

総 説

HIF-PH 阻害薬エナロデュスタットによる
保存期慢性腎臓病患者および血液透析患者の
腎性貧血に対する治療効果：
後期第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験を用いた
患者背景因子の検討

藤 川 凌¹
丸 山 彩¹
水戸部 祐子¹
是 友 良介²
秋 澤 忠男³

要 旨

腎性貧血の薬物治療効果は炎症や低栄養などの影響を受けることが知られている。本研究では、低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬エナロデュスタット（本剤）の国内治験成績を用いて患者背景因子が本剤の有効性に与える影響を検討した。

赤血球造血刺激因子製剤（ESA）から本剤への切替えにおいて、ヘモグロビン（Hb）濃度は管理目標値内であったが、前観察期中のESA使用量が切替え後のHb濃度の変化量や維持投与期の本剤処方量に影響する可能性が認められた。ESA未治療患者の初期投与期のHb濃度変化量は管理目標値内であったが、ベースラインのHb濃度の影響を受ける可能性が示された。慢性腎臓病の原疾患、ベースラインの推算糸球体ろ過量・アルブミン・CRPや高リン血症治療剤併用の有無などの因子に本剤の有効性への大きな影響は確認されなかった。

本剤の有効性にはベースラインのHb濃度や切替え前のESA使用量が影響する可能性

1：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部 2：日本たばこ産業株式会社 臨床開発部

3：昭和大学医学部 内科学講座腎臓内科学部門

責任著者連絡先：鳥居薬品株式会社 メディカルアフェアーズ部 水戸部祐子

〒103-8439 東京都中央区日本橋本町3-4-1

Tel：03-3231-7229 E-mail：yuko.mitobe@torii.co.jp

が示されたが投与初期のHb濃度は管理目標値内の変化であり、その変動に注意が必要なものの、今回解析した保存期慢性腎臓病患者および血液透析患者いずれの患者背景においても適切に管理できると考えられる。

緒言

腎性貧血は慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）患者における代表的な合併症の1つである。腎性貧血は腎機能障害に伴い、腎臓による内因性エリスロポエチン（erythropoietin：EPO）産生が低下することが、主たる要因と考えられている¹⁾。腎性貧血の主な治療として、不足したEPOを外因的に補うことで赤血球産生を亢進させる赤血球造血刺激因子製剤（erythropoiesis-stimulating agent：ESA）が長年にわたり用いられてきた。ESAによる貧血改善には、生活の質（quality of life：QOL）の改善との関連など医療上の意義が高いことが報告されている^{2)~5)}。ESAによる貧血治療の意義は高いものの、一方で糖尿病や低栄養などの特定の状況がESAの有効性に影響を与えることが知られている⁶⁾⁷⁾。加えて、炎症状態や腎機能もESA反応性と関連する^{8)~10)}。これらの背景因子を有する患者では、ESAに対する反応性が低下することがあり、目標とするヘモグロビン（hemoglobin：Hb）濃度を達成するためにESAの投与量が増えることが考えられる。

低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase：HIF-PH）阻害薬は、低酸素状態を模倣することにより内因性のEPO産生を促すだけでなく、鉄利用能の改善効果が期待される腎性貧血治療薬である。日本で行われた保存期CKD患者および血液透析（hemodialysis：HD）患者を対象としたHIF-PH阻害薬エナロデュスタット（以下、本剤）の第Ⅲ相臨床試験において、ほとんどの被験者のHb濃度は管理目標値内に維持され、加えて評価期間中の平均

Hb濃度の群間差においてはダルベポエチンアルファとの非劣性が示されている¹¹⁾¹²⁾。本研究では、日本人の保存期CKD患者とHD患者を対象とした後期第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験のデータを用いて、患者背景因子が本剤の有効性に与える影響について検討した。

I 方法

1. 解析対象試験と併合解析の区分

本研究は、日本人の保存期CKD患者またはHD患者を対象に行われた3本の後期第Ⅱ相臨床試験と5本の第Ⅲ相臨床試験の合計8試験を対象とした（Table 1）。保存期CKD患者およびHD患者それぞれにおける併合解析の区分はTable 2に示した。

2. 評価項目

1) ESA未治療患者における本剤の貧血改善効果に及ぼす患者背景因子の検討

保存期CKD患者の貧血改善効果併合データとHD患者のMBA4-6試験それぞれにおいて、Week 4時点におけるベースラインからのHb濃度の変化量を算出し、貧血改善効果を評価した。

2) ESA治療患者における本剤への切替え効果に及ぼす患者背景因子の検討

保存期CKD患者およびHD患者それぞれの切替え効果併合データにおいて、Week 4時点におけるベースラインからのHb濃度の変化量を算出し、ESAからの切替え効果を評価した。

3) 本剤24週間投与時の維持効果に及ぼす患者背景因子の検討

本剤24週間投与時の保存期CKD患者およびHD患者それぞれの維持効果併合データを

Table 1 併合解析対象臨床試験

対象患者	治験のフェーズ	治験の種類	投与期間	治験実施計画書番号	臨床試験IDおよび論文情報
保存期CKD患者	後期第Ⅱ相	貧血改善/切替え/維持試験	初期投与期：6週間 継続投与期：24週間	MBA3-1	jRCT2080222829 Akizawa T, et al. 2019 ¹³⁾
	第Ⅲ相	長期投与試験	52週間	MBA4-1	jRCT2080223643 Akizawa T, et al. 2022 ¹⁴⁾
	第Ⅲ相	比較試験	24週間	MBA4-4	jRCT2080223814 Akizawa T, et al. 2021 ¹¹⁾
HD患者	後期第Ⅱ相	貧血改善/維持試験	初期投与期：6週間 継続投与期：24週間	MBA3-2	jRCT2080222839
	後期第Ⅱ相	切替え/維持試験	初期投与期：6週間 継続投与期：24週間	MBA3-3	jRCT2080222840 Akizawa T, et al. 2019 ¹⁵⁾
	第Ⅲ相	長期投与試験	52週間	MBA4-2	jRCT2080223644 Akizawa T, et al. 2022 ¹⁴⁾
	第Ⅲ相	比較試験	24週間	MBA4-5	jRCT2080223881 Akizawa T, et al. 2021 ¹²⁾
	第Ⅲ相	貧血改善/維持試験	24週間	MBA4-6	jRCT2080223646

CKD : chronic kidney disease, HD : hemodialysis

用いて、維持効果評価期間における平均Hb濃度と本剤の平均処方量を算出し、24週間投与時の維持効果を評価した。なお、維持効果評価期間は後期第Ⅱ相臨床試験では継続投与20週後から継続投与24週後、第Ⅲ相臨床試験ではWeek 20からWeek 24とした。

3. 解析で使用する層別因子

ESA未治療患者における貧血改善効果に及ぼす患者背景因子の検討では、性別、年齢、体重、CKD原疾患、観察開始日の血清クレアチニン値より算出した推算糸球体ろ過量 (estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine : eGFR_{creat}) (保存期CKD患者のみ)、透析歴 (HD患者のみ)、intact-PTH、ベースラインで測定されたアルブミン、ベースラインで測定されたC-反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP) 定量、Week 0で測定された鉄関連検査値 [トランスフェリン飽和度 (transferrin saturation : TSAT)、フェリチン、ヘプシジン]、Week 0のHb濃

度をもとに部分集団解析を行った。ESA治療患者における本剤への切替え効果に及ぼす患者背景因子の検討では、上記背景因子に前観察期中のESA使用量を加え、本剤24週間投与時の維持効果に及ぼす患者背景因子の検討では、観察開始日から投与開始日 (前観察期) 中のESA使用量、併用薬 (経口鉄剤、静注鉄剤、高リン血症治療剤) の有無を加えて部分集団解析を行った。

4. 統計解析

本研究では、保存期CKD患者またはHD患者を対象に行われた後期第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験 (合計8試験) それぞれの最大の解析対象集団 (full analysis set : FAS) を解析対象集団とした。Hb濃度に対しては、ベースライン、Week 4における記述統計量および平均値の95%信頼区間 (confidence interval : CI)、Week 4における変化量の記述統計量および平均値の95% CI、維持効果評価期間 (継続投与20週から24週または本剤投与開始

Table 2 臨床的有効性の併合解析の区分

併合データセット		治験実施計画書番号	評価期	ESA 前治療
保存期 CKD 患者	貧血改善効果併合	MBA3-1	初期投与期	未治療
		MBA4-1		
		MBA4-4		
	切替え効果併合	MBA3-1	初期投与期	治療
		MBA4-1		
		MBA4-4		
	維持効果併合	MBA3-1	継続投与期	未治療/治療
		MBA4-1	維持投与期	
		MBA4-4		
HD 患者	ESA 未治療患者における 貧血改善効果 ^{*1}	MBA4-6	初期投与期	未治療
	切替え効果併合	MBA3-3	初期投与期	治療
		MBA4-2		
		MBA4-5		
	維持効果併合	MBA3-2	継続投与期	休業
		MBA3-3		
		MBA4-2	維持投与期	治療
		MBA4-5		
		MBA4-6		未治療

初期投与期：後期第Ⅱ相臨床試験（MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3）は6週間，第Ⅲ相臨床試験（MBA4-1, MBA4-2, MBA4-4, MBA4-5, MBA4-6）は4週間

継続投与期：24週間

維持投与期：MBA4-1試験, MBA4-2試験は4～48週間, MBA4-4試験, MBA4-5試験, MBA4-6試験は4～20週間

*1：併合せずに集計

ESA：erythropoiesis-stimulating agent, CKD：chronic kidney disease, HD：hemodialysis

