

## 審査報告書

令和2年10月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

[販売名] エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg  
[一般名] ロキサデュスタット  
[申請者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年1月30日  
[剤形・含量] 1錠中にロキサデュスタット 20 mg、50 mg 又は 100 mg を含有するフィルムコーティング錠  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] 新薬審査第一部

### [審査結果]

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

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

### [効能又は効果]

透析施行中の腎性貧血

(取消し線部削除)

### [用法及び用量]

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 50 mg を開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

(変更なし)

[承認条件]

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和2年9月8日

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

## 申請品目

- [販売名] エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg  
[一般名] ロキサデュスタット  
[申請者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年1月30日  
[剤形・含量] 1錠中にロキサデュスタット 20 mg、50 mg 又は 100 mg を含有するフィルムコーティング錠  
[申請時の効能・効果] 透析施行中の腎性貧血

(取消し線部削除)

- [申請時の用法・用量] 赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合  
通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 50 mg を開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

- 通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

(変更なし)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....3
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....5
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....27
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....28

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

腎性貧血は、腎機能障害によるエリスロポエチン（EPO）産生能低下に起因する貧血であり、息切れ、動悸、易疲労感、食欲不振、心拍出量増加に伴う心負荷等が生じる。腎性貧血における薬物治療として、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）<sup>1)</sup>が主に使用されているが、ESA はいずれも注射剤であり、また抗 EPO 抗体陽性赤芽球癆が発現することが報告されている（「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 2015 年版」一般社団法人日本透析医学会編）。

本剤は、低酸素誘導因子（HIF）ープロリン水酸化酵素（PH）阻害作用を有するロキサデュスタットを有効成分とする経口製剤である。本邦では、本薬は 2019 年 9 月に「透析施行中の腎性貧血」の効能・効果で承認されている。

今般、申請者は、腎性貧血を有する保存期慢性腎臓病（CKD）患者を対象とした国内臨床試験において、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、本薬は、2020 年 8 月現在、中国において腎性貧血に対する適応で承認されているが、その他の国又は地域において承認されていない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとされ（「エベレンゾ錠 20 mg 他 2 品目」審査報告書〈令和元年 8 月 13 日〉）、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は初回承認時に評価済みである（「エベレンゾ錠 20 mg 他 2 品目」審査報告書〈令和元年 8 月 13 日〉）。なお、幼若ラットの血漿タンパク結合率を検討した試験（4.2.2.3-1：試験番号 1517-ME-0055）が新たに提出されたが、新たな薬物動態的懸念は示されておらず、特に問題はないと考える。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「非臨床毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みである（「エベレンゾ錠 20 mg 他 2 品目」審査報告書〈令和元年 8 月 13 日〉）。なお、幼若ラットを用いた間歇投与追加用量設定試験（4.2.3.5.4-1：試験番号 1517-TX-028、参考資料）が新たに提出されたが、新たな毒性学的懸念は示されておらず、特に問題はないと考える。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して提出された第 III 相試験では、申請製剤が用いられた。

本薬の未変化体の血漿中濃度は、液体クロマトグラフィータンデム型質量分析（LC/MS/MS）法により

<sup>1)</sup> 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）、ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）（DA）及びエポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）（CERA）

測定され、定量下限値は 1.0 ng/mL であった。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 母集団薬物動態解析 (CTD 5.3.3.5-1)

日本人腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験<sup>2)</sup> (第 II 相試験 : 試験番号 1517-CL-0303 及び 1517-CL-0304、第 III 相試験 : 試験番号 1517-CL-0302、1517-CL-0307、1517-CL-0308、1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314) の 739 例から得られた 2,535 点の血漿中本薬未変化体濃度データを用いて、母集団薬物動態解析が実施された (使用ソフトウェア : NONMEM version7.3)。

母集団薬物動態の解析対象集団のベースラインの各被験者背景 (平均値 [最小値, 最大値]、以下同様) について、年齢は 66.3 [24.0, 92.0] 歳、BMI は 23.2 [16.2, 42.9] kg/m<sup>2</sup>、体重は 59.8 [34.2, 120.5] kg、血清アルブミンは 38.1 [23.0, 49.0] g/L、ALP は 258.1 [85.0, 962.0] U/L、ALT は 13.6 [2.0, 51.0] U/L、AST は 16.4 [2.0, 50.0] U/L、総ビリルビンは 5.39 [1.7, 17.0] μmol/L、eGFR は 11.07 [2.4, 66.2] mL/min/1.73m<sup>2</sup>、総タンパク質は 66.2 [49.0, 85.0] g/L であった。

基本モデルとして、ラグタイムを考慮した投与コンパートメントを含んだ一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルが構築された。年齢、性別、体重、BMI、eGFR、AST、ALT、ALP、血清アルブミン、総タンパク質、総ビリルビン、併用薬、CYP2C8 阻害薬、OAT1/3 阻害薬、透析の有無、透析の種類及び投与量を中央コンパートメントの CL/F に対する共変量、性別、体重及び BMI を分布容積に対する共変量、併用薬及び投与量をバイオアベイラビリティに対する共変量として検討した。その結果、CL/F に対する共変量として年齢が最終モデルに組み入れられ、65 歳以上の患者の CL/F は 65 歳未満の患者に対して 17.6% 減少し、65 歳以上の患者の AUC は 65 歳未満の患者に対して 21.4% 上昇することが示唆された。

## 6.R 機構における審査の概略

申請者は、保存期 CKD 患者における本薬の薬物動態について、以下のように説明した。

母集団薬物動態解析 (6.2.1 参照) において、CL/F に対する共変量探索の結果、透析患者 (血液透析 (HD) 及び腹膜透析 (PD)) と保存期 CKD 患者の患者集団の違い (透析の有無) は有意な共変量として最終モデルに組み込まれなかった。同様に、HD 患者、PD 患者及び保存期 CKD 患者の患者集団の違いも有意な共変量として最終モデルに組み込まれなかった。

以上より、保存期 CKD 患者及び透析施行中の腎性貧血患者における薬物動態に明確な差はないと考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

<sup>2)</sup> 透析患者を対象とした臨床試験 (1517-CL-0304、1517-CL-0302、1517-CL-0307 及び 1517-CL-0308) の詳細は、「エベレンゾ錠 20 mg 他 2 品目」審査報告書 (令和元年 8 月 13 日) 参照。

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

評価資料として、国内臨床試験 3 試験が提出された（表 1）。

表 1 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群（投与例数）
II	1517-CL-0303	ESA 未治療（ESA 未投与又は ESA を 6 週間以上休薬）の保存期 CKD 患者	無作為化 二重盲検 プラセボ対照	24 週間	投与開始～6 週まで プラセボ：27 例 本薬 50 mg：27 例 本薬 70 mg：26 例 本薬 100 mg：27 例 投与 6 週以降 プラセボ：22 例 本薬群合計 0～200 mg：72 例
III	1517-CL-0310	ESA 治療中保存期 CKD 患者	一部無作為化 非盲検 実薬対照	本薬：52 週間 DA：24 週間	本薬（比較）：131 例 <sup>a)</sup> 本薬（参照）：70 例 <sup>b)</sup> DA：131 例 <sup>a)</sup>
III	1517-CL-0314	ESA 未治療（ESA 未投与又は ESA を 6 週間以上休薬）の保存期 CKD 患者	無作為化 非盲検 非対照	24 週間	本薬 50 mg：49 例 本薬 70 mg：50 例

a) rHuEPO 又は DA からの切替え

b) CERA からの切替え

### 7.1 第 II 相試験

#### 7.1.1 保存期 CKD 患者を対象とした国内第 II 相試験（用量探索試験）（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 1517-CL-0303 <2013 年 9 月～2015 年 12 月>）

腎性貧血を有する保存期 CKD 患者（表 2）（目標症例数 100 例、各群 25 例）を対象に、本薬の有効性、安全性及び用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 32 施設で実施された。

表 2 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・20 歳以上、75 歳未満</li> <li>・事前検査時の eGFR が 89 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以下であり、治験担当医師によって治験期間終了後 3 カ月は透析導入が必要ないと判断された保存期 CKD 患者</li> <li>・事前検査前 6 週以内に ESA を投与されていない患者</li> <li>・事前検査時及びスクリーニング時の Hb 値の平均値が 10.0 g/dL 未満であり、かつ、両検査値間の Hb 値の変動が 1.0 g/dL 以下の患者</li> <li>・トランスフェリン飽和度が 5%以上かつ血清フェリチン値が 30 ng/mL 以上の患者</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎性貧血以外の貧血（溶血性貧血、汎血球減少症等）を合併する患者</li> <li>・腎移植を受けたことがある患者</li> <li>・治療を要する網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫等）を合併する患者</li> </ul>
--

用法・用量は、投与開始～6 週は、プラセボ、本薬 50、70 又は 100 mg を週 3 回経口投与することとされた<sup>3)</sup>。投与 6～24 週は、Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、本薬各群は本薬 0～200 mg を週 3 回又は週 1 回経口投与<sup>4)</sup>、プラセボ群はプラセボを週 3 回経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 107 例（プラセボ群 27 例、本薬 50 mg 群 27 例、本薬 70 mg 群 26 例及び本薬 100 mg 群 27 例）全例に治験薬が投与され、Full analysis set (FAS) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 24 例（プラセボ群 11 例、本薬 50 mg 群 9 例及び

<sup>3)</sup> 投与開始 6 週時までの用量は、原則変更しないこととされた。ただし、本薬群では、投与 3 週時の Hb 値が投与開始時より 1.0 g/dL を超えて低下かつ 9.5 g/dL 未満の場合は、本薬 50 mg を 70 mg、本薬 70 mg を 100 mg、本薬 100 mg を 120 mg に増量することとされた。また、投与 3 週時の Hb 値が投与開始時よりも 1.5 g/dL を超えて上昇した場合は、本薬 50 mg を 40 mg、本薬 70 mg を 50 mg、本薬 100 mg を 70 mg へ減量することとされた。

<sup>4)</sup> 投与 6、8、10、12、14 及び 16 週の来院日に、休薬中でなく、Hb 値が 11.0 以上 12.5 g/dL 以下かつ投与開始時より 1.0 g/dL 以上上昇した被験者は、本薬週 3 回又は週 1 回経口投与にランダムに割り付けられた（最初に基準を満たした 1 回のみ）。

本薬 100 mg 群 4 例) であり、中止理由の内訳は「有害事象」9 例 (プラセボ群 2 例、本薬 50 mg 群 5 例及び本薬 100 mg 群 2 例)、「効果不十分」4 例 (プラセボ群)、「原疾患の悪化」4 例 (本薬 50 mg 群 3 例及び本薬 100 mg 群 1 例)、「被験者の申し出による試験中止」1 例 (本薬 100 mg 群) 及び「その他」6 例 (プラセボ群 5 例及び本薬 50 mg 群 1 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「ベースラインから投与 6 週までの Hb 値上昇速度<sup>5)</sup>」は表 3 のとおりであり、用量依存的に増加する傾向が認められ、プラセボ群と比較して本薬各群で統計学的な有意差が認められた (本薬 50 mg 群  $p < 0.001$ 、本薬 70 mg 群  $p < 0.001$ 、本薬 100 mg 群  $p < 0.001$ 、共分散分析、有意水準両側 5%、閉手順による検定の多重性の調整)。

表 3 ベースラインから投与 6 週までの Hb 値上昇速度 (g/dL/週) (FAS)

	プラセボ群 (27 例)	本薬 50 mg 群 (27 例)	本薬 70 mg 群 (26 例)	本薬 100 mg 群 (27 例)
ベースラインから投与 6 週までの Hb 上昇速度	-0.052±0.142	0.200±0.160	0.453±0.256	0.570±0.240
プラセボ群との群間差の調整済み平均値 [95%信頼区間] <sup>a)</sup>	—	0.254 [0.143, 0.365]	0.508 [0.396, 0.619]	0.623 [0.512, 0.733]
p 値 <sup>a)</sup>	—	<0.001	<0.001	<0.001

平均値±標準偏差

a) 投与群を因子、ベースラインの Hb 値及び事前検査時の eGFR を共変量とした共分散分析、有意水準両側 5%、高用量群からの閉手順により検定の多重性を調整

安全性について、有害事象はプラセボ群 70.4% (19/27 例)、本薬 50 mg 群 74.1% (20/27 例)、本薬 70 mg 群 88.5% (23/26 例) 及び本薬 100 mg 群 74.1% (20/27 例) に認められ、本薬群全体<sup>6)</sup> で 5%以上に認められた有害事象は表 4 のとおりであった。副作用は、プラセボ群 14.8% (4/27 例)、本薬 50 mg 群 37.0% (10/27 例)、本薬 70 mg 群 15.4% (4/26 例) 及び本薬 100 mg 群 18.5% (5/27 例) に認められ、本薬群全体で 5%以上に認められた副作用はなかった。

