

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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
協和キリン株式会社にあります。当該情報を適正使用
以外の営利目的に利用することはできません。

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		令和元年9月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
脳梗塞	5	静脈血栓	11	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	13
脳出血	5	心不全	11	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	13
肝機能障害、黄疸	6	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	12		
血圧上昇、高血圧、高血圧性脳症	7				
ショック、アナフィラキシー	8				
赤芽球癆	8				
心筋梗塞、肺梗塞	9				
シヤント血栓・閉塞	10				
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	15				

↓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	頁
通常の医薬品安全性監視活動	16
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査 (MDS に伴う貧血)	16
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要	頁
特定使用成績調査 (MDS に伴う貧血)	18

↓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	頁
通常のリスク最小化活動	19
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。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

令和元年 9 月 20 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都千代田区大手町 1-9-2

氏名：協和キリン株式会社

代表取締役社長 宮本 昌志

標記について次のとおり提出します。

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)	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)		

<p>含量及び剤型</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) 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 含有の注射液剤</p>
<p>用法及び用量</p>	<p>【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。</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><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。</p>

	<p>・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。</p> <p>・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。</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。</p>
<p>効能又は効果</p>	<p>腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血</p>
<p>承認条件</p>	<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>
<p>備考</p>	<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「骨髄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

前回提出日：
令和元年7月1日

変更内容の概要：

- ① 「1.1 安全性検討事項」 「脳出血」のリスク最小化活動の内容の変更。
- ② 「1.1 安全性検討事項」 「ショック、アナフィラキシー」のリスク最小化活動の内容を変更。

変更理由：

- ①、②記載整備のため。

1 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

重要な特定されたりスク	
脳梗塞	<p>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">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。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。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。 <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">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として、以下を実施する。<ul style="list-style-type: none">特定使用成績調査（MDSに伴う貧血） <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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「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>添付文書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>重要な特定されたりスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">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。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。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血） <p>【選択理由】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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>添付文書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>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 腎性貧血患者を対象とした国内製造販売後（ネस्प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。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血） <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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」、「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>添付文書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>

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、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。
- 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。
- 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。
- 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。

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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血）

【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、添付文書の「慎重投与」、「重要な基本的注意」、「重大な副作用」、「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】

添付文書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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。 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。 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。 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。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血） <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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」、「慎重投与」、「<u>重要な基本的注意</u>」、「<u>重大な副作用</u>」、「<u>その他の副作用</u>」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>添付文書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>
赤芽球癆	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> 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。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血） <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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」、「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>添付文書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>心筋梗塞、肺梗塞</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。 • 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。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血） <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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「慎重投与」、「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>添付文書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>

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、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（2.21%）、「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。
- 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。

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、添付文書の「慎重投与」、「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】

添付文書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、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。
- 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。
- 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。

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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血）

【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、添付文書の「慎重投与」の項に記載して注意喚起している。

【選択理由】

添付文書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、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。
- 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。
- 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。

	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血） <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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</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>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</p>	
	<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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として、以下を実施する。 <ul style="list-style-type: none"> – 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血） <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>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <p>通常のリスク最小化活動として、添付文書の「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>添付文書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

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（1.9%）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 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。
- 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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血（重点調査項目））

【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
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 - 特定使用成績調査（MDSに伴う貧血（重点調査項目））

【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。

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】 なし</p> <p>【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。</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： 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： 特定使用成績調査</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： MDS に伴う貧血に対し、本剤長期使用時の有効性の検討を目的とし、特定使用成績調査において、安全性に関する評価を行うとともに、有効性に関する情報も収集する。</p>

