

審議結果報告書

令和 2 年 9 月 3 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] エナロイ錠2 mg、同錠4 mg
[一 般 名] エナロデュスタット
[申 請 者 名] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 29 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 8 月 27 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

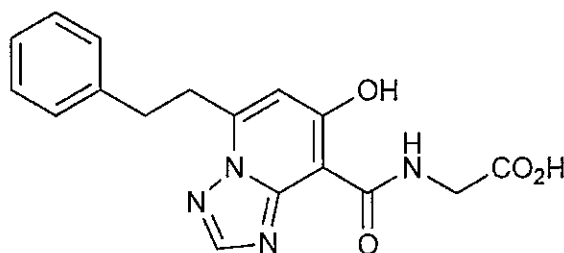
令和2年8月6日

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] エナロイ錠 2 mg、同錠 4 mg
[一 般 名] エナロデュスタット
[申 請 者] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 令和元年 11 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にエナロデュスタット 2 mg 又は 4 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: $C_{17}H_{16}N_4O_4$

分子量: 340.33

化学名:

(日 本 名) *N*-[7-ヒドロキシ-5-(2-フェニルエチル)[1,2,4]トリアゾロ[1,5-*a*]ピリジン-8-カルボニル]グリシン

(英 名) *N*-[7-Hydroxy-5-(2-phenylethyl)[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyridine-8-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及び腹膜透析患者

通常、成人には、エナロデュスタットとして1回2mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回8mgとする。

2. 血液透析患者

通常、成人には、エナロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回8mg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7月2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〕 エナロイ錠 2 mg、同錠 4 mg
〔一 般 名〕 エナロデュスタット
〔申 請 者〕 日本たばこ産業株式会社
〔申請年月日〕 令和元年 11 月 29 日
〔剤形・含量〕 1 錠中にエナロデュスタット 2 mg 又は 4 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及び腹膜透析患者＞

赤血球造血刺激因子製剤で未治療、赤血球造血刺激因子製剤から切り替えのいずれの場合も、通常、成人には、エナロデュスタットとして 1 回 2 mg を開始用量とし、1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、貧血症状の程度等により投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 8 mg とする。

＜血液透析患者＞

赤血球造血刺激因子製剤で未治療、赤血球造血刺激因子製剤から切り替えのいずれの場合も、通常、成人には、エナロデュスタットとして 1 回 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、貧血症状の程度等により投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 8 mg とする。

〔目 次〕

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	12
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	19
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.....	28
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.....	72
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	72

〔略語等一覧〕

別記のとおり。

及び が設定され、それぞれ管理されている。

2.1.3 原薬の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（類縁物質（HPLC））、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。なお、審査の過程において、確認試験（HPLC）が設定された。

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	パイロット3ロット	25℃	60%RH	二重のポリエチレン袋	24ヵ月
加速試験	パイロット3ロット	40℃	75%RH	+ポリエチレン製ボトル	6ヵ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、これをポリエチレン製ドラム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 36 カ月まで継続予定である。

2.2 製劑

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2 mg 又は4 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、D-マンニトール、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム及びヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910・酸化チタン・マクロゴール 400 混合物が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、混合・造粒・乾燥、整粒、混合、打錠、コーティング、包装・表示及び試験・保管からなる工程により製造される。

製剤について、QbD の手法を用いて、CQA が特定され、CQA に影響を及ぼす物質特性及び工程パラメータの検討が行われ、管理戦略が構築されている（表 3）。

表3 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法
■	製造方法、規格及び試験方法

重要工程として、 工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（HPLC）、純度試験（分解生成物（HPLC））、製剤均一性（含量均一性試験（HPLC））、微生物限度試験、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりである。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 3ロット	25℃	60%RH	PTP 包装 (ポリ塩化ビニルフィルム/ アルミニウム箔)	24 カ月
加速試験	実生産 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、PTP（ポリ塩化ビニルフィルム/アルミニウム箔）に包装し室温保存するとき 36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 24 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、HIF-PH 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、HIF-PH 以外の酵素及び受容体に対する作用が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響が検討された。なお、特に記載がない限り、溶媒として *in vitro* 試験では DMSO が、*in vivo* 試験では 0.5%メチルセルロースが用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 試験

3.1.1.1 HIF-PH に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1-1）

ヒト組換え HIF-PH1、HIF-PH2 及び HIF-PH3 の酵素反応に対する本薬の阻害作用を検討した。本薬のヒト HIF-PH1、HIF-PH2 及び HIF-PH3 に対する K_i 値はそれぞれ 0.016、0.061 及び 0.101 $\mu\text{mol/L}$ であり、いずれの HIF-PH に対しても阻害作用を示した。また、本薬の阻害様式は HIF-PH の基質である α -ケトグルタル酸と競合的であった。

3.1.1.2 HIF の安定化作用（CTD 4.2.1.1-2）

ヒト肝癌由来 Hep3B 細胞に本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、HIF-1 α 、HIF-2 α 及び HIF-1 β の発現量に対する本薬の影響をウェスタンブロットにより解析した。本薬は HIF-1 α 及び HIF-2 α の発現量を溶媒と比べて増加させた。一方、HIF-1 β の発現量に対する本薬の影響は認められなかった。

3.1.1.3 EPO 産生亢進作用 (CTD 4.2.1.1-3)

Hep3B 細胞に本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、添加 1、2、4、8 及び 24 時間後における EPO 濃度を測定した。本薬は添加 8 及び 24 時間後において EPO 産生を亢進した。また、Hep3B 細胞に本薬 0.1~10 $\mu\text{mol/L}$ を添加し、24 時間後に EPO 濃度を測定したところ、濃度依存的な EPO 濃度の増加が認められ、 EC_{50} 値は 4.7 $\mu\text{mol/L}$ であった。

3.1.2 *in vivo* 試験

3.1.2.1 ラットの肝臓及び腎臓中 EPO mRNA 発現誘導作用 (CTD 4.2.1.1-4)

雄性ラット (各群各時点 6 例) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、2、4、8 及び 24 時間後における肝臓及び腎臓中の EPO mRNA 量を測定した。本薬 1 及び 3 mg/kg の投与により、肝臓及び腎臓中の EPO mRNA 量はいずれも用量に応じて増加した。なお、肝臓及び腎臓中の EPO mRNA 量は本薬投与 4 時間後に最大となった後、投与 24 時間後までに溶媒投与群と同程度まで低下した。

3.1.2.2 腎性貧血モデルラットの血漿中 EPO 産生亢進作用 (CTD 4.2.1.1-5)

腎性貧血モデルである 5/6 腎臓摘出ラット (各群 6 例) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を単回経口投与し、投与前並びに投与 2、4、8 及び 24 時間後における血漿中 EPO 濃度を測定した。本薬 3 mg/kg の投与により、血漿中 EPO 濃度は増加した。なお、本薬 3 mg/kg 投与群における血漿中 EPO 濃度は投与 8 時間後に最大となった後、投与 24 時間後までに溶媒投与群と同程度まで低下した。

3.1.2.3 腎性貧血モデルラットの赤血球造血亢進作用 (CTD 4.2.1.1-7)

5/6 腎臓摘出ラット (各群 10~12 例) に本薬 0.3、1 及び 3 mg/kg を 1 日 1 回 42 日間反復経口投与した。投与 1、8、15、22、29、36 日目の本薬投与前及び投与終了翌日 (投与開始から 43 日目) に血液を採取し、Hb 濃度を測定した。本薬 1 及び 3 mg/kg では、Hb 濃度は用量に応じて増加した。

3.1.2.4 ラットの鉄利用能に対する影響 (CTD 4.2.1.1-8 及び 4.2.1.1-9)

雄性ラット (各群 9 例) に本薬 3 mg/kg を 1 日 1 回 42 日間反復経口投与、又は遺伝子組換えヒト EPO (rHuEPO)¹⁾ 50 IU/kg を 1 日 1 回 42 日間反復皮下投与した。投与 1、8、15、22、29、36 日目の被験薬投与前及び投与終了翌日 (投与開始から 43 日目) に血液を採取し、Hb 濃度、血清鉄濃度及び TSAT を測定した。また、投与終了翌日に肝臓を採取し、肝臓中非ヘム鉄濃度を測定した。本薬と rHuEPO は Hb 濃度を同程度増加させた。一方、rHuEPO で認められた血清鉄濃度、TSAT 及び肝臓中非ヘム鉄濃度の減少は本薬では認められなかった。

鉄利用を負に制御するタンパク質であるヘプシジン発現に対する本薬の作用を検討した。雄性ラット (各群 9 例) に本薬 3 mg/kg を単回経口投与、又は rHuEPO¹⁾ 50 IU/kg を単回皮下投与し、投与 8 時間後の肝臓中ヘプシジン mRNA 量を測定した。本薬投与後には肝臓中ヘプシジン mRNA 量の減少が認められた一方、rHuEPO 投与後には肝臓中ヘプシジン mRNA 量の減少は認められなかった。

以上の結果から、申請者は、本薬は rHuEPO と比較して、鉄利用能を低下させることなく造血亢進作用を示し、その要因としてヘプシジン産生抑制作用の関与が示唆されたと説明している。

¹⁾ 溶媒として生理食塩液を使用

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 受容体及び酵素に対する作用 (CTD 4.2.1.2-1)

23 種類の受容体及び 5 種類の酵素に対する本薬の作用が検討された。検討した受容体及び酵素に対する本薬の IC₅₀ 値はいずれも 10 µmol/L より高かった。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

表 5 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	本薬投与量	投与方法	所見	添付資料 CTD
中枢神経系	ラット (雄各群 6 例)	Irwin 変法	3、10、30 mg/kg	単回経口	30 mg/kg まで影響は認められなかった。	4.2.1.3-1
心血管系	HEK293 細胞 (各群 5 標本)	hERG 電流	10、30、100 µmol/L	<i>in vitro</i>	100 µmol/L まで影響は認められなかった。	4.2.1.3-2
	イヌ (雄各群 4 例)	血圧、心拍数、心電図	1、3、10 mg/kg	単回経口	10 mg/kg まで影響は認められなかった。	4.2.1.3-3
	ラット (雄各群 6 例)	血圧、心拍数	3、10、30 mg/kg	単回経口	30 mg/kg で血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。	4.2.1.3-4
呼吸系	イヌ (雄各群 4 例)	呼吸数、1 回換気量、分時換気量	1、3、10 mg/kg	単回経口	10 mg/kg まで影響は認められなかった。	4.2.1.3-3

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は、HIF の分解に関わる HIF-PH に対する阻害作用を有する。HIF は 2 つのサブユニット (HIF-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 (J Clin Invest. 2007; 117: 1926-32、Kidney Int. 2017; 92: 306-12 等)。正常酸素状態では HIF-α は HIF-PH により水酸化され、プロテアソームにより分解される。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 (Mol Pharmacol. 2006; 70: 1469-80)。

腎性貧血の原因は、腎機能障害に伴い、酸素濃度の低下に応じた EPO が腎臓で産生されないことと考えられている (Nephrol Dial Transplant. 2007; 22: 2900-8)。

効力を裏付ける試験において、本薬はヒト組換え HIF-PH に対する阻害作用及び EPO 産生誘導作用を示し、腎性貧血モデルラットにおいて Hb 濃度を増加させたことから、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 HIF-PH に対する阻害作用を有し、HIF 経路の活性化を介して Hb 濃度を上昇させ、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。

心血管系について、hERG 電流に対する作用を検討した試験及びイヌを用いた安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。ラットを用いた安全性薬理試験において、本薬 30 mg/kg 群では投与 4 及び 8 時間後に収縮期血圧の低下及び心拍数の増加が認められたが、投与 24 時間後には回復し

た。これらの所見は低酸素環境下においても認められることから (Annu Rev Physiol. 2001; 63: 259-87、Respir Physiol Neurobiol. 2009; 165: 90-6)、本薬の薬理作用に関連するものと考えられる。なお、ラット及びイヌを用いた安全性薬理試験における無影響量 (10 mg/kg) を投与したときの C_{max} (11.05 及び 16.74 $\mu\text{g/mL}$) は、本薬の最大臨床推奨用量 (8 mg) を投与したときの定常状態における推定²⁾ C_{max} (1.15 $\mu\text{g/mL}$) のそれぞれ 9.6 倍及び 14.6 倍に相当する。

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、イヌ及びサルに本薬の非標識体又は [^{14}C] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中の本薬未変化体の濃度測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値は、ラット及びイヌで 0.01 $\mu\text{g/mL}$ 並びにサルで 0.02 $\mu\text{g/mL}$ であった。本薬の [^{14}C] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンタ又は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 4.2.2.2-1、4.2.2.2-3、4.2.2.2-5、4.2.2.2-7 及び 4.2.2.2-8)

雄性ラット、雄性イヌ及び雄性サルに、絶食下又は非絶食下で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 6 のとおりであった。ラット及びイヌいずれも非絶食下投与では絶食下投与と比較して曝露量の低下が認められた。イヌ及びサルの絶食下条件での経口投与において、 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は概ね投与量に比例して増加した。

表 6 本薬をラット、イヌ及びサルに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

動物種	投与方法	食餌条件	本薬投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	$t_{1/2}$ (h)	生物学的利用率 ^{a)} (%)
ラット	経口	絶食	1	3	2.69 $\pm$ 0.14	0.33 $\pm$ 0.14	5.09 $\pm$ 0.62	1.4 $\pm$ 0.1	74.5 $\pm$ 9.0
		非絶食		3	0.83 $\pm$ 0.19	0.42 $\pm$ 0.14	1.72 $\pm$ 0.27	1.4 $\pm$ 0.4	25.2 $\pm$ 4.0
	静脈内	—	0.3	3	—	—	2.05 $\pm$ 0.63	1.4 $\pm$ 0.1	—
イヌ	経口	絶食	0.3	3	0.19 $\pm$ 0.00	0.58 $\pm$ 0.38	0.45 $\pm$ 0.06	1.9 $\pm$ 0.1	32.9 $\pm$ 4.4
			1	3	0.80 $\pm$ 0.22	0.33 $\pm$ 0.14	1.81 $\pm$ 0.36	1.7 $\pm$ 0.2	39.4 $\pm$ 7.9
		非絶食	3	3	2.09 $\pm$ 0.38	0.42 $\pm$ 0.14	5.85 $\pm$ 1.66	2.9 $\pm$ 0.7	42.4 $\pm$ 12.0
			1	3	0.09 $\pm$ 0.02	1.47 $\pm$ 2.19	0.53 $\pm$ 0.23	3.4 $\pm$ 2.4	11.6 $\pm$ 5.0
	静脈内	—	0.3	3	—	—	1.38 $\pm$ 0.17	1.2 $\pm$ 0.5	—
		—	—	—	—	—	—	—	—
サル	経口	絶食	1	4	1.48 $\pm$ 0.61	0.8 $\pm$ 0.3	3.40 $\pm$ 1.20	1.8 $\pm$ 0.4	41.7 $\pm$ 14.7
			3	4	8.32 $\pm$ 2.92	0.9 $\pm$ 0.3	22.16 $\pm$ 13.20	2.8 $\pm$ 1.0	90.5 $\pm$ 53.9
			30	4	53.19 $\pm$ 15.22	1.3 $\pm$ 0.5	216.02 $\pm$ 25.97	2.8 $\pm$ 0.3	88.2 $\pm$ 10.6
	静脈内	—	0.3	3	—	—	2.45 $\pm$ 0.86	1.1 $\pm$ 0.2	—

平均値 $\pm$ 標準偏差

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

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2-6、4.2.3.2-8 及び 4.2.3.2-11)

雌雄ラットに本薬を 6 カ月間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 7 のとおりであった。 C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ は概ね投与量に比例して増加した。投与 1 日目に比較して投与 182 日目の C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の増加が認められたが、申請者は、投与 24

²⁾ 腎性貧血を伴う成人 HD 患者を対象とした国内第 I 相試験 (MBX1-2 試験) において、本薬 15 mg を単回経口投与したときの曝露量 (6.2.4.1 参照) から換算して推定した。なお、国内第 I 相試験 (MBX1-1 試験) より、本薬 1~200 mg を単回投与した時の曝露量 (C_{max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$) は概ね用量比例であることが確認されている (6.2.1 参照)。

時間後の血漿中未変化体濃度は定量下限値付近まで低下したことから、反復投与による蓄積ではなく、摂餌タイミングによる影響（投与 182 日目は前日の夕方から絶食）と考えられると説明している。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 7 ラットに本薬を 6 カ月間反復経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

性別	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	C _{max} ^{a)} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
雄	0.3	1 日目	0.15±0.03	0.5	0.67
		182 日目	0.43±0.13	0.5	1.15
	1	1 日目	0.49±0.22	0.5	2.03
		182 日目	2.93±0.12	0.5	6.18
	3	1 日目	2.01±0.57	0.5	6.97
		182 日目	7.24±3.22	0.5	15.27
雌	0.3	1 日目	0.15±0.03	0.5	0.50
		182 日目	0.43±0.10	0.5	1.05
	1	1 日目	0.83±0.13	0.5	2.64
		182 日目	1.54±0.45	0.5	4.50
	3	1 日目	2.85±1.00	0.5	9.84
		182 日目	8.07±3.18	0.5	19.52

各時点 5 例の平均値

a) 平均値±標準偏差

雌雄イヌに本薬を 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 8 のとおりであった。C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね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 8 イヌに本薬を 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

性別	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
雄	0.3	1 日目	4	0.29±0.09	1.1±0.6	0.84±0.28
		91 日目	4	0.29±0.03	0.6±0.3	0.66±0.12
	1	1 日目	6	0.75±0.12	0.8±0.3	1.88±0.75
		91 日目	6	1.07±0.20	0.6±0.2	2.05±0.53
	3	1 日目	6	3.02±0.46	0.7±0.3	8.60±1.94
		91 日目	6	4.22±1.11	0.8±0.3	13.89±4.27
雌	0.3	1 日目	4	0.25±0.01	0.9±0.8	0.63±0.18
		91 日目	4	0.29±0.10	0.5±0.0	0.57±0.23
	1	1 日目	6	0.99±0.20	0.9±0.6	2.83±0.39
		91 日目	6	1.09±0.25	0.7±0.3	2.52±0.37
	3	1 日目	6	2.54±0.28	1.0±0.5	6.90±1.59
		91 日目	6	3.24±0.89	0.8±0.3	10.82±1.52

平均値±標準偏差

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 9 のとおりであった。なお、30 mg/kg/日群は試験中に投与量が 10 mg/kg/日に変更されたため（5.2 参照）、雄では 49 日目以降、雌では 42 日目以降の薬物動態パラメータは得られていない。ばらつきが大きいものの、C_{max} 及び AUC_{0-24h} は概ね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9 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

性別	本薬投与量 (mg/kg/日)	測定時点	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-24h} (μg·h/mL)
雄	1	1日目	4	1.48±0.61	0.8±0.3	3.73±1.22
		49日目	4	1.22±0.68	0.6±0.3	2.61±0.71
		273日目	4	1.33±1.02	0.6±0.3	3.29±2.27
	3	1日目	4	8.32±2.92	0.9±0.3	22.19±12.98
		49日目	4	5.40±1.17	0.9±0.3	17.06±5.81
		273日目	4	9.37±1.27	0.8±0.3	24.94±6.04
	30	1日目	4	53.19±15.22	1.3±0.5	215.17±26.19
		49日目	4	46.32±4.13	4.0±0.0	203.24±17.73
		273日目				
雌	1	1日目	4	2.80±1.46	0.8±0.3	10.46±9.13
		42日目	4	1.59±0.63	0.6±0.3	6.02±3.55
		273日目	4	2.23±0.66	0.5±0.0	5.60±1.89
	3	1日目	4	8.41±4.18	0.6±0.3	21.97±12.46
		42日目	4	6.58±2.39	0.5±0.0	10.56±2.22
		273日目	4	5.49±2.63	0.6±0.3	22.70±23.30
	30	1日目	4	89.07±27.66	1.5±0.6	300.22±90.50
		42日目	4	70.63±21.28	2.3±1.3	344.99±227.06
		273日目				

平均値±標準偏差

4.2 分布

4.2.1 ラット、イヌ及びサルにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1~3)

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、6、24 及び 168 時間後における各組織中³⁾の放射能濃度が検討された。放射能濃度はほとんどの組織において、投与 1 時間後に最高値を示した後は、経時的に減少し、投与 168 時間後における放射能濃度はいずれも投与 1 時間後の放射能濃度の 5%以下であった。大脳、小脳及び眼球への移行性は低く、投与 1 時間後の放射能濃度は、それぞれ血漿中放射能濃度の 0.01、0.02 及び 0.04 倍であった。

また、雄性イヌ及び雌性サルに、本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの各組織中⁴⁾の放射能濃度が検討された。投与 168 時間後のみの検討ではあるものの、イヌでは副腎及び精巣で血漿と比較して放射能濃度が高かったが、いずれも投与放射能濃度の 0.1%未満であった。サルでは、投与 168 時間後はいずれの組織中放射能濃度も血漿中放射能濃度と同程度以下であった。

4.2.2 全身オートラジオグラフィー (CTD 4.2.2.3-1)

ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与し、投与 1、6、24 及び 168 時間後における各組織中の放射能がオートラジオグラムにより測定された。投与後、放射能は全身に分布し、腸内容物、胃内容物、腎臓等で高い放射能が認められた。各組織における放射能は経時的に低下し、投与 168 時間後ではほぼ全ての組織で消失した。

³⁾ 血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー氏腺、甲状腺、顎下腺、気管、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、白色皮膚、骨髄、動脈、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、胃、小腸、盲腸、大腸及び膀胱

⁴⁾ イヌでは血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、甲状腺、顎下腺、気管、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、白色皮膚、有色皮膚、骨髄、動脈、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、前立腺、胃、小腸、盲腸、大腸及び膀胱、サルでは血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、甲状腺、顎下腺、気管、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、有色皮膚、骨髄、動脈、腸間膜リンパ節、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、胃、小腸、盲腸、大腸及び膀胱

4.2.3 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3-4~6)

マウス、ラット、イヌ、サル及びヒトの血漿を用いて、本薬（マウス：1 及び 10 µg/mL、マウス以外：1~300 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 91.1~92.2%、94.6~98.4%、91.3~96.7%、97.7~99.0%及び 97.9~99.5%であった。

また、ヒト血清アルブミン溶液又は α₁-酸性糖タンパク溶液に本薬（1 及び 10 µg/mL）を添加したときの血漿タンパク結合率は、それぞれ 98.7~98.8%及び 15.1~69.1%であったことから、申請者は、本薬はヒト血漿で主にアルブミンに結合すると説明している。

4.2.4 血球移行性 (CTD 4.2.2.3-8 及び 4.2.2.3-9)

ラット、イヌ、サル及びヒトの血液を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体（1~300 µg/mL）の血球移行性が検討された。血球移行率はそれぞれ 1.8~8.7%、3.6~18.8%、1.7~4.8%及び 2.5~6.8%、血液中放射能濃度/血漿中放射能濃度比はそれぞれ 0.63~0.68、0.52~0.61、0.58~0.59 及び 0.56~0.59 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。

4.2.5 胎盤通過性及び胎児移行性 (CTD 4.2.2.3-10)

妊娠ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したときの、投与 24 時間後までの母体及び胎児の組織中⁵⁾ 放射能濃度が検討された。放射能濃度が測定された母体のほぼ全ての組織及び胎児の血液は投与 1 時間後、胎児の組織は投与 6 時間後に最高値を示し、その後、経時的に減少した。胎児の組織で放射能濃度が検出されたことから、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-6~8)

ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いて本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝が検討された。本薬を NADPH 存在下で肝ミクロソーム中において 2 時間インキュベートした結果、ラット、サル及びヒトでは 2 種類の代謝物が検出されたが、いずれも未変化体に比べ僅かであった。イヌでは代謝物は検出されなかった。

また、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝細胞を用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝が検討された。ラットでは 1 種類、サルでは 4 種類及びヒトでは 2 種類の代謝物が検出されたが、いずれも未変化体に比べ僅かであった。イヌでは代謝物は検出されなかった。

4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.4-2 及び 4.2.2.4-5)

雄性ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中、糞中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 6 時間後までの血漿中には本薬の未変化体が最も多く認められた（投与 6 時間後で総血漿中放射能の 91.2%）。投与 48 時間後までの尿中には総投与放射能の 43.5%が排泄され、主に未変化体（総尿中放射能の 60.8%）であり、その他に 5 種類の代謝物（総尿中放射能の 3.6~10.5%）が認められた。投与 48 時間後までの糞中には総投与放射能の 49.8%が排泄され、主に未変化体

⁵⁾ 母体では血漿、血液、大脳、小脳、下垂体、眼球、ハーダー氏腺、甲状腺、顎下腺、気管、胸腺、心臓、肺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓、膵臓、白色脂肪、褐色脂肪、骨格筋、皮膚、骨髄、動脈、腸間膜リンパ節、子宮、卵巣、乳腺、胎盤、羊膜、羊水、胃、小腸、盲腸、大腸及び膀胱、胎児では全身、血液、血漿、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、消化管、皮膚及び筋肉

(総糞中放射能の 69.7%) であり、その他に 3 種類の代謝物 (総糞中放射能の 1.6~8.7%) が認められた。

また、胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中には総投与放射能の 68.2% が排泄され、主に未変化体 (総胆汁中放射能の 81.8%) であり、その他 5 種類の代謝物 (総糞中放射能の 0.6~2.2%) が認められた。

雄性イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 6 時間後までの血漿中には本薬の未変化体が最も多く認められた (投与 6 時間後で総血漿中放射能の 92.4%)。投与 48 時間後までの尿中には総投与放射能の 8.2% が排泄され、主に未変化体 (総尿中放射能の 81.2%) であり、その他に 2 種類の代謝物 (総尿中放射能の 6.0~9.4%) が認められた。投与 48 時間後までの糞中には総投与放射能の 84.9% が排泄され、主に未変化体 (総糞中放射能の 89.8%) が認められ、その他に 1 種類の代謝物 (総糞中放射能の 0.6%) が認められた。

雄性サルに本薬の [^{14}C] 標識体を 1 mg/kg 単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 6 時間後までの血漿中には本薬の未変化体が最も多く認められた (投与 6 時間後で総血漿中放射能の 91.1%)。投与 96 時間後までの尿中には総投与放射能の 23.0% が排泄され、未変化体 (総尿中放射能の 34.5%) 及び 4 種類の代謝物 (総尿中放射能の 3.2~29.1%) が認められた。投与 96 時間後までの糞中には総投与放射能の 68.9% が排泄され、主に未変化体 (総糞中放射能の 77.6%) であり、その他に 1 種類の代謝物 (総糞中放射能の 13.1%) が認められた。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中、糞中、呼気中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-1)

雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率並びに投与 72 時間後までの呼気中放射能排泄率は、それぞれ 43.7%、50.0% 及び 2.8% であった。雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率並びに投与 72 時間後までの呼気中放射能排泄率は、それぞれ 30.1%、64.3% 及び 2.7% 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}C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ 15.5%、10.7% 及び 70.0% であった。また、投与 24 時間後までの胆汁試料を、別の胆管カニューレ処置を施した雄性ラットの十二指腸に投与したときの投与 48 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ 10.5%、28.9% 及び 53.9% であった。

以上より、申請者は、ラットでは本薬は主に胆汁を介して糞中へ排泄され、また、胆汁中に排泄された本薬の一部は再吸収を受けることが示唆されたと説明している。

4.4.2 イヌ及びサルにおける尿中及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.5-2 及び 4.2.2.5-3)

雄性イヌに本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 8.5% 及び 87.6% であった。雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 14.4% 及び 83.0% であった。

雄性サルに本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 23.3% 及び 70.3% であった。雄性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 0.267 mg/kg

を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 45.6%及び 49.9%であった。

以上より、申請者は、イヌ及びサルにおいて本薬は主に糞中に排泄され、一部は尿中に排泄されると説明している。

4.4.3 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-10)

分娩後 10 日目の雌性ラットに本薬の [^{14}C] 標識体 1 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの乳汁中排泄が検討された。乳汁中放射能濃度の C_{max} は 1.34 $\mu\text{g eq/mL}$ (t_{max} : 5.3 時間) であり、投与 24 時間後は 0.20 $\mu\text{g eq/mL}$ まで低下した。投与 24 時間後での乳汁/血漿中放射能濃度の $\text{AUC}_{0-\infty}$ 比は約 7 倍であり、本薬は乳汁中に移行することが示された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験（光安全性試験）が実施された。なお、*in vivo* 試験において、特に記載がない限り、0.5%メチルセルロース溶液が溶媒として用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 10）。

表 10 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mg/kg)	主な所見	概略の致死量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雄ラット (SD)	経口	0、125、250、500、1,000、2,000	死亡又は切迫屠殺：1,000 (4/4 例)、2,000 (4/4 例) 無便、下腹部・鼻周囲の汚れ、後肢の浮腫、血尿、四肢・尾の暗赤色化、眼球・耳介の褐色、赤色涙、流涙、胸腺の小型化、胃の赤色巣・線条、小腸の暗赤色内容物、腸間膜リンパ節・精巣の赤色化、皮下・肺の赤色巣、皮下のうっ血、肝臓の褐色 等 ≥ 250 ：軟便、体重・摂餌量の低値 ≥ 500 ：体温低下、自発運動の低下、糞便量減少、呼吸促進	1,000	参考 4.2.3.1-2
雄イヌ (ビーグル)	経口	1、3、10、30	≥ 1 ：ヘマトクリット値・網状赤血球数・平均赤血球容積・血小板数の高値、血中 EPO の高値 30：体重・摂餌量の低値、無便、糞便量減少、全身状態悪化、赤血球数・Hb 値・白血球数・好中球数の高値	>30	参考 4.2.3.1-5

