エナロデュスタット

第 2 部 CTD の概要（サマリー）
2.5 臨床に関する概括評価

日本たばこ産業株式会社

目次

略号及び用語の定義一覧 6

2.5 臨床に関する概括評価 8

2.5.1 製品開発の根拠 8
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 8
2.5.1.2 腎性貧血の概要 8
2.5.1.2.1 腎性貧血の定義と病態 8
2.5.1.2.2 腎性貧血の疫学的情報 9
2.5.1.2.3 腎性貧血の診断基準 10
2.5.1.2.4 腎性貧血に対する主な治療と問題点 11
2.5.1.2.4.1 腎性貧血の治療目標 11
2.5.1.2.4.2 腎性貧血の主な治療と問題点 12
2.5.1.3 本剤の臨床試験を行った科学的背景及び根拠 14
2.5.1.4 臨床開発計画 15
2.5.1.4.1 開発経緯 15
2.5.1.4.2 臨床データパッケージ 17
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 23
2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性 23
2.5.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響 23
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 24
2.5.3.1 JTZ-951 の薬物動態 24
2.5.3.1.1 健康成人の薬物動態 24
2.5.3.1.2 CKD 患者の薬物動態 25
2.5.3.1.3 JTZ-951 の吸収 26
2.5.3.1.4 JTZ-951 の分布 26
2.5.3.1.5 JTZ-951 の代謝 27
2.5.3.1.5.1 *in vitro* 代謝 27
2.5.3.1.5.2 *in vivo* 代謝 27
2.5.3.1.6 JTZ-951 の排泄 27
2.5.3.2 JTZ-951 の薬物動態に対する内因性要因の影響 27
2.5.3.2.1 薬物動態に及ぼす疾患の影響 27
2.5.3.2.2 年齢 28
2.5.3.2.3 性別 28
2.5.3.2.4 体重 28
2.5.3.2.5 人種 28
2.5.3.2.6 肝機能障害 28
2.5.3.3 JTZ-951 の薬物動態に対する外因性要因の影響 28

2.5.3.3.1 食事 28
2.5.3.3.2 血液透析 29
2.5.3.3.3 薬物相互作用 29
2.5.3.3.3.1 併用薬が JTZ-951 の薬物動態に与える影響 29
2.5.3.3.3.2 JTZ-951 が併用薬の薬物動態に与える影響 29
2.5.3.4 JTZ-951 の赤血球造血メカニズム 30
2.5.3.4.1 EPO 30
2.5.3.4.2 鉄関連検査値 31
2.5.3.4.3 Ret 数及び Hb 濃度 31
2.5.3.4.4 赤血球造血メカニズム 31
2.5.3.5 心室再分極に及ぼす影響 31
2.5.4 有効性の概括評価 32
2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略 32
2.5.4.2 対象患者及び患者背景 35
2.5.4.2.1 対象患者 35
2.5.4.2.2 患者背景 39
2.5.4.3 貧血改善効果 39
2.5.4.3.1 保存期 CKD 患者に対する貧血改善効果 39
2.5.4.3.2 腹膜透析患者に対する貧血改善効果 40
2.5.4.3.3 血液透析患者に対する貧血改善効果 41
2.5.4.4 切替え効果 43
2.5.4.4.1 保存期 CKD 患者に対する切替え効果 43
2.5.4.4.2 腹膜透析患者に対する切替え効果 44
2.5.4.4.3 血液透析患者に対する切替え効果 44
2.5.4.5 維持効果 45
2.5.4.5.1 保存期 CKD 患者に対する維持効果 46
2.5.4.5.2 腹膜透析患者に対する維持効果 48
2.5.4.5.3 血液透析患者に対する維持効果 49
2.5.4.6 有効性に影響する因子 53
2.5.4.6.1 貧血改善効果 53
2.5.4.6.2 切替え効果 53
2.5.4.6.3 維持効果 54
2.5.4.7 効能・効果，用法・用量 54
2.5.4.7.1 効能又は効果 54
2.5.4.7.2 用法・用量 54
2.5.4.7.2.1 用法 54
2.5.4.7.2.2 初回用量 54
2.5.4.7.2.3 ESA からの切替え初回用量 56

2.5.4.7.2.4 維持用量と用量調整 57
2.5.4.7.3 用法及び用量に関する注意 60
2.5.4.7.3.1 初回用量 60
2.5.4.7.3.2 ESA からの切替え初回用量 60
2.5.4.7.3.3 用量調整 60
2.5.5 安全性の概括評価 62
2.5.5.1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略 62
2.5.5.2 安全性の評価方法 63
2.5.5.2.1 安全性の解析対象集団 63
2.5.5.2.2 安全性の調査項目と評価基準 63
2.5.5.2.3 安全性併合解析 63
2.5.5.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 63
2.5.5.4 全般的な曝露状況 64
2.5.5.5 有害事象 64
2.5.5.5.1 有害事象の概観 64
2.5.5.5.2 有害事象の発現傾向 65
2.5.5.5.2.1 9 試験併合 65
2.5.5.5.2.2 病期別の有害事象の発現 65
2.5.5.5.2.3 固定用量投与時の用量間の比較 66
2.5.5.5.2.4 ダルベポエチン アルファとの比較 67
2.5.5.5.2.5 有害事象の重症度 67
2.5.5.5.2.6 投与期間と有害事象との関連性 67
2.5.5.5.2.7 用量と有害事象との関連性 68
2.5.5.5.2.8 症候群別有害事象の解析 68
2.5.5.5.3 死亡 69
2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象 69
2.5.5.5.5 投与中止に至った有害事象 70
2.5.5.6 臨床検査値 71
2.5.5.7 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目 71
2.5.5.7.1 バイタルサイン 71
2.5.5.7.2 心電図 71
2.5.5.7.3 胸部 X 線検査及び眼底検査 71
2.5.5.8 特別な被験者集団及び状況下における安全性 71
2.5.5.8.1 部分集団解析 71
2.5.5.8.1.1 内因性要因 71
2.5.5.8.1.2 外因性要因 72
2.5.5.8.2 薬物相互作用 72
2.5.5.8.2.1 併用薬が JTZ-951 の安全性に与える影響 72

2.5.5.8.2.2 JTZ-951 が併用薬の安全性に与える影響 72
2.5.5.8.3 妊娠及び授乳時の使用 72
2.5.5.8.4 過量投与に対する対応，依存性，反跳現象，乱用を誘発する可能性 72
2.5.5.8.5 世界における市販後使用経験 73
2.5.5.9 非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察 73
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 74
2.5.6.1 治療の背景 74
2.5.6.1.1 疾患又は症状 74
2.5.6.1.2 現行の治療 74
2.5.6.2 ベネフィット 75
2.5.6.2.1 本剤はいずれの病期（保存期 CKD，腹膜透析及び血液透析）の腎性貧血患者においても目標 Hb 濃度に即した貧血治療を実現できる 75
2.5.6.2.2 生理的な低酸素応答と同程度に内因性 EPO の産生を誘導することにより，貧血治療が可能である 76
2.5.6.2.3 体内の鉄を効率的に利用した，貧血治療が可能である 77
2.5.6.2.4 経口剤であり，利便性が高い 77
2.5.6.2.5 炎症を呈する患者にも有効性が期待できる 78
2.5.6.2.6 赤芽球癆の発症のリスクがない 78
2.5.6.3 リスク 78
2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 81
2.5.6.5 補遺 81
2.5.7 参考文献 82

略号及び用語の定義一覧

略号及び用語	定義
^{14}C-JTZ-951	[carbonyl-^{14}C]labeled JTZ-951，^{14}C で標識した JTZ-951
ALT	Alanine 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
ATP	Adenosine triphosphate，アデノシン三リン酸
AUC	Area under the concentration-time curve，濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	AUC from the time of dosing to infinity，投与開始時から投与後無限大時間までの AUC
AUC_{tau}	AUC during the dosing interval，投与間隔における AUC
$AUC_{tau,ss}$	AUC_{tau} in steady state，投与間隔における定常状態時の AUC
AUEC	Area under the effect curve，効果－時間曲線下面積
$AUEC_{0-24}$	Area under the serum EPO concentration-time curve from the time of dosing to time 24 hours，投与開始時から投与 24 時間後までの EPO の AUC
BCRP	Breast cancer resistance protein，乳癌耐性蛋白
CKD	Chronic kidney disease，慢性腎臓病
CI	Confidence interval，信頼区間
CL/F	Apparent total body clearance，見かけの全身クリアランス
C_{max}	Maximum plasma concentration，最高血漿中濃度
CRP	C-reactive protein，C-反応性蛋白
CYP	Cytochrome P450，チトクローム P450
eGFR	Estimated glomerular filtration rate，推算糸球体濾過量
eGFRcreat	eGFR based on serum creatinine，血清クレアチニン値より算出した eGFR
EOT	End of treatment，投与終了時評価
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，最大の解析対象集団
GFR	Glomerular filtration rate，糸球体濾過量
Hb	Hemoglobin，ヘモグロビン
HD	Hemodialysis，血液透析
HIF	Hypoxia inducible factor，低酸素誘導因子
HIF-PH	Hypoxia inducible factor-prolyl hydroxylase，低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素（ドメイン含有タンパク）
hOAT1	Human organic anion transporter 1，ヒト有機アニオントランスポーター1
hOAT3	Human organic anion transporter 3，ヒト有機アニオントランスポーター3
hOCT2	Human organic cation transporter 2，ヒト有機カチオントランスポーター2
intact-PTH	Intact parathyroid hormone，Intact 副甲状腺ホルモン
LDH	Lactate dehydrogenase，乳酸脱水素酵素
MATE1	Multidrug and toxin extrusion 1，プロトン／有機カチオン逆輸送担体 1
MATE2-K	Multidrug and toxin extrusion 2-K，プロトン／有機カチオン逆輸送担体 2-K
MCV	Mean corpuscular volume，平均赤血球容積
MDR1	Multidrug resistance protein 1，多剤耐性蛋白質 1
MDS	myelodysplastic syndrome，骨髄異形成症候群
mRNA	Messenger ribonucleic acid，メッセンジャーリボ核酸

略号及び用語	定義
NYHA 分類	New York Heart Association classification，ニューヨーク心臓協会（New York Heart Association）の心機能分類
OATP1B1	Organic anion transporting polypeptide 1B1，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1
OATP1B3	Organic anion transporting polypeptide 1B3，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3
PD	Peritoneal dialysis，腹膜透析
PPK	Population pharmacokinetic(s)，母集団薬物動態
PPS	Per protocol set，治験実施計画に適合した対象集団
QTcI	QT interval corrected by individual rate-correction，被験者ごとに補正した QT 間隔
QOL	Quality of life，生活の質
Ret	Reticulocyte，網状赤血球
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin，ヒト遺伝子組換えエリスロポエチン
(R)-M2	(R)-enantiomer of metabolite M2 of JTZ-951，JTZ-951 の代謝物 M2 の鏡像異性体（R 体）
$t_{1/2}$	Elimination half-life associated with the terminal slope of a semi-logarithmic concentration-time curve，最終相における消失半減期
TIBC	Total iron-binding capacity，総鉄結合能
t_{max}	Time to reach peak or maximum plasma concentration following drug administration，最高血漿中濃度到達時間
TgrasH2 マウス	CByB6F1-Tg(HRAS)2Jic (+/- hemizygous c-Ha-ras)マウス
TSAT	Transferrin saturation，トランスフェリン飽和度
UIBC	Unbound iron-binding capacity，不飽和鉄結合能
V/F	Apparent volume of distribution，見かけの分布容積
VEGF	Vascular endothelial growth factor，血管内皮細胞増殖因子
VHL	von Hippel-Lindau，フォン・ヒッペル・リンドウ
Week X	X week after the start of treatment，投与開始 X 週後
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase，γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

JTZ-951（以下，本剤）は，日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所において，精製されたヒト低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）に対する阻害活性を指標に見出された経口投与可能な新規の HIF-PH 阻害剤である。

HIF は，細胞への酸素供給が不足状態に陥った際に細胞質中に誘導される転写因子である。HIF-α には HIF-1α，HIF-2α，HIF-3α のアイソフォームがあり，いずれも細胞質から核内へ移行した後，HIF-β と二量体を形成し，DNA 上の低酸素応答性領域と呼ばれる配列部位に結合することで種々の遺伝子の発現を制御し，細胞から組織，個体にいたるすべてのレベルの低酸素応答を制御している。HIF で発現を制御されるタンパク質として，造血因子であるエリスロポエチン（EPO），鉄代謝に関連するヘプシジン等のタンパク質，血管新生促進因子である VEGF 等が知られている[1, 2]。

組織中の酸素が十分な状態では，HIF-PH によって HIF-α のプロリン残基がヒドロキシル化を受け，次いでユビキチン化酵素の von Hippel-Lindau (VHL) protein でユビキチン化された後にプロテアソームで分解される。HIF-PH 活性は細胞内の酸素濃度に依存しており，低酸素状態では HIF-PH による HIF-α のヒドロキシル化が抑制され，その結果 HIF-α が安定化し，低酸素応答が誘導される[1]。HIF-PH には HIF-PH1，HIF-PH2 及び HIF-PH3 の 3 種のアイソフォームが知られており，いずれも全身に広く分布している[1]。HIF-PH をノックアウトしたマウスは肝臓及び腎臓の HIF-α 発現亢進に伴い，EPO 産生も亢進しており，ヘモグロビン（Hb）濃度が高値を示すことが報告されている[3]。また，一部の家族性多血症患者では HIF-α の HIF-PH 認識部位に変異があり，代謝を受けにくいことが報告されている[4]。ラットでは，出生時は肝臓が主要な EPO 産生臓器であるが，成長とともに腎臓が主要な EPO 産生臓器となり，肝臓の寄与が低くなる。しかしながら，低酸素や貧血の程度に応じて，成体でも肝臓からの EPO 産生が亢進することが知られている[5]。また，HIF-α は赤血球合成に欠かせない成分である鉄の利用に関与する遺伝子発現を制御することが知られている。VHL 欠損による HIF-α 安定化マウスでは，肝臓でのヘプシジンの mRNA 発現抑制や肝臓中から血清中へ鉄の放出を担うフェロポーチン mRNA 発現増加が認められている[2]。

したがって，HIF-PH 阻害剤は腎臓や肝臓の HIF-α を安定化し，低酸素に対する生体応答を利用して，内因性 EPO 産生を誘導させることに加えて，鉄利用能を亢進させることにより，腎性貧血患者の赤血球産生能を是正して貧血状態を改善できる，経口投与可能な新規の腎性貧血治療薬になることが期待される。

2.5.1.2 腎性貧血の概要

2.5.1.2.1 腎性貧血の定義と病態

腎性貧血とは，腎臓で Hb 濃度の低下に見合った十分量の EPO が産生されないことによって引き起こされる貧血であり，貧血の主因が腎障害以外に求められないものと定義される[6]。腎機能障害に伴い，酸素濃度低下に応じた EPO が腎臓で産生されないことがその主たる要因と考えられ

ている[7]。その他の要因としては，血中ヘプシジン上昇を介した鉄利用能の低下や腎機能低下に伴う尿毒症等による赤血球寿命の短縮，食事制限に伴う鉄やビタミン不足による赤血球産生障害，さらにはHD患者における血液透析時の回路内残血等さまざまな因子の関与が想定されている[6]。

腎性貧血による赤血球数の減少に伴う酸素供給不足は，臓器でのエネルギー産生を低下させ，日常生活での運動機能や活動性の低下を招き，QOLの低下を来す。さらに大規模な観察研究から，貧血は慢性腎臓病（CKD）の進展や心不全の独立した危険因子であると知られている[8]。

2.5.1.2.2 腎性貧血の疫学的情報

腎性貧血はCKD患者の深刻な合併症の一つである。腎機能として推算糸球体濾過量（eGFR）を用いて分類したCKDステージ（G1～G5）を表 1に示した[9]。

透析導入前の保存期CKD患者では，CKDステージG3付近から貧血の有病率が増加し，CKDステージG4，G5とステージが進行するにつれて急激に有病率が増加する[10]（図 1）。また，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による治療を受けている患者の割合もCKDステージの進行に伴い増加し[11]，血液透析（HD）及び腹膜透析（PD）施行中のCKD患者では，その大部分がESAによる治療を受けている[12]。本邦で慢性透析療法を受けている患者数は年々増加しており，2017年末には33万人に達し，人口100万人あたりの透析患者数は約2640人となり，この人口対透析患者数の比率も年々増加している[13]。したがって，CKD患者数の増加に伴って，今後も腎性貧血の患者数は増加すると考えられる。

表 1　GFRによるCKDステージ分類（「日本腎臓学会編 CKD診療ガイド2012」より改変）

CKDステージ	腎機能（GFR）の程度	eGFR (mL/min/1.73 m^2)
G1	正常または高値	≥90
G2	正常または軽度低下	60～89
G3a	軽度～中等度低下	45～59
G3b	中等度～高度低下	30～44
G4	高度低下	15～29
G5	末期腎不全	<15

eGFR：推算糸球体濾過量

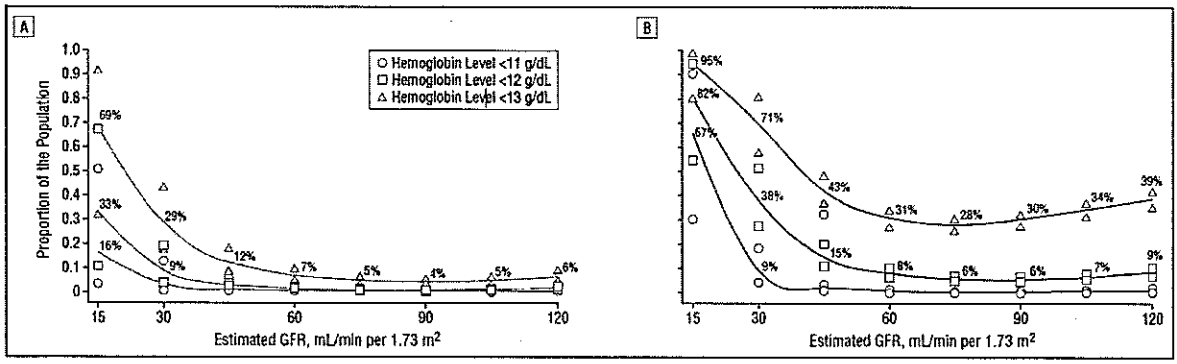


図 1　eGFR と貧血有病率の関係

A：男性，B：女性

2.5.1.2.3 腎性貧血の診断基準

2015 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[6]にて，腎性貧血の診断基準は，貧血の診断基準に従うこととされている。貧血の診断基準値としては Hb 濃度を用いるべきであり，日本人における貧血の診断基準は年齢，性差を考慮して表 2 に示した基準を用いることが妥当とされている。

また，腎性貧血の診断では，貧血を来す様々な血液疾患を鑑別する必要があり，血液疾患の鑑別手順を図 2 に示す[6]。鑑別は主に，（1）白血球，血小板異常の有無（芽球の存在を含めた分画，形態，数の異常），（2）平均赤血球容積による貧血の分類（小球性・正球性・大球性），（3）網赤血球数の増減，（4）血中 EPO の測定を用いて行われる。

表 2　貧血診断基準

（2015 年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン）

項目	性別	60 歳未満	60 歳以上 70 歳未満	70 歳以上
Hb 濃度	男性	< 13.5 g/dL	< 12.0 g/dL	< 11.0 g/dL
	女性	< 11.5 g/dL	< 10.5 g/dL	< 10.5 g/dL

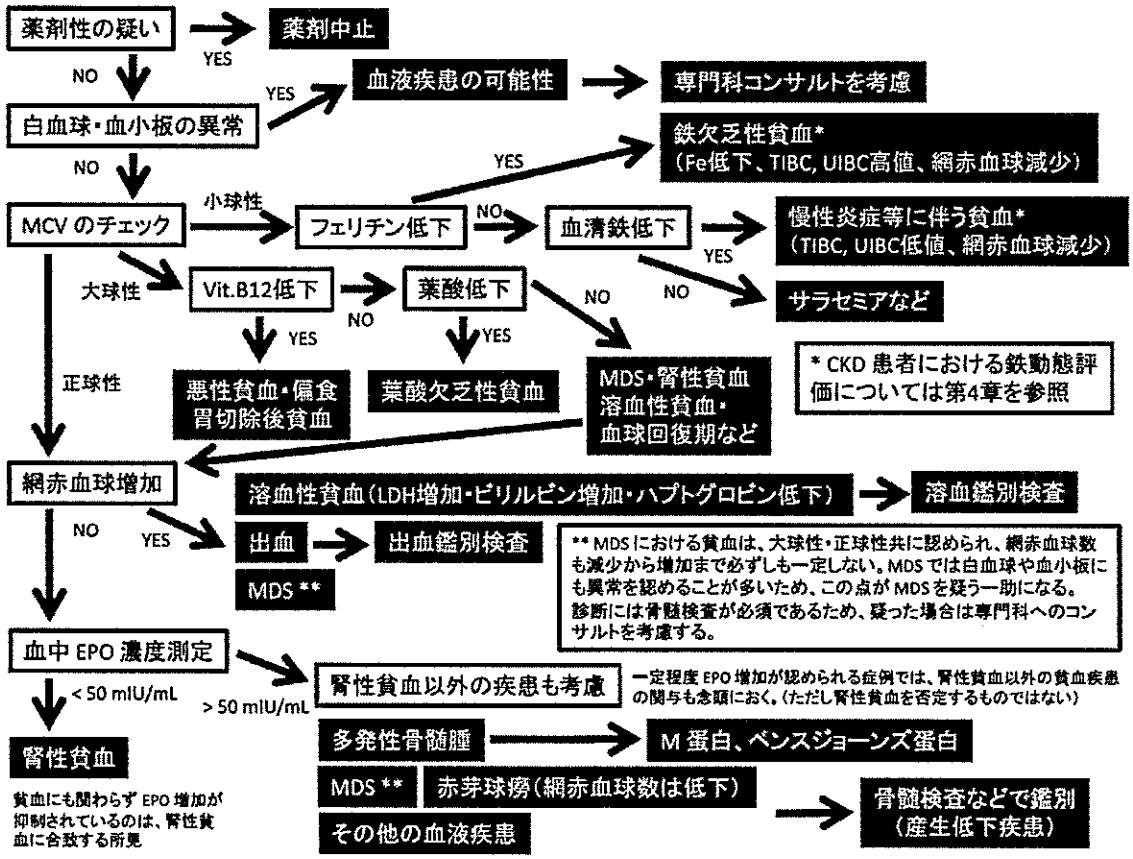


図 2　血液疾患の鑑別

(2015 年版 日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン)

2.5.1.2.4 腎性貧血に対する主な治療と問題点

2.5.1.2.4.1 腎性貧血の治療目標

腎性貧血の治療の開始は，保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者の各病期共に，腎性貧血と診断され，複数回の検査で Hb 濃度が病期ごとに設定されている管理目標値下限値未満となった時点とされている[6]。

本邦の目標 Hb 濃度は，主に日本透析医学会及び日本腎臓学会より策定された各ガイドラインで設定されている。各ガイドラインは，作成時点で集積された臨床研究や統計調査をもとに，治療指針が策定されている。本剤の腎性貧血患者を対象とした前期第 II 相臨床試験開始（20[redacted] 年）以降の各ガイドラインに記載されている目標 Hb 濃度を表 3（日本透析医学会）[6, 14]，表 4（日本腎臓学会）[9, 15]に示す。なお，エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018[15]は本剤の第 III 相臨床試験開始後に発出された。

表 3　日本透析医学会策定の目標 Hb 濃度
（「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」）

発表年	2008 年		2015 年	
対象	HD 患者	PD 患者，保存期 CKD 患者	HD 患者	PD 患者，保存期 CKD 患者
治療開始 Hb 濃度	10 g/dL 未満[*1]	11 g/dL 未満	10 g/dL 未満[*1]	11 g/dL 未満
目標 Hb 濃度	10～11 g/dL[*2]	11 g/dL 以上	10 g/dL 以上 12 g/dL 未満	11 g/dL 以上 13 g/dL 未満
上限 Hb 濃度	12 g/dL[*3] （減量・休薬基準）	13 g/dL[*4] （減量・休薬基準）	12 g/dL[*3] （減量・休薬基準）	13 g/dL[*4] （減量・休薬基準）

*1：活動性の高い若年者では 11 g/dL 未満
*2：活動性の高い若年者では 11～12 g/dL
*3：活動性の高い若年者では 13 g/dL
*4：重篤な心血管系疾患の既往や合併症のある患者及び医学的に減量・休薬の必要がある患者では 12 g/dL

表 4　日本腎臓学会策定の目標 Hb 濃度

資料名	CKD 診療ガイド 2012	エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018
発表年	2012 年	2018 年
対象患者	保存期 CKD	保存期 CKD
治療開始 Hb 濃度	10 g/dL 以下	--
目標 Hb 濃度	10～12 g/dL	11 g/dL 以上 13 g/dL 未満
上限 Hb 濃度	12 g/dL[*1]	13 g/dL[*2]

*1：意図的に 13 g/dL 以上にしてはならない
*2：重篤な心血管系疾患の既往や合併症のある患者及び医学的に減量・休薬の必要がある患者では 12 g/dL

2.5.1.2.4.2 腎性貧血の主な治療と問題点

腎性貧血治療に対する第一選択薬は ESA である。本邦における既存 ESA の一覧を表 5 に示す。なお，2019 年 9 月に HIF-PH 阻害剤としてエベレンゾ（ロキサデュスタット）が本邦で承認されたが，公知情報は少ない。

既存 ESA はヒト遺伝子組換えエリスロポエチン製剤（rHuEPO 製剤）及び持続型 ESA に分類される。これらの ESA を静脈内投与あるいは皮下投与することで，腎機能障害により EPO 不足状態にある腎性貧血患者の赤血球産生を亢進させる。ESA による腎性貧血の治療開始時の用量は他の ESA 前治療の有無によって選択される。ESA 未治療患者では貧血の是正（Hb 濃度の上昇）の程度を，ESA 治療患者で ESA の種類を切替えた場合は Hb 濃度の推移を観察しながら，効果不十分と判断された場合には徐々に投与量を漸増させる治療方法が一般的となっている。Hb が治療目標値に達した後は，長期的な目標 Hb 濃度の維持を目的として ESA の投与量を適宜調整する。

腎性貧血治療では鉄欠乏の評価と，それに基づく適切な鉄補充も重要である。ESA 投与による

赤血球造血時には生体内に貯蔵されている鉄が消費され鉄欠乏状態に至ることがある。そのため，ESA 投与下で目標 Hb 値が維持できない患者に対して，血清フェリチン値が 100 ng/mL 未満かつトランスフェリン飽和度（TSAT）が 20%未満の場合は鉄補充療法が推奨されている[6]。

いくつかの観察研究では，Hb 濃度と死亡率の負の相関関係及び Hb 濃度と QOL の正の相関関係が示されており[16, 17, 18, 19]，Hb 濃度を上昇させることで QOL が改善することも報告されている[20, 21, 22, 23]。したがって，既存の ESA による腎性貧血の治療介入は医療上の意義が高い。一方，無作為化比較試験を含む臨床試験において，高い Hb 濃度を目指した外因性 EPO による ESA 治療は，死亡や心血管イベント発生等のリスクを増大させる可能性が指摘されている[24, 25, 26]。また，CHOIR 試験の二次解析の結果から，rHuEPO の高用量使用が予後悪化に関連する因子と報告されている[27, 28]。その他に，鉄利用障害があると考えられる CKD 患者では，体内には十分量の鉄が貯蔵されているにも関わらず，ESA 治療による赤血球造血亢進状態の際に Hb 合成に利用可能な十分量の鉄の供給が追い付かず，十分な治療効果を発揮できないこともある。加えて，既存の ESA は外因性 EPO を注射剤で投与するため，抗 EPO 抗体産生を伴う赤芽球癆の副作用や ESA（注射剤）特有の諸問題（注射時疼痛，薬剤管理の煩雑さ［冷所保存，医療廃棄物，複数の規格が必要であること等］，感染リスク等）[6, 29, 30, 31]が存在する。

