

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
—保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血—

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、2020年11月27日効能又は効果の製造販売承認事項一部変更承認（「保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血」の追加）を取得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、2021年5月26日をもちまし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、引き続きご理解、ご協力くださいますようお願い申し上げます。

謹白

2021年9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.....	10
【重要な特定されたリスク】.....	10
2.2.1. 血栓塞栓症について.....	10
2.2.2. 高血圧について.....	16
2.2.3. 痙攣発作について	16
【重要な潜在的リスク】	17
2.2.4. 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	17
2.2.5. 肝機能障害について.....	17
2.2.6. 悪性腫瘍について	17
2.2.7. 網膜出血について	17
2.2.8. 重篤な感染症について	18
2.2.9. 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者における病態の進行について.....	18
3. 適正使用のお願い	19
3.1 血栓塞栓症について	19
3.2 ヘモグロビン濃度の急激な上昇について	19
3.3 服薬指導について	20
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: 2020年11月27日(追加適応承認日)～2021年5月26日

副作用集計期間: 2020年11月27日(追加適応承認日)～2021年5月26日

調査対象医療機関数: 病院1,899施設、診療所3,121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、原疾患又は使用理由が「保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血」又は「不明」と報告された副作用は、634例859件でした。

副作用の器官別大分類別収集状況は、胃腸障害228件が最も多く、次いで臨床検査200件、一般・全身障害および投与部位の状態95件でした。また、重篤な副作用は228件でした(図1-1)。

主な副作用は、ヘモグロビン増加116件、悪心101件、下痢37件、食欲減退32件、腹部不快感25件、倦怠感25件でした(表1)。

また、市販直後調査実施期間中に収集された副作用のうち、原疾患又は使用理由が「保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血」と報告された副作用(原疾患又は使用理由が「不明」であった副作用を除く)は、337例486件でした。

副作用の器官別大分類別収集状況は、臨床検査112件が最も多く、次いで胃腸障害103件、一般・全身障害および投与部位の状態52件でした。また、重篤な副作用は169件でした(図1-2)。

主な副作用は、ヘモグロビン増加70件、悪心42件、下痢20件、食欲減退16件、倦怠感9件、腹部不快感8件でした(表1)。

【副作用の概要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/J24.0)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。

図1-1 副作用の器官別大分類別収集状況(原疾患又は使用理由が不明であった症例を含む)

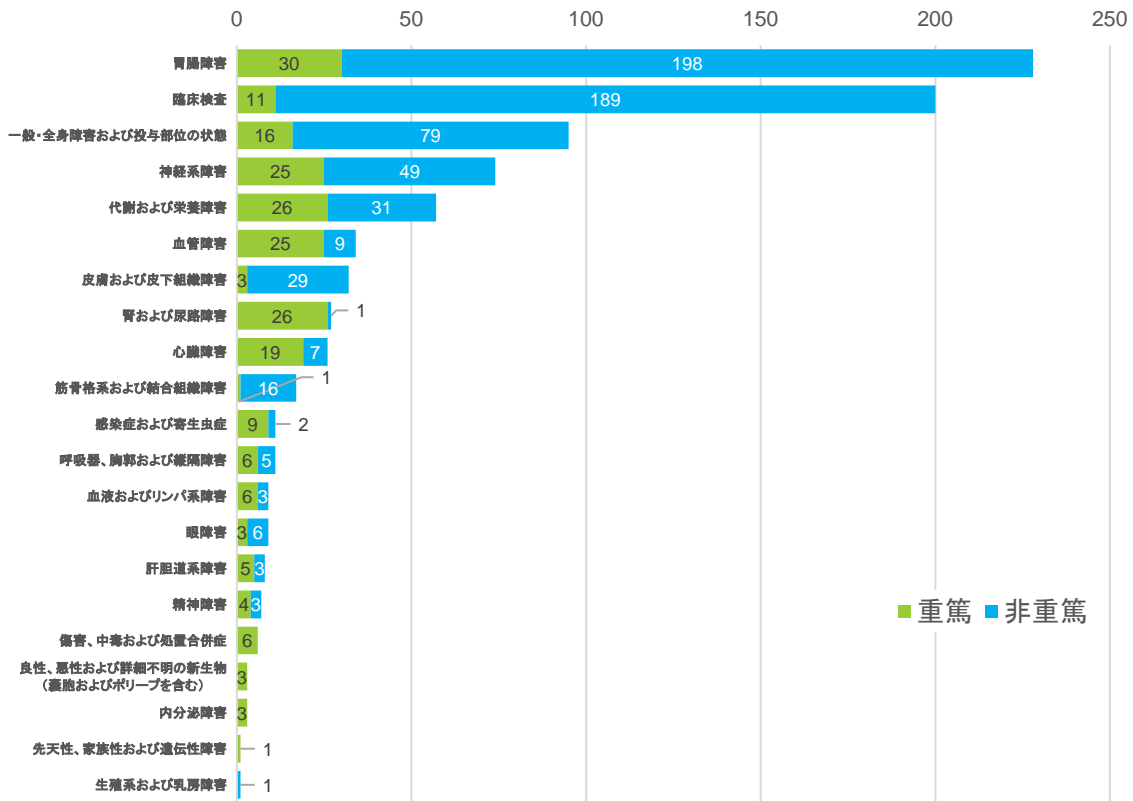


図 1-2 副作用の器官別大分類別収集状況
(原疾患又は使用理由が「保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血」と報告された症例(不明を除く))

