

○エベレンゾ錠 [内]

【重要度】 【一般製剤名】ロキサデュスタット Roxadustat 【分類】腎性貧血治療剤 [HIF-PH 阻害薬]

【単位】○20mg・○50mg・○100mg/錠

【常用量】

■ESA未治療：1回50mg 週3回から開始，最大3mg/kg

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

■ESAからの切り替え：1回70mgまたは100mg

EPO4500/週未満，ダルベポエチン α 20 μ g/週未満，エポエチンベータペゴル 100 μ g/4週以下なら1回70mg

それ以外は1回100mgから開始

■いずれも最大3mg/kg

■使用量の段階

20/40/50/70/100/120/150/200の8段階で，200以上では50増

【用法】週3回

■服用忘れの場合は，次回投与まで24hrあけることを原則

■リン吸着薬の少なくとも1時間前又は1時間後に投与

■開始後は週1回から2週に1回の頻度でHbを確認

■4週以内にHb 2g/dLを超える上昇の場合は減量・休薬

【透析患者への投与方法】常用量 (1) 甲状腺機能検査を開始後早期に実施 (5)

リン吸着薬との相互作用が存在するため，毎HD後や就寝前投与など投与タイミングの設定に配慮 (1)

両腎摘患者では効果 (EPO産生能) が低下する可能性があるが，無効ではないだろう (5)

内因性EPOの t_{max} は7~14hrで，48hr後には元のレベルに戻る (Provenzano R, et al: J Clin Pharmacol 2020 PMID: 32603526)

スタチンやセベラマーとは独立して透析患者のLDL-Cを低下させている (Takada A, et al: Drug Metab Pharmacokin 2022 PMID: 36084578)

【PD】常用量 (1)

PD患者でも同様に鉄が消費されるため適切に補給。また腹膜機能や残腎機能への影響認めず (Hirai K, et al: Front Med (Lausanne) 2021 PMID: 34307403)

1.4mg/kg以下の低用量での開始でも十分治療できる (Yang Z, et al: Kidney Int Rep 2021 PMID: 35257058)

銅吸収を促進させて血清銅レベルを上昇させた可能性のあるPD症例 (Nakamura H, et al: CEN Case Rep 2023 PMID: 36520275)

有効性予測ノモグラム (Fan J, et al: Sci Rep 2024 PMID: 38561363)

ダルベポエチン 40 μ g/週換算以上の例に20mg \times 3週で開始して調節した結果，Hbレベルが維持できた [高用量ESAではHb上昇のための1回量が多くなる傾向]

(Kanda R, et al: Ther Apher Dial 2022 PMID: 34333847)

【保存期CKD患者への投与方法】常用量 (1)

ヘプジン抑制 (Besarab A, et al: Nephrol Dial Transplant 2015 PMID: 26238121)

腎移植後の貧血にも効果があるが，同様にHb overshootには注意 (Naganuma T, et al: Transplant Proc 2022 PMID: 35120763)

ESA低反応性の原因とされる炎症の存在下で有用だが，鉄欠乏のないように注意 (Akizawa T, et al: Am J Nephrol 2021 PMID: 34628408)

【特徴】転写因子である低酸素誘導因子 (HIF: hypoxia inducible factor) の分解に関わるHIF-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) を阻害してHIF- α の分解が妨げられてHIF経路が活性化され，EPOの増加から赤血球造血が促進される。HIFの活性化経路には鉄利用を促進させる分子群が含まれる。

【主な副作用・毒性】血圧上昇，血栓症，TSH低下，中枢性甲状腺機能低下症，ビリルビン上昇など。

中枢性甲状腺機能低下症はデータ上そのように見えるが，実際は末梢からのシグナルが由来なので，症状とデータが乖離する可能性があることに注意 (5)

Hamano T, Yamaguchi Y, Goto K, Martin S, Jiletovici A, Dellanna F, Akizawa T, Barratt J. Risk Factors for Thromboembolic Events in Patients With Dialysis-Dependent CKD: Pooled Analysis of Four Global Roxadustat Phase 3 Trials. Adv Ther. 2024 Apr;41(4):1553-1575. doi: 10.1007/s12325-023-02728-2. Epub 2024 Feb 16. PMID: 38363466

【安全性に関する情報】血栓塞栓症のリスクを評価して適用を判断 (1) 血管新生作用があり網膜症に注意 (1) 甲状腺機能低下症への関連が疑われたHD症例 [TSH分泌抑制] (T3様作用もあるので，検査値だけみて介入しない方が良いでしょう) (Ichii M, et al: BMC Nephrol 2021 PMID: 33743638) TSH, FT4, FT3の低下を認めたHD症例 (Tokuyama A, et al: Clin Kidney J 2021 PMID: 33959275) 鉄欠乏と血小板増多は関連しているので，血栓，症防止のためにも投与前に鉄欠乏を是正しておくことを推奨 (Ogawa C, et al: Acta Haematol 2022 PMID: 35051929) 尿路感染症，肺炎が増加するかもしれない (JASN 32: 1537, 2021)

ESAと比較して甲状腺機能異常出現に有意に関連 (Zheng X, et al: Ren Fail 2023 PMID: 37051660)