5.2 反復投与毒性試験

ラット（1、3 及び 6 カ月間）、イヌ（1 及び 3 カ月間）及びサル（1、3 及び 9 カ月間）を用いた反復経口投与毒性試験が実施された（表 11）。主な所見として、赤血球造血の亢進（骨髄の赤芽球造血亢進及び脾臓の髄外造血亢進を含む）、諸臓器の血栓形成、うっ血及び出血、肝臓の小葉中心性の肝細胞萎縮、血中トリグリセリドの高値、血中グルコースの低値（以上、ラット、イヌ及びサル）、肝臓の小葉辺縁性の肝細胞脂肪化、胃粘膜のびらん、血小板数、血中総コレステロール及びリン脂質の低値、血液凝固系への影響（以上、ラット及びサル）、腎臓の尿細管上皮脂肪化（ラット及びイヌ）が認められ、その他、ラットにおいて腎臓の再生尿細管、遠位尿細管の拡張、炎症性変化及び腎乳頭の線維化、大腿

骨の骨芽細胞増生及び不整骨梁形成、イヌにおいて網膜外顆粒層の萎縮、サルにおいて脾臓の腺房細胞萎縮等が認められた。これらの所見は、いずれも本薬の赤血球造血作用又は HIF-PH 阻害作用に関連する変化と判断された。なお、ラット 6 カ月間及びサル 9 カ月間反復経口投与毒性試験での無毒性量（ラット：1 mg/kg/日、サル：3 mg/kg/日）における曝露量（ラット： C_{max} 1.54~2.93 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24h} 4.50~6.18 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、サル： C_{max} 5.49~9.37 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24h} 22.70~24.94 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、HD 患者に本薬の最大臨床推奨用量である 8 mg/日を反復経口投与したときの推定曝露量（ C_{max} ：1.15 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_t ：10.30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と比較して、ラットでは C_{max} で 1.3~2.5 倍及び AUC_{0-24h} で 0.4~0.6 倍、サルでは C_{max} で 4.8~8.1 倍及び AUC_{0-24h} で 2.2~2.4 倍であった。

表 11 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	経口	1 カ月 (1 回/日) + 休薬 1 カ月	0、3、10、30	≥3：赤血球造血の亢進、TIBC の高値、血小板数の低値、小葉辺縁性肝細胞脂肪化の増加^{a)} ≥10：血中 AST・LDH・クレアチンキナーゼ・間接ビリルビン・トリグリセリド・UIBC の高値、血中総コレステロール・リン脂質・カルシウム・鉄の低値、骨髄 M/E 比の低値、皮膚・網脈絡膜の赤色化、心臓・肺・脾臓の重量高値、肝臓の重量低値、脾臓の腫大・髄外造血亢進、小葉中心性の類洞拡張に伴う肝細胞萎縮、腺胃粘膜のびらん、骨髄の赤芽球造血亢進、近位尿管上皮脂肪化の増加 30：血中カリウムの高値、血中無機リン・グルコースの低値、PT の延長、尿中ビリルビン・ウロビリノーゲンの高値、尿管のヘモジデリン沈着、肺の出血・血栓形成、大腿骨の骨芽細胞増生・不整骨梁形成 回復性：あり（回復期間後に、尿潜血、心臓・肺・副腎の重量高値、脾臓・腎臓のヘモジデリン沈着、脾臓のうっ血等が認められた）	3	4.2.3.2-3
雌雄ラット (SD)	経口	3 カ月 (1 回/日) + 休薬 1 カ月	0、1、3、6	死亡又は切迫屠殺：6（雄 5/20 例） 心臓・肺・腎臓等の血栓形成 ≥1：赤血球造血の亢進、血小板数の低値 ≥3：皮膚・網脈絡膜の赤色化、網状赤血球数・好塩基球数・単球数の高値、血中 AST・LDH・クレアチンキナーゼ・TIBC・UIBC・グアナーゼ・総ビリルビンの高値、血中総タンパク・アルブミン・総コレステロール・リン脂質・カルシウム・フィブリノゲンの低値、心臓・肺・腎臓・脾臓の重量高値、肝臓・精囊の重量低値、諸臓器のうっ血、脾臓の腫大・髄外造血亢進・ヘモジデリン沈着の減少、骨髄の赤芽球造血亢進、腺胃粘膜のびらん、小葉辺縁性肝細胞脂肪化の増加、大腿骨の骨芽細胞・間葉系細胞の増生 6：好酸球数の低値、骨髄 M/E 比の低値、血中カリウム・尿素窒素・トリグリセリド・D-グライマーの高値、血中鉄の低値、PT・APTT の延長、尿潜血、尿中ビリルビン・尿タンパクの高値、肝臓の小型化、大腿骨・骨髄の血栓形成、脳の融解壊死、小葉中心性の類洞拡張に伴う肝細胞萎縮、腎臓の再生尿管増加・赤血球円柱、大腿骨の不整骨梁形成 回復性：あり（回復期間後に、肺の重量高値、脳の融解壊死、骨髄の赤芽球系細胞数の減少、脾臓・大腿骨・骨髄・肝臓のクッパー細胞・近位尿管上皮のヘモジデリン沈着の頻度及び程度の増加等が認められた）	1	4.2.3.2-4

雌雄 ラット (SD)	経口	6カ月 (1回/日)	0、0.3、1、 3	≥1: 血中 EPO・TIBC・PAI-1 の高値、血中総コレステロール・リン脂質・フィブリノゲンの低値 3: 赤血球造血の亢進、血小板数の低値、好塩基球数の高値、血中 UIBC の高値、血中鉄の低値、PT・APTT の延長、脾臓の重量高値・髄外造血亢進、骨髄の赤芽球造血亢進、骨髄 M/E 比の低値、血中グアナゼ・カリウムの高値、血中総タンパク・アルブミン・グルコースの低値、尿中 Kim-1 の高値、腎臓・副腎・肺の重量高値、肝臓の重量低値、腎臓の再生尿細管・遠位尿細管拡張・炎症性細胞浸潤・乳頭部線維化・集合管拡張、肝臓の小葉中心性のうっ血・肝細胞萎縮、心臓の器質化血栓、後肢の腫脹・浮腫・肉芽組織・炎症性細胞浸潤	1	4.2.3.2-6
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	1カ月 (1回/日)	0、1、3、10 ^{b)}	≥1: 赤血球造血の亢進、血小板数の高値、血中 EPO・TIBC・UIBC の高値、血中鉄・TSAT の低値、骨髄の赤芽球造血亢進、脾臓の重量高値、小葉中心性の類洞拡張に伴う肝細胞萎縮^{c)}、胆嚢上皮の脂肪化^{d)} ≥3: 摂餌量の低値、体重増加抑制、白血球数の高値、血中トリグリセリドの高値、血中グルコースの低値、尿中ビリルビンの高値、肺の重量高値、脾臓の髄外造血亢進、骨髄の赤色化・脂肪細胞の減少、肝臓の小葉中心性の炎症性細胞浸潤、肺の血栓形成、近位尿細管上皮の脂肪化増加 10: 体重の低値、脱水症状、血中総コレステロール・リン脂質・乳酸・エンドセリン-1・CRP の高値、心臓・肺の赤色巣・出血、肝臓の髄外造血亢進、眼球脈絡膜の血管内皮細胞増生・線維芽細胞増生・網膜外顆粒層の萎縮	1	4.2.3.2-7
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	3カ月 (1回/日) +休薬 12週	0、0.3、1、 3	≥1: 赤血球造血の亢進、血中 EPO・TIBC の高値、肝臓のクッパー細胞・肝細胞のヘモジデリン沈着 3: 摂餌量・体重の低値、好塩基球数・血小板数の高値、大型血小板、血中ビリルビン・UIBC・VEGF の高値、血中グルコース・鉄・TSAT の低値、尿中ビリルビンの高値、脾臓の重量高値、肝臓の表面粗造化、脾臓の髄外造血亢進・うっ血、骨髄の赤芽球造血亢進、赤血球形態の変化、肝臓の小葉中心性のうっ血・肝細胞の単細胞壊死・肝細胞萎縮・クッパー細胞のリボフスチン沈着・胆汁沈着・炎症性細胞浸潤・胆管の増生・肝線維化 回復性: あり	1	4.2.3.2-8
雌雄 カニクイザル	経口	3カ月 (1回/日) +休薬 1カ月	0、3、10、 30	≥3: 赤血球造血の亢進、血中 EPO・鉄・TIBC・PAI-1 の高値、血中 UIBC の低値 ≥10: 血中総コレステロール・リン脂質・フィブリノゲンの低値、PT・APTT の延長、D ダイマー・PIC の高値、心拍数の低値、PR 間隔の延長、骨髄の赤芽球造血亢進、骨髄 M/E 比の低値、赤血球形態の変化、尿細管上皮のヘモジデリン沈着、肺・胃・空腸・腎臓・脳・脊髄・下垂体・副腎のうっ血、肝臓の小葉中心性のうっ血・肝細胞萎縮 30: 皮膚・結膜の赤色化、血小板数の低値、血中 ALT・AST・LDH・トリグリセリド・クレアチニン・ビリルビン・グアナゼの高値、血中グルコースの低値、尿潜血、結膜の充血、心臓の重量高値、心臓(冠動脈脂肪組織)・肺・胃・空腸の出血、心臓の器質化血栓・冠動脈脂肪組織の炎症性細胞浸潤、脾臓の腺房細胞萎縮、胃・空腸の粘膜のびらん・炎症性細胞浸潤 回復性: あり(回復期間後に、結膜の充血、心拍数の低値、PR 間隔の延長、鉄関連パラメータの変化、骨髄 M/E 比の高値が認められた)	3	4.2.3.2-10

雌雄 カニクイザル	経口	9ヵ月 (1回/日)	0、1、3、 30/10 ^{a)}	≥1: 血中鉄の高値 ≥3: 赤血球造血の亢進、血中EPO・ビリルビン・LDH・ グアナーゼ・PAI-1の高値 30/10: 血小板数の低値、血中ALT・AST・カリウム・ Dダイマー・PICの高値、血中総コレステロール・リ ン脂質・グルコース・フィブリノゲンの低値、PT・ APTTの延長、骨髓の赤芽球造血亢進、骨髓M/E比 の低値、皮膚・口腔粘膜・結膜の赤色化、結膜充血、 肝臓の小葉辺縁性の肝細胞のヘモジデリン沈着・小 葉中心性のうっ血・肝細胞萎縮・リポフスチン沈着・ 小葉中間帯から辺縁性の肝細胞脂肪化、脾臓の腺房 細胞萎縮	3	4.2.3.2-11
--------------	----	---------------	-------------------------------	---	---	------------

- a) 細胞の変性、壊死等の臓器傷害を示唆する組織学的変化を伴わなかったこと等から、毒性学的意義は低いと判断された。
 b) 雌雄全例において投与6日目までに全身状態の悪化が認められたことから、投与7～23日目まで休薬された。
 c) 雌1例のみの変化であり、炎症性細胞浸潤、変性、壊死等の傷害性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。
 d) 脂肪化の程度に明らかな用量依存性は認められず、傷害性変化も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。
 e) 全身状態の悪化が認められたことから、投与56日目以降に雄2例、投与80日目以降に雌雄全例が休薬され、その後、投与113日目より10 mg/kg/日の用量で投与が再開された。

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、CHL細胞及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、*in vivo* 試験としてラット骨髓を用いた染色体異常試験、ラット肝臓及び末梢血を用いたコメットアッセイが実施された(表12)。

CHL細胞を用いた染色体異常試験において、S9 mix 非存在下の24時間処理で構造異常を有する細胞の出現頻度の高値が認められたものの、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ラット骨髓を用いた染色体異常試験並びにラット肝臓及び末梢血を用いたコメットアッセイにおいて陰性の結果が得られたこと等から、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低いと判断された。

表12 遺伝毒性試験

試験の種類	試験系	S9 (処理)	濃度 (µg/plate 又は µg/mL) 用量 (mg/kg/日)	試験成績	添付資料 CTD
<i>in vitro</i>	細菌を用いた 復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス 菌 : TA98、 TA100、TA1535、 TA1537	-/+	陰性	4.2.3.3.1-1
		大腸菌 : WP2uvrA			
	ほ乳類培養 細胞を用いた 染色体異常試験	CHL細胞	- (6時間)	陰性	4.2.3.3.1-2
			- (24時間)	陽性 (≥100)	
			+ (6時間)	陰性	
		ヒト末梢血リン パ球	- (3時間)	陰性	4.2.3.3.1-3
			- (24時間)	陰性	
			+ (3時間)	陰性	
<i>in vivo</i>	げっ歯類を用いた 染色体異常試験	雄ラット (SD) 骨髓	/	陰性	4.2.3.3.2-1
	コメット アッセイ	雄ラット (SD) 肝臓、末梢血		陰性	4.2.3.3.2-2

5.4 がん原性試験

rasH2 トランスジェニック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 13）。本薬はがん原性を示さないと判断された。

表 13 がん原性試験

試験系	投与経路	投与期間	主な所見					非発がん量 (mg/kg)	添付資料 CTD	
雌雄 マウス (rasH2 Tg)	経口	6 カ月 (1 回/日)	病変	性	用量 (mg/kg) ^{a)}				6	4.2.3.4.2-3
			腫瘍性病変		0	0.6	2	6		
			非腫瘍性病変	雄 雌	なし					
					赤血球造血の亢進、血小板数の低値、 脾臓・腎臓の重量高値、腎臓のうっ血、 脾臓の腫大・髄外造血亢進					
雌雄 ラット (SD)	経口	24 カ月 (1 回/日)	病変	性	用量 (mg/kg) ^{b)}				1	4.2.3.4.1-1
			腫瘍性病変		0	0.1	0.3	1		
			非腫瘍性病変	雄 雌	なし					
					赤血球造血の亢進					

a) 雌雄各 25 例/群

b) 雌雄各 65 例/群

5.5 生殖発生毒性試験

雌雄ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、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 14）。雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、着床率の低値及び胚・胎児死亡率の高値が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、着床後胚・胎児死亡率の高値及び骨化遅延、ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において、着床後胚・胎児死亡率の高値及び流産が認められたものの、いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の発育遅延を示唆する所見が認められたものの、機能発達及び生殖機能への影響は認められなかった。ラット及びウサギ胚・胎児発生に対する無毒性量（それぞれ 10 及び 60 mg/kg/日）における曝露量（ラット： C_{max} 16.52 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24h} 59.01 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ 、ウサギ： C_{max} 10.44 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24h} 39.23 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、HD 患者に本薬の最大臨床推奨用量である 8 mg/日を反復経口投与したときの推定曝露量（ C_{max} : 1.15 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_t : 10.30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）と比較して、ラットでは C_{max} で 14.3 倍及び AUC_{0-24h} で 5.7 倍、ウサギでは C_{max} で 9.0 倍及び AUC_{0-24h} で 3.8 倍であった。

表 14 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mg/kg)	主な所見	無毒性量 (mg/kg)	添付資料 CTD
受胎能及び 着床までの 初期胚発生 試験	雌 ラット (SD)	経口	交配 14 日前～ 妊娠 7 日 (1 回/日)	0、3、10、 30	死亡：30 (1/20 例) 体重の低値、肺・副腎の暗赤色調、 肺の大型 ≥10：皮膚の赤色化、脾臓・心臓・ 肺の重量高値、肺の黒色巣、腔出 血、胚・胎児死亡数・死亡率の高 値、生存胎児数の低値 30：摂餌量の低値、体重増加抑制、 脾臓の大型、肝臓の暗赤色調、腎 臓の白色巣、着床数・着床率の低 値	親動物 一般毒性：3 受胎能：30 着床：10 初期胚発生：3	4.2.3.5.1-1
	雄 ラット (SD)	経口	交配 14 日前～ 21 又は 28 日間 (1 回/日)	0、3、10、 30	≥10：皮膚の赤色化、脾臓・心臓・ 肺の重量高値 30：体重増加抑制、摂餌量の低値、 自発運動量の減少、精囊の重量低 値、脾臓の大型、肺・盲腸の暗赤 色巣、肝臓の白色巣 生殖能及び初期胚発生に影響なし	親動物 一般毒性：3 生殖能：30 初期胚発生： 30	4.2.3.5.1-2
胚・胎児 発生試験	雌 ラット (SD)	経口	妊娠 7～17 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 20 日	0、3、10、 30	母動物 ≥10：脾臓の重量高値 30：体重増加抑制、摂餌量の低値、 皮膚の赤色化、心臓・肺の重量高 値、脾臓の大型 胎児 30：着床後胚・胎児死亡率の高値、 生存胎児体重の低値、胎盤重量の 高値、胸椎体二分骨化の高値、仙 尾椎・中手骨数の低値	母動物（一般 毒性）：10 胚・胎児発生： 10	4.2.3.5.2-1
	雌 ウサギ (NZW)	経口	妊娠 6～18 日 (1 回/日) 帝王切開： 妊娠 28 日	0、20、60、 200	死亡又は切迫屠殺：200 (6/20 例) 腎臓の白色化、胃の暗赤色巣、胃 内の毛玉の貯留、盲腸内の水様内 容物の貯留 母動物 ≥60：摂餌量の低値、糞便量の減 少、流産 200：体重の低値 胚・胎児 200：着床後胚・胎児死亡率の高 値、生存胎児数の低値 胎児の形態に影響なし	母動物（一般 毒性）：20 胚・胎児発生： 60	4.2.3.5.2-2
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	妊娠 7 日～ 授乳 20 日 (1 回/日)	0、1、3、10	母動物 10：摂餌量の低値、皮膚の赤色化、 脾臓の大型、脾臓・心臓・肺の重 量高値 F1 出生児： 10：体重の低値、眼瞼の開裂時期 の遅延 F1 出生児の機能発達・生殖機能 に影響なし	母動物 一般毒性：3 F1 出生児の生 後発育：3 F1 出生児の機 能発達・生殖 機能：10	4.2.3.5.3-1

5.6 その他の試験

5.6.1 光安全性試験

In vitro 光毒性試験が実施され、本薬が光毒性を示す可能性は低いと判断された（表 15）。

表 15 光安全性試験

試験の種類	試験系	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
光毒性試験	マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3	9.49、13.3、18.6、26.0、36.4、51.0、71.4、100 µg/mL UVA 照射	光毒性なし (平均光作用：0.101)	4.2.3.7.7-1

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。

本薬の毒性試験で認められた所見は、いずれも本薬の HIF-PH 阻害作用又は薬理作用である造血亢進作用に直接又は二次的に関連すると考えられる変化であり、ほとんどは可逆性のものであった。全ての動物種において、赤血球関連パラメータの高値とともに、造血亢進及び赤血球増多に関連した変化（脾臓の髄外造血亢進、骨髄の造血亢進等）、多血状態の持続に起因した変化（肝臓の小葉中心性のうっ血及び肝細胞萎縮等）、多血状態の持続に起因した循環障害による変化（諸臓器の血栓形成等）、EPO 産生亢進に関連すると考えられる変化（血小板数、血中総コレステロール及びリン脂質の低値等）等が認められた。これらの所見は既承認の ESA でも報告されている（臨床医薬 1990; 6 Suppl 2: 97-116、「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））。反復投与毒性試験において、主に高用量では重度の多血及び多血状態の持続に関連した循環障害を示唆する変化が認められたものの、低又は中間用量では、多血の程度は軽度であり、投与期間の延長に伴う多血及び循環障害の明らかな増強は認められなかった。以上より、臨床使用時における用量域においては、血栓形成や循環障害を含む変化が生じるリスクは低いと考えられた。

機構は、本薬の毒性試験で認められた所見はいずれも本薬の造血亢進作用に関連すると考えられる変化である旨の申請者の説明を了承した。本薬の反復投与毒性試験での無毒性量における曝露量に対する臨床曝露量の比は十分ではなく、これらの所見が臨床使用時に発現する可能性は否定できないものの、本薬は腎性貧血患者の Hb 値に応じて用量調節される薬剤であり、また、本薬投与中は Hb 値が定期的にモニタリングされることから、臨床使用で問題となる可能性は低いと判断した。ヒトにおける安全性については、7.R.2 で引き続き検討を行った。

5.R.2 妊婦、妊娠可能な女性及び授乳婦への投与について

申請者は以下のように説明している。

雌ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、着床数及び着床率の低値、胚・胎児死亡数及び死亡率の高値並びに生存胎児数の低値、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、胚・胎児死亡率の高値（ラット及びウサギ）、胎児体重の低値及び骨化遅延を示唆する変化（以上、ラット）及び流産（ウサギ）、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の体重低値及び眼瞼の開裂時期の遅延が認められた。ラットにおける初期胚発生への影響（胚・胎児死亡数・死亡率の高値及び生存胎児数の低値）、ウサギにおける流産及びラットにおける出生児の発育に対する影響が認められなかった用量はそれぞれ 3、20、3 mg/kg/日であり、これらの用量における曝露量は、HD 患者に本薬の最大臨床推奨用量である 8 mg/日を反復経口投与したときの推定曝露量 (C_{max} : 1.15 µg/mL 及び AUC_{0-24} : 10.30 µg·h/mL) と比較して、それぞれ 0.7 倍、1.8 倍及び 0.7 倍であった。非臨床試験の結果より、本薬は催奇形性を誘発する可能性は低いものの、着床率並びに胎児の発育及び生存に影響を及ぼすおそれがある。以上より、妊婦又は妊娠している可能性

のある女性に対する本薬の投与を避ける必要がある旨、また、妊娠する可能性がある女性に対して、本薬投与中及び投与終了後一定期間、避妊するよう指導する必要がある旨を添付文書等で注意喚起する。

ラットにおいて本薬は乳汁中に移行することが示されており（4.4.3 参照）、また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児の発育遅延を示唆する所見が認められたことから、乳汁を介して出生児に直接的な影響を及ぼす可能性は否定できない。以上より、授乳婦は本薬投与中及び投与終了後一定期間、授乳を避ける必要がある旨を添付文書等で注意喚起する。

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第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-2 試験、MBA4-3 試験、MBA4-4 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）では、フィルムコーティング錠 1 mg、2 mg 及び 4 mg が用いられた。溶出試験により各製剤間の生物学的同等性が確認されている。なお、第 III 相試験で用いた製剤と申請製剤（2 mg 錠と 4 mg 錠）は同一である。

本薬の未変化体及び代謝物（ベンジル位の水酸化体⁶⁾）の血漿中及び尿中濃度は LC/MS/MS 法で測定された。血漿中の未変化体及び代謝物濃度の定量下限値はそれぞれ 1 及び 0.25 ng/mL であり、尿中未変化体濃度の定量下限値は 5 ng/mL であった。

6.1.1 国内第 I 相試験（食事の影響）（CTD 5.3.3.1-1:試験番号 MBX1-1 <20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人男性（目標症例数 7 例：プラセボ 1 例及び本薬 6 例）を対象に、本薬 100 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、プラセボ対照無作為化単盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 100 mg 又はプラセボを空腹時又は食後に単回経口投与することとされ、無作為に割り付けられた 7 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

空腹時投与に対する食後投与の血漿中未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.53 [0.46, 0.61] 及び 0.74 [0.65, 0.84] であり、空腹時投与と比較して食後投与では本薬の曝露量が低下した。

6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.2.1 *in vitro* における代謝酵素の検討（CTD 4.2.2.4-9）

ヒト CYP 分子種発現系（CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5）に、本薬の [¹⁴C] 標識体（10 µmol/L）を添加したときの本薬の代謝物が検討された。CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4 により本薬の代謝物（ベンジル位の水酸化体）が僅かに生成した。その他の CYP 発現系では代謝物は認められなかった。

ヒト肝ミクロソームに、本薬の [¹⁴C] 標識体（10 µmol/L）と各 CYP 分子種の阻害作用を有する薬剤⁷⁾ を添加したとき、CYP2C8、CYP2C9 及び CYP3A4/5 の阻害作用を有する薬剤により、代謝物（ベンジ

⁶⁾ 代謝物については、ベンジル位の水酸化体の R 体を測定。

⁷⁾ 以下が阻害剤として評価された。

CYP1A: α-ナフトフラボン、CYP2C8: クエルセチン、CYP2C9: スルファフェナゾール、CYP2D6: キニジン、CYP3A4/5: ケトコナゾール

ル位の水酸化体)の生成はそれぞれ最大 63.6%、65.1%及び 32.5%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 及び CYP2C9 が寄与し、CYP3A4 も関与すると説明している。

6.1.2.2 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.4-10)

ヒト肝ミクロソームと各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) の基質⁸⁾ を本薬 (1~100 µmol/L) 及び NADPH 存在下でインキュベートし、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 100 µmol/L 添加時に CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 の基質の代謝に対して阻害作用を示し、活性残存率はそれぞれ 75.3%、54.4%及び 83.4%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、本薬は阻害作用を示さなかった。また、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても時間依存的阻害を示さなかった。

6.1.2.3 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.4-11)

ヒト肝細胞と本薬 (0.1~100 µmol/L) を培養したときの、CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量が検討された。その結果、本薬は CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を濃度依存的に抑制した。申請者は、本薬の HIF 安定化作用により mRNA の発現量が抑制されたと考えられると説明している。なお、本薬の CYP 酵素活性に対する影響については 6.2.7 参照。

6.1.2.4 トランスポーターを介した輸送に関する検討 (CTD 4.2.2.6-1 及び 4.2.2.6-2)

Caco-2 細胞を用いて、本薬 (1~100 µmol/L) の P-gp 及び BCRP による輸送が検討され、本薬は BCRP の基質であると考えられた。

OATP1B1 及び OATP1B3 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬 (1~100 µmol/L) の OATP1B1 及び OATP1B3 による輸送が検討され、本薬は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質にはならないと考えられた。

OAT1 及び OAT3 を発現させた S2 細胞又は OCT2、MATE1 及び MATE2-K を発現させた HEK293 細胞を用いて本薬 (1~100 µmol/L、OAT1 の検討: 1~300 µmol/L) の OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K による輸送が検討され、本薬は OAT1 の基質であると考えられた。

6.1.2.5 トランスポーター阻害作用の検討 (CTD 4.2.2.6-1 及び 4.2.2.6-2)

Caco-2 細胞を用いて本薬 (1~100 µmol/L) が P-gp 及び BCRP の標準物質⁹⁾ の輸送に与える影響について検討され、本薬は BCRP に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値は 43.2 µmol/L であった。

OCT2、MATE1、MATE2-K、OATP1B1 及び OATP1B3 を発現した HEK293 細胞又は OAT1 及び OAT3 を発現した S2 細胞を用い、本薬が各トランスポーターの標準物質¹⁰⁾ の輸送に与える影響について検討され、本薬は OATP1B1、OAT1 及び OAT3 に対して阻害作用を示し、IC₅₀ 値はそれぞれ 30.0、0.96 及び 1.67 µmol/L であった。

⁸⁾ 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: プロピオン、CYP2C8: アモジアキン、CYP2C9: ジクロフェナク、CYP2C19: S-(+)-メフェニトイン、CYP2D6: (±)-ブフラロール、CYP3A4/5: テストステロン、ミダゾラム

⁹⁾ P-gp: ジゴキシシン、BCRP: エストロン-3-硫酸

¹⁰⁾ 以下が標準物質とされた。

OATP1B1: エストラジオール-17β-D-グルクロン酸抱合体、OATP1B3: エストラジオール-17β-D-グルクロン酸抱合体、OAT1: パラミノ馬尿酸、OAT3: エストロン-3-硫酸、OCT2: メトホルミン、MATE1: メトホルミン、MATE2-K: メトホルミン

6.1.2.6 透析膜による本薬の除去に関する検討 (CTD 4.2.2.7-1)

本薬 (0.1~10 µg/mL) をヒト血漿に添加し、各種血液透析膜 (ポリスルホン、セルローストリアセート及びポリエーテルスルホン) を用いて 120 分間透析を行い、透析開始 0~120 分後の本薬の透析除去率を検討した。

透析開始 120 分後における本薬の透析除去率は、ポリスルホン、セルローストリアセート及びポリエーテルスルホンでそれぞれ 3.0~5.0%、0.4~1.9%及び 3.0~5.1%であり、いずれの透析膜でもほとんど除去されなかった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.1-1 : 試験番号 MBX1-1 <20 年 月~20 年 月>)

① 単回投与

健康成人 (目標症例数 49 例 : プラセボ 7 例及び本薬 42 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国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 1、5、15、50、100 又は 200 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。本薬未変化体の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、概ね投与量に比例して増加した。なお、本薬未変化体の累積尿中排泄率の平均値は 26.8~61.0%であった。

表 16 本薬を単回経口投与した時の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} (µg/mL)	$t_{max}^a)$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
1 mg	6	0.16±0.03	0.5 (0.5, 1.0)	0.82±0.26	8.4±1.9
5 mg	6	0.72±0.13	1.0 (0.5, 1.5)	4.23±1.49	8.7±0.8
15 mg	6	2.27±0.56	1.3 (0.5, 1.5)	11.61±1.72	8.2±0.8
50 mg	6	7.41±0.94	1.5 (1.0, 3.0)	37.57±10.47	9.1±1.7
100 mg	6	11.34±1.46	2.5 (1.0, 3.0)	59.79±13.98	8.4±0.7
200 mg	6	23.48±7.65	1.5 (0.5, 4.0)	111.90±22.23	7.7±0.5

