

エナロイ[®]錠 2mg・4mg 適正使用ガイド

[監修] 田中 哲洋 先生 (東北大学大学院医学系研究科 腎臓内科学分野 教授)

HIF-PH阻害薬 腎性貧血治療薬

薬価基準収載

エナロイ[®]錠 2mg・4mg

ENAROY[®] tablets 2mg・4mg (エナロデュスタット錠)

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。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判断すること。また、本剤投与中は、患者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注意すること。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を指導すること。[11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

はじめに

本冊子は、エナロイ錠2 mg・4 mg（一般名：エナロデュスタット）（以下、本剤）を適正に使用していただくために、投与時の注意事項等について紹介したものです。本剤をご使用いただく際は、電子化された添付文書及び本冊子等のご確認をお願いいたします。

本剤は、日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所で見出された経口投与可能な新規の低酸素誘導因子－プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害剤です。本剤は、HIF- α を安定化させることで、内因的なエリスロポエチン産生を誘導することで赤血球造血を促す作用が期待されることから、腎性貧血治療薬として開発が進められました。

今般、腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者、腹膜透析患者及び血液透析患者を対象とした国内臨床試験で、本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、「腎性貧血」を効能又は効果として、2020年9月、製造販売承認を取得しました。

目次

投与対象患者	4
適応となる患者	4
適応となる患者に関連する注意	4
投与に際し特に注意が必要な患者	4
適応とならない患者	4
投与に際し注意が必要な患者	5
他剤を併用している患者	5
投与方法	6
投与方法	6
投与時の注意	6
重要な基本的注意	6
過量投与	7
患者への説明	7
注意すべき副作用とその対策	8
重大な副作用	8
その他／引用文献	11
その他の副作用	11
その他に注意が必要なリスク	11
HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation	11
引用文献	11
Drug Information	12

投与対象患者

適応となる患者

腎性貧血

適応となる患者に関連する注意

赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) で未治療の場合の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満です。

投与に際し特に注意が必要な患者

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。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判断すること。また、本剤投与中は、患者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注意すること。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を指導すること [11.1.1 参照]。

脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等を合併している患者、又はそれらの既往歴のある患者

解説

本剤の国内臨床試験では、既存ESAと比較して本剤が血栓塞栓症のリスクを高めるという臨床試験成績は得られていません。しかしながら、国内後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験の中で、死亡例として肺塞栓症が1例/885例 (0.1%)、死亡以外の重篤な副作用が4例/885例 (0.5%) (脳幹梗塞、冠動脈狭窄、末梢動脈閉塞性疾患、深部静脈血栓症各1例/885例 [0.1%]) 認められています。腎性貧血患者において、ESA投与後に、ヘマトクリット値の改善に伴い、血液粘稠度が有意に上昇したとの報告や、既存ESAでは、因果関係が否定できない心筋梗塞や脳梗塞の報告があること、既存HIF-PH阻害薬において既存ESAと比較して血栓塞栓症関連事象の発現割合が高い傾向が認められる等の理由から、電子化された添付文書の「警告」の項に設定されていること等を踏まえ、本剤投与時にも十分な注意が必要と判断して設定しました。

適応とならない患者

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解説

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者においては、重篤な過敏症の症状が発現するおそれがあるため、投与を避けてください。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性

解説

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与を避けてください。ラットでは本剤の最大臨床用量^{注1)}における推定曝露量の4.6倍で胚・胎児死亡の増加、出生児の発育遅延、ウサギでは3.8倍で流産、11.6倍で胚・胎児死亡の増加が認められています¹⁻³⁾。

注1) 本剤8mgを1日1回反復投与

投与に際し注意が必要な患者

高血圧症を合併する患者	本剤投与により、既存ESAと比較して高血圧のリスクを高めるという臨床試験成績は得られていませんが、血圧上昇は既存ESAの既知の副作用であり、本剤でも同様に高血圧が生じるおそれがあるため設定しました。
悪性腫瘍を合併する患者	本剤投与により、悪性腫瘍の発現頻度の上昇が示唆される臨床成績は得られていませんが、本剤の作用機序を踏まえ設定しました。
増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者	本剤が、網膜及び脈絡膜に関連する有害事象のリスクを高めるという臨床成績は得られていませんが、本剤の作用機序を踏まえ設定しました。
生殖能を有する者	妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後2週間は適切な避妊を行うよう指導してください。ラットにおいて、本剤の最大臨床用量 ^{注2)} における推定曝露量の4.6倍で胚死亡の増加、13.9倍で着床数及び着床率の減少が認められています ¹⁾ 。
授乳婦	本剤投与中及び本剤投与終了後4日間は授乳を避けさせてください。母動物(ラット)への投与で、乳汁中への移行が認められています。また、ラットの母動物に本剤の最大臨床用量における推定曝露量の4.6倍の曝露量で投与したとき、出生児に眼瞼の開裂時期の遅延が認められています ⁴⁾ 。
小児等	小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がありません。

