目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法.....5
2.7.1.1　背景及び概観.....5
2.7.1.1.1　生物薬剤学試験の重要な結果の要約.....5
2.7.1.1.2　物理的化学的性質.....6
2.7.1.1.3　製剤開発過程の概観.....6
2.7.1.1.3.1　経口固形製剤の製剤開発.....9
2.7.1.1.4　In vitro 溶出試験.....12
2.7.1.1.5　臨床試験.....12
2.7.1.1.6　薬物動態用試料の採取方法及び測定法.....13
2.7.1.1.6.1　薬物動態用試料の採取方法.....13
2.7.1.1.6.2　測定法の概観.....13
2.7.1.1.6.2.1　序文.....13
2.7.1.1.6.2.2　血漿中ロキサデュスタット濃度の測定.....14
2.7.1.1.6.2.3　尿中ロキサデュスタット濃度の測定.....14
2.7.1.1.6.2.4　限外濾過液あるいは透析液中の非結合型ロキサデュスタットの測定.....15
2.7.1.1.6.2.5　透析液中ロキサデュスタットの測定.....16
2.7.1.1.6.2.6　血漿中代謝物の測定.....16
2.7.1.1.6.2.7　尿中代謝物の測定.....16
2.7.1.1.6.2.8　透析液中代謝物の測定.....17
2.7.1.2　個々の試験結果の要約.....17
2.7.1.2.1　In vitro 溶出試験.....17
2.7.1.2.1.1　[redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠間の溶出挙動の比較.....17
2.7.1.2.1.2　国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の含量間の溶出挙動の比較.....20
2.7.1.2.2　臨床試験.....24
2.7.1.2.2.1　相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］.....24
2.7.1.2.2.2　国内食事の影響試験［CL-0202］.....24
2.7.1.2.2.3　米国食事の影響試験［FGCL-027］.....25
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析.....25

2.7.1.3.1 製剤処方変更の影響 25
2.7.1.3.1.1 [redacted]との比較 25
2.7.1.3.1.2 [redacted]と国内第 3 相試験製剤との比較 26
2.7.1.3.1.3 [redacted]との比較 26
2.7.1.3.1.4 国内第 3 相試験製剤と申請製剤との比較 27
2.7.1.3.2 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）の含量間の比較 27
2.7.1.3.3 食事の影響 27
2.7.1.4 付録の表 29
2.7.1.4.1 臨床試験の要約 29
2.7.1.4.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］ 29
2.7.1.4.1.2 国内食事の影響試験［CL-0202］ 30
2.7.1.4.1.3 米国食事の影響試験［FGCL-027］ 30
2.7.1.4.2 In Vitro 溶出試験の要約 31
2.7.1.4.3 生体試料分析方法：バリデーションパラメータ 32
2.7.1.4.3.1 血漿中ロキサデュスタット濃度測定法 32
2.7.1.4.3.2 尿中ロキサデュスタット濃度測定法 35
2.7.1.4.3.3 透析液中ロキサデュスタット濃度測定法 37
2.7.1.4.3.4 限外濾過液及び透析液中ロキサデュスタット濃度（非結合型分率）測定法 39
2.7.1.4.3.5 血漿中ロキサデュスタット代謝物測定法 41
2.7.1.4.3.6 尿中ロキサデュスタット代謝物測定法 43
2.7.1.4.3.7 透析液中ロキサデュスタット代謝物測定法 44
2.7.1.4.4 薬物動態を評価した臨床試験で使用した分析法 45
2.7.1.4.4.1 ロキサデュスタット及び代謝物 45
2.7.1.4.4.2 併用薬及び代謝物 49

表

表 2.7.1- 1 臨床試験（評価資料）に使用した剤形及び製剤一覧 9
表 2.7.1- 2 国内臨床試験で使用した[redacted]，[redacted]のうち相対的バイオアベイラビリティ試験に用いた[redacted] mg[redacted]，国内第 3 相試験製剤の処方 11
表 2.7.1- 3 食事の影響試験の概要 12

表 2.7.1- 4 [redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出試験結果（日局溶出試験[redacted]）.....18
表 2.7.1- 5 [redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出試験結果（[redacted]）.....19
表 2.7.1- 6 [redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出試験結果（日局溶出試験[redacted]）.....19
表 2.7.1- 7 [redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出試験結果（[redacted]）.....20
表 2.7.1- 8 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出試験結果（日局溶出試験[redacted]）.....22
表 2.7.1- 9 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出試験結果（[redacted]）.....22
表 2.7.1- 10 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出試験結果（日局溶出試験[redacted]）.....23
表 2.7.1- 11 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出試験結果（[redacted]）.....23
表 2.7.1- 12[redacted]に対する[redacted]の相対的バイオアベイラビリティ.....26
表 2.7.1- 13 ロキサデュスタットの薬物動態に対する食事の影響.....28

図

図 2.7.1- 1 ロキサデュスタットの経口固形製剤の概略図.....8

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
ASP1517	ロキサデュスタット
AUC_{inf}	無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AZD9941	ロキサデュスタット
BMI	体格指数
BSA	ウシ血清アルブミン
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
C_{max}	最高血漿中濃度
CV	変動係数
FG-4592	ロキサデュスタット
GMR	最小二乗幾何平均比
HIF	低酸素誘導因子
HIF-PH	低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素
ISR	Incurred sample reanalysis
JAN	医薬品一般的名称
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィーータンデム質量分析法
LLOQ	定量下限
MET1	ロキサデュスタット代謝物：4-*O*-β-グルクロン酸抱合体，FG-10579
MET2	ロキサデュスタット代謝物：4-*O*-β-グルコース抱合体，FG-12442
MET3	ロキサデュスタット代謝物：4’-水酸化体の硫酸抱合体，FG-10949
PK	薬物動態
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

ロキサデュスタットは，慢性腎臓病（CKD）の患者の貧血治療薬として開発されている低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬である。ロキサデュスタットは HIF-PH を阻害することにより，低酸素状態に対する生理的反応と同様に，HIF 経路を介して赤血球造血を刺激する。貧血治療薬としてのロキサデュスタットは，ヘモグロビン（Hb）値を 10.0～12.0 g/dL に改善・維持するために患者ごとに用量調整を行い，週 3 回経口投与する。

アステラス製薬株式会社は，ロキサデュスタットを FibroGen 社及び AstraZeneca 社と共同開発している。3 社の申請者はいずれも，開発及び申請資料作成に寄与している。そのため，申請資料では，3 種類の製品コード（FibroGen 社のコード FG-4592，アステラス製薬株式会社のコード ASP1517 及び AstraZeneca 社のコード AZD9941）を使用している。本申請資料では，医薬品一般的名称（JAN）である「ロキサデュスタット」のみを使用する。

この生物薬剤学試験の概要には，ロキサデュスタットを用いて実施した臨床試験 3 試験で得られた薬物動態の結果（2.7.1.1.5 臨床試験），製剤開発過程の概観（2.7.1.1.3 製剤開発過程の概観）及び各種製剤の in vitro 溶出挙動（2.7.1.1.4 In vitro 溶出試験）を示す。さらに，臨床試験で採取した生体試料中のロキサデュスタット及び代謝物の定量に用いたバリデーション済みの生体試料測定法（2.7.1.1.6 薬物動態用試料の採取方法及び測定法）及びロキサデュスタットの物理化学的性質の要約（2.7.1.1.2 物理的化学的性質）も示す。ロキサデュスタットの薬物動態の全般的な結果は，2.7.2 臨床薬理試験に示す。

2.7.1.1.1　生物薬剤学試験の重要な結果の要約

生物薬剤学的評価から得られた結論を以下に示す。

- ヒト生体試料中のロキサデュスタット及び代謝物の濃度測定に使用した生体試料測定法は，十分な感度，選択性，真度及び再現性を有することが確認されている。測定対象物質は前処理及び長期保存中に安定であることが確認された。
- 相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］において，国内第[redacted]相及び第[redacted]相試験で使用した[redacted] mg[redacted]と[redacted][redacted][redacted] mg[redacted]間の生物学的同等性が示された。
- 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，[redacted][redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠間の生物学的同等性が示された。

- 相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］結果及び上記溶出試験結果より，国内第[redacted]相及び第[redacted]相試験で使用した[redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤 100 mg[redacted]間の生物学的同等性が示された。
- 申請製剤は国内第 3 相試験製剤と同一処方であることから，両製剤間の生物学的同等性を検討する試験は実施していない。
- 平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠間の生物学的同等性が示された。
- 国内第 3 相試験用の 100 mg 錠を高脂肪朝食とともに投与したところ，無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）への影響はわずかであった。ロキサデュスタットの最高血漿中濃度（C_{max}）は食後条件で約 20%低下し，t_{max} の中央値は約 1 時間遅延した。ロキサデュスタットの血漿中曝露量に対する食事の影響は臨床上問題とならないと判断された。

2.7.1.1.2 物理的化学的性質

ロキサデュスタットは，黄色の非吸湿性の粉末であり，各種溶媒，条件下で結晶多形の有無を検討した結果，[redacted]に[redacted]は[redacted]として表す 1 種[redacted]であることが確認された。原薬は弱酸性化合物であり，二つの pKa（3.9 及び 8.7）を有する。

ロキサデュスタットは水にほとんど溶けず（[redacted] mg/mL），緩衝液における溶解度は[redacted]の[redacted]に伴って[redacted]する（3.2.S.1.3）。pH[redacted]～[redacted]の[redacted][redacted] mL で，[redacted]である[redacted] mg の原薬が[redacted]があることから，ロキサデュスタットは[redacted]溶解性と判断される。

Caco-2 細胞を用いてロキサデュスタットの透過性を評価した。管腔側（apical）から基底膜側（basolateral）への平均見かけ透過係数は[redacted] cm/s であり，また[redacted]はみられなかった（2.7.2.2.1.4.1）。ロキサデュスタットはヒトマスバランス試験において良好な経口吸収を示し，これは in vitro 透過性試験の結果と矛盾しない結果であった（2.7.2.3.1.2.2）。

2.7.1.1.3 製剤開発過程の概観

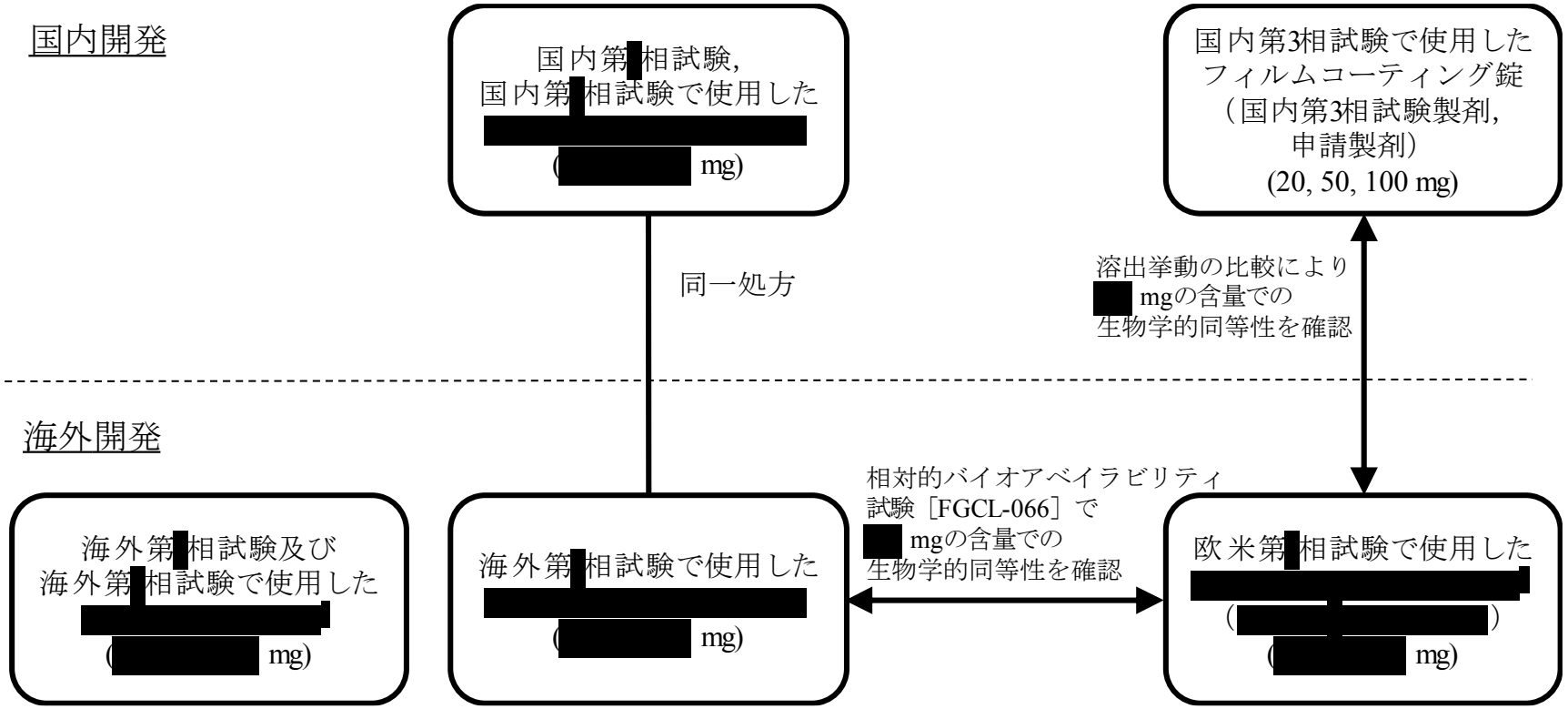
ロキサデュスタットは，臨床試験のいずれの段階においても，各種含量の即放性経口固形製剤として製剤化され，本申請資料に示す臨床試験に使用された。

[redacted]社によって海外で実施された[redacted]の第[redacted]相及び第[redacted]相試験においては，[redacted]又は[redacted]に[redacted]した[redacted]を用いた。一方，[redacted]第[redacted]相試験では即放性の[redacted][redacted]を使用した。

国内開発においては，第[redacted]相試験及び第[redacted]相試験は[redacted]社から提供された[redacted]を使用し，第3相試験では，即放性のフィルムコーティング錠（国内第3相試験製剤）を使用した。申請製剤は国内第3相試験製剤と同一である。

製剤の概略図を図2.7.1-1に，評価資料の臨床試験に用いた製剤一覧を表2.7.1-1に示す。

図 2.7.1- 1　　ロキサデュスタットの経口固形製剤の概略図



a: 海外第[redacted]相試験には, [redacted] mg 及び[redacted] mg のみ使用した。
b: 欧米第[redacted]相試験と並行して実施した海外第[redacted]相試験でもこの[redacted]を使用した。

表 2.7.1- 1　　臨床試験（評価資料）に使用した剤形及び製剤一覧

製剤	開発相	試験
[redacted]	海外第[redacted]相試験	[redacted]
	海外第[redacted]相[redacted]試験	
	国内第[redacted]相試験	
	国内第[redacted]相[redacted]試験	
	海外第[redacted]相試験	
	海外第[redacted]相[redacted]試験	
	海外第[redacted]相試験	
	第[redacted]相[redacted]／[redacted]	
フィルムコーティング錠 （国内第 3 相試験製剤，申請製剤）	国内第[redacted]相試験	
	国内第 3 相有効性／安全性試験	CL-0302，CL-0307，CL-0308，CL-0312
[redacted]	海外第[redacted]相試験	[redacted]

a: 参考資料

b: 海外第[redacted]相試験は[redacted]で[redacted]

2.7.1.1.3.1　経口固形製剤の製剤開発

本項には，臨床試験に用いられた即放性経口固形製剤の製剤開発について要約する。

[redacted]

[redacted]社によって海外で実施された[redacted]の第[redacted]相及び第[redacted]相試験においては，各含量の原薬と[redacted]，[redacted]の[redacted]を[redacted]で[redacted]に[redacted]した含量[redacted] mg，[redacted] mg 及び[redacted] mg の[redacted]を用いた。

[redacted]

[redacted]において[redacted]による[redacted]が認められたため，[redacted]に変更した。[redacted]は[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg の含量としたが，[redacted]は第[redacted]相試験で[redacted]を[redacted]とするため，[redacted] mg，[redacted] mg，[redacted] mg の含量とした。

本製剤は，[redacted]第[redacted]相試験，国内第[redacted]相試験及び国内第[redacted]相試験等に用いられた。

[redacted]

[redacted]第[redacted]相試験には，即放性の含量[redacted] mg，[redacted] mg 及び[redacted] mg の[redacted]が用いられた。[redacted]を採用し，原薬を[redacted][redacted]%で含む[redacted]を[redacted]で用いることとした。[redacted]及び[redacted]，[redacted]及び[redacted]，[redacted][redacted]を経て，[redacted]における[redacted][redacted]を決定した。

[redacted]において，[redacted]と[redacted][redacted]は，[redacted] mg の[redacted]で生物学的に同等であることが確認されている。

フィルムコーティング錠（国内第 3 相試験製剤）

国内第 3 相試験にあたり，[redacted] 社で決定した[redacted]に対して，[redacted]の[redacted]と[redacted]の[redacted]を行った。申請製剤は国内第 3 相試験製剤と同一である。

溶出挙動の比較により，[redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠間の生物学的同等性が確認されている。

国内臨床試験で使用した[redacted]，[redacted]のうち相対的バイオアベイラビリティ試験に用いた[redacted] mg[redacted]及び国内第 3 相試験製剤の処方を表 2.7.1- 2 に示す（3.2.P.2.2）。

表 2.7.1- 2　国内臨床試験で使用した[redacted]，[redacted]のうち相対的バイオアベイラビリティ試験に用いた[redacted] mg[redacted]，国内第 3 相試験製剤の処方

製剤		[redacted]	フィルムコーティング錠 国内第 3 相試験処方（申請処方）		
含量			20 mg	50 mg	100 mg
成分	配合目的	分量(mg/unit)			
ロキサデュスタット	有効成分	[redacted]	20.0	50.0	100.0
乳糖水和物	[redacted]				
結晶セルロース					
ポビドン					
クロスカルメロースナトリウム					
ステアリン酸マグネシウム					
小計					
[redacted]					
ポリビニルアルコール（部分けん化物）[b]					
酸化チタン[b]					
マクロゴール[redacted][b]					
タルク[b]					
黄色三二酸化鉄[b]					
三二酸化鉄[b]					
小計					
合計					

a:[redacted]は[redacted]の[redacted]であり，[redacted]は[redacted]である。[redacted]は[redacted]（[redacted]は，[redacted]）である。

b:ポリビニルアルコール（部分けん化物），酸化チタン，マクロゴール[redacted]，タルク，黄色三二酸化鉄，三二酸化鉄の質量比は，[redacted]：[redacted]：[redacted]：[redacted]：[redacted]：[redacted]である。

2.7.1.1.4 In vitro 溶出試験

国内第 3 相試験製剤（申請製剤）の溶出試験法の開発については，3.2.P.5.6 に記載されている。国内で実施された臨床試験及び相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］で用いられた製剤の各品質試験条件における in vitro 溶出試験結果を本モジュールの 2.7.1.4.2 In Vitro 溶出試験の要約に示す。いずれの製剤についても，溶出試験における規格値を満たした。

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，[redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠間の生物学的同等性が示された（2.7.1.2.1.1 [redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠間の溶出挙動の比較）。

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠間の生物学的同等性が示された（2.7.1.2.1.2 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の含量間の溶出挙動の比較）。

2.7.1.1.5 臨床試験

臨床試験 3 試験では，ロキサデュスタットを各種[redacted]及び[redacted]として投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，又は薬物動態に対する食事の影響を評価した（表 2.7.1- 3）。

表 2.7.1- 3　　食事の影響試験の概要

試験番号	n	対象集団	用量	デザイン	試験の種類	比較した剤形／製剤
CL-0202	16	健康成人男性	100 mg （1 × 100 mg）	単回投与， クロスオーバー	国内食事の影響試験	国内第 3 相試験製剤の高脂肪食の摂取後投与と空腹時投与との比較
FGCL-066	24	健康成人	100 mg （[redacted] × [redacted] mg）	単回投与， クロスオーバー	相対的バイオアベイラビリティ； 食事の影響	[redacted]と[redacted]との比較； [redacted]の高脂肪食の摂取後投与と空腹時投与との比較
FGCL-027	12	健康成人男性	2 mg/kg （140～180 mg）	単回投与， クロスオーバー	米国食事の影響試験	[redacted]の高脂肪食の摂取後投与と空腹時投与との比較

ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティに対する食事（高脂肪・高カロリー食）の影響は，3 種類の製剤を用いた 3 試験，すなわち国内食事の影響試験［CL-0202］（国内第 3 相試験製

剤，含量 100 mg），相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］（[redacted]，含量[redacted] mg）及び探索的試験である米国食事の影響試験［FGCL-027］（[redacted]，含量[redacted] 及び[redacted] mg）で評価した。

いずれの試験も単回投与クロスオーバーデザインであり，FDA Guidance for Industry「Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies」（2002 年 1 月），FDA Guidance for Industry「Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations」（2014 年 3 月，ドラフト），EMA「Guideline on the Investigation of Bioequivalence」（2010 年 8 月），平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に準拠して実施した。

2.7.1.1.6 薬物動態用試料の採取方法及び測定法

2.7.1.1.6.1 薬物動態用試料の採取方法

血漿

ロキサデュスタット及び代謝物の生体試料測定用の静脈血試料は，ヘパリンリチウム又はヘパリンナトリウム入りの試験管に採取した後，直ちに氷中に移した。血液試料は採取後 30 分以内に約 1500 g，約 4°C で 10 分間遠心し，分離した血漿を−20°C 以下で保存した。

初期の臨床試験である国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］及び国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］では，ヘパリンナトリウム入りの試験管に血液試料を採取し，採取後 15 分以内に約 1500～1900 g，約 4°C で 10 分間遠心分離した。分離した血漿はクエン酸ナトリウム緩衝液（pH 3.25）で酸性化し，−70°C 以下で保存した。その後の国内試験（［CL-0202］，［CL-0204］，［CL-0205］，［CL-0302］，［CL-0304］，［CL-0307］及び［CL-0308］）では，ヘパリンナトリウム入りの試験管に血液試料を採取し，採取後 15 分以内に約 1500～1900 g，室温又は 4°C で 10 分間遠心分離した。分離した血漿は酸性化せずに−20°C 以下で保存した。

尿

ポリプロピレン製の採尿容器に尿を採取した。ロキサデュスタットの開発初期の臨床試験では，一定の時間間隔で尿試料を回収した。ロキサデュスタットの抱合代謝物は尿中で未変化体に変換されることから，これらの試験で得られた尿中濃度は信頼性に欠けると判断された（2.7.1.1.6.2.3 尿中ロキサデュスタット濃度の測定）。その後の試験では，排尿ごとに速やかに試料を処理し，−20°C 以下で凍結保存した。

2.7.1.1.6.2 測定法の概観

2.7.1.1.6.2.1 序文

各種試料中のロキサデュスタット及び代謝物の定量に用いた全ての測定法は，バリデーション実施時期に適用されていたガイドライン（FDA Guidance for Industry「Bioanalytical method

validation」，2001 年 5 月；EMA「Guideline on Bioanalytical Method Validation，2012 年 2 月）に従ってバリデーションされ，判定基準に適合した。いずれの測定法も，液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）に基づく方法であり，重み付き（$1/x^2$）線形回帰によって検量線を作成した。ただし，透析液中ロキサデュスタット測定法［301_10_3010_151］では，重み係数に 1/x を使用した。

各臨床試験に用いた生体試料測定法の概要を 2.7.1.4.4.1 ロキサデュスタット及び代謝物に示す。一部の薬物相互作用試験では，バリデーション済みの生体試料測定法を用いて併用薬の濃度を測定した。これらの測定法の詳細を 2.7.1.4.4.2 併用薬及び代謝物に示す。

2.7.1.1.6.2.2 血漿中ロキサデュスタット濃度の測定

FibroGen 社が実施した臨床試験のため，血漿中ロキサデュスタット濃度の LC-MS/MS による測定法が[redacted]社（米国，[redacted]）で最初に開発され，バリデーションされた［301_06_3010_086］。検量線濃度範囲は 1～500 ng/mL であった。本測定法では，ヘパリン含有血漿からロキサデュスタット及び内標準物質（安定同位体標識体）を固相抽出した。その後，[redacted]社（米国，[redacted]）で前処理法を液−液抽出に変更して，測定法がバリデーションされた［301_10_3010_148］。中国での臨床試験では，[redacted]（中国，[redacted]）で液−液抽出を用いた新たな測定法がバリデーションされ，検量線濃度範囲が 1～5000 ng/mL に拡大された［330_11_3010_002］。

アステラス製薬株式会社が海外で実施した臨床試験に使用した測定法は，アステラス製薬株式会社で開発・バリデーションした［1517-ME-0034］。本測定法では，固相抽出で前処理を実施し，LC-MS/MS により測定した。検量線濃度範囲は 1～1000 ng/mL であった。

アステラス製薬株式会社が実施した国内臨床試験に使用した測定法は，株式会社[redacted]（日本，[redacted]）でバリデーションされた［1517-ME-0202］。試料中に存在する可能性が考えられたアシルグルクロン酸抱合代謝物の分解を抑制するため，クエン酸ナトリウム緩衝液（pH 3.25）で血漿試料を酸性化した。本測定法では，液−液抽出で前処理を実施し，LC-MS/MS により測定した。検量線濃度範囲は 1～1000 ng/mL であった。アシルグルクロン酸抱合体が存在しないことが確認された後，ヒト血漿を酸性化せずに用いるためのパーシャルバリデーションを実施した［1517-ME-0208］。

2.7.1.1.6.2.3 尿中ロキサデュスタット濃度の測定

FibroGen 社が実施した臨床試験で使用した測定法は，[redacted]社（米国，[redacted]）で開発・バリデーションされた。本測定法では，固相抽出で前処理を実施し，LC-MS/MS により測定した。検量線濃度範囲は 1～500 ng/mL であった［301_06_3010_090］。[redacted]（中国，[redacted]）で開発・バリデーションされた測定法では，液−液抽出を用いており，検量線濃度範囲が 1～5000 ng/mL に拡大された［330_11_3010_003］。

ヒトマスバランス試験［FGCL-058］の尿試料測定において，Incurred sample reanalysis（ISR）を実施したところ，合格基準を満たさなかった。ISR の事後検討では，測定法が合格基準を満たさなかった原因を特定できなかった。しかしながら，被験試料中にはロキサデュスタットの尿中代謝物（グルクロン酸抱合体，グルコース抱合体など）が含まれており，これらの代謝物が前処理や測定中に不安定であったため基準を満たさなかった可能性が考えられた。マスバランス試験の主な目的は，放射能に基づきロキサデュスタットの体内動態を検討することであったため，尿試料で認められた ISR の判定基準への不適合は，マスバランス試験［FGCL-058］の結果にほとんど影響を及ぼさないと考えられた。

その後，アステラス製薬株式会社が実施した臨床試験では，尿試料を回収し，排尿ごとに速やかに試料を処理した。さらに，安定性評価に臨床試験の実試料を用いて，新たな測定法を開発した。本測定法では，前処理法に固相抽出を使用し，室温で最長 7 日間までの安定性が確認された［1517-ME-0035］。本測定法は薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］の測定のために，[redacted] 社（フランス，[redacted]）に移管・バリデーションされた［1517-ME-0046］。新たな測定法［1517-ME-0035 及び 1517-ME-0046］を用いた全試験で ISR を実施し，本測定法を用いて測定された尿中濃度のみが妥当と判断された（［CL-0509］，［CL-0513］，［CL-0525］，［CL-0532］，［CL-0543］及び［CL-0202］）（2.7.2.3.1.4.2）。

アステラス製薬株式会社が実施した国内第 1 相臨床試験に使用した測定法は，株式会社[redacted]（日本，[redacted]）で開発・バリデーションされた［1517-ME-0203］。本測定法では，試料中に存在する可能性が考えられたアシルグルクロン酸抱合代謝物の分解を抑制するため，試料を酸性化した。しかしながら，低 pH 条件で尿中の抱合代謝物が未変化体に変換されることが判明して以降，本測定法は使用しなかった。国内食事の影響試験［CL-0202］では，採取した尿試料を新たな測定法［1517-ME-0035］で測定した。

2.7.1.1.6.2.4　限外濾過液あるいは透析液中の非結合型ロキサデュスタットの測定

FibroGen 社が実施した臨床試験のため [redacted] 社（米国, [redacted]）でヘパリン含有血漿の限界濾過液を用いる測定法がバリデーションされた［301_06_3010_091］。血漿 1.0 mL から限外濾過液 0.2 mL が回収された。本測定法の定量下限（LLOQ）は 1.0 ng/mL であり，検量線濃度範囲は 1～500 ng/mL であった。

[redacted] 社（米国，[redacted]），ヒト血漿の [redacted] 限外濾過デバイス（[redacted] 社）処理後に回収される限外濾過液の測定法のバリデーションを実施した［301_10_3010_150］。限外濾過液 0.05 mL を用いたときの LLOQ は 1.0 ng/mL であり, 検量線濃度範囲は 1～500 ng/mL であった。

アステラス製薬株式会社が実施した試験では，試験法を限外濾過から平衡透析に変更した。この変更により，限外濾過より少ない血漿試料（0.3 mL）を用いて同量の透析液（0.2 mL）が回収された。これまでの限外濾過液を用いる測定法と比較して，検量線濃度範囲が 0.5～1000 ng/mL に拡大された［1517-ME-0036］。

2.7.1.1.6.2.5 透析液中ロキサデュスタットの測定

米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］で採取した透析液試料中のロキサデュスタット測定法は [redacted] 社（米国, [redacted]）で開発・バリデーションされた［301_10_3010_151］。本測定法では，透析液試料中の安定性を高めるため，試料融解時に BSA を約 1 mg/mL の濃度となるよう添加した。液−液抽出で前処理を実施し，LC-MS/MS 法により測定した。検量線濃度範囲は 1〜100 ng/mL であり，測定に必要な試料量は 0.05 mL であった。

腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］で採取した透析液中のロキサデュスタット測定法は，[redacted] 社（英国，[redacted]）で開発・バリデーションされた［1517-ME-0056］。ロキサデュスタットの透析液中濃度は低いと予想され，本測定法は低濃度のロキサデュスタットを測定するために必要な高い感度（0.01 ng/mL）を備えていた。本測定法では，固相抽出で前処理を実施し，LC-MS/MS により測定した。検量線濃度範囲は 0.01〜10 ng/mL であり，測定に必要な試料量は 0.2 mL であった。

国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］に用いた測定法は，株式会社[redacted]（日本，[redacted]）で開発・バリデーションされた［1517-ME-0206］。本測定法では，酸性 pH 下で液−液抽出で前処理を実施し，LC-MS/MS により測定した。本測定法の検量線濃度範囲は 1〜1000 ng/mL であり，測定に必要な試料量は 0.1 mL であった。

2.7.1.1.6.2.6 血漿中代謝物の測定

ロキサデュスタットの代謝物の概要は，2.7.2.3.1.4.1 に示す。

ロキサデュスタットの 2 種類の代謝物，すなわち，MET1（4-*O*-β-グルクロン酸抱合体，FG-10579）及び MET3（4’-水酸化体の硫酸抱合体，FG-10949）の同時測定法はアステラス製薬株式会社で開発・バリデーションした［1517-ME-0043］。マスバランス試験［FGCL-058］で同定された血漿及び尿中代謝物に基づき，これらの代謝物を測定対象物質として選択した。その後，MET2（4-*O*-β-グルコース抱合体，FG-12442）の標準物質が利用可能となったため，同代謝物を含めた新たな測定法をバリデーションした［1517-ME-0049］。本測定法では，ヘパリン含有血漿から測定対象物質及び各物質の内標準物質（安定同位体標識体）を固相抽出後，LC-MS/MS により測定した。検量線濃度範囲は，MET1 及び MET2 が 0.5〜500 ng/mL，MET3 が 1〜1000 ng/mL であった。

2.7.1.1.6.2.7 尿中代謝物の測定

2 種類の代謝物（MET1 及び MET3）の同時測定法は，アステラス製薬株式会社で開発・バリデーションした［1517-ME-0044］。本測定法では，固相抽出で前処理を実施し LC-MS/MS により測定した。

本測定法の開発段階で，これら 2 種類の代謝物のヒト尿中での詳細な安定性試験を実施した。本試験の結果に基づき，尿中代謝物測定を実施する臨床試験用に排尿ごとに速やかに尿試料を処理するよう規定した採尿手順を作成して対応した。

その後，MET2 の標準物質が利用可能になったため，同代謝物を含めた新たな測定法をバリデーションした［1517-ME-0050］。検量線濃度範囲は，MET1 及び MET3 が 20～20000 ng/mL，MET2 が 10～10000 ng/mL であった。

2.7.1.1.6.2.8　透析液中代謝物の測定

透析液中に存在するロキサデュスタットの 3 種類の代謝物（MET1，MET2 及び MET3）の同時測定法は [redacted] 社（英国，[redacted]）で開発・バリデーションされた［1517-ME-0057］。本測定法では，固相抽出で前処理を実施し，LC-MS/MS により測定した。

検量線濃度範囲は，MET2 及び MET3 が 0.05～10 ng/mL，MET1 が 0.10～20 ng/mL であり，測定に必要な試料量は 0.2 mL であった。本測定法は，腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］の試料測定に使用した。

2.7.1.2　　個々の試験結果の要約

In vitro 溶出試験及び臨床生物薬剤学試験の概略を以下に示す。生物薬剤学試験の試験デザイン及び薬物動態の結果の一覧表を，2.7.1.4.2 In Vitro 溶出試験の要約に示す。生物薬剤学試験中に安全性の問題はみられなかった。安全性データは，2.7.6 個々の試験のまとめに要約する。

2.7.1.2.1　In vitro 溶出試験

2.7.1.2.1.1　[redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠間の溶出挙動の比較

[redacted] mg[redacted]及び国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠について，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして溶出挙動を比較した。

[redacted] mg[redacted]と，国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠は，[redacted]に用いた[redacted]は[redacted]であるが，その[redacted]は異なっており，この処方変更は[redacted]水準に該当する。

また[redacted]の[redacted]及び[redacted]の[redacted]の[redacted]が異なっているが，[redacted]の[redacted]の[redacted]の[redacted]の[redacted]が[redacted]%[redacted]の[redacted]の変更であり，また「[redacted]」[redacted]に従い，[redacted]が[redacted]に対して[redacted]ことが確認出来たことから，この処方変更は[redacted]水準に該当する。以上を踏まえ，両製剤間の処方変更は[redacted]水準に該当する。

両製剤ともに[redacted]であることから，[redacted]水準の処方変更水準に対してガイドラインに規定されている日局溶出試験[redacted]，[redacted]，日局溶出試験[redacted]及び[redacted]の試験液で両製剤間の溶出挙動の同等性を評価した。[redacted] mg[redacted]を標準製剤，国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠を試験製剤として溶出試験を行った。結果について，表 2.7.1- 4，表 2.7.1- 5，表 2.7.1- 6 及び表 2.7.1- 7 に示す。

以下に示す溶出試験の結果，平均溶出率及び個々の溶出率の基準を満たしたことから，[redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠間の溶出挙動の同等性が示され，両製剤は生物学的に同等であると判断された。

試験結果（日局溶出試験[redacted]，[redacted]，[redacted]回転）

日局溶出試験[redacted]，[redacted]，[redacted]回転における溶出試験の結果を表 2.7.1- 4 に示す。

【平均溶出率】

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が[redacted]%[redacted]の場合に該当したことから，[redacted]（[redacted]分）で評価をした。

平均溶出率の同等性判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点（[redacted]分）において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，試験製剤の個々の溶出率の判定基準である「[redacted]」に適合した。

表 2.7.1- 4　[redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出試験結果（日局溶出試験[redacted]）

	標準製剤 [redacted] mg[redacted] の溶出時間と溶出率	試験製剤 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠 の溶出時間と溶出率
平均溶出率	[redacted]	
個々の溶出率		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，日局溶出試験[redacted]，[redacted] mL

試験結果（[redacted]，[redacted]，[redacted]回転）

[redacted]回転における溶出試験の結果を表 2.7.1- 5 に示す。

【平均溶出率】

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が[redacted]%に[redacted]場合に該当したことから，標準製剤が[redacted]における[redacted]の[redacted]の[redacted]を示す適当な時点([redacted]分)，及び[redacted]（[redacted]分）で評価した。

平均溶出率の同等性判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点（ 分）において，試験製剤の平均溶出率± %の範囲を超えるものはなく，試験製剤の個々の溶出率の判定基準である「 」に適合した。

表 2.7.1- 5 mg と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出試験結果（ ）

	標準製剤 mg の溶出時間と溶出率	試験製剤 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠 の溶出時間と溶出率
平均溶出率		
個々の溶出率		

試験条件： ，毎分 回転， ， mL

試験結果（日局溶出試験 ， ，回転）

日局溶出試験 ， ，回転における溶出試験の結果を表 2.7.1- 6 に示す。

【平均溶出率】

標準製剤は 分 に平均 % 溶出した。また，試験製剤においても， 分 に平均 % 溶出しており，平均溶出率の同等性判定基準である「 」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点（ 分）において，試験製剤の平均溶出率± %の範囲を超えるものはなく，試験製剤の個々の溶出率の判定基準である「 」に適合した。

表 2.7.1- 6 mg と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出試験結果（日局溶出試験 ）

	標準製剤 mg の溶出時間と溶出率	試験製剤 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠 の溶出時間と溶出率
平均溶出率		
個々の溶出率		

試験条件： ，毎分 回転，日局溶出試験 ， mL

試験結果（[redacted]）

[redacted]，[redacted]回転における溶出試験の結果を表 2.7.1- 7 に示す。

【平均溶出率】

規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が[redacted]%に[redacted]場合に該当したことから，標準製剤が[redacted]における[redacted]の[redacted]の[redacted]を示す適当な時点（[redacted]分），及び[redacted]（[redacted]分）で評価した。

平均溶出率の同等性判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

最終比較時点（[redacted]分）において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，試験製剤の個々の溶出率の判定基準である「[redacted]」に適合した。

表 2.7.1- 7　[redacted] mg[redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出試験結果（[redacted]）

	標準製剤 [redacted] mg[redacted] の溶出時間と溶出率	試験製剤 国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠 の溶出時間と溶出率
平均溶出率	[redacted]	
個々の溶出率		

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]，[redacted] mL

試験結果（[redacted]）

[redacted]回転において，標準製剤が規定された試験時間以内に平均[redacted]%[redacted]溶出する条件は，日局溶出試験[redacted]のみであった（表 2.7.1- 4，表 2.7.1- 5，表 2.7.1- 6 及び表 2.7.1- 7）。

そのため，[redacted]，[redacted]回転の溶出試験について選択される試験液は日局溶出試験[redacted]となる。一方，選択された日局溶出試験[redacted]ではパドル法 50 回転の条件で，[redacted]及び[redacted]に[redacted]分[redacted]に平均[redacted]%[redacted]溶出することが確認されていることから（表 2.7.1- 6），[redacted]，[redacted]回転の溶出試験は省略した。

2.7.1.2.1.2　国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の含量間の溶出挙動の比較

国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠について，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして含量間の溶出挙動を比較した。

[redacted] mg[redacted]と[redacted] mg[redacted]は，[redacted]及び[redacted]の[redacted]，[redacted]の[redacted]の[redacted]が[redacted]であることから，両製剤の[redacted]間の処方変更は[redacted] 水準に該当する。また，[redacted] mg[redacted]と[redacted] mg[redacted]，[redacted] mg[redacted]と[redacted] mg[redacted]は，[redacted]及び[redacted]の[redacted]が[redacted]であるが，[redacted]の[redacted]の[redacted]が異なっており，両製剤の[redacted]間の処方変更は[redacted] 水準に該当する。

[redacted]に[redacted]であることから,[redacted] 水準の処方変更水準に対してガイドラインに規定されている日局溶出試験[redacted]，[redacted]，日局溶出試験[redacted]及び[redacted]の試験液で[redacted]の[redacted]間の溶出挙動の同等性を評価した。

[redacted]と[redacted]の[redacted]を[redacted]目的として,[redacted] mg[redacted]は[redacted] mL 中に[redacted],[redacted] mg[redacted]は[redacted] mL 中に[redacted],[redacted]mg[redacted]は[redacted] mL 中に[redacted]の条件で実施した。

