

## 審議結果報告書

令和 2 年 6 月 4 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名]      ダーブロック錠1 mg、同錠2 mg、同錠4 mg、同錠6 mg  
[一 般 名]      ダプロデュスタット  
[申 請 者 名]      グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日]      令和元年8月21日

### [審 議 結 果]

令和2年5月29日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和2年5月18日

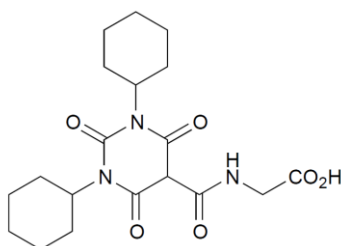
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] ダーブロック錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 6 mg  
[一 般 名] ダプロデュスタット  
[申 請 者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和元年8月21日  
[剤形・含量] 1錠中にダプロデュスタット 1 mg、2 mg、4 mg 又は 6 mg を含有するフィルムコーティング錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品

### [化 学 構 造]



分子式：  $C_{19}H_{27}N_3O_6$

分子量： 393.43

化学名：

(日 本 名) *N*-[(1,3-ジシクロヘキシルヘキサヒドロ-2,4,6-トリオキソピリミジン-5-イル)カルボニル]グリシン

(英 名) *N*-[(1,3-Dicyclohexylhexahydro-2,4,6-trioxypyrimidin-5-yl)carbonyl]glycine

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の腎性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

腎性貧血

[用法及び用量]

1.保存期慢性腎臓病患者

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回2 mg又は4 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24 mgまでとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24 mgまでとする。

2.透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして1回4 mgを開始用量とし、1日1回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1日1回24 mgまでとする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告 (1)

令和2年4月7日

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

## 申請品目

- [販 売 名]     ダーブロック錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 6 mg
- [一 般 名]     ダプロデュスタット
- [申 請 者]     グラクソ・スミスクライン株式会社
- [申請年月日]   令和元年8月21日
- [剤形・含量]   1錠中にダプロデュスタット 1 mg、2 mg、4 mg 又は 6 mg を含有するフィルムコーティング錠
- [申請時の効能・効果]   腎性貧血
- [申請時の用法・用量]   〈保存期慢性腎臓病患者〉
- ・ 開始用量  
通常、成人にはダプロデュスタットとして、2 mg 又は 4 mg を 1 日 1 回経口投与する。
  - ・ エリスロポエチン製剤、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤、エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤からの切替え開始用量  
通常、成人にはダプロデュスタットとして、4 mg を 1 日 1 回経口投与する。
  - ・ 維持用量  
貧血改善効果を達成及び維持するため、通常、成人にはダプロデュスタットとして、1～12 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、貧血の程度等により適宜増減し、最高投与量は、1 日 1 回 24 mg とする。  
〈血液透析患者及び腹膜透析患者〉
  - ・ 開始用量  
通常、成人にはダプロデュスタットとして、4 mg を 1 日 1 回経口投与する。
  - ・ エリスロポエチン製剤、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）製剤、エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）製剤からの切替え開始用量  
通常、成人にはダプロデュスタットとして、4 mg を 1 日 1 回経口投与する。
  - ・ 維持用量  
貧血改善効果を達成及び維持するため、通常、成人にはダプロデュスタットとして、1～12 mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、貧血の程度等により適宜増減し、最高投与量は、1 日 1 回 24 mg とする。

[目 次]

|                                                      |    |
|------------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....                | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....                        | 3  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                   | 7  |
| 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                 | 12 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....                      | 18 |
| 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 ..... | 26 |
| 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....          | 37 |
| 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....         | 91 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価.....                           | 91 |

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

腎性貧血は、腎機能障害によるエリスロポエチン（EPO）産生能低下に起因する貧血であり、息切れ、動悸、易疲労感、食欲不振等の症状の悪化、心拍出量増加に伴う心負荷等が生じる。腎性貧血における薬物治療として、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が主に使用されているが、ESA はいずれも注射剤であり、また抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆が発現することが報告されている（「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 2015 年版」一般社団法人日本透析医学会編）。

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

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

なお、本薬は、2020 年 3 月現在、海外において承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は、白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、融点、pH、解離定数（カルボキシ基及びヒドロキシ基）及び分配係数について検討されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、UV/VIS、IR、NMR（ $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR）及び X 線結晶構造解析により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXを出発物質として合成される。

原薬は、クオリティ・バイ・デザイン（QbD）の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築され（表 1）、連続生産技術を導入して製造されている。

- ・ 製剤の重要品質特性（CQA）に基づく原薬の CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント及び実験計画法に基づく重要工程パラメータ（CPP）の特定
- ・ 実験計画法に基づくデザインスペースの設定

表 1 原薬の管理戦略の概要

| CQA  | 管理方法          |
|------|---------------|
| 含量   | 規格及び試験方法      |
| 性状   | 規格及び試験方法      |
| 確認試験 | 規格及び試験方法      |
| 類縁物質 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 残留溶媒 | 規格及び試験方法      |
| 強熱残分 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 結晶形  | 規格及び試験方法      |

製造工程は大きく分けて3つの工程（STEP）から構成され、STEP 1（ ）は 方式による製造方法、STEP 2（ ）及びSTEP 3（ ）は 製造方法が採用されている。

重要工程として、（ ）及び（ ）が設定されている。重要中間体として、 が管理されている。

### 2.1.3 原薬の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR）、純度試験（類縁物質（HPLC）、残留溶媒（GC））、水分、強熱残分、結晶形及び定量法（HPLC）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

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

表2 原薬の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット       | 温度  | 湿度    | 保存形態                                           | 保存期間  |
|--------|-------------|-----|-------|------------------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>3ロット | 30℃ | 75%RH | 低密度ポリエチレン<br>バッグ（二重）及びネ<br>ジ蓋付き高密度ポリエ<br>チレン容器 | 24 カ月 |
| 加速試験   | 実生産<br>3ロット | 40℃ | 75%RH |                                                | 6 カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重の低密度ポリエチレンバッグ及びネジ蓋付き高密度ポリエチレン容器で室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬1 mg、2 mg、4 mg 又は6 mg 含有するフィルムコーティング剤である。製剤には、添加剤としてD-マンニトール、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム及び軽質無水ケイ酸が含まれ、製剤規格ごとに グレー（1 mg 製剤）、 イエロー（2 mg 製剤）、 ホワイト（4 mg 製剤）又は ピンク（6 mg 製剤）が含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は、 の混合、 の混合、 の混合、 及び の投入、 の添加及び造粒、 、 整粒、 の投入及び混合、滑沢剤混合、打錠、フィルムコーティングからなる工程により製造される。

QbD の手法を利用し、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築され（表3）、連続生産技術を導入して製造されている。

- CQA の特定

- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく CPP の特定
- 実験計画法に基づくデザインスペースの設定

表 3 製剤の管理戦略の概要

| CQA   | 管理方法          |
|-------|---------------|
| 性状    | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 同一性   | 規格及び試験方法      |
| 含量    | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 製剤均一性 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 類縁物質  | 規格及び試験方法      |
| 溶出性   | 製造方法、規格及び試験方法 |

重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]並びに[REDACTED]を行う工程がそれぞれ設定されている。

### 2.2.3 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（UV/VIS、HPLC）、純度試験（類縁物質〈HPLC〉）、製剤均一性（含量均一性試験〈HPLC〉）、溶出性（UV/VIS）及び定量法（HPLC）が設定されている。このうち確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性、溶出性及び定量法に対して、打錠工程で得られた素錠を用いた工程内試験が製剤の出荷判定試験として設定されている。

収去検査等で試験が必要な場合、予め定められた適合性基準及び実施手順に基づいて、フィルムコーティング錠である最終製剤に対し規格試験が実施される。

### 2.2.4 製剤の安定性

実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。長期保存試験ではマトリキシング法が適用されている。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の安定性試験

| 試験名    | 基準ロット        | 温度  | 湿度    | 保存形態                                                   | 保存期間  |
|--------|--------------|-----|-------|--------------------------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンのブリスター包装又はポリプロピレン製キャップ付き高密度ポリエチレン製ボトル | 18 カ月 |
| 加速試験   | 実生産<br>3 ロット | 40℃ | 75%RH |                                                        | 6 カ月  |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリ塩化ビニル／ポリ塩化ビニリデンのブリスター包装又はポリプロピレン製キャップ付き高密度ポリエチレン製ボトルに包装し、室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

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

### 2.R.1 原薬の連続生産における品質管理戦略について

原薬の製造工程で連続生産技術が導入されている STEP 2（[REDACTED]）は、[REDACTED]～[REDACTED]の [REDACTED] 工程に分かれている。[REDACTED]～[REDACTED]の [REDACTED]にはそれぞれ排出ポイントが設置されており、使用する装置の滞留時間分布（RTD）に基づき、装置立上げ時及び製造中に生じた不適合中間体が各排出ポイントから系外



に排出される仕組みになっている（                    は■■の排出ポイントをそれぞれ使用するが、製造中は                    に設置した排出ポイントのみ使用する）。機構は、RTD の検討内容並びに生成物の収集及び不適合中間体の排出の管理方法について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

RTD は、物質の拡散の程度を定量的に表す指標であり、  
し、装置内における することにより評価した。RTD  
の検討は、実生産におけるパラメータ範囲を網羅するように流量や温度をデザインスペースの範囲を超えて変動させて実施した。

■■■～■の■■の装置（装置を連結する配管等も含む）における RTD は個別に測定し、■■■ 及び ■■■（■■■■部分）は■■■■を、■■■ 及び ■■■（■■■■部分）は統計的手法を用いて、各装置における平均滞留時間及び最大標準偏差を求め、以下のとおり生成物の収集及び不適合中間体の排出を行うタイミングの算出に用いた。

- ① すべてのパラメータがデザインスペースの範囲に入った後、装置から排出される溶液が **State of Control**（管理できた状態）で製造されたものとみなせるまでの待機時間（■）の最小値について、RTD の検討で実施した条件のうち最も拡散した条件の平均滞留時間及び標準偏差を用いて算出した。なお、実生産において製造中に工程異常が認められた場合、■ ■■に設置した排出ポイントから不適合中間体を確実に排出できるように、■ ■■■（■■■）を設定している。
- ② 上流工程で異常が検出されてから、下流で系外排出を開始するまでの許容時間（■）の最大値について、データは得られているものの、**State of Control** ではない状態で製造された中間体（不適合中間体）が系から確実に排出されるように、実生産においては異常を検出してから系外排出を開始するまでの時間を■と設定している。

工程パラメータの異常が認められた場合には、その時点で██████に設置した排出ポイントから不適合中間体の系外排出を開始し、その後 State of Control に復帰したことが確認できた時点で、██████  
██████及び██████の██████（██████  
██████）が██████してから生成物の収集を再開するシステムとなっている。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 2.R.2 製剤の連続生産における品質管理戦略について

製剤の製造工程のうち、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXの投入、XXXXXXXXXXの添加及び造粒、XXXXXX、XXXXXX整粒、XXXXXXXXXXの投入及び混合、滑沢剤混合及び打錠の工程において、連続生産技術が導入されている。連続生産工程においては、装置を立ち上げ、State of Control に移行した後、造粒機の RTD を踏まえて設定した期間を経過した後に生成物が収集される仕組みになっている。造粒機の RTD の検討方法及び評価結果について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

造粒機における RTD の検討では、造粒機に原薬を含む混合物と共に [REDACTED] し、造粒機の出口で [REDACTED] 濃度をモニタリングすることで、RTD を測定した。RTD の測定は、製剤の製造工程の理解の一環として実験計画法により実施し、造粒機の RTD に

影響を及ぼす[ ]、[ ]及び[ ]について、デザインスペースの範囲を包含する条件となるよう計画した。

造粒機の RTD 測定結果から、数学的モデル（多項式モデル）を用いて、造粒機の RTD を特定し、その平均滞留時間を算出した。なお、造粒機からの不適合生成物の排出時間は、排出システム作動時に State of Control を達成した後、[ ] 倍とし、保守的に設定している。

機構は、装置の立上げ後の State of Control への移行及び維持が安定して再現可能であるか、申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

装置立上げ時の処理は自動化しており、以下の処理を含む処理シーケンスが完了するまで混合物は造粒機の出口に設置したダイバータで系外に排出される。なお、装置立上げから State of Control への移行に要する時間は[ ] 分である。

- 造粒機のスクリーンの回転開始
- フィーダーの立上げ及びキャリブレーション
- [ ] ポンプの起動
- State of Control 移行後の混合物（湿潤顆粒）排出
- 混合物（湿潤顆粒）収集の開始

State of Control への移行が完了し、混合物（湿潤顆粒）の収集を開始した後は、工程パラメータをリアルタイムにモニタリングしており、State of Control ではない状態で製造された混合物は、すべて系外に排出され、再利用することはない。なお、装置立上げ後の State of Control への移行及び維持が安定して再現可能であることは、プロセス適格性を含む製剤の工程開発の過程において、[ ]～[ ] kg スケールで確認している。

実際の装置立上げ時の[ ]の質量流量を測定した結果、Control Limit（管理限界）の範囲内であり、混合物（湿潤顆粒）の収集を開始する[ ] 分より前から系が安定していることを確認している。また、[ ] 時間連続稼働時の[ ]質量流量の測定結果から、連続稼働時でも混合物の系外排出回数は少なく、State of Control が安定して維持されていると考えている。

なお、[ ]の質量流量の Control Limit は、[ ]±[ ]%に設定しており、工程開発の過程において、許容可能な製品品質の生成物を一貫して得られることを確認している。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、PHD に対する阻害作用、EPO 産生誘導作用、赤血球産生に対する作用等が検討された。副次的薬理試験として、PHD 以外の分子に対する作用等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系が検討された。なお、*in vivo* 試験では、特記しない場合 1%メチルセルロースが溶媒として用いられた。

#### 3.1 効力を裏付ける試験（CTD 4.2.1.1）

##### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 PHD に対する阻害作用（試験番号 UH2008/00036/01 及び 2011N121507\_00）

ヒト組換え PHD2 及び PHD3 に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 22.2

及び 5.5 nmol/L であった。本薬による阻害作用は  $\alpha$ -ケトグルタル酸存在下で抑制されたことから、本薬の阻害様式は  $\alpha$ -ケトグルタル酸と競合的であることが示唆された。ヒト組換え PHD2 及び PHD3 に対する本薬の結合は緩徐であり、解離半減期はそれぞれ 92 及び 132 分であった。ヒト組換え PHD と同様に  $\alpha$ -ケトグルタル酸依存性鉄ジオキシゲナーゼスーパーファミリーに属するヒト組換え CP4H 及びヒト組換え FIH に対する IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ 200  $\mu$ mol/L 超及び 9.8  $\mu$ mol/L であり、本薬の阻害作用はヒト組換え PHD に対して選択性を有していた。

また、ヒト組換え PHD1、PHD2 及び PHD3、ラット組換え PHD2 及び PHD3、イヌ組換え PHD3、ヒト組換え CP4H 並びにヒト組換え FIH に対する本薬及び 6 種類の代謝物<sup>1)</sup>の阻害作用を検討したところ、本薬と各代謝物の阻害作用は同程度であった（表 5）。

表 5 本薬及び代謝物の IC<sub>50</sub> 値 (nmol/L)

|     | ヒト組換え<br>PHD1 | ヒト組換え<br>PHD2 | ヒト組換え<br>PHD3 | ラット組換え<br>PHD2 | ラット組換え<br>PHD3 | イヌ組換え<br>PHD3 | ヒト組換え<br>CP4H | ヒト組換え<br>FIH  |
|-----|---------------|---------------|---------------|----------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| 本薬  | 3.5           | 3.3           | 8.9           | 2.4            | 4.3            | 4.1           | 100,000 超     | 1,400         |
| 代謝物 | 2.3~9.3       | 1.6~7.7       | 4.1~13.2      | 0.8~7.7        | 3.4~13.9       | 0.4~9.5       | 100,000 超     | 12,300~71,300 |

### 3.1.1.2 HIF の安定化作用（試験番号 UH2008/00026/00）

ヒト肝癌由来 Hep3B 細胞を本薬 25 及び 50  $\mu$ mol/L で 6 時間処理し、核タンパク質をウエスタンブロットにより解析した。溶媒（0.1%DMSO）で処理した細胞では HIF1- $\alpha$  及び HIF2- $\alpha$  はいずれも検出されなかったが、本薬 25 及び 50  $\mu$ mol/L で処理した細胞ではいずれも HIF1- $\alpha$  及び HIF2- $\alpha$  が検出された。

### 3.1.1.3 EPO 及び VEGF-A 産生への影響（試験番号 UH2008/00024/00）

Hep3B 細胞を本薬 0.01~100  $\mu$ mol/L で 48 時間処理し、培養液中の EPO 及び VEGF-A 量を測定した。本薬の EPO 及び VEGF-A 誘導作用の EC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 3.3 及び 2.2  $\mu$ mol/L であり、本薬で処理した細胞では、溶媒（1%DMSO）で処理した細胞と比較して EPO 及び VEGF-A 量がそれぞれ最大で 5.8 倍及び 2.2 倍に増加した。

### 3.1.1.4 HIF 応答性遺伝子の mRNA 及びタンパク質量に対する作用（試験番号 UH2008/00027/00）

Hep3B 細胞を本薬 2.5、12.5 及び 25  $\mu$ mol/L で 16 時間処理し、HIF 応答性遺伝子の mRNA 量を測定した。その結果、EPO mRNA 量は本薬の濃度に依存して 1.7~7.4 倍に増加し、PGK-1 mRNA 量は 1.7~2.9 倍に増加した。本薬処理による PHD1、PHD2 及び PHD3 mRNA 量への影響は認められなかった。また、Hep3B 細胞を本薬 2.5、12.5 及び 25  $\mu$ mol/L で 24 時間処理し、培養液中の HIF 応答性遺伝子のタンパク質量を測定した。EPO 量は本薬の濃度に依存して 1.4~4.2 倍に増加し、VEGF-A 量は 1.6~2.1 倍に増加した。

### 3.1.1.5 ヘプシジン発現に対する作用（試験番号 UH2009/00011/00）

ヘプシジンは、消化管、肝臓及びマクロファージにおける鉄代謝を制御するペプチドホルモンである。ヘプシジン発現が低下すると Hb 産生における鉄利用が亢進することから、ヘプシジンに対する本薬の作用が検討された。BMP-6（25 ng/mL）処理によりヘプシジンを誘導した Hep3B 細胞を、本薬（1.56~25  $\mu$ mol/L）又は rHuEPO（10~100 mIU/mL）で 48 時間処理し、ヘプシジン mRNA 量を測定した。本薬

<sup>1)</sup> 以下の 6 種類の代謝物が検討された。以降の検討で用いている「6 種類の代謝物」も同様。

M2、M3、M4、M5 及び M6（いずれも二酸化体）並びに M13（三酸化体）（関連する立体異性体を含む）

処理により濃度依存的にヘプシジン mRNA 量が抑制された。一方、rHuEPO 処理によるヘプシジン mRNA 量への影響は認められなかった。

以上の結果から、申請者は、本薬は EPO を介さない経路により Hb 産生における鉄利用を亢進する可能性があると考えしている。

### 3.1.1.6 代謝物の EPO 産生に対する作用 (試験番号 2012N134715\_01)

本薬及び 6 種類の代謝物について、それぞれ 3 及び 30  $\mu\text{mol/L}$  の濃度で Hep3B 細胞を 24 時間処理し、培養液中の EPO 量を測定した。その結果、本薬で処理した場合には EPO 量の増加が認められたのに対し、いずれの代謝物で処理した場合でも EPO 量の増加は認められなかった。

### 3.1.2 *in vivo* 試験

#### 3.1.2.1 マウスの血漿中 EPO 濃度及び組織中 EPO mRNA 量に対する作用 (試験番号 UH2008/00022/00)

雌性マウス (各時点 5 例) に本薬 60 mg/kg を単回経口投与し、投与 2 から 16 時間後までの 8 時点における血漿中 EPO 濃度を測定した。また、投与 2 から 12 時間後までの 6 時点で、肝臓及び腎臓における EPO mRNA 量を測定した。血漿中 EPO 濃度は、本薬投与 8 時間後に上昇のピークが認められ、投与 10 時間後に一旦低下した後、投与 12 時間後に 2 回目の上昇のピークが認められた。EPO mRNA 量は、肝臓では本薬投与 6 時間後、腎臓では本薬投与 8 時間後に上昇のピークが認められた。

血漿中 EPO 濃度の上昇に 2 つのピークが認められたことについて、申請者は、肝臓及び腎臓での EPO 遺伝子発現のタイミングが異なったことと関連している可能性があると考えしている。

#### 3.1.2.2 マウスの血漿中 EPO 及び VEGF-A 濃度に対する作用 (試験番号 UH2008/00023/00)

雌性マウス (各時点 6 例) に本薬 60 mg/kg を単回経口投与し、投与 4 から 30 時間後までの 7 時点における血漿中 EPO 及び VEGF-A 濃度を測定した。血漿中 EPO 濃度は本薬投与 12 時間後に最大となり、溶媒投与と比較して 11.2 倍であった。また、それ以外の測定時点では、溶媒投与と比較して 1.9~2.9 倍であった。本薬投与後の血漿中 VEGF-A 濃度は溶媒投与と比較して 1.2~1.8 倍であり、測定期間を通して概ね一定であった。

#### 3.1.2.3 ラットの EPO 及び HIF 応答性遺伝子の発現に対する作用 (試験番号 2011N126015\_00)

雄性ラット (各群 3 例) に本薬 1、3 及び 10 mg/kg/日を単回又は 1 日 1 回 3 日間経口投与し、投与 8、12 及び 24 時間後の血漿中 EPO 濃度を測定した。その結果、いずれの用量においても血漿中 EPO 濃度の上昇は認められなかった。雄性ラット (各群 5 例) に本薬 10 及び 30 mg/kg を単回経口投与し、投与 6 時間後の肝臓における HIF 応答性遺伝子の mRNA 量を測定した。その結果、10 及び 30 mg/kg では用量に依存した EPO mRNA 量の増加が認められ、30 mg/kg ではヘムオキシゲナーゼ 1 mRNA 量の増加も認められた。

#### 3.1.2.4 マウスの赤血球産生に対する作用 (試験番号 UH2008/00028/00)

雌性マウス (各群 5 例) に本薬 3、10 及び 30 mg/kg/日を 1 日 1 回 8 日間反復経口投与し、最終投与 24 時間後に血液学的パラメータ (Hb 値、Hct 値、赤血球数、網状赤血球数、血小板及び白血球数) を測定した。いずれの用量においても Hb 値、Hct 値、赤血球数及び網状赤血球数の増加 (最大でそれぞれ 17%、25%、17%及び 673%の増加) が認められた。また、いずれの用量においても血小板数の低下 (最大で 51%

低下) が認められ、10 及び 30 mg/kg/日において白血球数の低下 (最大で 34%低下) が認められた。

### 3.1.2.5 ラットの赤血球産生に対する作用 (試験番号 UH2008/00025/00)

雄性ラット (各群 5 例) に本薬 0.3、1、3 及び 10 mg/kg/日を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、試験 8、15 及び 22 日目に血液学的パラメータ (Hb 値、Hct 値、赤血球数及び白血球数) を測定した。試験 22 日目には、3 及び 10 mg/kg/日の用量で Hb 値の増加 (最大で 22%の増加) が認められた。また、いずれの用量においても Hct 値及び赤血球数の増加 (最大でそれぞれ 26%及び 18%の増加) が認められ、白血球数の変化は認められなかった。

### 3.1.2.6 代謝物の静脈内投与試験 (試験番号 2012N156583\_00)

雄性マウス (各時点 2~3 例) に本薬の主なヒト代謝物の一つである M13<sup>2)</sup> を 40 及び 100 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 5 分から 24 時間後までの 8 時点で血漿中 EPO 濃度を測定した。また、雄性マウス (各時点 3 例) に本薬<sup>3)</sup> を 20 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、投与 5 分から 24 時間後までの 5 時点で血漿中 EPO 濃度を測定した。血漿中 EPO 濃度について、M13 を投与したマウスでは、いずれの用量においても溶媒投与と比較して上昇は認められなかったのに対し、本薬を投与したマウスでは投与 4 及び 8 時間後に上昇が認められた。

### 3.1.2.7 代謝物の皮下投与試験 (試験番号 2014N208198\_00)

本薬の 3 種類の主なヒト代謝物の薬理活性を評価するため、雌性マウス (各群 10 例) に M2、M3 及び M13 (それぞれ 2.0、2.5 及び 1.3 mg/kg/日) を混合液<sup>4)</sup> として 1 日 1 回 28 日間反復皮下投与した。その結果、試験 29 日目の Hb 値、Hct 値及び総赤血球数は、溶媒と比較してそれぞれ 1.10 倍、1.10 倍及び 1.09 倍に増加し、本薬の代謝物も弱い赤血球産生作用を有することが示唆された。

## 3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2)

### 3.2.1 受容体、イオンチャネル等に対する作用 (試験番号 UH2008/00031/00 及び 2011N121507\_00)

50 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する本薬の作用が検討された。本薬 10 µmol/L は、いずれの標的分子に対しても 20%以上の阻害/刺激作用を示さなかった。

また、34 種類の G タンパク質共役型受容体 (7 回膜貫通型受容体)、イオンチャネル、トランスポーター、核内受容体、プロテインキナーゼ、酵素に対する本薬及び 6 種類のヒト代謝物の作用が検討された。これらの標的分子に対する本薬及び 6 種類の代謝物の IC<sub>50</sub> 値又は EC<sub>50</sub> 値はいずれも 1 µmol/L 超であった。

### 3.2.2 プロテインキナーゼに対する作用 (試験番号 UH2008/00036/01)

7 種類のプロテインキナーゼに対する本薬の作用が検討された。これらのプロテインキナーゼに対する本薬の IC<sub>50</sub> 値はいずれも 10 µmol/L 超であった。

<sup>2)</sup> 溶媒として生理食塩液を使用

<sup>3)</sup> 溶媒として 10% Captisol 含有 25 mmol/L Tris 緩衝液 (pH 9) を使用

<sup>4)</sup> 溶媒としてリン酸緩衝液を使用

### 3.2.3 COX1 及び COX2 に対する作用（試験番号 CH2008/00030/00）

ラット全血中の COX1 及び COX2 に対する本薬の作用が検討された。COX1 及び COX2 に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 65.9 µmol/L 及び 100 µmol/L 超であった。本薬の COX1 に対する阻害作用は、非選択的 COX 阻害薬であるインドメタシン（IC<sub>50</sub> 値：2.2 µmol/L）の約 1/30 であった。

### 3.2.4 Hbγ 鎖発現に対する作用（試験番号 2012N145308\_00）

ヒト Hbγ 鎖は PHD の阻害によって誘導される関連タンパク質であることから、ヒト骨髄 CD34 陽性細胞由来赤芽球前駆細胞の Hbγ 鎖量に対する本薬の影響が検討された。赤芽球前駆細胞を本薬（0.0005～33 µmol/L）で 72 時間処理したところ、Hbγ 鎖量に対する影響は認められなかった。

## 3.3 安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3）

主な安全性薬理試験成績の概略を表 6 に示す。

表 6 安全性薬理試験成績の概略

| 項目    | 試験系                 | 評価項目・方法等                 | 投与量                           | 投与経路            | 所見                            | 試験番号            |
|-------|---------------------|--------------------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| 中枢神経系 | ラット<br>(雄各群 8 例)    | 一般症状、行動、体温               | 2、7、<br>20 mg/kg              | 単回<br>経口        | 最高用量の 20 mg/kg まで影響は認められなかった。 | VD2007/00703/00 |
| 呼吸系   | ラット<br>(雄各群 4 例)    | 呼吸数、1 回換気量、分時換気量、総肺抵抗、体温 | 2、7、<br>20 mg/kg              | 単回<br>経口        | 最高用量の 20 mg/kg まで影響は認められなかった。 | CD2007/01077/00 |
| 心血管系  | HEK293 細胞<br>(4 標本) | hERG 電流                  | 47.66 µmol/L<br>(18.75 µg/mL) | <i>in vitro</i> | hERG 電流の阻害は認められなかった。          | FD2007/00403/00 |
|       | イヌ<br>(雄各群 4 例)     | 動脈圧、心拍数、心電図、体温           | 3、30、<br>90 mg/kg             | 単回<br>経口        | 30 mg/kg 以上の群で心拍数の増加が認められた。   | CD2007/01078/00 |

## 3.R 機構における審査の概略

### 3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は、HIF の分解に関わる PHD に対する阻害作用を有する。HIF は 2 つのサブユニット（HIF-α 及び HIF-β）からなる転写因子であり、低酸素症に対する応答を制御している（Cell Mol Life Sci. 2003; 60: 1376-93、Exp Mol Med. 2004; 36: 1-12 等）。正常酸素状態では HIF-α は PHD により水酸化され、プロテアソームにより分解される。低酸素状態では HIF-α が安定化し、HIF-β とダイマーを形成して HIF 応答性遺伝子の発現を上昇させる。

効力を裏付ける試験において、本薬はヒト組換え PHD に対する阻害作用及び EPO 産生誘導作用を示し、ラット及びマウスにおいて Hb 値、Hct 値及び赤血球数を増加させたこと（3.1 参照）から、腎性貧血に対して効果を発揮することが期待される。

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

### 3.R.2 安全性薬理試験について

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

中枢神経系及び呼吸系について、問題となる所見は認められなかった。ラットに本薬 20 mg/kg を投与したときの C<sub>max</sub>（94.7 µg/mL）は、本薬の最高臨床用量（24 mg）を投与したときの定常状態における推定 C<sub>max</sub>（0.485 µg/mL）の約 195 倍に相当する。

心血管系について、本薬の最大溶解濃度である 47.66  $\mu\text{mol/L}$  において、hERG 電流の阻害作用を示さなかった。hERG 試験で検討した濃度 (47.66  $\mu\text{mol/L}$  は 18.75  $\mu\text{g/mL}$  に相当) は、本薬の最高臨床用量 (24 mg) を投与したときの定常状態における推定非結合型本薬濃度 (0.00485  $\mu\text{g/mL}$ 、ヒト血漿タンパク結合率は 99%) の 3,800 倍超に相当する。また、イヌを用いた安全性薬理試験において、30 mg/kg 群では投与 14～24 時間後、90 mg/kg 群では投与 10～24 時間後に心拍数の増加 (それぞれ最高で約 28% 及び約 33% 増加) が認められた。心拍数の増加は、動脈圧の変化を伴わず、投与 72～76 時間後には回復した。イヌに 3 mg/kg を投与したときに心拍数上昇は認められず、このときの  $C_{\text{max}}$  (1.87  $\mu\text{g/mL}$ ) は、本薬の最高臨床用量 (24 mg) を投与したときの定常状態における推定  $C_{\text{max}}$  (0.485  $\mu\text{g/mL}$ ) の約 3.9 倍に相当する。なお、イヌにおける検討用量 (3、30 及び 90 mg/kg) において、QTc に対する影響、心電図波形異常及び不整脈の誘発は認められなかった。

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

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びサルに本薬の非標識体又は [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬未変化体及び 6 種類の代謝物の濃度の測定には液体クロマトグラフィータンデム質量分析 (LC/MS/MS) 法が用いられた。ラット及びサルにおける血漿中濃度の定量下限値は、未変化体で 50 ng/mL、各代謝物で 1 ng/mL であった。本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター又は定量的全身オートラジオグラフィーが用いられた。

##### 4.1 吸収

##### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2 : 試験番号 2013N184197、UH2008/00002 及び CD2009/00639)

雌雄ラットに本薬を単回経口又は静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。未変化体の曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$ ) は用量に比例して増加した。

表 7 ラットに本薬を単回投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 性 | 投与経路 | 本薬投与量<br>(mg/kg) | $C_{\text{max}}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{\text{max}}$ <sup>a)</sup><br>(h) | $\text{AUC}_{0-t}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) | $t_{1/2}$<br>(h) | 生物学的利用率 <sup>b)</sup><br>(%) |
|---|------|------------------|------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|------------------|------------------------------|
| 雌 | 経口   | 0.02             | 0.14 $\pm$ 0.00                          | 4.0                                   | 2.4 $\pm$ 0.3                                           | —                |                              |
|   |      | 0.1              | 0.85 $\pm$ 0.14                          | 2.0                                   | 11.5 $\pm$ 1.7                                          | —                |                              |
|   |      | 0.8              | 6.29 $\pm$ 0.34                          | 2.0                                   | 94.3 $\pm$ 1.9                                          | —                |                              |
|   |      | 7                | 46.5 $\pm$ 3.6                           | 2.0                                   | 704 $\pm$ 76                                            | —                |                              |
| 雄 | 経口   | 1.6              | 2.9 $\pm$ 0.5                            | 4.0                                   | 99 $\pm$ 15                                             | 37 $\pm$ 13      | 74.8                         |
|   | 静脈内  | 0.6              | 3.0 $\pm$ 0.3                            | —                                     | 54 $\pm$ 6                                              | 34 $\pm$ 6       | —                            |

3 例、平均値 $\pm$ 標準偏差、— : 算出せず<sup>2)</sup>

a) 中央値

b) ( $\text{経口投与時の } \text{AUC}_{0-t}/\text{経口投与量}$ ) / ( $\text{静脈内投与時の } \text{AUC}_{0-t}/\text{静脈内投与量}$ )  $\times 100$

雌雄サルに本薬を単回経口投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 8 のとおりであった。100 mg 以上の投与量では、未変化体の曝露量 ( $C_{\text{max}}$  及び  $\text{AUC}_{0-t}$ ) が用量比を下回って増加したことについて、申請者は、吸収過程で飽和した可能性が考えられると説明している。本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表 8 サルに本薬を単回経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 性 | 本薬投与量<br>(mg/kg) | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(µg·h/mL) |
|---|------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|
| 雄 | 10               | 1.1, 1.6                    | 2.0, 2.0                | 4.3, 7.1                        |
|   | 30               | 2.1, 3.1                    | 1.0, 2.0                | 14.5, 25.3                      |
|   | 100              | 5.4, 6.7                    | 2.0, 8.0                | 53.4, 53.8                      |
|   | 300              | 5.2, 9.2                    | 4.0, 8.0                | 77.5, 128                       |
|   | 600              | 11.3, 21.1                  | 4.0, 4.0                | 86.5, 88.5                      |
| 雌 | 10               | 1.3, 2.2                    | 2.0, 2.0                | 8.0, 8.7                        |
|   | 30               | 2.8, 3.1                    | 2.0, 4.0                | 20.8, 21.3                      |
|   | 100              | 5.4, 8.4                    | 2.0, 8.0                | 52.1, 92.9                      |
|   | 300              | 8.1, 12.2                   | 4.0, 4.0                | 90.4, 95.3                      |
|   | 600              | 8.0, 13.1                   | 2.0, 4.0                | 51.9 <sup>a)</sup> , 89.3       |

2 例の測定値

a) 嘔吐により曝露量が低下したと考えられた

#### 4.1.2 反復投与試験

##### 4.1.2.1 ラット反復投与試験 (CTD 4.2.2.2 : 試験番号 CD2009/00951)

雌雄ラットに本薬を 3 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。未変化体の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub>) が用量比を下回って増加したことについて、申請者は、吸収過程で飽和した可能性が考えられると説明している。また、投与 1 日目に比較して投与 4 週目又は 13 週目で、本薬未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-t</sub> が高い傾向であることが認められた。本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表 9 ラットに本薬を 3 カ月間反復経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 性 | 本薬投与量<br>(mg/kg/日) | 測定時点                | C <sub>max</sub><br>(µg/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-t</sub><br>(µg·h/mL) |
|---|--------------------|---------------------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 雄 | 0.8                | 1 日目                | 6.0±0.1                     | 4                                     | 101±9                           |
|   |                    | 4 週目                | 11.8±0.7                    | 1                                     | 170±9                           |
|   |                    | 13 週目               | 12.0±1.1                    | 1                                     | 152±11                          |
|   | 4                  | 1 日目                | 29.3±3.5                    | 2                                     | 495±71                          |
|   |                    | 4 週目                | 42.4±9.9                    | 1                                     | 567±101                         |
|   |                    | 13 週目               | 48.9±2.2                    | 1                                     | 606±90                          |
|   | 20                 | 1 日目                | 83±13                       | 2                                     | 1,480±115                       |
|   |                    | 4 週目                | 98±4                        | 4                                     | 1,370±197                       |
|   |                    | 13 週目               | 102±8                       | 1                                     | 1,040±241                       |
|   | 100                | 1 日目                | 128±8                       | 4                                     | 2,450±144                       |
|   |                    | 4 週目                | 122±3                       | 4                                     | 2,200±271                       |
|   |                    | 13 週目 <sup>b)</sup> | —                           | —                                     | —                               |
| 雌 | 0.8                | 1 日目                | 6.4±0.3                     | 2                                     | 103±4                           |
|   |                    | 4 週目                | 10.9±1.7                    | 0.5                                   | 159±35                          |
|   |                    | 13 週目               | 11.4±2.4                    | 1                                     | 167±50                          |
|   | 4                  | 1 日目                | 27.8±1.7                    | 1                                     | 379±184                         |
|   |                    | 4 週目                | 59.1±2.9                    | 0.5                                   | 734±7                           |
|   |                    | 13 週目               | 55.2±6.1                    | 1                                     | 701±128                         |
|   | 20                 | 1 日目                | 92±4                        | 2                                     | 1,620±84                        |
|   |                    | 4 週目                | 105±9                       | 4                                     | 1,780±259                       |
|   |                    | 13 週目               | 138±6                       | 1                                     | 2,140±164                       |
|   | 100                | 1 日目                | 134±4                       | 4                                     | 2,900±105                       |
|   |                    | 4 週目                | 150±5                       | 8                                     | 2,780±135                       |
|   |                    | 13 週目 <sup>b)</sup> | —                           | —                                     | —                               |

3 例、平均値±標準偏差

a) 中央値

b) 死亡や状態悪化により忍容性が認められず中断されたため、薬物動態に関するデータは得られなかった

##### 4.1.2.2 サル反復投与試験 (CTD 4.2.2.2 : 試験番号 2011N126131)

雌雄サルに本薬を 9 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。ばらつきは大きいものの、検討された用量範囲で本



薬未変化体の曝露量 ( $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-t}$ ) は投与量に比例して増加し、反復投与による曝露量の増加は認められなかった。また、本薬の薬物動態に明らかな性差は認められなかった。

表 10 サルに本薬を9カ月間反復経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 性 | 本薬投与量<br>(mg/kg/日) | 測定時点 | $C_{\max}$<br>( $\mu\text{g/mL}$ ) | $t_{\max}^{\text{a)}$<br>(h) | $AUC_{0-t}$<br>( $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ) |
|---|--------------------|------|------------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------|
| 雄 | 3                  | 1日目  | $0.8\pm0.5$                        | 0.75                         | $2.4\pm0.8$                                      |
|   |                    | 39週目 | $0.8\pm0.3$                        | 2.0                          | $4.6\pm1.9$                                      |
|   | 10                 | 1日目  | $1.7\pm0.6$                        | 1.0                          | $9.5\pm5.6$                                      |
|   |                    | 39週目 | $1.0\pm0.2$                        | 1.5                          | $7.8\pm2.3$                                      |
|   | 50                 | 1日目  | $5.2\pm2.0$                        | 2.0                          | $43.5\pm18.5$                                    |
|   |                    | 39週目 | $2.4\pm0.6$                        | 4.0                          | $30.2\pm6.0$                                     |
| 雌 | 3                  | 1日目  | $1.0\pm0.4$                        | 0.5                          | $3.5\pm1.5$                                      |
|   |                    | 39週目 | $0.5\pm0.3$                        | 0.5                          | $2.7\pm0.9$                                      |
|   | 10                 | 1日目  | $2.6\pm0.8$                        | 1.5                          | $12.4\pm6.4$                                     |
|   |                    | 39週目 | $1.6\pm0.3$                        | 3.0                          | $11.2\pm4.9$                                     |
|   | 50                 | 1日目  | $5.5\pm2.1$                        | 3.0                          | $50.7\pm9.3$                                     |
|   |                    | 39週目 | $2.7\pm0.9$                        | 2.0                          | $29.4\pm11.7$                                    |

4 例、平均値±標準偏差

a) 中央値

#### 4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.3 : 試験番号 UH2008/00018 及び CD2008/00421)

ヒト P-gp を発現させたイヌ腎臓尿細管上皮由来 MDCKII 細胞を用いて、本薬の膜透過性が検討された。

本薬 [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 (3 及び 5  $\mu\text{mol/L}$ ) を P-gp 阻害剤 (GF120918、2  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で pH 7.4 の細胞培養培地 (DMEM) で培養したときの、頂側膜 (Apical) 側から基底膜 (Basolateral) 側への見かけの膜透過係数 ( $P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$ ) は、本薬 3 及び 5  $\mu\text{mol/L}$  で 21 及び 20 nm/秒であり、中程度の膜透過性を示した<sup>5)</sup>。

また、本薬 [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 (3  $\mu\text{mol/L}$ ) を P-gp 阻害剤 (GF120918、2  $\mu\text{mol/L}$ ) 存在下で pH 5.5 及び pH 7.4 の人工腸液で培養したときの、見かけの膜透過係数 ( $P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$ ) は、325 及び 191 nm/秒であり、高い膜透過性を示した。

以上より、申請者は、本薬の膜透過性は高いと考えると説明している。

## 4.2 分布

### 4.2.1 有色ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3 : 試験番号 CD2008/00271)

雄性有色ラットに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの、投与 35 日後までの各組織中<sup>6)</sup>の放射能濃度が検討された。組織中放射能濃度は投与 1~4 時間後に最高値を示し、経時的に減少した。血漿中放射能濃度が検出された投与 3 日後まで、組織中放射能濃度はいずれも血漿中放射能濃度よりも低い濃度で推移し、投与 7 日後では大腸内容物と末梢神経においてのみ放射能が検出され、投与 35 日後には全ての組織で検出されなかった。メラニン親和性は認められなかった。

<sup>5)</sup> 以下の基準に基づき、膜透過性の程度が判断された。なお、高透過性である amprenavir (3  $\mu\text{mol/L}$ ) を同様の条件で検討したときの見かけの膜透過係数 ( $P_{\text{app}} \text{A} \rightarrow \text{B}$ ) は 171 nm/秒であった。

「10 nm/秒未満 : 低い受動膜透過性」、「10 以上 100 nm/秒以下 : 中程度の受動膜透過性」及び「100 nm/秒超 : 高い受動膜透過性」

<sup>6)</sup> 大動脈、血液、骨髄、下顎リンパ節、脾臓、胸腺、腎臓、腎皮質、腎髄質、肝臓、脳、脈絡叢、髄膜、末梢神経、脊髄、副腎皮質、副腎髄質、松果体、下垂体、甲状腺、眼窩外涙腺、眼窩内涙腺、ハーダー腺、膵臓、唾液腺、褐色脂肪、腹部脂肪、皮膚 (非褐色)、褐色皮膚、前立腺、精巣上体、精巣、骨格筋、心筋、肺、鼻甲介、盲腸粘膜、食道、大腸粘膜、大腸内容物、直腸粘膜、小腸粘膜、小腸内容物、胃粘膜、水晶体及びぶどう膜

#### 4.2.2 タンパク結合（CTD 4.2.2.3：試験番号 UH2008/00002、CD2010/00340、2012N131897 及び CD2010/00340）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの血漿を用いて、本薬（0.2～50 µg/mL）のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ 99.6～99.8%、97.7～100.0%、99.5～99.9%、97.9～98.3%、93.6～98.9%及び 98.3～99.5%であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。

ヒトの血漿を用いて、本薬の 6 種類の代謝物（10～500 ng/mL）のタンパク結合が検討された。M2、M3、M6 及び M13 タンパク結合率はそれぞれ 2.2～13.9%、1.0～23.5%、23.5～33.7%及び 0～3.9%であり、検討した範囲でタンパク結合率に濃度依存性は認められなかった。一方、M4 及び M5 のタンパク結合率は濃度依存的に増加し、それぞれ 10 ng/mL で 68.3%及び 74.0%、500 ng/mL で 97.7%及び 98.3%であった。

また、ヒト血清アルブミン溶液（600 µmol/L）又は α<sub>1</sub>-酸性糖タンパク溶液（15 及び 150 µmol/L）に本薬（0.2～30 µg/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値はそれぞれ 99.3～99.4%及び 2.4～16.7%であり、本薬はヒト血漿で主にアルブミンに結合すると示唆された。

#### 4.2.3 血球移行性（CTD 4.2.2.3：試験番号 UH2008/00002）

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血液を用いて、本薬（1 及び 10 µg/mL）の血球移行性が検討された。血液／血漿濃度比はそれぞれ 0.5 及び 0.7、1.6 及び 1.2、1.1 及び 0.9、0.8 及び 0.6、並びに 1.2 及び 0.8 であったことから、申請者は、本薬の血球移行性は低いと説明している。

#### 4.2.4 胎盤通過性及び胎児移行性

本薬の胎盤通過性及び胎児移行性は検討されていない。申請者は、本薬の分子量（393.43）及び本薬は膜透過性が高いこと（4.1.3 参照）を踏まえると、本薬は受動拡散によって胎盤を通過し、胎児へ移行する可能性があるとして説明している。

### 4.3 代謝

#### 4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討（CTD 4.2.2.4：試験番号 CD2008/01286）

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトの肝細胞に、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体（12.5 µmol/L）を添加したときの代謝物が検討され、それぞれ認められた代謝物は表 11 のとおりであった。

表 11 *in vitro* 試験における本薬の代謝物

| 動物種 | 肝細胞を用いた試験系で認められた代謝物                         |
|-----|---------------------------------------------|
| マウス | M8（シクロヘキサン環の 4 位の炭素の酸化体〈トランス異性体〉）           |
| ラット | M8、M9（シクロヘキサン環の 4 位の炭素の酸化体〈シス異性体〉）          |
| ウサギ | M1、M2、M3、M4、M8、M9、M10（シクロヘキサン環の 3 位の炭素の酸化体） |
| イヌ  | なし                                          |
| サル  | M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M9、M10、M12          |
| ヒト  | M1、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M9、M10              |

#### 4.3.2 *in vitro* における代謝酵素の検討（CTD 4.2.2.4：試験番号 CD2010/00300）

ヒト CYP 分子種発現系（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）に、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体（5 µmol/L）を添加したときの、本薬の代謝物が検討された。CYP2C8 発現系では、M2、M3、M4、M5、M6、M7、M8、M9/M22、M10 及び M17 が認められた。CYP3A4 発現系では、M8 及び

M9/M22 が認められたが、本薬の 5%が代謝されたのみであった。その他の CYP 発現系では、代謝物は認められなかった。

また、ヒト肝ミクロソームに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (5 µmol/L) を添加したとき、M8、M9/M22 及び M10 が認められた。ヒト肝ミクロソームに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (5 µmol/L) と各 CYP 分子種の阻害作用を有する化合物<sup>7)</sup>を添加したとき、CYP2C8 の阻害作用を有する薬剤 (モンテルカスト) により、M8、M9/M22 及び M10 の生成はそれぞれ 45%、38%及び 43%減少した。

以上より、申請者は、ヒトにおける本薬の代謝には主に CYP2C8 が関与すると考えると説明している。

#### 4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.4 : 試験番号 CD2008/01663 及び 2018N386289)

胆管カニューレ未挿入及び胆管カニューレ施術後の雄性ラットに本薬 [<sup>14</sup>C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞又は胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 168 時間後までの血漿中には、未変化体 (投与放射能濃度の 90.7%) のみが認められた。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 12~24 時間後までの尿中には主に未変化体、M2、M8 及び M9 が検出され、投与放射能に対する割合はそれぞれ 0.8%、0.7%、4.0%及び 1.4%であった。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性ラットから採取された投与 96 時間後までの糞中には主に未変化体、M2、M8 及び M9 が検出され、投与放射能に対する割合はそれぞれ 32.8%、5.4%、30.6%及び 9.6%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性ラットから採取された投与 72 時間後までの胆汁中には主に未変化体、M2、M8 及び M9 が検出され、投与放射能に対する割合はそれぞれ 17.5%、2.1%、13.8%及び 3.7%であった。