平均値±標準偏差

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時 16.7% (1/6 例)、1 mg 投与時 16.7% (1/6 例)、100 mg 投与時 16.7% (1/6 例)、200 mg 投与時 33.3% (2/6 例) に認められ、プラセボ投与時の 1 例以外は全て副作用とされた。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。

② 反復投与

健康成人 (目標症例数 36 例 : プラセボ 9 例及び本薬 27 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 25、50 又は 100 mg を朝食前に 1 日 1 回 7 日間経口投与することとされた。なお、本薬 100 mg は 7 日目の投与前に 4 例が中止 (中止理由の内訳は「有害事象の発現」3 例、「被験者からの申し出」1 例) となったことから、治験責任医師の判断により全例が 7 日目の投与前に中止となった。

薬物動態について、本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 17 のとおりであった。本薬未変化体の C_{max} 及び AUC_{τ} は、概ね投与量に比例して増加し、本薬 25~100 mg を 1 日 1 回反復投与したとき

の明らかな蓄積性は認められなかった。なお、7 日目の本薬未変化体の累積尿中排泄率の平均値は本薬 25 及び 50 mg でそれぞれ 28.9%及び 23.5%であった。

表 17 本薬を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

本薬 投与量	測定時点	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
25 mg	1 日目	9	3.44±0.58	1.0 (0.5, 1.0)	13.67±2.87	—
	7 日目	9	3.37±0.98	1.0 (0.5, 1.0)	14.45±3.16	8.0±1.1
50 mg	1 日目	9	4.77±1.64	1.0 (0.5, 1.5)	23.01±4.35	—
	7 日目	8	6.97±2.29	1.0 (0.5, 1.0)	34.25±9.70	7.9±0.8
100 mg	1 日目	9	11.00±2.90	1.0 (1.0, 1.5)	50.26±23.57	—
	7 日目 ^{b)}	—	—	—	—	—

平均値±標準偏差、—：算出せず

a) 中央値（最小値, 最大値）

b) 100 mg 投与は 7 日目の投与前に全例で中止となったため、薬物動態パラメータは算出されなかった

安全性について、有害事象はプラセボ投与時 55.6% (5/9 例)、25 mg 投与時 44.4% (4/9 例)、50 mg 投与時 77.8% (7/9 例)、100 mg 投与時 100% (9/9 例) に認められ、副作用は 25 mg 投与時 22.2% (2/9 例)、50 mg 投与時 77.8% (7/9 例)、100 mg 投与時 88.9% (8/9 例) に認められた。いずれかの投与時に 3 例以上認められた事象は、脂質減少 (50 mg 投与時 3 例)、C-反応性蛋白増加 (100 mg 投与時 5 例)、食欲減退 (100 mg 投与時 4 例)、頭痛、腹部膨満及び悪心 (それぞれ 100 mg 投与時 3 例) であり、いずれも副作用とされた。中止例は 13 例であり、中止理由の内訳は、「有害事象の発現」4 例 (50 mg 投与時 1 例及び 100 mg 投与時 3 例)、「被験者の申し出」1 例 (100 mg 投与時 1 例) 及び「医師判断」8 例 (プラセボ投与時 3 例、100 mg 投与時 5 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

6.2.2 海外第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 5.3.3.2-3: 試験番号 AZ951-U-15-010 <2016 年 5 月～2016 年 9 月> (参考資料))

外国人 HD 患者 (目標症例数 6 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [¹⁴C] 標識体 10 mg (液剤) を単回経口投与することとされた。

本薬未変化体及び代謝物 (ベンジル位の水酸化体) の薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。未変化体及び代謝物 (ベンジル位の水酸化体) の AUC_{0-∞} は、血漿中総放射能に対してそれぞれ 62.7% 及び 2.9% であり、血漿中では主に未変化体が認められた。

表 18 外国人 HD 患者に本薬の [¹⁴C] 標識体を空腹時に単回経口投与後の血漿中薬物動態パラメータ

本薬投与量	例数	測定物質	C _{max} (µg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
10 mg	6	未変化体	0.99±0.29	0.5 (0.3, 2.0)	7.33±1.65	25.9±21.7
	6	ベンジル位の水酸化体	0.025±0.007	3.0 (2.0, 4.0)	0.36±0.15	10.6±1.9

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

投与 792 時間後までの尿及び糞中への放射能排泄率は、投与放射能に対してそれぞれ 10.9% 及び 77.1% であり、HD 患者における本薬の主排泄経路は糞便中への排泄であった。尿中及び糞中いずれも主に未変化体が検出された。

6.2.3 保存期 CKD 患者を対象とした国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-1: 試験番号 MBA2-2 <20 年 月～20 年 月>)

腎性貧血を伴う成人保存期 CKD 患者（目標症例数 20 例）を対象に、本薬を反復経口投与したときの
本薬未変化体の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 1 mg/日から開始し、2 週間毎に 3 mg/日、5 mg/日に漸増することとされた。Hb 値
が 11 g/dL 以上に到達した場合は、増量せずに用量を維持することが可能とされた。投与方法は 1 日 1
回朝食前に経口投与することとされ、投与期間は 6 週間とされた。

薬物動態について、各用量の投与 2 週後の血漿中トラフ濃度は、表 19 のとおりであり、本薬未変化体
の血漿中トラフ濃度は用量に比例して増加した。

表 19 保存期 CKD 患者に本薬を反復経口投与したときの未変化体の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

本薬投与量	例数	投与 2 週後
1 mg	16	11.43±6.44
3 mg	17	36.17±20.63
5 mg	14	56.84±34.23

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 54.5% (12/22 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は鼻咽頭炎 5
例、フィブリン D ダイマー増加 3 例、背部痛、血中リン増加各 2 例であった。副作用は 18.2% (4/22 例：
下痢、嘔吐、口渇、フィブリン D ダイマー増加、間質性肺疾患各 1 例〈重複あり〉) に認められた。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4 例（間質性肺疾患、うっ血性心不全、心不全、嘔吐
各 1 例）に認められ、心不全以外の 3 例は投与中止に至った。間質性肺疾患及び嘔吐各 1 例は副作用と
され、転帰は、嘔吐は回復、間質性肺疾患は回復したが後遺症ありとされた。その他の投与中止に至っ
た有害事象は認められなかった。

6.2.4 HD 患者を対象とした臨床試験

6.2.4.1 国内第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2-1：試験番号 MBX1-2 <20 年 月～20 年 月>)

腎性貧血を伴う成人 HD 患者（目標症例数 6 例）を対象に、本薬を単回経口投与したときの本薬未変
化体の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬 15 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 20 のとおりであった。

表 20 HD 患者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

投与群	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
15 mg 群	6	2.17±0.38	1.2 (1.0, 2.0)	19.32±4.42	11.3±2.6

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

6.2.4.2 国内第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-2：試験番号 MBA2-1 <20 年 月～20 年 月>)

腎性貧血を伴う成人 HD 患者（目標症例数 36 例：各群 12 例）を対象に、本薬を反復経口投与したと
きの本薬未変化体の血漿中濃度が検討された。

用法・用量は、本薬を表 21 の用量で 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされ、投与期間は 8 週間と
された。なお、HD 患者を対象とした海外第 I 相試験 (AZ951-U-13-005 試験)¹⁾ 等から、本薬の薬物動
態に血液透析の影響はないことが確認されたことから、本試験の投与タイミングに透析に関する規定は
設定されていない。

¹⁾ 外国人の HD 患者に血液透析の 2 時間前又は血液透析の 2 時間後に本薬 5 mg を単回経口投与。

表 21 本薬の用量

投与群	投与開始～2 週	投与 2～4 週	投与 4～8 週
1 mg 群	1 mg		
3 mg 群	1 mg	3 mg	
5 mg 群	1 mg	3 mg	5 mg

薬物動態について、各投与群の血漿中トラフ濃度は表 22 のとおりであり、本薬未変化体の血漿中トラフ濃度は用量に比例して増加した。

表 22 HD 患者に本薬を反復経口投与したときの未変化体の血漿中トラフ濃度 (ng/mL)

投与群	例数	投与 2 週後	投与 4 週後	投与 6 週後	投与 8 週後
1 mg 群	8	14.22±11.32	17.02±16.22	14.45±9.91	20.76±23.84
3 mg 群	9	13.17±8.00	32.85±29.95	33.98±20.23	36.76±22.30
5 mg 群	8	12.33±4.74 ^{a)}	41.31±37.65	49.15±29.68	46.65±34.11

平均値±標準偏差

a) 7 例

安全性について、有害事象は 1 mg 群 35.7% (5/14 例)、3 mg 群 84.6% (11/13 例)、5 mg 群 69.2% (9/13 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表 23 のとおりであった。副作用は認められなかった。

表 23 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	1 mg 群 (14 例)	3 mg 群 (13 例)	5 mg 群 (13 例)
全有害事象	35.7 (5)	84.6 (11)	69.2 (9)
鼻咽頭炎	21.4 (3)	23.1 (3)	38.5 (5)
口内炎	0 (0)	0 (0)	15.4 (2)
頭痛	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)
そう痒症	0 (0)	15.4 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.16.0 発現割合% (発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は、1 mg 群に 1 例 (挫傷、貧血) 認められ、いずれの事象も治験薬との因果関係が否定された。

6.2.5 海外第 I 相試験 (セベラマー炭酸塩との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-1: 試験番号 AZ951-U-002 <2017 年 1 月～2018 年 12 月> (参考資料))

外国人健康成人 (目標症例数 12 例) を対象に、セベラマー炭酸塩が本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について、セベラマー炭酸塩併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 24 のとおりであり、セベラマー炭酸塩を同時に併用した際に本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の低下が認められた。

表 24 セベラマー炭酸塩併用時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬 投与量	併用薬 (経口投与)	本薬の投与時期	例数	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
25 mg	セベラマー炭酸塩 2,400 mg 1 日 3 回 ^{a)}	セベラマー炭酸塩と 同時	12	0.47 [0.38, 0.58]	0.55 [0.49, 0.61]
		セベラマー炭酸塩の 投与 3 時間後	12	0.89 [0.72, 1.10]	0.94 [0.84, 1.06]
		セベラマー炭酸塩の 投与 1 時間前	12	0.92 [0.74, 1.14]	0.80 [0.71, 0.89]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 投与期 1～4 より構成され、各投与期の初日に、本薬 25 mg 単独投与、本薬 25 mg とセベラマー炭酸塩 2,400 mg を同時投与、セベラマー炭酸塩 2,400 mg 投与 3 時間後に本薬 25 mg 投与又はセベラマー炭酸塩 2,400 mg 投与 1 時間前に本薬 25 mg 投与のいずれかを行った。幾何平均値比は、セベラマー炭酸塩併用時の C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$ / セベラマー炭酸塩非併用時の C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$

6.2.6 海外第 I 相試験（ラパチニブとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4-3：試験番号 AZ951-U-15-009 <2015 年 11 月～2016 年 3 月>〈参考資料〉）

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬は BCRP の基質であることが示唆された（6.1.2.4 参照）ことから、外国人 HD 患者（目標症例数 12 例）を対象に、BCRP 阻害作用を有するラパチニブが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について、ラパチニブ併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 25 のとおりであり、ラパチニブ併用により本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の上昇が認められた。

表 25 ラパチニブ併用時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

本薬投与量	併用薬（経口投与）	例数	C_{max}	$AUC_{0-\infty}$
5 mg	ラパチニブ 250 mg ^{a)}	10	1.29 [1.11, 1.49]	1.32 [1.22, 1.43]

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 1 日目に本薬 5 mg を経口投与、5 日目に本薬 5 mg 及びラパチニブ 250mg を併用投与した。

幾何平均値比は、ラパチニブ併用時の C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$ / ラパチニブ非併用時の C_{max} 又は $AUC_{0-\infty}$

6.2.7 海外第 I 相試験（CYP 基質との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.1-3：試験番号 AZ951-U-003 <20 年 月～20 年 月>〈参考資料〉）

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬の CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用が示唆され（6.1.2.2 参照）、ヒト肝細胞を用いた *in vitro* 試験において本薬の CYP1A2 及び CYP3A4 の mRNA 発現量を抑制した（6.1.2.3 参照）。外国人健康成人を対象に、CYP プローブ基質のカテテルを用いて本薬が CYP 活性に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

各 CYP 基質の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 26 及び 27 のとおりであり、本薬併用により各 CYP 基質の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に影響が認められた。

表 26 本薬併用時の各 CYP 基質の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間]

本薬投与量	CYP 分子種	併用薬 (経口投与) ^{a)}	例数	測定対象	C _{max}	AUC _{0-∞}
25 mg	1A2	カフェイン 200 mg	9	カフェイン	0.99 [0.88, 1.11]	1.61 [1.48, 1.75]
				1,7-ジメチル キサンチン ^{b)}	0.94 [0.89, 0.99]	1.40 [1.29, 1.51]
	2C9	トルブタミド 500 mg		トルブタミド	1.07 [0.96, 1.20]	1.07 [1.01, 1.14]
				カルボキシ トルブタミド ^{c)}	1.02 [0.94, 1.09]	1.05 [1.00, 1.10]
				4-ヒドロキシ トルブタミド ^{c)}	1.00 [0.93, 1.08]	1.04 [0.99, 1.09]
	2C19	オメプラゾール 20 mg		オメプラゾール	1.78 [1.14, 2.80]	0.92 [0.75, 1.14]
				5-ヒドロキシ オメプラゾール ^{d)}	1.59 [1.16, 2.17]	1.11 [1.04, 1.19]
	2D6	デキストロメトर्फアン 30 mg		デキストロ メトर्फアン	1.23 [0.98, 1.55]	1.21 [1.01, 1.44]
				デキストロ ルフアン ^{e)}	0.90 [0.83, 0.99]	1.02 [0.97, 1.07]
	3A4	ミダゾラム 3 mg		ミダゾラム	1.43 [1.30, 1.57]	1.42 [1.24, 1.63]
1-ヒドロキシ ミダゾラム ^{f)}			1.22 [1.04, 1.42]	1.36 [1.17, 1.58]		

a) ー3 日目に CYP 基質を単独投与、1～14 日目に本薬 25 mg 反復投与、15 日目に CYP 基質と本薬 25 mg を併用投与した。

幾何平均値比は、CYP 基質併用時の C_{max} 又は AUC_{0-∞} / CYP 基質非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-∞}

b) カフェインの代謝物

c) トルブタミドの代謝物

d) オメプラゾールの代謝物

e) デキストロメトर्फアンの代謝物

f) ミダゾラムの代謝物

表 27 本薬併用時の各 CYP 基質の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比 [90%信頼区間]

本薬投与量	CYP 分子種	併用薬 (経口投与) ^{a)}	例数	測定対象	C _{max}	AUC _{0-∞}
50 mg	1A2	カフェイン 200 mg	8	カフェイン	1.06 [0.93, 1.20]	1.63 [1.49, 1.78]
				1,7-ジメチル キサンチン ^{b)}	0.92 [0.87, 0.97]	1.43 [1.32, 1.54]
	2C9	トルブタミド 500 mg		トルブタミド	0.98 [0.87, 1.10]	1.03 [0.96, 1.09]
				カルボキシ トルブタミド ^{c)}	1.06 [0.98, 1.14]	1.12 [1.07, 1.17]
				4-ヒドロキシ トルブタミド ^{c)}	1.06 [0.97, 1.15]	1.20 [1.14, 1.27]
	2C19	オメプラゾール 20 mg		オメプラゾール	1.03 [0.64, 1.66]	0.71 [0.52, 0.98]
				5-ヒドロキシ オメプラゾール ^{d)}	1.09 [0.79, 1.52]	1.15 [1.07, 1.23]
	2D6	デキストロメトर्फアン 30 mg		デキストロ メトर्फアン	1.89 [1.50, 2.37]	1.72 [1.44, 2.06]
				デキストロ ルフアン ^{e)}	0.83 [0.76, 0.90]	1.04 [0.99, 1.09]
	3A4	ミダゾラム 3 mg		ミダゾラム	1.42 [1.28, 1.57]	1.63 [1.39, 1.90]
1-ヒドロキシ ミダゾラム ^{f)}			1.23 [1.05, 1.45]	1.39 [1.17, 1.64]		

a) ー3 日目に CYP 基質を単独投与、1～14 日目に本薬 50mg 反復投与、15 日目に CYP 基質と本薬 50mg を併用投与した。

幾何平均値比は、CYP 基質併用時の C_{max} 又は AUC_{0-∞} / CYP 基質非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-∞}

b) カフェインの代謝物

c) トルブタミドの代謝物

d) オメプラゾールの代謝物

e) デキストロメトर्फアンの代謝物

f) ミダゾラムの代謝物

6.2.8 QT/QTc 評価試験 (CTD 5.3.4.1-1 : 試験番号 AZ951-U-011 <20 年 月~20 年 月>)

外国人健康成人 (目標症例数 52 例) を対象に、本薬単回経口投与時の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二重盲検 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 20、150 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 7 日間とされた。

本薬 20 及び 150 mg 投与時の QTcI のベースラインからの変化量のプラセボ投与時との差 ($\Delta\Delta\text{QTcI}$) の両側 90%信頼区間の上限値はそれぞれ 3.7 及び 4.4 ms であり、いずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与 1~4 時間後での $\Delta\Delta\text{QTcI}$ の両側 90%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、分析感度を有すると判断された。

本薬を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 28 のとおりであった。

表 28 本薬を単回経口投与した時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	$C_{\max}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$t_{\max}^{\text{a)}$ (h)	$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)
20 mg	51	2.07 $\pm$ 0.49	1.5 (0.5, 4.0)	10.80 $\pm$ 3.21 ^{b)}
150 mg	52	14.80 $\pm$ 3.92	1.0 (0.5, 6.0)	71.50 $\pm$ 28.70 ^{c)}

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値) b) 49 例 c) 50 例

安全性について、有害事象はプラセボ投与期 10.0% (5/50 例)、20 mg 投与期 9.8% (5/51 例)、150 mg 投与期 28.8% (15/52 例) 及びモキシフロキサシン投与期 18.8% (9/48 例) に認められた。いずれかの投与期で 3 例以上に認められた事象は表 29 のとおりであった。治験の中止に至った有害事象は、プラセボ投与期 4.0% (2/50 例: 頭痛、蕁麻疹各 1 例)、150 mg 投与期 1.9% (1/52 例: 起立性低血圧 1 例) に認められ、蕁麻疹及び起立性低血圧各 1 例は副作用とされた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 29 いずれかの投与期で 3 例以上に認められた有害事象

	20 mg 投与期 (51 例)	150 mg 投与期 (52 例)	プラセボ投与期 (50 例)	モキシフロキサシン 投与期 (48 例)
全有害事象	9.8 (5)	28.8 (15)	10.0 (5)	18.8 (9)
頭痛	2.0 (1)	15.4 (8)	4.0 (2)	8.3 (4)
悪心	0 (0)	9.6 (5)	2.0 (1)	4.2 (2)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (例数)

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、本薬の薬物動態に BCRP を阻害する薬剤の併用が及ぼす影響について、以下のように説明している。

AZ951-U-15-009 試験において、BCRP を阻害するラパチニブとの併用により本薬の $C_{\max}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 28.5% 及び 32.1% 上昇することが示された (6.2.6 参照)。健康成人を対象とした反復投与試験では本薬 25 mg 投与時の安全性が確認されている (6.2.1 参照)。HD 患者に本薬の最大臨床推奨用量である 8 mg/日を反復経口投与したときの推定曝露量 ($C_{\max}$: 1.15 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_t : 10.30 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) を踏まえると、BCRP を阻害する薬剤との併用により本薬の曝露量が上昇しても、安全性が確認されている本薬 25 mg 反復投与時の曝露量 ($C_{\max}$: 3.37 $\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_t : 14.45 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) を超えないと考えられた。また、本薬の臨床試験において、患者背景因子としてシクロスポリン、エルトロノボパグ等の BCRP を阻害する薬剤の併用が安全性に及ぼす影響を検討した結果、BCRP を阻害する薬剤併用例は 3 例と少

なかったものの、薬剤併用例で明らかな安全性上の懸念は認められなかった。以上より、ラパチニブとの相互作用試験における本薬の曝露量の上昇の程度は大きくはないと考えられ、本薬は Hb 値を定期的にモニタリングし、Hb 値に応じて適宜用量調節する薬剤であることを踏まえると、現時点では本薬と BCRP を阻害する薬剤を併用することに特段問題はなく、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

また、AZ951-U-002 試験において、本薬とセベラマー炭酸塩を同時に併用した際に本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ がそれぞれ 53% 及び 45% 低下したものの、セベラマー炭酸塩の投与 3 時間後に本薬を投与した場合、及びセベラマー炭酸塩の投与 1 時間前に本薬を投与した場合には、本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さかった。本薬とセベラマー炭酸塩との相互作用は、本薬のイオン化したカルボン酸が、セベラマーとイオン結合することによるものと考えられ、セベラマー炭酸塩以外のリン吸着薬も同様に、本薬と同時服用時の本薬の薬物動態への影響は否定できない。ただし、セベラマー炭酸塩等のリン吸着薬の用法は食直前又は食直後投与であり、用法が食前又は就寝前投与である本薬と同時服用されることはないと考えられ、本薬の薬物動態に対する影響を回避できるため、申請者は添付文書で注意喚起する必要はないと考えている。

機構は、以下のように考える。

本薬と BCRP を阻害する薬剤との併用について添付文書で注意喚起しないとの申請者の対応に問題はない。一方、セベラマー炭酸塩等のリン吸着薬について、本薬及びリン吸着薬の臨床使用時に、両薬剤の服用タイミングが近接し相互作用が生じる可能性は否定できないと考えることから、本薬とセベラマー炭酸塩等のリン吸着薬を併用する際は適切な間隔を設ける必要がある旨を添付文書で注意喚起する必要がある。

6.R.2 本薬が他剤の薬物動態に及ぼす影響について

申請者は、CYP の基質となる薬剤の薬物動態に本薬が及ぼす影響について、以下のように説明している。

CYP カクテル基質を用いた AZ951-U-003 試験において、本薬併用により各 CYP 基質の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に影響が認められたものの、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験において、本薬の CYP 分子種に対する IC_{50} 値は、いずれの分子種に対しても 100 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、時間依存的阻害も認められなかった（6.1.2.2 参照）ことから、臨床での薬物相互作用の懸念は低いと考えられる。また、本薬の臨床用量（1～8 mg）と比較して高用量（25 及び 50 mg）で実施されたこと等から、臨床用量では本薬の CYP 酵素活性に対する影響は小さくなると考えられる。以上より、現時点では各 CYP 基質薬の曝露に対する本薬の影響は小さく、各 CYP 基質薬との併用に伴う安全性上の懸念は低いと考えられ、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、国内臨床試験 9 試験が提出された（表 30）。

表 30 有効性及び安全性に関する主な評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	投与群：投与例数
II	MBA3-1	保存期 CKD 患者	パート 1 (6 週まで) 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 パート 2 (6~30 週) 非盲検 非対照	30 週間	パート 1 貧血改善グループ プラセボ群：23 例 2 mg 群：24 例 4 mg 群：24 例 6 mg 群：23 例 切替えグループ プラセボ群：26 例 2 mg 群：26 例 4 mg 群：27 例 6 mg 群：27 例 パート 2 貧血改善グループ 本薬：77 例 切替えグループ 本薬：90 例
II	MBA3-2	ESA 休業中の HD 患者	パート 1 (6 週まで) 無作為化 二重盲検 並行群間比較 パート 2 (6~30 週) 非盲検 非対照	30 週間	パート 1 2 mg 群：24 例 4 mg 群：24 例 6 mg 群：23 例 パート 2 本薬：50 例
II	MBA3-3	ESA 前治療ありの HD 患者	パート 1 (6 週まで) 無作為化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較 パート 2 (6~30 週) 非盲検 非対照	30 週間	パート 1 プラセボ群：22 例 2 mg 群：21 例 4 mg 群：20 例 6 mg 群：22 例 パート 2 本薬：63 例
III	MBA4-4	保存期 CKD 患者	無作為化 非盲検 実薬対照 並行群間比較	24 週間	本薬群：107 例 DA 群：109 例
III	MBA4-1	保存期 CKD 患者	非盲検 非対照	52 週間	本薬：132 例
III	MBA4-5	ESA 前治療ありの HD 患者	無作為化 二重盲検 実薬対照 並行群間比較	24 週間	本薬群：87 例 DA 群：86 例
III	MBA4-6	ESA 前治療なしの HD 患者	非盲検 非対照	24 週間	本薬：34 例
III	MBA4-2	ESA 前治療ありの HD 患者	非盲検 非対照	52 週間	本薬：136 例
III	MBA4-3	PD 患者	非盲検 非対照	52 週間	本薬：42 例

7.1 第 II 相試験

7.1.1 保存期 CKD 患者を対象とした第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-1：試験番号 MBA3-1 <2015 年 5 月～2016 年 9 月>)

腎性貧血を伴う成人保存期 CKD 患者 (表 31) (目標症例数 160 例：各群 20 例) を対象に、本薬の用量反応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プラセボ対照並行群間比較試験が国内 54 施設で実施された。

表 31 主な選択・除外基準

<主な選択基準>	
・20歳以上で、スクリーニングから治験終了まで、透析導入又は腎移植の必要がない保存期 CKD 患者（スクリーニング時の eGFR が 60 mL/分/1.73m ² 未満）	
・TSAT が 20%超又は血清フェリチン値が 50 ng/mL 超	
【貧血改善グループ】	
・スクリーニング前の 12 週以内に ESA を投与されておらず、スクリーニング時及びその 2 週後の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下、かつ Hb 値の差が 1.0 g/dL 以内。平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下を満たさない場合は、スクリーニング時及びその 2 週後の Hb 値の差が 1.0 g/dL 以内で、スクリーニング時及びその 2 週後と治験薬投与開始時の平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下であり、それぞれの Hb 値の差が 1.0 g/dL 以内	
【切替えグループ】	
・スクリーニングの 8 週以上前から同一の ESA を投与されており、ESA の投与間隔が 2 又は 4 週間で、スクリーニング前の直近 2 回の ESA の 1 回投与量が一定	
・スクリーニング時及びその 2 週後の平均 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下、かつ Hb 値の差が 1.0 g/dL 以内。平均 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を満たさない場合は、スクリーニング時及びその 2 週後の Hb 値の差が 1.0 g/dL 以内で、スクリーニング時及びその 2 週後と治験薬投与開始時の平均 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であり、それぞれの Hb 値の差が 1.0 g/dL 以内	
<主な除外基準>	
・スクリーニングの 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞（無症候性を除く）、静脈血栓塞栓症を発症した患者	
・糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者	

本試験は、6 週間のパート 1（無作為化二重盲検並行群間比較を行う初期投与期）及び 24 週間のパート 2（非盲検非対照での継続投与期）の 2 つのパートで構成され、被験者を 2 つのグループ（貧血改善グループ：ESA 前治療なしの被験者、切替えグループ：ESA 前治療ありの被験者）に分けて実施された。

用法・用量は、いずれのグループにおいても、パート 1 では、プラセボ、本薬 2、4 又は 6 mg を 1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与することとされた。パート 2 ではプラセボ群も本薬に切り替えることとされ、本薬の用量は、投与 6 週時の Hb 値が 8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の場合は 4 mg/日、12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の場合は 2 mg/日とされ、投与 10 週以降は Hb 値が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように、表 32 を参考に 2～8 mg/日の範囲で 1 段階（2 mg）ずつ調節することとされた。なお、用量調節の判断は 4 週毎に行うこととされた。

表 32 用量調節方法

Hb 値 (g/dL)	調節方法
13.0 以上	休業 休業後に再開する場合は、Hb 値が 12.0 g/dL 以下に低下した後に 1 段階減量して投与を再開する。ただし、最低用量を投与している場合は休業せずに中止する。
12.0 超 13.0 未満	1 段階減量 ただし、最低用量を投与している場合は用量を維持する。
10.0 以上 12.0 以下 (目標範囲)	用量を維持 ただし、4 週前からの Hb 値変化量が ±1.0 g/dL を超える場合は、Hb 値の推移等を勘案し、用量を変更することも可能とする。
10.0 未満	1 段階増量 ただし、4 週前からの Hb 値増加が 1.0 g/dL 以上の場合は用量を維持する。

貧血改善グループについて、無作為に割り付けられた 94 例全例（プラセボ群 23 例、2 mg 群 24 例、4 mg 群 24 例、6 mg 群 23 例）に治験薬が投与され、パート 1 の安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。パート 1 での中止例は 17 例（2 mg 群 3 例、4 mg 群 2 例、6 mg 群 12 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」1 例（2 mg 群）、「Hb 値が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超えて上昇」15 例（2 mg 群 2 例、4 mg 群 2 例、6 mg 群 11 例）、「医師判断」1 例（6 mg 群）であった。パート 1 を完了した 77 例全例がパート 2 に移行し、パート 2 の安全性解析対象集団とされた。パート 2 での中止例は 11 例であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」2 例、「Hb 値が 13.0 g/dL 以上、次の観察日の Hb 値が 12 g/dL 超」4 例、「維持透析療法導入又は腎移植が必要」2 例、「医師判断」3 例であった。

パート1における有効性について、主要評価項目である投与6週後までの週あたりのHb値上昇速度は表33のとおりであり、Hb値上昇速度に本薬の用量反応性が認められた ($p < 0.0001$ 、傾向検定、有意水準片側2.5%)。

表33 パート1における週あたりのHb値上昇速度 (FAS)

