

## 審議結果報告書

令和 2 年 12 月 7 日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] マスーレッド錠5 mg、同錠12.5 mg、同錠25 mg、同錠50 mg、同錠75 mg  
[一 般 名] モリデュスタットナトリウム  
[申 請 者 名] バイエル薬品株式会社  
[申請年月日] 令和 2 年 2 月 26 日

### [審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

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

### [承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

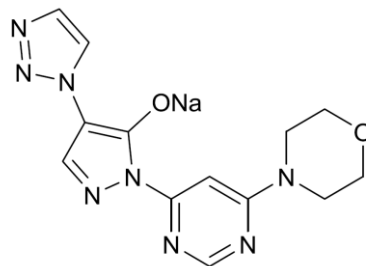
令和2年11月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販 売 名] マスーレッド錠 5 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 75 mg
- [一 般 名] モリデュスタットナトリウム
- [申 請 者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 令和2年2月26日
- [剤形・含量] 1 錠中にモリデュスタットナトリウム 5.35 mg、13.375 mg、26.75 mg、53.5 mg 又は 80.25 mg（モリデュスタットとして 5 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg 又は 75 mg）を含有するフィルムコーティング錠
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子式：  $C_{13}H_{13}N_8NaO_2$

分子量： 336.28

化学名：

（日 本 名） 1-[6-(モルホリン-4-イル)ピリミジン-4-イル]-4-(1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-1*H*-ピラゾール-5-オラートナトリウム

（英 名） Monosodium 1-[6-(morpholin-4-yl)pyrimidin-4-yl]-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-yl)-1*H*-pyrazol-5-olate

[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

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

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

[効能又は効果]

腎性貧血

[用法及び用量]

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg 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、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25 mg 又は 50 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg とする。

〈透析患者〉

通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 75 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 10 月 9 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] マスーレッド錠 5 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 75 mg
- [一 般 名] モリデュスタットナトリウム
- [申 請 者] バイエル薬品株式会社
- [申請年月日] 令和 2 年 2 月 26 日
- [剤形・含量] 1 錠中にモリデュスタットナトリウム 5.35 mg、13.375 mg、26.75 mg、53.5 mg 又は 80.25 mg（モリデュスタットとして 5 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg 又は 75 mg）を含有するフィルムコーティング錠

[申請時の効能・効果]

腎性貧血

[申請時の用法・用量]

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして 25 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200 mg の範囲とする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人にはモリデュスタットとして 25 mg 又は 50 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200 mg の範囲とする。

〈血液透析患者及び腹膜透析患者〉

赤血球造血刺激因子製剤の治療歴の有無にかかわらず、通常、成人にはモリデュスタットとして 75 mg を開始用量とし、1 日 1 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、1 回 5～200 mg の範囲とする。

[目 次]

|                                                  |    |
|--------------------------------------------------|----|
| 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....            | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                   | 3  |
| 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....              | 5  |
| 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 .....            | 10 |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                 | 14 |
| 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.. | 22 |
| 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 .....      | 32 |
| 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 .....     | 74 |
| 9. 審査報告（1）作成時における総合評価 .....                      | 75 |

[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）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 抗体陽性赤芽球瘍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）。近年、ESA とは異なる作用機序の治療薬として、経口投与が可能な低酸素誘導因子（HIF）-プロリン水酸化酵素（PH）阻害薬が複数承認されている。

本薬は、Bayer 社により創製された HIF-PH 阻害薬であるモリデュスタットナトリウムを有効成分とする経口製剤である。

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

なお、海外においては、類薬の開発が競合している状況を考慮し、第 II 相試験終了後に開発中止が決定された。2020 年 9 月現在、海外において本薬が承認されている国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 特性

原薬は白色～帯黄白色の粉末であり、性状、モル吸光係数、pH、解離定数、分配係数、吸湿性及び溶解性について検討されている。原薬には、開発段階で少なくとも 2 種類の結晶形（結晶形 ■ 及び ■）及び水和物が認められているが、実生産における製造方法では結晶形 ■ のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、IR、ラマンスペクトル、UV/VIS、NMR（<sup>1</sup>H-、<sup>13</sup>C-NMR）、MS 及び元素分析により確認されている。

#### 2.1.2 製造方法

原薬は ■、■ 及び ■ を出発物質として合成される。

原薬について、CQA を特定し、品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づき工程パラメータの評価が行われ、管理戦略が構築されている（表 1）。

表 1 原薬の管理戦略の概要

| CQA     | 管理方法          |
|---------|---------------|
| 確認試験    | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 結晶形     | 規格及び試験方法      |
| 類縁物質    | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 変異原性不純物 | 製造方法          |
| 残留溶媒    | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 微生物限度   | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 粒子径     | 規格及び試験方法      |
| ナトリウム含量 | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 含量      | 製造方法、規格及び試験方法 |

重要工程として、■ 工程が設定されている。また、重要中間体として、■

及び ■ が設定されている。

### 2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IR、LC）、結晶形 ■（粉末 X 線回折測定法）、純度試験（類縁物質〈LC〉）、残留溶媒〈GC〉）、水分（電量滴定法）、微生物限度、粒子径（レーザー回折法）、ナトリウム含量（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりであり、結果はいずれの検討条件でも安定であった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 2 原薬の主な安定性試験

| 試験名    | 基準ロット        | 温度  | 湿度    | 保存形態    | 保存期間  |
|--------|--------------|-----|-------|---------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>3 ロット | 25℃ | 60%RH | ポリエチレン袋 | 24 カ月 |
| 加速試験   |              | 40℃ | 75%RH |         | 6 カ月  |

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン袋に入れ、室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 錠中にモリデュスタットナトリウム 5.35 mg、13.375 mg、26.75 mg、53.5 mg 又は 80.25 mg（モリデュスタットとして 5 mg、12.5 mg、25 mg、50 mg 又は 75 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。5 mg 製剤には添加剤として、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム及びオパドライ ■■■■ が含まれる。他の容れ目製剤（12.5 mg 製剤、25 mg 製剤、50 mg 製剤及び 75 mg 製剤）には添加剤として、結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、D-マンニトール、軽質無水ケイ酸及びフマル酸ステアリルナトリウムが含まれ、また製剤ごとにオパドライ ■■■■（12.5 mg 製剤及び 75 mg 製剤）、オパドライ ■■■■（25 mg 製剤）、オパドライ ■■■■（50 mg 製剤）がそれぞれ含まれる。

### 2.2.2 製造方法

製剤は混合、造粒、後末混合、打錠、コーティング、包装、表示、保管及び試験からなる工程により製造される。

製剤について、CQA を特定し、品質リスクアセスメント、実験計画法等に基づき工程パラメータの評価が行われ、管理戦略が構築されている（表 3）。

表 3 製剤の管理戦略の概要

| CQA        | 管理方法          |
|------------|---------------|
| 性状（外観）     | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 確認試験       | 規格及び試験方法      |
| 含量         | 製造方法、規格及び試験方法 |
| 製剤均一性      | 規格及び試験方法      |
| 純度試験（類縁物質） | 規格及び試験方法      |
| 溶出性        | 規格及び試験方法      |
| 微生物限度      | 規格及び試験方法      |

重要工程として、■■■■工程が設定されている（■■■■）。

### 2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（LC、UV/VIS）、純度試験（類縁物質〈LC〉）、製剤均一性（5 mg 製剤、12.5 mg 製剤、25 mg 製剤及び 50 mg 製剤：含量均一性試験〈LC〉、75 mg 製剤：質量偏差試験）、微生物限度、溶出性（LC）及び定量法（LC）が設定されている。

### 2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 4 のとおりであり、結果はいずれの検討条件でも安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 4 製剤の主な安定性試験

| 試験名    | 基準ロット        | 温度   | 湿度    | 保存形態                                    | 保存期間  |
|--------|--------------|------|-------|-----------------------------------------|-------|
| 長期保存試験 | 実生産<br>3 ロット | 25°C | 60%RH | ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔の<br>PTP 包装及びアルミニウム袋 | 18 カ月 |
| 加速試験   | 実生産<br>3 ロット | 40°C | 75%RH |                                         | 6 カ月  |

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔の PTP 包装及びアルミニウム袋に包装して室温保存するとき 30 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 60 カ月まで継続予定である。

## 2.R 機構における審査の概略

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

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、HIF-PH に対する阻害作用、HIF の安定化作用、*HIF* 遺伝子に対する作用、EPO 産生誘導作用、赤血球産生に対する作用等が検討された。副次的薬理試験として、HIF-PH 以外の酵素及び受容体に対する作用等が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、及び腎・泌尿器系に及ぼす影響が検討された。薬力学的薬物相互作用試験として、血圧低下作用を有する薬剤との併用における影響が検討された。なお、非臨床試験においては本薬又はその遊離塩基であるモリデュスタットが被験物質として用いられたが、これらの薬理作用は同等であることが *in vitro* 及び *in vivo* で確認されている（CTD 4.2.1.1.11）。以降の本報告書の記載では、本薬遊離塩基としての濃度及び投与量を示す。また、特に記載がない限り、*in vivo* 試験では溶媒として 10%エタノール／20%ソルトール／70%水の混液が用いられた。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 *in vitro* 試験

##### 3.1.1.1 HIF-PH に対する阻害作用（CTD 4.2.1.1.1 及び 4.2.1.1.2）

ヒト組換え HIF-PH1、HIF-PH2 及び HIF-PH3 の酵素反応に対する本薬の阻害作用を検討した。本薬の各 HIF-PH に対する IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 482、276 及び 450 nmol/L であり、いずれの HIF-PH に対しても阻害作用を示した。また、本薬の阻害様式は HIF-PH の基質である 2-オキシグルタル酸と競合的であった。

### 3.1.1.2 HIF の安定化作用 (CTD 4.2.1.1.1)

ヒト子宮頸部癌由来 HeLa 細胞に本薬 0.1~10  $\mu\text{mol/L}$  を添加し、HIF-1 $\alpha$  の発現量に対する本薬の影響をウエスタンブロット法により解析した。その結果、HIF-1 $\alpha$  の発現量は本薬濃度に依存して増加し、5  $\mu\text{mol/L}$  以上で飽和した。また、本薬 5  $\mu\text{mol/L}$  を用いた検討では、本薬による HIF の安定化は添加後 20 分以内に認められた。

ヒト肺癌由来 A549 細胞又は HeLa 細胞に本薬 5  $\mu\text{mol/L}$  を添加して 120 分後、本薬を培養液から除去し、タンパク質合成阻害剤であるシクロヘキシミド (100  $\mu\text{mol/L}$ ) を添加したところ、HIF-1 $\alpha$  が検出されなくなったことから、本薬による HIF-PH 阻害作用は可逆的であると考えられた。

また、ホタルルシフェラーゼ遺伝子上流に HIF の結合部位である低酸素応答領域を有するレポーター遺伝子を導入した A549 細胞を用いて、ホタルルシフェラーゼの発現に対する本薬の影響が検討された。本薬はホタルルシフェラーゼの発現を誘導し、EC<sub>50</sub> は 8.4  $\mu\text{mol/L}$  であった。

### 3.1.1.3 代謝物の HIF-PH に対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1.4)

げっ歯類、イヌ及びヒトにおける本薬の主要な代謝物である M-1 について、ヒト組換え HIF-PH1 及び HIF-PH2 の酵素反応に対する阻害作用を検討したところ、いずれの HIF-PH に対しても阻害作用は認められなかった。

## 3.1.2 *in vivo* 試験

### 3.1.2.1 ラットの血漿中 EPO 産生亢進作用 (CTD 4.2.1.1.3)

雄性ラット (各群 5 例) に本薬 0 (溶媒)、0.5、1.25、2.5、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 4 時間後における血漿中 EPO 濃度を測定した結果、血漿中 EPO 濃度は用量依存的に増加した。

雄性ラット (各群 5 例) に本薬 0 (溶媒)、1、2.5、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 4 時間後における腎臓中 EPO mRNA 量を測定した結果、EPO mRNA 量は用量依存的に増加した。

雄性ラット (各時点 5 例) に本薬 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、1、2、4、6 及び 8 時間後における血漿中 EPO 濃度及び腎臓中 EPO mRNA 量を測定したところ、それぞれ投与 6 及び 2 時間後に最大となった。

### 3.1.2.2 ラットの赤血球造血亢進作用 (CTD 4.2.1.1.3)

雄性ラット (各群 5 例) に本薬 0 (溶媒)、0.5、1.25、2.5、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 72 時間後における網状赤血球比率を測定した結果、用量依存的に上昇した。

雄性ラット (各群 12 例) に本薬 0 (溶媒)、0.5、1.25、2.5 及び 5 mg/kg を 1 日 1 回 26 日間反復経口投与し、ヘマトクリット値を週 1 回測定した結果、用量依存的に増加した。

### 3.1.2.3 イヌの血漿中 EPO 産生亢進作用及び赤血球造血亢進作用 (CTD 4.2.1.1.3)

ビーグル犬 (各群 3 例) に本薬 1.25、2.5 及び 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 2、4、6 及び 24 時間後における血漿中 EPO 濃度、投与 72 時間後における網状赤血球比率を測定した。血漿中 EPO 濃度及び網状赤血球比率は本薬の用量依存的に上昇した。血漿中 EPO 濃度は投与 6 時間後に最大となった。

#### 3.1.2.4 サルの血漿中 EPO 産生亢進作用 (CTD 4.2.1.1.3)

カンクイザル (雌雄各群 3 例) に本薬 0 (溶媒)<sup>1)</sup>、0.5 及び 1.5 mg/kg を 1 日 1 回 5 日間反復経口投与し、投与 1、2、3、4 及び 5 日目の投与前及び投与 7 時間後における血漿中 EPO 濃度を測定した。本薬 1.5 mg/kg 群では、投与 1～5 日目のいずれにおいても投与 7 時間後に血漿中 EPO 濃度が上昇した。各投与日における投与前の血漿中 EPO 濃度は同程度であった。

#### 3.1.2.5 血漿中 EPO 産生亢進作用の rhHuEPO との比較 (CTD 4.2.1.1.3)

雄性ラット (各群 10 例) に本薬 2.5 mg/kg を 1 日 1 回 4 週間反復経口投与、又は rhHuEPO 0 (溶媒)<sup>2)</sup>、25、50 及び 100 IU/kg を週 2 回 4 週間反復皮下投与し、投与開始後 8、15、23 及び 30 日目におけるヘマトクリット値、並びに投与開始後 30 日目における Hb 値を測定した。本薬 2.5 mg/kg 及び rhHuEPO 100 IU/kg はヘマトクリット値及び Hb 値を同程度増加させた。

カンクイザル (各群 3 例) に本薬<sup>3)</sup> 1.5 mg/kg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与、又は rhHuEPO<sup>2)</sup> 100 IU/kg を週 2 回 2 週間反復皮下投与し、投与開始後 8、15 及び 23 日目における Hb 値、赤血球数及び網状赤血球比率を測定した。本薬 1.5 mg/kg 及び rhHuEPO 100 IU/kg は Hb 値及び赤血球数を同程度増加させた。一方、網状赤血球比率は本薬と比較し rhHuEPO で 2 倍程度高かった。

#### 3.1.2.6 腎障害モデルラットの血漿中 EPO 産生亢進作用 (CTD 4.2.1.1.5)

ゲンタマイシン誘発腎障害モデルラット<sup>4)</sup> (各群 5 例) に本薬 0 (溶媒)、1、2.5、5 及び 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 4 時間後における腎臓及び肝臓中 EPO mRNA 発現量、血漿中 EPO 濃度並びに腎障害指標<sup>5)</sup>を測定した。腎臓及び肝臓中 EPO mRNA 発現量、血漿中 EPO 濃度は用量依存的に増加した。一方、ゲンタマイシンによる腎障害指標の上昇に対する本薬の影響は認められなかった。

#### 3.1.2.7 腎障害モデルラットの赤血球造血亢進作用 (CTD 4.2.1.1.5)

ゲンタマイシン誘発腎障害モデルラット<sup>6)</sup> (各群 10～11 例) に本薬 0 (溶媒)、2.5、5 及び 10 mg/kg を週 5 回 4 週間反復経口投与し、ヘマトクリット値及び Hb 値を経時的に測定した。ヘマトクリット値及び Hb 値は用量依存的に増加した。

#### 3.1.2.8 炎症性貧血モデルラットの赤血球造血亢進作用 (CTD 4.2.1.1.10)

ペプチドグリカン-ポリサッカライド誘発炎症性貧血モデルラット<sup>7)</sup> (各群 11～12 例) に本薬 0 (溶媒)、2.34 及び 4.67 mg/kg を 1 日 1 回 5 週間反復経口投与し、ヘマトクリット値を経時的に測定した。ヘマトクリット値は用量依存的に増加した。

<sup>1)</sup> 溶媒として 0.5%タイロース溶液を使用

<sup>2)</sup> 溶媒として生理食塩液を使用

<sup>3)</sup> 溶媒として 0.5%タイロース溶液を使用

<sup>4)</sup> 雄性ラットにゲンタマイシン 100 mg/kg を 1 日 1 回 15 日間反復投与した腎障害モデル

<sup>5)</sup> kidney injury molecule-1、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン、グルコーストランスポーター1、オステオポンチン及びメタロプロテイナーゼ阻害因子 1 の各 mRNA 発現量

<sup>6)</sup> 雄性ラットにゲンタマイシン 100 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した腎障害モデル

<sup>7)</sup> 雌性ラットにペプチドグリカン-ポリサッカライド 15 mg/kg を単回皮下投与した炎症性貧血モデル

### 3.1.2.9 血漿中 VEGF 産生に対する作用 (CTD 4.2.1.1.9)

雄性ラット (各群 5 例) に本薬 0 (溶媒)、4.67、14 及び 46.7 mg/kg を単回経口投与し、投与 6 及び 24 時間後における血漿中 EPO 及び VEGF 濃度を測定した。投与 6 及び 24 時間後における血漿中 EPO 濃度は用量依存的に増加し、本薬 46.7 mg/kg 群の平均値は溶媒投与群のそれと比較してそれぞれ 1,000 及び 235 倍に増加した。一方、投与 6 及び 24 時間後における血漿中 VEGF 濃度の増加の平均値は、本薬 46.7 mg/kg 群では溶媒投与群と比較してそれぞれ 2.2 及び 1.6 倍であった。

## 3.2 副次的薬理試験

### 3.2.1 受容体及び酵素に対する作用 (CTD 4.2.1.2.1 〈参考資料〉 及び CTD 4.2.1.2.2)

78 種類の受容体及び酵素に対する本薬の作用が検討された。検討した受容体及び酵素に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値はいずれも 10 µmol/L より高かった。

### 3.2.2 ラットの心血管系に対する作用 (CTD 4.2.1.2.3 及び 4.2.1.2.4)

本薬は、正常酸素分圧下において、低酸素状態でみられる生理学的作用である内因性 EPO を誘導するが、低酸素状態は心血管系に影響を及ぼすことが知られているため、本薬の血圧及び心拍数に対する影響を検討した。雌性ラット (各群 10 例) に本薬 0 (溶媒)<sup>8)</sup>、0.93、2.80 及び 9.35 mg/kg を単回経口投与し、投与 24 時間後までの血圧及び心拍数を測定した。本薬群では、用量依存的に血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。

雌性ラット (各群 5 例) に本薬 0 (溶媒)<sup>9)</sup>、28.0 mg/kg 及び β 受容体遮断薬アテノロール 10 mg/kg を単回経口投与し、投与 24 時間後までの血圧及び心拍数を測定した。本薬単独投与で血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。アテノロールとの併用投与では、血圧の低下は認められたものの、心拍数は本薬溶媒投与群と同程度であったため、心拍数の増加は圧受容器反射による可能性が考えられた。次に、アルギニンバソプレッシン又は α<sub>1</sub> 受容体作動薬メトキサミン塩酸塩による平均動脈圧の上昇及び心拍数の低下に対する本薬の影響を検討した。雌性ラット (各群 7~8 例) に本薬 0 (溶媒)<sup>9)</sup>、9.35 mg/kg を単回経口投与し、投与 2.5 時間後からアルギニンバソプレッシン<sup>10)</sup> 400 ng/kg を 25 分間隔で 3 回静脈内投与し、血圧及び心拍数を測定した。雌性ラット (各群 4 又は 7 例) に本薬 0 (溶媒)<sup>9)</sup>、9.35 及び 28.0 mg/kg を単回経口投与し、投与 3.5 時間後からメトキサミン塩酸塩 50、100、200 及び 400 µg/kg を 15 分間隔で静脈内投与し、血圧及び心拍数を測定した。バソプレッシン又はメトキサミンによる平均動脈圧の上昇及び心拍数の低下に対する本薬の影響は認められなかったことから、本薬は圧受容器反射には影響を及ぼさないと考えられた。

## 3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験成績の概略を表 5 に示す。

<sup>8)</sup> 溶媒として 20%エタノール/80%PEG400 の混液を使用

<sup>9)</sup> 溶媒として 20%エタノール/80%PEG400 の混液を使用

<sup>10)</sup> 溶媒として生理食塩液を使用

表 5 安全性薬理試験成績の概略

| 項目     | 試験系                 | 評価項目・方法等                                                                                           | 本薬投与量                | 投与方法     | 所見                      | 添付資料 CTD  |
|--------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|-------------------------|-----------|
| 中枢神経系  | ラット (雄各群 6 例)       | 一般症状、自発運動、体温                                                                                       | 3、10、30 mg/kg        | 単回経口     | 影響は認められなかった。            | 4.2.1.3.4 |
|        | ラット (雄各群 6～8 例)     | ベンチレンテトラゾール誘発痙攣、熱侵害受容反応、ヘキソバルビタール誘発睡眠                                                              | 3、10、30 mg/kg        | 単回経口     | 影響は認められなかった。            | 4.2.1.3.5 |
|        | ラット (雄各群 12 例)      | 運動協調性 (ロータロッド法)                                                                                    | 3、10、30 mg/kg        | 単回経口     | 影響は認められなかった。            | 4.2.1.3.6 |
| 心血管系   | HEK293 細胞 (各群 5 標本) | hERG 電流                                                                                            | 1、10、100 $\mu$ mol/L | in vitro | 影響は認められなかった。            | 4.2.1.3.1 |
|        | イヌ (雌雄各群 5 例)       | 血圧 (収縮期及び拡張期)、心拍数、心電図                                                                              | 1、3、10 mg/kg         | 単回経口     | 影響は認められなかった。            | 4.2.1.3.2 |
| 呼吸系    | ラット (雄各群 8 例)       | 呼吸数、1 回換気量、分時換気量                                                                                   | 3、10、30 mg/kg        | 単回経口     | 30 mg/kg で呼吸数の増加が認められた。 | 4.2.1.3.3 |
| 腎・泌尿器系 | ラット (雄各群 9～10 例)    | 尿量、尿中電解質 ( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ )、血液学的パラメータ、血液凝固パラメータ、血漿中トリグリセド及びコレステロール濃度 | 3、10、30 mg/kg        | 単回経口     | 影響は認められなかった。            | 4.2.1.3.7 |

### 3.4 薬力学的薬物相互作用試験

#### 3.4.1 血圧低下作用を有する薬剤との併用 (CTD 4.2.1.4.1)

雌性ラット (各群 3～4 例) に本薬 2.80 mg/kg 及び PDE5 阻害薬バルデナフィル<sup>11)</sup> 1 及び 3 mg/kg を単回経口投与した。本薬及びバルデナフィルは、単独投与によりいずれも平均動脈圧を低下させた。また、本薬及びバルデナフィルの併用投与により、平均動脈圧の相加的低下は認められたものの、相乗的低下は認められなかった。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について、以下のように説明している。

本薬は、HIF の分解に関わる HIF-PH に対する阻害作用を有する。HIF は転写因子であり、低酸素症に対する応答を制御している。正常酸素状態では HIF は HIF-PH により水酸化され、プロテアソームにより分解される。一方、低酸素状態では HIF-PH の活性が低下するため、HIF の分解が抑制され、HIF 応答性遺伝子の発現が上昇する (Nat Rev Mol Cell Biol 2004; 5; 343-54、Am J Physiol Renal Physiol 2010; 298; F1287-96)。

腎機能障害を有する患者では、EPO が腎臓で産生されないことによる腎性貧血が認められる。本薬により HIF-PH を阻害することで、EPO 産生が促進され、腎性貧血に対し効果を発揮すると考える。

効力を裏付ける試験において、本薬はヒト組換え HIF-PH に対する阻害作用及び EPO 産生誘導作用を示し、腎性貧血モデルラットにおいて Hb 値を増加させたことから、腎性貧血に対して効果を発揮することが期待される。

機構は、申請者の説明を了承した。

<sup>11)</sup> 溶媒として 20%エタノール/80%PEG400 の混液を使用

### 3.R.2 副次的薬理試験及び安全性薬理試験について

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

中枢神経系及び腎・泌尿器系について、安全性薬理試験において問題となる所見は認められなかった。

呼吸系について、ラットを用いた安全性薬理試験において、本薬 30 mg/kg 群で呼吸数の増加が認められたが、その変化は緩やかであり、かつ増加量も小さかったことから、生理学的に問題はないと考える。

心血管系について、イヌを用いた安全性薬理試験では最高投与量の 10 mg/kg まで影響は認められなかった。一方、ラットを用いた副次的薬理試験において、本薬 2.80 及び 9.35 mg/kg 群で血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。血圧低下は本薬投与 3 時間後に最大値に達したのに対し、血漿中本薬濃度は投与 0.5～1 時間後に最大に達していたことから、機序は明確でないものの、本薬による血圧低下は HIF-PH 阻害に伴う血管拡張の影響であり、心拍数の増加は血圧低下に対する代償性応答であると考えられる。なお、ラットの副次的薬理試験における無影響量(0.93 mg/kg)を投与したときの  $C_{max}$  (43 ng/mL) は、本薬の最高臨床用量 (200 mg) を投与したときの推定  $C_{max}$  (593 ng/mL) よりも低かった。また、これまでに実施された臨床試験において、収縮期血圧、拡張期血圧及び心拍数に臨床的に意味のある変化は認められていない。

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

機構は、本薬の心血管系に及ぼす影響について、イヌを用いた安全性薬理試験において最高投与量の 10 mg/kg まで影響が認められなかったことは理解するものの、本薬の臨床試験において血圧関連有害事象が認められていることから、7.R.2 で引き続き検討を行った。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット、イヌ及びサルに本薬又は本薬の [ $^{14}C$ ] 標識体を投与したときの薬物動態が検討された。血漿中未変化体濃度の測定には LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値はラット及びイヌで 0.1 ng/mL、並びにサルで 0.5 ng/mL であった。 [ $^{14}C$ ] 標識体使用時の放射能の測定には液体シンチレーションカウンター法又は定量的全身オートラジオグラフィ法が用いられた。

### 4.1 吸収

#### 4.1.1 単回投与試験 (CTD 4.2.2.2.1～4)

雄性ラット、雌性イヌ及び雌性サルに、本薬又は [ $^{14}C$ ] 標識体を単回経口又は静脈内投与したときの未変化体の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。ラット及びイヌの経口投与及び静脈内投与において、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は用量比をやや上回って増加する傾向が認められた。

表6 本薬を単回投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 動物種   | 投与方法  | 本薬投与量<br>(mg/kg)  | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng·h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) | 生物学的利用率 <sup>a)</sup><br>(%) |
|-------|-------|-------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| 雄性ラット | 経口投与  | 1                 | 187                         | 0.5                     | 336                             | 1.0                     | 26.1                         |
|       |       | 5 <sup>b)</sup>   | 1,992                       | 0.5                     | 2,181                           | 0.4                     | 33.9                         |
|       |       | 15                | 6,609                       | 0.3                     | 8,853                           | 0.6                     | 45.9                         |
|       | 静脈内投与 | 1 <sup>b)</sup>   | —                           | —                       | 780                             | 0.3                     | —                            |
|       |       | 5                 | —                           | —                       | 6,429                           | 0.3                     | —                            |
| 雌性イヌ  | 経口投与  | 0.3               | 99                          | 1.0                     | 255                             | 1.2                     | 45.5                         |
|       |       | 1.5 <sup>b)</sup> | 947                         | 0.3                     | 1,380                           | 1.0                     | 71.4                         |
|       |       | 5                 | 3,482                       | 0.6                     | 7,000                           | 0.8                     | 74.8                         |
|       | 静脈内投与 | 1                 | —                           | —                       | 1,888                           | 1.0                     | —                            |
|       |       | 3 <sup>b)</sup>   | —                           | —                       | 3,870                           | 0.8                     | —                            |
| 雌性サル  | 経口投与  | 1                 | 380                         | 1.0                     | 874                             | 1.2                     | 60.7                         |
|       | 静脈内投与 | 1                 | —                           | —                       | 1,440                           | 0.6                     | —                            |

3例の幾何平均値、ラットは各時点3例の幾何平均値

a) 投与量で補正した経口及び静脈内投与時の AUC<sub>0-∞</sub>を用いて算出した

b) 本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体が投与された

#### 4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.3.2.3 及び 4.2.3.2.6)

ラットに本薬を4週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表7のとおりであった。C<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は、雄では概ね用量に比例して増加し、雌では15～50 mg/kgの範囲で用量比を上回って増加した。雌雄ともに反復投与による曝露量の増加は認められなかった。

表7 ラットに4週間反復経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 性別 | 本薬投与量<br>(mg/kg/日) | 測定時点 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng·h/mL) |
|----|--------------------|------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 雄  | 5                  | 1日目  | 843                         | 0.5                     | 3,461                             |
|    |                    | 22日目 | 546                         | 0.5                     | 3,014                             |
|    | 15                 | 1日目  | 2,015                       | 0.5                     | 8,534                             |
|    |                    | 22日目 | 1,848                       | 0.5                     | 9,226                             |
|    | 50                 | 1日目  | 7,827                       | 0.5                     | 31,973                            |
|    |                    | 22日目 | 6,876                       | 0.5                     | 34,269                            |
| 雌  | 5                  | 1日目  | 774                         | 0.5                     | 3,152                             |
|    |                    | 22日目 | 519                         | 0.5                     | 3,502                             |
|    | 15                 | 1日目  | 1,996                       | 0.5                     | 7,910                             |
|    |                    | 22日目 | 1,612                       | 0.5                     | 9,064                             |
|    | 50                 | 1日目  | 7,666                       | 0.5                     | 39,742                            |
|    |                    | 22日目 | 8,177                       | 0.5                     | 43,864                            |

各時点3例の幾何平均値

イヌに本薬を4週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討され、未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表8のとおりであった。雌雄ともにC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-24h</sub>は5～15 mg/kgの範囲では概ね用量に比例して増加したが、15～50 mg/kgの範囲では用量比を上回って増加した。未変化体の薬物動態に明らかな性差は認められず、反復投与による曝露量の増加は認められなかった。

表 8 イヌに 4 週間反復経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 性別 | 本薬投与量<br>(mg/kg/日) | 測定時点 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng·h/mL) |
|----|--------------------|------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|
| 雄  | 5                  | 1 日目 | 3,929                       | 0.5                     | 4,776                             |
|    |                    | 4 週目 | 2,438                       | 0.5                     | 3,097                             |
|    | 15                 | 1 日目 | 12,293                      | 0.5                     | 14,248                            |
|    |                    | 4 週目 | 8,092                       | 0.6                     | 13,597                            |
|    | 50                 | 1 日目 | 55,045                      | 0.6                     | 105,211                           |
|    |                    | 4 週目 | 41,136                      | 1.6                     | 96,899                            |
| 雌  | 5                  | 1 日目 | 3,796                       | 0.5                     | 5,104                             |
|    |                    | 4 週目 | 2,453                       | 0.5                     | 3,390                             |
|    | 15                 | 1 日目 | 12,285                      | 0.5                     | 13,883                            |
|    |                    | 4 週目 | 8,479                       | 0.6                     | 13,794                            |
|    | 50                 | 1 日目 | 55,718                      | 0.6                     | 87,774                            |
|    |                    | 4 週目 | 40,465                      | 0.6                     | 67,176                            |

3 例の幾何平均値

## 4.2 分布

### 4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3.1)

アルビノラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 0.5、2、4、8、24、72 及び 168 時間後における各組織中<sup>12)</sup>の放射能濃度が検討された。放射能濃度はほとんどの組織において、投与 0.5 時間後に最高値を示し、その後、経時的に減少した。投与 0.5 時間後の放射能濃度は腎臓、肝臓及び副腎で高く、それぞれ血液の 12.8、5.7 及び 3.6 倍であった。また、雄性有色ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与し、投与 24、72、168 及び 336 時間後における各組織中<sup>13)</sup>の放射能濃度が検討された。放射能濃度はいずれも投与 24 時間以降経時的に減少し、眼球等の色素含有組織に対する高い分布は認められなかった。

### 4.2.2 タンパク結合 (CTD 4.2.2.3.3 及び 4.2.2.3.5)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサル<sup>14)</sup>の血漿を用いて、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (94.2～10,090 ng/mL) のタンパク結合が検討され、タンパク結合率はそれぞれ 48.6%、65.8%、68.3%、59.8%及び 75.0%であった。検討した濃度範囲でタンパク結合率に明らかな濃度依存性は認められなかった。また、イヌの血漿を用いて、本薬の代謝物 M-1 (未変化体の N-グルクロン酸抱合体) の [<sup>14</sup>C] 標識体 (194～19,940 ng/mL) のタンパク結合が検討され、タンパク結合率は 10%未満であった。

### 4.2.3 血球移行性 (CTD 4.2.2.3.3)

ラット及びイヌの血液を用いて本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (95.7～3,920 ng/mL) の血球移行性が検討された。血液／血漿濃度比の平均値はそれぞれ 0.69 及び 0.73 であったことから、申請者は、本薬の血球移行性は低いと説明している。

### 4.2.4 ラットにおける胎盤通過 (CTD 4.2.2.3.2)

妊娠ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 mg/kg を妊娠 18 日目に単回経口投与したときの、投与 48 時間後

<sup>12)</sup> 褐色脂肪、白色脂肪、副腎皮質、副腎髄質、副腎、血液、骨髄、脳、心筋、眼球外壁、ハーダー氏腺、腎臓、腎皮質、腎乳頭、腎髄質周辺部、肝臓、肺、膵臓、精囊 (雄)、精巣 (雄)、骨格筋 (背部)、皮膚 (背部)、脾臓、顎下腺、胸腺、甲状腺、卵巣 (雌) 及び子宮 (雌)

<sup>13)</sup> 褐色脂肪、白色脂肪、副腎皮質、副腎髄質、副腎、血液、骨髄、脳、心筋、眼球外壁、ハーダー氏腺、腎臓、腎皮質、腎乳頭、腎髄質周辺部、肝臓、肺、膵臓、精囊、精巣、骨格筋 (背部)、皮膚 (背部)、脾臓、顎下腺、胸腺、甲状腺

までの母体及び胎児の組織中<sup>14)</sup> 放射能濃度が測定された。母体及び胎児の組織において、放射能濃度は投与 0.5 又は 2 時間後に最高値を示し、その後、経時的に減少した。胎児の組織で放射能が検出されたことから、本薬は胎盤を通過し胎児に移行することが示された。

## 4.3 代謝

### 4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4.1)

マウス、ウサギ、ラット、イヌ、サル及びヒトの肝ミクロソームを用いて本薬の代謝が検討された。本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (1 µmol/L) を肝ミクロソームにおいて NADPH 存在下又は非存在下で 1 時間インキュベートした結果、ウサギでは代謝物 M-2 (未変化体のピラゾロン環の加水分解及びトリアゾール環の喪失) が検出されたが、未変化体に比べ僅かであった。ウサギ以外の動物種では、代謝物は検出されず、未変化体の減少はほぼ認められなかった。

また、ラット、イヌ及びヒトの肝細胞を用いて本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 (1 µmol/L) の代謝が検討され、代謝物 M-1 がラットで 28.2%、イヌで 7.1%及びヒトで 12.5%認められた。

### 4.3.2 血漿中、尿中、糞中及び胆汁中の未変化体及び代謝物の割合 (CTD 4.2.2.4-11 及び 4.2.2.4-12)

雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中の未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 9 時間後までの血漿中には主に未変化体 (総血漿中放射能の 41.4%) 及び代謝物 M-1 (総血漿中放射能の 58.1%) が認められた。投与 168 時間後までの尿中には総投与放射能の 34.1%が排泄され、主に未変化体 (総投与放射能の 12.2%) 及び代謝物 M-1 (総投与放射能の 20.7%) が認められた。投与 168 時間後までの糞中には総投与放射能の 64.0%が排泄され、主に未変化体 (総投与放射能の 60.6%) が認められた。

また、胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を 5 mg/kg 単回経口投与したときの胆汁中の未変化体及び代謝物の割合が検討され、投与 24 時間後までの胆汁中には総投与放射能の 37.4%が排泄され、主に代謝物 M-1 (総投与放射能の 36.0%) が認められた。

雌性イヌに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 1.5 mg/kg を単回経口投与したときの血漿中、尿中及び糞中における未変化体及び代謝物の割合が検討された。投与 12 時間後までの血漿中には代謝物 M-1 が多く (総血漿中放射能の 78.0%) 認められた。投与 168 時間後までの尿中には総投与放射能の 77.7%が排泄され、主に代謝物 M-1 (総投与放射能の 69.1%) が認められた。投与 168 時間後までの糞中には総投与放射能の 14.5%が排泄され、主に未変化体 (総投与放射能の 11.4%) が認められた。

## 4.4 排泄

### 4.4.1 ラットにおける尿、糞及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.5.1)

雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 45.8%及び 44.2%であった。また、雄性ラットに本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 34.1%及び 64.0%であった。

<sup>14)</sup> 母体では褐色脂肪、白色脂肪、副腎皮質、副腎髄質、副腎、血液、脳、心筋、腎臓、腎皮質、腎乳頭、腎髄質周辺部、肝臓、肺、乳腺、卵巣、脾臓、骨格筋 (背部)、皮膚 (背部)、脾臓、顎下腺、子宮及び羊水、胎児では、全身、血液、脳、腎臓、肝臓、胎便及び筋肉

胆管カニューレ処置を施した雄性ラットに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 24 時間後までの尿中、糞中及び胆汁中放射能排泄率は、それぞれ 35.4%、17.2%及び 37.4%であった。

#### 4.4.2 イヌにおける尿及び糞中排泄 (CTD 4.2.2.2.3)

雌性イヌに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 82.0%及び 14.3%であった。また、雄性イヌに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 1.5 mg/kg を単回経口投与したときの投与 168 時間後までの尿中及び糞中放射能排泄率は、それぞれ 77.7%及び 14.5%であった。