胆管カニューレ未挿入及び胆管カニューレ施術後の雄性サルに本薬 [<sup>14</sup>C] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、血漿、尿、糞又は胆汁中代謝物が検討され、以下の結果が得られた。

- 胆管カニューレ未挿入の雄性サルから採取された投与 8 時間後までの血漿中には主に未変化体及び M18 (グルクロン酸抱合体) が検出され、血漿中放射能に対する割合は 56.4%及び 21.5%であった。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性サルから採取された投与 24 時間後までの尿中には主に M8、M9/M22 及び M10 が検出され、投与放射能に対する割合はそれぞれ 3.3%、2.0%及び 2.3%であった。
- 胆管カニューレ未挿入の雄性サルから採取された投与 48 時間後までの糞中には主に未変化体、M8 及び M10 が検出され、投与放射能に対する割合はそれぞれ 38.6%、7.7%及び 7.3%であった。
- 胆管カニューレ挿入施術後の雄性サルから採取された投与 24 時間後までの胆汁中には主に未変化体及び M10 が検出され、投与放射能に対する割合は 17.2%及び 6.8%であった。

<sup>7)</sup> 以下の化合物が CYP の阻害作用を有する化合物として用いられた。

CYP1A2: フラフィリン、CYP2C8: モンテルカスト、CYP2C9: スルファフェナゾール、CYP2C19: ベンジルニルパノール、CYP2D6: キニジン、CYP3A4: アザムリン

#### 4.4 排泄

##### 4.4.1 尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5 : 試験番号 CD2008/00100 及び 2018N355713)

申請者は、以下の検討結果に基づき、本薬及び代謝物は主に糞中に排泄されると考えると説明している。

- 雌雄ラットに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、尿及び糞中放射能排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率（雌/雄）は 8.7/10.5% 及び 87.5/86.3% であった。
- 胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中放射能排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。投与 96 時間後までの尿、糞及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ 6.6%、45.7% 及び 42.0% であった。
- 雄性サルに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、尿及び糞中放射能排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。投与 168 時間後までの尿及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 13.4% 及び 77.5% であった。
- 胆管カニューレ処置を施した雄性サルに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 10 mg/kg を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中放射能排泄率（投与放射能に対する割合）が検討された。投与 168 時間後までの尿、糞及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ 15.8%、24.1% 及び 53.0% であった。

##### 4.4.2 乳汁中排泄

本薬の乳汁中排泄については検討されていない。申請者は、妊娠期間中に本薬（7 mg/kg）を経口投与並びに M2（2.5 mg/kg）、M3（3.2 mg/kg）及び M13（1.8 mg/kg）を皮下投与したラットの母体から生まれた乳仔（生後 10 日）の血漿中に本薬及び本薬の代謝物が検出されたこと（本薬、M2、M3 及び M13 の  $C_{\max}$  はそれぞれ 18.6～38.5  $\mu\text{g/mL}$ 、3.5～17.9 ng/mL、0.4～3.3 ng/mL 及び定量下限～1.2 ng/mL）（5.5 参照）を踏まえると、乳汁中に移行する可能性があることから、添付文書において、本薬投与時には治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する旨を注意喚起すると説明している。

#### 4.R 機構における審査の概略

機構は、ラット反復投与試験において、投与 1 日目に比較して投与 4 週目又は 13 週目で本薬未変化体の曝露量が高い傾向であることが認められたことから（4.1.2.1 項参照）、本薬を反復経口投与したときの蓄積性について説明するよう申請者に求め、申請者は以下のように回答した。

投与 1 日目と比較して投与 4 週目又は 13 週目で本薬未変化体の曝露量が高かった理由として、本薬の消失半減期がヒト（0.9～2.1 時間）に比べ、ラット（33.5～37.2 時間）で長いことが考えられる。

なお、臨床薬理試験において外国人に本薬 15～100 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき、本薬未変化体の血漿中濃度は投与 1 日目と 14 日目で同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかったことから（6.2.2 参照）、臨床使用時に本薬の反復投与による曝露量の蓄積が起こる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の試験（*in vitro* 溶血性試験）が実施された。また、一部の毒性試験において、本薬の代謝物を用いた毒性評価が実施された。なお、*in vivo* 試験において、特に記載がない限り、溶媒として 1%メチルセルロース水溶液が用いられた。

### 5.1 単回投与毒性試験

マウス、ラット、イヌ及びサルを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 12）。

表 12 単回投与毒性試験

| 試験系                | 投与経路 | 用量<br>(mg/kg)                         | 主な所見                                                                                                                                                | 概略の致死量<br>(mg/kg) | 添付資料<br>CTD             |
|--------------------|------|---------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------|
| 雌<br>マウス<br>(CD-1) | 経口   | 300、<br>1,000、<br>1,500、<br>2,000     | 死亡：1,500（3/6 例）、2,000（4/6 例）<br>活動性低下、冷感、皮膚弾力性低下、粗毛、便量減少、<br>腺胃粘膜の赤色化<br><br>≥300：半眼<br>≥1,000：体重減少、糞便異常                                            | 1,000～1,500       | 4.2.3.1<br>CD2009/00778 |
| 雌<br>ラット<br>(SD)   | 経口   | 1,000、<br>1,500、<br>2,000             | 死亡：1,500（3/6 例）、2,000（3/6 例）<br>活動性低下、歩行異常、消瘦、粗毛、赤色・褐色の鼻汁、<br>肛門周囲の汚れ、体重減少、腺胃・腸間膜リンパ節の赤<br>色化<br><br>≥1,000：糞便異常<br>≥1,500：脱水、半眼<br>≥2,000：円背位、便量減少 | 1,000～1,500       | 4.2.3.1<br>CD2009/00777 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル) | 経口   | 6、20、<br>60、120、<br>180 <sup>a)</sup> | ≥20：糞便異常<br>≥120：嘔吐、摂餌量の低下、体重減少                                                                                                                     | >180              | 4.2.3.1<br>CD2006/01837 |
| 雌雄<br>カニクイザル       | 経口   | 10、30、<br>100、<br>300、600             | ≥10：摂餌量の低下<br>≥100：糞便異常<br>≥300：嘔吐                                                                                                                  | >600              | 4.2.3.1<br>CD2009/00639 |

a) 雌雄各 1 例に 7 日間間隔で漸増単回投与した。

### 5.2 反復投与毒性試験

マウス（13 週間）、ラット（4、13 及び 26 週間）、イヌ（4 及び 13 週間）及びサル（13 及び 39 週間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 13）。主な毒性所見として、赤血球造血の亢進（マウス、ラット、イヌ及びサル）、複数の器官・組織の血栓症（マウス及びラット）、胃のびらん・潰瘍・出血（マウス、ラット、イヌ及びサル）、心筋の変性・壊死（マウス及びラット）及び神経線維変性（マウス）が認められたが、これらの所見は本薬の薬理作用又は薬理作用の過剰発現による二次的な影響と判断された。なお、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及びサル 39 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：4 mg/kg/日、サル：3 mg/kg/日）における曝露量（ $C_{max}$  及び AUC）は、最高臨床用量（24 mg、1 日 1 回）投与時の曝露量と比較して、 $C_{max}$  で 96.5 倍及び 1.35 倍、AUC で 663 倍及び 2.95 倍であった。

表 13 反復投与毒性試験

| 試験系          | 投与経路 | 投与期間                     | 用量 (mg/kg)                   | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 無毒性量 (mg/kg) | 添付資料 CTD                |
|--------------|------|--------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------------------|
| 雌雄マウス (CD-1) | 経口   | 13 週 (1 回/日)             | 0、3、30、60                    | 死亡又は切迫屠殺：60 (雄 1/54 例、雌 4/54 例)<br>≥3：網状赤血球数の高値、脾臓 (マクロファージ)・腎臓 (尿細管) の色素沈着、脈絡膜充血 <sup>a)</sup><br>≥30：後肢運動制限、皮膚の赤色化・蒼白化、赤血球造血の亢進、血小板数の低値、血清総ビリルビン・クレアチニン・トリグリセリドの高値、血清グルコースの低値、肝臓・脾臓・心臓・腎臓の重量高値、複数の器官・組織 (網膜含む) のうっ血・血栓症・出血、肝臓・脾臓の髄外造血、骨髓の赤芽球過形成、肝臓 (クッパー細胞) の色素沈着、心臓の血栓症関連所見 (心筋変性・壊死、心筋・血管周囲線維化、血管炎等)、腎臓の片側性びまん性壊死・増殖性糸球体腎症・尿管管内硝子円柱・好塩基性尿細管、坐骨神経の神経線維変性、腰髄の軸索変性、筋繊維萎縮<br>60：体重増加量・摂餌量の低値、振戦、間代性痙攣、血清尿素の高値、胸腺のリンパ組織壊死・萎縮、胃のびらん・潰瘍 | 3            | 4.2.3.2<br>2011N112096  |
| 雌雄マウス (CD-1) | 経口   | 13 週 (1 回/日)             | 0、6、20 <sup>b)</sup>         | ≥6：皮膚の赤色化・紫色化、全身の暗色化、血小板数の低値、血清グルコースの低値、脾臓の重量高値、脾臓の腫大、複数の器官・組織のうっ血、末梢血・骨髓・脾臓の赤血球造血の亢進、肝臓 (クッパー細胞) の色素沈着、網膜血管のうっ血、脈絡膜の充血、腰部神経根の軸索変性<br>20：呼吸数の増加、血清クレアチニンの高値、心臓の重量高値、胸腺の重量低値、腎臓 (尿細管) の色素沈着、坐骨神経の軸索変性、胸腺皮質のリンパ組織萎縮                                                                                                                                                                                                                    | —            | 4.2.3.2<br>2014N199031  |
| 雌雄ラット (SD)   | 経口   | 4 週 (1 回/日)              | 0、2、7、20                     | ≥2：総鉄結合能の高値、骨髓の赤芽球過形成、脾臓の髄外造血亢進<br>≥7：赤血球造血の亢進、血清総タンパク・グロブリンの低値、胃のびらん・潰瘍・出血・化膿性炎症・粘膜下浮腫<br>20：好中球数・単球数・好塩基球数の高値、血小板数の低値、不飽和鉄結合能の高値、血清総ビリルビン・トリグリセリドの高値、血清コレステロールの低値、脾臓の重量高値、肝臓の門脈周囲肝細胞空胞化                                                                                                                                                                                                                                            | 2            | 4.2.3.2<br>RD2007/01333 |
| 雌雄ラット (SD)   | 経口   | 13 週 (1 回/日)<br>+休薬 4 週間 | 0、0.8、4、20、100 <sup>c)</sup> | 死亡又は切迫屠殺：20 (雄 1/23 例)、100 (雄 10/23 例、雌 5/23 例)<br>円背位、削瘦、脱力、呼吸異常、立毛、蒼白化、半眼、鼻・口からの赤色分泌物、虚脱、痙攣、摂餌量・体重増加量の低値、体重の低値<br>≥4：赤血球造血の亢進、白血球数の低値<br>≥20：四肢の皮膚発赤、血液の濃縮・暗色化、臓器の暗色化、血小板数の低値、血漿トリグリセリド・不飽和鉄結合能・尿素の高値、血漿鉄の低値、心臓の弁膜症・心房血栓・弁膜血栓・心内膜過形成・心筋症、肺の慢性受動性うっ血、腎臓の梗塞・血栓・皮質尿細管色素沈着、塩基性尿細管、脳の神経網の局所変性、腺胃のびらん・潰瘍・粘膜下炎症細胞浸潤・出血・血管内膜肥厚<br>100：血漿コレステロールの高値<br>回復性：あり (心臓の弁膜症・心房血栓・弁膜血栓・心内膜過形成・心筋症、腎臓、胃の粘膜下炎症細胞浸潤、骨髓の造血亢進、脾臓の色素沈着が認められた)            | 4            | 4.2.3.2<br>CD2009/00951 |
| 雌雄ラット (SD)   | 経口   | 26 週 (1 回/日)             | 0、0.8、4、10 <sup>d)</sup>     | 死亡又は切迫屠殺：10 (雄 11/21 例)<br>振戦、四肢の運動制限、歩行異常、協調運動障害、被毛光沢の消失、立毛、鼻口部の赤色分泌液、削瘦、衰弱、背骨の突出、不規則性呼吸、浅呼吸、皮膚の蒼白化、活動性低下、接触時冷感、円背位<br>≥0.8：皮膚の発赤、血清鉄・不飽和鉄結合能・総鉄結合能の高値<br>≥4：赤血球造血の亢進、血小板数・リンパ球数の低値、血清トリグリセリドの高値、血清コレステロール・グルコース・尿素・総タンパク・アルブミン・カルシウム・カリウムの低値、心臓の出血<br>10：体重増加量・摂餌量の低値、好中球数の高値、骨髓の赤芽球過形成、肝臓・脾臓の髄外造血亢進、複数の器官・組織の血栓症・うっ血、網膜のうっ血、心臓の弁変性・心内膜過形成・炎症・心                                                                                    | 4            | 4.2.3.2<br>2011N126130  |

| 試験系                | 投与経路 | 投与期間            | 用量<br>(mg/kg)                                                     | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 無毒性量<br>(mg/kg) | 添付資料<br>CTD             |
|--------------------|------|-----------------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|
|                    |      |                 |                                                                   | 筋変性・心筋壊死、腎臓の硝子円柱・好塩基性尿細管・硝子滴・色素沈着、肝臓の小葉中心性肝細胞萎縮、胃のびらん、胸腺の萎縮・壊死、副腎皮質の肥大                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |                         |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル) | 経口   | 4 週<br>(1 回/日)  | 0 <sup>e)</sup> 、3、30、90                                          | 死亡又は切迫屠殺：90 (雄 3/3 例、雌 3/3 例) <sup>h)</sup><br>活動性低下、摂餌量の低値、糞便異常、削瘦、皮膚弾力性低下、流涎、歯肉の赤色化、嘔吐、胃のびらん・潰瘍・出血<br><br>≥3：赤血球造血の亢進、骨髄の赤芽球過形成<br>≥30：体重・体重増加量の低値、血小板数・白血球数の高値、血清不飽和鉄結合能の高値、血清アルブミン・鉄・総鉄結合能の低値、胸腺の重量低値、骨髄のうっ血、脾臓・肝臓の髄外造血亢進、肺の巨核球増加、胸腺のリンパ球減少<br>90：血清グルコースの低値                                                                                        | 3               | 4.2.3.2<br>RD2007/01336 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル) | 経口   | 13 週<br>(1 回/日) | 0 <sup>e)</sup> 、1、3、30 <sup>g)</sup> (雄)、30/15 (雌) <sup>h)</sup> | 死亡又は切迫屠殺：30 (雄 2/6 例)、30/15 (雌 2/6 例)<br>振戦、ふらつき、協調運動障害、旋回運動、歩行異常、痙攣、虚脱、接触及び音への過敏反応、異常呼吸音、努力性呼吸、脱力、鎮静、流涎<br><br>≥3：赤血球造血の亢進<br>30、30/15：体重・摂餌量の低値、削瘦、嘔吐、下痢、皮膚・歯肉の発赤、血漿不飽和鉄結合能・尿素・クレアチニン・トリグリセリドの高値、血漿鉄・グルコース・コレステロールの低値、複数の器官・組織の赤色化・暗色化・うっ血、骨髄の造血亢進、脾臓の髄外造血亢進<br><br>回復性：あり                                                                            | 3               | 4.2.3.2<br>CD2009/00952 |
| 雌雄<br>カニクイザル       | 経口   | 13 週<br>(1 回/日) | 0、5、20、100                                                        | ≥5：赤血球造血の亢進<br>≥20：血清グルタミン酸デヒドロゲナーゼの高値 <sup>i)</sup> 、骨髄の赤芽球過形成<br>100：体重の低値、糞便異常、流涎、衰弱、活動性低下、脱水、血小板数の低値、血清トリグリセリド・ALT の高値、血清総タンパク・アルブミン・カルシウム・リン・コレステロールの低値、胸腺の重量低値、肺出血、胸腺の萎縮<br><br>回復性：あり (赤血球粒度分布幅の高値、網状赤血球数・平均赤血球容積・平均赤血球ヘモグロビン量・血小板数の低値、血清コレステロールの低値が認められた)                                                                                       | 20              | 4.2.3.2<br>2010N108482  |
| 雌雄<br>カニクイザル       | 経口   | 39 週<br>(1 回/日) | 0、3、10、50                                                         | ≥3：赤血球造血の亢進、骨髄の赤芽球過形成<br>≥10：体重増加量の低値、皮膚の発赤、網膜血管のうっ血、視神経乳頭の充血、血小板数の低値、血清 ALP・ビリルビン・総鉄結合能・不飽和鉄結合能の高値、血清鉄・グルコースの低値、複数の器官・組織 (腎臓・肝臓・脳の脈絡叢・眼の脈絡膜を含む) のうっ血、腎臓の尿細管色素沈着、脳の脈絡叢の単核細胞浸潤・限局性出血、胃の粘膜出血・びらん・潰瘍<br>50：眼瞼下垂、散瞳、リンパ球数の低値、腎細動脈肥大・過形成、脳幹の炎症、骨格筋の筋線維再生・変性<br><br>回復性：あり (赤血球造血の亢進、腎臓の尿細管色素沈着、脾臓の色素沈着・髄外造血亢進、複数の器官・組織のうっ血、脳の脈絡叢の単核細胞浸潤、胃小窩、骨格筋の筋線維再生が認められた) | 3               | 4.2.3.2<br>2011N126131  |

a) 組織学的異常を伴わなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

b) 対照群に 25 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4) が、本薬投与群にヒト代謝物 M2、M3 及び M13 が 2.0、2.5 及び 1.3 mg/kg/日 で、それぞれ 1 日 1 回併用皮下投与された。

c) 一部の生存例が試験 60 日目に剖検され、残りの動物については投与が中止され、休薬群に供された。

d) 10 mg/kg/日 群の雄で生存率の低下等が認められたため、試験 20 週に投与が中止された。

e) ゼラチンカプセルが投与された。

f) 雄 1 例が試験 12 日目に安楽死され、残りの動物は試験 19 日目に安楽死された。

g) 雄の生存例は試験 60 日目に、雌の生存例は試験 72 日目に投与期間終了時剖検群又は休薬群に割り付けられた。

h) 試験 1 週目に摂餌量の低値及び体重の低値が認められたため、最長 10 日間休薬の後、試験 17 日目に 15 mg/kg/日に減量された。

i) 血清 ALT が認められた 100 mg/kg/日 群とともに、肝臓の病理組織学的変化は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ（L5187Y/TK<sup>+/+</sup>細胞）を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験としてラットを用いた骨髓小核試験、ラット及びマウスを用いた骨髓染色体異常試験、ラット及びマウスを用いた肝コメットアッセイが実施された（表 14）。また、本薬の 6 種類のヒト代謝物について、細菌を用いた復帰突然変異試験（M2、M3、M4、M5、M6 及び M13）、マウスリンフォーマ（L5187Y/TK<sup>+/+</sup>細胞）を用いた遺伝子突然変異試験（M2、M3 及び M13）、マウスを用いた骨髓染色体異常試験（M13）及びマウスを用いた肝コメットアッセイ（M13）が実施された。本薬のラットを用いた骨髓小核試験において、2,000 mg/kg/日群で小核を有する多染性赤血球の高値が認められたものの、赤血球造血を亢進させる化合物は遺伝毒性と異なる機序により小核含有赤血球の高値を引き起こすとされていること（Mutat Res. 2007; 627: 78-91）及び本薬のラットを用いた肝コメットアッセイの結果が陰性であったことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。また、M13 について、マウスリンフォーマを用いた遺伝子突然変異試験の結果が陽性であったものの、マウスを用いた肝コメットアッセイにおいて、推定最大曝露量の 100 倍以上に相当する 100 mg/kg の結果は陰性であったこと並びに細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスを用いた骨髓染色体異常試験の結果は陰性であったことから、M13 は臨床使用において遺伝毒性を示さないと判断された。



表 14 遺伝毒性試験

| 試験の種類                                                                                           |                       | 試験系                                                                                 | S9<br>(処理) | 濃度 (μg/plate 又は μg/mL)<br>用量 (mg/kg/日)                                                                                         | 試験成績                          | 添付資料<br>CTD                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------------------|
| in vitro                                                                                        | 細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames) | ネズミチフス菌：<br>TA98、<br>TA100、<br>TA1535、<br>TA1537<br><br>大腸菌：<br>WP2uvrA<br>(pKM101) | －/＋        | 本薬：0、5、15、50、150、500                                                                                                           | 陰性                            | 4.2.3.3.1<br>(WD2007/01575)                |
|                                                                                                 |                       |                                                                                     |            | M2：0、150、500、1,500、2,500、5,000                                                                                                 | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2011N120130)                 |
|                                                                                                 |                       |                                                                                     |            | M3：0、150、500、1,500、2,500、5,000                                                                                                 | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2011N119269、<br>2011N119441) |
|                                                                                                 |                       |                                                                                     |            | M4：0、50、150、500、1,500、2,500、5,000                                                                                              | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2012N143001)                 |
|                                                                                                 |                       |                                                                                     |            | M5：0、50、150、500、1,500、2,500、5,000                                                                                              | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2012N150862)                 |
|                                                                                                 |                       |                                                                                     |            | M6：0、50、150、500、1,500、2,500、5,000                                                                                              | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2012N150330)                 |
|                                                                                                 |                       |                                                                                     |            | M13：0、150、500、1,500、2,500、5,000                                                                                                | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2011N120131)                 |
|                                                                                                 | ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験  | L5178Y マウスリンフォーマ細胞                                                                  |            | 本薬：<br>－/＋、3 時間：0、10、20、30、40、50、60、70<br>－、24 時間：0、5、10、20、25、30                                                              | 陰性                            | 4.2.3.3.1<br>(WD2007/01578)                |
|                                                                                                 |                       |                                                                                     |            | M2：<br>－、3 時間：0、600、1,000、1,100、1,200、1,278.4<br>－、24 時間：0、800、900、1,025、1,100、1,150<br>＋、3 時間：0、200、1,000、1,150、1,250、1,278.4 | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2011N124122)                 |
|                                                                                                 |                       |                                                                                     |            | M3：<br>－/＋、3 時間：0、500、1,200、1,400、1,600、1,711<br>－、24 時間：0、500、1,000、1,100、1,200、1,300                                         | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2011N120944)                 |
| M13：<br>－、3 時間：0、200、250、300、340、380<br>－、24 時間：0、100、250、350、425<br>＋、3 時間：0、40、60、120、140、160 |                       |                                                                                     |            | 陽性 <sup>a)</sup><br>(－、24 時間、425；<br>＋、3 時間、160)                                                                               | 4.2.3.7.5<br>(2011N120224)    |                                            |
| in vivo                                                                                         | げっ歯類を用いる小核試験          | 雄ラット (SD) 骨髄                                                                        |            | 本薬：0、1,000、2,000<br>(経口、24 時間間隔 2 回)                                                                                           | 陽性<br>(2,000)                 | 4.2.3.3.2<br>(WD2007/01574)                |
|                                                                                                 | げっ歯類を用いる染色体異常試験       | 雄ラット (SD) 骨髄                                                                        |            | 本薬：0、500、1,000、2,000<br>(経口、単回)                                                                                                | － <sup>b)</sup>               | 4.2.3.3.2<br>(2012N133264)                 |
|                                                                                                 |                       | 雄マウス (CD-1) 骨髄                                                                      |            | M13：0、25、100、200<br>(静脈内、単回)                                                                                                   | 陰性                            | 4.2.3.7.5<br>(2012N132787)                 |
|                                                                                                 | コメットアッセイ              | 雄ラット (SD) 肝臓                                                                        |            | 本薬：0、250、500、1,000<br>(経口、21～22 時間間隔 2 回)                                                                                      | 陰性                            | 4.2.3.3.2<br>(2012N139517)                 |
|                                                                                                 |                       | 雄マウス (CD-1) 肝臓                                                                      |            | M13：0、25、100、200<br>(静脈内、21 時間間隔 2 回)                                                                                          | 実施した 3 試験のうち 1 試験で陽性<br>(200) | 4.2.3.7.5<br>(2011N24885)                  |

a) S9 mix 非存在下 24 時間処理で小コロニー及び大コロニーの高値、S9 mix 存在下 3 時間処理で小コロニーの高値が認められた。

b) 全ての投与群において投与 16 時間後に骨髄リンパ球の分裂指数の顕著な低値が認められたこと、形態変化により染色体の観察が困難であったこと、及び 2,000 mg/kg/日群では試験 2 日に 6 例中 2 例に死亡が認められ、評価に必要な動物数が得られなかったことから、染色体異常解析は実施されなかった。

## 5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された (表 15)。いずれの試験においても腫瘍性変化は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断された。マウス及びラットにおける非発がん量 (マウス：3 mg/kg/日、ラット：4 mg/kg/日 (雄) 及び 7 mg/kg/日 (雌)) における曝露量 (AUC) は、最高臨床用量 (24 mg、1 日 1 回) 投与時の曝露量と比較して、201 倍、751 倍及び 1,208 倍であった。

表 15 がん原性試験

| 試験系    | 投与経路                            | 投与期間                                                       | 主な病変   | 性  | 用量 (mg/kg)                                                                                          |                   |                   |                   |                 | 非発がん量 (mg/kg)  | 添付資料 CTD                   |
|--------|---------------------------------|------------------------------------------------------------|--------|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------------------|
|        |                                 |                                                            |        |    | 0 <sup>a)</sup>                                                                                     | 0.2 <sup>b)</sup> | 0.8 <sup>c)</sup> | 0.8 <sup>b)</sup> | 3 <sup>b)</sup> |                |                            |
|        |                                 |                                                            |        |    | 60                                                                                                  | 60                | 60                | 60                | 60              |                |                            |
| 雌雄マウス  | 経口                              | 104 週<br>(1 回/日)                                           | 腫瘍性病変  | 雄雌 | なし                                                                                                  |                   |                   |                   |                 | 3              | 4.2.3.4.1<br>(2014N221714) |
|        |                                 |                                                            | 非腫瘍性病変 |    | 種々の器官・組織のうっ血、脾臓・肝臓の髄外造血亢進、坐骨神経の変性、骨髄過形成、種々の器官・組織の血管炎・血管周囲炎、脾臓マクロファージ・肝臓クッパー細胞・腎尿細管の色素沈着、胸腺のリンパ濾胞過形成 |                   |                   |                   |                 |                |                            |
| 雌雄ラット  | 経口                              | 雄：90～95 週 <sup>d)</sup><br>雌：99 週 <sup>e)</sup><br>(1 回/日) | 主な病変   | 性  | 用量 (mg/kg)                                                                                          |                   |                   |                   |                 | 4 (雄)<br>7 (雌) | 4.2.3.4.1<br>(2014N196080) |
|        |                                 |                                                            |        |    | 0 <sup>a)</sup>                                                                                     | 0.02              | 0.1               | 0.8               | 雄：4<br>雌：7      |                |                            |
|        |                                 |                                                            |        | 匹  | 70                                                                                                  | 70                | 70                | 70                | 70              |                |                            |
|        |                                 |                                                            | 腫瘍性病変  | 雄雌 | なし                                                                                                  |                   |                   |                   |                 |                |                            |
| 非腫瘍性病変 | 腺胃のびらん、進行性心筋症、心房内血栓、種々の器官・組織の血栓 |                                                            |        |    |                                                                                                     |                   |                   |                   |                 |                |                            |

a) 1%メチルセルロース、0.2% Tween 80、5 mmol/L NaOH を含む水溶液が用いられた。

b) ヒト代謝物 M2、M3 及び M13 が 2.0、2.5 及び 1.3 mg/kg/日で 1 日 1 回併用皮下投与された。

c) 25 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4) が 1 日 1 回併用皮下投与された。

d) 4 mg/kg/日群で生存率の低下が認められたため、試験 91 週目から休薬され、試験 94 週目から剖検が開始された。また、対照群でも生存率の低下が認められたため、残りの全投与群については試験 96 週目から休薬され、試験 97 週目から剖検を開始された。

e) 対照群で生存率の低下が認められたため、試験 100 週目から全投与群で剖検が開始された。

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された (表 16)。ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、生存胎児数の低値等が認められたものの、催奇形性は認められなかった。これらの生殖発生毒性試験のラット及びウサギでの無毒性量 (7 及び 60 mg/kg/日) における曝露量 ( $C_{max}$  及び AUC) は、最高臨床用量 (24 mg、1 日 1 回) 投与時の曝露量と比較して、 $C_{max}$  で 107 倍及び 24.3 倍、AUC で 722 倍及び 166 倍であった。以上を踏まえ、申請者は、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ本薬を投与することが可能である旨を注意喚起すると説明している。

表 16 生殖発生毒性試験

| 試験の種類                 | 試験系                 | 投与経路 | 投与期間                              | 用量 (mg/kg)               | 主な所見                                                                                                                                                 | 無毒性量 (mg/kg)                    | 添付資料 CTD                 |
|-----------------------|---------------------|------|-----------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|--------------------------|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生試験     | 雄ラット (SD)           | 経口   | 交配 28 日前～交配開始後 14 日 (1 回/日)       | 0、0.8、4.0、20             | 死亡又は切迫屠殺：20 (2/25 例)<br>流産、消化管の暗赤色巣等<br>≥4：精囊の重量低値<br>20：前立腺の重量低値<br>受胎能・生殖能に影響なし                                                                    | 受胎能、初期胚発生：20                    | 4.2.3.5.1 (CD2009/00389) |
|                       | 雌ラット (SD)           | 経口   | 交配 15 日前～妊娠 6 日 (1 回/日)           | 0、2、7、100                | 死亡又は切迫屠殺：100 (1/25 例)<br>100：体重増加量・摂餌量の低値、黄体数・着床数・生存胎児数の低値、着床後胚死亡率の高値                                                                                | 受胎能、初期胚発生：7                     | 4.2.3.5.1 (CD2009/00236) |
| 胚・胎児発生試験              | 雌ラット (SD)           | 経口   | 妊娠 6～17 日 (1 回/日)<br>帝王切開：妊娠 21 日 | 0、0.5、7、60               | 60：流産、体重増加量・摂餌量の低値、着床後死亡率の高値、生存胎児数の低値、胎児の肋骨変異 (第 13 肋骨の短小、肋骨対・胸椎骨化数の低値)                                                                              | 胚・胎児発生：7                        | 4.2.3.5.2 (CD2009/00338) |
|                       | 雌ウサギ (Dutch-Belted) | 経口   | 妊娠 7～19 日 (1 回/日)<br>帝王切開：妊娠 29 日 | 0、4、30、60                | 死亡又は切迫屠殺：60 (2/22 例)<br>体重・摂餌量の低値、一般状態の悪化 (糞便異常等)、流産 <sup>a)</sup><br>≥4：体重増加量の低値、同腹児数・生存胎児数/腹の低値、着床数の低値 <sup>b)</sup><br>30：着床後死亡率の高値 <sup>c)</sup> | 胚・胎児発生：60                       | 4.2.3.5.2 (CD2009/00390) |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 | 雌ラット (SD)           | 経口   | 母動物：妊娠 6 日～授乳 20 日 (1 回/日)        | 0、0.8、7、40 <sup>d)</sup> | 母動物：<br>40：体重増加量・摂餌量の低値<br>F1 出生児：<br>40：生存率・哺育率の低値、出生児死亡の高値、出生児数/腹・同腹児数の低値、出生児体重・体重増加量の低値、腹部表面の限局性膨隆 <sup>e)</sup>                                  | 母動物 (生殖能)：7<br>F1 出生児の発生・生後発育：7 | 4.2.3.5.3 (2018N365151)  |

a) 体重及び摂餌量の低値が認められたことから、本薬による母動物毒性の二次的な影響であると判断された。

b) 着床数の低値及びそれに続く同腹児数及び生存胎児数/腹の低値は投与期間よりも前に起きた影響であると考えられることから、本薬投与に関連する変化ではないと判断された。

c) 30 mg/kg/日以外の投与群では背景値 (1.6～11.7%) の範囲内であり、用量依存性は認められなかったことから、本薬投与に関連する変化ではないと判断された。

d) 対照群に 25 mmol/L リン酸緩衝液 (pH 7.4)、本薬投与群にヒト代謝物 M2、M3 及び M13 が 2.5、3.2 及び 1.8 mg/kg/日で 1 日 2 回併用皮下投与された。

e) 剖検において他に特筆すべき所見は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと判断された。

## 5.6 局所刺激性試験

ウシ角膜を用いた混濁度及び透過性試験が実施され、本薬は眼刺激性を示さないと判断された (表 17)。

表 17 局所刺激性試験

| 試験の種類           | 試験型    | 試験方法                                                                | 主な所見                                              | 添付資料 CTD              |
|-----------------|--------|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------|
| 摘出ウシ角膜試験 (BCOP) | 摘出ウシ角膜 | 0% <sup>a)</sup> 、5%、10%、20%軟膏を角膜に適用し、角膜の混濁度及びフルオレセインの透過性に基づき刺激性を評価 | 0%、5%、10%、20%軟膏の刺激性スコアは 1.31、3.03、1.64、0.80 であった。 | 4.2.3.6 (2016N293568) |

a) ワセリンが用いられた。

## 5.7 その他の試験

### 5.7.1 皮膚感作性試験

局所リンパ節試験が実施され、本薬は皮膚感作性を示さないと判断された (表 18)。

表 18 皮膚感作性試験

| 試験の種類              | 試験型              | 試験方法                                                                                                                             | 主な所見                                     | 添付資料<br>CTD              |
|--------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------|
| 局所リンパ節試験<br>(LLNA) | 雌マウス<br>(CBA/Ca) | 0% <sup>a)</sup> 、0.5%、1%、2%軟膏を両耳介に連続3日間塗布後、試験6日に <sup>3</sup> H-methyl-thymidineを静脈内投与した5時間後に両耳介のリンパ節を採取し、細胞懸濁液をシンチレーションカウンタで測定 | 0%、0.5%、1%、2%軟膏の刺激指数は1.18、1.24、1.95であった。 | 4.2.3.6<br>(2012N132983) |

a) ワセリンが用いられた。

### 5.7.2 毒性発現の機序に関する試験

全血を用いた *in vitro* 溶血性試験、消化管への影響に関する検討試験及び血中グルコース濃度への影響に関する検討試験が実施された（表 19）。その結果、本薬は溶血性を示さないと判断された。本薬を静脈内及び経口投与した際に、同程度の曝露量において同様の所見が認められたことから、本薬の胃に対する影響は、本薬の局所刺激性ではなく、全身曝露による影響と判断された。また、採血直後に処理した試料において血漿グルコース濃度の低値が認められたことから、血中グルコース濃度の低値は、採血後の赤血球によるグルコース消費量の増加ではなく、*in vivo* の影響であると判断された。

表 19 毒性発現の機序に関する試験

| 試験系                   | 試験方法                                                                     | 主な所見                                                      | 添付資料<br>CTD                 |
|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>in vitro</i> 溶血性試験 | 0.5、1、2 mg/mL の濃度でラット全血に添加し、溶血の有無を評価                                     | 1 及び 2 mg/mL で 3%及び 12%の溶血が認められたが、0.5 mg/mL で溶血は認められなかった。 | 4.2.3.7.7<br>(CD2008/01038) |
|                       | 48.8、95.2、181.8 µg/mL の濃度でヒト全血に添加し、溶血の有無を評価                              | 溶血は認められなかった。                                              | 4.2.3.7.7<br>(2012N131637)  |
| 消化管への影響に関する検討         | 雄 SD ラットに 0、20、40 mg/kg/日の用量で 14 日間静脈内投与し、胃の病理組織学的検査を実施                  | 腺胃のびらん・潰瘍・出血・混合炎症細胞浸潤が認められた。                              | 4.2.3.7.7<br>(CD2008/01740) |
| 血中グルコース濃度への影響に関する検討   | 雄 SD ラットに 0、60 mg/kg/日の用量で 14 日間経口投与し、ヘパリンチウム及びフッ化ナトリウム添加条件で血漿グルコース濃度を測定 | 採血直後の試料において血漿グルコースの低値が認められた。                              | 4.2.3.7.7<br>(2012N135152)  |

## 5.8 代謝物の評価

M2、M3 及び M13 を評価する目的で、マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験、マウスを用いたがん原性試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（胚・胎児発生に対する影響の評価も含む）において、M2、M3 及び M13 が本薬と併用投与された。申請者は、マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験において本薬単独投与と本薬及び代謝物併用投与との間で毒性プロファイルに明確な差異は認められなかったこと、また、マウスを用いたがん原性試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において投薬に関連する影響は認められなかったことから、M2、M3 及び M13 による新たな毒性が発現する可能性は低いと説明している。なお、M2、M3 及び M13 の無毒性量又は最大耐量での曝露量（AUC）は、最高臨床用量（24 mg、1 日 1 回）投与時の曝露量と比較して、マウスを用いた 13 週間反復投与毒性試験で 1.11 倍、0.96 倍及び 1.41 倍、マウスを用いたがん原性試験で 1.29 倍、1.04 倍及び 1.54 倍、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験で 1.95 倍、1.40 倍及び 2.24 倍であった。

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬の毒性試験における主な所見は全身性うっ血、血栓症及び多臓器病変（心臓、腎臓、脳、肝臓、肺、血管壁等）であり、これらは薬理作用に基づく Hct 値の高値及び血液粘稠度の増加による循環障害に起因するものと考えられる。既承認の ESA の毒性試験でも同様の変化が認められていることから、臨床使用に際しては、Hb 濃度のモニタリング及び本薬の用量調節により Hb 濃度を適切に管理することで、過剰な赤血球造血に関連する悪影響が発現するリスクを低減することが可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された国内第 III 相試験では、1 錠中に本薬を 1、2、4 又は 6 mg 含有するフィルムコーティング錠が用いられた。国内第 III 相試験で用いた 4 mg 錠と申請製剤の 4 mg 錠は同一である。各申請製剤間は溶出試験及び生物学的同等性試験により生物学的同等性が確認されている。

本薬の未変化体及び代謝物の生体試料中濃度は LC-MS/MS 法で測定された。血漿中未変化体濃度の定量下限値は、国内臨床試験では 0.1 ng/mL、生物学的同等性試験では 5 pg/mL であった。血漿中代謝物濃度及び尿中未変化体濃度の定量下限は 0.01～1 ng/mL であった。

#### 6.1.1 生物学的同等性及び食事の影響に関する試験（CTD 5.3.1.2：試験番号 207727 <2018 年 4 月～2018 年 6 月>）

##### ①生物学的同等性試験

日本人健康成人男性（52 例）を対象に、本薬の申請製剤 2 mg 錠及び 4 mg 錠の生物学的同等性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬の申請製剤 2 mg 錠と生物学的に同等である国内第 III 相試験製剤 2 mg 錠×2 錠又は 4 mg 錠×1 錠を、空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 5 日間以上と設定された。

ランダムに割り付けられた 52 例全例が薬物動態解析対象集団とされた<sup>8)</sup>。

4 mg 錠×1 錠に対する 2 mg 錠×2 錠の血漿中未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値の比〔90%信頼区間〕はそれぞれ 1.02 [0.97, 1.07] 及び 1.04 [0.97, 1.12] であり、2 mg 錠×2 錠及び 4 mg 錠×1 錠間の生物学的同等性が示された。

##### ②食事の影響に関する試験

日本人健康成人男性（目標症例数 12 例）を対象に、本薬 4 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響等を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、本薬 4 mg を空腹時又は慢性腎臓病の食事療法基準食摂取 30 分後に単回経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 12 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

食後投与期の空腹時投与期に対する  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-inf}$  の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、それぞれ 0.89 [0.73, 1.08] 及び 0.91 [0.82, 1.01] であった。申請者は、空腹時投与と比較して食後投与では  $C_{max}$

<sup>8)</sup> 1 例は、4 mg 錠×1 錠の投与のみ完了した。

がやや低下したものの、 $AUC_{0-inf}$ に対する食事の影響は認められなかったこと等から、本薬の用法に食事に関する規定は不要と判断したと説明している。

### 6.1.2 本薬の薬物動態に及ぼす胃内 pH の影響

申請者は、本薬は pH の上昇に伴い溶解性が高くなるが、食事の影響試験の結果を踏まえると（6.1.1 参照）、胃内 pH の変動が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと説明している。

### 6.1.3 ヒト生体試料を用いた試験

#### 6.1.3.1 本薬の未変化体及び代謝物のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用（CTD 4.2.2.4：試験番号 CD2008/01013、2013N167801、2014N223000 及び 2018N382188）

ヒト肝ミクロソームと各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の基質<sup>9)</sup>を本薬（0.1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下で培養し、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、本薬の未変化体は CYP2C8 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、 $IC_{50}$  値は 21  $\mu\text{mol/L}$  であった。一方、検討された他の CYP 分子種の基質の代謝に対して、本薬は明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト CYP 分子種（CYP1A2、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）を発現させたミクロソームと CYP 分子種の基質<sup>10)</sup>を本薬の 6 種類の代謝物（0.1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下で培養し、本薬の CYP 分子種の基質の代謝に対する阻害作用が検討された。その結果、M4 は CYP2C8、CYP2C19 及び CYP3A4 の基質の代謝に対して時間依存的に阻害作用を示した。一方、検討された CYP 分子種の基質の代謝に対して、M2、M3、M5、M6 及び M13 は明確な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームと各 CYP 分子種（CYP2C8、CYP2C19 及び CYP3A4）の基質<sup>11)</sup>を M4（0.1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下で培養し、各 CYP 分子種に対する M4 の阻害作用が検討された。その結果、検討された CYP 分子種の基質の代謝に対して、M4 は時間依存的な阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームと各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4）の基質を M3（0.07～100  $\mu\text{mol/L}$ ）及び NADPH 存在下で培養し、各 CYP 分子種に対する本薬の阻害作用が検討された。その結果、検討された CYP 分子種の基質の代謝に対して、M3 は明確な阻害作用を示さなかった。

#### 6.1.3.2 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用（CTD 4.2.2.4：試験番号 CD2008/01088）

ヒト肝細胞と本薬（0.1～100  $\mu\text{mol/L}$ ）を培養したときの、各 CYP 分子種（CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4）の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬は検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても mRNA の誘導作用を示さなかった。申請者は、臨床使用時において、本薬による CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の誘導を介した薬物動態学的相互作用が生じる可能性は低いと考えると説明している。

<sup>9)</sup> 以下が基質として評価された。

CYP1A2：フェナセチン、CYP2A6：クマリン、CYP2B6：ブプロピオン、CYP2C8：ロシグリタゾン、CYP2C9：ジクロフェナク、CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP2D6：ブフラロール、CYP3A4：アトルバスタチン、ミダゾラム及びニフェジピン

<sup>10)</sup> 以下が基質として評価された。

CYP1A2：Ethoxyresorufin、CYP2C8：Diethoxyfluorescein、CYP2C9：7-Methoxy-4-trifluoromethylcoumarin-3-acetic acid、CYP2C19：3-Butyryl-7-methoxycoumarin、CYP2D6：4-Methylaminomethyl-7-methoxycoumarin、CYP3A4：Diethoxyfluorescein、7-Benzylxyquinoline

<sup>11)</sup> 以下が基質として評価された。

CYP2C8：ロシグリタゾン、CYP2C19：S-メフェニトイン、CYP3A4：アトルバスタチン、ミダゾラム及びニフェジピン

### 6.1.3.3 トランスポーターを介した輸送に関する検討（CTD 4.2.2.3：試験番号 UH2008/00018、2015N237800、2015N255319 及び 2015N249257）

以下の検討結果から、本薬の未変化体は P-gp の基質ではなく、BCRP の基質であることが示された。

- P-gp を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬の P-gp を介した輸送が検討された。その結果、efflux ratio は、P-gp 阻害剤非存在下で 0.6、P-gp 阻害剤（GF120918、2 µmol/L）存在下で 0.4 であった。
- BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬の BCRP を介した輸送が検討された。その結果、efflux ratio は、BCRP 阻害剤非存在下で 4.4、BCRP 阻害剤（GF120918、2 µmol/L）存在下で 0.7 であった。

また、ヒト OATP1B1、OATP1B3、OCT2、MATE1 若しくは MATE2-K を発現させた HEK293 細胞又は OAT1 若しくは OAT3 を発現させた S2 細胞を用いて、本薬の未変化体及び 6 種類の代謝物がこれらのトランスポーターの基質となる可能性が検討された。その結果、本薬未変化体及び 6 種類の代謝物は、表 20 に示すトランスポーターの基質であることが示された。

表 20 本薬の未変化体及び代謝物のトランスポーターの基質性

| 本薬又は代謝物     | トランスポーター                  |
|-------------|---------------------------|
| 未変化体        | OATP1B1                   |
| M2          | OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3 |
| M3          | OAT3                      |
| M4、M5 及び M6 | OATP1B1、OATP1B3           |
| M13         | OATP1B3、OAT3              |

申請者は、以下の点等を考慮すると、本薬の未変化体又は 6 種類の代謝物と各トランスポーターの阻害剤との併用により、薬物動態学的相互作用が発現する可能性は低いと考えると説明している。

- OATP1B1 を介した輸送能を有したヒト肝細胞を用いた試験の結果から、OATP1B1 は本薬の未変化体の肝取込みに寄与しなかった。
- OATP1B1 及び OATP1B3 発現細胞を用いた試験の結果から、本薬の代謝物のうち、M4 の OATP1B1 及び OATP1B3 による取込み活性が最も高かった。OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送能を有したヒト肝細胞を用いた試験の結果から、OATP1B1 及び OATP1B3 は M4 の肝取込みに寄与しなかった。
- 本薬の代謝物のうち、M2、M3 及び M13 の腎クリアランスは、血漿タンパク非結合型分率で補正した糸球体ろ過率と同程度であり、腎臓の能動的分泌はこれらの代謝物の主要な排泄経路ではない。

### 6.1.3.4 薬物トランスポーター阻害作用の検討（CTD 4.2.2.3：試験番号 CD2008/00669、2012N151642、CD2008/00231、2013N166580 及び 2015N242070）

P-gp を発現させた MDCKII 細胞を用いて、P-gp を介したジゴキシンの [<sup>3</sup>H] 標識体（0.03 µmol/L）の輸送に対する本薬（0.1～100 µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はジゴキシンの輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、BCRP を介したシメチジンの [<sup>14</sup>C] 標識体（0.5 µmol/L）の輸送に対する本薬（0.01～100 µmol/L）の阻害作用が検討された。その結果、本薬はシメチジンの輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

OATP1B1 又は OATP1B3 を発現させた細胞を用いて、OATP1B1 及び OATP1B3 を介した [<sup>3</sup>H] Estradiol

17β-D-glucuronide (0.02 μmol/L) の輸送に対する本薬 (0.1～100 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 を介した輸送に対して阻害作用を示し、IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 6 μmol/L 及び 11 μmol/L であった。また、OATP1B1 を発現させた細胞を用いて、OATP1B1 を介したメトトレキセート (0.4 μmol/L) の輸送に対する本薬の 6 種類の代謝物 (0.085～50 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬の 6 種類の代謝物は、メトトレキセートの輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させた細胞を用いて、各トランスポーターの標準物質<sup>12)</sup> の輸送に対する本薬 (1.4 μmol/L) 又は 6 種類の代謝物 (M2 及び M3 : 20 μmol/L、M4、M6 及び M13 : 10 μmol/L、M5 : 5 μmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、本薬及び 6 種類の代謝物は、各トランスポーターの基質の輸送に対して明確な阻害作用を示さなかった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 第 I 相単回投与試験 (CTD 5.3.3.1 : 試験番号 PHI115385 <2011 年 3 月～2011 年 6 月>)

日本人及び外国人健康成人 (目標症例数 28 例 : 日本人 16 例及び外国人 12 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 10、25、50 又は 100 mg を単回経口投与することとされた<sup>13)</sup>。

本薬未変化体及び本薬の代謝物の血漿中薬物動態パラメータは表 21 のとおりであった。本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-inf</sub> は、概ね投与量に比例して増加した。

