バフセオ錠１５０ｍｇ
バフセオ錠３００ｍｇ
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は田辺三菱製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません.

田辺三菱製薬株式会社

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 4
1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 5
1.5.1　起原又は発見の経緯 5
1.5.2　開発の経緯 5
1.5.2.1　品質に関する試験 7
1.5.2.1.1　原薬 7
1.5.2.1.2　製剤 7
1.5.2.2　薬理試験 7
1.5.2.2.1　効力を裏付ける試験 7
1.5.2.2.2　副次的薬理試験 8
1.5.2.2.3　安全性薬理試験 8
1.5.2.3　薬物動態試験 8
1.5.2.3.1　吸収 8
1.5.2.3.2　分布 8
1.5.2.3.3　代謝 8
1.5.2.3.4　排泄 9
1.5.2.3.5　薬物動態学的薬物相互作用 9
1.5.2.4　毒性試験 9
1.5.2.4.1　単回投与毒性試験 9
1.5.2.4.2　反復投与毒性試験 9
1.5.2.4.3　遺伝毒性試験 9
1.5.2.4.4　がん原性試験 10
1.5.2.4.5　生殖発生毒性試験 10
1.5.2.4.6　その他の毒性試験 10
1.5.2.5　臨床試験 10
1.5.2.5.1　国内第 II 相試験 10
1.5.2.5.2　国内第 III 相試験 10
1.5.2.5.3　臨床薬理試験 11
1.5.2.5.4　海外臨床試験 11
1.5.3　治験相談の経緯 12
1.5.3.1　[redacted]相談 12
1.5.3.2　[redacted]相談 12
1.5.3.3　[redacted]相談 12
1.5.3.4　[redacted]相談 12

1.5.3.5 [redacted]相談 13
1.5.3.6 [redacted]相談 13
1.5.3.7 [redacted]面談 13
1.5.3.8 [redacted]相談 13
1.5.4　申請効能・効果及び用法・用量 14
1.5.5　参考文献 14

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子
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
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	血液透析を実施中の慢性腎臓病
HIF	hypoxia inducible factor	低酸素誘導因子
HIF-PH	hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
NDD-CKD	nondialysis dependent chronic kidney disease	保存期慢性腎臓病
PD-CKD	peritoneal dialysis chronic kidney disease	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病
PHD	prolyl hydroxylase domain	プロリン水酸化酵素

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1　起原又は発見の経緯

MT-6548（図 1.5.1—1）は，Akebia Therapeutic 社で創製された経口投与可能な低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（以下，HIF-PH）阻害薬であり，日本における第 III 相試験以降の開発は田辺三菱製薬株式会社が行っている．MT-6548 は，プロリン水酸化酵素（以下，PHD）を阻害して低酸素誘導因子（以下，HIF）を安定化し，内因性のエリスロポエチン（以下，EPO）の産生を亢進するとともに鉄の利用効率を高める可能性が報告されており（1），保存期及び透析期（腹膜透析を含む）の慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とする，新規の経口投与腎性貧血治療薬として期待されている．米国及び欧州では Akebia Therapeutic 社が開発を行っているが，2019 年 7 月現在，本剤はいずれの国でも承認されていない．

本剤を開発した根拠は，2.5.1 及び 2.5.6 に記す．

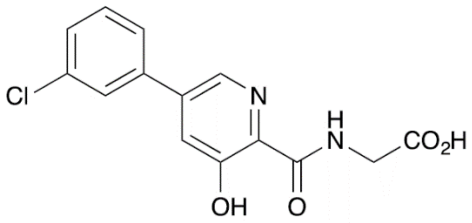


図 1.5.1—1　MT-6548 の構造式

1.5.2　開発の経緯

開発の経緯図を図 1.5.2—1 に示す．

図 1.5.2—1　開発の経緯図

試験項目			
品質	原薬	物理的化学的性質	
		製造方法	
		規格/試験方法	
		安定性	
	製剤	製造方法	
		規格/試験方法	
		安定性	
薬理	効力薬理		
	副次的薬理		
	安全性薬理		
薬物動態	吸収		
	分布		
	代謝		
	排泄		
	薬物動態学的薬物相互作用		
毒性	単回投与毒性		
	反復投与毒性		
	遺伝毒性		
	がん原性		
	生殖発生毒性	受胎能／初期胚	
		胚・胎児発生	
		出生前／後の発生	
	その他	毒性発現機序	
		その他	
臨床試験（国内）	後期2相	NDD-CKD　用量設定試験（CI-0021）	
		HD-CKD　用量設定試験（CI-0022）	
	3相	NDD-CKD　非盲検，ダルベ対照，52週間（MT-6548-J01）	
		PD-CKD　非盲検，24週間（MT-6548-J02）	
		HD-CKD　二重盲検，ダルベ対照，52週間（MT-6548-J03）	
		HD-CKD　非盲検，24週間　MT-6548-J04）	
	臨床薬理	健康成人　経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験（MT-6548-J05）	
（海外）	臨床薬理	健康成人　Thorough QT/QTc試験　（CI-0010）	
		健康成人　エスノブリッジング試験（CI-0020）	

[redacted]

［略語説明　ダルベ：ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）］

実施期間　　継続中の試験

1.5.2.1　品質に関する試験

1.5.2.1.1　原薬

MT-6548 の物理的化学的性質の解明，製造方法，規格及び試験方法の検討は 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に行った．安定性試験については，医薬品規制調和国際会議（以下，ICH）の安定性試験ガイドライン｛Q1A（R2）｝及び新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン（Q1B）に準拠して，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験を 20[redacted] 年[redacted] 月から実施した．その結果，長期保存試験 18 箇月及び加速試験 6 箇月まで経時的な変化及び変動を示さず安定であった．また，苛酷試験において温度及び光に対する安定性を評価した結果，いずれの苛酷条件においても試験開始時と比較して明確な品質の変化を認めず，安定であった．なお，長期保存試験は現在も継続して実施中である（2.3.S.7）．

1.5.2.1.2　製剤

製剤の製造方法及び規格及び試験方法の検討は，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に行った．安定性試験については，ICH の安定性試験ガイドライン｛Q1A（R2）｝及び新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン（Q1B）に準拠して，長期保存試験，加速試験及び苛酷試験を 20[redacted] 年[redacted] 月から実施した．その結果，[redacted] 錠[redacted] mg 及び[redacted] 錠[redacted] mg 錠は，長期保存試験 18 箇月及び加速試験 6 箇月まで経時的な変化及び変動を示さず安定であった．また苛酷試験においても，光の影響による変化及び変動は認められず，光に対しても安定であった．

以上の結果より，[redacted] 錠[redacted] mg 及び[redacted] 錠[redacted] mg の安定性が確認されたことから，ICH の原薬及び製剤の安定性試験へのブラケッティング法及びマトリキシング法の適用（Q1D）に基づき，[redacted] を適用し，[redacted] 錠[redacted] mg も安定であると考えられた．また，ICH の安定性データの評価に関するガイドライン（Q1E）に基づき，[redacted] 錠[redacted] mg 及び[redacted] 錠[redacted] mg の長期保存試験で安定性を確認した期間（18 箇月）に 12 箇月を外挿した 30 箇月を，[redacted] 錠[redacted] mg 及び[redacted] 錠[redacted] mg を室温にて保存するときの有効期間とした．なお，長期保存試験は現在も継続して実施中である（2.3.P.8）．

1.5.2.2　薬理試験

1.5.2.2.1　効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験は，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．*In vitro* 試験において，MT-6548 のヒト PHD1，PHD2 及び PHD3 に対する阻害作用を評価した．また，ヒト肝臓由来細胞株である Hep3B 細胞及びヒト臍帯静脈内皮細胞を用いて，HIF-1α 及び HIF-2α たん白発現量を検討した．更に，MT-6548 のヒト血漿中における主要な代謝物 MT-6548 O-グルクロン酸抱合体のヒト PHD2 に対する 50%阻害濃度を測定した．*In vivo* 試験としては，正常動物（マウス及びラット）を用いて，血中 EPO 濃度及び血液学的パラメータを測定し，MT-6548 の血中 EPO

濃度増加作用及び赤血球造血亢進作用を評価した. 試験結果の概略は 2.4.2.1 のとおりである.

1.5.2.2.2　副次的薬理試験

副次的薬理試験は，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施し，MT-6548 の各種受容体等に対するリガンド結合阻害作用及び酵素阻害作用を評価した．更に，MT-6548 が HIF 安定化作用に基づき肺高血圧症を引き起こすリスクを評価するため, ラット肺動脈圧に対する影響をテレメトリー測定により検討した．試験結果の概略は 2.4.2.2 のとおりである.

1.5.2.2.3　安全性薬理試験

安全性薬理試験は，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．ラットあるいはイヌを用いて，中枢神経系，心血管系，呼吸器系及び腎／泌尿器系に及ぼす影響について評価した．安全性薬理試験は ICH S7A ガイドライン及び S7B ガイドラインに従い，医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（以下，GLP）に準拠して実施した．試験結果の概略は 2.4.2.3 のとおりである.

1.5.2.3　薬物動態試験

1.5.2.3.1　吸収

吸収に関する試験は，*in vitro* 試験として Caco-2 細胞を用いた膜透過性試験，またラット及びイヌを用いた *in vivo* 試験を 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した. 試験結果の概略は 2.4.3.1 のとおりである.

1.5.2.3.2　分布

分布に関する試験を，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．*In vitro* 試験としてマウス，ラット，ウサギ，イヌ及びヒトの血漿を用いてたん白結合試験を実施した．*In vivo* 試験としてラット，イヌ及び妊娠ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与し組織中放射能濃度を測定した．試験結果の概略は 2.4.3.2 のとおりである.

1.5.2.3.3　代謝

代謝に関する試験を，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．[^{14}C]標識 MT-6548 投与後のラット，イヌ及びヒト生体試料を用いて代謝物を同定した．*In vitro* 試験として各種動物及びヒトの肝ミクロソームを用いた薬物代謝試験，並びにウリジン-5’-二リン酸-α-D-グルクロン酸転移酵素発現系ミクロソームを用いた代謝分子種の同定試験を実施した．*In vivo* 試験としてラット及びイヌに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与したときの代謝について検討した．試験結

果の概略は 2.4.3.3 のとおりである．

1.5.2.3.4　排泄

排泄に関する試験を，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．ラット，イヌ及び分娩後の授乳ラットに[^{14}C]標識 MT-6548 を単回経口投与し，MT-6548 及びその代謝物の排泄経路及び乳汁移行について検討した．試験結果の概略は 2.4.3.4 のとおりである．

1.5.2.3.5　薬物動態学的薬物相互作用

薬物動態学的薬物相互作用に関する試験を，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．MT-6548 及び代謝物についてヒト肝ミクロソームを用いた薬物代謝酵素阻害試験，ヒト凍結肝細胞を用いた薬物代謝酵素誘導試験，Caco-2 細胞，トランスポーターを発現させた細胞や膜小胞を用いたトランスポーターの輸送並びに阻害試験を実施した．試験結果の概略は 2.4.3.5 のとおりである．

1.5.2.4　毒性試験

主な毒性試験は，ICH M3 (R2)ガイドライン及びその他安全性評価に関する ICH ガイドラインに従い，GLP に準拠して実施した．

1.5.2.4.1　単回投与毒性試験

単回毒性試験は，ラット及びイヌを用いて 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．試験結果の概略は 2.4.4.1 のとおりである．

1.5.2.4.2　反復投与毒性試験

反復投与毒性試験は，ラット（6 ヶ月間まで）及びイヌ（9 ヶ月間まで）を用いて，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．試験結果の概略は 2.4.4.2 のとおりである．

1.5.2.4.3　遺伝毒性試験

遺伝毒性試験として，細菌を用いた復帰突然変異試験，ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験，GreenScreen Assay，ラット末梢血リンパ球染色体異常試験及びラット肝コメットアッセイを，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．試験結果の概略は 2.4.4.3 のとおりである．

1.5.2.4.4　がん原性試験

がん原性試験として，ラットを用いた 2 年間反復経口投与がん原性試験及び rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 6 ヶ月間反復経口投与がん原性試験を 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．試験結果の概略は 2.4.4.4 のとおりである．

1.5.2.4.5　生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験として，雌雄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，及び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を 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．試験結果の概略は 2.4.4.5 のとおりである．

1.5.2.4.6　その他の毒性試験

ラット 7 日間反復投与毒性試験で認められた死亡原因を明らかにするために，*in vitro* 溶血性試験及びラット 6 日間反復投与試験を，20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．また，本剤の光毒性の可能性の有無を判断するために，光吸収スペクトル測定，BALB/c 3T3 細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験及び有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験を 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に実施した．試験結果の概略は 2.4.4.6 のとおりである．

1.5.2.5　臨床試験

評価資料とした国内臨床試験 7 試験，海外 Thorough QT／QTc 試験（CI-0010 試験）及びエスノブリッジング試験（CI-0020 試験）の実施期間を以下に示す．なお，経緯の詳細は，2.5.1.4 のとおりである．また，海外で実施したその他の 20 試験は参考資料とした．

1.5.2.5.1　国内第 II 相試験

[redacted]相談 1.5.3.3 の結果を踏まえ，国内第 II 相試験として，保存期慢性腎臓病（以下，NDD-CKD）に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0021 試験）を 2016 年 10 月～2017 年 7 月に，血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（CI-0022 試験）を 2016 年 12 月～2017 年 10 月に実施した．これらの試験結果の概略は 2.7.6.20，2.7.6.21 のとおりである．

1.5.2.5.2　国内第 III 相試験

[redacted]相談 1.5.3.5，1.5.3.6 の結果を踏まえ，NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした第 III 相検証的試験｛MT-6548-J01 試験；開始用量 300 mg，その後 150～600 mg で用量調節，非

盲検，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）対照，52 週間｝を 2017 年 10 月～2019 年 8 月に，HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした第 III 相検証的試験｛MT-6548-J03 試験；開始用量 300 mg，その後 150～600 mg で用量調節，二重盲検，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）対照，52 週間｝を 2018 年 2 月～2019 年 7 月に，腹膜透析を実施中の慢性腎臓病（以下，PD-CKD）に伴う貧血患者を対象とした第 III 相臨床試験（MT-6548-J02 試験；開始用量 300 mg，その後 150～600 mg で用量調節，非盲検，24 週間）を 2018 年 1 月～2018 年 12 月に，HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした第 III 相臨床試験（MT-6548-J04 試験；開始用量 300 mg，その後 150～600 mg で用量調節，非盲検，24 週間）を 2018 年 3 月～2018 年 12 月に実施した．これらの結果の概略はそれぞれ 2.7.6.25，2.7.6.26，2.7.6.27，2.7.6.28 のとおりである．

1.5.2.5.3　臨床薬理試験

健康被験者を対象とした Thorough QT／QTc 試験（CI-0010 試験）を 2014 年 1 月～2014 年 4 月に，日本人及び白人健康被験者を対象としたエスノブリッジング試験（CI-0020 試験）を 2015 年 10 月～2016 年 1 月に，また経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験（MT-6548-J05 試験）を 2018 年 8 月～2018 年 9 月に実施した．これらの試験結果の概略はそれぞれ 2.7.6.19，2.7.6.9，2.7.6.11 のとおりである．また海外で実施されたその他の 15 試験は参考資料とした．

1.5.2.5.4　海外臨床試験

これまでに実施された海外第 II 相試験の 5 試験は，参考資料とした．なお，現在実施中又は計画中の海外臨床試験は以下のとおりである．

- NDD-CKD 患者を対象とした 2 件の海外第 III 相試験｛CI-0014 及び CI-0015 試験：開始用量 300 mg，その後 150～600 mg で用量調節，非盲検，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）対照｝及び DD-CKD 患者を対象とした 2 件の海外第 III 相試験｛CI-0016 及び CI-0017 試験：開始用量 300 mg，その後 150～600 mg で用量調節，非盲検，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）対照｝
- 第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたエポエチンアルファからの切替え試験（CI-0025 試験）
- 第 I 相 HD-CKD 患者を対象とした Vadadustat 高用量試験（CI-0034 試験）
- 第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした ESA 製剤からの切替え試験（1 日 1 回投与又は週 3 回投与）（CI-0036 試験）
- リン吸着剤との薬物相互作用試験（CI-0037 試験）

1.5.3　治験相談の経緯

本剤の開発に際し，以下の対面助言を実施した．

1.5.3.1 [redacted]相談

[redacted]は[redacted]から，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]及び[redacted]，及び[redacted]することの妥当性について相談した．なお，相談の詳細は2.5.1.4.2.1 のとおりである．

1.5.3.2 [redacted]相談

[redacted]は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]の妥当性，[redacted]及び[redacted]ことの妥当性及び[redacted]について相談した．なお，相談の詳細は 2.5.1.4.2.2 のとおりである．

1.5.3.3 [redacted]相談

[redacted]は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]について相談した．なお，相談の詳細は 2.5.1.4.2.3 のとおりである．

1.5.3.4 [redacted]相談

[redacted]は，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]，[redacted]，[redacted]及び[redacted]及び[redacted]の妥当性について相談した，また，[redacted]について相談した．相談の詳細は 2.5.1.4.2.5 のとおりである．

1.5.3.5 [redacted]相談

[redacted]は，[redacted] 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]び[redacted]等について相談した．なお，相談の詳細は 2.5.1.4.2.6 のとおりである．

1.5.3.6 [redacted]相談

[redacted]は，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]及び[redacted]の妥当性などについて相談した．なお，相談の詳細は 2.5.1.4.2.8 のとおりである．

1.5.3.7 [redacted]面談

[redacted]は，[redacted]，20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に[redacted]面談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]などについて相談した．なお，相談の詳細は 2.5.1.4.2.9 のとおりである．

1.5.3.8 [redacted]相談

[redacted]及び[redacted]を完了したこと，また[redacted]及び[redacted]が完了したことから，[redacted]平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し，[redacted]及び[redacted]，[redacted]ことの妥当性，[redacted]の適切性，及び[redacted]の適切性について相談した．なお，相談の詳細は 2.5.1.4.2.12 のとおりである．

1.5.4　申請効能・効果及び用法・用量

以上の結果を踏まえ，以下の内容で本剤の製造販売承認申請を行うこととした.

<効能・効果（案）>
腎性貧血

<用法・用量（案）>
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.

1.5.5　参考文献

(1) Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysisdependent chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;90(5):1115-22.（資料番号：5.4―1）

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

田辺三菱製薬株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1　外国における使用状況 3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1　外国における使用状況

本製造販売承認申請時点で，本剤はいずれの国でも承認されていない.

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.7　同種同効品一覧表

田辺三菱製薬株式会社

1.7　同種同効品一覧表

本剤の同種同効品として，本邦で市販されている主な薬剤を以下に記載した.

一般的名称	バダデュスタット	ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）	エポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）	ロキサデュスタット
販売名	バフセオ錠 150 mg, バフセオ錠 300 mg	ネスプ注射液 5 μg，10 μg，15 μg，20 μg，30 μg，40 μg，60 μg，120 μg，180 μg プラシリンジ	ミルセラ注シリンジ 12.5 μg，25 μg，50 μg，75 μg，100 μg，150 μg，200 μg 及び 250 μg	エベレンゾ錠 20 mg, エベレンゾ錠 50 mg, エベレンゾ錠 100 mg
会社名	田辺三菱製薬株式会社	協和キリン株式会社	中外製薬株式会社	アステラス製薬株式会社
効能・効果	腎性貧血	腎性貧血 骨髄異形成症候群に伴う貧血	腎性貧血	透析施行中の腎性貧血
添付文書改訂日	2020 年 5 月（作成）	2019 年 7 月改訂（第 8 版）	2020 年 1 月改訂（第 1 版）	2019 年 11 月改訂（第 2 版）
備考	－	国内第 III 相試験にて対照薬として使用	－	－

※※2019年７月改訂(製造販売元社名変更、他)〈第８版〉
※2019年４月改訂(再審査結果、他)

日本標準商品分類番号
873999

貯法
凍結を避け、遮光下２～８℃に保存

使用期限
包装に表示の期限内に使用すること

注意事項
取扱い上の注意の項参照

持続型赤血球造血刺激因子製剤

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品：注意-医師等の処方箋により使用すること

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

NESP®INJECTION PLASTIC SYRINGE

ダルベポエチン　アルファ(遺伝子組換え)製剤

	5μg
承認番号	22500AMX01803
薬価収載	2013年11月
販売開始	2014年１月
※再審査結果	2019年３月
効能追加	2014年12月
国際誕生	2001年５月

	10μg	15μg	20μg	30μg
承認番号	22400 AMX00921	22400 AMX00922	22400 AMX00923	22400 AMX00924
薬価収載	2012年11月			
販売開始	2012年12月			
※再審査結果	2019年３月			
効能追加	2014年12月			
国際誕生	2001年５月			

	40μg	60μg	120μg	180μg
承認番号	22400 AMX00925	22400 AMX00926	22400 AMX00927	22400 AMX00928
薬価収載	2012年11月			
販売開始	2012年12月			
※再審査結果	2019年３月			
効能追加	2014年12月			
国際誕生	2001年５月			

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

【組　成　・　性　状】

１シリンジ（0.5mL）中に、それぞれ下記の成分を含有する。

販売名	成分名・分量				pH	浸透圧比	性状
	有効成分		添加物				
ネスプ注射液 5 μgプラシリンジ	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	5μg	ポリソルベート80 L-メチオニン リン酸二水素ナトリウム水和物 等張化剤 pH調節剤	0.025 mg 0.075 mg 1.19 mg	6.0～6.4	約１ (生理食塩液対比)	本品は無色澄明の液である。
ネスプ注射液 10 μgプラシリンジ		10μg					
ネスプ注射液 15 μgプラシリンジ		15μg					
ネスプ注射液 20 μgプラシリンジ		20μg					
ネスプ注射液 30 μgプラシリンジ		30μg					
ネスプ注射液 40 μgプラシリンジ		40μg					
ネスプ注射液 60 μgプラシリンジ		60μg					
ネスプ注射液 120 μgプラシリンジ		120μg					
ネスプ注射液 180 μgプラシリンジ		180μg					

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

【効　能　・　効　果】

腎性貧血
骨髄異形成症候群に伴う貧血

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
１.IPSS注) によるリスク分類の中間-２リスク及び高リスクに対する有効性及び安全性は確立していない。
２.臨床試験の対象となった患者における血清中エリスロポエチン濃度等について、「臨床成績」の項の内容を熟知し、本剤の有効性及び安全性を十分に理解した上で、学会のガイドライン等、最新の情報を参考に適応患者の選択を行うこと。
注) International prognostic scoring system(国際予後スコアリングシステム)

®登録商標

【用　法　・　用　量】

【腎性貧血】

＜血液透析患者＞

・初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回20μgを静脈内投与する。

小児：通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回0.33μg/kg(最高20μg)を静脈内投与する。

・エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回15～60μgを静脈内投与する。

・維持用量

成人：貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回15～60μgを静脈内投与する。週１回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での１回の投与量の２倍量を開始用量として、２週に１回投与に変更し、２週に１回30～120μgを静脈内投与することができる。

小児：貧血改善効果が得られたら、通常、小児にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回５～60μgを静脈内投与する。週１回投与で貧血改善が維持されている場合には、その時点での１回の投与量の２倍量を開始用量として、２週に１回投与に変更し、２週に１回10～120μgを静脈内投与することができる。

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

＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞

・初回用量

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

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

・エリスロポエチン(エポエチン アルファ(遺伝子組換え)、エポエチン ベータ(遺伝子組換え)等)製剤からの切替え初回用量

成人：通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、２週に１回30～120μgを皮下又は静脈内投与する。

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

・維持用量

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

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

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

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

通常、成人にはダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)として、週１回240μgを皮下投与する。なお、貧血症状の程度、年齢等により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

【腎性貧血】

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

１.小児の初回用量[1)]

＜血液透析患者＞

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

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

＜腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者＞

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

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

２.切替え初回用量

下表を参考に、切替え前のエリスロポエチン製剤投与量から本剤の投与量及び投与頻度を決定し、切り替えること。なお、小児に対して１回３μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること(小児に対して１回３μg/kgを超える使用経験はない)。

(１)エリスロポエチン製剤が週２回あるいは週３回投与されている患者

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

(２)エリスロポエチン製剤が週１回あるいは２週に１回投与されている患者

切替え前２週間のエリスロポエチン製剤投与量を合計し、下表を参考に本剤の初回用量を決定し、２週に１回から投与を開始する。

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

※ **３.投与量調整**

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

また、小児に対して１回３μg/kgを超えて投与する場合、慎重に投与すること。

成人(皮下投与時)の投与量調整表

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

成人(静脈内投与時)及び小児(皮下又は静脈内投与時)の投与量調整表

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

4.投与間隔変更時

(1)本剤の投与間隔を変更する際には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が安定した推移を示していることを確認した上で、週1回から2週に1回あるいは2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後にはヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜調整を行うこと。

(2)1回あたり180μgを投与してもヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に達しない場合には、投与量を1/2とし、投与頻度を2週に1回から週1回あるいは4週に1回から2週に1回に変更すること。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

1.他の抗悪性腫瘍剤との併用について、有効性及び安全性は確立していない。

2.必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)を認めた場合等、減量が必要な場合には、その時点での投与量の半量を目安に減量すること。その後、ヘモグロビン濃度が低下し増量が必要となった場合(ヘモグロビン濃度で9g/dL未満を目安とする)には、その時点での投与量の倍量を目安に増量すること。ただし、最高投与量は、1回240μgとする。

3.本剤を投与しても、十分な貧血改善効果が認められない場合、又は病勢の進行が認められた場合には、他の治療法への切替えを考慮すること。なお、本剤投与開始後16週時点を目安として、本剤の投与継続の要否を検討すること(「臨床成績」の項参照)。

【使 用 上 の 注 意】

1.慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

(1)心筋梗塞、肺梗塞、脳梗塞等の患者、又はその既往歴を有し血栓塞栓症を起こすおそれのある患者[エリスロポエチン製剤において血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるので観察を十分に行うこと]

(2)高血圧症の患者[本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれるおそれがあるので観察を十分に行うこと]

(3)薬物過敏症の既往歴のある患者

(4)アレルギー素因のある患者

2.重要な基本的注意

【腎性貧血】

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

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

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

(4)腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用(血液透析患者においてはヘモグロビン濃度で12g/dL超あるいはヘマトクリット値で36%超を目安とする)があらわれないように十分注意すること。

1)心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL(ヘマトクリット値42%)に維持した群では、10g/dL(ヘマトクリット値30%)前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある[2)]。

2)保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[3)]。

3)2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[4)]。

(5)本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。

(6)本剤投与により**血圧上昇**を認める場合があり、また、**高血圧性脳症**が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。また、本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。

(7)本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。

(8)本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。

(9)本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

(10)血液透析患者においては、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。
(11)保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には次の事項を考慮すること。
1)保存期慢性腎臓病患者においては水分の調節が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。
2)慢性腎臓病の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度やクレアチニンクリアランス等の経過を適宜観察し、増量あるいは投与中止等の適切な処置をとること。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
(1)本剤は、血液疾患の治療に対して十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の使用が適切と判断される患者にのみ投与すること。
(2)本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる患者に限定し、輸血の回避、輸血依存からの離脱又は輸血量の減少を目的に使用すること。
(3)**ショック**等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ、十分な観察を行うこと。特に、投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。
(4)本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し、必要以上の造血作用(ヘモグロビン濃度で11g/dL超を目安とする)があらわれないように十分注意すること(「臨床成績」の項参照)。
(5)本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度が安定するまでは週1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。必要以上の造血作用を認めた場合は、休薬等の適切な処置をとること。
(6)本剤投与により**血圧上昇**を認める場合があり、また、**高血圧性脳症**が報告されているので、血圧、ヘモグロビン濃度等の推移に十分注意しながら投与すること。
(7)本剤投与により抗エリスロポエチン抗体産生を伴う**赤芽球癆**があらわれることがあるので、本剤の使用中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑い、赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。
(8)本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

3.副作用
【腎性貧血】
＜成人＞
国内臨床試験において、1,462例中472例(32.3%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は血圧上昇248例(17.0%)、シャント血栓・閉塞44例(3.0%)、頭痛29例(2.0%)、倦怠感20例(1.4%)であった。
[ネスプ注射液承認時]
透析患者を対象とした特定使用成績調査において、4,173例中508例(12.2%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧上昇347例(8.3%)、シャント血栓・閉塞52例(1.2%)、脳梗塞15例(0.4%)であった。
[静脈内投与再審査終了時]
保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者を対象とした特定使用成績調査において、5,679例中395例(7.0%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。うち、保存期慢性腎臓病患者では5,547例中394例(7.1%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められた。主な副作用は、血圧上昇75例(1.4%)、腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等)32例(0.6%)、脳梗塞24例(0.4%)であった。腹膜透析患者では132例中1例(0.8%)に胸部不快感の副作用が認められた。
[皮下投与再審査終了時]
＜小児＞
国内臨床試験において、31例に副作用(臨床検査値異常を含む)は認められなかった。
[小児用法追加承認時]

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】
骨髄異形成症候群患者を対象とした国際共同第Ⅱ相試験において、安全性解析対象例52例(日本人31例を含む)中18例(34.6%)に副作用(臨床検査値異常を含む)が認められ、主な副作用は下痢2例(3.8%)、血中アルカリホスファターゼ増加2例(3.8%)、高尿酸血症2例(3.8%)、葉酸欠乏2例(3.8%)、頭痛2例(3.8%)、高血圧2例(3.8%)であった。
[効能追加承認時]

(1)**重大な副作用**
1)**脳梗塞(0.8%)** 脳梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
2)**脳出血(0.1%)** 脳出血があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
3)**肝機能障害、黄疸(0.1%)** ALT(GPT)、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
4)**高血圧性脳症(0.1%未満**注1)) 高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧等の推移に十分注意しながら投与すること。
5)**ショック、アナフィラキシー(頻度不明**注2)) ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。
6)**赤芽球癆(頻度不明**注2)) 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、その場合は投与を中止し、適切な処置を行うこと。
7)**心筋梗塞、肺梗塞(0.1%未満**注1)) 心筋梗塞、肺梗塞があらわれることがあるので、観察を十分に行い異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。
注1) 特定使用成績調査における発現頻度
注2) 自発報告のため頻度不明

(2)**その他の副作用**
下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には減量・休薬等の適切な処置を行うこと。

	副作用頻度(%)		
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満又は頻度不明
循環器	血圧上昇(16.2%)	不整脈	狭心症・心筋虚血、透析時低血圧、動悸、閉塞性動脈硬化症
皮膚		瘙痒症、発疹	
肝臓	肝機能異常(Al-P上昇、γ-GTP上昇、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、ビリルビン上昇)		胆嚢ポリープ
代謝			血清カリウム上昇、尿酸上昇、貯蔵鉄減少、血中リン上昇、食欲減退、二次性副甲状腺機能亢進症

	副作用頻度（%）		
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満又は頻度不明
血液		好酸球増多、血小板減少	リンパ球減少、白血球減少、白血球増多
腎臓・泌尿器		腎機能の低下(BUN、クレアチニンの上昇等)	血尿
消化器			腹痛、嘔気・嘔吐、胃炎、十二指腸炎
感覚器	頭痛、倦怠感		めまい、不眠症、味覚異常、感音性難聴
眼			硝子体出血、結膜炎
その他	シャント血栓・閉塞、LDH上昇		透析回路内残血、筋骨格痛、シャント部疼痛、発熱、胸部不快感、浮腫、止血不良、糖尿病性壊疽、熱感・ほてり感[注1)]