#### 4.4.3 ラットにおける乳汁排泄 (CTD 4.2.2.5.2)

分娩後 10 日目の雌性ラットに本薬の [ $^{14}\text{C}$ ] 標識体 1 mg/kg を単回静脈内投与したときの投与 8 及び 24 時間後の乳汁中への排泄が検討された。乳汁中に放射能が検出され（投与放射能に対する割合：投与 8 時間後は 0.48～0.75%、投与 24 時間後は定量下限～0.13%）、本薬は乳汁中に移行することが示された。

### 4.R 機構における審査の概略

#### 4.R.1 本薬経口投与時の薬物動態について

ラット及びイヌの単回及び反復投与試験において、用量比を上回って本薬の曝露量が増加する傾向が認められたことについて（4.1 参照）、申請者は、以下のように説明している。

本薬は主にグルクロン酸抱合によって M-1 に代謝されること、未変化体又は M-1 は、尿中及び糞中に排泄されることが確認されたことから、曝露量が用量比以上にやや増加した一因として、UGT による代謝、腎トランスポーターによる排泄の飽和、消化管分泌の飽和等が考えられた。なお、臨床薬理試験において日本人健康成人に本薬 5～150 mg を単回又は反復経口投与したときの未変化体及び M-1 の曝露量（ $C_{\max}$  及び AUC）は用量に比例して増加したこと（6.2.1 参照）から、臨床用量（5～200 mg）の範囲内では用量比以上に曝露量が増加する可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を了解した。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の試験として光毒性試験が実施された。

#### 5.1 単回投与毒性試験

マウスを用いた単回経口及び静脈内投与毒性試験、並びにラットを用いた単回経口投与毒性試験が実施された（表 9）。また、イヌを用いた 4 週間反復経口投与毒性試験（5.2 参照）における初回投与後の結果から、イヌにおける本薬の急性毒性が評価された（表 9）。

表 9 単回投与毒性試験

| 試験系           | 投与経路 | 用量 (mg/kg)               | 主な所見                                                   | 概略の致死量 (mg/kg) | 添付資料 CTD            |
|---------------|------|--------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|---------------------|
| 雌マウス (NMRI)   | 経口   | 300 <sup>a)</sup> 、2,000 | 死亡：2,000 (2/6 例)<br>運動性低下、閉眼、努力性呼吸、頻呼吸、立毛、円背・腹臥位       | 2,000          | 4.2.3.1.1<br>(参考資料) |
| 雌マウス (NMRI)   | 静脈内  | 30 <sup>a)</sup> 、100    | 死亡：30 (2/6 例)、100 (3/3 例)<br>運動性低下、閉眼、努力性呼吸、頻呼吸、振戦、腹臥位 | 30             |                     |
| 雌ラット (Wistar) | 経口   | 2,000 <sup>a)</sup>      | 死亡：2,000 (1/6 例)<br>運動性低下、閉眼、努力性呼吸、頻呼吸、立毛、円背・腹臥位       | 2,000          |                     |
| 雌雄イヌ (ビーグル)   | 経口   | 0 <sup>b)</sup> 、5、15、50 | 50：流涎                                                  | >50            | 4.2.3.2.6           |

a) 溶媒として PEG400 が用いられた。

b) 溶媒として PEG400/エタノール (9:1) が用いられた。

## 5.2 反復投与毒性試験

ラット (4、13 及び 26 週間)、イヌ (4、13 及び 39 週間) 及びマウス (13 週間) を用いた反復経口投与毒性試験が実施された (表 10)。主な毒性所見として、赤血球造血の亢進 (マウス、ラット及びイヌ)、複数の器官・組織の血栓症 (ラット及びイヌ)、胃又は十二指腸粘膜のびらん・潰瘍・出血・壊死 (ラット及びイヌ)、心筋の変性・線維化 (ラット)、小葉中心性肝細胞変性・壊死 (イヌ)、腎臓の尿細管壊死・梗塞 (ラット) 並びに神経線維変性 (マウス) が認められたが、これらの所見は本薬の薬理作用又はその過剰作用による二次的な影響と判断された。なお、ラット 26 週間反復経口投与毒性試験及びイヌ 39 週間反復経口投与毒性試験での無毒性量は、それぞれ 0.3 mg/kg/日 (雄ラット)、1 mg/kg/日 (雌ラット) 及び 0.5 mg/kg/日 (イヌ) であった。各試験の無毒性量における曝露量 (雄ラット： $C_{max}$  12.8 ng/mL 及び  $AUC_{0-24h}$  46.9 ng·h/mL、雌ラット： $C_{max}$  57.1 ng/mL 及び  $AUC_{0-24h}$  237.7 ng·h/mL、イヌ： $C_{max}$  58.7 ng/mL 及び  $AUC_{0-24h}$  115 ng·h/mL、非結合型濃度) は、腎性貧血患者に本薬の最大臨床用量である 200 mg/日を反復経口投与したときの曝露量<sup>15)</sup> ( $C_{max}$  593 ng/mL 及び  $AUC_{0-24h}$  1,339 µg·h/mL、非結合型濃度) と比較して、雄ラットで  $C_{max}$  は 0.02 倍及び  $AUC_{0-24h}$  は 0.03 倍、雌ラットで  $C_{max}$  は 0.1 倍及び  $AUC_{0-24h}$  は 0.2 倍、イヌで  $C_{max}$  は 0.1 倍及び  $AUC_{0-24h}$  は 0.1 倍であった。

<sup>15)</sup> 保存期 CKD 患者を対象とした海外第 I 相試験における本薬 20、75 及び 80 mg 投与時の曝露量から本薬 200 mg 投与時の曝露量を推定した。

表 10 反復投与毒性試験

| 試験系            | 投与経路 | 投与期間                  | 用量 (mg/kg)                                                           | 主な所見                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 無毒性量 (mg/kg)        | 添付資料 CTD  |
|----------------|------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------|
| 雌雄マウス (CD-1)   | 経口   | 13 週                  | 雄：0 <sup>a)</sup> 、3.2、10.9、39.2<br>雌：0 <sup>a)</sup> 、3.1、10.9、37.2 | 死亡又は切迫殺：39.2 (雄 10/10 例 <sup>b)</sup> )、37.2 (雌 10/10 例 <sup>b)</sup> )<br>運動量低下、協調運動障害、皮膚発赤、心臓・肺・副腎・脳のうっ血、腎糸球体腫大、赤血球造血亢進、神経線維変性、筋線維変性・再生<br>3.2 (雄)、3.1 (雌)：骨髄の脂肪細胞減少<br>10.9 (雄)、10.9 (雌)：皮膚発赤、赤血球数・Hb 量・ヘマトクリット値の増加、脾臓重量増加、骨髄洞拡張・赤血球造血亢進、肝臓・腎臓のうっ血                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 10.9                | 4.2.3.2.2 |
| 雌雄ラット (Wistar) | 経口   | 4 週 (1 回/日) + 休薬 2 週  | 0 <sup>c)</sup> 、5、15、50                                             | 死亡又は切迫殺：50 (雄 6/20 例、雌 1/20 例)<br>心臓の房室弁・心房の血栓・線維化、腸の炎症・血栓、尿細管壊死、摂餌量減少、体重増加抑制 (雄)<br>≥5：赤血球数・Hb 量・ヘマトクリット値・網状赤血球数の増加、MCV・MCH の増加、血小板数の減少、プロトロンビン時間の延長、骨髄の造血亢進、LDH の増加、血糖値・カリウムの減少、心臓重量の増加、血清 AST・ALT の増加 (雄)、尿中 GGT 排泄の増加 (雄)、肺出血 (雌)<br>≥15：血清ナトリウム減少、脾臓重量増加、肝臓重量減少 (雄)、好酸球数減少 (雄)、血中ビリルビン増加 (雄)、心臓の心筋肥大・変性・房室弁の変性・線維化・血栓、腎臓の尿細管変性・腺胃粘膜の限局性びらん、肺出血 (雄)、全身諸臓器のうっ血、脾臓の造血亢進<br>50：血清塩素増加、好酸球数減少 (雌)、脾細胞数増加、CD3 <sup>total</sup> ・CD4 <sup>total</sup> ・CD8 <sup>total</sup> ・CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> ・CD45RA <sup>+</sup> 細胞数減少、骨髄線維化、過骨症、多形性巨核球・エンペリポレシス増加、肺・骨髄の血栓、腸間膜リンパ節の赤血球食食の増加、胸腺・乳腺・甲状腺・脾臓の萎縮、肝臓の髄外造血亢進<br>回復性：あり (回復期間後に、心臓の房室弁の血栓・線維化が認められた)                            | 5 (雄)<br><5 (雌)     | 4.2.3.2.3 |
| 雌雄ラット (Wistar) | 経口   | 13 週 (1 回/日) + 休薬 4 週 | 0 <sup>c)</sup> 、1.5、5、15/10 <sup>d)</sup>                           | 死亡又は切迫殺：15 (雄 11/20 例、雌 5/20 例)、5 (雄 1/10 例)<br>心臓の心房・房室弁の血栓形成、腎梗塞巣、腸間膜血管の血栓<br>≥1.5：赤血球数・Hb 量・ヘマトクリット値・網状赤血球数の増加、骨髄赤芽球造血亢進、MCV・MCH・MCHC の増加、血小板数の減少、血小板数・血清鉄減少、脾細胞中 CD3 <sup>total</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 、CD8 <sup>+</sup> 細胞数の減少 (雄)、心臓弁の線維化 (雄)<br>≥5：眼底赤色化、網状赤血球数増加、リンパ球・好酸球・単球減少による白血球数減少、AST 増加、脾細胞中 CD3 <sup>total</sup> 、CD4 <sup>+</sup> 、CD8 <sup>+</sup> 、CD45RA <sup>+</sup> 細胞数の減少 (雌)、心臓・脾臓・腎臓の重量増加、肝臓・腎臓の変色、骨髄の巨核球増多、脾臓の髄外造血亢進、プロトロンビン時間の延長 (雌)、蛋白尿 (雄)、腎臓糸球体の腫大、心臓弁の線維化 (雌)、心臓弁の変性・血栓 (雄)<br>15：精巣・前立腺・精嚢重量減少、副腎皮質肥大、プロトロンビン時間の延長 (雄)、脾細胞数の増加、蛋白尿 (雌)、大腿骨の骨髄線維化・過骨症、心臓弁の変性・血栓 (雌)、腎臓の好塩基性 (再生) 尿細管過形成・肥大 (雌)、胆管過形成・肥大 (雌)<br>回復性：あり (回復期間後に、心臓・肝臓での線維化、心臓・腎臓の梗塞巣が認められた) | <1.5 (雄)<br>1.5 (雌) | 4.2.3.2.4 |

|                       |    |                           |                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                    |           |
|-----------------------|----|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------|
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口 | 26 週<br>(1 回/日)           | 0 <sup>a)</sup> 、0.3、1、<br>3    | <p>≥0.3:皮膚の赤色化、脾臓の変色、血中トランスフェリン濃度の減少(雌)</p> <p>≥1:赤血球数・Hb 量・ヘマトクリット値・MCV・MCH の増加、骨髄・脾臓の造血亢進、血小板数減少、プロトロンビン時間時間の延長、血中トランスフェリン濃度の減少(雄)糸球体腫大(雄)</p> <p>3:網状赤血球数増加、血中 ALT・AST・LDH・フェリチン・尿タンパク排泄の増加、心臓・脾臓(腫脹又は腫大)・腎臓(うっ血)・肝臓重量の増加、心臓弁の線維化、赤血球形状の変化(雄)、心臓腫大(心室拡張)の増加(雄)、肺うっ血(雄)、肺の小血管の鈣質化(雄)、慢性腎症発生頻度増加(雄)、糸球体腫大(雌)</p>                                                                                 | 0.3 (雄)<br>1.0 (雌) | 4.2.3.2.5 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)    | 経口 | 4 週<br>(1 回/日)<br>+休薬 2 週 | 0 <sup>a)</sup> 、5、15、<br>50    | <p>≥5:赤血球数・網状赤血球数の増加、血清カリウム値の軽度増加、骨髄造血亢進、脾臓の髄外造血亢進・巨核球増多、肝組織中酵素の減少、UGT の減少(雄)</p> <p>≥15: MCH の減少、胸腺サイズ減少(雌)</p> <p>50:体重増加抑制(雄)、肺の小静脈変化、腎臓のリビドーシス(雄)、十二指腸粘膜びらん(雄)、肺の顆粒球症(雌)、脾臓白脾髄の出血(雌)、顎下腺の萎縮(雌)、大腿骨の骨髄線維化(雌)、MCV の減少、UGT の減少(雌)、心臓・脾臓(雌)の腫大、肝臓グリコーゲン増加(雄)</p> <p>回復性:あり(回復期間後に、MCH・MCV の減少が認められた)</p>                                                                                          | 15                 | 4.2.3.2.6 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)    | 経口 | 13 週<br>(1 回/日)           | 0 <sup>a)</sup> 、2.5、<br>7.5、25 | <p>≥2.5:鼻部赤色化(雌)、赤血球数・ヘマトクリット値・Hb 量の増加、骨髄造血亢進、脾臓の髄外造血亢進、心臓冠状動脈中膜の好塩基性物質沈着、LDH 値増加(雌)</p> <p>≥7.5:鼻部赤色化(雄)、骨髄線維化、大腿骨・胸骨の過骨症、糸球体腫大、肺の血栓症、胸腺萎縮、肝細胞肥大(雄)、臓器の変色、脾臓の腫大、脾臓の巨核球増多を伴う髄外造血亢進、肺血管中膜の好塩基性物質沈着(雄)、精巣・前立腺の発育遅延(雄)、卵巣・子宮・陰の発育遅延(雌)、MCV・MCH の減少、GLDH・ALT・カリウムの増加、LDH 値増加(雄)</p> <p>25:体重増加抑制(摂餌量の減少傾向を伴う)(雌)、肝臓の小葉中心性変性・線維化、脾臓のコラーゲン線維増加、脾臓の腺房萎縮、肺血管中膜の好塩基性物質沈着(雌)</p>                            | 2.5                | 4.2.3.2.7 |
| 雌雄<br>イヌ<br>(ビーグル)    | 経口 | 39 週<br>(1 回/日)           | 0 <sup>a)</sup> 、0.5、<br>1.5、5  | <p>切迫屠殺:5<sup>b)</sup>(雌 4/4 例)</p> <p>血液循環障害からの種々の臓器の血栓・変性変化、大脳の急性神経線維網空胞化(雌 3 例)、胃・直腸静脈の多発性血栓(雌 1 例)</p> <p>≥0.5:種々の臓器のうっ血</p> <p>≥1.5:胸腺の萎縮、糸球体腫大(メサングウム肥厚を伴う)、赤血球数・ヘマトクリット値・Hb 量の増加(雌)、骨髄造血亢進、髄外造血亢進(雌)</p> <p>5:骨髄線維化、腎臓好塩基性(再生)尿細管の増加、坐骨神経の軸索変性、肝内胆管増生(血中 GLDH・ALT 増加を伴う)、心臓の小動脈炎・小動脈周囲炎、脾臓の巣状壊死・肝臓の壊死(血中 LDH・GGT 増加を伴う)(雄)、脾臓・扁桃の萎縮(雌)、血清鉄増加、赤血球数・ヘマトクリット値・Hb 量の増加(雄)、骨髄造血亢進、髄外造血亢進(雄)</p> | 0.5                | 4.2.3.2.8 |

a) 飲水投与による 1 日用量。

b) 雄 7 例及び雌 3 例が 7 週目までに死亡又は切迫殺されたため、残りの動物も 8 週目で屠殺した。

c) 溶媒として Solutol HS15/エタノール/水 (4:1:5 v/v/v) が用いられた。

d) 9 週目より投与量を 15 mg/kg から 10 mg/kg に減量した。

e) 溶媒として PEG400/エタノール (9:1 v/v) が用いられた。

f) 一般状態の悪化を呈したために 21～36 週目 (146～252 日目) にかけて切迫屠殺した。

### 5.3 遺伝毒性試験

*In vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ（L5187Y/TK<sup>+/+</sup>細胞）を用いた遺伝子突然変異試験、*in vivo* 試験としてマウス及びラットを用いた骨髓小核試験、マウス及びラットを用いた骨髓染色体異常試験、並びにラット肝臓を用いた UDS 試験が実施された（表 11）。マウスリンフォーマを用いた遺伝子突然変異試験において陽性の結果が得られたものの、ラット肝臓を用いた UDS 試験を含む *in vivo* 試験において陰性の結果が得られたことから、本薬は遺伝毒性を示さないと判断された。

表 11 遺伝毒性試験

| 試験の種類    |                              | 試験系                                                    | S9<br>(処理)                                                                         | 濃度 (µg/plate 又は µg/mL)<br>用量 (mg/kg/日)                   | 試験成績               | 添付資料<br>CTD             |
|----------|------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------|
| in vitro | 細菌を用いた復<br>帰突然変異試験<br>(Ames) | ネズミチフス<br>菌：<br>TA98、TA100、<br>TA1535、<br>TA1537、TA102 | －/＋                                                                                | (プレート法) 0 <sup>a)</sup> 、16、50、158、<br>500、1581、5000     | 陰性                 | 4.2.3.3.3.1.1           |
|          |                              |                                                        |                                                                                    | (プレインキュベーション法) 0 <sup>a)</sup> 、<br>5、16、50、158、500、1581 | 陰性                 |                         |
|          | ほ乳類培養細胞<br>を用いる前進突<br>然変異試験  | L5178Y マウス<br>リンフォーマ細<br>胞                             | －/＋、3 時間：0 <sup>a)</sup> 、10、25、50、100、175                                         | 陽性<br>(－：100、<br>＋：25、50)                                | 4.2.3.3.3.1.2      |                         |
|          |                              |                                                        | －、24 時間：0 <sup>a)</sup> 、10、20、30、40、50<br>＋、3 時間：0 <sup>a)</sup> 、10、16、32、64、100 | 陽性<br>(－：20～40、<br>＋：32)                                 |                    |                         |
| in vivo  | げっ歯類を用い<br>る小核試験             | 雄マウス<br>(NMRI) 骨髓                                      |                                                                                    | 0 <sup>b)</sup> 、50、100、200<br>(腹腔内、24 時間間隔 2 回)         | 結論なし <sup>c)</sup> | 4.2.3.3.2.1             |
|          |                              | 雄ラット<br>(Wistar) 骨髓                                    |                                                                                    | 0 <sup>d)</sup> 、5、15、50<br>(経口、1 回/日、4 週)               | 結論なし <sup>e)</sup> | 4.2.3.2.3 <sup>f)</sup> |
|          | げっ歯類を用い<br>る染色体異常試<br>験      | 雄マウス<br>(NMRI) 骨髓                                      |                                                                                    | 0 <sup>b)</sup> 、50、100、200<br>(腹腔内、単回)                  | 陰性                 | 4.2.3.3.2.2             |
|          |                              | 雄ラット<br>(Wistar) 骨髓                                    |                                                                                    | 0 <sup>d)</sup> 、5、15、50<br>(経口、1 回/日、4 週)               | 陰性 <sup>g)</sup>   | 4.2.3.2.3 <sup>f)</sup> |
|          | UDS 試験                       | 雄ラット<br>(Wistar) 肝臓                                    |                                                                                    | 0 <sup>d)</sup> 、500、1,000<br>(経口、単回)                    | 陰性                 | 4.2.3.3.2.3             |
|          |                              | 雄ラット<br>(Wistar) 肝臓                                    |                                                                                    | 0 <sup>d)</sup> 、5、15、50<br>(経口、1 回/日、4 週)               | 陰性                 | 4.2.3.2.3 <sup>f)</sup> |

a) 溶媒として 1% DMSO (v/v) が用いられた。

b) 溶媒として 0.5% Cremophor が用いられた。

c) 200 mg/kg 群では小核を有する多染性赤血球数の増加が観察されたが、文献的な多染性赤血球の小核発生率に近く、本薬の小核誘発作用の有無を結論することはできなかった。

d) 溶媒として Solutol HS15/エタノール/水 (4:1:5 v/v/v) が用いられた。

e) 50 mg/kg 群で小核を有する多染性赤血球数の増加傾向が認められた。

f) 4 週間反復経口投与試験の計画屠殺時採取の骨髓標本を用いて小核誘発性が評価された。

g) 15 mg/kg 群でギャップを除く染色体異常細胞の出現頻度の軽度な増加が認められたものの、用量依存적ではなかったこと、その頻度が背景データ範囲内にあったことから、被験物質投与に起因した変化ではないと判断された。

### 5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施された（表 12）。いずれの試験においても腫瘍性変化は認められず、本薬はがん原性を示さないと判断された。マウス及びラットにおける非発がん量（5 及び 1 mg/kg/日）における曝露量（AUC<sub>0-24h</sub>、雄マウス：221 µg·h/mL、雌マウス：370 µg·h/mL、雄ラット：162.8 µg·h/mL、雌ラット：237.7 µg·h/mL、非結合型濃度）は、慢性腎臓病患者に本薬の最大臨床用量である 200 mg/日を反復経口投与したときの曝露量（AUC<sub>0-24h</sub> 1,339 µg·h/mL、非結合型濃度）と比較して、0.2 倍（雄マウス）、0.3 倍（雌マウス）及び 0.1 倍（雄ラット）、0.2 倍（雌ラット）であった。

表 12 がん原性試験

| 試験系                   | 投与経路                                                                        | 投与期間 | 主な所見  |        |                 |                 |     | 非発がん量<br>(mg/kg) | 添付資料<br>CTD |             |             |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------|-------|--------|-----------------|-----------------|-----|------------------|-------------|-------------|-------------|
| 雌雄<br>マウス<br>(CD-1)   | 経口 <sup>b)</sup>                                                            | 2年間  | 病変    | 性      | 用量 (mg/kg)      |                 |     |                  | 5           | 4.2.3.4.1.1 |             |
|                       |                                                                             |      |       |        | 0 <sup>a)</sup> | 0.5             | 1.5 | 5                |             |             |             |
|                       |                                                                             |      | 匹     | 60     | 60              | 60              | 60  |                  |             |             |             |
|                       |                                                                             |      | 腫瘍性病変 | 雄<br>雌 | なし              |                 |     |                  |             |             |             |
| 非腫瘍性病変                | 赤血球数・Hb量・ヘマトクリット値の増加、<br>骨髓造血亢進、脾臓の髄外造血亢進                                   |      |       |        |                 |                 |     |                  |             |             |             |
| 雌雄<br>ラット<br>(Wistar) | 経口                                                                          | 2年間  | 病変    | 性      | 用量 (mg/kg)      |                 |     |                  |             | 1           | 4.2.3.4.1.2 |
|                       |                                                                             |      |       |        | 0 <sup>c)</sup> | 0 <sup>d)</sup> | 0.1 | 0.3              | 1           |             |             |
|                       |                                                                             |      | 匹     | 65     | 65              | 65              | 65  | 65               |             |             |             |
|                       |                                                                             |      | 腫瘍性病変 | 雄<br>雌 | なし              |                 |     |                  |             |             |             |
| 非腫瘍性病変                | 赤血球数・網状赤血球数・Hb量・ヘマトクリット値の増加、血小板数の減少、MCV・MCHの増加、Hb粒度分布幅の増加、活性化トロンボプラスチン時間の延長 |      |       |        |                 |                 |     |                  |             |             |             |

a) 溶媒（飲水）として炭酸水素ナトリウム緩衝・脱イオン水（pH 7.0）が用いられた。

b) 飲水投与

c) 溶媒として Solutol HS15/エタノール/水（4:1:5 v/v/v）が用いられた。

d) 溶媒として生理食塩液が用いられた。

## 5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された（表 13）。ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、着床後死亡の増加が認められた。ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、着床後死亡の増加及び眼の奇形（小眼球症等）の発生率の増加が認められた。ウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験において異常は認められなかった。ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、着床後死亡の増加及び出生児の平面立ち直り反射の障害が認められた。ラット及びウサギ胚・胎児に対する無毒性量（それぞれ 10 及び 20 mg/kg/日）における曝露量（ラット：C<sub>max</sub> 345 ng/mL 及び AUC<sub>0-24h</sub> 2,620 ng・h/mL、ウサギ：C<sub>max</sub> 3,170 ng/mL 及び AUC<sub>0-24h</sub> 3,804 ng・h/mL、非結合型濃度）は、慢性腎臓病患者に本薬の最大臨床用量である 200 mg/日を反復経口投与したときの曝露量（C<sub>max</sub> 593 ng/mL 及び AUC<sub>0-24h</sub> 1,339 µg・h/mL、非結合型濃度）と比較して、ラットで C<sub>max</sub> は 0.6 倍及び AUC<sub>0-24h</sub> は 2.0 倍、ウサギで C<sub>max</sub> は 5.3 倍及び AUC<sub>0-24h</sub> は 2.8 倍であった。

表 13 生殖発生毒性試験

| 試験の種類                 | 試験系              | 投与経路 | 投与期間                                                          | 用量 (mg/kg)                  | 主な所見                                                                                                                                                                                                                       | 無毒性量 (mg/kg)                                                         | 添付資料 CTD    |
|-----------------------|------------------|------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------|
| 受胎能及び着床までの初期胚発生試験     | 雌雄ラット (Wistar)   | 経口   | 雄: 交配 4 週間前～交配期間中及び剖検前日 (1 回/日)<br>雌: 交配 2 週間前～妊娠 6 日 (1 回/日) | 0 <sup>a)</sup> 、2、6、20     | 雄<br>死亡又は切迫屠殺: 20 (7/24 例)、6 (1/24 例)<br>諸臓器 (胃・腸管・胸腔・肺・膀胱) の変色・液体貯留<br><br>≥6: 摂餌量の減少、全身的な血管拡張<br>20: 体重増加量・最終体重の減少、脾臓・心臓の腫大<br><br>雌<br>≥6: 全身的な血管拡張<br>20: 摂餌量・体重増加量の減少、着床後死亡の増加、生存胎児数の減少                               | 親動物 (一般毒性): 2<br><br>親動物 (受胎能): 20 (雄)<br><br>親動物 (受胎能、初期胚発生): 2 (雌) | 4.2.3.5.1.1 |
| 胚・胎児発生試験              | 雌ラット (Wistar)    | 経口   | 妊娠 6～17 日 (1 回/日)<br>帝王切開: 妊娠 21 日                            | 0 <sup>a)</sup> 、3、10、30    | 母動物:<br>30: 体重増加量・摂餌量の減少<br><br>胎児:<br>30: 胎盤の体色調変化・重量増加、着床後死亡の増加、胎児体重の減少、眼の奇形 (小眼球症等) の発生率の増加                                                                                                                             | 母動物 (一般毒性)、生殖能、胚・胎児発生: 10                                            | 4.2.3.5.2.1 |
|                       | 雌ウサギ (Himalayan) | 経口   | 妊娠 6～20 日 (1 回/日)<br>帝王切開: 妊娠 29 日                            | 0 <sup>b)</sup> 、2、6、20     | 母動物:<br>影響なし<br><br>胎児:<br>影響なし                                                                                                                                                                                            | 母動物 (一般毒性)、生殖能、胚・胎児発生: 20                                            | 4.2.3.5.2.2 |
| 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験 | 雌ラット (Wistar)    | 経口   | 母動物:<br>妊娠 6 日～授乳 21 日 (1 回/日)                                | 0 <sup>a)</sup> 、3.7、7.5、15 | 母動物:<br>死亡又は切迫屠殺: 15 (2/22 例)、7.5 (2/22 例)<br><br>≥7.5: 液状便、腎臓の暗色調、肝臓の暗色調、肝臓の斑点・肥厚の発現率増加、平均着床後死亡率の増加、平均生存児数の減少<br>15: 摂餌量の減少、沈静、半閉眼、努力性呼吸、立毛、液状便、背湾姿勢、脾臓腫大<br><br>F1 出生児:<br>≥7.5: 体重低値、体温低下、胃内無乳<br>15: 平面立ち直り反射の障害 (離乳日) | 母動物 (一般毒性、生殖能): 3.7<br><br>F1 出生児: 3.7                               | 4.2.3.5.3.2 |

a) 溶媒として Solutol HS15/エタノール/水 (4:1:5 v/v/v) が用いられた。

b) 0.5% aqueous Tylose MH 300 P2 (methylhydroxyethylcellulose) が用いられた。

## 5.6 その他の試験

### 5.6.1 光安全性試験

本薬は 290～720 nm の範囲で光吸収を示すことから、*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験を実施した結果、光毒性はないと判断された (表 14)。

表 14 光安全性試験

| 試験の種類 | 試験系                     | 試験方法                 | 主な所見             | 添付資料 CTD    |
|-------|-------------------------|----------------------|------------------|-------------|
| 光毒性試験 | マウス線維芽細胞 Balb/c 3T3.A31 | 0.1～500 µg/mL、UVA 照射 | 光毒性なし (光毒性係数: 1) | 4.2.3.7.7.1 |

## 5.R 機構における審査の概略

### 5.R.1 本薬の毒性プロファイルについて

申請者は、本薬の毒性プロファイルについて、以下のように説明している。

本薬の反復投与毒性試験で認められた毒性所見は、本薬の薬理作用である赤血球造血亢進作用に伴って血液濃縮・多血状態となった結果、臓器・組織での血液貯留、うっ血、血栓形成、酸素及び栄養の供給低下や、それらに伴うストレス等が誘発されたことによる直接的又は二次的影響として発現したものと考えられる。これらの所見には、骨髓枯渇に続発したラット及びイヌにおける大腿骨の骨髓線維化及び過骨症、多血状態の持続に伴うストレスにより生じたイヌにおける生殖器の発育不全、血流うっ滞に伴う低血糖、低酸素に起因する坐骨神経の神経線維の変性等が含まれる。これらの所見が認められた用量における曝露量と臨床曝露量との安全域は1未満であるが、本薬の臨床使用時には血液濃縮・多血状態とならないよう、Hb 値が 13.0 g/dL 以上となった場合には休薬される等、適切に管理されることから、臨床使用における安全性は確保されるものとする。

機構は、添付文書（案）における休薬等に係る使用上の注意の内容を確認し、申請者の説明を了承した。

### 5.R.2 妊婦、妊娠可能な女性及び授乳婦への本薬の投与について

申請者は、授乳婦及び妊婦への本薬の投与について、以下のように説明している。

授乳婦への本薬の投与について、ラットにおいて本薬は胎盤を通過し胎児に移行すること（4.2.4参照）及び乳汁中に移行することが示されており（4.4.3参照）、また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、中用量群及び高用量群で出生児の低体重が、高用量群で機能発達の遅延（平面立ち直り反射の障害）が認められた。しかしながら、これらの所見は、以下の理由から妊娠中及び哺育中の母動物の状態悪化（摂餌量の減少）に起因した変化と判断したことから、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、本薬を投与する際には授乳の継続又は中止を検討する旨を添付文書で情報提供する予定である。

- 母動物の摂餌量と同腹児の平均体重に相関性が認められ、摂餌量が低い母動物ほど同腹児の平均体重も低い傾向があること
- 高用量群においては同腹児の平均体重が低いほど機能発達の遅延が認められる傾向があること
- 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.4、4.2.1.3.5 及び 4.2.1.3.6) 及びラット反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.3) 成績において本薬の中枢神経系の直接作用を示唆する所見は認められていないこと
- 本薬の放射性リガンド結合アッセイ (CTD 4.2.1.2.1 及び 4.2.1.2.2) においてオフターゲット作用が示されていないこと

一方、妊婦への本薬の投与について、ラット胚胎発生毒性試験において着床後死亡の増加や胎児の眼球奇形等が認められたことを踏まえ、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には禁忌とする旨、また、妊娠する可能性がある女性に対して、本薬投与中及び投与終了後一定期間、避妊するよう指導する必要がある旨を添付文書で注意喚起する予定である。

機構は、添付文書（案）における使用上の注意等の内容を確認し、申請者の説明を了承した。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された主な評価資料（第 II 相試験及び第 III 相試験）では、表 15 に示す製剤が用いられた。第 III 相試験製剤と申請製剤は同一処方である。なお、申請製剤の各製剤（5 mg 錠、12.5 mg 錠、25 mg 錠、50 mg 錠及び 75 mg 錠）間には、溶出試験及び生物学的同等性試験により生物学的同等性が確認されている。

表 15 主な評価資料（第 II 相試験及び第 III 相試験）で使用された製剤

| 臨床試験                                                    | 製剤                                              |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 第 II 相試験（15141 試験、15261 試験、16208 試験）                    | フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 5、25 又は 75 mg 含有する製剤）      |
| 第 III 相試験（19349 試験、19350 試験、19351 試験、19352 試験、19353 試験） | フィルムコーティング錠（1 錠中に本薬を 5、12.5、25 又は 50 mg 含有する製剤） |

本薬の未変化体及び代謝物 M-1 の血漿中、尿中及び透析液中濃度は LC/MS/MS 法で測定された。未変化体及び M-1 の定量下限値は、血漿中ではそれぞれ 0.1 及び 0.2 ng/mL、尿中ではそれぞれ 1.0 及び 2.0 ng/mL、透析液中ではいずれも 2.0 ng/mL であった。

#### 6.1.1 第 I 相試験（食事の影響）（CTD 5.3.1.2.4：試験番号 19405 <20 年 月～ 月>）

日本人健康成人男性（目標例数 12 例）を対象に、本薬 50 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響等を検討するため、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が 1 施設で実施された。なお、申請製剤と同一処方の製剤（50 mg 錠）が用いられた。

用法・用量は、本薬 50 mg を空腹時又は高脂肪食（約 150 kcal のタンパク質、約 250 kcal の炭水化物、約 500～600 kcal かつ総摂取カロリーの約 50%の脂質）摂取 30 分後に単回経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 12 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。食後投与期の空腹時投与期に対する  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.59 [0.43, 0.80] 及び 0.77 [0.69, 0.86]、 $t_{max}$  は空腹時投与時及び食後投与時でそれぞれ 0.75 及び 1.75 時間であり、食事により吸収が遅延し、 $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  が低下した。なお、国内第 III 相試験（19349 試験、19350 試験、19351 試験、19352 試験及び 19353 試験）では、本薬は朝食後に投与された。

#### 6.1.2 ヒト生体試料を用いた試験

##### 6.1.2.1 血漿タンパク結合（CTD 4.2.2.3.3 及び 4.2.2.3.5）

ヒト血漿に本薬の [ $^{14}C$ ] 標識体（0.1～10  $\mu g/mL$ ）を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は 79.3%であった。また、ヒト血漿に M-1 の [ $^{14}C$ ] 標識体（0.2～20  $\mu g/mL$ ）を添加したときの血漿タンパク結合率の平均値は 16.8%であった。いずれも検討した濃度範囲で濃度依存性は認められなかった。

40 mg/mL ヒト血清アルブミン溶液、0.7 mg/mL  $\alpha_1$ -酸性糖タンパク溶液及び 10 mg/mL  $\gamma$ -グロブリン溶液に本薬の [ $^{14}C$ ] 標識体（1  $\mu g/mL$ ）を添加したときの血清タンパク結合率の平均値はそれぞれ 68.8%、16.3%及び 34.1%であり、本薬はヒト血漿において主にアルブミンに結合すると考えられた。

##### 6.1.2.2 血球移行性（CTD 4.2.2.3.3）

ヒト血液を用いて本薬の [ $^{14}C$ ] 標識体（0.1～4.0  $\mu g/mL$ ）血球移行性が検討された。血液／血漿濃度比の平均値は 0.62 であり、本薬の血球移行性は低いことが示唆された。

#### 6.1.2.3 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4.1～2 及び 4.2.2.6.1)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬の CYP による代謝について検討された。NADPH 存在下又は非存在下で代謝物の産生が認められなかったことから、申請者は、本薬の代謝における CYP の寄与は小さいと説明している。

また、ヒトの肝細胞を用いた代謝物の検討において、主に未変化体の *N*-グルクロン酸抱合体である M-1 が認められた (4.3.1 参照)。ヒト肝ミクロソーム及び遺伝子組換えヒト UGT 分子種 (UGT1A1、1A3、1A4、1A6、1A7、1A8、1A9、1A10、2B4、2B7、2B15 及び 2B17) に本薬を添加したとき、M-1 は主に UGT1A1 により生成したことから、申請者は、本薬の主要な代謝酵素は UGT1A1 であると説明している。

#### 6.1.2.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 4.2.2.4.8 及び 4.2.2.4.9)

ヒト肝細胞と本薬 (5～10,000 ng/mL) をインキュベートしたときの、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C19 及び CYP3A4 の酵素活性、並びに CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4 の mRNA 発現量の変動が検討された。本薬は検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても酵素活性及び mRNA の誘導作用を示さなかった。

#### 6.1.2.5 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 4.2.2.4.3～4、4.2.2.4.6～7 及び 4.2.2.4.14)

ヒト肝ミクロソームと本薬 (5～150 µmol/L) 又は M-1 (31～1,000 µmol/L) をインキュベートしたときの、各 CYP 分子種<sup>16)</sup> (CYP1A1、1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、2J2 及び 3A4) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬は、CYP1A1 に対して強い阻害作用 (IC<sub>50</sub>: 5 µmol/L) を示したが、その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった。M-1 は、CYP2D6 に対して阻害作用 (IC<sub>50</sub>: 621 µmol/L) を示したが、その他の CYP 分子種に対しては、検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった。

ヒト肝ミクロソームと本薬 (5～150 µmol/L) 又は M-1 (17～555 µmol/L) をインキュベートしたときの、各 UGT 分子種<sup>17)</sup> (UGT1A1、1A4、1A6、1A9、2B4 及び 2B7) の酵素活性に対する本薬の阻害作用が検討された。本薬及び M-1 は、いずれの UGT 分子種に対しても検討された濃度範囲において阻害作用を示さなかった。

#### 6.1.2.6 トランスポーター基質性の検討 (CTD 4.2.2.7.2、4.2.2.7.4～5 及び 4.2.2.7.7～11)

MDR1 を発現させた LLC-PK1 細胞を用いて、本薬 (2 µmol/L) 又は M-1 (1～100 µmol/L) の P-gp による輸送が検討され、本薬及び M-1 はいずれも P-gp の基質ではないと考えられた。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞を用いて、本薬 (1～300 µmol/mL) 又は M-1 (1～100 µmol/L) の BCRP による輸送が検討され、本薬は BCRP の基質であるが、M-1 は BCRP の基質ではないと考えられた。

<sup>16)</sup> 以下が基質として評価された。CYP1A1: グラニセトロン、1A2: フェナセチン、2A6: クマリン、2B6: プロピオン、2C8: アモジアキン、2C9: ジクロフェナク、2C19: (*S*)-メフェニトイン、2D6: デキストロメトルフアン、2E1: クロルゾキサゾン、2J2: エバスタチン、3A4: ミダゾラム及びテストステロン

