
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）

2.5 臨床に関する概括評価

田辺三菱製薬株式会社

目次

略語・略号一覧.....	6
2.5 臨床に関する概括評価.....	8
2.5.1 製品開発の根拠.....	8
2.5.1.1 薬理学的分類の特定.....	8
2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的／病態生理学 的側面.....	8
2.5.1.2.1 慢性腎臓病及び慢性腎臓病に伴う腎性貧血の病態、疫学.....	8
2.5.1.2.2 腎性貧血に対する治療の現状と問題点.....	9
2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景.....	10
2.5.1.4 臨床開発計画.....	11
2.5.1.4.1 臨床開発計画の概要.....	11
2.5.1.4.2 国内の臨床開発の経緯.....	12
2.5.1.4.3 海外の開発計画.....	20
2.5.1.4.4 臨床データパッケージ.....	25
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	26
2.5.2.1 製剤開発の概観.....	26
2.5.2.2 臨床試験製剤及び国内市販予定製剤における生物学的同等性.....	26
2.5.2.2.1 製剤の処方が薬物相互作用試験の結果に及ぼす影響.....	28
2.5.2.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響.....	30
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	32
2.5.3.1 薬物動態.....	32
2.5.3.1.1 ヒトにおける MT-6548 の薬物動態.....	32
2.5.3.1.2 吸収.....	33
2.5.3.1.3 分布.....	33
2.5.3.1.4 代謝.....	33
2.5.3.1.5 排泄.....	33
2.5.3.2 内因性要因の影響.....	34
2.5.3.2.1 肝機能障害.....	34
2.5.3.2.2 腎機能障害.....	34
2.5.3.2.3 人種.....	34
2.5.3.2.4 性別.....	35
2.5.3.2.5 年齢.....	35
2.5.3.2.6 体重.....	35
2.5.3.2.7 小児.....	35

2.5.3.3	外因性要因の影響	35
2.5.3.3.1	薬物相互作用	35
2.5.3.3.2	血液透析	38
2.5.3.4	薬力学	38
2.5.3.4.1	エリスロポエチン	38
2.5.3.5	Thorough QT/QTc 試験	39
2.5.4	有効性の概括評価	40
2.5.4.1	有効性評価の概要	40
2.5.4.2	試験デザイン及び試験方法	44
2.5.4.2.1	試験概要	44
2.5.4.2.2	有効性の評価項目	48
2.5.4.2.3	検討した被験者集団	48
2.5.4.3	有効性の検討	49
2.5.4.3.1	貧血治療効果	49
2.5.4.3.2	その他の有効性評価項目	62
2.5.4.4	部分集団における有効性の検討	65
2.5.4.5	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	66
2.5.4.5.1	用法	66
2.5.4.5.2	用量	67
2.5.4.5.3	特殊集団における用量	72
2.5.4.6	効果の持続, 耐薬性	74
2.5.4.7	有効性のまとめ	76
2.5.4.7.1	貧血治療効果	76
2.5.4.7.2	その他の有効性評価項目	76
2.5.4.7.3	部分集団における有効性の検討	77
2.5.4.7.4	用法・用量の検討	77
2.5.5	安全性の概括評価	78
2.5.5.1	安全性評価計画	78
2.5.5.2	曝露状況	80
2.5.5.2.1	被験者の内訳及び中止の情報	80
2.5.5.2.2	治験薬の投与期間	80
2.5.5.2.3	治験薬の被験者あたりの累積投与量	81
2.5.5.3	人口統計学的特性及びその他の特性	81
2.5.5.4	有害事象	82
2.5.5.4.1	有害事象の概要	82
2.5.5.4.2	比較的良好に見られる有害事象	87
2.5.5.4.3	死亡	88

2.5.5.4.4	その他の重篤な有害事象	89
2.5.5.4.5	その他の重要な有害事象	91
2.5.5.4.6	器官別又は症候群別有害事象の解析	94
2.5.5.5	臨床検査値及びバイタルサインの評価	98
2.5.5.6	安静時標準 12 誘導心電図	99
2.5.5.7	特別な患者集団及び状況下における安全性	100
2.5.5.7.1	内因性及び外因性要因の検討	100
2.5.5.7.2	薬物相互作用	104
2.5.5.7.3	妊婦及び授乳時の使用	104
2.5.5.7.4	過量投与	105
2.5.5.7.5	薬物乱用	105
2.5.5.7.6	依存性	105
2.5.5.7.7	離脱症状及び反跳現象	105
2.5.5.7.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害	105
2.5.5.8	市販後使用経験	106
2.5.5.9	長期安全性データ	106
2.5.5.9.1	曝露状況	106
2.5.5.9.2	人口統計学的特性及びその他の特性	107
2.5.5.9.3	有害事象	107
2.5.5.9.4	臨床検査値及びバイタルサインの評価	121
2.5.5.9.5	安静時標準 12 誘導心電図	122
2.5.5.9.6	特別な患者集団及び状況下における安全性	122
2.5.5.10	安全性のまとめ	126
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	128
2.5.6.1	治療の背景	128
2.5.6.1.1	疾患又は症状	128
2.5.6.1.2	現行の治療	128
2.5.6.2	ベネフィット	129
2.5.6.2.1	病期（NDD-CKD, PD-CKD, HD-CKD 患者）を問わない貧血治療効果	129
2.5.6.2.2	Hb 値の過剰な上昇を起こしにくい	129
2.5.6.2.3	炎症状態によらない貧血治療効果	130
2.5.6.2.4	経口投与に伴うベネフィット	130
2.5.6.2.5	シンプルな投与量	131
2.5.6.2.6	エリスロポエチンの生理的な上昇	132
2.5.6.2.7	██████ の █████	132
2.5.6.3	リスク	132

2.5.6.4	ベネフィット・リスク評価	134
2.5.7	参考文献.....	136

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-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-τ}	area under the (plasma) concentration-time curve from zero up to at the end of a dosing interval	投与間隔の（血漿中）濃度-時間曲線下面積
AUC _{0-∞}	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
BA	bioavailability	バイオアベイラビリティ
BE	bioequivalence	生物学的同等性
BCRP	breast cancer resistance protein	乳がん耐性たん白質
CI	confidence interval	信頼区間
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
C _{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DD-CKD	dialysis dependent chronic kidney disease	透析を実施中の慢性腎臓病
DILI	drug-induced liver injury	薬剤性肝障害
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体ろ過量
EPO	erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子
HD-CKD	hemodialysis dependent chronic kidney disease	血液透析を実施中の慢性腎臓病
FAS	full analysis set	最大の解析対象集団
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
HOX-1	heme oxygenase-1	ヘムオキシゲナーゼ-1
MATE	multidrug and toxin extruction	多剤・毒素排出
LSMean	least squares mean	最小二乗平均
MCH	mean corpuscular hemoglobin	平均赤血球ヘモグロビン量
MCV	mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MITT	modified intent-to-treat	-
MMRM	mixed model repeated measures	反復測定混合モデル
MSPK	mechanistic static pharmacokinetics	静的薬物速度論
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
OATP	organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	organic cation transporter	有機カチオントランスポータ
P450	cytochrome P450	シトクロム P450

PD	pharmacodynamics	薬力学
PD-CKD	peritoneal dialysis chronic kidney disease	腹膜透析を実施中の慢性腎臓病
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PHD	prolyl hydroxylase domain	プロリン水酸化酵素
PK	pharmacokinetics	薬物動態
PT	preferred term	基本語
QOL	quality of life	生活の質
SD	standard deviation	標準偏差
SOC	system organ class	器官別大分類
t _{1/2}	terminal elimination half-life	末端消失相の半減期
TIBC	total iron binding capacity	総鉄結合能
t _{max}	time to reach maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
TSAT	transferrin saturation	トランスフェリン飽和度
UGT	uridine-5'-diphospho- α -D-glucuronosyltransferase	ウリジン-5'-二リン酸- α -D-グルクロン酸転移酵素
ULN	upper limit of normal	基準値上限
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類の特定

MT-6548 は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、経口投与可能な新規低分子化合物である。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を改善する。

2.5.1.2 治療、予防、診断の目標となる疾患（目標適応症）の臨床的／病態生理学的側面

2.5.1.2.1 慢性腎臓病及び慢性腎臓病に伴う腎性貧血の病態、疫学

慢性腎臓病（以下、CKD）は、エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018 において、腎障害（蛋白尿など）、若しくは糸球体ろ過量（GFR）60 mL/min/1.73m²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（2）。CKD 発症の原因として、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病、糸球体腎炎や多発性嚢胞腎、加齢などが挙げられる。CKD 患者では、体内を循環する血液を適切にろ過することができなくなるため、血液中に老廃物が蓄積し、貧血、心血管疾患及び骨疾患などのその他の健康障害が惹起され、最終的には透析が必要になる。日本腎臓学会によると、本邦では成人の約8人に1人にあたる約1,330万人がCKD患者であると推計されている（2）。また、日本透析医学会が実施している統計調査によると、国内の慢性透析患者数は1968年の調査開始以降増加が続いており、2017年末時点では約33万人と報告されている（3）。

CKDの代表的な合併症である腎性貧血は、慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドラインにおいて、腎臓においてHb値の低下に見合った十分量のEPOが産生されないことによって引き起こされる貧血であり、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（4）。腎性貧血の発症には、EPOの産生低下以外にも失血、赤血球寿命の短縮、ビタミン不足、鉄欠乏、炎症など、様々な因子の関与が想定されている（4, 5）。腎性貧血では、ヘプシジン高値及びトランスフェリン低値を特徴とする貯蔵鉄の放出及び輸送を妨げる鉄代謝の障害が認められる（5, 6）。腎性貧血はCKDの早期のステージから発現し（7）、CKDの進展に伴いその頻度が上昇することが報告されている（8）。国内では、ステージ3～5のCKD患者のうち、約100万人が腎性貧血を有すると推定されている（9）。

貧血により組織への酸素運搬能が低下すると、疲労、息切れ、不眠、頭痛、活力の低下などが生じ、患者の生活の質（以下、QOL）は低下する（10）。貧血は腎不全の進行自体にも影響し、腎性貧血患者は末期腎不全に至るリスクが高いことが報告されている（11）。加えて、貧血は左室肥大、心不全などの心血管疾患の増悪因子であり、それによる死亡率の上昇とも関係

している（12, 13, 14）。したがって、腎性貧血の治療は、患者のQOLの改善のみならず、生命予後の改善にも繋がると考えられ、薬剤による治療介入が重要である。

2.5.1.2.2 腎性貧血に対する治療の現状と問題点

2.5.1.2.2.1 腎性貧血の治療

日本透析学会及び日本腎臓学会のガイドライン（2, 4）において、腎性貧血の治療開始基準となるHb値と維持すべき目標Hb値が定められている（表 2.5.1.2-1）。保存期CKD患者の維持すべき目標Hb値は11 g/dL以上13 g/dL未満とし、複数回の検査でHb値11 g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することが推奨されている。また、腹膜透析患者については保存期患者と同様に考えること、血液透析患者については維持すべき目標Hb値は週初めの採血で10 g/dL以上12 g/dL未満とし、複数回の検査でHb値10 g/dL未満となった時点で腎性貧血治療を開始することが推奨されている。

腎性貧血の標準治療として、EPO受容体に作用し赤血球造血を促進する赤血球造血刺激因子（以下、ESA）製剤が用いられている。ESA製剤には、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）、エポエチンカプタ（遺伝子組換え）、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）があり、定期的に皮下投与又は静脈内投与される。

腎性貧血患者には、絶対的鉄欠乏が認められる患者や、体内には十分量の鉄が貯蔵されているにもかかわらず慢性炎症のために骨髄での利用障害がある機能的鉄欠乏の患者が存在する。更に、ESA製剤を投与されている患者では、造血に鉄が消費され鉄欠乏状態に至ることもある。したがって、定期的に鉄の状態を評価することが重要であり、必要な場合は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（4）。

表 2.5.1.2-1 日本の腎性貧血治療開始 Hb 値及び目標 Hb 値

ガイドライン	対象	治療開始 Hb 値	目標 Hb 値
日本透析医学会（慢性腎臓病患者における腎性貧血のガイドライン 2015 年版）	保存期慢性腎臓病患者	11 g/dL 未満	11 g/dL 以上 13 g/dL 未満 ^a
	腹膜透析患者	11 g/dL 未満	11 g/dL 以上 13 g/dL 未満 ^a
	血液透析患者	10 g/dL 未満	10 g/dL 以上 12 g/dL 未満 ^b
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）	保存期慢性腎臓病患者	-	11 g/dL 以上 13 g/dL 未満 ^a

^aただし、重篤な心・血管系疾患（CVD）の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に ESA 製剤の減量・休薬を考慮する。

^b週初めの採血で評価する。

2.5.1.2.2 腎性貧血治療の課題

ESA製剤や鉄剤の投与により腎性貧血の改善を認める場合も多いが、これらの薬剤はいくつかの課題を抱えている。

(1) ESA 製剤

ESA製剤の高用量投与は心血管イベントや死亡のリスクを高める可能性があると報告されており (15, 16), 投与量が過剰とならないように注意が必要である。また, 高用量のESA製剤を投与しても効果が得られないESA低反応性の患者が存在し, このような患者は予後が不良であることも問題となっている (17)。ESA低反応性の原因として, 鉄欠乏, 感染症, 炎症及びその他の疾患による造血障害, 栄養不足などが報告されている (18)。

その他の課題として, ESA製剤は, 高血圧症, 脳梗塞・心筋梗塞といった血栓塞栓症及び赤芽球癆などの副作用を伴う場合があること, また, 注射剤であることによる通院負担, 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る。

(2) 鉄剤

経口鉄剤では吸収低下や消化器症状, 静注鉄剤では鉄過剰症やアナフィラキシーショックの問題がある。鉄過剰症は臓器への鉄沈着の原因となるだけでなく, 心血管系イベントや感染症のリスクを高めることも懸念される (19, 20)。CKD 患者に対する鉄剤の長期的安全性は確立されていないため, 慎重な投与が求められる。

これらのことから, ESA 製剤や鉄剤の課題を克服可能な, 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。

2.5.1.3 目標適応症に対して申請医薬品の試験を行ったことを支持する科学的背景

HIF は α サブユニットと β サブユニットのヘテロ二量体として機能する転写因子であり, EPO 産生の調節に関与している (21)。 α サブユニットには HIF-1 α , HIF-2 α 及び HIF-3 α の 3 つのアイソフォームがあり, このうち腎臓での EPO 産生に関わるのは主に HIF-2 α である (22)。正常酸素状態では, HIF- α は PHD により水酸化された後に, von Hippel-Lindau (VHL) 蛋白によってユビキチン化され, プロテアソームで分解される。一方, 低酸素状態では, PHD の活性が低下するため HIF- α の分解が抑制され, HIF- α は HIF- β サブユニットと二量体を形成し低酸素応答配列に結合することで, EPO 産生に関与する標的遺伝子の転写が促進される (23)。なお, PHD は PHD1, PHD2 及び PHD3 の 3 つのアイソフォームが同定されており, いずれも HIF-1 α 及び HIF-2 α の調節に関与している (24)。

HIF は鉄の調節にも関与している。骨髄での造血が亢進して鉄需要が高まると, 鉄の吸収や利用に関わる多くの因子の発現が誘導されるが, これらのうちトランスフェリン, トランスフェリン受容体, セルロプラスミン及びヘムオキシゲナーゼ-1 (以下, HOX-1) などは,

HIF-2 α により直接誘導される (25)。また、低酸素状態では HIF の誘導を介してヘプシジンの発現が抑制され、鉄の吸収及び輸送が促進される (26)。

HIF は、虚血、再灌流、低酸素及び炎症状態時に組織を保護する役割を有する可能性がある。HIF-1 α は、低酸素性腎障害時に細胞を保護する血管内皮増殖因子 (以下、VEGF)、HOX-1 及び EPO などの因子の転写を誘導する (27)。また、HIF-2 α ノックダウンマウスを用いた研究では、HIF-2 α は腎虚血再灌流障害時に内皮細胞保護効果を有することが報告されている (28)。

MT-6548 は PHD を阻害し、低酸素誘導因子である HIF-1 α 及び HIF-2 α を安定化する (29)。その結果、腎臓、肝臓及びその他の部位で内因性の EPO の産生を誘導し、■■■■ の ■■■■ を高めることにより、赤血球産生を亢進させると考えられる。

MT-6548 は ESA 製剤とは異なり、EPO を生理的なレベルに保ちつつ Hb 値を上昇させると考えられるため、ESA 製剤を高用量投与した際に懸念される心血管イベントや死亡のリスク増大を回避できる可能性がある。また、MT-6548 は ■■ の ■■■■ 及び ■■■■ を促進すると考えられることから、多面的な貧血治療効果を示すことが期待される。更に、ESA 製剤が静脈内又は皮下投与されるのに対し、MT-6548 は経口剤であることから、特に保存期及び腹膜透析を実施中の患者に対しては侵襲性の低い方法で治療を行うことが可能となり来院負担も軽減すること、医療従事者に対しては針刺し事故による感染リスク軽減、医療廃棄物の削減につながることを期待される。

これらのことから、MT-6548 は ESA 製剤により治療を受けていない患者及び ESA 製剤による治療を受けている患者、いずれにおいても幅広い患者層にとって新たな治療選択肢となると考える。ESA 製剤による治療を受けている患者については、MT-6548 又は ESA 製剤による治療のベネフィット及びリスクを考慮した上で、MT-6548 による治療が適切と考えられる場合には、MT-6548 に切り替えられると考える。

以上より、MT-6548 は医療現場のニーズを満たす薬剤として、腎性貧血治療に新たな選択肢をもたらす可能性がある。

2.5.1.4 臨床開発計画

2.5.1.4.1 臨床開発計画の概要

MT-6548 の開発は、Akebia Therapeutics 社により米国で開始された。海外では、Akebia Therapeutics 社により第 III 相試験が実施されている。

日本では、Akebia Therapeutics 社が開発を開始し、第 III 相試験以降は田辺三菱製薬株式会社が開発を行った。すべての臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則に留意し、医薬品の臨床試験の実施の基準 (GCP) を遵守して実施された。また、国内第 III 相試験は、「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」(平成 23 年 9 月 30 日付薬食審査発 0930 第 1 号) に基づき実施された。

2.5.1.4.2 国内の臨床開発の経緯

国内で実施されたすべての治験を表 2.5.1.4-1 に示し、開発の経緯を要約した。

Akebia Therapeutics 社が CI-0021 試験及び CI-0022 試験を実施し、田辺三菱製薬株式会社がその他の 5 試験を実施した。

表 2.5.1.4-1 国内で実施された治験一覧 (評価資料)

試験番号	開発相	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量 (投与方法)	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料 番号 (評価/参考)
CI-0021	II	国内第II相 NDD-CKDに伴う 貧血患者を対象と した用量設定試験	NDD-CKD (Correction 集団)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	[主要有効性評価期間 (Week 1-6)] ・ MT-6548 150 mg, 300 mg, 600 mg (1 日 1 回) ・ プラセボ (1 日 1 回) [用量調節維持期間 (Week 7-16)]* ・ MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回)	有効性, 安全性, PK, PD	MT-6548 群 37 名 プラセボ群 14 名	16 週 (主要有効性評価期間 6 週, 用量調節維持 期間 10 週)	5351-1 (評価)
CI-0022	II	国内第II相 HD-CKDに伴う貧 血患者を対象とし た用量設定試験	HD-CKD (Correction 集団)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 用量設定	[主要有効性評価期間 (Week 1-6)] ・ MT-6548 150 mg, 300 mg, 600 mg (1 日 1 回) ・ プラセボ (1 日 1 回) [用量調節維持期間 (Week 7-16)]* ・ MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回)	有効性, 安全性, PK, PD	MT-6548 群 45 名 プラセボ群 15 名	16 週 (主要有効性評価期間 6 週, 用量調節維持 期間 10 週)	5351-2 (評価)
MT-6548- J01	III	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	NDD-CKD (Conversion 集団, Correction 集団)	多施設共同 ランダム化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	・ MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回) ・ ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 15-180 µg (1 週若しくは 2 週若しくは 4 週に 1 回, 皮下)	有効性, 安全性	MT-6548 群 151 名 darbepoetin 群 153 名	52 週 (治療期間 I 期 24 週, 治療期 間 II 期 28 週)	5351-6 5351-8 (評価)
MT-6548- J02	III	国内第III相 PD-CKDに伴う貧 血患者を対象とし た非盲検試験	PD-CKD (Conversion 集団, Correction 集団)	多施設共同 非盲検 非対照	・ MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回)	有効性, 安全性	42 名	24 週	5352-1 (評価)
MT-6548- J03	III	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	HD-CKD (Conversion 集団)	多施設共同 ランダム化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	・ MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回) ・ ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) 5-180 µg (1 週若しくは 2 週若しくは 4 週に 1 回, 静脈内)	有効性, 安全性	MT-6548 群 162 名 darbepoetin 群 161 名	52 週 (治療期間 I 期 24 週, 治療期 間 II 期 28 週)	5351-7 5351-9 (評価)
MT-6548- J04	III	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	HD-CKD (Correction 集団)	多施設共同 非盲検 非対照	・ MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回)	有効性, 安全性	24 名	24 週	5352-2 (評価)

表 2.5.1.4-1 国内で実施された治験一覧（評価資料）（続き）

試験 番号	開 発 相	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量（投与方法）	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料 番号 （評価/参考）
MT-6548- J05	I	国内第 I 相 経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との 薬物相互作用試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 非盲検 2 期又は 3 期クロスオーバー	[コホート 1: 3 期 3 剤クロスオーバー] ・ MT-6548 150 mg を単独投与（単回） ・ MT-6548 150 mg（単回） 及びクエン酸第一鉄ナトリウム製剤（単回）を併用投与 ・ MT-6548 150 mg（単回） 及びクエン酸第二鉄水和物錠（1 日 3 回）を併用投与 [コホート 2: 2 期 2 剤クロスオーバー] ・ MT-6548 150 mg を単独投与（単回） ・ MT-6548 150 mg（単回） 及びスクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠（1 日 3 回）を併用投与 [コホート 3: 2 期 2 剤クロスオーバー] ・ MT-6548 150 mg を単独投与（単回） ・ MT-6548 150 mg（単回） 及び硫酸鉄徐放錠（単回）を併用投与	MT-6548 と経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を併用したときの PK、安全性	61 名	単回	533.4-1 （評価）

^a プラセボ群は用量調節維持期間の開始時から全例 MT-6548 の投与に切替えた。

2.5.1.4.2.3 [redacted] 相談

の妥当性について相談した、また、について相談した。

相談の結果、医薬品医療機器総合機構から次の助言を受けた。

- とすること、
とすることについて異論はない。
- とすることについては、現時点で妥当と判断することは困難であるため、
に
する必要がある。
- 及び
と
考える。
- 及び
については、
が考えられること、また
には、
必要があることから、
を含める必要がある。

2.5.1.4.2.6 相談

は 20 年 月 日 相談（受付番号：
）を実施し、
に基づく
）及び
などについて
相談した。

相談の結果、医薬品医療機器総合機構から次の助言を受けた。

- 及び
の妥当性は、
を踏まえ、改めてその
妥当性を説明する必要がある。
- 及び
することの妥当性は、
を踏まえ、改めてその妥当性を説明する必要がある。
- において、
も
踏まえ、
の妥当性について議論する必要がある。

2.5.1.4.2.7 国内第 III 相試験（MT-6548-J01 試験、MT-6548-J02 試験）

の結果を踏まえ、国内第 III 相試験として、MT-6548-J01 試験は NDD-CKD

[redacted]は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（受付番号：[redacted]）を実施し[redacted][redacted]に基づく[redacted][redacted][redacted][redacted]
 [redacted][redacted]及び[redacted][redacted][redacted][redacted]
 [redacted][redacted][redacted][redacted]，[redacted][redacted]
 [redacted]の妥当性などについて相談した。

- [redacted])及び[redacted]
[redacted]の妥当性は、[redacted]を踏まえ、改めてその妥当性を説明する必要がある。
- [redacted]及び[redacted]について、[redacted]
[redacted]，[redacted]と考えるのであれば、
[redacted]に設定する必要がある。
- [redacted]において、[redacted]も
踏まえ、[redacted]の妥当性について十分に説明する必要がある。
- [redacted]については [redacted]，
[redacted]で確認する必要がある。

■■■■■は、■■■■■、
 ■■■■ 20■■年■■月■■日■■■■■相談を実施し■■■■■
 ■■■■について相談した。

18

2.5.1.4.3 海外の開発計画

海外で実施された治験を表 2.5.1.4-2 に示した。いずれの治験も、Akebia Therapeutics 社により実施された。

また、2019 年 5 月時点で、Akebia Therapeutics 社が以下の治験を実施中又は計画中である。

- 第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした貧血改善試験 (CI-0014 試験) (実施中)
- 第 III 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした切替え試験 (CI-0015 試験) (実施中)
- 第 III 相 DD-CKD に伴う貧血患者を対象とした貧血改善試験 (CI-0016 試験) (実施中)
- 第 III 相 DD-CKD に伴う貧血患者を対象とした切替え試験 (CI-0017 試験) (実施中)
- 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) (実施中)
- 第 I 相 HD-CKD 患者を対象とした Vadadustat 高用量投与試験 (CI-0034 試験) (計画中)

表 2.5.1.4-2 海外で実施された治験一覧（評価資料及び参考資料）

試験 番号	開 発 相	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量 (投与方法)	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料 番号 (評価/ 参考)
CI-0001	I	健康成人を対象とした単回投与試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	・ MT-6548 80, 160, 300, 600, 900, 1200 mg (単回投与) ・ プラセボ (単回投与)	安全性, PK, PD	MT-6548 群 36 名 プラセボ群 12 名	単回	5.3.3.1—1 (参考)
CI-0002	I	健康成人を対象とした反復投与試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 反復投与	・ MT-6548 500, 700, 900 mg (1 日 1 回) ・ プラセボ (1 日 1 回)	安全性, PK, PD	MT-6548 群 25 名 プラセボ群 9 名	10 日	5.3.3.1—2 (参考)
CI-0003	II	第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験	NDD-CKD	多施設共同 非盲検	・ MT-6548 500 mg (単回投与)	PK, 安全性, PD	22 名	単回	5.3.3.2—1 (参考)
CI-0004	II	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験	NDD-CKD	多施設共同 非盲検 パイロット試験	・ CKD ステージ 3 の被験者: MT-6548 200-700 mg (1 日 1 回) ・ CKD ステージ 4 の被験者: MT-6548 200-600 mg (1 日 1 回)	PD, PK, 安全性	10 名	28 日	5.3.5.2—3 (参考)
CI-0005	II	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験	NDD-CKD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	・ MT-6548 240 mg, 370 mg, 500 mg, 630 mg (1 日 1 回) ・ プラセボ (1 日 1 回)	有効性, PD, PK, 安全性	MT-6548 群 72 名 プラセボ群 19 名	42 日	5.3.5.1—3 (参考)
CI-0006	I	錠剤とカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティ試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 非盲検 2 期 2 剤クロスオーバー	・ MT-6548 錠 315 mg (単回投与) ・ MT-6548 カプセル 315 mg (単回投与)	BA, PK, 安全性	8 名	単回	5.3.1.2—1 (参考)
CI-0007	II	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたプラセボ対照試験	NDD-CKD	多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	・ MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回) ・ プラセボ (1 日 1 回)	有効性, PD, 安全性	MT-6548 群 138 名 プラセボ群 72 名	20 週	5.3.5.1—4 (参考)
CI-0008	I	マスバランス試験	健康成人男性	単施設 非盲検	・ [¹⁴ C] 標識 MT-6548 充填カプセル 650 mg (単回投与)	尿/糞中累積 排泄率, PK, 安全性	6 名	単回	5.3.3.1—3 (参考)

表 2.5.1.4-2 海外で実施された治験一覧（評価資料及び参考資料）（続き）

試験番号	開発相	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量（投与方法）	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料 番号 （評価/ 参考）
CI-0009	I	血液透析前後の薬物動態試験	HD-CKD	単施設 ランダム化 非盲検 2期2群クロスオーバー	・ MT-6548 450 mg (血液透析前又は血液透析後, 単回)	PK, 安全性	12 名	単回	5.3.3.4-2 (参考)
CI-0010	I	Thorough QT/QTc 試験	健康成人	単施設 ランダム化 一部二重盲検 プラセボ及び陽性対照 4期4剤クロスオーバー	・ MT-6548 600 mg, 1200 mg (単回) ・ モキシフロキサシン 400 mg (単回) ・ プラセボ (単回)	MT-6548 の QT/QTc に与 える影響, PK, 安全性	50 名	単回	5.3.4.1-1 (評価)
CI-0011	II	第II相 HD-CKD に 伴う貧血患者を対象 とした試験	HD-CKD	多施設共同 非盲検	・ MT-6548 150-600 mg (1 日 1 回又は週 3 回)	有効性, PD, 安全性	94 名	16 週	5.3.5.1-5 (参考)
CI-0012	I	硫酸第一鉄との薬物 相互作用試験	健康成人男性	単施設 ランダム化 非盲検 2期2群クロスオーバー	・ MT-6548 450 mg を単独投与 (単回) ・ MT-6548 450 mg 及び硫酸第一鉄 325 mg を併用投 与 (単回)	BA, PK, 安全性	10 名	単回	5.3.3.4-3 (参考)
CI-0013	I	治験製剤の相対的 バイオアベイラビ リティ試験/食事 の影響試験	健康成人	単施設 ランダム化 非盲検 3期6群クロスオーバー	・ MT-6548 被験製剤 150 mg (絶食下又は食後, 単回) ・ MT-6548 対照製剤 150 mg (絶食下, 単回)	BA, PK, 安全性	18 名	単回	5.3.1.2-2 (参考)
CI-0019	I	セレコキシブとの 薬物相互作用試験	健康成人男性	単施設 非盲検 上乗せ	・ Day 3-9 に MT-6548 600 mg (1 日 1 回) 及び Day 1, 8 にセレコキシブカプセル 200 mg (単回)	PK, 安全性	12 名	7 日	5.3.3.4-4 (参考)
CI-0020	I	エスノブリッジ ング試験	健康成人	単施設 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 用量漸増	・ MT-6548 150 mg, 300 mg, 600 mg (1 日 1 回) ・ プラセボ (1 日 1 回)	日本人及び 白人健康成 人における PK, PD, 安全性	MT-6548 群 36 名 プラセボ群 12 名	10 日	5.3.3.3-1 (評価)
CI-0024	I	肝機能障害患者を 対象とした薬物動 態試験	中等度肝機能 障害患者, 肝機能正常者	多施設共同 非盲検 並行群間比較	・ MT-6548 450 mg (単回)	PK, 安全性	16 名	単回	5.3.3.3-2 (参考)
CI-0027	I	2 種類の Vadadustat 150 mg 錠の生物学 的同等性試験	健康成人	単施設 ランダム化 非盲検 2期2剤クロスオーバー	・ MT-6548 150 mg (85F フィルムコーティング錠) (単 回) ・ MT-6548 150 mg (03K フィルムコーティング錠) (単 回)	BE, PK, 安全性	50 名	単回	5.3.1.2-3 (参考)

表 2.5.1.4-2 海外で実施された治験一覧（評価資料及び参考資料）（続き）

試験番号	開発相	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量（投与方法）	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料 番号 （評価/ 参考）
CI-0028	I	Vadadustat 150 mg錠と 450 mg錠の生物学的同等性試験／食事の影響試験	健康成人	単施設 ランダム化 非盲検 3期6群クロスオーバー	・MT-6548 150 mg 3錠(85F フィルムコーティング錠) (絶食下, 単回) ・MT-6548 450 mg 1錠(85F フィルムコーティング錠) (絶食下又は食後, 単回)	BE, PK, 安全性	54名	単回	5.3.1.2—4 (参考)
CI-0029	I	プロベネシド、シクロスポリン及びリファンピシン ^a との薬物相互作用試験	健康成人	単施設 非盲検	[パート1, アーム1: 2期2群クロスオーバー] ・MT-6548 300 mgを単独投与（単回） ・MT-6548 300 mg及びシクロスポリン 500 mgを併用投与（単回） [パート1, アーム2: 上乗せ] ・Day 1, 5にMT-6548 300 mg（単回）及びDay 3-6にプロベネシド 500 mg（1日2回）	PK, 安全性	40名	単回	5.3.3.4—5 (参考)
CI-0030	I	ロスバスタチン、スルファサラジン、プラバスタチン、アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験	健康成人	単施設 非盲検 上乗せ	[パート1] ・Day 7-14にMT-6548 600 mg（1日1回）及びDay 1, 10にロスバスタチン 20 mg（単回） [パート2, アーム1] ・Day 6-12にMT-6548 600 mg（1日1回）及びDay 1, 9にスルファサラジン 500 mg（単回） [パート2, アーム2] ・Day 3-6にMT-6548 600 mg（1日1回）及びDay 1, 6にプラバスタチン 40 mg（単回） [パート3, アーム1] ・Day 5-8にMT-6548 600 mg（1日1回）及びDay 1-8にアトルバスタチン 40 mg（1日1回） [パート3, アーム2] ・Day 2-5にMT-6548 600 mg（1日1回）及びDay 1, 5にシンバスタチン 40 mg（単回）	PK, 安全性	134名	8日又は7日又は4日	5.3.3.4—6 (参考)
CI-0031	I	ジゴキシン、アデホビル及びフロセミドとの薬物相互作用試験	健康成人	単施設 非盲検 上乗せ	[アーム1] ・Day 13-19にMT-6548 600 mg（1日1回）及びDay 1, 16にジゴキシン 0.5 mg（単回） [アーム2] ・Day 4-8にMT-6548 600 mg（1日1回）及びDay 1, 7にアデホビル 10 mg（単回） [アーム3] ・Day 3-6にMT-6548 600 mg（1日1回）及びDay 1, 6にフロセミド 40 mg（単回）	PK, 安全性	62名	7日又は5日又は4日	5.3.3.4—7 (参考)

表 2.5.1.4-2 海外で実施された治験一覧（評価資料及び参考資料）（続き）

試験 番号	開 発 相	試験名	対象	デザイン 対照の種類	投与量 (投与方法)	試験の目的	投与例数	投与期間	添付資料 番号 (評価/ 参考)
CI-0033	I	ラベプラゾールと の薬物相互作用試験	健康成人	単施設 非盲検 上乗せ	・ Day 1, 6 に MT-6548 300 mg (単回) 及び Day 2-6 に ラベプラゾール 20 mg (1 日 2 回)	PK, 安全性	20 名	単回	5.3.3.4-8 (参考)

^a MT-6548 とシクロスポリンの間に薬物相互作用が認められなかったことから、リファンピシンとの薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.5.1.4.4 臨床データパッケージ

本承認申請では、国内で実施した第 I 相の 1 試験 (MT-6548-J05 試験)、第 II 相の 2 試験 (CI-0021 試験及び CI-0022 試験) 及び第 III 相の 4 試験 (MT-6548-J01 試験, MT-6548-J02 試験, MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験) に加え、海外で実施した 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 2 試験を評価資料とした。海外で実施した第 I 相の計 15 試験及び第 II 相の計 5 試験は、参考資料とした。

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の治療期間は 52 週間であるが、主要有効性評価期間である 24 週間のデータで申請し、52 週間の長期安全性のデータは追加提出することとした。

本邦における臨床データパッケージは、日本人を対象とした第 III 相試験成績を主たる有効性及び安全性の評価資料として構成することとした。海外第 III 相試験 (CI-0014 試験, CI-0015 試験, CI-0016 試験及び CI-0017 試験) は予定する本邦の承認申請時期に完了する見込みはないことから、本邦における臨床データパッケージに含めないこととした。なお、海外第 III 相試験の最新の安全性情報については、治験安全性最新報告 (DSUR) を用いて評価した。

また、海外臨床試験として実施中又は計画中の CI-0025 試験及び CI-0034 試験は、海外における ESA 低反応性の HD-CKD 患者などのサブポピュレーションに対する用法・用量を探索的に追加検討するための試験で、これらの試験は海外の承認申請資料に含める主要な試験とすることを意図してデザインされていない。更に、CI-0025 試験及び CI-0034 試験は、予定する承認申請時期に完了する見込みはない。そのため、これら CI-0025 試験及び CI-0034 試験についても、本邦における臨床データパッケージに含めないこととした。

20 年 月 日に入手した機構見解も踏まえ、上記臨床データパッケージにより、以下の効能・効果にて承認申請を行うこととした。

【効能・効果】

腎性貧血

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

MT-6548 錠の生物薬剤学に関する評価として、国内及び海外の臨床試験で用いた製剤及び申請製剤の生物学的同等性（以下、BE）試験及び溶出試験により検討した。また、薬物動態（以下、PK）に及ぼす食事の影響を検討した。

2.5.2.1 製剤開発の概観

MT-6548 錠は、150 mg、300 mg 及び 450 mg の 3 種類の含量の経口錠剤として開発されており、本承認申請の対象は 150 mg 錠及び 300 mg 錠（申請製剤）である。MT-6548 の開発過程において、以下の製剤が開発され、評価された。

- 処方 A：カプセル，40～315 mg
- 処方 B：素錠，315 mg
- 処方 C：素錠，150 mg
- 処方 D：カプセル入り素錠，150 mg
- 処方 E1：[] を [] として使用したフィルムコーティング錠（刻印なし），150 mg
- 処方 E2：[] を [] として使用したフィルムコーティング錠（刻印なし），150 mg
- 処方 F（最終製剤）：[] を [] として使用したフィルムコーティング錠（刻印あり），150 mg、300 mg 及び 450 mg

処方 F の 150 mg 錠（刻印あり）は、国内第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験で用いられた処方 E1 の 150 mg 錠（刻印なし）とは []。

2.5.2.2 臨床試験製剤及び国内市販予定製剤における生物学的同等性

開発した製剤間のバイオアベイラビリティ（以下、BA）及び BE の概略を [図 2.5.2.2-1](#) に示した。

臨床試験に用いられた、異なる処方の製剤間の BA 及び BE を確認するため、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）」及び「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン（平成 24 年 2 月 29 日、薬食審査発 0229 第 10 号）」を参考とし、BA 試験、BE 試験及び溶出試験が実施された。開発初期段階から海外第 II 相試験で使用された製剤は処方 A から処方 E1 であり、国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験で使用された製剤は、全て処方 E1 であった（[2.5.1.4.2](#) 及び [2.7.1.1.1](#)）。これらの製剤間の BA 及び BE の同等性について以下に記載した。

