

鉄利用の観点からみた エベレンゾ®の特徴

監修 昭和大学医学部内科学講座
腎臓内科学部門 主任教授
本田 浩一 先生



HIF-PH阻害薬 腎性貧血治療薬
(ロキサデュスタット錠)

薬価基準収載

エベレンゾ®錠 20mg
50mg
100mg



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)

Evrenzo®

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

現在の腎性貧血治療における課題

- ▶ 現在、「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン2015」や実臨床において、腎性貧血治療に対する以下のような課題が挙げられています。

心血管イベントのリスク

- ① ESA高用量投与¹⁻³⁾
- ② ESA低反応性^{2,3)}
 - 鉄欠乏(貯蔵鉄の不足、鉄利用能の低下)
 - 炎症
- ③ その他(長期又は高用量の鉄剤投与^{4,5)}など)

その他のリスク

- ① 医療スタッフの注射による針刺し事故等に伴う感染リスク⁶⁾

など

1) Szczech LA, et al.: Kidney Int 2008; 74 (6): 791-798

2) 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2015: 136-143

3) 原草規ほか: 臨床化学 2016; 45 (2): 110-116

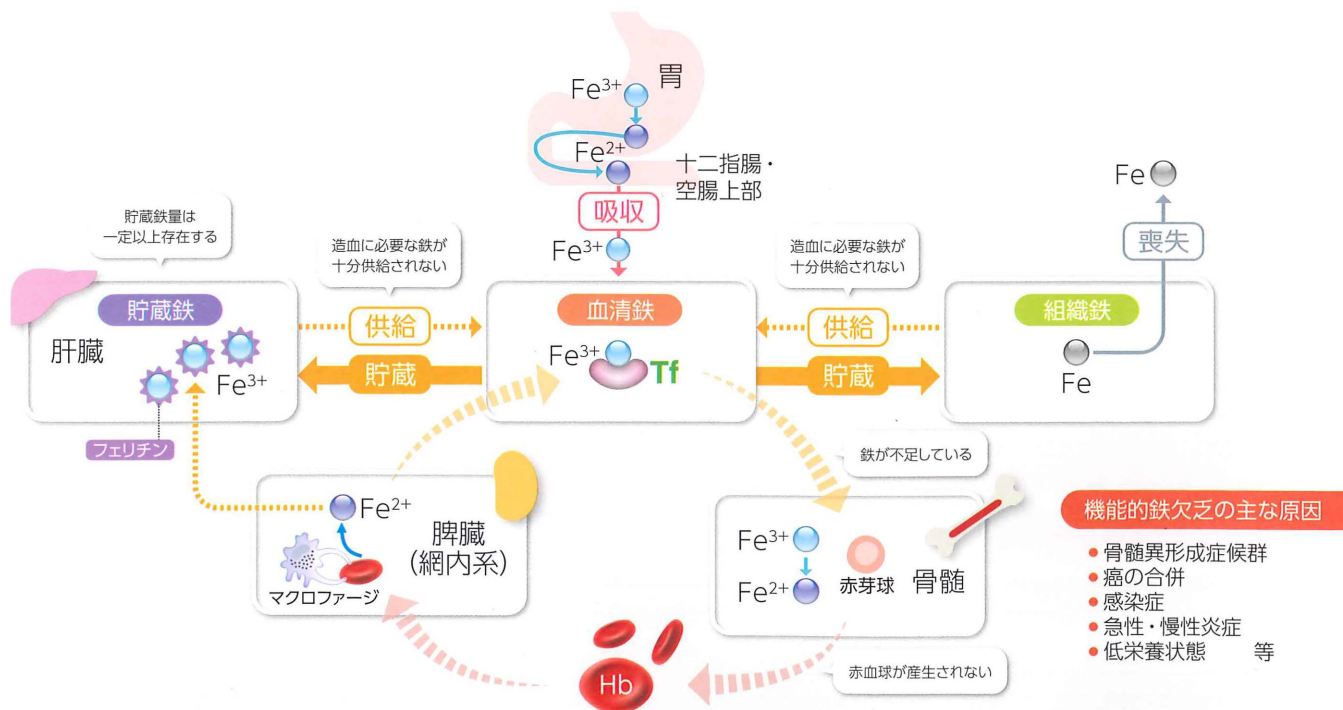
4) Bailie GR, et al.: Nephrol Dial Transplant 2005; 20 (7): 1443-1449