<sup>17)</sup> 以下が基質として評価された。UGT1A1: エストラジオール及び SN-38、1A4: トリフルオペラジン及び 1'-ヒドロキシミダゾラム (*N*-グルクロニド)、1A6: α-ナフトール、1A9: プロポフォール、2B4: 1'-ヒドロキシミダゾラム (*O*-グルクロニド)、2B7: タレンフルルビル

OATP1B1、OATP1B3 又は OCT1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、本薬（OATP1B1 の検討：0.1～10 µmol/L）又は本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体（OATP1B3、OCT1 の検討：0.5～5 µmol/L）の OATP1B1、OATP1B3 及び OCT1 による輸送が検討され、いずれも本薬は基質ではないと考えられた。

OAT1、OAT3 又は OCT2 を発現させた HEK293 細胞を用いて、M-1 の [<sup>14</sup>C] 標識体（10～100 µmol/L）の OAT1、OAT3 及び OCT2 による輸送が検討され、M-1 は OAT3 の基質であると考えられた。

MRP2 を発現させた膜小胞を用いて、M-1（10～100 µmol/L）の MRP2 による輸送が検討され、M-1 は MRP2 の基質ではないと考えられた。

#### 6.1.2.7 トランスポーター阻害作用の検討（CTD 4.2.2.7.2、4.2.2.7.4～5、4.2.2.7.8～13）

MDR1 を発現させた LLC-PK1 細胞に本薬（0.1～300 µmol/L）又は M-1（1.2～1,200 µmol/L）を添加し、P-gp に対する阻害作用<sup>18)</sup> を検討した結果、本薬及び M-1 の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ検討した最大濃度である 300 及び 1,200 µmol/L を超えており、本薬が P-gp を阻害する可能性は低いことが示された。

BCRP を発現させた MDCKII 細胞に本薬（0.1～100 µmol/L）又は M-1（1.2～1,200 µmol/L）を添加し、BCRP に対する阻害作用<sup>19)</sup> を検討した結果、本薬の IC<sub>50</sub> 値は 6.39 µmol/L であり、本薬は BCRP に対する阻害作用を示したが、M-1 の IC<sub>50</sub> 値は最大濃度である 1,200 µmol/L を超えており、M-1 が BCRP を阻害する可能性は低いことが示された。

OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、OAT3、MATE1 又は MATE2-K を発現させた HEK293 細胞に本薬（OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、MATE1 及び MATE2-K の検討：50～500 µmol/L、OAT3 の検討：0.3～500 µmol/L）又は M-1（OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、OAT1、MATE1 及び MATE2-K の検討：130～1,300 µmol/L、OAT3 の検討：30～3,000 µmol/L）を添加し、各トランスポーターに対する阻害作用<sup>20)</sup> を検討した結果、OAT3 に対する本薬及び M-1 の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ 16 及び 1,579 µmol/L であり、本薬及び M-1 は OAT3 の活性に対する阻害作用を示した。MATE1 及び MATE2-K に対する本薬の IC<sub>50</sub> 値は、いずれも検討した最大濃度である 500 µmol/L を超えていることから、本薬が MATE1 及び MATE2-K を阻害する可能性は低いことが示されたが、M-1 の IC<sub>50</sub> 値は 150～200 µmol/L と推測され、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用を示した。OATP1B1、OATP1B3、OCT1、OCT2、及び OAT1 に対する本薬及び M-1 の IC<sub>50</sub> 値は、それぞれ検討した最大濃度である 500 及び 1,300 µmol/L 以上であることから、臨床使用時において本薬が阻害作用を示す可能性は低いことが示された。

サンドイッチ培養したヒト肝細胞に本薬（0.3～300 µmol/L）又は M-1（3～1,300 µmol/L）を添加し、BSEP に対する阻害作用<sup>21)</sup> を検討した結果、本薬及び M-1 の IC<sub>50</sub> 値はそれぞれ検討した最大濃度である 300 及び 1,200 µmol/L を超えており、本薬及び M-1 が BSEP を阻害する可能性は低いことが示された。

MRP2 を発現させた膜小胞に M-1（130～1,300 µmol/L）を添加し、MRP2 に対する阻害作用<sup>22)</sup> を検討した結果、M-1 の IC<sub>50</sub> 値は検討した最大濃度である 1,300 µmol/L を超えており、M-1 が MRP2 を阻害する可能性は低いことが示された。

<sup>18)</sup> P-gp：ジゴキシニン及びジピリダモールが基質として評価された。

<sup>19)</sup> BCRP：トポテカンが基質として評価された。

<sup>20)</sup> 以下が基質として評価された。OATP1B1 及び OAT3：エストロン-3-硫酸、OATP1B3：スルホプロモフタレイン、OCT1 及び OCT2：1-メチル-4-フェニルピリジニウム、OAT1：*p*-アミノ馬尿酸、MATE1 及び MATE2-K：メトホルミン

<sup>21)</sup> BSEP：タウロコール酸が基質として評価された。

<sup>22)</sup> MRP2：5(6)-カルボキシ-2', 7'-ジクロロフルオレセインが基質として評価された。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 第 I 相単回及び反復投与試験 (CTD 5.3.3.1.6 : 試験番号 15408 <20 年 月~20 年 月>)

#### 6.2.1.1 単回経口投与

日本人健康成人男性 (目標例数 96 例 : プラセボ群各 3 例及び本薬群各 9 例) を対象に、本薬を単回経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5、25、50、75、100、125 又は 150 mg を朝食 30 分後に単回経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 96 例 (プラセボ群 24 例及び本薬群 72 例) のうち本薬を投与された 72 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を食後に単回経口投与したときの未変化体及び M-1 の血漿中薬物動態パラメータは表のとおりであり、いずれも  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  は投与量に比例して増加した。

表 16 本薬を食後に単回経口投与したときの未変化体及び M-1 の血漿中薬物動態パラメータ

| 測定対象 | 本薬<br>投与量           | 例数 | $C_{max}$<br>(ng/mL) | $t_{max}$ <sup>a)</sup><br>(h) | $AUC_{0-\infty}$<br>(ng・h/mL) | $t_{1/2}$<br>(h) |
|------|---------------------|----|----------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|
| 未変化体 | 5 mg                | 9  | 58 (29)              | 0.5 (0.5, 1.5)                 | 112 (12)                      | 5.6 (24.0)       |
|      | 25 mg               | 9  | 226 (28)             | 1.0 (0.5, 2.5)                 | 614 (19)                      | 8.8 (38.5)       |
|      | 50 mg               | 9  | 511 (46)             | 0.5 (0.5, 3.0)                 | 1,230 (11)                    | 9.5 (24.2)       |
|      | 75 mg               | 9  | 640 (33)             | 0.8 (0.5, 1.5)                 | 1,710 (23)                    | 9.7 (35.8)       |
|      | 100 mg              | 9  | 988 (49)             | 2.0 (0.5, 4.0)                 | 2,510 (21)                    | 7.1 (41.8)       |
|      | 125 mg              | 9  | 1,100 (28)           | 1.5 (0.5, 4.0)                 | 3,020 (22)                    | 9.4 (39.3)       |
|      | 150 mg              | 9  | 1,220 (21)           | 2.0 (0.3, 4.0)                 | 3,780 (18)                    | 8.8 (25.0)       |
|      | 50 mg <sup>b)</sup> | 9  | 622 (47)             | 1.0 (0.5, 2.0)                 | 1,340 (19)                    | 8.1 (26.6)       |
| M-1  | 5 mg                | 9  | 135 (17)             | 2.0 (1.5, 3.0)                 | 661 (14)                      | 4.4 (19.6)       |
|      | 150 mg              | 9  | 2,950 (16)           | 3.0 (2.5, 4.0)                 | 17,500 (12)                   | 6.8 (24.4)       |

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 反復投与パートで 50 mg を 1 日 2 回投与した群

#### 6.2.1.2 反復経口投与

日本人健康成人男性 (目標例数 96 例 : プラセボ群各 3 例及び本薬群各 9 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態等を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5、25、50、75、100、125 又は 150 mg を朝食 30 分後に 1 日 1 回 5 日間反復経口投与することとされた。また、本薬 50 mg を朝夕食 30 分後に 1 日 2 回 5 日間反復経口投与する群も設定された。

無作為に割り付けられた 96 例 (プラセボ群 24 例及び本薬群 72 例) のうち本薬を投与された 72 例が薬物動態解析対象集団とされた。

本薬を食後に 5 日間反復経口投与したときの投与開始後 6 日目時点の未変化体及び M-1 の血漿中薬物動態パラメータは、表 17 のとおりであった。いずれも 1 日 1 回反復投与による蓄積性は認められなかった。なお、本薬 50 mg を 1 日 2 回反復経口投与したときの未変化体の曝露量は、本薬 100 mg を 1 日 1 回反復投与したときとほぼ同様であった。

表 17 本薬を食後に 5 日間反復経口投与したときの未変化体及び M-1 の血漿中薬物動態パラメータ

| 測定対象 | 本薬<br>投与量      | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-24h</sub><br>(ng・h/mL) | t <sub>1/2</sub><br>(h) |
|------|----------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| 未変化体 | 5 mg 1 日 1 回   | 9  | 56 (51)                     | 0.5 (0.3, 2.0)                        | 120 (12)                          | 6.3 (37.4)              |
|      | 25 mg 1 日 1 回  | 9  | 319 (40)                    | 1.0 (0.5, 2.5)                        | 657 (20)                          | 6.2 (54.1)              |
|      | 50 mg 1 日 1 回  | 9  | 606 (31)                    | 0.8 (0.5, 2.5)                        | 1,260 (16)                        | 7.9 (66.0)              |
|      | 75 mg 1 日 1 回  | 9  | 698 (41)                    | 2.0 (0.5, 2.0)                        | 2,030 (28)                        | 6.5 (32.1)              |
|      | 100 mg 1 日 1 回 | 9  | 1,008 (56)                  | 1.5 (0.5, 3.0)                        | 2,530 (22)                        | 7.5 (30.0)              |
|      | 125 mg 1 日 1 回 | 9  | 953 (30)                    | 2.0 (0.5, 2.5)                        | 3,140 (22)                        | 8.3 (42.4)              |
|      | 150 mg 1 日 1 回 | 9  | 1,150 (14)                  | 2.5 (2.0, 3.0)                        | 4,030 (13)                        | 6.9 (25.8)              |
| M-1  | 50 mg 1 日 2 回  | 9  | 490 (32)                    | 1.5 (0.5, 2.0)                        | 1,370 (22) <sup>b)</sup>          | 4.3 (24.9)              |
|      | 5 mg 1 日 1 回   | 9  | 136 (16)                    | 2.5 (1.0, 3.0)                        | 664 (14)                          | 5.3 (33.9)              |
|      | 150 mg 1 日 1 回 | 9  | 2,850 (14)                  | 4.0 (3.0, 4.0)                        | 18,000 (11)                       | 5.4 (20.4)              |

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)、b) AUC<sub>0-12h</sub>

## 6.2.2 第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD 5.3.3.1.5 : 試験番号 14635 <2011 年 11 月～12 月> (参考資料))

外国人健康成人男性 (目標例数 4 例) を対象に、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランス等を検討する目的で、非盲検試験が 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体 25 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

治験薬が投与された 4 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 18 のとおりであった。血漿中総放射能に対する未変化体及び M-1 の AUC<sub>0-∞</sub> の比は、それぞれ 17.7% 及び 82.3% であり、血漿中では主に M-1 が認められた。

表 18 本薬の [<sup>14</sup>C] 標識体を単回経口投与したときの未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬<br>投与量 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) |
|-----------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 25 mg     | 4  | 282 (22)                    | 0.4 (0.3, 1.0)                        | 470 (34)                        |

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

投与 120 時間後までに投与放射能の 90.7% が尿中、6.3% が糞中へ排泄された。尿中には、主に M-1 (投与放射能の 85.2%) が認められ、未変化体は投与放射能の 4.1% であった。糞中には主に未変化体が認められ、投与放射能の 5.9% であった。

## 6.2.3 第 I 相試験 (腎機能障害の影響) (CTD 5.3.3.3.3 : 試験番号 15557 <2011 年 3 月～2013 年 9 月> (参考資料))

外国人腎機能正常被験者 (eGFR : 90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 以上)、腎機能障害を有する被験者 (軽度 : eGFR 60～89 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、中等度 : eGFR 30～59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>、重度 (非透析) : eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満及び重度 (透析) : eGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> 未満) (目標例数 40 例 : 各群 8 例) を対象に、腎機能が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検並行群間層別試験が 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20 mg を単回経口投与することとされた。

本薬 20 mg を投与された 40 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

未変化体の血漿中薬物動態パラメータについて、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度、重度 (非透析) 及び重度 (透析) の腎機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90% 信頼区間] は、それぞれ C<sub>max</sub> は 1.37 [0.87, 2.15]、1.10 [0.70, 1.73]、1.09 [0.70, 1.71] 及び 1.33 [0.85, 2.09]、並びに AUC<sub>0-∞</sub> は 0.92 [0.63, 1.34]、1.06 [0.73, 1.55]、1.12 [0.77, 1.63] 及び 1.43 [0.98, 2.08] であった。また、M-1 の血漿

中薬物動態パラメータについて、腎機能正常被験者に対する軽度、中等度、重度（非透析）及び重度（透析）腎機能障害を有する被験者の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、それぞれ  $C_{max}$  は 1.20 [1.07, 1.35]、1.59 [1.42, 1.79]、2.10 [1.87, 2.36] 及び 3.33 [2.97, 3.74]、並びに  $AUC_{0-\infty}$  は 1.28 [1.07, 1.53]、2.55 [2.13, 3.05]、5.15 [4.31, 6.16] 及び 19.38 [16.21, 23.18] であった。

#### 6.2.4 第Ⅰ相試験（血液透析、腹膜透析及び血液ろ過透析の影響）（CTD 5.3.3.3.4: 試験番号 17767 <2015 年 1 月～12 月>〈参考資料〉）

外国人健康被験者並びに血液透析（HD）、腹膜透析（PD）及び血液ろ過透析（HDF）施行中の腎機能障害患者（目標例数 40 例：健康被験者 16 例及び透析患者各群 8 例）を対象に、HD、PD 及び HDF が本薬の薬物動態等に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検群間層別試験が 2 施設で実施された。

本薬が投与された 40 例全例が薬物動態解析対象集団とされた。

用法・用量は、本薬 75 mg を単回経口投与することとされた。

血漿中薬物動態パラメータについて、HD、PD 及び HDF 患者の非透析日に対する透析日の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、未変化体ではそれぞれ  $C_{max}$  は 0.72 [0.53, 0.97]、0.94 [0.68, 1.30] 及び 1.17 [0.91, 1.50]、並びに  $AUC_{0-\infty}$  は 0.89 [0.82, 0.96]、0.94 [0.90, 0.99] 及び 0.98 [0.76, 1.27] であり、HD、PD 及び HDF により血漿中未変化体濃度がやや低下したものの、臨床的に意味のある差ではなかった。また、M-1 では、それぞれ  $C_{max}$  は 0.48 [0.38, 0.61]、0.99 [0.94, 1.04] 及び 0.46 [0.40, 0.52]、並びに  $AUC_{0-\infty}$  は 0.67 [0.52, 0.86]、0.99 [0.93, 1.04] 及び 0.56 [0.45, 0.70] であり、HD 及び HDF は透析により血漿中 M-1 濃度が低下したが、PD は影響しなかった。

#### 6.2.5 第Ⅰ相試験（年齢及び性別の影響）（CTD 5.3.3.3.1: 試験番号 14631 <2011 年 9 月～12 月>〈参考資料〉）

外国人健康成人（非高齢（18～45 歳）及び高齢者（65～85 歳））（目標例数 48 例：各集団 12 例〈プラセボ群 3 例及び本薬群 9 例〉）を対象に、年齢及び性別が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間試験が 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 20 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 48 例のうち本薬が投与された 36 例が薬物動態解析対象集団とされた。

血漿中薬物動態パラメータについて、非高齢者に対する高齢者の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、未変化体では  $C_{max}$  は 1.39 [1.10, 1.75] 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 1.33 [1.09, 1.61]、M-1 では  $C_{max}$  は 1.23 [1.10, 1.36] 及び  $AUC_{0-\infty}$  : 1.45 [1.27, 1.66] であり、未変化体及び M-1 いずれも高齢者でやや高い傾向が認められた。

また、男性に対する女性の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は、未変化体では  $C_{max}$  は 1.52 [1.22, 1.90] 及び  $AUC_{0-\infty}$  は 1.52 [1.27, 1.80]、M-1 では  $C_{max}$  は 1.11 [0.98, 1.25] 及び  $AUC_{0-\infty}$  は 1.26 [1.08, 1.48] であり、未変化体及び M-1 いずれも女性でやや高い傾向が認められたが、申請者は、体重の影響<sup>23)</sup>と考えられると説明している。

#### 6.2.6 第Ⅰ相試験（肝機能障害の影響）（CTD 5.3.3.3.2: 試験番号 14634 <2011 年 1 月～12 月>〈参考資料〉）

<sup>23)</sup> 国内第Ⅱ相試験（15141 試験、15261 試験及び 16208 試験）のデータを用いて探索的に実施した母集団薬物動態解析において、本薬の薬物動態に影響を及ぼす共変量の一つとして体重が同定された。

外国人肝機能正常被験者、肝機能障害を有する被験者（軽度：Child-Pugh 分類 A、中等度：Child-Pugh 分類 B）（目標例数 27 例：各群 9 例）を対象に、肝機能が本薬の薬物動態へ及ぼす影響を検討する目的で、非盲検群間層別試験が 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 25 mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

本薬が投与された 27 例（各群 9 例）全例が薬物動態解析対象集団とされた。

未変化体の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ  $C_{max}$  は 1.66 [1.14, 2.41] 及び 2.31 [1.59, 3.35]、並びに  $AUC_{0-\infty}$  は 1.26 [0.96, 1.66] 及び 1.58 [1.20, 2.08] であり、中等度の肝機能障害を有する被験者では  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  ともに上昇した。また、M-1 の血漿中薬物動態パラメータについて、肝機能正常被験者に対する軽度及び中等度肝機能障害を有する被験者の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、それぞれ  $C_{max}$  は 1.17 [0.92, 1.49] 及び 1.11 [0.88, 1.41]、並びに  $AUC_{0-\infty}$  は 1.22 [0.81, 1.86] 及び 1.46 [0.96, 2.22] であった。

中等度の肝機能障害を有する患者で未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  が増加したことについて、申請者は、本薬は主に肝におけるグルクロン酸抱合による代謝で消失するため、肝機能障害患者において UGT1A1 活性が低下した結果、肝初回通過代謝が低下したことによるものと考えられ、本薬の添付文書において、中等度以上の肝機能障害を有する患者に投与する際は減量を考慮し、患者の状態を慎重に観察する旨を注意喚起すると説明している。

#### 6.2.7 第 I 相試験（制酸剤との薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4.1：試験番号 14628 <20 年 月～ 月>〈参考資料〉）

外国人健康成人（目標例数 12 例）を対象に、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム懸濁液及びオメプラゾールが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム懸濁液又はオメプラゾール併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 19 のとおりであった。

表 19 制酸剤併用時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

| 本薬投与量 | 併用薬（経口投与）                                          | 例数 | $C_{max}$         | $AUC_{0-\infty}$  |
|-------|----------------------------------------------------|----|-------------------|-------------------|
| 50 mg | 酸化アルミニウム 900 mg・水酸化マグネシウム 600 mg 懸濁液 <sup>a)</sup> | 12 | 0.36 [0.26, 0.51] | 0.67 [0.60, 0.75] |
|       | オメプラゾール 40 mg <sup>a)</sup>                        | 12 | 0.96 [0.68, 1.35] | 0.95 [0.85, 1.07] |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 投与方法 A、B 及び C より構成され、方法 A では 1 日目に本薬を投与、方法 B では 1 日目に酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム懸濁液を投与直後に本薬を投与、方法 C では -4～-1 日目にオメプラゾールを投与、1 日目にオメプラゾールを投与し、2 時間後に本薬を投与した。幾何平均値比は、酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム懸濁液又はオメプラゾール併用時の  $C_{max}$  又は  $AUC_{0-\infty}$  / 酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム懸濁液又はオメプラゾール非併用時の  $C_{max}$  又は  $AUC_{0-\infty}$

#### 6.2.8 第 I 相試験（硫酸鉄 (II) 及び酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4.4：試験番号 16922 <20 年 月～ 月>〈参考資料〉）

外国人健康成人（目標例数 15 例）を対象に、硫酸鉄及び酢酸カルシウムが本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

未変化体の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  について、硫酸鉄又は酢酸カルシウム併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 20 のとおりであり、硫酸鉄又は酢酸カルシウム併用により本薬の  $C_{max}$  及び  $AUC_{0-\infty}$  の低下が認められた。

表 20 硫酸鉄又は酢酸カルシウム併用時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

| 本薬投与量  | 併用薬（経口投与）                      | 例数               | C <sub>max</sub>  | AUC <sub>0-∞</sub> |
|--------|--------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 150 mg | 硫酸鉄 304 mg <sup>a)</sup>       | 14 <sup>b)</sup> | 0.16 [0.12, 0.22] | 0.25 [0.19, 0.33]  |
|        | 酢酸カルシウム 1,900 mg <sup>a)</sup> | 15               | 0.53 [0.39, 0.72] | 0.85 [0.67, 1.09]  |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 絶食下で、硫酸鉄又は酢酸カルシウム投与直後に本薬を投与した。

幾何平均値比は、硫酸鉄又は酢酸カルシウム併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub> / 硫酸鉄又は酢酸カルシウム非併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub>

b) 併用時の AUC<sub>0-∞</sub> は 12 例のデータで算出

## 6.2.9 第 I 相試験（硫酸鉄（II）及び硫酸鉄（II）グリシンとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4.5 及び 5.3.3.4.6：試験番号 18046 <20 年 月～月> 及び 18047 <20 年 月～月> 〈参考資料〉）

外国人健康成人（目標例数 15 例）を対象に、硫酸鉄及び硫酸鉄グリシンが絶食下投与での本薬 150 mg 経口投与時の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。また、外国人健康成人（目標症例数 12 例）を対象に、硫酸鉄が食後投与での本薬の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> について、硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 21 のとおりであった。

表 21 硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン併用時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

| 本薬投与量  | 併用薬（経口投与）                      | 本薬の投与条件 | 本薬の投与時期      | 例数               | C <sub>max</sub>  | AUC <sub>0-∞</sub> |
|--------|--------------------------------|---------|--------------|------------------|-------------------|--------------------|
| 150 mg | 硫酸鉄 304 mg <sup>a)</sup>       | 絶食下     | 硫酸鉄の投与 4 時間後 | 14               | 0.90 [0.64, 1.26] | 0.91 [0.77, 1.07]  |
|        |                                |         | 硫酸鉄の投与 2 時間後 | 14               | 1.00 [0.71, 1.40] | 0.84 [0.71, 0.99]  |
|        |                                |         | 硫酸鉄の投与 1 時間前 | 14               | 0.88 [0.63, 1.23] | 0.74 [0.63, 0.88]  |
|        | 硫酸鉄グリシン 567.7 mg <sup>a)</sup> |         | 硫酸鉄グリシンと同時投与 | 14               | 0.54 [0.39, 0.76] | 0.50 [0.42, 0.60]  |
|        | 硫酸鉄 304 mg <sup>b)</sup>       | 食後投与    | 硫酸鉄と同時投与     | 11 <sup>c)</sup> | 0.39 [0.29, 0.51] | 0.49 [0.42, 0.58]  |
|        |                                |         | 硫酸鉄の投与 1 時間後 | 11               | 0.80 [0.60, 1.06] | 0.80 [0.70, 0.93]  |
|        |                                |         | 硫酸鉄の投与 1 時間前 | 11 <sup>d)</sup> | 0.60 [0.45, 0.80] | 0.66 [0.57, 0.77]  |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 投与方法 A、B、C、D 及び E より構成され、方法 A では本薬のみ投与、方法 B では硫酸鉄を経口投与 4 時間後に本薬投与、方法 C では硫酸鉄を投与 2 時間後に本薬投与、方法 D では硫酸鉄を経口投与 1 時間前に本薬投与、方法 E では硫酸鉄グリシンと本薬を同時経口投与した。

幾何平均値比は、硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub> / 硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン非併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub>

b) 投与方法 A、B、C 及び D より構成され、方法 A では本薬のみ投与、方法 B では硫酸鉄と本薬を同時経口投与、方法 C では硫酸鉄を経口投与 1 時間後に本薬投与、方法 D では硫酸鉄を経口投与 1 時間前に本薬を投与した。

幾何平均値比は、硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub> / 硫酸鉄又は硫酸鉄グリシン非併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub>

c) 併用時の AUC<sub>0-∞</sub> は 8 例のデータより算出

d) 併用時の AUC<sub>0-∞</sub> は 9 例のデータより算出

## 6.2.10 第 I 相試験（アタザナビルとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4.2：試験番号 15748 <20 年 月～月> 〈参考資料〉）

In vitro 試験において、本薬は UGT1A1 の基質であることが示唆された（6.1.2.3 参照）ことから、外国人健康成人（目標例数 15 例）を対象に、UGT1A1 阻害作用を有するアタザナビルが本薬 25 mg 経口投与の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

未変化体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> について、アタザナビル併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 22 のとおりであり、アタザナビル併用により本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> の上昇が認められた。

表 22 アタザナビル併用時の未変化体の血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

| 本薬投与量 | 併用薬（経口投与）                   | 例数 | C <sub>max</sub>  | AUC <sub>0-∞</sub> |
|-------|-----------------------------|----|-------------------|--------------------|
| 25 mg | アタザナビル 400 mg <sup>a)</sup> | 13 | 2.07 [1.53, 2.79] | 2.07 [1.87, 2.29]  |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 投与方法 A 及び B より構成され、投与方法 A では 1 日目に本薬を経口投与、投与方法 B では -4 ~ -1 日目にアタザナビルを経口投与、1 日目にアタザナビルを経口投与し、1.5 時間後に本薬を経口投与した。

幾何平均値比は、アタザナビル併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub> / アタザナビル非併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub>

#### 6.2.11 第 I 相試験（ロスバスタチンとの薬物相互作用試験）（CTD 5.3.3.4.3：試験番号 16555 <20 年 月 ~ 月>（参考資料））

*In vitro* 試験において、本薬は BCRP の輸送活性を阻害することが示唆された（6.1.2.7 参照）ことから、外国人健康成人（目標例数 15 例）を対象に、BCRP の基質であるロスバスタチン 5 mg 経口投与時の薬物動態に及ぼす本薬 150 mg 経口投与の影響を検討する目的で、1 試験が実施された。

ロスバスタチンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> について、本薬併用時の非併用時に対する幾何平均値比は表 23 のとおりであった。申請者は、本薬と同時併用によりロスバスタチンの C<sub>max</sub> が 1.3 倍に上昇したものの、AUC<sub>0-∞</sub> は同程度であったこと、ロスバスタチン製剤の添付文書において相互作用を有することが注意喚起されている薬剤はいずれもロスバスタチンの C<sub>max</sub> が 2.4~7 倍以上、AUC<sub>0-∞</sub> は 1.5~3.8 倍以上上昇することが示されていること等から、本薬はロスバスタチンの薬物動態に臨床上問題となる影響を及ぼさないと説明している。

表 23 本薬併用時のロスバスタチンの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

| 本薬投与量  | 併用薬（経口投与）                  | 併用薬の投与時期      | 例数 | C <sub>max</sub>  | AUC <sub>0-∞</sub> <sup>b)</sup> |
|--------|----------------------------|---------------|----|-------------------|----------------------------------|
| 150 mg | ロスバスタチン 5 mg <sup>a)</sup> | 本薬と同時投与       | 15 | 1.30 [1.11, 1.52] | 1.11 [0.96, 1.28]                |
|        |                            | 本薬投与 3 時間前に投与 | 15 | 0.98 [0.83, 1.14] | 0.95 [0.82, 1.09]                |

幾何平均値比 [90%信頼区間]

a) 投与方法 A、B 及び C より構成され、方法 A ではロスバスタチン単独経口投与、方法 B では本薬とロスバスタチンを同時投与、方法 C では本薬投与 3 時間前にロスバスタチンを経口投与した。幾何平均値比は、本薬併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub> / 本薬非併用時の C<sub>max</sub> 又は AUC<sub>0-∞</sub>

b) 14 例

#### 6.2.12 第 I 相試験（QT/QTc 評価試験）（CTD 5.3.4.1.1：試験番号 19408 <20 年 月 ~ 月>）

日本人健康成人（目標例数 60 例）を対象に、本薬単回経口投与時の QT/QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、プラセボ及び実薬対照無作為化二重盲検<sup>24)</sup> 4 群 4 期クロスオーバー試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 100、300 mg 又は陽性対照であるモキシフロキサシン 400 mg を空腹時に単回経口投与することとされ、各期の休薬期間は 7 日間以上とされた。

無作為に割り付けられた 60 例全例に治験薬が投与された。58 例が QTc 解析対象集団、59 例が薬物動態解析集団、60 例全例が安全性解析対象集団とされた。

本薬 100 及び 300 mg 投与期の QTcF のベースラインからの変化量のプラセボ投与期との差 (ΔΔQTcF) の最大値 [片側 95%信頼区間の上限値] はそれぞれ 1.5 [2.8] ms 及び 4.7 [5.9] ms であり、片側 95%信頼区間の上限値がいずれも 10 ms を下回った。なお、モキシフロキサシン投与 1~6 時間後での ΔΔQTcF の最大値 [片側 95%信頼区間の下限値] は 13.6 [12.3] ms であり、片側 95%信頼区間の下限値が 5 ms を上回ったことから、本試験結果は分析感度を有すると判断された。

本薬を単回経口投与したときの未変化体及び M-1 の血漿中薬物動態パラメータは表 24 のとおりで

<sup>24)</sup> モキシフロキサシン投与は非盲検。

あった。

表 24 本薬を単回経口投与したときの未変化体及び M-1 の血漿中薬物動態パラメータ

| 本薬<br>投与量 | 測定対象 | 例数 | C <sub>max</sub><br>(ng/mL) | t <sub>max</sub> <sup>a)</sup><br>(h) | AUC <sub>0-∞</sub><br>(ng・h/mL) |
|-----------|------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|
| 100 mg    | 未変化体 | 59 | 1,572 (58)                  | 1.0 (0.3, 4.0)                        | 3,429 (24)                      |
|           | M-1  | 59 | 2,089 (19)                  | 3.0 (1.5, 6.0)                        | 12,919 (16)                     |
| 300 mg    | 未変化体 | 59 | 5,401 (57)                  | 0.8 (0.3, 6.0)                        | 12,917 (25)                     |
|           | M-1  | 59 | 5,745 (16)                  | 3.0 (1.5, 6.0)                        | 39,952 (15)                     |

幾何平均値 (変動係数%)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

安全性について、有害事象はプラセボ投与期 8.5% (5/59 例)、本薬 100 mg 投与期 1.7% (1/59 例)、本薬 300 mg 投与期 37.3% (22/59 例) 及びモキシフロキサシン投与期 3.4% (2/59 例) に認められ、本薬 100 mg 投与期又は 300 mg 投与期に 5 例以上に認められた有害事象は頭痛 (100 mg 投与期 0 例、300 mg 投与期 11 例) 及び潮紅 (100 mg 投与期 1 例、300 mg 投与期 10 例) であった。副作用はプラセボ投与期 3.4% (2/59 例)、本薬 100 mg 投与期 1.7% (1/59 例)、本薬 300 mg 投与期 32.2% (19/59 例) 及びモキシフロキサシン投与期 1.7% (1/59 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 多価陽イオンを含有する薬剤との薬物相互作用について

申請者は、本薬の薬物動態に硫酸鉄等の多価陽イオンを含有する薬剤の併用が及ぼす影響について、以下のように説明している。

本薬は多価陽イオンの存在により溶解度が低下することから、多価陽イオンを含有する薬剤 (硫酸鉄、酢酸カルシウム及び酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム) との薬物相互作用を検討した。

本薬と硫酸鉄を絶食下で同時に併用投与した際に本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> がそれぞれ 84% 及び 75% 低下したものの、硫酸鉄の投与 1 時間前、2 及び 4 時間後に本薬を投与した際には、本薬の薬物動態に及ぼす影響は小さかった (6.2.8 及び 6.2.9 参照)。当該結果を踏まえて、本薬と経口鉄含有製剤との薬物相互作用について、本薬の添付文書において、1 時間以上の投与間隔をあけるよう注意喚起する必要があると考えた。

また、本薬と酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムを同時に併用投与した際に本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> がそれぞれ 64% 及び 33% 低下し (6.2.7 参照)、本薬と酢酸カルシウムを同時に併用投与した際に本薬の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub> がそれぞれ 47% 及び 15% 低下した (6.2.8 参照)。しかしながら、硫酸鉄を本薬と 1 時間以上の間隔をあけて投与したときの曝露量の低下率と比較して、C<sub>max</sub> の低下率は大きかったものの、AUC<sub>0-∞</sub> の低下率は同程度であったこと等から、本薬と硫酸鉄以外の多価陽イオンを含有する製剤との薬物相互作用について、添付文書で注意喚起する必要はないと考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬と硫酸鉄との薬物相互作用について、添付文書で注意喚起するとの申請者の対応に問題はない。硫酸鉄以外の多価陽イオンを含有する製剤について、多価陽イオンの存在により本薬の溶解度が低下し、薬物相互作用試験で酢酸カルシウム及び酸化アルミニウム・水酸化マグネシウムとの併用により本薬の曝露量 (C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>) の低下が認められていること等から、併用時に本薬の曝露量が低下する旨を添付文書で注意喚起する必要がある。

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

有効性及び安全性に関する主な評価資料として、国際共同第 II 相試験 3 試験及び国内第 III 試験 5 試験が提出された（表 25）。

表 25 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

| 相              | 試験番号  | 対象患者                        | 試験デザイン                 | 投与期間  | 群：投与例数                                                                                                      |
|----------------|-------|-----------------------------|------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 国際共同<br>第 II 相 | 15141 | ESA 前治療なしの<br>保存期 CKD 患者    | 無作為化<br>二重盲検<br>プラセボ対照 | 16 週間 | 25 mg OD 群：19 例<br>50 mg OD 群：21 例<br>75 mg OD 群：22 例<br>25 mg BID 群：19 例<br>50 mg BID 群：20 例<br>プラセボ群：20 例 |
| 国際共同<br>第 II 相 | 15261 | ESA 前治療ありの<br>保存期 CKD 患者    | 無作為化<br>非盲検<br>実薬対照    | 16 週間 | 25 mg 群：30 例<br>50 mg 群：30 例<br>75 mg 群：32 例<br>DA 群：32 例                                                   |
| 国際共同<br>第 II 相 | 16208 | ESA 前治療ありの<br>HD 患者         | 無作為化<br>非盲検<br>実薬対照    | 16 週間 | 25 mg 群：44 例<br>50 mg 群：40 例<br>75 mg 群：44 例<br>150 mg 群：29 例<br>rHuEPO 群：42 例                              |
| 国内<br>第 III 相  | 19349 | ESA 前治療なしの<br>保存期 CKD<br>患者 | 無作為化<br>非盲検<br>実薬対照    | 52 週間 | 本薬群：82 例<br>DA 群：79 例                                                                                       |
| 国内<br>第 III 相  | 19350 | ESA 前治療ありの<br>保存期 CKD 患者    | 無作為化<br>非盲検<br>実薬対照    | 52 週間 | 本薬群：82 例<br>DA 群：82 例                                                                                       |
| 国内<br>第 III 相  | 19351 | ESA 前治療なしの<br>HD 患者         | 非盲検<br>非対照             | 24 週間 | 本薬：25 例                                                                                                     |
| 国内<br>第 III 相  | 19352 | ESA 前治療ありの<br>HD 患者         | 無作為化<br>二重盲検<br>実薬対照   | 52 週間 | 本薬群：153 例<br>DA 群：76 例                                                                                      |
| 国内<br>第 III 相  | 19353 | PD 患者                       | 非盲検<br>非対照             | 36 週間 | 本薬：51 例                                                                                                     |

### 7.1 第 II 相試験

#### 7.1.1 ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.1：試験番号 15141 <2014 年 2 月～2015 年 9 月>）

ESA 前治療なしの腎性貧血を有する保存期 CKD 患者（表 26）（目標症例数 120 例：各群 20 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プラセボ対照並行群間比較試験が日本 10 施設を含む 13 カ国<sup>25)</sup> 53 施設で実施された。

表 26 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>・ 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 eGFR 値が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 未満の保存期 CKD 患者</li> <li>・ 無作為割付けの 8 週前から ESA を投与されていない</li> <li>・ 平均 Hb 値が 10.5 g/dL 以下</li> <li>・ 血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上 1,000 ng/mL 未満、又は TSAT が 20% 以上</li> <li>・ 18 歳以上</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>・ 腎移植を受けて免疫抑制薬を投与されている患者</li> <li>・ 治療を要する増殖性の脈絡膜又は網膜疾患（新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症等）を合併する患者</li> </ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>25)</sup> 日本、オーストラリア、ブルガリア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、韓国、ポーランド、ルーマニア、スペイン、英国

用法・用量は、本薬 25、50 若しくは 75 mg を 1 日 1 回（OD）、本薬 25 若しくは 50 mg を 1 日 2 回（BID）、又はプラセボを 16 週間経口投与することとされた。

無作為に割り付けられた 121 例（日本人 23 例）の全例（25 mg OD 群 19 例〈日本人 2 例〉、50 mg OD 群 21 例〈日本人 8 例〉、75 mg OD 群 22 例〈日本人 5 例〉、25 mg BID 群 19 例〈日本人 1 例〉、50 mg BID 群 20 例〈日本人 6 例〉、プラセボ群 20 例〈日本人 1 例〉）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び mITT<sup>26)</sup> とされた。mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 62 例（25 mg OD 群 9 例、50 mg OD 群 10 例〈日本人 3 例〉、75 mg OD 群 18 例〈日本人 4 例〉、25 mg BID 群 8 例、本薬 50 mg BID 群 15 例〈日本人 5 例〉、プラセボ群 2 例）であり、中止理由の内訳は表 27 のとおりであった。

