

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018 に準拠して作成

HIF-PH阻害薬 腎性貧血治療薬
エナロデュスタット錠

劇薬、
処方箋医薬品^{注)}

エナロイ[®]錠 2mg
エナロイ[®]錠 4mg

ENAROY[®] tablets 2mg・4mg

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	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）
規格・含量	エナロイ錠 2mg：1錠中にエナロデュスタット 2mg を含有する。 エナロイ錠 4mg：1錠中にエナロデュスタット 4mg を含有する。
一般名	和名：エナロデュスタット（JAN） 洋名：Enarodustat（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2020年9月25日 薬価基準収載年月日：2020年11月18日 販売開始年月日：2020年12月8日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：日本たばこ産業株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	鳥居薬品株式会社 お客様相談室 TEL：0120-316-834 FAX：03-3231-6890 医療関係者向けホームページ https://www.torii.co.jp （医療関係者の皆さま）

本IFは、2020年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法，定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 添付溶解液の組成及び容量	6
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	7
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
9. 溶出性	8
10. 容器・包装	8
11. 別途提供される資材類	9
12. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 効能又は効果に関連する注意	10
3. 用法及び用量	10

4. 用法及び用量に関連する注意	14
5. 臨床成績	15
VI. 薬効薬理に関する項目.....	68
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	68
2. 薬理作用	68
VII. 薬物動態に関する項目.....	70
1. 血中濃度の推移	70
2. 薬物速度論的パラメータ	76
3. 母集団（ポピュレーション）解析	77
4. 吸収.....	78
5. 分布.....	78
6. 代謝.....	79
7. 排泄.....	81
8. トランスポーターに関する情報	81
9. 透析等による除去率	81
10. 特定の背景を有する患者	82
11. その他	82
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	83
1. 警告内容とその理由	83
2. 禁忌内容とその理由	83
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	83
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	83
5. 重要な基本的注意とその理由	84
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	84
7. 相互作用	86
8. 副作用.....	87
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	89
10. 過量投与	89
11. 適用上の注意	89
12. その他の注意	89
IX. 非臨床試験に関する項目.....	90
1. 薬理試験	90
2. 毒性試験	90
X. 管理的事項に関する項目	95
1. 規制区分	95
2. 有効期間	95
3. 包装状態での貯法	95
4. 取扱い上の注意	95
5. 患者向け資材	95

6. 同一成分・同効薬	95
7. 国際誕生年月日	95
8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日	95
9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	95
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容	95
11. 再審査期間	95
12. 投薬期間制限に関する情報	96
13. 各種コード	96
14. 保険給付上の注意	96
XI. 文献	97
1. 引用文献	97
2. その他の参考文献	98
XII. 参考資料	99
1. 主な外国での発売状況	99
2. 海外における臨床支援情報	99
XIII. 備考	100
その他の関連資料	100

略語表

略語	略語内容
¹⁴ C-エナロデユスタット	[carbonyl- ¹⁴ C]labeled enarodustat, ¹⁴ Cで標識したエナロデユスタット
ALT	Alanine aminotransferase, アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-time curve, 濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-t}	AUC from the time of dosing to time t, 投与開始時から投与後 t 時間までの AUC
AUC _{inf}	AUC from the time of dosing to infinity, 投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC _{last}	AUC from the time of dosing to the last quantifiable time point, 投与開始時から濃度が定量下限未満とならなかった最終時点までの AUC
AUC _{tau}	AUC during the dosing interval, 投与間隔における AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein, 乳癌耐性蛋白
CHL 細胞	Chinese hamster lung 細胞, チャイニーズハムスター肺細胞
CI	Confidence interval, 信頼区間
CKD	Chronic kidney disease, 慢性腎臓病
CL/F	Apparent total body clearance, 見かけの全身クリアランス
CL _r	Renal clearance of drug, 腎クリアランス
C _{max}	Maximum plasma concentration, 最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450, チトクローム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate, 推算糸球体濾過量
eGFR _{creat}	eGFR based on serum creatinine, 血清クレアチニン値より算出した eGFR
EC ₅₀	Half maximal (50%) effective concentration, 50%効果濃度
EOT	End of treatment, 投与終了時評価
EPO	Erythropoietin, エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent, 赤血球造血刺激因子製剤
Ext F-up Visit	2 weeks after the end of treatment in Period II, 継続投与期の投与終了 2 週後
Ext Week X	X weeks after the start of extended study treatment, 継続投与 X 週後
FAS	Full analysis set, 最大の解析対象集団
GFR	Glomerular filtration rate, 糸球体濾過量
Hb	Hemoglobin, ヘモグロビン
HD	Hemodialysis, 血液透析

略語	略語内容
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293, ヒト胎児腎細胞 293
hERG	Human ether-a-go-go related gene, ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIF	Hypoxia inducible factor, 低酸素誘導因子
HIF-PH	Hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase, 低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (ドメイン含有タンパク)
hOAT	Human organic anion transporter, ヒト有機アニオントランスポーター
hOCT2	Human organic cation transporter 2, ヒト有機カチオントランスポーター2
intact-PTH	Intact parathyroid hormone, Intact 副甲状腺ホルモン
MATE	Multidrug and toxin extrusion, プロトン/有機カチオン逆輸送担体
MDR	Multidrug resistance protein, 多剤耐性蛋白質
mRNA	Messenger ribonucleic acid, メッセンジャーリボ核酸
NOAEL	No observed adverse effect level, 無毒性量
NYHA 分類	New York Heart Association classification, ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association) の心機能分類
OATP1B	Organic anion transporting polypeptide 1B, 有機アニオン輸送ポリペプチド 1B
PD	Peritoneal dialysis, 腹膜透析
PPS	Per protocol set, 治験実施計画に適合した対象集団
QD	Quaque die, 1日1回
QOL	Quality of life, 生活の質
QTcI	QT interval corrected by individual rate-correction, 被験者ごとに補正した QT 間隔
Ret	Reticulocyte, 網状赤血球
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin, ヒト遺伝子組換えエリスロポエチン
(R)-M2	(R)-enantiomer of metabolite M2 of enarodustat, エナロデユスタットの代謝物 M2 の鏡像異性体 (R 体)
Scr Visit 1	Starting day of screening, 観察開始日
Scr Visit 2	2 weeks after the start of observation, 観察開始 2 週後
t _{1/2}	Elimination half-life associated with the terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve, 最終相における消失半減期
TgrasH2マウス	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (+/- hemizygous c-Ha-ras)マウス

略語	略語内容
TIBC	Total iron-binding capacity, 総鉄結合能
t_{\max}	Time to reach peak or maximum plasma concentration following drug administration, 最高血漿中濃度到達時間
TSAT	Transferrin saturation, トランスフェリン飽和度
V/F	Apparent volume of distribution, 見かけの分布容積
Week X	X week after the start of treatment, 投与開始 X 週後
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase, γ -グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

腎性貧血とは、腎臓でヘモグロビン（Hb）濃度の低下に見合った十分量のエリスロポエチン（EPO）が産生されないことによって引き起こされる貧血であり、貧血の主因が腎障害以外に求められないものと定義される¹⁾。腎機能障害に伴い、酸素濃度低下に応じた EPO が腎臓で産生されないことがその主たる要因と考えられている²⁾。その他の要因としては、血中ヘプシジン上昇を介した鉄利用能の低下、腎機能低下に伴う尿毒症等による赤血球寿命の短縮、食事制限に伴う鉄やビタミン不足による赤血球産生障害、さらには血液透析（HD）患者における血液透析療法時の回路内残血等さまざまな因子の関与が想定されている¹⁾。

エナロデュスタット（以下、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）阻害剤である。HIF- α は低酸素応答性の転写因子であり、組織中の酸素が十分な状態では HIF-PH により HIF- α のプロリン残基がヒドロキシル化を受けてプロテアソーム系によって分解される。一方、低酸素状態では HIF-PH による HIF- α のヒドロキシル化が抑制され、その結果 HIF- α が安定化し、EPO、ヘプシジン等の造血及び鉄代謝に関連する分子の発現を調節する。以上のように、本剤は低酸素に対する生体応答を利用して、内因性の EPO 産生を誘導させることに加えて体内での鉄利用能を亢進させることから、経口投与可能な新規の腎性貧血治療薬として開発が進められた。

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者、腹膜透析（PD）患者及び HD 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、製造販売承認された。

2. 製品の治療学的特性

- (1) エナロデュスタットは、HIF-PH の阻害により HIF- α を安定化させることで、内因性の EPO 産生を増加させ、鉄利用能の亢進と併せて赤血球造血を促す。（「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」及び「VI. 2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）
- (2) エナロデュスタットは、低分子の経口腎性貧血治療薬であり、日本人の保存期 CKD、腹膜透析又は血液透析施行中のいずれの腎性貧血患者においても、1 日 1 回の服用で目標 Hb 濃度に即した貧血治療効果を示した。（「V. 5. (4) 1) 有効性検証試験」、 「V. 5. (4) 2) 安全性試験」及び「V. 5. (5) 患者・病態別試験」の項参照）
 - ・ ESA で未治療の保存期 CKD、腹膜透析又は血液透析施行中の腎性貧血患者に対して、エナロデュスタットはそれぞれ単一の開始用量を用いて、適切な貧血改善効果を示した。（「V. 3. (2) 1) ESA 未治療患者に対する開始用量」の項参照）
 - ・ ESA 治療中の保存期 CKD、腹膜透析又は血液透析施行中の腎性貧血患者に対して、エナロデュスタットはそれぞれ単一の切り替え開始用量で Hb 濃度維持効果を示した。（「V. 3. (2) 2) ESA からの切り替え開始用量」の項参照）
 - ・ 保存期 CKD、腹膜透析又は血液透析施行中の腎性貧血患者に対して、エナロデュスタットの維持用量を 1 回 1～8 mg の用量範囲で原則 4 週に 1 回適宜増減することで、長期にわたり安定した Hb 濃度維持効果を示した。（「V. 3. (2) 3) 維持用量」の項参照）
- (3) 重大な副作用として血栓塞栓症があらわれることがある。主な副作用（1%以上）として高血圧が報告されている。（「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」及び「VIII. 8. (2) その他の副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

- (1) 服用性及び利便性を考慮し、錠剤は小型化したフィルムコーティング錠としている。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）
- (2) 識別性を高めるために、また錠剤を分割後も薬剤を識別できるように、錠剤両面に識別コード・含量を印刷している。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）
- (3) 適宜増減に対応するため、錠剤に分割の目印となる割線を入れている。（「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料，最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料 ・医療従事者向け資料（「適正使用ガイド」） ・患者向け資料（「エナロイ錠を服用される患者さんへ」）	有
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】
・血栓塞栓症 ・高血圧	・心血管系事象（血栓塞栓症を除く） ・網膜出血 ・悪性腫瘍 ・常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における病態の進行	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
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 ・市販直後調査 ・特定使用成績調査（長期）
有効性に関する調査・試験の計画
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料（「適正使用ガイド」）の作成と提供 ・患者向け資料（「エナロイ錠を服用される患者さんへ」）の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エナロイ錠 2 mg

エナロイ錠 4 mg

(2) 洋名

ENAROY tablets 2 mg

ENAROY tablets 4 mg

(3) 名称の由来

Enarodustat で患者さんが人生を楽しむ (enjoy life) ように

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

エナロデュスタット (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

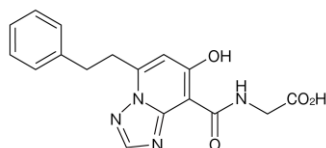
Enarodustat (JAN)

enarodustat (INN)

(3) ステム

低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬: -dustat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{17}H_{16}N_4O_4$

分子量: 340.33

5. 化学名 (命名法) 又は本質

N-[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-8-carbonyl]glycine

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

開発コード: JTZ-951

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末

(2) 溶解性

①各種溶媒における溶解度

溶媒	エナロデュスタット 1g を溶かすのに要する溶媒量	溶解性
ジメチルスルホキシド	10 mL 以上 30 mL 未満	やや溶けやすい
メタノール	100 mL 以上 1,000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (99.5)	1,000 mL 以上 10,000 mL 未満	極めて溶けにくい
水	10,000 mL 以上	ほとんど溶けない

②各種 pH 溶液に対する溶解度 (20°C)

溶媒	溶解度 (µg/mL)
pH 4 Britton-Robinson 緩衝液	9.6
pH 5 Britton-Robinson 緩衝液	7.0×10^1
pH 6 Britton-Robinson 緩衝液	4.7×10^2
pH 7 Britton-Robinson 緩衝液	$\geq 1.0 \times 10^3$

Britton-Robinson 緩衝液: 0.04 mol/L リン酸, 0.04 mol/L 酢酸及び 0.04 mol/L ホウ酸の酸混合液に 0.2 mol/L 水酸化ナトリウム溶液を加えて, pH を調整した。

(3) 吸湿性

吸湿性は認められなかった。

(4) 融点 (分解点), 沸点, 凝固点

融点: 187°C

(5) 酸塩基解離定数

$pK_{a1} = 3.3$, $pK_{a2} = 7.8$

(6) 分配係数

水相	分配係数 (Log D)
Britton-Robinson 緩衝液 pH 2	2.8
Britton-Robinson 緩衝液 pH 5	1.5
Britton-Robinson 緩衝液 pH 7	-0.3
Britton-Robinson 緩衝液 pH 9	-1.6

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観），確認試験（赤外吸収スペクトル），純度試験（類縁物質），水分，粉末 X 線回折，微生物限度試験，粒子径，定量法

試験区分	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定結果	
長期保存試験	25℃	60%RH	暗所	内：ポリエチレン二重袋 外：ポリエチレンボトル	24 ヶ月 (継続中)	規格内	
加速試験	40℃	75%RH	暗所	内：ポリエチレン二重袋 外：ポリエチレンボトル	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度及び湿度	60℃	制御せず	暗所	褐色ガラス瓶（開放）	1 ヶ月	規格内
		60℃	制御せず	暗所	褐色ガラス瓶（気密）	1 ヶ月	規格内
		60℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶（開放）	1 ヶ月	規格内
	光	25℃	60%RH	D65 ランプ 3,000 lx	シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルムで被覆）	総照度：120 万 lx・hr (総近紫外放射エネルギー： 200 W・h/m ² 以上)	規格内
					シャーレ（ポリ塩化ビニリデン製フィルム及びアルミホイルで被覆）(対照として保存)		規格内

3. 有効成分の確認試験法，定量法

確認試験法：赤外吸収スペクトル測定法，液体クロマトグラフィー法

定量法：液体クロマトグラフィー







IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名		エナロイ錠 2 mg	エナロイ錠 4 mg
錠剤の色		白色	
識別コード		JTP952	JTP954
形状	表面		
	裏面		
	側面		
直径 (mm)		約 7.1	
厚さ (mm)		約 3.2	
重量 (mg)		約 137	

(3) 識別コード

エナロイ錠 2 mg : JTP952

エナロイ錠 4 mg : JTP954

表示部位 : 錠剤

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	エナロイ錠 2 mg	エナロイ錠 4 mg
有効成分（1錠中）	エナロデュスタット 2 mg	エナロデュスタット 4 mg
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	

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

特になし

6. 製剤の各種条件下における安定性

2 mg 錠及び 4 mg 錠の安定性

測定項目：性状（外観）、純度試験（分解生成物）、微生物限度試験、溶出性及び定量法（含量）等

試験区分	温度	湿度	光	保存形態	保存期間	測定結果	
長期保存試験	25°C	60%RH	—	PTP (PVC/AL) 包装	24 ヶ月 (継続中)	規格内	
加速試験	40°C	75%RH	—	PTP (PVC/AL) 包装	6 ヶ月	規格内	
苛酷試験	温度	60°C	制御せず	—	PTP (PVC/AL) 包装	1 ヶ月	規格内
					無包装 (ガラス瓶・開栓)		規格内
	湿度	40°C	75%RH	—	無包装 (ガラス瓶・開栓)	3 ヶ月	規格内
	光	25°C	制御せず	(a)	PTP (PVC/AL) 包装	総照度：120 万 lx·hr 以上（総近紫外放射エネルギー：200 W·h/m ² 以上）	規格内
					PTP (PVC/AL) 包装 +アルミホイル ^{*1}		規格内
					無包装 ^{*2}		規格内
					無包装+アルミホイル ^{*3}		規格内

*1：PTP (PVC/AL) 包装をアルミホイルで遮光

*2：ガラスシャーレに入れポリ塩化ビニリデンフィルムで被覆

*3：ガラスシャーレに入れポリ塩化ビニリデンフィルムで被覆後、更にアルミホイルで遮光

(a)：昼光色蛍光灯（D65 蛍光灯）2,000 lx

本剤の有効期間については、長期保存試験から、「安定性データの評価に関するガイドラインについて」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）に従い、室温で 36 ヶ月とした。

錠剤分割時^{注)}の安定性

測定項目：分解生成物、溶出性、含量、水分及び性状（外観）

試験の種類	錠剤の種類	保存条件	測定結果
分割状態での試験	2 mg 錠の分割錠	25°C/75%RH（開放）6 ヶ月	水分の増加が認められた。
		40°C/75%RH（密栓）6 ヶ月	規格内
		40°C/75%RH（開放）6 ヶ月	水分の増加が認められた。
		総照射量：120 万 lx·hr	規格内
	4 mg 錠の分割錠	25°C/75%RH（開放）6 ヶ月	水分の増加が認められた。
		40°C/75%RH（密栓）6 ヶ月	規格内
		40°C/75%RH（開放）6 ヶ月	水分の増加が認められた。
		総照射量：120 万 lx·hr	規格内

注)：分錠はさみを用いて分割した。

無包装状態の安定性

測定項目：分解生成物，溶出性，含量，水分及び性状（外観）

試験の種類	錠剤の種類	保存条件	測定結果
無包装状態での試験	2 mg 錠	25°C/75%RH（開放）6 ヶ月	水分の増加が認められた。
		40°C/75%RH（密栓）6 ヶ月	規格内
		40°C/75%RH（開放）6 ヶ月	水分の増加が認められた。
		総照射量：120 万 lx·hr	規格内
	4 mg 錠	25°C/75%RH（開放）6 ヶ月	水分の増加が認められた。
		40°C/75%RH（密栓）6 ヶ月	規格内
		40°C/75%RH（開放）6 ヶ月	水分の増加が認められた。
		総照射量：120 万 lx·hr	規格内

参考：無包装状態での硬度に及ぼす影響

試験の種類	錠剤の種類	保存条件	平均硬度 (N)
無包装状態での硬度試験	2 mg 錠	保存開始前	76
		25°C/75%RH（開放）6 ヶ月	51
		40°C/75%RH（開放）6 ヶ月	58
	4 mg 錠	保存開始前	78
		25°C/75%RH（開放）6 ヶ月	53
		40°C/75%RH（開放）6 ヶ月	56

7.調製法及び溶解後の安定性

分錠を使用する場合は，分錠はさみを用いて分割すること。

8.他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9.溶出性

方 法：日局一般試験法（パドル法）

条 件：毎分 50 回転

試験液：溶出試験第 2 液

結 果：2 mg 錠及び 4 mg 錠いずれも，ガイドラインの基準（本品の 15 分間の溶出率は 85%以上）に適合した。

10.容器・包装

(1)注意が必要な容器・包装，外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2)包装

エナロイ錠 2 mg：PTP：140 錠（14 錠×10）

エナロイ錠 4 mg：PTP：140 錠（14 錠×10）

(3)予備容量

該当しない

(4)容器の材質

PTP：ポリ塩化ビニルフィルム／アルミホイル

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

腎性貧血

2. 効能又は効果に関連する注意

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 11 g/dL 未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10 g/dL 未満とする。

(解説)

本剤投与開始のヘモグロビン濃度の目安は、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすべきであると考え、設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<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 2 mg 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 8 mg 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 4 mg 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 8 mg とする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) ESA 未治療患者に対する開始用量

① 保存期 CKD 患者の開始用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-1 試験) の ESA 未治療患者の初期投与期 (6 週間) で、週あたりの Hb 濃度上昇速度に用量反応性が確認された。Hb 濃度の上昇は 2 mg の用量から認められた。第 III 相臨床試験 (MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験) では初期投与期 (4 週間) の初回用量を 2 mg/日 (1 日 1 回 2 mg) に設定した。

MBA4-4 試験では、本剤投与群の ESA 未治療患者の初期投与期の週あたりの Hb 濃度上昇速度は、0.079 g/dL/week (95% CI : 0.033~0.125 g/dL/week) であり、貧血改善効果が確認された。Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.32 g/dL (95% CI : 0.13~0.51 g/dL) であった。

MBA4-1 試験でも ESA 未治療患者で本剤の貧血改善効果が確認された (Week 4 の Hb 濃度の変化量 : 0.42 g/dL, 95% CI : 0.22~0.61 g/dL)。

MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験で、本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超える患者は認められなかった。また、いずれの試験でも初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より、ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 2 mg 投与した場合、貧血改善効果が認められ、初期投与期の安全性にも問題は認められなかったことから、2 mg の用量は開始用量として妥当であることが確認された。したがって、ESA 未治療の保存期 CKD 患者の開始用量は、「1 回 2 mg を 1 日 1 回」と設定した。

② PD 患者の開始用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-1 試験) の結果及び PD 患者が保存期 CKD 患者の病態に極めて近いこと¹⁾を踏まえ、PD 患者を対象とした第 III 相臨床試験 (MBA4-3 試験) では初期投与期 (4 週間) の初回用量を 2 mg/日に設定した。

MBA4-3 試験では、ESA 未治療の PD 患者 (1 例) の Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.7 g/dL であり、Hb 濃度の上昇が認められた。

ESA 治療中の PD 患者 (MBA4-3 試験) と ESA 治療中の保存期 CKD 患者 (MBA4-4 試験) の Week 4 の Hb 濃度の変化量、さらには Ret 数の効果-時間曲線下面積^{*1}を用いて、本剤の造血作用を比較したところ、PD 患者と保存期 CKD 患者の間で本剤の造血作用に明らかな違いはないと考えられた。

以上より、ESA 未治療の PD 患者に対する本剤の開始用量は、ESA 未治療の保存期 CKD 患者と同様に 2 mg/日が適切と考えられた。したがって、ESA 未治療の PD 患者の開始用量は、「1 回 2 mg を 1 日 1 回」とした。

*1 : Week 0, Week 2 及び Week 4 の Ret 数を用いて、Week 4 までの Ret 数のベースラインに対する変化の指標として算出

③ HD 患者の開始用量

HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-2 試験) の ESA 休薬患者の初期投与期 (6 週間) で、週あたりの Hb 濃度上昇速度に用量反応性が確認された。Hb 濃度の上昇は 4 mg の用量から認められた。ESA 未治療の HD 患者を対象とした第 III 相臨床試験 (MBA4-6 試験) では初期投与期 (4 週間) の初回用量を 4 mg/日 (1 日 1 回 4 mg) に設定した。

MBA4-6 試験では、初期投与期の週あたりの Hb 濃度上昇速度は 0.302 g/dL/week (95% CI : 0.239~0.365 g/dL/week) であり、本剤の貧血改善効果が確認された。また、Week 4 の Hb 濃度の変化量は 1.21 g/dL (95% CI : 0.87~1.55 g/dL) であった。Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超える患者が 26.5% (9/34 例) に認められたものの、いずれの患者でも副作用の発現はなく、初期投与期の安全性に問題はないことが確認された。

以上より、ESA 未治療の HD 患者に本剤を 1 日 1 回 4 mg 投与した場合、貧血改善効果が認められ、安全性にも問題は認められなかった。したがって、ESA 未治療の HD 患者の開始用量は、「1 回 4 mg を 1 日 1 回」と設定した。

2) ESA からの切り替え開始用量

① 保存期 CKD 患者の切り替え開始用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-1 試験) の ESA 治療患者の初期投与期 (6 週間) に、2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で ESA からの切り替え後の Hb 濃度の維持が確認された。第 III 相臨床試験 (MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験) では初期投与期 (4 週間) の ESA からの切り替え初回用量を 2 mg/日 (1 日 1 回 2 mg) に設定した。

MBA4-4 試験では、本剤投与群の ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量は -0.26 g/dL (95% CI : $-0.45 \sim -0.08$ g/dL) , Week 4 の Hb 濃度がベースライン ± 1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 87.7%であり、ESA からの切り替え後の Hb 濃度が維持され、切り替え効果が確認された。

MBA4-1 試験でも ESA 治療患者で本剤の切り替え効果が確認された (Week 4 の Hb 濃度の変化量: -0.32 g/dL, 95% CI : $-0.47 \sim -0.17$ g/dL, Hb 濃度がベースライン ± 1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合 : 83.0%) 。

MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験ともに ESA からの切り替え後、初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より、ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象に本剤を 1 日 1 回 2 mg 投与した場合、ESA から切り替えた後の Hb 濃度の維持が確認され、初期投与期の安全性にも問題は認められなかったことから、2 mg の用量は切り替え開始用量として妥当であることが確認された。したがって、保存期 CKD 患者の ESA からの切り替え開始用量は、「1 回 2 mg を 1 日 1 回」と設定した。

② PD 患者の切り替え開始用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-1 試験) の結果及び PD 患者が保存期 CKD 患者の病態に極めて近いこと¹⁾を踏まえ、PD 患者を対象とした第 III 相臨床試験 (MBA4-3 試験) では初期投与期 (4 週間) の初回用量を 2 mg/日 (1 日 1 回 2 mg) に設定した。

MBA4-3 試験では、ESA 治療中の PD 患者の Week 4 の Hb 濃度の変化量は -0.58 g/dL (95% CI : $-0.79 \sim -0.36$ g/dL) , Hb 濃度がベースライン ± 1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 77.5%であり、ESA からの切り替え後の Hb 濃度が維持され、本剤の切り替え効果が確認された。

MBA4-3 試験で ESA からの切り替え後、初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より、PD 患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 2 mg 投与した場合、ESA から本剤に切り替えた後の Hb 濃度の維持が確認され、初期投与期の安全性にも問題は認められなかったことから、2 mg の用量は切り替え開始用量として妥当であることが確認された。したがって、PD 患者の ESA からの切り替え開始用量は、「1 回 2 mg を 1 日 1 回」と設定した。

③ HD 患者の切り替え開始用量

HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-3 試験) の ESA 治療患者の初期投与期 (6 週間) に、4 mg 投与群で ESA からの切り替え後の Hb 濃度の維持が確認された。第 III 相臨床試験 (MBA4-5 試験及び MBA4-2 試験) では初期投与期 (4 週間) の ESA からの切り替え初回用量を 4 mg/日 (1 日 1 回 4 mg) に設定した。

MBA4-5 試験では、本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.21 g/dL (95% CI : 0.04 \sim 0.39 g/dL) , Week 4 の Hb 濃度がベースライン ± 1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 80.2%であり、ESA からの切り替え後の Hb 濃度が維持され、切り替え効果が確認された。

MBA4-2 試験でも本剤の切り替え効果が確認された (Week 4 の Hb 濃度の変化量 : 0.34 g/dL, 95% CI : 0.18 \sim 0.50 g/dL, Hb 濃度がベースライン ± 1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合 : 70.6%) 。

MBA4-5 試験, MBA4-2 試験ともに ESA からの切り替え後、初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より、ESA 治療中の HD 患者を対象に本剤を 1 日 1 回 4 mg 投与した場合、ESA から切り替えた後の Hb 濃度の維持が確認され、初期投与期の安全性にも問題は認められなかったことから、4 mg の用量は切り替え開始用量として妥当であることが確認された。したがって、HD 患者の ESA からの切り替え開始用量は、「1 回 4 mg を 1 日 1 回」と設定した。

3) 維持用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-1 試験), ESA 休薬後の HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-2 試験), ESA 治療中の HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験 (MBA3-3 試験) では, 初期投与期 (6 週間) 後の継続投与期 (24 週間) に, Hb 濃度を指標に維持用量 (1 日 1 回 2~8 mg) を調整しながら本剤を投与した。いずれの試験でも, 本剤の継続投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) で推移し, かつ安全性にも問題がないことが確認された。継続投与期に 2 mg/日の用量で Hb 濃度が 12.0 g/dL を超える値を示した被験者が認められたことを踏まえ, 第 III 相臨床試験では, 維持投与期における維持用量を 1 日 1 回 1~8 mg と設定した。

保存期 CKD 患者を対象にした MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験, PD 患者を対象にした MBA4-3 試験, HD 患者を対象にした MBA4-5 試験, MBA4-6 試験及び MBA4-2 試験の合計 6 試験の第 III 相臨床試験を実施し, 維持効果を検討した。Hb 濃度の管理目標値は, 保存期 CKD 患者及び PD 患者では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下, HD 患者では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満と設定し, Hb 濃度を指標に本剤の維持用量を調整しながら, 本剤を 24 週間又は 52 週間投与した。

いずれの試験でも評価期間 (24 週間投与時: Week 20~Week 24, 52 週間投与時: Week 48~Week 52) の平均 Hb 濃度は 11.0 g/dL 前後を示し, かつ平均 Hb 濃度の 95% CI は 10.0~12.0 g/dL の範囲内であった。また, 投与終了時期 (EOT とその 2 時点前, 若しくは EOT とその 1 時点前) の平均 Hb 濃度も同様であった。

MBA4-4 試験では保存期 CKD 患者を対象に非盲検下で, MBA4-5 試験では HD 患者を対象に二重盲検下で, ダルベポエチン アルファを対照として治験薬を 24 週間投与した。評価期間 (Week 20~Week 24) の平均 Hb 濃度 (PPS) の群間差 (本剤投与群-ダルベポエチン アルファ投与群) は, MBA4-4 試験で 0.09 g/dL (95% CI: -0.07~0.26 g/dL), MBA4-5 試験で -0.12 g/dL (95% CI: -0.33~0.10 g/dL) であった。平均 Hb 濃度の群間差の 95% CI の下限が事前に設定した非劣性マージン (MBA4-4 試験: -0.75 g/dL, MBA4-5 試験: -1.0 g/dL) を上回ったことから, いずれの試験でもダルベポエチン アルファに対する本剤の非劣性が示された。

24 週間投与時の評価期間 (Week 20~Week 24) の平均 Hb 濃度が管理目標値内の患者の割合は, 保存期 CKD 患者で 89.4~89.9%, PD 患者で 84.2%, HD 患者で 75.8~78.5% であった。

以上より, 保存期 CKD 患者, PD 患者及び HD 患者のいずれにおいても, 本剤の維持効果が認められた。なお, 24 週間投与時の評価期間 (Week 20~Week 24) での本剤の平均処方量は, 保存期 CKD 患者で 2.84~2.96 mg/日, PD 患者で 3.76 mg/日, HD 患者で 3.31~4.26 mg/日であった。

