エナロイ錠2 mg，同錠4 mgに関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は，
日本たばこ産業株式会社に帰属するものであり，当該製品の適正使用に利用する以外の
営利目的に本資料を利用することはできません。

日本たばこ産業株式会社

エナロデュスタット

第 1 部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 3
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 4
1.5.1 起原又は発見の経緯 4
1.5.2 疾患の概要・治療・治療上の課題 4
1.5.3 開発の経緯 5
1.5.3.1 非臨床開発の経緯 5
1.5.3.1.1 品質に関する試験 5
1.5.3.1.2 薬理試験 5
1.5.3.1.3 薬物動態試験 6
1.5.3.1.4 毒性試験 6
1.5.3.2 臨床開発の経緯 7
1.5.4 本剤の有用性について 7
1.5.5 申請区分，効能又は効果（案），用法及び用量（案） 8
1.5.6 参考文献 9
添付資料 1　JTZ-951 の開発経緯図 11

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-JTZ-951	[carbonyl-^{14}C]JTZ-951，^{14}C で標識した JTZ-951
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cells，ヒト結腸腺癌由来細胞
CHL 細胞	Chinese hamster lung 細胞，チャイニーズハムスター肺細胞
CKD	Chronic kidney disease，慢性腎臓病
CYP	Cytochrome P450，チトクローム P450
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
GLP	Good Laboratory Practice，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
Hb	Hemoglobin，ヘモグロビン
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cells 293，ヒト胎児腎細胞 293
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）
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use，医薬品規制調和国際会議
mRNA	Messenger ribonucleic acid，メッセンジャーリボ核酸
OECD	Organization for economic co-operation and development，経済協力開発機構
QOL	Quality of life，生活の質
(R)-M2	(R)-enantiomer of metabolite M2 of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物 M2 の鏡像異性体（R 体）
S_2 細胞	Mouse second portion of proximal tubule cells，マウス近位尿細管 S_2 領域由来細胞
TgrasH2 マウス	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (+/- hemizygous c-Ha-ras)マウス

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

JTZ-951（化学名：*N*-[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-8-carbonyl]glycine）（以下，本剤）は，日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所において，精製されたヒト低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）に対する阻害活性を指標に見出された経口投与可能な新規の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，核内へ移行してエリスロポエチン（EPO）の転写促進，ヘプシジンの転写抑制等の造血に関連する蛋白を調節する[1, 2]。以上のことから，本剤はHIF-αを安定化し，低酸素に対する生体応答を利用した内因性のEPO産生の誘導と鉄利用能の亢進により，腎性貧血患者の赤血球産生能を是正して貧血状態を改善できることが期待されたため，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。

本邦においては，日本たばこ産業株式会社及び鳥居薬品株式会社が腎性貧血に対する治療を目的として本剤を開発している。今般，日本人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において，本剤の有効性及び安全性が確認されたことから，予定する効能又は効果を腎性貧血として製造販売承認申請することとした。

なお，本剤の腎性貧血に対する治療を目的とした外国の開発状況は，米国においては Akros Pharma Inc.（日本たばこ産業株式会社の子会社）が（開発相：第 I 相），韓国においては JW Pharmaceutical（以下，JW社）が実施している（開発相：第III相）。

1.5.2 疾患の概要・治療・治療上の課題

腎性貧血とは，腎臓においてヘモグロビン（Hb）濃度の低下に見合った十分量の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[3]。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[4]。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や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[3]。

腎性貧血の主な治療には，赤血球造血刺激因子製剤（ESA；ヒト遺伝子組み換えEPO製剤や持続型ESA）が用いられている。これらのESAを静脈内投与あるいは皮下投与することで，腎機能障害によりEPO不足状態にある腎性貧血患者の赤血球産生を亢進させる。

いくつかの観察研究では，Hb濃度と死亡率の負の相関関係及びHb濃度とQOLの正の相関関係が示されており[5, 6, 7, 8]，Hb濃度を上昇させることでQOLが改善することも報告されている[9, 10, 11, 12]。したがって，既存のESAによる腎性貧血の治療介入は医療上の意義が高い。一方，無作為化比較試験を含む臨床試験において，高いHb濃度を目指した外因性EPOによるESA治療は，死亡や心血管イベント発生等のリスクを増大させる可能性が指摘されている[13, 14, 15]。また，

CHOIR 試験の二次解析の結果から，ヒト遺伝子組み換え EPO 製剤の高用量使用が予後悪化に関連する因子と報告されている[16, 17]。その他に，鉄利用障害があると考えられる慢性腎臓病（CKD）患者では，体内には十分量の鉄が貯蔵されているにも関わらず，ESA 治療による赤血球造血亢進状態の際に Hb 合成に利用可能な十分量の鉄の供給が追い付かず，十分な治療効果を発揮できないこともある。加えて，既存の ESA は外因性 EPO を注射剤で投与するため，抗 EPO 抗体産生を伴う赤芽球癆の副作用や ESA（注射剤）特有の諸問題（注射時疼痛，薬剤管理の煩雑さ[冷所保存，医療廃棄物，複数の規格が必要であること等]，感染リスク等）[3, 18, 19, 20]が存在する。したがって，注射剤特有の諸問題を解決し，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薬剤は，既存のアンメットメディカルニーズを充足する新規腎性貧血治療薬として期待される。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯を添付資料 1 に示す。

1.5.3.1 非臨床開発の経緯

1.5.3.1.1 品質に関する試験

原薬の物理的化学的性質，規格及び試験方法は，20[redacted]年[redacted]月より検討を実施した。原薬の安定性試験は，「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）並びに「新原薬及び新製剤の光安定性ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号）に基づき，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，湿度，光）を 20[redacted]年[redacted]月より開始した。長期保存試験の結果，原薬は 24 ヵ月安定であった。なお，長期保存試験は継続中である。

製剤は錠剤として開発することとし，20[redacted]年[redacted]月より製剤設計及び製造工程の検討を開始した。製造工程の最適化検討は，これに引き続き 20[redacted]年[redacted]月より実施した。製剤の安定性試験は，「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日付医薬審発第 0603001 号）並びに「新原薬及び新製剤の光安定性ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日付薬審第 422 号）に基づき，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験（温度，湿度，光）を実施した。実生産スケールで製造した製剤を用いて，20[redacted]年[redacted]月（1 ロット目）並びに 20[redacted]年[redacted]月（2 及び 3 ロット目）より試験を開始した。加速試験の結果及び長期保存試験の途中経過（24 ヵ月）に基づき，暫定的にエナロデュスタット錠 2 mg 及び同錠 4 mg の有効期間を室温で 36 ヵ月と設定した。なお，長期保存試験は継続中である。

1.5.3.1.2 薬理試験

薬効薬理試験では，JTZ-951 の HIF-PH に対する阻害作用を検討した。また，ヒト肝臓由来 Hep3B 細胞における HIF 発現及び EPO 産生に対する作用を検討した。ラットに JTZ-951 を単回経口投与した際の肝臓及び腎臓中 EPO mRNA 量並びに血漿中 EPO 濃度を検討した。また，腎性貧血モデルである 5/6 腎臓摘出ラットを用いて，JTZ-951 を反復経口投与した際の赤血球造血に対する作用を検討した。さらに，JTZ-951 の鉄パラメータ及び肝臓でのヘプシジン mRNA 量に対する作用に

ついて，正常ラットを用いてヒト遺伝子組み換えEPO製剤との比較検討を行った。副次的薬理試験として，23種類の受容体及び5種類の酵素に対する作用を検討した。

安全性薬理試験では，コアバッテリーとして中枢神経系，心血管系及び呼吸系に及ぼすJTZ-951の影響を検討した。いずれもGLP適用試験として，ICHガイドラインに準拠して実施した。なお，心血管系については，フォローアップ試験も実施した（GLP非適用試験）。

代謝物の薬理試験では，JTZ-951のヒトにおける主代謝物である(R)-M2について，HIF-PHに対する阻害作用及びHep3B細胞におけるEPO産生に対する作用を検討した。

1.5.3.1.3 薬物動態試験

ラット，イヌ及びサルを用いてJTZ-951の吸収，分布，代謝，排泄及び薬物相互作用を検討した。

吸収については，用量比例性，食餌の影響，性差及び反復投与による影響を検討した。

分布については，^{14}C-JTZ-951を用いて組織内濃度を評価した。加えて，ラットにおいては全身オートラジオグラフィーも実施した。また，*in vitro*で動物及びヒトのJTZ-951の血漿蛋白結合及び血球移行並びに精製ヒト蛋白への結合性を評価した。

代謝については，^{14}C-JTZ-951を投与したラット，イヌ及びサルの生体試料及びJTZ-951を投与したヒト血漿及び尿試料を用いて代謝物の構造及び組成について検討した。併せて，動物及びヒトの肝ミクロソーム，肝細胞及びCYP発現系酵素を用いてJTZ-951の代謝経路を検討した。JTZ-951のCYP阻害作用について，ヒト肝ミクロソームを用いて検討した。また，JTZ-951のCYP誘導作用について，ヒト肝細胞を用いて検討した。

排泄については，^{14}C-JTZ-951を動物（ラット，イヌ及びサル）に投与し，排泄経路について検討した。

薬物相互作用については，Caco-2細胞及び各種ヒトトランスポーターを発現したHEK293細胞及びS_2細胞を用いてJTZ-951が各種トランスポーターの基質であるか否か及びJTZ-951の各種トランスポーターに対する阻害作用を検討した。
また，種々の透析膜によるJTZ-951の除去について評価した。

1.5.3.1.4 毒性試験

JTZ-951の毒性を，マウス（3ヵ月間），ラット（1，3及び6ヵ月間），イヌ（1及び3ヵ月間），サル（3及び9ヵ月間）の反復経口投与毒性試験により評価した。遺伝毒性については，*in vitro*試験（細菌を用いる復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞［CHL細胞及びヒト末梢血リンパ球］を用いる染色体異常試験）及び*in vivo*試験（ラット骨髄細胞を用いる染色体異常試験及びラット単細胞ゲル電気泳動試験［コメットアッセイ］）により評価した。がん原性については，TgrasH2マウスを用いた6ヵ月間反復経口投与試験及びラットを用いた2年間反復経口投与試験により評価した。生殖発生毒性については，ラットにおける雄性及び雌性生殖能への影響，ラット及びウサギにおける胚・胎児発生への影響並びに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及ぼす影響を評価した。光毒性については，ほ乳類培養細胞（Balb/c 3T3細胞）を用いて評価した。一般毒性試験，*in vivo*遺伝毒性試験，生殖発生毒性試験及びがん原性試験においては

JTZ-951 の全身曝露も評価した。以上の毒性試験は，いずれも GLP 適用試験として，ICH ガイドライン及び OECD ガイドラインに準拠して実施した。

また，JTZ-951 の高用量単回経口投与時の急性毒性については，ラット及びイヌを用いた単回経口投与試験（GLP 非適用試験）において検討した。さらに，反復投与毒性試験において認められた種々の変化，及び CHL 細胞を用いた *in vitro* 遺伝毒性試験において認められた染色体異常について，その発現機序又はバイオマーカーの探索のための補強試験を GLP 非適用試験で実施した。また，JTZ-951 のヒトにおける主代謝物(R)-M2 の毒性を評価するために，JTZ-951 又は(R)-M2 を投与した一般毒性，遺伝毒性及び生殖毒性試験を実施し，(R)-M2 の全身曝露も評価した。

1.5.3.2 臨床開発の経緯

本剤は日本及び米国で臨床試験を開始し，これまでに国内で 13 試験，米国で 8 試験，合計 21 試験を実施した。内訳は，第 I 相臨床試験が 10 試験，前期第 II 相臨床試験が 2 試験，後期第 II 相臨床試験が 3 試験，第 III 相臨床試験が 6 試験である。第 I 相臨床試験のうち 2 試験を国内で，その他の第 I 相臨床試験はすべて米国で実施した。第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験はすべて国内で実施した。なお，国内での臨床試験は日本たばこ産業株式会社が実施し，米国での臨床試験は Akros Pharma Inc.（日本たばこ産業株式会社の子会社）が実施した。また，韓国では JW 社が第 III 相臨床試験を実施中である。

本剤の承認申請に用いる臨床データパッケージについては，CTD2.5.1.4.2 項に記載した。

1.5.4 本剤の有用性について

以下のとおり，本剤は既存薬にはない臨床的有用性を示すことにより，腎性貧血の新たな治療選択肢を提供することができる。

(1) 本剤はいずれの病期（保存期 CKD，腹膜透析及び血液透析）の腎性貧血患者においても目標 Hb 濃度に即した貧血治療を実現できる（「CTD2.5.6.2.1 項」参照）
  1) ESA 未治療の腎性貧血患者に対し，それぞれの病期で単一の開始用量で貧血改善効果を示す
  2) ESA 治療中の腎性貧血患者に対し，それぞれの病期で ESA の使用量に関わらず，単一の開始用量で Hb 濃度維持効果を示す
  3) 長期にわたり安定した Hb 濃度維持効果を示す
(2) 生理的な低酸素応答と同程度に内因性 EPO の産生を誘導することにより，貧血治療が可能である（「CTD2.5.6.2.2 項」参照）
(3) 体内の鉄を効率的に利用した，貧血治療が可能である（「CTD2.5.6.2.3 項」参照）
(4) 経口剤であり，利便性が高い（「CTD2.5.6.2.4 項」参照）
(5) 炎症を呈する患者にも有効性が期待できる（「CTD2.5.6.2.5 項」参照）
(6) 赤芽球癆の発症のリスクがない（「CTD2.5.6.2.6 項」参照）

本剤は，保存期 CKD 患者，腹膜透析患者及び血液透析患者のいずれにおいても，1 日 1 回の経口投与で貧血治療が可能な新規作用機序を有する薬剤である。また，生体の低酸素応答を模倣することで，生理的な低酸素応答と同程度に内因性の EPO 産生を誘導させることに加えて，鉄利用

能も亢進させることから，既存のESAとは異なる薬剤プロファイルを有する。さらに，経口剤であるため，注射行為を必要とせず，侵襲性がない。したがって，特に保存期CKD患者や腹膜透析患者，医療従事者及び医療機関に対して利便性が高い。

これまで実施した臨床試験の成績及び併合解析の結果から，既存のESAと比較して問題となる安全性プロファイルは認められなかった。

以上より，本剤のベネフィットはリスクを上回り，有用性が高い新規の腎性貧血治療剤になると考える。

1.5.5 申請区分，効能又は効果（案），用法及び用量（案）

本剤の一般名，販売名，申請区分，効果又は効能（案）及び用法及び用量（案）は以下のとおりである。

【一般名（JAN）】

エナロデュスタット（英名：Enarodustat）

【販売名】

エナロイ錠2 mg，エナロイ錠4 mg

【申請区分】

医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

【効能又は効果】

腎性貧血

【用法及び用量】

＜保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者＞

赤血球造血刺激因子製剤で未治療，赤血球造血刺激因子製剤から切り替えのいずれの場合も，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，貧血症状の程度等により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＞

赤血球造血刺激因子製剤で未治療，赤血球造血刺激因子製剤から切り替えのいずれの場合も，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，貧血症状の程度等により投与量を適宜増減するが，最高用量は1回8 mgとする。

1.5.6 参考文献

1. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Mol Pharmacol. 2006 Nov; 70(5): 1469-80. Epub 2006 Aug 3. (CTD5.4-1)

2. Peyssonnaux C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by thehypoxia-inducible transcription factors (HIFs). J Clin Invest. 2007 Jul; 117(7): 1926-32. (CTD5.4-2)

3. 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」. 日本透析医学会雑誌. 2016; 49(2): 89-158. (CTD5.4-6)

4. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;22(10):2900-8. (CTD5.4-7)

5. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, Keen M, Lazarus JM. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. Kidney Int. 2003 May; 63(5): 1908-14. (CTD5.4-16)

6. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, et al. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2006 Apr; 17(4): 1181-91. (CTD5.4-17)

7. Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, Saito A, Fukuhara S, Asano Y, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS. Nephrol Dial Transplant. 2008 Nov; 23(11): 3643-53. (CTD5.4-18)

8. Akizawa T, Saito A, Gejyo F, Suzuki M, Nishizawa Y, Tomino Y, et al.; JET Study Group. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2014 Oct; 18(5): 404-13. (CTD5.4-19)

9. Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S. Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. Ther Apher Dial. 2008 Feb;12(1):72-7. (CTD5.4-20)

10. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2071-84. (CTD5.4-21)

11. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Evans C, Wan S, Gitlin M, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jun;27(6):2418-25. (CTD5.4-22)

12. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. Am J Kidney Dis. 2010 Mar;55(3):519-34. (CTD5.4-23)

13. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2085-98. (CTD5.4-24)

14. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998 Aug; 339(9): 584-90. (CTD5.4-25)

15. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2010 Jul;

153(1): 23-33.（CTD5.4-26）

16. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008 Sep;74(6):791-8.（CTD5.4-27）

17. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. Cardiovascular Toxicity of Epoetin-Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2013;37(6):549-58.（CTD5.4-28）

18. 鈴木正司. 新しいESAは何をもたらすか. 腎と透析. 2009; 67: 531-5.（CTD5.4-29）

19. 社団法人 日本透析医学会統計調査委員会. 図説「わが国の慢性透析療法の現況」2008年12月31日現在. 日本透析医学会. 2009（CTD5.4-30）

20. 公益社団法人 日本透析医会. 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（四訂版）. 2015（CTD5.4-31）

添付資料 1　JTZ-951 の開発経緯図

試験項目			作業分担
品質に関する試験	物理化学的性質並びに規格及び試験方法		JT
	安定性試験	原薬	JT
		製剤	JT
薬理試験	効力を裏付ける試験	HIF-PHに対する作用，EPO産生に対する作用， 赤血球造血に対する作用，鉄利用に対する作用	JT
	副次的薬理試験	各種受容体及び酵素に対する作用	JT
	安全性薬理試験	中枢神経系，心血管系，呼吸系	JT
	代謝物，光学異性体及び不純物の薬理作用	代謝物のHIF-PH及びEPO産生に対する作用	JT
薬物動態試験	分析法及びバリデーション		JT
	ADME試験	吸収，分布，代謝，排泄	JT
	薬物動態学的相互作用	トランスポーターに関する*in vitro*評価	JT
	その他の薬物動態試験	*in vitro*透析クリアランス	JT
毒性試験	単回投与試験	マウス，ラット，イヌ	JT
	反復投与毒性試験	マウス（2ヵ月，3ヵ月）ラット（1ヵ月，3ヵ月，6ヵ月）， イヌ（1ヵ月，3ヵ月），サル（1ヵ月，3ヵ月，9ヵ月）など	JT
	遺伝毒性試験	復帰突然変異試験，染色体異常試験，単細胞ゲル電気泳動試験など	JT
	がん原性試験	用量設定試験（マウス），長期がん原性試験（ラット）， 短期がん原性試験（TgrasH2マウス）	JT
	生殖発生毒性試験	受胎能及び着床までの初期胚発生，胚・胎児発生， 出生前・出生後の発生並びに母体動物の機能など	JT
	その他の試験	代謝物の毒性試験，光毒性試験，その他の試験	JT

JT：日本たばこ産業株式会社

添付資料 1　JTZ-951 の開発経緯図（続き）

試験区分	地域	対象	試験内容	試験番号	作業分担	[redacted]
第I相臨床試験	日本	健康成人男性	単回及び反復投与試験	MBX1-1	JT	
	日本	血液透析患者	臨床薬理試験	MBX1-2	JT	
前期第II相臨床試験	日本	保存期CKD患者	貧血改善試験	MBA2-2	JT	
	日本	血液透析患者	貧血改善試験	MBA2-1	JT	
後期第II相臨床試験	日本	保存期CKD患者	貧血改善/切替え/維持試験	MBA3-1	JT	
	日本	血液透析患者	貧血改善/維持試験	MBA3-2	JT	
	日本	血液透析患者	切替え/維持試験	MBA3-3	JT	
第III相臨床試験	日本	保存期CKD患者	比較試験 貧血改善/切替え/維持	MBA4-4	JT	
	日本	保存期CKD患者	長期安全性試験	MBA4-1	JT	
	日本	腹膜透析患者	一般臨床試験 貧血改善/切替え/維持	MBA4-3	JT	
	日本	血液透析患者	比較試験 切替え/維持	MBA4-5	JT	
	日本	血液透析患者	貧血改善/維持試験	MBA4-6	JT	
	日本	血液透析患者	長期安全性試験	MBA4-2	JT	

JT：日本たばこ産業株式会社

添付資料 1　JTZ-951 の開発経緯図（続き）

試験区分	地域	対象	試験内容	試験番号	作業分担	[redacted]
第I相臨床試験	米国	健康成人男女	単回投与試験	AZ951-U-[redacted]-001	Akros	
	米国	健康成人男女	反復投与及び 薬物相互作用試験	AZ951-U-[redacted]-003	Akros	
	米国	健康成人男女	QT/QTc 評価試験	AZ951-U-[redacted]-011	Akros	
	米国	健康成人男性	リン吸着薬との 薬物相互作用試験	AZ951-U-[redacted]-002	Akros	
	米国	血液透析患者	反復投与試験	AZ951-U-12-004	Akros	
	米国	血液透析患者	臨床薬理試験	AZ951-U-13-005	Akros	
	米国	血液透析患者	薬物相互作用試験	AZ951-U-15-009	Akros	
	米国	血液透析患者	マスバランス試験	AZ951-U-15-010	Akros	

Akros：Akros Pharma Inc.