注2) 本剤8mgを1日1回反復投与

他剤を併用している患者

リン吸着薬(セベラマー塩酸塩、ビキサロマー、炭酸ランタン)	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、投与後3時間又は投与前1時間以上間隔を空けて本剤を投与してください。
多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)を含有する経口製剤	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、投与後3時間又は投与前1時間以上間隔を空けて本剤を投与してください。

投与方法

投与方法

保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者の場合	通常、成人には、エナロデュスタットとして1回2mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与してください。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減しますが、最高用量は1回8mgとしてください。
血液透析患者の場合	通常、成人には、エナロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与してください。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減しますが、最高用量は1回8mgとしてください。

解説

本剤を食後に単回経口投与した場合、食事の影響が認められ、エナロデュスタットの吸収量は低下しました。この結果に基づき、後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験では食前又は就寝前投与で実施し、本剤の有効性及び安全性が確認されています。

投与時の注意

- 用量調節が必要な場合には、下表を参考に1段階ずつ投与量を増減してください。

段階	1	2	3	4	5
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg

- 増量する場合の間隔は4週間以上としてください。
- 休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開してください。

重要な基本的注意

- 本剤投与開始後、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認してください。
- 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意してください。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験において、ヘモグロビン濃度の目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告があります⁵⁻⁷⁾。
- ヘモグロビン濃度が、4週以内に2.0g/dLを超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量又は休薬する等、適切な処置を行ってください。
- 保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤から本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意してください。
- 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあります。血圧の推移に十分注意しながら投与してください。
- 造血には鉄が必要です。鉄欠乏時には鉄剤の投与を行ってください。

日本腎臓学会 HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation 2020年9月29日版⁸⁾

2. 治療に関する推奨(抜粋)

目標ヘモグロビン値について

- 保存期CKDのターゲットヘモグロビンは11～13g/dL、透析期CKDのターゲットヘモグロビンは10～12g/dLを参考値として、個々の症例の病態に応じた目標Hb値を定め治療する。

鉄補充について

- HIF-PH阻害薬投与においては、鉄が十分補充されていることが肝要である。十分かどうかは、貯蔵鉄の指標となりうるフェリチンと、循環している鉄の指標になるTSAT^{注3)}の両者で判断する。
- HIF-PH阻害薬自体によって鉄の利用障害が改善されるため、フェリチン<100ng/mLまたはTSAT<20%をHIF-PH阻害薬使用中の鉄補充のカットオフに設定することが妥当と考えられる。
- HIF-PH阻害薬の添付文書上に血栓塞栓症の警告がなされていること、および鉄欠乏が血栓症と関連することを鑑み、HIF-PH阻害薬投与中はフェリチン<100ng/mLまたはTSAT<20%の状態になれば、すみやかな鉄補充療法を推奨する。特に血液透析患者ではフェリチン<100ng/mLまたはTSAT<20%の状態にならないように鉄補充療法を調節する。
- 目標ヘモグロビンに到達しない場合、HIF-PH阻害薬の増量よりも鉄欠乏状態を評価した上で鉄補充を優先する。
- HIF-PH阻害薬開始時に急激に造血が亢進することで、TSATやフェリチンが著しく低下する症例があるため、薬剤開始1か月後には、再度これらのマーカーを評価し、鉄欠乏があれば鉄を補充する。

注3) TSAT: Transferrin Saturation(トランスフェリン飽和度)

TSAT(%) = 血清鉄(μg/dL) ÷ 総鉄結合能(μg/dL) × 100 で求める

過量投与

- 本剤の過量投与により、ヘモグロビン濃度が必要以上に上昇するおそれがあります。
- 本剤を過量投与した場合は、本剤の減量・休薬等の適切な処置を行ってください。なお、本剤は透析で除去されません。

