

保存期の 腎性貧血における エベレンゾ[®]錠の 有用性



HIF-PH阻害薬 腎性貧血治療薬
(ロキサデュstatt錠)

薬価基準収載

エベレンゾ[®]錠

20mg
50mg
100mg



Evrenzo[®]

劇薬、処方箋医薬品(注意一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。[電子添文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[電子添文9.5参照]

腎性貧血の治療意義と治療における現状と課題

腎性貧血治療の目的と意義

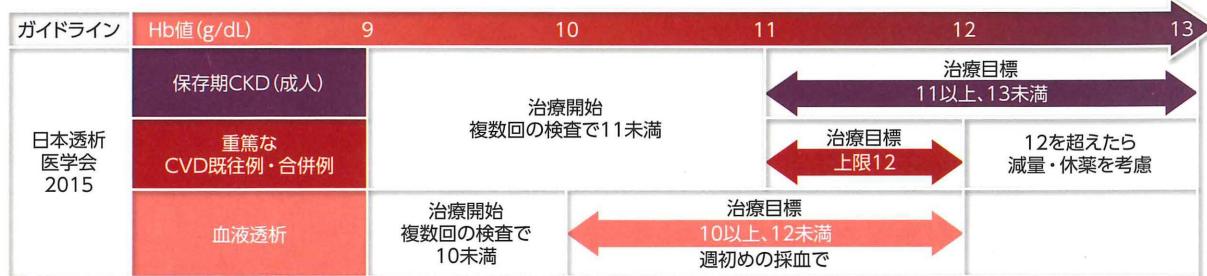
- 腎性貧血は、慢性腎臓病における代表的な合併症のひとつです¹⁾。

腎性貧血の主な特徴¹⁾

- 腎機能障害の進展に伴って頻度あるいは程度が高度になる
- 貧血に伴うQOLの低下ばかりでなく、慢性虚血による腎機能あるいは心機能の悪化など、いわゆる臓器障害がさらに進展する

適切な腎性貧血治療が重要

- 腎性貧血の治療開始基準と目標Hb値²⁾



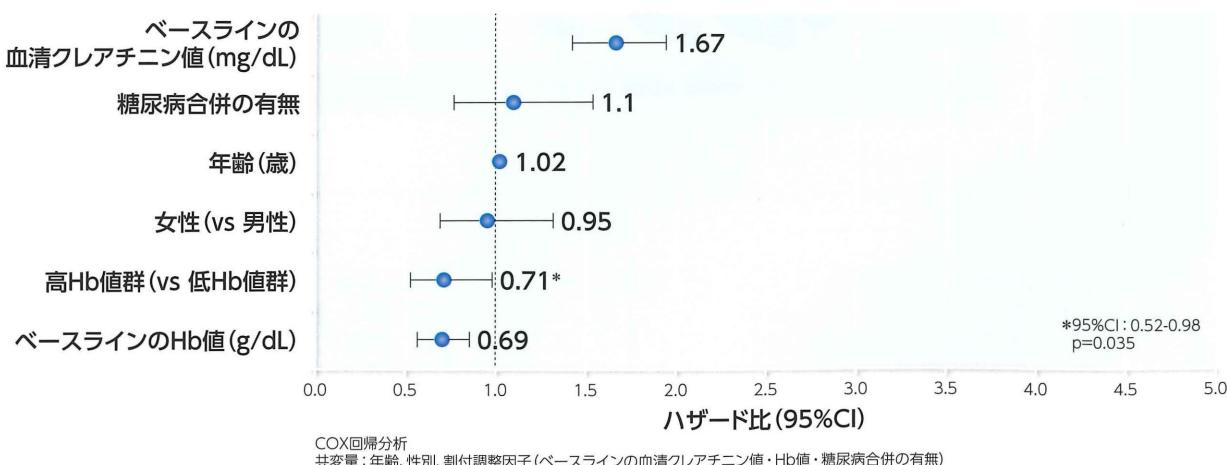
1) 日本透析医学会: 2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン, 2016; 91

2) 日本透析医学会: 2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン, 2016; 114

腎性貧血の適切な治療介入の重要性

- 腎関連複合イベント発生について多変量解析を行った結果、高Hb値群(目標Hb値11.0~<13.0g/dL)では、低Hb値群(目標Hb値9.0~<11.0g/dL)に比べ、イベント発生リスクが29%有意に低下することが認められました。

- 腎関連複合イベント発生の相対リスク(主要評価項目に対する多変量解析)



対象 ヘモグロビン(Hb)値10g/dL未満で血清クレアチニン値2~6mg/dLの透析を受けていない慢性腎臓病(CKD)患者321例 [コントロール不良の高血圧、うっ血性心不全(NYHA分類クラスIII超)、悪性腫瘍、血液疾患又は活動性出血、重大なアレルギー等は除く]

方法 保存期CKD患者を対象とした多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験(日本、追跡期間3年)。対象患者を、ベースラインのHb値、血清クレアチニン値、糖尿病の合併及び医療施設により層別化し、ダルベポエチンアルファを投与する高Hb値群(n=161, 11.0≤目標Hb値<13.0g/dL)又はエポエチンアルファを投与する低Hb値群(n=160, 9.0≤目標Hb値<11.0g/dL)に無作為に割り付け、初回の腎関連複合イベント(血清クレアチニン値の2倍化、透析導入、腎移植、死亡)発生までの期間を主要評価項目として検討した。

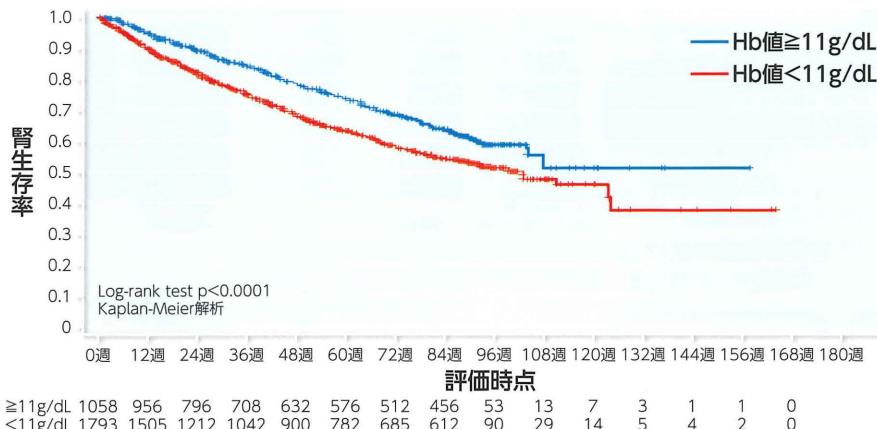
Tsubakihara Y. et al: Ther Apher Dial. 2012; 16(6): 529-540