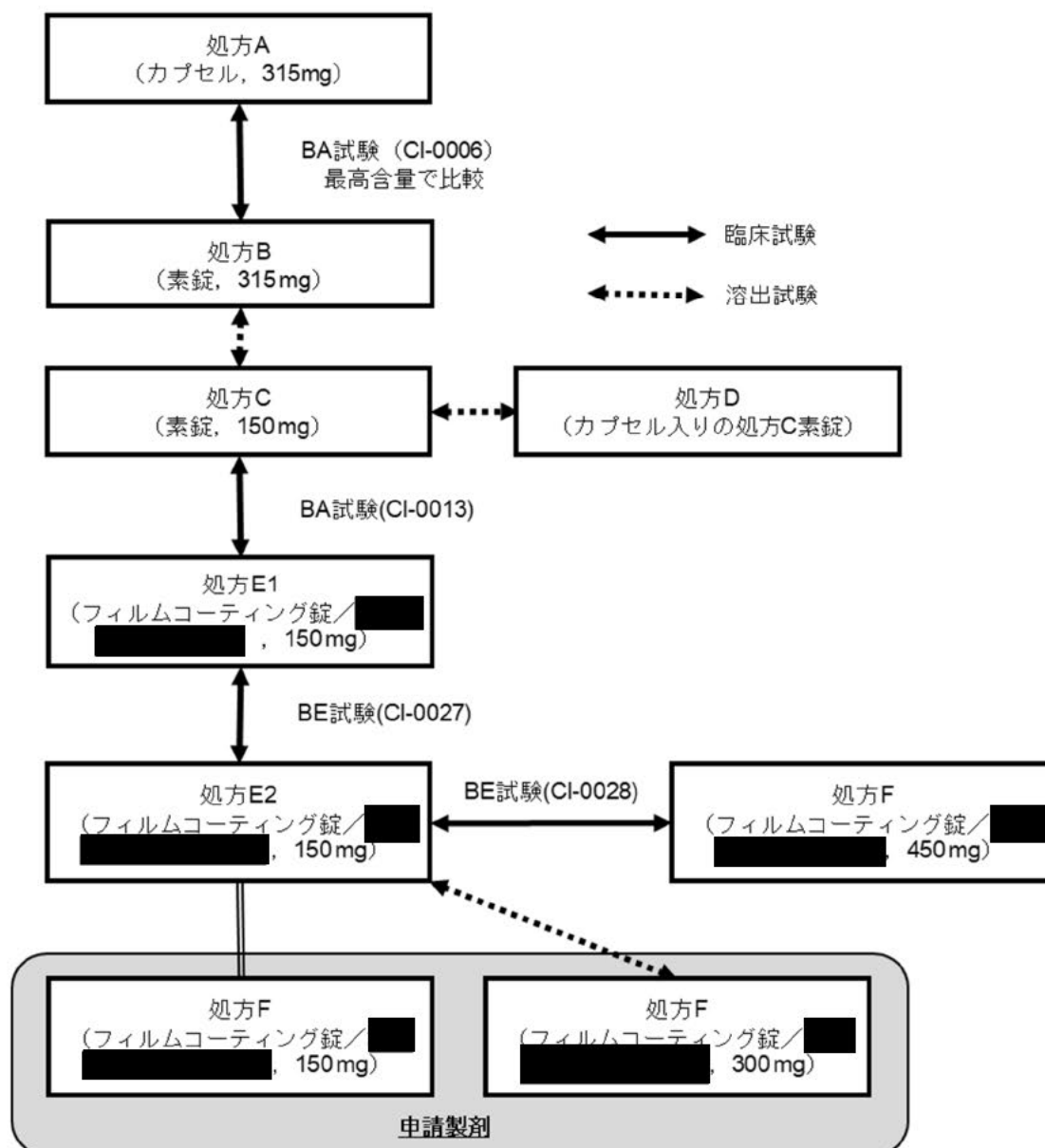


図 2.5.2.2-1 製剤間のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性の概略

2.5.2.2.1 製剤の処方が薬物相互作用試験の結果に及ぼす影響

MT-6548の開発過程で実施した薬物相互作用試験で用いた製剤処方及び経口投与時に薬物相互作用が起きる過程(溶出, 吸収, 分布, 代謝及び排泄)を表 2.5.2.2-1 に示した。

表 2.5.2.2-1 薬物相互作用試験で用いた製剤処方と薬物相互作用の分類

試験番号	試験名	薬物相互作用が起きる過程	製剤 処方
CI-0012	硫酸第一鉄との薬物相互作用試験	消化管吸収	処方 C
CI-0019	セレコキシブとの薬物相互作用試験	代謝	処方 E1
CI-0029	プロベネシド、シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験	消化管吸収、代謝、分布、排泄（いずれもトランスポータ）	処方 E1
CI-0030	ロスバスタチン、スルファサラジン、プラバスタチン、アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験	消化管吸収、代謝、分布及び排泄（いずれもトランスポータ）	処方 E1
CI-0031	ジゴキシン、アデホビル及びフロセミドとの薬物相互作用試験	消化管吸収及び排泄（いずれもトランスポータ）	処方 E1
CI-0033	ラベプラゾールとの薬物相互作用試験	製剤からの溶出	処方 E1
MT-6548-J05	国内第 I 相経口鉄剤又は鉄含有リン吸着剤との薬物相互作用試験	消化管吸収	処方 E1

製剤の溶出挙動が異なった場合でも、分布、代謝及び排泄については製剤の違いによる薬物相互作用試験結果に影響を及ぼさないと考えられたが、製剤の違いによる消化管内での溶出の違いが吸収過程の相互作用試験結果に影響を及ぼす可能性について以下のとおり考察した。

硫酸第一鉄との薬物相互作用試験（CI-0012 試験）及び国内第 I 相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）において、経口鉄剤（クエン酸第一鉄ナトリウムもしくは硫酸鉄徐放錠）又は鉄含有リン吸着剤（クエン酸第二鉄水和物もしくはスクロオキシ水酸化鉄チュアブル錠）を同時投与することにより、MT-6548 の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} はそれぞれ約 50%～90%低下した。これらの曝露量低下は消化管内におけるキレート形成によると考えられるため、試験結果は製剤による影響を受けることはないと考えられた。

ラベプラゾールとの薬物相互作用試験（CI-0033 試験）は、MT-6548 原薬が pH に依存した溶解性を示したことから（3.2.S.1.3）、制酸剤により胃内 pH を上昇させたときの溶解性の違いが MT-6548 の曝露量へ及ぼす影響を検討した。製剤が崩壊した後の有効成分の溶解性は MT-6548 原薬の特性であることから、製剤の違いが試験結果の解釈に影響を及ぼすことはないと考えられた。

プロベネシド、シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験（CI-0029 試験）、ロスバスタチン、スルファサラジン、プラバスタチン、アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験（CI-0030 試験）及びジゴキシン、アデホビル及びフロセミドとの薬物相互作用試験（CI-0031 試験）は、消化管吸収過程に関与するトランスポータの相互作用を検討しており、製剤が崩壊した後に有効成分が消化管内へ溶出した後のトランスポータの寄与を評価していることから、製剤の違いが試験結果の解釈に影響を及ぼすことはないと考えられた。

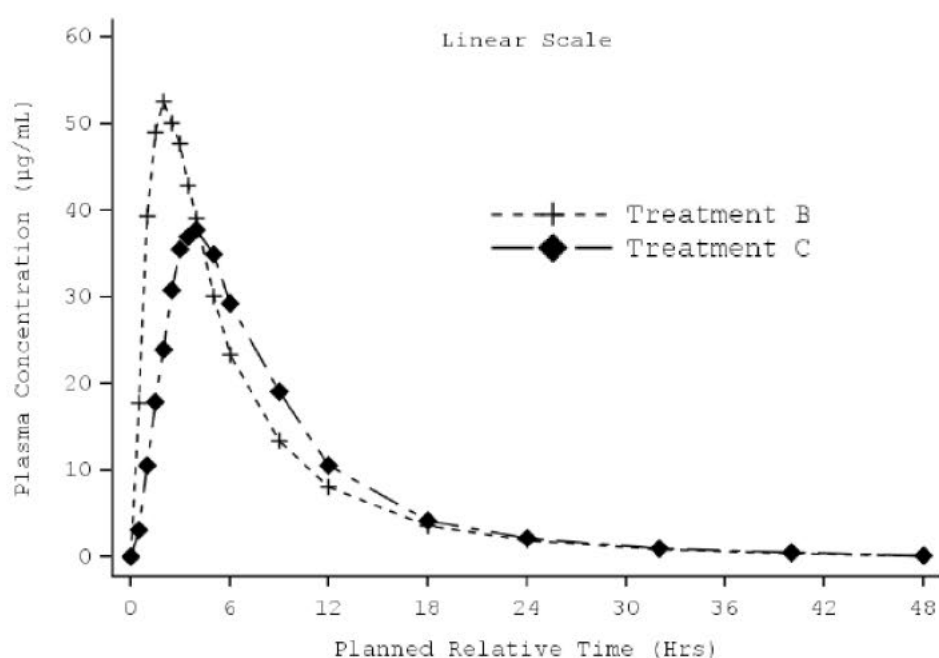
以上のとおり、薬物相互作用試験は MT-6548 の最終製剤で実施していないものの、処方 C

及び処方 E1 を用いた薬物相互作用試験結果の解釈への影響はないと考えられた。

2.5.2.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

Vadadustat 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）において、MT-6548 の PK に与える食事の影響を検討した。本試験は、海外において最終製剤（処方 F）の 450 mg 錠を用いて実施された。なお、処方 F（450 mg 錠）は処方 E2（150 mg 錠）と BE が確認されており、かつ処方 E2（150 mg 錠）と処方 F（150 mg 錠）は刻印の有無は異なるが同じ製剤であること、また、処方 E2（150 mg 錠）2 錠と処方 F（300 mg 錠）は溶出試験から BE が確認されていること及び CI-0028 試験で用いた処方 F（450 mg 錠）は申請製剤と同一処方の高含量の製剤であることから、当該試験結果は申請製剤に適用できると考えられた。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 PK 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 PK 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られた。したがって、申請製剤は 150 mg 錠及び 300 mg 錠であるが、食事の影響は上述のとおり申請製剤よりも高含量の製剤である 450 mg 錠で実施したため、当該結果は、申請製剤である 150 mg 錠及び 300 mg 錠にも適用できると考えられた。

最終製剤を用いた食事の影響試験の結果を図 2.5.2.2-2 及び表 2.5.2.2-2 に示した。MT-6548 錠を食後に投与したとき、 C_{max} の約 27% の低下が認められた。しかしながら、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 は空腹時又は食事後のいずれでも投与可能と考えられた。



Treatment B : MT-6548 450 mg 錠 (処方 F, 試験製剤) 1 錠を空腹時投与 ; Treatment C : MT-6548 450 mg 錠 (処方 F, 試験製剤) 1 錠を食後投与 ; Planned Relative Time (Hrs) : Time (h)

図 2.5.2.2-2 最終製剤(処方 F, 450 mg 錠)における薬物動態に及ぼす食事の影響(CI-0028 試験, 平均値)

5.3.1.2-4 Figure 11-2 より引用

表 2.5.2.2-2 MT-6548 の薬物動態パラメータの統計解析:最終製剤(処方 F, 450 mg 錠)における空腹時投与及び食後投与における薬物動態パラメータの比較 (CI-0028 試験)

PK パラメータ	N	幾何平均値		幾何平均値の比 (%)	
		用法 C (処方 F, 食後投与)	用法 B (処方 F, 空腹時投与)	食後投与/ 空腹時投与	90%CI
C_{max} (µg/mL)	52	44.9	61.5	73.07	67.92~78.61
AUC_{0-last} (µg·h/mL)	52	337	357	94.31	90.29~98.50
$AUC_{0-∞}$ (µg·h/mL)	52	339	359	94.30	90.30~98.49

5.3.1.2-4 Table 11-8 より引用 (一部改変)

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

MT-6548 を経口投与後の血漿中における主な存在形態は MT-6548 であり、主な代謝物は O-グルクロン酸抱合体である。O-グルクロン酸抱合体は MT-6548 と比べて薬理活性が約 1/200 と低いこと (2.6.2.2.1.2) から本項では主に MT-6548 の薬物動態 (以下、PK) について評価した。

2.5.3.1.1 ヒトにおける MT-6548 の薬物動態

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)、健康成人を対象とした単回投与試験 (CI-0001 試験)、健康成人を対象とした反復投与試験 (CI-0002 試験)、第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験 (CI-0003 試験)、血液透析前後の薬物動態試験 (CI-0009 試験)、国内第 II 相 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) 及び国内第 II 相 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) 成績から、ヒトにおける t_{max} 及び用量比例性及び反復投与の影響を評価した。

日本人及び白人の健康成人において、MT-6548 は経口投与後速やかに吸収され、150 mg, 300 mg 又は 600 mg を投与したときの t_{max} は初回投与時及び反復投与時でそれぞれ、1.52～2.28 h 及び 0.750～2.02 h (中央値) であった。保存期慢性腎臓病 (以下、NDD-CKD) 及び血液透析を実施中の慢性腎臓病 (以下、HD-CKD) 患者の t_{max} は 2.00～5.50 h (中央値) であった。

日本人及び白人の健康成人に MT-6548 150 mg, 300 mg 及び 600 mg を 10 日間反復投与したときの Day 1 及び Day 10 の C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ ($\tau=24$ 時間) は、用量に比例して増加した。また、健康成人に MT-6548 を 80～1200 mg の用量で単回投与したとき、用量に対する C_{max} , AUC_{0-last} 及び $AUC_{0-\infty}$ の傾き (95% CI) は、それぞれ 0.963 (0.856～1.070), 1.057 (0.967～1.146) 及び 1.073 (0.979～1.167) であった。以上のことから、MT-6548 は 80～1200 mg の範囲における用量比例性が確認された。NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、MT-6548 を 150 mg, 300 mg 又は 600 mg の用量で 1 日 1 回 4 週間投与したときの投与前の血漿中 MT-6548 濃度は投与量の増加に伴い上昇し、投与量で標準化したときの血漿中濃度の分布は全投与量の間でおおむね重なったことから、慢性腎臓病 (以下、CKD) 患者においても用量比例性が示唆された。

日本人及び白人の健康成人に MT-6548 150 mg, 300 mg 及び 600 mg を反復投与したときの C_{max} 及び $AUC_{0-\tau}$ は、反復投与によりほとんど蓄積しなかった。また、健康成人に MT-6548 500 mg, 700 mg 及び 900 mg を反復投与したときの MT-6548 の AUC の蓄積率は 0.994～1.183 であった。また、母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 は、反復投与後 3 日までに定常状態に達すると考えられた (2.7.2.3.1.9)。日本人及び白人の健康成人における MT-6548 の $t_{1/2}$ の平均値は 5.55～6.14 h であるのに対し、ステージ 3 又はステージ 4 の NDD-CKD 患者では、それぞれ、7.12 h 又は 8.47 h, HD-CKD 患者では血液透析前投与又は血液透析後投与で、それぞ

れ 9.14 h 又は 9.59 h であり、健康成人と比較して CKD 患者の $t_{1/2}$ は長い傾向があった。しかし、国内第 III 相試験における MT-6548 の用法は 1 日 1 回投与であり、MT-6548 の $t_{1/2}$ は MT-6548 の投与間隔と比べて短く、CKD 患者において血漿中 MT-6548 濃度が顕著に蓄積する懸念は低いと考えられた。

2.5.3.1.2 吸収

MT-6548 は水への溶解度は低く、高い膜透過性を示した (2.7.2.2.1.1)。MT-6548 の生物薬剤学分類システム (BCS) クラス分類は class II であり、低溶解性、高膜透過性に分類された (5.3.2.3—1)。MT-6548 の絶対バイオアベイラビリティは明らかにされていない。

2.5.3.1.3 分布

MT-6548 のヒト血漿たん白結合率は 99%を上回り、100 µg/mL までの臨床的に重要な濃度における濃度依存性は認められなかった。また、血漿たん白結合率は CKD の有無によらず高かった (>99%) (2.7.2.2.1.2)。マスバランス試験 (CI-0008 試験) の結果、 $[^{14}\text{C}]$ 標識 MT-6548 投与後の放射能の平均血液／血漿中濃度比は 1 未満 (0.50～0.54) であることから、血球へはほとんど移行しないことが示唆された (2.7.2.2.2.1.4)。

2.5.3.1.4 代謝

MT-6548 は、*in vitro* で代謝的に安定であり、シトクロム P450 (以下、P450) の寄与はわずかであった。関与する代謝経路は主にグルクロン酸抱合反応であった。O-グルクロン酸抱合体は複数のヒトウリジン-5'-二リン酸- α -D-グルクロン酸転移酵素 (以下、UGT) 分子種 (UGT1A1, UGT1A7, UGT1A8 及び UGT1A9) によって生成され、極めて少量のアシルグルクロン酸抱合体が UGT1A1 及び UGT2B7 によって生成された。 $[^{14}\text{C}]$ 標識 MT-6548 を用いたマスバランス試験 (CI-0008 試験) の結果、血漿中には主に MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体として存在し、それぞれ血漿中の総放射能の 75.0%及び 14.9%を占めた。したがって、ヒト血漿中における主要代謝物は O-グルクロン酸抱合体であると考えられた。O-グルクロン酸抱合体の薬理活性は MT-6548 の約 1/200 であった (2.6.2.2.1.2)。

2.5.3.1.5 排泄

マスバランス試験 (CI-0008 試験) の結果、 $[^{14}\text{C}]$ 標識 MT-6548 650 mg を投与したとき、MT-6548 及び代謝物は投与 72 時間後までに尿中に 58.9%及び糞中に 26.9%排泄され、総排泄率は 85.9%であった。糞中に排泄された放射能のうち MT-6548 が 35%を占め、投与量の約 10%に相当した。尿中排泄では、ほとんどの放射能が O-グルクロン酸抱合体であり、MT-6548 未変化体のヒト尿中排泄率は 1%未満であった。

2.5.3.2 内因性要因の影響

2.5.3.2.1 肝機能障害

肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (CI-0024 試験) で, 中等度肝機能障害 (Child-pugh 分類 B) が MT-6548 の PK に与える影響を検討した結果, 正常肝機能者に対する中等度肝機能障害患者における MT-6548 の $C_{\max}$, $AUC_{0-\text{last}}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値の比は, それぞれ 1.02, 1.05 及び 1.06 であり, 肝機能障害は MT-6548 の PK にほとんど影響を及ぼさなかった。

母集団薬物動態解析の結果, 肝機能の指標である総ビリルビンは MT-6548 の AUC に影響を与える共変量として見いだされ, 総ビリルビンの増加に伴い MT-6548 の AUC は増加することが示唆された。しかし, 総ビリルビンの影響は, NDD-CKD 及び HD-CKD 患者における総ビリルビン分布幅 (5~95 パーセンタイル) において, 定常状態の AUC に与える影響は総ビリルビンが中央値の場合に対し, 約 -27%~17%と影響は小さかった (2.7.2.3.1.9)。

2.5.3.2.2 腎機能障害

健康成人 (CI-0001 試験, CI-0002 試験及び CI-0020 試験), NDD-CKD 患者 (CI-0003 試験) 及び HD-CKD 患者 (CI-0009 試験) の MT-6548 の PK パラメータについて, 投与量を 600 mg に換算のうえ比較した (2.7.2.3.1.10.1)。 $C_{\max}$ は, 健康成人において 39.7~83.1 $\mu\text{g/mL}$, ステージ 3 及びステージ 4 の NDD-CKD 患者において, それぞれ 53.7 $\mu\text{g/mL}$ 及び 51.8 $\mu\text{g/mL}$ であった。また, HD-CKD 患者の $C_{\max}$ は血液透析前及び血液透析後投与で, それぞれ 49.6 $\mu\text{g/mL}$ 及び 51.5 $\mu\text{g/mL}$ であった。 $AUC_{0-\infty}$ は, 健康成人において 371~561 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり, ステージ 3 及びステージ 4 の NDD-CKD 患者において, それぞれ 648 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 693 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。また, HD-CKD 患者の $AUC_{0-\infty}$ は血液透析前及び血液透析後投与で, それぞれ 595 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 及び 527 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった。これらの結果から, 健康成人と CKD 患者において MT-6548 の $C_{\max}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな違いはないと考えられた。

母集団薬物動態解析の結果, 推算糸球体ろ過量 (以下, eGFR) の増加に伴い MT-6548 の CL/F は増加することが見いだされ, eGFR と AUC は逆相関することが示された。しかし, eGFR の影響は, NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者における eGFR の分布幅 (5 パーセンタイル~95 パーセンタイル) において定常状態の AUC に与える影響は eGFR が中央値の場合と比較して約 -26%~24%の範囲であり, 限定的であった (2.7.2.3.1.9)。

以上のことから, MT-6548 の AUC は健康成人と CKD 患者において大きな差はないと考えられた。

2.5.3.2.3 人種

エスノブリッジング試験 (CI-0020 試験) の結果, 定常状態における MT-6548 の $C_{\max}$ 及び

AUC_{0-τ}は、日本人で白人よりもわずかに高い傾向があったものの、それぞれの25～75パーセンタイルは日本人と白人の間で大部分の範囲で重複していた。また、日本人と白人のPKパラメータを投与量で標準化した後の共分散分析の結果、C_{max}及びAUC_{0-τ}の幾何平均値の比は、おおむね1であることが示された。なお、母集団薬物動態解析において、人種はMT-6548のAUCに影響を及ぼす共変量として見いだされなかった(2.7.2.3.1.9)。したがって、MT-6548のPKに人種による差はないと考えられた。

2.5.3.2.4 性別

MT-6548のPKに対する性別の影響を検討した臨床試験は実施していないが、性別がPKに及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した。母集団薬物動態解析の結果、性別は統計的に有意な共変量として見いだされなかった(2.7.2.3.1.9)。

2.5.3.2.5 年齢

MT-6548のPKに対する年齢の影響を検討した臨床試験は実施していないが、年齢がPKに及ぼす影響を母集団薬物動態解析により評価した。母集団薬物動態解析の結果、年齢は統計的に有意な共変量として見いだされなかった(2.7.2.3.1.9)。

2.5.3.2.6 体重

母集団薬物動態解析の結果、体重はMT-6548のAUCに影響を及ぼすことが見いだされ、体重とAUCは逆相関することが示された(2.7.2.3.1.9)。母集団薬物動態解析の対象としたNDD-CKD患者及びHD-CKD患者の体重の分布幅(5～95パーセンタイル)において、定常状態におけるAUCに与える影響は体重が中央値の場合に対し、それぞれ-38.8%～46.8%及び-40.4%～40.0%であった。

2.5.3.2.7 小児

小児にMT-6548を投与した経験はない。

2.5.3.3 外因性要因の影響

2.5.3.3.1 薬物相互作用

2.5.3.3.1.1 MT-6548が他の薬物に与える影響

in vitro 試験成績及び「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」(平成30年7月23日付 薬生薬審発0723第6号)に基づいた静的薬物速度論(以下、MSPK)

を用いた検討により、MT-6548 はいずれの P450 及び UGT についても臨床濃度で阻害する可能性は低いと考えられた。実際、セレコキシブとの薬物相互作用試験（CI-0019 試験）において、MT-6548 の併用により CYP2C9 基質であるセレコキシブの AUC は変化しなかったことから、CYP2C9 阻害による相互作用はないと考えられた。ヒト凍結肝細胞において MT-6548 の P450 に対する誘導作用を検討したところ、CYP3A4/5 の mRNA の減少が認められたが、CYP1A2 の mRNA の増加は認められなかった。CYP2B6 の mRNA の増加が認められたが、CYP2B6 の酵素活性の増加は陽性対照の約 10%以下であり顕著な増加は認められなかった。UGT1A1 の mRNA は 130 $\mu\text{mol/L}$ で増加が認められたが、臨床濃度では影響しないと考えられた。以上より、MT-6548 が P450 及び UGT の基質薬剤の薬物動態に対し影響を与える可能性は低いと考えられた。

in vitro 試験成績より、MT-6548 は有機アニオントランスポータ（以下、OAT）1、OAT3、有機アニオン輸送ポリペプチド（以下、OATP）1B1、乳がん耐性たん白質（以下、BCRP）に対する阻害作用を示したが、多剤・毒素排出（以下、MATE）1、MATE2-K、有機カチオントランスポータ（以下、OCT）2、OATP1B3 及び胆汁酸塩排出ポンプ（BSEP）に対する阻害作用は示さなかった。MT-6548 の O-グルクロン酸抱合体は OAT1、OAT3 阻害作用を示したが、MATE1、MATE2-K、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、P-糖たん白質（以下、P-gp）及び BCRP に対する阻害活性は示さなかった。

ロスバスタチン、スルファサラジン、プラバスタチン、アトルバスタチン及びシンバスタチンとの薬物相互作用試験（CI-0030 試験）の結果、MT-6548 の併用投与により BCRP 基質であるスルファサラジンの AUC は約 4.6 倍、 C_{max} は約 2.8 倍に増加したことから、MT-6548 と BCRP 基質薬との併用時には、BCRP 基質薬の血中濃度が増加する可能性が示唆された。一方、スルファサラジンの活性代謝物に関しては、スルファピリジンの AUC に影響はなく、メサラミンの AUC は約 39%増加した。

MT-6548 の併用投与により、OATP1B1 基質であるプラバスタチンの AUC に影響はなかったことから、MT-6548 は OATP1B1 の基質薬の PK に対し影響を与える可能性は低いと考えられた。

MT-6548 の併用投与により BCRP 及び OATP1B1 基質であるロスバスタチンの C_{max} 及び AUC がそれぞれ約 2.7 倍及び約 2.5 倍増加した。プラバスタチン又はスルファサラジンとの薬物相互作用試験結果を考慮すると、ロスバスタチンの曝露の増加は主に MT-6548 の BCRP 阻害作用によると考えられた。

MT-6548 併用時にロスバスタチンの曝露の増加が認められたため、他のスタチン（アトルバスタチン及びシンバスタチン）についても薬物相互作用を検討した。MT-6548 の併用投与によりアトルバスタチンの C_{max} は変化しなかったが AUC は約 42%増加した。活性代謝物 α -ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC は変化しなかった。一方、活性代謝物 p-ヒドロキシアトルバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2.3 倍及び約 1.7 倍増加したが、p-ヒドロキシアトルバスタチンの曝露はアトルバスタチンの約 10 分の 1 であるため、臨床使用上への影響は小さいと考えられた。リピートル®のインタビューフォームによるとアトルバスタ

チンは CYP3A4 基質であるが、MSPK モデルを用いた検討により MT-6548 は臨床濃度では CYP3A4 を阻害しないことが示唆されている。また、アトルバスタチンは OATP1B1 基質であるが、プラバスタチンとの相互作用試験結果より MT-6548 は OATP1B1 基質の PK に影響しないことが示されている。一方、アトルバスタチンが BCRP 基質になることを示唆する報告があるため (30, 31), MT-6548 の BCRP 阻害作用がアトルバスタチンの AUC の増加に関与する可能性が考えられた。

MT-6548 併用投与により、シンバスタチンの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.2 倍及び約 1.9 倍増加した。活性代謝物 β -ヒドロキシシンバスタチンアシッド体の C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 2.9 倍及び約 2.5 倍増加した。リポバス®のインタビューフォームによるとシンバスタチンは CYP3A4 基質となり、その代謝物は OATP1B1 基質になるものの、MT-6548 は臨床濃度では CYP3A4 や OATP1B1 を阻害しないことが示唆されている。シンバスタチン及びその代謝物の血漿中濃度が増加するメカニズムは不明であるが、シンバスタチンの PK への BCRP の関与を示唆する報告があるため (32, 33, 34), アトルバスタチンと同様、MT-6548 の BCRP 阻害作用がシンバスタチンと代謝物の曝露の増加に関与する可能性が考えられた。

アデホビル、フロセミド及びジゴキシンの薬物相互作用試験 (CI-0031 試験) の結果、MT-6548 の併用投与により OAT1 基質であるアデホビルの C_{max} 及び AUC は変化しなかったことから、MT-6548 が OAT1 の基質薬の PK に対し影響を与える可能性は低いと考えられた。一方、MT-6548 の併用投与により OAT1 及び OAT3 基質であるフロセミドの C_{max} 及び AUC はそれぞれ約 1.7 倍及び約 2.1 倍増加した。MT-6548 はアデホビルの PK には影響しなかったことから、フロセミドの曝露の増加は MT-6548 の OAT3 阻害作用によると推測された。MT-6548 と OAT3 基質薬との併用時には OAT3 基質薬の血中濃度が増加する可能性が示唆された。一方、MT-6548 の併用投与によりジゴキシンの AUC は変化しなかったことから (CI-0031 試験)、P-gp 阻害による相互作用はないと考えられた。

2.5.3.3.1.2 MT-6548 が他の薬物から受ける影響

硫酸第一鉄との薬物相互作用試験 (CI-0012 試験) において、硫酸第一鉄との併用により MT-6548 の AUC 及び C_{max} は約 50%低下し、同様に国内第 I 相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) においても本邦で汎用されている経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤との併用により MT-6548 の AUC 及び C_{max} は約 50%~90%低下した。MT-6548 は鉄剤又は鉄含有リン吸着剤と消化管内で不溶性のキレートを形成することにより、吸収が妨げられると考えられることから、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験では鉄剤又は鉄含有リン吸着剤は MT-6548 と 2 時間以上空けて投与された。MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験データを含む母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 の吸収に影響を及ぼす背景因子として鉄剤及び鉄含有リン吸着剤が見いだされ、これらを併用した場合、MT-6548 の AUC が約 25%低下することが示された (2.7.2.3.1.9)。

母集団薬物動態解析結果 (2.7.2.3.1.9) から MT-6548 の吸収に影響を及ぼす背景因子として

鉄を含有しないリン吸着剤が見いだされ、MT-6548 の AUC は約 30%低下することが示された。MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験において、鉄を含有しないリン吸着剤は、鉄剤又は鉄含有リン吸着剤と異なり MT-6548 との投与タイミングの規定は設けられていないが、鉄剤又は鉄含有リン吸着剤と同程度の影響に留まった。

MT-6548 は複数の UGT 酵素により代謝され、また OAT1, OAT3, OATP1B1 及び BCRP の基質であることから、UGT 及びトランスポーターの阻害剤との薬物相互作用試験を実施した。プロベネシド、シクロスポリン及びリファンピシンとの薬物相互作用試験 (CI-0029 試験) において、BCRP 及び OATP1B1 の阻害剤であるシクロスポリンとの併用により、MT-6548 の C_{max} 及び AUC はほとんど変化しなかったことから、BCRP 又は OATP1B1 阻害剤との併用により、MT-6548 の PK は顕著な影響を受けないと考えられた。

UGT, OAT1 及び OAT3 の阻害剤であるプロベネシドとの併用投与により、MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の AUC が増加し、尿中排泄量が低下した。血漿中及び尿における MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の存在比は大きく変化しなかったことから、MT-6548 の曝露の増加は UGT の阻害ではなく主に OAT1/3 の阻害によることが示唆された。したがって、OAT1/3 阻害薬との併用時には、MT-6548 の血中濃度が増加する可能性が示唆された。

ラベプラゾールとの薬物相互作用試験 (CI-0033 試験) において、プロトンポンプ阻害剤であるラベプラゾールとの併用により、MT-6548 の C_{max} 及び AUC は変化しなかったことから、胃酸分泌抑制剤との併用において MT-6548 の PK は影響を受けないと考えられた。

2.5.3.3.2 血液透析

血液透析前後の薬物動態試験 (CI-0009 試験) において、血液透析が MT-6548 の PK に及ぼす影響を検討するため、血液透析開始 4 時間前又は血液透析 2 時間後に MT-6548 450 mg を投与したときの PK を検討した。血液透析前後に MT-6548 を投与した場合の MT-6548 及び O-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC に明確な影響は認められなかった。また、血液透析により、MT-6548 は投与量の約 1.9%が除去された。

2.5.3.4 薬力学

2.5.3.4.1 エリスロポエチン

健康成人を対象とした単回投与試験 (CI-0001 試験) において、MT-6548 を投与することにより血清中エリスロポエチン (以下、EPO) は増加し、EPO の増加は投与量に依存して増加する傾向が見られた。エスノブリッジング試験 (CI-0020 試験) において、投与量で補正した白人及び日本人の健康成人におけるベースラインからの EPO の AUC の相対変化量は日本人の健康成人と白人の健康成人で同程度であり、日本人及び白人において、プラセボ投与群又は MT-6548 を 150 mg 又は 300 mg 投与した群において EPO の経時推移及び AUC に顕著な差はなかった。600 mg 投与群では、日本人の EPO の AUC が白人と比較して約 40%高かった。

が、それは主に日本人の健康成人 1 名における EPO が他の 5 名と比較して顕著に高かったためであると考えられた。また、MT-6548 による EPO の増加は、いずれの投与量においても投与 24 時間後にほぼベースライン値まで低下した。

第 II 相 NDD-CKD 患者を対象とした単回投与試験 (CI-0003 試験) において、MT-6548 500 mg を単回投与したとき、投与 8 時間及び 12 時間後に平均 EPO の上昇が認められた。また、EPO は投与 24 時間後にはベースライン値まで低下した。

2.5.3.5 Thorough QT/QTc 試験

Thorough QT/QTc 試験 (CI-0010 試験) において、MT-6548 の臨床最大用量 (600 mg) 及び臨床用量を超える用量 (1200 mg) を用い、MT-6548 の QTc 間隔に及ぼす影響を検討した結果、両投与群のすべての時点においてプラセボで補正したベースラインからの Fridericia 法で補正した QT 間隔の変化量 ($\Delta\Delta\text{QTcF}$) の 90%CI 上限は 10 msec 未満であった。以上のことから、MT-6548 が QTc 間隔を延長させるリスクは認められなかった。

なお、本治験は海外で実施されたが、日本人と白人間の PK に差は認められなかったこと及び「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について (平成 21 年 10 月 23 日薬食審査発 1023 第 1 号)」には「民族差についてのデータは限られているが、民族的要因は QT/QTc 評価試験の成績に影響することはないと考えられている。」とされていることから、本評価結果を日本人に適用することは妥当であると考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の概要

MT-6548 の有効性は、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）患者についてそれぞれ評価した。

「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付 薬食審査発 0930 第 1 号）では、腎性貧血患者では既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者が多いことから、腎性貧血治療薬により Hb 値が安定して維持されている患者を対象に、既承認薬から被験薬に切り替えた後の Hb 値が、切り替える前と同様に目標の範囲内に安定して維持されるか（以降、切替え維持効果と記載）を検討する必要がある、更に、未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者を対象に被験薬の使用を開始し、Hb 値が上昇し、目標範囲に維持されるか（以降、改善維持効果と記載）を検討する必要があるとされている。以上から、MT-6548 の有効性は、既承認の腎性貧血治療薬からの切替え維持効果と、未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者に対する改善維持効果についてそれぞれ評価した。主要有効性評価期間は、切替え維持効果及び改善維持効果の評価が可能な 24 週間を設定した。また、NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者の中には、腎性貧血治療薬の治療によって Hb 値をコントロールできるにもかかわらず、投薬アドヒアランスの低さや、経済的事情等により適切な腎性貧血治療薬の十分な投与が受けられないために、Hb 値を目標範囲にコントロールできない患者も存在すると考えられる。そのため、NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者を対象とした治験では、腎性貧血治療薬で治療していても Hb 値が目標範囲に達していない患者に対する切替え維持効果についても評価した。以降、既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者集団を Conversion 集団、Conversion 集団のうち、スクリーニング期間の平均 Hb 値（最新 2 回の平均値）が、NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者の目標 Hb 範囲の下限である 11.0 g/dL 以上の集団及び 11.0 g/dL 未満の集団を、それぞれ Conversion (Hb $\geq$ 11.0) 集団及び Conversion (Hb $<$ 11.0) 集団、未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者集団を Correction 集団と記載した。

「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付 薬食審査発 0930 第 1 号）では、第 III 相試験では原則として標準薬に対する非劣性若しくは同等性、又はプラセボに対する優越性を検証することとされている。MT-6548 の有効性評価では、標準薬である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 の有効性評価に用いた治験の要約を表 2.5.4.1-1、各治験において評価した対象集団（NDD-CKD、PD-CKD 又は HD-CKD）及び効果（切替え維持効果及び改善維持効果）を表した有効性評価の概観を図 2.5.4.1-1 に示した。

MT-6548 の有効性は、国内治験である 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 試験より評価した。

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた治験の要約

試験 番号	施設数 場所	試験開始日 登録状況 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬 比較対照薬 投与量 投与方法 投与経路	試験の 目的	登録時/ 完了時の 被験者数	試験 期間	男性/女性 年齢の 中央値 (範囲) ^b	対象 選択基準	主たる エンドポイント	添付資料 番号 (評価/参 考)
MT- 6548- J01	86 施設 国内	2017/10/30 完了 2019/1/8 304/300	多施設共同、 ランダム化、 非盲検、 実薬対照、 並行群間比較	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回、経口投与 比較対照薬: ダルベポエチンアル ファ(遺伝子組換え) 15-180 µg, 1 週若しく は 2 週若しくは 4 週 に 1 回、皮下投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 151/130 darbepoetin 群: 153/141	52 週 (治療期間 I 期:24 週、 治療期間 II 期:28 週)	MT-6548 群: 75/76, 73.0 (33, 94) darbepoetin 群: 73/80, 74.0 (33, 93)	NDD-CKD に伴う貧血患 者(Conversion 集団 ^c , Correction 集団 ^d) Hb 値: Correction 集団 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 Conversion 集団 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下	20 週及び 24 週の平均 Hb 値	5.3.5.1-6 (治療期間 24 週固定 データ) 5.3.5.1-8 (最終固定 データ) (評価)
MT- 6548- J02	25 施設 国内	2018/1/3 完了 2018/12/6 42/40	多施設共同、 非盲検、 非対照	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回、経口投与	有効性 安全性	42/36	24 週	30/12, 66.0 (25, 82)	PD-CKD に伴う貧血患者 (Conversion 集団 ^c , Correction 集団 ^d) Hb 値: Correction 集団 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満 Conversion 集団 9.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下	20 週及び 24 週の平均 Hb 値	5.3.5.2-1 (評価)

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた治験の要約 (続き)

試験 番号	施設数 場所	試験開始日 登録状況 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬 比較対照薬 投与量 投与方法 投与経路	試験の 目的	登録時/ 完了時の 被験者数	試験 期間	男性/女性 年齢の 中央値 (範囲) ^b	対象 選択基準	主たる エンドポイント	添付資料 番号 (評価/参 考)
MT- 6548- J03	115 施設 国内	2018/2/14 完了 2018/12/12 323/300	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, 実薬対照, 並行群間比較	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与 比較対照薬: ダルベポエチンアル ファ(遺伝子組換え) 5-180 µg, 1 週若しく は 2 週若しくは 4 週 に 1 回, 静脈内投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 162/136 darbepoetin 群: 161/152	52 週 (治療期間 I 期:24 週, 治療期間 II 期:28 週)	MT-6548 群: 104/58, 68.0 (29, 83) darbepoetin 群: 109/52, 67.0 (30, 89)	HD-CKD に伴う貧血患者 (Conversion 集団 ^c) Hb 値: 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	20 週及び 24 週の平均 Hb 値	5.3.5.1-7 (治療期間 24 週固定 データ) 5.3.5.1-9 (最終固定 データ) (評価)
MT- 6548- J04	25 施設 国内	2018/3/5 完了 2018/12/17 24/20	多施設共同, 非盲検, 非対照	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与	有効性 安全性	24/21	24 週	19/5, 66.0 (36, 82)	HD-CKD に伴う貧血患者 (Correction 集団 ^d) Hb 値: 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満	20 週及び 24 週の平均 Hb 値	5.3.5.2-2 (評価)
CI-0021	30 施設 国内	2016/10/27 完了 2017/7/4 51/48	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較, 用量設定	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与 比較対照薬: プラセボ, 1 日 1 回, 経口投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 37/33 プラセボ 群 ^a : 14/13	16 週 (主要有効 性評価期 間:6 週, 用量調節 維持期間 ^a :10 週)	MT-6548 群: 19/18, 70.0 (35, 87) プラセボ群: 10/4, 71.5 (42, 89)	NDD-CKD に伴う貧血患 者(Correction 集団 ^d) Hb 値: 10.5 g/dL 以下	投与前平均値から 6 週間までの Hb 値の変化量	5.3.5.1-1 (評価)