表 4 本薬群全体で 5%以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

	プラセボ群 (27 例)	本薬 50 mg 群 (27 例)	本薬 70 mg 群 (26 例)	本薬 100 mg 群 (27 例)	本薬群全体 <sup>a)</sup> (80 例)
全有害事象	70.4 (19)	74.1 (20)	88.5 (23)	74.1 (20)	78.8 (63)
鼻咽頭炎	22.2 (6)	18.5 (5)	30.8 (8)	29.6 (8)	26.3 (21)
下痢	3.7 (1)	11.1 (3)	15.4 (4)	3.7 (1)	10.0 (8)
悪心	0 (0)	7.4 (2)	11.5 (3)	0 (0)	6.3 (5)
慢性腎不全	3.7 (1)	14.8 (4)	0 (0)	3.7 (1)	6.3 (5)

MedDRA/J ver.15.1 発現割合% (発現例数)

a) 本薬 50 mg 群、本薬 70 mg 群及び本薬 100 mg 群の併合

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、プラセボ群 7.4% (2/27 例：慢性腎不全、末梢動脈閉塞性疾患、薬物性肝障害及び細菌性胃腸炎〈各 1 例〉、重複あり)、本薬 50 mg 群 22.2% (6/27 例：慢性腎不全〈2 例〉、出血性十二指腸潰瘍、硬膜下血腫、小細胞癌及び副甲状腺摘出〈各 1 例〉)、本薬 70 mg 群 7.7% (2/26 例：糖尿病及び心臓アブレーション〈各 1 例〉) 及び本薬 100 mg 群 11.1% (3/27 例：慢性腎不全、動静脈シャント手術及び深部静脈血栓症〈各 1 例〉) に認められた。本薬 50 mg 群の小細胞癌及び本薬 100 mg 群の深部静脈血栓症は副作用とされ、転帰は、小細胞癌は未回復、深部静脈血栓症は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.4% (2/27 例：肝機能異常及び細菌性胃腸炎〈各 1 例〉)、本薬 50 mg 群 29.6% (8/27 例：慢性腎不全〈3 例〉、黄斑浮腫、硝子体出血、硬膜下血腫、低血糖症及び副甲状腺摘出〈各 1 例〉) 及び本薬 100 mg 群 11.1% (3/27 例：慢性腎不全、動静脈

<sup>5)</sup> 投与開始から投与 6 週までの期間中に測定された全ての Hb 値を用い、患者ごとに一回帰直線を当てはめ、その直線の傾きを Hb 値上昇速度として算出した。なお、投与 6 週までに中止又は用量調整した場合には、中止時又は用量調整時までの Hb 値上昇速度が用いられた。

<sup>6)</sup> 本薬 50 mg 群、本薬 70 mg 群及び本薬 100 mg 群の併合。

シャント手術及び深部静脈血栓症（各 1 例）に認められた。プラセボ群の肝機能異常、本薬 50 mg 群の黄斑浮腫及び硝子体出血並びに本薬 100 mg 群の深部静脈血栓症は副作用とされたが、転帰は、肝機能異常及び黄斑浮腫は回復、硝子体出血及び深部静脈血栓症は軽快であった。

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1-2：試験番号 1517-CL-0310 <2017 年 1 月～2020 年 3 月>）

ESA 治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者（表 5）（目標症例数 325 例：rHuEPO 及び DA からの本薬切替え群〈本薬比較群〉130 例、rHuEPO 及び DA からの DA 切替え群〈DA 群〉130 例及び CERA からの本薬切替え群〈本薬参照群〉65 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同一部無作為化<sup>7)</sup> 非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 71 施設で実施された。

表 5 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・20 歳以上で、事前検査時の eGFR が 89 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以下であり、治験担当医師によって治験期間中は透析導入が必要ないと判断された保存期 CKD 患者</li><li>・ESA 投与中であり、スクリーニングの 2 時点の Hb 値が 10.0～12.0 g/dL の患者</li><li>・トランスフェリン飽和度が 20%以上又は血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上の患者</li></ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"><li>・腎性貧血以外の貧血（溶血性貧血、汎血球減少症等）を合併する患者</li><li>・腎移植を受けたことがある患者</li><li>・治療を要する網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫等）を合併する患者</li></ul>
--

用法・用量は、Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、表 6 に従って、本薬は 52 週間、DA は 24 週間投与することとされた。

<sup>7)</sup> 本薬比較群及び DA 群が無作為化された。

表 6 用法・用量

	本薬比較群及び本薬参照群	DA 群																																						
投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・週 3 回経口投与</li> <li>・2 又は 3 日間隔（月水金又は火木土等、変更しない）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・2 週に 1 回皮下投与</li> </ul>																																						
開始用量	登録前の ESA に応じて決定 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">本薬の 開始用量 (mg/回)</th> <th colspan="3">登録前の ESA の平均投与量</th> </tr> <tr> <th>rHuEPO (IU/週)</th> <th>DA (<math>\mu</math>g/週)</th> <th>CERA (<math>\mu</math>g/4 週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>70</td> <td>4,500 未満</td> <td>20 未満</td> <td>100 以下</td> </tr> <tr> <td>100</td> <td>4,500 以上</td> <td>20 以上</td> <td>100 超</td> </tr> </tbody> </table>	本薬の 開始用量 (mg/回)	登録前の ESA の平均投与量			rHuEPO (IU/週)	DA ( $\mu$ g/週)	CERA ( $\mu$ g/4 週)	70	4,500 未満	20 未満	100 以下	100	4,500 以上	20 以上	100 超	登録前の ESA に応じて決定 <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">DA の 開始用量 (<math>\mu</math>g/2 週)</th> <th colspan="2">登録前の ESA の平均投与量</th> </tr> <tr> <th>rHuEPO (IU/週)</th> <th>DA (<math>\mu</math>g/週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>15</td> <td>1,500 以下</td> <td>11.25 未満</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>1,500～6,000</td> <td>11.25 以上 22.5 未満</td> </tr> <tr> <td>60</td> <td>6,000 以上</td> <td>22.5 以上 37.5 未満</td> </tr> <tr> <td>90</td> <td>—</td> <td>37.5 以上 52.5 未満</td> </tr> <tr> <td>120</td> <td>—</td> <td>52.5 以上 75 未満</td> </tr> <tr> <td>180</td> <td>—</td> <td>75 以上</td> </tr> </tbody> </table>	DA の 開始用量 ( $\mu$ g/2 週)	登録前の ESA の平均投与量		rHuEPO (IU/週)	DA ( $\mu$ g/週)	15	1,500 以下	11.25 未満	30	1,500～6,000	11.25 以上 22.5 未満	60	6,000 以上	22.5 以上 37.5 未満	90	—	37.5 以上 52.5 未満	120	—	52.5 以上 75 未満	180	—	75 以上
本薬の 開始用量 (mg/回)	登録前の ESA の平均投与量																																							
	rHuEPO (IU/週)	DA ( $\mu$ g/週)	CERA ( $\mu$ g/4 週)																																					
70	4,500 未満	20 未満	100 以下																																					
100	4,500 以上	20 以上	100 超																																					
DA の 開始用量 ( $\mu$ g/2 週)	登録前の ESA の平均投与量																																							
	rHuEPO (IU/週)	DA ( $\mu$ g/週)																																						
15	1,500 以下	11.25 未満																																						
30	1,500～6,000	11.25 以上 22.5 未満																																						
60	6,000 以上	22.5 以上 37.5 未満																																						
90	—	37.5 以上 52.5 未満																																						
120	—	52.5 以上 75 未満																																						
180	—	75 以上																																						
用量調整範囲	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20～300 mg/回</li> <li>・最大用量：3.0 mg/kg</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>段階</th> <th>用量 (mg/回)</th> <th>段階</th> <th>用量 (mg/回)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>20</td> <td>6</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>40</td> <td>7</td> <td>150</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>50</td> <td>8</td> <td>200</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>70</td> <td>9</td> <td>250</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>100</td> <td>10</td> <td>300</td> </tr> </tbody> </table>	段階	用量 (mg/回)	段階	用量 (mg/回)	1	20	6	120	2	40	7	150	3	50	8	200	4	70	9	250	5	100	10	300	<ul style="list-style-type: none"> <li>・15～180 <math>\mu</math>g/2 週</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th>段階</th> <th>用量 (<math>\mu</math>g/2 週)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>60</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>90</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>120</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>180</td> </tr> </tbody> </table>	段階	用量 ( $\mu$ g/2 週)	1	15	2	30	3	60	4	90	5	120	6	180
段階	用量 (mg/回)	段階	用量 (mg/回)																																					
1	20	6	120																																					
2	40	7	150																																					
3	50	8	200																																					
4	70	9	250																																					
5	100	10	300																																					
段階	用量 ( $\mu$ g/2 週)																																							
1	15																																							
2	30																																							
3	60																																							
4	90																																							
5	120																																							
6	180																																							
用量調整基準	<増量・減量基準> <ul style="list-style-type: none"> <li>・4 週ごとに、下表に従い 1 段階の増減を判断</li> <li>・投与 2 週時の Hb 値が 9.0 g/dL 未満の場合は 1 段階増量</li> <li>・4 週以内の Hb 値変化量が 2.0 g/dL 超の場合は 1 段階減量</li> <li>・用量調整を行った場合は、少なくとも 4 週間は同一用量を維持</li> </ul> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">4 週前からの Hb 値変化量 (g/dL)</th> <th colspan="3">Hb 値 (g/dL)</th> </tr> <tr> <th>10.5 未満</th> <th>10.5 以上 11.5 以下</th> <th>11.5 超 12.5 以下</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-1.0 未満</td> <td>増量</td> <td>増量</td> <td>変更なし</td> </tr> <tr> <td>-1.0 以上 1.0 以下</td> <td>増量</td> <td>変更なし</td> <td>減量</td> </tr> <tr> <td>1.0 超</td> <td>変更なし</td> <td>減量</td> <td>減量</td> </tr> </tbody> </table> <休薬・再開基準> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合は休薬し、Hb 値が 11.0 g/dL 未満に低下した後に、1 段階減量して再開</li> </ul>	4 週前からの Hb 値変化量 (g/dL)	Hb 値 (g/dL)			10.5 未満	10.5 以上 11.5 以下	11.5 超 12.5 以下	-1.0 未満	増量	増量	変更なし	-1.0 以上 1.0 以下	増量	変更なし	減量	1.0 超	変更なし	減量	減量	<増量・減量基準> <ul style="list-style-type: none"> <li>・4 週ごとに、1 段階の増減を判断</li> <li>・Hb 値が 10.5 g/dL 未満の場合、増量</li> <li>・Hb 値が 11.5 g/dl 超の場合、減量</li> <li>・用量調整を行った場合は、少なくとも 4 週間は同一用量を維持</li> </ul> <休薬・再開基準> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 値が 12.5 g/dL 超の場合は休薬とし、Hb 値が 11.0 g/dL 未満に低下した後に、1 段階減量して再開</li> <li>・休薬前の用量が 15 <math>\mu</math>g の場合は同量で再開</li> </ul>																			
4 週前からの Hb 値変化量 (g/dL)	Hb 値 (g/dL)																																							
	10.5 未満	10.5 以上 11.5 以下	11.5 超 12.5 以下																																					
-1.0 未満	増量	増量	変更なし																																					
-1.0 以上 1.0 以下	増量	変更なし	減量																																					
1.0 超	変更なし	減量	減量																																					

試験に組み入れられた 334 例（本薬比較群 132 例、DA 群 131 例及び本薬参照群 71 例）のうち、治験薬投与前に中止された 2 例を除く 332 例（本薬比較群 131 例、DA 群 131 例及び本薬参照群 70 例）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬が投与された被験者のうち、47 例（本薬比較群 25 例、DA 群 12 例及び本薬参照群 10 例）<sup>8)</sup>を除く 285 例（本薬比較群 106 例、DA 群 119 例及び本薬参照群 60 例）が Per protocol set (PPS) とされ、PPS が主たる有効性解析対象集団とされた。

中止例<sup>9)</sup>は 67 例（本薬比較群 37 例、DA 群 10 例及び本薬参照群 20 例）であり、中止理由の内訳は「原疾患の悪化」33 例（本薬比較群 17 例、DA 群 6 例及び本薬参照群 10 例）、「有害事象」12 例（本薬比較群 9 例、DA 群 1 例及び本薬参照群 2 例）、「患者の申し出による試験中止」5 例（本薬比較群 4 例及び本薬参照群 1 例）、「死亡」3 例（DA 群 1 例及び本薬参照群 2 例）、「治験実施計画書からの逸脱」1 例（本薬比較群）及び「その他」13 例（本薬比較群 6 例、DA 群 2 例及び本薬参照群 5 例）であった。

<sup>8)</sup> 投与期間 18 週未満 39 例（本薬比較群 21 例、DA 群 10 例及び本薬参照群 8 例）、ベースラインの Hb 値未測定又は Hb 値測定が投与 18～24 週に 2 時点未満 27 例（本薬比較群 18 例、本薬参照群 4 例及び DA 群 5 例）、併用禁止薬 (ESA) 使用 6 例（本薬比較群 2 例及び DA 群 4 例）、併用禁止療法（赤血球輸血）施行 4 例（本薬比較群 3 例及び DA 群 1 例）、有効性評価に影響を与える可能性のある除外基準に抵触 4 例（本薬比較群 1 例、DA 群 1 例及び本薬参照群 2 例）、登録時の ESA 投与量過誤 1 例（本薬比較群 1 例）（重複該当あり）。