---

<sup>12)</sup> 以下が標準物質とされた。

OAT1 : [<sup>3</sup>H]p-アミノ馬尿酸、OAT3 : [<sup>3</sup>H]エストロン-硫酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K : [<sup>14</sup>C]メトホルミン

<sup>13)</sup> 本薬 50 mg は日本人健康成人のみに投与された。



表 21 本薬単回経口投与した時の本薬及び本薬の代謝物の血漿中薬物動態パラメータ

| 対象患者 | 測定物質 | 本薬の投与量 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|------|------|--------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 日本人  | 未変化体 | 10 mg  | 14 | 160 (51)                    | 2.00 (1.00, 4.00)                     | 432 (55)                        | 1.02 (35)               |
|      |      | 25 mg  | 15 | 428 (43)                    | 2.50 (0.50, 4.00)                     | 1,036 (33)                      | 1.39 (35)               |
|      |      | 50 mg  | 14 | 994 (27)                    | 1.25 (0.50, 4.00)                     | 2,258 (26)                      | 1.79 (16)               |
|      |      | 100 mg | 13 | 2,190 (37)                  | 1.50 (1.00, 4.00)                     | 4,899 (37)                      | 2.13 (34)               |
|      | M2   | 10 mg  | 14 | 17 (34)                     | 3.00 (2.50, 4.00)                     | 79 (22)                         | 1.85 (23)               |
|      |      | 25 mg  | 15 | 39 (36)                     | 3.00 (1.50, 6.00)                     | 185 (30)                        | 1.79 (10)               |
|      |      | 50 mg  | 14 | 74 (38)                     | 2.25 (2.00, 6.00)                     | 348 (26)                        | 1.85 (8)                |
|      |      | 100 mg | 13 | 131 (28)                    | 3.00 (2.00, 4.03)                     | 589 (27)                        | 2.01 (22)               |
|      | M3   | 10 mg  | 14 | 15 (34)                     | 3.00 (2.50, 4.00)                     | 73 (22)                         | 1.92 (23)               |
|      |      | 25 mg  | 15 | 36 (32)                     | 3.00 (1.50, 6.00)                     | 171 (28)                        | 1.82 (11)               |
|      |      | 50 mg  | 14 | 66 (36)                     | 2.75 (2.00, 6.00)                     | 319 (24)                        | 1.90 (7)                |
|      |      | 100 mg | 13 | 116 (27)                    | 3.00 (2.00, 4.03)                     | 542 (25)                        | 2.09 (19)               |
|      | M4   | 10 mg  | 14 | 14 (39)                     | 3.00 (2.00, 4.00)                     | 58 (25) <sup>b)</sup>           | 1.42 (28) <sup>b)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 15 | 35 (37)                     | 2.50 (1.50, 4.00)                     | 133 (31)                        | 1.41 (19)               |
|      |      | 50 mg  | 14 | 65 (32)                     | 2.50 (1.50, 4.00)                     | 255 (27)                        | 1.35 (18)               |
|      |      | 100 mg | 13 | 115 (27)                    | 2.50 (1.50, 4.03)                     | 422 (26)                        | 1.61 (12)               |
|      | M5   | 10 mg  | 14 | 3 (38)                      | 3.00 (2.50, 4.00)                     | 18 (15) <sup>c)</sup>           | 2.21 (13) <sup>c)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 15 | 8 (29)                      | 3.00 (1.50, 6.00)                     | 40 (19) <sup>b)</sup>           | 2.26 (30) <sup>b)</sup> |
|      |      | 50 mg  | 14 | 14 (32)                     | 3.00 (2.00, 6.00)                     | 70 (21) <sup>b)</sup>           | 2.07 (26) <sup>b)</sup> |
|      |      | 100 mg | 13 | 25 (23)                     | 3.00 (2.00, 4.03)                     | 119 (22)                        | 2.07 (11)               |
|      | M6   | 10 mg  | 14 | 7 (38)                      | 3.00 (2.50, 4.00)                     | 40 (36)                         | 2.25 (86)               |
|      |      | 25 mg  | 15 | 18 (32)                     | 3.00 (1.50, 6.00)                     | 86 (29) <sup>d)</sup>           | 1.81 (15) <sup>d)</sup> |
|      |      | 50 mg  | 14 | 34 (30)                     | 2.50 (2.00, 6.00)                     | 160 (23)                        | 1.74 (15)               |
|      |      | 100 mg | 13 | 59 (25)                     | 3.00 (2.00, 4.03)                     | 268 (26)                        | 1.92 (10)               |
|      | M13  | 10 mg  | 14 | 9 (34) <sup>b)</sup>        | 4.00 (3.00, 6.00) <sup>b)</sup>       | 50 (25) <sup>e)</sup>           | 2.18 (24) <sup>e)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 15 | 20 (34)                     | 3.00 (2.00, 4.00)                     | 110 (23)                        | 2.21 (26)               |
|      |      | 50 mg  | 14 | 35 (40)                     | 3.00 (2.00, 6.00)                     | 189 (33)                        | 2.07 (8)                |
|      |      | 100 mg | 13 | 65 (16)                     | 3.00 (2.00, 6.00)                     | 352 (15)                        | 2.19 (9)                |
| 外国人  | 未変化体 | 10 mg  | 14 | 135 (40)                    | 2.00 (1.00, 4.00)                     | 319 (32)                        | 0.91 (22)               |
|      |      | 25 mg  | 14 | 317 (44)                    | 1.00 (0.50, 4.00)                     | 810 (33)                        | 1.16 (31)               |
|      |      | 100 mg | 12 | 1,514 (37)                  | 1.50 (0.50, 4.00)                     | 3,360 (35)                      | 1.79 (27)               |
|      | M2   | 10 mg  | 14 | 11 (36)                     | 3.00 (2.00, 6.00)                     | 50 (29) <sup>b)</sup>           | 1.96 (22) <sup>b)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 14 | 25 (30)                     | 2.75 (2.00, 6.00)                     | 122 (28)                        | 1.88 (13)               |
|      |      | 100 mg | 12 | 95 (21)                     | 3.00 (2.00, 4.00)                     | 431 (20)                        | 2.20 (46)               |
|      | M3   | 10 mg  | 14 | 10 (33)                     | 3.00 (2.00, 6.00)                     | 52 (28) <sup>e)</sup>           | 2.09 (20) <sup>e)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 14 | 23 (29)                     | 3.50 (2.00, 6.00)                     | 122 (27)                        | 1.91 (10)               |
|      |      | 100 mg | 12 | 86 (19)                     | 3.00 (2.00, 4.00)                     | 411 (20)                        | 2.33 (47)               |
|      | M4   | 10 mg  | 14 | 9 (38)                      | 3.00 (2.00, 6.00)                     | 36 (37) <sup>f)</sup>           | 1.38 (17) <sup>f)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 14 | 21 (36)                     | 2.50 (2.00, 6.00)                     | 87 (35) <sup>b)</sup>           | 1.37 (20) <sup>b)</sup> |
|      |      | 100 mg | 12 | 81 (25)                     | 2.50 (2.00, 4.00)                     | 296 (28)                        | 1.61 (16)               |
|      | M5   | 10 mg  | 14 | 2 (29)                      | 3.00 (2.00, 6.00)                     | 15 (25) <sup>e)</sup>           | 3.19 (59) <sup>e)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 14 | 5 (31)                      | 4.00 (2.00, 6.00)                     | 29 (26) <sup>e)</sup>           | 2.29 (19) <sup>e)</sup> |
|      |      | 100 mg | 12 | 18 (16)                     | 3.00 (2.00, 4.00)                     | 89 (16)                         | 2.13 (14)               |
|      | M6   | 10 mg  | 14 | 5 (32)                      | 3.50 (2.00, 6.00)                     | 26 (30) <sup>g)</sup>           | 1.89 (20) <sup>g)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 14 | 12 (30)                     | 3.00 (2.00, 6.00)                     | 61 (31) <sup>b)</sup>           | 1.83 (14) <sup>b)</sup> |
|      |      | 100 mg | 12 | 42 (22)                     | 3.00 (2.00, 4.00)                     | 194 (24)                        | 1.90 (11)               |
|      | M13  | 10 mg  | 14 | 8 (35)                      | 4.00 (2.00, 6.00)                     | 48 (25) <sup>e)</sup>           | 2.62 (26) <sup>e)</sup> |
|      |      | 25 mg  | 14 | 18 (34)                     | 4.00 (2.00, 6.00)                     | 104 (23)                        | 2.20 (17)               |
|      |      | 100 mg | 12 | 60 (29)                     | 3.00 (2.50, 4.00)                     | 332 (26)                        | 2.25 (12)               |

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) 13 例、c) 8 例、d) 14 例、e) 12 例、f) 10 例、g) 11 例

## 6.2.2 第 I 相反復投与試験 (CTD 5.3.3.1 : 試験番号 PHI112842 <2009 年 3 月~2009 年 7 月> (参考資料))

外国人健康成人男性 (目標症例数 30 例: プラセボ群 10 例及び本薬群各 4 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化単盲検試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 15、50、75 及び 100 mg を 1 日 1 回 2 週間経口投与することとされた。

本薬を反復経口投与した時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは、表 22 のとおりであった。

本薬の反復投与では、本薬未変化体の血漿中濃度は投与 1 日目と 14 日目で同程度であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

表 22 本薬反復経口投与した時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬<br>投与量 | 測定時点  | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-24</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-----------|-------|----|-----------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 15 mg     | 1 日目  | 4  | 237 (31)                    | 1.50 (1.00, 3.00)                     | 516 (18)                         | 1.07 (28)               |
|           | 14 日目 | 4  | 198 (7)                     | 1.00 (1.00, 3.00)                     | 384 (12)                         | —                       |
| 50 mg     | 1 日目  | 4  | 448 (35)                    | 1.75 (1.00, 3.02)                     | 1,189 (29)                       | 1.69 (45)               |
|           | 14 日目 | 4  | 462 (32)                    | 1.25 (1.00, 2.50)                     | 1,020 (36)                       | —                       |
| 75 mg     | 1 日目  | 4  | 939 (14)                    | 2.25 (1.50, 3.00)                     | 2,708 (16)                       | 2.25 (37)               |
|           | 14 日目 | 4  | 1,061 (31)                  | 1.26 (1.02, 4.00)                     | 2,754 (20)                       | —                       |
| 100 mg    | 1 日目  | 4  | 946 (59)                    | 3.50 (1.50, 4.00)                     | 2,852 (28)                       | 2.33 (30)               |
|           | 14 日目 | 4  | 856 (8)                     | 3.25 (1.00, 4.00)                     | 2,592 (12)                       | —                       |

幾何平均値（変動係数%）、—：算出せず

a) 中央値（最小値, 最大値）

### 6.2.3 海外マスバランス試験（CTD 5.3.1.1：試験番号 200232 <2017 年 10 月～2017 年 11 月>）

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

用法・用量は、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 25 mg（液剤）を単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 6 例全例に治験薬が投与され、薬物動態解析対象集団とされた。

本薬未変化体及び本薬の 6 種類の代謝物の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであった。血漿中では未変化体及び代謝物が認められた。

表 23 外国人健康成人に本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を空腹時に単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬<br>投与量 | 例数 | 測定物質 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|-----------|----|------|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|
| 25 mg     | 6  | 未変化体 | 545 (34)                    | 0.50 (0.50, 0.52)                     | 940 (29)                        | 2.50 (30)               |
|           |    | M2   | 32 (30)                     | 2.00 (1.50, 4.00)                     | 140 (19) <sup>b)</sup>          | 3.15 (26) <sup>b)</sup> |
|           |    | M3   | 30 (28)                     | 2.00 (2.00, 4.00)                     | 140 (17) <sup>b)</sup>          | 3.39 (11) <sup>b)</sup> |
|           |    | M4   | 26 (33)                     | 2.00 (1.50, 4.00)                     | 92 (17)                         | 1.86 (11)               |
|           |    | M5   | 7 (26)                      | 2.00 (2.00, 4.00)                     | 33 (16)                         | 2.27 (5)                |
|           |    | M6   | 14 (26)                     | 2.00 (2.00, 4.00)                     | 62 (15)                         | 1.98 (4)                |
|           |    | M13  | 22 (37)                     | 2.00 (2.00, 4.00)                     | 124 (26)                        | 2.92 (10)               |

幾何平均値（変動係数%）

a) 中央値（最小値, 最大値）、b) 5 例

本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体の投与 168 時間後までの尿及び糞中排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 21.4% 及び 73.6%であった。

### 6.2.4 ESA 未投与の腎性貧血を有する血液透析患者を対象とした国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験）（CTD 5.3.5.2：試験番号 PHI204716 <2016 年 8 月～2017 年 10 月>）

ESA 未投与の腎性貧血を有する血液透析（HD）患者（目標症例数 22 例）を対象に、本薬を反復投与したときの血漿中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、投与開始～4 週は本薬 4 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。投与 4～24 週は、4 週間毎の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、投与量を増減した（試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.2 参照）。

薬物動態について、投与 12 週目及び 24 週目の投与 4 時間後までの血漿中未変化体濃度が測定された。投与 12 週目及び 24 週目の本薬投与量別の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 24 のとおりであった。ばらつきが大きく、一部の用量群では症例数が限られることに留意が必要であるが、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-4</sub>

は概ね用量依存的に増加した。なお、経口鉄剤又はリン吸着剤の併用の有無別で、血漿中未変化体の薬物動態パラメータ及び平均 Hb 値に大きな違いは認められなかった。

表 24 ESA 未投与の HD 患者における本薬単回経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ  
(投与 12 週目及び 24 週目のデータの合算)

| 本薬<br>投与量 <sup>a)</sup> | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>b)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-4</sub><br>(ng・h/mL) |
|-------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 1 mg                    | 1  | 28                          | 2.00                                  | 43                              |
| 2 mg                    | 12 | 17 [7, 39]                  | 3.53 (1.00, 4.17)                     | 31 [13, 73]                     |
| 4 mg                    | 22 | 53 [40, 70]                 | 2.03 (1.00, 4.20)                     | 92 [65, 130]                    |
| 6 mg                    | 13 | 114 [85, 152]               | 3.08 (1.02, 4.25)                     | 171 [122, 241]                  |
| 8 mg                    | 3  | 195 [161, 235]              | 2.95 (2.03, 3.00)                     | 355 [136, 924]                  |
| 12 mg                   | 1  | 311                         | 2.00                                  | 749                             |
| 18 mg                   | 1  | 93                          | 3.02                                  | 126                             |

幾何平均値 [95%信頼区間]、1 例の場合は個別値

a) 投与 12 週及び 24 週時点での投与量

b) 中央値 (最小値, 最大値)

### 6.2.5 ESA 投与中の腎性貧血を有する HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (HD 切替え維持試験) (CTD 5.3.5.1 : 試験番号 PHI201754 <2016 年 11 月～2018 年 7 月>)

ESA 投与中の腎性貧血を有する HD 患者 (目標症例数 270 例 : 各群 135 例) を対象に、本薬を反復投与したときの血漿中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、投与開始～4 週は本薬 4 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。投与 4～52 週は、4 週間毎の Hb 値が目標範囲内 (10.0～12.0 g/dL) に維持されるように、投与量を増減した (試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.1 参照)。

薬物動態について、投与 12 週目及び 24 週目の投与 4 時間後までの血漿中未変化体濃度が測定された。投与 12 週目及び 24 週目の本薬投与量別の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 25 のとおりであった。個体間変動が大きく、一部の用量群では症例数が限られることに留意が必要であるが、C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-4</sub> は概ね用量依存的に増加した。なお、経口鉄剤又はリン吸着剤の併用の有無別で、薬物動態パラメータ及び平均 Hb 値に大きな違いは認められなかった。

表 25 ESA 切替えの HD 患者における本薬単回経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ  
(投与 12 週目及び 24 週目のデータの合算)

| 本薬<br>投与量 <sup>a)</sup> | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>b)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-4</sub><br>(ng・h/mL) |
|-------------------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 1 mg                    | 8  | 16 [8, 33]                  | 3.01 (1.92, 4.00)                     | 28 [11, 68]                     |
| 2 mg                    | 24 | 25 [17, 38]                 | 2.54 (0.92, 4.12)                     | 45 [29, 69]                     |
| 4 mg                    | 91 | 43 [32, 57]                 | 2.98 (0.92, 4.17)                     | 73 [54, 97]                     |
| 6 mg                    | 61 | 84 [58, 121]                | 2.33 (1.00, 4.25)                     | 141 [99, 200]                   |
| 8 mg                    | 38 | 106 [79, 142]               | 3.00 (1.00, 4.15)                     | 170 [122, 239]                  |
| 12 mg                   | 17 | 109 [67, 175]               | 3.00 (1.92, 4.03)                     | 151 [82, 277]                   |
| 18 mg                   | 5  | 307 [153, 616]              | 3.00 (1.30, 4.00)                     | 489 [189, 1,265]                |

幾何平均値 [95%信頼区間]

a) 投与 12 週及び 24 週時点での投与量

b) 中央値 (最小値, 最大値)

### 6.2.6 腎性貧血患者を有する保存期慢性腎臓病及び腹膜透析患者を対象とした国内第 III 相試験 (ND/PD 試験) (CTD 5.3.5.1 : 試験番号 201753 <2016 年 6 月～2018 年 10 月>)

腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病 (ND) 及び腹膜透析 (PD) 患者 (目標症例数 : ND 患者 286 例及び PD 患者 50 例) を対象に、本薬を反復投与したときの血漿中本薬濃度が検討された。

用法・用量は、投与開始～4 週は本薬 2 又は 4 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。投与 4～52 週は、4 週間毎の Hb 値が目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) に維持されるように、投与量を増減した (試験

の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2.3 参照）。

薬物動態について、投与 12 週目及び 24 週目の投与 4 時間後までの血漿中未変化体濃度が測定された。投与 12 週目及び 24 週目の本薬投与量別の血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 26 のとおりであった。ばらつきが大きく、一部の用量群では症例数が限られることに留意が必要であるが、 $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-4}$  は概ね用量依存的に増加した。また、ND 患者に比べて、PD 患者の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-4}$  は、やや低い傾向であった。なお、経口鉄剤又はリン吸着剤の併用の有無別で、薬物動態パラメータ及び平均 Hb 値に大きな違いは認められなかった。

表 26 ND 患者及び PD 患者における本薬単回経口投与時の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ  
(投与開始 12 週目及び 24 週目のデータの合算)

| 本薬<br>投与量 <sup>a)</sup> | ND 患者                      |                          |                            | PD 患者                  |                          |                          |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                         | $C_{\max}$<br>(ng/mL)      | $t_{\max}$<br>(h)        | $AUC_{0-4}$<br>(ng·h/mL)   | $C_{\max}$<br>(ng/mL)  | $t_{\max}$<br>(h)        | $AUC_{0-4}$<br>(ng·h/mL) |
| 1 mg                    | 18 [15, 23]<br>(12 例)      | 1.7 [1.3, 2.3]<br>(12 例) | 35 [28, 45]<br>(12 例)      | 12<br>(1 例)            | 2.3<br>(1 例)             | 34<br>(1 例)              |
| 2 mg                    | 38 [31, 46]<br>(59 例)      | 1.9 [1.7, 2.2]<br>(59 例) | 67 [55, 83]<br>(59 例)      | 21 [13, 34]<br>(9 例)   | 2.0 [1.3, 3.1]<br>(9 例)  | 41 [27, 61]<br>(9 例)     |
| 4 mg                    | 65 [57, 75]<br>(92 例)      | 1.8 [1.6, 2.0]<br>(92 例) | 116 [100, 135]<br>(92 例)   | 37 [27, 51]<br>(21 例)  | 2.0 [1.5, 2.7]<br>(21 例) | 57 [37, 87]<br>(21 例)    |
| 6 mg                    | 90 [75, 109]<br>(52 例)     | 1.8 [1.6, 2.1]<br>(52 例) | 174 [145, 210]<br>(52 例)   | 68 [51, 91]<br>(31 例)  | 1.8 [1.4, 2.2]<br>(31 例) | 122 [92, 162]<br>(31 例)  |
| 8 mg                    | 113 [94, 137]<br>(41 例)    | 2.0 [1.7, 2.3]<br>(41 例) | 211 [172, 258]<br>(41 例)   | 64 [43, 95]<br>(25 例)  | 2.1 [1.8, 2.6]<br>(25 例) | 115 [74, 178]<br>(25 例)  |
| 12 mg                   | 124 [72, 212]<br>(8 例)     | 1.7 [1.1, 2.7]<br>(8 例)  | 226 [125, 409]<br>(8 例)    | 72 [44, 116]<br>(8 例)  | 2.2 [1.4, 3.4]<br>(8 例)  | 160 [110, 232]<br>(8 例)  |
| 18 mg                   | 352 [10, 12, 180]<br>(3 例) | 1.3 [0.4, 3.5]<br>(3 例)  | 773 [36, 16, 646]<br>(3 例) | 129 [38, 439]<br>(4 例) | 2.4 [1.5, 4.1]<br>(4 例)  | 283 [101, 795]<br>(4 例)  |
| 24 mg                   | 226<br>(1 例)               | 1.3<br>(1 例)             | 404<br>(1 例)               | —                      | —                        | —                        |

幾何平均値 [95%信頼区間]、1 例の場合は個別値

a) 投与 12 週及び 24 週時点での投与量

## 6.2.7 腎機能の影響 (CTD 5.3.3.3 : 試験番号 PHI112843 <2009 年 8 月～2010 年 4 月>)

外国人腎機能正常被験者 (eGFR : 90 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 以上) 及び中等度～重度の腎機能障害を有する被験者 (中等度 : eGFR 30～59 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>、重度 : eGFR 15～29 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) に、本薬 50 mg 又は 150 mg を単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータは表 27 のとおりであり、腎機能の影響はなかった。

表 27 本薬単回経口投与時の腎機能障害有無別の血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

| 障害の程度   | 投与量    | 例数 | $C_{\max}$<br>(ng/mL) | $t_{\max}$ <sup>a)</sup><br>(h) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) | $t_{1/2}$<br>(h) |
|---------|--------|----|-----------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------------|
| 正常      | 50 mg  | 4  | 580 (21)              | 2.50 (1.00, 3.00)               | 1,400 (29)                    | 1.91 (9)         |
|         | 150 mg | 4  | 1,448 (43)            | 1.50 (1.00, 3.00)               | 3,636 (33)                    | 1.89 (66)        |
| 中等度又は重度 | 50 mg  | 8  | 628 (66)              | 1.00 (1.00, 3.00)               | 1,387 (54)                    | 1.42 (23)        |
|         | 150 mg | 8  | 1,768 (45)            | 1.50 (1.00, 4.00)               | 4,233 (35)                    | 1.90 (49)        |

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

## 6.2.8 肝機能の影響 (CTD 5.3.3.3 : 試験番号 200231 <2017 年 7 月～2018 年 8 月>)

外国人の肝機能正常被験者、軽度 (Child-Pugh 分類 A) 又は中等度 (Child-Pugh 分類 B) の肝機能障害を有する被験者 (目標症例数 32 例 : 肝機能正常 16 例及び肝機能障害を有する被験者各 8 例) を対象に、肝機能障害が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間比較試験が実施された。

用法・用量は、本薬 6 mg を単回経口投与することとされた。

血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度肝機能障害を有

する被験者の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、 $C_{\max}$  : 1.01 [0.71, 1.43] 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 1.46 [1.04, 2.05]、肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、 $C_{\max}$  : 1.98 [1.06, 3.71] 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 2.00 [1.11, 3.60] であった。また、本薬未変化体の非結合型の薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、 $C_{\max}$  : 1.59 [0.31, 8.03] 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 2.23 [0.43, 11.7]、肝機能正常被験者に対する中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、 $C_{\max}$  : 2.25 [1.05, 4.83] 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 2.28 [1.10, 4.72] であった。

また、代謝物の血漿中薬物動態パラメータは、肝機能正常被験者に比べて、軽度肝機能障害被験者では全ての代謝物の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は 1.3～2.0 倍高く、中等度肝機能障害被験者では M13 の  $C_{\max}$  を除き、全ての代謝物の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は 1.2～1.7 倍高かった。

### 6.2.9 CYP2C8 阻害剤、CYP2C8 基質、OATP1B1 基質及び OATP1B3 の基質との薬物相互作用試験 (CTD 5.3.1.1 及び 5.3.3.4 : 試験番号 PHI113634 及び 200229 <2010 年 11 月～2010 年 11 月及び 2015 年 2 月～2015 年 8 月>)

*In vitro* 試験より、本薬は主に CYP2C8 により代謝されることが示唆された (4.3.2 参照)。そのため、外国人健康成人 (目標症例数 23 例) を対象に、Gemfibrozil (国内未承認薬、強い CYP2C8 阻害剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、Gemfibrozil 併用時の非併用時に対する最小二乗幾何平均値の比は表 28 のとおりであった。

Gemfibrozil 併用により本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 3.9 倍及び 18.6 倍高かった。また、本薬の 6 種類の代謝物の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-t}$  は、本薬単独投与に比べてそれぞれ 90%以上及び 67%以上低かった。

表 28 Gemfibrozil 併用時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比 <sup>a)</sup>

| 本薬投与量  | 併用薬                              | 例数 | $C_{\max}$           | $AUC_{0-\infty}$     |
|--------|----------------------------------|----|----------------------|----------------------|
| 100 mg | Gemfibrozil 600 mg <sup>b)</sup> | 23 | 3.92<br>[3.50, 4.38] | 18.6<br>[17.0, 20.2] |

幾何平均値比〔90%信頼区間〕

a) Gemfibrozil 併用時／Gemfibrozil 非併用時

b) 1 日目及び 3 日目に本薬 100 mg を単回投与、5～7 日目は Gemfibrozil 600 mg を 1 日 2 回反復投与、8 日目に Gemfibrozil 600 mg 及び本薬 100 mg を単回併用投与した。

また、外国人健康成人 (目標症例数 20 例) を対象に、トリメトプリム (CYP2C8 阻害剤) が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、トリメトプリム併用時の非併用時に対する最小二乗幾何平均値の比は表 29 のとおりであった。

トリメトプリム併用により本薬の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  はそれぞれ 1.28 倍及び 1.48 倍高かった。また、本薬の 6 種類の代謝物のうち、M13 の  $C_{\max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は、それぞれ 40%及び 32%低下し、その他の代謝物は、 $AUC_{0-\infty}$  は概ね同程度であったが、 $C_{\max}$  が平均で 7～15%低下した。

表 29 トリメトプリム併用時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比 <sup>a)</sup>

| 本薬投与量 | 併用薬                          | 例数 | $C_{\max}$           | $AUC_{0-\infty}$     |
|-------|------------------------------|----|----------------------|----------------------|
| 25 mg | トリメトプリム 200 mg <sup>b)</sup> | 19 | 1.28<br>[1.09, 1.51] | 1.48<br>[1.39, 1.59] |

幾何平均値比〔90%信頼区間〕

a) トリメトプリム併用時／トリメトプリム非併用時

b) 3～7 日目はトリメトプリム 200 mg を 1 日 2 回反復投与、6 日目朝に本薬 25 mg を単回併用投与した。

*In vitro* 試験において、本薬の CYP2C8、OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用が示唆された (6.1.3.1 及び 6.1.3.4 参照) ことから、外国人健康成人 (目標症例数 20 例) を対象に、本薬がピオグリタゾン (CYP2C8 の基質) 及びロスバスタチン (OATP1B1 及び OATP1B3 の基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、試験が実施された。

CYP2C8 及び OATP1B1 基質の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、本薬 100 mg 併用時の非併用時に対する最小二乗幾何平均値の比は表 30 のとおりであり、本薬併用により CYP2C8、OATP1B1 及び OATP1B3 基質の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  に影響は認められなかった。

表 30 本薬併用時の CYP2C8 及び OATP1B1 基質の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値の比

| 本薬の用量  | 併用薬 <sup>a)</sup> | 例数 | 測定対象    | $C_{max}$ <sup>b)</sup> | $AUC_{0-\infty}$ <sup>b)</sup> |
|--------|-------------------|----|---------|-------------------------|--------------------------------|
| 100 mg | ピオグリタゾン 15 mg     | 19 | ピオグリタゾン | 1.13 [1.01, 1.25]       | 0.98 [0.91, 1.04]              |
|        | ロスバスタチン 10 mg     | 19 | ロスバスタチン | 0.94 [0.83, 1.07]       | 1.03 [0.91, 1.17]              |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 非盲検、ランダム化、2 期クロスオーバーのデザイン。投与方法 B では、1 日目にピオグリタゾン 15 mg 及びロスバスタチン 10 mg を経口投与した。投与方法 E では、1 日目に本薬 100 mg、ピオグリタゾン 15 mg 及びロスバスタチン 10 mg を経口投与し、2 日目に本薬 100 mg を単回投与した。被験者は投与方法 B から投与方法 E もしくは投与方法 E から投与方法 B の順で投与された。

b) 本薬、ピオグリタゾン及びロスバスタチン併用時/ピオグリタゾン及びロスバスタチン併用時

#### 6.2.10 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1 : 試験番号 PHI113635 <2014 年 11 月~2015 年 3 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 56 例) を対象に、本薬単回経口投与時の心室再分極の影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化単盲検 4 群 4 期クロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 75 mg、500 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 55 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団、52 例が QT/QTc 解析対象集団とされた。

本薬単回経口投与した時の本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 31 のとおりであった。

表 31 本薬単回経口投与した時の本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬投与量  | 例数 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$ <sup>a)</sup><br>(h) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng·h/mL) |
|--------|----|----------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 75 mg  | 53 | 1,189 (37)           | 1.0 (0.4, 5.0)                 | 2,830 (32)                    |
| 500 mg | 54 | 6,329 (35)           | 3.0 (0.6, 5.8)                 | 22,477 (34)                   |

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

安全性について、有害事象はプラセボ投与期 20.4% (11/54 例)、本薬 75 mg 投与期 18.9% (10/53 例)、本薬 500 mg 投与期 48.1% (26/54 例) 及びモキシフロキサシン投与期 25.9% (14/54 例) に認められた。いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象は表 32 のとおりであった。死亡例、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

表 32 いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象

|       | 本薬 75 mg 投与期<br>(53 例) | 本薬 500 mg 投与期<br>(54 例) | プラセボ投与期<br>(54 例) | モキシフロキサシン<br>投与期 (54 例) |
|-------|------------------------|-------------------------|-------------------|-------------------------|
| 全有害事象 | 18.9 (10)              | 48.1 (26)               | 20.4 (11)         | 25.9 (14)               |
| 悪心    | 0 (0)                  | 24.1 (13)               | 0 (0)             | 5.6 (3)                 |
| 腹痛    | 0 (0)                  | 7.4 (4)                 | 0 (0)             | 0 (0)                   |
| 頭痛    | 3.8 (2)                | 5.6 (3)                 | 3.7 (2)           | 3.7 (2)                 |

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (例数)

QTcF 間隔のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差 ( $\Delta\Delta\text{QTcF}$ ) の最大値 (90%信頼区間の上限値) は、本薬 75 mg 投与期で  $-2.7 (-0.8)$  ms、本薬 500 mg 投与期で  $-5.9 (-4.0)$  ms であった。また、本薬 75 mg 投与期及び 500 mg 投与期において、QTcF が 450 ms を超えた被験者はいなかった。なお、モキシフロキサシン投与期では、 $\Delta\Delta\text{QTcF}$  [90%信頼区間] は投与 4 時間後に最大で 11.465 [9.604、13.327] ms であり、投与 2~6 時間後まで 90%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

以上より、本薬 75 mg 及び 500 mg では、QTcF 間隔への影響はないと、申請者は説明している。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、本薬は主に CYP2C8 により代謝を受けること (4.3.2 参照) を踏まえ、CYP2C8 を介して他剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

臨床薬物相互作用試験の結果、本薬と「強い CYP2C8 阻害薬」である Gemfibrozil (国内未承認) との併用により、本薬の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は 18.6 倍に増加した (6.2.9 参照)。したがって、本薬と Gemfibrozil を併用した場合、本薬の血中濃度が著しく上昇するおそれがあるため、国内第 III 相試験 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験) では、国内未承認薬ではあるものの Gemfibrozil を併用禁止薬として設定した。

一方、クロピドグレルは、「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 日付け 薬生薬審発 0723 第 6 号) において「強い CYP2C8 阻害薬」として明記されているものの、クロピドグレルの臨床推奨維持量である 75 mg では、CYP2C8 のプローブ基質であるレパグリニドの曝露量に与える影響は AUC で 3.9 倍の増加 (中等度の阻害薬) であるとの報告 (Clin Pharmacol Ther 2014; 96: 498-507) があること、本薬は Hb 値に応じて用量調節する薬剤であり、被験者の状態に注意しつつ慎重に本薬の用量調節を行うことでクロピドグレル併用時でも治験の管理下であれば安全性は確保可能と考えられたこと等から、第 II 相試験 (国際共同 ND 用量探索試験、国内 HD 用量探索試験及び国際共同 HD 用量探索試験) 及び国内第 III 相試験 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験) では、クロピドグレルの併用を禁止せず、クロピドグレルの投与開始、投与終了又は用量を変更する場合は、Hb 値の確認を徹底するよう治験関係者に周知した。

国内第 III 相試験 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験) の安全性併合解析の結果、クロピドグレル非併用例 (343 例) と比較して、クロピドグレル併用例 (26 例) において、有害事象及び副作用の発現割合が高くなる傾向は認められず、特段問題となる事象も認められなかった。また、本薬の投与開始前よりクロピドグレルを併用していた患者及び本薬投与中にクロピドグレルの併用を開始した患者において、Hb 値の推移は定期的モニタリングにより管理可能であった。

なお、国内第 III 相試験 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験) から得られた本薬の薬物動態データ (346 例、2,634 点) を用いて実施した母集団薬物動態解析では、クリアランス及び生物学的利用率に対してクロピドグレル (CYP2C8 阻害剤) の併用を共変量として組み込み、本薬とクロピドグレル (CYP2C8 阻害薬) との併用により、本薬のクリアランスが 48% 及びバイオアベイラビリティが 38% 低下すると推定された。また、第 II 相試験から得られた本薬の薬物動態データ (622 例、3,872 点) を用いて実施した母集団薬物動態解析から、本薬とクロピドグレルの併用により、本薬未変化体の  $\text{C}_{\text{max}}$  は 1.79 倍、AUC は 2.65 倍増加すると推定された。これらの母集団薬物動態解析結果を踏まえて、最高臨床用量である本薬 24 mg とクロピドグレルを併用した場合の本薬未変化体の推定曝露量は、クロピド

グレル非併用時に本薬 63.6 mg を投与した際の曝露量相当となる。当該曝露量は、第 I 相試験（本薬の最高投与量は 100 mg<sup>14)</sup>）等の国内外の臨床試験で安全性が確認された曝露量を超えないと考える。

以上を踏まえると、クロピドグレルを併用禁忌に設定する必要はないと考える。

また、本薬と CYP2C8 誘導剤であるリファンピシンと併用した場合に、本薬の曝露量が減少する可能性は否定できない。したがって、本薬とリファンピシンとの臨床薬物相互作用試験は実施していないものの、本薬とリファンピシンとの併用により、本薬の曝露量低下に伴う有効性の減弱の可能性があることから、本薬とリファンピシンとの併用について注意喚起することとする。

機構は、以下のように考える。

本薬と Gemfibrozil を併用したときの本薬の  $AUC_{0-\infty}$  増加の程度（18.6 倍）を踏まえると、Gemfibrozil に相当する「強い CYP2C8 阻害薬」は、本薬との併用を避けることが適切である。しかしながら、現時点で Gemfibrozil は国内で未承認であり、「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 日付け 薬生薬審発 0723 第 6 号）において「CYP2C8 の *in vivo* 阻害薬（指標薬）」として明記されている薬剤は Gemfibrozil 及びクロピドグレル以外にはない。クロピドグレルについて、国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）において本薬と併用投与され、安全性及び有効性に特段の問題が認められていないこと、本薬は 2 mg 又は 4 mg から投与が開始され、患者の状態に応じて適宜増減して使用されること等を踏まえると、現時点でクロピドグレルを併用禁忌に設定する必要はないものの、本薬とクロピドグレル及び他の CYP2C8 阻害薬は併用注意とし、添付文書で注意喚起する必要がある。なお、今後、Gemfibrozil に相当する「強い CYP2C8 阻害薬」が国内で承認された際には、添付文書の薬物相互作用の項を直ちに改訂することが適切である。

また、リファンピシンについて、本薬との併用により、本薬の曝露量低下に伴う有効性の減弱の可能性があることから、本薬とリファンピシンとの併用について添付文書で注意喚起すると申請者の説明は了承できる。

## 6.R.2 肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、肝機能障害が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように説明している。

軽度及び中等度肝機能障害患者を対象とした臨床薬理試験（200231 試験）において、本薬 6 mg を単回経口投与したときの本薬未変化体の  $AUC_{0-\infty}$  は、肝機能正常被験者と比較して、軽度肝機能障害を有する被験者では 1.5 倍、中等度肝機能障害を有する被験者では 2 倍高かった。肝機能障害を有する被験者において本薬未変化体の  $AUC_{0-\infty}$  が増加した理由としては、本薬は主に CYP2C8 により代謝されるが、肝機能の低下により CYP2C8 の活性が低下し、本薬のクリアランスが低下したことが考えられる。

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

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

主な評価資料として、以下の臨床試験 6 試験が提出された（表 33）。

<sup>14)</sup> 本薬 10～100 mg を経口投与したときの  $AUC_{0-\infty}$  は、概ね線形であることが確認されている。



表 33 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

| 相             | 試験番号                          | 対象患者                             | 試験デザイン                                                                  | 投与期間  | 群 (投与例数)                                                                                                                                                          |
|---------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国際共同第 II 相    | PHI113747<br>(国際共同 ND 用量探索試験) | ND 患者                            | 無作為化<br>非盲検<br>実薬対照<br>並行群間比較                                           | 24 週間 | ESA 未投与例<br>本薬群: 134 例 (日本人 18 例)<br>ESA 群: 45 例 (日本人 6 例)<br>ESA 切替え例<br>本薬群: 36 例 (日本人 9 例)<br>ESA 群: 35 例 (日本人 9 例)                                            |
| 国内<br>第 II 相  | PHI116099<br>(国内 HD 用量探索試験)   | ESA 休薬中 <sup>a)</sup><br>の HD 患者 | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較                                        | 4 週間  | プラセボ群: 19 例<br>本薬 4 mg 群: 19 例<br>本薬 6 mg 群: 20 例<br>本薬 8 mg 群: 19 例<br>本薬 10 mg 群: 20 例                                                                          |
| 国際共同第 II 相    | PHI113633<br>(国際共同 HD 用量探索試験) | ESA 投与中の<br>HD 患者                | 4 週まで<br>無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照<br>並行群間比較<br>4 週～24 週<br>実薬対照<br>並行群間比較 | 24 週間 | 対照群: 39 例 (日本人 5 例)<br>本薬 4 mg 群 39 例 (日本人 4 例)<br>本薬 6 mg 群 40 例 (日本人 4 例)<br>本薬 8 mg 群 39 例 (日本人 5 例)<br>本薬 10 mg 群 40 例 (日本人 4 例)<br>本薬 12 mg 群 19 例 (日本人 2 例) |
| 国内<br>第 III 相 | PHI201754<br>(HD 切替え維持試験)     | ESA 投与中の<br>HD 患者                | 無作為化<br>二重盲検<br>実薬対照<br>並行群間比較                                          | 52 週間 | 本薬群: 136 例<br>DA 群: 135 例                                                                                                                                         |
| 国内<br>第 III 相 | PHI204716<br>(HD 貧血改善試験)      | ESA 未投与の<br>HD 患者                | 非盲検<br>非対照                                                              | 24 週間 | 本薬: 28 例                                                                                                                                                          |
| 国内<br>第 III 相 | PHI201753<br>(ND/PD 試験)       | ND 及び PD<br>患者                   | ND 患者<br>無作為化<br>非盲検<br>実薬対照<br>並行群間比較<br>PD 患者<br>非盲検<br>非対照           | 52 週間 | コホート 1 (ND 患者)<br>本薬群: 84 例<br>CERA 群: 85 例<br>コホート 2 (PD 患者)<br>本薬: 56 例<br>コホート 3 (ND 患者)<br>本薬群: 65 例<br>CERA 群: 65 例                                          |

ND: 保存期慢性腎臓病、HD: 血液透析、PD: 腹膜透析、DA: ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)、CERA: エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)

a) ESA を 2～8 週間休薬

## 7.1 第 II 相試験

### 7.1.1 ND 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (国際共同 ND 用量探索試験) (CTD5.3.5.1: 試験番号 PHI113747) <2013 年 12 月～2015 年 6 月>

腎性貧血を有する ND 患者 (表 34) (目標症例数 228 例 (日本人 24 例)) を対象として、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が日本 10 施設を含む 15 カ国<sup>15)</sup> 84 施設で実施された。なお、Hb 値がより高い被験者での反応を検討するため、選択基準及び用量調節方法について、2014 年 5 月に米国以外の治験実施国での治験実施計画書が改訂された。

<sup>15)</sup> 米国、日本、スペイン、ロシア、カナダ、チェコ、英国、オーストラリア、ドイツ、韓国、スウェーデン、ハンガリー、フランス、ポーランド、デンマーク

表 34 主な選択・除外基準

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>&lt;主な選択基準&gt; (治験実施計画書改訂後)<sup>a)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上の慢性腎臓病 (ステージ 3、4 及び 5) に伴う貧血を有する患者</li> <li>・透析を施行していない患者</li> <li>・ESA 未投与の場合、平均 Hb 値 8.0～11.0 g/dL (米国のみ 8.0～10.0 g/dL)。ESA (rHuEPO 又は DA) 投与中の場合、平均 Hb 値 9.0～11.5 g/dL (米国のみ 9.0～10.5 g/dL)<sup>a)</sup>。いずれの場合もスクリーニング時と投与開始時の Hb 値の差が 1.3 g/dL 未満。</li> <li>・ESA 使用条件: ESA 未投与の場合、投与 1 日目の 8 週間前より ESA (rHuEPO、DA 又は CERA) を非使用。ESA (rHuEPO 又は DA) 投与中の場合、同一の ESA (rHuEPO 又は DA) を使用し、スクリーニング期間 (4 週間) の週当たりの総投与量の変動が 50%以下</li> <li>・フェリチン 40 ng/ml 以上、かつ TSAT 基準範囲下限以上</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・透析施行中又は施行予定</li> <li>・ランダム化 8 週間以内に rHuEPO の静注製剤を 360 IU/kg/週以上若しくは皮下注製剤を 250 IU/kg/週以上、又は DA の静注若しくは皮下注製剤を 1.8 µg/kg/週以上投与</li> <li>・ランダム化 8 週間以内に CERA を投与</li> <li>・重大な循環器疾患、血液疾患、肝疾患、慢性炎症性疾患を有する</li> </ul> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

a) Hb 値がより高い被験者での反応を検討するため、2014 年 5 月に米国以外の治験実施国での治験実施計画書を改訂。  
ESA 未投与の場合は、平均 Hb 値 8.0～10.0 g/dL から 8.0～11.0 g/dL、ESA 投与中の場合は、9.0～10.5 g/dL から 9.0～11.5 g/dL に変更。

用法・用量は、投与開始～4 週まで、ESA 未投与の本薬群では 1、2 又は 4 mg、ESA 切替えの本薬群では 2 mg を 1 日 1 回経口投与された (表 35)。投与 4～24 週は、Hb 値が目標範囲に維持されるように、本薬群では表 35 の用量調節方法に従い 0～10 mg を 1 日 1 回経口投与され、ESA 群では治験担当医師の判断に基づき、ESA (rHuEPO 又は DA) を 24 週間投与することとされた。

表 35 本薬の用量調節方法

|                | 改訂前                                                                                                                                       |                       |                  |                 |        |                                 |   |    | 改訂後（米国以外）                                                                                                                                          |                    |                       |   |                 |                                 |   |    |  |  |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------|-----------------|--------|---------------------------------|---|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------|---|-----------------|---------------------------------|---|----|--|--|
| 開始<br>用量       |                                                                                                                                           | ベースラインの<br>Hb 値（g/dL） |                  | 本薬の開始用量<br>（mg） |        |                                 |   |    |                                                                                                                                                    |                    | ベースラインの<br>Hb 値（g/dL） |   | 本薬の開始用量<br>（mg） |                                 |   |    |  |  |
|                | ESA 未投与                                                                                                                                   | 8.00～8.49             |                  | 4               |        |                                 |   |    |                                                                                                                                                    | ESA 未投与            | 8.00～8.49             |   | 4               |                                 |   |    |  |  |
|                |                                                                                                                                           | 8.50～9.49             |                  | 2               |        |                                 |   |    |                                                                                                                                                    |                    | 8.50～9.49             |   | 2               |                                 |   |    |  |  |
|                |                                                                                                                                           | 9.50～10.00            |                  | 1               |        |                                 |   |    |                                                                                                                                                    |                    | 9.50～ <u>11.0</u>     |   | 1               |                                 |   |    |  |  |
| ESA 切替え        | 9.00～10.50                                                                                                                                |                       | 2                |                 |        |                                 |   |    | ESA 切替え                                                                                                                                            | 9.00～ <u>11.50</u> |                       | 2 |                 |                                 |   |    |  |  |
| 目標<br>Hb値      | 9.0～10.5 g/dL                                                                                                                             |                       |                  |                 |        |                                 |   |    | <u>10.0～11.5 g/dL</u>                                                                                                                              |                    |                       |   |                 |                                 |   |    |  |  |
| 用量<br>調節<br>範囲 | 段階                                                                                                                                        | 1                     | 2                | 3               | 4      | 5                               | 6 | 7  | 段階                                                                                                                                                 | 1                  | 2                     | 3 | 4               | 5                               | 6 | 7  |  |  |
|                | 用量（mg）                                                                                                                                    | 0.5                   | 1                | 2               | 4      | 6                               | 8 | 10 | 用量（mg）                                                                                                                                             | 0.5                | 1                     | 2 | 4               | 6                               | 8 | 10 |  |  |
| 用量<br>調節<br>基準 | <増量・減量基準><br>〈投与4週時〉<br>Hb値が10.5 g/dL超13.0 g/dL未満の場合、1段階減量。<br>さらに、定常状態の予測Hb値（4週時のベースラインからの<br>Hb変化量×3+ベースラインのHb値）に応じて、下表のとおり、<br>投与量を増減。 |                       |                  |                 |        |                                 |   |    | <増量・減量基準><br>〈投与4週時〉<br>Hb値が <u>11.5 g/dL</u> 超13.0 g/dL未満の場合、1段階減量。<br>さらに、定常状態の予測Hb値（4週時のベースラインからの<br>Hb変化量×3+ベースラインのHb値）に応じて、下表のとおり、<br>投与量を増減。 |                    |                       |   |                 |                                 |   |    |  |  |
|                | 定常状態の予測 Hb 値（g/dL）                                                                                                                        |                       |                  |                 | 投与量    |                                 |   |    | 定常状態の予測 Hb 値（g/dL）                                                                                                                                 |                    |                       |   | 投与量             |                                 |   |    |  |  |
|                | 9.0 未満                                                                                                                                    |                       |                  |                 | 1 段階増量 |                                 |   |    | <u>10.0 未満</u>                                                                                                                                     |                    |                       |   | 1 段階増量          |                                 |   |    |  |  |
|                | 9.0 以上 10.5 以下                                                                                                                            |                       |                  |                 | 変更なし   |                                 |   |    | <u>10.0 以上 11.5 以下</u>                                                                                                                             |                    |                       |   | 変更なし            |                                 |   |    |  |  |
|                | 10.5 超                                                                                                                                    |                       |                  |                 | 1 段階減量 |                                 |   |    | <u>11.5 超</u>                                                                                                                                      |                    |                       |   | 1 段階減量          |                                 |   |    |  |  |
|                | 〈投与8、12、16、20週時〉<br>Hb値に応じて、下表のとおり、投与量を増減。                                                                                                |                       |                  |                 |        |                                 |   |    | 〈投与8、12、16、20週時〉<br>Hb値に応じて、下表のとおり、投与量を増減。                                                                                                         |                    |                       |   |                 |                                 |   |    |  |  |
|                | Hb 値（g/dL）                                                                                                                                |                       | 投与量              |                 |        |                                 |   |    | Hb 値（g/dL）                                                                                                                                         |                    | 投与量                   |   |                 |                                 |   |    |  |  |
|                |                                                                                                                                           |                       | 前回来院日に用<br>量調節なし |                 |        | 前回来院日に用<br>量調節あり                |   |    |                                                                                                                                                    |                    | 前回来院日に用<br>量調節なし      |   |                 | 前回来院日に用<br>量調節あり                |   |    |  |  |
|                | 7.5 以上 9.0 未満                                                                                                                             |                       | 1 段階増量           |                 |        | 前回来院日より<br>Hb 値が低い場<br>合、1 段階増量 |   |    | 7.5 以上 10.0 未満                                                                                                                                     |                    | 1 段階増量                |   |                 | 前回来院日より<br>Hb 値が低い場<br>合、1 段階増量 |   |    |  |  |
|                | 9.0 以上 10.5 以下                                                                                                                            |                       | 変更なし             |                 |        | 変更なし                            |   |    | 10.0 以上 11.5 以下                                                                                                                                    |                    | 変更なし                  |   |                 | 変更なし                            |   |    |  |  |
|                | 10.5 超 13.0 未満                                                                                                                            |                       | 1 段階減量           |                 |        |                                 |   |    | 11.5 超 13.0 未満                                                                                                                                     |                    | 1 段階減量                |   |                 |                                 |   |    |  |  |
|                | <休薬・再開基準><br>Hb値が13.0 g/dL以上の場合は休薬。<br>休薬後、Hb値が10.0 g/dL未満になった場合は、休薬前の投<br>与量から1段階減量し再開。                                                  |                       |                  |                 |        |                                 |   |    | <休薬・再開基準><br>Hb値が13.0 g/dL以上の場合は休薬。<br>休薬後、Hb値が <u>11.0 g/dL</u> 未満になった場合は、休薬前の投<br>与量から1段階減量し再開。                                                  |                    |                       |   |                 |                                 |   |    |  |  |
|                | <Hb値過剰上昇時><br>直近4週のHb値の上昇量が2.0 g/dL超の場合、1段階減量。                                                                                            |                       |                  |                 |        |                                 |   |    | <Hb値過剰上昇時><br>直近4週のHb値の上昇量が2.0 g/dL超の場合、1段階減量。                                                                                                     |                    |                       |   |                 |                                 |   |    |  |  |
|                | <中止基準><br>Hb値が7.5 g/dL未満の場合、治療薬投与中止。                                                                                                      |                       |                  |                 |        |                                 |   |    | <中止基準><br>Hb値が7.5 g/dL未満の場合、治療薬投与中止。                                                                                                               |                    |                       |   |                 |                                 |   |    |  |  |