表 2.5.4.1-1 有効性評価に用いた治験の要約 (続き)

試験 番号	施設数 場所	試験開始日 登録状況 試験終了日 総登録数/ 登録目標数	デザイン 対照の種類	被験薬 比較対照薬 投与量 投与方法 投与経路	試験の 目的	登録時/ 完了時の 被験者数	試験 期間	男性/女性 年齢の 中央値 (範囲) ^a	対象 選択基準	主たる エンドポイント	添付資料 番号 (評価/参 考)
CI-0022	31 施設 国内	2016/12/19 完了 2017/10/24 60/48	多施設共同, ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間比較, 用量設定	被験薬: MT-6548 150-600 mg, 1 日 1 回, 経口投与 比較対照薬: プラセボ, 1 日 1 回, 経口投与	有効性 安全性	MT-6548 群: 45/35 プラセボ 群 ^a : 15/5	16 週 (主要有効 性評価期 間:6 週, 用量調節 維持期 間:10 週)	MT-6548 群: 32/12, 64.5 (45, 77) プラセボ群: 8/6, 69.0 (46, 78)	HD-CKD に伴う貧血患者 (Correction 集団 ^d) Hb 値: 10.0 g/dL 未満	投与前平均値から 6 週後までの Hb 値の変化量	5.3.5.1-2 (評価)

a. プラセボ群は用量調節維持期間の開始時から全例 MT-6548 錠の投与に切り替えた

b. ベースラインにおける年齢を示す

c. 既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者集団

d. 未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者集団

NDD-CKD: 保存期慢性腎臓病; PD-CKD: 腹膜透析を実施中の慢性腎臓病; HD-CKD: 血液透析を実施中の慢性腎臓病

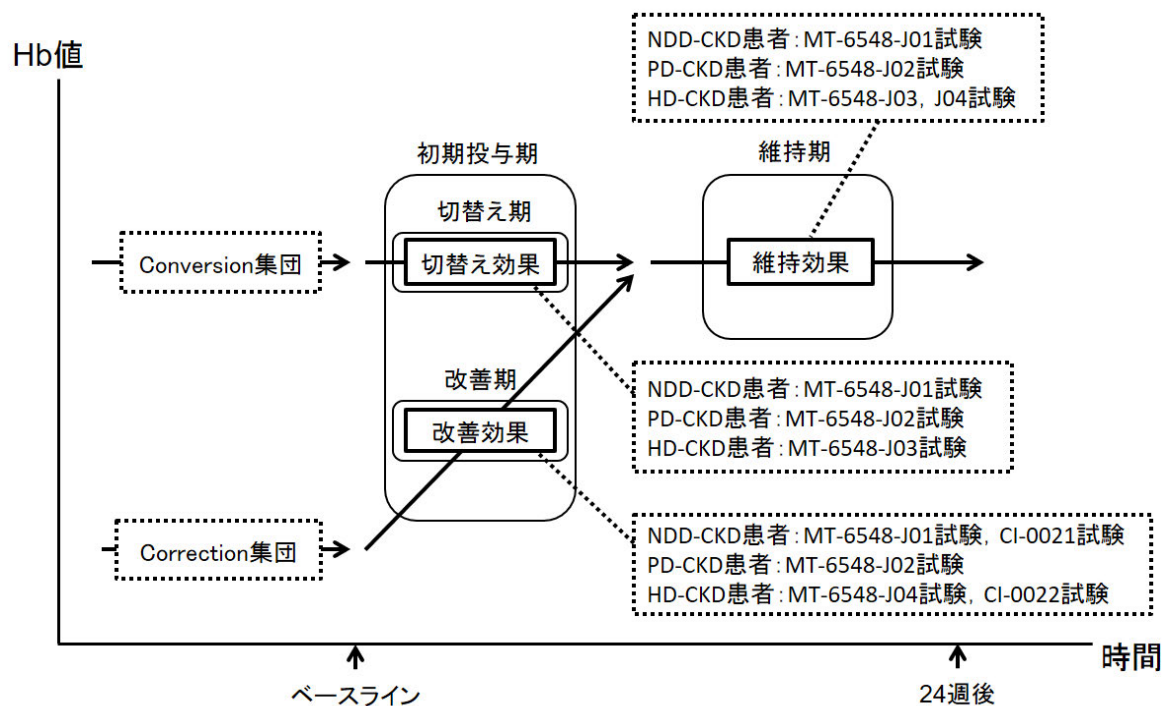


図 2.5.4.1-1 有効性評価の概観

2.5.4.2 試験デザイン及び試験方法

2.5.4.2.1 試験概要

以下に、MT-6548 の有効性評価に用いた各治験の概要を示した。各治験のデザインの詳細は [2.7.6](#) に記載した。

2.5.4.2.1.1 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（MT-6548-J01 試験）

NDD-CKD に伴う貧血患者を対象に、Hb 値を指標とし、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬として MT-6548 の非劣性を検証すると共に、MT-6548 の安全性を検討した。また、赤血球造血刺激因子（以下、ESA）製剤による治療を受けていない患者集団における MT-6548 による Hb 値の改善維持効果を検討すると共に、ESA 製剤による治療を受けている患者集団における MT-6548 による Hb 値の切替え維持効果を検討した。本治験は多施設共同、ランダム化、非盲検、実薬対照、並行群間比較試験とした。

被験者は、MT-6548 群又は darbepoetin 群に 1 : 1 の割付比にて非盲検下でランダムに割付けられた。MT-6548 群は MT-6548 錠を初回用量として 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。darbepoetin 群はダルベポエチンアルファ注を、Correction 集団では初回用量として 2 週に 1 回 30 µg を、Conversion 集団では初回用量として切替え前の ESA 製

剤によって規定された用量を投与し、維持用量として両集団ともに 1 週に 1 回、2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔で 1 回 15~180 µg を投与した。両群とも維持用量は、目標 Hb 値の 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減することとした。鉄剤は、血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又はトランスフェリン飽和度（以下、TSAT）20%以上を目安とし、これを維持できるよう、投与することとした。鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止とした。治療期間は治療期間開始から 24 週後までの治療期間 I 期と 24 週後から 52 週後までの治療期間 II 期とした。有効性は主に治療期間 I 期の結果を用いて評価した。有効性の解析は、主に最大の解析対象集団（以下、FAS）を対象とした。本治験の目標被験者数は、合計 300 名とし、各集団の目標被験者数は、Correction 集団を 100 名、Conversion 集団を 200 名とした。なお、Conversion 集団のうち、Conversion (Hb≥11.0) 集団及び Conversion (Hb<11.0) 集団の被験者数の上限は 120 名とした。対照薬は、標準薬であるダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を用い、非劣性マージンは -0.75 g/dL と設定した。

MT-6548-J01 試験の開始時は、MT-6548 の維持用量を、1 日 1 回 150~750 mg と設定したが、過去に実施した非臨床試験の再評価において、ラットを用いた 7 日間反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.1.1 及び 2.6.6.3.1.2）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示唆されたことにより、1 日 1 回 150~600 mg へ変更した。当該可能性を検証するため、追加の非臨床試験を実施した結果（2.6.6.8.2.1 及び 2.6.6.8.2.2），当該死亡は血管内溶血に起因したのではなく、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、国内第 III 相試験で 750 mg を上限用量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、治験の進捗等を考慮し、上限用量を 750 mg に戻さず、600 mg として治験を継続した。

なお、上限用量の変更は治験開始の約 3 か月後に実施されており、この期間に MT-6548 750 mg を投与された被験者はいなかったことから、当該上限用量の変更が、治験の結果の解釈に影響を与えることはないと考えた。

2.5.4.2.1.2 国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験（MT-6548-J02 試験）

PD-CKD に伴う貧血患者を対象とし、MT-6548 の有効性及び安全性を検討した。また、ESA 製剤による治療を受けていない患者集団における MT-6548 による Hb 値の改善維持効果を検討すると共に、ESA 製剤による治療を受けている患者集団における MT-6548 による Hb 値の切替え維持効果を検討した。本治験は多施設共同、非対照、非盲検試験とした。

MT-6548 錠の初回用量は 1 日 1 回 300 mg、維持用量は 1 日 1 回 150 mg~600 mg とした。維持投与量は、目標 Hb 値の 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減することとした。鉄剤は、血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT20%以上を目安とし、これを維持できるよう、投与することとした。鉄含有リン吸着剤は、新たな使用は原則禁止とした。治療期間は治療期間開始から 24 週後までとした。有効性の解析は、FAS を対象とした。本治験の対象となる患者は少ないことが想定されたため、治験

の実施可能性を考慮し、目標被験者数を 40 名とした。

2.5.4.2.1.3 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 (MT-6548-J03 試験)

HD-CKD に伴う貧血を有し、ESA 製剤による治療を受けている患者を対象に、Hb 値を指標とし、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬として MT-6548 の非劣性を検証すると共に、MT-6548 の長期投与時の安全性を検討することを目的に試験を実施した。また、ESA 製剤による治療を受けている患者集団における MT-6548 による Hb 値の切替え維持効果を検討した。本試験は多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、ダブルダミー、並行群間比較試験とした。

被験者は、MT-6548 群又は darbepoetin 群に 1:1 の割付比にてランダムに割付けられた。MT-6548 群は MT-6548 とダルベポエチンアルファ注プラセボを投与した。darbepoetin 群は MT-6548 錠プラセボとダルベポエチンアルファ注を投与した。MT-6548 錠は初回用量として 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。ダルベポエチンアルファ注は、初回用量として切替え前の ESA 製剤によって規定された用量を投与し、維持用量として 1 週に 1 回、2 週に 1 回又は 4 週に 1 回の投与間隔で 1 回 5～180 µg を投与した。両群とも維持用量は、目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減することとした。鉄剤は、血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上を目安とし、これを維持できるよう、投与することとした。鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止とした。治療期間は治療期間開始から 24 週後までの治療期間 I 期と 24 週後から 52 週後までの治療期間 II 期とした。有効性は主に治療期間 I 期の結果を用いて評価した。有効性の解析は、主に FAS を対象とした。本試験の目標被験者数は、合計 300 名とした。対照薬及び非劣性マージンは、NDD-CKD 患者を対象とした MT-6548-J01 試験と同様に、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とし、非劣性マージンは -0.75 g/dL と設定した。

2.5.4.2.1.4 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 (MT-6548-J04 試験)

HD-CKD に伴う貧血を有し、ESA 製剤による治療を受けていない患者を対象に、MT-6548 による Hb 値の改善維持効果及び安全性を検討した。本試験は多施設共同、非対照、非盲検試験とした。

MT-6548 錠の初回用量は 1 日 1 回 300 mg、維持用量は 1 日 1 回 150～600 mg とした。維持用量は、目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満が達成できるように規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減することとした。鉄剤は、血清フェリチン値 100 ng/mL 以上又は TSAT 20%以上を目安とし、これを維持できるよう、投与することとした。鉄含有リン吸着剤の新たな使用は原則禁止とした。治療期間は治療期間開始から 24 週後までとした。有効性の解析は、FAS を対象とした。本試験の対象となる患者は少ないことが想定されたため、試験の実施可能

性を考慮し、目標被験者数を 20 名とした。

2.5.4.2.1.5 国内第 II 相 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)

NDD-CKD に伴う貧血患者を対象に、1 日 1 回 6 週間の MT-6548 投与と Hb 値の変化量との用量反応関係の評価した。更に、MT-6548 を 1 日 1 回 6 週間経口投与したときの安全性、忍容性、薬物動態（以下、PK）及び薬力学的作用（以下、PD）を評価すると共に、10 週間の用量調節維持期間における用量調節の効果、Hb 値の維持効果を評価した。本治験は多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験とした。

被験者は、治験薬を 1 錠 (MT-6548 150 mg 又はプラセボ)、2 錠 (MT-6548 300 mg 又はプラセボ) 又は 4 錠 (MT-6548 600 mg 又はプラセボ) を投与する群のいずれかに、1 : 1 : 1 の割付比でランダムに割付けられた。また、被験者は、治験薬の錠数で分けた各群で、MT-6548 群又はプラセボ群に、3 : 1 の割付比でランダムに割付けられた。MT-6548 又はプラセボを固定用量で投与する主要有効性評価期間 (1~6 週後) と、すべての被験者に MT-6548 を投与し、目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下が達成できるように治験薬の用量を規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減する、用量調節維持期間 (7~16 週後) を設けた。プラセボを投与されていた被験者は、6 週後の来院時に MT-6548 に切り替えた。経口鉄剤は、スクリーニングの 28 日以上前から一定用量で投与されている場合は、主要有効性評価期間中 (6 週後まで) 同一用量で投与を継続することとし、スクリーニング開始時点で投与されていない場合は、主要有効性評価期間中 (6 週後まで) の投与開始は禁止した。6 週後以降、血清フェリチン値 100 ng/mL 未満及び TSAT 20% 未満の場合は、治験担当医師の判断により、経口鉄剤の用量を調節し、経口鉄剤を投与していない場合は投与開始することとした。有効性の解析は、Modified intent-to-treat (以下、MITT) を対象とした。本治験の目標被験者数は 48 名 (MT-6548 150 mg 群 12 名、MT-6548 300 mg 群 12 名、MT-6548 600 mg 群 12 名及びプラセボ群 12 名) とした。

2.5.4.2.1.6 国内第 II 相 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)

HD-CKD に伴う貧血患者を対象に、1 日 1 回 6 週間の MT-6548 経口投与と Hb 値の変化量との用量反応関係の評価した。更に、MT-6548 を 1 日 1 回 6 週間経口投与したときの安全性、忍容性、PK 及び PD を評価すると共に、10 週間の用量調節維持期間における用量調節の効果及び Hb 値に対する維持効果を評価した。本治験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較、用量設定試験とした。

被験者は、治験薬を 1 錠 (MT-6548 150 mg 又はプラセボ)、2 錠 (MT-6548 300 mg 又はプラセボ) 又は 4 錠 (MT-6548 600 mg 又はプラセボ) を投与する群のいずれかに、1 : 1 : 1 の割付比でランダムに割付けられた。また、被験者は、治験薬の錠数で分けた各群で、MT-6548 群又はプラセボ群に、3 : 1 の割付比でランダムに割付けられた。MT-6548 又はプラセボを固定用

量で投与する主要有効性評価期間（1～6 週後）と、すべての被験者に MT-6548 を投与し、目標 Hb 値の 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下が達成できるように治験薬の用量を規定の用量調節ガイドラインに従い適宜増減する、用量調節維持期間（7～16 週後）を設けた。経口又は静注鉄剤は、スクリーニングの 28 日以上前から一定用量で投与されている場合は、主要有効性評価期間中（6 週後まで）同一用量で投与を継続することとし、スクリーニング開始時点で投与されていない場合は、主要有効性評価期間中（6 週後まで）の投与開始は禁止した。6 週後以降、血清フェリチン値 100 ng/mL 未満及び TSAT 20%未満の場合は、治験担当医師の判断により、経口鉄剤の用量を調節することとした。有効性の解析は、MITT を対象とした。本治験の目標被験者数は 48 名（MT-6548 150 mg 群 12 名、MT-6548 300 mg 群 12 名、MT-6548 600 mg 群 12 名、プラセボ群 12 名）とした。

2.5.4.2.2 有効性の評価項目

以下に、各治験の重要な評価項目を示した。各治験の有効性評価項目及び解析方法の詳細は 2.7.6 に記載した。

「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付 薬食審査発 0930 第 1 号）では、腎性貧血治療における真の最終目標は生命予後や生活の質の改善であるが、これらの評価には長期間の観察を必要とするため、Hb 値等を用いることが多いとあり、国内第 III 相試験及び第 II 相試験ではこれに準じて、主要評価項目を Hb 値とした。Hb 値は個体内変動が大きいことが知られていることから、国内第 III 相試験では、主要評価項目の Hb 値は 20 週及び 24 週後の 2 時点の平均値で評価した。ダルベポエチンアルファとの非劣性を検証する国内第 III 相検証的試験（MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験）の主要有効性評価項目は、反復測定混合モデル（以下、MMRM）を用いて求めた MT-6548 群の 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LS Mean 及びその 95%CI が目標範囲内に含まれることを確認した後に、MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性を検証した。非劣性マージンは -0.75 g/dL（MT-6548 群 - darbepoetin 群）と設定した。

切替え維持効果及び改善維持効果を経時的な Hb 値の変動から検討するため、治療期間各評価時期の Hb 値を評価した。また、「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」

(4) で設定されている目標 Hb 値に基づいて貧血治療効果を検討するため、NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で設定されている目標 Hb 値の範囲内の被験者の割合を評価した。更に、鉄代謝関連指標及び血圧等の評価を実施した。

2.5.4.2.3 検討した被験者集団

各試験の選択基準及び除外基準は 2.7.6 に記載した。

有効性評価に用いた治験における、試験対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性は、2.7.3.3.1.2 に記載した。

国内第 III 相試験では、対象被験者の病期（NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者又は HD-CKD 患者）及び集団（Conversion 集団又は Correction 集団）の違いに起因すると考えられる治験間の差異が、腎性貧血罹患期間、Hb 値及び前治療 ESA 製剤に見られたが、その他、被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性に特筆すべき違いはなかった。

国内第 II 相試験では、Hb 値の投与前平均値を除き、被験者の人口統計学的及び他の基準値の特性に特筆すべき違いはなかった。

2.5.4.3 有効性の検討

2.5.4.3.1 貧血治療効果

2.5.4.3.1.1 貧血治療効果（NDD-CKD）

NDD-CKD に伴う貧血患者について、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（MT-6548-J01 試験）より、MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果及び改善維持効果を検討すると共に、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）を対照薬とした非劣性を検証した。また、国内第 II 相 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）より、改善効果を検討した。

2.5.4.3.1.1.1 切替え維持効果（NDD-CKD）

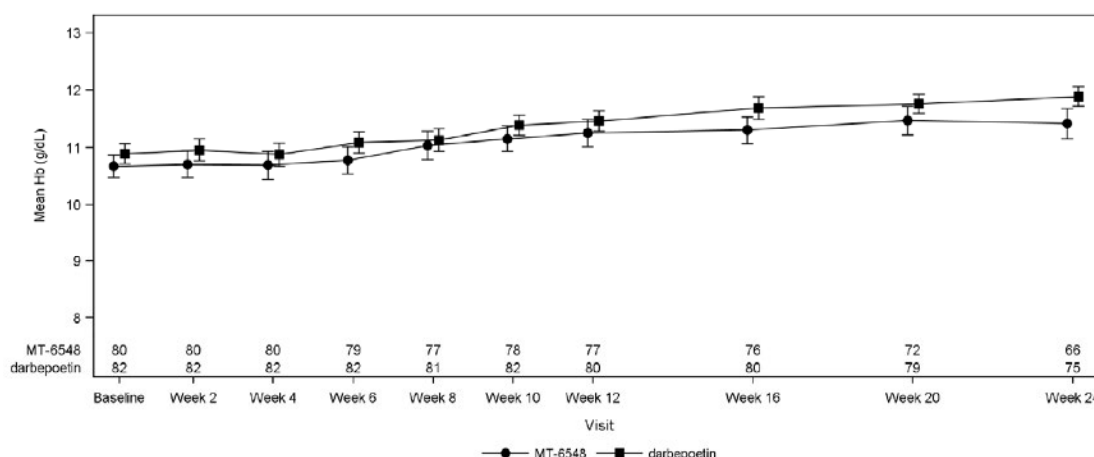
MT-6548 の ESA 製剤からの切替え維持効果については、MT-6548-J01 試験の Conversion 集団の結果から、以下に説明した。

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団において、MT-6548 への切替え後の Hb 値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。切替え後の Hb 値の平均値は上昇し、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で維持された（図 2.5.4.3-1）。MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LS Mean 及びその 95%CI は 11.38 g/dL 及び 11.17～11.58 g/dL であった。また、24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 66.7%であった。治療期間 I 期中に Hb 値が 14.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者及び輸血による救済治療を受けた被験者はおらず、治療期間 I 期中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は 2.5%と少なかったことから、安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える。なお、Conversion 集団の Hb 値の平均値が切替え後上昇した理由は、本治験に組み入れられた Conversion（Hb<11.0）集団で見られた Hb 値の平均値の上昇を反映したものと考えられる（図 2.7.3.3-2）。Conversion 集団において、MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は、増量が可能となる 4 週～6 週後が 54.4%（43/79 名）と最も多く、その後減少し、20 週～24 週後では 14.3%（10/70 名）であった。MT-6548 の 1 日平均投与量は、300 mg/日で投与を開始し、いずれの評価時点においてもベースラインに比べ、平均値に 1 段階（150 mg）以上の差は見られず、20 週～24 週後の平均値及びその 95%CI は、420.02 mg/日及び 378.31～461.72 mg/日であった。Conversion 集団において、Hb 値の平均値の推移は MT-6548 群と

darbepoetin 群で類似していた。

これらのことから、NDD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された。

なお、Conversion (Hb<11.0) 集団について、MT-6548 群の Hb 値の平均値は darbepoetin 群に比べ、ベースラインから 24 週後までわずかに低く推移し、24 週後に目標に達しなかった被験者の割合は、darbepoetin 群 (10.5%) に比べ、MT-6548 群 (36.4%) でわずかに高かった。しかしながら、MT-6548 群においても Hb 値の平均値は 12 週後に目標範囲内に到達し、24 週後まで維持していたこと及び Hb 値の 24 週後のベースラインからの変化量の平均値が 1.0 g/dL を超えていたことから、当該集団での貧血治療効果は MT-6548 群で確認できたと考える。また、当該集団は実臨床において ESA 製剤により治療されているにもかかわらず、Hb 値が目標範囲内に到達していない被験者の集団であることを踏まえると、当該集団で見られた本剤の貧血治療効果は臨床的意義があると考えられる。



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.5.4.3-1 Hb 値の推移 (FAS) (MT-6548-J01 試験/Conversion 集団)

5.3.5.1-6 図 11.4.1.2-1 より引用

2.5.4.3.1.1.2 改善維持効果 (NDD-CKD)

MT-6548 の改善維持効果について、MT-6548-J01 試験の Correction 集団の結果及び CI-0021 試験の結果から、以下に説明した。なお、CI-0021 試験は 16 週間と短いため、MT-6548 投与開始後の貧血改善効果について検討し、維持効果の検討には用いなかった。また、CI-0021 試験は用量設定試験のため、複数の初回用量を設定しているが、本項では、MT-6548 の想定初回用量である 300 mg 群を用いて検討した。

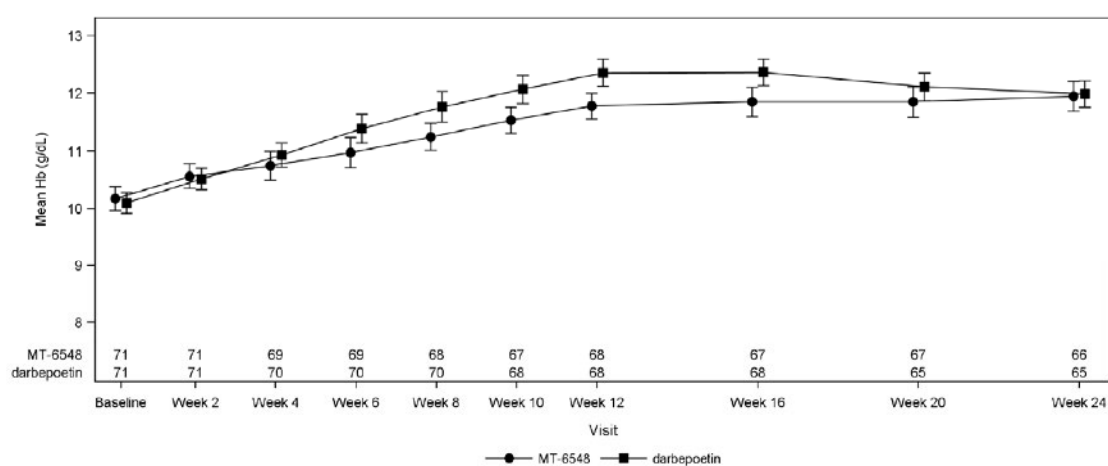
MT-6548-J01 試験の Correction 集団において、MT-6548 の投与によって Hb 値の平均値は上昇したが、上昇速度が 0.5 g/dL/week 超となるような急な上昇を示した被験者の割合は、0~4

週で 5.8% (4 名), 0~6 週 (回帰直線の傾きから算出) で 0% と小さかった。Hb 値の平均値は 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で維持された (図 2.5.4.3-2)。MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は, 11.93 g/dL 及び 11.71~12.15 g/dL であった。また, 24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 69.7% であった。治療期間 I 期中に Hb 値が 14.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者の割合は 4.2% (3 名) と小さく, ESA 製剤又は輸血による救済治療を受けた被験者はいなかったことから, 安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える。MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は, 増量が可能となる 4 週~6 週後が 58.0% と最も多く, その後減少し 20 週~24 週後では 19.7% であった。MT-6548 の 1 日平均投与量は 300 mg/日で投与を開始し, いずれの評価時点においてもベースラインに比べ, 平均値に 1 段階 (150 mg) 以上の差は見られず, 20 週~24 週後の平均値及びその 95%CI は, 335.82 mg/日 及び 288.47~383.18 mg/日 であった。

Hb 値が目標範囲内に到達するまでの日数の中央値は, MT-6548 群で 43.0 日, darbepoetin 群では 29.0 日であり, MT-6548 群で darbepoetin 群と比べて長くなったが, その理由は, 国内第 III 相試験で設定した用量調節アルゴリズムが考えられる。国内第 III 相試験では規定来院時に HemoCue®Hb201DM アナライザを用いて測定した Hb 値が目標範囲を下回っていた場合, 原則として治験薬を増量するアルゴリズムとした。増量間隔は MT-6548 錠が原則 4 週間以上, ダルベポエチンアルファ注が原則 2 週間以上であり, 治験開始から 12 週後までは 2 週間隔の規定来院とした。そのため, darbepoetin 群の方が MT-6548 群より Hb 値が早く上昇し, MT-6548 群で darbepoetin 群と比べて Hb 値が目標範囲内に到達するまでの時間が長くなったと考えられる。また, 両群間の貧血改善効果の速度の差は, 臨床的に懸念があるほどではなく, MT-6548 による Correction 集団での貧血改善効果は適切な速度で認められたと考える。

CI-0021 試験においても, Hb 値の投与前平均値 (スクリーニング時及びベースラインの 2 つの Hb 値の平均値) 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及びその p 値は 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 値の上昇が認められた。

これらのことから, NDD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する改善維持効果が確認された。



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.5.4.3-2 Hb 値の推移 (FAS) (MT-6548-J01 試験/Correction 集団)

5.3.5.1-6 図 11.4.1.2-8 より引用

2.5.4.3.1.1.3 ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性の検証（NDD-CKD）

MT-6548-J01 試験では、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。

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.5.4.3-1 に示した。

主要評価項目である MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LS Mean 及びその 95%CI 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 であった。いずれの群も 95%CI は目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった。

また、MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LS Mean 及びその 95%CI は、-0.26 g/dL 及び -0.50～ -0.02 g/dL であった。群間差（MT-6548 群 - darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため、MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された。

表 2.5.4.3－1 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値 (MMRM, FAS) (MT-6548-J01 試験)

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	151	10.44 (0.91)	11.66	0.09	(11.49, 11.84)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	153	10.52 (0.88)	11.93	0.09	(11.76, 12.10)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.26	0.12	(-0.50, -0.02)

Note(s): Hb (g/dL).

Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).

Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, subject group (correction, conversion), interaction of treatment group and visits, interaction of visits and subject group (correction, conversion) as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect. (covariance matrix: unstructured)

5.3.5.1－6 表 11.4.1－1 より引用

2.5.4.3.1.2 貧血治療効果 (PD-CKD)

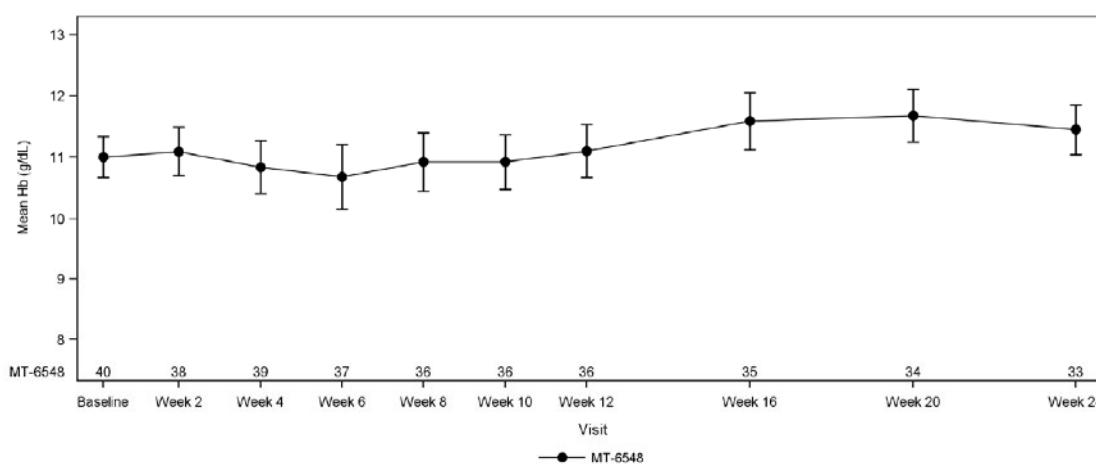
PD-CKD に伴う貧血患者について、国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験 (MT-6548-J02 試験) より、MT-6548 の切替え維持効果及び改善維持効果を検討した。

2.5.4.3.1.2.1 切替え維持効果 (PD-CKD)

MT-6548 の ESA 製剤からの切替え維持効果については、MT-6548-J02 試験の Conversion 集団の結果から、以下に説明した。

MT-6548-J02 試験の Conversion 集団において、MT-6548 への切替え後の Hb 値の平均値は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を維持した (図 2.5.4.3-3)。MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean 及びその 95%CI は、11.27 g/dL 及び 10.92~11.63 g/dL であり、Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 66.7%であった。治験期間中に Hb 値が 14.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者の割合は 5.0% (2 名) と小さく、ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は 2.5%と少数であった。また、輸血による救済治療を受けた被験者も 5.0% (1 名の重篤な有害事象に伴う出血が原因と考えられる Hb 値低下に対する輸血実施を含む、合計 2 名) と少数であったことから、安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える。MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は 4 週~6 週後が 61.5%と最も多く、その後減少し 20 週~24 週後では 8.8%であった。MT-6548 の 1 日平均投与量は、300 mg/日で投与を開始し、いずれの評価時点においてもベースラインに比べ、平均値に 1 段階 (150 mg) 以上の差は見られず、20 週~24 週後の平均値及びその 95%CI は、363.87 mg/日及び 294.76~432.99 mg/日であった。

これらのことから、PD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された。



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.5.4.3-3 Hb 値の推移 (FAS) (MT-6548-J02 試験/Conversion 集団)

5.3.5.2-1 図 11.4.1-1 より引用

2.5.4.3.1.2.2 改善維持効果 (PD-CKD)

MT-6548-J02 試験の 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 値はベースライン以降上昇した (図 2.7.3.3-19)。当該結果については、NDD-CKD に伴う貧血患者の結果も踏まえ、2.5.4.3.1.4 に詳細を記載した。

2.5.4.3.1.3 貧血治療効果 (HD-CKD)

HD-CKD に伴う貧血患者について、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 (MT-6548-J03 試験) 及び国内第 III 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験 (MT-6548-J04 試験) より、MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果及び改善維持効果を検討すると共に、ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) を対照薬とした非劣性を検証した。また、国内第 II 相 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) より、改善効果を検討した。

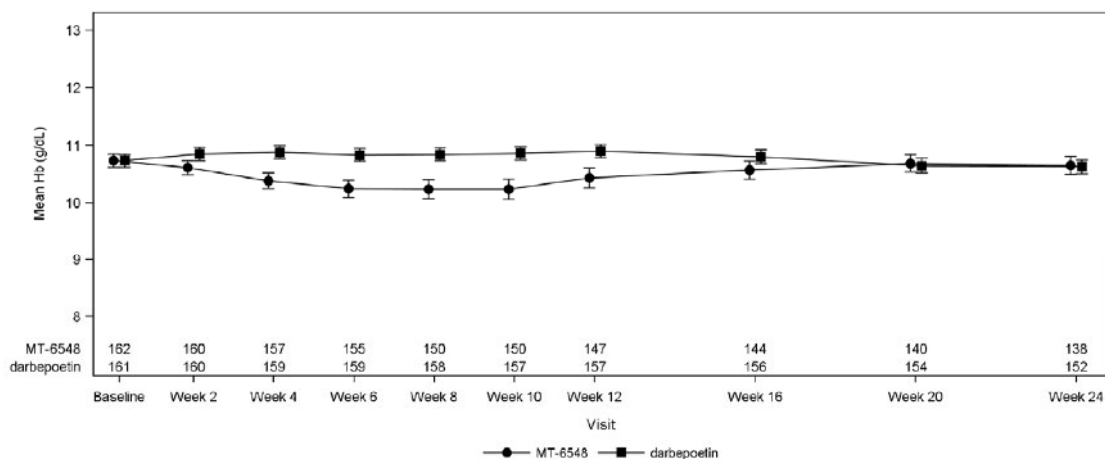
2.5.4.3.1.3.1 切替え維持効果 (HD-CKD)

MT-6548 の切替え維持効果については、MT-6548-J03 試験の結果から、以下に説明した。

MT-6548-J03 試験において、MT-6548 への切替え後の Hb 値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で維持された (図 2.5.4.3-4)。MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LS Mean 及びその 95% CI は、10.59 g/dL 及び 10.45~10.72 g/dL であり、Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 75.4%であった。治療期間 I 期中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上となるよ

うな過剰な上昇を示した被験者の割合は 1.9% (3 名) と小さく、治療期間 I 期中に ESA 製剤による救済治療を受けた被験者も 2.5% と少数であった。また、治療期間 I 期中に輸血による救済治療を受けた被験者はおらず、中止日以降に初めて輸血による救済治療を受けた被験者が 1 名であった。これらのことから、安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える。MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は増量が可能となる 4 週～6 週後が 45.5% と最も多く、その後減少し 20 週～24 週後では 19.4% であった。MT-6548 の 1 日平均投与量は、300 mg/日で投与を開始し、いずれの評価時点においてもベースラインに比べ、平均値に 1 段階 (150 mg) 以上の差は見られず、20 週～24 週後の平均値及びその 95%CI は、375.36 mg/日及び 343.42 ～407.30 mg/日であった。Hb 値の平均値の推移は MT-6548 群と darbepoetin 群で類似していた。

これらのことから、HD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された。



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.5.4.3-4 Hb 値の推移 (FAS) (MT-6548-J03 試験/Conversion 集団)

5.3.5.1-7 図 11.4.1-1 より引用

2.5.4.3.1.3.2 改善維持効果 (HD-CKD)

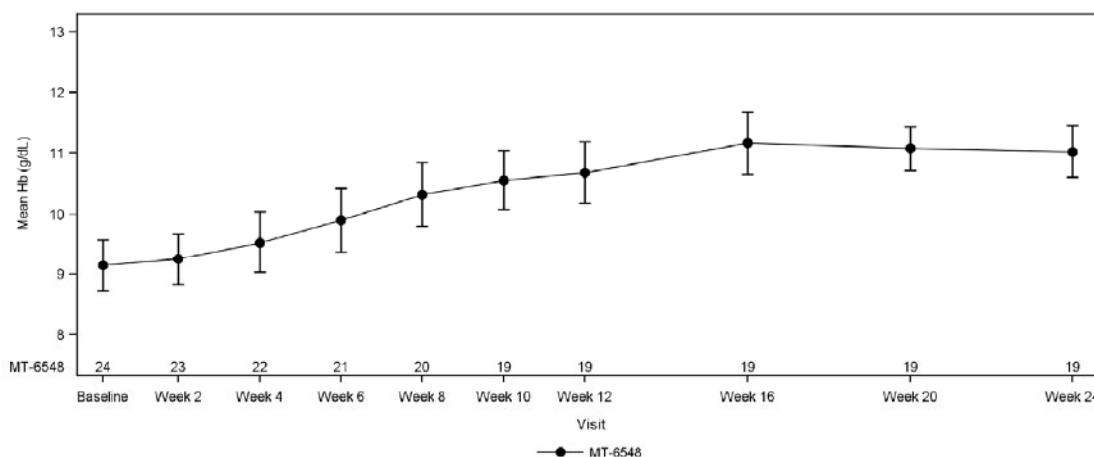
MT-6548 の改善維持効果について、MT-6548-J04 試験及び CI-0022 試験の結果から、以下に説明した。なお、CI-0022 試験は 16 週間と短いため、MT-6548 投与開始後の貧血改善効果について検討し、維持効果の検討には用いなかった。また、CI-0022 試験は用量設定試験のため、複数の初回用量を設定しているが、本項では、MT-6548 の想定初回用量である 300 mg 群を用いて検討した。

MT-6548-J04 試験において、MT-6548 の投与によって Hb 値の平均値は上昇したが、上昇速度が 0.5 g/dL/week 超となるような急な上昇を示した被験者の割合は、0～4 週で 4.3% (1 名)、0～6 週 (回帰直線の傾きから算出) で 4.5% (1 名) と小さかった。Hb 値の平均値は 8 週後に

目標範囲に到達した後、24 週後まで目標範囲内で維持された (図 2.5.4.3-5)。MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LS Mean 及びその 95%CI は、10.89 g/dL 及び 10.47~11.31 g/dL であった。また、24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 73.7%であった。治験期間中に Hb 値が 13.0 g/dL 以上となるような過剰な上昇を示した被験者の割合は 4.2% (1 名) と小さく、ESA 製剤による救済治療を受けた被験者は、12.5%と少なかった。また、輸血による救済治療を受けた被験者も 8.3% (ベースラインの Hb 値が 5.6 g/dL の被験者における治療期間開始直後の輸血実施及び重篤な有害事象に伴う出血が原因と考えられる Hb 値低下に対する輸血実施の、合計 2 名) と少数であったことから、安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考える。MT-6548 錠の用量調節を行った被験者の割合は、増量が可能となる 4 週~6 週後が 63.6%と最も多く、その後減少し、20 週~24 週後では 9.5%であった。MT-6548 の 1 日平均投与量は 300 mg/日で投与を開始し、いずれの評価時点においてもベースラインに比べ、平均値に 1 段階 (150 mg) 以上の差は見られず、20 週~24 週後の平均値及びその 95%CI は、332.29 mg/日及び 240.60~423.98 mg/日であった。

CI-0022 試験においても、Hb 値の投与前平均値 {投与前の 3 つの Hb 値 (スクリーニングの 2 時点及びベースライン) の平均値} 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及びその p 値は、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 値の上昇を認めた。

これらのことから、HD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の貧血に対する改善維持効果が確認された。



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.5.4.3-5 Hb 値の推移 (FAS) (MT-6548-J04 試験/Correction 集団)

5.3.5.2-2 図 11.4.1-1 より引用

2.5.4.3.1.3.3 ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）に対する非劣性の検証（HD-CKD）

MT-6548-J03 試験では、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。

MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を表 2.5.4.3-2 に示した。

主要評価項目である MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の LSMean 及びその 95%CI 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 であった。いずれの群も 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の 95%CI は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった。

また、MMRM を用いた 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値の 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 であった。群間差（MT-6548 群 - darbepoetin 群）の 95%CI の下限が -0.75 g/dL 以上であったため、MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された。

表 2.5.4.3-2 20 週及び 24 週後の平均 Hb 値 (MMRM, FAS) (MT-6548-J03 試験／Conversion 集団)

Treatment Group	Visit	N	Mean at Baseline (SD)	LSMean	SE	95% CI
MT-6548	Week 20 and Week 24	160	10.74 (0.72)	10.61	0.08	(10.45, 10.76)
darbepoetin	Week 20 and Week 24	160	10.74 (0.72)	10.65	0.08	(10.50, 10.80)
Difference MT-6548 - darbepoetin	Week 20 and Week 24			-0.05	0.11	(-0.26, 0.17)

Note(s): Hb (g/dL).