発現頻度は承認時の臨床試験に基づく。
注1）自発報告のため頻度不明

4.高齢者への投与

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

5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

（1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合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のみ投与すること[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット及びウサギ)で胎児・出生児の発育の遅延が報告されている]。

（2）授乳中の患者には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること[授乳中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている]。

※6.小児等への投与

【腎性貧血】

低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。

【骨髄異形成症候群に伴う貧血】

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

7.適用上の注意

（1）投与時：本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

（2）本剤を使用する際は、チップキャップを外し、必要に応じて適当な注射針等を取り付け投与すること。

（3）使用後の残液は確実に廃棄すること。

8.その他の注意

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

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

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

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

注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

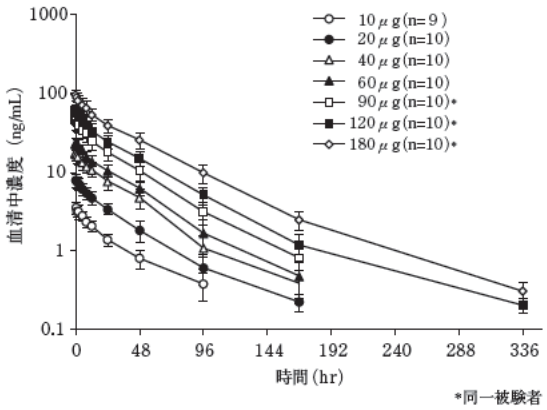
【薬　物　動　態】

1.慢性腎臓病(成人)

（1）単回投与

1）静脈内投与[10),11)]

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



*同一被験者

血液透析患者に単回静脈内投与後の血清中濃度推移
（平均値±標準偏差）

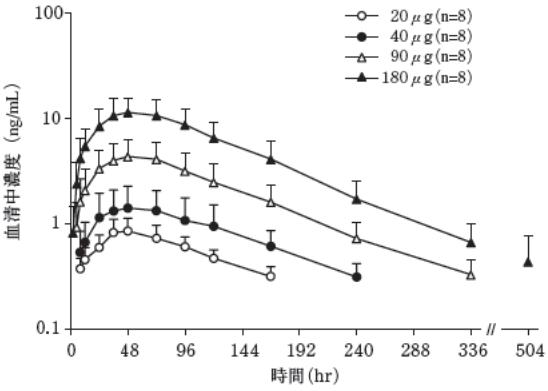
単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

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

*同一被験者　　平均値±標準偏差

2）皮下投与[12)]

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



保存期慢性腎臓病患者に単回皮下投与後の血清中濃度推移
（平均値±標準偏差）

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

（2）反復投与[11),13)]

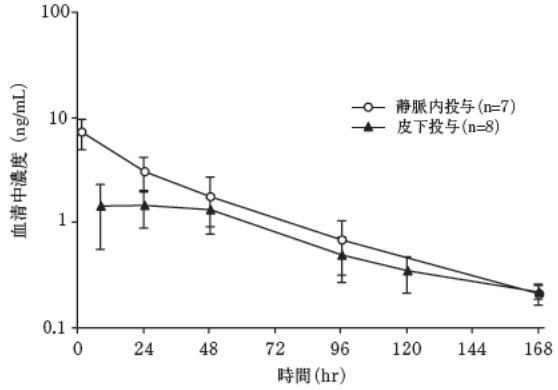
血液透析患者に本剤10～60μgを28週間反復静脈内投与した結果、最終投与時の薬物動態は初回投与時に比べ変化は認められなかった。透析施行中の腎性貧血患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤10～180μgを反復静脈内投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者に本剤15～180μgを反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

2．慢性腎臓病（小児）

（1）単回投与[14)]

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



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

単回静脈内投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

単回皮下投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差

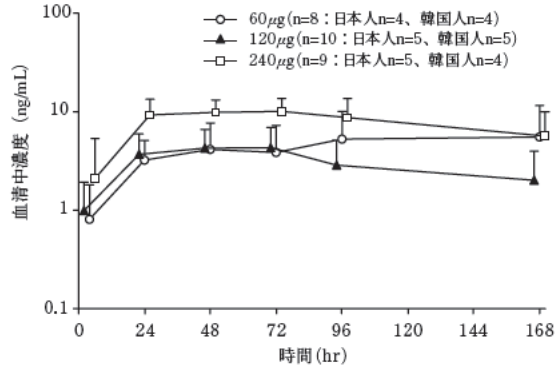
（2）反復投与[1)]

慢性腎臓病患児に本剤5～180μgを24週反復静脈内又は皮下投与した際の血清中トラフ濃度には顕著な変動は認められなかった。

3．骨髄異形成症候群[15)]

（1）単回投与（日本人及び韓国人）

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



骨髄異形成症候群患者に初回皮下投与後の
血清中濃度推移（平均値＋標準偏差）

初回皮下投与時の薬物動態パラメータ

投与量（μg）	被験者数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (hr)	AUC_{0-t} (ng・hr/mL)
60	8[1)]	7.044±5.149	82.84±58.18	712.7±515.9
120	10[2)]	5.061±2.271	73.36±52.87	483.8±301.2
240	9[3)]	11.730±4.116	60.84±27.42	1309.8±543.3

平均値±標準偏差

1）日本人n=4、韓国人n=4
2）日本人n=5、韓国人n=5
3）日本人n=5、韓国人n=4

（2）反復投与（日本人及び韓国人）

骨髄異形成症候群患者に本剤60～240μgを16週間反復皮下投与した際の血清中トラフ濃度に用量比例性は認められず、いずれの群においても投与期間を通じて顕著な変動は認められなかった。

【臨　床　成　績】

1．二重盲検比較試験（血液透析患者）[16)]

血液透析患者121例（本剤61例、エポエチン アルファ60例）を対象に、本剤又はエポエチン アルファを28週間静脈内投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の週1回投与はエポエチン アルファの週2回～3回投与と同等の効果を有することが示された。

2．長期投与試験（血液透析患者）[17)]

血液透析患者513例を対象として、本剤を週1回～2週に1回10～120μgの用量範囲で適宜増減し長期静脈内投与した。その結果、いずれの投与頻度においても投与期間中のヘモグロビン濃度は11.0g/dL前後を推移した。

3．同等性試験（保存期慢性腎臓病患者）[18)]

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者100例（本剤及びエポエチン アルファ各50例）を対象に、本剤又はエポエチン アルファを26～28週間皮下投与し、同等性を検証した。その結果、有効性評価症例において、本剤の2週に1回又は4週に1回皮下投与はエポエチン アルファの週1回又は2週に1回皮下投与と同等の効果を有することが示された。

4．長期投与試験（保存期慢性腎臓病患者）[19)]

保存期慢性腎臓病の腎性貧血患者161例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回46～48週間皮下投与した。投与量は、60、90、120又は180μgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

5．一般臨床試験（腹膜透析患者）[20)]

腹膜透析患者146例を対象に、本剤を2週に1回又は4週に1回26～28週間皮下投与又は静脈内投与した。投与量は、30、60、90、120又は180μgで適宜増減した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、14週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

6．一般臨床試験（小児慢性腎臓病患者）[1)]

小児慢性腎臓病患者31例を対象に、本剤を5～180μgの範囲内で適宜調整し、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者では2週に1回又は4週に1回、24週間皮下投与又は静脈内投与、血液透析患者では週1回又は2週に1回、24週間静脈内投与した。その結果、ヘモグロビン濃度は投与開始後上昇し、8週以降はほぼ12.0g/dLで推移した。

7．国際共同臨床試験（骨髄異形成症候群患者）[15)]

IPSSによるリスク分類の低リスク又は中間-1リスクに分類され、血清中エリスロポエチン濃度が500mIU（国際単位）/mL以下を示す輸血依存[注1)]の骨髄異形成症候群患者52例（日本人31例）を対象に本剤60、120又は240μgを週1回、48週間[注2)]皮下投与し、本剤投与開始後16週時点の有効性を評価した[注3)]。その結果、有効性評価症例50例のうち、60μg群の17例中11例（64.7%）、120μg群の18例中8例（44.4%）、240μg群の15例中10例（66.7%）に赤血球メジャー反応[注4)]又は赤血球マイナー反応[注5)]が認められた。

注1）過去112日間で、輸血（ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを超えて実施された輸血を除く）していない最長期間が56日未満

注２）240μg群において、本剤投与開始後16週時点で有効性が認められなかった場合は投与中止、その他の投与群においては投与量を増量
注３）目標ヘモグロビン濃度は、血液製剤の使用指針（改定版）（厚生労働省医薬食品局血液対策課、2005年）を参考に10.0g/dLと設定し、9.0～11.0g/dLを維持することを目的に、11.0g/dLを超えた場合には休薬
注4）本剤投与期間中に、連続56日間以上にわたり、赤血球輸血を必要とせず、当該期間の最高ヘモグロビン濃度が本剤投与開始時ヘモグロビン濃度に比べて1.0g/dL以上増加
注5）本剤投与期間中の連続56日間の輸血量が本剤投与開始前56日間に比べて50%以上減少

【薬　効　薬　理】

本剤は赤芽球系前駆細胞に直接作用し、造血効果を発揮する[21),22)]。

1.造血作用

本剤を正常マウス及びラットに静脈内投与した場合、エポエチン アルファと比較してより持続的な赤血球造血作用（ヘモグロビン濃度及び網赤血球数の増加）が認められた。また、腎性貧血モデルラットにおいて、本剤の静脈内及び皮下投与により顕著な貧血改善が認められた。部分腎摘ラットにおいて、本剤は、エポエチン アルファより少ない投与頻度で同等の貧血改善効果を示した。

2.作用機序

本剤は、エリスロポエチン受容体に結合し、ヒト骨髄造血前駆細胞に対して後期赤芽球系前駆細胞（CFU-E）及び前期赤芽球系前駆細胞（BFU-E）由来のコロニー形成を濃度依存的に促進させた（*in vitro*）。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）
Darbepoetin Alfa（Genetical Recombination）

本　質：ヒト肝細胞由来のエリスロポエチンの５箇所のアミノ酸残基を変更するように変異させたcDNAをチャイニーズハムスター卵巣細胞に導入し産生させた165個のアミノ酸残基（$C_{800}H_{1300}N_{228}O_{244}S_5$；分子量：18,176.59）からなる糖タンパク質（分子量：約36,000）

【取 扱 い 上 の 注 意】

1．プランジャーロッドの無理な操作はしないこと。またバックストップは、投与終了後まで外さないこと。
2．できるだけ使用直前までピロー包装からシリンジを取り出さないこと。
3．シリンジ先端部のフィルム・チップキャップが外れている、またはシリンジの破損等の異常が認められるときは使用しないこと。

【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。

【　包　　装　】

ネスプ注射液５μgプラシリンジ	10シリンジ
ネスプ注射液10μgプラシリンジ	10シリンジ
ネスプ注射液15μgプラシリンジ	10シリンジ
ネスプ注射液20μgプラシリンジ	10シリンジ
ネスプ注射液30μgプラシリンジ	１シリンジ、10シリンジ
ネスプ注射液40μgプラシリンジ	１シリンジ、10シリンジ
ネスプ注射液60μgプラシリンジ	１シリンジ
ネスプ注射液120μgプラシリンジ	１シリンジ
ネスプ注射液180μgプラシリンジ	１シリンジ

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉　〈文献請求 No.〉

1）Hattori M. et al.：Clin. Exp. Nephrol. 18, 634 (2014)　024-110
2）Besarab A. et al.：N. Engl. J. Med. 339, 584 (1998)　018-935
3）Singh A. K. et al.：N. Engl. J. Med. 355, 2085 (2006)　017-955
4）Pfeffer M. A. et al.：N. Engl. J. Med. 361, 2019 (2009)　018-936
5）Leyland-Jones B. et al.：J. Clin. Oncol. 23, 5960 (2005)　018-988
6）Henke M. et al.：Lancet 362, 1255 (2003)　017-953
7）Overgaard J. et al.：J. Clin. Oncol. 27, 15s (2009)　018-989
8）Luksenburg H. et al.：FDA Briefing Document. ODAC May 4 (2004)　017-924
9）Smith R. E. Jr. et al.：J. Clin. Oncol. 26, 1040 (2008)　017-930
10）菅　朗ほか：腎と透析 63, 625 (2007)　018-050
11）Uematsu T. et al.：Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther. 38, 331 (2007)　017-949
12）飯野　靖彦ほか：腎と透析 68, 111 (2010)　018-937
13）社内資料：本剤反復投与による薬物動態の検討
14）Uemura O. et al.：Clin. Exp. Nephrol. 18, 932 (2014)　024-597
15）社内資料：骨髄異形成症候群患者を対象とした用量反応試験
16）保利　敬ほか：腎と透析 62, 679 (2007)　017-964
17）Akizawa T. et al.：Ther. Apher. Dial. 11, 220 (2007)　017-972
18）林　晃正ほか：腎と透析 68, 931 (2010)　019-096
19）Akizawa T. et al.：Ther. Apher. Dial. 15, 431 (2011)　020-320
20）社内資料：腹膜透析患者を対象とした本剤の効果（第Ⅲ相）
21）永野　伸郎ほか：腎と透析 60, 1039 (2006)　018-048
22）社内資料：腎性貧血モデルラットにおける本剤及びエポエチン アルファ単回皮下投与時の貧血改善効果

※※〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

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

※※製造販売元
協和キリン株式会社
東京都千代田区大手町1-9-2
IG

10

2020年1月改訂(第1版)

日本標準商品分類番号
873999

貯　　法：2～8℃保存
有効期間：24箇月

持続型赤血球造血刺激因子製剤
エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)注
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

ミルセラ®注シリンジ12.5μg
ミルセラ®注シリンジ25μg
ミルセラ®注シリンジ50μg
ミルセラ®注シリンジ75μg
ミルセラ®注シリンジ100μg
ミルセラ®注シリンジ150μg
ミルセラ®注シリンジ200μg
ミルセラ®注シリンジ250μg
MIRCERA® Syringes for Injection

	シリンジ12.5μg	シリンジ25μg
承認番号	23000AMX00442	22300AMX00543
販売開始	2018年6月	2011年7月

	シリンジ50μg	シリンジ75μg
承認番号	22300AMX00544	22300AMX00546
販売開始	2011年7月	2011年7月

	シリンジ100μg	シリンジ150μg
承認番号	22300AMX00545	22300AMX00553
販売開始	2011年7月	2011年7月

	シリンジ200μg	シリンジ250μg
承認番号	22300AMX00527	22300AMX00528
販売開始	2011年7月	2011年7月

CHUGAI
Roche ロシュ グループ

注)注意－医師等の処方箋により使用すること

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

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ミルセラ注シリンジ12.5μg	ミルセラ注シリンジ25μg	ミルセラ注シリンジ50μg	ミルセラ注シリンジ75μg
有効成分	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)[注1)] 12.5μg	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)[注1)] 25μg	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)[注1)] 50μg	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)[注1)] 75μg
添加剤	1シリンジ(0.3mL)中 L-メチオニン 0.447mg 無水硫酸ナトリウム 1.704mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール 0.030mg D-マンニトール 9.000mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.414mg 25%塩酸[注2)] 適量 水酸化ナトリウム[注2)] 適量			

販売名	ミルセラ注シリンジ100μg	ミルセラ注シリンジ150μg	ミルセラ注シリンジ200μg	ミルセラ注シリンジ250μg
有効成分	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)[注1)] 100μg	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)[注1)] 150μg	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)[注1)] 200μg	1シリンジ(0.3mL)中 エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)[注1)] 250μg
添加剤	1シリンジ(0.3mL)中 L-メチオニン 0.447mg 無水硫酸ナトリウム 1.704mg ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール 0.030mg D-マンニトール 9.000mg リン酸二水素ナトリウム一水和物 0.414mg 25%塩酸[注2)] 適量 水酸化ナトリウム[注2)] 適量			

注1)本剤は、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いて製造される。
注2)必要に応じて添加

3.2 製剤の性状

販売名	ミルセラ注シリンジ12.5μg	ミルセラ注シリンジ25μg	ミルセラ注シリンジ50μg	ミルセラ注シリンジ75μg
剤形	注射剤（ガラスシリンジに液剤を充填したキット製剤）			
性状	無色～微黄色の澄明な液			
pH	6.0～6.4			
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）			

販売名	ミルセラ注シリンジ100μg	ミルセラ注シリンジ150μg	ミルセラ注シリンジ200μg	ミルセラ注シリンジ250μg
剤形	注射剤（ガラスシリンジに液剤を充填したキット製剤）			
性状	無色～微黄色の澄明な液			
pH	6.0～6.4			
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）			

4. 効能又は効果

腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 本剤の投与は貧血症に伴う日常生活活動の支障が認められる腎性貧血患者に限定すること。なお、投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL（ヘマトクリット値で30%）未満、活動性の高い比較的若年の血液透析患者、保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL（ヘマトクリット値で33%）未満とする。

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

6. 用法及び用量

〈血液透析患者〉

6.1 初回用量

通常、成人にはエポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）として、1回50μgを2週に1回静脈内投与する。

6.2 エリスロポエチン（エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン　ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）として、1回100μg又は150μgを4週に1回静脈内投与する。

6.3 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）として、1回25～250μgを4週に1回静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回250μgとする。

〈腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者〉

6.4 初回用量

通常、成人にはエポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）として、1回25μgを2週に1回皮下又は静脈内投与する。

6.5 エリスロポエチン（エポエチン　アルファ（遺伝子組換え）、エポエチン　ベータ（遺伝子組換え）等）製剤からの切替え初回用量

通常、成人にはエポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）として、1回100μg又は150μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

6.6 維持用量

貧血改善効果が得られたら、通常、成人にはエポエチン　ベータ　ペゴル（遺伝子組換え）として、1回25～250μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。

なお、いずれの場合も貧血症状の程度、年齢等により適宜増減するが、最高投与量は、1回250μgとする。

7. 用法及び用量に関連する注意

貧血改善効果の目標値は学会のガイドライン等、最新の情報を参考にすること。

7.1 切替え初回用量

エリスロポエチン製剤から本剤に切替える場合には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、週あたりのエリスロポエチン製剤の投与量が4500IU未満の患者には本剤100μg、4500IU以上の患者には本剤150μgを4週に1回皮下又は静脈内投与する。なお、国内臨床試験において、ダルベポエチン　アルファ（遺伝子組換え）製剤からの切替え初回用量については検討されていない。

7.2 投与量調整

投与初期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値に適度な上昇がみられなかった場合や維持投与期にヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を目標範囲内に維持することが困難な場合など、用量調整が必要な場合には、下表を参考に投与量を増減すること。本剤は持続型の製剤であり、造血効果が長時間持続するため、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、目標値を逸脱する前に増減量を考慮し、超えた場合には減量・休薬すること。なお、増量する場合には原則として1段階ずつ行うこと。

段階	1	2	3	4	5	6	7
本剤投与量	25μg	50μg	75μg	100μg	150μg	200μg	250μg

7.3 投与間隔変更時

7.3.1 目標とする貧血改善効果が得られたら、本剤の投与間隔を延長することができる。その場合には、投与間隔を延長する前のヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を十分に観察し、同一の投与量でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移が安定していることを確認した上で、1回の投与量を2倍にし、2週に1回から4週に1回に変更すること。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

7.3.2 4週に1回の投与間隔でヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標範囲に維持できない場合には、1回の投与量を1/2にし、2週に1回の投与間隔に変更することができる。変更後には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の推移を確認し、適宜用量の調整を行うこと。

8. 重要な基本的注意

8.1 ショック等の反応を予測するため十分な問診をすること。投与に際しては、必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。また、投与開始から投与終了後まで、患者を安静な状態に保たせ十分な観察を行うこと。特に投与開始直後は注意深く観察すること。なお、投与開始時あるいは休薬後の初回投与時には、本剤の少量を静脈内あるいは皮内に注入し、異常反応の発現しないことを確認後、全量を投与することが望ましい。［9.1.3、9.1.4、11.1.4参照］

8.2 腎性貧血の治療におけるヘモグロビン濃度に関連して、以下の臨床試験成績が報告されている。本剤投与中はヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を定期的に観察し、学会のガイドライン等、最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。

8.2.1 心不全や虚血性心疾患を合併する血液透析患者において、目標ヘモグロビン濃度を14g/dL（ヘマトクリット値42%）に維持した群では、10g/dL（ヘマトクリット値30%）前後に維持した群に比べて死亡率が高い傾向が示されたとの報告がある[1]（外国人データ）。

8.2.2 保存期慢性腎臓病患者における腎性貧血に対する赤血球造血刺激因子製剤による治療について、目標ヘモグロビン濃度を13.5g/dLに設定した患者では、11.3g/dLに設定した患者に比較して、有意

に死亡及び心血管系障害の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[2](外国人データ)。

8.2.3 2型糖尿病で腎性貧血を合併している保存期慢性腎臓病患者において、目標ヘモグロビン濃度を13.0g/dLに設定して赤血球造血刺激因子製剤が投与された患者とプラセボが投与された患者(ヘモグロビン濃度が9.0g/dLを下回った場合に赤血球造血刺激因子製剤を投与)を比較したところ、赤血球造血刺激因子製剤群ではプラセボ群に比較して有意に脳卒中の発現頻度が高いことが示されたとの報告がある[3](外国人データ)。

8.3 本剤投与開始時及び用量変更時には、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が目標に到達し、安定するまではヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値を確認すること。必要以上の造血を認めた場合は、減量又は休薬するなど適切な処置をとること。

8.4 本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがあるので、血圧、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値等の推移に十分注意しながら投与すること。特に、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値は徐々に上昇させるよう注意すること。本剤は持続型製剤であり、エリスロポエチン製剤と比較して造血作用が長時間持続する。臨床試験において投与中止後もヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値の低下に時間を要する症例が認められていることから、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値が回復するまで観察を十分に行うこと。[9.1.2、11.1.3参照]

8.5 血液透析患者に対し本剤を用いる場合には、本剤投与によりシャントの閉塞や血液透析装置内の残血を認める場合があるので、シャントや血液透析装置内の血流量には十分注意すること。このような場合にはシャントの再造設、抗凝固剤の増量等の適切な処置をとること。

8.6 保存期慢性腎臓病患者に対し本剤を用いる場合には、次の事項を考慮すること。

8.6.1 保存期慢性腎臓病患者においては水分の調整が困難であるので、水分量と電解質の収支及び腎機能並びに血圧等の観察を十分行うこと。

8.6.2 慢性腎不全の進展に伴い、本剤の貧血改善効果が減弱する可能性があるので、本剤投与中は血清クレアチニン濃度、ヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の経過を適宜観察し、増量又は投与中止等の適切な処置をとること。

8.7 本剤投与により高カリウム血症を認める場合があるので、食事管理を適切に行うこと。

8.8 本剤の効果発現には鉄の存在が重要であり、鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと。

8.9 抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがあるので、本剤の投与中に貧血の改善がない、あるいは悪化する場合等は同疾患を疑うこと。[11.1.5参照]

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

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

血液粘稠度が上昇するとの報告があり、血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。[11.1.2、11.1.6参照]

9.1.2 高血圧症の患者

本剤投与により血圧上昇を認める場合があり、また、高血圧性脳症があらわれることがある。[8.4、11.1.3参照]

9.1.3 薬物過敏症の既往歴のある患者

[8.1、11.1.4参照]

9.1.4 アレルギー素因のある患者

[8.1、11.1.4参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

血圧及びヘモグロビン濃度あるいはヘマトクリット値等の推移に十分注意し、投与量又は投与回数を適宜調節すること。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また高血圧症等の循環器系疾患を合併することが多い。

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 脳出血(0.2%)

11.1.2 心筋梗塞(0.2%)

[9.1.1参照]

11.1.3 高血圧性脳症(0.2%)

[8.4、9.1.2参照]

11.1.4 ショック、アナフィラキシー(いずれも頻度不明)

ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、口唇浮腫、咽頭浮腫等)を起こすことがある。[8.1、9.1.3、9.1.4参照]

11.1.5 赤芽球癆(頻度不明)

抗エリスロポエチン抗体産生を伴う赤芽球癆があらわれることがある。赤芽球癆と診断された場合には本剤の投与を中止すること。また、エリスロポエチン製剤・ダルベポエチン　アルファ製剤への切替えは避け、適切な処置を行うこと。[8.9参照]

11.1.6 肺梗塞、脳梗塞(いずれも頻度不明)

[9.1.1参照]

11.1.7 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害が報告されている。

11.2 その他の副作用

	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満
循環器	血圧上昇(7.6%)		心房細動、心室性期外収縮
皮膚		湿疹	
消化器		悪心・嘔吐、下痢、胃炎	結腸ポリープ
血液	好酸球数増加		血小板数減少
腎臓			腎機能障害の増悪
筋・骨格		関節痛	背部痛
精神神経系			めまい
その他	シャント閉塞・狭窄	透析回路内残血	胸部不快感、血中カリウム増加

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

本剤を投与する場合は他剤との混注を行わないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 がん化学療法又は放射線療法による貧血患者[注)]に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより生存期間の短縮が認められたとの報告がある[4),5)](外国人データ)。

15.1.2 放射線療法による貧血患者[注)]に赤血球造血刺激因子製剤を投与することにより、腫瘍進展又は局所再発のリスクが増加したとの報告がある[5),6)](外国人データ)。

15.1.3 プラセボを投与されたがん化学療法による貧血患者[注)]に比べて赤血球造血刺激因子製剤の治療を受けた患者で血栓塞栓症の発現頻度が高いことが臨床試験にて示されたとの報告がある[7](外国人データ)。

15.1.4 がん化学療法又は放射線療法を受けていないがんに伴う貧血患者[注)]に赤血球造血刺激因子製剤を投与した臨床試験において、プラセボを投与した患者に比べて死亡率が高いことが示されたとの報告がある[8](外国人データ)。

注)これらの患者への投与は、本邦では承認外である。

16. 薬物動態

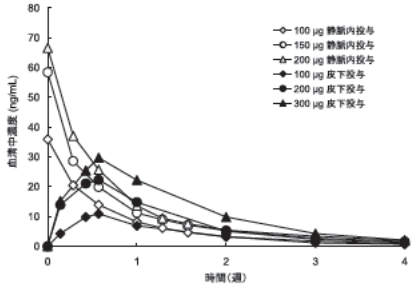
16.1 血中濃度

〈透析患者〉

16.1.1 単回投与

血液透析患者を対象に本剤100～200μgを静脈内投与した結果、$t_{1/2}$は168～217時間（平均値）であり、AUC_{inf}は用量に比例して増加した。また、腹膜透析患者を対象に本剤100～300μg[注1)]を皮下投与した時の$t_{1/2}$は140～154時間であり、AUC_{inf}及びC_{max}は用量に比例して増加した[9)]。

単回投与時の血清中濃度推移（平均値）



単回投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与経路	用量（μg）	N	$t_{1/2}$（h）	AUC_{inf}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	CL（CL/F）（mL/h）	$V_{d,ss}$（V_z/F）（mL）
静脈内	100	9	168±50.0	4520±1260	–	–	23.8±6.99	4570±1450
	150	9	197±29.8	6940±1750	–	–	22.8±5.40	4970±1640
	200	8	217±96.1	8450±2730	–	–	25.7±7.67	5200±1320
皮下	100	9	146±35.9	2850±1020	11.2±4.93	81.5±11.8	40.5±19.2	8300±3860
	200	9	154±23.4[注2)]	5800±1660[注2)]	22.9±7.19	86.2±22.3	36.4±8.00[注2)]	8030±2080[注2)]
	300[注1)]	9	140±23.3	8480±1860	30.8±7.82	101±35.6	37.2±9.59	7400±1880

注1）本剤の承認用量は1回25～250μgである。
注2）N=8

16.1.2 反復投与

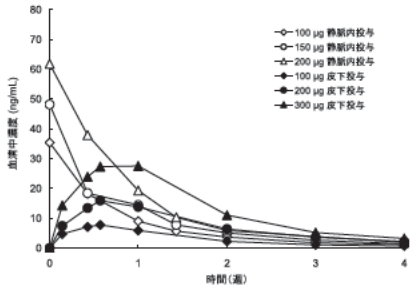
血液透析患者56例を対象に本剤12.5～75μg[注1)]を2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した[9)]。また、本剤25～300μg[注1)]を4週間隔で静脈内投与した長期投与試験では、試験期間（48週間）を通じて血中濃度は定常状態に維持されていた[10)]。

〈保存期慢性腎臓病患者〉

16.1.3 単回投与

保存期慢性腎臓病患者に本剤100～200μgを静脈内投与した結果、$t_{1/2}$は175～200時間であり、AUC_{inf}は用量に比例して増加した。また、本剤100～300μg[注1)]を皮下投与した時の$t_{1/2}$は171～208時間であり、AUC_{inf}及びC_{max}は用量に比例して増加した[11)]。

単回投与時の血清中濃度推移（平均値）



単回投与時の薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

投与経路	用量（μg）	N	$t_{1/2}$（h）	AUC_{inf}（ng·h/mL）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（h）	CL（CL/F）（mL/h）	$V_{d,ss}$（V_z/F）（mL）
静脈内	100	8	199±50.6	5040±1440	–	–	21.3±5.83	4250±1030
	150	8	175±50.4	6380±2150	–	–	26.1±9.12	5490±1830
	200	8	200±26.8	9630±1850	–	–	21.3±3.56	4260±794
皮下	100	8	171±65.1[注3)]	2180±702[注3)]	8.28±3.34	94.4±34.0	49.9±15.6[注3)]	11300±2480[注3)]
	200	9	208±40.2	5560±730	16.5±4.45	126±44.7	36.5±4.76	11100±2880
	300[注1)]	8	175±49.4	9480±2530	30.0±6.55	124±30.8	33.6±8.44	8070±1590

注3）N=7

16.1.4 反復投与

保存期慢性腎臓病患者25例を対象に本剤12.5～50μg[注1)]を2週間隔で3回静脈内投与した結果、初回投与時と反復投与時の薬物動態に差は認められず、いずれの用量においても血中濃度は4週後に定常状態に達した[11)]。また、本剤12～300μg[注1)]を4週間隔で静脈内又は皮下投与した長期投与試験では、試験期間（48～50週間）を通じて血中濃度は定常状態に維持されていた[12)]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 肝障害患者における薬物動態

健康成人及び肝障害患者それぞれ12例を対象に本剤200μgを単回静脈内投与した時のAUC_{inf}は、それぞれ7087±2224ng·h/mL及び6874±2947ng·h/mL（平均値±標準偏差）であり、肝障害による薬物動態への影響は認められなかった[13)]（外国人データ）。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