エナロデュスタット

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本たばこ産業株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

JTZ-951 は外国において承認及び販売されていない。

エナロデュスタット

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.7 同種同効品一覧表

日本たばこ産業株式会社

目次

1.7 同種同効品一覧表 3

1.7 同種同効品一覧表

エナロイ錠 2 mg，エナロイ錠 4 mg（以下，本剤）は腎性貧血治療薬である。本剤及び現在国内で使用されている同種同効品の一覧を表 1 に示す。

表 1　同種同効品一覧表

販売名	エナロイ錠 2 mg エナロイ錠 4 mg	ネスプ注射液 5 μg プラシリンジ ネスプ注射液 10 μg プラシリンジ ネスプ注射液 15 μg プラシリンジ ネスプ注射液 20 μg プラシリンジ ネスプ注射液 30 μg プラシリンジ ネスプ注射液 40 μg プラシリンジ ネスプ注射液 60 μg プラシリンジ ネスプ注射液 120 μg プラシリンジ ネスプ注射液 180 μg プラシリンジ	エベレンゾ錠 20 mg エベレンゾ錠 50 mg エベレンゾ錠 100 mg
一般的名称	エナロデュスタット (Enarodustat)	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え) (Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination))	ロキサデュスタット (Roxadustat)
会社名	日本たばこ産業株式会社	協和キリン株式会社	アステラス製薬株式会社
効能又は効果	腎性貧血	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血	透析施行中の腎性貧血
添付文書作成又は改訂年月	―	2020 年 6 月改訂（第 1 版）	2019 年 11 月改訂（第 2 版）

2020年6月改訂(第1版)

貯法：2～8℃に保存
有効期間：24箇月

JF

日本標準商品分類番号
873999

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品注)

持続型赤血球造血刺激因子製剤
ダルベポエチン　アルファ(遺伝子組換え)製剤

ネスプ®注射液 5μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 10μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 15μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 20μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 30μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 40μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 60μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 120μg プラシリンジ
ネスプ®注射液 180μg プラシリンジ

NESP®INJECTION PLASTIC SYRINGE

	5μg	10μg	15μg
承認番号	22500AMX01803	22400AMX00921	22400AMX00922
販売開始	2014年1月	2012年12月	2012年12月

	20μg	30μg	40μg
承認番号	22400AMX00923	22400AMX00924	22400AMX00925
販売開始	2012年12月	2012年12月	2012年12月

	60μg	120μg	180μg
承認番号	22400AMX00926	22400AMX00927	22400AMX00928
販売開始	2012年12月	2012年12月	2012年12月

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)
本剤の成分又はエリスロポエチン製剤に過敏症の患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ネスプ注射液5μgプラシリンジ	ネスプ注射液10μgプラシリンジ	ネスプ注射液15μgプラシリンジ	ネスプ注射液20μgプラシリンジ	ネスプ注射液30μgプラシリンジ	ネスプ注射液40μgプラシリンジ	ネスプ注射液60μgプラシリンジ	ネスプ注射液120μgプラシリンジ	ネスプ注射液180μgプラシリンジ
容量	1シリンジ 0.5mL								
有効成分	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)								
	5μg	10μg	15μg	20μg	30μg	40μg	60μg	120μg	180μg
添加剤			L-メチオニン ポリソルベート 80 リン酸二水素ナトリウム水和物 等張化剤 pH調節剤			0.075mg 0.025mg 1.19mg			

本剤の有効成分ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)は、チャイニーズハムスター卵巣細胞で生産される。

3.2 製剤の性状

販売名	ネスプ注射液5μgプラシリンジ	ネスプ注射液10μgプラシリンジ	ネスプ注射液15μgプラシリンジ	ネスプ注射液20μgプラシリンジ	ネスプ注射液30μgプラシリンジ	ネスプ注射液40μgプラシリンジ	ネスプ注射液60μgプラシリンジ	ネスプ注射液120μgプラシリンジ	ネスプ注射液180μgプラシリンジ
色・性状	無色澄明の液								
pH	6.0～6.4								
浸透圧比	約1(生理食塩液対比)								

®登録商標

4. 効能又は効果

○腎性貧血
○骨髄異形成症候群に伴う貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

〈腎性貧血〉

5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定すること。なお、投与初期における投与対象は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL(ヘマトクリット値で30%)未満を目安とし、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL(ヘマトクリット値で33%)未満を目安とする。

5.2 本剤の投与に際しては、腎性貧血であることを確認し、他の貧血症(失血性貧血、汎血球減少症等)には投与しないこと。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

5.3 IPSS[注)]によるリスク分類の中間-2リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。

5.4 臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。[17.1.7参照]

5.5 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。

注)International prognostic scoring system(国際予後スコアリングシステム)

6. 用法及び用量

〈腎性貧血〉

6.1 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。

小児：通常、小児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0.33μg/kg(最高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。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児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5～60μg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10～120μg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。

6.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30μgを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回0.5μg/kg(最高30μg)を皮下又は静脈内投与する。

・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、2週に1回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回10～60μgを皮下又は静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回60～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回5～120μgを皮下又は静脈内投与する。2週に1回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での1回の投与量の2倍量を開始用量として、4週に1回投与に変更し、4週に1回10～180μgを皮下又は静脈内投与することができる。

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

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

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240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈腎性貧血〉

7.1 貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.2 小児の初回用量

7.2.1 血液透析患者

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週1回5～20μgを静脈内投与する[1)]。

体重	本剤投与量
30kg未満	5μg
30kg以上40kg未満	10μg
40kg以上60kg未満	15μg
60kg以上	20μg

7.2.2 腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者

通常、小児には下表を参考に、ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、2週に1回5～30μgを皮下又は静脈内投与する[1)]。

体重	本剤投与量
20kg未満	5μg
20kg以上30kg未満	10μg
30kg以上40kg未満	15μg
40kg以上60kg未満	20μg
60kg以上	30μg

7.3 切替え初回用量

以下の患者には下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。

なお、小児に対して1回3μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること(小児に対して1回3μg/kgを超える使用経験はない)。

・エリスロポエチン製剤が週2回あるいは週3回投与されている患者

切替え前1週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、週1回から投与を開始する。

・エリスロポエチン製剤が週1回あるいは2週に1回投与されている患者
切替え前2週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、2週に1回から投与を開始する。

切替え前1週間あるいは2週間のエリスロポエチン製剤投与量の合計（小児は切替え前2週間）	本剤投与量	
	成人	小児
3,000IU未満	15μg	10μg
3,000IU		15μg
4,500IU	20μg	20μg
6,000IU	30μg	30μg
9,000IU	40μg	40μg
12,000IU	60μg	60μg

7.4 投与量調整
投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や、維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が2週連続して目標範囲から逸脱した場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。
また、小児に対して1回3μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること。

成人（皮下投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	15μg
2	30μg
3	60μg
4	90μg
5	120μg
6	180μg

成人（静脈内投与時）及び小児（皮下又は静脈内投与時）の投与量調整表

段階	本剤投与量
1	5μg
2	10μg
3	15μg
4	20μg
5	30μg
6	40μg
7	50μg
8	60μg
9	80μg
10	100μg
11	120μg
12	140μg
13	160μg
14	180μg

7.5 投与間隔変更時
7.5.1 本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。
7.5.2 1回あたり180μgを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。
〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉
7.6 他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。
7.7 必要以上の造血作用（ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする）を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合（ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする）には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。
7.8 本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること。[17.1.7参照]

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤投与中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑うこと。[11.1.6参照]
8.2 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。
〈腎性貧血〉
8.3 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[11.1.5参照]
8.4 本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用（血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする）があらわれないように十分注意すること。
腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。
・心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある[2]。
・保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[3]。
・2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者（ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与）を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[4]。
8.5 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値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あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
8.6 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において、投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.4参照]
8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。
8.8 血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。こ

のような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

8.9 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を投与する場合には、以下の点を考慮すること。

・水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

・慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

8.10 本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。

8.11 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。[11.1.5参照]

8.12 本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)があらわれないように十分注意すること。[17.1.7参照]

8.13 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度が安定するまでは週1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。

8.14 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。[9.1.2、11.1.4参照]

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 心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はそれらの既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者

観察を十分に行うこと。血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.1、11.1.7参照]

9.1.2 高血圧症の患者

血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがある。[8.6、8.14、11.1.4参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

9.1.4 アレルギー素因のある患者

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験(ラット及びウサギ)で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている。

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている。

9.7 小児等

〈腎性貧血〉

9.7.1 低出生体重児、新生児、乳児又は2歳未満の幼児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。

〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉

9.7.2 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。

9.8 高齢者

本剤の投与に際しては血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等を頻回に測定し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

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 脳梗塞(0.8%)

[9.1.1参照]

11.1.2 脳出血(0.1%)

11.1.3 肝機能障害、黄疸(0.1%)

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.4 高血圧性脳症(0.1%未満[注])

[8.6、8.14、9.1.2参照]

11.1.5 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(じん麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)があらわれることがある。[8.3、8.11参照]

11.1.6 赤芽球癆(頻度不明)

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避けること。[8.1参照]

11.1.7 心筋梗塞、肺梗塞(各0.1%未満[注])

[9.1.1参照]

注)発現頻度は特定使用成績調査に基づく。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
循環器	血圧上昇(16.2%)	不整脈	狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症	
皮膚		そう痒症、発疹		
肝臓	肝機能異常(Al-P上昇、γ-GTP上昇、AST上昇、ALT上昇、ビリルビン上昇)		胆嚢ポリープ	
代謝			血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症	
血液		好酸球増多、血小板減少	リンパ球減少、白血球減少、白血球増多	
腎臓・泌尿器		腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等)	血尿	
消化器			腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎	
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴	
眼			硝子体出血、結膜炎	
その他	シャント血栓・閉塞、LDH上昇		透析回路内残血、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽	熱感・ほてり感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

他剤との混注は行わないこと。

14.2 薬剤投与時の注意

プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者[注]に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある[5,6]。

15.1.2 放射線療法による貧血患者[注]に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある[6,7]。

15.1.3 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者[注]に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある[8]。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者[注]に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験で、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある[9]。

注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

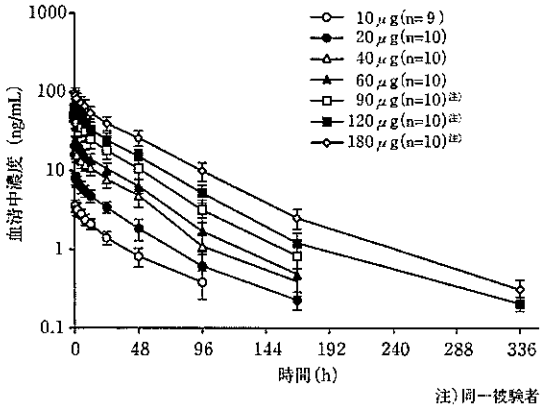
16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1)慢性腎臓病患者(成人)への静脈内投与

血液透析患者に本剤10～180μgを単回静脈内投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して高くなり、その推移は二相性の消失を示した。また、AUCは投与量にほぼ比例して増加した[10,11]。



血液透析患者に単回静脈内投与したときの
血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

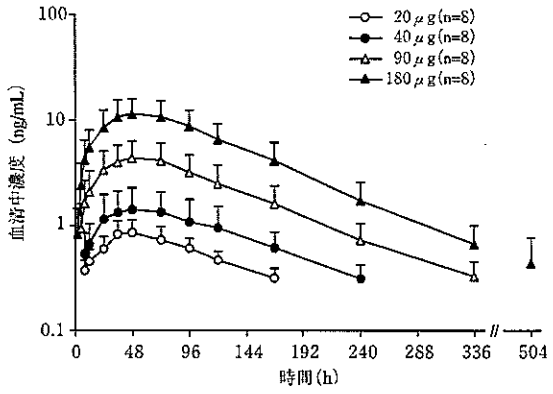
血液透析患者に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

投与量(μg)	被験者数	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h)	V_{ss} (mL)
10	9	125.2±39.3	38.59±18.48	87.49±28.32	3970±826
20	10	268.2±56.8	34.54±6.42	77.21±14.15	3330±593
40	10	602.8±159	32.11±5.44	70.13±16.50	2851±476
60	10	817.6±133.3	32.58±5.33	75.17±12.28	3184±592
90	10[注]	1465.9±335.4	45.37±13.23	64.07±13.22	2947±623
120	10[注]	2075.2±419.9	48.67±10.02	59.85±11.33	2962±560
180	10[注]	3540.9±694.2	47.02±6.31	52.69±10.83	2785±545

平均値±標準偏差
注)同一被験者

(2)慢性腎臓病患者(成人)への皮下投与

保存期慢性腎臓病患者に本剤20～180μgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。血清中濃度は、投与量にほぼ比例して上昇し、AUCは投与量にほぼ比例して増加した[12]。



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの
血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

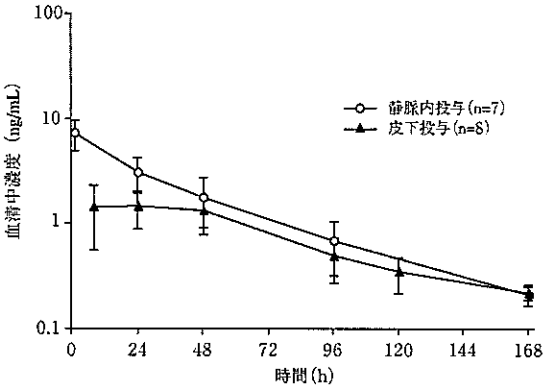
保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量(μg)	被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
20	8	45.0±5.5	0.882±0.276	137.7±41.3	95.61±31.13
40	8	52.5±16.9	1.521±0.866	247.2±104.9	98.28±26.86
90	8	46.5±4.2	4.356±1.964	651.6±262.6	77.09±34.30
180	8	52.5±18.1	11.641±4.657	1675.4±668.0	82.82±16.27

平均値±標準偏差

(3)慢性腎臓病患者(小児)への静脈内又は皮下投与

血液透析及び腹膜透析患児に体重別に本剤5～20μgを単回静脈内投与、腹膜透析及び保存期慢性腎臓病患児に体重別に本剤5～20μgを単回皮下投与したときの血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった[13]。



慢性腎臓病患児に単回静脈内又は皮下投与したときの
血清中濃度推移(平均値±標準偏差)

慢性腎臓病患児に単回静脈内投与したときの薬物動態パラメータ

被験者数	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/h/kg)	V_{ss} (mL/kg)
7	263.7±118.2	26.25±9.14	1.77±0.74	50.7±9.3

平均値±標準偏差

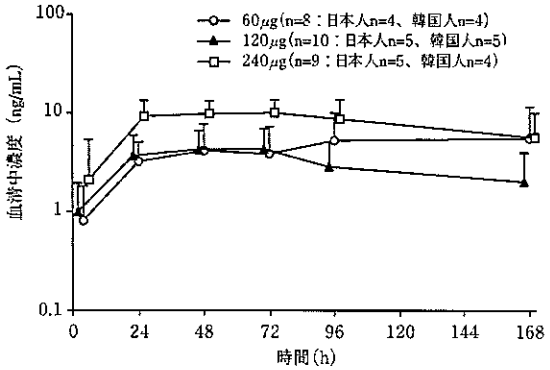
慢性腎臓病患児に単回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

被験者数	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
8	24.47±19.72	1.704±0.755	141.1±33.4	46.73±19.74

平均値±標準偏差

(4)骨髄異形成症候群患者への皮下投与

日本人及び韓国人骨髄異形成症候群患者に本剤60～240μgを16週間反復皮下投与したときの初回投与時の血清中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。C_{max}及びAUC_{0-t}は投与量に比例した増加を示さなかった[14]。



日本人及び韓国人骨髄異形成症候群患者に
初回皮下投与したときの血清中濃度推移(平均値+標準偏差)

日本人及び韓国人骨髄異形成症候群患者に初回皮下投与したときの薬物動態パラメータ

投与量(μg)	被験者数(日本人, 韓国人)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng・h/mL)
60	8 (4,4)	82.84±58.18	7.044±5.149	712.7±515.9
120	10 (5,5)	73.36±52.87	5.061±2.271	483.8±301.2
240	9 (5,4)	60.84±27.42	11.730±4.116	1309.8±543.3

平均値±標準偏差

16.1.2 反復投与

(1)慢性腎臓病患者(成人)への静脈内又は皮下投与

血液透析患者に本剤10～60μgを28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかっ

た。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤10～180μgを反復静脈内投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった[11,15]。
腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤15～180μgを反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった[15]。
(2)慢性腎臓病患者(小児)への静脈内又は皮下投与
慢性腎臓病患児に本剤5～180μgを24週反復静脈内又は皮下投与したときの血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった[1]。
(3)骨髄異形成症候群患者への皮下投与
日本人及び韓国人骨髄異形成症候群患者に本剤60～240μgを16週間反復皮下投与したときの血清中トラフ濃度に用量比例性は認められず、いずれの群においても投与期間を通じて顕著な変動は認められなかった[14]。

16.2 吸収
16.2.1 バイオアベイラビリティ
保存期慢性腎臓病患者に本剤20～180μgを単回皮下投与したときのバイオアベイラビリティは47.7%であった[16]。

16.3 分布
16.3.1 組織移行性
(1)静脈内投与
雄性ラットに^{125}I-ダルベポエチン アルファ0.5μg/kgを単回静脈内投与したとき、甲状腺、血液、血清、骨髄、腎臓、副腎及び脾臓に高い放射能が認められた[17]。
(2)皮下投与
雄性ラットに^{125}I-ダルベポエチン アルファ0.5μg/kgを単回皮下投与したとき、甲状腺、血清、血液、骨髄、皮膚、腎臓、胃及び膀胱に高い放射能が認められた[18]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験
〈腎性貧血〉
17.1.1 国内第Ⅱ／Ⅲ相試験(血液透析患者)
血液透析患者121例(本剤61例、エポエチン アルファ60例)を対象に、本剤(週1回10～60μg)又はエポエチン アルファ(週2～3回750～4,500IU)を適宜増減しながら28週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週1回投与はエポエチン アルファの週2～3回投与と同等の効果を有することが示された[19]。
副作用発現頻度は本剤投与群で21.3%(13/61例)、エポエチン アルファ投与群で11.9%(7/59例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、高血圧増悪8.2%(5/61例)、血圧上昇、動静脈瘻部位合併症及び肝機能異常 各3.3%(2/61例)であった。
17.1.2 国内長期投与試験(血液透析患者)
血液透析患者513例を対象に、本剤を週1回～2週に1回10～120μgの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0g/dL前後を推移した[20]。
副作用発現頻度は32.4%(166/513例)であった。主な副作用は、高血圧10.3%(53/513例)、血圧上昇5.5%(28/513例)、動静脈瘻部位合併症4.7%(24/513例)、動静脈瘻閉塞2.7%(14/513例)、頭痛1.8%(9/513例)及び脳梗塞1.2%(6/513例)であった。
17.1.3 国内第Ⅲ相試験(保存期慢性腎臓病患者)
保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例(本剤及びエポエチン アルファ各50例)を対象に、本剤(2週に1回又は4週に1回15～180μg)又はエポエチン アルファ(週1回又は2週に1回3,000～12,000IU)を適宜増減しながら26～28週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の2週に1回又は4週に1回皮下投与はエポエチン アルファの週1回又は2週に1回皮下投与と同等の効果を有することが示された[21]。
副作用発現頻度は本剤投与群で16.0%(8/50例)であった。本剤投与群で発現した主な副作用は、血圧上昇及び高血圧 各6.0%(3/50例)であった。
17.1.4 国内第Ⅲ相長期投与試験(保存期慢性腎臓病患者)
保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回46～48週間皮下投与した。投与量は、60、90、120又は180μgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した[22]。
副作用発現頻度は20.5%(33/161例)であった。主な副作用は、高血圧6.8%(11/161例)及び血圧上昇5.0%(8/161例)であった。
17.1.5 国内第Ⅲ相試験(腹膜透析患者)
腹膜透析患者146例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回26～28週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120又は180μgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した[23]。
各試験の副作用発現頻度は以下のとおりであった。
・国内第Ⅲ相試験(皮下投与)の副作用発現頻度は24.0%(23/96例)であった。主な副作用は、高血圧11.5%(11/96例)、血圧上昇及び好酸球数増加 各2.1%(2/96例)であった。
・国内第Ⅲ相試験(静脈内投与)の副作用発現頻度は20.0%(10/50例)であった。主な副作用は、血圧上昇6.0%(3/50例)及び高血圧4.0%(2/50例)であった。
17.1.6 国内第Ⅲ相試験(小児慢性腎臓病患者)
小児慢性腎臓病患者31例を対象に、本剤を5～180μgの範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では2週に1回又は4週に1回、24週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週1回又は2週に1回、24週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8週以降はほぼ12.0g/dLで推移した[1]。
なお、副作用の発現は認められなかった。
〈骨髄異形成症候群に伴う貧血〉
17.1.7 国際共同第Ⅱ相試験(骨髄異形成症候群患者)
IPSSによるリスク分類の低リスク又は中間-1リスクに分類され、血清中エリスロポエチン濃度が500mIU(国際単位)/mL以下を示す輸血依存[注1]の骨髄異形成症候群患者52例(日本人31例)を対象に本剤60、120又は240μgを週1回、48週間[注2]皮下投与し、本剤投与開始後16週時点の有効性を評価した[注3]。その結果、有効性評価症例50例のうち、60μg群の17例中11例(64.7%)、120μg群の18例中8例(44.4%)、240μg群の15例中10例(66.7%)に赤血球メジャー反応[注4]又は赤血球マイナー反応[注5]が認められた[14]。
副作用発現頻度は25.0%(13/52例)であった。主な副作用は、葉酸欠乏3.8%(2/52例)であった。[5.4、7.8、8.12参照]
注1)過去112日間で、輸血(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを超えて実施された輸血を除く)していない最長期間が56日未満
注2)240μg群において、本剤投与開始後16週時点で有効性が認められなかった場合は投与中止、その他の投与群においては投与量を増量
注3)目標ヘモグロビン濃度は、血液製剤の使用指針(改定版)(厚生労働省医薬食品局血液対策課、2005年)を参考に10.0g/dLと設定し、9.0～11.0g/dLを維持することを目的に、11.0g/dLを超えた場合には休薬
注4)本剤投与期間中に、連続56日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず、当該期間の最高ヘモグロビン濃度が本剤投与開始時ヘモグロビン濃度に比べて1.0g/dL以上増加
注5)本剤投与期間中の連続56日間の輸血量が本剤投与開始前56日間に比べて50%以上減少

18. 薬効薬理

18.1 作用機序
本剤は、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髄造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞(CFU-E)及び前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E)由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させる[24](*in vitro*)。
18.2 造血作用
本剤を正常マウス及びラットに静脈内投与したとき、エポエチン アルファと比較してより持続的な赤血球造血作用(ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加)が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、本剤は、エポエチン アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した[24,25]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名
ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)
(Darbepoetin Alfa (Genetical Recombination))
分子量
約36,000
本質
ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの5箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させたcDNAをチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた165個のアミノ酸残基($C_{800}H_{1300}N_{228}O_{241}S_5$；分子量：18,176.59)からなる糖タンパク質

20. 取扱い上の注意

20.1 できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。外箱開封後は遮光して保存すること。
20.2 シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

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

〈ネスプ注射液5μgプラシリンジ〉
0.5mL[1Oシリンジ]
〈ネスプ注射液10μgプラシリンジ〉
0.5mL[1Oシリンジ]

〈ネスプ注射液15μgプラシリンジ〉
0.5mL[10シリンジ]
〈ネスプ注射液20μgプラシリンジ〉
0.5mL[10シリンジ]
〈ネスプ注射液30μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ、10シリンジ]
〈ネスプ注射液40μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ、10シリンジ]
〈ネスプ注射液60μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ]
〈ネスプ注射液120μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ]
〈ネスプ注射液180μgプラシリンジ〉
0.5mL[1シリンジ]

