

ネスプ注射液 5 $\mu$ g プラシリンジ  
ネスプ注射液 10 $\mu$ g プラシリンジ  
ネスプ注射液 15 $\mu$ g プラシリンジ  
ネスプ注射液 20 $\mu$ g プラシリンジ  
ネスプ注射液 30 $\mu$ g プラシリンジ  
ネスプ注射液 40 $\mu$ g プラシリンジ  
ネスプ注射液 60 $\mu$ g プラシリンジ  
ネスプ注射液 120 $\mu$ g プラシリンジ  
ネスプ注射液 180 $\mu$ g プラシリンジ  
に係る医薬品リスク管理計画書

協和キリン株式会社

ネスプ注射液 5 $\mu$ g プラシリンジ他に係る  
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

|        |                                                                                                                                                                                  |           |                          |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------|
| 販売名    | ネスプ注射液5 $\mu$ g プラシリンジ/ 10 $\mu$ g プラシリンジ/ 15 $\mu$ g プラシリンジ/ 20 $\mu$ g プラシリンジ/ 30 $\mu$ g プラシリンジ/ 40 $\mu$ g プラシリンジ/ 60 $\mu$ g プラシリンジ/ 120 $\mu$ g プラシリンジ/ 180 $\mu$ g プラシリンジ | 有効成分      | ダルベポエチン アルファ<br>(遺伝子組換え) |
| 製造販売業者 | 協和キリン株式会社                                                                                                                                                                        | 薬効分類      | 873999                   |
| 提出年月日  |                                                                                                                                                                                  | 令和7年4月17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="#">脳梗塞</a>                              | <a href="#">静脈血栓</a>                                           | <a href="#">MDS に伴う貧血患者における急性骨髄性白血病への移行に及ぼす影響</a> |
| <a href="#">脳出血</a>                              | <a href="#">心不全</a>                                            | <a href="#">MDS に伴う貧血患者における生存期間の短縮に及ぼす影響</a>      |
| <a href="#">肝機能障害、黄疸</a>                         | <a href="#">固形がんの既往及び合併する患者における生存期間短縮、がん進行及び再発のリスク上昇、死亡率上昇</a> |                                                   |
| <a href="#">血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症</a>                  |                                                                |                                                   |
| <a href="#">ショック、アナフィラキシー</a>                    |                                                                |                                                   |
| <a href="#">赤芽球癆</a>                             |                                                                |                                                   |
| <a href="#">心筋梗塞、肺梗塞</a>                         |                                                                |                                                   |
| <a href="#">シャント血栓・閉塞</a>                        |                                                                |                                                   |
| 1.2. 有効性に関する検討事項                                 |                                                                |                                                   |
| <a href="#">使用実態下での MDS に伴う貧血患者における長期投与時の有効性</a> |                                                                |                                                   |

↓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              |
|-------------------------------|
| <a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a> |
| <a href="#">追加の医薬品安全性監視活動</a> |
| なし                            |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要         |
| 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              |
|-----------------------------|
| <a href="#">通常のリスク最小化活動</a> |
| <a href="#">追加のリスク最小化活動</a> |
| なし                          |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