表 27 中止理由の内訳

|                           | 本薬群        |            |            |             |             | プラセボ群 |
|---------------------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-------|
|                           | 25 mg OD 群 | 50 mg OD 群 | 75 mg OD 群 | 25 mg BID 群 | 50 mg BID 群 |       |
| 中止例                       | 9 (0)      | 10 (3)     | 18 (4)     | 8 (0)       | 15 (5)      | 2 (0) |
| 治験実施計画書で規定した Hb 値中止基準への該当 | 4 (0)      | 8 (3)      | 13 (3)     | 5 (0)       | 14 (5)      | 1 (0) |
| 有害事象                      | 3 (0)      | 0 (0)      | 3 (0)      | 2 (0)       | 1 (0)       | 0 (0) |
| 治験実施計画書からの逸脱              | 1 (0)      | 1 (0)      | 1 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)       | 0 (0) |
| 患者の申し出による試験中止             | 0 (0)      | 1 (0)      | 0 (0)      | 0 (0)       | 0 (0)       | 0 (0) |
| 追跡不能例                     | 0 (0)      | 0 (0)      | 0 (0)      | 1 (0)       | 0 (0)       | 0 (0) |
| その他                       | 1 (0)      | 0 (0)      | 1 (1)      | 0 (0)       | 0 (0)       | 1 (0) |

例数（日本人例数）

有効性について、主要評価項目である投与 13～16 週における平均 Hb 値のベースラインからの変化量（g/dL）は表 28 のとおりであり、本薬の投与量に応じた Hb 値の上昇が認められた。日本人集団においても、全集団と概ね類似した傾向が認められた。

表 28 投与 13～16 週における平均 Hb 値のベースラインからの変化量（g/dL）（mITT）

|       |                    | 本薬群        |            |            |             |             | プラセボ群     |
|-------|--------------------|------------|------------|------------|-------------|-------------|-----------|
|       |                    | 25 mg OD 群 | 50 mg OD 群 | 75 mg OD 群 | 25 mg BID 群 | 50 mg BID 群 |           |
| 全集団   | 例数                 | 19 例       | 21 例       | 22 例       | 19 例        | 20 例        | 20 例      |
|       | ベースラインの平均 Hb 値     | 9.37±0.70  | 9.55±0.66  | 9.64±0.65  | 9.35±0.50   | 9.46±1.08   | 9.54±0.65 |
|       | 投与 13～16 週の平均 Hb 値 | 10.92±1.18 | 11.10±1.24 | 11.83±0.66 | 11.08±1.07  | 11.19±1.53  | 9.74±1.08 |
|       | 変化量                | 1.43±1.12  | 1.42±1.05  | 1.82±0.70  | 1.66±1.13   | 1.84±1.19   | 0.17±0.86 |
| 日本人集団 | 例数                 | 2 例        | 8 例        | 5 例        | 1 例         | 6 例         | 1 例       |
|       | ベースラインの平均 Hb 値     | 9.00       | 9.76±0.45  | 10.04±0.32 | 9.57        | 9.11±1.53   | 9.63      |
|       | 投与 13～16 週の平均 Hb 値 | 11.04      | 11.03±1.12 | 12.13±1.10 | 10.50       | 12.06±1.49  | 10.18     |
|       | 変化量                | 2.04       | 1.20±1.00  | 1.79±1.01  | 0.93        | 2.54±1.00   | 0.55      |

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、25 mg OD 群 68.4%（13/19 例）、50 mg OD 群 57.1%（12/21 例）、75 mg OD 群 68.2%（15/22 例）、25 mg BID 群 73.7%（14/19 例）、50 mg BID 群 65.0%（13/20 例）、プラセボ群 80.0%（16/20 例）に認められ、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は表 29 のとおりであった。副作用は、25 mg OD 群 10.5%（2/19 例）、50 mg OD 群 9.5%（2/21 例）、75 mg OD 群 22.7%（5/22 例）、25 mg BID 群 5.3%（1/19 例）、50 mg BID 群 10.0%（2/20 例）、プラセボ群 10.0%（2/20 例）に認められ、本薬群併合で 2 例以上に認められた副作用は、浮動性めまい 3 例（75 mg OD 群 2 例、25 mg BID 群 1 例）、便秘 2 例（25 mg OD 群 1 例、75 mg OD 群 1 例）、心電図 QT 延長 2 例（75 mg OD 群 1 例、50 mg BID 群 1 例）であった。プラセボ群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

<sup>26)</sup> 無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回治験薬を投与され、少なくとも 1 つのベースライン後の有効性評価結果を有する被験者。

日本人集団において、有害事象は、25 mg OD 群 2 例中 1 例、50 mg OD 群 8 例中 4 例、75 mg OD 群 5 例中 3 例、25 mg BID 群 1 例中 1 例、50 mg BID 群 6 例中 5 例、プラセボ群 1 例中 1 例に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎（25 mg OD 群 1 例、75 mg OD 群 2 例、25 mg BID 群 1 例、50 mg BID 群 3 例）であった。副作用は、25 mg OD 群 1 例（便秘）、50 mg OD 群 1 例（血圧上昇）、50 mg BID 群 1 例（続発性副甲状腺機能亢進症）に認められた。

表29 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象（投与16週まで、安全性解析対象集団）

|              | 本薬群                  |                      |                      |                       |                       |               | プラセボ群<br>(20 例) |
|--------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------|-----------------|
|              | 25 mg OD 群<br>(19 例) | 50 mg OD 群<br>(21 例) | 75 mg OD 群<br>(22 例) | 25 mg BID 群<br>(19 例) | 50 mg BID 群<br>(20 例) | 併合<br>(101 例) |                 |
| 全有害事象        | 68.4 (13)            | 57.1 (12)            | 68.2 (15)            | 73.7 (14)             | 65.0 (13)             | 66.3 (67)     | 80.0 (16)       |
| 高血圧          | 15.8 (3)             | 4.8 (1)              | 9.1 (2)              | 10.5 (2)              | 10.0 (2)              | 9.9 (10)      | 25.0 (5)        |
| 鼻咽頭炎         | 5.3 (1)              | 0 (0)                | 9.1 (2)              | 5.3 (1)               | 15.0 (3)              | 6.9 (7)       | 10.0 (2)        |
| 浮動性めまい       | 5.3 (1)              | 0 (0)                | 9.1 (2)              | 5.3 (1)               | 5.0 (1)               | 5.0 (5)       | 15.0 (3)        |
| 便秘           | 10.5 (2)             | 4.8 (1)              | 9.1 (2)              | 0 (0)                 | 0 (0)                 | 5.0 (5)       | 5.0 (1)         |
| 下痢           | 10.5 (2)             | 9.5 (2)              | 0 (0)                | 0 (0)                 | 0 (0)                 | 4.0 (4)       | 5.0 (1)         |
| 高カリウム血症      | 5.3 (1)              | 9.5 (2)              | 0 (0)                | 0 (0)                 | 5.0 (1)               | 4.0 (4)       | 15.0 (3)        |
| 尿路感染         | 5.3 (1)              | 9.5 (2)              | 0 (0)                | 0 (0)                 | 5.0 (1)               | 4.0 (4)       | 15.0 (3)        |
| 嘔吐           | 10.5 (2)             | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                 | 0 (0)                 | 2.0 (2)       | 5.0 (1)         |
| 続発性副甲状腺機能亢進症 | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                 | 5.0 (1)               | 1.0 (1)       | 15.0 (3)        |

MedDRA/J ver. 18.0 発現割合%（発現例数）

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、25 mg OD 群 26.3%（5/19 例：貧血、冠動脈疾患、急性腎盂腎炎、大腿骨骨折、食欲減退、膀胱移行上皮癌、皮膚有棘細胞癌各 1 例〈重複あり〉）、50 mg OD 群 4.8%（1/21 例：尿路感染）、75 mg OD 群 9.1%（2/22 例：不安定狭心症、ブドウ球菌性菌血症、尿管膿瘍各 1 例〈重複あり〉）、25 mg BID 群 26.3%（5/19 例：不安定狭心症、胃ポリープ、胆嚢炎、失神、慢性腎臓病、動静脈瘻手術各 1 例〈重複あり〉）、50 mg BID 群 5.0%（1/20 例：急性心筋梗塞、慢性腎臓病各 1 例〈重複あり〉）、プラセボ群 25.0%（5/20 例：急性心不全、心筋梗塞、マロリー・ワイス症候群、高カリウム血症、側腹部痛、浮動性めまい各 1 例〈重複あり〉）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、25 mg OD 群 15.8%（3/19 例：貧血、大腿骨骨折、膀胱移行上皮癌各 1 例）、75 mg OD 群 13.6%（3/22 例：上腹部痛、尿管膿瘍、心電図 QT 延長各 1 例）、25 mg BID 群 10.5%（2/19 例：胆嚢炎、失神各 1 例）、50 mg BID 群 5.0%（1/20 例：慢性腎臓病）に認められた。75 mg OD 群の心電図 QT 延長及び上腹部痛各 1 例は副作用とされ、転帰はそれぞれ未回復及び軽快であった。

日本人集団において、重篤な有害事象は、プラセボ群 1 例（浮動性めまい）にのみ認められた。投与中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.1.2 ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.3：試験番号 15261 <2014 年 1 月～2015 年 11 月>）

ESA 前治療ありの腎性貧血を有する保存期 CKD 患者（表 30）（目標症例数 120 例：各群 30 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非盲検実薬対照並行群間比較試験が日本 9 施設を含む 13 カ国<sup>27)</sup> 47 施設で実施された。

<sup>27)</sup> 日本、オーストラリア、ブルガリア、フランス、ドイツ、ハンガリー、イスラエル、イタリア、ポーランド、韓国、ルーマニア、スペイン、英国

表 30 主な選択・除外基準

|                                                                                      |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--|
| ＜主な選択基準＞                                                                             |  |
| ・ 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 eGFR 値が 60 mL/min/1.73m <sup>2</sup> 未満の保存期 CKD 患者 |  |
| ・ DA 投与中で、無作為割付けの 8 週前からの用量調節が 1 回以下                                                 |  |
| ・ 平均 Hb 値が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下                                                  |  |
| ・ 血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上 1,000 ng/mL 未満、又は TSAT が 20%以上                              |  |
| ・ 18 歳以上                                                                             |  |
| ＜主な除外基準＞                                                                             |  |
| ・ 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                                                    |  |
| ・ 腎移植を受けて免疫抑制薬を投与されている患者                                                             |  |
| ・ 治療を要する増殖性の脈絡膜又は網膜疾患（新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症等）を合併する患者                                |  |

用法・用量は、本薬は 25、50 又は 75 mg の 1 日 1 回経口投与、DA は治験開始前に投与されていた用量の静脈内又は皮下投与から開始することとされた。投与 4 週以降は、Hb 値が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）に維持されるように、本薬は 15～150 mg<sup>28)</sup> の範囲で、DA は各国の承認用量の範囲で調節することとされた。投与期間は 16 週間とされた。

無作為に割り付けられた 124 例（日本人 23 例）の全例（25 mg 群 30 例〈日本人 6 例〉、50 mg 群 30 例〈日本人 6 例〉、75 mg 群 32 例〈日本人 5 例〉、DA 群 32 例〈日本人 6 例〉）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び mITT<sup>29)</sup> とされた。mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 25 例（25 mg 群 9 例〈日本人 1 例〉、50 mg 群 5 例、75 mg 群 6 例〈日本人 1 例〉、DA 群 5 例〈日本人 1 例〉）であり、中止理由の内訳は「有害事象」9 例（25 mg 群 2 例〈日本人 1 例〉、50 mg 群 4 例、75 mg 群 2 例〈日本人 1 例〉、DA 群 1 例〈日本人 1 例〉）、「治験実施計画書で規定した中止基準への該当」8 例（25 mg 群 3 例、75 mg 群 3 例、DA 群 2 例）、「医師の決定」3 例（25 mg 群 1 例、75 mg 群 1 例、DA 群 1 例）、「死亡」2 例（25 mg 群 1 例、DA 群 1 例）、「患者の申し出による試験中止」1 例（25 mg 群）、「治験依頼者の決定」1 例（50 mg 群）、「治験実施計画書からの逸脱」1 例（25 mg 群）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 13～16 週における平均 Hb 値のベースラインからの変化量（g/dL）は表 31 のとおりであり、本薬の開始用量が高い群ほど Hb 値の上昇が大きかった。また、投与 13～16 週における平均 Hb 値はいずれの群においても目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）であった。日本人集団においても、全集団と概ね類似した傾向が認められた。

表 31 投与 13～16 週における平均 Hb 値のベースラインからの変化量（g/dL）（mITT）

|           |                    | 本薬群        |            |            | DA 群       |
|-----------|--------------------|------------|------------|------------|------------|
|           |                    | 25 mg 群    | 50 mg 群    | 75 mg 群    |            |
| 全集団       | 例数                 | 30 例       | 30 例       | 32 例       | 32 例       |
|           | ベースラインの平均 Hb 値     | 10.85±0.73 | 10.74±0.69 | 10.66±0.75 | 10.85±0.68 |
|           | 投与 13～16 週の平均 Hb 値 | 11.09±0.96 | 11.21±0.76 | 11.53±0.74 | 11.08±0.67 |
|           | 変化量                | 0.09±1.10  | 0.39±0.56  | 0.87±0.82  | 0.18±0.78  |
| 日本人<br>集団 | 例数                 | 6 例        | 6 例        | 5 例        | 6 例        |
|           | ベースラインの平均 Hb 値     | 10.89±0.91 | 10.49±0.49 | 10.52±0.48 | 10.34±0.55 |
|           | 投与 13～16 週の平均 Hb 値 | 10.58±1.24 | 10.77±0.85 | 10.89±0.78 | 10.59±0.44 |
|           | 変化量                | -0.62±1.46 | 0.28±0.61  | 0.42±0.54  | 0.24±0.40  |

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、25 mg 群 66.7%（20/30 例）、50 mg 群 76.7%（23/30 例）、75 mg 群 65.6%（21/32 例）、DA 群 53.1%（17/32 例）に認められ、いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象は表

<sup>28)</sup> 用量は、15、25、50、75、100 及び 150 mg の各段階で調節した。Hb 値が 11.7 g/dL 超又は Hb 値が急激な上昇（2 週間で 1.0 g/dL 超又は 4 週間で 2.0 g/dL 超）を認めた場合は 1 段階減量、Hb 値が 10.2 g/dL 以上 11.7 g/dL 以下かつ Hb 値の急激な上昇を認めない場合は用量を維持、Hb 値が 10.2 g/dL 未満の場合は 1 段階増量した。

<sup>29)</sup> 無作為割付けされ、1 回以上治験薬を投与され、少なくとも 1 つのベースライン後の有効性評価結果を有する被験者。

32 のとおりであった。副作用は、25 mg 群 3.3% (1/30 例)、50 mg 群 10.0% (3/30 例)、75 mg 群 12.5% (4/32 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、心電図 QT 延長 (75 mg 群 2 例) であった。

日本人集団において、有害事象は、25 mg 群 66.7% (4/6 例)、50 mg 群 66.7% (4/6 例)、75 mg 群 100% (5/5 例)、DA 群 66.7% (4/6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (50 mg 群 2 例、75 mg 群 1 例)、慢性腎臓病、不眠症、心電図 QT 延長、便秘 (いずれも 75 mg 群 2 例) であった。副作用は、25 mg 群 1 例 (浮動性めまい)、50 mg 群 1 例 (胃潰瘍)、本薬 75 mg 群 3 例 (心電図 QT 延長 2 例、慢性腎臓病、不眠症、傾眠各 1 例〈重複あり〉) に認められた。

表32 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象 (投与16週まで、安全性解析対象集団)

|           | 本薬群               |                   |                   |              | DA 群<br>(32 例) |
|-----------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------|----------------|
|           | 25 mg 群<br>(30 例) | 50 mg 群<br>(30 例) | 75 mg 群<br>(32 例) | 併合<br>(92 例) |                |
| 全有害事象     | 66.7 (20)         | 76.7 (23)         | 65.6 (21)         | 69.6 (64)    | 53.1 (17)      |
| 高血圧       | 10.0 (3)          | 20.0 (6)          | 15.6 (5)          | 15.2 (14)    | 12.5 (4)       |
| 慢性腎臓病     | 6.7 (2)           | 6.7 (2)           | 18.8 (6)          | 10.9 (10)    | 0 (0)          |
| 末梢性浮腫     | 6.7 (2)           | 13.3 (4)          | 6.3 (2)           | 8.7 (8)      | 6.3 (2)        |
| 下痢        | 3.3 (1)           | 13.3 (4)          | 0 (0)             | 5.4 (5)      | 3.1 (1)        |
| 浮動性めまい    | 3.3 (1)           | 10.0 (3)          | 3.1 (1)           | 5.4 (5)      | 0 (0)          |
| 代謝性アシドーシス | 0 (0)             | 10.0 (3)          | 3.1 (1)           | 4.3 (4)      | 6.3 (2)        |

MedDRA/J ver. 18.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は、25 mg 群 1 例 (肺炎<sup>30)</sup>)、DA 群 1 例 (脳炎<sup>31)</sup>) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、25 mg 群 16.7% (5/30 例：慢性腎臓病、肺炎各 2 例、心停止、腎機能障害、高室素血症、胸水、低血圧、下痢各 1 例〈重複あり〉)、50 mg 群 23.3% (7/30 例：慢性腎臓病 2 例、腎不全、頸動脈狭窄、コントロール不良の糖尿病、低ナトリウム血症、側腹部痛、芽球増加を伴う不応性貧血各 1 例〈重複あり〉)、75 mg 群 21.9% (7/32 例：慢性腎臓病 3 例、胸水、末梢性浮腫、腹部癒着、イレウス、椎間板突出各 1 例〈重複あり〉)、DA 群 18.8% (6/32 例：肺炎 2 例、出血性卒中、急性腎不全、脳炎、浮腫性膵炎各 1 例) に認められ、50 mg 群の低ナトリウム血症 1 例は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は、25 mg 群 13.3% (4/30 例：慢性腎臓病 2 例、腎性貧血、肺炎各 1 例)、50 mg 群 13.3% (4/30 例：慢性腎臓病、ヘモグロビン減少、低ナトリウム血症、芽球増加を伴う不応性貧血各 1 例)、75 mg 群 6.3% (2/32 例：不眠症、浮動性めまい、疲労各 1 例〈重複あり〉)、DA 群 6.3% (2/32 例：急性腎不全、貧血各 1 例) に認められた。50 mg 群の低ナトリウム血症 1 例及び 75 mg 群の不眠症 1 例は副作用とされ、転帰はそれぞれ未回復及び回復であった。

日本人集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、25 mg 群 16.7% (1/6 例：胸水)、50 mg 群 16.7% (1/6 例：腎不全)、75 mg 群 40.0% (2/5 例：慢性腎臓病、胸水各 1 例)、DA 群 16.7% (1/6 例：急性腎不全) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、25 mg 群 1 例 (腎性貧血)、75 mg 群 1 例 (不眠症) 及び DA 群 1 例 (急性腎不全) に認められ、このうち不眠症は副作用とされたが、転帰は回復であった。

<sup>30)</sup> 61 歳女性。本薬投与 10 日目に気管支肺炎を発症し、15 日目に心停止及び気管支肺炎を発現し、心肺蘇生を受けた。本薬投与を中止したが、34 日目に死亡した。CKD 以外に、虚血性心疾患、高血圧、肥満症及びうつ病等を合併しており、無作為化の前日に感冒を発現していたことから、治験責任医師によって当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

<sup>31)</sup> 71 歳男性。DA 投与 39 日目に脳炎を発現し、42 日目に死亡した。CKD 以外に、虚血性心疾患、脳血管障害、高血圧及び肥満症等を合併していたが、治験依頼者が当該治験で設置した中央判定委員会において心血管事象ではないと判定された。治験責任医師によって当該事象と治験薬との因果関係は否定された。

### 7.1.3 ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（CTD 5.3.5.1.2：試験番号 16208 <2013 年 10 月～2015 年 12 月>）

ESA 前治療ありの腎性貧血を有する HD 患者（表 33）（目標症例数 188 例：25 mg 群、50 mg 群、75 mg 群及び rHuEPO 群各 41 例、150 mg 群 24 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非盲検実薬対照並行群間比較試験が日本 5 施設及び米国 30 施設で実施された。

表 33 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・ rHuEPO（エポエチンアルファ又はエポエチンベータ）投与中の HD 患者
- ・ rHuEPO の用量が無作為割付けの 8 週前から安定している
- ・ 平均 Hb 値が 9.0 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下
- ・ 血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上、又は TSAT が 20%以上
- ・ 18 歳以上

<主な除外基準>

- ・ 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
- ・ 腎移植を受けて免疫抑制薬を投与されている患者。
- ・ 治療を要する増殖性の脈絡膜又は網膜疾患（新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症等）を合併する患者

用法・用量は、本薬は 25、50、75 又は 150 mg の 1 日 1 回経口投与、rHuEPO は治験開始前に投与されていた用量の静脈内又は皮下投与から開始することとされた。投与 4 週以降は、Hb 値が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 以下）に維持されるように、本薬は 15～200 mg<sup>32)</sup> の範囲で、rHuEPO は各国の承認用量の範囲で調節することとされた。投与期間は 16 週間とされた。

無作為に割り付けられた 199 例（日本人 32 例）の全例（25 mg 群 44 例〈日本人 8 例〉、50 mg 群 40 例〈日本人 7 例〉、75 mg 群 44 例〈日本人 6 例〉、150 mg 群 29 例〈日本人 5 例〉、rHuEPO 群 42 例〈日本人 6 例〉）に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び mITT<sup>33)</sup> とされた。mITT が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 56 例（25 mg 群 14 例〈日本人 3 例〉、50 mg 群 16 例、75 mg 群 14 例〈日本人 1 例〉、150 mg 群 9 例〈日本人 2 例〉、rHuEPO 群 3 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」32 例（25 mg 群 7 例〈日本人 1 例〉、50 mg 群 10 例、75 mg 群 10 例〈日本人 1 例〉、150 mg 群 3 例〈日本人 1 例〉、rHuEPO 群 2 例）、「患者の申し出による試験中止」11 例（25 mg 群 3 例〈日本人 2 例〉、50 mg 群 3 例、75 mg 群 2 例、150 mg 群 3 例）、「治験実施計画書で規定した中止基準への該当」4 例（25 mg 群 3 例、75 mg 群 1 例）、「治験実施計画書からの逸脱」4 例（50 mg 群 1 例、75 mg 群 1 例、150 mg 群 2 例）、「死亡」1 例（50 mg 群）、「その他」4 例（25 mg 群 1 例、50 mg 群 1 例、150 mg 群 1 例〈日本人 1 例〉、rHuEPO 群 1 例）であった。

有効性について、主要評価項目である投与 13～16 週における平均 Hb 値のベースラインからの変化量（g/dL）は表 34 のとおりであり、本薬の開始用量が低い 25 mg 群及び 50 mg 群では平均 Hb 値がベースラインよりやや低下した。また、投与 13～16 週における平均 Hb 値は、75 mg 群、150 mg 群及び rHuEPO 群では、目標範囲内（10.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 以下）で維持された。日本人集団においても、全集団と概ね類似した傾向が認められた。

<sup>32)</sup> 用量は、15、25、50、75、100、150 及び 200 mg の各段階で調節した。Hb 値が 11.2 g/dL 超又は Hb 値が急激な上昇（2 週間で 1.0 g/dL 超又は 4 週間で 2.0 g/dL 超）を認めた場合は 1 段階減量、Hb 値が 9.7 g/dL 以上 11.2 g/dL 以下かつ Hb 値の急激な上昇を認めない場合は用量を維持、Hb 値が 9.7 g/dL 未満の場合は 1 段階増量した。

<sup>33)</sup> 無作為割付けされ、1 回以上治験薬を投与され、少なくとも 1 つのベースライン後の有効性評価結果を有する被験者。

表 34 投与 13～16 週における平均 Hb 値のベースラインからの変化量 (g/dL) (mITT)

|       |                    | 本薬         |            |            |            | rHuEPO 群   |
|-------|--------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
|       |                    | 25 mg 群    | 50 mg 群    | 75 mg 群    | 150 mg 群   |            |
| 全集団   | 例数                 | 44 例       | 40 例       | 44 例       | 29 例       | 42 例       |
|       | ベースラインの平均 Hb 値     | 10.43±0.61 | 10.44±0.64 | 10.40±0.67 | 10.67±0.61 | 10.56±0.53 |
|       | 投与 13～16 週の平均 Hb 値 | 9.61±1.08  | 9.87±1.22  | 10.35±1.20 | 10.71±0.95 | 10.41±0.75 |
|       | 変化量                | -0.78±1.23 | -0.57±1.30 | -0.13±1.39 | 0.05±1.10  | -0.19±0.84 |
| 日本人集団 | 例数                 | 8 例        | 7 例        | 6 例        | 5 例        | 6 例        |
|       | ベースラインの平均 Hb 値     | 10.44±0.72 | 10.82±0.58 | 9.66±0.39  | 10.89±0.44 | 10.20±0.51 |
|       | 投与 13～16 週の平均 Hb 値 | 10.27±0.57 | 9.72±1.45  | 10.96±1.52 | 11.80±0.48 | 10.11±0.47 |
|       | 変化量                | -0.11±1.27 | -1.10±1.47 | 1.22±1.39  | 1.04±0.46  | -0.09±0.48 |

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、25 mg 群 75.0% (33/44 例)、50 mg 群 80.0% (32/40 例)、75 mg 群 81.8% (36/44 例)、150 mg 群 86.2% (25/29 例)、rHuEPO 群 76.2% (32/42 例) に認められ、いずれかの投与群で 10%以上に認められた有害事象は表 35 のとおりであった。副作用は、25 mg 群 13.6% (6/44 例)、50 mg 群 32.5% (13/40 例)、75 mg 群 34.1% (15/44 例)、150 mg 群 24.1% (7/29 例)、rHuEPO 群 9.5% (4/42 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は表 36 のとおりであった。

日本人集団において、有害事象は、25 mg 群 75.0% (6/8 例)、50 mg 群 85.7% (6/7 例)、75 mg 群 83.3% (5/6 例)、150 mg 群 100% (5/5 例)、rHuEPO 群 50.0% (3/6 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、鼻咽頭炎 (25 mg 群 3 例、50 mg 群 4 例、rHuEPO 群 1 例)、ヘモグロビン増加 (75 mg 群 2 例、150 mg 群 1 例)、続発性甲状腺機能亢進症 (50 mg 群 2 例)、疲労 (25 mg 群 1 例、50 mg 群 2 例)、接触性皮膚炎 (25 mg 群 2 例) であった。副作用は、75 mg 群 3 例 (ヘモグロビン増加 2 例、低血圧 1 例)、150 mg 群 2 例 (ヘモグロビン増加、動悸、倦怠感各 1 例〈重複あり〉)、rHuEPO 群 1 例 (高血圧) に認められた。

表35 いずれかの群で10%以上に認められた有害事象 (投与16週まで、安全性解析対象集団)

|          | 本薬群               |                   |                   |                    |               | rHuEPO 群<br>(42 例) |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------|--------------------|
|          | 25 mg 群<br>(44 例) | 50 mg 群<br>(40 例) | 75 mg 群<br>(44 例) | 150 mg 群<br>(29 例) | 併合<br>(157 例) |                    |
| 全有害事象    | 75.0 (33)         | 80.0 (32)         | 81.8 (36)         | 86.2 (25)          | 80.3 (126)    | 76.2 (32)          |
| 高血圧      | 2.3 (1)           | 7.5 (3)           | 22.7 (10)         | 10.3 (3)           | 10.8 (17)     | 19.0 (8)           |
| ヘモグロビン減少 | 11.4 (5)          | 10.0 (4)          | 11.4 (5)          | 3.4 (1)            | 9.6 (15)      | 4.8 (2)            |
| ヘモグロビン増加 | 4.5 (2)           | 5.0 (2)           | 9.1 (4)           | 17.2 (5)           | 8.3 (13)      | 4.8 (2)            |
| 下痢       | 2.3 (1)           | 5.0 (2)           | 20.5 (9)          | 0 (0)              | 5.4 (12)      | 4.8 (2)            |
| 鼻咽頭炎     | 9.1 (4)           | 12.5 (5)          | 0 (0)             | 0 (0)              | 5.7 (9)       | 2.4 (1)            |
| 悪心       | 2.3 (1)           | 0 (0)             | 6.8 (3)           | 13.8 (4)           | 5.1 (8)       | 4.8 (2)            |
| 嘔吐       | 2.3 (1)           | 0 (0)             | 4.5 (2)           | 10.3 (3)           | 3.8 (6)       | 0 (0)              |

MedDRA ver. 18.1 発現割合% (発現例数)

表36 いずれかの群で2例以上に認められた副作用 (投与16週まで、安全性解析対象集団)

|          | 本薬                |                   |                   |                    |               | rHuEPO 群<br>(42 例) |
|----------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|---------------|--------------------|
|          | 25 mg 群<br>(44 例) | 50 mg 群<br>(40 例) | 75 mg 群<br>(44 例) | 150 mg 群<br>(29 例) | 併合<br>(157 例) |                    |
| 全副作用     | 13.6 (6)          | 32.5 (13)         | 34.1 (15)         | 24.1 (7)           | 26.1 (41)     | 9.5 (4)            |
| ヘモグロビン減少 | 0 (0)             | 2.5 (1)           | 9.1 (4)           | 10.3 (3)           | 5.1 (8)       | 2.4 (1)            |
| ヘモグロビン増加 | 4.5 (2)           | 7.5 (3)           | 6.8 (3)           | 0 (0)              | 5.1 (8)       | 0 (0)              |
| 貧血       | 0 (0)             | 5.0 (2)           | 4.5 (2)           | 0 (0)              | 2.5 (4)       | 0 (0)              |
| 浮動性めまい   | 0 (0)             | 5.0 (2)           | 4.5 (2)           | 0 (0)              | 2.5 (4)       | 0 (0)              |
| 低血圧      | 4.5 (2)           | 0 (0)             | 4.5 (2)           | 0 (0)              | 2.5 (4)       | 0 (0)              |
| 高血圧      | 2.3 (1)           | 0 (0)             | 4.5 (2)           | 0 (0)              | 1.9 (3)       | 2.4 (1)            |

MedDRA/J ver. 18.1 発現割合% (発現例数)

死亡例は、50 mg 群で 1 例（心停止<sup>34)</sup>）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、25 mg 群 18.2%（8/44 例：うっ血性心不全、心房細動、無脈性電気活動、貧血、血小板減少症、急性胆嚢炎、糖尿病性足感染、大腸菌性敗血症、低ナトリウム血症、関節痛、背部痛、大脳動脈塞栓症、急性呼吸不全各 1 例〈重複あり〉）、50 mg 群 17.5%（7/40 例：水分過負荷 2 例、心停止、発熱、肺炎、医療機器関連感染、大腿骨骨折、股関節部骨折、シャント狭窄各 1 例〈重複あり〉）、75 mg 群 29.5%（13/44 例：うっ血性心不全 2 例、急性心筋梗塞、冠動脈閉塞、心筋虚血、胃腸出血、イレウス、虫垂炎、動静脈グラフト部位感染、気管支炎、カテーテル留置部位感染、蜂巣炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、医療機器関連敗血症、血管確保合併症、遠隔転移を伴う腎細胞癌、失神、子宮内膜増殖症、急性呼吸不全、低血圧、高血圧各 1 例〈重複あり〉）、150 mg 群 20.7%（6/29 例：急性心不全、肺炎各 2 例、胃炎、医療機器位置異常、医療機器閉塞、細菌性肺炎、血管グラフト血栓症、心電図 QT 延長、代謝性脳症各 1 例〈重複あり〉）、rHuEPO 群 16.7%（7/42 例：急性心不全、心停止、びらん性胃炎、裂孔ヘルニア、乳房蜂巣炎、ヘモグロビン減少、低血圧、四肢壊死各 1 例〈重複あり〉）に認められた。75 mg 群の低血圧 1 例及び 150 mg 群の心電図 QT 延長 1 例は副作用とされた。

投与中止に至った有害事象は、25 mg 群 15.9%（7/44 例：ヘモグロビン減少 4 例、貧血、嘔吐、悪心、大脳動脈塞栓症各 1 例〈重複あり〉）、50 mg 群 25.0%（10/40 例：ヘモグロビン減少 4 例、貧血 3 例、ヘモグロビン増加、心電図 T 波逆転、医療機器関連感染、大腿骨骨折各 1 例〈重複あり〉）、75 mg 群 20.5%（9/44 例：ヘモグロビン減少 3 例、貧血 2 例、低血圧、動静脈グラフト部位感染、気管支炎、遠隔転移を伴う腎細胞癌各 1 例〈重複あり〉）、150 mg 群 6.9%（2/29 例：倦怠感、動悸、胃炎各 1 例〈重複あり〉）、rHuEPO 群 4.8%（2/42 例：心停止、びらん性胃炎各 1 例）に認められた。このうち、25 mg 群 3 例（ヘモグロビン減少 2 例、嘔吐、悪心各 1 例〈重複あり〉）、50 mg 群 6 例（ヘモグロビン減少 3 例、貧血 2 例、心電図 T 波逆転 1 例）、75 mg 群 3 例（ヘモグロビン減少、貧血、低血圧各 1 例）、150 mg 群 1 例（動悸及び倦怠感）は副作用とされ、転帰はいずれも回復であった。

日本人集団において、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、25 mg 群 12.5%（1/8 例：大脳動脈塞栓症）、50 mg 群 14.3%（1/7 例：シャント狭窄）、75 mg 群 33.3%（2/6 例：心筋虚血、イレウス、動静脈グラフト部位感染各 1 例〈重複あり〉）、150 mg 群 20.0%（1/5 例：肺炎）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は、25 mg 群 1 例（大脳動脈塞栓症）、75 mg 群 1 例（動静脈グラフト部位感染）及び 150 mg 群 1 例（動悸及び倦怠感）に認められた。150 mg 群 1 例（動悸及び倦怠感）は副作用とされたが、転帰は回復であった。

## 7.2 第 III 相試験

### 7.2.1 ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.1.6 及び 5.3.5.1.9：試験番号 19349 <2017 年 12 月～2019 年 10 月>）

ESA 前治療なしの腎性貧血を有する保存期 CKD 患者（表 37）（目標症例数 150 例：各群 75 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 61 施設で実施された。

<sup>34)</sup> 31 歳男性。本薬投与 70 日目に心停止を発現し、同日死亡した。治験参加以前より、うっ血性心不全、高血圧、体液過剰、高カリウム血症等を指摘されていた。治験責任医師によって、低血糖又は不整脈が関与している可能性も指摘され、心停止と治験薬との因果関係は否定された。

表 37 主な選択・除外基準

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>＜主な選択基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・eGFR 値が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の保存期 CKD 患者</li> <li>・無作為割付けの 8 週前から ESA を投与されていない患者</li> <li>・平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満</li> <li>・血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上</li> <li>・20 歳以上</li> </ul> <p>＜主な除外基準＞</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重大な活動性出血に至る疾患を有する又は溶血が認められている患者</li> <li>・腎移植を受けたことがある患者</li> <li>・治療を要する増殖性の脈絡膜又は網膜疾患（新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症等）を合併する患者</li> </ul> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

用法・用量は、Hb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）に維持されるように、本薬又は DA を表 38 に従って 52 週間投与することとされた。

表 38 用法・用量

|                        | 本薬群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | DA群                 |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|------------------------|-------------|------|--------|---------|----|---------|------|---------------|-------|---------------|---------|----|--------|-------|-------|---|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|----|-----------------|------|-----------------|----|---------|-----|---|----|---|-----|---|----|--|--|---|----|--|--|
| 投与方法<br>(開始時)          | 本薬25 mgを1日1回食後に経口投与。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DA 30 μgを2週に1回皮下投与。 |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 用量調節<br>範囲             | <table><tr><td>段階</td><td>用量</td><td>段階</td><td>用量</td></tr><tr><td>1</td><td>5</td><td>5</td><td>75</td></tr><tr><td>2</td><td>12.5</td><td>6</td><td>100</td></tr><tr><td>3</td><td>25</td><td>7</td><td>150</td></tr><tr><td>4</td><td>50</td><td>8</td><td>200</td></tr></table> <p>単位：mg</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 段階                  | 用量  | 段階                     | 用量          | 1    | 5      | 5       | 75 | 2       | 12.5 | 6             | 100   | 3             | 25      | 7  | 150    | 4     | 50    | 8 | 200         | <table><tr><td>段階</td><td>用量</td><td>段階</td><td>用量</td></tr><tr><td>1</td><td>15</td><td>5</td><td>120</td></tr><tr><td>2</td><td>30</td><td>6</td><td>180</td></tr><tr><td>3</td><td>60</td><td></td><td></td></tr><tr><td>4</td><td>90</td><td></td><td></td></tr></table> <p>単位：μg/2週又は4週</p> | 段階      | 用量 | 段階              | 用量   | 1               | 15 | 5       | 120 | 2 | 30 | 6 | 180 | 3 | 60 |  |  | 4 | 90 |  |  |
| 段階                     | 用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 段階                  | 用量  |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 1                      | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 5                   | 75  |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 2                      | 12.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 6                   | 100 |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 3                      | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 7                   | 150 |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 4                      | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8                   | 200 |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 段階                     | 用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 段階                  | 用量  |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 1                      | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5                   | 120 |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 2                      | 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 6                   | 180 |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 3                      | 60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 4                      | 90                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 用量調節<br>基準             | <p>・投与 4 週時に下表の基準に基づき、1 段階ずつ用量を調節する。なお、ベースラインから投与 4 週までに、Hb 値の過剰上昇によって用量が変更された場合は、投与 4 週時に Hb 値の過剰上昇が認められた場合を除き、投与 4 週時に用量は変更しない。</p> <table><tr><th>投与 4 週時の Hb 値上昇 (g/dL)</th><th>Hb 値 (g/dL)</th><th>用量調節</th></tr><tr><td rowspan="2">0.5 未満</td><td>10.5 未満</td><td>増量</td></tr><tr><td>10.5 以上</td><td rowspan="2">変更なし</td></tr><tr><td>0.5 以上 1.0 未満</td><td>すべての値</td></tr><tr><td rowspan="2">1.0 以上 2.0 以下</td><td>11.0 以下</td><td rowspan="2">減量</td></tr><tr><td>11.0 超</td></tr><tr><td>2.0 超</td><td>すべての値</td><td></td></tr></table> <p>・本薬群は投与 8 週以降、DA 群は投与 6 週以降に、下表の基準に基づき、1 段階ずつ用量を調節する。用量調節頻度は、本薬群は 4 週毎、DA 群は 2 又は 4 週毎とする。</p> <table><tr><th>Hb 値 (g/dL)</th><th>用量調節</th></tr><tr><td>11.0 未満</td><td>増量</td></tr><tr><td>11.0 以上 12.5 未満</td><td>変更なし</td></tr><tr><td>12.5 以上 13.0 未満</td><td>減量</td></tr><tr><td>13.0 以上</td><td>休薬</td></tr></table> <p>・最低用量を投与中にさらなる減量が必要となった場合は休薬し、Hb 値が 11.0 g/dL 未満に低下してから、休薬前と同一用量で投与を再開する。</p> <p>・Hb 値が 13.0 g/dL 以上となって休薬した場合は、Hb 値が 12.5 g/dL 未満に低下してから、休薬前より 1 段階低い用量で投与を再開する。ただし、休薬前に最低用量を投与していた場合は、休薬前と同一用量で再開する。</p> <p>・Hb 値が 2 週間で 1.0 g/dL 超又は 4 週間で 2.0 g/dL 超上昇した場合は、1 段階減量する。<br/>(DA 群のみ)</p> <p>・連続した 2 回以上の用量が 90 μg 以下で一定であり、Hb 値が 11.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 未満の場合は、4 週に 1 回投与に変更することも可能 (4 週間あたりの用量は同一)。</p> <p>・4 週に 1 回 180 μg 投与中で Hb 値が 11.0g/dL 未満の場合は、2 週に 1 回 120 μg 投与に変更することも可能。</p> |                     |     | 投与 4 週時の Hb 値上昇 (g/dL) | Hb 値 (g/dL) | 用量調節 | 0.5 未満 | 10.5 未満 | 増量 | 10.5 以上 | 変更なし | 0.5 以上 1.0 未満 | すべての値 | 1.0 以上 2.0 以下 | 11.0 以下 | 減量 | 11.0 超 | 2.0 超 | すべての値 |   | Hb 値 (g/dL) | 用量調節                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 11.0 未満 | 増量 | 11.0 以上 12.5 未満 | 変更なし | 12.5 以上 13.0 未満 | 減量 | 13.0 以上 | 休薬  |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 投与 4 週時の Hb 値上昇 (g/dL) | Hb 値 (g/dL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 用量調節                |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 0.5 未満                 | 10.5 未満                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 増量                  |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
|                        | 10.5 以上                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 変更なし                |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 0.5 以上 1.0 未満          | すべての値                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 1.0 以上 2.0 以下          | 11.0 以下                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 減量                  |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
|                        | 11.0 超                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 2.0 超                  | すべての値                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| Hb 値 (g/dL)            | 用量調節                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 11.0 未満                | 増量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 11.0 以上 12.5 未満        | 変更なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 12.5 以上 13.0 未満        | 減量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |
| 13.0 以上                | 休薬                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                     |     |                        |             |      |        |         |    |         |      |               |       |               |         |    |        |       |       |   |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |         |    |                 |      |                 |    |         |     |   |    |   |     |   |    |  |  |   |    |  |  |

