

ネスプ注射液 5 μ g プラシリンジ
ネスプ注射液 10 μ g プラシリンジ
ネスプ注射液 15 μ g プラシリンジ
ネスプ注射液 20 μ g プラシリンジ
ネスプ注射液 30 μ g プラシリンジ
ネスプ注射液 40 μ g プラシリンジ
ネスプ注射液 60 μ g プラシリンジ
ネスプ注射液 120 μ g プラシリンジ
ネスプ注射液 180 μ 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 μ 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 μ g プラシリンジ/ 10 μ g プラシリンジ/ 15 μ g プラシリンジ/ 20 μ g プラシリンジ/ 30 μ g プラシリンジ/ 40 μ g プラシリンジ/ 60 μ g プラシリンジ/ 120 μ g プラシリンジ/ 180 μ g 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)
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6月24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】
脳梗塞	静脈血栓	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
脳出血	心不全	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
肝機能障害、黄疸	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	
血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症		
ショック、アナフィラキシー		
赤芽球癆		
心筋梗塞、肺梗塞		
シャント血栓・閉塞		
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		

↓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
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
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
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
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」 静脈内投与：8年（2007年4月18日～2015年4月17日） 皮下投与：6年（2010年4月16日～2016年4月15日） 小児：4年（2013年9月13日～2017年9月12日） 「骨髄異形成症候群に伴う貧血」 10年（2014年12月18日～2024年12月17日） <u>「ベルズチファン投与に伴う貧血」</u> （なし）	承認番号	22500AMX01803000 22400AMX00921000 22400AMX00922000 22400AMX00923000 22400AMX00924000 22400AMX00925000 22400AMX00926000 22400AMX00927000 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 ネスプ注射液 10μg プラシリンジ ネスプ注射液 15μg プラシリンジ ネスプ注射液 20μg プラシリンジ ネスプ注射液 30μg プラシリンジ ネスプ注射液 40μg プラシリンジ ネスプ注射液 60μg プラシリンジ ネスプ注射液 120μg プラシリンジ 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 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 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 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 含有の注射液剤 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) 30μg 含有の注射液剤 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) 40μg 含有の注射液剤 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) 60μg 含有の注射液剤 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) 120μg 含有の注射液剤 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) 180μg
用法及び用量	【腎性貧血】 <血液透析患者> ・初回用量 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 20μg を静脈内投与する。 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 0.33μg/kg (最高 20μg) を静脈内投与する。 ・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 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 15～60μg を静脈内投与する。 ・維持用量 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 15～60μg 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 30～120μg を静脈内投与することができる。 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 5～60μg 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 10～120μg を静脈内投与することができる。 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。 <腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者> ・初回用量 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 30μg を皮下又は静脈内投与する。 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 0.5μg/kg（最高 30μg）を皮下又は静脈内投与する。 ・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 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。 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。 ・維持用量 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。 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。 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。 【骨髄異形成症候群に伴う貧血】 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。 【ベルズチファン投与に伴う貧血】 <u>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、1回 360 μg を3週間以上の間隔をあけて皮下投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。</u>
効能又は効果	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血 <u>ベルズチファン投与に伴う貧血</u>
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	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「ネスブ静注用シリンジ」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「ネスブ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。 <u>2025 年 6 月 24 日に「ベルズチファン投与に伴う貧血」の効能又は効果で承認事項一部変更承認を取得した。</u>
--	--

変更の履歴
前回提出日： 令和 7 年 4 月 17 日
変更内容の概要： ① 「品目の概要」の「再審査期間」、「用法及び用量」、「効能又は効果」及び「備考」を更新 ② 「1.1 安全性検討事項」の「脳梗塞」、「脳出血」、「肝機能障害、黄疸」、「血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症」、「ショック、アナフィラキシー」、「赤芽球瘍」、「心筋梗塞、肺梗塞」、「シャント血栓・閉塞」、「静脈血栓」、「心不全」、「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」の設定理由を更新 ③ 「1.1 安全性検討事項」の「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」の設定理由の誤記を修正
変更理由： ① ② 医薬品製造販売承認事項一部変更の承認を取得したため。 ② 各安全性検討事項の最新の抽出条件にしたがって再集計を行ったため。 ③ 誤記修正