Note(s): N: number of subjects who was used in MMRM model (i.e. number of subjects with Hb at least one visit after baseline).

Note(s): This MMRM model includes treatment group, visits, interaction of treatment group and visits as a fixed effect, baseline value as covariate effect, and subject as random effect. (covariance matrix: unstructured)

5.3.5.1-7 表 11.4.1-1 より引用

2.5.4.3.1.4 貧血治療効果のまとめ

MT-6548-J01 試験及び CI-0021 試験の結果から、NDD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果及び改善維持効果が確認された。また、MT-6548-J01 試験の結果から、20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を指標として MT-6548 群の darbepoetin 群に対する非劣性が検証された。

MT-6548-J02 試験の結果から、PD-CKD に伴う貧血患者の Conversion 集団における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果が確認された。

なお、MT-6548-J02 試験の 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ことから、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（MT-6548-J01 試験）の結果も踏まえ検討した。PD-CKD 患者の貧血改善維持効果を評価するにあたり、NDD-CKD 患者の結果を参考とすることの妥当性については、以下に記載した。

「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」(4) によれば、血液透析では、透析中の除水によって血液濃縮が生じるのに対し、腹膜透析ではこのような機序の血液濃縮機序は認められず、この点で PD-CKD 患者の病態は NDD-CKD 患者に類似していることなどを理由に、PD-CKD 患者の貧血管理に関して、NDD-CKD 患者と同様に考える方針をとっている。また、当該ガイドラインにおいて、PD-CKD 患者における維持すべき目標 Hb 値に関しても、NDD-CKD 患者と同じ目標 Hb 値（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）となっている。

また、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J02 試験の結果より、NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者の Conversion 集団における Hb 値の平均値の推移は、いずれも MT-6548 への切替え後急な変動なく推移し、MMRM を用いた 24 週後の LSMean 及びその 95%CI は、NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 11.38 g/dL 及び 11.17～11.58 g/dL 並びに 11.27 g/dL 及び 10.92～11.63 g/dL であり同程度であった（図 2.5.4.3-1 及び図 2.5.4.3-3）。これらのことから、PD-CKD 患者における MT-6548 の貧血治療効果を評価するにあたり、NDD-CKD 患者の結果を参考とすることは妥当と考える。

NDD-CKD 患者の Correction 集団においては、MT-6548-J01 試験及び CI-0021 試験の結果から MT-6548 の改善維持効果が確認されていること、MT-6548-J02 試験の Correction 集団に該当する被験者は 2 名であったが、いずれの被験者もベースライン以降 Hb 値の上昇が認められていることから、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る。

MT-6548-J03 試験、MT-6548-J04 試験及び CI-0022 試験の結果から、HD-CKD に伴う貧血患者における MT-6548 の腎性貧血に対する ESA 製剤からの切替え維持効果及び改善維持効果が確認された。また、20 週及び 24 週後の平均 Hb 値を指標として MT-6548 群の darbepoetin 群に

対する非劣性が検証された。

2.5.4.3.2 その他の有効性評価項目

2.5.4.3.2.1 鉄関連指標の評価

NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者について、それぞれ国内第 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 (MT-6548-J01 試験)、国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験 (MT-6548-J02 試験) 及び国内第 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 (MT-6548-J03 試験) より、MT-6548 の鉄関連指標 {血清鉄、総鉄結合能 (以下、TIBC)、TSAT、血清フェリチン値、ヘプシジン、平均赤血球容積 (以下、MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量 (以下、MCH) 及び鉄剤投与} に与える影響を検討した。

MT-6548-J01 試験において、MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は、MT-6548 群で -28.058 ng/mL 及び -33.518～-22.597 ng/mL、darbepoetin 群で 6.336 ng/mL 及び 1.039～11.634 ng/mL であり、MT-6548 群においてベースラインからの低下が認められ、darbepoetin 群においてベースラインからの上昇が認められた。MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は、-34.394 ng/mL 及び -42.000～-26.788 ng/mL であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は、MT-6548 群で 50.0 µg/dL 及び 44.5～55.5 µg/dL、darbepoetin 群で -2.6 µg/dL 及び -8.0～2.9 µg/dL であり、MT-6548 群においてベースラインからの上昇が認められ、darbepoetin 群においてはベースラインからの変化が認められなかった。MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は、52.5 µg/dL 及び 44.8～60.3 µg/dL であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は、MT-6548 群で 2.2 fL 及び 1.8～2.6 fL、darbepoetin 群で -0.7 fL 及び -1.1～-0.3 fL であり、MT-6548 群においてベースラインからの上昇が認められ、darbepoetin 群においてはベースラインからの低下が認められた。MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は、2.9 fL 及び 2.3～3.5 fL であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は、MT-6548 群で 0.76 pg 及び 0.59～0.93 pg、darbepoetin 群で -0.40 pg 及び -0.57～-0.24 pg であり、MT-6548 群においてベースラインからの上昇が認められ、darbepoetin 群においてはベースラインからの低下が認められた。MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は、1.16 pg 及び 0.93～1.40 pg であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

MT-6548-J02 試験において、ヘプシジンは、MMRM を用いた 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI が、-59.154 ng/mL 及び -74.445～-43.863 ng/mL であり、ベ

ースラインからの低下が認められた。TIBC, MCV 及び MCH は, MMRM を用いた 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI が, それぞれ 42.8 µg/dL 及び 28.3~57.4 µg/dL, 3.8 fL 及び 2.9~4.7 fL 並びに 1.30 pg 及び 0.93~1.68 pg あり, ベースラインからの上昇が認められた。

MT-6548-J03 試験において, MMRM を用いたヘプシジンの 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は, MT-6548 群で -12.729 ng/mL 及び -19.291~ -6.166 ng/mL, darbepoetin 群で 3.536 ng/mL 及び -2.828~9.899 ng/mL であり, MT-6548 群においてベースラインからの低下が認められ, darbepoetin 群においてはベースラインからの変化が認められなかった。MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は, -16.264 ng/mL 及び -25.415~ -7.114 ng/mL であり, 統計学的に有意な差を認めた ($p<0.001$)。

MMRM を用いた TIBC の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は, MT-6548 群で 52.4 g/dL 及び 47.6~57.1 µg/dL, darbepoetin 群で 2.7 µg/dL 及び -1.9~7.3 µg/dL であり, MT-6548 群においてベースラインからの上昇が認められ, darbepoetin 群においてはベースラインからの変化が認められなかった。MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は, 49.6 µg/dL 及び 43.0~56.3 µg/dL であり, 統計学的に有意な差を認めた ($p<0.001$)。

MMRM を用いた MCV の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は, MT-6548 群で 1.6 fL 及び 1.3~2.0 fL, darbepoetin 群で 0.4 fL 及び 0.1~0.7 fL であり, いずれの投与群においてもベースラインからの上昇が認められた。上昇の程度は darbepoetin 群よりも MT-6548 群で大きく, MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は, 1.2 fL 及び 0.8~1.7 fL であり, 統計学的に有意な差を認めた ($p<0.001$)。

MMRM を用いた MCH の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は, MT-6548 群で 0.94 pg 及び 0.79~1.08 pg, darbepoetin 群で 0.32 pg 及び 0.18~0.46 pg であり, いずれの投与群においてもベースラインからの上昇が認められた。上昇の程度は darbepoetin 群よりも MT-6548 群で大きく, MT-6548 群と darbepoetin 群の差の LSMean 及びその 95%CI は, 0.61 pg 及び 0.41~0.81 pg であり, 統計学的に有意な差を認めた ($p<0.001$)。

その他の鉄関連指標 (血清鉄, 血清フェリチン値及び鉄剤投与) に病期を通じて一貫した特筆すべき変動は見られなかった。

NDD-CKD に伴う貧血患者, PD-CKD に伴う貧血患者及び HD-CKD に伴う貧血患者において, MT-6548 により ████████ の ████████ 及び ████████ ████████ が認められたことから, MT-6548 により ████████ が ████████ する可能性が考えられた。また, MCV 及び MCH の上昇は当該 ████████ の ████████ を反映している可能性が考えられる。

2.5.4.3.2.2 エリスロポエチン

NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者について、それぞれ国内第 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 (MT-6548-J01 試験)、国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験 (MT-6548-J02 試験) 及び国内第 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 (MT-6548-J03 試験) より、MT-6548 のエリスロポエチン (以下、EPO) に与える影響を検討した。

NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、MT-6548 群における MMRM を用いた EPO の 24 週後のベースラインからの変化量の LSMean 及びその 95%CI は、それぞれ -0.24 mIU/mL 及び -2.74~2.26 mIU/mL、-3.36 mIU/mL 及び -8.78~2.07 mIU/mL 並びに -0.11 mIU/mL 及び -2.58~2.36 mIU/mL であり、ベースラインから大きな変動を認められなかった。また、24 週後の EPO の平均値 $\pm$ SD は、それぞれ 14.30 $\pm$ 13.95 mIU/mL、14.85 $\pm$ 13.98 mIU/mL 及び 16.18 $\pm$ 22.76 mIU/mL であり、2 週~24 週後の EPO の最大値はそれぞれ 216.0 mIU/mL、187.0 mIU/mL 及び 312.0 mIU/mL であった。この結果から、NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のすべてにおいて、EPO は MT-6548 の投与を受けた場合でも ESA 製剤で懸念される非生理的な上昇は見られず、生理的範囲内に保たれることが示された。

なお、MT-6548 の薬理作用から、EPO は MT-6548 の投与によって上昇すると考えられ、健康成人を対象とした単回投与試験 (CI-0001 試験) 及びエスノブリッジング試験 (CI-0020 試験) において、MT-6548 の投与によって EPO が生理的範囲内で上昇し、24 時間後にはおおむね投与前値に戻ることが確認されている (2.7.2.3.2.1)。一方で、上述のとおり、NDD-CKD に伴う貧血患者、PD-CKD に伴う貧血患者及び HD-CKD に伴う貧血患者において、MT-6548 による EPO のベースラインからの明らかな上昇は認められなかった。この要因の一つとして、EPO の評価に用いた MT-6548-J01 試験、MT-6548-J02 試験及び MT-6548-J03 試験で EPO を測定するタイミング (治験薬投与からの経過時間) を規定していないことが考えられた。このために、24 週後の EPO の平均値は、治験薬投与による EPO の上昇のピーク値から、治験薬投与直前の最低値までが含まれる可能性があり、CI-0020 試験で見られた MT-6548 による EPO の上昇を検出できなかった可能性が考えられる。

2.5.4.3.2.3 血圧

NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者について、それぞれ国内第 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 (MT-6548-J01 試験)、国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験 (MT-6548-J02 試験) 及び国内第 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 (MT-6548-J03 試験) より、MT-6548 の血圧に与える影響を検討した。

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、MMRM を用いた収縮期血圧及び拡張期血圧の 24 週後のベースラインからの変化量について、MT-6548 群と darbepoetin 群との差の LSMean

は、統計学的に有意な差は認められなかった。一方で、NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、MT-6548 群の各評価時点におけるベースラインからの変化量の LSMean はおおむね低下傾向を示しており、MT-6548 による血圧の上昇を示唆する結果は見られなかった (2.7.3.3.2.2.3)。

2.5.4.4 部分集団における有効性の検討

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者について、それぞれ国内第 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 (MT-6548-J01 試験) 及び国内第 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 (MT-6548-J03 試験) で、MMRM を用いた 24 週後の Hb 値及び 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量について部分集団解析を行い、有効性に影響を与える背景因子の有無を検討した。なお、PD-CKD に伴う貧血患者については、被験者数が少ないことから、本項では部分集団解析の検討を行わなかった。

前治療 ESA 製剤の種類及び用量は、MT-6548 の薬剤反応性に影響を与える可能性が考えられるため、前治療 ESA 製剤の種類及び用量による有効性への影響を検討した。なお、前治療 ESA 製剤の用量についての検討では、被験者集団を前治療 ESA 製剤の用量の中央値で 2 集団に区分し、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した。ESA 製剤低反応性の原因と考えられる因子の 1 つに炎症があり、C 反応性蛋白 (以下、CRP) と ESA 製剤の薬剤反応性には負の相関があるとの報告がある (35)。一方で、HIF-PHD 阻害薬では CRP によらない貧血治療効果を有する可能性が期待されている (36)。これらのことから、ベースラインの CRP による有効性への影響を検討した。鉄に関する部分集団解析は、MT-6548 と鉄の相互作用による貧血治療効果への影響を検討するために実施した。また、上記の背景因子を含め、MT-6548 の薬剤反応性に影響を与える可能性が考えられる被験者背景について検討した。

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも、前治療 ESA 製剤の種類により MT-6548 の反応性に明らかな差は見られなかった。前治療 ESA 製剤の用量別の検討では、MT-6548 の反応性は、低用量集団に比べ、高用量集団で相対的に低い可能性があると考えられた。ただし、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って Hb 値が 24 週後に目標範囲内に達した。

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、MT-6548 群のベースラインの CRP と 24 週後の Hb 値の間に明らかな相関は認められず、ベースラインの CRP を層別因子として検討した 24 週後の Hb 値及び 20 週～24 週後の治験薬の平均投与量についての部分集団解析においても、MT-6548 群では、Hb 値及び投与量はベースラインの CRP 値によらず同程度であった。一方、darbepoetin 群では、24 週後の Hb 値にベースラインの CRP による差が見られなかったものの、投与量は、NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、ベースラインの CRP が高値の部分集団では低値の部分集団に比べて多い傾向が見られたことから、既報で報告されていると

おり (35), CRP とダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) の薬剤反応性には負の相関があることが示唆された。このことから, MT-6548 は ESA 製剤とは異なり, 患者の炎症の程度によらない貧血治療効果を有する可能性が示唆された。

経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤は, 国内第 III 相試験において, MT-6548 と併用する際に 2 時間の間隔をあけて服用することとしており, 当該条件下では, 経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用による MT-6548 の有効性の減弱は認められなかった。

MMRM を用いた被験者背景別の 24 週後の Hb 値についての部分集団解析において, 有効性に影響を与える可能性のある背景因子を確認した結果, NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で共通して該当した層別因子は, 前治療 ESA 製剤の用量であった。また, この層別因子は, HD-CKD 患者の投与量への影響も認められた。なお, MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LSMean は, 前治療 ESA 製剤の用量で層別したいずれの部分集団でも目標範囲内に入り, 前治療 ESA 製剤の用量によらず, MT-6548 の用量を調節することによって Hb 値が 24 週後に目標範囲内に入ることが確認された。前治療 ESA 製剤の用量が MT-6548 の薬剤反応性へ影響を与えることを踏まえた MT-6548 の用量の妥当性については, 2.5.4.5 に記載した。

また, 母集団薬物動態解析の結果, MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として体重, eGFR 及び総ビリルビンが特定され, 体重は MT-6548 の AUC と逆相関することが示された (2.7.2.3.1.10)。体重については, NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者における被験者背景別の部分集団解析の結果, MT-6548 の有効性への影響は認められなかった。eGFR 及び総ビリルビンの有効性への影響は, 2.5.4.5.3 に記載した。

2.5.4.5 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.5.4.5.1 用法

MT-6548 の投与間隔は, PK パラメータ及び PD 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 (2.7.2.2.2.2.1 及び 2.7.2.2.2.2.2)。

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, MT-6548 700 mg 及び MT-6548 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 (2.7.2.2.2.1.3)。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 (2.7.2.2.2.2.1)。国内第 II 相 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) 及び国内第 II 相 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) では, 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, MT-6548 150 mg, MT-6548 300 mg 及び MT-6548 600 mg を 1 日 1 回投与した結果, 用量依存的な Hb 上昇が確認された (2.7.3.2.5 及び 2.7.3.2.6)。また, 国内第 III 相試験の 4 試験いずれにおいても, 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 (2.5.4.3.1)。

以上のことより、腎性貧血患者に対する MT-6548 の投与間隔を 1 日 1 回とすることは妥当と考えた。

また、MT-6548 の PK に与える食事の影響は Vadadustat 150 mg 錠及び 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 を食事下（高脂肪食）で単回投与した際の MT-6548 の C_{max} 及び AUC は絶食下で投与した場合と比較してそれぞれ約 27%及び約 6%低下したが、臨床的意義のない変動と考えられた（2.7.1.2.2.4）。よって、MT-6548 の投与のタイミングに食事の影響を考慮する必要はないと考えた。

MT-6548 の PK に与える血液透析の影響は、血液透析前後の薬物動態試験（CI-0009 試験）で検討した。MT-6548 を血液透析開始 4 時間前に投与した際の MT-6548 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、統計学的に有意な差ではなかった（2.7.2.2.2.2.2）。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、すなわち投与量 450 mg の約 1.9%であった（2.7.2.2.2.2.2）。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 MT-6548 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 は投与のタイミングとして、血液透析の影響を考慮する必要はないと考えた。

2.5.4.5.2 用量

ESA 製剤からの切替え初回用量、ESA 製剤の投与を受けていない患者における初回用量及び維持用量を検討した。

2.5.4.5.2.1 ESA 製剤からの切替え初回用量

ESA 製剤からの切替え初回用量として 300 mg が妥当と考えた理由を以下に記載する。

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団、MT-6548-J02 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J03 試験において、前治療 ESA 製剤から MT-6548 300 mg に切替え後、Hb 値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た。MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LS Mean はそれぞれ 11.38 g/dL、11.27 g/dL 及び 10.59 g/dL であり、24 週後の Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は 66.7%、66.7%及び 75.4%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ベースラインに比べ、平均値に 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。これらのことから、NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者の切替え初回用量を 300 mg とし、その後 Hb 値に応じて適宜増減することすることは妥当と考えた。

前治療 ESA 製剤の種類を問わず、切替え初回用量を 300 mg と設定した理由を MT-6548-J01

試験の Conversion 集団, MT-6548-J02 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J03 試験の結果から記載する。

前治療 ESA 製剤の種類別の Hb 値の推移及び MT-6548 の 1 日平均投与量の推移（図 2.7.3.3-43, 図 2.7.3.3-44, 図 2.7.3.4-3, 表 2.7.3.4-1, 表 2.7.3.4-2, 図 2.7.3.3-53 及び図 2.7.3.3-54）より, NDD-CKD, PD-CKD 又は HD-CKD 患者を問わず, Hb 値の平均値及び MT-6548 の 1 日平均投与量に前治療 ESA 製剤の種類による明らかな差は認められず, MT-6548 の反応性に明らかな差は見られなかったことから, 前治療 ESA 製剤の種類によらず切替え初回用量を 300 mg とすることは妥当と考えた。なお, HD-CKD 患者のエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）からの切替え集団において, MT-6548 の 1 日平均投与量はいずれの評価時点においても, おおむね 300 mg を下回り, 他の ESA 製剤より低かった。これは, ベースラインの Hb 値が他の ESA 製剤からの切替え集団よりもわずかに高く, Hb 値が低下しても目標範囲内の変動であった被験者が, 他の ESA 製剤からの切替え集団と比較して多かったことが一因と考えられた。

NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者ではエポエチン製剤から切り替えた被験者はいなかったが, エポエチン製剤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）と同じ作用機序を有する製剤であり, 半減期は ESA 製剤により異なるものの, HD-CKD 患者において, エポエチン製剤を含む前治療 ESA 製剤の種類による MT-6548 の反応性の違いは見られなかった。このことから, NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者においても, エポエチン製剤を含むいずれの ESA 製剤からの切替えにおいても, 切替え初回用量を 300 mg とすることは妥当と考えた。

前治療 ESA 製剤の用量を問わず, 切替え初回用量を 300 mg と設定した理由を MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J03 試験の結果から記載する。

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも, 前治療 ESA 製剤の用量別の検討では, MT-6548 の反応性は, 低用量集団に比べ, 高用量集団で相対的に低い可能性があると考えられた。ただし, 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って Hb 値が 24 週後に目標範囲内に達した。各集団の詳細を以下に示した。

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも, 低用量集団では, いずれの前治療 ESA 製剤からの切替えにおいても, Hb 値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（図 2.7.3.3-45, 図 2.7.3.3-46, 図 2.7.3.3-55, 図 2.7.3.3-56 及び図 2.7.3.3-57）。

NDD-CKD 患者において, ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の高用量集団では, Hb 値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（図 2.7.3.3-45）。一方, エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の高用量集団では Hb 値の平均値は, 切替え後急な変動なく安定して推移したものの, 上昇は見られず, 24 週時点でも目標範囲には到達しなかった（図 2.7.3.3-46）。ただし, 被験者数が少なく, ば

らつきの大きい結果であり、結果の解釈は困難であった。

HD-CKD 患者の高用量集団では、いずれの前治療 ESA 製剤からの切替えにおいても、Hb 値の平均値は切替え後に軽度の低下が認められ、一時的にわずかに目標範囲を下回ったが、Hb 値が副作用重篤度分類のグレード 3 に該当する、8 g/dL 未満となった被験者は 8.2% (6/73 名) であり、輸血を実施した被験者はいなかった。また、Hb 値の平均値は目標範囲を下回った後、MT-6548 の増量に伴い上昇し、再び目標範囲に到達した (図 2.7.3.3-55, 図 2.7.3.3-56 及び図 2.7.3.3-57)。高用量集団で、Hb 値の平均値が一時的に目標範囲を下回った原因の 1 つとして、国内第 III 相試験で採用した用量調節アルゴリズムが考えられる。MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験では、貧血治療効果を対照群と公正に比較できるよう、厳格な用量調節アルゴリズムを設定しており、いずれの試験においても、治験薬を増量できるのは、原則 Hb 値が目標範囲を下回った時のみとした。そのため、Hb 値が目標範囲内で減少しても、MT-6548 は増量されず、結果的に Hb 値の平均値が目標範囲を下回り、その後 MT-6548 を増量することにより目標範囲内に復したと考えられる。なお、24 週後の Hb 値の平均値は低用量集団及び高用量集団で明らかな違いはなかった。

以上の 24 週後までの結果から、NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者のいずれも、前治療 ESA 製剤の用量を問わず MT-6548 の切替え初回用量を 300 mg とし、その後 Hb 値に応じて適宜用量を調節することで Hb 値を目標範囲にコントロールすることは可能と考える。

更に、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験における 52 週後までの結果から、Hb 値及び MT-6548 の投与量に関連する評価指標は、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がなく、52 週の結果を受けても、24 週後までの検討結果に変わりはない (2.7.3.7.4)。

以上より、MT-6548 の切替え初回用量を前治療 ESA 製剤の用量を問わず 300 mg とすることは妥当と考えた。なお、現在、本邦において主に使用されている腎性貧血の治療薬は ESA 製剤であり、腎性貧血治療の選択肢は限られている。このような状況において、高用量の前治療 ESA 製剤が投与されていた集団も含め、新規の作用機序を有する経口治療薬である MT-6548 を腎性貧血治療の新たな治療選択肢として提供する意義はあると考える。

なお、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 値が 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 患者についても、NDD-CKD 患者と同様に、前治療 ESA 製剤の種類及び用量を問わず、MT-6548 の切替え初回用量を 300 mg とすることは妥当と考えた。

2.5.4.5.2.2 ESA 製剤の投与を受けていない患者の初回用量

ESA 製剤の投与を受けていない患者の初回用量として、300 mg が妥当と考えた理由を以下に記載する。

MT-6548-J01 試験の Correction 集団及び MT-6548-J04 試験において、MT-6548 300 mg の投与によって Hb 値の平均値は上昇し、目標範囲に到達した（図 2.7.3.3-11 及び図 2.7.3.3-24）が、MT-6548 投与開始後の Hb 値の上昇速度が 0.5 mg/dL/week 超となるような急な上昇を示した被験者の割合は、MT-6548-J01 試験において 0～4 週で 5.8%（4 名）、0～6 週で 0%、MT-6548-J04 試験において 0～4 週で 4.3%（1 名）、0～6 週で 4.5%（1 名）と小さかった。MT-6548 の 1 日平均投与量はいずれの評価時点においてもベースラインに比べ、平均値に 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。これらのことから、NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者の初回用量を 300 mg とし、その後 Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた。

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 に記載したとおり、PD-CKD 患者の病態は NDD-CKD 患者と類似していること、目標 Hb 値が 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 患者に対する初回用量を NDD-CKD 患者と同様の 300 mg と設定することは妥当と考えた。

2.5.4.5.2.3 維持用量

MT-6548 の維持用量を下限 150 mg、上限 600 mg とし、Hb 値に応じて適宜増減することが妥当と考えた理由を以下に記載する。

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び Correction 集団、MT-6548-J02 試験の Conversion 集団、MT-6548-J03 試験及び MT-6548-J04 試験において、Hb 値の平均値は、MT-6548 を 150～600 mg の範囲で Hb 値に応じて適宜増減することにより、24 週後には Hb 値を目標範囲内で維持することが可能であった（図 2.7.3.3-1、図 2.7.3.3-11、図 2.7.3.3-16、図 2.7.3.3-20 及び図 2.7.3.3-24）。24 週後において Hb 値が目標範囲内の被験者の割合は、それぞれ 66.7%、69.7%、66.7%、75.4%及び 73.7%であった。また、MT-6548 の 1 日平均投与量はいずれの評価時点においてもベースラインに比べ、平均値に 1 段階（150 mg）以上の差は見られず、20 週～24 週後の 1 日平均投与量はそれぞれ 420.02 mg/日、335.82 mg/日、363.87 mg/日、375.36 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。これらのことから、MT-6548 の維持用量を下限 150 mg、上限 600 mg とし、Hb 値に応じて適宜増減することは妥当と考えた。また、いずれの集団においても、治療期間中に Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/week 超になった被験者の割合（それぞれ 0.0%、5.8%、2.6%、0.0%及び 4.3%）や、Hb 値が 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 試験及び 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（それぞれ 0.0%、4.2%、5.0%、1.9%及び 4.2%）は小さく、安定した Hb 値のコントロールが可能であったと考えるこ

とから、MT-6548 の増量の間隔を 150 mg とすることは問題ないと考えた。一方、150 mg を超える増量間隔は検討されていないため、MT-6548 を一度に増量する量は 150 mg を超えないこととすることが妥当と考えた。

また、MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることの妥当性は集団毎に検討した。MT-6548-J01 試験の Conversion ($Hb \geq 11.0$) 集団及び Correction 集団並びに MT-6548-J03 試験においては、MT-6548 群で 24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者も見られた（それぞれ 21.2%、16.7%及び 18.8%）が、その頻度は、20 週後又は 24 週後において、腎性貧血の標準治療薬であるダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）と明らかな差は見られず（それぞれ表 2.7.3.3-11、表 2.7.3.3-15 及び表 2.7.3.3-30）、MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることは妥当と考えた。MT-6548-J01 試験の Conversion ($Hb < 11.0$) 集団においては、MT-6548 群の Hb 値の推移は darbepoetin 群に比べわずかに低い傾向が見られ、24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者の割合も darbepoetin 群（10.5%）に比べ、MT-6548 群（36.4%）でわずかに高値であった。しかしながら、2.5.4.3.1.1.1 に記載のとおり、MT-6548 群において貧血治療効果が確認されており、当該集団は、実臨床において、ESA 製剤を使用しても目標 Hb 値を達成できなかった集団であることを踏まえると、MT-6548 に切り替えることにより見られた貧血治療効果は臨床的に意義のある程度であり、当該集団においても MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることは妥当であると考えた。MT-6548-J02 試験の Conversion ($Hb < 11.0$) 集団及び Conversion ($Hb \geq 11.0$) 集団並びに MT-6548-J04 試験において、MT-6548 群で 24 週後に Hb 値が目標範囲内に到達しなかった被験者も見られたが（それぞれ 38.5%、20.0%及び 18.8%）、その頻度は、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験と明らかな差は見られず、MT-6548-J02 試験の Conversion 集団並びに MT-6548-J04 試験の患者層においても MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の患者層と同様、MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることは妥当と考えた。なお、MT-6548-J02 試験の Correction 集団は 2 名のみであったため評価が困難であったが、2.5.4.3.1.4 に記載のとおり、MT-6548 の PD-CKD 患者に対する治療効果については、NDD-CKD 患者の結果に基づき検討することは妥当と考えることから、PD-CKD 患者の Correction 集団についても、NDD-CKD 患者の Correction 集団と同様、MT-6548 の維持用量の上限を 600 mg とすることは妥当と考えた。

更に、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験における 52 週後までの結果から、Hb 値及び MT-6548 の投与量に関連する評価指標は、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に変わりはない（2.7.3.7.3）。

なお、MT-6548 600 mg を超える用量を投与した際の安全性については 2.5.5.7.4 及び 2.5.5.9.6.2 に記載したとおり、国内臨床試験において最大 1200 mg が誤って服用されたが、過量投与期間中に重篤な有害事象、中止に至った有害事象、及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象は認められなかった。また、健康成人を対象とした単回投与試験（CI-0001 試験）及び健康成人を対象とした反復投与試験（CI-0002 試験）にて、それぞれ 1200 mg 単回投与及び 900 mg 1 日 1 回 10 日間反復投与した結果、600 mg を超えるこれらの用量で、安全性上問題はなく、忍容性も良好であった。そのため、仮に 600 mg を超える用量が投与された場合において

も、安全性に特段の懸念はないと考える。

2.5.4.5.3 特殊集団における用量

特殊集団における用量の調節の必要性に関し、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者及び薬物相互作用について検討した。

腎機能障害の程度による用量調節の必要性は、母集団薬物動態解析並びに国内第 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 (MT-6548-J01 試験) の部分集団解析の結果より評価した。母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として eGFR が特定され、eGFR は MT-6548 の AUC と逆相関することが示されたが (2.7.2.3.1.10.1)，MT-6548-J01 試験の部分集団解析の結果、腎機能障害の程度によって MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LS Mean 及び 20 週～24 週後における MT-6548 の 1 日平均投与量の平均値に明らかな差は認められなかった。このことから、腎機能の程度が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響はないと考えた。

肝機能障害の程度による用量調節の必要性は、肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (CI-0024 試験) 及び母集団薬物動態解析で検討した。CI-0024 試験の結果、中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh 分類 B) の PK パラメータは正常肝機能者と比べ明らかな違いは認められなかった (2.7.2.3.1.10.3)。一方、母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として総ビリルビンが特定され、総ビリルビンは MT-6548 の AUC と相関することが示された (2.7.2.3.1.10.3)。また、母集団薬物動態解析の結果、総ビリルビンが MT-6548 の AUC に与える影響は体重より小さいことが示されており (2.7.2.3.9.1)，2.5.4.4 に記載のとおり、体重が MT-6548 の貧血治療効果へ与える影響は認められなかったことから、総ビリルビンが MT-6548 の貧血治療効果に与える影響はないと考えた。これらのことから、肝機能の程度が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響はないと考えた。

年齢による用量調節の必要性は、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 (MT-6548-J01 試験) 及び国内第 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 (MT-6548-J03 試験) での部分集団解析の結果より評価した。MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の部分集団解析の結果、MT-6548-J01 試験の 75 歳未満及び 75 歳以上の部分集団間では MMRM を用いた 24 週後の Hb 値の LS Mean の差が 0.5 g/dL 超であったが、24 週後の Hb 値の平均値はいずれの集団も目標範囲に入っており、20 週～24 週後における MT-6548 の平均投与量に明らかな差は見られず、また、MT-6548-J03 試験においては、いずれの部分集団も Hb 値及び平均投与量に差は見られなかった。

以上から、腎機能障害の程度、肝機能障害の程度及び年齢によって、MT-6548 の用量を調節する必要はないと考えた。

MT-6548 は鉄とキレートを形成する可能性が考えられたため、MT-6548 を鉄剤及び鉄含有リン吸着剤と併用した際の MT-6548 の薬物動態に与える影響及び貧血治療効果に与える影響に

について検討した。国内第 I 相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) において、本邦で使用されている経口鉄含有製剤について、添付文書に記載されている用法で MT-6548 と併用した際の MT-6548 の PK に与える影響を検討した。その結果、MT-6548 と各経口鉄含有製剤を同時投与した際の MT-6548 の $C_{\max}$ 及び AUC は MT-6548 を単独投与したときと比較し、約 50%~90%低下した。

以上のことから、MT-6548 と鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を併用した際に MT-6548 の AUC 及び $C_{\max}$ が低下すると考えられる。MT-6548 と鉄剤又は鉄含有リン吸着剤は消化管内でキレート形成することにより MT-6548 の吸収が妨げられると考えられることから、これらの製剤を併用する際には、MT-6548 との同時投与を避けることが望ましいと考えられる。

CI-0007, CI-0021 及び CI-0022 試験では、鉄剤は MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけて投与され、MT-6548-J01 及び MT-6548-J03 試験では、鉄剤又は鉄含有リン吸着剤は MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけて投与された。これらの試験データを含む母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 の AUC に影響を及ぼす外因性要因として鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用が特定された。MT-6548 と鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を併用した場合、併用しない場合に比べ、MT-6548 の AUC が 26.6%低下することが示された (2.7.2.3.1.9)。このことから、投与間隔を 2 時間以上あけることで、薬物相互作用の影響は軽減できると考えられる。

なお、上述のとおり MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験では、鉄剤及び鉄含有リン吸着剤を服用する場合は MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることとしたため、これらの試験の部分集団解析により、鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を MT-6548 と 2 時間以上間隔をあけて服用した際の貧血治療効果への影響を検討した。治療期間をとおして鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を服用していたか否かに分類し、Hb 値及び MT-6548 の 1 日平均投与量を検討した。その結果、経口鉄剤及び鉄含有リン吸着剤の併用による MT-6548 の有効性の減弱は認められなかった (2.7.3.3.3)。このことから鉄剤又は鉄含有リン吸着剤を併用する際に MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることは妥当と考えた。MT-6548 と鉄以外の多価陽イオンを含有する経口製剤との薬物相互作用については評価されていないものの、鉄剤又は鉄含有リン吸着剤と同様に消化管内でキレート形成することにより、MT-6548 の吸収が妨げられる可能性は否定できない。したがって、鉄以外の多価陽イオン (カルシウム、マグネシウム又はアルミニウム等) を含有する経口製剤についても、併用する際に MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることが妥当と考えた。

母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 の AUC に影響を及ぼす外因性要因として鉄を含有しないリン吸着剤の併用が特定された。MT-6548 と鉄を含有しないリン吸着剤を併用した場合、併用しない場合に比べ、MT-6548 の AUC が 31.5%低下することが示された (2.7.2.3.1.9)。この影響の程度を、母集団薬物動態解析で、鉄を含有しないリン吸着剤よりも影響の大きい因子であった体重と比較して検討した。

母集団薬物動態解析の結果、体重が 60 kg 以上の被験者集団では、60 kg 未満の被験者集団に比べて NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者でそれぞれ MT-6548 の AUC が 46%及び 36%低下することが示されており (2.7.2.3.1.9)、鉄を含有しないリン吸着剤の併用有無が MT-6548 の

AUC に与える影響は体重（60 kg 以上又は未満の被験者集団）に比べて小さい。2.5.4.4 に記載のとおり，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の体重別の部分集団解析（60 kg 以上又は未満の被験者集団）の結果，体重が MT-6548 の貧血治療効果へ与える影響は認められなかったことから，鉄を含有しないリン吸着剤の併用有無が MT-6548 の貧血治療効果に与える影響はないと考えた。

このことから，鉄を含有しないリン吸着剤の併用有無によって，MT-6548 の用量を調節する必要はないと考えた。なお，前述の通り，鉄を含有しないリン吸着剤であっても，多価陽イオンを含有する経口製剤については，MT-6548 の吸収が妨げられる可能性は否定できないため，併用する際に MT-6548 との投与間隔を 2 時間以上あけることが妥当と考えた。

2.5.4.6 効果の持続，耐薬性

効果の持続及び耐薬性については，国内第 III 相試験の 24 週後までの結果並びに MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験における 52 週後までの結果から検討した。

MT-6548-J03 試験については，Hb 値の平均値は 24 週間にわたり目標範囲を維持した。また，MT-6548-J01 試験，MT-6548-J02 試験及び MT-6548-J04 試験についても，MT-6548 の投与開始後 Hb 値の平均値は上昇し，目標範囲に到達後 24 週後までおおむね目標範囲を維持した。MT-6548 の 1 日平均投与量はいずれの試験も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。このことから，MT-6548 に対する耐薬性を認めず，貧血治療効果は 24 週間持続することが示された（2.7.3.5）。

また，MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の 52 週後までの結果からも効果の減弱を示唆する結果は見られなかったことから，52 週間の治療期間においても MT-6548 に対する耐薬性を認めず，貧血治療効果は 52 週間維持することが示された（図 2.5.4.6-1，図 2.5.4.6-2，図 2.5.4.6-3 及び図 2.5.4.6-4）。

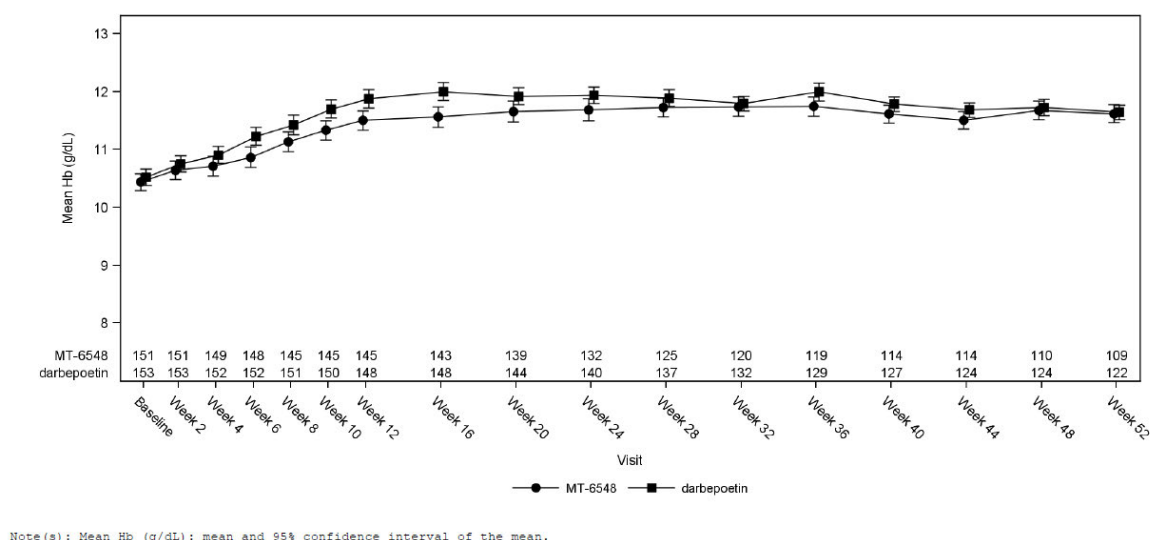
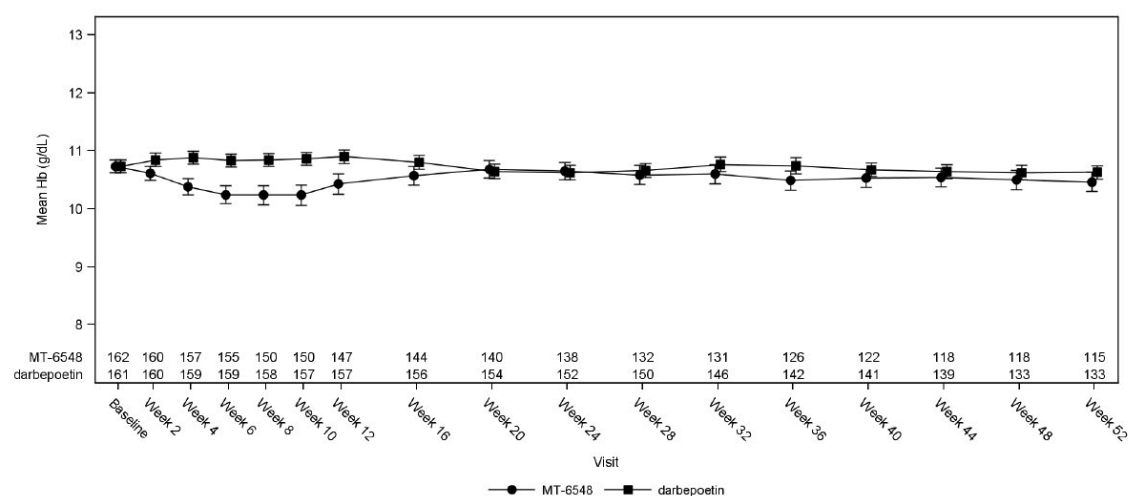


図 2.5.4.6-1 Hb 値の推移 (FAS) (MT-6548-J01 試験/52 週)

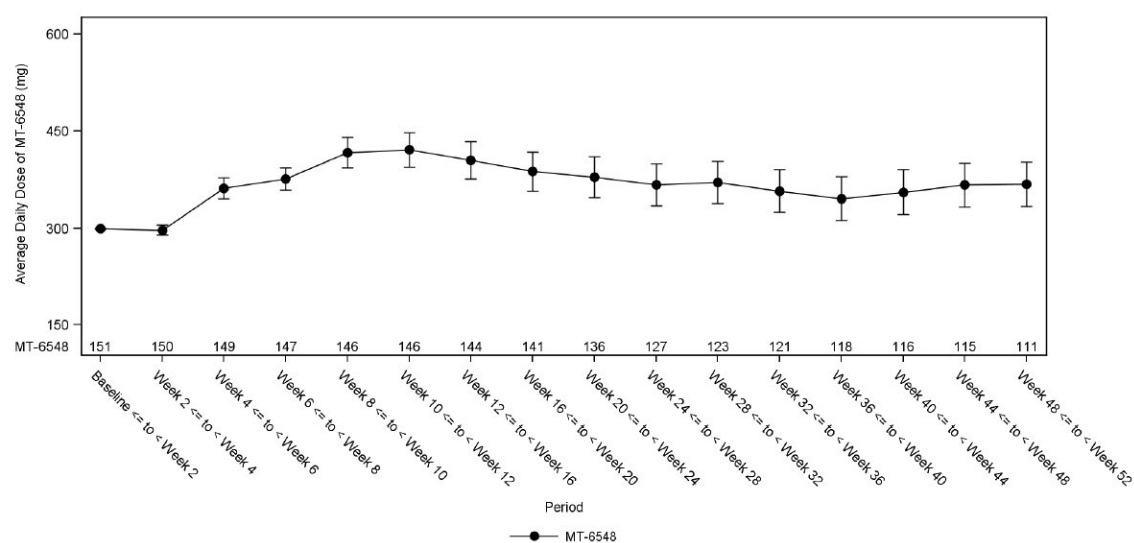
5.3.5.1-8 図 14.2.1.1.1 より引用



Note(s): Mean Hb (g/dL): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.5.4.6-2 Hb 値の推移 (FAS) (MT-6548-J03 試験/Conversion 集団/52 週)

5.3.5.1-9 図 11.4.1-1 より引用



Note(s): average daily dose (mg): mean and 95% confidence interval of the mean.