現在、保存期の腎性貧血治療においては以下のようなことが報告されています。

1 治療開始12週時点のHb値が目標値(11g/dL以上)に到達しているかが腎予後に影響を与える

● ESAによる12週間の治療でHb値が11g/dL以上となった患者(2年腎生存率: 51.47%)は、11g/dL未満であった患者(2年腎生存率: 37.57%)に比べ腎予後が有意に良好でした。

● 治療開始後12週時点のHb値別にみた腎生存率



対象 ヘモグロビン(Hb)値11g/dL未満でC.E.R.A.を初めて使用する(他のESA治療歴の有無は問わない)腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病(CKD)患者5,305例[推定糸球体濾過量(eGFR)6.0mL/min/1.73m²未満は除く] (安全性解析対象4,601例、ランダム解析対象2,851例)

方法 保存期CKDにおける腎性貧血患者を対象としたエポエチンベータペゴル(C.E.R.A.)の特定使用成績調査(MIRACLE-CKD)(国内749施設による多施設共同前向き観察研究)(登録期間: 2012年7月~2013年12月、観察期間: 2年)。ランダム解析として、治療開始後12週時点のHb値をもとに、Hb値11g/dL以上と11g/dL未満の群に分け、腎生存期間(腎代替療法への移行、血清クレアチニン値の2倍化、eGFRが6.0mL/min/1.73m²未満に低下のいずれかが発生した時点までの期間)を比較した。

Hayashi T. et al.: Clinical and Experimental Nephrology. 2019; 23 (3) : 349-361

2 さまざまな患者背景や合併症の併発などによる患者の病態変化がHb値に影響を及ぼす

● 腎性貧血では、さまざまな患者背景があり、それらはHb値に影響を及ぼします¹⁻³⁾。
また合併症の併発などによる患者の病態変化がHb値に影響を及ぼします^{2,3,7)}。

● 腎性貧血患者の患者背景

鉄の利用障害がある^{1,5)}

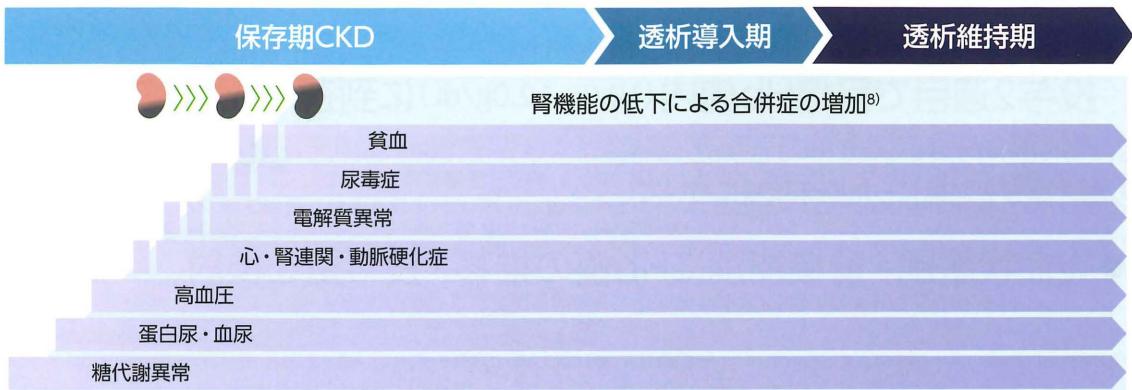
腎機能が低下している⁴⁾

栄養障害がある^{1,5)}

糖尿病などの慢性の炎症状態である^{1,4,5)}

心不全などの心血管系の合併症がある⁶⁾

● CKDの進行と病態変化



1)日本透析医学会: 2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン, 2016; 110より作成 2)一色啓二ほか: 日本透析医学会誌. 2017; 50 (7) : 465-472

3)Francisco ALM. et al.: NDT Plus. 2009; 2 (Suppl 1): 118-126 4)南学正臣: 日内会誌. 2010; 99 (1): 136-141 5)鶴屋和彦ほか: 日本内科学会雑誌. 2015; 104 (7): 1414-1424

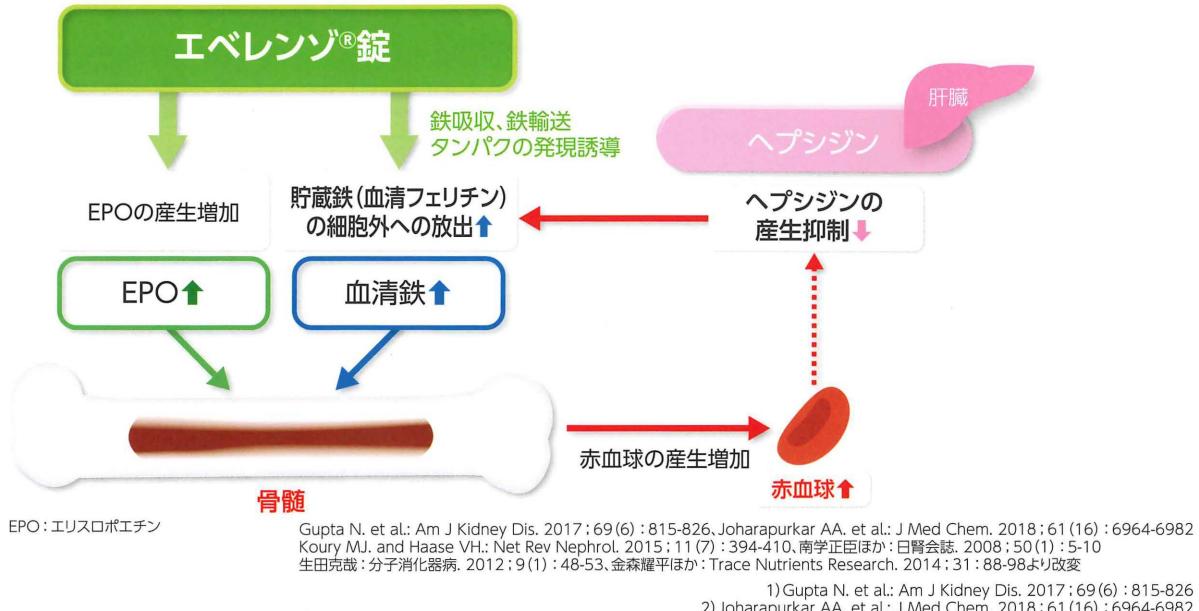
6)木村健二郎: 日本内科学雑誌. 2009; 98 (9): 2379-2383 7)倉賀野隆裕ほか: 日腎会誌. 2009; 51 (7): 852-856 8)佐中孜著: CKD早期発見・治療ベストガイド, 医学書院 2013; 258より作成