20週から24週）の平均Hb濃度の記述統計量および平均値の95%CIを算出した。また本剤24週間投与時点の維持効果評価期間の本剤平均処方量の記述統計量および平均値の95%CIを算出した。全ての統計解析にはSAS 9.4を用いた。

Ⅱ 結果

1. ESA未治療患者における本剤の貧血改善効果に及ぼす患者背景因子の検討

ESA未治療の保存期CKD患者を対象に、Week 4におけるベースラインからのHb濃度の変化量を指標とした貧血改善効果に影響を及ぼす因子を検討したところ、ベースラインのHb濃度が低値を示すほど、Week 4のHb

濃度の上昇量が大きい傾向が認められた。各カテゴリーでのHb濃度の平均上昇量は0.15～1.30g/dLであり、いずれのカテゴリーでも臨床的に問題となるほどのHb濃度の上昇は認められなかった。その他の因子では、Week 4のHb濃度の上昇量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく、本剤の貧血改善効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった (Table 3)。

ESA未治療のHD患者 (MBA4-6試験) についても、Week 4のHb濃度の変化量を指標として、貧血改善効果に影響を及ぼす因子を検討したところ、Hb濃度が8.0g/dL未満のカテゴリーでHb濃度の上昇量が大きくなる傾向にあった。その他の因子でも、Week 4のHb濃度の上昇量にカテゴリー間で多少の相違が見られたが、カテゴリー間の被験者数に偏りがあり、本剤の貧血改善効果に対して臨床的に留意すべき明らかな違いは認められなかった (Table 4)。

2. ESA治療患者における本剤への切替え効果に及ぼす患者背景因子の検討

ESA治療中の保存期CKD患者を対象に、Week 4におけるベースラインからのHb濃度の変化量を指標とした切替え効果に影響を及ぼす因子を検討したところ、ESAのダルベポエチン アルファおよびエポエチン ベータペゴルでは前観察期中のESA使用量が多いカテゴリーほど、Week 4のHb濃度の低下量が大きくなる傾向が認められた。しかしながら、各ESAの使用量のいずれのカテゴリーにおいてもHb濃度は安定して維持されており、前観察期中に使用されたESAの使用量によって、Week 4のHb濃度の変化量における臨床的意義のある差異は認められなかった。その他の因子では、Week 4のHb濃度の上昇量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく、ESAからの切替え効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった (Table 5)。

ESA治療中のHD患者についても、Week

4におけるベースラインからのHb濃度の変化量を指標とした切替え効果に影響を及ぼす因子を検討したところ、ESAのヒト遺伝子組換えエリスロポエチン (recombinant human erythropoietin : rHuEPO) およびダルベポエチン アルファでは、前観察期中の使用量が少ないカテゴリーほど、Week 4のHb濃度の上昇量が大きくなる傾向が認められた。しかしながら、各ESAの使用量のいずれのカテゴリーでもHb濃度は安定して維持されており、前観察期中に使用されたESAの使用量によって、Week 4のHb濃度の変化量における臨床的意義のある差異は認められなかった。その他の因子では、Week 4のHb濃度の変化量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく、ESAからの切替え効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった (Table 6)。

3. 本剤24週間投与時の維持効果に及ぼす患者背景因子の検討

保存期CKD患者における本剤24週間投与時の維持効果評価期間の平均Hb濃度および本剤の平均処方量を指標とした維持効果に影響を及ぼす因子を検討したところ、いずれの因子でも維持効果評価期間の平均Hb濃度に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく、維持効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。前観察期中に使用されたダルベポエチン アルファまたはエポエチン ベータペゴルの使用量が多いカテゴリーほど、維持効果評価期間の本剤の平均処方量が多くなる傾向にあったが、各ESAの使用量のいずれのカテゴリーでも維持効果評価期間の平均Hb濃度は管理目標値内 (10.0g/dL以上12.0g/dL以下) であった。その他の因子では、各因子の各カテゴリー間で維持効果評価期間の本剤の平均処方量に明らかな違いは認められなかった (Table 7)。

HD患者における本剤24週間投与時の維持効果評価期間の平均Hb濃度および本剤の平均処方量を指標とした維持効果に影響を及ぼ

[p.18 (834) につづく]

Table 3 保存期CKD患者貧血改善効果併合を対象にしたWeek 4のHb濃度変化量 (ESA未治療患者)

因子	Hb濃度 (g/dL)										
	検査値					変化量					
	ベースライン*1		Week 4		例数	Week 4		Week 4		例数	
平均値 ±標準偏差	[95% CI]	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	平均値 ±標準偏差		[95% CI]	平均値 ±標準偏差	[95% CI]			
合計	138	9.69 ± 0.69	[9.58, 9.81]	136	10.18 ± 0.76	[10.05, 10.31]	136	0.49 ± 0.73	[0.37, 0.61]	136	
性別	男	71	9.64 ± 0.73	[9.46, 9.81]	70	10.19 ± 0.84	[9.98, 10.39]	70	0.55 ± 0.79	[0.36, 0.74]	70
	女	67	9.75 ± 0.64	[9.60, 9.91]	66	10.18 ± 0.67	[10.01, 10.34]	66	0.43 ± 0.65	[0.27, 0.59]	66
年齢	<65歳	30	9.85 ± 0.54	[9.65, 10.05]	30	10.24 ± 0.73	[9.96, 10.51]	30	0.39 ± 0.73	[0.11, 0.66]	30
	65歳 ≤	108	9.65 ± 0.72	[9.51, 9.79]	106	10.17 ± 0.77	[10.02, 10.31]	106	0.52 ± 0.72	[0.38, 0.66]	106
体重	<55 kg	53	9.56 ± 0.69	[9.37, 9.75]	52	10.16 ± 0.75	[9.96, 10.37]	52	0.60 ± 0.75	[0.39, 0.81]	52
	55 kg ≤	85	9.78 ± 0.68	[9.63, 9.92]	84	10.19 ± 0.78	[10.02, 10.36]	84	0.42 ± 0.70	[0.27, 0.58]	84
CKD原疾患	慢性糸球体腎炎	35	9.82 ± 0.60	[9.61, 10.02]	34	10.12 ± 0.81	[9.83, 10.40]	34	0.31 ± 0.69	[0.07, 0.56]	34
	糖尿病性腎症	38	9.81 ± 0.74	[9.56, 10.05]	37	10.31 ± 0.87	[10.02, 10.60]	37	0.51 ± 0.75	[0.25, 0.76]	37
	腎硬化症	37	9.53 ± 0.80	[9.26, 9.80]	37	9.99 ± 0.70	[9.76, 10.22]	37	0.46 ± 0.61	[0.26, 0.66]	37
	その他	28	9.61 ± 0.50	[9.41, 9.80]	28	10.34 ± 0.57	[10.12, 10.56]	28	0.73 ± 0.83	[0.41, 1.05]	28
eGFR _{creat} (mL/分/1.73m ³)	<15	58	9.58 ± 0.67	[9.41, 9.76]	57	10.14 ± 0.86	[9.91, 10.37]	57	0.56 ± 0.73	[0.37, 0.76]	57
	15 ≤ <30	62	9.74 ± 0.71	[9.56, 9.92]	62	10.26 ± 0.70	[10.09, 10.44]	62	0.52 ± 0.72	[0.34, 0.70]	62
	30 ≤ <60	18	9.88 ± 0.65	[9.56, 10.21]	17	10.01 ± 0.61	[9.70, 10.33]	17	0.15 ± 0.64	[-0.18, 0.48]	17
intact-PTH (pg/mL)	60 ≤	0	--	--	0	--	--	0	--	--	0
	<60	36	9.79 ± 0.68	[9.56, 10.02]	35	10.12 ± 0.70	[9.88, 10.36]	35	0.35 ± 0.71	[0.10, 0.59]	35
	60 ≤ <240	82	9.65 ± 0.66	[9.51, 9.79]	81	10.16 ± 0.76	[9.99, 10.33]	81	0.51 ± 0.75	[0.34, 0.67]	81
240 ≤	20	9.71 ± 0.83	[9.32, 10.10]	20	10.39 ± 0.89	[9.97, 10.81]	20	0.68 ± 0.63	[0.39, 0.97]	20	

アルブミン (g/dL)	<3.8	39	9.62±0.68	[9.40, 9.84]	38	10.27±0.68	[10.05, 10.50]	38	0.65±0.75	[0.41, 0.90]
	3.8≤	99	9.72±0.69	[9.58, 9.86]	98	10.15±0.79	[9.99, 10.30]	98	0.43±0.71	[0.29, 0.57]
CRP定量 (mg/dL)	<0.30	118	9.69±0.66	[9.57, 9.81]	116	10.16±0.77	[10.01, 10.30]	116	0.47±0.73	[0.34, 0.61]
	0.30≤	20	9.73±0.84	[9.34, 10.12]	20	10.34±0.73	[9.99, 10.68]	20	0.61±0.67	[0.29, 0.92]
Week 0のTSAT (%)	≤20	22	9.75±0.64	[9.46, 10.03]	22	9.96±0.68	[9.66, 10.26]	22	0.21±0.62	[-0.06, 0.49]
	20<	116	9.68±0.70	[9.56, 9.81]	114	10.22±0.77	[10.08, 10.37]	114	0.55±0.73	[0.41, 0.68]
Week 0のフェリチン (ng/mL)	≤100	61	9.86±0.60	[9.70, 10.01]	59	10.15±0.80	[9.94, 10.36]	59	0.30±0.63	[0.14, 0.47]
	100<	77	9.57±0.73	[9.40, 9.73]	77	10.20±0.74	[10.04, 10.37]	77	0.64±0.76	[0.46, 0.81]
Week 0のヘプシジン (ng/mL) ^{*2}	中央値未満	90	9.86±0.60	[9.74, 9.99]	88	10.24±0.75	[10.08, 10.40]	88	0.39±0.68	[0.24, 0.53]
	中央値以上	48	9.38±0.74	[9.17, 9.60]	48	10.07±0.77	[9.84, 10.29]	48	0.69±0.77	[0.46, 0.91]
Week 0のHb濃度 (g/dL)	<8.0	1	7.50	-	1	8.80	-	1	1.30	-
	8.0≤-<9.0	20	8.62±0.25	[8.50, 8.73]	20	9.57±0.94	[9.13, 10.01]	20	0.96±0.95	[0.51, 1.40]
	9.0≤-<10.0	65	9.51±0.27	[9.44, 9.57]	64	10.11±0.59	[9.96, 10.26]	64	0.61±0.58	[0.46, 0.75]
	10.0≤	52	10.38±0.27	[10.31, 10.46]	51	10.54±0.68	[10.35, 10.73]	51	0.15±0.65	[-0.03, 0.33]