	プラセボ群 (23例)	2 mg 群 (24例)	4 mg 群 (24例)	6 mg 群 (23例)	p 値 ^{a)}
Hb 値上昇速度 (g/dL/週) (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.023±0.034	0.137±0.034	0.193±0.034	0.440±0.037	$p < 0.0001$

a) 投与群及び投与群と時間の交互作用を固定効果、切片及び時間を変量効果とした混合効果モデルを用いた単調増加の傾向検定、対比の係数：(-3、-1、1、3)、有意水準片側2.5%

パート1における安全性について、有害事象は、プラセボ群34.8% (8/23例)、2 mg 群50.0% (12/24例)、4 mg 群33.3% (8/24例)、6 mg 群56.5% (13/23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表34のとおりであった。副作用は2 mg 群12.5% (3/24例：腹部不快感、下痢、顔面浮腫、血中コレステロール減少、発疹各1例〈重複あり〉)、4 mg 群12.5% (3/24例：血圧上昇、高リン酸塩血症、高血圧各1例)、6 mg 群17.4% (4/23例：心肥大、血中副甲状腺ホルモン増加、尿中蛋白陽性、ざ瘡、高血圧各1例〈重複あり〉)に認められた。

表34 パート1のいずれかの群で2例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (23例)	2 mg 群 (24例)	4 mg 群 (24例)	6 mg 群 (23例)
全有害事象	34.8 (8)	50.0 (12)	33.3 (8)	56.5 (13)
高血圧	0 (0)	0 (0)	4.2 (1)	13.0 (3)
鼻咽頭炎	4.3 (1)	16.7 (4)	12.5 (3)	0 (0)
下痢	0 (0)	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

パート1において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は4 mg 群に1例 (末梢動脈閉塞性疾患) 認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、2 mg 群に1例 (発疹、顔面浮腫) 認められた。いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。

パート2に移行した77例において、パート1及びパート2を通じて、有害事象は、77.9% (60/77例)に認められ、5%以上に認められた事象は表35のとおりであった。副作用は18.2% (14/77例)に認められた。2例以上に認められた副作用は網膜出血 (2例) であった。

表35 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	パート2移行例 (77例)
全有害事象	77.9 (60)
鼻咽頭炎	33.8 (26)
高血圧	7.8 (6)
便秘	6.5 (5)
背部痛	5.2 (4)
関節痛	5.2 (4)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

パート2移行例において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は6.5% (5/77例：末梢動脈閉塞性疾患、単径ヘルニア、大動脈解離、大腸ポリープ、結腸癌、うつ血性心不全各1例〈重複あり〉)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。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は大動脈解離、うつ血性心不全各1例であった。

その他の投与中止に至った事象は認められなかった。

切替えグループについて、無作為に割り付けられた 107 例（プラセボ群 26 例、2 mg 群 27 例、4 mg 群 27 例、6 mg 群 27 例）のうち、医師判断で治験薬投与開始前に治験を中止した 2 mg 群の 1 例を除く 106 例（プラセボ群 26 例、2 mg 群 26 例、4 mg 群 27 例、6 mg 群 27 例）に治験薬が投与され、パート 1 の安全性解析対象集団とされた。106 例のうち、有効性に関する検査が 2 回未満であった 3 例（プラセボ群 2 例、6 mg 群 1 例）を除く 103 例（プラセボ群 24 例、2 mg 群 26 例、4 mg 群 27 例、6 mg 群 26 例）が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。パート 1 での中止例は 9 例（プラセボ群 2 例、4 mg 群 2 例、6 mg 群 5 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」1 例（プラセボ群）、「服薬不遵守」1 例（プラセボ群）、「維持透析療法導入又は腎移植が必要」1 例（4 mg 群）、「Hb 値が直近 4 週以内の検査から 2.0 g/dL を超えて上昇」3 例（6 mg 群）、「Hb 値が 13.0 g/dL 以上」1 例（6 mg 群）、「医師判断」1 例（4 mg 群）、「被験者の申し出」1 例（6 mg 群）であった。パート 1 を完了した 97 例のうち 90 例がパート 2 に移行し、パート 2 の安全性解析対象集団とされた。パート 2 での中止例は 13 例であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」4 例、「Hb 値が 13.0 g/dL 以上、次の観察日の Hb 値が 12 g/dL 超」1 例、「Hb 値が 8.0 g/dL 未満」1 例、「維持透析療法導入又は腎移植が必要」3 例、「被験者の申し出」1 例、「医師判断」3 例であった。

パート 1 における有効性について、主要評価項目である「投与終了時とその 1 時点前の平均 Hb 値がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した被験者の割合」は、表 36 のとおりであり、いずれの本薬群においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

表 36 投与終了時とその 1 時点前の平均 Hb 値がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した被験者の割合 (FAS)

		プラセボ群 (24 例)	2 mg 群 (26 例)	4 mg 群 (27 例)	6 mg 群 (26 例)
ベースラインの平均 Hb 値 (g/dL)	平均値±標準偏差	10.73±0.61	10.89±0.57	10.73±0.71	10.53±0.63
投与終了時とその 1 時点前の 平均 Hb 値 (g/dL)	平均値±標準偏差	9.70±0.86	10.48±1.00	11.10±1.15	11.40±1.10
ベースライン±1.0 g/dL 以内を達成 した被験者の割合	% (例数)	54.2 (13)	80.8 (21)	70.4 (19)	50.0 (13)
p 値 ^{a)}		—	0.0619	0.2331	0.8239

a) Fisher の正確検定、有意水準片側 2.5%、並べ替え検定により多重性を調整

パート 1 における安全性について、有害事象は、プラセボ群 19.2% (5/26 例)、2 mg 群 19.2% (5/26 例)、4 mg 群 18.5% (5/27 例)、6 mg 群 40.7% (11/27 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた事象は表 37 のとおりであった。副作用はプラセボ群 3.8% (1/26 例：全身性そう痒症)、2 mg 群 3.8% (1/26 例：腹部不快感、食欲減退各 1 例〈重複あり〉)、4 mg 群 7.4% (2/27 例：心拡大、背部痛、そう痒症、高血圧各 1 例〈重複あり〉)、6 mg 群 7.4% (2/27 例：便秘、悪心、プロトロンビン時間延長各 1 例〈重複あり〉) に認められた。

表 37 パート 1 においていずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (26 例)	2 mg 群 (26 例)	4 mg 群 (27 例)	6 mg 群 (27 例)
全有害事象	19.2 (5)	19.2 (5)	18.5 (5)	40.7 (11)
鼻咽頭炎	0 (0)	3.8 (1)	0 (0)	18.5 (5)
悪心	3.8 (1)	0 (0)	0 (0)	11.1 (3)
便秘	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7.4 (2)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

パート 1 において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群に 1 例（洞停止、腎不全、心不全）、2 mg 群に 1 例（気管支炎）、4 mg 群に 2 例（網膜剥離、腎嚢胞感染）認められたが、いずれ

も治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象はプラセボ群の洞停止であった。

その他の投与中止に至った事象は認められなかった。

パート2に移行した90例において、パート1及びパート2を通じて、有害事象は80.0% (72/90例) に認められ、5%以上に認められた事象は鼻咽頭炎 (26.7% (24/90例))、高カリウム血症 (6.7% (6/90例))、高血圧 (5.6% (5/90例)) であった。副作用は17.8% (16/90例) に認められた。2例以上に認められた副作用は高血圧、フィブリンDダイマー増加各3例、心拡大2例であった。

パート2移行例において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は12.2% (11/90例: 腎盂腎炎、敗血症、腎後性腎不全、深部静脈血栓症、網膜剥離、半月板損傷、骨癌、細菌性気管支炎、末梢性浮腫、急性膵炎、意識消失、完全房室ブロック、サルコイドーシス、腸炎各1例 (重複あり)) に認められた。深部静脈血栓症、骨癌は副作用とされ、転帰は深部静脈血栓症が回復、骨癌が未回復であった。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は深部静脈血栓症であった。

その他の投与中止に至った事象は3例 (黄斑浮腫、末梢性浮腫、新生血管加齢黄斑変性) 認められ、末梢性浮腫、新生血管加齢黄斑変性は副作用とされた。転帰はいずれも回復であった。

7.1.2 ESA 休薬中の HD 患者を対象とした第 II 相試験 (CTD 5.3.5.2-3 : 試験番号 MBA3-2 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

ESA を一定期間休薬中の腎性貧血を伴う成人 HD 患者 (表 38) (目標症例数 60 例 : 各群 20 例) を対象に、本薬の用量反応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 16 施設で実施された。

表 38 主な選択・除外基準

<主な選択基準>
・20 歳以上で、スクリーニングの 12 週以上前から安定して週 3 回の HD 治療を受けている CKD 患者
・スクリーニング前の 8 週以内に ESA を投与されており、スクリーニング時の透析前 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下、ESA を 7 日以上休薬した後の透析前 Hb 値が 8.5 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満で、かつスクリーニング時の Hb 値に対して 0.5 g/dL 以上低下
・TSAT が 20% 超又は血清フェリチン値が 75 ng/mL 超
<主な除外基準>
・スクリーニングの 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞 (無症候性を除く)、静脈血栓塞栓症を発症した患者
・糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置 (光凝固療法、硝子体手術) が予定されている患者

本試験は、6 週間のパート 1 (無作為化二重盲検並行群間比較を行う初期投与期) 及び 24 週間のパート 2 (非盲検非対照での継続投与期) の 2 つのパートで構成された。

用法・用量は、パート 1 では本薬 2、4 又は 6 mg を 1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与することとされた。パート 2 の用量は、投与 6 週時の Hb 値が 8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の場合は 4 mg/日、12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の場合は 2 mg/日とされ、投与 10 週以降は Hb 値が目標範囲 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) に維持されるように、表 32 を参考に 2~8 mg/日の範囲で 1 段階 (2 mg) ずつ調節することとされた。なお、用量調節の判断は 4 週毎に行うこととされた。

無作為に割り付けられた 71 例全例 (2 mg 群 24 例、4 mg 群 24 例、6 mg 群 23 例) に治験薬が投与され、パート 1 の安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。パート 1 での中止例は 17 例 (2 mg 群 10 例、4 mg 群 3 例、6 mg 群 4 例) であり、中止理由の内訳は「Hb 値が 8.0 g/dL 未満」10 例 (2 mg 群 7 例、4 mg 群 2 例、6 mg 群 1 例)、「Hb 値が直近 4 週以内の検査か

ら 2.0 g/dL を超えて増加」3 例（4 mg 群 1 例、6 mg 群 2 例）、「医師判断」3 例（2 mg 群 2 例、6 mg 群 1 例）、「被験者の申し出」1 例（2 mg 群）であった。パート 1 を完了した 54 例のうち 50 例がパート 2 に移行した。パート 2 に移行した 50 例全例がパート 2 の安全性解析対象集団とされた。パート 2 での中止例は 4 例であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」2 例、「被験者の申し出」1 例、「医師判断」1 例であった。

パート 1 における有効性について、主要評価項目である投与 6 週後までの週あたりの Hb 値上昇速度は表 39 のとおりであり、Hb 値上昇速度に本薬の用量反応性が認められた（ $p < 0.0001$ 、傾向検定、有意水準片側 2.5%）。

表 39 パート 1 における週あたりの Hb 値上昇速度（FAS）

	2 mg 群 (24 例)	4 mg 群 (24 例)	6 mg 群 (23 例)	p 値 ^{a)}
Hb 値上昇速度 (g/dL/週) (最小二乗平均値±標準誤差)	-0.168±0.045	0.094±0.044	0.158±0.045	$p < 0.0001$

a) 投与群及び投与群と時間の交互作用を固定効果、切片及び時間を変量効果とした混合効果モデルを用いた単調増加の傾向検定、対比の係数：（-1、0、1）、有意水準片側 2.5%

パート 1 における安全性について、有害事象は、2 mg 群 41.7%（10/24 例）、4 mg 群 41.7%（10/24 例）、6 mg 群 60.9%（14/23 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表 40 のとおりであった。副作用は 2 mg 群 8.3%（2/24 例：便秘、起立性低血圧各 1 例）、6 mg 群 4.3%（1/23 例：便秘）に認められた。

表 40 パート 1 においていずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	2 mg 群 (24 例)	4 mg 群 (24 例)	6 mg 群 (23 例)
全有害事象	41.7 (10)	41.7 (10)	60.9 (14)
鼻咽頭炎	16.7 (4)	12.5 (3)	13.0 (3)
下痢	0 (0)	8.3 (2)	4.3 (1)
嘔吐	0 (0)	8.3 (2)	4.3 (1)
穿刺部位腫脹	8.3 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合%（発現例数）

パート 1 において、死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2 mg 群に 1 例（胃癌）認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

パート 2 に移行した 50 例において、パート 1 及びパート 2 を通じて、有害事象は 88.0%（44/50 例）に認められ、5%以上に認められた事象は表 41 のとおりであった。副作用は 4.0%（2/50 例：便秘、フィブリン D ダイマー増加各 1 例）に認められた。

表 41 パート 2 移行例において 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	パート 2 移行例 (50 例)
全有害事象	88.0 (44)
鼻咽頭炎	40.0 (20)
嘔吐	14.0 (7)
挫傷	12.0 (6)
下痢	12.0 (6)
背部痛	6.0 (3)
擦過傷	6.0 (3)
フィブリン D ダイマー増加	6.0 (3)
高リン酸塩血症	6.0 (3)
高血圧	6.0 (3)
四肢痛	6.0 (3)
そう痒症	6.0 (3)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

パート 2 移行例において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 14.0% (7/50 例：腰部脊柱管狭窄症、変形性関節症、足骨折、心不全、大腸ポリープ、直腸 S 状結腸癌、喘息、末梢動脈閉塞性疾患、冠動脈狭窄、急性心筋梗塞、脳梗塞、完全房室ブロック各 1 例〈重複あり〉) 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。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は直腸 S 状結腸癌、脳梗塞各 1 例であった。

その他の投与中止に至った事象は認められなかった。

7.1.3 ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした第 II 相試験 (CTD 5.3.5.1-3 : 試験番号 MBA3-3 <2015 年 5 月～2016 年 6 月>)

ESA 前治療ありの腎性貧血を伴う成人 HD 患者 (表 42) (目標症例数 80 例：各群 20 例) を対象に、本薬の用量反応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プラセボ対照並行群間比較試験が国内 16 施設で実施された。

表 42 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・20 歳以上で、スクリーニングの 12 週以上前より安定して週 3 回の HD 治療を受けている CKD 患者 ・スクリーニングの 4 週以上前から同一の ESA を投与されており、ESA の投与間隔が 2 週間以内、週あたりの総投与量が一定 ・スクリーニング時及びその 2 週後の透析前平均 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下で、かつ Hb 値の差が 1.0 g/dL 以内 ・TSAT が 20%超又は血清フェリチン値が 75 ng/mL 超 <主な除外基準> ・スクリーニングの 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞（無症候性を除く）、静脈血栓塞栓症を発症した患者 ・糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者
--

本試験は、6 週間のパート 1（無作為化二重盲検並行群間比較を行う初期投与期）及び 24 週間のパート 2（非盲検非対照での継続投与期）の 2 つのパートで構成された。

用法・用量は、パート 1 ではプラセボ、本薬 2、4 又は 6 mg を 1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与することとされた。パート 2 ではプラセボ群も本薬に切り替えることとされ、本薬の用量は、投与 6 週時の Hb 値が 8.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の場合は 4 mg/日、12.0 g/dL 超 13.0 g/dL 未満の場合は 2 mg/日とされ、投与 10 週以降は Hb 値が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように、表 32 を参考に 2～8 mg/日の範囲で 1 段階（2 mg）ずつ調節することとされた。なお、用量調節の判断は 4 週毎に行うこととされた。

無作為に割り付けられた 85 例全例（プラセボ群 22 例、2 mg 群 21 例、4 mg 群 20 例、6 mg 群 22 例）に治験薬が投与され、パート 1 の安全性解析対象集団とされた。有効性に関する検査が 2 回未満であっ

た3例(2 mg 群2例、6 mg 群1例)を除く82例(プラセボ群22例、2 mg 群19例、4 mg 群20例、6 mg 群21例)がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。パート1での中止例は17例(プラセボ群5例、2 mg 群4例、4 mg 群1例、6 mg 群7例)であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」3例(プラセボ群1例、2 mg 群1例、6 mg 群1例)、「Hb値が8.0 g/dL未満」3例(プラセボ群3例)、「Hb値が直近4週以内の検査から2.0 g/dLを超えて上昇」4例(2 mg 群1例、6 mg 群3例)、「Hb値が13.0 g/dL以上」2例(4 mg 群、6 mg 群各1例)、「対象として不適切」3例(2 mg 群2例、6 mg 群1例)、「医師判断」2例(プラセボ群1例、本薬6 mg 群1例)であった。パート1を完了した68例のうち63例がパート2に移行した。パート2に移行した63例全例がパート2の安全性解析対象集団とされた。パート2での中止例は8例であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」4例、「Hb値が8.0 g/dL未満」1例、「被験者の申し出」1例、「医師判断」2例であった。

パート1における有効性について、主要評価項目である「投与終了時とその1時点前の平均Hb値がベースライン±1.0 g/dL以内を達成した被験者の割合」は表43のとおりであり、いずれの本薬群においてもプラセボ群との間に有意な差は認められなかった。

表43 投与終了時とその1時点前の平均Hb値がベースライン±1.0 g/dL以内を達成した被験者の割合 (FAS)

		プラセボ群 (22例)	2 mg 群 (19例)	4 mg 群 (20例)	6 mg 群 (21例)
ベースラインの平均Hb値 (g/dL)	平均値±標準偏差	10.54±0.64	10.39±0.50	10.59±0.65	10.48±0.60
投与終了時とその1時点前の 平均Hb値 (g/dL)	平均値±標準偏差	9.27±1.23	9.77±1.15	10.97±1.15	11.37±1.02
ベースライン±1.0 g/dL以内を達成 した被験者の割合	% (例数)	27.3 (6)	63.2 (12)	60.0 (12)	52.4 (11)
p値 ^{a)}		—	0.0311	0.0457	0.1189

a) Fisherの正確検定、有意水準片側2.5%、並べ替え検定により多重性を調整

パート1における安全性について、有害事象は、プラセボ群63.6% (14/22例)、2 mg 群33.3% (7/21例)、4 mg 群60.0% (12/20例)、6 mg 群54.5% (12/22例)に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた事象は表44のとおりであった。副作用はプラセボ群18.2% (4/22例：悪心、口腔内不快感、肝酵素上昇、脳梗塞各1例)、2 mg 群9.5% (2/21例：悪心、肺腫瘍各1例)、4 mg 群5.0% (1/20例：そう痒症)、6 mg 群9.1% (2/22例：シャント閉塞、フィブリンDダイマー増加各1例)に認められた。

表44 パート1においていずれかの群で2例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (22例)	2 mg 群 (21例)	4 mg 群 (20例)	6 mg 群 (22例)
全有害事象	63.6 (14)	33.3 (7)	60.0 (12)	54.5 (12)
鼻咽頭炎	13.6 (3)	9.5 (2)	15.0 (3)	13.6 (3)
便秘	4.5 (1)	9.5 (2)	5.0 (1)	0 (0)
下痢	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver.18.0、発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬6 mg 群に1例(大脳基底核梗塞及び網膜静脈閉塞)認められたが、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、プラセボ群1例(脳梗塞)、2 mg 群1例(悪心)、6 mg 群1例(大脳基底核梗塞)に認められた。プラセボ群の脳梗塞、2 mg 群の悪心は副作用とされたが、いずれも軽度であり、転帰は回復であった。

パート2に移行した63例において、パート1及びパート2を通じて、有害事象は95.2% (60/63例)に認められ、5%以上に認められた事象は表45のとおりであった。副作用は11.1% (8/63例：冠動脈狭

窄、慢性胃炎、便秘、フィブリン D ダイマー増加、異常感覚、不正子宮出血、そう痒症、高血圧各 1 例（重複あり））に認められた。

表 45 パート 2 移行例において 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	パート 2 移行例 (63 例)
全有害事象	95.2 (60)
鼻咽頭炎	46.0 (29)
上気道感染	11.1 (7)
便秘	11.1 (7)
口腔咽頭痛	7.9 (5)
そう痒症	7.9 (5)
下痢	7.9 (5)
擦過傷	7.9 (5)
関節痛	6.3 (4)
挫傷	6.3 (4)
創傷	6.3 (4)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合%（発現例数）

パート 2 移行例において死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 9.5%（6/63 例：肺炎 2 例、扁桃炎、結腸癌、脊髄症、処置による高血圧、冠動脈狭窄、心室性頻脈、頭位性回転性めまい、硬膜下血腫、頸椎部脊髄損傷、脳血腫各 1 例（重複あり））に認められた。冠動脈狭窄は副作用とされたが、転帰は回復であった。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は、硬膜下血腫、頸椎部脊髄損傷、脳血腫、結腸癌各 1 例であった。

その他の投与中止に至った有害事象は 2 例（異常感覚、不正子宮出血各 1 例）に認められ、いずれも副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.2 第 III 相試験

7.2.1 保存期 CKD 患者を対象とした第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 MBA4-4 <20 年 月～20 年 月>）

腎性貧血を伴う成人保存期 CKD 患者（表 46）（目標症例数 200 例：各群 100 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 69 施設で実施された。

表 46 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・20 歳以上で、スクリーニングから治験終了まで、透析導入又は腎移植の必要がない保存期 CKD 患者（スクリーニング時の eGFR が 60 mL/分/1.73m²未満） ・TSAT が 20%超又は血清フェリチン値が 50 ng/mL 超 【ESA 前治療なしの患者】 ・スクリーニングの 12 週前から ESA を投与されておらず、スクリーニング及びその 2 週後の Hb 値がそれぞれ 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下かつ Hb 値の差の絶対値が 1.0 g/dL 以内 【ESA 前治療ありの患者】 ・スクリーニングの 8 週以上前から同一の ESA を投与されており、スクリーニング前の直近 2 回の投与間隔及び 1 回投与量が一定 ・スクリーニング時及びその 2 週後の Hb 値がそれぞれ 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下かつ Hb 値の差の絶対値が 1.0 g/dL 以内 <主な除外基準> ・スクリーニングの 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞（無症候性を除く）、静脈血栓塞栓症を発症した患者 ・糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者

用法・用量は、Hb 値が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように、本薬又は DA を表 47 に従って 24 週間投与することとされた。なお、用量調節の判断は、投与 4 週以降、4 週毎に行うこととされた。

表 47 用法・用量

本薬群		DA 群			
投与方法	1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与	2 週又は 4 週に 1 回皮下投与			
初回用量	2 mg	ESA 前治療なしの患者：30 μg/2 週			
		ESA 前治療ありの患者：			
		切替え前 ESA が DA の場合、同一の用法・用量を継続			
		切替え前 ESA が rHuEPO 及び CERA の場合、用量に応じて下表のとおり選択			
		前治療薬	前治療薬の用量	DA 初回用量	
		rHuEPO	6,000 IU/2 週	30 μg/2 週	
			12,000 IU/4 週	30 μg/2 週	
			12,000 IU/2 週	60 μg/2 週	
CERA	■ μg/■ 週	■ μg/■ 週			
	■ μg/■ 週	■ μg/■ 週			
	■ μg/■ 週	■ μg/■ 週			
	■ μg/■ 週	■ μg/■ 週			
	■ μg/■ 週	■ μg/■ 週			
	■ μg/■ 週	■ μg/■ 週			
用量調節範囲	段階	用量 (mg)	段階	用量 (μg)	
	1	1	1	15	
	2	2	2	30	
	3	4	3	60	
	4	6	4	90	
	5	8	5	120	
		6	180		
目標 Hb 値	10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下				
用量調節基準 (参考)	Hb 値 (g/dL)	4 週間の Hb 値変化量 (ΔHb)			
		-0.5 以下	-0.5 超 0 以下	0 超 2.0 以下	2.0 超
	13.0 以上	休薬 ^{a)}			休薬 ^{a)} ただし、最低用量を投与している場合は中止
	12.0 超 13.0 未満	用量維持	1 段階減量		1 段階減量 ただし、最低用量を投与している場合は中止
	11.5 超 12.0 以下	用量維持	1 段階減量		
	10.5 以上 11.5 以下	用量維持			
	10.0 以上 10.5 未満	1 段階増量	用量維持		
10.0 未満 ^{b)}	1 段階増量		用量維持 ただし、ΔHb が 0 超 0.5 以下の場合は 1 段階増量		
a) 休薬後に再開する場合は、Hb 値が 12.5 g/dL 未満になったことを確認し、1 段階減量して再開する。休薬時に最低用量を投与していた場合は、Hb 値が 11.5 g/dL 未満になったことを確認し、最低用量で投与を再開する。なお、DA 群の場合、投与間隔は休薬前と同様とする。					
b) 最高用量を投与しているにもかかわらず Hb 値が 8.0 g/dL 未満となった場合は中止する。					

無作為に割り付けられた 216 例（本薬群 107 例、DA 群 109 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。なお、ESA 前治療ありの患者は 114 例（各群 57 例）、ESA 前治療なしの患者は 102 例（本薬群 50 例、DA 群 52 例）であった。治験薬が投与された 216 例のうち、23 例（本薬群 10 例、DA 群 13 例）¹²⁾を除く 193 例（本薬群 97 例、DA 群 96 例）が PPS とされ、PPS が主たる有効性解析対

¹²⁾ 本薬群：投与 20、22、24 週又は 24 週に相当する中止時観察日の Hb 値検査未実施 10 例、赤血球輸血の実施 1 例、選択基準不適合 1 例、除外基準抵触 1 例、DA 群：投与 20、22、24 週又は 24 週に相当する中止時観察日の Hb 値検査未実施 13 例、赤血球輸血の実施 2 例（重複あり）

象集団とされた。中止例は 21 例（本薬群 9 例、DA 群 12 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」9 例（本薬群 4 例、DA 群 5 例）、「最低用量投与で Hb 値の増加が 2.0 g/dL 超」1 例（DA 群）、「透析導入等」4 例（DA 群）、「被験者の申し出」2 例（各群 1 例）、「治験実施計画書からの逸脱」3 例（本薬群 3 例）、「医師判断」2 例（各群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である「評価期間（投与 20～24 週）の平均 Hb 値」は表 48 のとおりであり、本薬群と DA 群の群間差（本薬群－DA 群）の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである $-0.75 \text{ g/dL}^{13)}$ 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¹⁴⁾。

表 48 評価期間（投与 20～24 週）の平均 Hb 値 (g/dL) (PPS)

	本薬群 (96 例) ^{a)}	DA 群 (96 例)
ベースラインの平均 Hb 値 ^{b)} (平均値±標準偏差)	10.17±0.85	10.31±0.92
投与 20～24 週の平均 Hb 値 (平均値 [95%信頼区間])	10.96 [10.84, 11.07]	10.87 [10.75, 10.99]
投与 20～24 週の平均 Hb 値の群間差 (本薬群－DA 群) ^{c)} [95%信頼区間]	0.09 [-0.07, 0.26]	

a) 投与 24 週の Hb 値が凝固により欠測となり、評価期間の Hb 値を算出できなかった 1 例を解析から除外した。

b) スクリーニング 1、スクリーニング 2 及び投与 0 週で測定された Hb 値の平均値

c) 投与群を因子、ベースラインの Hb 値を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象は本薬群 65.4% (70/107 例) 及び DA 群 82.6% (90/109 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は表 49 のとおりであった。副作用は、本薬群 10.3% (11/107 例) 及び DA 群 3.7% (4/109 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、本薬群の高カリウム血症 (2 例) のみであった。

表 49 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (107 例)	DA 群 (109 例)
全有害事象	65.4 (70)	82.6 (90)
ウイルス性上気道感染	17.8 (19)	22.9 (25)
高カリウム血症	4.7 (5)	3.7 (4)
便秘	3.7 (4)	2.8 (3)
血圧上昇	3.7 (4)	1.8 (2)
浮腫	3.7 (4)	0.9 (1)
下痢	2.8 (3)	8.3 (9)
倦怠感	2.8 (3)	0 (0)
上気道の炎症	1.9 (2)	6.4 (7)
関節痛	1.9 (2)	4.6 (5)
慢性腎臓病	1.9 (2)	3.7 (4)
膀胱炎	1.9 (2)	2.8 (3)
そう痒症	1.9 (2)	2.8 (3)
挫傷	0.9 (1)	5.5 (6)
末梢性浮腫	0.9 (1)	3.7 (4)
高血圧	0.9 (1)	2.8 (3)
筋痙攣	0.9 (1)	2.8 (3)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は、DA 群で 1 例 (溺死¹⁵⁾) 認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡以外の重篤な有害事象は、本薬群 12.1% (13/107 例) 及び DA 群 10.1% (11/109 例) に認められ、その内訳は表 50 のとおりであった。本薬群の体液貯留、高カリウム血症、浮腫、肺炎各 1 例は副作用とされたが、いずれも転帰は軽快又は回復であった。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は、本薬群の体液

¹³⁾ 保存期 CKD 患者を対象とした DA の国内臨床試験より、プラセボと DA 治療時の Hb 値の差を 1.5 g/dL 程度と推定し、その 1/2 に相当する 0.75 g/dL を非劣性マージンとして設定した。

¹⁴⁾ 本薬群の投与 20～24 週時の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は 10.96 [10.84, 11.07] (g/dL) であり、95%信頼区間が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) 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。