下線部は、変更箇所

ランダムに割り付けられた 252 例（ESA 未投与 180 例：本薬群 136 例〈日本人 18 例〉及び ESA 群 44 例〈日本人 6 例〉、ESA 切替え 72 例：本薬群 36 例〈日本人 9 例〉及び ESA 群 36 例<sup>16)</sup>〈日本人 9 例〉）のうち、治験薬が投与された 250 例（ESA 未投与 179 例：本薬群 134 例〈日本人 18 例〉及び ESA 群 45 例〈日本人 6 例〉、ESA 切替え 71 例：本薬群 36 例〈日本人 9 例〉及び ESA 群 35 例〈日本人 9 例〉）が安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された 250 例のうち、Hb 値がベースライン以外欠測であった 15 例（ESA 未投与 12 例：本薬群 11 例及び ESA 群 1 例、ESA 切替え 3 例：本薬群 3 例）を除く 235 例（ESA 未投与 166 例：本薬群 123 例及び ESA 群 43 例、ESA 切替え 69 例：本薬群 33 例及び ESA 群 36 例）が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 30 例（ESA 未投与 23 例：

<sup>16)</sup> ESA 未投与例のうち 1 例は、ESA 投与例として誤ってランダム化された。当該症例は、安全性対象集団では ESA 未投与例として、ITT 集団では ESA 投与例として集計された。

本薬群 20 例及び ESA 群 3 例、ESA 切替え 7 例：本薬群 4 例及び ESA 群 3 例）であった。中止理由の内訳は、「有害事象」10 例（ESA 未投与 7 例：本薬群 7 例、ESA 切替え 3 例：本薬群 2 例及び ESA 群 1 例）、「追跡不能」2 例（ESA 未投与 1 例：本薬群 1 例、ESA 切替え 1 例：ESA 群 1 例）、「医師の判断」1 例（ESA 未投与 1 例：本薬群 1 例）、「治験実施計画書の逸脱」4 例（ESA 未投与 4 例：本薬群 3 例及び ESA 群 1 例）、「中止基準に該当<sup>17)</sup>」4 例（ESA 未投与 3 例：本薬群 2 例及び ESA 群 1 例、ESA 切替え 1 例：本薬群 1 例）、「患者の意思」9 例（ESA 未投与 7 例：本薬群 6 例及び ESA 群 1 例、ESA 切替え 2 例：本薬群 1 例及び ESA 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 24 週時の平均 Hb 値は、ESA 未投与患者は表 36 及び ESA 切替え患者は表 37 のとおりであった。本薬群の投与 24 週時の平均 Hb 値は、治験実施計画書改訂前及び改訂後<sup>18)</sup> に組み入れられた ESA 未投与患者及び ESA 切替え患者のいずれも目標範囲内（治験実施計画書改訂前：9.0～10.5 g/dL、治験実施計画書改訂後：10.0～11.5 g/dL）であった。ESA 群の投与 24 週時の平均 Hb 値は、治験実施計画書改訂前に組み入れられた ESA 未投与患者及び ESA 切替え患者はいずれも目標範囲（9.0～10.5 g/dL）を超えていたが、治験実施計画書改訂後に組み入れられた ESA 未投与患者及び ESA 切替え患者はいずれも目標範囲内（10.0～11.5 g/dL）であった。日本人集団においても、全集団と同様の傾向が認められた（表 36 及び表 37）。

表 36 ESA 未投与の ND 患者における投与 24 週時の平均 Hb 値 (g/dL) (ITT 集団)

|       |                | 治験実施計画書改訂前<br>(目標 Hb 値：9.0～10.5 g/dL) |              | 治験実施計画書改訂後<br>(目標 Hb 値：10.0～11.5 g/dL) |              |
|-------|----------------|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------|--------------|
| 全集団   | 投与群 (例数)       | 本薬群 (52 例)                            | ESA 群 (18 例) | 本薬群 (71 例)                             | ESA 群 (25 例) |
|       | ベースラインの Hb 値   | 9.56±0.80                             | 9.60±0.60    | 10.14±0.72                             | 10.19±0.74   |
|       | 投与 24 週時の Hb 値 | 10.20±0.91                            | 10.64±0.67   | 10.96±1.04                             | 11.05±1.14   |
| 日本人集団 | 投与群 (例数)       | 本薬群 (7 例)                             | ESA 群 (3 例)  | 本薬群 (10 例)                             | ESA 群 (3 例)  |
|       | ベースラインの Hb 値   | 9.48±0.38                             | 9.72±0.49    | 10.09±0.63                             | 9.98±0.58    |
|       | 投与 24 週時の Hb 値 | 10.47±0.75                            | 10.70±0.42   | 10.65±0.56                             | 10.85±0.78   |

平均値±標準偏差

表 37 ESA 切替えの ND 患者における投与 24 週時の平均 Hb 値 (g/dL) (ITT 集団)

|       |                | 治験実施計画書改訂前<br>(目標 Hb 値：9.0～10.5 g/dL) |              | 治験実施計画書改訂後<br>(目標 Hb 値：10.0～11.5 g/dL) |              |
|-------|----------------|---------------------------------------|--------------|----------------------------------------|--------------|
| 全集団   | 投与群 (例数)       | 本薬群 (21 例)                            | ESA 群 (17 例) | 本薬群 (12 例)                             | ESA 群 (19 例) |
|       | ベースラインの Hb 値   | 10.00±0.51                            | 9.96±0.38    | 10.49±0.70                             | 10.45±0.61   |
|       | 投与 24 週時の Hb 値 | 10.03±0.52                            | 10.66±0.62   | 10.42±0.83                             | 10.86±1.18   |
| 日本人集団 | 投与群 (例数)       | 本薬群 (7 例)                             | ESA 群 (4 例)  | 本薬群 (2 例)                              | ESA 群 (5 例)  |
|       | ベースラインの Hb 値   | 9.83±0.44                             | 9.88±0.49    | 10.63±0.11                             | 10.33±0.83   |
|       | 投与 24 週時の Hb 値 | 10.11±0.54                            | 10.80±0.42   | 9.80±1.56                              | 10.80±2.12   |

平均値±標準偏差

安全性について、投与 24 週時までの有害事象は、本薬群 70.0% (119/170 例) (ESA 未投与：66.4% (89/134 例)、ESA 切替え：83.3% (30/36 例))、ESA 群 67.5% (54/80 例) (ESA 未投与：71.1% (32/45 例)、ESA 切替え：62.9% (22/35 例)) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 38 のとおりであった。副作用は、本薬群 9.4% (16/170 例) (ESA 未投与：9.7% (13/134 例：血中 CPK 増加、消化不良、黄斑浮腫各 2 例、ALT 増加、下痢、駆出率減少、好酸球増加症、胃潰瘍、間欠性跛行、悪心、腎機能障害、血清フェリチン減少、傾眠、トランスフェリン飽和度低下各 1 例〔重複あり〕)、ESA 切替え：8.3% (3/36 例：便秘、湿疹、低カリウム血症、注射部位血腫各 1 例〔重複あり〕)) に認

<sup>17)</sup> Hb 値 7.5 g/dL 未満 1 例 (ESA 切替えの本薬群 1 例)、妊娠 1 例 (ESA 未投与の対照群 1 例)、収縮期肺動脈圧の上昇 1 例 (ESA 未投与の本薬群 1 例)、有害事象 1 例 (ESA 未投与の本薬群 1 例) (ただし、有害事象は中止基準ではないため、集計ミスの可能性)

<sup>18)</sup> より高い Hb 値について検討するため、2014 年 5 月に米国以外の治験実施計画書を改訂

められた。

表 38 投与 24 週時までにいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|         | ESA 未投与        |                 | ESA 切替え       |                 | 合計             |                 |
|---------|----------------|-----------------|---------------|-----------------|----------------|-----------------|
|         | 本薬群<br>(134 例) | ESA 群<br>(45 例) | 本薬群<br>(36 例) | ESA 群<br>(35 例) | 本薬群<br>(170 例) | ESA 群<br>(80 例) |
| 全有害事象   | 66.4 (89)      | 71.1 (32)       | 83.3 (30)     | 62.9 (22)       | 70.0 (119)     | 67.5 (54)       |
| 鼻咽頭炎    | 11.2 (15)      | 4.4 (2)         | 13.9 (5)      | 2.9 (1)         | 11.8 (20)      | 3.8 (3)         |
| 下痢      | 7.5 (10)       | 0 (0)           | 0 (0)         | 17.1 (6)        | 5.9 (10)       | 7.5 (6)         |
| 悪心      | 5.2 (7)        | 2.2 (1)         | 2.8 (1)       | 0 (0)           | 4.7 (8)        | 1.3 (1)         |
| 末梢性浮腫   | 3.7 (5)        | 0 (0)           | 5.6 (2)       | 5.7 (2)         | 4.1 (7)        | 2.5 (2)         |
| 高血圧     | 2.2 (3)        | 2.2 (1)         | 8.3 (3)       | 2.9 (1)         | 3.5 (6)        | 2.5 (2)         |
| 便秘      | 3.0 (4)        | 2.2 (1)         | 2.8 (1)       | 5.7 (2)         | 2.9 (5)        | 3.8 (3)         |
| 高カリウム血症 | 1.5 (2)        | 0 (0)           | 5.6 (2)       | 2.9 (1)         | 2.4 (4)        | 1.3 (1)         |
| 結膜炎     | 0.7 (1)        | 0 (0)           | 5.6 (2)       | 0 (0)           | 1.8 (3)        | 0 (0)           |
| 関節痛     | 1.5 (2)        | 4.4 (2)         | 2.8 (1)       | 5.7 (2)         | 1.8 (3)        | 5.0 (4)         |
| 疲労      | 1.5 (2)        | 2.2 (1)         | 2.8 (1)       | 5.7 (2)         | 1.8 (3)        | 3.8 (3)         |
| 痛風      | 1.5 (2)        | 0 (0)           | 2.8 (1)       | 5.7 (2)         | 1.8 (3)        | 2.5 (2)         |
| 鼻出血     | 1.5 (2)        | 0 (0)           | 2.8 (1)       | 5.7 (2)         | 1.8 (3)        | 2.5 (2)         |
| 背部痛     | 0.7 (1)        | 2.2 (1)         | 2.8 (1)       | 5.7 (2)         | 1.2 (2)        | 3.8 (3)         |
| 血圧上昇    | 0.7 (1)        | 0 (0)           | 2.8 (1)       | 5.7 (2)         | 1.2 (2)        | 2.5 (2)         |
| 気管支炎    | 1.5 (2)        | 2.2 (1)         | 0 (0)         | 5.7 (2)         | 1.2 (2)        | 3.8 (3)         |
| そう痒症    | 0 (0)          | 8.9 (4)         | 0 (0)         | 0 (0)           | 0 (0)          | 5.0 (4)         |
| 直腸出血    | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)         | 5.7 (2)         | 0 (0)          | 2.5 (2)         |

MedDRA/J ver. 17.1 発現割合%（発現例数）

投与 24 週時までに死亡例は、本薬群 2 例（ESA 未投与：うっ血性心不全<sup>19)</sup>、心筋虚血<sup>20)</sup> 各 1 例）、ESA 群 1 例（ESA 切替え：うっ血性心不全<sup>21)</sup> 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与 24 週時までの重篤な有害事象は、本薬群 15.3%（26/170 例：ESA 未投与 20 例、ESA 切替え 6 例）、ESA 群 16.3%（13/80 例：ESA 未投与 6 例、ESA 切替え 7 例）に認められた（表 39）。重篤な有害事象のうち、本薬群（ESA 未投与）の ALT 増加及び胃潰瘍各 1 例が副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。

表 39 投与 24 週時までに認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 投与群   |         | 事象名                                                                                                                                                        |
|-------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 本薬群   | ESA 未投与 | 慢性腎不全（2 例）、肺炎、ALT 増加、狭心症、完全房室ブロック、うっ血性心不全、手根管症候群、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、慢性閉塞性肺疾患、錯乱状態、検査結果偽陽性、水分過負荷、胃潰瘍、肝癌、高血圧、低カリウム血症、精神状態変化、心筋虚血、起立性低血圧、慢性腎盂腎炎（各 1 例）（重複あり） |
|       | ESA 切替え | 慢性腎不全、肺炎、脳微小血管症、糖尿病性血管障害、慢性糸球体腎炎、小腸閉塞（各 1 例）                                                                                                               |
| ESA 群 | ESA 未投与 | 慢性腎不全（2 例）、肺炎、虫垂炎、心不全、蜂巣炎、糖尿病性腎症、低血糖症（各 1 例）（重複あり）                                                                                                         |
|       | ESA 切替え | 慢性腎不全、うっ血性心不全、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症、胸痛、神経痛、肺炎球菌性肺炎、直腸出血、腎不全、腎機能障害（各 1 例）（重複あり）                                                                               |

MedDRA/J ver. 17.1

投与 24 週時までの投与中止に至った有害事象は、本薬群 10.6%（18/170 例）（ESA 未投与：慢性腎不全 2 例、ALT 増加、完全房室ブロック、血中 CPK 増加、うっ血性心不全、心室血栓症、駆出率減少、胃潰瘍、びらん性胃炎、肝癌、椎間板突出、精神状態変化、心筋虚血、悪心、肺炎各 1 例、ESA 切替え：脳微小血管症、肝酵素上昇各 1 例）、ESA 群 2.5%（2/80 例）（ESA 未投与：腎機能障害 1 例、ESA 切替え：直腸出血 1 例）に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、本薬群（ESA 未投与）の ALT

<sup>19)</sup> 6 歳外国人女性：合併症に糖尿病、慢性心不全を認め、心内膜梗塞の既往があった。糖尿病のコントロールが不良でうっ血性心不全の状態であったが、心不全悪化のため本薬投与 104 日目に入院し、10 日後に死亡。本薬との因果関係は否定された。

<sup>20)</sup> 6 歳日本人男性：合併症に糖尿病、高血圧及び脂質異常症を認めた。本薬投与 14 日目に心筋虚血が発現し、同日死亡。本薬との因果関係は否定された。

<sup>21)</sup> 8 歳外国人男性：rHuEPO 投与 139 日目にうっ血性心不全を発症、重度の腎不全を併発し入院し、22 日後に死亡。rHuEPO との因果関係は否定された。

増加、血中 CPK 増加、駆出率減少、胃潰瘍及び悪心各 1 例は副作用とされた。副作用のうち、血中 CPK 増加及び駆出率減少が未回復であったことを除き、他の事象の転帰は回復であった

日本人集団において投与 24 週時までの有害事象は、本薬群 81.5% (22/27 例) (ESA 未投与 : 83.3% <15/18 例>、ESA 切替え : 77.8% <7/9 例>)、ESA 群 53.3% (8/15 例) (ESA 未投与 : 50.0% <3/6 例>、ESA 切替え : 55.6% <5/9 例>) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は鼻咽頭炎 (本薬群 29.6% <8/27 例> : ESA 未投与 6 例、ESA 切替え 2 例)、インフルエンザ (本薬群 11.1% <3/27 例> : ESA 未投与 3 例)、下痢 (本薬群 7.4% <2/27 例> : ESA 未投与 2 例、ESA 群 6.7% <1/15 例> : ESA 切替え 1 例)、高カリウム血症 (本薬群 7.4% <2/27 例> : ESA 未投与 1 例、ESA 切替え 1 例) 及び悪心 (本薬群 7.4% <2/27 例> : ESA 未投与 2 例) であった。副作用は、認められなかった。

日本人集団において死亡例は、本薬群 1 例 (ESA 未投与 : 心筋虚血<sup>20)</sup> 1 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬群 1 例 (ESA 未投与 : 心筋虚血 1 例)、ESA 群 2 例 (ESA 未投与 : 慢性腎不全 1 例、ESA 切替え : 慢性腎不全 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、本薬群 1 例 (ESA 未投与 : 心筋虚血 1 例)、ESA 群 1 例 (ESA 未投与 : 腎機能障害 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.1.2 ESA 休薬中の HD 患者を対象とした国内第 II 相試験 (国内 HD 用量探索試験) (CTD 5.3.5.1 : 試験番号 PHI116099 <2013 年 11 月~2014 年 8 月>)

ESA を一定期間休薬<sup>22)</sup> した腎性貧血を有する HD 患者 (表 40) (目標症例数 95 例 : 各群 19 例) を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 21 施設で実施された。

表 40 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・20 歳以上の 8 週間以上週 3 回の HD 施行中の安定期慢性腎臓病に伴う貧血患者
- ・ (スクリーニング期開始後) ESA 休薬開始するまでの少なくとも 4 週間、同一の ESA (rHuEPO 又は DA) を使用し、週あたりの総投与量の変動が 50% 以下
- ・スクリーニング期の Hb 値が以下の基準に該当
  - スクリーニング期開始時 : 9.5~12.0 g/dL
  - スクリーニング期開始 1 週間後 (ESA 休薬前 1 週間) : スクリーニング開始時の Hb 値との平均が 9.5~12.0 g/dL、かつその差が 1.3 g/dL 未満
  - ESA 休薬後 (2~8 週間) : 0.5 g/dL 以上低下し 8.5~10.5 g/dL

<主な除外基準>

- ・rHuEPO の静注製剤を 360 IU/kg/週以上又は DA の静注製剤を 1.8 µg/kg/週以上投与
- ・ (スクリーニング期開始後) ESA 休薬開始前の 8 週間以内に CERA を投与
- ・フェリチン 100 ng/mL 未満、かつ TSAT 20% 未満
- ・過去 12 カ月以内に増殖性網膜症の既往

用法・用量は、プラセボ若しくは本薬 4、6、8 又は 10 mg を 1 日 1 回、4 週間経口投与することとされた。なお、Hb 値が 7.5 g/dL 未満又は 13.0 g/dL 以上の場合、又は 2 週間で 2 g/dL 超の増加を認めた場合には、試験を中止することとされた。

ランダムに割り付けられた 97 例 (プラセボ群 19 例、本薬 4 mg 群 19 例、6 mg 群 20 例、8 mg 群 19 例、10 mg 群 20 例) 全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された 97 例のうち、Hb 値がベースライン以外欠測であったプラセボ群 1 例を除く 96 例が ITT 集団とされ、主たる

<sup>22)</sup> 前治療の ESA (rHuEPO 又は DA) を 2~8 週間休薬することとされた。

有効性解析対象集団とされた。中止例は 11 例（プラセボ群 6 例、本薬 4 mg 群 1 例、8 mg 群 2 例、10 mg 群 2 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」3 例（プラセボ群 1 例、本薬 8 mg 群 1 例、10 mg 群 1 例）、「治験実施計画書の逸脱」2 例（プラセボ群及び本薬 4 mg 群各 1 例）、「中止基準に該当<sup>23)</sup>」4 例（プラセボ群 2 例、本薬 8 mg 群及び 10 mg 群各 1 例）、「医師の判断」2 例（プラセボ群 2 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 4 週時のベースラインからの Hb 値変化量は、表 41 のとおりであった。

表 41 投与 4 週時のベースラインからの Hb 値変化量 (g/dL) (ITT 集団)

|                                               | プラセボ群<br>(18 例) | 本薬群                  |                      |                      |                      |
|-----------------------------------------------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
|                                               |                 | 4 mg 群<br>(19 例)     | 6 mg 群<br>(20 例)     | 8 mg 群<br>(19 例)     | 10 mg 群<br>(20 例)    |
| ベースラインの Hb 値 <sup>a)</sup>                    | 9.92±0.69       | 9.84±0.50            | 9.87±0.44            | 9.68±0.49            | 9.69±0.48            |
| 投与 4 週時の Hb 値 <sup>a)</sup>                   | 8.66±0.86       | 9.46±0.81            | 9.62±1.02            | 10.11±1.13           | 10.28±0.93           |
| 投与 4 週時のベースラインからの<br>Hb 値変化量 <sup>b) c)</sup> | -1.52±0.21      | -0.29±0.20           | -0.02±0.19           | 0.6±0.20             | 0.92±0.20            |
| 群間差 (本薬群－プラセボ群)<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup>    | —               | 1.24<br>[0.66, 1.82] | 1.51<br>[0.94, 2.08] | 2.13<br>[1.54, 2.71] | 2.44<br>[1.87, 3.02] |

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) ベースラインの Hb 値、治療群、時点、ベースラインの Hb 値と時点の交互作用、治療群と時点の交互作用を説明変数とし、被験者内に無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルを用いて算出。

安全性について、投与 4 週時までの有害事象は、プラセボ群 26.3% (5/19 例)、本薬 4 mg 群 31.6% (6/19 例)、6 mg 群 40.0% (8/20 例)、8 mg 群 36.8% (7/19 例)、10 mg 群 25.0% (5/20 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は鼻咽頭炎（本薬 4 mg 群 5.3% (1/19 例)、8 mg 群 10.5% (2/19 例)、10 mg 群 10.0% (2/20 例)）であった。副作用は、プラセボ群 5.3% (1/19 例：脳出血 1 例)、本薬 6 mg 群 5.0% (1/20 例：高血圧 1 例)、10 mg 群 5.0% (1/20 例：高血圧 1 例) に認められた。

投与 4 週時までの死亡例は認められなかった。投与 4 週時までの重篤な有害事象は、プラセボ群 5.3% (1/19 例：脳出血 1 例)、本薬 10 mg 群 5.0% (1/20 例：壊疽性膿皮症 1 例) に認められた。プラセボ群の脳出血 1 例は、副作用とされたが、転帰は軽快であった。

投与 4 週時までの中止に至った有害事象は、プラセボ群 5.3% (1/19 例：脳出血 1 例)、本薬 10 mg 群 5.0% (1/20 例：壊疽性膿皮症 1 例) に認められた。プラセボ群の脳出血 1 例は、副作用とされたが、転帰は軽快であった。

### 7.1.3 ESA 投与中の HD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（国際共同 HD 用量探索試験）（CTD

#### 5.3.5.1：試験番号 PHI113633 <2013 年 11 月～2015 年 3 月>）

ESA 投与中の腎性貧血を有する HD 患者（表 42）（目標症例数 176 例〈日本人 22 例〉：対照群 32 例、本薬群 144 例〈4～10 mg 群各群 32 例、12 mg 群 16 例〉）を対象として、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化並行群間比較試験が、日本 8 施設を含む計 15 カ国<sup>24)</sup> 67 施設で実施された。

<sup>23)</sup> Hb 値 7.5 g/dL 未満 2 例（プラセボ群 2 例）、Hb 値が 7.5 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満かつ 2 週間で 2 g/dL 超の増加 2 例（8 mg 群及び 10 mg 群各 1 例）

<sup>24)</sup> 米国、日本、スペイン、ロシア、カナダ、チェコ、英国、オーストラリア、ドイツ、韓国、ハンガリー、フランス、ポーランド、デンマーク、ノルウェー

表 42 主な選択・除外基準

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上の慢性腎臓病に伴う貧血患者</li> <li>・スクリーニングの 4 週間以上前からスクリーニング期間（4 週間）も含め週 3~5 回の HD 施行中</li> <li>・3 時点（投与開始 4 週間前、2 週間前、投与開始 1 日目）の前治療の ESA 投与前における Hb 値の平均が 9.0~11.5 g/dL（フランスのみ 10.0~11.5 g/dL）、かつ 3 時点の最大値及び最小値の差が 1.3 g/dL 未満</li> <li>・スクリーニングの 4 週間以上前からスクリーニング期間（4 週間）に同一の ESA（rHuEPO 又は DA）を使用し、週当たりの総投与量の変動が 50%以下</li> <li>・フェリチン 100 ng/mL 以上、TSAT 基準範囲内</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PD への変更を予定</li> <li>・投与 1 日目の前 8 週間以内に、rHuEPO の静注製剤を 360 IU/kg/週以上又は皮下注製剤を 250 IU/kg/週以上、若しくは DA の静注製剤又は皮下注製剤を 1.8 µg/kg/週以上投与</li> <li>・投与 1 日目の前 8 週間以内に CERA 投与</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

用法・用量は、投与開始～4 週は、二重盲検下で、プラセボ、若しくは本薬 4、6、8、10 又は 12 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。投与 4 週～24 週は、Hb 値が目標範囲（10.0～11.5 g/dL）に維持されるように、本薬各群（投与 4 週まで本薬を投与された投与群）は表 43 の用量調節方法に従い盲検下で 0～25 mg を 1 日 1 回経口投与、対照群（投与 4 週までプラセボを投与された投与群）は ESA（rHuEPO 又は DA）を各治験実施国における添付文書に従い非盲検下で投与することとされた。なお、Hb 値が 7.5 g/dL 未満の場合、試験を中止することとされた。

表 43 本薬の用量調節方法

|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                         |        |              |   |                                                |                          |    |    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|---|------------------------------------------------|--------------------------|----|----|----|
| 目標Hb値                                                                                                                                                                                              | 10.0～11.5 g/dL                                                                                                                                                                          |        |              |   |                                                |                          |    |    |    |
| 用量調節範囲                                                                                                                                                                                             | 段階                                                                                                                                                                                      | 1      | 2            | 3 | 4                                              | 5                        | 6  | 7  | 8  |
|                                                                                                                                                                                                    | 用量 (mg)                                                                                                                                                                                 | 2      | 4            | 6 | 8                                              | 10                       | 12 | 15 | 25 |
| 用量調節基準                                                                                                                                                                                             | <b>&lt;増量・減量基準&gt;</b><br><b>〈投与4週時〉</b><br>Hb値が11.5 g/dL超13.0 g/dL未満の場合、4及び6 mg群は投与量を1段階減量、8、10及び12 mg群は6 mgに変更。<br>さらに、定常状態の予測Hb値（4週時のベースラインからのHb変化量×3+ベースラインのHb値）に応じて、下表のとおり、投与量を増減。 |        |              |   |                                                |                          |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    | 定常状態の予測 Hb 値 (g/dL)                                                                                                                                                                     |        |              |   | 投与量                                            |                          |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    | 10.0 未満                                                                                                                                                                                 |        |              |   | 4 及び 6 mg 群：8 mg に変更<br>8、10 及び 12 mg 群：1 段階増量 |                          |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    | 10.0 以上 11.5 以下                                                                                                                                                                         |        |              |   | 変更なし                                           |                          |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    | 11.5 超                                                                                                                                                                                  |        |              |   | 4 及び 6 mg 群：1 段階減量<br>8、10 及び 12 mg 群：6 mg に変更 |                          |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    | <b>〈投与8、12、16、20週時〉</b><br>Hb値に応じて、下表のとおり、投与量を増減。                                                                                                                                       |        |              |   |                                                |                          |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    | Hb 値 (g/dL)                                                                                                                                                                             |        | 投与量          |   |                                                |                          |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                         |        | 前回来院日に用量調節なし |   |                                                | 前回来院日に用量調節あり             |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    | 7.5 以上 10.0 未満                                                                                                                                                                          |        | 1 段階増量       |   |                                                | 前回来院日より Hb 値が低い場合、1 段階増量 |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                    | 10.0 以上 11.5 以下                                                                                                                                                                         |        | 変更なし         |   |                                                | 変更なし                     |    |    |    |
| 11.5 超 13.0 未満                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                         | 1 段階減量 |              |   |                                                |                          |    |    |    |
| <b>&lt;休薬・再開基準&gt;</b><br>Hb値が13.0 g/dL以上の場合は休薬。<br>休薬後、Hb値が11.0 g/dL未満となった場合は、以下に従い再開。<br>・1回目の休薬かつ試験開始後用量調節してない場合、4又は6 mg群は休薬前の投与量から1段階減量、8、10又は12 mg群は6 mgで再開。<br>・上記の場合以外は、投与前の投与量から1段階減量して再開。 |                                                                                                                                                                                         |        |              |   |                                                |                          |    |    |    |
| <b>&lt;Hb値過剰上昇時&gt;</b><br>直近4週のHb値の上昇量が2.0 g/dL超の場合、1段階減量。                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                         |        |              |   |                                                |                          |    |    |    |
| <b>&lt;中止基準&gt;</b><br>Hb値が7.5 g/dL未満の場合、治験薬投与中止。                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                         |        |              |   |                                                |                          |    |    |    |



ランダムに割り付けられた 216 例（対照群 39 例〈日本人 5 例〉、本薬 4 mg 群 39 例〈日本人 4 例〉、6 mg 群 40 例〈日本人 4 例〉、8 mg 群 39 例〈日本人 5 例〉、10 mg 群 40 例〈日本人 4 例〉、12 mg 群 19 例〈日本人 2 例〉）全例に試験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。試験薬が投与された 216 例のうち、Hb 値がベースライン以外欠測であった 6 例（本薬 4 mg 群、6 mg 群、8 mg 群及び 10 mg 群各 1 例、12 mg 群 2 例）を除く 210 例（対照群 39 例、本薬 4 mg 群 38 例、6 mg 群 39 例、8 mg 群 38 例、10 mg 群 39 例、12 mg 群 17 例）が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 29 例（対照群 3 例、本薬 4 mg 群 9 例、6 mg 群 5 例、8 mg 群 4 例、10 mg 群 3 例、12 mg 群 5 例）であった。中止理由の内訳は、「有害事象」4 例（本薬 4 mg 群及び 6 mg 群各 1 例、10 mg 群 2 例）、「追跡不能」1 例（対照群 1 例）、「医師の判断」1 例（本薬 4 mg 群 1 例）、「試験実施計画書の逸脱」1 例（本薬 6 mg 群 1 例）、「中止基準に該当<sup>25)</sup>」6 例（本薬 4 mg 群 3 例、6 mg 群 2 例、8 mg 群 1 例）、「患者の意思」16 例（対照群 2 例、本薬 4 mg 群 4 例、6 mg 群 1 例、8 mg 群 3 例、10 mg 群 1 例、12 mg 群 5 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 4 週時の Hb 値のベースラインからの変化量は、表 44 のとおりであった。本薬 4 mg、6 mg、8 mg 及び 10 mg 群で用量依存的なベースラインからの Hb 値の変化傾向が認められ、10 mg 群と 12 mg 群の変化量は同程度であった。対照群では平均 Hb 値は投与後 4 週間を通して低下した。日本人集団においても、全集団と同様の傾向が認められた（表 45）。

表 44 投与 4 週時のベースラインからの Hb 値変化量 (g/dL) (ITT 集団)

|                          | 対照群<br>(39例) | 本薬群            |               |               |                |                |
|--------------------------|--------------|----------------|---------------|---------------|----------------|----------------|
|                          |              | 4 mg群<br>(38例) | 6 mg<br>(39例) | 8 mg<br>(38例) | 10 mg<br>(39例) | 12 mg<br>(17例) |
| ベースラインのHb値 <sup>a)</sup> | 10.55±0.94   | 10.57±0.52     | 10.45±0.75    | 10.30±0.62    | 10.26±0.72     | 10.39±0.64     |
| 投与4週時のHb値                | 9.81±1.00    | 10.29±1.11     | 10.64±1.29    | 10.72±0.91    | 10.92±1.12     | 11.12±1.25     |
| 変化量                      | -0.72±0.80   | -0.29±0.96     | 0.18±0.95     | 0.40±0.80     | 0.69±1.08      | 0.69±1.24      |

平均値±標準偏差

a) 投与開始 4 週前、2 週前と投与開始日の平均値

表 45 投与 4 週時のベースラインからの Hb 値変化量 (g/dL) (日本人集団)

|                          | 対照群<br>(5 例) | 本薬群             |                 |                 |                  |                  |
|--------------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
|                          |              | 4 mg 群<br>(4 例) | 6 mg 群<br>(4 例) | 8 mg 群<br>(5 例) | 10 mg 群<br>(4 例) | 12 mg 群<br>(2 例) |
| ベースラインのHb値 <sup>a)</sup> | 10.91±0.27   | 10.74±0.17      | 10.57±0.17      | 10.14±0.71      | 10.77±0.54       | 9.67±0.99        |
| 投与 4 週時の Hb 値            | 9.42±0.18    | 10.85±0.82      | 11.03±1.43      | 10.88±1.10      | 12.48±0.82       | 10.35±1.49       |
| 変化量                      | -1.49±0.32   | 0.11±0.67       | 0.46±1.29       | 0.74±1.09       | 1.71±0.34        | 0.68±0.50        |

平均値±標準偏差

a) 投与開始 4 週前、2 週前と投与開始日の平均値

安全性について、投与 24 週時までの有害事象は、対照群 79.5% (31/39 例)、本薬 4 mg 群 87.2% (34/39 例)、6 mg 群 67.5% (27/40 例)、8 mg 群 76.9% (30/39 例)、10 mg 群 82.5% (33/40 例)、12 mg 群 26.3% (5/19 例) に認められ、本薬群全体で 3% 以上に認められた有害事象は表 46 のとおりであった。副作用は、対照群 10.3% (4/39 例：そう痒症、便秘、消化不良、全身性そう痒各 1 例)、本薬 4 mg 群 25.6% (10/39 例：貧血、無力症各 2 例、急性心筋梗塞、動脈障害、関節痛、胃炎、歯肉出血、悪心、肺動脈圧上昇、皮膚潰瘍各 1 例〈重複あり〉)、6 mg 群 7.5% (3/40 例：貧血、無力症、急性心筋梗塞各 1 例)、8 mg 群 2.6% (1/39 例：高カリウム血症 1 例)、10 mg 群 22.5% (9/40 例：高血圧 2 例、ALT 増加、左脚ブロック、疲労、胃腸出血、血腫、食欲亢進、変形性関節症、四肢痛、そう痒症各 1 例〈重複あり〉) に認められた。

<sup>25)</sup> 腎移植 2 例（本薬 4 mg 群及び 8 mg 群各 1 例）、左室駆出率低下 1 例（本薬 4 mg 群 1 例）、輸血 1 例（本薬 6 mg 群 1 例）、QTc 延長の発現 1 例（本薬 4 mg 群 1 例）、ESA のレスキュー投与 1 例（本薬 6 mg 群 1 例）

表 46 投与 24 週時までに本薬群全体で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

|         | 対照群<br>(39例) | 本薬群              |                  |                  |                   |                   |                  |
|---------|--------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|-------------------|------------------|
|         |              | 4 mg 群<br>(39 例) | 6 mg 群<br>(40 例) | 8 mg 群<br>(39 例) | 10 mg 群<br>(40 例) | 12 mg 群<br>(19 例) | 本薬群全体<br>(177 例) |
| 全有害事象   | 79.5 (31)    | 87.2 (34)        | 67.5 (27)        | 76.9 (30)        | 82.5 (33)         | 26.3 (5)          | 72.9 (129)       |
| 下痢      | 5.1 (2)      | 12.8 (5)         | 5.0 (2)          | 15.4 (6)         | 5.0 (2)           | 5.3 (1)           | 9.0 (16)         |
| 鼻咽頭炎    | 12.8 (5)     | 5.1 (2)          | 15 (6)           | 7.7 (3)          | 7.5 (3)           | 5.3 (1)           | 8.5 (15)         |
| 悪心      | 0 (0)        | 15.4 (6)         | 7.5 (3)          | 5.1 (2)          | 2.5 (1)           | 5.3 (1)           | 7.3 (13)         |
| 高血圧     | 2.6 (1)      | 12.8 (5)         | 0 (0)            | 2.6 (1)          | 7.5 (3)           | 0 (0)             | 5.1 (9)          |
| 頭痛      | 5.1 (2)      | 10.3 (4)         | 2.5 (1)          | 5.1 (2)          | 5 (2)             | 0 (0)             | 5.1 (9)          |
| 高カリウム血症 | 0 (0)        | 5.1 (2)          | 2.5 (1)          | 10.3 (4)         | 2.5 (1)           | 0 (0)             | 4.5 (8)          |
| 嘔吐      | 2.6 (1)      | 7.7 (3)          | 5.0 (2)          | 2.6 (1)          | 2.5 (1)           | 0 (0)             | 4.0 (7)          |
| 背部痛     | 10.3 (4)     | 0 (0)            | 5.0 (2)          | 2.6 (1)          | 10.0 (4)          | 0 (0)             | 4.0 (7)          |
| 筋痙攣     | 0 (0)        | 5.1 (2)          | 5.0 (2)          | 2.6 (1)          | 2.5 (1)           | 0 (0)             | 3.4 (6)          |
| 筋肉痛     | 0 (0)        | 5.1 (2)          | 5.0 (2)          | 2.6 (1)          | 2.5 (1)           | 0 (0)             | 3.4 (6)          |
| 血圧上昇    | 0 (0)        | 2.6 (1)          | 7.5 (3)          | 5.1 (2)          | 0 (0)             | 0 (0)             | 3.4 (6)          |

MedDRA/J ver. 17.0 発現割合%（発現例数）

投与 24 週時までの死亡例は、本薬 4 mg 群 2 例（心停止 2 例<sup>26)</sup>）、10 mg 群 2 例（心停止<sup>27)</sup>、急性心筋梗塞<sup>28)</sup> 各 1 例）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。投与 24 週時までの重篤な有害事象は、対照群 25.6%（10/39 例）、本薬 4 mg 群 25.6%（10/39 例）、6 mg 群 17.5%（7/40 例）、8 mg 群 12.8%（5/39 例）、10 mg 群 22.5%（9/40 例）に認められた（表 47）。重篤な有害事象のうち、本薬 4 mg 群及び 6 mg 群の急性心筋梗塞 2 例（各群 1 例）が副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。

表 47 投与 24 週時までに認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 投与群 |         | 事象名                                                                                                                 |
|-----|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 対照群 |         | 関節痛、房室ブロック、糖尿病性足病変、水分過負荷、精神状態変化、精神病的障害、敗血症、シャント狭窄、シャント血栓症、洞不全症候群、失神（各 1 例）（重複あり）                                    |
| 本薬群 | 4 mg 群  | 心停止（2 例）、急性心筋梗塞、不安定狭心症、狭心症、動脈硬化症、急性心不全、胃腸炎、血液量減少症、変形性関節症、胸水、気道感染（各 1 例）（重複あり）                                       |
|     | 6 mg 群  | 急性心筋梗塞、心不全、大葉性肺炎、肺水腫、便秘、透析関連合併症、肺の悪性新生物、末梢動脈閉塞性疾患、形質細胞性骨髄腫（各 1 例）（重複あり）                                             |
|     | 8 mg 群  | 心不全、高血圧クリーゼ、胃ポリープ、移植片血栓症、腸管ポリープ、腹膜炎（各 1 例）（重複あり）                                                                    |
|     | 10 mg 群 | 急性心筋梗塞、心停止、不安定狭心症、高血圧クリーゼ、大葉性肺炎、肺水腫、動脈血栓症、心房細動、菌血症、憩室炎、高カリウム血症、椎間板変形症、希発月経、肺炎、前立腺炎、脊椎圧迫骨折、上大静脈狭窄、子宮の炎症（各 1 例）（重複あり） |

MedDRA/J ver. 17.0

投与 24 週時までの投与中止に至った有害事象は、対照群 7.7%（3/39 例：便秘、消化不良、そう痒症各 1 例）、本薬 4 mg 群 20.5%（8/39 例：急性心筋梗塞、高血圧、貧血、心停止、肺動脈圧上昇、関節痛、根症候群、直腸出血各 1 例）、6 mg 群 12.5%（5/40 例：急性心筋梗塞、貧血、無力症、心不全、肺の悪性新生物、形質細胞性骨髄腫各 1 例〈重複あり〉）、8 mg 群 5.1%（2/39 例：γ-GTP 増加、高血圧クリーゼ各 1 例）、10 mg 群 25.0%（10/40 例：高血圧 2 例、急性心筋梗塞、心停止、肺動脈圧上昇、ALT 増加、下痢、胃腸出血、希発月経、紫斑、子宮の炎症各 1 例〈重複あり〉）に認められた。中止に至った有害事象のうち、対照群の便秘、消化不良及びそう痒症各 1 例、本薬 4 mg 群の急性心筋梗塞、貧血、肺動脈圧上昇及び関節痛各 1 例、本薬 6 mg 群の急性心筋梗塞、貧血及び無力症各 1 例、本薬 10 mg 群の高血

<sup>26)</sup> 71 歳外国人男性：既往歴に心筋梗塞、洞性徐脈、不安定狭心症及び不整脈があり、合併症に冠動脈疾患、左室肥大及び高血圧を認めた。本薬投与 118 日目に心停止が発現し、2 日後に死亡。本薬との因果関係は否定された。

・71 歳外国人男性：心臓再同期療法（CRT）及び植込み型除細動器による治療中であつた。本薬投与 162 日目に心停止が発現し、同日死亡。本薬との因果関係は否定された。

<sup>27)</sup> 61 歳外国人男性：本薬投与 85 日目に心停止が発現し、同日死亡。本薬との因果関係は否定された。

<sup>28)</sup> 51 歳外国人女性：既往歴に急性冠症候群があり、合併症に高血圧、糖尿病、高脂血症、冠動脈疾患、左心不全、僧帽弁硬化症及び逆流並びに大動脈弁硬化症を認めた。本薬投与 28 日目に急性心筋梗塞が発現し、26 日後に死亡。本薬との因果関係は否定された。

圧 2 例、ALT 増加及び胃腸出血各 1 例は副作用とされ、副作用のうち本薬 4 mg 群の関節痛及び 6 mg 群の無力症の転帰は未回復であったが、それ以外の有害事象の転帰は回復であった。

日本人集団において投与 24 週時までの有害事象は、対照群 100% (5/5 例)、本薬 4 mg 群 100% (4/4 例)、6 mg 群 100% (4/4 例)、8 mg 群 100% (5/5 例)、10 mg 群 100% (4/4 例)、12 mg 群 100% (2/2 例) に認められ、対照群又は本薬群全体で 2 例以上に発現した有害事象は表 48 のとおりであった。投与 24 週時までの副作用は、本薬 4 mg 群 25.0% (1/4 例：関節痛 1 例)、6 mg 群 25.0% (1/4 例：急性心筋梗塞 1 例) に認められた。

表 48 投与 24 週時までに対照群又は本薬群全体で 2 例以上に認められた有害事象 (日本人集団)

|       | 対照群<br>(5例) | 本薬群             |                 |                 |                  |                  |                 |
|-------|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|-----------------|
|       |             | 4 mg 群<br>(4 例) | 6 mg 群<br>(4 例) | 8 mg 群<br>(5 例) | 10 mg 群<br>(4 例) | 12 mg 群<br>(2 例) | 本薬群全体<br>(19 例) |
| 全有害事象 | 100 (5)     | 100 (4)         | 100 (4)         | 100 (5)         | 100 (4)          | 100 (2)          | 100 (19)        |
| 鼻咽頭炎  | 40.0 (2)    | 25.0 (1)        | 75.0 (3)        | 0               | 50.0 (2)         | 50.0 (1)         | 36.8 (7)        |
| 挫傷    | 0           | 25.0 (1)        | 25.0 (1)        | 0               | 25.0 (1)         | 0                | 15.8 (3)        |
| 下痢    | 0           | 25.0 (1)        | 0               | 40.0 (2)        | 0                | 0                | 15.8 (3)        |
| 筋肉痛   | 0           | 25.0 (1)        | 25.0 (1)        | 20.0 (1)        | 0                | 0                | 15.8 (3)        |
| 四肢痛   | 0           | 0               | 0               | 40.0 (2)        | 0                | 0                | 10.5 (2)        |
| 食欲減退  | 20.0 (1)    | 25.0 (1)        | 0               | 20.0 (1)        | 0                | 0                | 10.5 (2)        |
| 胃腸炎   | 0           | 25.0 (1)        | 0               | 20.0 (1)        | 0                | 0                | 10.5 (2)        |
| 関節痛   | 0           | 25.0 (1)        | 25.0 (1)        | 0               | 0                | 0                | 10.5 (2)        |

MedDRA/J ver. 17.0 発現割合% (発現例数)

日本人集団において投与 24 週時までの死亡例は認められなかった。投与 24 週時までの重篤な有害事象は、本薬 4 mg 群 25.0% (1/4 例：胃腸炎 1 例)、6 mg 群 25.0% (1/4 例：急性心筋梗塞 1 例)、10 mg 群 50.0% (2/4 例：前立腺炎、脊椎圧迫骨折各 1 例) に認められ、6 mg 群の急性心筋梗塞 1 が副作用とされ、転帰は回復であった。

日本人集団において投与 24 週時までの投与中止に至った有害事象は、本薬 4 mg 群 25.0% (1/4 例：関節痛 1 例)、6 mg 群 25.0% (1/4 例：急性心筋梗塞 1 例)、8 mg 群 50.0% (1/4 例： $\gamma$ -GTP 増加 1 例) に認められ、本薬 4 mg 群の関節痛及び 8 mg 群の  $\gamma$ -GTP 増加は未回復であったが、6 mg 群の急性心筋梗塞の転帰は回復であった。

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 ESA 投与中の HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験 (HD 切替え維持試験) (CTD 5.3.5.1 : 試験番号 PHI201754 <2016 年 11 月~2018 年 7 月>)

ESA 投与中の腎性貧血を有する HD 患者 (表 49) (目標症例数 270 例：各群 135 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 50 施設で実施された。