標準製剤，試験製剤はそれぞれ以下のように設定し，溶出挙動の比較を行った。

[redacted] mg[redacted]と[redacted] mg[redacted]の比較においては[redacted] mg[redacted]を標準製剤，[redacted] mg[redacted]を試験製剤とした。

[redacted] mg[redacted]と[redacted] mg[redacted]の比較においては[redacted] mg[redacted]を標準製剤，[redacted] mg[redacted]を試験製剤とした。

[redacted] mg[redacted]と[redacted] mg[redacted]の比較においては[redacted] mg[redacted]を標準製剤，[redacted] mg[redacted]を試験製剤とした。

結果について表 2.7.1- 8，表 2.7.1- 9，表 2.7.1- 10 及び表 2.7.1- 11 に示す。

以下に示す溶出試験の結果，平均溶出率及び個々の溶出率の基準を満たしたことから，国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠間の溶出挙動の同等性が示された。このことから国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠は生物学的に同等であると判断された。

<u>試験結果（日局溶出試験[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted] 回転）</u>

日局溶出試験[redacted]，[redacted]，[redacted] 回転における溶出試験の結果を表 2.7.1- 8 に示す。

【平均溶出率】

いずれの比較においても，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が[redacted]%[redacted]の場合に該当したことから，[redacted]（[redacted] 分）で評価をした。

いずれの比較においても，平均溶出率の同等性判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

いずれの比較においても，最終比較時点（[redacted] 分）において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，試験製剤の個々の溶出率の判定基準である「[redacted]」に適合した。

表 2.7.1- 8　国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出試験結果（日局溶出試験[redacted]）

	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出時間と溶出率	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）50 mg 錠の溶出時間と溶出率	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）20 mg 錠の溶出時間と溶出率
平均溶出率	[redacted]		
個々の溶出率			

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，日局溶出試験[redacted]，[redacted] mL

試験結果（[redacted]，[redacted]回転）

[redacted]回転における溶出試験の結果を表 2.7.1- 9 に示す。

【平均溶出率】

いずれの比較においても，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が[redacted]%に[redacted]場合に該当したことから，標準製剤が[redacted]における[redacted]の[redacted]の[redacted]を示す適当な時点（[redacted]分），及び[redacted]（[redacted]分）で評価した。

いずれの比較においても，平均溶出率の同等性判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

いずれの比較においても，最終比較時点（[redacted]分）において，試験製剤の平均溶出率±[redacted]%の範囲を超えるものはなく，試験製剤の個々の溶出率の判定基準である「[redacted]」に適合した。

表 2.7.1- 9　国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出試験結果（[redacted]）

	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出時間と溶出率	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）50 mg 錠の溶出時間と溶出率	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）20 mg 錠の溶出時間と溶出率
平均溶出率	[redacted]		
個々の溶出率			

試験条件：[redacted]，毎分[redacted]回転，[redacted]，[redacted] mL

試験結果（日局溶出試験[redacted]，[redacted]，[redacted]回転）

日局溶出試験[redacted]，[redacted]，[redacted]回転における溶出試験の結果を表 2.7.1- 10 に示す。

【平均溶出率】

いずれの比較においても，標準製剤は[redacted]分[redacted]に平均[redacted]%[redacted]溶出した。また，いずれの比較においても，試験製剤においても，[redacted]分[redacted]に平均[redacted]%[redacted]溶出しており，平均溶出率の同等性判定基準である「[redacted]」に適合した。

【個々の溶出率】

いずれの比較においても，最終比較時点（ 分）において，試験製剤の平均溶出率± %の範囲を超えるものはなく，試験製剤の個々の溶出率の判定基準である「 」に適合した。

表 2.7.1- 10　国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出試験結果（日局溶出試験 ）

	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出時間と溶出率	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）50 mg 錠の溶出時間と溶出率	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）20 mg 錠の溶出時間と溶出率
平均溶出率			
個々の溶出率			

試験条件： ，毎分 回転，日局溶出試験 ， mL

試験結果（ ， 法， 回転）

， ， 回転における溶出試験の結果を表 2.7.1- 11 に示す。

【平均溶出率】

いずれの比較においても，規定された試験時間において標準製剤の平均溶出率が %に 場合に該当したことから，標準製剤が における の の を示す適当な時点（ 分），及び （ 分）で評価した。

いずれの比較においても，平均溶出率の同等性判定基準である「 」に適合した。

【個々の溶出率】

いずれの比較においても，最終比較時点（ 分）において，試験製剤の平均溶出率± %の範囲を超えるものはなく，試験製剤の個々の溶出率の判定基準である「 」に適合した。

表 2.7.1- 11　国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠の溶出試験結果（ ）

	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠の溶出時間と溶出率	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）50 mg 錠の溶出時間と溶出率	国内第 3 相試験製剤（申請製剤）20 mg 錠の溶出時間と溶出率
平均溶出率			
個々の溶出率			

試験条件： ，毎分 回転， ， mL

試験結果（ ， 回転）

回転において，規定された試験時間以内に平均 %溶出する条件は，日局溶出試験 であった（表 2.7.1- 8，表 2.7.1- 9，表 2.7.1- 10 及び表 2.7.1- 11）。

そのため，[redacted]，[redacted] 回転の溶出試験について選択される試験液は日局溶出試験[redacted]となる。一方，選択された日局溶出試験[redacted]では[redacted] 回転の条件で，[redacted]に[redacted] 分[redacted]に平均[redacted]%[redacted]溶出することが確認されていることから（表 2.7.1- 10），[redacted]，[redacted] 回転の溶出試験は省略した（3.2.P.2.2）。

2.7.1.2.2 臨床試験

2.7.1.2.2.1 相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］

目的：[redacted]と[redacted]の相対的バイオアベイラビリティ並びに欧米第 3 相試験製剤の薬物動態に対する食事の影響を検討した。

方法：本試験は，BMI が 18.0～30.0 kg/m^2 の健康被験者（18～55 歳）24 例を対象とした非盲検，無作為化，3-way クロスオーバー試験である。各被験者に対し，[redacted]（100 mg）の空腹時単回投与及び食後単回投与，並びに[redacted]（100 mg）の空腹時単回投与を無作為な順序で行った。投与間に 5 日間の休薬期間を設けた。各投与前及び各投与後 96 時間目まで血液試料を採取し，血漿中ロキサデュスタット濃度を測定した。

結果：空腹条件下で，[redacted]は[redacted]と生物学的に同等であることが示された。[redacted]を高脂肪食とともに投与したところ，ロキサデュスタットの曝露量への影響はなく，AUC_{inf} の GMR（食後投与／空腹時投与）の 90% CI は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内であった。C_{max} は食後条件で約 25%低下し，t_{max} の中央値は約 1 時間延長した。

結論：[redacted]と[redacted]は，空腹条件下で生物学的に同等であった。高脂肪食の摂取により，t_{max} が遅延し C_{max} が低下したが，ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティへの影響はみられなかった。

2.7.1.2.2.2 国内食事の影響試験［CL-0202］

目的：国内第 3 相試験製剤（市販予定製剤）の薬物動態に対する食事の影響を検討した。

方法：本試験は，BMI が 17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満の日本人健康成人男性（20 歳以上 45 歳未満）16 例を対象とした非盲検，無作為化，2 群 2 期クロスオーバー試験であった。国内第 3 相試験製剤 100 mg の空腹時投与先行群又は食後投与先行群に被験者を無作為に割り付け，これらの投与後，6 日以上の休薬期間を置いて，クロスオーバーデザインにてもう一方の投与（空腹時投与又は食後投与）を行った。食事は平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」に準拠した高脂肪食とした。各投与後 72 時間まで，ロキサデュスタットの血漿中及び尿中濃度を測定した。

結果：ロキサデュスタットの曝露量は，空腹条件と食後条件で同程度であった。AUC_{last} 及び AUC_{inf} の GMR（食後投与／空腹時投与）の 90% CI は，生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内であった。ロキサデュスタットの C_{max} は食後条件で約 20%低下し，t_{max} の中央値は空腹条件で 2

時間であったが，食後条件で 3 時間に遅延した。尿中未変化体排泄率は，空腹条件で 1.4%，食後条件で 1.2%であった。
結論：高脂肪食の摂取により，t_{max} が遅延し C_{max} が低下したが，ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティへの影響はみられなかった。

2.7.1.2.2.3　米国食事の影響試験［FGCL-027］

目的：[redacted]の薬物動態に対する食事の影響を検討した。
方法：本試験は，BMI が 18.5～35.0 kg/m^2 の健康成人男性 12 例（19～55 歳）を対象とした無作為化, 非盲検, 単回投与, 2 群 2 期クロスオーバー試験であった。[redacted] mg 及び [redacted] mg を用い，2 mg/kg（140～180 mg）の空腹時投与先行群又は食後投与先行群に被験者を無作為に割り付けた。これらの投与後，2 週間の休薬期間を置いて，クロスオーバーデザインにてもう一方の投与（空腹時投与又は食後投与）を行った。各投与後 168 時間まで，ロキサデュスタットの血漿中濃度を測定した。
結果：ロキサデュスタットの曝露量は，空腹条件と食後条件で同程度であった。生物学的同等性の正式な解析は実施しなかったが，AUC_{inf} の GMR（食後投与／空腹時投与）の 90% CI は，通常用いられる生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内であった。ロキサデュスタットの C_{max} 値は食後条件で約 35%低下し，t_{max} の中央値は空腹条件で 2 時間であったのが，食後条件で 4 時間に遅延した。
結論：食後投与により，t_{max} が遅延し C_{max} が低下したが，ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティへの影響はみられなかった。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　製剤処方変更の影響

ロキサデュスタットは，臨床試験のいずれの段階においても，各種含量の即放性経口固形製剤として製剤化され，本申請資料に示す臨床試験に使用された。国内開発においては，第[redacted]相試験及び第[redacted]相試験は[redacted]社から提供された[redacted]を使用し, 第 3 相試験では，即放性のフィルムコーティング錠（国内第 3 相試験製剤）を使用した。申請製剤は国内第 3 相試験製剤と同一である（図 2.7.1- 1，表 2.7.1- 1，表 2.7.1- 2）。

本項では，製剤処方変更の影響について，溶出試験及び相対的バイオアベイラビリティ試験結果より考察する。

2.7.1.3.1.1　[redacted]と[redacted]との比較

相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］では，[redacted]と[redacted]の薬物動態を比較した。[redacted] mg[redacted]投与時に対する[redacted]

[redacted] mg 投与時の AUC_{last}，AUC_{inf} 及び C_{max} の GMR（90% CI）はいずれも生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内であり，両製剤が生物学的に同等であることが示された（表 2.7.1- 12）。

表 2.7.1- 12　[redacted]に対する[redacted]の相対的バイオアベイラビリティ

PK パラメータ	比較（試験製剤／標準製剤）	平均値（%CV）		GMR（90% CI[a]）
		試験製剤	標準製剤	
AUC_{last}（ng·h/mL）	[redacted]	49493 (27.1)	48636 (25.1)	101.02 (98.11, 104.02)
AUC_{inf}（ng·h/mL）		49670 (27.0)	48751 (25.0)	101.14 (98.23, 104.14)
C_{max}（ng/mL）		8217 (24.2)	7621 (23.1)	107.68 (99.63, 116.38)

CI：信頼区間，CV：変動係数

a:自然対数変換後のデータに基づく幾何最小二乗平均値の累乗値。比率（試験製剤／標準製剤）及び信頼限界は累乗法により元の単位に戻し，百分率で表示している。投与順序，投与期及び投与条件を固定効果，被験者を変量効果とする分散分析に基づく結果。

出典：相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］CSR Table 14.2.1.1.4，14.2.1.1.6 及び 14.2.1.1.8.

2.7.1.3.1.2　[redacted]と国内第 3 相試験製剤との比較

2.7.1.2.1.1 [redacted] mg と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠間の溶出挙動の比較に記載の通り，平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 3「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，[redacted] mg と国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠間の生物学的同等性が示された。

2.7.1.3.1.3　[redacted]との比較

2.7.1.3.1.1 [redacted]との比較に記載の通り，[redacted] mg [redacted]と[redacted] mg 間の生物学的同等性が相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］で確認されている。

また，2.7.1.3.1.2 [redacted]と国内第 3 相試験製剤との比較に記載の通り，溶出挙動の比較により，[redacted] mg と国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠間の生物学的同等性が確認されている。

このことから，国内第 [redacted] 相及び第 [redacted] 相試験で使用した [redacted] mg [redacted]と国内第 3 相試験製剤（申請製剤）100 mg 錠は生物学的に同等であると考えられる。

2.7.1.3.1.4　国内第 3 相試験製剤と申請製剤との比較

申請製剤は国内第 3 相試験製剤と同一処方であることから，両製剤間の生物学的同等性を検討する試験は実施していない。

2.7.1.3.2　国内第 3 相試験製剤（申請製剤）の含量間の比較

平成 24 年 2 月 29 日付薬食審査発 0229 第 10 号「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」別紙 2「含量が異なる経口固形製剤の生物学的同等性試験ガイドライン」及び別紙 1「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」を参考にして実施した溶出挙動の比較により，国内第 3 相試験製剤 100 mg 錠，50 mg 錠及び 20 mg 錠間の生物学的同等性が示された。

2.7.1.3.3　食事の影響

国内食事の影響試験［CL-0202］において，ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティへの食事の影響はみられなかった。ロキサデュスタットの C_{max} は食後条件で約 20%低下し，t_{max} の中央値は空腹条件で 2 時間であったが，食後条件で 3 時間に遅延した。

ロキサデュスタットの薬物動態に対する食事の影響は，3 種類の経口製剤を用いた 3 試験で検討した。食後投与時と空腹時投与時の薬物動態を比較した結果，全 3 試験で同様の結果が得られた（表 2.7.1- 13）。AUC_{last} 及び AUC_{inf} の 90% CI は生物学的同等性判定基準（80%～125%）の範囲内であり，C_{max} は低下し，t_{max} は遅延した。ロキサデュスタットの薬物動態に対する食事の影響は，製剤の種類により左右されないことが示唆される。

食後投与による C_{max} 低下及び t_{max} 遅延は，臨床的に意味のあるものでないと判断される。本剤の有効性・安全性を検討した主たる臨床試験では，食事摂取に関する制限を設けなかった。添付文書（案）においても，食事摂取に関する制限を設けない。

表 2.7.1- 13　　ロキサデュスタットの薬物動態に対する食事の影響

PK パラメータ	製剤／用量	試験	平均値（%CV）[a]		GMR（食後投与／空腹時投与）（%）（90% CI[b]）
			食後投与	空腹時投与	
AUC_{last}	[redacted], 100 mg	FGCL-066	44861 (24.9)	49493 (27.1)	91.27 (88.64, 93.97)
	[redacted], 100 mg	CL-0202	82500 (17.8)	87600 (22.0)	94.11 (89.67, 98.78)
	[redacted], 2 mg/kg	FGCL-027	81252 (31.2)	90942 (28.7)	88.96 (84.41, 93.75)
AUC_{inf}	[redacted], 100 mg	FGCL-066	44995 (24.9)	49670 (27.0)	91.21 (88.59, 93.92)
	国内第 3 相試験製剤, 100 mg	CL-0202	83800 (17.9)	88700 (21.9)	94.44 (89.93, 99.18)
	[redacted], 2 mg/kg	FGCL-027	81499 (31.1)	91103 (28.7)	89.09 (84.57, 93.85)
C_{max}	[redacted], 100 mg	FGCL-066	6116 (23.1)	8217 (24.2)	74.70 (69.12, 80.74)
	国内第 3 相試験製剤, 100 mg	CL-0202	8460 (21.7)	10600 (24.0)	79.88 (72.09, 88.52)
	[redacted], 2 mg/kg	FGCL-027	7090 (22.2)	10700 (15.1)	65.40 (59.93, 71.36)
t_{max}	[redacted], 100 mg	FGCL-066	3.0 (1.0 - 8.0)	2.0 (0.67 - 4.0)	-
	国内第 3 相試験製剤, 100 mg	CL-0202	3.00 (1.00 - 4.00)	2.00 (1.00 - 4.00)	-
	[redacted], 2 mg/kg	FGCL-027	4.00 (2.00 - 6.00)	2.00 (0.999 - 4.00)	-

CI：信頼区間，CV：変動係数

a:t_{max} については中央値（最小値～最大値）を示す。

b:自然対数変換後のデータに基づく幾何最小二乗平均値の累乗値。比率（食後投与／空腹時投与）及び信頼限界は累乗法により元の単位に戻し，百分率で表示している。投与順序，投与期及び投与条件を固定効果，被験者を変量効果とする分散分析に基づく結果。

出典：相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］CSR Table 14.2.1.1.4，14.2.1.1.5 及び 14.2.1.1.9。国内食事の影響試験［CL-0202］CSR Table12.4.2.1，12.4.2.2 及び 12.4.5。米国食事の影響試験［FGCL-027］CSR Table 14.2.3，14.2.4 及び 14.2.6。

2.7.1.4 付録の表

2.7.1.4.1 臨床試験の要約

2.7.1.4.1.1 相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］

Study No. Country	Study Objective	Study Design	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV)				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
FGCL-066 US	Relative bioavailability of [redacted] versus [redacted] Effect of food on pharmacokinetics of [redacted]	Open-label, cross-over	Healthy subjects 24 (19/5) 39.7 y (18-55 y)	Roxadustat 100 mg; fasted; [redacted] (24)	8217 (24.2)	2.000 (0.666-4.00)	49670.1 (27.0)	13.62 (44.8)	107.68[c] (99.63, 116.38)	101.14[c] (98.23, 104.14)
				Roxadustat 100 mg; fed; [redacted] (24)	6116 (23.1)	3.003 (1.00-8.01)	44994.7 (24.9)	12.73 (38.7)	74.70[d] (69.12, 80.74)	91.21[d] (88.59, 93.92)
				Roxadustat 100 mg; fasted; [redacted] (24)	7621 (23.1)	2.001 (1.00-5.00)	48751.0 (25.0)	13.00 (40.1)	-	-

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares.

[a] For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

[b] The exponentiated value of the geometric least squares mean based on natural log-transformed data. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent. Results based on an analysis of variance with sequence, period and treatment as fixed effects and subject nested within sequence as a random effect.

[c] [redacted] under fasted conditions (test) versus [redacted] under fasted conditions (reference)

[d] [redacted] under fed conditions (test) versus [redacted] under fasted conditions (reference)

2.7.1.4.1.2　国内食事の影響試験［CL-0202］

Study No. Country	Study Objective	Study Design	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV)				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b] (fed/fasted)	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
CL-0202 Japan	Effect of food on pharmacokinetics	Open-label, cross-over	Healthy subjects 16 (16/0) 28.9 y (22-39 y)	Roxadustat 100 mg; fasted; Japan tablet (15)	10600 (24.0)	2.00 (1.00-4.00)	88700 (21.9)	13.1 (37.5)	-	-
				Roxadustat 100 mg; fed; Japan tablet (15)	8460 (21.7)	3.00 (1.00-4.00)	83800 (17.9)	12.3 (27.8)	79.88 (72.09, 88.52)	94.44 (89.93, 99.18)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares.

[a] For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

[b] The exponentiated value of the geometric least squares mean based on natural log-transformed data. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent. Results based on an analysis of variance with sequence, period and meal as fixed effects and subject nested within sequence as a random effect.

2.7.1.4.1.3　米国食事の影響試験［FGCL-027］

Study No. Country	Study Objective	Study Design	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV)				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b] (fed/fasted)	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng•h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
FGCL-027 US	Effect of food on pharmacokinetics of [redacted]	Open-label, cross-over	Healthy subjects 12 (12/0) 26 y (19-38 y)	Roxadustat 2 mg/kg; fasted; [redacted] (12)	10700 (15.1)	2.00 (0.999-4.00)	91103 (28.709)	11.6 (50.1)	-	-
				Roxadustat 2 mg/kg; fed; [redacted] (12)	7090 (22.2)	4.00 (2.00-6.00)	81499 (31.113)	11.6 (46.5)	65.40 (59.93, 71.36)	89.09 (84.57, 93.85)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares.

[a] For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

[b] The exponentiated value of the geometric least squares mean based on natural log-transformed data. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent. Results based on an analysis of variance with sequence, period and meal as fixed effects and subject nested within sequence as a random effect.

2.7.1.4.2 In Vitro 溶出試験の要約

製剤	含量	ロット番号	使用用途 (臨床試験番号)	平均溶出率	溶出条件
[redacted]					(1)
フィルムコーティング錠 (国内第 3 相試験製剤, 申請製剤)	20 mg		CL-0302，CL-0307 CL-0308，CL-0312		(2)
			CL-0307，CL-0308		
	50 mg		CL-0302，CL-0307 CL-0308，CL-0312		
			CL-0307，CL-0308		
	100 mg		CL-[redacted]，CL-0302 CL-0307，CL-0308		
			CL-0312		
			CL-[redacted]，CL-[redacted] CL-0307，CL-0308		

(1)：[redacted]

(2)：[redacted]

2.7.1.4.3 生体試料分析方法：バリデーションパラメータ

2.7.1.4.3.1 血漿中ロキサデュスタット濃度測定法

Study Number	**301_06_3010_086**	**301_10_3010_148**	**330_11_3010_002**	**1517-ME-0034**	**1517-ME-0202** **1517-ME-0204**[a]	**1517-ME-0208**[b]
CTD Number	5.3.1.4-1	5.3.1.4-2	5.3.1.4-3	5.3.1.4-4	5.3.1.4-5 5.3.1.4-6	5.3.1.4-7
Clinical studies supported	FGCL-016 FGCL-027 FGCL-065 FGCL-066	FGCL-037 FGCL-039 FGCL-058	FGCL-043 FGCL-044	CL-0508 CL-0509 CL-0513 CL-0525 CL-0526 CL-0527 CL-0531 CL-0532 CL-0537 CL-0538 CL-0541 CL-0543	CL-0201 CL-0203	CL-0202 CL-0204 CL-0205 CL-0302 CL-0304 CL-0307 CL-0308
Analyte	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat
Matrix	Sodium heparin plasma	Sodium heparin plasma	Sodium heparin plasma	Sodium heparin plasma	Acidified (by sodium citrate buffer) heparin plasma	Sodium heparin plasma
Assay method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Sample preparation	SPE	LLE	LLE	SPE	LLE	LLE
Internal standard	FG-6093/FG-7797	FG-7797	FG-7797	FG-7797	FG-7797	FG-7797
LLOQ (ng/mL)	1.0[efg]	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Assay volume (mL)	0.2[efg]	0.05	0.05	0.1	0.1	0.05
Calibration curve range (ng/mL)	1.0 to 500[efg]	1.0 to 500	1.0 to 5000	1.0 to 1000	1.0 to 1000	1.0 to 1000

Table continued on next page

Study Number	**301_06_3010_086**	**301_10_3010_148**	**330_11_3010_002**	**1517-ME-0034**	**1517-ME-0202 1517-ME-0204[a]**	**1517-ME-0208[b]**
Within-run accuracy (%)[c]	−13.5 to −4.7[e]/ 1 to 8[f]/ −5.4 to 1.9[g]	−7.7 to 10.0	−9.3 to 9.3	−4.5 to 9.3	0.1 to 10.7	Not applicable
Between-run accuracy (%)[c]	−10.7 to −9.3[e]/ −3.4 to −0.9 [g]	−1.9 to 3.0	−2.8 to 2.1	−0.1 to 6.3	3.8 to 9.0	Not applicable
Within-run precision (%)[d]	0.5 to 5.1[e]/ 0.6 to 5.9[f]/ 0.8 to 3.9[g]	0.5 to 26.2	0.7 to 13.9	0.7 to 2.9	0.9 to 4.4	Not applicable
Between-run precision (%)[d]	3.4 to 4.9[e]/ 1.7 to 4.3[g]	2.5 to 18.7	5.7 to 11.3	2.9 to 3.4	1.8 to 3.9	Not applicable
Within-run accuracy (fold dilution) (%)[c]	(10-fold): −7.1[e] (20-fold): −8.3[e] (100-fold): −3.7[e]	(10-fold): −3.7	(10-fold): 4.1	(10-fold): 0.3 (20-fold): 2.4 (100-fold): 5.6	(50-fold): 6.5	(50-fold): −0.8
Within-run precision (fold dilution) (%)[d]	(10-fold): 2.4[e] (20-fold): 2.9[e] (100-fold): 5.4[e]	(10-fold): 1.8	(10-fold): 3.9	(10-fold): 2.9 (20-fold): 0.6 (100-fold): 1.7	(50-fold): 0.5	(50-fold): 1.5
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences	Not applicable
Stability in blood	Not applicable	2 h at RT under white light	Not applicable	2 h at RT with and without protection from light	2 h at RT with and without protection from light	Not applicable
Stability in plasma	27 h at RT 1472 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles	21 h at RT under UV-Shielded light 44 days at −80°C 6 freeze-thaw cycles	24 h at RT protected from white light 259 days at −60°C to −80°C 5 freeze-thaw cycles under protection from white light	7 days at RT with and without protection from light 743 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles	24 h at RT under protection from light and under white light 184 days at −40°C to −20°C 6 freeze-thaw cycles	24 h at RT under protection from light and under white light 367 days at −40°C to −20°C 367 days at −70°C or below 6 freeze-thaw cycles
Processed sample stability	50 h at RT[e] 48 h at 4°C[e] 43 h[e]/65 h[g] at RT (autosampler)	157 h at 5°C	96 h at 2°C to 8°C	7 days at 4°C 96 h at 15°C (autosampler)	72 h at 4°C	Not applicable

Table continued on next page

Study Number	**301_06_3010_086**	**301_10_3010_148**	**330_11_3010_002**	**1517-ME-0034**	**1517-ME-0202** **1517-ME-0204**[a]	**1517-ME-0208**[b]
Stability stock solution	Not applicable	21 h at RT 36 days at −20°C	61 days at −10°C to −30°C	24 h at RT under protection from light 158 days at 4°C under protection from light	24 h at RT under protection from light 184 days at −40°C to −20°C under protection from light	Not applicable
Stability working solution	Not applicable	Not applicable	Not applicable	24 h at RT 28 days at 4°C	Not applicable	Not applicable
Test facility	[redacted], USA	[redacted], USA	[redacted], China	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands	[redacted], Japan	[redacted], Japan

FG-6093: [glycine-1,2-^{13}C] roxadustat; FG-7797: [methyl-CD_3, glycine-1,2-^{13}C] roxadustat

IS: internal standard; LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLE: liquid-liquid extraction; LLOQ: lower limit of quantification; RT: room temperature; SPE: solid phase extraction.

a: 1517-ME-0204 study includes the long-term stability following 1517-ME-0202

b: Partial validation of method 1517-ME-0202 without spiking the sodium citrate buffer to plasma before sample storage. Because the sodium citrate buffer was finally added to plasma in the pre-treatment process of method 1517-ME-0208, the validation data of method 1517-ME-0202 (except for long-term stability data) is applicable to method 1517-ME-0208 as well.

c: % for accuracy = % deviation from 100%

d: % for precision = % coefficient of variation

e: Data of the method that 150 ng/mL FG-6093 was used as internal standard

f: Data of the method that 250 ng/mL FG-6093 was used as internal standard

g: Data of the method that 250 ng/mL FG-7797 was used as internal standard

2.7.1.4.3.2　尿中ロキサデュスタット濃度測定法

Study Number	**301_06_3010_090**	**330_11_3010_003**	**1517-ME-0035**	**1517-ME-0046**	**1517-ME-0203** **1517-ME-0205**[a]
CTD Number	5.3.1.4-8	5.3.1.4-9	5.3.1.4-10	5.3.1.4-11	5.3.1.4-12 5.3.1.4-13
Clinical studies supported	FGCL-016 FGCL-058	FGCL-043 FGCL-044	CL-0509 CL-0513 CL-0525 CL-0543 CL-0202	CL-0532	CL-0201
Analyte	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat
Matrix	Urine	Urine	Urine	Urine	Acidified urine (by sodium citrate buffer)
Sample preparation	SPE	LLE	SPE	SPE	LLE
Assay method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Internal standard	FG-6093	FG-7797	FG-7797	FG-7797	FG-7797
LLOQ (ng/mL)	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Assay volume (mL)	0.2	Not specified	0.1	0.1	0.05
Calibration curve range (ng/mL)	1.0 to 500	1.0 to 5000	1.0 to 1000	1.0 to 1000	1.0 to 1000
Within-run accuracy (%)[b]	−9.8 to 5.3	−11.2 to 10.0	−9.0 to 10.0	−15.0 to 1.0	−4.0 to 5.7
Between-run accuracy (%)[b]	−7.0 to −3.3	0.5 to 4.5	−7.9 to 0.3	−11.7 to −3.7	−1.8 to 4.6
Within-run precision (%)[c]	0.9 to 5.6	0.4 to 8.8	0.6 to 12.1	2.4 to 17.7	0.6 to 5.4
Between-run precision (%)[c]	2.5 to 7.9	1.4 to 10.8	1.6 to 9.3	3.5 to 14.9	1.4 to 3.8
Within-run accuracy (fold dilution) (%)[b]	(10-fold): −8.4 (20-fold): −10.3 (50-fold): −13.1	(10-fold): 4.8	(10-fold): −5.8	(10-fold): −13.4	(50-fold): −2.1 (500-fold): 2.8
Within-run precision (fold dilution) (%)[c]	(10-fold): 1.8 (20-fold): 1.9 (50-fold): 2.6	(10-fold): 4.1	(10-fold): 2.3	(10-fold): 5.0	(50-fold): 0.7 (500-fold): 1.4
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences

Table continued on next page

Study Number	**301_06_3010_090**	**330_11_3010_003**	**1517-ME-0035**	**1517-ME-0046**	**1517-ME-0203** **1517-ME-0205**[a]
Stability in urine	27 h at RT 1479 days at −20°C and −70°C 3 freeze-thaw cycles	24 h at RT protected from white light 245 days at −60°C to −80°C 5 freeze-thaw cycles protected from white light	7 days at RT with and without protection from light 411 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles	(spiked sample) 2 h at RT, 24 h at 5°C (blinded sample) 4 h at RT 24 h in melting ice 3 freeze-thaw cycles	24 h at RT under protection from light and under white light 100 days at −20°C to −40°C 366 days at −70°C or below 6 freeze-thaw cycles
Processed sample stability	72 h at RT 59 h at RT (autosampler)	72 h at 2°C to 8°C 72 h at 2°C to 8°C (autosampler)	7 days at 4°C 96 h at 15°C (autosampler)	77 h at 15°C (autosampler)	72 h at 4°C (autosampler)
Stability stock solution	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Stability working solution	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Test facility	[redacted], USA	[redacted], China	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands	[redacted], France	[redacted], Kanagawa, Japan

FG-6093: [glycine-1,2-^{13}C] roxadustat; FG-7797: [methyl-CD_3, glycine-1,2-^{13}C] roxadustat

LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLE: liquid-liquid extraction; LLOQ: lower limit of quantification; RT: room temperature; SPE: solid phase extraction.

a: 1517-ME-0205 study includes the long-term stability and additional dilution effect for 1517-ME-0203.

b: % for accuracy = % deviation from 100%

c: % for precision = % coefficient of variation

2.7.1.4.3.3　透析液中ロキサデュスタット濃度測定法

Study Number	**301_10_3010_151**	**1517-ME-0206** **1517-ME-0207**[a]	**1517-ME-0056**
CTD Number	5.3.1.4-17	5.3.1.4-19 5.3.1.4-20	5.3.1.4-18
Clinical studies supported	FGCL-039	CL-0203	CL-0543
Analyte	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat
Matrix	Dialysate with BSA	Acidified dialysate (by sodium citrate buffer)	Dialysate
Sample preparation	LLE	LLE	SPE
Assay method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Internal standard	FG-7797	FG-7797	FG-7797
LLOQ (ng/mL)	1.0	1.0	0.01
Assay volume (mL)	0.05	0.1	0.2
Calibration curve range (ng/mL)	1.0 to 100	1.0 to 1000	0.01 to 10
Within-run accuracy (%)[b]	−2.1 to 4.0	−11.0 to 5.7	−4.8 to 11.8
Between-run accuracy (%)[b]	−0.9 to 1.3	−8.0 to 0.4	2.2 to 4.7
Within-run precision (%)[c]	0.7 to 3.1	0.4 to 6.9	0.9 to 8.6
Between-run precision (%)[c]	1.8 to 3.1	3.6 to 4.8	1.7 to 9.7
Within-run accuracy (fold dilution) (%)[b]	(10-fold): 0.0	(500-fold): 11.4	(10-fold): −5.5 (100-fold): −3.8
Within-run precision (fold dilution) (%)[c]	(10-fold): 2.0	(500-fold): 1.4	(10-fold): 1.6 (100-fold): 2.0
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in human dialysate	(BSA samples): 42 h in ice-water under UV-shielded light (Non-BSA samples): 11 h at RT under UV-shielded light (BSA samples): 39 days at −80°C (Non-BSA samples): 18 days at −80°C 4 freeze-thaw cycles under UV-shielded light	24 h at RT under protection from light or under white light 368 days at −20°C to −40°C and −70°C or below under protection from light 6 freeze-thaw cycles	24 h at RT 490 days at −20°C 4 freeze-thaw cycles
Processed sample stability	137 h at 5°C	72 h at 4°C (autosampler)	3 days at 4°C

Table continued on next page

Study Number	**301_10_3010_151**	**1517-ME-0206** **1517-ME-0207[a]**	**1517-ME-0056**
Stability stock solution	21 h at RT under UV-shielded light 36 days at −20°C	Not applicable	Not applicable
Stability working solution	Not applicable	Not applicable	24 h at RT 34 days at 4°C
Test facility	[redacted], [redacted], USA	[redacted], [redacted], Japan	[redacted], [redacted], UK

FG-7797: [methyl-CD_3, glycine-1,2-^{13}C] roxadustat

BSA: bovine serum albumin; LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLE: liquid-liquid extraction; LLOQ: lower limit of quantification; RT: room temperature; SPE: solid phase extraction; UV: ultraviolet.

a: 1517-ME-0207 study includes the long-term stability following 1517-ME-0206 study.

b: % for accuracy = % deviation from 100%

c: % for precision = % coefficient of variation

2.7.1.4.3.4　限外濾過液及び透析液中ロキサデュスタット濃度（非結合型分率）測定法

Study Number	**301_10_3010_150**	**301_06_3010_091**	**1517-ME-0036**
CTD Number	5.3.1.4-15	5.3.1.4-14	5.3.1.4-16
Clinical studies supported	FGCL-039	FGCL-016	CL-0513 CL-0525 CL-0543
Analyte	Roxadustat	Roxadustat	Roxadustat
Matrix	Ultrafiltrate obtained from human heparin plasma using ultrafiltration device	Ultrafiltrate obtained from human heparin plasma using ultrafiltration device	Unbound fraction obtained from human heparin plasma using rapid equilibrium dialysis device
Assay method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Internal standard	FG-7797	FG-6093	FG-7797
LLOQ (ng/mL)	1.0	1.0	0.5
Assay volume (mL)	0.05 (ultrafiltrate)	0.2 (ultrafiltrate)	0.1 (dialysate)[a]
Calibration curve range (ng/mL)	1.0 to 500	1.0 to 500	0.5 to 1000
Within-run accuracy (%)[b]	−6.7 to 9.3	−8.3 to −1.7	−8.0 to 6.0
Between-run accuracy (%)[b]	−1.6 to 6.3	Not applicable	−2.0 to 1.3
Within-run precision (%)[c]	1.5 to 5.7	1.8 to 3.5	0.8 to 8.7
Between-run precision (%)[c]	2.9 to 5.8	Not applicable	3.3 to 10.0
Within-run accuracy (fold dilution) (%)[b] Ultrafiltrate dilution	(10-fold): −3.3	Not applicable	(20-fold): 0.4
Within-run precision (fold dilution) (%)[c] Ultrafiltrate dilution	(10-fold): 1.5	Not applicable	(20-fold): 3.1
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in ultrafiltrate	6 h at RT under UV-shielded light 96 days at −20°C 3 freeze-thaw cycles under UV-shielded light	24 h at RT 34 days at −70°C	(Dialysate and plasma) 24 h at 37°C
Stability in plasma (additional validation)	21 h at RT under UV-shielded light 148 days at −80°C 6 freeze-thaw cycles under UV-shielded light	Not applicable	(Plasma/PBS (50/50)) 7 days at RT 52 days at −20°C 3 freeze-thaw cycles

Table continued on next page

Study Number	**301_10_3010_150**	**301_06_3010_091**	**1517-ME-0036**
Processed sample stability	(Ultrafiltrate): 152 h at 5°C (Plasma): 157 h at 5°C (Ultrafiltrate): 109 h at 5°C (autosampler) (Plasma): 110 h at 5°C (autosampler)	64 h at RT (autosampler)	7 days at 4°C 102 h at 15°C (autosampler)
Stability stock solution	21 h at RT under UV-shielded light 36 days at −20°C	Not applicable	Not applicable
Stability working solution	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Test facility	[redacted], [redacted], USA	[redacted], [redacted], USA	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands

FG-6093: [glycine-1,2-^{13}C] roxadustat; FG-7797: [methyl-CD_3, glycine-1,2-^{13}C] roxadustat

LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantification; RT: room temperature; UV: ultraviolet.

a: Dialysate was mixed with equal volume of blank plasma

b: % for accuracy = % deviation from 100%

c: % for precision = % coefficient of variation

2.7.1.4.3.5　血漿中ロキサデュスタット代謝物測定法

Study Number	**1517-ME-0043**		**1517-ME-0049**
CTD Number	5.3.1.4-21		5.3.1.4-22
Clinical studies supported	CL-0508 CL-0532 CL-0543		CL-0543
Analyte	MET1	MET3	MET2
Matrix	Sodium heparin plasma	Sodium heparin plasma	Sodium heparin plasma
Sample preparation	SPE	SPE	SPE
Assay method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Internal standard	FG-10931	FG-10932	FG-12441
LLOQ (ng/mL)	0.5	1.0	0.5
Assay volume (mL)	0.1	0.1	0.1
Calibration curve range (ng/mL)	0.5 to 500	1.0 to 1000	0.5 to 500
Within-run accuracy (%)[a]	−2.7 to 2.7	0.7 to 13.0	−12.3 to 7.4
Between-run accuracy (%)[a]	−0.4 to 2.0	3.7 to 8.0	−7.5 to 4.0
Within-run precision (%)[b]	1.1 to 3.6	1.3 to 3.4	1.7 to 7.1
Between-run precision (%)[b]	1.8 to 3.8	2.6 to 4.6	6.1 to 7.6
Within-run accuracy (fold dilution) (%)[a]	(10-fold): −4.8	(10-fold): −1.3	(10-fold): 1.8 (100-fold): −3.8
Within-run precision (fold dilution) (%)[b]	(10-fold): 2.6	(10-fold): 1.9	(10-fold): 7.4 (100-fold): 2.4
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in whole blood	2 h at RT	2 h at RT	2 h at RT, 4°C, and 37°C
Stability in plasma	7 days at RT 380 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles	7 days at RT 380 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles	7 days at RT 35 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles
Processed sample stability	7 days at 4°C 117 h at 10°C (autosampler)	7 days at 4°C 117 h at 10°C (autosampler)	7 days at 4°C 97 h at 10°C (autosampler)

Table continued on next page

Study Number	**1517-ME-0043**		**1517-ME-0049**
Stability stock solution	24 h at RT 105 days at −20°C	24 h at RT 105 days at −20°C	24 h at RT 28 days at −20°C
Stability working solution	24 h at RT 21 days at −20°C	24 h at RT 21 days at −20°C	24 h at RT 21 days at −20°C
Test facility	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands		Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands

FG-10931: $^{13}C_3$, D_3-4-*O*-β-glucuronide of roxadustat; FG-10932; $^{13}C_3$, ^{15}N-4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat; FG-12441: $^{13}C_3$, D_3-4-*O*-β-glucoside of roxadustat; MET1: 4-*O*-β-glucuronide of roxadustat, FG-10579; MET2: 4-*O*-β-glucoside of roxadustat, FG-12442; MET3: 4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat, FG-10949

LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantification; RT: room temperature; SPE: solid phase extraction.