図 2.5.4.6-3 MT-6548 の 1 日平均投与量の推移 (FAS) (MT-6548-J01 試験/52 週)

5.3.5.1-8 図 14.2.4.1.1 より引用

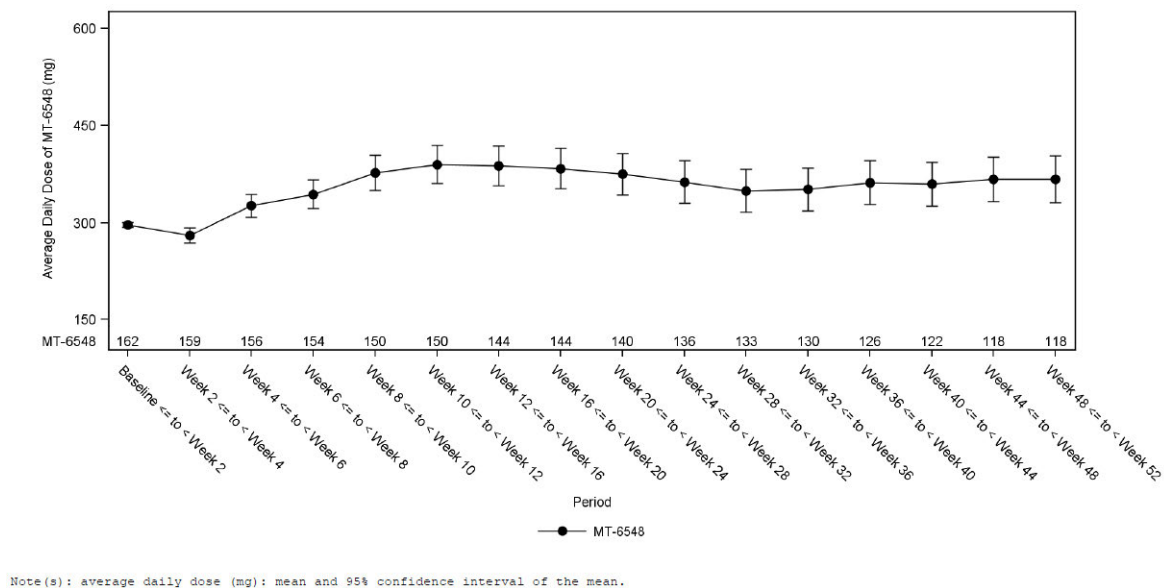


図 2.5.4.6-4 MT-6548 の 1 日平均投与量の推移 (FAS) (MT-6548-J03 試験/Conversion 集団/52 週)

5.3.5.1-9 図 11.4.1-4 より引用

2.5.4.7 有効性のまとめ

2.5.4.7.1 貧血治療効果

NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の結果、MT-6548 は、いずれの病期の患者においても、切替え維持効果及び改善維持効果を有すると考えられる。また、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 (MT-6548-J01 試験) 及び国内第 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 (MT-6548-J03 試験) の結果、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。

2.5.4.7.2 その他の有効性評価項目

MT-6548 の投与により、ベースライン及びダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) に比べ、[REDACTED] の [REDACTED] 及び [REDACTED] が認められたことから、MT-6548 により [REDACTED] が [REDACTED] する可能性が考えられた。また、MCV 及び MCH の上昇は当該 [REDACTED] の [REDACTED] を示唆している可能性が考えられる。

MT-6548 の投与による EPO の上昇は生理的な変動の範囲内であり、ESA 製剤で見られるような、非生理的な高値を示さなかった。

MT-6548 の投与による、血圧の上昇を示唆する結果は見られなかった。

2.5.4.7.3 部分集団における有効性の検討

NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、前治療 ESA 製剤の用量が、MT-6548 の薬剤反応性に影響を与えと考えられたが、24 週後の Hb 値は前治療 ESA 製剤の用量で層別したいずれの部分集団でも目標範囲内に入り、前治療 ESA 製剤の用量によらず、Hb の推移に応じて MT-6548 の用量を調節することによって Hb 値が 24 週後に目標範囲内に入ることが確認された。その他、MT-6548 の有効性に影響を与える背景因子は認められなかった。

なお、NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者の darbepoetin 群において、既報で報告されているとおり (35)、CRP とダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の薬剤反応性には負の相関があることが示唆された、一方で、MT-6548 では、CRP と Hb 値及び投与量に相関が見られなかったことから、患者の炎症の程度によらない貧血治療効果を有する可能性が示唆された。

2.5.4.7.4 用法・用量の検討

NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験の結果、MT-6548 は、いずれの病期の患者においても、ESA 製剤からの切替えか否か及び前治療 ESA 製剤の種類並びに用量によらず、初回用量を 300 mg、維持用量を下限 150 mg、上限 600 mg とし、Hb 値に応じて適宜用量を増減することで、Hb 値を目標範囲に維持できることが示された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価計画

MT-6548 の安全性は、国内で実施した 6 試験及び海外で実施した 1 試験の合計 7 試験を評価資料、海外で実施した合計 4 試験を参考資料として評価した。評価資料及び参考資料とした治験の一覧を表 2.5.5.1-1 に示した。

表 2.5.5.1-1 評価資料及び参考資料とした治験の一覧

試験番号	試験名	実施国	評価/参考
MT-6548-J01	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	国内	評価
MT-6548-J02	国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験	国内	評価
MT-6548-J03	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	国内	評価
MT-6548-J04	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	国内	評価
CI-0021	国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	国内	評価
CI-0022	国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	国内	評価
CI-0010	Thorough QT/QTc 試験	海外	評価
CI-0004	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたパイロット試験	海外	参考
CI-0005	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした反復投与試験	海外	参考
CI-0007	第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたプラセボ対照試験	海外	参考
CI-0011	第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした試験	海外	参考

なお、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験は 52 週間の治験であるが、2.5.5.2～2.5.5.7 は治療期間開始から 24 週後までの治療期間 I 期の結果を用いて評価し、2.5.5.9 にて治療期間開始から 52 週後（後観察期間含む）までの治療期間 I 期及び治療期間 II 期の結果を用いて評価した。

MT-6548 の安全性は、対照薬との比較及び包括的評価で検討した。対照薬との比較は、MT-6548 の安全性を対照薬であるダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）との比較により検討するため、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験で評価を行った。評価対象被験者数を増やすことによって、慢性腎臓病（以下、CKD）に伴う貧血患者における MT-6548 の包括的な安全性評価をするため、国内の第 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）を統合した日本人患者統合集団（ISS-1）で評価した。更に、ISS-1 を用いて、保存期慢性腎臓病（以下、NDD-CKD）患者、血液透析を実施中の慢性腎臓病（以下、HD-CKD）患者及び腹膜透析を実施中の慢性腎臓病（以下、PD-CKD）患者の病期別の安全性評価も行った。ISS-1 の統合の妥当性については 2.7.4.1.1.2.2 に記載した。安全性統合解析に使用した治験の一覧を表 2.5.5.1-2 に示した。

表 2.5.5.1-2 安全性統合解析 (ISS-1) に使用した治験の一覧

試験番号	試験名	対象	実施国	登録 被験者数	対照薬	治験期間	分類	添付資料 番号
MT-6548-J01	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	NDD-CKD	日本	304	ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え)	52 週	評価	5.3.5.1-6 5.3.5.1-8
MT-6548-J02	国内第 III 相 PD-CKD に伴う貧血患者を対象とした非盲検試験	PD-CKD	日本	42	なし	24 週	評価	5.3.5.2-1
MT-6548-J03	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	HD-CKD	日本	323	ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え)	52 週	評価	5.3.5.1-7 5.3.5.1-9
MT-6548-J04	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	HD-CKD	日本	24	なし	24 週	評価	5.3.5.2-2
CI-0021	国内第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	NDD-CKD	日本	51	プラセボ	主要有効性評価期間:6 週 用量調節維持期間:10 週 (プラセボ群のデータは用量調節維持期間の MT-6548 投与時データのみとし、ベースラインは 6 週後のデータを使用した。)	評価	5.3.5.1-1
CI-0022	国内第 II 相 HD-CKD に伴う貧血患者を対象とした用量設定試験	HD-CKD	日本	51	プラセボ	主要有効性評価期間:6 週 用量調節維持期間:10 週 (プラセボ群のデータは用量調節維持期間の MT-6548 投与時データのみとし、ベースラインは 6 週後のデータを使用した。)	評価	5.3.5.1-2

2.5.5.2 曝露状況

2.5.5.2.1 被験者の内訳及び中止の情報

安全性評価に使用した国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験における被験者の治験完了及び中止の内訳を表 2.7.4.1-5 に示した。各試験の安全性解析対象集団は、MT-6548 群では MT-6548-J01 試験で 151 名、MT-6548-J02 試験で 42 名、MT-6548-J03 試験で 162 名、MT-6548-J04 試験で 24 名、CI-0021 試験で 51 名、CI-0022 試験で 51 名であり、darbepoetin 群では MT-6548-J01 試験で 153 名、MT-6548-J03 試験で 161 名であった。

ISS-1 における被験者の治験完了及び中止の内訳を表 2.7.4.1-8 に示した。安全性解析対象集団は全体で 481 名（NDD-CKD 患者 202 名、HD-CKD 患者 237 名、PD-CKD 患者 42 名）であった。

2.5.5.2.2 治験薬の投与期間

MT-6548-J01 試験、MT-6548-J03 試験及び ISS-1 における治験薬の投与被験者数及び投与期間を表 2.5.5.2-1 に示した。

MT-6548-J01 試験における治験薬の投与被験者数は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 151 名及び 153 名であり、投与期間（平均値±SD）はそれぞれ 159.0±27.8 日及び 162.6±18.8 日であった。

MT-6548-J03 試験における治験薬の投与被験者数は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 162 名及び 161 名であり、投与期間（平均値±SD）はそれぞれ 152.8±38.8 日及び 163.6±21.7 日であった。

ISS-1 における治験薬の投与被験者数は、全体で 481 名であり、病期別には NDD-CKD 患者、HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 202 名、237 名及び 42 名であった。治験薬の投与期間（平均値±SD）は、全体で 142.4±42.2 日であり、病期別にはそれぞれ 143.5±37.4 日、139.2±46.6 日及び 155.2±35.2 日であった。PD-CKD 患者の集計には、投与期間が短い国内第Ⅱ相試験のデータが含まれていないため、他の病期と比較して投与期間の平均値がわずかに長かった。

表 2.5.5.2-1 治験薬の投与被験者数及び投与期間（日）

	MT-6548-J01		MT-6548-J03		ISS-1			
	NDD-CKD		HD-CKD		NDD-CKD	HD-CKD	PD-CKD	Total
	MT-6548	darbepoetin	MT-6548	darbepoetin	MT-6548	MT-6548	MT-6548	MT-6548
n	151	153	162	161	202	237	42	481
Mean	159.0	162.6	152.8	163.6	143.5	139.2	155.2	142.4
SD	27.8	18.8	38.8	21.7	37.4	46.6	35.2	42.2
Median	168.0	168.0	168.0	168.0	164.5	168.0	168.0	168.0
Minimum, Maximum	(14,175)	(34,175)	(9,170)	(4,175)	(14,175)	(7,170)	(38,175)	(7,175)

2.7.4 表 2.7.4.1-10 及び表 2.7.4.1-11 より引用（一部改変）

2.5.5.2.3 治験薬の被験者あたりの累積投与量

MT-6548-J01 試験, MT-6548-J03 試験及び ISS-1 における治験薬の被験者あたりの累積投与量を表 2.5.5.2-2 に示した。

MT-6548-J01 試験における治験薬の被験者あたりの累積投与量 (平均値±SD) は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 60,022.8±21,921.0 mg 及び 603.6±461.2 µg であった。

MT-6548-J03 試験における治験薬の被験者あたりの累積投与量 (平均値±SD) は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 54,880.6±25,604.1 mg 及び 411.0±302.5 µg であった。

ISS-1 における MT-6548 の被験者あたりの累積投与量 (平均値±SD) は, 全体で 52,115.8±25,144.9 mg であり, 病期別には NDD-CKD 患者, HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 52,929.2±23,619.1 mg, 50,593.7±26,007.4 mg 及び 56,792.9±27,108.1 mg であった。PD-CKD 患者の集計には, 投与期間が短い国内第 II 相試験のデータが含まれていないため, 他の病期と比較して累積投与量の平均値がわずかに多かった。

表 2.5.5.2-2 治験薬の被験者あたりの累積投与量

	MT-6548-J01		MT-6548-J03		ISS-1			
	NDD-CKD		HD-CKD		NDD-CKD	HD-CKD	PD-CKD	Total
	MT-6548	darbepoetin	MT-6548	darbepoetin	MT-6548	MT-6548	MT-6548	MT-6548
n	151	153	162	161	202	237	42	481
Mean	60022.8	603.6	54880.6	411.0	52929.2	50593.7	56792.9	52115.8
SD	21921.0	461.2	25604.1	302.5	23619.1	26007.4	27108.1	25144.9
Median	59400.0	450.0	51900.0	330.0	50700.0	49800.0	60900.0	50550.0
Minimum, Maximum	(3600,94800)	(90,3150)	(600,94800)	(20,1700)	(3600,94800)	(600,94800)	(3600,98550)	(600,98550)

MT-6548 の単位は mg, ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) の単位は µg とする。

2.7.4 表 2.7.4.1-12 及び表 2.7.4.1-13 より引用 (一部改変)

2.5.5.3 人口統計学的特性及びその他の特性

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において, 安全性解析対象集団の主要な人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-14 に示した。男性の割合は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 49.7%及び 47.7%, 同意取得時の年齢 (平均値±SD) はそれぞれ 71.7±10.3 歳及び 72.2±9.5 歳であった。いずれの投与群でも CKD の原因疾患は高血圧が最も多く (MT-6548 群 34.4%, darbepoetin 群 39.2%, 以下同順に記載する), 次いで糖尿病 (28.5%, 31.4%) であった。ベースラインの Hb 値 (平均値±SD) は, それぞれ 10.44±0.91 g/dL 及び 10.52±0.88 g/dL であった。前治療赤血球造血刺激因子 (以下, ESA) 製剤の種類で一番多かった製剤は, いずれの投与群でもダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) であった (58.8%, 54.9%)。

MT-6548-J03 試験において, 安全性解析対象集団の主要な人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-15 に示した。男性の割合は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 64.2%及び 67.7%, 同意取得時の年齢 (平均値±SD) はそれぞれ 66.0±11.3 歳及び 64.9±11.7 歳であった。いずれの投与群でも CKD の原因疾患は自己免疫/糸球体腎炎/血管炎が最

も多く (38.3%, 39.8%), 次いで糖尿病 (17.9%, 24.8%) であった。ベースラインの Hb 値 (平均値 $\pm$ SD) は, それぞれ 10.73 $\pm$ 0.73 g/dL 及び 10.73 $\pm$ 0.72 g/dL であった。前治療 ESA 製剤の種類で一番多かった製剤は, いずれの投与群でもダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) であった (59.9%, 55.9%)。

(2) ISS-1

安全性解析対象集団の主要な人口統計学的特性及びその他の特性を表 2.7.4.1-17 に示した。男性の割合は, 全体及び病期別 (NDD-CKD 患者, HD-CKD 患者, PD-CKD 患者) でそれぞれ 61.5%, 51.5%, 68.4% 及び 71.4%, 年齢 (平均値 $\pm$ SD) はそれぞれ 67.5 $\pm$ 11.5 歳, 71.3 $\pm$ 10.6 歳, 65.1 $\pm$ 11.1 歳及び 63.0 $\pm$ 12.6 歳であった。CKD の原因疾患は, NDD-CKD 患者では高血圧が最も多く (全体 26.0%, NDD-CKD 患者 37.1%, HD-CKD 患者 16.5%, PD-CKD 患者 26.2%, 以下同順に記載する), 全体及びその他の病期では自己免疫/糸球体腎炎/血管炎が最も多かった (26.8%, 14.9%, 35.4%, 35.7%)。ベースラインの Hb 値 (平均値 $\pm$ SD) は, それぞれ 10.22 $\pm$ 1.14 g/dL, 10.22 $\pm$ 0.97 g/dL, 10.10 $\pm$ 1.24 g/dL 及び 10.90 $\pm$ 1.10 g/dL であった。前治療 ESA 製剤の種類で一番多かった製剤は, 全体及びいずれの病期でもダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) であった (57.5%, 58.0%, 58.1%, 53.7%)。安全性解析対象集団の主要な人口統計学的特性及びその他の特性は, 病期間で大きな違いはなかった。

2.5.5.4 有害事象

有害事象の集計にあたり, 治験責任 (分担) 医師により報告されたすべての有害事象を, 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) に従って下層語 (LLT) に読み替え, 器官別大分類 (以下, SOC) 及び基本語 (以下, PT) に基づいて集計した。

国内第 II 相及び第 III 相試験における有害事象の収集方法については, 2.7.4.2 に記載した。

2.5.5.4.1 有害事象の概要

(1) 安全性データ要約

1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において, 全集団における安全性データ要約を表 2.7.4.2-1 に示した。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 名) 及び 4.6% (7 名) であった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 13.9% (21 名) 及び 14.4% (22 名) であり, 重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。中止に至った有害事象の発現割合は, それぞれ 3.3% (5 名) 及び 2.0% (3 名) であり, 治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は, それぞれ 4.6% (7 名) 及び 3.3% (5 名)。

であった。死亡に至った有害事象は、MT-6548 群では認められず、darbepoetin 群で 0.7% (1 名) であった。未治療又は既承認薬を一定期間 Wash-out した患者集団 (以降、Correction 集団) における安全性データ要約を表 2.7.4.2-2 に、既承認の腎性貧血治療薬で治療されている患者集団 (以降、Conversion 集団) における安全性データ要約を表 2.7.4.2-3 に示した。いずれの集団における安全性データ要約も、全集団と同様の傾向が認められた。

MT-6548-J03 試験において、安全性データ要約を表 2.7.4.2-4 に示した。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 名) 及び 2.5% (4 名) であった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 13.0% (21 名) 及び 10.6% (17 名) であり、重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 6.2% (10 名) 及び 2.5% (4 名) であり、治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 6.2% (10 名) 及び 2.5% (4 名) であった。死亡に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 0.6% (1 名) 及び 0.6% (1 名) であった。

2) ISS-1

安全性データ要約を表 2.7.4.2-5 に示した。有害事象の発現割合は全体で 82.5% (397/481 名) であり、病期別には 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 名) であり、病期別にはそれぞれ 13.9% (28 名)、10.5% (25 名) 及び 11.9% (5 名) であった。重篤な有害事象の発現割合は全体で 16.2% (78 名) であり、病期別にはそれぞれ 15.8% (32 名)、14.3% (34 名) 及び 28.6% (12 名) であった。重篤な副作用の発現割合は全体で 0.4% (2 名) であり、病期別には NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.5% (1 名) 及び 2.4% (1 名) であり、HD-CKD 患者では認められなかった。中止に至った有害事象の発現割合は、全体で 5.6% (27 名) であり、病期別にはそれぞれ 4.5% (9 名)、6.3% (15 名) 及び 7.1% (3 名) であった。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は、全体で 4.4% (21 名) であり、病期別にはそれぞれ 3.5% (7 名)、5.1% (12 名) 及び 4.8% (2 名) であった。死亡に至った有害事象の発現割合は全体で 0.4% (2 名) であり、病期別には HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.4% (1 名) 及び 2.4% (1 名) であり、NDD-CKD 患者では認められなかった。

(2) 有害事象及び副作用の発現割合

MT-6548-J01 試験における全集団の有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9-1 及び表 2.7.4.9-2 に示した。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。Correction 集団における有害事象及び副作用の内訳をそれぞれ表 2.7.4.9-3 及び表 2.7.4.9-4 に、Conversion 集団における有害事象及

副作用の内訳をそれぞれ表 2.7.4.9-5 及び表 2.7.4.9-6 に示した。いずれの集団でも、全集団と同様の傾向が認められた。

MT-6548-J03 試験における有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9-7 及び表 2.7.4.9-8 に示した。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。

ISS-1 における有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9-9 及び表 2.7.4.9-10 に示した。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。

(3) 程度別の有害事象発現割合

1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、程度別の有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9-11 及び表 2.7.4.9-12 に示した。いずれの投与群においても、軽度の有害事象の発現割合が最も高かった。高度の有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.6%及び 3.9%、中等度はそれぞれ 16.6%及び 15.0%であり、投与群間で発現割合に大きな違いはなかった。MT-6548 群で高度と判断された有害事象の内訳は、慢性腎臓病 (MT-6548 群 1.3%、darbepoetin 群 0.7%、以下同順で記載する)、末期腎疾患 (0.7%、0.7%)、蜂巣炎 (0.7%、0.0%) 及び骨髓炎 (0.7%、0.0%) であり、発現割合はいずれの事象も darbepoetin 群と大きな違いはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に認められた中等度と判断された有害事象の内訳は、腎機能障害 (2.0%、0.7%)、慢性腎臓病 (1.3%、2.6%)、肺炎 (1.3%、1.3%)、末梢性浮腫 (1.3%、1.3%)、脊椎圧迫骨折 (1.3%、0.7%)、白内障 (1.3%、0.0%)、うつ血性心不全 (1.3%、0.0%)、下痢 (1.3%、0.0%)、嘔吐 (1.3%、0.0%) 及び腎不全 (1.3%、0.0%) であり、発現割合はいずれの事象も darbepoetin 群と大きな違いはなかった。

MT-6548-J03 試験において、程度別の有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9-13 及び表 2.7.4.9-14 に示した。いずれの投与群においても、軽度の有害事象の発現割合が最も高かった。高度の有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 3.7%及び 3.7%、中等度はそれぞれ 16.0%及び 13.0%であり、投与群間で発現割合に大きな違いはなかった。MT-6548 群で高度と判断された有害事象の内訳は、肺炎 (1.2%、0.0%)、脳梗塞 (0.6%、0.6%)、肝嚢胞感染 (0.6%、0.0%)、乳癌 (0.6%、0.0%)、心不全 (0.6%、0.0%)、胆管炎 (0.6%、0.0%) 及びシャント閉塞 (0.6%、0.0%) であり、発現割合はいずれの事象も darbepoetin 群と大きな違いはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に認められた中等度と判断された有害事象の内訳は、シャント狭窄 (1.2%、3.1%)、挫傷 (1.2%、0.6%)、肺炎 (1.2%、0.0%)、嘔吐 (1.2%、0.0%) 及び薬疹 (1.2%、0.0%) であり、発現割合はいずれの事象も darbepoetin 群と大きな違いはなかった。

2) ISS-1

程度別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-15 に示した。全体及びいずれの病期においても、軽度の有害事象の発現割合が最も高かった。高度の有害事象の発現割合は、全体で 4.8%, NDD-CKD 患者で 4.0%, HD-CKD 患者で 4.2%及び PD-CKD 患者で 11.9% (以下同順に記載する) であった。中等度の有害事象の発現割合は、17.3%, 19.3%, 14.8%, 21.4% であった。高度又は中等度の有害事象の発現割合は、病期間で大きな違いはなかった。全体で 2 名以上に発現した高度と判断された有害事象は、慢性腎臓病 (全体 0.4%, NDD-CKD 患者 1.0%, HD-CKD 患者 0.0%, PD-CKD 患者 0.0%, 以下同順に記載する)、末期腎疾患 (0.4%, 1.0%, 0.0%, 0.0%) 及び肺炎 (0.4%, 0.0%, 0.8%, 0.0%) であった。いずれかの病期で 2 名以上かつ全体で 3 名以上に発現した中等度と判断された有害事象は、肺炎 (1.5%, 1.0%, 1.7%, 2.4%), 下痢 (0.8%, 1.0%, 0.4%, 2.4%), 嘔吐 (0.8%, 1.0%, 0.8%, 0.0%), 腎機能障害 (0.8%, 2.0%, 0.0%, 0.0%), 末梢性浮腫 (0.8%, 1.5%, 0.4%, 0.0%), 挫傷 (0.8%, 1.0%, 0.8%, 0.0%), シヤント狭窄 (0.8%, 0.5%, 1.3%, 0.0%), 白内障 (0.6%, 1.0%, 0.4%, 0.0%), 末梢動脈閉塞性疾患 (0.6%, 0.0%, 0.8%, 2.4%), 背部痛 (0.6%, 1.0%, 0.4%, 0.0%), 慢性腎臓病 (0.6%, 1.5%, 0.0%, 0.0%), ヘモグロビン減少 (0.6%, 0.5%, 0.8%, 0.0%) 及び脊椎圧迫骨折 (0.6%, 1.5%, 0.0%, 0.0%) であった。

全体で 2 名に認められた高度の有害事象 (慢性腎臓病, 末期腎不全及び肺炎) のうち、慢性腎臓病と末期腎不全はいずれも NDD-CKD 患者で認められたが、CKD が進行性であることから NDD-CKD 患者特有の事象と考えられた。肺炎は、中等度も多く認められたが、66 歳以上の CKD 患者は非 CKD 患者に比べて肺炎の罹患率が高いという報告もあり (37), 国内第 II 相及び第 III 相試験の患者集団が CKD 患者であることが一因と考えられた。

3) まとめ

MT-6548 は、対照薬と比較して程度の重い有害事象が発現しやすい傾向は認められなかった。全体では、大部分が軽度の有害事象であった。程度の重い有害事象は少なく、特定の事象に偏ることもなかった。

(4) 発現時期別の有害事象発現割合

1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-16 に示した。MT-6548 群の「84 日後まで」及び「85 日後以降」の有害事象発現割合はそれぞれ 53.0% 及び 50.0% であり、darbepoetin 群では 49.7% 及び 55.0% であった。MT-6548 群において、「84 日後まで」と比較して「85 日後以降」で多く認められた事象はなかった。

MT-6548-J03 試験において、発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-17 に示した。MT-6548 群の「84 日後まで」及び「85 日後以降」の有害事象発現割合はそれぞれ 71.6%

及び 77.8%であり、darbepoetin 群では 64.0%及び 72.6%であった。MT-6548 群において、「84 日後まで」と比較して「85 日後以降」で多く認められた事象は、網膜出血（MT-6548 群 84 日後まで 0.0%，85 日後以降 6.9%，darbepoetin 群 84 日後まで 0.0%，85 日後以降 3.2%）であった。これは、本治験で規定した眼底検査の実施時期が、スクリーニング期間と 20 週又は 24 週後であったためと考えられる。

2) ISS-1

発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-18 に示した。全体における有害事象発現割合は、「84 日後まで」及び「85 日後以降」でそれぞれ 66.5%及び 64.0%であった。病期別では、NDD-CKD 患者でそれぞれ 57.9%及び 49.7%，HD-CKD 患者でそれぞれ 71.7%及び 73.1%，PD-CKD 患者でそれぞれ 78.6%及び 83.8%であった。全体又はいずれかの病期において、「84 日後まで」と比較して「85 日後以降」で多く認められた事象は、網膜出血（全体：84 日後まで 0.0%，85 日後以降 3.4%，NDD-CKD：84 日後まで 0.0%，85 日後以降 1.1%，HD-CKD 患者：84 日後まで 0.0%，85 日後以降 5.0%，PD-CKD 患者：84 日後まで 0.0%，85 日後以降 5.4%）であった。これは、本治験で規定した眼底検査の実施時期が、スクリーニング期間と 20 週又は 24 週後であったためと考えられる。

3) まとめ

MT-6548 は、全体又はいずれの病期においても、治療期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

(5) 投与量別の有害事象発現割合

1) 有害事象発現時の投与量別の有害事象発現割合

ISS-1 において、有害事象発現時の投与量別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-19 に示した。全体における有害事象発現時の投与量別の有害事象の発現割合（総曝露期間当たりの有害事象の発現率：単位 100×件／月を%と表示）は、150 mg、300 mg、450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 40.9%，54.0%，58.9%及び 52.9%であった。病期別には、NDD-CKD 患者でそれぞれ 27.9%，42.6%，48.0%及び 40.6%，HD-CKD 患者でそれぞれ 48.8%，62.4%，68.3%及び 60.5%，PD-CKD 患者でそれぞれ 49.1%，67.3%，69.6%及び 62.7%であった。投与量が多くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、この傾向は病期間で類似していた。

600 mg で発現割合が高かった有害事象は、PD-CKD 患者において腹膜炎であり、150 mg、300 mg、450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 0.0%，1.4%，0.0%及び 5.4%であった。他の病期では同様の傾向は認められなかった。

2) 有害事象発現時点までの治験薬の累積投与量別の有害事象発現割合

ISS-1 において、累積投与量別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-20 に示した。全体にお

いて、累積投与量が最大累積投与量に 0 から 1/4 を乗じた範囲、1/4 から 2/4 を乗じた範囲、2/4 から 3/4 を乗じた範囲及び 3/4 から 1 を乗じた範囲に該当する有害事象の発現割合はそれぞれ 61.1%, 49.6%, 39.9%及び 31.4%であった。病期別には、NDD-CKD 患者でそれぞれ 51.0%, 41.8%, 26.7%及び 25.0%, HD-CKD 患者でそれぞれ 65.8%, 55.3%, 46.9%及び 38.0%, PD-CKD 患者でそれぞれ 78.6%, 55.6%, 66.7%及び 43.8%であった。有害事象発現時点までの累積投与量が多くなるに従って、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、この傾向は病期間で類似していた。

高用量区分で発現割合が高かった有害事象は、HD-CKD 患者において網膜出血（最大累積投与量に 0 から 1/4 を乗じた範囲 0.0%, 1/4 から 2/4 を乗じた範囲 1.0%, 2/4 から 3/4 を乗じた範囲 2.3%, 3/4 から 1 を乗じた範囲 7.0%）であり、他の病期では同様の傾向は認められなかった。これは、本治験で規定した眼底検査の実施時期がスクリーニング期間と 20 週又は 24 週後であり、20～24 週まで到達した被験者では累積投与量が多くなったためと考えられる。

3) まとめ

MT-6548 を高用量服用することで有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、特定の事象の発現が多くなる傾向も認められなかった。また、累積投与量が多くなることで有害事象の発現割合が高くなる傾向も認められなかった。

2.5.5.4.2 比較的良好に見られる有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、MT-6548 群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9-24 に示した。副作用の内訳は表 2.7.4.9-2 に示した。MT-6548 群で 5%以上発現した有害事象のうち、MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は、下痢 (MT-6548 群 10.6%, darbepoetin 群 3.3%, 以下同順に記載する) 及び挫傷 (5.3%, 1.3%) であった。darbepoetin 群で 5%以上の発現があり、かつ MT-6548 群と比較して 3%以上高かった有害事象は認められなかった。MT-6548 群で 5%以上発現した副作用は認められず、最も発現割合が高かった副作用は下痢 (4.0%, 0.0%) であった。

MT-6548-J03 試験において、MT-6548 群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9-25 に示した。副作用の内訳は表 2.7.4.9-8 に示した。MT-6548 群で 5%以上発現した有害事象のうち、MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は、網膜出血 (6.2%, 3.1%) 及び頭痛 (5.6%, 1.9%) であった。darbepoetin 群で 5%以上の発現があり、かつ MT-6548 群と比較して 3%以上高かった有害事象は上咽頭炎 (19.8%, 28.6%) 及びシャント狭窄 (8.0%, 12.4%) であった。MT-6548 群で 5%以上発現した副作用は認められず、最も発現割合が高かった副作用は下痢 (2.5%, 1.2%) であった。

(2) ISS-1

いずれかの病期で2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9-26 に示した。副作用の内訳を表 2.7.4.9-10 に示した。全体又はいずれかの病期で10%以上発現した有害事象は、上咽頭炎(全体 17.0%, NDD-CKD 患者 13.4%, HD-CKD 患者 20.7%, PD-CKD 患者 14.3%, 以下同順に記載する), 下痢(11.4%, 9.4%, 11.8%, 19.0%), カテーテル留置部位感染(2.1%, 0.0%, 0.0%, 23.8%) 及び腹膜炎(1.0%, 0.0%, 0.0%, 11.9%) であった。そのうち、いずれかの病期間で発現割合に5%以上(PD-CKD との間は10%以上)の差が認められた有害事象は、上咽頭炎、カテーテル留置部位感染及び腹膜炎であった。

全体又はいずれかの病期で10%以上発現した副作用は認めず、全体で最も多かった副作用は、下痢(4.0%, 3.5%, 4.2%, 4.8%) であった。

カテーテル留置部位感染及び腹膜炎はPD-CKD 患者の透析治療特有の事象と考えられ、上咽頭炎は偶発事象と考えられた。

(3) まとめ

MT-6548-J01 試験で下痢及び挫傷、MT-6548-J03 試験で網膜出血及び頭痛が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高く発現した。ISS-1 では下痢の有害事象及び副作用の発現割合が全体で高く、病期間の差は認められなかった。

MT-6548-J01 試験で認められた下痢の大部分は程度が軽度であり、半数以上が治験薬との因果関係が否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡に至った被験者は認められず、中止に至った被験者は1名、治験薬の減量・休薬に至った被験者は3名であった。

MT-6548-J01 試験で認められた挫傷の大部分は程度が軽度であり、治験薬との因果関係はすべて否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡、中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった。

MT-6548-J03 試験で認められた網膜出血の程度はすべてが軽度であり、治験薬との因果関係はすべて否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡、中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった。

MT-6548-J03 試験で認められた頭痛の程度はすべてが軽度であり、治験薬との因果関係はすべて否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡、中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった。

2.5.5.4.3 死亡

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-8 に示した。死亡に至った有害事象の発現割合は、darbepoetin 群で0.7%(1名)であり、MT-6548 群では認められなかった。darbepoetin 群で発現した死亡に至った有害事象は Correction 集団であ

り、事象名は急性心筋梗塞であった。ESA 製剤において Hb 値が高値の場合に、血液粘稠度が上昇することによる心筋梗塞の報告があるものの、本被験者では治験薬投与に伴う Hb 値の上昇は見られておらず、また、糖尿病や高血圧を合併していることから心筋梗塞のリスクが高かったとして、治験担当医師は、治験薬との因果関係を否定した。

MT-6548-J03 試験において、死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-9 に示した。死亡に至った有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.6%及び 0.6%であった。MT-6548 群で発現した死亡に至った有害事象は、肺炎であった。偶発的に発生した事象であり、治験薬の作用機序を踏まえて、治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判断した。darbepoetin 群で発現した死亡に至った有害事象は、末梢動脈瘤破裂であった。本被験者は末梢動脈瘤破裂のため腹部大動脈人工血管置換術を施行後、入院中に脳梗塞と診断され、その後死亡した。動脈瘤は治験開始前より形成されていた可能性が高く、腎不全や高血圧等の合併症により悪化したと考えられることから、治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判断した。

(2) ISS-1

死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-10 に示した。死亡に至った有害事象の発現割合は全体で 0.4% (2 名) であり、病期別には HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.4%及び 2.4%であり、NDD-CKD 患者では認められなかった。死亡に至った有害事象の発現割合は、いずれの病期でも低かった。死亡に至った有害事象の内訳は、HD-CKD 患者で MT-6548-J03 試験の肺炎が 1 名、PD-CKD 患者で MT-6548-J02 試験の心筋虚血が 1 名であった。心筋虚血を発現した PD-CKD 患者の 1 名は、他院で実施された死亡時画像診断より、心筋梗塞の既往があり、冠動脈の石灰化が著明であることから急性虚血性心疾患と診断された。治験担当医師は、検査結果や死亡時画像から明らかな死因の特定ができなかったことや、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した。なお、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。