保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-1 試験の 52 週間投与時の評価期間 (Week 48~Week 52) の平均 Hb 濃度 (10.95 g/dL) 及び平均処方量 (3.02 mg/日) はそれぞれ 24 週間投与時の評価期間 (Week 20~Week 24) の値 (平均 Hb 濃度: 10.98 g/dL, 平均処方量: 2.84 mg/日) と同程度であった。PD 患者を対象とした MBA4-3 試験の 52 週間投与時の評価期間の平均 Hb 濃度 (10.85 g/dL) 及び平均処方量 (3.09 mg/日) はそれぞれ 24 週間投与時の評価期間の値 (平均 Hb 濃度: 11.08 g/dL, 平均処方量: 3.76 mg/日) と同程度であった。HD 患者を対象とした MBA4-2 試験の 52 週間投与時の評価期間 (Week 48~Week 52) の平均 Hb 濃度 (10.87 g/dL) 及び平均処方量 (3.29 mg/日) はそれぞれ 24 週間投与時の評価期間 (Week 20~Week 24) の値 (平均 Hb 濃度: 10.91 g/dL, 平均処方量: 3.73 mg/日) と同程度であった。保存期 CKD 患者, PD 患者及び HD 患者のいずれにおいても本剤の平均処方量が増加することなく Hb 濃度維持効果が 52 週間投与時まで持続した。

第 III 相臨床試験で, 試験期間を通じて安全性に問題は認められなかった。

以上より, 保存期 CKD 患者, PD 患者及び HD 患者の維持投与期の投与量は, 開始用量による貧血改善効果若しくは ESA からの切り替え開始用量による切り替え効果を確認した上で, 「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 8 mg」を「1 日 1 回」と設定した。

4) 投与時期

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た。

以上より、本剤の用法は「食前又は就寝前に経口投与する」とした。（「VII. 1. (4) 食事・併用薬の影響」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

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	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg

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すること。

(解説)

第 III 相臨床試験の維持投与期の用量調整は原則として 4 週ごとに Hb 濃度等を指標に判断し、表 1 の用量調整表に基づき 1 段階ずつ本剤の維持用量を増減した。休薬後に再開する場合の用量は、休薬前の用量(休薬時に最低用量を投与していた場合)若しくは 1 段階減量した用量とした。

表 1 用量調整表

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

保存期 CKD 患者、PD 患者及び HD 患者のいずれの患者においても、本剤の維持用量の範囲内で用量を適宜増減することで Hb 濃度は管理目標値内(保存期 CKD 患者及び PD 患者: 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下、HD 患者: 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満)で推移した。また、24 週間投与時の投与期間を通しての用量調整回数(平均値)は 1.1~2.0 回であった。保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-1 試験、PD 患者を対象とした MBA4-3 試験及び HD 患者を対象とした MBA4-2 試験の 52 週間投与時の Week 24~Week 52 の用量調整回数(平均値)はいずれも 1.5 回で、Week 0~Week 24 の用量調整回数(平均値)は 1.1~1.8 回と同程度であり、本剤の用量調整の頻度が増加することなく Hb 濃度維持効果が 52 週間投与時まで持続した。

したがって、本剤の維持用量の調整は、学会のガイドライン等の Hb 濃度の管理目標値や Hb 濃度の推移などを指標に行うこととし、本剤投与開始時に Hb 濃度に適度な上昇が認められなかった場合や、本剤投与開始後に Hb 濃度を管理目標値内に維持することが困難な場合など、維持用量の調整が必要な場合には、表 1 を参考に用量を増減することとした。なお、用量調整する場合には、「1 段階ずつ投与量を増減すること。」、「増量する場合の間隔は 4 週間以上とすること。」、「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すること。」とした。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

< 国内臨床試験一覧 >

◎：評価資料，○：参考資料

Phase	試験名 [試験番号]	対象	試験デザイン	用法・投与期間，例数	評価/ 参考
第 I 相	単回及び反復 投与試験 [MBX1-1]	健康成人 男性	ランダム化，単盲検，プラ セボ対照	空腹時単回経口投与 42 例	◎
				食後単回経口投与 7 例	◎
				1 日 1 回 朝食前 7 日間経口投与 36 例	◎
	臨床薬理試験 [MBX1-2]	HD 患者	非盲検	空腹時単回経口投与 6 例	◎
前期 第 II 相	貧血改善試験 [MBA2-2]	保存期 CKD 患者	単盲検，個体内増量	1 日 1 回朝食前 6 週間漸増経口投与 22 例	◎
	貧血改善試験 [MBA2-1]	HD 患者	ランダム化，単盲検，漸増 型並行群	1 日 1 回朝食前 8 週間漸増経口投与 40 例	◎
後期 第 II 相	貧血改善／切り 替え／維持試験 [MBA3-1]	ESA 未治療 保存期 CKD 患者 グループ 1	< 初期投与期：パート 1 > ランダム化，二重盲検，プ ラセボ対照，並行群間比較	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与 94 例	◎
			< 継続投与期：パート 2 > 非盲検，個体内用量調節	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与 77 例	◎
	ESA 治療 保存期 CKD 患者 グループ 2	< 初期投与期：パート 1 > ランダム化，二重盲検，プ ラセボ対照，並行群間比較	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与 106 例	◎	
		< 継続投与期：パート 2 > 非盲検，個体内用量調節	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与 90 例	◎	
	貧血改善／ 維持試験 [MBA3-2]	HD 患者	< 初期投与期：パート 1 > ランダム化，二重盲検，非 対照，並行群間比較	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与 71 例	◎
			< 継続投与期：パート 2 > 非盲検，個体内用量調節	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与 50 例	◎
切り替え／ 維持試験 [MBA3-3]	HD 患者	< 初期投与期：パート 1 > ランダム化，二重盲検，プ ラセボ対照，並行群間比較	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与 85 例	◎	
		< 継続投与期：パート 2 > 非盲検，個体内用量調節	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与 63 例	◎	
第 III 相	比較試験 (貧血改善／ 切り替え／ 維持) [MBA4-4]	保存期 CKD 患者	ランダム化，非盲検，個体 内用量調節，実薬対照，並 行群間比較	エナロデュスタット：1 日 1 回食前又 は就寝前，経口投与 ダルベポエチン アルファ：2 週又は 4 週に 1 回皮下投与， 24 週間投与 216 例	◎
	長期投与試験 [MBA4-1]	保存期 CKD 患者	非盲検，個体内用量調節	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与 132 例	◎
	一般臨床試験 [MBA4-3]	PD 患者	非盲検，個体内用量調節	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与 42 例	◎

Phase	試験名 [試験番号]	対象	試験デザイン	用法・投与期間, 例数	評価/ 参考
第 III 相	比較試験 (切り替え/ 維持) [MBA4-5]	HD 患者	ランダム化, 二重盲検, 個 体内用量調節, 実薬対照, 並行群間比較	エナロデュスタット:1日1回食前又 は就寝前経口投与 ダルベボエチン アルファ:週1回静 脈内投与 24週間投与 173例	◎
	貧血改善 /維持試験 [MBA4-6]	HD 患者	非盲検, 個体内用量調節	1日1回食前又は就寝前 24週間経口投与 34例	◎
	長期投与試験 [MBA4-2]	HD 患者	非盲検, 個体内用量調節	1日1回食前又は就寝前 52週間経口投与 136例	◎

<海外臨床試験一覧>

◎: 評価資料, ○: 参考資料

Phase	試験名 [試験番号]	対象	試験デザイン	用法・投与期間, 例数	評価/ 参考
第 I 相	単回投与試験 [AZ951-U-11-001]	健康成人 男女	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照	空腹時単回経口投与 49例	○
	反復投与及び 薬物相互作用試験 [AZ951-U-12-003]	健康成人 男女	ランダム化, 単盲検, プ ラセボ対照	<ul style="list-style-type: none"> ・ エナロデュスタット投与開始 3 日 前に CYP プローブ基質カクテルを 朝食前に単回経口投与 ・ エナロデュスタットを 1 日 1 回, 朝食前 14 日間経口投与 ・ エナロデュスタット投与開始後 15 日目の朝食前にエナロデュスタッ トと CYP プローブ基質カクテルを 併用投与 ・ エナロデュスタット投与開始後 16 日目の朝食前にエナロデュスタッ トを単回経口投与 26例	○
				1日1回 朝食前 14 日間経口投与 13例	○
	QT/QTc 評価試験 [AZ951-U-16-011]	健康成人 男女	ランダム化, 二重盲検, プラセボ及び実薬対照 クロスオーバー (モキシフロキサシン は非盲検)	エナロデュスタット 20 mg/エナロ デュスタット 150 mg/プラセボ/ モキシフロキサシン 400 mg (いずれも空腹時単回経口投与) 54例	◎
	薬物相互作用試験 [AZ951-U-12-002]	健康成人 男性	ランダム化, 非盲検, ク ロスオーバー	エナロデュスタット単独投与/エナ ロデュスタットとセベラマー炭酸塩 を同時投与/セベラマー炭酸塩投与 3 時間後にエナロデュスタットを投 与/セベラマー炭酸塩投与 1 時間前 にエナロデュスタットを投与 (いず れもエナロデュスタットは空腹時経 口投与) 12例	○
	反復投与試験 [AZ951-U-12-004]	HD 患者	ランダム化, 単盲検, プ ラセボ対照	1日1回 朝食前 15 日間経口投与 29例	○
臨床薬理試験 [AZ951-U-13-005]	HD 患者	非盲検	<ul style="list-style-type: none"> ・ Day1 の血液透析開始 120 分前に空 腹時単回経口投与 ・ Day8 の血液透析終了 120 分後に空 腹時単回経口投与 6例	○	

Phase	試験名 [試験番号]	対象	試験デザイン	用法・投与期間, 例数	評価/ 参考
第 I 相	薬物相互作用試験 [AZ951-U-15-009]	HD 患者	非盲検	・ エナロデュスタット単回空腹時単回経口投与 ・ ラパチニブの投与 1 時間後にエナロデュスタットを空腹時単回経口投与 12 例	○
	マスバランス試験 [AZ951-U-15-010]	HD 患者	非盲検	空腹時単回経口投与 6 例	○

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

① 健康被験者対象（国内第 I 相単回及び反復投与試験：MBX1-1 試験）³⁾

第 1 部では、日本人健康成人男性を対象に、本剤を 1～200 mg の用量で空腹時単回経口投与した。第 2 部では、日本人健康成人男性を対象に、本剤を 25, 50 及び 100 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与した。なお、本剤 100 mg は 7 日目の投与前に 4 例が中止（中止理由の内訳は「有害事象の発現」3 例、「被験者からの申し出」1 例）となり、残りの本剤投与群 5 例のうち 4 例も中止例と類似した有害事象が発現していたことから、治験責任医師の判断により全例が 7 日目の投与前に中止となった。

単回投与時及び反復投与時のいずれの場合でも、死亡、重篤な有害事象はみられなかった。試験中止に至った有害事象は、50 mg 反復投与群の 1 例、100 mg 反復投与群の 3 例に発現したが、治験終了時までには回復した。比較的頻度の高い有害事象として、200 mg 単回投与群で 2 例に体温上昇、50 mg 反復投与群で 3 例に脂質減少、100 mg 反復投与群で C-反応性蛋白増加が 5 例、食欲減退が 4 例、頭痛、腹部膨満及び悪心がそれぞれ 3 例に認められ、いずれも副作用と判断された。バイタルサインの推移に臨床的に重要な異常はなく、標準 12 誘導心電図及び眼底検査（第 2 部のみ）でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

② HD 患者対象（国内第 I 相臨床薬理試験：MBX1-2 試験）⁴⁾

日本人 HD 患者に、本剤を 15 mg の用量で空腹時単回経口投与した。死亡、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象はみられなかった。有害事象として 1 例に血中クレアチニンホスホキナーゼ増加が発現したが、治験薬との関連性は否定された。バイタルサインの推移に臨床的に重要な異常はなく、標準 12 誘導心電図でも臨床上問題となる変動は認められなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

2) QT/QTc 評価試験（AZ951-U-16-011 試験、外国人データ）⁵⁾

健康成人男女 54 例を対象に、4 期クロスオーバー法により二重盲検下で本剤 20 mg 又は 150 mg、プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg（非盲検）をそれぞれ空腹時単回経口投与した。本剤 20 mg 又は 150 mg 投与時に QTcI 間隔の延長は認められず、心室の再分極に問題となる兆候は認められなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

3) 薬力学的試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1) 国内後期第 II 相貧血改善／切り替え／維持試験（MBA3-1 試験，保存期 CKD 患者）⁶⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により本剤の用量反応性及び安全性を検討した。また，非盲検法により本剤の長期投与における維持用量及び安全性を検討した。

【試験デザイン】

パート 1（初期投与期）

多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，並行群間比較試験
6 週間経口投与

パート 2（継続投与期）

多施設共同，非盲検，非対照，個体内用量調節試験
24 週間経口投与

【 対 象 】

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者

	パート 1（初期投与期）	パート 2（継続投与期）
グループ 1（貧血改善グループ：ESA 未治療患者）	94 例	77 例
グループ 2（切り替えグループ：ESA 治療患者）	106 例	90 例

【主な選択基準】

パート 1（初期投与期）

<グループ 1，グループ 2 共通：ESA 未治療患者，ESA 治療患者共通>

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit 1 の $eGFR_{creat}$ が 60 mL/min/1.73 m² 未満の患者
- ・ Scr Visit 1 の TSAT が 20%，又はフェリチンが 50 ng/mL を超えている患者

<グループ 1：ESA 未治療患者>

- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者
- ・ Scr Visit 1 及び Scr Visit 2（観察開始 2 週後）に測定された Hb 濃度の平均値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下，かつ，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内の患者
若しくは，Hb 濃度の平均値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下を満たさなかったものの，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内で，かつ，以下の a)，b) 両条件を満たした患者
 - a) Week 0（治験薬投与開始日）に治験実施医療機関にて Hb 濃度を測定し，Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 を含めた 3 測定値の平均値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下
 - b) Scr Visit 1，Scr Visit 2 及び Week 0 の Hb 濃度のそれぞれの差が 1.0 g/dL 以内

<グループ 2：ESA 治療患者>

- ・ Scr Visit 1 の 8 週間以上前より同一の ESA（エポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カップは同じ種類の ESA とみなす）の投与を受け，かつ，Scr Visit 1 前の ESA の投与間隔が 2 週間又は 4 週間の患者
- ・ Scr Visit 1 前の直近 2 回の ESA の 1 回投与量が一定の患者
- ・ Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 に測定された Hb 濃度の平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，かつ，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内の患者
若しくは，Hb 濃度の平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を満たさなかったものの，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内で，かつ，以下の a)，b) 両条件を満たした患者

- a) Week 0 に治験実施医療機関にて Hb 濃度を測定し、Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 を含めた 3 測定値の平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下
- b) Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 の Hb 濃度のそれぞれの差が 1.0 g/dL 以内

パート 2 (継続投与期)

治験実施医療機関 (又は臨床検査受託機関) にて測定された Week 6 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の被験者

【主な除外基準】

パート 1 (初期投与期)

<グループ 1, グループ 2 共通: ESA 未治療患者, ESA 治療患者共通>

- ・ コントロール困難な高血圧を合併する患者 (Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が、収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど)
- ・ 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者 (Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上、あるいは肝硬変を合併する患者、Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など)
- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に急性腎障害を罹患した患者
- ・ うっ血性心不全 (NYHA [New York Heart Association] 分類において III 度以上) 又は不安定狭心症を合併する患者
- ・ Scr Visit 1 前 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞 (無症候性脳梗塞を除く)、静脈血栓塞栓症 (肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症) を発症した患者
- ・ Scr Visit 1 から治験終了 (パート 2 を含む) までに糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置 (光凝固療法、硝子体手術) が予定されている患者
- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者、あるいは Scr Visit 1 前 12 週以内に大量の出血を伴う外科的手術を受けた患者
- ・ Scr Visit 1 前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者、あるいは Scr Visit 1 前 4 週以内に経口鉄剤の投与を新たに開始、中止あるいは投与量を変更した患者
- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・ 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者 (Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など)
- ・ 重症感染症、全身性血液疾患 (骨髄異形成症候群、異常ヘモグロビン症等)、溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者
- ・ 非感染性慢性炎症性疾患 (膠原病など) に続発する貧血が疑われる患者

パート 2 (継続投与期)

パート 1 において、治験を中止した被験者、あるいは重篤な副作用を発現した被験者

【試験方法】

本治験はパート 1 (初期投与期)、パート 2 (継続投与期) の 2 つのパートで構成された。被験者をグループ 1 (貧血改善グループ: ESA 未治療患者)、グループ 2 (切り替えグループ: ESA 治療患者) の 2 つのグループに分けて、パート 1 を開始した。

パート 1 (初期投与期)

<グループ 1: ESA 未治療患者>

同意取得後、プラセボ投与群、2 mg 投与群、4 mg 投与群、6 mg 投与群にランダムに割り付けられ、6 週間投与された。

<グループ 2: ESA 治療患者>

同意取得後、プラセボ投与群、2 mg 投与群、4 mg 投与群、6 mg 投与群にランダムに割り付けられ、6 週間投与された。

パート2 (継続投与期)

パート1の6週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者に対して、再度文書同意を取得し、パート2の適格性を確認した後、継続投与期の治験薬を処方した。原則として、治験薬の継続投与はWeek 6から14日以内に開始した。パート1のWeek 6のHb濃度が、8.0 g/dL以上12.0 g/dL以下のとき開始用量4 mg/日、12.0 g/dL超13.0 g/dL未満のとき開始用量2 mg/日とした。Ext Week 4(継続投与4週後)、Ext Week 8及びExt Week 12では、表2を参考に2~8 mg/日の範囲で用量を調節した。Ext Week 16及びExt Week 20では、治験薬の継続投与開始日以降のHb濃度推移に基づき、Hb濃度が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下に維持されるよう、治験薬の用量を2~8 mg/日の範囲で2 mgずつ調節した。

表2 Ext Week 4, Ext Week 8 及び Ext Week 12 の用量調節の参考基準

Hb 濃度	用量
10.0 g/dL 未満	1段階増量 ただし、前回の観察日 ^{*1} からのHb濃度の増加が1.0 g/dL以上の場合は用量を変更しない。
10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	用量を変更しない ただし、前回の観察日 ^{*1} からのHb濃度の変化量が±1.0 g/dLを超える場合は、Hb濃度の推移等を勘案して、用量を増減することを可能とする。
12.0 g/dL 超	1段階減量 ただし、最低用量(2 mg/日)を投与している場合、用量を変更せずに継続する。
13.0 g/dL 以上	休薬 休薬後は、Hb濃度が12.0 g/dL以下に低下した後に1段階減量して投与を再開する。ただし、最低用量(2 mg/日)を投与している場合は、休薬せずに中止する。

*1: Ext Week 4の前回の観察日はパート1のWeek 6

【解析対象】

有効性の解析では、最大の解析対象集団(FAS, Full Analysis Set)を主たる解析対象集団とした。治験実施計画に適合した解析対象集団(PPS, Per Protocol Set)を感度分析のための解析対象集団とした。

パート1 (初期投与期)

<グループ1パート1 (ESA 未治療患者, 初期投与期) の有効性解析対象集団>

- ・ FAS

治験薬が投与され、有効性に関する調査が少なくとも1回実施された症例

- ・ PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率が75%以上で、有効性評価に関してWeek 6の評価(Week 6に該当する観察日に行った中止時の評価を含む)がなされた症例

<グループ2パート1 (ESA 治療患者, 初期投与期) の有効性解析対象集団>

- ・ FAS

治験薬が投与され、有効性に関する調査が少なくとも2回実施された症例

- ・ PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率が75%以上で、有効性評価に関してWeek 4及びWeek 6の評価(Week 6に該当する観察日に行った中止時の評価を含む)がなされた症例

パート2 (継続投与期)

<グループ1, グループ2 共通: ESA 未治療患者, ESA 治療患者共通>

・ FAS

治験薬が継続投与され, 有効性に関する調査が少なくとも1回実施された症例

・ PPS

治験実施計画に適合し, 治験薬の継続投与開始後の服薬率が75%以上で, 有効性評価に関して Ext Week 24 の評価 (Ext Week 24 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む) がなされた症例

【 評価項目 】

評価項目	グループ1パート1 (ESA 未治療患者, 初期投与期)	グループ2パート1 (ESA 治療患者, 初期投与期)	パート2 (継続投与期)
有効性	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb 濃度上昇速度 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各観察日における Hb 濃度の検査値, 変化量 ・ 各観察日における Hb 濃度の目標値 (10.0 g/dL, 11.0 g/dL) への到達率 ・ Hb 濃度の目標値 (10.0 g/dL, 11.0 g/dL) への到達時間 <p>その他の有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球関連パラメータの検査値, 変化量 	<p>主要評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ Hb濃度がベースライン±1.0g/dL 以内を達成する患者の割合 <p>副次評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 各観察日における Hb 濃度の検査値, 変化量 ・ 各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率 ・ 各観察日における Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合 <p>その他の有効性評価項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 赤血球関連パラメータの検査値, 変化量 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 各観察日における Hb 濃度の検査値, 変化量 ・ 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率 ・ 継続投与開始後の各観察日間及びパート2全期間の処方量, 服薬量及び服薬率 ・ 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート2全期間の処方量の変更回数 ・ 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値, 変化量及び鉄剤の使用状況
安全性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率 ・ 臨床検査, バイタルサイン, 標準12誘導心電図, 胸部 X 線検査, 眼底検査 		
薬物動態	<ul style="list-style-type: none"> ・ エナロデュスタットの血漿中濃度 		

【 結 果 】

<有効性>

グループ1パート1 (ESA 未治療患者, 初期投与期) / 主要評価項目: Hb 濃度上昇速度

グループ1パート1のFASの混合効果モデルを用いたHb濃度上昇速度の傾向検定の結果を表3に示した。Hb濃度上昇速度は、プラセボ投与群では -0.023 g/dL/week (95% CI: $-0.092 \sim 0.045$ g/dL/week), 2 mg 投与群では 0.137 g/dL/week (95% CI: $0.069 \sim 0.204$ g/dL/week), 4 mg 投与群では 0.193 g/dL/week (95% CI: $0.125 \sim 0.260$ g/dL/week), 6 mg 投与群では 0.440 g/dL/week (95% CI: $0.366 \sim 0.515$ g/dL/week)であった。混合効果モデルを用いた単調増加の傾向検定の結果, Hb 濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められた ($p < 0.0001$)。

表3 混合効果モデルを用いたHb濃度上昇速度の傾向検定 (MBA3-1, グループ1パート1, FAS)

投与群	記述統計量	Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Hb 濃度上昇速度の傾向検定*1 p 値 (両側)
プラセボ投与群 (N = 23)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	-0.023 ± 0.034 $-0.092 \sim 0.045$	< 0.0001
2 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.137 ± 0.034 $0.069 \sim 0.204$	
4 mg 投与群 (N = 24)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.193 ± 0.034 $0.125 \sim 0.260$	
6 mg 投与群 (N = 23)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.440 ± 0.037 $0.366 \sim 0.515$	

*1: プラセボ投与群, 2 mg 投与群, 4 mg 投与群及び6 mg 投与群で単調増加を仮定, 対比の係数: $-3, -1, 1, 3$, 有意水準片側 2.5%

グループ1パート1 (ESA 未治療患者, 初期投与期) / 副次評価項目: 各観察日におけるHb濃度の検査値

グループ1パート1のFASのHb濃度の推移図を図1に示した。本剤投与群のEOTのHb濃度は、ベースラインと比較して有意に上昇した。本剤の用量増加に伴いEOTのHb濃度が上昇した。

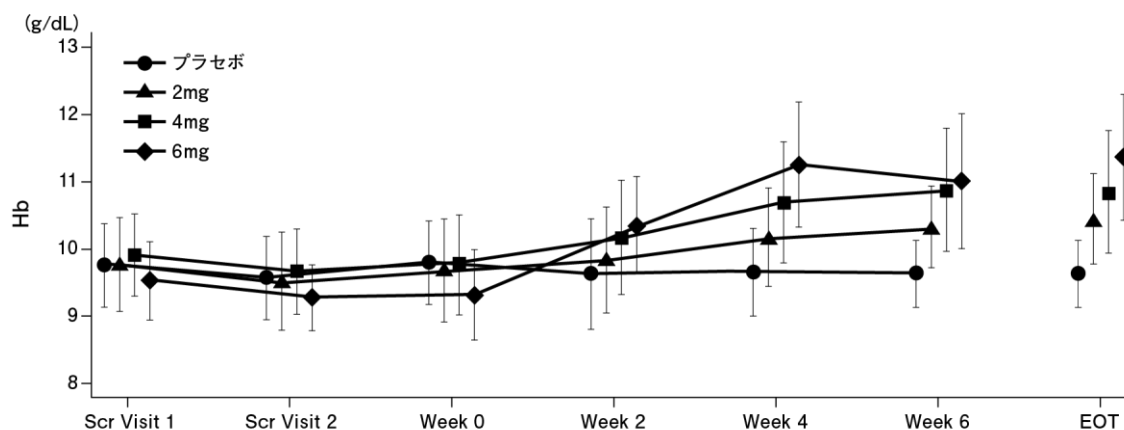


図1 Hb濃度の推移図 (MBA3-1, グループ1パート1, FAS)

平均値±標準偏差
EOT: 投与終了時評価

グループ 1 パート 2 (ESA 未治療患者, 継続投与期) / 各観察日の Hb 濃度の検査値

グループ 1 パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度の推移図を図 2 に示した。

グループ 1 パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度は Week 6 で 10.37 g/dL (95% CI : 10.16~10.57 g/dL) , EOT で 11.13 g/dL (95% CI : 10.92~11.33 g/dL) であった。治験薬継続投与開始後, パート 2 移行被験者全体の Hb 濃度は 10~12 g/dL の範囲を推移した。

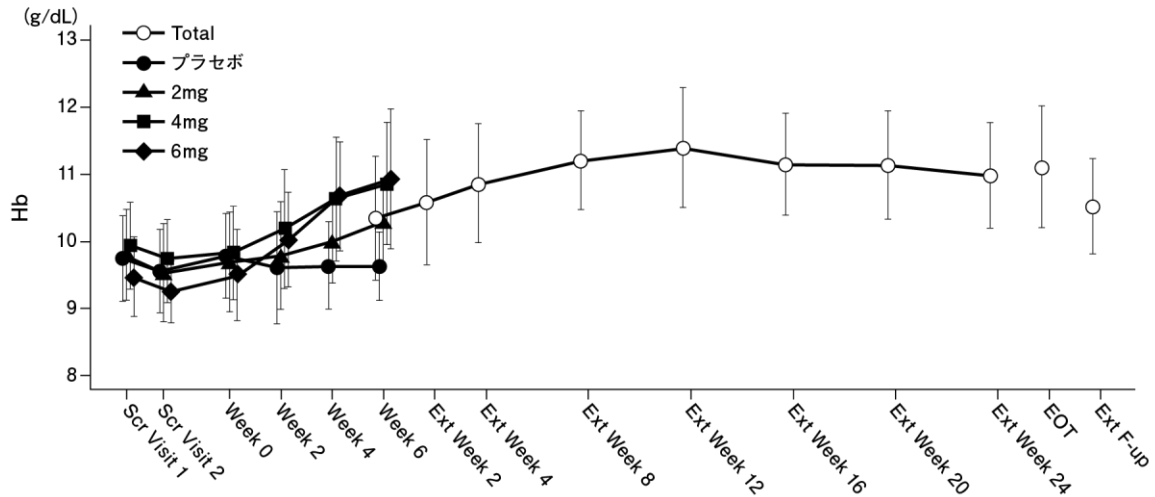


図 2 Hb 濃度の推移図 (MBA3-1, グループ 1 パート 2 移行被験者, FAS)

Total : グループ 1 パート 2 移行被験者全体
 平均値±標準偏差
 EOT : 投与終了時評価
 Ext F-up : パート 2 の投与終了 2 週間後

グループ 2 パート 1 (ESA 治療患者, 初期投与期) /

主要評価項目 : Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合

グループ 2 パート 1 の FAS のエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合を表 4 に示した。

エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は, プラセボ投与群では 54.2% (95% CI : 32.8~74.4%) , 2 mg 投与群では 80.8% (95% CI : 60.6~93.4%) , 4 mg 投与群では 70.4% (95% CI : 49.8~86.2%) , 6 mg 投与群では 50.0% (95% CI : 29.9~70.1%) であった。2 mg 投与群及び 4 mg 投与群ではプラセボ投与群と比較してエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が高い傾向を示したが, プラセボ投与群に対する有意差は認められなかった。6 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合はプラセボ投与群と同程度であった。

表 4 エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合 (MBA3-1, グループ 2 パート 1, FAS)

記述統計量		プラセボ投与群 (N = 24)	2 mg 投与群 (N = 26)	4 mg 投与群 (N = 27)	6 mg 投与群 (N = 26)
ベースライン ±1.0 g/dL 以内	達成例数	13	21	19	13
	達成率	54.2%	80.8%	70.4%	50.0%
	95% CI	32.8~74.4%	60.6~93.4%	49.8~86.2%	29.9~70.1%
p 値 (片側) *1		—	0.0619	0.2331	0.8239

エンドポイント : 投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均

*1 : Fisher's exact test, 有意水準 : 片側 2.5%

グループ2パート1 (ESA 治療患者, 初期投与期) / 副次評価項目: 各観察日における Hb 濃度の検査値
 グループ2パート1のFASのHb濃度の推移図を図3に示した。本剤の用量増加に伴いエンドポイントのHb濃度が上昇した。