5) Bailie GR, et al.: Kidney Int 2015; 87 (1): 162-168

6) 樋口正人ほか: 腎と透析 2001; 51 (2): 223-227

機能的鉄欠乏による腎性貧血治療の課題

- ▶ 機能的鉄欠乏により、造血に必要な鉄が血清中に放出されず、赤血球産生が抑制され貧血が進行します。

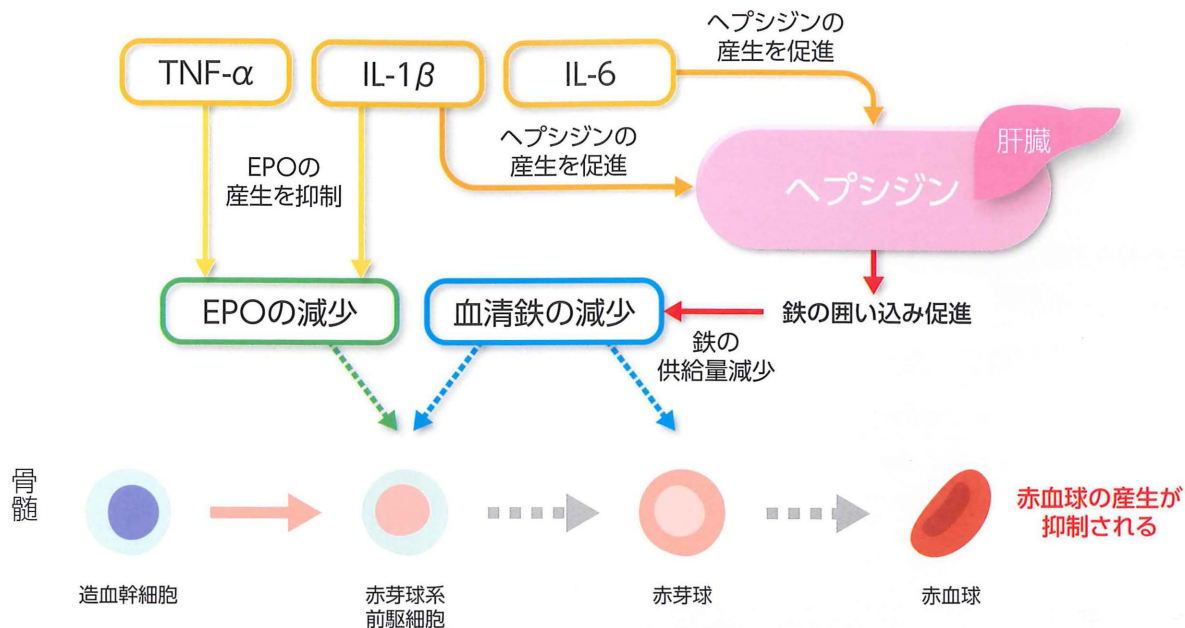


Tf: トランスフェリン

日本鉄バイオサイエンス学会 治療指針作成委員会 編: 鉄剤の適正使用による貧血治療指針 改訂[第2版]: 2-3, 41-44より改変
倉賀野隆裕ほか: 日本医事新報 No.4909 (2018.5.26), 37-41より作表