したがって，注射剤特有の諸問題を解決し，低酸素に対する生体応答を利用して，内因性 EPO 産生を誘導させることに加えて体内での鉄利用能を亢進させる薬剤は，既存のアンメットメディカルニーズを充足する新規腎性貧血治療薬として期待される。

表 5　本邦における既存 ESA の一覧

分類	一般名	剤形	規格	特徴
rHuEPO	エポエチン アルファ	注射液バイアル	750 IU 0.5 mL	HD 患者 ・投与経路：静脈 ・初期投与期：3 回/週 ・維持投与期：2-3 回/週 PD，保存期 CKD 患者 ・投与経路：皮下 ・初期投与期：1 回/週 ・維持投与期：1 回/2 週
		注射液シリンジ	750, 1500, 3000 IU 各 2 mL	
		皮下用シリンジ	6000, 9000, 12000 IU 各 0.5 mL	
	エポエチン ベータ	注シリンジ	750, 1500, 3000, 6000 IU 各 0.5 mL	HD 患者 ・投与経路：静脈 ・初期投与期：3 回/週 ・維持投与期：2-3 回/週 PD，保存期 CKD 患者 ・投与経路：主に皮下 ・初期投与期：1 回/週 ・維持投与期：1 回/2 週
		皮下注シリンジ	9000, 12000 IU 各 0.5 mL	
持続型 ESA	ダルベポエチン アルファ	注射液プラシリンジ	5, 10, 15, 20, 30, 40, 60,120, 180 μg 各 0.5 mL	HD 患者 ・投与経路：静脈 ・初期投与期：1 回/週 ・維持投与期：1 回/1-2 週 PD，保存期 CKD 患者 ・投与経路：皮下または静脈 ・初期投与期：1 回/2 週 ・維持投与期：1 回/2-4 週
	エポエチン ベータ ペゴル	注シリンジ	12.5, 25, 50, 75, 100, 150, 200,250 μg 各 0.3 mL	HD 患者 ・投与経路：静脈 ・初期投与期：1 回/2-4 週 ・維持投与期：1 回/4 週 PD，保存期 CKD 患者 ・投与経路：皮下または静脈 ・初期投与期：1 回/2-4 週 ・維持投与期：1 回/4 週

2.5.1.3 本剤の臨床試験を行った科学的背景及び根拠

本剤は新規 HIF-PH 阻害剤であり，*in vitro* 試験の結果から，ヒト HIF-PH1，HIF-PH2，HIF-PH3 のプロリン水酸化酵素活性を阻害し，HIF-α を安定化させ，EPO 産生を亢進させることが確認された。そして，ラットでは，明らかな血中 EPO 濃度上昇が認められない投与用量でも腎臓のみならず肝臓からの EPO 産生を一過性に亢進させた。また，ラット腎性貧血モデルでは，反復経口投与により投与用量に応じた赤血球造血亢進作用を示した。さらに，本剤は正常ラットで，単回投与により肝臓でのヘプシジン産生を抑制し，反復投与により鉄利用能を低下させることなく赤血球造血亢進作用を示した。

以上のことから，本剤は HIF-α を安定化し，低酸素に対する生体応答を利用して，内因性の EPO 産生を誘導させることに加えて，鉄利用能を亢進させることにより，赤血球産生能を是正して貧血状態を改善できることが期待されたため，腎性貧血を伴う CKD 患者を対象とした臨床試験を実施した。

2.5.1.4 臨床開発計画

日本及び米国で臨床試験を開始し，これまでに国内で 13 試験，米国で 8 試験，合計 21 試験を実施した。内訳は，第 I 相臨床試験が 10 試験，前期第 II 相臨床試験が 2 試験，後期第 II 相臨床試験が 3 試験，第 III 相臨床試験が 6 試験である。第 I 相臨床試験のうち 2 試験を国内で，その他の第 I 相臨床試験はすべて米国で実施した。第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験はすべて国内で実施した。なお，国内での臨床試験は日本たばこ産業株式会社が実施し，米国での臨床試験は Akros Pharma Inc.（日本たばこ産業株式会社の子会社）が実施した。

国内の臨床試験では，腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（薬食審査発 0930 第 1 号，平成 23 年 9 月 30 日）に基づき，腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者と透析施行患者（PD 患者及び HD 患者）のそれぞれで有効性及び安全性を確認した。また，医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日），医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）及び医薬品[redacted]相談（P[redacted]，平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）での PMDA からの助言に基づき，臨床試験を実施した。

なお，2016 年 10 月に JW Pharmaceutical（以下，JW 社）と本剤の共同開発契約を締結した。現在，韓国で JW 社が第 III 相臨床試験として腎性貧血を伴う HD 患者を対象としたダルベポエチンアルファとの比較試験を実施中である。

2.5.1.4.1 開発経緯

<u>第 I 相臨床試験及び前期第 II 相臨床試験</u>

国内第 I 相臨床試験として，健康成人男性を対象とした単回及び反復投与試験［MBX1-1］（以下，MBX1-1 試験）及び HD 患者を対象とした臨床薬理試験［MBX1-2］（以下，MBX1-2 試験）を実施した。

米国では健康成人男女を対象とした単回投与試験［AZ951-U-[redacted]-001］（以下，AZ951-U-[redacted]-001 試験），反復投与及び薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-003］（以下，AZ951-U-[redacted]-003 試験），QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］（以下，AZ951-U-[redacted]-011 試験）及び健康成人男性を対象とした高リン血症治療剤であるセベラマー炭酸塩との薬物相互作用試験［AZ951-U-[redacted]-002］（以下，AZ951-U-[redacted]-002 試験），並びに HD 患者を対象とした反復投与試験［AZ951-U-12-004］（以下，AZ951-U-12-004 試験），本剤の薬物動態に対する血液透析の影響を検討した臨床薬理試験［AZ951-U-13-005］（以下，AZ951-U-13-005 試験），乳癌耐性蛋白（BCRP）阻害作用を有する薬剤であるラパチニブとの薬物相互作用試験［AZ951-U-15-009］（以下，AZ951-U-15-009 試験）及びマスバランス試験［AZ951-U-15-010］（以下，AZ951-U-15-010 試験）を実施した。

前期第 II 相臨床試験として，保存期 CKD 患者を対象とした貧血改善試験［MBA2-2］（以下，MBA2-2 試験）及び HD 患者を対象とした貧血改善試験［MBA2-1］（以下，MBA2-1 試験）を実施した。

<u>医薬品[redacted]相談及び後期第 II 相臨床試験</u>

前期第 II 相臨床試験の試験成績が得られた後に実施した，医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]）で，[redacted]，[redacted]

[redacted]を確認した。相談の結果，[redacted]を合意した。[redacted]後に医薬品[redacted]相談にて協議することになった。

上記の相談結果に基づき，後期第 II 相臨床試験として，保存期 CKD 患者を対象とした貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］（以下，MBA3-1 試験），並びに HD 患者を対象とした貧血改善／維持試験［MBA3-2］（以下，MBA3-2 試験）及び切替え／維持試験［MBA3-3］（以下，MBA3-3 試験）を実施した。

医薬品[redacted]相談及び第 III 相臨床試験

後期第 II 相臨床試験の成績が得られた後に実施した，医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]）において，主に，[redacted]を確認した。相談の結果，[redacted]ことで合意した。[redacted]ことを確認した後に，[redacted]することで合意した。[redacted]ことで合意した。また，[redacted]について合意した。

上記の相談結果に基づき，第 III 相臨床試験として，腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象としたダルベポエチン アルファとの非盲検比較試験（貧血改善／切替え／維持）［MBA4-4］（以下，MBA4-4 試験）及び長期投与試験［MBA4-1］（以下，MBA4-1 試験），腎性貧血を伴う PD 患者を対象とした一般臨床試験［MBA4-3］（以下，MBA4-3 試験），腎性貧血を伴う HD 患者を対象としたダルベポエチン アルファとの比較試験（切替え／維持）［MBA4-5］（以下，MBA4-5 試験），ESA 未使用の HD 患者を対象とした貧血改善／維持試験［MBA4-6］（以下，MBA4-6 試験）及び長期投与試験［MBA4-2］（以下，MBA4-2 試験）を実施した。

医薬品[redacted]相談

「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日 薬食審査発 0229 第 10 号別添）に基づき，溶出試験（試験液：pH1.2，[redacted]，6.8 及び水）を行い，「後期第 II 相試験製剤 6 mg 錠と第 III 相試験製剤 2 mg 錠」，「後期第 II 相試験製剤 6 mg 錠と第 III 相試験製剤 4 mg 錠」の生物学的同等性をそれぞれ確認したところ，同等性基準に適合しなかった。医薬品[redacted]相談（P[redacted]）を実施した結果，[redacted]

[redacted]ことは差し支えないとの助言を受けた。この結果を受け，[redacted]して検討を行った。

2.5.1.4.2 臨床データパッケージ

医薬品[redacted]相談（オーファン以外）（P[redacted]）の PMDA の助言に基づき，臨床データパッケージを表 6（国内臨床試験一覧）及び表 7（海外臨床試験一覧）の合計 21 試験で構築し，本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

なお，すべての臨床試験は，医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守して実施した。

表 6　国内臨床試験一覧

試験区分 (資料区分)	対象	試験略名 [計画書番号]	試験デザイン	投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相 (評価資料)	健康 成人 男性	単回及び反復 投与試験 [MBX1-1]	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	1，5，15，50，100，200 mg， プラセボ	空腹時単回経口投与	42 名	JTZ-951：36 名 プラセボ：6 名	5.3.3.1-1
				100 mg，プラセボ	食後単回経口投与	7 名	JTZ-951：6 名 プラセボ：1 名	
				25，50，100 mg，プラセボ	1 日 1 回 朝食前 7 日間経口投与	36 名	JTZ-951：27 名 プラセボ：9 名	
	HD 患者	臨床薬理試験 [MBX1-2]	非盲検	15 mg	空腹時単回経口投与	6 名		5.3.3.2-1
前期 第 II 相 (評価資料)	保存期 CKD 患者	貧血改善試験 [MBA2-2]	単盲検 個体内増量	1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回朝食前 6 週間漸増経口投与	22 名		5.3.5.2-1
	HD 患者	貧血改善試験 [MBA2-1]	ランダム化 単盲検，漸増型並行群	1 mg，1 mg→3 mg， 1 mg→3 mg→5 mg	1 日 1 回朝食前 8 週間漸増経口投与	40 名		5.3.5.2-2

HD：血液透析，CKD：慢性腎臓病

表 6 国内臨床試験一覧（続き）

試験区分（資料区分）	対象	試験略名［計画書番号］	試験デザイン			投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
後期第 II 相（評価資料）	保存期 CKD 患者	貧血改善／切替え／維持試験［MBA3-1］	ESA 未治療患者	初期投与期	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	94 名	JTZ-951：71 名 プラセボ：23 名	5.3.5.1-1
				継続投与期	非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	77 名	プラセボ開始群 23 名 JTZ-951 開始群 54 名	
			ESA 治療患者	初期投与期	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	106 名[*1]	JTZ-951：80 名[*1] プラセボ：26 名	
				継続投与期	非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	90 名	プラセボ開始群 23 名 JTZ-951 開始群 67 名	
	HD 患者	貧血改善／維持試験［MBA3-2］	初期投与期		ランダム化 二重盲検 非対照 並行群間比較	2，4，6 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	71 名		5.3.5.2-3
			継続投与期		非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	50 名		
		切替え／維持試験［MBA3-3］	初期投与期		ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間比較	2，4，6 mg，プラセボ	1 日 1 回食前又は就寝前 6 週間経口投与	85 名	JTZ-951：63 名 プラセボ：22 名	5.3.5.1-3
			継続投与期		非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 又は 4 mg 用量範囲 2～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	63 名	プラセボ開始群 16 名 JTZ-951 開始群 47 名	

CKD：慢性腎臓病，HD：血液透析
*1：割り付け後に治験薬の投与が開始されなかった 1 名を除く

表 6 国内臨床試験一覧（続き）

試験区分 (資料区分)	対象	試験略名 [計画書番号]	試験デザイン	投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 III 相 (評価資料)	保存期 CKD 患者	比較試験 (貧血改善 ／切替え／維持) [MBA4-4]	ランダム化 非盲検 個体内用量調節 実薬対照 並行群間比較	JTZ-951： 開始用量 2 mg 用量範囲 1～8 mg ダルベポエチン アルファ： 開始用量 15～180 μg 用量範囲 15～180 μg	JTZ-951： 1 日 1 回食前又は就寝前 経口投与 ダルベポエチン アルファ： 2 週又は 4 週に 1 回 皮下投与 24 週間投与	216 名	JTZ-951：107 名 ダルベポエチン アルファ：109 名	5.3.5.1-2
		長期投与試験 [MBA4-1]	非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	132 名		5.3.5.2-6 5.3.5.4-1*1
	PD 患者	一般臨床試験 [MBA4-3]	非盲検 個体内用量調節	開始用量 2 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	42 名		5.3.5.2-7 5.3.5.4-2*1
	HD 患者	比較試験 (切替え／維持) [MBA4-5]	ランダム化 二重盲検 個体内用量調節 実薬対照 並行群間比較	JTZ-951： 開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg ダルベポエチン アルファ： 開始用量 10～40 μg 用量範囲 5～60 μg	JTZ-951： 1 日 1 回食前又は就寝前 経口投与 ダルベポエチン アルファ： 週 1 回静脈内投与 24 週間投与	173 名	JTZ-951：87 名 ダルベポエチン アルファ：86 名	5.3.5.1-4
		貧血改善 ／維持試験 [MBA4-6]	非盲検 個体内用量調節	開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 24 週間経口投与	34 名		5.3.5.2-4
		長期投与試験 [MBA4-2]	非盲検 個体内用量調節	開始用量 4 mg 用量範囲 1～8 mg	1 日 1 回食前又は就寝前 52 週間経口投与	136 名		5.3.5.2-5

CKD：慢性腎臓病，PD：腹膜透析，HD：血液透析
*1：24 週間までのデータ

表 7　海外臨床試験一覧

試験区分 (資料区分)	対象	試験略名 [計画書番号]	試験デザイン	投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相 (参考資料)	健康 成人 男女	単回投与試験 [AZ951-U-[redacted]-001]	ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	5, 15, 50, 100, 200, 300, 400 mg, プラセボ	空腹時単回経口投与	49 名	JTZ-951：42 名 プラセボ：7 名	5.3.3.1-2
		反復投与及び 薬物相互作用試験 [AZ951-U-[redacted]-003]	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	JTZ-951： 25, 50 mg, プラセボ CYP プローブ基質： カフェイン 200 mg, トルブタミド 500 mg, オメプラゾール 20 mg, デキストロメトルファン 30 mg, ミダゾラム 3 mg	・JTZ-951 投与開始 3 日前に CYP プローブ基質カクテルを朝食前に単回経口投与 ・JTZ-951 を 1 日 1 回, 朝食前 14 日間経口投与 ・JTZ-951 投与開始後 15 日目の朝食前に JTZ-951 と CYP プローブ基質カクテルを併用投与 ・JTZ-951 投与開始後 16 日目の朝食前に JTZ-951 を単回経口投与	26 名	JTZ-951：20 名 プラセボ：6 名	5.3.3.1-3
				100 mg, プラセボ	1 日 1 回 朝食前 14 日間経口投与	13 名	JTZ-951：10 名 プラセボ：3 名	
第 I 相 (評価資料)		QT/QTc 評価試験 [AZ951-U-[redacted]-011]	ランダム化 二重盲検 プラセボ及び実薬対照 クロスオーバー (モキシフロキサシンは非盲検)	20, 150 mg, プラセボ モキシフロキサシン： 400 mg	JTZ-951 20 mg／JTZ-951 150 mg／プラセボ／モキシフロキサシン 400 mg (いずれも空腹時単回経口投与)	54 名	JTZ-951：53 名	5.3.4.1-1
第 I 相 (参考資料)	健康 成人 男性	薬物相互作用試験 [AZ951-U-[redacted]-002]	ランダム化 非盲検 クロスオーバー	JTZ-951：25 mg セベラマー炭酸塩： 2400 mg	JTZ-951 単独投与／JTZ-951 とセベラマー炭酸塩を同時投与／セベラマー炭酸塩投与 3 時間後に JTZ-951 を投与／セベラマー炭酸塩投与 1 時間前に JTZ-951 を投与 (いずれも経口投与, JTZ-951 投与時空腹)	12 名		5.3.3.4-1

表 7　海外臨床試験一覧（続き）

試験区分 （資料区分）	対象	試験略名 ［計画書番号］	試験デザイン	投与量	用法・投与期間	投与被験者数		CTD 番号
第 I 相 （参考資料）	HD 患者	反復投与試験 ［AZ951-U-12-004］	ランダム化 単盲検 プラセボ対照	2，5，10，15 mg， プラセボ	1 日 1 回 朝食前 15 日間経口投与	29 名	JTZ-951：22 名 プラセボ：7 名	5.3.3.2-2
		臨床薬理試験 ［AZ951-U-13-005］	非盲検	5 mg	・Day 1 の血液透析開始 120 分前に単回投与 ・Day 8 の血液透析終了 120 分後に単回投与 （いずれも経口投与，JTZ-951 投与時空腹）	6 名		5.3.3.4-2
		薬物相互作用試験 ［AZ951-U-15-009］	非盲検	5 mg ラパチニブ：250 mg	・JTZ-951 単独投与 ・ラパチニブの投与 1 時間後に JTZ-951 を投与 （いずれも経口投与，JTZ-951 投与時空腹）	12 名		5.3.3.4-3
		マスバランス試験 ［AZ951-U-15-010］	非盲検	10 mg （100 μCi の ^{14}C-JTZ-951 を含む）	空腹時単回経口投与	6 名		5.3.3.2-3

HD：血液透析

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 臨床試験に使用した製剤間の同等性

臨床試験で使用した製剤の溶出性は，「CTD2.3.P.5.4 ロット分析」に記載したとおり，日本薬局方溶出試験第2液（pH6.8）を試験液として評価し，いずれの製剤も規格に適合していることを確認した。

後期第II相臨床試験及び第III相臨床試験で使用し申請製剤と同一処方である2 mg錠及び4 mg錠，並びに第III相臨床試験で使用した1 mg錠，後期第II相臨床試験で使用した6 mg錠に関して，「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」（平成24年2月29日 薬食審査発 0229 第 10 号の別紙 2）に従って，異なる含量間の溶出挙動の同等性を検証した（「CTD2.7.1.2.1項」参照）。その結果，後期第II相臨床試験及び第III相臨床試験で使用した2 mg錠及び4 mg錠は，第III相臨床試験に使用した1 mg錠を含め，いずれの試験条件においても溶出挙動の同等性の判定基準を満たした。このため，申請製剤（2 mg錠及び4 mg錠）は第III相臨床試験に使用した製剤も含めて異なる含量間の生物学的同等性が示されたと判断した。

一方，後期第II相臨床試験で使用した6 mg錠は後期第II相臨床試験及び第III相臨床試験で使用した2 mg錠及び4 mg錠と一部の試験条件（日本薬局方溶出試験第1液[pH1.2]，薄めたMcIlvaine緩衝液［pH[redacted]］）で，溶出挙動の同等性の判定基準を満たさなかった。

「2.5.1.4.1 項」で示したとおり，[redacted]して検討を行った（「CTD2.7.2.3.1.2 項」及び「CTD2.7.3.1.6.5 項」参照）。[redacted]ことが適切と考えた。

2.5.2.2 薬物動態に及ぼす食事の影響

健康成人男性を対象としたMBX1-1試験でJTZ-951の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。本剤を100 mgの用量で食後に単回経口投与した場合，空腹時と比較してC_{max}（最高血漿中濃度）及びAUC_{inf}（投与開始時から投与後無限大時間までの濃度－時間曲線下面積）はそれぞれ47%及び26%低下した。本剤を経口投与した場合に食事の影響が認められ，食事によりJTZ-951の吸収量は低下した。

以上の結果から，第II相及び第III相臨床試験では，本剤を食前又は就寝前に投与することとし，有効性及び安全性を評価した。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 JTZ-951 の薬物動態

2.5.3.1.1 健康成人の薬物動態

(1) 単回投与（MBX1-1 試験，第 1 部）

日本人健康成人男性を対象に，本剤を 1～200 mg の用量で空腹時単回経口投与した場合，JTZ-951 は速やかに吸収され，投与 0.500～2.500 hr 後に JTZ-951 の血漿中濃度が最大に達した。t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。最終相の消失半減期（$t_{1/2}$）は 7.676～9.067 hr であり，JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} はほぼ用量比例的に上昇した（表 8）。

表 8　空腹時単回投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（MBX1-1 試験，第 1 部，薬物動態解析対象集団）

投与条件	空腹時					
用量	1 mg	5 mg	15 mg	50 mg	100 mg	200 mg
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max}*1 (hr)	0.500 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.250 (0.50 - 1.50)	1.500 (1.00 - 3.00)	2.500 (1.00 - 3.00)	1.500 (0.50 - 4.00)
C_{max} (ng/mL)	156.8 ± 34.77	721.3 ± 127.3	2270 ± 563.8	7407 ± 939.8	11340 ± 1460	23480 ± 7647
$t_{1/2}$ (hr)	8.354 ± 1.941	8.671 ± 0.767	8.228 ± 0.768	9.067 ± 1.741	8.365 ± 0.651	7.676 ± 0.511
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	823.1 ± 262.2	4233.9 ± 1492.6	11606.1 ± 1721.0	37570.1 ± 10471.8	59787.7 ± 13981.5	111901.8 ± 22232.4

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.2 表 3

(2) 反復投与（MBX1-1 試験，第 2 部）

日本人健康成人男性を対象に，本剤を 25 及び 50 mg の用量で 1 日 1 回朝食前に 7 日間反復経口投与した場合，JTZ-951 は Day 1 及び Day 7 のいずれでも速やかに吸収され，Day 7 の 25 及び 50 mg 投与時の $t_{1/2}$ は 8.040 及び 7.850 hr であった（表 9）。JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は投与期間中，ほぼ一定であり，7 日間反復投与によって JTZ-951 の薬物動態が大きく変化することはないと考えられた。

表 9　反復投与した場合の JTZ-951 の薬物動態パラメータ
（MBX1-1 試験，第 2 部，薬物動態解析対象集団）

調査日	Day 1		Day 7	
用量	反復 25 mg	反復 50 mg	反復 25 mg	反復 50 mg
例数	9	9	9	8
t_{max}*1 (hr)	1.000 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.50)	1.000 (0.50 - 1.00)	1.000 (0.50 - 1.00)
C_{max} (ng/mL)	3437 ± 579.0	4767 ± 1636	3368 ± 978.4	6965 ± 2291
$t_{1/2}$ (hr)	--	--	8.040 ± 1.086	7.850 ± 0.837
AUC_{tau} (ng·hr/mL)	13673.4 ± 2871.6	23014.0 ± 4353.2	14447.3 ± 3157.5	34247.3 ± 9701.6

平均値±標準偏差.
--：該当なし
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.2 表 9

2.5.3.1.2 CKD 患者の薬物動態

(1) 単回投与（MBX1-2 試験）

日本人 HD 患者に，本剤を 15 mg の用量で単回経口投与した場合，JTZ-951 は速やかに吸収され，投与 1.233 hr 後に JTZ-951 の血漿中濃度が最大に達した。t_{max} 以降，JTZ-951 の血漿中濃度は二相性の消失を示した。JTZ-951 の $t_{1/2}$ は 11.298 hr であった（表 10）。

表 10 JTZ-951 の薬物動態パラメータ（MBX1-2 試験，薬物動態解析対象集団）

用量	15 mg
例数	6
t_{max}*1 (hr)	1.233 (0.98 - 2.00)
C_{max} (ng/mL)	2165 ± 375.0
$t_{1/2}$ (hr)	11.298 ± 2.604
AUC_{inf} (ng·hr/mL)	19315.8 ± 4415.0

平均値±標準偏差
*1：中央値（最小値－最大値）
Source：CTD2.7.2 表 21

(2) 反復投与（前期第 II 相臨床試験）

腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者又は HD 患者を対象に，本剤を 1 日 1 回 6 又は 8 週間，1～5 mg の用量で漸増投与した場合，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は，ほぼ用量に応じて上昇した。また，腎性貧血を伴う日本人 HD 患者で，投与開始から 2 週後又は用量増加から 2 週後以降，JTZ-951 のトラフ血漿中濃度は一定であったことから，JTZ-951 は投与開始後又は用量増加 2 週後までに定常状態に到達すると考えられた。

(3) 反復投与（後期第 II 相臨床試験，第 III 相臨床試験）

腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者，PD 患者又は HD 患者を対象に，本剤を 1～8 mg の範囲で用量を調節しながら 1 日 1 回 24～52 週間投与した場合，採血前の最終服薬時の用量にほぼ応じた JTZ-951 の血漿中濃度の上昇が認められた（薬物動態評価のための採血は 24～30 週間まで）。最終服薬からの時間の経過に伴い，JTZ-951 の血漿中濃度は低下した。

(4) 保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者の母集団薬物動態解析

腎性貧血を伴う日本人 CKD 患者（保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者）を対象にした前期第 II 相，後期第 II 相及び第 III 相臨床試験から得られた JTZ-951 の血漿中濃度を併合して，JTZ-951 の母集団薬物動態（PPK）モデルを構築し，JTZ-951 の薬物動態に影響する共変量を検討した。その結果，JTZ-951 の見かけの全身クリアランス（CL/F）に対して体重及び病期（保存期 CKD 患者/PD 患者又は HD 患者）が，見かけの分布容積（V/F）に対して体重，病期及び性別が有意な共変量として特定された。体重及び病期による CL/F 及び V/F の各変動範囲，性別による V/F の変動範囲，並びに，JTZ-951 の血漿中濃度に対する体重及び病期の影響のシミュレーションから，いずれの共変量も JTZ-951 の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた。

構築した母集団最終モデルから求めた各被験者の薬物動態パラメータの経験ベイズ推定値を用いて，第 III 相臨床試験の保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者の JTZ-951 の薬物動態パラメータ及び定常状態時の曝露量を算出した。CL/F のベイズ推定値は，保存期 CKD 患者対象の MBA4-1 試験で 0.939 L/hr，PD 患者対象の MBA4-3 試験で 1.06 L/hr，HD 患者対象の MBA4-2 試験及び MBA4-6 試験でそれぞれ 1.21 L/hr 及び 1.04 L/hr となり，病期の違いにかかわらず同程度の値であった。

第 III 相臨床試験の初回用量（MBA4-1 及び MBA4-3 試験：2 mg，MBA4-2 及び MBA4-6 試験：4 mg）での $AUC_{tau,ss}$（投与間隔における定常状態時の AUC）は，MBA4-1 試験で 2393 ng·hr/mL，MBA4-3 試験で 2103 ng·hr/mL，MBA4-2 試験で 3793 ng·hr/mL，MBA4-6 試験で 4164 ng·hr/mL であった。