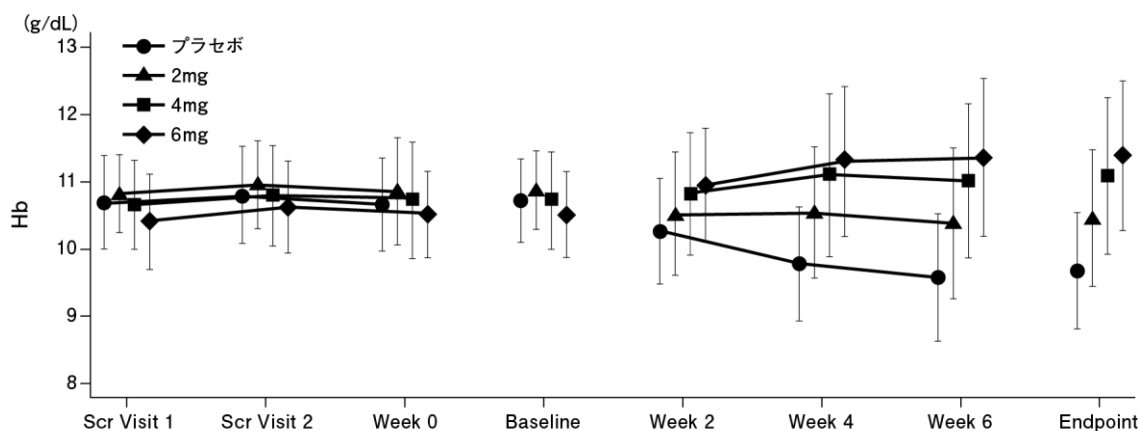


図3 Hb濃度の推移図 (MBA3-1, グループ2パート1, FAS)

平均値±標準偏差

Baseline: Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値

Endpoint: 投与終了時評価と投与終了時評価の1時点前の平均

グループ2パート2 (ESA 治療患者, 継続投与期) / 各観察日の Hb 濃度の検査値

グループ2パート2移行被験者のFASのHb濃度の推移図を図4に示した。

グループ2のパート2移行被験者全体のHb濃度はWeek6が10.54 g/dL (95% CI: 10.29~10.78 g/dL), EOTが10.88 g/dL (95% CI: 10.67~11.09 g/dL)であった。継続投与開始後のパート2移行被験者全体のHb濃度は10~12 g/dLの範囲を推移した。

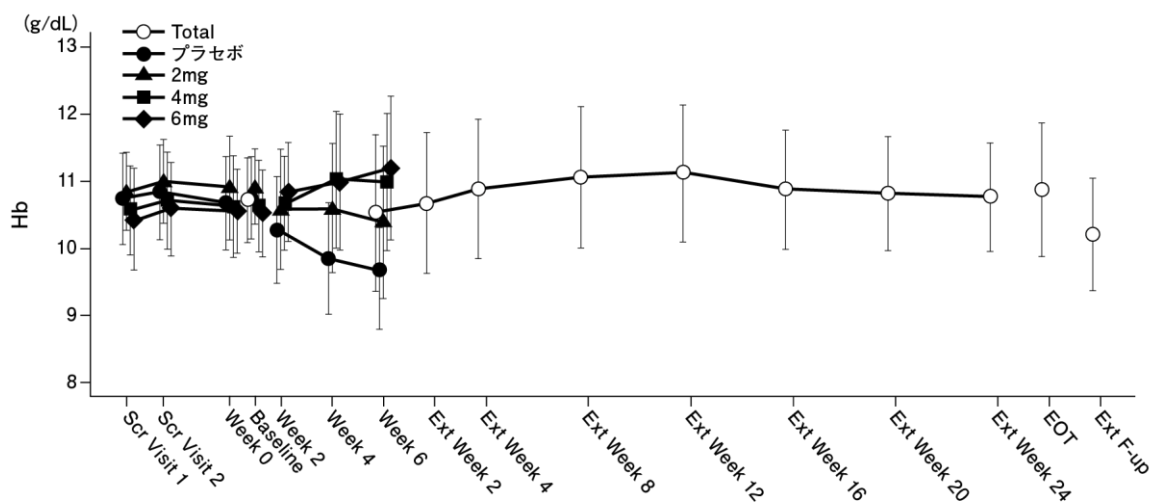


図4 Hb濃度の推移図 (MBA3-1, グループ2パート2移行被験者, FAS)

Total: グループ2パート2移行被験者全体

平均値±標準偏差

Baseline: Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値

EOT: 投与終了時評価

Ext F-up: パート2の投与終了2週間後

<安全性>

グループ1パート1 (ESA 未治療患者, 初期投与期)

副作用は2 mg 投与群 24 例中 3 例 (12.5%) に 5 件, 4 mg 投与群 24 例中 3 例 (12.5%) に 3 件, 6 mg 投与群 23 例中 4 例 (17.4%) に 5 件発現した。プラセボ投与群で副作用は認められなかった。本剤が投与された 71 例 (2 mg 投与群, 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計) で 2 例以上に発現した副作用は高血圧が 2 例 (2.8%) であった。

死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

グループ1パート2 (ESA 未治療患者, 継続投与期)

副作用はパート2 移行被験者全体 77 例中 14 例 (18.2%) に 16 件発現した。その内訳は, 本剤開始群 54 例中 9 例 (16.7%) に 11 件, プラセボ開始群 23 例中 5 例 (21.7%) に 5 件であった。

パート2 移行被験者 77 例で 2 例以上に発現した副作用は網膜出血が 2 例 (2.6%) であった。その内訳は, 本剤開始群 54 例中 1 例 (1.9%), プラセボ開始群 23 例中 1 例 (4.3%) であった。

死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

腎機能関連検査

eGFR_{creat}, eGFR_{cys} 及び尿蛋白/クレアチニン比に明らかな変動は認められなかった。

眼底検査

有害事象として継続投与期移行被験者全体 77 例中で各 1 例 (1.3%) に認められた加齢黄斑変性, 網脈絡膜症, 視神経乳頭陥凹, 並びに 2 例 (2.6%) に認められた網膜出血を除き, 臨床上問題となる変化は認められなかった。

グループ2パート1 (ESA 治療患者, 初期投与期)

副作用はプラセボ投与群 26 例中 1 例 (3.8%) に 1 件, 2 mg 投与群 26 例中 1 例 (3.8%) に 2 件, 4 mg 投与群 27 例中 2 例 (7.4%) に 4 件, 6 mg 投与群 27 例中 2 例 (7.4%) に 3 件発現した。

本剤が投与された 80 例 (2 mg 投与群, 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計) で 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。

死亡及びその他の重篤な副作用は認められなかった。

グループ2パート2 (ESA 治療患者, 継続投与期)

副作用はパート2 移行被験者全体 90 例中 16 例 (17.8%) に 26 件発現した。その内訳は, 本剤開始群 67 例中 12 例 (17.9%) に 21 件, プラセボ開始群 23 例中 4 例 (17.4%) に 5 件であった。

パート2 移行被験者 90 例で 2 例以上に発現した副作用は高血圧, フィブリン D ダイマー増加が各 3 例 (3.3%), 心拡大が 2 例 (2.2%) であった。内訳は, 本剤開始群 67 例中高血圧が 3 例 (4.5%), フィブリン D ダイマー増加, 心拡大が各 2 例 (3.0%), プラセボ開始群 23 例中フィブリン D ダイマー増加が 1 例 (4.3%) であった。重篤な副作用は, 本剤開始群で骨癌 1 例 (1.5%) 及びプラセボ開始群で深部静脈血栓症 1 例 (4.3%) に認められた。死亡は認められなかった。

腎機能関連検査

eGFR_{creat}, eGFR_{cys} 及び尿蛋白/クレアチニン比に明らかな変動は認められなかった。

眼底検査

有害事象として継続投与期移行被験者全体 90 例中で 2 例 (2.2%) に認められた網膜裂孔を除き, 臨床上問題となる変化は認められなかった。

注意: 本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を, 用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

2) 国内後期第 II 相貧血改善／維持試験 (MBA3-2 試験, HD 患者) ⁷⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に、ランダム化二重盲検群間比較法により本剤の用量反応性及び安全性を検討した。また、非盲検法により本剤の長期投与における維持用量及び安全性を検討した。

【試験デザイン】

パート 1 (初期投与期)

多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 非対照, 並行群間比較試験

6 週間経口投与

パート 2 (継続投与期)

多施設共同, 非盲検, 非対照, 個体内用量調節試験

24 週間経口投与

【 対 象 】

腎性貧血を伴う HD 患者

パート 1 (初期投与期) : 71 例

パート 2 (継続投与期) : 50 例

【主な選択基準】

パート 1 (初期投与期)

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit 1 の 12 週間以上前より, 安定して週 3 回の血液透析 (血液透析濾過を含む) を受けている患者
- ・ Scr Visit 1 の TSAT が 20%, 又はフェリチンが 75 ng/mL を超えている患者
- ・ Scr Visit 1 前 8 週以内に ESA の投与を受けている患者
- ・ Scr Visit 1 に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度が 9.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下の患者
- ・ ESA の投与を 7 日間以上休業し, Scr Visit 1 後 7 週以内に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度のいずれかが 8.5 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満, かつ, Scr Visit 1 の Hb 濃度に対して 0.5 g/dL 以上低下した患者 (Hb 濃度が当該基準を満たした観察日を Scr Visit 2 とする)

パート 2 (継続投与期)

治験実施医療機関 (又は臨床検査受託機関) にて測定された Week 6 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の被験者

【主な除外基準】

パート 1 (初期投与期)

- ・ コントロール困難な高血圧を合併する患者 (Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が, 収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど)
- ・ 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者 (Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上, あるいは肝硬変を合併する患者, Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など)
- ・ うっ血性心不全 (NYHA [New York Heart Association] 分類において III 度以上) 又は不安定狭心症を合併する患者
- ・ Scr Visit 1 前 24 週以内に心筋梗塞, 脳梗塞 (無症候性脳梗塞を除く), 静脈血栓塞栓症 (肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症) を発症した患者
- ・ Scr Visit 1 から治験終了 (パート 2 を含む) までに糖尿病網膜症, 糖尿病黄斑浮腫, 加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置 (光凝固療法, 硝子体手術) が予定されている患者
- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者, あるいは Scr Visit 1 前 12 週以内に大量の出血を伴う外科的手術を受けた患者

- ・ Scr Visit 1 前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者，あるいは Scr Visit 1 前 4 週以内に経口鉄剤の投与を新たに開始，中止あるいは投与量を変更した患者
- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・ 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- ・ 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，異常ヘモグロビン症等），溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者
- ・ 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者

パート 2（継続投与期）

パート 1 において，治験を中止した被験者，あるいは重篤な副作用を発現した被験者

【試験方法】

本治験はパート 1（初期投与期），パート 2（継続投与期）の 2 つのパートで構成された。

パート 1（初期投与期）

同意取得後，2 mg 投与群，4 mg 投与群，6 mg 投与群にランダムに割り付けられ，6 週間投与された。

パート 2（継続投与期）

パート 1 の 6 週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者に対して，再度文書同意を取得し，パート 2 の適格性を確認した後，継続投与期の治験薬を処方した。原則として，治験薬の継続投与は Week 6 から 7 日以内に開始した。パート 1 の Week 6 の Hb 濃度が，8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下のとき開始用量 4 mg/日，12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満のとき開始用量 2 mg/日とした。Ext Week 4（継続投与 4 週後），Ext Week 8 及び Ext Week 12 では，表 5 を参考に 2～8 mg/日の範囲で用量を調節した。Ext Week 16 及び Ext Week 20 では，治験薬の継続投与開始日以降の Hb 濃度推移に基づき，Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下に維持されるよう，治験薬の用量を 2～8 mg/日の範囲で 2 mg ずつ調節した。

表 5 Ext Week 4，Ext Week 8 及び Ext Week 12 の用量調節の参考基準

Hb 濃度	用量
10.0 g/dL 未満	1 段階増量 ただし，前回の観察日 ^{*1} からの Hb 濃度の増加が 1.0 g/dL 以上の場合は用量を変更しない。
10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	用量を変更しない ただし，前回の観察日 ^{*1} からの Hb 濃度の変化量が±1.0 g/dL を超える場合は，Hb 濃度の推移等を勘案して，用量を増減することを可能とする。
12.0 g/dL 超	1 段階減量 ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合，用量を変更せずに継続する。
13.0 g/dL 以上	休薬 休薬後は，Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下に低下した後に 1 段階減量して投与を再開する。ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合は，休薬せずに中止する。

^{*1}：Ext Week 4 の前回の観察日はパート 1 の Week 6

【解析対象】

有効性の解析では、最大の解析対象集団（FAS, Full Analysis Set）を主たる解析対象集団とした。治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS, Per Protocol Set）を感度分析のための解析対象集団とした。

パート1（初期投与期）

- ・ FAS

治験薬が投与され、有効性に関する調査が少なくとも1回実施された症例

- ・ PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率が75%以上で、有効性評価に関して Week 6 の評価（Week 6 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

パート2（継続投与期）

- ・ FAS

治験薬が継続投与され、有効性に関する調査が少なくとも1回実施された症例

- ・ PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の継続投与開始後の服薬率が75%以上で、有効性評価に関して Ext Week 24 の評価（Ext Week 24 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

【評価項目】

評価項目	パート1（初期投与期）	パート2（継続投与期）
有効性	主要評価項目 ・ Hb 濃度上昇速度 副次評価項目 ・ 各観察日における Hb 濃度の検査値, 変化量 ・ 各観察日における Hb 濃度の目標値 (10.0 g/dL, 11.0 g/dL) への到達率 ・ Hb 濃度の目標値 (10.0 g/dL, 11.0 g/dL) への到達時間 その他の有効性評価項目 ・ 赤血球関連パラメータの検査値, 変化量	・ 各観察日における Hb 濃度の検査値, 変化量 ・ 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率 ・ 継続投与開始後の各観察日間及びパート2全期間の処方量, 服薬量及び服薬率 ・ 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート2全期間の処方量の変更回数 ・ 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値, 変化量及び鉄剤の使用状況
安全性	・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率 ・ 臨床検査, バイタルサイン, 標準12誘導心電図, 胸部 X 線検査, 眼底検査	
薬物動態	・ 各観察時点におけるエナロデュスタットの血漿中濃度	

【 結 果 】

<有効性>

パート1（初期投与期）／主要評価項目：Hb 濃度上昇速度

パート1のFASの混合効果モデルを用いたHb濃度上昇速度の傾向検定の結果を表6に示した。

Hb濃度上昇速度は、2mg投与群では -0.168 g/dL/week（95% CI： -0.259 ～ -0.077 g/dL/week），4mg投与群では 0.094 g/dL/week（95% CI： 0.007 ～ 0.181 g/dL/week），6mg投与群では 0.158 g/dL/week（95% CI： 0.068 ～ 0.248 g/dL/week）であった。混合効果モデルを用いた単調増加の傾向検定の結果、Hb濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められた（ $p < 0.0001$ ）。

表6 混合効果モデルを用いたHb濃度上昇速度の傾向検定（MBA3-2, パート1, FAS）

投与群	記述統計量	Hb濃度上昇速度 (g/dL/week)	Hb濃度上昇速度の傾向検定 ^{*1} p値（両側）
2mg投与群 (N=24)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	-0.168 ± 0.045 $-0.259 \sim -0.077$	< 0.0001
4mg投与群 (N=24)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.094 ± 0.044 $0.007 \sim 0.181$	
6mg投与群 (N=23)	最小二乗平均±標準誤差 95% CI	0.158 ± 0.045 $0.068 \sim 0.248$	

^{*1}: 2mg投与群, 4mg投与群及び6mg投与群で単調増加を仮定,
対比の係数: -1, 0, 1, 有意水準片側 2.5%

パート1（初期投与期）／副次評価項目：各観察日におけるHb濃度の検査値

パート1のFASのHb濃度の推移図を図5に示した。

2mg投与群のEOTのHb濃度は、ベースラインと比較して有意に低下した。4mg投与群及び6mg投与群のEOTのHb濃度はベースラインと比較して有意に上昇した。本剤の用量増加に伴いEOTのHb濃度が上昇した。

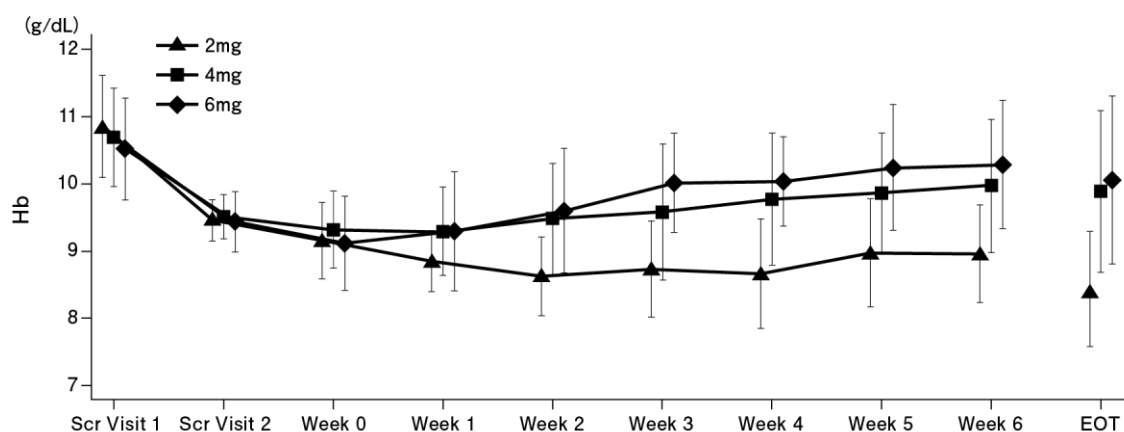


図5 Hb濃度の推移図（MBA3-2, パート1, FAS）

平均値±標準偏差
EOT：投与終了時評価

パート 2 (継続投与期) / 各観察日の Hb 濃度の検査値

パート 2 移行被験者の FAS の Hb 濃度の推移図を図 6 に示した。

本剤継続投与群の Hb 濃度は Week 6 で 9.94 g/dL (95% CI : 9.67~10.21 g/dL) , EOT で 10.75 g/dL (95% CI : 10.51~11.00 g/dL) であった。Ext Week 4 以降の本剤継続投与群の Hb 濃度は 10~12 g/dL の範囲を推移した。

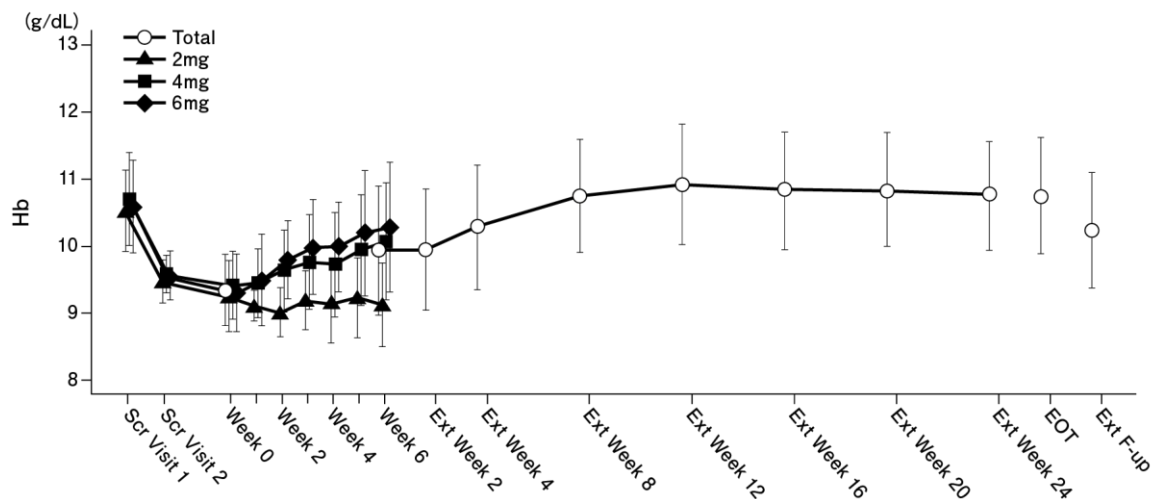


図 6 Hb 濃度の推移図 (MBA3-2, パート 2 移行被験者, FAS)

Total : 本剤継続投与群
平均値±標準偏差
EOT : 投与終了時評価
Ext F-up : パート 2 の投与終了 2 週間後

<安全性>

パート 1 (初期投与期)

副作用は 2 mg 投与群 24 例中 2 例 (8.3%) に 2 件, 6 mg 投与群 23 例中 1 例 (4.3%) に 1 件発現した。4 mg 投与群で副作用は認められなかった。

本剤が投与された 71 例 (2 mg 投与群, 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計) で 2 例以上に発現した副作用は便秘が 2 例 (2.8%) であった。

死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

パート 2 (継続投与期)

副作用は本剤継続投与群 50 例中 2 例 (4.0%) に 2 件発現した。内訳は, 便秘が 1 例 (2.0%) に 1 件, フィブリン D ダイマー増加が 1 例 (2.0%) に 1 件であった。

死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

眼底検査

本剤継続投与群 50 例中各 1 例 (2.0%) に認められた黄斑浮腫, 網膜静脈閉塞を除き, 臨床上問題となる変化は認められなかった。

3) 国内後期第 II 相切り替え／維持試験 (MBA3-3 試験, HD 患者)⁸⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に、プラセボを対照としたランダム化二重盲検群間比較法により本剤の用量反応性及び安全性を検討した。また、非盲検法によりエナロデュスタットの長期投与における維持用量及び安全性を検討した。

【試験デザイン】

パート 1 (初期投与期)

多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較試験
6 週間経口投与

パート 2 (継続投与期)

多施設共同, 非盲検, 非対照, 個体内用量調節試験
24 週間経口投与

【 対 象 】

腎性貧血を伴う HD 患者

パート 1 (初期投与期) : 85 例

パート 2 (継続投与期) : 63 例

【主な選択基準】

パート 1 (初期投与期)

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit 1 の 12 週間以上前より, 安定して週 3 回の血液透析 (血液透析濾過を含む) を受けている患者
- ・ Scr Visit 1 の TSAT が 20%, 又はフェリチンが 75 ng/mL を超えている患者
- ・ Scr Visit 1 の 4 週間以上前より同一の ESA (エポエチン アルファ, エポエチン ベータ, エポエチン カップは同じ種類の ESA とみなす) の投与を受け, かつ, Scr Visit 1 前の ESA の投与間隔が 2 週間以内の患者
- ・ Scr Visit 1 前の週単位の ESA 総投与量が, 少なくとも 2 週間 (ESA の投与間隔が 2 週間隔の場合は, 少なくとも 4 週間) 一定の患者
なお, ESA の投与頻度が月 2 回の場合, Scr Visit 1 前の直近 2 回の ESA の 1 回投与量が一定, かつ投与間隔が 2~3 週間であること。
- ・ Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 (観察開始 2 週間) に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度の平均値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下, かつ, Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差が 1.0 g/dL 以内の患者

パート 2 (継続投与期)

臨床検査受託機関にて測定された Week 6 の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の被験者

【主な除外基準】

パート 1 (初期投与期)

- ・ コントロール困難な高血圧を合併する患者 (Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が, 収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど)
- ・ 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者 (Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上, あるいは肝硬変を合併する患者, Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など)
- ・ うっ血性心不全 (NYHA [New York Heart Association] 分類において III 度以上) 又は不安定狭心症を合併する患者
- ・ Scr Visit 1 前 24 週以内に心筋梗塞, 脳梗塞 (無症候性脳梗塞を除く), 静脈血栓塞栓症 (肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症) を発症した患者

- ・ Scr Visit 1 から治験終了（パート 2 を含む）までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に赤血球輸血を受けた患者，あるいは Scr Visit 1 前 12 週以内に大量の出血を伴う外科的手術を受けた患者
- ・ Scr Visit 1 前 4 週以内に静注鉄剤の投与を受けた患者，あるいは Scr Visit 1 前 4 週以内に経口鉄剤の投与を新たに開始，中止あるいは投与量を変更した患者
- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・ 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- ・ 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，異常ヘモグロビン症等），溶血性貧血又は消化管出血等の明らかな出血病変を有する患者
- ・ 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者

パート 2（継続投与期）

パート 1 において，治験を中止した被験者，あるいは重篤な副作用を発現した被験者

【 試験方法 】

本治験はパート 1（初期投与期），パート 2（継続投与期）の 2 つのパートで構成された。

パート 1（初期投与期）

同意取得後，プラセボ投与群，2 mg 投与群，4 mg 投与群，6 mg 投与群にランダムに割り付けられ，6 週間投与された。

パート 2（継続投与期）

パート 1 の 6 週間の治験薬投与及び観察を完了した被験者に対して，再度文書同意を取得し，パート 2 の適格性を確認した後，継続投与期の治験薬を処方した。原則として，治験薬の継続投与は Week 6 から 7 日以内に開始した。パート 1 の Week 6 の Hb 濃度が，8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下のとき開始用量 4 mg/日，12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満のとき開始用量 2 mg/日とした。Ext Week 4（継続投与 4 週後），Ext Week 8 及び Ext Week 12 では，表 7 を参考に 2～8 mg/日の範囲で用量を調節した。

Ext Week 16 及び Ext Week 20 では，治験薬の継続投与開始日以降の Hb 濃度推移に基づき，Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下に維持されるよう，治験薬の用量を 2～8 mg/日の範囲で 2 mg ずつ調節した。

表 7 Ext Week 4，Ext Week 8 及び Ext Week 12 の用量調節の参考基準

Hb 濃度	用量
10.0 g/dL 未満	1 段階増量 ただし，前回の観察日 ^{*1} からの Hb 濃度の増加が 1.0 g/dL 以上の場合は用量を変更しない。
10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	用量を変更しない ただし，前回の観察日 ^{*1} からの Hb 濃度の変化量が±1.0 g/dL を超える場合は，Hb 濃度の推移等を勘案して，用量を増減することを可能とする。
12.0 g/dL 超	1 段階減量 ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合，用量を変更せずに継続する。
13.0 g/dL 以上	休薬 休薬後は，Hb 濃度が 12.0 g/dL 以下に低下した後に 1 段階減量して投与を再開する。ただし，最低用量（2 mg/日）を投与している場合は，休薬せずに中止する。

^{*1} : Ext Week 4 の前回の観察日はパート 1 の Week 6

【解析対象】

有効性の解析では、最大の解析対象集団（FAS, Full Analysis Set）を主たる解析対象集団とした。治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS, Per Protocol Set）を感度分析のための解析対象集団とした。

パート1（初期投与期）

- ・ FAS

治験薬が投与され、有効性に関する調査が少なくとも2回実施された症例

- ・ PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率が75%以上で、有効性評価に関して Week 5 及び Week 6 の評価（Week 6 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

パート2（継続投与期）

- ・ FAS

治験薬が継続投与され、有効性に関する調査が少なくとも1回実施された症例

- ・ PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の継続投与開始後の服薬率が75%以上で、有効性評価に関して Ext Week 24 の評価（Ext Week 24 に該当する観察日に行った中止時の評価を含む）がなされた症例

【評価項目】

評価項目	パート1（初期投与期）	パート2（継続投与期）
有効性	主要評価項目 ・ Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合 副次評価項目 ・ 各観察日における Hb 濃度の検査値, 変化量 ・ 各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率 ・ 各観察日における Hb 濃度がベースライン ±1.0 g/dL 以内を達成する患者の割合 その他の有効性評価項目 ・ 赤血球関連パラメータの検査値, 変化量	・ 各観察日における Hb 濃度の検査値, 変化量 ・ 継続投与開始後の各観察日における Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の維持率 ・ 継続投与開始後の各観察日間及びパート 2 全期間の処方量, 服薬量及び服薬率 ・ 継続投与開始後の各観察日間における処方量の変更の有無及びパート 2 全期間の処方量の変更回数 ・ 各観察日における赤血球関連パラメータの検査値, 変化量及び鉄剤の使用状況
安全性	・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率 ・ 臨床検査, バイタルサイン, 標準 12 誘導心電図, 胸部 X 線検査, 眼底検査	
薬物動態	・ エナロデュスタットの血漿中濃度	

【 結 果 】

<有効性>

パート1（初期投与期）／主要評価項目：Hb濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合
 パート1のFASのエンドポイントのHb濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合を表8に示した。エンドポイントのHb濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は、プラセボ投与群では27.3%（95% CI：10.7～50.2%），2 mg 投与群では63.2%（95% CI：38.4～83.7%），4 mg 投与群では60.0%（95% CI：36.1～80.9%），6 mg 投与群では52.4%（95% CI：29.8～74.3%）であった。本剤投与群ではプラセボ投与群と比較してエンドポイントのHb濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合が高い傾向を示したが、プラセボ投与群に対する有意差は認められなかった。

表8 エンドポイントのHb濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合
 (MBA3-3, パート1, FAS)

記述統計量		プラセボ投与群 (N = 22)	2 mg 投与群 (N = 19)	4 mg 投与群 (N = 20)	6 mg 投与群 (N = 21)
ベースライン ±1.0 g/dL 以内	達成例数	6	12	12	11
	達成率	27.3%	63.2%	60.0%	52.4%
	95% CI	10.7～50.2%	38.4～83.7%	36.1～80.9%	29.8～74.3%
p 値 (片側) ^{*1}		—	0.0311	0.0457	0.1189

エンドポイント：投与終了時評価と投与終了時評価の1時点前の平均

*1：Fisher's exact test, 有意水準：片側 2.5%

パート1（初期投与期）／副次評価項目：各観察日におけるHb濃度の検査値

パート1のFASのHb濃度の推移図を図7に示した。

本剤の用量増加に伴い、エンドポイントのHb濃度が上昇した。

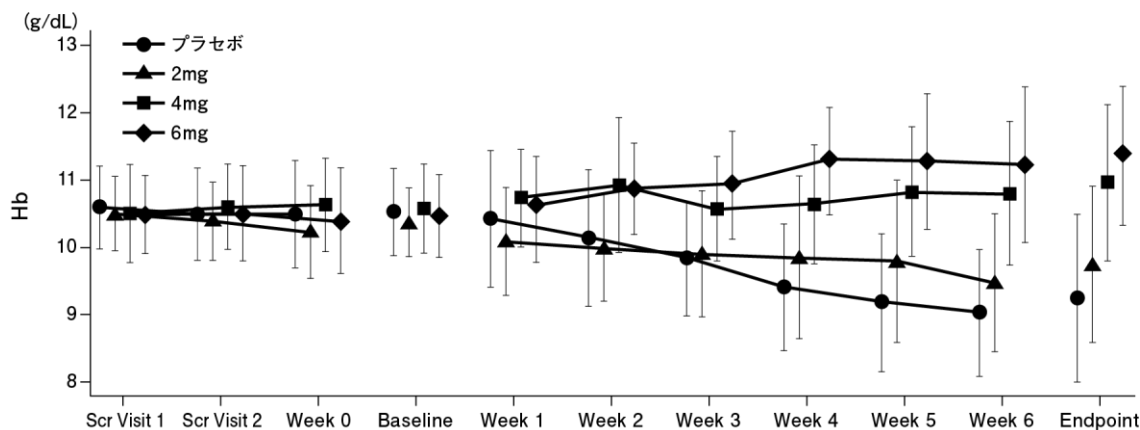


図7 Hb濃度の推移図 (MBA3-3, パート1, FAS)