会社名：協和キリン株式会社

| 品目の概要  |                                                                                                                                                                                                     |      |                                                                                                                                                                                  |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 承認年月日  | 2007年4月18日                                                                                                                                                                                          | 薬効分類 | 873999                                                                                                                                                                           |
| 再審査期間  | 「腎性貧血」<br>静脈内投与：8年（2007年4月18日～2015年4月17日）<br>皮下投与：6年（2010年4月16日～2016年4月15日）<br>小児：4年（2013年9月13日～2017年9月12日）<br>「骨髄異形成症候群に伴う貧血」<br>10年（2014年12月18日～2024年12月17日）                                      | 承認番号 | 22500AMX01803000<br>22400AMX00921000<br>22400AMX00922000<br>22400AMX00923000<br>22400AMX00924000<br>22400AMX00925000<br>22400AMX00926000<br>22400AMX00927000<br>22400AMX00928000 |
| 国際誕生日  | 2001年5月16日                                                                                                                                                                                          |      |                                                                                                                                                                                  |
| 販売名    | ネスプ注射液 5μg プラシリンジ<br>ネスプ注射液 10μg プラシリンジ<br>ネスプ注射液 15μg プラシリンジ<br>ネスプ注射液 20μg プラシリンジ<br>ネスプ注射液 30μg プラシリンジ<br>ネスプ注射液 40μg プラシリンジ<br>ネスプ注射液 60μg プラシリンジ<br>ネスプ注射液 120μg プラシリンジ<br>ネスプ注射液 180μg プラシリンジ |      |                                                                                                                                                                                  |
| 有効成分   | ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）                                                                                                                                                                                |      |                                                                                                                                                                                  |
| 含量及び剤形 | 1シリンジ（0.5mL）中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） 5μg 含有の注射液剤<br>1シリンジ（0.5mL）中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） 10μg 含有の注射液剤<br>1シリンジ（0.5mL）中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） 15μg 含有の注射液剤<br>1シリンジ（0.5mL）中ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え） 20μg         |      |                                                                                                                                                                                  |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>含有の注射液剤</p> <p>1シリンジ (0.5mL) 中ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 30<math>\mu</math>g</p> <p>含有の注射液剤</p> <p>1シリンジ (0.5mL) 中ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 40<math>\mu</math>g</p> <p>含有の注射液剤</p> <p>1シリンジ (0.5mL) 中ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 60<math>\mu</math>g</p> <p>含有の注射液剤</p> <p>1シリンジ (0.5mL) 中ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 120<math>\mu</math>g</p> <p>含有の注射液剤</p> <p>1シリンジ (0.5mL) 中ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) 180<math>\mu</math>g</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 用法及び用量 | <p><b>【腎性貧血】</b></p> <p>＜血液透析患者＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回用量 <p>成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 20<math>\mu</math>g を静脈内投与する。</p> <p>小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 0.33<math>\mu</math>g/kg (最高 20<math>\mu</math>g) を静脈内投与する。</p> </li> <li>・エリスロポエチン (エポエチン アルファ (遺伝子組換え)、エポエチン ベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量 <p>成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 15～60<math>\mu</math>g を静脈内投与する。</p> </li> <li>・維持用量 <p>成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 15～60<math>\mu</math>g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 30～120<math>\mu</math>g を静脈内投与することができる。</p> <p>小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、週 1 回 5～60<math>\mu</math>g を静脈内投与する。週 1 回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での 1 回の投与量の 2 倍量を開始用量として、2 週に 1 回投与に変更し、2 週に 1 回 10～120<math>\mu</math>g を静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 180<math>\mu</math>g とする。</p> </li> </ul> <p>＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・初回用量 <p>成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) として、2 週に 1 回 30<math>\mu</math>g を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え) とし</p> </li> </ul> |

|        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|        | <p>て、2週に1回 0.5μg/kg（最高 30μg）を皮下又は静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・エリスロポエチン（エポエチン アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量</li> </ul> <p>成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 30～120μg を皮下又は静脈内投与する。</p> <p>小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 10～60μg を皮下又は静脈内投与する。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・維持用量</li> </ul> <p>成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 30～120μg を皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回 60～180μg を皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、2週に1回 5～120μg を皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回 10～180μg を皮下又は静脈内投与することができる。</p> <p>なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 180μg とする。</p> <p>【骨髓異形成症候群に伴う貧血】</p> <p>通常、成人にはダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）として、週1回 240μg を皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。</p> |
| 効能又は効果 | <p>腎性貧血</p> <p>骨髓異形成症候群に伴う貧血</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 承認条件   | <p>医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| 備考     | <p>2007年4月18日に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果とし、販売名「ネスプ静注用シリンジ」が承認され、2010年4月16日に「腎性貧血」を効能・効果とし、販売名「ネスプ注射液プラシリンジ」が承認され、皮下投与についても承認された。加えて、2013年9月13日に「小児腎性貧血」が承認された。また、2014年12月18日に「骨髓異形成症候群に伴う貧血」について承認された。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| 変更の履歴                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>前回提出日：</p> <p>令和 6 年 12 月 11 日</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p>変更内容の概要：</p> <p>① 「1.1 安全性検討事項」のリスクに記載していた追加の医薬品安全性監視活動を削除した。</p> <p>② 「1.2 有効性に関する検討事項」の「有効性に関する調査・試験の名称」及び「調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由」を更新した。</p> <p>③ 「2 医薬品安全性監視計画の概要」の「追加の医薬品安全性監視活動」を削除した。</p> <p>④ 「3 有効性に関する調査・試験の計画の概要」の記載を削除した。</p> <p>⑤ 「5.1 医薬品安全性監視計画の一覧」及び「5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧」の「特定使用成績調査（MDS に伴う貧血）」の実施状況を「終了」とし、報告書の作成予定日を更新した。</p> <p>⑥ 特定使用成績調査の実施計画書（添付資料）を変更した。（軽微な変更）</p> |
| <p>変更理由：</p> <p>① ～⑤ 特定使用成績調査（MDS に伴う貧血）の調査終了及び最終報告書の提出に伴う変更。</p> <p>⑥ 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」への対応、業務委託先の社名変更及び委託業務範囲の記載整備に伴う変更。（軽微な変更）</p>                                                                                                                                                                                                                                                        |