エベレンゾ[®]錠がもたらす臨床メリット

エベレンゾ[®]錠の特徴

- ① 鉄利用を亢進させるため、体内的貯蔵鉄を有効活用できる^{1,2)}
- ② 内因性EPOを産生させる³⁾

エベレンゾ[®]錠による鉄利用の亢進



保存期の腎性貧血治療におけるエベレンゾ[®]錠の臨床的特徴

保存期の腎性貧血治療において、エベレンゾ[®]錠には以下のような臨床的特徴があります。

ESA未治療患者を対象にした臨床試験において、

- 目標Hb値下限(10.0g/dL)を達成した患者の割合は、エベレンゾ[®]50mg群で投与4週が85.4%、投与終了時が91.8%

P.4

- エベレンゾ[®]50mg群、70mg群とも、平均Hb値は投与2週目で目標Hb値内(10.0~12.0g/dL)に到達

P.4

ESA切り替え患者を対象にした臨床試験において、

- 炎症状態別・腎機能別にHb値の推移・投与量を検討

P.5~6

[国内第Ⅲ相貧血改善・改善維持試験(保存期): CL-0314試験]

【エベレンゾ[®]錠の用法及び用量】

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回50mgを開始用量とし、週3回経口投与する。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3.0mg/kgを超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回70mg又は100mgを開始用量とし、週3回経口投与する。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3.0mg/kgを超えないこととする。

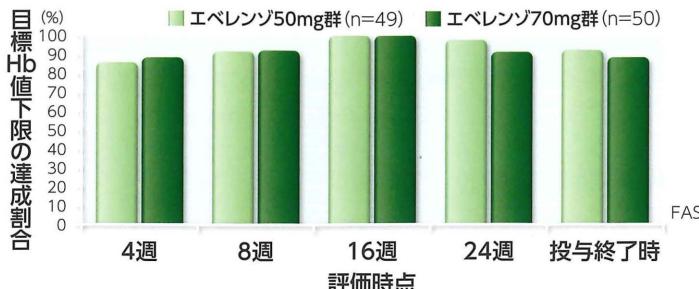
ESA未治療患者を対象にした国内第Ⅲ相臨床試験

CL-0314試験

■本試験は一部承認外の用法及び用量の成績が含まれるデータですが、本試験の結果に基づき、本剤の用法及び用量のうち赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、「通常、成人には、ロキサデュstattとして1回50mgを開始用量とし、週3回経口投与する」ことに決定したため掲載します。

目標Hb値下限(10.0g/dL)の達成割合

▶ 目標Hb値下限(10.0g/dL)を達成した患者の割合は、以下のとおりでした。

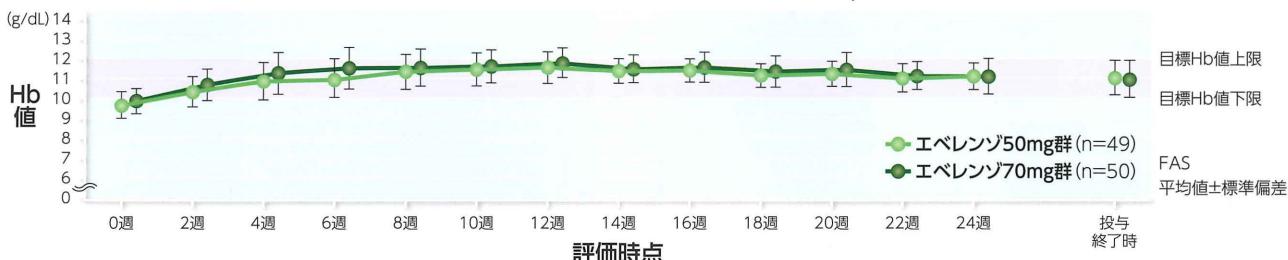


目標Hb値下限(10.0g/dL)を達成した患者の割合

| 達成患者割合 (%) | エベレンゾ50mg群 (n=49) | エベレンゾ70mg群 (n=50) |
|------------|-------------------|-------------------|
| 投与4週 | 85.4% (41/48例) | 88.0% (44/50例) |
| 投与8週 | 91.5% (43/47例) | 91.8% (45/49例) |
| 投与16週 | 100.0% (44/44例) | 100.0% (45/45例) |
| 投与24週 | 97.6% (40/41例) | 91.1% (41/45例) |
| 投与終了時 | 91.8% (45/49例) | 88.0% (44/50例) |

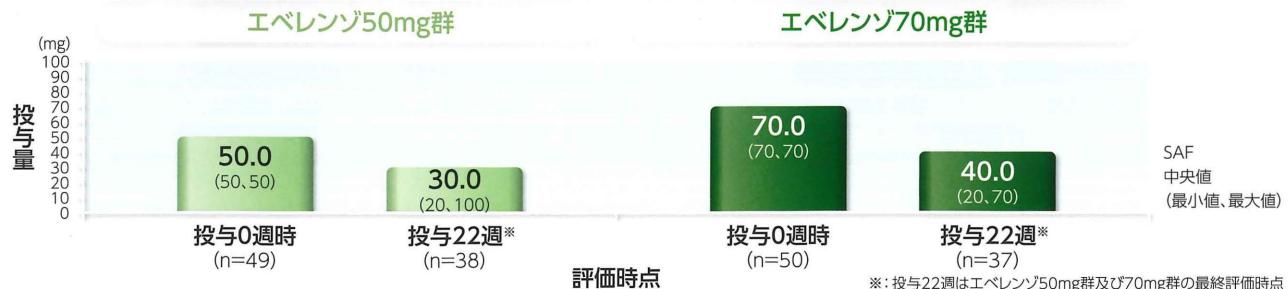
Hb値の推移

▶ 投与2週目の平均Hb値は、エベレンゾ50mg群が10.31g/dL、70mg群が10.64g/dLで早期から10.0g/dLに到達し、以降投与24週まで目標Hb値内(10.0～12.0g/dL)であり、安定したHb値コントロールが示されました。



投与量の推移

▶ 投与1回あたりの治験薬投与量の中央値は、エベレンゾ50mg群で投与0週時が50.0mg、投与22週が30.0mgであり、エベレンゾ70mg群で投与0週時が70.0mg、投与22週が40.0mgでした。



*: 投与22週はエベレンゾ50mg群及び70mg群の最終評価時点

安全性

▶ 副作用発現率は、エベレンゾ50mg群で12.2%(6/49例)、エベレンゾ70mg群で16.0%(8/50例)であり、全体で14.1%(14/99例)でした。主な副作用(発現が2例以上)は、エベレンゾ70mg群で高血圧2例(4.0%)でした。重篤な副作用は、エベレンゾ50mg群で末梢性浮腫及び脳梗塞各1例でした。なお、本試験では死亡はみられませんでした。投与中止に至った副作用は、エベレンゾ50mg群で2例(末梢性浮腫及び発疹の1例、高カリウム血症、代謝性アシドーシス及び食欲減退の1例)に認められました。

目的 赤血球造血刺激因子製剤(ESA)の投与を受けていない保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象として、エベレンゾを投与した際の有効性及び安全性を検討する。

対象 ESAの投与を受けていない保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者100例(FAS: 99例、SAF: 99例)

