常8件、黄疸7件、血中ビリルビン増加2件、低アルブミン血症、胆汁うっ滞、高ビリルビン血症、肝障害、黄疸眼、薬物性肝障害、肝酵素上昇 各1件

*MedDRA標準検索式(SMQ「薬剤に関連する肝障害—包括的検索(広域)」)に該当する事象

転帰

24件の転帰の内訳は、回復:15件、軽快:1件、未回復:2件、不明:6件でした。

2.2.5. 悪性腫瘍について

当該集計期間において悪性腫瘍関連事象*は 2 例 2 件報告されました。そのうち重篤な悪性腫瘍関連事象は 2 例 2 件でした。

報告された副作用名：膀胱癌、胃癌 各1件

*MedDRA標準検索式(SMQ「悪性腫瘍(狭域)」)に該当する事象

転帰

2件の転帰の内訳は、不明:2件でした。

2.2.6. 網膜出血について

当該集計期間において網膜出血は 1 例 1 件報告されました。その 1 例 1 件は重篤な網膜出血でした。

報告された副作用名：網膜出血1件

転帰

1件の転帰の内訳は、不明:1件でした。

3. 適正使用のお願い

血栓塞栓症について

本剤使用例において、関連性は明らかではありませんが、死亡例を含む血栓塞栓症関連事象が報告されています。本剤の投与に際しては添付文書及び以下についてご参照いただき、適正な使用にご留意いただきますようお願い申し上げます。また、医薬品リスク管理計画で定めています資材をご活用いただき、患者さんへのご指導の徹底をお願い申し上げます。

1. 本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重にご判断いただきますようお願い申し上げます。
2. 本剤投与中は、患者さんの状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現にご注意いただくとともに、血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者さんへご指導ください。

ヘモグロビン濃度の急激な上昇について

本剤使用例において、ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0 g/dLを超えるような急激な上昇を認めた症例が報告されています。本剤の投与に際しては添付文書及び以下についてご参照いただき、適正な使用にご留意いただきますようお願い申し上げます。

1. 本剤の投与開始後及び用量変更後にはヘモグロビン濃度が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度をご確認いただきますようお願い申し上げます。
2. ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0 g/dLを超えるような急激な上昇を認めた場合は、減量・休薬等の適切な処置をいただけますようお願い申し上げます。

本剤の適正使用に向けて以下の資料を配布しています。これらの資料等をご活用いただき、適切な患者さんの選定及び患者さんへのご指導を引き続きお願いいたします。

■製品に関する資料

医療従事者向け資料	患者向け資料
 <p data-bbox="284 869 632 900">エベレンゾ®錠 適正使用ガイド</p> <p data-bbox="347 952 568 1012">医薬品リスク管理計画 (RMP)</p>	 <p data-bbox="734 869 1165 900">エベレンゾ®錠を服用される患者さんへ</p> <p data-bbox="842 952 1062 1012">医薬品リスク管理計画 (RMP)</p>

(2020年10月時点)

4. まとめ

本調査の結果からは、使用上の注意改訂等の安全確保措置を必要とするものではありませんでした。一方で関連性は明らかではありませんが血栓塞栓症を含む多くの重篤な副作用が報告されました。本剤投与にあたっては引き続き、添付文書をご参照いただき適正な使用にご留意いただきますようお願いいたします。

市販直後調査は2020年5月19日で終了いたしました。今後も情報収集に努め、「エベレンゾ®錠 20 mg・50 mg・100 mg」の適正使用につながる情報提供を必要に応じて行う所存です。医療従事者の方々におかれましては、引き続きご協力を賜りますよう、宜しくお願い申し上げます。