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	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 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の検討及び実行。	
追加の医薬品安全性監視活動	
特定使用成績調査（MDSに伴う貧血）	
【安全性検討事項】 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、静脈血栓、心不全、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、AMLへの移行に及ぼす影響、生存期間の短縮に及ぼす影響 【目的】 MDSに伴う貧血患者に対し、本剤の使用実態下における副作用発生状況の把握、未知の副作用の検出、並びに安全性及び有効性に影響を及ぼすと考えられる要因の把握を目的とする。 【実施計画】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 調査期間：2015年2月～2024年10月 ・ 登録期間：2015年2月～以下の解析対象症例数が見込めるまで <ul style="list-style-type: none"> – IPSSの低リスクに分類される患者：478例 – IPSSの中間-1リスクに分類される患者：100例 なお、登録開始1年6ヵ月後を目処に国際予後スコアリングシステム（以下、IPSS（International prognostic scoring system））の低リスクに分類される患者の登録状況を確認し、実施計画書変更の必要性を検討する <ul style="list-style-type: none"> ・ 目標症例数：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） ・ 実施方法：中央登録方式（調査契約施設において本剤が投与されたMDS患者の全例を対象とする） ・ 重点調査項目：AMLへの移行に及ぼす影響、生存期間の短縮に及ぼす影響 【実施計画の根拠】 <ul style="list-style-type: none"> ・ 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、長期使用時における安全性及び有効性について検討を行うこととした。 ・ 目標症例数は、IPSSの低リスクに分類されるMDS患者について、特発性造血障害に関する調査研究班の調査結果を参考に本剤投与後の5年生存率を95%と設定した。本剤が生命予後に影響がないと推測可能な判断基準（閾値）を92%と設定し、帰無仮説を5年生存率が95%、対立仮説を95%未満として、一標本母比率の検定を片側有意水準2.5%、5年時の生存率が92%以下であったときに、検出力80%となる必要例数は478例となる。また、IPSSの低リスクに分類されるMDS患者の本剤投与5年後の無白血病生存率については、特発性造血障害に関する調査研究班の報告を参考に95%と設定した。本剤がAMLへの移行に影響がないと推測可能な判断基準（閾値）を92%と設定し、帰無仮説を5年時の無白血病生存率が95%、対立仮説を95%未満として、一標本母比率の検定を片側有意水準2.5%、5年時の無白血病生存率が92%以下であったときに、検出力80%となる必要例数は478例となる。またIPSSの中間-1リスクに分類されるMDS患者の生存率及びAML移行率に関しては、生存率及びAMLへの移行率の信頼区間の幅が最大となる50%を設定し、それ 	

	<p> ぞれ±10%以内の精度で推定できる症例数を算出した結果、必要例数は 100 例となることより設定した。 </p> <ul style="list-style-type: none"> 重点調査項目の設定根拠は以下のとおりである。 <p> MDS 患者における MDS から AML への移行及び生存期間短縮に及ぼす影響については、重要な不足情報であり、臨床試験時データでは本剤投与の影響を 1 年時点でしか確認できていないため。 </p> <p> 【節目となる予定の時期及びその根拠】 </p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時及び再審査申請時。安全性について包括的な検討を行うため。 <p> 【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】 </p> <p> 節目となる時期に、以下の内容を含めた医薬品リスク管理計画書の見直しを行う。 </p> <ul style="list-style-type: none"> 安全性検討事項において、発生時期やリスク要因等が明確になった場合には、添付文書、医療関係者及び患者向け資材の改訂要否の検討を行う。 <p> 新たな安全性検討事項の設定の要否、設定に伴う本調査計画・リスク最小化策の見直し・追加の検討を行う。 </p>
--	---

3 有効性に関する調査・試験の計画の概要

特定使用成績調査（MDSに伴う貧血）	
	2. 医薬品安全性監視計画の概要の項の特定使用成績調査（MDSに伴う貧血）を参照。

4 リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
<p>通常のリスク最小化活動の概要：</p> <ul style="list-style-type: none">添付文書による情報提供。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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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 	2015 年 2 月～2024 年 10 月 (現在実施中)	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時

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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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)	<ul style="list-style-type: none"> 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 	2015 年 2 月 ～2024 年 10 月 (現在実施中)	<ul style="list-style-type: none"> 安全性定期報告時 再審査申請時

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供。 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 ヶ月後	終了