

## 審議結果報告書

令和2年6月4日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] バフセオ錠150 mg、同錠300 mg  
[一般名] バダデュstatt  
[申請者名] 田辺三菱製薬株式会社  
[申請年月日] 令和元年7月8日

### [審議結果]

令和2年5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

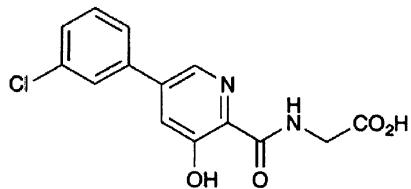
令和2年5月18日

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] バフェオ錠 150 mg、同錠 300 mg  
[一般名] バダデュstatt  
[申請者] 田辺三菱製薬株式会社  
[申請年月日] 令和元年7月8日  
[剤形・含量] 1錠中にバダデュstatt 150 mg 又は 300 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<sub>14</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

分子量 : 306.70

化学名 :

(日本名) [5-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシアミド]酢酸

(英名) [5-(3-Chlorophenyl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acetic acid

[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判断する。

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】

腎性貧血

[用法及び用量]

通常、成人にはバダデュstattとして、1回 300 mg を開始用量とし、1日 1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 日 1 回 600 mg までとする。

[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。

## 別 紙

### 審査報告 (1)

令和2年4月8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] バフセオ錠 150 mg、同錠 300 mg

[一 般 名] バダデュstatt

[申 請 者] 田辺三菱製薬株式会社

[申請年月日] 令和元年7月8日

[剤形・含量] 1錠中にバダデュstatt 150 mg 又は 300 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] 腎性貧血

[申請時の用法・用量] 通常、成人には、バダデュstattとして 300 mg を開始用量とし、1日1回  
経口投与する。以降、貧血の経過や程度により適宜増減する。なお、最高用量は1日1回 600 mg 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.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
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.....	4
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.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	12
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	20
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.....	32
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.....	73
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....	73

#### [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、腎機能障害によるエリスロポエチン（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、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（ESA）<sup>1)</sup>が主に使用されているが、ESAはいずれも注射剤であり、また抗EPO抗体陽性赤芽球病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）。

本薬は、Akebia Therapeutic社で創製されたバダデュstattを有効成分とする経口製剤であり、低酸素誘導因子（HIF）-プロリン水酸化酵素（PH）阻害作用を有する。HIFは2つのサブユニット（HIF- $\alpha$ 及びHIF- $\beta$ ）からなる転写因子であり、低酸素環境下で活性化し、赤血球造血等を亢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- $\alpha$ 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、Cell 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、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、2020年2月現在、海外において承認されている国はない。

## 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

原薬は白色の固体であり、性状、溶解性、吸湿性、熱分析、解離定数及び分配係数について検討されている。開発段階の原薬には、4種類の結晶形（■、■、■及び■）が認められているが、実生産では■のみが得られている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、IR、NMR（<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR）、UV/VIS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。

原薬について、重要品質特性（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、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
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■
■	■

<sup>1)</sup> 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）（DA）及び持続性エリスロポエチン受容体活性化剤（CERA）

重要工程として、[REDACTED]が設定されている。また、重要中間体として、[REDACTED]  
[REDACTED]及び[REDACTED]  
[REDACTED]と[REDACTED]  
[REDACTED]の混合物が設定され、管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（元素不純物〈ICP-MS〉、類縁物質〈HPLC〉、残留溶媒〈GC〉）、水分、強熱残分、結晶形、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

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、原薬は光に安定であった。

表2 原薬の主な安定性試験

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	パイロット 3ロット	25°C	60%RH	ポリエチレン袋（二重） +ポリエチレンドラム	18カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40°C	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、これをポリエチレンドラムで室温保存するとき、■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錠中に原薬 150 mg 又は 300 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒプロメロース、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ II ホワイト（150 mg 錠のみ）又はオパドライ II イエロー（300 mg 錠のみ）が添加剤として含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、打錠、コーティング、保管、包装・表示・試験・保管からなる工程により製造される。

製剤について、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、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
[REDACTED]	[REDACTED]

重要工程として、[REDACTED]が設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、製剤均一性（含量均一性試験〈HPLC〉）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

#### 2.2.4 製剤の安定性

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 [REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED] が適用され、[REDACTED] [REDACTED]  
[REDACTED] [REDACTED]。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	バイロット 2 ロット、 小規模ロット 1 ロット	25°C	60%RH	ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔	18 カ月
加速試験	バイロット 2 ロット、 小規模ロット 1 ロット	40°C	75%RH	+アルミ袋+紙箱	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、ポリ塩化ビニルフィルム/アルミ箔をアルミ袋(アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム袋)及び紙箱で包装し室温保存するとき 30 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.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 産生誘導作用及びラットにおける赤血球造血亢進作用が検討された。副次的薬理試験として、HIF-PH 以外の酵素等に対する作用及び肺動脈圧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、特に言及しない限り、溶媒としてマウスを用いた *in vivo* 試験では 25%DMSO 及び 1%メチルセルロースが、ラットを用いた *in vivo* 試験では 0.25%ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 0.1%ポリソルベート 80 含有溶液が、イヌを用いた *in vivo* 試験では 1%メチルセルロースが用いられた。

### 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 及び 4.2.1.1-2 : 試験番号 AKB-6548-NC-■■■ 及び AKB-6548-NC-■■■)

ヒト組換えプロリン水酸化酵素ドメイン（PHD）1、PHD2 及び PHD3 に対する本薬の阻害活性が検討された。本薬のヒト PHD1、PHD2 及び PHD3 に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 15.4、11.8 及び 7.6 nmol/L であり、いずれの PHD に対しても同程度の阻害作用を示した。また、ヒト PHD2 に対する本薬の代謝物である O-グルクロン酸抱合体の阻害活性が検討され、IC<sub>50</sub> 値は 2.31 μmol/L（本薬と比較して約 1/200）であった。

### 3.1.2 EPO 產生誘導作用

### 3.1.2.1 *in vitro* EPO 産生誘導作用 (CTD 4.2.1.1-3 : 試験番号 ■■■04989)

ヒト肝癌由来細胞株の Hep3B 細胞に、本薬 3~30 μmol/L を添加したときの HIF-1α 及び HIF-2α タンパク量、並びに血管内皮増殖因子 (VEGF) 濃度が、また、本薬 0.1~100 μmol/L を添加したときの EPO 濃度が、それぞれ測定された。本薬は濃度依存的に HIF-1α タンパク量、HIF-2α タンパク量及び EPO 濃度を増加させた。一方で、VEGF 濃度に対する本薬の影響は認められなかった。

### 3.1.2.2 マウスにおける EPO 産生誘導作用 (CTD 4.2.1.1-4 : 試験番号 ■■■-0302)

雄性マウスに本薬 30、90 及び 270 mg/kg を 1 日 3 回 4 日間反復経口投与したときの、血中 EPO 濃度が測定された。溶媒対照群、本薬 30、90 及び 270 mg/kg 群の 4 日間投与終了 2 時間後の血中 EPO 濃度（平均値±標準偏差）は検出限界 (94 pg/mL) 以下、125±152、175±152 及び 1,461±968 pg/mL であり、本薬は用量依存的に血中 EPO 濃度を増加させる傾向が認められた。

### 3.1.2.3 ラットにおける EPO 産生誘導作用 (CTD 4.2.1.1-10 : 試験番号 6901491)

雄性ラットに本薬 30 及び 90 mg/kg を単回経口投与したときの、血中 EPO 濃度が測定された。溶媒対照群、本薬 30 及び 90 mg/kg 群の投与 6 時間後の血中 EPO 濃度（平均値±標準偏差）は 50±8、265±37 及び 9,265±2,086 pg/mL であり、本薬は用量依存的に血中 EPO 濃度を増加させる傾向が認められた。

### 3.1.3 赤血球造血亢進作用

#### 3.1.3.1 マウスにおける赤血球造血亢進作用 (CTD 4.2.1.1-4 及び 4.2.1.1-5 : 試験番号 ■■■-0302 及び ■■■-0446)

雄性マウスに本薬 30、90 及び 270 mg/kg を 1 日 3 回 4 日間反復経口投与したときの、4 日間投与終了後の網状赤血球比率が測定された。本薬 30 及び 90 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して明らかな作用は認められなかつたが、本薬 270 mg/kg 群では最終投与 8 時間後をピークとして、いずれの時点でも溶媒対照群より高値であった（表 5）。なお、本薬 270 mg/kg を 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回に分割して 4 日間反復投与したときの網状赤血球比率には明確な差は認められなかつた。

表 5 マウスにおける 4 日間投与終了後の網状赤血球比率

投与群	網状赤血球比率		
	最終投与 2 時間後	最終投与 8 時間後	最終投与 24 時間後
溶媒対照群	1.13±0.57	1.30±0.26	1.85±0.21
本薬群 (mg/kg)	30	1.82±0.66	1.15±0.49
	90	1.86±0.31	1.80±0.12
	270	3.45±1.34	5.55±0.49
2~6 例、平均値±標準偏差			

#### 3.1.3.2 ラットにおける赤血球造血亢進作用 (CTD 4.2.1.1-10 : 試験番号 6901491)

雄性ラットに本薬 30、90 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与したときの、投与開始 2 週後の赤血球数、網状赤血球比率、Hb 値及び Hct 値が測定された。いずれのパラメータも本薬 90 mg/kg 群では溶媒対照群と比較して高値であった（表 6）。

表 6 ラットにおける投与開始 2 週後の赤血球数、網状赤血球数、Hb 値及び Hct 値

投与群	赤血球数 (10 <sup>6</sup> /μL)	網状赤血球数 (10 <sup>9</sup> /μL)	Hb 値 (g/dL)	Hct 値 (%)
溶媒対照群	7.5±0.2	314±37	14.9±0.7	43.6±1.4
本薬群 (mg/kg)	30	7.7±0.5	308±84	15.8±0.7
	90	8.8±0.6	706±118	19.9±1.1

10~12 例、平均値±標準偏差

### 3.2 副次的薬理試験

#### 3.2.1 受容体・酵素に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.2-1 及び 4.2.1.2-2 : 試験番号 14651 及び 100043777)

112種類の受容体及び42種類の酵素に対する本薬 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ の作用が検討された。本薬 $10\text{ }\mu\text{mol/L}$ は、アンギオテンシン変換酵素(ACE)及びCAMK2 $\alpha$ の活性、末梢性ベンゾジアゼピン(BZD)受容体のリガンド結合に対してそれぞれ60%の阻害作用、89%の活性化作用及び70%の阻害作用を示した。

ウサギの大動脈を用いて本薬 $0.3\sim300\text{ }\mu\text{mol/L}$ のACEの活性及び末梢性BZD受容体のリガンド結合に対する本薬の影響を検討した結果、ACEの活性に対する本薬の $IC_{50}$ 値は $72\text{ }\mu\text{mol/L}$ であり、健康成人に本薬の最大臨床推奨用量である $600\text{ mg/日}$ を反復経口投与したときの本薬未変化体の非結合型の $C_{max}$ ( $254\text{ ng/mL}$ )<sup>2)</sup>の87倍であった。末梢性BZD受容体のリガンド結合には $300\text{ }\mu\text{mol/L}$ まで阻害作用を示さなかった。

以上から、申請者は、臨床使用時に本薬がACEの活性及び末梢性BZD受容体のリガンド結合を阻害する可能性は低いと説明している。また、CAMK2 $\alpha$ の活性については、本薬は中枢移行性が低く(4.2参照)、安全性薬理試験において一般状態への影響が認められなかつたこと(3.3参照)及び毒性試験において行動所見の異常が認められなかつたこと(5.1及び5.2参照)等から、ヒトに本薬を投与したときにCAMK2 $\alpha$ に作用する可能性は低いと申請者は説明している。

#### 3.2.2 肺動脈圧に対する作用 (CTD 4.2.1.2-3 : 試験番号 021-1802)

雄性ラットに本薬 $30$ 及び $90\text{ mg/kg}$ を1日1回29日間反復経口投与したときの、肺動脈圧に対する影響を検討した。本薬 $90\text{ mg/kg}$ 群では溶媒対照群と比較して収縮期、拡張期及び平均肺動脈圧の上昇並びに心拍数の増加が認められた。なお、右心肥大の指標であるFulton index<sup>3)</sup>には影響が認められなかつた。

申請者は、肺高血圧症の動物モデルでは右心室肥大や血管内層の肥大が認められるものの、上記試験及び本薬を2年間投与した毒性試験においてこれらの所見は認められなかつたこと(5.1及び5.2参照)等から、臨床において本薬投与による肺高血圧症のリスクは低いと説明している。

### 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として表7に示す試験が提出された。

<sup>2)</sup> 血漿中未変化体濃度の $C_{max}$ ( $84,800\text{ ng/mL}$ )とタンパク結合率から算出した。

<sup>3)</sup> Fulton index = (右心房及び右心室の合計重量) / (左心房、左心室及び心室中隔の合計重量)

表7 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	添付資料 CTD (試験番号)
中枢神経系	ラット (雄各群10例)	機能観察総合評価(FOB)法	120、180、360 mg/kg <sup>a)</sup>	単回 経口	最高投与量の360 mg/kgまで影響は認められなかった。	4.2.1.3-1 (1008-2361)
心血管系	HEK293細胞 (各群7標本)	hERG電流	9.5、28.4、94.8、284.4 μmol/L	in vitro	9.5、28.4、94.8及び284.4 μmol/L添加時にそれぞれ17.6、21.6、26.9及び21.0%抑制した。	4.2.1.3-2 (701205-2)
	ラット (雄各群6例)	血圧(収縮期、拡張期及び平均)、心拍数、体温	120、180、360 mg/kg <sup>a)</sup>	単回 経口	全ての本薬群で心拍数の増加、180 mg/kg以上の群で血圧及び体温の低下が認められた。	4.2.1.3-3 (1008-2391)
	イヌ (雄各群4例)	血圧(収縮期、拡張期及び平均)、心拍数、体温、活動量、心電図	60、120、360 mg/kg	単回 経口	全ての本薬群で血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。	4.2.1.3-4 (1008-2382)
呼吸系	ラット (雄各群6例)	呼吸数、分時換気量、1回換気量	120、180、360 mg/kg <sup>a)</sup>	単回 経口	360 mg/kgで分時換気量及び1回換気量の増加が認められた。	4.2.1.3-5 (1008-2371)
腎・泌尿器系	ラット (雄各群10例)	尿量、尿中電解質(Na <sup>+</sup> 、K <sup>+</sup> 、Cl <sup>-</sup> )、尿タンパク、クレアチニン、尿素排泄量、尿中pH、水分摂取量、クレアチニンクリアランス	120、180、360 mg/kg <sup>a)</sup>	単回 経口	いずれの評価項目においても最高投与量の360 mg/kgまで影響は認められなかった。	4.2.1.3-6 (0209[REDACTED])

a) 溶媒として1%メチルセルロースが用いられた。

### 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- $\alpha$  及び HIF- $\beta$ ) からなる転写因子である。正常酸素環境下では HIF 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 (J Biol Chem 2004; 279: 38458-65) 、低酸素環境下では酸素を補因子とする HIF-PH の活性が低下するため、HIF の分解が抑制され、HIF 経路が活性化される。

正常な腎臓では、低酸素環境下において HIF 経路を活性化して赤血球産生に関与する EPO 産生が亢進する。腎不全患者では、腎機能が低下しているため低酸素環境下であっても、EPO が十分に産生されていない (Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 2900-8、N Eng J Med 1998; 339: 1054-62)。したがって、本薬により HIF 経路を活性化することで、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、腎性貧血に対し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、ラットに対して赤血球数、網状赤血球数、Hb 値及び Hct 値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、本薬による hERG 電流の抑制が認められた。また、ラット及びイヌで心拍数増加及び血圧低下が認められ、健康成人に本薬の最大臨床推奨用量である 600 mg/日を反復経口投与したときの本薬未変化体の C<sub>max</sub> (84,800 ng/mL) と比較した安全域(総薬物濃度)はそれぞれ 2 倍及び 0.2 倍で

あった。当該所見について、HIF 経路が活性化すると組織内で血管拡張が誘導されるとの報告があること (Cell 1997; 89: 9-12、Essays in Biochem 2007; 43: 105-19) から、血圧低下は本薬の HIF-PH 阻害による HIF 安定化に基づく、低酸素環境下と同様の機序による血管拡張の影響であり、心拍数増加は血圧低下に対する反射応答と考えられる。なお、これまでに実施された臨床試験において低血圧及び血圧低下の副作用は認められていない。また、イヌで、最高投与量の 360 mg/kg まで心電図に影響は認められなかった。

呼吸系について、ラットで呼吸数の変化を伴わない分時換気量及び 1 回換気量の増加が認められ、健常成人に本薬の最大臨床推奨用量である 600 mg/日を反復経口投与したときの本薬未変化体の  $C_{max}$  (84,800 ng/mL) と比較した安全域（総薬物濃度）は 3 倍であった。当該所見について、HIF 経路の活性化により產生される EPO、エンドセリン等により、頸動脈小体の化学受容器における酸素感受性の変化及び頸動脈小体から中枢神経系への求心性出力の増加が誘導されることが報告されていること (Respir Physiol Neurobiol 2008; 164: 282-7) から、分時換気量及び 1 回換気量の増加は HIF 経路の活性化による影響であると考えられる。

以上の考察及び表 7 に示す安全性薬理試験成績より、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、ウサギ及びイヌに本薬の非標識体又は [ $^{14}C$ ] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬の未変化体及び代謝物 ( $O$ -グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体) の濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられた。血漿中濃度の定量下限値は、未変化体はマウスで 60 ng/mL、ラット及びウサギで 5 ng/mL、イヌで 2 ng/mL、 $O$ -グルクロン酸抱合体はマウスで 20 ng/mL 及びラットで 10 ng/mL、アシルグルクロン酸抱合体はマウスで 20 ng/mL 及びラットで 5 ng/mL であった。本薬の [ $^{14}C$ ] 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、定量的全身オートラジオグラフィー又は放射能検出器が用いられた。

##### 4.1 吸収

###### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.2-4 及び 4.2.2.2-5 : 試験番号 6901595、■■1129、6901603 及び ■■1132)

雌雄ラットに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表 8 ラットに本薬を単回投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

性	投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	$C_{max}$ <sup>a)</sup> (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	生物学的利用率 <sup>b)</sup> (%)
雄	経口	20	23,100±2,490	2.0	104,000	2.3	75
	静脈内	5.57	—	—	38,500	0.9	—
雌	経口	20	33,300±16,500	0.5	103,000	1.1	117
	静脈内	5.57	—	—	24,600	1.1	—

各時点 3 例の平均値、— : 算出せず

a) 平均値±標準偏差

b) (経口投与時の  $AUC_{0-\infty}$ /経口投与量) / (静脈内投与時の  $AUC_{0-\infty}$ /静脈内投与量) × 100

雌雄イヌに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表9 イヌに本薬を単回投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

性	投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
雄	経口	30	3	50,900±4,550	0.5±0.0	135,000 <sup>a)</sup>	3.2 <sup>a)</sup>
	静脈内	5	3	—	—	NC	NC
雌	経口	30	3	62,800±21,600	0.4±0.1	112,000±29,700	4.2±2.9
	静脈内	5	3	—	—	19,200 <sup>b)</sup>	2.7 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差、—：算出せず、NC：Not Calculated

a) 1例

b) 2例の平均値

雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。ラット及びイヌとともに、本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表10 本薬を単回経口投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータ

	性	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C <sub>max</sub> (ng eq/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng eq·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
ラット	雄	50	3	153,239±9,666	0.5±0.0	643,813±38,268	9.3±8.9
	雌	50	3	184,043±6,221	0.8±0.3	890,585±49,541	5.4±1.1
イヌ	雄	50	3	117,843±12,020	1.0±0.0	283,937±34,826	22.2±7.0
	雌	50	3	128,550±7,912	0.7±0.3	310,202±7,875	18.9±8.2

平均値±標準偏差

#### 4.1.2 反復投与試験

##### 4.1.2.1 ラット反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-8 : 試験番号 2008611)

毒性試験において、雌雄ラットに本薬を 6 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 11 のとおりであった。未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、概ね投与量に比例して増加した。本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表11 ラットに本薬を 6 カ月間反復経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)
雄	20	1 日目	12,590±2,982	1.0	52,000
		182 日目	28,180±4,562	1.0	118,000
	40	1 日目	36,120±10,820	1.0	160,100
		182 日目	42,140±7,515	1.0	250,500
雌	60	1 日目	50,400±1,720	1.0	301,000
		182 日目	37,040±6,343	2.0	231,800
	20	1 日目	16,770±2,384	1.0	54,590
		182 日目	33,780、39,240 <sup>b)</sup>	1.0	130,800
	40	1 日目	46,770±4,340	1.0	144,600
		182 日目	57,450±18,560	2.0	285,300
	60	1 日目	66,180±810.1	1.0	242,300
		182 日目	55,590±13,260	1.0	422,600

各時点 3 例の平均値

a) 平均値±標準偏差

b) 2 例の測定値

##### 4.1.2.2 イヌ反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-13 : 試験番号 20008612)

毒性試験において、雌雄イヌに本薬を 9 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> は、概ね投与量に比例して増加した。雌雄で本薬の薬物動態に大きな違いは認められなかった。

表 12 イヌに本薬を 9 カ月間反復経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

性	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (ng·h/mL)
雄	10	1 日目	6,081±4,808	1.0	10,560
		274 日目	2,563±1,802	1.0	4,563
	25	1 日目	34,700±17,420	1.0	64,800
		274 日目	24,060±10,180	1.0	39,780
	50	1 日目	73,820±14,460	1.0	139,200
		274 日目	47,870±9,164	1.0	76,960
雌	10	1 日目	2,474±1,630	1.0	6,513
		274 日目	3,850±2,310	1.0	8,019
	25	1 日目	6,714±3,275	1.0	12,170
		274 日目	30,580±9,556	1.0	46,270
	50	1 日目	29,120±23,050	1.0	51,360
		274 日目	68,170±22,780	1.0	119,800

各時点 3 例の平均値

a) 平均値±標準偏差

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-7 : 試験番号 [REDACTED] 1R2)

Caco-2 細胞を用いて、本薬の膜透過性が検討された。本薬 (0.024~0.271 mg/mL) 又は膜透過性が高いミノキシジル (10 μmol/L) をインキュベートしたときの、頂側膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側への見かけの透過係数 (P<sub>app</sub> A→B) は、それぞれ 5.02~24.6 × 10<sup>-6</sup> cm/秒及び 4.31~7.88 × 10<sup>-6</sup> cm/秒であったことから、申請者は本薬の膜透過性は高いと考えると説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 ラット及びイヌにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.3-2 : 試験番号 0830 [REDACTED] 及び 0831 [REDACTED])

雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 60 mg/kg 単回経口投与し、投与 2、4、8、12 及び 24 時間後における各組織中の放射能濃度が検討された<sup>4)</sup>。放射能濃度はいずれの組織においても、投与 2 時間後に最高値を示し、経時的に減少した。投与 2 時間後の放射能濃度は腎臓及び肝臓で高く、それぞれ血漿中の 1.6 倍及び同程度であり、投与 24 時間後の放射能濃度は投与 2 時間後の放射能濃度のそれぞれ 0.4% 及び 1.3% まで減少した。脳及び骨髄への移行性は低く、投与 2 時間後の放射能濃度は、それぞれ血漿中放射能濃度の約 1/50 及び約 1/100 であった。なお、血漿中放射能濃度は血液中放射能濃度と同程度以上であったことから、血球移行性は低いことが示唆された。

また、雄性イヌに、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 60 mg/kg 単回経口投与し、投与 2、4、8、12 及び 24 時間後における各組織中の放射能濃度が検討された<sup>5)</sup>。放射能濃度はほとんどの組織において、投与 2 時間後に最高値を示し、経時的に減少した。投与 2 時間後の放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、それぞれ血漿中の 1.9 倍及び 1.5 倍であったが、経時的に減少し、投与 24 時間後の放射能濃度は投与 2 時間後の放射能濃度のそれぞれ 3.3% 及び 2.0% であった。脳への移行性は低く、投与 2 時間後の放射能濃度は血漿中放射能濃度の約 1/100 であった。なお、血漿中放射能濃度は血液中放射能濃度と同程度以上であったことから、血球移行性は低いことが示唆された。

<sup>4)</sup> 血漿、血液、脳、眼球、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、肺臓、睪丸、精巣、副腎、皮膚、腸間膜リンパ節、大腿骨、骨格筋及び骨髄における放射能濃度が検討された。

<sup>5)</sup> 血漿、血液、脳、眼球、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、肺臓、睪丸、精巣、副腎、腸間膜リンパ節、大腿骨、骨格筋及び骨髄における放射能濃度が検討された。

#### 4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-3 : 試験番号 ■■■1137)

マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿を用いて、本薬の未変化体 (3~300 µg/L) の血漿タンパク結合が検討され、タンパク結合率の平均値はそれぞれ 93.2~96.6%、96.4~99.2%、98.1~99.3%及び 95.6~98.2%であり、濃度依存性は認められなかった。

#### 4.2.3 胎盤通過性及び胎児移行性 (CTD 4.2.2.3-5 : 試験番号 ■■■8106■■)

妊娠ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 50 mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したときの、母体及び胎児の組織中放射能濃度が検討された。放射能濃度が測定された母体（羊水を除く）及び胎児の全ての組織において、投与 1 時間後に最高値を示した後、経時的に減少した。胎児の組織で放射能濃度が検出されたことから、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-6 及び 4.2.2.4-7 : 試験番号 14739 及び ■■■4105)

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 CYP による代謝について検討された。NADPH 存在下又は非存在下で本薬未変化体の減少はほぼ認められなかったことから、申請者は、本薬の代謝における CYP の寄与は小さいと説明している。

#### 4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.4-1~4.2.2.4-5 : 試験番号 ■■■1131、■■■1133、20035235、■■■797035 及び AKB-6548-NC-■■■)

雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 50 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中並びに胆管カニュレーションを施した雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 50 mg/kg 単回経口投与したときの胆汁中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 8 時間後までの血漿中には本薬の未変化体が最も多く、投与 4 時間後以降に本薬の脱グリシン体も認められた。投与 24 時間後までの尿中には主に O-グルクロン酸抱合体（総投与放射能の 2.3~4.6%）及び未変化体（総投与放射能の 0.9~2.6%）が認められた。投与 72 時間後までの糞中には主に未変化体（総投与放射能の 13.1~19.3%）及び本薬の脱グリシン体（総投与放射能の 10.3~14.2%）が認められた。投与 24 時間後までの胆汁中には主に O-グルクロン酸抱合体（総投与放射能の 22.6~26.7%）及び未変化体（総投与放射能の 3.2~4.0%）が認められた。また、グルタチオン抱合体とその関連代謝物が複数検出された（最も多い代謝物は総投与放射能の 10.1%）。

雌雄イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 50 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 8 時間後までの血漿中には本薬の未変化体が最も多く、投与 4 時間後以降に本薬の脱グリシン体も認められた。投与 24 時間後までの尿中には主に O-グルクロン酸抱合体（総投与放射能の 7.5~11.3%）が認められ、未変化体はわずか（総投与放射能の 0.5%未満）であった。投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体（総投与放射能の 67.1~71.2%）が認められた。

雄性ラットに本薬 80 mg/kg を単回経口投与及び雌雄マウスに本薬 25~200 mg を 91 日間反復投与したときの血漿中における未変化体、O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の割合が検討された。血漿中の未変化体の曝露量 (AUC<sub>0-t</sub>) に対する O-グルクロン酸抱合体の曝露量 (AUC<sub>0-t</sub>) 及びアシルグルクロン酸抱合体の曝露量 (AUC<sub>0-t</sub>) の割合は、ラットではそれぞれ 4.29% 及び 0.09% であり、マウス（投与 91 日目）ではそれぞれ最大 16.8% 及び最大 1.73% であった。

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 ラット及びイヌにおける尿中、糞中及び呼気中排泄（CTD 4.2.2.5-1 及び 4.2.2.5-2：試験番号 ■■■ 1129 及び ■■■ 1132）

雌雄ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 50 mg/kg 単回経口投与したときの、投与 168 時間後までの尿中、糞中及び呼気中放射能排泄率は、それぞれ雄で 12.3%、86.1%及び 0%並びに雌で 12.0%、86.6%及び 0%であった。雌雄イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 50 mg/kg 単回経口投与したときの、投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ雄で 14.6%及び 84.1%並びに雌で 18.8%及び 79.6%であった。申請者は、ラット及びイヌにおいて本薬未変化体及び代謝物は主に糞中に排泄され、一部は尿中に排泄されると説明している。

##### 4.4.2 ラットにおける胆汁中排泄（CTD 4.2.2.5-1：試験番号 ■■■ 1129）

胆管カニューレ処置を施した雌雄ラットに、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したときの投与 72 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ雄で 80.4%、13.8%及び 4.5%並びに雌で 82.9%、8.5%及び 6.2%であった。また、投与 72 時間後までの胆汁試料を別の胆管カニューレ処置を施した雌雄ラットの十二指腸に投与したときの投与 72 時間後までの胆汁中、尿中及び糞中の総投与放射能濃度に対する排泄率は、それぞれ雄で 17.4%、5.6%及び 76.1%並びに雌で 17.3%、5.4%及び 76.4%であった。申請者は、ラットにおいて本薬未変化体及び代謝物は胆汁を介して糞中に排泄されること、胆汁に排泄された一部は再吸収され腸肝循環することが示唆されたと説明している。

##### 4.4.3 乳汁中排泄（CTD 4.2.2.3-5：試験番号 ■■■ 8106■■）

分娩後 11 日目の雌性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したときの投与 1、4、8 及び 24 時間後の乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度は投与 4 時間後で最高値(212,594 ng eq./mL、血漿中放射能濃度の 9.63 倍) を示し、その後、経時的に低下した。投与 24 時間後での乳汁／血漿中放射能濃度の AUC<sub>0-last</sub> 比は 6.13 倍であり、本薬は乳汁中に移行することが示された。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

#### 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 (*in vitro* 溶血性試験及び光毒性試験) 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、溶媒として 0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 0.1% Tween 80 溶液が用いられた。

## 5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 13）。

表 13 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見 <sup>a)</sup>	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	0 <sup>b)</sup> 、 400、 1,000、 2,000	≥400：白血球数・好中球数の高値、トリグリセリドの高値 ≥1,000：体重減少、血小板数の高値、肝臓の空胞化・炎症 2,000：赤血球造血の亢進	>2,000	参考 4.2.3.1-1
雌雄イヌ (ビーグル)	経口	300、450、700	≥450：嘔吐	>700	参考 4.2.3.1-2

a) イヌを用いた単回経口投与毒性試験において剖検は実施されなかった。

b) 溶媒として、1%メチルセルロース水溶液が用いられた。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット（4週間、3及び6カ月間）及びイヌ（4週間、3及び9カ月間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 14）。主な毒性所見として、赤血球造血の亢進（ラット及びイヌ）、複数の器官・組織の血栓症、心臓弁及び腺胃の壊死及び出血、脾臓の髄外造血の亢進（ラット）、副腎皮質の单核及び多核細胞浸潤並びに肥大細胞（イヌ）が認められたが、副腎皮質の所見を除く所見は本薬の薬理作用又は薬理作用に伴う二次的な影響と判断された。なお、ラット6カ月間反復経口投与毒性試験及びイヌ9カ月間反復経口投与毒性試験での無毒性量は、それぞれ 40 mg/kg/日、50 mg/kg/日（雄イヌ）及び 25 mg/kg/日（雌イヌ）であった。各試験の無毒性量における曝露量（C<sub>max</sub> 及び AUC、4.1.2 参照）は、健康成人に本薬の最大臨床用量である 600 mg/日を反復経口投与したときの曝露量（6.2.1 参照、総薬物濃度）と比較して、ラットで 0.5～0.7 倍及び 0.4～0.5 倍、イヌで 0.4～0.6 倍及び 0.1 倍であった。