23. 主要文献

1) Hattori M, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 634-641
2) Besarab A, et al. : N Engl J Med. 1998; 339: 584-590
3) Singh AK, et al. : N Engl J Med. 2006; 355: 2085-2098
4) Pfeffer MA, et al. : N Engl J Med. 2009; 361: 2019-2032
5) Leyland-Jones B, et al. : J Clin Oncol. 2005; 23: 5960-5972
6) Henke M, et al. : Lancet. 2003; 362: 1255-1260
7) Overgaard J, et al. : J Clin Oncol. 2009; 27: 302s
8) Luksenburg H, et al. : FDA Briefing Document. ODAC May 4, 2004
9) Smith RE Jr, et al. : J Clin Oncol. 2008; 26: 1040-1050
10) 菅朗ほか : 腎と透析. 2007; 63: 625-631
11) Uematsu T, et al. : Jpn J Clin Pharmacol Ther. 2007; 38: 331-339
12) 飯野靖彦ほか : 腎と透析. 2010; 68: 111-120
13) Uemura O, et al. : Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 932-938
14) 社内資料 : 骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験(2014年12月18日承認、CTD2.7.6.1)
15) 社内資料 : 本剤反復投与による薬物動態の検討(2010年4月16日承認、CTD2.7.2.2)
16) 社内資料 : 保存期慢性腎臓病患者における皮下投与時のバイオアベイラビリティ(2010年4月16日承認、CTD2.7.1.3)
17) 社内資料 : ラットにおける静脈内投与時の組織分布(2007年4月18日承認、CTD2.6.4.4)
18) 社内資料 : ラットにおける皮下投与時の組織分布(2010年4月16日承認、CTD2.6.4.4)
19) 保利敬ほか : 腎と透析. 2007; 62: 679-691
20) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2007; 11: 220-226
21) 林晃正ほか : 腎と透析. 2010; 68: 931-945
22) Akizawa T, et al. : Ther Apher Dial. 2011; 15: 431-440
23) 社内資料 : 腹膜透析患者を対象とした本剤の効果(第Ⅲ相) (2010年4月16日承認、CTD2.7.3.3.3.3)
24) 永野伸郎ほか : 腎と透析. 2006; 60: 1039-1046
25) 社内資料 : 腎性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチンアルファ単回皮下投与時の貧血改善効果(2010年4月16日承認、CTD2.6.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

協和キリン株式会社　くすり相談窓口
〒100-0004　東京都千代田区大手町1-9-2
電話　0120-850-150
受付時間　9:00～17:30(土・日・祝日及び弊社休日を除く)

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2

astellas

＊2019年11月改訂（第2版）
2019年９月作成

HIF-PH阻害薬　腎性貧血治療薬
ロキサデュスタット錠

エベレンゾ®錠20mg
エベレンゾ®錠50mg
エベレンゾ®錠100mg

Evrenzo® Tablets 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

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

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

貯法：室温保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
873999

	錠20mg	錠50mg
承認番号	30100AMX00239	30100AMX00240
販売開始	2019年11月	

	錠100mg
承認番号	30100AMX00241
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）

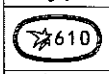
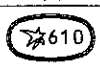
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5参照]

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、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
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	表	裏	側面	✳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	表	裏	側面	✳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）	エポエチンベータペゴル（μg/4週）	本剤（mg/回）
4500未満	20未満	100以下	70
4500以上	20以上	100超	100

7.2 投与量調整

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

[投与量増減表]

4週前から当該週までのHb値変化量	当該週のHb値			
	10.5g/dL未満	10.5g/dL以上11.5g/dL以下	11.5g/dL超12.5g/dL以下	12.5g/dLを超える
−1.0g/dL未満	1段階増量	1段階増量	変更なし	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
−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			

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

8. 重要な基本的注意
8.1 本剤投与開始後及び用量変更後には、ヘモグロビン濃度が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0g/dLを超えるような急激な上昇を認めた場合は、減量・休薬等の適切な処置をとること。[7.2参照]
8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を定期的に確認し、腎性貧血の治療に関する最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある[1)~3)]。
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[4)]。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。[16.6.2参照]
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[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[5)6)]。[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[5)6)]。
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[7)~9)]。[16.4、16.7.1参照]
10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リン結合性ポリマー セベラマー塩酸塩 ビキサロマー [16.7.2参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。	本剤をセベラマー炭酸塩と同時投与したところ、本剤のAUCinfが低下した[10)]。
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） [16.7.2参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。	本剤を酢酸カルシウムと同時投与したところ、本剤のAUCinfが低下した[10)]。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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 [16.7.3参照]	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[11][12]。また、本剤投与2時間前、本剤投与の4又は10時間後にシンバスタチンを投与した際も曝露量が上昇した。 本剤のOATP1B1/BCRP阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度を上昇させる。
プロベネシド [16.7.2参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をプロベネシドと併用したところ、本剤のAUCinfが上昇した[13]。 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) [16.7.2参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をゲムフィブロジルと併用したところ、本剤のAUCinfが上昇した[14]。 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%）、シャント閉塞（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			うっ血性心不全、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		シャント狭窄	
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、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、間質性肺疾患
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	
血管障害	高血圧		
その他			医療機器内血栓

12.臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与によって総コレステロール及びLDLコレステロールが減少する可能性がある[15)～18)]。

13.過量投与

13.1 症状

本剤を健康成人に5 mg/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。

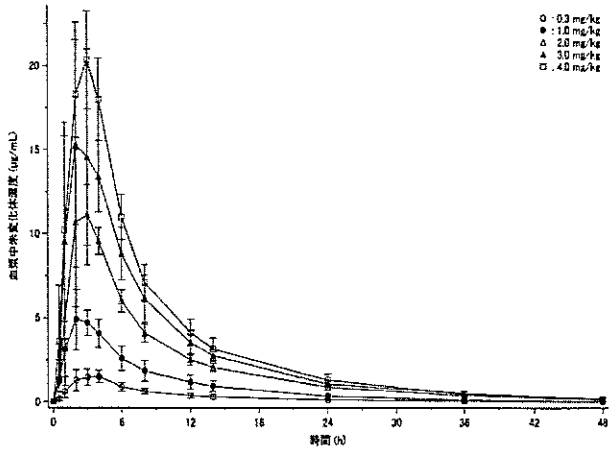
16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

健康成人男性（30例）に本剤0.3～4.0mg/kgを空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった[19)]。



平均値±標準偏差（各群6例）

本剤単回投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

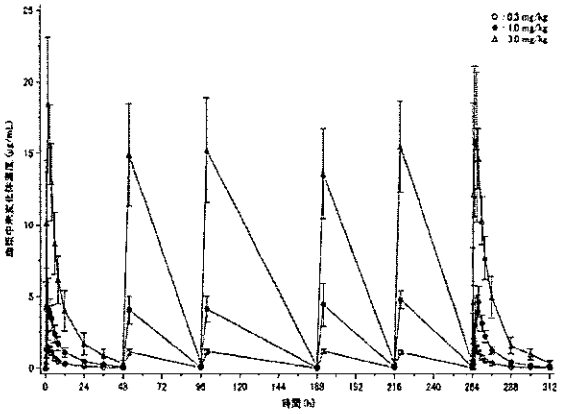
健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUCinf (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3mg/kg	6	1.9±0.3	3.0(2.0-4.0)	13.8±3.4	8.3±0.9
1.0mg/kg	6	5.4±1.0	2.0(2.0-3.0)	43.6±11.9	8.4±2.3
2.0mg/kg	6	12.9±2.3	2.0(1.0-4.0)	99.7±13.3	9.3±2.1
3.0mg/kg	6	18.9±3.5	2.0(2.0-4.0)	139.3±18.9	9.0±1.9
4.0mg/kg	6	20.8±2.3	3.0(1.0-4.0)	168.8±22.0	8.0±0.5

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）

(2) 反復投与

健康成人男性（21例）に本剤0.3～3.0mg/kgを空腹時に週3回2週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。いずれの投与量でも速やかに定常状態に達し、蓄積性はほとんど認められなかった[19]。



平均値±標準偏差（各群7例）

本剤反復投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

健康成人における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量	測定日	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC_{24} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
0.3mg/kg	1	7	1.6±0.2	2.0 (1.0-3.0)	10.7±1.3	9.9±1.2
	12	7	1.8±0.4	2.0 (0.5-3.0)	12.0±1.6	10.4±1.8
1.0mg/kg	1	7	5.4±1.4	2.0 (1.0-6.0)	37.4±4.2	9.6±1.1
	12	7	5.2±0.8	4.0 (2.0-6.0)	39.7±3.8	9.0±1.6
3.0mg/kg	1	7	18.8±4.2	2.0 (1.0-2.0)	138.5±32.9	9.9±2.4
	12	7	18.1±2.5	2.0 (1.0-4.0)	153.1±31.9	9.7±1.1

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）

16.1.2 血液透析患者

血液透析患者（12例）に本剤1.0mg/kg又は2.0mg/kgを空腹時に単回経口投与したとき、透析前（透析2.5時間前）投与と透析後投与で本剤の薬物動態に顕著な差はなく、透析の影響はわずかであった[20]。

血液透析患者における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	投与タイミング	例数	Cmax (μg/mL)	Tmax (h)	AUC_{24} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1.0mg/kg	透析前	6	4.4±0.5	2.5 (2.0-4.0)	40.2±5.5	15.8±5.1
	透析後	6	5.6±1.3	1.5 (1.0-6.0)	45.8±5.2	15.5±3.1
2.0mg/kg	透析前	6	9.4±1.2	3.0 (1.0-4.0)	90.8±30.4	16.2±7.1
	透析後	6	13.0±2.0	2.5 (1.0-4.0)	103.4±27.7	20.9±10.5

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）

16.1.3 腹膜透析患者

母集団薬物動態解析の結果、腹膜透析患者と血液透析患者の薬物動態に明確な差はみられなかった[21]。

16.2 吸収

本剤を空腹時に経口投与したとき、おおむね投与2時間後にCmaxに到達する。

健康成人男性（16例）に本剤100mgを食後に単回経口投与したときのCmaxの平均値は、空腹時単回経口投与と比較して20%低値であったが、AUCinfへの影響はわずかであった[22]。

16.3 分布

血漿蛋白結合率が非常に高く（約99%）、主にアルブミンと結合した[23]（*in vitro*試験）。

16.4 代謝

健康成人男性（6例）に200mgの［^{14}C］-ロキサデュスタットを空腹時に単回経口投与したとき、ヒト血漿中の主成分は未変化体であった。代謝物は4'-水酸化体の硫酸抱合体、4-*O*-β-グルクロン酸抱合体、4-*O*-β-グルコース抱合体が認められ、これら代謝物の曝露量はいずれも薬物由来物質の総曝露量の10%未満であった[24]（外国人データ）。

ロキサデュスタットの水酸化代謝は主にCYP2C8が寄与し、4-*O*-β-グルクロン酸抱合代謝は主にUGT1A9が寄与する[7][8]（*in vitro*試験）。[10.参照]

16.5 排泄

健康成人男性（16例）に本剤100mg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約1%であった[22]。

健康成人男性（6例）に200mgの［^{14}C］-ロキサデュスタットを空腹時に単回経口投与したとき、投与後192時間までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ約46%及び約50%であった[25]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

本剤100mgを重度の腎機能障害患者（eGFR<30mL/min/1.73m^2）9例に単回投与した際のAUCinfの平均値は、腎機能正常被験者と比較して2.2倍上昇した。Cmaxの平均値には明確な差はみられなかった[26]（外国人データ）。

16.6.2 肝機能障害患者

本剤100mgを中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh分類B）8例に単回投与した際の血漿中非結合型のCmax及びAUCinfの平均値は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ16%高値及び70%高値であった[4]（外国人データ）。[9.3.1参照]

16.6.3 高齢者

高齢健康被験者（65歳以上）24例に本剤50～200mgを単回投与した際のCmax及びAUCinfの平均値は、非高齢健康被験者（18～45歳）と比較してそれぞれ15%高値及び23%高値であった[27]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

ロキサデュスタットはCYP2C8、UGT1A9、BCRP、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質であり、CYP2C8（K_i値16.0μM）、BCRP（IC_{50}値3.05μM）及びOATP1B1（IC_{50}値2.59μM）に対して阻害作用を有する[7]～[9][28]。[10.参照]

16.7.2 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

(1) リン吸着薬

本剤とセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの併用により、本剤のAUCinf及びCmaxは低下した。本剤をリン吸着薬の投与の少なくとも1時間前又は1時間後に投与すると、本剤のCmax及びAUCinfの低下は軽減された[10]（外国人データ）。

本剤と炭酸ランタン水和物の併用によって、本剤のAUCinfは12%低下し、Cmaxは影響を受けなかった[29]。[10.2参照]

本剤の薬物動態に対するリン吸着薬の影響

リン吸着薬	リン吸着薬投与量	本剤投与量	本剤の投与タイミング	例数	幾何平均比（90%信頼区間）（リン吸着薬併用投与時／ロキサデュスタット単独投与時）	
					Cmax	AUCinf
セベラマー炭酸塩	2400mg 1日3回投与	200mg 単回投与	同時投与	24	0.34 (0.31, 0.38)	0.33 (0.31, 0.36)
			リン吸着薬投与1時間前	30	0.74 (0.68, 0.82)	0.59 (0.56, 0.63)
			リン吸着薬投与1時間後	30	0.88 (0.79, 0.97)	0.76 (0.72, 0.81)
酢酸カルシウム	1900mg 1日3回投与		同時投与	24	0.48 (0.43, 0.54)	0.54 (0.49, 0.58)
			リン吸着薬投与1時間前	30	0.81 (0.73, 0.89)	0.69 (0.65, 0.73)
			リン吸着薬投与1時間後	30	0.98 (0.89, 1.07)	0.83 (0.78, 0.88)

(2) その他の薬剤

オメプラゾール（プロトンポンプ・インヒビター、外国人データ）、クレメジン（球形吸着炭）は本剤の薬物動態に対して影響を与えなかった[30][31]。

本剤の薬物動態に対するその他の併用薬の影響は下表のとおりであった[13][14]（外国人データ）。[10.2参照]

本剤の薬物動態に対する併用薬の影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均比(90%信頼区間)（相互作用薬併用投与時／単独投与時）	
				Cmax	AUCinf
ゲムフィブロジル（国内未承認）（CYP2C8及びOATP1B1阻害剤）	600mg 1日2回投与	100mg 単回投与	18	1.37 (1.29, 1.46)	2.35 (2.15, 2.56)
プロベネシド（UGT、OAT1及びOAT3阻害剤）	500mg 1日2回投与		18	1.38 (1.22, 1.56)	2.25 (2.14, 2.37)

16.7.3 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) HMG-CoA還元酵素阻害剤（OATP1B1/BCRP基質）

本剤とシンバスタチン、シンバスタチンの活性代謝物（アシド体）、ロスバスタチン又はアトルバスタチンの併用により、これらのAUCinf及びCmaxは上昇した。

シンバスタチンを本剤投与の2時間前、4又は10時間後に投与したところ、同時投与時と同様に、シンバスタチンのAUCinf及びCmaxは上昇した[11][12]（外国人データ）。[10.2参照]

HMG-CoA還元酵素阻害剤の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	HMG-CoA還元酵素阻害剤投与のタイミング	例数	幾何平均比(90%信頼区間)（本剤併用投与時／単独投与時）	
					Cmax	AUCinf
シンバスタチン	シンバスタチンを40mg単回投与	200mg 隔日投与	同時投与	28	1.87 (1.56, 2.23)	1.75 (1.47, 2.09)
			本剤投与2時間前	24	2.32 (1.92, 2.79)	1.68 (1.44, 1.96)
			本剤投与4時間後	24	3.10 (2.57, 3.74)	1.74 (1.50, 2.03)
			本剤投与10時間後	24	2.39 (1.98, 2.87)	1.56 (1.34, 1.82)
シンバスタチンアシド体（代謝物）			同時投与	28	2.76 (2.34, 3.24)	1.85 (1.54, 2.23)
			本剤投与2時間前	24	2.34 (1.99, 2.76)	1.89 (1.62, 2.21)
			本剤投与4時間後	24	5.98 (5.08, 7.04)	3.42 (2.94, 3.99)
			本剤投与10時間後	24	3.37 (2.86, 3.97)	2.51 (2.16, 2.93)
ロスバスタチン	10mg 単回投与		同時投与	28	4.47 (3.86, 5.18)	2.93 (2.63, 3.25)
アトルバスタチン	40mg 単回投与		同時投与	24	1.34 (1.11, 1.63)	1.96 (1.71, 2.26)

(2) その他の薬剤

本剤200mgとの併用によって、ブプロピオン（CYP2B6基質、国内未承認）、ワルファリン（CYP2C9基質）の薬物動態に変化は認められず、本剤150mgとの併用によってロシグリタゾン（CYP2C8基質、国内未承認）の薬物動態に変化は認められなかった[32]~[34]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相比較試験（血液透析、赤血球造血刺激因子製剤（ESA：erythropoiesis stimulating agents）からの切替え）

血液透析施行中の腎性貧血患者302例（本剤150例、ダルベポエチンアルファ152例）を対象に、前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。また、実薬対照としてダルベポエチンアルファを設定した。その結果、投与18週から24週の平均Hb値のベースラインからの変化量の調整済み平均値は、本剤投与群で-0.04g/dL、ダルベポエチンアルファ投与群で-0.03g/dLであり、本剤のダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された[15]。

副作用発現頻度は、本剤投与群で22.0%（33/150例）、主な副作用は、高血圧3.3%（5/150例）、嘔吐、網膜出血、低アルブミン血症各2.0%（3/150例）であった。

17.1.2 国内長期投与試験（血液透析、ESAからの切替え）

血液透析施行中の腎性貧血患者163例を対象に、前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回52週間経口投与した。その結果、投与46週から52週の目標Hb値維持率（平均Hb値が10.0g/dL以上12.0g/dL以下であった患者割合）は71.2%（116/163例）であった[16]。

副作用発現頻度は、27.6%（45/163例）であった。主な副作用は、嘔吐3.1%（5/163例）、腹部不快感、シャント閉塞各2.5%（4/163例）であった。

17.1.3 国内一般臨床試験（血液透析、ESA未治療）

ESA未治療の血液透析施行中の腎性貧血患者75例を対象に、本剤50mg又は70mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。その結果、投与終了時までの累積奏効率（Hb値が10.0g/dL以上を達成、かつベースラインよりHb値が1.0g/dL以上上昇した患者割合）は、本剤50mg開始群で86.5%（32/37例）、本剤70mg開始群で89.2%（33/37例）であった[17]。

副作用発現頻度は、21.3%（16/75例）であった。主な副作用は、シャント閉塞、リパーゼ増加各2.7%（2/75例）であった。

17.1.4 国内一般臨床試験（腹膜透析）

腹膜透析施行中の腎性貧血患者56例（ESA未治療の患者13例、ESAからの切替え患者43例）を対象に、ESA未治療の患者には本剤50mg又は70mgを、ESAからの切替え患者には前治療のESAの用量に応じて本剤70mg又は100mgから開始し、Hb値に応じて用量を20～300mgの間で調整し、週3回24週間経口投与した。その結果、投与18週から24週の目標Hb値維持率（平均Hb値が10.0g/dL以上12.0g/dL以下であった患者割合）は、ESA未治療の本剤50mg開始群で83.3%（5/6例）、ESA未治療の本剤70mg開始群で100.0%（7/7例）、ESAからの切替え患者で74.4%（32/43例）であった[18]。

副作用発現頻度は、37.5%（21/56例）であった。主な副作用は、便秘、そう痒症各5.4%（3/56例）、下痢、浮腫、結膜炎、ALT増加、咳嗽各3.6%（2/56例）であった。

18.薬効薬理

18.1 作用機序

ロキサデュスタットは、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）を阻害する[35]。それにより、HIF-αの分解が妨げられてHIF経路が活性化され、その結果、エリスロポエチンが増加することにより、赤血球形成が促進されると考えられる。

18.2 HIF-PH阻害作用及びエリスロポエチン産生作用

ロキサデュスタットは、*in vitro*においてHIF-PHであるプロリン水酸化酵素ドメイン（PHD）1、PHD2、及びPHD3を阻害した[35]。また、ヒト肝細胞培養系においてHIF-2α蛋白の蓄積を誘導し、エリスロポエチン産生を増加させた[36]。

18.3 貧血改善作用

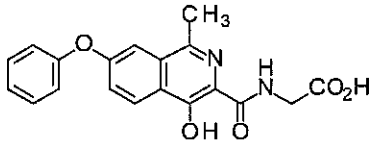
ロキサデュスタットは、ラット貧血モデルにおいて、ヘモグロビンやヘマトクリットを増加させた[37]～[39]。

19.有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロキサデュスタット（Roxadustat）

化学名：*N*-[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl]glycine

構造式：



分子式：$C_{19}H_{16}N_2O_5$

分子量：352.34

性　状：ロキサデュスタットは白色～黄色の結晶又は粉末である。水にほとんど溶けず、エタノール（99.5）に溶けにくい。

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）

23.主要文献

1) Besarab, A. et al.：N. Engl. J. Med. 1998；339：584-590［R-08167］
2) Singh, A.K. et al.：N. Engl. J. Med. 2006；355：2085-2098［R-08168］
3) Pfeffer, M.A. et al.：N. Engl. J. Med. 2009；361：2019-2032［R-08169］
4) 社内報告書：海外肝機能障害患者・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.13）（DIR190035）
5) 社内報告書：ラット・生殖発生毒性試験（2019年9月20日承認 CTD 2.6.6.6.3.1）（DIR190040）
6) 社内報告書：ラット・乳母哺育試験（2019年9月20日承認 CTD 2.6.6.6.3.2）（DIR190041）
7) 社内報告書：CYP同定・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.7）（DIR190044）
8) 社内報告書：UGT同定・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.8）（DIR190045）
9) 社内報告書：トランスポーター基質性及び阻害・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.4.3）（DIR190049）
10) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.18）（DIR190054）
11) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.22）（DIR190052）
12) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（アトルバスタチン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.23）（DIR190053）
13) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（プロベネシド）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.21）（DIR190027）
14) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.16）（DIR190026）
15) 社内報告書：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）
16) 社内報告書：血液透析患者・長期投与試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.34）（DIR190008）
17) 社内報告書：血液透析患者・ESA未治療患者対象試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.33）（DIR190006）
18) 社内報告書：腹膜透析患者・第Ⅲ相試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.32）（DIR190009）
19) 社内報告書：健康成人・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.4）（DIR190010）
20) 社内報告書：血液透析患者・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.9）（DIR190022）
21) 社内報告書：透析患者・母集団薬物動態解析（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.7.2）（DIR190034）
22) 社内報告書：健康成人・食事の影響試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR190023）
23) 社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.1）（DIR190042）
24) 社内報告書：ヒト代謝物プロファイリング・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.5）（DIR190043）
25) 社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.8）（DIR190036）
26) 社内報告書：海外腎機能障害患者・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.12）（DIR190021）
27) 社内報告書：海外健康成人・加齢及び性差検討試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.11）（DIR190051）
28) 社内報告書：CYP阻害・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.1）（DIR190046）
29) 社内報告書：健康成人・薬物相互作用試験（炭酸ランタン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.15）（DIR190055）
30) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（オメプラゾール）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.19）（DIR190024）
31) 社内報告書：健康成人・薬物相互作用試験（クレメジン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.14）（DIR190025）
32) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ブプロピオン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.20）（DIR190028）
33) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ワルファリン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.17）（DIR190029）
34) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.25）（DIR190030）
35) 社内報告書：ヒトリコンビナント酵素・薬理作用（2019年9月20日承認 CTD 2.6.2.2.1）（DIR190013）
36) 社内報告書：ヒト肝細胞・薬理作用（2019年9月20日承認 CTD 2.6.2.2.2）（DIR190014）

37) 社内報告書：炎症性貧血モデルラット2週間投与・薬理作用（2019年9月20日承認 CTD 2.6.2.2.6.1）（DIR190018）
38) 社内報告書：炎症性貧血モデルラット4週間投与・薬理作用（2019年9月20日承認 CTD 2.6.2.2.6.2）（DIR190019）
39) 社内報告書：腎性貧血モデルラット・薬理作用（2019年9月20日承認 CTD 2.6.2.2.7）（DIR190020）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

アステラス製薬株式会社　メディカルインフォメーションセンター
〒103-8411　東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
フリーダイヤル　0120-189-371

＊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。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

26.2 提携

FibroGen Inc.

