

使用上の注意改訂のお知らせ

劇薬、処方箋医薬品
HIF-PH阻害薬 腎性貧血治療薬

エベレンゾ錠[®]20mg

エベレンゾ錠[®]50mg

エベレンゾ錠[®]100mg

(一般名：ロキサデュスタット)

注意—医師等の処方箋により使用すること

2022年11月
アステラス製薬株式会社

このたび、上記の弊社製品につきまして、「使用上の注意」の一部を改訂いたしましたので、お知らせ申し上げます。

今後のご使用に際しましては、電子化された添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

【改訂概要】

1. 「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に「中枢性甲状腺機能低下症」に関する注意を追記しました。(薬生安通知) また、「その他の副作用」の項に「遊離T3減少、遊離T4減少」を追記しました。(自主改訂)
2. 「その他の副作用」の項に「全身性剥脱性皮膚炎」を追記しました。(自主改訂)

【改訂内容】

改訂後(下線部改訂)	改訂前
8. 重要な基本的注意 8.1~8.2 (省略: 現行のとおり) 8.3 <u>本剤投与中に中枢性甲状腺機能低下症があらわれることがあります、投与開始後約2週間であらわれたとの報告もある。本剤投与中は定期的に甲状腺機能検査(TSH、遊離T3、遊離T4)を行うなど、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.3参照]</u> 8.4~8.5 (省略: 現行8.3~8.4のとおり)	8. 重要な基本的注意 8.1~8.4 (省略)

改訂後（下線部改訂）	改訂前（点線部削除）																																																		
<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.2（省略：現行のとおり）</p> <p>11.1.3 中枢性甲状腺機能低下症（頻度不明）</p> <p><u>血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）が正常範囲内又は低値を示す中枢性甲状腺機能低下症があらわれることがある。症状や徴候があらわれた場合には、必要に応じて投与の中止、甲状腺ホルモン製剤の投与などの適切な処置を行うこと。</u></p> <p><u>[8.3 参照]</u></p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.5～1%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内分泌障害</td> <td></td> <td></td> <td>甲状腺機能低下症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>リパーゼ増加</td> <td>ALT増加、CK増加</td> <td><u>TSH減少、遊離T3減少、遊離T4減少、血中ビリルビン増加</u></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td></td> <td>そう痒症</td> <td><u>全身性剥脱性皮膚炎</u></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">（他の項 省略：現行のとおり）</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明	内分泌障害			甲状腺機能低下症		臨床検査		リパーゼ増加	ALT増加、CK増加	<u>TSH減少、遊離T3減少、遊離T4減少、血中ビリルビン増加</u>	皮膚及び皮下組織障害			そう痒症	<u>全身性剥脱性皮膚炎</u>	（他の項 省略：現行のとおり）					<p>11. 副作用</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1～11.1.2 （省略）</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1%以上</th> <th>0.5～1%未満</th> <th>0.5%未満</th> <th>頻度不明</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>内分泌障害</td> <td></td> <td></td> <td>甲状腺機能低下症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>臨床検査</td> <td></td> <td>リパーゼ増加</td> <td>ALT増加、CK増加</td> <td><u>血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中ビリルビン増加</u></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織障害</td> <td></td> <td></td> <td>そう痒症</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="5" style="text-align: center;">（他の項 省略）</td> </tr> </tbody> </table>		1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明	内分泌障害			甲状腺機能低下症		臨床検査		リパーゼ増加	ALT増加、CK増加	<u>血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中ビリルビン増加</u>	皮膚及び皮下組織障害			そう痒症		（他の項 省略）				
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明																																															
内分泌障害			甲状腺機能低下症																																																
臨床検査		リパーゼ増加	ALT増加、CK増加	<u>TSH減少、遊離T3減少、遊離T4減少、血中ビリルビン増加</u>																																															
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症	<u>全身性剥脱性皮膚炎</u>																																															
（他の項 省略：現行のとおり）																																																			
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明																																															
内分泌障害			甲状腺機能低下症																																																
臨床検査		リパーゼ増加	ALT増加、CK増加	<u>血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中ビリルビン増加</u>																																															
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症																																																
（他の項 省略）																																																			