ダプロデュスタットでは認めないが，ロキサデュスタットで甲状腺機能低下 (TSH, FT4低下) のリスクである (Haraguchi T, et al: J Clin Endocrinol Metab 2023 PMID: 37597171)

ダプロデュスタットでは認めなかった甲状腺機能低下症がロキサデュスタット開始後に出現し投与中止に至った症例 (三宅瑞穂, 他: 日腎薬誌 11: 179-183, 2022)

HD患者への適用でTSH, FT4の低下と関連 (吉田拓弥, 他: 透析会誌 55: 533-539, 2022)

鉄欠乏による反応性血小板増多は，血清フェリチン低値で発生しやすい (Ogawa C, et al: Acta Haematol 2022 PMID: 35051929)

HIF-PH 阻害薬が関連した銅過剰 (Nakamura H, et al: Case Rep Nephrol Dial 2022 PMID: 36160635)

PD 患者での銅過剰 (Nakamura H, et al: CEN Case Rep 2023 PMID: 36520275)

【モニターすべき項目】 全例に開始後の甲状腺機能検査を推奨 (Kouki Y, et al: J Clin Pharmacol 2023 PMID: 37408303)

【F】 60%以上と考えられている (1)

【tmax】 2hr (1)

【代謝】 CYP2C8, UGT1A9, BCRP, OATP1B1, OAT1, OAT3 の基質で, BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤 (1) CYP2C8 で水酸化, UGT1A9 でグルクロン酸抱合 (1)

【排泄】

【CL/F】 22mL/hr/kg (1) 1.1L/hr [保存期 CKD] (Clin Pharmacokinet 2021 PMID: 33486718)

【t1/2】 9~15hr (1) HD 患者で 15~20hr (Provenzano R, et al: J Clin Pharmacol 2020 PMID: 32603526)

【蛋白結合率】 99% [Alb] (1)

【Vd/F】 0.4L/kg (1)

【MW】 352.34

【透析性】 除去されない (1) 除去率 4%程度 (Provenzano R, et al: J Clin Pharmacol 2020 PMID: 32603526)

【OW 係数】

【薬物動態】 内因性 EPO の tmax は投与 7~14hr 後に高度な出血における生理的な上昇の範囲内 (Provenzano R, et al: J Clin Pharmacol 2020 PMID: 32603526)

PK への影響は年齢と, リン吸着薬併用において認められた (Takada A, et al: Br J Clin Pharmacol 2022 PMID: 34350625)

【相互作用】 リン結合性ポリマー, 金属イオン製剤と同時投与で吸収低下 (1) スタチンの肝取り込みを阻害 (OATP) してスタチンの血中濃度上昇 (1)

セベラマー, カチオン性リン吸着剤とは 1 時間あける (Groenendaal-van de Meent D, et al: Clin Ther 2021 PMID: 33962762) BCRP, OATP1B1 を阻害するので各種スタチン (活性体代謝物を含む) の AUC を数倍増大させ, 投与タイミングをずらしても影響回避できないため, スタチンの用量設定に注意 (Groenendaal-van de Meent D, et al: Clin Pharmacol Drug Dev 2022 PMID: 35182045)

【肝障害患者への投与方法】 中等度以上で減量 (1)

【小児 CKD 患者における報告】

【妊婦・授乳婦への投薬】 投与終了 28 日後まで授乳を避ける (1) 妊婦に禁忌 [妊娠の可能性のある女性では (投与終了 1 週後まで) 避妊] (1)

【主な臨床報告】 貧血改善効果は CRP 値によらない (Provenzano R, et al: Am J Kidney Dis 67: 912-24, 2016 PMID: 26846333)

リード化合物 FG-2216 による EPO 産生能は, 腎臓のある HD 患者で 30.8 倍, 腎臓のない HD 患者で 14.5 倍, 健康なボランティアで 12.7 倍上昇させる (Bernhardt WM, et al: J Am Soc Nephrol 2010 PMID: 21115615)

ESA に非劣勢で, 血清コレステロールの低下がみられ, 血清カリウムの上昇や上気道感染が ESA に比べ有意に多い (Chen N, et al: N Engl J Med 2019 PMID: 31340116)

TSH 低下と LDL-C 低下が正相関 (Li N, et al: Int J Med Sci 2024 PMID: 39113891)

EPO に比べて投与初期の Hb が上昇しやすかった (Zhang Y, et al: Medicine (Baltimore) 2024 PMID: 39093766)

【Case Reports】

腎性貧血を合併した MDS 例での効果 (Hara R, et al: Case Rep Oncol 2021 PMID: 34949998)

RCC 症例への適用 (Zhou QQ, et al: World J Clin Cases 2022 PMID: 35979316)

【備考】

【更新日】 20241022

※正確な情報を掲載するように努力していますが, その正確性, 完全性, 適切性についていかなる責任も負わず, いかなる保証もいたしません。本サイトは自己の責任で閲覧・利用することとし, それらを利用した結果,

直接または間接的に生じた一切の問題について, 当院ではいかなる責任も負わないものとします。最新の情報については各薬剤の添付文書やインタビューフォーム等でご確認ください。

※本サイトに掲載の記事・写真などの無断転載・配信を禁じます。すべての内容は, 日本国著作権法並びに国際条約により保護されています。