エナロデュスタット

第１部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照すること

日本たばこ産業株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 3
1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠 3
1.8.1.1 効能又は効果（案） 3
1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠 3
1.8.1.3 効能又は効果（案）に関する結論 4
1.8.1.4 効能又は効果に関連する注意（案） 4
1.8.1.5 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠 4
1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.2.1 用法及び用量（案） 4
1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠 5
1.8.2.3 用法及び用量（案）に関する結論 9
1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 10
1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠 11
1.8.3.1 警告 11
1.8.3.2 禁忌 11
1.8.3.3 重要な基本的注意（案） 12
1.8.3.4 特定の背景を有する患者に関する注意 13
1.8.3.5 相互作用 15
1.8.3.6 副作用 15
1.8.3.7 過量投与 16
1.8.3.8 適用上の注意 16

1.8 添付文書（案）

別添資料1に添付文書（案）を示した。

1.8.1 効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能又は効果（案）

4. 効能又は効果

腎性貧血

1.8.1.2 効能又は効果（案）の設定根拠

本剤の臨床試験は，腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病（CKD），腹膜透析（PD）及び血液透析（HD）患者を対象に実施した。以下に，病期別（保存期CKD患者，PD患者，HD患者）の試験成績の概略，効能又は効果及びその設定根拠を記載する。

(1)保存期CKD患者

第III相臨床試験では，保存期CKD患者を対象とした試験として，ダルベポエチン アルファとのランダム化非盲検並行群間比較試験（MBA4-4試験），52週間の投与期間を設定した長期投与試験（MBA4-1試験）を実施した。

MBA4-4試験，MBA4-1試験ともに，本剤を1日1回2 mgを開始用量とした際，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）未治療患者に対する貧血改善効果，ESA治療患者に対するESAからの切り替え効果が確認された。

MBA4-4試験では評価期間（Week 20～Week 24）における平均ヘモグロビン（Hb）濃度の群間差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の95% 信頼区間（CI）の下限が事前に設定した非劣性マージンを上回ったことから，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。加えて，MBA4-4試験，MBA4-1試験ともに，本剤を1日1回1～8 mg投与した際，評価期間（24週間投与時：Week 20～Week 24，52週間投与時：Week 48～Week 52）において，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の範囲内であり，本剤の維持効果が確認された。

(2)PD患者

第III相臨床試験では，PD患者を対象とした試験として，52週間の投与期間を設定した一般臨床試験（MBA4-3試験）を実施した。ESA未治療患者の組み入れは1名のみであった。

本剤を1日1回2 mgを開始用量とした際，ESA未治療患者に対するHb濃度の上昇が認められた。また，ESA治療患者に対するESAからの切り替え効果が確認された。

本剤を1日1回1～8 mg投与した際，評価期間（24週間投与時：Week 20～Week 24，52週間投与時：Week 48～Week 52）において，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の範囲内であり，本剤の維持効果が確認された。

(3)HD 患者

第 III 相臨床試験では，HD 患者を対象とした試験として，ESA 治療患者を組み入れたダルベポエチン アルファとのランダム化二重盲検並行群間比較試験（MBA4-5 試験）及び 52 週間の投与期間を設定した長期投与試験（MBA4-2 試験），並びに ESA 未治療患者を組み入れた貧血改善／維持試験（MBA4-6 試験）を実施した。

本剤を 1 日 1 回 4 mg を開始用量とした際，MBA4-6 試験では，ESA 未治療患者に対する貧血改善効果が確認され，MBA4-5 試験及び MBA4-2 試験では，ESA 治療患者に対する本剤の切り替え効果が確認された。

MBA4-5 試験では評価期間（Week 20～Week 24）における平均 Hb 濃度の群間差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）の 95% CI の下限が事前に設定した非劣性マージンを上回ったことから，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。加えて，MBA4-6 試験，MBA4-5 試験及び MBA4-2 試験のいずれの試験でも，本剤を 1 日 1 回 1～8 mg 投与した際，評価期間（24 週間投与時：Week 20～Week 24，52 週間投与時：Week 48～Week 52）において，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 の範囲内であり，本剤の維持効果が確認された。

1.8.1.3 効能又は効果（案）に関する結論

1.8.1.2 記載の試験成績から，保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者における腎性貧血に対して，本剤の有効性が確認され，いずれの試験においても安全性に問題がなかったことから，本剤の効能・効果を「腎性貧血」とした。

1.8.1.4 効能又は効果に関連する注意（案）

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。

1.8.1.5 効能又は効果に関連する注意（案）の設定根拠

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。

1.8.2 用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 用法及び用量（案）

6. 用法及び用量

＜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。

1.8.2.2 用法及び用量（案）の設定根拠

1.8.2.2.1 用法

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，JTZ-951 の吸収量は低下した（「CTD2.5.3.3.1 項」を参照）。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。

1.8.2.2.2 用量

1.8.2.2.2.1 開始用量

1.8.2.2.2.1.1 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）において，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。医薬品第 II 相試験終了後相談の結果も踏まえて，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。本剤投与群の ESA 未治療患者の Week 4 の Hb 濃度変化量は 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 試験にて，本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度変化量が 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）の結果及び医薬品第 II 相試験終了後相談の結果を踏まえ，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 名）の Week 4 の Hb 濃度変化量は 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 濃度変化量，さらには日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC（Week 0，Week 2 及び Week 4 の Ret 数を用いて算出）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（「CTD2.7.3 項 表 53」参照）。また，JTZ-951 の薬物動態においても，母集団薬物動態解析の結果から，病期の違いによる影響をほとんど受けないことが示された（「CTD2.5.3.1.2 項 (4)」参照）。

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。

(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）において，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。医薬品第 II 相試験終了後相談の結果も踏まえて，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 濃度変化量が 2.0 g/dL を超える患者が 26.5%（9/34 名）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。

1.8.2.2.2.1.2 赤血球造血刺激因子製剤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）において，ESA から切り替え後の Hb 濃度の推移及びエンドポイントの Hb 濃度（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均値）がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合から，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。医薬品第 II 相試験終了後相談の結果も踏まえ，第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験及び MBA4-I 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 濃度変化量は−0.26 g/dL（95% CI：−0.45～−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 濃度変化量：−0.32 g/dL，95% CI：−0.47～−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）の結果及び医薬品第 II 相試験終了後相談の結果を踏まえ，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 濃度変化量は−0.58 g/dL（95% CI：−0.79～−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）において，ESA から切り替え後の Hb 濃度の推移及びエンドポイントの Hb 濃度（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均値）がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合から，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 濃度変化量は 0.21 g/dL（95% CI：0.04～0.39 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 濃度変化量：0.34 g/dL，95%

CI：0.18～0.50 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。

1.8.2.2.3 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）において，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：−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，いずれの病期においても，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。いずれの病期で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。

後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験では，最高用量 8 mg/日の投与時を含め，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。

1.8.2.3 用法及び用量（案）に関する結論

本剤の用法は，開始用量及び維持用量ともに「食前又は就寝前に経口投与する。」と設定した。

保存期 CKD 患者，PD 患者の開始用量は「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」，HD 患者の開始用量は「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」と設定した。

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。

1.8.2.4 用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

1.8.2.4.1 用法及び用量に関連する注意（案）

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。

1.8.2.4.2 用法及び用量に関連する注意（案）の設定根拠

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 の段階に基づき 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
本剤の維持用量	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg

保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者のいずれの病期の患者においても，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の平均値は 1.1～2.0 回であった。MBA4-1 試験，MBA4-3 試験及び MBA4-2 試験の 52 週間投与時の Week 24～Week 52 の用量調整回数の平均値はすべて 1.5 回で，Week 0～Week 24 の用量調整回数の平均値 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。

1.8.3 使用上の注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 警告

1.8.3.1.1 警告（案）

1. 警告

本剤投与中に，脳梗塞，心筋梗塞，脳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。

1.8.3.1.2 警告（案）の設定根拠

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[5]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 阻害薬において既存 ESA と比較して血栓塞栓症関連事象の発現割合が高い傾向が認められる等の理由から，添付文書の「警告」で注意喚起が行われている[6]ことを踏まえ，本剤投与時にも十分な注意が必要と判断して設定した。

1.8.3.2 禁忌

1.8.3.2.1 禁忌（案）

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

1.8.3.2.2 禁忌（案）の設定根拠

2.1 医薬品の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。

1.8.3.3 重要な基本的注意（案）

1.8.3.3.1 重要な基本的な注意（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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内で安定するまでは，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。	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」[1]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。 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[2, 3, 4]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。

1.8.3.4 特定の背景を有する患者に関する注意

1.8.3.4.1 合併症・既往歴等のある患者（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
9.1 合併症・既往歴等のある患者 **9.1.1 脳梗塞，心筋梗塞，肺梗塞等の患者，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。	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[5]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。 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。 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。

1.8.3.4.2 生殖能を有する者（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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	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受胎能及び胚への影響が懸念されることから設定した。

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。	

1.8.3.4.3 妊婦（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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。	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・胎児への影響が懸念されること，及び出生児の発育遅延（体重の増加抑制，眼瞼開裂時期の遅延）が認められていることから設定した。

1.8.3.4.4 授乳婦（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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，出生児で眼瞼の開裂時期の遅延が認められている。	授乳婦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，本剤の乳汁移行性が認められていることから設定した。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血漿中エナロデュスタット曝露量に対する母乳中エナロデュスタット曝露量の比から，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。

1.8.3.4.5 小児等（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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。	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。

1.8.3.5 相互作用

1.8.3.5.1 相互作用（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>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</td><td>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。</td><td>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。</td></tr>
</table>

</td><td>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際に本剤の C_{max} 及び AUC_{inf} が低下したものの，セベラマー炭酸塩の投与 3 時間後に本剤を投与した際，及びセベラマー炭酸塩の投与 1 時間前に本剤を投与した際には，本剤の薬物動態に及ぼす影響は小さかった。また，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も同様に，本剤と同時投与時の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て設定した。</td></tr>
</table>

1.8.3.6 副作用

1.8.3.6.1 重大な副作用（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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（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。	国内臨床試験で認められた重篤な副作用のうち，重大な転帰をたどるおそれがある「深部静脈血栓症」，「肺塞栓症」，「脳幹梗塞」等について，十分な観察及び適切な処置を促すために設定した。

1.8.3.6.2 その他の副作用（案）及びその設定根拠

<table>
<tr><th>案</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

<table>
<tr><th>種類／頻度</th><th>1%以上</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>眼障害</td><td></td><td>網膜出血</td></tr>
<tr><td>血管障害</td><td>高血圧</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚及び皮下組織障害</td><td></td><td>湿疹</td></tr>
<tr><td>臨床検査</td><td></td><td>血圧上昇，フィブリンDダイマー増加</td></tr>
</table>

</td><td>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。</td></tr>
</table>

1.8.3.7 過量投与

1.8.3.7.1 過量投与（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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。	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。

1.8.3.8 適用上の注意

1.8.3.8.1 適用上の注意（案）及びその設定根拠

案	設定根拠
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。	「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。

[参考文献]

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. 2016; 49(2): 89-158.（CTD5.4-6）

2. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2085-98.（CTD5.4-24）

3. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al.. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009 Nov 19;361(21):2019-32.（CTD5.4-39）

4. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998 Aug 27;339(9):584-90.（CTD5.4-25）

5. 栗原怜，加藤仁志，河辺満彦，森島明，米島秀夫，秋葉隆ほか. 血液透析患者に対する recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) 治療の循環動態に及ぼす影響. 日本透析療法学会雑誌. 1989; 22(7): 733-36.（CTD5.4-49）

6. アステラス製薬株式会社. エベレンゾ錠 医薬品インタビューフォーム 2020 年 5 月改訂（第 4 版）.（CTD5.4-56）

別添資料1

20XX年XX月（第1版）

日本標準商品分類番号
873999

HIF-PH阻害薬　腎性貧血治療薬
エナロデュスタット錠

処方箋医薬品[注)]

エナロイ®錠2 mg
エナロイ®錠4 mg

ENAROY® tablets 2 mg·4 mg

貯法：室温保存
有効期間：X箇月

	錠2 mg	錠4 mg
承認番号	XXX	XXX
販売開始	-	-

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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

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	

3.2 製剤の性状

販売名		エナロイ®錠2 mg	エナロイ®錠4 mg
性状		白色の割線入りフィルムコーティング錠	
外形	表面		
	裏面		
	側面		
サイズ		直径約7.1 mm，厚さ約3.2 mm，重量約137 mg	
識別コード		JTP952	JTP954

4. 効能又は効果
腎性貧血

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。

6. 用法及び用量
＜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。

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。

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[1)-3)]。

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。

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，肺梗塞等の患者，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。

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[4]。［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。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[4)-6)]。［2.2, 9.4 参照］

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[7]。

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。

10. 相互作用
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[8]。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。

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（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］

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

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。

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。

16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 健康成人
(1) 単回投与
健康成人男性に本剤 1，5，15，50，100 及び 200 mg を空腹時単回経口投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは，表 1 のとおりである[9]。
注）本剤の承認最高用量は，1 日 8 mg である。

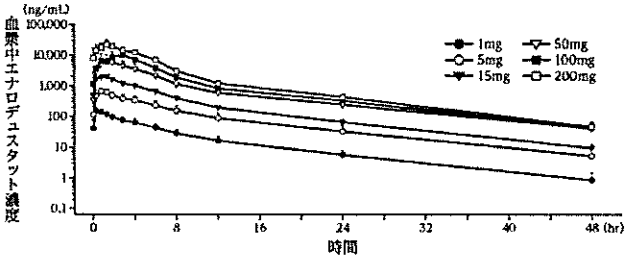


図 1 健康成人男性に本剤を単回投与した時の血漿中濃度推移
平均値＋標準偏差

表 1 健康成人男性に本剤を空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1 mg	6	0.16±0.03	0.5 [0.5-1.0]	0.82±0.26	8.4±1.9
5 mg	6	0.72±0.13	1.0 [0.5-1.5]	4.23±1.49	8.7±0.8
15 mg	6	2.27±0.56	1.3 [0.5-1.5]	11.61±1.72	8.2±0.8
50 mg	6	7.41±0.94	1.5 [1.0-3.0]	37.57±10.47	9.1±1.7
100 mg	6	11.34±1.46	2.5 [1.0-3.0]	59.79±13.98	8.4±0.7
200 mg	6	23.48±7.65	1.5 [0.5-4.0]	111.90±22.23	7.7±0.5

平均値±標準偏差，t_{max}：中央値 [最小値–最大値]

(2) 反復投与
健康成人男性に本剤 25 及び 50 mg を 1 日 1 回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは，表 2 のとおりである[9]。
注）本剤の承認最高用量は，1 日 8 mg である。

表 2 健康成人男性に本剤を朝食前に反復経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	測定日	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{τ} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
25 mg	1	9	3.44±0.58	1.0 [0.5-1.0]	13.67±2.87	-
	7	9	3.37±0.98	1.0 [0.5-1.0]	14.45±3.16	8.0±1.1
50 mg	1	9	4.77±1.64	1.0 [0.5-1.5]	23.01±4.35	-
	7	8	6.97±2.29	1.0 [0.5-1.0]	34.25±9.70	7.9±0.8

平均値±標準偏差，t_{max}：中央値 [最小値–最大値]

16.1.2 血液透析患者
(1) 単回投与
血液透析施行中の腎性貧血患者に本剤15 mgを空腹時単回経口

投与した時のエナロデュスタットの薬物動態パラメータは，表3のとおりである[10]。
注）本剤の承認最高用量は，1日8 mgである。

表3 血液透析患者に本剤15 mgを空腹時単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{inf} (μg·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
15 mg	6	2.17±0.38	1.2 [1.0-2.0]	19.32±4.42	11.3±2.6

平均値±標準偏差，t_{max}：中央値 [最小値-最大値]

(2) 反復投与
血液透析施行中の腎性貧血患者に①本剤1 mgを8週間，②本剤1 mgを2週間，その後本剤3 mgを6週間，③本剤1 mgを2週間，本剤3 mgを2週間，その後本剤5 mgを4週間，1日1回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの血漿中トラフ濃度は，表4のとおりである[11]。

表4 血液透析患者に本剤を朝食前に反復経口投与した時の血漿中トラフ濃度(ng/mL)

投与群	例数	投与2週後	投与4週後	投与6週後	投与8週後
①	8	14.22±11.32	17.02±16.22	14.45±9.91	20.76±23.84
②	9	13.17±8.00	32.85±29.95	33.98±20.23	36.76±22.30
③	8	12.33±4.74[a)]	41.31±37.65	49.15±29.68	46.65±34.11

平均値±標準偏差，a) 7例

(3) 血液透析の影響
血液透析患者（6例）に本剤5 mgを透析前（透析開始2時間前）又は透析後（透析終了2時間後）にそれぞれ空腹時単回経口投与した時，本剤の薬物動態に明らかな差はなく，本剤の薬物動態は血液透析の影響をほとんど受けなかった[12]（外国人データ）。

16.1.3 保存期慢性腎臓病患者
保存期慢性腎臓病患者に本剤1 mgを2週間投与した後，本剤3 mgを2週間，その後本剤5 mgを2週間，1日1回朝食前に反復経口投与した時のエナロデュスタットの血漿中トラフ濃度は，表5のとおりである[13]。

表5 保存期慢性腎臓病患者に本剤を朝食前に反復経口投与した時の血漿中トラフ濃度(ng/mL)

投与量	例数	投与2週後
1 mg	16	11.43±6.44
3 mg	17	36.17±20.63
5 mg	14	56.84±34.23

平均値±標準偏差

16.2 吸収
16.2.1 食事の影響
健康成人男性に本剤100 mgを食後に単回経口投与した時のC_{max}及びAUC_{inf}は，空腹時投与と比較してそれぞれ47%及び26%低下した[9]。
注）本剤の承認最高用量は，1日8 mgである。

16.3 分布
血液透析患者に本剤5 mgを単回経口投与した時の血漿中蛋白結合率は，99%以上であり[12]（外国人データ），主にアルブミンと結合した[14]。*In vitro*におけるヒトの血球移行率は，2.5～6.8%であった[14]。

16.4 代謝
肝ミクロソーム及びCYPアイソザイムを用いた*in vitro*試験の結果，エナロデュスタットはわずかに代謝（6.4%）され，その酸化的代謝には，主にCYP2C8及び2C9が寄与し，CYP3A4も関与した[15]。
血液透析患者に^{14}C-エナロデュスタットを単回経口投与したマスバランス試験では，ヒト血漿中の主成分は未変化体であった。血漿中で認められた主代謝物はベンジル位の水酸化体であり，その割合は血漿中放射能の2.94%とわずかであった[16]（外国人データ）。

16.5 排泄
血液透析患者に^{14}C-エナロデュスタットを単回経口投与したマスバランス試験で，糞便及び尿中にそれぞれ投与放射能の77.1%及び10.9%が排泄され，いずれにおいても主成分は未変化体であった[16]（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用
16.7.1 セベラマー炭酸塩
健康成人男性に本剤25 mgとセベラマー炭酸塩2400 mgを併用した時のエナロデュスタットの薬物動態に及ぼすセベラマー炭酸塩の影響を表6に示す[8]（外国人データ）。［10.2参照］

表6 本剤の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響

投与条件	例数	幾何平均値の比[90%信頼区間]（セベラマー炭酸塩併用投与時／本剤単独投与時）	
		C_{max}	AUC_{inf}
同時投与（本剤25 mg，セベラマー炭酸塩2400 mg）	12	0.47 [0.38, 0.58]	0.55 [0.49, 0.61]
セベラマー炭酸塩2400 mg投与3時間後に本剤25 mg投与	12	0.89 [0.72, 1.10]	0.94 [0.84, 1.06]
セベラマー炭酸塩2400 mg投与1時間前に本剤25 mg投与	12	0.92 [0.74, 1.14]	0.80 [0.71, 0.89]

注）本剤の承認最高用量は，1日8 mgである。

16.7.2 ラパチニブ（BCRP阻害薬）
血液透析患者に本剤5 mgとラパチニブ250 mgを併用した時のエナロデュスタットの薬物動態に及ぼすラパチニブの影響を表7に示す[17]（外国人データ）。

表7 本剤の薬物動態に対するラパチニブの影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比[90%信頼区間]（ラパチニブ併用投与時／本剤単独投与時）	
				C_{max}	AUC_{inf}
ラパチニブ	250 mg	5 mg	10	1.29 [1.11, 1.49]	1.32 [1.22, 1.43]

16.7.3 CYP基質
健康成人男性に本剤25 mg又は50 mgとCYP基質を併用した時のCYP基質の薬物動態に及ぼすエナロデュスタットの影響を表8に示す[18]（外国人データ）。

表8 CYP基質の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	併用薬投与量	本剤投与量	例数	幾何平均値の比[90%信頼区間]（CYP基質併用投与時／本剤単独投与時）	
				C_{max}	AUC_{inf}
カフェイン（CYP1A2基質）	200 mg	25 mg	9	0.99 [0.88, 1.11]	1.61 [1.48, 1.75]
		50 mg	8	1.06 [0.93, 1.20]	1.63 [1.49, 1.78]
トルブタミド（CYP2C9基質）	500 mg	25 mg	9	1.07 [0.96, 1.20]	1.07 [1.01, 1.14]
		50 mg	8	0.98 [0.87, 1.10]	1.03 [0.96, 1.09]
オメプラゾール（CYP2C19基質）	20 mg	25 mg	9	1.78 [1.14, 2.80]	0.92 [0.75, 1.14]
		50 mg	8	1.03 [0.64, 1.66]	0.71 [0.52, 0.98]
デキストロメトルファン（CYP2D6基質）	30 mg	25 mg	9	1.23 [0.98, 1.55]	1.21 [1.01, 1.44]
		50 mg	8	1.89 [1.50, 2.37]	1.72 [1.44, 2.06]
ミダゾラム（CYP3A4基質）	3 mg	25 mg	9	1.43 [1.30, 1.57]	1.42 [1.24, 1.63]
		50 mg	8	1.42 [1.28, 1.57]	1.63 [1.39, 1.90]