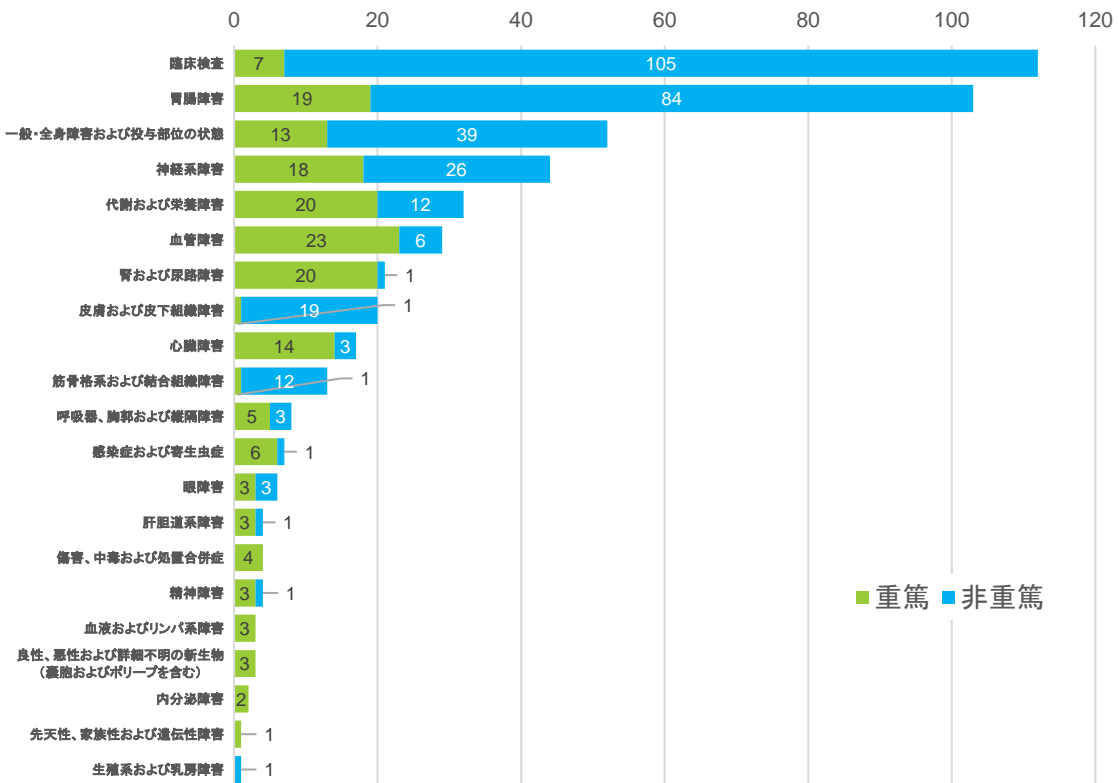


表1 副作用収集状況一覧

【副作用収集状況一覧をご参照いただくときの注意事項】

- ・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)を「*」で示しています。
- ・死亡例の件数を[](内数)で示しています。
 - 注1) 「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。
 - 注2) 原疾患又は使用理由が「保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血」又は「不明」と報告された副作用の件数を示しています。
 - 注3) 原疾患又は使用理由が「保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血」と報告された副作用(原疾患又は使用理由が「不明」であった副作用を除く)の件数を示しています。

集計期間:2020年11月27日~2021年5月26日

器官別大分類	副作用	保存期及び不明 注2)		保存期 注3)	
		総計	うち 重篤	総計	うち 重篤
感染症および寄生虫症	* 膀胱炎	1			
	* 帯状疱疹	1	1	1	1
	* 肺炎	3	3	3	3
	* 敗血症	2 [2]	2 [2]	1 [1]	1 [1]
	* 尿路感染	1		1	
	* 細菌性肺炎	1	1	1	1
	* 細菌性腹膜炎	1 [1]	1 [1]		
	* COVID-19	1 [1]	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)	* 皮膚癌	1	1	1	1
	* 舌の悪性新生物、病期不明	1	1	1	1
	* 小腸癌	1	1	1	1
血液およびリンパ系障害	* 貧血	3	2	1	1
	* 播種性血管内凝固	1 [1]	1 [1]		
	* 凝固亢進	1			
	* 鉄欠乏性貧血	1	1	1	1
	* 腎性貧血	2	1		
	* 出血性素因	1	1	1	1
内分泌障害	* 甲状腺機能低下症 注1)	3	3	2	2
代謝および栄養障害	* 脱水	6 [1]	5 [1]	3 [1]	3 [1]
	* 高カリウム血症 注1)	9	9	6	6
	* 低コレステロール血症	1	1	1	1
	* 低カリウム血症	1	1	1	1
	* 鉄欠乏	3		1	
	* マラスムス	1 [1]	1 [1]	1 [1]	1 [1]
	* 代謝性アシドーシス	2 [1]	1 [1]	1	
	* 栄養補給障害	1 [1]	1 [1]	1 [1]	1 [1]
	* 食欲減退 注1)	6	6	6	6
	* 食欲減退	26		10	
精神障害	* 過小食	1	1	1	1
	* 譫妄	1	1		
	* 初期不眠症	1			
	* 不眠症	2		1	
神経系障害	* 異常行動	3	3	3	3
	* 意識変容状態	4	4	4	4
	* 小脳梗塞	1	1	1	1