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
脳梗塞	
	重要な特定されたリスクとした理由： - 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、「<u>脳梗塞</u>」関連副作用¹⁾として、「<u>脳梗塞</u>」12例/1462例（0.82%）、「<u>一過性脳虚血発作</u>」2例/1462例（0.13%）、「<u>椎骨脳底動脈不全</u>」及び「<u>ラクナ梗塞</u>」各1例/1462例（0.06%）が報告されている。 - 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、「<u>脳梗塞</u>」関連副作用¹⁾として、「<u>一過性脳虚血発作</u>」1例/206例（0.48%）が報告されている。 - 国内製造販売後²⁾において、重篤な「<u>脳梗塞</u>」関連副作用¹⁾は、114例（「<u>脳梗塞</u>」65例、「<u>虚血性脳卒中</u>」19例、「<u>脳卒中</u>」7例、「<u>一過性脳虚血発作</u>」及び「<u>小脳梗塞</u>」各5例、「<u>脳幹梗塞</u>」3例、「<u>塞栓性脳卒中</u>」及び「<u>低酸素性虚血性脳症</u>」各2例、「<u>ラクナ梗塞</u>」、「<u>回復性虚血性神経脱落症候</u>」、「<u>頸動脈血栓症</u>」、「<u>血栓性脳梗塞</u>」、「<u>脳血管障害</u>」、「<u>脳血栓症</u>」及び「<u>脳底動脈血栓症</u>」各1例）集積されている。 1) <u>MedDRA 標準検索式（以下、SMQ）虚血性中枢神経系血管障害（狭域）に含まれる基本語（以下、PT）</u> 2) <u>集積期間：2007年4月18日から2024年10月31日</u>
	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 【選択理由】 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。
	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。 【選択理由】 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。

脳出血

重要な特定されたリスクとした理由：

- 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、「脳出血」関連副作用¹⁾として、「小脳出血」、「脳出血」及び「くも膜下出血」各1例/1462例（0.06%）が報告されている。
- 国内製造販売後²⁾において、重篤な「脳出血」関連副作用¹⁾は、103例（「脳出血」48例、「硬膜下血腫」16例、「出血性卒中」10例、「くも膜下出血」及び「脳卒中」各7例、「視床出血」6例、「脳幹出血」5例、「小脳出血」4例、「出血性脳梗塞」2例、「脳血管障害」及び「被殻出血」各1例）集積されている。
 - 1) SMQ 出血性中枢神経系血管障害（狭域）に含まれる PT
 - 2) 集積期間：2007年4月18日から2024年10月31日

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

【選択理由】

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。

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。

【選択理由】

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。

肝機能障害、黄疸

重要な特定されたリスクとした理由：

- 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、「肝機能障害、黄疸」関連副作用¹⁾として「肝機能異常」及び「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」各7例/1462例（0.47%）、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」5例/1462例（0.34%）、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」4例/1462例（0.27%）、「肝障害」2例/1462例（0.13%）、「血中ビリルビン増加」及び「肝機能検査値上昇」各1例/1462例（0.06%）が報告されている。
- 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、「肝機能障害、黄疸」関連副作用¹⁾として「血中ビリルビン増加」1例/52例（1.92%）が報告されている。
- 国内製造販売後²⁾において、重篤な「肝機能障害、黄疸」関連副作用¹⁾は、28例（「肝機能異常」10例、「腹水」6例、「肝不全」5例、「肝硬変」4例、「アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加」3例、「アラニンアミノトランスフェラーゼ増加」及び「胆汁うっ滞性黄疸」各2例、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」、「アンモニア増加」、「プロトロンビン時間延長」、「肝障害」、「血中ビリルビン増加」、「血中フィブリノゲン減少」、「高アンモニア血症」及び「国際標準比増加」各1例）集積されている。
 - 1) SMQ 薬剤に関連する肝障害－包括的検索（狭域）に含まれる PT（SMQ 悪性および詳細不明の肝新生物及び SMQ 良性肝新生物（嚢胞およびポリープを含む）に含まれる PT を除く）
 - 2) 集積期間：2007年4月18日から2024年10月31日

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

【選択理由】

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。

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。

【選択理由】

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。

血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症

重要な特定されたリスクとした理由：

- 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、「血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症」関連副作用¹⁾として「血圧上昇」107例/1462例（7.31%）、「高血圧」141例/1462例（9.64%）、「コントロール不良の血圧」、「拡張期血圧上昇」及び「高血圧性網膜症」各1例/1462例（0.06%）が報告されている。
- 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、「血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症」関連副作用¹⁾として「高血圧」2例/52例（3.84%）が報告されている。
- 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、「血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症」関連副作用¹⁾として「高血圧」1例/206例（0.48%）が報告されている。
- 国内製造販売後²⁾において、重篤な「血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症」関連副作用¹⁾は、62例（「高血圧」34例、「血圧上昇」24例、「高血圧性脳症」4例、「高血圧クリーゼ」、「高血圧性心疾患」及び「透析による高血圧」各1例）集積されている。