注）本剤の承認最高用量は，1日8 mgである。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

＜保存期慢性腎臓病患者＞

17.1.1 国内第 III 相試験（MBA4-4 試験）[19]

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者 216 例（本剤 107 例，ダルベポエチン アルファ 109 例）を対象に，本剤又はダルベポエチン アルファを 24 週間投与した。本剤は 1 日 1 回 2 mg から投与開始し，ヘモグロビン濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように，1～8 mg の用量範囲で適宜増減した。

その結果，評価期間（投与 20～24 週後）のヘモグロビン濃度の本剤群とダルベポエチン アルファ群の差は表 1 のとおりであり，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。

表 1 保存期慢性腎臓病患者における評価期間のヘモグロビン濃度の群間差

投与群	評価例数	評価期間のヘモグロビン濃度(g/dL)[a] [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間]
本剤群	96	10.96 [10.84，11.07]	0.09 [−0.07，0.26]
ダルベポエチン アルファ群	96	10.87 [10.75，10.99]	

[a] 投与 20，22 及び 24 週後（又は投与 24 週後に相当する中止時観察日）のヘモグロビン濃度の平均値

本剤群の副作用発現頻度は 10.3%であり，主な副作用は，高カリウム血症 1.9%（2/107 例）であった。

17.1.2 国内第 III 相試験（MBA4-1 試験）[20]

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者 132 例を対象に，本剤を 1 日 1 回 2 mg から投与開始し，ヘモグロビン濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように，1～8 mg の用量範囲で適宜増減して 52 週間投与した。

その結果，ベースラインのヘモグロビン濃度は 10.56±1.04 g/dL（平均値±標準偏差），投与終了時期のヘモグロビン濃度は 10.74±0.95 g/dL であり，ヘモグロビン濃度は目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持された。

副作用発現頻度は 13.6%であり，主な副作用は，高血圧 3.0%（4/132 例），血圧上昇及びフィブリン D ダイマー増加がそれぞれ 1.5%（2/132 例）であった。

＜腹膜透析患者＞

17.1.3 国内第 III 相試験（MBA4-3 試験）[21]

腎性貧血を伴う腹膜透析患者 42 例を対象に，本剤を 1 日 1 回 2 mg から投与開始し，ヘモグロビン濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように，1～8 mg の用量範囲で適宜増減して 52 週間投与した。

その結果，ベースラインのヘモグロビン濃度は 11.01±0.81 g/dL（平均値±標準偏差），投与終了時期のヘモグロビン濃度は 10.78±0.69 g/dL であり，ヘモグロビン濃度は目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持された。

副作用発現頻度は 16.7%であり，2 例以上に発現した副作用はなかった。

＜血液透析患者＞

17.1.4 国内第 III 相試験（MBA4-5 試験）[22]

赤血球造血刺激因子製剤使用中の腎性貧血を伴う血液透析患者 173 例（本剤 87 例，ダルベポエチン アルファ 86 例）を対象に，本剤又はダルベポエチン アルファを 24 週間投与した。本剤は 1 日 1 回 4 mg から投与開始し，ヘモグロビン濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持されるように，1～8 mg の用量範囲で適宜増減した。

その結果，評価期間（投与 20～24 週後）のヘモグロビン濃度の本剤群とダルベポエチン アルファ群の差は表 2 のとおりであり，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。

表 2 血液透析患者における評価期間のヘモグロビン濃度の群間差

投与群	評価例数	評価期間のヘモグロビン濃度(g/dL)[a] [95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間]
本剤群	78	10.73 [10.56，10.91]	−0.12 [−0.33，0.10]
ダルベポエチン アルファ群	80	10.85 [10.72，10.98]	

[a] 投与 20，22 及び 24 週後（又は投与 24 週後に相当する中止時観察日）のヘモグロビン濃度の平均値

本剤群の副作用発現頻度は 4.6%であり，主な副作用は，フィブリン D ダイマー増加 2.3%（2/87 例）であった。

17.1.5 国内第 III 相試験（MBA4-6 試験）[23]

赤血球造血刺激因子製剤を使用していない腎性貧血を伴う血液透析患者 34 例を対象に，本剤を 1 日 1 回 4 mg から投与開始し，ヘモグロビン濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持されるように，1～8 mg の用量範囲で適宜増減して 24 週間投与した。

その結果，投与開始時から投与 4 週後までのヘモグロビン濃度上昇速度の推定値[95%信頼区間]は 0.302[0.239，0.365] g/dL/週であり，投与 8 週後以降ヘモグロビン濃度は目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持された。

副作用発現頻度は 5.9%であり，2 例以上に発現した副作用はなかった。

17.1.6 国内第 III 相試験（MBA4-2 試験）[24]

赤血球造血刺激因子製剤使用中の腎性貧血を伴う血液透析患者 136 例を対象に，本剤を 1 日 1 回 4 mg から投与開始し，ヘモグロビン濃度が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持されるように，1～8 mg の用量範囲で適宜増減して 52 週間投与した。

その結果，ベースラインのヘモグロビン濃度は 10.61±0.80 g/dL（平均値±標準偏差），投与終了時期のヘモグロビン濃度は 10.72±0.96 g/dL であり，ヘモグロビン濃度は目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持された。

副作用発現頻度は 8.8%であり，主な副作用は，高血圧 2.9%（4/136 例），湿疹 1.5%（2/136 例）であった。

18. 薬効薬理

18.1 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 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増加させ，鉄利用能の亢進と併せて赤血球造血を促す[25]。

18.2 腎性貧血モデルに対する作用

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，投与用量に応じてヘモグロビン濃度を上昇させた[26]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エナロデュスタット(Enarodustat)

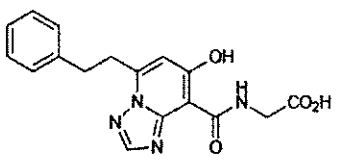
化学名：*N*-[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-8-carbonyl]glycine

分子式：$C_{17}H_{16}N_4O_4$

分子量：340.33

性状：白色の粉末。ジメチルスルホキシドにやや溶けやすく，メタノールに溶けにくく，エタノール(99.5)に極めて溶けにくく，水にほとんど溶けない。

化学構造式：



分配係数：Log D＝−0.3 (pH 7)

21. 承認条件

22. 包装
＜エナロイ®錠2 mg＞
140 錠［14 錠 (PTP)×10］
＜エナロイ®錠4 mg＞
140 錠［14 錠 (PTP)×10］

23. 主要文献

1) Singh, A. K. et al.: N. Engl. J. Med. 2006; 355(20): 2085-2098 [XXX-001]
2) Pfeffer, M. A. et al.: N. Engl. J. Med. 2009; 361(21): 2019-2032 [XXX-002]
3) Besarab A. et al.: N. Engl. J. Med. 1998; 339(9): 584-590 [XXX-003]
4) 社内資料：ラットにおける胚・胎児発生試験（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.6.6.6） [XXX-004]
5) 社内資料：ウサギにおける胚・胎児発生試験（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.6.6.6） [XXX-005]
6) 社内資料：ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験（20XX年X月X日承認，CTD 2.6.6.6） [XXX-006]
7) 社内資料：ラットにおける乳汁中排泄試験（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.6.4.6） [XXX-007]
8) 社内資料：薬物相互作用試験（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.8） [XXX-008]
9) 社内資料：健康成人における単回及び反復投与試験（MBX1-1）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.2） [XXX-009]
10) 社内資料：臨床薬理試験（MBX1-2）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.5） [XXX-010]
11) 社内資料：国内第 II 相試験（MBA2-1）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.17 [XXX-011]
12) 社内資料：臨床薬理試験（AZ951-U-13-005）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.9 [XXX-012]
13) 社内資料：国内第 II 相試験（MBA2-2）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.16） [XXX-013]
14) 社内資料：*In vitro* 薬物動態試験（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.6.4.4） [XXX-014]
15) 社内資料：*In vitro* 薬物動態試験（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.6.4.5） [XXX-015]
16) 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）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.7） [XXX-016]
17) 社内資料：薬物相互作用試験（AZ951-U-15-009）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.10） [XXX-017]
18) 社内資料：薬物相互作用試験（AZ951-U-15-003）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.4） [XXX-018]
19) 社内資料：国内第 III 相試験（MBA4-4）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.13） [XXX-019]
20) 社内資料：国内第 III 相試験（MBA4-1）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.21） [XXX-020]
21) 社内資料：国内第 III 相試験（MBA4-3）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.22） [XXX-021]
22) 社内資料：国内第 III 相試験（MBA4-5）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.15） [XXX-022]
23) 社内資料：国内第 III 相試験（MBA4-6）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.19） [XXX-023]
24) 社内資料：国内第 III 相試験（MBA4-2）（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.7.6.20） [XXX-024]
25) 社内資料：エナロデュスタットの *in vitro* 及び *in vivo* 薬理試験（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.6.2.2） [XXX-025]
26) 社内資料：ラット腎性貧血モデルにおける赤血球パラメータに対する作用（20XX 年 X 月 X 日承認，CTD 2.6.2.2） [XXX-026]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

鳥居薬品株式会社 お客様相談室
〒103-8439 東京都中央区日本橋本町 3-4-1
TEL 0120-316-834
FAX 03-3231-6890

日本たばこ産業株式会社 医薬事業部 医薬情報部
〒103-0023 東京都中央区日本橋本町 3-4-1

26. 製造販売業者等
26.1 製造販売元

日本たばこ産業株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

26.2 販売元

鳥居薬品株式会社
東京都中央区日本橋本町3-4-1

エナロデュスタット

第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.9 一般的名称に係る文書

日本たばこ産業株式会社

目次

1.9 一般的名称に係る文書 3
1.9.1 JAN 3
1.9.2 INN 3
1.9.3 添付資料 3

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

JTZ-951（以下，本剤）の医薬品一般的名称（JAN）は，「医薬品の一般的名称について（平成30年12月10日　薬生薬審発1210第1号）」により通知された。

（日本名）：エナロデュスタット

（英　名）：Enarodustat

（化学名）：*N*-[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニル]グリシン

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

1.9.2 INN

本剤の国際一般名称（INN）は，enarodustatとして「Recommended-INN: List 79 p.118, WHO Drug Information, Vol.32, No.1, 2018」に掲載されている。

1.9.3 添付資料

(1) 医薬品の一般的名称について（平成30年12月10日　薬生薬審発1210第1号）

(2) Recommended-INN: List 79, WHO Drug Information, Vol.32, No.1, 2018

薬生薬審発 1210 第 1 号
平成 30 年 12 月 10 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長
（　　公　　印　　省　　略　　）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

（別表１）INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

（平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表１）

登録番号　29-5-A2

JAN（日本名）：ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物

JAN（英　名）：Sodium Zirconium Cyclosilicate Hydrate

$Na_xH_yZrSi_3O_9 \cdot zH_2O$ ($x+y=2$, $2 \leqq z \leqq 3$)

ジルコニウムケイ酸水素ナトリウム　水和物

Sodium hydrogen zirconium silicate hydrate

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　29-5-B3

JAN（日本名）：エンホルツマブ　ベドチン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Enfortumab Vedotin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖　DIQMTQSPSS VSASVGDRVT ITCRASQGIS GWLAWYQQKP GKAPKFLIYA

ASTLQSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ ANSFPPTFGG

GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖　EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS SYNMNWVRQA PGKGLEWVSY

ISSSSSTIYY ADSVKGRFTI SRDNAKNSLS LQMNSLRDED TAVYYCARAY

YYGMDVWGQG TTVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF

PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC

NVNHKPSNTK VDKRVEPKSC DKTHTCPPCP APELLGGPSV FLFPPKPKDT

LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY

RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT

LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPVLDS

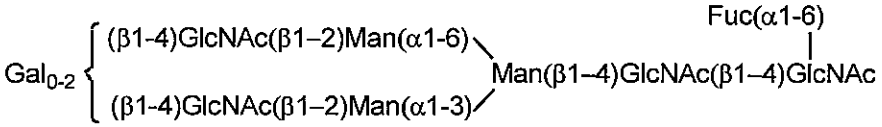
DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

H 鎖 N297：糖鎖結合；H 鎖 K447：部分的プロセシング

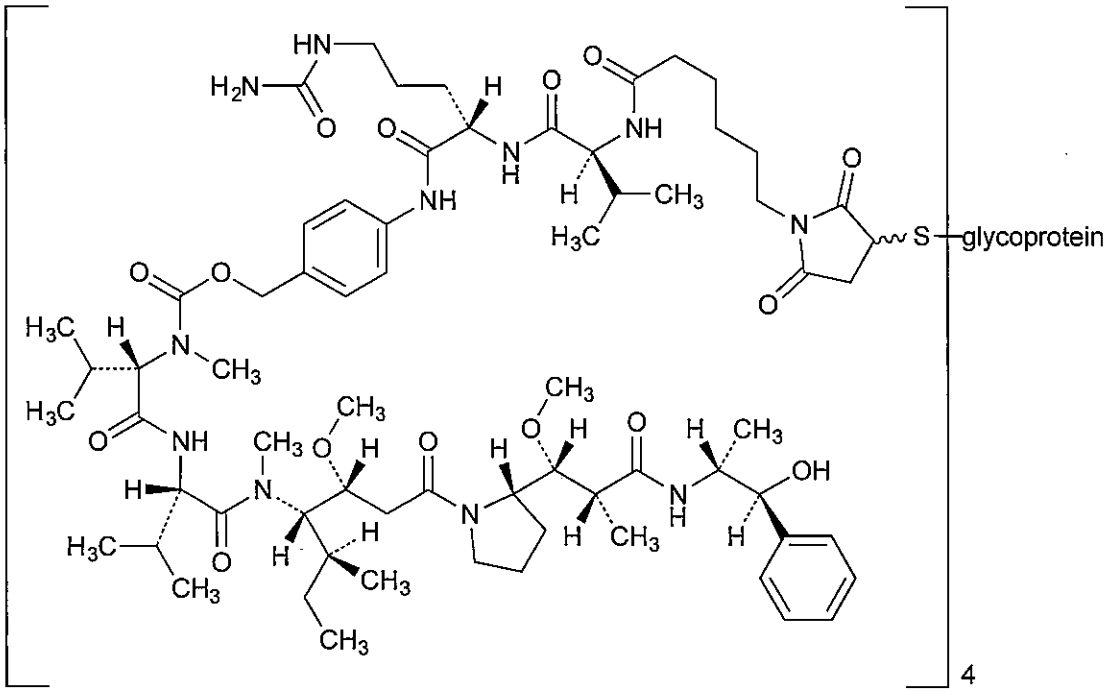
L 鎖 C214，H 鎖 C220，H 鎖 C226，H 鎖 C229：薬物結合可能部位

L 鎖 C214 – H 鎖 C220，H 鎖 C226 – H 鎖 C226，H 鎖 C229 – H 鎖 C229：ジスルフィド結合

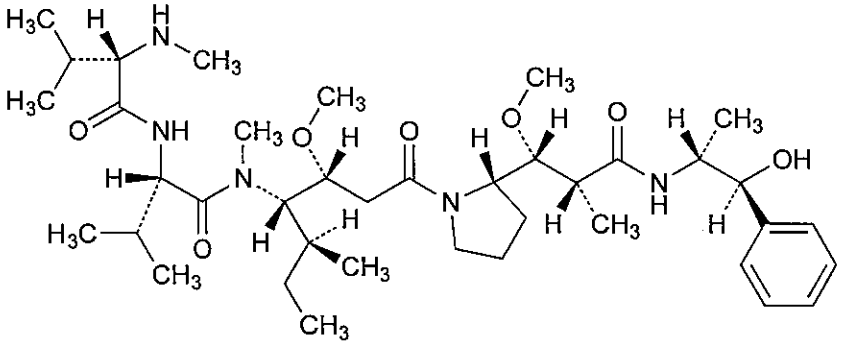
主な糖鎖の推定構造



ベドチン部位の構造式



モノメチルアウリスタチン E の構造式



$C_{6382}H_{9858}N_{1702}O_{2008}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2172}H_{3358}N_{578}O_{674}S_{17}$

L 鎖　$C_{1019}H_{1575}N_{273}O_{330}S_{6}$

エンホルツマブ　ベドチンは，抗体薬物複合体（分子量：約152,000）であり，遺伝子組換えモノクローナル抗体の平均4個のCys残基に，モノメチルアウリスタチンEとリンカーからなるベドチン（(3*RS*)-1-(6-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-5-(カルバモイルアミノ)-1-{4-[({[(2*S*)-1-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-ヒドロキシ-1-フェニルプロパン-2-イル]アミノ}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘプタン-4-イル](メチル)アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル](メチル)カルバモイル}オキシ)メチル]アニリノ}-1-オキソペンタン-2-イル]アミノ}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]アミノ}-6-オキソヘキシル)-2,5-ジオキソピロリジン-3-イル基（$C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$；分子量：1,317.63））が結合している．
抗体部分は，ヒトnectin-4に対する遺伝子組換えヒトIgG1モノクローナル抗体であり，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．タンパク質部分は，447個のアミノ酸残基からなるH鎖（γ1鎖）2本及び214個のアミノ酸残基からなるL鎖（κ鎖）2本で構成される糖タンパク質（分子量：約147,000）である．

Enfortumab Vedotin is an antibody-drug-conjugate (molecular weight: ca.152,000) consisting of Vedotin ((3*RS*)-1-(6-{[(2*S*)-1-{[(2*S*)-5-(carbamoylamino)-1-{4-[({[(2*S*)-1-{[(2*S*)-1-{[(3*R*,4*S*,5*S*)-1-{(2*S*)-2-[(1*R*,2*R*)-3-{[(1*S*,2*R*)-1-hydroxy-1-phenylpropan-2-yl]amino}-1-methoxy-2-methyl-3-oxopropyl]pyrrolidin-1-yl}-3-methoxy-5-methyl-1-oxoheptan-4-yl](methyl)amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl](methyl)carbamoyl}oxy)methyl]anilino}-1-oxopentan-2-yl]amino}-3-methyl-1-oxobutan-2-yl]amino}-6-oxohexyl)-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl group ($C_{68}H_{106}N_{11}O_{15}$; molecular weight: 1,317.63)), which is composed of monomethyl auristatin E and linker, attached to an average of 4 Cys residues of a recombinant monoclonal antibody. The monoclonal antibody moiety is a recombinant human IgG1 monoclonal antibody against human nectin-4 and produced in Chinese hamster ovary cells. The protein moiety is a glycoprotein (molecular weight: ca. 147,000) composed of 2 H-chains (γ1-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　30-2-B9

JAN（日本名）：タネズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Tanezumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQSIS NNLNWYQQKP GKAPKLLIYY

TSRFHSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLQP EDIATYYCQQ EHTLPYTFGQ

GTKLEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖

QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCTVSGFSLI GYDLNWIRQP PGKGLEWIGI

IWGDGTTDYN SAVKSRVTIS KDTSKNQFSL KLSSVTAADT AVYYCARGGY

WYATSYYFDY WGQGTLVTVS SASTKGPSVF PLAPCSRSTS ESTAALGCLV

KDYFPEPVTV SWNSGALTSG VHTFPAVLQS SGLYSLSSVV TVPSSNFGTQ

TYTCNVDHKP SNTKVDKTVE RKCCVECPPC PAPPVAGPSV FLFPPKPKDT

LMISRTPEVT CVVVDVSHED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTF

RVVSVLTVVH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKTK GQPREPQVYT

LPPSREEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTPPMLDS

DGSFFLYSKL TVDKSRWQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK

H鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H鎖 N297：糖鎖結合；H鎖 K447：部分的プロセシング

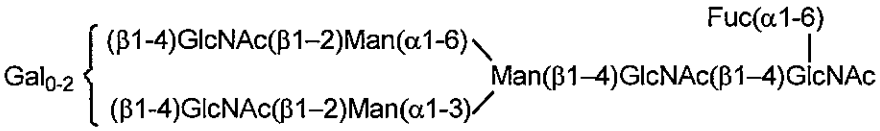
L鎖 C214 – H鎖 C135, H鎖 C223 – H鎖 C223, H鎖 C224 – H鎖 C224, H鎖 C227 – H鎖 C227, H鎖 C230 – H鎖 C230：鎖間ジスルフィド結合,

L鎖 C214 – H鎖 C135, H鎖 C223 – H鎖 C135, L鎖 C214 – H鎖 C223, H鎖 C224 – H鎖 C224, H鎖 C227 – H鎖 C227, H鎖 C230 – H鎖 C230：鎖間ジスルフィド結合,

または

H鎖 C135 – H鎖 C224, L鎖 C214 – H鎖 C223, H鎖 C227 – H鎖 C227, H鎖 C230 – H鎖 C230：鎖間ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6464}H_{9942}N_{1706}O_{2026}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2195}H_{3372}N_{572}O_{676}S_{17}$

L 鎖　$C_{1037}H_{1605}N_{281}O_{337}S_{6}$

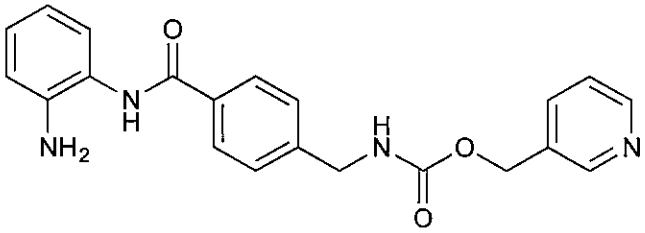
タネズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒト神経成長因子（NGF）βサブユニット抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなり，H 鎖の 330 及び 331 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser に置換されている．タネズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．タネズマブは，447 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 148,000）である．

Tanezumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human nerve growth factor (NGF) β subunit monoclonal antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions, whose amino acid residues at position 330 and 331 are substituted by Ser each in the H-chain. Tanezumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Tanezumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.148,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 447 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　30-4-B1

JAN（日本名）：エンチノスタット

JAN（英　名）：Entinostat



$C_{21}H_{20}N_4O_3$

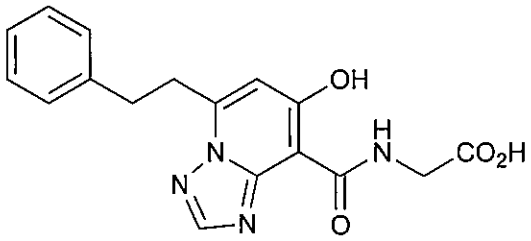
({4-[(2-アミノフェニル)カルバモイル]フェニル}メチル)カルバミン酸(ピリジン-3-イル)メチル