# 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 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 脳梗塞         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|             | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>・ 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「脳梗塞」12 例/1462 例（0.82%）、「ラクナ梗塞」1 例/1462 例（0.06%）が報告されている。</li><li>・ 骨髄異形成症候群（以下、MDS（myelodysplastic syndrome））患者を対象に海外で実施した第 II 相臨床試験（207 試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「一過性脳虚血発作」1 例/206 例（0.5%）が報告されている。</li><li>・ 腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「脳梗塞」関連副作用は、55 件（「脳梗塞」42 件、「小脳梗塞」4 件、「脳幹梗塞」3 件、「出血性脳梗塞」2 件、「回復性虚血性神経脱落症候」、「血栓性脳梗塞」、「塞栓性脳卒中」及び「脳血栓症」各 1 件）集積されている。</li></ul> |
|             | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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></ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における脳梗塞の発現状況を詳細に把握するため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|             | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| 脳出血      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「小脳出血」1 例/1462 例 (0.06%)、「脳出血」1 例/1462 例 (0.06%) が報告されている。</li> <li>腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「脳出血」関連副作用は、50 件（「脳出血」36 件、「小脳出血」及び「くも膜下出血」各 4 件、「視床出血」3 件、「脳幹出血」2 件、「被殻出血」1 件）集積されている。</li> </ul> |
|          | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における脳出血の発現状況を詳細に把握するため。</p>                                                                                                                                                                                                           |
|          | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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>                                                                                                                                                                                            |
| 肝機能障害、黄疸 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|          | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「肝機能異常」7 例/1462 例 (0.47%)、「肝障害」2 例/1462 例 (0.13%) が報告されている。</li> <li>腎性貧血患者を対象とした 国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「肝機能異常」6 件、「胆汁うっ滞性黄疸」2 件、「肝障害」1 件が集積されている。</li> </ul>                                            |

|                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における肝機能障害、黄疸の発現状況を詳細に把握するため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                               | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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><b>血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症</b></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                               | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「血圧上昇」107 例/1462 例（7.31%）、「高血圧」141 例/1462 例（9.64%）が報告されている。</li> <li>• MDS 患者を対象に日本及び韓国で実施した第 II 相臨床試験（401 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」2 例/52 例（3.8%）が報告されている。</li> <li>• MDS 患者を対象に海外で実施した第 II 相臨床試験（207 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」1 例/206 例（0.5%）が報告されている。</li> <li>• 腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「血圧上昇」20 件、「高血圧」23 件、「高血圧性脳症」3 件が集積されている。</li> </ul> <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症の発現状況を詳細に把握するため。</p> |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」、「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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><b>ショック、アナフィラキシー</b></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|                             | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「アナフィラキシーショック」1例/1462例（0.06%）、「そう痒症」13例/1462例（0.88%）、「発疹」5例/1462例（0.34%）、「湿疹」3例/1462例（0.20%）、「貨幣状湿疹」1例/1462例（0.06%）、「紅斑」1例/1462例（0.06%）、「痒疹」1例/1462例（0.06%）が報告されている。</li> <li>MDS 患者を対象に日本及び韓国で実施した第Ⅱ 相臨床試験（401 試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「そう痒症」1例/52例（1.9%）が報告されている。</li> <li>MDS 患者を対象に海外で実施した第Ⅱ 相臨床試験（207 試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「そう痒症」2例/206例（1.0%）、「発疹」2例/206例（1.0%）、「紅斑性皮疹」1例/206例（0.5%）が報告されている。</li> <li>国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第12回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「ショック」1件、「アナフィラキシーショック」1件、「薬疹」4件、「湿疹」1件、「そう痒症」1件、「蕁麻疹」1件、「全身紅斑」1件が集積されている。</li> </ul> |
|                             | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後におけるショック、アナフィラキシーの発現状況を詳細に把握するため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「2.禁忌」、「8.重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」、「11.2 その他の副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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>                                                                      |
| <b>赤芽球癆</b>     |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                 | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「赤芽球癆」20 件が集積されている。</li> </ul>                                                                                                 |
|                 | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>通常 of 医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における赤芽球癆の発現状況を詳細に把握するため。</p>                                                                                                                    |
|                 | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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>                                                                                            |
| <b>心筋梗塞、肺梗塞</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                 | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「肺塞栓症」1 例/1462 例（0.06%）が報告されている。</li> <li>腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「急性心筋梗塞」9 件、「心筋梗塞」5 件が集積されている。</li> </ul> |