表 14 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
雌雄ラット (SD)	経口	4週 (1回/日) +休業 4週	0、40、80、 120、200	死亡：200（雄 3/19 例、雌 2/19 例） 円背位、粗毛、削瘦、喘ぎ呼吸、尿潜血、粘膜の蒼白化、体重増加量・摂餌量の低値、左房室弁の血栓・間質増生・出血、肺の血栓・出血、腎臓・副腎・回腸等の出血、肝臓の小葉中心性肝細胞変性、胸腺のリンパ球枯渇  ≥40：赤血球造血の亢進 ≥80：血小板数の低値、不飽和鉄結合能・総鉄結合能の高値、血清鉄・グルコース・カリウムの低値、肺の重量高値、脾臓の髄外造血亢進、骨髄の造血亢進、胃のうつ血 <sup>a)</sup> ≥120：尿の pH の低値、尿のカリウムクリアランスの高値、脾臓の重量高値、胃のびらん <sup>a)</sup> 200：腎臓の尿細管上皮変性  回復性：あり（骨髄の造血低下、胸腺のリンパ球枯渇、左房室弁の間質増生・色素性マクロファージが認められた）	120	4.2.3.2-6

雌雄 ラット (SD)	経口	3カ月 (1回/日) +休薬3カ月	0、40、 80/70 <sup>b)</sup> 、 120/90 <sup>b)</sup>	<p>死亡又は切迫屠殺：80/70（雄3/22例）、120/90（雄2/22例、雌1/22例） 外観異常、後肢の動作異常、立毛、泌尿生殖器における赤色物質、活動性低下、心臓・腎臓・骨格筋のフィブリン血栓症・壊死、心臓弁の血栓・間質増生・出血・色素性マクロファージ浸潤、肺の出血・フィブリン血栓</p> <p>≥40：赤血球造血の亢進、血清総鉄結合能・グルコース・コレステロールの低値 ≥80/70：耳介の発赤・腫脹、痂皮、尿の色調異常、血清総ビリルビンの高値、血小板数の低値、腺胃の出血・壊死・水腫、脾臓の髓外造血亢進、骨髄の造血亢進 120/90：体重・摂餌量の低値、血清鉄の低値、尿のpHの低値、腺胃のうつ血・フィブリン血栓、副腎皮質細胞の肥大</p> <p>回復性：あり（赤血球分布幅の低値、腎の萎縮・線維化が認められた）</p>	40	4.2.3.2-7
雌雄 ラット (SD)	経口	6カ月 (1回/日) +休薬3カ月	0、20、40、 60	<p>死亡又は切迫屠殺：60（雄7/26例、雌1/26例） 腹部膨満、活動性低下、体温低下、心臓・腎臓・肺・盲腸・回腸の出血・壊死・フィブリン血栓</p> <p>≥20：後肢の動作異常、顔面周囲の汚れ ≥40：耳介・四肢の発赤、便減少、赤血球造血の亢進、血小板数・フィブリノーゲンの低値、血清グルコース・コレステロールの低値、血清総ビリルビンの高値、脾臓の髓外造血亢進、骨髄の造血亢進、腺胃の出血・壊死 60：立毛、黒色便、血清鉄・総鉄結合能の低値</p> <p>回復性：あり</p>	40 <sup>c)</sup>	4.2.3.2-8
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	4週 (1回/日) +休薬4週	0、30、60、 60+Fe <sup>a)</sup> 、 120	<p>≥30：胸腺の重量低値、副腎皮質の単核細胞浸潤<sup>c)</sup> ≥60（60+Fe含む）：赤血球造血の亢進、血清鉄の低値、血清カリウム・AST・LDH・CKの高値、胸腺の萎縮、骨髄の赤血球系細胞増加 120：嘔吐、体重・摂餌量の低値、血小板数の高値、グルコースの低値、胸腺の小型化、副腎皮質の多核細胞浸潤・単細胞壊死</p> <p>回復性：あり（副腎皮質の単核細胞浸潤・多核細胞浸潤、骨髄の赤血球系細胞減少が認められた）</p>	30	4.2.3.2-11
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	3カ月 (1回/日) +休薬3カ月	0、25、45、 90/65 <sup>a)</sup>	<p>≥25：LDHの高値、血清グルコース・血清鉄の低値、副腎皮質の単核細胞浸潤・多核細胞浸潤<sup>b)</sup> ≥45：歯肉・耳介の発赤・腫脹、赤血球造血の亢進、血清カリウムの高値、骨髄の赤血球系細胞増加 90/65：体重増加量・摂餌量の低値、削瘦、被毛粗剛、皮膚の発赤、好塩基球数の高値、CKの高値、全身の暗調化、副腎皮質の単細胞壊死</p> <p>回復性：あり（赤血球数・ヘモグロビン・ヘマトクリット値の低値、副腎皮質の単核細胞浸潤・多核細胞浸潤が認められた）</p>	45 <sup>b)</sup>	4.2.3.2-12
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	9カ月 (1回/日) +休薬3カ月	0、10、25、 50	<p>死亡又は切迫屠殺：50（雌1/7例） 活動性低下、よろめき歩行、異常発声、呼吸緩徐、半眼、体重・摂餌量の低値、血清AST・ALT・CK・ALP・GGT・ビリルビンの高値、小腸のうつ血、胃の幽門部粘膜の巣状壊死、肝臓の肝細胞肥大・小葉中心性のうつ血・空胞化・類洞マクロファージの色素沈着・慢性炎症巣・髓外造血巣</p> <p>≥10：副腎皮質の単核細胞浸潤・肥大細胞（単核・多核）<sup>b)</sup></p> <p>回復性：あり</p>	50（雄） 25（雌）	4.2.3.2-13

a) 薬理作用に関連した変化であり、軽微又は軽度であることから、毒性学的意義は低いと判断された。

b) 120 mg/kg/日群の雄1例が投与43日に死亡したこと等から、投与47日目以降は80 mg/kg/日を70 mg/kg/日に、120 mg/kg/日を90 mg/kg/日に減量された。

- c) 40 mg/kg/日以下の群で認められた変化はいずれも薬理作用に起因した変化又は軽微な変化であることから、毒性学的意義は低いと判断された。
- d) 先に実施されたイヌを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験において、60 mg/kg/日群で血清鉄の低値が認められたため、鉄を 65 mg/kg/日補充（投与 1 日の 4 日前から投与 28 日まで隔日に経口投与）する群が設定された。
- e) 30 及び 60 mg/kg/日群で認められた副腎の所見は軽微であることから毒性学的意義は低いと判断された。
- f) 投与 39 日にヘマトクリット値が 65%以上に達したことから、投与 43 日以降は 90 mg/kg/日を 65 mg/kg/日に減量された。
- g) 25 及び 45 mg/kg/日群で認められた副腎の所見は軽微であることから、毒性学的意義は低いと判断された。
- h) 90/65 mg/kg/日群で投与 42 日までに認められた過剰な赤血球数の高値及び副腎の病理組織学的所見に基づいて判断された。
- i) 光学顕微鏡及び透過型電子顕微鏡検査の結果から、肥大細胞は副腎皮質細胞であると判断された。血清電解質の異常等の副腎機能低下を示唆する変化が認められなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた末梢血リンパ球染色体異常試験及びラットを用いた肝コメットアッセイが実施された（表 15）。申請者は、骨髓の小核試験を実施しなかった理由について、EPO を増加させる刺激により骨髓小核が誘発されることが報告されており（Mutagenesis 1993; 8: 221-9、Mutation Res 2007; 627: 78-91）、本薬の薬理作用に関連する変化が染色体異常誘発性の評価に影響することが考えられたため、*in vivo* 試験として末梢血リンパ球染色体異常試験を実施したと説明している。

CHO 細胞を用いた染色体異常試験において、S9 mix 非存在下の 20 時間処理で構造異常を有する細胞の出現頻度の高値が認められたものの、ラットを用いた末梢血リンパ球染色体異常試験及びラットを用いた肝コメットアッセイにおいて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 15 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	S9 (処理)	濃度 (μg/plate 又は μg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
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	-/+	0 <sup>a)</sup> 、 50、 150、 500、 1,500、 5,000	陰性	4.2.3.3.1-1
	大腸菌： WP2uvrA				
<i>in vitro</i> ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験	CHO 細胞	- (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、 100、 150、 250	陰性	4.2.3.3.1-2
		- (20 時間)	0 <sup>a)</sup> 、 25、 75、 150	陽性 (≥75)	
		+ (4 時間)	0 <sup>a)</sup> 、 25、 150、 250	陰性	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いる染色体異常試験	雄ラット (SD) 末梢血リンパ球	0、 60、 120、 360 <sup>b)</sup> (経口、 5 日間、 1 回/日)	陰性	4.2.3.3.2-1
	コメットアッセイ	雄ラット (SD) 肝細胞	0、 500、 1,000、 2,000 (単回/経口)	陰性	4.2.3.3.2-2

a) DMSO

b) 120 及び 360 mg/kg/日群において平均有糸分裂指数の大幅な減少率の低値 (>95%) が認められ、観察可能な分裂中期像が不足したことから、120 及び 360 mg/kg/日群の染色体異常誘発性は評価されなかった。

#### 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 16）。本薬はがん原性を示さないと判断された。

表 16 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な病変	性	用量 (mg/kg) <sup>a)</sup>					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD				
					0 <sup>b)</sup>	0 <sup>c)</sup>	5	15	50						
腫瘍性病変															
雌雄 マウス (rasH2)	経口  6カ月 (1回/日)		肺：細気管支肺胞上皮 腺腫 <sup>d)</sup>	雄	0	1	4	5	5	50  4.2.3.4.2-3					
				雌	1	1	3	3	1						
				雄	0	0	0	1	0						
				雌	0	0	0	0	0						
				雄	1	1	0	2	4						
			脾臓：血管肉腫 <sup>e)</sup>	雌	0	2	0	4	2						
				雄	0	1	0	2	0						
			ハーダー腺：腺腫 <sup>f)</sup>	雌	0	0	1 <sup>g)</sup>	0	5						
				雄	2	0	1	0	0						
				雌	0	0	0	0	1						
非腫瘍性病変															
脾臓の髄外造血亢進															
主な病変															
雌雄 ラット (SD)	経口  雄：94～95 週 雌：87～90 週 (1回/日)		副腎：悪性褐色細胞腫 <sup>i)</sup>	雄	6	0	4	4	4	20  4.2.3.4.1-1					
				雌	0	0	0	0	3						
				雄	0	0	0	1	0						
				雌	0	0	0	0	2						
			非腫瘍性病変	雄	脾臓の髄外造血亢進・色素性マクロファージ浸潤・腺胃のびらん・粘膜下織炎・粘膜壞死										
				雌	脾臓の髄外造血亢進・色素性マクロファージ浸潤・腺胃のびらん・粘膜下織炎・粘膜壞死										

a) 雌雄各 25 例/群

b) 水

c) 媒体である 0.25% ヒドロキシプロピルメチルセルロース及び 0.1% Tween 80 溶液

d) 試験実施施設での背景データ (0.0～20.0%) の範囲内であったこと等から、本薬投与との関連性がないと判断された。

e) 報告されている発現頻度 (Toxicol Pathol 2003; 31: 191-9、Toxicol Pathol 2012; 40: 614-23) より低かったこと等から、本薬投与との関連性がないと判断された。

f) 50 mg/kg/日群の雌で認められた所見の発現頻度は試験実施施設での背景データ (0.0～23.5%) の範囲内であったことから、本薬投与との関連性がないと判断された。

g) 検査例数 24 例

h) 雌雄各 70 例/群

i) 副腎髓質細胞過形成及び良性褐色細胞腫の発現頻度の高値は認められなかったこと等から、本薬投与との関連性がないと判断された。

j) 報告されている発現頻度 (新毒性病理組織学 2017; 705-24) より低かったこと等から、本薬投与との関連性がないと判断された。

#### 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 17）。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、受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は認められなかった。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、胎児の体重低値及び骨化不全が認められたものの、ラット及びウサギのいずれにおいても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、出生児の体重低値が認められた。ラット及びウサギ胚・胎児に対する無毒性量（それぞれ 80 mg/kg/日及び 50 mg/kg/日）における曝露量（ラット : C<sub>max</sub> 77.81 µg/mL 及び AUC 1,007 µg·h/mL、ウサギ : C<sub>max</sub> 39.01 µg/mL 及び AUC 99.5 µg·h/mL）は、健康成人に本薬の最大臨床推奨用量である 600 mg/日を反復経口投与したときの曝露量（6.2.1 参照、総薬物濃度）と比較して、ラットでは C<sub>max</sub> で 0.9 倍及び AUC で 1.6 倍、ウサギでは C<sub>max</sub> で 0.5 倍及び AUC で 0.2 倍であった。

表 17 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 28 日前～63 又は 64 日(1回/日) 雌：交配 14 日前～妊娠 7 日(1回/日)	0、40、80、120	雄 死亡又は切迫屠殺：80 (1/25 例)、120 (4/25 例) 両側後肢の機能障害、痴皮、黒色便、水様便、円背位、削瘦、外観異常、呼吸数低下、呼吸促迫、自発運動低下、眼周囲への黒色物附着、臓器の赤色化、肝臓の黒色化、胃の黒色巣  ≥80：皮膚の赤色化 120：体重・摂餌量の低値、脾臓の腫大、腸胃の赤色化・黒色化 精子パラメータ及び受胎能に影響なし  雌 一般毒性、受胎能及び初期胚発生に影響なし	親動物（一般毒性）： 40 (雄) 120 (雌)	4.2.3.5.1-1
胚・胎児発生試験	雌ラット(SD)	経口	妊娠 6～17 日(1回/日) 帝王切開：妊娠 20 日	0、40、80、160	母動物： ≥80：体重増加量・摂餌量の低値 胎児： 160：胎児の体重低値、頸椎・胸椎・腰椎・腰帶・仙椎・頭蓋骨・胸骨の不完全骨化・未骨化、肋骨の小型化 <sup>a)</sup>	母動物（一般毒性）：40 胚・胎児発生：80	4.2.3.5.2-2
	雌ウサギ(NZW)	経口	妊娠 6～18 日(1回/日) 帝王切開：妊娠 29 日	0、10、25、50	死亡又は切迫屠殺：50 (3/28 例) 糞量の減少、摂餌量の低値 母動物： 影響なし 胎児： 影響なし	母動物（一般毒性）：25 胚・胎児発生：50	4.2.3.5.2-4
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット(SD)	経口	母動物： 妊娠 6 日～授乳 20 日(1回/日)	0、20、40、80	母動物： 影響なし  F1 出生児： 80：体重低値(出生時から離乳後初期)	母動物（一般毒性、生殖能）：80  F1 出生児の発生・生後発育：40  F1 出生児の機能発達・生殖機能：80	4.2.3.5.3-1

a) 母動物の体重増加抑制と関連した二次的変化であると判断された。

## 5.6 その他の試験

### 5.6.1 毒性発現の機序に関する試験

マウス、ラット及びイヌ全血を用いた *in vitro* 溶血性試験が実施され、本薬は溶血性を示さないと判断された（表 18）。

表 18 毒性発現の機序に関する試験

試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
<i>in vitro</i> 溶血性試験	本薬を 0.98～1,000 μmol/L の濃度でマウス、ラット及びイヌ全血に添加し、溶血の有無を評価	いずれの全血においても溶血は認められなかった	4.2.3.7.3-1

## 5.6.2 光安全性試験

*In vitro* 及び *in vivo* 光毒性試験が実施された（表 19）。*In vitro* 試験において陽性の結果が得られたものの、*in vivo* 試験において眼及び皮膚に影響は認められなかったことから、本薬は光毒性を示す可能性は低いと判断された。

表 19 光安全性試験

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	0.05、0.2、0.5、2、5、15、49、153 µg/mL UVA 照射	光毒性あり (光毒性係数 : 179.55、 平均光作用 : 0.403)	4.2.3.7.7-2
	雌ラット (Long-Evans)	本薬 0、60、180、400 mg/kg を 3 日間連日経口投与した。最終投与 42～46 分後に 10.3～11.3 J/cm <sup>2</sup> の UVA 及び 145～159 mJ/cm <sup>2</sup> の UVB を 60 分 (60、180 mg/kg 群) 又は 120 分 (400 mg/kg 群) 照射し、照射終了 1、4、24、48 及び 72 時間後に観察	眼及び皮膚に光毒性なし	4.2.3.7.7-3

## 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。

ラットを用いた反復投与毒性試験において、心臓、腎臓、肺、胃、回腸、盲腸等のフィブリン血栓症、心臓弁の間質増生、細胞浸潤、色素性マクロファージ、壊死等、胃の壊死、びらん、出血等が認められた。ラットでは ESA を投与時に同様の所見が報告されている (Toxicol Pathol 2014; 42: 510-23)。これらの所見は、本薬の薬理作用である赤血球造血の亢進に伴い血液粘度が高まったことによる血流障害に関連した変化と考えられた。これらの所見の安全域は 1 倍未満であることから、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、臨床使用で問題となる可能性は低いと判断した。

また、イヌを用いた反復投与毒性試験において、副腎皮質の单核細胞浸潤、多核の肥大細胞等の病理組織学的所見が認められた。イヌを用いた 9 カ月間反復経口投与毒性試験においてこれらの所見が認められた最低用量 10 mg/kg/日投与時の曝露量 (AUC、4.1.2.2 参照) は、健康成人に本薬の最大臨床推奨用量である 600 mg/日を反復経口投与したときの曝露量 (6.2.1 参照、総薬物濃度) と比較して 0.01 倍であった。しかしながら、これらの所見は、病理学的变化が認められた細胞は少数であること、副腎機能不全を示唆する症状が認められていないこと、回復性があり可逆的な变化であること、マウス及びラットでは認められなかつたこと、並びにこれまで実施された国内臨床試験において副腎機能に顕著な変化は認められていないことから、臨床使用において問題となる可能性は低いと判断した。

機構は、申請者の説明を了承するが、本薬の薬理作用に起因すると考えられる事象が認められていること等から、ヒトにおける安全性については、7.R.2 で引き続き検討を行った。

### 5.R.2 妊婦、妊娠可能な女性及び授乳婦への投与について

申請者は、以下のように説明している。

#### ① 妊婦又は妊娠している可能性のある女性への本薬の投与について

ラットを用いた胚・胎児発生に関する用量設定試験（本薬の用量：0～240 mg/kg/日）において、120 mg/kg/日以上で胚の着床後死亡率の高値、240 mg/kg/日で母体の体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められた。しかしながら、以下の点から、認められた胚の着床後死亡率の高値は偶発的な変化又は母体

の体重増加抑制及び摂餌量の低値は母動物への毒性による二次的な影響であると考えられた。

- ・ 生存児数に影響はなかったこと。
- ・ 当該用量設定試験を踏まえて実施したラットを用いた胚・胎児発生に関する試験（本薬の用量：0～160 mg/kg/日）において 160 mg/kg/日まで着床後死亡率の高値は認められなかつたこと。

また、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、160 mg/kg/日群で認められた胎児体重の低値及び胎児の骨化不全については、80 mg/kg/日以上の群で母胎の体重増加抑制及び摂餌量の低値が認められたことから、母動物への毒性による二次的な影響であることが示唆された。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験においては、50 mg/kg/日まで胚・胎児毒性及び催奇形性は認められなかつた。

以上より、ラット及びウサギのいずれにおいても胚・胎児への直接的な影響と考えられる毒性は認められていないことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合において本薬を投与することは可能と考える。

## ② 妊娠可能な女性患者が本薬の投与中及び投与後一定期間において避妊を行う必要性について

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、120 mg/kg/日までの用量で雌雄の生殖器、受胎能及び着床までの初期胚発生に影響は認められなかつた。また、ラット及びイヌを用いた反復経口投与毒性試験において、雌雄の生殖器に影響は認められなかつた。以上より、妊娠可能な女性患者が本薬の投与中及び投与後一定期間において避妊を行う必要はないと考える。

## ③ 授乳婦への本薬の投与について

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、出生時から離乳後初期まで出生児体重の低値が認められていること、本薬は乳汁中に移行することが認められていること（4.4.3 参照）を踏まえると、本薬が乳汁を介して出生児に影響を及ぼす可能性があることから、本薬投与中は授乳しないことが望ましいと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験で検討された用量において、雌雄生殖器の病理組織学的所見、並びに受胎能、初期胚発生胚・胎児及び出生児に対する影響は認められていない。また、本薬の毒性試験における曝露量と臨床最高用量を投与した際の曝露量との間に十分な安全域が得られていない（5.2 及び 5.5 参照）ものの、生殖発生に対する重大な影響は示唆されていない。以上より、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合においては妊婦又は妊娠している可能性のある女性に本薬の投与を許容する旨、妊娠可能な女性が本薬の投与中及び投与後一定期間において避妊を行う必要はない旨、及び授乳しないことが望ましい旨の申請者の説明は受け入れ可能である。ただし、本薬は乳汁中に移行することが認められていること（4.4.3 参照）、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが認められていること（4.2.3 参照）及びラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児体重の低値及び胎児の骨化不全が認められていることについて、添付文書において情報提供することが適切である。

## 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

本申請に際し提出された国内臨床試験では、[REDACTED]が用いられた。[REDACTED]と[REDACTED]は[REDACTED]の[REDACTED]が異なり、生物学的同等性が確認されている。なお、[REDACTED]と[REDACTED]は[REDACTED]により生物学的同等性が確認されている。本薬の未変化体及び代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の血漿中濃度、本薬の未変化体の非結合型平衡透析後試料中濃度、本薬の未変化体及び代謝物（O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体）の尿中濃度は LC/MS/MS 法で測定された。血漿中未変化体濃度の定量下限値は 1~200 ng/mL、血漿中 O-グルクロン酸抱合体濃度の定量下限値は 5~100 ng/mL、血漿中アシルグルクロン酸抱合体濃度の定量下限値は 5~10 ng/mL、平衡透析後試料中未変化体非結合型濃度の定量下限値は 3~3.07 ng/mL、尿中未変化体濃度の定量下限値は 10 ng/mL、尿中 O-グルクロン酸抱合体濃度の定量下限値は 200 ng/mL 及び尿中アシルグルクロン酸抱合体濃度の定量下限値は 20 ng/mL であった。

#### 6.1.1 生物学的同等性 (CTD 5.3.1.2-3 : 試験番号 CI-0027 <2018年3月～2018年5月> <参考資料> )

外国人健康成人（50 例）を対象に、本薬の臨床試験用製剤（150 mg 錠、製剤 A）と本薬の申請製剤（150 mg 錠、製剤 B）の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬の製剤 A 150 mg 又は製剤 B 150 mg を絶食下で単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 5 日間と設定された。

ランダムに割り付けられた 50 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

製剤 A に対する製剤 B の血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-t}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 88.63 [81.98, 95.81] % 及び 96.41 [92.66, 100.31] % であり、製剤 A と製剤 B の生物学的同等性が示された。

#### 6.1.2 食事の影響 (CTD 5.3.1.2-4 : 試験番号 CI-0028 <2018年8月～2018年9月> <参考資料> )

外国人健康成人（54 例）を対象に、本薬 450 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 3 群 6 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、本薬 450 mg を空腹時又は朝食後（高脂肪食を投与 30 分前から摂取し、10 分前までに完了）に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 5 日間と設定された。なお、申請製剤（150 mg 錠及び 300 mg 錠）と内核の成分の組成比が同一かつ生物学的同等性が確認されている 450 mg 錠が用いられた。

ランダムに割り付けられた 54 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比 [90%信頼区間] はそれぞれ 73.07 [67.92, 78.61] % 及び 94.30 [90.30, 98.49] % であった。申請者は、空腹時投与と比較して食後投与では  $C_{max}$  がやや低下する傾向が認められたが、 $AUC_{0-\infty}$  は空腹時投与と食後投与で異ならなかったこと、国内第 III 相試験では食事と本薬の投与タイミングを規定せずに実施しており、本薬が投与された被験者において食後投与された集団とそれ以外の集団で Hb 値の平均値及び本薬の平均投与量が大きく異ならなかったことから、食後投与時に  $C_{max}$  がやや低下したことは臨床的に問題とはならないと説明している。

### 6.1.3 ヒト生体試料を用いた試験

#### 6.1.3.1 血漿タンパク結合 (CTD 5.3.2.1-1、5.3.2.1-2 及び 5.3.2.1-3 : 試験番号 ■■■1137、■■■1159 及び ■■■7053■)

ヒト血漿に本薬(3~300 µg/mL)を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は99.5~99.8%であり、濃度依存性は認められなかった。ヒト血漿にO-グルクロン酸抱合体(5~100 µg/mL)を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は86.5~87.8%であり、濃度依存性は認められなかった。

日本人の健康成人、保存期慢性腎臓病(CKD)患者及び腎性貧血を有する血液透析(HD)患者の血漿に、それぞれ本薬(10~100 µg/mL)を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は99.7~99.8%、99.4~99.8%及び99.1~99.5%であり、健康成人と保存期CKD患者及びHD患者で大きな違いはなかった。また、血漿タンパク結合率が高いことから、透析の有無が本薬の血漿中濃度に与える影響は小さいと考えられる。なお、申請者は、本薬は酸性薬物であることから、血液中では主にアルブミンに結合すると考えられると説明している。

#### 6.1.3.2 *in vitro* における代謝の検討 (CTD 5.3.2.2-1 及び 5.3.2.2-2 : 試験番号 ■■■4105 及び ■■■0103)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬のCYPによる代謝について検討された。ヒト肝ミクロソームを用いた検討において、NADPH存在下又は非存在下で本薬未変化体の減少はほぼ認められなかったことから、申請者は、本薬の代謝におけるCYPの寄与は小さいと説明している。また、ヒト肝、腎及び小腸ミクロソームを用いて、本薬のUGTによる代謝について検討された。ヒト肝及び腎ミクロソームではO-グルクロン酸抱合体が、ヒト小腸ミクロソームではアシルグルクロン酸抱合体が生成した。

#### 6.1.3.3 本薬の代謝に関するUGT分子種の検討 (CTD 5.3.2.2-3 : 試験番号 ■■■4104)

ヒトUGT分子種発現系(UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A7、UGT1A8、UGT1A9、UGT1A10、UGT2B4、UGT2B7、UGT2B10、UGT2B15及びUGT2B17)に、本薬を添加したとき、O-グルクロン酸抱合体はUGT1A1、UGT1A7、UGT1A8及びUGT1A9により、アシルグルクロン酸抱合体はUGT1A1及びUGT2B7により生成した。

#### 6.1.3.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用(CTD 5.3.2.2-4、5.3.2.2-6 及び 5.3.2.2-7: 試験番号 8275722、■■■5102 及び ■■■A028)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP分子種<sup>6)</sup>(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4/5)及びUGT分子種<sup>7)</sup>(UGT1A1、UGT1A4、UGT1A6、UGT1A9及びUGT2B7)に対する本薬(CYP分子種の検討:2.13~1,300 µmol/L、UGT分子種の検討:1.30~1,304 µmol/L)の阻害作用が検討された。CYP2B6、CYP2C8及びCYP2C9に対する本薬のIC<sub>50</sub>は、それぞれ129、42.7及び119 µmol/Lであり、本薬はCYP2B6(Ki値:110 µmol/L)、CYP2C8(Ki値:25.1 µmol/L)及びCYP2C9(Ki値:48.6 µmol/L)に対する阻害作用を示した。その他のCYP分子種及びUGT分子種に対する本薬

<sup>6)</sup> 以下の代謝活性を指標とした。

CYP1A2: Phenacetin O-deethylase、CYP2B6: Bupropion hydroxylase、CYP2C8: Amodiaquine N-deethylase、CYP2C9: Diclofenac 4'-hydroxylase、CYP2C19: S-Mephenytoin 4'-hydroxylase、CYP2D6: Bufuralol 1'-hydroxylase、CYP3A4/5: Testosterone 6β-hydroxylase及びMidazolam 1'-hydroxylase

<sup>7)</sup> 以下の代謝活性を指標とした。

UGT1A1: 17β-Estradiol 3-glucuronidation、UGT1A4: Trifluoperazine glucuronidation、UGT1A6: 1-Naphthol glucuronidation、UGT1A9: Propofol glucuronidation 及び UGT2B7: Morphine 3-glucuronidation

の  $IC_{50}$  は 300  $\mu\text{mol}/\text{L}$  超であった。申請者は、静的薬物速度論モデルに基づく検討を踏まえると、本薬の最大臨床推奨用量（600 mg/日）で経口投与したときの AUC 変動比率はいずれの分子種も 1.25 倍未満であったことから、本薬が CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害し、併用薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

また、ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種（CYP2B6、CYP2C8、及び CYP2C9）及び UGT 分子種（UGT1A1 及び UGT1A9）に対する O-グルクロン酸抱合体（0.3～600  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）の阻害作用が検討され、いずれに対しても本薬の  $IC_{50}$  は 600  $\mu\text{mol}/\text{L}$  超であり、O-グルクロン酸抱合体による阻害作用は認められなかった。

#### 6.1.3.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用（CTD 5.3.2.2-5：試験番号 8273558）

ヒト凍結肝細胞と本薬（1.12～130  $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）をインキュベートしたときの、CYP1A2、CYP2B6、CYP3A4 及び UGT1A1 の mRNA 発現量の変動が検討され、CYP2B6 及び UGT1A1 の mRNA 発現量の最大誘導倍率（本薬 130  $\mu\text{mol}/\text{L}$  の誘導倍率）は 14.6 倍及び 5.5 倍であった。CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA の誘導作用は示されなかった。また、検討された濃度範囲では、CYP1A2、CYP3A4/5 及び UGT1A1 の酵素活性は 2 倍未満又は陽性対象の 20%未満の増加であった。CYP2B6 の酵素活性は増加したもの、陽性対照の 10%以下であり、顕著な増加ではなかった。

#### 6.1.3.6 トランスポーターを介した輸送に関する検討（CTD 5.3.2.2-8、5.3.2.2-9 及び 5.3.2.2-10：試験番号 ■■■8057、■■■0236 及び ■■■8101）

P-gp を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、本薬 0.3～30  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の P-gp による輸送が検討され、本薬は P-gp の基質にはならないと考えられた。

MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、O-グルクロン酸抱合体（1～30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の MRP2 による輸送が検討され、O-グルクロン酸抱合体は MRP2 の基質であると考えられた。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 1～50  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の BCRP による輸送が検討され、本薬は BCRP の基質であると考えられた。

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて本薬（OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 及び OCT2 の検討：1～50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、MATE1 及び MATE2-K の検討：0.3～30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）及び O-グルクロン酸抱合体（1～30  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）の OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K による輸送が検討され、本薬は OATP1B1、OAT1 及び OAT3 の基質であり、O-グルクロン酸抱合体は OATP1B3 及び OAT3 の基質であると考えられた。

#### 6.1.3.7 トランスポーター阻害作用の検討（5.3.2.2-8 及び 5.3.2.2-10：試験番号 ■■■8057 及び ■■■8101）

Caco-2 細胞を用いて本薬（1～80  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）又は O-グルクロン酸抱合体（0.3～50  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）が P-gp の標準物質<sup>8)</sup>の輸送に与える影響について検討され、本薬は P-gp に対して阻害傾向が認められたものの阻害率は 50%以下であった。O-グルクロン酸抱合体は P-gp に対する阻害作用は示さなかった。

BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用につ

<sup>8)</sup> ジゴキシンが標準物質とされた。

いて、各種トランスポーター発現細胞を用いて本薬の未変化体又はO-グルクロン酸抱合体<sup>9)</sup>が標準物質<sup>10)</sup>の輸送に与える影響について検討され、本薬はBCRP、OATP1B1、OAT1及びOAT3に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ10.4 μg/mL、4.02 μg/mL、3.76 μg/mL及び0.336 μg/mLであった。O-グルクロン酸抱合体はOAT1及びOAT3に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub>値はそれぞれ5.93 μg/mL及び9.10 μg/mLであった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 健康成人を対象とした第I相試験（CTD 5.3.3.3-1：試験番号 CI-0020 <2015年10月～2016年1月>）

日本人及び外国人健康成人（目標症例数48例：日本人24例及び外国人24例）を対象に、本薬反復経口投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬150 mg、300 mg又は600 mgを10時間以上絶食後に1日1回10日間反復経口投与することとされた。なお、Day2からDay9は投与後2時間、Day1及びDay10では投与後4時間、食事を避けることとされた。総投与症例48例（プラセボ群12例及び本薬群36例）全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体、O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータは表20～表22のとおりであり、日本人と外国人で大きな違いはなかった。本薬未変化体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-t</sub>は用量に比例して増加し、本薬150～300 mgを1日1回反復経口投与したときに蓄積性は認められなかった。

表20 健康成人に本薬を空腹時に反復経口投与したとき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	C <sub>max</sub> (μg/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> (μg·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
Day1	150	日本人	6	17.9±5.2	1.52 (1.00, 6.12)	113±38.3
		外国人	6	17.0±0.9	2.00 (1.00, 4.03)	94.8±13.6
	300	日本人	6	39.6±6.9	2.28 (0.97, 3.95)	241±29.8
		外国人	6	35.1±8.6	1.95 (1.00, 4.02)	199±42.7
	600	日本人	6	69.0±11.2	2.00 (1.98, 4.02)	513±101
		外国人	6	83.1±14.9	1.98 (0.97, 5.93)	526±118
Day10	150	日本人	6	24.2±5.0	0.75 (0.45, 3.93)	123±30.5
		外国人	6	18.0±1.7	2.00 (1.00, 4.03)	102±22.3
	300	日本人	6	44.3±10.8	1.99 (1.95, 4.00)	289±75.3
		外国人	6	40.4±5.5	2.02 (1.95, 2.05)	226±47.3
	600	日本人	6	84.8±22.3	1.98 (0.98, 4.00)	624±205
		外国人	6	79.0±14.4	1.53 (0.97, 4.02)	556±154

平均値±標準偏差、－：算出せず

a) 中央値（最小値、最大値）

<sup>9)</sup> BSEPに対する阻害作用は検討されていない。

<sup>10)</sup> 以下が標準物質とされた。

BCRP：プラズミン、BSEP：[<sup>3</sup>H] タウロコール酸、OATP1B1：[<sup>3</sup>H] エストラジオール-17 $\beta$ -グルクロン酸抱合体、OATP1B3：[<sup>3</sup>H] エストラジオール-17 $\beta$ -グルクロン酸抱合体、OAT1：[<sup>3</sup>H] p-アミノ馬尿酸塩、OAT3：[<sup>3</sup>H] エストロン-3-サルフェート、OCT2：[<sup>14</sup>C] メトホルミン、MATE1：[<sup>14</sup>C] メトホルミン、MATE2-K：[<sup>14</sup>C] メトホルミン

表 21 健康成人に本薬を空腹時に反復経口投与したときの血漿中 O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

	本薬投与量	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
Day1	150	日本人	6	2.06±0.40	3.99 (2.00, 6.12)	13.6±2.9
		外国人	6	1.78±0.28	4.01 (2.00, 4.05)	11.5±1.4
	300	日本人	6	4.26±0.79	3.95 (1.98, 4.00)	31.5±4.1
		外国人	6	4.68±1.88	4.02 (1.97, 4.03)	34.4±15.9
	600	日本人	6	7.73±1.06	4.00 (3.98, 5.98)	69.0±11.6
		外国人	6	7.87±1.78	4.00 (3.98, 5.93)	70.1±19.4
Day10	150	日本人	6	2.15±0.36	2.00 (1.97, 3.95)	14.8±1.4
		外国人	6	1.50±0.16	3.99 (2.00, 4.03)	11.0±1.5
	300	日本人	6	4.14±0.33	4.00 (3.98, 4.18)	33.9±3.3
		外国人	6	5.00±1.78	4.01 (3.97, 4.05)	37.7±13.4
	600	日本人	6	8.39±2.16	3.98 (1.95, 4.00)	78.9±24.3
		外国人	6	8.00±1.45	4.00 (3.97, 4.02)	71.8±15.0

平均値±標準偏差、－：算出せず

a) 中央値 (最小値, 最大値)

表 22 健康成人に本薬を空腹時に反復経口投与したときの血漿中アシルグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ

	本薬投与量	例数	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
Day1	150	日本人	6	0.054±0.039	0.50 (0.50, 6.12)	－
		外国人	6	0.036±0.017	1.03 (0.50, 2.02)	－
	300	日本人	6	0.081±0.048	1.47 (0.53, 2.00)	－
		外国人	6	0.085±0.077	1.47 (1.00, 2.03)	－
	600	日本人	6	0.123±0.043	0.75 (0.45, 2.00)	0.498, 0.492 <sup>b)</sup>
		外国人	6	0.097±0.031	0.75 (0.45, 4.03)	－
Day10	150	日本人	6	0.065±0.049	0.50 (0.45, 1.00)	NC
		外国人	6	0.028±0.010	0.75 (0.50, 1.00)	NC
	300	日本人	6	0.067±0.018	0.97 (0.47, 1.95)	NC
		外国人	6	0.071±0.027	0.97 (0.47, 2.03)	NC
	600	日本人	6	0.143±0.020	1.01 (0.45, 2.00)	0.562 <sup>c)</sup>
		外国人	6	0.119±0.044	1.01 (0.45, 2.02)	0.443, 0.586 <sup>b)</sup>

平均値±標準偏差、－：算出せず、NC : Not calculated

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 2 例の測定値

c) 1 例の測定値

安全性について、有害事象は本薬 300 mg 群で 1 例（皮膚刺激）及び本薬 600 mg 群で 1 例（浮動性めまい）に認められ、いずれも副作用とされた。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

#### 6.2.2 マスバランス試験 (CTD 5.3.3.1-3 : 試験番号 CI-0008 <2013年7月> <参考資料> )

外国人健康成人（目標症例数 6 例）を対象に、本薬の [<sup>14</sup>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、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 325 mg (カプセル) を 10 時間以上絶食後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、O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、血漿中では主に未変化体が認められた。

表 23 外国人健康成人に本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を空腹時に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	測定物質	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-t</sub> ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	t <sub>1/2</sub> (h)
325 mg	6	未変化体	52.7±12.3	2.50 (1.50, 4.00)	328±80.6	6.43±1.84
	6	O-グルクロン酸抱合体	8.5±2.1	5.00 (3.00, 5.00)	65.3±16.0	6.61±1.45
	6	アシルグルクロン酸抱合体	0.1±0.0	1.75 (0.50, 4.00)	0.2±0.1	1.77±0.13

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体の投与 72 時間後までの尿中及び糞中排泄率（平均値土標準偏差）は、投与放射能に対してそれぞれ  $58.9 \pm 9.22\%$  及び  $26.9 \pm 14.8\%$  であった。尿中では主に O-グルクロン酸抱合体（投与放射能の 65.2%<sup>11)</sup>）が検出され、未変化体及びアシルグルクロン酸抱合体はわずかであった（いずれも投与放射能の 1%未満）。糞中では主に本薬の脱グリシン体（投与放射能の約 17.5%）及び未変化体（投与放射能の約 10%）が検出された。

#### 6.2.3 保存期 CKD 患者を対象とした国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 CI-0021 <2016 年 10 月～2017 年 7 月>）

保存期 CKD 患者（目標症例数 48 例：各群 12 例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体、O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 150 mg、300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照）。

薬物動態について、投与開始 4 週目の投与直前の血漿中濃度は表 24 のとおりであり、ばらつきが大きいものの、本薬未変化体の血漿中濃度は用量に比例して増加した。

表 24 保存期の腎性貧血患者に本薬を反復経口投与したときの  
本薬未変化体、O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

本薬投与量	例数	測定物質		
		未変化体	O-グルクロン酸抱合体	アシルグルクロン酸抱合体
150	12	5,530.9±4,168.9	3,914.7±5,772.4	定量下限未満
300	12	12,955.8±9,771.7	12,358.6±7,586.7	23.4 <sup>a)</sup>
600	13	19,291.5±9,325.3	16,586.2±12,363.4	29.2±17.1 <sup>b)</sup>

平均値土標準偏差

a) 1 例の測定値、b) 4 例

#### 6.2.4 HD 患者を対象とした国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 CI-0022 <2016 年 12 月～2017 年 10 月>）

ESA 未治療<sup>12)</sup> の腎性貧血を有する HD 患者（目標症例数 48 例：各群 12 例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの本薬未変化体、O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度が検討された。

用法・用量はプラセボ、本薬 150 mg、300 mg 又は 600 mg を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与することとされた（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照）。なお、HD 患者を対象とした海外第 I 相試験（CI-0009）<sup>13)</sup> 等から、本薬の薬物動態に血液透析の影響はないことが確認されたことから、本試験の投与タイミングに透析に関する規定は設定されていない。

薬物動態について、投与開始 4 週目の投与直前の血漿中濃度は表 25 のとおりであり、ばらつきが大きいものの、本薬未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度は用量に比例して増加した。

表 25 血液透析施行中の腎性貧血患者に本薬を反復経口投与したときの  
本薬未変化体、O-グルクロン酸抱合体及びアシルグルクロン酸抱合体の血漿中濃度（ $\mu\text{g/mL}$ ）

本薬投与量	例数	測定物質		
		未変化体	O-グルクロン酸抱合体	アシルグルクロン酸抱合体
150	12	7,512.9±8,675.5	10,285.0±5,649.1	2.0±1.4
300	13	10,660.7±7,004.9	16,737.7±7,411.1	12.2±1.0 <sup>a)</sup>
600	13	16,667.7±8,490.3	41,792.3±23,938.0	27.1±18.1 <sup>b)</sup>

平均値土標準偏差

a) 3 例、b) 6 例

<sup>11)</sup> 総放射能濃度と代謝物の測定法が異なることから、総放射能の尿中排泄率よりもわずかに高くなったと考えられた。

<sup>12)</sup> ESA 未投与又は ESA を一定期間休薬（rHuEPO は 2 週間以上、DA 及び CERA は 8 週間以上）した患者。

<sup>13)</sup> 外国人の HD 患者に血液透析の 4 時間前又は血液透析の 2 時間後に本薬 450 mg を単回経口投与。

## 6.2.5 肝機能の影響 (CTD 5.3.3.3-2 : 試験番号 CI-0024 <2018年6月～2018年10月> 〈参考資料〉)

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 450 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。

本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 $C_{max}$  : 102.46 [79.28, 132.43] % 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 105.89 [82.47, 135.95] % であった。また、本薬未変化体の非結合型の血漿中薬物動態パラメータ<sup>14)</sup>について、肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 $C_{max}$  : 120.24 [89.95, 160.74] % 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 124.27 [89.36, 172.81] % であった。

なお、本薬の未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄率について、未変化体は肝機能障害の有無にかかわらず 1%未満であったが、O-グルクロン酸抱合体は中等度肝機能障害を有する被験者で減少した (肝機能正常被験者 : 82.8±17.7、中等度肝機能障害を有する被験者 : 66.9±11.8%、いずれも平均値±標準偏差)。また本薬の腎クリアランス ( $CL_R$ ) は、肝機能正常被験者で 7.31 mL/h 及び中等度肝機能障害で 6.30 mL/h であった。

## 6.2.6 薬物相互作用試験

### 6.2.6.1 MRP2 阻害剤、BCRP 阻害剤、OATP1B1 阻害剤、UGT 阻害剤、OAT1 阻害剤及び OAT3 阻害剤との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-5 : 試験番号 CI-0029 <2018年6月～2018年8月> 〈参考資料〉)

*In vitro* 試験より、本薬は MRP2、BCRP、OATP1B1、UGT、OAT1 及び OAT3 の基質であることが示唆された (6.1.3.6 参照)。外国人健康成人を対象に、シクロスボリン (MRP2、BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤) 及びプロベネシド (UGT、OAT1 及び OAT3 の阻害剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、シクロスボリンとの相互作用の検討では、投与期 A で本薬 300 mg を空腹時に単回経口投与、投与期 B で本薬 300 mg 及びシクロスボリン 500 mg を空腹時に併用単回経口投与することとされた。各投与期の休薬期間は 7 日であった。プロベネシドとの相互作用の検討では、本薬 300 mg を Day1 及び Day5 に空腹時に単回経口投与し、プロベネシド 600 mg を Day3~6 まで 1 日 2 回反復経口投与することとされた (Day5 に本薬とプロベネシドを併用投与)。

本薬の未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、シクロスボリン併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 26 のとおりであった。申請者は、シクロスボリンの併用により本薬未変化体の  $C_{max}$  はやや低下したものの、 $AUC_{0-\infty}$  はほとんど変化しなかったこと、O-グルクロン酸抱合体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は併用による影響はなかったことから、シクロスボリンは本薬の薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと説明している。

<sup>14)</sup> 血漿中総濃度から求めた薬物動態パラメータに、肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害を有する被験者それぞれの血漿中非結合型分率 (投与 3、24 及び 72 時間後の平均値) を乗じて算出。

表 26 BCRP 及び OATP1B1 阻害剤併用時の  
本薬未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比 (%)<sup>a)</sup>

本薬投与量	併用薬 (経口投与)	例数	未変化体		O-グルクロン酸抱合体	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
300 mg	シクロスボリン	20	81.76 [76.02, 87.93]	116.89 [109.32, 124.99]	86.63 [82.25, 91.26]	113.74 [108.57, 119.16]

幾何平均値比 (%) [90%信頼区間]

a) シクロスボリン併用時／シクロスボリン非併用時 × 100

また、本薬の未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>について、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 27 のとおりであり、本薬の未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の AUC<sub>0-∞</sub>はそれぞれ 1.8 倍及び 2.3 倍に上昇した。なお、本薬の未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の尿中排泄率は、いずれもプロベネシド併用により減少した（未変化体：0.81±0.29%〈非併用時〉及び 0.46±0.21%〈併用時〉、O-グルクロン酸抱合体：77.3±10.1%〈非併用時〉及び 56.1±12.7%〈併用時〉、いずれも平均値±標準偏差）。申請者は、本薬の未変化体と O-グルクロン酸抱合体の AUC<sub>0-∞</sub>の上昇率が同程度であり、本薬の未変化体と O-グルクロン酸抱合体の血漿中濃度比及び尿中排泄量の比がプロベネシドの併用の有無で変化していないことから、プロベネシドと本薬の相互作用に UGT 阻害の影響は小さく、主に OAT1 及び OAT3 を介した相互作用であることが示唆されたと説明している。

表 27 UGT 阻害剤、OAT1 阻害剤及び OAT3 阻害剤併用時の  
本薬未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比 (%)<sup>a)</sup>

本薬投与量	併用薬 (経口投与)	例数	未変化体		O-グルクロン酸抱合体	
			C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
300 mg	プロベネシド	20	102.79 [94.95, 111.28]	182.13 [171.08, 193.89]	110.38 [105.06, 115.97]	226.39 [208.92, 245.33]

幾何平均値比 (%) [90%信頼区間]

a) プロベネシド併用時／プロベネシド非併用時 × 100

#### 6.2.6.2 BCRP 基質及び OATP1B1 基質との薬物相互作用試験(CTD 5.3.3.4-6: 試験番号 CI-0030 <2018 年 5 月～2018 年 11 月> 〈参考資料〉 )

In vitro 試験より、本薬は BCRP 及び OATP1B1 の輸送活性を阻害することが示唆された（6.1.3.7 参照）。外国人健康成人を対象に、本薬がロスバスタチン（BCRP 及び OATP1B1 の基質）、スルファサラジン（BCRP の基質）、プラバスタチン（OATP1B1 の基質）、アトルバスタチン（OATP1B1 の基質）及びシンバスタチン（OATP1B1 の基質）の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ロスバスタチンとの相互作用の検討では、ロスバスタチン 20 mg を Day1 及び Day10 に単回経口投与し、本薬 600 mg を Day7～14 まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた（Day10 に本薬とロスバスタチンを併用投与）。スルファサラジンとの相互作用の検討では、スルファサラジン 500 mg を Day1 及び Day9 に単回経口投与し、本薬 600 mg を Day6～12 まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた（Day9 に本薬とスルファサラジンを併用投与）。プラバスタチンとの相互作用の検討では、プラバスタチン 40 mg を Day1 及び Day6 に単回経口投与し、本薬 600 mg を Day3～6 まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた（Day6 に本薬とプラバスタチンを併用投与）。アトルバスタチンとの相互作用の検討では、アトルバスタチン 40 mg を Day1～8 に 1 日 1 回反復経口投与し、本薬 600 mg を Day5～8 まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた（Day5～8 に本薬とアトルバスタチンを併用投与）。シンバスタチンとの相互作用の検討では、シンバスタチン 40 mg を Day1 及び Day5 に単回経口投与し、本薬 600 mg を Day2～5 まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた（Day5 に本薬とシンバスタチンを併用投与）。

各 OATP1B1 基質の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>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

のとおりであった。

表 28 本薬併用時の併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比 (%) <sup>a)</sup>

本薬投与量	併用薬(経口投与)	例数	測定物質	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
600 mg	ロスバスタチン 20 mg	33	ロスバスタチン	274.80 [246.28, 306.62]	246.86 [227.08, 26836]
	スルファサラジン 500 mg	26	スルファサラジン	275.32 [233.07, 325.22]	457.87 [378.24, 554.28]
			スルファピリジン <sup>b)</sup>	84.81 [77.51, 92.78]	98.53 [90.76, 106.97]
			5-アミノサリチル酸 <sup>b)</sup>	119.13 [86.69, 163.71]	139.10 [110.01, 175.89]
	プラバスタチン 40 mg	25	プラバスタチン	82.74 [72.27, 94.73]	102.03 [90.87, 114.56]
	アトルバスタチン 40 mg	24	アトルバスタチン	100.45 [85.30, 118.30]	142.05 [135.42, 149.00]
			O-ヒドロキシアトルバスタチン <sup>c)</sup>	91.20 [80.47, 103.36]	112.01 [106.91, 117.36]
			p-ヒドロキシアトルバスタチン <sup>c)</sup>	230.48 [192.41, 276.08]	167.57 [155.95, 180.06]
			シンバスタチン	123.15 [104.55, 145.05]	194.56 [169.77, 222.97]
	シンバスタチン 40 mg	23	β-ヒドロキシシンバスタチニアシッド体 <sup>d)</sup>	291.84 [260.40, 327.07]	246.21 [218.73, 277.15]

幾何平均値比 (%) [90%信頼区間]

a) 本薬併用時／本薬非併用時×100

b) スルファサラジンの活性代謝物

c) アトルバスタチンの代謝物

d) シンバスタチンの代謝物

#### 6.2.6.3 P-gp 基質、OAT1 基質及び OAT3 基質との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-7 : 試験番号 CI-0031 <2018年6月～2018年9月> (参考資料) )

*In vitro* 試験より、本薬は P-gp、OAT1 及び OAT3 の輸送活性を阻害することが示唆された (6.1.3.7 参照)。外国人健康成人を対象に、本薬がジゴキシン (P-gp の基質)、アデホビル (OAT1 の基質) 及び フロセミド (OAT1 及び OAT3 の基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、ジゴキシンとの相互作用の検討では、ジゴキシン 0.5 mg を Day1 及び Day16 に単回経口投与し、本薬 600 mg を Day13～19 まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた (Day16 に本薬とジゴキシンを併用投与)。アデホビルとの相互作用の検討では、アデホビル 10 mg を Day1 及び Day7 に単回経口投与し、本薬 600 mg を Day4～8 まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた (Day7 に本薬とアデホビルを併用投与)。フロセミドとの相互作用の検討では、フロセミド 40 mg を Day1 及び Day6 に単回経口投与し、本薬 600 mg を Day3～6 まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた (Day6 に本薬とフロセミドを併用投与)。

各併用薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>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 29 のとおりであった。申請者は、本薬の併用によりジゴキシンの C<sub>max</sub> は 33% 低下したものの、ジゴキシンを経口投与したときのジゴキシンの C<sub>max</sub> の個体内変動は 14～32% と報告されていること (J Clin Pharmacol 2018; 58: 202-11 等)、本薬の併用によりジゴキシンの AUC<sub>0-∞</sub> は変化しなかったことから、本薬はジゴキシンの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと説明している。また、本薬の併用によりフロセミドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> は 1.7 倍及び 2.1 倍上昇した。本薬の併用によりアデホビルの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> はほとんど変化しなかったことから、申請者は、本薬の併用によるフロセミドの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の上昇は本薬の OAT3 阻害を介した相互作用であることが示唆されたと説明している。

表 29 本薬併用時の併用薬の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比 (%) <sup>a)</sup>

本薬投与量	併用薬(経口投与)	例数	測定物質	C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
600 mg	ジゴキシン 0.5 mg	18	ジゴキシン	66.92 [60.52, 74.00]	91.37 [85.20, 97.99]
	アデホビル 10 mg	14	アデホビル	95.15 [86.27, 104.95]	114.70 [108.82, 120.90]
	フロセミド 40 mg	22	フロセミド	171.25 [136.63, 214.66]	209.21 [187.07, 233.97]

幾何平均値比 (%) [90%信頼区間]

a) 本薬併用時／本薬非併用時×100

#### 6.2.6.4 経口鉄剤、鉄含有リン吸着剤及び硫酸第一鉄との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-1 及び 5.3.3.4-3 : 試験番号 MT-6548-J05 及び CI-0012 <2018年8月～2018年9月及び2014年12月>)

本薬は鉄とキレートを形成する可能性が考えられるため、経口鉄剤、鉄含有リン吸着剤及び硫酸第一鉄との薬物相互作用が検討された。

日本人健康成人を対象に、経口鉄剤又は鉄含有リン酸吸着剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、コホート1では、本薬150 mgを、クエン酸第一鉄ナトリウム（鉄として200 mg）若しくはクエン酸第二鉄水和物（クエン酸第二鉄として2,000 mg）併用又は非併用で食後に経口投与することとされた。コホート2では、本薬150 mgを、スクロオキシ水酸化鉄（鉄として1,000 mg）併用又は非併用で食直前に経口投与することとされた。コホート3では、本薬150 mgを、硫酸鉄徐放錠（鉄として210 mg）併用又は非併用で空腹時に経口投与することとされた。

また、外国人健康成人を対象に、経口鉄剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が実施された。用法・用量は、本薬450 mgを、硫酸第一鉄（鉄として65 mg）併用又は非併用で空腹時に経口投与することとされた。

各経口鉄剤非併用又は併用時の本薬の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表30のとおりであった。申請者は、各鉄剤との併用により本薬未変化体のC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-∞</sub>は約50～90%減少したことから、相互作用があると説明している。なお、本薬の主な臨床試験では、本薬と鉄含有薬剤は投与間隔を2時間以上空けることとされた。

表30 各経口鉄剤非併用又は併用時の本薬の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬投与量	併用薬 (本薬の投与時期)	例数	本薬未変化体			
			C <sub>max</sub>		AUC <sub>0-∞</sub>	
			幾何平均値 (μg/mL)	併用時の非併用時に 対する割合 (%) [90%信頼区間]	幾何平均値 (μg·h/mL)	併用時の非併用時に 対する割合 (%) [90%信頼区間]
<b>クエン酸第一鉄ナトリウム及びクエン酸第二鉄水和物</b>						
150 mg	併用なし (本薬単独投与)	21	14.30		104.22	
	クエン酸第一鉄ナトリウム併用	20	6.96	48.7 [40.6, 58.4]	46.59	44.8 [38.1, 52.6]
	クエン酸第二鉄水和物併用	20	5.18	36.3 [30.2, 43.5]	32.35	31.1 [26.5, 36.5]
<b>スクロオキシ水酸化鉄</b>						
150 mg	併用なし (本薬単独投与)	20	15.20		99.47	
	スクロオキシ水酸化鉄併用	20	8.81	58.0 [49.9, 67.3]	45.74	46.0 [40.8, 51.9]
<b>硫酸鉄徐放錠</b>						
150 mg	併用なし (本薬単独投与)	20	26.49		128.00	
	硫酸鉄徐放錠併用	20	2.14	8.1 [6.2, 10.6]	13.20	10.3 [8.0, 13.3]
<b>硫酸第一鉄</b>						
450 mg	併用なし (本薬単独投与)	10	45.3		263	
	硫酸鉄徐放錠併用	10	22.3	49.3 [37.8, 64.4]	122	46.3 [37.1, 57.8]

#### 6.2.6.5 プロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.3.4-8 : 試験番号 CI-0033 <2018年9月～2018年11月>)

本薬はpHの上昇に伴い溶解性が高くなるため、プロトンポンプ阻害剤との薬物相互作用が検討された。外国人健康成人を対象に、プロトンポンプ阻害剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外1施設で実施された。

用法・用量は、本薬 300 mg を Day1 及び Day6 に空腹時に単回経口投与し、ラベプラゾール 20 mg を Day2～6 まで 1 日 2 回反復経口投与することとされた（Day6 に本薬とラベプラゾールを併用投与）。Day6 では本薬投与の 2 時間前にラベプラゾールを投与することとされた。

本薬の未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ について、ラベプラゾール併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 31 のとおりであり、ラベプラゾールの併用により本薬未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$ に影響は認められなかった。

表 31 プロトンポンプ阻害剤併用時の  
本薬未変化体及び O-グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均比 (%)<sup>a)</sup>

本薬投与量	併用薬 (経口投与)	例数	未変化体		O-グルクロン酸抱合体	
			$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$	$C_{max}$	$AUC_{0-\infty}$
300 mg	ラベプラゾール	19	102.66 [98.77, 106.71]	103.61 [99.95, 107.40]	108.36 [102.97, 114.04]	106.39 [102.17, 110.78]

幾何平均値比 (%) [90%信頼区間]

a) ラベプラゾール併用時／ラベプラゾール非併用時 × 100

#### 6.2.7 QT/QTc 評価試験 (5.3.4.1-1 : 試験番号 CI-0010 <2014年1月～2014年4月>)

18 歳以上 55 歳以下の外国人健康成人（目標症例数 52 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一部二重盲検（モキシフロキサシン投与時は非盲検）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 600 mg、1,200 mg 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、各期の休薬期間は約 7 日間と設定された。

治験薬が投与された 50 例全例が安全性解析対象集団、QT/QTc 解析対象集団とされ、このうち 49 名が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ投与期 6.3% (3/48 例)、本薬 600 mg 投与期 24.5% (12/49 例)、本薬 1,200 mg 投与期 26.5% (13/49 例) 及びモキシフロキサシン投与期 14.6% (7/48 例) に認められた。いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象は表 32 のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象は認められなかった。

表 32 いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象

	プラセボ投与期 (48 例)	本薬 600 mg 投与期 (49 例)	本薬 1,200 mg 投与期 (49 例)	モキシフロキサシン投与期 (48 例)
全有害事象	6.3 (3)	24.5 (12)	26.5 (13)	14.6 (7)
悪心	0 (0)	8.2 (4)	12.2 (6)	2.1 (1)
下痢	0 (0)	8.2 (4)	12.2 (6)	2.1 (1)
頭痛	4.2 (2)	8.2 (4)	10.2 (5)	2.1 (1)
腹痛	0 (0)	2.0 (1)	6.1 (3)	0 (0)
背部痛	0 (0)	2.0 (1)	4.1 (2)	2.1 (1)
浮動性めまい	0 (0)	6.1 (3)	0 (0)	2.1 (1)

MedDRA/J ver.16.1

発現割合% (例数)

QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差 ( $\Delta\Delta QTcF$ ) の最大値 (90%両側信頼区間の上限値) は、本薬 600 mg 投与期で 1.2 (3.5) ms、本薬 1,200 mg 投与期で 3.3 (5.7) ms であり、90%両側信頼区間の上限値がいずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与期では、 $\Delta\Delta QTcF$  は事前に選択した 3 時点（投与 2、3 及び 4 時間後）全てで 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。

本薬の薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは、本薬 600 mg 投与時で  $C_{max}$  : 53.7 (25.5)  $\mu\text{g}/\text{mL}$  及び  $AUC_{0-\text{last}}$  : 383 (35.9)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ 、本薬 1,200 mg 投与時で  $C_{max}$  : 89.3 (27.1)  $\mu\text{g}/\text{mL}$

及び  $AUC_{0-\text{last}}$  : 805 (35.6)  $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった（いずれも幾何平均値（幾何変動係数%））。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 BCRP 及び OATP1B1 の基質となる薬剤との相互作用について

申請者は、BCRP 及び OATP1B1 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 (CI-0030 試験) において、本薬によりスルファサラジン (BCRP の基質)、アトルバスタチン (OATP1B1 の基質)、シンバスタチン (OATP1B1 の基質)、シンバスタチンの活性代謝物であるシンバスタチニアシド体 (OATP1B1 の基質) 及びロスバスタチン (BCRP 及び OATP1B1 の基質) の曝露量が上昇することが示された (6.2.6.2 参照)。スルファサラジンの結果を踏まえ、本薬と BCRP の基質となる薬剤との薬物相互作用について、本薬の添付文書で注意喚起する必要があると考えた。また、OATP1B1 の基質であり BCRP の影響はないとされるプラバスタチンの AUC は変化しなかったことから、本薬の OATP1B1 阻害の影響はないと考えた。シンバスタチン、シンバスタチニアシド体及びアトルバスタチンは BCRP の基質でもあるとの報告 (Clin Pharmacol Ther 2009; 86: 197-203, Clin Pharmacol Ther 2012; 92: 584-98, Drugs R D 2016; 16: 93-107 等) があることから、本薬の BCRP 阻害により曝露量が上昇したと考えられた。シンバスタチンについては、添付文書で注意喚起する必要があると考えたが、アトルバスタチンについては、国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) 及び国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04) の計 6 試験の併合解析<sup>15)</sup>において、本薬とアトルバスタチンの併用の有無別で有害事象の発現割合 (アトルバスタチンを併用した被験者 : 91.4% (64/70 例) 及びアトルバスタチンを併用しなかった被験者 : 90.3% (270/299 例)) 及び副作用の発現割合 (アトルバスタチンを併用した被験者 : 10.0% (7/70 例) 及びアトルバスタチンを併用しなかった被験者 : 15.1% (45/299 例)) に違いはなかったことから、現時点では本薬とアトルバスタチンとの薬物相互作用について、添付文書で注意喚起する必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬と BCRP の基質となる薬剤について添付文書で注意喚起するとの申請者の対応に問題はない。BCRP の基質となる薬剤のうちアトルバスタチンは、臨床試験で本薬と併用した患者において現時点で安全性上の懸念は特段認められていないものの、海外薬物相互作用試験 (CI-0030 試験) で本薬との併用により曝露量の増加が認められていること等から、本薬の添付文書においてその旨注意喚起する必要があると考える。また、本薬とこれらの薬剤を併用した時の安全性について、製造販売後調査等において引き続き情報収集し検討する必要がある。