¹⁵⁾ 71 歳男性。治験薬投与終了後のフォローアップ調査完了後、継続中の有害事象 (血圧上昇及び末梢性浮腫) の追跡調査を予定していたが、当該追跡調査の前に溺死により死亡した。治験薬との因果関係は否定された。

貯留、高カリウム血症各 1 例、DA 群の骨折、低体温、心筋虚血、骨髓異形成症候群、腎盂の悪性新生物各 1 例であった。

表 50 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

投与群	発現例数	事象名
本薬群	2	肺炎
	1	細菌性肺炎、坐骨神経痛、大腸ポリープ、細菌性前立腺炎、体液貯留、高カリウム血症、意識消失、浮腫、低血糖、心不全、窒息、慢性腎臓病、胃潰瘍
DA 群	4	慢性腎臓病
	1	胃癌、骨折、低体温、心筋虚血、骨髓異形成症候群、腎盂の悪性新生物、レジオネラ菌性肺炎、蜂巣炎、胃腸炎、肺炎

MedDRA/J ver.20.0

その他の投与中止に至った有害事象は、本薬群 1.9% (2/107 例：胸痛、呼吸困難各 1 例) 及び DA 群 1.8% (2/109 例：挫傷、認知症各 1 例) に認められた。本薬群の呼吸困難は副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.2.2 保存期 CKD 患者を対象とした長期投与試験(CTD 5.3.5.2-6:試験番号 MBA4-1 <20 年 月～20 年 月>)

腎性貧血を伴う成人保存期 CKD 患者（表 51）（目標症例数 125 例）を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 40 施設で実施された。

表 51 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・ 20 歳以上で、スクリーニング時から治験終了まで、透析導入又は腎移植の必要がない保存期 CKD 患者（スクリーニング時の eGFR が 60 ml/分/1.73m²未満） ・ TSAT が 20%超又は血清フェリチン値が 50 ng/mL 超 【ESA 前治療なしの患者】 ・ スクリーニングの 12 週前から ESA を投与されておらず、スクリーニング時の Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下 【ESA 前治療ありの患者】 ・ スクリーニング前 8 週以内に ESA を投与されており、スクリーニング時の Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 <主な除外基準> ・ スクリーニングの 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞（無症候性を除く）、静脈血栓塞栓症を発症した患者 ・ 糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者

用法・用量は、本薬 2 mg/日から開始し、投与 4 週以降は Hb 値が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように、表 52 の用量調節基準に従って 1～8 mg/日までの範囲で用量調節することとされた。なお、用量調節の判断は、4 週毎に行うこととされた。投与方法は、1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与することとされ、投与期間は 52 週間とされた。

表 52 用量調節基準

Hb 値 (g/dL)	調節方法	
	4 週間の Hb 値変化量が +2.0 g/dL 以下	4 週間の Hb 値変化量が +2.0 g/dL 超
13.0 以上	休業 ^{a),b)}	休業 ^{a)} ただし、最低用量を投与している場合は中止
12.0 超 13.0 未満	1 段階減量 ただし、最低用量を投与している場合は用量維持 また、4 週間の Hb 値変化量が -0.5 g/dL 以下の場合は用量維持することも可能	1 段階減量 ただし、最低用量を投与している場合は中止
10.0 以上 12.0 以下 (目標範囲)	用量維持 ただし、Hb 値の推移を勘案し、Hb 値を目標範囲内に維持するよう 1 段階増減することも可能	
10.0 未満	1 段階増量 ただし、4 週間の Hb 値変化量が +0.5 g/dL 以上の場合は用量維持 また、最高用量を投与している場合も用量維持とするが、最高用量を投与しているにもかかわらず 8.0 g/dL 未満となった場合は中止	

a) 休業後に再開する場合は、Hb 値が 12.5 g/dL 未満になったことを確認してから、1 段階減量して投与を再開する。

b) 休業時に最低用量を投与していた場合は、Hb 値が 12.0 g/dL 以下になったことを確認してから、最低用量で投与を再開する。

治験薬が投与された 132 例全例が安全性解析対象集団とされた。なお、ESA 前治療ありの患者は 90 例、ESA 前治療なしの患者は 42 例であった。投与 4 週の有効性検査が未実施であった 2 例を除く 130 例が FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 40 例であり、中止理由の内訳は「死亡」2 例、「有害事象の発現」15 例、「最高用量投与で Hb 値が 8.0 g/dL 未満」1 例、「最低用量投与で Hb 値増加が 2.0 g/dL 超」1 例、「透析導入等」10 例、「被験者の申し出」4 例、「追跡不能」1 例、「医師判断」6 例であった。

有効性について、FAS におけるベースライン及び投与終了時期¹⁶⁾ の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) は、それぞれ 10.56±1.04 及び 10.74±0.95 g/dL であった。

安全性について、有害事象は 87.1% (115/132 例) に認められ、4%以上に認められた事象は表 53 のとおりであった。副作用は 13.6% (18/132 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は高血圧 4 例、血圧上昇、フィブリン D ダイマー増加各 2 例であった。

表 53 4%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬投与例 (132 例)
全有害事象	87.1 (115)
ウイルス性上気道感染	25.8 (34)
慢性腎臓病	8.3 (11)
高血圧	7.6 (10)
便秘	6.1 (8)
挫傷	6.1 (8)
下痢	6.1 (8)
浮動性めまい	4.5 (6)
湿疹	4.5 (6)
帯状疱疹	4.5 (6)
高カリウム血症	4.5 (6)
浮腫	4.5 (6)
腎機能障害	4.5 (6)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

¹⁶⁾ 投与 4 週以降に Hb 値が 2 回測定された場合は投与終了時 (投与 52 週時又は中止時) の Hb 値とその 1 時点前に測定された Hb 値の平均値、投与 4 週以降に Hb 値が 1 回測定された場合は投与終了時 (投与 52 週時又は中止時) の Hb 値

死亡例は、4 例（硬膜下血腫¹⁷⁾、慢性腎臓病¹⁸⁾、形質細胞性骨髄腫¹⁹⁾、死亡（詳細不明）²⁰⁾ 各 1 例）に認められ、死亡（詳細不明）の 1 例は副作用とされた。死亡に至った有害事象以外の重篤な有害事象は 27.3%（36/163 例）に認められ、その内訳は表 54 のとおりであった。腎機能障害、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎の各 1 例が副作用とされ、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎の転帰は未回復であった。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は、腎機能障害 2 例、イレウス、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、うつ血性心不全、薬疹、慢性腎臓病各 1 例であった。

表 54 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

発現例数	事象名
7	慢性腎臓病
3	腎機能障害
2	心房細動、うつ血性心不全
1	咽頭炎、十二指腸炎、慢性心不全、高カリウム血症、脊椎圧迫骨折、尿管狭窄、網膜剥離、大腿骨頸部骨折、腰部脊柱管狭窄症、大腸ポリープ、イレウス、上部消化管出血、抗好中球細胞質抗体陽性血管炎、低ナトリウム血症、蜂巣炎、胆管炎、敗血症性ショック、薬疹、白血球数減少、関節リウマチ、脱水、栄養障害、洞結節機能不全、てんかん、腎盂腎炎、脊髄症、心筋虚血、鼠径ヘルニア、心膜炎、急性心不全

MedDRA/J ver.20.0

その他の投与中止に至った有害事象は、6.1%（8/132 例：慢性腎臓病、糖尿病網膜症各 2 例、うつ血性心不全、肝機能異常、肺腫瘍、E 型肝炎、うつ病各 1 例（重複あり））に認められた。糖尿病性網膜症の 1 例は副作用とされたが、転帰は回復であった。

7.2.3 ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-4：試験番号 MBA4-5 <20 年 月～20 年 月>）

ESA 前治療ありの成人 HD 患者（表 55）（目標症例数 156 例：各群 78 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 45 施設で実施された。

表 55 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・20 歳以上で、スクリーニングの 12 週以上前から週 3 回の HD を受けている安定期 CKD 患者
- ・スクリーニングの 4 週以上前から rHuEPO 又は DA を投与されており、週あたりの総投与量が一定
- ・スクリーニング時及びその 2 週後に測定された透析前 Hb 値が 9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満で、かつ Hb 値の差の絶対値が 1.0 g/dL 以内
- ・TSAT が 20%超又は血清フェリチン値が 75 ng/mL 超

<主な除外基準>

- ・スクリーニングの 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）、静脈血栓塞栓症を発症した患者
- ・糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者

¹⁷⁾ 6 歳男性。治験薬投与開始 47 日目に硬膜下出血を発現し、49 日目に死亡した。本事象は外傷性の事象であり、治験薬との因果関係は否定された。

¹⁸⁾ 8 歳女性。CKD 原疾患として腎硬化症、その他に二次性副甲状腺機能亢進症、高血圧症等の合併あり。治験薬投与開始 363 日目に慢性腎不全の悪化により死亡した。原疾患の悪化であり、腎機能悪化が治験薬の休薬中に生じたことから、治験薬との因果関係は否定された。

¹⁹⁾ 6 歳男性。治験薬投与開始 72 日目に形質細胞性骨髄腫を発現し、237 日目に死亡した。本事象は治験薬投与前に発生したと考えられ、治験薬との因果関係は否定された。

²⁰⁾ 6 歳男性。CKD 原疾患として慢性糸球体腎炎、その他にブラウン・セカール症候群、高カリウム血症、二次性副甲状腺機能亢進症、高血圧症等の合併あり。治験薬投与開始 185 日目に治験実施医療機関に当該被験者が死亡したとの連絡があった。死亡の日時や原因等の調査を試みたが詳細は不明であった。治験責任医師は、詳細が不明であることから、治験薬の因果関係は「関連あり」と判断した。

用法・用量は、透析前 Hb 値が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持されるように、本薬又は DA を表 56 に従って 24 週間投与することとされた。なお、用量調節の判断は、投与 4 週以降、4 週毎に行うこととされた。

表 56 用法・用量

本薬群				DA 群										
投与方法	1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与				週 1 回静脈内投与									
初回用量	4 mg				前観察期の ESA 投与量に応じて、下表のとおり選択									
					前観察期の投与量				DA 初回用量 (μg)					
					rHuEPO (IU/週)	DA (μg/週)								
					2,250 以下				10			10		
					2,250 超 3,000 以下				15			15		
					3,000 超 4,500 以下				20			20		
					4,500 超 6,000 以下				30			30		
6,000 超 9,000 以下				40			40							
用量調節範囲	段階		用量 (mg)		段階		用量 (μg)							
							投与せず							
							5 10 15 20							
							2 5 10 15 20 30							
							3 (初回用量) 10 15 20 30 40							
							4 15 20 30 40 50							
							5 20 30 40 50 60							
目標 Hb 値		10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満												
用量調節基準 (参考)	Hb 値 (g/dL)		4 週間の Hb 値変化量 (ΔHb)						2.0 超 休薬 ^{a)} ただし、最低用量 を投与している場 合は中止					
			-0.5 以下		-0.5 超 0 以下		0 超 2.0 以下							
	13.0 以上		休薬 ^{a)}						1 段階減量 ただし、最低用量 を投与している場 合は中止					
	12.0 以上 13.0 未満		用量維持		1 段階減量									
	11.5 超 12.0 未満		用量維持				1 段階減量							
	10.5 以上 11.5 以下		用量維持											
	10.0 以上 10.5 未満		1 段階増量		用量維持									
	10.0 未満 ^{b)}		1 段階増量				用量維持 ただし、0 超 0.5 未満 の場合は 1 段階増量							
a) 休薬後に再開する場合は、Hb 値が 12.0 g/dL 未満になったことを確認し、1 段階減量して再開する。休薬時に最低用量を投与していた場合は、Hb 値が 10.5 g/dL 未満になったことを確認し、最低用量で投与を再開する。いずれの場合も、週初めの透析日から再開する。														
b) 最高用量を投与しているにもかかわらず Hb 値が 8.0 g/dL 未満となった場合は中止する。														

無作為に割り付けられた 173 例（本薬群 87 例、DA 群 86 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 173 例のうち、15 例（本薬群 9 例、DA 群 6 例）²¹⁾を除く 158 例（本薬群 78 例、DA 群 80 例）が PPS とされ、PPS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 14 例（本薬群 8 例、DA 群 6 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象の発現」7 例（本薬群 4 例、DA 群 3 例）、「Hb 値が 8.0 g/dL 未満」1 例（本薬群）、「治験実施計画書からの逸脱」1 例（本薬群）、「医師判断」5 例（本薬群 2 例、DA 群 3 例）であった。

²¹⁾ 本薬群：治験薬の服薬率が 75%未満 1 例、投与 20、22、24 週又は投与 24 週に相当する中止時観察日の Hb 値検査未実施 8 例、併用禁止薬違反 4 例、誤った薬剤番号の治験薬の投与 2 例、DA 群：投与 20、22、24 週又は投与 24 週に相当する中止時観察日の Hb 値検査未実施 6 例、併用禁止薬違反 2 例（重複あり）

有効性について、主要評価項目である「評価期間（投与 20～24 週）の平均 Hb 値」は表 57 のとおりであり、本薬群と DA 群の群間差（本薬群－DA 群）の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性マージンである $-1.0 \text{ g/dL}^{22)}$ 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²³⁾。

表 57 評価期間（投与 20～24 週）の平均 Hb 値 (g/dL) (PPS)

	本薬群 (78 例)	DA 群 (80 例)
ベースラインの平均 Hb 値 ^{a)} (平均値±標準偏差)	10.79±0.65	10.86±0.70
投与 20～24 週の平均 Hb 値 (平均値 [95%信頼区間])	10.73 [10.56, 10.91]	10.85 [10.72, 10.98]
投与 20～24 週の平均 Hb 値の群間差 (本薬群－DA 群) ^{b)} [95%信頼区間]	-0.12 [-0.33, 0.10]	

a) スクリーニング 1、スクリーニング 2 及び投与 0 週で測定された Hb 値の平均値

b) 投与群を因子、ベースラインの Hb 値を共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象は本薬群 87.4% (76/87 例) 及び DA 群 83.7% (72/86 例) に認められ、いずれかの群で 2%以上に認められた事象は表 58 のとおりであった。副作用は、本薬群 4.6% (4/87 例：フィブリン D ダイマー増加 2 例、網膜出血、C-反応性蛋白増加各 1 例) 及び DA 群 3.5% (3/86 例：網膜出血 2 例、肝機能異常 1 例) に認められた。

表 58 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬群 (87 例)	DA 群 (86 例)		本薬群 (87 例)	DA 群 (86 例)
全有害事象	87.4 (76)	83.7 (72)	筋骨格痛	2.3 (2)	1.2 (1)
ウイルス性上気道感染	32.2 (28)	38.4 (33)	歯周炎	2.3 (2)	1.2 (1)
嘔吐	10.3 (9)	2.3 (2)	発熱	2.3 (2)	1.2 (1)
インフルエンザ	9.2 (8)	5.8 (5)	回転性めまい	2.3 (2)	1.2 (1)
背部痛	6.9 (6)	3.5 (3)	血尿	2.3 (2)	1.2 (1)
シャント狭窄	5.7 (5)	10.5 (9)	下腹部痛	2.3 (2)	0 (0)
上気道の炎症	5.7 (5)	7.0 (6)	脳出血	2.3 (2)	0 (0)
挫傷	5.7 (5)	3.5 (3)	浮動性めまい	2.3 (2)	0 (0)
胃腸炎	5.7 (5)	0 (0)	眼乾燥	2.3 (2)	0 (0)
シャント閉塞	4.6 (4)	4.7 (4)	筋痙攣	2.3 (2)	0 (0)
咽頭炎	4.6 (4)	0 (0)	アレルギー性鼻炎	2.3 (2)	0 (0)
処置による低血圧	3.4 (3)	4.7 (4)	接触皮膚炎	1.1 (1)	4.7 (4)
網膜出血	3.4 (3)	3.5 (3)	過角化	1.1 (1)	3.5 (3)
高血圧	3.4 (3)	2.3 (2)	腹痛	1.1 (1)	2.3 (2)
気管支炎	3.4 (3)	1.2 (1)	関節炎	1.1 (1)	2.3 (2)
便秘	3.4 (3)	1.2 (1)	胃食道逆流性疾患	1.1 (1)	2.3 (2)
大腸ポリープ	3.4 (3)	1.2 (1)	靱帯捻挫	1.1 (1)	2.3 (2)
悪心	3.4 (3)	1.2 (1)	歯周病	1.1 (1)	2.3 (2)
皮膚剥脱	3.4 (3)	1.2 (1)	口内炎	1.1 (1)	2.3 (2)
そう痒症	3.4 (3)	0 (0)	熱傷	1.1 (1)	2.3 (2)
創傷	3.4 (3)	0 (0)	関節痛	0 (0)	4.7 (4)
下痢	2.3 (2)	4.7 (4)	湿疹	0 (0)	3.5 (3)
擦過傷	2.3 (2)	4.7 (4)	カルニチン欠損症	0 (0)	2.3 (2)
四肢痛	2.3 (2)	4.7 (4)	頭痛	0 (0)	2.3 (2)
C-反応性蛋白増加	2.3 (2)	2.3 (2)	外耳炎	0 (0)	2.3 (2)
咳嗽	2.3 (2)	2.3 (2)	爪囲炎	0 (0)	2.3 (2)
腸炎	2.3 (2)	2.3 (2)	発疹	0 (0)	2.3 (2)
鼻出血	2.3 (2)	1.2 (1)	血管穿刺部位そう痒感	0 (0)	2.3 (2)
フィブリン D ダイマー増加	2.3 (2)	1.2 (1)			

MedDRA/J ver.20.0 発現割合 (%) (発現例数)

²²⁾ HD 患者を対象とした DA の国内臨床試験より、プラセボと DA 治療時の Hb 値の差を 2.5 g/dL と推定し、その 1/2 に相当する 1.0 g/dL を非劣性マージンとして設定した。

²³⁾ 本薬群の投与 20～24 週時の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は $10.73 [10.56, 10.91] \text{ (g/dL)}$ であり、95%信頼区間が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) 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。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬群 14.9% (13/87 例) 及び DA 群 14.0% (12/86 例) に認められ、内訳は表 59 のとおりであった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は、本薬群では脳出血 2 例、DA 群では糖尿病性壊疽、大腿骨骨折各 1 例であった。

表 59 重篤な有害事象 (安全性解析対象集団)

投与群	発現例数	事象名
本薬群	3	シャント閉塞
	2	シャント狭窄、脳出血
	1	熱性痙攣、大腸炎、僧帽弁閉鎖不全症、急性心筋梗塞、肺塞栓症、大腸ポリープ、偽膜性大腸炎、硝子体出血、腎盂腎炎、変形性脊椎症、脊椎すべり症
DA 群	2	シャント狭窄、シャント閉塞
	1	白内障、糖尿病性壊疽、狭心症、回転性めまい、虫垂炎、うっ血性心不全、不整脈、無水晶体眼、腎盂の悪性新生物、大腿骨骨折

MedDRA/J ver.20.0

その他の投与中止に至った有害事象は、本薬群 2.3% (2/87 例：腎癌、肝硬変各 1 例) 及び DA 群 1.2% (1/86 例：高血圧 1 例) に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.2.4 ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2-4: 試験番号 MBA4-6 <20 年 月～20 年 月>)

ESA 前治療なしの腎性貧血を伴う成人 HD 患者 (表 60) (目標症例数 26 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 32 施設で実施された。

表 60 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・20 歳以上で、スクリーニング時までに HD が導入され、治験薬投与開始日までに週 3 回の HD 施行中の CKD 患者 ・スクリーニングの 8 週間 (それ以降に HD 導入された患者は HD 導入時) から ESA が投与されていない患者 ・スクリーニングの透析前 Hb 値及び 2 週間以上の間隔を空けて測定された週初めの透析前 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満、かつスクリーニング期間中に Hb 値が上昇した場合は、スクリーニング時からの変化が 1.0 g/dL 以内 ・TSAT が 20% 超又は血清フェリチン値が 50 ng/mL 超 <主な除外基準> ・スクリーニングの 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞 (無症候性を除く)、静脈血栓塞栓症を発症した患者 ・糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置 (光凝固療法、硝子体手術) が予定されている患者
--

用法・用量は、本薬 4 mg/日から開始し、投与 4 週以降は透析前 Hb 値が目標範囲 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) に維持されるように、表 61 の用量調節基準を参考に 1～8 mg/日までの範囲で用量調節とすることとされた。なお、用量調節の判断は、4 週毎に行うこととされた。投与方法は、1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与することとされ、投与期間は 24 週間とされた。

表 61 用量調節基準

Hb 値 (g/dL)	調節方法	
	4 週間の Hb 値変化量が +2.0 g/dL 以下	4 週間の Hb 値変化量が +2.0 g/dL 超
13.0 以上	休業 ^{a), b)}	休業 ^{a)} ただし、最低用量を投与している場合は中止
12.0 以上 13.0 未満	1 段階減量 ただし、最低用量を投与している場合は用量維持 また、4 週間の Hb 値変化量が -0.5 g/dL 以下の場合は用量維持することも可能	1 段階減量 ただし、最低用量を投与している場合は中止
10.0 以上 12.0 未満 (目標範囲)	用量維持 ただし、Hb 値の推移を勘案し、Hb 値を目標範囲内に維持するよう 1 段階増減することも可能	
10.0 未満	1 段階増量 ただし、4 週間の Hb 値変化量が +0.5 g/dL 以上の場合は用量維持 また、最高用量を投与している場合も用量維持とするが、最高用量を投与しているにもかかわらず 8.0 g/dL 未満となった場合は中止	

a) 休業後に再開する場合は、Hb 値が 12.0 g/dL 未満になったことを確認してから、1 段階減量して投与を再開する。

b) 休業時に最低用量を投与していた場合は、最低用量で投与を再開する。

治験薬が投与された 34 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 1 例であり、中止理由は「医師判断」であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始時から投与 4 週後までの Hb 値上昇速度 (g/dL/週)」の推定値 [95%信頼区間] は、0.302 [0.239, 0.365]²⁴⁾ であった。

安全性について、有害事象は 85.3% (29/34 例) に認められ、2 例以上に認められた事象は表 62 のとおりであった。副作用は 5.9% (2/34 例：後囊部混濁、血圧上昇各 1 例) に認められた。

表 62 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	本薬投与例 (34 例)
全有害事象	85.3 (29)
シャント狭窄	14.7 (5)
ウイルス性上気道感染	14.7 (5)
胃腸炎	8.8 (3)
腹部不快感	5.9 (2)
腹痛	5.9 (2)
血圧上昇	5.9 (2)
気管支炎	5.9 (2)
C-反応性蛋白増加	5.9 (2)
脱水	5.9 (2)
下痢	5.9 (2)
鼻出血	5.9 (2)
胃食道逆流性疾患	5.9 (2)
高リン酸塩血症	5.9 (2)
四肢痛	5.9 (2)
関節周囲炎	5.9 (2)
歯周炎	5.9 (2)
胸膜炎	5.9 (2)
網膜出血	5.9 (2)
シャント閉塞	5.9 (2)
上気道の炎症	5.9 (2)
嘔吐	5.9 (2)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、23.5% (8/34 例：シャント狭窄 2 例、白内障、シャント感染、シャント閉塞、房室ブロック、医療機器関連合併症、脱水、心膜炎、胸膜炎、冠動脈狭窄、肺

²⁴⁾ 時間を固定効果とし、被験者内の共分散構造に Variance Components を仮定した混合効果モデルにより算出

うっ血、回転性めまい各1例（重複あり）に認められたが、いずれも本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認められなかった。

7.2.5 ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-5:試験番号 MBA4-2 <20 年 月～20 年 月>)

ESA 前治療ありの成人 HD 患者（表 63）（目標症例数 125 例）を対象に、本薬長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 32 施設で実施された。

表 63 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・20 歳以上で、スクリーニングの 12 週以上前から安定して週 3 回の HD 施行中の CKD 患者 ・スクリーニング時の透析前 Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 ・TSAT が 20% 超又は血清フェリチン値が 75 ng/mL 超 ・スクリーニングの 4 週以上前より ESA を投与されており、直近の ESA 投与間隔が 4 週以内 <主な除外基準> ・スクリーニングの 24 週以内に心筋梗塞、脳梗塞（無症候性を除く）、静脈血栓塞栓症を発症した患者 ・糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者
--

用法・用量は、本薬 4 mg/日から開始し、投与 4 週以降は透析前 Hb 値が目標範囲（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持されるように、表 64 の用量調節基準を参考に 1～8 mg/日までの範囲で用量調節することとされた。なお、用量調節の判断は、4 週毎に行うこととされた。投与方法は、1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与することとされ、投与期間は 52 週間とされた。

表 64 用量調節基準

Hb 値 (g/dL)	調節方法	
	4 週間の Hb 値変化量が +2.0 g/dL 以下	4 週間の Hb 値変化量が +2.0 g/dL 超
13.0 以上	休薬 ^{a), b)}	休薬 ^{a)} ただし、最低用量を投与している場合は中止
12.0 以上 13.0 未満	1 段階減量 ただし、最低用量を投与している場合は用量維持 また、4 週間の Hb 値変化量が -0.5 g/dL 以下の場合 は用量維持することも可能	1 段階減量 ただし、最低用量を投与している場合は中止
10.0 以上 12.0 未満 (目標範囲)	用量維持 ただし、Hb 値の推移を勘案し、Hb 値を目標範囲内 に維持するよう 1 段階増減することも可能	
10.0 未満	1 段階増量 ただし、4 週間の Hb 値変化量が +0.5 g/dL 以上の場 合は用量維持 また、最高用量を投与している場合も用量維持とす るが、最高用量を投与しているにもかかわらず 8.0 g/dL 未満となった場合は中止	

a) 休薬後に再開する場合は、Hb 値が 12.0 g/dL 未満になったことを確認してから、1 段階減量して投与を再開する。

b) 休薬時に最低用量を投与していた場合は、最低用量で投与を再開する。

治験薬が投与された 136 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 18 例であり、中止理由の内訳は、「有害事象の発現」13 例、「被験者の申し出」2 例、「医師判断」3 例であった。

有効性について、FAS におけるベースライン及び投与終了時期¹⁶⁾の平均 Hb 値（平均値±標準偏差）は、それぞれ 10.61±0.80 及び 10.72±0.96 g/dL であった。

安全性について、有害事象は 97.8%（133/136 例）に認められ、5%以上に認められた事象は表 65 のとおりであった。副作用は 8.8%（12/136 例）に認められ、2 例以上に認められた副作用は高血圧 4 例、湿疹 2 例であった。

表 65 .5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬投与例 (136 例)
全有害事象	97.8 (133)
ウイルス性上気道感染	49.3 (67)
挫傷	16.9 (23)
下痢	16.9 (23)
シャント狭窄	14.7 (20)
上気道の炎症	12.5 (17)
擦過傷	8.8 (12)
嘔吐	8.8 (12)
筋痙攣	8.1 (11)
背部痛	7.4 (10)
湿疹	7.4 (10)
シャント閉塞	7.4 (10)
インフルエンザ	6.6 (9)
咽頭炎	6.6 (9)
皮膚剥脱	6.6 (9)
胃腸炎	5.9 (8)
便秘	5.1 (7)
接触皮膚炎	5.1 (7)
眼乾燥	5.1 (7)
高血圧	5.1 (7)
筋肉痛	5.1 (7)
四肢痛	5.1 (7)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、22.8%（31/136 例）に認められ、内訳は表 66 のとおりであった。このうち、末梢動脈閉塞性疾患及び脳幹梗塞は副作用とされたが、いずれも転帰は回復であった。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は、結腸癌、脳幹梗塞、胃癌、胃潰瘍、大腿骨頸部骨折各 1 例であった。

表 66 重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

発現例数	事象名
6	シャント閉塞
5	肺炎
3	狭心症、胆管炎
1	前立腺炎、皮下血腫、結腸癌、声門癌、末梢動脈閉塞性疾患、脳幹梗塞、脳梗塞、血腫、胃腸出血、大腸ポリープ、上腕骨骨折、低血糖、心内膜炎、レジオネラ菌性肺炎、白内障、胃癌、胃潰瘍、黄斑円孔、シャント機能不全、手根管症候群、弾発指、心筋虚血、医療機器位置異常、硝子体混濁、鎖骨骨折、大腿骨頸部骨折

MedDRA/J ver.20.0

その他の投与中止に至った有害事象は、5.9%（8/136 例：浮動性めまい、嗅覚錯誤、注意力障害、一過性脳虚血発作、身体症状症、無排卵性周期、糖尿病性ニューロパチー、湿疹各 1 例）に認められ、浮動性めまい、湿疹は副作用とされたが、いずれも転帰は回復であった。

7.2.6 PD 患者を対象とした第 III 相試験（CTD 5.3.5.2-7：試験番号 MBA4-3 <20 年 月～20 年 月>）

腎性貧血を伴う成人 PD 患者（表 67）（目標症例数 30 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 14 施設で実施された。

表 67 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・20歳以上で、スクリーニングの12週以上前から安定してPDを施行中のCKD患者
- ・TSATが20%超又は血清フェリチン値が50 ng/mL超
- 【ESA前治療なしの患者】
- ・スクリーニングの12週前からESAを投与されておらず、スクリーニング時のHb値が8.0 g/dL以上10.5 g/dL以下
- 【ESA前治療ありの患者】
- ・スクリーニングの8週前からESAを投与されており、スクリーニング時のHb値が9.5 g/dL以上12.0 g/dL以下