FAS (Full analysis set): 最大の解析対象集団、SAF (Safety analysis set): 安全性解析対象集団

試験方法 対象患者をエベレンゾ50mg群又は70mg群(各群ともに最大3.0mg/kgを超えない量まで適宜増減、週3回経口投与)にランダムに割り付け、治験薬を最長24週間投与し、有効性及び安全性を検討した。

評価項目 有効性: 各週におけるHb値のベースラインからの変化量(Hb値の推移)、目標Hb値下限(10.0g/dL)の達成割合及び達成時期等、治験薬の曝露(投与量の推移)、安全性: 副作用等

解析方法 有効性の解析はFASを対象に行った。

承認時評価資料: 保存期慢性腎臓病患者・ESA未治療患者対象試験: CL-0314試験(DIR200083)

Akizawa T. et al: Nephron. 2020; 144(8): 372-382

【利益相反】本試験は、アステラス製薬株式会社の資金提供により実施した。なお、著者にはアステラス製薬株式会社及びAstellas Pharma Europe B.V.の社員が含まれる。

エベレンゾ[®]錠がもたらす臨床メリット

ESA切り替え患者を対象にした国内第Ⅲ相比較試験 CL-0310試験

● ベースラインからの平均Hb値変化量：有効性及び非劣性【主要評価項目（検証項目）】

▶ 平均Hb値^{*1}（投与18週から投与24週）は、エベレンゾ（比較）群で11.14g/dLであり、95%CIが10.0～12.0g/dLの範囲内であったことから、エベレンゾの有効性が検証されました。

ベースラインからの平均Hb値^{*1,*2}変化量（投与18週から投与24週）の最小二乗平均値は、エベレンゾ（比較）群で0.15g/dL、ダルベポエチンアルファ群で0.22g/dLであり、両群の差（-0.07g/dL）の95%CIの下限値が-0.23g/dLと、あらかじめ設定された非劣性マージン-0.75g/dLを上回ったことから、エベレンゾのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証されました。

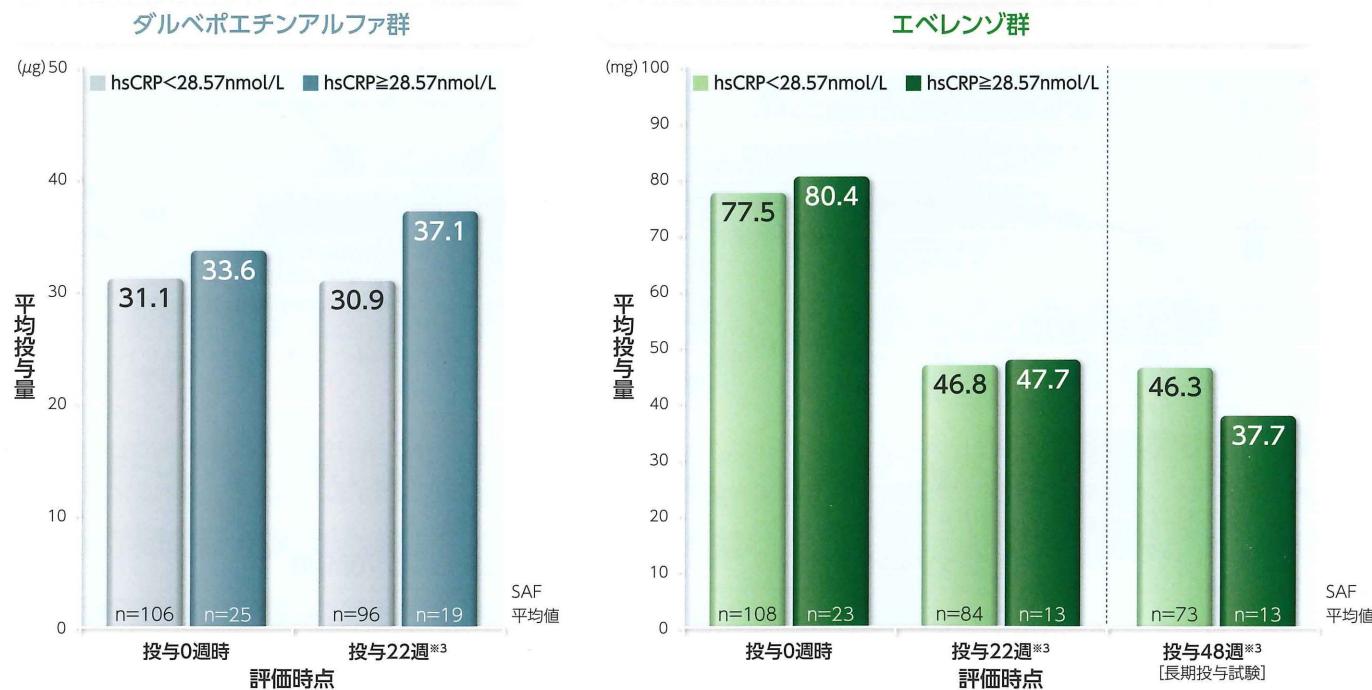
*1: 投与18週から投与24週の平均Hb値は、評価期間である投与18、20、22及び24週のHb値を用いて算出した。

*2: ベースラインHb値は、3回測定したHb値（登録前直近の2回及び投与0週時の1回）の平均と定義した。投与0週時のHb値が登録前直近のHb値と同じ値、同じ測定日の場合は、登録前直近の2回の平均とした。

● 炎症状態（高感度CRP値）別の投与量【事前に規定したサブグループ解析】

▶ エベレンゾ群では、投与22週の平均投与量は炎症状態が高い患者^{*1}で47.7mg、それ以外の患者^{*2}で46.8mg、投与48週の平均投与量はそれぞれ37.7mg、46.3mgであり、ダルベポエチンアルファ群では、投与22週の平均投与量はそれぞれ37.1μg、30.9μgでした。

*1: ベースラインの高感度C反応性蛋白（hsCRP）値≥28.57nmol/L *2: ベースラインのhsCRP値<28.57nmol/L



注) 28.57nmol/L=約0.3mg/dL (CRPの分子量を約100kDaとして算出) ※3: 投与22週はダルベポエチンアルファ群の最終評価時点、投与48週はエベレンゾ群の長期投与試験の最終評価時点

【ダルベポエチンアルファの用法及び用量(挿糸)】 【腎性貧血】<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。

エリスロポエチン（エボエチンアルファ（遺伝子組換え）、エボエチンベータ（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。