(Pyridin-3-yl)methyl ({4-[(2-aminophenyl)carbamoyl]phenyl}methyl)carbamate

登録番号　30-4-B2

JAN（日本名）：エナロデュスタット

JAN（英　名）：Enarodustat



$C_{17}H_{16}N_4O_4$

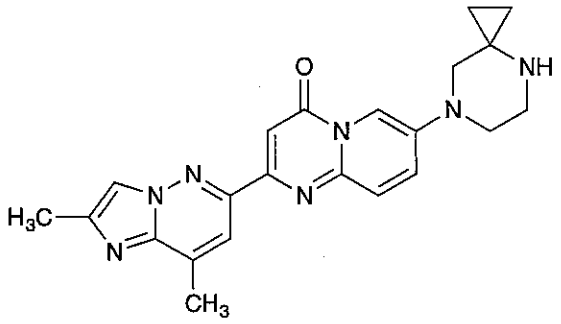
N-[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニル]グリシン

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

登録番号　30-4-B5

JAN（日本名）：リスジプラム

JAN（英　名）：Risdiplam



$C_{22}H_{23}N_7O$

7-(4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)-2-(2,8-ジメチルイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)-4*H*-ピリド[1,2-*a*]ピリミジン-4-オン

7-(4,7-Diazaspiro[2.5]octan-7-yl)-2-(2,8-dimethylimidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-yl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 79

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–117) and Recommended (1–78) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 17, 2017* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 79

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–117) et recommandées (1–78) dans la *Liste récapitulative No. 17, 2017* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 79

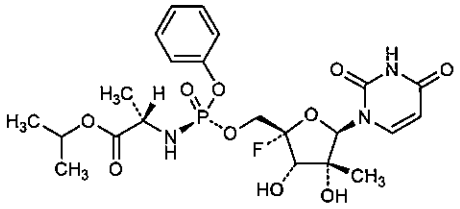
De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–117) y Recomendadas (1–78) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 17, 2017* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish: *Recommended INN* *DCI Recommandée* *DCI Recomendada*	*Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula* *Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée* *Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada*

adafosbuvirum

adafosbuvir	propan-2-yl *N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-methyl-*P*-*O*-phenyl-5'-uridylyl]-L-alaninate
adafosbuvir	*N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-méthyl-*P*-*O*-phényl-5'-uridylyl]-L-alaninate de propan-2-yle
adafosbuvir	*N*-[(*P*$^{5'}$*S*)-4'-fluoro-2'-*C*-metil-*P*-*O*-fenil-5'-uridilil]-L-alaninato de propan-2-ilo

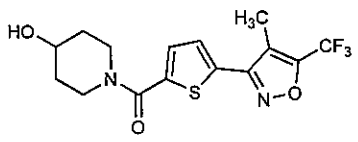
$C_{22}H_{29}FN_3O_{10}P$



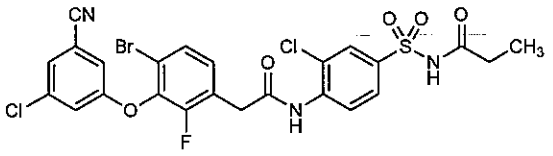
adarigilinum

adarigiline	(4-hydroxypiperidin-1-yl){5-[4-methyl-5-(trifluoromethyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophen-2-yl}methanone
adarigiline	(4-hydroxypipéridin-1-yl){5-[4-méthyl-5-(trifluorométhyl)-1,2-oxazol-3-yl]thiophén-2-yl}methanone
adarigilina	(4-hidroxipiperidin-1-il){5-[4-metil-5-(trifluoromethil)-1,2-oxazol-3-il]tiofeno-2-il}metanona

$C_{15}H_{15}F_3N_2O_3S$



$C_{24}H_{17}BrCl_2FN_3O_5S$



emiplacelum

emiplacel — human culture expanded allogenic adherent mesenchymal-like stromal cells for cell-based therapy. Cells are derived of maternal origin from isolated placentae of healthy donors following a cesarean section. Cells express cell surface markers CD29, CD73, and CD105 and exhibit immunomodulatory, pro-angiogenic and muscle regeneration effects.

émiplacel — cellules mésenchymales adhérentes humaines allogéniques semblables au stroma, en culture d'expansion, pour thérapie cellulaire. Les cellules d'origine maternelle sont obtenues à partir du placenta de donneuses saines et vivantes suivant une césarienne. Les cellules expriment les marqueurs de surface CD29, CD73, and CD105 et montrent des propriétés immunomodulatrices et des effets pro-angiogéniques.

emiplacel — células adherentes mesenquimales similares al estroma alogénicas, humanas, expandidas en cultivo para terapia celular. Las células de origén maternal se derivan a partir de la placenta de donantes sanos vivos tras una sección por cesárea. Las células expresan los marcadores de superficie CD29, CD73 y D105, y muestran efectos inmunomoduladores y angiogénicos

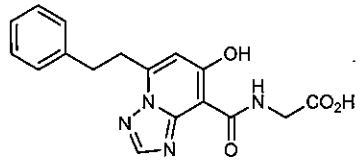
enarodustatum

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

énarodustat — *N*-[7-hydroxy-5-(2-phényléthyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-8-carbonyl]glycine

enarodustat — *N*-[7-hidroxi-5-(2-feniletil)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]piridina-8-carbonil]glicina

$C_{17}H_{16}N_4O_4$



エナロデュスタット

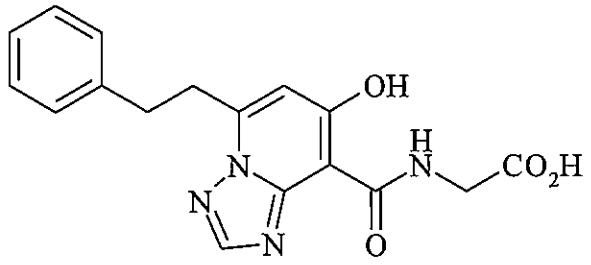
第１部 申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

日本たばこ産業株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 3

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	*N*-[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニル]グリシン *N*-[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-8-carbonyl]glycine （別名：エナロデュスタット（Enarodustat））
構造式・ 化学式	
効能・効果	腎性貧血
用法・用量	＜保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者＞ 赤血球造血刺激因子製剤で未治療，赤血球造血刺激因子製剤から切り替えのいずれの場合も，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，貧血症状の程度等により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＞ 赤血球造血刺激因子製剤で未治療，赤血球造血刺激因子製剤から切り替えのいずれの場合も，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，貧血症状の程度等により投与量を適宜増減するが，最高用量は1回8 mgとする。
劇薬等の指定	
市販名及び 有効成分・分量	原体：エナロデュスタット 製剤：エナロイ錠2 mg（1錠中，エナロデュスタットを2 mg含有） エナロイ錠4 mg（1錠中，エナロデュスタットを4 mg含有）
毒性	単回投与毒性（急性毒性） 動物種：ラット（雄），投与経路：経口，概略の致死量（mg/kg）：1,000 マウス（雄）を対象とした単回経口投与試験において，死亡例は認められず，明らかな毒性徴候が発現する用量は> 60 mg/kgであった。また，イヌ（雄）を対象とした単回経口投与試験において，死亡例は認められず，明らかな毒性徴候が発現する用量は30 mg/kgであった。 反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性） 動物種*1：ラット（雌雄），投与期間：1ヵ月間回復性1ヵ月間，投与経路：経口，投与量（mg/kg/日）：3, 10, 30 mg/kg，無毒性量（mg/kg/日）：3 mg/kg，主な所見：≥10 mg/kg：心臓及び肺の重量増加，腺胃粘膜のびらん 30 mg/kg：肺の出血／血栓形成 動物種*1：ラット（雌雄），投与期間：3ヵ月間回復性1ヵ月間，投与経路：経口，投与量（mg/kg/日）：1, 3, 6 mg/kg，無毒性量（mg/kg/日）：1 mg/kg，主な所見：≥3 mg/kg：心臓及び肺の重量増加 6 mg/kg：動物の死亡，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

毒性（続き）

反復投与毒性（亜急性及び慢性毒性）（続き）

動物種*1	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
ラット（雌雄）	6ヵ月間	経口	0.3, 1, 3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg：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
イヌ（雌雄）	1ヵ月間	経口	1, 3, 10 mg/kg	1 mg/kg	≥3 mg/kg：肺血栓形成，肺の重量増加 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ヵ月間 回復性 12週間	経口	0.3, 1, 3 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg：軽度の摂餌量減少及び体重減少，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ヵ月間 回復性 1ヵ月間	経口	3, 10, 30 mg/kg	3 mg/kg	≥10 mg/kg：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ヵ月間	経口	1, 3, 30 (→10)*2 mg/kg	3 mg/kg	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：肝臓小葉中心性のうっ血を伴う肝細胞の萎縮，膵臓腺房細胞の萎縮

*1 マウスについては無毒性量を設定可能な用量域で試験を実施していない。
*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週より休薬した。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。

副作用

主要な国内臨床試験（後期第 II 相臨床試験：MBA3-1 試験，MBA3-2 試験及び MBA3-3 試験，第 III 相臨床試験：MBA4-1 試験，MBA4-2 試験，MBA4-3 試験，MBA4-4 試験，MBA4-5 試験及び MBA4-6 試験）

副作用（臨床検査値異常を含む）発現率：12.0%（106/885 名）

副作用の種類	発現率
高血圧	1.6%
フィブリン D ダイマー増加	1.1%
便秘	0.8%
網膜出血	0.6%
血圧上昇	0.6% 等

会社：日本たばこ産業株式会社　原体：製造，製剤：製造

エナロデュスタット

第1部　申請書等行政情報及び添付文書に関する情報
1.12　添付資料一覧

日本たばこ産業株式会社

第3部（モジュール3）　品質に関する文書　添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類（国内・海外）	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.1　第3部（モジュール3）目次							
3.1	該当資料なし						
3.2　データ又は報告書							
3.2.S　原薬							
3.2.S.1　一般情報							
3.2.S.1.1　名称							
3.2.S.1.1-1	名称（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.1.2　構造							
3.2.S.1.2-1	構造（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.1.3　一般特性							
3.2.S.1.3-1	一般特性（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2　製造							
3.2.S.2.1　製造業者							
3.2.S.2.1-1	製造業者（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセス・コントロール							
3.2.S.2.2-1	製造方法及びプロセス・コントロール（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.3　原材料の管理							
3.2.S.2.3-1	原材料の管理（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.S.2.4-1	重要工程及び重要中間体の管理（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.S.2.5	該当資料なし						
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯							
3.2.S.2.6-1	製造工程の開発の経緯（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.6-2	不純物の製造工程への添加実験（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.6-3	第一工程の反応工程の多変量実験（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.6-4	第二工程の反応工程の多変量実験（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.6-5	第三工程の[redacted]工程の多変量実験（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.6-6	第四工程の[redacted]工程における不純物A*の生成に関する検討（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.2.6-7	第四工程の[redacted]工程及び[redacted]工程の多変量実験（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価

＊新薬承認情報提供時に置き換え

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.3 特性							
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明							
3.2.S.3.1-1	構造その他の特性の解明（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.3.2 不純物							
3.2.S.3.2-1	不純物（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.3.2-2	JTZ-951中のDNA反応性（変異原性）不純物の評価及び管理（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.4 原薬の管理							
3.2.S.4.1 規格及び試験方法							
3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.S.4.2-1	試験方法（分析方法）（エナロデュスタット，[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.S.4.3-1	JTZ-951原薬の分析法バリデーション（類縁物質）（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.4.3-2	JTZ-951原薬の分析法バリデーション（定量法）（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.4.3-3	JTZ-951粒子径試験法バリデーションの実施報告（報告書番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4.4 ロット分析							
3.2.S.4.4-1	ロット分析（エナロデュスタット, [redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性（エナロデュスタット, [redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質							
3.2.S.5-1	標準品又は標準物質（エナロデュスタット, [redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系							
3.2.S.6-1	容器及び施栓系（エナロデュスタット, [redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.7 安定性							
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論（エナロデュスタット, [redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エナロデュスタット, [redacted]）	－	－	－	国内	－	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.7.3 安定性データ							
3.2.S.7.3-1	JTZ-951原薬の長期保存試験　中間報告書1（18ヵ月）　（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.S.7.3-2	JTZ-951原薬の加速試験（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.S.7.3-3	JTZ-951原薬の苛酷試験（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.S.7.3-4	JTZ-951原薬の長期保存試験　中間報告書2（24ヵ月）　（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P 製剤							
3.2.P.1 製剤及び処方							
3.2.P.1-1	製剤及び処方（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	ー	ー	ー	国内	ー	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯							
3.2.P.2-1	製剤開発の経緯（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	ー	ー	ー	国内	ー	評価
3.2.P.3 製造							
3.2.P.3.1 製造者							
3.2.P.3.1-1	製造者（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	ー	ー	ー	国内	ー	評価
3.2.P.3.2 製造処方							
3.2.P.3.2-1	製造処方（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	ー	ー	ー	国内	ー	評価
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール							
3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	ー	ー	ー	国内	ー	評価
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理							
3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	ー	ー	ー	国内	ー	評価
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価							
3.2.P.3.5	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.4 添加剤の管理							
3.2.P.4.1 規格及び試験方法							
3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.4.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.4.2-1	試験方法（分析方法）（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション							
3.2.P.4.3-1	試験方法（分析方法）のバリデーション（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.4.4 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.4.5 ヒト又は動物起源の添加剤							
3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.4.6 新規添加剤							
3.2.P.4.6	該当資料なし						
3.2.P.5 製剤の管理							
3.2.P.5.1 規格及び試験方法							
3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）							
3.2.P.5.2-1	試験方法（分析方法）（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション						
3.2.P.5.3-1	JTZ-951錠の確認試験測定法の分析法バリデーション（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.3-2	JTZ-951錠の純度試験（分解生成物）測定法の分析法バリデーション（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.3-3	JTZ-951錠の製剤均一性試験（含量均一性）測定法の分析法バリデーション（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.3-4	JTZ-951錠の微生物限度試験の分析法バリデーション（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.3-5	JTZ-951錠の溶出性測定法の分析法バリデーション（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.3-6	JTZ-951錠の定量測定法の分析法バリデーション（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.4	ロット分析						
3.2.P.5.4-1	ロット分析（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.5	不純物の特性						
3.2.P.5.5-1	不純物の特性（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.5-2	JTZ-951錠2mgの元素不純物分析法の分析法バリデーション（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.5-3	JTZ-951錠4mgの元素不純物分析法の分析法バリデーション（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価
3.2.P.5.5-4	JTZ-951錠の元素不純物検体測定（6ロット）（試験番号：[redacted]）	－	－	－	国内	－	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性							
3.2.P.5.6-1	規格及び試験方法の妥当性（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.5.6-2	JTZ-951錠の製剤規格実測（1ロット目）（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.5.6-3	JTZ-951錠の製剤規格実測（2，3ロット目）（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.5.6-4	JTZ-951錠の溶出試験における試験方法の妥当性の検討（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質							
3.2.P.6-1	標準品又は標準物質（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系							
3.2.P.7-1	容器及び施栓系（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.8 安定性							
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論							
3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施							
3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エナロデュスタット錠2 mg，同錠4 mg，錠剤）	–	–	–	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.8.3 安定性データ							
3.2.P.8.3-1	JTZ-951錠の申請用安定性試験（長期保存試験）（1ロット目） 中間報告書 （試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.8.3-2	JTZ-951錠の申請用安定性試験（長期保存試験）（2，3ロット目）中間報告書 （試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.8.3-3	JTZ-951錠の申請用安定性試験（加速試験）（1ロット目）（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.8.3-4	JTZ-951錠の申請用安定性試験（加速試験）（2，3ロット目）（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.8.3-5	JTZ-951錠の申請用安定性試験（苛酷試験）（試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.8.3-6	JTZ-951錠の申請用安定性試験（長期保存試験）（1ロット目） 中間報告書 （試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価
3.2.P.8.3-7	JTZ-951錠の申請用安定性試験（長期保存試験）（2，3ロット目）中間報告書 （試験番号：[redacted]）	–	–	–	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.A その他							
3.2.A.1 製造施設及び設備							
3.2.A.1	該当資料なし						
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価							
3.2.A.2	該当資料なし						
3.2.A.3 添加剤							
3.2.A.3	該当資料なし						
3.2.R 各極の要求資料							
3.2.R	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
3.3 参考文献				
3.3-1	Potential impurities in drug substances: Compound-specific toxicology limits for 20 synthetic reagents and by-products, and a class-specific toxicology limit for alkyl bromides	Bercu JP, et al.	Regulatory Toxicology and Pharmacology 2018 Apr; 94: 172–82.	参考
3.3-2	Ames salmonella/mammalian - microsome testing of peptides and peptide synthesis reagents	Allen JS, et al.	Mutation Research 1986 Apr-May; 170(1-2): 23–9.	参考
3.3-3	ファインセラミックス原料粉体を用いた粒子径分布測定装置の系統的比較と測定技術の評価(第2報)−非酸化物−	早川修ほか	Journal of the Ceramic Society of Japan. 1995; 103 [5] 500-5.	参考
3.3-4	Guidance for Industry Waiver of *In Vivo* Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System	Food and Drug Administration	Food and Drug Administration. 2017.	参考
3.3-5	Guidance for Industry Powder Blends and Finished Dosage Units - Stratified In-Process Dosage Unit Sampling and Assessment	Food and Drug Administration	Food and Drug Administration. 2003.	参考