<主な除外基準>

- ・スクリーニングの24週以内に心筋梗塞、脳梗塞（無症候性脳梗塞を除く）、静脈血栓塞栓症を発症した患者
- ・糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症等に対する眼科的処置（光凝固療法、硝子体手術）が予定されている患者

用法・用量は、本薬2 mg/日から開始し、投与4週以降はHb値が目標範囲（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）に維持されるように、表52の用量調節基準を参考に1～8 mg/日までの範囲で用量調節することとされた。なお、用量調節の判断は、4週毎に行うこととされた。投与方法は1日1回食前又は就寝前に経口投与することとされ、投与期間は52週間とされた。

治験薬が投与された42例全例が安全性解析対象集団とされた。なお、ESA前治療ありの患者は41例、ESA前治療なしの患者は1例であった。治験薬が投与された42例のうち、投与2及び4週の有効性検査が未実施の1例を除く41例がFASとされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は10例であり、中止理由の内訳は「死亡」2例、「有害事象の発現」5例、「他の透析導入」2例、「医師判断」1例であった。

有効性について、FASにおけるベースライン、投与終了時期²⁵⁾の平均Hb値（平均値±標準偏差）はそれぞれ11.01±0.81及び10.78±0.69 g/dLであった。

安全性について、有害事象は100%（42/42例）に認められ、5%例以上に認められた事象は表68のとおりであった。副作用は16.7%（7/42例：肺塞栓症、眼乾燥、黄斑浮腫、網膜血管瘤、網膜出血、便秘、血中アルカリホスファターゼ増加、食欲減退、皮膚炎、発疹、高血圧各1例〈重複あり〉）に認められた。

表 68 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬投与例 (42例)
全有害事象	100 (42)
カテーテル留置部位感染	26.2 (11)
ウイルス性上気道感染	19.0 (8)
腹膜炎	16.7 (7)
背部痛	14.3 (6)
便秘	14.3 (6)
医療機器関連感染	14.3 (6)
高血圧	14.3 (6)
挫傷	11.9 (5)
悪心	11.9 (5)
下痢	9.5 (4)
不眠症	9.5 (4)
気管支炎	7.1 (3)
結膜出血	7.1 (3)
筋痙攣	7.1 (3)
筋骨格痛	7.1 (3)
発疹	7.1 (3)
嘔吐	7.1 (3)

MedDRA/J ver.20.0 発現割合%（発現例数）

²⁵⁾ 投与終了時（投与52週時又は中止時）のHb値とその1時点前に測定されたHb値の平均値

死亡例は3例（肺塞栓症²⁶⁾、インフルエンザ性肺炎²⁷⁾、視床出血²⁸⁾）認められ、肺塞栓症は副作用とされた。死亡に至った有害事象以外の重篤な有害事象は、42.9%（18/42例：腹膜炎7例、カテーテル留置部位感染3例、肺炎、冠動脈狭窄、うっ血性心不全各2例、脊椎圧迫骨折、脳梗塞、末梢動脈閉塞性疾患、体液貯留、大動脈弁狭窄、腎細胞癌、悪心、挫傷、腎癌、心不全、黄斑円孔、白内障、脱水、発熱、医療機器関連感染、ウイルス性上気道感染、高カリウム血症、慢性心不全各1例（重複あり））に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象のうち、投与中止に至った事象は、腎細胞癌、うっ血性心不全、腎癌、脱水、発熱各1例であった。

その他の投与中止に至った事象は、1例（発疹）に認められ、副作用とされたが、重症度は軽度であり、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、保存期CKD患者及びHD患者に対する本薬の有効性は示され、PD患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.1 保存期CKD患者について

申請者は、保存期CKD患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

保存期CKD患者を対象とした第III相試験（MBA4-4試験）において、主要評価項目である評価期間（投与20～24週）の平均Hb値の本薬群とDA群の群間差〔95%信頼区間〕は0.09〔-0.07, 0.26〕g/dLであり、群間差の95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージンである-0.75 g/dLを上回ったことから、本薬群のDA群に対する非劣性が検証された（表48）。また、FAS²⁹⁾を対象とした解析における投与終了時期³⁰⁾の平均Hb値の本薬群とDA群の群間差〔95%信頼区間〕は0.13〔-0.04, 0.30〕g/dLであり、PPSを対象とした主解析の結果と同様の傾向が認められた。

MBA4-4試験について、前治療のESA投与の有無別に本薬の有効性を検討した³¹⁾。

投与24週までの平均Hb値及び各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）であった被験者の割合は、ESA前治療ありの患者ではそれぞれ図1及び表69のとおりであり、平均Hb値は本薬群及びDA群ともに目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）に維持された。ESA前治療なしの患者では、本薬群及びDA群ともに投与開始後に平均Hb値が上昇し、DA群は投与2週以降、本薬群は投与8週以降に目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）に維持された（図2及び表70）。

²⁶⁾ 51歳女性。治験薬投与開始236日目から持続的に嘔気及び嘔吐があり、246日目に入院した。嘔気発現後、238日目から腹膜透析は2日に1回実施し、243日目から入院までの3日間は腹膜透析を実施していなかった。入院以降、治験薬及び併用薬を服薬困難のため中断し、腹膜透析を再開した。250日目には嘔気症状が回復したため、治験薬を除く併用薬の投与を再開した。同日夕方、肺塞栓症を発現し、翌日に死亡した。治験責任医師は、透析不十分や脱水状態など複合的な要因により血栓が形成された可能性はあるが、ESAの副作用として肺梗塞があること、本薬の予測できる副作用として肺塞栓症があることから、治験薬との因果関係は「関連あり」と判断した。

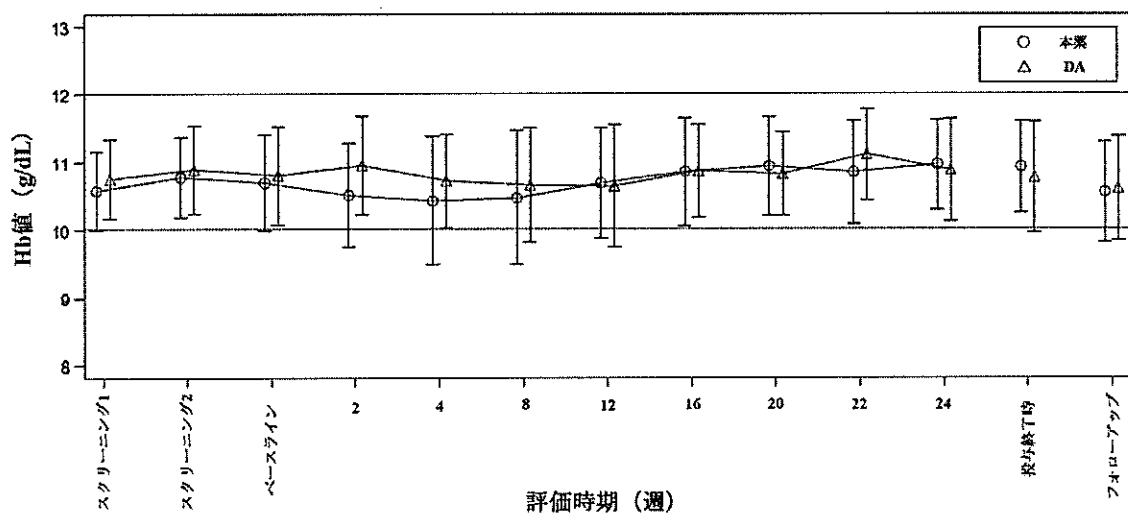
²⁷⁾ 61歳女性。治験薬投与開始312日目に呼吸苦が出現したため救急外来を受診し、肺炎及びうっ血性心不全と診断され入院した。314日目にインフルエンザA型の陽性が判明し、316日目に治験薬の投与が中止された。324日目にインフルエンザ性肺炎による呼吸不全で死亡した。治験薬との因果関係は否定された。

²⁸⁾ 51歳男性。治験薬投与開始11日目に右手しびれを訴え、緊急搬送されたが視床出血により死亡した。高血圧症を合併していたこと、併用薬として抗凝固薬及び抗血小板薬を使用していたことから、治験薬との因果関係は否定された。

²⁹⁾ 治験薬が投与された216例のうち、投与4週以降の有効性の検査が2回未満であった4例（各群2例）を除く212例（本薬群105例、DA群107例）がFASとされた。

³⁰⁾ 投与4週以降にHb値が3回測定された場合は投与終了時（投与24週時又は中止時）のHb値とその2時点までに測定されたHb値の平均値、投与4週以降にHb値が2回測定された場合は投与終了時（投与24週時又は中止時）とその1時点前に測定されたHb値の平均値

³¹⁾ ESA治療歴は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	スクリーニング2	ベースライン	2	4	8	12	16	20	22	24	投与終了時	フォローアップ
本薬群 (例数)	57	57	57	56	57	56	55	54	53	53	53	57	53
DA 群 (例数)	55	55	55	55	55	55	54	52	52	52	50	55	50

フォローアップ：投与終了から2週間後

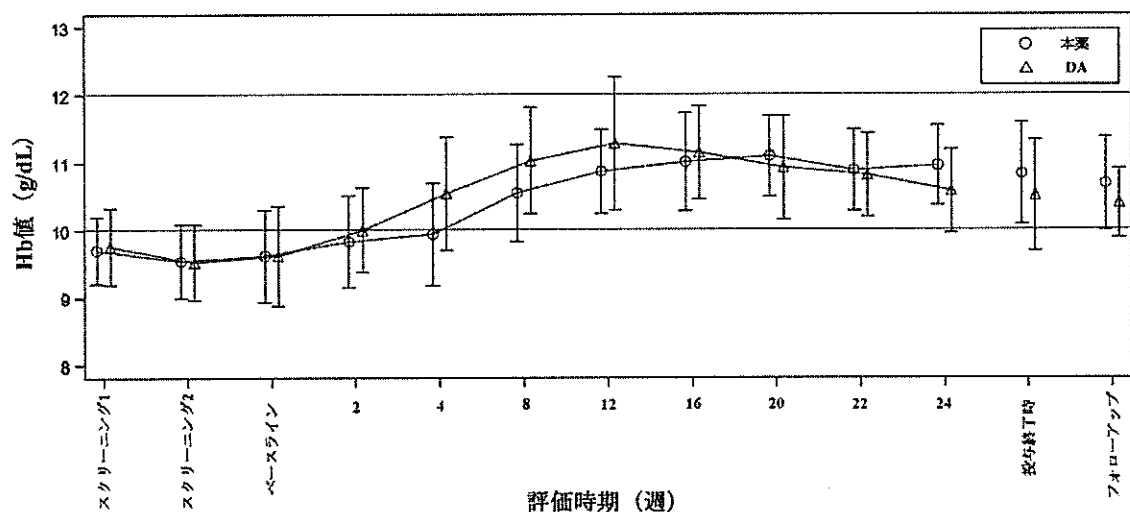
図1 平均Hb値（平均値±標準偏差）の推移（MBA4-4試験、ESA前治療あり、FAS）

表69 各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）であった被験者の割合（%）（MBA4-4試験、ESA前治療あり、FAS）

評価時点 (週)	スクリーニング1	スクリーニング2	ベースライン	2	4	8	12	16	20
本薬群	87.7 (50/57)	96.5 (55/57)	78.9 (45/57)	75.0 (42/56)	66.7 (38/57)	62.5 (35/56)	74.5 (41/55)	77.8 (42/54)	83.0 (44/53)
DA 群	90.9 (50/55)	89.1 (49/55)	83.6 (46/55)	87.3 (48/55)	85.5 (47/55)	74.5 (41/55)	66.7 (36/54)	84.6 (44/52)	88.5 (46/52)
評価時点 (週)	22	24	投与終了時	フォローアップ					
本薬群	83.0 (44/53)	86.8 (46/53)	87.7 (50/57)	77.4 (41/53)					
DA 群	86.5 (45/52)	84.0 (42/50)	81.8 (45/55)	80.0 (40/50)					

割合（%）（Hb値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数）

フォローアップ：投与終了から2週間後



評価時点 (週)	スクリーニング1	スクリーニング2	ベースライン	2	4	8	12	16	20	22	24	投与終了時	フォローアップ
本薬群 (例数)	48	48	48	48	47	48	47	47	46	45	45	48	45
DA 群 (例数)	52	52	52	52	52	52	51	48	47	47	47	52	47

フォローアップ：投与終了から2週間後

図2 平均Hb値 (平均値±標準偏差) の推移 (MBA4-4試験、ESA前治療なし、FAS)

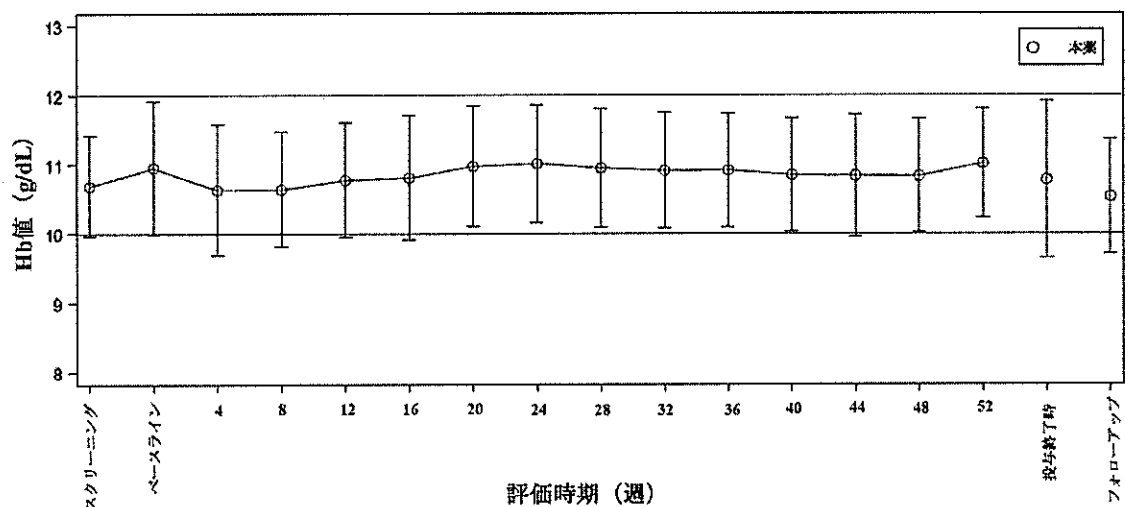
表70 各評価時点のHb値が目標範囲内 (10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下) であった被験者の割合 (%) (MBA4-4試験、ESA前治療なし、FAS)

評価時点 (週)	スクリーニング1	スクリーニング2	ベースライン	2	4	8	12	16	20
本薬群	33.3 (16/48)	25.0 (12/48)	29.2 (14/48)	43.8 (21/48)	48.9 (23/47)	81.3 (39/48)	85.1 (40/47)	87.2 (41/47)	89.1 (41/46)
DA 群	46.2 (24/52)	19.2 (10/52)	30.8 (16/52)	57.7 (30/52)	75.0 (39/52)	82.7 (43/52)	74.5 (38/51)	87.5 (42/48)	85.1 (40/47)
評価時点 (週)	22	24	投与終了時	フォローアップ					
本薬群	95.6 (43/45)	93.3 (42/45)	87.5 (42/48)	82.2 (37/45)					
DA 群	93.6 (44/47)	83.0 (39/47)	76.9 (40/52)	83.0 (39/47)					

割合 (%) (Hb値が目標範囲内の例数/各評価時点の評価例数)

フォローアップ：投与終了から2週間後

また、保存期CKD患者を対象とした長期投与試験 (MBA4-1試験) における、投与52週までの平均Hb値の推移及び各評価時点のHb値が目標範囲内 (10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下) であった被験者の割合は、ESA前治療ありの患者では図3及び表71、ESA前治療なしの患者では図4及び表72のとおりであり、ESA前治療ありの患者では本薬投与期間を通じて、ESA前治療なしの患者では投与4週以降に、平均Hb値は目標範囲内 (10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下) に維持された。



評価時点 (週)	スクリーニング	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	投与終了時	フォローアップ
本薬投与例 (例数)	88	88	88	84	82	81	77	74	72	71	67	67	65	64	62	88	61

フォローアップ：投与終了から2週間後

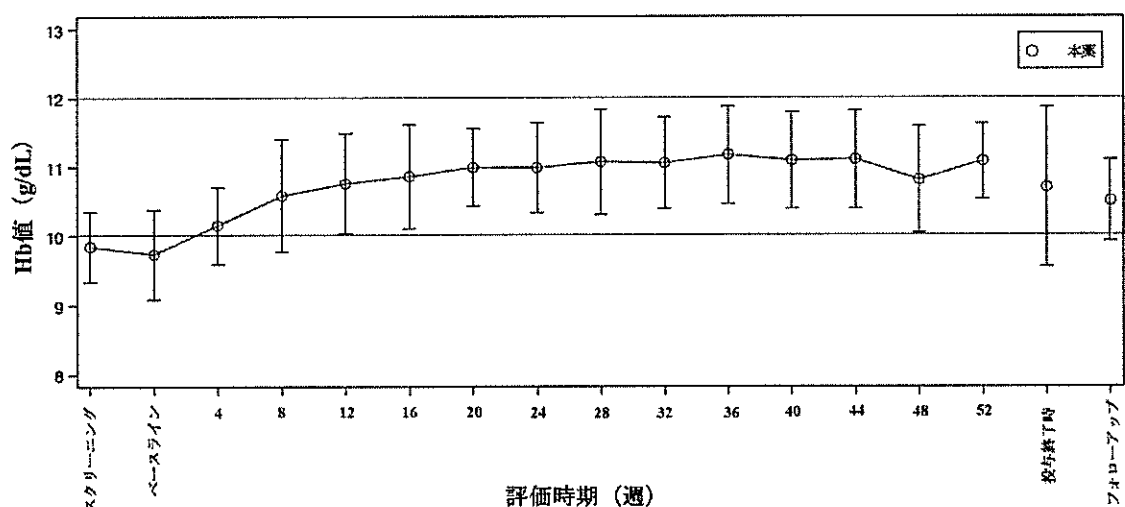
図3 平均Hb値（平均値±標準偏差）の推移（MBA4-1試験、ESA前治療あり、FAS）

表71 各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）であった被験者の割合（%）（MBA4-1試験、ESA前治療あり、FAS）

評価時点 (週)	スクリーニング	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28
本薬投与例	80.7 (71/88)	73.9 (65/88)	69.3 (61/88)	77.4 (65/84)	79.3 (65/82)	77.8 (63/81)	84.4 (65/77)	78.4 (58/74)	77.8 (56/72)
評価時点 (週)	32	36	40	44	48	52	投与終了時	フォローアップ	
本薬投与例	81.7 (58/71)	80.6 (54/67)	83.6 (56/67)	75.4 (49/65)	76.6 (49/64)	83.9 (52/62)	68.2 (60/88)	72.1 (44/61)	

割合（%）（Hb値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数）

フォローアップ：投与終了から2週間後



評価時点 (週)	スクリーニング	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	投与終了時	フォローアップ
本薬投与例 (例数)	42	42	42	40	40	40	39	39	36	35	34	34	32	32	31	42	31

フォローアップ：投与終了から2週間後

図4 平均Hb値（平均値±標準偏差）の推移（MBA4-1試験、ESA前治療なし、FAS）

表 72 各評価時点の Hb 値が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった被験者の割合（%）
（MBA4-1 試験、ESA 前治療なし、FAS）

評価時点 (週)	スクリーニ ング	ベース ライン	4	8	12	16	20	24	28
本薬 投与例	54.8 (23/42)	35.7 (15/42)	69.0 (29/42)	80.0 (32/40)	80.0 (32/40)	87.5 (35/40)	94.9 (37/39)	89.7 (35/39)	80.6 (29/36)
評価時点 (週)	32	36	40	44	48	52	投与終了時	フォロー アップ	
本薬 投与例	88.6 (31/35)	85.3 (29/34)	88.2 (30/34)	93.8 (30/32)	81.3 (26/32)	90.3 (28/31)	81.0 (34/42)	87.1 (27/31)	

割合（%）（Hb 値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数）

フォローアップ：投与終了から 2 週間後

機構は、MBA4-4 試験において本薬群の DA 群に対する非劣性が示され、MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験において、ESA 前治療の有無にかかわらず平均 Hb 値は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されたことから、保存期 CKD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.2 HD 患者について

機構は、7.R.1.2.1 及び 7.R.1.2.2 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.1.2.1 ESA 前治療ありの HD 患者について

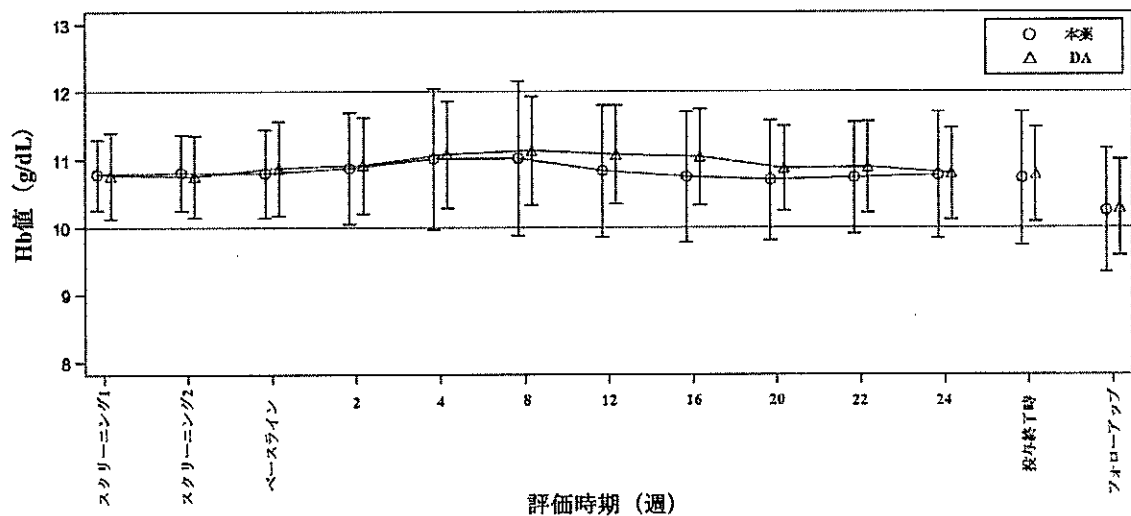
申請者は、ESA 前治療ありの HD 患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-5 試験）において、主要評価項目である評価期間（投与 20～24 週）の平均 Hb 値の本薬群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] は -0.12 [-0.33, 0.10] g/dL であり、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージンである -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（表 57）。また、FAS³²⁾を対象とした解析における投与終了時期³³⁾の平均 Hb 値の本薬群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] は -0.14 [-0.36, 0.08] g/dL であり、PPS を対象とした主解析の結果と同様の傾向が認められた。

副次評価項目のうち、投与 24 週までの平均 Hb 値の推移及び各評価時点の Hb 値が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった被験者の割合はそれぞれ図 5 及び表 73 のとおりであり、本薬群及び DA 群ともに平均 Hb 値は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持された。

³²⁾ 治験薬が投与された 173 例のうち、投与 4 週以降の有効性の検査が 2 回未満であった本薬群の 1 例を除く 172 例が FAS（本薬群 86 例、DA 群 86 例）とされた。

³³⁾ 投与 4 週以降に Hb 値が 3 回測定された場合は投与終了時（投与 24 週時又は中止時）の Hb 値とその 2 時点までに測定された Hb 値の平均値、投与 4 週以降に Hb 値が 2 回測定された場合は投与終了時（投与 24 週時又は中止時）とその 1 時点前に測定された Hb 値の平均値



評価時点 (週)	スクリーニング1	スクリーニング2	ベースライン	2	4	8	12	16	20	22	24	投与終了時	フォローアップ
本薬群 (例数)	86	86	86	86	86	86	84	81	79	79	79	86	79
DA 群 (例数)	86	86	86	86	86	85	85	84	82	80	80	86	80

フォローアップ：投与終了から2週間後

図5 平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) の推移 (MBA4-5 試験、FAS)

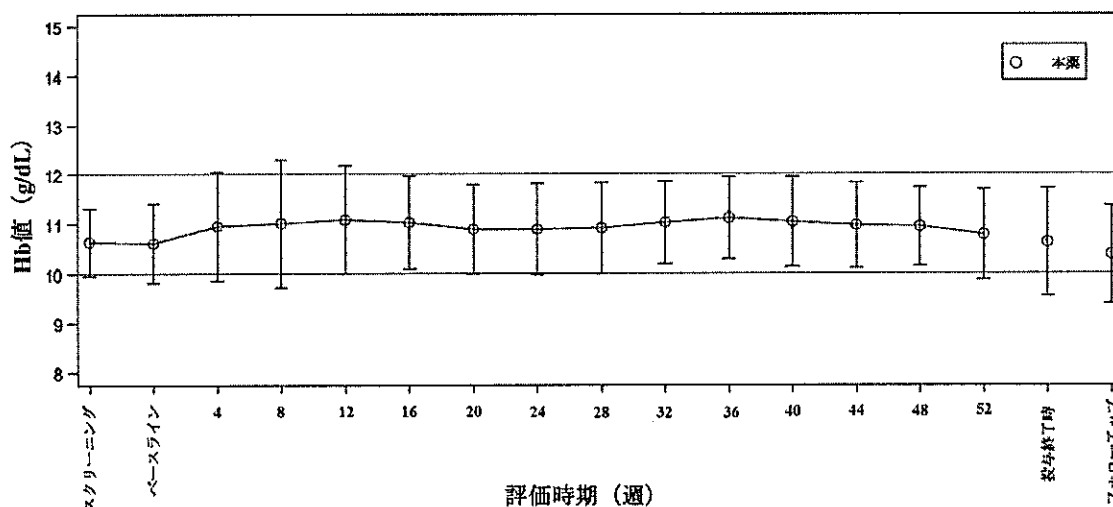
表 73 各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) であった被験者の割合 (%) (MBA4-5 試験、FAS)

評価時点 (週)	スクリーニング1	スクリーニング2	ベースライン	2	4	8	12	16	20
本薬群	90.7 (78/86)	95.3 (82/86)	87.2 (75/86)	77.9 (67/86)	65.1 (56/86)	62.8 (54/86)	75.0 (63/84)	71.6 (58/81)	75.9 (60/79)
DA 群	88.4 (76/86)	89.5 (77/86)	84.9 (73/86)	82.6 (71/86)	76.7 (66/86)	76.5 (65/85)	83.5 (71/85)	82.1 (69/84)	85.4 (70/82)
評価時点 (週)	22	24	投与終了時	フォローアップ					
本薬群	70.9 (56/79)	73.4 (58/79)	70.9 (61/86)	60.8 (48/79)					
DA 群	83.8 (67/80)	85.0 (68/80)	83.7 (72/86)	62.5 (50/80)					

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数/各評価時点の評価例数)

フォローアップ：投与終了から2週間後

また、ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした長期投与試験 (MBA4-2 試験) における投与 52 週までの平均 Hb 値の推移及び各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) であった被験者の割合は図 6 及び表 74 のとおりであり、MBA4-5 試験の本薬群と同様に、平均 Hb 値は目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) に維持された。



評価時点 (週)	スクリーニング	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52	投与終了時	フォローアップ
本薬投与例 (例数)	136	136	136	132	127	126	124	121	121	120	120	118	118	118	118	136	118

フォローアップ：投与終了から2週間後

図6 平均Hb値（平均値±標準偏差）の推移（MBA4-2試験、FAS）

表74 各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）であった被験者の割合（%）（MBA4-2試験、FAS）

評価時点 (週)	スクリーニング	ベースライン	4	8	12	16	20	24	28
本薬投与例	83.1 (113/136)	75.0 (102/136)	64.7 (88/136)	50.8 (67/132)	61.4 (78/127)	70.6 (89/126)	75.8 (94/124)	73.6 (89/121)	70.2 (85/121)
評価時点 (週)	32	36	40	44	48	52	投与終了時	フォローアップ	
本薬投与例	75.8 (91/120)	76.7 (92/120)	72.0 (85/118)	74.6 (88/118)	82.2 (97/118)	71.2 (84/118)	68.4 (93/136)	57.6 (68/118)	

割合（%）（Hb値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数）

フォローアップ：投与終了から2週間後

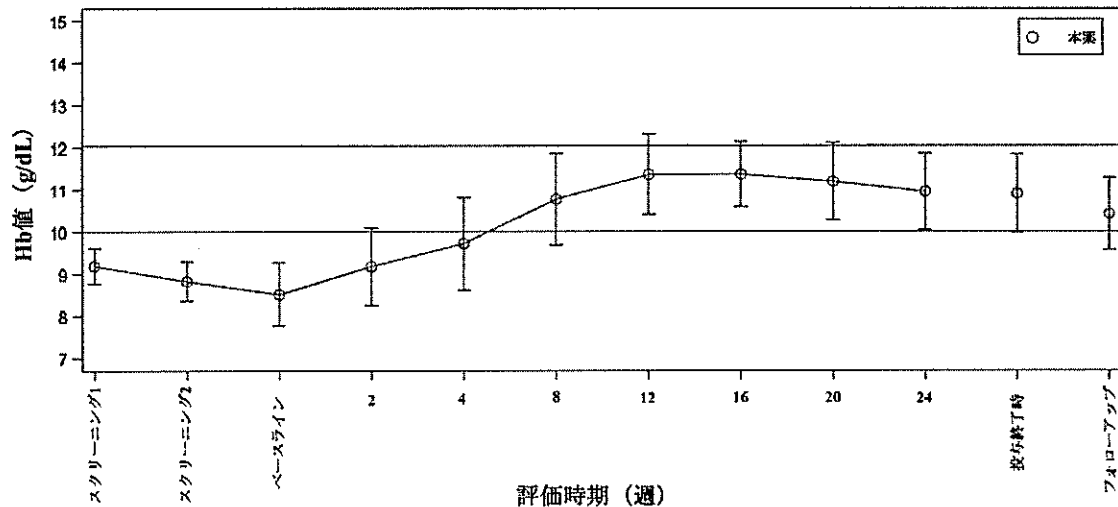
機構は、MBA4-5試験において本薬群のDA群に対する非劣性が示され、MBA4-5試験及びMBA4-2試験において平均Hb値は目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）に維持されたことから、ESA前治療ありのHD患者における本薬の有効性は示されたと考える。