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、

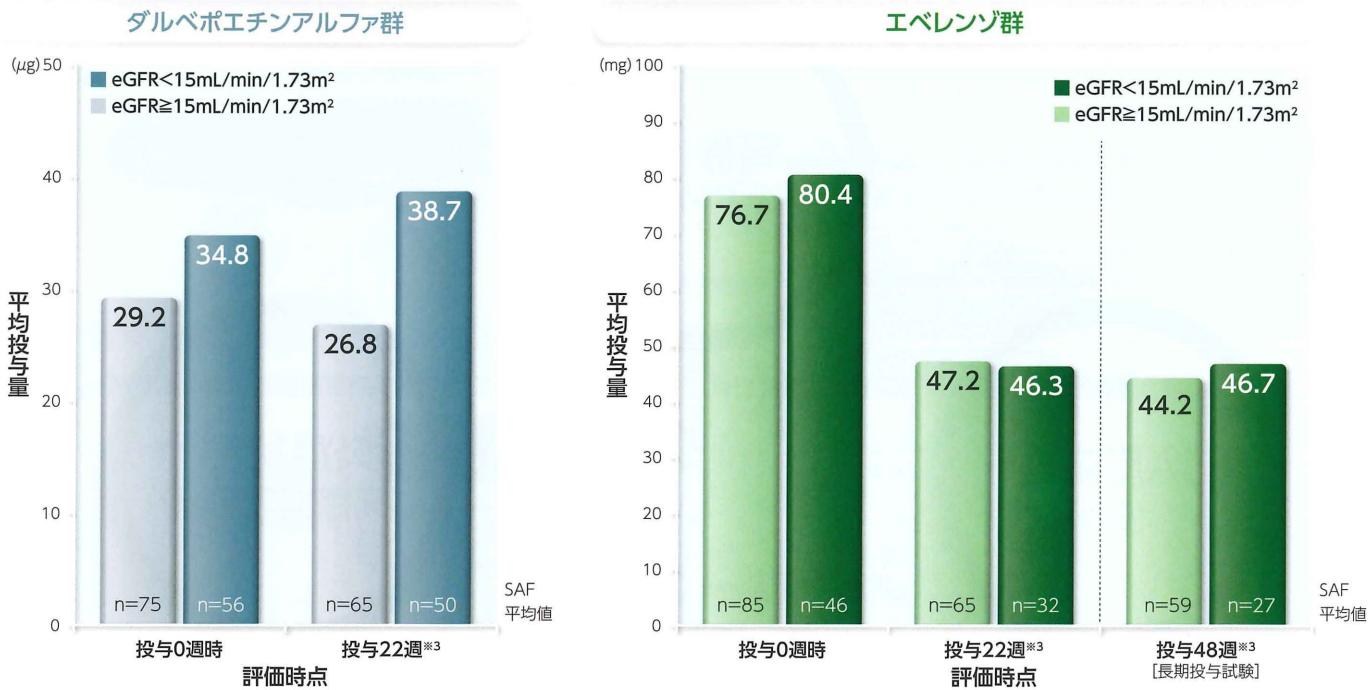
その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

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。

● 腎機能(eGFR値)別の投与量【事前に規定したサブグループ解析】

- エベレンゾ群では、投与22週の平均投与量は腎機能が低下した患者^{*1}で46.3mg、それ以外の患者^{*2}で47.2mg、投与48週の平均投与量はそれぞれ46.7mg、44.2mgであり、ダルベポエチンアルファ群では、投与22週の平均投与量はそれぞれ38.7μg、26.8μgでした。

*1:ベースラインのeGFR<15mL/min/1.73m² *2:ベースラインのeGFR≥15mL/min/1.73m²



● 安全性

- 投与24週までの副作用発現率は、エベレンゾ(比較)群で14.5%(19/131例)、エベレンゾ(参照)群で8.6%(6/70例)、ダルベポエチンアルファ群で10.7%(14/131例)でした。投与52週までの副作用発現率は、エベレンゾ(比較)群で18.3%(24/131例)、エベレンゾ(参照)群で15.7%(11/70例)でした。主な副作用(発現率が1%以上)は、投与52週までにエベレンゾ(比較)群で末梢性浮腫及び味覚異常各2例(1.5%)、エベレンゾ(参照)群で高血圧5例(7.1%)、硝子体出血、腸炎、末梢腫脹、帯状疱疹、血压低下、消化管粘膜下腫瘍、頭痛、慢性腎臓病、肺塞栓症及び発疹各1例(1.4%)、投与24週までにダルベポエチンアルファ群で高血圧4例(3.1%)及び網膜出血2例(1.5%)が認めされました。重篤な副作用は、投与52週までにエベレンゾ(比較)群で大脳動脈閉塞及び慢性腎臓病各1例、エベレンゾ(参照)群で肺塞栓症1例に認められ、投与24週までにダルベポエチンアルファ群では認められませんでした。また、死亡に至った副作用は、投与24週までにみられたエベレンゾ(参照)群の肺塞栓症1例でした。投与中止に至った副作用は、投与52週までにエベレンゾ(比較)群で4例(胸部コンピュータ断層撮影異常、大脳動脈閉塞、味覚異常及び慢性腎臓病各1例)、エベレンゾ(参照)群で3例(帯状疱疹、慢性腎臓病及び肺塞栓症各1例)に認められ、投与24週までにダルベポエチンアルファ群では認められませんでした。

エベレンゾ(比較)群：前治療薬としてrHuEPO又はダルベポエチンアルファを使用していた患者

エベレンゾ(参照)群：前治療薬としてエボエチンペータペゴルを使用していた患者

目的 保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象とし、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)又はダルベポエチンアルファからエベレンゾへ切り替えた際の有効性及び安全性についてダルベポエチンアルファを対照薬として検討する。有効性については対照薬との非劣性を検証する。また、エボエチンペータペゴルからエベレンゾへ切り替えた際の有効性及び安全性について検討する。さらに、エベレンゾの長期投与における安全性について検討する。

対象 保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者334例(FAS: 332例, PPS: 285例, SAF: 332例)
FAS(Full analysis set): 最大の解析対象集団, PPS(Per Protocol Set): 治験実施計画書に適合した対象集団, SAF(Safety analysis set): 安全性解析対象集団

試験方法 前治療薬としてrHuEPO又はダルベポエチンアルファを使用していた患者を非盲検下でエベレンゾ(比較)群[rHuEPO又はダルベポエチンアルファの登録前4週間の週当たりの平均投与量に応じた投与量から開始し最大180μg/週まで適宜増減、2週に1回皮下投与、最長52週間]、ダルベポエチンアルファ群[rHuEPO又はダルベポエチンアルファの登録前4週間の週当たりの平均投与量に応じた投与量から開始し最大3.0mg/kgを超えない量まで適宜増減、週3回経口投与、最長24週間]にランダムに割り付け、ダルベポエチンアルファを対照として、有効性の非劣性を検証するとともに安全性を検討した。また、前治療薬としてエボエチンペータペゴルを使用していた患者を、エベレンゾ(参照)群[エボエチンペータペゴルの登録前8週間の4週当たりの平均投与量に応じた投与量(70mg又は100mg)から開始し最大3.0mg/kgを超えない量まで適宜増減、週3回経口投与、最長52週間]に割り付け、有効性及び安全性を検討した。さらに、エベレンゾの長期投与における安全性を検討した。