表 49 主な選択・除外基準

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・20歳以上の慢性腎臓病に伴う貧血を有する患者</li> <li>・スクリーニングの12週間以上前から週3回のHD又は血液ろ過透析を施行中</li> <li>・Hb値が9.5～12.5 g/dL</li> <li>・スクリーニング時の10週間前から同一のESAを使用</li> <li>・ESAの投与量が、DA 10～60 µg/週、rHuEPO 9,000 IU/週以下又はCERA 250 µg/4週以下。さらに、Hb値が12.0～12.5 g/dLの場合、DA 10 µg/週超、rHuEPO 1,500 IU/週超又はCERA 25 µg/4週超</li> <li>・フェリチン 100 ng/mL 超又はTSAT20%超</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング前10週以内からランダム化までに心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作と診断</li> <li>・慢性心不全を有する</li> <li>・ALTが基準値上限値の2倍超又はビリルビンが基準値上限値の1.5倍超</li> </ul> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

用法・用量は、本薬又はDAを、Hb値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、表50に従って投与量を調節し、52週まで投与された。

表 50 用法・用量

|        | 本薬群                                                                                                                                                                            |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         | DA群                                                                                                                                                                              |                    |                  |    |              |    |  |
|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------------|------------------|---|------------------|----|-----------------|------------------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|----|--------------|----|--|
| 投与方法   | 1日1回経口投与。                                                                                                                                                                      |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         | 週1回静脈内投与。                                                                                                                                                                        |                    |                  |    |              |    |  |
| 開始用量   | 4 mg                                                                                                                                                                           |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         | 前治療のESA投与量に応じて、以下の表のとおり選択。                                                                                                                                                       |                    |                  |    |              |    |  |
|        |                                                                                                                                                                                |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         | DAの<br>開始用量<br>(μg)                                                                                                                                                              | 前治療のESA投与量         |                  |    |              |    |  |
|        |                                                                                                                                                                                |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         |                                                                                                                                                                                  | rHuEPO<br>(IU/週)   | CERA<br>(μg/4週)  |    | DA<br>(μg/週) |    |  |
|        |                                                                                                                                                                                |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         |                                                                                                                                                                                  | 10                 | —                |    | 10           |    |  |
|        |                                                                                                                                                                                |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         |                                                                                                                                                                                  | 15                 | 3,000以下          |    | 15           |    |  |
|        |                                                                                                                                                                                |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         |                                                                                                                                                                                  | 20                 | 4,500            |    | 20           |    |  |
|        |                                                                                                                                                                                |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         |                                                                                                                                                                                  | 30                 | 6,000            |    | 30           |    |  |
|        |                                                                                                                                                                                |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         |                                                                                                                                                                                  | 40                 | 9,000            |    | 40           |    |  |
| 60     | —                                                                                                                                                                              |   | 60              |                  |   |                  |    |                 |                  |         |                                                                                                                                                                                  |                    |                  |    |              |    |  |
| 目標Hb値  | 10.0～12.0 g/dL                                                                                                                                                                 |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         | 10.0～12.0 g/dL                                                                                                                                                                   |                    |                  |    |              |    |  |
| 用量調節範囲 | 段階                                                                                                                                                                             | 1 | 2               | 3                | 4 | 5                | 6  | 7               | 8                | 段階      | 1                                                                                                                                                                                | 2                  | 3                | 4  | 5            | 6  |  |
|        | 用量 (mg)                                                                                                                                                                        | 1 | 2               | 4                | 6 | 8                | 12 | 18              | 24               | 用量 (μg) | 10                                                                                                                                                                               | 15                 | 20               | 30 | 40           | 60 |  |
| 用量調節基準 | <b>&lt;増量・減量基準&gt;</b><br>投与4週以降、4週毎に判断。<br>下表のとおり投与量を増減するが、増減幅は1段階ずつ。<br>最低用量（1 mg）投与時に減量基準に該当した場合は休薬。<br>1段階増量の基準に該当した後に1 mgの投与を再開。<br>最高用量（24 mg）投与時に増量基準に該当した場合は投与量を変更しない。 |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         | <b>&lt;増量・減量基準&gt;</b><br>投与2週以降、2週毎に判断。<br>下表のとおり投与量を増減するが、増減幅は1段階ずつ。<br>最低用量（10 μg）投与時に減量基準に該当した場合は休薬。<br>1段階増量の基準に該当した後に10 μgの投与を再開。<br>最高用量（60 μg）投与時に増量基準に該当した場合は投与量を変更しない。 |                    |                  |    |              |    |  |
|        | 4週間のHb値上<br>昇量 (g/dL)                                                                                                                                                          |   | Hb値 (g/dL)      |                  |   |                  |    |                 |                  |         | 2週間のHb値上<br>昇量 (g/dL)                                                                                                                                                            |                    | Hb値 (g/dL)       |    |              |    |  |
|        |                                                                                                                                                                                |   | 7.5以上<br>10.0未満 | 10.0以上<br>12.0未満 |   | 12.0以上<br>13.0以下 |    | 7.5以上<br>10.0未満 | 10.0以上<br>12.0未満 |         |                                                                                                                                                                                  |                    | 12.0以上<br>13.0以下 |    |              |    |  |
|        | 0.5未満                                                                                                                                                                          |   | 増量              | 変更なし             |   |                  |    | 減量              |                  | 1以下     |                                                                                                                                                                                  | 増量                 | 変更なし             |    | 減量           |    |  |
|        | 0.5以上2.0以下                                                                                                                                                                     |   | 維持              | 変更なし             |   |                  |    | 減量              |                  | 1超      |                                                                                                                                                                                  | 変更なし <sup>a)</sup> | 減量               |    | 減量           |    |  |
|        | 2.0超                                                                                                                                                                           |   | 減量              | 減量               |   |                  |    | 減量              |                  |         |                                                                                                                                                                                  |                    |                  |    |              |    |  |
|        | <b>&lt;休薬・再開基準&gt;</b><br>Hb値が13.0 g/dL超の場合は休薬。休薬後、Hb値が12.0 g/dL未満になった場合は、休薬前の投与量から1段階減量し再開。ただし、1 mg投与後に休薬した場合は、1段階増量の基準に該当した後に1 mgの投与を再開。                                     |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         | <b>&lt;休薬・再開基準&gt;</b><br>Hb値が13.0 g/dL超の場合は休薬。休薬後、Hb値が12.0 g/dL未満になった場合は、休薬前の投与量から1段階減量し再開。ただし、10 μg投与後に休薬した場合は、1段階増量の基準に該当した後に10 μgの投与を再開。                                     |                    |                  |    |              |    |  |
|        | <b>&lt;中止基準&gt;</b><br>Hb値が7.5 g/dL未満の場合、試験中止。                                                                                                                                 |   |                 |                  |   |                  |    |                 |                  |         | <b>&lt;中止基準&gt;</b><br>Hb値が7.5 g/dL未満の場合、試験中止。                                                                                                                                   |                    |                  |    |              |    |  |

a) 安全性に懸念のある場合は医師の判断により減量可能

a) 安全性に懸念のある場合は医師の判断により減量可能

ランダムに割り付けられた271例（本薬群136例、DA群135例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された271例のうち、Hb値がベースライン以外欠測であった4例（本薬群3例、DA群1例）を除く267例（本薬群133例、DA群134例）がITT集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は34例であり、中止理由の内訳は、「有害事象」18例（本薬群10

例、DA 群 8 例)、「中止基準に該当<sup>29)</sup>」6 例(本薬群 4 例、DA 群 2 例)、「医師の判断」7 例(本薬群 4 例、DA 群 3 例)、「患者の意思」5 例(本薬群 3 例、DA 群 2 例)であった。

有効性について、主要評価項目である投与 40～52 週時の平均 Hb 値は、表 51 のとおりであり、本薬群と DA 群の群間差(本薬群－DA 群)の 95%信頼区間の下限が事前に設定された非劣性マージン－1.0 g/dL を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された<sup>30)</sup>。

表 51 投与 40～52 週時の平均 Hb 値 (g/dL) (ITT 集団)

|                                                              | 本薬群 (133 例)        | DA 群 (134 例) |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|--------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 <sup>a)</sup>                                 | 10.94±0.77         | 10.82±0.73   |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値 <sup>b)</sup>                            | 10.89±0.06         | 10.83±0.06   |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値の群間差(本薬群－DA 群)<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | 0.06 [-0.11, 0.23] |              |

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 治療群、ベースライン Hb 値、時点、治療群と時点の交互作用、ベースライン Hb 値と時点の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した、反復測定混合効果モデルを用いて算出。

安全性について、投与 52 週時までの有害事象は、本薬群 92.6% (126/136 例) 及び DA 群 97.0% (131/135 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 52 のとおりであった。副作用は、本薬群 5.9% (8/136 例: 前房隅角血管新生、網膜出血、黄斑浮腫、網膜静脈閉塞、異常感、異物感、好酸球数減少、貧血、腹部不快感、嘔吐、食欲減退、高血圧各 1 例〈重複あり〉) 及び DA 群 3.0% (4/135 例: 前房隅角血管新生、網膜出血、血小板数減少、頻脈各 1 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 52 投与 52 週時までにいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

|          | 本薬群<br>(136 例) | DA 群<br>(135 例) |       | 本薬群<br>(136 例) | DA 群<br>(135 例) |
|----------|----------------|-----------------|-------|----------------|-----------------|
| 全有害事象    | 92.6 (126)     | 97.0 (131)      | 便秘    | 5.9 (8)        | 4.4 (6)         |
| 上咽頭炎     | 41.9 (57)      | 54.1 (73)       | 頭痛    | 5.9 (8)        | 4.4 (6)         |
| 下痢       | 14.7 (20)      | 8.9 (12)        | 筋痙縮   | 5.1 (7)        | 3.0 (4)         |
| シャント狭窄   | 14.0 (19)      | 14.8 (20)       | 発熱    | 5.1 (7)        | 2.2 (3)         |
| 挫傷       | 12.5 (17)      | 8.1 (11)        | 胃腸炎   | 5.1 (7)        | 1.5 (2)         |
| 嘔吐       | 11.0 (15)      | 8.1 (11)        | 背部痛   | 4.4 (6)        | 7.4 (10)        |
| 処置による低血圧 | 8.1 (11)       | 3.7 (5)         | 関節痛   | 3.7 (5)        | 7.4 (10)        |
| 皮膚擦過傷    | 7.4 (10)       | 5.2 (7)         | 高血圧   | 3.7 (5)        | 5.9 (8)         |
| 咽頭炎      | 7.4 (10)       | 4.4 (6)         | 腹部不快感 | 2.2 (3)        | 5.2 (7)         |
| 悪心       | 6.6 (9)        | 8.9 (12)        | 四肢痛   | 0.7 (1)        | 7.4 (10)        |

MedDRA/J ver. 21.0 発現割合% (発現例数)

投与 52 週時までの死亡例は認められなかった。投与 52 週時までの重篤な有害事象は、本薬群 15.4% (21/136 例) 及び DA 群 27.4% (37/135 例) に認められたが(表 53)、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>29)</sup> Hb 値 7.5 g/dL 未満 4 例(本薬群 4 例)、腎移植 1 例(DA 群 1 例)、悪性腫瘍 1 例(DA 群 1 例)

<sup>30)</sup> mITT 集団における本薬群の投与 40～52 週時の平均 Hb 値[95%信頼区間]は 10.90 [10.77, 11.03] g/dL であり、目標範囲内(10.0～12.0 g/dL)に含まれていることを確認した後に非劣性の検証が実施された。なお、mITT 集団は、ITT 集団のうち、有効性評価期間中に 1 度でも Hb 値の測定があったすべての被験者として定義され、245 例(本薬群 120 例、DA 群 125 例)が対象とされた。

表 53 投与 52 週時までに認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 投与群  | 事象名                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 本薬群  | シャント狭窄（4 例）、シャント閉塞、前腕骨折、上腕骨骨折、骨盤骨折、処置による高血圧、肺炎、尿路感染、狭心症、冠動脈狭窄、僧帽弁閉鎖不全症、心室性期外収縮、十二指腸穿孔、大腸ポリープ、上部消化管出血、大動脈狭窄、唾液腺新生物、胆管結石、子宮内膜増殖症、類天疱瘡（各 1 例）（重複あり）                                                                                                                    |
| DA 群 | シャント狭窄（6 例）、シャント閉塞（3 例）、シャント機能不全、肺炎、敗血症、うっ血性心不全（各 2 例）、動静脈瘤、挫傷、大腿骨骨折、肋骨骨折、脊椎圧迫骨折、菌血症、憩室炎、感染性腸炎、壊疽、带状疱疹、シャント感染、狭心症、冠動脈狭窄、不整脈、冠動脈硬化症、心臓弁膜疾患、動悸、洞結節機能不全、潰瘍性大腸炎、イレウス、腸管穿孔、下部消化管出血、悪心、大動脈狭窄、高血圧緊急症、末梢動脈閉塞性疾患、大腸腺腫、膀胱癌、血管穿刺部位出血、血圧上昇、低血糖、四肢痛、脊椎炎性脊髄症、水腎症、肺水腫（各 1 例）（重複あり） |

MedDRA ver. 21.0

投与 52 週時までの投与中止に至った有害事象は、本薬群 8.8%（12/136 例：十二指腸穿孔、上部消化管出血、嘔吐、大動脈狭窄、心不全、黄斑浮腫、羞明、網膜出血、網膜静脈閉塞、異常感、異物感、貧血、骨盤骨折、子宮内膜増殖症、類天疱瘡各 1 例〈重複あり〉）及び DA 群で 6.7%（9/135 例：敗血症 2 例、壊疽、腎嚢胞感染、大動脈狭窄、末梢動脈閉塞性疾患、うっ血性心不全、ヘモグロビン減少、膀胱癌各 1 例）に認められた。投与中止に至った有害事象のうち副作用とされた事象は本薬群 4 例（嘔吐、黄斑浮腫、網膜出血、網膜静脈閉塞、異常感、異物感、貧血各 1 例〈重複あり〉）に認められ、黄斑浮腫、網膜出血及び網膜静脈閉塞は未回復であったが、それ以外の事象の転帰は回復であった。

## 7.2.2 ESA 未投与の HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験）（CTD 5.3.5.2：試験番号 PHI204716 <2016 年 8 月～2017 年 10 月>）

ESA 未投与の腎性貧血を有する HD 患者（表 54）（目標症例数 22 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を評価する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 17 施設で実施された。

表 54 主な選択・除外基準

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・20 歳以上の慢性腎臓病に伴う貧血を有する HD 又は血液ろ過透析施行中患者</li> <li>・透析導入患者（スクリーニング前の 12 週間以内に透析を導入）：透析導入後に ESA を投与していない</li> <li>維持透析患者（スクリーニング時の 12 週間以前に透析を導入）：スクリーニング時の 8 週間前から ESA を投与していない</li> <li>・投与 1 日目の Hb 値が 8.0 以上 10.0 g/dL 未満</li> <li>・フェリチン 100 ng/mL 超又は TSAT 20% 超</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング前 8 週以内から投与開始までに心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作と診断</li> <li>・ニューヨーク心臓協会（NYHA）心機能分類でクラス IV と定義された心不全</li> <li>・ALT が基準値上限値の 2 倍超、又はビリルビンが基準値上限値の 1.5 倍超</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

用法・用量は、投与開始～4 週は本薬 4 mg を 1 日 1 回経口投与することされた。投与 4～24 週は、4 週間毎の Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、表 50 に従って 4 週毎に投与量を調節した。

本試験に組み入れられた 28 例（透析導入被験者 11 例、維持透析被験者 17 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は、認められなかった。

有効性について、主要な評価項目である投与 4 週時のベースラインからの Hb 値変化量及び Hb 値変化量別の被験者割合は、表 55 及び表 56 のとおりであった。

表 55 投与 4 週時の Hb 値及びベースラインからの Hb 値変化量（g/dL）

|               | 本薬             |                |              |
|---------------|----------------|----------------|--------------|
|               | 透析導入<br>(11 例) | 維持透析<br>(17 例) | 全体<br>(28 例) |
| ベースラインの Hb 値  | 8.95±0.84      | 9.21±0.59      | 9.10±0.70    |
| 投与 4 週時の Hb 値 | 9.80±0.92      | 9.96±0.92      | 9.90±0.91    |
| 変化量           | 0.85±0.71      | 0.75±0.67      | 0.79±0.67    |

平均値±標準偏差

表 56 投与 4 週時の Hb 値変化量別の被験者割合

| 投与 4 週時の Hb 値変化量<br>(g/dL) | 本薬             |                |              |
|----------------------------|----------------|----------------|--------------|
|                            | 透析導入<br>(11 例) | 維持透析<br>(17 例) | 全体<br>(28 例) |
| -2.0 以下                    | 0              | 0              | 0            |
| -2.0 超-1.0 以下              | 0              | 0              | 0            |
| -1.0 超 0 以下                | 18.2 (2)       | 11.8 (2)       | 14.3 (4)     |
| 0 超 1.0 以下                 | 36.4 (4)       | 52.9 (9)       | 46.4 (13)    |
| 1.0 超 2.0 以下               | 45.5 (5)       | 35.3 (6)       | 39.3 (11)    |
| 2.0 超                      | 0              | 0              | 0            |

被験者割合% (例数)

安全性について、投与 24 週時までの有害事象は 89.3% (25/28 例) (透析導入 81.8% (9/11 例)、維持透析 94.1% (16/17 例)) に認められ、2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎 9 例 (透析導入 1 例、維持透析 8 例)、感染性皮膚囊腫及びシャント閉塞各 2 例 (維持透析 2 例)、シャント狭窄 2 例 (透析導入 1 例、維持透析 1 例) であった。副作用は、7.1% (2/28 例：紅斑 (透析導入 1 例) 及び血中コレステロール減少 (維持透析 1 例)) に認められた。投与 24 週時までの死亡例は認められなかった。投与 24 週時までの重篤な有害事象は、10.7% (3/28 例：シャント閉塞 2 例、医療機器位置異常 (眼内レンズ偏位) 1 例) に認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与 24 週時までの投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.2.3 ND 及び PD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (ND/PD 試験) (CTD 5.3.5.1: 試験番号 PHI201753 <2016 年 6 月～2018 年 10 月>)

腎性貧血を有する ND 及び PD 患者 (表 57) (目標症例数：ND 患者 270 例<sup>31)</sup> 及び PD 患者 50 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検、実薬対照並行群間比較 (ND 患者)、非対照 (PD 患者) 試験が国内 56 施設で実施された。

表 57 主な選択・除外基準

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <p>【ND 患者及び PD 患者に共通の項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・20 歳以上の慢性腎臓病に伴う貧血を有する患者</li> <li>・ベースラインの Hb 値が 8.0 g/dL 以上かつ 11.0 g/dL 未満 (ESA 未投与)、9.0 g/dL 以上かつ 13.0 g/dL 以下 (ESA 投与中)</li> <li>・スクリーニングの 8 週間前から ESA 未投与又はスクリーニング時の 8 週間前から投与中の ESA の種類を変更しない</li> <li>・フェリチン 100 ng/mL 超又は TSAT 20% 超</li> </ul> <p>【ND 患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・慢性腎臓病のステージ 3、4 及び 5</li> <li>・スクリーニング時の 12 週間以上前より透析を施行していない患者</li> <li>・DA 又は CERA 投与中の場合、投与量が安定 (4 週間に 1 回の投与で、かつスクリーニング時の 8 週間前からの用量変更が 1 段階以内)</li> </ul> <p>【PD 患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・PD 施行中の患者</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <p>【ND 患者及び PD 患者に共通の項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・スクリーニング前 8 週以内から投与開始までに心筋梗塞、急性冠症候群、脳卒中又は一過性脳虚血発作と診断</li> <li>・ニューヨーク心臓協会 (NYHA) 心機能分類でクラス IV と定義された心不全</li> <li>・ALT が基準値上限値の 2 倍超、又はビリルビンが基準値上限値の 1.5 倍超</li> </ul> <p>【ND 患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験期間中に透析を開始</li> </ul> <p>【PD 患者】</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・試験期間中に PD を中止又は HD を開始</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

試験計画時は表 58 のコホート 1 (ND 患者) 及びコホート 2 (PD 患者) を設定し、用法・用量は、本薬又は CERA を、Hb 値が目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) に到達及び維持されるように表 59～表 61 に従っ

<sup>31)</sup> コホート 1 では、ESA 未投与の ND 患者を 50 例以上及び ESA 投与中の ND 患者を 50 例以上組み入れることとされた。

て 52 週間投与することとした。しかしながら、試験実施中にコホート 1 の ESA 未投与の ND 患者について、投与 4 週までの Hb 値の増加量が大きい（Hb 値変化量が 2.0 g/dL 超）被験者が想定より多いことが確認された。そのため、ESA 未投与の ND 患者の本薬開始用量について、ベースラインの Hb 値が 9.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満の場合は 4 mg から 2 mg に変更し、投与 2 週時にベースラインからの Hb 値増加量が 1.0 g/dL を超える場合は用量を減量<sup>32)</sup> するよう治験実施計画書の改訂が行われた。また、改訂以降の ND 患者は新たに設定したコホート 3 に組み入れることとし（表 58）<sup>33)</sup>、ND 患者の目標症例数を 286 例に変更した。

表 58 各コホートの構成

| 対象患者  | コホート   | 投与群    |
|-------|--------|--------|
| ND 患者 | コホート 1 | 本薬群    |
|       |        | CERA 群 |
|       | コホート 3 | 本薬群    |
|       |        | CERA 群 |
| PD 患者 | コホート 2 | 本薬     |

表 59 本薬群（コホート 1、2 及び 3）の用法・用量

| 本薬群（コホート1、2及び3） |                                                                                                                                                           |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|---|------------------|---------------------|--------------|----|----|
| 投与方法            | 1日1回経口投与。                                                                                                                                                 |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |
| 開始<br>用量        | コホート1（ND患者）及びコホート2（PD患者）：<br>1日1回4 mgを4週間投与                                                                                                               |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |
|                 | コホート3（ND患者）：<br>ESA未投与の場合は下表のとおり2 mg又は4 mg、ESA切替えの場合は4 mgを1日1回4週間投与。ただし、投与2週時にベースラインからのHb値増加量が1.0 g/dLを超える場合は、減量（開始用量2 mgの場合は1 mg、開始用量4 mgの場合は2 mgに減量）。   |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |
|                 |                                                                                                                                                           | ベースラインのHb値（g/dL）   |                  |   |                  |                     |              |    |    |
|                 | ESA未投与                                                                                                                                                    | 8.0以上9.0未満<br>4 mg |                  |   |                  | 9.0以上10.0未満<br>2 mg |              |    |    |
| 目標Hb値           | 11.0～13.0 g/dL                                                                                                                                            |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |
| 用量調節<br>範囲      | 段階                                                                                                                                                        | 1                  | 2                | 3 | 4                | 5                   | 6            | 7  | 8  |
|                 | 用量 (mg/日)                                                                                                                                                 | 1                  | 2                | 4 | 6                | 8                   | 12           | 18 | 24 |
| 用量調節<br>基準      | ＜増量・減量基準＞<br>投与4週以降、4週毎に判断。<br>下表のとおり投与量を増減するが、増減幅は1段階ずつ。<br>最高用量（24 mg）投与時に増量基準に該当した場合は投与量を変更しない。<br>最低用量（1 mg）投与時に減量基準に該当した場合は休薬し、増量基準に該当した後に1 mgで投与再開。 |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |
|                 | 4週間のHb値上昇量<br>（g/dL） <sup>a)</sup>                                                                                                                        |                    | Hb値（g/dL）        |   |                  |                     |              |    |    |
|                 |                                                                                                                                                           |                    | 7.5以上11.5未満      |   | 11.5以上12.5未満     |                     | 12.5以上13.0以下 |    |    |
|                 | 0.5未満                                                                                                                                                     |                    | 増量               |   | 変更なし             |                     | 減量           |    |    |
|                 | 0.5以上2.0以下                                                                                                                                                |                    | 維持               |   | 変更なし             |                     | 減量           |    |    |
|                 | 2.0超                                                                                                                                                      |                    | 減量 <sup>a)</sup> |   | 減量 <sup>a)</sup> |                     | 減量           |    |    |
|                 | a) コホート3の4週時では、2週間のHb増加量が1.0 g/dL超の場合、減量。ただし、2週間のHb増加量が1.0 g/dL以下の場合、4週間のHb増加量2.0 g/dL超での1段階減量以外の調節基準に準じる。                                                |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |
|                 | ＜休薬・再開基準＞<br>Hb値が13.0 g/dL超の場合は休薬。休薬後、Hb値が12.5 g/dL未満になった場合は、休薬前の投与量から1段階減量し再開。ただし、1 mg投与後に休薬した場合は、増量基準に該当した後に1 mgの投与再開。                                  |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |
|                 | ＜中止基準＞<br>Hb値が7.5 g/dL未満の場合、試験中止。                                                                                                                         |                    |                  |   |                  |                     |              |    |    |

<sup>32)</sup> 開始用量 2 mg の場合は 1 mg、開始用量 4 mg の場合は 2 mg に減量。

<sup>33)</sup> コホート 3 では、ESA 未投与の ND 患者を 80 例以上組み入れることとされた。



表 60 CERA 群（コホート 1 及び 3）の投与開始時の用法・用量

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ESA 未投与                                                                                                                                                                                                                                                                                 | ESA 切替え                     |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------|--------------|-----|-----------------|------------------|-------------------|------------|----|------|------------|------------|------|------|----|------|----|----|----|
| 投与方法                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2 週に 1 回皮下投与。                                                                                                                                                                                                                                                                           | 4週に1回皮下投与。                  |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| 開始用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 25 μgを2週に1回投与。                                                                                                                                                                                                                                                                          | 前治療のESA投与量に応じ下表のとおり開始用量を選択。 |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 投与開始4週以降、Hb値が11.0 g/dL以上となるまで、4週毎に下表のとおり投与量を増減するが、増減幅は1段階ずつ（ただし、コホート3では投与2週時に、ベースラインからのHb値変化量が1.0 g/dL超の場合、1段階減量）。最低用量（25 μg）投与時に減量基準に該当した場合は休薬。休薬後、増量基準に該当した後に25 μgの投与再開。                                                                                                              |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <table><tr><td>4週間のHb値上昇量（g/dL）</td><td colspan="2">Hb値（g/dL）</td></tr><tr><td></td><td>10.0未満</td><td>10.0以上11.0未満</td></tr><tr><td>1.0 g/dL未満</td><td>増量</td><td>増量</td></tr><tr><td>1.0以上2.0以下</td><td>増量</td><td>変更なし</td></tr><tr><td>2.0超</td><td>減量</td><td>減量</td></tr></table> |                             | 4週間のHb値上昇量（g/dL）  | Hb値（g/dL）    |     |                 | 10.0未満           | 10.0以上11.0未満      | 1.0 g/dL未満 | 増量 | 増量   | 1.0以上2.0以下 | 増量         | 変更なし | 2.0超 | 減量 | 減量   |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 4週間のHb値上昇量（g/dL）                                                                                                                                                                                                                                                                        |                             | Hb値（g/dL）         |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             | 10.0未満            | 10.0以上11.0未満 |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1.0 g/dL未満                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             | 増量                | 増量           |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 1.0以上2.0以下                                                                                                                                                                                                                                                                              |                             | 増量                | 変更なし         |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2.0超                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                             | 減量                | 減量           |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <table><tr><td>段階</td><td>1</td><td>2</td><td>3</td><td>4</td><td>5</td></tr><tr><td>用量（μg/2週）</td><td>25</td><td>50</td><td>75</td><td>100</td><td>150</td></tr></table>                                                                                                               |                             | 段階                | 1            | 2   | 3               | 4                | 5                 | 用量（μg/2週）  | 25 | 50   | 75         | 100        | 150  |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 段階                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                             | 1                 | 2            | 3   | 4               | 5                |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| 用量（μg/2週）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 50                          | 75                | 100          | 150 |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| Hb 値が 11.0 g/dL 以上に到達後、4 週毎に下表のとおり用量調節（用量調節範囲は、上表のとおり）投与量を増減するが、増減幅は 1 段階ずつ。                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| ・ 最低用量（25 μg）投与時に減量基準に該当した場合は休薬。休薬後、増量基準に該当した後に25 μgの投与再開。                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| ・ Hb 値が 13.0 g/dL 超の場合は休薬。休薬後、Hb 値が 12.5 g/dL 未満になった場合、休薬前の投与量から1段階減量し再開。ただし、25 μg投与後に休薬した場合、減量基準に該当しない後に25 μgの投与を再開。                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| ・ Hb 値が7.5 g/dL 未満の場合、試験中止。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| <table><tr><td>4週間のHb値上昇量（g/dL）</td><td colspan="3">Hb値（g/dL）</td></tr><tr><td></td><td>7.5以上<br/>11.5未満</td><td>11.5以上<br/>12.5未満</td><td>12.5以上<br/>13.0 以下</td></tr><tr><td>1.0未満</td><td>増量</td><td>変更なし</td><td>減量</td></tr><tr><td>1.0以上2.0以下</td><td>維持</td><td>変更なし</td><td>減量</td></tr><tr><td>2.0超</td><td>減量</td><td>減量</td><td>減量</td></tr></table> | 4週間のHb値上昇量（g/dL）                                                                                                                                                                                                                                                                        | Hb値（g/dL）                   |                   |              |     | 7.5以上<br>11.5未満 | 11.5以上<br>12.5未満 | 12.5以上<br>13.0 以下 | 1.0未満      | 増量 | 変更なし | 減量         | 1.0以上2.0以下 | 維持   | 変更なし | 減量 | 2.0超 | 減量 | 減量 | 減量 |
| 4週間のHb値上昇量（g/dL）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Hb値（g/dL）                                                                                                                                                                                                                                                                               |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 7.5以上<br>11.5未満                                                                                                                                                                                                                                                                         | 11.5以上<br>12.5未満            | 12.5以上<br>13.0 以下 |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| 1.0未満                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 増量                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 変更なし                        | 減量                |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| 1.0以上2.0以下                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 維持                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 変更なし                        | 減量                |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| 2.0超                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 減量                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 減量                          | 減量                |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| Hb 値が 11.0 g/dL 以上に到達後、下記の全ての基準を満たした場合、下表のとおり、投与間隔を 2 週に 1 回から 4 週に 1 回に変更。                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| ・ Hb値が目標値内（11.0～13.0 g/dL）                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| ・ 投与前4週間のHb変化が2.0 g/dL以下                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |
| ・ 少なくとも4週間、同一用量を2回投与                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                             |                   |              |     |                 |                  |                   |            |    |      |            |            |      |      |    |      |    |    |    |

表 61 CERA 群（コホート 1 及び 3）の用法・用量の調節方法

|                                                   |                                                                                                                                                                                                                        |             |              |              |     |     |     |     |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------------|--------------|-----|-----|-----|-----|
| 目標 Hb 値                                           | 11.0～13.0 g/dL                                                                                                                                                                                                         |             |              |              |     |     |     |     |
| 用量調節<br>範囲                                        | 段階                                                                                                                                                                                                                     | 1           | 2            | 3            | 4   | 5   | 6   | 7   |
|                                                   | 用量 (μg/4週)                                                                                                                                                                                                             | 25          | 50           | 75           | 100 | 150 | 200 | 250 |
| 用量調節<br>基準                                        | <b>&lt;増量・減量基準&gt;</b><br>ESA未投与の場合は投与間隔を4週に1回投与に変更後、ESA切替えの場合は投与4週以降、4週毎に判断。<br>下表のとおり投与量を増減するが、増減幅は1段階ずつ。<br>最高用量 (250 μg) 投与時に増量基準に該当した場合は投与量を変更しない。<br>最低用量 (25 μg) 投与時に減量基準に該当した場合は休薬。休薬後、増量基準に該当した後に25 μgの投与を再開。 |             |              |              |     |     |     |     |
|                                                   | 4週間のHb値上昇<br>量 (g/dL)                                                                                                                                                                                                  | Hb値 (g/dL)  |              |              |     |     |     |     |
|                                                   |                                                                                                                                                                                                                        | 7.5以上11.5未満 | 11.5以上12.5未満 | 12.5以上13.0以下 |     |     |     |     |
|                                                   | 1.0未満                                                                                                                                                                                                                  | 増量          | 変更なし         | 減量           |     |     |     |     |
|                                                   | 1.0以上2.0以下                                                                                                                                                                                                             | 維持          | 変更なし         | 減量           |     |     |     |     |
|                                                   | 2.0 g/dL超                                                                                                                                                                                                              | 減量          | 減量           | 減量           |     |     |     |     |
|                                                   | <b>&lt;休薬・再開基準&gt;</b><br>Hb値が13.0 g/dL超の場合は休薬。休薬後、Hb値が12.5 g/dL未満になった場合、休薬前の投与量から1段階減量し再開。<br>ただし、25 μg投与後に休薬した場合、減量基準に該当しない後に25 μgの投与を再開。                                                                            |             |              |              |     |     |     |     |
| <b>&lt;中止基準&gt;</b><br>Hb 値が 7.5 g/dL 未満の場合、試験中止。 |                                                                                                                                                                                                                        |             |              |              |     |     |     |     |

ND 患者（コホート 1 及びコホート 3）について、ランダムに割り付けられた 299 例（本薬群 149 例〈コホート 1 84 例：ESA 切替え 41 例及び ESA 未投与 43 例、コホート 3 65 例：ESA 切替え 50 例及び ESA 未投与 15 例〉、CERA 群 150 例〈コホート 1 85 例：ESA 切替え 41 例及び ESA 未投与 44 例、コホート 3 65 例：ESA 切替え 50 例及び ESA 未投与 15 例〉）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された 299 例のうち、治験実施計画書の改訂に伴いコホート 1 の ESA 未投与例 82 例（本薬群及び CERA 群各 41 例）を除く 217 例（本薬群 108 例〈ESA 切替え 50 例及び ESA 未投与 58 例〉、CERA 群 109 例〈ESA 切替え 50 例及び ESA 未投与 59 例〉）が ITT 集団とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 75 例（本薬群 38 例、CERA 群 37 例）であり、中止例の内訳は、「有害事象」25 例（本薬群 12 例、CERA 群 13 例）、「中止基準に該当<sup>34)</sup>」43 例（本薬群 21 例、CERA 群 22 例）、「患者の意思」6 例（本薬群 5 例、CERA 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 40～52 週時の平均 Hb 値は、表 62 のとおりであった。本薬群と CERA 群の群間差（本薬群－CERA 群）の 95%信頼区間の下限が事前に設定された非劣性マージン－1.0 g/dL を上回ったことから、本薬群の CERA 群に対する非劣性が検証された<sup>35)</sup>。

表 62 投与 40～52 週時の平均 Hb 値 (g/dL) (ITT 集団)

|                                                                 | 本薬群<br>(108 例)     | CERA 群<br>(109 例) |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 <sup>a)</sup>                                    | 10.48±1.14         | 10.68±1.07        |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値 <sup>b) c)</sup>                            | 11.97±0.06         | 11.86±0.06        |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値の群間差<br>(本薬群－CERA 群) [95%信頼区間] <sup>c)</sup> | 0.10 [-0.07, 0.28] |                   |

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 治療群、ベースライン Hb 値、時点、治療群と時点の交互作用、ベースライン Hb 値と時点の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した、反復測定混合効果モデルを用いて算出。

安全性について、投与 52 週時までの有害事象は本薬群 91.9%(137/149 例)及び CERA 群 89.3%(134/150 例)に認められ、いずれかの群で 3%以上に発現した有害事象は表 63 のとおりであった。副作用は本薬群 6.0% (9/149 例) 及び CERA 群 4.7% (7/150 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は高血圧（本薬群 0.7% 〈1/149 例〉、CERA 群 2.0% 〈3/150 例〉）であった。

表 63 投与 52 週時までにいずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

|         | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) |         | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) |
|---------|----------------|-------------------|---------|----------------|-------------------|
| 全有害事象   | 91.9 (137)     | 89.3 (134)        | 接触皮膚炎   | 4.0 (6)        | 0.7 (1)           |
| 上咽頭炎    | 32.9 (49)      | 37.3 (56)         | 上気道の炎症  | 4.0 (6)        | 0.7 (1)           |
| 背部痛     | 8.1 (12)       | 7.3 (11)          | 挫傷      | 3.4 (5)        | 5.3 (8)           |
| 高カリウム血症 | 8.1 (12)       | 5.3 (8)           | 下痢      | 3.4 (5)        | 4.7 (7)           |
| そう痒症    | 8.1 (12)       | 3.3 (5)           | 嘔吐      | 3.4 (5)        | 2.7 (4)           |
| 便秘      | 6.7 (10)       | 12.0 (18)         | 高血圧     | 2.7 (4)        | 5.3 (8)           |
| 腎機能障害   | 6.0 (9)        | 8.7 (13)          | 筋痙攣     | 2.7 (4)        | 4.7 (7)           |
| インフルエンザ | 5.4 (8)        | 5.3 (8)           | 頭痛      | 2.7 (4)        | 4.0 (6)           |
| 血圧上昇    | 5.4 (8)        | 2.7 (4)           | 不眠症     | 2.0 (3)        | 3.3 (5)           |
| 慢性腎臓病   | 4.0 (6)        | 6.7 (10)          | 湿疹      | 1.3 (2)        | 4.0 (6)           |
| 大腸ポリープ  | 4.0 (6)        | 3.3 (5)           | うっ血性心不全 | 0.7 (1)        | 3.3 (5)           |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数)

<sup>34)</sup> Hb 値 7.5 g/dL 未満 1 例（本薬群 1 例）、腎移植 3 例（本薬群 3 例）、悪性腫瘍 4 例（本薬群 1 例、CERA 群 3 例）、維持透析導入 35 例（本薬群 16 例、CERA 群 19 例）

<sup>35)</sup> mITT 集団における本薬群の投与 40～52 週時の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は 11.95 [11.84, 12.06] (g/dL) であり、95%信頼区間が目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) に含まれていることを確認した後に非劣性の検証が実施された。なお、mITT 集団は、ITT 集団のうち、有効性評価期間中に 1 度でも Hb 値測定があったすべての被験者と定義され、175 例（本薬群 88 例、CERA 群 87 例）が対象とされた。

投与 52 週時までの死亡例は、本薬群 1 例（出血性ショック<sup>36)</sup>）及び CERA 群 2 例（不整脈<sup>37)</sup> 及び大動脈解離<sup>38)</sup> 各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。投与 52 週時までの重篤な有害事象は、本薬群 22.8% (34/149 例) 及び CERA 群 28.7% (43/150 例) に認められた (表 64)。重篤な有害事象のうち、本薬群の脳梗塞 1 例及び CERA 群の肺うっ血 1 例は副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。

表 64 投与 52 週時までに認められた重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

| 投与群    | 事象名                                                                                                                                                                          |
|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 本薬群    | 慢性腎臓病（6 例）、腎機能障害（5 例）、末期腎疾患（3 例）、低ナトリウム血症（2 例）、腎不全、高カリウム血症、痛風、肺の悪性新生物、乳癌、卵巣癌、大腸ポリープ、肺炎、胃腸炎、急性腎盂腎炎、背部痛、骨痛、脳梗塞、くも膜下出血、出血性ショック、スチール症候群、白内障、浮腫、脳挫傷、突発性難聴、急性副腎皮質機能不全（各 1 例）（重複あり） |
| CERA 群 | 腎機能障害（11 例）、慢性腎臓病（8 例）、うっ血性心不全（5 例）、脱水（2 例）、急性腎障害、不整脈、心不全、高カリウム血症、糖尿病、肺の悪性新生物、皮膚転移、直腸癌、胃癌、大腸ポリープ、急性脾炎、嘔吐、肺炎、関節痛、変形性関節症、鼻出血、咽頭血腫、胸水、肺うっ血、脳梗塞、大動脈解離、白内障、発熱、皮下血腫（各 1 例）（重複あり）   |

MedDRA/J ver. 21.1

投与 52 週時までの投与中止に至った有害事象は、本薬群 8.7% (13/149 例：慢性腎臓病、腎機能障害、乳癌、卵巣癌、そう痒症、接触皮膚炎、網膜出血、漿液性網膜剥離、アルツハイマー型認知症、くも膜下出血、出血性ショック、急性副腎皮質機能不全、上腹部痛及び低ナトリウム血症各 1 例〈重複あり〉) 及び CERA 群 9.3% (14/150 例：慢性腎臓病 3 例、腎機能障害 2 例、肺の悪性新生物、胃癌、そう痒症、紫斑、皮膚不快感、黄斑浮腫、異常感、倦怠感、大動脈解離、不整脈、Hb 増加及び肺うっ血各 1 例〈重複あり〉) に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、本薬群の網膜出血及び上部腹痛各 1 例、並びに CERA 群の異常感、倦怠感、そう痒症、紫斑、皮膚不快感、Hb 増加、腎機能障害及び肺うっ血各 1 例（重複あり）は副作用とされ、本薬群の網膜出血 1 例及び CERA 群の腎機能障害 1 例は軽快であったが、それ以外の事象の転帰は回復であった。

PD 患者（コホート 2）について、組み入れられた 56 例（ESA 未投与 3 例、ESA 切替え 53 例）全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された 56 例のうち、Hb 値がベースライン以外欠測であった ESA 切替え 1 例を除く、55 例が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 13 例であり、中止理由の内訳は「有害事象」7 例、「中止基準に該当（維持透析導入又は透析方法の変更）」5 例及び「治験実施計画書からの逸脱」1 例であった。

有効性について、投与 40～52 週時の平均 Hb 値及び目標範囲内（11.0～13.0 g/dL）の被験者割合は、表 65 のとおりであった。

<sup>36)</sup> 71 歳男性：合併症に腹部大動脈瘤及び高血圧を認めた。本薬投与 109 日目に腰痛を訴えた後に心肺停止し、同日死亡。腰痛と Hb 値低下が認められたことから、腹部大動脈瘤破裂による出血性ショックが死因とされ、本薬との因果関係は否定された。

<sup>37)</sup> 71 歳女性：CERA 投与 208 日目に自宅で入浴中に心肺停止しているところを発見され、同日死亡。死亡 10 日前から嘔気・嘔吐があり、死亡時に高カリウム血症（8.8 mEq/L）を認めた。高カリウム血症による致死性の不整脈が死因とされ、CERA との因果関係は否定された。

<sup>38)</sup> 71 歳女性：CERA 投与 232 日目に大動脈解離を発症し、同日死亡。CERA との因果関係は否定された。

表 65 投与 40～52 週時の平均 Hb 値及び目標範囲内の被験者割合  
(有効性解析対象集団)

|                                          | 本薬 (55 例)         |
|------------------------------------------|-------------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 (g/dL) <sup>a)</sup>      | 10.85±0.97 (55 例) |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値 (g/dL) <sup>a)</sup> | 12.09±0.43 (44 例) |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値が<br>目標範囲内の被験者割合 (%)  | 95.5 (42/44 例)    |

a) 平均値±標準偏差

安全性について、投与 52 週時までの有害事象は 96.4% (54/56 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は表 66 のとおりであった。副作用は 14.8% (8/56 例：悪心 2 例、下痢、咳嗽、肺塞栓症、肺高血圧症、網膜出血、肝機能異常、ヘモグロビン減少、ざ瘡様皮膚炎、深部静脈血栓症各 1 例) に認められた。

表 66 投与 52 週時までに 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

|             | 本薬 (56 例) |        | 本薬 (56 例) |
|-------------|-----------|--------|-----------|
| 全有害事象       | 96.4 (54) | 歯周炎    | 3.6 (2)   |
| 上咽頭炎        | 28.6 (16) | 咽頭炎    | 3.6 (2)   |
| カテーテル留置部位感染 | 17.9 (10) | 上気道感染  | 3.6 (2)   |
| 腹膜炎         | 16.1 (9)  | 便秘     | 3.6 (2)   |
| 下痢          | 14.3 (8)  | 大腸ポリープ | 3.6 (2)   |
| 悪心          | 10.7 (6)  | 筋痙攣    | 3.6 (2)   |
| 医療機器関連感染    | 8.9 (5)   | 筋骨格硬直  | 3.6 (2)   |
| 胃食道逆流性疾患    | 8.9 (5)   | 四肢痛    | 3.6 (2)   |
| 背部痛         | 8.9 (5)   | ざ瘡     | 3.6 (2)   |
| 食欲減退        | 8.9 (5)   | 皮膚乾燥   | 3.6 (2)   |
| 高血圧         | 8.9 (5)   | 湿疹     | 3.6 (2)   |
| 気管支炎        | 7.1 (4)   | そう痒症   | 3.6 (2)   |
| 発熱          | 7.1 (4)   | 発疹     | 3.6 (2)   |
| 嘔吐          | 5.4 (3)   | 鉄欠乏    | 3.6 (2)   |
| 関節痛         | 5.4 (3)   | 緑内障    | 3.6 (2)   |
| 咳嗽          | 5.4 (3)   | 網膜出血   | 3.6 (2)   |
| うっ血性心不全     | 5.4 (3)   | 心房細動   | 3.6 (2)   |
| 結膜炎         | 3.6 (2)   | 挫傷     | 3.6 (2)   |
| 胃腸炎         | 3.6 (2)   | 回転性めまい | 3.6 (2)   |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数)

投与 52 週時までの死亡例は認められなかった。投与 52 週時までの重篤な有害事象は 46.4% (26/56 例：腹膜炎 9 例、うっ血性心不全 3 例、気管支炎、カテーテル留置部位感染、咽頭炎、心不全、プリントメタル狭心症、下痢、尿管ヘルニア、胸痛、発熱、食欲減退、脱水、脊髄小脳障害、一過性脳虚血発作、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、前腕骨折、背部痛、腎明細胞癌及び末梢動脈閉塞性疾患各 1 例〈重複あり〉) に認められた。重篤な有害事象のうち、肺塞栓症 1 例は副作用とされ、転帰は回復であった。

投与 52 週時までの投与中止に至った有害事象は 12.5% (7/56 例：悪心 2 例、急性呼吸窮迫症候群、咳嗽、肺塞栓症、肺高血圧症、ヘモグロビン減少、一過性脳虚血発作、ざ瘡様皮膚炎、深部静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉) に認められた。投与中止に至った有害事象のうち、悪心 2 例、咳嗽、肺塞栓症、肺高血圧症、ヘモグロビン減少、ざ瘡様皮膚炎及び深部静脈血栓症各 1 例は副作用とされ、ざ瘡様皮膚炎 1 例の転帰は軽快であったが、それ以外の事象の転帰は回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 の検討結果から、HD 及び ND 患者に対する本薬の有効性は示され、PD 患者に対しても本薬の有効性は期待されると考える。

### 7.R.1.1 HD 患者について

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

#### 7.R.1.1.1 ESA 投与中の HD 患者に対する有効性について

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

ESA から本薬へ切替え後、Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に安定して維持されていることを検証するため、主要評価項目は、投与 40～52 週時の平均 Hb 値と設定した。対照薬は、試験計画時に本邦で汎用されていた ESA である DA とし、非劣性マージンは、ESA（DA、CERA）の臨床試験（「ネスブ 静注用 10 µg シリンジ他 6 品目 審査報告書」〈平成 19 年 2 月 15 日〉、「ミルセラ注シリンジ 25 µg 他 6 品目 審査報告書」〈平成 23 年 2 月 10 日〉）を踏まえ、 $-1.0$  g/dL とした。なお、腎性貧血治療ガイドライン 2015 では、 $1.0$  g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられていることから、非劣性限界値 $-1.0$  g/dL は腎性貧血における臨床的に許容できる差の限界であると考ええる。

有効性について、主要評価項目である投与 40～52 週時の平均 Hb 値の結果は、本薬群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] が  $0.06$  g/dL [ $-0.11, 0.23$ ] g/dL であり、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性マージン $-1.0$  g/dL を上回ったため、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された<sup>30)</sup>（表 51）。また、PPS を対象とした解析における投与 40～52 週時の平均 Hb 値の結果も、ITT 集団を対象とした主解析の結果と同様であった（表 67）。

表 67 投与 40～52 週時の平均 Hb 値 (g/dL) (HD 切替え維持試験、PPS)

|                                                               | 本薬群 (113 例)        | DA 群 (121 例) |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|--------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 <sup>a)</sup>                                  | 10.93±0.74         | 10.81±0.69   |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値 <sup>b) c)</sup>                          | 10.91±0.06         | 10.84±0.06   |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値の群間差 (本薬群－DA 群)<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | 0.07 [-0.10, 0.24] |              |