2.5.3.1.3 JTZ-951 の吸収

健康成人及び HD 患者に本剤を経口投与した場合，JTZ-951 は速やかに吸収され，投与後 1 時間程度で C_{max} に達した。健康成人で少なくとも投与量の 26.79%～61.03%（未変化体の尿中排泄率），HD 患者で少なくとも 47%（マスバランス試験で尿中に排泄された放射能の割合［10.02%］及び糞便中に排泄された代謝物の割合［36.43%］の合計）の JTZ-951 の吸収があったと示唆されたことから，JTZ-951 の吸収は良好であると考えられた（MBX1-1 試験，AZ951-U-15-010 試験）。

2.5.3.1.4 JTZ-951 の分布

In vitro での JTZ-951 のヒト血漿蛋白結合率は 99%以上と高く，血漿中では主にアルブミンに結合して存在することが確認された。また，JTZ-951 投与後の HD 患者から得られた血漿中でも JTZ-951 の蛋白結合率は 99%以上と高かった（AZ951-U-13-005 試験）。*In vitro* でのヒト血球移行

率は2.5%～3.3%であった。JTZ-951の血球への移行性は低いことが確認された。

2.5.3.1.5 JTZ-951の代謝

2.5.3.1.5.1 *in vitro* 代謝

ヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験の結果，JTZ-951は代謝を受けにくく，CYP酵素による酸化的代謝で生成したM2（鏡像異性体の混合物）を含む代謝物がわずかに確認された。JTZ-951の酸化的代謝には，主にCYP2C8及び2C9が寄与し，CYP3A4も関与すると考えられた。

2.5.3.1.5.2 *in vivo* 代謝

HD患者に ^{14}C-JTZ-951を10 mgの用量で単回経口投与した結果（AZ951-U-15-010試験），JTZ-951は投与24時間後まで血漿中放射能の93.7%以上を占めた。また，JTZ-951の血漿中放射能に対する比は AUC_{inf} で62.7%であり，JTZ-951が血漿中放射能の大部分を占めた。代謝物としてM2（M2は鏡像異性体の混合物で，血漿中の主成分は(R)-M2）が投与2及び4時間後にそれぞれ血漿中放射能の2.4%及び3.2%の割合で確認された。また，(R)-M2の血漿中放射能に対する比は AUC_{inf} で2.94%とわずかであった。なお，血漿中にヒト特異的代謝物は確認されなかった。尿中の主成分はJTZ-951であり，投与量に対する割合は7.03%であった。また，投与量に対して，M2（2.35%）を含む代謝物が合計で2.98%尿中に排泄された。糞便中の主成分はJTZ-951であり，投与量に対する割合は37.17%であった。また，投与量に対してM2（18.15%）を含む代謝物が合計で36.43%糞便中に排泄された。尿及び糞便中に排泄された代謝物の合計量から，投与量の約40%が代謝物として尿及び糞便中に回収され，酸化代謝物は投与量の約25%，抱合代謝物は投与量の1%未満であった。

2.5.3.1.6 JTZ-951の排泄

健康成人に本剤を経口投与した場合，投与量の26.79%～61.03%が未変化体として尿中に排泄された（MBX1-1試験）。また，HD患者に ^{14}C-JTZ-951を投与した結果，放射能として投与量の10.9%が尿中に，77.1%が糞便中に排泄された（AZ951-U-15-010試験）。経口投与されたJTZ-951は，主に未変化体として，尿中及び糞便中に排泄されると考えられた。

2.5.3.2 JTZ-951の薬物動態に対する内因性要因の影響

2.5.3.2.1 薬物動態に及ぼす疾患の影響

本剤を15 mgの用量で単回投与した場合，JTZ-951の AUC_{inf} は健康成人（MBX1-1試験）と比較してHD患者（MBX1-2試験）では約1.7倍高かった。JTZ-951の $t_{1/2}$ は健康成人（8.2 hr）と比較してHD患者（11.3 hr）では長かった。JTZ-951の見かけのCL/Fは，健康成人（1.317 L/hr）と比較してHD患者（0.820 L/hr）では低かった。HD患者での腎機能の低下によるクリアランスの低下が，HD患者と健康成人での薬物動態の差異の要因と考えられた。

腎性貧血を伴う日本人CKD患者を対象にした臨床試験（前期第II相～第III相）を併合したJTZ-951のPPK解析の結果から，病期（保存期CKD患者，PD患者，HD患者）の違いはJTZ-951

の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた（「CTD2.7.2.3.1.2.1 項」，「CTD2.7.2.3.1.2.2 項」及び「CTD2.7.2.3.1.2.4 項」参照）。

2.5.3.2.2 年齢

JTZ-951 の PPK 解析の結果から，JTZ-951 の薬物動態に対する年齢の影響は認められなかった（「CTD2.7.2.3.1.2.1 項」及び「CTD2.7.2.3.1.2.2 項」参照）。

2.5.3.2.3 性別

JTZ-951 の PPK 解析の結果から，性別は JTZ-951 の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた（「CTD2.7.2.3.1.2.1 項」，「CTD2.7.2.3.1.2.2 項」及び「CTD2.7.2.3.1.2.4 項」参照）。

2.5.3.2.4 体重

JTZ-951 の PPK 解析の結果から，体重は JTZ-951 の薬物動態に対して臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられた（「CTD2.7.2.3.1.2.1 項」，「CTD2.7.2.3.1.2.2 項」及び「CTD2.7.2.3.1.2.4 項」参照）。

2.5.3.2.5 人種

本剤を 5 mg の用量で健康成人に単回投与した場合，JTZ-951 の AUC_{inf} は，非日本人と比較して，日本人では約 1.6 倍大きかった（MBX1-1 試験，AZ951-U-[redacted]-001 試験）。

JTZ-951 を健康成人に反復投与した場合，日本人の 25 及び 50 mg 投与時の JTZ-951 の AUC_{tau} は，非日本人と比較して同等もしくは約 1.5 倍大きかった。一方，JTZ-951 の C_{max} は日本人と非日本人でほぼ同等であった（MBX1-1 試験，AZ951-U-[redacted]-003 試験）。

以上の結果から，日本人と非日本人で JTZ-951 の薬物動態に大きな違いはなく，海外で実施された臨床薬理試験の結果は日本人へ外挿することが可能と考えられた。

2.5.3.2.6 肝機能障害

肝・胆道系に高度の疾患を有する患者を対象とした本剤の臨床薬理試験は実施していない。

JTZ-951 の PPK 解析の結果から，肝機能検査値（被験者背景値）が ALT で 3.0～75.0 IU/L，AST で 2.0～79.0 IU/L，γ-GTP で 4.0～304.0 IU/L の範囲で，JTZ-951 の薬物動態に対する ALT，AST 及び γ-GTP の影響は認められなかった（「CTD2.7.2.3.1.2.1 項」及び「CTD2.7.2.3.1.2.2 項」参照）。

2.5.3.3 JTZ-951 の薬物動態に対する外因性要因の影響

2.5.3.3.1 食事

本剤を 100 mg の用量で食後に単回経口投与した場合，空腹時と比較して，JTZ-951 の C_{max} が 47%低下し，AUC_{inf} が 26%低下した。JTZ-951 を経口投与した場合に食事の影響が認められ，食事により JTZ-951 の吸収量は低下した（「2.5.2.2 項」参照）。

2.5.3.3.2 血液透析

JTZ-951 の薬物動態に対する血液透析の影響はほとんどないと考えられた（「CTD2.7.2.3.3.2 項」参照）。

2.5.3.3.3 薬物相互作用

2.5.3.3.3.1 併用薬が JTZ-951 の薬物動態に与える影響

In vitro 試験の結果から，JTZ-951 の酸化的代謝には主に CYP2C8 及び 2C9 が寄与し，CYP3A4 も関与すると考えられた（「CTD2.7.2.2.1.2 項」参照）。また，JTZ-951 は，ヒト有機アニオントランスポーター1（hOAT1）及び BCRP の基質であることが示唆された（「CTD2.7.2.2.1.3 項」参照）。

投与された JTZ-951 は，血漿中では主に JTZ-951 として存在し，尿中及び糞便中でも主成分は JTZ-951 であったことから，JTZ-951 のクリアランスに対する代謝の寄与は小さいと考えられた（AZ951-U-15-010 試験）。そのため本剤が CYP 酵素を阻害又は誘導する薬剤と併用された場合でも，JTZ-951 の薬物動態が大きな影響を受ける可能性は低いと考えられた。また，JTZ-951 は hOAT1 の基質であることが示唆されているものの，腎機能が低下している CKD 患者（HD 患者，PD 患者及び保存期 CKD 患者）では JTZ-951 の腎排泄の寄与が小さいため，hOAT1 の阻害が JTZ-951 の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた。

非臨床試験の結果から，JTZ-951 は BCRP の基質であることが示唆されたため，BCRP 阻害作用を有する薬剤が JTZ-951 の薬物動態に及ぼす影響を検討する薬物相互作用試験を実施した（AZ951-U-15-009 試験）。BCRP 阻害作用を有するラパチニブを本剤と併用した場合，JTZ-951 の C_{max} が 28.5%，AUC_{inf} が 32.1%上昇した。しかしながら，曝露量の増加の程度は軽度であり，さらに JTZ-951 による治療は，Hb 濃度を指標に用量を調節しながら行うため，JTZ-951 と BCRP 阻害作用を有する薬剤の併用は臨床上問題にならないと考えられた。

JTZ-951 の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響を検討した結果，本剤の単独投与と比較して，本剤とセベラマー炭酸塩を同時投与した場合，JTZ-951 の C_{max} が 53%，AUC_{inf} が 45%低下した。しかしながら，本剤の単独投与と比較して，セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前又は 3 時間後に本剤を投与した場合の JTZ-951 の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均値の比は 0.80～0.94 であり，本剤とセベラマー炭酸塩の投与の間に適切な間隔を設けることによって，JTZ-951 の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩の影響は回避又は大幅に軽減された（AZ951-U-[redacted]-002 試験，「CTD2.7.2.3.3.3.1 項」参照）。後期第 II 相及び第 III 相臨床試験では，本剤の投与条件を食前又は就寝前投与と設定した。その結果，高リン血症治療剤との併用を制限せずとも本剤の有効性（貧血改善効果・切替え効果・維持効果）が確認された。したがって，本剤とセベラマー炭酸塩を含めた高リン血症治療剤との併用に際しては，本剤の用法を食前若しくは就寝前とすることで，本剤の薬物動態への影響はほとんどないと考えられた。

2.5.3.3.3.2 JTZ-951 が併用薬の薬物動態に与える影響

In vitro 阻害試験の結果から，JTZ-951 は CYP1A2，2A6，2B6，2C8，2C9，2C19，2D6 及び 3A4/5 を阻害して薬物相互作用を起こす可能性は低いと考えられた。一方，*in vitro* CYP 誘導試験では，

JTZ-951 は濃度依存的に CYP1A2 及び 3A4 の mRNA 発現量を低下させた。JTZ-951 を CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4 のプローブ基質と併用投与し，JTZ-951 の CYP 酵素活性への影響を評価した結果から（AZ951-U-[redacted]-003 試験），JTZ-951 が臨床的に問題となる薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（「CTD2.7.2.2.3.2.4 項」参照）。

In vitro 試験の結果から，JTZ-951 は多剤耐性蛋白質 1（MDR1），有機アニオン輸送ポリペプチド 1B3（OATP1B3），ヒト有機カチオントランスポーター2（hOCT2），プロトン／有機カチオン逆輸送担体 1（MATE1）及びプロトン／有機カチオン逆輸送担体 2-K（MATE2-K）に対して阻害作用を示さなかったが，BCRP に対して 43.2 μmol/L，有機アニオン輸送ポリペプチド 1B1（OATP1B1）に対して 30.0 μmol/L，hOAT1 に対して 0.956 μmol/L，ヒト有機アニオントランスポーター3（hOAT3）に対して 1.67 μmol/L の IC_{50} で阻害作用を示した。本剤の臨床用量での血漿中濃度及び蛋白結合率に基づく蛋白非結合型濃度を考慮すると，これらのトランスポーターを介した薬物相互作用を本剤が引き起こす可能性は低いと考えられた（「CTD2.7.2.2.1.3 項」参照）。

2.5.3.4 JTZ-951 の赤血球造血メカニズム

本剤投与に伴う EPO，鉄関連検査値，並びに Ret 数及び Hb 濃度の変動に基づいて，JTZ-951 の赤血球造血メカニズムに関する見解を示した（「CTD2.7.2.3.4 項」参照）。

2.5.3.4.1 EPO

非日本人 HD 患者を対象に，本剤を 1 日 1 回朝食前に 2，5，10 及び 15 mg の用量で反復投与した場合（AZ951-U-12-004 試験），5～15 mg 投与時の EPO は，投与約 10 時間後に最高値に達し，E_{max} 及び $AUEC_{0\text{-}24}$ は，5～15 mg の用量範囲で用量に依存して上昇した。EPO の反応性は Day 1 及び Day 15 で同程度であり，トラフ濃度も投与期間を通して一定の値を推移した。したがって，EPO の上昇は一過性のものであり，EPO の蓄積はないことが確認された。日本人 HD 患者を対象に本剤 15 mg を単回投与した場合も（MBX1-2 試験），本剤投与後の EPO の上昇が認められた。

保存期 CKD 患者及び HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験, MBA3-2 試験, MBA3-3 試験）で，本剤投与前に ESA を使用していない場合には本剤の投与開始後に EPO が上昇し，治験薬投与終了後に EPO は低下した。ESA から本剤に切替えた場合には EPO の明らかな変動は認められなかったものの，本剤投与終了後に EPO は低下した。したがって，前治療の ESA の有無に関わらず，本剤投与に伴い EPO の産生が亢進していることが示された。また，本剤 2～8 mg の投与中に EPO は 10～50 mIU/mL 程度の値を推移しており，本剤投与による EPO の産生は生理的な低酸素応答と同程度の範囲内にとどまると考えられた[32, 33]。なお，HD 患者を対象とした前期第 II 相臨床試験（MBA2-1 試験）の 5 mg 投与群の被験者 1 名は無腎であった。本被験者でも本剤の投与に伴い，Hb 濃度及び EPO が増加した。

非臨床試験では本剤による肝臓での EPO mRNA の発現量増加が確認された（「CTD2.4.2.1.2.1 項」参照）。腎機能の最も低下した HD 患者及び無腎の患者でも EPO の上昇が認められたことから，CKD 患者での本剤による EPO の上昇は，腎臓のみならず肝臓での EPO 産生誘導を介していると考えられた。

2.5.3.4.2 鉄関連検査値

日本人保存期 CKD 患者，PD 患者又は HD 患者を対象に，本剤を 1～8 mg の用量で投与した第 III 相臨床試験では，ヘプシジンの低下傾向及び TIBC の増加傾向が認められた。血清鉄はいずれの第 III 相臨床試験でも 70～100 μg/dL を推移した。ヘプシジン，TIBC 及び血清鉄の推移から，本剤投与により鉄利用能が亢進していることが示された。

2.5.3.4.3 Ret 数及び Hb 濃度

日本人の ESA 未治療の保存期 CKD 患者，ESA を休薬した HD 患者を対象に，本剤 2，4，6 mg を固定用量で 6 週間投与し，貧血改善効果を確認した後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験，MBA3-2 試験）の初期投与期に，いずれの用量，病期でも本剤投与開始後に骨髄の赤血球造血の程度を反映する Ret 数の増加が投与開始後 2 週までに認められた。また，Hb 濃度が上昇し，その上昇速度に本剤の用量反応性が認められた。

2.5.3.4.4 赤血球造血メカニズム

以上の結果より，本剤は生体の低酸素応答を模倣することで，腎臓や肝臓の HIF-α を安定化し，生理的な低酸素応答と同程度に EPO 産生を誘導させることに加えて，鉄利用能を亢進させることにより，赤血球造血を是正して腎性貧血患者の貧血状態を改善させると考えられた。

2.5.3.5 心室再分極に及ぼす影響

本剤の QTc 間隔に対する影響は，米国で健康成人男女を対象として実施した AZ951-U-[redacted]-011 試験で評価した。20 mg 及び 150 mg の JTZ-951 投与後，QTcI 間隔（被験者ごとに補正した QT 間隔）の延長は認められず，心室の再分極に影響を及ぼさないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に用いた臨床試験の概略

前期第II相臨床試験にて，本剤の貧血改善効果を探索的に検討した後，後期第II相臨床試験及び第III相臨床試験にて初期投与期での貧血改善効果及びESAからの切替え後のHb濃度維持効果（以下，切替え効果），継続投与期／維持投与期でのHb濃度維持効果（以下，維持効果）を評価した。

24週以上の投与期間を設定した後期第II相臨床試験［MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］及び第III相臨床試験［MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］の9試験を有効性の主要な評価対象とし（表 11），病期ごと（保存期CKD患者，PD患者，HD患者）に本剤の有効性の評価を行った。MBA3-1試験，MBA4-1試験及びMBA4-4試験では腎性貧血を伴う日本人保存期 CKD 患者を対象とした。MBA4-3 試験では腎性貧血を伴う日本人 PD 患者を対象とした。MBA3-2試験，MBA3-3試験，MBA4-2試験，MBA4-5試験及びMBA4-6試験では腎性貧血を伴う日本人HD患者を対象とした。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験での治験薬投与方法の概略を表 12 に示した。

後期第II相臨床試験の初期投与期では固定用量で本剤（2 mg/日，4 mg/日，6 mg/日）又はプラセボ（MBA3-2試験を除く）を6週間投与した。後期第II相臨床試験の継続投与期では本剤の用量を2，4，6及び8 mgとして，Hb濃度を指標に個体内用量調節法にて24週間投与した。

第III相臨床試験の初期投与期では本剤の用量を2 mg（保存期CKD患者，PD患者），4 mg（HD患者）の固定用量として4週間投与した。第III相臨床試験の維持投与期では本剤の用量を1，2，4，6及び8 mgとして，Hb濃度を指標に個体内用量調節法にて20～48週間投与した。

貧血改善効果はMBA3-1試験，MBA4-4試験，MBA4-1試験（保存期CKD患者対象），MBA4-3試験（PD患者対象），MBA3-2試験，MBA4-6試験（HD患者対象）のESA未治療患者又はESA休薬患者での初期投与期のHb濃度により評価した。

切替え効果はMBA3-1試験，MBA4-4試験，MBA4-1試験（保存期CKD患者対象），MBA4-3試験（PD患者対象），MBA3-3試験，MBA4-5試験，MBA4-2試験（HD患者対象）のESA治療患者での初期投与期のHb濃度により評価した。

維持効果は，初期投与期を含めた24週以上の投与期間を設定した後期第II相臨床試験[MBA3-1，MBA3-2，MBA3-3］及び第 III 相臨床試験［MBA4-1，MBA4-2，MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］の継続投与期又は維持投与期のHb濃度により評価した。

本項での有効性評価の解析には最大の解析対象集団（FAS：Full analysis set）を用い，各試験のFASの定義及びFASの採用例数を表 13 に示した。また，ダルベポエチン アルファを対照とした比較試験［MBA4-4及びMBA4-5］の主要評価項目には治験実施計画に適合した対象集団（PPS：Per protocol set）を用いた（「CTD2.7.3 表24」参照）。

表 11 有効性の主要な評価対象とした 9 試験の一覧

対象	治験の相	治験の種類	計画書番号	ESA前治療	評価期	有効性の評価内容
保存期CKD患者	後期第II相	貧血改善／切替え／維持試験	MBA3-1	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					継続投与期	維持効果
				治療	初期投与期	切替え効果
					継続投与期	維持効果
	第III相	比較試験（貧血改善／切替え／維持）	MBA4-4	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					維持投与期	維持効果
				治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果
		長期投与試験（貧血改善／切替え／維持）	MBA4-1	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					維持投与期	維持効果
				治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果
PD患者	第III相	一般臨床試験（貧血改善／切替え／維持）	MBA4-3	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					維持投与期	維持効果
				治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果
HD患者	後期第II相	貧血改善／維持試験	MBA3-2	休薬	初期投与期	貧血改善効果
					継続投与期	維持効果
		切替え／維持試験	MBA3-3	治療	初期投与期	切替え効果
					継続投与期	維持効果
	第III相	比較試験（切替え／維持）	MBA4-5	治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果
		貧血改善／維持試験	MBA4-6	未治療	初期投与期	貧血改善効果
					維持投与期	維持効果
		長期投与試験（切替え／維持）	MBA4-2	治療	初期投与期	切替え効果
					維持投与期	維持効果

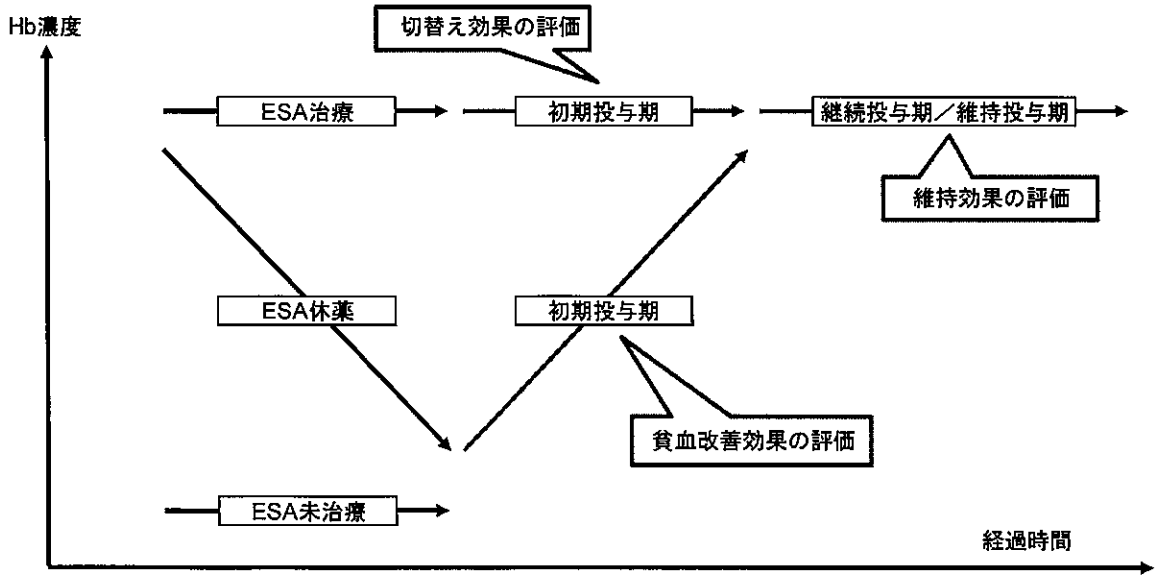


表 12 有効性の主要な評価対象とした 9 試験での治験薬投与方法の概略

対象	治験の相	計画書番号	用量・用法			投与期間
保存期 CKD 患者	後期第 II 相	MBA3-1	ESA 未治療患者	初期投与期	2，4，6 mg，プラセボ 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	6 週間
				継続投与期	開始用量 2 又は 4 mg，用量範囲 2～8 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	24 週間
			ESA 治療患者	初期投与期	2，4，6 mg，プラセボ 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	6 週間
				継続投与期	開始用量 2 又は 4 mg，用量範囲 2～8 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	24 週間
	第 III 相	MBA4-4	初期投与期		JTZ-951：2 mg，1 日 1 回食前又は就寝前経口投与 ダルベポエチン アルファ：開始用量 15～180 μg，2 週又は 4 週に 1 回皮下投与	4 週間
			維持投与期		JTZ-951：用量範囲 1～8 mg，1 日 1 回食前又は就寝前経口投与 ダルベポエチン アルファ：用量範囲 15～180 μg，2 週又は 4 週に 1 回皮下投与	20 週間
		MBA4-1	初期投与期		2 mg，1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	4 週間
			維持投与期		用量範囲 1～8 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	48 週間
PD 患者	第 III 相	MBA4-3	初期投与期		2 mg，1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	4 週間
			維持投与期		用量範囲 1～8 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	48 週間
HD 患者	後期第 II 相	MBA3-2	初期投与期		2，4，6 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	6 週間
			継続投与期		開始用量 2 又は 4 mg，用量範囲 2～8 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	24 週間
		MBA3-3	初期投与期		2，4，6 mg，プラセボ 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	6 週間
			継続投与期		開始用量 2 mg 又は 4 mg，用量範囲 2～8 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	24 週間
	第 III 相	MBA4-5	初期投与期		JTZ-951：4 mg，1 日 1 回食前又は就寝前経口投与 ダルベポエチン アルファ：開始用量 10～40 μg，週 1 回静脈内投与	4 週間
			維持投与期		JTZ-951：用量範囲 1～8 mg，1 日 1 回食前又は就寝前経口投与 ダルベポエチン アルファ：用量範囲 5～60 μg，週 1 回静脈内投与	20 週間
		MBA4-6	初期投与期		4 mg，1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	4 週間
			維持投与期		用量範囲 1～8 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	20 週間
		MBA4-2	初期投与期		4 mg，1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	4 週間
			維持投与期		用量範囲 1～8 mg 1 日 1 回食前又は就寝前経口投与	48 週間

表 13 有効性の主要な評価対象とした 9 試験の FAS の定義及び FAS の採用被験者数

対象	治験の相	計画書番号	FAS の定義			FAS 採用被験者数
保存期 CKD 患者	後期第 II 相	MBA3-1	ESA 未治療患者	初期投与期	有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施	JTZ-951：71 名 プラセボ：23 名
				継続投与期	有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施	77 名
			ESA 治療患者	初期投与期	有効性に関する調査を少なくとも 2 回実施	JTZ-951：79 名 プラセボ：24 名
				継続投与期	有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施	90 名
	第 III 相	MBA4-4	Week 4 以降に有効性に関する調査を少なくとも 2 回実施			JTZ-951： 105 名（PPS 97 名） ダルベポエチン アルファ： 107 名（PPS 96 名）
		MBA4-1	Week 4 の有効性に関する調査を実施			130 名
PD 患者	第 III 相	MBA4-3	Week 2 及び Week 4 の有効性に関する調査を実施			41 名
HD 患者	後期第 II 相	MBA3-2	初期投与期		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施	71 名
			継続投与期		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施	50 名
		MBA3-3	初期投与期		有効性に関する調査を少なくとも 2 回実施	JTZ-951：60 名 プラセボ：22 名
			継続投与期		有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施	63 名
	第 III 相	MBA4-5	Week 4 以降に有効性に関する調査を少なくとも 2 回実施			JTZ-951： 86 名（PPS 78 名） ダルベポエチン アルファ： 86 名（PPS 80 名）
		MBA4-6	有効性に関する調査を少なくとも 1 回実施			34 名
		MBA4-2	Week 4 の有効性に関する調査を実施			136 名

Source：CTD2.7.3 表 27，表 28，表 29，CTD2.7.6 表 2.7.6.13-1，表 2.7.6.15-1

2.5.4.2 対象患者及び患者背景

2.5.4.2.1 対象患者

本剤の有効性評価に用いた臨床試験での Hb 濃度及び鉄関連検査（TSAT 及びフェリチン）に関連する被験者の組入れ基準を表 14 に示した。

保存期 CKD 患者を対象とした試験では，日本腎臓学会が策定した「CKD 診療ガイド 2012」[9]を参考に対象被験者を設定した。PD 患者の病態は保存期 CKD 患者の病態にきわめて近く，PD 患者の ESA 投与基準は保存期 CKD 患者に準じて考えることが望ましいとされている[6]。このため，MBA4-3 試験（一般臨床試験）では保存期 CKD 患者と同様に「CKD 診療ガイド 2012」[9]の ESA の投与開始基準を参考に対象被験者を設定した。HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験では，日本透析医学会が策定した 2008 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[14]，第 III 相臨床試験では 2015 年版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」[6]を参考に対象被験者を設定した。