<sup>9)</sup> 本薬比較群及び本薬参照群は 52 週間まで、DA 群は 24 週間まで。

有効性について、主要評価項目である「投与 18～24 週のベースラインからの平均 Hb 値の変化量」は表 7 のとおりであった。本薬比較群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] は -0.07 [-0.23, 0.10] g/dL であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである -0.75 g/dL<sup>10)</sup> を上回ったことから、本薬比較群の DA 群に対する非劣性が検証された。

表 7 投与 18～24 週のベースラインからの平均 Hb 値の変化量 (g/dL) (PPS)

	本薬比較群 (106 例)	DA 群 (119 例)
ベースラインの平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)	10.98±0.53	10.96±0.51
投与 18～24 週の平均 Hb 値 <sup>a)</sup> (平均値±標準偏差)	11.14±0.07	11.19±0.06
投与 18～24 週のベースラインからの Hb 値の変化量 <sup>b)</sup> (最小二乗平均値±標準偏差)	0.15±0.06	0.22±0.06
変化量の群間差 (本薬比較群 - DA 群) <sup>b)</sup> [95%信頼区間]	-0.07 [-0.23, 0.10]	

a) 投与 18、20、22 及び 24 週における Hb 値の平均値

b) 投与群、来院時期、ベースライン Hb 値、登録直前の ESA 投与量、網膜血管疾患の既往又は合併、糖尿病の有無、投与群と来院時期の交互作用を説明変数とし、被験者内で無構造共分散を仮定した、反復測定混合効果モデルを用いて算出

投与 24 週までの安全性について、有害事象は、本薬比較群 78.6% (103/131 例)、本薬参照群 77.1% (54/70 例) 及び DA 群 70.2% (92/131 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象は表 8 のとおりであった。副作用は、本薬比較群 14.5% (19/131 例)、本薬参照群 8.6% (6/70 例) 及び DA 群 10.7% (14/131 例) に認められ、いずれかの群で 3%以上に認められた副作用は、高血圧 (本薬比較群 0.8% (1/131 例)、本薬参照群 4.3% (3/70 例) 及び DA 群 3.1% (4/131 例)) のみであった。

表 8 いずれかの群で 3%以上に認められた有害事象 (投与 24 週まで、安全性解析対象集団)

	本薬群		DA 群 (131 例)		本薬群		DA 群 (131 例)
	本薬比較群 (131 例)	本薬参照群 (70 例)			本薬比較群 (131 例)	本薬参照群 (70 例)	
全有害事象	78.6 (103)	77.1 (54)	70.2 (92)	背部痛	3.1 (4)	1.4 (1)	3.8 (5)
鼻咽頭炎	19.1 (25)	27.1 (19)	26.0 (34)	下痢	2.3 (3)	2.9 (2)	3.8 (5)
慢性腎臓病	6.9 (9)	5.7 (4)	6.9 (9)	齲歯	1.5 (2)	4.3 (3)	0.8 (1)
高カリウム血症	3.8 (5)	5.7 (4)	3.8 (5)	肺炎	3.1 (4)	0 (0)	3.1 (4)
便秘	3.8 (5)	2.9 (2)	3.1 (4)	湿疹	0.8 (1)	4.3 (3)	2.3 (3)
挫傷	3.1 (4)	4.3 (3)	1.5 (2)	低血糖	0.8 (1)	4.3 (3)	0 (0)
高血圧	2.3 (3)	5.7 (4)	3.8 (5)	頭痛	2.3 (3)	0 (0)	3.1 (4)
悪心	3.8 (5)	1.4 (1)	0.8 (1)	膀胱炎	0 (0)	4.3 (3)	1.5 (2)
胃腸炎	3.8 (5)	1.4 (1)	0.8 (1)	咽頭炎	0 (0)	4.3 (3)	0.8 (1)
末梢性浮腫	3.8 (5)	1.4 (1)	3.1 (4)	血中カリウム増加	0 (0)	1.4 (1)	3.1 (4)
発熱	3.8 (5)	0 (0)	3.1 (4)				

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は、本薬参照群 2 例 (肺塞栓症<sup>11)</sup> 及び心筋虚血<sup>12)</sup> (各 1 例)、DA 群 1 例 (消化管壊死<sup>13)</sup>) に認められ、本薬参照群の肺塞栓症は副作用と判断された。重篤な有害事象は、本薬比較群 17.6% (23/131 例)、本薬参照群 12.9% (9/70 例) 及び DA 群 13.0% (17/131 例) に認められた (表 9)。本薬比較群の大脳動脈閉塞及び慢性腎臓病 (各 1 例) は副作用とされ、転帰は、大脳動脈閉塞は軽快、慢性腎臓病は未回復であった。

<sup>10)</sup> 目標 Hb 値幅である 2 g/dL の 1/2 未満として 0.75 g/dL と設定された。

<sup>11)</sup> 68 歳女性。本薬投与 48 日目に肺塞栓症が発現し、同日死亡した。当該事象は基礎疾患によって説明困難であり、治験責任医師によって副作用と判断された。

<sup>12)</sup> 64 歳男性。本薬投与 101 日目に急性心筋梗塞が発現し、同日死亡した。当該事象は CKD、糖尿病等の基礎疾患によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>13)</sup> 83 歳女性。本薬投与 68 日目に消化管壊死が発現し、同日死亡した。5 日前に重症肺炎によって入院中であった。CKD、慢性心不全、糖尿病等を有する高齢者であることが影響したとされ、治験薬との因果関係は否定された。

表9 重篤な有害事象一覧（投与24週まで、安全性解析対象集団）

投与群	事象名
本薬比較群	慢性腎臓病（7例）、末期腎疾患、腎不全、高カリウム血症、うっ血性心不全、急性心不全、大脳動脈閉塞、四肢静脈血栓症、失神、高血糖、低血糖、急性膵炎、急性肝炎、肺炎、誤嚥性肺炎、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、筋力低下、乳癌第3期、好酸球数増加、崁径ヘルニア及び大腿骨頸部骨折（各1例）
本薬参照群	慢性腎臓病（3例）、肺塞栓症、心筋虚血、うっ血性心不全、高カリウム血症、コントロール不良の糖尿病、大腸ポリープ、胃腸炎、上腕骨骨折及び外科的血管シャント（各1例）
DA群	慢性腎臓病（4例）、肺炎（3例）、消化管壊死、腎機能障害、高窒素血症、高カリウム血症、低ナトリウム血症、冠動脈狭窄、心不全、コントロール不良の糖尿病、高血糖、感音性難聴、機械的イレウス、腎盂腎炎、硬膜下血腫、ピロリン酸カルシウム結晶性軟骨石灰化症及び直腸癌（各1例）

MedDRA/J ver.19.0

投与中止に至った有害事象は、本薬比較群 11.5%（15/131例：慢性腎臓病 6例、末期腎疾患、腎不全、大脳動脈閉塞、うっ血性心不全、出血性十二指腸潰瘍、硬化性胆管炎、誤嚥性肺炎、味覚異常、皮指欠乏性湿疹及び好酸球数増加〈各1例、重複あり〉）、本薬参照群 5.7%（4/70例：慢性腎臓病、肺塞栓症、心筋虚血及び帯状疱疹〈各1例〉）及びDA群 5.3%（7/131例：慢性腎臓病 4例、消化管壊死、直腸癌及び高窒素血症〈各1例〉）に認められた。本薬比較群の脳動脈閉塞、慢性腎臓病及び味覚障害（各1例）並びに本薬参照群の肺塞栓症及び帯状疱疹（各1例）は副作用とされ、転帰は、脳動脈閉塞及び味覚障害は軽快、それ以外は未回復であった。

また、投与52週までの安全性について、有害事象は、本薬比較群 87.8%（115/131例）及び本薬参照群 90.0%（63/70例）に認められ、いずれかの群で3%以上に認められた有害事象は表10のとおりであった。副作用は、本薬比較群で18.3%（24/131例）及び本薬参照群で15.7%（11/70例）に認められ、いずれかの群で3%以上に認められた副作用は、高血圧（本薬比較群 0.8%〈1/131例〉及び本薬参照群 7.1%〈5/70例〉）のみであった。

表10 いずれかの群で3%以上に認められた有害事象（投与52週まで、安全性解析対象集団）

	本薬群			本薬群	
	本薬比較群 (131例)	本薬参照群 (70例)		本薬比較群 (131例)	本薬参照群 (70例)
全有害事象	87.8 (115)	90.0 (63)	腎疾患による浮腫	3.1 (4)	4.3 (3)
鼻咽喉炎	26.0 (34)	35.7 (25)	高リン血症	3.1 (4)	2.9 (2)
慢性腎臓病	11.5 (15)	15.7 (11)	腎機能障害	3.1 (4)	2.9 (2)
便秘	8.4 (11)	4.3 (3)	うっ血性心不全	3.1 (4)	1.4 (1)
高カリウム血症	7.6 (10)	8.6 (6)	インフルエンザ	3.1 (4)	1.4 (1)
下痢	7.6 (10)	4.3 (3)	頭痛	3.1 (4)	1.4 (1)
悪心	5.3 (7)	4.3 (3)	不眠症	3.1 (4)	1.4 (1)
末梢性浮腫	5.3 (7)	4.3 (3)	慢性胃炎	3.1 (4)	0 (0)
背部痛	4.6 (6)	7.1 (5)	皮膚擦過傷	3.1 (4)	0 (0)
挫傷	4.6 (6)	5.7 (4)	低血糖	2.3 (3)	7.1 (5)
胃腸炎	4.6 (6)	1.4 (1)	そう痒症	2.3 (3)	5.7 (4)
肺炎	4.6 (6)	0 (0)	湿疹	2.3 (3)	4.3 (3)
気管支炎	3.8 (5)	2.9 (2)	発疹	1.5 (2)	4.3 (3)
代謝性アシドーシス	3.8 (5)	2.9 (2)	膀胱炎	0 (0)	7.1 (5)
発熱	3.8 (5)	0 (0)	咽頭炎	0 (0)	4.3 (3)
高血圧	3.1 (4)	8.6 (6)	変形性関節症	0 (0)	4.3 (3)
齲歯	3.1 (4)	7.1 (5)	咳嗽	0 (0)	4.3 (3)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合%（発現例数）

死亡例は、投与24週までに認められた本薬参照群2例（肺塞栓症<sup>11)</sup>及び心筋虚血<sup>12)</sup>〈各1例〉）であり、投与24週以降の死亡例はなかった。重篤な有害事象は、本薬比較群 26.0%（34/131例）及び本薬参照群 27.1%（19/70例）に認められた（表11）。投与24週以降に発現した重篤な副作用はなかった。

表 11 重篤な有害事象一覧（投与 52 週まで、安全性解析対象集団）

投与群	事象名
本薬比較群	慢性腎臓病（10 例）、うっ血性心不全（3 例）、高カリウム血症、低血糖及び肺炎（各 2 例）、末期腎疾患、腎障害、腎機能低下、急性心不全、大脳動脈閉塞、シャント閉塞、四肢静脈血栓症、大動脈瘤、失神、中枢神経系に起因する回転性めまい、脱水、高血糖、急性肺炎、急性肝炎、肝機能異常、誤嚥性肺炎、尿路感染、細菌感染、蜂巣炎、出血性十二指腸潰瘍、出血性胃潰瘍、痛風性関節炎、筋力低下、乳癌第 3 期、好酸球数増加、兎径ヘルニア及び大腿骨頸部骨折（各 1 例）
本薬参照群	慢性腎臓病（8 例）、肺塞栓症、心筋虚血、うっ血性心不全、腎機能低下、慢性心不全、高カリウム血症、コントロール不良の糖尿病、大腸ポリープ、小腸炎、胃腸炎、大腿骨頸部骨折、上腕骨骨折、骨壊死、変形性関節症、外科的血管シャント、前立腺癌及び移行上皮癌（各 1 例）

MedDRA ver.19.0

投与中止に至った有害事象は、本薬比較群 19.8%（26/131 例：慢性腎臓病〈12 例〉、末期腎不全〈2 例〉、腎不全、腎機能低下、糖尿病性腎症、大脳動脈閉塞、うっ血性心不全、出血性十二指腸潰瘍、硬化性胆管炎、好酸球増加、胸部 CT 異常、乳癌第 3 期、味覚異常、誤嚥性肺炎及び皮脂欠乏性湿疹〈各 1 例〉、重複あり）、本薬参照群 20.0%（14/70 例：慢性腎臓病〈9 例〉、腎機能低下、心筋虚血、肺塞栓症、帯状疱疹及び前立腺癌〈各 1 例〉）に認められた。投与 24 週以降に発現した投与中止に至った有害事象のうち、本薬比較群の胸部 CT 異常及び本薬参照群の慢性腎臓病各 1 例は副作用とされ、転帰はいずれも未回復であった。