評価項目 主要評価項目(検証項目)：ベースラインからの平均ヘモグロビン(Hb)値変化量(投与18週から投与24週)、治験薬の曝露[ベースラインの高感度C反応性蛋白(hsCRP)値別の治験薬平均投与量の推移(事前に規定したサブグループ解析)、ベースラインの推算糸球体濾過過量(eGFR)値別の治験薬平均投与量の推移(事前に規定したサブグループ解析)等]、安全性：副作用等

解析方法 主要評価項目(検証項目)の解析は、PPSを対象に行った。rHuEPO、ダルベポエチンアルファから切り替えたエベレンゾ群[エベレンゾ(比較)群]において、評価期間中の平均Hb値(投与18週から投与24週までに測定されたHb値を用いた平均値)の95%CIが10.0~12.0g/dLに含まれる場合に有効性が検証されることとした。また、ダルベポエチンアルファに対する非劣性の検証については、評価期間中の平均Hb値のベースラインからの変化量について、投与群[エベレンゾ(比較)群又はダルベポエチンアルファ群]、来院時期、ベースラインHb値、登録直前の赤血球造血刺激因子製剤(ESA)投与量、網膜血管疾患の既往又は合併、糖尿病、投与群と来院時期の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのものと、エベレンゾ(比較)群とダルベポエチンアルファ群の差の95%CI[エベレンゾ(比較)群-ダルベポエチンアルファ群]を算出し、この差の95%CIの下限が-0.75g/dLを上回った場合、非劣性が検証されることとした。また、ベースラインのhsCRP値又はeGFR値を因子として、SAFを対象に、治験薬投与量のサブグループ解析を行うことを事前に規定した。

承認時評価資料：保存期慢性腎臓病患者・第III相比較試験：CL-0310試験(DIR200082)

Akizawa T, et al.: Kidney Int Rep. 2021; 6(7): 1810-1828

【利益相反】本試験は、アステラス製薬株式会社の資金提供により実施した。なお、著者にはアステラス製薬株式会社及びAstellas Pharma Europe B.V.の社員が含まれる。

エベレンゾ[®]錠の評価に用いられたデータ

エベレンゾ[®]錠は国内臨床試験において、Hb値や投与量をサブグループ別に評価したデータを有しています。



CRP : C反応性蛋白、eGFR : 推算糸球体濾過量、ESA : 赤血球造血刺激因子製剤、ERI : ESA抵抗性指数、GNRI : Geriatric Nutritional Risk Index(栄養評価の指標)、Hb : ヘモグロビン、TSAT : リン酸塩飽和度

【利益相反】本試験は、アステラス製薬株式会社の資金提供により実施した。なお、著者にはアステラス製薬株式会社及びAstellas Pharma Europe B.V.の社員が含まれる。

1) 承認時評価資料：保存期慢性腎臓病患者・第III相比較試験、Akizawa T. et al.: Kidney Int Rep. 2021; 6 (7) : 1810-1828

2) 承認時評価資料：血液透析患者・二重盲検比較試験、Akizawa T. et al.: J Am Soc Nephrol. 2020; 31 (7) : 1628-1639

【利益相反】本試験は、アステラス製薬株式会社の資金提供により実施した。なお、著者にはアステラス製薬株式会社及びAstellas Pharma Europe B.V.の社員が含まれる。

3) Akizawa T. et al.: Am J Nephrol. 2021; 52 (9) : 702-713

4) Akizawa T. et al.: Ther Apher Dial. 2021; 25 (5) : 575-585

5) 承認時評価資料：平成31年2月12日付初回照会事項に対する回答

HIF-PH阻害薬の処方に際して



腎性貧血治療における血栓塞栓症の発症の要因

- 腎性貧血治療における血栓塞栓症の発症には、
鉄欠乏や過度のヘモグロビン(Hb)値上昇などの要因が考えられています。

- 鉄欠乏及び過度のHb値上昇による血栓塞栓症の発症

鉄欠乏¹⁻³⁾

鉄欠乏によりトランスフェリンが増加すると、血液凝固や血栓形成が促進されるため、
血栓塞栓症を発症する可能性がある(*in vivo*、マウス)。

過度のHb値上昇^{1,4)}

心血管疾患合併例では、
過度の貧血改善により血栓塞栓症の発症率が増加する可能性がある。

1)日本腎臓学会 HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation : 日腎会誌. 2020; 62(7) : 711-716 (2020年9月29日版)

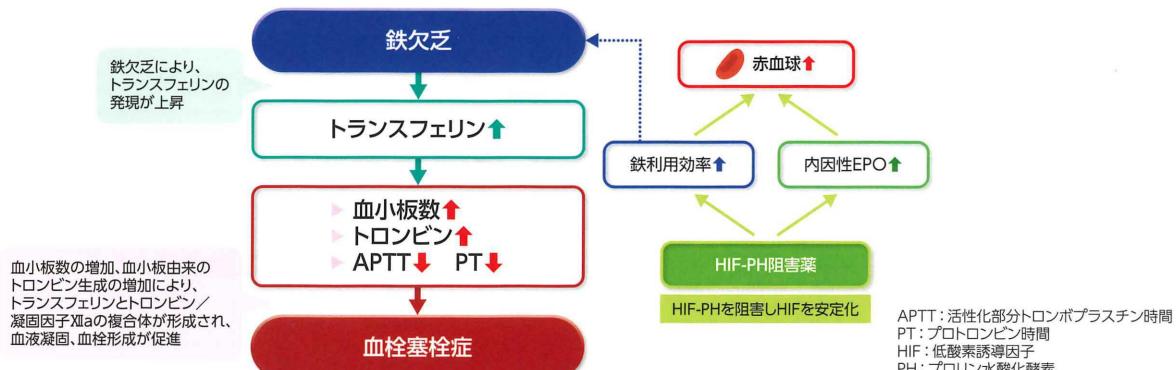
2) Tang X. et al.: Cell Res. 2020; 30(2) : 119-132

3) Tang X. et al.: Circ Res. 2020; 127(5) : 651-663

4) 日本透析医学会 : 2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン, 2016; 140-141

● 鉄欠乏と血栓塞栓症のメカニズム仮説(*in vivo*、マウス)

- 鉄欠乏により、血栓塞栓症を引き起こす可能性があります。腎性貧血治療中には適切な鉄補充が必要となります。



Tang X. et al.: Cell Res. 2020; 30(2) : 119-132, Tang X. et al.: Circ Res. 2020; 127(5) : 651-663, Locatelli F. et al.: Am J Nephrol. 2017; 45(3) : 187-199
Gupta N. et al.: Am J Kidney Dis. 2017; 69(6) : 815-826, Joharapukar AA. et al.: J Med Chem. 2018; 61(16) : 6964-6982



腎性貧血治療における血栓塞栓症発症に関する注意点

HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation (抜粋)¹⁾

鉄欠乏自体が血栓塞栓症のリスクであるという報告があるため、鉄欠乏にならないように管理する。

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。

血栓塞栓症は血液が急激に粘稠になることでも惹起されうるので、ヘモグロビン値の上昇速度が0.5g/dL/weekを上回らないようにする。

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。

投与開始後及び用量変更後には、ヘモグロビン濃度が目標範囲に到達し、
安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること²⁾。

