

## DI 委員会トピックス

### HIF-PH 阻害薬（経口腎性貧血治療薬）

エベレンゾ錠 20mg・50mg・100mg

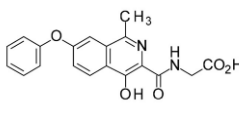
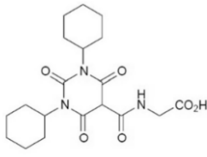
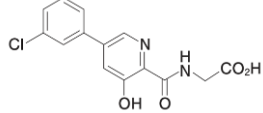
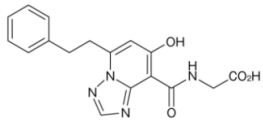
ダーブロック錠 1mg・2mg・4mg・6mg

バフセオ錠 150mg・300mg

エナロイ錠 2mg・4mg

従来、腎性貧血の治療としてはエポエチンアルファ（エスポー®他）、ダルベポエチンアルファ（ネスブ®他）などの赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が中心的治療薬として使用されていたが、注射薬であるため感染症リスクや患者の身体的負担が大きく、さらにESAによる抗EPO抗体陽性赤芽球癆が発現することが問題となっていた。  
2019年後半より立て続けにHIF-PH阻害薬が発売されてきた。すでに4剤となったため、違いを含めて比較してみた。

#### 《DI 情報》

薬剤名	エベレンゾ錠 20mg・50mg・100mg	ダーブロック錠 1mg・2mg・4mg・6mg	バフセオ錠 150mg・300mg	エナロイ錠 2mg・4mg
成分名	ロキサデュスタット	ダプロデュスタット	バダデュスタット	エナロデュスタット
構造式				
組成式	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	C <sub>19</sub> H <sub>27</sub> N <sub>3</sub> O <sub>6</sub>	C <sub>14</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub>
分子量	352.34	393.43	306.70	340.33
特徴	初めて承認されたHIF-PH阻害薬である。 週に3回（2～3日に1回の間隔）で服用する必要がある。 投与量の調節は8段階  ※透析施行中の患者さん限定であったが、令和2年11月に制限が解除された。	投与開始時のヘモグロビン濃度に応じて、投与始する用量が異なる。 投与量の調節が8段階に分かれていて用量調節が複雑 相互作用が一番少ない	薬剤の規格が2規格の上開始用量が同じで用量の増減が4段階でも簡単である。 他剤と比べて錠剤が大きい。 肝機能障害の副作用がある	4番目に発売されたHIF-PH阻害薬、用量調整の段階が5段階で少なめ 他剤と比べ食前または寝る前の空腹時に服用する必要がある。（食後投与でAUC26%低下） リン吸着剤、鉄剤等の多価陽イオンとの相互作用があり併用注意
作用機序	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。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	HIFプロリン水酸化酵素（PHD1～PHD3）を阻害することにより、転写因子であるHIFαを安定化させる。その結果、HIF応答性であるエリスロポエチン遺伝子の転写を促進させることによって赤血球産生を誘導する	低酸素誘導因子（HIF）-αの分解に関わるプロリン水酸化酵素（PHD）活性を阻害することでHIF-αを安定化する。その結果、内因性エリスロポエチンの産生が亢進し、ヘモグロビン及び赤血球産生亢進作用を発揮する	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

薬剤名	エベレンゾ錠	ダーブロック錠	パフセオ錠	エナロイ錠
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			
禁忌	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある女性	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
効能・効果	<del>透析施行中の</del> 腎性貧血 ＜赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、本剤投与開始の目安は、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満とする。＞ (R2年11月変更)	腎性貧血 ＜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11g/dL未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満とする＞	腎性貧血 ＜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11g/dL未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満とする＞	腎性貧血 ＜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11g/dL未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満とする＞
用法・用量	<b>赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合：</b> 通常成人には、1回50mgを開始用量とし週3回経口投与。以後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減。最高用量は、1回3.0mg/kgを超えない。  <b>赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合：</b> 通常成人には、1回70mg又は100mgを開始用量とし、週3回経口投与。以後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減。最高用量は、1回3.0mg/kgを超えない。 <b>（週3回投与）</b> 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。 <b>【20 mg⇔40 mg⇔50 mg⇔70 mg⇔100 mg⇔120 mg⇔150 mg⇔200 mg】</b>	<b>保存期慢性腎臓病患者：</b> <b>赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合：</b> 成人には1回2mg又は4mgを開始用量とし、1日1回経口投与。以後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減、最高用量は1日1回24mgまで <b>赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合：</b> 成人には1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与。以後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減、最高用量は1日1回24mgまで <b>透析患者：</b> 成人には1回4mgを開始用量とし、1日1回経口投与。以後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減、最高用量は1日1回24mgまで <b>【1 mg⇔2 mg⇔4 mg⇔6 mg⇔8 mg⇔12 mg⇔18 mg⇔24 mg】</b>	成人には、1回300mgを開始用量とし、1日1回経口投与。以後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減、最高用量は1日1回600mgまでとする  <b>【用法及び用量に関連する注意】</b> 増量する場合は、増量幅は150mgとし、増量の間隔は4週間以上とする  休薬した場合は、1段階低い用量で投与を再開する	<b>保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者：</b> 成人には、1回2mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与。以後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減、最高用量は1回8mgとする <b>血液透析患者：</b> 成人には、1回4mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与。以後、患者の状態に応じて投与量を適宜増減、最高用量は1回8mgとする 用量調節が必要な場合には、下表より1段階ずつ投与量を増減 <b>1 mg⇔2 mg⇔4 mg⇔6 mg⇔8 mg</b> <b>増量する場合の間隔は4週間以上とする</b> 休薬した場合は、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開