## 7.2.2 ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 1517-CL-0314 <2017 年 1 月～2018 年 8 月>）

腎性貧血を有する保存期 CKD 患者（表 12）（目標症例数 100 例：各群 50 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検非対照試験が国内 38 施設で実施された。

表 12 主な選択・除外基準

<p>&lt;主な選択基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・20 歳以上で、事前検査時の eGFR が 89 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 以下であり、治験担当医師によって治験期間中は腎代替療法（透析及び腎移植）が必要ないと判断された保存期 CKD 患者</li> <li>・事前検査前 6 週以内に ESA を投与されていない患者</li> <li>・スクリーニングの 2 時点の Hb 値が 10.5 g/dL 未満かつ 2 時点の差が 1.3 g/dL 以下の患者</li> <li>・トランスフェリン飽和度が 5%以上又は血清フェリチン値が 30 ng/mL 以上の患者</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・腎性貧血以外の貧血（溶血性貧血、汎血球減少症等）を合併する患者</li> <li>・腎移植を受けたことがある患者</li> <li>・治療を要する網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫等）を合併する患者</li> </ul>
---

用法・用量は、Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、表 13 に従って、24 週間投与することとされた。

表 13 用法・用量

投与方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・週 3 回経口投与</li> <li>・2 又は 3 日間隔（月水金又は火木土等、変更しない）</li> </ul>				
開始用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・50 mg 又は 70 mg</li> </ul>				
用量調整範囲	<ul style="list-style-type: none"> <li>・20~300 mg/回</li> <li>・最大用量：3.0 mg/kg</li> </ul>				
	段階	用量 (mg/回)	段階	用量 (mg/回)	
	1	20	6	120	
	2	40	7	150	
	3	50	8	200	
	4	70	9	250	
5	100	10	300		
用量調整基準	<p>&lt;増量・減量基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・4 週ごとに、下表に従い 1 段階の増減を判断</li> <li>・投与 2 週時の Hb 値が 9.0 g/dL 未満の場合は 1 段階増量</li> <li>・4 週以内の Hb 値変化量が 2.0 g/dL 超の場合は 1 段階減量</li> <li>・用量調整を行った場合は、少なくとも 4 週間は同一用量を維持</li> </ul>				
	4 週前からの Hb 値変化量 (g/dL)	Hb 値 (g/dL)			
		10.5 未満	10.5 以上 11.5 以下	11.5 超 12.5 以下	
		-1.0 未満	増量	増量	変更なし
		-1.0 以上 1.0 以下	増量	変更なし	減量
	1.0 超	変更なし	減量	減量	
<p>&lt;休薬・再開基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合は休薬し、Hb 値が 11.0 g/dL 未満に低下した後に、1 段階減量して再開</li> </ul>					

ランダムに割り付けられた 100 例のうち、本薬 50 mg 群 1 例を除く 99 例（本薬 50 mg 群 49 例及び本薬 70 mg 群 50 例）に治験薬が投与された。治験薬が投与された 99 例全例が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 14 例（本薬 50 mg 群 9 例及び本薬 70 mg 群 5 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」4 例（本薬 50 mg 群）、「原疾患の悪化」3 例（本薬 50 mg 群 1 例及び本薬 70 mg 群 2 例）、「患者の申し出による試験中止」2 例（本薬 50 mg 群 1 例及び本薬 70 mg 群 1 例）及び「その他」5 例（本薬 50 mg 群 3 例及び本薬 70 mg 群 2 例）であった。

有効性について、「ベースラインから投与終了時（投与 24 週時又は中止時）までの累積奏効率<sup>14)</sup>」は、表 14 のとおりであった。

表 14 投与 18~24 週のベースラインからの平均 Hb 値の変化量及び投与終了時までの累積奏効率<sup>a)</sup> (FAS)

	本薬 50 mg 群 (49 例)	本薬 70 mg 群 (50 例)	本薬群全体 <sup>b)</sup> (99 例)
ベースラインの平均 Hb 値 (g/dL) (平均値±標準偏差)	9.77±0.62	9.87±0.51	9.82±0.57
投与 18~24 週の平均 Hb 値 (g/dL) (平均値±標準偏差)	11.12±0.57	11.23±0.67	11.17±0.62
投与 18~24 週のベースラインからの Hb 値の変化量 (g/dL) (平均値±標準偏差)	1.39±0.93	1.30±0.80	1.34±0.86
投与終了時までに奏効が認められた被験者数	46 例	50 例	96 例
ベースラインから投与終了時までの累積奏効率 [95%信頼区間] (%)	93.9 [83.1, 98.7]	100 [92.9, 100.0]	97.0 [91.4, 99.4]

a) Hb 値が 10.0 g/dL 以上かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合

b) 本薬 50 mg 群及び本薬 70 mg 群の併合

安全性について、有害事象は本薬 50 mg 群 61.2% (30/49 例) 及び本薬 70 mg 群 64.0% (32/50 例) に認められ、本薬群全体で 3%以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。副作用は、本薬 50 mg 群 12.2% (6/49 例) 及び本薬 70 mg 群 16.0% (8/50 例) に認められ、本薬群全体で 3%以上に認められた副作用はなかった。

<sup>14)</sup> Hb 値が 10.0 g/dL 以上かつベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者の割合。

表 15 本薬群全体で 3%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

	本薬 50 mg 群 (49 例)	本薬 70 mg 群 (50 例)	本薬群全体 <sup>a)</sup> (99 例)
全有害事象	61.2 (30)	64.0 (32)	62.6 (62)
鼻咽頭炎	18.4 (9)	22.0 (11)	20.2 (20)
高血圧	2.0 (1)	10.0 (5)	6.1 (6)
高カリウム血症	6.1 (3)	4.0 (2)	5.1 (5)
下痢	6.1 (3)	4.0 (2)	5.1 (5)
慢性腎臓病	2.0 (1)	3.0 (3)	4.0 (4)
結膜炎	8.2 (4)	0 (0)	4.0 (4)
発疹	2.0 (1)	4.0 (2)	3.0 (3)
慢性胃炎	2.0 (1)	4.0 (2)	3.0 (3)
悪心	2.0 (1)	4.0 (2)	3.0 (3)
嘔気	2.0 (1)	4.0 (2)	3.0 (3)
上気道感染症	4.1 (2)	2.0 (1)	3.0 (3)
低血糖	4.1 (2)	2.0 (1)	3.0 (3)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

a) 本薬 50 mg 群及び本薬 70 mg 群の併合

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本薬 50 mg 群 10.2% (5/49 例：慢性腎臓病、脳梗塞、末梢性浮腫、胆管結石及び胃腸炎〈各 1 例〉) 及び本薬 70 mg 群 12.0% (6/50 例：慢性腎臓病〈2 例〉、高窒素血症、くも膜下出血、肺炎、大腿骨頸部骨折及び肝嚢胞〈各 1 例〉、重複あり) に認められた。本薬 50 mg 群の脳梗塞及び末梢性浮腫 (各 1 例) は副作用とされ、転帰は、脳梗塞は回復、末梢性浮腫は未回復であった。

投与中止に至った有害事象は、本薬 50 mg 群 8.2% (4/49 例：慢性腎臓病、末梢性浮腫、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、食欲減退、胆管結石及び発疹〈各 1 例、重複あり〉) 及び本薬 70 mg 群 4.0% (2/50 例：慢性腎臓病及び高窒素血症〈各 1 例〉) に認められた。本薬 50 mg 群の末梢性浮腫、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、食欲減退及び発疹は副作用とされ、転帰は、食欲減退の軽快を除き、いずれも未回復であった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1 及び 7.R.1.2 の検討から、腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1 ESA 治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における有効性 (切替え維持効果) について

##### 7.R.1.1.1 主要評価項目等の結果について

申請者は、ESA 治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者を対象に、ESA から本薬への切替え維持効果を検討した国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) における主要評価項目等の結果について、以下のように説明した。

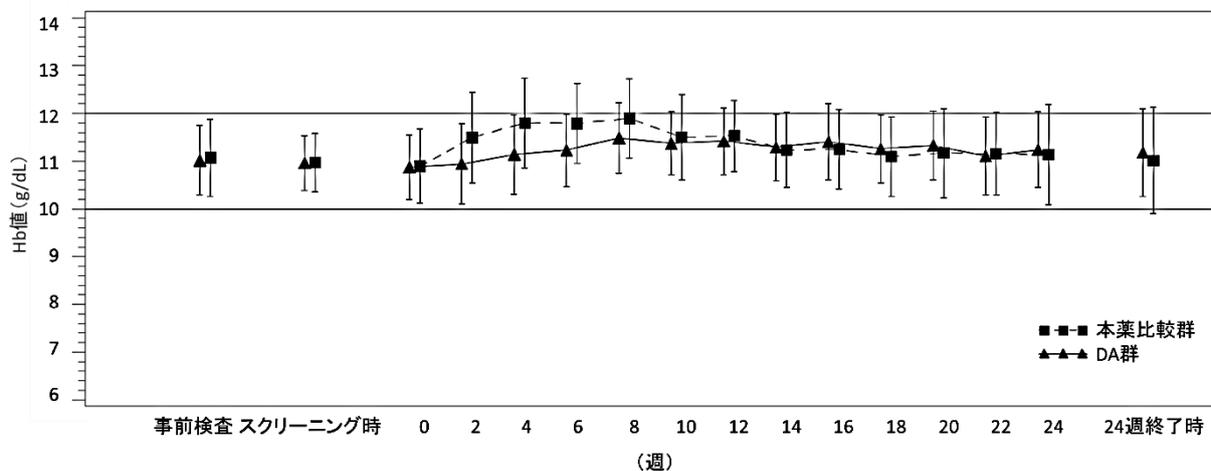
国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) において、主要評価項目である「投与 18~24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量」の本薬比較群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] は、 $-0.07$  [ $-0.23, 0.10$ ] g/dL であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性限界値 ( $-0.75$  g/dL) を上回ったことから、本薬比較群の DA 群に対する非劣性が検証された (7.2.1 表 7 参照)。

主な副次評価項目について、「投与 18~24 週の目標 Hb 値維持率<sup>15)</sup>」 [95%信頼区間] は、本薬比較群 87.8 [80.4, 93.2] % (101/115 例) 及び DA 群 88.9 [82.1, 93.8] % (112/126 例) であり、本薬比較群と

<sup>15)</sup> 投与 18~24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった被験者の割合。

DA 群で同程度であった。

「平均 Hb 値の推移」は図 1 のとおりであり、ESA から本薬に切り替えた後に Hb 値はやや上昇した。また、本薬群全体<sup>16)</sup>における投与 52 週までの各評価期間の「平均 Hb 値」及び「目標 Hb 値維持率」は表 16 のとおりであり、本薬投与期間を通じて、平均 Hb 値は目標範囲内に維持された。



評価時点 (週)	事前検査	スクリーニング時	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	24 週終了時	
例数	本薬比較群	131	131	131	129	126	127	125	124	119	116	116	113	114	111	111	131
	DA 群	131	131	131	131	130	130	130	129	126	128	127	124	126	124	120	131

図 1 平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) の推移 (1517-CL-0310、FAS)

表 16 本薬群全体<sup>a)</sup>の各評価期間における平均 Hb 値及び目標 Hb 値維持率<sup>b)</sup>の推移 (FAS)

評価期間 <sup>c)</sup>	ベースライン (201 例)	4~10 週 (196 例)	12~16 週 (187 例)	18~24 週 (181 例)	28~32 週 (172 例)	36~40 週 (165 例)	44~52 週 (151 例)
平均 Hb 値 (g/dL) (平均値±標準偏差)	11.03±0.56	11.75±0.64	11.40±0.62	11.10±0.76	11.31±0.74	11.01±0.72	10.99±0.66
目標 Hb 値維持例数	197 例	128 例	159 例	160 例	142 例	143 例	137 例
目標 Hb 値維持率 [95%信頼区間] (%)	98.0 [95.0, 99.5]	65.3 [58.2, 71.9]	85.0 [79.1, 89.8]	88.4 [82.8, 92.7]	82.6 [76.0, 87.9]	86.7 [80.5, 91.5]	90.7 [84.9, 94.8]

a) 本薬比較群及び本薬参照群の併合

b) 平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった被験者の割合

c) 治験実施計画書に規定した来院週に合わせて算出

機構は、国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) において、本薬比較群の DA 群に対する非劣性が示されたこと、Hb 値に応じて本薬の用量を調整することで、投与期間を通して平均 Hb 値は目標範囲内 (10.0~12.0 g/dL) にあり、目標 Hb 値維持率は 12 週以降 80% 以上で推移していたことから、本薬の ESA 治療中の保存期 CKD 患者に対する有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.1.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) において、主な患者背景別の「投与 18~24 週の平均 Hb 値」及び「投与 18~24 週の目標 Hb 値維持率」は表 17 のとおりであった。一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、本薬の有効性に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えた。

<sup>16)</sup> 本薬比較群及び本薬参照群の併合。

表 17 主な患者背景別の有効性 (PPS)