炎症による腎性貧血治療の課題

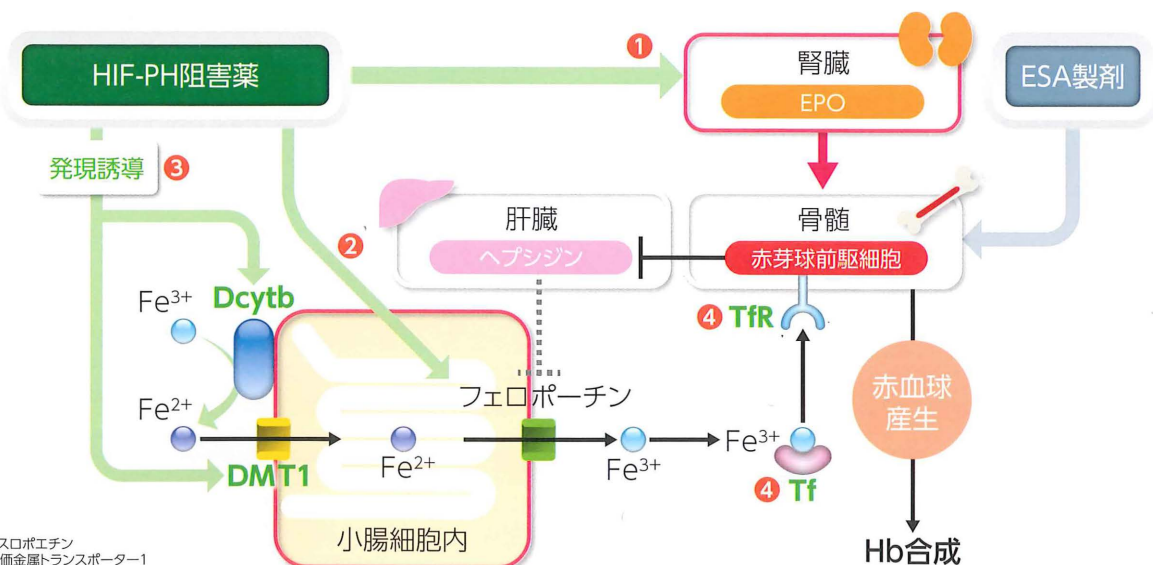
- 炎症性サイトカインによりヘプシジン産生が亢進すると、細胞内での鉄の囲い込みが促進されます。また、炎症性サイトカインはEPOの産生を抑制します。これらにより赤血球産生が抑制されます。



川端浩ほか：日内会誌 2015；104(7)：1367-1374、友杉直久：日内会誌 2010；99(6)：1180-1187
金森羅平ほか：Trace Nutrients Research 2014；31：88-98、Jelkmann W. et al.：J Interferon Cytokine Res 1998；18(8)：555-559より改変

HIF-PH阻害薬による鉄利用効率の亢進

- HIF-PH阻害薬は、①エリスロポエチン(EPO)産生を増加することでヘプシジン産生を抑制し、フェロポーチンの発現を誘導するだけでなく、②HIF活性化を介してフェロポーチンを発現させます。また、③鉄吸収にかかわるDcytb、DMT1の発現を誘導することで鉄吸収を高めること、④鉄輸送に関わるトランスフェリン、トランスフェリン受容体の発現遺伝子を増やすことで鉄利用効率を亢進します。



EPO：エリスロポエチン
DMT1：二価金属トランスポーター1
Dcytb：十二指腸シクロムb
HIF-PH：低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素
Tf：トランスフェリン
TfR：トランスフェリン受容体

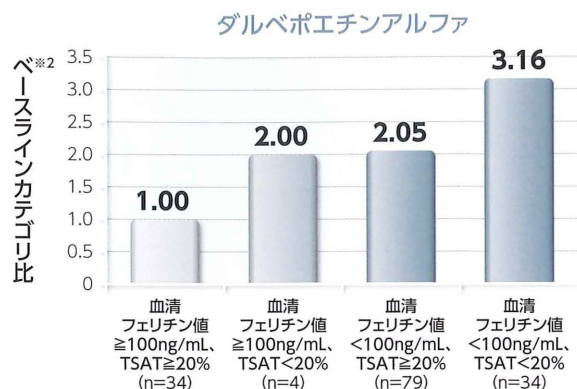
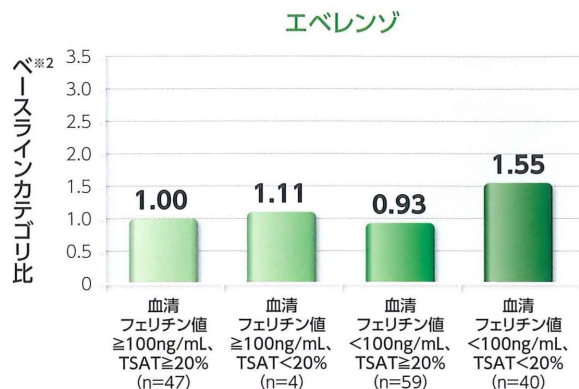
Gupta N. et al.：Am J Kidney Dis 2017；69(6)：815-826、Joharapurkar AA. et al.：J Med Chem 2018；61(16)：6964-6982、Koury MJ and Haase VH. Net Rev Nephrol 2015；11:391
南学正田ほか：日腎会誌2008；50(1)：5-10、生田克哉：分子消化器病 2012；9(1)：48-53、金森羅平ほか：Trace Nutrients Research 2014；31：88-98より改変