無作為に割り付けられた 162 例（本薬群 82 例、DA 群 80 例）の全例が FAS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。治験薬未投与の DA 群 1 例を除く 161 例（本薬群 82 例、DA 群 79 例）が安全性解析対象集団とされた。中止例は 44 例（本薬群 29 例、DA 群 15 例）であり、中止理由の内訳は「有害事象」17 例（本薬群 14 例、DA 群 3 例）、「疾患進行（維持透析）」17 例（本薬群 10 例、DA 群 7 例）、「患者の申し出による試験中止」5 例（本薬群 3 例、DA 群 2 例）、「緊急治療<sup>35)</sup>」2 例（本薬群 1 例、DA

<sup>35)</sup> 腎性貧血に対する赤血球輸血、治験薬の薬効不足と判断された場合の ESA 投与。

群 1 例)、「治験実施計画書からの逸脱」1 例 (DA 群)、「治験薬の投与コンプライアンス不良」1 例 (本薬群)、「死亡」1 例 (DA 群) であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 30～36 週の平均 Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量」は表 39 のとおりであり、本薬群と DA 群の群間差 (本薬群－DA 群) の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである $-1.0 \text{ g/dL}^{36)}$ を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された<sup>37)</sup>。

表 39 投与 30～36 週の平均 Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (FAS)

|                                            | 本薬群<br>(82 例)        | DA 群<br>(80 例) |
|--------------------------------------------|----------------------|----------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)                  | 9.84±0.64            | 10.00±0.61     |
| 投与 30～36 週の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)              | 11.28±0.98           | 11.70±0.90     |
| 変化量 (平均値±標準偏差)                             | 1.45±1.08            | 1.70±1.03      |
| 変化量の群間差 (本薬群－DA 群) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | -0.38 [-0.67, -0.08] |                |

a) 投与群及び血栓塞栓症 (心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、急性下肢虚血) の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析モデルを用いて推定。

安全性について、有害事象は、本薬群 93.9% (77/82 例)、DA 群 93.7% (74/79 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 40 のとおりであった。副作用は、本薬群で 19.5% (16/82 例) 及び DA 群 3.8% (3/79 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、本薬群の鉄欠乏性貧血、間質性肺疾患各 2 例であった。

表 40 いずれかの群で 5%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<br>(82 例) | DA 群<br>(79 例) |
|---------|---------------|----------------|
| 全有害事象   | 93.9 (77)     | 93.7 (74)      |
| 上咽頭炎    | 31.7 (26)     | 26.6 (21)      |
| 慢性腎臓病   | 19.5 (16)     | 11.4 (9)       |
| 高カリウム血症 | 12.2 (10)     | 11.4 (9)       |
| 便秘      | 12.2 (10)     | 10.1 (8)       |
| 挫傷      | 12.2 (10)     | 3.8 (3)        |
| 高血圧     | 9.8 (8)       | 5.1 (4)        |
| 背部痛     | 9.8 (8)       | 3.8 (3)        |
| 下痢      | 9.8 (8)       | 3.8 (3)        |
| 悪心      | 7.3 (6)       | 5.1 (4)        |
| 肺炎      | 7.3 (6)       | 2.5 (2)        |
| 気管支炎    | 6.1 (5)       | 3.8 (3)        |
| 動静脈瘻手術  | 3.7 (3)       | 6.3 (5)        |
| 湿疹      | 3.7 (3)       | 5.1 (4)        |
| 筋痙攣     | 2.4 (2)       | 6.3 (5)        |
| 咳嗽      | 2.4 (2)       | 5.1 (4)        |
| 白内障     | 1.2 (1)       | 7.6 (6)        |
| 発熱      | 1.2 (1)       | 6.3 (5)        |
| 口内炎     | 1.2 (1)       | 5.1 (4)        |
| 齦歯      | 1.2 (1)       | 5.1 (4)        |

MedDRA/J ver. 22.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は、本薬群 3 例 (自殺既遂<sup>38)</sup>、敗血症性ショック<sup>39)</sup>、間質性肺疾患・播種性血管内凝固症候群・

<sup>36)</sup> Hb 値は、日常診療において  $1.0 \text{ g/dL}$  程度変動すること (「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) 及び DA の臨床試験においても採用されている基準であること (腎と透析. 2007; 62: 679-91) から  $1.0 \text{ g/dL}$  と設定された。

<sup>37)</sup> 本薬群の投与 30～36 週の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は  $11.28 [11.07, 11.50]$  (g/dL) であり、95%信頼区間が目標範囲内 ( $11.0 \text{ g/dL}$  以上  $13.0 \text{ g/dL}$  未満) に含まれていることを確認した後に非劣性の検証が実施された。

<sup>38)</sup> 41 歳男性。精神疾患の既往歴はなかった。本薬投与 116 日目、自殺により死亡しているところを発見された。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>39)</sup> 61 歳女性。胃潰瘍の既往歴があった。治験薬投与 169 日目、出血性胃潰瘍及び肺炎を発症し、治験薬の投与は中止された、治験

脳梗塞<sup>40)</sup>、各 1 例) 及び DA 群 1 例 (溺死<sup>41)</sup>) に認められ、間質性肺疾患 1 例は副作用とされた。重篤な有害事象は、本薬群 35.4% (29/82 例)、DA 群 34.2% (27/79 例) に認められ、内訳は表 41 のとおりであった。本薬群の間質性肺疾患 2 例は副作用とされ、1 例は前記の死亡例であり、もう 1 例は投与中止に至ったが、転帰は軽快であった。

表 41 重篤な有害事象 (投与 52 週まで、安全性解析対象集団)

| 投与群            | 発現例数 | 事象名                                                                                                                                            |
|----------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 本薬群<br>(82 例)  | 13   | 慢性腎臓病                                                                                                                                          |
|                | 3    | 動静脈瘻手術                                                                                                                                         |
|                | 2    | シャント閉塞、間質性肺疾患、肺炎                                                                                                                               |
|                | 1    | 急性心筋梗塞、心不全、慢性心不全、うっ血性心不全、心筋梗塞、胃潰瘍、大腸穿孔、四肢膿瘍、菌血症、細菌性肺炎、大腿骨頸部骨折、シャント血流過剰、体液貯留、低カルシウム血症、低血糖、胃癌、坐骨神経痛、自殺既遂、急性腎障害、誤嚥性肺炎、肺水腫、パニオン手術、外科的血管シャント、起立性低血圧 |
| DA 群<br>(79 例) | 8    | 慢性腎臓病                                                                                                                                          |
|                | 5    | 動静脈瘻手術                                                                                                                                         |
|                | 2    | 携行式腹膜カテーテル挿入、肺炎、鼠径ヘルニア、白内障手術                                                                                                                   |
|                | 1    | 狭心症、心不全、急性心不全、出血性十二指腸潰瘍、大腸ポリープ、細菌性関節炎、蜂巣炎、脊椎圧迫骨折、低ナトリウム血症、痛風性関節炎、一過性脳虚血発作、急速進行性糸球体腎炎、外科的血管シャント                                                 |

MedDRA/J ver. 22.0

投与中止に至った有害事象は、本薬群 15.9% (13/82 例：間質性肺疾患 2 例、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、心嚢液貯留、下痢、悪心、嘔吐、倦怠感、リウマチ性障害、胃癌、認知障害、急性腎障害、慢性腎臓病、胸水、蕁麻疹各 1 例 (重複あり)) 及び DA 群 3.8% (3/79 例：痛風性関節炎、慢性腎臓病、急速進行性糸球体腎炎各 1 例) に認められた。本薬群の間質性肺疾患 2 例、心嚢液貯留、下痢、悪心、嘔吐、倦怠感、胸水、蕁麻疹各 1 例は副作用とされ、間質性肺疾患 2 例を除いて、転帰はいずれも回復であった。

## 7.2.2 ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.7 及び 5.3.5.1.10: 試験番号 19350 <2017 年 12 月～2019 年 11 月>)

ESA 前治療ありの腎性貧血を有する保存期 CKD 患者 (表 42) (目標症例数 150 例：各群 75 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 59 施設で実施された。

表 42 主な選択・除外基準

### <主な選択基準>

- ・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 eGFR 値が 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>未満の保存期 CKD 患者
- ・ESA 投与中 (DA は 2 週 1 回又は 4 週 1 回投与、CERA は 4 週 1 回投与、rHuEPO は週 1 回又は 2 週 1 回投与) かつ無作為割付けの 8 週間からの用量調節が 1 回以下
- ・平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 以下
- ・血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上又は TSAT が 20%以上
- ・20 歳以上

### <主な除外基準>

- ・重大な活動性出血に至る疾患を有する又は溶血が認められている患者
- ・腎移植を受けたことがある患者
- ・治療を要する増殖性の脈絡膜又は網膜疾患 (新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症等) を合併する患者

薬投与開始後 173 日目、敗血症を来し、CKD 増悪のため維持透析が開始された。176 日目、敗血症性ショックとなり、蘇生行為が施されたが、同日死亡した。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>40)</sup> 71 歳男性。既往歴として、CKD、糖尿病、高血圧、肝硬変、胃癌 (2008 年に内視鏡的粘膜下層剥離術を施行) があり、過去に喫煙歴があった。治験薬投与 190 日目に発熱がみられ、193 日目に高度の間質性肺疾患と診断され、治験薬の投与を中止した。集学的治療を施されたが、播種性血管内凝固症候群及び脳梗塞を併発し、217 日目に死亡した。治験責任医師により、間質性肺疾患は治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

<sup>41)</sup> 81 歳女性。治験薬投与 231 日目に入浴後に死亡しているのを家族が発見した。剖検の結果、溺死と判明した。治験薬との因果関係は否定された。

用法・用量は、Hb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）に維持されるように、本薬又は DA を表 43 に従って 52 週間投与することとされた。

表 43 用法・用量

| 表 45 用法・用量                                                                                               |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------|--------|--|
| 投与方法                                                                                                     |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
| 投与方法 (開始時)                                                                                               |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | 本薬群                                                                                                                      |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | 本薬を1日1回食後に経口投与。                                                                                                          |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | ・ESA投与量に基づき開始用量を選択。                                                                                                      |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | 本薬開始用量 (mg)                                                                                                              |                 | 25             | 50     |  |
|                                                                                                          | DA (μg)                                                                                                                  | 2週に1回           | 15以下           | 15超    |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 4週に1回           | 30以下           | 30超    |  |
|                                                                                                          | CERA (μg)                                                                                                                | 4週に1回           | 25             | 25超    |  |
|                                                                                                          | rHuEPO (単位)                                                                                                              | 週1回             | 1,500以下        | 1,500超 |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 2週に1回           | 3,000以下        | 3,000超 |  |
|                                                                                                          | DA群                                                                                                                      |                 |                |        |  |
| DAを2又は4週に1回皮下投与。                                                                                         |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
| ・DAを投与されていた場合は、同一の用法・用量を継続。                                                                              |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
| ・CERAを投与されていた場合は、CERA投与量に基づき開始用量を選択。                                                                     |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | CERA用量 (μg/4週)  | DA開始用量 (μg/4週) |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 25              | 15             |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 50              | 30             |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 75              | 60             |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 100             | 90             |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 150             | 120            |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 200             |                |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 250             | 180            |        |  |
| ・rHuEPOを投与されていた場合、切替え前2週間のrHuEPO総投与量に基づき開始用量を選択。                                                         |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | rHuEPO総投与量 (単位) | DA開始用量 (μg/2週) |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 3,000以下         | 15             |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 4,500           |                |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 6,000           | 30             |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 9,000           |                |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 12,000          |                |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          |                 | 60             |        |  |
|                                                                                                          | 用量調節範囲                                                                                                                   |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | 段階                                                                                                                       |                 | 用量             |        |  |
|                                                                                                          | 1                                                                                                                        |                 | 5              |        |  |
|                                                                                                          | 2                                                                                                                        |                 | 12.5           |        |  |
|                                                                                                          | 3                                                                                                                        |                 | 25             |        |  |
|                                                                                                          | 4                                                                                                                        |                 | 50             |        |  |
|                                                                                                          | 段階                                                                                                                       |                 | 用量             |        |  |
|                                                                                                          | 5                                                                                                                        |                 | 75             |        |  |
|                                                                                                          | 6                                                                                                                        |                 | 100            |        |  |
|                                                                                                          | 7                                                                                                                        |                 | 150            |        |  |
| 8                                                                                                        |                                                                                                                          | 200             |                |        |  |
| 単位: mg                                                                                                   |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 段階              |                | 用量     |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 1               |                | 15     |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 2               |                | 30     |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 3               |                | 60     |  |
|                                                                                                          |                                                                                                                          | 4               |                | 90     |  |
| 単位: μg/2週又は4週                                                                                            |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | 用量調節基準                                                                                                                   |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | ・本薬群は投与4週以降、DA群は投与2週以降に、下表の基準に基づき、1段階ずつ用量を調節する。用量調節頻度は、本薬群は4週毎、DA群は2又は4週毎とする。                                            |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | Hb 値 (g/dL)                                                                                                              |                 | 用量調節           |        |  |
|                                                                                                          | 11.0 未満                                                                                                                  |                 | 増量             |        |  |
|                                                                                                          | 11.0 以上 12.5 未満                                                                                                          |                 | 変更なし           |        |  |
|                                                                                                          | 12.5 以上 13.0 未満                                                                                                          |                 | 減量             |        |  |
|                                                                                                          | 13.0 以上                                                                                                                  |                 | 休薬             |        |  |
|                                                                                                          | ・最低用量を投与中にさらなる減量が必要となった場合は休薬し、Hb 値が 11.0 g/dL 未満に低下してから、休薬前と同一用量で投与を再開する。                                                |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | ・Hb 値が 13.0 g/dL 以上となって休薬した場合は、Hb 値が 12.5 g/dL 未満に低下してから、休薬前より 1 段階低い用量で投与を再開する。ただし、休薬前に最低用量を投与していた場合は、休薬前と同一用量で投与を再開する。 |                 |                |        |  |
|                                                                                                          | ・Hb 値が 2 週間で 1.0 g/dL 超又は 4 週間で 2.0 g/dL 超上昇した場合は、1 段階減量する。(DA 群のみ)                                                      |                 |                |        |  |
| ・連続した 2 回以上の用量が 90 μg 以下で一定であり、Hb 値が 11.5 g/dL 以上 12.5 g/dL 未満の場合は、4 週に 1 回投与に変更することも可能 (4 週間あたりの用量は同一)。 |                                                                                                                          |                 |                |        |  |
| ・4週に1回180 μg投与中でHb値が11.0g/dL未満の場合は、2週に1回120 μg投与に変更することも可能。                                              |                                                                                                                          |                 |                |        |  |

無作為に割り付けられた 164 例（本薬群 82 例、DA 群 82 例）の全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 44 例（本薬群 25 例、DA 群 19 例）であり、中止理由の内訳は「疾患進行（維持透析）」21 例（本薬群 12 例、DA 群 9 例）、「有害事象」14 例（本薬群 8 例、DA 群 6 例）、「患者の申し出による試験中止」4 例（本薬群 2 例、DA

群 2 例)、「死亡」2 例 (本薬群)、「通常医療の優先」1 例 (本薬群)、「緊急治療<sup>42)</sup>」1 例 (DA 群)、「倫理審査委員会の要請」1 例 (DA 群) であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 30～36 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」は表 44 のとおりであり、本薬群と DA 群の群間差 (本薬群－DA 群) の 95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性マージンである  $-1.0 \text{ g/dL}$ <sup>43)</sup> を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された<sup>44)</sup>。

表 44 投与 30～36 週の平均 Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (FAS)

|                                            | 本薬群<br>(82 例)      | DA 群<br>(82 例) |
|--------------------------------------------|--------------------|----------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)                  | 11.31±0.68         | 11.27±0.64     |
| 投与 30～36 週の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)              | 11.67±0.83         | 11.53±0.99     |
| 変化量 (平均値±標準偏差)                             | 0.35±1.03          | 0.26±1.00      |
| 変化量の群間差 (本薬群－DA 群) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | 0.13 [-0.15, 0.40] |                |

a) 投与群、切替え前の ESA 投与量分類 (低、高) 及び血栓塞栓症 (心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、急性下肢虚血) の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析モデルを用いて推定。

安全性について、有害事象は、本薬群 92.7% (76/82 例)、DA 群 96.3% (79/82 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 45 のとおりであった。副作用は、本薬群で 7.3% (6/82 例)、DA 群 1.2% (1/82 例) に認められたが、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 45 いずれかの群で 5%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<br>(82 例) | DA 群<br>(82 例) |
|-----------|---------------|----------------|
| 全有害事象     | 92.7 (76)     | 96.3 (79)      |
| 上咽頭炎      | 34.1 (28)     | 40.2 (33)      |
| 慢性腎臓病     | 18.3 (15)     | 9.8 (8)        |
| 下痢        | 8.5 (7)       | 12.2 (10)      |
| 便秘        | 8.5 (7)       | 8.5 (7)        |
| 末梢性浮腫     | 8.5 (7)       | 2.4 (2)        |
| 背部痛       | 7.3 (6)       | 3.7 (3)        |
| インフルエンザ   | 7.3 (6)       | 1.2 (1)        |
| 低血糖       | 7.3 (6)       | 0 (0)          |
| 不眠症       | 6.1 (5)       | 4.9 (4)        |
| 肺炎        | 4.9 (4)       | 6.1 (5)        |
| アレルギー性結膜炎 | 4.9 (4)       | 6.1 (5)        |
| 高カリウム血症   | 2.4 (2)       | 8.5 (7)        |
| 高血圧       | 2.4 (2)       | 6.1 (5)        |
| 大腸ポリープ    | 0 (0)         | 6.1 (5)        |

MedDRA/J ver. 22.0 発現割合% (発現例数)

<sup>42)</sup> 腎性貧血に対する赤血球輸血、治験薬の薬効不足と判断された場合の ESA 投与。

<sup>43)</sup> Hb 値は、日常診療において  $1.0 \text{ g/dL}$  程度変動すること (「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) 及び DA の臨床試験においても採用されている基準であること (腎と透析. 2007; 62: 679-91) から  $1.0 \text{ g/dL}$  と設定された。

<sup>44)</sup> 本薬群の投与 30～36 週の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は  $11.67 [11.48, 11.85] \text{ (g/dL)}$  であり、95%信頼区間が目標範囲内 ( $11.0 \text{ g/dL}$  以上  $13.0 \text{ g/dL}$  未満) に含まれていることを確認した後に非劣性の検証が実施された。

死亡例は、本薬群 3 例（心突然死<sup>45)</sup>、心筋梗塞<sup>46)</sup>、感染性胸水<sup>47)</sup> 各 1 例）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本薬群 32.9% (27/82 例)、DA 群 26.8% (22/82 例) に認められ、内訳は表 46 のとおりであった。重篤な副作用は、いずれの群においても認められなかった。

表 46 重篤な有害事象（投与 52 週まで、安全性解析対象集団）

| 投与群            | 発現例数 | 事象名                                                                                                                                           |
|----------------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 本薬群<br>(82 例)  | 13   | 慢性腎臓病                                                                                                                                         |
|                | 3    | 急性心不全、肺炎                                                                                                                                      |
|                | 2    | 末期腎疾患、動静脈瘻手術                                                                                                                                  |
|                | 1    | 急性心筋梗塞、不整脈、うっ血性心不全、心筋梗塞、上室性頻脈、突発性難聴、細菌性関節炎、蜂巣炎、感染性胸水、慢性中耳炎、レンサ球菌性菌血症、糖尿病性ケトアシドーシス、低ナトリウム血症、直腸癌、せん妄、急性腎障害、高窒素血症、腎不全、腎機能障害、喘息、誤嚥性肺炎、眼瞼下垂修復、動静脈瘻 |
| DA 群<br>(82 例) | 8    | 慢性腎臓病                                                                                                                                         |
|                | 4    | 動静脈瘻手術                                                                                                                                        |
|                | 3    | 大腸ポリープ、肺炎                                                                                                                                     |
|                | 1    | 心房細動、慢性心不全、うっ血性心不全、洞結節機能不全、十二指腸潰瘍、胆管結石、薬物性肝障害、気管支炎、肝細胞癌、急性腎障害、腎機能障害、巣径部ヘルニア修復、携行式腹膜カテーテル挿入、外科的血管シャント、大動脈瘤                                     |

MedDRA/J ver. 22.0

投与中止に至った有害事象は、本薬群 9.8% (8/82 例：慢性腎臓病 3 例、うっ血性心不全、糖尿病性網膜症、血圧上昇、直腸癌、頭痛、喘息各 1 例) 及び DA 群 7.3% (6/82 例：洞結節機能不全、網膜裂孔、倦怠感、食欲減退、急性腎障害、慢性腎臓病、大動脈瘤各 1 例〈重複あり〉) に認められた。本薬群の糖尿病性網膜症、血圧上昇、頭痛各 1 例及び DA 群の急性腎障害 1 例は副作用とされた。転帰は、糖尿病性網膜症は未回復であったが、血圧上昇及び頭痛は回復、急性腎障害は軽快であった。

### 7.2.3 ESA 前治療なしの HD 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 19351 <2018 年 1 月～11 月>)

ESA 前治療なしの腎性貧血を有する HD 患者（表 47）（目標症例数 25 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 20 施設で実施された。

表 47 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>・2 週間以上継続して週 1 回以上の HD を受けている患者</li> <li>・無作為割付けの 8 週前から ESA 又は HIF-PH 阻害薬を投与されていない患者</li> <li>・平均 Hb 値が 8.0 g/dL 以上 10.0 g/dL 未満</li> <li>・血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上</li> <li>・20 歳以上</li> </ul> <p>&lt;主な除外基準&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・重大な活動性出血に至る疾患を有する又は溶血が認められている患者</li> <li>・腎移植を受けたことがある患者</li> <li>・治療を要する増殖性の脈絡膜又は網膜疾患（新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症等）を合併する患者</li> </ul> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

<sup>45)</sup> 71 歳男性。腎硬化症による CKD 患者であり、既往歴として、高血圧症、脂質異常症があり、過去に 50 年間の喫煙歴があった。腎機能低下のため、治験薬投与 148 日目に治験薬の投与を中止した。投与開始後 155 日目に治験実施医療機関以外の病院で血液透析導入となった。173 日目（最終投与 26 日後）、心肺停止となり、搬送先で蘇生行為が施されたが同日死亡した。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>46)</sup> 61 歳女性。先天性嚢胞性腎疾患、高血圧症、脳動脈瘤を有しており、過去に 20 年間に喫煙歴があった。治験薬投与後、重篤な有害事象として、動静脈瘻手術を受けたが、その後も投与を継続した。投与 238 日目に Hb 値上昇のため休薬し、281 日目に再開したが、同日より胸部不快感を認めていた。288 日目に心停止により死亡したが、治験責任医師により心筋梗塞と診断された。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>47)</sup> 71 歳男性。腎硬化症による CKD 患者であり、既往歴として、大動脈弁置換術、僧帽弁置換術、心不全 (NYHAI 度)、心房細動、感染性胸水があった。治験薬投与 60 日目、感染性胸水の急性増悪を認めたため、治験薬の投与は中止され、抗菌薬と非侵襲的陽圧換気療法で治療されたが、治験薬投与開始後 80 日目に死亡した。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

用法・用量は、Hb 値が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）に維持されるように、本薬を表 48 に従って 24 週間投与することとされた。

表 48 用法・用量

|                                                                                                               |                                                                                                                    |   |           |    |      |    |     |     |     |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------|----|------|----|-----|-----|-----|--|
| 投与方法（開始時）                                                                                                     | 本薬75 mgを1日1回食後に経口投与。                                                                                               |   |           |    |      |    |     |     |     |  |
| 用量調節範囲                                                                                                        | 段階                                                                                                                 | 1 | 2         | 3  | 4    | 5  | 6   | 7   | 8   |  |
|                                                                                                               | 用量（mg）                                                                                                             | 5 | 12.5      | 25 | 50   | 75 | 100 | 150 | 200 |  |
| 用量調節基準                                                                                                        | ・投与4週時に下表の基準に基づき、1段階ずつ用量を調節する。なお、ベースラインから投与4週までに、Hb値の過剰上昇によって用量が変更された場合は、投与4週時にHb値の過剰上昇が認められた場合を除き、投与4週時に用量は変更しない。 |   |           |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 投与4週時のHb値上昇（g/dL）                                                                                                  |   | Hb値（g/dL） |    | 用量調節 |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 0.5未満                                                                                                              |   | 9.5未満     |    | 増量   |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               |                                                                                                                    |   | 9.5以上     |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 0.5以上1.0未満                                                                                                         |   | すべての値     |    | 変更なし |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               |                                                                                                                    |   | 10.0以下    |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 1.0以上2.0以下                                                                                                         |   | 10.0超     |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               |                                                                                                                    |   |           |    | 減量   |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 2.0超                                                                                                               |   | すべての値     |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               |                                                                                                                    |   |           |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | ・投与8週以降、下表の基準に基づき、1段階ずつ用量を調節する。用量調節頻度は4週毎とする。                                                                      |   |           |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | Hb値（g/dL）                                                                                                          |   | 用量調節      |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 10.0未満                                                                                                             |   | 増量        |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 10.0以上12.0未満                                                                                                       |   | 変更なし      |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 12.0以上13.0未満                                                                                                       |   | 減量        |    |      |    |     |     |     |  |
|                                                                                                               | 13.0以上                                                                                                             |   | 休薬        |    |      |    |     |     |     |  |
| ・最低用量を投与中にさらなる減量が必要となった場合は休薬し、Hb値が10.0 g/dL未満に低下してから、休薬前と同一用量で投与を再開する。                                        |                                                                                                                    |   |           |    |      |    |     |     |     |  |
| ・Hb値が13.0 g/dL以上となって休薬した場合は、Hb値が12.0 g/dL未満に低下してから、休薬前より1段階低い用量で再開する。ただし、休薬前に最低用量を投与していた場合は、休薬前と同一用量で投与を再開する。 |                                                                                                                    |   |           |    |      |    |     |     |     |  |
| ・Hb値が2週間で1.0 g/dL超又は4週間で2.0 g/dL超上昇した場合は、1段階減量する。                                                             |                                                                                                                    |   |           |    |      |    |     |     |     |  |

治験薬が投与された 25 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 7 例であり、中止理由の内訳は「治験責任（分担）医師の判断（緊急治療<sup>48)</sup>の実施）」5 例、「有害事象」2 例であった。

有効性について、主要評価項目である「投与 8 週までの初回用量変更時の Hb 値上昇速度」及び「レスポonder割合<sup>49)</sup>」は、表 49 のとおりであった。

表 49 投与 8 週までの初回用量変更時の Hb 値上昇速度及びレスポonder割合（FAS）

|                                                  | 本薬投与例（25 例）                    |
|--------------------------------------------------|--------------------------------|
| 投与 8 週までの初回用量変更時の<br>Hb 値上昇速度 [95%信頼区間] (g/dL/週) | -0.030 [-0.168, 0.108]         |
| レスポonder割合 [95%信頼区間] (%)<br>(例数)                 | 56.0 [34.9, 75.6]<br>(14/25 例) |
| ベースラインの平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) (g/dL)                 | 9.21±0.55                      |
| 投与 8 週の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) (g/dL)                 | 9.97±0.89                      |
| 投与 20～24 週の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) (g/dL)             | 10.36±1.56                     |

安全性について、有害事象は、84.0%（21/25 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 3 例、関節痛、結膜炎、挫傷、熱傷、不眠症各 2 例であった。副作用は認められなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 12.0%（3/25 例：肺炎、シャント閉塞、遠隔転移を伴う胃癌、鎖骨下静脈血栓症各 1 例〈重複あり〉）に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定さ

<sup>48)</sup> 腎性貧血に対する赤血球輸血、治験薬の薬効不足と判断された場合の ESA 投与。

<sup>49)</sup> 投与 21～24 週の平均 Hb 値及び 50%以上の Hb 値が目標範囲内であり、治験薬投与期間中に腎性貧血に対して赤血球輸血又は ESA 投与を受けていない被験者の割合。

れた。投与中止に至った有害事象は 12.0% (3/25 例：貧血、シャント閉塞、遠隔転移を伴う胃癌各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

#### 7.2.4 ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.8 及び 5.3.5.1.11：試験番号 19352 <2018 年 6 月～2019 年 12 月>)

ESA 前治療ありの腎性貧血を有する HD 患者 (表 50) (目標症例数 225 例：本薬群 150 例、DA 群 75 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検実薬対照並行群間比較試験が国内 53 施設で実施された。

表 50 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・ 12 週間以上継続して週 1 回以上の HD を受けている患者
- ・ ESA を投与中かつ無作為割付けの 8 週間からの用量調節が 1 回以下
- ・ 平均 Hb 値が 9.5～12.0 g/dL の患者
- ・ 血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上又は TSAT が 20%以上
- ・ 20 歳以上

<主な除外基準>

- ・ 重大な活動性出血に至る疾患を有する又は溶血が認められている患者
- ・ 腎移植を受けたことがある患者
- ・ 治療を要する増殖性の脈絡膜又は網膜疾患 (新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症等) を合併する患者

用法・用量は、Hb 値が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) に維持されるように、本薬又は DA を表 51 に従って 52 週間投与することとされた。

表 51 用法・用量

| 表 31 用法・用量         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----|-----------------|------|-----------------|----|---------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|----|----|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|-----|----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|----|-----|-----|--------------------|----------------------|---------|----|-------|----|-------|----|-------|----|--------|----|----|---|-----|--|--|---|----|----|-----|--|--|
|                    | 本薬群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | DA群                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 投与方法<br>(開始時)      | 本薬75 mgを1日1回食後に経口投与。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | DAを週1回又は2週に1回静脈内投与。<br><br>・DAを投与されていた場合は、同一の用法・用量を継続。<br>・CERAを投与されていた場合は、CERA投与量に基づき開始用量を選択。 <table><tr><th>CERA用量<br/>(<math>\mu</math>g/4週)</th><th>CERA用量<br/>(<math>\mu</math>g/2週)</th><th>DA開始用量<br/>(<math>\mu</math>g/2週)</th></tr><tr><td>25</td><td>-</td><td>10</td></tr><tr><td>50</td><td>25</td><td>20</td></tr><tr><td>75</td><td>-</td><td>30</td></tr><tr><td>100</td><td>50</td><td>40</td></tr><tr><td>150</td><td>75</td><td>50</td></tr><tr><td>200</td><td>100</td><td>80</td></tr><tr><td>250</td><td>-</td><td>100</td></tr><tr><td>-</td><td>150</td><td>120</td></tr><tr><td>-</td><td>200</td><td>160</td></tr><tr><td>-</td><td>250</td><td>180</td></tr></table><br>・rHuEPOを週2又は3回投与されていた場合は切替え前1週間、週1回又は2週に1回投与されていた場合は切替え前2週間のrHuEPO総投与量に基づき開始用量を選択。<br>rHuEPO週2又は3回投与の場合はDAを週1回、rHuEPO週1回又は2週に1回投与の場合はDAを2週に1回投与とする。 <table><tr><th>rHuEPO総投与量<br/>(単位)</th><th>DA開始用量<br/>(<math>\mu</math>g)</th></tr><tr><td>3,000以下</td><td>15</td></tr><tr><td>4,500</td><td>20</td></tr><tr><td>6,000</td><td>30</td></tr><tr><td>9,000</td><td>40</td></tr><tr><td>12,000</td><td>60</td></tr></table> | CERA用量<br>( $\mu$ g/4週) | CERA用量<br>( $\mu$ g/2週) | DA開始用量<br>( $\mu$ g/2週) | 25 | -               | 10   | 50              | 25 | 20      | 75 | -   | 30 | 100 | 50 | 40  | 150 | 75 | 50 | 200 | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 80 | 250 | -  | 100 | -  | 150 | 120 | -  | 200 | 160 | -  | 250 | 180 | rHuEPO総投与量<br>(単位) | DA開始用量<br>( $\mu$ g) | 3,000以下 | 15 | 4,500 | 20 | 6,000 | 30 | 9,000 | 40 | 12,000 | 60 |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | CERA用量<br>( $\mu$ g/4週)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | CERA用量<br>( $\mu$ g/2週) | DA開始用量<br>( $\mu$ g/2週) |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | -                       | 10                      |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
|                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 25                      | 20                      |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 75                 | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 100                | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 150                | 75                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 200                | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 80                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 250                | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 100                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| -                  | 150                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 120                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| -                  | 200                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 160                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| -                  | 250                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 180                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| rHuEPO総投与量<br>(単位) | DA開始用量<br>( $\mu$ g)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 3,000以下            | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 4,500              | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 6,000              | 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 9,000              | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 12,000             | 60                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 用量調節<br>範囲         | <table><tr><th>段階</th><th>用量</th><th>段階</th><th>用量</th></tr><tr><td>1</td><td>5</td><td>5</td><td>75</td></tr><tr><td>2</td><td>12.5</td><td>6</td><td>100</td></tr><tr><td>3</td><td>25</td><td>7</td><td>150</td></tr><tr><td>4</td><td>50</td><td>8</td><td>200</td></tr></table><br>単位：mg                                                                                                                                                                                                                                    | 段階                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 用量                      | 段階                      | 用量                      | 1  | 5               | 5    | 75              | 2  | 12.5    | 6  | 100 | 3  | 25  | 7  | 150 | 4   | 50 | 8  | 200 | <table><tr><th>段階</th><th>用量</th><th>段階</th><th>用量</th><th>段階</th><th>用量</th></tr><tr><td>1</td><td>10</td><td>6</td><td>50</td><td>11</td><td>140</td></tr><tr><td>2</td><td>15</td><td>7</td><td>60</td><td>12</td><td>160</td></tr><tr><td>3</td><td>20</td><td>8</td><td>80</td><td>13</td><td>180</td></tr><tr><td>4</td><td>30</td><td>9</td><td>100</td><td></td><td></td></tr><tr><td>5</td><td>40</td><td>10</td><td>120</td><td></td><td></td></tr></table><br>単位： $\mu$ g/週又は2週 | 段階 | 用量  | 段階 | 用量  | 段階 | 用量  | 1   | 10 | 6   | 50  | 11 | 140 | 2   | 15                 | 7                    | 60      | 12 | 160   | 3  | 20    | 8  | 80    | 13 | 180    | 4  | 30 | 9 | 100 |  |  | 5 | 40 | 10 | 120 |  |  |
|                    | 段階                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 段階                      | 用量                      |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 1                  | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 75                      |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 2                  | 12.5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 100                     |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 3                  | 25                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 150                     |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 4                  | 50                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 200                     |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 段階                 | 用量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 段階                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 用量                      | 段階                      | 用量                      |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 1                  | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 50                      | 11                      | 140                     |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 2                  | 15                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 60                      | 12                      | 160                     |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 3                  | 20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 8                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 80                      | 13                      | 180                     |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 4                  | 30                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 9                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 100                     |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 5                  | 40                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 10                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 120                     |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 用量調節<br>基準         | ・本薬群は投与4週以降、DA群は投与2週以降に、下表の基準に基づき、1段階ずつ用量を調節する。用量調節頻度は、本薬群は4週毎、DA群は2週毎とする。 <table><tr><th>Hb 値 (g/dL)</th><th>用量調節</th></tr><tr><td>10.0 未満</td><td>増量</td></tr><tr><td>10.0 以上 12.0 未満</td><td>変更なし</td></tr><tr><td>12.0 以上 13.0 未満</td><td>減量</td></tr><tr><td>13.0 以上</td><td>休薬</td></tr></table><br>・最低用量を投与中にさらなる減量が必要となった場合は休薬する。<br>・Hb 値が 13.0 g/dL 以上となって休薬した場合、Hb 値が 12.0 g/dL 未満に低下してから、休薬前より 1 段階低い用量で再開する。ただし、休薬前に最低用量を投与していた場合は、休薬前と同一用量で投与を再開する。<br>・Hb 値が 2 週間で 1.0 g/dL 超又は 4 週間で 2.0 g/dL 超上昇した場合は、1 段階減量する。 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Hb 値 (g/dL)             | 用量調節                    | 10.0 未満                 | 増量 | 10.0 以上 12.0 未満 | 変更なし | 12.0 以上 13.0 未満 | 減量 | 13.0 以上 | 休薬 |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| Hb 値 (g/dL)        | 用量調節                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 10.0 未満            | 増量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 10.0 以上 12.0 未満    | 変更なし                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 12.0 以上 13.0 未満    | 減量                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |
| 13.0 以上            | 休薬                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                         |                         |                         |    |                 |      |                 |    |         |    |     |    |     |    |     |     |    |    |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |     |    |     |    |     |     |    |     |     |    |     |     |                    |                      |         |    |       |    |       |    |       |    |        |    |    |   |     |  |  |   |    |    |     |  |  |