背景因子	区分	投与 18~24 週の平均 Hb 値 <sup>a)</sup>			投与 18~24 週の目標 Hb 値維持率 <sup>b)</sup>		
		本薬比較群 (106 例)	DA 群 (119 例)	本薬参照群 (60 例)	本薬比較群 (106 例)	DA 群 (119 例)	本薬参照群 (60 例)
性	男性	11.17±0.57 (67)	11.12±0.65 (66)	11.23±0.52 (30)	94.0 (63/67)	89.4 (59/66)	93.3 (28/30)
	女性	11.08±0.85 (39)	11.28±0.58 (53)	10.91±0.79 (30)	82.1 (32/39)	90.6 (48/53)	83.3 (25/30)
年齢	65 歳未満	10.93±0.75 (30)	11.18±0.61 (33)	10.91±0.55 (15)	90.0 (27/30)	97.0 (32/33)	93.3 (14/15)
	65 歳以上	11.22±0.64 (76)	11.20±0.64 (86)	11.12±0.72 (45)	89.5 (68/76)	87.2 (75/86)	86.7 (39/45)
体重	60 kg 未満	11.08±0.73 (54)	11.18±0.68 (56)	11.01±0.73 (28)	87.0 (47/54)	89.3 (50/56)	82.1 (23/28)
	60 kg 以上	11.20±0.63 (52)	11.21±0.58 (63)	11.12±0.65 (32)	92.3 (48/52)	90.5 (57/63)	93.8 (30/32)
原疾患	糖尿病性腎症	11.13±0.58 (41)	11.27±0.61 (48)	10.89±0.69 (26)	90.2 (37/41)	85.4 (41/48)	92.3 (24/26)
	慢性糸球体腎炎	11.12±0.86 (29)	11.29±0.57 (18)	11.11±0.59 (10)	86.2 (25/29)	94.4 (17/18)	90.0 (9/10)
	腎硬化症	11.12±0.62 (29)	11.13±0.65 (41)	11.36±0.71 (17)	93.1 (27/29)	92.7 (38/41)	82.4 (14/17)
	多発性嚢胞腎	10.40±0.42 (2)	10.81±0.72 (8)	11.15±0.74 (4)	100 (2/2)	87.5 (7/8)	75.0 (3/4)
	その他	11.70±0.63 (5)	11.28±0.64 (4)	10.67±0.40 (3)	80.0 (4/5)	100 (4/4)	100 (3/3)
組入れ時の ESA 投与量	• rHuEPO 4,500 単位/週 又は DA 20 µg/週未満 • CERA 100 µg/4 週以下	11.14±0.60 (80)	11.26±0.57 (87)	11.00±0.67 (49)	91.3 (73/80)	92.0 (80/87)	89.8 (44/49)
	• rHuEPO 4,500 単位/週 又は DA 20 µg/週以上 • CERA 100 µg/4 週超	11.14±0.76 (26)	11.02±0.73 (32)	11.35±0.73 (11)	84.6 (22/26)	84.4 (27/32)	81.8 (9/11)
	• rHuEPO 9,000 単位/週 又は DA 40 µg/週未満 • CERA 200 µg/4 週以下	11.16±0.64 (96)	11.20±0.63 (114)	11.07±0.68 (60)	91.7 (88/96)	89.5 (102/114)	88.3 (53/60)
	• rHuEPO 9,000 単位/週 又は DA 40 µg/週以上 • CERA 200 µg/4 週超	10.94±1.07 (10)	11.04±0.63 (5)	— (0)	70.0 (7/10)	100 (5/5)	— (0/0)
ベースラインの Hb 値	11.0 g/dL 未満	10.96±0.63 (51)	11.08±0.65 (59)	10.96±0.65 (26)	94.1 (48/51)	91.5 (54/59)	92.3 (24/26)
	11.0 g/dL 以上	11.30±0.70 (55)	11.30±0.59 (60)	11.15±0.71 (34)	85.5 (47/55)	88.3 (53/60)	85.3 (29/34)
ベースラインの トランスフェリン 飽和度	20%未満	11.09±0.59 (7)	11.03±0.58 (11)	11.20±1.12 (5)	100 (7/7)	100 (11/11)	80.0 (4/5)
	20%以上	11.14±0.69 (99)	11.21±0.63 (108)	11.05±0.65 (55)	88.9 (88/99)	88.9 (96/108)	89.1 (49/55)
治験期間中の リン吸着薬 の併用	あり	10.86±0.46 (13)	11.12±0.87 (12)	10.80±0.87 (9)	100 (13/13)	83.3 (10/12)	88.9 (8/9)
	なし	11.18±0.70 (93)	11.20±0.60 (107)	11.11±0.65 (51)	88.2 (82/93)	90.7 (97/107)	88.2 (45/51)

a) g/dL、平均値±標準偏差 (例数)

b) % (投与 18~24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった被験者数/解析対象例数)

機構は、特定の集団で本薬の有効性が明らかに劣る傾向は認められていないことを確認した。

### 7.R.1.2 ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者に対する有効性について

#### 7.R.1.2.1 貧血改善試験の主な有効性評価項目 (貧血改善効果) について

申請者は、ESA 未治療<sup>17)</sup> の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者を対象に、本薬の貧血改善効果を検討した国内第 III 相試験 (1517-CL-0314) の主な有効性評価項目の結果について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (1517-CL-0314) において、「ベースラインから投与終了時 (投与 24 週時又は投与

<sup>17)</sup> ESA 未投与又は ESA を事前検査前 6 週間以上休業。

中止時)までの累積奏効率は表 14 のとおりであり、本薬 50 mg 群及び本薬 70 mg 群いずれも 90%以上であった。また、「投与 18~24 週の目標 Hb 値維持率」及び「投与 4 週まで<sup>18)</sup>の Hb 上昇速度」は表 18 のとおりであり、いずれも両群間で大きな差は認められなかった。

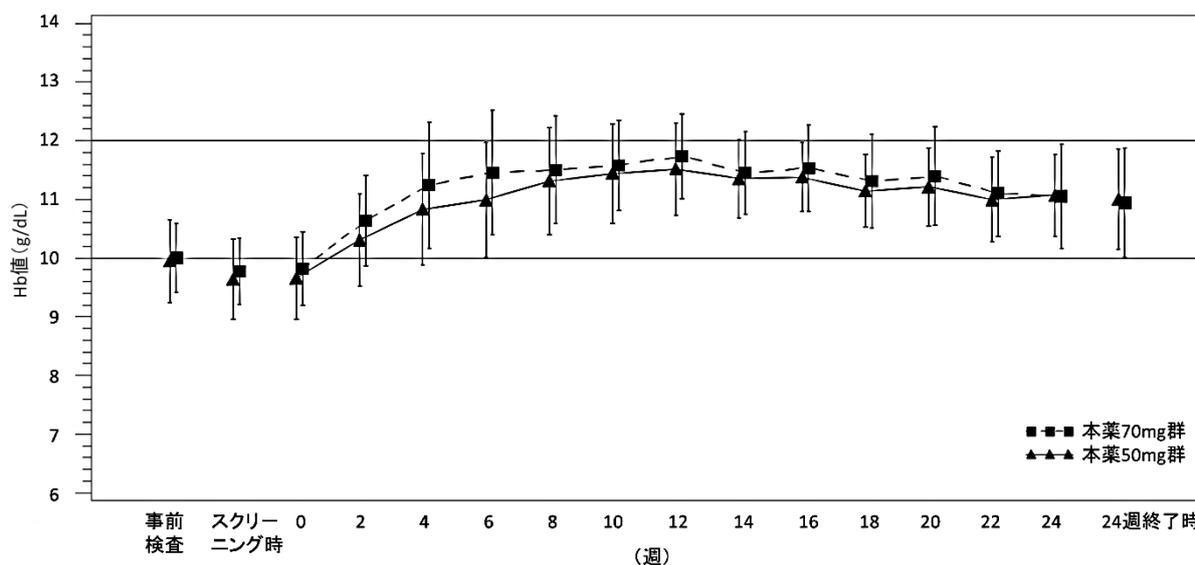
表 18 投与 18~24 週の目標 Hb 値維持率及び投与 4 週までの Hb 上昇速度 (貧血改善試験、FAS)

	本薬 50 mg 群 (49 例)	本薬 70 mg 群 (50 例)	本薬群全体 (99 例)
投与 18~24 週の平均 Hb 値 <sup>a)</sup> (g/dL) (平均値±標準偏差)	11.12±0.57	11.23±0.67	11.17±0.62
投与 18~24 週の目標 Hb 値維持例数	39 例	40 例	79 例
投与 18~24 週の目標 Hb 値維持率 [95%信頼区間] (%)	79.6 [65.7, 89.8]	80.0 [66.3, 90.0]	79.8 [70.5, 87.2]
投与 4 週までの Hb 上昇速度 <sup>b)</sup> (平均値±標準偏差) (g/dL/週)	0.291±0.197	0.373±0.235	0.33±0.22

a) 投与 18~24 週の平均 Hb 値は、投与 18~24 週における各週の Hb 値の平均値として算出

b) 投与 4 週までの Hb 上昇速度、あるいは投与 4 週までに中止又は用量調整した場合には、中止時又は用量調整時までの Hb 上昇速度の平均値

また、本薬群全体の「Hb 値の推移」は図 2 のとおりであり、本薬投与期間を通じて、平均 Hb 値は目標範囲内に維持された。



評価時点 (週)	事前検査	スクリーニング時	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	投与終了時
例数	本薬 70 mg 群	50	50	50	50	50	49	48	46	46	45	45	44	45	45	50
	本薬 50 mg 群	49	49	49	48	48	47	47	45	44	44	44	44	43	42	49

図 2 平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) の推移 (1517-CL-0314、FAS)

機構は、国内第 III 相試験 (1517-CL-0314) において、本薬 50 mg 群及び 70 mg 群のいずれも Hb 値が上昇し、投与 4 週までの Hb 値上昇速度に大きな問題はなかったこと、Hb 値に応じて本薬の用量を調整することで、Hb 値は目標範囲内 (10.0~12.0 g/dL) に到達し、投与期間を通して維持され、投与 18~24 週の目標 Hb 値維持率は約 8 割であったことから、ESA 未治療の保存期 CKD 患者に対する本薬の有効性は期待できると考える。

<sup>18)</sup> 投与 4 週までに中止又は用量調整した場合には、中止時又は用量調整時までの Hb 値上昇速度を用いた。

### 7.R.1.2.2 患者背景別の有効性について

申請者は、患者背景別の有効性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (1517-CL-0314) における主な患者背景別の「投与 18~24 週の平均 Hb 値」及び「ベースラインから投与終了時 (投与 24 週又は中止時) までの累積奏効率」は表 19 のとおりであった。一部の部分集団は症例数が限られることに留意が必要であるが、本薬の有効性に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えた。

表 19 主な患者背景別の投与 18~24 週の平均 Hb 値 (FAS)

背景因子	区分	投与 18~24 週の平均 Hb 値 <sup>a)</sup>			ベースラインから投与終了時までの累積奏効率 <sup>b)</sup>		
		本薬50 mg 群 (49 例)	本薬70 mg 群 (50 例)	本薬群全体 (99 例)	本薬50 mg 群 (49 例)	本薬70 mg 群 (50 例)	本薬群全体 (99 例)
性	男性	11.09±0.62 (24)	11.15±0.68 (26)	11.12±0.65 (50)	96.3 (26/27)	100 (29/29)	98.2 (55/56)
	女性	11.15±0.53 (20)	11.33±0.67 (19)	11.24±0.60 (39)	90.9 (20/22)	100 (21/21)	95.3 (41/43)
年齢	65 歳未満	10.89±0.35 (14)	11.18±0.56 (13)	11.03±0.48 (27)	100 (14/14)	100 (16/16)	100 (30/30)
	65 歳以上	11.22±0.63 (30)	11.25±0.72 (32)	11.24±0.67 (62)	91.4 (32/35)	100 (34/34)	95.7 (66/69)
体重	60kg 未満	11.06±0.37 (23)	11.23±0.56 (24)	11.14±0.48 (47)	92.3 (24/26)	100 (26/26)	96.2 (50/52)
	60kg 以上	11.18±0.74 (21)	11.23±0.79 (21)	11.21±0.76 (42)	95.7 (22/23)	100 (24/24)	97.9 (46/47)
原疾患	糖尿病性腎症	11.11±0.57 (11)	11.21±0.87 (14)	11.16±0.74 (25)	100 (12/12)	100 (16/16)	100 (28/28)
	慢性糸球体腎炎	11.18±0.48 (12)	11.07±0.35 (10)	11.13±0.42 (22)	92.3 (12/13)	100 (12/12)	96.0 (24/25)
	腎硬化症	11.02±0.66 (16)	11.31±0.77 (14)	11.15±0.72 (30)	88.9 (16/18)	100 (15/15)	93.9 (31/33)
	多発性嚢胞腎	11.50±0.66 (3)	11.40±0.36 (3)	11.45±0.48 (6)	100 (4/4)	100 (3/3)	100 (7/7)
	その他	10.95±0.49 (2)	11.30±0.48 (4)	11.18±0.47 (6)	100 (2/2)	100 (4/4)	100 (6/6)
ベースラインの Hb 値	9.0 g/dL 未満	11.43±1.01 (6)	11.60 (1)	11.46±0.93 (7)	100 (6/6)	100 (3/3)	100 (9/9)
	9.0 g/dL 以上	11.07±0.47 (38)	11.22±0.68 (44)	11.15±0.59 (82)	93.0 (40/43)	100 (47/47)	96.7 (87/90)
ベースラインの Hb 値	9.5 g/dL 未満	11.31±0.76 (11)	11.23±0.37 (6)	11.28±0.63 (17)	100 (11/11)	100 (10/10)	100 (21/21)
	9.5 g/dL 以上	11.05±0.50 (33)	11.23±0.71 (39)	11.15±0.62 (72)	92.1 (35/38)	100 (40/40)	96.2 (75/78)
ベースラインの トランスフェリン 飽和度	20%未満	11.32±1.05 (5)	11.74±1.03 (7)	11.57±1.01 (12)	62.5 (5/8)	100 (9/9)	82.4 (14/17)
	20%以上	11.09±0.50 (39)	11.13±0.55 (38)	11.11±0.52 (77)	100 (41/41)	100 (41/41)	100 (82/82)
治験期間中の リン吸着薬 の併用	あり	11.29±0.67 (7)	10.98±0.53 (6)	11.15±0.60 (13)	100 (7/7)	100 (7/7)	100 (14/14)
	なし	11.08±0.56 (37)	11.27±0.69 (39)	11.18±0.63 (76)	92.9 (39/42)	100 (43/43)	96.5 (82/85)

a) g/dL、平均値±標準偏差 (例数)

b) % (Hb 値が 10.0 g/dL 以上かつベースラインより 1.0 g/dL 以上上昇した被験者数/解析対象例数)

