

審議結果報告書

令和元年 9 月 4 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔販 売 名〕 エベレンゾ錠20 mg、同錠50 mg、同錠100 mg
〔一 般 名〕 ロキサデュスタット
〔申 請 者 名〕 アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 30 年 9 月 28 日

〔審 議 結 果〕

令和元年 8 月 29 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔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。

審査報告書

令和元年 8 月 13 日

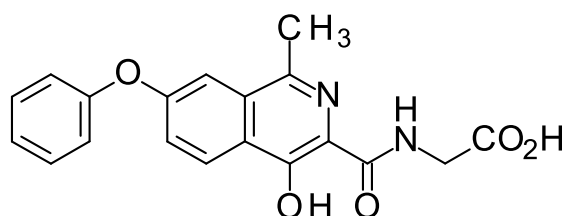
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
[一 般 名] ロキサデュスタット
[申 請 者] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日
[剤形・含量] 1 錠中にロキサデュスタット 20 mg、50 mg 又は 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品

[化 学 構 造]



分子式： $C_{19}H_{16}N_2O_5$

分子量： 352.34

化学名：

（日 本 名） *N*-[(4-ヒドロキシ-1-メチル-7-フェノキシイソキノリン-3-イル)カルボニル]グリシン

（英 名） *N*-[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl) carbonyl]glycine

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「透析施行中の腎性貧血」に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本薬の安全性及び有効性に

ついて、本薬が投与された透析施行中の腎性貧血患者を対象とした製造販売後調査等においてさらに検討が必要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

透析施行中の腎性貧血

[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 50 mg 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 3.0 mg/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 70 mg 又は 100 mg 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 3.0 mg/kg を超えないこととする。

[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。

審査報告 (1)

令和元年 7 月 19 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
- [一 般 名] ロキサデュスタット
- [申 請 者] アステラス製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 30 年 9 月 28 日
- [剤形・含量] 1 錠中にロキサデュスタット 20 mg、50 mg 又は 100 mg を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時の効能・効果] 透析施行中の腎性貧血
- [申請時の用法・用量] <血液透析患者>

腎性貧血の治療がされていない患者に対する初回用量

通常、成人にはロキサデュスタットとして、1 回 70 mg を週 3 回経口投与する。

他の腎性貧血治療薬（赤血球造血刺激因子製剤）からの切替え初回用量

通常、成人にはロキサデュスタットとして、1 回 70 mg 又は 100 mg を週 3 回経口投与する。

維持用量

通常、成人にはロキサデュスタットとして、1 回 20～150 mg を週 3 回経口投与する。

なお、いずれの場合もヘモグロビン濃度等により適宜増減するが、最高投与量は、1 回 300 mg 又は 3.0 mg/kg のいずれか低い方を超えないこととする。

<腹膜透析患者>

腎性貧血の治療がされていない患者に対する初回用量

通常、成人にはロキサデュスタットとして、1 回 50 mg を週 3 回経口投与する。

他の腎性貧血治療薬（赤血球造血刺激因子製剤）からの切替え初回用量

通常、成人にはロキサデュスタットとして、1 回 70 mg 又は 100 mg を週 3 回経口投与する。

維持用量

通常、成人にはロキサデュスタットとして、1 回 20～150 mg を週 3 回経口投与する。

なお、いずれの場合もヘモグロビン濃度等により適宜増減するが、最高投与量は、1回 300 mg 又は 3.0 mg/kg のいずれか低い方を超えないこととする。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	21
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	33
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	68
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	68

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

腎性貧血は、腎障害によるエリスロポエチン（以下、「EPO」）産生能低下に起因する貧血であり、息切れ、動悸、易疲労感、食欲不振等の症状の悪化、心拍出量増加に伴う心負荷等が生じる。

腎性貧血における薬物治療として、赤血球造血刺激因子製剤（以下、「ESA」）が使用されているが、ESA はいずれも注射剤であり、また抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆が発現することが報告されている（「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 2015 年版」一般社団法人日本透析医学会編、以下、「腎性貧血治療ガイドライン 2015」）。

ロキサデュスタット（以下、「本薬」）は、低酸素誘導因子（以下、「HIF」）ープロリン水酸化酵素（以下、「PH」）阻害作用を有する低分子化合物である。HIF は 2 つのサブユニット（HIF- α 及び HIF- β ）からなる転写因子であり、低酸素環境下で活性化し、赤血球造血等を促進することで低酸素環境に対する適応反応を誘導するが、正常酸素環境下では HIF- α は HIF-PH により水酸化され、プロテアソームにより分解される（Mol Cell 2008; 30: 393-402、Death Differ 2008; 15: 635-41 等）。本薬は、HIF-PH を阻害し HIF 経路を活性化させることで、EPO 産生を増加し、赤血球造血を亢進することにより、腎性貧血に対して効果を発揮することが期待され、開発に至った。

今般、申請者は、透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験において、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本薬は、2019 年 4 月現在、中国において透析施行中の腎性貧血に対する適応で承認されているが（2018 年 12 月承認）、その他の国又は地域において承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は黄色の粉末であり、性状、溶解性、熱分析、吸湿性、融点、解離係数及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、UV/VIS、IR、NMR、MS、元素分析及び単結晶 X 線構造解析により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬は、

を出発物質として合成される。

以下の重要品質特性（以下、「CQA」）が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、原薬の管理戦略が構築されている（表 1）。

表1 原薬の管理戦略の概要

CQA	管理方法

重要工程として[]工程が設定されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC/UV/VIS、IR）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表2のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験の概略

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	3ロット	30℃	65%RH	ポリエチレン袋（二重） ＋アルミニウム袋	36カ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをアルミニウム袋で遮光し室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は[] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中にロキサデュスタット 20、50 又は 100 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、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、黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は[]、打錠、フィルムコーティング成分混合、フィルムコーティング、充填、包装・表示、保管からなる工程により製造される。

以下の CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、製剤の管理戦略が構築されている（表 3）。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
[]	

重要工程として[]工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（UV/VIS）、製剤均一性（含量均一性試験〈HPLC〉）、溶出性（HPLC）、微生物限度試験及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。長期保存試験及び加速試験ではブラケットリング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装	36 カ月
加速試験	3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム）に包装し、室温保存するとき 48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、HIF-PH 阻害作用、EPO 産生誘導作用並びに炎症性貧血ラット及び部分腎摘ラットにおける貧血改善作用が検討された。副次的薬理試験として、HIF-PH 以外の酵素等に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎・泌尿器系が検討された。なお、*in vivo* 試験では 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム及び 0.1%ポリソルベート 80 含有溶液が溶媒として用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 HIF-PH 阻害作用

3.1.1.1 *in vitro* ヒト HIF-PH に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1：試験番号 301_05_3010_056AMNDII）

ヒト組換え PHD1、PHD2 及び PHD3 に対する本薬の阻害活性を検討した。1 µmol/L の Fe²⁺存在下における本薬の IC₅₀ 値はそれぞれ 1.7、2.4 及び 0.22 µmol/L であり、ヒト PHD1、PHD2 及び PHD3 に対する阻害作用が認められた。

3.1.2 EPO 産生誘導作用

3.1.2.1 *in vitro* EPO 産生誘導作用（CTD 4.2.1.1-2：試験番号 301_05_3040_057）

ヒト肝癌由来 Hep3B 細胞株に本薬 3～30 µmol/L を添加したときの核内 HIF-2α 量及び上清中 EPO 濃度を測定した。本薬は濃度依存的に核内 HIF-2α 量及び上清中 EPO 濃度を増加させた。また、TNF-α 及び IL-1β 等の炎症性サイトカインは EPO 産生を抑制することが報告されているが（Blood 1992; 79: 1987-94）、TNF-α（0.4 ng/mL）及び IL-1β（10 ng/mL）存在下においても、Hep3B 細胞株に本薬 30 µmol/L を添加したときに上清中 EPO 濃度の増加が認められた。

3.1.2.2 マウスにおける EPO 産生誘導作用（CTD 4.2.1.1-3：試験番号 301_05_3510_048）

雄性マウスに本薬 2、6、20 及び 60 mg/kg 又は溶媒を単回経口投与したときの、投与 6 時間後の血漿中 EPO 濃度を測定した。溶媒対照群、本薬 2、6、20 及び 60 mg/kg 群の投与 6 時間後の血漿中 EPO 濃

度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 107±28、109±12、160±84、190±62 及び 2,511±1,031 pg/mL であり、本薬は用量依存的に血漿中 EPO 濃度を増加させる傾向が認められた。

3.1.3 炎症性貧血又は腎性貧血モデルラットにおける貧血改善作用

3.1.3.1 炎症性貧血ラットにおける貧血改善作用(CTD 4.2.1.1-6 及び 7:試験番号 301_07_3510_121_A01 及び 301_05_3510_047_A01)

炎症性貧血ラット¹⁾に本薬 40 mg/kg 又は溶媒を週 3 回 2 週間反復経口投与したときの、投与開始 2 週後の Hb 値、Hct 値及び赤血球数を測定した。

投与開始 2 週後の Hb 値、Hct 値及び赤血球数について、本薬 40 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して有意に上昇した（表 5）。

表 5 炎症性貧血ラットにおける投与開始 2 週後の Hb 値、Hct 値及び赤血球数

投与群	Hb 値 (g/dL)		Hct 値 (%)		赤血球数 (10 ⁶ /μL)	
	投与開始前	投与開始 2 週後	投与開始前	投与開始 2 週後	投与開始前	投与開始 2 週後
溶媒対照群	11.2±0.6	11.6±0.3	32.5±1.4	33.5±0.6	7.4±0.3	7.9±0.1
本薬 40 mg/kg 群	10.9±0.4	15.0±0.3*	31.9±1.2	42.2±0.8*	7.4±0.2	9.1±0.1*

7 又は 8 例、平均値±標準誤差

*: p<0.05 (vs.溶媒対照群、Student-Newman-Keuls 検定)

炎症性貧血ラット¹⁾に本薬 30 mg/kg 又は溶媒を週 3 回 4 週間反復経口投与したときの、投与開始 4 週後の Hb 値、Hct 値及び赤血球数を測定した。

投与開始 4 週後の Hb 値、Hct 値及び赤血球数について、本薬 30 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して有意に上昇した（表 6）。

表 6 炎症性貧血ラットにおける投与開始 4 週後の Hb 値、Hct 値及び赤血球数

投与群	Hb 値 (g/dL)		Hct 値 (%)		赤血球数 (10 ⁶ /μL)	
	投与開始前	投与開始 4 週後	投与開始前	投与開始 4 週後	投与開始前	投与開始 4 週後
溶媒対照群	9.2±0.3	9.5±0.4	27.3±0.9	28.8±1.1	6.4±0.2	7.3±0.3
本薬 30 mg/kg 群	9.2±0.3	13.6±0.3*	27.6±1.2	38.5±1.0*	6.5±0.3	8.6±0.2*

7 又は 8 例、平均値±標準誤差

*: p<0.05 (vs.溶媒対照群、Student-Newman-Keuls 検定)

3.1.3.2 部分腎摘 CKD ラットにおける貧血改善作用(CTD 4.2.1.1-8:試験番号 301_06_3510_071_A01)

5/6 腎摘 CKD ラット²⁾に本薬 20 及び 40 mg/kg 又は溶媒を投与 1 週目は週 3 回、投与 2 週目は週 2 回 2 週間反復経口投与したときの、投与開始 2 週後の Hb 値、Hct 値及び赤血球数を測定した。

Hb 値、Hct 値及び赤血球数について、本薬 20 mg/kg 以上の群において溶媒対照群と比較して有意に上昇した（表 7）。

¹⁾ 雌性ラットに PG-PS ポリマーを腹腔内投与し、4 週間かけて関節炎及びそれに伴う貧血を惹起させた。

²⁾ 雄性ラットの左腎の 2/3 の梗塞及び右腎の全てを摘出し、5 週間かけて腎不全及びそれに伴う貧血を惹起させた。

表 7 5/6 腎摘 CKD ラットにおける投与開始 2 週後の Hb 値、Hct 値及び赤血球数

投与群	Hb 値 (g/dL)		Hct 値 (%)		赤血球数 ($10^6/\mu\text{L}$)	
	投与開始前	投与開始 2 週後	投与開始前	投与開始 2 週後	投与開始前	投与開始 2 週後
溶媒対照群	13.2±0.4	12.7±0.5	38.0±0.8	37.3±1.4	7.4±0.2	7.0±0.4
本薬 20 mg/kg 群	13.3±0.3	15.8±0.3*	38.4±0.7	45.5±0.8*	7.4±0.2	8.2±0.3*
本薬 40 mg/kg 群	13.1±0.4	17.9±0.7*	38.6±1.0	51.1±1.7*	7.4±0.2	9.0±0.3*

8 又は 9 例、平均値±標準誤差

*: $p < 0.05$ (vs. 溶媒対照群、Student-Newman-Keuls 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 選択性の検討 (CTD 4.2.1.2-1 及び 2 : 試験番号 301_13_3010_009A2 及び 301_04_3010_010)

67 種類の受容体及び 16 種類の酵素に対する本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ の作用が検討された。本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は、ヒト CCK_A 受容体、ヒト NE トランスポーター、ヒトドパミントランスポーター及びヒトドパミン受容体 D4.4 のリガンド結合に対して 35%以上の阻害作用を示した。

ヒト CCK_A 受容体、ヒト NE トランスポーター、ヒトドパミントランスポーター及びヒトドパミン受容体 D4.4 のリガンド結合に対する本薬の IC₅₀ 値を検討した結果、それぞれ 9.9 $\mu\text{mol/L}$ 、15 $\mu\text{mol/L}$ 、18 $\mu\text{mol/L}$ 及び 100 $\mu\text{mol/L}$ 超であり、本薬の臨床最大用量(週 3 回 300 mg)投与時の推定 C_{max} (427 nmol/L) のそれぞれ 23 倍、35 倍、42 倍及び 234 倍超であった。

以上から、臨床使用時に本薬がこれらの受容体及びトランスポーターに対するリガンド結合を阻害する可能性は低いと申請者は説明している。

3.3 安全性薬理試験

提出された安全性薬理試験のうち主な試験は表 8 のとおりであった。

表 8 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見 ^{a)}	添付資料 CTD (試験番号)
中枢神経系	ラット (雌雄各群 5 例)	Irwin 法	30、100、300 mg/kg	単回経口	最高投与量の 300 mg/kg まで影響は認められなかった。ラットにおける中枢神経系に対する無影響量は 300 mg/kg 超と判断された (安全域 41 倍)。	4.2.1.3-10 (301_05_3510_022)
心血管系	HEK293 細胞 (各 3 又は 4 標本)	hERG 電流	93、178、291 µmol/L	<i>in vitro</i>	93、178 及び 291 µmol/L 添加時にそれぞれ 16.8、38.2 及び 52.8%抑制した。なお、178 及び 291 µmol/L では本薬がわずかに析出したので正確な IC ₅₀ 値は算出できなかった (IC ₅₀ 値 > 93 µmol/L)。	4.2.1.3-1 (301_05_3510_038)
	サル (雄各群 4 例)	心拍数、血圧 (収縮期、拡張期及び平均)、心電図	3、30、100 mg/kg	単回経口	100 mg/kg 群で心拍数増加が認められた。サルにおける心血管系に対する無影響量は 30 mg/kg と判断された (安全域 6.6 倍)。	4.2.1.3-2 (301_05_3510_025)
	ラット (雄各群 6 例)	心拍数、血圧 (収縮期、拡張期及び平均)	20、40 mg/kg	週 3 回 4 週間経口	20 mg/kg 以上の群で心拍数増加、40 mg/kg 群で血圧低下が認められた。ラットにおける心血管系に対する無影響量は 20 mg/kg 未満と判断された (安全域 8.5 倍未満)。	4.2.1.3-9 (352016002)
呼吸系	ラット (麻酔) (雌雄各群 4 例)	WBP (呼吸数、1 回換気量、分時換気量等)	10、30、100 mg/kg	単回静脈内	30 mg/kg 以上の群で呼吸数及び分時換気量の増加、100 mg/kg 群で 1 回換気量の増加が認められた。ラットにおける呼吸系に対する無影響量は 10 mg/kg と判断された (安全域 10 倍)。	4.2.1.3-11 (301_05_3510_023)
腎・泌尿器系	ラット (雌雄各群 5 例)	尿量、尿中 pH、尿中電解質 (Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻)	30、100、300 mg/kg	単回経口	30 mg/kg 以上の群で尿量増加、尿 pH 上昇並びに Na ⁺ 、K ⁺ 及び Cl ⁻ の排泄量増加、100 mg/kg 以上の群で尿中 K ⁺ 濃度の増加が認められた。ラットにおける腎・泌尿器系に対する無影響量は 30 mg/kg 未満と判断された (安全域 24 倍未満)。	4.2.1.3-12 (301_05_3510_024)

a) 安全域は、臨床最大用量 (週 3 回 300 mg) 投与時の C_{max} (427 nmol/L) と比較して算出された。なお、臨床最大用量投与時の C_{max} は、透析施行中の日本人腎性貧血患者対象の臨床試験 (CL-0302、CL-0304、CL-0307 及び CL-0308) から得られたデータに基づく PPK 解析により推定された。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

本薬は HIF の分解に関わる HIF-PH に対する阻害作用を有する。HIF は 2 つのサブユニット (HIF- α 及び HIF- β) からなる転写因子であり、低酸素環境下で活性化し、赤血球造血等を促進することで低酸素環境に対する適応反応を誘導する。他方、正常酸素環境下では HIF- α は HIF-PH により水酸化され、プロテアソームにより分解される (Mol Cell 2008; 30: 393-402、Death Differ 2008; 15: 635-41 等)。本薬は HIF-PH を阻害し HIF- α の分解を抑制することで、HIF 経路を活性化させる。

正常な腎臓では、尿細管周囲間質に存在する EPO 産生細胞が局所の酸素分圧が低下すると HIF 経路を活性化して EPO を産生する。腎不全患者では、腎血流量低下により腎臓への酸素供給は低下しているが、同時に尿細管障害や糸球体ろ過量の減少により局所の酸素消費量も低下しているため、EPO を産生する尿細管周囲の酸素分圧は比較的保たれていると推測されている。そのため、腎不全患者では Hb 値が低下し腎性貧血を発症しても、尿細管周囲間質の酸素分圧は低下せず、EPO 産生細胞における低酸素応答が十分機能しないと考えられる (腎性貧血治療ガイドライン 2015、Am J Kidney Dis 2001; 38: 415-25)。したがって、本薬により EPO 産生細胞において HIF 経路を活性化することで、局所での酸素分圧

に関わらず EPO 産生が促進され、赤血球造血亢進及び Hb 値上昇が起こり、腎性貧血に効果を発揮する
と考えられる。

今般提出した試験において、本薬はヒト HIF-PH に対する阻害作用及び EPO 産生誘導作用を示し、PG-
PS 誘発炎症性貧血ラット及び部分腎摘 CKD ラットに対して Hb 値、Hct 値及び赤血球数を上昇させたこ
とから、本薬は HIF 経路の活性化を介して腎性貧血を改善すると考える。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績及び申請者の考察から、本薬は HIF-PH に対する阻
害作用を有し、HIF 経路の活性化を介して、Hb 値を上昇させ、腎性貧血に対し効果を発揮すると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、安全性薬理試験で認められた各所見について以下のように説明している。

心血管系について、サルで心拍数増加³⁾、ラットで心拍数増加及び血圧低下が認められた。当該所見
について、以下の点から、血圧低下は組織中 HIF 濃度上昇による血管拡張による影響であり、心拍数増
加は血圧低下に対する反射応答と考えられる。しかしながら、サル及びラットの心血管系に対する本薬
の安全域は 6.6 倍及び 8.5 倍未満であること、非 GLP 下で実施したラット単回経口投与試験における心
拍数及び血圧に対する無影響量は 10 mg/kg であり、安全域は 4.3 倍であることから、臨床使用時に本薬
が心血管系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- ・ HIF 経路が活性化すると組織中で血管拡張が誘導されること (Cell 1997; 89: 9-12、Mol Cell Biol 2003; 23: 9361-74)。
- ・ ラット摘出心灌流標本を用いて試験⁴⁾を実施した結果、本薬は心拍数や心収縮性に対する直接的な作用は示さなかった一方、冠血管床に対する血管拡張作用と一致した冠動脈圧及び冠動脈抵抗を減少させたこと。

呼吸系について、ラットで呼吸数、分時換気量及び一回換気量の増加が認められた。当該所見につい
て、以下の点から、本薬が CCK_A 受容体、NE トランスポーター及びドパミントランスポーターに対して
作用することで呼吸が促進された可能性が考えられる。しかしながら、臨床使用時にこれらの受容体
に対するリガンド結合を本薬が阻害する可能性は低いこと (3.2 参照)、ラットの呼吸系に対する本薬の安
全域は 10 倍であることから、臨床使用時に本薬が呼吸系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

- ・ 本薬はヒト CCK_A 受容体、ヒト NE トランスポーター及びヒトドパミントランスポーターに対す
るリガンド結合阻害作用が認められていること (3.2 参照)。
- ・ これらの受容体等はいずれも呼吸調節機能と関連することが報告されていること (Neuropeptides 2015; 54: 29-34、Circulation 2004; 110: 1191-6 等)。

腎・泌尿器系について、ラットで尿量増加、尿 pH 上昇、Na⁺、K⁺及び Cl⁻の排泄量増加並びに尿中 K⁺
濃度増加が認められた。当該所見について、PHD が阻害されると腎臓の髄質部で HIF-1 α が蓄積し、尿
量及び尿中 Na⁺排泄量が増加することが報告されていること (Am J Physiol Renal Physiol 2007; 292: F207-
16) から、本薬による腎臓の髄質における HIF 経路の活性化等に起因すると考えられる。ラットの腎・

³⁾ サルではラットと異なり血圧低下が認められなかった理由について、降圧作用により生じる心拍数増加は、圧受容器を介して血圧を速やかに生理的なレベルに復するための反応であり、サルでは十分な代償により血圧が正常レベルに保れたために観察されなかった可能性があるとして申請者は説明している。

⁴⁾ 非 GLP 下において、ラット摘出心灌流標本を用いて、本薬 1、3 及び 10 μ g/mL の心拍数、左心室発生理圧、左心室拡張末期圧、冠動脈灌流圧及び冠動脈抵抗等を測定した。その結果、本薬による心拍数、左心室発生理圧及び左心室拡張末期圧への影響は認められなかった一方、冠動脈灌流圧及び冠動脈抵抗は本薬の濃度依存的に減少した。

泌尿器系に対する安全域は算出できなかったものの、ラットで腎・泌尿器系に関する所見が認められたときの $C_{\max}$ は本薬の臨床最大用量投与時の $C_{\max}$ の 24 倍であること、臨床試験において腎・泌尿器系に関する有害事象の発現状況に特段問題は認められなかったこと等から、臨床使用時に本薬が腎・泌尿器系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

以上より、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系、呼吸系及び腎・泌尿器系に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット及びサルに本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体又は非標識体を投与したときの薬物動態の検討が行われた。血漿中及び乳汁中の本薬未変化体濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値はそれぞれ 0.1~0.001 $\mu\text{g/mL}$ (CTD 4.2.2.2-3 及び 4.2.2.2-4) 及び 0.0005 $\mu\text{g/mL}$ (CTD 4.2.2.1-9 及び 4.2.2.1-14) であった。本薬の $[^{14}\text{C}]$ 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又は定量的全身オートラジオグラフィー法が用いられた。以下に、主な試験の成績を記述する。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-3 及び 4.2.2.2-4 : 試験番号 1517-ME-0030 及び 301_06_3510_077)

雄性ラット及び雌雄サルに本薬単回経口又は静脈内投与したときの薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。ラットでは $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} は概ね用量に比例して増加した一方、サルでは経口投与及び静脈内投与いずれも 30 mg/kg 投与時に用量比以上の AUC_{inf} の増加が認められた。

表 9 本薬を単回投与したときの血漿中薬物動態パラメータ

動物種	投与方法	本薬投与量 (mg/kg)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{inf} ($\mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	生物学的利用率 (%)
雄性 ラット ^{a)}	経口	6	30.4±7.4	0.3±0.1	153±50	4.1±1.9	85.6 ^{b)}
		20	70.5±20.7	2.0±2.7	596±72	2.7±0.1	100.0 ^{b)}
		60	151±3	2.1±2.7	1,600±280	5.5±0.4	89.5 ^{b)}
	静脈内	20	—	—	596±50	3.6±1.4	—
雌性 サル	経口	3	9.1±2.9	0.8±0.3	11.9±1.2	15.6±1.4	72.2±9.8
		10	14.0±4.0	1.3±0.6	33.0±8.7	15.2±1.7	40.4±2.8
		30	91.6±47.8	2.3±1.5	311.7±113.2	12.2±2.2	57.5±11.4
	静脈内	3	27.4±1.0	0.1±0.0	16.6±0.7	6.9±2.7	—
		10	117.0±29.7	0.1±0.0	81.2±15.8	9.9±1.2	—
		30	345.0±15.0	0.1±0.0	531.2±86.0	10.7±1.1	—
雌性 サル	経口投与	3	4.4±1.9	0.8±0.3	7.1±1.2	15.0±4.2	66.4±4.7
		10	30.4±26.6	1.3±0.6	55.8±44.4	13.2±2.8	51.7±32.2
		30	125.0±25.7	2.0±0.0	475.8±85.8	11.5±1.6	82.8±12.2
	静脈内投与	3	25.1±2.0	0.1±0.0	10.7±1.4	8.6±2.4	—
		10	95.4±5.5	0.1±0.0	100.9±21.4	9.1±3.1	—
		30	300.0±29.1	0.1±0.0	589.7±166.2	10.8±1.8	—

3 例、平均値±標準偏差

a) 3 又は 4 例

b) 20 mg/kg 静脈内投与後の AUC_{inf} を用いて算出。

4.1.2 反復投与試験

4.1.2.1 ラット反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-5 : 試験番号 352007004)

雌雄ラットに本薬 5、15、30 及び 40 mg/kg を週 3 回 26 週間反復経口投与したときの薬物動態がトキシコキネティクスのデータを用いて検討された。本薬の血漿中薬物動態パラメータは、表 10 のとおりで

あり、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} はほぼ用量に比例して増加した。反復投与による明らかな血漿中本薬濃度の蓄積は認められなかった。また、血漿中薬物動態パラメータに性差は認められなかった。

表 10 ラット 26 週間反復経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ^{a)}

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	雄			雌		
		$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
5	1 日目	11.9	1.0	53.8	12.6	1.0	53.2
	89 日目	20.5	0.5	68.2	15.2	0.5	62.2
	178 日目	19.2	1.0	77.8	22.3	0.5	84.3
15	1 日目	55.8	0.5	218	48.2	0.5	211
	89 日	62.1	0.5	261	56.2	1.0	253
	178 日	68.1	1.0	307	78.1	0.5	337
30	1 日目	110	1.0	506	101	0.5	532
	89 日目	113	1.0	637	101	0.5	582
	178 日目	106	1.0	667	152	0.5	862
40	1 日目	142	1.0	703	129	0.5	752
	89 日目	149	1.0	922	87.0	1.0	1,040
	178 日目	NA ^{b)}	NA ^{b)}	NA ^{b)}	167	1.0	903

平均値 NA：未適用

a) 各パラメータは各測定時点 2 又は 3 例の平均血漿中濃度から検討された。

b) 119 日目に投与を中止したため算出されなかった。

4.1.2.2 サル反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-9：試験番号 301_06_3520_092)

雌雄サルに本薬 3、10、20 及び 30 mg/kg を週 3 回 52 週間反復経口投与したときの薬物動態がトキシコキネティクスのデータを用いて検討された。本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} について用量比以上の増加が認められた。反復投与による明らかな血漿中濃度の蓄積は認められなかった。また、血漿中薬物動態パラメータに性差は認められなかった。なお、本薬 20 及び 30 mg/kg 群において投与 26 及び 51 週目では 1 日目と比較して $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} が低い傾向が認められたが、1 日目では 26 及び 51 週目と比較して $C_{\max}$ 及び AUC_{0-48h} の大きな個体間変動が認められたことによると申請者は説明している。

表 11 サル反復経口投与時の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	雄			雌		
		$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-48h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
3	1 日目	0.7±0.5	1.2±0.4	4.0±1.6	0.7±0.1	1.0±0.0	3.1±0.9
	26 週目	0.7±0.4	1.0±0.0	4.0±1.4	0.5±0.2	1.0±0.0	3.5±0.7
	51 週目	0.6±0.3 ^{a)}	1.0±0.0 ^{a)}	4.7±1.9 ^{a)}	0.5±0.2	2.8±4.0	4.5±1.4
10	1 日目	9.7±5.3	1.0±0.0	26.2±8.8	10.9±8.9	1.2±0.4	27.7±21.2
	26 週目	6.6±5.3	1.0±0.0	23.1±8.8	6.6±6.4	1.0±0.0	25.4±19.7
	51 週目	7.4±3.4 ^{a)}	1.0±0.0 ^{a)}	27.2±9.4 ^{a)}	8.5±8.5	1.2±0.4	29.0±21.7
20	1 日目	50.5±25.2	1.4±0.5	120±31.6	73.7±40.0	1.0±0.0	209±138
	26 週目	18.0±11.3	1.0±0.0	61.8±29.4	27.7±12.7	1.0±0.0	100±62.3
	51 週目	10.7±4.5	1.0±0.0	48.8±20.7	11.4±6.8	1.4±0.5	93.2±56.6
30	1 日目	71.9±35.0	1.2±0.4	197±81.0	96.2±16.9	1.2±0.4	260±68.6
	26 週目	43.5±17.4	1.0±0.0	132±35.1	59.9±44.4	1.8±1.3	162±72.8
	51 週目	41.1±16.5	1.0±0.0	144±59.7	35.7±19.6	1.2±0.4	152±63.0

平均値±標準偏差、5 例

a) 4 例

4.2 分布

4.2.1 有色ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.2-1：試験番号 301_06_3510_093)