-: 算出せず

*1: Hb濃度におけるベラスラインは観察開始日およびWeek 0の平均値 (MBA4-1, MBA4-2) または観察開始日、観察開始日の2週後およびWeek 0の平均値 (MBA4-4, MBA4-5, MBA4-6) とした。

*2: 保存期CKD患者貧血改善効果併合の被験者と保存期CKD患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別 (ヘプシジン中央値: 77.6ng/mL) CKD: chronic kidney disease, Hb: hemoglobin, ESA: erythropoiesis-stimulating agent, CI: confidence interval, eGFRcreat: estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, PTH: parathyroid hormone, CRP: C-reactive protein, TSAT: transferrin saturation

Table 4 ESA未治療のHD患者 (MBA46試験) のWeek 4のHb濃度変化量

因子		Hb濃度 (g/dL)											
		検査値					変化量						
		ベースライン*1		Week 4		例数	Week 4		Week 4		例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]
合計		例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数		平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ±標準偏差			
性別	男	34	8.51 ± 0.75	[8.25, 8.78]	34	9.72 ± 1.11	[9.33, 10.11]	34	1.21 ± 0.98	[0.87, 1.55]	34	1.21 ± 0.98	[0.87, 1.55]
	女	25	8.69 ± 0.76	[8.38, 9.01]	25	9.86 ± 1.15	[9.39, 10.33]	25	1.17 ± 0.99	[0.76, 1.58]	25	1.17 ± 0.99	[0.76, 1.58]
年齢	<65歳	9	8.02 ± 0.47	[7.66, 8.39]	9	9.33 ± 0.96	[8.60, 10.07]	9	1.31 ± 0.98	[0.56, 2.06]	9	1.31 ± 0.98	[0.56, 2.06]
	65歳 ≤	16	8.48 ± 0.74	[8.09, 8.87]	16	9.75 ± 1.03	[9.20, 10.30]	16	1.27 ± 0.94	[0.77, 1.77]	16	1.27 ± 0.94	[0.77, 1.77]
	<55 kg	18	8.54 ± 0.78	[8.16, 8.93]	18	9.69 ± 1.21	[9.09, 10.29]	18	1.15 ± 1.03	[0.64, 1.66]	18	1.15 ± 1.03	[0.64, 1.66]
	55 kg ≤	14	8.19 ± 0.55	[7.87, 8.50]	14	9.71 ± 1.25	[8.98, 10.43]	14	1.52 ± 1.16	[0.85, 2.19]	14	1.52 ± 1.16	[0.85, 2.19]
体重		20	8.75 ± 0.80	[8.37, 9.12]	20	9.73 ± 1.03	[9.25, 10.21]	20	0.99 ± 0.78	[0.62, 1.35]	20	0.99 ± 0.78	[0.62, 1.35]
CKD原疾患	慢性糸球体腎炎	6	8.48 ± 0.69	[7.76, 9.21]	6	8.88 ± 0.67	[8.18, 9.58]	6	0.40 ± 0.55	[-0.18, 0.98]	6	0.40 ± 0.55	[-0.18, 0.98]
	糖尿病性腎症	14	8.54 ± 0.95	[7.99, 9.08]	14	9.91 ± 0.97	[9.35, 10.47]	14	1.37 ± 0.92	[0.84, 1.90]	14	1.37 ± 0.92	[0.84, 1.90]
	腎硬化症	8	8.30 ± 0.45	[7.93, 8.67]	8	9.36 ± 0.86	[8.64, 10.08]	8	1.06 ± 0.96	[0.26, 1.86]	8	1.06 ± 0.96	[0.26, 1.86]
	その他	6	8.78 ± 0.68	[8.07, 9.50]	6	10.60 ± 1.45	[9.07, 12.13]	6	1.82 ± 1.09	[0.67, 2.96]	6	1.82 ± 1.09	[0.67, 2.96]
血液透析歴	<1年	15	8.47 ± 0.66	[8.10, 8.83]	15	9.67 ± 1.07	[9.07, 10.26]	15	1.20 ± 0.79	[0.76, 1.64]	15	1.20 ± 0.79	[0.76, 1.64]
	1年 ≤	19	8.55 ± 0.83	[8.15, 8.95]	19	9.76 ± 1.16	[9.20, 10.32]	19	1.21 ± 1.12	[0.67, 1.75]	19	1.21 ± 1.12	[0.67, 1.75]
intact-PTH (pg/mL)	<60	5	8.40 ± 0.93	[7.25, 9.55]	5	9.20 ± 0.85	[8.15, 10.25]	5	0.80 ± 0.98	[-0.41, 2.01]	5	0.80 ± 0.98	[-0.41, 2.01]
	60 ≤ <240	23	8.45 ± 0.78	[8.11, 8.79]	23	9.75 ± 1.24	[9.21, 10.29]	23	1.30 ± 1.04	[0.85, 1.75]	23	1.30 ± 1.04	[0.85, 1.75]
	240 ≤	6	8.85 ± 0.39	[8.44, 9.26]	6	10.03 ± 0.60	[9.41, 10.66]	6	1.18 ± 0.76	[0.38, 1.98]	6	1.18 ± 0.76	[0.38, 1.98]
アルブミン (g/dL)	<3.8	27	8.41 ± 0.78	[8.10, 8.72]	27	9.76 ± 1.20	[9.29, 10.23]	27	1.35 ± 1.02	[0.94, 1.75]	27	1.35 ± 1.02	[0.94, 1.75]
	3.8 ≤	7	8.91 ± 0.47	[8.48, 9.35]	7	9.57 ± 0.73	[8.90, 10.24]	7	0.66 ± 0.51	[0.18, 1.13]	7	0.66 ± 0.51	[0.18, 1.13]

CRP 定量 (mg/dL)	<0.30	30	8.46±0.77	[8.17, 8.75]	30	9.57±0.95	[9.22, 9.93]	30	1.11±0.87	[0.79, 1.44]
	0.30≤	4	8.93±0.45	[8.21, 9.64]	4	10.83±1.72	[8.09, 13.56]	4	1.90±1.55	[-0.57, 4.37]
Week 0のTSAT (%)	≤20	3	9.33±0.65	[7.72, 10.95]	3	10.13±1.55	[6.28, 13.98]	3	0.80±1.39	[-2.65, 4.25]
	20<	31	8.44±0.72	[8.17, 8.70]	31	9.68±1.08	[9.28, 10.08]	31	1.25±0.95	[0.90, 1.59]
Week 0のフェリチン (ng/mL)	≤100	6	9.25±0.53	[8.69, 9.81]	6	10.15±1.01	[9.09, 11.21]	6	0.90±0.91	[-0.05, 1.85]
	100<	28	8.36±0.70	[8.09, 8.63]	28	9.63±1.13	[9.19, 10.06]	28	1.27±0.99	[0.89, 1.66]
Week 0のヘプシジン (ng/mL) ^{*2}	中央値未満	10	9.26±0.41	[8.97, 9.55]	10	10.13±0.82	[9.54, 10.72]	10	0.87±0.80	[0.30, 1.44]
	中央値以上	24	8.20±0.63	[7.94, 8.47]	24	9.55±1.18	[9.05, 10.05]	24	1.35±1.02	[0.91, 1.78]
Week 0のHb濃度 (g/dL)	<8.0	6	7.42±0.42	[6.98, 7.85]	6	9.40±1.03	[8.32, 10.48]	6	1.98±0.72	[1.23, 2.74]
	8.0≤-<9.0	17	8.35±0.27	[8.21, 8.48]	17	9.28±0.94	[8.80, 9.77]	17	0.94±0.89	[0.48, 1.40]
	9.0≤-<10.0	10	9.31±0.19	[9.17, 9.45]	10	10.62±1.00	[9.90, 11.34]	10	1.31±1.05	[0.56, 2.06]
	10.0≤	1	10.00	--	1	10.10	--	1	0.10	--

—：算出せず

*1：Hb濃度におけるベースラインは観察開始日およびWeek 0の平均値 (MBA4-1, MBA4-2) または観察開始日、観察開始日の2週間およびWeek 0の平均値 (MBA4-4, MBA4-5, MBA4-6) とした。

*2：ESAを休薬したHD患者, ESA未治療のHD患者, HD患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別 (ヘプシジン中央値：87.8ng/mL) ESA：erythropoiesis-stimulating agent, HD：hemodialysis, Hb：hemoglobin, CI：confidence interval, CKD：chronic kidney disease, PTH：parathyroid hormone, CRP：C-reactive protein, TSAT：transferrin saturation