器官別大分類	副作用	保存期及び不明 注2)		保存期 注3)		
		総計	うち 重篤	総計	うち 重篤	
	脳梗塞	6	6	5	5	
	* 認知症	1	1			
	* 意識レベルの低下	2 [1]	2 [1]	1 [1]	1 [1]	
	* 浮動性めまい 注1)	1	1			
	浮動性めまい	20		11		
	* 体位性めまい	1		1		
	* 構語障害	1				
	* 味覚不全	1		1		
	* てんかん	1	1	1	1	
	* 頭痛	12		5		
	* 片麻痺	1	1	1	1	
	* 感覚鈍麻	10		7		
	* 意識消失	2	2	2	2	
	痙攣発作	1	1			
	* 一過性脳虚血発作	1	1	1	1	
	* 振戦	1				
	ラクナ梗塞	1	1	1	1	
	* 認知障害	2	1			
	* 被殻出血	1	1			
	* 味覚障害	2		1		
	* 大脳静脈洞血栓症	1 [1]	1 [1]	1 [1]	1 [1]	
	眼障害	* 片側失明	1	1	1	1
		* 複視	1			
		* 眼痛	1			
* 眼瞼浮腫		1		1		
* 網膜動脈閉塞		1	1	1	1	
* 網膜出血 注1)		1	1	1	1	
* 視力低下		1		1		
* 硝子体浮遊物		1		1		
* 網膜血管血栓症		1				
心臓障害	急性心筋梗塞	2	2	2	2	
	* 狭心症	2	2	2	2	
	* 心不全	4 [1]	4 [1]	3	3	
	* 急性心不全	2 [1]	2 [1]	2 [1]	2 [1]	
	* 心肺停止	3 [3]	3 [3]	2 [2]	2 [2]	
	心筋梗塞	4 [1]	4 [1]	3	3	
	動悸	6		3		
	* 頻脈	1				
	急性冠動脈症候群	1	1			
	* ストレス心筋症	1	1			
血管障害	* 大動脈解離	1	1			
	* 動脈血栓症	1 [1]	1 [1]			
	* 高血圧 注1)	1	1	1	1	
	高血圧	5		2		
	* 低血圧	1		1		
	* 末梢性虚血	1	1	1	1	
	* ショック	1	1	1	1	
	血栓症	1	1	1	1	
	深部静脈血栓症	15	15	15	15	
	* 末梢動脈閉塞	1 [1]	1 [1]	1 [1]	1 [1]	

器官別大分類	副作用	保存期及び不明 注2)		保存期 注3)	
		総計	うち 重篤	総計	うち 重篤
	塞栓症	1	1	1	1
	* 四肢静脈血栓症	3		3	
	末梢動脈血栓症	1	1	1	1
	* 内出血	1	1	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	* 呼吸困難	2		2	
	* 労作性呼吸困難	1		1	
	* 鼻出血	1			
	* 間質性肺疾患 注1)	1 [1]	1 [1]	1 [1]	1 [1]
	* 誤嚥性肺炎	1	1	1	1
	肺塞栓症	4	4	3	3
	* 鼻腔内異常感覚	1			
胃腸障害	* 腹部不快感 注1)	2	2		
	腹部不快感	23		8	
	* 腹部膨満	1			
	* 腹痛 注1)	1	1		
	腹痛	2		1	
	* 上腹部痛 注1)	1	1		
	上腹部痛	3			
	* 異常便	1			
	* 腹水	2	2		
	* 便習慣変化	1			
	* 虚血性大腸炎	2 [1]	2 [1]	1	1
	* 便秘 注1)	2	2	2	2
	便秘	11		7	
	* 下痢 注1)	4	4	2	2
	下痢	33		18	
	* 十二指腸潰瘍	1	1	1	1
	消化不良	3			
	* 嚥下障害	3	1	1	1
	* おくび	1		1	
	* 硬便	1		1	
	* 胃腸障害	4		4	
	* 胃腸出血	2	2	2	2
	* 腸閉塞	1	1	1	1
	* 腸管穿孔	1 [1]	1 [1]	1 [1]	1 [1]
	* 悪心 注1)	4	4	4	4
	悪心	97		38	
	* 嘔吐 注1)	4	4	4	4
	嘔吐	13		6	
	* 下部消化管出血	1	1		
	* 食道静脈瘤	1 [1]	1 [1]		
	* 口の感覚鈍麻	1			
	* 軟便	1			
	肝胆道系障害	* 胆道仙痛	1	1	1
* 急性胆嚢炎		1	1	1	1
* 肝機能異常		4	1	2	1
* 肝炎		1 [1]	1 [1]		
* 黄疸		1 [1]	1 [1]		
皮膚および皮下組織障害	* 脱毛症	1		1	