a: % for accuracy = % deviation from 100%

b: % for precision = % coefficient of variation

2.7.1.4.3.6　尿中ロキサデュスタット代謝物測定法

Study Number	**1517-ME-0044**		**1517-ME-0050**
CTD Number	5.3.1.4-23		5.3.1.4-24
Clinical studies supported	CL-0532 CL-0543		CL-0543
Analyte	MET1	MET3	MET2
Matrix	Urine	Urine	Urine
Sample preparation	SPE	SPE	SPE
Assay method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
LLOQ (ng/mL)	20	20	10
Internal standard	FG-10931	FG-10932	FG-12441
Assay volume (mL)	0.1	0.1	0.1
Calibration curve range (ng/mL)	20 to 20000	20 to 20000	10 to 10000
Within-run accuracy (%)[a]	−1.3 to 5.5	−1.9 to 8.5	−11.3 to −0.1
Between-run accuracy (%)[a]	−0.6 to 5.0	−1.3 to 6.0	−9.4 to −3.9
Within-run precision (%)[b]	0.7 to 3.0	0.7 to 4.3	1.8 to 4.9
Between-run precision (%)[b]	1.0 to 2.0	1.1 to 3.5	2.5 to 4.1
Within-run accuracy (fold dilution) (%)[a]	(10-fold): −3.2	(10-fold): −1.2	(10-fold): −6.4
Within-run precision (fold dilution) (%)[b]	(10-fold): 1.5	(10-fold): 1.4	(10-fold): 2.0
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in urine	7 days at RT and 4°C 383 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles	7 days at RT and 4°C 383 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles	24 h at RT 7 days at 4°C 190 days at −20°C and −70°C 5 freeze-thaw cycles
Processed sample stability	7 days at 4°C 96 h at 10°C (autosampler)	7 days at 4°C 96 h at 10°C (autosampler)	7 days at 4°C 96 h at 10°C (autosampler)
Stability stock solution	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Stability working solution	Not applicable	Not applicable	Not applicable
Test facility	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands		Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands

FG-10931: $^{13}C_3$, D_3-4-*O*-β-glucuronide of roxadustat; FG-10932: $^{13}C_3$, ^{15}N-4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat; FG-12441: $^{13}C_3$, D_3-4-*O*-β-glucoside of roxadustat; MET1: 4-*O*-β-glucuronide of roxadustat, FG-10579; MET2: 4-*O*-β-glucoside of roxadustat, FG-12442; MET3: 4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat, FG-10949

LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantification; RT: room temperature; SPE: solid phase extraction.

a: % for accuracy = % deviation from 100%

b: % for precision = % coefficient of variation

2.7.1.4.3.7　透析液中ロキサデュスタット代謝物測定法

Study Number	**1517-ME-0057**		
CTD Number	5.3.1.4-25		
Clinical studies supported	CL-0543		
Analyte	MET1	MET3	MET2
Matrix	Dialysate	Dialysate	Dialysate
Sample preparation	SPE	SPE	SPE
Assay method	LC-MS/MS	LC-MS/MS	LC-MS/MS
Internal standard	FG-10931	FG-10932	FG-12441
LLOQ (ng/mL)	0.1	0.05	0.05
Assay volume (mL)	0.2	0.2	0.2
Calibration curve range (ng/mL)	0.1 to 20	0.05 to 10	0.05 to 10
Within-run accuracy (%)[a]	−0.6 to 18.8	−0.9 to 16.5	−4.1 to 16.4
Between-run accuracy (%)[a]	2.9 to 10.6	4.2 to 10.6	−1.8 to 5.7
Within-run precision (%)[b]	2.0 to 12.2	1.3 to 5.9	1.2 to 9.1
Between-run precision (%)[b]	3.3 to 9.2	4.0 to 5.4	3.3 to 9.1
Within-run accuracy (fold dilution) (%)[a]	7.9	8.2	4.2
Within-run precision (fold dilution) (%)[b]	5.2	8.1	6.6
Selectivity	No relevant interferences	No relevant interferences	No relevant interferences
Stability in dialysate	24 h at 4°C 48 days at −20°C (ongoing) 2 freeze-thaw cycles	24 h at 4°C 31 days at −20°C (ongoing) 2 freeze-thaw cycles	24 h at 4°C 31 days at −20°C (ongoing) 2 freeze-thaw cycles
Processed sample stability	4 days at 4°C (autosampler)	4 days at 4°C (autosampler)	4 days at 4°C (autosampler)
Stability stock solution	49 days at −20°C under protection from light	49 days at −20°C under protection from light	49 days at −20°C under protection from light
Stability working solution	24 h at RT 38 days at −20°C	24 h at RT 38 days at −20°C	24 h at RT 38 days at −20°C
Test facility	[redacted], [redacted], UK		

FG-10931: $^{13}C_3$, D_3-4-*O*-β-glucuronide of roxadustat; FG-10932: $^{13}C_3$, ^{15}N-4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat; FG-12441: $^{13}C_3$, D_3-4-*O*-β-glucoside of roxadustat; MET1: 4-*O*-β-glucuronide of roxadustat, FG-10579; MET2: 4-*O*-β-glucoside of roxadustat, FG-12442; MET3: 4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat, FG-10949

LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LLOQ: lower limit of quantification; RT: room temperature; SPE: solid phase extraction.

a: % for accuracy = % deviation from 100%

b: % for precision = % coefficient of variation

2.7.1.4.4 薬物動態を評価した臨床試験で使用した分析法

2.7.1.4.4.1 ロキサデュスタット及び代謝物

Study ID	Matrix	Analyte	Concentration range (ng/mL)	Method	Method validation report	Bioanalytical study number (report archive number)	Test facility
FGCL-016	Plasma	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_06_3010_086	301_08_3010_122	[redacted], USA
FGCL-016	Plasma ultrafiltrate	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_06_3010_091	301_08_3010_122	[redacted], USA
FGCL-016	Urine[a]	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_06_3010_090	301_08_3010_122	[redacted], USA
FGCL-037	Plasma	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_10_3010_148	301_10_3010_147	[redacted], USA
FGCL-039	Plasma	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_10_3010_148	301_10_3010_153	[redacted], USA
FGCL-039	Plasma ultrafiltrate	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_10_3010_150	301_10_3010_154	[redacted], USA
FGCL-043	Plasma	Roxadustat	1.0 – 5000	LC-MS/MS	330_11_3010_002	330_11_3010_004	[redacted], China
FGCL-043	Urine[a]	Roxadustat	1.0 – 5000	LC-MS/MS	330_11_3010_003	330_11_3010_004	[redacted], China
FGCL-044	Plasma	Roxadustat	1.0 – 5000	LC-MS/MS	330_11_3010_002	330_11_3010_005	[redacted], China
FGCL-044	Urine[a]	Roxadustat	1.0 – 5000	LC-MS/MS	330_11_3010_003	330_11_3010_005	[redacted], China
FGCL-058	Plasma	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_10_3010_148	301_12_3010_173	[redacted], USA
FGCL-058	Urine[a]	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_06_3010_090	301_12_3010_171	[redacted], USA
FGCL-065	Plasma	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_06_3010_086	301_12_3010_174	[redacted], USA
FGCL-066	Plasma	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_06_3010_086	301_13_3010_175	[redacted], USA
FGCL-027	Plasma	Roxadustat	1.0 – 500	LC-MS/MS	301_06_3010_086	301_06_3010_094	[redacted], USA

Study ID	Matrix	Analyte	Concentration range (ng/mL)	Method	Method validation report	Bioanalytical study number (report archive number)	Test facility
CL-0508	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1396	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0508	Plasma	MET1	0.5 – 500	LC-MS/MS	1517-ME-0043	BDM-1396	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0508	Plasma	MET3	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0043	BDM-1396	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0509	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1216	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0509	Urine	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0035	BDM-1216	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0513	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1217	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0513	Plasma unbound fraction	Roxadustat	0.5 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0036	BDM-1217	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0513	Urine	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0035	BDM-1217	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0525	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1218	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0525	Urine	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0035	BDM-1218	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0525	Plasma unbound fraction	Roxadustat	0.5 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0036	BDM-1218	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0526	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1324	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0527	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1289	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0531	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1290	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0532	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1398	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0532	Plasma	MET1	0.5 – 500	LC-MS/MS	1517-ME-0043	BDM-1398	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0532	Plasma	MET3	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0043	BDM-1398	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0532	Urine	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0046	CP155174	[redacted], [redacted], France
CL-0532	Urine	MET1	20 – 20000	LC-MS/MS	1517-ME-0044	BDM-1398	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands

Study ID	Matrix	Analyte	Concentration range (ng/mL)	Method	Method validation report	Bioanalytical study number (report archive number)	Test facility
CL-0532	Urine	MET3	20 – 20000	LC-MS/MS	1517-ME-0044	BDM-1398	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0537	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1325	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0538	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1326	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0541	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1377	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0034	BDM-1412	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Plasma unbound fraction	Roxadustat	0.5 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0036	BDM-1412	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Plasma	MET1	0.5 – 500	LC-MS/MS	1517-ME-0043	BDM-1412	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Plasma	MET3	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0043	BDM-1412	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Urine	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0035	BDM-1412	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Urine	MET1	20 – 20000	LC-MS/MS	1517-ME-0044	BDM-1412	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Urine	MET2	10 – 10000	LC-MS/MS	1517-ME-0050	BDM-1412	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Urine	MET3	20 – 20000	LC-MS/MS	1517-ME-0044	BDM-1412	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0543	Dialysate	Roxadustat	0.01 – 10	LC-MS/MS	1517-ME-0056	276102QB03	[redacted], UK
CL-0543	Dialysate	MET1	0.1 – 20	LC-MS/MS	1517-ME-0057	276102QB03	[redacted], UK
CL-0543	Dialysate	MET2	0.05 – 10	LC-MS/MS	1517-ME-0057	276102QB03	[redacted], UK
CL-0543	Dialysate	MET3	0.05 – 10	LC-MS/MS	1517-ME-0057	276102QB03	[redacted], UK
CL-0201	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0202	41K007C	[redacted], Japan
CL-0201	Urine	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0203	41K008C	[redacted], Japan
CL-0203	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0202	41K020C	[redacted], Japan
CL-0203	Dialysate	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0206	41K021C	[redacted], Japan
CL-0202	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0208	48K003C	[redacted], Japan
CL-0202	Urine	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0035	BDM-1462	Astellas Pharma Europe B.V., Leiden, The Netherlands
CL-0204	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0208	47K012C	[redacted], Japan
CL-0205	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0208	48K007C	[redacted], Japan
CL-0302	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0208	47K014C	[redacted], Japan
CL-0304	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0208	44K016C	[redacted], Japan

Study ID	Matrix	Analyte	Concentration range (ng/mL)	Method	Method validation report	Bioanalytical study number (report archive number)	Test facility
CL-0307	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0208	47K015C	[redacted], [redacted], Japan
CL-0308	Plasma	Roxadustat	1.0 – 1000	LC-MS/MS	1517-ME-0208	47K016C	[redacted], [redacted], Japan

MET1: 4-*O*-β-glucuronide of roxadustat, FG-10579; MET2: 4-*O*-β-glucoside of roxadustat, FG-12442; MET3: 4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat, FG-10949

LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

a Due to back-transformation of conjugated metabolites to roxadustat in urine, the urine results from the early clinical studies are considered unreliable [see Module 2.7.1, Section 1.6.2.3].

2.7.1.4.4.2　併用薬及び代謝物

Analytical Methods Used for Clinical Studies With Comparator Drug PK Measurements							
Study ID	**Matrix**	**Analyte**	**Concentration range (ng/mL)**	**Method**	**Method validation report/method SOP**	**Bioanalytical study number (report archive number)**	**Test facility**
FGCL-037	Plasma	Rosiglitazone	1.0 – 400	LC-MS/MS	ZZ31879-01	AA83400-02	[redacted], [redacted], USA
FGCL-037	Plasma	Desmethyl rosiglitazone	1.0 – 400	LC-MS/MS	ZZ31879-01	AA83400-02	[redacted], [redacted], USA
CL-0508	Plasma	Gemfibrozil	50 – 50000	LC-MS/MS	SOP ANI 10360.05	BDM-1397	[redacted], [redacted], Canada
CL-0509	Plasma	(R)- and (S)-warfarin	5.0 – 2500	LC-MS/MS	CP075337	CP135207	[redacted], [redacted], France
CL-0509	Plasma ultrafiltrate	(R)- and (S)-warfarin	0.5 – 250	LC-MS/MS	CP135224	CP135207	[redacted], [redacted], France
CL-0527	Plasma	Omeprazole	1.0 – 500	LC-MS/MS	[redacted]266986QB02	[redacted]266986QB03	[redacted], [redacted], UK
CL-0531	Plasma	Bupropion	0.5 – 200	LC-MS/MS	AFFN2	AIFB	[redacted], [redacted], USA
CL-0531	Plasma	Hydroxybupropion	1.0 – 400	LC-MS/MS	AFFN2	AIFB	[redacted], [redacted], USA
CL-0532	Plasma	Probenecid	200 – 80000	LC-MS/MS	145041AJVZ	150109AMHF	[redacted], [redacted], Canada
CL-0537	Plasma	Simvastatin	0.25 – 50	LC-MS/MS	CP035461	CP145135	[redacted], [redacted], France
CL-0537	Plasma	Simvastatin acid	0.25 – 50	LC-MS/MS	CP145166	CP145135	[redacted], [redacted], France
CL-0537	Plasma	Rosuvastatin	0.1 – 60.0	LC-MS/MS	CP145146	CP145135	[redacted], [redacted], France
CL-0537	Urine	Cortisol and	1.0 – 100	LC-MS/MS	CP095124	CP145135	[redacted], [redacted], France
CL-0537	Urine	6-β-Hydroxycortisol	10 – 3000	LC-MS/MS	CP135303	CP145135	[redacted], [redacted], France
CL-0538	Plasma	Atorvastatin	0.1 – 50	LC-MS/MS	CP065383 CP145167	CP145151	[redacted], [redacted], France
CL-0541	Plasma	Simvastatin	0.1 – 50	LC-MS/MS	CP155022	CP145392	[redacted], [redacted], France
CL-0541	Plasma	Simvastatin acid	0.1 – 50	LC-MS/MS	CP155022	CP145392	[redacted], [redacted], France

LC-MS/MS: liquid chromatography with tandem mass spectrometry; SOP: standard operating procedure.

目次

2.7.2　臨床薬理試験 12
2.7.2.1　背景及び概観 12
2.7.2.1.1　臨床薬理試験の重要な結果の要約 12
2.7.2.1.1.1　全般的な薬物動態特性 12
2.7.2.1.1.1.1　吸収 12
2.7.2.1.1.1.2　分布 13
2.7.2.1.1.1.3　消失 13
2.7.2.1.1.1.4　内因性要因 14
2.7.2.1.1.2　薬物相互作用 14
2.7.2.1.1.2.1　In vitro 14
2.7.2.1.1.2.2　他の薬剤がロキサデュスタットに及ぼす影響 15
2.7.2.1.1.2.3　ロキサデュスタットが他の薬剤に及ぼす影響 15
2.7.2.1.1.3　QT 間隔に対する影響 16
2.7.2.1.1.4　探索的な薬力学的（PD）評価項目 16
2.7.2.1.1.5　曝露量－反応関係 16
2.7.2.1.2　臨床薬理開発の概要 16
2.7.2.1.2.1　In vitro 試験 16
2.7.2.1.2.2　In vivo 試験 17
2.7.2.1.3　全般的なデザイン及び解析上の特徴 20
2.7.2.1.3.1　試験対象集団の選択 20
2.7.2.1.3.1.1　健康被験者を対象とした試験 20
2.7.2.1.3.1.2　慢性腎臓病患者を対象とした試験 20
2.7.2.1.3.2　特殊な集団における試験（内因性要因） 21
2.7.2.1.3.3　薬物相互作用試験（外因性要因） 22
2.7.2.1.3.4　臨床薬理試験の用量設定 22
2.7.2.1.3.5　重要な臨床試験の用量設定 23
2.7.2.1.3.5.1　ESA 未治療の患者における初回用量 24
2.7.2.1.3.5.2　ESA からロキサデュスタットに切替えた患者における初回用量 24
2.7.2.1.3.5.3　維持用量及び段階用量 25

2.7.2.1.3.6　薬物動態用試料の採取及び分析.....25
2.7.2.1.3.7　薬力学的試験.....26
2.7.2.1.3.7.1　QT 評価試験.....26
2.7.2.1.3.7.2　薬力学的評価.....26
2.7.2.1.3.8　母集団解析.....28
2.7.2.1.3.8.1　母集団薬物動態.....29
2.7.2.1.3.8.2　有効性の母集団曝露量－反応.....29
2.7.2.2　個々の試験結果の要約.....31
2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験.....31
2.7.2.2.1.1　血漿蛋白結合及び関連する試験.....31
2.7.2.2.1.1.1　In vitro 血漿蛋白結合率［1517-ME-0033］.....31
2.7.2.2.1.1.2　In vitro 血球移行率［1517-ME-0032］.....31
2.7.2.2.1.2　代謝試験.....31
2.7.2.2.1.2.1　肝ミクロソームにおける代謝安定性［301_05_3010_029］.....31
2.7.2.2.1.2.2　肝細胞における代謝プロファイリング［301_09_3520_132］.....32
2.7.2.2.1.2.3　肝細胞中代謝物の構造解析［1517-ME-0201］.....32
2.7.2.2.1.2.4　ヒトにおける代謝物プロファイルリング［1517-ME-0025］.....32
2.7.2.2.1.2.5　ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング［1517-ME-0026］.....32
2.7.2.2.1.2.6　血漿中代謝物 MET3 の同定［1517-ME-0051］.....33
2.7.2.2.1.2.7　In vitro CYP 分子種同定［3520-13-007］.....33
2.7.2.2.1.2.8　In vitro UGT 分子種同定［3520-13-011］.....33
2.7.2.2.1.3　代謝に基づく薬物相互作用試験.....34
2.7.2.2.1.3.1　In vitro CYP 阻害作用［301_08_3510_123 及び 1517-ME-0048］.....34
2.7.2.2.1.3.2　In vitro CYP 誘導作用［3520-09-025］.....35
2.7.2.2.1.3.3　In vitro UGT 阻害作用［352013008］.....35
2.7.2.2.1.4　その他のヒト生体試料を用いた試験.....35
2.7.2.2.1.4.1　Caco-2 透過性（予備試験）［301_10_3010_144］.....35
2.7.2.2.1.4.2　In vitro P-gp 阻害作用及び基質性［352013003 及び 352016009］.....36
2.7.2.2.1.4.3　In vitro BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2 及び MATE1 阻害作用及び基質性, MATE2-K 阻害作用, 並びに MRP2 基質性［3520-13-010］.....36

2.7.2.2.2　健康被験者を対象とした薬物動態試験 37
2.7.2.2.2.1　国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］ 37
2.7.2.2.2.2　英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］ 38
2.7.2.2.2.3　中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］ 39
2.7.2.2.2.4　中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］ 39
2.7.2.2.2.5　加齢及び性差検討試験（海外試験）［CL-0525］ 40
2.7.2.2.2.6　マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］ 40
2.7.2.2.3　慢性腎臓病患者を対象とした薬物動態試験 41
2.7.2.2.3.1　国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］ 41
2.7.2.2.3.2　米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］ 42
2.7.2.2.3.3　腎機能障害患者対象第 1 相試験（海外）［CL-0543］ 43
2.7.2.2.4　内因性要因 44
2.7.2.2.4.1　肝機能障害患者対象第 1 相試験（海外試験）［CL-0513］ 44
2.7.2.2.5　薬物相互作用試験（外因性要因） 45
2.7.2.2.5.1　被相互作用薬としてのロキサデュスタットの薬物相互作用 45
2.7.2.2.5.1.1　薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）（海外試験）［CL-0526］ 45
2.7.2.2.5.1.2　薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］ 45
2.7.2.2.5.1.3　薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］ 46
2.7.2.2.5.1.4　薬物相互作用試験（オメプラゾール）（海外試験）［CL-0527］ 46
2.7.2.2.5.1.5　薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）（海外試験）［CL-0508］ 47
2.7.2.2.5.1.6　薬物相互作用試験（プロベネシド）（海外試験）［CL-0532］ 47
2.7.2.2.5.2　相互作用薬としてのロキサデュスタットの薬物相互作用 48
2.7.2.2.5.2.1　薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）（海外試験）［FGCL-037］ 48
2.7.2.2.5.2.2　薬物相互作用試験（ワルファリン）（海外試験）［CL-0509］ 48
2.7.2.2.5.2.3　薬物相互作用試験（ブプロピオン）（海外試験）［CL-0531］ 49
2.7.2.2.5.2.4　薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）（海外試験）［CL-0537］ 49
2.7.2.2.5.2.5　薬物相互作用試験（アトルバスタチン）（海外試験）［CL-0538］ 50
2.7.2.2.5.2.6　薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）（海外試験）［CL-0541］ 50
2.7.2.2.6　薬力学的試験 51

2.7.2.2.6.1　QT/QTc 評価試験（海外試験）［FGCL-065］ 51
2.7.2.2.7　母集団薬物動態解析 52
2.7.2.2.7.1　健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］ 52
2.7.2.2.7.2　透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］ 54
2.7.2.2.8　有効性の母集団曝露量－反応解析....57
2.7.2.2.8.1　血液透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるヘモグロビン値に対するロキサデュスタットの薬効の母集団解析［1517-PK-006］ 57
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 60
2.7.2.3.1　全般的な薬物動態特性....60
2.7.2.3.1.1　健康被験者及び慢性腎臓病患者におけるロキサデュスタットの薬物動態 60
2.7.2.3.1.2　吸収 63
2.7.2.3.1.2.1　In vitro 試験 63
2.7.2.3.1.2.2　In vivo 試験....64
2.7.2.3.1.3　分布 64
2.7.2.3.1.4　消失 65
2.7.2.3.1.4.1　代謝....66
2.7.2.3.1.4.2　排泄....70
2.7.2.3.1.5　用量比例性 70
2.7.2.3.1.6　蓄積性及び時間依存性 72
2.7.2.3.2　個体間及び個体内変動....73
2.7.2.3.3　特殊な集団における試験（内因性要因）....74
2.7.2.3.3.1　体重 74
2.7.2.3.3.2　年齢 74
2.7.2.3.3.3　性別 75
2.7.2.3.3.4　人種／民族 75
2.7.2.3.3.5　遺伝子多型 75
2.7.2.3.3.6　腎機能障害 77
2.7.2.3.3.7　肝機能障害 79
2.7.2.3.3.8　要約 79
2.7.2.3.4　薬物相互作用試験（外因性要因）....80

2.7.2.3.4.1　他の薬剤がロキサデュスタットに及ぼす影響.....80
2.7.2.3.4.1.1　吸収に基づく相互作用.....80
2.7.2.3.4.1.2　代謝及びトランスポーターに基づく相互作用.....83
2.7.2.3.4.2　ロキサデュスタットが他の薬剤に及ぼす影響.....86
2.7.2.3.4.2.1　薬物相互作用の根拠を示す in vitro 試験.....86
2.7.2.3.4.2.2　臨床試験.....92
2.7.2.3.4.3　要約.....94
2.7.2.3.5　ロキサデュスタットの薬力学.....99
2.7.2.3.5.1　生物学的活性のバイオマーカー.....99
2.7.2.3.5.1.1　ヘモグロビン.....99
2.7.2.3.5.1.2　エリスロポエチン.....101
2.7.2.3.5.1.3　網赤血球.....103
2.7.2.3.5.1.4　網赤血球内 Hb 含量.....103
2.7.2.3.5.1.5　ヘプシジン.....103
2.7.2.3.5.1.6　血清鉄マーカー.....104
2.7.2.3.5.2　安全性のバイオマーカー.....105
2.7.2.3.5.2.1　心拍数及び血圧.....105
2.7.2.3.5.2.2　QT 間隔.....105
2.7.2.3.5.2.3　VEGF.....106
2.7.2.4　付録の表.....107
2.7.2.4.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 及び ex vivo 試験の主な結果.....107
2.7.2.4.1.1　血漿蛋白結合率及びその他の分布試験.....107
2.7.2.4.1.1.1　In vitro 血漿蛋白結合率.....107
2.7.2.4.1.1.2　In vitro 血球移行率.....108
2.7.2.4.1.2　代謝試験.....109
2.7.2.4.1.2.1　肝ミクロソームにおける代謝安定性.....109
2.7.2.4.1.2.2　肝細胞における代謝.....110
2.7.2.4.1.2.3　ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング.....111
2.7.2.4.1.2.4　In vitro CYP 分子種の同定.....114
2.7.2.4.1.2.5　In vitro UGT 分子種の同定.....117
2.7.2.4.1.2.6　推定代謝経路.....120

2.7.2.4.1.3　代謝に基づく薬物相互作用試験.....122
2.7.2.4.1.3.1　In vitro CYP 誘導作用.....122
2.7.2.4.1.3.2　In vitro CYP 阻害作用.....124
2.7.2.4.1.3.3　In vitro UGT 阻害作用.....126
2.7.2.4.1.4　その他のヒト生体試料を用いた試験.....127
2.7.2.4.1.4.1　In vitro P-gp 阻害作用及び基質性.....127
2.7.2.4.1.4.2　その他のトランスポーター阻害作用及び基質性.....130
2.7.2.4.2　臨床薬物動態試験の要約.....151
2.7.2.4.2.1　健康被験者を対象とした薬物動態試験.....151
2.7.2.4.2.2　慢性腎臓病患者を対象とした薬物動態試験.....158
2.7.2.4.3　特殊な集団における試験（内因性要因）.....161
2.7.2.4.4　薬物動態学的相互作用試験（外因性要因）の要約.....162
2.7.2.4.4.1　被相互作用薬としてのロキサデュスタット.....162
2.7.2.4.4.2　相互作用薬としてのロキサデュスタット.....169
2.7.2.4.5　薬力学的パラメータを評価した臨床試験.....174
2.7.2.4.6　母集団薬物動態解析の要約.....176
2.7.2.5　参考文献.....179

表

表 2.7.2-1　ロキサデュスタットのヒト生体試料を用いた試験の概要.....17
表 2.7.2-2　ロキサデュスタットの臨床薬理試験の概要.....18
表 2.7.2-3　母集団薬物動態解析の概要.....29
表 2.7.2-4　ヘモグロビン値の母集団曝露量－反応解析の概要.....30
表 2.7.2-5　モル濃度から質量濃度への換算.....31
表 2.7.2-6　最終的な母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値.....56
表 2.7.2-7　日本人の健康被験者及び血液透析施行中の腎性貧血患者におけるロキサデュスタット単回投与後の主な薬物動態パラメータの要約.....61
表 2.7.2-8　健康被験者及び腎機能障害患者におけるロキサデュスタット 100 mg 単回投与後のロキサデュスタットの主な薬物動態パラメータの要約.....63
表 2.7.2-9　臨床試験におけるロキサデュスタットの血漿中非結合型分率（%）の要約.....65
表 2.7.2-10　ロキサデュスタット（100 mg）を単回投与したときの代謝物の血漿中薬物動態パラメータの要約.....69

表 2.7.2- 11 開発初期の臨床試験における日本人，中国人及び白人健康被験者におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の比較（[CL-0201]，[FGCL-043]，[FGCL-044]，[FGCL-016]）.....75
表 2.7.2-12 ロキサデュスタットの薬物動態に対するリン吸着薬の影響.....81
表 2.7.2-13 ロキサデュスタットの薬物動態に対するゲムフィブロジルの影響.....84
表 2.7.2-14 ロキサデュスタットの薬物動態に対するプロベネシドの影響.....85
表 2.7.2-15 Basic model を用いた in vitro データに基づくロキサデュスタットの in vivo 代謝酵素阻害作用の予測（可逆的阻害）.....87
表 2.7.2-16 Mechanistic static model を用いた in vitro データに基づくロキサデュスタットの in vivo CYP 阻害作用及び誘導作用の予測.....89
表 2.7.2-17 In vitro データから予測されるロキサデュスタットの in vivo トランスポーター阻害作用.....91
表 2.7.2-18 CYP のプローブ基質（ブプロピオン，ロシグリタゾン及びワルファリン）の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響.....92
表 2.7.2-19 HMG CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態に対するロキサデュスタット（200 mg 隔日投与）の影響.....94
表 2.7.2-20 試験前の予測値と，CL-0307 試験及び CL-0308 試験で実際に得られた主な評価項目の結果との比較.....101
表 2.7.2-21 健康被験者及び慢性腎臓病患者におけるロキサデュスタット投与後の最高エリスロポエチン濃度の平均値及びエリスロポエチン濃度のベースラインからの平均変化量.....102

図

図 2.7.2- 1 基本となる母集団薬物動態モデルの模式図.....54
図 2.7.2- 2 ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度.....55
図 2.7.2- 3 母集団薬物動態モデルの模式図.....57
図 2.7.2- 4 ロキサデュスタットーヘモグロビンモデルの概要.....58
図 2.7.2- 5 健康被験者及び腎機能障害患者におけるロキサデュスタット 100 mg 単回投与後のロキサデュスタットの平均血漿中濃度ー時間プロファイル（24 時間まで）.....62
図 2.7.2- 6 ヒトにおける主要代謝経路.....67
図 2.7.2- 7 ロキサデュスタット 200 mg 隔日投与時のロキサデュスタットの平均血漿中トラフ濃度（SD）ー時間プロファイル（CL-0541）.....72
図 2.7.2- 8 ロキサデュスタット 200 mg 隔日投与時のロキサデュスタットの平均血漿中濃度（SD）ー時間プロファイル：単回投与後（Day 3）及び反復投与後（Day 7，Day 15）（CL-0541）.....73

図 2.7.2- 9　健康被験者におけるロキサデュスタット 200 mg 反復投与時のロキサデュスタットの曝露量（AUC_{tau}）：OATP1B1 の T521C 遺伝子型別 76
図 2.7.2- 10　健康被験者におけるロキサデュスタット 200 mg 反復投与時のロキサデュスタットの曝露量（AUC_{tau}）：BCRP の C421A 遺伝子型別 77
図 2.7.2- 11　ロキサデュスタット 100 mg 単回経口投与後の推算糸球体濾過量と経口クリアランスの間の関係 78
図 2.7.2- 12　健康被験者におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する併用薬の影響のフォレストプロット 96
図 2.7.2- 13　健康被験者における併用薬の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響のフォレストプロット 97

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
Ae_{inf}%	無限時間まで外挿した尿中排泄率
APD	可動性腹膜透析
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{24}	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_E	血漿中エリスロポエチン濃度－時間曲線下面積
$AUC_{E,last}$	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの血漿中エリスロポエチン濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUCR	AUC 比
AUC_{tau}	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein
BIW	週 2 回
BMI	体格指数
bpm	回／分
BSEP	Bile salt export pump
Caco-2	Human epithelial colorectal adenocarcinoma cells
CAPD	持続性可動性腹膜透析
CHr	網赤血球内ヘモグロビン含量
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CL/F	経口クリアランス
CL_{int}	固有クリアランス
CL_R	腎クリアランス
C_{max}	最高血漿中濃度
CSR	総括報告書
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
D_{CAL}	前駆体減少の度合いを表すパラメータ
DD-CKD	透析期慢性腎臓病
EC_{50}	50%有効濃度
eGFR	推算糸球体濾過量
EMA	欧州医薬品庁
E_{max}	最大作用
EPO	エリスロポエチン
EPO_{max}	最高エリスロポエチン濃度
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
ESRD	末期腎不全
FDA	米国食品医薬品局
FOCE	交互作用を考慮した条件付き一次近似法
F1	相対的バイオアベイラビリティ
GMR	幾何平均比
Hb	ヘモグロビン
HD	血液透析
HDF	血液濾過透析
HIF	低酸素誘発因子

略語及び用語	定義
HIF-PH	低酸素誘発因子態－プロリン水酸化酵素
HLM	ヒト肝ミクロソーム
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HRM	ヒト腎ミクロソーム
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IC_{50}	50%阻害濃度
IIV	個体間変動
INR	国際標準比
IOV	時期間変動
JAN	医薬品一般的名称
ka	吸収速度定数
K_i	阻害定数
K_I	不活性化の最大速度定数の 50%に達する濃度
kinact	不活性化の最大速度定数
K_m	ミカエリス定数
K-PD	動態－薬力学
LC-MS	液体クロマトグラフィー－質量分析
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
$LC\text{-}MS^n$	液体クロマトグラフィー－多段階質量分析
LLC-PK1	Lewis lung carcinoma porcine kidney l
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MDR	Multidrug resistance
MET1	ロキサデュスタット代謝物 : 4-*O*-β-グルクロン酸抱合体，FG-10579，M12，MP4，Peak 3，H1
MET2	ロキサデュスタット代謝物：4-*O*-β-グルコース抱合体，FG-12442，M11，MP3，Peak 2，H5
MET3	ロキサデュスタット代謝物 : 4’-水酸化体の硫酸抱合体，FG-10949，MP6，Peak 7，H4
MET4	ロキサデュスタット代謝物：4’-水酸化体，FG-6003，Peak 6，H3
MET5	ロキサデュスタット代謝物：アシル-1-*O*-β-グルクロン酸抱合体，Peak 5，H2
MET6	ロキサデュスタット代謝物：*N*-脱カルボキシメチル体，FG-6595，Peak 4
MET7	ロキサデュスタット代謝物：*N*-脱カルボキシメチル体の酸化物，Peak 1
MHLW	厚生労働省
MPR	AUC_{inf}の代謝物／未変化体比（分子量で補正した値）
mRNA	Messenger RNA
MRP	Multidrug resistance protein
MTR	総薬物関連物質の AUC_{inf}に代謝物が占める割合
MTT	平均通過時間
NA	該当なし
NADPH	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
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
P_{app}	見かけの透過係数
PD	薬力学
P-gp	P-glycoprotein

略語及び用語	定義
PK	薬物動態
PT	プロトロンビン時間
QD	1 日 1 回
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcF	Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	個人ごとの補正係数を用いて心拍数で補正した QT 間隔
QW	週 1 回
rHuEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
ROR	ヘモグロビン変化量
sTfR	可溶性トランスフェリン受容体
$t_{1/2}$	消失半減期
TIBC	総鉄結合能
TID	1 日 3 回
TIW	週 3 回
t_{max}	最高濃度到達時間
TQT	QT 評価
TSAT	トランスフェリン飽和度
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
UV	紫外線
VEGF	血管内皮細胞増殖因子
V/F	見かけの分布容積
V_c/F	中心コンパートメントの見かけの分布容積
VPC	視覚的事後予測性能評価

2.7.2　臨床薬理試験

2.7.2.1　背景及び概観

ロキサデュスタットは，慢性腎臓病（CKD）の患者の貧血治療薬として開発されている低酸素誘発因子態－プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬である。ロキサデュスタットは HIF-PH を阻害することにより，低酸素状態に対する生理的反応と同様に，低酸素誘発因子（HIF）経路を介して赤血球造血を刺激する。貧血治療薬としてのロキサデュスタットは，ヘモグロビン（Hb）値を 10～12 g/dL に改善・維持するために患者ごとに用量の調節を行い，週 3 回（TIW）経口投与される。

アステラス製薬株式会社は，ロキサデュスタットを FibroGen 社及び AstraZeneca 社と共同開発している。3 社の申請者はいずれも，開発及び申請資料作成に寄与している。そのため申請資料では，3 種類の製品コード（FibroGen 社のコード FG-4592，アステラス製薬株式会社のコード ASP1517 及び AstraZeneca 社のコード AZD9941）を使用している。本申請資料では，医薬品一般的名称（JAN）である「ロキサデュスタット」のみを使用する。

2.7.2.1.1　臨床薬理試験の重要な結果の要約

包括的な臨床薬理評価に基づき，ロキサデュスタットの以下の臨床薬理特性が示された。

2.7.2.1.1.1　全般的な薬物動態特性

- ロキサデュスタットの血漿中曝露量（最高血漿中濃度［C_{max}］及び血漿中濃度－時間曲線下面積［AUC］）は，0.3～4.0 mg/kg（20～280 mg）までの用量で用量比例的な上昇を示す。ロキサデュスタット濃度は 1 週間（3 回投与）以内に定常状態に到達し，蓄積性はほとんどみられない。ロキサデュスタットの薬物動態は経時的に変化しない。
- 日本人健康被験者では，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，それぞれ 13%及び 20%の個体間変動（変動係数率［%CV］として表示）を示す。健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした 2 つの母集団薬物動態解析では，経口クリアランス（CL/F）の個体間変動はそれぞれ 25%及び 41.7%と推定された［1517-PK-012，1517-PK-203］。
- ロキサデュスタットの AUC は，日本人透析患者で日本人健康被験者と比較して約 50%高いが，C_{max} は同程度である。

2.7.2.1.1.1.1　吸収

- ロキサデュスタットを空腹時に経口投与したとき，おおむね投与後 2 時間に C_{max} に到達する。
- 白人健康被験者に放射性標識したロキサデュスタットを単回経口投与したとき，ロキサデュスタットの尿中回収率，並びに第 1 相代謝物（酸化体）及び第 2 相代謝物（抱合体）の尿中及び糞中回収率の合計は投与量の 60%であり，消化管吸収率が高いことが示された。

- ロキサデュスタットは，ほとんどが未変化体として吸収される。白人健康被験者に放射性標識したロキサデュスタットを単回経口投与したとき，投与後 0.5～1 時間の血漿中では薬物関連物質の 92%以上が未変化体であった。
- 食事は, ロキサデュスタットの薬物動態に臨床的に重要な影響を及ぼさず, ロキサデュスタットは食事の有無に関係なく投与できる（2.7.1.3.3 食事の影響）。

2.7.2.1.1.1.2 分布

- ロキサデュスタットはヒトでの血漿蛋白結合率が非常に高く（約 99%），主な結合蛋白はアルブミンである。
- ロキサデュスタットの見かけの分布容積（V/F）は，日本人健康被験者及び日本人透析期慢性腎臓病（DD-CKD）患者でそれぞれ約 14.0 L 及び 14.6 L である。
- ロキサデュスタットの血球移行性は低く，放射性標識したロキサデュスタットを単回投与したときの血液／血漿濃度比は 0.5 であった。

2.7.2.1.1.1.3 消失

- ロキサデュスタットの CL/F は小さく，日本人健康被験者及び日本人 DD-CKD 患者でそれぞれ 1.24 L/h 及び 0.923 L/h である。
- ロキサデュスタットの消失半減期（$t_{1/2}$）は，日本人健康被験者及び日本人 DD-CKD 患者でそれぞれ約 8～9 時間及び 15～21 時間である。
- ロキサデュスタット及びその代謝物は，血液透析（HD）ではほとんど除去されない。

代謝

- ロキサデュスタットは主に水酸化体及び *O*-グルクロン酸抱合体に代謝され，代謝に関与する主な代謝酵素は，それぞれチトクローム P450（CYP）2C8 及びウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素（UGT）1A9 である。
- 健康被験者，重度の腎機能障害患者及び末期腎不全（ESRD）患者では，ヒト血漿中に総薬物関連物質の 10%を超えた代謝物はなく，ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。

排泄

- 放射性標識したロキサデュスタットを健康被験者に投与したとき，放射能の平均回収率は 96%（糞中回収率 50%，尿中回収率 46%）であった。尿中に排出された未変化体は投与量の 3.3%であった。糞中に排出された未変化体は投与量の 28%であった。
- 尿中から回収されたロキサデュスタットの 4-*O*-β-グルクロン酸抱合体（MET1）及び 4-*O*-β-グルコース抱合体（MET2）は，投与量の 28%及び 8%であった。糞中から回収されたロキサデュスタットの 4’-水酸化体（MET4）は投与量の 17%であった。