【改訂理由】

1. 本剤の市販後において、症例が集積されたことから、「重大な副作用」の項に「中枢性甲状腺機能低下症」を追記し、「血中甲状腺刺激ホルモン（TSH）が正常範囲内又は低値を示す中枢性甲状腺機能低下症があらわれることがある。症状や徴候があらわれた場合には、必要に応じて投与の中止、甲状腺ホルモン製剤の投与などの適切な処置を行う」旨を追記し、注意喚起することとしました。中枢性甲状腺機能低下症は、投与開始後約2週間であらわれたとの報告もあることから、「重要な基本的注意」の項にその旨と、「本剤投与中は定期的に甲状腺機能検査（TSH、遊離T3、遊離T4）を行うなど、患者の状態を十分に観察する」旨を追記しました。また、関連する臨床検査値として、その他の副作用の項に「遊離T3減少、遊離T4減少」を追記し、血中甲状腺刺激ホルモンをTSHに変更する記載整備を行いました。

本剤で報告されている「中枢性甲状腺機能低下症」の症例の概要を3～4頁に示します。

2. 本剤の市販後において、症例が集積されたことから、「その他の副作用」の項に「全身性剥脱性皮膚炎」を追記し、注意喚起することとしました。

この改訂内容につきましては、日本製薬団体連合会発行の「DRUG SAFETY UPDATE (DSU) 医薬品安全対策情報 No.313 (2022年12月発行予定)」に掲載されます。

中枢性甲状腺機能低下症 症例の概要

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用				転帰	
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置					
1	男・80代	腎性貧血 (慢性腎不全、慢性心不全、大動脈弁狭窄症、心房細動)	100mg 10日間	<p style="text-align: center;">中枢性甲状腺機能低下症</p> <p>投与開始日 透析期腎性貧血に対し、ダルベポエチンアルファ(60μg/週)から本剤(100mg、週3回)へ変更。</p> <p>投与4日後 倦怠感、食思不振を認める。甲状腺機能低下症発現。</p> <p>投与9日後 (投与中止日) 甲状腺刺激ホルモン(TSH) 0.16μIU/mL、遊離トリヨードチロニン(FT3) 1.2pg/mL、遊離サイロキシシン(FT4) 0.52ng/dLより中枢性の甲状腺機能低下症と診断。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP) 975pg/mLと心不全の所見あり。本剤投与中止。</p> <p>中止2日後 息切れなどの心不全症状を認める。心不全発現。ドライウエイトを下げ対応。</p> <p>中止5日後 シヤント閉塞を発現。経皮的血管形成術(PTA)を施行。</p> <p>中止12日後 血圧低下のため、透析中も昇圧剤(エチレフリン塩酸塩)を投与。</p> <p>中止15日後 シヤント閉塞回復。</p> <p>中止19日後 食思不振やや改善、呼吸安定化。心不全回復。</p> <p>中止26日後 中枢性甲状腺機能低下症の症状はほぼ回復。昇圧剤投与中止。</p> <p>中止82日後 中枢性甲状腺機能低下症回復。</p>				回復	
臨床検査値									
			投与 145日前	投与 14日前	投与9日後 (投与中止日)	中止 2日後	中止 5日後	中止 12日後	中止 26日後
			6.21	-	0.16	0.06	0.04	3.81	7.79
			1.0	-	0.52	0.39	0.35	0.7	0.83
			2.3	-	1.2	1.2	1.5	1.4	1.8
			-	-	975	1078	-	-	-
			-	9.4	10.9	11.0	-	10.8	10.6
併用薬：ピルシカイニド塩酸塩水和物、ランソプラゾール、カモスタットメシル酸塩、ウルソデオキシコール酸、酪酸菌製剤、メコバラミン、炭酸ランタン水和物、沈降炭酸カルシウム、ピソプロロール、膵臓性消化酵素配合剤、ヘパリンカルシウム									