本剤の有効性を評価した臨床試験での主な除外基準を以下に示した。

- コントロール困難な高血圧を合併する患者
- うっ血性心不全（NYHA 分類で III 度以上）又は不安定狭心症を合併する患者
- 観察開始日前の 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（肺血栓塞栓症及び深部静脈血栓症）を発症した患者
- 観察開始日前の 12 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン，メピチオスタンの投与を受けた患者
- 重症感染症，全身性血液疾患（骨髄異形成症候群，再生不良性貧血など），溶血性貧血を合併する又は出血病変（消化管出血など）が原因となる貧血を有する患者
- 悪性腫瘍（血液悪性腫瘍を含む）を合併する患者
- 妊娠中，授乳中又は妊娠している可能性のある患者

また，一部の試験では本剤の有効性を適切に評価する観点から，以下の除外基準を設定した。

- 高度の副甲状腺機能亢進症を合併する患者
- 非感染性慢性炎症性疾患（膠原病など）に続発する貧血が疑われる患者

表 14 Hb 濃度に関連する被験者の組入れ基準

対象	計画書番号	ESA 前治療（観察開始日を基準）	前観察期の Hb 濃度（前観察期間中）	鉄関連検査（観察開始日）
保存期 CKD 患者	MBA2-2	未治療：12 週以上前より ESA を未投与	10.0 g/dL 以下	TSAT20%超，又は フェリチン 100 ng/mL 超
		休薬：7 日間以上休薬	10.0 g/dL 以下 観察開始日から 0.5 g/dL 以上の低下	
	MBA3-1[*1]	未治療：前 12 週以内に ESA を未投与	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下 観察開始日から±1.0 g/dL 以内の変化	TSAT20%超，又は フェリチン 50 ng/mL 超
		治療：8 週以上前より同一の ESA を投与	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 観察開始日から±1.0 g/dL 以内の変化	
	MBA4-4	未治療：前 12 週以内に ESA を未投与	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下 観察開始日から±1.0 g/dL 以内の変化	
		治療：前 8 週以内に ESA を投与	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 観察開始日から±1.0 g/dL 以内の変化	
	MBA4-1	未治療：前 12 週以内に ESA を未投与	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下	
		治療：前 8 週以内に ESA を投与	9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	
PD 患者	MBA4-3	未治療：前 12 週以内に ESA を未投与	8.0 g/dL 以上 10.5 g/dL 以下	TSAT20%超，又は フェリチン 50 ng/mL 超
		治療：前 8 週以内に ESA を投与	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下	

*1：投与 6 週後の Hg 濃度が 8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の患者を継続投与期移行被験者とした。

表 14 Hb 濃度に関連する被験者の組入れ基準（続き）

対象	計画書番号	ESA 前治療（観察開始日を基準）	前観察期の Hb 濃度（前観察期間中）	鉄関連検査（観察開始日）
HD 患者	MBA2-1	未治療：12 週以上前より ESA を未投与	9.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満	TSAT20%超，又は フェリチン 100 ng/mL 超
		休薬：7 日間以上休薬	9.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満 観察開始日から 0.5 g/dL 以上の低下	
	MBA3-2*1	休薬：7 日間以上休薬	8.5 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満 観察開始日から 0.5 g/dL 以上の低下	TSAT20%超，又は フェリチン 75 ng/mL 超
	MBA3-3*1	治療：4 週以上前より同一の ESA を投与	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下 Hb 濃度の変動が±1.0 g/dL 以内	
	MBA4-5	治療：4 週以上前より同一の ESA を投与	9.5 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満 Hb 濃度の変動が±1.0 g/dL 以内	
	MBA4-2	治療：4 週以上前より ESA を投与	9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満	
	MBA4-6	未治療：8 週前（8 週以内に透析導入の場合は透析導入時）から ESA 未投与	8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満 観察開始日から 1.0 g/dL 以内の変化	TSAT20%超，又は フェリチン 50 ng/mL 超

*1：投与 6 週後の Hg 濃度が 8.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満の患者を継続投与期移行被験者とした。

2.5.4.2.2 患者背景

第 III 相臨床試験の FAS の主な人口統計学的特性を以下にまとめた。有効性の主要な評価対象とした 9 試験の FAS の被験者背景及び Hb 濃度のベースライン値は「CTD2.7.3 付表 1，付表 2，付表 3，付表 4，付表 5，付表 6」に示した。

第 III 相臨床試験の FAS の被験者背景は，男性の割合が 51.5%～73.5%，年齢の平均値が 63.2～70.7 歳，体重の平均値が 59.27～65.93 kg であった。CKD 原疾患の割合は慢性糸球体腎炎が 17.6%～41.5%，糖尿病性腎症が 28.5%～41.2%，腎硬化症が 8.1%～29.5%，その他が 4.9%～26.2%であった。保存期 CKD 患者（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）の eGFRcreat（血清クレアチニン値より算出した eGFR）の平均値は 18.16～18.52 mL/min/1.73m^2 であった。平均透析歴は，PD 患者（MBA4-3 試験）で約 4.0 年，ESA 治療中の HD 患者（MBA4-5 試験，MBA4-2 試験）で約 7.8～8.6 年であった。ESA 未治療の HD 患者（MBA4-6 試験）では透析導入直後の患者が多く，平均透析歴が約 2.1 年であった。

切替え効果を評価した ESA 治療患者での前治療 ESA の種類の割合は，保存期 CKD 患者ではダルベポエチン アルファとエポエチン ベータ ペゴルが同程度であり，PD 患者ではエポエチン ベータ ペゴルが高かった。HD 患者を対象とした MBA4-5 試験では rHuEPO（エポエチン アルファ等）とダルベポエチン アルファが同程度であり，MBA4-2 試験では rHuEPO が高かった。また，ダルベポエチン アルファを対照とした MBA4-4 試験の前治療 ESA 使用量は，ダルベポエチン アルファが 73.3 μg/4 weeks，エポエチン ベータ ペゴルが 64.2 μg/4 weeks であり，MBA4-5 試験の前治療 ESA 使用量は，rHuEPO が 3800.0 IU/week，ダルベポエチン アルファが 20.6 μg/week であった。

ダルベポエチン アルファを対照とした比較試験（MBA4-4 試験，MBA4-5 試験）の PPS 及び FAS の人口統計学的特性及び Hb 濃度のベースライン値に有効性評価を行う上で問題となる投与群間の偏りは認められなかった。

第 III 相臨床試験の人口統計学的特性及び基準値特性は市販後に使用が予想される患者集団（腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者）とおおむね一致していた。

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）の人口統計学的特性は保存期 CKD 患者を対象とした第 III 相臨床試験と同様であった。HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-2 試験，MBA3-3 試験）の人口統計学的特性は HD 患者を対象とした第 III 相臨床試験と同様であった。

2.5.4.3 貧血改善効果

本剤の貧血改善効果は，週あたりの Hb 濃度上昇速度及び Hb 濃度の変化量を中心に評価した。また，Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超える患者の割合も評価した。

2.5.4.3.1 保存期 CKD 患者に対する貧血改善効果

保存期 CKD 患者の貧血改善効果を表 15 に示した。

後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）では，ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を

対象に，プラセボ又は本剤（固定用量：2，4 又は 6 mg）を 1 日 1 回 6 週間投与（ランダム化二重盲検群間比較）し，貧血改善効果に対する用量反応性を検討した。その結果，週あたりの Hb 濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められた（単調増加の傾向検定：$p < 0.0001$）。貧血改善効果は 2 mg 投与群（Hb 濃度上昇速度 0.137 g/dL/week［95% CI：0.069～0.204 g/dL/week］）から得られ，4 mg 投与群（Hb 濃度上昇速度 0.193 g/dL/week［95% CI：0.125～0.260 g/dL/week］）で十分な貧血改善効果が認められた（「CTD2.7.3.3.2.1.1.2 項」参照）。医薬品[redacted]相談結果も踏まえ，第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）の初期投与期の用量（初回用量）は 2 mg/日に設定した。

MBA4-4 試験では，ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，初期投与期（4 週間）に初回用量として本剤を 1 日 1 回 2 mg，対照としてダルベポエチン アルファを 2 週に 1 回 30 μg 投与し，貧血改善効果を検討した。その結果，初期投与期の週あたりの Hb 濃度上昇速度は，本剤投与群で 0.079 g/dL/week（95% CI：0.033～0.125 g/dL/week）であり，貧血改善効果を示した。本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.32 g/dL（95% CI：0.13～0.51g/dL）であり，Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超える患者は認められなかった。

MBA4-1 試験では，ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，初回用量として本剤 1 日 1 回 2 mg を初期投与期（4 週間）に投与した。その結果，Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.42 g/dL（95% CI：0.22～0.61 g/dL）であり，ベースラインに対して Hb 濃度の上昇が認められた。また，Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超える患者は認められなかった。

以上より，第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）にて，ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者に本剤を 1 日 1 回 2 mg で 4 週間投与した場合，本剤の貧血改善効果が確認された。

表 15 保存期 CKD 患者に対する貧血改善効果
（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験の ESA 未治療患者，初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	初回用量*1	Week 4 の Hb 濃度変化量(g/dL)	Hb 濃度上昇速度 (g/dL/week)	Week 4 の Hb 濃度変化量 >2.0 g/dL
			平均値±標準偏差 [95% CI]	最小二乗平均 [95% CI]	例数
MBA4-4	本剤投与群 (N = 48)	2 mg	0.32 ± 0.65 [0.13～0.51]	0.079 [0.033～0.125]	0 名
	DA 投与群 (N = 52)	30 μg	0.92 ± 0.64 [0.74～1.10]	0.230 [0.186～0.274]	2 名
MBA4-1	本剤投与群 (N = 42)	2 mg	0.42 ± 0.62 [0.22～0.61]	--	0 名

--：該当なし
DA：ダルベポエチン アルファ
*1：JTZ-951 は 1 日 1 回経口投与，DA は 2 週に 1 回皮下投与
Source：CTD2.7.3 表 31，表 32，表 33

2.5.4.3.2 腹膜透析患者に対する貧血改善効果

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 2015 年

版[6]では，PD 患者の病態は保存期 CKD 患者の病態にきわめて近く，ESA 投与の基本的考え方は保存期 CKD 患者と同様とされている。既存 ESA の用法・用量は PD 患者と保存期 CKD 患者と同一である。また，人工透析膜を用いる血液透析と，腹膜を半透膜として利用する腹膜透析で，老廃物の除去（拡散）や除水（限外濾過／浸透圧）の原理に大きな違いはない。本剤の薬物動態に対する血液透析の影響はほとんどないこと（「2.5.3.3.2 項」を参照）を踏まえると，本剤の薬物動態に対する腹膜透析による影響もないものと推察された。

上述の背景，及び医薬品[redacted]相談結果も踏まえ，PD 患者に対する初回用量及び維持用量は，保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）の結果に基づき設定し，第 III 相臨床試験（MBA4-3 試験）を実施した。MBA4-3 試験では，ESA 未治療の腎性貧血を伴う PD 患者（1 名）に，初回用量として本剤 1 日 1 回 2 mg を初期投与期（4 週間）に投与した結果，Week 4 の Hb 濃度は 11.1 g/dL，ベースラインに対する変化量は 0.7 g/dL であり，本剤の投与開始後に Hb 濃度の上昇が認められた。ESA 未治療の PD 患者（1 名）の Week 4 の Hb 濃度の変化量は，ESA 未治療の保存期 CKD 患者と大きな違いはなかった（「2.5.4.3.1 項」参照）。

ESA 未治療患者が 1 名しかいなかったため，ESA 治療中の PD 患者（MBA4-3 試験）と ESA 治療中の保存期 CKD 患者（MBA4-4 試験）の Week 4 の Hb 濃度の変化量，さらには日数で調整した Ret 数の Week 0 補正 AUEC（Week 0，Week 2 及び Week 4 の Ret 数を用いて算出）を用いて，本剤の造血作用を比較したところ，PD 患者と保存期 CKD 患者とで本剤の造血作用に明らかな違いはないと考えられた（「CTD2.7.3 表 53」参照）。また，PPK 解析の結果から JTZ-951 の薬物動態は病期の違いによる影響をほとんど受けないことが示された（「2.5.3.1.2 項 (4)」参照）。

以上より，保存期 CKD 患者と同じ用法用量により，ESA 未治療の PD 患者でも本剤の貧血改善効果が期待できると考えられた。

2.5.4.3.3 血液透析患者に対する貧血改善効果

HD 患者の貧血改善効果を表 16 に示した。

後期第 II 相臨床試験（MBA3-2 試験）では，ESA 治療の腎性貧血を伴う HD 患者対象に，ESA を休薬した後，本剤（固定用量：2，4 又は 6 mg）を 1 日 1 回 6 週間投与（ランダム化二重盲検並行群間比較）し，貧血改善効果に対する用量反応性を検討した。その結果，週あたりの Hb 濃度上昇速度に本剤の用量反応性が認められ（単調増加の傾向検定：$p < 0.0001$），貧血改善効果は 4 mg 投与群（Hb 濃度上昇速度 0.094 g/dL/week［95% CI：0.007～0.181 g/dL/week］）から得られた（「CTD2.7.3.3.2.1.3.2 項」参照）。医薬品[redacted]相談結果，及び ESA 未治療の HD 患者での Hb 濃度上昇速度が ESA を休薬した患者と比較して大きくなる可能性を考慮し，ESA 未治療の HD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MBA4-6 試験）の初期投与期の用量（初回用量）は貧血改善効果を示した最小用量である 4 mg/日に設定した。

MBA4-6 試験では，ESA 未治療の腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，初回用量として本剤 1 日 1 回 4 mg を初期投与期（4 週間）に投与し，貧血改善効果を検討した。その結果，初期投与期の週あたりの Hb 濃度上昇速度は，0.302 g/dL/week（95% CI：0.239～0.365 g/dL/week）であった。また，Week 4 の Hb 濃度の変化量は，1.21 g/dL（95% CI：0.87～1.55g/dL）と，ベースラインに対して Hb 濃度の上昇が認められ，貧血改善効果が得られた。

以上より，MBA4-6 試験にて，ESA 未治療の腎性貧血を伴う HD 患者に本剤を 1 日 1 回 4 mg で 4 週間投与した場合，Hb 濃度の上昇が認められ，本剤の貧血改善効果が確認された。なお，Week 4 の Hb 濃度の変化量が 2.0 g/dL を超えた患者が 34 名中 9 名に認められ，これらの患者では Week 2 の Hb 濃度の変化量が 1.0 g/dL を超えた割合が高かったことから（「CTD2.7.3.4.2.3 項」参照），本剤の投与開始時からの Hb 濃度変化量を踏まえ，本剤の投与開始早期に必要以上の造血作用を認めた場合は，本剤の減量又は休薬が必要であると考えられた。

表 16 血液透析患者に対する貧血改善効果（MBA4-6 試験，初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	初回用量（1 日 1 回）	Week 4 の Hb 濃度変化量（g/dL）	Hb 濃度上昇速度（g/dL/week）	Week 4 の Hb 濃度変化量 >2.0 g/dL
			平均値±標準偏差 [95% CI]	最小二乗平均 [95% CI]	例数
MBA4-6	本剤投与群 (N＝34)	4 mg	1.21 ± 0.98 [0.87～1.55]	0.302 [0.239～0.365]	9 名

Source：CTD2.7.3 表 37，表 38，表 40

2.5.4.4 切替え効果

本剤の切替え効果は，Hb 濃度の変化量及び Hb 濃度の変化量が−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下を示した患者の割合（Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合）を中心に評価した。

2.5.4.4.1 保存期 CKD 患者に対する切替え効果

保存期 CKD 患者の切替え効果を表 17 に示した。

後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）では，ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，プラセボ又は本剤（固定用量：2，4 又は 6 mg）を 1 日 1 回 6 週間投与（ランダム化二重盲検並行群間比較）し，ESA 治療からの切替え効果に対する用量反応性を検討した。その結果，用量に依存したエンドポイントの Hb 濃度（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均値）の上昇が認められ，エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は，プラセボ投与群の 54.2%に対して，2 mg 投与群では 80.8%，4 mg 投与群では 70.4%であった（「CTD2.7.3.3.2.2.1.1 項」参照）。医薬品[redacted]相談結果も踏まえ，第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）の初期投与期の用量（初回用量）は，切替え効果がプラセボよりも高い傾向が得られた最小用量である 2 mg/日に設定した。

MBA4-4 試験では，ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，初期投与期（4 週間）に初回用量として本剤を 1 日 1 回 2 mg，対照としてダルベポエチン アルファを 2 週又は 4 週に 1 回 15～180 μg 投与し，切替え効果を検討した。その結果，本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度の変化量は−0.26 g/dL（95% CI：−0.45～−0.08 g/dL），Week 4 の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 87.7%であり，ESA から切替えた後も Hb 濃度は安定して維持された。

MBA4-1 試験では，ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，初回用量として本剤 1 日 1 回 2 mg を初期投与期（4 週間）に投与した。その結果，Week 4 の Hb 濃度の変化量は−0.32 g/dL（95% CI：−0.47～−0.17 g/dL），Week 4 の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 83.0%であり，ESA から切替えた後も Hb 濃度は安定して維持された。

以上より，第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）にて，ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，ESA から切替えて本剤を 1 日 1 回 2 mg で 4 週間投与した場合，ESA からの切替え後の Hb 濃度が安定して維持されたことから，本剤の切替え効果が確認された。

表 17 保存期 CKD 患者に対する切替え効果

（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験の ESA 治療患者，初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	初回用量（1 日 1 回）	Week 4 の Hb 濃度変化量（g/dL） 平均値±標準偏差 [95% CI]	Week 4 の Hb 濃度変化量 ≦±1.0 g/dL 割合 割合（%） （該当被験者数）
MBA4-4	本剤投与群 (N = 57)	2 mg	−0.26 ± 0.69 [−0.45～−0.08]	87.7% (50 名)
	DA 投与群 (N = 55)	15～180 μg*1	−0.08 ± 0.44 [−0.20～0.04]	100% (55 名)
MBA4-1	本剤投与群 (N = 88)	2 mg	−0.32 ± 0.72 [−0.47～−0.17]	83.0% (73 名)

DA：ダルベポエチン アルファ
*1：初回用量は前治療薬の ESA の種類及び用量に応じて決定，投与頻度は 2 週又は 4 週に 1 回
Source：CTD2.7.3 表 44，表 45

2.5.4.4.2 腹膜透析患者に対する切替え効果

「2.5.4.3.2 項」に記載のとおり，保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）の結果に基づき，PD 患者に対する初回用量及び維持用量を設定し，第 III 相臨床試験（MBA4-3 試験）を実施した。

MBA4-3 試験では，ESA 治療中の腎性貧血を伴う PD 患者に，初回用量として本剤 1 日 1 回 2 mg を初期投与期（4 週間）に投与した。その結果，Week 4 の Hb 濃度の変化量は−0.58 g/dL（95% CI：−0.79～−0.36 g/dL），Week 4 の Hb 濃度の変化量がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 77.5%であり，ESA から切替えた後も Hb 濃度が安定して維持された（表 18）。

以上，ESA 治療中の腎性貧血を伴う PD 患者を対象に，ESA から切替えて本剤を 1 日 1 回 2 mg で 4 週間投与した場合，ESA からの切替え後の Hb 濃度が安定して維持されたことから，本剤の切替え効果が確認された。

表 18 PD 患者に対する切替え効果（MBA4-3 試験の ESA 治療患者，初期投与期，FAS）

計画書番号	投与群	初回用量（1 日 1 回）	Week 4 の Hb 濃度変化量（g/dL） 平均値±標準偏差 [95% CI]	Week 4 の Hb 濃度変化量 ≦±1.0 g/dL 割合 割合（%） （該当被験者数）
MBA4-3	本剤投与群 (N = 40)	2 mg	−0.58 ± 0.66 [−0.79～−0.36]	77.5% (31 名)

Source：CTD2.7.3 表 49，表 50

2.5.4.4.3 血液透析患者に対する切替え効果

HD 患者の切替え効果を表 19 に示した。

後期第 II 相臨床試験（MBA3-3 試験）では，ESA 治療中の腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，プラセボ又は本剤（固定用量：2，4 又は 6 mg）を 1 日 1 回 6 週間投与（ランダム化二重盲検並行群間比較）し，ESA 治療からの切替え効果に対する用量反応性を検討した。その結果，用量に依

存したエンドポイントの Hb 濃度（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均値）の上昇が認められ，エンドポイントの Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は，プラセボ投与群の 27.3%に対して，本剤投与群では 52.4%～63.2%と高い傾向を示した。4 mg 投与群のエンドポイントの Hb 濃度の変化量は 0.38 g/dL（95% CI：−0.10～0.85 g/dL）であり，ベースラインと比較して同程度の値を示した（「CTD2.7.3.3.2.2.3.1 項」参照）。第 III 相臨床試験（MBA4-5 試験，MBA4-2 試験）の初期投与期の用量（初回用量）は，ESA から本剤に切替え後の Hb 濃度の変化がもっとも小さかった 4 mg/日に設定した。

MBA4-5 試験では，ESA 治療中の腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，初期投与期（4 週間）に初回用量として本剤を 1 日 1 回 4 mg，対照としてダルベポエチン アルファを週に 1 回 10～40 μg 投与し，切替え効果を検討した。その結果，本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.21 g/dL（95% CI：0.04～0.39 g/dL），Week 4 の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 80.2%であり，ESA から切替えた後も Hb 濃度は安定して維持された。

MBA4-2 試験では，ESA 治療中の腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，初回用量として本剤 1 日 1 回 4 mg を初期投与期（4 週間）に投与した。その結果，Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.34 g/dL（95% CI：0.18～0.50 g/dL），Week 4 の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 70.6%であり，ESA から切替えた後も Hb 濃度は安定して維持された。

以上より，第 III 相臨床試験（MBA4-5 試験，MBA4-2 試験）にて，ESA 治療中の腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，ESA から切替えて本剤を 1 日 1 回 4 mg で 4 週間投与した場合，ESA からの切替え後の Hb 濃度が安定して維持されたことから，本剤の切替え効果が確認された。

表 19 HD 患者に対する切替え効果（MBA4-5 試験，MBA4-2 試験，FAS）

計画書番号	投与群	初回用量（1 日 1 回）	Week 4 の Hb 濃度変化量（g/dL）	Week 4 の Hb 濃度変化量 ≦±1.0 g/dL 割合
			平均値±標準偏差 [95% CI]	割合（%）（該当被験者数）
MBA4-5	本剤投与群 (N = 86)	4 mg	0.21 ± 0.81 [0.04～0.39]	80.2% (69 名)
	DA 投与群 (N = 86)	10～40 μg*1	0.21 ± 0.56 [0.09～0.33]	89.5% (77 名)
MBA4-2	本剤投与群 (N = 136)	4 mg	0.34 ± 0.94 [0.18～0.50]	70.6% (96 名)

DA：ダルベポエチン アルファ
*1：初回用量は前治療薬の ESA の種類及び用量に応じて決定，投与頻度は週 1 回
Source：CTD2.7.3 表 55，表 56

2.5.4.5 維持効果

本項での本剤の貧血改善維持効果・切替え維持効果は，24 週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）及び 52 週間投与時の評価期間（Week 48～Week 52）の平均 Hb 濃度，Hb 濃度の推移を中心に評価した。また，MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験の主要評価項目を除き，有効性解析対象集団は FAS を用いた。

2.5.4.5.1 保存期 CKD 患者に対する維持効果

保存期 CKD 患者の維持効果を表 20 に示した。

後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）の継続投与期には，初期投与期（6 週間）終了後の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者に対して，Hb 濃度が管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を維持するよう，Hb 濃度を指標に本剤の用量（用量範囲：2～8 mg）を調節し，本剤の 24 週間投与における維持効果及び維持用量を検討した。ESA 未治療の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者，ESA 治療中の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者ともに，継続投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内を推移した。なお，継続投与期に本剤 2 mg/日の用量で Hb 濃度が 12.0 g/dL を超える値を示した被験者が認められたことを踏まえ，第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）の維持用量は 1～8 mg/日に設定した。

MBA4-4 試験では，腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象にダルベポエチン アルファを対照とした非盲検下で，初期投与期（4 週間）に治験薬の初回用量を投与し，その後の維持投与期（20 週間）に Hb 濃度を指標に維持用量（本剤：1 日 1 回 1～8 mg，ダルベポエチン アルファ：2 週又は 4 週に 1 回 15～180 μg）を調節しながら，治験薬を投与した。治験薬の総投与期間は，初期投与期を含め，24 週間とした。その結果，本剤投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内を推移した（図 3）。PPS を用いた主要評価項目である評価期間（Week 20～Week 24）の平均 Hb 濃度は，本剤投与群で 10.96 g/dL（95% CI：10.84～11.07 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で 10.87 g/dL（95% CI：10.75～10.99 g/dL），両投与群の差は 0.09 g/dL（95% CI：−0.07～0.26 g/dL）であり，両投与群の差の 95% CI の下限が事前に設定した非劣性マージン−0.75 g/dL を上回ったことから，ダルベポエチン アルファに対する本剤の非劣性が示された。PPS の本剤投与群の評価期間での平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率は 89.6%，評価期間での平均処方量は 2.97 mg/日であった。また，本剤投与群の投与終了時期（投与終了時評価とその 2 時点前の Hb 濃度，又は投与終了時評価とその 1 時点前の Hb 濃度）の平均 Hb 濃度は 10.91 g/dL（95% CI：10.79～11.02 g/dL）で評価期間の平均 Hb 濃度と同程度であり，平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率は 88.6%であった。MBA4-4 試験の分析感度の検討は CTD2.7.3.3.2.6 項に記載した。

MBA4-1 試験では，腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者を対象に，初期投与期（4 週間）に本剤の初回用量を投与し，その後の維持投与期（48 週間）に Hb 濃度を指標に維持用量（1 日 1 回 1～8 mg）を調節しながら，本剤を長期投与した。本剤の総投与期間は，初期投与期を含め，52 週間とした。その結果，本剤投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内を推移した（図 4）。24 週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）の平均 Hb 濃度は 10.98 g/dL（95% CI：10.85～11.11 g/dL），評価期間での平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率は 89.4%，評価期間での平均処方量は 2.84 mg/日であった。52 週間投与時の評価期間（Week 48～Week 52）の平均 Hb 濃度は 10.95 g/dL（95% CI：10.82～11.08 g/dL），平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率は 89.2%，平均処方量は 3.02 mg/日であり，24 週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）の値と同程度であった。また，52 週間投与時の投与終了時期（投与終了時評価とその 1 時点前の Hb 濃度，又は投与終了時評価の Hb 濃度）の平均 Hb 濃度，平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率はそれぞれ 52 週間投与時の評価期間の値と同程度であった。

以上より，第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）にて，腎性貧血を伴う保存期 CKD

患者を対象に，初期投与期終了後の維持投与期に，Hb 濃度を指標に維持用量（1 日 1 回 1～8 mg）を適宜調節しながら本剤を投与した場合，Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移し，本剤の維持効果が認められ，その効果にダルベポエチン アルファに対する本剤の非劣性が認められた。また，JTZ-951 による維持効果は，24 週間投与時と同程度の処方量で，52 週間の長期投与時も持続した。