Table 5 保存期CKD患者切替え効果併合を対象にしたWeek 4におけるHb濃度変化量

因子	Hb濃度 (g/dL)												
	検査値						変化量						
	ベースライン*1			Week 4			Week 4			Week 4			
	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	
合計	198	10.84 ± 0.82	[10.73, 10.96]	198	10.63 ± 1.00	[10.49, 10.77]	198	-0.21 ± 0.75	[-0.32, -0.10]	198	-0.21 ± 0.75	[-0.32, -0.10]	
性別	男	115	10.85 ± 0.83	[10.70, 11.01]	115	10.65 ± 1.00	[10.46, 10.84]	115	-0.20 ± 0.76	[-0.35, -0.06]	115	-0.20 ± 0.76	[-0.35, -0.06]
	女	83	10.82 ± 0.82	[10.65, 11.00]	83	10.61 ± 1.00	[10.39, 10.82]	83	-0.22 ± 0.74	[-0.38, -0.06]	83	-0.22 ± 0.74	[-0.38, -0.06]
年齢	<65歳	42	10.74 ± 0.87	[10.46, 11.01]	42	10.38 ± 1.05	[10.06, 10.71]	42	-0.35 ± 0.96	[-0.65, -0.05]	42	-0.35 ± 0.96	[-0.65, -0.05]
	65歳 ≤	156	10.87 ± 0.81	[10.74, 11.00]	156	10.70 ± 0.98	[10.54, 10.85]	156	-0.17 ± 0.68	[-0.28, -0.06]	156	-0.17 ± 0.68	[-0.28, -0.06]
体重	<55 kg	70	10.95 ± 0.75	[10.77, 11.13]	70	10.86 ± 0.97	[10.63, 11.09]	70	-0.09 ± 0.74	[-0.26, 0.09]	70	-0.09 ± 0.74	[-0.26, 0.09]
	55 kg ≤	128	10.78 ± 0.86	[10.63, 10.93]	128	10.51 ± 1.00	[10.33, 10.68]	128	-0.28 ± 0.75	[-0.41, -0.15]	128	-0.28 ± 0.75	[-0.41, -0.15]
CKD原疾患	慢性糸球体腎炎	51	10.97 ± 0.63	[10.80, 11.15]	51	10.76 ± 0.90	[10.50, 11.01]	51	-0.22 ± 0.71	[-0.42, -0.02]	51	-0.22 ± 0.71	[-0.42, -0.02]
	糖尿病性腎症	59	10.81 ± 0.92	[10.57, 11.05]	59	10.46 ± 1.05	[10.18, 10.73]	59	-0.35 ± 0.79	[-0.56, -0.14]	59	-0.35 ± 0.79	[-0.56, -0.14]
	腎硬化症	53	10.73 ± 0.87	[10.49, 10.97]	53	10.59 ± 1.04	[10.31, 10.88]	53	-0.13 ± 0.74	[-0.34, 0.07]	53	-0.13 ± 0.74	[-0.34, 0.07]
	その他	35	10.87 ± 0.84	[10.58, 11.16]	35	10.80 ± 0.99	[10.46, 11.14]	35	-0.08 ± 0.74	[-0.33, 0.18]	35	-0.08 ± 0.74	[-0.33, 0.18]
eGFR _{creat} (mL/分/1.73m ²)	<15	102	10.74 ± 0.76	[10.59, 10.89]	102	10.58 ± 1.04	[10.37, 10.78]	102	-0.17 ± 0.75	[-0.31, -0.02]	102	-0.17 ± 0.75	[-0.31, -0.02]
	15 ≤ - <30	84	10.90 ± 0.88	[10.71, 11.09]	84	10.67 ± 0.97	[10.46, 10.88]	84	-0.23 ± 0.76	[-0.39, -0.06]	84	-0.23 ± 0.76	[-0.39, -0.06]
	30 ≤ - <60	12	11.28 ± 0.77	[10.79, 11.77]	12	10.81 ± 0.94	[10.21, 11.41]	12	-0.47 ± 0.69	[-0.91, -0.03]	12	-0.47 ± 0.69	[-0.91, -0.03]
	60 ≤	0	-	-	0	-	-	0	-	-	0	-	-
intact-PTH (pg/mL)	<60	39	11.19 ± 0.85	[10.92, 11.47]	39	10.79 ± 0.96	[10.48, 11.10]	39	-0.40 ± 0.69	[-0.62, -0.18]	39	-0.40 ± 0.69	[-0.62, -0.18]
	60 ≤ - <240	118	10.75 ± 0.80	[10.60, 10.90]	118	10.61 ± 0.97	[10.43, 10.78]	118	-0.14 ± 0.72	[-0.27, -0.01]	118	-0.14 ± 0.72	[-0.27, -0.01]
	240 ≤	41	10.77 ± 0.78	[10.53, 11.02]	41	10.55 ± 1.12	[10.19, 10.90]	41	-0.22 ± 0.87	[-0.50, 0.05]	41	-0.22 ± 0.87	[-0.50, 0.05]
アルブミン (g/dL)	<3.8	73	10.76 ± 0.83	[10.57, 10.96]	73	10.55 ± 0.97	[10.32, 10.78]	73	-0.21 ± 0.75	[-0.39, -0.04]	73	-0.21 ± 0.75	[-0.39, -0.04]
	3.8 ≤	125	10.89 ± 0.82	[10.74, 11.03]	125	10.68 ± 1.02	[10.50, 10.86]	125	-0.21 ± 0.75	[-0.34, -0.08]	125	-0.21 ± 0.75	[-0.34, -0.08]

CRP定量 (mg/dL)	<0.30 0.30≤	170 28	[10.75, 10.99] [10.35, 10.99]	170 28	10.62±1.02 10.70±0.89	[10.47, 10.77] [10.35, 11.05]	170 28	-0.25±0.77 0.03±0.57	[-0.37, -0.13] [-0.19, 0.25]	
Week 0のTSAT (%)	≤20 20<	18 180	[10.35, 11.23] [10.73, 10.97]	18 180	10.78±1.09 10.62±0.99	[10.24, 11.32] [10.47, 10.76]	18 180	-0.01±0.83 -0.23±0.74	[-0.42, 0.40] [-0.34, -0.12]	
Week 0のフェリチン (ng/mL)	≤100 100<	66 132	[10.71, 11.07] [10.67, 10.97]	66 132	10.89±0.91 10.50±1.02	[10.67, 11.12] [10.33, 10.68]	66 132	0.00±0.70 -0.32±0.76	[-0.17, 0.17] [-0.45, -0.19]	
Week 0のヘプジン (ng/mL)*2	中央値未満 中央値以上	84 114	[10.72, 11.05] [10.65, 10.97]	84 114	10.91±0.94 10.42±0.99	[10.71, 11.12] [10.24, 10.61]	84 114	0.03±0.65 -0.38±0.78	[-0.11, 0.17] [-0.53, -0.24]	
Week 0のHb濃度 (g/dL)	<10.0 10.0≤-<11.0 11.0≤-≤12.0 12.0<	27 80 78 13	[9.48, 9.74] [10.37, 10.50] [11.34, 11.48] [12.16, 12.76]	27 80 78 13	9.59±0.82 10.26±0.71 11.17±0.78 11.86±0.92	[9.26, 9.91] [10.10, 10.42] [10.99, 11.34] [11.31, 12.42]	27 80 78 13	-0.02±0.79 -0.18±0.64 -0.25±0.79 -0.60±0.97	[-0.33, 0.29] [-0.32, -0.03] [-0.42, -0.07] [-1.19, -0.01]	
前療期間中のESA使用量	rHuEPO (IU/2週)	<6000 6000≤-<12000 12000≤	[9.52, 12.40] [8.79, 13.43] -	4 3 0	11.18±0.63 11.07±1.25 -	[10.17, 12.18] [7.96, 14.17] -	4 3 0	0.22±0.38 -0.04±0.78 -	[-0.38, 0.81] [-1.99, 1.90] -	
	ダルベポエチン アルファ (μg/4週)	<60 60≤-<120 120≤	[10.60, 11.02] [10.52, 11.17] [10.41, 11.24]	35 35 22	10.75±0.72 10.74±1.07 10.24±0.99	[10.50, 11.00] [10.37, 11.11] [9.80, 10.68]	35 35 22	-0.06±0.66 -0.10±0.84 -0.59±0.76	[-0.29, 0.16] [-0.39, 0.18] [-0.93, -0.26]	
	エポエチン ベータ ペゴール (μg/4週)	<75 75≤-<150 150≤	[10.56, 10.98] [10.65, 11.21] [10.04, 11.85]	56 34 9	10.66±1.00 10.51±1.09 10.62±1.33	[10.39, 10.93] [10.13, 10.89] [9.60, 11.65]	56 34 9	-0.11±0.58 -0.42±0.92 -0.32±0.77	[-0.26, 0.05] [-0.74, -0.10] [-0.91, 0.27]	

—: 該当なし

*1: Hb濃度におけるベラスラインは観察開始日およびWeek 0の平均値 (MBA4-1, MBA4-2) または観察開始日、観察開始日の2週間およびWeek 0の平均値 (MBA4-4, MBA4-5, MBA4-6) とした。

*2: 保存期CKD患者貧血改善効果併合の被験者と保存期CKD患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別 (ヘプジン中央値: 77.6ng/mL) CKD: chronic kidney disease, Hb: hemoglobin, CI: confidence interval, eGFRcreat: estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, PTH: parathyroid hormone, CRP: C-reactive protein, TSAT: transferrin saturation, ESA: erythropoiesis-stimulating agent, rHuEPO: recombinant human erythropoietin