エベレンゾ[®]錠の臨床成績



投与18週から投与24週の平均血清フェリチン値及び平均TSAT別の 治験薬平均投与量比【その他の評価項目 (Post hoc解析^注): サブグループ解析】

- ▶ 投与18週から投与24週の平均投与量比は、鉄充足度が高い(ベースラインカテゴリ^{※1})ときを1.00とした場合、鉄充足度が低い(血清フェリチン値<100ng/mL、TSAT<20%であった)ときにエベレンゾ群では1.55、ダルベポエチナルファ群では3.16でした。



FAS集団、平均値(標準偏差)、TSAT:トランスフェリン飽和度

※1: 血清フェリチン値≥100ng/mL、TSAT≥20%をベースラインカテゴリとした。

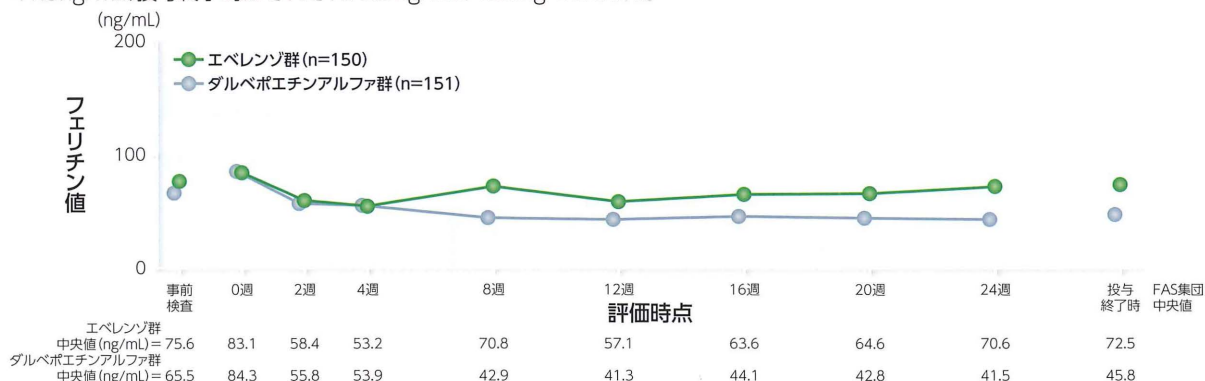
※2: ベースラインカテゴリ(血清フェリチン値≥100ng/mL、TSAT≥20%)の投与18週から投与24週の治験薬平均投与量に対する比率。

注) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査の過程で照会事項に対する回答として提出された資料に掲載されたPost hoc解析



フェリチン及びトランスフェリン飽和度(TSAT)【副次評価項目】

- ▶ フェリチンの中央値は、投与0週時はエベレンゾ群で83.1ng/mL、ダルベポエチナルファ群で84.3ng/mL、投与24週でそれぞれ70.6ng/mL、41.5ng/mL、投与終了時はそれぞれ72.5ng/mL、45.8ng/mLでした。



- ▶ TSATの中央値は、投与0週時はエベレンゾ群で25.2%、ダルベポエチナルファ群で26.9%、投与24週でそれぞれ26.4%、25.1%、投与終了時はそれぞれ26.2%、25.1%でした。



【ダルベポエチナルファの用法及び用量(抜粋)】

【腎性貧血】(血液透析患者)

初回用量 成人: 通常、成人にはダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)として、週1回20μgを静脈内投与する。

エリスロポエチン(エポエチナルファ(遺伝子組換え)、エポエチンベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量 成人: 通常、成人にはダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)として、週1回15~60μgを静脈内投与する。

維持用量 成人: 貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチナルファ(遺伝子組換え)として、週1回15~60μgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30~120μgを静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180μgとする。



鉄剤の併用基準と使用状況

【鉄剤の併用基準】

鉄剤（静脈内投与）：投与0週時から投与24週（又は投与中止時）まで併用禁止

ただし、トランスフェリン飽和度 (TSAT) が20%未満又は血清フェリチン値が100ng/mL未満の場合、TSAT 20%以上及び/又は血清フェリチン値100ng/mL以上を維持するために、治験責任医師又は治験分担医師の判断で、鉄剤を静脈内投与した。