2.7.2.1.1.1.4　内因性要因

- 体重：健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析では，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は体重 70 kg 超群で 70 kg 以下群と比較して，それぞれ 22%及び 31%低かった［1517-PK-012］。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析では，体重はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさなかった［1517-PK-203］。
- 年齢：高齢健康被験者（65 歳以上）におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，非高齢健康被験者（18～44 歳）と比較してそれぞれ約 15%及び 23%高かった。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析では，高齢患者（65 歳以上）のクリアランスは非高齢患者のクリアランスに対して 21%低かった［1517-PK-203］。
- 性別：健康女性におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，健康男性と比較してそれぞれ約 20%及び 27%高かった。性差の主な原因は体重差にあり，体重補正後の C_{max} 及び AUC は女性で男性と比較してそれぞれ 2%及び 9%高かった。健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした 2 つの母集団薬物動態解析では，性別はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさなかった［1517-PK-012，1517-PK-203］。
- 人種／民族：ロキサデュスタットを単回投与した開発初期の健康被験者対象試験の比較において，健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］と同様に，日本人，中国人及び白人における体重換算用量で補正したロキサデュスタットの曝露量の差に臨床的な意義はみられなかった。
- 肝機能障害：中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh クラス B）にロキサデュスタット 100 mg を単回投与した際のロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，年齢，性別，体格指数（BMI）をマッチングさせた肝機能正常な健康被験者と比較してそれぞれ 16%低値及び 23%高値であった。また，透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果より薬物動態に対する影響が示唆される肝パラメータは見られなかった［1517-PK-203］。なお，重度の肝機能障害患者（Child-Pugh クラス C）では，ロキサデュスタットの薬物動態は検討していない。

2.7.2.1.1.2　薬物相互作用

2.7.2.1.1.2.1　In vitro

- ロキサデュスタットは，CYP2C8 及び UGT1A9 分子種のほか，breast cancer resistance protein（BCRP），organic anion transporting polypeptide（OATP）1B1，並びに organic anion transporter（OAT）1 及び OAT3 の基質である。
- ロキサデュスタットは，CYP2C8，BCRP，OATP1B1，OATP1B3 及び OAT3 を阻害する。ロキサデュスタットは，臨床的に意味のある濃度でその他の CYP 代謝酵素及びトランスポーターを阻害しなかった。ロキサデュスタットは CYP 分子種を誘導しなかった。

2.7.2.1.1.2.2 他の薬剤がロキサデュスタットに及ぼす影響

- リン吸着薬であるセベラマー炭酸塩（2400 mg 1 日 3 回［TID］）又は酢酸カルシウム（1900 mg TID）をロキサデュスタット（200 mg 単回投与）と同時投与したとき，ロキサデュスタットの AUC はそれぞれ 67%及び 46%低下を示し，C_{max} はそれぞれ 66%及び 52%低下を示した。ロキサデュスタットとリン吸着薬を 1 時間以上の間隔で時間差投与したところ，ロキサデュスタットの AUC への影響が減弱し，C_{max} に対する影響は最小限に留まった。ロキサデュスタットをセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1 時間前に投与したところ，ロキサデュスタットの AUC は，単独投与時と比較してそれぞれ 41%及び 31%低下した。ロキサデュスタットをセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1 時間後に投与したところ，ロキサデュスタットの AUC はそれぞれ 24%及び 17%低下した。
- リン吸着薬である炭酸ランタン水和物（750 mg TID）をロキサデュスタット（100 mg）と同時投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} に対する影響はみられなかった。
- 経口吸着炭であるクレメジン®（2 g TID）をロキサデュスタット（100 mg）と同時投与，若しくは 1 又は 2 時間間隔で時間差投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} に対する影響はみられなかった。
- ロキサデュスタット（100 mg 単回投与）を CYP2C8 及び OATP1B1 阻害作用を有するゲムフィブロジル（600 mg 1 日 2 回）と併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍上昇した。
- ロキサデュスタット（100 mg 単回投与）を UGT 及び OAT 阻害作用を有するプロベネシド（500 mg 1 日 2 回）と併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍上昇した。
- ロキサデュスタット（100 mg 単回投与）をオメプラゾール（40 mg 1 日 1 回［QD］）と併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC 及び C_{max} に対する影響はみられなかった。

2.7.2.1.1.2.3 ロキサデュスタットが他の薬剤に及ぼす影響

- ロキサデュスタット（200 mg 隔日投与）をシンバスタチン（40 mg 単回投与）と併用投与したところ，シンバスタチンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 1.8 倍及び 1.9 倍上昇し，シンバスタチンアシド体（シンバスタチンの活性代謝物）の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 1.9 倍及び 2.8 倍上昇した。ロキサデュスタットとシンバスタチンを時間差投与したとき，相互作用は減弱しなかった。最も大きな影響が認められたのは，シンバスタチンをロキサデュスタット投与の 4 時間後に投与したときであり，シンバスタチンの AUC 及び C_{max} がそれぞれ 1.7 倍及び 3.1 倍上昇し，シンバスタチンアシド体の AUC 及び C_{max} がそれぞれ 3.4 倍及び 6.0 倍上昇した。
- ロキサデュスタット（200 mg 隔日投与）をロスバスタチン（10 mg 単回投与）と同時投与したとき，ロスバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 2.9 倍及び 4.5 倍上昇した。

- ロキサデュスタット（200 mg 隔日投与）をアトルバスタチン（40 mg 単回投与）と同時投与したとき，アトルバスタチンの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 2.0 倍及び 1.3 倍上昇した。
- ロキサデュスタット（150 又は 200 mg 隔日投与）の併用投与は，CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 のプローブ基質（それぞれブプロピオン，ロシグリタゾン及び S-ワルファリン）の AUC 及び C_{max} に影響を及ぼさなかった。

2.7.2.1.1.3　QT 間隔に対する影響

- 健康被験者を対象とした QT 評価（TQT）試験では，ロキサデュスタット 2.75 mg/kg（最大 280 mg）及び 5 mg/kg（最大 510 mg）を投与したとき，心拍数で補正した QT 間隔（QTc）の延長はみられなかった。この TQT 試験では，プラセボで補正した心拍数が，2.75 mg/kg 及び 5.0 mg/kg の投与後 6～12 時間に最大 9～10 bpm 及び 15～18 bpm 増加した。

2.7.2.1.1.4　探索的な薬力学的（PD）評価項目

- ロキサデュスタットを単回投与及び反復間歇投与したとき，エリスロポエチン（EPO）の血漿中濃度が一過性に上昇し，投与後約 48 時間にベースライン値に戻った。

2.7.2.1.1.5　曝露量－反応関係

- 日本人の透析期患者を対象とした第 2 相試験での赤血球造血刺激因子製剤（ESA）休薬後のデータから構築した動態－薬力学（K-PD）モデルを用いて，ロキサデュスタット投与後の Hb 値の用量反応性及び推移を検討した［1517-PK-006］。このモデルは，ロキサデュスタットの初回用量案の設定の妥当性を裏付けるため，また，ロキサデュスタットの投与アルゴリズム及び第 3 相試験のデザインを改良するために使用した。
- 透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］の結果から得られた週当たりの AUC_{inf} と治療期における週当たりの Hb 変化量（ROR）をプロットしたとき，ROR は曝露量に比例して増加した［1517-PK-207］。

2.7.2.1.2　臨床薬理開発の概要

2.7.2.1.2.1　In vitro 試験

ロキサデュスタットの臨床薬理プログラムの一環として，ヒト生体試料を用いた in vitro 試験（計 18 試験）を実施した。これらの試験では，蛋白結合率，血球移行性，代謝及び薬物相互作用（CYP 分子種の同定，阻害作用及び誘導作用，UGT 分子種の同定及び阻害作用，細胞透過性並びに各種トランスポーターに対する基質性及び阻害作用）を評価した（表 2.7.2-1）。

表 2.7.2-1　ロキサデュスタットのヒト生体試料を用いた試験の概要

試験番号	試験内容
血漿蛋白結合試験（5.3.2.1）	
1517-ME-0033	In vitro 血漿蛋白結合率
1517-ME-0032	In vitro 血球移行率
肝代謝及び薬物相互作用試験（5.3.2.2）	
301_05_3010_029	肝ミクロソームにおける代謝安定性
301_09_3520_132	肝細胞における代謝プロファイリング
1517-ME-0201	肝細胞中代謝物の構造解析
1517-ME-0025	CL-0201 及び CL-0203 試験試料を用いた代謝物プロファイリング
1517-ME-0026	FGCL-058 試験試料を用いた定量的代謝物プロファイリング
1517-ME-0051	血漿中代謝物 MET3 の同定
3520-13-007	In vitro CYP 分子種同定
3520-13-011	In vitro UGT 分子種同定
301_08_3510_123	In vitro CYP 阻害作用
1517-ME-0048	In vitro CYP 阻害作用の追加検討
3520-09-025	In vitro CYP 誘導作用
352013008	In vitro UGT 阻害作用
その他のヒト生体試料を用いた試験（5.3.2.3）	
301_10_3010_144	Caco-2 透過性（予備試験）
352013003	In vitro P-gp 阻害作用及び基質性
352016009	In vitro P-gp 阻害作用の追加検討
3520-13-010	In vitro BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2 及び MATE1 阻害作用及び基質性，MATE2-K 阻害作用，並びに MRP2 基質性

CYP = チトクローム P450，UGT = ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素，Caco-2 = human epithelial colorectal adenocarcinoma cells, P-gp = P-glycoprotein, BCRP = breast cancer resistance protein, BSEP = bile salt export pump, OATP = organic anion transporting polypeptide，OAT = organic anion transporter，OCT = organic cation transporter，MATE = multidrug and toxin extrusion，MRP = multidrug resistance protein

ヒト生体試料を用いた試験の概要を，2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 試験に示す。データの詳細な考察は 2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析及び個々の試験報告書に示す。

2.7.2.1.2.2　In vivo 試験

ロキサデュスタットの薬物動態及び薬力学（PD）は 26 の臨床薬理試験で評価した。これらの試験は相対的バイオアベイラビリティを確認する試験，健康被験者における全般的な薬物動態特性を確認する試験（単回投与用量漸増試験，反復投与用量漸増試験及びヒトマスバランス試験），CKD 患者におけるロキサデュスタットの薬物動態試験，内因性要因の影響（年齢，性別，肝機能障害）を確認する試験，薬物相互作用試験，並びに QT 間隔を明らかにする試験に分けられた（表 2.7.2-2）。さらに，薬物動態データは患者を対象とした第 2/3 相試験でも収集した。

臨床薬理試験でロキサデュスタットを投与された被験者数の合計は，健康被験者が 835 例，患者（肝機能障害患者を含む）が 59 例であった。臨床薬理試験のうち 7 試験はアジア（日本及び中国），13 試験は欧州（ドイツ，英国及びブルガリア），6 試験は米国で実施した。

表 2.7.2-2　ロキサデュスタットの臨床薬理試験の概要

試験の種類	地域／実施国	試験番号	n	対象集団	用量	評価内容
生物薬剤学[a]（5.3.1.2）	日本	CL-0202	16	健康男性被験者	100 mg	食事の影響
	US	FGCL-027	12	健康男性被験者	2 mg/kg	食事の影響
	US	FGCL-066	24	健康被験者	100 mg	第[redacted]相試験用[redacted]に対する[redacted]の相対的バイオアベイラビリティ；食事の影響
健康被験者における薬物動態（5.3.3.1）	日本	CL-0201	100	健康男性被験者	0.3～4.0 mg/kg	日本人被験者における単回及び反復投与 PK
	EU	FGCL-016	145	健康男性被験者	0.3～4.0 mg/kg	単回及び反復投与 PK
	中国	FGCL-043	40	健康被験者	40～200 mg	中国人被験者における単回投与 PK
	中国	FGCL-044	45	健康被験者	40～200 mg	中国人被験者における反復投与 PK
	EU	CL-0525	50	健康被験者	50～200 mg	用量比例性，年齢／性別
	US	FGCL-058	6	健康男性被験者	200 mg	マスバランス，代謝物プロファイル
CKD 患者における薬物動態（5.3.3.2）	日本	CL-0203	12	ESRD 患者	1.0 及び 2.0 mg/kg	CKD 患者における単回投与 PK；透析の影響
	US	FGCL-039	17	ESRD 患者	1.0 及び 2.0 mg/kg	CKD 患者における単回投与 PK
	EU	CL-0543	34	重度腎機能障害患者又は ESRD 患者；腎機能正常被験者	100 mg	CKD 患者における PK 及び代謝物プロファイル；透析の影響
内因性要因（5.3.3.3）	EU	CL-0513	16	肝機能障害患者（Child-Pugh クラス B）；肝機能正常被験者	100 mg	中等度の肝機能障害患者における単回投与 PK

試験の種類	地域／実施国	試験番号	n	対象集団	用量	評価内容
被相互作用薬としてのロキサデュスタットの薬物相互作用（5.3.3.4）	EU	CL-0526	84	健康被験者	200 mg	セベラマー炭酸塩及び酢酸カルシウム（リン吸着薬）の影響
	日本	CL-0205	18	健康男性被験者	100 mg	炭酸ランタン水和物（リン吸着薬）の影響
	日本	CL-0204	34	健康男性被験者	100 mg	クレメジン（球形吸着炭）の影響
	EU	CL-0527	18	健康被験者	100 mg	オメプラゾール（PPI）の影響
	EU	CL-0508	18	健康被験者	100 mg	ゲムフィブロジル（CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害剤）の影響
	EU	CL-0532	18	健康被験者	100 mg	プロベネシド（UGT 及び OAT1/3 の阻害剤）の影響
相互作用薬としてのロキサデュスタットの薬物相互作用（5.3.3.4）	US	FGCL-037	20	健康男性被験者	150 mg	ロシグリタゾン（CYP2C8 基質）に対する影響
	EU	CL-0509	22	健康被験者	200 mg	ワルファリン（CYP2C9 基質）に対する影響
	EU	CL-0531	24	健康被験者	200 mg	ブプロピオン（CYP2B6 基質）に対する影響
	EU	CL-0537	28	健康被験者	200 mg	シンバスタチン，ロスバスタチン（BCRP 及び OATP1B1 基質）に対する影響
	EU	CL-0538	24	健康被験者	200 mg	アトルバスタチン（BCRP 及び OATP1B1 基質）に対する影響
	EU	CL-0541	24	健康被験者	200 mg	時間差投与時のシンバスタチン（BCRP 及び OATP1B1 基質）に対する影響
QT 評価（5.3.4.1）	US	FGCL-065	45	健康被験者	2.75 及び 5 mg/kg	TQT

BCRP = breast cancer resistance protein，CKD = 慢性腎臓病，CYP = チトクローム P450，ESRD = 末期腎不全，OATP = organic anion transporting polypeptide，OAT = organic anion transporter，PK = 薬物動態，PPI = プロトンポンプ阻害剤，TQT = QT 評価，UGT = ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

a: 生物薬剤学試験は 2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法に示し，本概要では，簡単に参照するにとどめる。

2.7.2.1.3 全般的なデザイン及び解析上の特徴

本項には，ロキサデュスタットの臨床薬理試験の全般的なデザインの概要（対象集団の選択，用量の設定，特殊な集団での評価，薬物相互作用の評価，薬物動態測定用検体の採取及び薬物動態解析の方法，薬力学評価，母集団解析など）を示す。

2.7.2.1.3.1 試験対象集団の選択

ロキサデュスタットの薬物動態は，健康被験者及び CKD 患者の両方で評価した。単回投与及び反復投与時の薬物動態，用量比例性，マスバランス，食事及び剤形の影響，並びに薬物相互作用は，主に健康被験者を対象として評価した（表 2.7.2-2）。中等度の肝機能障害の影響は，性別，年齢及び BMI をマッチングさせた肝機能正常者を対象として評価した。内因性要因（年齢，性別，体重，人種／民族など）の影響は，健康被験者及び CKD 患者を対象として評価した。

2.7.2.1.3.1.1 健康被験者を対象とした試験

日本人健康被験者におけるロキサデュスタットの薬物動態は 4 試験で評価し（表 2.7.2-2），健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］にて，米国，欧州及び中国で実施した試験で得られた単回投与データと比較した。

第 1 相試験のうち，年齢及び性別，並びに腎及び肝機能障害の影響を評価した試験を除く大多数の試験は，18～55 歳（海外試験）又は 20～44 歳（国内試験）の健康被験者を対象として実施した。健康被験者を対象とした試験のうち 8 試験は男性を対象として実施し，残りの試験は男女を対象として実施した。

2.7.2.1.3.1.2 慢性腎臓病患者を対象とした試験

ロキサデュスタットの臨床開発の一部として，対象患者集団を対象とするいくつかの試験を実施し，薬物動態用血漿試料を採取した。3 試験では dense sampling を行い，第 1 相試験パッケージとして実施した。国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内第 3 相試験 3 試験［CL-0307, CL-0308, CL-0302］では，透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］に用いる試料を採取した。

腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］では，対象患者集団（CKD 患者）におけるロキサデュスタット及びその代謝物の血漿中曝露量を定量的に評価した。同試験の目的は，腎機能低下が代謝物の曝露量に及ぼす影響を評価することであった。同試験のもう一つの目的は，血液透析が薬物動態に及ぼす影響を評価することであった。同試験は重度の腎機能障害患者（推算糸球体濾過量［eGFR］が 30 mL/min/1.73 m^2 未満）及び透析期の ESRD 患者を対象とした。

腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］より早期に実施した第 1 相試験 2 試験でも，対象患者集団（CKD 患者）におけるロキサデュスタットの薬物動態及び薬物動態に対する血液透析の影響

を検討した［CL-0203，FGCL-039］。腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］に対し，これらの早期の 2 試験では，ロキサデュスタットの代謝物の定量的薬物動態データを収集せず，リン吸着薬の服用に対する規定を設けなかった。リン吸着薬は透析期患者で広く使用されており，併用投与するとロキサデュスタットの吸収を妨げることが示されている（2.7.2.3.4.1.1 吸収に基づく相互作用）。リン吸着薬は，食直前，食事中又は食事直後に服用される。国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］及び米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］では，被験者はロキサデュスタット投与の 4 時間前から 2 時間後まで絶食（FGCL-039 試験の投与 2 時間前に規定された軽食摂取を除く）とされたため，リン吸着薬がロキサデュスタットの薬物動態に有意な影響を及ぼした可能性は低い。

患者におけるロキサデュスタットの薬物動態学的特性は，透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］によって裏付けられた（2.7.2.1.3.8.1 母集団薬物動態）。

2.7.2.1.3.2　特殊な集団における試験（内因性要因）

加齢及び性差検討試験［CL-0525］では，高齢の健康男女被験者（65 歳以上）及び非高齢の健康男女被験者（18～45 歳）を対象として，年齢及び性別の影響を評価した。対象患者集団（CKD に伴う貧血患者）は高齢者の割合が高いため，同試験では非高齢者を対象とした試験の結果を高齢者に適用できることを確認した。

健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした 2 つの母集団薬物動態解析［1517-PK-012，1517-PK-203］では，ロキサデュスタットの薬物動態に対する年齢，性別，体重及び人種／民族の重要性について更なる情報が得られた（2.7.2.1.3.8.1 母集団薬物動態）。両解析に組み入れた全被験者に占める女性被験者の割合はそれぞれ 19.9%及び 30.2%であった。健康被験者集団に日本人，白人，中国人，その他のアジア人，アフリカ系アメリカ人／黒人及びヒスパニック系が占める割合は，それぞれ 41.1%，31.8%，21.1%，0.3%，0.3%及び 5.4%であった。健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした 2 つの母集団薬物動態解析［1517-PK-012，1517-PK-203］では，年齢の範囲はそれぞれ 18～80 歳及び 24～89 歳であった。健康被験者では 65 歳以上の割合が 6.8%であり，CKD 患者では 65 歳以上の割合が 56.1%であった。ベースライン時の体重範囲がそれぞれ 50.4～100.4 kg 及び 36.5～123.0 kg であった。

肝機能障害患者対象第 1 相試験［CL-0513］では，ロキサデュスタットの薬物動態に対する中等度の肝機能障害（Child-Pugh クラス B）の影響を評価した。中等度の肝機能障害患者及び条件をマッチングさせた健康被験者の腎機能は正常であった。重度の肝機能障害患者ではロキサデュスタットの薬物動態を検討していない。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］では，肝機能マーカーを共変量として評価した。ただし，慢性肝疾患（肝硬変，肝線維症など）の既往のある者は第 3 相試験の対象から除外した。

2.7.2.1.3.3　薬物相互作用試験（外因性要因）

ロキサデュスタットと各種薬剤との相互作用を評価するため，健康被験者を対象として薬物相互作用試験 12 試験を実施した（表 2.7.2-2）。薬物相互作用試験の全般的な方針及び試験デザインは，in vitro 代謝試験及びトランスポーター試験の結果に基づき決定した。In vitro 試験の結果から，米国食品医薬品局（FDA），欧州医薬品庁（EMA）及び厚生労働省（MHLW）の規制ガイドラインで推奨されている予測モデル及び決定樹を用いて薬物相互作用の可能性を検討した（2.7.2.3.4 薬物相互作用試験（外因性要因））。CYP 分子種（CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9）又はトランスポーター（BCRP，OATP1B1 及び OAT3）に対するロキサデュスタットの阻害作用は，健康被験者を対象とした 6 試験でプローブ基質を用いて評価した［FGCL-037，CL-0509，CL-0531，CL-0537，CL-0538，CL-0541］（表 2.7.2-2）。

ロキサデュスタットは主に代謝によって消失し，主として CYP2C8 及び UGT1A9 により代謝される（2.7.2.3.1.4.1 代謝）。In vitro 試験では，ロキサデュスタットがトランスポーターである BCRP，OATP1B1，OAT1 及び OAT3 の基質であることも示された。健康被験者を対象とした 2 試験［CL-0508，CL-0532］では，CYP2C8 及び OATP1B1 に対して強力な阻害作用を示すゲムフィブロジル，並びに UGT 及び OAT1/3 に対して強力な阻害作用を示すプロベネシドの影響を評価した。BCRP 阻害作用のある薬物との間に相互作用は生じないと予想されたため，このような薬物を用いた試験は実施しなかった（2.7.2.3.4.1.2 代謝及びトランスポーターに基づく相互作用）。

リン吸着薬は透析期 CKD 患者で広く使用されており，多くの薬剤の吸収を妨げることが知られている。したがって，ロキサデュスタットの薬物動態に対するリン吸着薬（セベラマー炭酸塩，酢酸カルシウム及び炭酸ランタン水和物）の影響を評価し［CL-0526，CL-0205］，併用に関する指針を示すことを目的として第 1 相試験を実施した。保存期患者に対して日本で一般に使用されている経口吸着炭クレメジンの影響を評価するため，薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］を実施した。また，プロトンポンプ阻害薬であるオメプラゾールは，溶解性が pH 依存性を示す薬剤の曝露量を変化させることが示されていること，また，ロキサデュスタットの溶解性が pH 上昇に伴って上昇することから，薬物相互作用試験（オメプラゾール）［CL-0527］も実施した（2.7.2.3.1.2 吸収）。

2.7.2.1.3.4　臨床薬理試験の用量設定

臨床薬理試験の用量設定の根拠は，個々の試験の総括報告書（CSR）に示す。第 3 相試験で評価した臨床用量が 20～250 mg であったことから，これらの用量を大半の臨床薬理試験で使用した。最終的な QT 評価試験では，治療域を上回る曝露量で評価を実施するため，ロキサデュスタットの単回投与量を，臨床用量範囲を超える用量（5 mg/kg，最大 510 mg）に設定した（2.7.2.1.3.7.1 QT 評価試験）。

健康被験者を対象とした臨床薬理試験の大多数は，ロキサデュスタットの単回投与を評価した。ロキサデュスタットの薬物動態は用量比例性を示し，時間依存性を示さなかった。ロキサデュス

タットの代謝物の血漿中濃度は低く，その動態の律速段階は生成であると判断される（2.7.2.3.1.5 用量比例性，2.7.2.3.1.6 蓄積性及び時間依存性，2.7.2.3.1.4.1 代謝）。ロキサデュスタットは以上の特性を有するため，単回投与データから得られる定常状態における薬物動態の予測値は信頼性の高いものである。

薬物相互作用試験では，被相互作用薬として評価する際には単回又は反復投与，相互作用薬として評価する際には反復投与を用いた。ロキサデュスタットを相互作用薬として評価した薬物相互作用試験では，ロキサデュスタットの投与方法を 150 mg 又は 200 mg の隔日投与に設定した。これらの用量は大多数の患者で使用される臨床用量範囲の上限であり，これらの用量を用いた目的は，相互作用の可能性ができる限り高い条件で評価を行うことであった。

ロキサデュスタットを被相互作用薬として評価した薬物相互作用試験では，薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］を除き，ロキサデュスタットの単回投与量を 100 mg に設定した。薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］では，リン吸着薬によりロキサデュスタットの血漿中曝露量が低下すると予想されたため，ロキサデュスタットの用量を 200 mg に設定した。薬物相互作用試験で相互作用薬として評価した薬剤は，概して最高臨床用量，若しくは酵素又はトランスポーター阻害作用が最も高い用量に設定した。

相互作用薬としてのロキサデュスタットの薬物相互作用試験では，投与期間を 4 回以上の隔日投与（計 7 日間）に設定した。健康被験者での effective half-life の平均値は約 10 時間であることから（2.7.2.3.1.4 消失），4 回の隔日投与により，血漿中濃度は定常状態に十分到達する。このことは，投与前の血漿中濃度の測定によって裏付けられた。

ロキサデュスタットの薬物動態に対する食事の影響を検討した試験及びリン吸着薬との薬物相互作用試験を除く試験では，治験薬は薬物動態及び薬力学の評価日に空腹下投与した。処方箋薬又は一般用医薬品（ビタミン剤，自然療法薬，ハーブ製剤，カルシウム剤，マグネシウム剤，経口鉄剤など），アルコール，カフェイン含有食品又は飲料，並びにグレープフルーツ含有製品は，ロキサデュスタットの薬物動態又は薬力学特性に影響を及ぼす可能性があるため，これらの薬剤又は製品の試験期間中の併用は通常禁止した。

2.7.2.1.3.5　重要な臨床試験の用量設定

ロキサデュスタットの投与は Hb 反応に応じて調節する。ロキサデュスタット投与の目的は，Hb 値を 10～12 g/dL に維持することである。Hb 反応には個人差があり，全ての患者で単回投与により Hb 値が目標範囲に到達するとは限らない。最適な Hb 反応を得るため，ロキサデュスタットの用量は患者ごとに増減させる。また，患者の貧血及び全身健康状態は進行し続けるため，用量調整の継続が必要と考えられる。ロキサデュスタットの初回用量の設定根拠を，以降の項に示す。投与量調整ルール及び設定根拠は，2.5.1.4.2.5.2 国内第 3 相試験における投与量増減ルールの設定根拠に示す。

2.7.2.1.3.5.1 ESA 未治療の患者における初回用量

貧血改善を目的とするロキサデュスタットの第 3 相試験［CL-0302，CL-0308］は 50 及び 70 mg TIW で実施した。初回用量の設定時には，以下の項目を考慮に入れた（2.5.1.4.2.5.1 国内第 3 相試験における用法・用量の設定根拠）。

- 腎性貧血患者の貧血改善期における適切な Hb 上昇速度はダルベポエチンアルファやエポエチンベータペゴルを参考にし，週当たり 0.25 g/dL 前後であると考えている。また，慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン［日本透析医学会，2008］によれば，週当たり 0.5 g/dL 以内の上昇であれば問題がないとされている。国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］の週当たりの平均 Hb 値変化量（g/dL/week）は 50 mg，70 mg 及び 100 mg TIW 群において，それぞれ 0.099，0.211 及び 0.280 g/dL/week であり，用量依存的に増加した。また，平均 Hb 値変化量が 0.5 g/dL/week を超えた被験者の割合は 50 mg，70 mg 及び 100 mg TIW 群において，0.0%，4.2%及び 14.3%であった。
- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，Hb 値の変化量はリン吸着薬の非併用患者で併用患者と比較して大きい傾向にあった。非併用患者では，50，70 及び 100 mg TIW 群における週あたりの平均 Hb 値変化量がそれぞれ 0.118，0.238 及び 0.760 g/dL/week であった。国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のデータを基に実施した血液透析施行中の日本人腎性貧血患者における Hb 値に対するロキサデュスタットの薬効の母集団解析［1517-PK-006］の結果，リン吸着薬（セベラマー炭酸塩）の併用投与により，ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティが低下することが裏付けられた。第 3 相試験の治験実施計画書では，ロキサデュスタットの血漿中曝露量の不必要な変動を避けるため，ロキサデュスタットとリン吸着薬を併用する際には，一貫した方法（ロキサデュスタットとリン吸着薬を 1 時間以上の間隔で時間差投与）を用いるよう，被験者に指導した。以上を踏まえ，ロキサデュスタットの初回用量は，リン吸着薬との時間差投与時に許容できる Hb 値上昇速度が得られる 70 mg TIW に設定した。
- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，前治療 ESA を休薬した日本人の透析患者を対象として実施した。シミュレーションから，ESA 未治療の患者での反応性が ESA 休薬後の患者と比較して大きい可能性があることが示唆され，これはダルベポエチンで得られている知見と同様である。このため，50 mg TIW を追加の初回用量に設定した。
- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］において，体重による Hb 値の変化を評価したところ，体重の影響に明らかな傾向はみられなかった。日本人の透析期 CKD 患者では，初回用量を体重に基づき設定するベネフィットはないという結論に達した。

2.7.2.1.3.5.2 ESA からロキサデュスタットに切替えた患者における初回用量

ESA からロキサデュスタットに切替えた患者を対象とした第 3 相試験［CL-0302，CL-0307，CL-0312］では，切替え前の ESA 用量に基づき，ロキサデュスタット投与を 70 mg 又は 100 mg TIW で開始した。初回用量は以下に基づき設定した。

- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］の結果，切替え前の ESA とロキサデュスタットの用量比（週当たりの遺伝子組換えヒトエリスロポエチン［rHuEPO］投与量（IU）／週当たりのロキサデュスタット投与量（mg）で算出）が 7.3～44 の範囲内の場合，切替え後の Hb 値の平均変化量がほぼ 0 と予想されることが示された（2.5.1.4.2.5.1 国内第 3 相試験における用法・用量の設定根拠）。
- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のデータを基に実施した血液透析施行中の日本人腎性貧血患者における Hb 値に対するロキサデュスタットの薬効の母集団解析では，切替え前の ESA 用量が 4500 IU/週未満の場合，ロキサデュスタット 50 mg に切替えると，切替え 4～8 週間後に Hb 値が一時的に低下することが示された［1517-PK-006］。切替え後の初回用量を 70 及び 100 mg TIW に設定した場合，Hb 値が安定した値に保たれる可能性が最も高かった。この切替え時用量における投与量比は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］で実際に投与された用量比の範囲内である。

2.7.2.1.3.5.3　維持用量及び段階用量

各患者のロキサデュスタットの用量は，妥当な錠数で投与可能な段階用量の中から 1 用量を選択し，段階的な増減によって用量を調節する。第 3 相試験で用いたロキサデュスタットの段階用量は，20 mg，40 mg，50 mg，70 mg，100 mg，120 mg，150 mg，200 mg，250 mg 及び 300 mg の TIW 投与とし，用量の上限を 3 mg/kg とした。

ロキサデュスタットの投与アルゴリズムは，ESA からの切替え時に Hb 値が安全かつ速やかに改善又は維持されることを目的としてデザインしている。このため投与アルゴリズムは，過剰な Hb 値上昇及び過量投与を防ぐため，3 つの側面（目標 Hb 値，Hb 変化量に関するルール及び過剰な赤血球造血に関するルール）を柱としている。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，この用量調整ルールが，Hb 値の目標範囲内での維持に有効であることが確認された。しかし，week 18～24 の平均 Hb 値は目標範囲内に維持されたものの，わずかな低下傾向を示した。したがって，第 3 相試験に先立ち，用量調整ルールを若干修正した（2.5.1.4.2.5.2 国内第 3 相試験における投与量増減ルールの設定根拠）。国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のデータを基に実施した血液透析施行中の日本人腎性貧血患者における Hb 値に対するロキサデュスタットの薬効の母集団解析では，修正後のルールにより，評価期間中（week 18～24）の Hb 値の緩徐な低下傾向を抑制でき，Hb 値がより適切に維持されることが示された［1517-PK-006］。

2.7.2.1.3.6　薬物動態用試料の採取及び分析

ロキサデュスタットは薬理活性を有し，主に代謝によって消失する。ロキサデュスタットは血漿中の主成分である（血漿中の総放射能（AUC_{inf}）の 78.5%）（2.7.2.2.2.6 マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］）。血漿中の微量代謝物として，MET3（4’-水酸化体の硫酸抱合体），MET1

及び MET2 が検出された。これらの代謝物が血漿中の総薬物関連物質の曝露量に占めるモル比に基づく割合は 10%未満であり（2.7.2.3.1.4.1 代謝），これらの代謝物は薬理作用に寄与しないと予想される。したがって，マスバランス試験［FGCL-058］，薬物相互作用試験［CL-0508，CL-0532］及び薬物動態に対する腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］では，ロキサデュスタット及びその代謝物の濃度を評価したが，それ以外の臨床試験ではロキサデュスタット濃度のみを測定した。ほとんどの試験ではロキサデュスタットの血漿中濃度を測定したが，薬物動態に対する腎機能の影響を検討した試験［CL-0543，FGCL-039］及び肝機能障害者対象第 1 相試験［CL-0513］では，血漿中非結合型濃度も測定した。

種々の試料中のロキサデュスタット及びその代謝物の濃度は，バリデートした液体クロマトグラフィータンデム質量分析（LC-MS/MS）法を用いて定量した（2.7.1.1.6.2 測定法の概観）。薬物相互作用試験では，併用投与した薬物及びその代謝物の血漿中濃度をバリデートした測定法を用いて必要に応じて測定した（2.7.1.4.4.2 併用薬及び代謝物）。

第 1 相試験では，ノンコンパートメント解析を用いて薬物動態パラメータを推定した。解析は実際の採取時間を用いて実施した。薬物動態パラメータの算出方法及び統計学的な比較方法，並びにデータ一覧表，要約統計量及び薬物動態データのグラフは，いずれの試験についても個々の CSR に示す。

薬物動態パラメータの統計解析は，FDA，EMA 及び MHLW のバイオアベイラビリティ及び生物学的同等性に関するガイドライン，すなわち，FDA Guidance for Industry「Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations（2014 年 3 月，ドラフト）」，EMA「Guideline on the Investigation of Bioequivalence（2010 年 8 月）」，MHLW「医薬品の臨床薬物動態試験について（2001 年 6 月）」に適合するものであった。個々の CSR に別途記載がない限り，2 種類の投与間での C_{max} 及び AUC 値の対比較には対数変換データを用いた。

2.7.2.1.3.7　薬力学的試験

2.7.2.1.3.7.1　QT 評価試験

QT/QTc 評価試験［FGCL-065］では，臨床用量（2.75 mg/kg；120～280 mg）及び臨床用量範囲を超える用量（5 mg/kg ; 230～510 mg）のロキサデュスタットを投与したときの心電図を QT 間隔に重点を置いて評価した。同試験は日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）E14 ガイドライン（2005 年）に準拠して実施した。

2.7.2.1.3.7.2　薬力学的評価

臨床試験において，生物学的活性及び安全性の各種バイオマーカーについて，用量反応性を評価した。各試験で評価したバイオマーカーの概要を 2.7.2.4.5 薬力学的パラメータを評価した臨床試験に示す。

ロキサデュスタットの生物学的活性は，EPO の血漿中濃度に対する作用及び赤血球造血に対する作用（Hb 値，ヘマトクリット，網赤血球，網赤血球内 Hb 含量［CHr］及び可溶性トランスフェリン受容体［sTfR］の増加により測定）を指標として評価した。鉄代謝調節ホルモンであるヘプシジンの血清中濃度に対する作用も評価した。鉄利用（血清鉄，トランスフェリン飽和度［TSAT］，トランスフェリン及びフェリチンにより測定）及び血管内皮細胞増殖因子（VEGF）に対するロキサデュスタットの作用を探索的に評価した。

EPO は赤血球造血を促進する主な因子であり，骨髄中の赤芽球系前駆細胞及び赤血球前駆細胞の生存を促進し，赤血球へと分化させる。EPO による前駆細胞の生存促進の機序はアポトーシスの阻害である。EPO は主に腎臓で産生され，腎 EPO 産生細胞は腎皮質及び髄質外部に一般に分布する［Haase, 2013］。酸素濃度が低下すると，腎 EPO 産生細胞が増加することにより，腎臓による EPO 産生が調節される。極度の低酸素状態又は HIF が活性化されている状態では，肝臓も EPO 産生に寄与すると考えられる［Minamishima & Kaelin, 2010］。EPO は HIF 活性化を介して産生され，EPO 遺伝子のプロモーター領域に HIF 応答エレメントが存在する。このような産生機序は，低酸素状態と HIF-PH 阻害／欠損条件の両方で確認されている［Haase, 2013］。したがって，EPO は HIF 活性化及び赤血球造血促進の両方のマーカーである。

網赤血球内 Hb 含量は，新たに産生された赤血球内の Hb 量を測定するものであるため，一定期間内に骨髄での赤血球産生に利用可能な鉄量の優れた指標である。CHr は，透析患者などの静注鉄剤に対する反応のマーカーとして，TSAT 及びフェリチンより優れていることが示されている［Wish, 2006］。

ヘプシジンは鉄動員の調節を担う主なホルモンである。フェロポーチンは，血漿中への鉄放出能を有する主な細胞（肝細胞など）の表面に局在する主な鉄排出蛋白であり，血漿中に放出された鉄はトランスフェリンにより輸送される［Rossi, 2005］。ヘプシジンはフェロポーチンに結合することによって，鉄動員を阻止する。ヘプシジンは消化管に存在する腸細胞の鉄吸収，マクロファージからの鉄動員，網赤血球からの鉄再利用及び肝細胞内の貯蔵鉄動員を調節する［Ganz & Nemeth, 2012］。ヘプシジンは主に肝細胞によって産生される。肝細胞のヘプシジン発現量は，鉄需要及び鉄濃度（トランスフェリン受容体の刺激を介する機序），赤血球造血刺激（EPO など），又は炎症性／宿主防御刺激に応じて調節される［Ganz & Nemeth, 2012］。臨床における血漿中ヘプシジン濃度の低下は，貯蔵鉄動員及び鉄吸収による鉄の生体利用率上昇の指標であるとともに，赤血球造血の指標となりうる［Zaritsky et al, 2009］。

sTfR は，細胞膜結合性の糖蛋白であり，トランスフェリン（血中の鉄輸送を担う血漿蛋白）からの鉄の細胞内取り込みを調節するゲートキーパーとして機能する［Lok & Ponka, 1999］。骨髄中の赤芽球では，鉄欠乏状態時にトランスフェリン受容体発現量が大幅に増加する。赤芽球から遊離したトランスフェリンは血中に移行する。治療により赤血球造血が促進されると，sTfR 濃度が上昇する。sTfR 濃度が上昇する原因は，赤血球造血の亢進又は不十分な鉄動員と考えられるため，鉄ホメオスタシスの他の指標を同時に評価する必要がある。sTfR は網赤血球増加を迅速に評価できる指標と考えられる［Wish, 2006］。

トランスフェリンは，鉄と可逆的に結合する血漿／血清糖蛋白であるため，血中遊離鉄濃度を制御し，鉄輸送を促進する。鉄と結合していないトランスフェリンはアポトランスフェリンと呼ばれる。トランスフェリンはトランスフェリン受容体に結合すると，細胞内に移行し，鉄を細胞に供給する。トランスフェリン受容体発現量の変動は鉄需要を反映する。トランスフェリン濃度は鉄不足又は鉄需要増加に応じて上昇し，その結果として TSAT が低下する。

TSAT は，鉄に結合しているトランスフェリンの割合（%）の指標であり，血清鉄を総鉄結合能（TIBC）で除することによって算出される。鉄ホメオスタシスの状態を判定する際，鉄欠乏又は鉄過剰のいずれであるのかを判定するため，TSAT 値と他の鉄マーカー（血清鉄，フェリチン，トランスフェリンなど）を同時に評価する必要がある。炎症時にはフェリチンが高値となるため，鉄濃度に変化がなくても TSAT が低下する。そのため, TSAT は炎症による影響を受ける。さらに，慢性疾患などで Hb 合成が低下した状態でトランスフェリン上昇がみられる場合，鉄濃度に変化がなくても TSAT が上昇すると考えられる。TSAT の日内変動によってもその解釈はさらに難しい［Wish, 2006］。透析期に TSAT 低値かつフェリチン高値となることは，鉄欠乏状態の指標と考えられる。