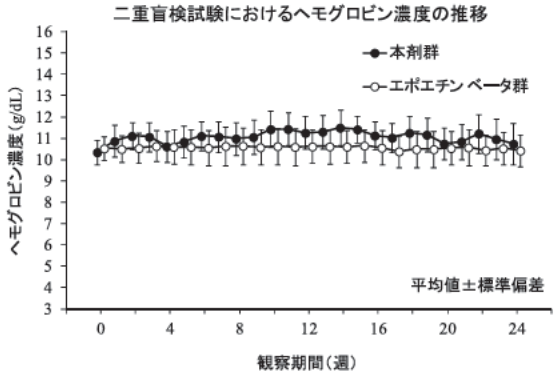
〈血液透析（静脈内投与）〉

17.1.1 国内第Ⅲ相試験

(1) 血液透析患者126例（本剤63例、エポエチン　ベータ63例）を対象に週あたりのrHuEPO製剤が4500IU未満の場合は本剤100μgを4週に1回、週あたりのrHuEPO製剤が4500IU以上の場合は本剤150μg4週に1回に切り替え、切替え8週後以降は本剤の投与量を50μgから250μgの範囲で増減した二重盲検比較試験を実施した結果、ベースラインヘモグロビン濃度[注1)]からの評価期間（投与16～24週後）のヘモグロビン濃度の変化量は本剤群0.46±0.74g/dL（平均値±標準偏差）、エポエチン　ベータ群0.00±0.63g/dLであった。各投与群のヘモグロビン濃度変化量の平均値の差の95%信頼区間は0.166～0.747g/dLであり、本剤はエポエチン　ベータと同等の貧血改善維持効果を有することが示された[14)]。本剤投与群での安全性評価対象例63例のうち6例（9.5%）で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧2例（3.2%）であった。

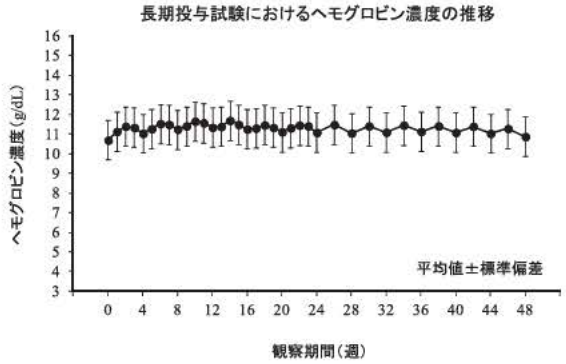
注1）登録前8週間と登録後～投与開始日の週最初の透析前ヘモグロビン濃度の平均値

二重盲検試験におけるヘモグロビン濃度の推移



(2)血液透析患者156例を対象に4週に1回の頻度で本剤の静脈内投与(rHuEPO製剤の週あたりの投与量が4500IU未満及び4500IU以上の場合でそれぞれ本剤100μg及び150μg)に切り替えた後、目標Hb濃度である10.0g/dL以上12.0g/dL以下に維持するよう本剤を25μgから400μg[注2)]の範囲で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、ヘモグロビン濃度は11g/dL前後を推移した[15]。安全性評価対象例156例のうち45例(28.8%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧15例(9.6%)、医療機器内血栓3例(1.9%)、血小板減少及び嘔吐各2例(1.3%)であった。

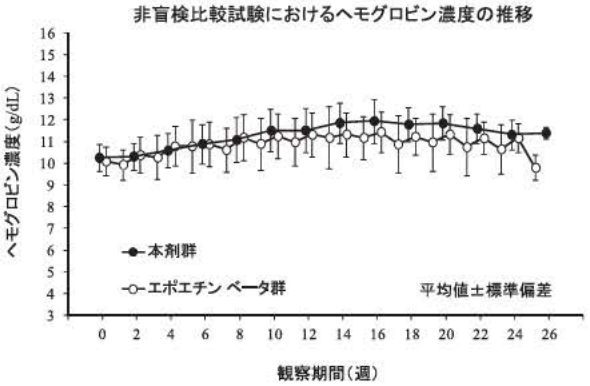
注2)本剤の承認用量は1回25～250μgである。



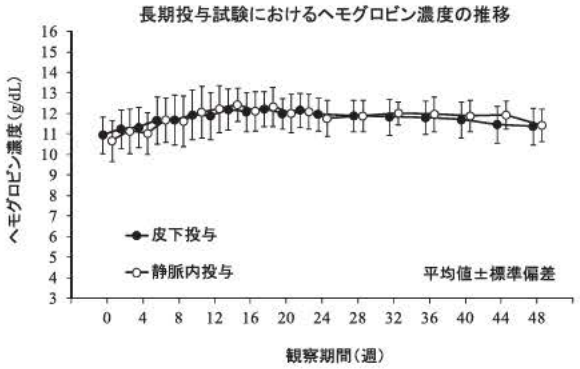
〈保存期慢性腎臓病(静脈内又は皮下投与)〉

17.1.2 国内第Ⅲ相試験

(1)保存期慢性腎臓病患者88例(本剤45例、エポエチン　ベータ43例)を対象に本剤群は25μg、エポエチン　ベータ群は6000IUで投与開始し、初期投与期はHb濃度11.0g/dL以上に到達するように、維持投与期は12.0g/dLを維持するように本剤を25μgから400μg[注2)]の範囲で適宜増減した非盲検比較試験(皮下投与)を実施した結果、目標ヘモグロビン濃度12.0g/dLと本剤の評価期間(8週間)における平均ヘモグロビン濃度の差は－0.44g/dL(95%信頼区間：－0.65～－0.23g/dL)であり目標としたヘモグロビン濃度に維持されることが示された。また、評価期間(8週間)における平均ヘモグロビン濃度は本剤群11.64±0.59g/dL、エポエチン　ベータ群11.17±0.76g/dLと、両群の差は0.47g/dL(95%信頼区間：0.17～0.78g/dL)でありエポエチン　ベータに対して劣っていないことが示された[16]。本剤投与群での安全性評価対象例45例のうち2例(4.4%)で副作用が認められた。副作用は、高血圧及び胸部不快感がいずれも1例(2.2%)であった。



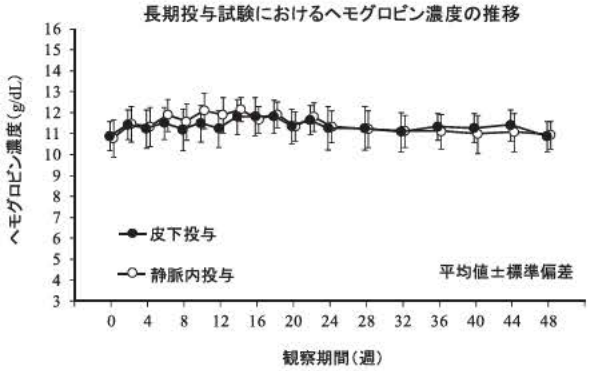
(2)保存期慢性腎臓病患者101例を対象に本剤の静脈内投与又は皮下投与へ切り替えた後(rHuEPO製剤が4500IU/週未満の患者には本剤100μgを、4500IU/週以上の患者には150μgを、4週に1回の投与頻度で8週間投与)、4週に1回の投与頻度で25μgから400μg[注2)]の範囲内で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は12g/dL前後を推移した[17]。安全性評価対象例101例のうち21例(20.8%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧6例(5.9%)、シャント閉塞3例(3.0%)、血圧上昇2例(2.0%)であった。



〈腹膜透析(静脈内又は皮下投与)〉

17.1.3 国内第Ⅲ相試験

腹膜透析患者63例を対象に、4週に1回の頻度で本剤の静脈内投与又は皮下投与(rHuEPO製剤の週あたりの投与量が4500IU未満及び4500IU以上の場合でそれぞれ本剤100μg及び150μg)に切り替えた後、目標Hb濃度である10.0g/dL以上12.0g/dL以下に維持するよう本剤を25μgから250μgの範囲で適宜増減した長期投与試験(48週間投与)を実施した結果、いずれの投与経路においてもヘモグロビン濃度は11～12g/dL前後を推移した[18]。安全性評価対象例63例のうち7例(11.1%)で副作用が認められた。主な副作用は、高血圧2例(3.2%)であった。



18. 薬効薬理

18.1 作用機序

18.1.1 本剤はエリスロポエチン受容体への結合を介して骨髄中の赤芽球系造血前駆細胞に作用し、赤血球への分化と増殖を促進するものと考えられている。

18.1.2 ヒト骨髄及び臍帯血由来CD34陽性細胞を本剤存在下で液体培養(*in vitro*)したところ、赤血球系細胞が用量依存的に増加した[19]。

18.2 赤血球増加作用

18.2.1 正常マウスに本剤を単回投与したところ、網状赤血球比率、赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の用量依存的な増加が認められた[20]。

18.2.2 正常マウス及び正常ラットに本剤をそれぞれ3週間及び1週間に1回の頻度で反復投与したところ、いずれも持続的な赤血球数の増加が認められた[21)-23)]。

18.2.3 腎性貧血モデル動物である5/6腎摘ラットに本剤を1週間に1回の頻度で反復投与したところ、赤血球数の用量依存的な増加が認められた[24]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：エポエチン　ベータ　ペゴル(遺伝子組換え)
(Epoetin Beta Pegol(Genetical Recombination))(JAN)

本　質：エポエチン　ベータ　ペゴルはチャイニーズハムスター卵巣細胞で産生されたエポエチン　ベータ(遺伝子組換え)[注]のPEG化糖タンパク質(分子量：約60000)であり、直鎖メトキシポリエチレングリコール(分子量：約30000)1分子がエポエチン　ベータの1アミノ酸残基(主な結合位置：Ala1、Lys45又はLys52)にアミド結合している。

注)165個のアミノ酸残基(分子式及び分子量：$C_{809}H_{1301}N_{229}O_{240}S_5$；18235.70)からなる糖タンパク質(分子量：約30000)

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

〈ミルセラ注シリンジ12.5μg〉
0.3mL×1シリンジ
〈ミルセラ注シリンジ25μg〉
0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
〈ミルセラ注シリンジ50μg〉
0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
〈ミルセラ注シリンジ75μg〉
0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
〈ミルセラ注シリンジ100μg〉
0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
〈ミルセラ注シリンジ150μg〉
0.3mL×1シリンジ
0.3mL×10シリンジ
〈ミルセラ注シリンジ200μg〉
0.3mL×1シリンジ
〈ミルセラ注シリンジ250μg〉
0.3mL×1シリンジ

23. 主要文献

1) Besarab A, et al. N Engl J Med. 1998;339(9):584-90.
2) Singh AK, et al. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.
3) Pfeffer MA, et al. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-32.
4) Leyland-Jones B, et al. J Clin Oncol. 2005;23(25):5960-72.
5) Henke M, et al. Lancet. 2003;362(9392):1255-60.
6) Overgaard J, et al. J Clin Oncol. 2009;27(15s):302s.
7) Luksenburg, H. et al. FDA Briefing Document. ODAC. 2004
8) Smith RE Jr, et al. J Clin Oncol. 2008;26(7):1040-50.
9) 林晃正, 他. 薬理と治療. 2010;38(12):1175-90.
10) 北岡建樹, 他. 臨牀透析. 2011;27(4):485-97.
11) 成瀬友彦, 他. 薬理と治療. 2010;38(12):1159-74.
12) 保利敬, 他. 薬理と治療. 2011;39(suppl.1):S43-54.
13) Viera K, et al. Curr Med Res Opin. 2008;24:1943-50.
14) 水口隆, 他. 臨牀透析. 2011;27(6):723-36.
15) 鶴田良成, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S31-42.
16) 椿原美治, 他. 腎と透析. 2011;70(6):953-63.
17) 湯澤由紀夫, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S55-68.
18) 平松信, 他. 薬理と治療. 2011;39(Suppl.1):S69-78.
19) ヒト骨髄及び臍帯血由来CD34陽性細胞に対する赤血球系細胞への分化・増殖誘導活性(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.1(1))
20) マウスにおける赤血球造血活性(単回投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(1))
21) マウスにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(2))
22) ラットにおける赤血球造血活性(反復静脈内投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(3)1))
23) ラットにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.2(3)2))
24) 5/6腎摘ラットにおける赤血球造血活性(反復皮下投与)(2011年4月22日承認、申請資料概要2.6.2.2.3)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

中外製薬株式会社　メディカルインフォメーション部
〒103-8324　東京都中央区日本橋室町2-1-1
電話：0120-189706
Fax ：0120-189705
https://www.chugai-pharm.co.jp/

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

中外製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町2-1-1

Ⓡ F. ホフマン・ラ・ロシュ社（スイス）登録商標

16
D-1/84014346

astellas

＊2019年11月改訂（第2版）
2019年９月作成

HIF-PH阻害薬　腎性貧血治療薬
ロキサデュスタット錠

エベレンゾ®錠20mg
エベレンゾ®錠50mg
エベレンゾ®錠100mg

Evrenzo® Tablets 20mg・50mg・100mg

劇薬、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により使用すること

劇薬、処方箋医薬品
注意-医師等の処方箋により使用すること

貯法：室温保存
有効期間：4年

日本標準商品分類番号
873999

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

	錠100mg
承認番号	30100AMX00241
販売開始	2019年11月

1.警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1参照]

2.禁忌（次の患者には投与しないこと）

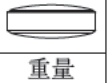
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］

3.組成・性状

3.1 組成

	有効成分（1錠中）	添加剤
エベレンゾ錠20mg	ロキサデュスタット20mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、酸化チタン、マクロゴール、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
エベレンゾ錠50mg	ロキサデュスタット50mg	
エベレンゾ錠100mg	ロキサデュスタット100mg	

3.2 製剤の性状

	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
エベレンゾ錠20mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色				602
			直径	厚さ	重量	
			約5.6mm	約3.0mm	約0.09g	
エベレンゾ錠50mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色	表	裏	側面	605
						
			直径	厚さ	重量	
			約8.1mm	約3.7mm	約0.21g	
エベレンゾ錠100mg	フィルムコーティング錠	淡黄赤色	表	裏	側面	610
						
			直径	厚さ	重量	
			長径：約13.1mm 短径：約7.0mm	約5.0mm	約0.42g	

4.効能又は効果

透析施行中の腎性貧血

5.効能又は効果に関連する注意

投与開始の目安は、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で10g/dL未満、腹膜透析患者ではヘモグロビン濃度で11g/dL未満とする。

6.用法及び用量

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして１回50mgを開始用量とし、週３回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は１回3.0mg/kgを超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして１回70mg又は100mgを開始用量とし、週３回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は１回3.0mg/kgを超えないこととする。

7.用法及び用量に関連する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

エリスロポエチン製剤（IU/週）	ダルベポエチンアルファ（μg/週）	エポエチンベータペゴル（μg/4週）	本剤（mg/回）
4500未満	20未満	100以下	70
4500以上	20以上	100超	100

7.2 投与量調整

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

［投与量増減表］

4週前から当該週までのHb値変化量	当該週のHb値			
	10.5g/dL未満	10.5g/dL以上11.5g/dL以下	11.5g/dL超12.5g/dL以下	12.5g/dLを超える
－1.0g/dL未満	1段階増量	1段階増量	変更なし	休薬し、Hb値が11.0g/dL未満になった時点から1段階減量して再開
－1.0g/dL以上1.0g/dL以下	1段階増量	変更なし	1段階減量	
1.0g/dL超2.0g/dL以下	変更なし	1段階減量	1段階減量	
2.0g/dLを超える	1段階減量			

［投与量調整表］

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量(注)	20mg	40mg	50mg	70mg	100mg	120mg	150mg	200mg

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

7.3 週3回投与

2～3日に1回の間隔（例えば月・水・金、又は火・木・土等）で週3回投与すること。

7.4 本剤の服用を忘れた場合

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

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後及び用量変更後には、ヘモグロビン濃度が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0g/dLを超えるような急激な上昇を認めた場合は、減量・休薬等の適切な処置をとること。[7.2参照]

8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を定期的に確認し、腎性貧血の治療に関する最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある[1)~3)]。

8.3 本剤投与により血圧が上昇する場合があるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。

8.4 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。

9.1.2 高血圧症を合併する患者

血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性がある。

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性がある。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh分類B及びC）のある患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤100mgを中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類B）のある患者に単回投与した際、本剤の血漿中非結合型のCmax及びAUCinfが上昇した[4)]。また、本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。母動物（ラット）への投与で、本剤は胎児に移行し、本剤の最大臨床用量における曝露量の0.4倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8倍の曝露量で出生児生存率の低値等が報告されている[5)6)]。[2.2、9.4参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中及び最終投与後28日まで授乳を避けさせること。母動物（ラット）への投与で、本剤は乳汁中に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されている[5)6)]。

9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

本剤は、CYP2C8、UGT1A9、BCRP、OATP1B1、OAT1及びOAT3の基質であり、BCRP及びOATP1B1に対して阻害作用を有する[7)~9)]。[16.4、16.7.1参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
HMG-CoA還元酵素阻害剤 シンバスタチン ロスバスタチン アトルバスタチン 等 ［16.7.3参照］	HMG-CoA還元酵素阻害剤による筋障害を増強するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をシンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンと併用したところ、これらの薬剤のAUCinfが上昇した[11][12]。また、本剤投与２時間前、本剤投与の４又は10時間後にシンバスタチンを投与した際も曝露量が上昇した。 本剤のOATP1B1/BCRP阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度を上昇させる。
プロベネシド ［16.7.2参照］	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をプロベネシドと併用したところ、本剤のAUCinfが上昇した[13]。 プロベネシドのUGT/OAT阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる。
ゲムフィブロジル （国内未承認） ［16.7.2参照］	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をゲムフィブロジルと併用したところ、本剤のAUCinfが上昇した[14]。 ゲムフィブロジルのCYP2C8/OATP1B1阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症（3.4%）

脳梗塞（0.7%）、急性心筋梗塞（0.2%）、シャント閉塞（1.6%）等の血栓塞栓症があらわれることがある。[1.参照]

11.2 その他の副作用

	１%以上	0.5～１%未満	0.5%未満
心臓障害			うっ血性心不全、動悸
内分泌障害			甲状腺機能低下症
眼障害		網膜出血	
胃腸障害	嘔吐、下痢、便秘、悪心、腹部不快感		腹痛、消化不良、胃障害
一般・全身障害及び投与部位の状態		浮腫	倦怠感
感染症及び寄生虫症			結膜炎
傷害、中毒及び処置合併症		シャント狭窄	
臨床検査	リパーゼ増加	CK増加	ALT増加
代謝及び栄養障害		低アルブミン血症	高カリウム血症、高リン酸塩血症、鉄欠乏、食欲減退
神経系障害			浮動性めまい
精神障害			不眠症
生殖系及び乳房障害			女性化乳房
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、間質性肺疾患
皮膚及び皮下組織障害		そう痒症	
血管障害	高血圧		
その他			医療機器内血栓

12.臨床検査結果に及ぼす影響

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

13.過量投与

13.1 症状

本剤を健康成人に５mg/kg（510mg）まで単回投与した際、一過性の心拍数増加が報告されている。本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

14.適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

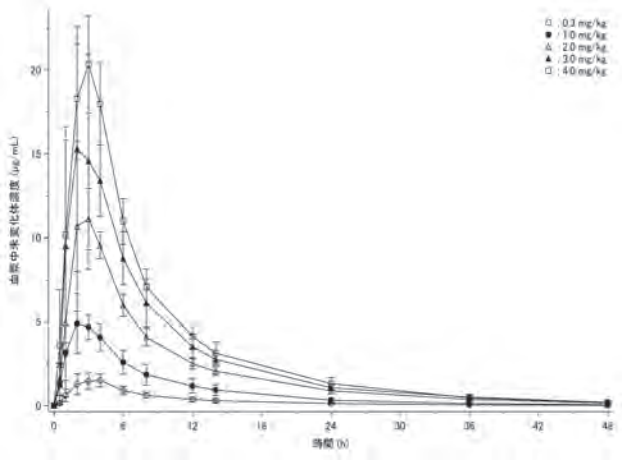
16.薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 健康成人

(1) 単回投与

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



平均値＋標準偏差（各群6例）

本剤単回投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

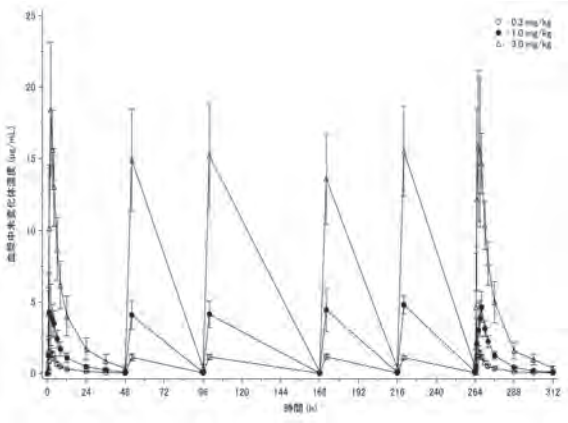
健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）

(2) 反復投与

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



平均値±標準偏差（各群7例）

本剤反復投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移

健康成人における反復投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）

16.1.2 血液透析患者

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

血液透析患者における単回投与時の薬物動態パラメータ

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

平均値±標準偏差、Tmaxは中央値（範囲）

16.1.3 腹膜透析患者

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

16.2 吸収

本剤を空腹時に経口投与したとき、おおむね投与2時間後にCmaxに到達する。

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

16.3 分布

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

16.4 代謝

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

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

16.5 排泄

健康成人男性（16例）に本剤100mgを空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約1%であった[22]。

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

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

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

16.6.2 肝機能障害患者

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

16.6.3 高齢者

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

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

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

16.7.2 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

(1) リン吸着薬

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

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

本剤の薬物動態に対するリン吸着薬の影響

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

(2) その他の薬剤

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

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

本剤の薬物動態に対する併用薬の影響

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

16.7.3 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1) HMG-CoA還元酵素阻害剤（OATP1B1/BCRP基質）

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

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

HMG-CoA還元酵素阻害剤の薬物動態に対する本剤の影響

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

(2) その他の薬剤

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

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

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

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

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

17.1.2 国内長期投与試験（血液透析、ESAからの切替え）

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

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

17.1.3 国内一般臨床試験（血液透析、ESA未治療）

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

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

17.1.4 国内一般臨床試験（腹膜透析）

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

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

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ロキサデュスタットは、転写因子である低酸素誘導因子（HIF：hypoxia inducible factor）の分解に関わるHIF－プロリン水酸化酵素（HIF-PH）を阻害する[35]。それにより、HIF-αの分解が妨げられてHIF経路が活性化され、その結果、エリスロポエチンが増加することにより、赤血球形成が促進されると考えられる。

18.2 HIF-PH阻害作用及びエリスロポエチン産生作用

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

18.3 貧血改善作用

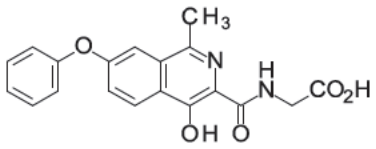
ロキサデュスタットは、ラット貧血モデルにおいて、ヘモグロビンやヘマトクリットを増加させた[37)~39)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：ロキサデュスタット（Roxadustat）

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

構造式：



分子式：$C_{19}H_{16}N_2O_5$

分子量：352.34

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

〈エベレンゾ錠20mg〉
30錠（3錠×10）
〈エベレンゾ錠50mg〉
30錠（3錠×10）
〈エベレンゾ錠100mg〉
30錠（3錠×10）

23. 主要文献

1）Besarab, A. et al.：N. Engl. J. Med. 1998；339：584-590［R-08167］
2）Singh, A.K. et al.：N. Engl. J. Med. 2006；355：2085-2098［R-08168］
3）Pfeffer, M.A. et al.：N. Engl. J. Med. 2009；361：2019-2032［R-08169］
4）社内報告書：海外肝機能障害患者・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.13）（DIR190035）
5）社内報告書：ラット・生殖発生毒性試験（2019年9月20日承認 CTD 2.6.6.6.3.1）（DIR190040）
6）社内報告書：ラット・乳母哺育試験（2019年9月20日承認 CTD 2.6.6.6.3.2）（DIR190041）
7）社内報告書：CYP同定・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.7）（DIR190044）
8）社内報告書：UGT同定・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.8）（DIR190045）
9）社内報告書：トランスポーター基質性及び阻害・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.4.3）（DIR190049）
10）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.18）（DIR190054）
11）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.22）（DIR190052）
12）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（アトルバスタチン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.23）（DIR190053）
13）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（プロベネシド）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.21）（DIR190027）
14）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.16）（DIR190026）
15）社内報告書：血液透析患者・二重盲検比較試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.28）（DIR190007）
16）社内報告書：血液透析患者・長期投与試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.34）（DIR190008）
17）社内報告書：血液透析患者・ESA未治療患者対象試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.33）（DIR190006）
18）社内報告書：腹膜透析患者・第Ⅲ相試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.32）（DIR190009）
19）社内報告書：健康成人・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.4）（DIR190010）
20）社内報告書：血液透析患者・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.9）（DIR190022）
21）社内報告書：透析患者・母集団薬物動態解析（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.7.2）（DIR190034）
22）社内報告書：健康成人・食事の影響試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.1）（DIR190023）
23）社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.1.1）（DIR190042）
24）社内報告書：ヒト代謝物プロファイリング・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.2.5）（DIR190043）
25）社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.8）（DIR190036）
26）社内報告書：海外腎機能障害患者・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.12）（DIR190021）
27）社内報告書：海外健康成人・加齢及び性差検討試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.11）（DIR190051）
28）社内報告書：CYP阻害・薬物動態試験（2019年9月20日承認 CTD 2.7.2.2.1.3.1）（DIR190046）
29）社内報告書：健康成人・薬物相互作用試験（炭酸ランタン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.15）（DIR190055）
30）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（オメプラゾール）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.19）（DIR190024）
31）社内報告書：健康成人・薬物相互作用試験（クレメジン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.14）（DIR190025）
32）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ブプロピオン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.20）（DIR190028）
33）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ワルファリン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.17）（DIR190029）
34）社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）（2019年9月20日承認 CTD 2.7.6.25）（DIR190030）
35）社内報告書：ヒトリコンビナント酵素・薬理作用（2019年9月20日承認 CTD 2.6.2.2.1）（DIR190013）
36）社内報告書：ヒト肝細胞・薬理作用（2019年9月20日承認 CTD 2.6.2.2.2）（DIR190014）

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

24.文献請求先及び問い合わせ先

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

＊25.保険給付上の注意

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号（平成18年3月6日付）に基づき、令和2年11月末日までは、1回14日分を超える投薬は認められていない。

26.製造販売業者等

26.1 製造販売

アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

26.2 提携

FibroGen Inc.

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.8 添付文書（案）

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
1.8　添付文書（案） 4
1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠 4
1.8.1.1　効能又は効果（案） 4
1.8.1.2　設定根拠 4
1.8.1.2.1　作用機序 4
1.8.1.2.2　臨床成績 4
1.8.1.3　効能又は効果（案）に関するまとめ 12
1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠 14
1.8.2.1　用法及び用量（案） 14
1.8.2.2　用法の設定根拠 14
1.8.2.2.1　投与回数 14
1.8.2.2.2　食事の影響 14
1.8.2.2.3　血液透析の影響 15
1.8.2.3　用量の設定根拠 15
1.8.2.3.1　前治療として ESA 製剤を使用中の患者における用量 15
1.8.2.3.2　ESA 製剤未使用患者の用量 17
1.8.2.4　用法及び用量（案）のまとめ 18
1.8.3　使用上の注意の設定根拠 19
1.8.3.1　警告（案）及びその設定根拠 19
1.8.3.2　禁忌（案）及びその設定根拠 19
1.8.3.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠 20
1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠 20
1.8.3.5　重要な基本的注意（案）及びその設定根拠 20
1.8.3.6　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠 21
1.8.3.6.1　合併症・既往歴等のある患者 21
1.8.3.6.2　妊婦 22
1.8.3.6.3　授乳婦 22
1.8.3.6.4　小児 22
1.8.3.7　相互作用（案）及びその設定根拠 23
1.8.3.8　副作用（案）及びその設定根拠 24
1.8.3.9　過量投与（案）及びその設定根拠 26
1.8.3.10　適用上の注意（案）及びその設定根拠 26
1.8.4　添付文書（案） 26

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the plasma concentration-time curve	血漿中薬物濃度時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-last}}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to the last quantifiable concentration time point	投与開始から最終濃度定量可能時点までの（血漿中）濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to infinity with extrapolation of the terminal phase	末端消失相を無限大時間まで外挿した（血漿中）濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
CT	Computed Tomography	コンピュータ断層撮影法
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	血液透析を実施中の慢性腎臓病
HIF	hypoxia inducible factor	低酸素誘導因子
LSMean	least squares mean	最小二乗平均
NDD-CKD	nondialysis dependent chronic kidney disease	保存期慢性腎臓病
OAT	organic anion transporter	有機アニオントランスポータ
PD-CKD	peritoneal dialysis chronic kidney disease	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病
PHD	prolyl hydroxylase domain	プロリン水酸化酵素
$t_{1/2}$	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期

1.8　添付文書（案）

1.8.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

1.8.1.1　効能又は効果（案）

4.　効能又は効果 腎性貧血

1.8.1.2　設定根拠

1.8.1.2.1　作用機序

MT-6548 が作用するプロリン水酸化酵素（以下，PHD）の働きは，2.5.1.1 及び 2.5.1.3 に記載したとおりである．腎性貧血では，赤血球産生を促すエリスロポエチン（以下，EPO）の産生が低下する．MT-6548 は，PHD を阻害して低酸素誘導因子（以下，HIF）-α を安定化し，内因性の EPO の産生を亢進することで，ヘモグロビン（以下，Hb）及び赤血球産生亢進作用を発揮する．非臨床試験において，MT-6548 は 3 種類の PHD アイソフォームであるヒト PHD1，PHD2 及び PHD3 に対する阻害作用を示し，HIF-α たん白発現量を増加させた．また，正常ラットにおいて，血中 EPO 増加作用及び赤血球産生亢進作用を示した．

1.8.1.2.2　臨床成績

「腎性貧血」の効能・効果の取得を目的とし，以下の第 II 相及び第 III 相臨床試験を国内で実施した．各試験のデザイン及び方法は 2.5.4.2 に記載した．

- 国内第 II 相保存期慢性腎臓病（以下，NDD-CKD）に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（以下，CI-0021 試験）
- 国内第 II 相血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験（以下，CI-0022 試験）
- 国内第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照非盲検試験（以下，MT-6548-J01 試験）
- 国内第 III 相腹膜透析を実施中の慢性腎臓病（以下，PD-CKD）に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（以下，MT-6548-J02 試験）
- 国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファ対照二重盲検試験（以下，MT-6548-J03 試験）
- 国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（以下，MT-6548-J04 試験）

1.8.1.2.2.1　有効性

以下に各試験成績の概略を病期別に記載した.

(1)　NDD-CKD 患者

MT-6548-J01 試験にて，MT-6548 のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性を検証した．MT-6548 を 24 週間投与した結果（開始用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150 mg～600 mg），20 週及び 24 週後の平均 Hb 濃度の LSMean 及びその 95%信頼区間は，MT-6548 群で 11.66 g/dL 及び 11.49～11.84 g/dL，darbepoetin 群で 11.93 g/dL 及び 11.76～12.10 g/dL であり，いずれの群も 95%信頼区間は目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった．20 週及び 24 週後の平均 Hb 濃度の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%信頼区間は，-0.26 g/dL 及び -0.50～ -0.02 g/dL であり，非劣性マージンの -0.75 g/dL 以上であったことから，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された.

MT-6548 の赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤からの切替え維持効果は，MT-6548-J01 試験の ESA 製剤使用中の患者集団（以下，Conversion 集団）の結果から検討した．図 1.8.1.2－1 に示したように，MT-6548 群の Conversion 集団では，ESA 製剤から MT-6548 に切替え後，Hb 濃度の平均値に急な変動を生じることなく ESA 製剤から MT-6548 に切替えが可能であることが示された．切替え後，Hb 濃度の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで目標範囲内を維持した.