7.R.1.2.2 ESA前治療なしのHD患者について

申請者は、ESA前治療なしのHD患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

ESA前治療なしのHD患者を対象とした第III相試験（MBA4-6試験）において、主要評価項目である投与開始時から投与4週間までのHb値上昇速度の推定値〔95%信頼区間〕は、0.302〔0.239, 0.365〕g/dL/週であった。

副次評価項目のうち、投与24週間までの平均Hb値の推移及び各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）であった被験者の割合はそれぞれ図7及び表75のとおりであり、投与8週以降の平均Hb値は目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）に維持された。



評価時点 (週)	スクリーニング1	スクリーニング2	ベースライン	2	4	8	12	16	20	24	投与終了時	フォローアップ
本薬群 (例数)	34	34	34	34	34	33	33	33	33	33	34	33

フォローアップ：投与終了から2週間後

図7 平均Hb値（平均値±標準偏差）の推移（MBA4-6試験、FAS）

表75 各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）であった被験者の割合（%）（MBA4-6試験、FAS）

評価時点 (週)	スクリーニング1	スクリーニング2	ベースライン	2	4	8	12	16	20
本薬群	0 (0/34)	0 (0/34)	2.9 (1/34)	23.5 (8/34)	41.2 (14/34)	60.6 (20/33)	66.7 (22/33)	75.8 (25/33)	75.8 (25/33)
評価時点 (週)	24	投与終了時	フォローアップ						
本薬群	63.6 (21/33)	61.8 (21/34)	63.6 (21/33)						

割合（%）（Hb値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数）

フォローアップ：投与終了から2週間後

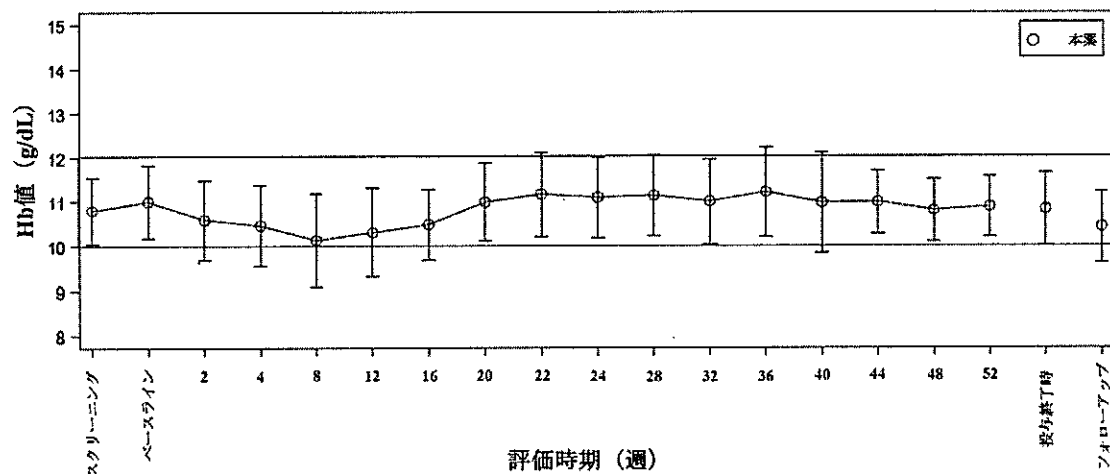
機構は、MBA4-6試験において、本薬投与後にHb値が上昇し、Hb値に応じて本薬の用量を調節することで平均Hb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）に維持されたことから、ESA前治療なしのHD患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.3 PD患者について

申請者は、PD患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

PD患者を対象とした第III相試験（MBA4-3試験）において、平均Hb値の推移及び各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）であった被験者の割合は図8及び表76のとおりであり、平均Hb値は目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）に維持された。

MBA4-3試験において、ESA前治療なしの患者はFASの41例中1例のみであった。当該被験者におけるベースライン（10.4 g/dL）から投与4週までのHb値の変化量は0.7 g/dLであり、Hb値はその後も概ね目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）に維持された。



評価時点 (週)	スクリーニング	ベースライン	2	4	8	12	16	20	22	24	28	32	36	40	44	48	52	投与終了時	フォローアップ
本薬投与例 (例数)	41	41	41	41	40	39	38	38	38	38	38	38	36	36	33	32	32	41	32

フォローアップ：投与終了から2週間後

図8 平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) の推移 (MBA4-3 試験、FAS)

表 76 各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0 以上 12.0 g/dL 以下) であった被験者の割合 (%) (MBA4-3 試験、FAS)

評価時点 (週)	スクリーニング	ベースライン	2	4	8	12	16	20	22
本薬投与例	82.9 (34/41)	82.9 (34/41)	78.0 (32/41)	78.0 (32/41)	55.0 (22/40)	61.5 (24/39)	78.9 (30/38)	76.3 (29/38)	78.9 (30/38)
評価時点 (週)	24	28	32	36	40	44	48	52	投与終了時
本薬投与例	68.4 (26/38)	81.6 (31/38)	71.1 (27/38)	72.2 (26/36)	69.4 (25/36)	90.9 (30/33)	87.5 (28/32)	84.4 (27/32)	82.9 (34/41)
評価時点 (週)	フォローアップ								
本薬投与例	68.8 (22/32)								

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数/各評価時点の評価例数)

フォローアップ：投与終了から2週間後

機構は、PD 患者を対象とした MBA4-3 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平均 Hb 値は目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) に維持されていたことから、PD 患者においても前治療の ESA の有無にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

機構は、保存期 CKD 患者、HD 患者及び PD 患者について、主な患者背景別の投与 20～24 週の平均 Hb 値が目標範囲内であった被験者の割合は表 77 のとおりであり、一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、特定の集団で本薬の有効性が明らかに劣る傾向は認められていないことを確認した。

表 77 保存期 CKD 患者、HD 患者及び PD 患者における
主な患者背景別の投与 20～24 週の平均 Hb 値が目標範囲内^{a)}であった被験者の割合 (FAS)

		保存期 CKD 患者 ^{b)}		HD 患者 ^{c)}		PD 患者 ^{d)}	
		例数	% (例数)	例数	% (例数)	例数	% (例数)
合計		301	89.7 (270)	272	77.6 (211)	38	84.2 (32)
年齢	65 歳未満	70	94.3 (66)	122	76.2 (93)	16	75.0 (12)
	65 歳以上	231	88.3 (204)	150	78.7 (118)	22	90.9 (20)
体重	55 kg 未満	109	89.9 (98)	91	73.6 (67)	6	100 (6)
	55 kg 以上	192	89.6 (172)	181	79.6 (144)	32	81.3 (26)
原疾患	糖尿病性腎症	81	95.1 (77)	93	77.4 (93)	15	86.7 (13)
	慢性糸球体腎炎	85	90.6 (77)	92	76.1 (70)	15	86.7 (13)
	腎硬化症	79	84.8 (67)	32	81.3 (26)	6	83.3 (5)
	その他	56	87.5 (49)	55	78.2 (43)	2	50.0 (1)
eGFR (mL/分/1.73 m ²)	15 未満	137	89.1 (122)	/		/	
	15 以上 30 未満	138	88.4 (122)				
	30 以上 60 未満	26	100 (26)				
	60 以上	0	-				
血液透析歴 (MBA4-6 試験)	1 年未満	/		15	73.3 (11)	/	
	1 年以上			18	77.8 (14)		
血液透析歴 (その他の HD 試験 ^{e)})	7 年未満	/		137	74.5 (102)	/	
	7 年以上			102	82.4 (84)		
腹膜透析歴	3 年未満	/		/		18	77.8 (14)
	3 年以上					20	90.0 (18)
ベースラインの Hb 値 (g/dL)	10.0 未満	98	88.8 (87)	86	80.2 (69)	3	100 (3)
	10.0 以上 11.0 未満	121	88.4 (107)	106	77.4 (82)	17	82.4 (14)
	11.0 以上	82	92.7 (76)	80	75.0 (60)	18	83.3 (15)
ベースラインの TSAT (%)	20 未満	37	86.5 (32)	52	75.0 (39)	1	100 (1)
	20 以上	264	90.2 (238)	214	78.5 (168)	37	83.8 (31)
ベースラインの フェリチン (ng/mL)	100 未満	116	92.2 (107)	101	82.2 (83)	6	83.3 (5)
	100 以上	185	88.1 (163)	171	74.9 (128)	32	84.4 (27)
前治療の ESA 投与量 ^{f)}	低用量	144	91.0 (131)	178	77.5 (138)	22	90.9 (20)
	高用量	28	71.4 (20)	44	75.0 (33)	15	73.3 (11)
鉄剤の併用	あり	112	85.7 (96)	135	77.0 (104)	10	80.0 (8)
	なし	189	92.1 (174)	137	78.1 (107)	28	85.7 (24)
高リン血症治療薬の併用	あり	42	90.5 (38)	257	77.0 (198)	36	86.1 (31)
	なし	259	89.6 (232)	15	86.7 (13)	2	50.0 (1)

- a) 保存期CKD患者及びPD患者：10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下、HD患者：10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満
b) 保存期CKD患者を対象とした第II相試験（MBA3-1試験〈プラセボ群の本薬投与開始前データ及び本薬のデータを除く〉）及び第III相試験（MBA4-1試験、MBA4-4試験）の併合データ
c) HD患者を対象とした第II相試験（MBA3-2試験〈本薬のデータを除く〉、MBA3-3試験〈プラセボ群の本薬投与開始前データ及び本薬のデータを除く〉）及び第III相試験（MBA4-2試験、MBA4-5試験、MBA4-6試験）の併合データ
d) PD患者を対象とした第III相試験（MBA4-3試験）のデータ
e) HD患者を対象とした第II相試験（MBA3-2試験、MBA3-3試験）及び第III相試験（MBA4-2試験、MBA4-5試験）
f) 低用量は、保存期CKD患者及びPD患者ではrHuEPO：12,000 IU/2週未満、DA：120 µg/4週未満、CERA：150 µg/4週未満、HD患者ではrHuEPO：6,000 IU/週、DA：30 µg/週未満、CERA：150 µg/4週未満。高用量は、保存期CKD患者及びPD患者ではrHuEPO：12,000 IU/2週以上、DA：120 µg/4週以上、CERA：150 µg/4週以上、HD患者ではrHuEPO：6,000 IU/週以上、DA：30 µg/週以上、CERA：150 µg/4週以上

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.6 の検討から、本薬を Hb 値等に留意しながら用量調節を行うことで、腎性貧血患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、血栓塞栓症、心血管系事象、高血圧、悪性腫瘍及び網膜関連事象の発現状況については、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 保存期 CKD 患者について

申請者は、保存期 CKD 患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

保存期 CKD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-4 試験）における本薬群及び DA 群の有害事象の発現状況は表 78 のとおりであった。本薬群において DA 群に比較して発現割合が明らかに高い有害事

象は認められなかった。副作用及び重篤な副作用の発現割合は本薬群で DA 群と比較して高かったが、いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用は本薬群の高カリウム血症 1.9% (2/107 例) のみであり、本薬群で特定の事象の発現割合が高くなる傾向はなかった。死亡例は DA 群に 1 例 (溺死¹⁵⁾) 認められ、治験薬との因果関係は否定された。長期投与試験 (MBA4-1 試験) における ESA 前治療の有無別の有害事象及び副作用の発現状況は表 79 のとおりであった。死亡例は 4 例 (硬膜下血腫¹⁷⁾、慢性腎臓病¹⁸⁾、形質細胞性骨髄腫性¹⁹⁾、死亡 (詳細不明)²⁰⁾ 各 1 例) 認められ、死亡 (詳細不明) の 1 例は副作用とされた。いずれの試験においても ESA 前治療の有無により有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。

表 78 MBA4-4 試験 (投与期間: 24 週間) における有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	ESA 前治療あり		ESA 前治療なし		全体	
	本薬群 (57 例)	DA 群 (57 例)	本薬群 (50 例)	DA 群 (52 例)	本薬群 (107 例)	DA 群 (109 例)
有害事象	59.6 (34)	78.9 (45)	72.0 (36)	86.5 (45)	65.4 (70)	82.6 (90)
副作用	7.0 (4)	1.8 (1)	14.0 (7)	5.8 (3)	10.3 (11)	3.7 (4)
死亡	0 (0)	1.8 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)
重篤な有害事象 ^{a)}	8.8 (5)	8.8 (5)	16.0 (8)	11.5 (6)	12.1 (13)	10.1 (11)
重篤な副作用 ^{a)}	3.5 (2)	0 (0)	4.0 (2)	0 (0)	3.7 (4)	0 (0)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	0 (0)	1.8 (1)	4.0 (2)	1.9 (1)	1.9 (2)	1.8 (2)
投与中止に至った副作用 ^{b)}	0 (0)	0 (0)	2.0 (1)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

a) 死亡に至った有害事象を除く

b) 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を除く

表 79 MBA4-1 試験 (投与期間: 52 週間) における有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本薬投与例		
	ESA 前治療あり (90 例)	ESA 前治療なし (42 例)	全体 (132 例)
有害事象	87.8 (79)	85.7 (36)	87.1 (115)
副作用	13.3 (12)	14.3 (6)	13.6 (18)
死亡	2.2 (2)	4.8 (2)	3.0 (4)
重篤な有害事象 ^{a)}	28.9 (26)	23.8 (10)	27.3 (36)
重篤な副作用 ^{a)}	0 (0)	4.8 (2)	1.5 (2)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	5.6 (5)	7.1 (3)	6.1 (8)
投与中止に至った副作用 ^{b)}	1.1 (1)	0 (0)	0.8 (1)

発現割合% (発現例数)

a) 死亡に至った有害事象を除く

b) 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を除く

機構は、MBA4-4 試験において、本薬群で 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、また、MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験において、ESA 前治療の有無により有害事象の発現状況に大きな差は認められていないことを確認した。

7.R.2.2 HD 患者について

申請者は、HD 患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

HD 患者を対象とした第 III 相試験 (MBA4-5 試験、MBA4-6 試験、MBA4-2 試験) における有害事象の発現状況は表 80 のとおりであった。DA との比較試験である MBA4-5 試験では、本薬群と DA 群とで、有害事象、副作用及び重篤な有害事象の発現割合等に大きな差は認められなかった。本薬群で DA 群と比較して発現割合が高い傾向を示した有害事象は、嘔吐 (本薬群 10.3% (9/86 例)、DA 群 2.3% (2/86 例))、胃腸炎 (本薬群 5.7% (5/86 例)、DA 群 0% (0/86 例)) であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用は、本薬群のフィブリン D ダイマー増加 2.3% (2/86 例)、DA 群の網膜出血 2.3% (2/86

例)であった。MBA4-6試験ではMBA4-5試験と比較して、重篤な有害事象の発現割合が高かったが、2例以上に認められた重篤な有害事象は、シャント狭窄2例であり、ESA前治療なしの患者でESA前治療ありの患者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。また、ESA前治療ありの患者を対象としたMBA4-2試験で認められた重篤な副作用は末梢動脈閉塞性疾患、脳幹梗塞各1例であったが、転帰はいずれも回復であった。HD患者を対象とした臨床試験では死亡は認められなかった。

表 80 MBA4-5 試験、MBA4-6 試験及び MBA4-2 試験における有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	MBA4-5 試験 (ESA 前治療あり)		MBA4-6 試験 (ESA 前治療なし)	MBA4-2 試験 (ESA 前治療あり)
投与期間	24 週間		24 週間	52 週間
例数	本薬群 (87 例)	DA 群 (86 例)	本薬投与例 (34 例)	本薬投与例 (136 例)
有害事象	87.4 (76)	83.7 (72)	85.3 (29)	97.8 (133)
副作用	4.6 (4)	3.5 (3)	5.9 (2)	8.8 (12)
死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
重篤な有害事象	14.9 (13)	14.0 (12)	23.5 (8)	22.8 (31)
重篤な副作用	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (1.5)
投与中止に至った有害事象 ^{a)}	2.3 (2)	1.2 (1)	0 (0)	5.9 (8)
投与中止に至った副作用 ^{a)}	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.5 (2)

発現割合% (発現例数)

a) 重篤な有害事象を除く

機構は、MBA4-5試験において、ESA前治療ありの患者について本薬群で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、また、MBA4-6試験及びMBA4-2試験における有害事象の発現状況についても大きな問題は認められていないことを確認した。なお、血栓塞栓症については、7.R.2.5.1で検討する。

7.R.2.3 PD患者について

申請者は、PD患者における本薬の安全性について、以下のように説明している。

PD患者を対象とした第III相試験(MBA4-3試験)における有害事象及び副作用の発現状況は表81のとおりであった。PD患者では、腹膜透析に関連する事象として、カテーテル留置部位感染が26.2% (11/42例)、腹膜炎が16.7% (7/42例)、医療機器関連感染が14.3% (6/42例)に認められた。死亡が3例(肺塞栓症²⁶⁾、インフルエンザ性肺炎²⁷⁾、視床出血²⁸⁾各1例)認められ、肺塞栓症は副作用とされた。

表 81 MBA4-3 試験 (投与期間: 52 週間) における有害事象及び副作用の発現状況 (安全性解析対象集団)

	本薬投与例 (42 例)
有害事象	100 (42)
副作用	16.7 (7)
死亡	7.1 (3)
重篤な有害事象 ^{a)}	42.9 (18)
重篤な副作用 ^{a)}	0 (0)
投与中止に至った有害事象 ^{b)}	2.4 (1)
投与中止に至った副作用 ^{b)}	2.4 (1)

発現割合% (発現例数)

a) 死亡に至った有害事象を除く

b) 死亡に至った有害事象及び重篤な有害事象を除く

機構は、以下のように考える。

MBA4-3試験において死亡が42例中3例で認められており、うち2例は治験薬との因果関係が否定され、肺塞栓症は副作用とされている。血栓塞栓症に関しては、7.R.2.5.1で検討するように本品目を含めHIF-PH阻害薬においては注意が必要と考えられることから、添付文書等で適切な注意喚起を行う必要

がある。PD 患者においても、有害事象の観察や管理等の適切な対応がなされれば、保存期 CKD 患者及び HD 患者と同様に、本薬の安全性は許容可能であると考ええる。

7.R.2.4 長期投与時の安全性

機構は、保存期 CKD 患者、HD 患者及び PD 患者における発現時期別の有害事象の発現割合は表 82 のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い、有害事象の発現が増加する傾向はないことを確認した。

表 82 発現時期別の有害事象の発現割合

		0～4 週	4～12 週	12～24 週	24～36 週	36～48 週	48 週～	全期間
本薬投与 保存期 CKD 併合 ^{a)}	例数	436	435	402	373	136	99	436
	有害事象	20.0 (87)	38.2 (166)	43.8 (176)	32.2 (120)	38.2 (52)	21.2 (21)	76.6 (334)
	死亡	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	1.0 (1)	0.9 (4)
	重篤な有害事象 ^{d)}	1.8 (8)	3.7 (16)	6.0 (24)	2.9 (11)	5.9 (8)	3.0 (3)	15.1 (66)
本薬投与 HD 併合 ^{b)}	例数	407	403	370	344	128	118	407
	有害事象	35.9 (146)	57.3 (231)	62.7 (232)	48.3 (166)	58.6 (75)	44.9 (53)	88.0 (358)
	死亡	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	重篤な有害事象	1.7 (7)	6.5 (26)	8.6 (32)	3.2 (11)	4.7 (6)	0.8 (1)	16.5 (67)
本薬投与 PD ^{c)}	例数	42	41	41	39	38	34	42
	有害事象	33.3 (14)	56.1 (23)	61.0 (25)	64.1 (25)	60.5 (23)	55.9 (19)	100 (42)
	死亡	2.4 (1)	0 (0)	0 (0)	2.6 (1)	2.6 (1)	0 (0)	7.1 (3)
	重篤な有害事象 ^{d)}	4.8 (2)	14.6 (6)	4.9 (2)	10.3 (4)	21.1 (8)	11.8 (4)	42.9 (18)

発現割合% (発現例数)

a) 保存期 CKD 患者を対象とした第 II 相試験 (MBA3-1 試験) 及び第 III 相試験 (MBA4-1 試験、MBA4-4 試験) の併合データ

b) HD 患者を対象とした第 II 相試験 (MBA3-2 試験、MBA3-3 試験) 及び第 III 相試験 (MBA4-2 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験) の併合データ

c) PD 患者を対象とした第 III 相試験 (MBA4-3 試験) のデータ

d) 死亡に至った有害事象を除く

7.R.2.5 本薬の注目すべき有害事象について

機構は、本薬の作用機序、非臨床及び臨床試験成績等に基づき、注目すべき有害事象として、血栓塞栓症、心血管系事象、網膜関連事象、高血圧及び悪性腫瘍の発現状況について、7.R.2.5.1～5 のとおり検討した。

7.R.2.5.1 血栓塞栓症

申請者は、血栓塞栓症について、以下のように説明している。

DA との比較試験である MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験において、本薬群と DA 群とで血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった (表 83)。また、両試験において、本薬群と DA 群で血栓塞栓及び梗塞に関連する副作用は認められなかった。

有効性及び安全性に関する主な評価資料とした第 II 相試験及び第 III 相試験計 9 試験の併合データ (9 試験併合データ)³⁴⁾ の本薬投与例における血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象の発現状況は表 84 のとおりであった。副作用は 0.8% (7/885 例: 深部静脈血栓症 2 例、シャント閉塞、脳幹梗塞、冠動脈狭窄、末梢動脈閉塞性疾患、肺塞栓症各 1 例) に認められた。死亡例は本薬投与例の PD 患者で認められた肺塞栓症 1 例であり、治験薬との因果関係は関連ありとされた (7.R.2.3 参照)。死亡例以外では、4 例 (脳幹梗塞、冠動脈狭窄、末梢動脈閉塞性疾患、深部静脈血栓症各 1 例) が重篤な副作用とされた。

³⁴⁾ 第 II 相試験 (MBA3-1 試験、MBA3-2 試験、MBA3-3 試験) 及び第 III 相試験 (MBA4-1 試験、MBA4-2 試験、MBA4-3 試験、MBA4-4 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験) の併合データ

表 83 MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験における
血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MBA4-4 試験（保存期 CKD）				MBA4-5 試験（HD）			
	本薬群（107 例）		DA 群（109 例）		本薬群（87 例）		DA 群（86 例）	
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
全体	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	11.5 (10)	6.9 (6)	16.3 (14)	5.8 (5)
シャント狭窄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.7 (5)	2.3 (2)	10.5 (9)	2.3 (2)
シャント閉塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	4.6 (4)	3.4 (3)	4.7 (4)	2.3 (2)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
肺塞栓症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
ラクナ梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
腕頭静脈狭窄	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心筋虚血	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
狭心症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	1.2 (1)

MedDRA/J ver 22.0 発現割合%（発現例数）

表 84 9 試験併合データにおける血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬投与 保存期 CKD 併合 ^{a)} (436 例)		本薬投与 HD 併合 ^{b)} (407 例)		本薬投与 PD ^{c)} (42 例)		本薬投与 9 試験併合 ^{d)} (885 例)	
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
全体	1.6 (7)	0.7 (3)	16.0 (65)	5.7 (23)	9.5 (4)	9.5 (4)	8.6 (76)	3.4 (30)
シャント狭窄	0.2 (1)	0 (0)	8.6 (35)	1.0 (4)	0 (0)	0 (0)	4.1 (36)	0.5 (4)
シャント閉塞	0 (0)	0 (0)	5.2 (21)	2.4 (10)	0 (0)	0 (0)	2.4 (21)	1.1 (10)
冠動脈狭窄	0 (0)	0 (0)	0.7 (3)	0.7 (3)	4.8 (2)	4.8 (2)	0.6 (5)	0.6 (5)
末梢動脈閉塞性疾患	0.2 (1)	0.2 (1)	0.7 (3)	0.5 (2)	2.4 (1)	2.4 (1)	0.6 (5)	0.5 (4)
脳梗塞	0 (0)	0 (0)	1.0 (4)	0.5 (2)	2.4 (1)	2.4 (1)	0.6 (5)	0.3 (3)
心筋虚血	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (2)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (2)
肺塞栓症	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	2.4 (1)	2.4 (1)	0.2 (2)	0.2 (2)
深部静脈血栓症	0.5 (2)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.1 (1)
ラクナ梗塞	0.2 (1)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
狭心症	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (1)
大脳基底核梗塞	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (1)
脳幹梗塞	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (1)
網膜動脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (1)
播種性血管内凝固	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
腕頭静脈狭窄	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
頸動脈狭窄	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
網膜静脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
一過性脳虚血発作	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
静脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
動脈硬化症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver 22.0 発現割合%（発現例数）

a) 保存期 CKD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-1 試験）及び第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-4 試験）の併合データ

b) HD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-2 試験、MBA3-3 試験）及び第 III 相試験（MBA4-2 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）の併合データ

c) PD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-3 試験）のデータ

d) 第 II 相試験（MBA3-1 試験、MBA3-2 試験、MBA3-3 試験）及び第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-2 試験、MBA4-3 試験、MBA4-4 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）の併合データ

以上より、本薬において DA と比較して血栓塞栓及び梗塞に関連する事象の発現が臨床上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。

MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験における血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象の発現状況に本薬群と DA 群とで大きな差は認められなかったことを確認した。しかしながら、9 試験併合データの本薬投与例では重篤な副作用が認められており、MBA4-3 試験で認められた肺塞栓症の 1 例は死亡に至っていること、既承認の HIF-PH 阻害薬において血栓塞栓症について警告の項で死亡に至るおそれがあることも含

めた注意喚起が行われていることも踏まえ、本薬の添付文書においても同様の注意喚起を行う必要がある。また、製造販売後調査等において血栓塞栓症の発現状況を引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.5.2 心血管系事象

申請者は、心血管系事象について、以下のように説明している。

DA との比較試験である MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験において、本薬群と DA 群とで心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった（表 85）。また、両試験において、本薬群と DA 群で心臓疾患及び脳血管障害に関連する副作用は認められなかった。

9 試験併合データの本薬投与例における心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象の発現状況は表 86 のとおりであった。副作用は 0.7%（6/885 例：心拡大 2 例、うっ血性心不全、冠動脈狭窄、脳幹梗塞、心肥大各 1 例）に認められ、そのうち 2 例（冠動脈狭窄、脳幹梗塞各 1 例）が重篤な副作用とされた。

表 85 MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験における
心臓疾患及び脳血管障害関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MBA4-4 試験（保存期 CKD）				MBA4-5 試験（HD）			
	本薬群（107 例）		DA 群（109 例）		本薬群（87 例）		DA 群（86 例）	
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
全体	1.9 (2)	0.9 (1)	2.8 (3)	0.9 (1)	6.9 (6)	4.6 (4)	3.5 (3)	3.5 (3)
脳出血	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	2.3 (2)	2.3 (2)	0 (0)	0 (0)
心不全	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
上室性頻脈	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
僧帽弁閉鎖不全症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
心電図 T 波逆転	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ラクナ梗塞	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心筋虚血	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
心拡大	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
うっ血性心不全	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	1.2 (1)
不整脈	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	1.2 (1)
狭心症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	1.2 (1)

MedDRA/J ver 22.0 発現割合%（発現例数）

表 86 9 試験併合データにおける
心臓疾患及び脳血管障害関連の有害事象（2 例以上に認められた事象）の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬投与 保存期 CKD 併合 ^{a)} (436 例)		本薬投与 HD 併合 ^{b)} (407 例)		本薬投与 PD ^{c)} (42 例)		本薬投与 9 試験併合 ^{d)} (885 例)	
	有害事象	重篤な 有害事象	有害事象	重篤な 有害事象	有害事象	重篤な 有害事象	有害事象	重篤な 有害事象
全体	5.5 (24)	2.5 (11)	6.9 (28)	3.9 (16)	19.0 (8)	19.0 (8)	6.8 (60)	4.0 (35)
うっ血性心不全	1.4 (6)	0.7 (3)	0 (0)	0 (0)	4.8 (2)	4.8 (2)	0.9 (8)	0.6 (5)
冠動脈狭窄	0 (0)	0 (0)	0.7 (3)	0.7 (3)	4.8 (2)	4.8 (2)	0.6 (5)	0.6 (5)
心不全	0.7 (3)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	2.4 (1)	2.4 (1)	0.6 (5)	0.3 (3)
脳梗塞	0 (0)	0 (0)	1.0 (4)	0.5 (2)	2.4 (1)	2.4 (1)	0.6 (5)	0.3 (3)
心房細動	0.7 (3)	0.5 (2)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (4)	0.2 (2)
心拡大	0.9 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (4)	0 (0)
硬膜下血腫	0.2 (1)	0.2 (1)	0.5 (2)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0.2 (2)
頻脈	0.2 (1)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.3 (3)	0 (0)
完全房室ブロック	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (2)
慢性心不全	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	2.4 (1)	0.2 (2)	0.2 (2)
心筋虚血	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (2)
心膜炎	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (2)
急性心筋梗塞	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (2)
脳出血	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (2)
大動脈弁狭窄	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	2.4 (1)	2.4 (1)	0.2 (2)	0.1 (1)
不整脈	0.2 (1)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
ラクナ梗塞	0.2 (1)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
上室性頻脈	0.2 (1)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
心電図 T 波逆転	0 (0)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)