フェリチンは，細胞内及び血清中に存在する鉄貯蔵蛋白であり，フェリチンの鉄との結合及び鉄の遊離には制御機構が存在する。フェリチンは急性期反応物質であり，感染／炎症時に上昇するため，その解釈が難しい場合がある。また，フェリチン濃度には大きな性差も存在する［Wish, 2006］。臨床試験では，TSAT 及びフェリチン濃度が高値に達するほど，Hb 値が上昇し ESA 必要量が減少することが示されている。鉄ホメオスタシスが正常に機能している状態では，フェリチン及び TSAT の変動は，それぞれ鉄貯蔵及びヘム鉄として利用可能な鉄量の変動を反映する。ESA の用量増加に伴う Hb 値上昇の程度は，TSAT 及びフェリチンによって左右される［Gaweda et al, 2014］。

VEGF は酸素濃度低下に反応して脈管形成及び血管新生を刺激するシグナル伝達分子である。VEGF は，低酸素状態などで血液循環が不十分な状況で，組織への酸素供給を回復するための反応の構成要素の一つである。VEGF は活性化 HIF の標的遺伝子の一つであり, VEGF 発現は HIF-1α により直接誘導される［Forsythe et al, 1996; Weidemann & Johnson, 2008］。内皮では, HIF-1α は VEGF 及びその受容体 VEGF-R2 の発現を亢進させることにより, 内皮細胞の生存及び血管形成に不可欠な VEGF の自己分泌シグナル伝達ループを調節する［Krock et al, 2011］。ただし，VEGF 誘導には HIF 以外の因子も関与すると考えられる。

2.7.2.1.3.8　母集団解析

開発段階での方針決定，投与方法及び表示案の妥当性の裏付けとして，ロキサデュスタットの開発期間を通して母集団解析を実施した。

母集団解析の方法及び結果に関する詳細のうち，母集団薬物動態解析の報告書は 5.3.3.5，母集団曝露量－反応解析の報告書は 5.3.5.3 に示す。

2.7.2.1.3.8.1 母集団薬物動態

健康被験者を対象とした試験，並びにDD-CKD患者を対象とした第2相及び第3相試験で得られたデータを示すため，母集団薬物動態解析を実施した（表2.7.2-3）。母集団薬物動態解析では様々な内因性及び外因性要因の影響を評価した。さらに，併用薬がロキサデュスタットに影響を及ぼす可能性も，第2相及び第3相試験データの母集団薬物動態解析にて検討した。

表2.7.2-3　母集団薬物動態解析の概要

報告書番号	解析に組み入れた試験	対象集団	地域	報告書の内容
1517-PK-012	CL-0201 CL-0202 CL-0204 CL-0205 CL-0508 CL-0525 CL-0527 CL-0532 FGCL-066 FGCL-043 FGCL-044	健康被験者	米国，欧州，中国及び日本	健康被験者におけるロキサデュスタットの母集団薬物動態解析
1517-PK-203	CL-0307 CL-0308 CL-0302 CL-0304	DD-CKD	日本	ESA治療歴を有する又はESA未治療の透析期慢性腎臓病に伴う貧血患者におけるロキサデュスタットの母集団薬物動態解析

DD-CKD = 透析期慢性腎臓病

注：国内第2相試験（HD）［CL-0304］の母集団薬物動態解析に関するメモ［1517-PK-201］は，透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］の付録とする。

2.7.2.1.3.8.2 有効性の母集団曝露量－反応

Hb値に対するロキサデュスタットの効果の経時変化を説明する有効性の母集団曝露量－反応解析は，国内第2相試験（HD）［CL-0304］で収集したデータを用いて実施した（表2.7.2-4）。第3相試験に用いるロキサデュスタットの初回用量案及び投与アルゴリズムの設定の妥当性を裏付けるため，解析及び関連するシミュレーションを実施した（2.7.2.1.3.5 重要な臨床試験の用量設定）。

解析にはK-PDアプローチを用いた。K-PDアプローチには，これらの試験で収集した全ての投与履歴及び試料中Hb値の縦断的評価データを，平均値を求めなくても投入できる。したがって，ロキサデュスタットの投与アルゴリズムの全体（試験アーム）としての評価に加えて，個々の投与履歴の影響を明らかにすることができる。反応（日－週）と薬物動態（時間－日）の時間尺度が異なるため，反応の解釈には，薬物動態モデルにより求めた曝露量でなく用量を用いた。

表 2.7.2-4　ヘモグロビン値の母集団曝露量－反応解析の概要

報告書番号	解析に組み入れた試験	対象集団	地域	報告書の内容
1517-PK-006	CL-0304	DD-CKD	日本	第 2 相試験（CL-0304 試験）でのロキサデュスタットに対する Hb 反応の母集団薬力学モデリング［及び補遺］

DD-CKD = 透析期慢性腎臓病

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 試験

各試験の概略及び結果を 2.7.2.4.1 ヒト生体試料を用いた in vitro 及び ex vivo 試験の主な結果に要約する。ヒトでのデータを以下に示し，動物でのデータは必要に応じて非臨床試験の概要（2.6.4 薬物動態試験の概要文，2.6.5 薬物動態試験概要表）に示す。In vitro 試験に使用したロキサデュスタットのモル濃度から質量濃度への換算を，表 2.7.2-5 に示す。

表 2.7.2-5　モル濃度から質量濃度への換算

モル濃度（μmol/L）	質量濃度（ng/mL）
1	352
10	3523
20	7047
50	17617
100	35234
200	70468

分子量（352.34）に基づく算出値

2.7.2.2.1.1　血漿蛋白結合及び関連する試験

2.7.2.2.1.1.1　In vitro 血漿蛋白結合率［1517-ME-0033］

添付資料 5.3.2.1-1

^{14}C-ロキサデュスタットの in vitro 血漿蛋白結合率は平衡透析法を用いて評価した。ロキサデュスタット（2～40 μg/mL 添加時）のヒト血漿蛋白結合率は高く（98.95%～99.01%），主な結合蛋白はアルブミンであった（2.7.2.4.1.1.1 In vitro 血漿蛋白結合率）。

2.7.2.2.1.1.2　In vitro 血球移行率［1517-ME-0032］

添付資料 5.3.2.1-2

^{14}C-ロキサデュスタット（0.4～40 μg/mL 添加時）の in vitro 血球移行率は 2.2%～6.3%であった（2.7.2.4.1.1.2 In vitro 血球移行率）。^{14}C-ロキサデュスタットの血液／血漿濃度比は，検討した全ての濃度で 0.6 であり，ロキサデュスタットの血球移行性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.2　代謝試験

2.7.2.2.1.2.1　肝ミクロソームにおける代謝安定性［301_05_3010_029］

添付資料 5.3.2.2-1

ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）を添加したヒト肝ミクロソーム（HLM）を用いて，ロキサデュスタット（50 μmol/L）の代謝安定性を評価した（2.7.2.4.1.2.1 肝ミクロソー

ムにおける代謝安定性)。ロキサデュスタットは，90 分間反応させてもほとんど代謝されず，肝ミクロソーム中での高い代謝安定性が示された。

2.7.2.2.1.2.2　肝細胞における代謝プロファイリング［301_09_3520_132］

添付資料 5.3.2.2-2

^{14}C-ロキサデュスタット（10 及び 200 μmol/L）をマウス，ラット，カニクイザル及びヒト肝細胞と 4 時間反応させた後，反応液を高速液体クロマトグラフィー（HPLC）－放射能検出法及びタンデム質量分析法を用いて分析した（2.7.2.4.1.2.2 肝細胞における代謝)。反応液から計 13 種類の代謝物が検出されたが，ヒト特異的な代謝物は検出されず，未変化体が主成分であった。ヒト肝細胞では，放射能検出による最大の代謝物ピークは水酸化体と推定される C10 であった（添加放射能の約 2.0%)。その他に検出された主な代謝物ピークは，グルクロン酸抱合代謝物と推定される C4 及び C5 であった（添加放射能の約 1.7%及び 1.6%)。

2.7.2.2.1.2.3　肝細胞中代謝物の構造解析［1517-ME-0201］

添付資料 5.3.2.2-3

ヒト肝細胞で検出された主要代謝物の化学構造を液体クロマトグラフィーー質量分析（LC-MS）及び nuclear magnetic resonance（NMR）を用いて同定した［301_09_3520_132］。その結果，ヒト肝細胞で検出された主要代謝物は MET1，MET4 及び MET5（アシル-1-*O*-β-グルクロン酸抱合体）と同定された。

2.7.2.2.1.2.4　ヒトにおける代謝物プロファイルリング［1517-ME-0025］

添付資料 5.3.2.2-4

国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］（健康被験者）で採取したプール血漿及び尿，並びに日本人血液透析患者単回投与臨床薬理試験［CL-0203］（血液透析患者）で採取したプール血漿における代謝物プロファイリングを，LC-MS 及び紫外線（UV）検出器を用いて検討した。健康被験者の血漿中での最大の UV ピークは未変化体であった。その他に MET3 が検出され，総薬物関連物質の 1.2%～3.7%であった。血液透析患者の血漿では，代謝物は検出されなかった。健康被験者の尿では 4 種類の代謝物（MET1，MET2，MET3 及び MET5）が検出された。尿中の主要成分である MET1 及び MET3 の化学構造は NMR で同定した。

2.7.2.2.1.2.5　ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング［1517-ME-0026］

添付資料 5.3.2.2-5

マスバランス試験［FGCL-058］では，健康被験者に ^{14}C-ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中代謝物プロファイルを，HPLC－オフライン液体シンチレー

ションカウンター（LSC）法を用いて検討した（2.7.2.4.1.2.3 ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング）。また，ラジオクロマトグラムで検出された代謝物を LC-MS により同定した。投与後 48 時間までの全ての時点の血漿及び投与後 48 時間までのプール血漿において，未変化体が主要成分（投与後 48 時間までの血漿中放射能の 82.7%～96.6%及び投与後 48 時間までのプール血漿中放射能の 92.0%）であった。その他，MET3 が僅かに検出された（投与後 4 時間で血漿中放射能の 8.4%，投与後 48 時間までのプール血漿では検出されなかった）。尿中の主要成分は MET1（投与量の 28.3%）であった。その他に，MET2（投与量の 8.1%），MET3（投与量の 3.3%）及び MET5（投与量の 0.6%）が検出された。なお，本試験では尿中代謝物がロキサデュスタットに一部変換された可能性が完全に否定できないため，尿中未変化体濃度は信頼性に欠けるものであった（2.7.1.1.6.2.3 尿中ロキサデュスタット濃度の測定）。糞中の主要成分は未変化体（投与量の 28.3%）であった。糞中の主要代謝物は MET4（投与量の 17.2%）であった。その他に，MET7（*N*-脱カルボキシメチル体の酸化物；投与量の 2.6%）及び MET6（*N*-脱カルボキシメチル体；投与量の 1.1%）が検出された。

2.7.2.2.1.2.6　血漿中代謝物 MET3 の同定［1517-ME-0051］

添付資料 5.3.2.2-6

^{14}C-ロキサデュスタットを投与後のヒト血漿で検出された代謝物ピーク Peak 7［1517-ME-0026］の構造を，液体クロマトグラフィー－多段階質量分析（LC-MS^n）により同定した。Peak 7 は，保持時間，分子量，分子式及び MS^n スペクトルの標準物質との比較により，MET3 と同定された。

2.7.2.2.1.2.7　In vitro CYP 分子種同定［3520-13-007］

添付資料 5.3.2.2-7

HLM 及び遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて MET4 の生成に寄与する CYP 分子種を検討した（2.7.2.4.1.2.4 In vitro CYP 分子種の同定）。評価した遺伝子組換えヒト CYP 発現系（CYP1A1，CYP1A2，CYP2A6，CYP1B1，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4 及び CYP3A5）のうち，CYP1A1 及び CYP2C8 のみで MET4 の生成が認められた。HLM における CYP1A1 の発現が少ないことを考慮すると，ヒト肝においてロキサデュスタットから MET4 への代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP2C8 と考えられた。CYP2C8 発現系を用いたときの固有クリアランス（CL_{int}）は 0.0125 µL/min/pmol P450 であった。

2.7.2.2.1.2.8　In vitro UGT 分子種同定［3520-13-011］

添付資料 5.3.2.2-8

ウリジン二リン酸グルクロン酸を添加した HLM，ヒト腎ミクロソーム（HRM）及び遺伝子組換えヒト UGT 発現系を用いて，MET1 の生成に寄与する UGT 分子種を同定した（2.7.2.4.1.2.5 In vitro UGT 分子種の同定）。MET1 は HLM 及び HRM の両方で生成した。評価した遺伝子組換えヒ

トUGT 発現系（UGT1A1, UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A7, UGT1A8, UGT1A9, UGT1A10, UGT2B4，UGT2B7，UGT2B10，UGT2B15 及び UGT2B17）のうちで，UGT1A7，UGT1A8 及び UGT1A9 発現系において MET1 の生成が認められた。HLM 中では UGT1A7 及び UGT1A8 は発現していないことから，ヒト肝における MET1 へのグルクロン酸抱合に寄与する主な UGT 分子種は UGT1A9 であり，肝以外では UGT1A7 及び UGT1A8 が関与する可能性が示唆された。UGT1A9 発現系を用いたときの CL_{int} は 2.29 μL/min/mg であった。

2.7.2.2.1.3　代謝に基づく薬物相互作用試験

2.7.2.2.1.3.1　In vitro CYP 阻害作用［301_08_3510_123 及び 1517-ME-0048］

添付資料 5.3.2.2-9，5.3.2.2-10

最初の in vitro CYP 阻害試験［301_08_3510_123］では，ロキサデュスタット（50%阻害濃度［IC_{50}］値算出時の添加濃度 0～500 μmol/L，阻害定数［K_i］値算出時の添加濃度 0～1000 μmol/L）の存在下又は非存在下で，CYP1A2，CYP2A6，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1 及び CYP3A4/5 のマーカー基質を HLM と反応させた。In vitro CYP 阻害の追加検討［1517-ME-0048］では，ロキサデュスタット（IC_{50} 値算出時の添加濃度 0～1000 μmol/L）の存在下又は非存在下で，CYP1A2，CYP2A6 及び CYP3A4/5 のマーカー基質を HLM と反応させた。両試験では，時間依存的な阻害作用と代謝依存的な阻害作用を区別するため，マーカー基質との反応前に，NADPH 非存在下及び存在下でロキサデュスタットを HLM とともに 30 分間プレインキュベーションした。いずれの試験でも，CYP 分子種の既知の直接阻害剤及び代謝依存的な阻害剤を陽性対照として含めた。

最初の試験［301_08_3510_123］において，ロキサデュスタットは CYP2B6, CYP2C8 及び CYP2C9 に対して阻害作用を示し，K_i 値はそれぞれ 110，16 及び 140 μmol/L であった（2.7.2.4.1.3.2 In vitro CYP 阻害作用）。ロキサデュスタットは CYP2A6 及び CYP3A4/5（ミダゾラムの l'-水酸化活性）に対しても阻害作用を示し，K_i 値はそれぞれ 340 及び 460 μmol/L であった。一方，ロキサデュスタットは CYP2D6 及び CYP2E1 に対して明らかな阻害作用を示さなかった（IC_{50} 値> 500 μmol/L）。また，ロキサデュスタットは CYP1A2，CYP2A6 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的な阻害作用を示したが，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19，CYP2D6 及び CYP2E1 に対しては時間依存的な阻害作用を示さなかった。

追加検討［1517-ME-0048］において，ロキサデュスタットは CYP1A2，CYP2A6 及び CYP3A4/5 に対する直接阻害作用を示し，IC_{50} 値はそれぞれ 370，340 及び 370 μmol/L であった（2.7.2.4.1.3.2 In vitro CYP 阻害作用）。また，NADPH 非存在下及び存在下で 30 分間プレインキュベーションしたとき，IC_{50} 値の低下は 1.5 倍未満（CYP1A2 の IC_{50} 値：それぞれ 280 及び 280 μmol/L，CYP2A6 の IC_{50} 値：それぞれ 280 及び 270 μmol/L，CYP3A4/5 の IC_{50} 値：それぞれ 350 及び 340 μmol/L）であった。したがって，これら酵素に対する時間依存的及び代謝依存的な阻害作用は認められなかった。追加検討では最適化された被験物質濃度が使用されたこと，試験デザインが改善された

こと（3 本の阻害曲線から IC_{50} を算出），データフィッティングがより良好であったこと，また，標準誤差が減少したことから，最初の試験より信頼性が高いと考えられる。したがって，ロキサデュスタットは CYP1A2，CYP2A6 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的及び代謝依存的な阻害作用を示さないと判断された。

2.7.2.2.1.3.2 In vitro CYP 誘導作用［3520-09-025］

添付資料 5.3.2.2-11

ヒト初代培養肝細胞をロキサデュスタット（添加濃度 5，50，250 又は 500 µmol/L）と反応させた（2.7.2.4.1.3.1 In vitro CYP 誘導作用）。ロキサデュスタットは CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性及び messenger RNA（mRNA）発現を誘導しなかったが，これら酵素の活性はそれぞれ最大で 83.9%，94.1%，97.9%，24.5%，26.2%及び 97.9%低下した。これらの活性低下は多くの場合, mRNA 発現レベルの低下や肝細胞形態の異常を伴っていた。なお，典型的な CYP 誘導剤では，十分な酵素活性及び mRNA 発現レベルの上昇が認められた。

2.7.2.2.1.3.3 In vitro UGT 阻害作用［352013008］

添付資料 5.3.2.2-12

ロキサデュスタットの存在下又は非存在下で，マーカー基質を HLM と反応させた。ロキサデュスタットは UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 58，230，31，200 及び 140 µmol/L であった（2.7.2.4.1.3.3 In vitro UGT 阻害作用）。一方，ロキサデュスタットは UGT1A6 に対してほとんど阻害作用を示さなかった（IC_{50} 値> 300 µmol/L）。なお，陽性対照では各種 UGT 分子種の活性の十分な阻害が認められた。

2.7.2.2.1.4 その他のヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.2.1.4.1 Caco-2 透過性（予備試験）［301_10_3010_144］

添付資料 5.3.2.3-1

Human epithelial colorectal adenocarcinoma cells（Caco-2 細胞）を用いてロキサデュスタットの双方向透過性を評価した。ロキサデュスタット（添加濃度 10 µmol/L）の管腔側から基底膜側方向の見かけの透過係数（P_{app}）は，[redacted] cm/s であり，[redacted]透過性の対照化合物である[redacted]の P_{app}（[redacted] cm/s）と[redacted]であった。基底膜側から管腔側方向の P_{app} も[redacted]（[redacted] cm/s）。補正 P_{app} 比（基底膜側から管腔側方向の P_{app}／管腔側から基底膜側方向への P_{app}）は[redacted] であり，ロキサデュスタットの[redacted]な[redacted]は[redacted]。なお，対照化合物である[redacted]（[redacted]透過性），[redacted]（[redacted]透過性）及び[redacted]（[redacted]）の P_{app} は想定どおりの値であった。

2.7.2.2.1.4.2 In vitro P-gp 阻害作用及び基質性［352013003 及び 352016009］

添付資料 5.3.2.3-2，5.3.2.3-3

ヒト multidrug resistance（MDR）1 を発現させた lewis lung carcinoma porcine kidney l（LLC-PK1）細胞を用いて，ロキサデュスタットの P-glycoprotein（P-gp）に対する基質性及び阻害作用を検討した。P-gp の典型的な基質及び阻害剤として，それぞれ ^{3}H-ジゴキシン及びベラパミルを使用した。最初の試験［352013003］では ^{14}C-ロキサデュスタット添加濃度を 1，10 及び 100 μmol/L で実施した。P_{app} 比（基底膜側から管腔側方向の P_{app}／管腔側から基底膜側方向への P_{app}）及び Net 輸送比（MDR1 発現細胞における P_{app} 比/対照細胞における P_{app} 比）は，検討したほぼ全ての濃度で 2 未満であり，ロキサデュスタットは P-gp の基質でないと考えられた（2.7.2.4.1.4.1 In vitro P-gp 阻害作用及び基質性）。また，P-gp を介する ^{3}H-ジゴキシンの輸送は，1～100 μmol/L のロキサデュスタットによって阻害されなかった。

追加検討［352016009］では，ロキサデュスタット濃度を 360 μmol/L まで上げるために緩衝液の組成を変更した条件で，ロキサデュスタットが P-gp 阻害作用を有するか否かについて検討した。P-gp を介する ^{3}H-ジゴキシンの輸送は，1～360 μmol/L のロキサデュスタットによって阻害されなかった（2.7.2.4.1.4.1 In vitro P-gp 阻害作用及び基質性）。なお，いずれの試験においても，陽性対照では想定どおりの反応が認められた。

2.7.2.2.1.4.3 In vitro BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2 及び MATE1 阻害作用及び基質性，MATE2-K 阻害作用，並びに MRP2 基質性［3520-13-010］

添付資料 5.3.2.3-4

ヒト OATP1B1，OATP1B3，organic cation transporter（OCT）1，OCT2，OAT1，OAT3，multidrug and toxin extrusion（MATE）1 又は MATE2-K を発現させた human embryonic kidney 293 細胞，ヒト bile salt export pump（BSEP）又は multidrug resistance protein（MRP）2 を発現させた膜ベシクル及びヒト BCRP を発現させた Madin-Darby canine kidney II 細胞を用いて，ロキサデュスタットの各トランスポーターへの基質性及び阻害作用（MATE2-K は阻害作用のみ，MRP2 は基質性のみ）を検討した（2.7.2.4.1.4.2 その他のトランスポーター阻害作用及び基質性）。

ロキサデュスタットは BCRP，OATP1B1，OAT1 及び OAT3 の基質であることが確認され，ミカエリス定数（K_m）値はそれぞれ 18.1，49.4，4.7 及び 4.1 μmol/L であった。一方，ロキサデュスタットは，BSEP，MRP2，OATP1B3，OCT1，OCT2 及び MATE1 の基質でなかった。ロキサデュスタットは BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 の輸送活性を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 3.05，86.7，2.59，61.1，20.4 及び 15.0 μmol/L であった。OCT1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値は 100 及び 200 μmol/L 以上であり，OCT2 及び MATE1 に対する IC_{50} 値は 300 μmol/L 以上であった。

なお，いずれの試験においても，陽性対照では想定どおりの反応が認められた。

2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした薬物動態試験

第 1 相試験のデザインの主な概要及び薬物動態の詳細な結果は，2.7.2.4.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験に要約する。これらの試験で評価した薬力学評価項目の概要を 2.7.2.4.5 薬力学的パラメータを評価した臨床試験に示す。生物薬剤学試験は，2.7.1.2 個々の試験結果の要約に示す。第 1 相試験で得られた安全性の結果は個々の CSR に要約する。

2.7.2.2.2.1 国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］

目的：日本人の非高齢健康男性にロキサデュスタットを単回又は反復経口投与したときの安全性，忍容性，薬物動態及び薬力学を評価すること。

方法：本試験は，20～44 歳で BMI が 18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満の健康男性を対象とした無作為化，単盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった。Part 1 では，被験者（1 用量につき実薬群 6 例及びプラセボ群 2 例）に対し，ロキサデュスタット 0.3, 1.0, 2.0, 3.0 又は 4.0 mg/kg（20～320 mg），若しくは対応するプラセボを（[redacted]として）単回経口投与した。Part 2 では，被験者（実薬群 7 例及びプラセボ群 3 例）に対し，ロキサデュスタット 0.3，1.0 又は 3.0 mg/kg（20～240 mg），若しくは対応するプラセボを 2 週間，週 2 回（BIW）又は TIW 反復経口投与した。いずれの投与も一晩絶食後投与とした。Part 1 では，ロキサデュスタット濃度測定用の血液を投与前から投与後 48 時間まで採取した。ロキサデュスタット濃度測定用の尿，並びに EPO，VEGF 及びヘプシジン測定用の血液は，投与前から投与後 96 時間まで採取した。Part 2 では，ロキサデュスタット及び EPO 濃度測定用の血液を，BIW 投与群では Day 1 及び Day 11 の投与前から投与後 48 時間まで採取し，TIW 投与群では Day 1 の投与前から投与後 36 時間まで，Day 12 の投与前から投与後 48 時間まで採取した。2 回の採血日の中間にあたる日にも，投与前及び投与後 4 時間に血液を採取した。ロキサデュスタット濃度測定用の尿も採取したが，尿中代謝物がロキサデュスタットに変換された可能性があるため，測定結果は信頼性に欠けるものである（2.7.1.1.6.2.3 尿中ロキサデュスタット濃度の測定）。BIW 及び TIW 投与群では，VEGF 及びヘプシジン測定用の血液を，初回投与及び最終投与の投与前から投与後 24 時間まで採取した。

結果：ロキサデュスタットの単回及び反復投与後，ロキサデュスタットの平均血漿中濃度は投与後約 2～4 時間にピークに達した。単回投与時の無限時間まで外挿した AUC（AUC_{inf}）及び C_{max} は用量範囲 0.3～4.0 mg/kg で用量比例的な上昇を示した。TIW 投与時の C_{max} は用量範囲 0.3～3.0 mg/kg で用量比例的な上昇を示し，AUC_{24} はほぼ用量比に伴って増加した。平均薬物動態プロファイル及び平均薬物動態パラメータは，単回投与時と TIW 投与時で同様であり，薬物動態に時間依存性は認められなかった。定常状態での蓄積性はほとんど認められず，TIW 投与時の AUC_{24} の初回投与時に対する最終投与時の幾何平均比（GMR）は 0.3～3.0 mg/kg の用量範囲で 1.06～1.11 であった。BIW 投与時の薬物動態の結果は，TIW 投与時と同様であった。プール血漿及び尿を用いた代謝物プロファイルの検討は 2.7.2.2.1.2.4 ヒトにおける代謝物プロファイルリング

［1517-ME-0025］に示す。ロキサデュスタット 1.0 又は 3.0 mg/kg の単回及び反復投与後，EPO 濃度は用量増加に伴って上昇し，投与後約 12 時間にピークに達した後，投与後約 48 時間にベースライン値付近まで戻った。単回投与時の VEGF 濃度は，2.0 mg/kg 以下の用量ではプラセボ群と同様の濃度であったが，3.0 及び 4.0 mg/kg で上昇を示した。ヘプシジン濃度はロキサデュスタット反復投与により低下すると判断された。

2.7.2.2.2.2　英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］

目的：健康男性にロキサデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性，薬物動態及び薬力学を評価すること。

方法:本試験は, 18～55 歳で BMI が 18.5～35.0 kg/m^2 の健康男性を対象とする 2 パート試験であった。Part 1 は，非盲検，単群，逐次群，用量漸増デザインであった。被験者（1 用量あたり 5 例）にロキサデュスタット 0.3，1.0，2.0 又は 4.0 mg/kg（20～350 mg）を単回投与した。Part 2 は，反復投与，無作為化，単盲検，2 群，逐次群，用量漸増デザインであった。Part 2 では，被験者（1 用量あたり実薬群 6 例及びプラセボ群 3 例）に対し，ロキサデュスタット（1.5～3.75 mg/kg 週 1 回（QW）［100～350 mg］，0.75～3.75 mg/kg BIW［60～330 mg］又は 2.0～3.75 mg/kg TIW［140～310 mg］）又は対応するプラセボを 4 週間反復投与した。いずれの投与も一晩絶食後投与とした。Part 1 では，ロキサデュスタット濃度測定用の血液を，投与前から投与後 96 時間まで採取した。EPO 及び VEGF 測定用の血液は, 投与前から投与後 48 時間まで採取した。Part 2 では, ロキサデュスタット，EPO 及び VEGF 濃度測定用の血液を，初回投与及び最終投与の投与前から投与後 72 時間まで採取した。TIW 投与群では，初回投与後 72 時間の血液を採取しなかった。Part 1 の全用量群，並びに Part 2 の 1.5 mg/kg QW 群及び 0.75 mg/kg BIW 群（初回投与及び最終投与）で，非結合（遊離）型ロキサデュスタット濃度を測定した。Hb，ヘマトクリット，網赤血球，sTfR，鉄状態／ホメオスタシスのマーカー（血清鉄，TSAT 及びフェリチンを指標として測定）及び炎症マーカー（血清中の C 反応性蛋白及び血漿中ホモシステインを指標として測定）に対する作用も評価した。ロキサデュスタット濃度測定用の尿も採取したが，尿中代謝物が一部分解してロキサデュスタットに変換された可能性があるため，測定結果は信頼性に欠けるものである（2.7.1.1.6.2.3 尿中ロキサデュスタット濃度の測定）。

結果：ロキサデュスタットは速やかに吸収され，最高濃度到達時間（t_{max}）はおおむね 1～3 時間であった。0.3～4.0 mg/kg の単回投与後, C_{max} 及び AUC の平均値は用量比を上回る上昇を示した。反復投与したときの薬物動態パラメータは，同等用量を単回投与したときと同程度であり，$t_{1/2}$ が投与間隔より短いことから，いずれの投与方法でも反復投与による蓄積性はほとんどないと考えられた。QW，BIW 及び TIW 投与スケジュールでの平均蓄積率は，それぞれ 1.0～1.15，1.05～1.38 及び 1.07～1.09 であった。最終投与後の薬物動態プロファイルは，初回投与後とおおむね同様であり，薬物動態に時間依存性は認められなかった。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，用量範囲 2～3.75 mg/kg TIW で用量比例的な上昇を示した。ロキサデュスタットの血漿蛋白結合率は高く，血漿中非結合分率は 0.6%であった。

高用量（3 mg/kg 及び 3.75 mg/kg QW，BIW 及び TIW，並びに 2 mg/kg TIW）では，EPO 濃度が投与後約 8～12 時間にピークに達し，投与後 24～48 時間におおむねベースライン値まで戻った。網赤血球数はおおむね Day 8 までに上昇し，Hb 値の上昇は Day 8～15 までに認められた。VEGF の血漿中濃度は投与後約 8 時間にピークに達し，用量依存的な上昇傾向を示したが，変動が大きかった。ロキサデュスタットは 2.0 mg/kg 未満では，VEGF に対する作用を示さなかった。ロキサデュスタットの TIW 投与後，血清鉄，TSAT 及びフェリチンはわずかな低下を示した。

2.7.2.2.2.3　中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］

目的：中国人健康被験者にロキサデュスタットを単回経口投与したときの薬物動態を評価すること。

方法：本試験は，20～40 歳で BMI が 19～24 kg/m^2（200 mg 群については 19～28 kg/m^2）の健康男女を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった。被験者（実薬群 8 例及びプラセボ群 2 例）を一晩絶食させた後，ロキサデュスタット（[redacted]）40，100，160 又は 200 mg を単回投与した。ロキサデュスタット及び EPO 濃度測定用の血液を，投与前から投与後 48 時間まで採取した。ロキサデュスタット濃度測定用の尿も採取したが，採取直後に凍結させなかったため，信頼性に欠けると判断した（2.7.1.1.6.2.3 尿中ロキサデュスタット濃度の測定）。

結果：ロキサデュスタットは速やかに吸収され，t_{max} は 1～4 時間，$t_{1/2}$ は 7～9 時間であった。ロキサデュスタットの AUC は，検討した用量範囲で用量比例的な上昇を示したが，C_{max} は用量比例的な上昇を示さなかった。体重補正後の AUC 及び C_{max} は，用量比例的な上昇を示した。血漿中 EPO 濃度は用量増加に伴って上昇し，投与後約 8～12 時間にピークに達した。

2.7.2.2.2.4　中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］

目的：中国人健康被験者にロキサデュスタットを反復経口投与したときの薬物動態を評価すること。

方法：本試験は，20～40 歳で BMI が 19～28 kg/m^2 の健康男女を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照，用量漸増試験であった。被験者（実薬群 13 例及びプラセボ群 2 例）に対し，ロキサデュスタット（[redacted]）40，160 又は 200 mg TIW，2 週間反復投与した。投与は一晩絶食後投与とした。ロキサデュスタット及び EPO 濃度測定用の血液を，初回投与及び最終投与の投与前から投与後 48 時間まで採取した。ロキサデュスタット濃度測定用の尿も採取したが，採取直後に凍結させなかったため，信頼性に欠けると判断した（2.7.1.1.6.2.3 尿中ロキサデュスタット濃度の測定）。

結果：ロキサデュスタットの t_{max} は 1～6 時間であった。TIW 投与時に有意な蓄積はみられず，投与間隔が $t_{1/2}$（7.4～10.5 時間）の 5 倍以上であったことと矛盾しなかった。初回投与後と最終投与後の薬物動態パラメータはおおむね同様であった。用量範囲 40～200 mg では，初回投与後及び最

終投与後のロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，用量比例的な上昇を示した。EPO 曝露量は用量増加に伴って上昇した。

2.7.2.2.2.5　加齢及び性差検討試験（海外試験）［CL-0525］

目的：欧米人の非高齢及び高齢健康男女にロキサデュスタットの 3 用量を単回投与した時の薬物動態を評価すること。

方法：本試験は，2 つの集団（非高齢［18～44 歳］及び高齢［65 歳以上］）を対象とした二重盲検，無作為化，プラセボ対照，4-way クロスオーバー試験であった。非高齢健康男女 26 例及び高齢健康男女 24 例を，投与順序が異なる 4 群に無作為に割り付け，4 つの投与期にロキサデュスタット 50，100 又は 200 mg，対応するプラセボのいずれかを単回投与した。投与期と投与期の間に 10 日以上の休薬期間を置いた。ロキサデュスタット濃度測定用の血液及び尿を，ロキサデュスタットの各投与の投与前から投与後 72 時間まで採取した。EPO，VEGF，網赤血球及びヘプシジン分析用の血液を，各投与の投与前から投与後 48 時間まで採取した。

結果：ロキサデュスタットの血漿中濃度は投与後約 2 時間にピークに達した後，低下し，$t_{1/2}$ は約 12 時間であった。ロキサデュスタットの血漿蛋白結合率は高く，血漿中非結合分率は約 0.8%であった。ロキサデュスタットの腎クリアランス（CL_R）は 0.03 L/h と低く，未変化体としての尿中排泄率は投与量の約 1.3%であった。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，検討した用量範囲にわたり用量比例的な上昇を示した。高齢者でのロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，非高齢者と比較してそれぞれ約 15%及び 23%高かった。女性でのロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，男性と比較してそれぞれ約 20%及び 27%高かった。性差の主な原因は体重差にあった。

ロキサデュスタット 50，100 及び 200 mg の単回投与後，EPO 濃度は用量依存的に上昇し，投与後約 8 時間にピークに達した後，投与後約 48 時間までにベースライン値まで戻った。VEGF 濃度も用量依存的に上昇し，投与後約 8～12 時間にピークに達した後，投与後約 48 時間までにベースライン値まで戻った。VEGF の最高濃度は高い個体間変動を示した。EPO 及び VEGF 濃度は女性で男性と比較して高かった。その他の薬力学評価項目（網赤血球及びヘプシジン）は用量依存的な変化を示すと判断されたが，変化量は概して小さく，ばらつきが大きかった。

結論：50，100 及び 200 mg 単回投与後のロキサデュスタットの血漿中曝露量は，用量比例的な上昇を示した。検討した用量範囲では，高齢者でのロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} が，非高齢者と比較してそれぞれ約 15%及び 23%高かった。女性でのロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，男性と比較してそれぞれ約 20%及び 27%高く，性差の主な原因は，女性の体重が男性より低値であることにあった。

2.7.2.2.2.6　マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］

目的：欧米人健康男性に ^{14}C-ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの吸収，代謝及び排泄経路を評価すること。

方法：本試験は，19～55 歳で BMI が 18.5～32.0 kg/m^2 の健康男性 6 例を対象とした非盲検，1 期，単回投与試験であった。約 100 μCi の ^{14}C で標識したロキサデュスタット（[redacted]）200 mg を，各被験者に空腹条件で単回経口投与した。投与後 7 日以上にわたり血液，血漿，尿，糞及び呼気を定期的に採取し，総放射能，並びにロキサデュスタット及びその代謝物の濃度を測定した。尿中代謝物はロキサデュスタットに変換された可能性が完全に否定できないため，尿中のロキサデュスタットの測定結果は信頼性に欠けるものである（2.7.1.1.6.2.3 尿中ロキサデュスタット濃度の測定）。

結果：放射性標識したロキサデュスタットの単回経口投与後，ロキサデュスタットは速やかに吸収され，ロキサデュスタットの血漿中濃度，並びに血漿中及び血液中の放射能の C_{max} の中央値は 2 時間であった。$t_{1/2}$ は，ロキサデュスタットの血漿中濃度が 17.8 時間であり，血漿中及び血液中の放射能が約 13 時間であった。マトリックス間での $t_{1/2}$ の推定値の差は，分析感度の差によって説明がつくと考えられる。血漿中の主成分は未変化体であり，投与後 48 時間までの各測定時点における血漿中の放射能濃度の 82.7%～96.6%，血漿中の総放射能（AUC_{inf}）の 78.5%であった。血液中の総放射能（AUC_{inf}）は血漿中の総放射能（AUC_{inf}）の 51.4%であった。放射能の血球移行性は低く，本試験では放射性標識体（ロキサデュスタット及び代謝物）が主に血漿に分布し，血球への分布が少ないことが示唆された。投与後 192 時間までの放射能の総回収率は 96.2%であり，そのうち 45.8%は尿中，50.4%は糞中から回収された。血漿，尿及び糞の代謝物プロファイルの検討については，2.7.2.2.1.2.5 ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング［1517-ME-0026］に示す。

2.7.2.2.3 慢性腎臓病患者を対象とした薬物動態試験

第 1 相試験パッケージとして，患者を対象とした 3 試験［FGCL-039，CL-0203，CL-0543］が完了している。3 試験で得られた薬物動態及び薬力学の結果を本項に要約する。これらの試験のデザインの主な概要及び薬物動態の詳細な結果は，2.7.2.4.2.2 慢性腎臓病患者を対象とした薬物動態試験に要約する。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内第 3 相試験 3 試験［CL-0307，CL-0308，CL-0302］から，母集団薬物動態解析に用いるデータを入手し，解析結果を 2.7.2.2.7 母集団薬物動態解析に示す。これらの試験，並びにその他の第 2 相及び第 3 相試験で得られた薬力学の結果は，個々の CSR に示す。これらの試験で評価した薬力学評価項目の概要を 2.7.2.4.5 薬力学的パラメータを評価した臨床試験に示す。

2.7.2.2.3.1 国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］

目的：血液透析施行中の腎性貧血患者におけるロキサデュスタットの薬物動態，薬力学，安全性及び忍容性を検討すること。薬物動態に血液透析が及ぼす影響を評価すること。

方法：本試験は，血液透析施行中の腎性貧血の男女患者（20～74 歳）を対象とした非盲検，非対照，用量漸増試験であった。患者（1 用量につき 6 例）に対し，血液透析終了後 1 時間以内（Day

1）又は血液透析開始 2.5 時間前（Day 8）にロキサデュスタット（[redacted]）1 又は 2 mg/kg を経口投与した。投与前に 4 時間絶食させた。ロキサデュスタット濃度測定用の血液を，Day 1 及び Day 8 の投与後 96 時間まで採取した。透析中のクリアランス（Day 8）は，透析中の透析液及び動脈／静脈血を採取することによって評価した。EPO，ヘプシジン及び VEGF 測定用の血液は，Day 1 の投与後 24 時間まで採取した。

結果：血液透析は，ロキサデュスタットの薬物動態パラメータに臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。透析前投与時のロキサデュスタットの AUC_{24} 及び C_{max} の平均値は，透析後投与時と比較して，それぞれ約 12%及び 20%～28%低かった。血液透析クリアランス（1 及び 2 mg/kg 投与時の平均値：それぞれ 3.6 及び 4.0 mL/h/kg）は，CL/F（平均：それぞれ 19.2 及び 18.9 mL/h/kg）の約 20%に相当した。プール血漿を用いた代謝物プロファイルの検討は 2.7.2.2.1.2.4 ヒトにおける代謝物プロファイルリング［1517-ME-0025］に示す。血漿中 EPO 濃度は用量増加に伴いベースラインから明らかに増加した。EPO 濃度は投与後 10～12 時間にピークに達した。ヘプシジン濃度は，用量と関連した明らかな変化を示さなかった。VEGF 濃度は，2 mg/kg の投与後約 8～12 時間に著しい上昇を示し，投与後 24 時間にほぼベースライン値まで戻った。