鉄剤（経口投与）：併用可

【鉄剤の使用状況】

項 目		エベレンゾ群 (n=150†)	ダルベポエチンアルファ群 (n=152†)
鉄補充療法（経口投与）による前治療	あり	15 (10.0%)	12 (7.9%)
	なし	135 (90.0%)	140 (92.1%)
鉄補充療法（静脈内投与）による前治療	あり	40 (26.7%)	38 (25.0%)
	なし	110 (73.3%)	114 (75.0%)
鉄補充療法（経口投与）による併用治療	あり	14 (9.3%)	14 (9.2%)
	なし	136 (90.7%)	138 (90.8%)
鉄補充療法（静脈内投与）による併用治療	あり	34 (22.7%)	31 (20.4%)
	なし	116 (77.3%)	121 (79.6%)

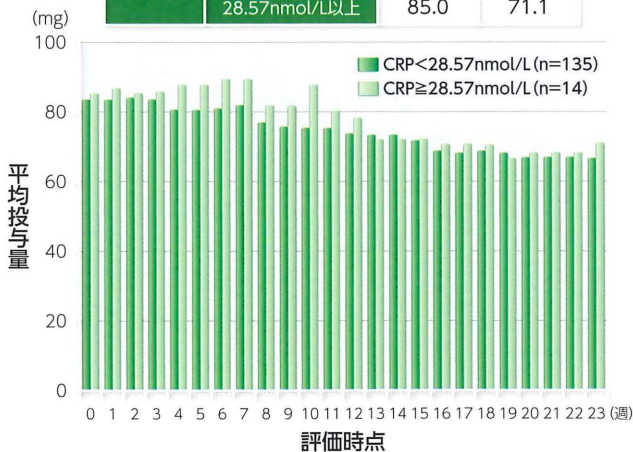
† : SAF対象例数 [SAF (Safety analysis set) : 安全性解析対象集団]

ベースラインのhsCRP値別の治験薬平均投与量の推移 [その他の評価項目 (サブグループ解析^{注)}]

▶ ベースラインの高感受性C反応性蛋白 (hsCRP) 値別のエベレンゾ又はダルベポエチンアルファの投与量の平均値は、以下のとおりでした。

エベレンゾ

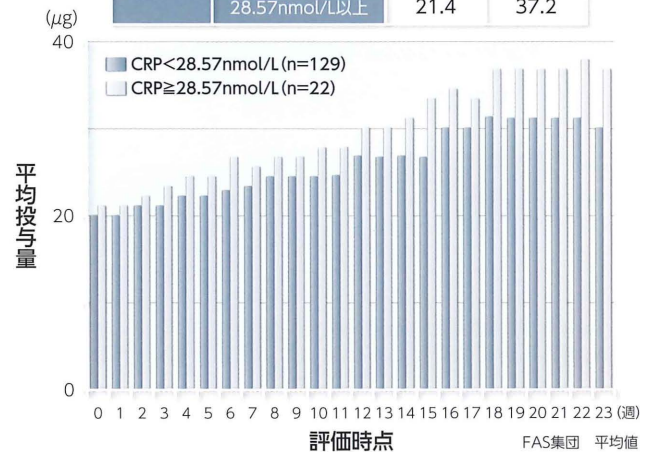
投与量 (mg)	hsCRP値	投与0週時	投与23週
	28.57nmol/L未満	83.3	66.7
	28.57nmol/L以上	85.0	71.1



注) 事前に規定したサブグループ解析

ダルベポエチンアルファ

投与量 (μg)	hsCRP値	投与0週時	投与23週
	28.57nmol/L未満	20.5	30.4
	28.57nmol/L以上	21.4	37.2



28.57nmol/L=約0.3mg/dL (CRPの分子量を約100kDaとして算出)

国内第Ⅲ相比較試験 (HD) [CL-0307]

▶ (多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダルベポエチンアルファ対照試験)

目的 血液透析 (HD) 施行中の腎性貧血患者を対象として、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン (rHuEPO) 又はダルベポエチンアルファからエベレンゾに切替えた際の有効性について、ダルベポエチンアルファを対照薬として非劣性を検証する。また、安全性について比較検討する。