1) SMQ 高血圧（狭域）に含まれる PT

2) 集積期間：2007 年 4 月 18 日から 2024 年 10 月 31 日

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

【選択理由】

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。

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。

【選択理由】

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。

ショック、アナフィラキシー

重要な特定されたリスクとした理由：

- 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、「ショック、アナフィラキシー」関連副作用¹⁾として「発疹」5例/1462例(0.34%)、「湿疹」3例/1462例(0.20%)、「アナフィラキシーショック」及び「貨幣状湿疹」各1例/1462例(0.06%)が報告されている。
- 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、「ショック、アナフィラキシー」関連副作用¹⁾として「発疹」2例/206例(0.97%)、「紅斑性皮疹」1例/206例(0.48%)が報告されている。
- 国内製造販売後²⁾において、重篤な「ショック、アナフィラキシー」関連副作用¹⁾は、24例(「発疹」5例、「薬疹」4例、「ショック」3例、「アナフィラキシーショック」2例、「アナフィラキシー反応」、「眼瞼浮腫」、「口腔浮腫」、「好酸球性多発血管炎性肉芽腫症」、「湿疹」、「循環虚脱」、「全身性剥脱性皮膚炎」、「中毒性皮疹」、「皮膚血管炎」、「薬物過敏症」、「蕁麻疹」³⁾及び「呼吸困難」³⁾各1例)集積されている。
- PD-1/PD-L1阻害剤及び VEGF 受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療歴のある根治切除不能又は転移性の淡明細胞型腎細胞癌患者を対象に、HIF-2 α 阻害剤であるベルズチファンの有効性及び安全性を検討することを目的とした実薬対照非盲検試験において、ベルズチファン投与に伴う貧血に対し本剤を投与した日本人集団で、「ショック、アナフィラキシー」関連副作用¹⁾として「発疹」1例/21例(4.76%)が報告されている。
 - 1) SMQ 過敏症(狭域)に含まれる PT、SMQ アナフィラキシー反応(広域)に含まれる PT から MedDRA アルゴリズムに従ってアナフィラキシーに該当する症例を抽出し、アルゴリズムにしたがって抽出した2症状が±1日の範囲で発現している症例
 - 2) 集積期間：2007年4月18日から2024年10月31日
 - 3) 「蕁麻疹」と「呼吸困難」は同時に発現

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

【選択理由】

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。

	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。 【選択理由】 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。
赤芽球瘍	
	重要な特定されたリスクとした理由： 国内製造販売後¹⁾において、重篤な「赤芽球瘍」関連副作用²⁾は、60例（「赤芽球瘍」60例、「抗エリスロポエチン抗体陽性」1例）集積されている。 1) <u>集積期間：2007年4月18日から2024年10月31日</u> 2) <u>PT「赤芽球瘍」、「抗エリスロポエチン抗体陽性」、「薬物特異性抗体陽性」、「中和抗体陽性」、「骨髓穿刺異常」、「骨髓障害」、「骨髓機能不全」</u>
	医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： 【内容】 通常の実薬品安全性監視活動 【選択理由】 製造販売後における赤芽球瘍の発現状況を詳細に把握するため。
	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。 【選択理由】 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。

心筋梗塞、肺梗塞

重要な特定されたリスクとした理由：

- 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、「心筋梗塞、肺梗塞」関連副作用¹⁾として「不安定狭心症」2例/1462例(0.13%)、「肺塞栓症」1例/1462例(0.06%)が報告されている。
- 国内製造販売後²⁾において、重篤な「心筋梗塞、肺梗塞」関連副作用¹⁾は、44例（「急性心筋梗塞」31例、「心筋梗塞」7例、「不安定狭心症」3例、「急性冠動脈症候群」、「肺梗塞」及び「肺塞栓症」各1例）集積されている。
 - 1) SMQ 心筋梗塞（狭域）に含まれる PT、HLT「肺塞栓症および血栓症」に含まれる PT、PT「心電図 S T 部分上昇」、「心電図 S T－T 部分上昇」、「肺梗塞」
 - 2) 集積期間：2007 年 4 月 18 日から 2024 年 10 月 31 日