無作為に割り付けられた 229 例（本薬群 153 例、DA 群 76 例）の全例に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 49 例（本薬群 38 例、DA 群 11 例）であり、中止理由の内訳は「緊急治療<sup>50)</sup>」18 例（本薬群 17 例、DA 群 1 例）、「有害事象」13 例（本薬群）、「治験実施計画書からの逸脱」6 例（本薬群 1 例、DA 群 5 例）、「死亡」4 例（本薬群 2 例、DA 群 2 例）、「医師の判断による参加施設の取下げ」3 例（本薬群 2 例、DA 群 1 例）、「患者の申し出による試験中止」2 例（本薬群 1 例、DA 群 1 例）、「患者の安全性上の理由による中止」2 例（本薬群）であった。

<sup>50)</sup> 腎性貧血に対する赤血球輸血、治験薬の薬効不足と判断された場合の ESA 投与。

有効性について、主要評価項目である「投与 33～36 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」は表 52 のとおりであり、本薬群と DA 群の群間差（本薬群－DA 群）の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性マージンである  $-1.0 \text{ g/dL}^{51)}$  を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された<sup>52)</sup>。

表 52 投与 33～36 週の平均 Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (FAS)

|                                            | 本薬群<br>(153 例)      | DA 群<br>(76 例) |
|--------------------------------------------|---------------------|----------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)                  | 10.77±0.64          | 10.84±0.65     |
| 投与 33～36 週の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)              | 10.63±1.34          | 10.77±0.78     |
| 変化量 (平均値±標準偏差)                             | -0.14±1.43          | -0.07±1.00     |
| 変化量の群間差 (本薬群－DA 群) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | -0.13 [-0.46, 0.19] |                |

a) 投与群、切替え前の ESA 投与量分類 (低、高) 及び血栓塞栓症 (心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、急性下肢虚血) の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析モデルを用いて推定。

安全性について、有害事象は、本薬群 95.4% (146/153 例)、DA 群 94.7% (72/76 例) に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象は表 53 のとおりであった。副作用は、本薬群 5.2% (8/153 例)、DA 群 6.6% (5/76 例) に認められたが、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 53 いずれかの群で 5%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<br>(153 例) | DA 群<br>(76 例) |
|----------|----------------|----------------|
| 全有害事象    | 95.4 (146/153) | 94.7 (72/76)   |
| 上咽頭炎     | 49.0 (75)      | 55.3 (42)      |
| 下痢       | 15.7 (24)      | 21.1 (16)      |
| 挫傷       | 11.8 (18)      | 13.2 (10)      |
| 嘔吐       | 11.8 (18)      | 10.5 (8)       |
| シャント狭窄   | 9.8 (15)       | 10.5 (8)       |
| 関節痛      | 8.5 (13)       | 6.6 (5)        |
| 便秘       | 7.8 (12)       | 7.9 (6)        |
| インフルエンザ  | 7.8 (12)       | 2.6 (2)        |
| 背部痛      | 6.5 (10)       | 6.6 (5)        |
| 処置による低血圧 | 6.5 (10)       | 3.9 (3)        |
| 四肢痛      | 5.9 (9)        | 2.6 (2)        |
| 歯痛       | 5.2 (8)        | 3.9 (3)        |
| 浮動性めまい   | 4.6 (7)        | 6.6 (5)        |
| 悪心       | 3.9 (6)        | 14.5 (11)      |
| 靱帯捻挫     | 3.9 (6)        | 5.3 (4)        |
| 接触皮膚炎    | 3.9 (6)        | 5.3 (4)        |
| 齦歯       | 3.3 (5)        | 9.2 (7)        |
| そう痒症     | 3.3 (5)        | 7.9 (6)        |
| 頭痛       | 3.3 (5)        | 6.6 (5)        |
| 筋痙縮      | 3.3 (5)        | 5.3 (4)        |
| 腹部不快感    | 2.6 (4)        | 5.3 (4)        |
| 高カリウム血症  | 2.0 (3)        | 5.3 (4)        |
| 歯周病      | 1.3 (2)        | 5.3 (4)        |
| 倦怠感      | 0.7 (1)        | 7.9 (6)        |
| 紅斑       | 0.7 (1)        | 6.6 (5)        |
| 上気道感染    | 0.7 (1)        | 5.3 (4)        |

MedDRA/J ver. 22.1 発現割合% (発現例数)

<sup>51)</sup> Hb 値は、日常診療において  $1.0 \text{ g/dL}$  程度変動すること (「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) 及び DA の臨床試験においても採用されている基準であること (腎と透析. 2007; 62: 679-91) から  $1.0 \text{ g/dL}$  と設定された。

<sup>52)</sup> 本薬群の投与 33～36 週の平均 Hb 値 [95%信頼区間] は  $10.63 [10.42, 10.84] \text{ (g/dL)}$  であり、95%信頼区間が目標範囲内 ( $10.0 \text{ g/dL}$  以上  $12.0 \text{ g/dL}$  未満) に含まれていることを確認した後に非劣性の検証が実施された。

死亡例は、本薬群 2 例（脳幹出血<sup>53)</sup>、大動脈解離<sup>54)</sup> 各 1 例）、DA 群 2 例（心突然死<sup>55)</sup>、出血性ショック<sup>56)</sup> 各 1 例）に認められ、DA 群の心突然死は副作用とされた。重篤な有害事象は、本薬群 24.2% (37/153 例)、DA 群 18.4% (14/76 例) に認められ、内訳は表 54 のとおりであった。重篤な副作用は、死亡例の心突然死のみであった。

表 54 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            | 発現例数 | 事象名                                                                                                                                                                                |
|----------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 本薬群<br>(153 例) | 5    | シャント狭窄                                                                                                                                                                             |
|                | 4    | シャント閉塞                                                                                                                                                                             |
|                | 2    | 脳梗塞、大動脈解離、不安定狭心症、腎癌                                                                                                                                                                |
|                | 1    | 失血性貧血、急性心筋梗塞、狭心症、大動脈弁狭窄、冠動脈硬化症、うっ血性心不全、回転性めまい、白内障、網膜動脈狭窄、単径ヘルニア、大腸ポリープ、憩室炎、限局性感染、肺炎、敗血症性ショック、尿路感染、頭部損傷、下肢骨折、漿液腫、駆出率減少、関節痛、筋力低下、仙腸骨炎、乳癌、胃癌、前立腺癌、腎細胞癌、腫瘍炎症、脳幹出血、前立腺炎、肺水腫、うっ滞性皮膚炎、低血圧 |
| DA 群<br>(76 例) | 2    | 狭心症、シャント狭窄、大腸ポリープ、末梢動脈閉塞性疾患                                                                                                                                                        |
|                | 1    | 急性心不全、吐血、過敏性腸症候群、嘔吐、胸部不快感、倦怠感、心突然死、蜂巣炎、膝蓋骨骨折、シャント閉塞、血管確保部位疼痛、背部痛、腰部脊柱管狭窄症、関節周囲炎、結腸癌、脊椎炎性脊髄症、医療機器位置異常、肺水腫、褥瘡性潰瘍、出血性ショック                                                             |

MedDRA/J ver. 22.1

投与中止に至った有害事象は、本薬群 8.5% (13/153 例：狭心症、不安定狭心症、大動脈弁狭窄、冠動脈硬化症、敗血症性ショック、シャント閉塞、心臓の良性新生物、乳癌、胃癌、前立腺癌、腎癌、腫瘍炎症、脳梗塞、薬疹、大静脈解離各 1 例〈重複あり〉) に認められ、このうち薬疹は副作用とされたが、転帰は軽快であった。

## 7.2.5 PD 患者を対象とした国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.2：試験番号 19353 <2018 年 2 月～2019 年 7 月>）

腎性貧血を有する PD 患者（表 55）（目標症例数 50 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 27 施設で実施された。

<sup>53)</sup> 5■歳男性。高血圧症があり、降圧薬で治療中であった。治験薬投与 231 日目に脳幹出血を発症し、搬送先の病院で翌日死亡した。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>54)</sup> 6■歳女性。高血圧症及び心室性期外収縮があり、治療中であった。投与 6 日目、心停止及び意識障害を発症し、搬送先の病院で蘇生行為が施されたが、同日死亡した。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

<sup>55)</sup> 7■歳男性。糖尿病、高血圧症、脂質異常症、心疾患等の既往歴はなかった。治験薬投与 99 日目、心肺停止となっているのを家族が発見し、搬送先の病院で蘇生行為が施されたが、同日死亡した。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定できないと判断された。

<sup>56)</sup> 6■歳男性。難治性逆流性食道炎及び慢性胃炎があり、治療中であった。治験薬投与 57 日目、出血性ショック及び失血性貧血を発症し、搬送先の病院で蘇生行為が施されたが、同日死亡した。治験責任医師により、治験薬との因果関係は否定された。

表 55 主な選択・除外基準

|                                                      |                                                                               |
|------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| ＜主な選択基準＞                                             |                                                                               |
| ・下記①又は②に該当する 20 歳以上の患者                               |                                                                               |
| ①                                                    | ESA 前治療なしの患者                                                                  |
| (ア)                                                  | 2 週間以上継続して PD を受けている患者                                                        |
| (イ)                                                  | 無作為割付けの 8 週前から ESA を投与されていない又は ESA を一定期間（rHuEPO：2 週間、DA 及び CERA：4 週間）以上休薬している |
| (ウ)                                                  | 平均 Hb 値 8.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 未満                                              |
| (エ)                                                  | 血清フェリチン値が 50 ng/mL 以上                                                         |
| ②                                                    | ESA 前治療ありの患者                                                                  |
| (ア)                                                  | 12 週間以上継続して PD を受けている患者                                                       |
| (イ)                                                  | ESA を投与中かつ無作為割付けの 8 週前からの用量調節が 1 回以下                                          |
| (ウ)                                                  | 平均 Hb 値 10.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満                                             |
| (エ)                                                  | 血清フェリチン値が 100 ng/mL 以上、又は TSAT が 20% 以上                                       |
| ＜主な除外基準＞                                             |                                                                               |
| ・無作為割付け前 8 週以内に HIF-PH 阻害薬を投与されたことがある患者              |                                                                               |
| ・HD を併用している患者                                        |                                                                               |
| ・腹膜透析カテーテル抜去の適応（再燃性腹膜炎、難治性トンネル感染等）となる既往又は現病歴がある患者    |                                                                               |
| ・重大な活動性出血に至る疾患を有する又は溶血が認められている患者                     |                                                                               |
| ・腎移植を受けたことがある患者                                      |                                                                               |
| ・治療を要する増殖性の脈絡膜又は網膜疾患（新生血管加齢黄斑変性症、糖尿病性増殖性網膜症等）を合併する患者 |                                                                               |

用法・用量は、Hb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）に維持されるように、本薬を表 56 に従って 36 週間投与することとされた。

表 56 用法・用量

|               |                                                                                                                                                |         |   |      |             |    |    |      |        |     |  |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|---|------|-------------|----|----|------|--------|-----|--|
| 投与方法<br>(開始時) | 本薬 75 mg を 1 日 1 回食後に経口投与。                                                                                                                     |         |   |      |             |    |    |      |        |     |  |
| 用量調節<br>範囲    |                                                                                                                                                | 段階      | 1 | 2    | 3           | 4  | 5  | 6    | 7      | 8   |  |
|               |                                                                                                                                                | 用量 (mg) | 5 | 12.5 | 25          | 50 | 75 | 100  | 150    | 200 |  |
| 用量調節<br>基準    | ・ ESA 前治療なしの患者では、投与 4 週時に下表の基準に基づき、1 段階ずつ用量を調節する。なお、ベースラインから投与 4 週までに、Hb 値の過剰上昇によって用量が変更された場合は、投与 4 週時に Hb 値の過剰上昇が認められた場合を除き、投与 4 週時に用量は変更しない。 |         |   |      |             |    |    |      |        |     |  |
|               | 投与 4 週時の Hb 値上昇 (g/dL)                                                                                                                         |         |   |      | Hb 値 (g/dL) |    |    | 用量調節 |        |     |  |
|               | 0.5 未満                                                                                                                                         |         |   |      | 10.5 未満     |    |    | 増量   |        |     |  |
|               |                                                                                                                                                |         |   |      | 10.5 以上     |    |    |      |        |     |  |
|               | 0.5 以上 1.0 未満                                                                                                                                  |         |   |      | すべての値       |    |    | 変更なし |        |     |  |
|               | 1.0 以上 2.0 以下                                                                                                                                  |         |   |      | 11.0 以下     |    |    |      |        |     |  |
|               |                                                                                                                                                |         |   |      | 2.0 超       |    |    |      | 11.0 超 |     |  |
|               | すべての値                                                                                                                                          |         |   |      |             |    |    |      |        |     |  |
|               | ・ ESA 前治療なしの患者では投与 8 週以降、ESA 前治療ありの患者では投与 4 週以降に、下表の基準に基づき、1 段階ずつ用量を調節する。用量調節頻度は 4 週毎とする。                                                      |         |   |      |             |    |    |      |        |     |  |
|               | Hb 値 (g/dL)                                                                                                                                    |         |   |      | 用量調節        |    |    |      |        |     |  |
|               | 11.0 未満                                                                                                                                        |         |   |      | 増量          |    |    |      |        |     |  |
|               | 11.0 以上 12.5 未満                                                                                                                                |         |   |      | 変更なし        |    |    |      |        |     |  |
|               | 12.5 以上 13.0 未満                                                                                                                                |         |   |      | 減量          |    |    |      |        |     |  |
|               | 13.0 以上                                                                                                                                        |         |   |      | 休薬          |    |    |      |        |     |  |
|               | ・ 最低用量を投与中にさらなる減量が必要となった場合は休薬し、Hb 値が 11.0 g/dL 未満に低下してから、休薬前と同一用量で投与を再開する。                                                                     |         |   |      |             |    |    |      |        |     |  |
|               | ・ Hb 値が 13.0 g/dL 以上となって休薬した場合、Hb 値が 12.5 g/dL 未満に低下してから、休薬前より 1 段階低い用量で再開する。ただし、休薬前に最低用量を投与していた場合は、休薬前と同一用量で投与を再開する。                          |         |   |      |             |    |    |      |        |     |  |
|               | ・ Hb 値が 2 週間で 1.0 g/dL 超又は 4 週間で 2.0 g/dL 超上昇した場合は、1 段階減量する。                                                                                   |         |   |      |             |    |    |      |        |     |  |

治験薬が投与された 51 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。なお、ESA 前治療なしの患者は 2 例、ESA 前治療ありの患者は 49 例であった。中止例は 15 例であり、中止理由の内訳は「有害事象」9 例、「治験責任（分担）医師の判断（緊急治療<sup>57)</sup>」の実

<sup>57)</sup> 腎性貧血に対する赤血球輸血、治験薬の薬効不足と判断された場合の ESA 投与。

施)」4 例及び「疾患進行（維持透析）」2 例であった。

有効性について、主要評価項目である「レスポonder割合<sup>58)</sup> [95%信頼区間]」は、54.9 [40.3, 68.9] % (28/51 例) であった。

安全性について、有害事象は 98.0% (50/51 例) に認められ、5%以上に認められた有害事象は、表 57 のとおりであった。副作用は、23.5% (12/51 例) に認められた。2 例以上に認められた副作用は、うっ血性心不全 2 例であった。

表 57 5%以上に認められた有害事象（投与 36 週まで、安全性解析対象集団）

|            | 合計<br>(51 例) |
|------------|--------------|
| 全有害事象      | 98.0 (50)    |
| 上咽頭炎       | 35.3 (18)    |
| 便秘         | 11.8 (6)     |
| 医療機器使用部位感染 | 11.8 (6)     |
| 腹膜炎        | 9.8 (5)      |
| 悪心         | 7.8 (4)      |
| 気管支炎       | 7.8 (4)      |
| 胆嚢ポリープ     | 7.8 (4)      |
| 高リン酸塩血症    | 7.8 (4)      |
| 慢性腎臓病      | 5.9 (3)      |
| うっ血性心不全    | 5.9 (3)      |
| 高血圧        | 5.9 (3)      |
| 鉄欠乏性貧血     | 5.9 (3)      |
| 高カリウム血症    | 5.9 (3)      |
| 低カリウム血症    | 5.9 (3)      |
| 下痢         | 5.9 (3)      |
| 脂質欠乏性湿疹    | 5.9 (3)      |
| 脂質欠乏症      | 5.9 (3)      |
| 胃腸炎        | 5.9 (3)      |
| アレルギー性鼻炎   | 5.9 (3)      |
| 不眠症        | 5.9 (3)      |

MedDRA/J ver. 22.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、33.3% (17/51 例) に認められ、内訳は表 58 のとおりであった。ラクナ梗塞及び好中球減少症は副作用とされたが、いずれも転帰は軽快であった。投与中止に至った有害事象は、19.6% (10/51 例) に認められ、内訳は腹膜炎 2 例、ラクナ梗塞、慢性腎臓病、腎性貧血、全身性浮腫、胸水、腎腫瘍、発疹、倦怠感各 1 例であった。ラクナ梗塞及び発疹は副作用とされたが、転帰はそれぞれ軽快及び回復であった。

表 58 重篤な有害事象（投与 36 週まで、安全性解析対象集団）

| 発現例数 | 事象名                                                                      |
|------|--------------------------------------------------------------------------|
| 5    | 腹膜炎                                                                      |
| 3    | 慢性腎臓病                                                                    |
| 1    | 腎性貧血、好中球減少症、心室性頻脈、腹膜透析排液混濁、全身性浮腫、胆嚢炎、医療機器関連感染、肺炎、創傷感染、ラクナ梗塞、失神、胸水、動静脈瘻手術 |

MedDRA/J ver. 22.0

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.3 の検討結果から、保存期 CKD 患者及び HD 患者に対する本薬の有効性は示され、PD 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

<sup>58)</sup> 投与 30～36 週の平均 Hb 値及び 50%以上の Hb 値が目標範囲内であり、治験薬投与期間中に腎性貧血に対して赤血球輸血又は ESA 投与を受けていない被験者の割合。

### 7.R.1.1 保存期 CKD 患者

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

#### 7.R.1.1.1 ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者

##### 7.R.1.1.1.1 主要評価項目等の結果について

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

ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験（19350 試験）において、主要評価項目である「投与 30～36 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」の本薬群と DA 群の群間差 [95% 信頼区間] は 0.13 [−0.15, 0.40] g/dL であり、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージンである −1.0 g/dL を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された（表 44）。

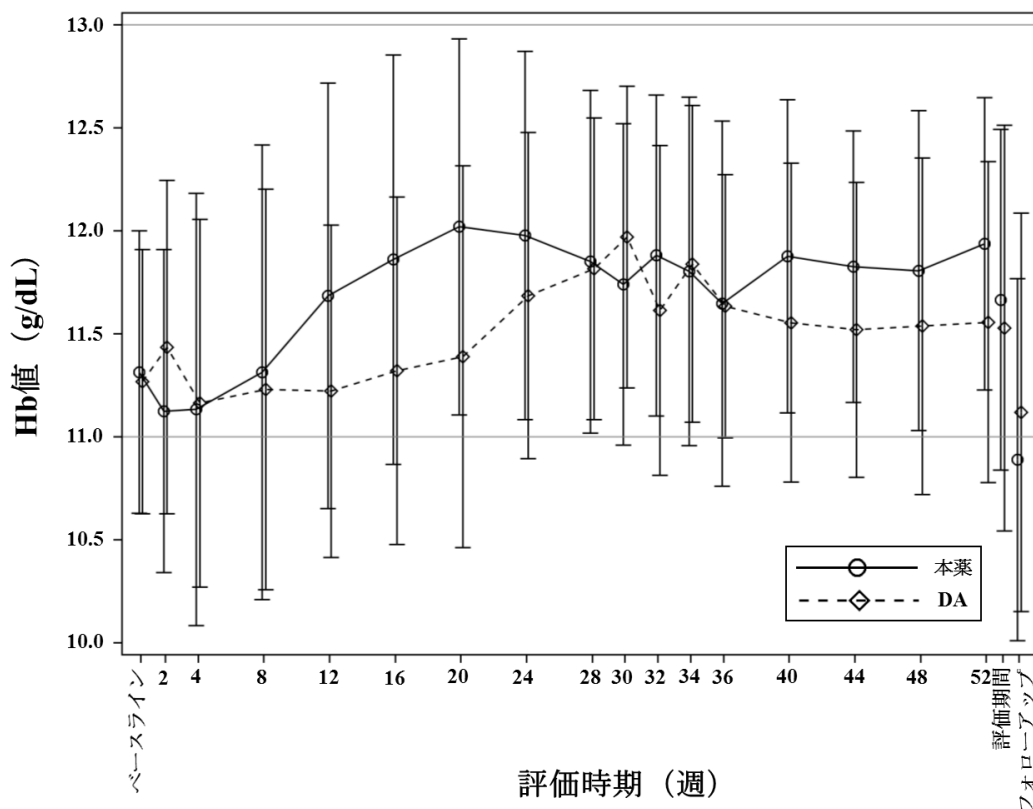
また、PPS を対象とした解析における投与 30～36 週の平均 Hb 値の結果も、FAS を対象とした主解析の結果と同様であった（表 59）。

表 59 投与 30～36 週の平均 Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (PPS)

|                                            | 本薬群<br>(67 例)      | DA 群<br>(68 例) |
|--------------------------------------------|--------------------|----------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)                  | 11.36±0.71         | 11.37±0.60     |
| 投与 30～36 週の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)              | 11.77±0.67         | 11.77±0.65     |
| 変化量 (平均値±標準偏差)                             | 0.41±0.93          | 0.40±0.88      |
| 変化量の群間差 (本薬群－DA 群) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | 0.00 [−0.23, 0.23] |                |

a) 投与群、切替え前の ESA 投与量分類（低、高）及び血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、急性下肢虚血）の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析モデルを用いて推定。

投与 52 週までの平均 Hb 値の推移は図 1 のとおりであり、両群ともに投与期間を通して目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）で推移した。また、各評価時点の Hb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった被験者の割合は表 60 のとおりであり、本薬群と DA 群とで大きな違いはなかった。



| 評価時点 (週)  | ベースライン | 2  | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 評価期間 | フォローアップ |
|-----------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|---------|
| 本薬群 (例数)  | 82     | 82 | 81 | 81 | 79 | 79 | 76 | 74 | 72 | 69 | 66 | 66 | 66 | 64 | 62 | 60 | 57 | 82   | 75      |
| DA 群 (例数) | 82     | 82 | 82 | 81 | 78 | 77 | 76 | 72 | 71 | 69 | 69 | 68 | 67 | 66 | 65 | 65 | 62 | 82   | 79      |

評価期間：投与 30～36 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

図 1 平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) の推移 (19350 試験、FAS)

表60 各評価時点のHb値が目標範囲内 (11.0 g/dL以上13.0 g/dL未満) であった被験者の割合 (19350試験、FAS)

| 評価時点 (週) | ベースライン          | 2               | 4               | 8               | 12              | 16              | 20              | 24              | 28              |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 本薬群      | 69.5<br>(57/82) | 58.5<br>(48/82) | 54.3<br>(44/81) | 58.0<br>(47/81) | 69.6<br>(55/79) | 74.7<br>(59/79) | 75.0<br>(57/76) | 78.4<br>(58/74) | 81.9<br>(59/72) |
| DA 群     | 63.4<br>(52/82) | 73.2<br>(60/82) | 51.2<br>(42/82) | 61.7<br>(50/81) | 64.1<br>(50/78) | 61.0<br>(47/77) | 75.0<br>(57/76) | 83.3<br>(60/72) | 84.5<br>(60/71) |
| 評価時点 (週) | 30              | 32              | 34              | 36              | 40              | 44              | 48              | 52              | 評価期間            |
| 本薬群      | 82.6<br>(57/69) | 83.3<br>(55/66) | 77.3<br>(51/66) | 78.8<br>(52/66) | 84.4<br>(54/64) | 85.5<br>(53/62) | 81.7<br>(49/60) | 87.7<br>(50/57) | 80.5<br>(66/82) |
| DA 群     | 87.0<br>(60/69) | 78.3<br>(54/69) | 92.6<br>(63/68) | 85.1<br>(57/67) | 81.8<br>(54/66) | 83.1<br>(54/65) | 70.8<br>(46/65) | 74.2<br>(46/62) | 82.9<br>(68/82) |
| 評価時点 (週) | フォローアップ         |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 本薬群      | 48.0<br>(36/75) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| DA 群     | 54.4<br>(43/79) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数/各評価時点の評価例数)

評価期間：投与 30～36 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

機構は、19350 試験において本薬群の DA 群に対する非劣性が示され、平均 Hb 値は投与期間を通して目標範囲内 (11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満) に維持されたことから、ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

### 7.R.1.1.1.2 患者背景別の有効性について

機構は、19350 試験における主な患者背景別の投与 30～36 週の平均 Hb 値は表 61 のとおりであり、一部の部分集団では症例数が限られることに留意が必要であるが、特定の集団で本薬の有効性が明らかに劣る傾向は認められていないことを確認した。

表 61 主な患者背景別の投与 30～36 週の平均 Hb 値 (19350 試験、FAS)

| 背景因子               | 区分                              | 本薬群 (82 例)      | DA 群 (82 例)     |
|--------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------|
| 性                  | 男性                              | 11.70±0.85 (45) | 11.52±0.78 (54) |
|                    | 女性                              | 11.62±0.80 (37) | 11.54±1.31 (28) |
| 年齢                 | 65 歳未満                          | 11.49±0.60 (22) | 11.42±1.22 (15) |
|                    | 65 歳以上                          | 11.73±0.89 (60) | 11.55±0.93 (67) |
| 体重                 | 60 kg 未満                        | 11.73±0.76 (43) | 11.65±0.90 (41) |
|                    | 60 kg 以上                        | 11.59±0.90 (39) | 11.40±1.06 (41) |
| 原疾患                | 糖尿病性腎症                          | 11.56±0.83 (33) | 11.59±0.73 (26) |
|                    | 慢性糸球体腎炎                         | 11.80±1.05 (20) | 11.52±1.04 (27) |
|                    | 腎硬化症                            | 11.75±0.72 (37) | 11.44±1.12 (35) |
|                    | 多発性嚢胞腎                          | 11.54±1.28 (4)  | 10.98 (1)       |
|                    | 慢性腎盂腎炎                          | — (0)           | 10.43 (1)       |
|                    | その他                             | 11.95 (1)       | — (0)           |
| 前治療の ESA 投与量       | CERA 6.25 µg<br>又は DA 7.5 µg 以下 | 11.78±0.68 (26) | 11.64±1.25 (24) |
|                    | CERA 6.25 µg<br>又は DA 7.5 µg 超  | 11.61±0.89 (56) | 11.48±0.86 (58) |
| ベースラインの Hb 値       | 11.0 g/dL 未満                    | 11.62±0.71 (25) | 11.21±1.27 (30) |
|                    | 11.0 g/dL 以上                    | 11.69±0.88 (57) | 11.71±0.73 (52) |
| ベースラインの TSAT       | 20%未満                           | 11.59±0.92 (8)  | 11.54±0.42 (5)  |
|                    | 20%以上                           | 11.67±0.82 (74) | 11.53±1.01 (77) |
| 治験期間中の<br>リン吸着薬の併用 | あり                              | 11.46±0.69 (7)  | 11.20±1.57 (8)  |
|                    | なし                              | 11.68±0.84 (75) | 11.56±0.91 (74) |

平均値±標準偏差 (例数)

### 7.R.1.1.2 ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者

#### 7.R.1.1.2.1 主要評価項目等の結果について

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

ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (19349 試験) において、主要評価項目である「投与 33～36 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」の本薬群と DA 群の群間差 [95% 信頼区間] は -0.38 [-0.67, -0.08] g/dL であり、群間差の 95% 信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージンである -1.0 g/dL を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された (表 39)。

また、PPS を対象とした解析における投与 33～36 週の平均 Hb 値の結果も、FAS を対象とした主解析の結果と同様であった (表 62)。

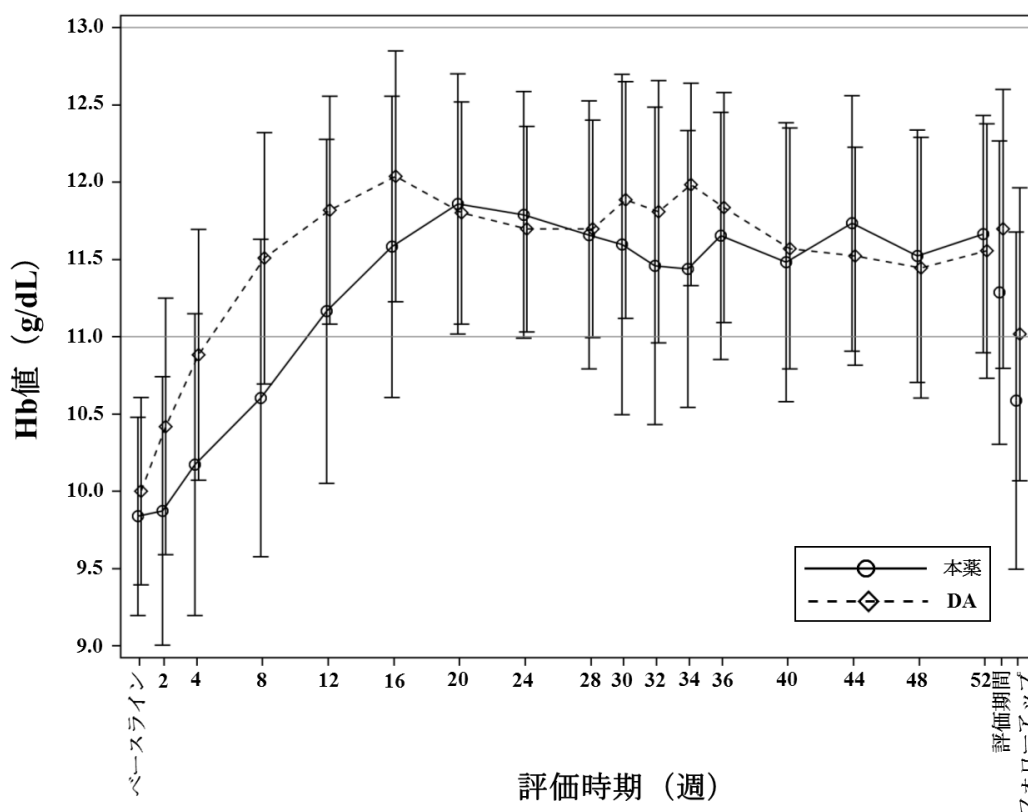
表 62 投与 30～36 週の平均 Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (PPS)

|                                               | 本薬群<br>(62 例)        | DA 群<br>(73 例) |
|-----------------------------------------------|----------------------|----------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)                     | 9.94±0.62            | 10.01±0.61     |
| 投与 30～36 週の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)                 | 11.56±0.82           | 11.87±0.56     |
| 変化量 (平均値±標準偏差)                                | 1.62±1.00            | 1.87±0.75      |
| 変化量の群間差 (本薬群 - DA 群) [95% 信頼区間] <sup>a)</sup> | -0.31 [-0.54, -0.07] |                |

a) 投与群及び血拴塞性症 (心筋梗塞、肺血拴塞性症、出血性脳卒中を除く脳卒中、急性下肢虚血) の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析モデルを用いて推定。

投与 52 週までの平均 Hb 値の推移は図 2 のとおりであり、本薬群は投与 12 週以降、DA 群は投与 8 週以降、目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0g/dL 未満）に維持された。また、各評価時点の Hb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった被験者の割合は表 63 のとおりであり、本薬群と DA 群とで大きな違いはなかった。

また、投与 8 週までの最初の用量変更時における Hb 値の上昇速度 [95%信頼区間] は、本薬群及び DA 群でそれぞれ 0.086 [0.047, 0.126] 及び 0.235 [0.196, 0.275] g/dL/週であった。



| 評価時点 (週)  | ベースライン | 2  | 4  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 40 | 44 | 48 | 52 | 評価期間 | フォローアップ |
|-----------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|---------|
| 本薬群 (例数)  | 82     | 82 | 81 | 80 | 78 | 75 | 74 | 71 | 66 | 64 | 64 | 63 | 63 | 62 | 58 | 55 | 53 | 82   | 76      |
| DA 群 (例数) | 80     | 78 | 77 | 78 | 78 | 78 | 76 | 75 | 74 | 74 | 74 | 72 | 72 | 72 | 70 | 69 | 66 | 80   | 77      |

評価期間：投与 30～36 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

図 2 平均 Hb 値（平均値±標準偏差）の推移（19349 試験、FAS）

表63 各評価時点のHb値が目標範囲内（11.0 g/dL以上13.0 g/dL未満）であった被験者の割合（19349試験、FAS）

| 評価時点<br>(週) | ベースライン          | 2               | 4               | 8               | 12              | 16              | 20              | 24              | 28              |
|-------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 本薬群         | 0<br>(0/82)     | 11.0<br>(9/82)  | 22.2<br>(18/81) | 41.3<br>(33/80) | 62.8<br>(49/78) | 69.3<br>(52/75) | 74.3<br>(55/74) | 81.7<br>(58/71) | 74.2<br>(49/66) |
| DA 群        | 0<br>(0/80)     | 26.9<br>(21/78) | 46.8<br>(36/77) | 74.4<br>(58/78) | 91.0<br>(71/78) | 80.8<br>(63/78) | 81.6<br>(62/76) | 85.3<br>(64/75) | 85.1<br>(63/74) |
| 評価時点<br>(週) | 30              | 32              | 34              | 36              | 40              | 44              | 48              | 52              | 評価期間            |
| 本薬群         | 68.8<br>(44/64) | 73.4<br>(47/64) | 74.6<br>(47/63) | 77.8<br>(49/63) | 69.4<br>(43/62) | 77.6<br>(45/58) | 80.0<br>(44/55) | 83.0<br>(44/53) | 68.3<br>(56/82) |
| DA 群        | 85.1<br>(63/74) | 78.4<br>(58/74) | 87.5<br>(63/72) | 81.9<br>(59/72) | 77.8<br>(56/72) | 80.0<br>(56/70) | 69.6<br>(48/69) | 68.2<br>(45/66) | 85.0<br>(68/80) |
| 評価時点<br>(週) | フォロー<br>アップ     |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| 本薬群         | 34.2<br>(26/76) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |
| DA 群        | 58.4<br>(45/77) |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |                 |

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数/各評価時点の評価例数)

評価期間：投与 30～36 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

機構は、以下のように考える。

19349 試験において本薬群の DA 群に対する非劣性が示され、また本薬群では DA 群と比較し Hb 値の上昇速度が緩やかであったものの、本薬投与後に Hb 値が上昇し、Hb 値に応じて用量を調節することで平均 Hb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0g/dL 未満）で維持されることを確認した。以上より、ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者における本薬の有効性は示された。

#### 7.R.1.1.2.2 患者背景別の有効性について

機構は、19349 試験における主な患者背景別の投与 30～36 週の平均 Hb 値は表 64 のとおりであり、一部の部分集団では症例数が限られることに留意が必要であるが、特定の集団で本薬の有効性が明らかに劣る傾向は認められていないことを確認した。

表 64 主な患者背景別の投与 30～36 週の平均 Hb 値（19349 試験、FAS）

| 背景因子               | 区分           | 本薬群 (82 例)      | DA 群 (80 例)     |
|--------------------|--------------|-----------------|-----------------|
| 性別                 | 男性           | 11.12±0.94 (50) | 11.72±0.93 (50) |
|                    | 女性           | 11.54±1.01 (32) | 11.66±0.87 (30) |
| 年齢                 | 65 歳未満       | 11.41±0.74 (16) | 11.71±0.73 (18) |
|                    | 65 歳以上       | 11.25±1.04 (66) | 11.69±0.95 (62) |
| 体重                 | 60 kg 未満     | 11.47±1.00 (39) | 11.63±1.01 (47) |
|                    | 60 kg 以上     | 11.12±0.95 (43) | 11.79±0.72 (33) |
| 原疾患                | 糖尿病性腎症       | 11.38±0.77 (35) | 11.35±1.19 (25) |
|                    | 慢性糸球体腎炎      | 11.23±1.26 (19) | 11.79±0.53 (20) |
|                    | 腎硬化症         | 11.37±0.96 (26) | 11.89±0.68 (37) |
|                    | 多発性嚢胞腎       | 10.93±1.13 (5)  | 12.01±0.24 (3)  |
|                    | 慢性腎盂腎炎       | 11.30 (1)       | — (0)           |
|                    | その他          | — (0)           | 8.80 (1)        |
| ベースラインの Hb 値       | 10.0 g/dL 未満 | 11.26±0.95 (46) | 11.61±0.80 (41) |
|                    | 10.0 g/dL 以上 | 11.32±1.03 (36) | 11.79±1.00 (39) |
| ベースラインの TSAT       | 20%未満        | 10.84±0.86 (12) | 11.83±0.56 (8)  |
|                    | 20%以上        | 11.36±0.99 (70) | 11.68±0.93 (72) |
| 治験期間中の<br>リン吸着薬の併用 | あり           | 10.78±1.25 (4)  | 12.29 (2)       |
|                    | なし           | 11.31±0.97 (78) | 11.68±0.91 (78) |

平均値±標準偏差 (例数)

### 7.R.1.2 HD 患者

機構は、7.R.1.2.1 及び 7.R.1.2.2 の検討結果から、HD 施行中の腎性貧血患者に対する本薬の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.2.1 ESA 前治療ありの HD 患者

##### 7.R.1.2.1.1 主要評価項目等の結果について

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

ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（19352 試験）において、主要評価項目である「投与 33～36 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量」の本薬群と DA 群の群間差 [95%信頼区間] は  $-0.13$  [ $-0.46, 0.19$ ] g/dL であり、群間差の 95%信頼区間の下限値が事前に規定した非劣性マージンである  $-1.0$  g/dL を上回ったことから、本薬群の DA 群に対する非劣性が検証された（表 52）。