器官別大分類	副作用	保存期及び不明 注2)		保存期 注3)		
		総計	うち 重篤	総計	うち 重篤	
	* 薬疹	1				
	* 紅斑	1	1			
	* 皮下出血	1	1	1	1	
	* 多汗症	1		1		
	そう痒症	18		12		
	* 発疹	8	1	4		
	* 蕁麻疹	1		1		
筋骨格系および結合組織障害	* 関節痛	3		3		
	* 背部痛	1		1		
	* 筋痙縮	1		1		
	* 筋力低下	2		1		
	* 筋肉痛	2				
	* 四肢痛	7		6		
	* 足変形	1	1	1	1	
腎および尿路障害	* 高窒素血症	1	1	1	1	
	* 乏尿	1 [1]	1 [1]	1 [1]	1 [1]	
	* 腎不全	3 [1]	3 [1]	3 [1]	3 [1]	
	* 腎臓痛	1		1		
	* 尿閉	1	1			
	* 腎機能障害	14	14	10	10	
	* 慢性腎臓病	1	1	1	1	
	* 急性腎障害	5 [2]	5 [2]	4 [1]	4 [1]	
生殖系および乳房障害	女性化乳房	1		1		
先天性、家族性および遺伝性障害	* 先天性嚢胞性腎疾患	1	1	1	1	
一般・全身障害および投与部位の状態	* 無力症	2	1	2	1	
	* 胸部不快感	2		1		
	* 胸痛	7	2	2	1	
	* 悪寒	1		1		
	* 状態悪化	1	1	1	1	
	* 死亡	7 [7]	7 [7]	6 [6]	6 [6]	
	* 薬物相互作用	2		2		
	薬物相互作用	1		1		
	* 疲労	1		1		
	* 異常感	10		5		
	* 全身性浮腫 注1)	1 [1]	1 [1]	1 [1]	1 [1]	
	倦怠感	25		9		
	* 浮腫 注1)	1	1	1	1	
	浮腫	10		4		
	* 末梢性浮腫 注1)	1	1	1	1	
	末梢性浮腫	8		5		
	* 発熱	9		6		
	* 突然死	2 [2]	2 [2]	1 [1]	1 [1]	
	* 治療効果増強	3		1		
	* 体調不良	1		1		
	臨床検査	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2		2	
		* アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1		1	
血中アルブミン減少		1				
* 血中ビリルビン増加		1				
* 血中コレステロール減少		2		1		

器官別大分類	副作用	保存期及び不明 注2)		保存期 注3)	
		総計	うち 重篤	総計	うち 重篤
	* 血中クレアチニン増加	4	1	3	1
	* 血中ブドウ糖増加	1			
	* 血中乳酸脱水素酵素増加	1			
	* 血中カリウム増加 注1)	1	1		
	血中カリウム増加	3		1	
	* 血圧低下	3	2	1	1
	血圧上昇	9		4	
	収縮期血圧上昇	1		1	
	血中甲状腺刺激ホルモン減少	2		2	
	* 血中尿素増加	3	1	1	
	* 血中尿酸増加	2		2	
	* C-反応性蛋白増加	1			
	* 心電図異常	1		1	
	* フィブリンDダイマー増加	3		2	
	* フィブリン分解産物増加	1		1	
	* ヘモグロビン異常	1			
	* ヘモグロビン減少	14		4	
	* ヘモグロビン増加	116	2	70	1
	* 高比重リポ蛋白減少	1			
	* 国際標準比増加	1	1	1	1
	* 低比重リポ蛋白減少	2		1	
	* 血小板数減少	2	1	1	1
	* 血清フェリチン減少	3		1	
	* サイロキシン減少	1		1	
	* トリヨードチロニン減少	1		1	
	* 体重減少	2	1	1	1
	血中リン増加	1			
	* 血液粘度増加	1			
	* 血小板数増加	1		1	
	* 心電図ST-T部分異常	1	1	1	1
	* 脳性ナトリウム利尿ペプチド増加	2		2	
	* 遊離トリヨードチロニン増加	1			
	* 遊離トリヨードチロニン減少	1		1	
	* 血中エリスロポエチン増加	1			
	* 遊離サイロキシン減少	1		1	
	* 血中アルカリホスファターゼ増加	1			
	* 検査異常	1		1	
	* 甲状腺ホルモン減少	1		1	
傷害、中毒および処置合併症	* 転倒	1	1		
	* 大腿骨頸部骨折	1	1	1	1
	* 上腕骨骨折	1	1		
	シャント閉塞	3	3	3	3
	総計	859	228	486	169

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

原疾患又は使用理由が「保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血」と報告された症例(不明を除く)について以下に示します。

【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40例44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37例41件でした。