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                  | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心筋梗塞、肺梗塞の発現状況を詳細に把握するため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|                  | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」、「11.1 重大な副作用」の項及び患者向医薬品ガイドに記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>シャント血栓・閉塞</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                  | <p><b>重要な特定されたリスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「動静脈瘻部位合併症」31 例/1462 例（2.12%）、「動静脈瘻閉塞」23 例/1462 例（1.57%）、「動静脈瘻血栓症」3 例/1462 例（0.20%）、「医療機器内血栓」3 例/1462 例（0.20%）が報告されている。</li> <li>• 腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「動静脈瘻血栓症」2 件、「シャント閉塞」1 件、「動静脈瘻部位合併症」5 件、「動静脈瘻閉塞」25 件が集積されている。</li> </ul> <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後におけるシャント血栓・閉塞の発現事象の特徴を把握するため。</p> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「8.重要な基本的注意」、「11.2 その他の副作用」の項に記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 静脈血栓      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|           | <p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「血栓性静脈炎」1 例/1462 例（0.06%）が報告されている。</li> <li>腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「深部静脈血栓症」1 件、「四肢静脈血栓症」2 件が集積されている。</li> <li>腎性貧血患者における国内臨床試験及び国内製造販売後において症例を集積しているが、本剤との因果関係は十分に示されていない。</li> </ul> <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における静脈血栓の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「9.特定の背景を有する患者に関する注意」の項に記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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> |
| 心不全       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|           | <p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、因果関係が否定できない有害事象として「心不全」1 例/1462 例（0.06%）、「急性心不全」1 例/1462 例（0.06%）、「うっ血性心不全」1 例/1462 例（0.06%）が報告されている。</li> <li>腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネスプ注射液プラシリンジ新医療用医薬品に関する第 12 回安全性定期報告書）において、因果関係が否定できない重篤な有害事象として「心不全」29 件、「急性心不全」3 件、「慢性心不全」4 件、「うっ血性心不全」15 件が集積されている。</li> <li>腎性貧血患者における国内臨床試験及び国内製造販売後において症例を集積しているが、本剤との因果関係は十分に示されていない。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                               |

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                              | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における心不全の発現状況を詳細に把握するため。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                                              | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>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ら検討する。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>固形がんの既往及び合併する患者における生存期間短縮、がん進行及び再発のリスク上昇、死亡率上昇</b></p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                              | <p><b>重要な潜在的リスクとした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 海外臨床試験において、固形がんの既往及び合併する患者において、ESA 製剤使用により生存期間短縮、がん進行及び再発のリスク上昇並びに死亡率上昇が報告されている。これら臨床試験では、いずれも目標 Hb 濃度を 12.0 g/dL 以上に設定して投与が行われており、Hb 濃度の過度の上昇が原因の一つとして挙げられている。なお、非臨床試験において、遺伝毒性試験では陰性を示し、ラット及びイヌの 26 週間反復投与試験において本剤の薬理作用である赤血球造血作用に起因した変化以外に臓器、組織において細胞異型を伴う過形成や増殖などの前腫瘍性病変は認められていない。</li> </ul> <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後における固形がんの既往及び合併する患者における生存期間短縮、がん進行及び再発のリスク上昇、死亡率上昇の発現状況を詳細に把握するため。</p> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、電子添文の「15.その他の注意」の項に記載して注意喚起している。</p> <p>【選択理由】</p> <p>電子添文の記載内容につい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> |