表 20 保存期 CKD 患者の維持効果（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）

計画書番号	投与群		評価期間				投与終了時期		
			例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	平均 Hb 濃度管理目標値達成率	処方量*1 (mg/日)	例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	平均 Hb 濃度管理目標値達成率
				平均値 [95% CI]	割合（%）（被験者数）	平均値±標準偏差		平均値 [95% CI]	割合（%）（被験者数）
MBA4-1	本剤投与群 (N = 130)	24 週 FAS	113 名	10.98 [10.85～11.11]	89.4% (101 名)	2.84 ± 1.74	--	--	--
		52 週 FAS	93 名	10.95 [10.82～11.08]	89.2% (83 名)	3.02 ± 2.08	130 名	10.74 [10.58～10.91]	79.2% (103 名)
MBA4-4	本剤投与群 (N = 105)	PPS	96 名	10.96 [10.84～11.07]	89.6% (86 名)	2.97 ± 2.01	--	--	--
		FAS	99 名	10.94 [10.83～11.06]	89.9% (89 名)	2.96 ± 1.98	105 名	10.91 [10.79～11.02]	88.6% (93 名)
	DA 投与群 (N = 107)	PPS	96 名	10.87 [10.75～10.99]	90.6% (87 名)	--	--	--	--
		FAS	--	--	--	--	107 名	10.78 [10.65～10.91]	87.9% (94 名)

DA：ダルベポエチン アルファ
--：算出せず
*1：MBA4-1 の 24 週は 116 名，52 週は 96 名，MBA4-4 の PPS は 97 名，FAS は 100 名
Source：CTD2.7.3 表 63，CTD2.7.6 表 2.7.6.13-7，表 2.7.6.13-16，表 2.7.6.21-18，CTD5.3.5.1-2 14.2.1.24

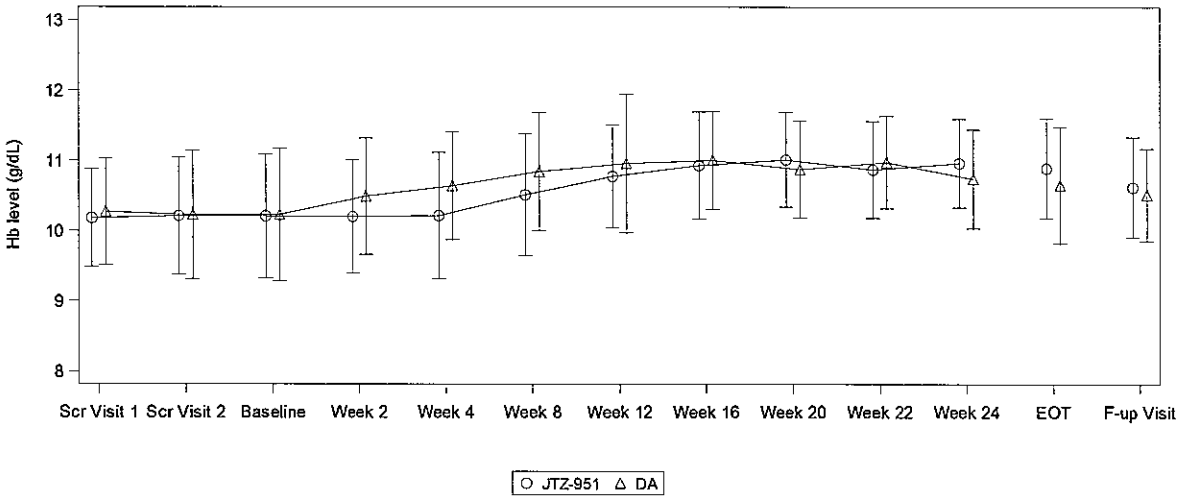


図 3 MBA4-4 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
DA：ダルベポエチン アルファ
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値

投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.3 図 9

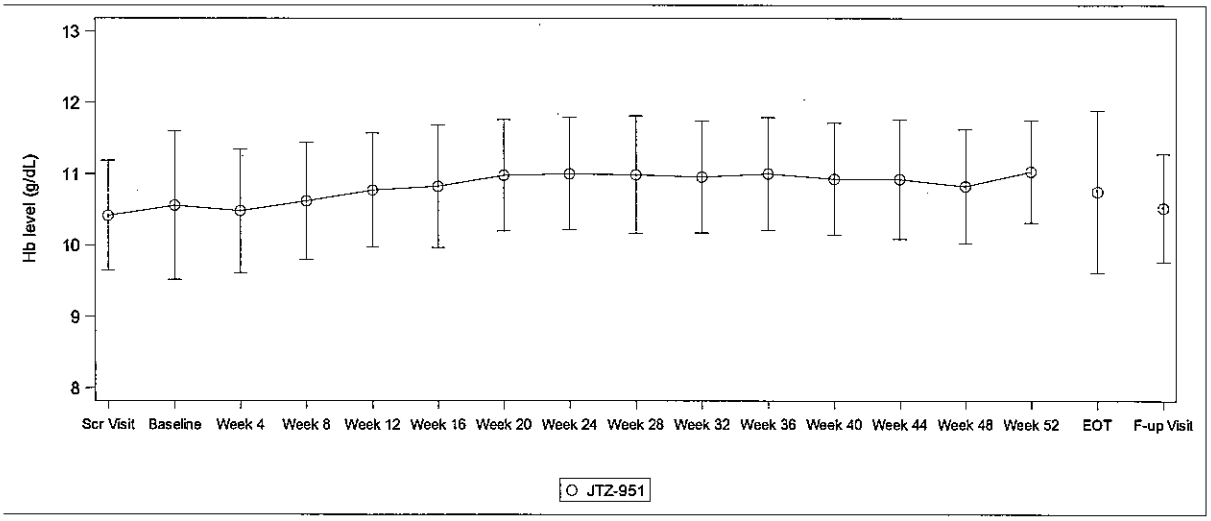


図 4 MBA4-1 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 52 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.3 図 10

2.5.4.5.2 腹膜透析患者に対する維持効果

「2.5.4.3.2 項」に記載のとおり，保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）の結果に基づき，PD 患者に対する初回用量及び維持用量を設定し，第 III 相臨床試験（MBA4-3 試験）を実施した。

PD 患者の維持効果を表 21 に示した。

MBA4-3 試験では，腎性貧血を伴う PD 患者（41 名）を対象に，初期投与期（4 週間）に本剤の初回用量を投与し，その後の維持投与期（48 週間）に Hb 濃度を指標に維持用量（1 日 1 回 1～8 mg）を調節しながら，本剤を長期投与した。本剤の総投与期間は，初期投与期を含め，52 週間とした。その結果，本剤投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内を推移した（図 5）。24 週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）の平均 Hb 濃度は 11.08 g/dL（95% CI：10.83～11.34 g/dL），評価期間での平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率は 84.2%，評価期間での平均処方量は 3.76 mg/日であった。52 週間投与時の評価期間（Week 48～Week 52）の平均 Hb 濃度は 10.85 g/dL（95% CI：10.66～11.03 g/dL），平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率は 96.9%，平均処方量は 3.09 mg/日であり，24 週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）の値と同程度であった。また，24 週間投与時の投与終了時期（投与終了時評価とその 2 時点前の Hb 濃度，又は投与終了時評価とその 1 時点前の Hb 濃度）の平均 Hb 濃度及び平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率はそれぞれ 24 週間投与時の評価期間の値と同程度であった。さらに，52 週間投与時の投与終了時期（投与終了時評価とその 1 時点前の Hb 濃度）の平均 Hb 濃度及び平均 Hb 濃度の管理目標値の達成率はそれぞれ 52 週間投与時の

評価期間の値と同程度であった。

以上より，MBA4-3 試験にて，腎性貧血を伴う PD 患者を対象に，初期投与期終了後の維持投与期に，Hb 濃度を指標に維持用量（1 日 1 回 1～8 mg）を適宜調節しながら本剤を投与した場合，Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移し，本剤の維持効果が認められた。また，JTZ-951 による維持効果は，24 週間投与時と同程度の処方量で，52 週間の長期投与時も持続した。

表 21 PD 患者の維持効果（MBA4-3 試験，FAS）

計画書番号	投与群		評価期間				投与終了時期		
			例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	平均 Hb 濃度管理目標値達成率	処方量 (mg/日)	例数	平均 Hb 濃度 (g/dL)	平均 Hb 濃度管理目標値達成率
				平均値 [95% CI]	割合（%）(被験者数)	平均値±標準偏差		平均値 [95% CI]	割合（%）(被験者数)
MBA4-3	本剤投与群 (N＝41)	24 週	38 名	11.08 [10.83～11.34]	84.2% (32 名)	3.76 ± 2.09	41 名	11.04 [10.80～11.28]	85.4% (35 名)
		52 週	32 名	10.85 [10.66～11.03]	96.9% (31 名)	3.09 ± 1.82	41 名	10.78 [10.56～10.99]	92.7% (38 名)

Source：CTD2.7.3 表 68，表 69

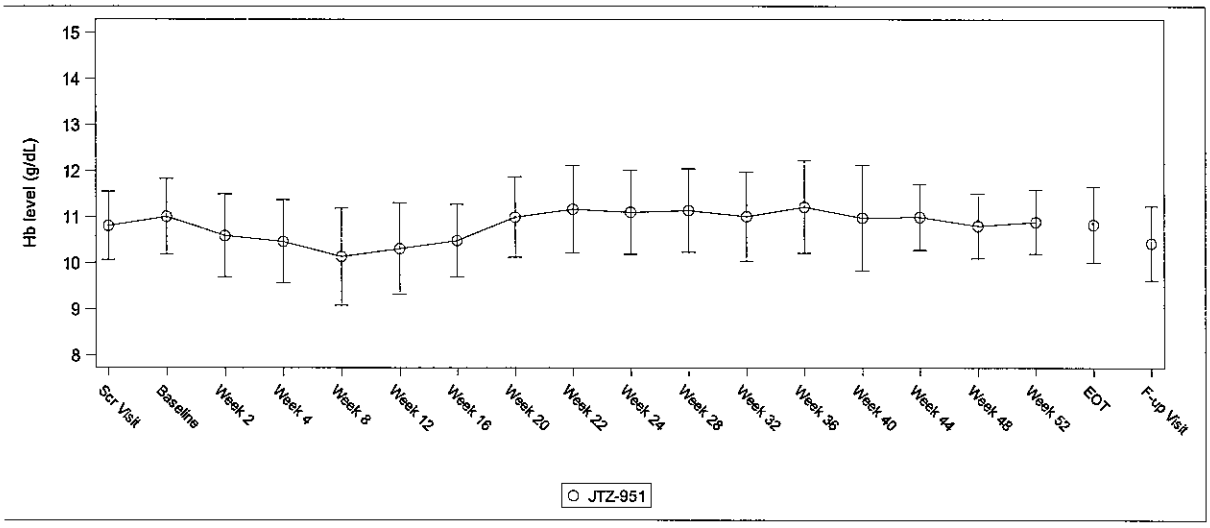


図 5 MBA4-3 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 52 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.3 図 11

2.5.4.5.3 血液透析患者に対する維持効果

HD 患者の維持効果を表 22 に示した。

後期第II相臨床試験（MBA3-2試験，MBA3-3試験）の継続投与期には，初期投与期（6週間）終了後の腎性貧血を伴うHD患者に対して，Hb濃度が管理目標値内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下）を維持するよう，Hb濃度を指標に本剤の用量（用量範囲：2～8 mg）を調節し，本剤の24週間投与における維持効果及び維持用量を探索的に検討した。いずれの試験でも，継続投与開始後のHb濃度は管理目標値内を推移した。なお，継続投与期に本剤2 mg/日の用量でHb濃度が12.0 g/dLを超える値を示した被験者が認められたことを踏まえ，第III相臨床試験（MBA4-5試験，MBA4-6試験，MBA4-2試験）の維持用量は1～8 mg/日に設定した。

MBA4-5試験では，ESA治療中の腎性貧血を伴うHD患者を対象にダルベポエチン アルファを対照とした二重盲検下で，初期投与期（4週間）に治験薬の初回用量を投与し，その後の維持投与期（20週間）にHb濃度を指標に維持用量（本剤：1日1回1～8 mg，ダルベポエチン アルファ：週に1回5～60 μg）を調節しながら，治験薬を投与した。治験薬の総投与期間は，初期投与期を含め，24週間とした。その結果，本剤投与開始後のHb濃度は管理目標値内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）を推移した（図 6）。PPSを用いた主要評価項目である評価期間（Week 20～Week 24）の平均Hb濃度は，本剤投与群で10.73 g/dL（95% CI：10.56～10.91 g/dL），ダルベポエチン アルファ投与群で10.85 g/dL（95% CI：10.72～10.98 g/dL），両投与群の差は−0.12 g/dL（95% CI：−0.33～0.10 g/dL）であり，両投与群の差の95% CIの下限が事前に設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，ダルベポエチン アルファに対する本剤の非劣性が示された。PPSの本剤投与群の評価期間での平均Hb濃度の管理目標値の達成率は78.2%，評価期間での平均処方量は4.30 mg/日であった。また，本剤投与群の投与終了時期（投与終了時評価とその2時点前のHb濃度，又は投与終了時評価とその1時点前のHb濃度）の平均Hb濃度は10.70 g/dL（95% CI：10.52～10.88 g/dL）で評価期間の平均Hb濃度と同程度であり，平均Hb濃度の管理目標値の達成率は77.9%であった。MBA4-5試験の分析感度の検討はCTD2.7.3.3.2.6項に記載した。

MBA4-6試験では，ESA未治療の腎性貧血を伴うHD患者を対象に，初期投与期（4週間）に本剤の初回用量を投与し，その後の維持投与期（20週間）にHb濃度を指標に維持用量（1日1回1～8 mg）を調節しながら，本剤を24週間投与した。また，MBA4-2試験では，ESA治療中の腎性貧血を伴うHD患者を対象に，MBA4-6試験と同様の用法及び用量で本剤を長期投与（52週間）した。その結果，いずれの試験でも本剤投与開始後のHb濃度は管理目標値内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）を推移した（MBA4-6試験：図 7，MBA4-2試験：図 8）。24週間投与時における評価期間（Week 20～Week 24）の平均Hb濃度はMBA4-6試験で11.07 g/dL（95% CI：10.79～11.36 g/dL），MBA4-2試験で10.91 g/dL（95% CI：10.76～11.06 g/dL）であった。評価期間での平均Hb濃度の管理目標値の達成率は，MBA4-6試験で75.8%，MBA4-2試験で77.7%であった。評価期間での平均処方量は，MBA4-6試験3.31 mg/日，MBA4-2試験で3.73 mg/日であった。

また，MBA4-2試験の52週間投与時の評価期間（Week 48～Week 52）の平均Hb濃度は10.87 g/dL（95% CI：10.73～11.01 g/dL），平均Hb濃度の管理目標値の達成率は81.4%，平均処方量は3.29 mg/日であり，24週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）の値と同程度であった。MBA4-6試験の投与終了時期（投与終了時評価とその1時点前のHb濃度，又は投与終了時評価のHb濃度）の平均Hb濃度及び平均Hb濃度の管理目標値の達成率は，それぞれ評価期間の値と同程度であった。MBA4-2試験の投与終了時期の平均Hb濃度及び平均Hb濃度の管理目標値の達成率は，それぞれ

52 週間投与時の評価期間の値と同程度であった。

以上より，第 III 相臨床試験（MBA4-5 試験，MBA4-6 試験，MBA4-2 試験）にて，腎性貧血を伴う HD 患者を対象に，初期投与期終了後の維持投与期に，Hb 濃度を指標に維持用量（1 日 1 回 1～8 mg）を適宜調節しながら本剤を投与した場合，Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）を推移した。本剤の 24 週間投与時に維持効果が認められ，その効果にダルベポエチン アルファに対する本剤の非劣性が認められた。また，本剤による維持効果は，24 週間投与時と同程度の処方量で，52 週間の長期投与時も持続した。

表 22 HD 患者の維持効果（MBA4-5 試験，MBA4-6 試験，MBA4-2 試験，FAS）

計画書番号	投与群		評価期間				投与終了時期		
			例数	平均 Hb 濃度（g/dL）	平均 Hb 濃度管理目標値達成率	処方量*1（mg/日）	例数	平均 Hb 濃度（g/dL）	平均 Hb 濃度管理目標値達成率
				平均値 [95% CI]	割合（%）（被験者数）	平均値±標準偏差		平均値 [95% CI]	割合（%）（被験者数）
MBA4-6	本剤投与群（N＝34）	FAS	33 名	11.07 [10.79～11.36]	75.8% (25 名)	3.31 ± 2.10	34 名	11.01 [10.69～11.32]	73.5% (25 名)
MBA4-2	本剤投与群（N＝136）	24 週 FAS	121 名	10.91 [10.76～11.06]	77.7% (94 名)	3.73 ± 2.46	--	--	--
		52 週 FAS	118 名	10.87 [10.73～11.01]	81.4% (96 名)	3.29 ± 2.36	136 名	10.72 [10.56～10.88]	76.5% (104 名)
MBA4-5	本剤投与群（N＝86）	PPS	78 名	10.73 [10.56～10.91]	78.2% (61 名)	4.30 ± 2.53	--	--	--
		FAS	79 名	10.73 [10.56～10.91]	78.5% (62 名)	4.26 ± 2.54	86 名	10.70 [10.52～10.88]	77.9% (67 名)
	DA 投与群（N＝86）	PPS	80 名	10.85 [10.72～10.98]	88.8% (71 名)	--	--	--	--
		FAS	--	--	--	--	86 名	10.84 [10.71～10.97]	88.4% (76 名)

DA：ダルベポエチン アルファ，--：算出せず
*1：MBA4-6 は 33 名，MBA4-2 の 24 週は 124 名，52 週は 118 名，MBA4-5 の PPS は 78 名，FAS は 79 名
Source：CTD2.7.3 表 75，表 76，表 77，CTD5.3.5.3-2 Table 13-7，CTD5.3.5.1-4 14.2.1.12

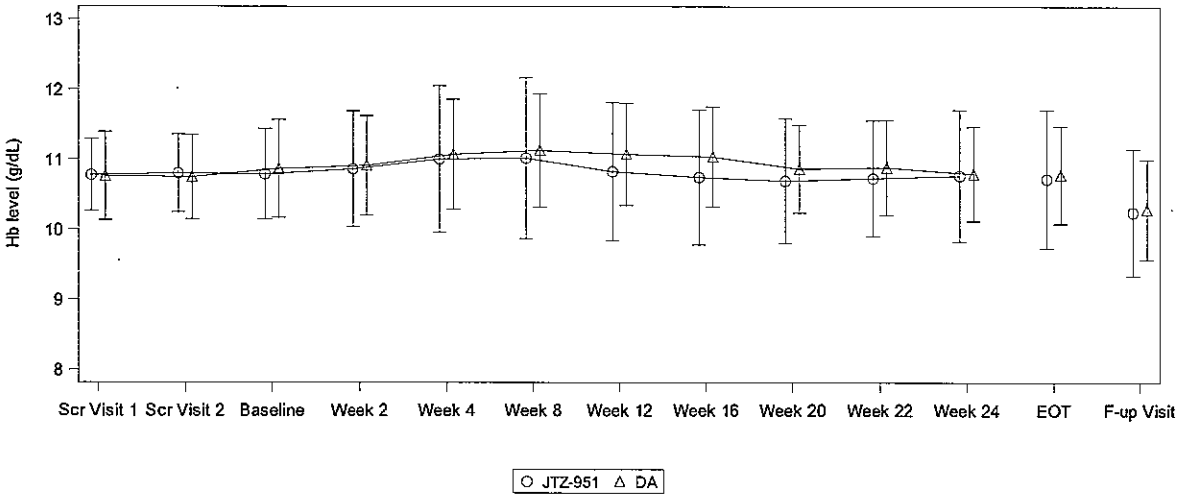


図 6　MBA4-5 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
DA：ダルベポエチン アルファ投与群
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.3 図 12

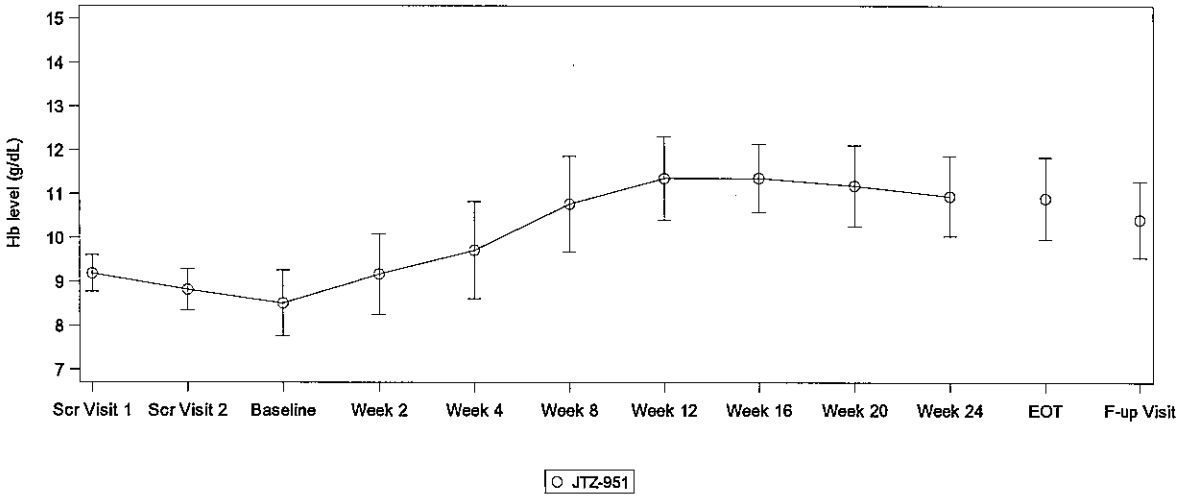


図 7　MBA4-6 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 24 の規定日から 7 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.3 図 13

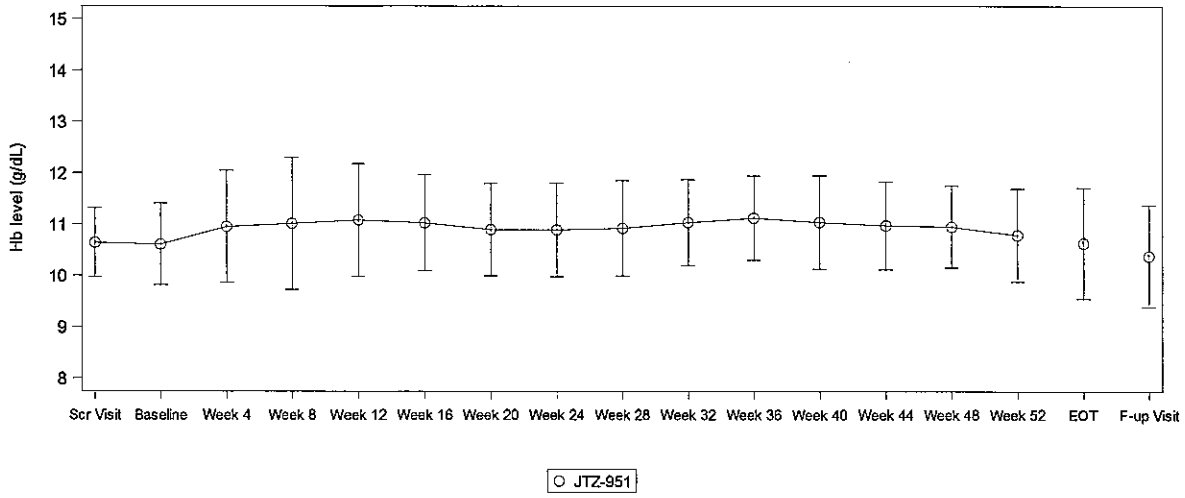


図 8　MBA4-2 試験の Hb 濃度の推移図（FAS）

平均値±標準偏差
Baseline の検査値：Week 0 で測定された検査値
投与完了例の EOT の検査値：Week 52 の規定日から 8 日後以前の最終検査値
投与未完了例の EOT の検査値：中止日から 3 日後以前の最終検査値
Source：CTD2.7.3 図 14

2.5.4.6 有効性に影響する因子

貧血改善効果，切替え効果，維持効果に対して，病期（保存期 CKD 患者，PD 患者［貧血改善効果を除く］，HD 患者）ごとに，性別，年齢，体重，CKD 原疾患，eGFRcreat（保存期 CKD 患者が対象），透析歴（PD 患者及び HD 患者が対象），intact-PTH，アルブミン，CRP 定量，投与前（ベースライン）の鉄関連検査値（TSAT，フェリチン，ヘプシジン）及び Hb 濃度，前治療 ESA の投与量，併用薬の有無（経口鉄剤，静注鉄剤，高リン血症治療薬［鉄含有製剤，ポリマー製剤，ランタン・Ca 製剤］，維持効果の評価のみ）を因子として層別解析を行った結果，有効性に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった（「CTD2.7.3.3.3 項」参照，層別因子のカテゴリーは「CTD2.7.3 表 26」参照）。

2.5.4.6.1 貧血改善効果

いずれの因子でも Week 4 の Hb 濃度の上昇量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，貧血改善効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

保存期 CKD 患者ではベースラインの Hb 濃度が高値を示すほど，Week 4 の Hb 濃度の上昇量が小さくなる傾向を認めた。しかしながら，いずれのカテゴリーでも Hb 濃度の上昇が認められた。

2.5.4.6.2 切替え効果

いずれの因子でも Week 4 の Hb 濃度の変化量（絶対値）に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，ESA からの切替え効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

保存期 CKD 患者では前観察期中に使用された ESA の使用量が多いほど Week 4 に Hb 濃度が低下し，HD 患者では前観察期中に使用された ESA の使用量が少ないほど Week 4 に Hb 濃度が上昇

する傾向にあった。しかしながら，いずれのカテゴリーでもWeek 4のHb濃度の変化量は±1.0 g/dL以内であり，ESAから本剤に切替え後もHb濃度は安定して維持されたことから，臨床的に意義のある差異ではないと考えられた。

2.5.4.6.3 維持効果

いずれの因子でも評価期間の平均 Hb 濃度に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなく，維持効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった。

前観察期中に使用されたESAの投与量が多いほど，評価期間の平均処方量が多くなる傾向にあったが，各ESAの投与量のいずれのカテゴリーでも本剤の用量を調節することにより，評価期間の平均 Hb 濃度は同程度であり，処方量に臨床的に意義のある差異ではないと考えられた。その他の因子では，評価期間の平均処方量に各因子の各カテゴリー間で大きな相違はなかった。

2.5.4.7 効能・効果，用法・用量

有効性及び安全性を検討した国内臨床試験成績より，本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように設定した。

2.5.4.7.1 効能又は効果

後期第II相臨床試験及び第III相臨床試験の結果から，保存期CKD患者，PD患者及びHD患者の腎性貧血に対して本剤の貧血改善効果，切替え効果及び維持効果が確認された。また，本剤の有効性は既存のESA（ダルベポエチン アルファ）と同等であった。このため，既存のESAと同様，「保存期慢性腎臓病患者」，「腹膜透析患者」，「血液透析患者」の腎性貧血を総称し，効能又は効果を「腎性貧血」とした。

2.5.4.7.2 用法・用量

2.5.4.7.2.1 用法

本剤を食後に単回経口投与した場合，食事の影響が認められ，JTZ-951 の吸収量は低下した（「2.5.3.3.1 項」を参照）。この結果に基づき，後期第II相臨床試験及び第III相臨床試験では，本剤を食前又は就寝前に投与することとし，有効性及び安全性を評価した。