報告された副作用名：深部静脈血栓症15件、脳梗塞5件、肺塞栓症、四肢静脈血栓症、

シヤント閉塞、心筋梗塞 各3件、急性心筋梗塞2件、

小脳梗塞、塞栓症、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作、片麻痺、

末梢動脈血栓症、末梢動脈閉塞、網膜動脈閉塞、大脳静脈洞血栓症、

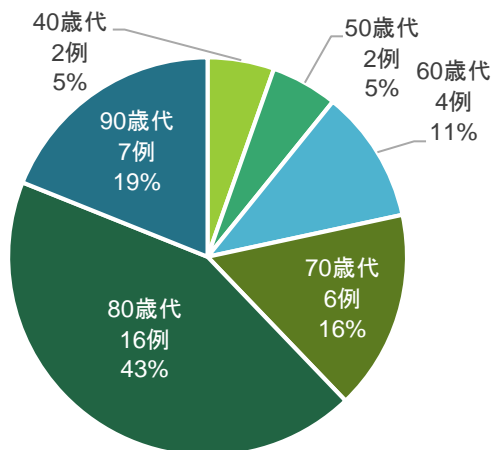
血栓症 各1件

*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40例のうち、年齢が不明であった3例を除く37例の年齢の内訳は40歳代：2例、50歳代：2例、60歳代：4例、70歳代：6例、80歳代：16例、90歳代：7例でした(図2-1)。

図2-1 年代別報告数
(不明の3例を除く)

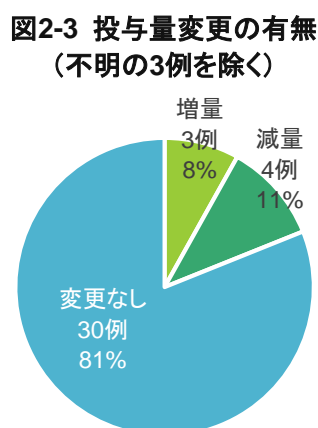
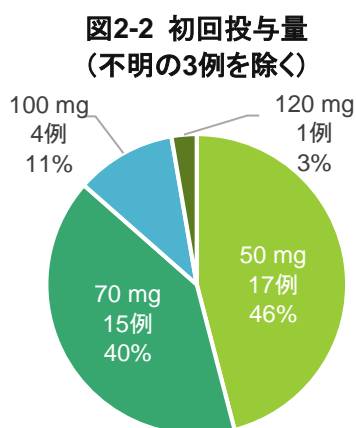


※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

本剤投与量

(1) 本剤初回投与量

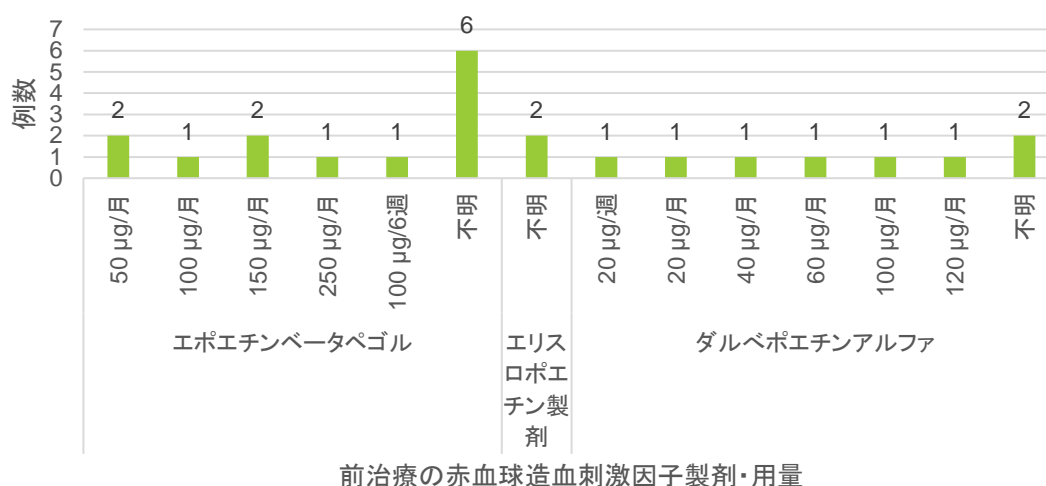
報告された40例のうち、本剤投与量が不明であった3例を除く37例の本剤初回投与量の内訳は50 mg: 17例、70 mg: 15例、100 mg: 4例、120 mg: 1例でした(図2-2)。そのうち本剤投与開始後に投与量の変更があった症例は7例(増量3例、減量4例)、投与量の変更がなかった症例は30例でした(図2-3)。



※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40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23例の前治療薬の内訳はエポエチンベータペゴル: 13例、エリスロポエチン製剤: 2例、ダルベポエチンアルファ: 8例でした(図2-4)。

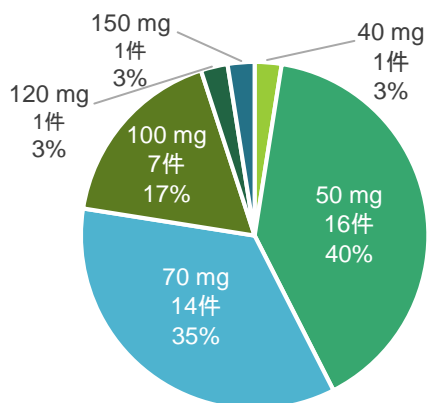
図2-4 前治療の赤血球造血刺激因子製剤の種類・用量



(2) 副作用発現時の本剤投与量

報告された44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4件を除く40件の副作用発現時の本剤1回投与量の内訳は40 mg: 1件、50 mg: 16件、70 mg: 14件、100 mg: 7件、120 mg: 1件、150 mg: 1件でした(図2-5)。