1)日本腎臓学会 HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation : 日腎会誌. 2020; 62(7) : 711-716 (2020年9月29日版)

2) エベレンゾ®錠電子添文2021年10月改訂(第6版)

エベレンゾ[®]錠の投与を ご検討いただきたい患者さん例



「保存期の腎性貧血」で下記のような方に、
エベレンゾ[®]錠の投与をご検討ください。

● 鉄代謝を改善したい患者さん¹⁻⁴⁾

- 鉄剤治療でHb値11g/dL未満の患者さん⁵⁾
- 血清フェリチン(貯蔵鉄の指標)※1の値が高い(300ng/mL以上)患者さん⁵⁾

● 既存治療で目標Hb値未達または目標値維持が難しくなってきた患者さん^{1, 2)}

- 既存薬の用量が増えてきた患者さん^{1, 2)}
- 慢性の炎症性疾患を有しており、Hb値コントロールに影響が出ている患者さん^{1, 2)}

● 早く貧血を改善したい患者さん^{3, 4)※2}

- これから腎性貧血治療を開始する患者さん^{3, 4)}
- 倦怠感・疲労感などの貧血症状が出ており、QOLが下がっている患者さん⁶⁾

● 安定したHb値コントロールを実現したい患者さん^{1, 2)}

- 慢性の炎症性疾患を有しており、今後のHb値コントロールに影響が出そうな患者さん^{1, 2)}
- 腎機能の低下などにより、今後のHb値コントロールに影響が出そうな患者さん^{1, 2)}

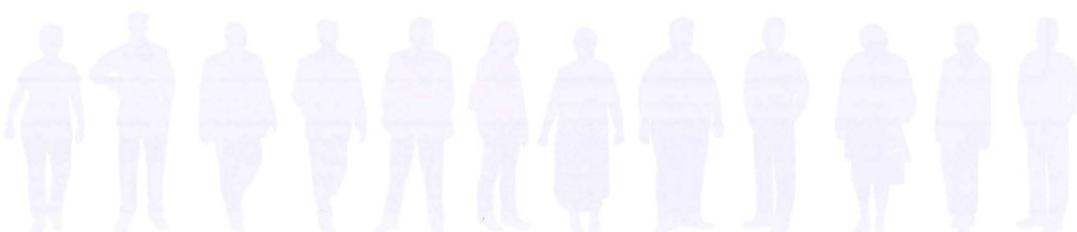
※1 血清フェリチンは12ng/mL未満が鉄欠乏、25～250ng/mLが正常域、500ng/mL超が鉄過剰とされている⁷⁾

※2 エベレンゾ[®]50mg群、70mg群とも、平均Hb値は投与2週目で目標Hb値内(10.0～12.0g/dL)に到達^{3, 4)}

Hb:ヘモグロビン、QOL:生活の質

【エベレンゾ[®]錠の効能又は効果】
腎性貧血

1) 承認時評価資料：保存期慢性腎臓病患者・第III相比較試験、2) Akizawa T. et al.: Kidney Int Rep. 2021; 6 (7) : 1810-1828
【利益相反】本試験は、アステラス製薬株式会社の資金提供により実施した。なお、著者にはアステラス製薬株式会社及びAstellas Pharma Europe B.V.の社員が含まれる。
3) 承認時評価資料：保存期慢性腎臓病患者・ESA未治療患者対象試験、4) Akizawa T. et al.: Nephron. 2020; 144 (8) : 372-382
【利益相反】本試験は、アステラス製薬株式会社の資金提供により実施した。なお、著者にはアステラス製薬株式会社及びAstellas Pharma Europe B.V.の社員が含まれる。
5) 日本透析医学会：2015年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン、2016; 114, 130、6) 承認時評価資料：海外申請資料(2.5 Clinical Overview)
7) 日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会 編：鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂第3版、醫文社 2015; 22-23
エベレンゾ[®]錠電子添文2021年10月改訂(第6版)





劇薬、処方箋医薬品(注意—医師等の処方箋により使用すること)

薬価基準収載

日本標準商品分類番号 873999

貯法：室温保存

*有効期間：5年

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。

[電子添文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 [電子添文9.5参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | 有効成分(1錠中) | 添加剤 |
|-------------|-----------------|--|
| エベレンゾ錠20mg | ロキサデュstatt20mg | 乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄 |
| エベレンゾ錠50mg | ロキサデュstatt50mg | |
| エベレンゾ錠100mg | ロキサデュstatt100mg | |

3.2 製剤の性状

| | 剤形 | 色 | 外形・大きさ・重量 | | | 識別コード |
|-------------|-------------|------|---------------------------------|--------|--------|-------|
| | | | 表 | 裏 | 側面 | |
| エベレンゾ錠20mg | フィルムコーティング錠 | 淡黄赤色 | | | | 602 |
| | | | 直径 | 厚さ | 重量 | |
| | | | 約5.6mm | 約3.0mm | 約0.09g | |
| | | | | | | |
| エベレンゾ錠50mg | フィルムコーティング錠 | 淡黄赤色 | | | | 605 |
| | | | 直径 | 厚さ | 重量 | |
| | | | 約8.1mm | 約3.7mm | 約0.21g | |
| | | | | | | |
| エベレンゾ錠100mg | フィルムコーティング錠 | 淡黄赤色 | | | | 610 |
| | | | 直径 | 厚さ | 重量 | |
| | | | 長径： 約13.1mm 短径： 約7.0mm | 約5.0mm | 約0.42g | |
| | | | | | | |

4. 効能又は効果

腎性貧血

5. 効能又は効果に関する注意

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、本剤投与開始の目標は、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病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

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュstattとして1回50mgを開始用量とし、週3回経口投与する。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3.0mg/kgを超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュstattとして1回70mg又は100mgを開始用量とし、週3回経口投与する。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

| | | | |
|--------|---------------|---------------|---------------|
| 販売名 | エベレンゾ錠20mg | エベレンゾ錠50mg | エベレンゾ錠100mg |
| 承認番号 | 30100AMX00239 | 30100AMX00240 | 30100AMX00241 |
| 薬価基準収載 | 2019年11月 | | |
| 販売開始 | 2019年11月 | | |

3.0mg/kgを超えないこととする。

7. 用法及び用量に関する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に切替前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

| エリスロポエチン製剤(IU/週) | ダルベポエチンアルファ(μg/週) | エポエチンベータペゴル(μg/4週) | 本剤(mg/回) |
|------------------|-------------------|--------------------|----------|
| 4500未満 | 20未満 | 100以下 | 70 |
| 4500以上 | 20以上 | 100超 | 100 |