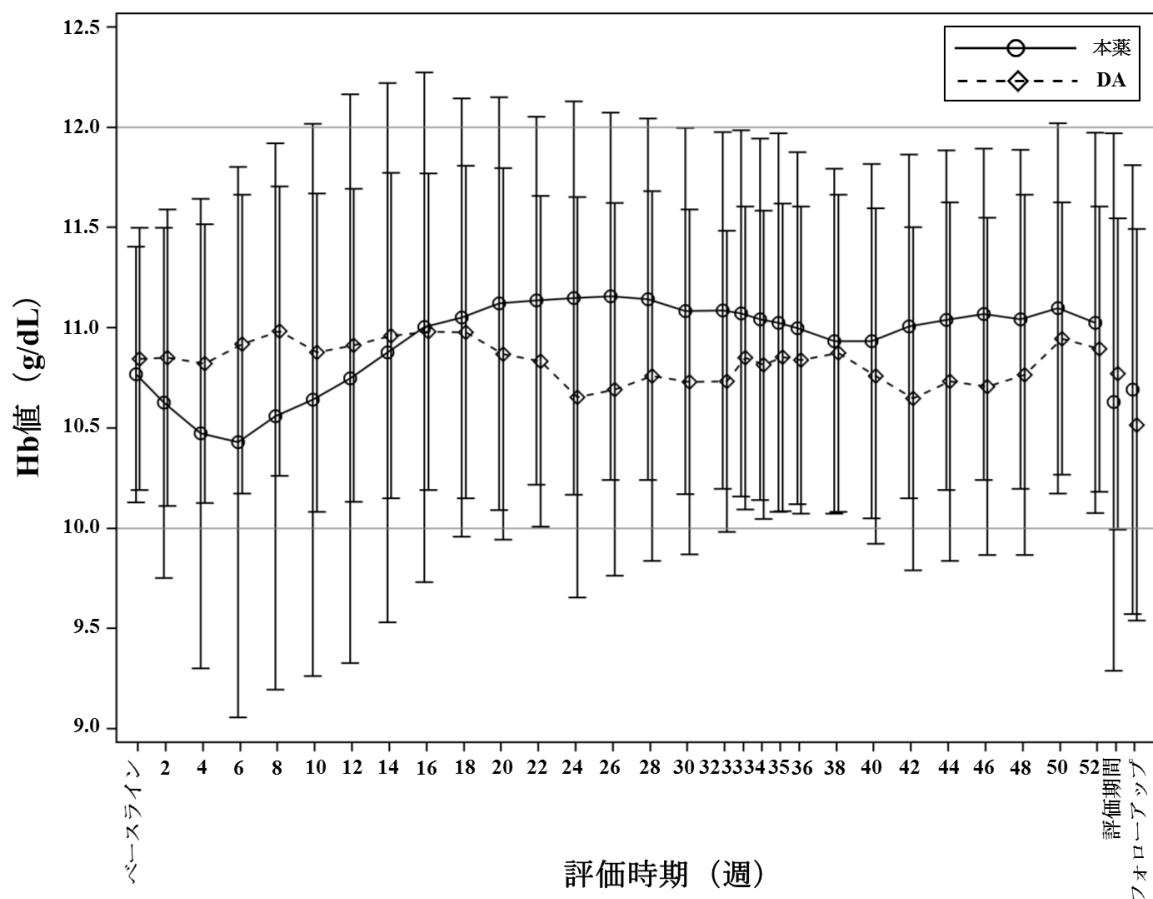
また、PPS を対象とした解析における投与 33～36 週の平均 Hb 値の結果も、FAS を対象とした主解析の結果と同様であった（表 65）。

表 65 投与 33～36 週の平均 Hb 値 (g/dL) のベースラインからの変化量 (PPS)

|                                            | 本薬群<br>(121 例)         | DA 群<br>(67 例) |
|--------------------------------------------|------------------------|----------------|
| ベースラインの平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)                  | 10.80±0.65             | 10.80±0.66     |
| 投与 33～36 週の平均 Hb 値 (平均値±標準偏差)              | 11.03±0.86             | 10.84±0.69     |
| 変化量 (平均値±標準偏差)                             | 0.22±1.07              | 0.04±0.96      |
| 変化量の群間差 (本薬群－DA 群) [95%信頼区間] <sup>a)</sup> | 0.18 [ $-0.06, 0.42$ ] |                |

a) 投与群、切替え前の ESA 投与量分類（低、高）及び血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、急性下肢虚血）の既往の有無を固定効果、ベースライン Hb 値を共変量とした共分散分析モデルを用いて推定。

投与 52 週までの平均 Hb 値の推移は図 3 のとおりであり、本薬群で投与 6 週までやや低下する傾向が認められたものの、両群ともに投与期間を通して目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）で推移した。また、各評価時点の Hb 値が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）であった被験者の割合は表 66 のとおりであった。



| 評価時点 (週)  | ベースライン | 2   | 4   | 6   | 8   | 10  | 12  | 14  | 16  | 18  | 20  | 22  | 24  | 26  | 28  | 30  | 32  | 33  | 34  | 35  |
|-----------|--------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| 本薬群 (例数)  | 153    | 151 | 149 | 147 | 139 | 138 | 135 | 131 | 130 | 129 | 129 | 128 | 126 | 127 | 125 | 123 | 124 | 122 | 122 | 122 |
| DA 群 (例数) | 76     | 74  | 72  | 72  | 71  | 71  | 71  | 69  | 69  | 68  | 69  | 69  | 69  | 69  | 69  | 68  | 68  | 67  | 67  | 67  |
| 評価時点 (週)  | ベースライン | 2   | 4   | 6   | 8   | 10  | 12  | 14  | 16  | 18  | 20  | 22  | 24  | 26  | 28  | 30  | 32  | 33  | 34  | 35  |
| 本薬群 (例数)  | 121    | 122 | 121 | 117 | 116 | 115 | 114 | 114 | 114 | 153 | 151 |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
| DA 群 (例数) | 67     | 67  | 67  | 67  | 67  | 67  | 67  | 66  | 65  | 76  | 74  |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

評価期間：投与 33～36 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

図 3 平均 Hb 値 (平均値 ± 標準偏差) の推移 (19352 試験、FAS)

表66 各評価時点のHb値が目標範囲内（10.0 g/dL以上12.0 g/dL未満）であった被験者の割合（19352試験、FAS）

| 評価時点<br>(週) | ベースライン            | 2                 | 4                 | 6                | 8                | 10               | 12               | 14               | 16               |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| 本薬群         | 89.5<br>(137/153) | 69.5<br>(105/151) | 59.1<br>(88/149)  | 55.1<br>(81/147) | 52.5<br>(73/139) | 50.7<br>(70/138) | 49.6<br>(67/135) | 50.4<br>(66/131) | 50.8<br>(66/130) |
| DA 群        | 92.1<br>(70/76)   | 86.5<br>(64/74)   | 86.1<br>(62/72)   | 76.4<br>(55/72)  | 88.7<br>(63/71)  | 84.5<br>(60/71)  | 83.1<br>(59/71)  | 82.6<br>(57/69)  | 78.3<br>(54/69)  |
| 評価時点<br>(週) | 18                | 20                | 22                | 24               | 26               | 28               | 30               | 32               | 33               |
| 本薬群         | 61.2<br>(79/129)  | 69.8<br>(90/129)  | 76.6<br>(98/128)  | 70.6<br>(89/126) | 63.8<br>(81/127) | 70.4<br>(88/125) | 74.8<br>(92/123) | 70.2<br>(87/124) | 66.4<br>(81/122) |
| DA 群        | 76.5<br>(52/68)   | 81.2<br>(56/69)   | 82.6<br>(57/69)   | 69.6<br>(48/69)  | 75.4<br>(52/69)  | 76.8<br>(53/69)  | 82.4<br>(56/68)  | 82.4<br>(56/68)  | 80.6<br>(54/67)  |
| 評価時点<br>(週) | 34                | 35                | 36                | 38               | 40               | 42               | 44               | 46               | 48               |
| 本薬群         | 70.5<br>(86/122)  | 69.7<br>(85/122)  | 72.7<br>(88/121)  | 75.4<br>(92/122) | 76.9<br>(93/121) | 77.8<br>(91/117) | 75.0<br>(87/116) | 75.7<br>(87/115) | 77.2<br>(88/114) |
| DA 群        | 80.6<br>(54/67)   | 83.6<br>(56/67)   | 86.6<br>(58/67)   | 82.1<br>(55/67)  | 70.1<br>(47/67)  | 71.6<br>(48/67)  | 77.6<br>(52/67)  | 74.6<br>(50/67)  | 68.7<br>(46/67)  |
| 評価時点<br>(週) | 50                | 52                | 評価期間              | フォロー<br>アップ      |                  |                  |                  |                  |                  |
| 本薬群         | 77.2<br>(88/114)  | 74.6<br>(85/114)  | 65.4<br>(100/153) | 64.2<br>(97/151) |                  |                  |                  |                  |                  |
| DA 群        | 87.9<br>(58/66)   | 81.5<br>(53/65)   | 78.9<br>(60/76)   | 68.9<br>(51/74)  |                  |                  |                  |                  |                  |

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数／各評価時点の評価例数)

評価期間：投与 33～36 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

機構は、19352 試験において本薬群の DA 群に対する非劣性が示され、投与 52 週まで平均 Hb 値が目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）で維持されたことから、ESA 前治療ありの HD 患者における本薬の有効性は示されたと考える。

#### 7.R.1.2.1.2 患者背景別の有効性について

機構は、19352 試験における主な患者背景別の投与 33～36 週の平均 Hb 値は表 67 のとおりであり、一部の部分集団では症例数が限られることに留意が必要であるが、特定の集団で本薬の有効性が明らかに劣る傾向は認められていないことを確認した。

表 67 主な患者背景別の投与 33～36 週の平均 Hb 値 (19352 試験、FAS)

| 背景因子           | 区分                                            | 本薬群 (153 例)      | DA 群 (76 例)     |
|----------------|-----------------------------------------------|------------------|-----------------|
| 性              | 男性                                            | 10.81±1.31 (91)  | 10.75±0.83 (49) |
|                | 女性                                            | 10.36±1.35 (62)  | 10.81±0.69 (27) |
| 年齢             | 65 歳未満                                        | 11.01±1.14 (58)  | 10.81±0.79 (34) |
|                | 65 歳以上                                        | 10.40±1.41 (95)  | 10.74±0.77 (42) |
| 体重             | 60 kg 未満                                      | 10.54±1.42 (96)  | 10.69±0.83 (48) |
|                | 60 kg 以上                                      | 10.78±1.19 (57)  | 10.90±0.66 (28) |
| 原疾患            | 糖尿病性腎症                                        | 10.52±1.59 (51)  | 10.80±0.70 (26) |
|                | 慢性糸球体腎炎                                       | 10.91±1.04 (48)  | 10.67±0.89 (26) |
|                | 腎硬化症                                          | 10.54±1.27 (26)  | 11.04±0.62 (16) |
|                | 多発性嚢胞腎                                        | 10.89±0.91 (16)  | 10.22±0.19 (3)  |
|                | 慢性腎盂腎炎                                        | 11.33 (1)        | — (0)           |
|                | その他                                           | — (0)            | 10.25 (1)       |
| 透析歴            | 5 年未満                                         | 10.55±1.42 (74)  | 11.01±0.81 (33) |
|                | 5 年以上                                         | 10.71±1.27 (79)  | 10.59±0.70 (43) |
| 前治療の ESA 投与量   | rHuEPO 3,000 単位、CERA 15.625 µg 又は DA 15 µg 以下 | 10.82±1.28 (92)  | 10.75±0.69 (46) |
|                | rHuEPO 3,000 単位、CERA 15.625 µg 又は DA 15 µg 超  | 10.34±1.39 (61)  | 10.80±0.91 (30) |
| ベースラインの Hb 値   | 11.0 g/dL 未満                                  | 10.53±1.43 (97)  | 10.72±0.77 (44) |
|                | 11.0 g/dL 以上                                  | 10.80±1.15 (56)  | 10.83±0.79 (32) |
| ベースラインの TSAT   | 20%未満                                         | 10.58±1.71 (21)  | 10.74±0.68 (11) |
|                | 20%以上                                         | 10.64±1.28 (132) | 10.78±0.80 (65) |
| 試験期間中のリン吸着薬の併用 | あり                                            | 10.63±1.34 (138) | 10.76±0.80 (68) |
|                | なし                                            | 10.65±1.42 (15)  | 10.88±0.53 (8)  |

平均値±標準偏差 (例数)

### 7.R.1.2.2 ESA 前治療なしの HD 患者

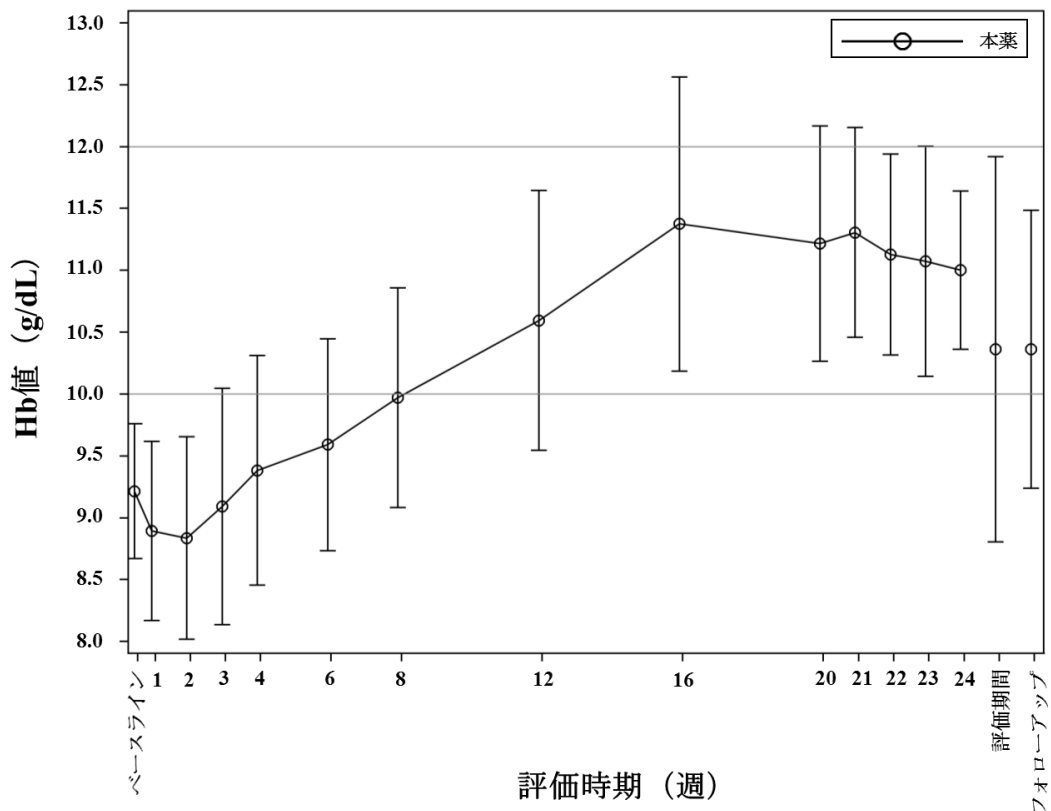
申請者は、ESA 前治療なしの HD 患者における本薬の有効性について、以下のように説明している。

ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (19351 試験) において、主要評価項目として「投与 8 週までの初回用量変更時の Hb 値上昇速度」及び「レスポonder割合」を設定した。

「投与 8 週までの初回用量変更時の Hb 値上昇速度 [95%信頼区間]」は  $-0.030 [-0.168, 0.108]$  g/dL/週であり、負の値を示したが、これはスクリーニング期間中に想定外の Hb 値の低下が認められ、試験開始前に定義していたベースライン値 (スクリーニング期間の最後の 2 回、及び投与 0 週の Hb 値の平均値) より本薬投与開始直後の Hb 値が低い値となったことが原因と考えられた。

「レスポonder割合」は 56.0% (14/25 例) であった。評価期間 (投与 21～24 週) より前に試験を中止した被験者はレスポonderの基準を満たさないため、中止例が多かったことが、レスポonder割合が低値を示した原因と考えられた。

投与 24 週までの平均 Hb 値の推移は図 4 のとおりであり、投与 2 週以降 Hb 値が上昇し、投与 12 週以降は目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) で推移した。また、各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) であった被験者の割合は表 68 のとおりであった。



| 評価時点 (週)   | ベースライン | 1  | 2  | 3  | 4  | 6  | 8  | 12 | 16 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 評価期間 | フォローアップ |
|------------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|---------|
| 本薬投与例 (例数) | 25     | 25 | 25 | 24 | 22 | 21 | 20 | 20 | 19 | 18 | 18 | 18 | 18 | 18 | 25   | 25      |

評価期間：投与 21～24 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

図 4 平均 Hb 値 (平均値±標準偏差) の推移 (19351 試験、FAS)

表 68 各評価時点の Hb 値が目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) であった被験者の割合 (19351 試験、FAS)

| 評価時点 (週) | ベースライン          | 1               | 2               | 3               | 4               | 6               | 8               | 12              | 16              |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 本薬投与例    | 0<br>(0/25)     | 8.0<br>(2/25)   | 8.0<br>(2/25)   | 16.7<br>(4/24)  | 27.3<br>(6/22)  | 33.3<br>(7/21)  | 50.0<br>(10/20) | 55.0<br>(11/20) | 68.4<br>(13/19) |
| 評価時点 (週) | 20              | 21              | 22              | 23              | 24              | 評価期間            | フォローアップ         |                 |                 |
| 本薬投与例    | 72.2<br>(13/18) | 77.8<br>(14/18) | 72.2<br>(13/18) | 66.7<br>(12/18) | 88.9<br>(16/18) | 60.0<br>(15/25) | 60.0<br>(15/25) |                 |                 |

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数/各評価時点の評価例数)

評価期間：投与 21～24 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

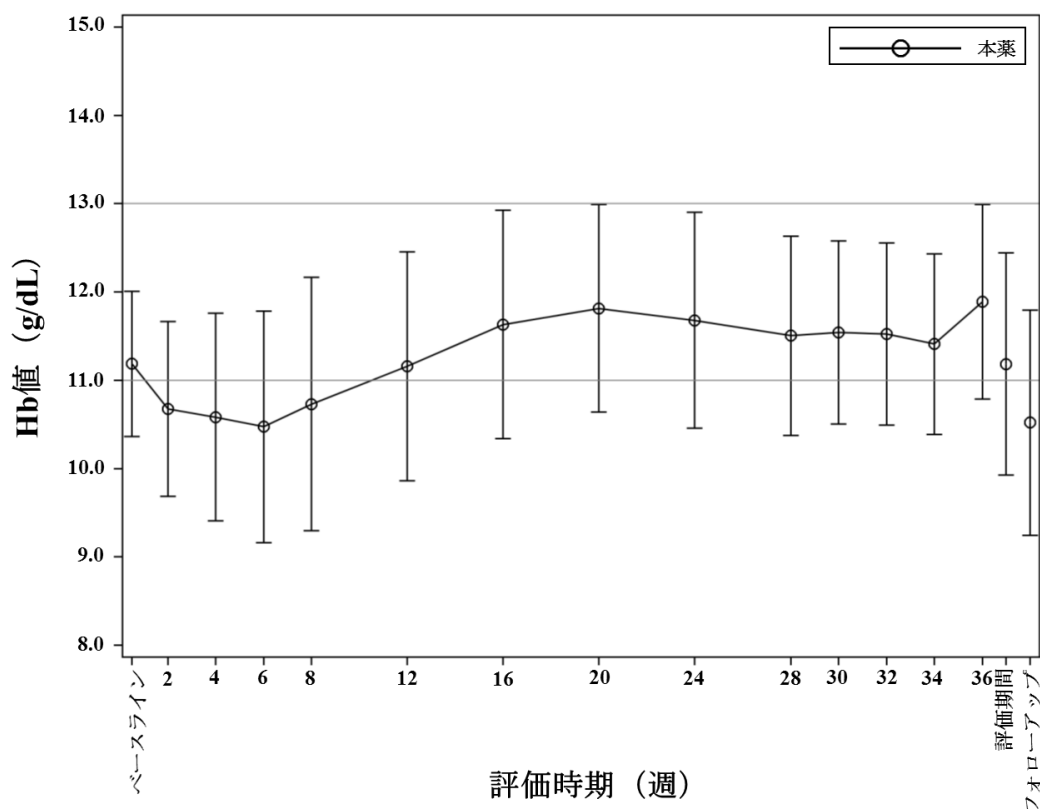
機構は、19351 試験において、主要評価項目とされた「投与 8 週までの初回用量変更時の Hb 値上昇速度」は負の値を示したものの、投与 2 週間後は平均 Hb 値が上昇していることを確認した。また、もう 1 つの主要評価項目とされた「レスポonder割合」については、中止例が多かったことから比較的低い値 (56.0%) となったものの、平均 Hb 値は、投与 12 週以降、投与 24 週まで目標範囲内 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満) で維持されたことを確認した。以上の結果から、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、ESA 前治療なしの HD 患者においても本薬の有効性は期待できると考える。

### 7.R.1.3 PD 患者

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

PD 患者を対象とした国内第 III 相試験（19353 試験）において、主要評価項目である「レスポonder 割合」は 54.9%（28/51 例）であった。なお、ESA 前治療ありの患者では 53.1%（26/49 例）、ESA 前治療なしの患者では 100%（2/2 例）であった。評価期間（投与 30～36 週）より前に試験を中止した被験者はレスポnder の基準を満たさないため、ESA 前治療ありの患者で中止例が多かったことが、レスポnder 割合が 50%程度となった原因と考えられた。

投与 36 週までの PD 患者の平均 Hb 値の推移は図 5 のとおりであり、投与 6 週まで低下する傾向が認められたものの、投与 12 週以降は目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）で推移した。また、各評価時点の Hb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった被験者の割合は表 69 のとおりであった。



| 評価時点 (週)   | ベースライン | 2  | 4  | 6  | 8  | 12 | 16 | 20 | 24 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 | 評価期間 | フォローアップ |
|------------|--------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|------|---------|
| 本薬投与例 (例数) | 51     | 51 | 51 | 50 | 50 | 47 | 44 | 43 | 40 | 37 | 37 | 37 | 37 | 36 | 51   | 50      |

評価期間：投与 30～36 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

図 5 平均 Hb 値（平均値±標準偏差）の推移（19353 試験、FAS）

表 69 各評価時点の Hb 値が目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）であった被験者の割合（19353 試験、FAS）

| 評価時点 (週) | ベースライン          | 2               | 4               | 6               | 8               | 12              | 16              | 20              | 24              |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 本薬投与例    | 51.0<br>(26/51) | 43.1<br>(22/51) | 37.3<br>(19/51) | 34.0<br>(17/50) | 38.3<br>(18/47) | 52.3<br>(23/44) | 55.8<br>(24/43) | 67.5<br>(27/40) | 67.5<br>(27/40) |
| 評価時点 (週) | 28              | 30              | 32              | 34              | 36              | 評価期間            | フォローアップ         |                 |                 |
| 本薬投与例    | 64.9<br>(24/37) | 70.3<br>(26/37) | 64.9<br>(24/37) | 70.3<br>(26/37) | 63.9<br>(23/37) | 66.7<br>(34/51) | 30.0<br>(15/50) |                 |                 |

割合 (%) (Hb 値が目標範囲内の例数/各評価時点の評価例数)

評価期間：投与 30～36 週、フォローアップ：投与終了から 4 週間後

機構は、PD 患者を対象とした 19353 試験において、主要評価項目とされた「レスポnder割合」については、中止例が多かったことから 50%程度となったものの、平均 Hb 値は投与 12 週以降、投与 36 週まで目標範囲内 (11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満) に維持され、平均 Hb 値が目標範囲内であった被験者が、評価期間に一定の割合で認められたことを確認した。以上の結果から、Hb 値に応じて本薬の用量を調節することで、PD 患者においても ESA 前治療の有無にかかわらず本薬の有効性は期待できると考える。

## 7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.5 の検討から、Hb 値等に留意しながら本薬の用量調節を行うことで、腎性貧血患者に対する本薬の安全性は許容可能と考える。ただし、心血管系事象、血栓塞栓症、高血圧、悪性腫瘍、網膜出血及び間質性肺疾患の発現状況については、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

### 7.R.2.1 保存期 CKD 患者について

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

保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (19349 試験及び 19350 試験) における有害事象の発現状況は表 70 のとおりであった。いずれの試験においても、本薬群で DA 群と比較して副作用の発現割合が高かったが、ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。重篤な副作用は、19349 試験の本薬群で 2 例 (いずれも間質性肺疾患) 認められ、1 例は死亡、もう 1 例は投与中止後に軽快した。死亡例は前述の間質性肺疾患の 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定された。

表 70 19349試験及び19350試験における有害事象の発現状況 (安全性解析対象集団)

|                  | 19349 試験<br>(ESA 前治療なし) |                | 19350 試験<br>(ESA 前治療あり) |                |
|------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|
| 投与期間             | 52 週間                   |                | 52 週間                   |                |
| 例数               | 本薬群<br>(82 例)           | DA 群<br>(79 例) | 本薬群<br>(82 例)           | DA 群<br>(82 例) |
| 有害事象             | 93.9 (77)               | 93.7 (74)      | 92.7 (76)               | 96.3 (79)      |
| 副作用              | 19.5 (16)               | 3.8 (3)        | 7.3 (6)                 | 1.2 (1)        |
| 死亡 <sup>a)</sup> | 2.4 (2)                 | 0 (0)          | 2.4 (2)                 | 0 (0)          |
| 重篤な有害事象          | 35.4 (29)               | 34.2 (27)      | 32.9 (27)               | 26.8 (22)      |
| 重篤な副作用           | 2.4 (2)                 | 0 (0)          | 0 (0)                   | 0 (0)          |
| 投与中止に至った有害事象     | 15.9 (13)               | 3.8 (3)        | 9.8 (8)                 | 7.3 (6)        |
| 投与中止に至った副作用      | 7.3 (6)                 | 0 (0)          | 2.4 (2)                 | 1.2 (1)        |

発現割合% (発現例数)、MedDRA/J ver. 22.0

a) 治験薬投与下での死亡例。それ以外の死亡例は、19349試験の本薬群で1例 (敗血症性ショック)、DA群で1例 (溺死)、19350試験の本薬群で1例 (心突然死) 認められた。

機構は、19349 試験及び 19350 試験において、本薬群で DA 群と比較して有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないことを確認した。なお、間質性肺疾患については 7.R.2.5.6 で検討する。

### 7.R.2.2 HD 患者について

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

HD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (19351 試験及び 19352 試験) における有害事象の発現状況は

表 71 のとおりであった。ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした 19352 試験において、本薬群と DA 群とで、有害事象や副作用の発現割合等に大きな差は認められなかった。有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、重篤な副作用は、DA 群の 1 例（心突然死）のみであった。また、ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした 19351 試験では副作用とされた事象は認められず、臨床的に問題となるような傾向は認められなかった。

表71 19351試験及び19352試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|              | 19351 試験<br>(ESA 前治療なし) | 19352 試験<br>(ESA 前治療あり) |                |
|--------------|-------------------------|-------------------------|----------------|
| 投与期間         | 24 週間                   | 52 週間                   |                |
| 例数           | 本薬投与例<br>(25 例)         | 本薬群<br>(153 例)          | DA 群<br>(76 例) |
| 有害事象         | 84.0 (21)               | 95.4 (146)              | 94.7 (72)      |
| 副作用          | 0 (0)                   | 5.2 (8)                 | 6.6 (5)        |
| 死亡           | 0 (0)                   | 1.3 (2)                 | 2.6 (2)        |
| 重篤な有害事象      | 12.0 (3)                | 24.2 (37)               | 18.4 (14)      |
| 重篤な副作用       | 0 (0)                   | 0 (0)                   | 1.3 (1)        |
| 投与中止に至った有害事象 | 12.0 (3)                | 8.5 (13)                | 0 (0)          |
| 投与中止に至った副作用  | 0 (0)                   | 0.7 (1)                 | 0 (0)          |

発現割合%（発現例数）、19351試験：MedDRA/J ver. 21.1、19352試験：MedDRA/J ver. 22.0

機構は、ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした 19352 試験において、本薬群は DA 群と比較して有害事象の発現状況に臨床的に問題となるような傾向は認められていないこと、また ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした 19351 試験においても特段問題は認められていないことを確認した。

### 7.R.2.3 PD 患者について

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

PD 患者を対象とした国内第 III 相試験（19353 試験）における本薬の有害事象の発現状況は表 72 のとおりであった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であり、重篤な副作用は 2 例（好中球減少症、ラクナ梗塞各 1 例）で認められたが、いずれも転帰は軽快であった。保存期 CKD 患者（表 70）及び HD 患者（表 71）と比較して PD 患者で有害事象の発現状況に臨床的に大きな問題となる違いはなかった。

表 72 19353 試験（投与期間：36 週間）における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|              | ESA 前治療なし<br>(2 例) | ESA 前治療あり<br>(49 例) | 全体<br>(51 例) |
|--------------|--------------------|---------------------|--------------|
| 有害事象         | 100.0 (2)          | 98.0 (48)           | 98.0 (50)    |
| 副作用          | 0 (0)              | 24.5 (12)           | 23.5 (12)    |
| 死亡           | 0 (0)              | 0 (0)               | 0 (0)        |
| 重篤な有害事象      | 0 (0)              | 34.7 (17)           | 33.3 (17)    |
| 重篤な副作用       | 0 (0)              | 4.1 (2)             | 3.9 (2)      |
| 投与中止に至った有害事象 | 0 (0)              | 20.4 (10)           | 19.6 (10)    |
| 投与中止に至った副作用  | 0 (0)              | 4.1 (2)             | 3.9 (2)      |

発現割合%（発現例数）、MedDRA/J ver. 22.0

機構は、PD 患者において保存期 CKD 患者及び HD 患者と比較して有害事象の発現状況に特段問題となる傾向は認められていないことを確認した。

### 7.R.2.4 長期投与時の安全性

機構は、国内第 III 試験 5 試験（19349 試験、19350 試験、19351 試験、19352 試験及び 19353 試験）の併合データ（5 試験併合データ）における発現時期別の有害事象の発現状況は表 73 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が増加する傾向がないことを確認した。

表 73 国内第 III 相試験 5 試験（19349 試験、19350 試験、19351 試験、19352 試験及び 19353 試験）併合データにおける本薬投与例の発現時期別の有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

|                     | 1～90 日     | 91～180 日   | 181～270 日  | 271～360 日  | 360 日超    | 全期間                   |
|---------------------|------------|------------|------------|------------|-----------|-----------------------|
| 例数                  | 393        | 349        | 309        | 252        | 226       | 393                   |
| 有害事象                | 70.7 (278) | 61.9 (216) | 61.8 (191) | 57.9 (146) | 14.2 (32) | 94.1 (370)            |
| 副作用                 | 6.1 (24)   | 2.9 (10)   | 2.3 (7)    | 1.2 (3)    | 0.9 (2)   | 10.7 (42)             |
| 死亡 <sup>a)</sup>    | 0.5 (2)    | 0 (0)      | 0.6 (2)    | 0.4 (1)    | 0 (0)     | 1.5 (6) <sup>b)</sup> |
| 重篤な有害事象             | 8.1 (32)   | 9.5 (33)   | 11.7 (36)  | 9.1 (23)   | 2.7 (6)   | 28.8 (113)            |
| 投与中止に至った有害事象        | 4.1 (16)   | 4.0 (14)   | 2.3 (7)    | 4.0 (10)   | 0 (0)     | 12.0 (47)             |
| 全期間に 5%以上に認められた有害事象 |            |            |            |            |           |                       |
| 上咽頭炎                | 16.8 (66)  | 12.9 (45)  | 7.4 (23)   | 6.0 (15)   | 0.4 (1)   | 38.2 (150)            |
| 下痢                  | 4.3 (17)   | 2.9 (10)   | 4.2 (13)   | 1.2 (3)    | 0 (0)     | 10.9 (43)             |
| 便秘                  | 3.8 (15)   | 2.0 (7)    | 2.3 (7)    | 2.4 (6)    | 0 (0)     | 9.2 (36)              |
| 慢性腎臓病               | 0.8 (3)    | 4.6 (16)   | 1.9 (6)    | 3.2 (8)    | 0.4 (1)   | 8.7 (34)              |
| 挫傷                  | 1.3 (5)    | 2.6 (9)    | 3.6 (11)   | 1.6 (4)    | 1.3 (3)   | 8.1 (32)              |
| 嘔吐                  | 3.6 (14)   | 0.6 (2)    | 1.9 (6)    | 1.6 (4)    | 0.4 (1)   | 6.9 (27)              |
| 背部痛                 | 2.0 (8)    | 1.4 (5)    | 2.9 (9)    | 1.2 (3)    | 0.4 (1)   | 6.6 (26)              |
| 関節痛                 | 1.5 (6)    | 2.3 (8)    | 1.3 (4)    | 1.6 (4)    | 0.4 (1)   | 5.9 (23)              |
| インフルエンザ             | 1.5 (6)    | 2.9 (10)   | 0.6 (2)    | 1.2 (3)    | 0 (0)     | 5.3 (21)              |
| 不眠症                 | 0.8 (3)    | 2.6 (9)    | 2.3 (7)    | 0.8 (2)    | 0 (0)     | 5.3 (21)              |

MedDRA/J ver.22.1、発現割合%（例数）

a) 治験薬投与下での死亡例。それ以外の死亡例は、19349 試験で 1 例（敗血症性ショック）、19350 試験で 1 例（心突然死）認められた。

b) 19349 試験の自殺既遂 1 例は発現時期が不明のため全期間にのみ含めた。

#### 7.R.2.5 本薬の注目すべき有害事象について

機構は、本薬の作用機序や臨床試験成績等に基づき、注目すべき有害事象として、心血管系事象、血栓塞栓症、高血圧、悪性腫瘍、網膜出血及び間質性肺疾患の発現状況について、7.R.2.5.1～6 のとおり検討した。

##### 7.R.2.5.1 心血管系事象

申請者は、心血管系事象について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験では、MACE（Major Adverse Cardiovascular Events）を心血管死又は原因不明の死亡、心筋梗塞、不安定狭心症、虚血性脳卒中（虚血性脳卒中又は梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中）、肺血栓塞栓症、急性下肢虚血と定義した。定義した MACE の該当性等は独立した医学専門家より構成した中央判定委員により評価され、MACE の定義に該当した事象の発現状況を検討した。

5 試験併合データにおける本薬投与例並びに DA を対照とした国内第 III 相試験 3 試験（19349 試験、19350 試験及び 19352 試験）の併合データ（実薬対照 3 試験併合データ）における本薬群及び DA 群の MACE の発現割合は表 74 のとおりであった。

表 74 MACE の発現状況（投与 52 週まで、安全性解析対象集団）

|                    | 5 試験併合           | 実薬対照 3 試験併合    |                 |
|--------------------|------------------|----------------|-----------------|
|                    | 本薬投与例<br>(393 例) | 本薬群<br>(317 例) | DA 群<br>(237 例) |
| 全体                 | 3.8 (15)         | 4.4 (14)       | 1.3 (3)         |
| 心血管死               | 0.8 (3)          | 0.9 (3)        | 0.4 (1)         |
| 原因不明の死亡            | 0.8 (3)          | 0.9 (3)        | 0 (0)           |
| 心筋梗塞               | 1.0 (4)          | 1.3 (4)        | 0 (0)           |
| 虚血性脳卒中             | 1.3 (5)          | 1.3 (4)        | 0.8 (2)         |
| 梗塞後の出血性変化を伴う虚血性脳卒中 | 0.3 (1)          | 0.3 (1)        | 0 (0)           |

発現割合%（発現例数）

発現した MACE は重篤な事象が殆どであった（5 試験併合データの 15 例中 13 例、実薬対照 3 試験併合データの本薬群 14 例中 12 例、DA 群 3 例中 2 例が重篤）。

5 試験併合データで MACE を発現した 15 例中 1 例（虚血性脳卒中）は副作用とされ、重篤であったが転帰は軽快であった。

実薬対照 3 試験併合データでは、本薬群で MACE を発現した 14 例で副作用とされた事象は認められなかった。DA 群で MACE を発現した 3 例中 2 例（心血管死 1 例、虚血性脳卒中 1 例）は副作用とされ、いずれも重篤で、転帰は死亡及び回復（後遺症あり）であった。実薬対照 3 試験併合データの本薬群では DA 群よりも MACE の発現割合が高く、特に、19349 試験において、本薬群で DA 群よりも MACE の発現割合が高い傾向（本薬群 7.3%〈6/82 例〉、DA 群 0%〈0/79 例〉）が認められた。しかしながら、表 75 のとおり、ベースラインの糖尿病性腎症の合併割合、収縮期血圧及び CRP 値は本薬群で DA 群よりも高く、eGFR 値は本薬群で DA 群よりも低い傾向が認められたことから、MACE のリスクが高い患者が、本薬群に DA 群よりも多く組み入れられたことが試験成績に影響した可能性が考えられた。

表 75 MACE の主なリスク因子に関するベースラインの患者背景の比較（19349 試験、安全性解析対象集団）

|                                             | 本薬群 (82 例) | DA 群 (79 例) |
|---------------------------------------------|------------|-------------|
| 糖尿病性腎症の合併割合（%〈例数〉）                          | 41.5 (34)  | 26.6 (21)   |
| 収縮期血圧 (mmHg)（平均値±標準偏差）                      | 138.2±17.0 | 132.8±15.3  |
| eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )（平均値±標準偏差） | 19.0±8.5   | 22.2±12.0   |
| CRP (mg/dL)（平均値±標準偏差）                       | 0.32±0.63  | 0.15±0.24   |

以上より、現時点で本薬が DA と比較して心血管イベントの発現が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

実薬対照 3 試験併合データの本薬群における MACE の発現割合は DA 群よりも高い傾向が認められたものの、患者背景の偏りが影響した可能性があるとの申請者の説明は理解可能であり、現時点で得られている臨床試験成績からは、本薬において DA よりも心血管系事象の発現リスクが明らかに高いと判断できるような情報は得られていないことを確認した。しかし、本薬の赤血球造血作用に起因する血栓塞栓症の発現リスク等も考慮して、心血管系事象の発現状況については、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.5.2 血栓塞栓症