(3) まとめ

MT-6548 投与後に死亡に至った有害事象の発現割合は低かった。MT-6548 群で darbepoetin 群と比較して多く発現する傾向は認められず、特定の事象及び病期に偏ることはなかった。

2.5.5.4.4 その他の重篤な有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.2-13 及び表 2.7.4.2-14 に示した。重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群で

それぞれ 13.9%及び 14.4%であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群の発現被験者数が darbepoetin 群と比較して 2 名以上多かった重篤な有害事象は腎機能障害 (MT-6548 群 2.0%, darbepoetin 群 0.7%, 以下同順に記載する), 腎不全 (1.3%, 0.0%), 白内障 (1.3%, 0.0%), うっ血性心不全 (1.3%, 0.0%) 及び脊椎圧迫骨折 (1.3%, 0.0%) であった。重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。Correction 集団における重篤な有害事象の内訳を表 2.7.4.2-15 に、Conversion 集団における重篤な有害事象の内訳を表 2.7.4.2-16 に示した。Correction 集団における重篤な有害事象の発現割合は darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で低く、Conversion 集団では darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高かった。重篤な有害事象の内訳は、いずれの集団、いずれの投与群でも特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.2-17 及び表 2.7.4.2-18 に示した。重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 13.0%及び 10.6%であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群の発現被験者数が darbepoetin 群と比較して 2 名以上多かった重篤な有害事象は肺炎 (1.9%, 0.0%), シヤント閉塞 (1.9%, 0.0%) 及び胃腸炎 (1.2%, 0.0%) であった。重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

(2) ISS-1

重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.2-19 及び表 2.7.4.2-20 に示した。重篤な有害事象の発現割合は全体で 16.2%であり、病期別には NDD-CKD 患者, HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 15.8%, 14.3%及び 28.6%であった。重篤な有害事象の発現割合は、他の病期と比較して PD-CKD 患者で高かった。いずれかの病期で 2 名以上かつ全体で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、肺炎 (全体 1.2%, 以下同様), シヤント狭窄 (1.0%), 末梢動脈閉塞性疾患 (0.8%), 腎機能障害 (0.8%), シヤント閉塞 (0.8%), 腹膜炎 (0.6%), 慢性腎臓病 (0.6%), 末期腎疾患 (0.6%), 脊椎圧迫骨折 (0.6%) 及び動静脈瘻手術 (0.6%) であった。このうち、ある病期でのみ発現割合の高い有害事象は、NDD-CKD 患者で腎機能障害, 慢性腎臓病, 末期腎疾患, 脊椎圧迫骨折及び動静脈瘻手術, HD-CKD 患者でシヤント狭窄, PD-CKD 患者で腹膜炎であった。多くは病期特有の事象であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な副作用の発現割合は全体で 0.4% (2 名) であり、NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 0.5% (CI-0021 試験の肝機能異常 1 名) 及び 2.4% {MT-6548-J02 試験の心筋虚血 1 名 (2.5.5.4.3)} であった。HD-CKD 患者では認められなかった。CI-0021 試験で認められた肝機能値異常の 1 名は、肝酵素が治験薬投与開始日には正常範囲内 (ALT: 10 U/L, AST: 18 U/L) であったものの、治験薬投与 85 日目に ALT が 125 U/L (正常範囲: 5~40 U/L) {基準値上限 (以下, ULN) の 3 倍超}, AST が 116 U/L (正常範囲: 10~40 U/L) (ULN の 2.9 倍), ALP が 514 U/L (正常範囲: 115~359 U/L) (ULN の 1.4 倍) に上昇した。肝炎の検査は陰性であり、腹部超音波検査からは肝硬変が疑われる所見はなかった。

肝機能異常が治験薬投与中に発現し、治験薬の投与中止後に消失したことから、治験担当医師は治験薬との因果関係を関連ありと判断した。

特定の重篤な有害事象が多く発現する傾向は認められなかった。

(3) まとめ

全集団において、MT-6548 群で、重篤な有害事象及び副作用が darbepoetin 群と比較して多く発現する傾向は認められなかった。全体として重篤な有害事象及び副作用の発現割合は高くなかった。また、NDD-CKD 患者における腎機能障害、HD-CKD 患者のシャント狭窄、PD-CKD 患者の腹膜炎といった病期特有の事象も多く、特定の事象に偏ることはなかった。

2.5.5.4.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.4.5.1 中止に至った有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-22 に示した。中止に至った有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 3.3%及び 2.0%であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は認められなかった。Correction 集団における中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-23 に、Conversion 集団における中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-24 に示した。Correction 集団及び Conversion 集団における中止に至った有害事象の発現割合は、投与群間で大きな違いはなく、特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-25 に示した。中止に至った有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 6.2%及び 2.5%であり、MT-6548 群で高かったが、特定の事象に偏ることはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は、薬疹 {MT-6548 群 1.2% (2 名), darbepoetin 群 0.0% (0 名)} であった。薬疹の詳細は 2.7.4.2.1.5.2.5 に示した。

(2) ISS-1

中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-26 に示した。中止に至った有害事象の発現割合は全体で 5.6%であり、病期別には NDD-CKD 患者、HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 4.5%、6.3%及び 7.1%であった。中止に至った有害事象の発現割合は、いずれの病期でも大きな違いはなかった。いずれかの病期で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象はヘモグロビン減少 (全体 0.6%、NDD-CKD 患者 0.5%、HD-CKD 患者 0.8%、PD-CKD 患者 0%、以下同順に記載する) 及び薬疹 (0.4%、0.0%、0.8%、0.0%) であった。ヘモグロビン減少の詳細は 2.7.4.2.1.4.1 に、薬疹の詳細は 2.7.4.2.1.5.2.5 に示した。

(3) まとめ

MT-6548-J03 試験において、中止に至った有害事象が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で多く認められたが、特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。全体として中止に至った有害事象の発現割合は 5.6%であり、特定の病期に偏ることはなかった。

2.5.5.4.5.2 治験薬の減量・休薬に至った有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-28 に示した。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 4.6%及び 3.3%であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量・休薬に至った有害事象は、下痢 (MT-6548 群 2.0%, darbepoetin 群 0.0%, 以下同順に記載する) であった。下痢により 1 名が休薬、2 名が減量した。Correction 集団における治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-29 に、Conversion 集団における治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-30 に示した。Correction 集団における治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は、投与群間で大きな違いはなく、特定の事象が多く発現する傾向も認められなかった。Conversion 集団では、darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高く、MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量・休薬に至った有害事象は下痢 (2.5%, 0.0%) であり、いずれも減量した。

MT-6548-J03 試験において、治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-31 に示した。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 6.2%及び 2.5%であり、MT-6548 群で高かった。MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量・休薬に至った有害事象は、下痢 (1.9%, 0.0%) であった。下痢により 2 名が休薬、1 名が減量した。

(2) ISS-1

治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.2-32 に示した。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は全体で 4.4%であり、病期別には NDD-CKD 患者、HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 3.5%, 5.1%及び 4.8%であった。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は、いずれの病期でも大きな違いはなかった。いずれかの病期で 2 名以上に認められた治験薬の減量・休薬に至った有害事象は下痢 (全体 1.2%, NDD-CKD 患者 1.5%, HD-CKD 患者 1.3%, PD-CKD 患者 0.0%) であった。下痢により 3 名が休薬、3 名が減量した。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳は、いずれの病期でも大きな違いはなかった。

(3) まとめ

MT-6548-J01 試験の Conversion 集団及び MT-6548-J03 試験において、治験薬の減量・休

薬に至った有害事象が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で多く認められた。全体として治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は 4.4%であり、下痢による治験薬の減量・休薬が最も多かった。

2.5.5.4.5.3 救済治療に至った有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、ESA 製剤又は瀉血の救済治療に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。赤血球輸血の救済治療に至った有害事象は、MT-6548 群では認められず、darbepoetin 群では Correction 集団の 1 名に認められた。当該被験者の救済治療に至った有害事象は、出血性胃潰瘍であった。

MT-6548-J03 試験において、ESA 製剤の救済治療に至った有害事象は、MT-6548 群で 3 名に認められ、darbepoetin 群では認められなかった。救済治療に至った有害事象の内訳は、貧血、ヘモグロビン減少及び腎性貧血が各 1 名であった。赤血球輸血に至った有害事象は、MT-6548 群で 1 名に認められ、darbepoetin 群では認められなかった。当該被験者の救済治療に至った有害事象は貧血であり、ESA 製剤の救済治療を実施した被験者と同一被験者であった。瀉血の救済治療に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

(2) ISS-1

ESA 製剤の救済治療に至った有害事象は、全体で 5 名であり、病期別では HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 4 名及び 1 名で、NDD-CKD 患者では認められなかった。ESA 製剤の救済治療に至った有害事象の内訳は、HD-CKD 患者でヘモグロビン減少が 2 名、貧血及び腎性貧血が各 1 名、PD-CKD 患者で腎性貧血が 1 名であった。

赤血球輸血の救済治療に至った有害事象は、全体で 3 名であり、病期別では HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 2 名及び 1 名で、NDD-CKD 患者では認められなかった。赤血球輸血の救済治療に至った有害事象の内訳は、HD-CKD 患者で貧血、骨盤骨折及び出血性十二指腸潰瘍が各 1 名であった。なお、骨盤骨折及び出血性十二指腸潰瘍は同一被験者で認められた。PD-CKD 患者では腎性貧血が 1 名であり、ESA 製剤の救済治療を実施した被験者と同一被験者であった。

瀉血の救済治療に至った有害事象は、いずれの病期でも認められなかった。

(3) まとめ

救済治療に至った有害事象の発現被験者数は、投与群間及び病期間で大きな違いはなかった。全体として、救済治療に至った有害事象の発現被験者数は多くなかった。

2.5.5.4.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.4.6.1 器官別大分類ごとの有害事象発現割合

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9-1 及び表 2.7.4.9-2 に示した。MT-6548 群で 20%以上に認められた有害事象の SOC で、darbepoetin 群と比較して発現割合が 10%以上高かった SOC は認められなかった。副作用では、MT-6548 群で 20%以上に認められた SOC はなく、発現割合が最も高い副作用の SOC は、「胃腸障害」(MT-6548 群 7.9%, darbepoetin 群 0.7%) であった。

MT-6548-J03 試験において、SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9-7 及び表 2.7.4.9-8 に示した。MT-6548 群で 20%以上に認められた有害事象の SOC で、darbepoetin 群と比較して発現割合が 10%以上高かった SOC は、「皮膚および皮下組織障害」{MT-6548 群 23.5%, darbepoetin 群 13.0%} であった。「皮膚および皮下組織障害」の内訳は、特定の事象に偏ることはなかった。副作用では、MT-6548 群で 20%以上に認められた SOC はなく、発現割合が最も高い副作用の SOC は、「胃腸障害」(MT-6548 群 6.2%, darbepoetin 群 1.2%) であった。

(2) ISS-1

SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9-9 及び表 2.7.4.9-10 に示した。全体又はいずれかの病期の有害事象の発現割合が 20%以上の SOC は、「感染症および寄生虫症」(全体 37.4%, NDD-CKD 患者 30.7%, HD-CKD 患者 40.5%, PD-CKD 患者 52.4%, 以下同順に記載する), 「胃腸障害」(29.9%, 28.7%, 28.7%, 42.9%), 「傷害, 中毒および処置合併症」(19.8%, 11.4%, 27.8%, 14.3%) 及び「筋骨格系および結合組織障害」(15.0%, 8.4%, 21.5%, 9.5%) であった。これらの SOC のうち、いずれかの病期間で発現割合に 10%以上 (PD-CKD との間は 20%以上) の差が認められた SOC は、「感染症および寄生虫症」が NDD-CKD 患者と比較して PD-CKD 患者で高く, 「傷害, 中毒および処置合併症」及び「筋骨格系および結合組織障害」が NDD-CKD 患者と比較して HD-CKD 患者で高かった。「傷害, 中毒および処置合併症」及び「感染症および寄生虫症」では、透析治療特有の有害事象が多く発現したため、病期間で差が認められたと考えられる。HD-CKD 患者における「筋骨格系および結合組織障害」の発現割合は、MT-6548-J03 試験の darbepoetin 群の発現割合と同程度であった。

全体又はいずれかの病期で 20%以上に認められた副作用の SOC はなかった。全体で発現割合が最も高い副作用の SOC は、「胃腸障害」(7.5%, 7.9%, 7.6%, 4.8%) であった。

(3) まとめ

MT-6548 の投与により多く認められた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」, 「胃腸障害」, 「傷害, 中毒および処置合併症」及び「筋骨格系および結合組織障害」であり, 多く認められた副作用の SOC は「胃腸障害」であった。

2.5.5.4.6.2 注目すべき有害事象

Akebia Therapeutics 社が過去に実施した治験及び実施中の治験における安全性情報、MT-6548 の非臨床試験結果、ESA 製剤や開発中の他の低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素阻害薬の文献情報をもとに、「胃腸障害」、「頭痛」、「尿酸値上昇」、「肝機能異常」、「過敏症」、「高カリウム血症」、「高血圧」、「血栓症」、「心血管イベント関連事象」、「網膜障害」及び「悪性腫瘍」を MT-6548 における注目すべき有害事象として検討した。各注目すべき有害事象の設定根拠及び検討結果の詳細は 2.7.4.2.1.5.2 に示した。各注目すべき有害事象の集計対象とする PT は、医学専門家と協議のうえ決定し、その PT リストは表 2.7.4.9—27 に示した。

検討の結果、「頭痛」、「尿酸値上昇」、「肝機能異常」、「過敏症」、「高カリウム血症」、「高血圧」、「血栓症」、「心血管イベント関連事象」、「網膜障害」及び「悪性腫瘍」については、MT-6548 群における発現割合が低く、また投与群間や病期間で比較した際にも特記すべき傾向が認められなかった。

「胃腸障害」に関する有害事象は darbepoetin 群と比較して、MT-6548 群の発現割合が高かったことから、本項に詳細を記載した。「肝機能異常」に関する有害事象は国内では発現割合が低く、darbepoetin 群との差も認められなかったものの、外部専門家によるレビューの結果、海外で Hy's law 症例及び positive dechallenge/positive rechallenge 症例を含む MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い薬剤性肝障害（以下、DILI）の発現が認められていることから、本項に詳細を記載した。

2.5.5.4.6.2.1 胃腸障害

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2—33 に示した。「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 15.9%及び 5.9%であり、MT-6548 群で高かった。darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は、下痢（MT-6548 群 10.6%、darbepoetin 群 3.3%、以下同順に記載する）及び嘔吐（4.6%、0.7%）であった。「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は、それぞれ 6.0%及び 0.0%であり、MT-6548 群で高かった。darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高かった副作用は、下痢（4.0%、0.0%）であった。

MT-6548-J03 試験において、「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2—34 に示した。「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 17.3%及び 16.1%であり、投与群間に差はなかった。darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高かった有害事象は、悪心（3.7%、0.6%）であった。「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は、それぞれ 4.3%及び 1.2%であり、投与群間に差はなかった。副作用の内訳は、投与群間で大きな違いはなかった。

MT-6548-J01 試験において、「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合が MT-6548 群で高かったが、MT-6548-J03 試験では投与群間に差はなかった。MT-6548-J01 試験は非盲検

試験, MT-6548-J03 試験は二重盲検試験であったことが試験間の差の原因である可能性が考えられる。

(2) ISS-1

「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2-35 に示した。「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は全体で 17.7%であった。病期別には NDD-CKD 患者, HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 14.9%, 18.6%及び 26.2%であり, NDD-CKD 患者と比較して PD-CKD 患者で高かった。全体で最も多かった「胃腸障害」に関する有害事象は下痢 (全体 11.4%) であった。「胃腸障害」に関する有害事象の内訳は, 病期間に大きな違いはなかった。「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は全体で 6.0%であり, 病期別にはそれぞれ 6.4%, 5.9%及び 4.8%であり, 病期間に差はなかった。全体で最も多かった「胃腸障害」に関する副作用は下痢 (4.0%) であった。「胃腸障害」に関する副作用の内訳は, 病期間に大きな違いはなかった。

(3) まとめ

「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は MT-6548 群で高く, 病期別には NDD-CKD 患者と比較して PD-CKD 患者で高かった。「胃腸障害」に関して, 引き続き, 継続中の治験結果での評価を行う必要があると考えた。

2.5.5.4.6.2.2 肝機能異常

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において, 「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2-42 に示した。「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.0%及び 2.0%であり, 投与群間に差はなかった。「肝機能異常」の内訳で, darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は, 認められなかった。「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は, それぞれ 0.7%及び 0.0%であり, 投与群間に差はなかった。表 2.7.4.2-29 及び表 2.7.4.2-30 に示したとおり, MT-6548 群で肝機能パラメータは大きな変動を示さず, AST, ALT 及び総ビリルビンの規定した基準 (表 2.7.4.9-28) に該当した被験者も認められなかった。

MT-6548-J03 試験において, 「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2-43 に示した。「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.6%及び 0.6%であり, 投与群間に差はなかった。「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は, それぞれ 0.6%及び 0.0%であり, 投与群間に差はなかった。表 2.7.4.2-31 及び表 2.7.4.2-32 に示したとおり, MT-6548 群で肝機能パラメータは大きな変動を示さず, AST, ALT 及び総ビリルビンの規定した基準 (表 2.7.4.9-28) に該当した被験者も認められなかった。

(2) ISS-1

「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.2-44 に示した。「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は全体で 1.5%であった。病期別には NDD-CKD 患者、HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 2.5%、0.4%及び 2.4%であり、病期間で大きな違いはなかった。「肝機能異常」に関する有害事象の内訳は、病期間に大きな違いはなかった。「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は全体で 0.8%であった。病期別には NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者でそれぞれ 1.5%及び 0.4%であり、PD-CKD 患者では認められなかった。「肝機能異常」に関する副作用の内訳は、病期間に大きな違いはなかった。CI-0021 試験で発現した「肝機能異常」は、重篤な副作用と判断され、詳細は 2.7.4.2.1.3 に示した。

表 2.7.4.2-33 に示したとおり、全体又はいずれの病期でも肝機能パラメータは大きな変動を示さなかった。また、AST、ALT 及び総ビリルビンの規定した基準（表 2.7.4.9-28）について検討した結果、表 2.7.4.2-34 に示したとおり、ALT>3.0×ULN に該当した被験者は全体で 0.2%（1 名）であり、CI-0021 試験の NDD-CKD 患者で肝機能異常を発現した被験者であった。その他の基準に該当した被験者は認められなかった。

(3) 海外臨床試験

Akebia Therapeutics 社が実施したすべての治験（実施中の第 III 相試験を含む）を含む安全性データベースにおいて、“Drug-Related Hepatic Disorders Comprehensive”の MedDRA 標準検索式で検索を行い（カットオフ日：2019 年 4 月 15 日）抽出された重篤な有害事象について外部専門家によるレビューを行った。その結果、MT-6548 を投与された約 4500 名の被験者のうち、1 名の Hy’s law 症例及び 1 名の positive dechallenge/positive rechallenge 症例を含む 10 名の重篤な有害事象が、MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI と判断された。10 名のうち、6 名が NDD-CKD 患者、4 名が透析患者であった。

1 名の Hy’s law 症例は 69 歳女性で、NDD-CKD 患者であった。投与開始 85 日目、ALT が 1166 U/L、AST が 928 U/L、総ビリルビンが 7.8 mg/dL、ALP が 526 U/L を示した。投与開始 86 日目に MT-6548 を投与中止した。被験者に腹痛、悪心及び嘔吐の症状は認められなかった。投与開始 93 日目には ALT が 1016 U/L、AST が 915 U/L、総ビリルビンが 17.3 mg/dL、ALP が 631 U/L と上昇したが、その後肝機能値は徐々に低下し、投与開始 213 日目には ALT が 38 U/L、AST が 33 U/L、総ビリルビンが 0.4 mg/dL、ALP が 117 U/L を示し、すべて基準値内に回復した。

1 名の positive dechallenge/positive rechallenge 症例は 75 歳女性で、NDD-CKD 患者であった。投与開始 82 日目、ALT が 133 U/L 及び AST が 93 U/L を示したが、総ビリルビン及び ALP は正常値であった。被験者に症状は認められなかった。投与開始 85 日目に MT-6548 の投与を中断した。投与開始 89 日目に AST が、投与開始 98 日目に ALT がそれぞれ 187 U/L 及び 297 U/L で最大値を示したが、その後徐々に低下し、投与開始 124 日目に正

常値を示した。投与開始 223 日目、MT-6548 の投与を再開した。投与開始 279 日目、ALT が 145 U/L, AST が 105 U/L, ALP が 136 U/L を示し、同日に MT-6548 の投与を中止した。投与開始 307 日目、ALT が 33 U/L と正常範囲になり、AST は 35 U/L 及び ALP は 116 U/L とわずかに基準値上限を上回った。

(4) まとめ

国内臨床試験では、「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の発現割合は低く、darbepoetin 群と比較した際にも発現割合に大きな違いは認められなかった。肝機能パラメータの大きな変動も認められなかった。一方、海外臨床試験では MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI が 10 名に特定されている。Akebia 社は「肝機能障害」を重要な特定されたリスクとして捉えていることから (5.3.5.4—2), MT-6548 の医薬品リスク管理計画書に「重要な特定されたリスク」として「肝機能障害」を記載した。また、添付文書の「8 重要な基本的注意」に定期的に肝機能検査を行う旨を記載、「11.1 重大な副作用」に「肝機能障害」を記載し注意喚起を行うこととした。治験の安全性データでの評価も継続する。

2.5.5.5 臨床検査値及びバイタルサインの評価

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、臨床検査値の測定値の記述統計量及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.9—29 に、バイタルサインの記述統計量を表 2.7.4.9—35 に示した。MT-6548 群で、クレアチニンはベースライン以降上昇し、20 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 3.114 mg/dL 及び 0.315 mg/dL であり、その後も同程度で推移した。darbepoetin 群でも同様に 20 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 2.866 mg/dL 及び 0.283 mg/dL であり、その後も同程度で推移した。MT-6548 群で中性脂肪はベースライン以降上昇し、16 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 173.1 mg/dL 及び 30.6 mg/dL であり、その後も同程度で推移した。darbepoetin 群では、顕著な変動は認められなかった。血管内皮増殖因子（以下、VEGF）はいずれの投与群でも顕著な変動は認められなかった。表 2.7.4.9—1 に示したとおり、SOC「臨床検査」の有害事象の発現割合は、投与群間で大きな違いはなかった。

MT-6548-J03 試験において、臨床検査値の測定値の記述統計量及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.9—31 に、バイタルサインの記述統計量を表 2.7.4.9—37 に示した。MT-6548 群で中性脂肪はベースライン以降上昇し、12 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 153.115 mg/dL 及び 38.831 mg/dL であり、その後も同程度で推移した。darbepoetin 群では、顕著な変動は認められなかった。VEGF はいずれの投与群でも顕著な変動は認められなかった。表 2.7.4.9—7 に示したとおり、SOC「臨床検査」

の有害事象の発現割合は、投与群間で大きな違いはなかった。

MT-6548-J01 試験で認められたクレアチニンの変動は darbepoetin 群でも認められており、CKD が進行性であるということから NDD-CKD 患者特有の変動と考えられた。その他の臨床検査値及びバイタルサインに、顕著な変動は認められなかった。

(2) ISS-1

臨床検査値の測定値の記述統計量及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.9-33 に、バイタルサインの記述統計量を表 2.7.4.9-39 に示した。

中性脂肪は、全体及びいずれの病期でもベースライン以降上昇し、2～16 週後に最大値を示し、その後も同程度で推移した。24 週後の平均値及びベースラインからの変化量は、全体で 156.0 mg/dL 及び 25.3 mg/dL であり、病期別には NDD-CKD 患者、HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ 169.6 mg/dL 及び 26.2 mg/dL, 139.7 mg/dL 及び 23.7 mg/dL, 177.8 mg/dL 及び 28.6 mg/dL であった。HDL-C は全体では顕著な変動を示さず、病期別には PD-CKD 患者でベースライン以降減少し、10 週に最小値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 42.5 mg/dL 及び -8.8 mg/dL であり、24 週時にはおおむねベースライン値まで回復した。クレアチニンは、全体では顕著な変動を示さず、病期別には NDD-CKD 患者でベースライン以降上昇した。VEGF は全体及びいずれの病期でも顕著な変動は認められなかった。表 2.7.4.9-9 に示したとおり、SOC「臨床検査」の有害事象の発現割合は、病期間で大きな違いはなかった。

NDD-CKD 患者で認められたクレアチニンの変動は、MT-6548-J01 試験の MT-6548 群及び darbepoetin 群で認められた変動と同様であり、CKD が進行性であるということから NDD-CKD 患者特有の変動と考えられた。

その他の臨床検査値及びバイタルサインに、顕著な変動は認められなかった。

(3) まとめ

MT-6548 群で中性脂肪の上昇が認められた。HDL-C は PD-CKD 患者のみで一過性の減少が認められた。VEGF を含むその他の臨床検査値には顕著な変動は認められなかった。

2.5.5.6 安静時標準 12 誘導心電図

海外で実施された Thorough QT/QTc 試験 (CI-0010 試験) の結果、MT-6548 による QTc 間隔延長作用はないことが示された (2.7.2.2.2.3)。

国内第 III 相試験において、安静時標準 12 誘導心電図を測定し、心電図異常の有無を評価した。また、QT 延長に関連した有害事象について評価した。

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.8%及び 2.1%であり、投与群間に差は認め

られなかった (表 2.7.4.9-44)。QT 延長に関連した有害事象はいずれの投与群でも認められなかった (表 2.7.4.9-45)。

MT-6548-J03 試験において、24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.9%及び 2.0%であり、投与群間に差は認められなかった (表 2.7.4.9-46)。QT 延長に関連した有害事象は、MT-6548 群では認められなかった (表 2.7.4.9-47)。

(2) ISS-1

安静時標準 12 誘導心電図において、24 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は全体で 1.5%であり、病期別には NDD-CKD 患者、HD-CKD 患者でそれぞれ 0.8%及び 2.5%であった。PD-CKD 患者では認められなかった (表 2.7.4.9-48)。QT 延長に関連した有害事象は全体で 0.2% (1 名) であり、NDD-CKD 患者に認められた (表 2.7.4.9-49)。

「臨床的に問題となる異常」の割合は、病期間で大きな違いはなく、QT 延長に関連した有害事象を発現した被験者は NDD-CKD 患者の 1 名のみであった。

(3) まとめ

CI-0010 試験では、MT-6548 投与による QTc の臨床的意義のある変化は認められなかった。国内第 III 相試験の安静時標準 12 誘導心電図の結果、いずれの投与群及び病期においても、「臨床的に問題となる異常」や QT 延長に関連した有害事象の発現割合は低かった。

2.5.5.7 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.7.1 内因性及び外因性要因の検討

2.5.5.7.1.1 部分集団解析 (内因性要因)

母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として体重、推算糸球体ろ過量 (以下、eGFR) 及び総ビリルビンが特定され、体重及び eGFR は MT-6548 の AUC と逆相関、総ビリルビンは MT-6548 の AUC と相関することが示された (2.7.2.3.1.9)。体重が MT-6548 の安全性へ及ぼす影響については本項に、eGFR 及び総ビリルビンについては、2.5.5.7.1.2 及び 2.5.5.7.1.3 に示した。

性別 (男性、女性)、体重 (60 kg 未満、60 kg 以上)、ベースライン Hb 値 (10 g/dL 未満、10 g/dL 以上 11 g/dL 未満、11 g/dL 以上) で層別した有害事象及び副作用の発現割合を検討した。また、ベースラインの Hb 値 (10 g/dL 未満、10 g/dL 以上 11 g/dL 未満、11 g/dL 以上) で層別した注目すべき有害事象の発現割合を評価した。

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.5-1 に、ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-2 に示

した。性別及び体重により、有害事象の発現割合が異なる傾向は認められなかった。ベースラインの Hb 値別の有害事象の発現割合は、MT-6548 群の 10 g/dL 未満、10 g/dL 以上 11 g/dL 未満及び 11 g/dL 以上がそれぞれ 83.3%、71.4%及び 61.7%、 darbepoetin 群ではそれぞれ 76.3%、69.2%及び 76.0%であった。ベースラインの Hb 値別の副作用の発現割合は、MT-6548 群ではそれぞれ 27.1%、7.1%及び 2.1%、 darbepoetin 群ではそれぞれ 5.3%、4.6%及び 4.0%であった。MT-6548 群におけるベースラインの Hb 値別の有害事象及び副作用の発現割合は、ベースラインの Hb 値が低い区分ほど高かった。ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象のうち「胃腸障害」の発現割合は、MT-6548 群でそれぞれ 33.3%、8.9%及び 6.4%であり、 darbepoetin 群ではそれぞれ 7.9%、6.2%及び 4.0%であった。「胃腸障害」のうち、MT-6548 群においてベースラインの Hb 値区分間で発現割合に差が認められた事象は下痢であり、MT-6548 群でそれぞれ 22.9%、7.1%及び 2.1%、 darbepoetin 群でそれぞれ 5.3%、4.6%及び 0.0%であった。その他、特記すべき傾向は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.5-3 に、ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-4 に示した。性別、体重及びベースラインの Hb 値により、有害事象及び副作用の発現割合が異なる傾向は認められなかった。ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象のうち「胃腸障害」の発現割合は、MT-6548 群ではそれぞれ 29.2%、13.0%及び 18.0%であり、 darbepoetin 群ではそれぞれ 24.0%、17.1%及び 11.7%であった。MT-6548 群において、「胃腸障害」の発現割合はベースラインの Hb 値が低いほど高い傾向が認められたが、特定の有害事象で同様の傾向は認められなかった。その他、特記すべき傾向は認められなかった。

(2) ISS-1

内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.5-5 に、ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.5-6 に示した。性別及び体重により、有害事象及び副作用の発現割合が異なる傾向はなかった。ベースラインの Hb 値別の有害事象及び副作用の発現割合は、全体では大きな違いはなかったが、NDD-CKD 患者において、有害事象の発現割合が 10 g/dL 未満、10 g/dL 以上 11 g/dL 未満及び 11 g/dL 以上でそれぞれ 81.5%、74.0%及び 62.5%、副作用の発現割合がそれぞれ 24.7%、9.6%及び 2.1%であり、ベースラインの Hb 値が低いほど有害事象及び副作用の発現割合が高くなる傾向が認められた。その他の病期では特記すべき傾向は認められなかった。ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象のうち「胃腸障害」の発現割合は、NDD-CKD 患者でそれぞれ 25.9%、8.2%及び 6.3%であった。「胃腸障害」のうち、ベースラインの Hb 値区分間で発現割合に差が認められた事象は下痢であり、それぞれ 17.3%、5.5%及び 2.1%であった。その他、特記すべき傾向はいずれの病期でも認められなかった。

(3) まとめ

NDD-CKD 患者において、ベースラインの Hb 値が低いほど、「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の発現割合が高い傾向が認められた。

2.5.5.7.1.2 腎機能障害

母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として eGFR が特定され、eGFR は MT-6548 の AUC と逆相関することが示された (2.7.2.3.1.10.1)。

MT-6548-J01 試験において、ベースラインの eGFR を用いて、腎機能障害の程度別 (15 mL/min/1.73m² 未満, 15 mL/min/1.73m² 以上 30 mL/min/1.73m² 未満, 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満, 60 mL/min/1.73m² 以上) で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を検討した。なお、60 mL/min/1.73m² 以上は darbepoetin 群 1 名のみであったため、考察から除外した。

腎機能障害の程度別の検討結果を表 2.7.4.5-7 に示した。MT-6548 群における有害事象の発現割合は、15 mL/min/1.73m² 未満, 15 mL/min/1.73m² 以上 30 mL/min/1.73m² 未満及び 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満でそれぞれ 80.0%, 70.4% 及び 62.2% であり、darbepoetin 群ではそれぞれ 72.0%, 75.7% 及び 68.8% であった。各区分の発現割合は、いずれの投与群においても大きな違いはなかった。

MT-6548 群における注目すべき有害事象の発現割合及び内訳は、ベースラインの eGFR の値による違いはなかった。

腎機能障害の程度が MT-6548 の安全性に与える影響はないと考えた。

2.5.5.7.1.3 肝機能障害

母集団薬物動態解析の結果、MT-6548 の AUC に影響を及ぼす内因性要因として総ビリルビンが特定され、総ビリルビンは MT-6548 の AUC と相関することが示された (2.7.2.3.1.10.3)。母集団薬物動態解析の結果、体重に比べ、総ビリルビンが MT-6548 の AUC に与える影響は小さいことが示されており (2.7.2.3.1.9), 2.5.5.7.1.1 に記載のとおり、体重が MT-6548 の安全性へ与える影響は認められなかったことから、総ビリルビンが MT-6548 の安全性に与える影響はないと考えた。

また、海外において、肝機能障害の程度が MT-6548 の薬物動態 (以下、PK) に与える影響を肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験 (CI-0024 試験) で検討した。CI-0024 試験の結果は 2.7.2.2.2.5.1 に示した。中等度肝機能障害患者 (Child-Pugh Class B) の PK パラメータは正常肝機能者と比べ明らかな違いは認められなかった。

MT-6548-J01 試験, MT-6548-J03 試験及び ISS-1 において、ベースラインの AST 及び ALT を用いて、「AST 及び ALT がいずれも ULN 以下」、「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」、「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を検討した。検討結果はそれぞれ表 2.7.4.5-8, 表 2.7.4.5-9

及び表 2.7.4.5-10 に示した。

いずれの投与群及び病期においても、大部分の被験者が「AST 及び ALT がいずれも ULN 以下」に該当しており、「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」及び「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」に該当する被験者は少なかった。MT-6548 群で「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」に該当する被験者で認められた注目すべき有害事象は湿疹、下痢及び網膜出血であり、「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」に該当する被験者では注目すべき有害事象の発現は認められなかった。

これらのことから、肝機能障害の程度が MT-6548 の安全性に与える影響はないと考えた。

2.5.5.7.1.4 高齢者

年齢別（65 歳未満、65 歳以上及び 75 歳未満、75 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を検討した。

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、65 歳未満及び 65 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.5-11 に、75 歳未満及び 75 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.5-12 に示した。65 歳未満及び 65 歳以上の有害事象の発現割合は MT-6548 群でそれぞれ 84.8%及び 68.6%であり、darbepoetin 群でそれぞれ 57.1%及び 76.8%であった。MT-6548 群で 65 歳未満の有害事象の発現割合が高かったが、75 歳区分では大きな違いはなかった。注目すべき有害事象の発現割合は、いずれの年齢区分でも大きな違いはなかった。

MT-6548-J03 試験において、65 歳未満及び 65 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.5-13 に、75 歳未満及び 75 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.5-14 に示した。いずれの年齢区分でも、有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

(2) ISS-1

65 歳未満及び 65 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.5-15 に、75 歳未満及び 75 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.5-16 に示した。

全体において、いずれの年齢区分でも有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。病期別では、PD-CKD 患者で注目すべき有害事象のうち、「血栓症」の発現割合が 65 歳未満及び 65 歳以上でそれぞれ 0.0%及び 21.7%であったが、「血栓症」の内訳では、特定の事象に偏ることはなかった。他の病期では、発現割合に年齢による大きな違いはなかった。

(3) まとめ

MT-6548-J01 試験において、MT-6548 群で 65 歳未満の有害事象の発現割合が高かったが、MT-6548-J03 試験では同様の傾向は認められず、75 歳未満／以上の解析では大きな違いは認めなかった。PD-CKD 患者で 65 歳以上の「血栓症」の発現割合が高かったが、内

訳は特定の事象に偏ることはなかった。全体及び他の病期では同様の傾向が認められなかった。以上のことから、MT-6548 の有害事象の発現割合に年齢が関係する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.7.1.5 外因性要因

被験者集団別〔Correction 集団及び Conversion 集団、Conversion (Hb $\geq$ 目標範囲下限) 集団及び Conversion (Hb<目標範囲下限) 集団〕の有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4.5-17 及び表 2.7.4.5-18 に示した。

いずれの解析においても、全体又は病期間で特記すべき傾向は認められなかった。

2.5.5.7.2 薬物相互作用

MT-6548 の薬物相互作用は、2.7.2.2.2 に示した。

MT-6548 が乳がん耐性たん白質（以下、BCRP）基質薬又は有機アニオントランスポータ（以下、OAT）3 基質薬に与える影響に関しては、MT-6548 と BCRP 基質薬との併用時には BCRP 基質薬の血中濃度が、OAT3 基質薬との併用時には OAT3 基質薬の血中濃度が上昇する可能性があるため、MT-6548 と BCRP 基質薬又は OAT3 基質薬を併用する際には、適切な観察を行うことが必要と考えられた。

MT-6548 が OAT1/OAT3 阻害薬から受ける影響に関しては、MT-6548 と OAT1/OAT3 阻害薬との併用時には MT-6548 の血中濃度が上昇する可能性が示唆された。ラットの非臨床試験において、MT-6548 の高用量で認められた所見は主に薬理作用に基づく所見であり、イヌではこれに加えて嘔吐が認められたことから、MT-6548 が高曝露になった際に留意すべき事象は Hb 値過上昇及び嘔吐であると考えられた。したがって、MT-6548 と OAT1/OAT3 阻害薬を併用する際には、MT-6548 の血中濃度が上昇する可能性があるため、Hb 値をモニタリングして過上昇の発現に留意すること、並びに嘔吐に留意しながら慎重に増量を判断することによって、600 mg/日の投与は可能であると考えられた。

2.5.5.7.3 妊婦及び授乳時の使用

非臨床試験において催奇形性は認められなかったが、MT-6548 の胎盤通過性及び最高投与量にて胎児体重の低値及び骨化不全が認められた。妊婦を対象とした MT-6548 の臨床試験は実施していないが、妊婦又は妊娠している可能性のある患者には、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 MT-6548 の投与を考慮するべきであると考えた。

また、非臨床試験において分娩後の授乳ラットで乳汁移行が認められ、ラット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た。授乳婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、MT-6548 がヒトにおいて乳汁へ移行するか否かは不明であるが、授乳期の患者は MT-6548 の投与中には授乳を避けるべきであると考えた。

2.5.5.7.4 過量投与

国内臨床試験で用いた MT-6548 の最高用量は、健康成人及び CKD 患者ともに 600 mg である。

治験実施計画書の規定を上回る投与量の MT-6548 を処方された被験者は、MT-6548-J01 試験で 1 名であった。当該被験者は MT-6548 750 mg を 12 日間服用した。過量投与期間中に胃食道逆流性疾患及び胃炎が認められたが、いずれも程度は軽度であり、治験薬との因果関係は合理的な可能性なしと判断された。当該被験者において、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象は認められなかった。