以上より，本剤の用法は「食前又は就寝前に経口投与する」こととした。

2.5.4.7.2.2 初回用量

(1) 保存期CKD患者の初回用量

保存期CKD患者を対象とした後期第II相臨床試験（MBA3-1試験）のESA未治療患者の初期投与期(6週間)に，週あたりのHb濃度上昇速度の用量反応性が確認された。Hb濃度の上昇は2 mgの用量から認められた。医薬品[redacted]相談の結果も踏まえて，第III相臨床試験（MBA4-4試験，MBA4-1試験）では初期投与期（4週間）の初回用量を2 mg/日（1日1回2 mg）に設定した。

MBA4-4試験では，本剤投与群のESA未治療患者の初期投与期の週あたりのHb濃度上昇速度

は，0.079 g/dL/week（95% CI：0.033～0.125 g/dL/week）であり，貧血改善効果が確認された。本剤投与群の ESA 未治療患者の Week 4 の Hb 濃度変化量は 0.32 g/dL（95% CI：0.13～0.51 g/dL）であった。

MBA4-1 試験でも ESA 未治療患者で本剤の貧血改善効果が確認された（Week 4 の Hb 濃度変化量：0.42 g/dL，95% CI：0.22～0.61 g/dL）。

MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験にて，本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL を超える患者は認められなかった。また，いずれの試験でも初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より，ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象に，本剤を 1 日 1 回 2 mg 投与した場合，貧血改善効果が認められ，初期投与期の安全性にも問題は認められなかったことから，2 mg の用量は初回用量として妥当であることが確認された。したがって，保存期 CKD 患者の初回用量は，「1 回 2 mg を 1 日 1 回」と設定した。

(2) PD 患者の初回用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）の結果，及び医薬品[redacted]相談の結果を踏まえ，PD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MBA4-3 試験）では初期投与期（4 週間）の初回用量を 2 mg/日に設定した。

MBA4-3 試験では，ESA 未治療の PD 患者（1 名）の Week 4 の Hb 濃度の変化量は 0.7 g/dL であり，Hb 濃度の上昇が認められた。ESA 未治療の PD 患者（1 名）の Week 4 の Hb 濃度の変化量は，ESA 未治療の保存期 CKD 患者と大きな違いはなかった（「2.5.4.3.1 項」参照）。ESA 治療中の PD 患者（MBA4-3 試験）の Week 4 までの Hb 濃度の変化量及び Ret 数の Week 0 補正 AUEC を，ESA 治療中の保存期 CKD 患者（MBA4-4 試験）と比較したところ，PD 患者での本剤 2 mg/日の造血作用は，保存期 CKD 患者での本剤 2 mg/日と明らかな違いはないと考えられた（「CTD2.7.3.3.2.2.2.3 項」参照）。したがって，保存期 CKD 患者と同じ用法用量により，ESA 未治療の PD 患者でも本剤の貧血改善効果が期待できると考えられた。

以上より，PD 患者の貧血改善効果を目的とした初回用量は，保存期 CKD 患者と同様に，「1 回 2 mg を 1 日 1 回」と設定した。

(3) HD 患者の初回用量

HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-2 試験）の ESA 休薬患者の初期投与期（6 週間）に，週あたりの Hb 濃度上昇速度の用量反応性が確認された。Hb 濃度の上昇は 4 mg の用量から認められた。医薬品[redacted]相談の結果も踏まえて，ESA 未治療の HD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MBA4-6 試験）では初期投与期（4 週間）の初回用量を 4 mg/日（1 日 1 回 4 mg）に設定した。

MBA4-6 試験では，初期投与期の週あたりの Hb 濃度上昇速度は 0.302 g/dL/week（95% CI：0.239～0.365 g/dL/week）であり，本剤の貧血改善効果が確認された。また，Week 4 の Hb 濃度の変化量は 1.21 g/dL（95% CI：0.87～1.55 g/dL）であった。Week 4 の Hb 濃度変化量が 2.0 g/dL を超える患者が 26.5%（9/34 名）に認められたものの，いずれの患者でも副作用の発現はなく，初期投

与期の安全性に問題はないことが確認された。

以上より，ESA 未治療の HD 患者に本剤を 1 日 1 回 4 mg 投与した場合，貧血改善効果が認められ，安全性にも問題は認められなかった。したがって，HD 患者の初回用量は，「1 回 4 mg を 1 日 1 回」と設定した。

2.5.4.7.2.3 ESA からの切替え初回用量

(1) 保存期 CKD 患者の切替え初回用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）の ESA 治療患者では，初期投与期（6 週間）に ESA から切替え後の Hb 濃度の推移及びエンドポイントの Hb 濃度（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均値）がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合から，2 mg 投与群及び 4 mg 投与群で ESA からの切替え後の Hb 濃度の維持が確認された。医薬品[redacted]相談の結果も踏まえ，第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験，MBA4-1 試験）では初期投与期（4 週間）の ESA からの切替え初回用量を 2 mg/日（1 日 1 回 2 mg）に設定した。

MBA4-4 試験では，本剤投与群の ESA 治療患者の Week 4 の Hb 濃度変化量は−0.26 g/dL（95% CI：−0.45～−0.08 g/dL），Week 4 の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 87.7%であり，ESA からの切替え後の Hb 濃度が維持され，切替え効果が確認された。

MBA4-1 試験でも ESA 治療患者で本剤の切替え効果が確認された（Week 4 の Hb 濃度変化量：−0.32 g/dL，95% CI：−0.47～−0.17 g/dL，Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合：83.0%）。

MBA4-4 試験，MBA4-1 試験ともに ESA からの切替え後，初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より，ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象に本剤を 1 日 1 回 2 mg 投与した場合，ESA から切替えた後の Hb 濃度の維持が確認され，初期投与期の安全性にも問題は認められなかったことから，2 mg の用量は切替え初回用量として妥当であることが確認された。したがって，保存期 CKD 患者の ESA からの切替え初回用量は，「1 回 2 mg を 1 日 1 回」と設定した。

(2) PD 患者の切替え初回用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験）の結果，及び医薬品[redacted]相談の結果を踏まえ，PD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MBA4-3 試験）では初期投与期（4 週間）の初回用量を 2 mg/日（1 日 1 回 2 mg）に設定した。

MBA4-3 試験では，ESA 治療中の PD 患者の Week 4 の Hb 濃度変化量は−0.58 g/dL（95% CI：−0.79～−0.36 g/dL），Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 77.5%であり，ESA からの切替え後の Hb 濃度が維持され，本剤の切替え効果が確認された。

MBA4-3 試験で ESA からの切替え後，初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より，PD 患者を対象に，本剤を 1 日 1 回 2 mg 投与した場合，ESA から本剤に切替えた後の Hb 濃度の維持が確認され，初期投与期の安全性にも問題は認められなかったことから，2 mg の用量は初回用量として妥当であることが確認された。したがって，PD 患者の ESA からの切替え初回用量は，「1 回 2 mg を 1 日 1 回」と設定した。

(3) HD 患者の切替え初回用量

HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-3 試験）の ESA 治療患者の初期投与期（6 週間）に ESA から切替え後の Hb 濃度の推移及びエンドポイントの Hb 濃度（投与終了時評価と投与終了時評価の 1 時点前の平均値）がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合から，4 mg 投与群で ESA からの切替え後の Hb 濃度の維持が確認された。第 III 相臨床試験（MBA4-5 試験，MBA4-2 試験）では初期投与期（4 週間）の ESA からの切替え初回用量を 4 mg/日（1 日 1 回 4 mg）に設定した。

MBA4-5 試験では，本剤投与群の Week 4 の Hb 濃度変化量は 0.21 g/dL（95% CI：0.04～0.39 g/dL），Week 4 の Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合は 80.2%であり，ESA からの切替え後の Hb 濃度が維持され，切替え効果が確認された。

MBA4-2 試験でも本剤の切替え効果が確認された（Week 4 の Hb 濃度変化量：0.34 g/dL, 95% CI：0.18～0.50 g/dL，Hb 濃度がベースライン±1.0 g/dL 以内を達成した患者の割合：70.6%）。

MBA4-5 試験，MBA4-2 試験ともに ESA からの切替え後，初期投与期の安全性に問題は認められなかった。

以上より，ESA 治療中の HD 患者を対象に本剤を 1 日 1 回 4 mg 投与した場合，ESA から切替えた後の Hb 濃度の維持が確認され，初期投与期の安全性にも問題は認められなかったことから，4 mg の用量は切替え初回用量として妥当であることが確認された。したがって，HD 患者の ESA からの切替え初回用量は，「1 回 4 mg を 1 日 1 回」と設定した。

2.5.4.7.2.4 維持用量と用量調整

(1) 維持用量

保存期 CKD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験），ESA 休薬後の HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-2 試験），ESA 治療中の HD 患者を対象とした後期第 II 相臨床試験（MBA3-3 試験）では，初期投与期（6 週間）後の継続投与期（24 週間）に，Hb 濃度を指標に維持用量（1 日 1 回 2～8 mg）を調節しながら本剤を投与した。いずれの試験でも，本剤の継続投与開始後の Hb 濃度は管理目標値内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を推移し，かつ安全性にも問題がないことが確認された。継続投与期に 2 mg/日の用量で Hb 濃度が 12.0 g/dL を超える値を示した被験者が認められたことを踏まえ，第 III 相臨床試験では，維持投与期における維持用量を 1 日 1 回 1～8 mg と設定した。

保存期 CKD 患者を対象にした MBA4-4 試験及び MBA4-1 試験，PD 患者を対象にした MBA4-3 試験，HD 患者を対象にした MBA4-5 試験，MBA4-6 試験及び MBA4-2 試験の合計 6 試験の第 III 相臨床試験を実施し，維持効果を検討した。Hb 濃度の管理目標値は，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，Hb 濃度を指標に本剤の維持用量を調節しながら，本剤を 24 週間又は 52 週間投与した。

いずれの試験でも評価期間（24 週間投与時：Week 20～Week 24，52 週間投与時：Week 48～Week 52）の平均 Hb 濃度は 11.0 g/dL 前後を示し，かつ平均 Hb 濃度の 95% CI は 10.0～12.0 g/dL

の範囲内であった。また，投与終了時期の平均 Hb 濃度も同様であった。

MBA4-4 試験では保存期 CKD 患者を対象に非盲検下で，MBA4-5 試験では HD 患者を対象に二重盲検下で，ダルベポエチン アルファを対照として治験薬を 24 週間投与した。評価期間（Week 20～Week 24）の平均 Hb 濃度（PPS）の群間差（本剤投与群－ダルベポエチン アルファ投与群）は，MBA4-4 試験で 0.09 g/dL（95% CI：−0.07～0.26 g/dL），MBA4-5 試験で−0.12 g/dL（95% CI：−0.33～0.10 g/dL）であった。平均 Hb 濃度の群間差の 95% CI の下限が事前に設定した非劣性マージン（MBA4-4 試験：−0.75 g/dL，MBA4-5：−1.0 g/dL）を上回ったことから，いずれの試験でもダルベポエチン アルファに対する本剤の非劣性が示された。

24 週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）の平均 Hb 濃度が管理目標値内の患者の割合は，保存期 CKD 患者で 89.4%～89.9%，PD 患者で 84.2%，HD 患者で 75.8%～78.5%であった。

以上より，いずれの病期においても，本剤の維持効果が認められた。なお，24 週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）での本剤の平均処方量は，保存期 CKD 患者で 2.84～2.96 mg/日，PD 患者で 3.76 mg/日，HD 患者で 3.31～4.26 mg/日であった。

保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-1 試験の 52 週間投与時の評価期間（Week 48～Week 52）の平均 Hb 濃度（10.95 g/dL）及び平均処方量（3.02 mg/日）はそれぞれ 24 週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）の値（平均 Hb 濃度：10.98 g/dL，平均処方量：2.84 mg/日）と同程度であった。PD 患者を対象とした MBA4-3 試験の 52 週間投与時の評価期間の平均 Hb 濃度（10.85 g/dL）及び平均処方量（3.09 mg/日）はそれぞれ 24 週間投与時の評価期間の値（平均 Hb 濃度：11.08 g/dL，平均処方量：3.76 mg/日）と同程度であった。HD 患者を対象とした MBA4-2 試験の 52 週間投与時の評価期間の平均 Hb 濃度（10.87 g/dL）及び平均処方量（3.29 mg/日）はそれぞれ 24 週間投与時の評価期間の値（平均 Hb 濃度：10.91 g/dL，平均処方量：3.73 mg/日）と同程度であった。いずれの病期でも本剤の平均処方量が増加することなく Hb 濃度維持効果が 52 週間投与時まで持続した。

後期第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験では，最高用量 8 mg/日の投与時を含め，試験期間を通じて安全性に問題は認められなかった。

以上より，保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者の維持投与期の維持用量は，初回用量による貧血改善効果若しくは ESA からの切替え初回用量による切替え効果を確認した上で，「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」と設定した。

(2) 用量調整

第 III 相臨床試験の維持投与期の用量調節は原則として 4 週ごとに Hb 濃度等を指標に判断し，表 23 の段階に基づき 1 段階ずつ本剤の維持用量を増減した。

表 23 用量調節表

段階	1	2	3	4	5
本剤の維持用量	1 mg	2 mg	4 mg	6 mg	8 mg

保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者のいずれの病期の患者においても，本剤の維持用量を適宜増減することで Hb 濃度は管理目標値内（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）を推移した。また，24 週間投与時の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は 1.1～2.0 回であり，いずれの病期でも少ない用量調節回数で Hb 濃度を管理目標値内にコントロール可能であった。MBA4-1 試験，MBA4-3 試験及び MBA4-2 試験の 52 週間投与時の Week 24～Week 52 の用量調節回数の平均値はすべて 1.5 回で，Week 0～Week 24 の用量調節回数の平均値 1.1～1.8 回と同程度であり，本剤の用量調節の頻度が増加することなく Hb 濃度維持効果が 52 週間投与時まで持続した。

2.5.4.7.3 用法及び用量に関する注意

第 III 相臨床試験の結果及び学会のガイドライン改訂等の最新情報を踏まえ，添付文書の「用法及び用量に関する注意」に以下の事項を記載することとした。

2.5.4.7.3.1 初回用量

保存期 CKD 患者及び PD 患者を対象とした第 III 相臨床試験では日本腎臓学会が 2012 年に策定した「CKD 診療ガイド 2012」[9]の ESA 投与開始基準を参考に，ESA 未治療患者の選択基準に「Hb 濃度 10.5 g/dL 以下」を設定した。HD 患者を対象とした第 III 相臨床試験で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 2015 年版[6]を参考に，ESA 未治療患者の選択基準に「Hb 濃度 10.0 g/dL 未満」を設定した。

第 III 相臨床試験開始後，日本腎臓学会から，「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018」[15]が発行され，保存期 CKD 患者の腎性貧血治療の目標 Hb 濃度は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満が推奨された。

以上より，ESA 未治療患者に対する貧血改善を目的とした本剤の初回用量の投与開始の目安は，学会のガイドライン等，最新の情報を参考にすることとした。

ESA 未治療の HD 患者を対象とした第 III 相臨床試験（MBA4-6 試験）では，一部の被験者では本剤の投与開始早期（Week 2）から貧血改善効果が認められた（「2.5.4.3.3 項」参照）。

以上より，本剤の投与開始早期から貧血改善効果が認められることがあるため，Hb 濃度を適切に管理するために，本剤投与時には Hb 濃度を 2 週から 4 週に 1 回確認し，「必要以上の造血作用が認められた場合は，減量又は休薬する等，適切な処置をとること。」とした。

2.5.4.7.3.2 ESA からの切替え初回用量

保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者のいずれの病期においても，Week 4 の Hb 濃度の変化量を指標とした本剤の切替え効果に明らかな影響を及ぼす因子は認められなかった（「2.5.4.6 項」参照）。各病期の ESA 治療患者の併合データセットを用いて，Week 4 の Hb 濃度の変化量を指標に，前観察期中の ESA の種類ごとの ESA 使用量及び換算 ESA 使用量（ダルベポエチン アルファ及びエポエチン ベータ ペゴルの使用量を rHuEPO の使用量に換算）を層別因子として部分集団解析を行った。いずれのカテゴリーでも Week 4 の Hb 濃度の変化量は±1.0 g/dL 以内であり，ESA から本剤に切替え後も Hb 濃度は安定して維持されており，前観察期中に使用された ESA の使用量は，本剤に切り替えた後の Hb 濃度に臨床的に意義のある差を及ぼさないと考えられた（「CTD2.7.3.3.3.2 項」参照）。

以上より，ESA から本剤に切り替える場合には，「切替え前の赤血球造血刺激因子製剤の種類，用法及び用量に関わらず，同一の投与量で切り替えること」とした。

2.5.4.7.3.3 用量調整

第 III 相臨床試験の維持投与期では，Hb 濃度等を指標に表 23 の段階に基づき本剤の維持用量を増減した結果，保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者のいずれの病期の患者においても，Hb

濃度を適切に管理することが可能であった（「2.5.4.5 項」参照」）。

したがって，本剤の維持用量の調節は，学会のガイドライン等の Hb 濃度の管理目標値や Hb 濃度の推移等を指標に行うこととした。本剤投与開始時に Hb 濃度に適度な上昇が認められなかった場合や，本剤投与開始後に Hb 濃度を目標範囲内に維持することが困難な場合等，維持用量の調節が必要な場合には，表 23 を参考に用量を増減し，「用量調整する場合には，原則として 1 段階ずつ行うこと。」とした。

第 III 相臨床試験の維持投与期での Hb 濃度は，本剤の維持用量を調節することで，管理目標値内を推移した（「2.5.4.5 項」参照）。保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験では，Week 12 以降の観察日で Hb 濃度が 12.0 g/dL 超の患者の割合は，本剤投与群で約 5%～7%（ダルベポエチン アルファ投与群で約 3%～12%）であった。また，HD 患者を対象とした MBA4-5 試験では，Week 12 以降の観察日で Hb 濃度が 12.0 g/dL 以上の患者の割合は，本剤投与群で約 6%～10%（ダルベポエチン アルファ投与群で約 4%～13%）であった（「CTD2.7.3.3.2.3.1.1 項」，「CTD2.7.3.3.2.3.3.1 項」参照）。一部の患者では Hb 濃度が目標範囲を上回り，本剤の維持用量の減量又は休薬がなされた。

Hb 濃度をより適切に管理するために，本剤の用量変更時には，Hb 濃度を 2 週から 4 週に 1 回確認し，「必要以上の造血作用が認められた場合は，減量又は休薬する等，適切な処置をとること」とした。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の対象とした臨床試験の概略

本剤の安全性評価の対象とした臨床試験は国内で実施した 13 試験及び米国で実施した QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］の合計 14 試験とした。14 試験のうち，表 24 に示した日本人 CKD 患者を対象にした後期第II相臨床試験[MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3]及び第III相臨床試験[MBA4-1, MBA4-2，MBA4-3，MBA4-4，MBA4-5，MBA4-6］の 9 試験を本剤の臨床的安全性の主要な評価対象とし，9 試験の各試験結果及びその併合解析結果を用いて安全性を評価した。安全性評価の対象としたその他の臨床試験の一覧を表 25 に示した。

表 24 臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の一覧

対象	実施国	治験の相	治験の種類	計画書番号
保存期 CKD 患者	日本	後期第 II 相	貧血改善／切替え／維持試験	MBA3-1
		第 III 相	比較試験 （貧血改善／切替え／維持）	MBA4-4
			長期投与試験	MBA4-1
PD 患者	日本	第 III 相	一般臨床試験	MBA4-3
HD 患者	日本	後期第 II 相	貧血改善／維持試験	MBA3-2
			切替え／維持試験	MBA3-3
		第 III 相	比較試験（切替え／維持）	MBA4-5
			貧血改善／維持試験	MBA4-6
			長期投与試験	MBA4-2

表 25 臨床的安全性評価の対象としたその他の臨床試験の一覧

対象	実施国	治験の相	治験の種類	計画書番号
保存期 CKD 患者	日本	前期第 II 相	貧血改善試験	MBA2-2
HD 患者	日本	第 I 相	臨床薬理試験	MBX1-2
		前期第 II 相	貧血改善試験	MBA2-1
健康成人	日本	第 I 相	単回及び反復投与試験	MBX1-1
	米国	第 I 相	QT/QTc 評価試験	AZ951-U-[redacted]-011

24 週以上の投与期間を設定し，臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の各試験結果及びその併合解析結果に加えて，日本人 CKD 患者を対象とし，6～8 週間の投与期間を設定して本剤の有効性及び安全性を探索的に検討した前期第 II 相臨床試験［MBA2-1，MBA2-2］，米国で健康成人男女を対象に実施した QT/QTc 評価試験［AZ951-U-[redacted]-011］の各試験結果を用いて本剤の臨床的安全性を評価した。

第 I 相臨床試験［MBX1-1，MBX1-2，AZ951-U-[redacted]-011］の全般的な安全性成績は CTD2.7.6.2,

2.7.6.5，2.7.6.11 項にそれぞれ示した。安全性評価の参考とした海外実施第 I 相臨床試験［AZ951-U-[redacted]-001，AZ951-U-[redacted]-002，AZ951-U-[redacted]-003，AZ951-U-12-004，AZ951-U-13-005，AZ951-U-15-009，AZ951-U-15-010］の安全性成績は CTD2.7.6.3，2.7.6.8，2.7.6.4，2.7.6.6，2.7.6.9，2.7.6.10，2.7.6.7 項に示した。

2.5.5.2 安全性の評価方法

2.5.5.2.1 安全性の解析対象集団

いずれの試験でも，治験薬が投与され，安全性に関する調査が少なくとも 1 回実施されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。

2.5.5.2.2 安全性の調査項目と評価基準

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験では，自覚症状，他覚所見，バイタルサイン，臨床検査，標準 12 誘導心電図，胸部 X 線検査，眼底検査を実施した。有害事象は治験薬との因果関係を 2 段階（関連あり，関連なし）で判定した。「関連あり」を副作用とした。調査項目及び有害事象の評価基準の詳細は「CTD2.7.4.1.1.2.3 項」に示した。

2.5.5.2.3 安全性併合解析

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の安全性解析対象集団の本剤投与群を用いて，長期投与時の有害事象，臨床検査，バイタルサイン，眼底検査に関して，9 試験の全期間（24～52 週間）の併合解析（以下，9 試験併合）と，病期別の併合解析（保存期 CKD 患者全期間併合，HD 患者全期間併合）を実施した。

加えて，初期投与期の有害事象に関して ESA 未治療若しくは休薬患者の貧血改善期の併合解析（貧血改善期併合），ESA 治療患者の切替え期の併合解析（切替え期併合）及び病期別の併合解析（保存期 CKD 患者貧血改善期併合，HD 患者貧血改善期併合，保存期 CKD 患者切替え期併合，HD 患者切替え期併合）を実施した。

2.5.5.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験及び前期第 II 相臨床試験の 2 試験は，腎性貧血を伴う日本人 CKD 患者（保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者）を対象に実施した。臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の主な選択基準を「CTD2.7.4 表 8」，主な除外基準を「CTD2.7.4 表 9」に示した。

9 試験併合では，男性が 59.9%（530/885 名），年齢の平均値は 66.8 歳，体重の平均値は 60.25 kg であった。CKD 原疾患は慢性糸球体腎炎が最も多く 31.5%（279/885 名）であり，次いで糖尿病性腎症が 30.1%（266/885 名）であった。保存期 CKD 患者併合の eGFRcreat の平均値は 17.54 mL/min/1.73 m^2 であった。PD 患者の膜透析歴の平均値は約 4.0 年であった。HD 患者併合の血液透析歴の平均値は約 7.7 年であった。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の人口統計学的特性及び基準値特性は市販後に使用が予想される患者集団（成人の腎性貧血を伴う保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者）とお

おむね一致していた。

2.5.5.4 全般的な曝露状況

臨床的安全性の主要な評価対象とした9試験のうち，後期第II相臨床試験［MBA3-1, MBA3-2, MBA3-3］では，本剤を固定用量で1日1回6週間投与した（初期投与期）後に，用量を調節しながら1日1回24週間投与した（継続投与期）。保存期CKD患者，PD患者及びHD患者を対象とした第III相臨床試験［MBA4-1，MBA4-4，MBA4-3，MBA4-2，MBA4-5，MBA4-6］では，固定用量（保存期CKD患者及びPD患者：2 mg，HD患者：4 mg）で1日1回4週間投与した（初期投与期）後に，用量を調節しながら1日1回20週間（MBA4-4試験，MBA4-5試験，MBA4-6試験）又は48週間（MBA4-1試験，MBA4-3試験，MBA4-2試験）投与した（維持投与期）。9試験併合で本剤の投与期間が24週以上の被験者は合計646名であった。

臨床的安全性の主要な評価対象とした9試験の併合では4 mgの処方が最も多く，次いで2 mgの処方が多かった。9試験併合では1日あたりの処方量の平均値は3.54 mgであった。保存期CKD患者全期間併合及びPD患者全期間では2 mgの処方が最も多く，次いで4 mgの処方が多かった。HD患者全期間併合では4 mgの処方が最も多く，次いで2 mgの処方が多かった。1日あたりの処方量の平均値は保存期CKD患者全期間併合では3.21 mg，PD患者全期間では3.21 mg，HD患者全期間併合では3.93 mgであった。

2.5.5.5 有害事象

2.5.5.5.1 有害事象の概観

9試験併合の有害事象の要約を表 26に示した。

9試験併合で死亡は0.8%（7/885名）に認められた。重篤な有害事象は17.1%（151/885名），重篤な副作用は1.2%（11/885名）に認められた。有害事象による中止は3.2%（28/885名）に認められた。有害事象は82.9%（734/885名），副作用は12.0%（106/885名）に認められた。高度な有害事象は2.8%（25/885名）に認められた。

表 26 有害事象の要約（9 試験併合）

項目	9 試験 併合 (N = 885)	保存期 CKD 患者 全期間併合 (N = 436)	PD 患者 全期間 (N = 42)	HD 患者 全期間併合 (N = 407)
有害事象	734 (82.9)	334 (76.6)	42 (100.0)	358 (88.0)
高度な有害事象	25 (2.8)	16 (3.7)	4 (9.5)	5 (1.2)
副作用	106 (12.0)	67 (15.4)	7 (16.7)	32 (7.9)
死亡	7 (0.8)	4 (0.9)	3 (7.1)	0 (0.0)
重篤な有害事象*1	151 (17.1)	66 (15.1)	18 (42.9)	67 (16.5)
重篤な副作用*1	11 (1.2)	8 (1.8)	0	3 (0.7)
有害事象による中止*2	28 (3.2)	14 (3.2)	1 (2.4)	13 (3.2)
副作用による中止*2	11 (1.2)	5 (1.1)	1 (2.4)	5 (1.2)

例数（%）
*1：死亡に至った有害事象を除く
*2：死亡に至った有害事象及び中止となったその他の重篤な有害事象を除く
Source：CTD2.7.4 表 13

2.5.5.5.2 有害事象の発現傾向

2.5.5.5.2.1 9 試験併合

9 試験併合で有害事象は 82.9%（734/885 名）に認められた。発現頻度が最も高い器官別大分類別の有害事象は「感染症および寄生虫症」が 46.6%（412/885 名）であった。5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎が 29.9%（265/885 名），下痢が 6.7%（59/885 名），挫傷が 6.6%（58/885 名），便秘が 5.3%（47/885 名），高血圧が 5.2%（46/885 名），嘔吐が 5.0%（44/885 名）であった。副作用は 12.0%（106/885 名）であった。発現頻度が最も高い器官別大分類別の副作用は「臨床検査」が 3.2%（28/885 名）であった。1%以上に発現した副作用は，高血圧が 1.6%（14/885 名），フィブリン D ダイマー増加が 1.1%（10/885 名）であった。