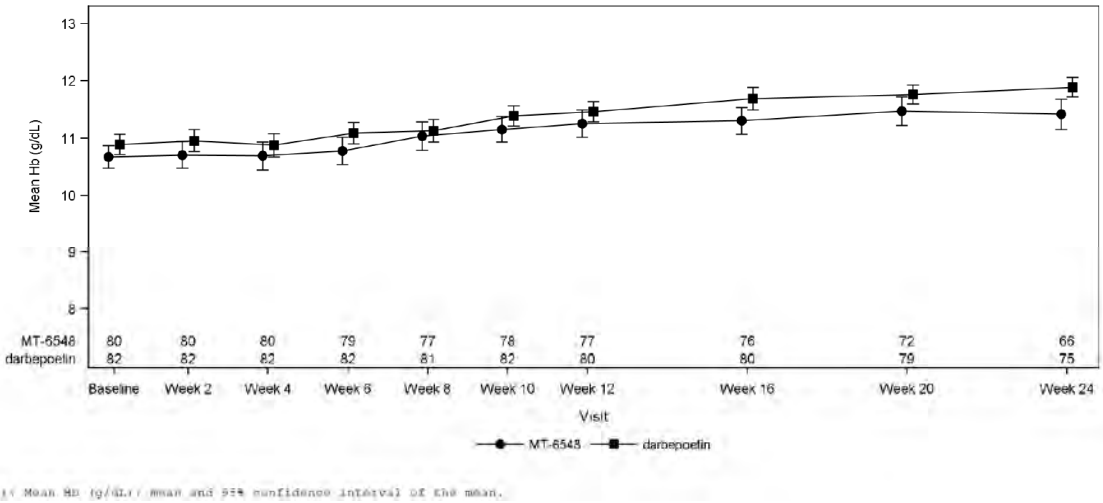


図 1.8.1.2-1　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／24 週）

MT-6548 の改善維持効果は，MT-6548-J01 試験の ESA 製剤未使用の患者集団（以下，Correction 集団）及び CI-0021 試験の結果から検討した．なお，CI-0021 試験は，複数の開始用量（150 mg,

300 mg 及び 600 mg）を設定しているが，本項においては，MT-6548 の想定開始用量である 300 mg 群の結果を用いて検討した．図 1.8.1.2－2 に示したように，MT-6548 群の Correction 集団では，MT-6548 の投与によって Hb 濃度の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲内に到達した後，24 週後まで目標範囲内を維持した．CI-0021 試験においても，Hb 濃度の投与前平均値から 6 週後までの平均変化量について，MT-6548 群とプラセボ群の差は 300 mg 群で 1.59 g/dL（p<0.0001）であり，MT-6548 300 mg でプラセボ群に対する統計学的に有意な Hb 濃度の上昇が認められた．

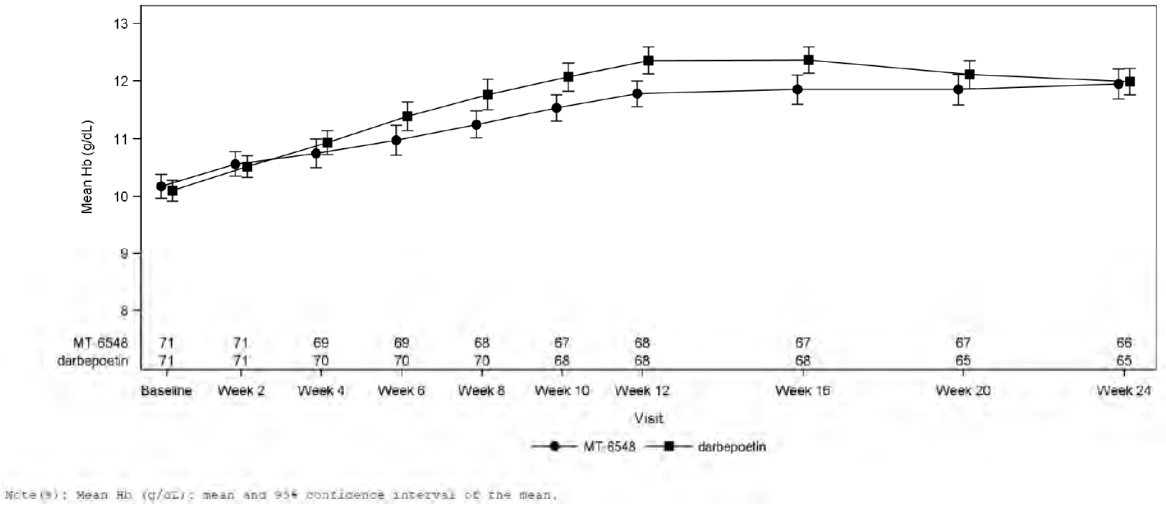


図 1.8.1.2-2　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／24 週）

(2)　PD-CKD 患者

MT-6548-J02 試験にて，MT-6548 を 24 週間投与した結果（開始用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150 mg～600 mg），20 週及び 24 週後の平均 Hb 濃度の LSMean 及びその 95%信頼区間は，11.35 g/dL 及び 10.99～11.70 g/dL であった．

MT-6548 の ESA 製剤からの切替え維持効果は，MT-6548-J02 試験の Conversion 集団の結果から検討した．図 1.8.1.2－3 に示したように Conversion 集団では，ESA 製剤から MT-6548 に切替え後，Hb 濃度の平均値に急な変動を認めることなく推移し，24 週後までおおむね目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）を維持した．MT-6548 の改善維持効果については，Correction 集団に該当する被験者は 2 名であり，詳細な評価が困難であったが，データの得られた 2 名の被験者の Hb 濃度は投与開始以降上昇した（図 2.7.3.3－19）．当該結果については，MT-6548-J01 試験の結果も踏まえ検討し，PD-CKD に伴う貧血患者においても MT-6548 の改善維持効果を有すると考えられた（2.5.4.3.1.4）．

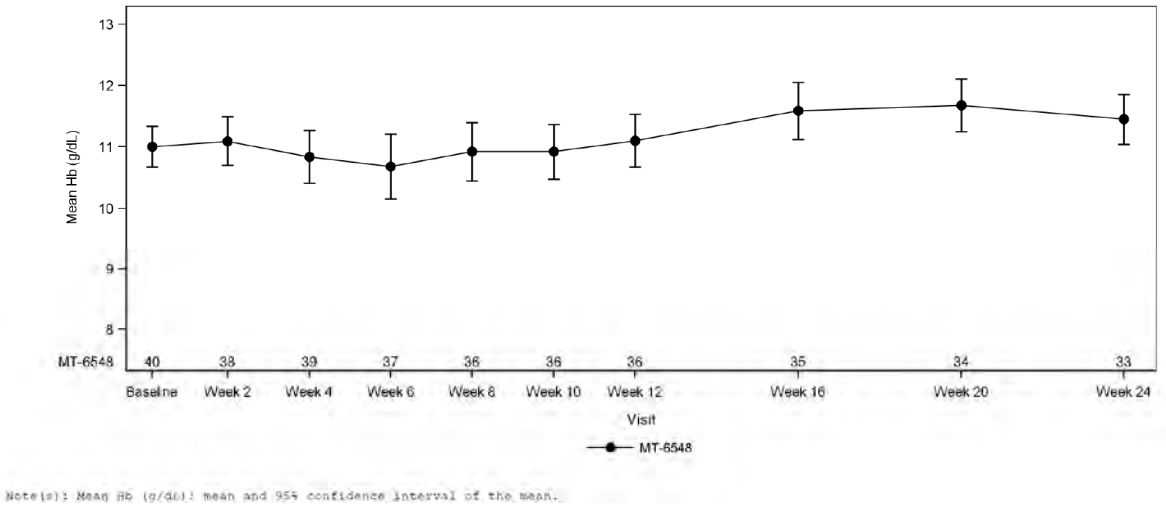


図 1.8.1.2-3　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J02 試験／Conversion 集団）

(3)　HD-CKD 患者

MT-6548-J03 試験にて，MT-6548 のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性を検証した．MT-6548 を 24 週間投与した結果（開始用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150 mg～600 mg），20 週及び 24 週後の平均 Hb 濃度の LSMean 及びその 95%信頼区間は，MT-6548 群で 10.61 g/dL 及び 10.45～10.76 g/dL，darbepoetin 群で 10.65 g/dL 及び 10.50～10.80 g/dL であり，いずれの群も 95%信頼区間は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった．20 週及び 24 週後の平均 Hb 濃度の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean 及びその 95%CI は -0.05 g/dL 及び -0.26～0.17 g/dL であり，非劣性マージンの -0.75 g/dL 以上であったことから，MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された．

MT-6548 の ESA 製剤からの切替え維持効果は，MT-6548-J03 試験の結果から検討した．図 1.8.1.2－4 に示したように，MT-6548 群では，ESA 製剤から MT-6548 に切替え後，Hb 濃度の平均値は急な変動なく推移し，24 週間にわたりおおむね目標範囲内を維持した．

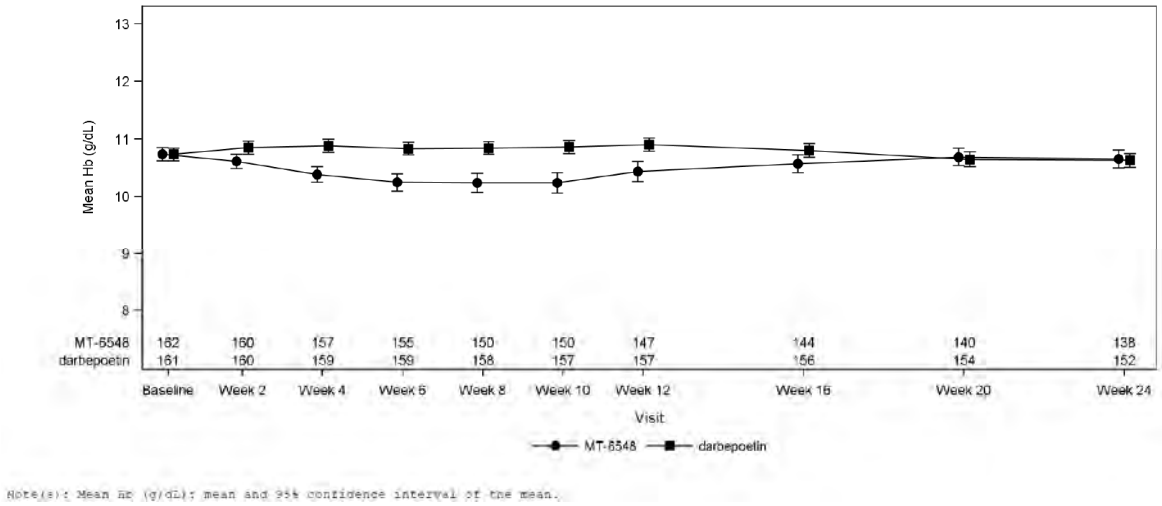


図 1.8.1.2-4　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／24 週）

MT-6548 の改善維持効果は, MT-6548-J04 試験及び CI-0022 試験の結果から検討した. なお, CI-0022 試験は，複数の開始用量（150 mg，300 mg 及び 600 mg）を設定しているが，本項においては，MT-6548 の想定開始用量である 300 mg 群の結果を用いて検討した．MT-6548-J04 試験にて，MT-6548 を 24 週間投与した結果（開始用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150 mg～600 mg），図 1.8.1.2－5 に示したように，MT-6548 の投与によって Hb 濃度の平均値は上昇し，8 週後に目標範囲に到達した後，24 週後まで目標範囲内を維持した．CI-0022 試験においても, Hb 濃度の投与前平均値から 6 週後までの平均変化量について, MT-6548 群 300 mg 群とプラセボ群の差は，1.56 g/dL（p<0.0001）であり，MT-6548 300 mg でプラセボ群に対する統計学的に有意な Hb 濃度の上昇が認められた.

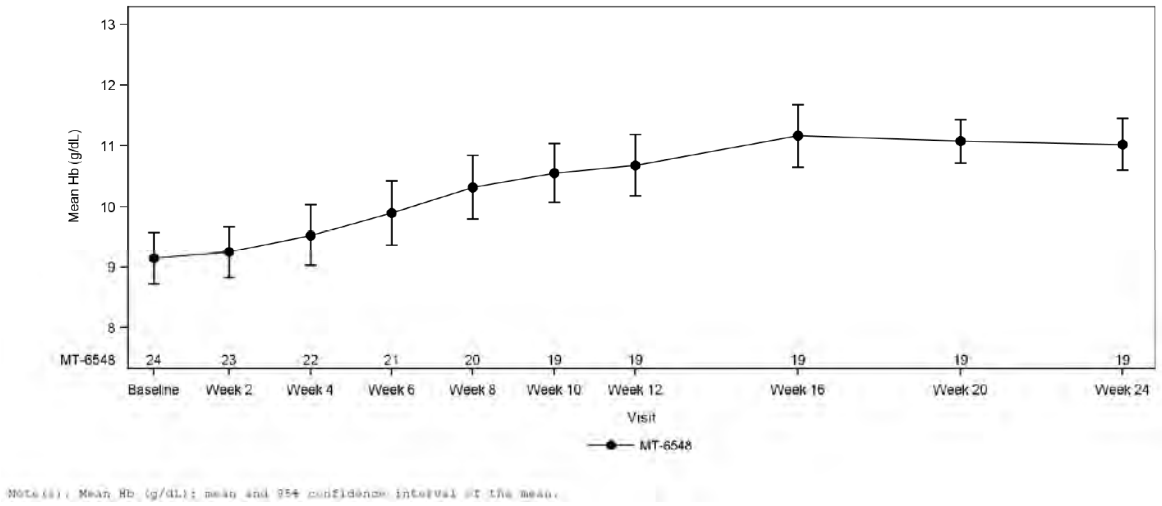


図 1.8.1.2-5　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J04 試験／Correction 集団）

(4)　長期有効性データ

長期有効性は，MT-6548-J01 試験の全集団及び MT-6548-J03 試験の 52 週後までの結果から検討した. 図 1.8.1.2－6 及び図 1.8.1.2－7 に示したように, MT-6548 群の Hb 濃度の平均値は，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，目標範囲内で維持された. また，MT-6548 の 1 日平均投与量は，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，効果の減弱を示唆するような持続的な投与量の増加は見られなかった（2.7.3.7.1）. これらのことから，52 週の結果においても MT-6548 に対する耐薬性を認めず，貧血治療効果は 52 週間持続することが示された.

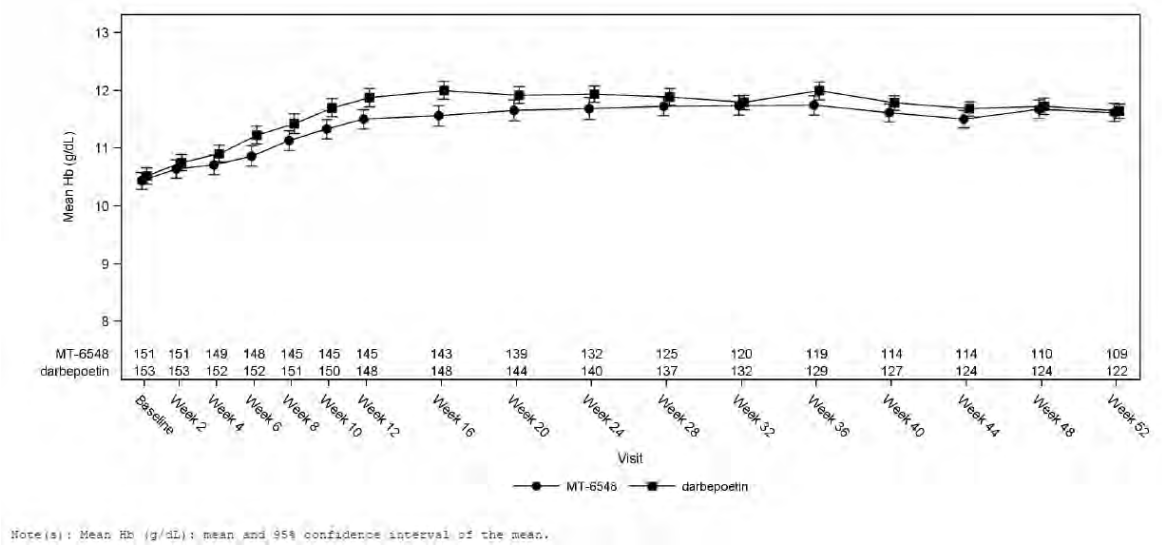


図 1.8.1.2-6　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／52 週）

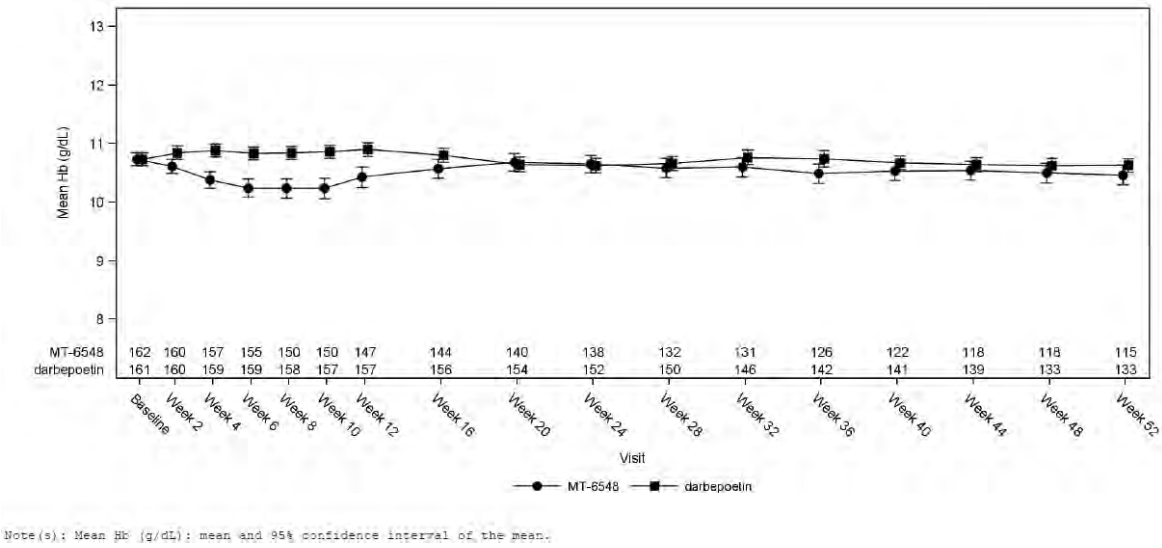


図 1.8.1.2-7　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J03 試験／Conversion 集団／52 週）

また，MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び Correction 集団における 52 週後までの結果からも，MT-6548 群の Hb 濃度の平均値は，24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移することが示され（図 1.8.1.2-8，図 1.8.1.2-9），MT-6548 の 1 日平均投与量も大きな変動なく安定して推移した（2.7.3.7.3）．

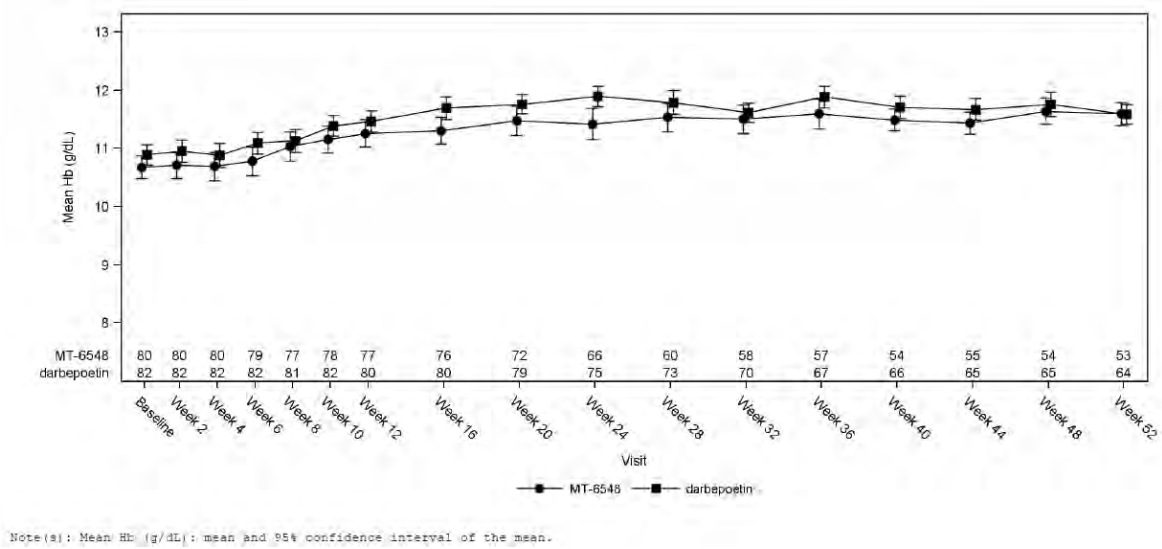


図 1.8.1.2-8　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Conversion 集団／52 週）

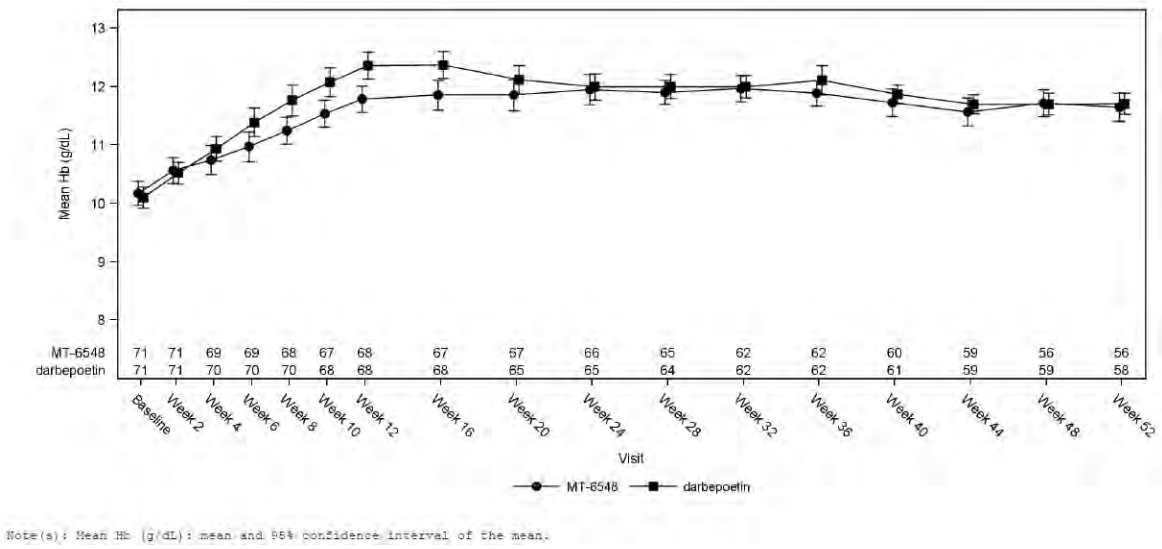


図 1.8.1.2-9　Hb 濃度の推移（FAS）（MT-6548-J01 試験／Correction 集団／52 週）

1.8.1.2.2.2　安全性

(1)　MT-6548-J01 試験（NDD-CKD）

MT-6548 を 24 週まで投与したときの有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群

でそれぞれ 72.2%（109／151 名）及び 73.2%（112／153 名）であり，副作用の発現割合はそれぞれ 11.9%（18／151 名）及び 4.6%（7／153 名）であった．MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して高かった有害事象（MT-6548 群で発現割合が 5%以上，かつ，darbepoetin 群と比較して発現割合が 3%以上高かった有害事象）は，下痢｛MT-6548 群 10.6%（16／151 名），darbepoetin 群 3.3%（5／153 名）｝及び挫傷｛MT-6548 群 5.3%（8／151 名），darbepoetin 群 1.3%（2／153 名）｝であった．最も発現割合が高かった副作用は下痢｛MT-6548 群 4.0%（6／151 名），darbepoetin 群 0.0%（0／153 名）｝であった．

MT-6548 を 52 週まで投与したときの有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 90.1%（136／151 名）及び 92.2%（141／153 名）であり，副作用の発現割合はそれぞれ 13.2%（20／151 名）及び 4.6%（7／153 名）であった．MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して高かった有害事象（MT-6548 群で発現割合が 5%以上，かつ，darbepoetin 群と比較して発現割合が 3%以上高かった有害事象）は，下痢｛MT-6548 群 11.9%（18／151 名），darbepoetin 群 5.2%（8／153 名）｝，末梢性浮腫｛MT-6548 群 7.3%（11／151 名），darbepoetin 群 3.3%（5／153 名）｝，嘔吐｛MT-6548 群 6.6%（10／151 名），darbepoetin 群 2.0%（3／153 名）｝及び発熱｛MT-6548 群 5.3%（8／151 名），darbepoetin 群 0.7%（1／153 名）｝であった．MT-6548 群で発現割合が高かった副作用は下痢｛MT-6548 群 4.0%（6／151 名），darbepoetin 群 0.0%（0／153 名）｝，次いで悪心｛MT-6548 群 2.0%（3／151 名），darbepoetin 群 0.0%（0／153 名）｝であった．

(2)　MT-6548-J02 試験（PD-CKD）

MT-6548 を 24 週まで投与したときの有害事象及び副作用の発現割合は，それぞれ 90.5%（38／42 名）及び 11.9%（5／42 名）であり，副作用は，下痢が 4.8%（2／42 名），睡眠障害，網膜出血及び心筋虚血（1.8.3.8）がそれぞれ 2.4%（1／42 名）認められた．

(3)　MT-6548-J03 試験（HD-CKD）

MT-6548 を 24 週まで投与したときの有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 89.5%（145／162 名）及び 88.2%（142／161 名）であり，副作用の発現割合はそれぞれ 10.5%（17／162 名）及び 2.5%（4／161 名）であった．有害事象の発現割合は，いずれの投与群でも大きな違いはなく，副作用の発現割合は，MT-6548 群で高かった．MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して高かった有害事象（MT-6548 群で発現割合が 5%以上，かつ，darbepoetin 群と比較して発現割合が 3%以上高かった有害事象）は，網膜出血｛MT-6548 群 6.2%（10／162 名），darbepoetin 群 3.1%（5／161 名）｝及び頭痛｛MT-6548 群 5.6%（9／162 名），darbepoetin 群 1.9%（3／161 名）｝であった．最も発現割合が高かった副作用は下痢｛MT-6548 群 2.5%（4／162 名），darbepoetin 群 1.2%（2／161 名）｝であった．

MT-6548 を 52 週まで投与したときの有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 95.1%（154／162 名）及び 98.1%（158／161 名）であり，副作用の発現割合はそれ

ぞれ 11.1%（18／162 名）及び 3.7%（6／161 名）であった．MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して高かった有害事象（MT-6548 群で発現割合が 5%以上，かつ，darbepoetin 群と比較して発現割合が 3%以上高かった有害事象）は，網膜出血｛MT-6548 群 9.9%（16／162 名），darbepoetin 群 6.2%（10／161 名）｝，頭痛｛MT-6548 群 8.0%（13／162 名），darbepoetin 群 3.1%（5／161 名）｝，四肢痛｛MT-6548 群 8.0%（13／162 名），darbepoetin 群 2.5%（4／161 名）｝，胃腸炎｛MT-6548 群 7.4%（12／162 名），darbepoetin 群 0.6%（1／161 名）｝，結膜炎｛MT-6548 群 6.8%（11／162 名），darbepoetin 群 2.5%（4／161 名）｝，悪心｛MT-6548 群 6.2%（10／162 名），darbepoetin 群 1.2%（2／161 名）｝及び食欲減退｛MT-6548 群 5.6%（9／162 名），darbepoetin 群 2.5%（4／161 名）｝であった．MT-6548 群で発現割合が高かった副作用は，下痢｛MT-6548 群 2.5%（4／162 名），darbepoetin 群 1.2%（2／161 名）｝，次いで悪心｛MT-6548 群 1.9%（3／162 名），darbepoetin 群 0.0%（0／161 名）｝であった．

(4)　MT-6548-J04 試験（HD-CKD）

MT-6548 を 24 週まで投与したときの有害事象及び副作用の発現割合は，それぞれ 95.8%（23／24 名）及び 8.3%（2／24 名）であり，副作用は，下痢及び嘔吐がそれぞれ 4.2%（1／24 名）認められた．

(5)　安全性統合解析

MT-6548 の包括的な安全性評価及び病期別の安全性評価を行うため，国内第 II 相及び第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験，MT-6548-J04 試験，CI-0021 試験及び CI-0022 試験）の結果を統合した．

有害事象の発現割合は全体で 82.5%（397／481 名）であり，病期別では NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 74.3%（150／202 名），88.2%（209／237 名）及び 90.5%（38／42 名）であった．副作用の発現割合は全体で 12.1%（58／481 名）であり，病期別ではそれぞれ 13.9%（28／202 名），10.5%（25／237 名）及び 11.9%（5／42 名）であった．有害事象の発現割合は，NDD-CKD 患者と比較して HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者で高かった．副作用の発現割合は，病期間で大きな違いはなかった．MT-6548 で発現割合の高い有害事象及び副作用は下痢であった．

MT-6548-J01 及び MT-6548-J03 試験の 52 週後までの安全性データを含めた統合解析結果では，有害事象の発現割合は全体で 90.0%（433／481 名）であり，副作用の発現割合は全体で 12.7%（61／481 名）であった．MT-6548 で発現割合の高い有害事象及び副作用は下痢であった．

1.8.1.3　効能又は効果（案）に関するまとめ

MT-6548 は，非臨床試験においてヒト PHD 阻害作用を示した．国内第 II 相及び第 III 相試

験の結果から，MT-6548 は，NDD-CKD，PD-CKD 及び HD-CKD いずれの病期の貧血患者においても，切替え維持効果及び改善維持効果を有すると考えられた．また，本邦において貧血治療の標準治療薬となっているダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する MT-6548 の非劣性が検証され，MT-6548 の貧血治療効果が示された．更に MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の 52 週後までの結果から，貧血治療効果は減弱することなく，52 週間維持することが示された．安全性については，52 週を含む国内臨床試験の結果からおおむね安全かつ良好な忍容性を有することが示された．

以上のことから，本剤の効能又は効果（案）を 1.8.1.1 のとおり「腎性貧血」とした．

1.8.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

1.8.2.1　用法及び用量（案）

6.　用法及び用量 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．

1.8.2.2　用法の設定根拠

1.8.2.2.1　投与回数

MT-6548 の投与回数は，薬物動態パラメータ及び薬力学パラメータを基に検討した．

第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした単回投与試験（CI-0003 試験）及び血液透析前後の薬物動態試験（CI-0009 試験）において，MT-6548 の $t_{1/2}$ の平均値は，約 7.1～9.6 時間であった．

健康成人を対象とした反復投与試験（CI-0002 試験）において，MT-6548 500 mg，700 mg 及び 900 mg の 1 日 1 回 10 日間反復投与により EPO の上昇及び網状赤血球数の増加が認められた．CI-0003 試験において，MT-6548 500 mg 単回投与により EPO の上昇が認められた．CI-0021 試験及び CI-0022 試験では，MT-6548 150 mg，300 mg 及び 600 mg を 1 日 1 回投与した結果，原則固定用量とした 6 週間の主要有効性評価期間において，用量依存的な Hb 上昇が確認された．また，国内第 III 相試験の 4 試験いずれの結果においても，1 日 1 回投与により，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で貧血治療効果が確認された．