機構は、特定の集団で本薬の有効性が明らかに低くなる傾向は認められていないことを確認した。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1~7.R.2.4 の検討から、本薬を Hb 値等に留意しながら用量調整を行うことで、腎性貧血を有する保存期 CKD 患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。

### 7.R.2.1 有害事象の発現状況について

申請者は、保存期 CKD 患者に対する本薬の安全性について、以下のように説明した。

保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験(1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314)における、投与 24 週までの有害事象の概要は表 20 のとおりであった。ESA 治療中の保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) において、DA 群と比較して本薬群で有害事象等の発現割合が高い傾向はなく、特定の事象の発現割合が高くなる傾向もなかった (7.2.1 表 8 参照)。また、ESA 未治療の保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (1517-CL-0314) における本薬群の有害事象等の発現割合及び認められた事象 (7.2.2 表 15 参照) は、国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) の本薬群と比較し、臨床的に問題となるような違いはなかった。

表 20 保存期 CKD 患者を対象とした臨床試験における有害事象の概要 (投与 24 週まで、安全性解析対象集団)

	ESA 治療中の保存期 CKD 患者		ESA 未治療の保存期 CKD 患者
	1517-CL-0310		1517-CL-0314
	本薬群 <sup>a)</sup> (201 例)	DA 群 (131 例)	本薬群 <sup>b)</sup> (99 例)
有害事象	78.1 (157)	70.2 (92)	62.6 (62)
副作用	12.4 (25)	10.7 (14)	14.1 (14)
死亡	1.0 (2)	0.8 (1)	0 (0)
重篤な有害事象	15.9 (32)	13.0 (17)	11.1 (11)
重篤な副作用	1.5 (3)	0 (0)	2.0 (2)
投与中止に至った有害事象	9.5 (19)	5.3 (7)	6.1 (6)
投与中止に至った副作用	2.5 (5)	0 (0)	2.0 (2)

発現割合% (発現例数)

a) 本薬比較群及び本薬参照群の併合

b) 本薬 50 mg 群及び本薬 70 mg 群の併合

機構は、保存期 CKD 患者における本薬の安全性について、DA 群と比較して本薬群で臨床的に問題となる傾向はないことを確認した。また、ESA 治療中の保存期 CKD 患者と ESA 未治療の保存期 CKD の間で、臨床的に問題となるような安全性上の違いはないことを確認した。

### 7.R.2.2 長期投与時の安全性

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) の 52 週までの安全性について、本薬投与後の時期別の有害事象の発現割合は表 21 のとおりであり、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 21 本薬群<sup>a)</sup>の時期別の有害事象の発現割合 (1517-CL-0310、安全性解析対象集団)

	0~2 週 (201 例)	2~4 週 (198 例)	4~8 週 (197 例)	8~12 週 (195 例)	12~16 週 (188 例)	16~20 週 (184 例)	20~24 週 (181 例)
有害事象	15.9 (32)	15.7 (31)	19.8 (39)	26.2 (51)	25.0 (47)	26.1 (48)	26.5 (48)
	24~28 週 (176 例)	28~32 週 (172 例)	32~36 週 (168 例)	36~40 週 (165 例)	40~44 週 (157 例)	44~48 週 (152 例)	48~52 週 (149 例)
有害事象	19.3 (34)	22.1 (38)	26.2 (44)	26.1 (43)	22.3 (35)	17.8 (27)	12.8 (19)

発現割合% (発現例数)

a) 本薬比較群及び本薬参照群の併合

機構は、保存期 CKD 患者における時期別の安全性について、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象が増加する傾向がないことを確認した。

### 7.R.2.3 本薬の注目すべき有害事象について

機構は、本薬の作用機序及び臨床試験成績に基づく注目すべき有害事象等を中心に、以下の検討を行った。

#### 7.R.2.3.1 血栓塞栓症

申請者は、血栓塞栓症関連事象の発現状況について、以下のように説明した。

臨床試験における血栓塞栓症関連事象の発現状況について、MedDRA SMQ「塞栓および血栓（狭域）」に分類される事象を検討した。

国内第 III 相試験（1517-CL-0310）において、投与 24 週までの血栓塞栓症関連の有害事象の発現割合は、本薬比較群 4.6%（6/131 例：脳梗塞〈2 例〉、大脳動脈閉塞、ラクナ梗塞、網膜静脈閉塞及び四肢静脈血栓症〈各 1 例〉）、本薬参照群 2.9%（2/70 例：肺塞栓症及び外科的血管シャント〈各 1 例〉）に認められたが、DA 群（131 例）では認められなかった。また、保存期 CKD 患者を対象とした国内臨床試験（1517-CL-0303、1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314）における本薬投与例の血栓塞栓症関連の有害事象の発現割合は 2.9%（11/380 例：脳梗塞〈3 例〉、肺塞栓症、大脳動脈閉塞、ラクナ梗塞、シャント閉塞、外科的血管シャント、網膜静脈閉塞、深部静脈血栓症及び四肢静脈血栓症〈各 1 例〉）であり、肺塞栓症、大脳動脈閉塞、脳梗塞及び深部静脈血栓症は副作用とされた。また、重篤な有害事象は 6 例（肺塞栓症、大脳動脈閉塞、脳梗塞、外科的血管シャント、深部静脈血栓症及び四肢静脈血栓〈各 1 例〉）に認められた。

機構は、国内第 III 相試験（1517-CL-0310）において、血栓塞栓症関連の有害事象が本薬群のみで認められたこと、国内臨床試験（1517-CL-0303、1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314）における本薬投与例で、重篤な有害事象が認められたこと等から、本薬の既承認の効能・効果における対応と同様に、保存期 CKD 患者においても血栓塞栓症について添付文書で注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において血栓塞栓症の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.3.2 高血圧

申請者は、高血圧について、以下のように説明した。

臨床試験における高血圧関連事象の発現状況について、MedDRA SMQ「高血圧（狭域）」に分類される事象を検討した。

国内第 III 相試験（1517-CL-0310）において、投与 24 週までの高血圧関連の有害事象の発現割合は、本薬比較群 3.1%（4/131 例：高血圧〈3 例〉及び高血圧性網膜症〈1 例〉）、本薬参照群 5.7%（4/70 例：高血圧〈4 例〉）及び DA 群 4.6%（6/131 例：高血圧〈5 例〉及び血圧上昇〈1 例〉）であり、本薬群と DA 群で有害事象の発現割合は同程度であった。また、保存期 CKD 患者を対象とした国内臨床試験（1517-CL-0303、1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314）における本薬投与例の高血圧関連事象は、5.5%（21/380 例：高血圧 19 例、血圧上昇及び高血圧性網膜症〈各 1 例〉）に認められ、高血圧の 11 例は副作用とされた。重篤な有害事象は認められなかった。

機構は、保存期CKD患者を対象とした国内臨床試験(1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314)において、高血圧関連事象の発現状況に問題となる傾向は認められていないことを確認した。ただし、本薬の既承認の効能・効果における対応と同様に、保存期CKD患者においても高血圧について添付文書で注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において高血圧に関連する有害事象の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.3.3 肝機能障害

申請者は、肝機能障害関連事象について、以下のように説明した。

臨床試験における肝機能障害関連事象の発現状況について、MedDRA SMQ「薬剤に関連する肝障害—重症事象のみ(広域)」及び「肝臓関連臨床検査、徴候および症状(広域)」に分類される事象を検討した。

国内第III相試験(1517-CL-0310)において、投与24週時までの肝機能障害関連事象の発現割合は、本薬比較群で2.3%(3/131例：肝嚢胞、急性肝炎、肝機能検査値上昇〈各1例〉)であった。本薬参照群及びDA群では関連する有害事象は認められなかった。また、保存期CKD患者を対象とした国内臨床試験(1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314)における本薬投与例の肝機能障害関連事象は、2.1%(8/380例：肝嚢胞及び肝機能異常〈各2例〉、急性肝炎、肝障害、AST増加、ALT増加及び肝機能検査値上昇〈各1例〉、重複あり)に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。現時点で本薬投与により肝機能障害関連事象の発現が問題となる可能性は低く、添付文書における注意喚起は不要と考える。

機構は、保存期CKD患者を対象とした国内臨床試験(1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314)において、肝機能障害関連事象の発現状況に問題となる傾向は認められていないことを確認した。現時点で本薬の添付文書で肝機能障害関連事象について注意喚起は不要とする申請者の考えは理解できる。ただし、本薬の既承認の効能・効果における対応と同様に、製造販売後調査等において肝機能障害に関連する有害事象の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.3.4 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明した。

臨床試験における悪性腫瘍の発現状況について、MedDRA SMQ「悪性および詳細不明の腫瘍(狭義)」に分類される事象を検討した。

国内第III相試験(1517-CL-0310)において、投与24週までの悪性腫瘍の発現割合は、本薬比較群0.8%(1/131例：乳癌第3期)、本薬参照群0%(0/70例)及びDA群0.8%(1/131例：直腸癌)であり、本薬群とDA群で同程度であった。また、保存期CKD患者を対象とした国内臨床試験(1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314)における本薬投与例の悪性腫瘍は、1.3%(5/380例：乳癌第3期、小細胞癌、移行上皮癌、前立腺癌、消化管粘膜下腫瘍〈各1例〉)に認められた。このうち、小細胞癌及び消化管粘膜下腫瘍は副作用とされたものの、小細胞癌が認められた患者は喫煙歴及び家族歴があること、消化管粘膜下腫瘍は腫瘍の大きさ等から治験担当医師により悪性所見ではないと判断されていることから、本薬と悪性腫瘍との関連性は明確ではないと考える。

機構は、現時点において、臨床試験成績からは本薬と悪性腫瘍との関連性は明確でないと考えるもの

の、本薬は HIF 経路の活性化を介して血管新生を亢進することで腫瘍増殖を促進する可能性は否定できないこと等から、本薬の既承認の効能・効果における対応と同様に、保存期 CKD 患者においても悪性腫瘍について添付文書で注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において悪性腫瘍の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.3.5 網膜出血

申請者は、網膜出血について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) において、投与 24 週までの網膜出血の発現割合は、本薬比較群 2.3% (3/131 例)、本薬参照群 0% (0/70 例) 及び DA 群 2.3% (3/131 例) であり、本薬比較群の 1 例及び DA 群の 2 例は副作用とされた。認められた事象はいずれも軽度であり、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

機構は、現時点において、本薬で DA と比較して明らかに網膜出血リスクが増加する傾向は認められていないと考える。ただし、臨床試験では網膜出血を発現するリスクの高い患者（未治療の増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者）を除外していたこと、本薬は HIF 経路の活性化を介して血管新生を亢進する可能性が考えられることから、本薬の既承認の効能・効果における対応と同様に、保存期 CKD 患者においても、添付文書において網膜出血を発現するリスクの高い患者への投与に対する注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において網膜出血の発現状況を引き続き情報収集し検討する必要がある。