雌雄有色ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 20 mg/kg を単回経口投与し、投与 96 時間後までの各組織中⁵⁾の放射能濃度が検討された。放射能濃度はほとんどの組織において投与後 1 時間までに最高値を示し、投与後 1 時間までの組織中放射能濃度は肝臓、腎臓及び肺で高く、それぞれ血漿の 0.61/0.65、0.61/0.66 及び 0.35/0.38 倍（雌/雄）であった。組織中放射線濃度は経時的に減少し、投与 96 時間後には大部分の組織で検出されなかった。

4.2.2 タンパク結合（CTD 5.3.2.1-1：試験番号 1517-ME-0033）

マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びサル血漿を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体（2～400 $\mu\text{g/mL}$ ）のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ 90.1～94.5%、95.2～98.6%、92.4～97.6%、97.1～98.6%及び 98.1～98.7%であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった。

4.2.3 血球移行性（CTD 5.3.2.1-2：試験番号 1517-ME-0032）

マウス、ラット、ウサギ及びサル血液を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体（0.4～400 $\mu\text{g/mL}$ ）の血球移行性が検討された。血球移行率はそれぞれ 23.7～49.5%、4.3～19.5%、3.8～11.5%及び 3.9～8.8%であった。血液／血漿濃度比はそれぞれ 0.8～1.1、0.6～0.7、0.6 及び 0.6～0.7 であり、検討した濃度範囲では濃度に依存した明らかな変化は認められなかった。

4.2.4 ラットにおける胎盤通過（CTD 4.2.3.5.3-1：試験番号 352013012）

妊娠ラットに本薬 5、10 及び 20 mg/kg を妊娠 7 日目から 20 日目まで 1 日 1 回反復経口投与したときの、妊娠 20 日目の母動物及び胎児の血漿中本薬濃度が測定された。検討した全ての用量において本薬が胎児血漿中から検出され、胎児の血漿中本薬濃度は母動物の血漿中の濃度の 0.08～0.14 倍であった。以上から、本薬はわずかではあるが胎盤を通過し胎児に移行する可能性があるとして申請者は説明している。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討（CTD 5.3.2.2-1 及び 5.3.2.2-2：試験番号 301_05_3010_029 及び 301_09_3020_132）

マウス、ラット、イヌ及びサル肝ミクロソームを用いて本薬の代謝が検討された。本薬を NADPH 存在下で肝ミクロソーム中において 90 分間インキュベートした結果、いずれの動物種の肝ミクロソームにおいても本薬はほとんど代謝されなかった。

また、マウス、ラット、サル及びヒト肝細胞を用いて、本薬の [^{14}C] 標識体の代謝が検討された。いずれの動物種でも本薬はほとんど代謝されず、またヒトに特異的な代謝物も認められなかった。

4.3.2 血漿及び尿中代謝物（CTD 4.2.2.2-1 及び 4.2.2.4-1：試験番号 301_06_3010_093 及び 1517-ME-0028）

雌雄ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物が検討された。投与後 24 時間までの血漿中放射能の大部分が未変化体であった。投与 24 時間後までに尿中代謝物として主に MET12（本薬の水酸化体の硫酸抱合体）、MET11-1（本薬の水酸化体）、MET1

⁵⁾ 副腎、胆汁、血液、骨、骨髄、盲腸、盲腸内容物、小脳、大脳、横隔膜、精巣上体、食道内容物、食道、眼窩外涙腺、眼球、眼球（レンズ）、腹部脂肪、褐色脂肪、ハーダー腺、眼窩内涙腺、腎臓、大腸内容物、大腸、肝臓、肺、髄質、筋肉、心筋、鼻甲介、嗅葉、卵巣、睪臓、下垂体、包皮腺、前立腺、腎皮質、腎髄質、唾液腺、精囊、皮膚、小腸内容物、小腸、脊髄、脾臓、胃、胃内容物、精巣、胸腺、甲状腺、膀胱、尿、子宮、ぶどう膜、血液及び血漿

(本薬の 4-O- β -グルクロン酸抱合体) 等が認められ、それぞれ投与放射能(雌/雄)の 4.9/8.3%、3.9/1.3% 及び 1.8/2.5%であった。投与後 48 時間までの糞中には未変化体及び MET11-1 が主に認められ、それぞれ投与放射能(雌/雄)の 25.5/21.1%及び 20.0/23.6%であった。

雄性サルに本薬の [^{14}C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中の未変化体及び代謝物が検討された。投与後 8 時間までの血漿中には本薬の未変化体及び MET3 (本薬の 4'-水酸化体の硫酸抱合体) が認められ、血漿中放射能に対する割合はそれぞれ 58.8~81.8%及び 9.5~19.7%であった。投与後 24 時間までに尿中代謝物として主に MET1 及び MET3 が認められ、それぞれ投与放射能の 10.5%及び 5.0%であった。投与後 24 時間までの胆汁中には主に MET1 及び MET3 が認められ、それぞれ投与放射能の 22.4%及び 17.6%であった。

以上から、本薬の代謝には酸化代謝、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合が主に関与していることが示唆された。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2-1 : 試験番号 301_06_3010_093)

ラットにおける尿及び糞中排泄を検討する目的で、雌雄ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 20 mg/kg を単回経口投与した。投与後 120 時間までの尿及び糞中放射能排泄率(雌/雄)は 16.3/16.8%及び 77.4/78.5% であり、ラットでは大部分が糞中に排泄された。

4.4.2 サルにおける尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-2 : 試験番号 1517-ME-0027)

サルにおける尿、糞及び胆汁中排泄を検討する目的で、雄性サルに本薬の [^{14}C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与した。投与後 168 時間までの尿及び糞中放射能排泄率は、投与量に対してそれぞれ 24.9%及び 73.5%であり、大部分が糞中に排泄された。

また、胆管カニューレ処置を施した雄性サルに、本薬の [^{14}C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与後 72 時間までの尿及び胆汁中累積放射能排泄率は、投与量に対してそれぞれ 30.9%及び 51.7%であった。

以上より、サルでは経口投与後に吸収された放射能は主に胆汁を介して糞中排泄されることが示唆された。

4.4.3 ラットにおける乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-1 : 試験番号 352013012)

雌性ラットに本薬 5、10 及び 20 mg/kg を妊娠 7 日目から授乳 20 日目まで 1 日 1 回反復経口投与したときの乳汁中排泄が検討された。授乳 10 日目の乳汁中、出生後 4 日及び 21 日の哺乳児において本薬が血漿中に検出された。以上より、本薬は乳汁中に排泄されることが示された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、サル単回及び反復経口投与試験(4.1.1 及び 4.1.2.2)において、用量比以上に曝露量が増加する傾向が認められた理由を説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

雌雄サルに本薬 3、10 及び 30 mg/kg を単回静脈内投与したときの CL_{tot} は、雄で 181、126 及び 57.4 mL/h/kg、雌で 283、102 及び 54.0 mL/h/kg であり、用量増加に伴い CL_{tot} の低下が認められた。本薬のサルにおける消失には酸化代謝及びグルクロン酸抱合代謝が寄与することから、サルにおける用量比を上回る曝露量の増加は、これらの代謝過程の飽和に伴うクリアランスの低下に起因すると考えられる。

なお、臨床薬理試験において日本人に本薬 0.3～4 mg/kg を単回経口投与又は本薬 0.3～3 mg/kg 反復経口投与したとき、ほぼ用量に比例した曝露量の増加が認められたこと（6.2.1.1 及び 6.2.1.2 参照）から、臨床使用時に臨床用量の範囲内では用量比以上に曝露量が増加する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（幼若動物を用いた毒性試験、光毒性試験及び不純物に関する試験）が実施された。なお、*in vivo* 試験において、特に記載がない限り、経口投与では 0.5%カルボキシメチルセルロース及び 0.1%ポリソルベート 80 溶液、静脈内投与ではリン酸緩衝生理食塩液が溶媒として用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びサルを用いた単回経口投与毒性試験並びにサルを用いた単回静脈内投与毒性試験が実施された（表 12）。ラット及びサルに経口投与したときの概略の致死量は 200 mg/kg 及び 100 mg/kg 超であり、本薬の臨床最大用量（週 3 回 300 mg）投与時の推定 C_{max} と比較してそれぞれ 16 倍及び 13 倍超であった。

表 12 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0, 30, 100, 200, 300	死亡又は切迫屠殺：200（雌 1/5 例）300（雄 5/5 例、雌 5/5 例） 背弯姿勢、削瘦、努力性呼吸、不整呼吸、冷感、被毛粗剛化、自発運動減少 ≥30：赤血球造血の亢進、血中総コレステロールの低値 ≥100：体重減少、摂餌量の低値、血小板数の低値、単球数の高値、血中尿素窒素・トリグリセリド・総ビリルビンの高値、血中カリウムの低値 ≥200：リンパ球数の高値 300：白血球数の高値	200	4.2.3.1-1
雌雄カニクイザル	経口	0, 3, 30, 60, 100	≥3：血中総鉄量の増加、血漿中 EPO 濃度の増加	>100	参考 4.2.3.1-2
	静脈内	3	3：血中総鉄量の増加、血漿中 EPO 濃度の増加	>3	参考 4.2.3.1-2

5.2 反復投与毒性試験

マウス（13 週間）、ラット（4 及び 26 週間）及びサル（4、22 及び 52 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 13）。主な毒性所見として、血液学的パラメータへの影響、骨髓細胞数増加／過形成性変化（マウス、ラット及びカニクイザル）、全身性のうっ血、脾臓の重量高値及び髄外造血（マウス及びラット）、鉄パラメータの変化（ラット及びカニクイザル）並びに心臓の弁膜症及び血栓塞栓症（ラット）が認められたが、これらの所見は赤血球造血亢進による直接的又は二次的な影響であると判断された。なお、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及びサル 52 週間経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：5～15 mg/kg/週、サル：30 mg/kg/週）における曝露量（ C_{max} 及び AUC）は、臨床最高用量（300 mg、週 3 回）投与時の推定曝露量と比較して、ラットで 2.61～4.96 倍及び 0.46～0.95 倍、サルで 2.61 倍及び 0.44 倍であった。

表 13 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄マウス (ICR)	経口	13 週 (3 回/週)	0, 10, 30, 60, 80/45 ^{a)}	≧30 : MCV・MCH の高値 ≧60 : 脾臓の重量高値・髄外造血	60	4.2.3.2-1
雌雄マウス (ICR)	経口	13 週 (3 回/週)	0, 60, 100, 150	死亡又は切迫屠殺 : 150 (雄 2/10 例) 削瘦、被毛粗剛、背弯姿勢 ≧60 : 赤血球造血の亢進、脾臓の重量高値・髄外造血 ≧100 : 皮膚・舌の濃い暗赤～紫色化、脾臓の腫大、副腎・骨髄のうっ血 150 : 単球数の高値 (雄)、血中総ビリルビンの高値 (雄)、全身臓器のうっ血、骨髄過形成	60	参考 4.2.3.2-2
雌雄ラット (SD)	経口	4 週 (1 回/日) +休薬 4 週	0, 2, 20, 60 ^{b)}	死亡又は切迫屠殺 : 60 (雄 9/24 例、雌 10/24 例) 自発運動減少、削瘦、努力呼吸、尾端黒色化、皮膚弾力性低下、鼻・口周囲の赤色汚染、肝臓の淡色化 ≧20 : 体重の低値、体重増加抑制、赤血球造血の亢進、血小板数の低値、多染性赤血球、血中総ビリルビン・トリグリセリド・TIBC・UIBC の高値、脾臓の腫大、腎臓の暗色化、脾臓の重量高値、胸骨髄における赤血球系細胞の過形成、脾臓の髄外造血、心臓の慢性又は慢性活動性の弁の炎症・増生・粘液腫様変性・線維索性血栓、胃の腺胃粘膜のびらん・潰瘍・炎症、腎臓の尿細管変性・慢性進行性腎症、腸間膜リンパ節の出血、肺の慢性又は慢性活動性炎症 20 : 肝臓の重量低値・暗色化 (雄)、肺の赤色領域 (雄)、胃の黒色巣 (雄) 60 : 赤血球の大小不同、血中 ALP の高値、肝臓の腫大、肝臓・腎臓の重量高値、大腿骨髄の過骨症・骨髄線維症・血栓症、肝臓の髄外造血・肝細胞肥大、腎臓の尿細管のヒアリン沈着・尿細管色素沈着、胸腺の皮質萎縮、精巣の精上皮の萎縮、副腎の皮質壊死 (雌) 回復性 : 部分的な回復性あり (総ビリルビン・ヘモグロビンの高値、心臓の弁の慢性炎症が認められた)	2	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	経口	26 週 (3 回/週) +休薬 30 日	0, 5, 15, 30 ^{c)} , 40 ^{c)}	死亡又は切迫屠殺^{d)} : 30 (雄 10/24 例)、40 (雄 5/24 例、雌 9/24 例) 盲腸の癒着・赤色化、回腸の水様性黄色内容物、脾臓・心臓の重量高値、複数の器官 (腎臓・肺・肝臓等) の赤色化、腎臓の退色化、大動脈の血栓症 ≧5 : 四肢の赤色化 ≧15 : 尿量の高値、尿白血球陽性 (雄)、赤血球造血の亢進、血小板数の低値、骨髄の細胞数増加、脾臓の髄外造血 30 : 血中尿素窒素の高値 (雄)、血中カリウムの低値 (雄)、脾臓の腫大 (雌)、腎臓の退色化 (雌)、心臓・脾臓の重量高値 (雌)、神経膠症 (雌) ≧30 : 背弯姿勢、尿潜血陽性、好中球数・好塩基球数の高値、血中 AST・総ビリルビンの高値、血中カルシウム・総蛋白の低値、脾臓のヘモジデリン減少、腎臓の尿細管上皮のヘモジデリン沈着、心臓の房室弁・大動脈弁の弁膜症、血栓塞栓症 (腎梗塞、梗塞領域の好塩性尿細管、消化管の炎症・出血・壊死) 40 : 体重・摂餌量の低値、腎臓の尿細管上皮のヘモグロビン色素 回復性 : 部分的な回復性あり (脾臓・心臓の重量高値、腎臓の萎縮・癒着化・退色、心臓の弁膜症、血栓塞栓症、盲腸の出血・壊死・炎症が認められた)	<5 ^{e)} (雄) 5 (雌)	4.2.3.2-4
雌雄ラット (F344)	経口	26 週 (3 回/週) +休薬 6 週	0, 5, 15, 30, 40 ^{d)}	死亡又は切迫屠殺^{e)} : 30 (雄 2/24 例)、40 (雄 6/24 例、雌 4/24 例) 血中尿素窒素・クレアチニン・無機リンの高値 ≧5 : 大腿骨及び胸骨の骨髄における赤血球系過形成 ≧15 : 赤血球造血の亢進、血小板数の低値、血中総ビリルビン・AST・尿素窒素の高値、血中グルコースの低値、心臓・脾臓の重量高値 30 : 精巣重量低値、精巣の萎縮/変性、精巣の梗塞、 ≧30 : 自発運動減少、背弯姿勢、努力性呼吸、異常呼吸音、削瘦、被毛汚染、被毛粗剛、全身衰弱、尿潜血陽	15	4.2.3.2-5

				性、尿ビリルビン・ウロビリノーゲンの高値、白血球数の高値、腎臓の重量高値、脾臓の腫大、回腸及び盲腸の変色・肥厚・漿膜癒着、精巣の軟化・小型化・斑紋、腎臓の変色領域、脾臓の髄外造血、心臓の弁膜症（左房室弁・大動脈弁の肥厚等）、腎臓の尿細管壊死・尿細管石灰沈着・塩基性尿細管・尿細管上皮細胞の帯緑褐色顆粒状色素・マクロファージ浸潤、血栓塞栓症（腺胃・回腸・盲腸の壊死）、海馬の錐体細胞の壊死 40：間代性痙攣、後肢の制限的な運動、横臥、慢性進行性腎症 回復性：部分的な回復性あり（骨髄の赤血球系過形成、心臓の弁膜症、腎臓の慢性の梗塞・尿細管色素沈着が認められた）		
雌雄 カニクイザル	経口	4 週 (1 回/日) +休薬 4 週 (対照群及び 30 mg/kg 群)	0、1、10、30	≥10：赤血球造血の亢進、白血球数・リンパ球数の低値、血中総コレステロールの低値 30：骨髄の赤血球系造血亢進、血漿中 EPO 濃度の高値、血中グルコースの低値、血清鉄の低値（雄）、血中 UIBC・TIBC の高値 回復性：部分的な回復性あり（ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の高値が認められた）	30	4.2.3.2-7
雌雄 カニクイザル	経口	22 週 (3 回/週) +休薬 6 週 (対照群、30 及び 40 mg/kg 群)	0、1、10、 30、40 ¹⁾	死亡又は切迫屠殺：40（雄 1/5 例） 循環虚脱、痙攣、横臥姿勢、泡沫状唾液、体温低下、背弯姿勢、後肢の制限的な運動、無関心、舌の赤色化、盲腸・結腸・空腸・回腸の退色・うっ血 ≥1：胸骨骨髄の赤血球系過形成 ≥10：赤血球の大小不同、大赤血球症、多染性赤血球、胃の赤色化（出血） ≥30：口腔粘膜・歯肉の赤色化、赤血球造血の亢進、血中総ビリルビンの高値、血中総コレステロールの低値、血中総鉄量の低値、脂肪組織・骨髄・胸腺・子宮の赤色化、脂肪組織のうっ血 40：血中 AST の高値、血中グルコースの低値、血中トランスフェリンの高値、肺血栓（雄） 回復性：部分的な回復性あり（胃の赤色化・出血が認められた）	30（雄） 40（雌）	4.2.3.2-8
雌雄 カニクイザル	経口	52 週 (3 回/週) +休薬 8 週	0、3、10、 20、30	死亡又は切迫屠殺 ¹⁾ ：3（雄 1/7 例）、10（雄 1/7 例） ≥20：赤血球造血の亢進、血中総コレステロールの低値	30	4.2.3.2-9

- a) 同時期に実施されていた SD ラット 26 週間間歇経口投与毒性試験における死亡例の発現状況を踏まえ、投与 3 日に投与量が 80 mg/kg から 45 mg/kg に減量された。
- b) 死亡例又は切迫屠殺例の増加が認められたことから、60 mg/kg 群の全ての生存例が投与 21～22 日に屠殺された。
- c) 死亡例の増加が認められたことから、30 mg/kg 群の雄では投与 131 日に、40 mg/kg 群の雄では投与 61 日に、40 mg/kg 群の雌では投与 98 日に、投与を終了した。
- d) 赤血球增多やそれに関連する変化を伴い、著しく促進された赤血球造血に起因すると判断された。
- e) 5 mg/kg の回復群 5 例中 1 例において回復期間後に軽微な弁膜症が認められたことから、無毒性量は 5 mg/kg 未満と判断された。
- f) 雄において死亡例の増加が認められたことから、雄では投与 119 日に投与が中止及び剖検された。
- g) 心臓の弁膜症及び血栓塞栓性病変が瀕死又は早期死亡の原因と判断された。
- h) 雄 2 例で循環虚脱/循環障害、痙攣、攣縮、失神、粘膜の赤色化、自発運動減少が認められたことから、投与 71～73 日及び 75 日に休薬した。
- i) グラム陽性菌コロニーが多臓器で認められたことから、菌血症による死亡と判断された。

5.3 遺伝毒性試験

In vitro 試験として細菌を用いる復帰突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用いる染色体異常試験、*in vivo* 試験としてマウスを用いた骨髄小核試験が実施された（表 14）。いずれの試験でも陰性の結果が得られたことから、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 14 遺伝毒性試験

試験の種類		試験系	S9 (処理)	濃度 ($\mu\text{g}/\text{plate}$ 又は $\mu\text{g}/\text{mL}$) 用量 ($\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$)	試験 成績	添付資料 CTD
in vitro	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌： TA98、TA100、 TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	－/＋	0 ^{a)} 、10、33.3、100、333、 1,000、5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
	ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	－ (3、22 時間) ＋ (3 時間)	0 ^{a)} 、25、50、100、200 0 ^{a)} 、100、200、250、300	陰性	4.2.3.3.1-2
in vivo	げっ歯類を用いる小核試験	雄マウス (ICR) 骨髓		0、50、150、500 (経口、単回)	陰性	4.2.3.3.2-1

a) DMSO

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された（表 15）。本薬はがん原性を示さないと判断された。

表 15 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性 匹	用量 (mg/kg)				非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD
					0	15	30	60		
					60	60	60	60		
雌雄 マウス (ICR)	経口	雄： 104 週 雌： 104～106 週 (3 回/週)	腫瘍性病変						60	4.2.3.4.1-1
			肺：細気管支肺胞 腺腫 ^{a)}	雄	10	14	17	9		
				雌	5	11	7	6		
			肺：細気管支肺胞 腺癌 ^{a)}	雄	0	11	4	8		
				雌	2	5	3	1		
			全身性悪性リン パ腫 ^{b)}	雄	5	2	3	5		
				雌	9	10	7	16		
			肝臓：肝細胞腺腫 ^{c)}	雄	10	8	13	6		
				雌	1	0	0	0		
			乳腺腺癌 ^{d)}	雄	NA	NA	NA	NA		
				雌	1	0	5	3		
			非腫瘍性病変		雌 雄	なし				
雌雄 ラット (SD)	経口	雄： 104 週 雌： 98 週 (3 回/週)	主な病変	性	用量 (mg/kg)				10	4.2.3.4.1-2
					0	2.5	5	10		
				匹	75	75	75	75		
			腫瘍性病変							
			乳腺腺腫 ^{e)}	雄	2	0	0	0		
				雌	8	11	23	9		
			乳腺腺癌	雄	0	0	0	0		
				雌	9	9	13	13		
			乳腺線維腺腫	雄	0	0	1	0		
				雌	28	39	32	25		
			脾臓：血管肉腫 ^{f)}	雄	0	0	0	2		
				雌	0	0	0	0		
			非腫瘍性病変							
			大腿骨髓：細胞数 増加	雄	17	20	20	31		
				雌	26	34	34	39		
			胸骨髄：細胞数増 加	雄	18	22	21	33		
				雌	24	33	31	34		
			心臓：心房/大動脈 の血栓症	雄	0	0	0	7		
				雌	0	1	0	0		
			肝臓：肝細胞空胞 化	雄	15	20	16	19		
				雌	17	24	31	34		

NA：未適用

a) 15 mg/kg 群の雄における細気管支肺胞腺癌の発現率は試験実施施設での ICR マウスにおける背景データの範囲を超えていたものの、その他の腫瘍の発現率は試験実施施設での ICR マウスにおける発現率の範囲内であったこと、及び用量依存性は認められなかったこと。

とから、本薬投与との関連性はないと判断された。

- b) 60 mg/kg 群の雌における発現率は、試験実施施設での ICR マウスにおける背景データの範囲を超えるものの、溶媒対照群との間で統計学的に有意な差は認められず、また、他の試験実施施設での ICR マウスにおける発現率の範囲内であったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。
- c) 30 mg/kg 群の雄における発現率は、試験実施施設での ICR マウスにおける背景データの範囲を超えるものの、その差は僅かであること、用量依存性及び溶媒対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。
- d) 30 mg/kg 以上の群の雌における発現率は、背景データの上限であり、用量依存性及び溶媒対照群との間で統計学的に有意な差は認められなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。
- e) 5 mg/kg 群の雌で溶媒対照群との間で統計学的に有意な高値が認められたが、10 mg/kg 群の雌で溶媒対照群に対して統計学的に有意な高値が認められなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。
- f) 10 mg/kg 群の雄の発現率は溶媒対照群との間で統計学的に有意な差は認められないこと、他の群では同様の腫瘍は認められなかったこと、9 週齢の SD ラットにおいて脾臓の血管肉腫は自然発生的に発現する可能性がある旨の報告 (J Toxicol Pathol 2012; 25: 273-6) があることから、本薬投与との関連性はないと判断された。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた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が実施された (表 16)。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、胚生存率の低値、着床後胚死亡率及び胚死亡が認められた母動物の割合の高値が認められた。胚・胎児発生に関する試験において、催奇形性は認められなかった。ラットを用いた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において、出生児死亡数の高値、出生児の体重低値に関連した発達遅延が認められた。ラット F1 出生児の発達に対する最小毒性量 (5 mg/kg/日) における曝露量 (C_{max} 及び AUC) は、臨床最高用量 (300 mg、週 3 回) 投与時の推定曝露量と比較して、0.47 倍及び 0.44 倍であった。

表 16 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生試験	雌雄ラット (SD)	経口	雄：交配 2 週前～交配期間 (3 回/週) 雌：交配 2 週前～交配期間 (3 回/週)、妊娠期間中 (妊娠 0～7 日) (1 回/日)	0、5、15、30	雄 死亡又は切迫屠殺：30 (1/25 例) 体重減少、肺の暗赤色化 ≥15：脾臓の腫大 30：肝臓の暗赤色化、精巣上体・精囊の重量低値、脾臓の重量高値 精子パラメータ及び受胎能に影響なし 雌 ≥15：体重増加亢進 (交配前期間)、脾臓の腫大 30：摂餌量の低値 (妊娠 7～8 日)、摂餌量の高値 (妊娠 10～13 日)、母体毎の生存胚数・胚生存率の低値、着床後胚死亡率・胚死亡が認められた母動物の割合の高値、肝臓の暗赤色化、脾臓の白色領域、肝臓・脾臓の重量高値	親動物 (一般毒性)：5 親動物 (受胎能、初期胚発生)：30 (雄) 15 (雌)	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット (SD)	経口	妊娠 7～17 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 21 日	0、5、15、30	母動物： ≥5：血小板数の低値 ≥15：赤血球造血の亢進 30：一過性体重増加抑制、摂餌量の低値 胎児： 30：体重の低値、胎盤重量の高値 (雄)、頸肋の頻度の高値 ⁹⁾	母動物 (一般毒性)：15 胚・胎児発生：15	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ (NZW)	経口	妊娠 7～19 日 (1 回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、15、35、100	母動物： ≥35：流産、削瘦 100：体重増加抑制、摂餌量の低値、便性状の異常、赤血球造血の亢進 胎児： 影響なし	母動物 (一般毒性)：15 胚・胎児発生：100	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の	雌ラット (SD)	経口	母動物：妊娠 7 日～授乳 20 日	0、5、10、20	母動物： ≥10：ヘマトクリット値の高値	母動物 (一般毒性、生殖能)：10	4.2.3.5.3-1

発生並びに母体の機能試験			(1回/日)		20:体重増加亢進(妊娠7～18日)、体重増加抑制・摂餌量の低値(妊娠18～20日・授乳期間)、全児死亡の母動物の割合の高値、脾臓の重量高値 F1 出生児： 離乳前 ≥5: 体重の低値、空中立ち直り反射・聴覚性驚愕反応の出現の遅延、切歯萌出の早期化 ≥10: 生存児数・哺育率の低値、脱水、自発運動減少、眼瞼開裂の早期化 20: 生存児の著しい減少、耳介・四肢・全身の蒼白、低体温、被毛汚染、削瘦、胃内の母乳残存、ヘマトクリット値の低値 離乳後^{a)} 死亡又は切迫屠殺：10（雌雄各2/25例） 自発運動減少、脱水、削瘦、眼瞼下垂、被毛汚染、尿による腹部被毛汚染、立直り反射の消失、呼吸緩徐、冷感、体重の低値 ≥5: 体重・摂餌量の低値、体重増加抑制、受動的回避学習課題遂行への影響、性成熟の遅延、精巣・精巣上体の重量高値、脾臓の重量低値 F1 母動物： 10: 平均黄体数・着床数の低値^{b)} F2 出生児： 胎児の外表異常^{c)} (5/608例)	F1 出生児の発生、生殖能：<5	
乳母哺育試験	雌ラット(SD)	経口	里子哺育：妊娠期間投与又は授乳期間投与 里子哺育なし：投与なし又は妊娠7日～授乳20日投与	0, 15	母動物： 影響なし 出生児： 出生後にのみ曝露された出生児：顕著な出生児の生存率低下、脱水、巣に運び入れられない/授乳されない出生児数の高値 子宮内・出生後のいずれか又は両方で曝露された出生児：死亡割合の高値、体重の低値、血漿鉄の低値 子宮内及び出生後に曝露された出生児：顕著な体重の低値	—	4.2.3.5.3-2

a) 20 mg/kg 群の生存児は、離乳前期間における出生児の死亡率が高かったことから、離乳時に屠殺された。

b) 試験実施施設の背景データの範囲内であることから、本薬投与との関連性はないと判断された。

c) 頻度が低いこと及び F1 動物において異常が認められなかったことから、本薬投与との関連性はないと判断された。

5.6 幼若動物を用いた試験

幼若ラットを用いた毒性試験が実施された（表 17）。その結果、成熟ラットを用いた反復経口投与毒性試験の場合とほぼ同様の成績が認められた（5.2 参照）。

表 17 幼若動物を用いた試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	6 週間 (生後 15～56 日) (3 回/週)	0, 15, 30, 60	死亡又は切迫屠殺：30 (雄 5/5 例、雌 5/5 例)、60 (雄 5/5 例、雌 5/5 例) 脱水、自発運動減少、歩行異常 ≥15：体重の低値、体重増加抑制、赤血球造血の亢進、血中総蛋白・グロブリン・アルブミンの低値、血中トリグリセリドの高値、血清鉄の低値 30：血中カリウム・塩素の高値、血中ナトリウムの低値 ≥30：多組織の急性出血・急性血栓、心臓の凝血塊、肺・胸腺の浮腫、肺の赤血球貪食、肝細胞の壊死・空胞化、大腿骨の骨幹端・副腎皮質・副腎髄質の壊死	—	参考 4.2.3.5.4-2