<sup>15)</sup> 以下の 6 試験の安全性データを併合した。以降の検討で用いている併合解析のデータも同様。

保存期 CKD 患者又は HD 患者を対象とした国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) の最大 16 週の安全性

保存期 CKD 患者又は HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J01 及び MT-6548-J03) の 52 週間の安全性

腹膜透析 (PD) 患者又は HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J02 及び MT-6548-J04) の 26 週間の安全性

## 7. 臨床的有效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

有効性及び安全性の評価資料として、表 33 に示す国内臨床試験 6 試験が提出された。

表 33 有効性及び安全性に関する臨床試験の概略

相	試験名	対象患者	試験デザイン	投与期間	群 (投与例数)
II	CI-0021	ESA 未治療 (ESA 未投与又は ESA を 6 週間以上休薬) の保存期 CKD 患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	16 週間	主要評価期 (投与開始～6 週) プラセボ群 : 14 例 本薬 150 mg 群 : 12 例 本薬 300 mg 群 : 12 例 本薬 600 mg 群 : 13 例 用量調節期 (投与 7～16 週) 本薬 150～600 mg : 51 例
	CI-0022	ESA 未治療 (ESA 未投与又は ESA を一定期間休薬) の HD 患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	16 週間	主要評価期 (投与開始～6 週) プラセボ群 : 15 例 本薬 150 mg 群 : 15 例 本薬 300 mg 群 : 15 例 本薬 600 mg 群 : 15 例 用量調節期 (投与 7～16 週) 本薬 150～600 mg : 43 例
III	MT-6548-J01	保存期 CKD 患者	無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	52 週間	本薬群 : 151 例 DA 群 : 153 例
	MT-6548-J02	PD 患者	非盲検 非対照	24 週間	本薬投与例 : 42 例
	MT-6548-J03	ESA 治療中の HD 患者	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	52 週間	本薬群 : 162 例 DA 群 : 161 例
	MT-6548-J04	ESA 未治療 (ESA 未投与又は ESA を一定期間休薬) の HD 患者	非盲検 非対照	24 週間	本薬投与例 : 24 例

HD : 血液透析、PD : 腹膜透析

### 7.1 第II相試験

#### 7.1.1 保存期 CKD 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 CI-0021 <2016 年 10 月～2017 年 7 月>）

20 歳以上の ESA 未治療<sup>16)</sup> の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者（表 34）（目標症例数 48 例、各群 12 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 30 施設で実施された。

表 34 主な選択・除外基準

<主な選択基準>
・3 カ月以内に透析治療の開始予定がない CKD 患者
・Hb 値が 10.5 g/dL 以下、血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上及びトランスフェリン飽和度 (TSAT) が 20% 以上の患者
・スクリーニングの 28 日以上前から鉄剤を内服していない又は鉄剤を同一用量で内服している患者
<主な除外基準>
・腎性貧血以外の貧血（溶血性貧血等）を合併する患者
・スクリーニングの 6 週間前からスクリーニング期間に ESA の投与を受けた患者
・スクリーニングの 4 週間前からスクリーニング期間に静注鉄剤の投与を受けた患者
・スクリーニングの 8 週間前からスクリーニング期間に未治療の増殖糖尿病網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、加齢黄斑変性、網膜中心静脈閉塞、活動性網膜出血の既往歴を有する患者
・レーザー光凝固又は抗血管内皮増殖因子療法による眼の治療中の患者
・治療を必要とする深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往を有する患者

本試験では、6 週間の主要評価期及び 10 週間の用量調節期が設定された。

用法・用量は、主要評価期（投与開始～6 週）はプラセボ、本薬 150 mg、300 mg 又は 600 mg を 1 日

<sup>16)</sup> ESA 未投与の患者又は ESA を 6 週間以上休薬。

1回反復経口投与された。用量調節期（投与7～16週）は、プラセボ群も本薬に切り替え<sup>17)</sup>、Hb値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、本薬150～600 mg<sup>18)</sup>を1日1回反復経口投与された。ランダムに割り付けられた51例（プラセボ群14例、本薬150 mg群12例、本薬300 mg群12例及び本薬600 mg群13例）全例に治験薬が投与され、有効性解析対象集団及び安全性解析対象集団とされた。中止例は、主要評価期（投与開始～6週）は0例、用量調節期（投与7～16週）は5例であり、中止理由は「有害事象」4例及び「症状悪化」1例であった。

有効性について、主要評価項目である「治験薬投与前<sup>19)</sup>から投与6週終了時までのHb値の変化量」は表35のとおりであり、用量依存的に増加する傾向が認められ、プラセボ群と比較して本薬各群で統計学的な有意差が認められた（本薬150 mg群 p<0.005、本薬300 mg群 p<0.001、本薬600 mg群 p<0.001、共分散分析、有意水準両側5%、ステップダウン法による多重性の調整）。

表35 治験薬投与前から投与6週終了時までのHb値の変化量（g/dL）（MITT集団）

	プラセボ群 (14例)	本薬群		
		150 mg群 (12例)	300 mg群 (12例)	600 mg群 (13例)
治験薬投与前 <sup>a)</sup> のHb値	9.89±0.58	9.95±0.63	9.55±0.70	9.54±0.78
投与6週終了時のHb値	9.42±0.92	10.39±0.73	10.68±1.27	11.16±1.12
治験薬投与前から投与6週終了時までの Hb値の変化量	-0.46±0.56	0.44±0.46	1.12±0.98	1.62±0.92
群間差（本薬群−プラセボ群） [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	—	0.90 [0.29, 1.51]	1.59 [0.98, 2.21]	2.09 [1.49, 2.70]
p値 <sup>b)</sup>	—	p<0.005	p<0.001	p<0.001

平均値±標準偏差、LOCF

a) スクリーニング時及び初回投与前の2時点のHb値の平均値

b) 治療群を因子とし、治験薬投与前のHb値を共変量としたANCOVA、有意水準両側5%、高用量から順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性を調整

主要評価期（投与開始～6週）の安全性について、有害事象はプラセボ群35.7%（5/14例）、本薬150 mg群33.3%（4/12例）、本薬300 mg群58.3%（7/12例）及び本薬600 mg群53.8%（7/13例）に認められ、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は表36のとおりであった。副作用はプラセボ群0%（0/14例）、本薬150 mg群8.3%（1/12例）、本薬300 mg群25.0%（3/12例）及び本薬600 mg群23.1%（3/13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37のとおりであった。

死亡例、重篤な有害事象及び治験薬の中止に至った有害事象は認められなかった。

表36 主要評価期（投与開始～6週）にいずれかの群で2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (14例)	本薬群		
		150 mg群 (12例)	300 mg群 (12例)	600 mg群 (13例)
全有害事象	35.7 (5)	33.3 (4)	58.3 (7)	53.8 (57)
高血圧	0 (0)	0 (0)	25.0 (3)	15.4 (2)
悪心	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	7.7 (1)

MedDRA/J ver.20.0

発現割合%（例数）

<sup>17)</sup> 主要評価期で対照とした本薬群の用量に応じて、切替え後の初回用量は本薬150 mg、300 mg又は600 mgとされた。

<sup>18)</sup> 増量は4週間に1回を超える頻度で行わないこととされ、以下の基準で用量を調節することとされた。

・6週間の治療後Hb値のベースラインからの上昇が0.5 g/dL以下の場合は150 mg增量

・Hb値が10.0 g/dL未満の場合は150 mg增量

・Hb値が急速に上昇した場合又はHb値が12.0 g/dLを超えた場合は150 mg減量

・Hb値が13.0 g/dLを超えた場合はHb値が12.5 g/dL以下になるまで治験薬を中断し、減量した上で投与再開

<sup>19)</sup> スクリーニング時及び初回投与前の2時点のHb値の平均値。

表 37 主要評価期（投与開始～6週）にいずれかの群で2例以上に認められた副作用（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (14例)	本薬群		
		150 mg 群 (12例)	300 mg 群 (12例)	600 mg 群 (13例)
全副作用	0 (0)	8.3 (1)	25.0 (3)	23.1 (3)
高血圧	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	15.4 (2)
悪心	0 (0)	0 (0)	16.7 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.20.0

発現割合%（例数）

用量調節期（投与7～16週）に移行した全51例の安全性について、有害事象は66.7%（34/51例）及び副作用は7.8%（4/51例）に認められた。2例以上に認められた有害事象はウイルス性上気道感染及び動脈シャント手術（各3例）、便秘、下痢、挫傷、高カリウム血症、背部痛及び譫妄（各2例）であった。2例以上に認められた副作用はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は11例（動脈シャント手術（3例）、肝機能異常、末期腎疾患、肺感染、急性腎障害、間質性肺疾患、脊椎圧迫骨折、インフルエンザ、出血性十二指腸潰瘍、腎機能障害及び喘息（各1例）、重複あり）に認められ、肝機能異常は重篤な副作用とされたが、治験薬中止後に回復した。投与中止に至った有害事象は4例（腎機能障害、肝機能異常、末期腎疾患、急性腎障害及び肺感染（各1例）、重複あり）に認められたが、肝機能異常を除く有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は腎機能障害が軽快、その他の事象は回復であった。

#### 7.1.2 HD患者を対象とした国内第II相試験（用量探索試験）（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 CI-0022 <2016年12月～2017年10月>）

20歳以上のESA未治療<sup>20)</sup>の腎性貧血を有するHD患者（表38）（目標症例数48例、各群12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31施設で実施された。

表 38 主な選択・除外基準

<主な選択基準>
・スクリーニングの8週以上前からHDを受けているCKD患者
・ESA未投与又はESAを以下の一定期間以上休薬し、かつスクリーニング期間中2回の平均Hb値が10.0 g/dL未満の患者
・rHuEPO：2週間
・DA：4週間
・CERA：8週間
・スクリーニング期間の血清フェリチン値が50 ng/mL以上及びTSATが20%以上の患者
・スクリーニングの28日以上前から鉄剤補充（経口又は静注）を受けていない又は同一用量で鉄剤補充（経口又は静注）を受けている患者
<主な除外基準>
・腎性貧血以外の貧血（溶血性貧血等）を合併する患者
・スクリーニングの8週以上前からスクリーニング期間中に、未治療の増殖糖尿病網膜症、糖尿病性黄斑浮腫、加齢黄斑変性、網膜中心靜脈閉塞、活動性網膜出血の既往歴がある患者
・レーザー光凝固又は抗血管内皮増殖因子療法による眼の治療中の患者
・治療を必要とする深部静脈血栓症又は肺塞栓症の既往を有する患者

本試験では、6週間の主要評価期及び10週間の用量調節期が設定された。

用法・用量は、主要評価期（投与開始～6週）はプラセボ、本薬150 mg、300 mg又は600 mgを1日1回反復経口投与された。用量調節期（投与7～16週）は、プラセボ群も本薬に切り替え<sup>21)</sup>、Hb値が目

<sup>20)</sup> ESA未投与又はESAを一定期間休薬（rHuEPOは2週間以上、DA及びCERAは4週間以上）した患者。

<sup>21)</sup> 主要評価期に対照とした本薬群に応じて、切替え後の初回用量は本薬150 mg、300 mg又は600 mgとされた。

標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、本薬 150～600 mg<sup>22)</sup> を 1 日 1 回反復経口投与された。

ランダムに割り付けられた 60 例（プラセボ群 15 例、本薬 150 mg 群 15 例、本薬 300 mg 群 15 例及び本薬 600 mg 群 15 例）全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 60 例のうち、中止時及び後観察期間の測定値を除くベースライン後の測定値が欠測しており、投与 6 週時の有効性データがない 2 例（プラセボ群 1 例及び本薬 600 mg 群 1 例）を除く 58 例（プラセボ群 14 例、本薬 150 mg 群 15 例、本薬 300 mg 群 15 例及び本薬 600 mg 群 14 例）が有効性解析対象集団とされた。

中止例は 20 例（投与開始～6 週：17 例〈プラセボ群 9 例、本薬 150 mg 群 4 例、本薬 300 mg 群 2 例及び本薬 600 mg 群 2 例〉、投与 7～16 週：3 例）であり、中止理由は、「ESA による救済治療又は輸血を要した貧血の増悪」18 例（投与開始～6 週：16 例〈プラセボ群 9 例、本薬 150 mg 群 4 例、本薬 300 mg 群 2 例及び本薬 600 mg 群 1 例〉、投与 7～16 週：2 例）、「同意撤回」1 例（投与開始～6 週：1 例〈本薬 600 mg 群 1 例〉）及び「その他」1 例（投与 7～16 週：1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「治験薬投与前<sup>23)</sup> から投与 6 週終了時までの Hb 値の変化量」は表 39 のとおりであり、用量依存的に增加する傾向が認められ、プラセボ群と比較して本薬各群で統計学的な有意差が認められた（本薬 150 mg 群 p<0.001、本薬 300 mg 群 p<0.001、本薬 600 mg 群 p<0.001、共分散分析、有意水準両側 5%、ステップダウン法による多重性の調整）。

表 39 治験薬投与前から投与 6 週終了時までの Hb 値の変化量（g/dL）（MITT 集団）

	プラセボ群 (14 例)	本薬群		
		150 mg 群 (15 例)	300 mg 群 (15 例)	600 mg 群 (14 例)
治療薬投与前 <sup>a)</sup> の Hb 値	8.97±0.64	9.00±0.52	8.79±0.53	9.32±0.62
投与 6 週終了時の Hb 値	7.49±1.13	8.71±1.17	8.83±1.09	9.79±0.96
治験薬投与前から投与 6 週終了時までの Hb 値の変化量	-1.49±0.82	-0.29±0.83	0.03±0.85	0.48±0.89
群間差（本薬群－プラセボ群） [95%信頼区間] <sup>b)</sup>	—	1.19 [0.56, 1.82]	1.56 [0.93, 2.19]	1.89 [1.23, 2.54]
p 値 <sup>b)</sup>	—	P<0.001	p<0.001	p<0.001

平均値±標準偏差、LOCF

a) スクリーニングの 2 時点及び初回投与前の計 3 時点の Hb 値の平均値

b) 治療群を因子とし、治験薬投与前の Hb 値を共変量とした ANCOVA、有意水準両側 5%、高用量から順に階層が設定されたステップダウン法により、検定の多重性を調整

主要評価期（投与開始～6 週）の安全性について、有害事象はプラセボ群 40.0%（6/15 例）、本薬 150 mg 群 53.3%（8/15 例）、本薬 300 mg 群 73.3%（11/15 例）及び本薬 600 mg 群 40.0%（6/15 例）に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 40 のとおりであった。副作用はプラセボ群 0%（0/15 例）、本薬 150 mg 群 0%（0/15 例）、本薬 300 mg 群 20.0%（3/15 例）及び本薬 600 mg 群 6.7%（1/15 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、下痢 3 例（本薬 300 mg 群 2 例及び本薬 600 mg 群 1 例）のみであった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 6.7%（1/15 例：動静脈瘻部位合併症）及び本薬 600 mg 群 20.0%（3/15 例：心膜炎、急性胆嚢炎、感染性腸炎、シャント狭窄及び中毒性脳症（各 1 例）、重複あり）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は本薬 600 mg 群で 1 例（急性胆嚢炎）に認められたが、治験薬との因果関係は

<sup>22)</sup> 増量は 4 週間に 1 回を超える頻度で行わないこととされ、以下の基準で用量を調節することとされた。

・6 週間の治療後 Hb 値のベースラインからの上昇が 0.5 g/dL 以下の場合 150 mg 増量

・Hb 値が 10.0 g/dL 未満の場合は 150 mg 増量

・Hb 値が急速に上昇した場合又は Hb 値が 12.0 g/dL を超えた場合は 150 mg 減量

・Hb 値が 13.0 g/dL を超えた場合は Hb 値が 12.5 g/dL 以下になるまで治験薬を中断し、減量した上で投与再開

<sup>23)</sup> スクリーニングの 2 時点及び初回投与前の計 3 時点の Hb 値の平均値。

否定され、転帰は回復であった。

表 40 主要評価期（投与開始～6 週）にいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	プラセボ群 (15 例)	本薬群		
		150 mg 群 (15 例)	300 mg 群 (15 例)	600 mg 群 (15 例)
全有害事象	40.0 (6)	53.3 (8)	73.3 (11)	40.0 (6)
下痢	6.7 (1)	0 (0)	13.3 (2)	13.3 (2)
シャント狭窄	0 (0)	6.7 (1)	0 (0)	13.3 (2)
鼻咽頭炎	0 (0)	6.7 (1)	33.3 (5)	6.7 (1)

MedDRA/J ver.20.0  
発現割合% (例数)

用量調節期（投与 7～16 週）に移行した全 60 例の安全性について、有害事象は 51.7% (31/60 例) 及び副作用は 3.3% (2/60 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（7 例）、頭痛（5 例）、下痢（3 例）、挫傷、シャント狭窄、筋痙攣、咳嗽及び不眠症（各 2 例）であった。2 例以上に認められた副作用は、胃腸障害及び下痢（各 3 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例（出血性胃潰瘍、脳出血、シャント狭窄及び不安（各 1 例）、重複あり）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は、出血性胃潰瘍は不明、脳出血は未回復、シャント狭窄及び不安は回復であった。投与中止に至った有害事象は 2 例（出血性胃潰瘍及び不安（各 1 例））に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は、出血性胃潰瘍は不明及び不安は回復であった。

## 7.2 第III相試験

### 7.2.1 保存期 CKD 患者を対象とした国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1-6 及び 5.3.5.1-8: 試験番号 MT-6548-J01 <2017 年 10 月～2019 年 8 月>)

20 歳以上の ESA 治療中又は ESA 未治療<sup>24)</sup> の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者（表 41）（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非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 86 施設で実施された。

表 41 主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
・スクリーニングの 8 週以上前から透析未実施かつ治療期間中に透析治療の開始予定がない CKD 患者	
・以下の①又は②に該当する患者	
① ESA 治療中の患者：スクリーニングの 8 週以上前から ESA を同一の投与経路並びに以下の同一の用法・用量で投与され、かつスクリーニング期間中 2 回の平均 Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下	
・rHuEPO : 2 週あたり 12,000 IU 以下	
・DA : 2 週あたり 120 µg 以下	
・CERA : 4 週あたり 250 µg 以下	
② ESA 未治療の患者：スクリーニング期間開始日前 8 週以降、ESA の投与を受けておらず 8 週間以上休薬し、かつスクリーニング期間中 2 回の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満	
・スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上又は TSAT が 20% 以上の患者	
・スクリーニング期間の推算糸球体濾過量 (eGFR) が 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> 未満の患者	
<主な除外基準>	
・腎性貧血以外の貧血（溶血性貧血等）を合併する患者	
・スクリーニング期間に眼底所見を取得できない患者、又は活動性の眼底疾患有する患者	
・スクリーニングの 12 週間前以降に、脳血管障害、急性冠動症候群、深部静脈血栓症又は肺塞栓症を発症又は再発した患者	

用法・用量は、Hb 値が目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に維持されるように、表 42 に従って 52 週間投与することとされた。なお、本薬群の最高用量について、本試験開始後の 2017 年 12 月に、非臨床毒性試

<sup>24)</sup> ESA 未投与又は ESA を 8 週間以上休薬。

験成績<sup>25)</sup>を踏まえて、1日 750 mg から 600 mg<sup>26)</sup>に変更された。

表 42 用量調節方法

		本薬群	DA 群																								
投与方法	1日1回経口投与 300 mg/日	1週1回、2週に1回又は4週に1回皮下投与 ESA 未治療の患者：1回 30 µg、2週に1回 ESA 治療中の患者：以下の k 前の ESA に応じて決定																									
開始用量		切替え前の ESA <table border="1"><thead><tr><th>rHuEPO</th><th>DA</th></tr></thead><tbody><tr><td>≤3,000 IU/2週</td><td>15 µg</td></tr><tr><td>4,500 IU/2週</td><td>20 µg</td></tr><tr><td>6,000 IU/2週</td><td>30 µg</td></tr><tr><td>9,000 IU/2週</td><td>40 µg</td></tr><tr><td>12,000 IU/2週</td><td>60 µg</td></tr></tbody></table>	rHuEPO	DA	≤3,000 IU/2週	15 µg	4,500 IU/2週	20 µg	6,000 IU/2週	30 µg	9,000 IU/2週	40 µg	12,000 IU/2週	60 µg	DA 初回用量												
rHuEPO	DA																										
≤3,000 IU/2週	15 µg																										
4,500 IU/2週	20 µg																										
6,000 IU/2週	30 µg																										
9,000 IU/2週	40 µg																										
12,000 IU/2週	60 µg																										
用量調節範囲	150～600 mg/日 (2017年12月以降に 150～750 mg/日から変更) <table border="1"><thead><tr><th>段階</th><th>用量</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>150 mg</td></tr><tr><td>2</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>3</td><td>450 mg</td></tr><tr><td>4</td><td>600 mg</td></tr></tbody></table>	段階	用量	1	150 mg	2	300 mg	3	450 mg	4	600 mg	15～180 µg/回 <table border="1"><thead><tr><th>段階</th><th>用量</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>15 µg</td></tr><tr><td>2</td><td>30 µg</td></tr><tr><td>3</td><td>60 µg</td></tr><tr><td>4</td><td>90 µg</td></tr><tr><td>5</td><td>120 µg</td></tr><tr><td>6</td><td>180 µg</td></tr></tbody></table>	段階	用量	1	15 µg	2	30 µg	3	60 µg	4	90 µg	5	120 µg	6	180 µg	
段階	用量																										
1	150 mg																										
2	300 mg																										
3	450 mg																										
4	600 mg																										
段階	用量																										
1	15 µg																										
2	30 µg																										
3	60 µg																										
4	90 µg																										
5	120 µg																										
6	180 µg																										
用量調節基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>増量の間隔は原則 4 週間以上</li> <li>減量の間隔は特に規定を設けない</li> <li>Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合）、1 段階減量</li> <li>Hb 値が 13.0 g/dL を超え、Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合）は、投与中断し、Hb 値が 13.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で投与再開</li> <li>Hb 値の急速な上昇がない場合は、以下の Hb 値に基づく用量調節表に従う</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>増量の間隔は原則 2 週間以上</li> <li>減量の間隔は特に設けない</li> <li>Hb 値が目標範囲（11.0～12.5 g/dL）で維持されている場合、1 回投与量を 2 倍とし、投与間隔を週 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更が可能</li> <li>1 回あたり 180 µg を投与しても目標 Hb 値に達しない場合には、投与量をその時点での半量とし、投与間隔を 4 週に 1 回から 2 週に 1 回又は 2 週に 1 回から週 1 回に変更</li> <li>Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合）、1 段階減量</li> <li>Hb 値が 13.0 g/dL を超え、Hb 値が急速に上昇した場合（直近 4 週間の変化量が 2.0 g/dL を超える場合）は、投与中断し、Hb 値が 13.0 g/dL 以下になった後に 1 段階減量した上で投与再開</li> <li>Hb 値の急速な上昇がない場合は、以下の Hb 値に基づく用量調節表に従う</li> </ul>																									
	<p style="text-align: center;">&lt;Hb 値に基づく用量調節表&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Hb 値</th> <th>治験薬の投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;11.0 g/dL</td> <td>1段階増量</td> </tr> <tr> <td>11.0 g/dL ≤ ≤ 12.5 g/dL</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>12.5 g/dL &lt; ≤ 13.5 g/dL</td> <td>1段階減量</td> </tr> <tr> <td>13.5 g/dL &lt;</td> <td>投与中断し、Hb 値が 13.0 g/dL 以下になった後に 1段階減量した上で投与再開</td> </tr> </tbody> </table>			Hb 値	治験薬の投与量	<11.0 g/dL	1段階増量	11.0 g/dL ≤ ≤ 12.5 g/dL	変更なし	12.5 g/dL < ≤ 13.5 g/dL	1段階減量	13.5 g/dL <	投与中断し、Hb 値が 13.0 g/dL 以下になった後に 1段階減量した上で投与再開														
Hb 値	治験薬の投与量																										
<11.0 g/dL	1段階増量																										
11.0 g/dL ≤ ≤ 12.5 g/dL	変更なし																										
12.5 g/dL < ≤ 13.5 g/dL	1段階減量																										
13.5 g/dL <	投与中断し、Hb 値が 13.0 g/dL 以下になった後に 1段階減量した上で投与再開																										

ランダムに割り付けられた 304 例（本薬群 151 例及び DA 群 153 例）全例に治験薬が投与され、全例が Full analysis set (FAS) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。なお、ESA 治療中の患者は 162 例（本薬群 80 例及び DA 群 82 例）及び ESA 未治療の患者は 142 例（本薬群 71 例及び DA 群 71 例）であった。

中止例は 70 例（本薬群 40 例及び DA 群 30 例）であり、中止理由の内訳は「持続的な透析の導入又は腎移植の実施」28 例（本薬群 13 例及び DA 群 15 例）、「同意の撤回」14 例（本薬群 11 例及び DA 群 3 例）、「有害事象」15 例（本薬群 10 例及び DA 群 5 例）、「過粘稠症候群又は Hb コントロール困

<sup>25)</sup> 7日間ラット毒性試験（4.2.3.2-1 及び 4.2.3.2-2）において、高用量で死亡又は瀕死期解剖例が認められていることについて、海外開発企業である Akebia Therapeutic 社の非臨床アドバイザリー会議で議論された結果、最も可能性の高い死因は血管内溶血に基づくヘモグロビン尿性腎症とされた。なお、当該結論を踏まえ、臨床試験での本薬の最高用量は 600 mg に変更されたが、その後実施された *in vitro* 溶血性試験において本薬は溶血性を示さなかったこと（5.6.1 参照）等から、7日間ラット毒性試験における死因は複合的な要因と結論付けられた。

26) 2017年12月までに完了した本薬の臨床試験において、被験者に対する安全性及び忍容性が確認されている用量。

難」5例（本薬群2例及びDA群3例）、「治験責任（分担）医師の判断」4例（本薬群2例及びDA群2例）、「24週の規定検査終了前の救済治療」3例（本薬群2例及びDA群1例）及び「肝機能障害」1例（DA群1例）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与20週及び24週の平均Hb値」は表43のとおりであり、本薬群とDA群の群間差（本薬群-DA群）の95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値（-0.75 g/dL）<sup>27)</sup>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。Per protocol set (PPS)（本薬群146例及びDA群152例）<sup>28)</sup>を対象に同様の解析を行い、「投与20週及び24週の平均Hb値」の群間差[95%信頼区間]（本薬群-DA群）は-0.28 [-0.52, -0.04] (g/dL)であり、FASを対象とした主解析の結果の頑健性が確認された。

表43 投与20週及び24週の平均Hb値(g/dL)(FAS)

	本薬群 (151例)	DA群 (153例)
ベースラインのHb値(平均値±標準偏差)	10.44±0.91	10.52±0.88
投与20週及び24週の平均Hb値 <sup>a)</sup> (最小二乗平均値±標準誤差)	11.66±0.09	11.93±0.09
群間差(本薬群-DA群) <sup>a)</sup> [95%信頼区間]	-0.26 [-0.50, -0.02]	

a) 治療期間開始日のHb値を共変量、投与群、評価時期、ESA未治療/ESA治療中、評価時期と投与群の交互作用及び評価時期とESA未治療/ESA治療中の交互作用を固定効果とし、被験者内で無構造共分散を仮定したMMRM法

投与52週まで（全期間）の安全性について、有害事象は本薬群90.1%（136/151例）及びDA群92.2%（141/153例）、副作用は本薬群13.2%（20/151例）及びDA群4.6%（7/153例）に認められた。いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象は表44のとおりであった。いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用はなかった。

表44 いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬群 (151例)	DA群 (153例)		本薬群 (151例)	DA群 (153例)
全有害事象	90.1 (136)	92.2 (141)	慢性腎臓病	6.0 (9)	9.2 (14)
上咽頭炎	24.5 (37)	28.1 (43)	腎機能障害	5.3 (8)	5.2 (8)
下痢	11.9 (18)	5.2 (8)	発熱	5.3 (8)	0.7 (1)
便秘	9.3 (14)	7.2 (11)	搔痒症	4.6 (7)	5.2 (8)
挫傷	7.3 (11)	4.6 (7)	膀胱炎	4.0 (6)	5.9 (9)
末梢性浮腫	7.3 (11)	3.3 (5)	湿疹	3.3 (5)	5.2 (8)
嘔吐	6.6 (10)	2.0 (3)	高血圧	1.3 (2)	7.2 (11)

MedDRA/J ver.20.1

発現割合%（例数）

死亡例はDA群で1例（急性心筋梗塞）<sup>29)</sup>に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬群27.8%（42/151例）及びDA群32.0%（49/153例）に認められたが（表45）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>27)</sup>透析を実施中のCKD患者における個体内変動、類薬の状況等から設定された。

<sup>28)</sup>FASから6例（「治験薬の遵守率が80%未満の被験者」3例〈本薬群3例〉、「併用禁止薬の規定に抵触した被験者」2例〈本薬群1例及びDA群1例〉及び「選択基準を逸脱した被験者」1例〈本薬群1例〉）を除外した。

<sup>29)</sup>56歳男性。本薬投与開始58日目に救急搬送。搬送先病院で急性心筋梗塞と診断され、同日治験薬を中止。60日目に死亡した。治験薬投与に伴うHb上昇はみられていないこと、糖尿病と高血圧を合併しており心筋梗塞のリスクは高かったことから、治験薬との因果関係はないと判断された。

表 45 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	事象名
本薬群	慢性腎臓病（7例）、腎機能障害（6例）、白内障及び末期腎疾患（各3例）、肺炎、うつ血性心不全、腎不全及び脊椎圧迫骨折（各2例）、憩室炎、腎囊胞感染、蜂巣炎、縦隔洞膿瘍、骨髓炎、歯周炎、クラミジア性肺炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、四肢膿瘍、低ナトリウム血症、体液貯留、低血糖昏睡、頭蓋内動脈瘤、失神寸前の状態、心不全、慢性心不全、心筋虚血、心室性頻脈、血管破裂、大腸ポリープ、腹痛、食道アカラシア、胆管結石、胆囊炎、胆石症、皮膚筋炎、腰部脊柱管狭窄症、肩回旋筋腱板症候群、末梢性浮腫、胸痛、大腿骨頸部骨折、漿液腫、くも膜下出血及びシャント狭窄（各1例）
DA 群	慢性腎臓病（11例）、腎機能障害（6例）、肺炎（3例）、脱水、急性心不全、鼠径ヘルニア及び末梢性浮腫（各2例）、憩室炎、腎囊胞感染、膀胱炎、基底細胞癌、胃癌、ケラトアカントーマ、腎癌、遠隔転移を伴う腎癌、低ナトリウム血症、高マグネシウム血症、代謝性アシドーシス、急性心筋梗塞、末梢動脈瘤、大腸ポリープ、出血性腸憩室、出血性胃潰瘍、虚血性小腸炎、肝機能異常、腰部脊柱管狭窄症、変形性関節症、末期腎疾患、腎不全、糖尿病性腎症、急性腎障害、血中クレアチニン増加、大腿骨頸部骨折、大腿骨骨折、股関節部骨折、橈骨骨折、シャント閉塞、手首関節骨折及び骨挫傷（各1例）