平均値±標準偏差

Baseline：Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値

Endpoint：投与終了時評価と投与終了時評価の1時点前の平均

パート2 (継続投与期) / 各観察日の Hb 濃度の検査値

パート2 移行被験者の FAS の Hb 濃度の推移図を図 8 に示した。

パート2 移行被験者全体の Hb 濃度は Week 6 が 10.14 g/dL (95% CI: 9.85~10.43 g/dL), EOT (投与終了時評価) が 10.49 g/dL (95% CI: 10.24~10.74 g/dL) であった。継続投与開始後の Hb 濃度は 10~12 g/dL の範囲を推移した。

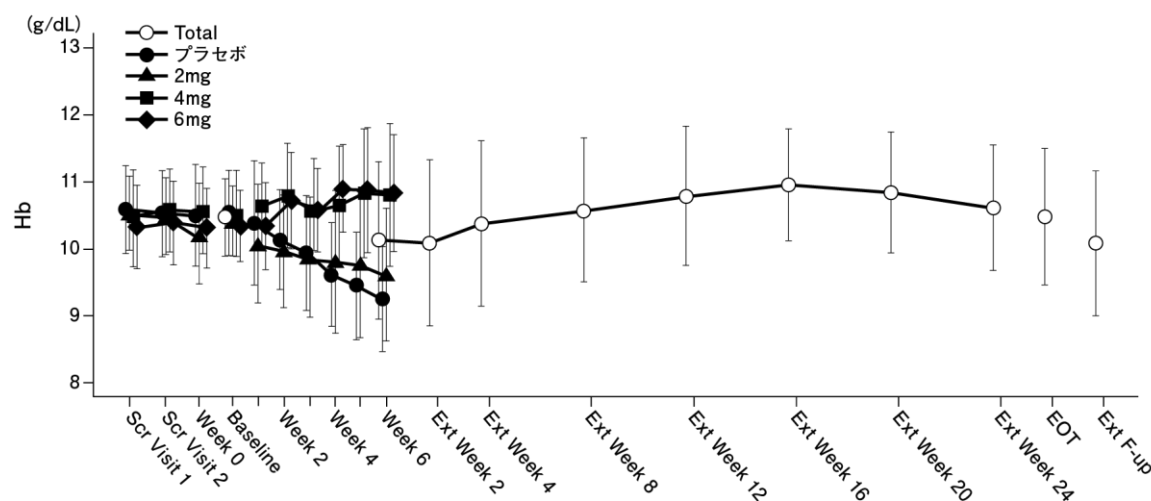


図 8 Hb 濃度の推移図 (MBA3-3, パート2 移行被験者, FAS)

Total : パート2 移行被験者全体
平均値±標準偏差

Baseline : Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 の時点で測定された検査値の平均値

EOT : 投与終了時評価

Ext F-up : パート2 の投与終了 2 週間後

<安全性>

パート1 (初期投与期)

副作用はプラセボ投与群 22 例中 4 例 (18.2%) に 4 件, 2 mg 投与群 21 例中 2 例 (9.5%) に 2 件, 4 mg 投与群 20 例中 1 例 (5.0%) に 1 件, 6 mg 投与群 22 例中 2 例 (9.1%) に 2 件発現した。

本剤が投与された 63 例 (2 mg 投与群, 4 mg 投与群及び 6 mg 投与群の合計) で 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。プラセボ投与群で 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。

重篤な副作用は, 2 mg 投与群で悪心 1 例 (4.8%) 及びプラセボ投与群で脳梗塞 1 例 (4.5%) に認められた。死亡は認められなかった。

パート2 (継続投与期)

副作用はパート2 移行被験者全体 63 例中 7 例 (11.1%) に 8 件発現した。その内訳は, 本剤開始群 47 例中 4 例 (8.5%) に 5 件, プラセボ開始群 16 例中 3 例 (18.8%) に 3 件であった。

パート2 移行被験者 63 例で 2 例以上に発現した副作用は認められなかった。

重篤な副作用は, プラセボ開始群で冠動脈狭窄が 1 例に認められた。死亡は認められなかった。

眼底検査

パート2 移行被験者全体 63 例中 1 例 (1.6%) に認められた網膜出血を除き, 臨床上問題となる変化は認められなかった。

注意: 本剤の承認された効能又は効果は「V.1. 効能又は効果」を, 用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第 III 相比較試験（MBA4-4 試験，保存期 CKD 患者）⁹⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，本剤の有効性（ダルベポエチン アルファとの非劣性）及び安全性をダルベポエチン アルファを対照としたランダム化非盲検並行群間比較法により検討した。

【試験デザイン】

多施設共同，ランダム化，非盲検，実薬対照，並行群間比較試験（個体内用量調節法）
24 週間経口投与

【 対 象 】

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者（216 例）
（本剤投与群 107 例，ダルベポエチン アルファ投与群 109 例）

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit 1 から治験終了まで，透析導入あるいは腎移植の必要がないと考えられる患者
- ・ Scr Visit 1 の $eGFR_{creat}^{*1}$ が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の患者
 - ^{*1}：参考値と判断されたクレアチニンを用いて算出した $eGFR_{creat}$ は，被験者の適格性判断に用いることはできない。
- ・ Scr Visit 1^{*1} の TSAT^{*2} が 20%，又はフェリチンが 50 ng/mL を超えている患者
 - ^{*1}：Scr Visit 1 で基準に合致しなかった場合，臨床検査受託機関で再検査を実施し，本登録までに上記基準に合致していることが確認できれば組入れを可能とする。
 - ^{*2}：血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱い，再検査を実施する（フェリチンが 50 ng/mL を超えている場合は，再検査を実施しなくてもよい）。
- ・ Scr Visit 1 前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者（ESA 未治療患者）の場合，以下の a)，b) を満たす患者
 - a) Scr Visit 1 より本登録までに ESA の投与を受けていない患者
 - b) Scr Visit 1 及び Scr Visit 2（観察開始 2 週後）に測定された Hb 濃度がそれぞれ 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下かつ，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差（絶対値）が 1.0 g/dL 以内の患者
- ・ Scr Visit 1 前 8 週以内に ESA を投与されている患者（ESA 治療患者）の場合，以下の a)，b)，c)，d) を満たす患者
 - a) Scr Visit 1 の 8 週以上前からエポエチン アルファ若しくはエポエチン ベータ（rHuEPO），エポエチン ベータ ペゴル，ダルベポエチン アルファのいずれか同一の ESA を皮下投与若しくは静脈内投与されている患者（エポエチン アルファ，エポエチン ベータは同一の ESA とみなす）
 - b) Scr Visit 1 前の直近 2 回に投与されている ESA の投与間隔と 1 回投与量が特定の範囲であり，かつ両方が一定の患者
 - c) ESA の投与間隔が 2 週間の場合，Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 に Scr Visit 1 前直近の投与時と同一の ESA を投与間隔及び投与量の変更なく投与された患者，又は，ESA の投与間隔が 4 週間の場合，Scr Visit 1 に Scr Visit 1 前直近の投与時と同一の ESA を投与間隔及び投与量の変更なく投与された患者
 - d) Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 に測定された Hb 濃度がそれぞれ 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，かつ，Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差（絶対値）が 1.0 g/dL 以内の患者

【主な除外基準】

- ・コントロール困難な高血圧を合併する患者 (Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が、収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど)
- ・肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者 (Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 U/L 以上、あるいは肝硬変を合併する患者、Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など)
- ・Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに急性腎障害を罹患した患者
- ・うっ血性心不全 (NYHA 分類で III 度以上) 又は不安定狭心症を合併する患者
- ・Scr Visit 1 の 24 週前から本登録までに心筋梗塞、脳梗塞 (無症候性脳梗塞を除く)、静脈血栓塞栓症 (肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症) を発症した患者
- ・Scr Visit 1 から治験終了までに糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置 (光凝固療法、硝子体手術) が予定されている患者
- ・Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに赤血球輸血を受けた患者
- ・Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者 (Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など)
- ・重症感染症、全身性血液疾患 (骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、異常ヘモグロビン症など) 又は溶血性貧血を合併する患者、あるいは出血病変 (消化管出血など) が原因となる貧血を有する患者
- ・非感染性慢性炎症性疾患 (膠原病など) に続発する貧血が疑われる患者

【試験方法】

同意取得後、ESA 治療歴を因子として ESA 未治療患者と ESA 治療患者で層別割り付けを行い、各々の被験者を本剤投与群又はダルベポエチン アルファ投与群にランダムに割り付けた。

投与量、投与方法及び使用製剤により、以下の通り実施した。

投与期間		24 週間 (168 日間) 初回用量を 4 週間 (初期投与期)、維持用量を 20 週間 (維持投与期) 投与		
投与群		本剤投与群	ダルベポエチン アルファ投与群	
初回用量	ESA 未治療患者	2 mg/日	30 µg/2 週	
	ESA 治療患者	2 mg/日	前治療薬	初回用量*1
			rHuEPO	
			エポエチン ベータ ペゴル ダルベポエチン アルファ	
維持用量*2	1, 2, 4, 6, 8 mg/日	15, 30, 60, 90, 120, 180 µg/回		
投与方法	1 日 1 回食前又は就寝前*3 経口投与*4	2 週又は 4 週に 1 回 皮下投与*4		

*1: ダルベポエチン アルファ投与群の初期投与期のダルベポエチン アルファの初回用量は、前観察期に投与されていた ESA の用法用量を踏まえて決定した。

*2: 維持投与期では、Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下で維持するために、表 9 を参考に表 10 の段階で治験薬の用量を調節した。

*3: 投与開始日以降、原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与した。

*4: 治験薬の投与は Week 0 (治験薬投与開始日 = Day 1) から開始した。

表 9 Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準

Hb 濃度 (g/dL)	前 Visit ^{*1} からの Hb 濃度の変化量 (ΔHb)			
	ΔHb ≤ -0.5	-0.5 < ΔHb ≤ 0	0 < ΔHb ≤ 2.0	ΔHb > 2.0 ^{*2}
13.0 ≤	休薬 ^{*3}			
12.0 < ~ < 13.0	用量維持	1 段階減量		
11.5 < ~ ≤ 12.0	用量維持		1 段階減量	
10.5 ≤ ~ ≤ 11.5	用量維持			1 段階減量
10.0 ≤ ~ < 10.5	1 段階増量	用量維持		1 段階減量
< 10.0 ^{*4}	1 段階増量		用量維持 ΔHb ≤ 0.5 までは 1 段階増量	1 段階減量

*1: Week 4 は Week 0 からの Hb 濃度の変化量

*2: 最低用量を投与し、前 Visit からの Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超えた場合は中止する。

*3: 休薬後に投与を再開する場合は、治験実施医療機関 (又は臨床検査受託機関) にて測定された Hb 濃度が 12.5 g/dL 未満になったことを確認し、1 段階減量して再開する。休薬時に最低用量を投与していた場合は、Hb 濃度が 11.5 g/dL 未満になったことを確認し、最低用量で投与を再開する。なお、ダルベポエチン アルファ投与群の被験者の場合、投与間隔は休薬前と同様とする。

*4: 最高用量を投与しているにも関わらず Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止とする。

表 10 用量調節段階表

段階	1		2		3		4		5		6
本剤	1 mg	⇔	2 mg	⇔	4 mg	⇔	6 mg	⇔	8 mg	—	—
ダルベポエチン アルファ	15 μg	⇔	30 μg	⇔	60 μg	⇔	90 μg	⇔	120 μg	⇔	180 μg

【解析対象】

主要評価項目の解析では PPS を主たる解析対象集団とし、FAS を主要評価項目の感度分析のための解析対象集団とした。また、他の有効性評価項目の解析では、FAS 及び PPS を解析対象集団とした。

- ・ FAS

治験薬が投与され、Week 4 以降で有効性の評価が少なくとも 2 回なされた被験者

- ・ PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率若しくは投薬率が 75% 以上で、Week 20, Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日の Hb 濃度に関する調査がなされた被験者

【 評 価 項 目 】

<有効性>

主要評価項目

- ・ 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差（非劣性マージン：-0.75 g/dL）

副次評価項目

ESA 未治療患者

- ・ Week 4 までの Hb 濃度上昇速度（95%信頼区間）
- ・ 各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率

ESA 治療患者

- ・ Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率（95%信頼区間）
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の変化量（度数集計，度数分布）

ESA 未治療患者，ESA 治療患者共通

- ・ 評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率（95%信頼区間）
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の検査値（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図，度数集計，度数分布）
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図）
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量（記述統計量，度数集計，度数分布）
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数（記述統計量，度数集計）
- ・ 各 Visit の鉄剤使用状況
- ・ Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）外を示した患者の割合
- ・ Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合
- ・ Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

その他評価項目

- ・ 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，推移図）
- ・ 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量（記述統計量及び四分位範囲，推移図）
- ・ 各 Visit の QOL 変化量（記述統計量及び 95%信頼区間，棒グラフ）

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査

【 結 果 】

<有効性>

主要評価項目：評価期間の2群間の平均Hb濃度の差

PPSの評価期間の本剤投与群及びダルベポエチン アルファ投与群のHb濃度の平均値及びその95%信頼区間（95% CI）並びに評価期間の2群間の平均Hb濃度の差の共分散分析結果を表11に示した。

PPSの評価期間のHb濃度の平均値は、本剤投与群で10.96 g/dL（95% CI：10.84～11.07 g/dL）、ダルベポエチン アルファ投与群で10.87 g/dL（95% CI：10.75～10.99 g/dL）であった。本剤投与群のHb濃度の95% CIは管理目標値内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）であった。Hb濃度のBaseline値を共変量とした共分散分析の結果、評価期間のHb濃度の2群間の差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の最小二乗平均値は0.09 g/dL（95% CI：-0.07～0.26 g/dL）であり、2群間の差の95% CIの下限（-0.07 g/dL）が非劣性マージンの-0.75 g/dLを上回った。したがって、本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。

主要評価項目の感度分析であるFASの投与終了時期のHb濃度の平均値及び2群間の差も同様の結果であった。

表11 評価期間の2群間の平均Hb濃度の差（MBA4-4, PPS）

投与群	記述統計量			共分散分析2群間の差	
	例数	平均値 (g/dL)	[95% CI]	最小二乗平均値 (g/dL)	[95% CI]
本剤投与群 (N = 97)	96 ^{*1}	10.96	[10.84, 11.07]	0.09	[-0.07, 0.26]
DA投与群 (N = 96)	96	10.87	[10.75, 10.99]		

要因：投与群

共変量：Hb濃度のBaseline値（Scr Visit 1, Scr Visit 2及びWeek 0で測定されたHb濃度の平均値）

評価期間のHb濃度：Week 20, Week 22及びEOT（Week 24若しくはWeek 24に相当する中止時観察日）の3時点のHb濃度の平均値

DA：ダルベポエチン アルファ

*1：1例の被験者でWeek 24のHb濃度を測定したが、凝固により欠測となった。評価期間のHb濃度を算出できず、PPSの主要評価から除外した。

主な副次評価項目

ESA未治療患者：Week 4までのHb濃度上昇速度

FASのESA未治療患者のWeek 4までの週あたりのHb濃度上昇速度の推定値を表12に示した。

FASのESA未治療患者のWeek 4までの週あたりのHb濃度上昇速度の推定値は、本剤投与群で0.079 g/dL/week（95% CI：0.033～0.125 g/dL/week）、ダルベポエチン アルファ投与群で0.230 g/dL/week（95% CI：0.186～0.274 g/dL/week）であった。

表12 ESA未治療患者のWeek 4までの週あたりのHb濃度上昇速度（MBA4-4, FAS）

	本剤投与群 (N = 48)		DA投与群 (N = 52)	
	推定値	[95% CI]	推定値	[95% CI]
Hb濃度上昇速度 (g/dL/week)	0.079	[0.033, 0.125]	0.230	[0.186, 0.274]

DA：ダルベポエチン アルファ

本剤投与群のWeek 4のHb濃度の変化量は0.32 g/dL（95% CI：0.13～0.51 g/dL）であり、Week 4のHb濃度の変化量が2.0 g/dLを超える被験者は認められなかった。

ESA 治療患者：Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率

FAS の ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率は、本剤投与群で 87.7% (95% CI : 76.3~94.9%) , ダルベポエチン アルファ投与群で 100.0% (95% CI : 93.5~100.0%) であった (表 13)。

表 13 ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率 (MBA4-4, FAS)

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
本剤投与群 (N = 57)	57	50	87.7%	[76.3, 94.9]
DA 投与群 (N = 55)	55	55	100.0%	[93.5, 100.0]

DA : ダルベポエチン アルファ

ESA 未治療患者, ESA 治療患者共通：Hb 濃度の推移図

FAS の被験者全体の各観察日の Hb 濃度の推移図を図 9 に示した。

FAS の被験者全体の投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は、本剤投与群で 88.6% (95% CI : 80.9~94.0%) , ダルベポエチン アルファ投与群で 87.9% (95% CI : 80.1~93.4%) であった。なお、PPS の被験者全体の評価期間の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は、本剤投与群で 89.6% (95% CI : 81.7~94.9%) , ダルベポエチン アルファ投与群で 90.6% (95% CI : 82.9~95.6%) であった。

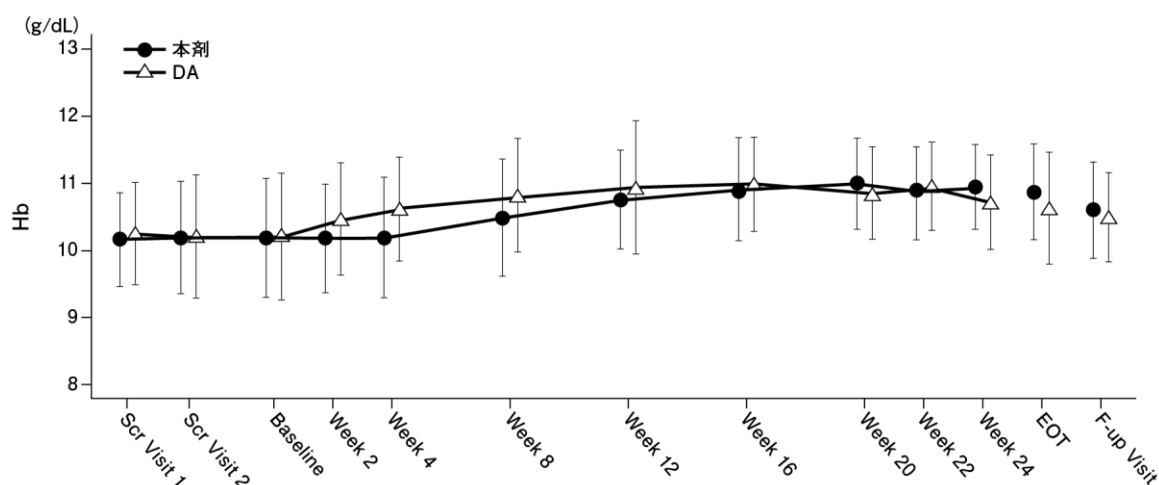


図 9 被験者全体の Hb 濃度の推移図 (MBA4-4, FAS)

平均値±標準偏差

DA : ダルベポエチン アルファ

Baseline の検査値 : Week 0 で測定された検査値

投与完了例の EOT の検査値 : Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値

投与未完了例の EOT の検査値 : 中止日から 3 日後以前の最終検査値

ESA 未治療患者, ESA 治療患者共通：鉄関連検査値の推移

ESA 未治療患者及び ESA 治療患者で、本剤投与群の TIBC は初期投与期に上昇傾向を示し、維持投与期はベースラインよりも高い値を推移した。また、本剤投与群のヘプシジンは初期投与期に低下傾向を示し、維持投与期にはベースラインよりも低い値を推移した。TSAT は 20%以上の値を推移した。フェリチンは低下傾向を示し、ベースラインより低い値を推移した。一方、ダルベポエチン アルファ投与群の ESA 未治療患者及び ESA 治療患者では、TIBC に明らかな変動は認められず、ヘプシジンは初期投与期に低下傾向を示したがその後上昇し、維持投与期にベースラインよりも高い値を推移した。TSAT は 20%以上の値を推移した。フェリチンは初期投与期に低下傾向を示したがその後上昇し、ESA 未治療患者では Week 20 以降に、ESA 治療患者では維持投与期にベースラインより高い値を示した。ESA 未治療患者では、本剤投与群、ダルベポエチン アルファ投与群ともに血清鉄はベースラインよりも高い値を推移した。ESA 治療患者では、本剤投与群、ダルベポエチン アルファ投与群ともに血清鉄はベースラインと同程度の値を推移した。

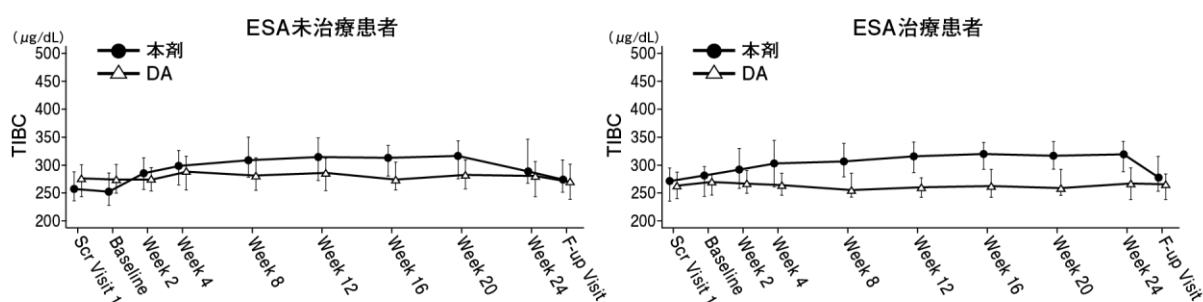


図 10 TIBC の推移図 (FAS)

中央値[四分位範囲]
 DA：ダルベポエチン アルファ
 Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

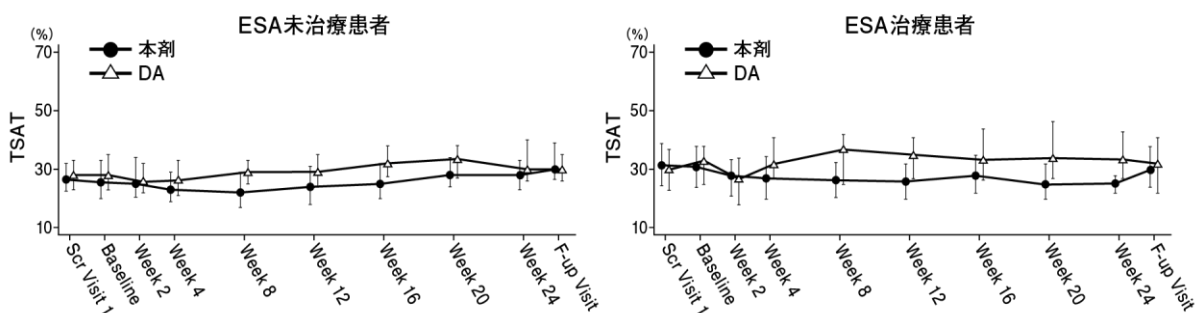


図 11 TSAT の推移図 (FAS)

中央値[四分位範囲]
 DA：ダルベポエチン アルファ
 Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

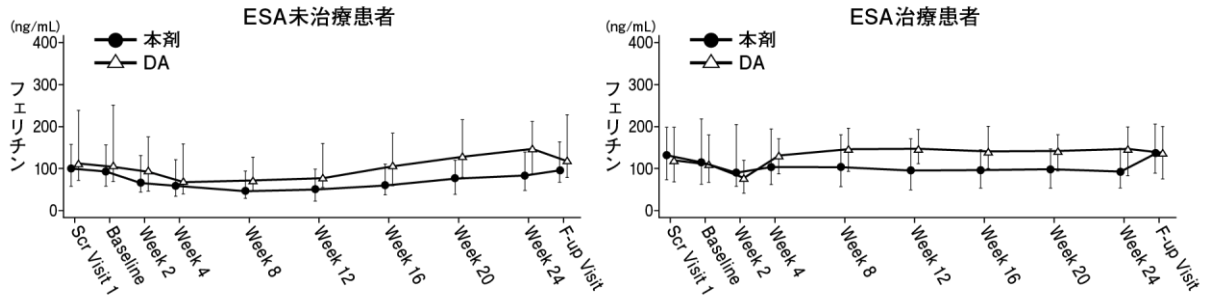


図 12 フェリチンの推移図 (FAS)

中央値[四分位範囲]
 DA：ダルベポエチン アルファ
 Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

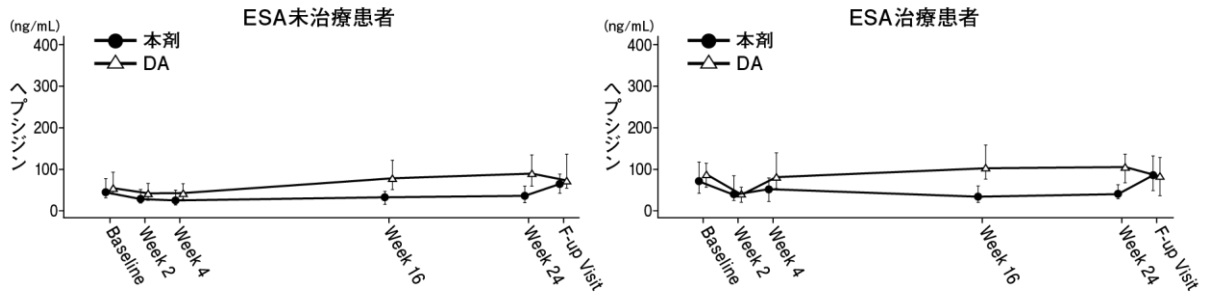


図 13 ヘプシジンの推移図 (FAS)

中央値[四分位範囲]
 DA：ダルベポエチン アルファ
 Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

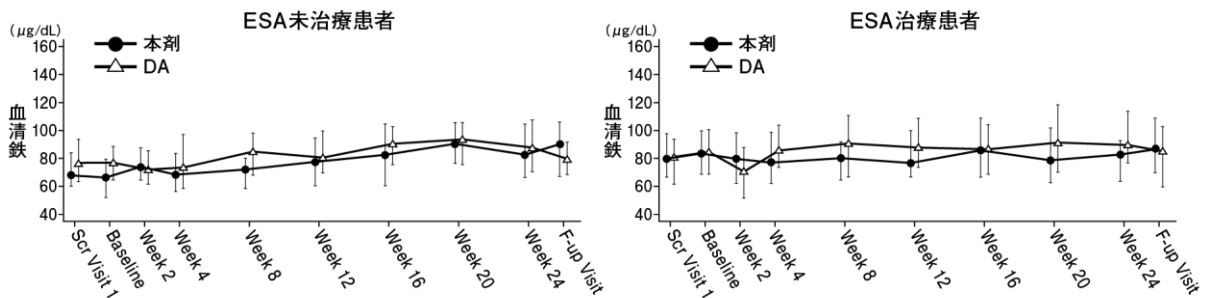


図 14 血清鉄の推移図 (FAS)

中央値[四分位範囲]
 DA：ダルベポエチン アルファ
 Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

<安全性>

副作用は、本剤投与群では107例中11例（10.3%）に13件、ダルベポエチン アルファ投与群では109例中4例（3.7%）に4件認められた。

2例以上に発現した副作用は、本剤投与群では高カリウム血症が2例（1.9%）であった。ダルベポエチン アルファ投与群では2例以上に発現した副作用はなかった。

重篤な副作用は、本剤投与群で4例4件認められ、ダルベポエチン アルファ投与群では認められなかった。本剤投与群で認められた重篤な副作用は、体液貯留、高カリウム血症、浮腫及び肺炎が各1例に1件であった。

死亡はダルベポエチン アルファ投与群で認められた。溺死1件であり、ダルベポエチン アルファとの関連性は否定された。

腎機能関連検査

いずれの投与群でも、尿中蛋白量に上昇傾向が認められ、 $eGFR_{creat}$ 、 $eGFR_{cys}$ に明らかな変動は認められなかった。

眼底検査

いずれの投与群でも、治験薬の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

② 国内第 III 相比較試験（MBA4-5 試験，HD 患者）¹⁰⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，本剤の有効性（ダルベポエチン アルファとの非劣性）及び安全性をダルベポエチン アルファを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較法により検討する。

【試験デザイン】

多施設共同，ランダム化，二重盲検，実薬対照，並行群間比較試験（個体内用量調節法）
24 週間経口投与

【 対 象 】

腎性貧血を伴う HD 患者（173 例）
（本剤投与群 87 例，ダルベポエチン アルファ投与群 86 例）

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit 1 の 12 週以上前より，安定して週 3 回の血液透析（血液透析濾過を含む）を受けている患者
- ・ Scr Visit 1^{*1} の TSAT^{*2} が 20%，又はフェリチンが 75 ng/mL を超えている患者
 - ^{*1}：Scr Visit 1 で基準に合致しなかった場合，臨床検査受託機関にて再検査を実施し，本登録までに上記基準に合致していることが確認できれば組入れを可能とする。
 - ^{*2}：血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱い，再検査を実施する（フェリチンが 75 ng/mL を超えている場合は，再検査を実施しなくてもよい）。
- ・ Scr Visit 1 の 4 週以上前よりエポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カップパ(rHuEPO^{*1}) 又はダルベポエチン アルファのいずれか同じ ESA の投与を受けている患者
 - ^{*1}：rHuEPO であるエポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カップパは同じ種類の ESA とみなす。
- ・ Scr Visit 1 の 2 週以上前より投与されている ESA の週あたりの総投与量が以下の a)，b)，c) を満たす患者
 - a) rHuEPO の場合，週 1～3 回の投与を受け，かつ週あたりの総投与量が 750 IU 以上 9,000 IU 以下の患者
 - b) ダルベポエチン アルファの場合，週 1 回の投与を受け，かつその投与量が 10 µg, 15 µg, 20 µg, 30 µg, 40 µg のいずれかに該当する患者
 - c) Scr Visit 1 前 2 週間の ESA の週あたりの総投与量が一定の患者
- ・ Scr Visit 1 より Week 0 前日までに Scr Visit 1 前直近に使用していた同一の ESA を週あたりの総投与量及び週あたりの投与回数の変更なく継続投与された患者^{*1}
 - ^{*1}：第 3 透析日（例えば，月・水・金が透析日の場合，金曜日）に週 1 回の ESA の投与を受けている場合，Week 0 直前の第 3 透析日に ESA の投与は行わない。
- ・ Scr Visit 1 及び Scr Visit 2（観察開始 2 週後）に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満，かつ Scr Visit 1 と Scr Visit 2 の Hb 濃度の差（絶対値）が 1.0 g/dL 以内の患者