2.7.2.2.3.2　米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］

目的：血液透析の前後にロキサデュスタットを単回投与したときの薬物動態プロファイルを評価すること。

方法：本試験は，週 3 回の維持血液透析施行中の ESRD 患者 17 例（18～75 歳）を対象とした無作為化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。患者（1 用量につき実薬群 6 例及びプラセボ群 2 例）に対し，血液透析終了 1 時間後（Day 1）又は血液透析開始 2 時間前（Day 8）にロキサデュスタット（[redacted]）1 又は 2 mg/kg を経口投与した。投与 2 時間前に軽食を摂取させた。ロキサデュスタット濃度測定用の血液を, Day 1 及び Day 8 の投与後 96 時間まで採取した。ロキサデュスタットの血漿蛋白結合率を，Day 1 の透析終了後，並びに Day 8 の透析開始前，透析中及び透析終了後に評価した。Day 3 及び Day 8 の透析中の様々な時点で透析液を採取し，ロキサデュスタット濃度及び透析液量を測定した。EPO 及びヘプシジン測定用の血液は，Day 1 及び Day 8 の投与後 48 時間まで採取した。Hb 値，網赤血球数及び CHr を探索的に評価した。

結果：血液透析は，ロキサデュスタットの薬物動態パラメータに有意な影響を及ぼさなかった。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，血液透析開始前の投与時と血液透析終了後の投与時の間で同程度であった。血液透析による除去率は投与量の 3.0%～4.6%であった。ロキサデュスタットの血液透析クリアランスは約 2.7 mL/h/kg であった。ロキサデュスタットの血漿中非結合型分率は約 1.0%～1.3%であった。血漿中 EPO 濃度のベースラインからの変化量は用量増加に伴って増加し，血漿中 EPO 濃度は投与後 8～10 時間にピークに達した。赤血球造血のその他の指標及びヘプシジンには，プラセボ群とロキサデュスタット群の間で臨床的に重要な差はみられなかった。

2.7.2.2.3.3　腎機能障害患者対象第 1 相試験（海外）[CL-0543]

目的：欧米人の腎機能正常者，重度腎機能障害患者，並びに血液透析又は腹膜透析施行中の ESRD 患者の血漿，尿及び透析液におけるロキサデュスタット及びその代謝物の薬物動態を評価すること。

方法：本試験は非盲検並行群間試験であった。被験者を腎機能に基づいて 4 群，すなわち腎機能正常群（eGFR が 90 mL/min/1.73 m^2 以上, 12 例），重度腎機能障害患者群（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満，9 例），血液透析（HD）又は血液濾過透析（HDF）施行中の ESRD（ESRD-HD/HDF）群（12 例），若しくは持続性可動性腹膜透析（CAPD）又は可動性腹膜透析（APD）施行中の ESRD（ESED-CAPD/APD）群（1 例）に割り付けた。ロキサデュスタット 100 mg を空腹時に単回経口投与した。ESRD-HD/HDF 群では，1 回の透析時間を 4 時間とし，透析終了 2 時間後（第 1 期）及び透析開始 2 時間前（第 2 期）の 2 回，ロキサデュスタットを単回投与した。2 回の投与間に 1 週間以上の休薬期間を設けた。投与の 24 時間前から投与の 48 時間後まで，リン吸着薬，並びにその他の多価カチオン含有薬及びサプリメントの経口摂取を禁止した。ロキサデュスタット及びその代謝物の血漿，尿及び透析液中濃度測定用試料（該当する場合），並びに血漿中 EPO 濃度測定用試料を投与後 120 時間まで採取した。さらに，ロキサデュスタットの血漿蛋白結合率を評価した。

結果：ロキサデュスタットの平均 AUC_{inf} は腎機能正常者群と比較して，重度腎機能障害患者群では 2.2 倍，ESRD-HD/HDF 群では 1.9 倍高かった。ロキサデュスタットの C_{max} 及び $t_{1/2}$ は，重度腎機能障害患者群及び ESRD-HD/HDF 群と腎機能正常者群の間で明確な差はみられなかった。ロキサデュスタットの非結合型分率は，重度腎機能障害患者群及び ESRD-HD/HDF 群で 1.1%であったのに対し，腎機能正常者群で 0.9%であったため，非結合型の平均 AUC_{inf} は，腎機能正常者群と比較して，重度腎機能障害患者群では 2.7 倍，ESRD-HD/HDF 群では 2.5 倍高かった。ロキサデュスタットの非結合型の C_{max} は，腎機能正常者群と比較して ESRD-HD/HDF 群及び重度腎機能障害患者群で 1.3 倍高かった。

MET3 の AUC_{inf} は，腎機能正常者群と比較して重度腎機能障害患者群で 2.1 倍，ESRD-HD/HDF 群で 2.3 倍高かった。MET3 の C_{max} は，ESRD-HD/HDF 群で 7%高く，重度腎機能障害患者群で腎機能正常者群より 13%低かった。MET3 の総薬物関連物質の AUC_{inf} に代謝物が占める割合（MTR）は, 重度腎機能障害患者群, ESRD-HD/HDF 群及び腎機能正常者群でそれぞれ 5.6%, 7.1%及び 6.4%であった。いずれの集団でも，MET1 及び MET2 の血漿中濃度は低く，MET1 及び MET2 の MTR の平均値は 1.4%以下であった。ロキサデュスタット及び 3 種類の代謝物は，4 時間の血液透析による影響は受けなかった。腎機能正常者の尿中からは投与量の 0.98%がロキサデュスタット，20%が MET1，7.2%が MET2，2.0%が MET3 として回収された。ロキサデュスタット及び代謝物の尿中排泄は腎機能低下に伴って低下した。線形回帰分析では，ロキサデュスタットの CL/F 並びにロキサデュスタット及び代謝物の CL_R が概して eGFR の低下に伴い低下することが示唆された。

血漿中 EPO 濃度のベースラインからの変化量は，重度腎機能障害患者群及び ESRD 群で腎機能正常者群と比較して高値であった。EPO 濃度は投与後 8～12 時間におおむねピークに達した。EPO

濃度は，腎機能正常者群では投与後 24 時間にベースライン値付近まで戻ったが，腎機能障害群では投与後 36～48 時間までベースライン値より高値に保たれた。ロキサデュスタット透析前投与時の平均 EPO 濃度は，透析後投与時と比較して高かった。

結論：ロキサデュスタットの AUC_{inf} は，重度腎機能障害患者群及び ESRD-HD/HDF 群で，腎機能正常者群と比較してそれぞれ 2.2 倍及び 1.9 倍高かった。ロキサデュスタットの C_{max} は，重度腎機能障害患者群及び ESRD-HD/HDF 群と腎機能正常被験者群の間で有意差を示さなかった。腎機能正常者群, 重度の腎機能障害患者群及び ESRD-HD/HDF 群では, 血漿中に総薬物関連物質の 10%を超えた代謝物はなかった。ロキサデュスタット及びその代謝物は，4 時間の血液透析による影響を受けなかった。

2.7.2.2.4 内因性要因

本試験のデザインの主な特徴及び薬物動態の詳細な結果は，2.7.2.4.3 特殊な集団における試験（内因性要因）に要約する。

2.7.2.2.4.1 肝機能障害患者対象第 1 相試験（海外試験）[CL-0513]

目的：ロキサデュスタットの薬物動態に対する中等度の肝機能障害の影響を評価すること。

方法：本試験は，18～80 歳で BMI が 18.5～34.0 kg/m^2 の男女（各群 8 例）を対象とした非盲検，単回投与，並行群間試験であった。中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh クラス B ; 7～9 点）と，BMI，年齢及び性別をマッチングさせた肝機能正常者に対し，ロキサデュスタット 100 mg を単回投与した。ロキサデュスタット濃度測定用の血液及び尿，並びに EPO 濃度測定用の血液を，肝機能障害患者群では投与前から投与後 144 時間まで, 対照群では投与前から投与後 96 時間まで採取した。

結果：ロキサデュスタット 100 mg を単回投与したときのロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，中等度肝機能障害患者群で，肝機能正常な健康被験者群と比較してそれぞれ 16%低値及び 23%高値であった。ロキサデュスタットの非結合型分率は，中等度肝機能障害患者群で健康被験者群と比較して高く（それぞれ 1.1%及び 0.8%），その結果，非結合型の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は, 中等度肝機能障害患者群で健康被験者群と比較してそれぞれ 16%及び 70%高かった。ロキサデュスタット未変化体の尿中排泄率及び CL_R は，中等度肝機能障害患者群で健康被験者群と比較して高かった一方（それぞれ 2.4% vs 1.6%及び 0.05 vs 0.03 L/h）, 非結合型ロキサデュスタットの CL_R は肝機能による影響を受けないと判断された。中等度肝機能障害患者群では，EPO の $AUC_{E,last}$ 及び E_{max} のベースライン補正値の平均値が，健康被験者群と比較してそれぞれ 31%及び 48%低かった。

2.7.2.2.5 薬物相互作用試験（外因性要因）

これらの試験のデザインの主な特徴及び薬物動態の詳細な結果は2.7.2.4.4 薬物動態学的相互作用試験（外因性要因）の要約に要約する。

2.7.2.2.5.1 被相互作用薬としてのロキサデュスタットの薬物相互作用

2.7.2.2.5.1.1 薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）（海外試験）［CL-0526］

目的：ロキサデュスタット単回投与時の薬物動態に対するセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの同時投与又は時間差投与の影響を評価すること。

方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした 2 part, 無作為化，非盲検試験であった。Part 1 では，3-way クロスオーバーデザインを用いた。Day 1，6 及び 11 に，ロキサデュスタット 200 mg の単独での単回投与，セベラマー炭酸塩（2400 mg TID ）との併用での単回投与，又は酢酸カルシウム（1900 mg TID）との併用での単回投与を行った。Part 2 では，5-way クロスオーバーデザインによる検討を 2 回行った（1 回はセベラマー炭酸塩，もう 1 回は酢酸カルシウムの検討）。Day 1，6，11，16 及び 21 に，5 種類の投与条件のいずれか 1 種類（ロキサデュスタット 200 mg の単独での単回投与, 若しくはセベラマー炭酸塩［2400 mg TID］又は酢酸カルシウム［1900 mg TID］投与の 1 時間前，1，2 又は 3 時間後のロキサデュスタット 200 mg の単回投与）を行った。Part 1, Part 2 ともに，ロキサデュスタットとの併用投与時にはリン吸着薬を食後投与した。ロキサデュスタットとの併用投与後，更に 5 回，2 日間にわたりリン吸着薬を投与したが，これは食事直前に行った。血漿中ロキサデュスタット濃度は，各投与後 72 時間までの複数の時点で測定した。

結果：セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムをロキサデュスタットと同時投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} はそれぞれ 67%及び 46%低下し，C_{max} はそれぞれ 66%及び 52%低下した。リン吸着薬投与の 1 時間前, 1, 2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したとき, ロキサデュスタットの AUC_{inf} に対する影響は減弱し，C_{max} に対する影響はほとんど認められなかった（表 2.7.2-12）。

結論：セベラマー炭酸塩及び酢酸カルシウムを同時投与したとき，ロキサデュスタットの血漿中曝露量は有意に低下した。1 時間以上の間隔を空けて時間差投与すると，併用投与の影響は減弱する。

2.7.2.2.5.1.2 薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］

目的：ロキサデュスタットの単回投与時の薬物動態に対する炭酸ランタン水和物の影響を評価すること。

方法：本試験は，20～44 歳で BMI が 17.6～26.3 kg/m^2 の日本人健康男性を対象とした非盲検，無作為化，2-way クロスオーバーデザイン試験であった。食後条件で，2 種類の投与（ロキサデュスタット 100 mg の単独での単回投与又は炭酸ランタン水和物［750 mg TID］と併用での単回投与）

を無作為な順序で行った。ロキサデュスタットとランタンの併用投与後，ランタンを更に 5 回，2 日間にわたり食事直後に投与した。血漿中ロキサデュスタット濃度は，各投与後 72 時間までの複数の時点で測定した。

結果：ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物を同時投与したとき，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} に臨床的に重要な影響はみられなかった。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（ランタンとの併用投与時／単独投与時）及び 90%信頼区間（CI）は，いずれも通常用いられる同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

結論：炭酸ランタン水和物の併用投与は，ロキサデュスタットの血漿中曝露量に影響を及ぼさない。

2.7.2.2.5.1.3　薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］

目的：ロキサデュスタットの単回投与時の薬物動態に対するクレメジン（経口吸着炭）の影響を評価すること。

方法：本試験は，20～44 歳で BMI が 17.6～26.3 kg/m^2 の日本人健康男性を対象とした 2 part，非盲検，クロスオーバー試験であった。Part 1 では，ロキサデュスタット（100 mg 単回）の単独投与，クレメジン（2 g TID）との同時投与，又はクレメジン投与の 1 時間前又は 1 時間後のロキサデュスタットの投与を無作為な順序で行った。Part 2 では，ロキサデュスタット（100 mg 単回）の単独投与，クレメジン（2 g TID）との同時投与，又はクレメジン投与の 2 時間前又は 2 時間後の投与を無作為な順序で行った。投与間に 1 週間の休薬期間を設けた。ロキサデュスタットとクレメジンの併用投与後，クレメジンを更に 5 回，2 日間にわたり食後約 2 時間以上経過してから投与した。ロキサデュスタットは空腹時投与した。血漿中ロキサデュスタット濃度は，各投与後 72 時間までの複数の時点で測定した。

結果：クレメジンをロキサデュスタットと同時投与又は時間差投与したとき，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，ロキサデュスタットの曝露量に臨床的に意味のある影響はみられなかった。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（クレメジンとの併用投与時／単独投与時）及び 90% CI は，いずれの投与方法でも，通常用いられる生物学的同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

結論：クレメジンの併用投与は，ロキサデュスタットの血漿中曝露量に影響を及ぼさない。

2.7.2.2.5.1.4　薬物相互作用試験（オメプラゾール）（海外試験）［CL-0527］

目的：ロキサデュスタットの単回投与時の薬物動態に対するオメプラゾールの影響を評価すること。

方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした非盲検，単一順序クロスオーバー試験であった。本試験は 2 期からなり，第 1 期と第 2 期の間に 7 日以上

の休薬期間を設けた。第 1 期では，Day 1 にロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与した。第 2 期では，オメプラゾール 40 mg を Day 1～9 に 1 日 1 回反復経口投与し，ロキサデュスタット 100 mg の単回経口投与を Day 7 に併用した。治験薬は空腹時投与した。血漿中ロキサデュスタット濃度は，各投与後 72 時間までの複数の時点で測定した。

結果：ロキサデュスタットをオメプラゾールと併用投与したところ，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，ロキサデュスタットの曝露量に臨床的に意味のある影響はみられなかった。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（オメプラゾールとの併用投与時／単独投与時）及び 90% CI は，いずれも通常用いられる同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

結論：ロキサデュスタットの吸収は胃内 pH の影響を受けない。

2.7.2.2.5.1.5　薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）（海外試験）［CL-0508］

目的：ロキサデュスタットの単回投与時の薬物動態に対するゲムフィブロジルの影響を評価すること。

方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした非盲検，単一順序クロスオーバー試験であった。Day 1 にロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与した後, Day 5～13 にゲムフィブロジル 600 mg を 1 日 2 回反復経口投与し, Day 8 にロキサデュスタット 100 mg の単回経口投与を併用した。治験薬は空腹時投与した。ロキサデュスタット，MET1 及び MET3 の血漿中濃度を, 第 1 期の投与後 96 時間まで及び第 2 期の投与後 144 時間までの複数の時点で測定した。

結果：健康被験者を対象として，CYP2C8 及び OATP1B1 に対して強力な阻害作用を示すゲムフィブロジル（600 mg 1 日 2 回）とロキサデュスタット（100 mg）を併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 135%（2.35 倍）及び 37%（1.37 倍）上昇した。ロキサデュスタットの $t_{1/2}$ は 29%延長した一方, t_{max} の中央値はゲムフィブロジルによる影響を受けなかった。ゲムフィブロジル併用投与下では，MET3 の AUC_{inf} の代謝物／未変化体比（分子量で補正した値）（MPR）は 72%減少した。

結論：ロキサデュスタットは，in vivo において CYP2C8 及び／又は OATP1B1 の基質である。

2.7.2.2.5.1.6　薬物相互作用試験（プロベネシド）（海外試験）［CL-0532］

目的：ロキサデュスタットの単回投与時の薬物動態に対するプロベネシドの影響を評価すること。

方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした非盲検，単一順序クロスオーバー試験であった。Day 1 にロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与した後，Day 5～13 にプロベネシド 500 mg を 1 日 2 回反復経口投与し，Day 8 にロキサデュスタット 100 mg の単回経口投与を併用した。ロキサデュスタットは空腹時投与した。ロキサデュスタット，MET1 及び MET3 の血漿中濃度を，第 1 期の投与後 96 時間まで，及び第 2 期の投与後 144 時間までの複数の時点で測定した。

結果：健康被験者を対象として UGT，OAT1 及び OAT3 に対して強力な阻害作用を示すプロベネシド（500 mg 1 日 2 回）とロキサデュスタット（100 mg）を併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 125%（2.25 倍）及び 38%（1.38 倍）上昇した。ロキサデュスタットの t_{max} の中央値は，プロベネシド併用投与時に 1 時間遅延し，$t_{1/2}$ は 23%延長した。プロベネシド併用投与時に MET1 の MPR は 34%減少し，MET3 の MPR は影響を受けなかった。
結論：ロキサデュスタットは，in vivo において UGT，OAT1 及び／又は OAT3 の基質である。

2.7.2.2.5.2　相互作用薬としてのロキサデュスタットの薬物相互作用

2.7.2.2.5.2.1　薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）（海外試験）[FGCL-037]

目的：CYP2C8 のプローブ基質であるロシグリタゾンの薬物動態に対するロキサデュスタットの影響を評価すること。
方法：本試験は，18～45 歳で BMI が 18～30 kg/m^2 の男性健康被験者を対象とした非盲検，単一順序クロスオーバー試験であった。Day 1 にマレイン酸ロシグリタゾン 4 mg を単回経口投与した後，Day 3，5，7 及び 9 にロキサデュスタット 150 mg を経口投与した。Day 9 のロキサデュスタット投与の 2 時間後にロシグリタゾン 4 mg を投与した。治験薬は空腹時投与した。ロシグリタゾン及びその *N*-脱メチル体の血漿中濃度を，ロシグリタゾンの各投与後 48 時間までの複数の時点で測定した。
結果：ロキサデュスタットを併用投与したとき，ロシグリタゾン（CYP2C8 のプローブ基質）とその主要代謝物 *N*-脱メチル体の曝露量に臨床的に重要な変化はみられなかった。ロシグリタゾンの C_{max} 及び AUC の幾何平均値は，ロキサデュスタットの併用の有無にかかわらず同程度（差は 9%未満）であり，C_{max}，AUC_{inf} 及び MPR の 90% CI は標準的な同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。
結論：ロキサデュスタットは，in vivo において CYP2C8 を阻害しない。

2.7.2.2.5.2.2　薬物相互作用試験（ワルファリン）（海外試験）[CL-0509]

目的：ワルファリン単回経口投与時の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響を評価すること。
方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～30.0 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした非盲検，単一順序クロスオーバー試験であった。本試験は 2 期からなり，第 1 期と第 2 期の間に 14 日以上の休薬期間を設けた。第 1 期では，Day 1 にワルファリン 25 mg を単回経口投与した。第 2 期では，Day 1，3，5，7，9，11，13 及び 15 にロキサデュスタット 200 mg を経口投与し，Day 7 にワルファリン 25 mg の単回経口投与を併用した。治験薬は空腹時投与した。S-ワルファリン及び R-ワルファリンの血漿中濃度（非結合型濃度及び総濃度），並びにプロトロンビン時間（PT）及び国際標準比（INR）を，投与後 216 時間までの複数の時点で測定した。

結果：ロキサデュスタットをワルファリン（ラセミ体）と併用投与したとき，S-ワルファリン（CYP2C9 のプローブ基質）及び R-ワルファリンの薬物動態に対する臨床的に重要な影響はみられなかった。S-ワルファリン及び R-ワルファリンの総濃度及び非結合型の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（ロキサデュスタット併用投与時／単独投与時）及び 90% CI は，標準的な生物学的同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。ロキサデュスタットの併用投与は，S-ワルファリン及び R-ワルファリンの血漿中非結合型分率に影響を及ぼさなかった。ロキサデュスタットの併用投与により，PT 及び INR の AUC_{last} の幾何平均は 24%まで上昇した。PT 及び INR の最高値の比は，1.09～1.10 であった。

結論：S-ワルファリンの曝露量に変化がみられなかったことから，ロキサデュスタットは in vivo において CYP2C9 を阻害しない。さらに，ロキサデュスタットは血漿蛋白結合部位の置換を介して，その他の血漿蛋白結合率の高い薬物の血漿中曝露量に影響を及ぼす可能性は低い。

2.7.2.2.5.2.3　薬物相互作用試験（ブプロピオン）（海外試験）［CL-0531］

目的：CYP2B6 のプローブ基質であるブプロピオン単回経口投与時の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響を評価すること。

方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした非盲検，単一順序クロスオーバー試験であった。本試験は 2 期からなり，第 1 期と第 2 期の間に 7 日以上の休薬期間を設けた。第 1 期では，Day 1 にブプロピオン 100 mg を単回経口投与した。第 2 期では，Day 1，3，5，7，9，11 及び 13 にロキサデュスタット 200 mg を経口投与し，Day 7 にブプロピオン 100 mg の単回経口投与を併用した。治験薬は空腹時投与した。ブプロピオン及びその水酸化体の血漿中濃度を，第 1 期（投与後 96 時間まで）及び第 2 期（投与後 168 時間まで）の複数の時点で測定した。

結果：ロキサデュスタットをブプロピオン（CYP2B6 のプローブ基質）と併用したところ，ブプロピオンの曝露量に臨床的に重要な影響はみられなかった。ブプロピオンの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（ロキサデュスタット併用投与時／単独投与時）及び 90% CI はいずれも，標準的な生物学的同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。ブプロピオン水酸化体の C_{max} 及び AUC_{inf} は，それぞれ 36%及び 50%上昇した。

結論：ブプロピオンの曝露量に変化がみられなかったことから，ロキサデュスタットは in vivo において CYP2B6 を阻害しない。

2.7.2.2.5.2.4　薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）（海外試験）［CL-0537］

目的：シンバスタチン及びロスバスタチンの単回経口投与時の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響を評価すること。

方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした非盲検，単一順序クロスオーバー試験であった。Day 1 にシンバスタチン 40 mg を単回投与し，シンバスタ

チン及びシンバスタチンアシド体の血漿中濃度測定用検体を投与後 24 時間にわたり採取した。Day 3 にロスバスタチン 10 mg を単回投与し，ロスバスタチンの血漿中濃度測定用検体を投与後 96 時間にわたり採取した。Day 7～23 にロキサデュスタット 200 mg を隔日投与した。Day 13 にロキサデュスタットとシンバスタチン（40 mg 単回投与）を併用投与し，シンバスタチン，シンバスタチンアシド体及びロキサデュスタットの血漿中濃度測定用検体を投与後 48 時間まで採取した。Day 17 にロキサデュスタットとロスバスタチン（10 mg 単回投与）を併用投与し，ロスバスタチンの血漿中濃度測定用検体を投与後 192 時間まで，また，ロキサデュスタットの血漿中濃度測定用検体を投与後 48 時間まで採取した。Day −1，13 及び 23 に 24 時間尿を採取し，6β-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾールを測定した。治験薬は空腹時投与した。

結果：ロキサデュスタットとシンバスタチンを併用投与したとき，シンバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 1.7 倍及び 1.9 倍上昇し，シンバスタチンアシド体の AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 1.9 倍及び 2.8 倍上昇した。ロキサデュスタットとロスバスタチンを併用投与したとき，ロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 2.9 倍及び 4.5 倍上昇した。ロキサデュスタットの反復投与の前後で尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を測定したところ，in vivo における CYP3A4 活性に対する影響はごくわずか（30%の増加）であることが示された。

結論：ロキサデュスタットは in vivo において BCRP 及び OATP1B1 に中程度の阻害作用を示す。

2.7.2.2.5.2.5　薬物相互作用試験（アトルバスタチン）（海外試験）［CL-0538］

目的：アトルバスタチンの単回経口投与時の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響を評価すること。

方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした非盲検，単一順序クロスオーバー試験であった。Day 1 にアトルバスタチン 40 mg を単回経口投与した後，Day 4～14 にロキサデュスタット 200 mg を隔日経口投与した。Day 10 にロキサデュスタットとアトルバスタチン 40 mg を併用投与した。治験薬は空腹時投与した。血漿中アトルバスタチン濃度は，Day 1 の投与後 72 時間まで及び Day 10 の投与後 144 時間までの複数の時点で測定した。血漿中ロキサデュスタット濃度は，Day 10 の投与後 48 時間までの複数の時点で測定した。

結果：ロキサデュスタットとアトルバスタチンを併用投与したとき，アトルバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 2.0 倍及び 1.3 倍上昇した。

結論：ロキサデュスタットは，in vivo において BCRP 又は OATP1B1，若しくはその両方を阻害する。

2.7.2.2.5.2.6　薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）（海外試験）［CL-0541］

目的：シンバスタチンの薬物動態に対するロキサデュスタットの時間差投与の影響を評価すること。

方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.5～29.9 kg/m^2 の健康被験者（男女）を対象とした非盲検，無作為化，クロスオーバー試験であった。Day 1 にシンバスタチン 40 mg を単回投与し，シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の血漿中濃度測定用検体を投与後 24 時間にわたり採取した。残りの 3 種類の投与（ロキサデュスタットの投与 2 時間前，投与 4 時間後又は投与 10 時間後のシンバスタチン投与）は，ロキサデュスタット反復投与期間中の Day 9，13 及び 17 に行い，シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の血漿中濃度測定用検体を，シンバスタチンの各投与後 24 時間にわたり採取した。Day 3，5，7，9，11，13，15 及び 17 に，ロキサデュスタット 200 mg を経口投与した。ロキサデュスタット血漿中濃度測定用検体を，Day 3，7 及び 15 の投与後 48 時間にわたり採取した。治験薬は空腹時投与した。
結果：シンバスタチンをロキサデュスタット投与の 2 時間前，4 又は 10 時間後に時間差投与したところ，同時投与で認められた相互作用［CL-0537］の減弱は認められなかった。シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の曝露量に対して最も大きい影響が認められたのは，シンバスタチンをロキサデュスタット投与の 4 時間後に投与したときであった（AUC_{inf} がそれぞれ 1.74 倍及び 3.42 倍上昇，C_{max} がそれぞれ 3.10 倍及び 5.98 倍上昇）。
結論：ロキサデュスタットの OATP1B1 阻害作用は，in vivo において長時間持続する。

2.7.2.2.6 薬力学的試験

薬力学的試験のデザインの主な概要及び薬物動態の詳細な結果は，2.7.2.4.5 薬力学的パラメータを評価した臨床試験に要約する。

2.7.2.2.6.1 QT/QTc 評価試験（海外試験）［FGCL-065］

目的：健康被験者を対象として，QT 間隔に対するロキサデュスタットの急性作用を評価すること。
方法：本試験は，18～55 歳で BMI が 18.0～30.0 kg/m^2 の健康被験者（男女）45 例を対象とした単施設，部分二重盲検，実薬及びプラセボ対照，無作為化，4-way クロスオーバー試験であった。被験者を投与順序が異なる 4 群に無作為に割り付け，ロキサデュスタットの 2 用量（2.75 mg/kg［120～280 mg］及び 5 mg/kg［230～510 mg］），対応するプラセボ及び非盲検下モキシフロキサシン 400 mg をそれぞれ空腹条件で単回投与した。投与間に 7 日間の休薬期間を置いた。Day −1，1，8，15 及び 22 に，携帯型心電図記録計を用いて，心電図を 24 時間連続記録した。Day −1 に，起立検査により心拍数反応の増加を誘発した。血漿中ロキサデュスタット濃度測定用の血液を，投与後 48 時間まで採取した。本試験の主要評価項目として QTcI（個人ごとの補正係数を用いて心拍数で補正した QT 間隔）を用いた。副次評価項目として，QTcF（Fridericia 式を用いて心拍数で補正した QT 間隔）を用いた。各期の Day −1 の時刻を一致させた測定値をベースライン値とした。ロキサデュスタットの血漿中濃度と，QTc のベースライン補正値のプラセボ投与後との差（ΔΔQTcI）の間の関係を，線形混合効果モデルを用いて検討した。

結果：ロキサデュスタットを単回投与したとき，心拍数が増加し，プラセボで補正した心拍数は，2.75 mg/kg 投与後に最大 9～10 bpm（投与後 8 及び 12 時間），5 mg/kg 投与後に最大 15～18 bpm（投与後 6～12 時間）増加した。ロキサデュスタットは QTc 間隔に臨床的に重要な影響を及ぼさなかった。両用量で ΔΔQTcI のわずかな短縮が認められ，最も大きな影響がみられたのは投与後かなりの時間が経過した時点であった（2.75 mg/kg：−6 ms［投与後 12 時間］; 5 mg/kg：−7 ms［投与後 8 時間］）。QTc に対する影響が，規制当局が関心をもつ基準値を上回る可能性は，全ての時点で排除された。QTcI の外れ値は認められなかったほか，T 波の波形変化の発生率は低く，臨床的に重要なものでなかった。5 mg/kg 群では，わずかな PR 短縮（最大 5 ms）が認められたが，臨床的に重要な変化ではなかった。QRS 間隔に対するロキサデュスタットの影響はみられなかった。モキシフロキサシンは QT 延長を誘発し，ΔΔQTcI は投与後 4 時間で 15 ms に達し，事前に規定した全時点で 90% CI 下限が 5 ms を上回ったことから，この試験が QTc に対する影響を検出可能であったことが示された。

血漿中濃度／ΔΔQTcI データの濃度－反応関係は，切片をもつ線形モデルに最も適合することが示された。濃度－反応モデリングでは，ロキサデュスタットの血漿中濃度と ΔΔQTcI の間に有意な相関は認められず，切片は−2.37 ms，傾きは 0.3481×10^{-4} ms/ng/mL（90% CI：−0.2254～0.9215）であった。ロキサデュスタット 2.75 mg/kg 及び 5 mg/kg 投与後の C_{max}（GMR）における ΔΔQTcI に対する影響の予測値は，それぞれ−1.84 ms（90% CI：−3.11～−0.58）及び−1.37 ms（−2.80～0.06）であった。これらの影響の予測値は，時点マッチング解析の結果と一致した。

結論：健康被験者にロキサデュスタット 2.75 mg/kg 及び 5 mg/kg を単回投与したとき，時点マッチング解析及び濃度－効果モデリングを用いた場合のいずれにおいても，QTc に対する影響が，規制当局が関心をもつ基準値を上回る可能性が排除されたことから，本試験は「TQT 試験の結果が陰性」に適合する。ロキサデュスタットは心拍数を増加させた。

2.7.2.2.7　母集団薬物動態解析

2.7.2.2.7.1　健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］

目的：健康被験者を対象とした第 1 相試験 11 試験で収集したロキサデュスタットの薬物動態データに基づき，母集団薬物動態モデルを構築すること。ステップワイズ法を用いた共変量モデル構築によって解析を実施し，ロキサデュスタットの曝露量に影響を及ぼす内因性及び外因性要因を検討すること。関心のある群間の比較のため，モデルに基づくシミュレーションを実施すること。

データ：第 1 相臨床試験 11 試験のデータを解析対象とした。

- 国内試験：国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］，国内食事の影響試験［CL-0202］，薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］及び薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］
- 欧米試験：薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）［CL-0508］，加齢及び性差検討試験［CL-0525］，薬物相互作用試験（オメプラゾール）［CL-0527］，薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］及び相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］

- 中国試験：中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］及び中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］

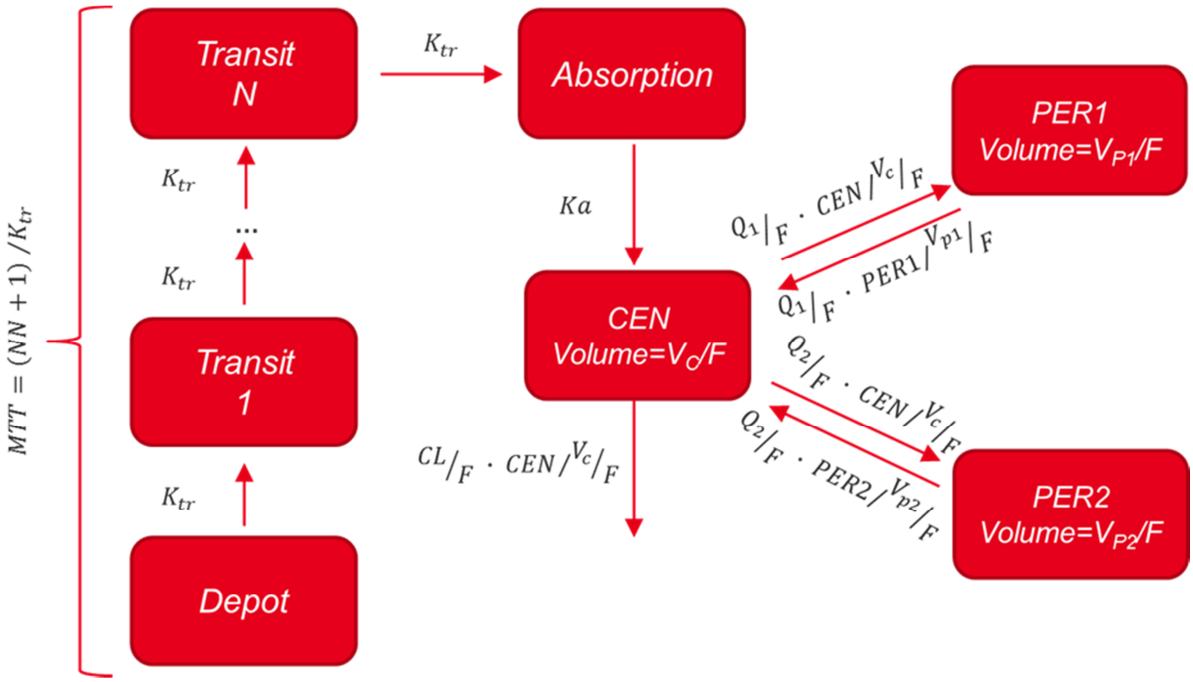
ロキサデュスタットを単独（併用薬なし）で空腹時（CL-0205 のみ食後投与），単回投与（又は初回投与）した試験又は試験アームのみを解析に組み入れた。解析データセットは，健康被験者 336 例への 20～280 mg の単回投与により得られた合計 5923 個の定量可能なロキサデュスタット濃度で構成した。

方法：ロキサデュスタットの血漿中濃度－時間データは，NONMEM（version 7.2）を用いて，非線形混合効果モデリング法によって解析した。交互作用を考慮した条件付き一次近似法（FOCE）を全てのモデル解析に用いた。検討した共変量は，用量，体重，BMI，年齢，性別及び人種／民族であった。共変量は，ステップワイズ変数増加法（$p < 0.01$ に設定）及び変数減少法（$p < 0.001$ に設定）を用いて評価した。AUC_{inf} 及び C_{max} に対する共変量の単変量効果は，1 回につき 1 つの共変量を変化させ，その他の全ての共変量を標準的な被験者の値（白人，70 kg，65 歳未満，ロキサデュスタット用量 100 mg）に設定した条件でシミュレーションした。関連する共変量間でのロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} の差を，共変量の多変量効果のシミュレーションを用いて検討した。

結果：ロキサデュスタットの薬物動態データは，一次消失過程を伴った transit compartment model を吸収部分に用い，なおかつ CL/F，中心コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F），吸収速度定数（ka），相対的バイオアベイラビリティ（F1）及び平均通過時間（MTT）の個体間変動（IIV），並びに MTT の時期間変動（IOV）を組み込んだ 3-コンパートメントモデルによって良好に表現された（図 2.7.2- 1）。アロメトリックスケーリングにより体重の効果を組み込んだところ，クリアランス及び分布容積の指数値はそれぞれ 0.992 及び 0.929 と推定された。F1 に対する用量の影響は 100mg に対する曝露量の変化量として 20mg では 11.7%の減少，用量範囲 40～200 mg では 10%未満と小さかった。年齢については，65 歳以上の被験者で CL/F が 20.8%低値となるという推定結果が得られた。

結論：健康被験者におけるロキサデュスタットの濃度－時間プロファイルは，transit compartment model を吸収部分に用い，一次消失過程を伴う 3-コンパートメント消失モデルによって最も良好に表現された。ロキサデュスタットの血漿中曝露量は，体重 70 kg 超の被験者で 70 kg 以下の被験者と比較して低かった（AUC_{inf} は 31%低値）。CL/F に対する年齢の影響及び相対的バイオアベイラビリティに対する用量の影響は，臨床的に重要でないと予想される。

図 2.7.2- 1　基本となる母集団薬物動態モデルの模式図



略語：　Depot＝ 投与コンパートメント，Transit＝ 移行コンパートメント，CEN＝ 中心コンパートメント，PER1＝ 第 1 末梢コンパートメント，PER2＝ 第 2 末梢コンパートメント，Absorption＝ 吸収コンパートメント，CL/F =経口クリアランス，Vc/F＝ 中心コンパートメントの見かけの分布容積，Vp1/F＝ 第 1 末梢コンパートメントの見かけの分布容積，Vp2/F＝ 第 2 末梢コンパートメントの見かけの分布容積，ka＝ 吸収速度定数，Ktr＝ 移行速度，MTT＝ 平均通過時間，NN＝ 移行コンパートメント数，F1＝ 相対的バイオアベイラビリティ，Q1/F＝ 第 1 末梢コンパートメントとの見かけのコンパートメント間クリアランス，Q2/F＝ 第 2 末梢コンパートメントとの見かけのコンパートメント間クリアランス

Source：PK-012（5.3.3.5-1）図 3

2.7.2.2.7.2　透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］

目的：透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるロキュサデュスタットの母集団薬物動態モデルを構築し，個体間及び個体内変動を検討すること。共変量モデル解析によりロキュサデュスタットの薬物動態への影響因子の探索を行うこと。

データ：国内第 2 相試験及び第 3 相試験 4 試験のデータを解析対象とした。

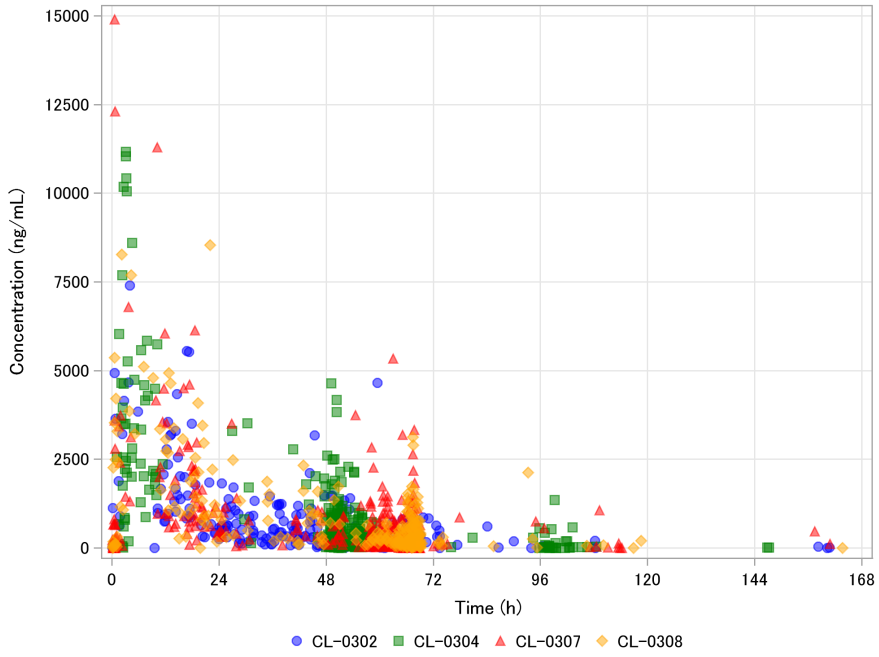
- 国内第 2 相試験：国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］
- 国内第 3 相試験：国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］

方法：透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるロキサデュスタットの血漿中濃度－時間データを，NONMEM（version 7.3）を用いて，非線形混合効果モデリング法によって解析した。交互作用を考慮した条件付き一次近似法（FOCE）を全てのモデルへの当てはめに用いた。