| 重要な不足情報                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MDS に伴う貧血患者における急性骨髄性白血病への移行に及ぼす影響 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                   | <p><b>重要な不足情報とした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS 患者を対象に日本及び韓国で実施した第 II 相臨床試験（401 試験）において、因果関係が否定できない有害事象として「芽球細胞数増加」1 例/52 例（1.9%）が報告されている。</li> <li>• ESA 製剤投与により MDS から急性骨髄性白血病（以下、AML（Acute Myeloid Leukemia））移行リスクが上昇したとの報告はなく、また、ECOG（Eastern Cooperative Oncology Group）の前向き試験では、AML 移行リスクは示されなかったことが報告されている。一方で、放射線療法による貧血患者を対象とした海外臨床試験において、がん進行及び再発のリスク上昇が報告されている。</li> <li>• MDS 患者における本剤投与による AML への移行に及ぼす影響について、MDS 患者を対象に日本及び韓国で実施した第 II 相臨床試験（401 試験）では十分な期間における本剤投与の影響を評価できていないため、重要な不足情報とする。</li> </ul> <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の MDS 患者における AML への移行に及ぼす影響を詳細に把握するため。</p> <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>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ら検討する。</p> |
| MDS に伴う貧血患者における生存期間の短縮に及ぼす影響      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                   | <p><b>重要な不足情報とした理由：</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MDS 患者において ESA 製剤投与により、生存期間が短縮したとの報告はなく、また、ECOG の前向き試験では、予後への影響は示されなかったことが報告されている。一方で、海外臨床試験において固形がんの既往及び合併する患者での生存期間短縮、死亡率上昇が報告されている。</li> <li>• MDS 患者における本剤投与による生存期間の短縮に及ぼす影響について、MDS 患者を対象に日本及び韓国で実施した第 II 相臨床試験（401 試験）では十分な期間における本剤投与の影響を評価できていないため、重要な不足情報とする。</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|  |                                                                                                                                                                                   |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | <p><b>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</b></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> </ul> <p>【選択理由】</p> <p>製造販売後の MDS 患者における生存期間の短縮に及ぼす影響を詳細に把握するため。</p> |
|  | <p><b>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</b></p> <p>【内容】</p> <p>なし</p> <p>【選択理由】</p> <p>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ら検討する。</p>                                                                  |

## 1.2 有効性に関する検討事項

| 使用実態下での MDS に伴う貧血患者における長期投与時の有効性 |                                                                                               |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | <p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤は、MDS に伴う貧血の治療薬として、通常、長期間使用されることが考えられるため、長期使用の有効性について検討を行う。</p> |
|                                  | <p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p><u>該当なし</u></p>                                                    |
|                                  | <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p><u>該当なし</u></p>                                          |

## 2 医薬品安全性監視計画の概要

| 通常 of 医薬品安全性監視活動                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要：</p> <p>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 of 検討及び実行。</p> |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動                                                                       |
| <u>なし</u>                                                                              |

### 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

| 通常のリスク最小化活動                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>通常のリスク最小化活動の概要：</b></p> <p>電子添文による情報提供。</p> <p>患者向医薬品ガイドによる情報提供。</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<br>安全性監視活動の<br>名称                      | 節目となる<br>症例数／目標症例数                                            | 節目となる<br>予定の時期                                                                                       | 実施状況 | 報告書の<br>作成予定日              |
| 特定使用成績調査<br>(成人腎性貧血)                          | 3000 例                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>                           | 終了   | 作成済<br>(2016 年 7 月<br>提出)  |
| 特定使用成績調査<br>(小児腎性貧血)                          | 30 例以上                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>                           | 終了   | 作成済<br>(2017 年 12 月<br>提出) |
| 市販直後調査<br>(MDS に伴う貧血)                         | 該当せず                                                          | 「MDS に伴う貧血」効能追加承認時から 6 ヶ月後                                                                           | 終了   | 作成済<br>(2015 年 8 月<br>提出)  |
| 特定使用成績調査<br>(MDS に伴う貧血)                       | 600 例 (IPSS の低リスクに分類される患者として 500 例、中間-1 リスクに分類される患者として 100 例) | <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> <li>調査開始後 1 年 6 ヶ月時点</li> </ul> | 終了   | 作成済<br>(2025 年 1 月提出)      |

## 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<br>調査・試験の名称     | 節目となる<br>症例数／目標症例数                                            | 節目となる<br>予定の時期                                                                                       | 実施状況      | 報告書の<br>作成予定日                                  |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|
| 特定使用成績調査<br>(成人腎性貧血)    | 3000 例                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>                           | 終了        | 作成済<br>(2016 年 7 月<br>提出)                      |
| 特定使用成績調査<br>(小児腎性貧血)    | 30 例以上                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> </ul>                           | 終了        | 作成済<br>(2017 年 12 月<br>提出)                     |
| 特定使用成績調査<br>(MDS に伴う貧血) | 600 例 (IPSS の低リスクに分類される患者として 500 例、中間-1 リスクに分類される患者として 100 例) | <ul style="list-style-type: none"> <li>安全性定期報告時</li> <li>再審査申請時</li> <li>調査開始後 1 年 6 ヶ月時点</li> </ul> | <u>終了</u> | <u>作成済</u><br><u>(2025 年 1 月</u><br><u>提出)</u> |

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動                       |                             |      |
|-----------------------------------|-----------------------------|------|
| 電子添文による情報提供。<br>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<br>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<br>(MDSに伴う貧血)       | 「MDSに伴う貧血」効能追加<br>承認時から6ヵ月後 | 終了   |