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書　添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内・海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.1　第4部（モジュール4）目次							
4.1	該当資料なし						
4.2　試験報告書							
4.2.1　薬理試験							
4.2.1.1　効力を裏付ける試験							
4.2.1.1-1	JTZ951-PH-001/[redacted]B951EN01_Inhibitory Effect of JTZ-951 on Human HIF-PHD Enzymes	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.1.1-2	JTZ951-PH-003/[redacted]B951CH01_Increasing Effect of JTZ-951 on HIF Protein Levels in Human Liver-Derived Hep3B Cells	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.1.1-3	JTZ951-PH-005/[redacted]B951CE01_Increasing Effect of JTZ-951 on EPO Production in Human Liver-Derived Hep3B Cells	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.1.1-4	JTZ951-PH-006/[redacted]B951NM01_Increasing Effect of JTZ-951 on Tissue EPO mRNA Levels in Normal Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.1.1-5	JTZ951-PH-013/[redacted]B951XE01_Increasing Effect of JTZ-951 on Blood EPO in 5/6-Nephrectomized Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.1.1-6	JTZ951-AD-020/[redacted]-4581-G_Determination of JTZ-951 in Rat Plasma for "Increasing Effect of JTZ-951 on Blood EPO in 5/6-Nephrectomized Rats (Study No.: [redacted]B951XE01)"	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.1.1-7	JTZ951-PH-014/[redacted]B951XZ01_Erythropoiesis-Stimulating Effect of JTZ-951 in 5/6-Nephrectomized Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.1.1-8	JTZ951-PH-024/[redacted]B951RF01_Effect of JTZ-951 on Iron Parameters in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.1.1-9	JTZ951-PH-023/[redacted]B951SF01_Decreasing Effect of JTZ-951 on Hepatic Hepcidin mRNA Levels in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.2 副次的薬理試験							
4.2.1.2-1	JTZ951-PH-017/[redacted]-4646-G_JTZ-951の各種受容体及び酵素に対する阻害作用の検討	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.1.3 安全性薬理試験							
4.2.1.3-1	JTZ951-SP-001/[redacted]0521_JTZ-951の安全性薬理試験 －JTZ-951のラットの一般症状及び行動に及ぼす影響－	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.1.3-2	JTZ951-SP-003/[redacted]0523_JTZ-951の安全性薬理試験 －JTZ-951のhERG電流に及ぼす影響－	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.1.3-3	JTZ951-SP-002/[redacted]0522_JTZ-951の安全性薬理試験 －JTZ-951の無麻酔イヌの心血管系及び呼吸系に及ぼす影響－	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.1.3-4	JTZ951-SP-006/[redacted]B951SP04_JTZ-951の正常ラットにおける血圧及び心拍数に対する作用	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所	国内	–	評価
4.2.1.3-5	JTZ951-PH-029/[redacted]BHIFVT01-01_*In Vitro* Evaluation of HIF-1α PHD Inhibitors –Effect of JTZ-951 Metabolite, (R)-M2, on Human HIF-PHD Enzymes–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.1.3-6	JTZ951-PH-030/[redacted]BHIFVT01-02_*In Vitro* Evaluation of HIF-1α PHD Inhibitors –Effect of JTZ-951 Metabolite, (R)-M2, on EPO Production in Human Liver-Derived Hep3B Cells–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験							
4.2.1.4	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2 薬物動態試験							
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書							
4.2.2.1-1	[redacted]_Synthesis of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.2.1-2	[redacted]_Preparation of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 toluene/ethanol (4/1, v/v) solution	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.2.1-3	[redacted]_Purification of ^{14}C-JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.2.1-4	[redacted]_Purification of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.2.1-5	[redacted]_Purification of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.2.1-6	[redacted]-4524-G_Validation of an Assay Method for Determination of JTZ-951 in Rat Plasma by LC/MS/MS	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.1-7	[redacted]-4525-G_Validation of an Assay Method for Determination of JTZ-951 in Dog Plasma by LC/MS/MS	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.1-8	951T-03_Validation of an Analytical Method for the Determination of JTZ-951 in Mouse Plasma using Liquid Chromatography / Tandem Mass Spectrometry -Validation for differences between different apparatuses-	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.1-9	951T-326_液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるイヌ血漿中JTZ-951の定量法のバリデーション	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	–	評価
4.2.2.1-10	951T-327_液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるラット血漿中JTZ-951の定量法のバリデーション	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-11	951T-374_液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるマウス血漿中JTZ-951の定量法のバリデーション	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	–	評価
4.2.2.1-12	951T-376_液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるウサギ血漿中JTZ-951の定量法のバリデーション	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	–	評価
4.2.2.1-13	951T-403_液体クロマトグラフィー・タンデムマススペクトロメトリーによるサル血漿中JTZ-951の定量法のバリデーション	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	–	評価
4.2.2.1-14	[redacted]-051_Validation of an Analytical Method for the Determination of JTZ-951 in Cynomolgus Monkey Plasma by LC-MS/MS	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2 吸収							
4.2.2.2-1	JTZ951-AD-001/[redacted]-4594-G_Pharmacokinetics of JTZ-951 in Male Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2-2	JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G_Pharmacokinetics of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Rats After a Single Administration	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2-3	JTZ951-AD-003/[redacted]-4595-G_Pharmacokinetics of JTZ-951 in Male Dogs	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2-4	JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G_Pharmacokinetics of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Dogs After a Single Administration	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2-5	JTZ951-AD-024/[redacted]-077_Single Intravenous Dose Pharmacokinetic Study of JTZ-951 in Cynomolgus Monkeys	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2-6	JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G_Pharmacokinetic Study of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Monkeys After a Single Administration of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-7	JTZ951-AD-031/JZ951PK045_Pharmacokinetic Parameters of JTZ-951 After Oral Administration of JTZ-951 to Male Monkeys	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.2-8	JTZ951-TX-041/[redacted]-065_Nine-Month Repeated Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Cynomolgus Monkeys (4.2.3.2-11参照)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2-9	JTZ951-AD-005/[redacted]-4580-G_Determination of JTZ-951 in Rat Plasma for "Increasing Effect of JTZ-951 on Blood EPO in Normal Rats (Study No.: [redacted]B951NE01)"	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2-10	JTZ951-TX-053/[redacted], [redacted]_13-Week Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of JTZ-951 and its Metabolite (R)-M2 ([redacted]) in CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice with a 4-Week Recovery Period (4.2.3.2-2参照)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	–	評価
4.2.2.2-11	JTZ951-TX-042/[redacted]-066_Six-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats (4.2.3.2-6参照)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.2-12	JTZ951-TX-031/[redacted]-041_Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Dogs with a Twelve-Week Recovery Period (4.2.3.2-8参照)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.3 分布							
4.2.2.3-1	JTZ951-AD-002/[redacted]-6426-G_Pharmacokinetics of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Rats After a Single Administration (4.2.2.2-2参照)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.3-2	JTZ951-AD-004/[redacted]-6427-G_Pharmacokinetics of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Dogs After a Single Administration (4.2.2.2-4参照)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.3-3	JTZ951-AD-026/[redacted]-7270-G_Pharmacokinetic Study of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Monkeys After a Single Administration of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 (4.2.2.2-6参照)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.3-4	JTZ951-AD-006/JZ951PK010_*In Vitro* Protein Binding of JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.3-5	JTZ951-AD-028/JZ951PK038_*In Vitro* Protein Binding of JTZ-951 in Monkey Plasma	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.3-6	JTZ951-AD-035/JZ951PK051_*In Vitro* Protein Binding of JTZ-951 and Metabolite (R)-M2	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.3-7	JTZ951-AD-037/JZ951PK053_Binding of JTZ-951 to Purified Human Protein	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.3-8	JTZ951-AD-007/JZ951PK011_*In Vitro* Distribution of JTZ-951 to Blood Cells	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.3-9	JTZ951-AD-029/[redacted]-7294-G_*In Vitro* Distribution of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 to Monkey Blood Cells	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.3-10	JTZ951-AD-036/[redacted]-7773-G_Feto-placental Transfer and Milk Transfer of [carbonyl-^{14}C]-JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4 代謝							
4.2.2.4-1	JTZ951-AD-008/[redacted]-6484-G_Identification and Characterization of Metabolites in Biological Samples From Rats After Administration of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.4-2	JTZ951-AD-030/JZ951PK037_Metabolite Profiling and Characterization of Biological Samples From Monkeys After Administration of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.4-3	JTZ951-AD-023/JZ951PK029_Metabolite Profiling of JTZ-951 in Human Plasma and Urine After Single Oral Dose of JTZ-951 (Phase 1 Clinical Study of JTZ-951 –Single and Multiple Dose Study– (MBX1-1))	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.4-4	JTZ951-AD-032/JZ951PK046_Metabolite Profiling of JTZ-951 in Human Plasma After Multiple Oral Dose of JTZ-951 (AZ951-U-12-004)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.4-5	JTZ951-AD-009/[redacted]-6483-G_Metabolite Profiling in Biological Samples From Rats and Dogs After Administration of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.4-6	JTZ951-AD-010/[redacted]-6531-G_*In Vitro* Metabolism of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 Metabolism Study of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 Using Human and Animal Liver Microsomes	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.4-7	JTZ951-AD-011/[redacted]-6533-G_*In Vitro* Metabolism of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 Metabolism Study of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 Using Cryopreserved Hepatocytes	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.4-8	JTZ951-AD-027/[redacted]-7281-G_*In Vitro* Metabolism of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 Metabolism Study of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 Using Monkey Liver Microsomes and Cryopreserved Hepatocytes	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.4-9	JTZ951-AD-012/[redacted]-6532-G_*In Vitro* Metabolism of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 Human CYP Isoforms Involved in the Metabolism of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.2.4-10	JTZ951-AD-021/JZ951PK022_*In Vitro* Evaluation of JTZ-951 as an Inhibitor of Human Cytochrome P450 Enzymes	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-11	JTZ951-AD-013/JZ951PK016_Enzyme Induction Study of JTZ-951 in Human Hepatocytes	–	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	Drug Metabolism & Pharmacokinetics Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.2.5 排泄							
4.2.2.5-1	JTZ951-AD-002/■-6426-G_Pharmacokinetics of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Rats After a Single Administration (4.2.2.2-2参照)	–	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	■	国内	–	評価
4.2.2.5-2	JTZ951-AD-004/■-6427-G_Pharmacokinetics of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Dogs After a Single Administration (4.2.2.2-4参照)	–	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	■	国内	–	評価
4.2.2.5-3	JTZ951-AD-026/■-7270-G_Pharmacokinetic Study of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 in Monkeys After a Single Administration of [carbonyl-^{14}C]JTZ-951 (4.2.2.2-6参照)	–	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	■	国内	–	評価
4.2.2.5-4	JTZ951-AD-036/■-7773-G_Feto-placental Transfer and Milk Transfer of [carbonyl-^{14}C]-JTZ-951 (4.2.2.3-10参照)	–	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	■	国内	–	評価
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）							
4.2.2.6-1	JTZ951-AD-022/■-0925-G_*In Vitro* JTZ-951 Transport Studies	–	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	■	国内	–	評価
4.2.2.6-2	JTZ951-AD-038/■-1709-G_Substrate and Inhibition Study of JTZ-951 for MATE1 and MATE2-K	–	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	■	国内	–	評価
4.2.2.7 その他の薬物動態試験							
4.2.2.7-1	JTZ951-AD-019/■-■003_Evaluation of the Clearance of JTZ-951 Using Various Miniaturized Dialysis Systems	–	20■年■月■日 ～ 20■年■月■日	■	国内	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3 毒性試験							
4.2.3.1 単回投与毒性試験							
4.2.3.1-1	JTZ951-TX-046/[redacted]182_Preliminary Single Oral Dose Study of JTZ-951 in Male CByB6F1(TgrasH2 wild-type) Mice –Toxicokinetic analyses and measurement of pharmacology-related parameters–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.1-2	JTZ951-TX-001/[redacted]075_Single Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Rats –Investigation of the effects on the animals' physical condition, body weights and food consumption–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.1-3	JTZ951-TX-002/[redacted]071_Single Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Rats –Investigation of the dose-dependency in the plasma concentrations of JTZ-951 and erythropoietin–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.1-4	JTZ951-TX-003/[redacted]072_Single Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Rats –Investigation of the dose-dependency in the changes in the reticulocyte counts and erythrocyte-related parameters–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.1-5	JTZ951-TX-004/[redacted]007_Single Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Dogs –Investigation of the dose-dependency in systemic exposure to JTZ-951 and in the changes in plasma erythropoietin and triglyceride concentrations and hematological parameters–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.2 反復投与毒性試験							
4.2.3.2-1	JTZ951-TX-047/[redacted]204_Two-Month Oral Dose Study of JTZ-951 in CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice –Evaluation of tolerability of the animals–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.2-2	JTZ951-TX-053/[redacted]_13-Week Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of JTZ-951 and its Metabolite (R)-M2 ([redacted]) in CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice with a 4-Week Recovery Period	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	–	評価
4.2.3.2-3	JTZ951-TX-005/[redacted]903_One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats with a One-Month Recovery Period	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.3.2-4	JTZ951-TX-030/[redacted]906_Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats with a One-Month Recovery Period	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.3.2-5	JTZ951-TX-034/[redacted]-048_Three-Month Intermittent Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats with a One-Month Recovery Period	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.2-6	JTZ951-TX-042/[redacted]-066_Six-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.3.2-7	JTZ951-TX-006/[redacted]902_One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Dogs	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.3.2-8	JTZ951-TX-031/[redacted]-041_Three-Month Oral DoseToxicity Study of JTZ-951 in Dogs with a Twelve-Week Recovery Period	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.3.2-9	JTZ951-TX-035/[redacted]-049_Three-Month Intermittent Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Dogs	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.3.2-10	JTZ951-TX-038/[redacted]-050_Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Cynomolgus Monkeys with a One-Month Recovery Period	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.3.2-11	JTZ951-TX-041/[redacted]-065_Nine-Month Repeated Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Cynomolgus Monkeys	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.3.2-12	[redacted]048_Preliminary Two-Week Oral Dose Study of JTZ-951 in Mice	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.2-13	[redacted]089_[redacted]及び[redacted]（HIF-1α PHD阻害薬）の雄性ラットにおける2週間反復経口投与探索毒性試験	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	–	参考
4.2.3.2-14	[redacted]-044_A Preliminary Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTZ-951 in Male Cynomolgus Monkeys	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.3.2-15	[redacted]003_Preliminary One-Month Intermittent Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Dogs	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3 遺伝毒性試験							
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験							
4.2.3.3.1-1	JTZ951-TX-008/[redacted]906_Bacterial Reverse Mutation Test of JTZ-951	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	—	評価
4.2.3.3.1-2	JTZ951-TX-009/[redacted]907_Chromosomal Aberration Test of JTZ-951 in Cultured Mammalian Cells	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	—	評価
4.2.3.3.1-3	JTZ951-TX-025/[redacted]-046_A Chromosomal Aberration Test of JTZ-951 in Human Peripheral Blood Lymphocytes	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	—	評価
4.2.3.3.1-4	[redacted]-043_Preliminary Chromosomal Aberration Test of JTZ-951 in Human Peripheral Blood Lymphocytes	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	—	参考
4.2.3.3.1-5	[redacted]029_JTZ-951のほ乳類培養細胞を用いる予備細胞毒性試験	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	—	参考
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験							
4.2.3.3.2-1	JTZ951-TX-010/[redacted]274_*In Vivo* Chromosomal Aberration Test of JTZ-951 in Rat Bone Marrow Cells	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	—	評価
4.2.3.3.2-2	JTZ951-TX-026/[redacted]([redacted]-[redacted])_Single Cell Gel Electrophoresis (SCG) Assay in Rats receiving JTZ-951 (Comet Assay)	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	—	評価
4.2.3.4 がん原性試験							
4.2.3.4.1 長期がん原性試験							
4.2.3.4.1-1	JTZ951-TX-060/[redacted]-8064_Twenty-Four-Month Oral Gavage Carcinogenicity Study of JTZ-951 in Rats	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	—	評価
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験							
4.2.3.4.2-1	JTZ951-TX-056/[redacted]901_Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTZ-951 in CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	—	評価
4.2.3.4.2-2	JTZ951-TX-053/[redacted]_[redacted]_[redacted]_[redacted]_13-Week Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of JTZ-951 and its Metabolite (R)-M2 ([redacted]) in CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice with a 4-Week Recovery Period （4.2.3.2-2参照）	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	—	評価
4.2.3.4.2-3	JTZ951-TX-061/[redacted]_[redacted]_[redacted]_26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study of JTZ-951 in TgrasH2 Mice	—	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	—	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.4.3 その他の試験							
4.2.3.4.3	該当資料なし						
4.2.3.5 生殖発生毒性試験							
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験							
4.2.3.5.1-1	JTZ951-TX-032/[redacted]901_Oral Dose Study for the Effects of JTZ-951 on Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Female Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.3.5.1-2	JTZ951-TX-059/[redacted]-1186_Oral Dose Study for the Effects of JTZ-951 on Male Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験							
4.2.3.5.2-1	JTZ951-TX-033/[redacted]902_Oral Dose Study for the Effects of JTZ-951 on Embryo-Fetal Development in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	評価
4.2.3.5.2-2	JTZ951-TX-028/[redacted]-1099_Oral Dose Study for the Effects of JTZ-951 on Embryo-Fetal Development in Rabbits	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.3.5.2-3	[redacted]142_Preliminary Oral Dose Study for the Effects of JTZ-951 on Embryo-Fetal Development in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.5.2-4	[redacted]119_Thirteen-Day Oral Dose Tolerability Study of JTZ-951 in Female Rabbits	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.5.2-5	[redacted]-[redacted]164_JTZ-951のウサギにおける胚・胎児発生に関する経口投与予備試験	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.3.5.3 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							
4.2.3.5.3-1	JTZ951-TX-062/[redacted]-128_Oral Dose Study for the Effects of JTZ-951 on Pre- and Postnatal Development, Including Maternal Function in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験							
4.2.3.5.4	該当資料なし						
4.2.3.6 局所刺激性試験							
4.2.3.6	該当資料なし						
4.2.3.7 その他の毒性試験							
4.2.3.7.1 抗原性試験							
4.2.3.7.1	該当資料なし						
4.2.3.7.2 免疫毒性試験							
4.2.3.7.2	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.3	毒性発現の機序に関する試験						
4.2.3.7.3	該当資料なし						
4.2.3.7.4	依存性試験						
4.2.3.7.4	該当資料なし						
4.2.3.7.5	代謝物の毒性試験						
4.2.3.7.5-1	JTZ951-TX-046/[redacted]182_Preliminary Single Oral Dose Study of JTZ-951 in Male CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice –Toxicokinetic analysis and measurement of pharmacology-related parameters– （4.2.3.1-1参照）	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-2	JTZ951-TX-054/[redacted]021_Toxicokinetic Analyses of (R)-M2 , a Metabolite of JTZ-951 in a 13-Week Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of JTZ-951 and its Metabolite (R)-M2 ([redacted]) in CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice with a 4-Week Recovery Period	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-3	JTZ951-TX-052/[redacted]906_Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTZ-951 in Rats –Measurements of metabolite (R)-M2–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-4	JTZ951-TX-055/[redacted]022_Single Oral Dose Toxicokinetic Study of JTZ-951 in Rats –Measurements of metabolite (R)-M2 at low dose levels–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-5	JTZ951-TX-057/[redacted]902_Eleven-Day Oral Dose Toxicokinetic Study of JTZ-951 in Pregnant Rats –Measurements of metabolite (R)-M2–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-6	JTZ951-TX-051/[redacted]905_Bacterial Reverse Mutation Test of (R)-M2, a Metabolite of JTZ-951	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-7	JTZ951-TX-048/[redacted]064_Preliminary Single Oral Dose Study of (R)-M2, a Metabolite of JTZ-951, in CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice –Toxicokinetic analyses and measurement of pharmacology-related parameters–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-8	JTZ951-TX-049/[redacted]072_Six-Week Oral Dose Study of (R)-M2, a Metabolite of JTZ-951, in CByB6F1 (TgrasH2 wild-type) Mice	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-9	JTZ951-TX-053/[redacted]_13-Week Repeated Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study of JTZ-951 and its Metabolite (R)-M2 ([redacted]) in CByB6F1 (TgrasH2 Wild-Type) Mice with a 4-Week Recovery Period （4.2.3.2-2参照）	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	–	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.5-10	JTZ951-TX-050/[redacted]103_Evaluation of the Toxicity Potential of JTZ-951 and (R)-M2, a Metabolite of JTZ-951, using DEREK Nexus	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.5-11	[redacted]069_Preliminary Bacterial Reverse Mutation Test of [redacted] (JTZ-951 Metabolite (R)-M2)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験							
4.2.3.7.6	該当資料なし						
4.2.3.7.7 その他の試験							
4.2.3.7.7-1	JTZ951-TX-058/[redacted]-110_Phototoxicity Study of JTZ-951 in Balb/c 3T3 Cells	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	評価
4.2.3.7.7-2	JTZ951-TX-029/[redacted]133_Preliminary Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats Using Satellite Animals for Toxicokinetic Analyses in a One-Month Oral Dose Toxicity Study	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-3	JTZ951-TX-037/[redacted]-047_A Preliminary One-Month Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Cynomolgus Monkeys	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.3.7.7-4	JTZ951-TX-036/[redacted]029_Seven-Week Oral Dose Study of JTZ-951 in Phlebotomized Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-5	JTZ951-TX-007/[redacted]130_Measurements of the Plasma Erythropoietin Concentrations in a One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Dogs	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-6	JTZ951-TX-043/[redacted]-085_Measurement of Serum Erythropoietin Concentrations in A Preliminary One-Month Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Cynomolgus Monkeys (Study No.:[redacted]-047)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.3.7.7-7	JTZ951-TX-044/[redacted]-086_Measurement of Serum Erythropoietin Concentrations in Three-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Cynomolgus Monkeys with a One-Month Recovery Period (Study No.:[redacted]-050)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	–	参考
4.2.3.7.7-8	JTZ951-TX-011/[redacted]141_One-Month Oral Dose Study of JTZ-951 in Female Rats with a One-Month Recovery Period –Investigation of the effects of JTZ-951 on the circulating blood volume–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.7-9	JTZ951-SP-007/[redacted]B951SP03_JTZ-951の雌性ラットにおける1ヵ月間反復経口投与試験及び1ヵ月間回復性試験　－JTZ-951のラット血圧及び心拍数に対する作用－	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 生物研究所	国内	－	参考
4.2.3.7.7-10	JTZ951-TX-012/[redacted]158_Repeated Oral Dose Study of JTZ-951 in Dogs – Investigation of the effect of phlebotomy on JTZ-951-induced histopathological findings–	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考
4.2.3.7.7-11	JTZ951-TX-013/[redacted]162_Measurements of Plasma C-Reactive Protein Concentrations and Plasma Glutamate Dehydrogenase and Sorbitol Dehydrogenase Activities in a One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951in Rats with a One-Month Recovery Period	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考
4.2.3.7.7-12	JTZ951-TX-014/[redacted]186_Measurements of Plasma C-Reactive Protein Concentrations, Plasma Glutamate Dehydrogenase and Sorbitol Dehydrogenase Activities and Urinary Kidney Injury Molecule-1 Concentrations in a One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Dogs	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考
4.2.3.7.7-13	JTZ951-TX-015/[redacted]197_Measurements of Urinary Biomarkers of Renal Toxicity in a One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats with a One-Month Recovery Period	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考
4.2.3.7.7-14	JTZ951-TX-016/[redacted]179_Ultrastructural Examination of the Kidneys Collected from Rats Treated with JTZ-951 for One Month	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考
4.2.3.7.7-15	JTZ951-TX-017/[redacted]180_Ultrastructural Examination of the Kidneys Collected from Dogs Treated with JTZ-951 for One Month	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考
4.2.3.7.7-16	JTZ951-TX-018/[redacted]149_Analyses of the Bone Metabolism Biomarkers in a One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats with a One-Month Recovery Period	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考
4.2.3.7.7-17	JTZ951-TX-019/[redacted]199_Repeated Oral Dose Study of JTZ-951 in Dogs – Effect of phlebotomy on the JTZ-951-induced ocular lesion–	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考
4.2.3.7.7-18	JTZ951-TX-020/[redacted]192_Measurements of the Plasma Endothelin-1 Concentrations in a One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Dogs	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	－	参考