対象 HD施行中の腎性貧血患者303例 (FAS対象症例: 301例, PPS対象症例: 245例, SAF対象症例: 302例)

FAS (Full analysis set) : 有効性評価に関する最大の解析対象集団, PPS (Per protocol Set) : 治験実施計画書に適合した対象集団, SAF (Safety analysis set) : 安全性解析対象集団

試験方法 対象患者を二重盲検下でエベレンゾ群 (rHuEPO) 又はダルベポエチンアルファの登録前4週間の週当たりの平均投与量に応じた投与量から開始し最大3.0mg/kgを超えない量まで適宜増減、週3回経口投与、ダルベポエチンアルファ群 (rHuEPO) 又はダルベポエチンアルファの登録前4週間の週当たりの平均投与量に応じた投与量から開始し最大180μg/週まで適宜増減、週1回静脈内投与) にランダムに割り付け、最長24週間投与した。

評価項目 主要評価項目 (検証項目) : ベースラインからの平均ヘモグロビン (Hb) 値変化量 (投与18週から投与24週)、副次評価項目 : 目標Hb値維持率 (投与18週から投与24週)、フェリチン、トランスフェリン飽和度 (TSAT) 等、その他の評価項目 : ベースラインの高感受性C反応性蛋白 (hsCRP) 値と投与終了前6週間の治験薬平均投与量の関係、投与18週から投与24週の平均血清フェリチン値及び平均TSAT別の治験薬平均投与量比 (Post hoc解析^{注)} : サブグループ解析) 等、安全性 : 副作用等解析方法 主要評価項目の解析対象は治験実施計画書に適合した対象集団 (PPS) とし、エベレンゾ群において、評価期間中における平均Hb値の95%CIが10.0~12.0g/dLに含まれた場合、有効性が検証されたと判断した。また、エベレンゾ群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性の検証では、評価期間中におけるベースラインからの平均Hb値変化量について、投与群 (エベレンゾ群又はダルベポエチンアルファ群)、来院時期、ベースラインHb値、登録直前の赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) 投与量、網膜血管疾患の既往又は合併、糖尿病、投与群と来院時期の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで、エベレンゾ群とダルベポエチンアルファ群の差の95%CI (エベレンゾ群-ダルベポエチンアルファ群) を算出した。この差の95%CIの下限値が-0.75g/dLを上回った場合、非劣性が検証されたと判断した。また、副次評価項目の解析は最大の解析対象集団 (FAS) を対象に行った。さらに、ベースラインのhsCRP値を因子として、FASを対象に、治験薬投与量のサブグループ解析を行うことを事前に規定した。Post hoc解析^{注)}として、投与18週から投与24週の血清フェリチン値及びTSATを因子として、FASを対象に、治験薬投与量のサブグループ解析を行った。

注) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構による審査の過程で照会事項に対する回答として提出された承された資料に掲載されたPost hoc解析

承認時評価資料 : 血液透析患者・二重盲検比較試験 (2019年9月20日承認CTD 2.7.6.28) (DIR190007, DIR190101, DIR190102, DIR190103)



ベースラインからの平均Hb値変化量 (投与18週から投与24週) 【主要評価項目 (検証項目)】

- ▶ 平均Hb値* (投与18週から投与24週) (標準誤差) は、エベレンゾ群で10.99 (0.06) g/dLであり、95%CI (10.88~11.10g/dL) が10.0~12.0g/dLの範囲内であったことから、エベレンゾの有効性が検証されました。
- ベースラインからの平均Hb値*変化量 (投与18週から投与24週) の最小二乗平均値は、エベレンゾ群で-0.04g/dL、ダルベポエチンアルファ群で-0.03g/dLであり、両群の差 (-0.02g/dL) の95%CIの下限値が-0.18g/dLと、あらかじめ設定された非劣性マージン-0.75g/dLを上回ったことから、エベレンゾのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証されました。