MedDRA/J ver.20.1

投与中止に至った有害事象は、本薬群 6.6%（10/151 例：網膜出血、慢性心不全、血管破裂、腹部不快感、下痢、胃炎、胃腸ポリープ出血、皮膚筋炎、慢性腎臓病、腎機能障害、倦怠感、ヘモグロビン減少、脊椎圧迫骨折（各1例）、重複あり）及び DA 群 3.9%（6/153 例：肺炎、アルツハイマー型認知症、認知障害、肝機能異常、慢性腎臓病、高窒素血症（各1例））であり、本薬群の腹部不快感、網膜出血、下痢、胃炎及び倦怠感は副作用とされたが、転帰は、腹部不快感は軽快、その他の副作用は回復であった。

#### 7.2.2 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 MT-6548-J02 <2018年1月～2018年12月>）

20歳以上の腎性貧血に対して ESA で治療中又は ESA 未治療<sup>30)</sup> の PD 患者（表 46）（目標症例数 40 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が国内 25 施設で実施された。

表 46 主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
・スクリーニングの 4 週以上前から PD を受けている CKD 患者	
・以下の①又は②に該当する患者。	
①	ESA 治療中の患者：スクリーニングの 8 週以上前から ESA を同一の経路並びに以下の同一の用法・用量で投与され、かつスクリーニング期間中 2 回の Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下
	・rHuEPO：2 週あたり 12,000 IU 以下
	・DA : 2 週あたり 120 µg 以下
	・CERA : 4 週あたり 250 µg 以下
②	ESA 未治療の患者：スクリーニング期間開始日前 8 週以降、ESA の投与を受けておらず、かつスクリーニング期間中 2 回の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満
・スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上又は TSAT が 20% 以上の患者	
<主な除外基準>	
・腎性貧血以外の貧血（溶血性貧血等）を合併する患者	
・スクリーニング期間に眼底所見を取得できない患者、又は活動性の眼底疾患を有する患者	
・スクリーニングの 12 週間前以降に、脳血管障害、急性冠動症候群、深部静脈血栓症又は肺塞栓症を発症又は再発した患者	

用法・用量は、Hb 値が目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に維持されるように、表 47 に従って 24 週間投与することとされた。なお、本薬の用量調節範囲について、当初の治験計画では、Hb 値の上昇が期待され、かつ安全性に問題がないと考えられる場合は、1 日 750 mg の投与を可としていたが、本試験開始直前の 2017 年 12 月に、最高用量は 1 日 600 mg に変更された（変更の経緯については 7.2.1 参照）。

<sup>30)</sup> ESA 未投与又は ESA を 8 週間以上休薬。

表 47 用量調節方法

投与方法	1日1回経口投与										
初回用量	300 mg/日										
用量調節範囲	150～600 mg/日 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>段階</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>450 mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table>	段階	用量	1	150 mg	2	300 mg	3	450 mg	4	600 mg
段階	用量										
1	150 mg										
2	300 mg										
3	450 mg										
4	600 mg										
用量調節基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・增量の間隔は原則4週間以上</li> <li>・減量の間隔は特に規定を設けない</li> <li>・Hb値が急速に上昇した場合（直近4週間の変化量が2.0 g/dLを超える場合）、1段階増量</li> <li>・Hb値が13.0 g/dLを超えて、Hb値が急速に上昇した場合（直近4週間の変化量が2.0 g/dLを超える場合）は、投与中断し、Hb値が13.0 g/dL以下になった後に1段階減量した上で投与再開</li> <li>・Hb値の急速な上昇がない場合は、以下のHb値に基づく用量調節表に従う</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>&lt; Hb 値に基づく用量調節表 &gt;</b></p> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>Hb 値</th> <th>治験薬の投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;11.0 g/dL</td> <td>1段階増量</td> </tr> <tr> <td>11.0 g/dL ≤ ≤ 12.5 g/dL</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>12.5 g/dL &lt; ≤ 13.5 g/dL</td> <td>1段階減量</td> </tr> <tr> <td>13.5 g/dL &lt;</td> <td>投与中断し、Hb 値が13.0 g/dL以下になった後に 1段階減量した上で投与再開</td> </tr> </tbody> </table>	Hb 値	治験薬の投与量	<11.0 g/dL	1段階増量	11.0 g/dL ≤ ≤ 12.5 g/dL	変更なし	12.5 g/dL < ≤ 13.5 g/dL	1段階減量	13.5 g/dL <	投与中断し、Hb 値が13.0 g/dL以下になった後に 1段階減量した上で投与再開
Hb 値	治験薬の投与量										
<11.0 g/dL	1段階増量										
11.0 g/dL ≤ ≤ 12.5 g/dL	変更なし										
12.5 g/dL < ≤ 13.5 g/dL	1段階減量										
13.5 g/dL <	投与中断し、Hb 値が13.0 g/dL以下になった後に 1段階減量した上で投与再開										

治験薬が投与された42例全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。なお、ESA治療中の患者は40例及びESA未治療の患者は2例であった。

中止例は6例であり、中止理由の内訳は「有害事象」3例、「過粘稠度症候群又はHb値のコントロール困難」2例、「その他治験責任（分担）医師の判断」（他院への長期入院による通院不能）1例であった。

有効性について、「投与20週及び24週後の平均Hb値」は表48のとおりであった。

表 48 投与20週及び24週の平均Hb値 (g/dL) (FAS<sup>a)</sup>)

	本薬投与例 (41例) <sup>a)</sup>
ベースラインのHb値 (平均値±標準偏差)	10.89±1.12
投与20週及び24週の平均Hb値 <sup>b)</sup> (最小二乗平均値±標準誤差)	11.35±0.17

a) FASは42例であるが、治療期間開始日以降のHb値のデータがない1例を除く41例が解析対象とされた

b) 治療期間開始日のHb値を共変量、評価時期を固定効果とし、被験者内で無構造共分散を仮定したMMRM法

安全性<sup>31)</sup>について、有害事象は90.5% (38/42例) 及び副作用は11.9% (5/42例) に認められた。2例以上に認められた有害事象は表49のとおりであった。2例以上に認められた副作用は下痢(2例)のみであった。

死亡例は1例（心筋虚血<sup>32)</sup>）に認められ、副作用とされた。重篤な有害事象は、28.6% (12/42例) に認められ、腹膜炎(3例)、末梢動脈閉塞性疾患(2例)、心筋虚血、敗血症、カテーテル留置部位感染、貧血、脳梗塞、慢性心不全、胃ポリープ、鼠径ヘルニア、シャント閉塞、腹膜透析合併症及び外傷性血胸(各1例)であり（重複あり）、死亡に至った心筋虚血以外はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は7.1% (3/41例：脳梗塞、外傷性血胸及び心筋虚血〈各1例〉) に認められ、死亡に至った心筋虚血のみ副作用とされた。

<sup>31)</sup> 安全性の評価は24週間の投与期間と投与終了後14日間の後観察期間とされた。

<sup>32)</sup> 70歳男性。治験薬開始後28日目に本薬450mgに增量、38日目に死亡。心筋梗塞の既往あり、死亡時画像診断で冠動脈の石灰化が著明、他に死因になり得る変化が画像上特定できないため心筋虚血による死亡とされた。治験責任医師は、明らかな死因を特定できなかったこと、また死因を特定する剖検も未実施であることから、治験薬投与中の事象であるため治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断された。

表 49 2例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬投与例 (42例)		本薬投与例 (42例)
全有害事象	90.5 (38)	網膜出血	4.8 (2)
カテーテル留置部位感染	23.8 (10)	動脈硬化症	4.8 (2)
下痢	19.0 (8)	末梢動脈閉塞性疾患	4.8 (2)
上咽頭炎	14.3 (6)	咳嗽	4.8 (2)
腹膜炎	11.9 (5)	腹部不快感	4.8 (2)
嘔吐	9.5 (4)	腸炎	4.8 (2)
食欲減退	7.1 (3)	胃ポリープ	4.8 (2)
上腹部痛	7.1 (3)	接触皮膚炎	4.8 (2)
悪心	7.1 (3)	背部痛	4.8 (2)
上気道感染	4.8 (2)	発熱	4.8 (2)
不眠症	4.8 (2)		

MedDRA/J ver.20.1

発現割合% (例数)

### 7.2.3 HD 患者を対象とした国内第III相試験 (CTD 5.3.5.1-7 及び 5.3.5.1-9 : 試験番号 MT-6548-J03 <2018年2月～2019年7月>)

20歳以上の腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者 (表 50) (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 115 施設で実施された。

表 50 主な選択・除外基準

## &lt;主な選択基準&gt;

- スクリーニングの 12 週以上前から週 3 回の HD 又は HDF を受けている CKD 患者
- スクリーニングの 8 週以上前から ESA を同一の投与経路並びに以下の同一の用法・用量で投与され、かつスクリーニング期間中 2 回の平均 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者。
  - rHuEPO : 1 週あたり 9,000 IU 以下
  - DA : 1 週あたり 60 µg 以下
  - CERA : 4 週あたり 250 µg 以下
- スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上又は TSAT が 20% 以上の患者

## &lt;主な除外基準&gt;

- 腎性貧血以外の貧血 (溶血性貧血等) を合併する患者
- スクリーニング期間に眼底所見を取得できない患者、又は活動性の眼底疾患を有する患者
- スクリーニングの 12 週間前以降に、脳血管障害、急性冠動症候群、深部静脈血栓症又は肺塞栓症を発症又は再発した患者

用法・用量は、Hb 値が目標範囲 (10.0~12.0 g/dL) に維持されるように、表 51 に従って 52 週間投与することとされた。

表 51 用量調節方法

投与方法	本薬群 1日1回経口投与 300 mg/日	DA 群																																								
		1週1回、2週に1回又は4週に1回静脈内投与 以下の切替え前の ESA に応じて決定																																								
初回用量	150～600 mg/日 <table border="1"><thead><tr><th>段階</th><th>用量</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>150 mg</td></tr><tr><td>2</td><td>300 mg</td></tr><tr><td>3</td><td>450 mg</td></tr><tr><td>4</td><td>600 mg</td></tr></tbody></table>	段階	用量	1	150 mg	2	300 mg	3	450 mg	4	600 mg	切替え前 ESA <table border="1"><thead><tr><th>rHuEPO</th><th>DA</th><th>DA 初回用量</th></tr></thead><tbody><tr><td>切替え前 1週間合計</td><td>切替え前 2週間合計</td><td></td><td></td></tr><tr><td>≤3,000 IU</td><td>≤3,000 IU</td><td>15 µg</td><td>15 µg</td></tr><tr><td>4,500 IU</td><td>4,500 IU</td><td>20 µg</td><td>20 µg</td></tr><tr><td>6,000 IU</td><td>6,000 IU</td><td>30 µg</td><td>30 µg</td></tr><tr><td>9,000 IU</td><td>9,000 IU</td><td>40 µg</td><td>40 µg</td></tr><tr><td>—</td><td>12,000 IU</td><td>60 µg</td><td>60 µg</td></tr></tbody></table>				rHuEPO	DA	DA 初回用量	切替え前 1週間合計	切替え前 2週間合計			≤3,000 IU	≤3,000 IU	15 µg	15 µg	4,500 IU	4,500 IU	20 µg	20 µg	6,000 IU	6,000 IU	30 µg	30 µg	9,000 IU	9,000 IU	40 µg	40 µg	—	12,000 IU	60 µg	60 µg
段階	用量																																									
1	150 mg																																									
2	300 mg																																									
3	450 mg																																									
4	600 mg																																									
rHuEPO	DA	DA 初回用量																																								
切替え前 1週間合計	切替え前 2週間合計																																									
≤3,000 IU	≤3,000 IU	15 µg	15 µg																																							
4,500 IU	4,500 IU	20 µg	20 µg																																							
6,000 IU	6,000 IU	30 µg	30 µg																																							
9,000 IU	9,000 IU	40 µg	40 µg																																							
—	12,000 IU	60 µg	60 µg																																							
5～180 µg/回 <table border="1"><thead><tr><th>段階</th><th>用量</th><th>段階</th><th>用量</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>5 µg</td><td>8</td><td>60 µg</td></tr><tr><td>2</td><td>10 µg</td><td>9</td><td>80 µg</td></tr><tr><td>3</td><td>15 µg</td><td>10</td><td>100 µg</td></tr><tr><td>4</td><td>20 µg</td><td>11</td><td>120 µg</td></tr><tr><td>5</td><td>30 µg</td><td>12</td><td>140 µg</td></tr><tr><td>6</td><td>40 µg</td><td>13</td><td>160 µg</td></tr><tr><td>7</td><td>50 µg</td><td>14</td><td>180 µg</td></tr></tbody></table>				段階	用量	段階	用量	1	5 µg	8	60 µg	2	10 µg	9	80 µg	3	15 µg	10	100 µg	4	20 µg	11	120 µg	5	30 µg	12	140 µg	6	40 µg	13	160 µg	7	50 µg	14	180 µg							
段階	用量	段階	用量																																							
1	5 µg	8	60 µg																																							
2	10 µg	9	80 µg																																							
3	15 µg	10	100 µg																																							
4	20 µg	11	120 µg																																							
5	30 µg	12	140 µg																																							
6	40 µg	13	160 µg																																							
7	50 µg	14	180 µg																																							
・増量の間隔は原則4週間以上 ・減量の間隔は原則2週間以上 ・Hb 値が急速に上昇した場合（直近4週間の変化量が2.0 g/dL を超える場合）、1段階減量 ・Hb 値が12.0 g/dL を超え、Hb 値が急速に上昇した場合（直近4週間の変化量が2.0 g/dL を超える場合）は、投与中断し、Hb 値が12.0 g/dL 以下になった後に1段階減量した上で投与再開 ・Hb 値の急速な上昇がない場合は、以下の Hb 値に基づく用量調節表に従う																																										
・増量の間隔は原則2週間以上 ・減量の間隔は原則2週間以上 ・Hb 値が10.0～11.5 g/dL で維持されている場合、1回投与量を2倍とし、投与間隔を週1回から2週に1回又は2週に1回から4週に1回に変更が可能 ・1回あたり180 µg を投与しても Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に達しない場合には、投与量を80 µg 又は100 µg とし、投与間隔を4週に1回から2週に1回又は2週に1回から週1回に変更 ・Hb 値が急速に上昇した場合（直近4週間の変化量が2.0 g/dL を超える場合）、1段階減量 ・Hb 値が13.0 g/dL を超え、Hb 値が急速に上昇した場合（直近4週間の変化量が2.0 g/dL を超える場合）は、Hb 値が13.0 g/dL 以下になるまで投与中断 ・Hb 値の急速な上昇がない場合は、以下の Hb 値に基づく用量調節表に従う																																										
<Hb 値に基づく用量調節表>																																										
<table border="1"><thead><tr><th>Hb 値</th><th>治験薬の投与量</th></tr></thead><tbody><tr><td>&lt;10.0 g/dL</td><td>1段階増量</td></tr><tr><td>10.0 g/dL≤ ≤11.5 g/dL</td><td>変更なし</td></tr><tr><td>11.5 g/dL&lt; ≤13.0 g/dL</td><td>1段階減量</td></tr><tr><td>13.0 g/dL&lt;</td><td>投与中断し、Hb 値が12.0 g/dL 以下になった後に 1段階減量した上で投与再開</td></tr></tbody></table>				Hb 値	治験薬の投与量	<10.0 g/dL	1段階増量	10.0 g/dL≤ ≤11.5 g/dL	変更なし	11.5 g/dL< ≤13.0 g/dL	1段階減量	13.0 g/dL<	投与中断し、Hb 値が12.0 g/dL 以下になった後に 1段階減量した上で投与再開																													
Hb 値	治験薬の投与量																																									
<10.0 g/dL	1段階増量																																									
10.0 g/dL≤ ≤11.5 g/dL	変更なし																																									
11.5 g/dL< ≤13.0 g/dL	1段階減量																																									
13.0 g/dL<	投与中断し、Hb 値が12.0 g/dL 以下になった後に 1段階減量した上で投与再開																																									

ランダムに割り付けられた323例（本薬群162例及びDA群161例）全例に治験薬が投与され、全例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は68例（本薬群42例及びDA群26例）であり、中止理由の内訳は、「有害事象」28例（本薬群16例及びDA群12例）、「被験者からの申し入れ」18例（本薬群14例及びDA群4例）、「過粘稠度症候群又はHb値コントロール困難」12例（本薬群10例及びDA群2例）、「その他、治験責任（分担）医師判断」5例（DA群5例）、「24週後の規定検査終了前の救済治療の実施」3例（本薬群2例及びDA群1例）及び「腎移植の実施」2例（DA群2例）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与20週及び24週の平均Hb値」は表52のとおりであり、本薬群とDA群の群間差（本薬群-DA群）の95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値（-0.75 g/dL）<sup>33)</sup>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。PPS（本薬群153

<sup>33)</sup>透析を実施中のCKD患者における個体内変動、類薬の状況等から設定された。

例及び DA 群 152 例)<sup>34)</sup> を対象に同様の解析を行い、「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」の群間差 [95%信頼区間]（本薬群－DA 群）は $-0.05$  [−0.26, 0.17] (g/dL) であり、FAS を対象とした主解析の結果の頑健性が確認された。

表 52 投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値 (g/dL) (FAS<sup>a)</sup>)

	本薬群 (160 例) <sup>a)</sup>	DA 群 (160 例) <sup>a)</sup>
ベースラインの Hb 値 (平均値±標準偏差)	$10.74 \pm 0.72$	$10.74 \pm 0.72$
投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値 <sup>b)</sup> (最小二乗平均値±標準誤差)	$10.61 \pm 0.08$	$10.65 \pm 0.08$
群間差 (本薬群－DA 群) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]		$-0.05$ [−0.26, 0.17]

a) FAS は 323 例であるが、治療期間開始日以降の測定データがない 3 例を除く 320 例が解析対象とされた

b) 治療期間開始日の Hb 値を共変量、投与群、評価時期、評価時期と投与群の交互作用を固定効果とし、被験者内で無構造共分散を仮定した MMRM 法

投与 52 週まで（全期間）の安全性について、有害事象は本薬群 95.1% (154/162 例) 及び DA 群 98.1% (158/161 例) 、副作用は本薬群 11.1% (18/162 例) 及び DA 群 3.7% (6/161 例) に認められた。いずれかの群で 5.0% 以上に認められた有害事象は表 53 のとおりであった。いずれかの群で 5.0% 以上に認められた副作用はなかった。

表 53 いずれかの群で 5.0% 以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (162 例)	DA 群 (161 例)		本薬群 (162 例)	DA 群 (161 例)
全有害事象	95.1 (154)	98.1 (158)	嘔吐	6.2 (10)	10.6 (17)
上咽頭炎	45.7 (74)	45.3 (73)	関節痛	6.2 (10)	6.8 (11)
下痢	15.4 (25)	14.9 (24)	湿疹	6.2 (10)	5.0 (8)
シャント狭窄	14.2 (23)	16.1 (26)	創傷	6.2 (10)	4.3 (7)
挫傷	13.0 (21)	11.8 (19)	悪心	6.2 (10)	1.2 (2)
網膜出血	9.9 (16)	6.2 (10)	皮膚擦過傷	5.6 (9)	9.3 (15)
背部痛	9.3 (15)	6.8 (11)	インフルエンザ	5.6 (9)	7.5 (12)
頭痛	8.0 (13)	3.1 (5)	筋肉痛	5.6 (9)	3.1 (5)
四肢痛	8.0 (13)	2.5 (4)	食欲減退	5.6 (9)	2.5 (4)
そう痒症	7.4 (12)	5.6 (9)	便秘	4.3 (7)	7.5 (12)
胃腸炎	7.4 (12)	0.6 (1)	季節性アレルギー	2.5 (4)	7.5 (12)
結膜炎	6.8 (11)	2.5 (4)			

MedDRA/J ver.20.1

発現割合% (例数)

死亡例は本薬群 2 例（肺炎<sup>35)</sup> 及び慢性腎臓病<sup>36)</sup>（各 1 例））及び DA 群 1 例（末梢動脈瘤破裂<sup>37)</sup>）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬群 25.3% (41/162 例) 及び DA 群 27.3% (44/161 例) に認められたが（表 54）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>34)</sup> FAS から 18 例（「併用禁止薬剤・療法の規定に抵触した被験者」8 例（本薬群 4 例及び DA 群 4 例）及び「選択基準を逸脱した被験者」7 例（本薬群 4 例及び DA 群 3 例）、「治験薬の遵守割合が 80%未満の被験者」2 例（本薬群 1 例及び DA 群 1 例）、「その他」1 例（DA 群 1 例））を除外した。

<sup>35)</sup> 81 歳男性。治験薬投与 127 日目より感冒症状あり、134 日目に肺炎と診断。治験薬服用は継続されたまま加療を行うも、147 日目死亡した。肺炎は偶発的に発生したものであり、治験薬の作用機序を考慮すると治験薬との因果関係はなしと判断された。

<sup>36)</sup> 75 歳男性。治験薬投与開始後 184 日目に、心停止。前日に透析で来院しており、特に所見なし。慢性腎不全による死亡と判断され、治験薬との因果関係はなしと判断された。

<sup>37)</sup> 77 歳男性。治験薬投与開始後 50 日目に嘔吐及び食欲低下を認め入院。56 日目総腸骨動脈切迫破裂疑いと診断され緊急腹部大動脈人工血管置換術施行。術後イレウス、脳梗塞を続発し、82 日目に死亡した。治験前より動脈瘤は形成されていた可能性が高く、腎不全、高血圧等の合併による事象と考えられ、治験薬との因果関係はなしと判断された。

表 54 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	事象名
本薬群	シャント狭窄及びシャント閉塞（各 4 例）、肺炎（3 例）、胃腸炎、食欲減退、うつ血性心不全及び末梢動脈閉塞性疾患（各 2 例）、感染性陰嚢水瘤、インフルエンザ、肝囊胞感染、シャント感染、細菌感染、医療機器関連感染、乳癌、胃癌、喉頭乳頭腫、皮膚有棘細胞癌、リンパ節炎、高カリウム血症、脳梗塞、顔面麻痺、頭蓋内動脈瘤、動静脈瘻部位出血、脊髄症、血栓性脳梗塞、突発性難聴、狭心症、冠動脈狭窄、心筋虚血、冠動脈硬化症、心不全、大動脈ポリープ、胃食道逆流疾患、直腸潰瘍、胆管炎、胆管柱管狭窄症、肩回旋筋腱板症候群、慢性腎臓病、大腿骨頸部骨折、陰嚢血腫、脊椎圧迫骨折、硬膜下血腫、頸骨骨折及びシャント血流過剰（各 1 例）
DA 群	シャント狭窄（4 例）、シャント閉塞、脳梗塞及び狭心症（各 3 例）、末梢動脈閉塞性疾患、大腸ポリープ及び腎移植（各 2 例）、肺炎、憩室炎、帶状疱疹、カテーテル留置部位感染、ブドウ球菌感染、細菌性肺炎、真菌性眼内炎、乳癌、胃癌、前立腺癌、尿道新生物、腎細胞癌、再生不良性貧血、小脳梗塞、網膜剥離、冠動脈狭窄、心筋虚血、大動脈弁狭窄、心房細動、心膜炎、冠動脈穿孔、心臓弁膜疾患、上室性頻脈性不整脈、末梢動脈閉塞、末梢動脈瘤破裂、縦隔腫瘻、腹痛、胃炎、鼠径ヘルニア、滑液囊腫、大腿骨頸部骨折、動静脈瘻血栓症、橈骨骨折、肋骨骨折、くも膜下出血、冠動脈再狭窄、上肢骨折、処置による低血圧及び血液透析合併症（各 1 例）

MedDRA/J ver.20.1

投与中止に至った有害事象は、本薬群 9.9%（16/162 例：薬疹 2 例、肺炎、乳癌、胃癌、貧血、腎性貧血、食欲減退、脳梗塞、うつ血性心不全、心機能障害、末梢動脈閉塞性疾患、冷汗、慢性腎臓病、胸部不快感、ヘモグロビン減少及び大腿骨頸部骨折（各 1 例）、重複あり）及び DA 群 8.7%（14/161 例：脳梗塞、肝機能異常及び腎移植（各 2 例）、尿道新生生物、加齢黄斑変性、大動脈弁狭窄、心膜炎、末梢動脈瘤破裂、ヘモグロビン減少、血圧上昇及び大腿骨頸部骨折（各 1 例））に認められた。本薬群の薬疹、冷汗及び胸部不快感は副作用とされたが、いずれも軽度であり転帰は回復であった。

#### 7.2.4 HD 患者を対象とした国内第III相試験（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 MT-6548-J04 <2018 年 3 月～2018 年 12 月>）

20 歳以上の ESA 未治療<sup>38)</sup> の腎性貧血を有する HD 患者（表 55）（目標症例数 20 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非対照非盲検試験が国内 25 施設で実施された。

表 55 主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
・週 3 回の HD 又は HDF を受けている CKD 患者	
・ESA 未投与又は以下の一定期間以上 ESA の投与を受けておらず、かつスクリーニング期間中 2 回の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満の患者	
・rHuEPO：1 週間	
・DA：2 週間	
・CERA：4 週間	
・スクリーニング期間の血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上又は TSAT が 20% 以上の患者	
<主な除外基準>	
・腎性貧血以外の貧血の原因（溶血性貧血等）を合併する患者	
・スクリーニング期間に眼底所見を取得できない患者、又は活動性の眼底疾患有する患者	
・スクリーニングの 12 週間前以降に、脳血管障害、急性冠動症候群、深部靜脈血栓症又は肺塞栓症を発症又は再発した患者	

用法・用量は、Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、表 56 に従って 24 週間投与することとされた。

<sup>38)</sup> ESA 未投与又は ESA を一定期間以上（rHuEPO は 1 週間以上、DA は 2 週間以上及び CERA は 4 週間以上）休薬。

表 56 用量調節方法

投与方法	1日1回経口投与										
初回用量	300mg/日										
用量調節範囲	150～600 mg/日 <table border="1"> <thead> <tr> <th>段階</th> <th>用量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>150 mg</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>300 mg</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>450 mg</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>600 mg</td> </tr> </tbody> </table>	段階	用量	1	150 mg	2	300 mg	3	450 mg	4	600 mg
段階	用量										
1	150 mg										
2	300 mg										
3	450 mg										
4	600 mg										
用量調節基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>增量の間隔は原則4週間以上</li> <li>減量の間隔は原則2週間以上</li> <li>Hb値が急速に上昇した場合（直近4週間の変化量が2.0 g/dLを超える場合）、1段階減量</li> <li>Hb値が13.0 g/dLを超え、Hb値が急速に上昇した場合（直近4週間の変化量が2.0 g/dLを超える場合）は、投与中断し、Hb値が12.0 g/dL以下になった後に1段階減量した上で投与再開</li> <li>Hb値の急速な上昇がない場合は、以下のHb値に基づく用量調節表に従う</li> </ul> <p>&lt;Hb値に基づく用量調節表&gt;</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Hb値</th> <th>治験薬の投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt;10.0 g/dL</td> <td>1段階增量</td> </tr> <tr> <td>10.0 g/dL ≤ ≤ 11.5 g/dL</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>11.5 g/dL &lt; ≤ 13.0 g/dL</td> <td>1段階減量</td> </tr> <tr> <td>13.0 g/dL &lt;</td> <td>投与中断し、Hb値が12.0 g/dL以下になった後に 1段階減量した上で投与再開</td> </tr> </tbody> </table>	Hb値	治験薬の投与量	<10.0 g/dL	1段階增量	10.0 g/dL ≤ ≤ 11.5 g/dL	変更なし	11.5 g/dL < ≤ 13.0 g/dL	1段階減量	13.0 g/dL <	投与中断し、Hb値が12.0 g/dL以下になった後に 1段階減量した上で投与再開
Hb値	治験薬の投与量										
<10.0 g/dL	1段階增量										
10.0 g/dL ≤ ≤ 11.5 g/dL	変更なし										
11.5 g/dL < ≤ 13.0 g/dL	1段階減量										
13.0 g/dL <	投与中断し、Hb値が12.0 g/dL以下になった後に 1段階減量した上で投与再開										

治験薬を投与された24例全例がFAS及び安全性解析集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例は3例であり、中止理由の内訳は「有害事象」2例及び「その他治験責任（分担）医師の判断」1例であった。

有効性について「投与20週及び24週の平均Hb値」は、表57のとおりであった。

表 57 投与20週及び24週の平均Hb値(g/dL) (FAS<sup>a)</sup>)

	本薬投与例 (23例) <sup>a)</sup>
ペースラインのHb値(平均値±標準偏差)	9.30±0.67
投与20週及び24週の平均Hb値 <sup>b)</sup> (最小二乗平均値±標準誤差)	10.75±0.19

a) FASは24例であるが、治療期間開始日以降のHb値のデータがない1例を除く23例が解析対象とされた

b) 治療期間開始日のHb値を共変量、評価時期を固定効果とし、被験者内で無構造共分散を仮定したMMRM法

安全性<sup>39)</sup>について、有害事象は95.8%（23/24例）及び副作用は8.3%（2/24例）に認められた。2例以上に認められた有害事象は、シャント狭窄25.0%（6/24例）、上咽頭炎20.8%（5/24例）、下痢16.7%（4/24例）、皮膚擦過傷12.5%（3/24例）及び嘔吐8.3%（2/24例）であった。2例以上に認められた副作用はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、29.2%（7/24例）に認められ、肺炎、動脈瘤、末梢動脈閉塞性疾患、出血性十二指腸潰瘍、鎖骨骨折、動静脈瘻閉鎖、シャント狭窄、骨盤骨折及び血管アクセス機能不全（各1例）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

投与中止に至った有害事象は8.3%（2/24例：出血性十二指腸潰瘍及びヘモグロビン減少（各1例））に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復又は軽快であった。

<sup>39)</sup> 安全性の評価は24週間の投与期間と投与終了後14日間の後観察期間とされた。

## 7.R. 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

本薬の有効性について、HD 患者（7.R.1.1）、保存期 CKD 患者（7.R.1.2）及び PD 患者（7.R.1.3）について、それぞれ別途検討した。

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 の検討から、腎性貧血に対する本薬の有効性は示されたと考える。

#### 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 の検討から、HD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

##### 7.R.1.1.1 腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者における有効性（切替え維持効果）について

###### 7.R.1.1.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者を対象に、ESA から本薬への切り替え維持効果を検討した国内第 III 相試験（MT-6548-J03）における試験デザインの設定根拠及び主要評価項目等の結果について、以下のように説明した。

主要評価項目は、「『腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン』について」（平成 23 年 9 月 30 日付け 薬食審査発 0930 第 1 号）等を参考に、評価指標は Hb 値を用い、評価期間は Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に維持されていることを確認するため 24 週間とした。また、Hb 値の変動を考慮し、主要評価項目は「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」と設定した。対照薬は HD 患者における腎性貧血の標準的治療薬の一つである DA とした。

国内第 III 相試験（MT-6548-J03）において、「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」の本薬群と DA 群の群間差 [95%信頼区間]（本薬群－DA 群）は -0.05 [−0.26, 0.17] (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限界値（-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（表 52）。なお、本薬群と DA 群のいずれも投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値の最小二乗平均値は目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）であった。

主な副次評価項目について、「投与 52 週までの Hb 値の推移」は図 1、「投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の被験者の割合」は表 58 のとおりであった。本薬群の Hb 値は、投与 4 週以降 16 週まで低下する傾向が認められたものの、急な変動はなく、投与 20 週以降は概ね目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）で維持された。なお、本薬群で、投与 24 週までに ESA による救済治療を必要とした被験者は 4 例のみであった。