7.2 投与量調整

用量調整が必要な場合には、下表[投与量増減表]、[投与量調整表]を参考に投与量を増減すること。なお、用量調整を行った場合は、少なくとも4週間は同一用量を維持すること。ただし、増量後4週以内にヘモグロビン濃度が急激に上昇(2.0g/dLを超える)した場合、速やかに減量又は休薬すること。[電子添文8.1参照]

[投与量増減表]

| 4週前から当該週までのHb値変化量 | 当該週のHb値 | | | |
|-------------------------|------------|--------------------------|-------------------------|--------------|
| | 10.5g/dL未満 | 10.5g/dL以上 11.5g/dL以下 | 11.5g/dL超 12.5g/dL以下 | 12.5g/dLを超える |
| -1.0g/dL未満 | 1段階增量 | 1段階增量 | 変更なし | |
| -1.0g/dL以上 1.0g/dL以下 | 1段階增量 | 変更なし | 1段階減量 | |
| 1.0g/dL超 2.0g/dL以下 | 変更なし | 1段階減量 | 1段階減量 | |
| 2.0g/dLを超える | | | 1段階減量 | |

[投与量調整表]

| 段階 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|----------|------|------|------|------|-------|-------|-------|-------|
| 本剤投与量(注) | 20mg | 40mg | 50mg | 70mg | 100mg | 120mg | 150mg | 200mg |

(注)1回投与量は3.0mg/kgを超えないものとする。また、200mgを超える場合は、50mgずつ增量すること。

7.3 週3回投与

2~3日に1回の間隔(例えば月・水・金、又は火・木・土等)で週3回投与すること。

7.4 本剤の服用を忘れた場合

次のあらかじめ定めた日の服用時間帯と24時間以上間隔があく場合は、直ちに服用すること。ただし、以後はあらかじめ定めた日に服用すること。次のあらかじめ定めた日の服用時間帯との間隔が24時間未満である場合は服用せずに、次のあらかじめ定めた日に服用すること。同日に2回分を服用しないこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後及び用量変更後には、ヘモグロビン濃度が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0g/dLを超えるような急激な上昇を認めた場合は、減量・休薬等の適切な処置をとること。[電子添文7.2参照]

8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を定期的に確認し、腎性貧血の治療に関する最新の情報を参考にして、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。

8.3 本剤投与により血圧が上昇する場合があるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。

8.4 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

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のある患者

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

本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性がある。

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

本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害(Child-Pugh分類B及びC)のある患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤100mgを中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者に単回投与した際、本剤の血漿中非結合型のCmax及びAUCinfが上昇した。また、本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[電子添文16.6.2 参照]

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。[電子添文9.5参照]

9.5 妊婦

妊娠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。母動物(ラット)への投与で、本剤は胎児に移行し、本剤の最大臨床用量における曝露量の0.4倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8倍の曝露量で出生児生存率の低値等が報告されている。[電子添文2.2.9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中及び最終投与後28日まで授乳を避けさせること。母動物(ラット)への投与で、本剤は乳汁中に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されている。

9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、CYP2C8、UGT1A9、BCRP、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質であり、BCRP及びOATP1B1に対して阻害作用を有する。[電子添文16.4、16.7.1参照]

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 |
|---|--|--|
| リン結合性ポリマー セベラマー塩酸塩 ビキサロマー [電子添文16.7.2参照] | 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、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。 | 本剤をセベラマー炭酸塩と同時投与したところ、本剤のAUCinfが低下した。 |
| 多価陽イオンを含有する経口薬剤 (カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤) [電子添文16.7.2参照] | 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、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。 | 本剤を酢酸カルシウムと同時投与したところ、本剤のAUCinfが低下した。 |
| HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン ロスバスタチン アトルバスタチン等 [電子添文16.7.3参照] | | 本剤をシンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンと併用したところ、これらの薬剤のAUCinfが上昇した。また、本剤投与2時間前、本剤投与の4又は10時間後にシンバスタチンを投与した際も曝露量が上昇した。本剤のOATP1B1/BCRP阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度を上昇させる。 |
| プロベネシド [電子添文16.7.2参照] | 本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。 | 本剤をプロベネシドと併用したところ、本剤のAUCinfが上昇した。プロベネシドのUGT/OAT阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる。 |
| ゲムフィブロジル(国内未承認) [電子添文16.7.2参照] | 本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。 | 本剤をゲムフィブロジルと併用したところ、本剤のAUCinfが上昇した。ゲムフィブロジルのCYP2C8/OATP1B1阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。 |

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(2.3%)

脳梗塞(0.5%)、急性心筋梗塞(0.1%)、肺塞栓症(0.1%)、シャント閉塞(0.8%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[電子添文1.参照]

11.1.2 痙攣発作(頻度不明)

11.2 その他の副作用

| | 1%以上 | 0.5~1%未満 | 0.5%未満 | 頻度不明 |
|------------------|----------|----------|-----------------------------------|-------------------------|
| 心臓障害 | | | うつ血性心不全、動悸 | |
| 内分泌障害 | | | 甲状腺機能低下症 | |
| 眼障害 | | | 網膜出血 | |
| 胃腸障害 | 嘔吐、下痢、便秘 | 悪心、腹部不快感 | 腹痛、消化不良、胃障害 | |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | | | 浮腫、末梢性浮腫、倦怠感 | |
| 感染症及び寄生虫症 | | | 結膜炎 | |
| 傷害、中毒及び処置合併症 | | | シャント狭窄 | |
| 臨床検査 | | リバーゼ増加 | ALT増加、CK増加 | 血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中ビリルビン増加 |
| 代謝及び栄養障害 | | | 高カリウム血症、高リン酸塩血症、鉄欠乏、食欲減退、低アルブミン血症 | |
| 神経系障害 | | | 浮動性めまい | |
| 精神障害 | | | 不眠症 | |
| 生殖系及び乳房障害 | | | 女性化乳房 | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | 咳嗽、間質性肺疾患 | |
| 皮膚及び皮下組織障害 | | | そう痒症 | |
| 血管障害 | 高血圧 | | | |
| その他 | | | 医療機器内血栓 | |

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与によって総コレステロール及びLDLコレステロールが減少する可能性がある。

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を健康成人に5mg/kg(510mg)まで単回投与した際、一過性の心拍数増加が報告されている。本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある。

13.2 処置

本剤の減量・休薬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

〈エペレンゾ錠20mg〉

30錠(3錠×10)

〈エペレンゾ錠50mg〉

30錠(3錠×10)

〈エペレンゾ錠100mg〉

30錠(3錠×10)

*2021年10月改訂(第6版)

■「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細は、電子化された添付文書をご参照ください。なお、このDRIは印刷日現在の電子化された添付文書に準じたものです。改訂にご留意ください。

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2-5-1

[文献請求先及び問い合わせ先] メディカルインフォメーションセンター ☎ 0120-189-371
[医薬品情報サイト] <https://amn.astellas.jp/>

提携  FibroGen Inc.

(2022年3月作成)ME-NK