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 2 部（モジュール 2）

2.2　緒言

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.2　緒言 4

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
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
HIF-PH	hypoxia inducible factor prolyl hydroxylase	低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素
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

2.2 緒言

慢性腎臓病（以下，CKD）は，腎障害（蛋白尿など）若しくは糸球体ろ過量 60 mL/min/1.73m^2 未満の腎機能低下が 3 ヶ月以上持続するものと定義されている．また，腎性貧血は CKD の代表的な合併症であり，腎臓において Hb 値の低下に見合った十分量のエリスロポエチン（以下，EPO）が産生されないことにより惹起され，貧血の主因が CKD 以外に求められないものと定義されている．

腎性貧血の治療方針は，保存期慢性腎臓病（以下，NDD-CKD）患者，腹膜透析を実施中の慢性腎臓病（以下，PD-CKD）患者及び血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下，HD-CKD）患者毎に治療開始基準となる Hb 値と維持すべき目標 Hb が定められている．標準治療として赤血球造血刺激因子（以下，ESA）製剤が用いられており，必要に応じて経口又は静脈内投与による鉄剤の補給が推奨されている．しかし，ESA 製剤の高用量投与は，その造血作用により心血管イベントや死亡リスクを高める可能性のあることが報告されており，加えて，注射剤であることから通院負担，投与時の疼痛，感染リスク及び医療廃棄物などの問題が挙げられている．また，鉄剤では経口製剤による吸収低下や消化器症状，静注製剤による鉄過剰症やアナフィラキシーショックの問題が報告されている．これらのことから，ESA 製剤や鉄剤の課題を克服し，忍容性に優れた新規経口腎性貧血治療薬が望まれている．

MT-6548 は，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）阻害薬である．低酸素誘導因子（以下，HIF）は酸素感受性機能を有する転写因子であり，EPO 産生及び鉄の調節に関与している．正常酸素濃度下ではプロリン水酸化酵素（以下，PHD）により HIF 経路を介した低酸素応答は抑制されているが，低酸素濃度下では PHD の活性が低下するため，EPO 産生に関与する標的遺伝子の転写が促進されるとともに[redacted]の[redacted]により[redacted]の[redacted]と[redacted]が[redacted]される．CKD 患者における腎性貧血は，腎臓における EPO 産生能が低下し，相対的に EPO が不足することが主な原因であり，不足した EPO を補うことが有効な治療法となっている．HIF-PH 阻害薬は，PHD 活性阻害による HIF-α の安定化により，内因性 EPO の産生を亢進するとともに[redacted]の[redacted]を[redacted]可能性が報告されていることから，新規の経口投与腎性貧血治療薬として期待されている．

MT-6548 は，非臨床試験においてヒト PHD に対する阻害作用を示し HIF-α のたん白発現量を増加させた．また，MT-6548 の正常マウスへの 4 日間反復経口投与又は正常ラットへの単回経口投与により血中 EPO 濃度増加が認められ，28 日間までの反復経口投与により，赤血球造血亢進を示唆する血液学的パラメータの上昇が認められた．

MT-6548 は，NDD-CKD 患者，PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験において，初回用量として 1 日 1 回 300 mg，維持用量として 1 日 1 回 150～600 mg を投与した結果，いずれの病期の患者においても貧血治療に対する有効性が確認され，また，安全性及び忍容性も確認された．また，本邦において腎性貧血治療の標準薬となっているダルベポエ

チンアルファ（遺伝子組換え）を対照として実施した，NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J01 試験）及び HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした二重盲検試験（MT-6548-J03 試験）の結果，平均 Hb 値において MT-6548 のダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性が検証され，MT-6548 の貧血治療効果が確認された．

上記に示した非臨床及び国内臨床試験の結果より，本剤は保存期及び透析期（腹膜透析を含む）の CKD に伴う貧血に対して有用な新規経口薬剤と判断し，医薬品製造販売承認申請を行うこととした．