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用		転帰
	性・年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置		
2	男・80代	腎性貧血 (慢性腎不全、 甲状腺機能低下症、 続発性副甲状腺機能亢進症、 カルニチン欠損症、 高尿酸血症、 高脂血症、 慢性胃炎、 慢性心不全、 大腸血管異形成、 鉄欠乏性貧血、 皮膚そう痒症、 不眠症、 慢性便秘)	100mg 22日間	<p style="text-align: center;">甲状腺機能低下症</p> 投与開始前 甲状腺機能低下症のため、レボチロキシナトリウム水和物 (25 μ g) にて加療。 投与開始日 透析期腎性貧血に対し、ダルベポエチンアルファ (100 μ g/週) から本剤 (100mg、週3回) へ変更。 投与12日後 甲状腺刺激ホルモン (TSH) 0.12 μ IU/mL、遊離サイロキシン (FT4) 0.56ng/dLと急激な低下を認める。甲状腺機能低下症の悪化を発現。 投与21日後 (投与中止日) 食欲不振を認め、体重増加が少なくなる。また、透析終了時にダイアライザーに黄染を認める。本剤投与中止。 中止2日後 総ビリルビン上昇、CT検査にて胆泥を認める。黄疸、肝機能障害発現。 中止5日後 総ビリルビンはさらに上昇を認め、食事をほとんど摂取できないため経過観察、精査目的にて入院。薬剤性の肝機能障害が疑われたため、アトルバスタチンカルシウム水和物、アロプリノール、フェキソフェナジン塩酸塩、エソメプラゾールマグネシウム水和物の投与中止。 中止7日後 レボチロキシナトリウム水和物増量 (37.5 μ g)。 中止8日後 食欲改善し、食事を全量摂取。食欲不振回復。 中止33日後 黄疸、肝機能障害回復。 中止47日後 甲状腺機能低下症の悪化回復。 中止62日後 退院。		回復

臨床検査値

	投与 23日前	投与 2日前	投与 12日後	投与 19日後	中止 2日後	中止 5日後	中止 12日後	中止 19日後	中止 33日後	中止 47日後
TSH (μ IU/mL)	14.85	-	0.12	0.10	-	-	-	5.73	-	3.67
FT4 (ng/dL)	0.94	-	0.56	0.39	-	-	-	0.83	-	0.83
Hb (g/dL)	8.4	9.2	11.0	12.4	12.6	14.2	13.7	12.9	11.2	11.3
T-BiL (mg/dL)	-	0.67	-	-	3.73	4.15	2.04	-	1.18	-
D-BiL (mg/dL)	-	-	-	-	2.71	3.11	1.15	-	-	-
AST (IU/L)	-	33	-	-	32	36	38	-	18	-
ALT (IU/L)	-	20	-	-	20	20	25	-	13	-
Al-P (IU/L)	-	378	-	-	310	314	290	-	332	-
γ -GTP (IU/L)	-	65	-	-	35	30	33	-	53	-

併用薬：レボチロキシナトリウム水和物、アルファカルシドール、レボカルニチン、アロプリノール、アトルバスタチンカルシウム水和物、レバミピド、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ピソプロロールフマル酸塩、フマル酸第一鉄、フェキソフェナジン塩酸塩、ナルフラフィン塩酸塩、プロチゾラム、ラクツロース

改訂後の電子化された添付文書は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>) 及び「アステラスメディカルネット(医療従事者向け情報サイト)」(<https://amn.astellas.jp/>)にてご覧いただけます。

電子化された添付文書を紙媒体で必要とされる際は、弊社担当MR又は下記お問い合わせ先までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

[お問い合わせ先]

アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター

〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

フリーダイヤル0120-189-371

アステラスメディカルネット(医療従事者向け情報サイト) <https://amn.astellas.jp/>



本製品の添付文書の同梱が廃止されるまでは、改訂前の添付文書を封入した製品がお手元に届くことがあります。以下のGS1バーコードを専用アプリ「添文ナビ」で読み取ることにより、PMDAホームページに掲載の電子化された添付文書をご覧いただけます。

エベレンゾ錠20mg、50mg、100mg



(01)14987233106231

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

提携
 FibroGen Inc.