※: 投与18週から投与24週の平均Hb値は、評価期間である投与18、19、20、21、22、23及び24週のHb値を用いて算出した。



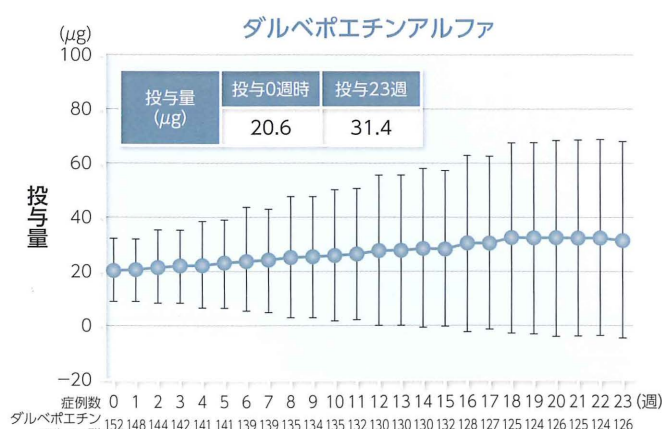
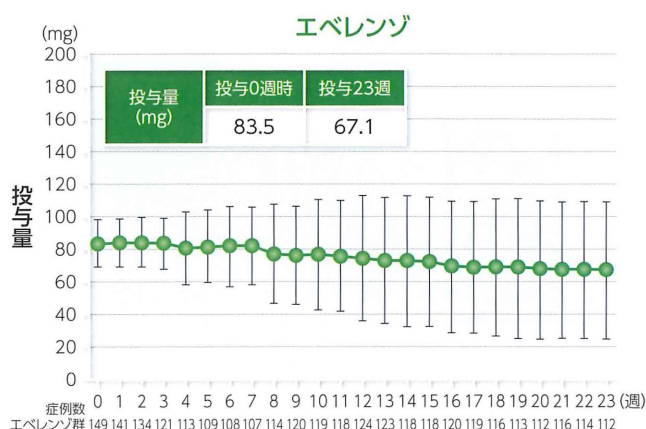
安全性

- ▶ 副作用発現率は、エベレンゾ群で22.0% (33/150例)、ダルベポエチンアルファ群で13.2% (20/152例) でした。主な副作用 (発現率が1%以上) は、エベレンゾ群で高血圧5例 (3.3%)、網膜出血、嘔吐及び低アルブミン血症各3例 (2.0%)、悪心、下痢、倦怠感及び高カリウム血症各2例 (1.3%) であり、ダルベポエチンアルファ群で網膜出血4例 (2.6%)、高血圧3例 (2.0%) 及び回転性めまい2例 (1.3%) でした。重篤な副作用は、エベレンゾ群でうつ血性心不全、冠動脈狭窄、突発性難聴、脳梗塞及び深部静脈血栓症各1例、ダルベポエチンアルファ群で狭心症、完全房室ブロック、シャント閉塞、ヘモグロビン減少、腎盂の悪性新生物並びに口唇および口腔内癌各1例に認められました。死亡は、エベレンゾ群で2例 (急性心筋梗塞、うつ血性心不全) に認められ、ダルベポエチンアルファ群ではみられませんでした。投与中止に至った副作用は、エベレンゾ群で8例 (うつ血性心不全、突発性難聴、黄斑浮腫、脳梗塞、不安、高血圧、頸静脈血栓症、深部静脈血栓症各1例)、ダルベポエチンアルファ群で5例 (狭心症、完全房室ブロック、ヘモグロビン減少、腎盂の悪性新生物、口唇および口腔内癌各1例) に認められました。



投与量の推移

- ▶ 投与1回あたりの試験薬投与量の平均値 (標準偏差) は、エベレンゾ群で投与0週時が83.5 (15.0) mg、投与23週が67.1 (41.9) mgであり、ダルベポエチンアルファ群で投与0週時が20.6 (11.4) µg、投与23週が31.4 (35.8) µgでした。



SAF集団 平均値 (標準偏差)

国内第Ⅲ相比較試験 (HD) [CL-0307]

対象 血液透析 (HD) 施行中の腎性貧血患者303例

試験方法 対象患者を二重盲検下でエベレンゾ群 (rHuEPO又はダルベポエチンアルファの登録前4週間の週当たりの平均投与量に応じた投与量から開始し最大3.0mg/kgを超えない量まで適宜増減、週3回経口投与)、ダルベポエチンアルファ群 (rHuEPO又はダルベポエチンアルファの登録前4週間の週当たりの平均投与量に応じた投与量から開始し最大180µg/週まで適宜増減、週1回静脈内投与) にランダムに割り付け、最長24週間投与し、有効性の非劣性を検証するとともに安全性を検討した。