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

【選択理由】

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。

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。

【選択理由】

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。

シャント血栓・閉塞

重要な特定されたリスクとした理由：

- 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、「シャント血栓・閉塞」関連副作用¹⁾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%）、「医療機器内血栓」6例/1462例（0.41%）、「動静脈瘻血栓症」3例/1462例（0.20%）が報告されている。
- 国内製造販売後²⁾において、重篤な「シャント血栓・閉塞」関連副作用¹⁾は、226例（「動静脈瘻部位合併症」187例、「動静脈瘻閉塞」28例、「医療機器内血栓」12例、「シャント閉塞」5例、「動静脈瘻血栓症」2例、「シャント狭窄」1例）集積されている。
 - 1) PT「シャント血栓症」、「シャント閉塞」、「動静脈瘻閉塞」、「動静脈瘻血栓症」、「動静脈グラフト血栓症」、「移植片血栓症」、「血管グラフト血栓症」、「人工血管閉塞」、「血管確保合併症」、「血管確保部位閉塞」、「血管確保部位血栓」、「移植血管閉塞」、「移植血管再狭窄」、「移植血管狭窄」、「動静脈瘻瘤」、「動静脈瘻部位合併症」、「動静脈グラフト瘤」、「腕頭静脈狭窄」、「医療機器塞栓」、「透析関連合併症」、「移植片合併症」、「シャント狭窄」、「血管デバイス閉塞」、「移植血管合併症」、「医療機器内血栓」
 - 2) 集積期間：2007年4月18日から2024年10月31日

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

【選択理由】

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。

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。

【選択理由】

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。

重要な潜在的リスク	
静脈血栓	
	重要な潜在的リスクとした理由： - 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、<u>「静脈血栓」関連副作用¹⁾として「肺塞栓症」及び「血栓性静脈炎」各1例/1462例（0.06%）が報告されている。</u> <u>国内製造販売後²⁾において、重篤な「静脈血栓」関連副作用¹⁾は、13例（「深部静脈血栓症」6例、「四肢静脈血栓症」2例、「静脈血栓症」、「肺梗塞」、「肺塞栓症」、「網膜静脈閉塞」及び「門脈閉塞」各1例）集積されている。</u> - 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。 1) <u>SMQ 静脈の塞栓および血栓（狭域）に含まれる PT</u> 2) <u>集積期間：2007年4月18日から2024年10月31日</u>
	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 【選択理由】 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。
	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。 【選択理由】 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。

心不全	
	重要な潜在的リスクとした理由： - 成人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、「心不全」関連副作用¹⁾として「心不全」、「急性心不全」及び「うっ血性心不全」各 1 例/1462 例（0.06%）が報告されている。 - 国内製造販売後²⁾において、重篤な「心不全」関連副作用¹⁾は、129 例（「うっ血性心不全」59 例、「心不全」47 例、「肺水腫」11 例、「慢性心不全」8 例、「急性心不全」6 例、「急性肺水腫」1 例）集積されている。 - 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。 1) <u>SMQ 心不全（狭域）に含まれる PT</u> 2) <u>集積期間：2007 年 4 月 18 日から 2024 年 10 月 31 日</u> 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 【選択理由】 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。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。
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	
	重要な潜在的リスクとした理由： 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。

	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 【選択理由】 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。
	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。 【選択理由】 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。

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	
	重要な不足情報とした理由： • 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（<u>1.92%</u>）が報告されている。 • ESA 製剤投与により MDS から急性骨髄性白血病（以下、AML（Acute <u>Myeloid</u> 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。 • 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。 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 【選択理由】 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。 リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。
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	
	重要な不足情報とした理由： • 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。 • 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。

	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 【選択理由】 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。
	リスク最小化活動の内容及びその選択理由： 【内容】 なし 【選択理由】 現状、特記すべき注意喚起内容はなく、新たな情報が得られたら検討する。

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	
	有効性に関する検討事項とした理由： 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。
	有効性に関する調査・試験の名称： 該当なし
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 該当なし

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
通常 of 医薬品安全性監視活動 of 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 of 検討及び実行。
追加 of 医薬品安全性監視活動
なし

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
通常のリスク最小化活動の概要： 電子添文による情報提供。 患者向医薬品ガイドによる情報提供。

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
特定使用成績調査 (成人腎性貧血)	3000 例	- 安全性定期報告時 - 再審査申請時	終了	作成済 (2016 年 7 月 提出)
特定使用成績調査 (小児腎性貧血)	30 例以上	- 安全性定期報告時 - 再審査申請時	終了	作成済 (2017 年 12 月 提出)
市販直後調査 (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 (2015 年 8 月 提出)
特定使用成績調査 (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)	- 安全性定期報告時 - 再審査申請時 - 調査開始後 1 年 6 ヶ月時点	終了	作成済 (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 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
特定使用成績調査 (成人腎性貧血)	3000 例	- 安全性定期報告時 - 再審査申請時	終了	作成済 (2016 年 7 月 提出)
特定使用成績調査 (小児腎性貧血)	30 例以上	- 安全性定期報告時 - 再審査申請時	終了	作成済 (2017 年 12 月 提出)
特定使用成績調査 (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)	- 安全性定期報告時 - 再審査申請時 - 調査開始後 1 年 6 ヶ月時点	終了	作成済 (2025 年 1 月 提出)

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。 患者向医薬品ガイドによる情報提供。		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動 の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供 (MDSに伴う貧血)	「MDSに伴う貧血」効能追加 承認時から6ヵ月後	終了