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 治療群、ベースライン Hb 値、時点、治療群と時点の交互作用、ベースライン Hb 値と時点の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した、反復測定混合効果モデルを用いて算出。

副次評価項目のうち、平均 Hb 値の推移は、本薬群で切替え後 16 週まで低下したものの、両群ともに目標範囲内で推移した（図 1）。目標 Hb 値達成割合の推移は、投与 40～52 週時で本薬群 87.5%（105/120 例）及び DA 群 90.4%（113/125 例）であり、両群で同様であった（図 2）。

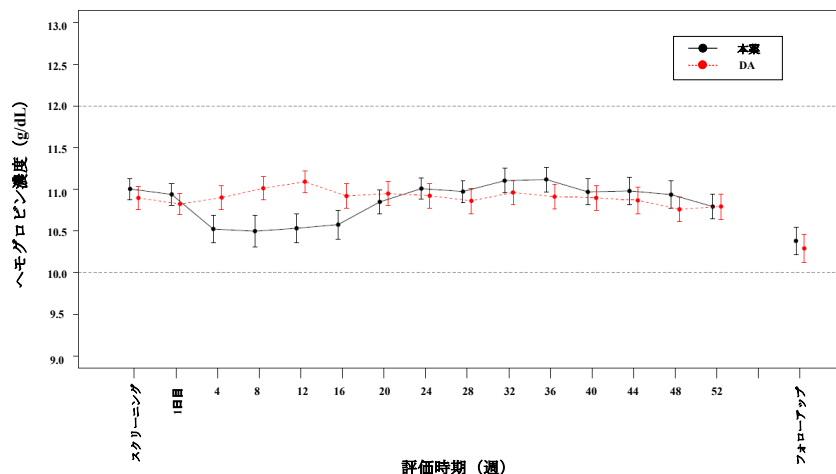
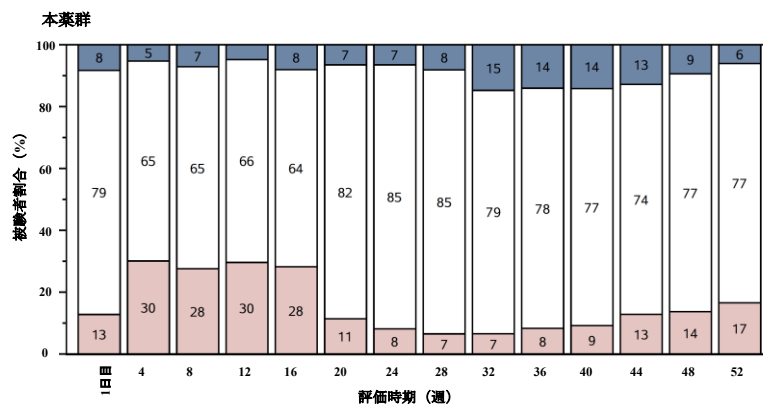
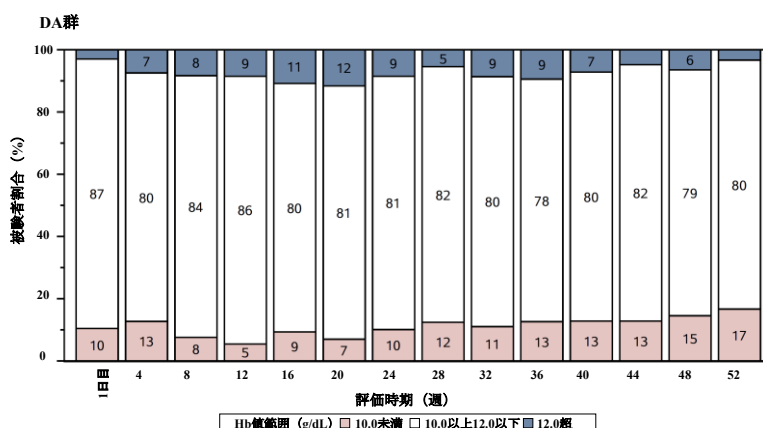


図1 ESA切替えのHD患者における平均Hb値（平均値〔95%信頼区間〕）の推移（HD切替え維持試験、ITT集団）



| 評価時点 (週) | 1日目 | 4   | 8   | 12  | 16  | 20  | 24  | 28  | 32  | 36  | 40  | 44  | 48  | 52  |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 本薬群 (例数) | 133 | 133 | 127 | 125 | 124 | 123 | 123 | 123 | 122 | 121 | 120 | 117 | 117 | 115 |



| 評価時点 (週)  | 1日目 | 4   | 8   | 12  | 16  | 20  | 24  | 28  | 32  | 36  | 40  | 44  | 48  | 52  |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| DA 群 (例数) | 134 | 134 | 132 | 129 | 129 | 129 | 129 | 129 | 127 | 127 | 125 | 125 | 124 | 120 |

図2 ESA切替えのHD患者における目標Hb値達成割合の推移（HD切替え維持試験、ITT集団）

機構は、HD切替え維持試験の試験デザイン（主要評価項目、対照薬及び非劣性マージン）について、ESAによりHb値が安定して維持されている患者に対して本薬へ切り替えた場合の有効性を評価する上

で、特段問題はないと考える。当該試験において、主要評価項目の評価前に確認するとされた mITT 集団における本薬群の投与 40～52 週時の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は 10.90 [10.77, 11.03] (g/dL) であり、目標範囲内 (10.0～12.0 g/dL) に含まれていたこと、ITT 集団における主要評価項目である投与 40～52 週時の平均 Hb 値の本薬群と DA 群の群間差の 95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性マージン-1.0 g/dL を上回り、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証されたことを確認した。また、副次評価項目について、平均 Hb 値の推移は本薬群では投与開始後に低下傾向が認められ、投与 20 週までは DA 群に比べて低値で推移していることに留意する必要があるものの、両群ともに目標範囲内で推移していたこと、投与 40～52 週時の目標 Hb 値達成割合は本薬群で DA 群と比較して大きく劣る傾向は認められていないことをそれぞれ確認した。

#### 7.R.1.1.2 ESA 未投与の HD 患者に対する本薬の有効性について

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

本邦における ESA 未投与の HD 患者数は限られていることから、実施可能性を考慮し、HD 貧血改善試験は非盲検非対照試験とした。

主要な評価項目である投与 4 週時のベースラインからの Hb 値変化量 (平均値±標準偏差) は、 $0.79 \pm 0.67$  g/dL であった (表 55)。また、透析導入者 (11 例) 及び維持透析者 (17 例) における投与 4 週時のベースラインからの Hb 値変化量 (平均値±標準偏差) は、 $0.85 \pm 0.71$  g/dL 及び  $0.75 \pm 0.67$  g/dL であり、両集団で同程度であった。

平均 Hb 値について、投与 8 週以降は目標範囲内で推移した (図 3)。また、目標 Hb 値達成割合の推移は図 4 のとおりであり、投与 24 週時の目標 Hb 値達成割合は 82.1% (23/28 例) であった。

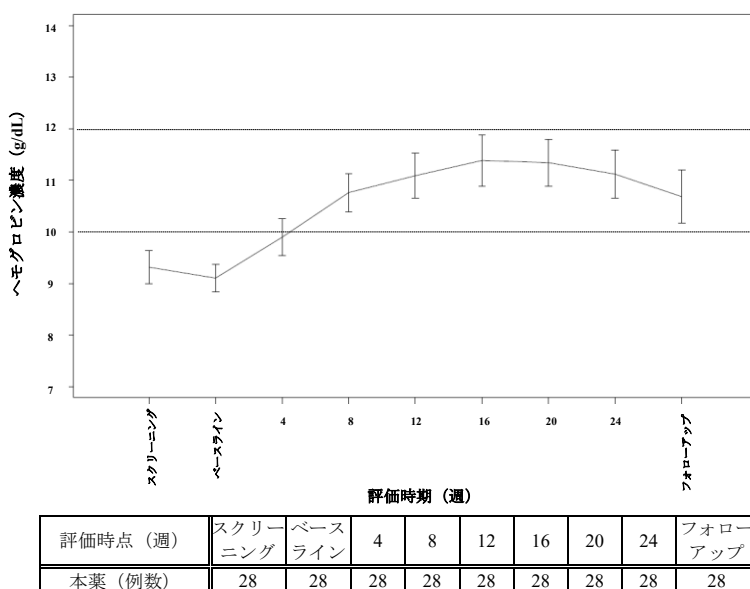


図 3 ESA 未投与の HD 患者における平均 Hb 値 (平均値 [95%信頼区間]) の推移 (HD 貧血改善試験、有効性解析対象集団)

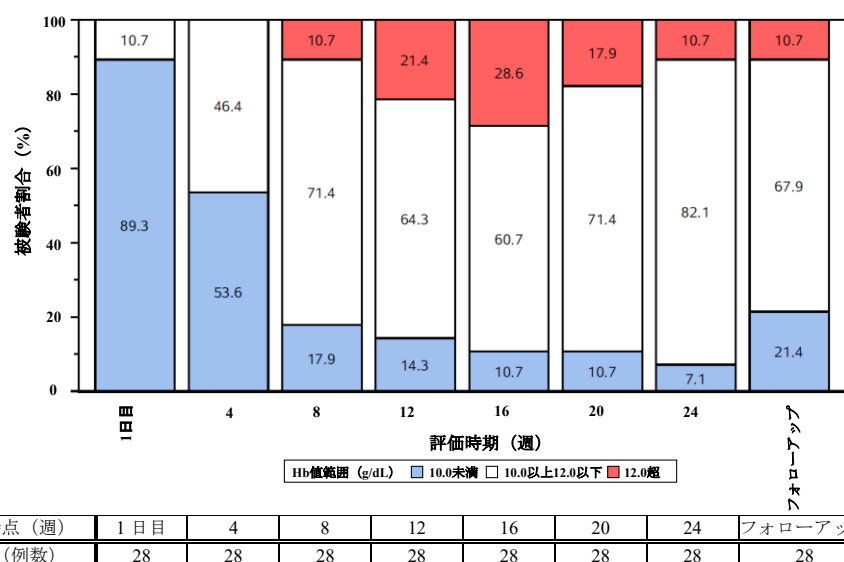


図4 ESA未投与のHD患者における目標Hb値達成割合の推移 (HD貧血改善試験、有効性解析対象集団)

機構は、HD 貧血改善試験を非盲検非対照試験として実施したことは、実施可能性の観点からやむを得ないとする。HD 貧血改善試験において、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、Hb 値は投与8週時には目標範囲に到達し、その後は目標範囲内で維持される傾向であることを確認した。なお、投与12週及び16週ではHb 値が12.0 g/dL以上の被験者割合が増加したため、目標Hb 値達成割合が低下していることから、日常診療でもHb 値の上昇に留意し、適切に用量調節を行う必要があると考える。

#### 7.R.1.2 ND患者について

申請者は、ND/PD試験におけるND患者対象のコホート1及び3の試験デザインの設定根拠、主な有効性評価項目等の結果について、以下のように説明している。

二重盲検試験として実施する場合、本薬と対照薬は投与経路が異なるため患者負担が増えること、Hb 値に応じて用量調節するため治験薬の投与が複雑になること等から、非盲検試験として実施した。腎性貧血の有効性を評価するHb 値は客観的指標であること、治験薬の用量調節に関しては、本薬群及び対照群のいずれにおいても、予め規定したHb 値に基づく用量調節方法に沿って実施されるため、治験担当医師の裁量は加味されないことから、非盲検試験として実施しても有効性評価においてバイアスは生じにくいと考える。

主要評価項目について、『「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン」について』（平成23年9月30日付け 薬食審査発第0930第1号）に従い、ESA未投与患者ではHb 値が安全かつ効果的に上昇することを、ESA投与中患者では本薬切替え後にHb 値が目標範囲内で安定して維持されることを、それぞれ検討する必要があると考えた。また、当該ガイドラインでは、投与期間はHb 値上昇及び維持が確認可能な24週以上が望ましいとされている。以上を踏まえ、主要評価項目は投与40～52週時の平均Hb 値と設定した。

対照薬は、試験計画時に本邦で汎用されていたESAであるCERAとした。

非劣性マージンについて、ESA (CERA、DA) の臨床試験 (「ミルセラ注シリンジ25 µg 他6品目 審査報告書」〈平成23年2月10日〉、「ネスプ注射液10 µg/1 mL プラシリンジ他7品目 審査報告書」〈平成22年2月10日〉) を踏まえ、-1.0 g/dLと設定した。なお、腎性貧血治療ガイドライン2015で



は、1.0 g/dL 程度の変動は日常診療の変動範囲と考えられていることから、非劣性限界値－1.0 g/dL は腎性貧血における臨床的に許容できる差の限界であると考ええる。

有効性について、主要評価項目である投与 40～52 週時の平均 Hb 値の結果は、本薬群と CERA 群の群間差 [95%信頼区間] が 0.10 [－0.07, 0.28] g/dL であり、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性マージン－1.0 g/dL を上回ったことから、本薬群の CERA 群に対する非劣性が検証された<sup>35)</sup> (表 62)。また、PPS を対象とした解析における投与 40～52 週時の平均 Hb 値の結果も、ITT 集団を対象とした主解析の結果と同様であった (表 68)。

表 68 ND 患者における投与 40～52 週時の平均 Hb 値 (g/dL) (ND/PD 試験、PPS)

|                                                                 | 本薬群<br>(84 例)      | CERA 群<br>(81 例) |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 <sup>a)</sup>                                    | 10.40±1.15         | 10.79±1.07       |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値 <sup>b)</sup>                               | 11.98±0.06         | 11.87±0.06       |
| 投与 40～52 週時の平均 Hb 値の群間差 (本薬群－CERA 群)<br>[95%信頼区間] <sup>c)</sup> | 0.11 [－0.07, 0.29] |                  |

a) 平均値±標準偏差

b) 最小二乗平均値±標準誤差

c) 治療群、ベースライン Hb 値、時点、治療群と時点の交互作用、ベースライン Hb 値と時点の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散構造を仮定した、反復測定混合効果モデルを用いて算出。

本試験は、ESA 未投与の患者と ESA 切替えの患者のいずれも対象とした<sup>39)</sup> ことから、前治療の ESA 投与の有無別に本薬の有効性を検討した。

平均 Hb 値の推移について、ESA 未投与の患者では、本薬群と CERA 群のいずれも投与 8 週で目標範囲に達し、以降は目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) で推移した。また、投与 16 週以降、本薬群は CERA 群に比べて変動幅が小さい傾向であった (図 5)。ESA 切替えの患者では、平均 Hb 値は本薬群と CERA 群のいずれも目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) で推移した (図 6)。

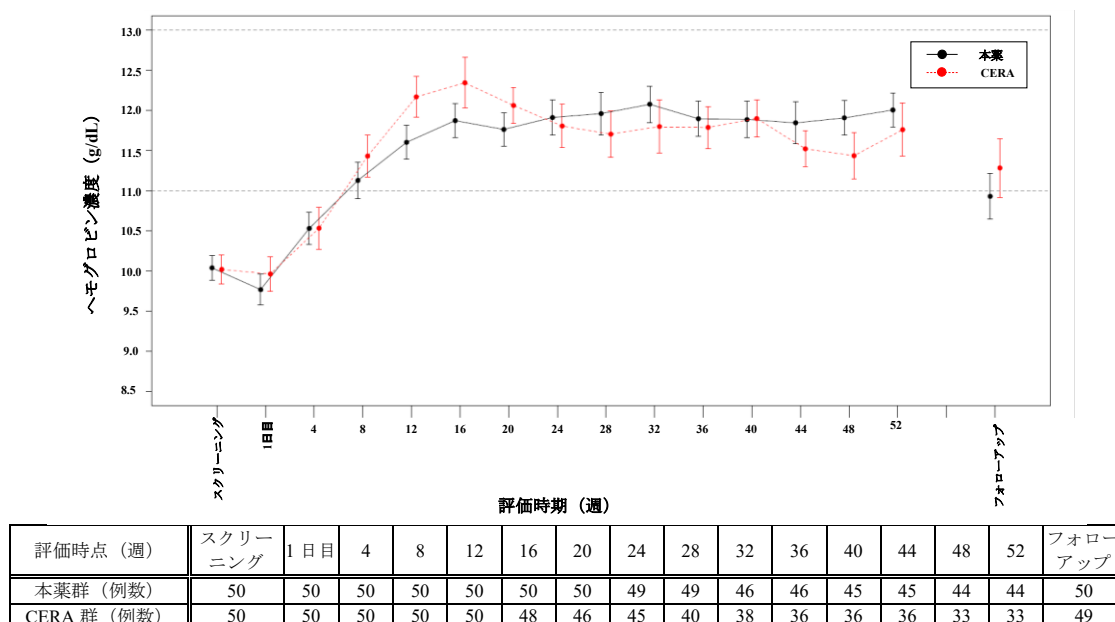
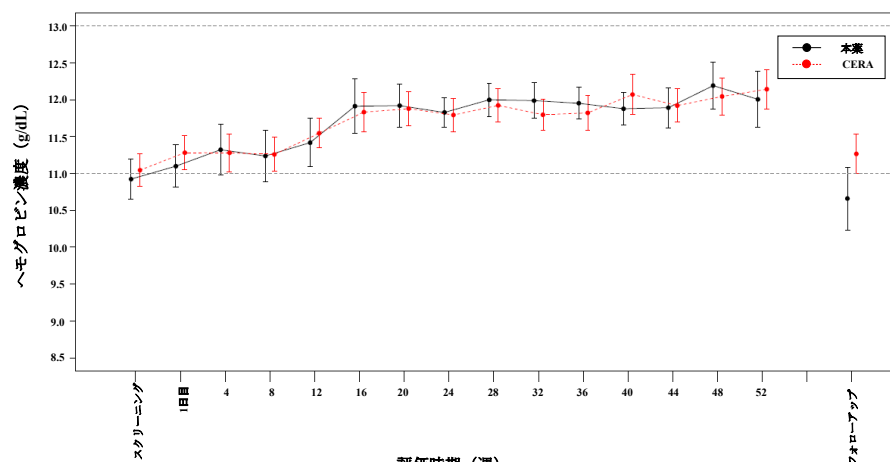


図 5 ESA 未投与の ND 患者における平均 Hb 値 (平均値 [95%信頼区間]) の推移 (ND/PD 試験、ITT 集団)

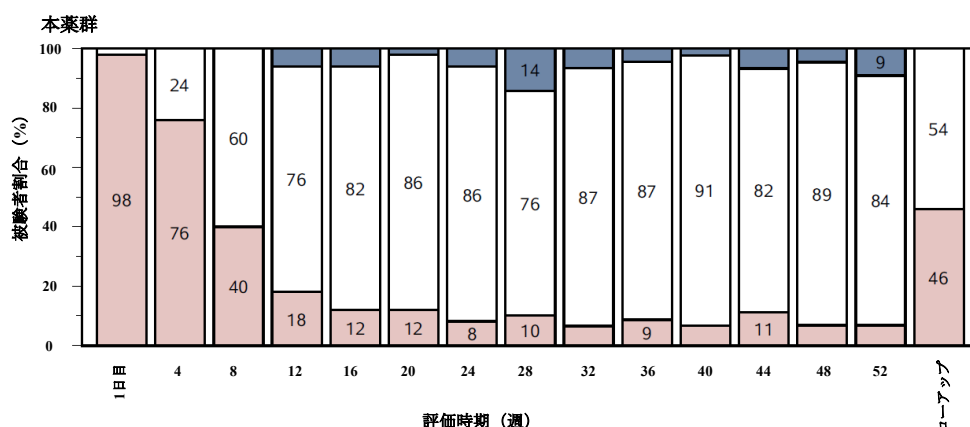
<sup>39)</sup> ESA 使用の有無と投与 1 日目の Hb 値が割付時の層別因子とされた。



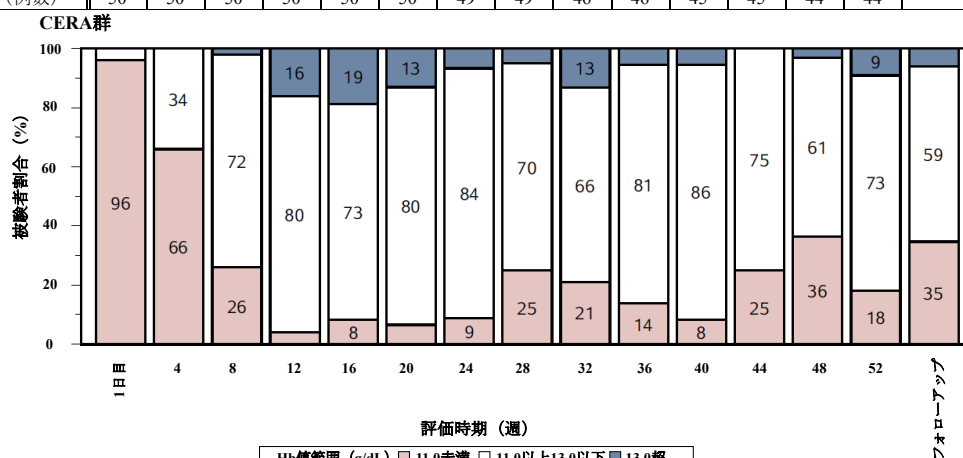
| 評価時点 (週)   | スクリーニング | 1日目 | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | フォローアップ |
|------------|---------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| 本薬群 (例数)   | 58      | 58  | 57 | 57 | 56 | 54 | 52 | 50 | 47 | 46 | 46 | 43 | 43 | 43 | 43 | 54      |
| CERA群 (例数) | 59      | 59  | 59 | 59 | 57 | 57 | 57 | 54 | 53 | 52 | 52 | 51 | 50 | 50 | 48 | 57      |

図6 ESA切替えのND患者における平均Hb値（平均値〔95%信頼区間〕）の推移（ND/PD試験、ITT集団）

目標Hb値達成割合について、ESA未投与の患者では、投与16週以降、本薬群はCERA群と比べ達成割合の推移の変動幅が小さかった（図7）。ESA切替えの患者では、本薬群とCERA群は同程度で推移していた（図8）。

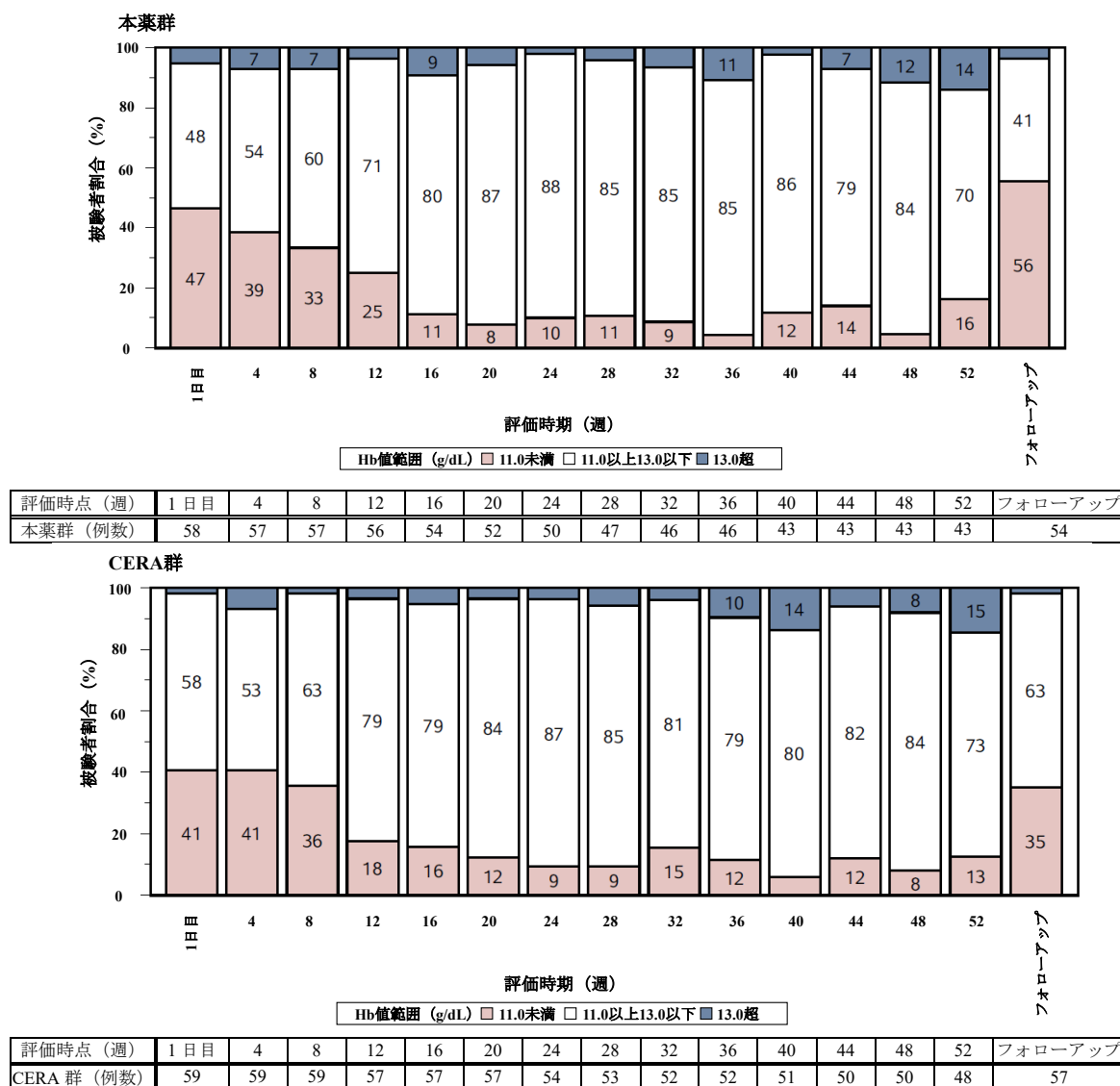


| 評価時点 (週) | 1日目 | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | フォローアップ |
|----------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| 本薬群 (例数) | 50  | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 49 | 49 | 46 | 46 | 45 | 45 | 44 | 44 | 50      |



| 評価時点 (週)   | 1日目 | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | フォローアップ |
|------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| CERA群 (例数) | 50  | 50 | 50 | 50 | 48 | 46 | 45 | 40 | 38 | 36 | 36 | 36 | 33 | 33 | 49      |

図7 ESA未投与のND患者における目標Hb値達成割合の推移（ND/PD試験、ITT集団）



機構は、ND/PD 試験のうち ND 患者対象のコホート 1 及び 3 の試験デザイン（主要評価項目、対照薬及び非劣性マージン）について、ESA 未投与の患者に対して本薬を投与した場合の有効性及び ESA 投与中の患者に対して本薬へ切り替えた場合の有効性をそれぞれ評価する上で、特段問題はないと考える。ND/PD 試験の主要評価項目の評価前に確認するとされた mITT 集団における本薬群の投与 40～52 週時の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は 11.95 [11.84, 12.06] (g/dL) であり、95%信頼区間が目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) に含まれていたこと、ITT 集団において主要評価項目である投与 40～52 週時の平均 Hb 値の本薬群と CERA 群の群間差 [95%信頼区間] は 0.10 [－0.07, 0.28] g/dL であり、群間差の 95%信頼区間の下限が事前に設定した非劣性マージン－1.0 g/dL を上回ったことから、本薬群の CERA 群に対する非劣性が検証されたことを確認した。

また、ESA 未投与及び ESA 切替えの患者とともに、平均 Hb 値及び目標 Hb 値達成割合の推移について、本薬群は CERA 群と比べ問題となるような変動傾向はないことを確認した。

以上を踏まえ、ND 患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

### 7.R.1.3 PD 患者について

申請者は、ND/PD 試験の PD 患者を対象としたコホート 2 の試験デザインの設定根拠及び主な有効性評価項目等の結果について、以下のように説明している。

コホート 2 には、ND 患者を対象としたコホート 1 及び 3 と同様に、ESA 未投与及び ESA 切替えのいずれの患者も組み入れることとしたが、本邦における PD 患者数が少ないことから、実施可能性を考慮し、非盲検非対照試験とした。有効性評価は、ND 患者を対象としたコホート 3 に準じて行うこととした。

主要な有効性評価項目の結果について、投与 40～52 週時の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は 12.09 [11.96, 12.21] g/dL であり、目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) であった。

ESA 未投与の PD 患者は 3 例のみであり、症例数が限られていることに留意が必要であるが、本薬投与により Hb 値が上昇する傾向が認められた。ESA 切替えの PD 患者における有効性について、本薬に切り替えた後、投与 12 週以降は目標範囲内で推移した (図 9)。

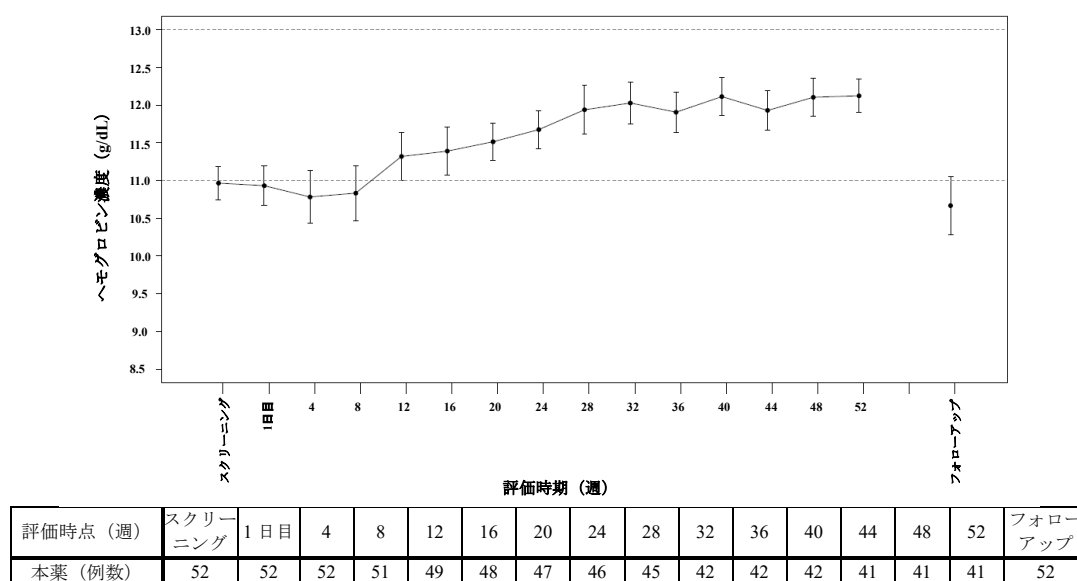
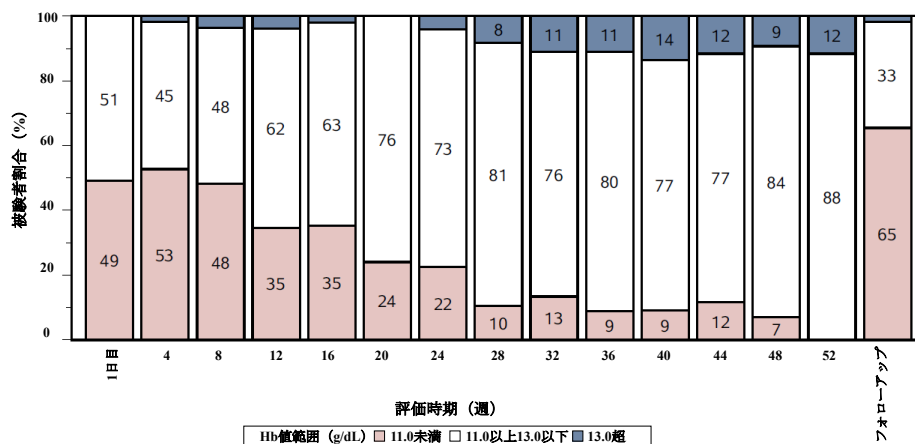


図 9 ESA 切替えの PD 患者における平均 Hb 値 (平均値 [95%信頼区間]) の推移 (ND/PD 試験、有効性解析対象集団)

各評価時点における目標 Hb 値達成割合の推移は図 10 のとおりであった。また、投与 40～52 週時の目標 Hb 値達成割合は、表 69 のとおりであった。



| 評価時点 (週) | 1日目 | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | フォローアップ |
|----------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| 本薬 (例数)  | 55  | 55 | 54 | 52 | 51 | 50 | 49 | 48 | 45 | 45 | 44 | 43 | 43 | 43 | 55      |

図 10 PD 患者における目標 Hb 値達成割合の推移 (ND/PD 試験、有効性解析対象集団)

表 69 PD 患者における投与 40～52 週時の目標 Hb 値達成割合  
(ND/PD 試験、有効性解析対象集団)

|         | 本薬 (55 例)      |
|---------|----------------|
| 全体      | 76.4 (42/55 例) |
| ESA 未投与 | 66.7 (2/3 例)   |
| ESA 切替え | 76.9 (40/52 例) |

目標 Hb 値内の被験者割合% (目標範囲内の例数/評価例数)

機構は、PD 患者対象のコホート 2 を非盲検非対照として実施したことは、実施可能性の観点からやむを得ないとする。PD 患者において、ESA 未投与の患者は限られていることに留意が必要であるが、ESA の投与の有無によらず、Hb 値に応じて本薬の用量を適切に調節することにより、Hb 値は目標範囲内 (11.0～13.0 g/dL) に維持される傾向であることを確認した。

以上を踏まえ、PD 患者に対する本薬の有効性は期待されると考える。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、本薬を Hb 値等に留意しながら用量調節を行い、有害事象の発現に注意して使用することで、HD、ND 及び PD 患者の腎性貧血に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、血栓塞栓関連事象、心血管系事象、高血圧症、網膜関連事象及び悪性腫瘍については、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

### 7.R.2.1 HD 患者について

HD 切替え維持試験の投与 52 週時までに認められた有害事象の発現状況は、表 52 及び表 70 のとおりであった。本薬群と DA 群で有害事象の発現割合に大きな差は認められず、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。副作用について、2 例以上に認められた事象はなく、本薬群で DA 群と比較して特定の事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。

重篤な有害事象の発現割合は本薬群の方が DA 群に比べ低い傾向が認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は本薬群のシャント狭窄 4 例、DA 群のシャント狭窄 6 例、シャント閉塞 3 例、シャント機能不全、肺炎、敗血症、うっ血性心不全各 2 例であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、本薬群で DA 群と比較して特定の事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。投与中止に至った副作用は、本薬群 4 例で認められ、1 例に発現した黄斑浮腫、網膜出血及び網膜静脈閉塞が重度で未回復であり、それ以外の事象 (嘔吐、異常感、異物感、貧血各 1 例〈重複あり〉) は軽度で回復した。

表 70 投与 52 週時までに認められた有害事象及び副作用の発現状況 (HD 切替え維持試験)

|              | 本薬群<br>(136 例) | DA 群<br>(135 例) |
|--------------|----------------|-----------------|
| 有害事象         | 92.6 (126)     | 97.0 (131)      |
| 副作用          | 5.9 (8)        | 3.0 (4)         |
| 死亡           | 0 (0)          | 0 (0)           |
| 重篤な有害事象      | 15.4 (21)      | 27.4 (37)       |
| 重篤な副作用       | 0 (0)          | 0 (0)           |
| 投与中止に至った有害事象 | 8.8 (12)       | 6.7 (9)         |
| 投与中止に至った副作用  | 3.0 (4)        | 0 (0)           |

MedDRA/J ver. 21.0 発現割合% (発現例数)

HD 貧血改善試験においては、投与 24 週時までに有害事象は 89.3% (25/28 例) (透析導入 81.8% (9/11 例)、維持透析 94.1% (16/17 例)) に認められ (7.2.2 参照)、ほとんどが軽度又は中等度であった。HD 貧血改善試験の有害事象の発現状況を HD 切替え維持試験における本薬群のものと比較した結果、臨床的に問題となるような傾向は認められなかった (表 71)。

表 71 HD 貧血改善試験と HD 切替え維持試験の本薬群の有害事象の発現状況 (HD 貧血改善試験及び HD 切替え維持試験)

|                           | HD 貧血改善試験<br>本薬投与例<br>(28 例) | HD 切替え維持試験<br>本薬群<br>(136 例) |
|---------------------------|------------------------------|------------------------------|
| 有害事象                      | 89.3 (25)                    | 92.6 (126)                   |
| 副作用                       | 7.1 (2)                      | 5.9 (8)                      |
| 死亡                        | 0 (0)                        | 0 (0)                        |
| 重篤な有害事象                   | 10.7 (3)                     | 15.4 (21)                    |
| 重篤な副作用                    | 0 (0)                        | 0 (0)                        |
| 投与中止に至った有害事象              | 0 (0)                        | 8.8 (12)                     |
| 投与中止に至った副作用               | 0 (0)                        | 3.0 (4)                      |
| いずれかの集団で 5.0%以上に認められた有害事象 |                              |                              |
| 上咽頭炎                      | 32.1 (9)                     | 41.9 (57)                    |
| シャント狭窄                    | 7.1 (2)                      | 14.0 (19)                    |
| シャント閉塞                    | 7.1 (2)                      | 0.7 (1)                      |
| 感染性皮膚嚢腫                   | 7.1 (2)                      | 0 (0)                        |
| 嘔吐                        | 3.6 (1)                      | 11.0 (15)                    |
| 背部痛                       | 3.6 (1)                      | 4.4 (6)                      |
| 関節痛                       | 3.6 (1)                      | 3.7 (5)                      |
| 下痢                        | 0 (0)                        | 14.7 (20)                    |
| 挫傷                        | 0 (0)                        | 12.5 (17)                    |
| 処置による低血圧                  | 0 (0)                        | 8.1 (11)                     |
| 皮膚擦過傷                     | 0 (0)                        | 7.4 (10)                     |
| 咽頭炎                       | 0 (0)                        | 7.4 (10)                     |
| 悪心                        | 0 (0)                        | 6.6 (9)                      |
| 便秘                        | 0 (0)                        | 5.9 (8)                      |
| 頭痛                        | 0 (0)                        | 5.9 (8)                      |
| 筋痙攣                       | 0 (0)                        | 5.1 (7)                      |
| 発熱                        | 0 (0)                        | 5.1 (7)                      |
| 胃腸炎                       | 0 (0)                        | 5.1 (7)                      |
| 高血圧                       | 0 (0)                        | 3.7 (5)                      |

MedDRA/J ver. 20.1 (HD 貧血改善試験)、MedDRA/J ver. 21.0 (HD 切替え維持試験)  
発現割合% (発現例数)

機構は、HD 切替え維持試験において、本薬群は DA 群と比較して有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないこと、HD 貧血改善試験においても、臨床的に問題となるような傾向は特段認められていないことを確認した。

#### 7.R.2.2 ND 患者について

ND/PD 試験における ND 患者 (コホート 1 及びコホート 3) の投与 52 週時までに認められた有害事象の発現状況は、表 72 のとおりであった。本薬群と CERA 群で有害事象の発現割合に大きな差は認めら

れず、ほとんどの事象は軽度又は中等度であった。副作用について、いずれかの群で2例以上に認められた事象は高血圧（本薬群 0.7%〈1/149 例〉、CERA 群 2.0%〈3/150 例〉）のみであった。

死亡例は、本薬群 1 例（出血性ショック<sup>36)</sup>）及び CERA 群 2 例（不整脈<sup>37)</sup>）及び大動脈解離<sup>38)</sup>）各 1 例）に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象について、本薬群と CERA 群の発現割合は大きく異ならず、本薬群の脳梗塞 1 例及び CERA 群の肺うっ血 1 例は副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。投与中止に至った有害事象は、本薬群と CERA 群の発現割合は大きく異ならず、本薬群の網膜出血及び上部腹痛各 1 例、並びに CERA 群の異常感、倦怠感、そう痒症、紫斑、皮膚不快感、Hb 増加、腎機能障害及び肺うっ血各 1 例（重複あり）は副作用とされたが、本薬群の網膜出血 1 例及び CERA 群の腎機能障害 1 例は軽快、それ以外の事象の転帰は回復であった。

また、本試験は、ESA 切替えの患者と ESA 未投与の患者のいずれも対象としていたことから、ESA 投与の有無別の安全性を検討した（表 72）。有害事象の発現割合及び認められた事象について、ESA 切替えの患者集団と ESA 未投与の患者集団で臨床的に問題となるような違いはなかった。

表 72 投与 52 週までに認められた有害事象及び副作用の発現状況（ND/PD 試験）

|                          | 全体             |                   | ESA 切替え       |                  | ESA 未投与       |                  |
|--------------------------|----------------|-------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|
|                          | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬群<br>(58 例) | CERA 群<br>(59 例) | 本薬群<br>(91 例) | CERA 群<br>(91 例) |
| 有害事象                     | 91.9 (137)     | 89.3 (134)        | 91.4 (53)     | 86.4 (51)        | 92.3 (84)     | 91.2 (83)        |
| 副作用                      | 6.0 (9)        | 4.7 (7)           | 3.4 (2)       | 1.7 (1)          | 7.7 (7)       | 6.6 (6)          |
| 死亡                       | 0.7 (1)        | 1.5 (2)           | 1.7 (1)       | 1.7 (1)          | 0 (0)         | 1.1 (1)          |
| 重篤な有害事象                  | 22.8 (34)      | 28.7 (43)         | 17.2 (10)     | 28.8 (17)        | 26.4 (24)     | 28.6 (26)        |
| 重篤な副作用                   | 0.7 (1)        | 0.7 (1)           | 0 (0)         | 0 (0)            | 1.1 (1)       | 1.1 (1)          |
| 投与中止に至った有害事象             | 8.7 (13)       | 9.3 (14)          | 8.6 (5)       | 6.8 (4)          | 8.8 (8)       | 11.0 (10)        |
| 投与中止に至った副作用              | 1.5 (2)        | 3.7 (5)           | 0 (0)         | 1.7 (1)          | 2.2 (2)       | 4.4 (4)          |
| 全体の本薬群で 5.0%以上に認められた有害事象 |                |                   |               |                  |               |                  |
| 上咽頭炎                     | 32.9 (49)      | 37.3 (56)         | 36.2 (21)     | 40.7 (24)        | 30.8 (28)     | 35.2 (32)        |
| 背部痛                      | 8.1 (12)       | 7.3 (11)          | 12.1 (7)      | 6.8 (4)          | 5.5 (5)       | 7.7 (7)          |
| 高カリウム血症                  | 8.1 (12)       | 5.3 (8)           | 5.2 (3)       | 6.8 (4)          | 9.9 (9)       | 4.4 (4)          |
| そう痒症                     | 8.1 (12)       | 3.3 (5)           | 13.8 (8)      | 1.7 (1)          | 4.4 (4)       | 4.4 (4)          |
| 便秘                       | 6.7 (10)       | 12.0 (18)         | 5.2 (3)       | 10.2 (6)         | 7.7 (7)       | 13.2 (12)        |
| 腎機能障害                    | 6.0 (9)        | 8.7 (13)          | 10.3 (6)      | 8.5 (5)          | 3.3 (3)       | 8.8 (8)          |
| インフルエンザ                  | 5.4 (8)        | 5.3 (8)           | 5.2 (3)       | 6.8 (4)          | 5.5 (5)       | 4.4 (4)          |
| 血圧上昇                     | 5.4 (8)        | 2.7 (4)           | 8.6 (5)       | 3.4 (2)          | 3.3 (3)       | 2.2 (2)          |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）

機構は、ND/PD 試験における ND 患者（コホート 1 及びコホート 3）について、本薬群は CERA 群と比較して有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。また、ESA 切替えの ND 患者と ESA 未投与の ND 患者の間で、臨床的に問題となるような安全性上の違いはないことを確認した。

### 7.R.2.3 PD 患者について

ND/PD 試験における PD 患者（コホート 2）の有害事象の発現状況は表 73 のとおりであり、ND/PD 試験の ND 患者（コホート 1 及びコホート 3）と比較した結果、PD 患者において重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたことについて、申請者は以下のように説明している。

PD 患者で認められた重篤な有害事象のうち複数の被験者で認められた事象は、腹膜炎 9 例、心不全 4 例（うっ血性心不全 3 例、心不全 1 例）であった。腹膜炎について、PD 患者に特有の事象であり、ND/PD 試験で認められた腹膜炎のいずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快又は回復であった。心不全について、PD 患者では ND 患者と比較して腎機能が悪化しており、発現リスクが高いと考えられる。なお、ND/PD 試験で認められた心不全はいずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であつ

た。その他の重篤な有害事象（気管支炎、カテーテル留置部位感染、咽頭炎、プリンツメタル狭心症、下痢、単径ヘルニア、胸痛、発熱、食欲減退、脱水、脊髄小脳障害、一過性脳虚血発作、急性呼吸窮迫症候群、肺塞栓症、前腕骨折、背部痛、腎明細胞癌及び末梢動脈閉塞性疾患）の多くは、ND 患者でも認められており、肺塞栓症を除き治験薬との因果関係は否定され、脊髄小脳障害及び急性呼吸窮迫症候群を除きいずれの事象も回復した。

以上を踏まえると、PD 患者で重篤な有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、PD 患者特有の背景によるものであり、ND 患者と比較して本薬の安全性に特段問題となる傾向は認められていないと考える。

表 73 投与 52 週時までに認められた有害事象の発現状況（ND/PD 試験）

|              | ND 患者          |                   | PD 患者        |
|--------------|----------------|-------------------|--------------|
|              | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬<br>(56 例) |
| 有害事象         | 91.9 (137)     | 89.3 (134)        | 96.4 (54)    |
| 副作用          | 6.0 (9)        | 4.7 (7)           | 14.3 (8)     |
| 死亡           | 0.7 (1)        | 1.5 (2)           | 0 (0)        |
| 重篤な有害事象      | 22.8 (34)      | 28.7 (43)         | 46.4 (26)    |
| 重篤な副作用       | 0.7 (1)        | 0.7 (1)           | 1.8 (1)      |
| 投与中止に至った有害事象 | 8.7 (13)       | 9.3 (14)          | 12.5 (7)     |
| 投与中止に至った副作用  | 1.5 (2)        | 3.7 (5)           | 8.9 (5)      |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）

機構は、PD 患者の安全性について、評価例数が限られていることに留意が必要であるものの、PD の患者背景も考慮すると、本薬の安全性は許容可能と考える。

#### 7.R.2.4 投与時期別の安全性について

国内第 III 相試験（HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）における投与時期別の有害事象の発現状況は表 74～表 76 のとおりであった。

表 74 HD 切替え維持試験の HD 患者における投与時期別の有害事象の発現状況

|              | 0～4 週<br>(136 例) | 4～16 週<br>(133 例) | 16～28 週<br>(124 例) | 28～40 週<br>(123 例) | 40～52 週<br>(120 例) | 全期間<br>(136 例) |
|--------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| 有害事象         | 37.5 (51)        | 60.2 (80)         | 58.1 (72)          | 61.8 (76)          | 74.2 (89)          | 92.6 (126)     |
| 副作用          | 2.9 (4)          | 1.5 (2)           | 0 (0)              | 0.8 (1)            | 0.8 (1)            | 5.9 (8)        |
| 死亡           | 0 (0)            | 0 (0)             | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)          |
| 重篤な有害事象      | 0.7 (1)          | 6.0 (8)           | 1.6 (2)            | 5.7 (7)            | 3.3 (4)            | 15.4 (21)      |
| 重篤な副作用       | 0 (0)            | 0 (0)             | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)          |
| 投与中止に至った有害事象 | 1.5 (2)          | 4.5 (6)           | 0 (0)              | 0.8 (1)            | 1.7 (2)            | 8.1 (11)       |
| 投与中止に至った副作用  | 1.5 (2)          | 0.8 (1)           | 0 (0)              | 0 (0)              | 0.8 (1)            | 2.9 (4)        |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）