MedDRA/J ver 22.0 発現割合%（発現例数）

- a) 保存期 CKD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-1 試験）及び第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-4 試験）の併合データ
b) HD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-2 試験、MBA3-3 試験）及び第 III 相試験（MBA4-2 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）の併合データ
c) PD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-3 試験）のデータ
d) 第 II 相試験（MBA3-1 試験、MBA3-2 試験、MBA3-3 試験）及び第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-2 試験、MBA4-3 試験、MBA4-4 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）の併合データ

以上より、本薬において DA と比較して心臓疾患及び脳血管障害に関連する事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験における心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象の発現状況に本薬群と DA 群とで大きな差は認められなかったことを確認した。しかしながら、9 試験併合データの本薬投与例では重篤な副作用とされた事象が認められていることから、血栓塞栓症の発現リスクを考慮して、心血管系事象の発現状況についても、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5.3 網膜関連事象

申請者は、網膜関連事象について、以下のように説明している。

DA との比較試験である MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験において、本薬群と DA 群とで網膜及び脈絡膜に関連する有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった（表 87）。また、網膜及び脈絡膜に関連する副作用は、MBA4-4 試験では本薬群 0.9%（1/107 例：網膜出血 1 例）、MBA4-5 試験では本薬群 1.1%（1/87 例：網膜出血 1 例）、DA 群 2.3%（2/86 例：網膜出血 2 例）に認められた。

9 試験併合データの本薬投与例における網膜及び脈絡膜に関連する有害事象の発現状況は表 88 のとおりであった。副作用は 1.1%（10/885 例：網膜出血 5 例、黄斑浮腫 2 例、糖尿病網膜症、硝子体出血、網脈絡膜症、新生血管加齢黄斑変性、網膜血管瘤各 1 例〈重複あり〉）に認められた。

表 87 MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験における網膜及び脈絡膜関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	MBA4-4 試験（保存期 CKD）				MBA4-5 試験（HD）			
	本薬群（107 例）		DA 群（109 例）		本薬群（87 例）		DA 群（86 例）	
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
全体	3.7 (4)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	6.9 (6)	1.1 (1)	3.5 (3)	0 (0)
網膜出血	1.9 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3.4 (3)	0 (0)	3.5 (3)	0 (0)
黄斑浮腫	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
網膜裂孔	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
漿液性網膜剥離	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
硝子体出血	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)
糖尿病網膜症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
網脈絡膜症	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
糖尿病性網膜浮腫	0 (0)	0 (0)	0.9 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver 22.0 発現割合%（発現例数）

表 88 9 試験併合データにおける網膜及び脈絡膜関連の有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	本薬投与 保存期 CKD 併合 ^{a)} (436 例)		本薬投与 HD 併合 ^{b)} (407 例)		本薬投与 PD ^{c)} (42 例)		本薬投与 9 試験併合 ^{d)} (885 例)	
	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象	有害事象	重篤な有害事象
全体	5.3 (23)	0.5 (2)	6.6 (27)	1.0 (4)	9.5 (4)	2.4 (1)	6.1 (54)	0.8 (7)
網膜出血	1.8 (8)	0 (0)	2.5 (10)	0 (0)	4.8 (2)	0 (0)	2.3 (20)	0 (0)
黄斑浮腫	0.9 (4)	0 (0)	0.7 (3)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0.9 (8)	0 (0)
糖尿病網膜症	0.5 (2)	0 (0)	1.0 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.7 (6)	0 (0)
網膜裂孔	1.1 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.6 (5)	0 (0)
硝子体出血	0.5 (2)	0 (0)	0.5 (2)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.5 (4)	0.1 (1)
網膜滲出物	0.5 (2)	0 (0)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.5 (4)	0 (0)
網膜剥離	0.5 (2)	0.5 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0.2 (2)
黄斑円孔	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	2.4 (1)	2.4 (1)	0.2 (2)	0.2 (2)
網脈絡膜症	0.2 (1)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
漿液性網膜剥離	0.2 (1)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
硝子体浮遊物	0.2 (1)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
糖尿病性網膜浮腫	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0.2 (2)	0 (0)
網膜動脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (1)
硝子体混濁	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0.1 (1)
加齢黄斑変性	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
新生血管加齢黄斑変性	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
黄斑線維症	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
網膜静脈閉塞	0 (0)	0 (0)	0.2 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)
網膜血管瘤	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0 (0)	0.1 (1)	0 (0)

MedDRA/J ver 22.0 発現割合%（発現例数）

a) 保存期 CKD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-1 試験）及び第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-4 試験）の併合データ

b) HD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-2 試験、MBA3-3 試験）及び第 III 相試験（MBA4-2 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）の併合データ

c) PD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-3 試験）のデータ

d) 第 II 相試験（MBA3-1 試験、MBA3-2 試験、MBA3-3 試験）及び第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-2 試験、MBA4-3 試験、MBA4-4 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）の併合データ

また、眼科学的検査の結果、眼底検査の判定が「正常」から「異常」に変動した被験者の割合は、MBA4-4 試験では、本薬群の右眼及び左眼でそれぞれ 0% (0/99 例) 及び 2.0% (2/99 例)、DA 群の右眼及び左眼でそれぞれ 0% (0/97 例) 及び 1.0% (1/97 例)、MBA4-5 試験では、本薬群の右眼及び左眼でそれぞれ 1.3% (1/77 例) 及び 2.5% (2/79 例)、DA 群の右眼及び左眼でそれぞれ 1.3% (1/79 例) 及び 0% (1/80 例) であった。眼底検査の判定が「正常」から「異常」に変動した被験者の割合は、本薬と DA で大きく異ならなかった。

以上より、本薬において DA と比較して網膜関連事象の発現が臨床上問題となる可能性は低いと考える。

機構は、現時点では網膜関連事象の発現リスクが本薬で DA と比較して明らかに増加する傾向は認められていないことを確認した。ただし、臨床試験では網膜関連事象を発現するリスクの高い患者（糖尿病網膜症、糖尿病黄斑浮腫、加齢黄斑変性症に対する眼科的処置が予定されている患者）を除外していたこと、また、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、リスクの高い患者に対しては特に注意して投与するよう添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後調査等において網膜関連事象の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

7.R.2.5.4 高血圧

申請者は、高血圧について、以下のように説明している。

MBA4-4 試験において、高血圧及び血圧上昇の有害事象は、本薬群でそれぞれ 0.9% (1/107 例) 及び 3.7% (4/107 例)、DA 群でそれぞれ 2.8% (3/109 例) 及び 1.8% (2/109 例) に認められ、副作用とされた事象は本薬群及び DA 群の血圧上昇各 1 例 (0.9% (1/107 例) 及び 0.9% (1/109 例)) であった。MBA4-5 試験において、高血圧及び血圧上昇は、本薬群でそれぞれ 3.4% (3/87 例) 及び 1.1% (1/87 例)、DA 群でそれぞれ 2.3% (2/86 例) 及び 0% (0/86 例) に認められ、副作用とされた事象はなかった。

9 試験併合データの本薬投与例において、高血圧及び血圧上昇はそれぞれ 5.2% (46/885 例) 及び 1.5% (13/885 例) に認められ、副作用とされたのはそれぞれ 1.6% (14/885 例) 及び 0.6% (5/885 例) であった。

加えて、保存期 CKD 患者を対象とした MBA3-1 試験及び HD 患者を対象とした MBA3-3 試験のパート 1 (6 週間) における血圧の平均値の推移は、本薬群のいずれの用量 (2、4 及び 6 mg) においてもプラセボ群と同様に臨床上問題となる変動は認められなかった。また、9 試験併合データ (最長 52 週間投与) における血圧の平均値の推移に臨床上問題となる変動は認められなかった。

なお、本薬投与例及び DA 投与例のいずれにおいても、重篤な有害事象とされた高血圧及び血圧上昇はなかった。

以上より、本薬において DA と比較して高血圧関連事象の発現が臨床上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。

MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験において、本薬における高血圧及び血圧上昇の有害事象発現割合は DA と大きく異ならなかったことから、本薬で DA と比較して高血圧関連事象が臨床上問題となる可能性は低い。ただし、ESA の添付文書において、血圧上昇に関する注意喚起をしていること等から、本薬でも ESA と同様に添付文書において注意喚起するとともに、製造販売後調査等において高血圧に関連する事象の発現状況を引き続き情報収集する必要がある。

7.R.2.5.5 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明している。

9 試験併合データの本薬投与例において、悪性腫瘍に関連する有害事象は 1.4% (12/885 例) に認められ、その内訳は結腸癌 3 例、胃癌、腎癌各 2 例、骨癌、声門癌、形質細胞性骨髄腫、直腸 S 状結腸癌、腎細胞癌、腎新生物各 1 例であった。骨癌は治験責任医師により副作用とされたが、本薬が遺伝毒性を示す可能性は低く、がん原性を示さないと判断されていること (5.3 及び 5.4 参照)、骨癌の発生から癌

による椎体の骨破壊に至る期間については、一般的に数年を要すると考えられることより、治験依頼者は治験薬との因果関係を関連なしと判断した。その他の事象は治験薬との因果関係は否定された。

また、DA との比較について、MBA4-4 試験の本薬群では悪性腫瘍関連事象は認められず、DA 群では胃癌、腎盂の悪性新生物がそれぞれ 0.9% (1/109 例) に認められた。MBA4-5 試験の本薬群では腎癌が 1.1% (1/87 例)、DA 群では腎盂の悪性新生物が 1.2% (1/86 例) に認められた。なお、これらの事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬の臨床使用時に悪性腫瘍が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、現時点では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、本薬が HIF 経路の活性化を介して血管新生を亢進することにより、腫瘍増殖を促進する可能性は否定できないことから、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において悪性腫瘍の発現状況を引き続き情報収集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。

第 III 相試験において、HD 患者、保存期 CKD 患者及び PD 患者に対する有効性が示され (7.R.1 参照)、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主に ESA (静脈内又は皮下投与) が用いられているが、ESA には抗 EPO 抗体陽性赤芽球瘍の発現、注射時の疼痛や感染リスク等の問題が存在する。本薬は ESA とは異なる投与経路 (経口投与) 及び作用機序を有することから、腎性貧血に対する新たな治療選択肢となると考える。なお、本薬は ESA 又は他の HIF-PH 阻害薬との併用は想定していない。

機構は、以下のように考える。

腎性貧血を伴う HD 患者、保存期 CKD 患者及び PD 患者を対象とした第 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」とすることは差し支えない。本薬は ESA と同様に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 開始用量について

7.R.4.1.1 保存期 CKD 患者

申請者は、保存期 CKD 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。

保存期 CKD 患者を対象とした第 II 相試験 (MBA3-1 試験) の結果、貧血改善グループでは、パート 1 (投与 6 週時) の週あたりの Hb 値上昇速度に用量反応性が確認され、Hb 値の上昇は 2 mg/日から認められた (表 33)。また、切替えグループでは、パート 1 (投与 6 週時) における投与終了時とその 1 時点前の平均 Hb 値がベースライン $\pm$ 1.0 g/dL 以内を達成した被験者の割合は、2 mg 群で 80.8% (21/26 例) であった (表 36)。以上の結果を踏まえ、保存期 CKD 患者を対象とした第 III 相試験 (MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験) における開始用量を 2 mg/日と設定した。

MBA4-4 試験において、ESA 前治療なしの患者では、ベースラインから投与 4 週後までの Hb 値の変化量（平均値±標準偏差）は本薬群及び DA 群でそれぞれ 0.32 ± 0.65 及び 0.92 ± 0.64 g/dL であり、いずれの群においても Hb 値が上昇した。また、本薬群において Hb 値が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった被験者の割合は徐々に増加し、投与 8 週後には 81.3%（39/48 例）となった（表 70）。ESA 前治療ありの患者では、ベースラインから投与 4 週後までの Hb 値の変化量は本薬群及び DA 群でそれぞれ -0.26 ± 0.69 及び -0.08 ± 0.44 g/dL、投与 4 週時の Hb 値がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した被験者の割合は本薬群及び DA 群でそれぞれ 87.7%（50/57 例）、DA 群で 100%（55/55 例）であり、いずれの群においても ESA からの切替え後早期に Hb 値は安定していた。

MBA4-1 試験において、ESA 前治療なしの患者では、ベースラインから投与 4 週後までの Hb 値の変化量（平均値±標準偏差）は 0.42 ± 0.62 g/dL であった。また、ESA 前治療ありの患者では、ベースラインから投与 4 週後までの Hb 値の変化量は -0.32 ± 0.72 g/dL、投与 4 週時の Hb 値がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した被験者の割合は 83.0%（73/88 例）であった。

MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験の本薬投与例において、ベースラインから投与 4 週後までの Hb 値の変化量が 2.0 g/dL 超となった被験者は認められず、MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験のいずれにおいても初期投与期（4 週間）の安全性に問題は認められなかった。

ESA 前治療ありの患者について、前治療の ESA の投与量別に本薬へ切替え後の Hb 値の推移を、MBA3-1 試験（プラセボ群及び 6 mg 群のデータを除く）、MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験の併合データを用いて検討した。DA 及び CERA では前治療における投与量が多いほど、投与 4 週時の Hb 値が低下する傾向が認められた（表 89）。しかしながら、前治療の ESA の投与量にかかわらず、投与 4 週時の平均 Hb 値は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されており、臨床的意義のある差異ではないと考えられた。

表 89 ESA 前治療ありの患者における前治療の ESA 投与量別のベースラインから投与 4 週後までの Hb 値の変化量（MBA3-1 試験、MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験、FAS）

前治療の ESA		例数	ベースラインの Hb 値 (g/dL)	投与 4 週時の Hb 値 (g/dL)	Hb 値の 変化量 (g/dL)
rHuEPO (IU/2 週)	6,000 未満	4	10.96 ± 0.90	11.18 ± 0.63	0.22 ± 0.38
	6,000 以上 12,000 未満	3	11.11 ± 0.93	11.07 ± 1.25	-0.04 ± 0.78
	12,000 以上	0	—	—	—
DA (μ g/4 週)	60 未満	35	10.81 ± 0.62	10.75 ± 0.72	-0.06 ± 0.66
	75 以上 120 未満	35	10.84 ± 0.94	10.74 ± 1.07	-0.10 ± 0.84
	120 以上	22	10.83 ± 0.94	10.24 ± 0.99	-0.59 ± 0.76
CERA (μ g/4 週)	75 未満	56	10.77 ± 0.79	10.66 ± 1.00	-0.11 ± 0.58
	75 以上 150 未満	34	10.93 ± 0.81	10.51 ± 1.09	-0.42 ± 0.92
	150 以上	9	10.94 ± 1.18	10.62 ± 1.33	-0.32 ± 0.77

平均値±標準偏差

以上より、保存期 CKD 患者における本薬の開始用量は、ESA 前治療の有無にかかわらず 2 mg/日が適切と考えた。

機構は、保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験の結果から、保存期 CKD における開始用量を ESA 前治療の有無にかかわらず 2 mg とすることは受入れ可能と考える。ただし、ESA からの切替え後に Hb 値が低下する傾向が認められていることから、本薬への切替え後は Hb 値の推移に注意する旨を添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.1.2 HD 患者

申請者は、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。

ESA を一定期間休薬した HD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-2 試験）の結果、パート 1（投与 6 週時）の週あたりの Hb 値上昇速度に用量反応性が確認され、Hb 値の上昇は 4 mg/日から認められたこと（表 39）から、ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-6 試験）における開始用量を 4 mg/日と設定した。

MBA4-6 試験の結果、投与開始時から投与 4 週間までの Hb 値上昇速度の推定値 [95%信頼区間] は 0.302 [0.239, 0.365] g/dL/週、ベースラインから投与 4 週間までの Hb 値の変化量（平均値±標準偏差）は 1.21 ± 0.98 g/dL であり、本薬の貧血改善効果が確認された。なお、ベースラインから投与 4 週間までの Hb 値の変化量が 2.0 g/dL 超となった被験者が 26.5% (9/34 例) 認められた。これらの被験者で初期投与期（4 週間）の安全性に問題は認められなかったものの、本薬の投与開始早期に必要な以上の造血作用が認められた場合は、本薬の減量又は休薬が必要であると考えられた。

ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-3 試験）のパート 1（投与 6 週時）における投与終了時とその 1 時点前の平均 Hb 値がベースラインと比較して 2 mg 群では低下、6 mg では上昇したが、4 mg 群では同程度の値を示したこと（表 43）等を踏まえ、ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-5 試験及び MBA4-2 試験）における開始用量を 4 mg/日と設定した。

MBA4-5 試験において、ベースラインから投与 4 週間までの Hb 値の変化量（平均値±標準偏差）は、本薬群及び DA 群でそれぞれ 0.21 ± 0.81 及び 0.21 ± 0.56 g/dL、投与 4 週時の Hb 値がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した被験者の割合はそれぞれ 80.2% (69/86 例) 及び 89.5% (77/86 例) であり、本薬群と DA 群のいずれも ESA からの切替え後早期に Hb 値は安定していた。

また、MBA4-2 試験においても、ベースラインから投与 4 週間までの Hb 値の変化量は 0.34 ± 0.94 g/dL、投与 4 週時の Hb 値がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した被験者の割合は 70.6% (96/136 例) であり、ESA からの切替え後早期に Hb 値は安定していた。

安全性について、MBA4-6 試験、MBA4-5 試験及び MBA4-2 試験のいずれにおいても初期投与期（4 週間）の安全性に問題は認められなかった。

以上より、HD 患者における本薬の開始用量は、ESA 前治療の有無にかかわらず 4 mg/日が適切と考えた。

機構は、HD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-6 試験、MBA4-5 試験及び MBA4-2 試験）の結果から、HD 患者における本薬の開始用量を、ESA 前治療の有無にかかわらず 4 mg とすることは受入れ可能と考える。なお、ESA 前治療なしの患者を対象とした MBA4-6 試験において、投与開始早期に Hb 値が大きく上昇する被験者が認められていることから、本薬の投与開始早期には Hb 値の推移を十分に確認し、適宜用量を調節することを添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.1.3 PD 患者

申請者は、PD 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。

PD 患者の病態は保存期 CKD 患者の病態に近いとされていることから、保存期 CKD 患者を対象とした第 II 相試験（MBA3-1 試験）の結果を基に、PD 患者を対象とした第 III 相試験（MBA4-3 試験）における開始用量を 2 mg/日と設定した。

MBA4-3 試験において、ESA からの切替え患者では、ベースラインから投与 4 週後までの Hb 値の変化量（平均値±標準偏差）は -0.58 ± 0.66 g/dL、投与 4 週時の Hb 値がベースライン ± 1.0 g/dL 以内を達成した被験者割合は 77.5%（31/40 例）であり、ESA からの切替え後早期に Hb 値は安定していた。ESA 前治療なしの患者は 1 例のみであったが、ベースラインから投与 4 週後までの Hb 値の変化量は 0.7 g/dL であり、Hb 値の上昇が認められた。PD 患者において、初期投与期（4 週間）の安全性に問題は認められなかった。

以上より、PD 患者における本薬の開始用量は、ESA 前治療の有無にかかわらず 2 mg/日が適切と考えた。

機構は、PD 患者を対象とした MBA4-3 試験の結果から、PD 患者における開始用量を ESA 前治療の有無にかかわらず 2 mg とすることは受入れ可能と考える。ただし、切替え後の Hb 値が低下する傾向が認められていることから（図 8）、切替え後は Hb 値の推移に注意する旨を添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

7.R.4.2 維持用量及び用量調節方法について

申請者は、本薬の維持用量及び用量調節方法について、以下のように説明している。

第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-2 試験、MBA4-3 試験、MBA4-4 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）において、Hb 値が目標範囲内に維持されるよう、本薬を 1～8 mg の範囲で Hb 値に応じて調節した。なお、Hb 値の管理目標値は、日本透析医学会が策定した「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」の 2008 年版及び 2015 年版、並びに日本腎臓学会が 2012 年に策定した「CKD 診療ガイド 2012」を参考に、保存期 CKD 患者及び PD 患者では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下、HD 患者では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満と設定した。

いずれの試験においても、本薬を 1～8 mg/日の範囲で Hb 値に応じて調節することにより、Hb 値が概ね目標範囲内に維持された（7.R.1 参照）。

第 III 相試験における本薬投与期間中の平均投与量及び用量調節回数は表 90 のとおりであった。なお、いずれの試験においても投与時期によらず、投与量は 1～8 mg/日の範囲で広く分布していた。

表 90 第 III 相試験における本薬投与期間中の平均投与量及び用量調節回数（FAS）

対象患者	試験	投与期間	例数	平均投与量 (mg/日)	用量調節回数 (回)
保存期 CKD	MBA4-4 試験	24 週間	105	2.68 ± 1.25	1.6 ± 1.2
	MBA4-1 試験	52 週間	130	2.64 ± 1.23	2.4 ± 2.0
HD	MBA4-5 試験	24 週間	86	3.95 ± 1.68	2.0 ± 1.1
	MBA4-6 試験	24 週間	34	3.86 ± 1.51	1.9 ± 1.5
	MBA4-2 試験	52 週間	136	3.68 ± 1.76	3.1 ± 2.0
PD	MBA4-3 試験	52 週間	41	3.23 ± 1.53	3.2 ± 1.9

平均値±標準偏差

機構は、本薬を 1 日 1～8 mg の範囲で Hb 値に応じて調節することは差し支えないと考える。なお、第 III 相試験における用量調節方法（用量調節は 1 段階ずつ行うこと、用量調節の判断は 4 週毎に行うこと等）については、添付文書等において情報提供することが適切と考える。

7.R.4.3 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。

食事の影響に関する試験（MBX1-1 試験）において、空腹時投与と比較して食後投与では本薬の曝露量が低下した（6.1.1 参照）ことを踏まえ、第 II 相試験以降の臨床試験では、本薬の用法を「1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与」と設定した。

第 III 相試験（MBA4-1 試験、MBA4-2 試験、MBA4-3 試験、MBA4-4 試験、MBA4-5 試験、MBA4-6 試験）において、本薬を 1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与した際の有効性が示され、安全性は許容可能であったことから、第 III 相試験の設定に基づき、本薬の用法を 1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与と設定することは適切である。なお、本薬は透析膜でほとんど除去されないこと（6.1.2.6 参照）、本薬の薬物動態に血液透析の影響はないことが確認されたこと（6.2.4.2 参照）から、本薬の投与タイミングに透析に関する規定は不要と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 91 のような特定使用成績調査を計画している。

表 91 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	日常診療下（長期投与を含む）における本薬の安全性を確認する
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	1,300 例（うち、PD 患者 100 例以上、保存期 CKD 患者 300 例以上）
観察期間	2 年間
主な調査項目	患者背景（慢性腎臓病の原因疾患、透析状況、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、前治療薬・併用薬、臨床検査値、有害事象の発現状況

機構は、7.R.2 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、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

・血栓塞栓症、心血管系事象、網膜関連事象、高血圧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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

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。

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8月4日

申請品目

[販売名] エナロイ錠 2 mg、同錠 4 mg
[一般名] エナロデュスタット
[申請者] 日本たばこ産業株式会社
[申請年月日] 令和元年11月29日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」に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、専門委員から以下のような意見が出され、審査報告(1)に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は支持された。

- 機構の判断のとおり、血栓塞栓症、心血管系事象、網膜関連事象、高血圧及び悪性腫瘍について、既承認の HIF-PH 阻害薬と同様の注意喚起を行うことが必要である。本薬について、数年以上の経過を観察した臨床試験はなく、また、海外データもないことから、製造販売後調査等において引き続き情報収集することが重要である。

1.3 効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 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。また、用法・用量に関して、専門委員から以下のような意見が出された。

- 保存期 CKD 患者及び PD 患者では、前治療の ESA から本薬に切り替えた後に Hb 値が低下する傾向が認められるため、切替え後の Hb 値の推移には注意が必要と考える。

機構は、本薬の効能・効果は承認申請どおり「腎性貧血」とし、効能・効果に関連する注意の項において、投与開始時の Hb 値の目安を注意喚起することが適切であると判断した。用法・用量は以下のと

おり記載整備し、用法・用量に関連する注意の項において、用量調節に係る注意喚起を記載することが適切と判断した。また、専門委員の意見を踏まえ、添付文書の重要な基本的注意の項において、保存期 CKD 患者及び PD 患者において、ESA から本薬への切替え後に Hb 値が低下する傾向が認められていることから、切替え後の Hb 値の低下に注意する旨を注意喚起することが適切と判断した。

【効能・効果】

腎性貧血

<効能・効果に関連する注意>

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及び腹膜透析患者

通常、成人には、エナロデュスタットとして 1 回 2 mg を開始用量とし、1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 8 mg とする。

2. 血液透析患者

通常、成人には、エナロデュスタットとして 1 回 4 mg を開始用量とし、1 日 1 回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 8 mg とする。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 用量調節が必要な場合には、下表を参考に 1 段階ずつ投与量を増減すること。

段階	1	2	3	4	5
本剤投与量	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg

- ・ 増量する場合の間隔は 4 週間以上とすること。
- ・ 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。

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（Ⅰ）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た。また、専門委員から以下のような意見が出された。

- ・ 悪性腫瘍について、新規の発現、悪性腫瘍治療後の患者に対する影響、悪性腫瘍合併患者に対する影響をそれぞれ検討することが必要ではないかと考える。
- ・ 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。

機構は、審査報告（Ⅰ）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、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 92 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、並びに表 93 及び 94 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 92 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
・血栓塞栓症 ・高血圧	・心血管系事象（血栓塞栓症を除く） ・網膜出血 ・悪性腫瘍 ・常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における病態の進行	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・該当なし		

表 93 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追加の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
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料の作成と提供 ・患者向け資料の作成と提供

表 94 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	日常診療下（長期投与を含む）における本薬の安全性を確認する
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎性貧血患者
観察期間	2 年間
予定症例数	1,500 例（うち、PD 患者 100 例以上、保存期 CKD 患者 500 例以上）
主な調査項目	患者背景（慢性腎臓病の原因疾患、透析状況、既往歴、合併症等）、本薬の投与状況、前治療薬・併用薬、臨床検査値、有害事象の発現状況

2. 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

2.1 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。

2.2 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 5.3.5.1-2、CTD 5.3.5.1-4、CTD 5.3.5.2-4、CTD 5.3.5.2-5、CTD 5.3.5.2-6、CTD 5.3.5.2-7）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。

3. 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、承認申請された効能・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及び腹膜透析患者

通常、成人には、エナロデュスタットとして1回2mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回8mgとする。

2. 血液透析患者

通常、成人には、エナロデュスタットとして1回4mgを開始用量とし、1日1回食前又は就寝前に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回8mg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
ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	常染色体優性多発性嚢胞腎
ALT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
Caco-2 細胞	Human colonic adenocarcinoma cells	ヒト結腸腺癌由来細胞
CHL	Chinese hamster lung	チャイニーズハムスター肺
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DA	Darbepoetin alfa (genetical recombination)	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
EC ₅₀	Half maximal effective concentration	50%有効濃度
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
Hb	Hemoglobin	ヘモグロビン
HD	Hemodialysis	血液透析
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line 293	ヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞
hERG	Human ether-a-go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HIF	Hypoxia inducible factor	低酸素誘導因子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements of 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
Kim-1	Kidney injury molecule 1	腎障害分子 1
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LDH	Lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MATE	Multidrug and toxin extrusion	多剤排出輸送体
M/E 比	Myelocytic cell count / Erythroblastic cell count	顆粒球系細胞／赤芽球系細胞比
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版

MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリ ン酸
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor 1	プラスミノゲンアクチベーターインヒビター1
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PIC	$\alpha 2$ plasmin inhibitor- plasmin complex	プラスミン $\alpha 2$ プラスミンインヒビター複 合体
PH	Prolyl hydroxylase	プロリン水酸化酵素
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTP	Press through packaging	—
QbD	Quality by Design	クオリティ・バイ・デザイン
QTc	Corrected QT interval	補正された QT 間隔
QTcl	Individual-corrected QT interval	個人ごとの補正係数を用いた心拍数補正後の QT 間隔
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
S2 細胞	Mouse second portion of proximal tubule cells	マウス近位尿細管 S2 領域由来細胞
SD	Sprague-Dawley	—
$t_{1/2}$	Elimination half life	消失半減期
TIBC	Total iron binding capacity	総鉄結合能
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
UIBC	Unsaturated iron binding capacity	不飽和鉄結合能
UVA	Ultraviolet A	紫外線 A
UV-VIS	Ultraviolet-visible spectrum	紫外可視吸収スペクトル
VEGF	Vascular endothelial growth factor	血管内皮細胞増殖因子
CERA	Epoetin beta pegol (genetical recombination)	エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
9 試験 併合 データ	—	有効性及び安全性に関する主な評価資料とし た第 II 相試験及び第 III 相試験計 9 試験の併 合データ
副作用	—	治験薬と因果関係の否定できない有害事象
本剤	—	エナロイ錠 2 mg、同錠 4 mg
本薬	—	エナロデュスタット