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.7-19	JTZ951-TX-021/[redacted]148_Measurements of Plasma Testosterone Concentrations in a One-Month Oral Dose Toxicity Study of JTZ-951 in Rats with a One-Month Recovery Period	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-20	JTZ951-TX-022/[redacted]126_JTZ-951 及び[redacted] (HIF-1α PHD 阻害薬) の雄性ラットにおける単回経口投与試験 -非絶食下投与時の血漿中トリグリセリド濃度の経時的推移の検討-	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所 安全性研究所	国内	–	参考
4.2.3.7.7-21	JTZ951-TX-023/[redacted]145_Single Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Rats –Time course analysis of the changes in plasma triglyceride levels following a single dose after overnight fasting–	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-22	JTZ951-TX-004/[redacted]007_Single Oral Dose Study of JTZ-951 in Male Dogs –Investigation of the dose-dependency in systemic exposure to JTZ-951 and in the changes in plasma erythropoietin and triglyceride concentrations and hematological parameters– (4.2.3.1-5参照)	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-23	JTZ951-PH-018/[redacted]B951TG01_Effect of JTZ-951 on the Hepatic Triglyceride Secretion Rate in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-24	JTZ951-PH-019/[redacted]B951TG02_Effect of JTZ-951 on the Triglyceride Elimination Rate in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-25	JTZ951-PH-020/[redacted]B951TG03_Effect of JTZ-951 on Blood LPL Activity in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-26	JTZ951-PH-016/[redacted]B951TG04_Effect of JTZ-951 on Tissue ANGPTL4 mRNA Levels in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.7-27	JTZ951-PH-015/[redacted]B951NV01_Effect of JTZ-951 on Blood VEGF in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-28	JTZ951-PH-025/[redacted]BHIFVM01_Effect of JTZ-951 on Retinal VEGF mRNA Levels in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-29	JTZ951-PH-026/[redacted]B951VK01_Effect of JTZ-951 on Retinal Vascular Permeability in Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-30	JTZ951-PH-032/[redacted]B951XG01_Effect of JTZ-951 on Tumor Growth in Mice	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-31	JTZ951-TX-040/[redacted]001_Additional Histopathological Examination and Computed Tomographic Analysis for the Lungs in a Preliminary One-Month Oral Dose Study of JTZ-951 in Cynomolgus Monkeys	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-32	JTZ951-PH-027/[redacted]B951TH01_Effects of JTZ-951 on Parameters of Hematopoiesis and Thrombosis in Normal Rats	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Biological/Pharmacological Research Laboratories Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考
4.2.3.7.7-33	JTZ951-TX-027/[redacted]009_Effects of HIF-1α Protein Inhibitor on the Chromosomal Aberrations Induced by JTZ-951 in CHL Cells	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Toxicology Research Laboratories, Central Pharmaceutical Research Institute, Japan Tobacco Inc.	国内	–	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3 参考文献				
4.3-1	Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease	Sugahara M, et al.	Kidney Int. 2017 Aug; 92(2): 306-12.	参考
4.3-2	KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease	KDOQI	Am J Kidney Dis. 2006 May; 47(5 Suppl 3): S11-145.	参考
4.3-3	Venous valvular stasis-associated hypoxia and thrombosis: what is the link?	Bovill EG, et al.	Annu Rev Physiol. 2011; 73: 527-45.	参考
4.3-4	Reproduction and developmental toxicity study of TYB-5220 (2) -Teratogenicity study of TYB-5220 by intravenous injection in rats-	Hashimoto Y, et al.	Japanese Pharmacology and Therapeutics. 1990; 18 (Suppl 5): S1175-91.	参考
4.3-5	Teratological study of EPOCH in rats	Igarashi S, et al.	J Clin Therap Med. 1990; 6 (Suppl 2): 429-49.	参考
4.3-6	The hypoxia-inducible factor α pathway couples angiogenesis to osteogenesis during skeletal development	Wang Y, et al.	J Clin Invest. 2007 Jun; 117(6): 1616-26.	参考
4.3-7	Effects of Erythropoietin on the Bone Microenvironment	McGee SJ, et al.	Growth Factors. 2012 Feb; 30(1): 22–8.	参考
4.3-8	ネスプ静注用　シリンジ申請資料概要（承認年月日：平成19年4月18日）	キリンファーマ株式会社（現・協和キリン株式会社）	2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 毒性試験	参考
4.3-9	Oligomerization state-dependent hyperlipidemic effect of angiopoietin-like protein 4	Ge H, et al.	J Lipid Res. 2004 Nov; 45(11): 2071-9.	参考
4.3-10	Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis	Shweiki D, et al.	Nature. 1992; 359: 843–5.	参考
4.3-11	Inhibiting the hypoxia response for cancer therapy – the new kid on the block	Koh MY, et al.	Clinical Cancer Res. 2009 Oct 1; 15(19): 5945–6.	参考
4.3-12	Identification of a novel small molecule HIF-1α translation inhibitor	Narita T, et al.	Clinical Cancer Res. 2009 Oct 1; 15(19): 6128-36.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-13	Drug-metabolising enzymes are down-regulated by hypoxia in differentiated human hepatoma HepaRG cells: HIF-1α involvement in CYP3A4 repression	Legendre C, et al.	Eur J Cancer. 2009 Nov; 45(16): 2882-92.	参考
4.3-14	Cellular mechanisms of oxygen sensing	Lopez-Barneo J, et al.	Annu Rev Physiol. 2001; 63: 259-87.	参考
4.3-15	Time-dependent adaptation in the hemodynamic response to hypoxia	Marcus NJ, et al.	Respir Physiol Neurobiol. 2009 Jan 1; 165(1): 90-6.	参考
4.3-16	Vascular endothelial growth factor is expressed along with its receptors during the healing process of bone and bone marrow after drill-hole injury in rats	Uchida S, et al.	Bone. 2003 May; 32(5): 491-501.	参考
4.3-17	The p53 story: layers of complexity	Braithwaite AW, et al.	Carcinogenesis. 2005; 26(7): 1161-9.	参考
4.3-18	Hypoxia-induced genetic instability – a calculated mechanism underlying tumor progression	Huang LE, et al.	J.Mol.Med. 2007; 85: 139-48.	参考
4.3-19	EPOCH のイヌにおける静脈内単回投与毒性試験	野口午郎ほか	臨床医薬 1990; 6 Suppl 2: 82-8.	参考
4.3-20	EPOCH のイヌにおける4 週間静脈内反復投与毒性試験	野口規子ほか	臨床医薬. 1990; 6 Suppl 2: 117-42.	参考
4.3-21	EPOCH のラットにおける4 週間静脈内反復投与毒性試験	鈴木雅実ほか	臨床医薬. 1990; 6 Suppl 2: 97-116.	参考
4.3-22	KRN5702 のビーグル犬における4週間静脈内投与による亜急性毒性試験	菊森幹人ほか	基礎と臨床. 1988 Nov; 22(15): 5291-321.	参考
4.3-23	Erythropoietin administration increases production and reactivity of platelets in dogs	Wolf RF, et al.	Thromb Haemost. 1997 Dec; 78(6): 1505-9.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-24	Angiopoietin-like 4 is a proangiogenic factor produced during ischemia and in conventional renal cell carcinoma	Jan SL, et al.	Am J Pathol. 2003 May; 162(5): 1521-8.	参考
4.3-25	Regulation of gene expression by the hypoxia-inducible factors	Fedele AO, et al.	Mol Interv. 2002 Jul; 2(4): 229-43.	参考
4.3-26	マウスのヘマトクリット及び右心室重量における高山順応	酒井秋男	信州医学雑誌 1974; 22(1): 5-15.	参考
4.3-27	高地順応と赤血球	酒井秋男	信州医学雑誌 1990; 38(3): 245-55.	参考
4.3-28	Role of endothelin in lung fibrosis	Abraham D.	Eur. Respir. Rev. 2008; 17(109): 145-50.	参考
4.3-29	Central serous chorioretinopathy	Wang M, et al.	Acta Ophthalmol. 2008 Mar; 86(2): 126-45.	参考
4.3-30	Hypoxia signalling controls metabolic demand	Brahimi-Horn MC, et al.	Curr Opin Cell Biol. 2007 Apr; 19(2): 223-9.	参考
4.3-31	Hypoxia-inducible factor 2 regulates hepatic lipid metabolism	Rankin EB, et al.	Mol Cell Biol. 2009 Aug; 29(16): 4527-38.	参考
4.3-32	Erythropoietin promotes bone formation through EphrinB2/EphB4 signaling	Li C, et al.	J Dent Res. 2015; 94(3): 455-63.	参考
4.3-33	Age-related changes in bone weights and their components in rats	Iida H, et al.	Exp. Anim. 1993; 42(3): 349-56.	参考
4.3-34	Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for *in Vivo* bone research	Aerssens J, et al.	Endocrinology. 1998 Feb; 139(2): 663-70.	参考
4.3-35	Bone marrow findings secondary to antineoplastic compounds: hematopoietic, bone, and cytokine cross talk	Loberg LI, et al.	Toxicol Pathol. 2017 Oct; 45(7): 879-83.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
4.3-36	JTZ-951 (enarodustat), a hypoxia-inducibe factor prolyl hydroxylase inhibitor, stabilizes HIF-α protein and induces erythropoiesis without effects on the function of vascular endothelial growth factor	Fukui K, et al.	Eur J Pharmacol. 2019 Sep 15; 859: 172532.	参考
4.3-37	rHuEPO enhances the production of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells	Nagai T, et al.	Kidney Int. 1996; 50(1): 102-7.	参考
4.3-38	Erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor increase plasminogen activator inhibitor-1 release in HUVEC culture	Stasko J, et al.	Thromb Res. 2002; 105(2): 161-4.	参考

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書　添付資料一覧

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 （国内・海外）	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.1　第5部（モジュール5）目次							
5.1	該当資料なし						
5.2　全臨床試験一覧表							
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	評価
5.3　臨床試験報告書							
5.3.1　生物薬剤学試験報告書							
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書							
5.3.1.1	該当資料なし						
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書							
5.3.1.2	該当資料なし						
5.3.1.3　*In Vitro-In Vivo* の関連を検討した試験報告書							
5.3.1.3	該当資料なし						
5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書							
5.3.1.4-1	[redacted]1291_Validation for the Determination of JTZ-951 in Human Plasma by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	－	評価
5.3.1.4-2	[redacted]1281_Validation for the Determination of JTZ-951 in Human Urine by High-Performance Liquid Chromatography/Tandem Mass Spectrometry	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	－	評価
5.3.1.4-3	[redacted] 577_Quantitation of JTZ-951 in Human Plasma via UPLC with MS/MS Detection	－	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	－	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-4	[redacted] 577.1_Quantitation of JTZ-951 in Human Urine via UPLC with MS/MS Detection	–	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	–	評価
5.3.1.4-5	[redacted] 577.2_Quantitation of JTZ-951 in Human Dialysate via HPLC with MS/MS Detection	–	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	–	評価
5.3.1.4-6	[redacted] 780_Quantitation of [redacted] in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	–	～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	–	評価
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書							
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書							
5.3.2.1	該当資料なし						
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書							
5.3.2.2	該当資料なし						
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書							
5.3.2.3	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書							
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.1-1	JTZ-951 第I相臨床試験 －単回及び反復投与試験－［MBX1-1］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	国内	－	評価
5.3.3.1-2	A Phase 1, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Single Oral doses of JTZ-951 Administered in the Fasted Condition in Healthy Subjects ［AZ951-U-[redacted]-001］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	－	参考
5.3.3.1-3	A Phase 1, Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of JTZ-951 Administered Once Daily for 14 Days, and the Effect of JTZ-951 on Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, and 3A4 Enzyme Activity in Healthy Subjects ［AZ951-U-[redacted]-003］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	－	参考
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書							
5.3.3.2-1	JTZ-951 第I相臨床試験 －臨床薬理試験－＜血液透析患者における薬物動態の検討＞［MBX1-2］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他1施設	国内	－	評価
5.3.3.2-2	A Phase 1, Randomized, Single-blind, Placebo-controlled, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of JTZ-951 Administered Once Daily for 15 Days in Anemic Subjects with End-stage Renal Disease Receiving Hemodialysis ［AZ951-U-12-004］	－	2013年5月31日 ～2014年5月29日	[redacted] 他4施設	海外	－	参考
5.3.3.2-3	A Phase 1, Open-label, Single Dose, Mass Balance Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Biotransformation and Excretion of ^{14}C-JTZ-951 in Male Subjects with End-stage Renal Disease Receiving Hemodialysis ［AZ951-U-15-010］	－	2016年5月9日 ～2016年9月28日	[redacted]	海外	－	参考
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.3	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書							
5.3.3.4-1	A Phase 1, Randomized, Open-label, Crossover Study to Evaluate the Effect of Sevelamer Carbonate on the Oral Bioavailability of JTZ-951 in Healthy Male Subjects [AZ951-U-[redacted]-002]	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	–	参考
5.3.3.4-2	A Phase 1, Open-label, Sequential Crossover Study to Evaluate the Effect of Hemodialysis on the Pharmacokinetics of JTZ-951 in Subjects with End-stage Renal Disease [AZ951-U-13-005]	–	2013年9月16日 ～2013年12月20日	[redacted]	海外	–	参考
5.3.3.4-3	A Phase 1, Open-label Study to Evaluate the Effect of Lapatinib, a BCRP Inhibitor, on the Pharmacokinetics of JTZ-951 in Subjects with End-stage Renal Disease Receiving Hemodialysis [AZ951-U-15-009]	–	2015年11月4日 ～2016年3月18日	[redacted]	海外	–	参考
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	JTZ-951 母集団薬物動態解析報告書 [PPK-P3-RPT-02-01]	–	–	–	国内	–	評価
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書							
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.1-1	A Phase 1, Randomized, Positive- and Placebo-controlled, Four-period Crossover Study to Evaluate the Effect of JTZ-951, at Therapeutic and Supra-therapeutic Doses, on the QTc Interval in Healthy Subjects [AZ951-U-[redacted]-011]	–	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]	海外	–	評価
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書							
5.3.4.2	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書							
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書							
5.3.5.1-1	JTZ-951 後期第II相臨床試験 －腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした用量反応性の検討－＜貧血改善／切替え／維持試験＞［MBA3-1］	－	2015年5月14日 ～2016年9月26日	[redacted] 他53施設	国内	－	評価
5.3.5.1-2	JTZ-951 第III相臨床試験 －腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象としたダルベポエチン アルファとの比較試験－＜貧血改善／切替え／維持試験＞［MBA4-4］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他68施設	国内	－	評価
5.3.5.1-3	JTZ-951 後期第II相臨床試験 －腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象とした用量反応性の検討－＜切替え／維持試験＞［MBA3-3］	－	2015年5月22日 ～2016 年6月23日	[redacted] 他15施設	国内	－	評価
5.3.5.1-4	JTZ-951 第III相臨床試験 －腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象としたダルベポエチン アルファとの比較試験－＜切替え／維持試験＞ ［MBA4-5］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他44施設	国内	－	評価
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	JTZ-951 前期第II相臨床試験 －腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした有効性及び安全性の探索的検討－＜貧血改善試験＞［MBA2-2］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他11施設	国内	－	評価
5.3.5.2-2	JTZ-951 前期第II相臨床試験 －腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象とした有効性及び安全性の探索的検討－＜貧血改善試験＞［MBA2-1］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他13施設	国内	－	評価
5.3.5.2-3	JTZ-951 後期第II相臨床試験 －腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象とした用量反応性の検討－＜貧血改善／維持試験＞［MBA3-2］	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted] 他15施設	国内	－	評価

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.2-4	JTZ-951 第III相臨床試験 ー腎性貧血を伴うESA 未使用の血液透析患者を対象とした有効性及び安全性の検討ー＜貧血改善／維持試験＞［MBA4-6］	―	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]他31施設	国内	―	評価
5.3.5.2-5	JTZ-951 第III相臨床試験 ー腎性貧血を伴う維持血液透析患者を対象とした長期投与時の安全性及び有効性の検討ー＜長期投与試験＞［MBA4-2］	―	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]他31施設	国内	―	評価
5.3.5.2-6	JTZ-951 第III相臨床試験 ー腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期投与時の安全性及び有効性の検討ー＜長期投与試験＞［MBA4-1］	―	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]他39施設	国内	―	評価
5.3.5.2-7	JTZ-951 第III相臨床試験 ー腎性貧血を伴う腹膜透析患者を対象とした有効性及び安全性の検討ー＜一般臨床試験＞［MBA4-3］	―	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]他13施設	国内	―	評価
5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書							
5.3.5.3-1	併合解析報告書（中間集計）	―	―	―	国内	―	評価
5.3.5.3-2	併合解析報告書	―	―	―	国内	―	評価
5.3.5.4　その他の臨床試験報告書							
5.3.5.4-1	JTZ-951 第III相臨床試験 ー腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした長期投与時の安全性及び有効性の検討ー（24週間投与時の成績）＜長期投与試験＞［MBA4-1］	―	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]他39施設	国内	―	評価
5.3.5.4-2	JTZ-951 第III相臨床試験 ー腎性貧血を伴う腹膜透析患者を対象とした有効性及び安全性の検討ー（24週間投与時の成績）＜一般臨床試験＞ ［MBA4-3］	―	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]他13施設	国内	―	評価
5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書							
5.3.6	該当資料なし						

資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類 (国内・海外)	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録							
5.3.7.1 症例一覧表							
5.3.7.1-1	症例一覧表	—	—	—	—	—	評価
5.3.7.2 副作用一覧表							
5.3.7.2-1	副作用一覧表	—	—	—	—	—	評価
5.3.7.3 重篤な有害事象一覧表							
5.3.7.3-1	重篤な有害事象一覧表	—	—	—	—	—	評価
5.3.7.4 臨床検査異常変動一覧表							
5.3.7.4-1	臨床検査異常値一覧表	—	—	—	—	—	評価

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4 参考文献				
5.4-1	Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1)	Ke Q, et al.	Mol Pharmacol. 2006 Nov; 70(5): 1469-80.	参考
5.4-2	Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs)	Peyssonnaux C, et al.	J Clin Invest. 2007 Jul; 117(7): 1926-32.	参考
5.4-3	Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins	Takeda K, et al.	Blood. 2008 Mar 15; 111(6): 3229-35.	参考
5.4-4	A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis	Percy MJ, et al.	N Engl J Med. 2008 Jan 10; 358(2): 162-8.	参考
5.4-5	Age-dependent expression of the erythropoietin gene in rat liver and kidneys	Eckardt KU, et al.	J Clin Invest. 1992 Mar; 89(3): 753-60.	参考
5.4-6	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」	社団法人 日本透析医学会	透析会誌. 2016; 49(2): 89-158.	参考
5.4-7	Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease	Artunc F, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct; 22(10): 2900-8.	参考
5.4-8	The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations	Silverberg DS, et al.	J Am Coll Cardiol. 2000; 35(7): 1737-44.	参考
5.4-9	日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012	社団法人 日本腎臓学会	東京医学社. 2012.	参考
5.4-10	Association of kidney function with anemia: The Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994)	Astor BC, et al.	Arch Intern Med. 2002 Jun 24; 162(12): 1401-8.	参考
5.4-11	Chronic kidney disease Japan cohort study: baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function	Imai E, et al.	Clin Exp Nephrol. 2010 Dec; 14(6): 558-70.	参考
5.4-12	わが国の慢性透析療法の現況（2012年12月31日現在）	中井滋ほか	透析会誌. 2014; 47(1): 1-56.	参考
5.4-13	わが国の慢性透析療法の現況（2017年12月31日現在）	新田孝作ほか	透析会誌. 2018; 51(12): 699-766.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-14	2008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」	社団法人 日本透析医学会	透析会誌. 2008; 41(10): 661-716.	参考
5.4-15	日本腎臓学会編 エビデンスに基づくCKD 診療ガイドライン2018	一般社団法人 日本腎臓学会	東京医学社. 2018.	参考
5.4-16	The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients	Ofsthun N, et al.	Kidney Int. 2003 May; 63(5): 1908–14.	参考
5.4-17	Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients	Regidor DL, et al.	J Am Soc Nephrol. 2006 Apr; 17(4): 1181–91.	参考
5.4-18	Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS	Akizawa T, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2008 Nov; 23(11): 3643–53.	参考
5.4-19	Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients	Akizawa T, et al.	Ther Apher Dial. 2014 Oct; 18(5): 404–13.	参考
5.4-20	Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa	Fukuhara S, et al.	Ther Apher Dial. 2008 Feb; 12(1): 72-7.	参考
5.4-21	Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia	Drüeke TB, et al.	N Engl J Med. 2006 Nov 16; 355(20): 2071-84.	参考
5.4-22	Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients	Johansen KL, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2012 Jun; 27(6): 2418-25.	参考
5.4-23	Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review	Gandra SR, et al.	Am J Kidney Dis. 2010 Mar; 55(3): 519-34.	参考
5.4-24	Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease	Singh AK, et al.	N Engl J Med. 2006 Nov 16; 355(20): 2085-98.	参考
5.4-25	The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin	Besarab A, et al.	N Engl J Med. 1998 Aug; 339(9): 584–90.	参考
5.4-26	Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease	Palmer SC, et al.	Ann Intern Med. 2010 Jul; 153(1): 23–33.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-27	Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes	Szczech LA, et al.	Kidney Int. 2008 Sep; 74(6): 791-8.	参考
5.4-28	Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease	McCullough PA, et al.	Am J Nephrol. 2013; 37(6): 549-58.	参考
5.4-29	新しいESAは何をもたらすか	鈴木正司	腎と透析. 2009; 67(4): 531-5.	参考
5.4-30	図説「わが国の慢性透析療法の現況」2008年12月31日現在	社団法人 日本透析医学会統計調査委員会	日本透析医学会. 2009.	参考
5.4-31	透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン（四訂版）	公益社団法人 日本透析医会	公益社団法人 日本透析医会. 2015.	参考
5.4-32	Regulation of hepcidin expression at high altitude	Talbot NP, et al.	Blood. 2012 Jan 19; 119(3): 857-60.	参考
5.4-33	Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m	Richalet JP, et al.	Am J Physiol. 1994 Mar; 266: R756-64.	参考
5.4-34	The effect of altitude on erythropoiesis-stimulating agent dose, hemoglobin level, and mortality in hemodialysis patients	Sibbel S, et al.	J Nephrol. 2017 Dec; 30(6): 821-9.	参考
5.4-35	Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy	Koury MJ, et al.	Nat Rev Nephrol. 2015 Jul; 11(7): 394-410.	参考
5.4-36	Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesis-stimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients	Bradbury BD, et al.	Nephrol Dial Transplant. 2009 Mar; 24(3): 919-25.	参考
5.4-37	Minor elevation in C-reactive protein levels predicts incidence of erythropoiesis-stimulating agent hyporesponsiveness among hemodialysis patients	Kimachi M, et al.	Nephron. 2015; 131(2): 123-30.	参考
5.4-38	赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第3版	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班	厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班. 2014年3月31日.	参考
5.4-39	A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease	Pfeffer MA, et al.	N Engl J Med. 2009 Nov 19; 361(21): 2019-32.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-40	Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer	Liu Y, et al.	Circ. Res. 1995 Sep; 77(3): 638-43.	参考
5.4-41	The critical role of vascular endothelial growth factor in tumor angiogenesis	Amini A, et al.	Curr Cancer Drug Targets. 2012 Jan; 12(1): 23-43.	参考
5.4-42	Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies	Aiello LP	Ophthalmic Res. 1997; 29(5): 354-62.	参考
5.4-43	保存期慢性腎臓病患者を対象としたKRN321（ダルベポエチンアルファ）とエポエチンアルファ製剤の皮下投与における貧血改善効果の同等性に関する検討-KRN321 - SC 第III相臨床試験-	林晃正ほか	腎と透析. 2010 May; 68(5): 931-45.	参考
5.4-44	ネスプ静注用　シリンジ申請資料概要（承認年月日：平成19年4月18日）	キリンファーマ株式会社（現・協和キリン株式会社）	2.7 臨床概要 2.7.6 個々の試験のまとめ	参考
5.4-45	KRN321（Darbepoetin alfa）第II/III 相臨床試験 -血液透析患者におけるrHuEPO 製剤との無作為化二重盲検比較試験-	保利敬ほか	腎と透析. 2007; 62(3): 679-91.	参考
5.4-46	Safety and effectiveness of long-term use of darbepoetin alfa in non-dialysis patients with chronic kidney disease: a post-marketing surveillance study in Japan	Tanaka T, et al.	Clinical and Experimental Nephrology. 2019; 23: 231-43.	参考
5.4-47	Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure	Anand I, et al.	Circulation. 2004 Jul 13; 110(2): 149-54.	参考
5.4-48	Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the rospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study	Jurkovitz CT, et al.	J Am Soc Nephrol. 2003 Nov; 14(11): 2919-25.	参考
5.4-49	血液透析患者に対するrecombinant human erythropoietin（r-HuEPO）治療の循環動態に及ぼす影響	栗原怜ほか	透析会誌. 1989; 22(7): 733-6.	参考
5.4-50	ミルセラ注　シリンジ申請資料概要（承認年月日：平成23年4月22日）	中外製薬株式会社	2.7 臨床概要 2.7.6 個々の試験のまとめ	参考
5.4-51	腎性貧血を呈する保存期慢性腎臓病患者のダルベポエチンアルファ（DA）からエポエチンベータペゴル（C.E.R.A.）への変更後の有効性と安全性の検討	成瀬友彦ほか	腎と透析. 2012 Dec; 73(6): 873-6.	参考
5.4-52	ネスプ注射液プラシリンジ 医薬品インタビューフォーム	協和キリン株式会社	2019年8月改訂（第8版）	参考
5.4-53	Translation, cultural adaptation, and initial reliability and multitrait testing of the kidney disease quality of life instrument for use in Japan	Green J, et al.	Qual Life Res 2001; 10(1): 93-100.	参考

資料番号	タイトル	著者	掲載誌	評価資料・参考資料の別
5.4-54	Effect of number of replicate electrocardiograms recorded at each time point in a thorough QT study on sample size and study cost	Natekar M, et al.	J Clin Pharmacol. 2011; 51(6): 908-14.	参考
5.4-55	Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan	Fukuma S, et al.	Am J Kidney Dis. 2012 Jan; 59(1): 108-16.	参考
5.4-56	エベレンゾ錠 医薬品インタビューフォーム	アステラス製薬株式会社	2020年5月改訂（第4版）	参考