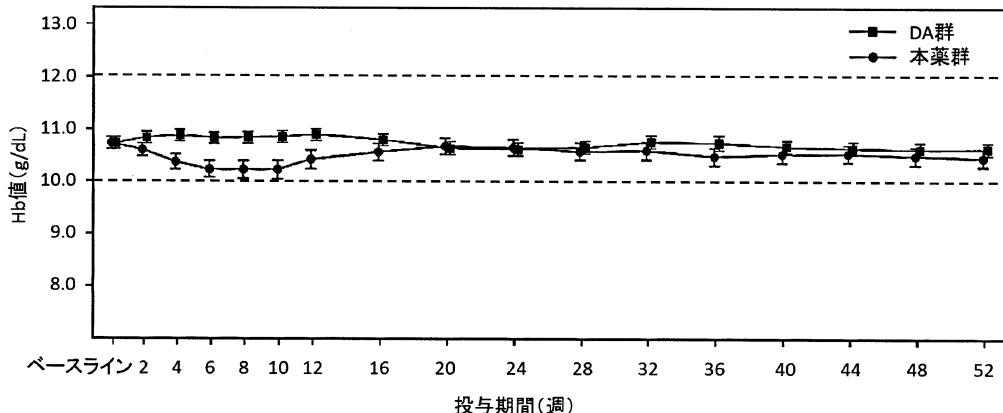


図1 Hb 値の推移（平均値 [95%信頼区間]）(FAS)

表58 投与52週までの各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の被験者の割合（%）(FAS)

評価時点 (週)	ベース ライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	
例数	本薬群	162	160	157	155	150	150	147	144	140	138	132	131	126	122	118	118	115
	DA群	161	160	159	159	158	157	157	156	154	152	150	146	142	141	139	133	133

割合（%） (Hb 値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数)

機構は、腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) における対照薬を DA とし、主要評価項目を「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」と設定したこと、副次評価項目の「投与 52 週までの Hb 値の推移」、「投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の被験者の割合」等も踏まえて、本薬の有効性を評価することについて、特段の問題はないと考える。国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) において、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証されたこと等から、本薬の ESA 治療中の HD 患者に対する有効性は示された。ただし、用量調節により投与 20 週以降の Hb 値は概ね目標範囲内に維持されたものの、ESA から本薬に切り替え後に Hb 値の低下が認められていることから、ESA から本薬に切り替えた後は Hb 値の低下に留意するよう注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.1.1.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

主な患者背景別の「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」は表 59 のとおりであった。一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、本薬の HD 患者の切替え維持効果に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えた。

表 59 主な患者背景別の投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値<sup>a)</sup> (g/dL) (FAS)

背景因子	区分	本薬群 (160 例)	DA 群 (160 例)
性	男性	10.64±0.07 (104)	10.71±0.07 (109)
	女性	10.53±0.10 (56)	10.51±0.10 (51)
年齢	65 歳未満	10.55±0.10 (60)	10.68±0.09 (68)
	65 歳以上	10.64±0.08 (100)	10.60±0.08 (92)
体重	60 kg 未満	10.57±0.08 (98)	10.53±0.08 (91)
	60 kg 以上	10.65±0.09 (62)	10.78±0.09 (69)
CKD の原因疾患	糖尿病	10.27±0.13 (29)	10.82±0.11 (39)
	高血圧	10.74±0.15 (20)	10.63±0.14 (22)
	自己免疫／糸球体腎炎／血管炎	10.58±0.09 (62)	10.60±0.09 (64)
	囊胞腎／遺伝性／先天性疾患	10.53±0.24 (17)	10.76±0.32 (10)
ベースラインの血清フェリチン値	100 ng/mL 未満	10.60±0.09 (64)	10.67±0.08 (70)
	100 ng/mL 以上	10.60±0.08 (96)	10.61±0.08 (90)
ベースラインの TSAT	20% 未満	10.93±0.14 (30)	10.60±0.12 (36)
	20% 以上	10.53±0.07 (130)	10.65±0.07 (124)
投与 24 週時点の経口鉄剤の併用	あり	10.42±0.30 (7)	11.09±0.31 (6)
	なし	10.61±0.06 (153)	10.62±0.06 (154)
前治療 rHuEPO 投与量 <sup>b)</sup>	4,500 IU 未満	10.40±0.18 (17)	10.33±0.14 (29)
	4,500 IU 以上	10.88±0.15 (32)	11.17±0.17 (24)
前治療 DA 投与量 <sup>b)</sup>	20 µg 未満	10.64±0.08 (54)	10.74±0.08 (54)
	20 µg 以上	10.31±0.11 (41)	10.24±0.11 (35)
前治療 CERA 投与量 <sup>b)</sup>	25 µg 未満	10.68±0.24 (10)	11.26±0.24 (10)
	25 µg 以上	10.93±0.34 (6)	10.70±0.26 (8)

最小二乗平均値土標準誤差 (例数)

a) 治療期間開始日の Hb 値を共変量、投与群、評価時期、患者集団、評価時期と投与群の交互作用及び評価時期と患者集団の交互作用を固定効果とし、被験者内の共分散構造に Compound symmetry を仮定した MMRM 法

b) 週当たりの換算投与量

機構は、特定の集団で本薬の有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

#### 7.R.1.1.2 ESA 未治療の腎性貧血を有する HD 患者に対する有効性（貧血改善効果）について

申請者は、ESA 未治療<sup>40)</sup> の腎性貧血を有する HD 患者を対象に、本薬の貧血改善効果を検討した国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) における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た。

本邦における ESA 未治療の HD 患者数は限られていることから、実施可能性を考慮し、本試験は非盲検非対照で実施することとした。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) において、「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」は表 57 のとおりであり、Hb 値の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は 10.75 [10.35, 11.14] (g/dL) であり、目標範囲内 (10.0~12.0 g/dL) であった。

また、「投与 24 週までの Hb 値の推移」は図 2、「投与 24 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0~12.0 g/dL) の被験者の割合」は表 60 のとおりであり、本薬投与により Hb 値が上昇し、投与 8 週以降は概ね目標範囲内 (10.0~12.0 g/dL) に維持された。

<sup>40)</sup> ESA 未投与又は ESA を一定期間以上 (rHuEPO は 1 週間以上、DA は 2 週間以上及び CERA は 4 週間以上) 休薬。

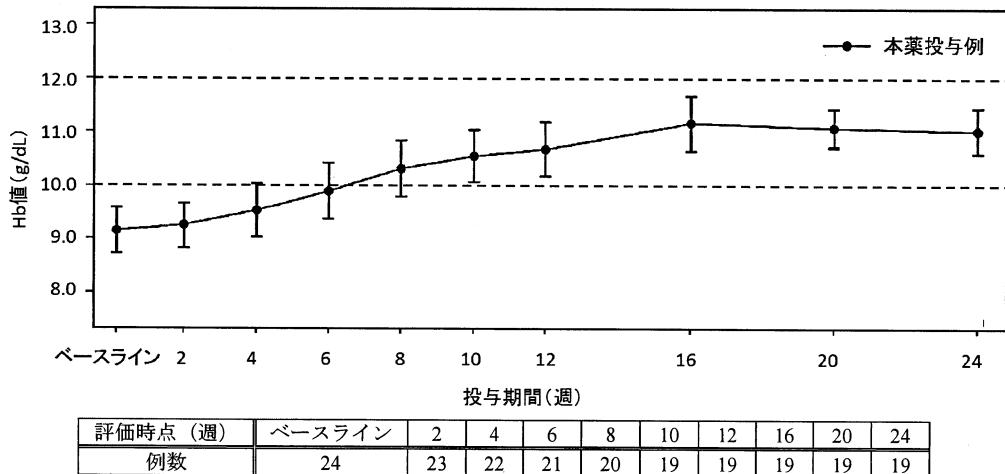


図2 Hb 値の推移（平均値 [95%信頼区間]）(FAS)

表60 投与24週までの各評価時点のHb値が目標範囲内(10.0～12.0 g/dL)の被験者の割合(%) (FAS)

評価時点(週)	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24
本薬投与例	16.7 (4/24)	21.7 (5/23)	36.4 (8/22)	47.6 (10/21)	55.0 (11/20)	63.2 (12/19)	68.4 (13/19)	63.2 (12/19)	78.9 (15/19)	73.7 (14/19)

割合(%) (Hb 値が目標範囲内の例数/各評価時点の評価例数)

機構は、国内第III相試験(MT-6548-J04)において、本薬投与によりHb値が上昇し、Hb値に応じて本薬の用量を調節することでHb値は目標範囲内(10.0～12.0 g/dL)で維持されたことを確認し、ESA未治療のHD患者に対する本薬の一定の有効性は期待できると考える。

### 7.R.1.2 保存期CKD患者について

機構は、7.R.1.2.1～7.R.1.2.3の検討から、腎性貧血を有する保存期CKD患者における本薬の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.2.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、ESA治療中又はESA未治療<sup>41)</sup>の腎性貧血を有する保存期CKD患者を対象に、ESAから本薬への切替え維持効果又は貧血改善効果を検討した国内第III相試験(MT-6548-J01)における試験デザインの設定根拠及び主要評価項目の結果について、以下のように説明した。

主要評価項目は、ESA治療中のHD患者を対象とした国内第III相試験(MT-6548-J03)と同様に(7.R.1.1.1参照)、「投与20週及び24週の平均Hb値」と設定した。本試験には、ESA治療中の患者とESA未治療の患者を組み入れ、割付因子にESAによる前治療の有無及びスクリーニング期間の平均Hb値(前治療の無:10.0 g/dL未満又は10.0 g/dL以上、前治療の有:11.0 g/dL未満又は11.0 g/dL以上)を設定した。対照薬は保存期CKD患者における標準的治療薬の一つであるDAとし、Hb値の目標範囲は11.0～13.0 g/dLとした。

国内第III相試験(MT-6548-J01)において、「投与20週及び24週の平均Hb値」の本薬群とDA群の群間差[95%信頼区間](本薬群-DA群)は-0.26 [-0.50, -0.02] (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限界値(-0.75 g/dL)を上回ったことから、本薬群のDA群に対する

<sup>41)</sup> ESA未投与又はESAを8週間以上休薬。

る非劣性が検証された（表 43）。

また、主な患者背景別の「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」は表 61 のとおりであった。一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、本薬の保存期 CKD 患者における有効性に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えた。

表 61 主な患者背景別の投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値<sup>a)</sup> (g/dL) (FAS)

背景因子	区分	本薬群 (151 例)	DA 群 (153 例)
性	男性	11.49±0.09 (75)	11.93±0.10 (73)
	女性	11.83±0.08 (76)	11.92±0.08 (80)
年齢	65 歳未満	11.96±0.13 (33)	11.97±0.14 (28)
	65 歳以上	11.57±0.07 (118)	11.90±0.07 (125)
体重	60 kg 未満	11.65±0.08 (95)	11.92±0.08 (92)
	60 kg 以上	11.66±0.10 (56)	11.89±0.10 (61)
CKD の原因疾患	糖尿病	11.84±0.12 (43)	12.01±0.11 (48)
	高血圧	11.42±0.11 (52)	11.92±0.10 (60)
	自己免疫／糸球体腎炎／血管炎	11.40±0.17 (20)	11.83±0.13 (31)
	囊胞腎／遺伝性／先天性疾患	12.04±0.28 (13)	11.55±0.34 (9)
	間質性腎炎／腎孟腎炎	11.30±0.35 (4)	12.18±0.85 (2)
	100 ng/mL 未満	11.60±0.10 (60)	12.01±0.09 (73)
ベースラインの血清フェリチン値	100 ng/mL 以上	11.69±0.08 (91)	11.82±0.09 (80)
	20%未満	12.11±0.17 (17)	12.21±0.17 (17)
ベースラインの TSAT	20%以上	11.60±0.07 (134)	11.88±0.07 (136)
	あり	11.83±0.10 (54)	12.15±0.11 (48)
投与 24 週時点の経口鉄剤の併用	なし	11.55±0.08 (97)	11.80±0.07 (105)
	15 µg 未満	11.81±0.14 (20)	11.68±0.16 (16)
前治療 DA 投与量 <sup>b)</sup>	15 µg 以上	11.37±0.15 (27)	11.70±0.14 (29)
	12.5 µg 未満	11.48±0.22 (9)	11.58±0.16 (16)
前治療 CERA 投与量 <sup>b)</sup>	12.5 µg 以上	11.11±0.18 (24)	12.06±0.19 (21)

最小二乗平均値±標準誤差 (例数)

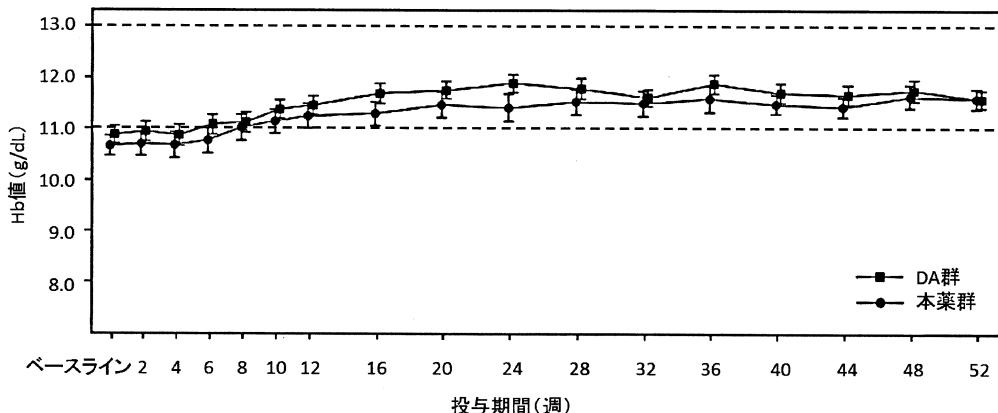
a) 治療期間開始日の Hb 値を共変量、投与群、評価時期、患者集団、評価時期と投与群の交互作用及び評価時期と患者集団の交互作用を固定効果とし、被験者内の共分散構造に Compound symmetry を仮定した MMRM 法

b) 週当たりの換算投与量

#### 7.R.1.2.2 ESA で治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者に対する有効性（切替え維持効果）について

申請者は、ESA で治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者の有効性について、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) 成績に基づき、以下のように説明した。

「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」（最小二乗平均値±標準誤差）は、本薬群 11.88±0.09 g/dL 及び DA 群 11.77±0.08 g/dL であった。「投与 52 週までの Hb 値の推移」は図 3、「投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) の被験者の割合」は表 62 のとおりであった。ベースライン時の Hb 値は目標値以下であったが、ESA から切り替えた後に本薬群及び DA 群のいずれも Hb 値が上昇し、投与 8 週以降は概ね目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) に維持された。



評価時点 (週)	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	
例数	本薬群	80	80	80	79	77	78	77	76	72	66	60	58	57	54	55	54	53
	DA 群	82	82	82	82	81	82	80	80	79	75	73	70	67	66	65	65	64

図3 Hb 値の推移（平均値 [95%信頼区間]）(FAS)

表62 投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者の割合 (%) (FAS)

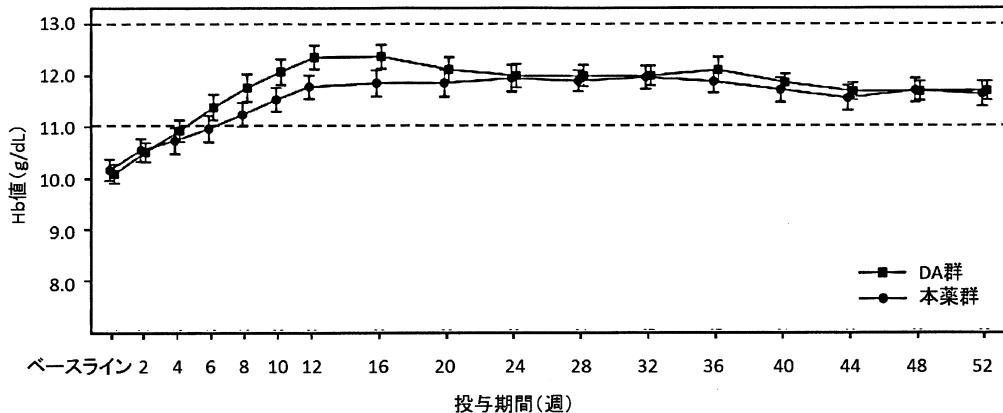
評価時点 (週)	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20
本薬群	45.0 (36/80)	38.8 (31/80)	48.8 (39/80)	41.8 (33/79)	57.1 (44/77)	51.3 (40/78)	58.4 (45/77)	61.8 (47/76)	63.9 (46/72)
DA 群	52.4 (43/82)	47.6 (39/82)	50.0 (41/82)	61.0 (50/82)	55.6 (45/81)	65.9 (54/82)	70.0 (56/80)	72.5 (58/80)	75.9 (60/79)
評価時点 (週)	24	28	32	36	40	44	48	52	
本薬群	66.7 (44/66)	71.7 (43/60)	72.4 (42/58)	77.2 (44/57)	77.8 (42/54)	74.5 (41/55)	70.4 (38/54)	79.2 (42/53)	
DA 群	82.7 (62/75)	76.7 (56/73)	77.1 (54/70)	83.6 (56/67)	83.3 (55/66)	80.0 (52/65)	78.5 (51/65)	76.6 (49/64)	

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数)

#### 7.R.1.2.3 ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者に対する有効性（貧血改善効果）について

申請者は、ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における有効性について、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) 成績に基づき、以下のように説明した。

「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」（最小二乗平均値土標準誤差）は、本薬群  $11.88 \pm 0.09$  g/dL 及び DA 群  $12.04 \pm 0.09$  g/dL であった。「投与 52 週までの Hb 値の推移」は図4、「投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者の割合」は表63 のとおりであった。本薬群及び DA 群のいずれも Hb 値が上昇し、投与 8 週以降は概ね目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に維持された。



評価時点（週）		ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
例数	本薬群	71	71	69	69	68	67	68	67	67	66	65	62	62	60	59	56	
	DA 群	71	71	70	70	70	68	68	68	65	65	64	62	62	61	59	58	

図 4 Hb 値の推移（平均値 [95%信頼区間]）(FAS)

表 63 投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者の割合 (%) (FAS)

評価時点（週）	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20
本薬群	15.5 (11/71)	33.8 (24/71)	43.5 (30/69)	49.3 (34/69)	58.8 (40/68)	68.7 (46/67)	79.4 (54/68)	76.1 (51/67)	67.2 (45/67)
DA 群	9.9 (7/71)	26.8 (19/71)	57.1 (40/70)	67.1 (47/70)	77.1 (54/70)	70.6 (48/68)	64.7 (44/68)	70.6 (48/68)	70.8 (46/65)
評価時点（週）	24	28	32	36	40	44	48	52	
本薬群	69.7 (46/66)	83.1 (54/65)	77.4 (48/62)	77.4 (48/62)	75.0 (45/60)	69.5 (41/59)	78.6 (44/56)	71.4 (40/56)	
DA 群	72.3 (47/65)	76.6 (49/64)	80.6 (50/62)	71.0 (44/62)	91.8 (56/61)	91.5 (54/59)	81.4 (48/59)	84.5 (49/58)	

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数)

機構は、以上の 7.R.1.2.1～7.R.1.2.3 を踏まえ、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の全集団において本薬群の DA 群に対する非劣性が検証され、特定の集団で本薬の有効性が明らかに低くなる傾向も認められていないことを確認した。また、ESA 治療中の患者及び ESA 未治療の患者それぞれにおいて、本薬投与により Hb 値が上昇し、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで Hb 値は目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) で維持されたことを確認し、本薬の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者に対する有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.3 PD 患者について

申請者は、腎性貧血に対して ESA で治療中又は ESA 未治療<sup>42)</sup> の PD 患者を対象に、ESA から本薬への切り替え維持効果又は貧血改善効果を検討した国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) における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た。

本試験には ESA 治療中の患者と ESA 未治療の患者の両者を組み入れ、Hb 値の目標範囲は 11.0～13.0 g/dL とした。なお、本試験の計画時に本邦における PD 患者は約 9 千人と報告されており、このうち約 20%が血液透析治療又は血液透析ろ過と腹膜透析治療を併用しているとされており（「わが国の慢性透析療法の現況（2015 年 12 月 31 日現在）」日本透析医学会編）、患者数が限られることから、

<sup>42)</sup> ESA 未投与又は ESA を 8 週間以上休薬した患者。

実施可能性を考慮し、本試験は非盲検非対照で実施することとした。国内第 III 相試験（MT-6548-J02）には、ESA から切り替えた患者 40 例及び ESA 未治療の患者 2 例が組み入れられた。

国内第 III 相試験（MT-6548-J02）において、「投与 20 週及び 24 週の平均 Hb 値」は表 48 のとおりであり、Hb 値の最小二乗平均値 [95%信頼区間] は 11.35 [10.99, 11.70] (g/dL) であり、目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) であった。また、ESA から切り替えた患者集団における本薬の有効性について、投与 24 週までの Hb 値の推移は図 5、副次評価項目の一つである「投与 24 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) の被験者の割合」は表 64 のとおりであった。ESA から本薬に切り替えた後、投与 10 週まで Hb 値が低下する傾向が認められたものの、急な変動はなく、投与 24 週までに ESA による救済治療を必要とした被験者は 1 例のみであり、投与 12 週以降は概ね目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) で維持された。

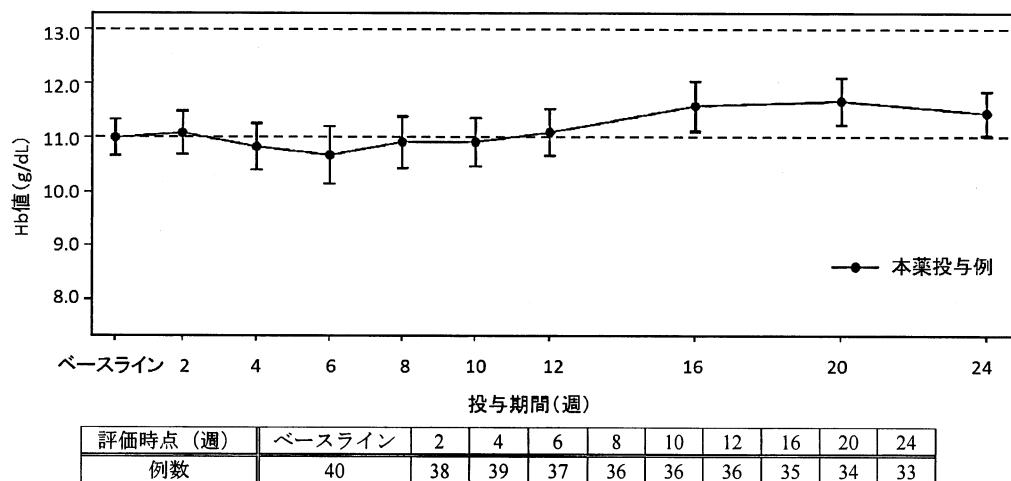


図 5 Hb 値の推移（最小二乗平均値 [95%信頼区間]）

表 64 投与 24 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) の被験者の割合 (%)

評価時点 (週)	ベースライン	2	4	6	8	10	12	16	20	24
本薬投与例	60.0 (24/40)	63.2 (24/38)	43.6 (17/39)	37.8 (14/37)	50.0 (18/36)	44.4 (16/36)	47.2 (17/36)	34.3 (12/35)	70.6 (24/34)	66.7 (22/33)

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数)

なお、ESA 未治療の患者集団における本薬の有効性については、登録された症例数が 2 例のみであり、症例数が限られていることから結果の解釈に限界はあるものの、本薬投与により Hb 値が上昇する傾向が認められた。

機構は、PD 患者を対象とした国内第 III 相試験（MT-6548-J02）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考える。国内第 III 相試験（MT-6548-J02）において、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで Hb 値は概ね目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) で維持されたことを確認し、PD 患者に対する本薬の一定の有効性は期待できると考える。

## 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節を行うことで、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。

### 7.R.2.1 HD 患者について

申請者は、HD 患者に対する本薬の安全性について、HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J03 及び MT-6548-J04) の結果から、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J03 及び MT-6548-J04) における本薬の有害事象の概要は表 65 のとおりであった。ESA 治療中の HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) において、DA 群と比較して本薬群における副作用の発現割合が高い傾向であったが、特定の事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。有害事象の発現割合及び認められた事象 (表 53) に大きな違いは認められなかった。また、ESA 未治療の HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) における有害事象の発現割合及び認められた事象 (7.2.4 参照) は、国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) の本薬群と比較し、臨床的に問題となるような違いはなかった。

表 65 HD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (MT-6548-J03 及び MT-6548-J04)

	MT-6548-J03		MT-6548-J04
	ESA 治療中の HD 患者		ESA 未治療の HD 患者
	評価期間：52 週間	評価期間：26 週間	
本薬群 (162 例)	DA 群 (161 例)	本薬投与例 (24 例)	
有害事象	95.1 (154)	98.1 (158)	95.8 (23)
副作用	11.1 (18)	3.7 (6)	8.3 (2)
死亡	1.2 (2)	0.6 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	25.3 (41)	27.3 (44)	29.2 (7)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	9.9 (16)	8.7 (14)	8.3 (2)
投与中止に至った副作用	1.2 (2)	1.2 (2)	0 (0)

発現割合% (例数)

機構は、HD 患者における本薬の安全性について、DA 群と比較して本薬群で臨床的に問題となる傾向はないことを確認した。また、ESA 治療中の HD 患者と ESA 未治療の HD 患者の間で、臨床的に問題となるような安全性上の違いはないことを確認した。

### 7.R.2.2 保存期 CKD 患者について

申請者は、保存期 CKD 患者に対する本薬の安全性について、保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の結果から、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) における本薬の有害事象の概要は表 66 のとおりであった。DA 群と比較して本薬群における副作用の発現割合が高い傾向であったが、ほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な副作用はなかった。ESA 治療中の患者集団と ESA 未治療の患者集団で、有害事象の発現割合及び認められた事象について、臨床的に問題となるような違いはなかった。

表 66 保存期 CKD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (MT-6548-J01、評価期間：52 週間)

	全体		ESA 治療中の 保存期 CKD 患者		ESA 未治療の 保存期 CKD 患者	
	本薬群 (151 例)	DA 群 (153 例)	本薬群 (80 例)	DA 群 (82 例)	本薬群 (71 例)	DA 群 (71 例)
有害事象	90.1 (136)	92.2 (141)	90.0 (72)	95.1 (78)	90.1 (64)	88.7 (63)
副作用	13.2 (20)	4.6 (7)	12.5 (10)	2.4 (2)	14.1 (10)	7.0 (5)
死亡	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.4 (1)
重篤な有害事象	27.8 (42)	32.0 (49)	32.5 (26)	37.8 (31)	22.5 (16)	25.4 (18)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った有害事象	6.6 (10)	3.9 (6)	6.3 (5)	3.7 (3)	7.0 (5)	4.2 (3)
投与中止に至った副作用	2.6 (4)	0 (0)	2.5 (2)	0 (0)	2.8 (2)	0 (0)

発現割合% (例数)

機構は、保存期 CKD 患者における本薬の安全性について、DA 群と比較して本薬群で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を確認した。また、ESA 治療中の保存期 CKD 患者と ESA 未治療の保存期 CKD 患者の間で、臨床的に問題となるような安全性上の違いはないことを確認した。

#### 7.R.2.3 PD 患者について

申請者は、PD 患者に対する本薬の安全性について、PD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) の結果から、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) における本薬の有害事象の概要是表 67 のとおりであった。HD 患者 (表 65) 及び保存期 CKD 患者 (表 66) と比較して PD 患者で有害事象等の発現割合が高い傾向はなかった。また、認められた有害事象について (表 49)、PD 患者に特有のカテーテル留置部位感染及び腹膜炎を除き、HD 患者及び保存期 CKD 患者と比較して PD 患者でのみ発現割合が高い事象はなかった。死亡の 1 例 (心筋虚血) は、治験薬投与中の事象であるため治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断され重篤な副作用とされた (7.2.3 参照)。

表 67 PD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (MT-6548-J02、評価期間：26 週間)

	本薬投与例 (42 例)
有害事象	90.5 (38)
副作用	11.9 (5)
死亡	2.4 (1)
重篤な有害事象	28.6 (12)
重篤な副作用	2.4 (1)
投与中止に至った有害事象	7.1 (3)
投与中止に至った副作用	2.4 (1)

発現割合% (例数)

機構は、PD 患者における本薬の安全性について、臨床的に問題となる傾向は認められないことを確認した。

#### 7.R.2.4 長期投与時の安全性

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J01 及び MT-6548-J03) の 52 週までの安全性について、本薬投与後の時期別の有害事象の発現割合は表 68 及び表 69 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。また、本薬投与により投与初期に「下痢」の発現割合が高い傾向であったが、いずれも軽度又は中等度であり、本薬の減量等の適切な処置を行うことで回復したことから、臨床的に問題となるものではない。なお、国内第 III 相試験 (MT-6548-J02 及び MT-6548-J04) においても、26 週までの安全性について、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 68 保存期 CKD 患者における本薬投与後の時期別の有害事象の発現割合 (MT-6548-J01)

	0~12 週 (151 例)	12~24 週 (144 例)	24~36 週 (129 例)	36~52 週 (119 例)	全期間 (151 例)
有害事象	53.0 (80)	50.0 (72)	55.8 (72)	54.6 (65)	90.1 (136)
副作用	9.3 (14)	2.8 (4)	1.6 (2)	0.8 (1)	13.2 (20)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	3.3 (5)	11.1 (16)	10.9 (14)	13.4 (16)	27.8 (42)
投与中止に至った有害事象	1.3 (2)	3.5 (5)	0.8 (1)	1.7 (2)	6.6 (10)
全期間に 10.0%以上に認められた有害事象					
上咽頭炎	8.6 (13)	9.0 (13)	12.4 (16)	10.1 (12)	24.5 (37)
下痢	6.6 (10)	4.2 (6)	1.6 (2)	0.8 (1)	11.9 (18)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合% (例数)

表 69 HD 患者における本薬投与後の時期別の有害事象の発現割合 (MT-6548-J03)

	0~12 週 (162 例)	12~24 週 (144 例)	24~36 週 (136 例)	36~52 週 (129 例)	全期間 (162 例)
有害事象	71.6 (116)	77.1 (111)	73.5 (100)	79.1 (102)	95.1 (154)
副作用	8.6 (14)	2.8 (4)	2.2 (3)	0.8 (1)	11.1 (18)
死亡	0 (0)	0.7 (1)	0.7 (1)	0 (0)	1.2 (2)
重篤な有害事象	8.0 (13)	6.3 (9)	8.8 (12)	10.1 (13)	25.3 (41)
投与中止に至った有害事象	3.7 (6)	3.5 (5)	0.7 (1)	3.1 (4)	9.9 (16)
全期間に 10.0%以上に認められた有害事象					
上咽頭炎	13.0 (21)	11.8 (17)	29.4 (40)	20.9 (27)	45.7 (74)
下痢	8.0 (13)	4.2 (6)	3.7 (5)	7.8 (10)	15.4 (25)
シャント狭窄	6.2 (10)	3.5 (5)	3.7 (5)	6.2 (8)	14.2 (23)
挫傷	3.1 (5)	5.6 (8)	2.9 (4)	7.8 (10)	13.0 (21)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合% (例数)

機構は、本薬の時期別の安全性について、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向がないことを確認した。