Table 6 HD患者切替え効果併合を対象にしたWeek 4におけるHb濃度変化量

因子	Hb濃度 (g/dL)											
	検査値						変化量					
	ベースライン*1			Week 4			Week 4			Week 4		
例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	例数	平均値 ±標準偏差	[95% CI]	
合計	261	10.65 ± 0.73	[10.57, 10.74]	258	10.87 ± 1.10	[10.74, 11.01]	258	0.23 ± 0.92	[0.11, 0.34]			
性別	男	172	10.69 ± 0.75	[10.57, 10.80]	169	10.96 ± 1.10	[10.80, 11.13]	169	0.28 ± 0.94	[0.14, 0.43]		
	女	89	10.59 ± 0.67	[10.45, 10.73]	89	10.71 ± 1.08	[10.48, 10.93]	89	0.11 ± 0.88	[-0.07, 0.30]		
年齢	<65歳	118	10.65 ± 0.76	[10.51, 10.79]	116	10.68 ± 1.18	[10.47, 10.90]	116	0.03 ± 0.96	[-0.14, 0.21]		
	65歳 ≤	143	10.65 ± 0.70	[10.54, 10.77]	142	11.03 ± 1.02	[10.86, 11.20]	142	0.38 ± 0.86	[0.24, 0.53]		
体重	<55kg	82	10.65 ± 0.81	[10.47, 10.83]	81	10.86 ± 1.17	[10.61, 11.12]	81	0.23 ± 0.87	[0.03, 0.42]		
	55kg ≤	179	10.66 ± 0.68	[10.56, 10.76]	177	10.88 ± 1.07	[10.72, 11.04]	177	0.22 ± 0.95	[0.08, 0.36]		
CKD原疾患	慢性糸球体腎炎	101	10.63 ± 0.80	[10.47, 10.78]	99	10.73 ± 1.15	[10.50, 10.96]	99	0.11 ± 0.86	[-0.06, 0.28]		
	糖尿病性腎症	84	10.69 ± 0.68	[10.54, 10.84]	83	10.83 ± 1.02	[10.61, 11.06]	83	0.16 ± 0.90	[-0.04, 0.35]		
	腎硬化症	26	10.56 ± 0.69	[10.28, 10.84]	26	11.08 ± 1.36	[10.53, 11.63]	26	0.52 ± 1.19	[0.04, 1.00]		
	その他	50	10.70 ± 0.67	[10.51, 10.89]	50	11.12 ± 0.95	[10.85, 11.39]	50	0.42 ± 0.88	[0.17, 0.67]		
血液透析歴	<7年	148	10.68 ± 0.70	[10.56, 10.79]	146	10.86 ± 1.15	[10.68, 11.05]	146	0.20 ± 0.94	[0.04, 0.35]		
	7年 ≤	113	10.63 ± 0.75	[10.48, 10.77]	112	10.89 ± 1.04	[10.69, 11.08]	112	0.26 ± 0.89	[0.09, 0.43]		
intact-PTH (pg/mL)	<60	38	10.56 ± 0.68	[10.33, 10.78]	37	10.92 ± 1.10	[10.56, 11.29]	37	0.39 ± 0.87	[0.10, 0.68]		
	60 ≤ -<240	182	10.67 ± 0.72	[10.57, 10.78]	182	10.85 ± 1.10	[10.69, 11.01]	182	0.18 ± 0.94	[0.04, 0.31]		
アルブミン (g/dL)	240 ≤	41	10.66 ± 0.81	[10.40, 10.91]	39	10.95 ± 1.14	[10.58, 11.32]	39	0.30 ± 0.88	[0.01, 0.59]		
	<3.8	186	10.66 ± 0.71	[10.56, 10.76]	186	11.02 ± 1.08	[10.86, 11.17]	186	0.36 ± 0.89	[0.23, 0.48]		
CRP定量 (mg/dL)	3.8 ≤	75	10.64 ± 0.77	[10.46, 10.81]	72	10.51 ± 1.09	[10.25, 10.77]	72	-0.11 ± 0.91	[-0.33, 0.10]		
	<0.30	221	10.67 ± 0.73	[10.57, 10.76]	218	10.89 ± 1.11	[10.74, 11.04]	218	0.22 ± 0.92	[0.10, 0.35]		
0.30 ≤	40	10.58 ± 0.72	[10.35, 10.81]	40	10.81 ± 1.06	[10.47, 11.15]	40	0.23 ± 0.93	[-0.06, 0.53]			

Week 0のTSAT (%)	≤20 20<	54 201	10.53 ± 0.78 10.67 ± 0.70	[10.32, 10.75] [10.57, 10.76]	54 198	10.79 ± 1.02 10.88 ± 1.13	[10.51, 11.07] [10.73, 11.04]	54 198	0.26 ± 0.81 0.22 ± 0.95	[0.04, 0.48] [0.09, 0.36]
Week 0のフェリチン (ng/mL)	≤100 100<	116 145	10.76 ± 0.74 10.57 ± 0.71	[10.63, 10.90] [10.45, 10.68]	113 145	10.95 ± 1.06 10.82 ± 1.13	[10.75, 11.15] [10.63, 11.00]	113 145	0.19 ± 0.82 0.25 ± 0.99	[0.04, 0.35] [0.09, 0.41]
Week 0のヘプアジジン (ng/mL) ^{*2}	中央値未満 中央値以上	164 97	10.75 ± 0.73 10.48 ± 0.68	[10.64, 10.87] [10.35, 10.62]	161 97	11.03 ± 1.09 10.61 ± 1.07	[10.87, 11.20] [10.39, 10.83]	161 97	0.29 ± 0.90 0.13 ± 0.96	[0.15, 0.42] [-0.07, 0.32]
Week 0のHb濃度 (g/dL)	<10.0	47	9.62 ± 0.26	[9.54, 9.69]	47	10.10 ± 1.04	[9.79, 10.41]	47	0.48 ± 0.96	[0.20, 0.76]
	10.0 ≤ <11.0	124	10.48 ± 0.27	[10.43, 10.53]	123	10.71 ± 0.97	[10.54, 10.89]	123	0.23 ± 0.95	[0.06, 0.40]
	11.0 ≤ <12.0	83	11.34 ± 0.24	[11.29, 11.40]	81	11.44 ± 0.86	[11.25, 11.63]	81	0.10 ± 0.82	[-0.08, 0.28]
	12.0 ≤	7	12.51 ± 0.52	[12.04, 12.99]	7	12.34 ± 1.52	[10.94, 13.75]	7	-0.17 ± 1.17	[-1.25, 0.91]
腎臓透析中のESA使用量	<3000	46	10.57 ± 0.78	[10.34, 10.80]	46	11.31 ± 1.03	[11.00, 11.62]	46	0.74 ± 0.80	[0.50, 0.97]
	3000 ≤ <6000	57	10.53 ± 0.62	[10.37, 10.70]	57	10.71 ± 1.08	[10.43, 11.00]	57	0.18 ± 0.96	[-0.07, 0.44]
	6000 ≤	26	10.45 ± 0.51	[10.24, 10.66]	26	10.50 ± 1.08	[10.07, 10.94]	26	0.06 ± 0.95	[-0.33, 0.44]
	<15	55	10.69 ± 0.71	[10.50, 10.88]	53	11.03 ± 0.88	[10.79, 11.27]	53	0.34 ± 0.78	[0.13, 0.56]
腎臓透析中のESA使用量	15 ≤ <30	30	10.95 ± 0.64	[10.71, 11.19]	30	10.87 ± 0.88	[10.54, 11.20]	30	-0.07 ± 0.72	[-0.34, 0.19]
	30 ≤	23	10.67 ± 0.81	[10.32, 11.02]	23	10.37 ± 1.37	[9.78, 10.97]	23	-0.30 ± 0.95	[-0.71, 0.11]
	<75	7	10.80 ± 0.75	[10.10, 11.50]	7	11.19 ± 1.13	[10.14, 12.23]	7	0.39 ± 0.95	[-0.50, 1.27]
	75 ≤ <150	11	10.90 ± 1.13	[10.14, 11.66]	10	10.68 ± 1.72	[9.45, 11.91]	10	-0.18 ± 1.15	[-1.00, 0.64]
腎臓透析中のESA使用量	150 ≤	6	10.85 ± 1.11	[9.68, 12.02]	6	11.25 ± 1.35	[9.84, 12.66]	6	0.40 ± 1.14	[-0.80, 1.60]

*1: Hb濃度におけるベラスラインは観察開始日およびWeek 0の平均値 (MBA4-1, MBA4-2) または観察開始日、観察開始日の2週後およびWeek 0の平均値 (MBA4-4, MBA4-5, MBA4-6) とした。

*2: ESAを休薬したHD患者, ESA未治療のHD患者, HD患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別 (ヘプアジジン中央値: 87.8ng/mL)
HD: hemodialysis, Hb: hemoglobin, CI: confidence interval, CKD: chronic kidney disease, PTH: parathyroid hormone, CRP: C-reactive protein, TSAT: transferrin saturation, ESA: erythropoiesis-stimulating agent, rHuEPO: recombinant human erythropoietin