以上より，腎性貧血患者に対する MT-6548 の投与回数は，1 日 1 回が推奨されると考えた．

1.8.2.2.2　食事の影響

食事の影響は，MT-6548 150 mg 錠と 450 mg 錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験（CI-0028 試験）で検討した．

MT-6548 450 mg を空腹時又は食後投与した結果，空腹時に対する食後投与時の C_{max}，$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比はそれぞれ 73.07%，94.31%及び 94.30%であり，幾何平均値の比の 90%信頼区間は，C_{max} で 80%～125%を下回ったものの，AUC はいずれも 80%～125%の範囲内であった．MT-6548 を食後投与したとき，C_{max} の約 27%の低下が認められたが，吸収量の指標となる AUC は食事の影響を受けず，MT-6548 の有効性に与える食事の影響はないと考えられ，MT-6548 は空腹時又は食後のいずれでも投与可能と考えた．なお，国内申請製剤である 150 mg 錠及び 300 mg 錠と 450 mg 錠の間の生物学的同等性は確認されていること及び CI-0028 試験で用いた製剤は国内申請製剤と同一処方の高含量の製剤であることから，当該試験結果は国内申請製剤に適用できると考えた．また，日本人及び白人の健康成人を対象とし

たエスノブリッジング試験（CI-0020 試験）の結果から，MT-6548 の薬物動態及び薬力学に人種差は認められていないことから，日本人における MT-6548 の薬物動態に及ぼす食事の影響は，本試験において評価可能であると考えた．

1.8.2.2.3　血液透析の影響

血液透析の影響は，血液透析前後の薬物動態試験（CI-0009 試験）で検討した．

MT-6548 450 mg を血液透析開始 4 時間前に投与した際の C_{max} 及び AUC の幾何平均値は，MT-6548 を血液透析終了 2 時間後に投与したときより，それぞれ約 4.6%及び約 23%高かったが，これらの幾何平均値の比の 90%信頼区間は 100%を含む範囲であり，統計学的に有意な差ではなかった．透析液検体から算出した MT-6548 の累積総排泄量の平均値は 8.39 mg であり，投与量 450 mg の約 1.9%であった．以上より，血液透析により除去される MT-6548 はわずかであり，血液透析開始 4 時間前に MT-6548 を投与した際の C_{max} 及び AUC は，血液透析終了 2 時間後に投与したときと比較して低下が見られなかったことから，MT-6548 の投与タイミングとして，血液透析の影響を考慮する必要はないと考えた．

1.8.2.3　用量の設定根拠

国内第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）の用量は，国内第 II 相及び海外第 II 相試験の結果に基づき設定した．国内第 III 相試験の用量設定根拠は 2.7.3.4.2 に記載した．いずれの試験においても，開始用量を 300 mg，維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，Hb 濃度に応じて用量を適宜増減（増量幅は 150 mg）して試験を実施した．

MT-6548-J01 試験では，試験開始時，MT-6548 の維持用量を下限 150 mg，上限 750 mg と設定していたが，過去に実施した非臨床毒性試験の再評価において，ラット 7 日間反復投与毒性試験で認められた死亡／瀕死が血管内溶血に起因する可能性が考えられたため，上限用量を 600 mg に変更した．その可能性を検証するため，追加非臨床試験を実施した結果，当該死亡は血管内溶血に起因したものではなく，MT-6548 が溶血を引き起こすリスクは低いと判断された．このことから，750 mg を上限として設定することは安全性上問題ないと考えられたが，試験の進捗等を考慮し，上限用量を 750 mg に戻さず，600 mg として試験を継続実施した（2.7.3.2.1）．

1.8.2.3.1　前治療として ESA 製剤を使用中の患者における用量

前治療として ESA 製剤を使用中の患者における用量は，MT-6548-J01 試験の Conversion 集団，MT-6548-J02 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J03 試験の結果に基づき検討した．

前治療 ESA 製剤からの切替え開始用量として MT-6548 300 mg を投与し，以降，Hb 濃度に応じて MT-6548 の投与量を 150 mg～600 mg の範囲で適宜増減した結果，Hb 濃度の平均値は，

いずれの試験においても，切替え後，急な変動を生じることなく，治験期間を通じて安定して推移した（図 1.8.1.2－1，図 1.8.1.2－3 及び図 1.8.1.2－4）．24 週後の Hb 濃度の LSMean はそれぞれ 11.38 g/dL，11.27 g/dL 及び 10.59 g/dL といずれも目標範囲内を維持し，24 週後の Hb 濃度が目標範囲内の被験者の割合は 66.7%（44／66 名），66.7%（22／33 名）及び 75.4%（104／138 名）であった．MT-6548 の 1 日平均投与量は，いずれの評価時点においても開始用量に比べ，治験実施計画書で規定した用量調節の段階で，1 段階（150 mg）以上の差は見られず，20 週～24 週後の 1 日平均投与量の平均値は，420.02 mg/日，363.87 mg/日及び 375.36 mg/日であった．また，20 週後の MT-6548 の 1 日投与量の分布は，いずれの集団においても最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に極端に偏ることはなかった．治験期間中，Hb 濃度の上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた被験者の割合は，それぞれ 0.0%，2.6%及び 0.0%であり，Hb 濃度が 14.0 g/dL（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J02 試験）又は 13.0 g/dL（MT-6548-J03 試験）を超える過剰な上昇が認められた被験者の割合は，それぞれ 0.0%，5.0%及び 1.9%でであった．

以上より，前治療として ESA 製剤使用中の NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MT-6548 の切替え開始用量を 300 mg，維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，増量幅を 150 mg として Hb 濃度に応じて適宜増減することで安定した Hb 濃度のコントロールが可能と考えた．

前治療として ESA 製剤使用中の患者において，前治療 ESA 製剤の種類による影響を検討した．なお，前治療 ESA 製剤の種類は，MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J02 試験の Conversion 集団では，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の 2 種類，MT-6548-J03 試験では，エポエチン製剤，ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）及びエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の 3 種類であった．前治療 ESA 製剤の種類別に Hb 濃度の推移を検討した結果，NDD-CKD，PD-CKD 又は HD-CKD 患者を問わず，Hb 濃度の平均値に前治療 ESA 製剤の種類による明らかな差は認められなかった．

前治療として ESA 製剤使用中の患者において，前治療 ESA 製剤の用量による影響を検討した．なお，前治療 ESA 製剤の用量は，中央値で 2 集団に区分して検討した（以降，前治療 ESA 製剤を低用量で使用していた集団を低用量集団，高用量で使用していた集団を高用量集団と記載）．NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも，低用量集団では，MT-6548 に切替え後，Hb 濃度の平均値に急な変動が生じることなく，安定した推移が認められ，24 週後までには目標範囲に到達した．高用量集団においても，被験者の少なかったエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団を除き，MT-6548 の用量を調節することにより，24 週後の Hb 濃度の平均値は，低用量集団と同様に目標範囲内に到達した．

以上の 24 週までの結果より，前治療 ESA 製剤の種類及び用量を問わず，MT-6548 の切替え開始用量を 300 mg とし，その後 Hb 濃度に応じて適宜用量を調節することで Hb 濃度を目標範囲内にコントロールすることは可能と考えた．

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J03 試験の 52 週後までの結果から，前治療として ESA 製剤を使用中の患者における用量について追加検討した．

MT-6548 群の Hb 濃度の平均値は，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移した（図 1.8.1.2-8，図 1.8.1.2-7）．52 週後の Hb 濃度の LSMean はそれぞれ 11.40 g/dL 及び 10.39 g/dL といずれも目標範囲内を維持し，52 週後の Hb 濃度が目標範囲内の被験者の割合は，79.2%及び 75.7%であった．MT-6548 の 1 日平均投与量は，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，48 週～52 週後の 1 日平均投与量は，403.67 mg/日及び 367.65 mg/日であった．48 週後の MT-6548 錠の 1 日投与量の分布は，いずれも最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に偏ることはなかった．

また，前治療 ESA 製剤の用量別の MT-6548 群の Hb 濃度の推移及び MT-6548 の 1 日平均投与量の推移は，いずれの前治療 ESA 製剤からの切替えにおいても，前治療 ESA 製剤の用量によらず，24 週後以降 52 週後までおおむね変動なく推移した．

以上より，Hb 濃度及び MT-6548 の投与量は，いずれの前治療 ESA 製剤の用量を問わず，24 週後以降 52 週後までおおむね変動がなく，52 週の結果を受けても 24 週までの検討結果と変わりはなかった．

1.8.2.3.2　ESA 製剤未使用患者の用量

ESA 製剤未使用患者の用量は，MT-6548-J01 試験の Correction 集団及び MT-6548-J04 試験の結果に基づき検討した．

MT-6548 の開始用量として 300 mg を投与し，以降，Hb 濃度に応じて MT-6548 の投与量を 150 mg～600 mg の範囲で適宜増減した結果，MT-6548 投与開始後，Hb 濃度の平均値は，図 1.8.1.2－2 及び図 1.8.1.2－5 に示したように上昇し，いずれも 8 週後に目標範囲内に到達後，24 週後まで安定して推移した．24 週後の Hb 濃度の LSMean はそれぞれ 11.93 g/dL 及び 10.89 g/dL と目標範囲内を維持し，24 週後の Hb 濃度が目標範囲内の被験者の割合は 69.7%及び 73.7%であった．MT-6548 の 1 日平均投与量は，いずれの評価時点においても開始用量に比べ，治験実施計画書で規定した用量調節の段階のうち，1 段階（150 mg）以上の差は見られず，20 週～24 週後の 1 日平均投与量の平均値は，335.82 mg/日及び 332.29 mg/日であった．また，20 週後の MT-6548 の 1 日投与量の分布は，いずれの集団においても最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に極端に偏ることはなかった．MT-6548 投与開始初期において，Hb 濃度の上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた被験者の割合は，MT-6548-J01 試験において 0～4 週で 5.8%，0～6 週で 0%，MT-6548-J04 試験において 0～4 週で 4.3%，0～6 週で 4.5%と小さく，治験期間を通じて Hb 濃度の上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた被験者の割合は，それぞれ 5.8%及び 4.3%であった．また，治験期間中，Hb 濃度が 14.0 g/dL（MT-6548-J01 試験）又は 13.0 g/dL（MT-6548-J04 試験）を超える過剰な上昇が認められた被験者の割合は，それぞれ 4.2%及び 4.2%であった．なお，MT-6548-J02 試験の Correction 集団は 2 名のみであったため，PD-CKD 患者における貧血改善維持効果を十分に評価することは困難であったが，2.5.4.3.1.4 に記載のとお

り，PD-CKD 患者の病態は NDD-CKD 患者と類似していること，目標 Hb 濃度が NDD-CKD 患者と同じであること及び MT-6548 の貧血治療効果は PD-CKD 患者と NDD-CKD 患者で類似していたことから，PD-CKD 患者に対する用量は，NDD-CKD 患者と同様にすることは妥当と考えた．

以上の 24 週までの結果より，ESA 製剤未使用の NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において，MT-6548 の開始用量を 300 mg，維持用量を下限 150 mg，上限 600 mg とし，増量幅を 150 mg として Hb 濃度に応じて適宜増減することで安定した Hb 濃度のコントロールが可能と考えた．

MT-6548-J01 試験の Correction 集団の 52 週後までの結果から，ESA 製剤未使用患者における用量について追加検討した．

MT-6548 群の Hb 濃度の平均値は，いずれも 24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移した（図 1.8.1.2-9）．52 週後の Hb 濃度の LSMean は 11.60 g/dL と目標範囲内を維持し，52 週後の Hb 濃度が目標範囲内の被験者の割合は，71.4%であった．MT-6548 の 1 日平均投与量は，24 週後以降 52 週後まで大きな変動なく安定して推移し，48 週～52 週後の 1 日平均投与量は，335.65 mg/日であった．48 週後の MT-6548 錠の 1 日投与量の分布は，いずれも最低用量（150 mg）又は最高用量（600 mg）に偏ることはなかった．

以上より，Hb 濃度及び MT-6548 の投与量は，24 週後以降 52 週後までおおむね変動がなく，52 週の結果を受けても 24 週後までの検討結果と変わりはなかった．

1.8.2.4　用法及び用量（案）のまとめ

国内及び海外臨床試験の結果，MT-6548 の 1 日 1 回投与により，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で貧血治療効果が確認された．また，いずれの病期の患者，ESA 製剤による前治療の有無，前治療 ESA 製剤の種類・用量を問わず，MT-6548 の開始用量を 300 mg とし，以降，最高用量を 600 mg として Hb 濃度に応じて用量を適宜増減することで，Hb 濃度を目標範囲内に維持することが示された．また，1.8.1.2.2.2 に記載のとおり，MT-6548 はおおむね安全かつ良好な忍容性を有することが示されたことから，本剤の用法及び用量（案）を 1.8.2.1 のとおり設定した．

1.8.3　使用上の注意の設定根拠

1.8.3.1　警告（案）及びその設定根拠

1.　警告 本剤投与中に，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ，死亡に至るおそれがある．本剤の投与開始前に，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で，本剤の投与の可否を慎重に判断すること．また，本剤投与中は，患者の状態を十分に観察し，血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること．血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること．［11.1.1 参照］.

【設定根拠】

国内第 II 相及び第 III 相臨床試験（CI-0021 試験，CI-0022 試験，MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験）において，MT-6548 群で認められた血栓塞栓症の有害事象の発現割合は全体で 4.2%（20／481 名）であり，血栓塞栓症の副作用は MT-6548 群では認められなかった.

国内第 III 相臨床試験（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験）における MT-6548 群の血栓塞栓症の有害事象の発現割合｛MT-6548-J01 試験：0.7%（1／151 名）及び MT-6548-J03 試験：7.4%（12／162 名），以下同順に記載する｝は，対照薬である darbepoetin 群｛3.9%（6／153 名）及び 8.7%（14／161 名)｝と大きな違いはなく，そのうち重篤と判断された有害事象の発現割合も，MT-6548 群｛0.0%（0／151 名）及び 4.9%（8／162 名)｝と darbepoetin 群｛1.3%（2／153 名）及び 6.2%（10／161 名)｝と大きな違いはなかった.

以上より，MT-6548 群では血栓塞栓症の副作用は認められず，darbepoetin 群と比較して臨床的に問題となるような違いも認められなかった.

しかし，本剤の作用機序から血栓塞栓症が発現する可能性が考えられること，同一の作用機序を有する類薬で血栓塞栓症に関する注意喚起が添付文書の警告の項に設定されていること等を踏まえ，本剤でも血栓塞栓症リスクについて設定した.

1.8.3.2　禁忌（案）及びその設定根拠

2.　禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【設定根拠】

本剤による過敏症の発現を強く示唆する症例は得られていないものの，過敏症が時に重篤な結果に至ることを鑑み，一般的事項として設定した.

1.8.3.3　効能又は効果に関連する注意（案）及びその設定根拠

5.　効能又は効果に関連する注意
赤血球造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．

【設定根拠】
国内臨床試験成績及び「2015 年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」を基に設定した．

1.8.3.4　用法及び用量に関連する注意（案）及びその設定根拠

7.　用法及び用量に関連する注意
7.1　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．
7.2　休薬した場合は，1 段階低い用量で投与を再開すること．

【設定根拠】
7.1，7.2：国内臨床試験成績をもとに設定した．

1.8.3.5　重要な基本的注意（案）及びその設定根拠

8.　重要な基本的注意
8.1　本剤投与開始後は，ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは，2 週に 1 回程度ヘモグロビン濃度を確認すること．
8.2　本剤投与中は，ヘモグロビン濃度等を 4 週に 1 回程度確認し，必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること．赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に，死亡，心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある [1)~3)]．
8.3　ヘモグロビン濃度が，4 週以内に 2.0g/dL を超える等，急激に上昇した場合は速やかに減量又は休薬する等，適切な処置を行うこと．
8.4　血液透析患者において，赤血球造血刺激因子製剤から本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから，切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること．
8.5　本剤投与により肝機能障害があらわれるおそれがあるので，定期的に肝機能検査を行うこと．［11.1.2 参照］
8.6　本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるので，血圧の推移に十分注意しながら投与すること．
8.7　造血には鉄が必要であることから，鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと．

【設定根拠】

8.1：本剤投与開始後，ヘモグロビン濃度が安定するまではヘモグロビン濃度の変動に注意する必要があるため，国内臨床試験成績をもとに設定した設定した.

8.2 : ESA 製剤による腎性貧血の治療において，目標 Hb 濃度を高く設定した場合に，死亡，心血管系障害及び脳卒中の発現頻度の上昇が報告されていることから，本剤を適正に使用するにあたり，注意喚起が必要と判断して設定した.

8.3：国内臨床試験成績及びガイドライン等の最新情報を基に設定した.

8.4：血液透析患者を対象とした国内臨床試験において，ESA 製剤から本剤に切替え後，ヘモグロビン濃度が一時的に低下する傾向が認められていることから，切替え後はヘモグロビン濃度の低下に留意するよう注意喚起が必要と判断して設定した.

8.5 : 海外臨床試験において，本剤との因果関係が否定できない肝機能障害（トランスアミナーゼ値の高値）が約 4500 名中 27 名に認められた．このうち 1 名は，Hy's Law に該当する症例（ALT 値又は AST 値が基準値上限の 3 倍あるいはそれ以上の上昇，かつ血清総ビリルビンが基準値上限の 2 倍以上の上昇を示した症例）であり，また，別の 1 名は，rechallenge 陽性の症例｛投与後に発生した有害事象（トランスアミナーゼ値の上昇）が，薬剤投与を再開した後に再現した症例｝であった．なお，これら 2 名を含む全ての被験者で認められた肝機能障害は，本剤投与中止後に回復した．以上のことを踏まえ，肝機能障害に対する注意喚起を設定した.

8.6：本剤投与により血圧が上昇する場合があり，血圧の推移に十分注意しながら投与する必要があるため設定した.

8.7：造血には，十分な鉄の存在が必要と判断して設定した.

1.8.3.6　特定の背景を有する患者に関する注意（案）及びその設定根拠

1.8.3.6.1　合併症・既往歴等のある患者

9.1　合併症・既往歴等のある患者 9.1.1　脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓等の患者，又はそれらの既往歴のある患者 本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある. 9.1.2　高血圧症を合併する患者 血圧が上昇するおそれがある. 9.1.3　悪性腫瘍を合併する患者 本剤の血管新生促進作用により悪性腫瘍を増悪させるおそれがある. 9.1.4　増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者 本剤の血管新生促進作用により網膜出血があらわれるおそれがある.

【設定根拠】

9.1.1：本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるため設定した.

9.1.2：本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるため設定した.

9.1.3：本剤の血管新生促進作用により悪性腫瘍を増悪させるおそれがあるため設定した.

9.1.4：本剤の血管新生促進作用により網膜出血があらわれるおそれがあるため設定した.

1.8.3.6.2　妊婦

9.5　妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること．動物実験（ラット）において本剤又はその代謝物の胎盤通過性が認められている．ラットにおいて本剤の最大臨床用量の 1.7 倍の曝露量で，母動物の体重増加抑制及び摂餌量の低値に伴う胎児体重の低値及び骨化不全が認められている.

【設定根拠】

妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性が確立していないこと，また，非臨床試験（ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験）の結果を踏まえて設定した.

1.8.3.6.3　授乳婦

9.6　授乳婦 授乳しないことが望ましい．動物実験（ラット）において，本剤又はその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている．また，ラットの母動物において本剤の最大臨床用量の 1.2 倍の曝露量で，出生時から離乳後初期まで出生児体重の有意な低値が認められている.

【設定根拠】

授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず，安全性が確立していないこと，また，非臨床試験（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）において，本剤の乳汁への移行が認められ，最高用量で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たことから設定した.

1.8.3.6.4　小児

9.7　小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない.

【設定根拠】

小児等に対する臨床試験は実施しておらず，安全性が確立されていないことから設定した.

1.8.3.7　相互作用（案）及びその設定根拠

10. 相互作用

バダデュスタットは主としてグルクロン酸抱合代謝を受ける.［16.4.1，16.4.2 参照］バダデュスタットは，OAT1 及び OAT3 の基質であり，BCRP 及び OAT3 に対して阻害作用を有する．また，バダデュスタットの代謝物 O-グルクロン酸抱合体は，OAT3 の基質であり，OAT3 に対して阻害作用を有する［16.7.1 参照］.

10.2　併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
多価陽イオンを含有する経口薬剤（カルシウム，鉄，マグネシウム，アルミニウム等を含む製剤） ［16.7.2 参照］	本剤と併用した場合，本剤の作用が減弱するおそれがあるため，併用する場合は，本剤の服用前後 2 時間以上あけて投与すること.	本剤を鉄含有剤と同時投与したところ，本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が低下した. 本剤とこれらの薬剤がキレートを形成し, 本剤の吸収を抑制すると考えられている.
プロベネシド ［16.7.2 参照］	本剤と併用した場合，本剤の作用が増強するおそれがあるため，併用する場合は，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察すること.	本剤をプロベネシドと併用したところ, 本剤の未変化体及び代謝物 O-グルクロン酸抱合体の $AUC_{0-\infty}$ が上昇した．プロベネシドの OAT1 及び OAT3 阻害作用により, 本剤の血漿中濃度が上昇する.
BCRP の基質となる薬剤 ロスバスタチン シンバスタチン アトルバスタチン サラゾスルファピリジン 等 ［16.7.3 参照］	本剤と併用した場合，これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるため，併用する場合は,患者の状態を慎重に観察すること.	本剤をこれらの薬剤と併用したところ，これらの薬剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が上昇した。本剤の BCRP 阻害作用により, これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある.
OAT3の基質となる薬剤 フロセミド メトトレキサート 等 ［16.7.3 参照］	本剤と併用した場合，これらの薬剤の作用を増強するおそれがあるため，併用する場合は,患者の状態を慎重に観察すること.	本剤をフロセミドと併用したところ，フロセミドの C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が上昇した. 本剤の OAT3 阻害作用により, これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある.

【設定根拠】

多価陽イオンを含有する経口薬剤（カルシウム，鉄，マグネシウム，アルミニウム等を含む製剤）：

薬物相互作用試験において，経口鉄含有製剤との併用により，本剤の吸収が妨げられるとの報告がある．また，国内第 III 相試験結果において，経口鉄含有製剤を本剤と 2 時間以上間隔をあけて投与した結果，本剤の有効性の減弱は認められなかったことから設定した．鉄以外の多価陽イオン（カルシウム，マグネシウム，アルミニウム等）を含有する経口薬剤においても本剤の吸収が妨げられる可能性は否定できないため，経口鉄含有製剤と同様に設定した．

プロベネシド：

薬物相互作用試験において，プロベネシドの OAT1 及び OAT3 阻害作用により，本剤の血漿中濃度が上昇したとの報告があるため，設定した．

BCRP の基質となる薬剤：

薬物相互作用試験において，本剤との併用により，BCRP の基質となる薬剤｛ロスバスタチン，シンバスタチン（及びその活性代謝物である β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体），アトルバスタチン，サラゾスルファピリジン｝の血漿中濃度が上昇したとの報告があるため，設定した．なお，サラゾスルファピリジンの活性代謝物であるスルファピリジン及びメサラミンについては，サラゾスルファピリジンと同様な血漿中濃度上昇は認められていない．

OAT3 の基質となる薬剤：

薬物相互作用試験において，本剤との併用により，OAT3 の基質となる薬剤（フロセミド）の血漿中濃度が上昇したとの報告があるため，設定した．

1.8.3.8　副作用（案）及びその設定根拠

11．副作用

次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止する等，適切な処置を行うこと．

11.1　重大な副作用

11.1.1　血栓塞栓症[注)]（4.2%）

脳梗塞（0.4%），シャント閉塞（1.0%）等の血栓塞栓症があらわれることがある．［1.参照］

注）有害事象に基づく発現頻度．国内臨床試験において副作用は認められていない．

11.1.2　肝機能障害（頻度不明）

AST，ALT，総ビリルビンの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある．［8.5 参照］

11.2　その他の副作用

	1%以上 5%未満	1%未満
精神・神経系		睡眠障害，傾眠
眼		網膜出血
耳		回転性めまい
循環器	高血圧	動悸
血液		赤血球増加症
消化器	下痢，悪心	腹部不快感，嘔吐，軟便，胃炎，胃腸炎，口内炎
皮膚		発疹，そう痒症，湿疹，紅斑，脱毛症，冷汗
泌尿器		頻尿
臨床検査		血清フェリチン減少，トランスフェリン飽和度低下，血中クレアチニン増加
その他		倦怠感，胸部不快感，乳頭痛，末梢性浮腫

【設定根拠】

11.1.1：本剤の作用機序から血栓塞栓症が発現する可能性が考えられること，同一の作用機序を有する類薬で血栓塞栓症に関する重大な副作用が認められていることから記載した．なお，国内臨床試験において本剤の血栓塞栓症に関する副作用は認められていないため，有害事象に基づく発現頻度を記載した．

11.1.2：海外臨床試験で報告されている肝機能障害は（約 4500 名中 27 名），いずれも準重篤として報告されている症例であり，Hy’s law に該当する症例及び rechallenge 陽性の症例を含む（1.8.3.5）ことから，特に注意を要するものと判断して記載した．

11.2：国内第 II 相試験及び第 III 相試験（MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験，MT-6548-J03 試験，MT-6548-J04 試験，CI-0021 試験及び CI-0022 試験成績）に基づき記載した．

なお，MT-6548-J02 試験にて認められた心筋虚血の 1 名については（1.8.1.2.2.2），治験医師は，「検査結果及び死亡時画像（CT 画像）を確認したが，明らかな死亡の原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，治験薬との因果関係は完全には否定できないと判断する」として，因果関係をありと評価したが，企業は「被験薬との合理的因果関係が示されないことから因果関係を否定する」と評価した．（2.5.5.4.3）．したがって，本項に記載しないこととした．

1.8.3.9　過量投与（案）及びその設定根拠

13. 過量投与 13.1　症状 本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある. 13.2　処置 本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと．本剤は透析で除去されない.

【設定根拠】

過量投与に対する注意喚起を行うため設定した.

1.8.3.10　適用上の注意（案）及びその設定根拠

14. 適用上の注意 14.1　薬剤交付時の注意 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること．PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある.

【設定根拠】

PTP 包装の薬剤服用時の一般的注意喚起として設定した.

1.8.4　添付文書（案）

添付文書（案）は次ページ以降に示した.

※ 最新の添付文書を参照してください.

20●●年●月（第1版）

添付文書（案）

日本標準商品分類番号
873999

HIF-PH 阻害剤　－腎性貧血治療剤－
バダデュスタット錠

劇薬，処方箋医薬品[注)]

バフセオ®錠150mg
バフセオ®錠300mg

VAFSEO® Tablets　150mg，300mg

	錠150mg	錠300mg
承認番号		
販売開始	20●●年●月	20●●年●月

貯法：室温保存
有効期間：30箇月
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

本剤投与中に，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ，死亡に至るおそれがある．本剤の投与開始前に，脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で，本剤の投与の可否を慎重に判断すること．また，本剤投与中は，患者の状態を十分に観察し，血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること．血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には，速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること．［11.1.1 参照］

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	バフセオ錠 150mg	バフセオ錠 300mg
有効成分（1 錠中）	バダデュスタット 150mg	バダデュスタット 300mg
添加剤	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，ポリビニルアルコール（部分けん化物），マクロゴール 4000，タルク，酸化チタン	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，ポリビニルアルコール（部分けん化物），マクロゴール 4000，タルク，酸化チタン，黄色三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

販売名	バフセオ錠150mg	バフセオ錠300mg
性状・剤形	白色のフィルムコーティング錠	黄色のだ円形のフィルムコーティング錠
外形		
大きさ（mm）	約8.1（直径）	約7.8（短径） 約12.9（長径）
厚さ（mm）	約4.4	約6.0
重量（mg）	約239.2	約474.6

4. 効能又は効果

腎性貧血

5. 効能又は効果に関連する注意

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

6. 用法及び用量

通常，成人にはバダデュスタットとして，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．

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 増量する場合は，増量幅は150mgとし，増量の間隔は4週間以上とすること．

7.2 休薬した場合は，1段階低い用量で投与を再開すること．

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤投与開始後は，ヘモグロビン濃度が目標範囲で安定するまでは，2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること．

8.2 本剤投与中は，ヘモグロビン濃度等を4週に1回程度確認し，必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること．赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に，死亡，心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある[1)~3)]．

8.3 ヘモグロビン濃度が，4週以内に2.0g/dLを超える等，急激に上昇した場合は速やかに減量又は休薬する等，適切な処置を行うこと．

8.4 血液透析患者において，赤血球造血刺激因子製剤から本剤への切替え後にヘモグロビン濃度が低下する傾向が認められていることから，切替え後のヘモグロビン濃度の低下に注意すること．

8.5 本剤投与により肝機能障害があらわれるおそれがあるので，定期的に肝機能検査を行うこと．［11.1.2参照］

8.6 本剤投与により血圧が上昇するおそれがあるので，血圧の推移に十分注意しながら投与すること．

8.7 造血には鉄が必要であることから，鉄欠乏時には鉄剤の投与を行うこと．

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞，心筋梗塞，肺塞栓等の患者，又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある．

9.1.2 高血圧症を合併する患者

血圧が上昇するおそれがある．

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤の血管新生促進作用により悪性腫瘍を増悪させるおそれがある．

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者

本剤の血管新生促進作用により網膜出血があらわれるおそれがある.

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること.
動物実験（ラット）において本剤又はその代謝物の胎盤通過性が認められている．ラットにおいて本剤の最大臨床用量の1.7倍の曝露量で，母動物の体重増加抑制及び摂餌量の低値に伴う胎児体重の低値及び骨化不全が認められている.

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい．動物実験（ラット）において，本剤又はその代謝物が乳汁中へ移行することが認められている．また，ラットの母動物において本剤の最大臨床用量の1.2倍の曝露量で，出生時から離乳後初期まで出生児体重の有意な低値が認められている.

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない.

10. 相互作用

バダデュスタットは主としてグルクロン酸抱合代謝を受ける.［16.4.1，16.4.2参照］バダデュスタットは，OAT1及びOAT3の基質であり，BCRP及びOAT3に対して阻害作用を有する．また，バダデュスタットの代謝物O-グルクロン酸抱合体は，OAT3の基質であり，OAT3に対して阻害作用を有する．［16.7.1参照］

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
多価陽イオンを含有する経口薬剤（カルシウム，鉄，マグネシウム，アルミニウム等を含む製剤）［16.7.2参照］	本剤と併用した場合，本剤の作用が減弱するおそれがあるため，併用する場合は，本剤の服用前後2時間以上あけて投与すること.	本剤を鉄含有剤と同時投与したところ，本剤のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$が低下した．本剤とこれらの薬剤がキレートを形成し，本剤の吸収を抑制すると考えられている.
プロベネシド［16.7.2参照］	本剤と併用した場合，本剤の作用が増強するおそれがあるため，併用する場合は，本剤の減量を考慮するとともに，患者の状態を慎重に観察すること.	本剤をプロベネシドと併用したところ，本剤の未変化体及び代謝物O-グルクロン酸抱合体の$AUC_{0-\infty}$が上昇した．プロベネシドのOAT1及びOAT3阻害作用により，本剤の血漿中濃度が上昇する.
BCRPの基質となる薬剤 ロスバスタチン シンバスタチン アトルバスタチン サラゾスルファピリジン 等 ［16.7.3参照］	本剤と併用した場合，これらの薬剤の作用が増強するおそれがあるため，併用する場合は，患者の状態を慎重に観察すること.	本剤をこれらの薬剤と併用したところ，これらの薬剤のC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$が上昇した．本剤のBCRP阻害作用により，これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある.
OAT3の基質となる薬剤 フロセミド メトトレキサート 等 ［16.7.3参照］	本剤と併用した場合，これらの薬剤の作用を増強するおそれがあるため，併用する場合は，患者の状態を慎重に観察すること.	本剤をフロセミドと併用したところ，フロセミドのC_{max}及び$AUC_{0-\infty}$が上昇した．本剤のOAT3阻害作用により，これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するおそれがある.