2.5.5.5.2.2 病期別の有害事象の発現

保存期 CKD 患者全期間併合で有害事象は 76.6%（334/436 名），副作用は 15.4%（67/436 名）に認められた。PD 患者全期間で有害事象は 100.0%（42/42 名），副作用は 16.7%（7/42 名）に認められた。HD 患者全期間併合で有害事象は 88.0%（358/407 名），副作用は 7.9%（32/407 名）に認められた。

保存期 CKD 患者全期間併合で 5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎が 23.9%（104/436 名），高血圧が 5.5%（24/436 名）であった。1%以上に発現した副作用は，高血圧が 1.8%（8/436 名），フィブリン D ダイマー増加が 1.4%（6/436 名）であった。

HD 患者全期間併合で 5%以上に発現した有害事象は，上咽頭炎が 37.6%（153/407 名），下痢及び挫傷が各 9.3%（38/407 名）シャント狭窄が 8.6%（35/407 名），嘔吐が 8.1%（33/407 名），上気道の炎症及び皮膚擦過傷が各 5.9%（24/407），背部痛が 5.4%（22/407 名），便秘，インフルエンザ及びシャント閉塞が各 5.2%（21/407 名）であった。1%以上に発現した副作用は，高血圧が 1.2%（5/407 名），便秘及びフィブリン D ダイマー増加が各 1.0%（4/407 名）であった。

PD 患者全期間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 名），腹膜炎が 16.7%（7/42 名），医療機器関連感染 14.3%（6/42 名）に認められた。腹膜透析に関連する事象を除き，PD 患者で特徴的に認められた有害事象はなかった。2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

2.5.5.5.2.3 固定用量投与時の用量間の比較

MBA3-1，MBA3-2 試験試験及び MBA3-3 試験の初期投与期（6 週間）の結果の要約を以下に示した。

(1) ESA 未治療の保存期 CKD 患者の初期投与期（MBA3-1 試験）

本剤投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，2 mg 投与群 24 名で鼻咽頭炎が 4 名（16.7%），下痢が 2 名（8.3%），4 mg 投与群 24 名で鼻咽頭炎が 3 名（12.5%），6 mg 投与群 23 名で高血圧が 3 名（13.0%）であった。プラセボ投与群 23 名で 2 名以上に発現した有害事象は認められなかった。本剤の各用量の投与群及びプラセボ投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

(2) ESA 治療中の保存期 CKD 患者の初期投与期（MBA3-1 試験）

本剤投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，6 mg 投与群 27 名で鼻咽頭炎が 5 名（18.5%），悪心が 3 名（11.1%），便秘が 2 名（7.4%）であった。プラセボ投与群 26 名で 2 名以上に発現した有害事象は認められなかった。本剤の各用量の投与群及びプラセボ投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

(3) ESA を休薬した HD 患者の初期投与期（MBA3-2 試験）

本剤投与群で 2 名以上に発現した有害事象は，2 mg 投与群で鼻咽頭炎が 4 名（16.7%），穿刺部位腫脹が 2 名（8.3%），4 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（12.5%），下痢，嘔吐が各 2 名（8.3%），6 mg 投与群で鼻咽頭炎が 3 名（13.0%）であった。本剤の各用量の投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

(4) ESA 治療中の HD 患者の初期投与期（MBA3-3 試験）

本剤投与群で2名以上に発現した有害事象は，2 mg投与群21名で鼻咽頭炎，便秘が各2名(9.5%)，4 mg 投与群 20 名で鼻咽頭炎が 3 名（15.0%），下痢が 2 名（10.0%），6 mg 投与群 22 名で鼻咽頭炎が 3 名（13.6%）であった。プラセボ投与群 22 名で 2 名以上に発現した有害事象は，鼻咽頭炎が 3 名（13.6%）であった。いずれの投与群でも，鼻咽頭炎の発現頻度が最も高かった。本剤の各用量の投与群及びプラセボ投与群で 2 名以上に発現した副作用は認められなかった。

(1)～(4)より，本剤の用量増加に応じて発現率が明らかに上昇する有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2.4 ダルベポエチン アルファとの比較

ダルベポエチン アルファを対照薬として24週間投与したMBA4-4試験及びMBA4-5試験の結果の要約を以下に示した。

(1) ESA未治療及びESA治療中の保存期CKD患者（MBA4-4試験）

有害事象は本剤投与群65.4%（70/107名），ダルベポエチン アルファ投与群82.6%（90/109名）に認められた。いずれかの投与群で5%以上の被験者に発現した有害事象のうち，ダルベポエチン アルファ投与群よりも本剤投与群で発現率が2倍以上高い有害事象はなかった。本剤投与群で2名以上に発現した副作用は高カリウム血症が2名（1.9%）であった。ダルベポエチン アルファ投与群では2名以上に発現した副作用はなかった。

(2) ESA治療中のHD患者（MBA4-5試験）

有害事象は本剤投与群87.4%（76/87名），ダルベポエチン アルファ投与群83.7%（72/86名）に認められた。いずれかの投与群で5%以上の被験者に発現した有害事象のうち，ダルベポエチン アルファ投与群よりも本剤投与群で発現率が2倍以上高い有害事象は嘔吐及び胃腸炎であった。嘔吐は本剤投与群で10.3%（9/87名），ダルベポエチン アルファ投与群で2.3%（2/86名）に認められた。胃腸炎は本剤投与群で5.7%（5/87名）に認められ，ダルベポエチン アルファ投与群では認められなかった。2名以上に発現した副作用は，本剤投与群でフィブリンDダイマー増加が2名（2.3%），ダルベポエチン アルファ投与群では網膜出血が2名（2.3%）であった。

(1)～(2)より，ダルベポエチン アルファ投与群に比較してMBA4-4試験及びMBA4-5試験で共通して本剤投与群で発現率が明らかに高い有害事象は認められなかった。

2.5.5.5.2.5 有害事象の重症度

9試験併合で高度の有害事象を発現した被験者は2.8%（25/885名），中等度の有害事象を発現した被験者は20.6%（182/885名），軽度の有害事象を発現した被験者は59.5%（527/885名）であった。2名以上に発現した高度の有害事象は高カリウム血症が0.5%（4/885名），うっ血性心不全，脳出血及び慢性腎臓病が各0.2%（2/885名）であった。最も発現頻度が高い中等度の有害事象は肺炎が1.1%（10/885名）であった。その他に1%以上に発現した中等度の有害事象は認められなかった。PD患者では35.7%（15/42名）で中等度の有害事象が認められた。PD患者で最も発現頻度が高い中等度の有害事象は腹膜炎が14.3%（6/42名）であった。

9試験併合で高度の副作用は死亡及び肺塞栓症が各0.1%（1/885名）に認められた。9試験併合，保存期CKD患者全期間併合，PD患者全期間，HD患者全期間併合で，重症度別の副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。

2.5.5.5.2.6 投与期間と有害事象との関連性

9試験併合の各時期の有害事象の発現率は，0～4週で27.9%（247/885名），4～12週で47.8%（420/879名），12～24週で53.3%（433/813名），24～36週で41.1%（311/756名），36～48週で

49.7%（150/302 名），48 週～で 37.1%（93/251 名）であった。投与期間が長くなることに伴う有害事象の発現率の増加は認められなかった。9 試験併合の全期間で発現率が 2%以上の有害事象に，その発現時期に明らかな偏りが認められた有害事象はなかった。また，本剤の投与期間が長くなることに伴い発現率が明らかに増加した有害事象はなかった。

9 試験併合の各時期の副作用発現率は，0～4 週で 3.6%（32/885 名），4～12 週で 4.3%（38/879 名），12～24 週で 3.2%（26/813 名），24～36 週で 2.6%（20/756 名），36～48 週で 0.3%（1/302 名），48 週～で 1.6%（4/251 名）であった。投与期間が長くなることに伴う副作用の発現率の増加は認められなかった。発現時期に明らかな偏りが認められた副作用及び本剤の投与期間が長くなることに伴い発現率が明らかに増加した副作用はなかった。

また，ESA 未治療若しくは休薬患者及び ESA 治療患者で全期間と比較して初期投与期（貧血改善期併合及び切替え期併合）に特徴的に認められた有害事象及び副作用はなかった。

2.5.5.5.2.7 用量と有害事象との関連性

9 試験併合の全期間で 2%以上に発現した有害事象に，本剤の用量の増加に伴う有害事象発現率の増加は認められなかった。また，本剤の用量の増加に伴い，事象別で発現率が明らかに増加した有害事象は認められなかった。9 試験併合で本剤の用量の増加に伴う副作用発現率の明らかな増加は認められなかった。また，本剤の用量の増加に伴い，事象別で発現率が明らかに増加した副作用は認められなかった。

2.5.5.5.2.8 症候群別有害事象の解析

本剤は HIF-PH 阻害剤であり，HIF の安定化を介して EPO の産生を誘導し，赤血球造血を亢進させる。本剤の非臨床試験及び臨床試験成績，並びに既存の ESA で報告されているリスクに基づき，血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象，心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象，高血圧に関連する有害事象，網膜及び脈絡膜に関連する有害事象，悪性腫瘍に関連する有害事象に注目し，発現状況を分析した。また，本剤の投与対象は CKD 患者であるため，腎機能障害に関連する有害事象にも注目し，発現状況を分析した（「CTD2.7.4.1.1.2.5 項，2.7.4.2.1.5 項」参照）。

(1) 血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象

9 試験併合で血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象は 8.6%（76/885 名）に認められた。1%以上に認められた有害事象はシャント狭窄が 4.1%（36/885 名），シャント閉塞が 2.4%（21/885 名）であった。副作用は 0.8%（7/885 名）に認められ，深部静脈血栓症が 0.2%（2/885 名），シャント閉塞，脳幹梗塞，冠動脈狭窄，末梢動脈閉塞性疾患，肺塞栓症が各 0.1%（1/885 名）であった。

(2) 心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象

9 試験併合で心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象は 6.8%（60/885 名）に認められた。心臓疾患及び脳血管障害に関連する有害事象の発現率は，いずれの事象も 1%未満であった。副作用は 0.7%（6/885 名）に認められ，心拡大が 0.2%（2/885 名），うっ血性心不全，冠動脈狭窄，脳幹梗塞，心肥大が各 0.1%（1/885 名）であった。

(3) 高血圧に関連する有害事象

9 試験併合で高血圧に関連する有害事象は 6.8%（60/885 名）に認められた。1%以上に認められた有害事象は高血圧が 5.2%（46/885 名），血圧上昇が 1.5%（13/885 名）であった。副作用は 2.1%（19/885 名）に認められ，高血圧が 1.6%（14/885 名），血圧上昇が 0.6%（5/885 名）であった。

(4) 網膜及び脈絡膜に関連する有害事象

9 試験併合で網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は 6.1%（54/885 名）に認められた。1%以上に認められた有害事象は網膜出血が 2.3%（20/885 名）であった。副作用は 1.1%（10/885 名）に認められ，網膜出血が 0.6%（5/885 名），黄斑浮腫が 0.2%（2/885 名），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，網膜血管瘤が各 0.1%（1/885 名）であった。

(5) 悪性腫瘍に関連する有害事象

9 試験併合で悪性腫瘍に関連する有害事象は 1.4%（12/885 名）に認められた。悪性腫瘍に関連する有害事象の発現率は，いずれの事象も 1%未満であった。副作用は骨癌が 0.1%（1/885 名）であった。

(6) 腎機能に関連する有害事象

腎機能に関連する有害事象は保存期 CKD 患者のみで認められ，保存期 CKD 患者全期間併合で 6.2%（27/436 名）に認められた。1%以上に認められた有害事象は慢性腎臓病が 3.0%（13/436 名），腎機能障害が 1.6%（7/436 名）であった。副作用は 0.7%（3/436 名）に認められ，腎機能障害，抗好中球細胞質抗体陽性血管炎，尿中蛋白陽性が各 0.2%（1/436 名）であった。

(1)～(6)のいずれの症候群及び各症候群の個別有害事象も，保存期 CKD 患者を対象とした MBA4-4 試験及び HD 患者を対象とした MBA4-5 試験で，ダルベポエチン アルファ投与群と比較して本剤投与群で発現率が明らかに高いものはなかった。

2.5.5.5.3 死亡

9 試験併合で死亡に至った有害事象は 0.8%（7/885 名）に認められ，硬膜下血腫，慢性腎臓病，死亡，形質細胞性骨髄腫，肺塞栓症，インフルエンザ性肺炎，視床出血が各 0.1%（1/885 名）であった。死亡と肺塞栓症は本剤との因果関係が「関連あり」と判断された。その他の死亡に至った有害事象と本剤との因果関係は否定された。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験以外の臨床試験で，死亡は認められなかった。

2.5.5.5.4 その他の重篤な有害事象

9 試験併合で重篤な有害事象は 17.1%（151/885 名）に認められた。1%以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎，シャント閉塞の各 1.1%（10/885 名）であった。

病期別では保存期 CKD 患者全期間併合で 15.1%（66/436 名），PD 患者全期間で 42.9%（18/42

名），HD 患者全期間で 16.5%（67/407 名）に重篤な有害事象が認められた。9 試験併合，保存期 CKD 患者全期間併合，HD 患者全期間併合の重篤な有害事象の発現率に大きな違いはなかった。また，重篤な有害事象の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。

保存期 CKD 患者併合で 1%以上に認められた重篤な有害事象は慢性腎臓病が 1.8%（8/436 名）であった。PD 患者で最も発現頻度が高い重篤な有害事象は腹膜炎が 16.7%（7/42 名）であり，次いでカテーテル留置部位感染が 7.1%（3/42 名）であった。HD 患者併合で 1%以上に認められた重篤な有害事象はシャント閉塞が 2.5%（10/407 名），肺炎が 1.5%（6/407 名），シャント狭窄が 1.0%（4/407 名）であった。

9 試験併合で重篤な副作用は 1.2%（11/885 名）に認められた。重篤な副作用の内訳は冠動脈狭窄，浮腫，抗好中球細胞質抗体陽性血管炎，肺炎，体液貯留，高カリウム血症，骨癌，脳幹梗塞，腎機能障害，深部静脈血栓症，末梢動脈閉塞性疾患が各 0.1%（1/885 名）であった。保存期 CKD 患者全期間併合では 1.8%（8/436 名），HD 患者全期間併合では 0.7%（3/407 名）に重篤な副作用が認められた。PD 患者全期間では重篤な副作用は認められなかった。各併合解析の区分で，重篤な副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。また，重篤な副作用の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。

前期第 II 相臨床試験のうち，日本人の保存期 CKD 患者を対象とした MBA2-2 試験で本剤投与群 22 名中に重篤な副作用として間質性肺疾患及び嘔吐が各 1 名に認められた。米国で実施した安全性評価の参考とした第 I 相臨床試験のうち，健康成人男女を対象とした AZ951-U-[redacted]-003 試験では重篤な副作用が本剤 100 mg 群の 10 名中 2 名（20.0%）に 3 件認められ，内訳は肺塞栓症が 2 件及び深部静脈血栓症が 1 件であった。その他に日本人を対象とした第 I 相臨床試験及び前期第 II 相臨床試験，米国で実施した第 I 相臨床試験で重篤な副作用は認められていない。

2.5.5.5.5 投与中止に至った有害事象

9 試験併合で投与中止に至った有害事象は 3.2%（28/885 名）に認められた。保存期 CKD 患者全期間併合では 3.2%（14/436 名），PD 患者全期間では 2.4%（1/42 名），HD 患者全期間併合では 3.2%（13/407 名）に投与中止に至った有害事象が認められた。各併合解析の区分で，投与中止に至った有害事象の発現率に大きな違いは認められなかった。また，投与中止に至った有害事象の発現時期に明らかな偏りは認められなかった。

9 試験併合で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，糖尿病網膜症，慢性腎臓病，発疹が各 0.2%（2/885 名）であった。保存期 CKD 患者併合で 2 名以上に認められた投与中止に至った有害事象は，糖尿病網膜症，慢性腎臓病が各 0.5%（2/436 名）であった。

9 試験併合で投与中止に至った副作用は 1.2%（11/885 名）であった。保存期 CKD 患者全期間併合では 1.1%（5/436 名），PD 患者全期間では 2.4%（1/42 名），HD 患者全期間併合では 1.2%（5/407 名）に投与中止に至った副作用が認められた。各併合解析の区分で，投与中止に至った副作用の発現率に大きな違いは認められなかった。また，投与中止に至った副作用の発現時期に明

らかな偏りは認められなかった。

9試験併合で2名以上に認められた投与中止に至った副作用は発疹が0.2%(2/885名)であった。

2.5.5.6 臨床検査値

9 試験併合で血液学的検査，血液生化学的検査値及び血液凝固線溶系検査に臨床上問題となる変動は認められなかった。

保存期CKD患者全期間併合で腎機能関連検査項目であるeGFRcreat及び尿蛋白／クレアチニン比に臨床上重要な変動は認められなかった。ダルベポエチン アルファを対照としたMBA4-4試験の eGFRcreat 及び尿蛋白／クレアチニン比の推移より，本剤投与に伴う腎機能への影響は認められなかった。

臨床的安全性の主要な評価対象とした9試験でVEGFに臨床上問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.7 バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

2.5.5.7.1 バイタルサイン

臨床的安全性の主要な評価対象とした9試験では，本剤投与群のバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数，体温及び体重）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。

2.5.5.7.2 心電図

臨床的安全性の主要な評価対象とした9試験で検討した結果，標準12誘導心電図に特筆すべき変動は認められなかった。

米国で健康成人男女を対象として実施したAZ951-U-[redacted]-011試験で，20 mg及び150 mgの本剤投与時に，QTcI間隔の延長は認められず，心室の再分極に問題となる兆候は認められなかった。

2.5.5.7.3 胸部X線検査及び眼底検査

臨床的安全性の主要な評価対象とした9試験の胸部X線検査及び眼底検査で本剤の投与に伴う異常の発現頻度の増加は認められなかった。

2.5.5.8 特別な被験者集団及び状況下における安全性

2.5.5.8.1 部分集団解析

2.5.5.8.1.1 内因性要因

9試験併合で2%以上に認められた有害事象及び全副作用の発現状況を性別，年齢，体重，CKD原疾患，透析歴，eGFRcreat，投与開始時Hb濃度，合併症により部分集団解析を実施した結果，本剤の安全性に影響する内因性要因は認められなかった。

2.5.5.8.1.2 外因性要因

外因性要因の検討は行わなかった。

2.5.5.8.2 薬物相互作用

2.5.5.8.2.1 併用薬が JTZ-951 の安全性に与える影響

JTZ-951 の薬物動態に対する代謝の寄与は小さいと考えられた。CKD 患者では JTZ-951 の薬物動態に対する腎排泄の寄与は小さいため，腎臓のトランスポーターを阻害する薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響は小さいと考えられた。BCRP 阻害作用を有する薬剤を併用した場合，JTZ-951 の薬物動態に影響を与える可能性が示唆された。しかしながら，曝露量の増加の程度は軽度であり，さらに本剤を投与する際は，Hb 濃度を指標に用量を調節するため，BCRP 阻害作用を有する薬剤と本剤の併用に臨床上問題はないと考えられた（「2.5.3.3.3.1 項」参照）。したがって，CYP 酵素を阻害又は誘導する薬剤，腎臓のトランスポーターを阻害する薬剤，BCRP を阻害する薬剤との併用が本剤の安全性に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

2.5.5.8.2.2 JTZ-951 が併用薬の安全性に与える影響

JTZ-951 が CYP 酵素及びトランスポーターを介した薬物相互作用を引き起こす可能性は低いと考えられた（「2.5.3.3.3.2 項」参照）。このため，本剤の併用がこれらの CYP 酵素及びトランスポーターの基質となる薬剤の安全性に及ぼす影響はほとんどないと考えられた。

2.5.5.8.3 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳中の被験者を対象とした臨床試験は実施していない。妊娠及び授乳中の使用における安全性の成績は得られていない。

非臨床試験の結果より，本剤は催奇形性を誘発する可能性は低いものの，着床率や胎児の生育・生存に影響を及ぼす恐れがある（「CTD2.6.6.6 項」参照）。このため，妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する本剤の投与を避ける必要がある。また，妊娠する可能性がある女性に対して，本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間，避妊するよう指導する必要がある。

非臨床試験の結果より，本剤は乳汁中に移行することが報告されている（「CTD2.6.4.6.4 項」参照）。加えて，本剤の出生児の発育への影響が否定できない（「CTD2.6.6.6.3 項」参照）。したがって，授乳婦は本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間，授乳を避ける必要がある。

2.5.5.8.4 過量投与に対する対応，依存性，反跳現象，乱用を誘発する可能性

臨床試験で本剤の意図的な過量投与は認められていない。臨床試験では誤用による偶発的な過量投与が発生したが，過量投与に応じた有害事象は認められなかった。本剤を過量投与した場合，過剰な赤血球造血が生じるおそれがあるため，過度に Hb 濃度が高くなった場合，あるいは急激な Hb 濃度の上昇が認められた場合には，本剤を休薬する必要がある。本剤は血液透析によって除去されない。

現在までに依存性，反跳現象，乱用の報告はない。

2.5.5.8.5 世界における市販後使用経験

本剤は国内外を問わず未承認の薬剤であることから，市販後の使用経験はない。

2.5.5.9 非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察

非臨床試験成績から得られた安全性情報に関する考察は「CTD2.4.5.3 項」，「CTD2.4.5.4 項」に記載した。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

腎性貧血の定義と病態の詳細は「2.5.1.2.1 項」に，腎性貧血の疫学的情報の詳細は「2.5.1.2.2 項」に，それぞれ記載した。

腎性貧血とは，腎臓において Hb 濃度の低下に見合った十分量の EPO が産生されないことによって引き起こされる貧血であり，貧血の主因が腎障害以外に求められないものと定義される[6]。腎機能障害により，酸素濃度低下に応じた EPO が腎臓で産生されないことがその主たる要因と考えられている[7]。その他の要因としては，血中ヘプシジン上昇を介した鉄利用能の低下，腎機能低下に伴う尿毒症等による赤血球寿命の短縮，食事制限に伴う低栄養による鉄やビタミン不足による赤血球産生障害，さらには HD 患者における血液透析療法時の回路内残血等さまざまな因子の関与が想定されている[6]。

腎性貧血は CKD 患者の深刻な合併症の一つである。透析導入前の保存期 CKD 患者では，CKD ステージ G3 付近から貧血の有病率が増加し，CKD ステージ G4，G5 とステージが進行するにつれて急激に有病率が増加する[10]。なお，ESA 治療を受けている患者の割合も CKD ステージの進行に伴い増加しており[11]，HD 及び PD 施行中の CKD 患者では，その大部分が ESA 治療を受けている[12]。腎性貧血による酸素供給不足は，臓器でのエネルギー産生を低下させ，日常生活での運動機能や活動性の低下を招き，QOL の低下を来す。さらに大規模な観察研究から，貧血は CKD の進展や心不全の独立した危険因子であると知られている[8]。

2.5.6.1.2 現行の治療

腎性貧血に対する主な治療と問題点の詳細は「2.5.1.2.4 項」に記載した。

腎性貧血に対する第一選択は ESA である。既存の ESA は，rHuEPO 製剤及び持続型 ESA に分類される。ESA による腎性貧血の治療開始時の用量は他の ESA 前治療の有無によって選択される。ESA 未治療患者では貧血の是正（Hb 濃度の上昇）の程度を，ESA 治療患者で ESA の種類を切替えた場合は Hb 濃度の推移を観察しながら，効果不十分と判断された場合には徐々に投与量を漸増させる治療方法が一般的となっている。Hb 濃度が治療目標値に達した後は，長期的な目標 Hb 濃度の維持を目的として ESA の投与量を適宜調整する。また，腎性貧血治療では鉄欠乏の評価と，それに基づく適切な鉄補充も重要であり，ESA により鉄欠乏状態に至った場合は鉄補充療法が推奨されている[6]。

いくつかの観察研究において，Hb 濃度と死亡率の負の相関関係及び Hb 濃度と QOL の正の相関関係が示されており[16, 17, 18, 19]，Hb 濃度を上昇させることで QOL が改善することが報告されている[20, 21, 22, 23]。したがって，既存の ESA による腎性貧血の治療介入は医療上の意義が高い。一方，無作為化比較試験を含む臨床試験において，高い Hb 濃度を目指した外因性 EPO による ESA 治療は，死亡と心血管イベント発生等のリスクを増大させる可能性が指摘されている[24, 25, 26]。また，CHOIR 試験の二次解析の結果から，rHuEPO の高用量使用が予後悪化に関連する因子と報告されている[27, 28]。その他に，鉄利用障害があると考えられる CKD 患者では，体内には十分量の鉄が貯蔵されているにも関わらず，ESA 治療による赤血球造血亢進状態の際に Hb

合成に利用可能な十分量の鉄の供給が追い付かず，十分な治療効果を発揮できないこともある。加えて，既存のESAは外因性EPOを注射剤で投与するため，抗EPO抗体産生を伴う赤芽球癆の副作用やESA（注射剤）特有の諸問題（注射時疼痛，薬剤管理の煩雑さ［冷所保存，医療廃棄物，複数の規格が必要であること等］，感染リスク等）[6, 29, 30, 31]が存在する。

したがって，注射剤特有の諸問題を解決し，低酸素に対する生体応答を利用して，内因性EPO産生を誘導させることに加えて体内での鉄利用能も亢進させる薬剤は，既存のアンメットメディカルニーズを充足する新規腎性貧血治療薬として期待される。

2.5.6.2 ベネフィット

2.5.6.2.1 本剤はいずれの病期（保存期CKD，腹膜透析及び血液透析）の腎性貧血患者においても目標Hb濃度に即した貧血治療を実現できる

1) ESA未治療の腎性貧血患者に対し，それぞれの病期で単一の初回用量で貧血改善効果を示す

第III相臨床試験の初期投与期（4週間）では，ESA未治療患者の初回用量を，保存期CKD患者及びPD患者では2 mgを1日1回，HD患者では4 mgを1日1回と設定して固定用量で実施した。

ESA未治療のCKD患者に対して，本剤の初回用量を4週間投与した際のWeek 4のHb濃度変化量は，保存期CKD患者を対象としたMBA4-4試験で0.32 g/dL（95% CI：0.13～0.51 g/dL），MBA4-1試験で0.42 g/dL（95% CI：0.22～0.61 g/dL），PD患者を対象としたMBA4-3試験で0.7 g/dL（1名），HD患者を対象としたMBA4-6試験で1.21 g/dL（95% CI：0.87～1.55 g/dL）であり，いずれの病期（保存期CKD，腹膜透析及び血液透析）でもHb濃度の上昇を認めた。

以上より，いずれの病期の腎性貧血患者でも，本剤は病期ごとに単一の初回用量で貧血改善効果を示すことが確認された。

2) ESA治療中の腎性貧血患者に対し，それぞれの病期でESAの使用量に関わらず，ESAから単一の切替え初回用量でHb濃度維持効果を示す

第III相臨床試験の初期投与期（4週間）では，ESA治療中の患者のESAからの切替え初回用量を，保存期CKD患者及びPD患者では2 mgを1日1回，HD患者では4 mgを1日1回と設定して固定用量で実施した。

ESA治療中のCKD患者に対して，本剤のESAからの切替え初回用量を4週間投与した際のWeek 4のHb濃度がベースライン±1.0 g/dL以内を達成した患者の割合は，保存期CKD患者対象のMBA4-4試験で87.7%，MBA4-1試験で83.0%，PD患者対象のMBA4-3試験で77.5%，HD患者対象のMBA4-5試験で80.2%，MBA4-2試験で70.6%であり，いずれの病期でもESAから本剤に切替え後もHb濃度は維持された。また，前観察期間中のESAの使用量は，Week 4のHb濃度変化量を指標とした本剤の切替え効果に明らかな影響を及ぼさなかった。