【主な除外基準】

- ・コントロール困難な高血圧を合併する患者 (Scr Visit 1 及び Scr Visit 2 の血圧が、収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど)
- ・肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者 (Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 U/L 以上、あるいは肝硬変を合併する患者、Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など)
- ・うっ血性心不全 (NYHA 分類で III 度以上) 又は不安定狭心症を合併する患者
- ・Scr Visit 1 の 24 週前から本登録までに心筋梗塞、脳梗塞 (無症候性脳梗塞を除く)、静脈血栓塞栓症 (肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症) を発症した患者
- ・Scr Visit 1 から治験終了までに糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置 (光凝固療法、硝子体手術) が予定されている患者
- ・Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに赤血球輸血を受けた患者
- ・Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者 (Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など)
- ・重症感染症、全身性血液疾患 (骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、異常ヘモグロビン症など) 又は溶血性貧血を合併する患者、あるいは出血病変 (消化管出血など) が原因となる貧血を有する患者
- ・非感染性慢性炎症性疾患 (膠原病など) に続発する貧血が疑われる患者

【試験方法】

同意取得後、本剤投与群又はダルベポエチン アルファ投与群にランダムに割り付け、以下の通り実施した。

投与期間	24 週間 (168 日間) 初回用量を 4 週間 (初期投与期)、維持用量を 20 週間 (維持投与期) 投与	
投与群	本剤投与群	ダルベポエチン アルファ投与群
初回用量 ^{*1}	本剤：4 mg/日 ダルベポエチン アルファ：プラセボ	本剤：プラセボ ダルベポエチン アルファ： 10, 15, 20, 30, 40 µg/週
維持用量 ^{*2}	本剤：1, 2, 4, 6, 8 mg/日 ダルベポエチン アルファ：プラセボ	本剤：プラセボ ダルベポエチン アルファ： 5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60 µg/週
投与方法	本剤：1 日 1 回食前又は就寝前 ^{*3} 経口投与 ^{*4} ダルベポエチン アルファ：週 1 回週初めの透析日 静脈内投与 ^{*4}	

^{*1}：ダルベポエチン アルファ投与群のダルベポエチン アルファの初回用量は、前観察期に投与されていた ESA の用法用量を踏まえて決定した。

^{*2}：維持投与期では、Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満で維持するために、表 14 を参考に表 15 の段階で治験薬の用量を調節した。

^{*3}：投与開始日以降、原則として同一の服薬時間帯に治験薬を投与

^{*4}：治験薬の投与は Week 0 (週初め、かつ最大透析間隔後の透析日、治験薬投与開始日 = Day 1) から開始

表 14 Hb 濃度を指標とした Week 4 以降の用量調節の参考基準

Hb 濃度 (g/dL)	前 Visit ^{*1} からの Hb 濃度の変化量 (ΔHb)			
	ΔHb ≤ -0.5	-0.5 < ΔHb ≤ 0	0 < ΔHb ≤ 2.0	ΔHb > 2.0 ^{*2}
13.0 ≤	休薬 ^{*3}			
12.0 ≤ ~ < 13.0	用量維持	1 段階減量		
11.5 < ~ < 12.0	用量維持		1 段階減量	
10.5 ≤ ~ ≤ 11.5	用量維持			1 段階減量
10.0 ≤ ~ < 10.5	1 段階増量	用量維持		1 段階減量
< 10.0 ^{*4}	1 段階増量		用量維持 ΔHb < 0.5 までは 1 段階増量	1 段階減量

*1: Week 4 は Week 0 からの Hb 濃度の変化量

*2: 最低用量を投与し、前 Visit からの Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超えた場合は中止する。

*3: 休薬後に投与を再開する場合は、臨床検査受託機関 (又は治験実施医療機関) にて測定された Hb 濃度が 12.0 g/dL 未満になったことを確認し、1 段階減量して再開する。休薬時に最低用量を投与していた場合は、Hb 濃度が 10.5 g/dL 未満になったことを確認し、最低用量で投与を再開する。いずれの場合も、週初めの透析日から再開する。

*4: 最高用量を投与しているにも関わらず Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満を示した場合は中止とする。

表 15 用量調節段階表

段階	1 (最低用量)		2		3 (初回用量)		4		5 (最高用量)
本剤	1 mg	⇔	2 mg	⇔	4 mg	⇔	6 mg	⇔	8 mg
ダルベポエチン アルファ	投与せず	⇔	5 μg	⇔	10 μg	⇔	15 μg	⇔	20 μg
	5 μg		10 μg		15 μg		20 μg		30 μg
	10 μg		15 μg		20 μg		30 μg		40 μg
	15 μg		20 μg		30 μg		40 μg		50 μg
	20 μg		30 μg		40 μg		50 μg		60 μg

【解析対象】

主要評価項目の解析では PPS を主たる解析対象集団とし、FAS を感度分析のための解析対象集団とした。また、他の有効性評価項目の解析では、FAS 及び PPS を解析対象集団とした。

・ FAS

治験薬が投与され、Week 4 以降で有効性の評価が少なくとも 2 回なされた被験者

・ PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率若しくは投薬率が 75% 以上で、Week 20, Week 22 及び Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日の Hb 濃度に関する調査がなされた被験者

【評価項目】

<有効性>

主要評価項目

- ・ 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差 (非劣性マージン : -1.0 g/dL)

副次評価項目

- ・ Week 4 の Hb 濃度のベースライン ± 1.0 g/dL 以内達成率 (95% 信頼区間)
- ・ 評価期間の Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率 (95% 信頼区間)
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の検査値 (記述統計量及び 95% 信頼区間, 推移図, 度数集計, 度数分布)
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の変化量 (記述統計量及び 95% 信頼区間, 推移図, 度数集計, 度数分布)
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量 (記述統計量, 度数集計, 度数分布)
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数 (記述統計量, 度数集計)
- ・ 治験期間中の鉄剤使用状況

- ・ Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) 外を示した患者の割合
- ・ Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合
- ・ Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

その他評価項目

- ・ 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量 (記述統計量及び 95% 信頼区間, 推移図)
- ・ 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量 (記述統計量及び四分位範囲, 推移図)

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査, バイタルサイン, 標準 12 誘導心電図, 胸部 X 線検査, 眼底検査

【 結 果 】

<有効性>

主要評価項目：評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差

PPS の評価期間の本剤投与群及びダルベポエチン アルファ投与群の Hb 濃度の平均値及びその 95% 信頼区間 (95% CI) 並びに評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差の共分散分析結果を表 16 に示した。

PPS の評価期間の Hb 濃度の平均値は, 本剤投与群で 10.73 g/dL (95% CI : 10.56~10.91 g/dL) , ダルベポエチン アルファ投与群で 10.85 g/dL (95% CI : 10.72~10.98 g/dL) であった。本剤投与群の Hb 濃度の 95% CI は管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) であった。

Hb 濃度の Baseline 値を共変量とした共分散分析の結果, 評価期間の Hb 濃度の 2 群間の差 (本剤投与群ーダルベポエチン アルファ投与群) の最小二乗平均値は -0.12 g/dL (95% CI : -0.33~0.10 g/dL) であり, 2 群間の差の 95% CI の下限 (-0.33 g/dL) が非劣性マージンの -1.0 g/dL を上回った。したがって, 本剤のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された。

主要評価項目の感度分析である FAS の投与終了時期の Hb 濃度の平均値及び 2 群間の差も同様の結果であった。

表 16 評価期間の 2 群間の平均 Hb 濃度の差 (MBA4-5, PPS)

投与群	記述統計量			共分散分析 2 群間の差	
	例数	平均値 (g/dL)	[95% CI]	最小二乗平均値 (g/dL)	[95% CI]
本剤投与群 (N = 78)	78	10.73	[10.56, 10.91]	-0.12	[-0.33, 0.10]
DA 投与群 (N = 80)	80	10.85	[10.72, 10.98]		

要因：投与群

共変量：Hb 濃度の Baseline 値 (Scr Visit 1, Scr Visit 2 及び Week 0 で測定された Hb 濃度の平均値)

評価期間の Hb 濃度：

Week 20, Week 22 及び EOT (Week 24 若しくは Week 24 に相当する中止時観察日) の 3 時点の Hb 濃度の平均値

DA：ダルベポエチン アルファ

主な副次評価項目

Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率

FAS の Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率は、本剤投与群で 80.2% (95% CI : 70.2 ~ 88.0%) , ダルベポエチン アルファ投与群で 89.5% (95% CI : 81.1 ~ 95.1%) であった (表 17)。

表 17 Week 4 の Hb 濃度のベースライン±1.0 g/dL 以内の達成率
(MBA4-5, FAS)

投与群	例数	達成例数	達成率	[95% CI]
本剤投与群 (N = 86)	86	69	80.2%	[70.2, 88.0]
DA 投与群 (N = 86)	86	77	89.5%	[81.1, 95.1]

DA : ダルベポエチン アルファ

Hb 濃度の推移図

FAS の各観察日の Hb 濃度の推移図を図 15 に示した。

FAS の投与終了時期の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は、本剤投与群で 77.9% (95% CI : 67.7 ~ 86.1%) , ダルベポエチン アルファ投与群で 88.4% (95% CI : 79.7 ~ 94.3%) であった。なお、PPS の評価期間の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は、本剤投与群で 78.2% (95% CI : 67.4 ~ 86.8%) , ダルベポエチン アルファ投与群で 88.8% (95% CI : 79.7 ~ 94.7%) であった。

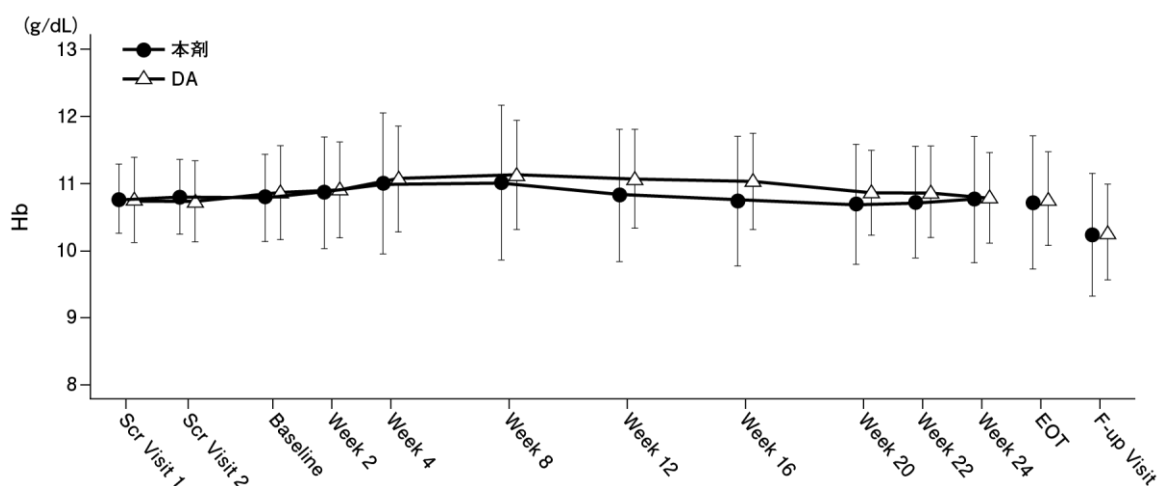


図 15 Hb 濃度の推移図 (MBA4-5, FAS)

平均値±標準偏差

DA : ダルベポエチン アルファ

Baseline の検査値 : Week 0 で測定された検査値

投与完了例の EOT の検査値 : Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値

投与未完了例の EOT の検査値 : 中止日から 3 日後以前の最終検査値

鉄関連検査値の推移

本剤投与群の TIBC は初期投与期に上昇傾向を示し、維持投与期はベースラインよりも高い値を推移した。TSAT はベースラインと同程度の値を推移した。フェリチンは、初期投与期に低下傾向を示したがその後上昇傾向を示し、Week 12 以降はベースラインより高い値を推移した。また、本剤投与群のヘプシジンは Week 2 で低下を示し、維持投与期にはベースラインよりも低い値を推移した。一方、ダルベポエチン アルファ投与群の TIBC、TSAT 及びヘプシジンに明らかな変動は認められなかった。フェリチンは初期投与期に低下傾向を示したがその後上昇傾向を示し、Week 16 以降はベースラインと同程度の値を推移した。また、血清鉄はダルベポエチン アルファ投与群で明らかな変動が認められなかったのに対し、本剤投与群では初期投与期に上昇傾向を示し、維持投与期では 70~80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を推移した。

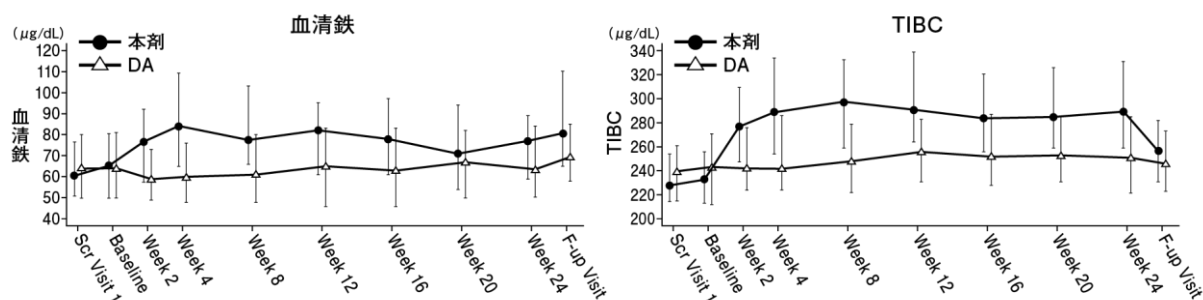


図 16 血清鉄及び TIBC の推移図 (FAS)

中央値[四分位範囲]

DA：ダルベポエチン アルファ

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

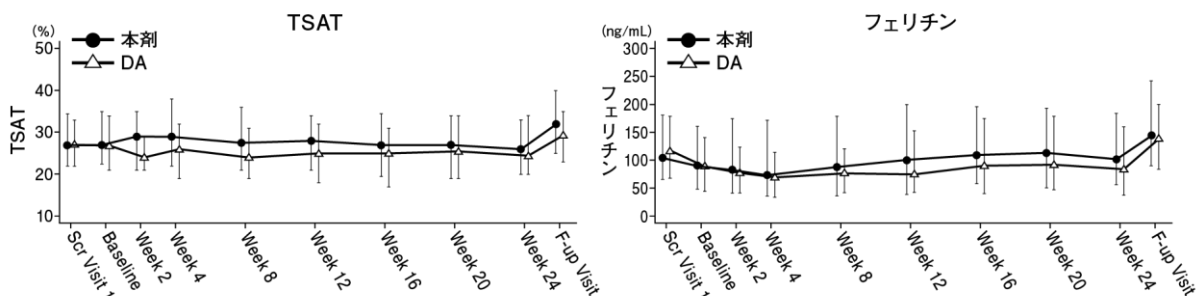


図 17 TSAT 及びフェリチンの推移図 (FAS)

中央値[四分位範囲]

DA：ダルベポエチン アルファ

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

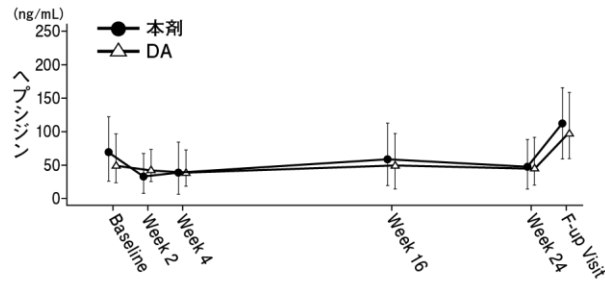


図 18 ヘパシジンの推移図 (FAS)

中央値[四分位範囲]

DA：ダルベポエチン アルファ

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

<安全性>

副作用は、本剤投与群で 87 例中 4 例 (4.6%) に 4 件認められ、フィブリン D ダイマー増加が 2 例 (2.3%) に 2 件、網膜出血及び C-反応性蛋白増加が各 1 例 (1.1%) に 1 件であった。ダルベポエチン アルファ投与群では 86 例中 3 例 (3.5%) に 3 件認められ、網膜出血が 2 例 (2.3%) に 2 件、肝機能異常が 1 例 (1.2%) に 1 件であった。

本試験では、死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

眼底検査

いずれの投与群でも、治験薬の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

2) 安全性試験

① 国内第 III 相長期投与試験（MBA4-1 試験，保存期 CKD 患者）¹⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に本剤の長期投与時（52 週間）の安全性及び有効性を，非盲検，非対照，個体内用量調節法により検討する。

【試験デザイン】

多施設共同，非盲検，非対照試験（個体内用量調節法）

【 対 象 】

腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者（132 例）

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit から治験終了まで，透析導入あるいは腎移植の必要がないと考えられる患者
- ・ Scr Visit の $eGFR_{creat}^{*1}$ が $60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満の患者
 - ^{*1}：参考値と判断されたクレアチニンを用いて算出した $eGFR_{creat}$ は，被験者の適格性判断に用いることはできない。
- ・ Scr Visit の TSAT^{*1} が 20%，又はフェリチンが 50 ng/mL を超えている患者
 - ^{*1}：参考値と判断された検査値は，患者の適格性判断に用いることはできない。血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱う。
- ・ Scr Visit 前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者（ESA 未治療患者）の場合，以下の a)，b) を満たす患者
 - a) Scr Visit より本登録までに ESA の投与を受けていない患者
 - b) Scr Visit の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下の患者
- ・ Scr Visit 前 8 週以内に ESA の投与を受けている患者（ESA 治療患者）の場合，以下の a)，b)，c)，d) を満たす患者
 - a) Scr Visit 前直近の ESA の投与から Scr Visit までに 2 週以上経過した患者
 - b) Scr Visit に Scr Visit 前直近と同一の ESA（エポエチン アルファ，エポエチン ベータは同じ種類の ESA とみなす）を 1 回投与量の変更なく投与された患者
 - c) Scr Visit 翌日より本登録までに ESA の投与を受けていない患者^{*1}
 - ^{*1}：Scr Visit 前直近の ESA の投与から Scr Visit までの間隔が 3 週間未満（14 日間以上 21 日間未満）で，前観察期を 4 週間とする場合に限り，Scr Visit の 2 週後を目安に Scr Visit と同一の ESA（1 回投与量の変更なし）を 1 回投与する。
 - d) Scr Visit の Hb 濃度が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者

【主な除外基準】

- ・ コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit の血圧が、収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- ・ 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上、あるいは肝硬変を合併する患者、Scr Visit の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- ・ Scr Visit の 12 週前から本登録までに急性腎障害を罹患した患者
- ・ うっ血性心不全（NYHA 分類で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- ・ Scr Visit の 24 週前から本登録までに心筋梗塞、脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）、静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- ・ Scr Visit から治験終了までに糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者
- ・ Scr Visit の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・ 重症感染症、全身性血液疾患（骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者、あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者

【試験方法】

初回用量として、1 日 1 回食前又は就寝前に本剤を 2 mg 経口投与した。維持投与期は、Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下で維持するために、1~8 mg の範囲内で用量を調節した。本剤は、原則として同一の服薬時間帯に投与した。

【解析対象】

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS）及び最大の解析対象集団（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。

- ・ FAS
治験薬が投与され、Week 4 の有効性に関する調査（Week 4 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者
- ・ PPS
治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率が 75%以上で、Week 52 の有効性に関する調査（Week 52 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者

【評価項目】

<有効性>

- ・ 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度
- ・ 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の検査値
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の変化量
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
- ・ 治験期間中の鉄剤使用状況
- ・ 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
- ・ 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査、バイタルサイン、標準 12 誘導心電図、胸部 X 線検査、眼底検査

【 結 果 】

<有効性>

投与終了時期の平均 Hb 濃度 (FAS)

平均 Hb 濃度は、ベースラインで 10.49 g/dL (95% CI: 10.34~10.64 g/dL) , 投与終了時期で 10.74 g/dL (95% CI: 10.58~10.91 g/dL) であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は、Hb 濃度の管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) にコントロールされていた。

各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の各観察日の Hb 濃度の推移図を図 19 に示した。

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 79.2% (95% CI: 71.2~85.8%) であった。

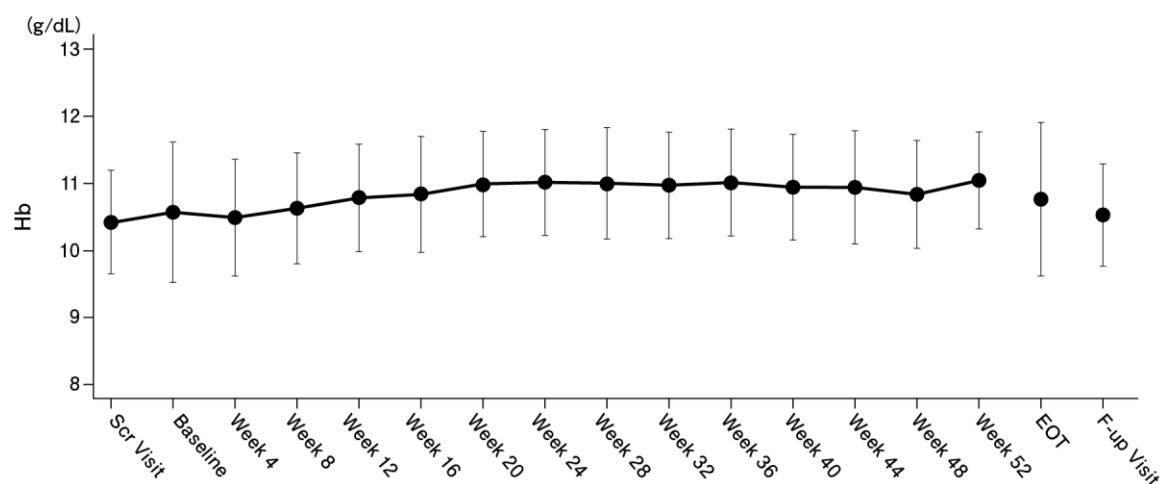


図 19 Hb 濃度の推移図 (MBA4-1, FAS)

平均値±標準偏差

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

投与完了例の EOT の検査値：Week 52 の規定日から 7 日後以前の最終検査値

投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値

<安全性>

副作用は18例(13.6%)に23件認められた。

2例以上に発現した副作用は高血圧が4例(3.0%)、血圧上昇及びフィブリンDダイマー増加が各2例(1.5%)であった。

重篤な副作用は、腎機能障害及び抗好中球細胞質抗体陽性血管炎の各1件であった。

本試験では、死亡は硬膜下血腫、慢性腎臓病、死亡(詳細不明)及び形質細胞性骨髄腫で各1件認められ、死亡(詳細不明)は副作用として判断された。硬膜下血腫の1例は、投与47日に認められた硬膜下血腫のため死亡した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者のいずれの評価においても、外傷性の事象であると判断され、治験薬との関連性は否定された。慢性腎臓病の1例は、投与312日に認められた慢性腎臓病のため死亡した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者のいずれの評価においても、原疾患の悪化であると判断され、治験薬休薬中に生じたことから、治験薬との関連性は否定された。形質細胞性骨髄腫の1例は、投与72日に腰痛(のちに第3腰椎圧迫骨折)、投与197日に高カルシウム血症及びせん妄が認められ、投与206日に入院した。投与225日に悪性腫瘍の疑い、多発骨転移疑いが認められ、死亡した。病理解剖の結果より、治験責任医師は、第3腰椎圧迫骨折、高カルシウム血症、せん妄を含めた所見及び症状等は悪性腫瘍疑いにより発現したと判断し、悪性腫瘍疑いを直接的な死因とした。なお、治験責任医師は病理解剖の結果を考慮し、有害事象名を多発性骨髄腫に変更した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者のいずれの評価においても、治験薬投与前に発生したと判断され、治験薬との関連性は否定された。死亡(詳細不明)の1例は、投与185日に警察より死亡したとの連絡があった。治験責任医師及び治験依頼者は、本事象の情報が入手できず詳細が不明であることから、治験薬との因果関係は関連ありと判断した。

腎機能関連検査

eGFR_{creat}、eGFR_{cys}及び尿中蛋白量に臨床上重要な変動は認められなかった。

眼底検査

本剤の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V.1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

② 国内第 III 相長期投与試験（MBA4-2 試験，HD 患者）¹²⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う HD 患者を対象に本剤の長期投与時（52 週間）の安全性及び有効性を，非盲検，非対照，個体内用量調節法により検討する。

【試験デザイン】

多施設共同，非盲検，非対照試験（個体内用量調節法）

【 対 象 】

腎性貧血を伴う HD 患者（136 例）

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit の 12 週以上前より，安定して週 3 回の血液透析（血液透析濾過を含む）を受けている患者
- ・ Scr Visit^{*1} の TSAT^{*2} が 20%，又はフェリチンが 75 ng/mL を超えている患者
 - ^{*1}：Scr Visit で基準に合致しなかった場合，臨床検査受託機関にて再検査を実施し，本登録までに上記基準に合致していることが確認できれば組入れを可能とする。
 - ^{*2}：血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱い，再検査を実施する（フェリチンが 75 ng/mL を超えている場合は，再検査を実施しなくてもよい）。
- ・ Scr Visit の 4 週以上前より ESA の投与を受け，かつ，Scr Visit 前直近の ESA の投与間隔^{*1} が 4 週間以内の患者
 - ^{*1}：ESA の投与頻度が月 1 回の場合，ESA の投与間隔は 4 週間とみなす。
- ・ Scr Visit より Week 0 前日までに Scr Visit 前直近と同一の ESA（エポエチン アルファ，エポエチン ベータ，エポエチン カップは同じ種類の ESA とみなす）を用法用量の変更なく継続された患者^{*1,*2}
 - ^{*1}：Scr Visit 前直近の ESA の投与間隔が 1 週間以内の場合，週あたりの総投与量及び週あたりの投与回数は変更しない。
 - ^{*2}：Scr Visit 前直近の ESA の投与間隔が 2 週間以上の場合，1 回あたりの投与量は変更しない。なお，Scr Visit から 6 日以内に ESA を投与し，その後 Week 0 前日までは ESA の投与は行わない。
- ・ Scr Visit に測定された最大透析間隔後の透析前 Hb 濃度が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の患者

【主な除外基準】

- ・ コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit の血圧が，収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- ・ 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上，あるいは肝硬変を合併する患者，Scr Visit の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- ・ うっ血性心不全（NYHA 分類で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- ・ Scr Visit の 24 週前から本登録までに心筋梗塞，脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く），静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- ・ Scr Visit から治験終了までに糖尿病網膜症，糖尿病黄斑浮腫，加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法，硝子体手術）が予定されている患者
- ・ Scr Visit の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・ 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，再生不良性貧血，異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者，あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者

【試験方法】

初回用量として、1日1回食前又は就寝前に本剤を4mg経口投与した。維持投与期は、Hb濃度を10.0g/dL以上12.0g/dL未満で維持するために、1～8mgの範囲内で用量を調節した。本剤は、原則として同一の服薬時間帯に投与した。

【解析対象】

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS）及び最大の解析対象集団（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。

・FAS

治験薬が投与され、Week 4の有効性に関する調査（Week 4に該当するVisitに行った中止時の調査を含む）が実施された被験者

・PPS

治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率が75%以上で、Week 52の有効性に関する調査（Week 52に該当するVisitに行った中止時の調査を含む）が実施された被験者

【評価項目】

<有効性>

- ・ 評価期間若しくは投与終了時期の平均Hb濃度
- ・ 評価期間若しくは投与終了時期の平均Hb濃度が10.0g/dL以上12.0g/dL未満の達成率
- ・ 各VisitのHb濃度の検査値
- ・ 各VisitのHb濃度の変化量
- ・ 各Visit間及び投与期間の治験薬投与量
- ・ 各Visit間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
- ・ 治験期間中の鉄剤使用状況
- ・ 各Visitの赤血球関連検査の検査値及び変化量
- ・ 各Visitの鉄関連検査の検査値及び変化量

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査、バイタルサイン、標準12誘導心電図、胸部X線検査、眼底検査

【 結 果 】

<有効性>

投与終了時期の平均 Hb 濃度 (FAS)

平均 Hb 濃度は、ベースラインで 10.63 g/dL (95% CI: 10.51~10.74 g/dL) , 投与終了時期で 10.72 g/dL (95% CI: 10.56~10.88 g/dL) であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は、Hb 濃度の管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) にコントロールされていた。

各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の各観察日の Hb 濃度の推移図を図 20 に示した。

FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は 76.5% (95% CI: 68.4~83.3%) であった。

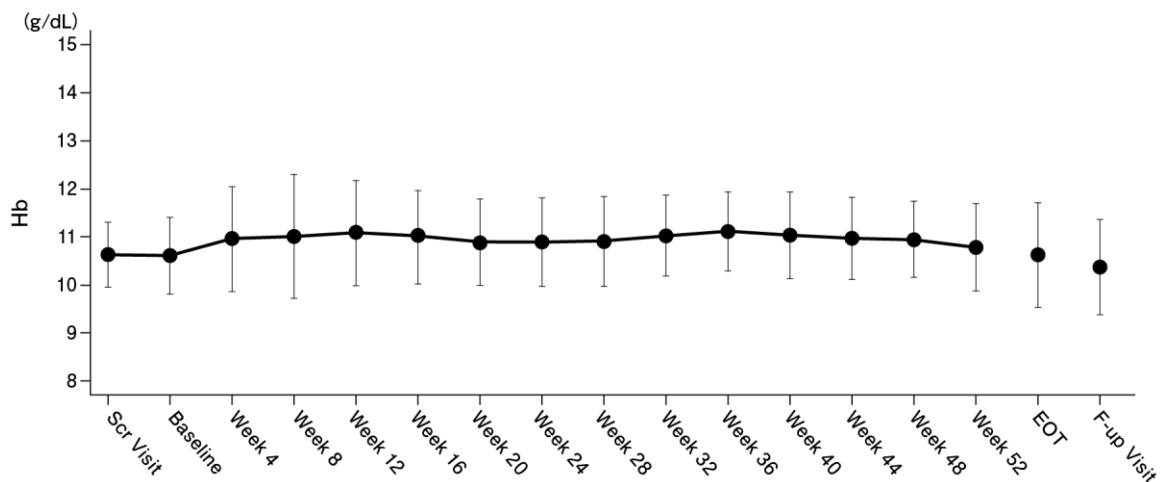


図 20 Hb 濃度の推移図 (MBA4-2, FAS)