5.7 その他の試験

5.7.1 光毒性試験

In vitro の光毒性試験が実施され、本薬は光毒性を示さなかった (表 18)。

表 18 光毒性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	試験 1：0.0027、0.0048、0.015、0.027、0.085、0.15、0.27、0.48 mg/L 試験 2：0.0048、0.0085、0.015、0.048、0.085、0.15、0.27、0.48 mg/L UVA 照射	光毒性なし (光刺激係数：-0.012〈試験 1〉、-0.003〈試験 2〉)	4.2.3.7.7-1

5.7.2 不純物に関する試験

本薬の 類縁物質 1* について細菌を用いる復帰突然変異試験が実施され、陰性の結果が得られ、類縁物質 1* は遺伝子突然変異を誘発しないと判断された (表 19)。

表 19 不純物に関する試験

試験の種類	試験系	S9 (処理)	濃度 ^{a)} (μg/plate)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いる復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌：TA98、TA100、TA1535、TA1537 大腸菌：WP2uvrA	—/+	0 ^{b)} 、50、150、500、1,500、5,000	陰性

a) 類縁物質 1*

b) DMSO

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。

ラット及びサルを用いた一般毒性試験において、本薬の薬理作用 (赤血球造血作用) に起因すると考えられる赤血球パラメータの高値等が認められた。ラットにおいて認められた弃膜症は、ESA 高用量投与時に過剰な赤血球産生に伴い発現することが報告されていること (Toxicol Pathol 2014; 42: 510-23、Toxicol Pathol 2014; 42: 524-39) から、本薬により赤血球数が増加し血液粘度が上昇することに起因すると考えられた。主にラットにおいて腎臓、肺、消化管等で認められた炎症、出血及び壊死を伴う病変は、血栓塞栓症に伴う所見であると考えられた。これらの所見の安全域は 0.46～0.95 倍であること、血栓塞栓症は過度の薬理作用 (赤血球造血作用) に起因することから、これらの所見が臨床使用時に発現する可能性は否定できない。しかしながら、本薬は Hb 値に応じて適宜用量調節する薬剤であり、本薬投与

中は Hb 値を定期的に測定することから、過剰な赤血球造血亢進に伴う弁膜症や血栓塞栓症が臨床使用時に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

5.R.2 妊婦、授乳婦及び妊娠可能な女性への投与について

申請者は、妊婦、妊娠している可能性のある女性及び妊娠可能な女性への本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた受胎能及び着床前の初期胚発生に関する試験において、30 mg/kg 群で胚生存率の低値並びに着床後死亡率及び胚死亡率の高値が認められ、30 mg/kg 群の AUC は、臨床最大用量（300 mg）投与時の AUC の 2.9 倍であった。ラットを用いた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において、5 mg/kg 以上の群で出生児の体重低値、10 mg/kg 以上の群で離乳前期間における出生児の死亡が認められ、5 及び 10 mg/kg 群の母体の AUC は、臨床最大用量投与時の推定 AUC のそれぞれ約 0.4 及び 0.8 倍であった。

以上より、臨床使用時に本薬が胚・胎児及び出生児に対して影響を及ぼす可能性は否定できないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬を投与すべきではないと考える。また、妊娠可能な女性患者については、本薬投与中及び本薬投与後一定期間は避妊を行う必要があると考える。

次に、申請者は、授乳婦への本薬の投与について、以下のように説明している。

ラットを用いた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において、10 mg/kg 以上の群で離乳前期間における出生児の死亡、5 mg/kg 以上の群で出生児の体重低値に関連した発達遅延が認められ、また母動物に投与した本薬の乳汁中への移行が認められた（5 及び 10 mg/kg の AUC は臨床最大用量投与時の推定曝露量の 0.4 倍及び 0.8 倍）。ラットを用いた乳母哺育試験において、出生児の生存率は、出生後に乳汁を介して本薬に曝露された出生児で低下した。また、出生児の体重は、子宮内及び出生後に本薬に曝露された出生児で低下した。本薬は乳汁中へ移行することが示されていること（4.4.3 参照）も踏まえると、本薬が乳汁を介して出生児に直接的な影響を及ぼし、出生児の生存率及び体重を低下させた可能性は否定できないと考える。したがって、授乳婦にやむを得ず投与する場合には、本薬の最終投与後一定期間は授乳しないよう注意喚起する必要があると考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請の主な国内臨床試験（評価資料）では、表 20 に示す製剤が用いられた。製剤 A から申請製剤への変更については [] 及び溶出試験を実施し生物学的同等性が示された。

表 20 主な国内臨床試験（評価資料）で使用された製剤

臨床試験	製剤
第Ⅰ相試験（ ■ 試験〈CL- ■ 試験〉、 ■ 試験〈CL- ■ 試験〉）、第Ⅱ相試験（CL- ■ 試験）	製剤 A： ■ （1 ■ 中に本薬を 20、50 又は 100 mg 含有する製剤）
第Ⅲ相試験（ ■ 〈CL- ■ 試験〉、薬物相互作用試験〈CL- ■ 試験、CL- ■ 試験〉）、第Ⅲ相試験（CL-0307 試験、CL-0308 試験）、長期投与試験（CL-0312 試験）、一般臨床試験（CL-0302 試験）	申請製剤： フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 20、50 又は 100mg 含有する製剤）

本薬の未変化体の血漿中、尿中及び腹膜透析液中濃度は LC/MS/MS 法で測定され、定量下限値は 1.0 ng/mL であった。

6.1.1 国内第Ⅰ相試験（食事の影響）（CTD 5.3.1.1-1：試験番号 1517-CL-0202 <2016 年 7 月～2016 年 8 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 16 例）を対象に、本薬 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響等を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を空腹時又は高脂肪食摂取後 10 分以内に単回経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 16 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。薬物動態については表 21 のとおりであった。中止例は、「同意の撤回」及び「有害事象」⁶⁾ 各 1 例（投与第 1 期における空腹時投与期及び食後投与期各 1 例）であった。

表 21 本薬 100 mg の空腹時又は食後投与における血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

投与期	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{last} (µg・h/mL)	t _{1/2} (h)
空腹時	15	10.4 (23.1)	2.00 (1.00, 4.00)	85.7 (21.8)	12.4 (31.1)
食後	15	8.3 (21.5)	3.00 (1.00, 4.00)	81.2 (18.8)	11.9 (27.5)

幾何平均値（幾何変動係数%）

a) 中央値（最小値，最大値）

食後投与期の空腹時投与期に対する C_{max} 及び AUC_{0-inf} の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.80 [0.72, 0.89] 及び 0.94 [0.90, 0.99] であり、概ね同様であったと申請者は説明している。

安全性について、有害事象は空腹時投与期では認められず、食後投与期の 6.3%（1/16 例：AST 増加・血中 CPK 増加・血中乳酸脱水素酵素増加・尿中血陽性）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.2.1 血漿タンパク結合（CTD 5.3.2.1-1：試験番号 1517-ME-0033）

ヒト血漿に本薬の [¹⁴C] 標識体（2～40 µg/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は 99.0% であり、検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。また、40 mg/mL ヒト血清アルブミン溶液、1 mg/mL α₁-酸性糖タンパク溶液及び 10 mg/mL γ-グロブリン溶液に本薬の [¹⁴C] 標識体（2 µg/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値はそれぞれ 99.1%、3.5%及び 9.6%であり、本薬はヒト血漿において主にアルブミンに結合すると考えられた。

⁶⁾ 認められた有害事象は、AST 増加、血中 CPK 増加、血中乳酸脱水素酵素増加及び尿中血陽性であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

6.1.2.2 血球移行性 (CTD 5.3.2.1-2 : 試験番号 1517-ME-0032)

ヒト血液に、本薬の [^{14}C] 標識体 (0.4~40 $\mu\text{g/mL}$) を添加したときの血球移行率は 2.2~6.3%であり、検討されたいずれの濃度においても本薬の [^{14}C] 標識体の血液/血漿濃度比は 0.6 であった。以上より、明らかな濃度依存性は認められず、本薬の血球移行性は低いと考えられた。

6.1.2.3 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 5.3.2.2-1、5.3.2.2-2、5.3.2.2-3、5.3.2.2-7 及び 5.3.2.2-8 : 試験番号 301_05_3010_029、301_09_3520_132、1517-ME-0201、3520-13-007 及び 3520-13-011)

ヒト肝細胞での主代謝物である MET1 である (本薬の 4-O- β -グルクロン酸抱合体) 及び MET4 (本薬の 4'-水酸化体) の代謝過程について以下のとおり検討した。

ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト CYP 分子種 (1A1、1A2、2A6、1B1、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A5) 発現系を用いて、MET4 の生成に寄与する CYP 分子種を検討した結果、CYP1A1 及び CYP2C8 により MET4 の生成が認められた。ヒト肝ミクロソームにおいて CYP1A1 の発現が少ないことから、ヒト肝での本薬から MET4 への代謝には CYP2C8 が関与することが示唆された。また、ウリジン二リン酸グルクロン酸を添加したヒト肝ミクロソーム、ヒト腎ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B10、2B15 及び 2B17) 発現系を用いて、MET1 の生成に寄与する UGT 分子種を検討した結果、UGT1A7、UGT1A8 及び UGT1A9 により本薬から MET1 の生成が認められた。ヒト肝ミクロソームでは UGT1A7、UGT1A8 は発現していないことから、ヒト肝での本薬から MET1 への代謝には UGT1A9 が関与し、肝以外では UGT1A7 及び 1A8 が関与することが示唆された。

6.1.2.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 5.3.2.2-11 : 試験番号 3520-09-025)

ヒト肝細胞と本薬 (5~500 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種 (1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 3A4/5) に対する本薬の誘導作用が検討された。本薬は検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても酵素活性及び mRNA の誘導作用を示さなかった。

6.1.2.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 5.3.2.2-9、5.3.2.2-10 及び 5.3.2.2-12 : 試験番号 301_08_3510_123、1517-ME-0048 及び 352013008)

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0~1,000 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種⁷⁾ (1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4/5) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9 及び 3A4/5 に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 370、340、230、27、320、370 $\mu\text{mol/L}$ であった。その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームと本薬 (0~300 $\mu\text{mol/L}$) をインキュベートしたときの、各 UGT 分子種⁸⁾ (1A1、1A3、1A4、1A6、1A9 及び 2B7) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、UGT1A1、1A3、1A4、1A9 及び 2B7 に対する阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 58、230、31、200 及び 140 $\mu\text{mol/L}$ であった。UGT1A6 に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用は認められなかった。

⁷⁾ 以下が基質として評価された。CYP1A2 : フェナセチン、2A6 : クマリン、2B6 : プブプロピオン、2C8 : パクリタキセル、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : S-メフェニトイン、2D6 : デキストロメトルフアン、2E1 : クロルゾキサゾン、3A4/5 : ミダゾラム及びテストステロン

⁸⁾ 以下が基質として評価された。UGT1A1 : 17 β -エストラジオール、UGT1A3 : ケノデオキシコール酸、UGT1A4 : トリフルオペラジン、UGT1A6 : 1-ナフトール、UGT1A9 : プロポフォル、UGT2B7 : モルヒネ

以上の結果、健康成人に本薬の臨床推奨用量投与時の曝露量⁹⁾、血漿中タンパク結合率、腸管内の理論上の最高濃度¹⁰⁾に基づく検討等を踏まえると、臨床使用時に本薬は肝臓の CYP2C8 及び UGT1A4 を阻害する可能性があるとして申請者は説明している。

6.1.2.6 トランスポーター基質性及び阻害作用の検討 (CTD5.3.2.3-2、5.3.2.3-3 及び 5.3.2.3-4 : 試験番号 352013003、352016009 及び 3520-13-010)

ヒト MDR1 発現 LLC-PK1 細胞に本薬の [¹⁴C] 標識体 1、10 及び 100 µmol/L を添加したところ、本薬は P-gp の基質ではないことが示された。また、本薬 (1～360 µmol/L) の P-gp に対する阻害作用¹¹⁾ を検討した結果、本薬の IC₅₀ 値は検討した最大濃度である 360 µmol/L 超であり、本薬が P-gp を阻害する可能性は低いことが示された。

ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3 若しくは MATE1 を発現させた HEK293 細胞、ヒト BSEP 又は MRP2 発現膜ベシクル又は BCRP 発現 MDCKII 細胞に、本薬の [¹⁴C] 標識体 0～300 µmol/L を添加したとき、本薬は OATP1B1、OAT1、OAT3 及び BCRP の基質であること、OATP1B3、OCT1、OCT2、MATE1、BSEP 及び MRP2 の基質ではないことが示された。

また、OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞、BSEP 発現膜ベシクル又は BCRP 発現 MDCKII 細胞を用いて本薬の各トランスポーターに対する阻害作用¹²⁾ を検討した結果、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、BSEP 及び BCRP の輸送活性に対する阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 2.59、61.1、20.4、15.0、86.7、3.05 µmol/L であった。OCT1 及び MATE2-K に対する IC₅₀ 値は 100 及び 200 µmol/L 超、OCT2 及び MATE1 に対する IC₅₀ 値は 300 µmol/L 超であることから、臨床使用時において本薬が阻害作用を示す可能性は低いことが示された。

以上の結果、健康成人に本薬の臨床推奨用量投与時の曝露量⁹⁾、血漿中タンパク結合率、腸管内の理論上の最高濃度¹⁰⁾ に基づく検討等を踏まえると、臨床使用時に本薬は BCRP、OATP1B1、OATP1B3 及び OAT3 を阻害する可能性があるとして申請者は説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相単回及び反復投与試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 1517-CL-0201 <2009 年 8 月～2010 年 6 月>)

6.2.1.1 単回経口投与

日本人健康成人男性 (目標症例数 40 例 : プラセボ群 10 例及び本薬群各 6 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.3、1、2、3 及び 4 mg/kg を単回経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられ、治験薬が投与された 40 例 (プラセボ群 10 例及び本薬群各 6 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

⁹⁾ CL-0525 試験で健康成人に本薬 200 mg を単回投与した時の C_{max} である 12,512 ng/mL (35.51 µmol/L) 及び 1517-ME-0033 試験で得られた本薬の血中非結合型分率 0.01 として検討

¹⁰⁾ 臨床用量である本薬 200 mg を 250 mL で除した値を消化管内最高濃度とした

¹¹⁾ P-gp : ジゴキシンが基質として評価された。

¹²⁾ 以下が基質として評価された。OATP1B1 及び OATP1B3 : エストラジオールグルクロニド、OCT1 : 臭化テトラエチルアンモニウム、OCT2 : メトホルミン、OAT1 : p-アミノ馬尿酸、OAT3 : エストロン-3-硫酸、MATE1 及び MATE2-K : メトホルミン、BSEP : タウロコール酸、BCRP : プラゾシン

本薬単回経口投与した時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 22 のとおりであり、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に比例して増加した。

表 22 本薬単回経口投与した時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
0.3 mg/kg	6	1.9±0.3	3.2±0.8	13.8±3.4	8.3±0.9
1 mg/kg	6	5.4±1.0	2.3±0.5	43.6±11.9	8.4±2.3
2 mg/kg	6	12.9±2.3	2.3±1.0	99.7±13.3	9.3±2.1
3 mg/kg	6	18.9±3.5	2.5±0.8	139.3±18.9	9.0±1.9
4 mg/kg	6	20.8±2.3	2.8±1.0	168.8±22.0	8.0±0.5

平均値±標準偏差

6.2.1.2 反復経口投与

日本人健康成人男性（目標症例数 60 例：プラセボ群各 9 例及び本薬群各 7 例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を週 2 回又は週 3 回、2 週間経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられ、治験薬が投与された 60 例（プラセボ群各 9 例及び本薬群各 7 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬週 3 回反復経口投与した時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは、表 23 のとおりであった。週 3 回反復投与では、本薬未変化体の血漿中濃度は投与 1 日目と 12 日目で同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

なお、本薬週 2 回反復経口投与した時の血漿中薬物動態パラメータは週 3 回反復投与と同様であった。

表 23 本薬反復経口投与した時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ（週 3 回投与）

本薬 投与量	測定時点	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}$ (h)	AUC_{0-24} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)
0.3 mg/kg	投与 1 日目	7	1.6±0.2	2.0±0.8	10.7±1.3	9.9±1.2
	投与 12 日目	7	1.8±0.4	2.1±1.0	12.0±1.6	10.4±1.8
1.0 mg/kg	投与 1 日目	7	5.4±1.4	2.4±1.9	37.4±4.2	9.6±1.1
	投与 12 日目	7	5.2±0.8	3.7±1.3	39.7±3.8	9.0±1.6
3.0 mg/kg	投与 1 日目	7	18.8±4.2	1.7±0.5	138.5±32.9	9.9±2.4
	投与 12 日目	7	18.1±2.5	2.4±1.0	153.1±31.9	9.7±1.1

平均値±標準偏差

6.2.2 海外マスバランス試験(CTD 5.3.3.1-5:試験番号 FGCL-4592-058 <2012 年 4 月～2012 年 5 月>)

外国人健康成人男性（目標症例数 6 例）を対象に、本薬の [^{14}C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が実施された。

用法・用量は、本薬の [^{14}C] 標識体 200 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 6 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。血漿中総放射能に対する未変化体の $AUC_{0-\infty}$ の比は 78.5%であり、血漿中では主に未変化体が認められた。

投与 192 時間後までに投与放射能の 45.8%が尿中、50.4%が糞中へ排泄された。尿中には未変化体の他、代謝物として主に MET1 が認められた。糞中には未変化体の他、代謝物として主に MET4 が認められ、それぞれ投与放射能の 28.3%及び 17.2%であった。

表 24 本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	測定対象	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-inf} (μg・h/mL)
200 mg	6	本薬 未変化体	16.0±5.9	2.0 (1.5, 6.0)	108.7±33.2

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.3 HD 施行中の腎性貧血患者を対象とした国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1 : 試験番号 1517-CL-0203 <2010 年 2 月～2010 年 6 月>)

HD 施行中の日本人腎性貧血患者 (目標症例数 12 例 : 各群 6 例) を対象に、HD が本薬の薬物動態等に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検用量漸増試験が実施された。試験に組み入れられ、治験薬が投与された 12 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

用法・用量は、本薬 1 又は 2 mg/kg を HD 施行後又は HD 施行 2.5 時間前に単回経口投与することとされた。

薬物動態について、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 25 のとおりであり、申請者は、本薬の薬物動態に対する HD の影響は小さいと説明している。なお、透析施行中の日本人腎性貧血患者対象の国内第 II 相試験 (CL-0304) 及び第 III 相試験 (CL-0302、0307 及び 0308) 成績に基づき、母集団薬物動態解析¹³⁾ を実施した結果、HD 患者と PD 患者の薬物動態に明確な差は認められなかった。

表 25 HD 施行中の腎性貧血患者における本薬単回経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	投与時期	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-inf} (μg・h/mL)	t _{1/2} (h)
1 mg/kg	6	HD 施行後	5.6±1.3	2.3±2.0	65.6±24.3	15.5±3.1
		HD2.5 時間前	4.4±0.5	2.9±0.9	56.6±18.7	15.8±5.1
2 mg/kg	6	HD 施行後	13.0±2.0	2.3±1.2	149.9±73.3	20.9±10.5
		HD2.5 時間前	9.4±1.2	2.8±1.3	135.3±80.5	16.2±7.1

平均値±標準偏差

6.2.4 海外第 I 相試験 (腎機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3-2 : 試験番号 1517-CL-0543 <2016 年 12 月～2017 年 12 月>)

外国人の腎機能正常被験者 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m² 以上) 及び重度腎機能障害を有する被験者 (eGFR : 30 mL/min/1.73 m² 未満) (目標症例数 24 例 : 各群 12 例) を対象に、腎機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が海外 2 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 21 例 (腎機能正常群 12 例及び重度腎機能障害群 9 例) 全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、重度腎機能障害を有する被験者の腎機能正常被験者に対する幾何平均値比 [90%信頼区間] は 1.07 [0.87, 1.33] 及び 2.23 [1.85, 2.68] であり、AUC_{0-inf} は腎機能障害により上昇した。

6.2.5 海外第 I 相試験 (肝機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3-3 : 試験番号 1517-CL-0513 <2013 年 9 月～2013 年 12 月>)

¹³⁾ 国内第 II 相試験 (CL-0304) 及び第 III 相試験 (CL-0302、0307 及び 0308) から得られた血漿中本薬濃度データ (367 例、1,285 測定点) を用いて、PPK 解析 (NONMEM ver.7.3) が実施された。最終モデルは、一次吸収過程を伴う、かつ CL/F、Vc/F、ka の個体間変動を組み込んだ 2-コンパートメント消失モデルにより記述された。

外国人の肝機能正常被験者及び中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害を有する被験者（目標症例数 16 例：各群 8 例）を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられ、治験薬が投与された 16 例（各群 8 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬（血漿中非結合型）の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、中等度肝機能障害を有する被験者の肝機能正常被験者に対する幾何平均値比 [90%信頼区間] は 1.16 [0.93, 1.45] 及び 1.70 [1.19, 2.43] であり、 AUC_{0-inf} は肝機能障害により上昇した。

6.2.6 海外第 I 相試験（CYP2C8 及び OATP1B1 阻害剤並びに UGT 及び OAT 阻害剤との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-3 及び CTD 5.3.3.4-8：試験番号 1517-CL-0508 <2015 年 4 月～2015 年 5 月>及び 1517-CL-0532 <2015 年 4 月～2015 年 6 月>）

In vitro 試験（6.1.2.3 参照）及びマスバランス試験（6.2.2 参照）より、本薬は主に CYP2C8 及び UGT1A9 により代謝されること、また、*in vitro* 試験より本薬は BCRP、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 の基質であること（6.1.2.6 参照）が示唆された。そのため、外国人健康成人（目標症例数 18 例）を対象に、ゲムフィブロジル（CYP2C8 及び OATP1B1 阻害剤）及びプロベネシド（UGT 及び OAT 阻害剤）の反復投与が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、2 試験が実施された。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、ゲムフィブロジル又プロベネシド併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 26 のとおりであり、ゲムフィブロジル及びプロベネシド併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の上昇が認められた。

表 26 CYP2C8/OATP1B1 阻害剤及び UGT/OAT 阻害剤併用時の
本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比

本薬の 用量	併用薬 (経口投与)	例数	C_{max}	AUC_{0-inf}
100 mg	ゲムフィブロジル 600 mg ^{a)}	18	1.37 [1.29, 1.46]	2.35 [2.15, 2.56]
	プロベネシド 500 mg ^{b)}	18	1.38 [1.22, 1.56]	2.25 [2.14, 2.37]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) 1 日目に本薬 100 mg を単回投与、5～13 日目はゲムフィブロジル 600 mg を 1 日 2 回反復投与、8 日目に本薬 100 mg を単回併用投与した。幾何平均値比は、ゲムフィブロジル併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf} / ゲムフィブロジル非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- b) 1 日目に本薬 100 mg を単回投与、5～13 日目はプロベネシド 500 mg を 1 日 2 回反復投与、8 日目に本薬 100 mg を単回併用投与した。幾何平均値比は、プロベネシド併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf} / プロベネシド非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}

6.2.7 海外第 I 相試験（CYP 基質との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-4、5.3.3.4-7 及び 5.3.3.4-12：試験番号 1517-CL-0509 <2013 年 9 月～2013 年 11 月>、1517-CL-0531 <2015 年 1 月～2015 年 4 月>、FGCL-4592-037 <2010 年 3 月～2010 年 5 月>）

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬の CYP2B6、2C8 及び 2C9 に対する阻害作用が示唆された（6.1.2.5 参照）ことから、外国人健康成人を対象に、本薬の隔日反復経口投与がブプロピオン（CYP2B6 の基質）、ロシグリタゾン（CYP2C8 の基質）及びワルファリン（CYP2C9 の基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、3 試験が実施された。

各 CYP 基質の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 27 のとおりであり、本薬併用により各 CYP 基質の C_{max} 及び AUC_{0-inf} に影響は認められなかった。

表 27 本薬併用時の各 CYP 基質の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬の 用量	併用薬 (経口投与)	例数	測定対象	C _{max}	AUC _{0-inf}
200 mg	ブプロピオン 100 mg ^{a)}	24	ブプロピオン	1.03 [0.92, 1.15]	1.05 [1.00, 1.11]
150 mg	ロシグリタゾン 4 mg ^{b)}	20	ロシグリタゾン	0.90 [0.84, 0.96]	0.91 [0.89, 0.93]
200 mg	ワルファリン 25 mg ^{c)}	22	S-ワルファリン	0.99 [0.93, 1.06]	1.12 [1.08, 1.15]
			R-ワルファリン	1.02 [0.97, 1.07]	1.11 [1.08, 1.14]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) 第 I 期にブプロピオン 100 mg を経口投与、第 II 期の 1～13 日目まで本薬 200 mg を隔日反復投与、7 日目にブプロピオン 100 mg を併用投与した。幾何平均値比は、ブプロピオン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/ブプロピオン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- b) 1 日目にロシグリタゾン 4 mg を経口投与、3、5、7 日目は本薬 150 mg を隔日反復併用投与、9 日目に本薬投与 2 時間後にロシグリタゾン 4 mg を併用投与した。幾何平均値比は、ロシグリタゾン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/ロシグリタゾン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- c) 第 I 期にワルファリン 25 mg を経口投与、第 II 期として 1～15 日目まで本薬 200 mg を隔日反復投与、7 日目にワルファリン 25 mg を併用投与した。幾何平均値比は、ワルファリン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/ワルファリン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}

6.2.8 海外第 I 相試験 (OATP1B1 基質との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-9～11 : 試験番号 1517-CL-0537 <2014 年 7 月～2014 年 9 月>、1517-CL-0538 <2014 年 7 月～2014 年 8 月>、1517-CL-0541 <2015 年 3 月～2015 年 5 月>)

In vitro 試験より、本薬は OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び BCRP の輸送活性を阻害することが示唆された (6.1.2.6 参照)。そのため、外国人健康成人を対象に、本薬がシンバスタチン (シンバスタチンの活性代謝物であるシンバスタチンアシド体が OATP1B1 の基質)、ロスバスタチン (OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び BCRP の基質) 及びアトルバスタチン (OATP1B1 及び OATP1B3 の基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、3 試験が実施された。

各 OATP1B1 基質の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 28 のとおりであり、本薬併用によりシンバスタチン未変化体及びシンバスタチンアシド体、ロスバスタチン未変化体並びにアトルバスタチン未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の上昇が認められた。

表 28 本薬併用時の各 OATP1B1 基質の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬の用量	併用薬 (経口投与)	併用薬の投与時期	例数	測定対象	C _{max}	AUC _{0-inf}
200 mg	シンバスタチン 40 mg	本薬と同時投与 ^{a)}	28	シンバ スタチン	1.87 [1.56, 2.23]	1.75 [1.47, 2.09]
		本薬投与 2 時間前に 投与 ^{b)}	24		2.32 [1.92, 2.79]	1.68 [1.44, 1.96]
		本薬投与 4 時間後に 投与 ^{b)}			3.10 [2.57, 3.74]	1.74 [1.50, 2.03]
		本薬投与 10 時間後 に投与 ^{b)}			2.39 [1.98, 2.87]	1.56 [1.34, 1.82]
		本薬と同時投与 ^{a)}	28	シンバスタチン アシド体	2.76 [2.34, 3.24]	1.85 [1.54, 2.23]
		本薬投与 2 時間前に 投与 ^{b)}	24		2.34 [1.99, 2.76]	1.89 [1.62, 2.21]
		本薬投与 4 時間後に 投与 ^{b)}			5.98 [5.08, 7.04]	3.42 [2.94, 3.99]
		本薬投与 10 時間後 に投与 ^{b)}			3.37 [2.86, 3.97]	2.51 [2.16, 2.93]
	ロスバスタチン 10 mg	本薬と同時投与 ^{c)}	28	ロスバ スタチン	4.47 [3.86, 5.18]	2.93 [2.63, 3.25]
	アトルバスタチン 40 mg	本薬と同時投与 ^{d)}	24	アトルバ スタチン	1.34 [1.11, 1.63]	1.96 [1.71, 2.26]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) 1 日目にシンバスタチン 40 mg を経口投与、7～23 日目は本薬 200 mg を隔日反復投与、13 日目にシンバスタチン 40 mg と本薬 200 mg を同時投与した。幾何平均値比は、シンバスタチン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/シンバスタチン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- b) 1 日目にシンバスタチン 40 mg を経口投与、3～17 日目は本薬 200 mg を隔日反復投与、9、13 又は 17 日目にシンバスタチン 40 mg を本薬投与 2 時間前、本薬投与 4 時間後又は本薬投与 10 時間後に単回投与した。幾何平均値比は、シンバスタチン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/シンバスタチン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- c) 3 日目にロスバスタチン 10 mg を経口投与、7～23 日目は本薬 200 mg を隔日反復投与、17 日目にロスバスタチン 10 mg と本薬 200 mg を同時投与した。幾何平均値比は、ロスバスタチン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/ロスバスタチン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}
- d) 1 日目にアトルバスタチン 40 mg を経口投与、4～14 日目は本薬 200 mg を隔日反復投与、10 日目にアトルバスタチン 40 mg と本薬 200 mg を同時に経口投与した。幾何平均値比は、アトルバスタチン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/アトルバスタチン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}

6.2.9 国内及び海外第 I 相試験（リン吸着薬との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-2 及び 5.3.3.4-5：試験番号 1517-CL-0205 <2016 年 11 月～2016 年 12 月>、1517-CL-0526 <2014 年 7 月～2014 年 10 月>）

外国人健康成人を対象に、セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。また、日本人健康成人を対象に、炭酸ランタン水和物が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、リン吸着薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 29 のとおりであった。本薬と炭酸ランタン水和物を同時に併用した際に本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} に影響は認められなかった一方、本薬とセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムを同時に併用投与した際に本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} の低下が認められた。したがって、リン酸結合性ポリマーや炭酸ランタン水和物を除く多価陽イオンを含有するリン吸着薬を同時投与した際には、本薬の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある旨を添付文書で注意喚起すると申請者は説明している。