結果：透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるロキサデュスタットの薬物動態データは，一次吸収過程を伴い，なおかつ CL/F，V_c/F，ka の個体間変動（IIV）を組み込んだ 2-コンパートメント消失モデルによって良好に表現された。また，血液透析患者と腹膜透析患者の薬物動態に顕著な差は認められなかった。

リン吸着薬の薬物動態に対する影響は，バイオアベイラビリティに対する減少率によって表現され，沈降炭酸カルシウム，炭酸ランタン水和物によるバイオアベイラビリティの減少率は 3%～7%，スクロオキシ水酸化鉄においては 16%であった。ビキサロマー，セベラマー塩酸塩，クエン酸第二鉄水和物によるバイオアベイラビリティ減少率は 25%であった。国内第 3 相試験においてはリン吸着薬の服用前後 1 時間以内はロキサデュスタットを服用しない制限を設けていたためその影響に関してもバイオアベイラビリティに対する影響として検討したところ，リン吸着薬による服用時間制限が実施されなかった国内第 2 相試験（HD）[CL-0304]におけるバイオアベイラビリティは国内第 3 相試験に対して 7%低かった。共変量解析において，年齢がクリアランスに対する共変量として選択され 65 歳以上の患者のクリアランスは 65 歳未満の患者に対して 21%減少した。

図 2.7.2- 2　ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度



Source：PK-203（5.3.3.5-2）図 2

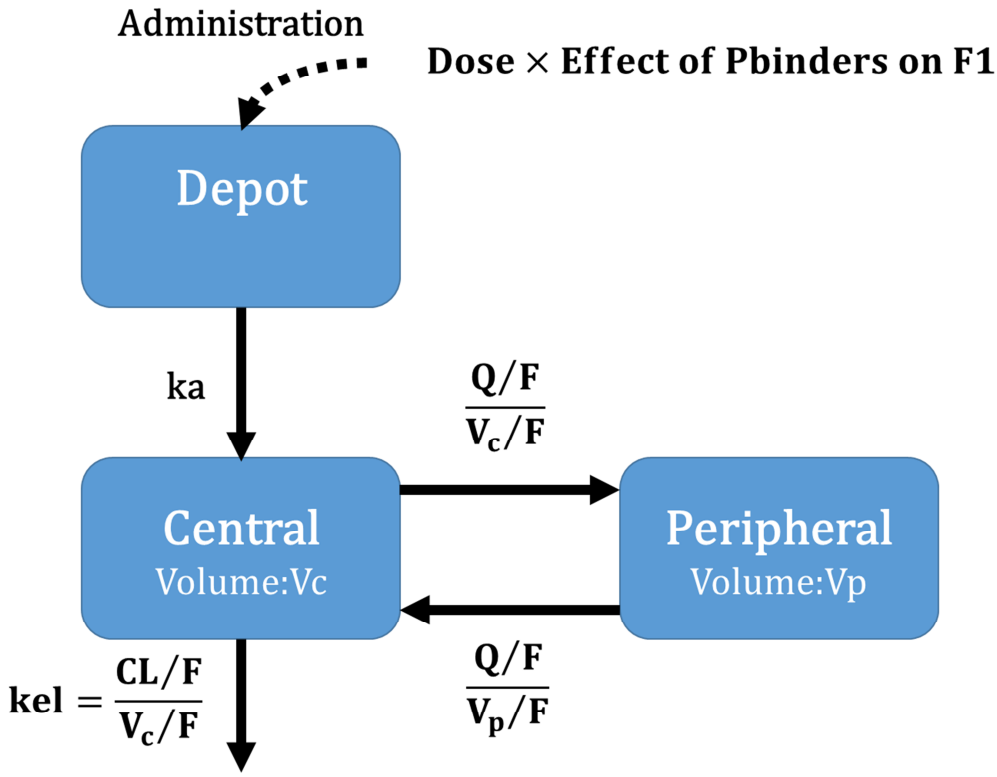
表 2.7.2-6　最終的な母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	95% CI	RSE	シュリンケージ	ブートストラップ中央値	ブートストラップ 95% CI
CL/F (L/h)	0.923	0.796-1.05	7.0%		0.914	0.791-1.06
Vc/F (L)	14.6	11.9-17.3	9.5%		14.4	11.6-17.4
Ka (h-1)	0.63	0.405-0.855	18.3%		0.639	0.435-0.988
Q/F (L/h)	0.134	0.00601-0.262	48.7%		0.131	0.0551-0.294
Vp/F (L)	2.89	1.59-4.19	23.0%		2.89	1.78-4.64
ALAG1 (h)	0.287	0.273-0.301	2.6%		0.287	0.261-0.388
セベラマー塩酸塩/ビキサロマーの F1 への影響	0.744	0.606-0.882	9.5%		0.739	0.594-0.891
沈降炭酸カルシウムの F1 への影響	0.931	0.799-1.063	7.2%		0.922	0.788-1.060
炭酸ランタン水和物の F1 への影響	0.969	0.837-1.101	7.0%		0.962	0.835-1.103
クエン酸第二鉄水和物の F1 への影響	0.744	0.602-0.886	9.7%		0.737	0.598-0.902
スクロオキシ水酸化鉄の F1 への影響	0.837	0.490-1.184	21.1%		0.831	0.478-1.53
リン吸着薬時間制限なしの F1 への影響	0.935	0.888-0.982	2.6%		0.934	0.884-0.986
年齢の CL への影響	0.792	0.716-0.868	4.9%		0.791	0.719-0.876
個体間変動						
CL の IIV (%CV)	41.7%	37.6%-45.5%	9.6%	6.9%	41.4%	36.9%-46.4%
Vc の IIV (%CV)	22.0%	2.6%-31.0%	50.3%	69.2%	22.9%	9.1%-37.4%
ka の IIV (%CV)	184.1%	154.2%-209.8%	15.2%	50.7%	180.3%	144.9%-213.4%
個体内変動						
比例誤差 (CV%)	43.9%	41.3%-46.5%	3.1%	12.4%	43.6%	41%-46.1%
絶対誤差 (ng/mL)	1.88	0.892-2.87	26.8%	12.4%	1.67	0.0188-2.55

略語： CL/F =経口クリアランス， V_c/F = 中心コンパートメントの見かけの分布容積，V_p/F = 末梢コンパートメントの見かけの分布容積，ka = 吸収速度定数，F1 = 相対的バイオアベイラビリティ， Q/F = 末梢コンパートメントとの見かけのコンパートメント間クリアランス， ALAG1 = 投与コンパートメントへのラグタイム，CV = 変動係数，CI = 信頼区間，RSE = 相対標準誤差，注：ブートストラップ解析は 1000 回成功するまで反復した。

Source：PK-203（5.3.3.5-2）表 11

図 2.7.2- 3　母集団薬物動態モデルの模式図



略語 : Depot = 投与コンパートメント，Central = 中心コンパートメント，Peripheral = 末梢コンパートメント，CL/F =経口クリアランス，Vc/F = 中心コンパートメントの見かけの分布容積，Vp/F =末梢コンパートメントの見かけの分布容積，ka = 吸収速度定数，Q/F = 末梢コンパートメントとの見かけのコンパートメント間クリアランス，kel = 消失速度定数，F1 = 相対的バイオアベイラビリティ

Source : PK-203（5.3.3.5-2）図 9

結論：透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるロキサデュスタットの薬物動態データは，一次吸収過程を伴う 2-コンパートメントモデルによって良好に表現された。血液透析患者と腹膜透析患者の薬物動態に明確な差は認められなかった。リン吸着薬のバイオアベイラビリティ減少効果が示唆された。国内第 3 相試験実施時に適応されたリン吸着薬併用時のロキサデュスタットの服用時間制限によりバイオアベイラビリティは改善した。年齢がクリアランスに対する共変量として選択され，65 歳以上の患者のクリアランスは 65 歳未満の患者に対して 21%減少した。

2.7.2.2.8　有効性の母集団曝露量－反応解析

2.7.2.2.8.1　血液透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるヘモグロビン値に対するロキサデュスタットの薬効の母集団解析［1517-PK-006］

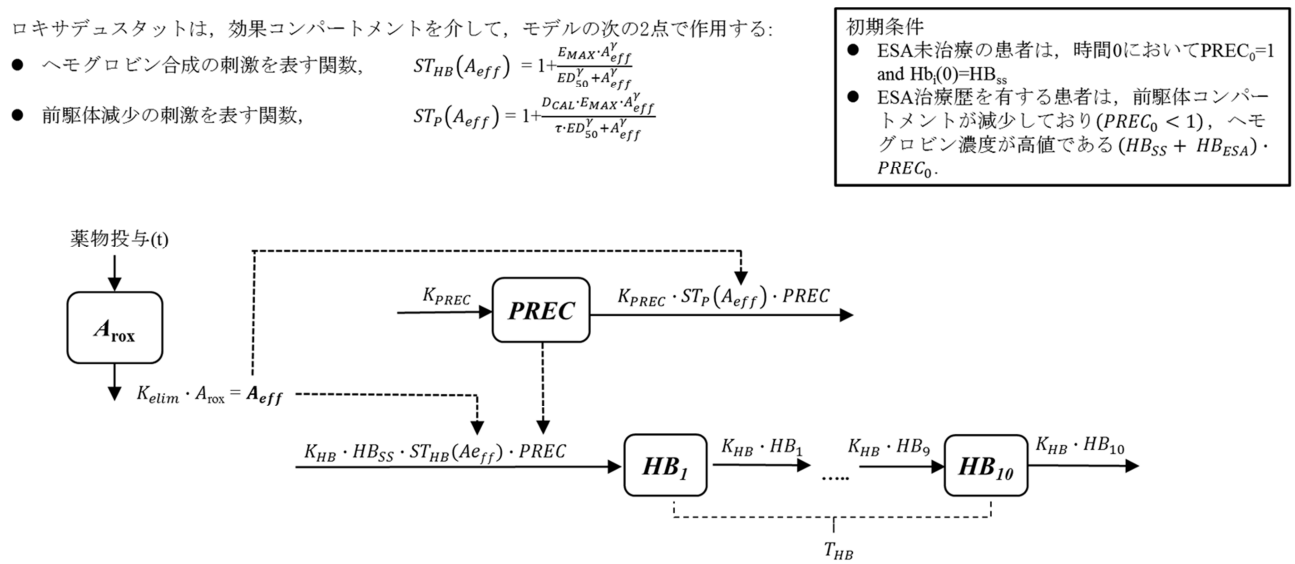
目的：血液透析施行中の日本人腎性貧血患者にロキサデュスタットを間歇投与したときの有効性及び安全性に関する用量－反応関係を評価すること。ESA 休薬後（wash-out）及び様々な用量の

ロキサデュスタット投与に対する Hb 反応の経時変化を検討すること。ロキサデュスタットに対する個々の被験者の Hb 反応の予測因子となりうる要因を評価すること。

データ：主たる解析は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］の対象患者 130 例におけるスクリーニング時及びロキサデュスタット投与期間中に中央検査機関で測定した Hb 値を用いて実施した。報告書の初回改訂では，休薬期間中の Hb 値低下が不十分であったため再登録時に組み入れ基準を満たさなかった患者 63 例を解析に追加した。これらの患者の Hb データを追加した目的は，第 3 相試験対象集団を代表する患者集団を解析対象とするためであった。第 2 回改訂では，解析を更に拡大し，鉄濃度が不十分であることが治療に及ぼす影響を評価した。報告書の第 2 回改訂の解析でも，この拡大データセットを解析対象とした。

方法：国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，ESA 治療歴を有する日本人透析患者を対象として，ESA 休薬後の貧血改善効果を検討した。主要データセットを用いて，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］におけるロキサデュスタット用量と Hb 反応を関連付ける母集団 K-PD モデル（Mod066）を，NONMEM V7.2 にて構築した。次に拡大データセットを用いて，再度解析を行った。第 2 回改訂では，解析を更に拡大し，鉄濃度が不十分であることが治療に及ぼす影響を評価した。

図 2.7.2- 4　ロキサデュスタットーヘモグロビンモデルの概要



略語：A_{eff} =効果コンパートメントにおけるロキサデュスタット量（消失速度 K_{elim}），K_{HB} = Hb コンパートメント（Hb_i）間の一次移行速度，PREC =前駆体コンパートメント（前駆体生成速度 K_{PREC}），E_{MAX} =最大 Hb 合成速度，ED_{50} = 最大 Hb 合成速度の 50%の速度を得るのに必要な A_{eff}，γ = ヒル係数，D_{CAL} = 前駆体利用率の E_{MAX} 比，τ = 前駆体利用率の ED_{50} 比，Hb_{ss} = 各 Hb コンパートメントにおける定常状態の Hb 量，Hb_{ESA} = ESA 使用歴により生じた各 Hb コンパートメントの増加量，T_{HB} = 各 Hb コンパートメントの合計量，$PREC_0$ = PREC の初期状態

Source：PK-006（5.3.5.3-5）図 1～図 5 を改変して転載

結果：モデルには，内因性の Hb 代謝サイクル，ロキサデュスタットによる Hb 合成の刺激，将来の Hb 合成に必要な前駆体の減少とその後の補充を組み込んだ。ロキサデュスタットによる Hb 合成刺激は投与量の関数として表され，シグモイド E_{max} モデルが用いられた。前駆体減少の刺激を

表す関数もシグモイド形で表現された。ロキサデュスタットの用量増加に伴い Hb 産生反応は飽和し，飽和に達したときの Hb 合成速度は内因性の合成速度の 4.2 倍であることが示された。なお，患者個々の元々の前駆体減少の度合いを表すパラメータ（D_{CAL}）が高値（0.804）であったことから，おそらく赤血球造血に利用可能な鉄欠乏のため，Hb 反応の長期間持続性には限界があると考えられた。登録時の ESA 用量は，ESA 治療時の Hb パラメータ HB_{ESA} 及びロキサデュスタットに対する感受性パラメータ EC_{50} の有意な共変量であり，両パラメータと正の相関を示す。ロキサデュスタットを含む ESA の投与により，Hb 前駆体の貯蔵量が減少し，刺激に対するその後の反応が低下する。典型的な被験者では，ESA の投与により Hb 前駆体が通常貯蔵量の 29%まで減少した（減少率 71%）。補充された Hb 前駆体の推定半減期は 32 日であった。リン吸着薬であるセベラマーはロキサデュスタットのバイオアベイラビリティを 31%低下させ，ひいてはロキサデュスタットの有効性を低下させた。全被験者に 1 種類以上のリン吸着薬が投与されていたため，その他のリン吸着薬が有効性に及ぼす影響は検出できなかった。この日本人集団における Hb の寿命は 100 日と推定された。この寿命は日本人透析患者で推定された公表値（90 日）と同程度であった［Sato et al, 2012］。

初回改訂では，改訂前に解析セットから除外していた貧血重症度が比較的低い患者を追加したところ，改訂前の集団と同じモデルで表現されたが，ベースライン時の内因性 Hb 値及び補充速度の推定値は改訂前の集団より高値であった。しかし，解析に追加した患者にはロキサデュスタットが投与されなかったため，ロキサデュスタットの有効性は，再登録された患者のみに基づいて推定した。

第 2 回改訂では，治験実施計画書で禁止がない場合，経口鉄剤を投与の可能性があったと考えられる患者を，フェリチンが 100 ng/mL 未満かつ TSAT が 20%未満であることを基準として定義した。結果として，128 例中 80 例が鉄補充を要する患者の基準に該当した。鉄補充を要する患者では，鉄補充を必要としない患者と比較して，前駆体減少が統計学的に有意に大きく，その結果，維持療法の有効性が相対的に低かった。

結論：各モデルは ESA 休薬後の血液透析施行中の日本人腎性貧血患者における Hb 反応を正確に表現しており，視覚的事後予測性能評価（VPC）による検証結果は良好であった。初回改訂後のモデルは，同様の患者集団を対象とする今後の臨床試験のうち，鉄補充を禁止する試験のシミュレーションに適していると判断した。鉄補充を可とする試験のシミュレーションには，第 2 回改訂後の解析で鉄充足状態の患者との関連が示されたパラメータを用いるのが最適と考えられる。いずれのモデルを使用する場合でも，切替え試験と比較して，ESA 休薬期間を設ける試験では，ESA 休薬期間により Hb 反応の動態が変化した可能性があることに注意が必要である。

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　全般的な薬物動態特性

ロキサデュスタットの各種特性（マスバランス，用量比例性，蓄積性，製剤間の比較，薬物相互作用など）は，健康被験者を対象として検討した。ロキサデュスタットの臨床薬理プログラムは，健康被験者及び CKD に伴う貧血患者で得られた薬物動態パラメータのデータベースからなるため，両集団間及び各集団内の比較が可能である（2.7.2.3.1.1 健康被験者及び慢性腎臓病患者におけるロキサデュスタットの薬物動態）。

臨床試験では，[redacted]及び[redacted]，並びにフィルムコーティング錠を使用したため（2.7.1.1.3 製剤開発過程の概観），申請資料の本項に示す薬物動態パラメータは，[redacted]投与後と錠剤投与後の両方で得られたものである。[redacted]を使用した試験で得られた初期の薬物動態データは早期開発の方針決定に用いた。しかし，臨床試験では，大多数の被験者に錠剤が投与され，錠剤が市販予定製剤であることから，特に記載する場合を除き，薬物動態に関する考察・解釈のほとんどは錠剤のデータに基づくものである。なお，[redacted]と[redacted]は生物学的に同等であることが示されている（2.7.1.1.3.1 経口固形製剤の製剤開発）。

2.7.2.3.1.1　健康被験者及び慢性腎臓病患者におけるロキサデュスタットの薬物動態

ロキサデュスタットの薬物動態パラメータを，国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］と国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］の 2 試験間で比較したところ，透析を行っていない状態においては，DD-CKD 患者では，ロキサデュスタットの平均 AUC_{inf} が健康被験者より約 50%高いことが示された（表 2.7.2-7）。ロキサデュスタットの $t_{1/2}$ は，健康被験者の 8～9 時間から，DD-CKD 患者の 15～21 時間まで延長した。

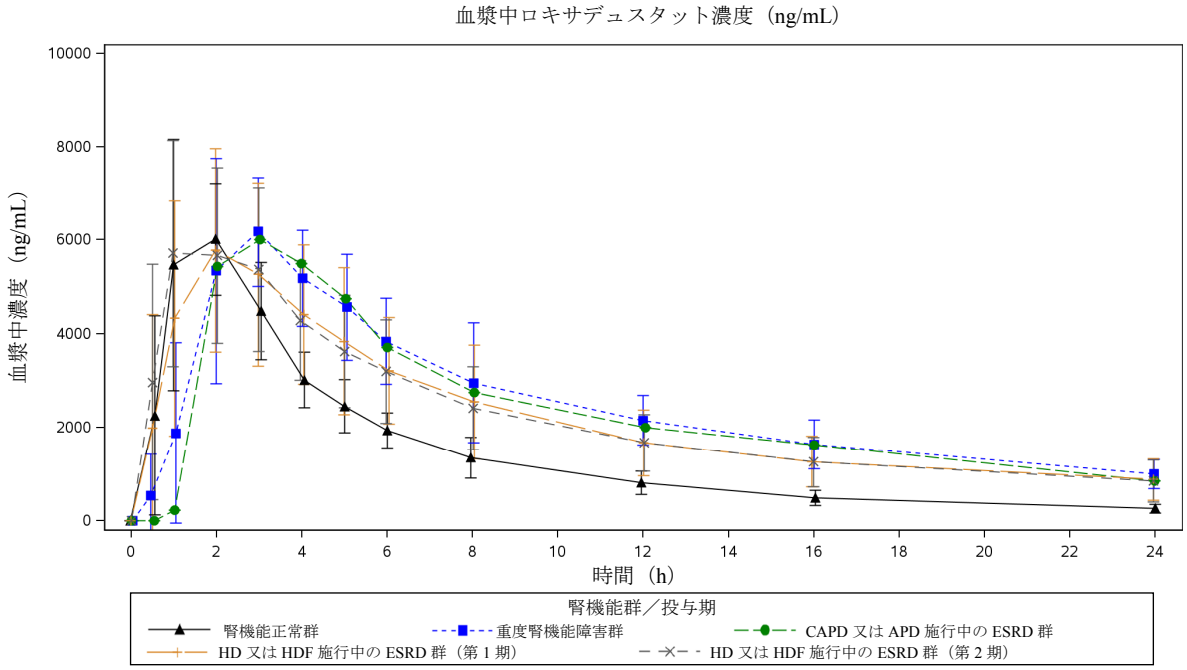
表 2.7.2-7　日本人の健康被験者及び血液透析施行中の腎性貧血患者におけるロキサデュスタット単回投与後の主な薬物動態パラメータの要約

用量 (mg/kg)	対象集団	投与群	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
1.0	健康被験者	-	6	5401 (18.6)	2.03 2.0-3.0	43578 (27.4)	8.38 (28.0)	24.9 (34.3)
	血液透析施行中の ESRD 患者	透析終了後 1 時間	6	5562 (23.3)	1.50 1.0-6.0	65589 (37.0)	15.5 (20.3)	16.9 (31.5)
	血液透析施行中の ESRD 患者	透析開始前 2.5 時間	6	4443 (11.7)	2.48 2.0-4.0	56629 (33.1)	15.8 (32.1)	19.2 (29.1)
2.0	健康被験者	-	6	12920 (17.5)	2.00 1.0-4.0	99689 (13.3)	9.30 (23.0)	20.4 (13.2)
	血液透析施行中の ESRD 患者	透析終了後 1 時間	6	13006 (15.1)	2.50 1.0-4.0	149874 (48.9)	20.9 (50.3)	15.7 (38.4)
	血液透析施行中の ESRD 患者	透析開始前 2.5 時間	6	9417 (12.2)	3.00 1.0-4.0	135304 (59.5)	16.2 (43.6)	18.9 (46.2)

数値は平均（%CV）を示す。t_{max} については中央値（最小値～最大値）を示す。
ESRD = 末期腎不全
Source：CL-0201（5.3.3.1-1）表 12.4.7.1，CL-0203（5.3.3.2-1）表 12.4.7。

海外（白人）の腎機能正常被験者及び腎機能障害患者における薬物動態及び代謝物プロファイルは，腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］で評価した。同試験は，重度腎機能障害患者（eGFR が 30 mL/min/1.73 m^2 未満），HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者，及び腎機能正常被験者を対象とした。ロキサデュスタット 100 mg を単回投与したときのロキサデュスタットの平均 AUC_{inf} は，重度腎機能障害患者及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者で，腎機能正常被験者よりそれぞれ 123%及び 95%高かった。ロキサデュスタットの非結合型分率は，重度腎機能障害患者及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者で 1.1%であったのに対し，腎機能正常被験者群で 0.9%であったため，非結合型 AUC_{inf} の平均値は，腎機能正常被験者と比較してそれぞれ 166%及び 150%高かった。ロキサデュスタットの C_{max} は，重度腎機能障害患者群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群と腎機能正常被験者群の間で有意差を示さなかったが，非結合型 C_{max} は，重度腎機能障害患者群で腎機能正常被験者群と比較してわずかに高値（約 31%）を示した。ロキサデュスタットの $t_{1/2}$（約 17 時間）は腎機能障害の影響を受けなかった（表 2.7.2-8）。しかし，腎機能障害患者では，腎機能正常被験者と比較したとき，平均血漿中濃度－時間プロファイルの形状が異なり，吸収及び初期分布／消失が遅かった（図 2.7.2- 5）。この結果を反映した結果として，腎機能障害患者における effective half-life が腎機能正常被験者と比較して長かった（2.7.2.3.1.4 消失）。

図 2.7.2- 5　健康被験者及び腎機能障害患者におけるロキサデュスタット 100 mg 単回投与後のロキサデュスタットの平均血漿中濃度－時間プロファイル（24 時間まで）



エラーバーは標準偏差を示す。定量下限は 1.0 ng/mL であった。

ESRD = 末期腎不全，HD = 血液透析，HDF = 血液濾過透析，CAPD = 持続性可動性腹膜透析，APD = 可動性腹膜透析

ESRD-HD/HDF 群では，1 回の透析時間を 4 時間とし，透析終了 2 時間後（第 1 期）及び透析開始 2 時間前（第 2 期）の 2 回，ロキサデュスタットを単回投与した。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）巻末図 12.4.1.1.1。

表 2.7.2-8　健康被験者及び腎機能障害患者におけるロキサデュスタット 100 mg 単回投与後のロキサデュスタットの主な薬物動態パラメータの要約

対象集団	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	幾何平均値の比率 (%) (90% CI) [a]	
							C_{max}	AUC_{inf}
健康被験者	12	6780 (21.6)	1.00 (0.983-3.00)	39800 (22.1)	16.0 (42.3)	2.62 (20.4)	-	-
重度腎機能障害	9	6730 (19.5)	3.00 (1.00-4.00)	82500 (22.2)	18.5 (23.8)	1.26 (21.2)	107.37 (86.88, 132.69)	222.59 (184.83, 268.05)
HD 又は HDF 施行中の ESRD；透析終了の2時間後	12	6950 (26.6)	2.00 (0.967-5.00)	77400 (38.1)	17.2 (40.4)	1.45 (32.6)	101.67 (84.30, 122.63)	194.54 (165.03, 229.34)
HD 又は HDF 施行中の ESRD；透析終了の2時間前	12	6910 (18.6)	1.00 (0.967-4.00)	76600 (36.9)	16.8 (33.0)	1.47 (34.7)	-	-
CAPD 施行中の ESRD	1	6010	3.00	74900	12.5	1.34	-	-

数値は平均（%CV）を示す。t_{max} については中央値（最小値～最大値）を示す。

ESRD = 末期腎不全，HD = 血液透析，HDF = 血液濾過透析，CAPD = 持続性可動性腹膜透析，APD = 可動性腹膜透析

a: 健康被験者群を標準条件，腎機能群を固定効果，年齢，性別及び体重を共変量に設定した，薬物動態パラメータの自然対数変換値の共分散分析に基づき評価した。CAPD 施行中の ESRD 群は被験者数が少なかったため（1例），本評価には同群を含めなかった。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）巻末表 12.4.2.1.1 及び 12.4.3.3.1。

健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］結果より，日本人健康成人の平均体重を 70 kg，投与量を 100 mg，年齢を 65 歳未満と仮定した時のクリアランスは 1.34 L/h であると推定された。

透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析結果［1517-PK-203］より，血液透析患者と腹膜透析患者における薬物動態に顕著な差は認められなかった。そのため透析患者並びに腹膜透析患者のクリアランスは母集団推定値 0.923 L/h であると推定された。日本人 DD-CKD 患者のクリアランスは健康成人に比較して 31%程度低下し，AUC としては約 1.5 倍程度高くなることが示唆された。本結果は前述の日本人臨床薬理試験間での比較結果と類似していた。

2.7.2.3.1.2　吸収

2.7.2.3.1.2.1　In vitro 試験

Caco-2 細胞を用いた予備的な in vitro 試験では，ロキサデュスタットの管腔側から基底膜側方向の P_{app} は [redacted] cm/s であり，[redacted]透過性の対照化合物[redacted]の P_{app}（[redacted] cm/s）と[redacted]であり，[redacted]透過性の対照化合物[redacted]の P_{app}（[redacted] cm/s）より[redacted]。In vitro 試験では，ロキサデュスタットは排出トランスポーターBCRP の基質であったが，P-gp，BSEP 及び MRP2 の基質ではなかった（2.7.2.2.1.4.2 In vitro P-gp 阻害作用及び基質性［352013003

及び 352016009］，2.7.2.2.1.4.3 In vitro BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2 及び MATE1 阻害作用及び基質性, MATE2-K 阻害作用, 並びに MRP2 基質性［3520-13-010］）。

2.7.2.3.1.2.2　In vivo 試験

健康被験者を対象とした全ての試験で，ロキサデュスタットは速やかに吸収され，空腹時投与後の t_{max} はおおむね 2 時間であった。食事摂取により C_{max} が 20%低下したが，ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティに影響は認められなかった（2.7.1.3.3 食事の影響）。

健康被験者に放射性標識したロキサデュスタットを単回投与したとき，投与量の平均 60%が，未変化体として尿中（3%），MET1，MET2，MET3 又は MET5 として尿中（40%），MET4 として糞中（17%）から回収された（2.7.2.2.2.6 マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］）。尿中及び糞中から回収されたロキサデュスタットの代謝物は，第 1 相代謝物（酸化体）及び第 2 相代謝物（抱合体）であり（2.7.2.3.1.4.1 代謝），これらの代謝物は体内に吸収されなければ生成しない（EMA「Guideline on the Investigation of Bioequivalence」［2010 年］）。このデータに基づくと，糞中から回収された未変化体が全て未吸収分であったと仮定しても，ロキサデュスタットの消化管吸収率は 60%以上である。投与後 24 及び 48 時間以内の放射能の糞中回収率が低かったこと（それぞれ 0.73%及び 11%）からも，吸収が良好であることが示唆された。

ロキサデュスタットは，ほとんどが未変化体として吸収された。未変化体は，健康被験者への投与後 0.5～1 時間の血漿における総薬物関連物質の 92%以上であった（2.7.2.2.1.2.5 ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング［1517-ME-0026］）。

2.7.2.3.1.3　分布

母集団薬物動態解析により推定された定常状態における見かけの分布容積は，日本人健康被験者及び日本人 DD-CKD 患者でそれぞれ 14.0L 及び 14.6 L であった（2.7.2.2.7.1 健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］，2.7.2.2.7.2 透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］）。健康被験者における見かけの分布容積には，体重が統計学的に有意な共変量であることが確認された（2.7.2.3.3.1 体重）。見かけの分布容積は体重増加にほぼ比例して増加した。

ロキサデュスタットは，ヒトでの in vitro 血漿蛋白結合率が高く（98.95%～99.01%），主な結合蛋白はアルブミンであった。血漿蛋白結合率は, 濃度範囲 2～40 μg/mL で濃度依存性を示さなかった（2.7.2.2.1.1.1 In vitro 血漿蛋白結合率［1517-ME-0033］）。この濃度範囲には，透析患者でのロキサデュスタットの臨床用量での濃度が含まれる。

In vitro 試験の結果と一致する結果として，健康被験者における血漿中非結合型分率の平均値は 0.6%～0.9%であった［FGCL-016，CL-0525，CL-0513，CL-0543］。重度腎機能障害患者及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者における血漿中非結合型分率の平均値は, 同じ試験で得られた腎機能正常被験者の平均値（0.9% ; CL-0543 試験）より高値（1.1%）を示した（表 2.7.2-9）。透析は，

in vivo での血漿蛋白結合率に影響を及ぼさないと判断された［CL-0543］。中等度の肝機能障害患者でも，ロキサデュスタットの血漿中非結合型分率（1.1%）が肝機能正常被験者（0.8%）と比較して高かった［CL-0513］。

表 2.7.2-9　臨床試験におけるロキサデュスタットの血漿中非結合型分率（%）の要約

試験	CL-0543				CL-0513	
被験者集団	腎機能正常被験者	重度の腎機能障害患者	HD 又は HDF	CAPD 又は APD	肝機能正常被験者	中等度の肝機能障害患者
n	12	9	12	1	8	8
非結合型分率（%）	0.88（7.5）	1.06（11.4）	透析終了後：1.10（7.8） 透析開始前：1.16（9.8）	0.88	0.81（8.1）	1.13（14.2）

数値は平均（%CV）を示す。

ESRD = 末期腎不全，HD = 血液透析，HDF = 血液濾過透析，CAPD = 持続性可動性腹膜透析，APD = 可動性腹膜透析，n = 被験者数

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）巻末表 12.4.2.1.1，CL-0513（5.3.3.3-3）巻末表 12.4.3。

健康被験者では，放射能の血液／血漿濃度比が 51.4%であり，放射性標識したロキサデュスタット及びその代謝物の血球移行性が低いことが示唆される（2.7.2.2.2.6 マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］）。この結果は，in vitro での ^{14}C-ロキサデュスタットの血液／血漿濃度比（0.6）と一致する（2.7.2.2.1.1.2 In vitro 血球移行率［1517-ME-0032］）。

2.7.2.3.1.4　消失

ロキサデュスタットの消失には，代謝，胆汁又は消化管からの排泄，及び腎臓からの排泄などの複数の経路が関与し，代謝が主な消失機序である。

母集団薬物動態解析に基づくと，ロキサデュスタットの CL/F は，日本人健康成人で 1.24 L/h［1517-PK-012 の付録の表 11.4.8］，日本人透析患者で 0.923 L/h である（2.7.2.3.1.1 健康被験者及び慢性腎臓病患者におけるロキサデュスタットの薬物動態）。

C_{max} 到達後のロキサデュスタットの血漿中濃度の低下は，2 つ以上の指数関数の和で表現され，明らかな用量依存性はみられなかった。腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］では，単回投与後の $t_{1/2}$ の平均値は，白人の腎機能正常被験者，重度腎機能障害患者及び ESRD 患者で同程度であり，約 17 時間であった（表 2.7.2-8）。健康被験者を対象としたその他の臨床薬理試験では，$t_{1/2}$ の推定値がこれより短く，ロキサデュスタット単回及び反復投与後の平均値は約 8～13 時間であった（2.7.2.4.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験）。健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］では，ロキサデュスタットの薬物動態は 3-コンパートメントモデルにより最も良好に表現され，日本人健康成人における初期相半減期及び終末相半減期の平均値はそれぞれ約 8.6 時間及び約 29 時間であった。ロキサデュスタットの消失は複数の指数関数の和で表現され

るため，試料採取期間は終末相半減期の推定に影響を及ぼし，臨床薬理試験の試験間で終末相半減期の報告値に明らかな差がみられたことは，試料採取期間の差により説明できると考えられる。

ロキサデュスタットのように体内動態が多コンパートメントモデルで表現される薬物では，蓄積性の予測に用いるパラメータとして，終末相半減期より effective half-life の方が適切と考えられる（FDA Guidance for Industry「Clinical Pharmacology Section of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products - Content and Format（2016 年 12 月）」）。Effective half-life には薬物の血漿中濃度ー時間プロファイル全体が加味されており，終末相半減期より正確に総クリアランスを反映すると考えられる。腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］のデータから，ロキサデュスタットの投与間隔（48 時間又は 56 時間）及び蓄積率に基づき，effective half-life を推定した。ロキサデュスタットの蓄積率に基づく effective half-life の平均値は，腎機能正常被験者で約 10 時間，重度腎機能障害患者で約 15 時間, HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者で約 15～16 時間であった［CL-0543］。

2.7.2.3.1.4.1　代謝

ロキサデュスタットは主に代謝によって消失する。健康被験者では，血漿中の主成分は未変化体であった。未変化体は，投与 48 時間後までの個々の測定時点で血漿中放射能の 82.7%～96.6%であった（2.7.2.2.2.6 マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］）。ヒト血漿中で同定された代謝物は MET3，MET1，MET2 などであった。MET1 及び MET3 はサル血漿からも検出され，MET2 は少なくともラット及びカニクイザルの尿又はカニクイザルの胆汁で検出された（2.6.4.5.2 In vivo 代謝）。ヒト血漿中の総薬物関連物質の 10%を超えた代謝物はなく，ヒト特異的な代謝物は検出されなかった。ICH ガイドライン M3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施に関するガイドライン（2009 年 12 月）に基づき，代謝物の更なる評価は必要ないと判断された。

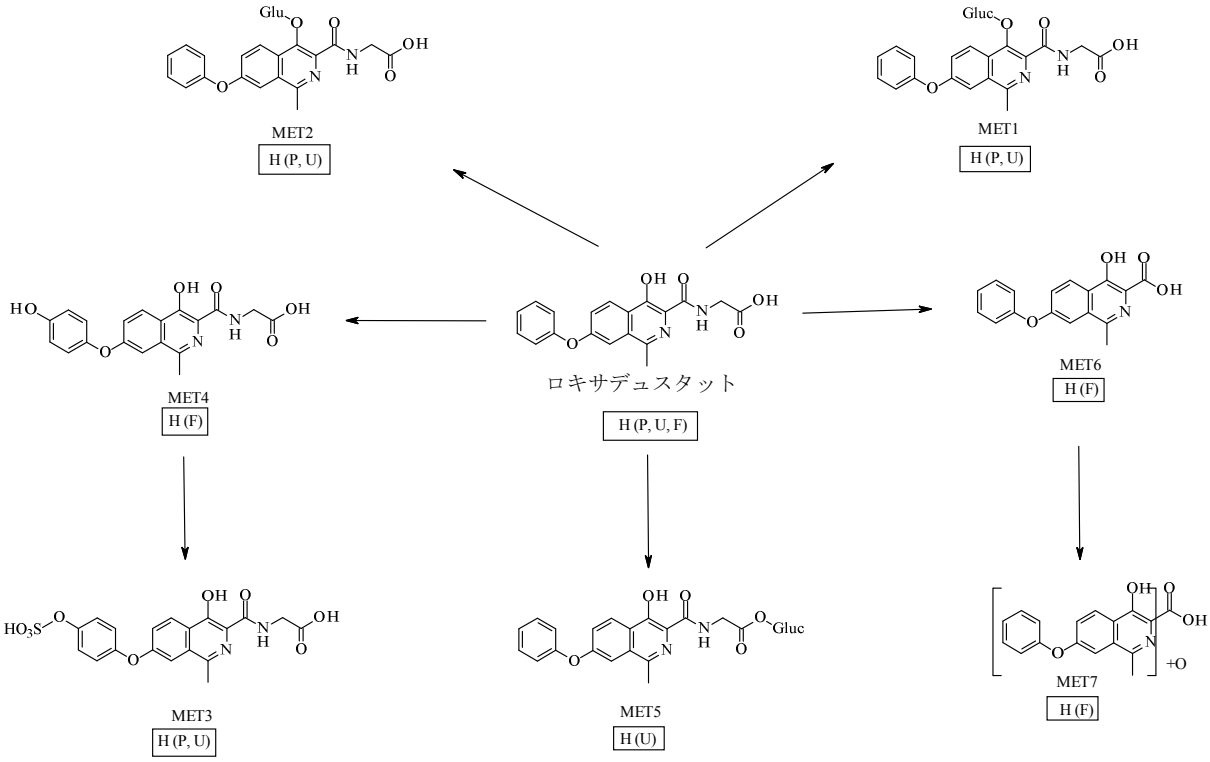
マスバランス試験［FGCL-058］の尿及び糞中代謝物検索の結果から，ロキサデュスタットは以下の 2 つの主要経路により代謝されると考えられた。

1)　水酸化とその後の硫酸抱合による MET4 及び MET3 の生成（合計で投与量の 20%）
2)　*O*-グルクロン酸抱合による MET1 の生成（投与量の 28%）

主要経路以外の代謝経路は，グルコース抱合による MET2 の生成（投与量の 8.1%），アシルグルクロン酸抱合体による MET5 の生成（投与量の 0.6%），脱アルキル化による MET7 及び MET6 の生成（合計で投与量の約 3.6%）などであった。

ヒトにおけるロキサデュスタットの主要代謝経路を図 2.7.2- 6 に示す。

図 2.7.2-6　ヒトにおける主要代謝経路



H：ヒト
P：血漿，U：尿，F：糞

Gluc：グルクロン酸
Glu：グルコース

MET3（4’-水酸化体の硫酸抱合体）

MET3 は血漿中の主要代謝物であり，MET4 の硫酸抱合体である。MET4 自体の全身曝露は認められないが，MET4 は健康被験者における糞中の主要代謝物である（投与量の 17%）（2.7.2.2.1.2.5 ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング［1517-ME-0026］）。

健康被験者を対象としたマスバランス試験［FGCL-058］では，MET3 は投与後 4 時間に血漿中の放射能の最高 8.4%を占めた（投与 48 時間後までのプール血漿中では検出されず）。重度腎機能障害患者及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者では, MET3 の AUC_{inf} は腎機能正常者のそれぞれ約 2.1 倍及び 2.3 倍であった。腎機能障害患者では，ロキサデュスタットの AUC_{inf} も腎機能正常者の約 2 倍高値であるため（表 2.7.2-8），MTR のモル比に基づく平均値は，重度腎機能障害患者，HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者及び腎機能正常者で同程度であり（それぞれ 5.6%，7.1%及び 6.4%）（表 2.7.2-10），いずれの集団においても，10%を越えなかった。