平均値±標準偏差

Baseline の検査値: Week 0 で測定された検査値

投与完了例の EOT の検査値: Week 52 の規定日から 8 日後以前の最終検査値

投与未完了例の EOT の検査値: 中止日から 3 日後以前の最終検査値

<安全性>

副作用は 12 例 (8.8%) に 15 件認められた。

2 例以上に発現した副作用は高血圧が 4 例 (2.9%) , 湿疹が 2 例 (1.5%) であった。

重篤な副作用は、末梢動脈閉塞性疾患及び脳幹梗塞の各 1 件であった。

本試験では、死亡は認められなかった。

眼底検査

本剤の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

注意: 本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(5) 患者・病態別試験

① 国内第 III 相一般臨床試験（MBA4-3 試験，PD 患者）¹³⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う PD 患者を対象に本剤の 24 週間投与時の有効性及び安全性を、非盲検、非対照、個体内用量調節法により検討する。さらに、本剤の長期投与時（52 週間）の安全性及び有効性を検討する。

【試験デザイン】

多施設共同、非盲検、非対照試験（個体内用量調節法）

【 対 象 】

腎性貧血を伴う PD 患者（42 例）

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit の 12 週以上前より、血液透析などの他の血液浄化療法の施行がなく、安定して腹膜透析を受けている患者
- ・ Scr Visit から治験終了まで、腹膜透析の施行中止あるいは血液透析などの他の血液浄化療法の施行開始の必要がないと考えられる患者
- ・ Scr Visit の TSAT^{*1}が 20%、又はフェリチン^{*1}が 50 ng/mL を超えている患者
 - ^{*1}：参考値と判断された検査値は、被験者の適格性判断に用いることはできない。また、血清鉄が参考値の場合、TSAT も参考値として取り扱う。
- ・ Scr Visit 前 12 週以内に ESA の投与を受けていない患者（ESA 未治療患者）の場合、以下の a), b) を満たす患者
 - a) Scr Visit より本登録までに ESA の投与を受けていない患者
 - b) Scr Visit の Hb 濃度が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下の患者
- ・ Scr Visit 前 8 週以内に ESA の投与を受けている患者（ESA 治療患者）の場合、以下の a), b), c), d) を満たす患者
 - a) Scr Visit 前直近の ESA の投与から Scr Visit までに 2 週以上経過した患者
 - b) Scr Visit に Scr Visit 前直近と同一の ESA（エポエチン アルファ、エポエチン ベータ、エポエチン カップは同じ種類の ESA とみなす）を 1 回投与量の変更なく投与された患者
 - c) Scr Visit 翌日より本登録までに ESA の投与を受けていない患者^{*1}
 - ^{*1}：Scr Visit 前直近の ESA の投与から Scr Visit までの間隔が 3 週間未満（14 日間以上 21 日間未満）で、前観察期を 4 週間とする場合に限り、Scr Visit の 2 週後を目安に Scr Visit と同一の ESA（1 回投与量の変更なし）を 1 回投与する。
 - d) Scr Visit の Hb 濃度が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者

【主な除外基準】

- ・ Scr Visit の 4 週前から本登録までにカテーテルトラブル（位置異常など）、腹膜炎、カテーテル感染症などが発症し、腹膜透析の継続に支障がある患者
- ・ コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit の血圧が、収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- ・ 肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上、あるいは肝硬変を合併する患者、Scr Visit の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- ・ うっ血性心不全（NYHA 分類で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- ・ Scr Visit の 24 週前から本登録までに心筋梗塞、脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）、静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- ・ Scr Visit から治験終了までに糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者
- ・ Scr Visit の 12 週前から本登録までに赤血球輸血を受けた患者
- ・ Scr Visit の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・ 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- ・ 重症感染症、全身性血液疾患（骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者、あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者
- ・ 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者

【試験方法】

初回用量として、1 日 1 回食前又は就寝前に本剤を 2 mg 経口投与した。維持投与期は、Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下で維持するために、1~8 mg の範囲内で用量を調節した。本剤は、原則として同一の服薬時間帯に投与した。

【解析対象】

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS）及び最大の解析対象集団（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。

- ・ 24 週間投与時 FAS
治験薬が投与され、Week 2 及び Week 4 の有効性に関する調査（Week 4 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者
- ・ 24 週間投与時 PPS
治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率が 75%以上で、Week 24 の有効性に関する調査（Week 24 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者
- ・ 52 週間投与時 FAS
24 週間投与時の FAS と同じ解析対象集団
- ・ 52 週間投与時 PPS
治験実施計画に適合し、治験薬の服薬率が 75%以上で、Week 52 の有効性に関する調査（Week 52 に該当する Visit に行った中止時の調査を含む）が実施された被験者

【 評 価 項 目 】

<有効性>

24 週投与時の主要評価項目

- ・ 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度

24 週投与時の副次評価項目

- ・ 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の検査値
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の変化量
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
- ・ 治験期間中の鉄剤使用状況
- ・ 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
- ・ 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

52 週投与時の有効性評価項目

- ・ 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度
- ・ 評価期間又は投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の達成率
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の検査値
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の変化量
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調節回数
- ・ 治験期間中の鉄剤使用状況
- ・ 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
- ・ 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査, バイタルサイン, 標準 12 誘導心電図, 胸部 X 線検査, 眼底検査

【 結 果 】

<有効性>

主要評価項目：24 週間投与時の投与終了時期の平均 Hb 濃度（FAS）

平均 Hb 濃度は、ベースラインで 10.91 g/dL (95% CI: 10.69~11.12 g/dL) , 投与終了時期で 11.04 g/dL (95% CI: 10.80~11.28 g/dL) であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は、Hb 濃度の管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) にコントロールされていた。

52 週間投与時の投与終了時期の平均 Hb 濃度（FAS）

平均 Hb 濃度は、ベースラインで 10.91 g/dL (95% CI: 10.69~11.12 g/dL) , 投与終了時期で 10.78 g/dL (95% CI: 10.56~10.99 g/dL) であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は、Hb 濃度の管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) にコントロールされていた。

各 Visit の Hb 濃度の検査値

FAS の各観察日の Hb 濃度の推移図を図 21 に示した。

52 週間投与時 FAS の投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下への達成率は 92.7% (95% CI: 80.1~98.5%) であった。

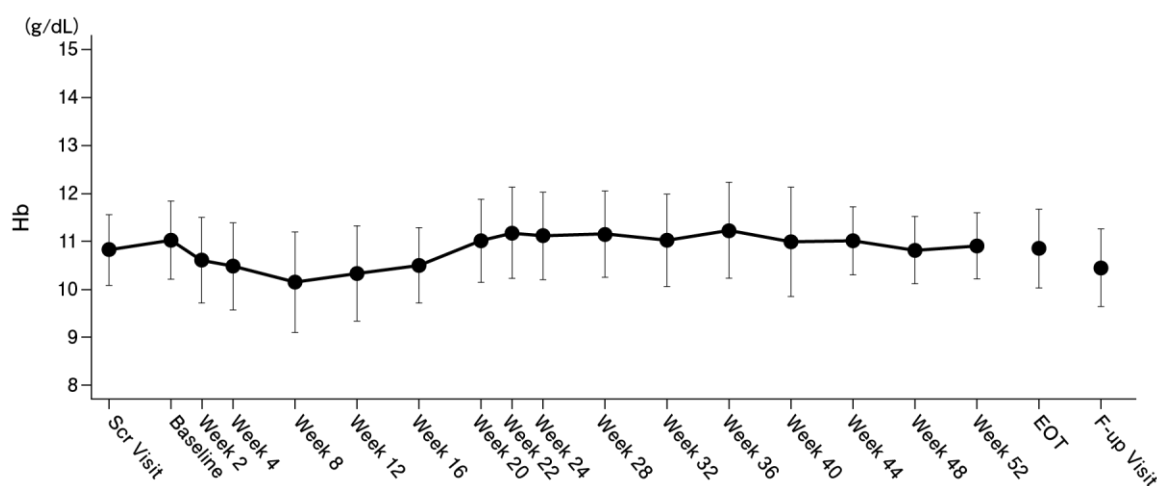


図 21 Hb 濃度の推移図 (MBA4-3, 52 週間投与時 FAS)

平均値±標準偏差

Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値

投与完了例の EOT の検査値：Week 52 の規定日から 7 日後以前の最終検査値

投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値

<安全性>

副作用は7例（16.7%）に11件認められた。

2例以上に発現した副作用はなかった。

重篤な副作用は、肺塞栓の1件で転帰死亡であった。

本試験では、死亡は肺塞栓、インフルエンザ性肺炎、視床出血で各1件認められ、肺塞栓は副作用と判断された。インフルエンザ性肺炎の1例は、投与312日に認められたインフルエンザ性肺炎により死亡した。

本事象は、治験責任医師及び治験依頼者のいずれの評価においても、合理的な因果関係は乏しいと判断され、治験薬との関連性は否定された。視床出血の1例は、投与11日に認められた視床出血により死亡した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者のいずれの評価においても、被験者が高血圧症を合併していたこと、並びに合併症「末梢動脈閉塞性疾患」に対する治療として抗凝固剤及び抗血小板剤を服用していたことが原因と判断され、治験薬との関連性は否定された。肺塞栓の1例は、投与250日に認められた肺塞栓により死亡した。治験責任医師及び治験依頼者のいずれの評価においても、透析不十分や脱水症状など複合的な要因により血栓が形成された可能性はあるが、以下の2点の理由により本事象と治験薬との因果関係は関連ありと判断された。

- ・作用機序は異なるが、効能が同じであるESAの副作用として肺塞栓がある。
- ・治験薬の予測できる有害事象として肺塞栓症がある。

眼底検査

本剤の投与に伴う異常所見の増加は認められなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V.1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

② 国内第 III 相貧血改善／維持試験（MBA4-6 試験，HD 患者）¹⁴⁾

【 目 的 】

腎性貧血を伴う ESA 未使用の HD 患者を対象に本剤の有効性及び安全性を，非盲検，非対照，個体内用量調節法により検討する。

【試験デザイン】

多施設共同，非盲検，非対照試験（個体内用量調節法）

【 対 象 】

腎性貧血を伴う ESA 未使用の HD 患者（34 例）

【主な選択基準】

- ・ 同意取得時の満年齢が 20 歳以上の日本人患者
- ・ Scr Visit 1（当日の血液透析導入も含む）までに血液透析（血液透析濾過も含む）療法が導入されている患者
- ・ Week 0 までに週 3 回の血液透析（血液透析濾過も含む）を受けており，Week 0～Week 4 の調査終了時まで，血液浄化療法（血液透析から血液透析濾過への変更，又はその逆の変更を含む）及び透析条件の処方（透析頻度〔週 3 回〕，透析時間）に変更の必要がないと判断された患者
- ・ Scr Visit 1^{*1}の TSAT^{*2}が 20%，又はフェリチンが 50 ng/mL を超えている患者

^{*1}：Scr Visit 1 で基準に合致しなかった場合，臨床検査受託機関にて再検査を実施し，本登録までに上記基準に合致していることが確認できれば組入れを可能とする。

^{*2}：血清鉄が参考値の場合，TSAT も参考値として取り扱い，再検査を実施する（フェリチンが 50 ng/mL を超えている場合は，再検査を実施しなくてもよい）。

- ・ Scr Visit 1 の 8 週間前 (Scr Visit 1 前 8 週以内に透析導入された患者は透析導入時) から本登録までに ESA の投与を受けていない患者
- ・ Scr Visit 1 の透析前 Hb 濃度及び Scr Visit 1 から 2 週間以上の間隔を空けて測定された週初めの透析前 Hb 濃度^{*1}が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満，かつ，前観察期中 Scr Visit 1 以降に Hb 濃度が上昇した場合は，Scr Visit 1 からの変化が 1.0 g/dL 以内の患者（Hb 濃度が当該基準を満たした観察日を Scr Visit 2^{*2}とする）

^{*1}：前観察期中の再測定（週初めの透析前）は可能とする。

^{*2}：Week 0 の前 2 週以内とし，前観察期は，Scr Visit 1 から治験薬投与開始予定日までの期間が 4 週間から 8 週間となるよう設定する。

【主な除外基準】

- ・コントロール困難な高血圧を合併する患者（Scr Visit 1 の血圧が、収縮期血圧 180 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上を示すなど）
- ・肝・胆道系に高度な疾患を合併する患者（Scr Visit 1 の AST 又は ALT が 100 IU/L 以上、あるいは肝硬変を合併する患者、Scr Visit 1 の総ビリルビンが 1.8 mg/dL 以上など）
- ・うっ血性心不全（NYHA 分類で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- ・Scr Visit 1 の 24 週前から本登録までに心筋梗塞、脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）、静脈血栓塞栓症（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- ・Scr Visit 1 から治験終了までに糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症などに対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者
- ・Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに赤血球輸血を受けた患者
- ・Scr Visit 1 の 12 週前から本登録までに蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン、メピチオスタンの投与を受けた患者
- ・高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者（Scr Visit 1 の intact-PTH が 500 pg/mL 以上など）
- ・重症感染症、全身性血液疾患（骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、異常ヘモグロビン症など）又は溶血性貧血を合併する患者、あるいは出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者
- ・非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者

【試験方法】

初回用量として、1 日 1 回食前又は就寝前に本剤を 4 mg 経口投与した。維持投与期は、Hb 濃度を 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満で維持するために、1~8 mg の範囲内で用量を調節した。本剤は、原則として同一の服薬時間帯に投与した。

【解析対象】

治験実施計画に適合した解析対象集団（PPS）及び最大の解析対象集団（FAS）を有効性評価項目の解析対象集団とした。

主要有効性評価項目の解析対象集団を FAS 及び 4 週 PPS とした。

- ・ FAS
治験薬が投与され、投与後の有効性に関する調査が少なくとも 1 回実施された被験者
- ・ 4 週 PPS
治験実施計画に適合し、Week 4 までの治験薬の服薬率が 75%以上で、Week 4 の評価（Week 4 に該当する Visit に行った中止時の評価を含む）がなされた被験者
- ・ 24 週 PPS
治験実施計画に適合し、Week 24 までの治験薬の服薬率が 75%以上で、Week 24 の評価（Week 24 に該当する Visit に行った中止時の評価を含む）がなされた被験者

【 評 価 項 目 】

<有効性>

主要評価項目

- ・ 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した週あたりの Hb 濃度上昇速度 (95%信頼区間)

副次評価項目

- ・ 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した被験者ごとの週あたりの Hb 濃度上昇速度
- ・ 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度
- ・ 評価期間若しくは投与終了時期の平均 Hb 濃度が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満の達成率
- ・ 各 Visit の Hb 濃度 10.0 g/dL 以上への到達率
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の検査値
- ・ 各 Visit の Hb 濃度の変化量
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬投与量
- ・ 各 Visit 間及び投与期間の治験薬の用量調整回数
- ・ 治験期間中の鉄剤使用状況
- ・ Week 4 以降に Hb 濃度が目標範囲 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) 外を示した患者の割合
- ・ Week 4 以降に Hb 濃度が 8.0 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上を示した患者の割合
- ・ Week 24 までのいずれかの 4 週間に 2.0 g/dL を超える Hb 濃度の増加があった患者の割合

その他評価項目

- ・ 各 Visit の赤血球関連検査の検査値及び変化量
- ・ 各 Visit の鉄関連検査の検査値及び変化量

<安全性>

- ・ 有害事象及び副作用の内容とその発現率
- ・ 臨床検査, バイタルサイン, 標準 12 誘導心電図, 胸部 X 線検査, 眼底検査

【 結 果 】

<有効性>

主要評価項目: 治験薬投与開始時から投与開始後 4 週までの混合効果モデルを用いて推定した週あたりの Hb 濃度上昇速度

週あたりの Hb 濃度上昇速度の推定値とその 95%信頼区間 (95% CI) を算出し, 表 18 に示した。

Hb 濃度上昇速度の推定値は, FAS で 0.302 g/dL/week (95% CI : 0.239~0.365 g/dL/week) , 4 週 PPS で 0.313 g/dL/week (95% CI : 0.247~0.378 g/dL/week) であった。

表 18 混合効果モデルを用いて推定した週あたりの Hb 濃度上昇速度 (MBA4-6)

	FAS (N = 34)	4 週 PPS (N = 32)
Hb 濃度上昇速度の推定値 (g/dL/week) [95% CI]	0.302 [0.239, 0.365]	0.313 [0.247, 0.378]

主な副次評価項目

投与終了時期の平均 Hb 濃度 (FAS)

平均 Hb 濃度は, ベースラインで 8.84 g/dL (95% CI : 8.70~8.99 g/dL) , 投与終了時期で 11.01 g/dL (95% CI : 10.69~11.32 g/dL) であった。投与終了時期の平均 Hb 濃度は, Hb 濃度の管理目標値内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) にコントロールされていた。

各 Visit の Hb 濃度の変化量

FAS の各観察日の Hb 推移図を図 22 に示した。

投与終了時期の平均 Hb 濃度 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満への達成率は 73.5% (95% CI : 55.6~87.1%) であった。

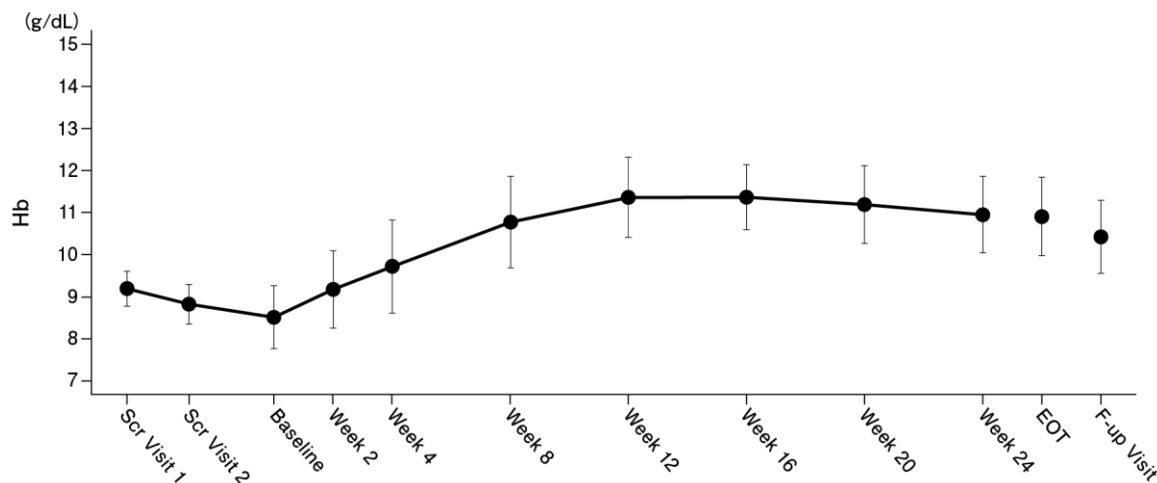


図 22 Hb 濃度の推移図 (MBA4-6, FAS)

平均値±標準偏差

Baseline の検査値 : Week 0 で測定された検査値

投与完了例の EOT の検査値 : Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値

投与未完了例の EOT の検査値 : 中止日から 3 日後以前の最終検査値

<安全性>

副作用は 2 例 (5.9%) に 2 件認められ、後囊部混濁及び血圧上昇が各 1 例 (2.9%) に 1 件であった。本試験では、死亡及び重篤な副作用は認められなかった。

眼底検査

本剤の投与に伴う異常所見の明らかな増加は認められなかった。

注意 : 本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査, 特定使用成績調査, 使用成績比較調査), 製造販売後データベース調査, 製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査 (長期) (実施予定)

【目的】腎性貧血患者を対象に、日常診療下 (長期投与を含む) における本剤の安全性を検討する。

【観察期間】2 年間

【目標症例数】1,500 例 (うち、PD 患者 100 例以上, 保存期 CKD 患者 500 例以上)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 阻害薬

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

エナロデュスタットは、低酸素誘導因子 (Hypoxia Inducible Factor, HIF) のプロリン水酸化酵素の阻害により 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腎臓のみならず肝臓でも増加させ、鉄利用能の亢進と併せて赤血球造血を促す。

(2) 薬効を裏付ける試験成績¹⁵⁾

1) HIF-PH に対する作用 (*in vitro*)

ヒト HIF-PH に対するエナロデュスタットの阻害作用及び阻害様式について検討した。酵素源として組換えヒト HIF-PH1, HIF-PH2 及び HIF-PH3 精製酵素を、基質として HIF ペプチド及び α -ケトグルタル酸を用いて、エナロデュスタット存在下で酵素反応を行った。その結果、エナロデュスタットのヒト HIF-PH1, HIF-PH2 及び HIF-PH3 に対する K_i 値は、それぞれ 0.016, 0.061 及び 0.101 $\mu\text{mol/L}$ であり、その阻害様式は α -ケトグルタル酸競合阻害型であった。

以上より、エナロデュスタットは HIF-PH 阻害薬であることが確認された。

2) EPO 産生に対する作用 (*in vitro*)

ヒト肝臓由来 Hep3B 細胞における HIF 発現に対するエナロデュスタットの作用を検討した。Hep3B 細胞にエナロデュスタットを添加し、HIF-1 α , HIF-2 α 及び HIF-1 β の発現に対する作用を評価した。その結果、エナロデュスタットは 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で、添加 1 時間後から HIF-1 α 及び HIF-2 α の発現量を増加させた。HIF-1 β の発現量に変化は認められなかった。

Hep3B 細胞における EPO 産生に対するエナロデュスタットの作用を検討した。Hep3B 細胞にエナロデュスタット (10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、EPO 産生の経時変化を評価した。また、Hep3B 細胞にエナロデュスタット (0.1~10 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、添加 24 時間後における EPO 産生作用を評価した。その結果、エナロデュスタットは 10 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で、添加 8 時間後から EPO 産生を亢進させた。また、添加 24 時間後において、エナロデュスタットは添加濃度に応じた EPO 産生亢進作用を示し、その EC_{50} 値は 4.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

以上より、Hep3B 細胞において、エナロデュスタットは HIF を安定化させることにより、EPO 産生を亢進させることが示唆された。

3) EPO 産生に対する作用 (*in vivo*)

肝臓及び腎臓中 EPO mRNA 量に対するエナロデュスタットの作用を検討した。正常ラットにエナロデュスタット (0.3, 1 及び 3 mg/kg) 又は媒体を単回経口投与し、経時的に肝臓及び腎臓中 EPO mRNA 量を評価した。その結果、エナロデュスタットは 1 mg/kg から用量に応じて肝臓及び腎臓中 EPO mRNA 量を増加させた。その際の EPO mRNA 量は、投与 4 時間後まで増加した後、投与 24 時間後までに媒体群と同程度まで減少した。

血漿中 EPO 濃度に対するエナロデュスタットの作用を検討した。5/6 腎臓摘出ラットにエナロデュスタット (0.3, 1 及び 3 mg/kg) 又は媒体を単回経口投与し、経時的に血漿中の EPO 濃度を評価した。その結果、エナロデュスタットは、3 mg/kg の用量で血漿中 EPO 濃度を有意に上昇させた。その際の血漿中 EPO 濃度は、投与 8 時間後まで上昇した後、投与 24 時間後までに媒体群と同程度まで低下した。

以上より、ラットにおいて、エナロデュスタットは腎臓のみならず肝臓においても EPO 産生を一過性に亢進させることが示唆された。

4) 赤血球造血に対する作用 (*in vivo*)

腎性貧血モデルである 5/6 腎臓摘出ラットを用いて、赤血球造血に対するエナロデュスタットの作用を検討した。5/6 腎臓摘出ラットにエナロデュスタット (0.3, 1 及び 3 mg/kg) 又は媒体を 1 日 1 回, 42 日間反復経口投与し、赤血球パラメータとして Hb 濃度を経日的に測定した。その結果、エナロデュスタットは 1 mg/kg から用量に応じて Hb 濃度を有意に上昇させた。

以上より、ラット腎性貧血モデルにおいて、エナロデュスタットは 1 mg/kg の用量から赤血球造血亢進作用を示すことが確認された。

5) 鉄利用に対する作用 (*in vivo*)

鉄パラメータに対するエナロデュスタットの作用を rHuEPO と比較検討した。正常ラットにエナロデュスタット (3 mg/kg, 経口投与), rHuEPO (50 IU/kg, 皮下投与) 又は媒体を 1 日 1 回, 42 日間反復投与し、Hb 濃度, TSAT 及び血清鉄濃度を経日的に評価した。その結果、エナロデュスタットは、rHuEPO と同程度に Hb 濃度を上昇させた。この時、rHuEPO は鉄利用の指標として用いられる TSAT 及び血清鉄濃度を有意に低下させたが、エナロデュスタットは低下させなかった。

エナロデュスタットの単回投与による肝臓中ヘプシジン mRNA 量に対する作用を rHuEPO と比較検討した。正常ラットにエナロデュスタット (3 mg/kg, 経口投与), rHuEPO (50 IU/kg, 皮下投与) 又は媒体を単回投与し、鉄利用を負に制御するヘプシジンの mRNA 量を評価した。その結果、エナロデュスタットは肝臓中ヘプシジン mRNA 量を有意に減少させたが、rHuEPO は減少させなかった。

以上より、正常ラットにおいて、エナロデュスタットは鉄利用能を低下させることなく赤血球造血亢進作用を示し、その要因としてエナロデュスタットのヘプシジン産生抑制作用の関与が示唆された。

以上より、エナロデュスタットはラット腎性貧血モデルにおいて、1 日 1 回の反復経口投与により、用量に応じた赤血球造血亢進作用を示すことが確認された。エナロデュスタットは、HIF-PH 阻害により HIF を安定化させることで、明らかな血中 EPO 濃度の上昇が認められない用量においても腎臓のみならず肝臓からの EPO 産生を亢進させ、肝臓でのヘプシジン産生抑制作用に基づく鉄利用能の亢進と併せて赤血球造血亢進作用を示すと考えられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康被験者

① 単回投与³⁾

健康成人男性被験者（36 例）に本剤 1～200 mg を空腹時に単回経口投与したとき、エナロデュスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

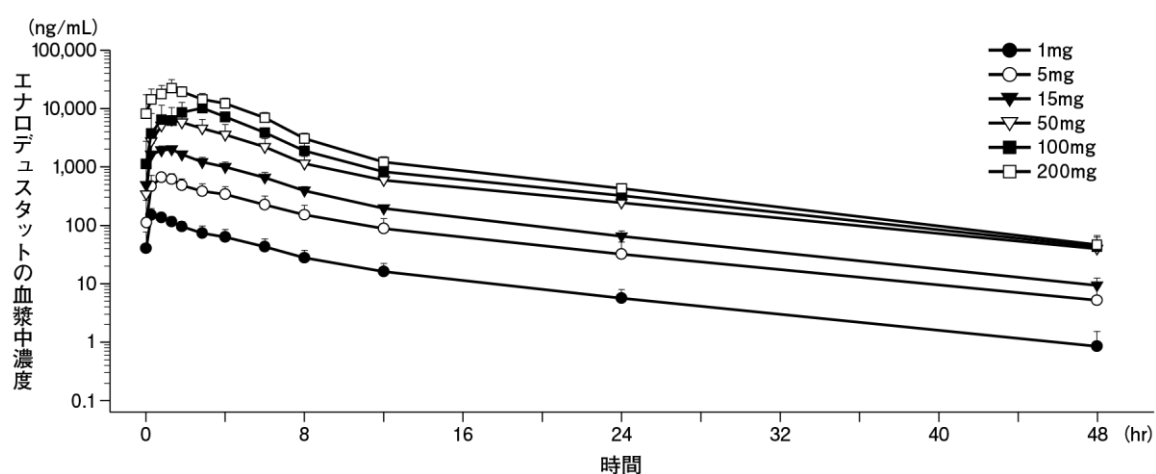


図 1 健康被験者に本剤を単回投与したときのエナロデュスタットの血漿中濃度推移

平均値±標準偏差（各群 6 例）

表 1 健康被験者に本剤を単回投与したときのエナロデュスタットの薬物動態パラメータ

用量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max}^{*1} (hr)	0.500 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.250 (0.50 - 1.50)	1.500 (1.00 - 3.00)	2.500 (1.00 - 3.00)	1.500 (0.50 - 4.00)
C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	0.16 ± 0.03	0.72 ± 0.13	2.27 ± 0.56	7.41 ± 0.94	11.34 ± 1.46	23.48 ± 7.65
$t_{1/2}$ (hr)	8.354 ± 1.941	8.671 ± 0.767	8.228 ± 0.768	9.067 ± 1.741	8.365 ± 0.651	7.676 ± 0.511
AUC_{last} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	0.80 ± 0.27	4.17 ± 1.45	11.49 ± 1.70	37.00 ± 10.04	59.26 ± 13.75	111.38 ± 22.22
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$)	0.82 ± 0.26	4.23 ± 1.49	11.61 ± 1.72	37.57 ± 10.47	59.79 ± 13.98	111.90 ± 22.23

平均値±標準偏差

*1：中央値（最小値－最大値）

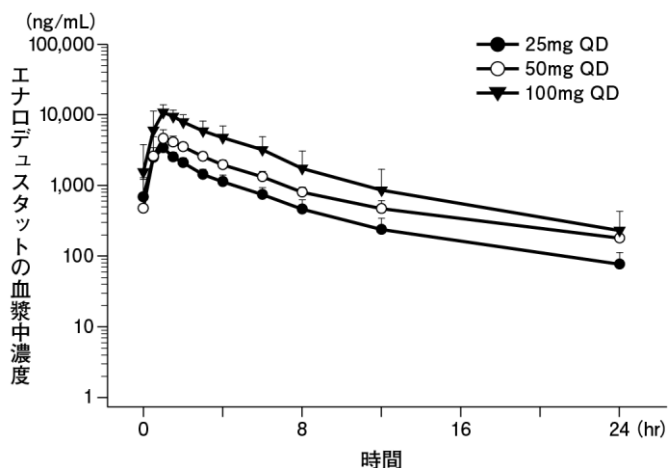
② 反復投与³⁾

健康成人男性被験者（18例）に本剤 25～100 mg を 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与したとき、エナロデュスタットの血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであり、7 日間反復投与によってエナロデュスタットの薬物動態が大きく変化することはなかった。

なお、100 mg 群は Day 7 投与前に全例で投与中止となったため、Day 7 の薬物動態パラメータは算出できなかった。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