患者への説明

本剤の服用開始に際しては、患者又は家族に対して、薬の効果、予想される副作用などについて、下記の資料を活用して十分に説明してください。

● 患者向け指導箋「エナロイ錠を服用される患者さんへ」

エナロイ錠を服用される腎性貧血患者向けの服薬指導用冊子です。腎性貧血の治療の必要性や、エナロイ錠の作用、服用方法、副作用をはじめとした服用時の注意点などをわかりやすい言葉や多くのイラストで解説しています。



注意すべき副作用とその対策

本剤の投与により次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

重大な副作用

血栓塞栓症

1. 深部静脈血栓症

保存期慢性腎臓病、腹膜透析施行中及び血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験⁹⁻¹⁷⁾において、重大な副作用として深部静脈血栓症が885例中2例(0.2%)で報告されています。

●主な症状¹⁸⁾

- (主に片側)下肢(まれに上肢)の腫脹・疼痛・しびれ
- 発赤
- 熱感 など

多くの場合、何の前触れもなく突然発症します。

●対策¹⁸⁾

- 深部静脈血栓症は、長期臥床、脱水、多血症、肥満、下肢骨折、下肢麻痺、癌、心不全、ネフローゼ症候群、静脈血栓症の既往などを有した患者で発症しやすいとされています。このような患者へ本剤を投与する際は、深部静脈血栓症の副作用に特に注意してください。
- 「足の痛みを伴う腫れ」などの症状がみられた場合は、本剤の服用を中止し、直ちに医師・薬剤師に連絡するよう患者に指導してください。
- 症状などから深部静脈血栓症が疑われる場合は、本剤の投与を中止し、必要な検査及び適切な処置を行ってください。

2. 肺塞栓症

保存期慢性腎臓病、腹膜透析施行中及び血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験⁹⁻¹⁷⁾において、重大な副作用として肺塞栓症が885例中1例(0.1%)で報告されています。

●主な症状¹⁸⁾

- 胸痛
- 突然の息切れ
- 呼吸困難
- 血痰・咯血
- ショック
- 意識消失 など

多くの場合、何の前触れもなく突然発症します。

● 対策¹⁸⁾

- 肺塞栓症は、長期臥床、脱水、多血症、肥満、下肢骨折、下肢麻痺、癌、心不全、ネフローゼ症候群、静脈血栓症の既往などを有した患者で発症しやすいとされています。また、深部静脈血栓症を発症した患者では、肺塞栓症に進展するおそれがあります。このような患者へ本剤を投与する際は、肺塞栓症の副作用に特に注意してください。
- 「胸の痛み」「呼吸困難」などの症状がみられた場合は、本剤の服用を中止し、直ちに医師・薬剤師に連絡するよう患者に指導してください。
- 症状などから肺塞栓症が疑われる場合は、本剤の投与を中止し、必要な検査及び適切な処置を行ってください。

3. 脳幹梗塞

保存期慢性腎臓病、腹膜透析施行中及び血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験⁹⁻¹⁷⁾において、重大な副作用として脳幹梗塞が885例中1例(0.1%)で報告されています。

● 主な症状¹⁸⁾

- 四肢の脱力・麻痺
- 感覚障害(複視、霧視、盲点の拡大)
- 構語障害
- 嘔吐・吐き気
- 頭痛 など

多くの場合、何の前触れもなく突然発症します。

● 対策¹⁸⁾

- 脳幹梗塞は、糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発症しやすいとされています。このような患者には、食生活の改善や適度な運動などの生活指導を行ってください。
- 「手足の麻痺やしびれ」「しゃべりにくい」などの症状がみられた場合は、本剤の服用を中止し、直ちに医師・薬剤師に連絡するよう患者に指導してください。
- 症状などから脳幹梗塞が疑われる場合は、本剤の投与を中止し、必要な検査及び適切な処置を行ってください。

※「3. 脳幹梗塞」の「主な症状」及び「対策」は、「独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：重篤副作用疾患別対応マニュアル[血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)](2021年4月改定)」の「脳梗塞」に関する情報をもとに作成しました。

注意すべき副作用とその対策

4. 心筋梗塞

保存期慢性腎臓病，腹膜透析施行中及び血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内後期第Ⅱ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験⁹⁻¹⁷⁾において，有害事象として急性心筋梗塞が885例中2例(0.2%)で報告されています。副作用は報告されていません。