治験実施計画書の規定を上回る投与量の MT-6548 を誤って服用した被験者は、MT-6548-J01 試験で 1 名（被験者識別コード：J107101）、MT-6548-J03 試験で 2 名（被験者識別コード：J313001 及び J313416）であった。J107101 は MT-6548 900 mg を 1 日、J313001 は MT-6548 1200 mg を 1 日、J313416 は MT-6548 900 mg を 2 日及び 1200 mg を 1 日服用した。J313416 で過量投与期間中に悪心が認められた。程度は軽度、治験薬との因果関係はありと判断され、発現日当日のうちに回復した。当該被験者において、重篤な有害事象、中止に至った有害事象及び治験薬の減量・休薬に至った有害事象は認められなかった。その他の被験者では、過量投与期間中に有害事象は認められなかった。

なお、海外の臨床試験における MT-6548 の最高用量は、単回投与では健康成人への 1200 mg であり、反復投与では健康成人への 900 mg を 1 日 1 回の 10 日間投与である。これらの投与量で、安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

2.5.5.7.5 薬物乱用

国内及び海外で実施した臨床試験において、薬物乱用を示唆する所見は認められなかった。

2.5.5.7.6 依存性

国内及び海外で実施した臨床試験において、依存性を示唆する所見は認められなかった。

2.5.5.7.7 離脱症状及び反跳現象

国内及び海外で実施した臨床試験において、離脱症状及び反跳現象を評価したデータはない。

2.5.5.7.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内及び海外で実施した臨床試験において、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する所見は認められなかった。MT-6548 の作用機序及びこれまでの安全性の結果から、自動車運転及び機械操作に影響を及ぼすことはないと考えられる。

2.5.5.8 市販後使用経験

MT-6548 は国内外で承認されておらず、市販後のデータは得られていない。

2.5.5.9 長期安全性データ

本項には、治療期間開始から 52 週後まで（後観察期間を含む）の結果を示した。

2.5.5.9.1 曝露状況

2.5.5.9.1.1 被験者の内訳及び中止の情報

安全性評価に使用した国内第 II 相及び第 III 相試験における被験者の治験完了及び中止の内訳を表 2.7.4.8-1 に示した。安全性解析対象集団は、MT-6548 群では MT-6548-J01 試験で 151 名、MT-6548-J03 試験で 162 名であり、darbepoetin 群では MT-6548-J01 試験で 153 名、MT-6548-J03 試験で 161 名であった。そのうち、MT-6548 群において 52 週間の治療期間を完了した被験者数は、MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験でそれぞれ 111 名及び 120 名であり、いずれも 100 名以上であった。

ISS-1 における被験者の治験完了及び中止の内訳を表 2.7.4.8-4 に示した。安全性解析対象集団は全体で 481 名であった。

2.5.5.9.1.2 治験薬の投与期間

MT-6548-J01 試験、MT-6548-J03 試験及び ISS-1 における治験薬の投与被験者数及び投与期間を表 2.5.5.9-1 に示した。

MT-6548-J01 試験における治験薬の投与期間（平均値±SD）は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 313.7±95.7 日及び 330.3±78.1 日であった。

MT-6548-J03 試験における治験薬の投与期間（平均値±SD）は、それぞれ 307.5±108.9 日及び 337.9±70.2 日であった。

ISS-1 における治験薬の投与期間（平均値±SD）は、全体で 243.1±126.6 日であった。

表 2.5.5.9-1 治験薬の投与期間（日）

	MT-6548-J01		MT-6548-J03		ISS-1			
	NDD-CKD		HD-CKD		NDD-CKD	HD-CKD	PD-CKD	Total
	MT-6548	darbepoetin	MT-6548	darbepoetin	MT-6548	MT-6548	MT-6548	MT-6548
n	151	153	162	161	202	237	42	481
Mean	313.7	330.3	307.5	337.9	259.1	245.0	155.2	243.1
SD	95.7	78.1	108.9	70.2	125.7	131.6	35.2	126.6
Median	364.0	364.0	364.0	364.0	357.5	357.0	168.0	308.0
Minimum, Maximum	(14,371)	(34,371)	(9,366)	(4,364)	(14,371)	(7,366)	(38,175)	(7,371)

2.7.4 表 2.7.4.8-6 及び表 2.7.4.8-7 より引用（一部改変）

2.5.5.9.1.3 治験薬の被験者あたりの累積投与量

MT-6548-J01 試験, MT-6548-J03 試験及び ISS-1 における治験薬の被験者あたりの累積投与量を表 2.5.5.9-2 に示した。

MT-6548-J01 試験における治験薬の被験者あたりの累積投与量 (平均値±SD) は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 115,749.3±56,199.6 mg 及び 1,120.0±911.6 µg であった。

MT-6548-J03 試験における治験薬の被験者あたりの累積投与量 (平均値±SD) は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 110,166.7±62,484.2 mg 及び 977.1±938.9 µg であった。

ISS-1 における MT-6548 の被験者あたりの累積投与量 (平均値±SD) は, 全体で 88,230.2±60,338.3 mg であった。

表 2.5.5.9-2 治験薬の被験者あたりの累積投与量

	MT-6548-J01		MT-6548-J03		ISS-1			
	NDD-CKD		HD-CKD		NDD-CKD	HD-CKD	PD-CKD	Total
	MT-6548	darbepoetin	MT-6548	darbepoetin	MT-6548	MT-6548	MT-6548	MT-6548
n	151	153	162	161	202	237	42	481
Mean	115,749.3	1120.0	110,166.7	977.1	94,586.1	88,384.2	56,792.9	88,230.2
SD	56,199.6	911.6	62,484.2	938.9	61,149.2	62,305.8	27,108.1	60,338.3
Median	107,850.0	855.0	100,875.0	660.0	80,550.0	75,750.0	60,900.0	75,150.0
Minimum, Maximum	(3,600, 212,400)	(90, 7380)	(600, 210,000)	(20, 6,300)	(3,600, 212,400)	(600, 210,000)	(3,600, 98,550)	(600, 212,400)

MT-6548 の単位は mg, ダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) の単位は µg とする。

2.7.4 表 2.7.4.8-8 及び表 2.7.4.8-9 より引用 (一部改変)

2.5.5.9.2 人口統計学的特性及びその他の特性

各治験の安全性解析対象集団における主要な人口統計学的特性及びその他の特性については, 2.5.5.3 に示した。

2.5.5.9.3 有害事象

MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験は MedDRA/J Version 20.1 を (5.3.5.1-8, 5.3.5.1-9), ISS-1 は MedDRA/J Version 22.0 を使用した (5.3.5.3-3)。

2.5.5.9.3.1 有害事象の概要

(1) 安全性データ要約

1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において, 全集団における安全性データ要約を表 2.7.4.8-10 に示した。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 名) 及び 4.6% (7 名) であった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 27.8% (42 名) 及び 32.0% (49 名) であり, 重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。中止に

至った有害事象の発現割合は、それぞれ 6.6% (10 名) 及び 3.9% (6 名) であり、治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 7.3% (11 名) 及び 2.6% (4 名) であった。救済治療に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 1.3% (2 名) 及び 0.7% (1 名) であった。死亡に至った有害事象は、MT-6548 群では認められず、darbepoetin 群で 0.7% (1 名) であった。

MT-6548-J03 試験において、安全性データ要約を表 2.7.4.8-11 に示した。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 名) 及び 3.7% (6 名) であった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 25.3% (41 名) 及び 27.3% (44 名) であり、重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。中止に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 9.9% (16 名) 及び 8.7% (14 名) であり、治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合はそれぞれ 8.0% (13 名) 及び 2.5% (4 名) であった。救済治療に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 3.7% (6 名) 及び 1.2% (2 名) であった。死亡に至った有害事象の発現割合は、それぞれ 1.2% (2 名) 及び 0.6% (1 名) であった。

2) ISS-1

安全性データ要約を表 2.7.4.8-12 に示した。

全体で、有害事象の発現割合は 90.0% (433/481 名)、副作用の発現割合は 12.7% (61/481 名)、重篤な有害事象の発現割合は 24.7% (119/481 名)、重篤な副作用の発現割合は 0.4% (2/481 名)、中止に至った有害事象の発現割合は 7.9% (38/481 名)、治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は 5.8% (28/481 名)、救済治療に至った有害事象の発現割合は 2.9% (11/379 名)、死亡に至った有害事象の発現割合は 0.6% (3/481 名) であった。

(2) 有害事象及び副作用の発現割合

MT-6548-J01 試験における全集団の有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9-53 及び表 2.7.4.9-54 に示した。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 群の方が高かった。

MT-6548-J03 試験における有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9-55 及び表 2.7.4.9-56 に示した。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 群の方が高かった。

ISS-1 における有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9-57 及び表 2.7.4.9-58 に示した。

(3) 程度別の有害事象の発現割合

1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、程度別の有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9-59 及び

表 2.7.4.9-60 に示した。いずれの投与群においても、軽度の有害事象の発現割合が最も高かった。高度の有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 7.3%及び 5.9%、中等度はそれぞれ 29.1%及び 27.5%であり、投与群間で発現割合に大きな違いはなかった。MT-6548 群で高度と判断された有害事象の内訳は、慢性腎臓病 (MT-6548 群 2.0%, darbepoetin 群 0.7%, 以下同順で記載する)、末期腎疾患 (0.7%, 0.7%), 蜂巣炎 (0.7%, 0.0%), 骨髄炎 (0.7%, 0.0%), 心筋虚血 (0.7%, 0.0%), 胃炎 (0.7%, 0.0%), 肩回旋筋腱板症候群 (0.7%, 0.0%), 腎機能障害 (0.7%, 0.0%), 脊椎圧迫骨折 (0.7%, 0.0%) 及び大腿骨頸部骨折 (0.7%, 0.0%) であり、発現割合はいずれの事象も darbepoetin 群と大きな違いはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に認められた中等度と判断された有害事象の内訳は、腎機能障害 (4.0%, 3.3%), 慢性腎臓病 (2.6%, 5.9%), 白内障 (2.6%, 0.0%), 肺炎 (1.3%, 1.3%), 末梢性浮腫 (1.3%, 1.3%), 脊椎圧迫骨折 (1.3%, 1.3%), 膀胱炎 (1.3%, 0.7%), 嘔吐 (1.3%, 0.7%), 背部痛 (1.3%, 0.7%), インフルエンザ (1.3%, 0.0%), 尿路感染 (1.3%, 0.0%), うっ血性心不全 (1.3%, 0.0%), 下痢 (1.3%, 0.0%), 末期腎疾患 (1.3%, 0.0%), 腎不全 (1.3%, 0.0%) 及びシャント狭窄 (1.3%, 0.0%) であり、発現割合はいずれの事象も darbepoetin 群と大きな違いはなかった。

MT-6548-J03 試験において、程度別の有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.9-61 及び表 2.7.4.9-62 に示した。いずれの投与群においても、軽度の有害事象の発現割合が最も高かった。高度の有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 6.2%及び 5.6%、中等度はそれぞれ 30.2%及び 24.2%であり、中等度の有害事象の発現割合が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群の方が高かった。MT-6548 群で高度と判断された有害事象の内訳は、肺炎 (MT-6548 群 1.2%, darbepoetin 群 0.0%, 以下同順で記載する)、脳梗塞 (0.6%, 0.6%), 乳癌 (0.6%, 0.6%), 大腿骨頸部骨折 (0.6%, 0.6%), 肝嚢胞感染 (0.6%, 0.0%), うっ血性心不全 (0.6%, 0.0%), 心不全 (0.6%, 0.0%), 胆管炎 (0.6%, 0.0%), 慢性腎臓病 (0.6%, 0.0%), シャント閉塞 (0.6%, 0.0%) 及び動静脈瘻部位出血 (0.6%, 0.0%) であり、発現割合はいずれの事象も darbepoetin 群と大きな違いはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に認められた中等度と判断された有害事象の内訳は、シャント狭窄 (3.1%, 3.1%), 下痢 (1.9%, 1.2%), 肺炎 (1.9%, 0.0%), インフルエンザ (1.2%, 3.1%), 末梢動脈閉塞性疾患 (1.2%, 0.6%), 挫傷 (1.2%, 0.6%), 上咽頭炎 (1.2%, 0.0%), 食欲減退 (1.2%, 0.0%), 顔面麻痺 (1.2%, 0.0%), 嘔吐 (1.2%, 0.0%), 十二指腸潰瘍 (1.2%, 0.0%), 薬疹 (1.2%, 0.0%) 及び処置による低血圧 (1.2%, 0.0%) であり、発現割合はいずれの事象も darbepoetin 群と大きな違いはなかった。

2) ISS-1

程度別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-63 に示した。全体において、軽度の有害事象の発現割合が最も高かった。高度及び中等度の有害事象の発現割合は、全体で 7.1%及び 26.0%であった。全体で 2 名以上に発現した高度と判断された有害事象は、慢性腎臓

病（全体 0.8%，以下同順に記載する），肺炎（0.4%），心筋虚血（0.4%），末期腎疾患（0.4%），脊椎圧迫骨折（0.4%）及び大腿骨頸部骨折（0.4%）であった．全体で3名以上に発現した中等度と判断された有害事象は，肺炎（1.7%），シャント狭窄（1.7%），腎機能障害（1.5%），下痢（1.2%），インフルエンザ（1.0%），慢性腎臓病（1.0%），白内障（1.0%），脊椎圧迫骨折（0.8%），嘔吐（0.8%），末梢動脈閉塞性疾患（0.8%），背部痛（0.8%），末梢性浮腫（0.8%），挫傷（0.8%），食欲減退（0.6%），うつ血性心不全（0.6%）及びヘモグロビン減少（0.6%）であった．

高度及び中等度の有害事象のうち，全体で最も多く認められた有害事象はそれぞれ慢性腎臓病及び肺炎並びにシャント狭窄であった．その他，特に発現割合の高い高度又は中等度の有害事象は認められなかった．

3) まとめ

MT-6548 は，対照群と比較して程度の重い有害事象が発現しやすい傾向は認められなかった．全体では，大部分が軽度の有害事象であり，特定の事象が高度や中等度に偏ることもなかった．

(4) 発現時期別の有害事象発現割合

1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において，発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-64 に示した．MT-6548 群では 84 日後までが 53.0%，85～168 日後が 50.0%，169～252 日後が 55.8%，253～364 日後が 54.6%，365 日後以降が 9.0%であった．darbepoetin 群では 84 日後までが 49.7%，85～168 日後が 53.7%，169～252 日後が 54.3%，253～364 日後が 63.1%，365 日後以降が 13.0%であった．MT-6548 群において，84 日後までと比較し，169～252 日後又は 253～364 日後の発現割合が 5%以上高かった有害事象は認められなかった．

MT-6548-J03 試験において，発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-65 に示した．MT-6548 群では 84 日後までが 71.6%，85～168 日後が 77.1%，169～252 日後が 73.5%，253～364 日後が 79.1%，365 日後以降が 11.7%であった．darbepoetin 群では 84 日後までが 64.0%，85～168 日後が 72.6%，169～252 日後が 73.0%，253～364 日後が 80.0%，365 日後以降が 23.0%であった．MT-6548 群で 84 日後までと比較し，169～252 日後又は 253～364 日後の発現割合が 5%以上高かった有害事象はインフルエンザ（84 日後まで 0.0%，85～168 日後 0.0%，169～252 日後 5.1%，253～364 日後 1.6%，365 日後以降 0.0%，以後同順に記載する）及び上咽頭炎（13.0%，11.8%，29.4%，20.9%，0.8%）であり，darbepoetin 群でも同様の傾向が認められた（インフルエンザ：0.0%，0.0%，5.9%，2.1%，0.0%，上咽頭炎：12.4%，21.0%，25.0%，22.1%，3.0%）．

2) ISS-1

発現時期別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-66 に示した．全体における有害事象発現

割合は、84 日後までが 66.5%，85～168 日後が 62.6%，169～252 日後が 59.0%，253～364 日後が 67.3%，365 日後以降が 10.4%であった。全体で、84 日後までと比較し 169～252 日後又は 253～364 日後の発現割合が 5%以上高かった有害事象は、上咽頭炎（84 日後まで 11.2%，85～168 日後 10.1%，169～252 日後 18.0%，253～364 日後 15.7%，365 日後以降 1.3%）であった。

3) まとめ

MT-6548 の投与期間が長くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

(5) 投与量別の有害事象発現割合

1) 有害事象発現直前の投与量別の有害事象発現割合

ISS-1 において、有害事象発現直前の投与量別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-67 に示した。全体における有害事象発現直前の投与量別の有害事象の発現割合（総曝露期間あたりの有害事象の発現率：単位 100×件／月を%と表示）は、150 mg, 300 mg, 450 mg 及び 600 mg でそれぞれ 46.2%，51.3%，58.3%及び 52.3%であった。投与量が多くなるに従って有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

600 mg の発現割合が、150 mg と比較して 5%以上かつ 3 名以上高かった有害事象は、全体で認められなかった。MT-6548 の投与量が多くなるに従って、発現が多く認められる事象はなかった。

2) 有害事象発現時までの治験薬の累積投与量別の有害事象発現割合

ISS-1 において、累積投与量別の有害事象の内訳を表 2.7.4.9-68 に示した。全体において、累積投与量が最大累積投与量に 0 から 1/4 を乗じた範囲、1/4 から 2/4 を乗じた範囲、2/4 から 3/4 を乗じた範囲及び 3/4 から 1 を乗じた範囲に該当する有害事象の発現割合はそれぞれ 80.2%，66.4%，60.9%及び 52.8%であった。有害事象発現時までの累積投与量が多くなるに従って、有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められなかった。

高用量区分で発現割合が高かった有害事象は、全体では認められなかった。累積投与量が多くなるに従って、発現割合が高くなる有害事象は認められなかった。

3) まとめ

MT-6548 を高用量服用することで有害事象の発現割合が高くなる傾向は認められず、特定の事象の発現が多くなる傾向も認められなかった。また、累積投与量が多くなることで有害事象の発現割合が高くなる傾向も認められなかった。

2.5.5.9.3.2 比較的良好に見られる有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、MT-6548 群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9-72 に示した。副作用の内訳は表 2.7.4.9-54 に示した。MT-6548 群で 5%以上発現した有害事象のうち、MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は、下痢 (MT-6548 群 11.9%, darbepoetin 群 5.2%, 以下同順に記載する)、末梢性浮腫 (7.3%, 3.3%), 嘔吐 (6.6%, 2.0%) 及び発熱 (5.3%, 0.7%) であった。darbepoetin 群で 5%以上の発現があり、かつ MT-6548 群と比較して 3%以上高かった有害事象は上咽頭炎、高血圧及び慢性腎臓病であった。MT-6548 群で 5%以上発現した副作用は認められず、最も発現割合が高かった副作用は下痢 (4.0%, 0.0%) であった。

MT-6548-J01 試験において、darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で多く発現した有害事象は下痢、末梢性浮腫、嘔吐及び発熱であった。それぞれの有害事象の詳細を以下に示す。

下痢の大部分は軽度であり、半数以上が治験薬との因果関係が否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡に至った被験者は認められず、中止に至った被験者は 1 名、治験薬の減量・休薬に至った被験者は 3 名であった。

末梢性浮腫の大部分は軽度であり、治験薬との因果関係は 1 名を除いて否定された。1 名が重篤と判断された。死亡、中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者は認められなかった。

嘔吐の大部分は軽度であり、治験薬との因果関係はすべて否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡、中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者は認められなかった。

発熱の大部分は軽度であり、治験薬との因果関係はすべて否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡及び中止に至った被験者は認められず、治験薬の減量・休薬に至った被験者は 1 名であった。

MT-6548-J03 試験において、MT-6548 群で 2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9-73 に示した。副作用の内訳は表 2.7.4.9-56 に示した。MT-6548 群で 5%以上発現した有害事象のうち、MT-6548 群の発現割合が darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は、網膜出血 (9.9%, 6.2%), 頭痛 (8.0%, 3.1%), 四肢痛 (8.0%, 2.5%), 胃腸炎 (7.4%, 0.6%), 結膜炎 (6.8%, 2.5%), 悪心 (6.2%, 1.2%) 及び食欲減退 (5.6%, 2.5%) であった。darbepoetin 群で 5%以上の発現があり、かつ MT-6548 群と比較して 3%以上高かった有害事象は季節性アレルギー、嘔吐、便秘及び皮膚擦過傷であった。MT-6548 群で 5%以上発現した副作用は認められず、最も発現割合が高かった副作用は下痢 (2.5%, 1.2%) であった。

MT-6548-J03 試験において、darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で多く発現した有害事象は網膜出血、頭痛、四肢痛、胃腸炎、結膜炎、悪心及び食欲減退であった。それぞれの有害事象の詳細を以下に示す。

網膜出血、頭痛及び結膜炎はすべてが軽度であり、治験薬との因果関係はすべて否定さ

れた。重篤と判断された事象はなかった。死亡、中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった。

四肢痛は大部分が軽度であり、治験薬との因果関係はすべて否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡、中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった。

胃腸炎は大部分が軽度であり、治験薬との因果関係は1名を除いて否定された。2名が重篤と判断され、1名が治験薬を減量した。死亡及び中止に至った被験者は認められなかった。

悪心は大部分が軽度であり、半数以上が治験薬との因果関係が否定された。重篤と判断された事象はなかった。死亡、中止及び治験薬の減量・休薬に至った被験者も認められなかった。

食欲減退は大部分が軽度であり、治験薬との因果関係はすべて否定された。2名が重篤と判断され、そのうち1名が治験薬を中止した。死亡及び治験薬の減量・休薬に至った被験者は認められなかった。

(2) ISS-1

いずれかの病期で2%以上発現した有害事象の内訳を表 2.7.4.9-74 に示した。副作用の内訳を表 2.7.4.9-58 に示した。全体で10%以上発現した有害事象は、上咽頭炎（28.9%）及び下痢（13.5%）であった。

全体で10%以上発現した副作用は認めず、発現割合の高かった副作用は下痢（4.0%）、次いで悪心（1.7%）であった。

(3) まとめ

MT-6548-J01 試験で下痢、末梢性浮腫、嘔吐及び発熱、MT-6548-J03 試験で網膜出血、頭痛、四肢痛、胃腸炎、結膜炎、悪心及び食欲減退の有害事象の発現割合が、darbepoetin 群と比較して MT-6548 群の方が高かった。ISS-1 の全体では、下痢の有害事象及び副作用の発現割合が高かった。

2.5.5.9.3.3 死亡

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-14 に示した。死亡に至った有害事象の発現割合は、darbepoetin 群で0.7%（1/153名）であり、MT-6548 群では認められなかった。死亡に至った有害事象の内訳は急性心筋梗塞が1名であり、治療期間Ⅰ期で発現した。詳細は 2.5.5.4.3 に示した。治療期間Ⅱ期では、死亡に至った有害事象の発現は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-15 に示した。

死亡に至った有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 1.2% (2/162 名) 及び 0.6% (1/161 名) であった。死亡に至った有害事象の内訳は、MT-6548 群で肺炎及び慢性腎臓病が各 1 名、darbepoetin 群で末梢動脈瘤破裂が 1 名であった。肺炎及び末梢動脈瘤破裂は治療期間 I 期で発現し、詳細は 2.5.5.4.3 に示した。治療期間 II 期で発現した MT-6548 群の慢性腎臓病は、心臓の所見からも急死の原因となるようなものは認めず、慢性腎不全による死亡と判断されていることから、治験担当医師は治験薬との因果関係はなしと判断した。

(2) ISS-1

死亡に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-16 に示した。死亡に至った有害事象の発現割合は全体で 0.6% (3/481 名) であった。治療期間 II 期で新たに発現した死亡に至った有害事象は、MT-6548-J03 試験の慢性腎臓病 1 名であった。

(3) まとめ

MT-6548 投与後に死亡に至った有害事象の発現割合は低かった。MT-6548 群で darbepoetin 群と比較して多く発現する傾向は認められず、特定の事象に偏ることはなかった。

2.5.5.9.3.4 その他の重篤な有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.8-18 及び表 2.7.4.8-19 に示した。重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 27.8% 及び 32.0% であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群の発現被験者数が darbepoetin 群と比較して 2 名以上多かった重篤な有害事象は末期腎疾患 (MT-6548 群 2.0%, darbepoetin 群 0.7%, 以下同順に記載する)、白内障 (2.0%, 0.0%), うっ血性心不全 (1.3%, 0.0%) 及び脊椎圧迫骨折 (1.3%, 0.0%) であった。重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.8-20 及び表 2.7.4.8-21 に示した。重篤な有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 25.3% 及び 27.3% であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群の発現被験者数が darbepoetin 群と比較して 2 名以上多かった重篤な有害事象は肺炎 (1.9%, 0.6%), 胃腸炎 (1.2%, 0.0%), 食欲減退 (1.2%, 0.0%) 及びうっ血性心不全 (1.2%, 0.0%) であった。重篤な副作用はいずれの投与群でも認められなかった。

(2) ISS-1

重篤な有害事象及び重篤な副作用の内訳を表 2.7.4.8-22 及び表 2.7.4.8-23 に示した。

重篤な有害事象の発現割合は全体で 24.7%であった。全体で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、慢性腎臓病 (1.7%)、シャント狭窄 (1.7%)、腎機能障害 (1.5%)、肺炎 (1.2%)、末梢動脈閉塞性疾患 (1.0%)、シャント閉塞 (1.0%)、うっ血性心不全 (0.8%)、末期腎疾患 (0.8%)、脊椎圧迫骨折 (0.8%)、腹膜炎 (0.6%)、白内障 (0.6%)、心筋虚血 (0.6%) 及び動静脈瘻手術 (0.6%) であった。全体で特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。

重篤な副作用の発現割合は全体で 0.4% (2/481 名) であった。治療期間 II 期で新たに発現した重篤な副作用はなく、全体として重篤な副作用の発現割合は低かった。

(3) まとめ

MT-6548 群で、重篤な有害事象及び副作用が darbepoetin 群と比較して多く発現する傾向は認められなかった。全体として重篤な有害事象及び副作用の発現割合は高くなかった。

2.5.5.9.3.5 その他の重要な有害事象

2.5.5.9.3.5.1 中止に至った有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-25 に示した。中止に至った有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 6.6%及び 3.9%であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-26 に示した。中止に至った有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 9.9%及び 8.7%であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群で 2 名以上に発現した中止に至った有害事象は、薬疹 (MT-6548 群 1.2%, darbepoetin 群 0.0%) であった。治療期間 II 期で薬疹の発現は認められなかった。

(2) ISS-1

中止に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-27 に示した。中止に至った有害事象の発現割合は全体で 7.9%であった。全体で 3 名以上に発現した中止に至った有害事象は、ヘモグロビン減少 (0.6%) であった。治療期間 II 期でヘモグロビン減少の発現は認められなかった。

(3) まとめ

中止に至った有害事象の発現割合は投与群間で大きな違いはなかった。ISS-1 の全体で中止に至った有害事象の発現割合は 7.9%であり、特定の事象に偏ることはなかった。

2.5.5.9.3.5.2 治験薬の減量・休薬に至った有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-29 に示した。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 7.3%及び 2.6%であり、MT-6548 群の方が高かった。MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量・休薬に至った有害事象は、下痢 (MT-6548 群 2.0%, darbepoetin 群 0.0%, 以下同順に記載する) であった。下痢により 1 名が休薬, 2 名が減量したが、治療期間 II 期では下痢による治験薬の減量・休薬は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-30 に示した。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 8.0%及び 2.5%であり、MT-6548 群の方が高かった。MT-6548 群で 2 名以上に発現した治験薬の減量・休薬に至った有害事象は、下痢 (1.9%, 0.0%) であった。下痢により 3 名が休薬, 1 名が減量した。1 名は、下痢によって治験薬を減量し回復したのち、再度下痢により休薬した。

(2) ISS-1

治験薬の減量・休薬に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-31 に示した。治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は全体で 5.8%であった。全体で 3 名以上に認められた治験薬の減量・休薬に至った有害事象は下痢 (1.2%) であった。下痢により 4 名が休薬, 3 名が減量した。1 名は、下痢によって治験薬を減量し回復したのち、再度下痢により休薬した。

(3) まとめ

治験薬の減量・休薬に至った有害事象は、darbepoetin 群と比較して MT-6548 群の方が多く認められた。ISS-1 の全体で治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は 5.8%であり、下痢による治験薬の減量・休薬が最も多かったが、その発現割合は 1.2%であった。

2.5.5.9.3.5.3 救済治療に至った有害事象

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、救済治療に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-33 に示した。救済治療に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 1.3%及び 0.7%であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群における救済治療の内訳は、赤血球輸血の救済治療が 2 名であり、ESA 製剤及び瀉血の救済治療は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、救済治療に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-34 に示し

た。救済治療に至った有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 3.7%及び 1.2%であり、投与群間で大きな違いはなかった。MT-6548 群における救済治療の内訳は、ESA 製剤の救済治療が 5 名、赤血球輸血の救済治療が 3 名であり、瀉血の救済治療は認められなかった。なお、貧血及び直腸潰瘍により救済治療を実施した被験者は、ESA 製剤及び赤血球輸血の両方の救済治療を実施した。

(2) ISS-1

救済治療に至った有害事象の内訳を表 2.7.4.8-35 に示した。救済治療に至った有害事象の発現割合は、全体で 2.9%であった。

ESA 製剤の救済治療に至った有害事象は、全体で 7 名であり、内訳は、腎性貧血、貧血及びヘモグロビン減少が各 2 名、直腸潰瘍が 1 名であった。

赤血球輸血の救済治療に至った有害事象は、全体で 7 名であり、内訳は、血管破裂、血管穿刺部位出血、腎性貧血、貧血、直腸潰瘍、陰嚢血腫、骨盤骨折及び出血性十二指腸潰瘍が各 1 名であった。なお、骨盤骨折及び出血性十二指腸潰瘍は同一被験者で認められた。

瀉血の救済治療に至った有害事象は認められなかった。

(3) まとめ

救済治療に至った有害事象の発現割合は、投与群間で大きな違いはなかった。ISS-1 の全体で救済治療に至った有害事象の発現割合は 2.9%であり、特定の事象に偏ることはなかった。

2.5.5.9.3.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.9.3.6.1 器官別大分類ごとの有害事象の解析

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9-53 及び表 2.7.4.9-54 に示した。MT-6548 群で 20%以上に認められた有害事象の SOC で、darbepoetin 群と比較して発現割合が 10%以上高かった SOC は認められなかった。副作用では、MT-6548 群で 20%以上に認められた SOC はなく、発現割合が最も高い副作用の SOC は、「胃腸障害」(MT-6548 群 7.3%, darbepoetin 群 0.7%)であった。

MT-6548-J03 試験において、SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9-55 及び表 2.7.4.9-56 に示した。MT-6548 群で 20%以上に認められた有害事象の SOC で、darbepoetin 群と比較して発現割合が 10%以上高かった SOC は、「皮膚および皮下組織障害」(MT-6548 群 34.6%, darbepoetin 群 23.0%, 以下同順に記載する)であった。「皮膚および皮下組織障害」の内訳は、特定の事象に偏ることはなかった。副作用では、MT-6548 群で 20%以上に認められた SOC はなく、発現割合が最も高い副作用の SOC は、「胃腸障

害」(6.2%, 1.2%)であった。

(2) ISS-1

SOC 別の有害事象及び副作用の内訳は表 2.7.4.9-57 及び表 2.7.4.9-58 に示した。全体で有害事象の発現割合が 20%以上の SOC は、「感染症および寄生虫症」(52.0%),「胃腸障害」(37.6%),「傷害, 中毒および処置合併症」(29.1%),「筋骨格系および結合組織障害」(24.1%) 及び「皮膚および皮下組織障害」(22.2%) であった。

全体の副作用の発現割合が 20%以上の SOC は認められなかった。全体で発現割合が最も高い副作用の SOC は、「胃腸障害」(7.3%) であった。

(3) まとめ

MT-6548 の投与により多く認められた有害事象の SOC は「感染症および寄生虫症」,「胃腸障害」,「傷害, 中毒および処置合併症」,「筋骨格系および結合組織障害」及び「皮膚および皮下組織障害」であり, 多く認められた副作用の SOC は「胃腸障害」であった。

2.5.5.9.3.6.2 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象の検討の結果（設定根拠は 2.7.4.2.1.5.2 に、検討結果の詳細は 2.7.4.8.2.1.5.2 に示した）,「頭痛」,「尿酸値上昇」,「肝機能異常」,「過敏症」,「高カリウム血症」,「高血圧」,「血栓症」,「心血管イベント関連事象」,「網膜障害」及び「悪性腫瘍」については, MT-6548 群における発現割合が低く, また投与群間や病期間で比較した際にも特記すべき傾向が認められなかった。

「胃腸障害」に関する有害事象は darbepoetin 群と比較して, MT-6548 群の発現割合が高かったことから, 本項に詳細を記載した。「肝機能異常」に関する有害事象は国内では発現割合が低く, darbepoetin 群との差も認められなかったものの, 外部専門家によるレビューの結果, 海外で Hy's law 症例及び positive dechallenge/positive rechallenge 症例を含む MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI の発現が認められていることから, 本項に詳細を記載した。

2.5.5.9.3.6.2.1 胃腸障害

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において,「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.8-36 に示した。「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は, MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 19.2%及び 9.2%であり, MT-6548 群の方が高かった。darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は, 下痢 (MT-6548 群 11.9%, darbepoetin 群 5.2%, 以下同順に記載する) 及び嘔吐 (6.6%, 2.0%) であった。「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は, それぞれ 5.3%及び 0.0%であり, MT-6548 群の方が高かった。

darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高かった副作用は、下痢 (4.0%, 0.0%) であった。

MT-6548-J03 試験において、「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.8-37 に示した。「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 24.7%及び 24.8%であり、投与群間に大きな違いはなかった。darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高かった有害事象は、悪心 (6.2%, 1.2%) であった。「胃腸障害」に関する副作用の発現割合は、それぞれ 4.3%及び 1.2%であり、投与群間に大きな違いはなかった。副作用の内訳は、投与群間に大きな違いはなかった。

MT-6548-J01 試験において、「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合が MT-6548 群の方が高かったが、MT-6548-J03 試験では投与群間に差はなかった。MT-6548-J01 試験は非盲検試験、MT-6548-J03 試験は二重盲検試験であったことが試験間の差の原因である可能性が考えられた。

(2) ISS-1

「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.8-38 に示した。「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の発現割合は、全体でそれぞれ 21.2%及び 5.8%であった。

「胃腸障害」に関する最も多かった有害事象及び副作用は、いずれも下痢 (13.5%及び 4.0%) であった。

(3) まとめ

MT-6548-J01 試験において、「胃腸障害」に関する有害事象及び副作用の発現割合が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群の方が高かったが、MT-6548-J03 試験では投与群間に差はなかった。ISS-1 の全体で、「胃腸障害」の中で最も多かった有害事象及び副作用は下痢であった。

MT-6548-J01 試験又は MT-6548-J03 試験で、darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で多く発現した下痢、嘔吐及び悪心について、2.5.5.9.3.2 に示したとおり、大部分は軽度であり、重篤と判断された事象は認められなかった。今回得られた国内臨床試験結果は、これまでに MT-6548 で報告されている既存の安全性プロファイルを逸脱するものではなかった。

2.5.5.9.3.6.2.2 肝機能異常

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.8-45 に示した。「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 4.0%及び 2.6%であり、投与群間に大きな違いはなかった。「肝機能異常」の内訳で、darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で発現割合が高かった有害事象は、認められなかった。「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は、それぞれ 0.7%及び 0.0%であり、投与群間に大きな違いはなかった。表 2.7.4.9-77 及び表 2.7.4.9-78 に

示したとおり、MT-6548 群で肝機能パラメータは大きな変動を示さず、AST、ALT 及び総ビリルビンの規定した基準（表 2.7.4.9-76）に該当した被験者は、AST>3.0×ULN の基準で 1.3%（2 名）、AST>5.0×ULN の基準で 0.7%（1 名）及び ALT>3.0×ULN の基準で 0.7%（1 名）であり、その他の基準に合致した被験者は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.8-46 に示した。「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 1.9%及び 3.7%であり、投与群間に大きな違いはなかった。「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は、それぞれ 0.6%及び 1.9%であり、投与群間に大きな違いはなかった。表 2.7.4.9-79 及び表 2.7.4.9-80 に示したとおり、MT-6548 群で肝機能パラメータは大きな変動を示さず、AST、ALT 及び総ビリルビンの規定した基準（表 2.7.4.9-76）に該当した被験者は、AST>3.0×ULN の基準で 0.6%（1 名）であり、その他の基準に合致した被験者は認められなかった。

(2) ISS-1

「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の内訳を表 2.7.4.8-47 に示した。「肝機能異常」に関する有害事象の発現割合は全体で 2.5%であった。「肝機能異常」に関する副作用の発現割合は全体で 0.8%であった。

AST、ALT 及び総ビリルビンの規定した基準（表 2.7.4.9-76）について検討した結果、表 2.7.4.9-81 に示したとおり、AST>3.0×ULN の基準に該当した被験者は全体で 0.6%（3 名）、AST>5.0×ULN の基準で 0.2%（1 名）及び ALT>3.0×ULN の基準で 0.4%（2 名）であり、その他の規定した基準に該当した被験者は認められなかった。

(3) 海外臨床試験（カットオフ日：2019 年 11 月 18 日）

Akebia Therapeutics 社が実施したすべての治験（実施中の第 III 相試験を含む）の安全性データを含む安全性データベースにおいて、“Drug-Related Hepatic Disorders Comprehensive”の SMQ で検索を行い抽出された重篤な有害事象について外部専門家によるレビューを行った。更に、Akebia Therapeutics 社が実施したすべての治験（実施中の第 III 相試験を含む）の臨床データを含む臨床データベースにて“Drug-Related Hepatic Disorders Comprehensive”の SMQ で検索を行い抽出された有害事象及び臨床検査値異常について、同様に外部専門家によるレビューを行った。いずれもデータのカットオフ日は 2019 年 11 月 18 日であった。その結果、MT-6548 を投与された約 4500 名の被験者のうち、1 名の Hy’s law 症例及び 1 名の positive dechallenge/positive rechallenge 症例を含む 21 名の MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI が特定された。DILI の割合は約 0.4%であった（5.3.5.4-11）。Hy’s law 症例及び positive dechallenge/positive rechallenge 症例の詳細は 2.5.5.4.6.2.2 に示した。

(4) 海外臨床試験（カットオフ日：2020 年 2 月 18 日）

Akebia Therapeutics 社は、(3) と同様の解析をカットオフ日：2020 年 2 月 18 日にて実施した。その結果、MT-6548 を投与された約 4500 名の被験者のうち、1 名の Hy's law 症例及び 1 名の positive dechallenge/positive rechallenge 症例を含む 27 名の MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI が特定された。DILI の割合は約 0.6%であった (5.3.5.4—12)。

(5) まとめ

国内第 II 相及び第 III 相試験では、「肝機能異常」に関する有害事象及び副作用の発現割合は低く、darbepoetin 群と比較した際でも発現割合に大きな違いは認められなかった。肝機能パラメータの大きな変動も認められなかった。一方、海外臨床試験では MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI が 27 名に特定されている。Akebia 社及び治験依頼者は「肝機能障害」を「重要な特定されたリスク」として捉えていることから (5.3.5.4—10)、MT-6548 の医薬品リスク管理計画書に「重要な特定されたリスク」として「肝機能障害」を記載した。また、添付文書の「8 重要な基本的注意」に定期的に肝機能検査を行う旨を記載、「11.1 重大な副作用」に「肝機能障害」を記載し注意喚起を行うこととした。