Day 1



Day 7

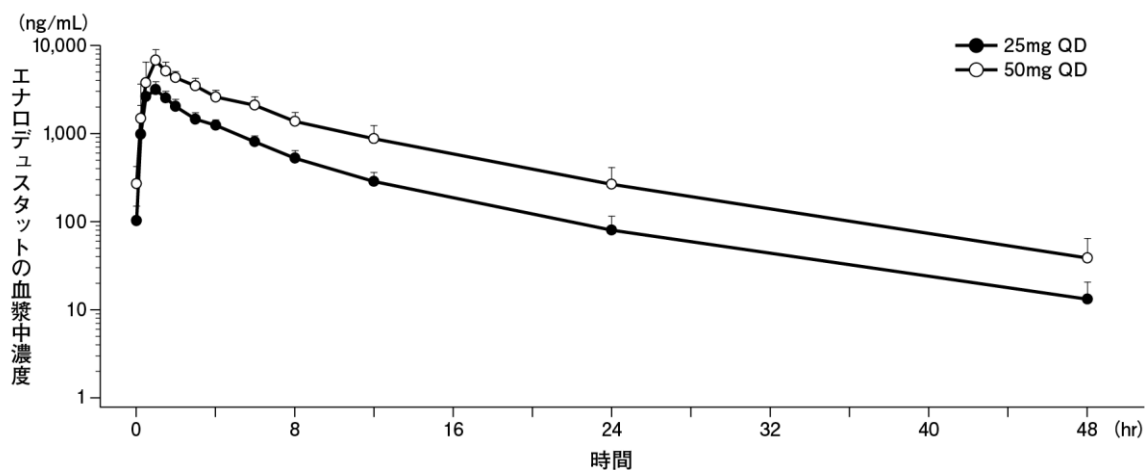


図2 健康被験者に本剤を反復投与したときのエナロデュスタットの血漿中濃度推移

平均値±標準偏差（各群 9 例，50 mg 投与群の Day 7 は 8 例）

表 2 健康被験者に本剤を反復投与したときのエナロデュスタットの薬物動態パラメータ

調査日	Day 1			Day 7	
	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg	50 mg
用量	25 mg	50 mg	100 mg	25 mg	50 mg
例数	9	9	9	9	8
t_{max}^{*1} (hr)	1.000 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.000 (1.00 - 1.50)	1.000 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.00)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	3.44 ± 0.58	4.77 ± 1.64	11.00 ± 2.90	3.37 ± 0.98	6.97 ± 2.29
$t_{1/2}$ (hr)	—	—	—	8.040 ± 1.086	7.850 ± 0.837
AUC_{τ} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	13.67 ± 2.87	23.01 ± 4.35	50.26 ± 23.57	14.45 ± 3.16	34.25 ± 9.70

平均値±標準偏差

—：該当なし

*1：中央値（最小値－最大値）

2) HD 患者及び保存期 CKD 患者

① 単回投与⁴⁾

HD 患者（6 例）に本剤 15 mg を空腹時に単回経口投与したとき、エナロデュスタットの薬物動態パラメータは下記のとおりであった。

表 3 HD 患者に本剤を単回投与したときのエナロデュスタットの薬物動態パラメータ

用量	15 mg
例数	6
t_{max}^{*1} (hr)	1.233 (0.98 - 2.00)
C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	2.17 \pm 0.38
$t_{1/2}$ (hr)	11.298 \pm 2.604
AUC_{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	19.32 \pm 4.42

平均値±標準偏差

*1：中央値（最小値－最大値）

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

② 反復投与^{16) 17)}

腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者又は HD 患者を対象に、本剤を 1 日 1 回 6 又は 8 週間、1～5 mg の用量で漸増投与した場合、エナロデュスタットのトラフ血漿中濃度は、ほぼ用量に応じて上昇した。また、腎性貧血を伴う日本人 HD 患者で、投与開始から 2 週間又は用量増加から 2 週間以降、エナロデュスタットのトラフ血漿中濃度は一定であったことから、エナロデュスタットは投与開始又は用量増加から 2 週間までに定常状態に到達すると考えられた。

表 4 保存期 CKD 患者に本剤を反復投与したときのエナロデュスタットのトラフ血漿中濃度

記述統計量	用量		
	1 mg	3 mg ^{*2}	5 mg
例数	16	17	14
平均値±標準偏差 ^{*1}	11.43 \pm 6.436	36.17 \pm 20.63	56.84 \pm 34.23
1 mg 投与時に対する比	1.00	3.16	4.97

用量：投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日、投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで 3 mg/日、投与 4 週後から投与 6 週後の前日まで 5 mg/日

*1：ng/mL

*2：1 名は、投与 4 週後に用量を 5 mg/日に増量しなかった。

表 5 HD 患者に本剤を反復投与したときのエナロデュスタットのトラフ血漿中濃度

投与群	記述統計量	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後
1 mg 投与群	例数	8	8	8	8
	平均値 ±標準偏差 ^{*1}	14.22 ± 11.32	17.02 ± 16.22	14.45 ± 9.905	20.76 ± 23.84
	投与 2 週後に 対する比	1.00	1.20	1.02	1.46
	1 mg 投与時に 対する比	1.00	1.00	1.00	1.00
3 mg 投与群	例数	9	9	9	9
	平均値 ±標準偏差 ^{*1}	13.17 ± 8.004	32.85 ± 29.95	33.98 ± 20.23	36.76 ± 22.30
	投与 2 週後に 対する比	1.00	2.49	2.58	2.79
	1 mg 投与時に 対する比	0.93	1.93	2.35	1.77
5 mg 投与群	例数	7	8	8	8
	平均値 ±標準偏差 ^{*1}	12.33 ± 4.744	41.31 ± 37.65	49.15 ± 29.68	46.65 ± 34.11
	投与 2 週後に 対する比	1.00	3.35	3.99	3.78
	1 mg 投与時に 対する比	0.87	2.43	3.40	2.25

^{*1} : ng/mL

用量 : [1 mg 投与群] 投与開始日から投与 8 週後の前日まで 1 mg/日

[3 mg 投与群] 投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日, 投与 2 週後から投与 8 週後の前日まで 3 mg/日

[5 mg 投与群] 投与開始日から投与 2 週後の前日まで 1 mg/日, 投与 2 週後から投与 4 週後の前日まで 3 mg/日,
投与 4 週後から投与 8 週後の前日まで 5 mg/日

注意 : 本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を, 用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響³⁾

健康成人男性被験者（6例）に本剤を100mgの用量で空腹時及び食後に単回投与したとき、空腹時投与に対する食後投与の比の幾何平均は、 C_{max} において0.53（90%信頼区間：0.46～0.61）、 AUC_{inf} において0.74（90%信頼区間：0.65～0.84）となり、食事によりエナロデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} はそれぞれ47%及び26%低下した（表6）。

表6 エナロデュスタットの薬物動態に及ぼす食事の影響

薬物動態パラメータ	例数	食後／空腹時		
		幾何平均比	90%信頼区間	
			下限	上限
C_{max}	6	0.53	0.46	0.61
AUC_{inf}	6	0.74	0.65	0.84

用量：100 mg

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

2) エナロデュスタットの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

<セベラマー炭酸塩（外国人データ）¹⁸⁾>

健康成人12例に、本剤と高リン血症治療剤であるセベラマー炭酸塩を併用した際の薬物相互作用を、クロスオーバー法により検討した。

セベラマー炭酸塩との同時投与によりエナロデュスタットの吸収が阻害され、 C_{max} 及び AUC_{inf} が大幅に減少した。しかしながら、本剤の投与とセベラマー炭酸塩の投与の間に適切な間隔を設けることによって、エナロデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の低下は、回避又は大幅に軽減された。

表7 エナロデュスタットの薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響

セベラマー炭酸塩投与量	本剤投与量	本剤の投与タイミング	例数	併用投与／単独投与の幾何平均比 (90%信頼区間)	
				C_{max}	AUC_{inf}
2,400 mg 単回投与	25 mg 単回投与	同時投与	12	0.47 (0.38～0.58)	0.55 (0.49～0.61)
		セベラマー炭酸塩 投与3時間後	12	0.89 (0.72～1.10)	0.94 (0.84～1.06)
		セベラマー炭酸塩 投与1時間前	12	0.92 (0.74～1.14)	0.80 (0.71～0.89)

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

<ラパチニブ（外国人データ）¹⁹⁾>

HD患者（10例）に本剤を単独で単回経口投与したとき、又はBCRP阻害作用を有するラパチニブと併用投与（ラパチニブ投与1時間後）したときの、エナロデュスタットの薬物動態を比較した。

本剤単独投与時に比べて、ラパチニブとの併用投与時ではエナロデュスタットの C_{max} が28.5%、 AUC_{inf} が32.1%上昇した（表8）。

表 8 エナロデュスタットの薬物動態に対するラパチニブの影響

薬物動態 パラメータ	本剤単独投与		ラパチニブ併用投与		併用投与／単独投与の幾何平均比 (90%信頼区間)
	例数	幾何平均値	例数	幾何平均値	
C _{max} (ng/mL)	10	402	10	517	1.285 (1.108～1.489)
AUC _{inf} (ng·hr/mL)	10	3,300	10	4,350	1.321 (1.218～1.433)

HD 患者に本剤の最大臨床推奨用量である 8 mg/日を単回経口投与したときの推定曝露量(C_{max}: 1.15 µg/mL 及び AUC_{inf}: 10.30 µg·hr/mL)²⁰を踏まえると、BCRP 阻害作用を有する薬剤との併用により本剤の曝露量が上昇しても、安全性が確認されている本剤 25 mg 反復投与時の曝露量 (C_{max}: 3.37 µg/mL 及び AUC_{tau}: 14.45 µg·hr/mL)³を超えないと考えられた。さらに本剤による治療は、Hb 濃度を定期的にモニタリングし、用量を調節しながら行うため、臨床的に問題となるほどの上昇ではないと考えられた。

3) 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

<各種 CYP の基質薬剤 (外国人データ)²¹⁾>

健康成人 17 例に、本剤と各種 CYP に対して典型的な基質となる薬剤をカクテル投与し、各種 CYP 酵素活性に対する本剤の影響を検討した。本剤との併用によって、CYP1A2 及び CYP3A4 の弱い酵素活性の低下が認められたが、本剤の承認用量における臨床的意義は低いと考えられた。

表 9 CYP プローブ基質及びその代謝物の薬物動態に及ぼす本剤の反復投与の影響
(プローブ基質薬物動態解析対象集団)

CYP 分子種	投与量	プローブ基質 及びその代謝物	本剤 投与量	例数 ^{*1}	併用投与／単独投与の幾何平均比 (90%信頼区間)	
					C _{max}	AUC _{inf}
1A2	カフェイン として 200 mg	カフェイン	25 mg	9/9	0.99 (0.88～1.11)	1.61 (1.48～1.75)
			50 mg	8/8	1.06 (0.93～1.20)	1.63 (1.49～1.78)
		1,7-ジメチル キサントシン	25 mg	9/9	0.94 (0.89～0.99)	1.40 (1.29～1.51)
			50 mg	8/8	0.92 (0.87～0.97)	1.43 (1.32～1.54)
2C9	トルブタミド として 500 mg	トルブタミド	25 mg	9/9	1.07 (0.96～1.20)	1.07 (1.01～1.14)
			50 mg	8/8	0.98 (0.87～1.10)	1.03 (0.96～1.09)
		カルボキシ トルブタミド	25 mg	9/9	1.02 (0.94～1.09)	1.05 (1.00～1.10)
			50 mg	8/8	1.06 (0.98～1.14)	1.12 (1.07～1.17)
		4-ヒドロキシ トルブタミド	25 mg	9/9	1.00 (0.93～1.08)	1.04 (0.99～1.09)
			50 mg	8/8	1.06 (0.97～1.15)	1.20 (1.14～1.27)
2C19	オメプラゾール として 20 mg	オメプラゾール	25 mg	9/9	1.78 (1.14～2.80)	0.92 (0.75～1.14)
			50 mg	8/8	1.03 (0.64～1.66)	0.71 (0.52～0.98) ^{*2}
		5-ヒドロキシ オメプラゾール	25 mg	9/9	1.59 (1.16～2.17)	1.11 (1.04～1.19)
			50 mg	8/8	1.09 (0.79～1.52)	1.15 (1.07～1.23)
2D6	デキストロメト ルファンとして 30 mg	デキストロ メトルファン	25 mg	8/8	1.23 (0.98～1.55)	1.02 (0.97～1.07)
			50 mg	8/8	1.89 (1.50～2.37)	1.72 (1.44～2.06)
		デキストロル ファン	25 mg	8/8	0.90 (0.83～0.99)	1.02 (0.97～1.07)
			50 mg	8/8	0.83 (0.76～0.90)	1.04 (0.99～1.09)
3A4	ミダゾラム として 3 mg	ミダゾラム	25 mg	9/9	1.43 (1.30～1.57)	1.42 (1.24～1.63)
			50 mg	8/8	1.42 (1.28～1.57)	1.63 (1.39～1.90)
		1-ヒドロキシ ミダゾラム	25 mg	9/9	1.22 (1.04～1.42)	1.36 (1.17～1.58)
			50 mg	8/8	1.23 (1.05～1.45)	1.39 (1.17～1.64)

*1: 単独投与／併用投与でそれぞれ例数を記載

*2: AUC_{last}における併用投与(8例)／単独投与(8例)の幾何平均比(90%信頼区間)は 0.91 (0.75～1.12)

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス³⁾

健康成人男性被験者（36例）に本剤 1~200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときのエナロデュスタットの全身クリアランス及び腎クリアランスは下記の通りであった。

表 10 健康成人に本剤を単回投与したときのエナロデュスタットの全身クリアランス

投与条件	空腹時						食後
	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	100 mg
投与量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	100 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
CL/F (L/hr)	1.344 ± 0.506	1.330 ± 0.538	1.317 ± 0.203	1.418 ± 0.388	1.746 ± 0.380	1.845 ± 0.348	2.370 ± 0.524

平均値±標準偏差

表 11 健康成人に本剤を単回投与したときのエナロデュスタットの腎クリアランス

投与条件	空腹時						食後
	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	100 mg
投与量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	100 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
CL _r (L/hr)	0.395 ± 0.277	0.527 ± 0.466	0.535 ± 0.294	0.877 ± 0.376	0.913 ± 0.286	1.017 ± 0.340	1.147 ± 0.389

平均値±標準偏差

健康成人男性被験者（17例）に本剤 25 及び 50 mg を空腹時に 7 日間反復経口投与したときのエナロデュスタットの全身クリアランスは下記の通りであった。

表 12 健康成人に本剤を反復投与したときのエナロデュスタットの全身クリアランス

投与量	25 mg	50 mg
例数	9	8
CL/F (L/hr)	Day 7 1.800 ± 0.368	1.559 ± 0.414

平均値±標準偏差

HD 患者（6例）に本剤 15 mg を空腹時に単回経口投与したときのエナロデュスタットの全身クリアランスは下記の通りであった。

表 13 HD 患者に本剤を単回投与したときのエナロデュスタットの全身クリアランス

投与量	15 mg
例数	6
CL/F (L/hr)	0.820 ± 0.233

平均値±標準偏差

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(5) 分布容積³⁾⁴⁾

健康成人男性被験者（36 例）に本剤 1～200 mg を空腹時及び食後に単回経口投与したときの分布容積は下記の通りであった。

表 14 健康成人に本剤を単回投与したときのエナロデュスタットの分布容積

投与条件	空腹時						食後
	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	
投与量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg	100 mg
例数	6	6	6	6	6	6	6
V/F (L)	15.27 ± 3.24	16.55 ± 6.71	15.52 ± 1.78	18.18 ± 4.63	20.92 ± 4.11	20.51 ± 4.58	26.58 ± 6.28

平均値±標準偏差

健康成人男性被験者（17 例）に本剤 25 及び 50 mg を空腹時に 7 日間反復経口投与したときの分布容積は下記の通りであった。

表 15 健康成人に本剤を反復投与したときのエナロデュスタットの分布容積

投与量		25 mg	50 mg
例数		9	8
V/F (L)	Day 7	20.76 ± 4.70	17.41 ± 3.91

平均値±標準偏差

HD 患者（6 例）に本剤 15 mg を空腹時に単回経口投与したときの分布容積は下記の通りであった。

表 16 HD 患者に本剤を単回投与したときのエナロデュスタットの分布容積

投与量	15 mg
例数	6
V/F (L)	12.66 ± 1.37

平均値±標準偏差

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析²²⁾

(1) 解析方法

エナロデュスタットの薬物動態は、1 次吸収過程及び 1 次消失過程を伴う、線形の 1-コンパートメントモデルにより良好に記述された。

(2) パラメータ変動要因

腎性貧血を伴う日本人 CKD 患者（保存期 CKD 患者、PD 患者及び HD 患者）を対象にした前期第 II 相（MBA2-1, MBA2-2），後期第 II 相（MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3），並びに第 III 相臨床試験（MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3, MBA4-6）から得られたエナロデュスタットの血漿中濃度を併合して、エナロデュスタットの母集団薬物動態モデルを構築し、エナロデュスタットの薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した。その結果、エナロデュスタットの CL/F に対して体重及び病期（保存期 CKD 患者、PD 患者又は HD 患者）が、V/F に対して体重、病期（保存期 CKD 患者、PD 患者又は HD 患者）及び性別が共変量として特定されたが、いずれの共変量もエナロデュスタットの薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

(3) 母集団薬物動態解析における薬物動態パラメータ

エナロデュスタットの母集団薬物動態解析に基づき、腎性貧血を伴う CKD 患者の定常状態での薬物動態パラメータを推定した。

保存期 CKD 患者に開始用量の 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時のエナロデュスタットの $AUC_{tau,ss}$ (平均値±標準偏差) は、 $2,393 \pm 935$ ng·hr/mL であった (MBA4-1 試験)。

PD 患者に開始用量の 2 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時のエナロデュスタットの $AUC_{tau,ss}$ (平均値±標準偏差) は、 $2,103 \pm 702$ ng·hr/mL であった (MBA4-3 試験)。

HD 患者に開始用量の 4 mg を 1 日 1 回反復経口投与した時のエナロデュスタットの $AUC_{tau,ss}$ (平均値±標準偏差) は、 $3,793 \pm 1620$ ng·hr/mL (MBA4-2 試験) , $4,170 \pm 1248$ ng·hr/mL であった (MBA4-6 試験)。

4. 吸収

(1) 吸収部位・吸収率^{3) 23) 24)}

健康成人に本剤を 1~200 mg の用量で空腹時単回経口投与した場合、エナロデュスタットは速やかに吸収され、投与後約 1 時間で C_{max} に達した。投与量の 26.79~61.03% が未変化体として尿中に排泄されたため、少なくとも 26.79~61.03% のエナロデュスタットが吸収されたと考えられた。

また、HD 患者対象のマスバランス試験では、投与放射能の 10.9% が尿中に、36.43% が代謝物として糞便中に排泄されたことから、投与量の少なくとも 47% のエナロデュスタットが消化管から吸収されたと考えられた (外国人データ)。

胆管瘻ラットに ^{14}C -エナロデュスタットを 1 mg/kg の用量で経口投与した際に得られた投与後 24 時間までの胆汁を、別の胆管瘻ラットに十二指腸内投与したとき、投与した胆汁中放射能の 53.9% 及び 10.5% が胆汁及び尿中に排泄されたことから、胆汁中へ排泄された放射能の少なくとも 64% は再吸収を受けると考えられた。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(2) バイオアベイラビリティ²⁵⁾

エナロデュスタットを 1 mg/kg の用量でラット、イヌ及びサルに単回経口投与したとき、絶対バイオアベイラビリティはそれぞれ 74.5%、39.4% 及び 41.7% であった。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性²⁶⁾

^{14}C -エナロデュスタットを 1 mg/kg の用量でラットに経口投与すると、投与後 1 時間には消化管以外のすべての組織が最高濃度を示した。大脳、小脳、骨髄及び眼球の対血漿中濃度比は 0.01、0.02、0.13 及び 0.04 と低値であった。

(2) 血液—胎盤関門通過性²⁶⁾

^{14}C -エナロデュスタットを 1 mg/kg の用量で妊娠 18 日目の雌性ラットに単回経口投与すると、放射能は胎盤を通過し胎児組織へ分布したが、胎児全身への放射能の分布率は、投与後 1、6 及び 24 時間のすべての時点で投与量の 0.03% 以下と低かった。

(3) 乳汁への移行性²⁷⁾

^{14}C -エナロデュスタットを 1 mg/kg の用量で授乳期のラット (分娩後 10 日目) に経口投与すると、放射能は乳汁中へ移行した。授乳ラットにおける血漿中放射能の AUC_{inf} は $2.23 \mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ であり、乳汁中放射能の AUC_{inf} は $15.64 \mu\text{g eq.}\cdot\text{hr/mL}$ であった。

(4) 髄液への移行性

「VII. 5. (1) 血液—脳関門通過性」の項参照

(5) その他の組織への移行性

1) その他の組織²⁶⁾

¹⁴C-エナロデュスタットを 1 mg/kg の用量で経口投与したラットにおける組織内濃度及び全身オートラジオグラフィーの結果から、放射能は速やかに全身に分布することが示された。投与後 1 時間には盲腸及び大腸以外のすべての組織が最高濃度を示し、血漿より高い放射能濃度を示した組織は腎臓及び肝臓のみであった。各組織に分布した放射能は経時的に減少し、投与後 168 時間では排泄経路である肝臓及び腎臓の他に、副腎、精巣、精巣上体、精嚢及び皮膚等の組織に放射能が検出されたが、投与後 1 時間の放射能濃度と比較すると、いずれの組織においても 5%以下に低下しており、残留性は低いと考えられた。

2) 血球移行性^{23) 26)}

In vitro 試験でエナロデュスタットのヒト血球移行率は、2.5～6.8%であった。HD 患者 6 例に ¹⁴C-エナロデュスタット 10 mg を単回経口投与したとき、放射能の全血/血漿 AUC_{inf} 比は 0.591 であったことから、エナロデュスタット由来の放射能（エナロデュスタット及び代謝物）は主に血漿に分布し、血球への分布は少ないことが示唆された（外国人データ）。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(6) 血漿蛋白結合率^{26) 28)}

In vitro 試験でエナロデュスタットの蛋白結合率は、1～100 µg/mL の濃度範囲で 99%以上と高く、血漿中では主にアルブミンと結合して存在する。本剤投与後の HD 患者から得られた血漿中でもエナロデュスタットの蛋白結合率は 99%以上であった（外国人データ）。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{21) 29)}

HD 患者 6 例に ¹⁴C-エナロデュスタット 10 mg を単回経口投与したとき、ヒト血漿中の主成分はエナロデュスタットであった。血漿中には代謝物としてベンジル位の水酸化体（M2：鏡像異性体の混合物で、血漿中の主成分は(R)-M2）のみが認められ、エナロデュスタット由来物質の総曝露量の 2.94%であった。当該マスバランス試験の尿及び糞中代謝物検索の結果から、尿中の主成分はエナロデュスタットであり、投与量に対する割合は 7.03%であった。代謝物として M2（2.35%）、M4（グルコース抱合体、0.08%）及び M5（グルクロン酸抱合体、0.08%）がわずかに認められた。糞中の主成分はエナロデュスタットであり、投与量に対する割合は 37.17%であった。代謝物として M2 が 18.15%、M1（フェニルエチル基のベンゼン環の水酸化体、3.95%）及び M6（N-カルボニルグリシン部以外の酸化体、0.88%）がわずかに認められた（外国人データ）。

エナロデュスタットは、フェニルエチル基のベンゼン環が水酸化され M1 へ、ベンジル位が水酸化され M2 へ、さらに M1 あるいは M2 が硫酸抱合されて M3 へと代謝された。また、エナロデュスタットは、グルコース抱合を受け M4 へ、グルクロン酸抱合を受け M5 へと代謝された。サルでは N-カルボニルグリシン部以外が酸化された M6 にも代謝された（図 3）。

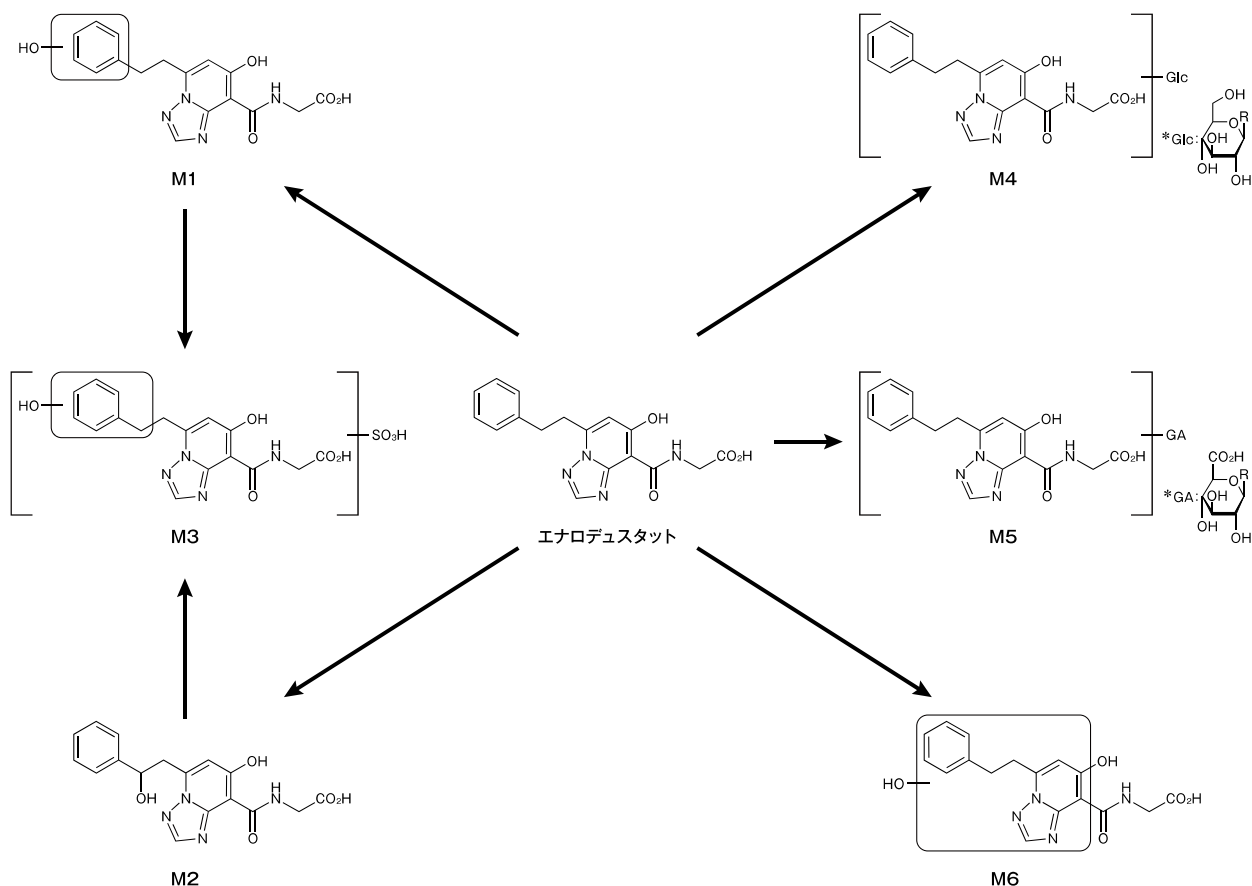


図3 エナロデュスタットの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種, 寄与率²⁹⁾

1) CYP 分子種

ヒト CYP 発現系酵素を用いた代謝試験で, エナロデュスタットは CYP2C8, 2C9 及び 3A4 によって代謝され, M2 が生成したが, CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C19, 2D6 及び 2E1 では代謝されなかった。また, CYP 特異的阻害剤の存在下で, ヒト肝ミクロソーム中におけるエナロデュスタットの代謝及び M2 の生成は, CYP2C8 阻害剤であるクエルセチン及び CYP2C9 阻害剤であるスルファフェナゾールによって顕著に阻害され, CYP3A4 阻害剤であるケトコナゾールによっても阻害が認められた。以上の結果から, エナロデュスタットの酸化的代謝には主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し, CYP3A4 も関与すると考えられた。

2) CYP 分子種に対する阻害作用

ヒト肝ミクロソームを用いた CYP 阻害試験において, エナロデュスタットは CYP1A2, 2A6, 2C19, 2D6 及び 3A4/5 の活性を阻害しなかった (IC_{50} 値 $> 100 \mu\text{mol/L}$)。CYP2B6, 2C8 及び 2C9 の活性は $100 \mu\text{mol/L}$ で若干阻害され, それぞれの活性残存率は 75.3%, 54.4% 及び 83.4% であった。また, エナロデュスタットは, いずれの分子種においても時間依存的阻害を示さなかった。

3) CYP 分子種に対する誘導作用

エナロデュスタット (最終濃度: 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 及び $100 \mu\text{mol/L}$) をヒト非凍結肝細胞に添加し, 37°C で 72 時間培養した。エナロデュスタットは CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現を誘導しなかったが, 濃度依存的に抑制した。

臨床試験で CYP 酵素活性に対する本剤の影響を検討した結果, CYP1A2 及び CYP3A4 の弱い酵素活性の低下が認められたが, 本剤の承認用量における臨床的意義は低いと考えられた。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比, 存在比率

1) (R)-M2 のヒト HIF-PH に対する阻害作用

ヒトにおける主代謝物である(R)-M2 のヒト HIF-PH に対する阻害作用について検討した。その結果、(R)-M2 のヒト HIF-PH1, HIF-PH2 及び HIF-PH3 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 0.027, 0.142 及び 0.350 µmol/L であった。また、エナロデュスタットのヒト HIF-PH1, HIF-PH2 及び HIF-PH3 に対する IC₅₀ 値は、それぞれ 0.027, 0.142 及び 0.279 µmol/L であった。以上より、(R)-M2 はヒト HIF-PH1, HIF-PH2 及び HIF-PH3 を阻害し、その IC₅₀ 値はエナロデュスタットとほぼ同等であることが確認された。

2) (R)-M2 の EPO 産生に対する作用

ヒト肝臓由来 Hep3B 細胞における EPO 産生に対する(R)-M2 の作用を検討した。その結果、(R)-M2 は添加濃度に応じた EPO 産生亢進作用を示したが、その EC₅₀ 値は 100 µmol/L より大きかった。また、エナロデュスタットの EC₅₀ 値は 5.3 µmol/L であった。以上より、(R)-M2 は EPO 産生を亢進させたが、その作用はエナロデュスタットと比較して弱いことが確認された。

7. 排泄^{3) 23)}

健康成人男性被験者 (36 例) に 1, 5, 15, 50, 100 及び 200 mg のエナロデュスタットを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は 26.79~61.03% であった。