#### 7.R.2.3.6 痙攣発作

申請者は、痙攣発作について、以下のように説明した。

臨床試験における痙攣発作の発現状況について、MedDRA SMQ「痙攣」に分類される事象を検討した。

保存期 CKD 患者を対象とした海外第 III 相試験 (1517-CL-0608、FGCL-4592-060 及び D5740C00001) の併合データにおいて、MedDRA SMQ「痙攣」に分類される事象の発現状況を解析したところ、痙攣発作に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.2% (4/1,884 例) 及び本薬群 1.1% (26/2,386 例) であり、本薬群で高かった。保存期 CKD 患者を対象とした海外臨床試験では、本薬群と比較してプラセボ群で中止症例が多かったことから、人年法で痙攣の有害事象の発現率を算出した結果、本薬群 0.6 件/100 人年、プラセボ群 0.2 件/100 人年であり、本薬群で高かった。また、痙攣発作に関連する重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 0.1% (1/1,884 例) 及び本薬群 0.4% (10/2,386 例) であり、本薬群で高かった。透析施行中の腎性貧血患者を対象とした海外第 III 相試験 (1517-CL-0613、FGCL-4592-063、FGCL-4592-064 及び D5740C00002) の併合データにおいて、同様に解析したところ、痙攣発作に関連する有害事象の発現割合は、本薬群 2.0% (47/2,354 例) 及び実薬対照群 1.6% (37/2,360 例) であり、本薬群でやや高かった。

保存期 CKD 患者及び透析施行中の腎性貧血患者を対象とした全ての国内臨床試験では、痙攣発作に関連する有害事象は認められていないものの、海外第 III 相試験で痙攣発作に関連する有害事象の発現割合が本薬群でプラセボ群よりも高く、実薬対照群よりも本薬群でやや高かったこと等から、痙攣発作は本薬と関連のある事象と判断し、本薬の添付文書で痙攣発作について新たに注意喚起することとした。

機構は、国内臨床試験では、痙攣発作に関連する有害事象は認められていないものの、海外第 III 相試験において、痙攣発作に関連する有害事象の発現割合が本薬群でプラセボ群よりも高く、実薬対照群よりも本薬群でやや高かったこと等を踏まえ、本薬の添付文書で痙攣発作について新たに注意喚起するとともに、製造販売後調査等において痙攣発作の発現状況を情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.3.7 感染症

申請者は、感染症について、以下のように説明した。

臨床試験における感染症の発現状況について、MedDRA 器官別大分類「感染症および寄生虫症」に分類される事象を検討した。

保存期 CKD 患者を対象とした海外第 III 相試験（1517-CL-0608、FGCL-4592-060 及び D5740C00001）の併合データにおいて、感染症に関連する有害事象の発現割合は、プラセボ群 42.4%（798/1,884 例）及び本薬群 52.6%（1,255/2,386 例）であった。また、感染症に関連する重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 12.9%（243/1,884 例）及び本薬群 18.9%（452/2,386 例）であり、本薬群でやや高かった。透析施行中の腎性貧血患者を対象とした海外第 III 相試験（1517-CL-0613、FGCL-4592-063、FGCL-4592-064 及び D5740C00002）の併合データにおいて、同様に解析したところ、感染症に関連する有害事象の発現割合は、本薬群 49.2%（1,157/2,354 例）及び実薬対照群 49.4%（1,166/2,360 例）であった。

保存期 CKD 患者を対象とした国内臨床試験（1517-CL-0303、1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314）の併合データにおいて、感染症に関連する有害事象は、本薬群 43.7%（166/380 例）であり、国内臨床試験（1517-CL-0310）における DA 群では 36.6%（48/131 例）であった。感染症に関連する重篤な有害事象は、本薬群 2.1%（8/380 例）、DA 群 3.1%（4/131 例）であり、発現割合は同程度であった。また、透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験（1517-CL-0307、1517-CL-0312、1517-CL-0308 及び 1517-CL-0302）では、感染症に関連する有害事象は、本薬群 51.8%（230/444 例）であり、国内臨床試験（1517-CL-0307）では本薬群 44.7%（67/150 例）及び DA 群 38.2%（58/152 例）であった。感染症に関連する重篤な有害事象は、国内臨床試験の併合データにおいて、本薬群 3.2%（14/444 例）であり、国内臨床試験（1517-CL-0307）における本薬群及び DA 群ではいずれも認められなかった。

感染症に関連する重篤な有害事象の発現割合について、国内臨床試験においては本薬群と DA 群で同程度であったが、保存期 CKD 患者を対象とした海外臨床試験においてプラセボ群に比べて本薬群でやや高かった。保存期 CKD 患者を対象とした海外臨床試験では、本薬群と比較してプラセボ群で中止症例が多かったことから、保存期の腎性貧血患者を対象とした海外第 III 相試験の併合データについて、人年法で感染症の重篤な有害事象の発現率を算出した結果、本薬群 12.4 件/100 人年、プラセボ群 10.6 件/100 人年であり、両群の発現状況は同程度であった。また、HIF-PH 阻害薬と感染症との関連を示す知見はなく、非臨床試験においても感染症リスクの上昇を示唆する所見は認められてない（「エベレンゾ錠 20 mg 他 2 品目」審査報告書〈令和元年 8 月 13 日〉）。以上から、現時点では添付文書における注意喚起は不要と考える。しかしながら、上記の海外第 III 相試験成績を踏まえ、重要な潜在的リスクとして、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

機構は、国内臨床試験では、感染症に関連する重篤な有害事象は本薬群と DA 群で同程度であったものの、海外第 III 相試験において、重篤な感染症の発現割合がプラセボ群に比べて本薬群でやや高かったこと等を踏まえ、重要な潜在的リスクとして、感染症の発現状況について、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.4 製造販売後の安全性情報について

申請者は、本薬の製造販売後の安全性情報について、以下のように説明した。

本薬の製造販売承認日（2019年9月20日）以降、2020年6月30日までの累計曝露は、          人と推定された。これまでに得られた臨床試験における安全性データ、市販後の安全性データ及び公表文献を評価した結果、本薬の安全性に関する新たな懸念は認められなかった。

機構は、本薬の初回承認後の国内外における製造販売後の安全性情報について、現時点では安全性で問題となるような事象は認められていないことを確認した。

#### 7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

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

国内臨床試験において、腎性貧血を有する保存期 CKD 患者に対する有効性が示され（7.R.1 参照）、本薬の安全性は許容可能であった（7.R.2 参照）。したがって、既承認の透析施行中の腎性貧血患者とあわせて、本薬の申請効能・効果を「腎性貧血」とした。

本薬の臨床的位置付けについて、現在、腎性貧血治療には主に ESA（静脈内又は皮下投与）が用いられているが、本薬は ESA とは異なる作用機序及び投与経路（経口投与）を有することから、腎性貧血に対する新たな治療選択肢となると考える。なお、本薬は ESA 又は他の HIF-PH 阻害薬との併用は想定していない。

機構は、以下のように考える。

腎性貧血を有する保存期 CKD 患者を対象とした国内臨床試験において、腎性貧血に対して ESA 治療中の患者及び ESA 未治療の患者のいずれに対しても、本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であること（7.R.2 参照）から、既承認の効能・効果を含めて、本薬の効能・効果を「腎性貧血」とすることは差し支えない。また、本薬は腎性貧血に対する治療選択肢の一つとなる。

#### 7.R.4 用法・用量について

##### 7.R.4.1 用法について

申請者は、本薬の用法について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験（1517-CL-0303）において、投与 6 週以降、本薬は週 3 回又は週 1 回経口投与したが、投与終了時の Hb 値の平均値は、週 3 回投与群 10.80 g/dL（28 例）及び週 1 回投与群 10.42 g/dL（27 例）であり、いずれの群においても投与終了時まで目標 Hb 値が維持され、投与群間で違いは認められなかった。国内第 III 相試験（1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314）では、既承認の透析施行中の腎性貧血患者における承認用法と同様に、週 3 回経口投与として実施し、その結果、有効性が示された。

以上より、保存期 CKD 患者に対する本薬の用法についても、週 3 回経口投与と設定することは適切である。なお、連日投与ではないことから、誤って服薬することがないよう、資材等を用いて患者に対する注意喚起を徹底する。

機構は、保存期 CKD 患者に対する本薬の用法を週 3 回経口投与と設定することに、特段問題ないと考える。

#### 7.R.4.2 ESA の未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の開始用量について

申請者は、ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の開始用量について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験 (1517-CL-0303) の結果、「ベースラインから投与 6 週までの Hb 値上昇速度」に用量依存的な Hb 値の上昇が確認され、Hb 値の上昇は本薬 50 mg 群から認められた (7.1.1 表 3 参照)。また、いずれの群においても安全性に問題は認められなかった。

国内第 III 相試験 (1517-CL-0314) における本薬の開始用量は、国内第 II 相試験 (1517-CL-0303) の成績を踏まえ、Hb 値の適度な改善効果を有し、かつ急激な Hb 値の上昇が起こりにくいと考えられた 50 mg 又は 70 mg と設定した (7.2.2 表 13 参照)。その結果、Hb 値上昇速度 (平均値±標準偏差) は、本薬 50 mg 群  $0.291 \pm 0.197$  及び本薬 70 mg 群  $0.373 \pm 0.235$  g/dL/週であり (7.R.1.2.1 表 18 参照)、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた被験者の割合は、本薬 50 mg 群 12.2% (6/49 例) 及び本薬 70 mg 群 18.0% (9/50 例) であった。なお、両群ともに安全性に問題は認められなかった。

以上より、国内第 III 相試験 (1517-CL-0314) において、本薬 50 mg 群及び本薬 70 mg 群で有効性及び安全性に大きな差異は認められていないものの、本薬 50 mg 群に比較して本薬 70 mg 群は Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた被験者の割合が高かったことから、本薬の開始用量は 50 mg とすることが妥当と考えた。

機構は、国内第 III 相試験 (1517-CL-0314) の結果から、ESA 未治療の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者に対する本薬の開始用量を 50 mg とすることは妥当と考える。

#### 7.R.4.3 ESA で治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の ESA からの切替え用量について

申請者は、ESA で治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の ESA からの切替え用量について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) における本薬の ESA からの切替え用量は、切替え前の ESA の種類と投与量に応じて本薬 70 又は 100 mg と設定した (7.2.1 表 6 参照)。本薬群全体の投与開始から投与 4 週時、中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度 (平均値±標準偏差) は、 $0.268 \pm 0.263$  g/dL/週であり、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた被験者の割合は 13.6% (27/201 例) であった。また、ESA から本薬に切り替えた後に Hb 値はやや上昇したものの (7.R.1.1.1 図 1 参照)、急激な変動ではないことが確認された。安全性について、本薬群と DA 群で有害事象の発現割合に、臨床的に問題となるような違いは認められず (7.R.2.1 参照)、また、投与初期の有害事象の発現割合についても、臨床的に問題となるような違いは認められなかった。

以上より、国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) における有効性及び安全性を踏まえ、ESA からの切替え用量を、前治療 ESA の投与量に応じて本薬 70 mg 又は 100 mg とすることが妥当と考えた。

機構は、国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) の結果から、ESA で治療中の腎性貧血を有する保存期 CKD 患者における本薬の ESA からの切替え用量を 70 mg 又は 100 mg とすることは妥当と考える。ただし、本薬群では切替え後に Hb 値がやや上昇する傾向が認められたことから、切替え後早期の Hb 値の変動に留意が必要と考える。

#### 7.R.4.4 用量調整方法について

申請者は、本薬の用量調整方法について、以下のように説明した。

国内第 III 相試験（1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314）において、Hb 値が目標範囲内（10.0～12.0 g/dL）に維持されるよう、Hb 値に応じて本薬を 20～300 mg の範囲で調整した（7.2.1 表 6 及び 7.2.2 表 13 参照）。

国内第 III 相試験（1517-CL-0310）における ESA 治療中の保存期 CKD 患者における平均 Hb 値の推移は図 1 のとおりであり、Hb 値に応じた用量調整方法に従って用量調整することで、投与 52 週まで Hb 値は目標範囲内に維持された（7.R.1.1.1 参照）。なお、本薬の投与量の推移は図 3 のとおりであり、20～200 mg の範囲に広く分布していた。

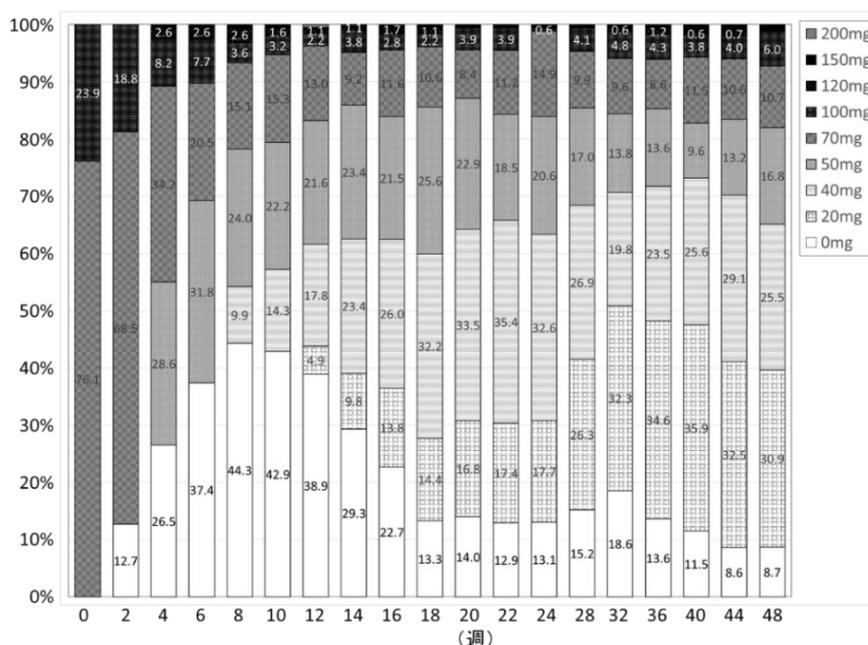


図 3 ESA 治療中の保存期 CKD 患者における本薬投与量の推移（1517-CL-0310）

国内第 III 相試験（1517-CL-0314）における ESA 未治療の保存期 CKD 患者における平均 Hb 値の推移は図 2 のとおりであり、投与 24 週まで平均 Hb 値は安定して目標範囲内に維持された（7.R.1.2.1 参照）。なお、本薬の投与量の推移は図 4 のとおりであり、20～150 mg の範囲に広く分布していた。