表 29 リン吸着薬併用時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬の 用量	併用薬 (経口投与)	本薬の投与時期	例数	C _{max}	AUC _{0-inf}
200 mg	セベラマー炭酸塩 (2,400 mg 1 日 3 回) ^{a)}	セベラマー炭酸塩と 同時	24	0.34 [0.31, 0.38]	0.33 [0.31, 0.36]
		セベラマー炭酸塩の 投与 1 時間前	30	0.74 [0.68, 0.82]	0.59 [0.56, 0.63]
		セベラマー炭酸塩の 投与 1 時間後		0.88 [0.79, 0.97]	0.76 [0.72, 0.81]
	酢酸カルシウム (1,900 mg 1 日 3 回) ^{a)}	酢酸カルシウムと 同時	24	0.48 [0.43, 0.54]	0.54 [0.49, 0.58]
		酢酸カルシウムの 投与 1 時間前	30	0.81 [0.73, 0.89]	0.69 [0.65, 0.73]
		酢酸カルシウムの 投与 1 時間後		0.98 [0.89, 1.07]	0.83 [0.78, 0.88]
100 mg	炭酸ランタン水和物 (750 mg 1 日 3 回) ^{b)}	炭酸ランタン水和物 と同時	18	0.88 [0.84, 0.92]	0.99 [0.93, 1.05]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

- a) パート 1 及び 2 から構成され、パート 1 では 1、6 及び 11 日目に、本薬 200 mg 単独投与、本薬 200 mg とセベラマー炭酸塩 2400mg を同時投与又は本薬 200 mg と酢酸カルシウム 1900mg を同時投与のいずれかを行った。パート 2 では 1、6、11、16 及び 21 日目に、本薬 200 mg 単独投与、セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム投与 1 時間前に本薬投与、セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム投与 1 時間後に本薬投与、セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム投与 2 時間後に本薬投与、セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム投与 3 時間後に本薬投与のいずれかを行った。幾何平均値比は、リン吸着薬併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/リン吸着薬非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}。
- b) 第 I 期及び第 II 期から構成され、各期の 1 日目の朝食直後に本薬 100 mg 単独投与又は 1 日目の朝食直後に本薬 100 mg と炭酸ランタン 750mg を併用投与し、1 日目昼食直後から 2 日目夕食直後まで炭酸ランタン 750 mg を 1 日 3 回反復投与した。幾何平均値比は、炭酸ランタン併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}/炭酸ランタン非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-inf}。

6.2.10 国内第 I 相試験（球形吸着炭との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-1：試験番号 1517-CL-0204 <2016 年 2 月～2016 年 4 月>）

日本人健康成人を対象に、球形吸着炭（細粒）が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、球形吸着炭併用時の非併用時に対する幾何平均値比 [90%信頼区間] はそれぞれ 0.89 [0.82, 0.97] 及び 0.90 [0.86, 0.95] であり、球形吸着炭併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} に影響は認められなかった。

6.2.11 海外第 I 相試験（オメプラゾールとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-6：試験番号 1517-CL-0527 <2014 年 9 月～2014 年 11 月>）

外国人健康成人を対象に、オメプラゾール¹⁴⁾ が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg を単回経口投与、あるいは 1 日目から 9 日目までオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与し 7 日目に本薬 100 mg を経口投与することとされた。

本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{0-inf} について、本薬とオメプラゾール併用時の本薬単独投与時に対する幾何平均値比 [90%信頼区間] は 1.04 [0.91, 1.20] 及び 1.04 [0.98, 1.12] であり、オメプラゾールの併用により本薬の C_{max} 及び AUC_{0-inf} に影響は認められなかった。

¹⁴⁾ 本薬の溶解性は pH 上昇に伴い上昇すること、プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールは溶解性が pH 依存性を示す薬剤の曝露量を変化させることから、オメプラゾールが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

6.2.12 海外第 I 相試験 (QT/QTc 評価試験) (CTD 5.3.4.1-1 : 試験番号 FGCL-4592-065 <2012 年 6 月～2012 年 8 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 48 例) を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検¹⁵⁾ 4 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 2.75 mg/kg、5 mg/kg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 45 例全例に治験薬が投与された。プラセボ、モキシフロキサシン及び本薬 2.75 mg/kg 投与時は中止例 1 例を除く 44 例、本薬 5 mg/kg 投与時は中止例 2 例を除く 43 例が QTc 解析対象集団及び薬物動態解析集団とされた。中止理由の内訳は、「追跡不能」及び「同意撤回」各 1 例であった。

本薬 2.75 及び 5 mg/kg 投与時の QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ群との差 ($\Delta\Delta\text{QTcI}$) の最大値はそれぞれ -6 及び -7 ms であり、いずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与時の $\Delta\Delta\text{QTcI}$ の最大値は 15 ms であり、90%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

本薬の未変化体の血漿中薬物動態パラメータについて、本薬 2.75 mg/kg 投与時の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ の幾何平均値 (幾何変動係数%) は 15,091 (19.1) ng/mL 及び 111,662 (23.3) ng · h/mL、本薬 5 mg/kg 投与時は 28,715 (20.9) ng/mL 及び 242,080 (21.8) ng · h/mL であった。

安全性について、有害事象はプラセボ投与時 13.6% (6/44 例)、本薬 2.75 mg/kg 投与時 20.5% (9/44 例)、本薬 5 mg/kg 投与時 53.5% (23/43 例) 及びモキシフロキサシン投与時 22.7% (10/44 例) に認められ、本薬 2.75 又は 5 mg/kg 投与時に 5 例以上に認められた有害事象は頭痛 (2.75 mg/kg 6 例、5 mg/kg 11 例) 及び悪心 (2.75 mg/kg 5 例、5 mg/kg 5 例) であった。副作用はプラセボ投与時 9.1% (4/44 例)、本薬 2.75 mg/kg 投与時 15.9% (7/44 例)、本薬 5 mg/kg 投与時 46.5% (20/43 例) 及びモキシフロキサシン投与時 18.2% (8/44 例) に認められた。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、本薬の薬物動態に CYP2C8、OATP1B1、UGT 及び OAT 阻害剤が及ぼす影響について、以下のように説明している。

海外薬物相互作用試験 (CL-0508 及び CL-0532 試験) において、CYP2C8 及び OATP1B1 阻害剤 (ゲムフィブロジル) 並びに UGT 及び OAT 阻害剤 (プロベネシド) により本薬の曝露量が上昇することが示された (6.2.6 参照)。国内第 III 相試験 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び長期投与試験) において、患者背景因子として CYP2C8、OATP1B1、UGT 及び OAT 阻害剤の併用が安全性に及ぼす影響を検討した結果、これらの阻害剤の併用の有無により有害事象の発現割合に臨床問題となる差異は認められなかった。以上より、CYP2C8、OATP1B1、UGT 及び OAT 阻害剤を併用した際に本薬の曝露量が上昇する可能性はあるが、本薬は Hb 値を定期的にモニタリングし、Hb 値に応じて適宜用量調節する薬剤であることから、現時点では本薬と CYP2C8、OATP1B1、UGT 及び OAT 阻害剤を併用することに特段問題はないと考える。

¹⁵⁾ 実薬 (モキシフロキサシン) は非盲検。

機構は、現時点で本薬と CYP2C8、OATP1B1、UGT 及び OAT 阻害剤の併用について臨床上大きな問題となる可能性は低いと考える。ただし、これらの阻害剤との併用時には本薬の曝露量が上昇することについては添付文書において注意喚起する必要があると考える。

6.R.2 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び BCRP の基質となる薬剤の薬物動態に本薬が及ぼす影響について、以下のように説明している。

海外薬物相互作用試験 (CL-0537、CL-0538 及び CL-0541 試験) において、本薬によりシンバスタチン (シンバスタチンの活性代謝物であるシンバスタチンアシド体が OATP1B1 の基質)、ロスバスタチン (OATP1B1、OATP1B3、OAT3 及び BCRP の基質) 及びアトルバスタチン (OATP1B1 及び OATP1B3 の基質) の曝露量が上昇することが示された (6.2.8 参照)。本薬とシンバスタチンとの薬物相互作用について、本薬とシンバスタチン同時投与時だけでなく、本薬の投与 2 時間前、4 時間後、10 時間後にシンバスタチンを投与した場合でもシンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の曝露量増加が認められたが、当該理由について明確に結論付けることはできなかった。以上より、本薬とシンバスタチン、ロスバスタチン及びアトルバスタチン等の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用した場合には、これらの薬剤の曝露量が上昇し、HMG-CoA 還元酵素阻害剤に由来する副作用が発現するおそれがある旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

本薬とシンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンを併用した場合に、これらの HMG-CoA 還元酵素阻害剤の曝露量の上昇が認められた。また、本薬とシンバスタチンを同時投与した場合だけでなく、本薬投与 2 時間前、4 時間後及び 10 時間後に投与した場合においてもシンバスタチンの曝露量の上昇が認められたことから、本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用する際には両剤の投与間隔をあけても HMG-CoA 還元酵素阻害剤の曝露量が上昇する可能性が考えられる。HMG-CoA 還元酵素阻害剤は筋毒性を有しており、国内第 III 相試験で HMG-CoA 還元酵素阻害剤が併用されていた 132 例のうち、横紋筋融解症が 1 例 (プラバスタチンを併用していた PD 患者) 認められ、重篤な副作用とされた (7.2.4 参照)。以上から、本薬とシンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチン等の HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用した際には、これらの薬剤の曝露量が上昇し、筋障害が発現するおそれがある旨を添付文書で注意喚起する必要がある。また、本薬と HMG-CoA 還元酵素阻害剤併用時の筋障害の発現状況を含む安全性については、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

6.R.3 肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、海外第 I 相試験 (CL-0513 試験) で中等度の肝機能障害を有する被験者で本薬の $AUC_{0-\infty}$ が上昇した理由について、以下のように説明している。

本薬は主に CYP2C8 及び UGT1A9 により代謝されるが、CYP の活性及び発現量は肝機能障害を有する場合には低下することが報告されている (Clin Pharmacokinet 2010; 49: 189-206)。また、本薬は BCRP、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 の基質であることが示唆されているが (6.1.2.6 参照)、OATP1B1 の発現量も肝機能障害を有する場合には低下することが報告されている (Drug Metab Dispos 2016; 44: 1752-8)。

したがって、中等度の肝機能障害を有する被験者で本薬の AUC_{0-inf} が上昇した理由は、肝機能障害により主要消失経路である CYP2C8 及び OATP1B1 のクリアランスが低下したことによると考えられる。

機構は、本薬は肝機能障害により曝露量が増加する可能性があることから、中等度以上の肝機能障害を有する患者に投与する際には、本薬の投与初期は減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察しながら投与するよう添付文書で注意喚起する必要があると考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内臨床試験 5 試験が提出された（表 30）。

表 30 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号 (位置づけ)	対象患者	試験デザイン (投与期間)	群：投与例数	主な評価項目
第 II 相	1517-CL-0304 (用量探索試験)	ESA 休薬中の HD 患者	無作為化 二重盲検 非対照 (24 週間)	初期用量（投与 6 週まで） 本薬 50 mg：33 例 本薬 70 mg：32 例 本薬 100 mg：32 例 DA 20 μ g（参照群）：32 例 維持用量（投与 6 週以降） 本薬 0～200 mg（適宜増減） DA 10～60 μ g（適宜増減）	投与 6 週までの Hb 値上昇速度の平均値 $\pm$ 標準偏差（g/dL/週） 本薬 50 mg：-0.219 $\pm$ 0.585 本薬 70 mg：-0.046 $\pm$ 0.581 本薬 100 mg：0.112 $\pm$ 0.513 DA 20 μ g（参照群）：0.112 $\pm$ 0.174
第 III 相	1517-CL-0307 (切替え維持試験)	HD 患者 (ESA からの 切替え例)	無作為化 二重盲検 実薬対照 (24 週間)	初期用量（投与 4 週まで） 本薬 70 又は 100 mg：150 例 DA 10～60 μ g：152 例 維持用量（投与 4 週以降） 本薬 20～300 mg（適宜増減） DA 10～180 μ g（適宜増減）	ベースラインから投与終了時（投与 18～24 週）までの平均 Hb 変化量の最小二乗平均値 $\pm$ 標準偏差（g/dL） 本薬：-0.04 $\pm$ 0.06 DA：-0.03 $\pm$ 0.06
第 III 相	1517-CL-0312 (切替え維持・ 長期投与試験)	HD 患者 (ESA からの 切替え例)	非盲検 非対照 (52 週間)	初期用量（投与 4 週まで） 本薬 70 mg：100 例 本薬 100 mg：63 例 維持用量（投与 4 週以降） 本薬 20～300 mg（適宜増減）	目標 Hb 値維持率 [95%信頼区間]（%） <投与 18～24 週> 本薬 70 mg：83.0 [74.2, 89.8] 本薬 100 mg：73.0 [60.3, 83.4] <投与 46～52 週> 本薬 70 mg：74.0 [64.3, 82.3] 本薬 100 mg：66.7 [53.7, 78.0]
第 III 相	1517-CL-0308 (貧血改善試験)	ESA 未治療の HD 患者	無作為化 非盲検 非対照 (24 週間)	初期用量（投与 4 週まで） 本薬 50 mg：37 例 本薬 70 mg：38 例 維持用量（投与 4 週以降） 本薬 20～300 mg（適宜増減）	ベースラインから投与終了時（投与 18～24 週）までの累積奏効割合 [95%信頼区間]（%） 本薬 50 mg：86.5 [71.2, 95.5] 本薬 70 mg：89.2 [74.6, 97.0]
第 III 相	1517-CL-0302 (貧血改善・ 切替え維持試験)	PD 患者 (ESA 未治療 例、ESA からの 切替え例)	無作為化 非盲検 非対照 (24 週間)	初期用量（投与 4 週まで） <ESA 未治療例> 本薬 50 mg：6 例 本薬 70 mg：7 例 <ESA からの切替え例> 本薬 70 mg：23 例 本薬 100 mg：20 例 維持用量（投与 4 週以降） 本薬 20～300 mg（適宜増減）	投与 18～24 週における目標 Hb 値維持率 [95%信頼区間]（%） <ESA 未投与例> 本薬 50 mg：83.3 [35.9, 99.6] 本薬 70 mg：100.0 [59.0, 100.0] <ESA 切替え例> 本薬 70 mg：82.6 [61.2, 95.0] 本薬 100 mg：65.0 [40.8, 84.6]

本薬群は週 3 回経口投与。DA 群は週 1 回静脈内投与。

7.1 第 II 相試験

7.1.1 ESA 未治療 HD 患者を対象とした国内第 II 相試験（用量探索試験）（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 1517-CL-0304 <2013 年 3 月～2014 年 9 月>）

ESA を一定期間休薬¹⁶⁾ した成人 HD 患者（表 31）（目標症例数 120 例：各群 30 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 28 施設で実施された。

表 31 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・登録までに 12 週間以上週 3 回の HD 施行中の安定期 CKD 患者。 ・ESA 投与中の Hb 値が 10.0 g/dL 以上であり、ESA 休薬後に Hb 値が 9.5 g/dL 未満に低下した患者。 ・透析終了後体重が 40 kg 以上 80 kg 未満の患者。 <主な除外基準> ・ESA の休薬期間中に、ESA が投与された又は Hb 値が 7.0 g/dL を下回った患者。 ・治療を要する網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫等）を合併する患者。
--

用法・用量は、投与開始～6 週は、本薬 50、70 又は 100 mg を週 3 回経口投与、若しくは DA 20 µg を週 1 回静脈内投与することとされた¹⁷⁾。投与 6～24 週は、透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、本薬各群は本薬 0～200 mg を週 3 回経口投与、DA 群は DA 10～60 µg を週 1 回静脈内投与することとされた。なお、DA 群は非盲検下で投与された。

ランダムに割り付けられた 130 例のうち、治験薬投与開始前に同意撤回による治験中止の 1 例を除く 129 例（本薬 50 mg 群 33 例、本薬 70 mg 群 32 例、本薬 100 mg 群 32 例、DA 20 µg 群 32 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された 129 例のうち、ベースライン時の Hb 値未測定 of 2 例を除く 127 例（本薬 50 mg 群 32 例、本薬 70 mg 群 32 例、本薬 100 mg 群 31 例、DA 20 µg 群 32 例）が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 50 例（本薬 50 mg 群 18 例、70 mg 群 10 例、100 mg 群 14 例及び DA 20 µg 群 8 例）であり、中止理由の内訳は「Hb 値が 8.0 g/dL 未満」31 例（本薬 50 mg 群 12 例、70 mg 群 8 例、100 mg 群 6 例及び DA 20 µg 群 5 例）、「同意撤回」7 例（本薬 50 mg 群 3 例及び 100 mg 群 4 例）、「有害事象」6 例（本薬 50 mg 群 1 例、70 mg 群 2 例及び 100 mg 群 3 例）、「併用禁止薬又は併用禁止療法が必要」3 例（本薬 50 mg 群 2 例及び DA 20 µg 群 1 例）、「死亡」1 例（本薬 50 mg 群 1 例）、「治験実施計画書逸脱」1 例（本薬 50 mg 群 1 例）及び「治験薬の増量／減量の中止基準に該当」1 例（DA 20 µg 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目であるベースラインから投与 6 週までの Hb 値上昇速度¹⁸⁾ は表 32 のとおりであり、用量反応プロファイルはいずれの対比パターンについても統計学的有意差が認められた（ $p < 0.001$ 、対比検定、標本再抽出法による検定の多重性の調整、有意水準両側 5%）。

¹⁶⁾ 休薬期間について、rHuEPO は 2 週間以上、DA は 3 週間以上、CERA は 5 週間以上とされた。

¹⁷⁾ 投与開始 1～6 週時は本薬及び DA の用量は原則変更しないこととされた。ただし、本薬群では、投与 3 週時の Hb 値が投与開始時より 1.0 g/dL を超えて低下かつ 9.5 g/dL 未満の場合は、本薬 50 mg を 70 mg、本薬 70 mg を 100 mg、本薬 100 mg を 120 mg に増量することとされた。また、投与 3 週時の Hb 値が投与開始時よりも 1.5 g/dL を超えて上昇した場合は、本薬 50 mg を 40 mg、本薬 70 mg を 50 mg、本薬 100 mg を 70 mg へ減量することとされた。DA 群では、投与 3 週時の Hb 値が投与開始時よりも 1.5 g/dL を超えて上昇がみられた場合、DA 20 µg を 10 又は 15 µg へ減量することとされた。

¹⁸⁾ 投与開始から投与 6 週までの期間中に毎週測定された全ての Hb 値を用い、患者ごとに一次回帰直線を当てはめ、その直線の傾きを Hb 値上昇速度として算出した。なお、投与 6 週までに中止又は用量調節した場合には、中止時又は用量調節時までの Hb 値上昇速度が用いられた。

表 32 ベースラインから投与 6 週までの Hb 値上昇速度 (g/dL/週) (FAS)

		本薬群			DA 群	p 値 ^{a)}
		50 mg 群 (32 例)	70 mg 群 (32 例)	100 mg 群 (31 例)	20 µg 群 (32 例)	
ベースラインから投与 6 週までの Hb 上昇速度 (g/dL/週)		-0.219±0.585	-0.046±0.581	0.112±0.513	0.112±0.174	
対比パターン	線形	(-1, 0, 1)				<0.001
	100 mg で立ち上がり	(-1, -1, 2)				<0.001
	70 mg で頭打ち	(-2, 1, 1)				<0.001

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、投与開始時の Hb 値及び ESA 休薬前の ESA 投与量を共変量とした回帰モデルを用いた対比検定、標本再抽出法による検定の多重性の調整、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象は、本薬 50 mg 群 72.7% (24/33 例)、本薬 70 mg 群 81.3% (26/32 例)、本薬 100 mg 群 84.4% (27/32 例)、DA 20 µg 群 78.1% (25/32 例) に認められ、本薬併合群において 5.0% 以上に認められた有害事象は表 33 のとおりであった。副作用は、本薬 50 mg 群 24.2% (8/33 例)、本薬 70 mg 群 21.9% (7/32 例)、本薬 100 mg 群 37.5% (12/32 例)、DA 20 µg 群 6.3% (2/32 例) に認められ、本薬併合群において 2 例以上に認められた副作用は、表 34 のとおりであった。

表 33 本薬併合群において 5.0% 以上に認められた有害事象

	本薬群				DA 群
	50 mg 群 (33 例)	70 mg 群 (32 例)	100 mg 群 (32 例)	併合群 (97 例)	20 µg 群 (32 例)
全有害事象	72.7 (24)	81.3 (26)	84.4 (27)	79.4 (77)	78.1 (25)
鼻咽頭炎	30.3 (10)	31.3 (10)	25.0 (8)	28.9 (28)	43.8 (14)
嘔吐	6.1 (2)	6.3 (2)	21.9 (7)	11.3 (11)	6.3 (2)
網膜出血	6.1 (2)	6.3 (2)	15.6 (5)	9.3 (9)	0 (0)
悪心	9.1 (3)	6.3 (2)	12.5 (4)	9.3 (9)	3.1 (1)
便秘	3.0 (1)	6.3 (2)	6.3 (2)	5.2 (5)	6.3 (2)
下痢	6.1 (2)	3.1 (1)	6.3 (2)	5.2 (5)	6.3 (2)

MedDRA ver.15.1

発現割合% (発現例数)

表 34 本薬併合群において 2 例以上に認められた副作用

	本薬群				DA 群
	50 mg 群 (33 例)	70 mg 群 (32 例)	100 mg 群 (32 例)	併合群 (97 例)	20 µg 群 (32 例)
全副作用	24.2 (8)	21.9 (7)	37.5 (12)	27.8 (27)	6.3 (2)
嘔吐	6.1 (2)	3.1 (1)	12.5 (4)	7.2 (7)	0 (0)
悪心	3.0 (1)	3.1 (1)	9.4 (3)	5.2 (5)	0 (0)
網膜出血	3.0 (1)	0 (0)	6.3 (2)	3.1 (3)	0 (0)
高血圧	3.0 (1)	3.1 (1)	3.1 (1)	3.1 (3)	3.1 (1)
血圧上昇	3.0 (1)	0 (0)	3.1 (1)	2.1 (2)	0 (0)

MedDRA ver.15.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は、本薬 50 mg 群で 1 例 (静脈塞栓症¹⁹⁾) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬 50 mg 群 12.1% (4/33 例: 移植血管閉塞、うっ血性心不全・ヘモグロビン減少、細菌性肺炎及び心筋虚血各 1 例)、本薬 70 mg 群 21.9% (7/32 例: 胃ポリープ切除・腸ポリープ切除、脳梗塞、嘔吐・浮動性めまい、ウイルス性上気道感染、腸ポリープ切除、誤嚥性肺炎及び

¹⁹⁾ 70 歳男性。本薬投与開始 65 日目に細菌性肺炎が発現し翌日に入院した。細菌性肺炎は未回復のまま、70 日目に静脈塞栓症が発現し、75 日目に本薬投与を中止した。77 日目に静脈塞栓症により死亡した。静脈塞栓症は細菌性肺炎による入院の延長及び炎症が原因と考えられたため、治験薬との因果関係は否定された (細菌性肺炎も治験薬との因果関係は否定された)。

肝機能検査異常各 1 例)、本薬 100 mg 群 12.5% (4/32 例: うっ血性心不全 2 例並びに歩行障害・食欲減退・ラクナ梗塞及びイレウス各 1 例)、DA 20 µg 群 6.3% (2/32 例: 出血性胃潰瘍及び血腫各 1 例) に認められ、本薬 70 mg 群の脳梗塞及び嘔吐各 1 例並びに本薬 100 mg 群のラクナ梗塞及び嘔吐各 1 例は副作用とされたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、本薬 50 mg 群 6.1% (2/33 例: 静脈塞栓症及びヘモグロビン減少各 1 例)、本薬 70 mg 群 6.3% (2/32 例: 脳梗塞及び嘔吐各 1 例)、本薬 100 mg 群 9.4% (3/32 例: ラクナ梗塞、イレウス及び嘔吐各 1 例) に認められ、本薬 70 mg 群の脳梗塞及び嘔吐各 1 例並びに本薬 100 mg 群のラクナ梗塞及び嘔吐各 1 例は副作用とされたが、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 ESA 治療中の HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験 (HD 切替え維持試験) (CTD 5.3.5.1-2: 試験番号 1517-CL-0307 <2016 年 11 月～2018 年 3 月>)

ESA 治療中の成人 HD 患者 (表 35) (目標症例数 300 例: 各群 150 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 58 施設で実施された。

表 35 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・登録までに 12 週間以上週 3 回の HD を受けている安定期 CKD 患者。
- ・ESA 投与中であり、Hb 値が 10.0～12.0 g/dL の患者。
- ・TSAT が 20%以上又は血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上の患者。

<主な除外基準>

- ・未治療の網膜新生血管病変 (増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫等) を合併する患者。

用法・用量は、本薬又は DA を、透析前 Hb 値が目標範囲 (10.0～12.0 g/dL) に維持されるように、表 36 に従って 24 週間投与することとされた。

表 36 用量調節方法

	本薬群	DA群																																																		
投与方法	週3回経口投与。 2又は3日間隔（月水金又は火木土等。原則変更しない）で、血液透析日には血液透析終了後に服用。	週1回静脈内投与。 透析日の透析終了後に投与。																																																		
開始用量	登録前のESAの平均投与量に応じて決定。	登録前のESAの平均投与量に応じて決定。																																																		
	<table><tr><th rowspan="2">本薬の 開始用量 (mg/回)</th><th colspan="3">登録前のESAの平均投与量</th></tr><tr><th>rHuEPO (IU/週)</th><th>DA (μg/週)</th><th>CERA (μg/4週)</th></tr><tr><td>70</td><td>4,500未満</td><td>20未満</td><td>100以下</td></tr><tr><td>100</td><td>4,500以上</td><td>20以上</td><td>100超</td></tr></table>	本薬の 開始用量 (mg/回)	登録前のESAの平均投与量			rHuEPO (IU/週)	DA (μg/週)	CERA (μg/4週)	70	4,500未満	20未満	100以下	100	4,500以上	20以上	100超	<table><tr><th rowspan="2">DAの開始 用量 (μg/週)</th><th colspan="2">登録前のESAの平均投与量</th></tr><tr><th>rHuEPO (IU/週)</th><th>DA (μg/週)</th></tr><tr><td>10</td><td>—</td><td>12.5未満</td></tr><tr><td>15</td><td>3,000以下</td><td>12.5以上17.5未満</td></tr><tr><td>20</td><td>3,000超～ 4,500</td><td>17.5以上25未満</td></tr><tr><td>30</td><td>4,500超～ 6,000</td><td>25以上35未満</td></tr><tr><td>40</td><td>6,000超</td><td>35以上45未満</td></tr><tr><td>50</td><td>—</td><td>45以上55未満</td></tr><tr><td>60</td><td>—</td><td>55以上</td></tr></table>	DAの開始 用量 (μg/週)	登録前のESAの平均投与量		rHuEPO (IU/週)	DA (μg/週)	10	—	12.5未満	15	3,000以下	12.5以上17.5未満	20	3,000超～ 4,500	17.5以上25未満	30	4,500超～ 6,000	25以上35未満	40	6,000超	35以上45未満	50	—	45以上55未満	60	—	55以上									
	本薬の 開始用量 (mg/回)		登録前のESAの平均投与量																																																	
		rHuEPO (IU/週)	DA (μg/週)	CERA (μg/4週)																																																
70	4,500未満	20未満	100以下																																																	
100	4,500以上	20以上	100超																																																	
DAの開始 用量 (μg/週)	登録前のESAの平均投与量																																																			
	rHuEPO (IU/週)	DA (μg/週)																																																		
10	—	12.5未満																																																		
15	3,000以下	12.5以上17.5未満																																																		
20	3,000超～ 4,500	17.5以上25未満																																																		
30	4,500超～ 6,000	25以上35未満																																																		
40	6,000超	35以上45未満																																																		
50	—	45以上55未満																																																		
60	—	55以上																																																		
用量調節 範囲	最大用量は、3.0 mg/kg（登録時の透析後の体重）。 <table><tr><th>段階</th><th>用量 (mg/回)</th></tr><tr><td>1</td><td>20</td></tr><tr><td>2</td><td>40</td></tr><tr><td>3</td><td>50</td></tr><tr><td>4</td><td>70</td></tr><tr><td>5</td><td>100</td></tr><tr><td>6</td><td>120</td></tr><tr><td>7</td><td>150</td></tr><tr><td>8</td><td>200</td></tr><tr><td>9</td><td>250</td></tr><tr><td>10</td><td>300</td></tr></table>	段階	用量 (mg/回)	1	20	2	40	3	50	4	70	5	100	6	120	7	150	8	200	9	250	10	300	<table><tr><th>段階</th><th>用量 (μg/週)</th></tr><tr><td>1</td><td>10</td></tr><tr><td>2</td><td>15</td></tr><tr><td>3</td><td>20</td></tr><tr><td>4</td><td>30</td></tr><tr><td>5</td><td>40</td></tr><tr><td>6</td><td>50</td></tr><tr><td>7</td><td>60</td></tr><tr><td>8</td><td>80</td></tr><tr><td>9</td><td>100</td></tr><tr><td>10</td><td>120</td></tr><tr><td>11</td><td>140</td></tr><tr><td>12</td><td>160</td></tr><tr><td>13</td><td>180</td></tr></table>	段階	用量 (μg/週)	1	10	2	15	3	20	4	30	5	40	6	50	7	60	8	80	9	100	10	120	11	140	12	160	13	180
段階	用量 (mg/回)																																																			
1	20																																																			
2	40																																																			
3	50																																																			
4	70																																																			
5	100																																																			
6	120																																																			
7	150																																																			
8	200																																																			
9	250																																																			
10	300																																																			
段階	用量 (μg/週)																																																			
1	10																																																			
2	15																																																			
3	20																																																			
4	30																																																			
5	40																																																			
6	50																																																			
7	60																																																			
8	80																																																			
9	100																																																			
10	120																																																			
11	140																																																			
12	160																																																			
13	180																																																			
用量調節 基準	<増量・減量基準> 投与4週以降2週ごとに判断。 下表のとおり投与量を増減するが、増減幅は1段階ずつ。 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。 また、最低用量投与時に減量基準に、最高用量投与時に増量基準に該当したときは、用量は変更しない。 <table><tr><th rowspan="2">4週前からの透析前Hb値変化量</th><th colspan="3">透析前Hb値</th></tr><tr><th>10.5 g/dL未満</th><th>10.5以上11.5 g/dL以下</th><th>11.5 g/dL超12.5 g/dL以下</th></tr><tr><td>-1.0 g/dL未満</td><td>増量</td><td>増量</td><td>変更なし</td></tr><tr><td>-1.0～1.0 g/dL</td><td>増量</td><td>変更なし</td><td>減量</td></tr><tr><td>1.0 g/dL超</td><td>変更なし</td><td>減量</td><td>減量</td></tr></table> <休薬・再開基準> Hb値が12.5 g/dLを超えた場合は休薬。 休薬後、Hb値が11.0 g/dL未満になった場合は、休薬前の投与量から1段階減量して再開。 <Hb値過剰低下時> 投与3週時までにHb値が9.0 g/dL未満の場合、1段階増量。ただし、本基準による用量調節は1回のみ。 <Hb値過剰上昇時> 4週以内のHb値変化量が2.0 g/dL超の場合、1段階減量。減量後は少なくとも4週間は用量調節を行わない。	4週前からの透析前Hb値変化量	透析前Hb値			10.5 g/dL未満	10.5以上11.5 g/dL以下	11.5 g/dL超12.5 g/dL以下	-1.0 g/dL未満	増量	増量	変更なし	-1.0～1.0 g/dL	増量	変更なし	減量	1.0 g/dL超	変更なし	減量	減量	<増量・減量基準> 投与開始後2週ごとに判断。 1回あたりの増減幅は1段階ずつ。 ・2週連続で10.5 g/dL未満の場合、増量。 ・2週連続で11.5 g/dL超の場合、減量。 <休薬・再開基準> Hb値が12.5 g/dL超の場合は休薬。 休薬後、Hb値が11.0 g/dL未満になった場合は、休薬前の用量から1段階減量して再開。休薬前の用量が10 μgの場合は10 μgで再開することとした。																															
4週前からの透析前Hb値変化量	透析前Hb値																																																			
	10.5 g/dL未満	10.5以上11.5 g/dL以下	11.5 g/dL超12.5 g/dL以下																																																	
-1.0 g/dL未満	増量	増量	変更なし																																																	
-1.0～1.0 g/dL	増量	変更なし	減量																																																	
1.0 g/dL超	変更なし	減量	減量																																																	