HD 患者 6 例に ¹⁴C-エナロデュスタット 10 mg を単回経口投与したとき、放射能として投与量の 10.9% が尿中に、77.1% が糞便中に排泄された。尿及び糞中の主成分はエナロデュスタットであり、投与量に対する割合はそれぞれ 7.03% 及び 37.17% であった (外国人データ)。

8. トランスポーターに関する情報

(1) *In vitro* 試験³⁰⁾

エナロデュスタットは多剤耐性蛋白質 (MDR) 1 の基質ではなく、阻害作用も示さなかった (> 100 µmol/L)。エナロデュスタットは乳癌耐性蛋白 (BCRP) の基質であり、BCRP に対して阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 43.2 µmol/L)。エナロデュスタットは腎臓の取込みトランスポーターであるヒト有機アニオントランスポーター (hOAT) 1 の基質 (K_m 値: 15.0 µmol/L) であり、hOAT1 に対する阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 0.956 µmol/L)。hOAT3 に対しては基質ではないが、阻害作用を示した (IC₅₀ 値: 1.67 µmol/L)。エナロデュスタットはヒト有機カチオントランスポーター (hOCT) 2, プロトン/有機カチオン逆輸送担体 (MATE) 1 及び MATE2-K については基質ではなく、阻害作用も示さなかった (> 30 µmol/L)。エナロデュスタットはヒト肝臓の取込みトランスポーターである有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP1B) 1 に対しては基質ではないが、阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 30.0 µmol/L であった。一方、OATP1B3 に対しては基質ではなく、阻害作用も示さなかった (> 30 µmol/L)。

9. 透析等による除去率²⁸⁾

HD 患者 (6 例) に本剤 5 mg を、血液透析開始の 2 時間前又は血液透析終了の 2 時間後に、それぞれ空腹時単回経口投与したとき、エナロデュスタットの薬物動態に明らかな違いはなく、血液透析の影響をほとんど受けなかった。血液透析開始の 2 時間前に本剤 5 mg を投与したとき、血液透析によって透析濾液中に除去されたエナロデュスタットは投与量の 6.74% であった (外国人データ)。

In vitro 小型化透析装置を用いて、各種血液透析膜によるエナロデュスタットの透析除去率を検討した結果、ポリスルホン膜は 3.02~5.03%、セルローストリアセレート膜は 0.36~1.92%、ポリエーテルスルホン膜は 3.02~5.12% と低く、いずれの膜でもほとんど除去されなかった。

注意: 本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者^{3) 4)}

本剤 15 mg を HD 患者 (6 例) に単回経口投与したときの AUC_{inf} は、健康成人被験者 (6 例) と比較して 1.7 倍程度高かったが、 C_{max} には明らかな違いは認められなかった (表 17)。

表 17 エナロデュスタットの薬物動態に及ぼす疾患の影響

用量	15 mg	
	健康成人男性 (MBX1-1 試験, 第 1 部)	HD 患者 (MBX1-2 試験)
被験者		
例数	6	6
t_{max}^{*1} (hr)	1.250 (0.50 - 1.50)	1.233 (0.98 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	2,270 ± 563.8	2,165 ± 375.0
$t_{1/2}$ (hr)	8.228 ± 0.768	11.298 ± 2.604
AUC_{last} (ng·hr/mL)	11,492.1 ± 1696.1	19,245.1 ± 4384.7
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	11,606.1 ± 1721.0	19,315.8 ± 4415.0
CL/F (L/hr)	1.317 ± 0.203	0.820 ± 0.233
V/F (L)	15.52 ± 1.78	12.66 ± 1.37

平均値 ± 標準偏差

*1: 中央値 (最小値 - 最大値)

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

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]

(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ないが、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%]) に認められている。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 阻害薬において血栓塞栓症に関する注意喚起が添付文書の「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た。

2. 禁忌内容とその理由

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]

(解説)

2.1 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ことから、一般的な注意事項として設定した。

2.2 非臨床試験で、妊娠、胚・胎児への影響、及び出生時の発育の遅延が認められたため設定した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

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。

8.3 ヘモグロビン濃度が、4週以内に2.0 g/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ので、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。

(解説)

8.1-8.3 本剤の投与開始時あるいは用量変更時には、その用量における治療効果を確認する必要がある。国内後期第II相臨床試験及び第III相臨床試験の中でESA未治療の患者の投与初期(Week 4)で、Hb濃度の変化量が2.0 g/dLを超えた被験者が少数ではあるが存在した。また、維持投与期でも、一部の患者でHb濃度が管理目標値を上回った。2015年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」を踏まえ、本剤を適正に使用するにあたり、注意喚起が必要と判断して設定した。(「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照)

8.2 ESAによる腎性貧血の治療において、目標Hb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の上昇が報告されていることから、本剤を適正に使用するにあたり、注意喚起が必要と判断して設定した。

8.4 保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者においてESAからの切替え後にHb値が低下する傾向が認められていることから、注意喚起が必要と判断して設定した。

8.5 本剤の国内臨床試験では、既存ESAと比較して本剤が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ない。しかしながら、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可能性は否定できないことから、本剤を適正に使用するにあたり、注意喚起が必要と判断して設定した。

8.6 造血には鉄が必要であることから、必要に応じて鉄剤の投与を適切に行う必要があるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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。

(解説)

9.1.1 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ない。しかしながら、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脳梗塞や心筋梗塞の報告があるため、本剤投与時にも十分な注意が必要と判断して設定した。詳細は、「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照。

9.1.2 本剤の国内臨床試験では、既存 ESA と比較して本剤が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ない。しかしながら、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可能性は否定できないことから設定した。

9.1.3 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ないが、本剤の作用機序を踏まえ設定した。なお、国内後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験では、HIF で発現を制御されている血管新生促進因子である VEGF(血管内皮細胞増殖因子)に臨床問題となる変動は認められなかった。

9.1.4 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ないが、本剤の作用機序を踏まえ設定した。なお、国内後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験では、VEGF に臨床問題となる変動は認められなかった。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

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。 [9.5 参照]

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず、非臨床試験成績より、本剤の臨床投与における受胎能及び胚への影響が懸念されることから設定した。マスマルチプレックス試験の血漿中放射能の消失半減期を考慮して、本剤の最終投与後一定期間 (2 週間)、避妊が必要であると考えた。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(5) 妊婦

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。 [2.2, 9.4 参照]

(解説)

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施していない。非臨床試験成績より、本剤の臨床投与における妊娠、胚・胎児への影響、及び出生児の発育への影響が懸念されることから妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌と設定した。(「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

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。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、哺乳中の児に対する安全性は確立していない。また、非臨床試験成績でエナロデュスタットの乳汁移行が認められていることから設定した。（「VII. 5. (3) 乳汁への移行性」の項参照）

ヒトでのエナロデュスタットの血漿中半減期及び非臨床試験の母乳中のエナロデュスタットの曝露量の方が血漿中での曝露量に比べて約 7 倍高かったことから、本剤の最終投与後 4 日間、授乳を避ける必要があると考えた。

(7) 小児等

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。

(解説)

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、使用経験がないことから設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

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 ビキサロマー 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 [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投与したところ、本剤の AUC _{inf} が低下した。 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。

(解説)

本剤の第 III 相臨床試験においてリン吸着薬の併用は本剤の有効性に影響を及ぼさなかった。一方、薬物相互作用試験において、本剤とセベラマー炭酸塩を同時投与した場合、エナロデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} が低下した。本薬とセベラマー炭酸塩との相互作用は、本剤のイオン化したカルボン酸が、セベラマーとイオン結合することによるものと考えられ、セベラマー炭酸塩以外のリン吸着薬及び多価陽イオンを含有する経口製剤においても、本剤の薬物動態への影響は否定できない。そのため、本剤とリン吸着薬又は多価陽イオンを含有する経口製剤を併用する際は、適切な間隔を設けるよう注意喚起が必要と判断し設定した。

なお、本剤とセベラマー炭酸塩との薬物相互作用試験では、セベラマー炭酸塩の投与 3 時間後、セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前に本剤を投与することで、本剤の薬物動態に対する影響が回避又は軽減されることが示唆されている。

8. 副作用

(1) 重大な副作用と初期症状

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]

(解説)

国内後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で、血栓塞栓症に関連する副作用のうち、重大な転帰をたどるおそれがあるものとして、深部静脈血栓症が 0.2% (885 例中 2 例)、肺塞栓症、脳幹梗塞が各 0.1% (885 例中 1 例) に認められたため、十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

種類/頻度	1%以上	1%未満
眼障害		網膜出血
血管障害	高血圧	
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

(解説)

国内第 III 相臨床試験の併合解析結果に基づき、発現率 0.5%以上の副作用を記載した。

副作用発現頻度一覧

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第 III 相臨床試験における副作用

国内臨床試験併合解析	計
安全性解析対象例数	538
副作用発現例数 (%)	54 (10.0%)

副作用発現頻度一覧表

副作用の種類	発現例数 (%)
心臓障害	2 (0.4%)
動悸	2 (0.4%)
眼障害	9 (1.7%)
網膜出血	3 (0.6%)
結膜出血	1 (0.2%)
糖尿病網膜症	1 (0.2%)
ドライアイ	1 (0.2%)
黄斑浮腫	1 (0.2%)
後嚢部混濁	1 (0.2%)
点状角膜炎	1 (0.2%)
硝子体出血	1 (0.2%)
網膜血管瘤	1 (0.2%)
胃腸障害	7 (1.3%)
便秘	2 (0.4%)
下痢	2 (0.4%)
びらん性胃炎	1 (0.2%)
胃食道逆流性疾患	1 (0.2%)
胃腸出血	1 (0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	5 (0.9%)
浮腫	2 (0.4%)
死亡	1 (0.2%)
発熱	1 (0.2%)
腎疾患による浮腫	1 (0.2%)
肝胆道系障害	2 (0.4%)
胆管結石	1 (0.2%)
胆石症	1 (0.2%)
免疫系障害	1 (0.2%)
抗好中球細胞質抗体陽性血管炎	1 (0.2%)
感染症および寄生虫症	1 (0.2%)
肺炎	1 (0.2%)

副作用の種類	発現例数 (%)
臨床検査	12 (2.2%)
血圧上昇	4 (0.7%)
フィブリンDダイマー増加	4 (0.7%)
血中コレステロール減少	1 (0.2%)
C-反応性蛋白増加	1 (0.2%)
血小板数減少	1 (0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	1 (0.2%)
代謝および栄養障害	4 (0.7%)
高カリウム血症	2 (0.4%)
体液貯留	1 (0.2%)
食欲減退	1 (0.2%)
神経系障害	2 (0.4%)
脳幹梗塞	1 (0.2%)
浮動性めまい	1 (0.2%)
腎および尿路障害	1 (0.2%)
腎機能障害	1 (0.2%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	2 (0.4%)
肺塞栓症	1 (0.2%)
呼吸困難	1 (0.2%)
皮膚および皮下組織障害	5 (0.9%)
湿疹	3 (0.6%)
皮膚炎	1 (0.2%)
発疹	1 (0.2%)
血管障害	11 (2.0%)
高血圧	9 (1.7%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.2%)
深部静脈血栓症	1 (0.2%)

(承認時までの臨床試験成績の集計，MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験，MBA4-4 試験，MBA4-5 試験，MBA4-6 試験を併合)

MedDRA/J (ICH 国際医薬用語集日本語版) Ver.22.0

各副作用名は PT で示した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

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。

(解説)

本剤はヘモグロビン濃度上昇作用を有するため、過量投与が行われた場合、ヘモグロビン濃度が過度に上昇する危険性があるため設定した。

注意：本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

11. 適用上の注意

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。

(解説)

「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたってのQ&Aについて」(平成31年1月17日日薬連発第54号)に基づき、設定した。

12. その他の注意

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験³¹⁾

試験項目	試験系	投与用量又は濃度	結果
中枢神経系	ラット	3, 10, 30 mg/kg (単回経口投与)	影響なし
心血管系	hERG チャネル 発現 HEK293 細胞	10, 30, 100 µmol/L (<i>in vitro</i>)	影響なし
	イヌ	1, 3, 10 mg/kg (単回経口投与)	血圧, 心拍数及び心電図に影響なし
	ラット	3, 10, 30 mg/kg (単回経口投与)	3, 10 mg/kg : 血圧及び心拍数に影響なし 30 mg/kg : 一過性の収縮期血圧低下及び心拍数増加
呼吸系	イヌ	1, 3, 10 mg/kg (単回経口投与)	呼吸数, 1 回換気量及び分時換気量に影響なし

(3) その他の薬理試験

該当しない

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験³²⁾

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	概略の致死量 (mg/kg)	主な所見
マウス (雄)	経口	3, 6, 10, 20, 30, 60	> 60	死亡例なし 一般状態, 体重及び摂餌量に影響なし
ラット (雄)	経口	125, 250, 500, 1,000, 2,000	1,000	≥ 250 mg/kg : 体重及び摂餌量の軽度の減少 ≥ 500 mg/kg : 体重及び摂餌量の減少, 体温低下, 自発運動の低下, 糞便量減少, 呼吸促迫, 全身状態悪化 ≥ 1,000 mg/kg : 死亡, 多血に起因した重度の循環障害
イヌ (雄)	経口	1, 3, 10, 30	> 30	死亡例なし ≥ 30 mg/kg : 顕著な摂餌量減少, 体重減少, 無便又は糞便量の減少, 全身状態悪化

(2) 反復投与毒性試験³³⁾

動物種	投与期間 ／投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
TgrasH2 wild type マウス (雌雄)	3 カ月間 ／経口	6, 10, 20	—	≥ 6 mg/kg : 赤血球関連パラメータ増加, 腎臓重量の増加, 肝臓及び腎臓のうっ血, 脾臓の髄外造血亢進 20 mg/kg : 致死量, 心臓重量の増加
ラット (雌雄)	1 カ月間 ／経口	3, 10, 30	3	≥ 3 mg/kg : 赤血球関連パラメータ増加 ≥ 10 mg/kg : 心臓及び肺の重量増加, 脾臓の髄外造血亢進, 腺胃粘膜のびらん 30 mg/kg : 肺の出血／血栓形成
ラット (雌雄)	3 カ月間 ／経口	1, 3, 6	1	≥ 1 mg/kg : 赤血球関連パラメータ増加 ≥ 3 mg/kg : 心臓及び肺の重量増加, 脾臓の髄外造血亢進, 骨髄の造血亢進, 諸臓器のうっ血, 腺胃粘膜のびらん 6 mg/kg : 致死量, 大腿骨骨髄の血栓形成, 脳の融解壊死, 肝臓小葉中心性の類洞拡張に伴う肝細胞の萎縮, 腎臓再 生尿細管増加
ラット (雌雄)	6 カ月間 ／経口	0.3, 1, 3	1	3 mg/kg : 赤血球関連パラメータ増加, 脾臓の髄外造血亢 進, 骨髄の造血亢進, 心臓器質化血栓, 後肢腫脹, 浮腫, 肉芽組織／炎症性細胞浸潤, 腎臓の再生尿細管増加／遠 位尿細管拡張／炎症性細胞浸潤／乳頭部線維化 無毒性量 1 mg/kg における臨床曝露比 ^{※1} : 0.6 倍 (雄) , 0.4 倍 (雌) (蛋白非結合血漿中薬物濃度で比較するとそ れぞれ 1.9~2 倍, 1.4~1.5 倍となる)
イヌ (雌雄)	1 カ月間 ／経口	1, 3, 10	1	≥ 1 mg/kg : 赤血球関連パラメータ増加, 骨髄の造血亢進 ≥ 3 mg/kg : 脾臓の髄外造血亢進, 肺重量増加, 肺血栓形成 10 mg/kg : 顕著な摂餌量減少及び体重減少, 全身状態の悪 化, 心臓及び肺の出血, 眼球脈絡膜の血管内皮細胞及び 線維芽細胞増生／網膜外顆粒層の萎縮
イヌ (雌雄)	3 カ月間 ／経口	0.3, 1, 3	1	≥ 1 mg/kg : 赤血球関連パラメータ増加 3 mg/kg : 軽度の摂餌量減少及び体重減少, 脾臓の髄外造 血亢進, 骨髄の造血亢進, 肝臓小葉中心性のうっ血に伴 う肝細胞の萎縮／単細胞壊死／炎症性細胞浸潤
サル (雌雄)	3 カ月間 ／経口	3, 10, 30	3	≥ 3 mg/kg : 赤血球関連パラメータ増加 ≥ 10 mg/kg : 骨髄の造血亢進, 諸臓器のうっ血, 肝臓小葉 中心性のうっ血を伴う肝細胞の萎縮 30 mg/kg : 心臓器質化血栓, 諸臓器の出血, 心臓冠動脈脂 肪組織の炎症細胞浸潤, 胃及び空腸粘膜のびらん
サル (雌雄)	9 カ月間 ／経口	1, 3, 30/10 ^{※2}	3	≥ 3 mg/kg : 赤血球関連パラメータ増加 30 mg/kg : 顕著な摂餌量減少及び体重減少, 全身状態の悪 化 30/10 mg/kg : 骨髄の造血亢進, 肝臓小葉中心性のうっ血 を伴う肝細胞の萎縮, 脾臓腺房細胞の萎縮 無毒性量 3 mg/kg における臨床曝露比 ^{※1} : 2.4 倍 (雄) , 2.2 倍 (雌) (蛋白非結合血漿中薬物濃度で比較するとそ れぞれ 4.8 倍, 4.4 倍となる)

※1 : エナロデユスタットを日本人維持血液透析患者に臨床最大用量 8 mg/日を投与した時の推定曝露量 (AUC_{inf} : 10,301.8 ng·hr/mL) に対する各動物のエナロデユスタット曝露 (AUC) 比。なお, エナロデユスタットの蛋白結合率には種差があることから, 蛋白非結合血漿中濃度で比較した場合の臨床曝露比を括弧内に示した。

※2 : 投与期間中に顕著な多血, 顕著な摂餌量減少, 体重減少及び全身状態悪化が認められたため, 投与 8~12 週より休業した。投与用量を 30 mg/kg から 10 mg/kg に変更し, 投与 17 週目より投与を再開した。

注意 : 本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を, 用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(3) 遺伝毒性試験³⁴⁾

1) *In vitro* 遺伝毒性試験

細菌 (*S. typhimurium* 及び *E. coli*) を用いた復帰突然変異試験において、エナロデュスタットは、S9 mix の有無に関わらず、復帰変異原性を示さなかった。

ほ乳類培養細胞 (CHL 細胞) を用いた染色体異常試験において、エナロデュスタットによる染色体異常 (構造異常) の誘発が、S9 mix 非存在下 24 時間処理の 100 µg/mL 以上の用量で認められた。

ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、各処理法のいずれの用量においてもエナロデュスタットによる染色体異常誘発能は認められなかった。

以上の結果から、エナロデュスタットは CHL 細胞に対して染色体異常 (構造異常) 誘発能を有するが、ヒト末梢血リンパ球に対し、染色体異常誘発能を有さないものと判断した。

2) *In vivo* 遺伝毒性試験

ラット骨髄細胞を用いた *in vivo* 染色体異常試験 (用量: 62.5, 125 及び 250 mg/kg) において、エナロデュスタットは 250 mg/kg まで染色体異常誘発作用を示さなかった (C_{max} : 262.48 µg/mL)。

ラットの肝臓及び末梢血を用いた単細胞ゲル電気泳動試験 (コメントアッセイ, 用量: 62.5, 125 及び 250 mg/kg) において、エナロデュスタットは 250 mg/kg まで DNA 損傷の誘発作用を示さなかった。

これらの *in vivo* 遺伝毒性試験における血漿中エナロデュスタット濃度は、CHL 細胞において染色体異常が認められた濃度を上回るものであった。

以上の結果から、エナロデュスタットは *in vivo* 試験において染色体異常誘発能及び DNA 損傷性を有さないものと判断した。

(4) がん原性試験³⁵⁾

1) TgrasH2 マウス 6 ヶ月間がん原性試験

エナロデュスタット (用量: 0.6, 2 及び 6 mg/kg) を雌雄 TgrasH2 マウスに 1 日 1 回, 6 ヶ月間反復経口投与した。最高用量の 6 mg/kg までエナロデュスタット投与に起因した腫瘍性変化は認められなかった。

2) ラット 2 年間がん原性試験

エナロデュスタット (用量: 0.1, 0.3 及び 1 mg/kg) を雌雄ラットに 1 日 1 回, 2 年間反復経口投与した。最高用量の 1 mg/kg までエナロデュスタット投与に起因した腫瘍性変化は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験³⁶⁾

1) 雌性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

エナロデュスタット (用量: 3, 10 及び 30 mg/kg) を雌ラットに交配前 14 日間及び交配期間中から妊娠 7 日目まで (約 3 週間) 1 日 1 回経口投与した。

30 mg/kg の 1 例が妊娠 8 日目に死亡した。同用量の 1 例で着床数及び着床率の減少が認められた。10 mg/kg 以上で胚・胎児死亡数及び死亡率が増加し、これに伴い生存胎児数が減少した。性周期, 交尾率及び受胎率に明らかな変化は認められなかった。

本試験条件下における NOAEL は、雌動物の一般毒性は 3 mg/kg, 雌動物の性周期, 交尾能及び受胎率は 30 mg/kg を上回る用量, 着床は 10 mg/kg, 初期胚発生は 3 mg/kg と考えられた。

2) 雄性ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

エナロデュスタット（用量：3, 10 及び 30 mg/kg）を雄ラットに交配前 14 日間及び交配期間を通して剖検前日まで（投与期間：21 又は 28 日間）1 日 1 回経口投与した。

30 mg/kg では、交配前期間中を通して体重増加量及び摂餌量が低下し、1 例で投与 22 日目に自発運動量の減少が認められた。

いずれの用量においても、雄ラットの生殖能及び初期胚発生にエナロデュスタットの影響は認められなかった。

本試験条件下における NOAEL は、雄動物の一般毒性は 3 mg/kg、雄ラットの生殖能及び初期胚発生は 30 mg/kg を上回る用量と考えられた。

3) ラットにおける胚・胎児発生に関する試験

エナロデュスタット（用量：3, 10 及び 30 mg/kg）を妊娠ラットに妊娠 7～17 日目まで 1 日 1 回経口投与した。

30 mg/kg では、体重増加量が妊娠 19～20 日目に、摂餌量が妊娠 17～18 日目に軽度減少した。同用量では、胎児発育遅延を示唆する以下の変化が認められた：1) 着床後胚・胎児死亡の増加、2) 生存胎児体重の減少、3) 胎盤重量増加、4) 胸椎体二分骨化が認められた胎児を有する母動物数の増加、5) 胸椎体二分骨化の発現頻度の軽度な増加、6) 仙尾椎又は中手骨数の減少傾向。胎児の外表検査及び内臓検査では、いずれの用量においても、エナロデュスタットの影響は認められず、骨格異常も認められなかった。催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

本試験条件下における NOAEL は、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生は 10 mg/kg、催奇形性は 30 mg/kg を上回ると考えられた。

4) ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験

エナロデュスタット（用量：20, 60 及び 200 mg/kg）を妊娠ウサギに妊娠 6～18 日目まで 1 日 1 回経口投与した。

200 mg/kg では、摂餌量が顕著に減少し、体重及び糞便量の減少が認められ、その結果 5 例が死亡し、1 例が状態悪化のため切迫殺、6 例で流産が認められた。60 mg/kg では、1 例で摂餌の廃絶による流産が認められた。

200 mg/kg では、着床後胚・胎児死亡率の増加及び生存胎児数の減少が軽度に認められた。いずれの用量においても、胎児外表、内臓、骨格及び胎盤にエナロデュスタットの影響は認められなかった。また、性比、胎児体重、胎盤重量、骨化進行に対してエナロデュスタットの影響は認められなかった。胎児発育遅延及び催奇形性を示唆する変化は認められなかった。

本試験条件下における NOAEL は、母動物の一般毒性及び流産は 20 mg/kg、胚・胎児発生は 60 mg/kg、催奇形性は 200 mg/kg を上回ると考えられた。

5) ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

エナロデュスタットを 1, 3 及び 10 mg/kg の用量で、雌ラットに妊娠 7 日目から分娩後 20 日目まで（約 5 週間）1 日 1 回、経口投与した。

10 mg/kg では哺育期間中に母動物の摂餌量が軽度減少した。10 mg/kg では出生児の体重が生後 4～21 日目まで低値を示したが、離乳（生後 21 日）以降は対照群との体重差は縮小した。また、出生児の眼瞼開裂時期の遅延が認められた。出生児の外表検査、出生児総数、出生日の生存児数、出生率、性比、生後 4 日目の生存児数、生後生存率、離乳時の生存児数、離乳率、一般状態、機能発達検査、剖検、生殖器の形態分化、行動及び学習検査、交尾行動及び妊娠 15 日目の帝王切開時検査において、いずれの用量においてもエナロデュスタットの影響は認められなかった。

本試験条件下における NOAEL は、母動物の一般毒性及び出生児の身体発育は 3 mg/kg、出生児の生存性、行動発達及び生殖能は 10 mg/kg を上回ると考えられた。

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

1) 光毒性試験³⁷⁾

① Balb/c 3T3 細胞を用いる光毒性試験

ほ乳類培養細胞（Balb/c 3T3 細胞）を用いた光毒性試験において、エナロデュスタットは光毒性を有さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：エナロイ錠 2 mg, エナロイ錠 4 mg 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

有効成分：エナロデュスタット 劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

該当しない

5. 患者向け資材

くすりのしおり：有

患者向医薬品ガイド：有

その他の患者向け資材：「エナロイ錠を服用される患者さんへ」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資材) (「I. 6. RMP の概要」の項参照)

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ロキサデュスタット, バダデュスタット, ダプロデュスタット, ダルベポエチン アルファ
(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2020 年 9 月 25 日 (日本)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号, 薬価基準収載年月日, 販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
エナロイ錠 2 mg	2020 年 9 月 25 日	30200AMX00929000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 12 月 8 日
エナロイ錠 4 mg	2020 年 9 月 25 日	30200AMX00930000	2020 年 11 月 18 日	2020 年 12 月 8 日

9. 効能又は効果追加, 用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8 年間：2020 年 9 月 25 日～2028 年 9 月 24 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 97 号（平成 20 年 3 月 19 日付，平成 18 年厚生労働省告示第 107 号一部改正）に基づき，令和 3 年 11 月末日までは，1 回 14 日分を限度とされている。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準記載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT 番号	レセプト電算処理 システム用コード
エナロイ錠 2 mg	3999052F1029	3999052F1029	1282955010101	622829501
エナロイ錠 4 mg	3999052F2025	3999052F2025	1282962010101	622829601

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社団法人 日本透析医学会 : 2015年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌. 49(2): 89-158, 2016 [ENR-028]
- 2) Artunc F. *et al.* : Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 22(10): 2900-2908, 2007 [ENR-032]
- 3) 社内資料 : 健康成人における単回及び反復投与試験 (MBX1-1) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.2) [ENR-009]
- 4) 社内資料 : 臨床薬理試験 (MBX1-2) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.5) [ENR-010]
- 5) 社内資料 : 海外第I相試験 (AZ951-U-16-011) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.11) [ENR-033]
- 6) 社内資料 : 国内第II相試験 (MBA3-1) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.12) [ENR-029]
- 7) 社内資料 : 国内第II相試験 (MBA3-2) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.18) [ENR-030]
- 8) 社内資料 : 国内第II相試験 (MBA3-3) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.14) [ENR-031]
- 9) 社内資料 : 国内第III相比較試験 (MBA4-4) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.13/CTD 2.7.3.3/CTD 5.3.5.1-2) [ENR-034]
- 10) 社内資料 : 国内第III相比較試験 (MBA4-5) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.15/CTD 2.7.3.3/CTD 5.3.5.1-4) [ENR-035]
- 11) 社内資料 : 国内第III相試験 (MBA4-1) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.21) [ENR-021]
- 12) 社内資料 : 国内第III相試験 (MBA4-2) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.20) [ENR-025]
- 13) 社内資料 : 国内第III相試験 (MBA4-3) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.22) [ENR-022]
- 14) 社内資料 : 国内第III相試験 (MBA4-6) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.19) [ENR-024]
- 15) 社内資料 : 効力を裏付ける試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.2.2) [ENR-036]
- 16) 社内資料 : 国内第II相試験 (MBA2-2) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.16) [ENR-013]
- 17) 社内資料 : 国内第II相試験 (MBA2-1) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.17) [ENR-011]
- 18) 社内資料 : 海外第I相試験 (AZ951-U-12-002) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.8) [ENR-037]
- 19) 社内資料 : 薬物相互作用試験 (AZ951-U-15-009) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.10) [ENR-018]
- 20) 社内資料 : 毒性試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.1) [ENR-049]
- 21) 社内資料 : 薬物相互作用試験 (AZ951-U-12-003) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.4) [ENR-019]
- 22) 社内資料 : 母集団薬物動態解析 (2020年9月25日承認, CTD 2.7.2.3) [ENR-014]

23) 社内資料	: 血液透析患者におけるマスバランス試験 (AZ951-U-15-010) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.7)	[ENR-017]
24) 社内資料	: ラットにおける胆汁中排泄 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.4.6)	[ENR-038]
25) 社内資料	: バイオアベイラビリティ (2020年9月25日承認, CTD 2.6.4.3)	[ENR-039]
26) 社内資料	: <i>In vitro</i> 薬物動態試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.4.4)	[ENR-015]
27) 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]
28) 社内資料	: 海外第I相試験 (AZ951-U-13-005) (2020年9月25日承認, CTD 2.7.6.9)	[ENR-012]
29) 社内資料	: 代謝に対する評価試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.7.2.2)	[ENR-040]
30) 社内資料	: 薬物動態学的相互作用試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.7.2.2)	[ENR-041]
31) 社内資料	: 安全性薬理試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.2.4)	[ENR-042]
32) 社内資料	: 単回投与毒性試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.2)	[ENR-043]
33) 社内資料	: 反復投与毒性試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.3)	[ENR-044]
34) 社内資料	: 遺伝毒性試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.4)	[ENR-045]
35) 社内資料	: がん原性試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.5)	[ENR-046]
36) 社内資料	: 生殖発生毒性試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.6)	[ENR-047]
37) 社内資料	: 光毒性試験 (2020年9月25日承認, CTD 2.6.6.8)	[ENR-048]

2. その他の参考文献

特になし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない（2020年12月時点）。

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XIII. 備考

その他の関連資料

なし