薬剤名	エベレンゾ錠	ダーブロック錠	バフセオ錠	エナロイ錠
相互作用	多価陽イオン含有製剤 リン結合性ポリマー スタチン プロベネシド ゲムフィブロジル(国内未承認)	CYP2C8阻害剤(クロピドグレル、トリメトプリム等) リファンピシン	多価陽イオン含有製剤 プロベネシド BCRPの基質薬(スタチン、サラゾスルファピリジン等) OAT3の基質薬(フロセミド、メトトレキサート等)	多価陽イオン含有製剤(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 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)
主な副作用	重大な副作用： 血栓塞栓症(2.3%) ＝脳梗塞(0.5%)、急性心筋梗塞(0.1%)、肺塞栓症(0.1%)、シャント閉塞(0.8%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。 痙攣発作(頻度不明)1%以上) 嘔吐、下痢、便秘、0.5～1%未満) 悪心、腹部不快感、リパーゼ増加、0.5%未満) 網膜出血、腹痛、消化不良、胃障害、浮腫、末梢性浮腫、倦怠感、シャント狭窄、ALT増加、CK増加、高カリウム血症、高リン酸塩血症、鉄欠乏、食欲減退、低アルブミン血症、そう痒症	重大な副作用： 血栓塞栓症(0.8%) ＝脳梗塞(0.3%)、肺塞栓症(0.3%)、網膜静脈閉塞(0.3%)、深部静脈血栓症(0.3%)、バスキュラーアクセス血栓症(シャント閉塞等)(頻度不明)等 1%未満) 網膜出血、過敏症(発疹、皮膚炎、蕁麻疹)、高血圧	重大な副作用： 血栓塞栓症(4.2%) ＝脳梗塞(0.4%)、シャント閉塞(1.0%)等 肝機能障害(頻度不明) ＝AST、ALT、総ビリルビンの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある 1%以上5%未満) 高血圧、下痢、悪心 1%未満) 睡眠障害、傾眠、網膜出血、回転性めまい、動悸、赤血球増加症、腹部不快感、嘔吐、軟便、胃炎、胃腸炎、口内炎、発疹、そう痒症、湿疹、紅斑、脱毛症、冷汗、倦怠感、胸部不快感、乳頭痛、末梢性浮腫 等	重大な副作用： 血栓塞栓症(0.7%) ＝脳幹梗塞(0.1%)、肺塞栓症(0.1%)、深部静脈血栓症(0.2%)等 1%以上) 高血圧 1%未満) 網膜出血、湿疹、血圧上昇、フィブリンDダイマー増加
代謝・排泄	主に肝代謝(CYP2C8、UGT3A9)、未変化体の尿中排泄率は約1%	肝代謝(CYP2C8、CYP3A4) 糞中73.6%、腎排泄21.4%、未変化体平均尿中排泄率0.05%未満	尿中58.9%、糞中26.9%、未変化体の尿中排泄率は1%未満	糞中(未変化体37.17%、代謝物18.15%) 尿中(未変化体7.03%、代謝物2.35%)
製造・販売会社	アステラス製薬株式会社	グラクソ・スミスクライン株式会社/協和キリン株式会社	田辺三菱製薬株式会社	日本たばこ産業株式会社/鳥居薬品株式会社
薬価	20mg：375.4円 50mg：793.9円 100mg：1399円	1mg：105.4円 2mg：185.8円 4mg：327.4円 6mg：456.1円	150mg：213.5円 300mg：376.2円	2mg：275.9円 4mg：486.1円
薬価 収載日	2019年11月19日	2020年8月26日	2020年8月26日	2020年11月18日
発売 年月日	2019年11月20日	2020年8月	2020年8月	2020年12月8日
<b>参考</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アステラス製薬株式会社；<a href="https://amn.astellas.jp/jp/di/pickup/evz/index.html">https://amn.astellas.jp/jp/di/pickup/evz/index.html</a></li> <li>・協和キリンメディカルサイト；<a href="https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/">https://medical.kyowakirin.co.jp/druginfo/</a></li> <li>・田辺三菱製薬；<a href="https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/vaf">https://medical.mt-pharma.co.jp/di/product/vaf</a></li> <li>・鳥居薬品；<a href="https://www.torii.co.jp/iyakuDB/medical_info/enr_2.html">https://www.torii.co.jp/iyakuDB/medical_info/enr_2.html</a></li> </ul>				