2.5.5.9.4 臨床検査値及びバイタルサインの評価

MT-6548-J01 試験において、臨床検査値の測定値の記述統計量及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.9—77 に、バイタルサインの記述統計量を表 2.7.4.9—82 に示した。血清クレアチニンの平均値は、MT-6548 群で 52 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 3.204 mg/dL 及び 0.660 mg/dL であった。darbepoetin 群では 20 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 2.866 mg/dL 及び 0.283 mg/dL であり、52 週後はそれぞれ 2.774 mg/dL 及び 0.523 mg/dL であった。尿素窒素のベースラインからの変化量は、MT-6548 群では 52 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 44.95 mg/dL 及び 4.51 mg/dL であった。darbepoetin 群では 48 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 43.90 mg/dL 及び 6.18 mg/dL であった。eGFR のベースラインからの変化量は、MT-6548 群では 52 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 19.42 mL/min/1.73m² 及び -3.64 mL/min/1.73m² であった。darbepoetin 群でも同様に 52 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 21.70 mL/min/1.73m² 及び -2.73 mL/min/1.73m² であった。中性脂肪の平均値は、MT-6548 群では 16 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 173.1 mg/dL 及び 30.6 mg/dL であり、52 週後ではそれぞれ 156.6 mg/dL 及び 15.0 mg/dL であった。darbepoetin 群では、大きな変動は認められなかった。VEGF はいずれの投与群でも顕著な変動は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、臨床検査値の測定値の記述統計量及びベースラインからの平均変化量を表 2.7.4.9—79 に、バイタルサインの記述統計量を表 2.7.4.9—84 に示した。MT-6548

群で中性脂肪の平均値はベースライン以降上昇し、12 週後に最大値を示し、その平均値及びベースラインからの変化量は 153.115 mg/dL 及び 38.831 mg/dL であり、その後も同程度で推移した。darbepoetin 群では、大きな変動は認められなかった。VEGF はいずれの投与群でも顕著な変動は認められなかった。

MT-6548-J01 試験で認められたクレアチニン、尿素窒素及び eGFR の変動は darbepoetin 群でも認められており、CKD が進行性であるということから NDD-CKD 患者特有の変動と考えられた。MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験において、MT-6548 群で中性脂肪の上昇が認められた。VEGF を含むその他の臨床検査値には顕著な変動は認められなかった。

2.5.5.9.5 安静時標準 12 誘導心電図

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、52 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は MT-6548 群では認められず、darbepoetin 群で 1.6%であり、投与群間に差は認められなかった（表 2.7.4.9-99）。QT 延長に関連した有害事象の発現割合は、MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 0.7%及び 0.7%であった（表 2.7.4.9-100）。

MT-6548-J03 試験において、52 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は MT-6548 群及び darbepoetin 群でそれぞれ 2.5%及び 1.5%であり、投与群間に差は認められなかった（表 2.7.4.9-101）。QT 延長に関連した有害事象は、MT-6548 群では認められず、darbepoetin 群で 2.5%であった（表 2.7.4.9-102）。

(2) ISS-1

安静時標準 12 誘導心電図において、52 週後に「臨床的に問題となる異常」と判定された被験者は全体で 1.3%であった（表 2.7.4.9-103）。QT 延長に関連した有害事象は全体で 0.4%であった（表 2.7.4.9-104）。

(3) まとめ

国内第 III 相試験の安静時標準 12 誘導心電図の結果、いずれの投与群においても、「臨床的に問題となる異常」や QT 延長に関連した有害事象の発現割合は低かった。

2.5.5.9.6 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.6.1 内因性及び外因性の検討

2.5.5.9.6.1.1 部分集団解析（内因性要因）

性別（男性、女性）、体重（60 kg 未満、60 kg 以上）、ベースライン Hb 値（10 g/dL 未満、10 g/dL 以上 11 g/dL 未満、11 g/dL 以上）で層別した有害事象及び副作用の発現割合を検討した。

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.8-73 に、ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.8-74 に示した。性別及び体重により、有害事象及び副作用の発現割合が異なる傾向は認められなかった。ベースラインの Hb 値別の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かった。ベースラインの Hb 値別（10 g/dL 未満，10 g/dL 以上 11 g/dL 未満，11 g/dL 以上）の副作用の発現割合は、MT-6548 群ではそれぞれ 25.0%，8.9%及び 6.4%，darbepoetin 群ではそれぞれ 5.3%，4.6%及び 4.0%であった。MT-6548 群におけるベースラインの Hb 値別の副作用の発現割合は、ベースラインの Hb 値が 10 g/dL 未満の被験者で高かった。ベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象のうち「胃腸障害」の発現割合は、MT-6548 群でそれぞれ 37.5%，10.7%及び 10.6%であり，darbepoetin 群ではそれぞれ 15.8%，7.7%及び 6.0%であった。「胃腸障害」のうち，MT-6548 群においてベースラインの Hb 値区分間で発現割合に差が認められた事象は下痢であり，MT-6548 群でそれぞれ 27.1%，7.1%及び 2.1%，darbepoetin 群でそれぞれ 10.5%，6.2%及び 0.0%であった。その他，特記すべき傾向は認められなかった。

MT-6548-J03 試験において、内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.8-75 に、ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.8-76 に示した。性別，体重及びベースラインの Hb 値別の有害事象及び副作用並びにベースラインの Hb 値別の注目すべき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かった。

(2) ISS-1

内因性要因による部分集団解析の結果を表 2.7.4.8-77 に、ベースラインの Hb 値別で層別した注目すべき有害事象の発現割合を表 2.7.4.8-78 に示した。全体で、性別，体重及びベースラインの Hb 値別の有害事象及び副作用並びにベースラインの Hb 値別の注目すべき有害事象の発現割合は、大きな違いはなかった。

(3) まとめ

MT-6548-J01 試験において，MT-6548 群でベースラインの Hb 値が 10 g/dL 未満の被験者で，「胃腸障害」に関する有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。ISS-1 の全体では，内因性要因による有害事象及び副作用の発現割合は，ベースラインの Hb 値によって大きな違いはなかった。

2.5.5.9.6.1.2 腎機能障害

MT-6548-J01 試験において，ベースラインの eGFR を用いて，腎機能障害の程度別（15 mL/min/1.73m² 未満，15 mL/min/1.73m² 以上 30 mL/min/1.73m² 未満，30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満，60 mL/min/1.73m² 以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発

現割合を検討した。なお、60 mL/min/1.73m² 以上は darbepoetin 群 1 名のみであったため、考察から除外した。

腎機能障害の程度別の検討結果を表 2.7.4.8-79 に示した。MT-6548 群における有害事象の発現割合は、15 mL/min/1.73m² 未満、15 mL/min/1.73m² 以上 30 mL/min/1.73m² 未満及び 30 mL/min/1.73m² 以上 60 mL/min/1.73m² 未満でそれぞれ 95.0%、88.9%及び 83.8%であり、darbepoetin 群ではそれぞれ 92.0%、90.0%及び 96.9%であった。各区分の有害事象の発現割合は、いずれの投与群においても大きな違いはなかった。

MT-6548 群における注目すべき有害事象の発現割合及び内訳は、ベースラインの eGFR の値による違いはなかった。

腎機能障害の程度が MT-6548 の安全性に与える影響はないと考えた。

2.5.5.9.6.1.3 肝機能障害

MT-6548-J01 試験、MT-6548-J03 試験及び ISS-1 において、ベースラインの AST 及び ALT を用いて、「AST 及び ALT がいずれも ULN 以下」、「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」、「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を検討した。検討結果はそれぞれ表 2.7.4.8-80、表 2.7.4.8-81 及び表 2.7.4.8-82 に示した。

いずれの投与群においても、大部分の被験者が「AST 及び ALT がいずれも ULN 以下」に該当しており、「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」及び「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」に該当する被験者は少なかった。MT-6548 群で「AST 又は ALT いずれかが ULN 超かついずれも ULN の 2 倍以下」に該当する被験者で認められた注目すべき有害事象は下痢、湿疹、接触皮膚炎、冠動脈硬化症及び網膜出血であり、「AST 又は ALT いずれかが ULN の 2 倍超」に該当する被験者では注目すべき有害事象の発現は認められなかった。

これらのことから、肝機能障害の程度が MT-6548 の安全性に与える影響はないと考えた。

2.5.5.9.6.1.4 高齢者

年齢別（65 歳未満、65 歳以上及び 75 歳未満、75 歳以上）で層別した有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合を検討した。

(1) 対照薬との比較

MT-6548-J01 試験において、65 歳未満及び 65 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.8-83 に、75 歳未満及び 75 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.8-84 に示した。いずれの年齢区分でも、有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

MT-6548-J03 試験において、65 歳未満及び 65 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.8-85 に、75 歳未満及び 75 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.8-86 に示した。いずれの年齢区

分でも、有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

(2) ISS-1

65 歳未満及び 65 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.8-87 に、75 歳未満及び 75 歳以上で層別した結果を表 2.7.4.8-88 に示した。

全体で、いずれの年齢区分でも有害事象及び注目すべき有害事象の発現割合に大きな違いはなかった。

(3) まとめ

MT-6548 の有害事象の発現割合に年齢が関係する可能性は低いと考えられた。

2.5.5.9.6.2 過量投与

治療期間 I 期で認められた過量投与を表 2.5.5.7.4 に示した。

治療期間 II 期で、治験実施計画書の規定を上回る投与量の MT-6548 を処方された被験者は認められなかった。

治療期間 II 期で、治験実施計画書の規定を上回る投与量の MT-6548 を誤って服用した被験者は、MT-6548-J03 試験で 2 名（被験者識別コード：J313001 及び J313103）であった。J313001 は MT-6548 1200 mg を 1 日、J313103 は MT-6548 900 mg を計 2 日服用した。いずれの被験者でも、過量投与期間中に新規に発現した有害事象は認められなかった。

2.5.5.9.6.3 薬物乱用

薬物乱用を示唆する所見は認められなかった。

2.5.5.9.6.4 依存性

依存性を示唆する所見は認められなかった。

2.5.5.9.6.5 離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を評価したデータはない。

2.5.5.9.6.6 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する所見は認められなかった。

2.5.5.10 安全性のまとめ

(1) 治療期間 I 期のまとめ

10～24 週間の評価期間の国内臨床試験を含む ISS-1 の結果から、MT-6548 の有害事象の発現割合は 82.5%，副作用の発現割合は 12.1%，重篤な有害事象の発現割合は 16.2%，重篤な副作用の発現割合は 0.4%，中止に至った有害事象の発現割合は 5.6%，治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は 4.4%，死亡に至った有害事象の発現割合は 0.4%（HD-CKD 患者の肺炎 1 名，PD-CKD 患者の心筋虚血 1 名）であった。投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象は特定されず，投与量依存的な有害事象も認められなかった。

ISS-1 の結果から，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 試験で下痢及び挫傷，MT-6548-J03 試験で網膜出血及び頭痛が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群で高く発現した。これらの事象はいずれも大部分が程度は軽度であり，投与時期や投与量との関連も認められなかった。

国内臨床試験において，発現割合が高かった注目すべき有害事象は「胃腸障害」で，17.7%であった。「胃腸障害」のうち，最も多く発現した有害事象及び副作用は下痢であった。注目すべき有害事象の「肝機能異常」は，国内臨床試験における発現割合は低く，1 名を除き非重篤であった。海外臨床試験では，MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI の発現が，MT-6548 を投与された約 4500 名の被験者のうち 10 名に確認されている。Akebia 社は「肝機能障害」を重要な特定されたリスクとして捉えていることから，MT-6548 の医薬品リスク管理計画書に「重要な特定されたリスク」として「肝機能障害」を記載した。また，添付文書の「8 重要な基本的注意」に定期的に肝機能検査を行う旨を記載し，「11.1 重大な副作用」に「肝機能障害」を記載し，情報提供を行うこととした。「胃腸障害」及び「肝機能異常」は，継続中の MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験の 52 週間の結果で引き続き評価する必要があると考えた。

臨床検査値では，MT-6548 群で中性脂肪の上昇が認められ，PD-CKD 患者で HDL-C の減少が認められた。VEGF は，いずれの投与群及び病期においても顕著な変動は認められなかった。その他，臨床的に問題になる変動は確認されなかった。

以上のとおり，国内の CKD に伴う腎性貧血患者（NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者）において，「胃腸障害」に関する有害事象，挫傷，網膜出血及び頭痛の発現割合が MT-6548 投与により多く認められたが，いずれも大部分が程度は軽度であり，投与時期や投与量との関連は認められなかった。MT-6548-J01 試験及び MT-6548-J03 試験は継続中であり，これらの事象については，引き続き，52 週間の結果で評価する必要があると考えられたものの，MT-6548 はおおむね安全かつ良好な忍容性を有するプロファイルであることが示された。

(2) 長期安全性データのまとめ

10～52 週間の評価期間の国内臨床試験を含む ISS-1 の結果から，MT-6548 の有害事象

の発現割合は 90.0%，副作用の発現割合は 12.7%，重篤な有害事象の発現割合は 24.7%，重篤な副作用の発現割合は 0.4%，中止に至った有害事象の発現割合は 7.9%，治験薬の減量・休薬に至った有害事象の発現割合は 5.8%，救済治療に至った有害事象の発現割合は 2.9%，死亡に至った有害事象の発現割合は 0.6%（PD-CKD 患者で心筋虚血 1 名，HD-CKD 患者で肺炎及び慢性腎臓病が各 1 名）であった。MT-6548 の投与期間が長くなるに従って発現割合が高くなる有害事象は特定されず，投与量依存的に発現する有害事象も認められなかった。

ISS-1 の結果から，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 試験で下痢，末梢性浮腫，嘔吐及び発熱，MT-6548-J03 試験で網膜出血，頭痛，四肢痛，胃腸炎，結膜炎，悪心及び食欲減退が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群の方が高く発現した。これらの事象はいずれも大部分が程度は軽度であり，投与時期や投与量との関連も認められなかった。

ISS-1 において，発現割合が高かった注目すべき有害事象は「胃腸障害」で，全体で 21.2% であった。「胃腸障害」のうち，最も多く発現した有害事象及び副作用は下痢であった。当該結果は MT-6548 の既存の安全性プロファイルを逸脱するものではなかった。注目すべき有害事象の「肝機能異常」は，ISS-1 における発現割合は低く，1 名を除き非重篤であった。海外臨床試験では，MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI の発現が，MT-6548 を投与された約 4500 名の被験者のうち 27 名に確認されている。Akebia 社及び治験依頼者は「肝機能障害」を「重要な特定されたリスク」として捉えていることから，MT-6548 の医薬品リスク管理計画書に「重要な特定されたリスク」として「肝機能障害」を記載した。また，添付文書の「8 重要な基本的注意」に定期的に肝機能検査を行う旨を記載し，「11.1 重大な副作用」に「肝機能障害」を記載し，注意喚起を行うこととした。

臨床検査値では，MT-6548 群で中性脂肪の上昇が認められた。VEGF は，いずれの投与群においても顕著な変動は認められなかった。その他，臨床的に問題になる変動は確認されなかった。

以上のとおり，国内の CKD に伴う腎性貧血患者（NDD-CKD 患者，HD-CKD 患者及び PD-CKD 患者）において，「胃腸障害」に関する有害事象，末梢性浮腫，発熱，網膜出血，頭痛，四肢痛，胃腸炎，結膜炎及び食欲減退の発現割合が MT-6548 投与により darbepoetin 群と比較して多く認められたが，いずれも大部分が程度は軽度であり，投与時期や投与量との関連は認められなかった。MT-6548 を長期投与した際にも，MT-6548 はおおむね安全かつ良好な忍容性を有するプロファイルであることが示された。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

慢性腎臓病（以下、CKD）の代表的な合併症である腎性貧血は、CKD の早期のステージから発現し (7), CKD の進展に伴いその頻度は上昇する (8). 国内では、ステージ3～5 の CKD 患者のうち、約 100 万人が腎性貧血を有すると推定されている (9).

貧血により組織への酸素運搬能が低下すると、疲労、息切れ、不眠、頭痛、活力の低下などが生じ、患者の生活の質（以下、QOL）は低下する (10). 貧血は腎不全の進行自体にも影響し、腎性貧血患者は末期腎不全に至るリスクが高いことが報告されている (11). 加えて、貧血は左室肥大、心不全などの心血管疾患の増悪因子であり、それによる死亡率の上昇とも関係するとされている (12, 13, 14).

2.5.6.1.2 現行の治療

腎性貧血の標準治療として、エリスロポエチン（以下、EPO）受容体に作用し赤血球造血を促進する赤血球造血刺激因子（以下、ESA）製剤が用いられている。ESA製剤には、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）、エポエチンカプパ（遺伝子組換え）、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）があり、定期的に皮下投与又は静脈内投与される。腎性貧血患者には、絶対的鉄欠乏が認められる患者や、体内には十分量の鉄が貯蔵されているにもかかわらず慢性炎症のために骨髓での利用障害がある機能的鉄欠乏の患者が存在する。更に、ESA製剤を投与されている患者では、造血に鉄が消費され鉄欠乏状態に至ることもある。したがって、定期的に鉄の状態を評価することが重要であり、必要な場合は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 (4).

ESA 製剤の高用量投与は心血管イベントや死亡のリスクを高める可能性があると報告されており (15, 16), 投与量が過剰とならないように注意が必要である。また、高用量の ESA 製剤を投与しても効果が得られない ESA 低反応性の患者が存在し、このような患者は予後が不良であることも問題となっている (17). ESA 低反応性の原因として、鉄欠乏、感染症、炎症及びその他の疾患による造血障害、栄養不足などが報告されている (18).

その他の課題として、ESA 製剤は、高血圧症、脳梗塞・心筋梗塞といった血栓塞栓症及び赤芽球癆などの副作用を伴う場合があること、また、注射剤であることによる通院負担、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る。

経口鉄剤では吸収低下や消化器症状、静注鉄剤では鉄過剰症やアナフィラキシーショックの問題がある。鉄過剰症は臓器への鉄沈着の原因となるだけでなく、心血管系イベントや感染症のリスクを高めることも懸念される (19, 20). CKD 患者に対する鉄剤の長期的安全性は確立されていないため、慎重な投与が求められる。

これらのことから、ESA 製剤や鉄剤の課題を克服可能な、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。

なお腎性貧血の治療目標など、治療の詳細は 2.5.1.2.2.1 に記載した。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 病期（NDD-CKD, PD-CKD, HD-CKD 患者）を問わない貧血治療効果

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）患者を対象とした国内第 II 相及び第 III 相試験の結果、いずれの病期の腎性貧血患者においても、MT-6548 の ESA 製剤からの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、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（MT-6548-J01 試験）及び国内第 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（MT-6548-J03 試験）の結果、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 の病期を問わない貧血治療効果が示された。

2.5.6.2.2 Hb 値の過剰な上昇を起こしにくい

国内第 III 相試験の結果、NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者いずれにおいても、Hb 値が 14.0 g/dL（NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者）及び 13.0 g/dL（HD-CKD 患者）以上となるような過剰な上昇を示した被験者は少なかった。

また、MT-6548 の $t_{1/2}$ の平均値は NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者で、それぞれ 7.1～8.5 時間及び 9.1～9.6 時間であり、減量又は休薬により MT-6548 の血中薬物濃度は速やかに低下すると考えられる。このことから、Hb 値が高値となった際又は高値となる前に MT-6548 を減量又は休薬することにより、血中薬物濃度は速やかに低下し、過剰な Hb 値の上昇リスクを低減できると考えられる。第 II 相 NDD-CKD に伴う貧血患者を対象としたプラセボ対照試験（CI-0007 試験）において、MT-6548 の最終投与 4 週後の Hb 値は最終投与時と比べ 0.7 g/dL 低下し、MT-6548 の投与中止により Hb 値が速やかに低下することが確認された（2.7.6.23）。

一方、ネスブ®及びミルセラ®の添付文書によると、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）の $t_{1/2}$ は、32.11（単回静脈内投与）～98.28（単回皮下投与）時間、エポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）の $t_{1/2}$ は 168～217 時間（単回静脈内投与）と長く、減量又は休薬後も血中薬物濃度の低下は緩やかであり、減量又は休薬しても貧血治療効果はしばらく持続し、速やかな Hb 値の低下が困難な場合があると考えられる。

以上のことから、ダルベポエチンアルファ（遺伝子組換え）やエポエチンベータペゴル（遺伝子組換え）のような $t_{1/2}$ の長い持続型の ESA 製剤に比べ、MT-6548 は Hb 値の過剰な上昇を起こしにくいと考えられる。Hb 値の過剰な上昇は心血管イベント及び死亡に関連する可能

性が示されており (4) , 腎性貧血治療においては、過剰な Hb 値の上昇をきたすことなく Hb 値を目標範囲に維持することが重要である。そのため、Hb 値の過剰な上昇を起こしにくいことは、MT-6548 のベネフィットの一つと考えられる。

2.5.6.2.3 炎症状態によらない貧血治療効果

ESA 製剤による治療を受けている患者の中には、高用量の ESA 製剤を投与しても効果を得にくい ESA 低反応性の患者が存在し、このような患者は予後が不良であることも問題となっている (17) 。 ESA 低反応性の原因は様々であるが、炎症は ESA 低反応性の原因の一つとして知られている (18) 。

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 (MT-6548-J01 試験) 及び国内第 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 (MT-6548-J03 試験) における部分集団解析の結果、既報のとおり (35) , C 反応性蛋白 (以下、CRP) とダルベポエチンアルファ (遺伝子組換え) の薬剤反応性には負の相関があることが示唆された。一方で、MT-6548 では、CRP と Hb 値及び投与量に相関が見られなかった。

以上のとおり、MT-6548 は炎症状態によらない貧血治療効果を有する可能性が示唆されたことから、炎症に起因した ESA 低反応性のため、ESA 製剤で十分な貧血治療効果を得にくい患者では、MT-6548 の投与により貧血治療効果を得られる可能性がある。

2.5.6.2.4 経口投与に伴うベネフィット

2.5.6.2.4.1 患者の通院負担の軽減及び治療アドヒアランスの向上 (NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者に対するベネフィット)

ESA 製剤の投与間隔は薬剤により異なるが週 3 回～4 週間に 1 回であり、医療機関に通院して投薬を受ける必要がある。NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者では ESA 製剤を投与するための通院が必要となるなど、患者の通院頻度は ESA 製剤の投与間隔に従い頻回になる場合がある。このことが、患者の通院負担増大につながり (38) , 治療アドヒアランスを低下させている可能性が考えられる。一方で、MT-6548 は経口剤であり、自宅での服用が可能であることから、ESA 製剤と比較し、通院負担の軽減及び治療アドヒアランスの向上が期待出来る。

2.5.6.2.4.2 注射剤である ESA 製剤と比較して非侵襲的な治療法であること (NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者に対するベネフィット)

NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者では ESA 製剤を投与するために穿刺する必要があり、疼痛を伴うこととなる。また、皮下投与の場合は、穿刺による疼痛に加え、添加物や pH に起因すると考えられる疼痛が問題点として報告されている (39) 。一方、MT-6548 は経口剤であるため、穿刺や皮下注射の疼痛による患者の侵襲的負担を避けられる。

2.5.6.2.4.3 医療従事者の針刺し事故のリスク低減

小林らの報告 (40) によれば、医療従事者の業務事故として報告された刺創、切創及び血液飛沫のうち、原因器材としては、注射針による事故が全体の 81.0%を占めている。また、医療従事者に対する血中ウイルスの曝露の危険性は、針刺し事故や血液飛沫によるものが最も高いと述べている。現在では様々な安全対策付き注射器や注射針が登場しており、医療事故低減の対策が進められているが、注射針を使用する機会そのものを減らすことが、針刺し事故低減につながると考えられる。腎性貧血治療の標準治療薬である ESA 製剤は注射剤であるのに対し、MT-6548 は経口剤であるため、ESA 製剤に替え MT-6548 を使用することにより、医療従事者が注射剤を使用する機会が減少し、針刺し事故のリスクが低減すると考えられる。またその結果、医療従事者に対する血中ウイルスの曝露の危険性も低減すると考えられる。

2.5.6.2.4.4 医療廃棄物の減少及び保存条件が室温であること

腎性貧血の標準治療として用いられている ESA 製剤は、いずれの製剤も注射剤であり、使用後に医療廃棄物が発生する。特に、腎性貧血患者の多い透析施設では、多くの医療廃棄物を処理する必要がある。また、ESA 製剤の保存条件はいずれの製剤も冷蔵であり、規格も多数あることから、多くの ESA 製剤を保管する場合では、保管場所の確保が困難となることが考えられる。MT-6548 は経口剤のため、医療機関における医療廃棄物の処理が不要となることに加え、室温保存のため、保管場所の確保が容易となるメリットが考えられる。

2.5.6.2.5 シンプルな投与量

腎性貧血治療の標準薬である ESA 製剤では、切替え初回用量、初回用量及び維持用量が病期、前治療 ESA 製剤の有無及び前治療 ESA 製剤の用量により異なり、投与量の選択が煩雑である。また、前治療 ESA 製剤からの切替えについては、現在本邦で上市されているすべての ESA 製剤からの切替え初回用量が添付文書に記載されている製剤はない。

一方、MT-6548 の用量 (案) は、病期 (NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者)、ESA 製剤からの切替えか否か及び前治療 ESA 製剤の種類並びに用量によらず、初回用量は 300 mg とし、以降適宜増減するが、最高用量は 600 mg としている。

MT-6548 の用量は病期及び前治療にかかわらず同一に設定されていることから、ESA 製剤とは異なり用量選択の煩雑さが軽減され、誤った用量を選択するリスクを軽減することも期待できる。また、いずれの ESA 製剤からも切替えが可能であることから、前治療 ESA 製剤の種類を問わず幅広い患者に対して MT-6548 の投与が可能である。

以上より、MT-6548 のシンプルな投与量は医療従事者及び患者にとってベネフィットの一つであると考えられる。

2.5.6.2.6 エリスロポエチンの生理的な上昇

ESA 製剤の高用量投与は心血管イベントや死亡のリスクを高める可能性があるとして報告されている (15, 16) . ESA 製剤の高用量投与が心血管イベントや死亡のリスクを高める原因は明らかではないが、EPO 受容体は腫瘍細胞を含む様々な組織に発現しており、高用量の ESA 製剤投与は、EPO 受容体に対する未知の作用を惹起する可能性も考えられる (41) . MT-6548 は ESA 製剤で懸念されるような非生理的な EPO の高値を示すことなく、貧血治療効果を発揮することから、ESA 製剤で懸念されるリスクを回避できる可能性が考えられる。

2.5.6.2.7 ■■■■■ の ■■■■■

腎性貧血患者には、絶対的鉄欠乏が認められる患者や、体内には十分量の鉄が貯蔵されているにもかかわらず慢性炎症のために骨髄での利用障害がある機能的鉄欠乏の患者が存在する。更に、ESA 製剤を投与されている患者では、造血により鉄が消費され鉄欠乏状態に至ることもある (4) . 鉄はヘモグロビン産生に必要不可欠であるが、鉄剤の過剰投与による副作用の問題もあることから、生体内における適切な鉄利用が貧血治療において重要である。

NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者において、MT-6548 群で ■■■■■ の ■■■■■ 及び ■■■■■ (以下、■■■■■), 平均赤血球容積 (以下、MCV) 並びに平均赤血球ヘモグロビン量 (以下、MCH) の ■■■■■ が認められた。また、NDD-CKD 患者及び HD-CKD 患者の darbepoetin 群でこれらの変動は認められず、24 週後のベースラインからの変化量の群間差は統計学的に有意であった。

MT-6548 により ■■■■■ の ■■■■■ 及び ■■■■■ ■■■■■ が認められたことから、MT-6548 により ■■■■■ が ■■■■■ する可能性が考えられ、MCV 及び MCH の上昇は当該 ■■■■■ の ■■■■■ を反映している可能性が考えられる。

このように、MT-6548 は内因性の EPO を生理的な範囲で上昇させることに加え、■■■■■ を ■■■■■ することにより、多面的に貧血治療効果を示すと考えられる。

2.5.6.3 リスク

国内第 II 相及び第 III 相試験を統合した日本人患者統合集団 (ISS-1) における有害事象の発現割合は MT-6548 群全体で 90.0%であった。MT-6548 群全体で発現割合が 10%以上であった有害事象は、上咽頭炎及び下痢であった。病期間での有害事象発現の差異について、PD-CKD 患者のデータが存在する 24 週までの結果で検討したが、MT-6548 群全体又はいずれかの病期で発現割合が 10%以上であった有害事象のうち、いずれかの病期間で発現割合に 5%以上 (PD-CKD との間は 10%以上) の差が認められた有害事象は、上咽頭炎、カテーテル留置部位感染及び腹膜炎であり、上咽頭炎は偶発事象と考えられ、カテーテル留置部位感染及び腹膜炎は PD-CKD 患者の透析治療特有の事象と考えられた。

MT-6548-J01 試験において、MT-6548 群の発現割合が 5%以上かつ darbepoetin 群と比較して 3%以上高かった有害事象は下痢、末梢性浮腫、嘔吐及び発熱であり、MT-6548-J03 試験においては網膜出血、頭痛、四肢痛、胃腸炎、結膜炎、悪心及び食欲減退であった。

副作用の発現割合は、ISS-1 では全体で 12.7%であった。全体で発現割合が最も高かった副作用は、下痢であった。MT-6548-J01 試験では MT-6548 群のみ下痢の副作用が報告されたが、MT-6548-J03 試験では両群の発現割合に大きな差はなかった。

国内臨床試験において、発現割合が高かった注目すべき有害事象は「胃腸障害」で、ISS-1 では全体で 21.2%であった。

重篤な有害事象の発現割合は ISS-1 では全体で 24.7%であった。全体で 3 名以上に発現した重篤な有害事象は、慢性腎臓病、シャント狭窄、腎機能障害、肺炎、末梢動脈閉塞性疾患、シャント閉塞、うっ血性心不全、末期腎疾患、脊椎圧迫骨折、腹膜炎、白内障、心筋虚血及び動静脈瘻手術であった。病期特有の事象も多く、特定の事象が多く発現する傾向は認められなかった。

死亡に至った有害事象の発現割合は、ISS-1 では全体で 0.6%であった。HD-CKD 患者の肺炎及び慢性腎臓病が各 1 名、PD-CKD 患者の心筋虚血が 1 名であった。

MT-6548-J01 試験又は MT-6548-J03 試験で MT-6548 群の発現被験者数が darbepoetin 群と比較して 2 名以上多かった重篤な有害事象は、MT-6548-J01 試験では末期腎疾患、白内障、うっ血性心不全及び脊椎圧迫骨折、MT-6548-J03 試験では、肺炎、胃腸炎、食欲減退及びうっ血性心不全であった。

重篤な副作用の発現割合は、ISS-1 では全体で 0.4%であり、病期別には NDD-CKD 患者及び PD-CKD 患者でそれぞれ肝機能異常 1 名及び死亡に至った有害事象である心筋虚血 1 名であり、HD-CKD 患者では認められなかった。

中止に至った有害事象の発現割合は、ISS-1 では全体で 7.9%、減量・休薬に至った有害事象の発現割合は 5.8%、救済治療に至った有害事象（第 III 相試験）の発現割合は 2.9%であった。

国内試験の結果では、「胃腸障害」に関する有害事象、末梢性浮腫、嘔吐、発熱、網膜出血、頭痛、四肢痛、胃腸炎、結膜炎、悪心及び食欲減退の発現割合が darbepoetin 群と比較して MT-6548 群でより多く認められたが、大部分が軽度であり、投与時期や投与量との関連は認められなかった。MT-6548 はおおむね安全かつ良好な忍容性を有するプロファイルであることが示された。

Akebia Therapeutics 社が実施したすべての治験（実施中の第 III 相試験を含む）を含む安全性データベースにおいて、“Drug-Related Hepatic Disorders Comprehensive” の MedDRA 標準検索式で検索を行い（カットオフ日：2020 年 2 月 18 日）、抽出された重篤な有害事象について外部専門家がレビューした結果、MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い薬物性肝障害（以下、DILI）が 27 名（MT-6548 投与被験者：約 4500 名）に確認された。このうち 1 名は、Hy’s law 基準に該当し、1 名は positive dechallenge/positive rechallenge 症例であ

った。国内試験の結果は「肝機能障害」が MT-6548 のリスクであることを示すものではなかったが、海外試験の結果から、「肝機能障害」を重要な特定されたリスクとした。

「血栓症」に関する有害事象の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群で大きな違いはなく、副作用は認められなかった。国内試験の結果は「血栓症」が MT-6548 のリスクであることを示すものではなかったが、Hb 値の上昇に伴い血液粘稠度が増すことで血栓塞栓症が発現するおそれがあり、MT-6548 と同一の作用機序を有する類薬において、添付文書の警告項で注意喚起されていることから「血栓塞栓症」を重要な特定されたリスクとした。

「高血圧」に関する有害事象及び副作用の発現割合は MT-6548 群及び darbepoetin 群で大きな違いはなく、MT-6548 群の収縮期血圧及び拡張期血圧は、特に臨床的に問題となる変動は認められなかったが、貧血改善により組織中低酸素濃度も是正され、拡張していた末梢血管が収縮すること、また血液粘稠度が亢進すること等により、末梢血管抵抗が増加すること起因して高血圧が生じるおそれ (4) は否定できないことから重要な特定されたリスクとした。

MT-6548 の作用機序を考慮し、「心血管系事象（血栓塞栓症を除く）」、「悪性腫瘍」、「網膜出血」及び「常染色体優性多発性嚢胞腎患者における病態の進行」を重要な潜在的リスクとした。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

MT-6548 は病期（NDD-CKD, PD-CKD, HD-CKD 患者）を問わず貧血治療効果を示し、その貧血治療効果は炎症状態によらず、Hb 値の過剰な上昇を起こしにくいという特徴を有する。また、腎性貧血の標準治療薬である ESA 製剤は注射剤であるが、MT-6548 は経口剤であることから、経口投与に関連する種々のベネフィットが期待できる。MT-6548 の投与方法は ESA 製剤と異なり、病期（NDD-CKD 患者、PD-CKD 患者及び HD-CKD 患者）、ESA 製剤からの切替えか否か及び前治療 ESA 製剤の種類並びに用量によらず同一である。このようにシンプルな用法・用量である点も MT-6548 のメリットである。また、MT-6548 の薬理作用の特徴として、ESA 製剤と異なり、内因性 EPO を生理的な範囲で上昇させることや、XXXXXXXXXXを改善させることも MT-6548 のベネフィットと考えられる。また、「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」（平成 23 年 9 月 30 日付 薬食審査発 0930 第 1 号）によると、貧血治療の目標の 1 つに生命予後の改善が上げられるが、ESA 製剤の高用量投与は心血管イベントや死亡のリスクを高める可能性がある」と報告されている (15, 16)。MT-6548 では中性脂肪の上昇が見られたものの、血圧の上昇は見られず、Hb 値の過剰な上昇を起こしにくく、EPO の上昇が生理的な程度であることを考慮すると、MT-6548 では、ESA 製剤と比較して心血管イベント発現リスクの低減が期待される。なお、MT-6548 の心血管イベントへの影響は、Akebia Therapeutics 社で実施中の第 III 相試験で評価予定である。

一方、国内試験の結果から、「胃腸障害」に関する有害事象、末梢性浮腫、嘔吐、発熱、網膜出血、頭痛、四肢痛、胃腸炎、結膜炎、悪心及び食欲減退の発現割合が、darbepoetin 群と比較して MT-6548 群でより多く認められたが、大部分が軽度であり、投与時期や投与量との関連は認められなかった。MT-6548 はおおむね安全かつ良好な忍容性を有するプロファイルであることが示された。

肝機能異常については、国内試験の結果は「肝機能障害」が MT-6548 のリスクであることを示すものではなかったが、海外試験において Hy's Law 基準該当症例及び positive dechallenge/positive rechallenge 症例を含む MT-6548 とおそらく関連あり又は関連ある可能性の高い DILI が報告されていることから、今後も引き続き評価を行う予定である。また、この他 MT-6548 のリスクとした「血栓塞栓症」、「高血圧」、「心血管系事象(血栓塞栓症を除く)」、「悪性腫瘍」、「網膜出血」及び「常染色体優性多発性嚢胞腎患者における病態の進行」についても、引き続き評価を行う予定である。

以上より、MT-6548 はリスクを上回るベネフィットが期待でき、現在の腎性貧血治療におけるアンメットメディカルニーズに応える良好なプロファイルを有する薬剤であり、腎性貧血患者にとって、新たな選択肢の一つになると考えられる。

2.5.7 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)
- (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. (資料番号 : 5.4—2)
- (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/> (資料番号 : 5.4—3)
- (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. (資料番号 : 5.4—4)
- (5) Nurko S. Anemia in chronic kidney disease: causes, diagnosis, treatment. *Cleve Clin J Med.* 2006;73(3):289-97. (資料番号 : 5.4—5)
- (6) Ganz T, Nemeth E. Iron balance and the role of hepcidin in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2016;36(2):87-93. (資料番号 : 5.4—6)
- (7) Iseki K, Kohagura K. Anemia as a risk factor for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2007;72:S4-9. (資料番号 : 5.4—7)
- (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> (資料番号 : 5.4—8)
- (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. (資料番号 : 5.4—9)
- (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. (資料番号 : 5.4—10)
- (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. (資料番号 : 5.4—11)
- (12) Hörl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:291-301. (資料番号 : 5.4—12)
- (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. (資料番号 : 5.4—13)

- (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. (資料番号 : 5.4—14)
- (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. (資料番号 : 5.4—15)
- (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. (資料番号 : 5.4—16)
- (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. (資料番号 : 5.4—17)
- (18) Elliott J, Mishler D, Agarwal R. Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009;16(2):94-100. (資料番号 : 5.4—18)
- (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> (資料番号 : 5.4—19)
- (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. (資料番号 : 5.4—20)
- (21) Siddiq A, Aminoal 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. (資料番号 : 5.4—21)
- (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. (資料番号 : 5.4—22)
- (23) Myllyharju J. Prolyl 4-hydroxylases, master regulators of the hypoxia response. *Acta Physiol*. 2013;208(2):148-65. (資料番号 : 5.4—23)
- (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. (資料番号 : 5.4—24)
- (25) Peyssonnaud C, Nizet V, Johnson RS. Role of the hypoxia inducible factors HIF in iron metabolism. *Cell Cycle*. 2008;7(1):28-32. (資料番号 : 5.4—25)

- (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. (資料番号 : 5.4—26)
- (27) Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;291(2):F271-81. (資料番号 : 5.4—27)
- (28) Kojima I, Tanaka T, Inagi R, Kato H, Yamashita T, Sakiyama A. Protective role of hypoxia-inducible factor-2 α against ischemic damage and oxidative stress in the kidney. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1218-26. (資料番号 : 5.4—28)
- (29) Yeh TL, Leissing TM, Abboud MI, Thinnies 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. (資料番号 : 5.4—29)
- (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. (資料番号 : 5.4—30)
- (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. (資料番号 : 5.4—31)
- (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. (資料番号 : 5.4—32)
- (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. (資料番号 : 5.4—33)
- (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. (資料番号 : 5.4—34)
- (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. (資料番号 : 5.4—35)
- (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. (資料番号 : 5.4—36)
- (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. (資料番号 : 5.4—37)

- (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. (資料番号 : 5.4—38)
- (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. (資料番号 : 5.4—39)
- (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—日本の多施設実態調査より—. 日環感. 1996;11(1):1-6. (資料番号 : 5.4—40)
- (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. (資料番号 : 5.4—41)