以上より，いずれの病期の腎性貧血患者でも，切り替え前のESAの種類，用法及び用量に関わらず，本剤は病期ごとにESAから単一の切替え初回用量でHb濃度維持効果を示すことが確認された。

3) 長期にわたり安定したHb濃度維持効果を示す

第III相臨床試験の維持投与期では，いずれの病期でも1回1～8 mgの用量範囲でHb濃度を指標に原則4週に1回適宜増減し，1日1回投与することと設定して実施した。

いずれの病期でもHb濃度は管理目標値内を推移し，MBA4-4試験及びMBA4-5試験では，本剤のHb濃度維持効果のダルベポエチン アルファに対する非劣性が示された（「2.5.4.5.1 項及び2.5.4.5.3 項」参照）。投与終了時期（MBA4-4, MBA4-5, MBA4-6：24週間投与, MBA4-1, MBA4-2, MBA4-3：52週間投与）のHb濃度の目標範囲内を維持した患者の割合は，保存期CKD患者対象のMBA4-4試験で88.6%，MBA4-1試験で79.2%，PD患者対象のMBA4-3試験で92.7%，HD患者対象のMBA4-5試験で77.9%，MBA4-6試験で73.5%，MBA4-2試験で76.5%であった。また，第III相臨床試験で24週間投与時の投与期間を通しての用量調節回数の平均値は1.1～2.0回であり，いずれの病期でも少ない用量調節回数でHb濃度は管理目標値内にコントロール可能であった。

保存期CKD患者を対象としたMBA4-1試験の52週間投与時の評価期間（Week 48～Week 52）の平均Hb濃度（10.95 g/dL）及び平均処方量（3.02 mg/日）はそれぞれ24週間投与時の評価期間（Week 20～Week 24）の値（平均Hb濃度：10.98 g/dL，平均処方量：2.84 mg/日）と同程度であった。PD患者を対象としたMBA4-3試験の52週間投与時の評価期間の平均Hb濃度（10.85 g/dL）及び平均処方量（3.09 mg/日）はそれぞれ24週間投与時の評価期間の値（平均Hb濃度：11.08 g/dL，平均処方量：3.76 mg/日）と同程度であった。HD患者を対象としたMBA4-2試験の52週間投与時の評価期間の平均Hb濃度（10.87 g/dL）及び平均処方量（3.29 mg/日）はそれぞれ24週間投与時の評価期間の値（平均Hb濃度：10.91 g/dL，平均処方量：3.73 mg/日）と同程度であった。加えて，MBA4-1試験，MBA4-3試験及びMBA4-2試験の52週間投与時のWeek 24～Week 52の用量調節回数の平均値はすべて1.5回で，Week 0～Week 24の用量調節回数の平均値1.1～1.8回と同程度であり，本剤の平均処方量及び用量調節の頻度が増加することなくHb濃度維持効果が52週間投与時まで持続した。

以上より，いずれの病期の腎性貧血患者でも，本剤の維持用量を1回1～8 mgの用量範囲で原則4週に1回適宜増減することで，本剤は長期にわたり安定したHb濃度維持効果を示すことが確認された。

2.5.6.2.2 生理的な低酸素応答と同程度に内因性EPOの産生を誘導することにより，貧血治療が可能である

既存ESAによる腎性貧血治療時の心血管イベント発生等の予後を大規模無作為化介入試験で検証したCHOIR試験の二次解析の結果から，rHuEPOの高用量使用が予後悪化に関連する因子と報告されている[27, 28]。また，日本人の観察研究でも同様にrHuEPOの高用量使用が予後悪化に影響を及ぼすと報告されている[43]。

高地で生活する血液透析患者は，ESAの治療割合が低く，ESAの用量は少ないにも関わらず，予後が良いとの観察研究の報告がある[34]。この知見は，赤血球生成と鉄代謝を調整する低酸素応答を模倣することが腎性貧血の治療への生理学的アプローチを提供し，腎性貧血治療に好影響を与える可能性があるとの考え[35]と一致している。

保存期 CKD 患者及び HD 患者対象の後期第 II 相臨床試験（MBA3-1 試験, MBA3-2 試験, MBA3-3 試験），並びに PD 患者対象の第 III 相臨床試験（MBA4-3 試験）の結果から，いずれの病期においても，前治療の ESA の有無に関わらず，本剤投与に伴い EPO の産生が亢進していることが示された。その際の EPO は 10～50 mIU/mL 程度の値を推移しており，本剤投与による EPO の産生は生理的な低酸素応答と同程度の範囲内にとどまると考えられた（「2.5.3.4.1 項」参照）。

以上より，本剤は既存 ESA と異なり，生体の低酸素応答を模倣することで，生理的な低酸素応答と同程度に内因性の EPO 産生を誘導することにより，赤血球造血を促進させる新たな治療を提供できると考えられた。

2.5.6.2.3 体内の鉄を効率的に利用した，貧血治療が可能である

貧血を呈する CKD 患者の中には，慢性炎症のために骨髄での鉄利用障害を呈し，体内に十分量の鉄が貯蔵されているにもかかわらず，鉄が十分に造血に利用されず貧血が進行する患者もいる。さらに，ESA 治療による赤血球造血亢進状態の際に，Hb 合成に利用可能な十分量の鉄の供給が追い付かず，十分な治療効果を発揮できないこともある[6]。

正常ラットに本剤（3 mg/kg，経口）又は rHuEPO（50 IU/kg，皮下）を単回投与し，鉄利用能を負に制御するヘプシジンの mRNA 量を評価したところ，本剤は肝臓中ヘプシジン mRNA 量を有意に減少させたが，rHuEPO は減少させなかった（「CTD2.4.2.1.2.3 項」参照）。また，本剤の臨床試験では，ヘプシジンの低下傾向，鉄の輸送能の指標である TIBC の増加傾向が認められた一方，血清鉄は一定に維持されていたことから，本剤投与により鉄利用能が亢進していることが示された（「2.5.3.4.2 項」参照）。さらに，保存期 CKD 患者対象の第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験）の ESA 治療患者で，本剤投与群は，ダルベポエチン アルファ投与群とは異なり，ヘプシジンは低下傾向，TIBC は上昇傾向を示した（「CTD2.7.3.3.2.5 項」参照）。また，本剤投与群はダルベポエチン アルファ投与群よりも，MCV 及び MCH は高い値を，RDW は低い値を示す傾向にあった（「CTD2.7.3.3.2.4 項」参照）。ESA 治療中の HD 患者対象の第 III 相臨床試験（MBA4-5 試験）でも同様の傾向が認められた（「CTD2.7.3.3.2.4 項」，「CTD2.7.3.3.2.5 項」参照）。

以上より，本剤は鉄利用能の亢進を介して，効率的に赤血球造血を促進すると考えられた。

2.5.6.2.4 経口剤であり，利便性が高い

既存 ESA は注射剤であるため，保存期 CKD 患者及び PD 患者に対しては侵襲性を伴う治療が強いられる。また，医療従事者に対しては注射行為とそれに伴う作業の時間が必要となり，針刺し事故のリスクも伴う。さらに，既存の ESA は，冷所保管及び遮光であることに加え，使用後は医療廃棄物として取り扱う必要がある。

経口剤である本剤は，保存期 CKD 患者及び PD 患者の治療に伴う侵襲を軽減できる。また，注射行為を必要としないため，医療従事者の作業時間を短縮し，感染リスクを回避できる。さらに，本剤は室温での保管が可能なため，特別な保管方法を必要とせず，使用後の医療廃棄物も発生しない。

以上より，経口投与可能な本剤は，患者，医療従事者及び医療機関に対する利便性が高い。

2.5.6.2.5 炎症を呈する患者にも有効性が期待できる

CKD 患者は腎機能低下や血液透析療法自体に由来する因子（透析膜の生体適合性，透析液純度，使用薬剤）の影響を受け，慢性炎症状態にあると考えられている。ヘプシジンの上昇は慢性炎症に伴う貧血の重要な原因として認知されており，CKD でも同様にヘプシジンの貧血への関与が明らかになってきている。ヘプシジンは体内での鉄利用能を負に制御する生体調節機構であり，腸上皮細胞からの鉄吸収や肝細胞からの鉄放出，マクロファージからの鉄の遊離を抑制している。炎症状態（CRP が高値）の患者では，貧血治療に対してより高用量の ESA の投与が必要となる。その原因の一つは炎症状態に伴うヘプシジン発現の亢進による鉄利用能の低下にあると考察されている[36]。実際，CRP 高値は ESA 低反応性を予測する因子であることが報告されている[37]。

本剤の臨床試験では，本剤投与前のヘプシジンの値及び CRP 定量の値は，貧血改善効果，ESA からの切替え効果及び維持効果に明らかな影響を及ぼさなかった（「CTD2.7.3.3.3 項」参照）。また，いずれの第 III 相臨床試験でも本剤の投与に伴うヘプシジンの低下傾向が認められた（「2.5.3.4.2 項」参照）。

以上より，本剤は既存 ESA で問題となっている ESA 低反応性の原因の一つである炎症を呈する患者に対しても有効性が期待できると考えられた。

2.5.6.2.6 赤芽球癆の発症のリスクがない

既存 ESA の添付文書には重大な副作用として抗 EPO 抗体産生を伴う赤芽球癆が記載されている。実際，本邦においてもきわめて少数であるが赤芽球癆の発症例が報告されている[6]。

抗 EPO 抗体の産生によって CKD 患者に赤芽球癆が発症した場合，シクロスポリン等を用いた免疫抑制療法が必要となる。CKD 患者では抗 EPO 抗体が消失しても内因性の EPO 産生が低下しており貧血の改善は望めない。そのため，免疫抑制療法とともに ESA の再投与を行い貧血の治療を試みるものの，抗 EPO 抗体価の上昇を来し治療に難渋することが多い[38]。本剤は低分子化合物であり，内因性の EPO 産生亢進を促進する作用機序のため，EPO と交差反応する抗体は産生されず赤芽球癆の発症リスクはない。

2.5.6.3 リスク

1) 血栓塞栓症

非臨床試験では，薬理作用の過剰発現による心臓及び肺の血栓形成が認められた。また，安全性評価の参考資料とした海外臨床試験［AZ951-U-[redacted]-003］では，100 mg の高用量投与時に重篤な副作用として肺塞栓症，深部静脈血栓症が認められた。しかしながら，薬理作用の過剰発現がない用量域では，血栓形成が生じるリスクは低いと考えられた。（「CTD2.4.5.4 項参照」）。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験では，血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象は 8.6%（76/885 名）に認められた。副作用は深部静脈血栓症が 0.2%（2/885 名），シャント閉塞，脳幹梗塞，冠動脈狭窄，末梢動脈閉塞性疾患，肺塞栓症が各 0.1%（1/885 名）に認められ，このうち死亡に至った副作用は肺塞栓症，重篤な副作用は脳幹梗塞，冠動脈狭窄，末梢動脈閉塞性疾患，深部静脈血栓症が各 0.1%（1/885 名）であった（「CTD2.7.4.2.1.5.2 項」，「CTD2.7.4.2.1.2

項」，「CTD2.7.4.2.1.3 項」，「2.5.5.5.2.8 項」参照）。ダルベポエチン アルファを対照とした第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験，MBA4-5 試験）では，血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象に，ダルベポエチン アルファ投与群と比較して本剤投与群で発現率が明らかに高いものはなかった（「2.5.5.5.2.8 項」参照）。さらに，血液凝固線溶系検査項目（プロトロンビン時間，APTT，フィブリノゲン，D ダイマー）の推移に両群で臨床上重要な変動は認められなかった（「CTD2.7.4.3.1.3 項」参照）。

以上より，既存 ESA と比較して本剤が血栓塞栓及び梗塞に関連する有害事象のリスクを高めるという臨床試験成績は得られていない。しかしながら，海外の ESA の臨床試験において，Hb 濃度の目標値を高く設定した場合（Hb≧13.0 g/dL），血栓塞栓症の発症率が増加したとの報告[24, 25, 39]があるため，本剤投与の際には既存の ESA と同様に Hb 濃度の推移に注意を促すとともに，本剤の添付文書（案）の「重要な基本的注意」，「特定の背景を有する患者に関する注意」，「重大な副作用」で，以下の記載の通り，注意喚起することとした。また，医薬品リスク管理計画で血栓塞栓症を重要な特定されたリスクとして設定した。

添付文書（案）

「重要な基本的注意」

本剤投与中はヘモグロビン濃度を定期的に観察し，学会のガイドライン等，最新の情報を参考にして，必要以上の造血作用が現れないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に，死亡，心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある。

「特定の背景を有する患者に関する注意」

心筋梗塞，脳梗塞，肺梗塞等の患者，又はそれらの既往歴を有する患者：
血栓塞栓症を増発あるいは誘発するおそれがある。

「重大な副作用」

血栓塞栓症：
深部静脈血栓症，肺塞栓症，脳幹梗塞が現れることがある。

2) 黄斑浮腫，黄斑変性及び脈絡膜新生血管等の眼疾患

HIF の安定化により VEGF の産生が誘導される[40, 41]。VEGF は血管新生，血管透過性を亢進させ，加齢黄斑変性等の網膜及び脈絡膜で生じる障害を引き起こす因子であると知られている[42]。したがって，本剤の作用機序を踏まえると，眼疾患として網膜及び脈絡膜に障害が発現するリスクがある。

非臨床試験では，VEGF の増加に起因すると考えられる眼の所見は認められなかった。また，ラットへの単回経口投与で血中 VEGF 濃度が増加する用量（30 mg/kg）での網膜 VEGF mRNA 発現量の増加，及び高用量（300 mg/kg）での網膜血管透過性の亢進は認められなかった（「CTD2.4.4.7.4.10 項」参照）。

臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験の 24 週間投与時及び 52 週間投与時の眼底検査では本剤投与に伴う異常所見の明らかな増加は認められなかった（「CTD2.7.4.4.6 項」参照）。また，臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で網膜及び脈絡膜に関連する有害事象は 6.1%（54/885 名）に認められた。副作用は網膜出血が 0.6%（5/885 名），黄斑浮腫が 0.2%（2/885 名），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，網膜血管瘤が各 0.1%（1/885 名）に認められた。なお，網膜及び脈絡膜に関連する重篤な副作用はなかった（「CTD2.7.4.2.1.5.5 項」，「CTD2.7.4.2.1.3 項」，「2.5.5.5.2.8 項」参照）。ダルベポエチン アルファを対照とした第 III 相臨床試験（MBA4-4 試験及び MBA4-5 試験）では，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に，本剤投与群とダルベポエチン アルファ投与群との間で差異はなかった（「CTD2.7.4.4.6 項」参照）。また，網膜及び脈絡膜に関連する有害事象にダルベポエチン アルファ投与群と比較して本剤投与群で発現率が明らかに高いものはなかった（「2.5.5.5.2.8 項」参照）。

国内第 I 相臨床試験の高用量投与時（健康成人では 50 mg，HD 患者では 15 mg）に VEGF の上昇が認められた（「CTD2.7.6.2.8.3 項」，「CTD2.7.6.2.9.3 項」，「CTD2.7.6.5.6.3 項」参照）。しかしながら，臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で VEGF に臨床上問題となる変動は認められなかった（「CTD2.7.4.3.1.5 項」参照）。

以上より，本剤が網膜及び脈絡膜に関連する有害事象のリスクを高めるという臨床試験成績は得られていないため，医薬品リスク管理計画で，黄斑浮腫，黄斑変性及び脈絡膜新生血管等の眼疾患を重要な潜在的リスクとして設定した。

3) 悪性腫瘍

HIF の安定化により VEGF の産生が誘導される[40, 41]。VEGF は腫瘍の増殖に必要な血管新生の主要な促進因子であり，複数の固形癌で VEGF の産生亢進が予後に悪影響を及ぼすことが知られている[41]。したがって，本剤の作用機序を踏まえると，悪性腫瘍を増悪させるリスクがある。

非臨床試験では，がん原性試験（TgrasH2 マウス 6 ヵ月間投与及びラット 2 年間投与）にて，本剤投与に起因した腫瘍発生頻度の増加は認められなかった（「CTD2.4.4.4.2 項」参照）。また，ヒト大腸癌細胞株を移植したマウス担がんモデルで，本剤は血中 VEGF 濃度を増加させる用量で腫瘍体積には明らかな影響を及ぼさなかった（「CTD2.4.4.7.4.10 項」参照）。

悪性腫瘍に関連する有害事象は，臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験で，1.4%（12/885 名）に発現した。このうち死亡に至った有害事象は形質細胞性骨髄腫であったが，本剤との因果関係は否定された。副作用は骨癌が 0.1%（1/885 名）に認められ，重篤な副作用であった（「CTD2.7.4.2.1.5.6 項」，「CTD2.7.4.2.1.2 項」，「CTD2.7.4.2.1.3 項」，「2.5.5.5.2.8 項」参照）。悪性腫瘍の有害事象に，ダルベポエチン アルファ投与群と比較して本剤投与群で発現率が明らかに高いものはなかった（「2.5.5.5.2.8 項」参照）。

国内第 I 相臨床試験の高用量投与時（健康成人では 50 mg，HD 患者では 15 mg）に VEGF の上昇が認められた（「CTD2.7.6.2.8.3 項」，「CTD2.7.6.2.9.3 項」，「CTD2.7.6.5.6.3 項」参照）。しかしながら，臨床的安全性の主要な評価対象とした 9 試験では，VEGF に臨床上問題となる変動

は認められなかった（「CTD2.7.4.3.1.5 項」参照）。

以上より，本剤の国内外臨床試験では，これまでに悪性腫瘍の発現頻度の上昇は示唆されていないため，医薬品リスク管理計画で，悪性腫瘍を重要な潜在的リスクとして設定した。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

本剤は，保存期 CKD 患者，PD 患者及び HD 患者のいずれにおいても，1 日 1 回の経口投与で貧血治療が可能な新規作用機序を有する薬剤である。また，生体の低酸素応答を模倣することで，生理的な低酸素応答と同程度に内因性の EPO 産生を誘導させることに加えて，鉄利用能を亢進させることから，既存の ESA と異なる薬剤プロファイルを有する。さらに，経口剤であるため，特に保存期 CKD 患者及び PD 患者，医療従事者及び医療機関に対する利便性が高い。

これまでに実施した臨床試験の成績及び併合解析の結果から，既存の ESA と比較して問題となる安全性プロファイルは認められていない。

以上より，本剤のベネフィットはリスクを上回り，経口投与可能な新規の腎性貧血治療剤になると考える。

2.5.6.5 補遺

該当なし

2.5.7 参考文献

1. Ke Q, Costa M. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Mol Pharmacol. 2006 Nov; 70(5): 1469-80. Epub 2006 Aug 3.（CTD5.4-1）

2. Peyssonnaux C, Zinkernagel AS, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by thehypoxia-inducible transcription factors (HIFs). J Clin Invest. 2007 Jul; 117(7): 1926-32.（CTD5.4-2）

3. Takeda K, Aguila HL, Parikh NS, Li X, Lamothe K, Duan LJ, et al. Regulation of adult erythropoiesis by prolyl hydroxylase domain proteins. Blood. 2008 Mar 15; 111(6): 3229-35.（CTD5.4-3）

4. Percy MJ, Furlow PW, Lucas GS, Li X, Lappin TR, McMullin MF, et al. A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. N Engl J Med. 2008 Jan 10; 358(2): 162-8.（CTD5.4-4）

5. Eckardt KU, Ratcliffe PJ, Tan CC, Bauer C, Kurtz A. Age-dependent expression of the erythropoietin gene in rat liver and kidneys. J Clin Invest. 1992 Mar; 89(3): 753-60.（CTD5.4-5）

6. 社団法人 日本透析医学会. 2015 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌. 2016; 49(2): 89-158.（CTD5.4-6）

7. Artunc F, Risler T. Serum erythropoietin concentrations and responses to anaemia in patients with or without chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;22(10):2900-8.（CTD5.4-7）

8. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch *E, et. al.*. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations., J Am Coll Cardiol., 2000; 35: 1737-44.（CTD5.4-8）

9. 社団法人 日本腎臓学会. 日本腎臓学会編 CKD 診療ガイド 2012. 東京医学社. 2012.（CTD5.4-9）

10. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). Arch Intern Med. 2002 Jun 24;162(12):1401-8.（CTD5.4-10）

11. Imai E, Matsuo S, Makino H, Watanabe T, Akizawa T, Nitta K, et al. Chronic Kidney Disease Japan Cohort study: baseline characteristics and factors associated with causative diseases and renal function. Clin Exp Nephrol. 2010 Dec;14(6):558-70.（CTD5.4-11）

12. 中井滋，花房規男，政金生人，谷口正智，濱野高行，庄司哲雄ほか. わが国の慢性透析療法の現況（2012 年 12 月 31 日現在）. 透析会誌.2014; 47(1):1-56.（CTD5.4-12）

13. 新田孝作，政金生人，花房規男，谷口正智，長谷川毅，中井滋ほか. わが国の慢性透析療法の現況（2017 年 12 月 31 日現在）. 透析会誌.2018; 51(12): 699-766.（CTD5.4-13）

14. 社団法人 日本透析医学会. 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. 透析会誌. 2008; 41(10): 661-716.（CTD5.4-14）

15. 一般社団法人 日本腎臓学会. 日本腎臓学会編 エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 東京医学社. 2018.（CTD5.4-15）

16. Ofsthun N, Labrecque J, Lacson E, Keen M, Lazarus JM. The effects of higher hemoglobin levels on mortality and hospitalization in hemodialysis patients. Kidney Int. 2003 May; 63(5): 1908-14.（CTD5.4-16）

17. Regidor DL, Kopple JD, Kovesdy CP, Kilpatrick RD, McAllister CJ, Aronovitz J, et al. Associations

between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis-stimulating agent and survival in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2006 Apr; 17(4): 1181-91. (CTD5.4-17)

18. Akizawa T, Pisoni RL, Akiba T, Saito A, Fukuhara S, Asano Y, et al. Japanese haemodialysis anaemia management practices and outcomes (1999-2006): results from the DOPPS. Nephrol Dial Transplant. 2008 Nov; 23(11): 3643-53. (CTD5.4-18)

19. Akizawa T, Saito A, Gejyo F, Suzuki M, Nishizawa Y, Tomino Y, et al.; JET Study Group. Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. Ther Apher Dial. 2014 Oct; 18(5): 404-13. (CTD5.4-19)

20. Fukuhara S, Akizawa T, Morita S, Koshikawa S. Quality of life improvements in dialysis patients receiving darbepoetin alfa. Ther Apher Dial. 2008 Feb;12(1):72-7. (CTD5.4-20)

21. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2071-84. (CTD5.4-21)

22. Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, Evans C, Wan S, Gitlin M, et al. Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2012 Jun;27(6):2418-25. (CTD5.4-22)

23. Gandra SR, Finkelstein FO, Bennett AV, Lewis EF, Brazg T, Martin ML. Impact of erythropoiesis-stimulating agents on energy and physical function in nondialysis CKD patients with anemia: a systematic review. Am J Kidney Dis. 2010 Mar;55(3):519-34. (CTD5.4-23)

24. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, et al.; CHOIR Investigators. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006 Nov 16;355(20):2085-98. (CTD5.4-24)

25. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, Egrie JC, Nissenson AR, Okamoto DM, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. N Engl J Med. 1998 Aug; 339(9): 584-90. (CTD5.4-25)

26. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. Ann Intern Med. 2010 Jul; 153(1): 23-33. (CTD5.4-26)

27. Szczech LA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan DN, Sapp S, Califf RM, et al. Secondary analysis of the CHOIR trial epoetin-α dose and achieved hemoglobin outcomes. Kidney Int. 2008 Sep;74(6):791-8. (CTD5.4-27)

28. McCullough PA, Barnhart HX, Inrig JK, Reddan D, Sapp S, Patel UD, et al. Cardiovascular Toxicity of Epoetin-Alfa in Patients with Chronic Kidney Disease. Am J Nephrol. 2013;37(6):549-58. (CTD5.4-28)

29. 鈴木正司. 新しい ESA は何をもたらすか. 腎と透析. 2009; 67: 531-5. (CTD5.4-29)

30. 社団法人 日本透析医学会統計調査委員会. 図説「わが国の慢性透析療法の現況」2008 年 12 月 31 日現在. 日本透析医学会. 2009 (CTD5.4-30)

31. 公益社団法人 日本透析医会. 透析施設における標準的な透析操作と感染予防に関するガイドライン (四訂版) . 2015 (CTD5.4-31)

32. Talbot NP, Lakhal S, Smith TG, Privat C, Nickol AH, Rivera-Ch M, et al, Regulation of hepcidin expression at high altitude. Blood. 2012 Jan 19;119(3):857-60. (CTD5.4-32)

33. Richalet JP, Souberbielle JC, Antezana AM, Déchaux M, Le Trong JL, Bienvenu A, et al. Control of erythropoiesis in humans during prolonged exposure to the altitude of 6,542 m. Am J Physiol. 1994 Mar; 266 : R756-64. (CTD5.4-33)

34. Sibbel S, Maroni BJ, Brunelli SM. The effect of altitude on erythropoiesis-stimulating agent dose, hemoglobin level, and mortality in hemodialysis patients. J Nephrol. 2017 Dec;30(6):821-9. (CTD5.4-34)

35. Koury MJ, Haase VH. Anaemia in kidney disease: harnessing hypoxia responses for therapy. Nat Rev Nephrol. 2015;11(7):394-410. (CTD5.4-35)

36. Bradbury BD, Critchlow CW, Weir MR, Stewart R, Krishnan M, Hakim RH. Impact of elevated C-reactive protein levels on erythropoiesisstimulating agent (ESA) dose and responsiveness in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2009 Mar;24(3):919-25. (CTD5.4-36)

37. Kimachi M, Fukuma S, Yamazaki S, Yamamoto Y, Akizawa T, Akiba T, et al. Minor Elevation in C-Reactive Protein Levels Predicts Incidence of Erythropoiesis-Stimulating Agent Hyporesponsiveness among Hemodialysis Patients. Nephron. 2015;131(2):123-30. (CTD5.4-37)

38. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業特発性造血障害に関する調査研究班. 赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第 3 版. 2014 年 3 月 31 日. (CTD5.4-38)

39. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009 Nov 19; 361(21): 2019-32. (CTD5.4-39)

40. Liu Y, Cox SR, Morita T, Kourembanas S. Hypoxia Regulates Vascular Endothelial Growth Factor Gene Expression in Endothelial Cells. Identification of a 5'enhancer. Circ. Res. 1995;77:638-43. (CTD5.4-40)

41. Amini A, Masoumi Moghaddam S, Morris DL, Pourgholami MH. The Critical Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Tumor Angiogenesis. Curr Cancer Drug Targets. 2012 Jan;12(1):23-43. (CTD5.4-41)

42. Aiello LP. Vascular endothelial growth factor and the eye: biochemical mechanisms of action and implications for novel therapies. Ophthalmic Res. 1997;29(5):354-62. (CTD5.4-42)

43. Fukuma S, Yamaguchi T, Hashimoto S, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y, et al. Erythropoiesis-stimulating agent responsiveness and mortality in hemodialysis patients: results from a cohort study from the dialysis registry in Japan. Am J Kidney Dis. 2012 Jan;59(1):108-16. (CTD5.4-55)