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止する等，適切な処置を行うこと.

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症[注)]（4.2%）

脳梗塞（0.4%），シャント閉塞（1.0%）等の血栓塞栓症があらわれることがある．［1.参照］
注）有害事象に基づく発現頻度．国内臨床試験において副作用は認められていない.

11.1.2 肝機能障害（頻度不明）

AST，ALT，総ビリルビンの上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある．［8.5参照］

11.2 その他の副作用

	1%以上 5%未満	1%未満
精神・神経系		睡眠障害，傾眠
眼		網膜出血
耳		回転性めまい
循環器	高血圧	動悸
血液		赤血球増加症
消化器	下痢，悪心	腹部不快感，嘔吐，軟便，胃炎，胃腸炎，口内炎
皮膚		発疹，そう痒症，湿疹，紅斑，脱毛症，冷汗
泌尿器		頻尿
臨床検査		血清フェリチン減少，トランスフェリン飽和度低下，血中クレアチニン増加
その他		倦怠感，胸部不快感，乳頭痛，末梢性浮腫

13. 過量投与

13.1 症状

本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある.

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと．本剤は透析で除去されない.

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること．PTPシートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある.

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人に，バダデュスタット150mg，300mg及び600mgを1日1回10日間反復投与した際の投与1日目の平均血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりである[4)].

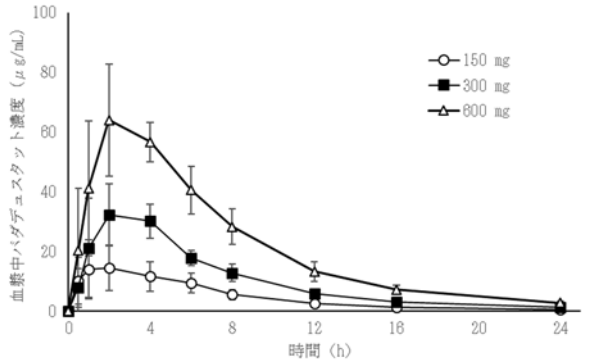


図　健康成人にバダデュスタットを 10 日間反復投与した際の投与 1 日目の血漿中濃度推移（例数=6，平均値±標準偏差）

表　健康成人にバダデュスタットを 10 日間反復投与した際の投与 1 日目の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)
150mg	17.9±5.2	1.52 (1.00-6.12)	113±38.3
300mg	39.6±6.9	2.28 (0.97-3.95)	241±29.8
600mg	69.0±11.2	2.00 (1.98-4.02)	513±101

例数=6，平均値±標準偏差，t_{max}は中央値（最小値-最大値）

16.1.2　反復投与

健康成人に，バダデュスタット 150mg，300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの，投与 10 日目の薬物動態パラメータは下表のとおりであった [4]．母集団薬物動態解析の結果，反復投与後 3 日までには定常状態に達した [5]．

表　健康成人にバダデュスタット投与 10 日目の薬物動態パラメータ

投与量	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}last}$ (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
150mg	24.2±5.0	0.750 (0.450-3.93)	123±30.5	5.96±0.914
300mg	44.3±10.8	1.99 (1.95-4.00)	289±75.3	6.14±0.763
600mg	84.8±22.3	1.98 (0.98-4.00)	624±205	6.07±0.419

例数=6，平均値±標準偏差，t_{max} は中央値（最小値-最大値）

16.1.3　保存期慢性腎臓病患者

保存期慢性腎臓病患者に，バダデュスタット 150mg，300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与したときの，投与 4 週目の投与直前の本剤の未変化体及び代謝物の血漿中濃度は下表のとおりであった [6]．

表　保存期慢性腎臓病患者におけるバダデュスタット投与 4 週目の投与直前の血漿中濃度（ng/mL）

投与量	例数	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
150mg	12	5,530.9± 4,168.9	3,914.7± 5,772.4	0.0±0.0
300mg	12	12,955.8± 9,771.7	12,358.6± 7,586.7	2.0±6.8
600mg	13	19,291.5± 9,325.3	16,586.2± 12,363.4	9.0±16.4

平均値±標準偏差

16.1.4　血液透析患者

血液透析患者に，バダデュスタット 150mg，300mg 及び 600mg を 1 日 1 回 6 週間反復経口投与したときの，投与 4 週目の投与直前の本剤の未変化体及び代謝物の血漿中濃度は下表のとおりであった [7]．

表　血液透析患者におけるバダデュスタット投与 4 週目の投与直前の血漿中濃度（ng/mL）

投与量	例数	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
150mg	12	7,512.9± 8,675.5	10,285.0± 5,649.1	2.0±4.7
300mg	13	10,660.7± 7,004.9	16,737.7± 7,411.1	2.8±5.4
600mg	13	16,667.7± 8,490.3	41,792.3± 23,938.0	12.5±18.3

平均値±標準偏差

16.2　吸収

16.2.1　食事の影響

健康成人に，バダデュスタット 450mg を空腹時又は食後に単回投与した時の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均値の比（%）（食後/空腹時）とその 90%信頼区間は，73%［68%，79%］及び 94%［90%，98%］であった．空腹時と比較して，バダデュスタットの t_{max} の中央値は食後投与で約 1.5 時間延長した（外国人のデータ）[8]．

表　健康成人における空腹時又は食後投与時の薬物動態パラメータ

	C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)
空腹時	63.1±14.58	2.00 (0.97-6.00)	371±100.0
食後	46.3±12.17	3.52 (1.03-8.97)	351±101.3

例数=52，平均値±標準偏差，t_{max} は中央値（最小値-最大値）

16.3　分布

バダデュスタットのヒト血漿蛋白結合率は 99%より高かった（*in vitro*）[9]．

16.4　代謝

16.4.1　健康成人男性（6例）に［^{14}C］標識バダデュスタット650mgを単回経口投与したとき，血漿中における総放射能（$AUC_{0\text{-}\infty}$）の75%をバダデュスタットが占めており，O-グルクロン酸抱合体は約15%であった（外国人のデータ）[10]．［10.参照］

16.4.2　バダデュスタットの主要代謝物である O-グルクロン酸抱合体の生成には，UDP-グルクロン酸転移酵素（UGT）の UGT1A1,UGT1A7,UGT1A8 及び UGT1A9 が関与した（*in vitro*）[11]．［10.参照］

16.5　排泄

16.5.1　健康成人男性（6例）に［^{14}C］標識バダデュスタット650mgを単回投与したとき，投与後72時間までに，投与された総放射能の58.9%が尿中に，26.9%が糞中に排泄された．バダデュスタット（未変化体）の尿中排泄率は総放射能の1%未満であった（外国人のデータ）[10]．

16.6　特定の背景を有する患者

16.6.1　腎機能障害患者

保存期及び血液透析を実施中の慢性腎臓病患者に，バダデュスタットをそれぞれ 500mg 及び 450mg を単回投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータを 600mg 投与時に比例計算した結果は，下表のとおりであり，血液透析の影響はほとんどなかった（外国人のデータ）[12]．

表　腎機能障害患者の薬物動態パラメータ

腎機能障害患者	例数	C_{max} (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}\infty}$ (μg·h/mL)	$T_{1/2}$ (h)
保存期ステージ 3	10	53.7	648	7.1
保存期ステージ 4	12	51.8	693	8.5
血液透析実施中 透析前投与	12	49.6	595	9.1
血液透析実施中 透析後投与	12	51.5	527	9.6

平均値，ステージ 3：eGFR が 30～59mL/min，ステージ 4：30mL/min 未満でかつ透析治療を開始していない

16.6.2 肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類クラス B）にバダデュスタット 450mg を単回経口投与したとき，血漿中未変化体の薬物動態パラメータは下表のとおりであった．正常肝機能者と中等度肝機能障害患者で明確な差はなかった（外国人のデータ）[13]．

表　肝機能障害患者の薬物動態パラメータ

肝機能障害の程度	例数	C_{max}（μg/mL）	$AUC_{0-\infty}$（μg･h/mL）
正常肝機能者	8	52.6±14.74	397±72.01
中等度肝機能障害患者	8	52.9±11.73	436±155.5
正常肝機能者との比（%）［90%信頼区間］		102.46［79.28, 132.43］	105.89［82.47, 135.95］

平均値±標準偏差

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro* 試験

バダデュスタットは BCRP，OAT1，OAT3 及び OATP1B1 の基質であり，BCRP，OAT1，OAT3 及び OATP1B1 に対して阻害作用を有する[14]．バダデュスタットの代謝物 O-グルクロン酸抱合体は MRP2，OATP1B3 及び OAT3 の基質であり，OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を有する[14]．［10.参照］

16.7.2 バダデュスタットの薬物動態に及ぼす影響

(1)　鉄含有製剤（経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤）[15]

表　バダデュスタットの薬物動態に及ぼす経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の影響［10.2 参照］

併用薬	例数	鉄含有量	バダデュスタット用量	バダデュスタットの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］ 併用／単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
硫酸第一鉄製剤[a)]	10	65mg	450mg	49.3［37.8-64.4］	46.3［37.1-57.8］
クエン酸第一鉄ナトリウム製剤	21[b)]	200mg	150mg	48.66［40.55-58.39］	44.79［38.14-52.60］
硫酸鉄徐放錠	20	210mg	150mg	8.09［6.20-10.57］	10.31［8.03-13.25］
クエン酸第二鉄水和物錠	21[b)]	2000mg[c)]	150mg	36.25［30.21-43.51］	31.10［26.49-36.53］
スクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠	20	1000mg	150mg	57.95［49.91-67.28］	45.99［40.79-51.85］

a：外国人のデータ，b：併用投与時は例数=20，c：クエン酸第二鉄としての投与量

(2)　プロベネシド[15]

表　バダデュスタットの薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響（外国人のデータ）［10.2 参照］

併用薬	例数	併用薬用量	バダデュスタット用量	バダデュスタットの薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］ 併用／単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
プロベネシド	18	500mg	300mg	未変化体	
				102.79［94.95-111.28］	182.13［171.08-193.89］
				O-グルクロン酸抱合体	
				110.38［105.06-115.97］	226.39［208.92-245.33］

16.7.3 併用薬の薬物動態に及ぼす影響

(1)　スルファサラジン（サラゾスルファピリジン）[15]

表　スルファサラジンの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響（外国人のデータ）［10.2 参照］

併用薬	例数	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］ 併用／単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
スルファサラジン	26	500mg	600mg	スルファサラジン（不活性体）	
				275.32［233.07-325.22］	457.87［378.24-554.28］
				スルファピリジン（活性代謝物）	
				84.81［77.51-92.78］	98.53［90.76-106.97］
				メサラミン（活性代謝物）	
				119.13［86.69-163.71］	139.10［110.01-175.89］

(2)　ロスバスタチン[15]

表　ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響（外国人のデータ）［10.2 参照］

併用薬	例数	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］ 併用／単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
ロスバスタチン	33	20mg	600mg	274.80［246.28-306.62］	246.86［227.08-268.36］

(3)　シンバスタチン[15]

表　シンバスタチンの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響（外国人のデータ）［10.2 参照］

併用薬	例数	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］ 併用／単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
シンバスタチン	23	40mg	600mg	シンバスタチン	
				123.15［104.55-145.05］	194.56［169.77-222.97］
				β-ヒドロキシシンバスタチンアシッド体（活性代謝物）	
				291.84［260.40-327.07］	246.21［218.73-277.15］

(4)　アトルバスタチン[15]

表　アトルバスタチンの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響（外国人のデータ）［10.2 参照］

併用薬	例数	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］ 併用／単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
アトルバスタチン	24	40mg	600mg	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	
				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	
				230.48［192.41-276.08］	167.57［155.95-180.06］

(5)　フロセミド[15]

表　フロセミドの薬物動態に及ぼすバダデュスタットの影響（外国人のデータ）［10.2 参照］

併用薬	例数	併用薬用量	バダデュスタット用量	併用薬の薬物動態パラメータ 幾何平均値の比（%）［90%信頼区間］ 併用／単独	
				C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
フロセミド	22	40mg	600mg	171.25［136.63-214.66］	209.21［187.07-233.97］

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈保存期慢性腎臓病患者〉

17.1.1　国内第 III 相試験（実薬対照非盲検試験：検証的試験）

保存期慢性腎臓病患者を対象に，バダデュスタットを 1 日 1 回 52 週間経口投与した．バダデュスタットの投与量は，開始用量は 1 日 1 回 300mg とし，その後はヘモグロビン濃度が目標範囲（11～13g/dL）に維持されるように，1 日 1 回 150mg～600mg の間で調整した．対照薬はダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）とした．投与 20 週及び 24 週の平均ヘモグロビン濃度は下表のとおりであり，バダデュスタットのダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性が示された．

表　20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度（g/dL）

	投与前	投与後
バダデュスタット群（例数=151）	10.44±0.91	11.66±0.09 [11.49，11.84]
ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群（例数=153）	10.52±0.88	11.93±0.09 [11.76，12.10]
両群の差	－	−0.26±0.12 [−0.50，−0.02]

投与前：平均値±標準偏差，投与後：調整済み平均値±標準誤差，
[　]は両側95%信頼区間

なお，ESAを使用中の患者では，投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度（最小二乗平均値±標準誤差）は，バダデュスタット群11.41±0.09g/dL（80例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群11.77±0.08g/dL（82例）であった．
投与48週及び52週の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内の被験者の割合は，バダデュスタット群60.0%（48/80例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群79.3%（65/82例）であった．
ESA未使用の患者では、投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度（最小二乗平均値±標準誤差）は，バダデュスタット群11.88±0.09g/dL（71例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群12.04±0.09g/dL（71例）であった．投与48週及び52週の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内の被験者の割合は，バダデュスタット群71.8%（51/71例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群77.5%（55/71例）であった．
投与開始から52週までの副作用発現頻度は，13.2%（20/151例）であった．主な副作用は下痢4.0%（6/151例），悪心2.0%（3/151例）であった[16]．

〈腹膜透析患者〉

17.1.2　国内第 III 相試験（非盲検試験）

腹膜透析患者を対象に，バダデュスタットを1日1回24週間経口投与した．バダデュスタットの投与量は，開始用量は1日1回300mgとし，その後はヘモグロビン濃度が目標範囲（11～13g/dL）に維持されるように，1日1回150mg～600mgの間で調整した．投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度は下表のとおりであった．

表　20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度（g/dL）

	投与前	投与後
バダデュスタット群（例数=41）	10.89±1.12	11.35±0.17 [10.99，11.70]

投与前：平均値±標準偏差，投与後：調整済み平均値±標準誤差，
[　]は両側95%信頼区間

投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内の被験者の割合は，64.3%（27/42例）であった．
投与開始から24週までの副作用発現頻度は，11.9%（5/42例）であった．主な副作用は下痢4.8%（2/42例）であった[17]．

〈血液透析患者〉

17.1.3　国内第 III 相試験（実薬対照二重盲検試験：検証的試験）

ESA を使用中の血液透析患者を対象に，バダデュスタットを 1 日 1 回 52 週間経口投与した．バダデュスタットの投与量は，開始用量は 1 日 1 回 300mg とし，その後はヘモグロビン濃度が目標範囲（10～12g/dL）に維持されるように，1 日 1 回 150mg～600mg の間で調整した．対照薬はダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）とした．投与 20 週及び 24 週の平均ヘモグロビン濃度は下表のとおりであり，バダデュスタットのダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性が示された．

表　20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度（g/dL）

	投与前	投与後
バダデュスタット群（例数=160）	10.74±0.72	10.61±0.08 [10.45，10.76]
ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群（例数=160）	10.74±0.72	10.65±0.08 [10.50，10.80]
両群の差	－	−0.05±0.11 [−0.26，0.17]

投与前：平均値±標準偏差，投与後：調整済み平均値±標準誤差，
[　]は両側95%信頼区間

投与 48 週及び 52 週の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内の被験者の割合は，バダデュスタット群 64.2%（104/162 例）及びダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）群 83.9%（135/161 例）であった．
投与開始から 52 週までの副作用発現頻度は，11.1%（18/162 例）であった．主な副作用は下痢 2.5%（4/162 例），悪心 1.9%（3/162 例）であった[18]．

17.1.4　国内第III相試験（非盲検試験）

ESAを未使用の血液透析患者を対象に，バダデュスタットを1日1回24週間経口投与した．バダデュスタットの投与量は，開始用量は1日1回300mgとし，その後はヘモグロビン濃度が目標範囲（10～12g/dL）に維持されるように，1日1回150mg～600mgの間で調整した．投与20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度は下表のとおりであった．

表　20週及び24週の平均ヘモグロビン濃度（g/dL）

	投与前	投与後
バダデュスタット群（例数=23）	9.30±0.67	10.75±0.19 [10.35，11.14]

投与前：平均値±標準偏差，投与後：調整済み平均値±標準誤差，
[　]は両側95%信頼区間

投与 20 週及び 24 週の平均ヘモグロビン濃度が目標範囲内の被験者の割合は，58.3%（14/24 例）であった．
投与開始から24週までの副作用発現頻度は，8.3%（2/24例）であった．副作用は下痢4.2%（1/24例），嘔吐4.2%（1/24例）であった[19]．

18. 薬効薬理

18.1　作用機序

バダデュスタットは，低酸素誘導因子（HIF）-αの分解に関わるプロリン水酸化酵素（PHD）活性を阻害することでHIF-αを安定化する．その結果，内因性エリスロポエチンの産生が亢進し，ヘモグロビン及び赤血球産生亢進作用を発揮する．

18.2　PHD阻害作用

バダデュスタットは，PHDアイソフォームであるヒトPHD1，PHD2及びPHD3をいずれも阻害した（*in vitro*）[20]．

18.3　造血作用

バダデュスタットは正常ラットへの単回経口投与により，血中エリスロポエチン濃度を上昇させた．また，バダデュスタットは正常ラットへの14日間反復経口投与により，ヘモグロビ

ン濃度及び赤血球数増加作用を示した[21].

19. 有効成分に関する理化学的知見

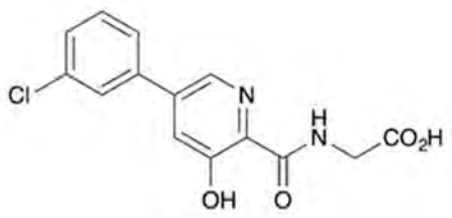
一般名：バダデュスタット（Vadadustat）

化学名：[5-(3-Chlorophenyl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acetic acid

分子式：$C_{14}H_{11}ClN_2O_4$

分子量：306.70

構造式：



融点：174℃

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上，適切に実施すること.

22. 包装

〈バフセオ錠150mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

〈バフセオ錠300mg〉

100錠［10錠（PTP）×10］

23. 主要文献

1) Besarab A, et al.: N Engl J Med. 1998;339:584-90
2) Singh AK, et al.: N Engl J Med. 2006;355:2085-98
3) Pfeffer MA et al.: N Engl J Med. 2009;361:2019-32
4) 田辺三菱製薬(株):健康成人を対象とした薬物動態試験(社内資料)(CTD2.7.6.9)
5) 田辺三菱製薬（株）：母集団薬物動態解析（社内資料）(CTD2.7.2.3.1.9)
6) 田辺三菱製薬（株）：保存期慢性腎臓病患者を対象とした第II相試験（社内資料）(CTD2.7.6.20)
7) 田辺三菱製薬（株）：血液透析患者を対象とした第II相試験（社内資料）(CTD2.7.6.21)
8) 田辺三菱製薬（株）：健康成人を対象とした食事の影響試験（社内資料）(CTD2.7.6.4)
9) 田辺三菱製薬（株）：血漿たん白結合に関する検討（社内資料）(CTD2.7.2.2.1.2)
10) 田辺三菱製薬（株）：マスバランス試験（社内資料）(CTD2.7.6.7)
11) 田辺三菱製薬（株）：代謝に関する検討（社内資料）(CTD2.6.4.5.3)
12) 田辺三菱製薬（株）：腎機能障害患者における薬物動態の検討（社内資料）(CTD2.7.2.2.2.2, 2.7.2.3.1.10)
13) 田辺三菱製薬（株）：肝機能障害患者における薬物動態試験（社内資料）(CTD2.7.6.10)
14) 田辺三菱製薬（株）：トランスポータの*in vitro*評価（社内資料）(CTD2.7.2.2.1.9)
15) 田辺三菱製薬（株）：薬物相互作用試験（社内資料）(CTD2.7.2.2.2.4)
16) 田辺三菱製薬（株）：保存期慢性腎臓病患者を対象とした第III相試験：検証的試験（社内資料）(CTD2.7.6.25)
17) 田辺三菱製薬(株):腹膜透析患者を対象とした第III相試験（社内資料）(CTD2.7.6.27)
18) 田辺三菱製薬（株）：血液透析患者を対象とした第III相試験：検証的試験（社内資料）(CTD2.7.6.26)
19) 田辺三菱製薬(株):血液透析患者を対象とした第III相試験（社内資料）(CTD2.7.6.28)
20) 田辺三菱製薬（株）：*In vitro*薬理作用（社内資料）(CTD2.6.2.2.1)
21) 田辺三菱製薬（株）：*In vivo*薬理作用（社内資料）(CTD2.6.2.2.2)

24. 文献請求先及び問い合わせ先

田辺三菱製薬株式会社　くすり相談センター

〒541－8505 大阪市中央区道修町3－2－10

電話 0120－753－280

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

田辺三菱製薬株式会社

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg

製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.9　一般的名称に係る文書

田辺三菱製薬株式会社

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1　INN

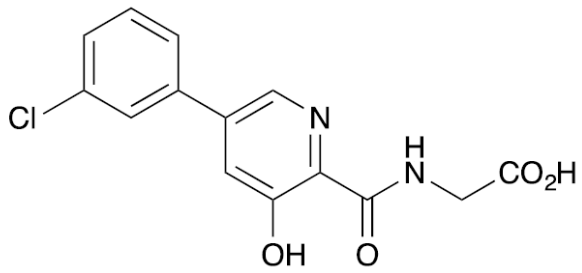
Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (r-INN)として，WHO Drug Information, Vol.30, No.3, 2016, List 76 (p.538)に以下のとおり示された.

r-INN ： vadadustat
化学名： [5-(3-chlorophenyl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acetic acid

1.9.2　JAN

本邦における医薬品一般的名称（JAN）は,「医薬品の一般的名称について（平成 30 年 6 月 27 日薬生薬審発 0627 第 5 号　厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知）」により，以下のとおり定められた.

JAN（日本名）：バダデュスタット
JAN（英名）　：Vadadustat



2

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 76

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.
Lists of Proposed (1–113) and Recommended (1–74) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 16, 2015* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 76

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.
On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–113) et recommandées (1–74) dans la *Liste récapitulative No. 16, 2015* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 76

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.
Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–113) y Recomendadas (1–74) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 16, 2015* (disponible sólo en CD-ROM).

cadena pesada gamma4 (1-444) [*Homo sapiens* VH (IGHV3-30*01 (91.80%) -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) -IGHG4*01 (CH1 (118-215), bisagra S10>P (225) (216-227), CH2 L1.2>A (232) (228-337), CH3 (338-442), CHS (443-444)) (118-444)], (131-214')-disulfuro con la cadena ligera kappa (1'-214') [*Homo sapiens* (V-KAPPA (IGKV1-13*02 (97.90%) -IGKJ4*01) [6.3.9] (1'-107') -IGKC*01, Km3 (108'-214')]; dímero (223-223":226-226")-bisdisulfuro

Heavy chain / Chaîne lourde / Cadena pesada

```
QVQLVESGGG VVQPGRSLRL SCAASGFTFF SYAMHWVRQT PGKGLEWVAV  50
IWFDGSNENY VDSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNTLRAED TAVYYCARDA 100
WSYFDYWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP CSRSTSESTA ALGCLVKDYF 150
PEPVTVSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTKTYTC 200
NVDHKPSNTK VDKRVESKYG PPCPPCPAPE FAGGPSVFLF PPKPKDTLMI 250
SRTPEVTCVV VDVSQEDPEV QFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQFNSTYRVV 300
SVLTVLHQDW LNGKEYKCKV SNKGLPSSIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP 350
SQEEMTKNQV SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS 400
FFLYSRLTVD KSRWQEGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SLGK       444
```

Light chain / Chaîne légère / Cadena ligera

```
VIQLTQSPSS LSASVGDRVT ITCRASQGIS RALAWYQQKP GKGPKLLIYD  50
ASSLESGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ FNSYPLTFGG 100
GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV 150
DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG 200
LSSPVTKSFN RGEC                                        214
```

Disulfide bridges location / Position des ponts disulfure / Posiciones de los puentes disulfuro

Intra-H (C23-C104)	22-96	144-200	258-318	364-422
	22"-96"	144"-200"	258"-318"	364"-422"
Intra-L (C23-C104)	23'-88'	134'-194'		
	23'"-88'"	134'"-194'"		
Inter-H-L (CH1 10-CL 126)	131-214'	131"-214'"		
Inter-H-H (h 8, h 11)	223-223"	226-226'		

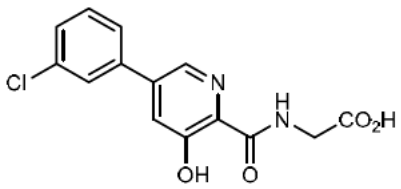
N-glycosylation sites / Sites de N-glycosylation / Posiciones de N-glicosilación
H CH2 N84 4:
294, 294"
Fucosylated complex bi-antennary CHO-type glycans / glycanes de type CHO bi-antennaires complexes fucosylés / glicanos de tipo CHO biantenarios complejos fucosilados

vadadustatum
vadadustat — [5-(3-chlorophenyl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acetic acid

vadadustat — acide [5-(3-chlorophényl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acétique

vadadustat — ácido [5-(3-clorofenil)-3-hidroxipiridina-2-carboxamido]acético

$C_{14}H_{11}ClN_2O_4$



vadastuximabum #
vadastuximab — immunoglobulin G1-kappa, anti-[*Homo sapiens* CD33 (sialic acid binding Ig-like lectin 3, SIGLEC3, SIGLEC-3, gp67, p67)], chimeric monoclonal antibody;
gamma1 heavy chain (1-447) [*Mus musculus* VH (IGHV1-85*01 -(IGHD) -IGHJ4*01) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01, Gm17,1 (CH1 (118-215), hinge (216-230), CH2

薬生薬審発 0627 第 5 号
平 成 30 年 6 月 27 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

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

医薬品の一般的名称について

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

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

（別表２）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称
（平成 18 年 3 月 31 日薬食審査発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表２）

登録番号　29-4-B9

JAN（日本名）：サトラリズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Satralizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L鎖 DIQMTQSPSS LSASVGDSVT ITCQASTDIS SHLNWYQQKP GKAPELLIYY

GSHLLSGVPS RFSGSGSGTD FTFTISSLEA EDAATYYCGQ GNRLPYTFGQ

GTKVEIERTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA SVVCLLNNFY PREAKVQWKV

DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYSLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG

LSSPVTKSFN RGEC

H鎖 QVQLQESGPG LVKPSETLSL TCAVSGHSIS HDHAWSWVRQ PPGEGLEWIG

FISYSGITNY NPSLQGRVTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCARSL

ARTTAMDYWG EGTLVTVSSA STKGPSVFPL APSSKSTSGG TAALGCLVKD

YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSNFGTQTY

TCNVDHKPSN TKVDKTVERK SCVECPPCPA PPVAGPSVFL FPPKPKDTLM

ISRTPEVTCV VVDVSQEDPE VQFNWYVDGV EVHNAKTKPR EEQFNSTFRV

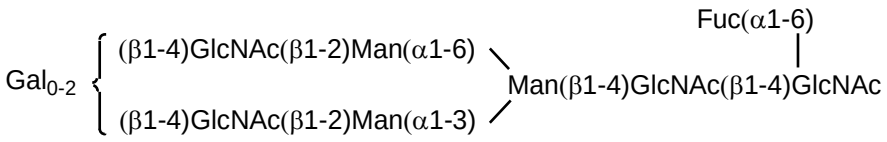
VSVLTVVHQD WLNGKEYKCK VSNKGLPAPI EKTISKTKGQ PREPQVYTLP

PSQEEMTKNQ VSLTCLVKGF YPSDIAVEWE SNGQPENNYK TTPPMLDSDG

SFFLYSKLTV DKSRWQEGNV FSCSVMHEAL HAHYTQKSLS LSP

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；H 鎖 N295：糖鎖結合
L 鎖 C214 – H 鎖 C222，H 鎖 C225 – H 鎖 C225，H 鎖 C228 – H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6340}H_{9776}N_{1684}O_{2022}S_{46}$（タンパク質部分，4 本鎖）

H 鎖　$C_{2155}H_{3328}N_{572}O_{671}S_{17}$

L 鎖　$C_{1015}H_{1564}N_{270}O_{340}S_{6}$

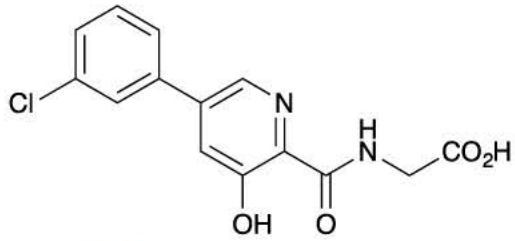
サトラリズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-6 受容体モノクローナル抗体の相補性決定部，ヒトフレームワーク部及びヒト IgG2 の定常部からなる．H 鎖の 133, 135, 139, 140, 221, 266, 353, 417 と 432 番目のアミノ酸残基はそれぞれ Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln, Glu と Ala に置換されており，C 末端の Gly と Lys は除去されている．サトラリズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．サトラリズマブは，443 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ2 鎖）2 本及び 214 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 146,000）である．

Satralizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from a mouse anti-human interleukin-6 receptor monoclonal antibody, human framework regions and human IgG2 constant regions. In the H-chain, the amino acid residues at position 133, 135, 139, 140, 221, 266, 353, 417 and 432 are substituted by Ser, Lys, Gly, Gly, Ser, Gln, Gln, Glu and Ala, respectively, and Gly and Lys at the C-terminus are deleted. Satralizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Satralizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca. 146,000) composed of 2 H-chains (γ2-chains) consisting of 443 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 214 amino acid residues each.