試験概要の詳細はP4を参照ください。

承認時評価資料: 血液透析患者・二重盲検比較試験 (2019年9月20日承認CTD 2.7.6.28) (DIR190007、DIR190101、DIR190102、DIR190103)

【ダルベポエチンアルファの用法及び用量 (抜粋)】

【腎性貧血】 (血液透析患者)

初回用量 成人: 通常、成人にはダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) として、週1回20µgを静脈内投与する。

エリスロポエチン (エポエチンアルファ (遺伝子組換え)、エポエチンベータ (遺伝子組換え) 等) 製剤からの切替え初回用量 成人: 通常、成人にはダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) として、週1回15~60µgを静脈内投与する。

維持用量 成人: 貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) として、週1回15~60µgを静脈内投与する。週1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、2週に1回投与に変更し、2週に1回30~120µgを静脈内投与することができる。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回180µgとする。





貯法：室温保存 有効期間：4年

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

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を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。
[11.1.1参照]

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

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

3. 組成・性状

3.1 組成

	有効成分(1錠中)	添加剤
エベレンゾ錠20mg	ロキサデュスタット20mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール、タルク、黄色三酸化鉄、三酸化鉄
エベレンゾ錠50mg	ロキサデュスタット50mg	
エベレンゾ錠100mg	ロキサデュスタット100mg	

3.2 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

透析施行中の腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満、腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満とする。

6. 用法及び用量

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回50mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0mg/kgを超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回70mg又は100mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0mg/kgを超えないこととする。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

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

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

7.2 投与量調整

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

[投与量増減表]

4週間から当該週末までのHb値変化量	当該週のHb値			
	10.5g/dL未満	10.5g/dL以上 11.5g/dL以下	11.5g/dL超 12.5g/dL以下	12.5g/dLを超える
	－1.0g/dL未満	1段階増量	1段階増量	変更なし
	－1.0g/dL以上 1.0g/dL以下	1段階増量	変更なし	1段階減量
	1.0g/dL超 2.0g/dL以下	変更なし	1段階減量	1段階減量
2.0g/dLを超える	1段階減量			休薬し、Hb値が11.0g/dL未満になった時点から1段階減量して再開

[投与量調整表]

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

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

7.3 週3回投与

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

7.4 本剤の服用を忘れた場合

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

8. 重要な基本的注意

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

8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に確認し、腎性貧血の治療に関する最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある。

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

8.4 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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のある患者
本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。

9.1.2 高血圧症を合併する患者

血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性がある。

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

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

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤100mgを中等度の肝機能障害(Child-Pugh分類B)のある患者に単回投与した

- 際、本剤の血漿中非結合型のCmax及びAUCinfが上昇した。また、本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。
- 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。[9.5参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。母動物(ラット)への投与で、本剤は胎児に移行し、本剤の最大臨床用量における曝露量の0.4倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8倍の曝露量で出生児生存率の低値等が報告されている。[2.2、9.4参照]
- 9.6 授乳婦
本剤投与中及び最終投与後28日まで授乳を避けさせること。母動物(ラット)への投与で、本剤は乳汁中に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されている。
- 9.7 小児等
本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、CYP2C8、UGT1A9、BCRP、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質であり、BCRP及びOATP1B1に対して阻害作用を有する。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

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

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症(3.4%)

脳梗塞(0.7%)、急性心筋梗塞(0.2%)、シヤント閉塞(1.6%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。[1.参照]

11.2 その他の副作用

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

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

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

13. 過量投与

13.1 症状

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

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エベレンゾ錠20mg〉
30錠(3錠×10)
〈エベレンゾ錠50mg〉
30錠(3錠×10)
〈エベレンゾ錠100mg〉
30錠(3錠×10)

25. 保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、令和2年11月末日までは、1回14日分を超える投薬は認められていない。

2019年11月改訂(第2版)

■ 詳細は製品添付文書をご参照ください。なお、このDILIは印刷日現在の製品添付文書に準じたものです。製品添付文書の改訂にご留意ください。

製造販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都中央区日本橋本町2-5-1

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

提携  **FibroGen Inc.**