● 主な症状¹⁸⁾

- 胸痛
- 不整脈
- 心不全症状
- ショック など

多くの場合，何の前触れもなく突然発症します。

● 対策¹⁸⁾

- 心筋梗塞は，糖尿病，高脂血症，高血圧，高尿酸血症などを有した患者で発症しやすいとされています。このような患者には，食生活の改善や適度な運動などの生活指導を行ってください。
- 「胸の痛み」「呼吸困難」などの症状がみられた場合は，本剤の服用を中止し，直ちに医師・薬剤師に連絡するよう患者に指導してください。
- 症状などから心筋梗塞が疑われる場合は，本剤の投与を中止し，必要な検査及び適切な処置を行ってください。

その他の副作用

主な副作用として、高血圧、網膜出血、湿疹、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加等が報告されています。詳細は電子化された添付文書の副作用の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

	1%以上	1%未満	頻度不明
眼障害		網膜出血	
血管障害	高血圧		
胃腸障害			悪心
皮膚及び皮下組織障害		湿疹	
臨床検査		血圧上昇、フィブリンDダイマー増加	

その他に注意が必要なリスク

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) 患者における病態の進行

多発性嚢胞腎の疾患モデル動物にHIF-PH阻害薬を投与すると嚢胞が増悪することが報告されています^{19,20)}。ADPKDを合併する患者における本剤の影響は十分に検討されていません。

HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation⁸⁾

HIF-PH阻害薬について、日本腎臓学会から適正使用に関するrecommendationが発出されています。本剤をご使用いただく際は、こちらの情報も参考にしてください。

引用文献

- 社内資料：ラットにおける胚・胎児発生試験(2020年9月25日承認, CTD2.6.6.6) [ENR-004]
- 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生試験(2020年9月25日承認, CTD2.6.6.6) [ENR-005]
- 社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験(2020年9月25日承認, CTD2.6.6.6) [ENR-006]
- 社内資料：ラットにおける乳汁中排泄試験(2020年9月25日承認, CTD2.6.4.6) [ENR-007]
- Singh, A. K. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 355(20): 2085-2098 [ENR-001]
- Pfeffer, M. A. et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 361(21): 2019-2032 [ENR-002]
- Besarab, A. et al.: N. Engl. J. Med. 1998; 339(9): 584-590 [ENR-003]
- 日本腎臓学会：HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation 2020年9月29日版 [ENR-052]
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験(MBA3-1)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.12) [ENR-029]
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験(MBA3-2)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.18) [ENR-030]
- 社内資料：国内第Ⅱ相試験(MBA3-3)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.14) [ENR-031]
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験(MBA4-1)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.21) [ENR-021]
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験(MBA4-2)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.20) [ENR-025]
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験(MBA4-3)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.22) [ENR-022]
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験(MBA4-4)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.13) [ENR-020]
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験(MBA4-5)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.15) [ENR-023]
- 社内資料：国内第Ⅲ相試験(MBA4-6)(2020年9月25日承認, CTD2.7.6.19) [ENR-024]
- 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構：重篤副作用疾患別対応マニュアル [血栓症(血栓塞栓症, 塞栓症, 梗塞)](2021年4月改定) [ENR-054]
- Kraus, A. et al.: Kidney Int. 2018; 94(5): 887-899 [ENR-050]
- Hofherr, A. et al.: Kidney Int. 2018; 94(5): 849-851 [ENR-051]

エナロイ錠 2mg・4mg

ENAROY® tablets 2mg・4mg (エナロデュスタット錠)

劇薬, 処方箋医薬品^{注)}

^{注)}注意—医師等の処方箋により使用すること

Drug Information

商 品 名	和 名 洋 名	エナロイ®錠 2mg・4mg ENAROY® tablets 2mg・4mg	承認番号	錠2mg 錠4mg	30200AMX00929000 30200AMX00930000	販 売 開 始	2020年12月
一 般 名	エナロデュスタット(Enarodustat)		承 認 年 月	2020年9月		製 造 販 売 元	日本たばこ産業株式会社
日本標準商品分類番号	873999					販 売 元	鳥居薬品株式会社

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。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判断すること。また、本剤投与中は、患者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注意すること。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を指導すること。[11.1.1 参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性[9.5 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	エナロイ®錠2mg	エナロイ®錠4mg
有効成分(1錠中)	エナロデュスタット2mg	エナロデュスタット4mg
添加剤	D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸Mg、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・酸化チタン・マクロゴール混合物	

*3.2 製剤の性状

販売名	エナロイ®錠2mg	エナロイ®錠4mg	
性状	白色の割線入りフィルムコーティング錠		
外形	表面		
	裏面		
	側面		
サイズ	直径約7.1mm、厚さ約3.2mm、重量約137mg		