Table 7 保存期CKD患者維持効果併合を対象にしたエナロデスタット24週間投与時の維持効果評価期間の平均Hb濃度およびエナロデスタット平均処方量

	因子	維持効果評価期間の平均Hb濃度 (g/dL)		維持効果評価期間の平均処方量 (mg)	
		例数	平均値±標準偏差 [95% CI]	例数	平均値±標準偏差 [95% CI]
性別	合計	301	10.99±0.65 [10.91, 11.06]	302	2.91±1.66 [2.72, 3.10]
	男	160	11.02±0.69 [10.91, 11.13]	160	2.95±1.65 [2.69, 3.21]
年齢	女	141	10.95±0.61 [10.85, 11.05]	142	2.86±1.66 [2.59, 3.14]
	<65歳	70	11.11±0.56 [10.98, 11.25]	71	3.22±1.64 [2.83, 3.61]
体重	65歳≤	231	10.95±0.67 [10.86, 11.04]	231	2.81±1.65 [2.60, 3.03]
	<55kg	109	10.99±0.68 [10.86, 11.12]	110	2.75±1.48 [2.48, 3.03]
	55kg≤	192	10.99±0.64 [10.89, 11.08]	192	3.00±1.75 [2.75, 3.25]
CKD原疾患	慢性糸球体腎炎	85	11.04±0.62 [10.91, 11.18]	86	2.83±1.41 [2.53, 3.14]
	糖尿病性腎症	81	10.94±0.58 [10.81, 11.07]	81	2.94±1.84 [2.54, 3.35]
	腎硬化症	79	11.06±0.75 [10.89, 11.23]	79	3.08±1.73 [2.70, 3.47]
	その他	56	10.87±0.66 [10.70, 11.05]	56	2.73±1.62 [2.30, 3.17]
eGFRcreat (mL/分/1.73m ²)	<15	137	11.02±0.64 [10.91, 11.13]	137	3.08±1.75 [2.79, 3.38]
	15≤-<30	138	10.94±0.69 [10.83, 11.06]	139	2.78±1.53 [2.53, 3.04]
	30≤-<60	26	11.05±0.51 [10.84, 11.26]	26	2.67±1.74 [1.97, 3.37]
	60≤	0	—	0	—
intact-PTH (pg/mL)	<60	69	10.94±0.56 [10.80, 11.07]	69	2.66±1.43 [2.32, 3.00]
	60≤-<240	188	11.00±0.65 [10.91, 11.10]	189	2.88±1.63 [2.64, 3.11]
	240≤	44	11.00±0.80 [10.76, 11.25]	44	3.43±1.98 [2.83, 4.04]
アルブミン (g/dL)	<3.8	95	10.96±0.76 [10.81, 11.12]	95	2.85±1.95 [2.45, 3.25]
	3.8≤	206	11.00±0.60 [10.92, 11.08]	207	2.94±1.50 [2.73, 3.14]
CRP定量 (mg/dL)	<0.30	258	11.00±0.63 [10.93, 11.08]	259	2.94±1.67 [2.73, 3.14]
	0.30≤	43	10.90±0.76 [10.66, 11.13]	43	2.73±1.59 [2.24, 3.22]
Week 0のTSAT (%)	≤20	37	11.10±0.63 [10.89, 11.31]	37	2.61±1.55 [2.09, 3.13]
	20<	264	10.97±0.65 [10.89, 11.05]	265	2.95±1.67 [2.75, 3.15]
Week 0のフェリチン (ng/mL)	≤100	116	11.09±0.58 [10.98, 11.20]	116	2.82±1.52 [2.54, 3.10]
	100<	185	10.92±0.69 [10.82, 11.02]	186	2.97±1.74 [2.71, 3.22]

Week 0のヘプジシン (ng/mL) ⁴⁾	中央値未満 中央値以上	159 142	10.95±0.65 11.03±0.65	[10.84, 11.05] [10.93, 11.14]	159 143	2.71±1.61 3.13±1.68	[2.46, 2.96] [2.85, 3.41]
Week 0のHb濃度 (g/dL)	<9.0	18	11.42±0.52	[11.16, 11.67]	18	3.06±1.47	[2.32, 3.79]
	9.0≤<10.0	80	10.93±0.63	[10.79, 11.07]	80	3.06±1.92	[2.64, 3.49]
	10.0≤<11.0	121	11.00±0.65	[10.88, 11.11]	122	2.96±1.56	[2.68, 3.24]
	11.0≤	82	10.94±0.68	[10.79, 11.09]	82	2.65±1.55	[2.31, 2.99]
前観察期中のESA使用量	<6000	4	10.99±0.87	[9.61, 12.37]	4	2.25±1.26	[0.25, 4.25]
	6000≤<12000	4	10.48±0.36	[9.90, 11.05]	4	2.00±0.00	—
	12000≤	0	—	—	0	—	—
	<60	30	10.89±0.63	[10.65, 11.12]	30	2.50±1.14	[2.08, 2.92]
	60≤<120	33	11.06±0.80	[10.77, 11.34]	33	2.96±1.57	[2.40, 3.51]
前観察期中のESA使用量	120≤	21	10.82±0.82	[10.44, 11.19]	21	3.86±2.01	[2.94, 4.77]
	<75	48	10.96±0.62	[10.78, 11.15]	48	2.64±1.73	[2.13, 3.14]
	75≤-150	25	10.93±0.64	[10.66, 11.19]	25	4.00±2.29	[3.05, 4.95]
	150≤	7	10.90±1.20	[9.79, 12.00]	7	4.16±2.35	[1.99, 6.33]
	有	107	11.04±0.74	[10.89, 11.18]	107	3.26±1.77	[2.92, 3.60]
経口鉄剤	無	194	10.96±0.60	[10.88, 11.05]	195	2.72±1.56	[2.50, 2.94]
静注鉄剤	有	2	11.64	—	2	2.50	—
	無	299	10.98±0.65	[10.91, 11.06]	300	2.91±1.66	[2.72, 3.10]
観察期中のESA使用量	有	10	10.94±0.59	[10.52, 11.36]	10	3.30±1.77	[2.04, 4.56]
	無	291	10.99±0.66	[10.91, 11.07]	292	2.90±1.65	[2.71, 3.09]
	有	1	10.70	—	1	0.00	—
	無	300	10.99±0.65	[10.91, 11.06]	301	2.92±1.65	[2.73, 3.11]
観察期中のESA使用量	有	29	11.04±0.67	[10.78, 11.30]	29	3.49±1.92	[2.76, 4.22]
	無	272	10.98±0.65	[10.90, 11.06]	273	2.85±1.62	[2.66, 3.04]

—: 該当なし, または算出せず

*1: 保存期CKD患者貧血改善効果併合の被験者と保存期CKD患者切替え効果併合の被験者を併せた被験者の中央値で層別 (ヘプジシン中央値: 77.6ng/mL)
 CKD: chronic kidney disease, Hb: hemoglobin, CI: confidence interval, eGFRcreat: estimated glomerular filtration rate based on serum creatinine, PTH: parathyroid hormone, CRP: C-reactive protein, TSAT: transferrin saturation, ESA: erythropoiesis-stimulating agent, rHuEPO: recombinant human erythropoietin

す因子を検討したところ、いずれの因子でも維持効果評価期間の平均Hb濃度に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく、維持効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。前観察期中に使用されたESAの使用量が多いカテゴリーほど、維持効果評価期間の本剤の平均処方量が多くなる傾向にあったが、各ESAの使用量のいずれのカテゴリーでも維持効果評価期間の平均Hb濃度は管理目標値内(10.0g/dL以上12.0g/dL未満)であった。その他の因子では、各因子の各カテゴリー間で維持効果評価期間の本剤の平均処方量に明らかな違いは認められなかった(Table 8)。

Ⅲ 考 察

本研究では日本人の保存期CKD患者とHD患者を対象とした後期第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験の併合データを用いて、患者背景因子が本剤の有効性に与える影響について検討した。解析を行った患者背景因子のうち、前観察期中のESA使用量・CKD原疾患・eGFRcreat・Week 0のHb濃度・ベースラインのアルブミン値・ベースラインのCRP定量・高リン血症治療剤併用有無について、以下に言及する。

1. 前観察期中のESA使用量

保存期CKD患者では、前観察期中のESA使用量が多いカテゴリーほど本剤切替え後のWeek 4時点のHb濃度の低下量が大きくなる傾向が認められた。HD患者では、前観察期中のESA使用量が少ないカテゴリーほど初期投与期のHb濃度の上昇量が大きくなる傾向が認められた。この時、Week 4時点のHb濃度の平均値はいずれのカテゴリーにおいても臨床的意義のある変化は認められなかった。このことから、ESAから本剤に切替える際に前観察期のESA使用量によっては初期投与期のHb濃度の変動に注意が必要なもの、Hb濃度に大きな変動を起こすことなく本剤への

切替えができると期待される。保存期CKD患者およびHD患者の維持効果について、前観察期中に投与されたESAの投与量が多いカテゴリーほど、維持効果評価期間の本剤平均処方量が多くなる傾向にあったが、いずれのカテゴリーにおいても維持効果評価期間の平均Hb濃度は管理目標値内であった。これらのことから、前治療のESA使用量に関係なく、適切に用量調節を行うことで、Hbを目標範囲に管理できると考えられる。

2. CKD原疾患

CKD原疾患として主に糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、腎硬化症が挙げられる。その中でも糖尿病性腎症は日本人における透析導入患者の原疾患の中で最も多く¹⁶⁾、加えてESA投与量増加と関連がある因子の1つとしても報告されている⁶⁾。ESA未治療の保存期CKD患者およびHD患者を対象とした貧血改善効果やESAからの切替え効果について、CKD原疾患による影響は確認されなかった。維持効果の結果においても同様に維持効果評価期間の平均Hb濃度や本剤処方量について明らかな差は認められなかった。これらのことから、本剤はESA未治療患者およびESAからの切替え患者において、CKD原疾患にかかわらず初期投与期のHb濃度管理が可能であり、その効果は維持投与期まで期待できると考えられる。

3. 観察開始日の腎機能 (eGFR値)

CKD進行に伴い貧血の有病率は増加することが報告されている一方で、保存期CKD患者への治療介入の割合はCKDステージG4では7.9%、G5では22.4%と低い可能性が指摘されている¹⁷⁾。本研究のいずれの解析においても、Hb濃度の変化量および平均値、本剤処方量についてカテゴリー間に明らかな差は認められず、本剤の有効性に対するベースラインのeGFRの影響は確認されなかった。また本剤は経口投与の薬剤であり、注射のための通院を必要とするESAとは異なり自宅で服