図 2-5 副作用発現時の投与量
(不明の4件を除く)

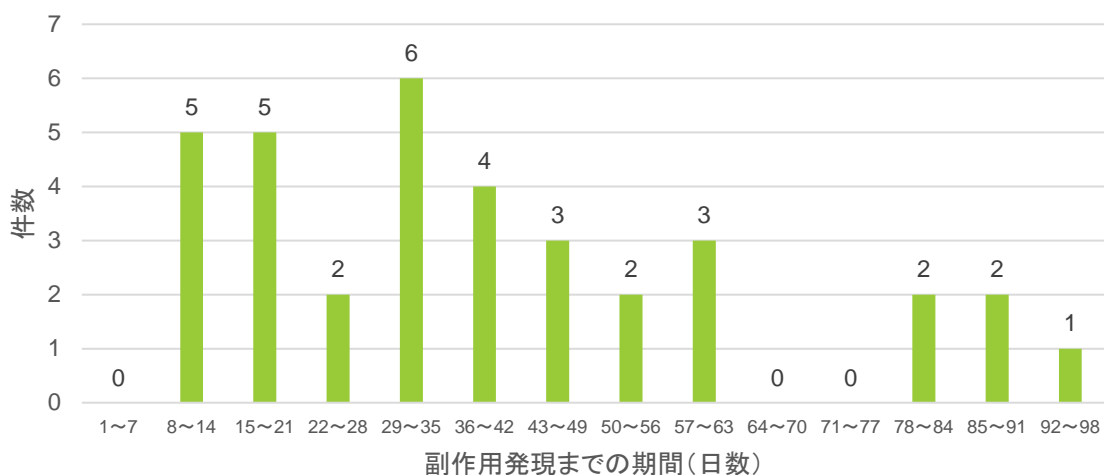


※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

本剤投与開始から副作用発現までの期間

報告された44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9件を除く35件の発現までの期間の中央値は34日(8日-96日)でした(図2-6)。

図2-6 本剤投与開始から副作用発現までの期間(不明の9件を除く)

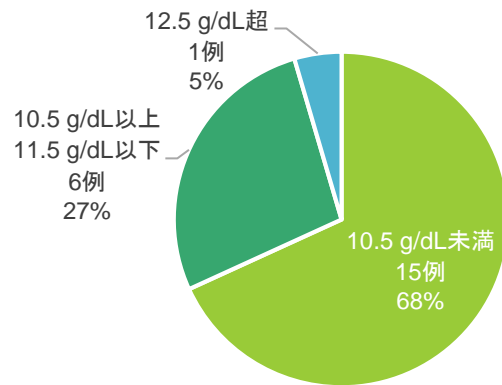


ヘモグロビン濃度

(1) 投与開始時のヘモグロビン濃度

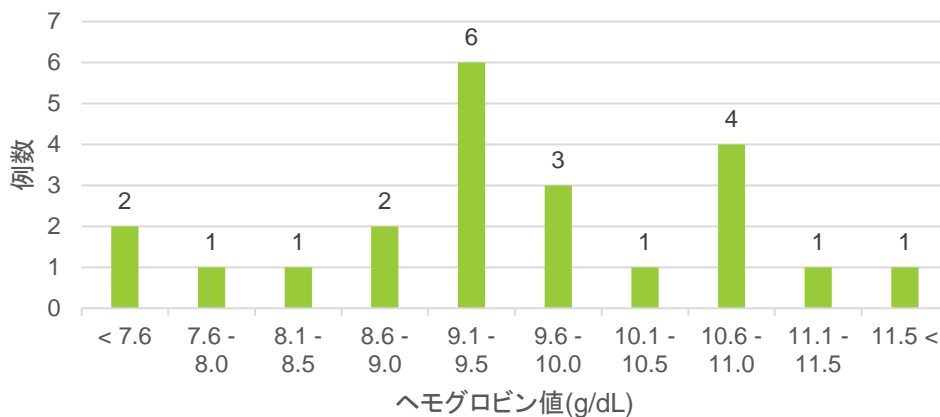
報告された40例のうち、本剤投与開始時のヘモグロビン濃度が不明であった18例を除く22例の本剤投与開始時のヘモグロビン濃度の内訳は10.5 g/dL未満：15例、10.5 g/dL以上11.5 g/dL以下：6例、11.5 g/dL超12.5 g/dL以下：0例、12.5 g/dL超：1例でした（本剤添付文書の投与量増減表をもとに区分）（図2-7）。また、本剤投与開始時のヘモグロビン濃度の分布を図2-8に示します。

図2-7 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18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

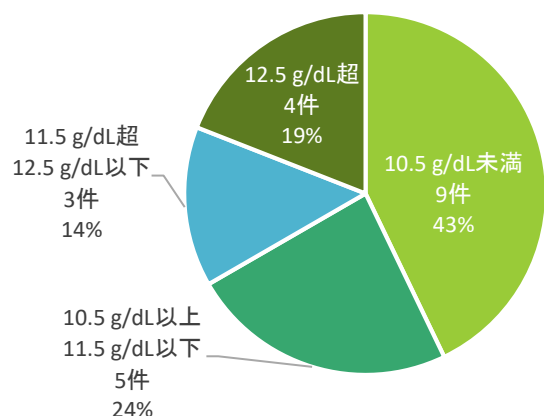
図2-8 本剤投与開始時のヘモグロビン濃度の分布(不明の18例を除く)