4. 効能又は効果

腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満とする。

6. 用法及び用量

<保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者>
通常、成人には、エナロデュスタットとして1回2mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回8mgとする。
<血液透析患者>
通常、成人には、エナロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回8mgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 用量調節が必要な場合には、下表を参考に1段階ずつ投与量を増減すること。

段階	1	2	3	4	5
本剤投与量	1mg	2mg	4mg	6mg	8mg

7.2 増量する場合の間隔は4週間以上とする。こと。

7.3 休業した場合には、休業前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後、ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは、2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。

8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験において、ヘモグロビン濃度の目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある¹⁾³⁾。

8.3 ヘモグロビン濃度が、4週以内に2.0g/dLを超える等、急激に上昇した場合は速やかに減量又は休業する等、適切な処置を行うこと。

8.4 保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者において、赤血球造血刺激因子製剤から本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから、切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること。

8.5 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるため、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。

8.6 造血には鉄が必要であることから、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
1)Singh, A. K. et al: N. Engl. J. Med. 2006; 355(20): 2085-2098 [ENR-001]
2)Pfeffer, M. A. et al: N. Engl. J. Med. 2009; 361(21): 2019-2032 [ENR-002]
3)Besarab A. et al: N. Engl. J. Med. 1998; 339(9): 584-590 [ENR-003]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴を有する患者
本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。

9.1.2 高血圧症を合併する患者
血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者
本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、悪性腫瘍が増悪するおそれがある。

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者
本剤投与により血管新生が亢進する可能性があることから、網膜出血があらわれるおそれがある。

9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。ラットにおいて、本剤の最大臨床用量における推定曝露量の4.6倍で胚死亡の増加、13.9倍で着床数及び着床率の減少が認められている⁴⁾⁵⁾。[9.5 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しないこと。ラットでは本剤の最大臨床用量における推定曝露量の4.6倍で胚・胎児死亡の増加、出生児の発育遅延、ウサギでは3.8倍で流産、11.6倍で胚・胎児死亡の増加が認められている⁴⁾⁶⁾。[2.2, 9.4 参照]

9.6 授乳婦
本剤投与中及び本剤投与終了後4日間は授乳を避けさせること。母動物(ラット)への投与で、乳汁中への移行が認められている。また、ラットの母動物において本剤の最大臨床用量における推定曝露量の4.6倍の曝露量で投与したとき、出生児に眼瞼の開裂時期の遅延が認められている⁷⁾。

9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
4)社内資料: ラットにおける胚・胎児発生試験(2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.6) [ENR-004]
5)社内資料: ウサギにおける胚・胎児発生試験(2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.6) [ENR-005]
6)社内資料: ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験(2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.6) [ENR-006]
7)社内資料: ラットにおける乳汁中排泄試験(2020年9月25日承認, CTD 2.6.4.6) [ENR-007]

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リン吸着薬 セベラマー塩酸塩 ピキサロマー 炭酸ランタン 多価陽イオン(カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等)を含有する経口製剤 [電子化された添付文書の16.7.1 参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、投与後3時間又は投与前1時間以上間隔をあけて本剤を投与すること。	本剤をセベラマー・炭酸塩と同時に投与したところ、本剤のAUC _{0-12h} が低下した ⁸⁾ 。 本剤とこれらの薬剤がイオン結合し、本剤の吸収を抑制すると考えられている。

8)社内資料: 海外薬物相互作用試験(AZ951-U-12-002試験)(2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.8) [ENR-008]

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症(0.7%)
深部静脈血栓症(0.2%)、肺塞栓症(0.1%)、脳幹梗塞(0.1%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。
[1. 参照]

11.2 その他の副作用

	1%以上	1%未満	頻度不明
眼障害		網膜出血	
血管障害	高血圧		
胃腸障害			悪心
皮膚及び皮下組織障害		湿疹	
臨床検査		血圧上昇、フィブリンDダイマー増加	

13. 過量投与

13.1 症状
本剤の過量投与により、ヘモグロビン濃度が必要以上に上昇するおそれがある。

13.2 処置
本剤の減量・休業等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意
PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

21. 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。

22. 包装

<エナロイ®錠2mg>140錠[14錠(PTP)×10] <エナロイ®錠4mg>140錠[14錠(PTP)×10]

詳細は電子化された添付文書をご参照ください。電子化された添付文書の改訂に十分ご留意ください。