申請者は、血栓塞栓症について、以下のように説明している。

血栓塞栓関連事象として、MedDRA 標準検索式で「塞栓および血栓」に分類される事象の発現状況を検討した。

5 試験併合データ及び実薬対照 3 試験併合データにおける、血栓塞栓関連事象の発現状況は表 76 のとおりであり、実薬対照 3 試験併合データでは本薬群で DA 群と比較して発現割合が高い傾向が認められた。本薬投与例では重篤なラクナ梗塞 1 例が副作用とされたが、転帰は軽快であった。当該事象の発現には、患者の喫煙歴や、高血圧、脂質異常症等の合併が関連していると考えられた。実薬対照 3 試験併合データの DA 群では、脳梗塞 1 例が副作用とされた。

表 76 血栓塞栓関連事象の発現状況（安全性解析対象集団）

|           | 5 試験併合           |             | 実薬対照 3 試験併合    |             |                 |             |
|-----------|------------------|-------------|----------------|-------------|-----------------|-------------|
|           | 本薬投与例<br>(393 例) |             | 本薬群<br>(317 例) |             | DA 群<br>(237 例) |             |
|           | 有害事象             | 重篤な<br>有害事象 | 有害事象           | 重篤な<br>有害事象 | 有害事象            | 重篤な<br>有害事象 |
| 全体        | 7.6 (30)         | 5.1 (20)    | 8.2 (26)       | 5.0 (16)    | 5.1 (12)        | 3.0 (7)     |
| シャント閉塞    | 2.8 (11)         | 2.0 (8)     | 2.8 (9)        | 1.9 (6)     | 0.8 (2)         | 0.4 (1)     |
| 脳梗塞       | 1.3 (5)          | 0.8 (3)     | 1.6 (5)        | 0.9 (3)     | 1.3 (3)         | 0.4 (1)     |
| 末梢動脈閉塞性疾患 | 0.8 (3)          | 0 (0)       | 0.9 (3)        | 0 (0)       | 0.8 (2)         | 0.8 (2)     |
| 急性心筋梗塞    | 0.8 (3)          | 0.8 (3)     | 0.9 (3)        | 0.9 (3)     | 0 (0)           | 0 (0)       |
| 外科的血管シャント | 0.8 (3)          | 0.8 (3)     | 0.6 (2)        | 0.6 (2)     | 0.8 (2)         | 0.8 (2)     |
| ラクナ梗塞     | 0.8 (3)          | 0.3 (1)     | 0.6 (2)        | 0 (0)       | 0 (0)           | 0 (0)       |
| 心筋梗塞      | 0.5 (2)          | 0.5 (2)     | 0.6 (2)        | 0.6 (2)     | 0 (0)           | 0 (0)       |
| 深部静脈血栓症   | 0.5 (2)          | 0 (0)       | 0.6 (2)        | 0 (0)       | 0 (0)           | 0 (0)       |
| 播種性血管内凝固  | 0.3 (1)          | 0.3 (1)     | 0.3 (1)        | 0.3 (1)     | 0 (0)           | 0 (0)       |
| 網膜静脈閉塞    | 0.3 (1)          | 0 (0)       | 0.3 (1)        | 0 (0)       | 0 (0)           | 0 (0)       |
| シャント血栓症   | 0.3 (1)          | 0 (0)       | 0.3 (1)        | 0 (0)       | 0 (0)           | 0 (0)       |
| 鎖骨下静脈血栓症  | 0.3 (1)          | 0.3 (1)     | 0 (0)          | 0 (0)       | 0 (0)           | 0 (0)       |
| 一過性脳虚血発作  | 0 (0)            | 0 (0)       | 0 (0)          | 0 (0)       | 0.8 (2)         | 0.4 (1)     |
| 血栓性微小血管症  | 0 (0)            | 0 (0)       | 0 (0)          | 0 (0)       | 0.4 (1)         | 0 (0)       |

発現割合%（発現例数）

19349 試験、19350 試験、19352 試験、19353 試験：MedDRA/J ver.22.0、19351 試験：MedDRA/J ver. 21.1

以上の臨床試験成績、及び既承認の HIF-PH 阻害薬の添付文書では血栓塞栓症について警告の項で注意喚起が行われていることを踏まえ、本薬でも同様に警告の項で注意喚起を行うこととする。

機構は、既承認の HIF-PH 阻害薬と同様に、血栓塞栓症について本薬の添付文書の警告の項で注意喚起するとの申請者の対応は適切と考える。また、製造販売後調査等において血栓塞栓症の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.5.3 高血圧症

申請者は、高血圧症について、以下のように説明している。

高血圧関連事象として、MedDRA 標準検索式で「高血圧（狭域）」に分類される事象の発現状況を検討した。

5 試験併合データでは、高血圧関連事象は 6.4%（25/393 例）に認められた。実薬対照 3 試験併合データでは、高血圧関連事象は本薬群 6.3%（20/317 例）、DA 群 5.9%（14/237 例）に認められ、本薬群と DA 群とで発現割合に大きな違いはなかった。いずれの事象も軽度又は中等度であった。本薬投与例の高血圧及び血圧上昇各 1 例は副作用とされた。

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

機構は、実薬対照 3 試験併合データの本薬群における高血圧関連事象の発現割合は DA 群と同程度であり、いずれの事象も軽度又は中等度であったことから、本薬では高血圧関連事象が DA を超える臨床上の問題となる可能性は低いと考える。ただし、ESA の添付文書において、血圧上昇に関する注意喚起をしていること等から、本薬でも ESA と同様に添付文書において注意喚起をするとともに、製造販売後調査等において高血圧関連事象の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.5.4 悪性腫瘍

申請者は、悪性腫瘍について、以下のように説明している。

MedDRA 標準検索式で「悪性腫瘍」に分類される事象の発現状況を検討した。

5 試験併合データでは、悪性腫瘍は 2.8% (11/393 例) に認められ、その内訳は胃癌、腎癌各 2 例、乳癌、胃癌第 0 期、遠隔転移を伴う胃癌、食道腺癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌各 1 例であった。実薬対照 3 試験併合データでは、悪性腫瘍は本薬群 2.5% (8/317 例：胃癌、腎癌各 2 例、乳癌、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌各 1 例)、DA 群 0.8% (2/237 例：結腸癌、肝細胞癌各 1 例) に認められ、本薬群では DA 群より発現割合が高い傾向であったが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

以上より、本薬の臨床使用時に悪性腫瘍が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、現時点では悪性腫瘍の発現リスクが本薬で DA と比較して明らかに増加する傾向は認められていないことを確認した。ただし、臨床試験では悪性腫瘍を合併する患者は除外されていたこと、本薬は HIF 経路の活性化を介して血管新生を亢進することにより、腫瘍増殖を促進する可能性は否定できないことから、添付文書において注意喚起を行うとともに、製造販売後調査等において悪性腫瘍の発現状況を引き続き情報収集する必要があると考える。

#### 7.R.2.5.5 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ている。

網膜出血関連事象として、「網膜出血」及び「眼出血」の発現状況を検討した。

5 試験併合データでは、網膜出血関連事象は 2.5% (10/393 例) に認められた。実薬対照 3 試験併合データでは、網膜出血関連事象は本薬群 1.9% (6/317 例)、DA 群 1.3% (3/237 例) に認められ、本薬群と DA 群とで発現割合に大きな違いはなく、いずれの事象も軽度であった。本薬投与例の網膜出血 2 例及び眼出血 1 例は副作用とされた。

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

機構は、現時点では本薬の網膜出血の発現状況に特段問題は認められていないことを確認した。ただし、本薬は HIF 経路の活性化を介して血管新生を促進する可能性があることから、臨床試験では除外されていた網膜出血を発現するリスクの高い患者（増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者）に対しては特に注意して投与するよう添付文書で注意喚起をするとともに、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する必要があると考える。

#### 7.R.2.5.6 間質性肺疾患

申請者は、間質性肺疾患について、以下のように説明している。

ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者を対象とした 19349 試験において、重篤な副作用として間質性肺疾患が 2 例（転帰：死亡 1 例、軽快 1 例）認められた。死亡例では長期にわたる肝硬変の合併や併発した播種性血管内凝固症候群及び脳梗塞が患者転帰に影響した可能性が考えられた。また、もう 1 例については間質性肺疾患の代表的な血清バイオマーカーである KL-6 の上昇は認められず、抗生物質投与により軽快したことから感染性の可能性も考えられた。現時点では、本薬と間質性肺疾患との因果関係は十分に示されていないと考える。

機構は、間質性肺疾患の 2 例について、本薬との因果関係が否定されなかったこと、1 例は死亡に至ったこと等を踏まえ、添付文書で注意喚起をするとともに、製造販売後調査等において発現状況を情報収集することが必要と考える。

### 7.R.3 効能・効果及び臨床的位置付けについて

申請者は、本薬の投与対象及び臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

国内第 III 相試験の結果、保存期 CKD 患者及び HD 患者に対する本薬の有効性は示され、PD 患者においても本薬の有効性が期待できると考えた(7.R.1 参照)。また、本薬の安全性は許容可能であった(7.R.2 参照)。したがって、本薬の申請効能・効果を「腎性貧血」と設定した。

本薬の臨床的位置付けについて、現在、保存期 CKD 患者、HD 患者及び PD 患者における腎性貧血治療には ESA（静脈内又は皮下投与）が標準的に使用されているが、本薬は ESA とは異なる作用機序及び投与経路を有することから、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 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 患者及び HD 患者に対する本薬の有効性は示され、PD 患者においても本薬の有効性が期待できること（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であること（7.R.2 参照）から、本薬の効能・効果を「腎性貧血」とすることは妥当である。本薬は ESA と同様に腎性貧血に対する治療選択肢の一つとなる。なお、本薬と既承認の HIF-PH 阻害作用を有する経口製剤との使い分けについては、これらの薬剤との比較試験が実施されていないため現時点では明らかではない。今後、臨床使用経験が増えることにより情報が集積されていくものと期待する。

### 7.R.4 用法・用量について

#### 7.R.4.1 開始用量について

##### 7.R.4.1.1 保存期 CKD 患者

##### 7.R.4.1.1.1 ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者

申請者は、ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者における本薬の開始用量について、以下のように説明している。

ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（15141 試験）の結果、本薬の用量に応じて Hb 値の上昇が認められた。投与回数（QD と BID）の違いにより、平均 Hb 値の変化量に差異は認められなかった（表 28）。また、投与開始 8 週後までに、Hb 値に関する中止基準とした 2 週間

で 1.0 g/dL を超える Hb 値の上昇が認められた被験者の割合は、25 mg OD 群 0% (0/19 例)、50 mg OD 群 33.3% (7/21 例)、75 mg OD 群 27.3% (6/22 例)、25 mg BID 群 21.1% (4/19 例)、50 mg BID 群 35% (7/20 例) であった。以上の結果等を踏まえ、ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (19349 試験) の開始用量は 25 mg とし、用法は QD とした。

19349 試験において、投与 8 週までの初回用量変更時における Hb 値のベースラインからの上昇速度の平均値は、本薬群及び DA 群でそれぞれ 0.086 及び 0.235 g/dL/週であり、本薬群では DA 群より Hb 値が緩やかに上昇した。ベースラインから投与 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超となった被験者の割合は、本薬群 0% (0/81 例)、DA 群 2.6% (2/78 例) であった。投与 52 週までの平均 Hb 値は、本薬群は投与 12 週、DA 群は投与 8 週以降、目標範囲内 (11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満) で維持された (図 2)。安全性について、投与開始初期 (90 日後まで) の安全性に問題は認められなかった。

以上より、ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者における本薬の開始用量を 25 mg QD とすることは妥当と考えた。

機構は、ESA 前治療なしの保存期 CKD 患者を対象とした 19349 試験の結果から、ESA 前治療なしの保存期 CKD における開始用量を 25 mg QD とすることは受入れ可能と考える。

#### 7.R.4.1.1.2 ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者

申請者は、ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者における本薬の開始用量について、以下のように説明している。

ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験 (15261 試験) の結果、ベースラインから投与 13~16 週までの平均 Hb 値の変化量は、25 mg 群及び 50 mg 群では DA 群と同程度であったが、75 mg 群では DA 群と比較し大きかった (表 31)。また、15261 試験における前治療の DA の投与量別の部分集団解析では、試験期間を通して Hb 値が目標範囲 (10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下) に維持される割合が高い傾向にあったのは、前治療の DA が 0.1 µg/kg/週以下の場合は 25 mg 群、前治療の DA が 0.1 µg/kg/週超の場合は 50 mg 群であった。これらの結果を踏まえ、本薬の開始用量は、前治療の DA の用量が 0.1 µg/kg/週以下の場合は 25 mg QD、0.1 µg/kg/週超の場合は 50 mg QD が適切と考えた。なお、国内における既承認の ESA は固定用量で用いられているため、臨床現場での利便性を考慮し、体重換算用量 (µg/kg/週) を固定用量 (µg/週) に換算した上で前治療の ESA 投与量別に開始用量を設定した。以上より、ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者を対象とした国内第 III 相試験 (19350 試験) における本薬の開始用量は、前治療の ESA 投与量に応じて (表 43)、25 又は 50 mg QD と設定した。

19350 試験において、ベースラインから投与 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超となった被験者の割合は、本薬群 0% (0/81 例)、DA 群 2.4% (2/82 例) であった。投与 52 週までの平均 Hb 値は、両群ともに試験期間を通じて目標範囲内 (11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満) で推移した (図 1)。安全性について、投与開始初期 (90 日後まで) の安全性に問題は認められなかった。

以上より、19350 試験において設定した本薬の開始用量は、切替え初期に急激な Hb 値上昇を示すことなく、患者の Hb 値に応じて用量調節することで切替え維持効果がみられる適切な開始用量であると考え、ESA 治療中の保存期 CKD 患者における本薬の開始用量を前治療の ESA 投与量に応じて 25 又は 50 mg QD とすることは妥当と考えた。

機構は、ESA 前治療ありの保存期 CKD 患者を対象とした 19350 試験の結果から、ESA 前治療ありの保存期 CKD における開始用量を 25 又は 50 mg QD とすることは受入れ可能と考える。ただし、本薬投与開始後は、Hb 値の推移を十分に確認し、適宜用量を調節することを添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.1.2 HD 患者

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

ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした国際共同第 II 相試験（16208 試験）の結果、投与 13～16 週の平均 Hb 値は、25 mg 群及び 50 mg 群では目標範囲をやや下回ったものの、75 mg 群、150 mg 群及び rHuEPO 群では目標範囲内に維持された。また、国際共同第 II 相試験（15141 試験、15261 試験及び 16208 試験）の成績を基に作成した母集団薬物動態／薬力学モデルを用いたシミュレーションの結果、切替え前の rHuEPO の用量が 150 IU/kg/週以下の場合には 75 mg QD、150 IU/kg/週以上の場合には 75 又は 150 mg QD を本薬の開始用量とすることが適切であることが示唆された。一方、16208 試験の 150 mg 群において、Hb 値が目標範囲（10.0 g/dL 以上 11.0 g/dL 以下）を超えた被験者の割合は 10.5～34.8%で推移し、75 mg 群（7.5～25.0%）と比較して高く、また、用量調節期以降に増量よりも減量されることが多かった。投与期間中に Hb 値が 13.0 g/dL 超となった被験者の割合は、75 mg 群及び 150 mg 群でそれぞれ 11.4%（5/44 例）及び 13.8%（4/29 例）、2 週間で 1.0 g/dL 超の Hb 値上昇が認められた被験者の割合は、それぞれ 6.8%（3/44 例）及び 13.8%（4/29 例）であり、いずれも 150 mg 群でやや高い傾向であった。また、ESA 前治療ありの HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（19352 試験）において本薬の開始用量を 150 mg と設定した場合、1 段階の増量によって、予定されている最高用量である 200 mg に達することも踏まえ、過剰な Hb 上昇を伴わず、より安全に開始できる用量として、75 mg QD を 19352 試験の開始用量として設定した。

ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした用量設定試験は実施しなかったが、ESA 前治療ありの HD 患者と患者背景が類似すると考え、16208 試験を基に、ESA 前治療なしの HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（19351 試験）の開始用量を 75 mg QD と設定した。

19352 試験において、ベースラインから投与 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超であった被験者の割合は、本薬群及び DA 群でそれぞれ 2.0%（3/149 例）及び DA 群で 0%（0/72 例）であり、投与初期に急激な上昇を示す被験者はほとんど認められなかった。本薬群の平均 Hb 値は投与開始 6 週後まで低下する傾向が認められたが、両群ともに投与 52 週までの平均 Hb 値は目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）で維持された（図 3）。安全性について、投与開始初期（90 日後まで）の安全性に問題は認められなかった。

19351 試験において、ベースラインから投与 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週超となった被験者の割合は 4.5%（1/22 例）であり、投与初期に急激な上昇を示す患者はほとんど認められなかった。投与 24 週までの平均 Hb 値は、投与 12 週以降、目標範囲内（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満）で推移した（図 4）。安全性について、投与開始初期（90 日後まで）の安全性に問題は認められなかった。

以上より、HD 患者における本薬の開始用量を ESA 前治療の有無にかかわらず 75 mg QD とすることは妥当と考えた。

機構は、HD 患者を対象とした国内第 III 相試験（19351 試験及び 19352 試験）の結果から、HD 患者における本薬の開始用量を、ESA 前治療の有無にかかわらず 75 mg QD とすることは受入れ可能と考える。ただし、本薬投与開始後は、Hb 値の推移を十分に確認し、適宜用量を調節することを添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.1.3 PD 患者

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

PD 患者と HD 患者は腎機能及び薬物動態の観点で類似していると考え、PD 患者を対象とした国内第 III 相試験（19353 試験）の開始用量は、HD 患者と同様に、75 mg QD と設定した。

19353 試験において、ESA 前治療ありの PD 患者は 49 例であり、ベースラインから投与 4 週までの Hb 値の上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者はなかった。ESA 前治療なしの患者は 2 例であり、投与 8 週までの初回用量変更時の Hb 値のベースラインからの上昇速度は、それぞれ -0.43 及び 0.50 g/dL/週であった。平均 Hb 値は、投与 12 週以降は投与 36 週まで目標範囲内（11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満）で推移した（図 5）。安全性について、投与開始初期（90 日後まで）の安全性に問題は認められなかった。

以上より、PD 患者における本薬の開始用量を ESA 前治療の有無にかかわらず 75 mg QD とすることは妥当と考えた。

機構は、PD 患者を対象とした 19353 試験の結果から、PD 患者における開始用量を ESA 前治療の有無にかかわらず 75 mg QD とすることは受入れ可能と考える。ただし、本薬投与開始後は、Hb 値の推移を十分に確認し、適宜用量を調節することを添付文書等で注意喚起する必要があると考える。

#### 7.R.4.2 維持用量及び用量調節方法について

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

国内第 III 相試験（19349 試験、19350 試験、19351 試験、19352 試験及び 19353 試験）では、Hb 値が目標範囲内に維持されるよう、本薬を 5～200 mg/日の範囲で Hb 値に応じて調節した。なお、国内第 III 相試験における Hb 値の管理目標値は、一般社団法人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 年版を参考に、保存期 CKD 患者及び PD 患者では 11.0 g/dL 以上 13.0 g/dL 未満、HD 患者では 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 未満と設定した。

いずれの試験においても、本薬を 5～200 mg/日の範囲で Hb 値に応じて調節することにより、Hb 値が概ね目標範囲内に維持された（7.R.1 参照）。

国内第 III 相試験における本薬の平均投与量は表 77 のとおりであった。なお、いずれの試験においても投与量は 5～200 mg/日の範囲で広く分布していた。

表 77 国内第 III 相試験における本薬の平均投与量（FAS）

| 対象患者       | 試験       | 投与期間  | 例数  | 各来院時の平均投与量（mg/日） |
|------------|----------|-------|-----|------------------|
| 保存期<br>CKD | 19349 試験 | 52 週間 | 82  | 24.69～59.90      |
|            | 19350 試験 | 52 週間 | 82  | 37.29～61.92      |
| HD         | 19351 試験 | 24 週間 | 25  | 70.83～100.00     |
|            | 19352 試験 | 52 週間 | 153 | 68.83～89.00      |
| PD         | 19353 試験 | 36 週間 | 51  | 74.51～119.77     |

機構は、本薬を1日5～200 mgの範囲でHb値に応じて調節することは差し支えないと考える。ただし、国内第III相試験における用量調節方法（用量調節は1段階ずつ行うこと等）については、添付文書等において注意喚起することが適切と考える。

#### 7.R.4.3 投与タイミングについて

申請者は、本薬の投与タイミングについて、以下のように説明している。

日本人健康成人を対象とした19405試験において食事の影響を検討した結果、絶食下投与時と比較して高カロリー・高脂肪食摂取後のAUC及びC<sub>max</sub>は低下し、t<sub>max</sub>は遅延した（6.1.1参照）。国内第III相試験（19349試験、19350試験、19351試験、19352試験及び19353試験）では食後投与と規定したが、国内第III相試験データを用いた母集団薬物動態／薬力学解析を実施し、バイオアベイラビリティの変動とHb値の経時的推移を検討したところ、この曝露量の変動はHb値に大きな影響を及ぼさないと推定されたこと等から、用法に食事条件に関する投与タイミングの規定は設けないこととした。

機構は、19405試験において食事の影響が認められ、食後投与と比較して空腹時投与では曝露量が上昇すること、本薬の曝露量の変動がHb値にどの程度の影響を及ぼすかが明確でないこと、また、本薬の国内第III相試験では、食後投与が規定された上で有効性及び安全性の評価がなされていることから、用法・用量において、食後に投与する旨を規定することが適切と考える。

#### 7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表78のような特定使用成績調査を計画している。

表78 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  | 1,500例（保存期CKD患者750例、HD患者及びPD患者750例）（解析対象症例として）                              |
| 観察期間   | 2年間                                                                         |
| 主な調査項目 | 患者背景（透析状況、原疾患、腎性貧血に対する治療歴、合併症、既往歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、有害事象 |

機構は、7.R.2における検討を踏まえ、製造販売後において、以下の点について情報収集する必要があると考える。

・心血管系事象、血栓塞栓症、高血圧、悪性腫瘍、網膜出血及び間質性肺疾患の発現状況

### 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 5.3.5.1.6、CTD 5.3.5.1.7、CTD 5.3.5.1.8、CTD 5.3.5.1.9、CTD 5.3.5.1.10、CTD 5.3.5.1.11、

CTD 5.3.5.2.1、CTD 5.3.5.2.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の腎性貧血に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は腎性貧血に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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

以上

## 審査報告 (2)

令和 2 年 11 月 17 日

### 申請品目

[販 売 名]                    マスーレッド錠 5 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 75 mg  
[一 般 名]                    モリデュスタットナトリウム  
[申 請 者]                    バイエル薬品株式会社  
[申請年月日]                令和 2 年 2 月 26 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性について

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

- 臨床試験成績からは、以下のような懸念があると考えるが、本薬の有効性は期待できる。
  - 19349 試験、19350 試験及び 19352 試験において、本薬群の DA 群に対する非劣性が示されている。しかし、19349 試験及び 19352 試験においては、DA 群と比べて本薬群で中止例が多いことが、有効性の結果にバイアスをもたらしている可能性があること。また、Hb 値が目標範囲内であった被験者の割合が DA 群と比べて本薬群で低い傾向があったこと (表 63 及び 66)。
  - 19351 試験及び 19353 試験において、中止例を含めたノンレスポnderの割合が高かったこと。
  - 各試験において中止又はノンレスポnderとなった被験者について、原因等の特定が不十分であること。

機構は、以下のように考える。

専門委員の指摘のとおり、19349 試験及び 19352 試験において、DA 群と比べて本薬群で中止例が多いことが有効性の結果にバイアスをもたらしている可能性は否定できないが、以下の結果から、本薬について一定の有効性が示されたと判断した。

- いずれの試験においても、FAS を対象とした主解析において、主要評価項目について本薬群は DA 群に対する非劣性が示され、PPS を対象とした解析においても同様の結果であったこと

- 有効性評価期間中に Hb 値が目標範囲内であった被験者の割合（分母は中止例を含む割付け時の被験者数）は、19349 試験では本薬群 68.3%（56/82 例）及び DA 群 85.0%（68/80 例）、19352 試験では本薬群 65.4%（100/153 例）及び DA 群 78.9%（60/76 例）であり、本薬群では DA 群より低い傾向であったものの、いずれの試験においても評価期間中の平均 Hb 値は目標範囲内であったこと

ただし、専門委員の意見を踏まえ、Hb 値が目標範囲内であった被験者の割合が DA 群と比べて本薬群で低い傾向があることについては、添付文書等で情報提供することが適切と判断した。また、19351 試験及び 19353 試験について、中止例を含めたノンレスポnderの割合が高かったことに留意する必要があるものの、いずれの試験においても本薬の投与により平均 Hb は上昇し、投与 12 週以降は目標範囲内に維持されたことから、本薬の有効性は期待できる。現時点では、本薬に対しノンレスポnderとなる被験者の特徴は明らかではないことから、製造販売後調査において、有効性に関する情報も収集し、有効性と患者背景との関連について検討することが適切と判断した。

## 1.2 安全性について

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

## 1.3 効能・効果及び用法・用量について

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

- 5 試験併合データにおいて、高い用量を投与している場合に有害事象の発現割合が高い傾向があること（有害事象発現までの最高投与量が 15 mg 超 75 mg 以下の場合：75.3%〈296/393 例〉、75 mg 超の場合：90.8%〈168/185 例〉）に留意が必要と考える。

機構は、本薬の効能・効果は承認申請どおり「腎性貧血」とし、効能・効果に関連する注意の項において、投与開始時の Hb 値の目安を注意喚起することが適切であると判断した。用法・用量については、5 試験併合データにおいて、高い用量を投与している場合に有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、副作用の発現割合が高くなる傾向は認められず（副作用発現までの最高投与量が 15 mg 超 75 mg 以下の場合：8.1%〈32/393 例〉、75 mg 超の場合：6.5%〈12/185 例〉）、特定の事象の発現割合が明らかに高くなる傾向は認められなかった。したがって、最高用量を 200 mg と設定した場合の安全性は許容可能と判断した。以上より、用法・用量を以下のとおり記載整備し、用法・用量に関連する注意の項において、用量調節に係る注意喚起を記載することが適切と判断した。

### 【効能・効果】

腎性貧血

<効能・効果に関連する注意>

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

## 【用法・用量】

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg 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、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25 mg 又は 50 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg とする。

〈透析患者〉

通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 75 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg とする。

## ＜用法・用量に関連する注意＞

- 保存期慢性腎臓病患者で、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。

| 本剤<br>(mg) | ダルベポエチン アルファ (μg) |          | エポエチン ベー<br>タ ペゴル (μg) | エポエチン アルファ又はベータ<br>(IU) |          |
|------------|-------------------|----------|------------------------|-------------------------|----------|
|            | 2 週に 1 回          | 4 週に 1 回 | 4 週に 1 回               | 週に 1 回                  | 2 週に 1 回 |
| 25         | 15 以下             | 30 以下    | 25 以下                  | 1500 以下                 | 3000 以下  |
| 50         | 15 超              | 30 超     | 25 超                   | 1500 超                  | 3000 超   |

- 投与量調節

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

| 段階        | 1    | 2       | 3     | 4     | 5     | 6      | 7      | 8      |
|-----------|------|---------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 本剤<br>投与量 | 5 mg | 12.5 mg | 25 mg | 50 mg | 75 mg | 100 mg | 150 mg | 200 mg |

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、本剤投与開始 4 週後は〔4 週時投与量増減表〕を、それ以降は〔投与量増減表〕を参考に投与量を増減すること。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合、〔投与量増減表〕を参考に投与量を増減すること。  
なお、増量は原則として 4 週間以上の間隔をあけて行うこと。休薬した場合は、1 段階低い用量で投与を再開すること。

[4 週時投与量増減表（赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合）]

| 4 週間の Hb 値上昇            | Hb 値                   |              | 用量調節    |
|-------------------------|------------------------|--------------|---------|
|                         | 保存期慢性腎臓病患者<br>及び腹膜透析患者 | 血液透析患者       |         |
| 0.5 g/dL 未満             | 10.5 g/dL 未満           | 9.5 g/dL 未満  | 1 段階増量  |
|                         | 10.5 g/dL 以上           | 9.5 g/dL 以上  | 同じ用量を維持 |
| 0.5 g/dL 以上 1.0 g/dL 未満 | すべての値                  |              |         |
| 1.0 g/dL 以上 2.0 g/dL 以下 | 11.0 g/dL 以下           | 10.0 g/dL 以下 | 1 段階減量  |
|                         | 11.0 g/dL 超            | 10.0 g/dL 超  |         |
| 2.0 g/dL 超              | すべての値                  |              |         |

[投与量増減表]

| 用量調節 |                        | 1 段階増量       | 同じ用量を維持 <sup>注 1)</sup>      | 1 段階減量                       | 休薬 <sup>注 2)</sup> |
|------|------------------------|--------------|------------------------------|------------------------------|--------------------|
| Hb 値 | 保存期慢性腎臓病患者<br>及び腹膜透析患者 | 11.0 g/dL 未満 | 11.0 g/dL 以上<br>12.5 g/dL 未満 | 12.5 g/dL 以上<br>13.0 g/dL 未満 | 13.0 g/dL 以上       |
|      | 血液透析患者                 | 10.0 g/dL 未満 | 10.0 g/dL 以上<br>12.0 g/dL 未満 | 12.0 g/dL 以上<br>13.0 g/dL 未満 |                    |

注 1) 血栓塞栓症（心筋梗塞、肺血栓塞栓症、出血性脳卒中を除く脳卒中、及び急性下肢虚血）の既往のある患者では、Hb 値が 12 g/dL を超えた場合、投与量を 1 段階減量してもよい。

注 2) 休薬後の再開の目安は、Hb 値が保存期慢性腎臓病患者及び腹膜透析患者で 12.5 g/dL 未満、血液透析患者で 12.0 g/dL 未満になった時点とする。

#### 1.4 医薬品リスク管理計画（案）について

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

- 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。製造販売後調査等において、常染色体優性多発性嚢胞腎患者における病態の進行について製造販売後調査で情報収集することが適切と考える。
- 急速な Hb 値の上昇が認められる等、リスクの高い患者の患者背景を検討する必要がある。

機構は、上記の意見も踏まえ、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 79 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 80 及び 81 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 79 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項                                                                |                                                                                                                                                             |                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 重要な特定されたリスク                                                            | 重要な潜在的リスク                                                                                                                                                   | 重要な不足情報                                                 |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・血栓塞栓症</li> <li>・高血圧</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・心血管系事象（血栓塞栓症を除く）</li> <li>・悪性腫瘍</li> <li>・網膜出血</li> <li>・間質性肺疾患</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 80 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

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

表 81 特定使用成績調査計画の骨子（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                                                                      |
| 観察期間   | 2 年間                                                                        |
| 予定症例数  | 1,500 例（保存期 CKD 患者 750 例、HD 患者及び PD 患者 750 例）（解析対象症例として）                    |
| 主な調査項目 | 患者背景（透析状況、原疾患、腎性貧血に対する治療歴、合併症、既往歴等）、本薬の投与状況、併用薬剤、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、有害事象 |

## 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、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

腎性貧血

### [用法・用量]

〈保存期慢性腎臓病患者〉

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg 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、成人にはモリデュスタットとして 1 回 25 mg 又は 50 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg とする。

〈透析患者〉

通常、成人にはモリデュスタットとして 1 回 75 mg を開始用量とし、1 日 1 回食後に経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 200 mg とする。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

| 略語               | 英語                                                                                                 | 日本語                                                      |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 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                                                     | 濃度－時間曲線下面積                                               |
| BCRP             | Breast cancer resistance protein                                                                   | 乳癌耐性タンパク質                                                |
| BID              | Twice daily                                                                                        | 1 日 2 回                                                  |
| BSEP             | Bile salt export pump                                                                              | 胆汁酸塩排出ポンプ                                                |
| <sup>14</sup> C  | Carbon-14                                                                                          | 炭素の放射性同位体                                                |
| 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                                                    |
| C <sub>max</sub> | Maximum concentration                                                                              | 最高血漿中濃度                                                  |
| CQA              | Critical quality attribute                                                                         | 重要品質特性                                                   |
| CYP              | Cytochrome P450                                                                                    | シトクロム P450                                               |
| DA               | Darbepoetin alfa (genetical recombination)                                                         | ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）                                     |
| DMSO             | Dimethyl sulfoxide                                                                                 | ジメチルスルホキシド                                               |
| EC <sub>50</sub> | Half maximal effective concentration                                                               | 50%有効濃度                                                  |
| eGFR             | Estimated glomerular filtration rate                                                               | 推算糸球体ろ過量                                                 |
| EPO              | Erythropoietin                                                                                     | エリスロポエチン                                                 |
| ESA              | Erythropoiesis stimulating agent                                                                   | 赤血球造血刺激因子製剤                                              |
| FAS              | Full analysis set                                                                                  | 最大解析対象集団                                                 |
| GC               | Gas chromatography                                                                                 | ガスクロマトグラフィー                                              |
| GGT              | Gamma-glutamyl transpeptidase                                                                      | γ-グルタミルトランスペプチターゼ                                        |
| GLDH             | Glutamate dehydrogenase                                                                            | グルタミン酸脱水素酵素                                              |
| Hb               | Hemoglobin                                                                                         | ヘモグロビン                                                   |
| HD               | Hemodialysis                                                                                       | 血液透析                                                     |
| HDF              | Hemodiafiltration                                                                                  | 血液ろ過透析                                                   |
| HEK293 細胞        | Human embryonic kidney cell line 293                                                               | ヒト胎児腎細胞由来細胞株 293 細胞                                      |
| hERG             | Human ether-a-go-go related gene                                                                   | ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子                                   |
| HIF              | Hypoxia inducible factor                                                                           | 低酸素誘導因子                                                  |
| IC <sub>50</sub> | Half maximal inhibitory concentration                                                              | 50%阻害濃度                                                  |
| ICH              | International Council for Harmonisation of Technical Requirements of Pharmaceuticals for Human Use | 医薬品規制調和国際会議                                              |
| ICH Q1E ガイドライン   | —                                                                                                  | 「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号） |
| IR               | Infrared absorption spectrum                                                                       | 赤外吸収スペクトル                                                |
| LC               | Liquid chromatography                                                                              | 液体クロマトグラフィー                                              |
| 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                                     |
| LDH              | Lactate dehydrogenase                                                                              | 乳酸脱水素酵素                                                  |

|            |                                                               |                                                                        |
|------------|---------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|
| LLC-PK1 細胞 | —                                                             | ブタ腎上皮細胞由来 LLC-PK1 細胞                                                   |
| M-1        | —                                                             | 未変化体の <i>N</i> -グルクロン酸抱合体                                              |
| M-2        | —                                                             | 未変化体のピラゾロン環の加水分解及びトリアゾール環の喪失                                           |
| MACE       | Major Adverse Cardiovascular Events                           | 主要心血管イベント                                                              |
| MATE       | Multidrug and toxic extrusion transporter                     | 多剤排出輸送体                                                                |
| MCH        | Mean corpuscular hemoglobin                                   | 平均赤血球ヘモグロビン量                                                           |
| MCHC       | Mean corpuscular hemoglobin concentration                     | 平均赤血球ヘモグロビン濃度                                                          |
| MCV        | Mean corpuscular volume                                       | 平均赤血球容積                                                                |
| MDCK 細胞    | Martin-Darby canine kidney cell                               | イヌ腎臓尿管上皮由来 MDCK 細胞                                                     |
| MDR        | Multidrug resistance                                          | 多剤耐性                                                                   |
| MedDRA     | Medical Dictionary for Regulatory Activities                  | ICH 国際医薬用語集                                                            |
| MedDRA/J   | Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version | ICH 国際医薬用語集日本語版                                                        |
| mITT       | Modified Intent-to-Treat                                      | —                                                                      |
| MRP        | Multidrug resistance protein                                  | 多剤耐性タンパク質                                                              |
| MS         | Mass spectrum                                                 | 質量スペクトル                                                                |
| NADPH      | Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate                   | ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸                                                  |
| NMR        | Nuclear magnetic resonance spectrum                           | 核磁気共鳴スペクトル                                                             |
| NRU        | Neutral red uptake                                            | ニュートラルレッド取り込み                                                          |
| NZW        | New Zealand White                                             | ニュージーランドホワイト                                                           |
| OAT        | Organic anion transporter                                     | 有機アニオントランスポーター                                                         |
| OATP       | Organic anion transporting polypeptide                        | 有機アニオン輸送ポリペプチド                                                         |
| OCT        | Organic cation transporter                                    | 有機カチオントランスポーター                                                         |
| PD         | Peritoneal dialysis                                           | 腹膜透析                                                                   |
| PEG        | polyethylene glycol                                           | ポリエチレングリコール                                                            |
| P-gp       | P-glycoprotein                                                | P-糖たん白質                                                                |
| 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                                                       |
| PTP        | Press through packaging                                       | —                                                                      |
| QD         | Once daily                                                    | 1 日 1 回                                                                |
| QT         | QT interval                                                   | QT 間隔                                                                  |
| QTc        | Corrected QT interval                                         | 補正された QT 間隔                                                            |
| QTcF       | Fridericia-corrected QT interval                              | Fridericia 法による補正 QT 間隔                                                |
| rHuEPO     | Recombinant human erythropoietin                              | 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン                                                       |
| $t_{1/2}$  | Elimination half-life                                         | 消失半減期                                                                  |
| $t_{max}$  | Time to reach maximum concentration                           | 最高濃度到達時間                                                               |
| TSAT       | Transferrin saturation                                        | トランスフェリン飽和度                                                            |
| UDS        | Unscheduled DNA Synthesis                                     | 不定期 DNA 合成                                                             |
| UGT        | Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase                   | ウリジン二リン酸-グルクロン酸転移酵素                                                    |
| UV/VIS     | Ultraviolet-visible spectrum                                  | 紫外可視吸収スペクトル                                                            |
| VEGF       | Vascular endothelial growth factor                            | 血管内皮増殖因子                                                               |
| 機構         | —                                                             | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構                                                     |
| 5 試験 併合データ | —                                                             | 国内第 III 相試験 5 試験（19349 試験、19350 試験、19351 試験、19352 試験及び 19353 試験）の併合データ |

|                |   |                                                               |
|----------------|---|---------------------------------------------------------------|
| 実薬対照 3 試験併合データ | — | DA を対照とした国内第 III 相試験 3 試験（19349 試験、19350 試験及び 19352 試験）の併合データ |
| 副作用            | — | 治験薬と因果関係の否定できない有害事象                                           |
| 本剤             | — | マスーレッド錠 5 mg、同錠 12.5 mg、同錠 25 mg、同錠 50 mg、同錠 75 mg            |
| 本薬             | — | モリデュスタットナトリウム                                                 |
| 本薬遊離塩基         | — | モリデュスタット                                                      |