(2) 副作用発現時のヘモグロビン濃度

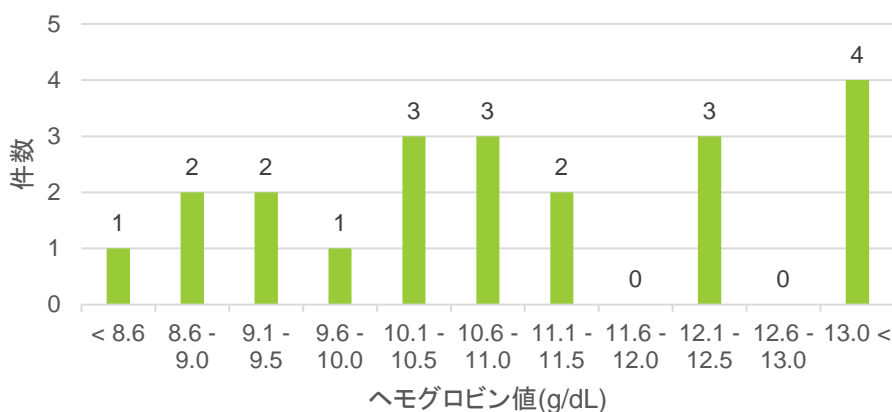
報告された44件のうち、副作用発現時のヘモグロビン濃度が不明であった23件を除く21件のヘモグロビン濃度の内訳は10.5 g/dL未満：9件、10.5 g/dL以上11.5 g/dL以下：5件、11.5 g/dL超12.5 g/dL以下：3件、12.5 g/dL超：4件でした（本剤添付文書の投与量増減表をもとに区分）（図2-9）。また、副作用発現時のヘモグロビン濃度の分布を図2-10に示します。

図2-9 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23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2-10 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40例のうち、ヘモグロビン濃度の情報が得られ集計に用いた症例は24例でした。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症例は5例でした(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

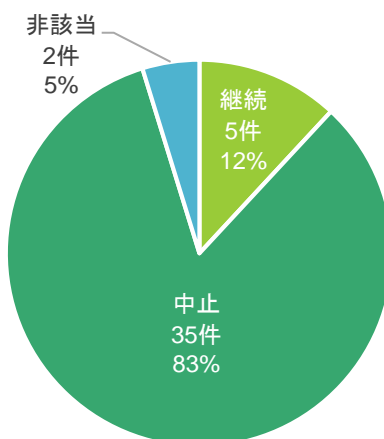
No.	ヘモグロビン値 (本剤投与開始前(g/dL))	ヘモグロビン値 (本剤投与後(g/dL))	報告された血栓塞 栓症関連副作用	転帰
1	8.7	12.2 (36日目)→ 13.0 (47日目)→ 14.6 (78日目)→ 13.4 (91日目(事象発現))→ 12台前半(106日目)	脳梗塞	回復した が後遺症 あり
2	7.5	7.5 (8日目)→ 8.9 (13日目)→ 10.2 (18日目(事象発現))→ 10.1 (39日目) ※8日目に本剤の増量あり	肺塞栓症 深部静脈血栓症	回復 回復

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))	報告された血栓塞 栓症関連副作用	転帰
3	9.1	11.2 (29 日目)→ 12.5 (84 日目(事象発現))	四肢静脈血栓症	回復
4	10.7	13.0 (34 日目)→ 事象発現 (50 日目)→ 13.1 (57 日目)→ 13.1 (69 日目)→ 12.7 (83 日目)→ 10.4 (126 日目)	深部静脈血栓症	軽快
5	9.5	11.5 (15 日目)→ 13.4 (43 日目)→ 事象発現 (46 日目)	脳梗塞	不明

副作用発現時の本剤の対応

報告された44件のうち、副作用発現時の本剤の対応が不明であった2件を除く42件の副作用発現時の本剤の対応の内訳は中止:35件、継続:5件、非該当:2件(事象発現前に中止)でした(図2-11)。

図2-11 副作用発現時の本剤の対応
(不明の2件を除く)

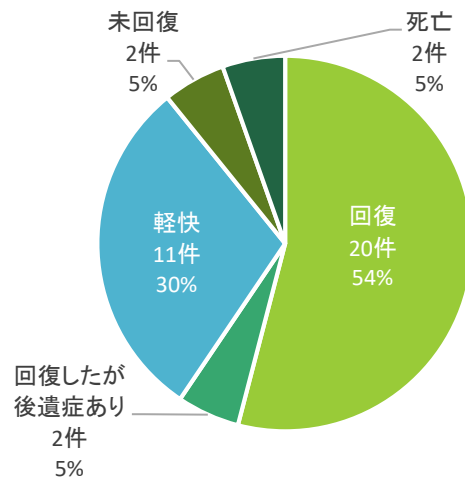


※グラフ内の%表記は小数点以下第1位を四捨五入

転帰

報告された44件のうち、転帰が不明であった7件を除く37件の転帰の内訳は回復:20件、軽快:11件、回復したが後遺症あり:2件、未回復:2件、死亡:2件でした(図2-12)。