薬可能でありかつ侵襲性を伴わないことから、保存期CKDの腎性貧血治療における新たな選択肢の1つと考えられる。

4. Week 0におけるHb濃度

保存期CKD患者とHD患者のいずれにおいても、ESA未治療患者ではベースラインのHb濃度が低値の患者でHb濃度の上昇量が大きくなる傾向が見られた。カテゴリーによってHb濃度の上昇量は異なるものの、Week 4時点における平均Hb濃度は管理目標値を超えるものではなかった。加えて、Week 4におけるベースラインからのHb濃度の変化量の平均値は2.0g/dL/4 weeksを超えるものではなかった。しかしながら、HIF-PH阻害薬を投与する上で注意すべき有害事象の1つに血栓塞栓症が挙げられており、日本腎臓学会による「HIF-PH阻害薬適正使用に関するrecommendation」¹⁸⁾に、血栓塞栓症は血液が急激に粘稠になることでも惹起されうると記載されていることから、本剤投与初期のHb濃度の上昇にはこれまで同様モニタリングが必要である。一方で、本剤24週間投与時の維持効果については、保存期CKD患者とHD患者のいずれにおいても、ベースラインのHb濃度によらず適切に用量調節を行うことで、維持効果評価期間の平均Hb濃度や本剤の平均処方量にカテゴリー間で明らかな差は認められなかった。本剤の0~24週における用量調節回数の平均値は、保存期CKD患者では1.1回、HD患者では1.7回であった¹⁴⁾。これらのことから、本剤は投与開始前のHb濃度にかかわらず少ない用量変更で貧血管理を行うことができると考えられる。

5. ベースラインの栄養状態（血清アルブミン値）

血清アルブミン値は栄養状態を示すマーカーとして知られている。日本透析医学会が実施した全国統計調査において、血清アルブミン値低下とESA低反応性の関連が報告されている¹⁹⁾。保存期CKD患者およびHD患者の貧血改善効果やESAからの切替え効果につ

いて、ベースラインの血清アルブミン値のカテゴリー間に明らかな差は認められず、また血清アルブミン値が3.8g/dL未満の低値群において、本剤の有効性に影響を与える結果は認められなかった。加えて維持効果においてもHb濃度や本剤処方量に明らかな差は認められなかった。本解析はベースラインの血清アルブミン値を用いた解析であり、投与期間中の変動を考慮できていないことに注意が必要ではあるが、本剤は、投与開始前の患者の栄養状態に関係なくHb濃度の管理が可能な治療選択肢になり得ると考えられる。

6. ベースラインの炎症状態（CRP値）

炎症状態はESA低反応性の原因であることが報告されている¹⁰⁾。本研究においては、ベースラインのCRPカットオフ値0.30mg/dLを用いて、炎症と本剤の有効性の関連について検討を行った。保存期CKD患者およびHD患者のESA未治療患者を対象とした貧血改善効果やESAからの切替え効果において、例数の偏りがあるものの、カテゴリー間のHb濃度に明らかな差は認められず、維持効果においてもHb濃度や本剤処方量に明らかな差は認められず、炎症状態が本剤の有効性に与える影響は確認されなかった。本研究の対象となった臨床試験ではCRPが0.30mg/dL以上の患者が少ないため、本剤の有効性と炎症との関連を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。

7. 高リン血症治療剤併用有無

海外で行われた健康成人を対象とした薬物相互作用試験において、本剤と炭酸セベラマーを同時に投与した場合、本剤のバイオアベイラビリティが低下したものの、両剤の投与タイミングをずらすことで相互作用のリスクが大幅に軽減されたことが報告されている²⁰⁾。本研究では、保存期CKD患者およびHD患者のいずれにおいても、高リン血症治療剤併用有無にかかわらず、維持効果評価期間のHb濃度や本剤の処方量に明らかな差は認め

Table 8 HD患者維持効果併合を対象にしたエナロデユスタット24週間投与時の維持効果評価期間の平均Hb濃度およびエナロデユスタット平均処方量

因子	維持効果評価期間の平均Hb濃度 (g/dL)		維持効果評価期間の平均処方量 (mg)	
	例数	平均値±標準偏差 [95% CI]	例数	平均値±標準偏差 [95% CI]
合計	272	10.89±0.81 [10.80, 10.99]	272	3.69±2.31 [3.42, 3.97]
性別				
男	174	10.90±0.86 [10.77, 11.03]	174	3.63±2.38 [3.27, 3.98]
女	98	10.89±0.71 [10.75, 11.03]	98	3.81±2.18 [3.37, 4.25]
年齢				
<65歳	122	10.94±0.83 [10.79, 11.09]	122	3.50±2.23 [3.10, 3.90]
65歳≤	150	10.86±0.79 [10.73, 10.99]	150	3.85±2.37 [3.46, 4.23]
体重				
<55kg	91	10.95±0.84 [10.77, 11.12]	91	3.66±2.07 [3.22, 4.09]
55kg≤	181	10.87±0.79 [10.75, 10.98]	181	3.71±2.43 [3.35, 4.07]
CKD原疾患				
慢性糸球体腎炎	93	10.88±0.77 [10.73, 11.04]	93	3.69±2.18 [3.24, 4.14]
糖尿病性腎症	92	10.91±0.85 [10.74, 11.09]	92	3.89±2.49 [3.37, 4.40]
腎硬化症	32	10.92±0.83 [10.63, 11.22]	32	3.67±2.39 [2.81, 4.53]
その他	55	10.86±0.80 [10.64, 11.08]	55	3.39±2.19 [2.80, 3.98]
血液透析歴*1				
<7年	137	10.89±0.87 [10.75, 11.04]	137	3.60±2.36 [3.20, 3.99]
7年≤	102	10.84±0.72 [10.69, 10.98]	102	3.94±2.30 [3.49, 4.40]
<1年	15	11.00±0.78 [10.57, 11.43]	15	3.12±2.01 [2.01, 4.23]
1年≤	18	11.14±0.85 [10.71, 11.56]	18	3.47±2.22 [2.37, 4.57]
intact-PTH (pg/mL)				
<60	40	11.02±0.83 [10.75, 11.28]	40	3.67±2.48 [2.87, 4.46]
60≤-<240	186	10.87±0.79 [10.76, 10.99]	186	3.74±2.29 [3.41, 4.07]
240≤	46	10.87±0.86 [10.61, 11.12]	46	3.52±2.28 [2.84, 4.20]
アルブミン (g/dL)				
<3.8	204	10.87±0.80 [10.76, 10.98]	204	3.59±2.34 [3.27, 3.91]
3.8≤	68	10.97±0.82 [10.77, 11.17]	68	4.00±2.21 [3.47, 4.54]
CRP定量 (mg/dL)				
<0.30	227	10.92±0.82 [10.81, 11.02]	227	3.63±2.35 [3.32, 3.93]
0.30≤	45	10.78±0.75 [10.56, 11.01]	45	4.02±2.08 [3.40, 4.65]
Week 0のTSAT (%)				
≤20	52	11.12±0.88 [10.87, 11.36]	52	3.50±2.32 [2.86, 4.15]
20<	214	10.86±0.77 [10.76, 10.97]	214	3.72±2.31 [3.40, 4.03]
Week 0のフェリチン (ng/mL)				
≤100	101	11.00±0.81 [10.84, 11.16]	101	3.72±2.34 [3.26, 4.18]
100<	171	10.83±0.80 [10.71, 10.95]	171	3.68±2.30 [3.33, 4.02]

Week 0のヘプシジン (ng/mL) ^{*2}	中央値未満 中央値以上	148	10.96±0.82	[10.83, 11.10]	148	3.58±2.38	[3.20, 3.97]
Week 0のHb濃度 (g/dL)	中央値以上	124	10.81±0.79	[10.67, 10.95]	124	3.82±2.23	[3.43, 4.22]
	<9.0	27	10.84±0.71	[10.56, 11.12]	27	3.53±2.08	[2.71, 4.35]
	9.0≤<10.0	59	11.04±0.70	[10.86, 11.22]	59	3.49±2.09	[2.95, 4.03]
	10.0≤<11.0	106	10.84±0.85	[10.68, 11.00]	106	3.69±2.36	[3.24, 4.15]
	11.0≤	80	10.88±0.85	[10.69, 11.06]	80	3.89±2.49	[3.34, 4.45]
	<3000	40	10.94±0.59	[10.75, 11.13]	40	2.49±1.82	[1.90, 3.07]
	3000≤<6000	52	10.77±0.91	[10.52, 11.02]	52	3.68±2.08	[3.10, 4.26]
	6000≤	22	10.54±0.82	[10.18, 10.90]	22	5.21±2.29	[4.20, 6.23]
前観観期中のESA使用量	<15	46	10.95±0.74	[10.73, 11.17]	46	2.88±1.89	[2.31, 3.44]
	15≤<30	25	10.92±0.95	[10.52, 11.31]	25	5.10±2.66	[4.00, 6.20]
	30≤	17	10.74±0.93	[10.27, 11.22]	17	5.46±2.25	[4.30, 6.61]
	<75	6	10.31±0.71	[9.57, 11.05]	6	3.54±2.89	[0.50, 6.58]
	75≤-150	9	11.34±0.85	[10.69, 12.00]	9	4.93±2.66	[2.89, 6.97]
	150≤	5	11.06±0.58	[10.34, 11.78]	5	4.33±3.25	[0.30, 8.37]
	有	24	11.11±1.00	[10.68, 11.53]	24	3.02±2.41	[2.00, 4.04]
	無	248	10.87±0.78	[10.78, 10.97]	248	3.76±2.29	[3.47, 4.04]
	有	116	10.90±0.80	[10.75, 11.05]	116	3.89±2.45	[3.44, 4.34]
	無	156	10.89±0.81	[10.76, 11.02]	156	3.55±2.20	[3.20, 3.89]
経口鉄剤	有	101	10.91±0.84	[10.75, 11.08]	101	3.74±2.27	[3.30, 4.19]
	無	171	10.88±0.79	[10.76, 11.00]	171	3.66±2.34	[3.31, 4.02]
静注鉄剤	有	62	10.69±0.83	[10.48, 10.90]	62	4.36±2.51	[3.72, 5.00]
	無	210	10.95±0.79	[10.85, 11.06]	210	3.49±2.22	[3.19, 3.80]
鉄含有製剤	有	223	10.93±0.81	[10.82, 11.04]	223	3.65±2.33	[3.35, 3.96]
	無	49	10.73±0.80	[10.50, 10.96]	49	3.87±2.21	[3.23, 4.50]
ポリマー製剤	有	62	10.69±0.83	[10.48, 10.90]	62	4.36±2.51	[3.72, 5.00]
	無	210	10.95±0.79	[10.85, 11.06]	210	3.49±2.22	[3.19, 3.80]
ランタン・Ca製剤	有	223	10.93±0.81	[10.82, 11.04]	223	3.65±2.33	[3.35, 3.96]
	無	49	10.73±0.80	[10.50, 10.96]	49	3.87±2.21	[3.23, 4.50]