ランダムに割り付けられた 303 例（本薬群 151 例、DA 群 152 例）全例に治験薬が投与され、再同意未取得 1 例を除く 302 例（本薬群 150 例、DA 群 152 例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された被験者のうち、58 例（本薬群 37 例、DA 群 21 例）²⁰⁾を除く 245 例（本薬群 114 例、DA 群 131 例）が PPS とされ、PPS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 53 例（本薬群 32 例、DA 群 21 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」20 例（本薬群 12 例、DA 群 8 例）、「治験実施計画書からの逸脱」11 例（本薬群 7 例、DA 群 4 例）、「患者の申し出による試験中止」9 例（本薬群 5 例、DA 群 4 例）、「死亡」2 例（本薬群 2 例）、「効果不十分」2 例（本薬群及び DA 群各 1 例）及び「その他」9 例（本薬群 5 例、DA 群 4 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 18～24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量は表 37 のとおりであった。本薬群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] は -0.02 [-0.18, 0.15] g/dL であり、95% 信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである -0.75 g/dL²¹⁾ を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された。

表 37 投与 18～24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量 (g/dL) (PPS)

	本薬群 (114 例)	DA 群 (131 例)
ベースラインの平均 Hb 値 (g/dL) (平均値±標準偏差)	11.05±0.56	10.98±0.61
投与 18～24 週の平均 Hb 値 ^{a)} (g/dL) (平均値±標準誤差)	10.99±0.06	10.97±0.05
投与 18～24 週の平均 Hb 値変化量 ^{b)} (g/dL) (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.04±0.06	-0.03±0.06
平均 Hb 値変化量の群間差 (本薬群－DA 群) ^{b)} [95%信頼区間]	-0.02 [-0.18, 0.15]	

- a) 投与 18～24 週の平均 Hb 値は、投与 18～24 週における各週の Hb 値の平均値として算出。
b) 投与群、来院時期、ベースライン Hb 値、登録直前の ESA 投与量、網膜血管疾患の既往又は合併、糖尿病の有無、投与群と来院時期の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散を仮定した、反復測定混合効果モデルを用いて算出。

安全性について、有害事象は、本薬群 86.0% (129/150 例) 及び DA 群 82.9% (126/152 例) に認められ、いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象は表 38 のとおりであった。副作用は、本薬群 22.0% (33/150 例) 及び DA 群 13.2% (20/152 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、表 39 のとおりであった。

²⁰⁾ ベースラインの Hb 値未測定又は Hb 値測定が投与 18～24 週に 4 時点未満 49 例（本薬群 30 例、DA 群 19 例）、投与期間 18 週未満 45 例（本薬群 29 例、DA 群 16 例）、併用禁止薬 (ESA) 使用 13 例（本薬群 8 例、DA 群 5 例）、有効性評価に影響を与える可能性のある除外基準に抵触 5 例（本薬群 1 例、DA 群 4 例）、処方ミス（本薬群 2 例）、再同意未取得 1 例（本薬群 1 例）、併用禁止薬（静注鉄剤）使用 1 例（本薬群 1 例）、併用禁止療法（赤血球輸血）施行 1 例（本薬群 1 例）、投与後の有効性データの未取得 1 例（DA 群 1 例）、その他 3 例（本薬群 1 例、DA 群 2 例）（以上、重複あり）

²¹⁾ 目標 Hb 値幅である 2 g/dL の 1/2 未満として 0.75 g/dL と設定された。

表38 いずれかの群で2.0%以上に認められた有害事象

	本薬群 (150 例)	DA 群 (152 例)		本薬群 (150 例)	DA 群 (152 例)
全有害事象	86.0 (129)	82.9 (126)	インフルエンザ	2.0 (3)	2.6 (4)
鼻咽頭炎	34.7 (52)	26.3 (40)	胃腸炎	2.0 (3)	0.7 (1)
シャント狭窄	7.3 (11)	8.6 (13)	創傷	2.0 (3)	3.3 (5)
下痢	7.3 (11)	7.9 (12)	低アルブミン血症	2.0 (3)	0 (0)
挫傷	6.7 (10)	6.6 (10)	背部痛	2.0 (3)	4.6 (7)
嘔吐	6.7 (10)	2.0 (3)	筋痙縮	2.0 (3)	1.3 (2)
シャント閉塞	4.7 (7)	2.0 (3)	頸部痛	2.0 (3)	0 (0)
皮膚剥脱	4.0 (6)	1.3 (2)	頭痛	2.0 (3)	0.7 (1)
網膜出血	3.3 (5)	3.9 (6)	上気道の炎症	2.0 (3)	2.0 (3)
齲歯	3.3 (5)	0 (0)	口腔咽頭痛	2.0 (3)	0.7 (1)
上気道感染	3.3 (5)	1.3 (2)	そう痒症	2.0 (3)	0 (0)
処置による低血圧	3.3 (5)	0.7 (1)	内出血	1.3 (2)	3.9 (6)
高カリウム血症	3.3 (5)	0.7 (1)	関節痛	1.3 (2)	2.6 (4)
高血圧	3.3 (5)	4.6 (7)	不眠症	1.3 (2)	2.0 (3)
悪心	2.7 (4)	1.3 (2)	回転性めまい	0.7 (1)	2.0 (3)
湿疹	2.7 (4)	2.0 (3)	変形性関節症	0 (0)	2.6 (4)
便秘	2.0 (3)	2.0 (3)	足部白癬	0 (0)	2.0 (3)
倦怠感	2.0 (3)	1 (0.7)			

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

表39 いずれかの群で2例以上に認められた副作用

	本薬群 (150 例)	DA 群 (152 例)
全副作用	22.0 (33)	13.2 (20)
高血圧	3.3 (5)	2.0 (3)
網膜出血	2.0 (3)	2.6 (4)
嘔吐	2.0 (3)	0 (0)
低アルブミン血症	2.0 (3)	0 (0)
悪心	1.3 (2)	0.7 (1)
下痢	1.3 (2)	0 (0)
倦怠感	1.3 (2)	0 (0)
高カリウム血症	1.3 (2)	0 (0)
回転性めまい	0.7 (1)	1.3 (2)

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は、本薬群 2 例（急性心筋梗塞²²⁾ 及びうつ血性心不全²³⁾ 各 1 例）に認められ、うつ血性心不全 1 例は副作用と判断された。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬群 19.3% (29/150 例) 及び DA 群 14.5% (22/152 例) に認められ、表 40 のとおりであった。本薬群の冠動脈狭窄、突発性難聴、脳梗塞及び深部静脈血栓症各 1 例並びに DA 群の狭心症、完全房室ブロック、シャント閉塞、ヘモグロビン減少、腎盂の悪性新生物、口唇および口腔内癌各 1 例は副作用とされ、本薬群の脳梗塞及び深部静脈血栓症並びに DA 群の完全房室ブロック、ヘモグロビン減少、腎盂の悪性新生物、口唇および口腔内癌の転帰は未回復であった。

²²⁾ 64 歳男性。本薬投与開始 97 日目に投与を中止した。111 日目に急性心筋梗塞が発現し、同日死亡。当該事象は慢性心不全及び長期間の血液透析によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。

²³⁾ 75 歳男性。高血圧、狭心症及び脂質異常症を合併。本薬投与開始 94 日目に投与を中止した。97 日目にうつ血性心不全が発現し、同日死亡。治験責任医師は、うつ血は体液コントロール不良によるものと考えられるが、治験薬との因果関係は否定できないと判断した。

表 40 重篤な有害事象一覧

投与群	発現例数	事象名
本薬群	6	シャント狭窄
	3	シャント閉塞
	2	蜂巣炎、深部静脈血栓症
	1	狭心症、徐脈、冠動脈狭窄、突発性難聴、胃腸出血、血管ステント閉塞、尿路感染、関節脱臼、脊柱損傷、冠血管造影、検査、腰部脊柱管狭窄症、胃癌、脳梗塞、喘息、冠動脈形成、起立性低血圧、静脈閉塞、鎖骨下静脈狭窄
DA 群	7	シャント狭窄
	2	狭心症、シャント閉塞
	1	大動脈弁狭窄、完全房室ブロック、心不全、心筋虚血、皮下血腫、ヘモグロビン減少、基底細胞癌、腎盂の悪性新生物、移行上皮癌、口唇および口腔内癌、自殺念慮、肺水腫、血管形成、大腸ポリープ切除、末梢動脈閉塞性疾患

MedDRA ver.19.0

投与中止に至った有害事象は、本薬群 8.7% (13/150 例：出血性貧血、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、突発性難聴、黄斑浮腫、血管ステント閉塞、蜂巣炎、脳梗塞、不安、冠動脈形成、高血圧、頸静脈血栓症及び深部静脈血栓症各 1 例) 及び DA 群 5.3% (8/152 例：狭心症、完全房室ブロック、ヘモグロビン減少、基底細胞癌、腎盂の悪性新生物、移行上皮癌、口唇および口腔内癌、末梢動脈閉塞性疾患各 1 例) に認められた。本薬群のうっ血性心不全、突発性難聴、黄斑浮腫、脳梗塞、不安、高血圧、頸静脈血栓症及び深部静脈血栓症各 1 例並びに DA 群の狭心症、完全房室ブロック、ヘモグロビン減少、腎盂の悪性新生物、口唇および口腔内癌各 1 例は副作用とされた。投与中止に至った副作用のうち、本薬群の冠動脈狭窄、不安神経症及び高血圧各 1 例並びに DA 群の狭心症及びヘモグロビン減少各 1 例の転帰は回復であったが、それ以外（本薬群のうっ血性心不全、突発性難聴、黄斑浮腫、脳梗塞、頸静脈血栓症及び深部静脈血栓症並びに DA 群の完全房室ブロック、腎盂の悪性新生物、口唇および口腔内癌）の転帰は未回復であった。

7.2.2 ESA 治療中の HD 患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験（長期投与試験）（CTD 5.3.5.2-3：試験番号 1517-CL-0312 <2016 年 5 月～2017 年 11 月>）

ESA 治療中の成人 HD 患者（表 35）（目標症例数 160 例）を対象に、本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 25 施設で実施された。

用法・用量は、本薬を、透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、表 36 の投与方法、用量調節範囲及び用量調節基準に従って週 3 回 52 週間経口投与することとされた。なお、開始用量については、表 41 のとおり登録前の ESA の平均投与量に応じて決定した。

表 41 本薬の開始用量

本薬の開始用量 (mg/回)	登録前の ESA の平均投与量		
	rHuEPO (IU/週)	DA (μg/週)	CERA (μg/4 週)
70	4,500 未満	20 未満	100 以下
100	4,500 以上	20 以上	100 超

本試験に組み入れられた 164 例のうち、患者の申し出により投与中止した 1 例を除く 163 例に本薬が投与された。本薬が投与された 163 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 38 例であり、中止理由の内訳は「有害事象」15 例、「患者の申し出による中止」9 例、「死亡」2 例、「治験実施計画書からの逸脱」1 例、「治験薬の服薬不履行」1 例、「その他」10 例であった。

有効性について、各評価期間における平均 Hb 値及び目標 Hb 値維持率（平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL の患者割合）の推移は、表 42 のとおりであった。

表 42 各評価期間における平均 Hb 値及び目標 Hb 値維持率の推移 (FAS)

評価期間	ベースライン (163 例)	4～10 週 (156 例)	12～16 週 (149 例)	18～24 週 (148 例)	26～30 週 (144 例)	32～38 週 (137 例)	40～44 週 (132 例)	46～52 週 (128 例)
平均 Hb 値 (g/dL)	10.96±0.57	11.23±0.79	11.05±0.68	10.93±0.69	10.90±0.71	10.93±0.68	10.95±0.72	11.11±0.67
目標 Hb 値 維持例数	158 例	130 例	130 例	129 例	126 例	122 例	115 例	116 例
目標 Hb 値 維持率 (%)	96.9 [93.0, 99.0]	83.3 [76.5, 88.8]	87.2 [80.8, 92.1]	87.2 [80.7, 92.1]	87.5 [81.0, 92.4]	89.1 [82.6, 93.7]	87.1 [80.2, 92.3]	90.6 [84.2, 95.1]

平均 Hb 値は平均値±標準偏差、目標 Hb 値維持率は患者割合% [95%信頼区間]

安全性について、有害事象は 95.7% (156/163 例) に認められ、2.0%以上に認められた有害事象は表 43 のとおりであった。副作用は 27.6% (45/163 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は表 44 のとおりであった。

表 43 2.0%以上に認められた有害事象

	本薬群 (163 例)		本薬群 (163 例)
全有害事象	95.7 (156)	頸部痛	3.7 (6)
鼻咽頭炎	52.8 (86)	四肢痛	3.7 (6)
下痢	11.0 (18)	不眠症	3.7 (6)
嘔吐	10.4 (17)	口腔咽頭痛	3.7 (6)
挫傷	9.8 (16)	接触性皮膚炎	3.7 (6)
背部痛	7.4 (12)	そう痒症	3.7 (6)
シャント狭窄	7.4 (12)	軟便	3.1 (5)
便秘	6.1 (10)	歯周炎	3.1 (5)
シャント閉塞	6.1 (10)	リパーゼ増加	3.1 (5)
齲歯	5.5 (9)	筋痙攣	3.1 (5)
頭痛	5.5 (9)	浮動性めまい	3.1 (5)
筋骨格痛	4.9 (8)	過角化	3.1 (5)
皮下出血	4.9 (8)	腹痛	2.5 (4)
腹部不快感	4.3 (7)	発熱	2.5 (4)
咽頭炎	4.3 (7)	肺炎	2.5 (4)
口腔ヘルペス	4.3 (7)	創傷	2.5 (4)
擦過傷	4.3 (7)	処置による低血圧	2.5 (4)
悪心	3.7 (6)	湿疹	2.5 (4)
胃腸炎	3.7 (6)	発疹	2.5 (4)
インフルエンザ	3.7 (6)	皮膚潰瘍	2.5 (4)
関節痛	3.7 (6)	高血圧	2.5 (4)
筋肉痛	3.7 (6)		

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

表 44 2例以上に認められた副作用

	本薬群 (163 例)		本薬群 (163 例)
全副作用	27.6 (45)	甲状腺機能低下症	1.2 (2)
嘔吐	3.1 (5)	腹痛	1.2 (2)
シャント閉塞	2.5 (4)	胃障害	1.2 (2)
腹部不快感	2.5 (4)	シャント狭窄	1.2 (2)
下痢	1.8 (3)	浮動性めまい	1.2 (2)
リパーゼ増加	1.8 (3)	悪心	1.2 (2)
便秘	1.2 (2)	鉄欠乏	1.2 (2)
高血圧	1.2 (2)		

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は、2 例（膵癌²⁴⁾ 及び出血性ショック²⁵⁾ 各 1 例）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、28.2%（46/163 例）に認められ表 45 のとおりであった。シャント閉塞 4 例、脳梗塞、ラクナ梗塞、くも膜下出血、急性心筋梗塞、不安定狭心症、うっ血性心不全、心筋虚血、血圧上昇、悪心、嘔吐及び食欲減退各 1 例は副作用とされ、シャント閉塞、ラクナ梗塞、うっ血性心不全、心筋虚血、悪心及び食欲減退各 1 例の転帰は未回復であった。

表 45 重篤な有害事象一覧（1517-CL-0312 試験）

発現例数	事象名
9	シャント閉塞
3	狭心症、肺炎
2	心筋虚血、シャント狭窄、冠血管造影、皮膚潰瘍、末梢動脈閉塞性疾患
1	急性心筋梗塞、不安定狭心症、房室ブロック、うっ血性心不全、糖尿病網膜症、硝子体出血、上腹部痛、十二指腸炎、びらん性胃炎、悪心、嘔吐、胃狭窄、小腸捻転、胆石症、肝臓うっ血、アナフィラキシーショック、蜂巣炎、胃腸炎、鼻咽頭炎、歯周炎、敗血症、尿路感染、膝蓋骨骨折、挫傷、血圧低下、血圧上昇、乳酸アシドーシス、食欲減退、2 型糖尿病、脊柱管狭窄症、手根管症候群、脳梗塞、くも膜下出血、ラクナ梗塞、急性肺水腫、皮膚腫瘍、血管形成、手根管除圧、膵癌、血栓除去、智歯抜歯、白内障手術、胃腸内視鏡による治療、大腸ポリープ切除、大動脈解離、表在性血栓性静脈炎、出血性ショック

MedDRA ver.19.0

投与中止に至った有害事象は、10.4%（17/163 例：シャント閉塞 2 例、心筋虚血、下痢、胃腸障害、軟便、肝臓うっ血、肝機能異常、シャント狭窄、食欲減退・悪心・嘔吐、膵癌、ミオクローヌス、くも膜下出血、ラクナ梗塞、間質性肺疾患、高血圧及び出血性ショック各 1 例）に認められ、シャント閉塞 2 例、心筋虚血、下痢、胃腸障害、軟便、肝機能異常、食欲減退・悪心・嘔吐、ミオクローヌス、くも膜下出血、ラクナ梗塞、間質性肺疾患及び高血圧各 1 例は副作用とされた。投与中止に至った副作用のうち、シャント閉塞、嘔吐及びくも膜下出血各 1 例の転帰は回復であったが、それ以外（シャント閉塞、心筋虚血、下痢、胃腸障害、軟便、肝機能異常、食欲減退・嘔吐、ミオクローヌス、ラクナ梗塞、間質性肺疾患及び高血圧各 1 例）の転帰は未回復であった。

7.2.3 ESA 未治療 HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験）（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 1517-CL-0308 <2016 年 6 月～2017 年 12 月>）

ESA 未治療の成人 HD 患者（表 46）（目標症例数 70 例：各群 35 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検非対照試験が国内 47 施設で実施された。

表 46 主な選択・除外基準（1517-CL-0308 試験）

<主な選択基準> ・事前検査時に週 1 回以上の HD 施行中の CKD 患者。 ・透析導入後に ESA 未投与の患者。 ・Hb 値が 10.0 g/dL 以下の患者。 ・TSAT が 5%以上又は血清フェリチン値が 30 ng/mL 以上の患者。 <主な除外基準> ・治療を要する網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫等）を合併する患者。

用法・用量は、本薬 50 又は 70 mg から開始し、投与 4 週以降は透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、表 36 の投与方法、用量調節範囲及び用量調節基準に従って週 3 回 24 週間経口投与することとされた。

²⁴⁾ 79 歳男性。投与開始 52 日目に膵癌が発現し、255 日目に死亡した。本薬は 218 日目に投与中止した。当該事象は本薬投与開始から肝臓への多発性転移確認までの時間経過を考慮すると、本薬投与後の発現とは考えられず、本薬との因果関係は否定された。

²⁵⁾ 67 歳男性。投与開始 250 日目に多発性胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が原因の出血性ショックが発現し、同日死亡。本薬は 248 日目に投与中止した。本薬との因果関係は否定された。

ランダムに割り付けられた 75 例（本薬 50 mg 群 37 例、70 mg 群 38 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。本薬が投与された 75 例のうち、有効性に関する評価項目が測定されなかった 1 例を除く 74 例（本薬 50 mg 群及び 70 mg 群各 37 例）が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 10 例（本薬 50 mg 群 4 例、70 mg 群 6 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」3 例（50 mg 群 1 例、70 mg 群 2 例）、「効果不十分」1 例（50 mg 群）及び「その他」6 例（50 mg 群 2 例、70 mg 群 4 例）であった。

有効性について、投与 18～24 週時の平均 Hb 値及び投与終了時（投与 24 週時又は投与中止時）までの累積奏効割合（Hb 値が 10.0 g/dL 以上かつベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した場合を奏効と定義）は、表 47 のとおりであった。

表 47 投与 18～24 週時の平均 Hb 値及び投与終了時（投与 24 週時又は投与中止時）までの累積奏効割合（FAS）

	本薬 50 mg 群 (37 例)	本薬 70 mg 群 (37 例)	全体 (74 例)
ベースラインの平均 Hb 値 (g/dL)	8.63±0.77	8.67±0.79	8.65±0.78
投与 18～24 週時の平均 Hb 値 (g/dL)	10.96±0.78	10.90±0.81	10.93±0.79
投与 18～24 週時のベースラインからの平均 Hb 値変化量 (g/dL)	2.29±1.05	2.24±1.01	2.26±1.02
奏効例数	32 例	33 例	65 例
累積奏効割合 [95%信頼区間] (%)	86.5 [71.2, 95.5]	89.2 [74.6, 97.0]	87.8 [78.2, 94.3]

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、本薬 50 及び 70 mg 群で 86.5%（32/37 例）及び 94.7%（36/38 例）に認められ（全体で 90.7%〈68/75 例〉）、全体で 2.0%以上に認められた有害事象は表 48 のとおりであった。副作用は、本薬 50 及び 70 mg 群で 13.5%（5/37 例）及び 28.9%（11/38 例）に認められ（全体で 21.3%〈16/75 例〉）、全体で 2 例以上に認められた副作用はシャント閉塞 2 例（本薬 70 mg 群 2 例）及びリパーゼ増加 2 例（本薬 50 及び 70 mg 群各 1 例）であった。

表48 全体で2.0%以上に認められた有害事象

	本薬 50 mg 群 (37 例)	本薬 70 mg 群 (38 例)	全体 (75 例)		本薬 50 mg 群 (37 例)	本薬 70 mg 群 (38 例)	全体 (75 例)
全有害事象	86.5 (32)	94.7 (36)	90.7 (68)	白内障	0 (0)	5.3 (2)	2.7 (2)
鼻咽頭炎	8.1 (3)	31.6 (12)	20.0 (15)	胃腸炎	0 (0)	5.3 (2)	2.7 (2)
接触性皮膚炎	10.8 (4)	15.8 (6)	13.3 (10)	擦過傷	0 (0)	5.3 (2)	2.7 (2)
シャント閉塞	8.1 (3)	10.5 (4)	9.3 (7)	熱傷	0 (0)	5.3 (2)	2.7 (2)
便秘	2.7 (1)	10.5 (4)	6.7 (5)	高カリウム血症	0 (0)	5.3 (2)	2.7 (2)
シャント狭窄	5.4 (2)	7.9 (3)	6.7 (5)	滑液包炎	0 (0)	5.3 (2)	2.7 (2)
高リン酸塩血症	5.4 (2)	7.9 (3)	6.7 (5)	皮膚剥脱	0 (0)	5.3 (2)	2.7 (2)
下痢	2.7 (1)	7.9 (3)	5.3 (4)	悪心	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (2)
挫傷	5.4 (2)	5.3 (2)	5.3 (4)	皮下血腫	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (2)
不眠症	5.4 (2)	5.3 (2)	5.3 (4)	創傷	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (2)
湿疹	5.4 (2)	5.3 (2)	5.3 (4)	歯牙破折	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (2)
嘔吐	8.1 (3)	2.6 (1)	5.3 (4)	リパーゼ増加	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (2)
背部痛	8.1 (3)	2.6 (1)	5.3 (4)	皮脂欠乏性湿疹	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (2)
皮膚炎	2.7 (1)	5.3 (2)	4.0 (3)	そう痒症	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (2)
うっ血性心不全	5.4 (2)	2.6 (1)	4.0 (3)	低血圧	2.7 (1)	2.6 (1)	2.7 (2)
結膜炎	8.1 (3)	0 (0)	4.0 (3)	関節痛	5.4 (2)	0 (0)	2.7 (2)
処置による低血圧	8.1 (3)	0 (0)	4.0 (3)	下肢静止 不能症候群	5.4 (2)	0 (0)	2.7 (2)
筋痙攣	0 (0)	7.9 (3)	4.0 (3)	咳嗽	5.4 (2)	0 (0)	2.7 (2)

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 50 及び 70 mg 群で 24.3% (9/37 例) 及び 34.2% (13/38 例) に認められ (全体で 29.3% (22/75 例))、表 49 のとおりであった。本薬 50 mg 群の間質性肺疾患 1 例、70 mg 群の脳梗塞及びシャント閉塞各 1 例は副作用とされ、脳梗塞の転帰は回復であったが、間質性肺疾患及びシャント閉塞の転帰は未回復であった。

表 49 重篤な有害事象一覧

投与群	発現例数	事象名
50 mg 群	2	うっ血性心不全、シャント閉塞
	1	齦歯、大腿骨骨折、シャント狭窄、シャント機能不全、歯牙破折、間質性肺疾患、白内障手術
70 mg 群	3	シャント閉塞
	1	心筋虚血、急性冠動脈症候群、感音性難聴、白内障、下部消化管出血、蜂巣炎、2 型糖尿病、脳梗塞、慢性気管支炎、胸水、血管形成、鼠径部ヘルニア修復、体重管理

MedDRA ver.19.0

投与中止に至った有害事象は、本薬 50 及び 70 mg 群で 2.7% (1/37 例：間質性肺疾患) 及び 5.3% (2/38 例：急性冠動脈症候群及び下部消化管出血各 1 例) に認められ (全体で 4.0% (3/75 例))、「間質性肺疾患」1 例は副作用とされ、転帰は未回復であった。

7.2.4 PD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (貧血改善・切替え維持試験) (CTD 5.3.5.2-1：試験番号 1517-CL-0302 <2016 年 6 月～2017 年 8 月>)

6 週間以上 ESA 未投与かつ Hb 値が 10.5 g/dL 未満又は 8 週間以上 ESA 投与中かつ Hb 値が 10.0～12.0 g/dL に維持されている成人 PD 患者 (表 50) (目標症例数 50 例) を対象に、本薬投与時の有効性及び安全性について検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検非対照試験が国内 15 施設で実施された。

表 50 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

【ESA 未治療の患者】

- ・事前検査前 4 週間以上 PD 施行中の患者。
- ・PD 導入後に ESA 未投与の患者、又は登録前 6 週以内に ESA 未投与の患者。
- ・Hb 値が 10.5 g/dL 未満の患者。
- ・TSAT が 5%以上又は血清フェリチン値が 30 ng/mL 以上の患者。

【ESA 治療中の患者】

- ・ESA を 8 週間以上投与されている患者。
- ・Hb 値が 10.0～12.0 g/dL の患者。
- ・TSAT が 20%以上又は血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上の患者。

<主な除外基準>

- ・治療を要する網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫等）を合併する患者。

用法・用量は、ESA 未治療の患者は本薬 50 又は 70 mg、ESA 治療中の患者は ESA 投与量に応じて本薬 70 又は 100 mg から開始し、投与 4 週以降は透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、表 36 の投与方法、用量調整範囲及び用量調節基準に従って週 3 回 24 週間経口投与することとされた。なお、ESA 治療中の患者における開始用量については、表 41 のとおり登録前の ESA の平均投与量に応じて決定した。

ランダムに割り付けられた 56 例（ESA 未治療例：本薬 50 mg 群 6 例及び本薬 70 mg 群 7 例、ESA からの切替え例：本薬 70 mg 群 23 例及び本薬 100 mg 群 20 例）全例に本薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は、ESA 未治療例では認められず、ESA からの切替え例で 7 例（本薬 70 mg 群 3 例、100 mg 群 4 例）に認められ、中止理由は「有害事象」4 例（70 mg 群及び 100 mg 群各 2 例）、「患者の申し出」2 例（70 mg 群及び 100 mg 群各 1 例）、その他 1 例（100 mg 群）であった。

有効性について、投与 18～24 週時の平均 Hb 値及び目標 Hb 値維持率（平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL の患者割合）は表 51 のとおりであった。