登録番号　29-5-B6

JAN（日本名）：バダデュスタット

JAN（英　名）：Vadadustat



$C_{14}H_{11}ClN_2O_4$

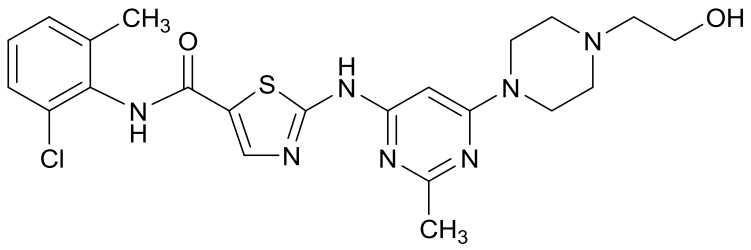
[5-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシアミド]酢酸

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

登録番号　29-5-B7

JAN（日本名）：ダサチニブ

JAN（英　名）：Dasatinib



$C_{22}H_{26}ClN_7O_2S$

N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-({6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-メチルピリミジン-4-イル}アミノ)-1,3-チアゾール-5-カルボキシアミド

N-(2-Chloro-6-methylphenyl)-2-({6-[4-(2-hydroxyethyl)piperazin-1-yl]-2-methylpyrimidin-4-yl}amino)-1,3-thiazole-5-carboxamide

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

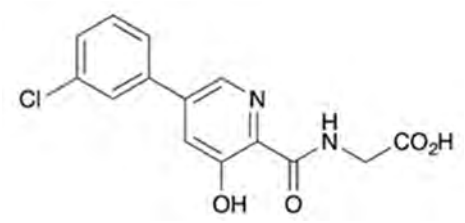
バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg
製造販売承認申請書添付資料

第 1 部（モジュール 1）

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

田辺三菱製薬株式会社

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td colspan="6">[5-(3-Chlorophenyl)-3-hydroxypyridine-2-carboxamido]acetic acid（別名：バダデュスタット）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td colspan="6">腎性貧血</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td colspan="6">通常，成人にはバダデュスタットとして，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．</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td colspan="6">原体：バダデュスタット
製剤：バフセオ錠 150 mg（1 錠中バダデュスタット 150 mg 含有）
バフセオ錠 300 mg（1 錠中にバダデュスタット 300 mg 含有）</td></tr>
<tr><td rowspan="6">毒性</td><td colspan="6">【単回投与毒性試験】</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td colspan="2">投与経路</td><td>性</td><td colspan="2">概算の致死量（mg/kg）</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td colspan="2">経口</td><td>雌雄</td><td colspan="2">＞2000</td></tr>
<tr><td>イヌ</td><td colspan="2">経口</td><td>雌雄</td><td colspan="2">＞700</td></tr>
<tr><td colspan="6"></td></tr>
<tr><td colspan="6">【反復投与毒性試験】</td></tr>
<tr><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量(mg/kg/日)</td><td>無毒性量(mg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>ラット</td><td>7 日</td><td>経口</td><td>0, 400, 500, 600</td><td>なし</td><td>【最小毒性量】400 mg/kg/日
【一般状態等】死亡（500 mg/kg/日以上；喘ぎ呼吸，立毛，活動性低下，トリグリセリドの高値，肝細胞のアポトーシス増加，炎症を伴う心室心筋の多巣性出血及び壊死，リンパ萎縮又はアポトーシス，胃の出血及び腺胃の多巣性びらん，糸球体腎症），体重減少
【血液生化学的検査】AST，ALT，</td></tr>
</table>

						LDH，CK，総ビリルビンの高値，グルコースの低値 【病理学的検査】，脾臓及び骨髄の造血亢進，腎尿細管変性，腺胃のびらん及び炎症
	ラット	4 週	経口	0, 40, 80, 120, 200	120	【最小毒性量】200 mg/kg/日 【一般状態等】死亡（200 mg/kg 日；円背位，粗毛，削痩，喘ぎ呼吸，尿潜血，粘膜の蒼白化，体重増加量及び摂餌量の低値，房室弁の血栓，間質増生及び出血，肺の出血） 【血液学的検査】赤血球系パラメータの高値，血小板数の低値 【血液生化学的検査】UIBC 及び TIBC の高値，血清鉄，グルコース及び K の低値 【尿検査】尿の pH 低値，尿 K クリアランスの高値 【器官重量】肺重量及び脾臓重量の高値 【病理学的検査】脾臓の髄外造血亢進，骨髄の造血亢進，胃のびらん
	ラット	6 ヶ月	経口	0, 20, 40, 60	40	【最小毒性量】60 mg/kg/日 【一般状態等】死亡（60 mg/kg/日；耳介／四肢の発赤，黒色便／便減少，腹部膨満，立毛，後肢の動作異常，活動性低下，体温低下，顔面周囲汚れ，赤血球系パラメータの高値，血小板数及びフィブリノーゲンの低値，血清鉄，TIBC，グルコース及びコレステロールの低値，総ビリルビンの高値，腎臓，心臓，肺，胃，回腸及び盲腸におけるフィブリン血栓及び壊死，脾臓の髄外造血亢進，副腎皮質の肥大） 【血液学的検査】 赤血球系パラメータの高値，血小板数及びフィブリノーゲンの低値

						【血液生化学的検査】 グルコース及びコレステロールの低値 【病理学的検査】脾臓の髄外造血亢進，骨髄の造血亢進，腺胃の出血及び壊死
	イヌ	4 週	経口	0, 30, 60, 120	30	【最小毒性量】60 mg/kg/日 【一般状態等】嘔吐，体重減少，摂餌量の低値 【血液学的検査】赤血球系パラメータ及び血小板数の高値 【血液生化学的検査】血清鉄及びグルコースの低値，AST，LDH，K 及び CK の高値 【器官重量】胸腺重量の低値 【病理学的検査】副腎皮質の単核細胞浸潤（1 例で多核細胞及び壊死細胞を伴う），胸腺の萎縮，骨髄の赤血球系細胞増加
	イヌ	9 ヶ月	経口	0, 10, 25, 50	雄：50 雌：25	【最小毒性量】雄 50 mg/kg/日以上，雌 50 mg/kg/日 【一般状態等】瀕死（50 mg/kg/日の 1 例；活動性低下，よろめき歩行，異常発声，呼吸緩徐，半眼，赤血球系パラメータの高値，副腎皮質の単核細胞浸潤及び肥大細胞） 【病理学的検査】副腎皮質の単核細胞浸潤，肥大細胞及び多核細胞（多核の肥大細胞）
	1)　Day 47 に 80 mg/kg/日を 70 mg/kg/日に，120 mg/kg/日を 90 mg/kg/日に投与量を変更 2)　Day 43 に 90 mg/kg/日を 65 mg/kg/日に投与量を変更 ALP：アルカリフォスファターゼ，ALT：アラニンアミノトランスフェラーゼ，APTT：活性化部分トロンボプラスチン時間，AST：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ，CK：クレアチンキナーゼ，EPO：エリスロポエチン，Hb：ヘモグロビン，Hct：ヘマトクリット，K：カリウム，LDH：乳酸脱水素酵素，RBC：赤血球，RDW：赤血球分布幅，TIBC：総鉄結合能，UIBC：不飽和鉄結合能，WBC：白血球					
副作用	副作用発現率　61 例／481 例＝12.7%					

	副作用の種類　例数　（発現率） 下痢　19 例　（4.0%） 悪心　8 例　（1.7%） 高血圧　7 例　（1.5%） 腹部不快感　4 例　（0.8%） 嘔吐　4 例　（0.8%）　等 臨床検査異常 アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加　2 例　（0.4%） 血中クレアチニン増加　1 例　（0.2%） 血清フェリチン減少　1 例　（0.2%） トランスフェリン飽和度低下　1 例　（0.2%）
会社	田辺三菱製薬株式会社　製剤：輸入

バフセオ錠 150mg
バフセオ錠 300mg
製造販売承認申請書添付資料
第1部（モジュール1）

1.12　添付資料一覧

田辺三菱製薬株式会社

第3部（モジュール3）品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　原薬（バダデュスタット，[redacted]）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.S.1　General Information						
3.2.S.1.1	Nomenclature [Vadadustat, All]	[redacted]	－	－	社内文書	評価
3.2.S.1.2	Structure [Vadadustat, All]	[redacted]	－	－	社内文書	評価
3.2.S.1.3	General Properties [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.2　Manufacture						
3.2.S.2.1	Manufacturer(s) [Vadadustat, All]	[redacted]	－	－	社内文書	評価
3.2.S.2.2	Description of Manufacturing Process and Process Controls [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.2.3	Control of Materials [Vadadustat, All]	[redacted]	－	－	社内文書	評価
3.2.S.2.4	Controls of Critical Steps and Intermediates [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.2.5	Process Validation and/or Evaluation [Vadadustat, All]	[redacted]	－	－	社内文書	評価
3.2.S.2.6	Manufacturing Process Development [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.3　Characterisation						
3.2.S.3.1	Elucidation of Structure and other Characteristics [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.3.2	Impurities [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.4　Control of Drug Substance						
3.2.S.4.1	Specification [Vadadustat, All]	[redacted]	－	－	社内文書	評価
3.2.S.4.2	Analytical Procedures [Vadadustat, All]	[redacted]	－	－	社内文書	評価
3.2.S.4.3	Validation of Analytical Procedures [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価

3.2.S.4.4	Batch Analyses [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.4.5	Justification of Specification [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年5月	海外	社内文書	評価
3.2.S.5 Reference Standards or Materials						
3.2.S.5	Reference Standards or Materials [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.6 Container Closure System						
3.2.S.6	Container Closure System [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価
3.2.S.7 Stability						
3.2.S.7.1	Stability Summary and Conclusions [Vadadustat, All]	[redacted]	—	—	社内文書	評価
3.2.S.7.2	Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment [Vadadustat, All]	[redacted]	—	—	社内文書	評価
3.2.S.7.3	Stability Data [Vadadustat, All]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内文書	評価

3.2.P 製剤（MT-6548，錠剤）

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考
3.2.P.1 製剤及び処方						
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯						
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2.1	Components of the Drug Product [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug Product [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2.2	Drug Product [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	—	—	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.2.3	Manufacturing Process Development [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

3.2.P.2.4	容器及び施栓系（MT-6548，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.2.5	Microbiological Attributes [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.2.6	Compatibility [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.3　製造						
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.3.1	Manufacturer(s) [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.2	Batch Formula [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.3	Description of Manufacturing Process and Process Controls [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.4	Controls of Critical Steps and Intermediates [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.3.5	Process Validation and/or Evaluation [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.4　添加剤の管理						
3.2.P.4.1	Specifications [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.4.1	Specifications [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.4.2	Analytical Procedures [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.3	Validation of Analytical Procedures [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.4	Justification of Specifications [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

3.2.P.4.4	Justification of Specifications [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.4.5	Excipients of Human or Animal Origin [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.4.6	Novel Excipients [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5　製剤の管理						
3.2.P.5.1	Specification(s) [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.1	Specification(s) [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（MT-6548錠150 mg，錠剤）	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（MT-6548錠300 mg，錠剤）	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（MT-6548錠150 mg，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（MT-6548錠300 mg，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4	Batch Analyses [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1	P.5.4 Attachment [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.4-1	P.5.4 Attachment [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities [Vadadustat, 150 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.5	Characterisation of Impurities [Vadadustat, 300 mg Tablets]	[redacted]	－	－	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（MT-6548錠150 mg，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（MT-6548錠300 mg，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.6　標準品又は標準物質						
3.2.P.6	標準品又は標準物質（MT-6548錠150 mg，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価
3.2.P.6	標準品又は標準物質（MT-6548錠300 mg，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	海外	社内資料	評価

3.2.P.7　容器及び施栓系						
3.2.P.7	容器及び施栓系（MT-6548，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8　安定性						
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（MT-6548錠150 mg，錠剤）	[redacted]	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（MT-6548錠300 mg，錠剤）	[redacted]	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（MT-6548錠150 mg，錠剤）	[redacted]	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（MT-6548錠300 mg，錠剤）	[redacted]	－	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（MT-6548錠150 mg，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	安定性データ（MT-6548錠300 mg，錠剤）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	国内	社内資料	評価

3.2.A　その他

3.2.A.1　製造施設及び設備

（バダデュスタット，MT-6548錠150mg及び錠300mg，[redacted]，[redacted]）

該当する資料なし

3.2.A.2　外来性感染性物質の安全性評価

（バダデュスタット，MT-6548錠150mg及び錠300mg，[redacted]，[redacted]）

該当する資料なし

3.2.A.3　添加剤

該当する資料なし

3.2.R　各極の要求資料

該当する資料なし

3.3　参考文献

該当する資料なし

第4部（モジュール4）非臨床試験報告書
4.2　試験報告書
4.2.1　薬理試験
4.2.1.1　効力を裏付ける試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.1-1	AKB-6548-NC-[redacted]	IC_{50} Determination of Vadadustat against Prolyl-4-Hydroxylase Domain 1, Prolyl-4-Hydroxylase Domain 2, and Prolyl-4 Hydroxylase Domain 3	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-2	AKB-6548-NC-[redacted]	IC_{50} Determination of Vadadustat-O-Glucuronide against Prolyl-4-Hydroxylase Domain 2	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-3	[redacted]04989	Effects of ARZ063 on HIF expression and localization in Hep 3B and HUVEC cell lines under normoxia, and evaluation of EPO and VEGF release	[redacted]	20[redacted]年～20[redacted]年	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-4	[redacted]-0302	Single IV Dose and 4-Day Oral Repeat Dose Study to Measure the Effect of 1016548, 1016891, 1016884, 1016886, and 1014924 on the Erythropoietin Response in Male Swiss Webster Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-5	[redacted]-0446	Divided Single and 4 Day Repeat Oral Dose Hemopoietic Efficacy Study of 1016548 in Male Swiss Webster Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-6	[redacted]-0102	7 Day Efficacy Study with 1016891 and 1016548 in Male Swiss Webster Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-7	20065328	AKB-6548: A Single-Dose Pharmacokinetics and 28-day Hematology Study in CByB6F1 Hybrid Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-8	6901490	A Single Dose Oral Gavage Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Study of AKB-6548 in Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.1-9	[redacted]-0146	An 8-Day Repeat Oral Dose Study to Evaluate the Effects on Reticulocytes, Complete Blood Count and Pharmacokinetics of 1016548, 1016899, and 1016453 in Male Sprague Dawley	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.1.1-10	6901491	A 14-Day Oral Gavage Pharmacokinetic/Phamarcodynamic Study of AKB-6548 in Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.1.2 副次的薬理試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.2-1	14651	In Vitro Pharmacology: Safety Profile - Study of PG-1016548 -	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.2-2	100043777	In Vitro Pharmacology Study of AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.2-3	021-1802	Effect of AKB-6548 on Pulmonary Artery Pressure in Telemeterized Male Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.1.3 安全性薬理試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.1.3-1	1008-2361	AKB-6548: A Functional Observational Battery (FOB) Neurological Assessment in Male Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.3-2	701205-2	Evaluation of the Effect of AKB-6548 on the Delayed Rectifier Current Using Human Embryonic Kidney (HEK) 293 Cells Transfected with the Human Ether-a-go-go-Related Gene (hERG)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.3-3	1008-2391	AKB-6548: A Cardiovascular Safety Pharmacology Study Using Radiotelemetry in Conscious Sprague-Dawley Rats Following Oral Gavage Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.3-4	1008-2382	AKB-6548: A Cardiovascular Safety Pharmacology Study Using Radiotelemetry in Conscious Male Beagle Dogs Following Oral Gavage Administration	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.3-5	1008-2371	AKB-6548: Respiratory Assessment in Male Sprague-Dawley Rats Following a Single Oral Gavage	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.1.3-6	0209[redacted]	AKB-6548: Single Oral Dose Renal Study in Male Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2　薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.1-1	[redacted]797026	Validation of an UHPLC/MS/MS Assay for the Determination of AKB-6548, AKB-6548-Acyl-Glucuronide, and AKB-6548-O-Glucuronide Concentrations in Mouse Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-2	[redacted]1259[redacted]	Method Validation for the Quantitation of AKB-6548 and AKB-6548-O-Glucuronide in Mouse Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-3	[redacted]00003[redacted]	Validation of a Method for the Analysis of AKB-6548 in Rat Plasma (K_3EDTA) by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-4	[redacted]318	Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of AKB-6548 in K_3EDTA Rat Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-5	[redacted]0170[redacted]	Method Validation for the Quantitation of AKB-6548, AKB-6548-O-Glucuronide, and AKB-6548-O-Acyl-Glucuronide in Treated Rat Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-6	[redacted]797038	Validation of an UHPLC/MS/MS Assay for the Determination of AKB-6548, AKB-6548-Acyl-Glucuronide, and AKB-6548-O-Glucuronide Concentrations in Rat Plasma Acidified with Citric Acid	[redacted]（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月） [redacted]（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外） [redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-7	[redacted]111	Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of AKB-6548 in K_3EDTA Rabbit Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-8	[redacted]00005[redacted]	Validation of a Method for the Analysis of AKB-6548 in Dog Plasma (K_3EDTA) by LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.1-9	[redacted]319	Validation of an LC-MS/MS Procedure for the Quantification of AKB-6548 in K_3EDTA Dog Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2.1-10	[redacted]0189[redacted]	Method Validation for the Quantitation of AKB-6548 in Dog Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2.2 吸収

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.2-1	6901595	A Single Intravenous Bolus Injection and Oral Gavage Administration Pharmacokinetics Study of AKB-6548 in Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.2-2	[redacted]1129	Mass Balance of [^{14}C]AKB-6548 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2-3（4.2.3.2-8と同一）	20008611	AKB-6548: A 6-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.2-4	6901603	A Single Intravenous Bolus Injection and Oral Gavage Administration Pharmacokinetics Study of AKB-6548 in Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.2-5	[redacted]1132	Mass Balance of [^{14}C]AKB-6548 in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.2-6（4.2.3.2-13と同一）	20008612	AKB-6548: A 9-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.2-7	[redacted]1R2	Solubility, Non-Specific Binding, Chemical Stability, Caco-2 Tolerability, and Permeability of AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2.3 分布

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.3-1	0830[redacted]	Tissue Distribution Study in Rats Following a Single Oral Dose Administration of [^{14}C]AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.3-2	0831[redacted]	Tissue Distribution Study in Dogs Following a Single Oral Dose Administration of [^{14}C]AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.3-3	[redacted]1137	In vitro assessment of AKB-6548 protein binding in mouse, rat, dog, rabbit, and human plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

4.2.2.3-4	[redacted]1159	*In vitro* assessment of AKB-6548-O-glucuronide protein binding in human plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.3-5	[redacted]8106[redacted]	Feto-Placental Transfer and Excretion into Milk after Single Oral Administration of [^{14}C]MT-6548 to Female Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価

4.2.2.4 代謝

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.4-1	[redacted]1131	Identification of [^{14}C]AKB-6548 Metabolites in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.4-2	[redacted]1133	Identification of [^{14}C]AKB-6548 Metabolites in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価
4.2.2.4-3（4.2.3.4.2-1と同一）	20035235	AKB-6548: A 3-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in CD-1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.4-4	[redacted]797035	Determination of AKB-6548, AKB-6548-Acyl-Glucuronide, and AKB-6548-O-Glucuronide in Rat Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.4-5	AKB-6548-NC-[redacted]	Pharmacokinetic Parameters for AKB-6548 and Two Metabolites, AKB-6548-O-Glucuronide and AKB-6548-Acyl-Gucuronide in Rat Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	評価
4.2.2.4-6	14739	ADME-Tox: Metabolic Stability – Study of Compound PG-1016548 –	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.4-7	[redacted]4105	In Vitro Phase I Metabolism of AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.4-8	[redacted]0103	Incubation of AKB-6548 with Human Intestine, Kidney, and Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.4-9	[redacted]4104	In Vitro UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Reaction Phenotyping of AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.4-10	[redacted]0027	Characterization of [^{14}C]-AKB-6548 Metabolites in Human Plasma, Urine and Feces	[redacted]（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）[redacted]（20[redacted]年[redacted]月	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.2.5 排泄

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.5-1 (4.2.2.2-2と同一)	[redacted]1129	Mass Balance of [^{14}C]AKB-6548 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （国内）	社内資料	評価
4.2.2.5-2 (4.2.2.2-5と同一)	[redacted]1132	Mass Balance of [^{14}C]AKB-6548 in Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （国内）	社内資料	評価

4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.2.6-1	8275722	Inhibitory Potential of AKB-6548 towards Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Isoenzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （海外）	社内資料	評価
4.2.2.6-2	8273558	Evaluation of Cytochrome P450 and UGT1A1 Induction Following Exposure of AKB-6548 to Primary Cultures of Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （海外）	社内資料	評価
4.2.2.6-3	[redacted]A028	AKB-6548: Screening In Vitro Human UGT Enzyme Inhibition Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.6-4	[redacted]5102	In Vitro Evaluation of AKB-6548-O-Glucuronide as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) and Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （海外）	社内資料	評価
4.2.2.6-5	[redacted]0236	Non-GLP In Vitro Evaluation of AKB-6548 as an Inhibitor or a Substrate for the Permeability Glycoprotein (P-gp)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （国内）	社内資料	評価
4.2.2.6-6	[redacted]8057	In Vitro Evaluation of AKB-6548 and AKB-6548-O-glucoronide as Inhibitors and Substrates of Human BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2K Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.2.6-7	[redacted]8101	In Vitro Evaluation of AKB-6548 as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	[redacted]（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月） [redacted] （20[redacted]年	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （海外）	社内資料	評価

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考

4.2.3.1-1	[redacted]0154	Acute Tolerability of AKB-6548 After a Single Oral Dose in Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.1-2	[redacted]0153	Oral Dose Escalation and Tolerability with Systemic Exposure of 1016548 in the Male and Female Beagle Dog	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考

4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所 （国内/海外）	掲載誌・ その他	評価/ 参考
4.2.3.2-1	[redacted]0195	AKB-6548: 7-Day Repeat Oral Dose Tolerability and 7-Day Recovery Study in Male and Female Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.2-2	[redacted]0264	AKB-6548 lot A0042/030 and AKB-6548 lot A0042/140: 7-Day Repeat Oral Dose and 7-Day Recovery Study in Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.2-3	[redacted]00006	AKB-6548: A 14-Day Repeat-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawley Rats with a 2-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-4	[redacted]00016	AKB-6548: A 7-Day Oral Range-Finding Study in Female Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.2-5	[redacted]00019	AKB-6548: A 14-Day Repeat-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-6	[redacted]00028	AKB-6548: A 4-Week Oral Toxicity and Toxicokinetic Study With a 4-Week Recovery in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-7	20002194	AKB-6548: A 3-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-8	20008611	AKB-6548: A 6-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Sprague-Dawley Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-9	[redacted]0193	AKB-6548: 7-Day Repeat Oral Dose Tolerability and 7-Day Recovery Study in Male Beagle Dogs	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.2-10	[redacted]00007	AKB-6548: A 14-Day Repeat-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs with a 2-Week Recovery	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.3.2-11	00029	AKB-6548: A 4-Week Repeat-Dose Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in Beagle Dogs with a 4-Week Recovery		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-12	20002195	AKB-6548: A 3-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Dogs		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	評価
4.2.3.2-13	20008612	AKB-6548: A 9-Month Oral Toxicity and Toxicokinetic Study with a 3-Month Recovery in Dogs		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	評価

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 In Vitro試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.3.1-1	503	AKB-6548: Bacterial Reverse Mutation Assay		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	評価
4.2.3.3.1-2	331	AKB-6548: In Vitro Mammalian Chromosome Aberration Test		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	評価
4.2.3.3.1-3	801	GreenScreen Human Cell Genotoxicity Assay		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	参考

4.2.3.3.2 In Vivo試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.3.2-1	139	In Vivo Genetic Toxicology Study: Chromosome Aberration Assay in Peripheral Blood Lymphocytes from Male Sprague Dawley Rats Given AKB-6548 Orally for Five Consecutive Days		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	評価
4.2.3.3.2-2	896	In Vivo Rat Comet Assay: An Alkaline Single Cell Gel Electrophoresis Assay of Liver Cells from Male Sprague-Dawley Rats Administered a Single Dose of AKB-6548 by Oral Gavage		20 年 月～ 20 年 月	（海外）	社内資料	評価

4.2.3.4 がん原性試験

4.2.3.4.1 長期がん原性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考

4.2.3.4.1-1	20057392	AKB-6548: A 2-Year Oral Gavage Carcinogenicity Study in Rats	[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～試験終了まで），[redacted]（20[redacted]年[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.3.4.2　短期又は中期がん原性試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.4.2-1	20035235	AKB-6548: A 3-Month Oral Gavage Toxicity and Toxicokinetic Study in CD-1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.4.2-2	20074101	AKB-6548: 2-Month Oral Range-Finding Toxicity Study in CByB6F1 Hybrid Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.4.2-3	20092949	AKB-6548: A 6-Month Oral Carcinogenicity Study in CByB6F1/Tg rasH2 Hemizygous Mice	[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日，20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～試験終了まで），[redacted]（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～29[redacted]年[redacted]月[redacted]日）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.5.1-1	[redacted]022	AKB-6548: An Oral Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation in Male and Female Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.3.5.2　胚･胎児発生に関する試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.5.2-1	[redacted]006	AKB-6548: An Oral Dose Range-Finding Developmental Toxicity Study in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	[redacted]008	AKB-6548: An Oral Study for Effects on Embryo-fetal Development in Rats with a Toxicokinetic Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価
4.2.3.5.2-3	[redacted]007	AKB-6548: An Oral Dose Range-Finding Developmental Toxicity Study in Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.5.2-4	[redacted]009	AKB-6548: An Oral Study for Effects on Embryo-Fetal Development in Rabbits with a Toxicokinetic Evaluation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.5.3-1	[redacted]037	AKB-6548: An Oral Study for Effects on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価

4.2.3.7 その他の毒性試験

4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.3-1	[redacted]0385-R1 and R2	Hemolysis and pH Analysis of Mouse, Dog, and Rat Whole Bloods Treated with AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.7.3-2	[redacted]7081	A 7-Day Study of AKB-6548 by Oral Gavage in Sprague Dawley Rats with a Cardiovascular Assessment and 7-Day Recovery Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考

4.2.3.7.7 その他の試験

資料番号	試験番号	試験表題	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内/海外）	掲載誌・その他	評価/参考
4.2.3.7.7-1	[redacted]1158017	The Extinction Coefficients Determination for AKB-6548, AKB-9778, AKB-9089, and AKB-4924	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考
4.2.3.7.7-2	[redacted]001	Phototoxic Properties of Test Agents	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	参考

4.2.3.7.7-3	20055304	Phototoxicity Study to Determine the Effects of 3-Day Oral Administration of AKB-6548 on Eyes and Skin in Pigmented Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted] （海外）	社内資料	評価

試験表題中の1016548及びAKB-6548 はいずれもMT-6548と同一である

4.3 参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
4.3-1	Hara S, Hamada J, Kobayashi C, Kondo Y, Imura N. Expression and characterization of hypoxia-inducible factor (HIF)-3alpha in human kidney: suppression of HIF-mediated gene expression by HIF-3alpha. Biochem Biophys Res Commun. 2001;287(4):808-13.	2.4	1
4.3-2	Appelhoff RJ, Tian YM, Raval RR, Turley H, Harris AL, Pugh CW, et al. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. J Biol Chem. 2004;279(37):38458-65.	2.4	2
4.3-3	Siddiq A, Aminova LR, Ratan RR. Hypoxia inducible factor prolyl 4-hydroxylase enzymes: center stage in the battle against hypoxia, metabolic compromise and oxidative stress. Neurochem Res. 2007;32(4-5):931-46.	2.4	3
4.3-4	Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxic response. Acta Physiol. 2013;208(2):148-65.	2.4	4
4.3-5	Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiol. 2000;88(4):1474-80.	2.4	5
4.3-6	Patel SA, Simon MC. Biology of hypoxia-inducible factor-2α in development and disease. Cell Death Differ. 2008;15(4):628-34.	2.4	6
4.3-7	Yeo EJ, Cho YS, Kim MS, Park JW. Contribution of HIF-1α or HIF-2α to erythropoietin expression: in vivo evidence based on chromatin immunoprecipitation. Ann Hematol. 2008;87(1):11-7	2.4	7
4.3-8	Peyssonnaux C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). J Clin Invest. 2007;117(7):1926-32.	2.4	8
4.3-9	Peyssonnaux C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors in iron metabolism. Cell Cycle. 2008;7(1):28-32.	2.4	9
4.3-10	Rankin EB, Biju MP, Liu Q, Unger TL, Rha J, Johnson RS, et al. Hypoxia-inducible factor-2 (HIF-2) regulates hepatic erythropoietin in vivo. J Clin Invest. 2007;117(4):1068-77.	2.4	10
4.3-11	Adamson JW, Eschbach JW. Erythropoietin for end-stage renal disease. N Eng J Med. 1998;339(9):625-7.	2.4	11
4.3-12	McCullough PA, Lepor NE. The deadly triangle of anemia, renal insufficiency, and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment. Rev Cardiovasc Med. 2005;6(1):1-10.	2.4	12
4.3-13	Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007;22(10):2900-8.	2.4	13
4.3-14	Ifudu O. Care of patients undergoing hemodialysis. N Eng J Med. 1998;339(15):1054-62.	2.4	14
4.3-15	Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C. Morbidity and mortality on maintenance haemodialysis. Nephron 1998;80(4):380-400.	2.4	15

4.3-16	Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-98.	2.4	16
4.3-17	Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2019−32.	2.4	17
4.3-18	Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008;74(6);791−8.	2.4	18
4.3-19	McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2013;37(6):549-58.	2.4	19
4.3-20	Powell FL, Fu Z. HIF-1 and ventilatory acclimation to chronic hypoxia. Respir Physiol Neurobiol. 2008;164(1-2):282-7.	2.4 2.6.2	20 5
4.3-21	Yeh TL, Leissing TM, Abboud MI, Thinnes CC, Atasoylu O, Holt-Martyn JP, et al. Molecular and cellular mechanisms of HIF prolyl hydroxylase inhibitors in clinical trials. Chem Sci. 2017;8(11):7651-68.	2.6.2	1
4.3-22	Ryan JJ, Marsboom G, Archer SL. Rodent models of group 1 pulmonary hypertension. Handb Exp Pharmacol. 2013;218:105-49.	2.6.2	2
4.3-23	Hasegawa J, Wagner K, Karp D, Li D, Shibata J, Heringlake M, et al. Altered pulmonary vascular reactivity in mice with excessive erythrocytosis. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169(7):829-35.	2.6.2	3
4.3-24	[redacted]; Final report; Expert assessment of effect of AKB-6548 on pulmonary artery pressure in telemeterized male rats. [redacted] project number [redacted]005.	2.6.2	4
4.3-25	Andrejak M, Tribouilly C. Drug-induced valvular heart disease: an update. Arch Cardiovasc Dis. 2013;106(5):333-9.	2.6.6	1
4.3-26	Andrews DA, Pyrah ITG, Boren BM, Tannehill-Gregg SH, Lightfoot-Dunn RM. High hematocrit resulting from administration of erythropoiesis-stimulating agents is not fully predictive of mortality or toxicities in preclinical species. Toxicol Pathol. 2014;42(3):510-	2.6.6	2
4.3-27	Takaoka M, Sehata S, Maejima T, Imai T, Torii M, Satoh H, et al. Interlaboratory comparison of short-term carcinogenicity studies using CB6F1-rasH2 transgenic mice. Toxicol Pathol. 2003;31:191-9.	2.6.6	3
4.3-28	Nambiar PR, Turnquist SE, Morton D. Spontaneous tumor incidence in rasH2 mice: review of internal data and published literature. Toxicologic Pathology. 2012;40(4):614-23.	2.6.6	4
4.3-29	Wang T, Leng YF, Zhang Y, Xue X, Kang YQ, Zhang Y. Oxidative stress and hypoxia-induced factor 1α expression in gastric ischemia. World J Gastroenterol 2011;17:1915-22.	2.6.6	5
4.3-30	Beck J, Henschel C, Chou J, Lin A, Del Balzo U. Evaluation of the carcinogenic potential of Roxadustat (FG-4592), a small molecule inhibitor of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase in CD-1 mice and Sprague Dawley rats. Int J Toxicol. 2017;36(6):427-39.	2.6.6	6
4.3-31	Highman B, Altland PD. Acclimatization response and pathologic changes in rats at an altitude of 25,000 feet. AMA Arch Pathol. 1949; 48(6):503-15.	2.6.6	7
4.3-32	Xie G, Zheng L, Ou J, Huang H, He J, Li J, et al. Low expression of prolyl hydroxylase 2 is associated with tumor grade and poor prognosis in patients with colorectal cancer. Experimental Biology and Medicine; 2012;237(7):860-6.	2.6.6	8