*1: <7年および7年≤のカテゴリーはMBA4-6試験以外のHD患者, <1年および1年≤のカテゴリーはMBA4-6試験のHD患者

*2: ESAを休薬したHD患者, ESA未治療のHD患者, HD患者切替え効果併合の被験者の中央値で層別 (ヘプシジン中央値: 87.8ng/mL)
 HD: hemodialysis, Hb: hemoglobin, CI: confidence interval, CKD: chronic kidney disease, PTH: parathyroid hormone, CRP: C-reactive protein, TSAT: transferrin saturation, ESA: erythropoiesis-stimulating agent, rHuEPO: recombinant human erythropoietin

られなかった。高リン血症治療剤や多価陽イオン（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は併用注意であるが，高リン血症治療剤は食直前または食直後に投与される薬剤であり，本剤とは投与タイミングが異なるため，本剤と高リン血症治療剤の薬物相互作用は臨床的には関連が低いと考えられる。

8. 本研究の限界

本研究の限界は以下のとおりである。1) 部分集団に例数の偏りがある。2) 血液透析患者のESA未治療患者の解析は単独の試験での検討であり，限られた症例数での解析である。3) 多変量解析を実施しておらず，有効性に影響する因子とその影響度合いについては検討していない。

結 論

患者背景による部分集団解析の結果，CKD原疾患，ベースラインeGFR，ベースラインアルブミン，ベースラインCRP，高リン血症治療剤併用の有無などの因子において，エナロデュスタットの有効性に対する影響は確認されなかった。エナロデュスタットによる腎性貧血治療は，Week 0時点のHb濃度カテゴリー別と前観察期のESA使用量別の部分集団解析においては，各カテゴリー間で異なる傾向が認められたものの，いずれのカテゴリーにおいても添付文書に即した用法・用量および用量調節により貧血を適切に管理できると考えられる。

利益相反

エナロデュスタットの後期第Ⅱ相および第Ⅲ相臨床試験は日本たばこ産業株式会社が実施した。本論文の作成ならびに投稿にかかわる費用は，鳥居薬品株式会社が負担した。藤川 凌，丸山 彩，水戸部 祐子は鳥居薬品株式会社の社員である。是友良介は日本たばこ産業株式会社の社員である。秋澤忠男は鳥

居薬品株式会社より講演料およびアドバイザー料を受領している。

引 用 文 献

- 1) Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; 22(10) : 2900-2908.
- 2) Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, et al. Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. *Ther Apher Dial.* 2008 ; 12(1) : 72-77.
- 3) Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med.* 2006 ; 355(20) : 2071-2084.
- 4) Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 ; 27(6) : 2418-2425.
- 5) Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, et al. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia : a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2010 ; 55(3) : 519-534.
- 6) Rossert J, Gassmann-Mayer C, Frei D, McClellan W. Prevalence and predictors of epoetin hyporesponsiveness in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 ; 22(3) : 794-800.
- 7) Tsai MT, Liu HC, Huang TP. The impact of malnutritional status on survival in elderly hemodialysis patients. *J Chin Med Assoc.* 2016 ; 79(6) : 309-313.
- 8) Kimachi M, Fukuma S, Yamazaki S, et al. Minor Elevation in C-Reactive Protein Levels Predicts Incidence of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness among Hemodialysis

- Patients. *Nephron*. 2015 ; **131**(2) : 123-130.
- 9) Petrulienė K, Žiginskienė E, Kuzminskis V, et al. Hepcidin serum levels and resistance to recombinant human erythropoietin therapy in hemodialysis patients. *Medicina (Kaunas)*. 2017 ; **53**(2) : 90-100.
- 10) Hayashi T, Kato H, Tanabe K, et al. Initial responsiveness to darbepoetin alfa and its contributing factors in non-dialysis chronic kidney disease patients in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2021 ; **25**(2) : 110-119.
- 11) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. A Phase 3 Study of Enarodustat in Anemic Patients with CKD not Requiring Dialysis : The SYMPHONY ND Study. *Kidney Int Rep*. 2021 ; **6**(7) : 1840-1849.
- 12) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. A Phase 3 Study of Enarodustat (JTZ-951) in Japanese Hemodialysis Patients for Treatment of Anemia in Chronic Kidney Disease : SYMPHONY HD Study. *Kidney Dis (Basel)*. 2021 ; **7**(6) : 494-502.
- 13) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. A Placebo-Controlled, Randomized Trial of Enarodustat in Patients with Chronic Kidney Disease Followed by Long-Term Trial. *Am J Nephrol*. 2019 ; **49**(2) : 165-174.
- 14) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. Two long-term phase 3 studies of enarodustat (JTZ-951) in Japanese anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis or on maintenance hemodialysis : SYMPHONY ND-Long and HD-Long studies. *Ther Apher Dial*. 2022 ; **26**(2) : 345-356.
- 15) Akizawa T, Nangaku M, Yamaguchi T, et al. Enarodustat, Conversion and Maintenance Therapy for Anemia in Hemodialysis Patients : A Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial Followed by Long-Term Trial. *Nephron*. 2019 ; **143**(2) : 77-85.
- 16) 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦ほか. わが国の慢性透析療法の現況 (2021年12月31日現在). 透析会誌 2022 ; **55**(12) : 665-723.
- 17) Sofue T, Nakagawa N, Kanda E, et al. Prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease in Japan : A nationwide, cross-sectional cohort study using data from the Japan Chronic Kidney Disease Database (J-CKD-DB). *PLoS One*. 2020 ; **15**(7) : e0236132.
- 18) 内田啓子, 南学正臣, 阿部雅紀ほか. HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. 日腎会誌 2020 ; **62**(7) : 711-716.
- 19) 中井 滋, 花房規男, 政金生人ほか. わが国の慢性透析療法の現況 (2012年12月31日現在). 透析会誌 2014 ; **47**(1) : 1-56.
- 20) Pai SM, Yamada H. Effect of the Phosphate Binder Sevelamer Carbonate on the Bioavailability of Enarodustat, an Oral Erythropoiesis Stimulating Agent. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2024 ; **13**(1) : 111-116.

Therapeutic Efficacy of Enarodustat, A Hypoxia-inducible Factor Prolyl Hydroxylase (HIF-PH) Inhibitor, for Renal Anemia Management in Patients with Chronic Kidney Disease not on Dialysis or on Hemodialysis : Subgroup Analysis Stratified by Baseline Characteristics in Phase IIb and Phase III Clinical Trials

Ryo Fujikawa¹, Aya Maruyama¹, Yuko Mitobe¹,
Ryosuke Koretomo² and Tadao Akizawa³

1 : *Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.*

2 : *Clinical Development Department, Japan Tobacco Inc.*

3 : *Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine*

Corresponding author : Yuko Mitobe

Medical Affairs Department, Torii Pharmaceutical Co., Ltd.

3-4-1, Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8439, Japan

Tel : +81-3-3231-7229 E-mail : yuko.mitobe@torii.co.jp

Abstract

Several factors related to inflammation and malnutrition have been reported to affect responsiveness to renal anemia treatment. Baseline characteristics associated with therapeutic efficacy of enarodustat, a hypoxia-inducible factor proline hydroxylase (HIF-PH) inhibitor, were analyzed using the clinical trials data of enarodustat conducted in Japan.

When enarodustat was switched from erythropoiesis-stimulating agent (ESA), hemoglobin (Hb) level was maintained within the target range, whereas ESA dose tended to affect the Hb changes after switching from ESA and prescribed dose of enarodustat during maintenance period. Subjects in ESA-naïve patients (correction group) showed Hb increase after administration of enarodustat, whereas baseline Hb level tended to affect the Hb changes.

Baseline characteristics such as primary disease of chronic kidney disease, estimated glomerular filtration rate (eGFR), albumin level, CRP level, and hyperphosphatemia treatment had no significant effect on the efficacy of enarodustat. According to these results, baseline Hb level or ESA dose might be associated with initial Hb control, although the Hb changes were within the target range with starting dose of enarodustat.

In conclusion, enarodustat is an effective treatment option for patients with chronic kidney disease not on dialysis or on hemodialysis.

(受理日 : 2024年6月25日)