表 51 投与 18～24 週時の平均 Hb 値及び目標 Hb 値維持率の推移（FAS）

	ESA 未治療			ESA からの切替え		
	本薬 50 mg 群 (6 例)	本薬 70 mg 群 (7 例)	本薬群 全体 (13 例)	本薬 70 mg 群 (23 例)	本薬 100 mg 群 (20 例)	本薬群 全体 (43 例)
ベースラインの 平均 Hb 値 (g/dL)	9.57±0.71	9.17±0.78	9.35±0.75	10.82±0.51	10.89±0.59	10.85±0.54
投与 18～24 週時の 平均 Hb 値 (g/dL)	11.07±0.81	11.03±0.46	11.05±0.62	10.90±0.42	10.96±0.79	10.93±0.61
投与 18～24 週時のベ ースラインからの平均 Hb 値変化量 (g/dL)	1.50±1.02	1.86±1.13	1.69±1.05	0.11±0.66	0.17±0.89	0.14±0.76
目標 Hb 値維持例数	5 例	7 例	12 例	19 例	13 例	32 例
目標 Hb 値維持率 [95%信頼区間] (%)	83.3 [35.9, 99.6]	100 [59.0, 100]	92.3 [64.0, 99.8]	82.6 [61.2, 95.0]	65.0 [40.8, 84.6]	74.4 [58.8, 86.5]

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、ESA 未治療例及び ESA からの切替え例で 76.9%（10/13 例）及び 90.7%（39/43 例）に認められ（PD 患者全体では 87.5%（49/56 例））に認められ、PD 患者全体で 2.0%以上に認められた有害事象は表 52 のとおりであった。副作用は、ESA 未治療例及び ESA からの切替え例で 30.8%（4/13 例）及び 39.5%（17/43 例）に認められ（PD 患者全体では 37.5%（21/56 例））に認められ、PD 患者全体で 2 例以上に認められた副作用は表 53 のとおりであった。

表52 PD患者全体で2.0%以上に認められた有害事象

	ESA 未治療			ESA からの切替え			全体 (56 例)
	本薬 50 mg 群 (6 例)	本薬 70 mg 群 (7 例)	本薬群 全体 (13 例)	本薬 70 mg 群 (23 例)	本薬 100 mg 群 (20 例)	本薬群 全体 (43 例)	
全有害事象	83.3 (5)	71.4 (5)	76.9 (10)	91.3 (21)	90.0 (18)	90.7 (39)	87.5 (49)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	26.1 (6)	40.0 (8)	32.6 (14)	25.0 (14)
背部痛	0 (0)	42.9 (3)	23.1 (3)	0 (0)	10.0 (2)	4.7 (2)	8.9 (5)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	10.0 (2)	9.3 (4)	7.1 (4)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	10.0 (2)	9.3 (4)	7.1 (4)
カテーテル留置部位感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	10.0 (2)	9.3 (4)	7.1 (4)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.0 (3)	7.0 (3)	5.4 (3)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	10.0 (2)	7.0 (3)	5.4 (3)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	5.0 (1)	7.0 (3)	5.4 (3)
悪心	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	5.0 (1)	7.0 (3)	5.4 (3)
結膜炎	16.7 (1)	14.3 (1)	15.4 (2)	0 (0)	5.0 (1)	2.3 (1)	5.4 (3)
消化不良	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	4.7 (2)	3.6 (2)
末梢性浮腫	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	5.0 (1)	4.7 (2)	3.6 (2)
腹膜炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	5.0 (1)	4.7 (2)	3.6 (2)
高カリウム血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	5.0 (1)	4.7 (2)	3.6 (2)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	5.0 (1)	4.7 (2)	3.6 (2)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	4.7 (2)	3.6 (2)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	4.7 (2)	3.6 (2)
高リン酸塩血症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	4.7 (2)	3.6 (2)
関節痛	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	4.7 (2)	3.6 (2)
喘息	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	4.7 (2)	3.6 (2)
慢性胃炎	16.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	5.0 (1)	2.3 (1)	3.6 (2)
齦歯	16.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)	0 (0)	5.0 (1)	2.3 (1)	3.6 (2)
気管支炎	16.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)	4.3 (1)	0 (0)	2.3 (1)	3.6 (2)
医療機器使用部位感染	16.7 (1)	0 (0)	7.7 (1)	4.3 (1)	0 (0)	2.3 (1)	3.6 (2)
浮腫	16.7 (1)	14.3 (1)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)
高カルシウム血症	16.7 (1)	14.3 (1)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

表53 PD患者全体で2例以上に認められた副作用

	ESA 未治療			ESA からの切替え			全体 (56 例)
	本薬 50 mg 群 (6 例)	本薬 70 mg 群 (7 例)	本薬群 全体 (13 例)	本薬 70 mg 群 (23 例)	本薬 100 mg 群 (20 例)	本薬群 全体 (43 例)	
全副作用	50.0 (3)	14.3 (1)	30.8 (4)	30.4 (7)	50.0 (10)	39.5 (17)	37.5 (21)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	15.0 (3)	7.0 (3)	5.4 (3)
そう痒症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	10.0 (2)	7.0 (3)	5.4 (3)
下痢	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	4.7 (2)	3.6 (2)
咳嗽	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.3 (1)	5.0 (1)	4.7 (2)	3.6 (2)
ALT 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8.7 (2)	0 (0)	4.7 (2)	3.6 (2)
浮腫	16.7 (1)	14.3 (1)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)
結膜炎	16.7 (1)	14.3 (1)	15.4 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.6 (2)

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、ESA 未治療患者で 23.1% (3/13 例：50 mg 群で第二度房室ブロック及び高血糖各 1 例、70 mg 群で頭部損傷 1 例) 及び ESA 治療中患者で 11.6% (5/43 例：70 mg 群で腹膜炎、横紋筋融解症及び良性腫瘍切除各 1 例、100 mg 群で全身健康状態低下及び腹膜炎各 1 例) に認められた。ESA 治療中患者の 70 mg 群の横紋筋融解症 1 例は副作用とされ、転帰は未回復であった。

投与中止に至った有害事象は、ESA 未治療患者では認められず、ESA 治療中患者で 9.3% (4/43 例：横紋筋融解症・ALT 増加・AST 増加、動悸・筋力低下、そう痒症、消化不良各 1 例) に認められ、いずれも副作用とされた。投与中止に至った副作用のうち、そう痒症及び消化不良の転帰は回復であったが、それ以外（横紋筋融解症・ALT 増加・AST 増加、動悸・筋力低下各 1 例）の転帰は未回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討結果から、HD 患者に対する本薬の有効性は示され、PD 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 HD 患者について

機構は、7.R.1.1.1 及び 7.R.1.1.2 の検討結果から、HD 施行中の腎性貧血患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1.1 ESA から本薬へ切り替えた場合の有効性について

申請者は、ESA 投与中の HD 患者を対象とした HD 切替え維持試験の有効性について、以下の 7.R.1.1.1.1～2 のように説明した。

7.R.1.1.1.1 HD 切替え維持試験のデザインと主要評価項目等の結果について

申請者は、HD 切替え維持試験の試験デザインの設定根拠（主要評価項目、対照群及び非劣性マージン）及び主要評価項目の結果について、以下のように説明している。

主要評価項目について、腎性貧血患者を対象とした ESA からの切替え維持試験では、「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」に従い、既承認 ESA により Hb 値が安定して維持されている患者に対して本薬へ切り替えた後に Hb 値が目標値内に安定して維持されるかを検討する必要があると考えた。また、当該ガイドラインにおいて投与期間は Hb 値上昇及び維持が確認可能な 24 週間以上が望ましいとされている。以上を踏まえ、主要評価項目は投与 18～24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量と設定した。

対照薬は、試験計画時に本邦で最も汎用されていた ESA である DA とした。

非劣性マージンについて、HD 患者における目標 Hb 値は 10.0～12.0 g/dL であり、当該範囲内に Hb 値が維持されるように本薬及び DA を用量調節しながら投与するため、両剤間で許容できる Hb 値の差は、目標 Hb 値の上限 (12.0 g/dL) と下限 (10.0 g/dL) の差 2 g/dL の 1/2 未満である 0.75 g/dL とすることが適切と考えた。

HD 切替え維持試験の主要評価項目の結果について（表 37）、本薬群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] は $-0.02 \pm 0.08 [-0.18, 0.15]$ g/dL であり、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した -0.75 g/dL を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された。

また、副次評価項目である投与 18～24 週の目標 Hb 値維持率 [95%信頼区間] は、本薬群 79.3 [72.0, 85.5] % (119/150 例) 及び DA 群 83.4 [76.5, 89.0] % (126/151 例) であり、本薬群と DA 群ではほぼ同程度であった。

機構は、以下のように考える。

HD 切替え維持試験の試験デザイン（主要評価項目、対照薬及び非劣性マージン）について特段問題はない。また、当該試験において、投与 18～24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の本薬群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] は -0.02 ± 0.08 [$-0.18, 0.15$] g/dL であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した -0.75 g/dL を上回ったことから、ESA 治療中 HD 患者における本薬の DA に対する非劣性が示された。また、副次評価項目の投与 18～24 週の目標 Hb 値維持率についても本薬群で DA 群と比較して特段劣る傾向は認められていないことを確認した。

7.R.1.1.1.2 患者背景別の有効性について

HD 切替え維持試験における主な患者背景別の「投与 18～24 週の平均 Hb 値」（PPS）は表 54 のとおりであり、いずれの部分集団においても、本薬群と DA 群で大きな差は認められなかった。

表 54 主な患者背景別の投与 18～24 週の平均 Hb 値（HD 切替え維持試験、PPS）

背景因子	区分	本薬群 (114 例)	DA 群 (131 例)
性	男性	10.94±0.60 (79)	10.95±0.60 (93)
	女性	11.09±0.57 (35)	11.02±0.56 (38)
年齢	65 歳未満	10.98±0.63 (54)	11.04±0.53 (57)
	65 歳以上	11.00±0.56 (60)	10.92±0.63 (74)
体重	60 kg 未満	11.02±0.64 (67)	10.99±0.56 (72)
	60 kg 以上	10.95±0.52 (47)	10.95±0.62 (59)
原疾患	糖尿病性腎症	10.95±0.60 (40)	10.99±0.59 (42)
	慢性糸球体腎炎	11.07±0.52 (39)	10.84±0.58 (44)
	腎硬化症	10.97±0.76 (15)	11.04±0.74 (18)
	多発性嚢胞腎	11.08±0.67 (6)	11.06±0.50 (9)
	慢性腎盂腎炎	— (0)	11.40 (1)
	その他	10.87±0.57 (14)	11.13±0.43 (17)
透析歴	5 年未満	11.03±0.57 (60)	11.02±0.55 (66)
	5 年以上	10.95±0.62 (54)	10.92±0.63 (65)
組入れ時の ESA 投与量	rHuEPO9,000 単位 又は DA 40 µg 未満	11.03±0.55 (102)	10.98±0.57 (118)
	rHuEPO9,000 単位 又は DA 40 µg 以上	10.67±0.84 (12)	10.93±0.71 (13)
ベースラインの Hb 値	11.0 g/dL 未満	10.91±0.62 (48)	10.99±0.59 (61)
	11.0 g/dL 以上	11.05±0.56 (66)	10.95±0.59 (70)
ベースラインの TSAT	20%未満	10.81±0.69 (30)	10.85±0.62 (20)
	20%以上	11.05±0.54 (84)	10.99±0.58 (111)
治験期間中の リン吸着薬の併用	あり	10.96±0.59 (104)	10.94±0.58 (115)
	なし	11.30±0.51 (10)	11.16±0.61 (16)

平均値±標準偏差（例数）

機構は、いずれの集団においても本薬群と DA 群で大きな差は認められていないことを確認した。

7.R.1.1.2 ESA 未治療 HD 患者に対する有効性について

申請者は、ESA 未治療 HD 患者を対象とした HD 貧血改善試験の有効性について、以下の 7.R.1.1.2.1～2 のように説明している。

7.R.1.1.2.1 HD 貧血改善試験の主な有効性評価項目について

申請者は、HD 貧血改善試験の試験デザインの設定根拠及び主な有効性評価項目の結果について、以下のように説明している。

腎性貧血を認める場合には保存期から ESA による治療が開始されている場合も多く、また ESA 未治療の HD 患者は透析導入直後でまだ ESA が投与されていない患者が主に想定されること、当該試験の計画時には ESA 未使用患者は透析患者全体の 11.9%（約 3 万人）と報告されていたこと（「図説 わが国

の慢性透析療法の現況 2012 年 12 月 31 日現在」日本透析医学会編）から、ESA 未治療 HD 患者の患者数は限られると考えられたため、当該試験は非盲検非対照とした。Hb 値の目標範囲は、CKD 診療ガイド 2012 において 10.0～12.0 g/dL を治療目標値とすることが推奨されていたことから、10.0～12.0 g/dL とした。投与期間については、「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に、本薬投与開始後、Hb 値が目標に達し、目標範囲で維持されることを確認するために必要な期間として、24 週間と設定した。

主な有効性評価項目の結果について、投与 18～24 週の平均 Hb 値及び投与終了時（投与 24 週時又は投与中止時）までの累積奏効割合は表 47 のとおりであり、本薬 50 mg 群と 70 mg 群いずれも 80%以上であり、また両群で同程度であった。また、投与 18～24 週の目標 Hb 値維持率及び投与 4 週まで²⁶⁾の Hb 上昇速度は表 55 のとおりであり、いずれも両群間で大きな差は認められなかった。

表 55 投与 18～24 週の目標 Hb 値維持率及び投与 4 週までの Hb 上昇速度 (HD 貧血改善試験、FAS)

	本薬 50 mg 群 (37 例)	本薬 70 mg 群 (37 例)	全体 (74 例)
投与 18～24 週の平均 Hb 値 ^{a)} (g/dL) (平均値±標準偏差)	10.96±0.78	10.90±0.81	10.93±0.79
投与 18～24 週の目標 Hb 値維持例数	28/37 例	26/37 例	54/74 例
投与 18～24 週の目標 Hb 値維持率 [95%信頼区間] (%)	75.7 [58.8, 88.2]	70.3 [53.0, 84.1]	73.0 [61.4, 82.6]
投与 4 週までの Hb 上昇速度 ^{b)} (平均値±標準偏差) (g/dL/週)	0.297±0.337	0.238±0.368	0.268±0.352

a) 投与 18～24 週の平均 Hb 値は、投与 18～24 週における各週の Hb 値の平均値として算出。

b) 投与 4 週までの Hb 上昇速度、あるいは投与 4 週までに中止又は用量調節した場合には、中止時又は用量調節時までの Hb 上昇速度の平均値。

機構は、HD 貧血改善試験を非盲検非対照試験として実施したことは、実施可能性の観点からやむを得ないとする。当該試験において、本薬 50 mg 群と 70 mg 群のいずれも Hb 値が上昇し、Hb 値に応じて本薬の用量を調整することで、Hb 値は目標値に到達し、維持される傾向であることを確認した。

7.R.1.1.2.2 患者背景別の有効性について

HD 貧血改善試験における主な患者背景別の「ベースラインから投与終了時までの累積奏効率」(FAS) は表 56 のとおりであった。症例数が少ない集団では評価に限界があることに留意する必要があるものの、累積奏効割合は概ね 70%以上であり、本薬の貧血改善効果に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えられた。

²⁶⁾ 投与 4 週までに中止又は用量調節した場合には、中止時又は用量調節時までの Hb 値上昇速度を用いた。

表 56 主な患者背景別の投与終了時までの累積奏効率 (HD 貧血改善試験、FAS)

背景因子	区分	本薬 50 mg 群 (37 例)	本薬 70 mg 群 (37 例)	全体 (74 例)
性	男性	89.3 (25/28)	96.3 (26/27)	92.7 (51/55)
	女性	77.8 (7/9)	70.0 (7/10)	73.7 (14/19)
年齢	65 歳未満	100 (15/15)	100 (14/14)	100 (29/29)
	65 歳以上	77.3 (17/22)	82.6 (19/23)	80.0 (36/45)
体重	60 kg 未満	89.5 (17/19)	95.0 (19/20)	92.3 (36/39)
	60 kg 以上	83.3 (15/18)	82.4 (14/17)	82.9 (29/35)
原疾患	糖尿病性腎症	92.9 (13/14)	82.4 (14/17)	87.1 (27/31)
	慢性糸球体腎炎	85.7 (6/7)	100 (8/8)	93.3 (14/15)
	腎硬化症	87.5 (7/8)	83.3 (5/6)	85.7 (12/14)
	多発性嚢胞腎	80.0 (4/5)	100 (2/2)	85.7 (6/7)
	その他	66.7 (2/3)	100 (4/4)	85.7 (6/7)
透析歴	28 日未満	86.7 (26/30)	85.2 (23/27)	86.0 (49/57)
	28 日以上	85.7 (6/7)	100 (10/10)	94.1 (16/17)
ベースラインの Hb 値	9.0 g/dL 未満	87.5 (21/24)	86.4 (19/22)	87.0 (40/46)
	9.0 g/dL 以上	84.6 (11/13)	93.3 (14/15)	89.3 (25/28)
ベースラインの TSAT	20%未満	100 (5/5)	88.9 (8/9)	92.9 (13/14)
	20%以上	84.4 (27/32)	89.3 (25/28)	86.7 (52/60)
治験期間中のリン吸着薬の併用	あり	95.2 (20/21)	100 (25/25)	97.8 (45/46)
	なし	75.0 (12/16)	66.7 (8/12)	71.4 (20/28)

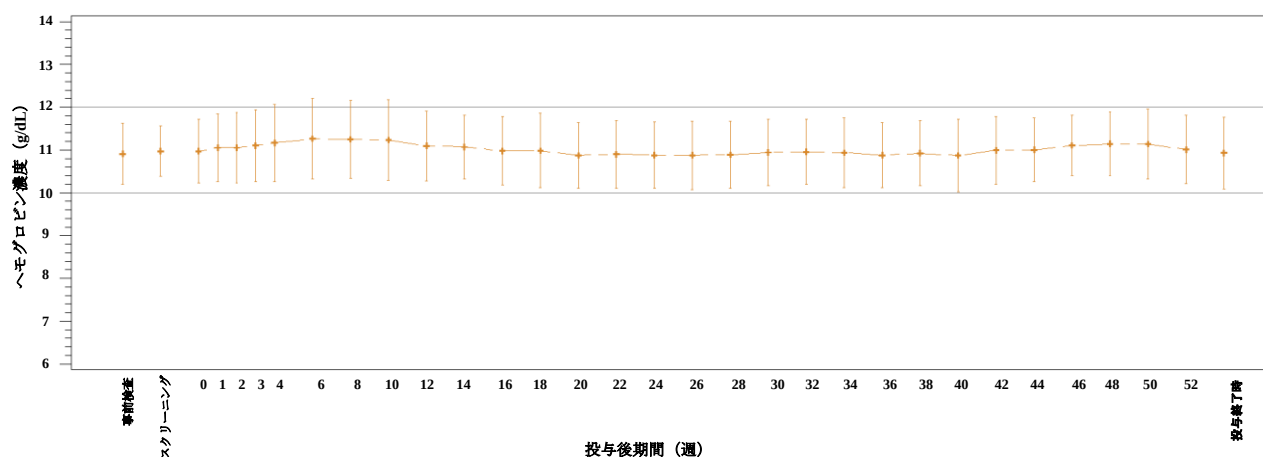
累積奏効割合% (累積奏効例数)

機構は、HD 貧血改善試験において、特定の集団で本薬の有効性が低くなる傾向はないことを確認した。

7.R.1.1.3 HD 患者の長期投与時の有効性について

申請者は、HD 患者に対する本薬の長期投与時の有効性について、以下のように説明している。

ESA 治療中 HD 患者対象の国内長期投与試験において、各評価期間における目標 Hb 値維持率の推移は表 42 のとおりであり、24 週以降も一定の効果が維持されることが確認された。また、各評価期間における平均 Hb 値は図 1 のとおりであり、ESA から本薬へ切り替えた後も平均 Hb 値は概ね目標範囲内 (10.0~12.0 g/dL) を推移していた。



評価時点 (週)	事前検査	スクリーニング	0	1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38	40	42	44	46	48	50	52	投与終了時
例数	163	163	163	160	158	156	154	153	152	149	147	147	146	146	147	144	143	140	142	141	137	135	133	130	131	130	128	125	127	126	124	163

図 1 平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) の推移 (国内長期投与試験、FAS)

機構は、HD 患者に対し、Hb 値に応じて本薬の用量を適切に調整することにより、長期投与時も Hb 値は目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に維持される傾向であることを確認した。

7.R.1.2 PD 患者について

申請者は、PD 試験の試験デザインの設定根拠及び主な有効性評価項目の結果について、以下のように説明している。

当該試験の計画時には PD のみ施行中の患者は 7,332 人程度と報告されていたこと（「図説 わが国の慢性透析療法の現況 2012 年 12 月 31 日現在」日本透析医学会編）から、PD 患者の患者数は極めて限られると考えられたため、当該試験には ESA 未治療、ESA 休薬中及び ESA 治療中のいずれの患者も組み入れることとし、また非盲検非対照とした。Hb 値の目標範囲は、CKD 診療ガイド 2012 に基づいて 10.0～12.0 g/dL とした。投与期間については、「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」を参考に、本薬投与開始後、Hb 値が目標に達し、目標範囲で維持されることを確認するために必要な期間として、24 週間と設定した。

主な有効性評価項目の結果について、投与 18～24 週のベースラインからの平均 Hb 値及び目標 Hb 値維持率は表 57 のとおりであった。ESA 未治療例では投与 18～24 週に約 90%が目標 Hb 値に到達していた。ESA からの切替え例では投与 18～24 週の平均 Hb 値変化量は 0.14 ± 0.76 g/dL であり、ESA からの切替え後も大きな変化はなく、Hb 値は目標値内に維持された。

表 57 本薬投与 18～24 週の平均 Hb 値変化量及び目標 Hb 値維持率
(HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び PD 試験、FAS)

	ESA 未治療例		ESA からの切替え例		全体	
	HD ^{a)} (74 例)	PD (13 例)	HD ^{a)} (150 例)	PD (43 例)	HD 全体 ^{a)} (224 例)	PD 全体 (56 例)
ベースラインの 平均 Hb 値 (g/dL)	8.65±0.78	9.35±0.75	11.02±0.56	10.85±0.54	10.24±1.28	10.50±0.87
投与 18～24 週の 平均 Hb 値 (g/dL)	10.93±0.79	11.05±0.62	11.00±0.60	10.93±0.61	10.97±0.67	10.96±0.61
投与 18～24 週のベース ラインからの平均 Hb 値 変化量 (g/dL)	2.26±1.02	1.69±1.05	-0.04±0.79	0.14±0.76	0.75±1.40	0.54±1.08
投与 18～24 週の 目標 Hb 値維持例数	54 例	12 例	119 例	32 例	173 例	44 例
投与 18～24 週の 目標 Hb 値維持率 (%)	73.0 [61.4, 82.6]	92.3 [64.0, 99.8]	79.3 [72.0, 85.5]	74.4 [58.8, 86.5]	77.2 [71.2, 82.6]	78.6 [65.6, 88.4]

平均 Hb 値は平均値±標準偏差、目標 Hb 値維持率は患者割合% [95%信頼区間]

a) HD 患者の ESA 未治療例は HD 貧血改善試験、ESA からの切替え例は HD 切替え維持試験、全体は HD 貧血改善試験及び HD 切替え維持試験の併合データに基づく。

機構は、PD 患者対象の国内一般臨床試験を非盲検非対照試験として実施したことは、実施可能性の観点からやむを得ないとする。当該試験において、ESA 未治療例では Hb 値が上昇すること、ESA 未治療例及び ESA からの切替え例のいずれも Hb 値に応じて本薬の用量を調整することで、HD 患者と同様に Hb 値が目標値内に維持されることを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、本薬を Hb 値等に留意しながら用量調整を行うことで、HD 及び PD 施行中の腎性貧血患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、血栓塞栓症、高

血圧、肝機能障害、悪性腫瘍及び網膜出血の発現状況については、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.1 HD 患者について

HD 切替え維持試験における本薬群と DA 群の有害事象の発現状況は表 58 のとおりであった。本薬群と DA 群で有害事象の発現割合に大きな差は認められず、また本薬群で認められた有害事象のほとんどが軽度又は中等度であった。本薬群で認められた徐脈、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、蜂巣炎及び低血圧各 1 例は重度とされ、うっ血性心不全は副作用とされたが、それ以外は本薬との因果関係は否定された。副作用の発現割合が本薬群で DA 群と比較して若干高かったものの、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 39 のとおりであり、本薬群で DA 群と比較して特定の事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

本薬群で死亡例が 2 例（急性心筋梗塞及びうっ血性心不全各 1 例）に認められ、急性心筋梗塞は本薬との因果関係が否定されたが、うっ血性心不全は治験責任医師により本薬との因果関係は否定できないと判断された。申請者は、うっ血性心不全については、当該症例は合併症として高血圧、狭心症、脂質異常症を有しており、体液コントロール不良であったことから、本薬が影響を及ぼした可能性は低いと考えられると説明している。重篤な有害事象の発現割合は本薬群の方が DA 群に比べ若干高い傾向があるものの、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本薬群はシャント狭窄 6 例、シャント閉塞 3 例並びに蜂巣炎及び深部静脈血栓症各 2 例、DA 群はシャント狭窄 7 例、狭心症及びシャント閉塞各 2 例であり、本薬群で DA 群と比較して特定の事象の発現が高くなる傾向はなかった。また、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合は本薬群と DA 群で大きな違いはなく、いずれの群においても 2 例以上に認められた重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。

表 58 国内第 III 相比較試験における有害事象及び副作用の発現割合（HD 切替え維持試験）

	本薬群 (150 例)	DA 群 (152 例)
有害事象	86.0 (129)	82.9 (126)
副作用	22.0 (33)	13.2 (20)
死亡	1.3 (2)	0 (0)
重篤な有害事象	20.7 (31)	14.5 (22)
重篤な副作用	3.3 (5)	3.9 (6)
投与中止に至った有害事象	8.7 (13)	5.3 (8)
投与中止に至った副作用	5.3 (8)	3.3 (5)
いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象		
鼻咽頭炎	34.7 (52)	26.3 (40)
シャント狭窄	7.3 (11)	8.6 (13)
下痢	7.3 (11)	7.9 (12)
挫傷	6.7 (10)	6.6 (10)
嘔吐	6.7 (10)	2.0 (3)

MedDRA ver.19.0 発現割合%（発現例数）

HD 貧血改善試験における有害事象の発現状況は表 59 のとおりであり、ほとんどが軽度又は中等度であった。急性冠動脈症候群及び大腿骨骨折各 1 例が重度とされたが、本薬との因果関係は否定された。HD 切替え維持試験における有害事象の発現状況と比較した結果（表 59）、ESA 未治療例では ESA からの切替え例（HD 切替え維持試験）と比較して、接触性皮膚炎の発現割合が高かったものの、いずれも本薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象の発現割合は ESA 未治療例の方が ESA からの切替え例に比べやや高い傾向があるものの、2 例以上に認められた重篤な有害事象は、シャント閉塞 5 例及びうっ血性心不全 2 例であり、ESA 未治療例で ESA からの切替え例と比較して特定の事象の発現が高くな

る傾向はなかった。また、重篤な副作用及び投与中止に至った副作用の発現割合は ESA 未治療例で ESA からの切替え例よりも高くなる傾向はなく、2 例以上に認められた重篤な副作用及び投与中止に至った副作用はなかった。

表 59 本薬投与時の HD 患者の ESA 未治療例及び ESA からの切替え例の有害事象の発現状況
(HD 貧血改善試験及び HD 切替え維持試験)

	ESA 未治療例 ^{a)} (75 例)	ESA から切替え例 ^{b)} (150 例)
有害事象	90.7 (68)	86.0 (129)
副作用	21.3 (16)	22.0 (33)
死亡	0 (0)	1.3 (2)
重篤な有害事象	29.3 (22)	20.7 (31)
重篤な副作用	4.0 (3)	3.3 (5)
投与中止に至った有害事象	4.0 (3)	8.7 (13)
投与中止に至った副作用	1.3 (1)	5.3 (8)
いずれかの集団集団で 5.0%以上に認められた有害事象		
鼻咽頭炎	20.0 (15)	34.7 (52)
接触性皮膚炎	13.3 (10)	1.3 (2)
シャント閉塞	9.3 (7)	4.7 (7)
便秘	6.7 (5)	2.0 (3)
シャント狭窄	6.7 (5)	7.3 (11)
高リン酸塩血症	6.7 (5)	0.7 (1)
下痢	6.7 (5)	7.3 (11)
挫傷	6.7 (5)	6.7 (10)
不眠症	5.3 (4)	1.3 (2)
湿疹	5.3 (4)	2.7 (4)
嘔吐	5.3 (4)	6.7 (10)
背部痛	5.3 (4)	2.0 (3)

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

a) HD 患者の ESA 未治療例は HD 貧血改善試験に基づく。

b) HD 患者の ESA からの切替え例は HD 切替え維持試験に基づく。

機構は、HD 切替え維持試験において、ESA からの切替え例について本薬群は DA 群と比較して有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないこと、また HD 貧血改善試験において ESA 未治療例についても特段問題は認められていないことを確認した。なお、血栓塞栓症、高血圧、肝機能障害、悪性腫瘍、網膜出血等の本薬で注目すべき有害事象については 7.R.2.5 で検討する。

7.R.2.2 PD 患者について

PD 試験における有害事象の発現状況は表 60 のとおりであり、いずれも軽度又は中等度であった。PD 試験では HD 切替え維持試験及び HD 貧血改善試験の併合データと比較して副作用の発現割合が高い傾向が認められたものの、PD 患者に特有のカテーテル留置部位感染を除き、PD 患者でのみ発現割合が高い有害事象及び副作用はなかった。

表 60 本薬投与時の HD 患者と PD 患者の有害事象の発現状況 (HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び PD 試験)