4.3-33	Rawluszko AA, Bujnicka KE, Horbacka K, Krokowicz P, Jagodzinski PP. Expression and DNA methylation levels of prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and asparaginyl hydroxylase FIH in colorectal cancer. BMC Cancer. 2013;13:526.	2.6.6	9
4.3-34	Andersen S, Donnem T, Stenvold H, Al-Saad S, Al-Shibli K, Busund LT, et al. Overexpression of the HIF hydroxylases PHD1, PHD2, PHD3 and FIH are individually and collectively unfavorable prognosticators for NSCLC survival. PLoS one; 2011;6(8):e23847. doi:10.1371/journal.pone.0023847.	2.6.6	10
4.3-35	Che J, Jiang D, Zheng Y, Zhu B, Zhang P, Lu D, et al. Polymorphism in PHD1 gene and risk of non-small cell lung cancer in a Chinese population. Tumor Biol. 2014;35:8921-5.	2.6.6	11
4.3-36	Kaufmann MR, Schraml P, Hermanns T, Wenger RH, Camenisch G. Onconeuronal antigen Cdr2 correlates with HIF prolyl-4-hydroxylase PHD1 and worse prognosis in renal cell carcinoma. Experimental and Molecular Pathology. 2013;94:453-7.	2.6.6	12
4.3-37	Isaacs JS, Jung YJ, Mole DR, Lee S, Torres-Cabala C, Chung YL, et al. HIF overexpression correlates with biallelic loss of fumarate hydratase in renal cancer: Novel role of fumarate in regulation of HIF stability. Cancer Cell. 2005;8:143-53.	2.6.6	13
4.3-38	Fu XS, Choi E, Bubley GJ, Balk SP. Identification of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) polymorphism as a mutation in prostate cancer that prevents normoxia-induced degradation. The Prostate. 2005;63:215-21.	2.6.6	14
4.3-39	Kuo WH, Shih CM, Lin CW, Cheng WE, Chen SC, Chen W, et al. Association of hypoxia inducible factor-1 α polymorphisms with susceptibility to non-small-cell lung cancer. Translational Research. 2012;159:42-50.	2.6.6	15
4.3-40	Seeber LM, Horrée N, Vooijs MA, Heintz AP, van der Wall E, Verheijen RH, et al. The role of hypoxia inducible factor-1alpha in gynecological cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2011;78:173-84.	2.6.6	16
4.3-41	Mandriota SJ, Turner KJ, Davies DR, Murray PG, Morgan NV, Sowter HM, et al. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. Cancer Cell. 2002;1:459-68.	2.6.6	17
4.3-42	Kim WY, Kaelin WG. Role af VHL gene mutation in human cancer. J Clin Oncol. 2004;22:4991-5004.	2.6.6	18
4.3-43	Zhang T, Niu X, Liao L, Cho EA, Yang H. The contributions of HIF-target genes to tumor growth in RCC. PLoS ONE. 2013;8(11):e80544.	2.6.6	19
4.3-44	Pan J, Yeger H, Ratcliffe P, Bishop T, Cutz E. Hyperplasia of pulmonary neuroepithelial bodies (NEB) in lungs of prolyl hydroxylase-1 (PHD-1) deficient mice. Adv Exp Med Biol. 2012;758:149-55.	2.6.6	20
4.3-45	Pan J, Bishop T, Ratcliffe PJ, Yeger H, Cutz E. Hyperplasia and hypertrophy of pulmonary neuroepithelial bodies, presumed airway hypoxia sensors, in hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase-deficient mice. Hypoxia. 2016;4:69-80.	2.6.6	21
4.3-46	Beck J, Meier-Davis S, Henschel C, Chou J, Lin A, del Balzo U. Evaluation of the carcinogenic potential of FG-2216, a small molecule inhibitor of HIF-PH in CD-1 mice and Sprague-Dawley rats. Int J Toxicol. 2011;30(1):109-10.	2.6.6	22

第5部（モジュール5）臨床試験報告書
5.2　全臨床試験一覧表

5.3　試験報告書及び関連情報
5.3.1　生物薬剤学試験報告書
5.3.1.1　バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
該当する資料なし
5.3.1.2　比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.2-1	Open-Label Single-Dose Assessment of Relative Bioavailability of 315 mg Tablet Formulation and Capsule Formulation Administered to Healthy Volunteers Under Fasting Conditions	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	無
5.3.1.2-2	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess the Relative Bioavailability of Test and Reference Formulations of AKB-6548 Tablets and to Evaluate the Effect of Food on the Bioavailability of AKB-6548	[redacted]	2015年4月～2015年4月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	有
5.3.1.2-3	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Two-Period Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence Between Test and Reference Formulations of Vadadustat 150 mg Tablets	[redacted]	2018年3月～2018年5月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	有
5.3.1.2-4	A Randomized, Open-Label, Single-Dose, Three-Period Six-Sequence Crossover Study in Healthy Adults to Assess Bioequivalence Between Test and Reference Vadadustat 450 mg and 150 mg Tablets and to Determine Food Effect on the 450 mg Vadadustat Tablet	[redacted]	2018年8月～2018年9月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	有

5.3.1.3　In Vitro－In Vivoの関連を検討した試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.3-1	Formulation Development of Vadadustat Dosage Forms	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月(終了)	Akebia Therapeutics, Inc.(海外)	社内資料	評価	無
5.3.1.3-2	Dissolution Method Development Report for Vadadustat 150 mg and 300 mg Tablets	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月(終了)	Akebia Therapeutics, Inc.(海外)	社内資料	評価	無

5.3.1.4　生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.1.4-1	VALIDATION OF AN LC-MS/MS PROCEDURE FOR THE QUANTIFICATION OF AKB-6548 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月(終了)	[redacted](海外)	社内資料	評価	無
5.3.1.4-2	PARTIAL VALIDATION OF A PROCEDURE FOR THE QUANTIFICATION OF AKB-6548 IN K_2EDTA HUMAN PLASMA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月(終了)	[redacted](海外)	社内資料	評価	無
5.3.1.4-3	Validation of an UHPLC/MS/MS Assay for the Determination of AKB-6548, AKB-6548-Acyl-Glucuronide, and AKB-6548-O-Glucuronide Concentrations in Human Plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	社内資料	評価	無
5.3.1.4-4	Validation of an UHPLC/MS/MS Assay for the Determination of AKB-6548, AKB-6548-Acyl-Glucuronide, and AKB-6548-O-Glucuronide Concentrations in Human Plasma Acidified with Citric Acid	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted](海外)	社内資料	評価	無

5.3.1.4-5	Additional Matrix Stability Determination of AKB-6548, AKB-6548-Acyl-Glucuronide, and AKB-6548-O-Glucuronide Concentrations in Human Plasma Acidified with Citric Acid	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.1.4-6	Method Validation for the Quantitation of AKB-6548, AKB-6548-O-Glucuronide, and AKB-6548-O-Acyl-Glucuronide in Acidified Human Plasma by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.1.4-7	Validation of an UHPLC/MS/MS Assay for the Determination of AKB-6548, AKB-6548-Acyl-Glucuronide, and AKB-6548-O-Glucuronide Concentrations in Human Urine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.1.4-8	Method Validation for the Quantitation of AKB-6548 in Treated Human Urine by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.1.4-9	Method Validation for the Quantitation of AKB-6548-O-Glucuronide in Treated Human Urine by Turbo Ion Spray LC/MS/MS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

5.3.2.1　血漿蛋白結合試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.2.1-1 (4.2.2.3-3と同一)	*In vitro* assessment of AKB-6548 protein binding in mouse, rat, dog, rabbit, and human plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価	無
5.3.2.1-2 (4.2.2.3-4と同一)	*In vitro* assessment of AKB-6548-O-glucuronide protein binding in human plasma	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価	無
5.3.2.1-3	*In vitro* Plasma Protein Binding of MT-6548 in Subjects with Renal Impairment	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価	無

5.3.2.2　肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.2.2-1 (4.2.2.4-7と同一)	In Vitro Phase I Metabolism of AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.2.2-2 (4.2.2.4-8と同一)	Incubation of AKB-6548 with Human Intestine, Kidney, and Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年4月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.2.2-3 (4.2.2.4-9と同一)	In Vitro UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) Reaction Phenotyping of AKB-6548	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.2.2-4 (4.2.2.6-1と同一)	Inhibitory Potential of AKB-6548 towards Human Hepatic Microsomal Cytochrome P450 Isoenzymes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.2.2-5 (4.2.2.6-2と同一)	Evaluation of Cytochrome P450 and UGT1A1 Induction Following Exposure of AKB-6548 to Primary Cultures of Human Hepatocytes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無

5.3.2.2-6 (4.2.2.6-4と同一)	In Vitro Evaluation of AKB-6548-O-Glucuronide as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) and Uridine Diphosphate Glucuronosyltransferase (UGT) Enzymes in Human Liver Microsomes	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.2.2-7 (4.2.2.6-3と同一)	AKB-6548: Screening In Vitro Human UGT Enzyme Inhibition Assay	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.2.2-8 (4.2.2.6-6と同一)	In Vitro Evaluation of AKB-6548 and AKB-6548-O-glucoronide as Inhibitors and Substrates of Human BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 and MATE2K Transporters	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.2.2-9 (4.2.2.6-5と同一)	Non-GLP In Vitro Evaluation of AKB-6548 as an Inhibitor or a Substrate for the Permeability Glycoprotein (P-gp)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（国内）	社内資料	評価	無
5.3.2.2-10 (4.2.2.6-7と同一)	In Vitro Evaluation of AKB-6548 as an Inhibitor and a Substrate of Human ABC and SLC Transporters	[redacted]（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月） [redacted] （20[redacted]年[redacted]月）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無

5.3.2.3　他のヒト生体試料を用いた試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.2.3-1 (4.2.2.2-7と同一)	Solubility, Non-Specific Binding, Chemical Stability, Caco-2 Tolerability, and Permeability of AKB-6548	[redacted]	開始不明～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無
5.3.2.3-2 (4.2.2.4-10と同一)	Characterization of [^{14}C]-AKB-6548 Metabolites in Human Plasma, Urine and Feces	[redacted]（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月） [redacted]（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]月）	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	無

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

5.3.3.1　健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.3.1-1	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Oral, Single-Ascending Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	無
5.3.3.1-2	A Phase 1b Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multiple Ascending Dose Cohort Trial to Assess the Safety, Tolerability and Pharmacodynamic Response of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	無
5.3.3.1-3	An Open-Label, Single-Dose, Single-Centre, Phase 1 Study to Assess the Absorption, Metabolism, Excretion, and Pharmacokinetics of [14-C]-AKB-6548 in Healthy Male Volunteers	[redacted]	2013年7月～2013年7月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	無

5.3.3.2　患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.2-1	A PHASE 2A SINGLE DOSE, OPEN LABEL STUDY TO ASSESS THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF AKB-6548 IN SUBJECTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (CKD), STAGES 3 AND 4	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	無

5.3.3.3　内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.3-1	A Double-Blind, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Vadadustat (AKB-6548) in Healthy Japanese and Caucasian Subjects	[redacted]	2015年10月～2016年1月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	評価	有
5.3.3.3-2	Phase 1, Open-Label, Parallel-Group, Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Vadadustat in Subjects with Normal and Impaired Hepatic Function	[redacted]	2018年6月～2018年10月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	有

5.3.3.4　外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.3.4-1	A Clinical Pharmacological Study to Evaluate the Effects of Oral Irons and Iron-Containing Phosphate Binders on the Pharmacokinetics of MT-6548 in Healthy Male Volunteers	[redacted]	2018年8月～2018年9月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	評価	有

5.3.3.4-2	PHASE 1 OPEN-LABEL STUDY TO ASSESS THE PHARMACOKINETICS, SAFETY, AND TOLERABILITY OF ORAL DOSING OF AKB-6548 IN SUBJECTS WITH ANEMIA SECONDARY TO END-STAGE RENAL DISEASE (ESRD), UNDERGOING CHRONIC HEMODIALYSIS	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	Akebia Therapeutics, Inc. (海外)	社内資料	参考	無
5.3.3.4-3	An Open-Label, Randomized, Single-Dose Study to Evaluate the Effects of 325 mg Ferrous Sulfate Tablet (65 mg Iron) on the Pharmacokinetics of 450 mg Dose of AKB-6548 in Healthy Male Volunteers	[redacted]	2014年12月～2014年12月	Akebia Therapeutics, Inc. (海外)	社内資料	参考	有
5.3.3.4-4	An Open-Label Study in Healthy Subjects to Assess the Effect of Once-Daily Multiple Dosing of Vadadustat (AKB-6548) on the Pharmacokinetics of the CYP2C9 Substrate Celecoxib	[redacted]	2015年7月～2015年7月	Akebia Therapeutics, Inc. (海外)	社内資料	参考	有
5.3.3.4-5	A Phase 1, Two-Part, Open-Label Study In Healthy Adult Volunteers to Assess a Single Dose of Vadadustat As a Victim in Drug-Drug Interactions With Cyclosporine, Probenecid and Rifampin	[redacted]	2018年6月～2018年8月	Akebia Therapeutics, Inc. (海外)	社内資料	参考	有
5.3.3.4-6	A Phase 1, Three-Part, Open-Label Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat As a Perpetrator in Drug-Drug Interactions with Rosuvastatin, Sulfasalazine, Pravastatin, Atorvastatin and Simvastatin	[redacted]	2018年5月～2018年11月	Akebia Therapeutics, Inc. (海外)	社内資料	参考	有
5.3.3.4-7	A Phase 1 Open-Label, Three Arm Study in Healthy Adult Volunteers to Assess Vadadustat As a Perpetrator in Drug-Drug Interactions with Digoxin, Adefovir and Furosemide	[redacted]	2018年6月～2018年9月	Akebia Therapeutics, Inc. (海外)	社内資料	参考	有
5.3.3.4-8	A Phase 1, Fixed Sequence, Open-Label Study in Healthy Adult Subjects to Evaluate the Effect of Multiple Doses of Rabeprazole on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Vadadustat	[redacted]	2018年9月～2018年11月	Akebia Therapeutics, Inc. (海外)	社内資料	参考	無

5.3.3.5　ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.3.5-1	Population Pharmacokinetic Analysis for Vadadustat in Healthy Volunteers and Patients with Chronic Kidney Disease	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]（海外）	社内資料	評価	有

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1　健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.4.1-1	A Phase 1, Single-Center, Partially Double-Blinded, Active and Placebo Controlled, Randomized 4-Way Crossover Study to Evaluate the Effect of AKB-6548 on Cardiac Repolarization Intervals in Healthy Volunteers	[redacted]	2014年1月～2014年4月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	評価	有

5.3.4.2　患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

該当する資料なし

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価／参考	申請電子データ有無
5.3.5.1-1	Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects with Anemia Secondary to Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD)	[redacted]	2016年10月～2017年7月	Akebia Therapeutics, Inc.（国内）	社内資料	評価	有

5.3.5.1-2	Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects with Anemia Secondary to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD)	[redacted]	2016年12月～2017年10月	Akebia Therapeutics, Inc.（国内）	社内資料	評価	有
5.3.5.1-3	Phase 2a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose Range Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 42-day Repeat Oral Doses of AKB-6548 in Subjects with Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and 4	[redacted]	2011年6月～2012年2月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	有
5.3.5.1-4	Phase 2b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Safety, and Tolerability to 20 Weeks of Oral Dosing of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), GFR Categories G3a-G5 (Stages 3, 4, and 5) (Pre-Dialysis)	[redacted]	2013年7月～2014年9月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	有
5.3.5.1-5	Phase 2 Open-Label Study to Assess the Efficacy, Safety, and Tolerability of AKB-6548 in Subjects With Anemia Secondary to End-Stage Renal Disease (ESRD), Undergoing Chronic Hemodialysis	[redacted]	2014年9月～2015年7月	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	参考	有
5.3.5.1-6	MT-6548 の保存期慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第III 相検証的試験｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とした非盲検比較試験｝（治療期間24週固定データ）	[redacted]	2017年10月～2019年1月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	評価	有

5.3.5.1-7	MT-6548 の血液透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第III 相検証的試験{ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)を対照薬とした二重盲検比較試験}(治療期間24週固定データ)	[redacted]	2018年2月～ 2018年12月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	評価	有
5.3.5.1-8	MT-6548 の保存期慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第III 相検証的試験{ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)を対照薬とした非盲検比較試験}(最終固定データ)	[redacted]	2017年10月～ 2019年8月	田辺三菱製薬株式会社(国内)	社内資料	評価	有
5.3.5.1-9	MT-6548 の血液透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第III 相検証的試験{ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)を対照薬とした二重盲検比較試験}(最終固定データ)	[redacted]	2018年2月～ 2019年7月	田辺三菱製薬株式会社(国内)	社内資料	評価	有

5.3.5.2　非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.2-1	MT-6548 の腹膜透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第III 相臨床試験	[redacted]	2018年1月～ 2018年12月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	評価	有
5.3.5.2-2	MT-6548 の血液透析を実施中の慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第III 相臨床試験	[redacted]	2018年3月～ 2018年12月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	評価	有
5.3.5.2-3	Phase 2a Open-Label Pilot Study to Assess the Pharmacodynamic Response, Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of 28-day Repeat Oral Doses of AKB-6548 in Subjects with Anemia Secondary to Chronic Kidney Disease (CKD), Stages 3 and/or 4	[redacted]	2010年10月～ 2011年4月	Akebia Therapeutics, Inc.(海外)	社内資料	参考	無

5.3.5.3　複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.3-1	慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象としたMT-6548のCTD 用統合解析 統計解析計画書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	—	有

5.3.5.3-2	慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象としたMT-6548のCTD 用統合解析 解析結果	—	—	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	—	有
5.3.5.3-3	最終固定データ解析用　慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象としたMT-6548 のCTD 用統合解析 統計解析計画書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	—	有
5.3.5.3-4	最終固定データ解析用　慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象としたMT-6548 のCTD 用統合解析 解析結果	—	—	田辺三菱製薬株式会社(国内)	社内資料	—	有

5.3.5.4　その他の臨床試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.5.4—1	DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT VADADUSTAT (AKB-6548)	Akebia Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書作成日）	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	—	有
5.3.5.4—2	QUARTERLY HEPATIC SAFETY UPDATE VADADUSTAT (AKB-6548)	Akebia Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書作成日）	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	—	有
5.3.5.4—3	Phase 2, Randomized, Double blind, Placebo Controlled, Dose Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects with Anemia Secondary to Non Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (NDD CKD)の追加解析計画書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	—	有
5.3.5.4—4	Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects with Anemia Secondary to Non-Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD)の追加解析結果	—	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	—	有

5.3.5.4―5	PHASE 2, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, DOSE-FINDING STUDY TO ASSESS THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF VADADUSTAT IN JAPANESE SUBJECTS WITH ANEMIA SECONDARY TO DIALYSIS-DEPENDENT CHRONIC KIDNEY DISEASE (DD-CKD)の追加解析計画書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	―	有
5.3.5.4―6	Phase 2, Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Dose-Finding Study to Assess the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Vadadustat in Japanese Subjects with Anemia Secondary to Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (DD-CKD)追加解析結果	―	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	―	有
5.3.5.4―7	MT-6548 の保存期慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第III 相検証的試験｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とした非盲検比較試験｝追加解析計画書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	―	有
5.3.5.4―8	MT-6548 の保存期慢性腎臓病に伴う貧血患者を対象とした第III 相検証的試験｛ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とした非盲検比較試験｝追加解析報告書	―	―	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	―	有
5.3.5.4―9	MT-6548の参考資料とした試験における死亡・重篤な有害事象一覧	―	―	田辺三菱製薬株式会社（国内）	社内資料	―	有
5.3.5.4―10	DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT VADADUSTAT (AKB-6548)	Akebia Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書作成日）	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	―	有

5.3.5.4—11	QUARTERLY HEPATIC SAFETY UPDATE VADADUSTAT (AKB-6548)	Akebia Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書作成日）	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	—	有
5.3.5.4—12	QUARTERLY HEPATIC SAFETY UPDATE VADADUSTAT (AKB-6548)	Akebia Therapeutics, Inc.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日（報告書作成日）	Akebia Therapeutics, Inc.（海外）	社内資料	—	有

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

該当する資料なし

5.3.7　患者データー覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所（国内／海外）	掲載誌・その他	評価/参考	申請電子データ有無
5.3.7—1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7—2	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7—3	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7—4	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	—	—	—	—	—	—
5.3.7—5	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図	—	—	—	—	—	—

5.4　参考文献

資料番号	表題，著者名，出典	モジュール番号	文献番号
5.4—1	Pergola PE, Spinowitz BS, Hartman CS, Maroni BJ, Haase VH. Vadadustat, a novel oral HIF stabilizer, provides effective anemia treatment in nondialysisdependent chronic kidney disease. Kidney Int. 2016;90(5):1115-22.	2.5	［1］
5.4—2	日本腎臓学会. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京: 東京医学社; 2018.	2.5	［2］
5.4—3	日本透析医学会ホームページ [Internet]. Japan: The Japanese Society for Dialysis Therapy. [cited 2019 Apr 13]. Available from: https://docs.jsdt.or.jp/overview/	2.5	［3］
5.4—4	日本透析医学会. 2015年版慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌. 2016;49(2):89-158.	2.5 2.7.3	［4］ ［1］
5.4—5	Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. Cleve Clin J Med. 2006;73(3):289-97.	2.5	［5］
5.4—6	Ganz T, Nemeth E. Iron balance and the role of hepcidin in chronic kidney disease. Semin Nephrol. 2016;36(2):87-93.	2.5	［6］
5.4—7	Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2007;72:S4-9.	2.5	［7］
5.4—8	Stauffer ME, Fan T. Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States. PLoS One [Internet]. 2014 [cited 2019 Apr 13];9(1):e84943. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3879360/pdf/pone.0084943.pdf	2.5	［8］
5.4—9	Kohagura K, Tomiyama N, Ninjo K, Takishita S, Iseki K. Prevalence of anemia according to stage of chronic kidney disease in a large screening cohort of Japanese. Clin Exp Nephrol. 2009;13(6):614-20.	2.5	［9］
5.4—10	Fishbane S, Spinowitz B. Update on anemia in ESRD and earlier stages of CKD: core curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018;71(3):423-35.	2.5	［10］
5.4—11	Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney Int. 2004;66(3):1131-8.	2.5	［11］
5.4—12	Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2013;9:291-301.	2.5	［12］
5.4—13	McCullough PA, Lepor NE. The deadly triangle of anemia, renal insufficiency, and cardiovascular disease: implications for prognosis and treatment. Rev Cardiovasc Med. 2005;6(1):1-10.	2.5	［13］
5.4—14	McCullough PA, Lepor NE. Piecing together the evidence on anemia: the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. Rev Cardiovasc Med. 2005;6 Suppl. 3:S4-12.	2.5	［14］
5.4—15	McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. Cardiovascular toxicity of epoetin-alfa in patients with chronic kidney disease. Am J Nephrol. 2013;37(6):549-58.	2.5	［15］
5.4—16	Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. Am J Kidney Dis. 2012;59(1):108-16.	2.5	［16］
5.4—17	Solomon SD, Uno H, Lewis EF, Eckardt KU, Lin J, Burdmann EA, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010;363(12):1146-55.	2.5	［17］
5.4—18	Elliott J, Mishler D, Agarwal R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. Adv Chronic Kidney Dis. 2009;16(2):94-100.	2.5	［18］
5.4—19	Kuo KL, Hung SC, Lin YP, Tang CF, Lee TS, Lin CP, et al. Intravenous ferric chloride hexahydrate supplementation induced endothelial dysfunction and increased cardiovascular risk among hemodialysis patients. PLoS One [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 13];7(12):e50295. Available from: https://www ncbi nlm nih.gov/pmc/articles/PMC3515606/pdf/pone.0050295.pdf	2.5	［19］

5.4—20	Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Winkelmayer WC, Kshirsagar AV. Infection risk with bolus versus maintenance iron supplementation in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2013;24(7):1151-8.	2.5	［20］
5.4—21	Siddiq A, Aminoval LR, Rantan RR. Hypoxia inducible factor prolyl 4-hydroxylase enzymes: center stage in the battle against hypoxia, metabolic compromise and oxidative stress. Neurochem Res. 2007;32(4-5):931-46.	2.5	［21］
5.4—22	Chavez JC, Baranova O, Lin J, Pichiule P. The transcriptional activator hypoxia inducible factor 2 (HIF-2/EPAS-1) regulates the oxygen-dependent expression of erythropoietin in cortical astrocytes. J Neurosci. 2006;26(37):9471-81.	2.5	［22］
5.4—23	Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. Acta Physiol. 2013;208(2):148-65.	2.5	［23］
5.4—24	Appelhoff RJ, Tian YM, Raval RR, Turley H, Harris AL, Pugh CW, et al. Differential function of the prolyl hydroxylases PHD1, PHD2, and PHD3 in the regulation of hypoxia-inducible factor. J Biol Chem. 2004;279(37):38458-65.	2.5	［24］
5.4—25	Peyssonnaux C, Nizet V, Jnhnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. Cell Cycle. 2008;7(1):28-32.	2.5	［25］
5.4—26	Goetze O, Schmitt J, Spliethoff K, Theurl I, Weiss G, Swinkels DW, et al. Adaptation of iron transport and metabolism to acute high-altitude hypoxia in mountaineers. Hepatology. 2013;58(6):2153-62.	2.5	［26］
5.4—27	Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. Am J Physiol Renal Physiol. 2006;291(2):F271-81.	2.5	［27］
5.4—28	Kojima I, Tanaka T, Inagi R, Kato H, Yamashita T, Sakiyama A. Protective role of hypoxia-inducible factor-2α against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. J Am Soc Nephrol. 2007;18(4):1218-26.	2.5	［28］
5.4—29	Yeh TL, Leissing TM, Abboud MI, Thinnes CC, Atasoylu O, Holt-martyn JP, et al. Molecular and cellular mechanisms of HIF prolyl hydroxylase inhibitors in clinical trials. Chem Sci. 2017;8(11):7651-68.	2.5	［29］
5.4—30	Keskitalo JE, Zolk O, Fromm MF, Kurkinen KJ, Neuvonen PJ, Niemi M. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2009;86(2):197-203.	2.5	［30］
5.4—31	Gupta A, Harris JJ, Lin J, Bulgarelli JP, Birmingham BK, Grimm SW. Fusidic acid inhibits hepatic transporters and metabolic enzymes: potential cause of clinical drug-drug interaction observed with statin coadministration. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(10):5986-94.	2.5	［31］
5.4—32	Martin P, Gillen M, Ritter J, Mathews D, Brealey C, Surry D, et.al. Effects of fostamatinib on the pharmacokinetics of oral contraceptive, warfarin, and the statins rosuvastatin and simvastatin: results from phase I clinical studies. Drugs R D. 2016;16:93-107.	2.5	［32］
5.4—33	Polli JW, Hussey E, Bush M, Generaux G, Smith G, Collins D, et.al. Evaluation of drug interactions of GSK1292263 (a GPR119 agonist) with statins: from in vitro data to clinical study design. Xenobiotica. 2013;43(6):498-508.	2.5	［33］
5.4—34	Keskitalo JE, Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M. Different effects of the ABCG2 c.421C>A SNP on the pharmacokinetics of fluvastatin, pravastatin and simvastatin. Pharmacogenomics. 2009;10(10):1217-24.	2.5	［34］
5.4—35	Costa E, Pereira BJ, Rocha-Pereira P, Rocha S, Reis F, Castro E, et al. Role of prohepcidin, inflammatory markers and iron status in resistance to rhEPO therapy in hemodialysis patients. Am J Nephrol. 2008;28:677-83.	2.5 2.7.3	［35］ ［3］
5.4—36	Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): correction of anemia in incident dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2016;27:1225–33.	2.5 2.7.3	［36］ ［4］
5.4—37	Collins AJ, Foley R, Herzog C, Chavers B, Gilbertson D, Ishani A, et al. Excerpts from the United States Renal Data System 2007 annual data report. Am J Kidney Dis. 2008;51:S63-S80.	2.5 2.7.4	［37］ ［5］
5.4—38	大沼裕美, 堤可奈子, 松本明美, 菊川佳子, 矢野由紀, 高橋康弘, 他. エリスロポエチン製剤の投与は腹膜透析患者の通院に大きな負担を与える. 臨床透析. 2004;20(13):1707-12.	2.5	［38］

5.4—39	牧野武志, 安藤航, 長場泰, 島田肇, 鎌田貢壽, 小宮山貴子. エポエチンαとエポエチンβの皮下投与時の痛みの比較調査. 透析会誌. 2010;43(9):795-800.	2.5	[39]
5.4—40	小林寛伊, 大久保憲, 青木範充, 岩本愛吉, 木戸内清, 草地信也, 他. 医療従事者における刺傷事故についてー日本の多施設実態調査よりー. 日環感. 1996;11(1):1-6.	2.5	[40]
5.4—41	Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008;74(6):791-8.	2.5	[41]
5.4—42	日本腎臓学会. 日本腎臓学会編CKD診療ガイド2012. 東京: 東京医学社; 2012.	2.7.3	[2]
5.4—43	Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009;169(12):1156-62.	2.7.4	[6]
5.4—44	JCS. Guidelines for the primary prevention of ischemic heart disease revised version [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 13]. Available from: http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_shimamoto_h.pdf	2.7.4	[7]
5.4—45	Rey S, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor-1-dependent mechanisms of vascularization and vascular remodeling. Cardiovasc Res. 2010;86:236-42.	2.7.4	[8]
5.4—46	Semenza GL. HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. J Appl Physiol. 2000;88:1474-80.	2.7.4	[9]
5.4—47	Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. Nat Rev Nephrol. 2016;12:157-68.	2.7.4	[10]
5.4—48	Acker T, Diez-Juan A, Aragones J, Tjwa M, Brusselmans K, Moons L, et al. Genetic evidence for a tumor suppressor role of HIF-2α. Cancer cell. 2005;8:131-41.	2.7.4	[11]
5.4—49	Ziello JE, Jovin IS, Huang Y. Hypoxia-inducible factor (HIF)-1 regulatory pathway and its potential for therapeutic intervention in malignancy and ischemia. Yale J Biol Med. 2007;80:51-60.	2.7.4	[12]