表 75 ND/PD 試験の ND 患者における投与時期別の有害事象の発現状況

|              | 0～4 週<br>(149 例) | 4～16 週<br>(147 例) | 16～28 週<br>(140 例) | 28～40 週<br>(126 例) | 40～52 週<br>(115 例) | 全期間<br>(149 例) |
|--------------|------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|----------------|
| 有害事象         | 26.8 (40)        | 47.6 (70)         | 52.9 (74)          | 50.8 (64)          | 43.5 (50)          | 91.9 (137)     |
| 副作用          | 1.3 (2)          | 1.4 (2)           | 2.1 (3)            | 1.6 (2)            | 0 (0)              | 6.0 (9)        |
| 死亡           | 0 (0)            | 0.7 (1)           | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 0.7 (1)        |
| 重篤な有害事象      | 1.3 (2)          | 6.1 (9)           | 7.9 (11)           | 7.1 (9)            | 3.5 (4)            | 22.8 (34)      |
| 重篤な副作用       | 0 (0)            | 0.7 (1)           | 0 (0)              | 0 (0)              | 0 (0)              | 0.7 (1)        |
| 投与中止に至った有害事象 | 2.7 (4)          | 0 (0)             | 3.6 (5)            | 1.6 (2)            | 0.9 (1)            | 8.1 (12)       |
| 投与中止に至った副作用  | 0.7 (1)          | 0 (0)             | 0.7 (1)            | 0 (0)              | 0 (0)              | 1.3 (2)        |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）



表 76 ND/PD 試験の PD 患者における投与時期別の有害事象の発現状況

|              | 0～4 週<br>(56 例) | 4～16 週<br>(55 例) | 16～28 週<br>(51 例) | 28～40 週<br>(46 例) | 40～52 週<br>(44 例) | 全期間<br>(56 例) |
|--------------|-----------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|---------------|
| 有害事象         | 33.9 (19)       | 60.0 (33)        | 70.6 (36)         | 58.7 (27)         | 63.6 (28)         | 96.4 (54)     |
| 副作用          | 1.8 (1)         | 5.5 (3)          | 3.9 (2)           | 4.3 (2)           | 2.3 (1)           | 14.3 (8)      |
| 死亡           | 0 (0)           | 0 (0)            | 0 (0)             | 0 (0)             | 0 (0)             | 0 (0)         |
| 重篤な有害事象      | 12.5 (7)        | 7.3 (4)          | 23.5 (12)         | 17.4 (8)          | 9.1 (4)           | 46.4 (26)     |
| 重篤な副作用       | 0 (0)           | 0 (0)            | 0 (0)             | 2.2 (1)           | 0 (0)             | 1.8 (1)       |
| 投与中止に至った有害事象 | 1.8 (1)         | 3.6 (2)          | 5.9 (3)           | 2.2 (1)           | 0 (0)             | 12.5 (7)      |
| 投与中止に至った副作用  | 1.8 (1)         | 1.8 (1)          | 3.9 (2)           | 2.2 (1)           | 0 (0)             | 8.9 (5)       |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数)

機構は、本薬の投与期間の長期化に伴い、有害事象の発現が増加する傾向はないことを確認した。

#### 7.R.2.5 本薬の注意を要する有害事象について

機構は、本薬の作用機序や類薬で報告されている注意を要する有害事象を踏まえ、本薬の注意を要する有害事象について、以下の検討を行った。

##### 7.R.2.5.1 血栓塞栓関連事象

ESA の副作用として、貧血改善に伴い血液粘稠度が上昇し血栓塞栓症リスクが増加することが報告されており（腎性貧血治療ガイドライン 2015）、ESA の現行添付文書で血栓塞栓症について注意喚起されている。機構は、国内第 III 相試験における血栓塞栓症の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

血栓塞栓関連事象について、国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）において MedDRA 標準検索式「塞栓および血栓（狭域）」に分類される事象の発現状況を検討した。

国内第 III 相試験において、血栓塞栓症関連事象の発現割合は本薬群及び ESA 群で同程度であった（表 77）。認められた血栓塞栓症関連事象のうち、本薬群 1.4%（5/369 例：シャント閉塞 2 例及び網膜静脈閉塞 1 例〈HD 患者〉、心筋梗塞及び肺塞栓症各 1 例〈PD 患者〉）が重度な事象であったものの、それ以外は軽度又は中等度であった。副作用とされた血栓塞栓症関連事象は表 78 のとおりであり、本薬群のみで認められた。しかしながら、HD 患者及び ND 患者の本薬群で認められた副作用はそれぞれ 1 例（1%未満）のみであること、PD 患者で認められた副作用は 1 例（1.8%）のみであり対照群が設定されていないこと等を踏まえ、各患者集団及び全患者集団で両群間に臨床的に意味のある差は認められなかったと考える。

表 77 血栓塞栓症関連事象の発現状況 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験)

|           | HD 患者          |                 | ND 患者          |                   | PD 患者        | 全体             |                  |
|-----------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|------------------|
|           | 本薬群<br>(164 例) | DA 群<br>(135 例) | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬<br>(56 例) | 本薬群<br>(369 例) | ESA 群<br>(285 例) |
| 血栓塞栓関連事象  | 6.7 (11)       | 8.9 (12)        | 1.3 (2)        | 2.7 (4)           | 7.1 (4)      | 4.6 (17)       | 5.6 (16)         |
| シャント閉塞    | 2.4 (4)        | 3.7 (5)         | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 1.1 (4)        | 2.1 (6)          |
| シャント血栓症   | 1.2 (2)        | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.5 (2)        | 0.4 (1)          |
| 一過性脳虚血発作  | 0.6 (1)        | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 1.3 (2)           | 1.8 (1)      | 0.5 (2)        | 1.1 (3)          |
| 脳梗塞       | 0.6 (1)        | 0.7 (1)         | 0.7 (1)        | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0.5 (2)        | 0.7 (2)          |
| 深部静脈血栓症   | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.5 (2)        | 0 (0)            |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 (0)          | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0.4 (1)          |
| 末梢動脈閉塞    | 0 (0)          | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 静脈閉塞      | 0.6 (1)        | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 網膜静脈閉塞    | 1.2 (2)        | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.5 (2)        | 0.4 (1)          |
| 網膜動脈閉塞    | 0 (0)          | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 心筋梗塞      | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 肺塞栓症      | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数)

表 78 副作用とされた血栓塞栓症関連事象の発現状況 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験)

|          | HD 患者          |                 | ND 患者          |                   | PD 患者        | 全体             |                  |
|----------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|------------------|
|          | 本薬群<br>(164 例) | DA 群<br>(135 例) | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬<br>(56 例) | 本薬群<br>(369 例) | ESA 群<br>(285 例) |
| 血栓塞栓関連事象 | 0.6 (1)        | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.8 (3)        | 0 (0)            |
| 網膜静脈閉塞   | 0.6 (1)        | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 脳梗塞      | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 肺塞栓症     | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 深部静脈血栓症  | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数)

血栓塞栓症関連事象による死亡例は認められなかった。重篤な血栓塞栓症関連事象の発現状況は表 79 のとおりであり、本薬群及び ESA 群の発現割合は同程度であった。重篤な血栓塞栓症関連事象のうち、副作用は ND 患者の本薬群 1 例 (脳梗塞) 及び PD 患者の本薬投与例 1 例 (肺塞栓症) に認められ、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、本薬群 0.8% (3/369 例: 網膜静脈閉塞 1 例 (HD 患者)、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例 (重複あり) (PD 患者))、ESA 群 0.4% (1/285 例: 末梢動脈閉塞性疾患 1 例 (HD 患者)) に認められ、本薬群の網膜静脈閉塞、肺塞栓症及び深部静脈血栓症各 1 例は副作用とされ、網膜静脈閉塞は未回復であったが、肺塞栓症及び深部静脈血栓症の転帰は回復であった。

表 79 重篤な血栓塞栓症関連事象の発現状況 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験)

|           | HD 患者          |                 | ND 患者          |                   | PD 患者        | 全体             |                  |
|-----------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|------------------|
|           | 本薬群<br>(164 例) | DA 群<br>(135 例) | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬<br>(56 例) | 本薬群<br>(369 例) | ESA 群<br>(285 例) |
| 血栓塞栓関連事象  | 1.8 (3)        | 3.0 (4)         | 0.7 (1)        | 0.7 (1)           | 5.4 (3)      | 1.9 (7)        | 1.8 (5)          |
| シャント閉塞    | 1.8 (3)        | 2.2 (3)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.8 (3)        | 1.1 (3)          |
| 脳梗塞       | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0.4 (1)          |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0 (0)          | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0.4 (1)          |
| 一過性脳虚血発作  | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 肺塞栓症      | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合% (発現例数)

以上を踏まえると、本薬は ESA と比較して血栓塞栓症関連事象について、臨床上問題となる可能性は低く、ESA と同様の注意喚起を行うことで問題ないと考えます。

機構は、以下のように考える。

血栓塞栓関連事象について、国内第 III 相試験において、血栓塞栓関連事象、重篤な事象及び中止に至った事象の発現割合は本薬群と ESA 群で同程度であったものの、本薬群のみで重度の事象、副作用、重篤な副作用及び中止に至った副作用が認められたことを踏まえると、製造販売後において、本薬の投与後に重篤な血栓塞栓関連事象が発現する可能性は否定できない。また、本薬は PHD を阻害し HIF 経路を活性化させることで、EPO 産生を増加し、赤血球造血を亢進することから、本薬による貧血改善の際に血液粘稠度が上昇し、血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象が発現する可能性が懸念される。したがって、本薬と同一の作用機序を有するロキサデュスタットにおいて血栓塞栓関連事象について警告の項で注意喚起が行われていることも踏まえ、ロキサデュスタットと同様の注意喚起を行う必要がある。また、血栓塞栓関連事象の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.5.2 心血管系事象

慢性腎臓病は心筋梗塞、脳卒中、心不全等の心血管系事象や死亡のリスクを上昇させることが国内外の臨床研究により示されている（エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018〈日本腎臓学会編〉）。また、国際共同第 II 相試験（国際共同 HD 用量探索試験及び国際共同 ND 用量探索試験）の本薬群において、心血管系事象に起因する死亡例が複数例認められ、ESA 群と比較して死亡例の発現割合が高い傾向が認められている（7.1.1 及び 7.1.3 参照）。機構は、本薬の臨床試験における心血管系事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

心血管系事象について、MACE（Major adverse cardiac events）<sup>40)</sup> を定義して検討した。

国際共同第 II 相試験（国際共同 HD 用量探索試験及び国際共同 ND 用量探索試験）において、本薬群の MACE 及び死亡の発現割合が ESA 群と比較して本薬群で高い傾向が認められた（表 80）。副作用とされた事象は、本薬群 1.4%（5 例：急性心筋梗塞、血中 CPK 増加各 2 例、脳梗塞 1 例）に認められた。しかしながら、以下の点を踏まえると、本薬群と ESA 群で臨床的に意味のある差は認められていないと考える。

- ・ 国際共同第 II 相試験（国際共同 HD 用量探索試験及び国際共同 ND 用量探索試験）において、両群間でランダム化比が不均衡であったこと（国際共同 HD 用量探索試験では本薬群と対照群で 4.5 : 1、国際共同 ND 用量探索試験の ESA 未投与患者では本薬群と ESA 群で 3 : 1）。
- ・ 国際共同 HD 用量探索試験では心血管系疾患を合併する被験者割合に両群間で不均衡があったこと（本薬群 69%、ESA 群 59%）、投与期間 24 週間のうち最初の 4 週間は ESA 群ではプラセボが投与されていたことを踏まえると、本薬群と ESA 群で心血管リスクが同等でなかった可能性があること。
- ・ 副作用の発現数は限られていたこと。

本薬の心血管系事象のリスク評価について、国際共同第 II 相試験（国際共同 HD 用量探索試験及び国際共同 ND 用量探索試験）で認められた MACE のうち本薬群の急性心筋梗塞（HD 患者）及び心筋虚血（ND 患者）各 1 例のみが日本人で認められたこと、日本人と比較して欧米人では MACE や死亡のリスクが 3～4 倍高いことが報告されていること（J Am Soc Nephrol 2003; 14: 3270-7、Kidney Int Rep 2019; 4: 864-72）も踏まえると、国内第 III 相試験の結果を基に検討することが適切と考える。

<sup>40)</sup> 死亡に至った有害事象、心筋梗塞（MedDRA 標準検索式「心筋梗塞（広域）」に分類される事象）、脳卒中（MedDRA 標準検索式「虚血性中枢神経系血管障害（狭義）」に分類される事象に加え、MedDRA 基本語「出血性脳梗塞」、「出血性卒中」、「卒中中の出血性変化」、「大脳静脈洞血栓症」、「上矢状洞血栓症」及び「横静脈洞血栓症」に分類される事象）と定義。

表 80 MACE の発現状況（国際共同 HD 用量探索試験及び国際共同 ND 用量探索試験）

|            | HD 患者          |               | ND 患者          |                 | 全体             |                  |
|------------|----------------|---------------|----------------|-----------------|----------------|------------------|
|            | 本薬群<br>(177 例) | 対照群<br>(39 例) | 本薬群<br>(170 例) | ESA 群<br>(80 例) | 本薬群<br>(347 例) | ESA 群<br>(119 例) |
| MACE       | 4.5 (8)        | 0 (0)         | 3.5 (6)        | 1.3 (1)         | 4.3 (14)       | 1.7 (1)          |
| 死亡に至った有害事象 | 2.3 (4)        | 0 (0)         | 1.2 (2)        | 1.3 (1)         | 1.7 (6)        | 0.8 (1)          |
| 心停止        | 1.7 (3)        | 0 (0)         | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.9 (3)        | 0 (0)            |
| うっ血性心不全    | 0 (0)          | 0 (0)         | 0.6 (1)        | 1.3 (1)         | 0.3 (1)        | 0.8 (1)          |
| 急性心筋梗塞     | 0.6 (1)        | 0 (0)         | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 心筋虚血       | 0 (0)          | 0 (0)         | 0.6 (1)        | 0 (0)           | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 心筋梗塞関連事象   | 2.8 (5)        | 0 (0)         | 2.4 (4)        | 0 (0)           | 2.6 (9)        | 0 (0)            |
| 血中 CPK 増加  | 0 (0)          | 0 (0)         | 2.4 (4)        | 0 (0)           | 1.2 (4)        | 0 (0)            |
| 急性心筋梗塞     | 1.7 (3)        | 0 (0)         | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.9 (3)        | 0 (0)            |
| 不安定狭心症     | 1.1 (2)        | 0 (0)         | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.6 (2)        | 0 (0)            |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）

国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）における MACE の発現割合を検討した結果、本薬群と ESA 群で同程度であった（表 81）。副作用とされた事象は、ND 患者の本薬群の脳梗塞 1 例のみで認められ、転帰は回復であった。死亡に至った事象は、ND 患者のみで認められ、発現割合は本薬群と CERA 群で同程度であり、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

表 81 MACE の発現状況（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）

|            | HD 患者          |                 | ND 患者          |                   | PD 患者        | 全体             |                  |
|------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|------------------|
|            | 本薬群<br>(164 例) | DA 群<br>(135 例) | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬<br>(56 例) | 本薬群<br>(369 例) | ESA 群<br>(285 例) |
| MACE       | 1.2 (2)        | 1.5 (2)         | 2.7 (4)        | 3.3 (5)           | 3.6 (2)      | 2.2 (8)        | 2.5 (7)          |
| 死亡に至った有害事象 | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 1.3 (2)           | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0.7 (2)          |
| 大動脈解離      | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 不整脈        | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 出血性ショック    | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 心筋梗塞関連事象   | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.5 (2)        | 0 (0)            |
| 不安定狭心症     | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 血中 CPK 増加  | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 心筋梗塞       | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 脳卒中関連事象    | 1.2 (2)        | 1.5 (2)         | 1.3 (2)        | 2.0 (3)           | 1.8 (1)      | 1.1 (4)        | 1.4 (4)          |
| 一過性脳虚血発作   | 0.6 (1)        | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 1.3 (2)           | 1.8 (1)      | 0.5 (2)        | 1.1 (3)          |
| 脳梗塞        | 0.6 (1)        | 0.7 (1)         | 0.7 (1)        | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0.5 (2)        | 0.7 (2)          |
| 頸動脈狭窄      | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）

なお、実施中である腎性貧血患者を対象とした海外第 III 相試験 4 試験（200807<sup>41)</sup>、200808<sup>42)</sup>、201410<sup>43)</sup>及び 204837 試験<sup>44)</sup>）について、独立データモニタリング委員会により非盲検下で 4 半期毎に、安全性評価が行われており、2019 年 12 月時点で、試験計画を変更せず継続することが勧告されている。

以上を踏まえると、本薬は ESA と比較して心血管系事象が現時点で臨床上問題となる可能性は低く、注意喚起は不要と考える。

<sup>41)</sup> ESA 投与中の HD 及び PD 患者を対象として、心血管系事象の安全性プロファイル及び有効性を ESA（HD 患者：rHuEPO、PD 患者：DA）と比較検討する海外第 III 相試験。組入れは完了し、2,965 例が組み入れられた。投与期間は、52 週間以上。

<sup>42)</sup> ND 患者を対象として、心血管系事象の安全性プロファイル及び有効性を DA と比較検討する海外第 III 相試験。組入れ中であり（目標症例数 4,500 例）、3,104 例が組み入れられた。投与期間は、52 週間以上。

<sup>43)</sup> ESA 未投与の透析導入患者を対象として、有効性を DA と比較検討する海外第 III 相試験。組入れは完了し、312 例が組み入れられた。投与期間は、52 週間。

<sup>44)</sup> ESA 投与中の HD 患者を対象として、有効性を ESA（rHuEPO 又は DA）と比較検討するための海外第 III 相試験。組入れは完了し、407 例が組み入れられた。投与期間は、52 週間。

機構は、心血管系事象について、国内第 III 相試験において、本薬群と ESA 群で MACE の発現割合が同程度であったこと、副作用とされた事象は本薬群 1 例のみであったことを確認した。また、国際共同 HD 用量探索試験及び国際共同 ND 用量探索試験において、対照群と比べて本薬群で MACE の発現が高い傾向が認められていたものの、国際共同 HD 用量探索試験では心血管系疾患を合併する被験者割合に両群間で不均衡があったことや対照群では最初の 4 週間はプラセボが投与されていたこと等を踏まえると、現時点で注意喚起は不要とする申請者の考えは理解できる。しかしながら、本薬と心血管系事象の関連性は現時点で明確ではないと考えることから、本薬の心血管系事象の発現状況について製造販売後も引き続き情報収集する必要があると考える。

### 7.R.2.5.3 高血圧症

ESA の副作用として、貧血改善に伴い血圧が上昇し、高血圧が発現することが報告されており<sup>45)</sup>（腎性貧血治療ガイドライン 2015）、ESA の現行添付文書で血圧上昇について注意喚起されている。機構は、国内第 III 相試験における高血圧の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）において、高血圧は本薬群 3.8%（14/369 例：HD 切替え維持試験の HD 患者 5 例、ND/PD 試験の ND 患者 4 例、ND/PD 試験の PD 患者 5 例）及び ESA 群<sup>46)</sup> 5.6%（16/285 例：HD 切替え維持試験の HD 患者 8 例、ND/PD 試験の ND 患者 8 例）、血圧上昇は本薬群 2.4%（9/369 例：HD 貧血改善試験の HD 患者 1 例、ND/PD 試験の ND 患者 8 例）及び ESA 群<sup>46)</sup> 1.8%（5/285 例：HD 切替え維持試験の HD 患者 1 例、ND/PD 試験の ND 患者 4 例）に認められた。このうち、副作用とされたのは、高血圧で本薬群 0.5%（2/369 例：HD 切替え維持試験の HD 患者及び ND/PD 試験の ND 患者各 1 例）及び ESA 群<sup>46)</sup> 1.1%（3/285 例：ND/PD 試験の ND 患者 3 例）、血圧上昇で本薬群 0.3%（1/369 例：ND/PD 試験の ND 患者 1 例）であった。

また、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験において、血圧上昇のために降圧剤の治療内容を変更した被験者割合は、本薬群 41.1%（140/341 例：HD 切替え維持試験の HD 患者 51 例、ND/PD 試験の ND 患者 57 例、ND/PD 試験の PD 患者 32 例）及び ESA 群<sup>46)</sup> 47.0%（134/285 例：HD 切替え維持試験の HD 患者 66 例及び ND/PD 試験の ND 患者 68 例）であった。

以上を踏まえ、本薬は ESA と比較して高血圧が臨床上問題となる可能性は低いものの、ESA と同様、添付文書で高血圧について注意喚起を行う必要があると考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験において、高血圧関連の有害事象及び副作用の発現割合は本薬群と ESA 群で同程度であったこと等から、本薬で ESA と比較して高血圧が臨床上大きな問題となる可能性は低い。ただし、ESA の添付文書では、血圧上昇を認める場合があり、血圧の推移に注意しながら投与する旨を注意喚起していること等から、本薬でも ESA と同様の安全対策を講じる必要がある。また、ESA では血圧上昇に伴う高血圧性脳症の発現が報告されていることから、本薬でも高血圧関連事象の発現状況について製造販売後に引き続き情報収集する必要がある。

<sup>45)</sup> ガイドラインにおいて、貧血改善に伴う高血圧の発症機序は、貧血改善により組織中低酸素濃度も是正され、拡張していた末梢血管が収縮すること、また血液粘度が亢進すること等により、末梢血管抵抗が増加することに起因すると説明されている。

<sup>46)</sup> HD 切替え維持試験では DA、ND/PD 試験のコホート 1 及び 3 では CERA

#### 7.R.2.5.4 網膜関連事象

本薬は HIF 経路を活性化し、VEGF の発現を亢進し（Cell Death Differ 2008; 15: 621-7）、血管新生の亢進を介して網膜出血を惹起する可能性があることから、機構は、国内第 III 相試験における網膜関連事象の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

網膜関連事象について、国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）において MedDRA 標準検索式「網膜障害（狭域）」に分類される事象の発現状況を検討した。

国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）における網膜関連事象及び副作用とされた事象の発現状況は表 82 及び表 83 のとおりであり、本薬群及び ESA 群の発現割合は同程度であった。

表 82 網膜関連事象の発現状況（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）

|            | HD 患者          |                 | ND 患者          |                   | PD 患者        | 全体             |                  |
|------------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|------------------|
|            | 本薬群<br>(164 例) | DA 群<br>(135 例) | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬<br>(56 例) | 本薬群<br>(369 例) | ESA 群<br>(285 例) |
| 網膜関連事象     | 4.9 (8)        | 6.7 (9)         | 6.0 (9)        | 6.7 (10)          | 7.1 (4)      | 5.7 (21)       | 6.7 (19)         |
| 網膜出血       | 3.0 (5)        | 3.7 (5)         | 1.3 (2)        | 2.7 (4)           | 3.6 (2)      | 2.4 (9)        | 3.2 (9)          |
| 黄斑浮腫       | 1.2 (2)        | 1.5 (2)         | 2.0 (3)        | 2.7 (4)           | 1.8 (1)      | 1.6 (6)        | 2.1 (6)          |
| 糖尿病網膜症     | 0.6 (1)        | 0.7 (1)         | 2.0 (3)        | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 1.1 (4)        | 0.7 (2)          |
| 硝子体浮遊物     | 0.6 (1)        | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.8 (3)        | 0 (0)            |
| 網膜静脈閉塞     | 1.2 (2)        | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.5 (2)        | 0.4 (1)          |
| 網膜滲出物      | 0.6 (1)        | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.5 (2)        | 0 (0)            |
| 乾性加齢黄斑変性   | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 新生血管加齢黄斑変性 | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 網膜障害       | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 漿液性網膜剥離    | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 網膜動脈閉塞     | 0 (0)          | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 網膜嚢胞       | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 網膜ドレーゼン    | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 網膜裂孔       | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 視野検査異常     | 0 (0)          | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）

表 83 副作用とされた網膜関連事象の発現状況（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）

|        | HD 患者          |                 | ND 患者          |                   | PD 患者        | 全体             |                  |
|--------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|------------------|
|        | 本薬群<br>(164 例) | DA 群<br>(135 例) | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬<br>(56 例) | 本薬群<br>(369 例) | ESA 群<br>(285 例) |
| 網膜関連事象 | 0.6 (1)        | 0.7 (1)         | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.8 (3)        | 0.4 (1)          |
| 網膜出血   | 0.6 (1)        | 0.7 (1)         | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.8 (3)        | 0.4 (1)          |
| 黄斑浮腫   | 0.6 (1)        | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 網膜静脈閉塞 | 0.6 (1)        | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）

また、眼科検査を実施した臨床試験（第 II 相試験〈国際共同 HD 用量探索試験及び国際共同 ND 用量探索試験〉、第 III 相試験〈HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験〉）において、投与期間中に眼科医の判定でいずれかの異常所見（前回の検査時から新たに発現したもの）が認められた被験者割合は、本薬群 8.7%（62/716 例）及び ESA 群 8.9%（36/404 例）と同程度であった。

以上を踏まえ、本薬は ESA と比較して網膜関連事象が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

現時点では本薬で ESA と比較して明らかに網膜出血リスクが増加する傾向は認められていない。ただし、本薬は HIF 経路の活性化を介して血管新生を亢進する可能性があることから、網膜出血を発現するリスクの高い患者（増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併す

る患者）に対しては注意して投与するよう添付文書で注意喚起を行うとともに、網膜出血の発現状況は製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

#### 7.R.2.5.5 悪性腫瘍

本薬は HIF 経路を活性化し、VEGF の発現を亢進すること（Cell Death Differ 2008; 15: 621-7）、VEGF は血管新生の亢進を介して腫瘍を増殖させることが報告されていることから、機構は、国内第 III 相試験における悪性腫瘍の発現状況について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

国内第 III 相試験（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）における悪性腫瘍の発現状況は、表 84 のとおりであり、本薬群及び ESA 群の発現割合は同程度であった。認められた事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。また、癌の種類や発現部位に関して特定の傾向は認められなかった。

以上を踏まえ、本薬で ESA と比較して悪性腫瘍が問題となる可能性は低いと考える。

表 84 悪性腫瘍の発現状況（HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験）

|          | HD 患者          |                 | ND 患者          |                   | PD 患者        | 全体             |                  |
|----------|----------------|-----------------|----------------|-------------------|--------------|----------------|------------------|
|          | 本薬群<br>(164 例) | DA 群<br>(135 例) | 本薬群<br>(149 例) | CERA 群<br>(150 例) | 本薬<br>(56 例) | 本薬群<br>(369 例) | ESA 群<br>(285 例) |
| 悪性腫瘍関連事象 | 0 (0)          | 0.7 (1)         | 2.0 (3)        | 2.0 (3)           | 1.8 (1)      | 1.1 (4)        | 1.4 (4)          |
| 肺の悪性新生物  | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0.4 (1)          |
| 乳癌       | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 腎明細胞癌    | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0 (0)             | 1.8 (1)      | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 卵巣癌      | 0 (0)          | 0 (0)           | 0.7 (1)        | 0 (0)             | 0 (0)        | 0.3 (1)        | 0 (0)            |
| 皮膚転移     | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 直腸癌      | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 腎癌       | 0 (0)          | 0 (0)           | 0 (0)          | 0.7 (1)           | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |
| 膀胱癌      | 0 (0)          | 0.7 (1)         | 0 (0)          | 0 (0)             | 0 (0)        | 0 (0)          | 0.4 (1)          |

MedDRA/J ver. 21.1 発現割合%（発現例数）

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

#### 7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の効能・効果及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内第 III 相試験において、HD、ND 及び PD 患者に対する貧血改善効果及び ESA からの切替え維持効果が示唆された（7.R.1 参照）。また、国内第 III 相試験における本薬の安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。したがって、本薬の申請効能・効果を「腎性貧血」と設定した。

本薬の臨床的位置付けについて、現在腎性貧血治療には ESA（静脈内又は皮下投与）が用いられているが、本薬は ESA とは異なる作用機序及び投与経路（経口投与）を有することから、腎性貧血に対する新たな治療選択肢となると考える。また、ESA と比較して投薬の際の感染リスクが低減されること、ND 患者及び PD 患者に対して ESA 投与のための通院が不要となること、注射剤である ESA の投与は侵襲的であるが本薬は経口投与であるため患者の身体的負担を低減できることが本薬の特徴と考える。なお、本薬は ESA 及び他の PHD 阻害剤との併用は想定していない。

機構は、以下のように考える。

腎性貧血を有する HD、ND 及び PD 患者を対象に実施した国内第 III 相試験において本薬の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能であること (7.R.2 参照) から、本薬の効能・効果を「腎性貧血」とすることは妥当である。本薬は ESA とは異なる作用機序を有する経口剤であることから、腎性貧血に対する治療選択肢の一つとなる。

## 7.R.4 用法・用量について

### 7.R.4.1 用法について

申請者は、本薬の用法について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験 (HD 貧血改善試験、HD 切替え維持試験及び ND/PD 試験) において、本薬を 1 日 1 回経口投与した際の有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性は許容可能であること (7.R.2 参照) が確認された。

また、臨床薬理試験 (PHI115573 試験) において、本薬は透析によりほとんど除去されないことが示されたことから、血液透析日又は非血液透析日にかかわらず投与が可能であり、透析前後のいずれの時期にも投与可能と考えられた。また、食事の影響に関する試験 (207727 試験) において、本薬の薬物動態は、食事の影響を受けないことが示された (6.1.1 参照)。

以上を踏まえ、本薬の用法について、1 日 1 回連日経口投与とし、透析及び食事に関する規定を設定する必要はないと考える。

機構は、本薬の用法を 1 日 1 回連日経口投与と設定すること、透析及び食事に関する規定を設定しないことに特段問題ないとする。

### 7.R.4.2 ESA 未投与の患者における開始用量について

#### 7.R.4.2.1 ESA 未投与の HD 患者における開始用量

申請者は、ESA 未投与 HD 患者における本薬の開始用量について、以下のように説明している。

HD 患者又は ND 患者を対象とした本薬の第 II 相試験成績 (PHI112844<sup>47)</sup>、PHI116581<sup>48)</sup>、PHI116582<sup>49)</sup>、国際共同 ND 用量探索試験、国内 HD 用量探索試験及び国際共同 HD 用量探索試験) 及び当該試験成績に基づくシミュレーションの結果より、HD 患者に本薬 4 mg を 1 日 1 回投与した場合、投与 4 週後の Hb 値は穏やかに上昇し (平均 0.33~0.61 g/dL)、2 g/dL 超の急激な増加が想定されないと考えられた。したがって、HD 貧血改善試験における ESA 未投与 HD 患者の開始用量を本薬 4 mg とした。

HD 貧血改善試験において、本薬 4 mg を 1 日 1 回、4 週間投与した結果、投与 4 週時の Hb 値の変化量は表 55 のとおりであり、投与 4 週時にベースラインからの Hb 値変化量が 2.0 g/dL を超えた被験者は認められなかった (表 56)。なお、投与 8 週時には平均 Hb 値が目標範囲内に達し、71% (20/28 例) の被験者で Hb 値が目標範囲に到達した (図 3)。

<sup>47)</sup> ESA 未投与の HD 患者 37 例及び ND 患者 70 例を対象として薬物動態、有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験。ND 患者には、本薬 10 mg、25 mg、50 mg、100 mg 又はプラセボ、HD 患者には、本薬 10 mg、25 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間経口投与。

<sup>48)</sup> ESA 未投与の ND 患者 73 例を対象として薬物動態、有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験。本薬 0.5 mg、2 mg、5 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 28 日間経口投与。

<sup>49)</sup> ESA 投与中の HD 患者 83 例を対象として薬物動態、有効性及び安全性を検討した海外第 II 相試験。本薬 0.5 mg、2 mg、5 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与、又は ESA (rHuEPO 又は DA) を 28 日間投与。



安全性について、投与4週時までの有害事象の発現割合は32%（9/28例）であり、臨床上問題となるような有害事象は認められなかった。

以上を踏まえ、ESA未投与のHD患者の開始用量を4mgとすることは妥当と考える。

機構は、ESA未投与のHD患者における本薬の開始用量について、HD貧血改善試験の成績を踏まえ、4mgとすることは妥当と考える。

#### 7.R.4.2.2 ESA未投与のND患者における開始用量

申請者は、ESA未投与のND患者における本薬の開始用量について、以下のように説明している。

HD患者又はND患者を対象とした本薬の第II相試験成績（PHI112844<sup>47)</sup>、PHI116581<sup>48)</sup>、PHI116582<sup>49)</sup>、国際共同ND用量探索試験、国内HD用量探索試験及び国際共同HD用量探索試験）及び当該試験成績に基づくシミュレーションの結果より、ND患者に本薬4mgを1日1回投与した場合、投与4週後のHb値は穏やかに上昇し（平均0.49～0.85 g/dL）、2 g/dL超の急激な増加が想定されないと考えられた。したがって、ND/PD試験におけるESA未投与ND患者の開始用量を本薬4mgとした。

ND/PD試験において、本薬4mgを1日1回、4週間投与した結果、投与4週時のHb値の変化量が2.0 g/dLを超える被験者が複数（6/40例）認められた。試験実施中に、開始用量について、ベースラインのHb値が8.0 g/dL以上9.0 g/dL未満の場合は4mg、ベースラインのHb値が9.0 g/dL以上11.0 g/dL未満の場合は2mgとし、投与2週時にベースラインからのHb値増加量が1.0 g/dLを超える場合は用量を減量<sup>50)</sup>するよう治験実施計画書の改訂を行った。ベースラインのHb値に応じて本薬2又は4mgを1日1回、4週間投与した結果、投与4週時のHb値変化量は表85のとおりであり、投与4週時のHb値変化量が2.0 g/dLを超えた被験者は、本薬開始用量4mgの1例<sup>51)</sup>のみであった。なお、投与8週時には平均Hb値が目標範囲内に達し（図5）、60.0%（30/50例）の被験者でHb値が目標範囲に到達した（図7）。

表85 ESA未投与のND患者における投与4週時のHb値変化量（g/dL）（ND/PD試験、ITT集団）

|                           | 本薬群              |                 |             | CERA群<br>(50例) |
|---------------------------|------------------|-----------------|-------------|----------------|
|                           | 開始用量2mg<br>(44例) | 開始用量4mg<br>(6例) | 全体<br>(50例) |                |
| ベースラインのHb値                | 9.94±0.52        | 8.50±0.27       | 9.77±0.68   | 9.96±0.77      |
| 投与4週時のHb値                 | 10.65±0.60       | 9.63±0.77       | 10.53±0.70  | 10.53±0.92     |
| 投与4週時のベースライン<br>からのHb値変化量 | 0.71±0.54        | 1.13±0.87       | 0.76±0.59   | 0.57±0.66      |

平均値±標準偏差

安全性について、投与4週時までの有害事象の発現割合は、本薬群30.8%（28/91例）及びCERA群15.4%（14/91例）であり、本薬群でCERA群と比較して高い傾向が認められたが、個々の事象の発現割合に両群間で明らかな差異は認められなかった。また、投与4週時までの有害事象の本薬開始用量別の発現割合は、本薬開始用量2mg群31.8%（14/44例）及び本薬開始用量4mg群29.8%（14/47例）であり、本薬の開始用量の違いによる臨床上問題となるような差異は認められなかった。

以上を踏まえ、ESA未投与のND患者の開始用量を、Hb値が9.0 g/dL未満の場合は4mg、Hb値が9.0 g/dL以上の場合は2mgとすることは妥当と考える。

<sup>50)</sup> 開始用量2mgの場合は1mg、開始用量4mgの場合は2mgに減量。

<sup>51)</sup> 投与開始2週間のうち5日間、本薬4mgを1日2回服用していた。投与2週時にベースラインからのHb値増加量が1.0 g/dLを超えたため、本薬2mgに減量した。

機構は、以下のように考える。

ESA 未投与の ND 患者における本薬の開始用量について、ND/PD 試験の成績を踏まえ、Hb 値が 9.0 g/dL 未満の場合は 4 mg、ベースラインの Hb 値が 9.0 g/dL 以上の場合は 2 mg とすることは妥当である。ただし、Hb 値増加量が 0.5 g/dL/週を超える可能性があることから、投与開始直後には Hb 値の推移を十分に確認し、適宜用量を調節することを注意喚起する必要がある。

#### 7.R.4.2.3 ESA 未投与の PD 患者における開始用量

申請者は、ESA 未投与の PD 患者における開始用量について、以下のように説明している。

ESA 未投与の PD 患者における開始用量について、PD 患者を対象とした臨床薬理試験（200942 試験<sup>52)</sup>）及び臨床薬理試験（PHI115573 試験）において、PD 患者と ND 患者の薬物動態及び薬力学的プロファイルが同様であったこと等を踏まえ、ESA 未投与の ND 患者と同じ開始用量及び用量調節アルゴリズムを適用することが適切と考えた。したがって、ND/PD 試験における ESA 未投与の PD 患者の本薬開始用量を 4 mg とした。

ND/PD 試験において、ESA 未投与の PD 患者 3 例に本薬 4 mg、1 日 1 回 4 週間投与した結果、各被験者のベースラインの Hb 値は 9.2、9.6 及び 9.7 g/dL であり、投与 4 週時のベースラインからの Hb 値の増加量は 0.2、0.9 及び 2.0 g/dL であった。

安全性について、投与 4 週時まで認められた有害事象は、ざ瘡 1 例であり、治験薬との因果関係は否定された。

以上を踏まえ、ESA 未投与の PD 患者における本薬の開始用量を 4 mg とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

ND/PD 試験に組み入れられた ESA 未投与の PD 患者数は極めて限られているものの、ND/PD 試験の成績を踏まえると、ESA 未投与 PD 患者における開始用量を 4 mg とすることは可能である。ただし、被験者数が極めて限られていたにもかかわらず、投与 4 週時のベースラインからの Hb 値増加量が 2.0 g/dL の被験者が存在していたことを踏まえると、投与開始直後には Hb 値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することを注意喚起する必要がある。

#### 7.R.4.3 ESA からの切替え用量について

##### 7.R.4.3.1 HD 患者における ESA からの切替え用量

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

HD 患者又は ND 患者を対象とした本薬の第 II 相試験成績（PHI112844<sup>47)</sup>、PHI116581<sup>48)</sup>、PHI116582<sup>49)</sup>、国際共同 ND 用量探索試験、国内 HD 用量探索試験及び国際共同 HD 用量探索試験）及び当該試験成績に基づくシミュレーションの結果より、前治療の ESA 投与量に関わらず本薬 4 mg を 1 日 1 回投与した場合、投与 4 週時の Hb 値は大きな変動がなく、2 g/dL 超の急激な増加が想定されないと考えられた。したがって、HD 切替え維持試験における ESA 切替えの HD 患者の本薬開始用量を 4 mg とした。

HD 切替え維持試験において、本薬 4 mg を 1 日 1 回、4 週間投与した結果、投与 4 週時の Hb 値変化量は表 86 のとおりであり、本薬群は Hb 値の低下が認められた。本薬群の Hb 値低下について、変化量（-0.42 g/dL）が非劣性マージン -1.0 g/dL よりも小さいこと、投与開始 4 週以降の投与量調節により

<sup>52)</sup> PD 患者を対象として本薬 5 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与し、薬物動態及び薬力学的プロファイルを評価する海外第 I 相試験

投与 20 週までに平均 Hb 値はベースラインに戻っていること、Hb 値低下に関連する有害事象（めまいや疲労感等）は投与 20 週までに認められていないことを踏まえると、臨床的に意義のある変動ではないと考えた。

ESA から本薬への切替え後、Hb 値の変化量は大半の被験者で  $\pm 1.0$  g/dL 以内であり、本薬群において、投与 4 週時に 2.0 g/dL を超えて Hb 値が増加した被験者は認められなかった（表 87）。また、本薬群において、投与 4 週時に 1.0 g/dL を超えて Hb 値が低下した被験者が 26%（28/133 例）認められたが、本薬の増量により Hb 値の増加が認められたことから、ESA から本薬への切替え時に Hb 値の低下傾向が認められる場合は、本薬を増量することで Hb 値を適切に管理可能と考える。

表 86 ESA 切替えの HD 患者における投与 4 週時の Hb 値変化量（g/dL）  
（HD 切替え維持試験、ITT 集団）

|                           | 本薬群<br>(133 例)   | DA 群<br>(134 例)  |
|---------------------------|------------------|------------------|
| ベースラインの Hb 値              | 10.94 $\pm$ 0.77 | 10.82 $\pm$ 0.73 |
| 投与 4 週時の Hb 値             | 10.52 $\pm$ 0.98 | 10.90 $\pm$ 0.83 |
| 投与 4 週時のベースラインからの Hb 値変化量 | -0.42 $\pm$ 0.90 | 0.08 $\pm$ 0.53  |

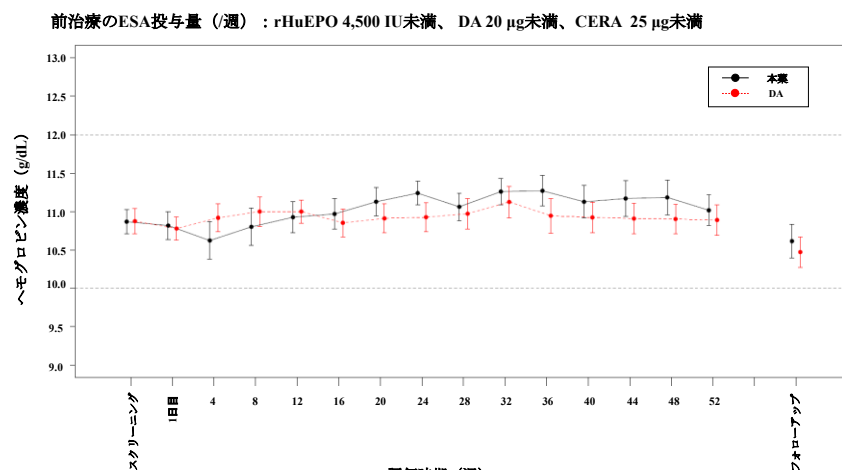
平均値 $\pm$ 標準偏差

表 87 ESA 切替えの HD 患者における投与 4 週時の Hb 値変化量別の被験者割合  
（HD 切替え維持試験、ITT 集団）

| 投与 4 週時の<br>Hb 値変化量（g/dL） | 本薬群<br>(133 例) | DA 群<br>(134 例) |
|---------------------------|----------------|-----------------|
| -2.0 以下                   | 4.5 (6)        | 0 (0)           |
| -2.0 超-1.0 以下             | 21.1 (28)      | 4.5 (6)         |
| -1.0 超 0 以下               | 43.6 (58)      | 41.0 (55)       |
| 0 超 1.0 以下                | 27.1 (36)      | 50.7 (68)       |
| 1.0 超 2.0 以下              | 3.8 (5)        | 3.7 (5)         |
| 2.0 超                     | 0 (0)          | 0 (0)           |

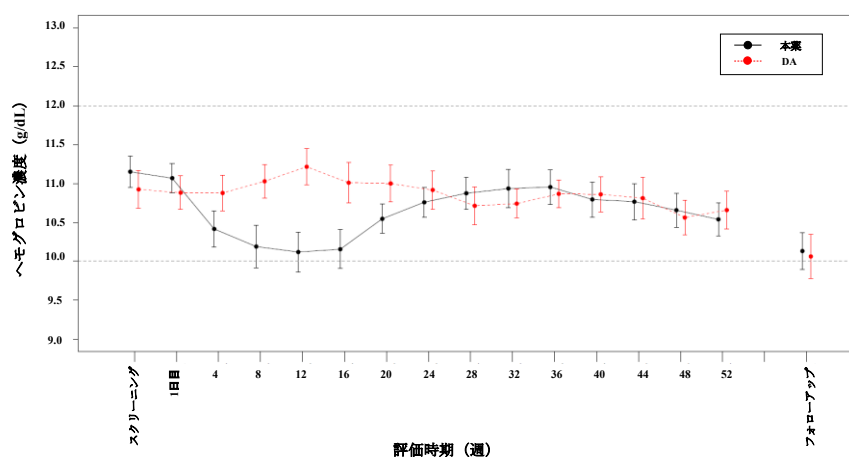
被験者割合%（例数）

また、前治療の ESA 投与量別の平均 Hb 値変化量の推移は、図 11 のとおりであった。本薬群について、前治療の ESA 投与量が高い集団で、ベースラインからの Hb 値低下量が大きい傾向が認められたが、用量調節により平均 Hb 値は投与 28 週時までにベースライン付近に戻り、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。



| 評価時点（週）  | スクリーニング | 1日目 | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | フォローアップ |
|----------|---------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| 本薬群（例数）  | 69      | 69  | 69 | 64 | 64 | 64 | 64 | 64 | 64 | 63 | 63 | 63 | 62 | 62 | 61 | 68      |
| DA 群（例数） | 75      | 75  | 75 | 75 | 74 | 74 | 74 | 74 | 74 | 73 | 73 | 72 | 72 | 72 | 70 | 73      |

前治療のESA投与量（週）：rHuEPO 4,500 IU以上、DA 20 µg以上、CERA 25 µg以上



| 評価時点（週）  | スクリーニング | 1日目 | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | フォローアップ |
|----------|---------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| 本薬群（例数）  | 64      | 64  | 64 | 63 | 61 | 60 | 59 | 59 | 59 | 59 | 58 | 57 | 55 | 55 | 54 | 64      |
| DA 群（例数） | 59      | 59  | 59 | 57 | 55 | 55 | 55 | 55 | 55 | 54 | 54 | 53 | 53 | 52 | 50 | 58      |

図 11 ESA 切替えの HD 患者における平均 Hb 値（平均値 [95%信頼区間]）推移（前治療の ESA 投与量別）（HD 切替え維持試験、ITT 集団）

安全性について、投与 4 週時までの有害事象の発現割合は、本薬群 39.0% (53/136 例) 及び DA 群 31.1% (42/135 例) であり、本薬群と DA 群で有害事象の発現状況に臨床問題となるような差異は認められなかった。

以上を踏まえ、HD 患者における ESA からの切替え用量を 4 mg とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

HD 切替え維持試験の成績を踏まえると、HD 患者における ESA からの切替え用量を 4 mg とすることは妥当と考える。ただし、ESA から本薬への切替え後に Hb 値の低下が認められており、2.0 g/dL/4 週を超えて Hb 値が低下した被験者も認められていることを踏まえると、切替え直後には Hb 値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することを注意喚起する必要があると考える。また、本薬への切替え後の Hb 値低下は、前治療の ESA が高用量（rHuEPO 4,500 IU/週以上、DA 20 µg/週以上、CERA 25 µg/週以上）の

被験者集団で顕著に認められたことから、前治療の ESA が高用量の HD 患者が本薬に切り替える際には、切替え直後の Hb 値の低下に特に留意する必要があると考える。

#### 7.R.4.3.2 ND 患者における ESA からの切替え用量

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

HD 患者又は ND 患者を対象とした本薬の第 II 相試験成績 (PHI112844<sup>47)</sup>、PHI116581<sup>48)</sup>、PHI116582<sup>49)</sup>、国際共同 ND 用量探索試験、国内 HD 用量探索試験及び国際共同 HD 用量探索試験) 及び当該試験成績に基づくシミュレーションの結果より、前治療の ESA 投与量に関わらず本薬 4 mg を 1 日 1 回投与した場合、投与 4 週で Hb 値は大きな変動がなく、2 g/dL 超の急激な増加が想定されないと考えられた。したがって、ND/PD 試験における ESA 切替えの ND 患者の本薬開始用量を 4 mg とした。

ND/PD 試験において、本薬 4 mg を 1 日 1 回、4 週間投与した結果、臨床的に意義のある Hb 値の変動は認められなかった (表 88)。ベースラインの Hb 値に関わらず ESA から本薬への切替え後、Hb 値変化量は大半の被験者で  $\pm 1.0$  g/dL 以内であり、投与 4 週時に 2.0 g/dL を超えて Hb 値が増加した被験者は、本薬群 (ベースラインの Hb 値 11.0 g/dL 以上) の 1 例のみであった (表 89)。