#### 7.R.2.5 重要な有害事象について

機構は、本薬の作用機序、非臨床試験及び臨床試験成績から特に注意すべき有害事象並びに類薬で報告されている注目すべき有害事象を中心に、以下の検討を行った。

##### 7.R.2.5.1 血栓塞栓症

申請者は、血栓塞栓症について、以下のように説明した。

臨床試験成績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。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J01 及び MT-6548-J03) における血栓塞栓症関連の有害事象は、表 70 のとおりであった。本薬群と DA 群の血栓塞栓症関連の有害事象の発現割合は同程度であり、本薬群で特定の事象が多い傾向は認められなかった。また、認められた事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 70 血栓塞栓症関連の有害事象の発現状況 (MT-6548-J01 及び MT-6548-J03、評価期間：52 週間)

	MT-6548-J01		MT-6548-J03	
	保存期 CKD 患者		HD 患者	
	本薬群 (151 例)	DA 群 (153 例)	本薬群 (162 例)	DA 群 (161 例)
血栓塞栓症関連事象全体	0.7 (1)	3.9 (6)	7.4 (12)	8.7 (14)
シャント閉塞	0 (0)	0.7 (1)	2.5 (4)	2.5 (4)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0)	0 (0)	1.9 (3)	1.9 (3)
網膜静脈閉塞	0.7 (1)	0.0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
脳梗塞	0 (0)	0.7 (1)	0.6 (1)	3.1 (5)
ラクナ梗塞	0 (0)	1.3 (2)	0.6 (1)	0 (0)
小脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0.6 (1)
シャント血栓症	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
血栓性脳梗塞	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)	0 (0)
末梢動脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
血栓性靜脈炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
動靜脈瘻血栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (1)
急性心筋梗塞	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)
肺塞栓症	0 (0)	0.7 (1)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合% (例数)

また、国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) 及び国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04) の計 6 試験の併合解析<sup>43)</sup>における本薬投与後の血栓塞栓症関連の有害事象は、表 71 のとおりであった。また、認められた事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 71 血栓塞栓症関連の有害事象の発現状況 (国内臨床試験 6 試験<sup>a)</sup>の併合解析)

	本薬投与例			
	保存期 CKD 患者 <sup>b)</sup> (202 例)	HD 患者 <sup>c)</sup> (237 例)	PD 患者 <sup>d)</sup> (42 例)	合計 (481 例)
血栓塞栓症関連事象全体	0.5 (1)	5.9 (14)	11.9 (5)	4.2 (20)
末梢動脈閉塞性疾患	0 (0)	1.7 (4)	4.8 (2)	1.2 (6)
シャント閉塞	0 (0)	1.7 (4)	2.4 (1)	1.0 (5)
網膜静脈閉塞	0.5 (1)	0.4 (1)	2.4 (1)	0.6 (3)
脳梗塞	0 (0)	0.4 (1)	2.4 (1)	0.4 (2)
小脳梗塞	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.2 (1)
ラクナ梗塞	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.2 (1)
動靜脈瘻血栓症	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.2 (1)
シャント血栓症	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.2 (1)
血栓性脳梗塞	0 (0)	0.4 (1)	0 (0)	0.2 (1)

MedDRA/J ver.22.0

発現割合% (例数)

a) 国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) 及び国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04)

b) 国内第 II 相試験 (CI-0021) の最大 16 週の安全性及び国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の 52 週間の安全性

c) 国内第 II 相試験 (CI-0022) の最大 16 週の安全性、国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) の 52 週間の安全性及び国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) の 26 週間の安全性の併合解析

d) 国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) の 26 週間の安全性

機構は、本薬群で DA 群と比較して臨床的に問題となるような違いは認められていないことを確認した。ただし、Hb 値が上昇すること等により血栓塞栓症の発現リスクがあり、本薬群と DA 群いずれも血栓塞栓症関連の重篤な有害事象が複数認められていること、同一の作用機序を有する類薬で、血栓塞栓症について添付文書の警告の項で注意喚起されていること等を踏まえ、類薬と同様に本薬でも添付文書で血栓塞栓症に関する注意喚起をするとともに、血栓塞栓症の発現状況について、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。

<sup>43)</sup> 以下の 6 試験の安全性データを併合した。以降の検討で用いている併合解析のデータも同様。

保存期 CKD 患者又は HD 患者を対象とした国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) の最大 16 週の安全性

保存期 CKD 患者又は HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J01 及び MT-6548-J03) の 52 週間の安全性

PD 患者又は HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J02 及び MT-6548-J04) の 26 週間の安全性

#### 7.R.2.5.2 心血管イベント関連事象

申請者は、心血管イベント関連事象について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（MT-6548-J01）において、心血管イベント関連事象は、本薬群 2.0%（3/151 例：心筋虚血、頭蓋内動脈瘤及びくも膜下出血〈各 1 例〉）及び DA 群 2.6%（4/153 例：ラクナ梗塞 2 例、頭蓋内動脈瘤及び脳梗塞〈各 1 例〉）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

国内第 III 相試験（MT-6548-J03）において、心血管イベント関連事象は、本薬群 5.6%（9/162 例：脳梗塞、小脳梗塞、頸動脈狭窄、頭蓋内動脈瘤、ラクナ梗塞、血栓性脳梗塞、心筋虚血、狭心症、冠動脈狭窄、不安定狭心症、冠動脈硬化症及び硬膜下血腫〈各 1 例〉、重複あり）及び DA 群 8.7%（14/161 例：脳梗塞 5 例、狭心症 3 例、冠動脈狭窄 2 例、小脳梗塞、頸動脈狭窄、心筋虚血及び冠動脈再狭窄〈各 1 例〉、重複あり）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、国内第 II 相試験（CI-0021 及び CI-0022）及び国内第 III 相試験（MT-6548-J01～MT-6548-J04）の計 6 試験の併合解析における心血管イベント関連事象は 3.1%（15/481 例：心筋虚血 3 例、頭蓋内動脈瘤及び脳梗塞〈各 2 例〉、くも膜下出血、頸動脈狭窄、小脳梗塞、脳出血、ラクナ梗塞、血栓性脳梗塞、狭心症、不安定狭心症、冠動脈硬化症、冠動脈狭窄及び硬膜下血腫〈各 1 例〉、重複あり）であった。副作用は 0.2%（1/481 例：心筋虚血）に認められ、死亡に至った。当該死亡例は国内第 III 相試験（MT-6548-J02）の PD 患者で認められたが、治験薬投与中の事象であるため治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断された（7.2.3 参照）。

以上より、現時点で本薬が DA と比較して心血管イベント関連事象の発現が問題となる可能性は低く、添付文書における注意喚起は不要と考える。

機構は、国内第 III 相試験において、心血管イベント関連事象の発現割合は、本薬群と DA 群は同程度であり、副作用は認められていないことを確認した。また、国内臨床試験 6 試験の併合解析において、本薬投与例で 1 例の死亡が認められたものの、本薬との因果関係は明確ではなく、現時点で本薬の添付文書で心血管イベントについて注意喚起は不要とする申請者の考えは理解できる。ただし、血栓塞栓症の発現リスクを考慮すると、心血管イベント関連事象の発現状況についても、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.2.5.3 肝機能障害

申請者は、肝機能障害について、以下のように説明した。

海外開発企業である Akebia Therapeutic 社が、国内外の臨床試験<sup>44)</sup> 成績（2019 年 11 月 18 日カットオフ）に基づく安全性データベースを用いて、MedDRA SMQ「Drug-related Hepatic Disorders Comprehensive」に分類される事象を抽出し、各事象について外部医学専門家により判定した結果、本薬を投与された約 4,500 例の被験者のうち 21 例（0.4%）が本薬とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い肝障害と判断された。21 例はいずれも海外臨床試験で認められ、このうち、重篤な肝障害と判断された 17 例の詳細は表 72 のとおりである。死亡や劇症肝炎に至った症例は認められず、全例回復したことが確認された。

<sup>44)</sup> 実施済みの海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験（合計 24 試験）、実施中の海外第 I 相試験（1 試験）、実施中の海外第 II 相試験（1 試験）、実施中の海外第 III 相試験（4 試験）、実施済みの国内第 I 相試験（MT-6548-J05）、実施済みの国内 III 相試験（MT-6548-J02 及び MT-6548-J04）及び実施中の国内第 III 相試験（MT-6548-J01 及び MT-6548-J03）

表 72 国内外の臨床試験の安全性データベース（2019年11月18日カットオフ）に基づく  
本薬とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い重篤な肝障害が認められた症例の詳細

症例	年齢	病期	本薬投与量 <sup>a)</sup>	副作用事象名	投与開始から事象発現までの期間	重症度	転帰	治験薬の処置
1 <sup>b)</sup>	75	保存期	150	Transaminases increased	82日	重症	回復	投与中断
				Transaminases increased	279日	中等度	回復	投与中止
2	57	保存期	300	Drug-induced liver injury	28日	重症	回復	投与中止
3	43	透析期	450	Alanine aminotransferase increased	31日	重症	回復	投与中止
				Aspartate aminotransferase increased	31日	重症	回復	投与中止
				Chronic hepatitis B	31日	中等度	回復	投与中止
4 <sup>c)</sup>	69	保存期	450	Liver function test abnormal	86日	中等度	回復	投与中止
5	40	保存期	450	Aspartate aminotransferase increased	364日	中等度	回復	投与中断
				Alanine aminotransferase increased	364日	中等度	回復	投与中断
6	82	保存期	300	Transaminases increased	33日	中等度	回復	投与中断
7	58	透析期	450	Alanine aminotransferase increased	340日	軽度	回復	投与継続
				Alanine aminotransferase increased	345日	中等度	回復	投与中断
8	50	保存期	600	Aspartate aminotransferase increased	85日	中等度	回復	投与継続
9	68	保存期	150	Alanine aminotransferase increased	93日	中等度	回復	該当なし <sup>d)</sup>
				Aspartate aminotransferase increased	93日	中等度	回復	該当なし <sup>d)</sup>
10	74	透析期	300	Hepatic enzyme increased	89日	軽度	回復	投与中断
11	56	透析期	450	Alanine aminotransferase increased	35日	軽度	回復	投与中断
12	36	透析期	600	Liver injury	253日	軽度	回復	投与中止
13	54	透析期	300	Alanine aminotransferase increased	34日	軽度	回復	投与中断
14	69	保存期	600	Drug-induced liver injury	112日	軽度	回復	投与中止
15	80	保存期	450	Transaminases increased	85日	軽度	回復	投与中止
16	50	透析期	450	Liver function test increased	169日	軽度	回復	投与中断
17	33	透析期	450	Alanine aminotransferase increased	168日	軽度	回復	該当なし <sup>e)</sup>
				Aspartate aminotransferase increased	168日	軽度	回復	該当なし <sup>e)</sup>

MedDRA ver.22.1

a) 発現日に最も近い時点での用量

b) rechallenge 陽性

c) Hy's law に該当

d) 投薬は ESA 製剤の救済治療のために中止されたため、治験薬に対して取られた処置は「該当なし」と報告された

e) 事象発現時点で治験薬が投与されていなかったため、治験薬に対して取られた処置は「該当なし」と報告された

CKD 患者を対象とした国内外の臨床試験では、肝機能に関連する除外基準<sup>45)</sup>を設定していたが、2019年2月27日に、追加で肝機能パラメータの検査値に関する治験中止基準<sup>46)</sup>及び投与一時中断基準<sup>47)</sup>を追加した。なお、当時は国内では第III相試験（MT-6548-J01 及び MT-6548-J03）が実施中であり、当該2試験以外の臨床試験は全て完了していた。

国内第III相試験（MT-6548-J01）において、新たな基準が設定された2019年2月27日以降、本薬群で肝機能パラメータの検査値異常に関する治験中止基準及び投与一時中断基準に該当した症例はいなかった。また、本薬群において、肝機能パラメータは大きな変動はなかった。肝機能障害に関連する有害事象は、本薬群 4.0% (6/151 例：肝機能異常 3 例、低アルブミン血症、肝硬変、薬物性肝障害及び血中 ALP 増加〈各 1 例〉、重複あり) 及び DA 群 2.6% (4/153 例：肝機能異常 2 例、脂肪肝、肝障害及び

<sup>45)</sup> 以下の除外基準が設定された。

国内第II相試験：スクリーニング期間の AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 2.0 倍を超えた患者

国内第III相試験：スクリーニング期間の AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 2.5 倍を超えた患者

海外第II相試験及び海外第III相試験：スクリーニング期間の AST、ALT 又は総ビリルビンが基準値上限の 2.0 倍を超えた患者

<sup>46)</sup> 以下の中断基準が設定された。

治療期間中に下記のいずれかに該当する肝機能値の異常が認められた場合

- ・「ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超」かつ「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超」を示した場合
- ・「ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超」かつ「PT-INR が 1.5 超」を示した場合
- ・「ALT 又は AST が基準値上限の 8 倍超」を示した場合
- ・「ALT 又は AST が基準値上限の 5 倍超」が 2 週間以上持続した場合
- ・「ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超」かつ症状（例：疲労、恶心、嘔吐、右上腹部痛、発熱、発疹）又は好酸球増加症を伴った場合

<sup>47)</sup> 以下の投与一時中断基準が設定された。

・治療期間中に「ALT 又は AST が基準値上限の 3 倍超」かつ「総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超を伴わない」場合

及び $\gamma$ -GTP 増加（各 1 例）、重複あり）に認められ、本薬群の 1 例（肝機能異常）は副作用とされたが、非重篤・軽度であった。

国内第 III 相試験（MT-6548-J03）において、新たな基準が設定された 2019 年 2 月 27 日以降、本薬群で肝機能パラメータの検査値異常にに関する治験中止基準及び投与一時中断基準に該当した症例はなかった。また、本薬群において、肝機能パラメータは大きな変動はなかった。肝機能障害に関連する有害事象の発現割合は、本薬群 1.9%（3/163 例：低アルブミン血症、肝機能異常及び AST 増加（各 1 例））及び DA 群 3.7%（6/161 例：肝機能異常及び $\gamma$ -GTP（各 2 例）、低アルブミン血症、血中 ALP 増加及び肝機能検査値上昇（各 1 例）、重複あり）に認められ、本薬群の 1 例（AST 増加）は副作用とされたが、非重篤・軽度であった。

また、国内第 II 相試験（CI-0021 及び CI-0022）及び国内第 III 相試験（MT-6548-J01～MT-6548-J04）の計 6 試験の併合解析における肝機能障害に関連する有害事象は 2.5%（12/481 例：肝機能異常 5 例、低アルブミン血症 3 例、AST 増加 2 例、肝硬変、薬物性肝障害及び血中 ALP 増加（各 1 例）、重複あり）、副作用は 0.8%（4/481 例：肝機能異常及び AST 増加（各 2 例））に認められた。このうち、1 例は重篤な副作用（肝機能異常）とされたが、投与中止後に回復した。

以上より、国内外の臨床試験において、肝機能障害に関連する副作用の発現が認められていることから、添付文書において、肝機能障害に関する注意喚起をする必要があると考える。

機構は、国内第 III 相試験において、肝機能障害に関連する有害事象及び副作用は本薬群と DA 群は同程度であり、臨床的に問題となるような違いは認められていないことを確認した。ただし、国内外の臨床試験において、肝機能障害に関する重篤な副作用が認められていること等から、本薬の添付文書で肝機能障害に関する注意喚起をするとともに、定期的に肝機能を確認し、異常が認められた場合には、休薬又は投与中止等の適切な処置を行う必要があると考える。その上で、本薬投与時の肝機能障害に関連する有害事象の発現状況等について、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.2.5.4 網膜出血

申請者は、網膜出血について、以下のように説明した。

HIF は血管内皮細胞増殖因子（VEGF）の発現を誘導し、血管形成を亢進する（Cardiovasc Res 2010; 86: 236-42）。また、腎性貧血患者は、基礎疾患に糖尿病や高血圧症を有しており、網膜障害のリスクが高い。本薬の臨床試験では、網膜出血のリスクが高い患者は除外基準に設定するとともに、眼底検査（本薬投与前、投与中及び投与後）の実施及び VEGF 測定を行った。

国内第 III 相試験（MT-6548-J01）において、網膜出血の有害事象は、本薬群 1.3%（2/151 例）及び DA 群 3.3%（5/153 例）、副作用は本薬群 0.7%（1/151 例）及び DA 群 0%（0/153 例）に認められ、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った。副作用と判断された本薬群の 1 例は、本薬の投与は中止されたが、軽度・非重篤であった。また、他の網膜障害に関連する有害事象について、本薬群と DA 群で発現割合は同程度であり、本薬群で特定の事象が多い傾向は認められなかった。

国内第 III 相試験（MT-6548-J03）において、網膜出血の有害事象は、本薬群 9.9%（16/162 例）及び DA 群 6.2%（10/161 例）、副作用はいずれの群でも認められなかった。また、他の網膜障害に関連する有害事象について、本薬群と DA 群で発現割合は同程度であり、本薬群で特定の事象が多い傾向は認められなかった。

また、国内第 II 相試験（CI-0021 及び CI-0022）及び国内第 III 相試験（MT-6548-J01～MT-6548-J04）の計 6 試験の併合解析における本薬の網膜出血の有害事象は 4.2%（20/481 例）、副作用は 0.4%（2/481 例）に認められた。副作用と判断された 2 例のうち、1 例は上記に記載した MT-6548-J01 試験の 1 例であり、もう 1 例は、軽度・非重篤であり、本薬の中止や休薬なく投与が継続された。また、網膜出血が認められた全例で、VEGF の大きな変動は認められなかった。

以上より、本薬の臨床使用時に 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、現時点では本薬群で DA 群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ことを確認した。ただし、臨床試験において網膜出血の有害事象が認められていること、また、本薬は HIF 経路の活性化を介して血管新生を促進する可能性があることから、網膜出血を発現するリスクの高い患者（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）に対しては特に注意して投与するよう本薬の添付文書で注意喚起をするとともに、本薬の網膜出血の発現状況について、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.2.5.5 高血圧症

申請者は、高血圧症について、以下のように説明した。

海外開発企業である Akebia Therapeutic 社が、国内外の臨床試験成績に基づく安全性データベースを用いて、2017 年 8 月 19 日～2018 年 8 月 18 日の期間に高血圧症に関連する重篤な有害事象を抽出した結果、本薬を投与された被験者のうち 44 件で重篤な有害事象が認められ、うち 1 件は副作用と判断された。

国内第 III 相試験（MT-6548-J01）において、高血圧症に関連する有害事象は、本薬群 2.6%（4/151 例：高血圧及び血圧上昇〈各 2 例〉）及び DA 群 7.8%（12/153 例：高血圧 11 例及び血圧上昇 1 例）に認められ、副作用は本薬群 0.7%（1/151 例：高血圧）及び DA 群の 1.3%（2/153 例：高血圧 2 例）に認められた。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った。

国内第 III 相試験（MT-6548-J03）において、高血圧症に関連する有害事象は、本薬群 6.2%（10/162 例：高血圧 6 例、血圧上昇 3 例及び処置による高血圧 2 例、重複あり）及び DA 群 7.5%（12/161 例：高血圧及び血圧上昇〈各 6 例〉）に認められ、本薬群の 2 例（高血圧）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った。本薬群で副作用と判断された 2 例は、軽度・非重篤であった。

また、国内第 II 相試験（CI-0021 及び CI-0022）及び国内第 III 相試験（MT-6548-J01～MT-6548-J04）の計 6 試験の併合解析における本薬の高血圧症に関連する有害事象は 4.4%（21/481 例）、副作用は 1.5%（7/481 例）に認められた。

以上より、本薬を臨床使用時に高血圧症が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、国内第 III 相試験において、高血圧症に関連する有害事象及び副作用は本薬群と DA 群は同程度であり、臨床的に問題となるような違いは認められていないことを確認した。ただし、ESA の添付文書においては、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、ESA と同様に、本薬でも添付文書で注意喚起をするとともに、高血圧症に関連する事象の発現状況について、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.2.5.6 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明した。

HIF は血管新生、エネルギー代謝、細胞増殖、血管リモデリング、免疫応答等に関与する蛋白をコードする遺伝子をターゲットとする (J Appl Physiol 2000; 88: 1474-80 及び Nat Rev Nephrol 2016; 12: 157-68)。現時点では HIF-PH 阻害薬が HIF 経路を活性化することが悪性腫瘍の発現に促進的に作用するか否かは不明である。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J01)において、悪性腫瘍は本薬群 1.3% (2/151 例 : 大腸腺腫及び口腔乳頭腫〈各 1 例〉) 及び DA 群 3.9% (6/153 例 : 基底細胞、胃癌、ケラトアカントーマ、腎癌、脂漏性角化症、皮膚乳頭腫、遠隔転移を伴う腎癌及び腎血管筋脂肪腫〈各 1 例〉、重複あり) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J03)において、悪性腫瘍は本薬群 4.3% (7/162 例 : 乳癌、胃癌、脂漏性角化症、真珠腫、咽頭乳頭腫、皮膚有棘細胞癌及び子宮平滑筋腫〈各 1 例〉) 及び DA 群 5.6% (9/161 例 : 乳癌、胃癌、脂漏性角化症、化膿性肉芽腫、胸腺腫、前立腺癌、肺新生物、尿道新生物、腎細胞癌及び消化管粘膜下腫瘍〈各 1 例〉、重複あり) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

また、国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) 及び国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04) の計 6 試験の併合解析における本薬の悪性腫瘍に関連する有害事象は 2.1% (10/481 例) に認められ、いずれも本薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬を臨床使用時に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群で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、本薬が血管新生の促進を介して、腫瘍増殖を助長する可能性は否定できることから、本薬の添付文書で注意喚起を行うとともに、悪性腫瘍の発現状況について、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.3 本薬の臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明した。

現在、本邦における腎性貧血の治療には主に ESA (静脈内又は皮下投与) が用いられている。本薬は ESA とは異なる作用機序を有する経口製剤である。国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04) の成績から、本薬の腎性貧血に対する有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能と考えられた (7.R.2 参照)。また、ESA は静脈内及び皮下投与であるのに対して、本薬は経口投与であることから、投薬の際の感染リスクの低減が期待され、また侵襲性が低いことから、特に保存期 CKD 患者や PD 患者では身体的負担を低減できると考える。以上の点等から、本薬は腎性貧血に対する新たな治療選択肢の一つとなると考える。なお、本薬は ESA 又は他の HIF-PH 阻害薬との併用は想定していない。

機構は、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04) において、本薬の有効性は示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能と考えられた (7.R.2 参照) ことから、腎性貧血に対する本薬の有用性は示されたと考える。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も踏まえると、腎性貧血に対する治療選択肢の一つとなると考える。

#### 7.R.4 効能・効果について

申請者は、本薬の効能・効果について、以下のように説明した。

HD 患者、保存期 CKD 患者及び PD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04)において、本薬は HD 患者及び保存期 CKD 患者の ESA からの切替え維持効果及び貧血改善効果が示され、PD 患者に対する有効性も示唆された（7.R.1 参照）。また、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04) における安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。したがって本薬の効能・効果を「腎性貧血」とすることは妥当と考える。

機構は、HD 患者、保存期 CKD 患者及び PD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J01～MT-6548-J04) において、腎性貧血に対して ESA 治療中の患者及び ESA 未治療の患者のいずれに対しても、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「腎性貧血」とすることは差し支えないと考える。

#### 7.R.5 用法・用量について

##### 7.R.5.1 ESA で治療中の患者における本薬の用法・用量について

###### 7.R.5.1.1 腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者における本薬の ESA からの切替え用量及び用量調節方法について

申請者は、腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者における本薬の ESA からの切替え用量及び用量調節方法について、以下のように説明した。

###### ① 本薬の ESA からの切替え用量について

腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者を対象とした海外第 II 相試験 (CI-0011)<sup>48)</sup>において、本薬 300 mg 群及び本薬 450 mg 群とともに ESA から本薬に切り替えた後の Hb 値は大きな変動は認められなかつた。Hb 値の急な上昇が心血管系有害事象発現のリスク因子である可能性が示唆されていることを踏まえ、腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) における本薬の ESA からの切替え用量は 300 mg と設定した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) における Hb 値の推移は図 1、投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0～12.0 g/dL) の被験者の割合は表 58 のとおりであった。本薬群の Hb 値は、投与 16 週まで低下する傾向が認められたものの、Hb 値の急激な低下は認められず、輸血を要した被験者もいなかつた。

以上より、腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者における本薬の ESA からの切替え用量を 300 mg することは妥当と考えた。一方で、本薬の反応性は多様かつ様々な要因が関与していると考えられる。そのため、すべての患者に最適な切替え用量を一律に設定することは困難と考えた。また、国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) の結果から、切替え用量を 600 mg としても、Hb 値の急激な増加リスクは許容可能と考えられた。以上を踏まえ、切替え用量は原則 300 mg とし、本薬投与前の貧血の経過や程度及び前治療 ESA 製剤の用量等により適宜増減することが妥当と考えた。

###### ② 本薬の用量調節方法について

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が

<sup>48)</sup> ESA 治療中の外国人 HD 患者を対象に、本薬の ESA からの切替え用量を 300 mg 又は 450 mg とし、その後は Hb 値に応じて本薬 150～600 mg を 1 日 1 回 16 週間反復経口投与。

ら、国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) における用量調節方法は表 51 のとおり設定し、本薬 150~600 mg の範囲で用量調節した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) における Hb 値の推移は図 1、投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0~12.0 g/dL) の被験者の割合は表 58 のとおりであり、Hb 値に応じた用量調節方法に従って、本薬 150~600 mg の範囲で用量調節することで、投与 20 週以降は投与 52 週まで概ね目標範囲内 (10.0~12.0 g/dL) で維持された。

なお、本薬の投与量の推移は図 6 のとおりであり、150~600 mg の範囲に広く分布していた。

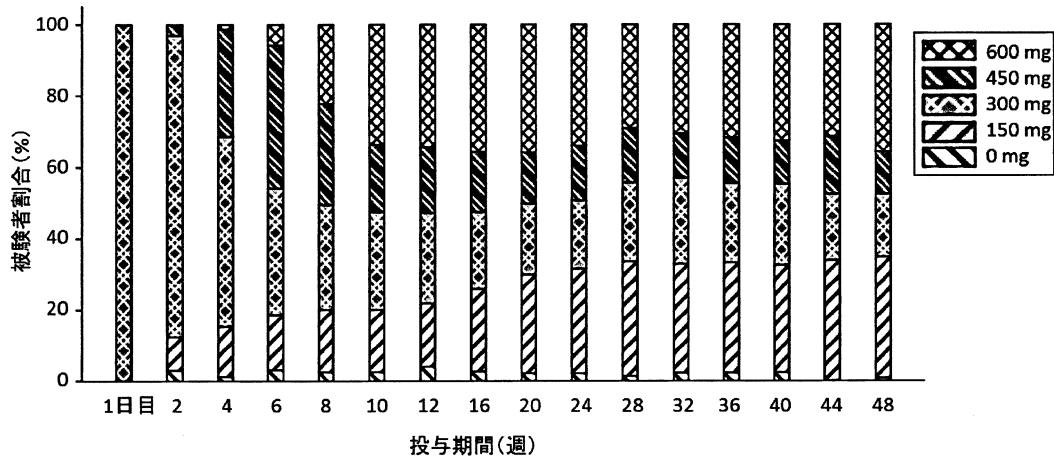


図 6 本薬投与量の推移 (FAS)

投与期間を通して、Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週を上回った症例は、本薬群及び DA 群でいずれも認められなかった。また、Hb 値が目標上限 (12.0 g/dL) 以上の症例は、本薬群 25.3% (41/162 例) 及び DA 群 29.8% (48/161 例)、さらに Hb 値が 13.0 g/dL 以上の症例は本薬群 3.7% (6/162 例) 及び DA 群 3.5% (5/161 例) のみであり、両群間で大きな違いはなかった。

以上より、腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) の表 51 に準じ、本薬 150~600 mg の範囲で用量調節することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) において、ESA から本薬に切り替えた後に Hb 値の低下が認められたものの、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、投与 20 週以降は Hb 値が概ね目標範囲内に維持され、安全性が確認されたことから、ESA から切り替える場合の本薬の用法・用量は、国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) の用法・用量に準じることが適切である。

本薬の ESA からの切替え用量について、申請者は、国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) の結果から 600 mg も許容可能と説明している。しかしながら、国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) における ESA からの本薬の切替え用量を設定するにあたり、ESA 治療中 HD 患者を対象に ESA から本薬への切替え時の安全性等を検討した海外第 II 相試験 (CI-0011) の結果に基づき、患者の状態等によらず Hb 値の急な上昇リスクを抑え Hb 値が安定して切替え可能な本薬の用量として 300 mg のみとすると申請者が判断したことを踏まえると、本薬の切替え用量として国内第 III 相試験 (MT-6548-J03) で検討されていない 600 mg まで許容可能とする申請者の主張は妥当とは判断できない。したがって、国内第 III 相試験 (MT-6548-

J03)において、本薬を300mgより開始し、Hb値を確認しながら150～600mgの範囲で用量調節した結果、有効性と安全性が確認されたことから、本薬の開始用量(ESAからの切替え用量)は300mgとすることが適切である。

#### 7.R.5.1.2 ESAで治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者における本薬のESAからの切替え用量及び用量調節方法について

申請者は、ESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者における本薬のESAからの切替え用量及び用量調節方法について、以下のように説明した。

##### ① 本薬のESAからの切替え用量について

ESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者を対象とした海外第II相試験(CI-0007)<sup>49)</sup>において、本薬のESAからの切替え用量を本薬450mgとすることにより、ESAから本薬に切り替えた後のHb値は大きな変動は認められなかったこと、また腎性貧血に対してESAで治療中のHD患者を対象とした海外第II相試験(CI-0011)成績(7.R.5.1.1参照)を参考に、国内第III相試験(MT-6548-J01)における本薬のESAからの切替え用量は300mgと設定した。

国内第III相試験(MT-6548-J01)のESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者におけるHb値の推移は図3、投与52週までの各評価時点のHb値が目標範囲内(11.0～13.0g/dL)の被験者の割合は表62のとおりであった。本薬群のHb値は、ベースライン時のHb値は目標値以下であったが、ESAから本薬に切り替えた後にHb値が上昇し、目標範囲内(11.0～13.0g/dL)に到達した。Hb値の急激な増加は認められなかった。

以上より、ESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者における本薬のESAからの切替え用量を300mgとすることは妥当と考えた。一方で、本薬の反応性は多様かつ様々な要因が関与していると考えられる。そのため、すべての患者に最適な切替え初回用量を一律に設定することは困難と考えた。また、国内第II相試験(CI-0021及びCI-0022)の結果から、切替え用量を600mgとしても、Hb値の急激な増加リスクは許容可能と考えられた。以上を踏まえ、切替え初回用量は原則300mgとし、MT-6548投与前の貧血の経過や程度及び前治療ESA製剤の用量等により適宜増減することが妥当と考えた。

##### ② 本薬の用量調節方法について

本薬はHb値が目標範囲(11.0～13.0g/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、国内第III相試験(MT-6548-J01)における用量調節方法は表42のとおり設定し、本薬150～600mg<sup>50)</sup>の範囲で用量調節した。

国内第III相試験(MT-6548-J01)のESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者におけるHb値の推移は図3、投与52週までの各評価時点のHb値が目標範囲内(11.0～13.0g/dL)の被験者の割合は表62のとおりであり、Hb値に応じた用量調節方法に従って、本薬150～600mgの範囲で用量調節することで、投与8週以降は概ね目標範囲内(11.0～13.0g/dL)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、150～600mgの範囲に広く分布していた。

<sup>49)</sup> 外国人のESA治療中の腎性貧血を有する保存期CKD患者に本薬のESAからの切替え用量を450mgとし、その後はHb値に応じて本薬150～600mgの範囲で1日1回20週間反復経口投与。