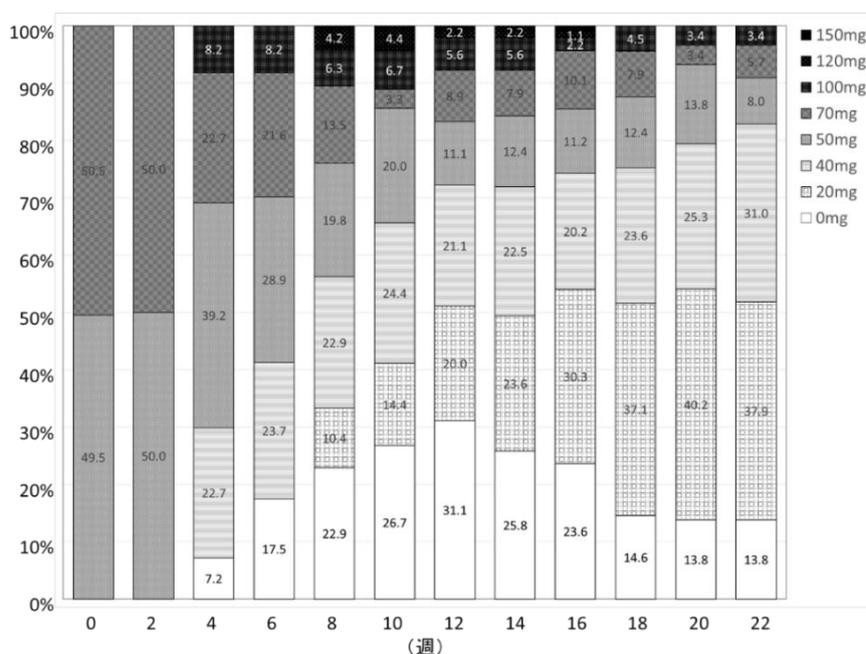


図4 ESA未治療の保存期CKD患者における本薬投与量の推移(1517-CL-0314)

また、安全性について、投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった(7.R.2.3参照)。

以上より、保存期CKD患者における本薬の用量調整方法については、国内第III相試験(1517-CL-0310及び1517-CL-0314)に準じて設定することが適切と考えた。

機構は、保存期CKD患者対象の国内第III相試験(1517-CL-0310及び1517-CL-0314)において、設定されたHb値に応じた用量調整方法に従って本薬の用量を調整することで、Hb値は目標範囲内(10.0~12.0g/dL)に維持されたことから、本薬の用量調整方法は、国内第III相試験に準じて設定することに特段問題はないと考える。

#### 7.R.4.5 最高用量について

申請者は、本薬の最高用量について、以下のように説明した。

国内第III相試験(1517-CL-0310及び1517-CL-0314)では、既承認の透析施行中の腎性貧血患者における承認用量と同様に、最高用量は3.0mg/kgと設定した。国内第III相試験(1517-CL-0310及び1517-CL-0314)における本薬の投与量は20~200mgの範囲に広く分布しており、大部分(95%以上)の患者は20~150mgが投与された(図3及び図4参照)。

国内臨床試験(1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314)の併合解析データにおける投与量別の有害事象及び副作用の発現割合は表22のとおりであり、200mg以上を投与された被験者は極めて限られていることに留意する必要があるが、用量間で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差は認められず、3.0mg/kgを超えない範囲(20~200mg)で安全性が確認された。

表22 本薬投与量別の有害事象の発現状況(1517-CL-0303、1517-CL-0310及び1517-CL-0314の併合解析データ)

	0 mg (2例)	20 mg (176例)	40 mg (257例)	50 mg (328例)	70 mg (324例)	100 mg (133例)	120 mg (36例)	150 mg (5例)	200 mg (1例)
有害事象	0 (0)	37.5 (66)	38.5 (99)	44.2 (145)	43.8 (142)	50.4 (67)	36.1 (13)	60.0 (3)	100 (1)
副作用	0 (0)	2.8 (5)	5.4 (14)	6.1 (20)	7.7 (25)	7.5 (10)	2.8 (1)	20.0 (1)	0 (0)

発現割合% (発現例数)

以上より、本薬の最高用量を 3.0 mg/kg とすることは妥当と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の最高用量を国内第 III 相試験（1517-CL-0310 及び 1517-CL-0314）に準じて 3.0 mg/kg とすることは差し支えない。ただし、本薬 200 mg 以上を投与された症例は極めて限られていることから、本薬 200 mg 以上を投与時の安全性については製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要がある。

### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、腎性貧血を有する保存期 CKD 患者に係る製造販売後調査（特定使用成績調査）を、現在実施している透析施行中の腎性貧血患者対象の特定使用成績調査に含め、一つの調査で実施することを計画している（表 23）。

表 23 特定使用成績調査実施計画骨子（案）

目的	使用実態下における本薬長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎性貧血患者
予定症例数	2,000 例（安全性解析対象症例として HD 患者 900 例、PD 患者 100 例、保存期 CKD 患者 1,000 例）
観察期間	2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 患者背景（年齢、性、透析歴、透析導入の原疾患、腎性貧血に対する治療歴、合併症、既往歴等）</li> <li>・ 透析療法（透析療法の種類・変更等）</li> <li>・ 本薬の投与状況（1 回投与量、投与期間、投与中止理由等）</li> <li>・ 併用薬剤の使用状況（薬剤名、投与経路、使用理由等）</li> <li>・ 臨床検査値（Hb 値）</li> <li>・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）</li> <li>・ 血栓塞栓症、高血圧、肝機能障害、悪性腫瘍、網膜出血の発現割合</li> <li>・ HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用に関連したミオパチーの発現割合</li> <li>・ ESA から本薬に切り替えた場合の 4 週までの副作用の発現割合</li> <li>・ 高用量（200 mg 以上）投与時の副作用の発現割合</li> </ul>

機構は、申請者の提示した特定使用成績調査の実実施計画骨子（案）について、以下の点も情報収集し検討すべきと考えるが、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

- ・ 痙攣発作の発現状況
- ・ 感染症の発現状況

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2.1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

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

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本申請を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和2年10月8日

### 申請品目

[販売名] エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg  
[一般名] ロキサデュスタット  
[申請者] アステラス製薬株式会社  
[申請年月日] 令和2年1月30日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.2 効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて」及び「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 既承認の透析施行中の腎性貧血患者と同様に、保存期 CKD 患者においても、前治療の ESA から本薬に切替え後に Hb 値がやや上昇する傾向が認められたことから、本薬切替え後の Hb 値の推移には注意が必要である。

機構は、本薬の効能・効果は承認申請どおり設定するとともに、効能・効果に関連する注意の項を以下のように記載整備することが適切と判断した。また、今回の承認申請において一部変更承認申請がなされていない用法・用量については、既承認の透析施行中の腎性貧血患者と同一の設定とすることが適切と判断した。用法・用量に関連する使用上の注意の項は、新たな注意喚起は必要ない。ただし、ESA から本薬に切替え後に Hb 値の上昇が認められたことから、本薬の既承認の透析施行中の腎性貧血患者における対応と同様に、保存期 CKD 患者においても、添付文書の重要な基本的注意の項で、本薬投与開始後は Hb 値が目標範囲内で安定するまでは、週に1回から2週に1回程度 Hb 値を確認するよう注意喚起することが適切と判断した。

## 【効能・効果】

透析施行中の腎性貧血

(取消し線部削除)

## [効能・効果に関連する注意]

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

(下線部追加、波線部記載整備)

## 【用法・用量】

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして 1 回 50 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして 1 回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

(変更なし)

## <用法・用量に関連する注意>

### 1. 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

エリスロポエチン製剤 (IU/週)	ダルベポエチンアルファ (µg/週)	エポエチンベータペゴル (µg/4 週)	本剤 (mg/回)
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

### 2. 投与量調整

用量調整が必要な場合には、下表 [投与量増減表]、[投与量調整表] を参考に投与量を増減すること。なお、用量調整を行った場合は、少なくとも 4 週間は同一用量を維持すること。ただし、増量後 4 週以内にヘモグロビン濃度が急激に上昇 (2.0 g/dL を超える) した場合、速やかに減量又は休薬すること。

[投与量増減表]

4 週前から当該週までの Hb 値変化量	当該週の Hb 値			
	10.5g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	12.5 g/dL を 超える
-1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し、Hb 値 が 11.0 g/dL 未 満になった時 点から 1 段階 減量して再開
-1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	
2.0 g/dL を超える	1 段階減量			

[投与量増減表]

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量 <sup>(注)</sup>	20 mg	40 mg	50 mg	70 mg	100 mg	120 mg	150 mg	200 mg

(注) 1 回投与量は 3.0 mg/kg を超えないものとする。また、200 mg を超える場合は、50 mg ずつ増量すること。

### 3. 週 3 回投与

2～3 日に 1 回の間隔（例えば月・水・金、又は火・木・土等）で週 3 回投与すること。

### 4. 本剤の服用を忘れた場合

次のあらかじめ定めた日の服用時間帯と 24 時間以上間隔があく場合は、直ちに服用すること。ただし、以後はあらかじめ定めた日に服用すること。次のあらかじめ定めた日の服用時間帯との間隔が 24 時間未満である場合は服用せずに、次のあらかじめ定めた日に服用すること。同日に 2 回分を服用しないこと。

(変更なし)

## 1.3 医薬品リスク管理計画（案）について

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

- ・ HIF は常染色体優性多発性嚢胞腎患者の病態に影響を及ぼす可能性がある。常染色体優性多発性嚢胞腎患者における病態の進行について製造販売後調査で情報収集することが適切と考える。

機構は、審査報告（1）及び専門委員からの意見を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 24 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 26 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 24 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>血栓塞栓症</li> <li>高血圧</li> <li>痙攣発作</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響</li> <li>肝機能障害</li> <li>悪性腫瘍</li> <li>網膜出血</li> <li>重篤な感染症</li> <li>常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における病態の進行</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

表 25 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

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

表 26 特定使用成績調査実施計画（案）

目的	使用実態下における本薬長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎性貧血患者
予定症例数	2,000 例（安全性解析対象症例として HD 患者 900 例、PD 患者 100 例、保存期 CKD 患者 1,000 例）
観察期間	2 年間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>患者背景（年齢、性、透析歴、透析導入の原疾患、腎性貧血に対する治療歴、合併症、既往歴等）</li> <li>透析療法（透析療法の種類・変更等）</li> <li>本薬の投与状況（1 回投与量、投与期間、投与中止理由等）</li> <li>併用薬剤の使用状況（薬剤名、投与経路、使用理由等）</li> <li>臨床検査値（Hb 値）</li> <li>有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置等）</li> <li>血栓塞栓症、高血圧、肝機能障害、悪性腫瘍、網膜出血、痙攣発作、重篤な感染症の発現割合</li> <li>HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用に関連したミオパチーの発現割合</li> <li>ESA から本薬に切り替えた場合の 4 週までの副作用の発現割合</li> <li>高用量（200 mg 以上）投与時の副作用の発現割合</li> <li>常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者における腎機能障害の副作用発現割合</li> </ul>

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 9 年 9 月 19 日まで）と設定する。

[効能・効果]

透析施行中の腎性貧血

(取消し線部削除)

[用法・用量]

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして 1 回 50 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして 1 回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

いこととする。

(変更なし)

[承認条件]

- ・ 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ADPKD	Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease	常染色体優性多発性嚢胞腎
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the concentration-versus-time curve	血中濃度－時間曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CERA	Epoetin beta pegol (genetical recombination)	エポエチン ベータ ペゴル (遺伝子組換え)
CKD	Chronic kidney disease	慢性腎臓病
CL/F	—	経口クリアランス
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DA	Darbepoetin alfa (genetical recombination)	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EPO	Erythropoietin	エリスロポエチン
ESA	Erythropoiesis stimulating agents	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
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
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム型質量分析
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
PD	Peritoneal dialysis	腹膜透析
PH	Prolyl hydroxylase	プロリン水酸化酵素
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
rHuEPO	Recombinant human erythropoietin	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg
本薬	—	ロキサデュスタット
本薬参照群	—	国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) における CERA からの本薬切替え群
本薬比較群	—	国内第 III 相試験 (1517-CL-0310) における rHuEPO 及び DA からの本薬切替え群