表 88 ESA 切替えの ND 患者における投与 4 週時の Hb 値変化量 (g/dL)  
(ND/PD 試験、ITT 集団)

|               | ベースラインの Hb 値<br>11.0 g/dL 未満 |                  | ベースラインの Hb 値<br>11.0 g/dL 以上 |                  | 全体               |                  |
|---------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|------------------|------------------|
|               | 本薬群<br>(26 例)                | CERA 群<br>(25 例) | 本薬群<br>(32 例)                | CERA 群<br>(34 例) | 本薬群<br>(58 例)    | CERA 群<br>(59 例) |
| ベースラインの Hb 値  | 10.13 $\pm$ 0.55             | 10.52 $\pm$ 0.54 | 11.88 $\pm$ 0.75             | 11.84 $\pm$ 0.66 | 11.10 $\pm$ 1.10 | 11.28 $\pm$ 0.90 |
| 投与 4 週時の Hb 値 | 10.40 $\pm$ 1.08             | 10.65 $\pm$ 0.73 | 12.04 $\pm$ 0.93             | 11.75 $\pm$ 0.89 | 11.32 $\pm$ 1.29 | 11.28 $\pm$ 0.98 |
| 変化量           | 0.29 $\pm$ 0.96              | 0.12 $\pm$ 0.52  | 0.16 $\pm$ 1.05              | -0.09 $\pm$ 0.72 | 0.22 $\pm$ 1.01  | 0.00 $\pm$ 0.65  |

平均値 $\pm$ 標準偏差

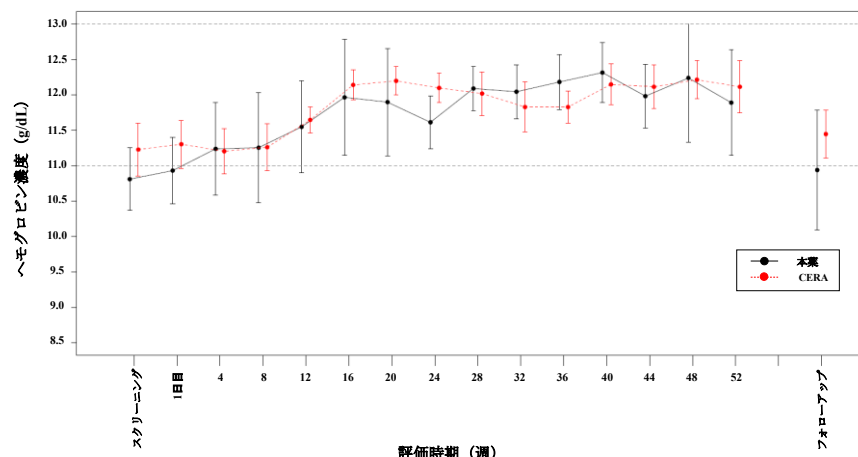
表 89 ESA 切替えの ND 患者における投与 4 週時の Hb 値変化量別の患者割合  
(ND/PD 試験、ITT 集団)

| 投与 4 週時の Hb 値<br>変化量 (g/dL) | ベースラインの Hb 値<br>11.0 g/dL 未満 |                  | ベースラインの Hb 値<br>11.0 g/dL 以上 |                  | 全体            |                  |
|-----------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------|------------------|---------------|------------------|
|                             | 本薬群<br>(25 例)                | CERA 群<br>(25 例) | 本薬群<br>(32 例)                | CERA 群<br>(34 例) | 本薬群<br>(57 例) | CERA 群<br>(59 例) |
| -2.0 以下                     | 0 (0)                        | 0 (0)            | 3.1 (1)                      | 2.9 (1)          | 1.8 (1)       | 1.7 (1)          |
| -2.0 超-1.0 以下               | 8.0 (2)                      | 0 (0)            | 6.3 (2)                      | 5.9 (2)          | 7.0 (4)       | 3.4 (2)          |
| -1.0 超 0 以下                 | 36.0 (9)                     | 56.0 (14)        | 37.5 (12)                    | 47.1 (16)        | 36.8 (21)     | 50.8 (30)        |
| 0 超 1.0 以上                  | 28.0 (7)                     | 40.0 (10)        | 31.3 (10)                    | 41.2 (14)        | 29.8 (17)     | 40.7 (24)        |
| 1.0 超 2.0 以下                | 28.0 (7)                     | 4.0 (1)          | 18.8 (6)                     | 2.9 (1)          | 22.8 (13)     | 3.4 (2)          |
| 2.0 超                       | 0 (0)                        | 0 (0)            | 3.1 (1)                      | 0 (0)            | 1.8 (1)       | 0 (0)            |

被験者割合% (例数)

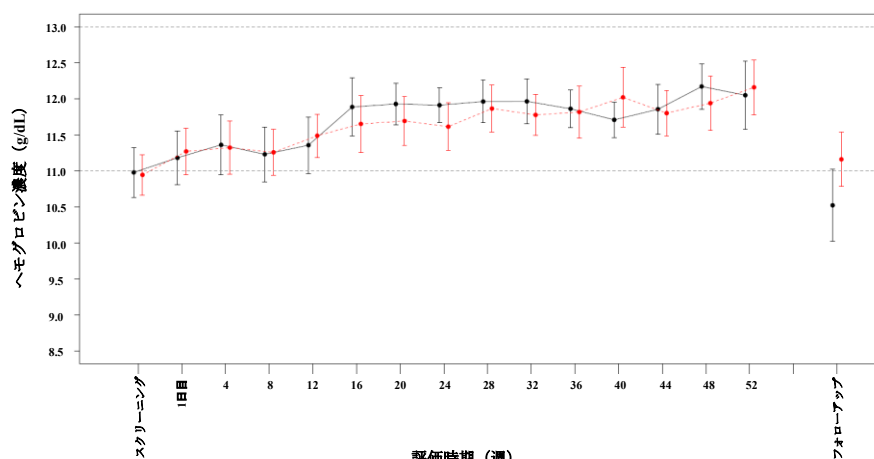
また、前治療の ESA 投与量別の平均 Hb 値変化量の推移は、図 12 のとおりであり、いずれの部分集団においても ESA から本薬への切替え後に平均 Hb 値に臨床的に意義のある変動は認められなかった。

前治療のESA投与量 (μg/週) : DA 15未満、CERA 12.5未満



| 評価時点 (週)    | スクリーニング | 1日目 | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | フォローアップ |
|-------------|---------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| 本薬群 (例数)    | 19      | 19  | 18 | 18 | 18 | 18 | 16 | 14 | 13 | 13 | 13 | 12 | 12 | 12 | 12 | 18      |
| CERA 群 (例数) | 21      | 21  | 21 | 21 | 21 | 21 | 21 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 19 | 19 | 19 | 21      |

前治療のESA投与量 (μg/週) : DA 15以上、CERA 12.5以上



| 評価時点 (週)    | スクリーニング | 1日目 | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | フォローアップ |
|-------------|---------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---------|
| 本薬群 (例数)    | 39      | 39  | 39 | 39 | 38 | 36 | 36 | 36 | 34 | 33 | 33 | 31 | 31 | 31 | 31 | 36      |
| CERA 群 (例数) | 38      | 38  | 38 | 38 | 36 | 36 | 36 | 34 | 33 | 32 | 32 | 31 | 31 | 31 | 29 | 36      |

図 12 ESA 切替えの ND 患者における平均 Hb 値 (平均値 [95%信頼区間] ) の推移 (前治療の ESA 投与量別) (ND/PD 試験、ITT 集団)

安全性について、投与 4 週時までの有害事象の発現割合は、本薬群 34.5% (20/58 例) 及び CERA 群 20.3% (12/59 例) であり、2 例以上に認められた有害事象は上咽頭炎 (本薬群 7 例、CERA 群 4 例)、そう痒症 (本薬群 3 例、CERA 群 1 例)、接触性皮膚炎 (本薬群 2 例) であった。本薬群と CERA 群で、臨床上問題となるような差異は認められなかった。

以上を踏まえ、ND 患者における ESA からの切替え用量を 4 mg とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える

ND/PD 試験の成績を踏まえると、ND 患者における ESA からの切替え用量を 4 mg とすることは妥当と考える。ただし、ESA から本薬への切替え後に、前治療の ESA が低用量の被験者集団で CERA 群と比較すると Hb 値が増加する傾向が認められていること、2.0 g/dL/4 週を超えて Hb 値が増加した被験者も認められていることを踏まえると、切替え直後には Hb 値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することを注意喚起する必要があると考える。

### 7.R.4.3.3 PD 患者における ESA からの切替え用量

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

PD 患者における ESA からの切替え用量について、PD 患者を対象とした臨床薬理試験（200942 試験<sup>52)</sup>）及び臨床薬理試験（PHI115573 試験）において、PD 患者と ND 患者の薬物動態及び薬力学的プロファイルが同様であったこと等を踏まえ、ND 患者と同じ開始用量及び用量調節アルゴリズムを適用することが適切と考えた。したがって、ND/PD 試験における ESA 切替えの PD 患者の本薬開始用量を 4 mg とした。

ND/PD 試験において、ESA 投与中の PD 患者 52 例に本薬 4 mg を 1 日 1 回、4 週間投与した結果、ベースラインの平均 Hb 値（平均値±標準偏差）は 10.93±0.93 g/dL、投与 4 週時の平均 Hb 値は 10.78±1.25 g/dL であり、本薬への切替え後の 4 週間で臨床的に意義のある変動は認められなかった。

ESA から本薬への切替え後、Hb 値の変化量は大半の被験者で±1.0 g/dL 以内であった（表 90）。投与 4 週時に 1.0 g/dL 以上 Hb 値が低下した被験者は 19%（10/52 例）認められ、2.0 g/dL を超えて Hb 値が増加した被験者は 2%（1/52 例：ベースラインの Hb 値が 11.0 g/dL 未満の被験者 1 例）認められた。

表 90 ESA 切替えの PD 患者における投与 4 週時の Hb 値変化量別の被験者割合（ND/PD 試験）

| 投与 4 週時の<br>Hb 値変化量 (g/dL) | 本薬<br>(52 例) |
|----------------------------|--------------|
| -2.0 以下                    | 0 (0)        |
| -2.0 超-1.0 以下              | 19.2 (10)    |
| -1.0 超 0 以下                | 38.5 (20)    |
| 0 超 1.0 以下                 | 34.6 (18)    |
| 1.0 超 2.0 以下               | 5.8 (3)      |
| 2.0 超                      | 1.9 (1)      |

被験者割合%（例数）

また、前治療の ESA 投与量別の平均 Hb 値変化量の推移は、図 13 のとおりであった。前治療の ESA 投与量が低い集団（DA 20 µg/週未満、CERA 25 µg/週未満）では、平均 Hb 値は本薬切替え後に大きな変動はなく、投与 52 週時まで目標範囲内で推移した。一方、前治療の ESA 投与量が高い集団（DA 20 µg/週以上、CERA 25 µg/週以上）では、本薬切替え後に平均 Hb 値の低下を認めたが、投与 12 週時にはベースライン付近に戻り、投与 16 週以降 52 週まで目標範囲内で推移した。

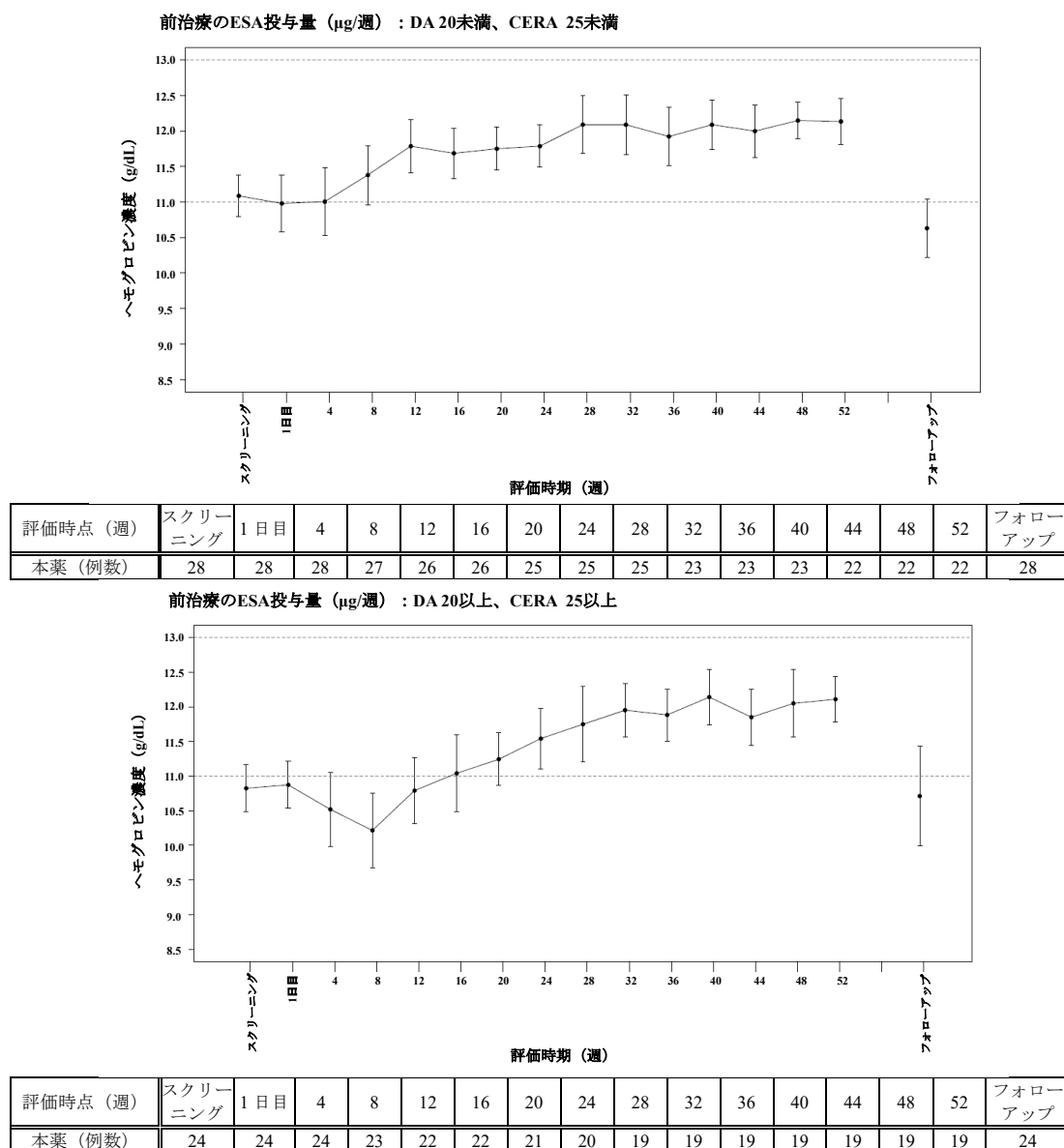


図 13 ESA 切替えの PD 患者における平均 Hb 値 (平均値 [95%信頼区間]) の推移 (前治療の ESA 投与量別) (ND/PD 試験、有効性解析対象集団)

安全性について、投与 4 週時までの有害事象の発現割合は、39.6% (21/53 例) であり、臨床上問題となるような事象は認められなかった。

以上を踏まえ、PD 患者の ESA からの切替え用量を、4 mg とすることは妥当と考える。

機構は、ND/PD 試験の成績から、PD 患者における ESA からの切替え用量を 4 mg とすることは妥当と考える。ただし、前治療の ESA が高用量 (DA 20 μg/週以上、CERA 25 μg/週以上) の被験者集団で、本薬への切替え後に Hb 値の低下が認められたことから、前治療の ESA が高用量の PD 患者が本薬に切り替える際には、切替え直後の Hb 値の低下に特に留意する必要があると考える。

#### 7.R.4.4 用量調節方法について

機構は、7.R.4.4.1~7.R.4.4.3 の検討結果から、本薬の用量調節方法は、国内第 III 相試験に準じて設定することに特段問題はないと考える。



#### 7.R.4.4.1 HD 患者における用量調節方法について

申請者は、HD 患者における本薬の用量調節方法について、以下のように説明している。

本薬は、Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように適宜用量調節する薬剤であることから、HD 切替え維持試験及び HD 貧血改善試験における HD 患者の本薬の用量調節方法を表 50 のとおり設定した。

HD 切替え維持試験における ESA 切替えの HD 患者の平均 Hb 値の推移は図 1 のとおりであった。本薬への切替え後に Hb 値の低下が認められたものの、Hb 値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与 20 週以降、52 週まで Hb 値はベースライン付近で目標範囲内に維持された。なお、本薬の投与量の推移は図 14 のとおりであり、1～24 mg の範囲に広く分布していた。

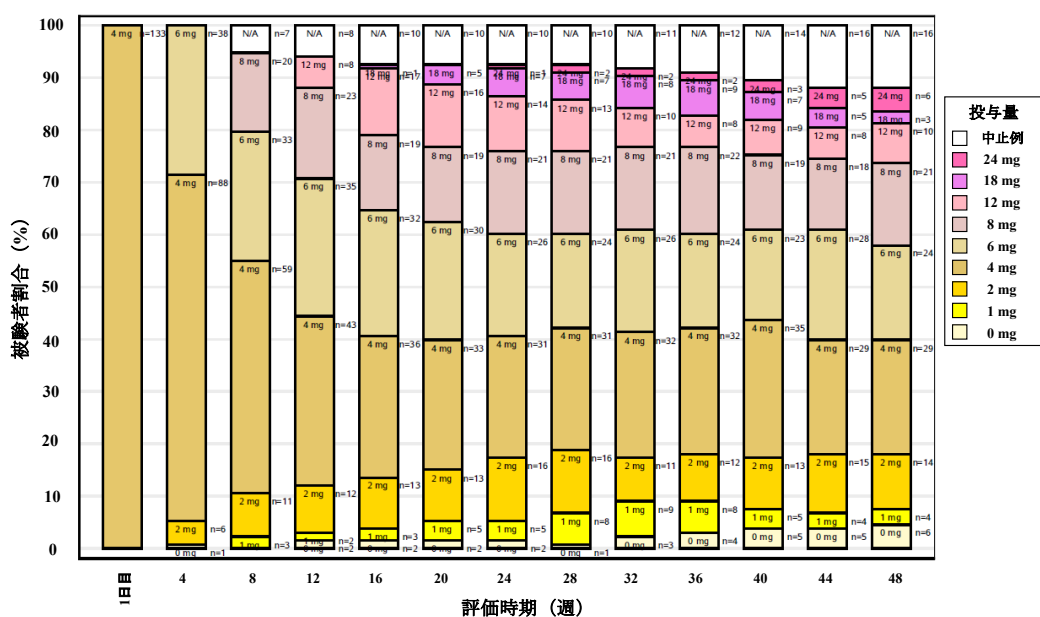


図 14 ESA 切替えの HD 患者における本薬投与量の推移（HD 切替え維持試験、ITT 集団）

HD 貧血改善試験における ESA 未投与の HD 患者の平均 Hb 値の推移は図 3 のとおりであった。Hb 値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与 8 週以降、24 週まで Hb 値は目標範囲内に維持された。本薬の投与量の推移は図 15 のとおりであり、1～18 mg の範囲に広く分布していた。

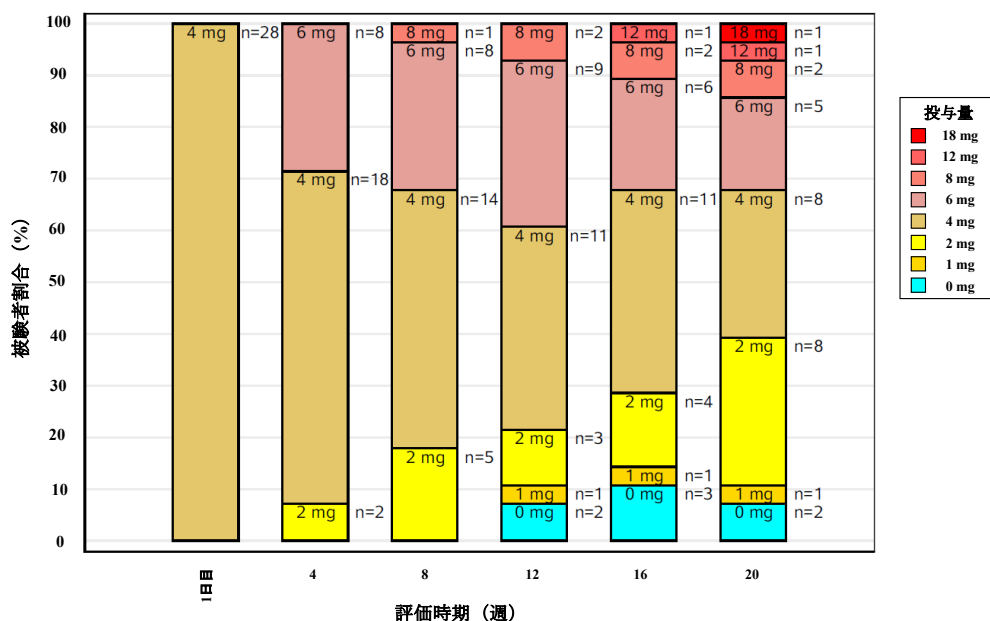


図 15 ESA 未投与の HD 患者における本薬投与量の推移 (HD 貧血改善試験、有効性解析対象集団)

安全性について、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった (7.R.2.4 参照)。

以上より、HD 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験に準じて表 50 のとおり設定することが適切と考えた。

機構は、HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (HD 切替え維持試験及び HD 貧血改善試験) において、設定された Hb 値に応じた用量調節方法に従って本薬の用量を調節することで、Hb 値は目標範囲内に維持されていたことを確認した。なお、HD 貧血改善試験において投与 12 週から 16 週にかけて Hb 値が 12.0 g/dL 以上の被験者割合が増え、目標 Hb 値達成割合が低下していること (図 4)、また、HD 切替え維持試験において ESA から本薬への切替え後に Hb 値の低下が認められており、2.0 g/dL/4 週を超えて Hb 値が低下した被験者も認められていること (7.R.4.3.1 参照) 等から、Hb 値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することを注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.4.2 ND 患者における用量調節方法について

申請者は、ND 患者における本薬の用量調節方法について、以下のように説明している。

本薬は、Hb 値が目標範囲 (11.0~13.0 g/dL) に維持されるように適宜用量調節する薬剤であることから、ND/PD 試験における ND 患者の本薬の用量調節方法を表 59 のとおり設定した。

ND/PD 試験における ESA 切替えの ND 患者の平均 Hb 値の推移は図 6 のとおりであった。本薬への切替え後に平均 Hb 値の上昇傾向が認められたものの、Hb 値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与 16 週以降、52 週まで平均 Hb 値は安定して目標範囲内に維持された。なお、本薬の投与量の推移は図 16 のとおりであり、1~24 mg の範囲に広く分布していた。

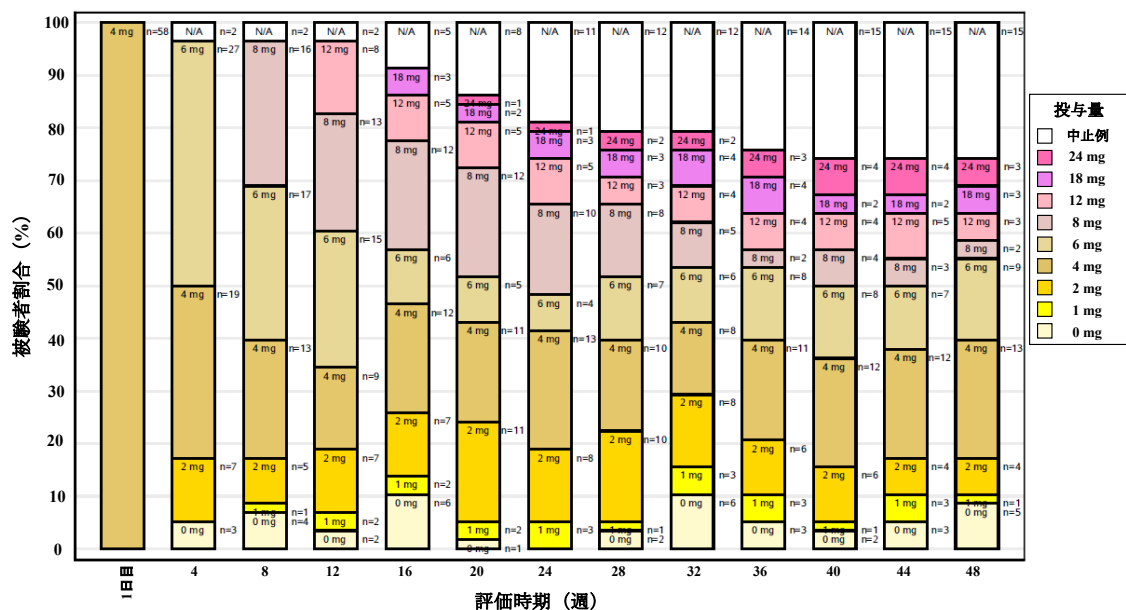


図 16 ESA 切替後の ND 患者における本薬投与量の推移 (ND/PD 試験、ITT 集団)

ND/PD 試験における ESA 未投与の ND 患者の平均 Hb 値の推移は図 5 のとおりであった。Hb 値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与 16 週以降、52 週まで平均 Hb 値は安定して目標範囲内に維持された。なお、本薬の投与量の推移は図 17 のとおりであり、1~18 mg の範囲に広く分布していた。

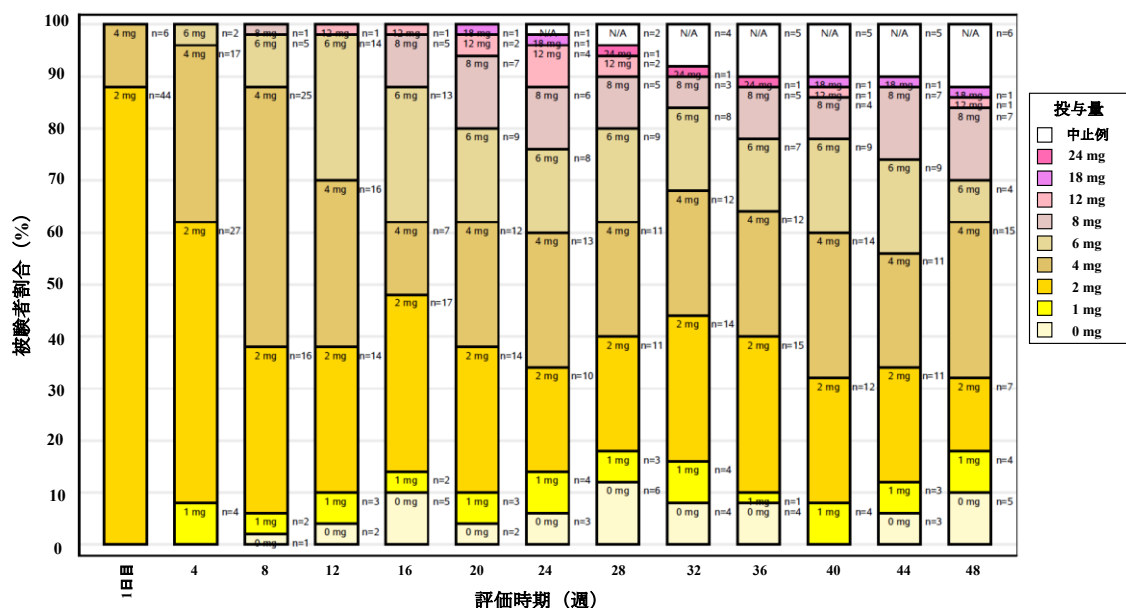


図 17 ESA 未投与の ND 患者における本薬投与量の推移 (ND/PD 試験、ITT 集団)

安全性について、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった (7.R.2.4 参照)。

以上より、ND 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験に準じて表 59 のとおり設定することが適切と考えた。

機構は、ND 患者を対象とした国内第 III 相試験において、設定された Hb 値に応じた用量調節方法に従って本薬の用量を調節することで、Hb 値は目標範囲内に維持されていたことを確認した。なお、本薬投与開始後に Hb 値増加量が 0.5 g/dL/週を超える可能性があることから（7.R.4.2.2 及び 7.R.4.3.2 参照）、Hb 値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することを注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.4.3 PD 患者における用量調節方法について

申請者は、PD 患者における本薬の用量調節方法について、以下のように説明している。

本薬は、Hb 値が目標範囲（11.0～13.0 g/dL）に維持されるように適宜用量調節する薬剤であることから、ND/PD 試験における PD 患者の本薬の用量調節方法を表 59 のとおり設定した。

ND/PD 試験における ESA 切替えの PD 患者の平均 Hb 値の推移は図 9 のとおりであった。ESA 切替えの PD 患者では Hb 値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、平均 Hb 値は投与 12 週に目標範囲内に達した後、52 週まで目標範囲内に維持された。ESA 未投与の PD 患者では、Hb 値に応じた用量調節方法に従って用量調節することで、投与 12 週以降、52 週まで平均 Hb 値は安定して目標範囲内に維持された。なお、本薬の投与量の推移は図 18 のとおりであり、1～24 mg の範囲に広く分布していた。

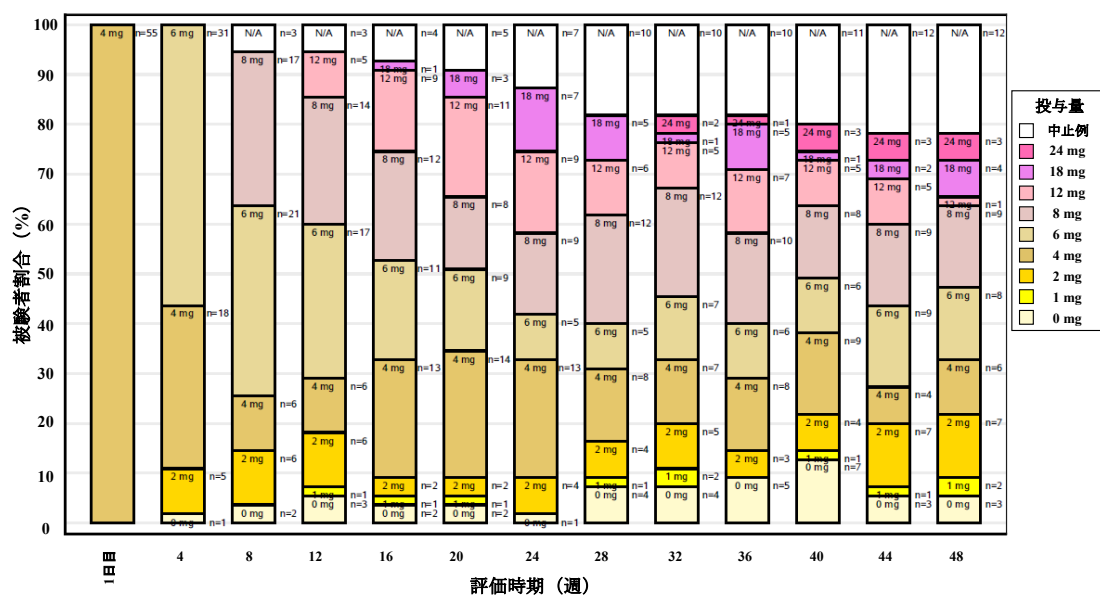


図 18 PD 患者における本薬投与量の推移（ND/PD 試験、有効性解析対象集団）

安全性について、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった（7.R.2.4 参照）。

以上より、PD 患者における本薬の用量調節方法については、国内第 III 相試験に準じて表 59 のとおり設定することが適切と考えた。

機構は、PD 患者を対象とした国内第 III 相試験において、設定された Hb 値に応じた用量調節方法に従って本薬の用量を調節することで、Hb 値は目標範囲内に維持されていたことを確認した。なお、ESA 未投与の患者において本薬投与開始後に Hb 値増加量が 0.5 g/dL/週を超える可能性があること（7.R.4.2.3 参照）、また、前治療の ESA が高用量の患者において本薬への切替え後に Hb 値の低下が認められる可

能性があること（7.R.4.3.3 参照）から、Hb 値の推移を十分に確認し適宜用量を調節することを注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.5 通常用量及び最高用量について

申請者は、本薬の最高用量について、以下のように説明している。

本薬の投与量分布について、国内第 III 相試験（HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び ND/PD 試験）において、本薬の投与量は 1～24 mg で広く分布していたが、大部分（75～89%）の被験者は 1～12 mg が投与された。一部の被験者では、18 mg 又は 24 mg の投与が必要であり、ESA 切替えの被験者のみ 24 mg を投与された。

投与量別の安全性について、国内第 III 相試験（HD 切替え維持試験、HD 貧血改善試験及び ND/PD 試験）の併合解析データにおける投与量別の有害事象及び副作用の発現割合は表 91 のとおりであり、用量間で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差は認められなかった。

表 91 本薬投与量別の有害事象及び副作用の発現割合（国内第 III 相試験の併合解析データ）

|      | 1 mg<br>(47 例) | 2 mg<br>(160 例) | 4 mg<br>(366 例) | 6 mg<br>(254 例) | 8 mg<br>(156 例) | 12 mg<br>(89 例) | 18 mg<br>(38 例) | 24 mg<br>(17 例) |
|------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 有害事象 | 48.9 (23)      | 54.4 (87)       | 63.1 (231)      | 53.1 (135)      | 53.2 (83)       | 58.4 (52)       | 57.9 (22)       | 58.8 (10)       |
| 副作用  | 0 (0)          | 3.1 (5)         | 3.3 (12)        | 2.0 (5)         | 1.9 (3)         | 1.1 (1)         | 2.6 (1)         | 0 (0)           |

MedDRA/J ver.21.1 発現割合%（発現例数）

以上より、ほとんどの被験者では 1～12 mg が投与されていたことを勘案し、本薬は、投与開始後、通常 1～12 mg の間で適宜増減することとし、十分な効果が認められない場合には 24 mg を最高用量として投与することは可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与開始以降の用量について、申請者は、国内第 III 相試験において大部分の患者では 1～12 mg が投与されており、一部の患者のみ 18 mg 又は 24 mg が必要であったことから、1～12 mg を通常用量とし、効果が認められない場合は 24 mg までの投与が可能とすることが妥当と説明している。しかしながら、国内第 III 相試験において、18 mg 及び 24 mg を投与された患者は限られていることに留意する必要があるものの、18 mg 及び 24 mg 投与時の安全性は 1～12 mg 投与時と大きく異ならなかったこと等から、本薬の投与開始以降の通常用量を 1～12 mg と敢えて設定する必要はない。また、本薬の最高用量を国内第 III 相試験の設定を踏まえ 24 mg とすること、国内第 III 相試験に準じた用量調節方法を目安として投与することは妥当であり、当該内容を添付文書で情報提供することが適切である。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後調査として、表 92 のような特定使用成績調査を計画している。

表 92 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

|        |                                                                                                         |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目的     | 本剤の使用実態下における血栓症及び組織虚血の発現状況及び有効性に関する情報を収集・評価することを目的として実施する。なお、収集した Hb 値から可能な限り「赤血球生成に続発する血栓症及び組織虚血」を検討する |
| 調査方法   | 中央登録方式                                                                                                  |
| 対象患者   | 腎性貧血患者                                                                                                  |
| 予定症例数  | 1,000 例                                                                                                 |
| 観察期間   | 1 年間                                                                                                    |
| 主な調査項目 | 過度の赤血球生成に続発する血栓症及び組織虚血                                                                                  |

機構は、7.R.2 及び 7.R.4 における検討を踏まえ、製造販売後において、以下の点について情報収集する必要があると考える。なお、製造販売後調査計画等の詳細については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・血栓塞栓関連事象、心血管系事象、高血圧症、網膜関連事象及び悪性腫瘍の発現状況

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

### **8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断**

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

### **8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断**

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1 201753、CTD 5.3.5.1 201754、CTD 5.3.5.2 204716）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## **9. 審査報告（1）作成時における総合評価**

提出された資料から、本品目の腎性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は腎性貧血に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和2年5月15日

### 申請品目

|         |                                      |
|---------|--------------------------------------|
| 〔販売名〕   | ダーブロック錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 6 mg |
| 〔一般名〕   | ダプロデュスタット                            |
| 〔申請者〕   | グラクソ・スミスクライン株式会社                     |
| 〔申請年月日〕 | 令和元年8月21日                            |

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」に係る機構の判断は概ね専門委員より支持されるとともに、以下の意見も出された。

- ・ 本薬の作用機序を踏まえると、血栓塞栓症に関連する重篤な有害事象の発現が懸念される。本薬の使用に際しては血栓塞栓症の発現リスクに十分な注意が払われるよう、同一の作用機序を有するロキサデュスタット製剤と同様に、添付文書において明確に注意喚起すべきと考える。
- ・ 本薬の臨床試験成績を踏まえると、心血管系事象の発現リスクは、ESAと比較して本薬で高い可能性があることから、本薬の心血管系事象の発現状況について製造販売後も引き続き情報収集することが適切と考える。

機構は、血栓塞栓症に関する専門協議における議論等を踏まえ、添付文書の警告に以下のとおり記載するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

#### 「警告」

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

### 1.3 効能・効果、用法・用量について

専門協議において、審査報告（1）に記載した「7.R.4 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.5 用法・用量について」に係る機構の判断は専門委員から支持された。なお、ESA 未投与の腎性貧血患者に本薬を投与開始した際に Hb 値増加量が 0.5 g/dL/週を超える可能性があること、前治療の ESA が高用量の HD 及び PD 患者で本薬への切替え後に Hb 値の低下が認められたこと等から、本薬投与開始後は Hb 値が目標範囲内で安定するまでは、Hb 値の推移を十分に確認し、適宜用量を調節することを注意喚起するよう申請者に求め、適切に対応されことを確認した。

機構は、効能・効果を承認申請どおりとすることを了承した。また、機構は、承認申請された用法・用量は以下とおり記載整備するとともに、審査報告（2）に記載した「1.2 安全性について」に係る専門協議における議論等を踏まえ、効能・効果に関連する注意の項及び用法・用量に関連する注意の項を新たに以下のように追加設定するよう申請者に求め、適切に対応されたことを確認した。

#### 【効能・効果】

腎性貧血

#### <効能・効果に関連する注意>

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

#### 【用法・用量】

##### 1.保存期慢性腎臓病患者

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 2 mg 又は 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 24 mg までとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 24 mg までとする。

##### 2.透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 24 mg までとする。

#### <用法・用量に関連する注意>

##### 1.赤血球造血刺激因子製剤で未治療の保存期慢性腎臓病患者の開始用量

投与開始時のヘモグロビン濃度に応じて、以下の用量で投与を開始すること。



| ヘモグロビン濃度    | 本剤開始用量（1日1回） |
|-------------|--------------|
| 9.0 g/dL 未満 | 4 mg         |
| 9.0 g/dL 以上 | 2 mg         |

## 2.投与量調節

投与量調節が必要な場合には、下表を参考に1段階ずつ増量又は減量を行うこと。また、休薬した場合には、休薬前より少なくとも1段階低い用量で投与を再開すること。なお、用量調節を行った場合には、少なくとも4週間は同一用量を維持することとするが、ヘモグロビン濃度が急激に（4週以内に2.0 g/dLを超える）上昇した場合には、速やかに減量又は休薬すること。

| 段階    | 1    | 2    | 3    | 4    | 5    | 6     | 7     | 8     |
|-------|------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
| 本剤投与量 | 1 mg | 2 mg | 4 mg | 6 mg | 8 mg | 12 mg | 18 mg | 24 mg |

## 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

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

- 本薬は、HIF 経路の活性化を介して血管新生を促進し、腫瘍増殖の促進、網膜血管の増殖に伴う網膜出血等を引き起こすおそれがある。製造販売後調査等において悪性腫瘍や網膜出血の発現状況についても情報収集し、検討する必要がある。悪性腫瘍については1年間よりも長期間観察を行うことが適切と考える。
- HIF は常染色体優性多発性嚢胞腎患者の病態に影響を及ぼす可能性がある。製造販売後調査等において、常染色体優性多発性嚢胞腎患者における病態の進行について製造販売後調査で情報収集することが適切と考える。
- 製造販売後調査において、各患者での血栓塞栓症、悪性腫瘍等の発現リスクを検討するために、申請者より提示されている予定症例数 1,000 例よりも多くの症例から情報集積することが適切と考える。

機構は、審査報告（2）に記載した「1.2 安全性について」及び上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 93 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 94 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 95 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 93 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                                                              |                                                                                                                                 |                                                        |
|----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| 重要な特定されたリスク                                                          | 重要な潜在的リスク                                                                                                                       | 重要な不足情報                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>血栓塞栓症</li> <li>高血圧</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>心血管系事象（血栓塞栓症を除く）</li> <li>悪性腫瘍</li> <li>網膜出血</li> <li>常染色体優性多発性嚢胞腎患者における病態の進行</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul> |
| 有効性に関する検討事項                                                          |                                                                                                                                 |                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>               |                                                                                                                                 |                                                        |

表 94 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動                                                              | 追加のリスク最小化活動                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>特定使用成績調査</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>医療従事者向け資材の作成と提供</li> <li>患者向け資材の作成と提供</li> </ul> |

表 95 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

|        |                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 目 的    | 腎性貧血患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性の検討                                                                                                                                                                                                                               |
| 調査方法   | 中央登録方式                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 対象患者   | 腎性貧血患者                                                                                                                                                                                                                                                      |
| 予定症例数  | 1,500 例（PD 患者：100 例以上）（登録症例数として）                                                                                                                                                                                                                            |
| 観察期間   | 1 年間（悪性腫瘍については、1 年間の追跡調査を行う）                                                                                                                                                                                                                                |
| 主な調査項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（年齢、性、透析歴、原疾患、腎性貧血に対する治療歴、合併症、既往歴等）</li> <li>透析療法（透析療法の種類・変更等）</li> <li>本薬の投与状況（1 回投与量、投与期間、投与中止理由等）</li> <li>併用薬剤の使用状況（薬剤名、投与経路、投与量、使用理由等）</li> <li>臨床検査値（Hb 値等）</li> <li>有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係等）</li> </ul> |

## 2. 総合評価

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

### 〔効能・効果〕

腎性貧血

### 〔用法・用量〕

#### 1. 保存期慢性腎臓病患者

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 2 mg 又は 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 24 mg までとする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 24 mg までとする。

#### 2. 透析患者

通常、成人にはダプロデュスタットとして 1 回 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 日 1 回 24 mg までとする。

### 〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語               | 英語                                                                                                  | 日本語                                                           |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| AUC              | Area under the concentration-versus-time curve                                                      | 血中濃度－時間曲線下面積                                                  |
| BCRP             | Breast cancer resistance protein                                                                    | 乳癌耐性タンパク質                                                     |
| BMP-6            | Bone morphogenic protein 6                                                                          | 骨形成タンパク質 6                                                    |
| CERA             | Epoetin beta pegol (genetical recombination)                                                        | エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）                                         |
| C <sub>max</sub> | Maximum concentration                                                                               | 最高濃度                                                          |
| COX              | Cyclooxygenase                                                                                      | シクロオキシゲナーゼ                                                    |
| CP4H             | Collagen prolyl hydroxylase                                                                         | コラーゲンプロリン水酸化酵素                                                |
| CYP              | Cytochrome P450                                                                                     | シトクロム P450                                                    |
| DA               | Darbepoetin alfa (genetical recombination)                                                          | ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）                                          |
| DMSO             | Dimethyl sulfoxide                                                                                  | ジメチルスルホキシド                                                    |
| EC <sub>50</sub> | Half maximal effective concentration                                                                | 50%有効濃度                                                       |
| eGFR             | Estimated glomerular filtration rate                                                                | 推算糸球体ろ過量                                                      |
| EPO              | Erythropoietin                                                                                      | エリスロポエチン                                                      |
| ESA              | Erythropoiesis-stimulating agent                                                                    | 赤血球造血刺激因子製剤                                                   |
| FIH              | Factor inhibiting HIF                                                                               | 低酸素誘導因子阻害因子                                                   |
| GC               | Gas chromatography                                                                                  | ガスクロマトグラフィー                                                   |
| GCP              | Good clinical practice                                                                              | 医薬品の臨床試験の実施の基準                                                |
| γ-GTP            | γ-Glutamyltransferase                                                                               | γ-グルタミルトランスフェラーゼ                                              |
| HD               | Hemodialysis                                                                                        | 血液透析                                                          |
| HD 切替え維持試験       | —                                                                                                   | ESA 投与中の HD 患者を対象とした国内第 III 相比較試験（CTD 5.3.5.1：試験番号 PHI201754） |
| HD 貧血改善試験        | —                                                                                                   | ESA 未投与の HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2：試験番号 PHI204716）   |
| hERG             | Human ether-a-go-go related gene                                                                    | ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子                                        |
| HIF              | Hypoxia inducible factor                                                                            | 低酸素誘導因子                                                       |
| IC <sub>50</sub> | Half maximal inhibitory concentration                                                               | 50%阻害濃度                                                       |
| ITT              | Intent-to-Treat                                                                                     | —                                                             |
| ICH              | International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国際会議                                                   |
| ICH Q1E ガイドライン   | —                                                                                                   | 「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号）      |
| IR               | Infrared absorption spectrum                                                                        | 赤外吸収スペクトル                                                     |
| LC/MS/MS         | Liquid chromatography-tandem mass spectrometry                                                      | 液体クロマトグラフィータンデム質量分析                                           |
| M2               | —                                                                                                   | ダブロデュスタットの代謝物                                                 |
| M3               | —                                                                                                   | ダブロデュスタットの代謝物                                                 |
| M4               | —                                                                                                   | ダブロデュスタットの代謝物                                                 |
| M5               | —                                                                                                   | ダブロデュスタットの代謝物                                                 |

|                           |                                                               |                                                              |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| M6                        | —                                                             | ダブロデュスタットの代謝物                                                |
| M13                       | —                                                             | ダブロデュスタットの代謝物                                                |
| MedDRA                    | Medical Dictionary for Regulatory Activities                  | ICH 国際医薬用語集                                                  |
| MedDRA/J                  | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版                                              |
| mITT                      | Modified Intent-to-Treat                                      | —                                                            |
| NADPH                     | Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate                   | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸                                        |
| ND                        | Non-dialysis                                                  | 保存期慢性腎臓病                                                     |
| ND/PD 試験                  | —                                                             | ND 及び PD 患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1：試験番号 PHI201753）     |
| $P_{app} A \rightarrow B$ | —                                                             | 頂側膜（Apical）側から基底膜（Basolateral）側への見かけの透過係数                    |
| PD                        | Peritoneal dialysis                                           | 腹膜透析                                                         |
| PGK-1                     | Phosphoglycerate kinase-1                                     | ホスホグリセリン酸キナーゼ 1                                              |
| P-gp                      | P-glycoprotein                                                | P-糖タンパク質                                                     |
| PHD                       | HIF-Prolyl hydroxylase                                        | HIF-プロリン水酸化酵素                                                |
| PPS                       | Per protocol set                                              | —                                                            |
| QTc                       | Corrected QT interval                                         | 補正された QT 間隔                                                  |
| QTcF                      | Fridericia-corrected QT interval                              | Fridericia 法による補正 QT 間隔                                      |
| RH                        | Relative humidity                                             | 相対湿度                                                         |
| rHuEPO                    | Recombinant human erythropoietin                              | 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン                                             |
| $t_{1/2}$                 | Elimination half life                                         | 消失半減期                                                        |
| $t_{max}$                 | Time to reach maximum concentration                           | 最高濃度到達時間                                                     |
| TSAT                      | Transferrin saturation                                        | トランスフェリン飽和度                                                  |
| UV/VIS                    | Ultraviolet-visible spectrum                                  | 紫外可視吸収スペクトル                                                  |
| VEGF                      | Vascular endothelial growth factor                            | 血管内皮増殖因子                                                     |
| 機構                        | —                                                             | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                                           |
| 国際共同 HD 用量探索試験            | —                                                             | ESA 投与中の HD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1：試験番号 PHI113633） |
| 国際共同 ND 用量探索試験            | —                                                             | ND 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1：試験番号 PHI113747）          |
| 国内 HD 用量探索試験              | —                                                             | ESA を休薬した HD 患者を対象とした国内第 II 相試験（CTD 5.3.5.1：試験番号 PHI116099）  |
| 腎性貧血治療ガイドライン 2015         | —                                                             | 「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 2015 年版」一般社団法人日本透析医学会編             |
| 副作用                       | —                                                             | 治験薬との因果関係が否定できない有害事象                                         |
| 本剤                        | —                                                             | ダーブロック錠 1 mg、同錠 2 mg、同錠 4 mg、同錠 6 mg                         |
| 本薬                        | —                                                             | ダブロデュスタット                                                    |