	ESA 未治療例		ESA からの切替え例		全体	
	HD ^{a)} (75 例)	PD (13 例)	HD ^{a)} (150 例)	PD (43 例)	HD 全体 ^{a)} (225 例)	PD 全体 (56 例)
有害事象	90.7 (68)	76.9 (10)	86.0 (129)	90.7 (39)	87.6 (197)	87.5 (49)
副作用	21.3 (16)	30.8 (4)	22.0 (33)	39.5 (17)	21.8 (49)	37.5 (21)
死亡	0 (0)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	0.9 (2)	0 (0)
重篤な有害事象	29.3 (22)	23.1 (3)	20.7 (31)	11.6 (5)	23.6 (53)	14.3 (8)
重篤な副作用	4.0 (3)	0 (0)	3.3 (5)	2.3 (1)	3.6 (8)	1.8 (1)
投与中止に至った有害事象	4.0 (3)	0 (0)	8.7 (13)	9.3 (4)	7.1 (16)	7.1 (4)
投与中止に至った副作用	1.3 (1)	0 (0)	5.3 (8)	9.3 (4)	4.0 (9)	7.1 (4)
HD 全体及び PD 全体のいずれかで 5.0%以上に認められた有害事象						
鼻咽頭炎	20.0 (15)	0 (0)	34.7 (52)	32.6 (14)	29.8 (67)	25.0 (14)
背部痛	5.3 (4)	23.1 (3)	2.0 (3)	4.7 (2)	3.1 (7)	8.9 (5)
下痢	5.3 (4)	0 (0)	7.3 (11)	9.3 (4)	6.7 (15)	7.1 (4)
嘔吐	5.3 (4)	0 (0)	6.7 (10)	9.3 (4)	6.2 (14)	7.1 (4)
カテーテル留置部位感染	0 (0)	0 (0)	0 (0)	9.3 (4)	0 (0)	7.1 (4)
便秘	6.7 (5)	0 (0)	2.0 (3)	7.0 (3)	3.6 (8)	5.4 (3)
そう痒症	2.7 (2)	0 (0)	2.0 (3)	7.0 (3)	2.2 (5)	5.4 (3)
腹痛	0 (0)	0 (0)	0.7 (1)	7.0 (3)	0.4 (1)	5.4 (3)
悪心	2.7 (2)	0 (0)	2.7 (4)	7.0 (3)	2.7 (6)	5.4 (3)
結膜炎	4.0 (3)	15.4 (2)	0.7 (1)	2.3 (1)	1.8 (4)	5.4 (3)
挫傷	5.3 (4)	0 (0)	6.7 (10)	2.3 (1)	6.2 (14)	1.8 (1)
シャント狭窄	6.7 (5)	0 (0)	7.3 (11)	0 (0)	7.1 (16)	0 (0)
シャント閉塞	9.3 (7)	0 (0)	4.7 (7)	0 (0)	6.2 (14)	0 (0)
接触性皮膚炎	13.3 (10)	0 (0)	1.3 (2)	0 (0)	5.3 (12)	0 (0)

MedDRA ver.19.0 発現割合% (発現例数)

a) HD 患者の ESA 未治療例は HD 貧血改善試験、ESA からの切替え例は HD 切替え維持試験、全体は HD 貧血改善試験及び HD 切替え維持試験の併合データに基づく。

機構は、PD 患者において HD 患者と比較して有害事象の発現状況に特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。

7.R.2.3 長期投与時の安全性

国内長期投与試験の全期間で 5.0%以上に認められた有害事象は表 61 のとおりであり、HD 切替え維持試験 (表 38) と比較して臨床的に問題となるような差異は認められなかった。また、時期別の有害事象の発現状況は表のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 61 国内長期投与試験における時期別の有害事象の発現割合

	0～12 週 (163 例)	12～24 週 (149 例)	24～36 週 (144 例)	36～52 週 (134 例)	全期間 (163 例)
有害事象	67.5 (110)	65.8 (98)	70.1 (101)	73.9 (99)	95.7 (156)
副作用	12.3 (20)	6.7 (10)	9.0 (13)	9.0 (12)	27.6 (45)
死亡	0.6 (1)	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	1.2 (2)
重篤な有害事象	9.8 (16)	6.7 (10)	15.3 (22)	9.7 (13)	28.2 (46)
重篤な副作用	2.5 (4)	1.3 (2)	2.1 (3)	3.0 (4)	6.7 (11)
投与中止に至った有害事象	4.9 (8)	0 (0)	2.8 (4)	3.7 (5)	10.4 (17)
投与中止に至った副作用	3.1 (5)	0 (0)	2.1 (3)	3.7 (5)	8.0 (13)
全期間で 5.0%以上に認められた有害事象					
鼻咽頭炎	22.7 (37)	29.5 (44)	20.1 (29)	16.4 (22)	52.8 (86)
下痢	6.1 (10)	1.3 (2)	3.5 (5)	3.7 (5)	11.0 (18)
嘔吐	4.3 (7)	2.7 (4)	2.8 (4)	3.7 (5)	10.4 (17)
挫傷	4.3 (7)	3.4 (5)	2.1 (3)	3.0 (4)	9.8 (16)
シャント狭窄	3.1 (5)	0.7 (1)	3.5 (5)	3.7 (5)	7.4 (12)
背部痛	1.2 (2)	2.0 (3)	2.1 (3)	4.5 (6)	7.4 (12)
シャント閉塞	2.5 (4)	0.7 (1)	0.7 (1)	3.7 (5)	6.1 (10)
便秘	2.5 (4)	4.0 (6)	1.4 (2)	3.0 (4)	6.1 (10)
齦歯	0.6 (1)	0.7 (1)	2.1 (3)	3.0 (4)	5.5 (9)
頭痛	0.6 (1)	1.3 (2)	3.5 (5)	1.5 (2)	5.5 (9)

MedDRA/ver19.0 発現割合% (発現例数)

7.R.2.4 患者背景別の安全性

国内第 III 相試験 (HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験、長期投与試験及び PD 試験) における背景因子別の有害事象の発現割合は表 62 のとおりであり、いずれの部分集団においても臨床的に問題となる傾向は認められなかった。

表 62 主な患者背景別の有害事象の発現割合 (HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験、長期投与試験及び PD 試験)

背景因子	区分	HD 切替え維持試験		本薬投与 HD 併合 ^{a)} (388 例)	本薬投与 PD ^{a)} (56 例)
		本薬群 (150 例)	DA 群 (152 例)		
性	男性	84.2 (85/101)	82.4 (89/108)	90.2 (230/255)	88.9 (32/36)
	女性	89.8 (44/49)	84.1 (37/44)	92.5 (123/133)	85.0 (17/20)
年齢	65 歳未満	79.1 (53/67)	71.0 (44/62)	87.9 (160/182)	79.2 (19/24)
	65 歳以上	91.6 (76/83)	91.1 (82/90)	93.7 (193/206)	93.8 (30/32)
体重	60 kg 未満	83.9 (78/93)	82.9 (68/82)	90.0 (207/230)	91.3 (21/23)
	60 kg 以上	89.5 (51/57)	82.9 (58/70)	92.4 (146/158)	84.8 (28/33)
原疾患	糖尿病性腎症	87.2 (41/47)	83.7 (41/49)	95.5 (126/132)	100 (13/13)
	慢性糸球体腎炎	84.9 (45/53)	79.6 (43/54)	89.4 (118/132)	89.5 (17/19)
	腎硬化症	83.3 (15/18)	89.5 (17/19)	86.3 (44/51)	81.3 (13/16)
	多発性嚢胞腎	91.7 (11/12)	80.0 (8/10)	92.0 (23/25)	0 (0/0)
	その他	85.0 (17/20)	85.0 (17/20)	87.5 (42/48)	75.0 (6/8)
透析歴	5 年未満	84.0 (63/75)	82.1 (64/78)	91.6 (206/225)	87.0 (40/46)
	5 年以上	88.0 (66/75)	83.8 (62/74)	90.2 (147/163)	90.0 (9/10)
組入れ時の ESA 投与量	rHuEPO 9,000 単位、DA 40 µg 又は CERA 200 µg 未満	84.3 (113/134)	82.4 (112/136)	90.1 (254/282)	89.2 (33/37)
	rHuEPO 9,000 単位、DA 40 µg 又は CERA 200 µg 以上	100 (16/16)	87.5 (14/16)	100.0 (31/31)	100(6/6)
ベースラインの Hb 値	11.0 g/dL 未満	91.0 (61/67)	85.3 (58/68)	91.9 (203/221)	86.8 (33/38)
	11.0 g/dL 以上	81.9 (68/83)	81.0 (68/84)	89.8 (150/167)	88.9 (16/18)
ベースラインの TSAT	20%未満	89.5 (34/38)	78.3 (18/23)	87.8 (65/74)	60.0 (3/5)
	20%以上	84.8 (95/112)	83.7 (108/129)	91.7 (288/314)	90.2 (46/51)
治験期間中のリン吸着薬の併用	あり	86.2 (119/138)	83.6 (112/134)	90.8 (305/336)	87.0 (40/46)
	なし	83.3 (10/12)	77.8 (14/18)	92.3 (48/52)	90.0 (9/10)

発現割合% (発現例数/解析対象例数)

a) HD 患者の併合データは HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び長期投与試験の本薬投与群の併合データ、PD 患者は PD 試験に基づく。

7.R.2.5 本薬の注目すべき有害事象について

機構は、本薬の作用機序、非臨床及び臨床試験成績等に基づき、注目すべき有害事象として、血栓塞栓症、高血圧、肝機能障害、悪性腫瘍及び網膜出血の発現状況について、7.R.2.5.1～5 のとおり検討した。

7.R.2.5.1 血栓塞栓症

本薬の毒性試験において、血栓塞栓症関連の所見が認められている（5.R.1 参照）。また、ESA の副作用として、貧血改善に伴い血液粘稠度が上昇し血栓塞栓症リスクが増加することが報告されており（腎性貧血治療ガイドライン 2015）、ESA の現行添付文書で血栓塞栓症について注意喚起されている。機構は、HD 及び PD 患者対象の国内第 III 相試験における血栓塞栓症関連事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

HD 患者対象の国内第 III 相試験（HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び長期投与試験）の併合データ及び PD 試験における血栓塞栓症関連事象については、MedDRA SMQ「塞栓および血栓（狭域）」に分類される事象の発現状況について検討した。

HD 患者対象の国内第 III 相試験の併合データにおいて、血栓塞栓症関連事象の発現割合は本薬群及び DA 群それぞれ 11.3%（44/388 例）及び 3.9%（6/152 例）であり（表 63）、本薬群で DA 群と比較して高い傾向が認められたものの、急性心筋梗塞 2 例以外は軽度又は中等度であった。急性心筋梗塞 2 例は重度とされ、1 例は副作用とされたが、本薬を中止することなく回復した。また、副作用としての発現割合は本薬 3.9%（15/388 例）、DA 群 1.3%（2/152 例）であり、大きな差異は認められなかった。重篤な有害事象としての発現割合は、本薬群 8.2%（32/388 例：シャント閉塞 17 例、脳梗塞 3 例、急性心筋梗塞、血管形成、深部静脈血栓症及び末梢動脈閉塞性疾患各 2 例、血管ステント閉塞、ラクナ梗塞、血栓除去、冠動脈形成、表在性血栓性静脈炎及び静脈閉塞各 1 例）、DA 群 2.6%（4/152 例：シャント閉塞 2 例、血管形成及び末梢動脈閉塞性疾患各 1 例）であった。重篤な副作用としての発現割合は本薬群 2.3%（9/388 例：シャント閉塞 5 例、脳梗塞 3 例、深部静脈血栓症及びラクナ梗塞各 1 例）、DA 群 0.7%（1/152 例：シャント閉塞）であり、本薬群で認められたシャント閉塞 2 例、脳梗塞、深部静脈血栓症及びラクナ梗塞各 1 例の転帰は未回復であった。

PD 試験では血栓塞栓症関連事象は認められなかった（表 63）。

表 63 血栓塞栓症関連事象の発現状況（HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験、長期投与試験及び PD 試験）

	HD 切替え維持試験		本薬投与 HD 併合 ^{a)} (388 例)	本薬投与 PD ^{a)} (56 例)
	本薬群 (150 例)	DA 群 (152 例)		
血栓塞栓症関連事象全体	9.3 (14)	3.9 (6)	11.3 (44)	0 (0)
シャント閉塞	4.7 (7)	2.0 (3)	6.2 (24)	0 (0)
脳梗塞	0.7 (1)	0 (0)	0.8 (3)	0 (0)
急性心筋梗塞	0.7 (1)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)
血管形成	0 (0)	0.7 (1)	0.5 (2)	0 (0)
深部静脈血栓症	1.3 (2)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0)	1.3 (2)	0.5 (2)	0 (0)
医療機器内血栓	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)
網膜静脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
血管ステント閉塞	0.7 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
シャント血栓症	0.7 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
冠動脈形成	0.7 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
頸静脈血栓症	0.7 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
静脈閉塞	0.7 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
脳血栓症	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
ラクナ梗塞	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
血栓除去	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
表在性血栓性静脈炎	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
四肢静脈血栓症	0 (0)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)
移植血管閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA ver.19.0 発現割合%（発現例数）

a) HD 患者の併合データは HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び長期投与試験の本薬投与群の併合データ、PD 患者は PD 試験に基づく。

機構は、以下のように考える。

HD 患者において本薬群で認められた血栓塞栓症関連事象はほとんどが軽度又は中等度であったものの、DA 群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た。重篤な血栓塞栓症関連事象においても本薬群では DA 群と比較して発現割合が高い傾向が認められており、また重篤な副作用としてシャント閉塞及び脳梗塞が 2 例以上で認められたことから、本薬による貧血改善の際に血液粘稠度が上昇し、血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象が発現する可能性は否定できない。DA は添付文書で血栓塞栓症に関する注意喚起がなされていることも考慮すると、本薬についても血栓塞栓症に関する注意喚起を行う必要がある。また、血栓塞栓症の発現状況は製造販売後も引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.5.2 高血圧症

ESA の副作用として、貧血改善に伴い血圧が上昇し、高血圧が発現することが知られており²⁷⁾（腎性貧血治療ガイドライン 2015）、ESA の現行の添付文書で血圧上昇に関する注意喚起がなされている。以上から、機構は、HD 及び PD 患者対象の国内第 III 相試験における高血圧関連事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

HD 患者対象の国内第 III 相試験（HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び長期投与試験）の併合データ及び PD 試験における高血圧関連事象については、MedDRA SMQ「高血圧（狭域）」に分類される事象の発現状況について検討した。

HD 患者対象の国内第 III 相試験の併合データにおいて、高血圧関連事象は本薬群 3.1%（12/388 例：高血圧 10 例及び血圧上昇 2 例）、DA 群 4.6%（7/152 例：高血圧 7 例）に認められ、本薬群の高血圧 7 例

²⁷⁾ ガイドラインにおいて、貧血改善に伴う高血圧の発症機序は、貧血改善により組織中低酸素濃度も是正され、拡張していた末梢血管が収縮すること、また血液粘度が亢進すること等により、末梢血管抵抗が増加することに起因すると説明されている。

及び血圧上昇 1 例、DA 群の高血圧 3 例は副作用とされた。本薬群と DA 群で有害事象及び副作用の発現割合は同程度であり、またいずれも軽度又は中等度であった。また、PD 患者対象試験（0302 試験）における高血圧関連事象は 1.8%（1/56 例：高血圧 1 例）に認められ、副作用とされたが、軽度であった。

以上から、本薬において DA と比較して高血圧関連事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬における高血圧関連事象の発現割合は DA と同程度であったこと、また、国内第 III 相試験で認められた高血圧関連事象はいずれも軽度又は中等度であったことから、本薬で DA と比較して高血圧関連事象が臨床上問題となる可能性は低いと考える。ただし、DA は添付文書で血圧上昇を認める場合があり、血圧の推移に注意しながら投与する旨を注意喚起していること等から、本薬でも DA と同様の安全対策を講じる必要があると考える。また、DA では血圧上昇に伴う高血圧性脳症の発現が報告されていることから、本薬でも高血圧関連事象の発現状況について製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.5.3 肝機能障害

非臨床試験において、ラット及びサルで AST 及び ALT 増加等の肝機能障害を示唆する影響が認められたことから、機構は、HD 及び PD 患者対象の臨床試験における肝機能障害関連事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

HD 患者対象の国内第 III 相試験（HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び長期投与試験〈24 週まで〉）の併合データ及び PD 試験における肝機能障害関連事象については、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害－重症事象のみ（広域）」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状（広域）」に分類される事象の発現状況について検討した。

HD 患者対象の国内第 III 相試験の併合データにおいて、本薬群で 2.1%（8/388 例：低アルブミン血症 4 例、AST 増加、肝臓うっ血、肝機能異常及び肝機能検査異常各 1 例）に認められた一方、DA 群では認められなかった。本薬群で DA 群よりも肝機能障害関連事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、肝臓うっ血 1 例以外は軽度又は中等度であり、肝臓うっ血は重度とされたが、本薬との因果関係は否定された。

また、PD 試験において、3.6%（2/56 例：ALT 増加 2 例、AST 増加及び血中 ALP 増加各 1 例〈同一症例での重複あり〉）に認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

したがって、本薬群で DA 群と比較して肝機能障害関連事象が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、本薬における肝機能障害関連事象の発現割合は DA よりやや高かったが、ほとんどが軽度又は中等度であったこと等から、本薬で DA と比較して肝機能障害関連事象が臨床上問題となる可能性は低いと考える。ただし、肝機能障害関連事象の発現状況については製造販売後に引き続き検討する必要があると考える。

7.R.2.5.4 悪性腫瘍

本薬は HIF 経路を活性化し、VEGF の発現を亢進すること（Cell Death Differ 2008; 15: 621-7）、VEGF は血管新生の亢進を介して腫瘍を増殖させることが報告されていることから、機構は、HD 及び PD 患者

対象の国内第 III 相試験における悪性腫瘍の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

HD 患者対象の国内第 III 相試験（HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び長期投与試験）の併合データ及び PD 試験における悪性腫瘍については、MedDRA SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍（狭域）」に分類される事象の発現状況について検討した。

HD 患者対象の国内第 III 相試験の併合データにおいて、本薬群及び DA 群それぞれ 0.5%（2/388 例：胃癌及び膵癌各 1 例）及び 2.6%（4/152 例：基底細胞癌、腎盂の悪性新生物、移行上皮癌、口唇および口腔内癌各 1 例）に認められた。本薬群の胃癌及び膵癌はいずれも本薬との因果関係は否定され、DA 群の腎盂の悪性新生物、口唇および口腔内癌各 1 例は副作用とされた。

また、PD 試験において悪性腫瘍は認められなかった。

以上より、本薬で DA と比較して悪性腫瘍が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、現時点において本薬の悪性腫瘍の発現状況に特段問題は認められていないことを確認した。ただし、臨床試験では悪性腫瘍を合併する患者は除外されていたこと、本薬は HIF 経路の活性化を介して血管新生を亢進することで腫瘍増殖を促進する可能性は否定できないことから、悪性腫瘍の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集し検討する必要がある。

7.R.2.5.5 網膜出血

国内第 II 相試験において本薬群全体で 9.3%（9/97 例）に認められた一方、DA 群では認められなかったことから、機構は、国内試験における網膜出血の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように説明した。

眼科検査（眼底写真、光干渉断層計及び視力検査）は、国内第 II 相試験及び HD 切替え維持試験の 2 試験のみで実施した。

国内第 II 相試験において、眼科検査を実施した結果、網膜出血の発現割合は本薬群全体で 9.3%（9/97 例）に認められた一方、DA 群では認められなかった。網膜厚についてはいずれの群でも投与期間中に変化は認められなかった。当該試験において本薬群で網膜出血の発現割合が高かった原因は、当該試験では網膜出血リスクを有する疾患を割付け因子と設定しておらず、本薬群に網膜出血リスクとなる合併症を有する患者が偏ったことと考えられた。そこで、HD 切替え維持試験では、網膜血管疾患の既往又は合併、糖尿病を割付け因子として追加した。

HD 切替え維持試験において、網膜出血の発現割合は本薬群及び DA 群それぞれ 3.3%（5/150 例）及び 3.9%（6/152 例）であり、本薬群と DA 群で発現割合は同程度であった。また、本薬群及び DA 群で認められ網膜出血はいずれも軽度であり、重篤及び投与中止に至った網膜出血は認められなかった。さらに、網膜厚についていずれの群でも投与期間中に変化は認められなかった。以上より、本薬で DA と比較して網膜出血が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、現時点では本薬で DA と比較して明らかに網膜出血リスクが増加する傾向は認められていないと考える。ただし、臨床試験では網膜出血を発現するリスクの高い患者（未治療の増殖糖尿病網膜症、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）を除外していたこと、また、本薬は HIF 経路の活性化を介して血管新生を亢進する可能性が考えられることから、これらの網膜出血を

発現するリスクの高い患者に対しては特に注意して投与するよう添付文書で注意喚起するとともに、網膜出血の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集し検討する必要がある。

7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の投与対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内臨床試験において、本薬は HD 患者に対する貧血改善効果及び ESA からの切替え維持効果が示され、PD 患者に対する有効性も示唆された (7.R.1)。また、国内臨床試験における本薬の安全性は許容可能であった (7.R.2)。したがって、本薬の申請効能・効果を「透析施行中の腎性貧血」と設定した。

本薬の臨床的位置付けについて、現在 HD 患者及び PD 患者における腎性貧血治療には ESA (静脈内又は皮下投与) が用いられているが、本薬は ESA とは異なる作用機序及び投与経路を有することから、透析施行中の腎性貧血に対する新たな治療選択肢となると考える。なお、本薬は ESA との併用は想定していないことから、ESA との併用時の有効性及び安全性等については臨床試験において検討していない。

機構は、以下のように考える。

HD 及び PD 施行中の腎性貧血患者対象の国内臨床試験において本薬の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能であること (7.R.2 参照) から、本薬の効能・効果を「透析施行中の腎性貧血」とすることは差し支えない。本薬は ESA とは異なる作用機序を有する経口剤であることから、透析施行中の腎性貧血に対する治療選択肢の一つとなる。本薬と ESA の選択は、個々の患者の状態や服薬アドヒアランス等に応じ、医師が判断するものとする。なお、本薬と ESA を併用した試験成績はなく有効性及び安全性が不明であることから、現時点では本薬と ESA の併用は推奨されない。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 用法について

申請者は、本薬の用法について以下のように説明している。

用法について、国内外の臨床薬理試験の結果、本薬の曝露量は概ね用量に比例して増加したものの、本薬の用量反応関係に線形性は認められず、有効性の観点から 1 回の投与量のある程度高く設定する必要がある。1 日 1 回連日投与では 1 回の投与量が少量ずつとなり期待した効果が得られない可能性が考えられた。また、週 1 回投与では、多くの患者において 1 回投与量が国内第 I 相試験で反復投与時に安全性が確認されている最高用量 3.0 mg/kg を超えた量が必要となることが推測された。海外臨床試験²⁸⁾において、週 3 回投与により腎性貧血患者に対する有効性等が示唆されたことから、本薬の用法を週 3 回経口投与とすることにした。

なお、国内第 III 相試験では、透析日に服薬する際には透析終了後に服薬するよう規定していた。しかしながら、臨床薬理試験において、本薬は透析によりほとんど除去されないことが示されたことから、透析終了後に服薬する規定は必要ないと考えた。

機構は、本薬の用法を週 3 回経口投与と設定すること、投与タイミングとして透析に関する規定を設定しないことに特段問題ないとする。

²⁸⁾ 保存期 CKD 患者を対象に、本薬 0.7、1.5 及び 2.0 mg/kg を週 3 回 4 週間経口投与した海外第 II 相試験 (用量探索試験)

7.R.4.2 ESA 未治療患者における開始用量について

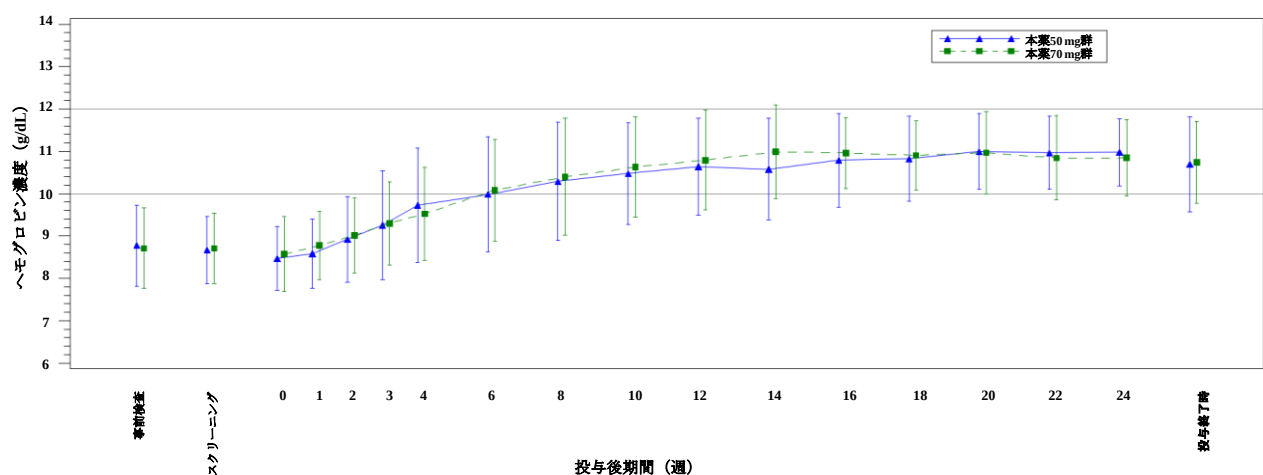
7.R.4.2.1 ESA 未治療の HD 患者における開始用量

申請者は、ESA 休薬中の HD 患者対象の国内第 II 相試験の開始用量の設定根拠について以下のように説明している。

海外臨床試験²⁸⁾において、保存期 CKD 患者に本薬 0.7、1.5 及び 2.0 mg/kg を週 3 回 4 週間投与した結果、投与 4 週間までの Hb 値上昇速度の平均値は、それぞれ 0.21、0.5 及び 0.49 g/dL/週であった。DA において投与開始から 4 週間の Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えると心血管系リスクが上昇することが報告されていること(腎性貧血治療ガイドライン 2008)から Hb 値上昇速度には注意が必要であるが、本薬 0.7~1.5 mg/kg を週 3 回投与する場合には週あたりの Hb 上昇が概ね 0.5 g/dL を超えないと考えられた。開始用量を固定用量とした方が本薬による治療を簡便に開始できると考えたことから、日本人の平均体重(60 kg)を参考に、国内第 II 相試験において検討する本薬の開始用量を 50、70 及び 100 mg とした。

ESA 休薬中の HD 患者対象の国内第 II 相試験において、本薬 50、70 又は 100 mg を週 3 回経口投与、若しくは DA 20 µg を週 1 回静脈内投与した結果、PPS における投与 6 週までの Hb 値上昇速度の平均値は、それぞれ 0.099、0.211、0.280 及び 0.132 g/dL/週であった。また、投与 6 週までに Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者割合は、それぞれ 0% (0/19 例)、4.2% (1/24 例)、14.3% (3/21 例) 及び 0% (0/22 例) であった。有害事象の発現割合はそれぞれ 72.7% (24/33 例)、81.3% (26/32 例)、84.4% (27/32 例) 及び 78.1% (25/32 例) であった。腎性貧血患者の貧血改善期における Hb 値上昇速度は、既存の ESA の Hb 値上昇速度を参考にすると、0.25 g/dL/週が適切と考えられたこと、100 mg は Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者割合が高かったことから、ESA 未治療 HD 患者対象の国内第 III 相試験における本薬の開始用法・用量は 1 回 50 又は 70 mg を週 3 回と設定するが適切と考えられた。

ESA 未治療 HD 患者対象の国内第 III 相試験において、本薬 50 及び 70 mg 群の投与 4 週までの Hb 値上昇速度の平均値は、0.297 及び 0.238 g/dL/週であった。また、本薬 50 及び 70 mg 群の Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者割合は、16.2% (6/37 例) 及び 18.9% (7/37 例) であった。主な有効性評価項目について、本薬 50 及び 70 mg 群の累積奏効割合(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者の割合)は 86.5% (32/37 例) 及び 89.2% (33/37 例) であった。また、平均 Hb 値の推移は図 2 のとおりであり、両群で同様の推移を示した。



評価時点 (週)		事前検査	スクリーニング	0	1	2	3	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	投与終了時
例数	本薬 50 mg 群	37	37	37	37	37	36	34	34	34	33	33	33	33	32	32	32	32	37
	本薬 70 mg 群	37	37	37	37	35	35	35	34	33	33	33	32	32	32	32	32	32	37

図 2 平均 Hb 値 (g/dL) の推移 (HD 貧血改善試験、FAS)

安全性について、本薬 50 及び 70 mg 群の有害事象の発現割合は 86.5% (32/37 例) 及び 94.7% (36/37 例) であり、臨床上問題となるような差異は認められなかった。

以上より、ESA 未治療 HD 患者に対して 50 及び 70 mg で有効性及び安全性に大きな違いはみられなかったことから、申請時には高用量から開始する方がより早期に目標 Hb 値への到達が期待できると考え 70 mg を開始用量とすることが妥当と考えた。

機構は、以下のように考える。

HD 貧血改善試験において、本薬 50 及び 70 mg で有効性及び安全性に大きな差異は認められていないこと、当該試験において本薬 50 及び 70 mg 群における目標 Hb 値下限 (10.0 g/dL) 達成までの期間の中央値 [95%信頼区間] はそれぞれ 43.0 [22.0, 71.0] 及び 43.0 [28.0, 57.0] 日であり大きな差は認められていないこと、また、本薬は Hb 値に応じて用量調節する薬剤であることも踏まえると、70mg より低用量の 50 mg を開始用量とすることが適切である。