<sup>50)</sup> 本試験開始後の2017年12月に、非臨床毒性試験成績を踏まえて本薬の最高用量は750mgから600mgに変更された(7.2.1参照)。

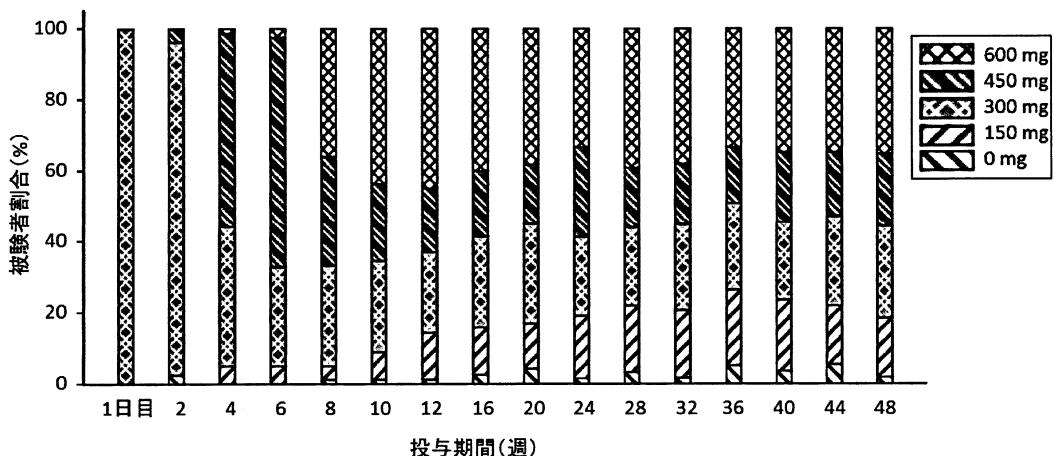


図7 本薬投与量の推移 (FAS)

投与期間を通して、Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週を上回った症例は、本薬群及び DA 群でいずれも認められなかった。また、Hb 値が目標上限 (13.0 g/dL) 以上の症例は、本薬群 16.3% (13/80 例) 及び DA 群 35.4% (29/82 例) 、さらに Hb 値が 14.0 g/dL 以上の症例は本薬群 1.3% (1/80 例) 及び DA 群 7.3% (6/82 例) のみであった。

以上より、ESA 治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の表 42 に準じ、本薬 150～600 mg の範囲で用量調節することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J01)において、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、投与 8 週以降は Hb 値が概ね目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) に維持され、安全性が確認されたことから、ESA から切り替える場合の本薬の用法・用量は、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の用法・用量に準じることが適切である。

本薬の ESA からの切替え用量について、腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者と同様 (7.R.5.1.1 参照) 、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) で検討されていない 600 mg まで許容可能とする申請者の主張は妥当とは判断できない。国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) では本薬を 300 mg より開始し、Hb 値を確認しながら 150～600 mg の範囲で用量調節した結果、有効性と安全性が確認されたことから、本薬の開始用量 (ESA からの切替え用量) は 300 mg とすることが適切である。

#### 7.R.5.1.3 腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者における本薬の ESA からの切替え用量及び用量調節方法について

申請者は、腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者における本薬の ESA からの切替え用量及び用量調節方法について、以下のように説明した。

##### ① 本薬の ESA からの切替え用量について

国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) の腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者における本薬の ESA からの切替え用量は、保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) における ESA で治療中の腎性貧血と同様に 300 mg と設定した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) における Hb 値の推移は図 5、投与 24 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) の被験者の割合は表 64 のとおりであった。ESA から本薬に切り替えた後、投与 10 週まで Hb 値が低下する傾向が認められたものの、投与 24 週までに ESA による救済治療を必要とした被験者は 1 例のみであった。

以上より、腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者における本薬の ESA からの切替え用量を 300 mg とすることは妥当と考えた。一方で、本薬の反応性は多様かつ様々な要因が関与していると考えられる。そのため、すべての患者に最適な切替え初回用量を一律に設定することは困難と考えた。また、国内第 II 相試験 (CI-0021 及び CI-0022) の結果から、切替え用量を 600 mg としても、Hb 値の急激な増加リスクは許容可能と考えられた。以上を踏まえ、切替え初回用量は原則 300 mg とし、MT-6548 投与前の貧血の経過や程度及び前治療 ESA 製剤の用量等により適宜増減することが妥当と考えた。

## ② 本薬の用量調節方法について

本薬は Hb 値が目標範囲 (11.0~13.0 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、国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) の腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者における用量調節方法は表 47 のとおり設定し、本薬 150~600 mg の範囲で用量調節した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) の腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者における Hb 値の推移は図 5、投与 24 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) の被験者の割合は表 64 のとおりであり、Hb 値に応じた用量調節方法に従って、本薬 150~600 mg の範囲で用量調節することで、投与 12 週以降は概ね目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) で維持された。

なお、本薬の投与量の推移は図 8 のとおりであり、150~600 mg の範囲に広く分布していた。

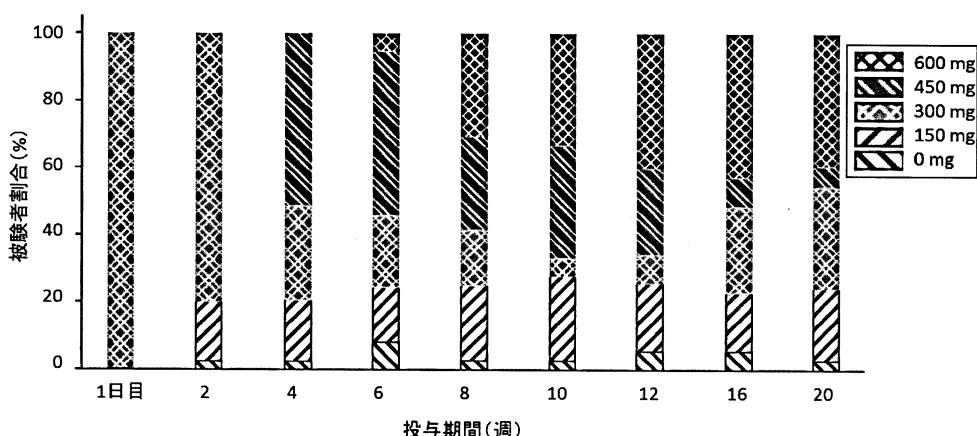


図 8 本薬投与量の推移 (FAS)

投与期間を通して、Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週を上回った症例は 2.6% (1/39) 例のみであった。また、Hb 値が目標上限 (13.0 g/dL) 以上の症例は 30.0% (12/40) 例であり、さらに Hb 値が 14.0 g/dL 以上の症例は 5.0% (2/40 例) のみであった。

以上より、腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) の表 47 に準じ、本薬 150~600 mg の範囲で用量調節することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（MT-6548-J02）の腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者において、ESA から本薬に切り替えた後に Hb 値の低下が認められたものの、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、投与 8 週以降は Hb 値が概ね目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）に維持され、安全性が確認されたことから、ESA から切り替える場合の本薬の用法・用量は、国内第 III 相試験（MT-6548-J02）の用法・用量に準じることが適切である。

本薬の ESA からの切替え用量について、腎性貧血に対して ESA で治療中の HD 患者と同様（7.R.5.1.1 参照）、本薬の切替え用量として国内第 III 相試験（MT-6548-J02）で検討されていない 600 mg まで許容可能とする申請者の主張は妥当とは判断できない。国内第 III 相試験（MT-6548-J02）では本薬を 300 mg より開始し、Hb 値を確認しながら 150～600 mg の範囲で用量調節した結果、有効性と安全性が確認されたことから、本薬の開始用量（ESA からの切替え用量）は 300 mg とすることが適切である。

#### 7.R.5.2 ESA 未治療の患者における本薬の用法・用量について

##### 7.R.5.2.1 ESA 未治療の腎性貧血を有する HD 患者における本薬の開始用量及び用量調節方法について

申請者は、ESA 未治療の腎性貧血を有する HD 患者における本薬の開始用量及び用量調節方法について、以下のように説明した。

###### ① 本薬の開始用量について

ESA 未治療の腎性貧血を有する HD 患者を対象とした国内第 II 相試験（CI-0022）において、投与 4 週後までの Hb 値の上昇速度（平均値）は、プラセボ群 -0.24 g/dL/週、本薬 150 mg 群 0.02 g/dL/週、本薬 300 mg 群 0.12 g/dL/週及び本薬 600 mg 群 0.13 g/dL/週であり、Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた被験者はいずれの群でも認められなかった。

Hb 値の急な上昇が心血管系有害事象発現のリスク因子である可能性が示唆されていること及び国内第 II 相試験（CI-0022）の結果を踏まえ、ESA 未治療の腎性貧血を有する HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（MT-6548-J04）における本薬の開始用量は、Hb 値の適度な改善効果を有し、かつ急激な Hb 値の上昇をきたしにくいと考えられた 300 mg と設定した。

国内第 III 相試験（MT-6548-J04）における Hb 値の推移は図 2、投与 24 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の被験者の割合は表 60 のとおりであり、本薬投与後に Hb 値は上昇し、投与 8 週後に目標範囲内に到達した。

投与 4 週後までの Hb 値の上昇速度（平均値±標準偏差）は  $0.05 \pm 0.24$  g/dL/週、0.5 g/dL/週を上回ったのは 0～4 週は 1 例、4～8 週であり、Hb 値の急激な増加は認められなかった。

以上より、ESA 未治療の腎性貧血を有する HD 患者における本薬の開始用量を 300 mg とすることは妥当と考えた。一方で、本薬の反応性は多様かつ様々な要因が関与していると考えられること、求められる Hb 値上昇速度は患者の貧血の経過や程度等により異なると考えられることから、初回用量は原則 300 mg とし、貧血の経過や程度により適宜増減することが妥当と考えた。

###### ② 本薬の用量調節方法について

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、国内第 III 相試験（MT-6548-J04）における用量調節方法は表 56 のとおり設定し、本薬 150～600 mg の範囲で用量調節した。

国内第 III 相試験（MT-6548-J04）における Hb 値の推移は図 2、投与 24 週までの各評価時点の Hb 値

が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）の被験者の割合は表 60 のとおりであり、Hb 値に応じた用量調節方法に従って、本薬 150～600 mg の範囲で用量調節することで、投与 8 週以降は投与 24 週まで概ね目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）で維持された。

なお、本薬の投与量の推移は図 9 のとおりであり、150～600mg の範囲に広く分布していた。

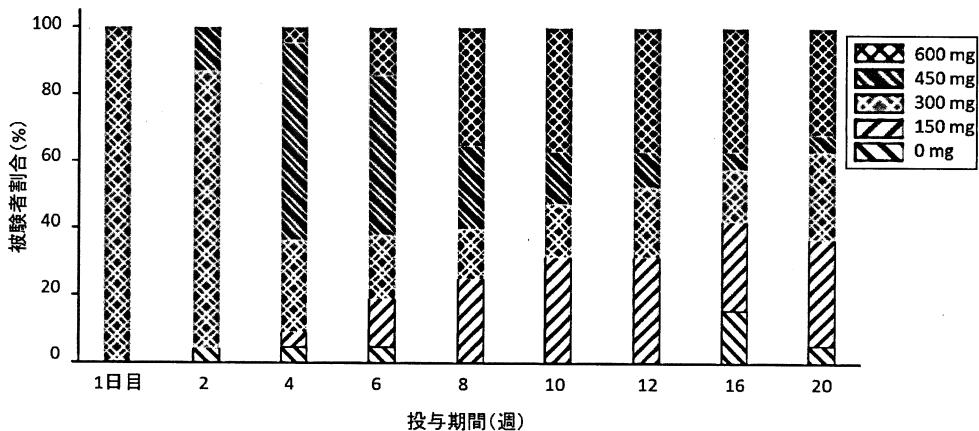


図 9 本薬投与量の推移 (FAS)

投与期間を通して、Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週を上回った症例は 4.3% (1/23 例) のみであった。また、Hb 値が目標上限 (12.0 g/dL) 以上の症例は 29.2% (7/24 例)、さらに 13.0 g/dL 以上の症例は 4.2% (1/24 例) のみであった。したがって、本薬投与による Hb 値の急速な上昇及び過剰な上昇のリスクは低いと考えられた。

以上より、ESA 未治療の腎性貧血を有する HD 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) の表 56 に準じ、本薬 150～600 mg の範囲で用量調節することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J04)において、本薬投与により Hb 値が上昇し、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、Hb 値が概ね目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に維持され、安全性が確認されたことから、ESA 未治療の患者における本薬の用法・用量は、国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) の用法・用量に準じることが適切である。

本薬の開始用量について、本薬の切替え用量として国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) で検討されていない用量まで許容可能とする申請者の主張は妥当とは判断できない。したがって、国内第 III 相試験 (MT-6548-J04) では本薬を 300 mg より開始し、Hb 値を確認しながら 150～600 mg の範囲で用量調節した結果、有効性と安全性が確認されたことから、本薬の開始用量は 300 mg とすることが適切である。

#### 7.R.5.2.2 ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の開始用量及び用量調節方法について

申請者は、ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の開始用量及び用量調節方法について、以下のように説明した。

##### ① 本薬の開始用量について

ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者を対象とした国内第 II 相試験 (CI-0021) において、投与 4 週後までの Hb 値の上昇速度 (平均値) は、プラセボ群 -0.13 g/dL/週、本薬 150 mg 群 0.07 g/dL/週、

本薬 300 mg 群 0.24 g/dL/週及び本薬 600 mg 群 0.38 g/dL/週であり、投与開始時と投与 4 週時の 2 時点の Hb 値から算出した上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた被験者の割合は、本薬 300 mg 群 16.7% 及び 600 mg 群 30.8% に認められた。

Hb 値の急な上昇が心血管系有害事象発現のリスク因子である可能性が示唆されていること及び国内第 II 相試験 (CI-0021) の結果を踏まえ、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の腎性貧血に対して ESA 未治療の保存期 CKD 患者における本薬の開始用量は、Hb 値の適度な改善効果を有し、かつ急激な Hb 値の上昇をきたしにくいと考えられた 300 mg と設定した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における Hb 値の推移は図 4、投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) の被験者の割合は表 63 のとおりであり、本薬投与後に Hb 値は上昇し、投与 8 週後に目標範囲内に到達した。

投与 4 週後までの Hb 値の上昇速度 (平均値±標準誤差) は本薬群 0.14±0.20 g/dL/週及び DA 群 0.21±0.16 g/dL/週、0.5 g/dL/週を上回ったのは 0~4 週は本薬群 5.8% (4/69 例) 及び DA 群 1.4% (1/71 例)、4~8 週は本薬群 0% (0/68 例) 及び DA 群 1.4% (1/70 例) であり、Hb 値の急激な増加は認められなかった。両群間で大きな違いはなかった。

以上より、ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の開始用量を 300 mg することは妥当と考えた。一方で、MT-6548 の反応性は多様かつ様々な要因が関与していると考えられること、求められる Hb 値上昇速度は患者の貧血の経過や程度等により異なると考えられることから、初回用量は原則 300 mg とし、貧血の経過や程度により適宜増減することが妥当と考えた。

## ② 本薬の用量調節方法について

本薬は Hb 値が目標範囲 (11.0~13.0 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、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) における用量調節方法は表 42 のとおり設定し、本薬 150~600 mg<sup>51)</sup> の範囲で用量調節した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における Hb 値の推移は図 4、投与 52 週までの各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) の被験者の割合は表 63 のとおりであり、Hb 値に応じた用量調節方法に従って、本薬 150~600 mg の範囲で用量調節することで、投与 8 週以降は投与 24 週まで概ね目標範囲内 (11.0~13.0 g/dL) で維持された。

なお、本薬の投与量の推移は図 10 のとおりであり、150~600 mg の範囲に広く分布していた。

<sup>51)</sup> 本試験開始後の 2017 年 12 月に、非臨床毒性試験成績を踏まえて本薬 150~750 mg から変更された (7.2.1 参照)。

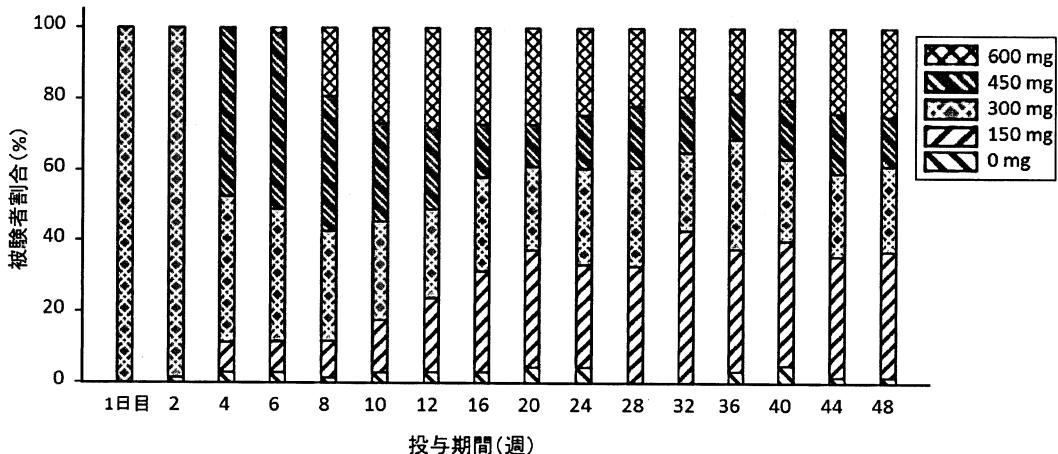


図 10 本薬投与量の推移 (FAS)

投与期間を通して、Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週を上回った症例は、本薬群 5.8% (4/69 例) 及び DA 群 2.8% (2/71 例) のみであった。また、Hb 値が目標上限 (13.0 g/dL) 以上の症例は、本薬群 47.9% (34/71 例) 及び DA 群 64.8% (46/71 例)、さらに Hb 値が 14.0 g/dL 以上の症例は、本薬群 4.2% (3/71 例) 及び DA 群 9.9% (7/71 例) のみであり、両群間で大きな違いはなかった。したがって、本薬投与による Hb 値の急速な上昇及び過剰な上昇のリスクは低いと考えられた。

以上より、ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の表 42 に準じ、本薬 150～600 mg の範囲で用量調節することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者において、本薬投与により Hb 値が上昇し、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、Hb 値が概ね目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) に維持され、安全性が確認されたことから、ESA 未治療の患者における本薬の用法・用量は、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) の用法・用量に準じることが適切である。

本薬の開始用量について、本薬の切替え用量として国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) で検討されていない用量まで許容可能とする申請者の主張は妥当とは判断できない。したがって、国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) では本薬を 300 mg より開始し、Hb 値を確認しながら 150～600 mg の範囲で用量調節した結果、有効性と安全性が確認されたことから、本薬の開始用量は 300 mg とすることが適切である。

#### 7.R.5.2.3 ESA 未治療の腎性貧血を有する PD 患者における本薬の開始用量及び用量調節方法について

申請者は、ESA 未治療の腎性貧血を有する PD 患者における本薬の開始用量及び用量調節方法について、以下のように説明した。

##### ① 本薬の開始用量について

国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) の ESA 未治療の腎性貧血を有する PD 患者における本薬の開始用量は、保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (MT-6548-J01) における ESA 未治療の腎性貧血患者と同様に 300 mg と設定した。

国内第 III 相試験 (MT-6548-J02) の ESA 未治療の患者は 2 例のみであり、症例数が限られていること

に留意が必要であるが、本薬投与により Hb 値が上昇する傾向が認められた。

以上より、ESA 未治療の腎性貧血を有する PD 患者における本薬の開始用量を 300 mg とすることは妥当と考えた。一方で、MT-6548 の反応性は多様かつ様々な要因が関与していると考えられること、求められる Hb 値上昇速度は患者の貧血の経過や程度等により異なると考えられることから、初回用量は原則 300 mg とし、貧血の経過や程度により適宜増減することが妥当と考えた。

## ② 本薬の用量調節方法について

本薬は Hb 値が目標範囲（11.0～13.0 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、国内第 III 相試験（MT-6548-J02）の ESA 未治療の腎性貧血を有する PD 患者における用量調節方法は表 47 のとおり設定し、本薬 150～600 mg の範囲で用量調節した。

国内第 III 相試験（MT-6548-J02）の ESA 未治療の患者は 2 例のみであり、症例数が限られていることから結果の解釈に限界はあるものの、腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者と同様の用量調節方法とすることで（7.R.5.1.3 参照）、目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）で維持すると考える。

したがって、ESA 未治療の腎性貧血を有する PD 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験（MT-6548-J02）の表 47 に準じ、本薬 150～600 mg の範囲で用量調節することが適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験（MT-6548-J02）の ESA 未治療の腎性貧血を有する PD 患者の症例数が限られていたものの、腎性貧血に対して ESA で治療中の PD 患者における成績も参考にし、国内第 III 相試験（MT-6548-J01）の用法・用量に準じて ESA 未治療の患者における本薬の用法・用量を設定することが適切である。

本薬の開始用量について、本薬の切替え用量として国内第 III 相試験（MT-6548-J02）で検討されていない用量まで許容可能とする申請者の主張は妥当とは判断できない。したがって、国内第 III 相試験（MT-6548-J02）では本薬を 300 mg より開始し、Hb 値を確認しながら 150～600 mg の範囲で用量調節した結果、有効性と安全性が確認されたことから、本薬の開始用量は 300 mg とすることが適切である。

## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 73 に示す製造販売後調査を計画している。

表 73 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	腎性貧血患者を対象とした使用実態下における本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎性貧血患者
予定症例数	1,400 例（保存期 CKD 患者及び PD 患者：700 例、HD 患者：700 例）（登録症例数として）
観察期間	1 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"><li>・ 患者背景：性、年齢、腎性貧血の発症時期、透析歴、前治療薬（薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間）、既往歴、合併症等</li><li>・ 透析療法（透析の種類、頻度、透析期間）</li><li>・ 本薬の投与状況（1 日投与量及び投与回数、投与期間）</li><li>・ 併用薬の投与状況（薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間）</li><li>・ 臨床検査値（Hb 値）</li><li>・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）</li><li>・ 肝機能</li></ul>

機構は、申請者の提示した特定使用成績調査の実施計画骨子（案）について、以下の点も情報収集し

検討すべきと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・血栓塞栓症及び心血管イベント、網膜出血、高血圧症、悪性腫瘍の発現状況

## 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 5.3.5.1-6、CTD 5.3.5.1-7、CTD 5.3.5.1-8、CTD 5.3.5.1-9、CTD 5.3.5.2-1 及び CTD 5.3.5.2-2）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、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

#### 〈改善すべき事項〉

##### 実施医療機関

- ・治験薬の管理にかかる不備（一部の被験者に対する誤った割付番号の治験薬の払い出し）
- ・治験実施計画書からの逸脱（治験薬の用法・用量に係る規定の不遵守）

## 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。本品目は腎性貧血に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考える。

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。

以上

## 審査報告（2）

令和2年5月15日

### 申請品目

[販売名] バフセオ錠 150 mg、同錠 300 mg  
[一般名] バダデュstatt  
[申請者] 田辺三菱製薬株式会社  
[申請年月日] 令和元年7月8日

### 〔略語等一覧〕

別記のとおり。

### 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 有効性について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が示された。

- ・ 国内第III相試験（MT-6548-J01～MT-6548-J04）における「各評価時点におけるHb値が目標範囲内の被験者の割合（%）」は、各評価時点の評価例数を分母として算出しているが（表58、表60及び表62～表64）、国内第III相試験（MT-6548-J01及びMT-6548-J03）において、DA群と比較して本薬群で中止例が多い（MT-6548-J01：本薬群40例及びDA群30例、MT-6548-J03：本薬群42例及びDA群26例）ことを踏まえ、中止例も含めた全被験者を分母とした「Hb値が目標範囲内の被験者の割合（%）」を算出し、情報提供すべきである。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、国内第III相試験（MT-6548-J01～MT-6548-J04）における「最終評価時点のHb値が目標範囲内の被験者の割合（%）」について、中止例も含めた全被験者を分母として算出し（表74）、添付文書の臨床成績の項で情報提供することが適切と判断した。

表74 最終評価時点<sup>a)</sup>のHb値が目標範囲内の被験者の割合（MT-6548-J01～MT-6548-J04）

MT-6548-J01		MT-6548-J02		MT-6548-J03		MT-6548-J04	
ESAで治療中の 保存期CKD患者	ESA未治療の 保存期CKD患者	PD患者	ESAで治療中の HD患者	ESA未治療の HD患者	DA群 (161例)	本薬群 (24例)	
本薬群 (80例)	DA群 (82例)	本薬群 (71例)	DA群 (71例)	本薬群 (42例)	本薬群 (162例)	DA群 (161例)	本薬群 (24例)
60.0(48)	79.3(65)	71.8(51)	77.5(55)	64.3(27)	64.2(104)	83.9(135)	58.3(14)

割合（%）（Hb値が目標範囲内の例数）

a) MT-6548-J01及びMT-6548-J03：治療期間48週及び52週の平均Hb値、MT-6548-J02及びMT-6548-J04：治療期間20週及び24週の平均Hb値

## 1.2 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」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 本薬の作用機序を踏まえると、血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象の発現の可能性が懸念される。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、本薬と同一の作用機序を有するロキサデュスタット製剤と同様に、添付文書において明確に注意喚起すべきと考える。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、以下のとおり添付文書の警告欄で注意喚起することが適切と判断した。

### 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。

## 1.3 効能・効果及び用法・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.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、本薬の効能・効果は承認申請どおり設定するとともに、効能・効果に関連する注意の項において、投与開始時のヘモグロビン濃度の目安を注意喚起することが適切であると判断した。また、用法・用量は以下のとおり記載整備するとともに、用法・用量に関連する注意の項において、增量や投与再開時に係る注意喚起を記載することが適切と判断した。なお、ESA から本薬に切替え後に Hb 値の低下が認められたことから、添付文書の重要な基本的注意の項で本薬投与開始後は Hb 値が目標範囲内で安定するまでは、2 週に 1 回程度 Hb 値を確認するよう注意喚起することが適切と判断した。

### 【効能・効果】

腎性貧血

### [効能・効果に関する注意]

赤球造血刺激因子製剤で未治療の場合の本剤投与開始の目安は、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で 11 g/dL 未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10 g/dL 未満とする。

### 【用法・用量】

通常、成人にはバダデュスタットとして、1 回 300 mg を開始用量とし、1 日 1 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 日 1 回 600 mg までとする。

[用法・用量に関する注意]

- 増量する場合は、増量幅は 150 mg とし、増量の間隔は 4 週間以上とすること。
- 休薬した場合は、1 段階低い用量で投与を再開すること。

#### 1.4 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.6 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。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 本薬は、HIF 経路の活性化を介して血管新生を促進し、悪性腫瘍が発現あるいは増悪するおそれがある。製造販売後調査等において、1 年間より長い観察期間で情報収集することが適切と考える。
- HIF は常染色体優性多発性囊胞腎の病態に影響を及ぼす可能性がある。製造販売後調査等において、常染色体優性多発性囊胞腎患者における病態の進行について情報収集することが適切と考える。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 75 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 76 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 77 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 75 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>血栓塞栓症</li> <li>高血圧</li> <li>肝機能障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>心血管系事象（血栓塞栓症を除く）</li> <li>網膜出血</li> <li>悪性腫瘍</li> <li>常染色体優性多発性囊胞腎（ADPKD）患者における病態の進行</li> </ul>	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 76 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>患者向け資材の作成と提供</li> </ul>

表 77 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	腎性貧血患者を対象とした使用実態下における本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎性貧血患者
予定症例数	2,000 例（保存期 CKD 患者：500 例以上、PD 患者：100 例以上、HD 患者：500 例以上）（登録症例数として）
観察期間	2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景：性、年齢、腎性貧血の発症時期、透析歴、前治療薬（薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間）、既往歴、合併症等</li> <li>透析療法（透析の種類、透析期間）</li> <li>本薬の投与状況（1 日投与量及び投与回数、投与期間）</li> <li>併用薬の投与状況（薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間）</li> <li>臨床検査値（Hb 値）</li> <li>有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）</li> <li>肝機能、血栓塞栓症及び心血管イベント、網膜出血、高血圧症、悪性腫瘍の発現状況、常染色体優性多発性囊胞腎患者における病態の進行</li> </ul>

## 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・効果]

腎性貧血

### [用法・用量]

通常、成人にはバダデュstattとして、1回300mgを開始用量とし、1日1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日1回600mgまでとする。

### [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
ACE	Angiotensin-converting enzyme	アンギオテンシン変換酵素
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
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 concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BZD	Benzodiazepine	ベンゾジアゼピン
CAMK	Calcium/calmodulin-dependent protein kinase	Ca <sup>2+</sup> ／カルモジュリン依存性プロテインキナーゼ
CERA	Continuous Erythropoietin Receptor Activator	持続性エリスロポエチン受容体活性化剤
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CK	Creatine kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
C <sub>max</sub>	Maximum concentration	最高血漿中濃度
CL <sub>R</sub>	Renal clearance	腎クリアランス
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C反応性タンパク質
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events	有害事象共通用語規準
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)
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC <sub>50</sub>	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis-stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
ESA 治療中の患者	—	国内第 III 相試験 (MT-6548-J01 及び MT-6548-J02) における、スクリーニングの 8 週以上前から ESA 製剤を同一の投与経路並びに以下の同一の用法・用量で投与され、かつスクリーニング期間中 2 回の平均 Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 未満の患者
ESA 未治療の患者	—	国内第 III 相試験 (MT-6548-J01 試及び MT-6548-J02) における、ESA 未投与又は ESA を 8 週間以上休薬し、かつスクリーニング期間中 2 回の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の患者
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
FOB	Functional observational battery	機能観察総合評価
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー

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
γ-GTP	γ-Glutamyltransferase	γ-グルタミルトランスフェラーゼ
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
Hct	Hematocrit	ヘマトクリット
HD	Hemodialysis	血液透析
HDF	Hemodiafiltration	血液濾過透析
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
IC <sub>50</sub>	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	—	「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）
ICP-MS	Inductively coupled plasma-mass spectrometry	誘導結合プラズマ質量分析
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
IU	International unit	国際単位
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
LLC-PK1 細胞	—	ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞
LOCF	Last observation carried forward	—
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
MDCKII	Madin-Darby canine kidney cell.II	Madin-Darby イヌ腎臓 II 細胞
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MITT	Modified Intent-to-Treat	—
MMRM	Mixed effect Model Repeated Measures	反復測定混合効果モデル
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニジヌクレオチドリノ酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
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ransポーター
P <sub>app</sub> A→B	—	頂側膜(Apical) 側から基底膜(Basolateral) 側への見かけの透過係数
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
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
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
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
SD	Sprague-Dawley	—
SMQ	Standardised MedDRA Queries	MedDRA 標準検索式
t <sub>1/2</sub>	Elimination half life	消失半減期
t <sub>max</sub>	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TSAT	Transferrin saturation	トランسفェリン飽和度
UGT	Uridine-5'-diphospho- $\alpha$ -glucuronosyltransferase	ウリジン-5'-二リン酸- $\alpha$ -D-グルクロン酸転移酵素
UV	Ultraviolet spectrum	紫外吸収スペクトル
UVA	ultraviolet A	紫外線 A
UVB	ultraviolet B	紫外線 B
UV/VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本剤	—	バフセオ錠 150 mg、同錠 300 mg
本葉	—	バダデュスタット