図2-12 転帰(不明の7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8例8件報告されました。そのうち重篤な高血圧関連事象は1例1件でした。

報告された副作用名: 血圧上昇4件、高血圧3件、収縮期血圧上昇1件

*MedDRA標準検索式(SMQ「高血圧(狭域)」)に該当する事象

転帰

8件の転帰の内訳は、回復:1件、軽快:2件、不明:5件でした。

2.2.3. 痙攣発作について

当該集計期間において痙攣発作関連事象*は1例1件(重篤)報告されました。

報告された副作用名: てんかん1件

*MedDRA標準検索式(SMQ「痙攣(狭域)」)に該当する事象

転帰

1件の転帰の内訳は、回復:1件でした。

【重要な潜在的リスク】

2.2.4. 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薬物相互作用に関する事象*は 3 例 3 件報告され、そのうち HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用が報告された症例は 1 例 1 件(非重篤)でした。

報告された副作用名:薬物相互作用 3 件

*MedDRA基本語(PT「薬物相互作用」、「抑制的薬物相互作用」、「ラベルされた薬物—薬物相互作用による投薬過誤」、「増強的薬物相互作用」)に該当する事象

転帰

3件の転帰の内訳は、不明:3件でした。

2.2.5. 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 5 例 6 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 2 例 2 件でした。

報告された副作用名:肝機能異常、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 各2件、
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、国際標準比増加 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

6件の転帰の内訳は、回復:4件、軽快:1件、不明:1件でした。

2.2.6. 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 3 例 3 件(全て重篤)報告されました。

報告された副作用名:皮膚癌、舌の悪性新生物、病期不明、小腸癌 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

3件の転帰の内訳は、未回復:1件、不明:2件でした。

2.2.7. 網膜出血について

当該集計期間において網膜出血関連事象*は 1 例 1 件(重篤)報告されました。

報告された副作用名:網膜出血1件

*MedDRA基本語(PT「網膜出血」、「硝子体出血」)に該当する事象

転帰

1件の転帰の内訳は、回復:1件でした。

2.2.8. 重篤な感染症について

当該集計期間において重篤な感染症関連事象^{*}は6例6件報告されました。

報告された副作用名:肺炎3件、帯状疱疹、敗血症、細菌性肺炎 各1件

*MedDRA器官別大分類(SOC「感染症および寄生虫症」)に該当かつ重篤な事象

転帰

6件の転帰の内訳は、回復:3件、軽快:1件、未回復:1件、死亡:1件でした。

2.2.9. 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者における病態の進行について

当該集計期間において常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者における病態の進行に関する事象^{*}は1例1件(重篤)報告されました。

報告された副作用名:腎機能障害1件

*原疾患、合併症又は既往歴にMedDRA基本語(PT「先天性嚢胞性腎疾患」)が報告された症例のうち、MedDRA基本語(PT「慢性腎臓病」、「腎機能障害」)に該当する事象

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

3.1 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特に以下の点にご留意いただき、添付文書をご参照の上、適正な使用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留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。

また、医薬品リスク管理計画で定めています資料をご活用いただき、患者さんへのご指導の徹底をお願い申し上げます。

3.2 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られた症例が報告されています。なかにはヘモグロビン濃度の急激な上昇が本剤投与開始後の早い段階で認められた症例も報告されています。本剤の投与に際しては、長期処方する場合も含め、特に以下の点にご留意いただき、添付文書をご参照の上、適正な使用を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。

3.3 服薬指導について

本剤の用法及び用量は週3回となっています。本剤使用例において、本剤を連日服用するなど医師からの服薬指示が守られていない症例が報告されています。患者さんの服薬アドヒアランスに注意いただき、決められた曜日に決められた用量を確実に服用できるよう患者さんへの服薬指導をお願い申し上げます。なお、以下のような服薬サポートツールも配布していますので、本剤処方にあたってはこれらの資材等をご活用ください。

▼患者さん向けリーフ



▼服薬チェックシート



▼服薬サポートツール

患者さんの生活スタイルや嗜好性に合わせたサポートツールを患者さんご自身にお選びいただけます。

服薬日お知らせシール



カレンダー・手帳用シール



服薬カレンダー



服薬日お知らせアラーム



LINE アプリ「Evrenzo 服薬サポート」説明書



(2021年9月時点)

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申し上げます。

■製品に関する資料(2021年9月時点)

医療従事者向け資料	患者向け資料
 <p data-bbox="395 958 707 981">エベレンゾ®錠 適正使用ガイド</p> <p data-bbox="427 1003 667 1059">医薬品リスク管理計画 (RMP)</p>	 <p data-bbox="850 958 1233 981">エベレンゾ®錠を服用される患者さんへ</p> <p data-bbox="930 1003 1153 1059">医薬品リスク管理計画 (RMP)</p>

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事例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申し上げます。

市販直後調査は2021年5月26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実施してまいります。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。