7.R.4.2.2 ESA 未治療の PD 患者における開始用量

申請者は、PD 患者における開始用量について以下のように説明している。

PD 試験において、HD 貧血改善試験と同様に、ESA 未治療の PD 患者の開始用法・用量は 1 回 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与と設定した。

ESA 未治療の PD 患者において、本薬 50 及び 70 mg 群の投与 4 週までの Hb 値上昇速度の平均値は、0.193 及び 0.556 g/dL/週であった。また、本薬 50 及び 70 mg 群の Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者割合は、0% (0/6 例) 及び 42.9% (3/7 例) であった。主な有効性評価項目について、本薬 50 及び 70 mg 群の目標 Hb 値維持率は 83.3% (5/6 例) 及び 100% (7/7 例) であり、両群間で大きな差はなかった。

また、安全性について、本薬 50 及び 70 mg 群の有害事象の発現割合は 83.3% (5/6 例) 及び 71.4% (5/7 例) であり、臨床上問題となるような差異は認められなかった。

以上より、ESA 未治療 PD 患者に対して 50 及び 70 mg で有効性及び安全性に大きな違いはみられなかったものの、70 mg 群では 50 mg 群と比較して Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者割合が高かったことから、50 mg を開始用量とすることが妥当と考えた。

機構は、PD 試験成績から、ESA 未治療 PD 患者における開始用量を 50 mg とし、用法を週 3 回経口投与とすることに特段問題ないとする。

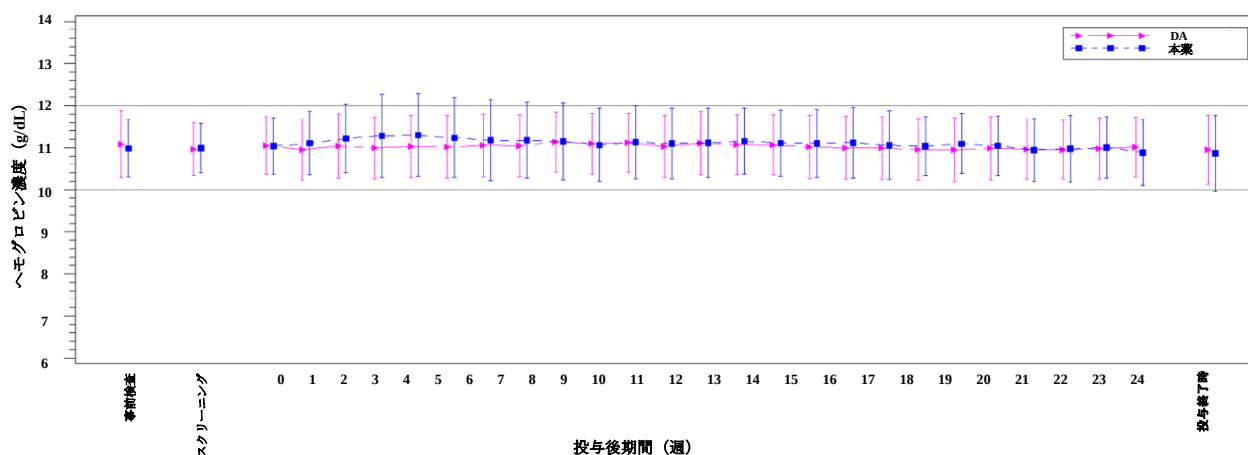
7.R.4.3 ESA からの切替え用量について

7.R.4.3.1 HD 患者における ESA からの切替え用量

申請者は、HD 患者における ESA からの切替え用量について以下のように説明している。

ESA 投与中の HD 患者における ESA からの切替え用量については、ESA 休薬中の HD 患者対象の国内第 II 相試験における前治療の ESA 投与量と本薬の投与量を比較検討した。その結果、表 41 に示す投与量で切り替えた場合には、切替え後も安定して Hb 値を維持できると推測された。したがって、HD 切替え維持試験（CL-0307 試験）では、ESA からの切替え用量を切替え前の ESA の種類と投与量に応じて本薬 70 又は 100 mg と設定した（表 36）。

HD 切替え維持試験（CL-0307 試験）において、前治療の ESA 投与量に応じて本薬 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与若しくは DA を週 1 回静脈内投与した。有効性について、本薬群及び DA 群の平均 Hb 値の推移は図 3 のとおりであり、本薬群で切り替え後にわずかに Hb 値が上昇したものの投与 8 週以降は DA 群と同様に推移しており、Hb 値に応じて用量調節することで、投与 24 週まで Hb 値は目標範囲内に維持された。なお、本薬の投与量の推移は図のとおりで、20～250 mg の範囲に広く分布していた。



評価時点 (週)	事前 検査	スクリ ーニン グ	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	投与終 了時
例数	本薬	150	150	150	145	146	143	143	141	140	137	137	136	132	135	135	133	131	130	127	125	124	122	121	120	120	118	150
	DA	150	150	151	148	148	147	146	145	143	143	142	141	142	142	141	140	139	137	138	135	135	134	131	130	131	131	151

図 3 平均 Hb 値 (g/dL) の推移 (HD 切替え維持試験、FAS)

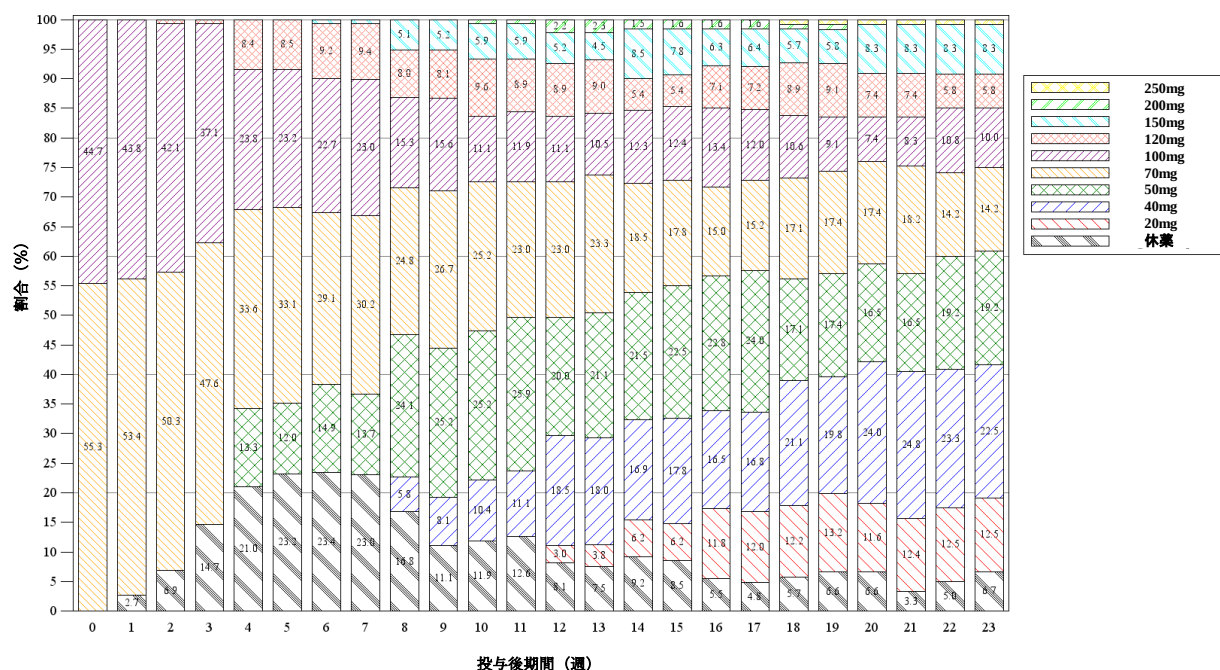


図4 本薬投与量の推移 (HD 切替え維持試験、FAS)

また、安全性について、本薬群と DA 群で有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった (7.R.2.1.1 参照)。

以上より、HD 切替え維持試験において本薬群で DA 群と比較して有効性及び安全性に大きな問題は認められなかったことから、HD 患者における ESA からの切替え用量を表 R.4.1 のとおり 70 又は 100 mg と設定することが妥当と考えた。

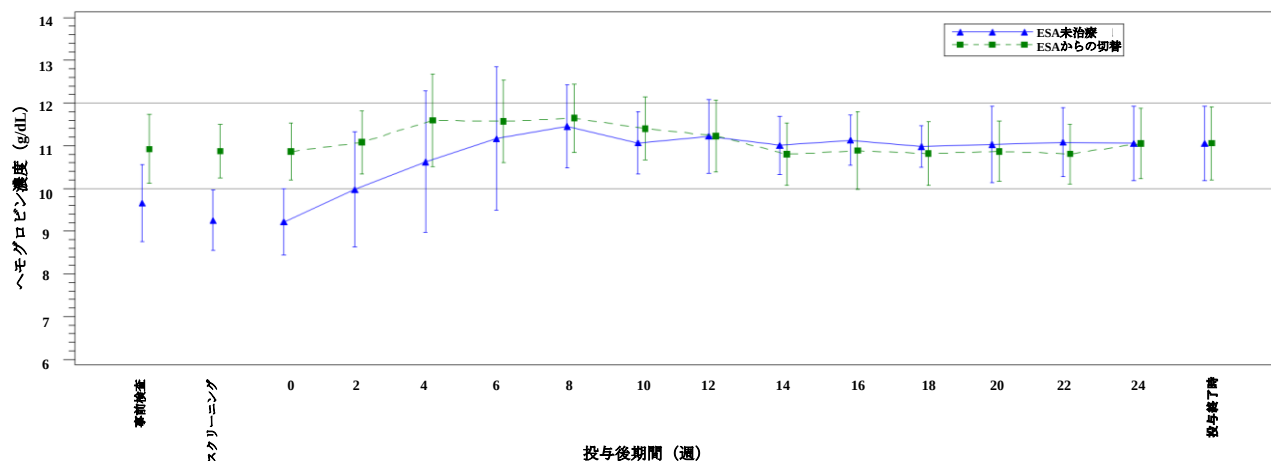
機構は、HD 切替え維持試験成績から、HD 患者における ESA からの切替え用量を 70 又は 100 mg とし、用法を週 3 回経口投与とすることに特段問題ないとする。ただし、本薬群では切替え後に Hb 値がわずかに上昇する傾向が認められたことから、切替え後の Hb 値の変動には留意が必要と考える。

7.R.4.3.2 PD 患者における ESA からの切替え用量

申請者は、PD 患者における ESA からの切替え用量について以下のように説明している。

PD 試験において、HD 切替え維持試験と同様に、PD 患者の ESA からの切替え用法・用量は、前治療の ESA 投与量に応じて (表 36)、本薬 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与と設定した。

有効性について、平均 Hb 値の推移は図のとおりであり、切替え後にわずかに Hb 値が上昇したものの、Hb 値に応じて適切に用量調節することで、投与 24 週まで Hb 値は目標範囲内に維持された。なお、本薬の投与量の推移図は図のとおりであり、20～200 mg の範囲に広く分布していた。



評価時点 (週)	事前検査	スクリーニング	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	投与終了時
例数	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
	43	43	43	41	40	40	39	39	39	39	38	37	36	36	36	43

図5 平均Hb値 (g/dL) の推移 (PD試験、FAS)

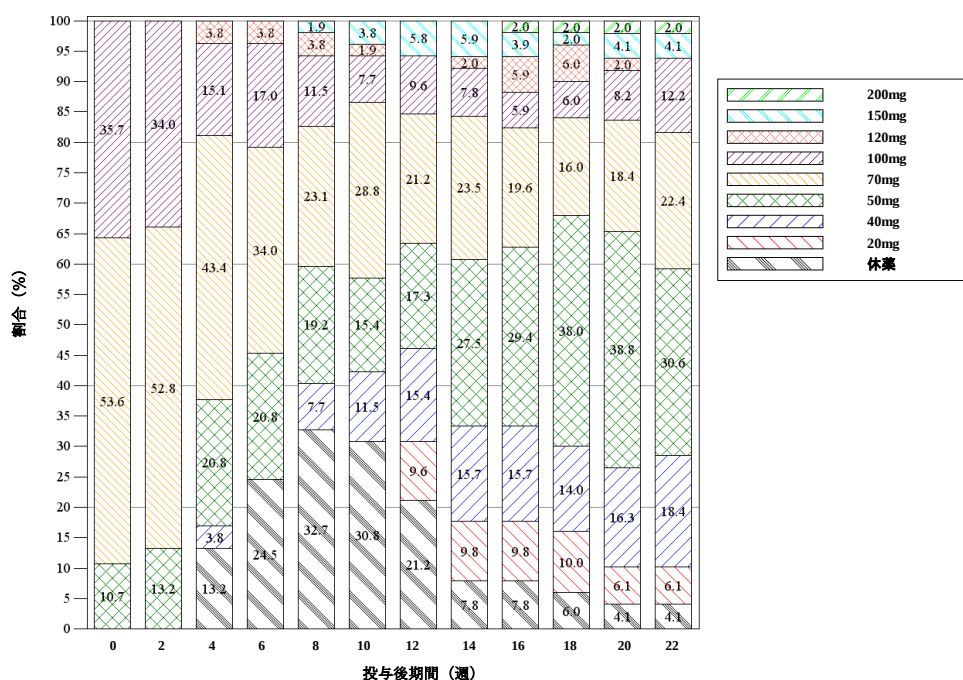


図6 本薬投与量の推移 (PD試験、FAS)

また、安全性について、PD患者でHD患者と比較して有害事象の発現割合に大きな差は認められなかった (7.R.2.2 参照)。

以上より、PD患者におけるESAからの切替え用量を前治療のESA投与量に応じて70又は100mgと設定することは妥当と考えた。

機構は、PD試験成績から、PD患者におけるESAからの切替え用量を70又は100mgとし、用法を週3回経口投与とすることに特段問題ないとする。ただし、本薬群では切替え後にHb値が上昇する傾向が認められたことから、切替え後のHb値の変動に留意が必要と考える。

7.R.4.4 用量調節方法について

申請者は、本薬の用量調節方法について以下のように説明している。

本薬は Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように適宜用量調節する薬剤であることから、用量調節方法を表 36 のとおり設定した。

ESA 投与中の HD 患者を対象とした国内長期投与試験において、平均 Hb 値の推移は図 1 のとおりであり、Hb 値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与 52 週まで Hb 値は目標範囲内に維持された。なお、本薬の投与量の推移は図 7 のとおりであり、20～250 mg の範囲に広く分布していた。

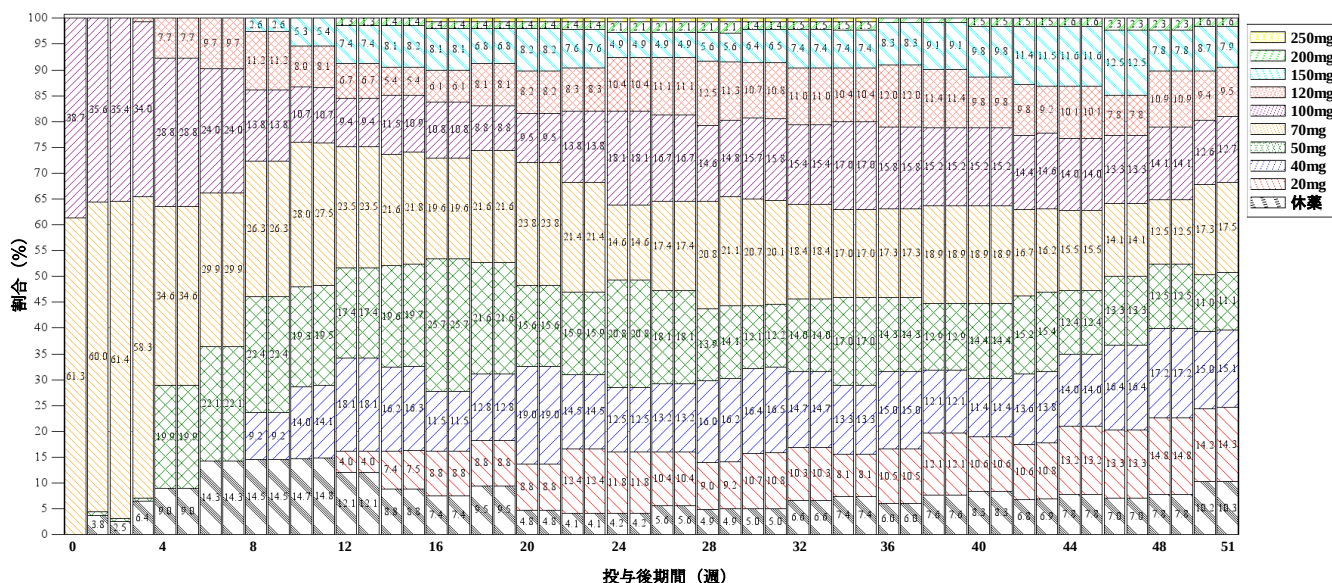


図 7 本薬投与量の推移（国内長期投与試験、FAS）

また、安全性について、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった（7.R.2.1.2 参照）。

HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び PD 試験においても、Hb 値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与 24 週まで Hb 値は目標範囲内に維持された（7.R.4.1～3 参照）。

以上より、本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験に準じて表 36 のとおり設定することが適切と考えた。

機構は、HD 患者及び PD 患者対象の国内第 III 相試験において、設定された Hb 値に応じた用量調節方法に従って本薬の用量を調節することで Hb 値は目標範囲内に維持されていたことから、本薬の用量調節方法は、国内第 III 相試験に準じて設定することに特段問題はないと考える。

7.R.4.5 最高用量について

申請者は、本薬の最高用量について以下のように説明している。

HD 患者及び PD 患者対象の国内第 III 相試験の最高用量は、国内第 I 相試験における週 3 回反復経口投与で安全性が確認されている最高用量は 3.0 mg/kg であることから、3.0 mg/kg と設定した。また、本薬の規格は 20、50 及び 100 mg であることから、国内試験では投与量の目安となる用量調整表を設定した。用量調整表について、治験薬の規格が 20、50 及び 100 mg であったこと、服薬コンプライアンスの

観点から 1 回あたりの服用錠数は 1～3 錠とすることが望ましいこと、用量幅について本薬は Hb 値に応じて適宜用量調節を行う必要のある薬剤であり、1.2～1.4 倍程度とすることが妥当と考えられたことから、表 36 のとおり設定した。なお、国内第 III 相試験の組入れ基準には体重は規定していなかったことから、体重が 100 kg 程度の患者が組み入れられても用量調整が可能となるように、用量調整表には 300 mg までの用量調整の目安を記載した。

本薬の投与量の分布について、HD 患者対象試験（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び長期投与試験）の併合データにおいて、投与 12～23 週における本薬の投与量は 20～250 mg の範囲に広く分布しており、95%以上の患者は 20～150 mg が投与されていた。また、PD 試験においても、投与 16～22 週における本薬の投与量は 20～200 mg の範囲に分布しており、95%以上の患者は 20～150 mg が投与されていた。

投与量別の有害事象の発現状況について、HD 患者及び PD 患者対象の国内第 III 相試験の併合解析データ（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験、長期投与試験及び PD 試験）における投与量別の有害事象及び副作用の発現割合は表 64 のとおりであり、200 及び 250 mg を投与された患者は極めて限られていること、300 mg を投与された患者はいなかったことから 200～300 mg 投与時の安全性については評価が困難であるものの、その他の用量については用量間で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差は認められなかった。

表 64 本薬投与量別の有害事象の発現状況（国内第 III 相試験の併合解析データ）

	20 mg (100 例)	40 mg (177 例)	50 mg (291 例)	70 mg (391 例)	100 mg (273 例)	120 mg (118 例)	150 mg (67 例)	200 mg (11 例)	250 mg (2 例)
有害事象	49.0 (49)	49.2 (87)	52.2 (152)	59.6 (233)	59.3 (162)	55.9 (66)	55.2 (37)	63.6 (7)	100 (2)
副作用	3.0 (3)	5.6 (10)	8.9 (26)	13.8 (54)	11.0 (30)	12.7 (15)	7.5 (5)	9.1 (1)	0 (0)

MedDRA ver.19.0 発現割合%（発現例数）

以上より、ほとんどの患者では 20～150 mg が投与されていたことを勘案し、本薬は、投与開始後、通常 20～150 mg の間で適宜増減することとし、十分な効果が認められない場合には 300 mg 又は 3.0 mg/kg のうちいずれか低い方の用量を上限として投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与開始以降の用量について、HD 患者及び PD 患者対象の国内第 III 相試験においてほとんどの患者は 20～150 mg が投与されていたこと、200 mg 以上を投与された患者は極めて限られていることから、申請者は、20～150 mg を通常用量とすることが妥当と説明している。しかしながら、これらの試験において、200 及び 250 mg を投与された患者はそれぞれ 11 例及び 2 例と極めて限られていることに留意する必要があるものの、200 及び 250 mg 投与時に安全性に特段問題は認められなかったことから、機構は、本薬の投与開始以降の通常用量を 20～150 mg と記載する必要はないと考える。

本薬の最高用量を国内第 III 相試験の設定を踏まえ 3.0 mg/kg とすること、国内第 III 相試験に準じた用量調整表を目安として投与することは差し支えないと考える。ただし、本薬を 200 mg 以上投与された症例は極めて限られていることから、本薬高用量（200 mg 以上）投与時の安全性については製造販売後も引き続き情報収集し、検討する必要がある。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 65 のような特定使用成績調査を計画している。

表 65 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目 的	透析施行中の腎性貧血患者を対象に、使用実態下における本薬長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	透析施行中の腎性貧血患者
予定症例数	1,000 例（解析対象症例として）
調査期間	2 年間（登録期間：1 年間）
観察期間	最長 2 年間
主な調査項目	・患者背景（年齢、性、透析歴、透析導入の原疾患、腎性貧血に対する治療歴、合併症、既往歴等） ・透析療法（透析療法の種類・変更等） ・本薬の投与状況（1 日投与量、投与期間、投与中止理由等） ・併用薬剤（薬剤名、投与経路、使用理由等） ・臨床検査値（Hb 値） ・有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）

機構は、6.R、7.R.2 及び 7.R.4 における検討を踏まえ、製造販売後において、以下の点について情報収集し、得られた情報・結果を踏まえて適宜注意喚起の要否等について検討する必要がある。なお、製造販売後調査計画等の詳細については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

- ・血栓塞栓症、高血圧、肝機能障害等の発現状況
- ・ESA から本薬に切り替えた場合の安全性及び有効性
- ・本薬高用量（200 mg 以上）投与時の安全性について

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2、CTD 5.3.5.2-3）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・重篤で予測できない副作用等の情報のうち一部が、治験責任医師及び実施医療機関の長に適切に通知されていない

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の透析施行中の腎性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量

及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

審査報告（2）

令和元年 8 月 9 日

申請品目

〔販 売 名〕	エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
〔一 般 名〕	ロキサデュスタット
〔申 請 者〕	アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕	平成 30 年 9 月 28 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 安全性について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.2 安全性について」に係る機構の判断は概ね専門委員より支持されたものの、本薬の血栓塞栓症の発現リスクについて以下の意見が出された。

- ・ HD 切替え維持試験において、本薬群で因果関係は否定されているものの急性心筋梗塞による死亡例が 1 例認められており、また、本薬群は DA 群と比較して血栓塞栓症の発現割合が高く、重篤な有害事象として脳梗塞、急性心筋梗塞等が認められていることから（7.R.2.5.1 参照）、本薬の使用に際しては血栓塞栓症の発現リスクに十分な注意が払われるよう、添付文書においてより明確に注意喚起すべきと考える。

機構は、血栓塞栓症に関する専門協議における議論等を踏まえ、本薬の投与開始前に血栓塞栓症のリスクを評価し投与の可否を慎重に判断すること、本薬投与中は血栓塞栓症の症状に留意し、患者に対しても指導することについて、添付文書の「警告」に以下のとおり記載するよう申請者に求めたところ、申請者より適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

「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。

1.2 有効性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。なお、「7.R.4 用法・用量について」に関して、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の用法は連日ではなく週 3 回経口投与であることから、飲み忘れや過量服薬等が起きないように、患者に対して資材等を用いて服薬指導を徹底する必要がある。

機構は、専門協議における議論等を踏まえ、【効能又は効果】を承認申請されたとおりとすることを了承した。また、【用法及び用量】並びに添付文書の＜効能又は効果に関連する注意＞及び＜用法及び用量に関連する注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、申請者より適切に対応されたため、機構はこれを了承した。また、週 3 回という用法について、申請者は、医療従事者向け及び患者向け資材を医療現場に提供し、服薬指導を徹底する旨回答した。

【効能又は効果】

透析施行中の腎性貧血

＜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 10 g/dL 未満、腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で 11 g/dL 未満とする。

【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 50 mg 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 3.0 mg/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 70 mg 又は 100 mg 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 3.0 mg/kg を超えないこととする。

＜用法・用量に関連する注意＞

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 (μ g/週)	エポエチンベータペゴル (μ g/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

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（2.0 g/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	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	12.5 g/dL を超える
-1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し、Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 1 段階減量して再開
-1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	
2.0 g/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)	20 mg	40 mg	50 mg	70 mg	100 mg	120 mg	150 mg	200 mg

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

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。

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。

1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。なお、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬は ESA と異なり、HIF 経路の活性化を介して血管新生を促進し、腫瘍増殖の促進、網膜血管の増殖に伴う網膜出血等を引き起こすおそれがある。製造販売後調査等において悪性腫瘍や網膜出血の発現状況について情報収集し、検討する必要がある。
- ・ PD 患者の検討例数は限られており、長期投与時の安全性データも得られていないことから、製造販売後調査等において PD 患者における長期投与時の安全性について情報収集し、検討する必要がある。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 66 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 67 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 68 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 66 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 血栓塞栓症 - 高血圧	- HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響 - 肝機能障害 - 悪性腫瘍 - 網膜出血	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 67 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 特定使用成績調査	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材の作成と提供 - 患者向け資材の作成と提供

表 68 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目 的	透析施行中の腎性貧血患者を対象に、使用実態下における本薬長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	透析施行中の腎性貧血患者
予定症例数	1,000 例（解析対象症例として HD 患者 900 例、PD 患者 100 例）
観察期間	2 年間
主な調査項目	- 患者背景（年齢、性、透析歴、透析導入の原疾患、腎性貧血に対する治療歴、合併症、既往歴等） - 透析療法（透析療法の種類・変更等） - 本薬の投与状況（1 回投与量、投与期間、投与中止理由等） - 併用薬剤の使用状況（薬剤名、投与経路、使用理由等） - 臨床検査値（Hb 値） - 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

透析施行中の腎性貧血

[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 50 mg 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 3.0 mg/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 70 mg 又は 100 mg 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 3.0 mg/kg を超えないこととする。

[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。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
¹⁴ C	Carbon-14	炭素の放射性同位体
CCK _A	Cholecystokinin A	コレシストキニン A
CERA	Epoetin beta pegol (genetical recombination)	エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	—	経口クリアランス
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DA	Darbepoetin alfa (genetical recombination)	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis stimulating agents	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
■■■■■	■■■	■■■■■
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
Hct	Hematocrit	ヘマトクリット
HD	Hemodialysis	血液透析
HD 切替え維持試験	—	ESA 治療中の HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験 (HD 切替え維持試験) (CTD 5.3.5.1-2 : 試験番号 1517-CL-0307)
HD 貧血改善試験	—	ESA 未治療 HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (HD 貧血改善試験) (CTD 5.3.5.2-2 : 試験番号 1517-CL-0308)
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIF	Hypoxia inducible factor	低酸素誘導因子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度

ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	Evaluation of stability data	安定性データの評価に関するガイドライン (平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号)
ICR	Institute of Cancer Research	—
ka	—	吸収速度定数
IL-1 β	Interleukin-1 β	インターロイキン-1 β
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LLC-PK1 細胞	—	ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MCH	Mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	Mean corpuscular hemoglobin concentration	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MDCK 細胞	Martin-Darby canine kidney cell	イヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCK 細胞
MDR	Multidrug resistance	多剤耐性
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーRNA
MET1	—	ロキサデュスタットの 4-O- β -グルクロン酸抱合体
MET3	—	ロキサデュスタットの 4'-水酸化体の硫酸抱合体
MET4	—	ロキサデュスタットの 4'-水酸化体
MET11-1	—	ロキサデュスタットの水酸化体
MET12	—	ロキサデュスタットの水酸化体の硫酸抱合体
MRP	Multidrug resistance protein	多剤耐性タンパク質
MS	Mass spectrometry	質量分析
NA	Not applicable	未適用
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NE	Norepinephrine	ノルエピネフリン
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
PD 試験	—	PD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : 試験番号 1517-CL-0302)
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PG-PS	Peptidoglycan-polysaccharide	ペプチドグリカン-多糖
PH	Prolyl hydroxylase	プロリン水酸化酵素
PHD	Prolyl hydroxylase domain enzyme	プロリン水酸化酵素ドメイン
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcF	Fridericia-corrected QT interval	Fridericia 法による補正 QT 間隔

QTcI	Individual-corrected QT interval	個人ごとの補正係数を用いた心拍数補正後の QT 間隔
RH	Relative humidity	相対湿度
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SD	Sprague-Dawley	—
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TIBC	Total iron binding capacity	総鉄結合能
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF- α	Tumor necrosis factor	腫瘍壊死因子- α
TSAT	Transferrin saturation	トランスフェリン飽和度
UGT	Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素
UIBC	Unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
UV/VIS	Ultraviolet-visible absorption spectroscopy	紫外可視吸光度測定法
V _c /F	—	中心コンパートメントの見かけの分布容積
WBP	Whole body plethysmography	全身プレチスモグラフィ法
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内長期投与試験	—	ESA 治療中の HD 患者を対象とした国内第 III 相長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-3: 試験番号 1517-CL-0312)
腎性貧血治療ガイドライン 2008	—	「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 2008 年版」一般社団法人日本透析医学会編
腎性貧血治療ガイドライン 2015	—	「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 2015 年版」一般社団法人日本透析医学会編
腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン	—	『「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成 23 年 9 月 30 日付け薬食審査発 0930 第 1 号）
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
本薬	—	ロキサデュスタット