ロキサデュスタットの経口投与後，MET3 は生成速度を律速とする消失を示す。重度腎機能障害患者及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者では，MET3 の見かけの血漿中消失半減期の平均値（18.2～20.8 時間）は，ロキサデュスタット（16.8～19.9 時間）と同程度である。ロキサデュスタットは用量比例性かつ非時間依存性の薬物動態を示し（2.7.2.3.1.5 用量比例性，2.7.2.3.1.6 蓄積性及

び時間依存性），MET3 の動態が生成速度を律速とすると考えられることから，単回投与データから定常状態における薬物動態を高い信頼性で予測できる。このような性質に基づき，健康被験者及び CKD 患者では，総薬物関連物質の曝露量に対する MET3 の曝露量の比は，定常状態と単回投与後で等しいと予想され，定常状態においても 10%を超えないと予想される。したがって，MET3 の特性を非臨床試験で詳細に検討する必要はない（FDA Guidance for Industry「Safety Testing of Drug Metabolites（2016 年 11 月）」; ICH ガイドライン M3（R2）「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施に関するガイドライン（2009 年 12 月）」）。

ヒト CYP 発現系及び阻害作用を有するモノクローナル抗体を用いた試験結果から，CYP1A1 を介する代謝も検出されたものの，ロキサデュスタットの水酸化は主に CYP2C8 を介すると考えられる（2.7.2.2.1.2.7 In vitro CYP 分子種同定［3520-13-007］）。強力な CYP2C8 阻害作用を有するゲムフィブロジルと併用投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍上昇し，MET3 の代謝物／未変化体比は 72%低下した（2.7.2.2.5.1.5 薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）（海外試験）［CL-0508］）。これらの結果から，CYP2C8 が in vivo におけるロキサデュスタットの水酸化に関与すると考えられる。

MET1（4-*O*-β-グルクロン酸抱合体）

MET1 は尿中の主要代謝物であり，投与量の 28%に相当する。LC-MS/MS による測定の結果，MET1 の血漿中濃度は低かった。腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］では，MET1 の平均 MTR は，健康被験者で 0.5%，CKD 患者で 0.2%～0.7%であった（表 2.7.2-10）。一方，健康被験者を対象としたマスバランス試験［FGCL-058］では，MET1 はヒト血漿中で検出されなかった。その原因は使用した測定法（LC-MS/MS と LSC）の違いにあると考えられる（2.7.2.2.1.2.5 ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング［1517-ME-0026］）。

ヒト UGT 発現系，HLM 及び HRM を用いた試験では，ヒト肝における *O*-グルクロン酸抱合に主に関与する UGT 分子種は UGT1A9 であり，肝以外では UGT1A7 及び UGT1A8 も関与する可能性が示唆された（2.7.2.2.1.2.8 In vitro UGT 分子種同定［3520-13-011］）。UGT 阻害作用が知られているプロベネシドを併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍上昇し，MET1 の代謝物／未変化体比は 34%減少したことから，in vivo でのロキサデュスタットの代謝に UGT が関与することが示された（2.7.2.2.5.1.6 薬物相互作用試験（プロベネシド）（海外試験）［CL-0532］）。

MET2（4-*O*-β-グルコース抱合体）

グルコース抱合は，ロキサデュスタットの消失への寄与が小さい経路である。LC-MS/MS による測定の結果，MET2 の血漿中濃度は低かった。腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］では，MET2 の平均 MTR は，健康被験者で 0.2%，CKD 患者で 0.1%～0.4%であった（表 2.7.2-10）。投与量の 8.1%が尿中で MET2 として回収された。健康被験者を対象としたマスバランス試験［FGCL-058］では，MET2 はヒト血漿中で検出されなかった。その原因は使用した測定法

（LC-MS/MS と LSC）の違いにあると考えられる（2.7.2.2.1.2.5 ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング［1517-ME-0026］）。

表 2.7.2-10　ロキサデュスタット（100 mg）を単回投与したときの代謝物の血漿中薬物動態パラメータの要約

試験	対象集団	n	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR (%)	MTR (%)
MET3（4'-水酸化体の硫酸抱合体）								
CL-0508	健康被験者	18	447.6 (31.7)	3.000 (1.02-8.00)	2827 (34.0)	9.499 (34.9)	5.52 (35.9)	-
CL-0532	健康被験者	18	431.4 (40.4)	3.000 (2.00-5.02)	2893 (39.8)	11.11 (43.4)	5.83 (40.8)	-
CL-0543	腎機能正常被験者	12	635 (36.2)	2.02 (1.97-4.00)	3590 (32.1)	15.9 (38.4)	7.25 (31.3)	6.43 (30.2)
	重度腎機能障害患者	9	453 (49.7)	5.00 (3.00-6.00)	6390 (44.4)	18.6 (36.1)	6.06 (37.4)	5.63 (35.9)
	HD 又は HDF（透析終了後）	12	623 (35.6)	2.00 (1.97-12.0)	8310 (71.1)	18.2 (36.2)	7.79 (32.8)	7.10 (29.8)
	HD 又は HDF（透析開始前）	12	627 (30.8)	2.00 (1.95-5.98)	7720 (60.8)	18.7 (30.7)	7.47 (27.8)	7.02 (24.7)
	CAPD 又は APD	1	435	4.00	4590	12.8	4.82	4.58
MET1（4-*O*-β-グルクロン酸抱合体）								
CL-0508	健康被験者	1818	36.83 (25.4)	2.510 1.00-8.00	243.5 (27.4)	7.691 (39.9)	0.408 (34.8)	-
CL-0532	健康被験者	18	35.07 (24.2)	2.010 (1.00-4.02)	233.8 (17.3)	8.184 (40.7)	0.415 (35.1)	-
CL-0543	腎機能正常被験者	12	49.9 (32.0)	2.00 (1.00-3.00)	286 (30.8)	8.10 (23.0)	0.495 (32.2)	0.478 (32.6)
	重度腎機能障害患者	9	38.1 (52.4)	3.00 (3.00-5.00)	533 (60.1)	15.9 (33.6)	0.432 (51.9)	0.402 (50.5)
	HD 又は HDF（透析終了後）	12	59.2 (85.9)	2.00 (1.00-8.00)	1080 (137.5)	17.5 (52.6)	0.779 (95.3)	0.704 (92.6)
	HD 又は HDF（透析開始前）	12	55.1 (79.8)	2.01 (1.95-5.00)	924 (133.9)	17.2 (34.7)	0.666 (91.1)	0.641 (85.4)
	CAPD 又は APD	1	18.3	4.00	253	11.1	0.225	0.214
MET2（4-*O*-β-グルコース抱合体）								
CL-0543	腎機能正常被験者	12	18.3 (53.7)	2.99 (1.97-3.00)	146 (60.3)	8.48 (35.0)	0.246 (51.3)	0.228 (50.0)
	重度腎機能障害患者	9	27.6 (36.1)	3.00 (3.00-4.00)	495 (59.7)	15.2 (23.4)	0.406 (48.0)	0.378 (47.4)
	HD 又は HDF（透析終了後）	12	21.7 (57.4)	3.00 (2.00-8.00)	369 (93.7)	14.6 (41.1)	0.297 (53.5)	0.270 (50.7)
	HD 又は HDF（透析開始前）	12	21.9 (53.6)	3.00 (1.95-12.0)	375 (104.4)	15.4 (28.3)	0.296 (65.3)	0.269 (62.8)
	CAPD 又は APD	1	10.8	4.00	164	12.7	0.150	0.143

薬物動態パラメータの数値は平均（%CV）を示し，t_{max} については中央値（最小値～最大値）を示す。

APD = 可動性腹膜透析，CAPD = 持続性可動性腹膜透析，HD = 血液透析，HDF = 血液濾過透析，MPR = AUC_{inf}の代謝物／未変化体比（分子量で補正した値），MTR = 総薬物関連物質の AUC_{inf}（ロキサデュスタット，MET3，MET2 及び MET1 の AUC の合計）に代謝物が占める割合（分子量の差による補正値）

Source : CL-0508（5.3.3.4-3）巻末表 12.4.2.2 及び 12.4.2.3，CL-0532（5.3.3.4-8）巻末表 12.4.2.2 及び 12.4.2.3，CL-0543（5.3.3.3-2）の巻末表 12.4.2.1.2～12.4.2.1.4。

2.7.2.3.1.4.2 排泄

^{14}C-ロキサデュスタット 200 mg を健康被験者に単回経口投与したとき，投与量の尿及び糞中回収率はそれぞれ約 46%及び 50%であった（2.7.2.2.2.6 マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］）。

ロキサデュスタット

未変化体の尿中排泄は，排泄全体への寄与が小さい。健康被験者を対象とした一連の臨床薬理試験［CL-0202，CL-0513，CL-0525，CL-0532，CL-0543］では，50～200 mg を単回投与したとき，投与量の約 0～1.5%が尿中で未変化体として回収された。健康被験者における CL_R の平均値は約 0.03 L/h であった（血漿中非結合分率による補正値：3～4 L/h）であった。

腎機能障害患者では，ロキサデュスタットの尿中排泄率及び CL_R が低下した。腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］では，無限時間まで外挿した尿中排泄率（Ae_{inf}%），CL_R 及び非結合型の CL_R（$CL_{R,u}$）の平均値は，重度腎機能障害患者でそれぞれ 0.77%，0.009 及び 0.95 L/h であり，HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者でそれぞれ 0.10%，0.001 及び 0.13 L/h であった。

健康被験者を対象としたマスバランス試験［FGCL-058］では，未変化体が糞中の主成分（投与量の 28%）であった。糞から検出された未変化体は，吸収されなかったもの，胆汁中排泄されたもの又は（グルクロン酸抱合体の）脱抱合体と考えられる。

代謝物

健康被験者を対象としたマスバランス試験［FGCL-058］で採取した尿及び糞の分析では，ロキサデュスタットは主に第 1 相代謝物（酸化体）及び第 2 相代謝物（抱合体）（MET1, MET2, MET3, MET4，MET5）として排泄され，投与後 48 時間以内の尿中及び糞中の総回収率はそれぞれ投与量の 40%及び 17%であった（2.7.2.2.2.6 マスバランス試験（海外試験）［FGCL-058］）。

MET1，MET2 及び MET3 の尿中排泄率及び CL_R は，腎機能低下に伴って低下した。MET1 としての尿中排泄率は，健康被験者，重度腎機能障害患者及び HD/HDF 施行中の ESRD 患者で投与量のそれぞれ 20%～28%，8.4%及び 0.9%であった［FGCL-058，CL-0532，CL-0543］。MET2 の Ae_{inf}%は，健康被験者，重度の腎機能障害患者及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者でそれぞれ 7.2%～8.1%，2.8%及び 0.3%であった［FGCL-058，CL-0543］。MET3 としての尿中排泄率は低く，健康被験者，重度腎機能障害患者及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 患者で平均値はそれぞれ 1.9%～3.3%，0.40%及び 0.06%であった［FGCL-058，CL-0532，CL-0543］。

2.7.2.3.1.5 用量比例性

経口投与後のロキサデュスタットの曝露量の用量比例性は，複数の初期の臨床試験で検討した。国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］では，日本人の非高齢健康被験者に単回及び反復投与

したときの用量比例性を評価した（2.7.2.2.2.1 国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］）。0.3～4.0 mg/kg（20～280 mg）を単回投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} は用量比例的な上昇を示した。0.3～3.0 mg/kg を週 3 回投与したとき，C_{max} は用量比例的な上昇を示したが，AUC_{24} は用量比例的な上昇を示さなかった。英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］では，0.3～4.0 mg/kg（20～350 mg）の単回投与後，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC の平均値は，用量比を上回る上昇を示した（2.7.2.2.2.2 英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］）。中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］及び中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］では，中国人健康被験者にロキサデュスタット（40～200 mg）を単回及び反復投与したときの用量比例性を評価した（2.7.2.2.2.3 中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］，2.7.2.2.2.4 中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］）。単回投与後，ロキサデュスタットの AUC_{inf} は，検討した用量範囲で用量比例的な上昇を示したが，C_{max} は用量比例的な上昇を示さなかった。体重補正後の AUC_{inf} 及び C_{max} は，用量比例的な上昇を示した。中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］では，初回投与後及び最終投与後のロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は用量比例的な上昇を示した。注目すべき点として，これらの試験には，ロキサデュスタットの初期の[redacted]を使用したほか，並行群間デザインを採用し，1 群あたり少数の被験者に漸増用量を投与した。この試験デザインが結論に影響を及ぼした可能性がある。さらに，国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］及び英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］では厳密な mg/kg 換算量が投与されず，供給される含量の[redacted]を組み合わせて投与可能な mg/kg 換算量に最も近い用量が投与された。このことも，用量比例性の評価に影響を及ぼした可能性がある。

初期の試験結果を受けて，ロキサデュスタットの[redacted]（50～200 mg）を用いて，欧米人の非高齢及び高齢健康被験者を対象とする経口投与による最終的な用量比例性試験を実施し，用量比例性を正式に評価した［CL-0525］。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の用量比例性は，パワーモデル及び CI を用いたアプローチによって解析した。パワーモデルを用いたアプローチでは，用量範囲 50～200 mg で用量が 2 倍になるごとに AUC_{inf} 及び C_{max} がそれぞれ 2.08 倍及び 1.95 倍上昇すると予想された。これらの偏りは通常用いられる生物学的同等性判定基準の範囲内であることから，臨床的に意味のあるものでないと判断される。CI を用いたアプローチでは，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，検討した用量範囲 50～200 mg にわたり用量比例的な上昇を示した。データの目視に基づくと，ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ（t_{max}，$t_{1/2}$，Ae_{inf}%及び CL_R）は用量依存性を示さなかった。

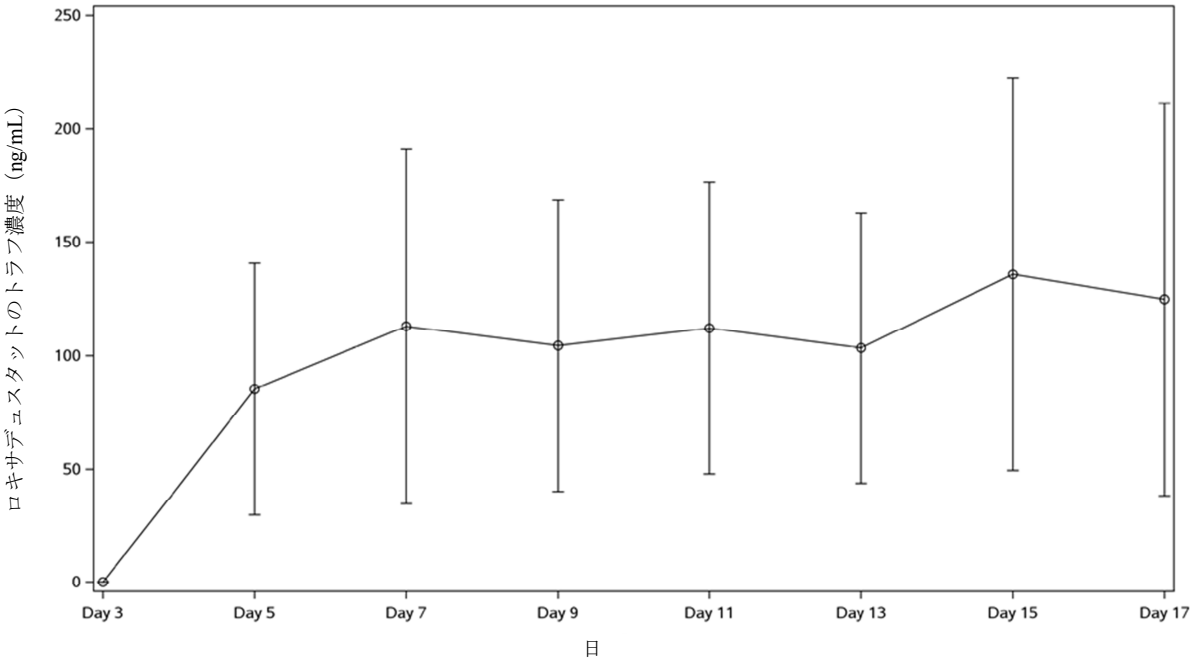
健康被験者にロキサデュスタットを用量範囲 20～280 mg で単回投与されたデータを用いた健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］では，ロキサデュスタットの相対的バイオアベイラビリティが用量の影響を受けることが確認された。AUC_{inf} 及び C_{max} の用量補正値は，20 mg 投与時に 100 mg 投与時と比較して 11.7%低値であった一方，50 mg を超える用量では 100 mg 投与時と比較して，曝露量の用量補正値の変化が 10%未満であった［1517-PK-012］。これらの偏りは臨床的に意味のあるものでないと判断される。

なお，透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］において用量比例性について検討したが，クリアランスに対する用量の影響は認められなかった。

2.7.2.3.1.6　蓄積性及び時間依存性

健康被験者にロキサデュスタットを隔日投与したとき，ロキサデュスタット濃度は 3 回目の投与（Day 5）で定常状態に到達した（図 2.7.2- 7；図 2.7.2- 8）。投与間隔が effective half-life の約 5 倍であったことと矛盾しない結果として，定常状態において蓄積はほとんどみられなかった。隔日投与後の平均蓄積率は，国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］で 1.06～1.11，薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）（海外試験）［CL-0541］で 1.11～1.14 であった。TIW 投与後の平均蓄積率は，英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］で 1.07～1.09 であった。

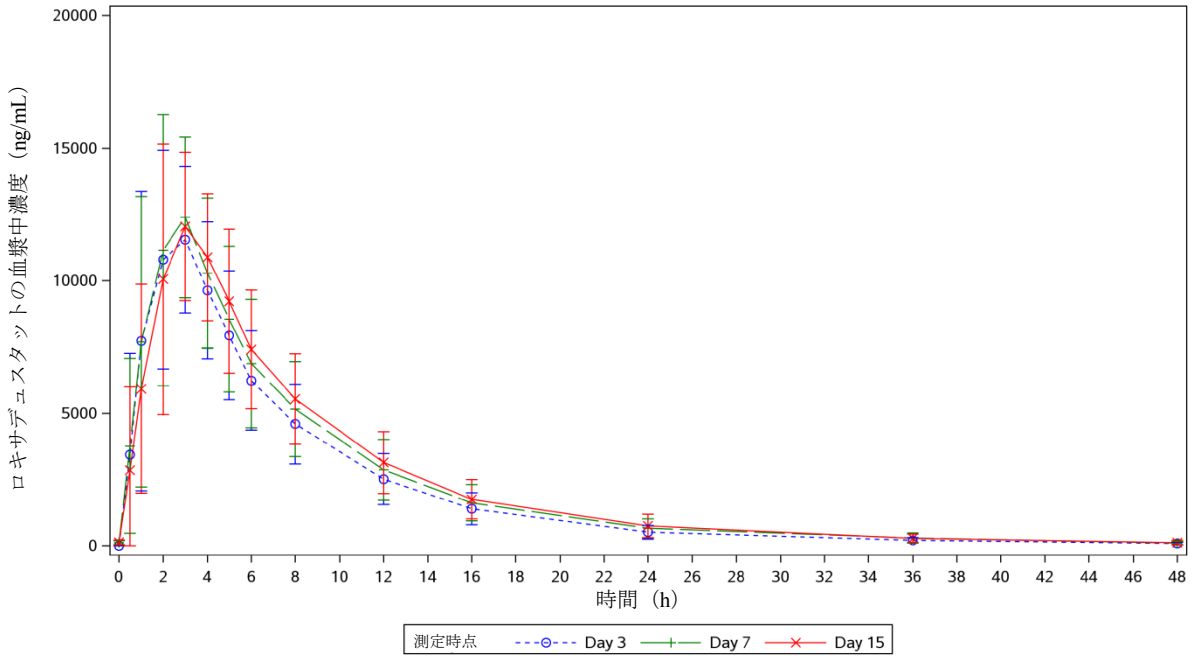
図 2.7.2- 7　ロキサデュスタット 200 mg 隔日投与時のロキサデュスタットの平均血漿中トラフ濃度（SD）－時間プロファイル（CL-0541）



ロキサデュスタットは Day 3～Day 15 に隔日投与した。エラーバーは標準偏差を示す。定量下限は 1.0 ng/mL であった。

Source：CL-0541（5.3.3.4-11）ETF 12.4.1.1.4

図 2.7.2- 8　ロキサデュスタット 200 mg 隔日投与時のロキサデュスタットの平均血漿中濃度（SD）－時間プロファイル：単回投与後（Day 3）及び反復投与後（Day 7，Day 15）（CL-0541）



Day 3（ロキサデュスタットの初回投与），Day 7（ロキサデュスタットの第 3 回投与）及び Day 15（ロキサデュスタットの第 7 回投与）におけるロキサデュスタットの濃度－時間プロファイル。エラーバーは標準偏差を示す。定量下限は 1.0 ng/mL であった。

Source：CL-0541（5.3.3.4-11）ETF 12.4.1.1.3

ロキサデュスタットの薬物動態は時間依存性がない。薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）［CL-0541］では，ロキサデュスタット 200 mg の単回投与時と反復投与（隔日投与）時で，平均薬物動態プロファイル及び平均薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_{tau}，CL/F 及び $t_{1/2}$）は同様であった（図 2.7.2- 8，2.7.2.4.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験）。

2.7.2.3.2　個体間及び個体内変動

日本人健康被験者にロキサデュスタットを単回及び反復経口投与したとき，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の個体間変動は，それぞれ 13.1%及び 20.3%であった［CL-0201，CL-0202，CL-0204，CL-0205］。個体内変動の平均値は 14.6%及び 8.0%であった。

健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］では，CL/F 及び相対的バイオアベイラビリティの個体間変動は 18.2%であったが，ka 及び MTT の個体間変動は相対的に大きかった（それぞれ 78.3%及び 55%）。MTT の時期間変動は 77.1%と推定された。

透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］から CL の個体間変動は 41.7%，V_c/F 並びに ka の個体間変動は 22.0%，184.1%と推定された（2.7.2.2.7.2 透

析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］）。V_c/F 並びに ka の変動は主に sparse sampling による特に吸収相におけるデータの分布の違いに起因していた。

2.7.2.3.3 特殊な集団における試験（内因性要因）

2.7.2.3.3.1 体重

健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］では，体重が統計学的に有意な共変量であることが確認された（2.7.2.2.7.1 健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］）。CL/F 及び V/F は体重増加に伴ってほぼ比例して上昇した。健康被験者集団では，体重の影響は臨床的に重要でないと判断する。健康被験者集団のうち，体重が集団の測定値の 5 及び 95 パーセンタイル値（54 kg 及び 85 kg）に位置する被験者の AUC 及び C_{max} を，中央値（70 kg）に位置する被験者の AUC 及び C_{max} と比較したとき，標準的な生物学的同等性判定基準の範囲（80%～125%）をわずかに逸脱したにすぎなかった。体重 54 kg の被験者では，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} が，体重 70 kg の被験者と比較して，それぞれ 29.3%及び 27.8%高値であった。体重 85 kg の被験者では，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} が，体重 70 kg の被験者と比較して，それぞれ 17.5%及び 16.8%低値であった。共変量の多変量効果のシミュレーションでは，体重 70 kg 超の被験者は，体重 70 kg 以下の被験者と比較して，AUC_{inf} が 31%低値であった。

透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］では，体重はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさないことが確認された（2.7.2.2.7.2 透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］）。このため，体重に基づく用量調整は必要ないと判断される。

2.7.2.3.3.2 年齢

高齢健康被験者（65 歳以上）にロキサデュスタット 50～200 mg を単回投与した際の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，非高齢健康被験者（18～45 歳）と比較してそれぞれ約 15%及び 23%高かった［CL-0525］。高齢被験者と非高齢被験者の差は，各被験用量で同程度であった。

健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］では，65 歳以上の被験者での CL/F が 65 歳以下の被験者と比較して 20.8%低値であることが確認された（2.7.2.2.7.1 健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］）。共変量の多変量効果のシミュレーションでは，高齢被験者におけるロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} の平均値は，非高齢被験者と比較してそれぞれ 25%及び 12%高かった。ただし，高齢被験者で得られたデータが少なく（対象集団全体の 6.8%），55～65 歳の被験者でデータが得られていないことに注意が必要である。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］からは 65 歳以上群で CL/F が 21%低値を示すことが示唆された（2.7.2.2.7.2 透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集

団薬物動態解析［1517-PK-203］）。年齢は CL/F に対し臨床的に意義のある影響は及ぼさないと考えられるため，年齢に基づく用量調整は必要ないと判断される。

2.7.2.3.3.3　性別

健康女性被験者にロキサデュスタット 50～200 mg を単回投与した際の C_{max} 及び AUC_{inf} は，健康男性被験者と比較してそれぞれ約 20%及び 27%高かった［CL-0525］。体重補正後には，C_{max} 及び AUC_{inf} の性差はほぼ完全に消失した。体重補正後の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は，女性で男性と比較してそれぞれ 2%及び 9%高かった。

健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした 2 つの母集団薬物動態解析［1517-PK-012，1517-PK-203］では，性別はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.7.1 健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］，2.7.2.2.7.2 透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］）。性別に基づく用量調整は必要ないと判断される。

2.7.2.3.3.4　人種／民族

開発初期の試験において，ロキサデュスタットを日本人健康被験者（国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］），中国人健康被験者（中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］，中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］），白人健康被験者（英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］）に単回投与した際の体重換算用量で補正した C_{max} 及び AUC_{inf} は，いずれの試験でもおおむね用量比例性を示した。健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］と同様に，これらの試験の比較において日本人，中国人及び白人の体重換算用量で補正したロキサデュスタットの曝露量の差に臨床的な意義はみられなかった（表 2.7.2- 11）。

表 2.7.2- 11　開発初期の臨床試験における日本人，中国人及び白人健康被験者におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の比較（［CL-0201］，［FGCL-043］，［FGCL-044］，［FGCL-016］）

	白人／日本人	白人／中国人	白人／（日本人＋中国人）
AUC_{inf} の算術平均比	0.835	0.915	0.873
C_{max} の算術平均比	0.932	1.031	0.979
AUC_{inf} の GMR	0.819	0.894	0.856
C_{max} の GMR	0.919	1.020	0.968

算術平均比及び GMR は共に体重換算用量で補正した値を用いた。

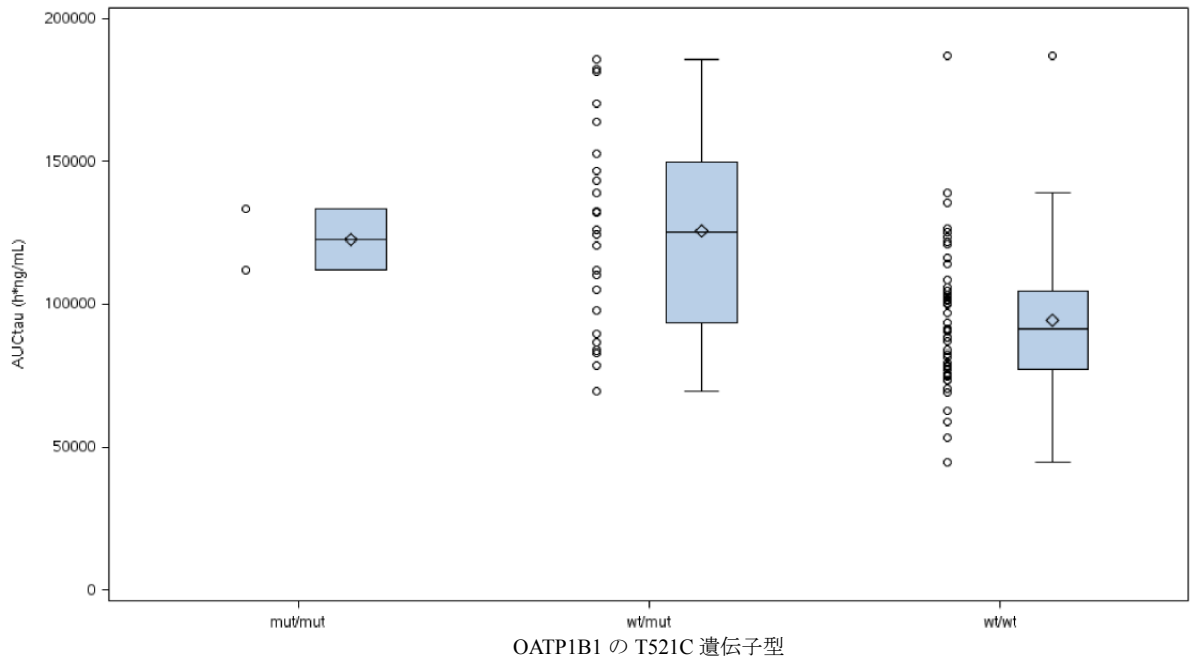
2.7.2.3.3.5　遺伝子多型

ロキサデュスタットは，遺伝子多型が存在する分子種（CYP2C8 及び UGT1A9）により代謝されることが in vitro で確認された。健康被験者では，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC の個体間変動はそれぞれ約 13%及び 20%である（2.7.2.3.2 個体間及び個体内変動）。このことは，CYP2C8

及びUGT1A9の遺伝的変異がロキサデュスタットの曝露量に臨床的に重要な役割を果たす可能性が低いことを示している。

ロキサデュスタットはOATP1B1及びBCRPの基質でもある。SLCO1B1（OATP1B1をコードする遺伝子）の多型はトランスポーターの輸送活性を変化させ，その結果，OATP1B1の基質である特定の薬物の全身曝露量が有意に変化することが示されている。薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）［CL-0537］，薬物相互作用試験（アトルバスタチン）［CL-0538］のデータの探索的なグラフ解析では，SLCO1B1遺伝子の一塩基多型c.521T>Cとロキサデュスタットの薬物動態の間に弱い関連が認められた。遺伝子型変異c.521T>Cを保有する健康被験者では，ロキサデュスタットの平均AUC_{tau}が，非保有者より約30%高値である（図2.7.2- 9）。これらの探索的解析の結果は，OATP1B1阻害作用のあるゲムフィブロジルの併用投与により，ロキサデュスタットのAUCが上昇することと矛盾しない（2.7.2.3.4.1.2 代謝及びトランスポーターに基づく相互作用）。ただし，解析に用いたデータはスタチンを併用投与された少数の被験者で得られたものであり，特にアトルバスタチンは，in vitroで強力なOATP1B1阻害作用を有することが報告されている。これらの要因が解析に交絡した可能性があることに留意すべきである。ロキサデュスタットの薬物動態の変化と，他のOATP1B1遺伝子型（A388G及びG-11187A）の間に明らかな関連はみられなかった。BCRPの421C>A変異保有者では，ロキサデュスタットの曝露量が非保有者と比較して上昇傾向を示した（図2.7.2- 10）。

図2.7.2- 9　健康被験者におけるロキサデュスタット200 mg反復投与時のロキサデュスタットの曝露量（AUC_{tau}）：OATP1B1のT521C遺伝子型別



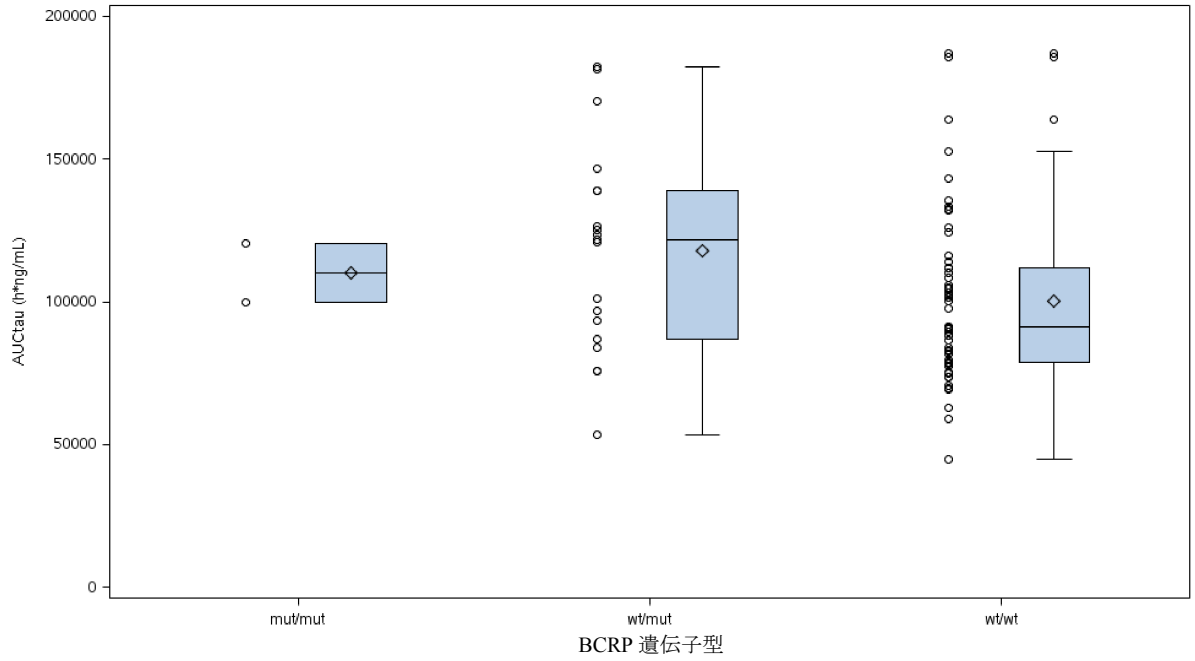
CL-0537，CL-0538，CL-0541のデータ

mut/mut = 対立遺伝子が両方とも変異型である場合，wt/mut = 2 つの対立遺伝子のいずれか一方が変異型である場合，wt/wt = 野生型（変異が検出されない場合）

ボックスは，第 1 四分位点，第 2 四分位点（中央値），第 3 四分位点，及び平均値（菱形）を示す。

ひげは，第 3 四分位点と第 1 四分位点の間の差の 1.5 倍（四分位範囲［IQR］の 1.5 倍）以内の最大／最小値を示す。ひげの範囲外の数値は IQR の 1.5 倍を超える値である。

図 2.7.2- 10　健康被験者におけるロキサデュスタット 200 mg 反復投与時のロキサデュスタットの曝露量（AUC_{tau}）：BCRP の C421A 遺伝子型別



CL-0537，CL-0538，CL-0541 のデータ

mut/mut = 対立遺伝子が両方とも変異型である場合，wt/mut = 2 つの対立遺伝子のいずれか一方が変異型である場合，wt/wt = 野生型（変異が検出されない場合）

ボックスは，第 1 四分位点，第 2 四分位点（中央値），第 3 四分位点，及び平均値（菱形）を示す。

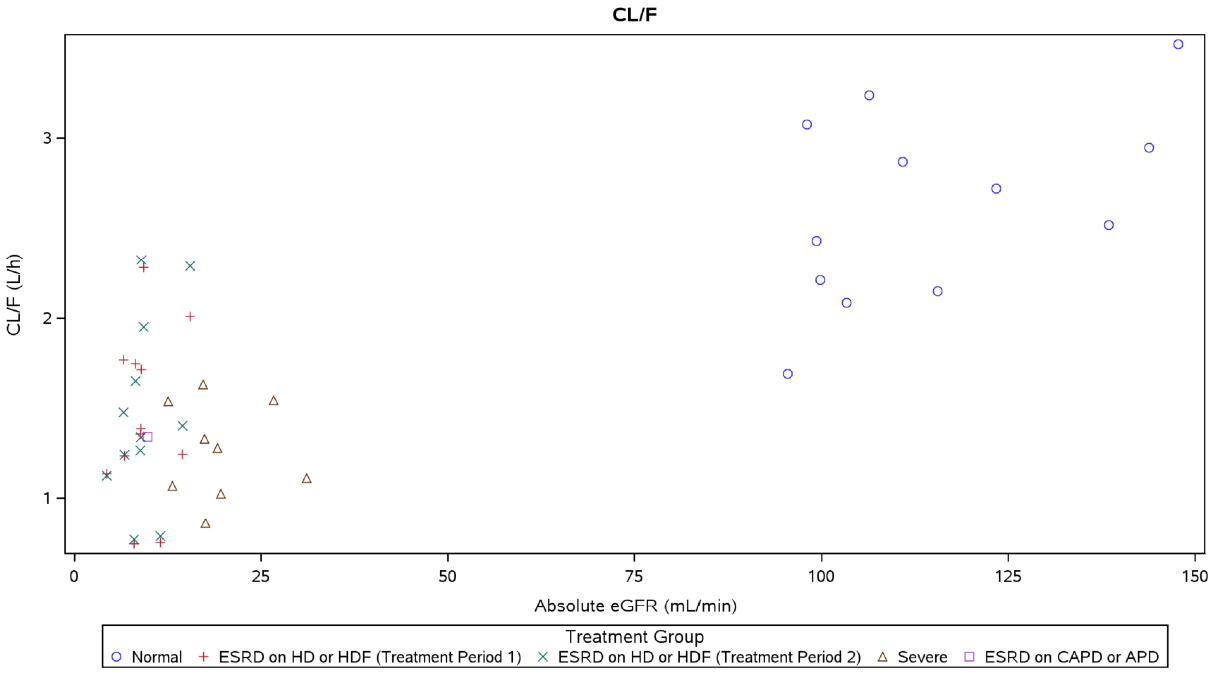
ひげは，第 3 四分位点と第 1 四分位点の間の差の 1.5 倍（四分位範囲［IQR］の 1.5 倍）以内の最大／最小値を示す。ひげの範囲外の数値は IQR の 1.5 倍を超える値である。

2.7.2.3.3.6　腎機能障害

対象患者集団である透析患者の薬物動態については，2.7.2.3.1.1 健康被験者及び慢性腎臓病患者におけるロキサデュスタットの薬物動態に記述する。

腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］では，ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ（CL/F，CL_R，並びに非結合型の CL/F 及び CL_R）と腎機能（eGFR）の間に正の相関が認められたが，ばらつきがかなり大きかった（図 2.7.2- 11）。

図 2.7.2- 11　ロキサデュスタット 100 mg 単回経口投与後の推算糸球体濾過量と経口クリアランスの間の関係



APD＝ 可動性腹膜透析，CAPD＝ 持続性可動性腹膜透析，CL/F =経口クリアランス，eGFR＝ 推算糸球体濾過量，ESRD＝ 末期腎不全，HD＝ 血液透析，HDF＝ 血液濾過透析，normal＝ 腎機能正常群，severe＝ 重度腎機能障害群

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）巻末図 12.4.5.1

血液透析開始 2 時間前と終了 2 時間後の投与を比較したとき，ロキサデュスタットの血漿中プロファイルに有意差はみられなかった（図 2.7.2- 5）。ロキサデュスタットの血漿蛋白結合率が高いこと（約 99%）から予想されたとおり，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，血液透析又は血液濾過透析の同時施行により有意な影響を受けなかった（表 2.7.2-8）。国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］及び米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］でも，同様の結果が得られた（2.7.2.2.3.2 米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］）。さらに，腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］で，ロキサデュスタットの血漿中代謝物はいずれも，4 時間の血液透析後に有意に除去されなかった。また，透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析の結果，腹膜透析患者と血液透析患者の薬物動態に明確な差は見られなかった［1517-PK-203］。

2.7.2.3.3.7　肝機能障害

肝機能障害者対象第 1 相試験［CL-0513］は，ロキサデュスタット単回投与時の薬物動態に対する中等度の肝機能障害（Child-Pugh クラス B）の影響を検討することを目的として実施した。中等度の肝機能障害患者及び条件をマッチングさせた肝機能正常被験者を対象とした。

中等度の肝機能障害患者では，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値が，年齢，性別，BMI をマッチングさせた肝機能正常被験者と比較して，それぞれ 16%低値及び 23%高値であった。中等度の肝機能障害患者では，肝機能正常被験者と比較して，ロキサデュスタットの血漿蛋白結合率がわずかに低く（2.7.2.2.4.1 肝機能障害患者対象第 1 相試験（海外試験）［CL-0513］），その結果として，非結合型の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{inf} がそれぞれ 16%及び 70%高値であった。

肝機能障害の影響を検討するため，肝機能マーカーを共変量として透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］で実施したが，薬物動態に影響を与える因子は認められなかった。

重度の肝機能障害患者では，ロキサデュスタットの薬物動態を検討していない。中等度以上の肝機能障害患者での使用について，注意喚起を行う予定である。

2.7.2.3.3.8　要約

ロキサデュスタットの薬物動態に対する内因性要因の影響は，臨床薬理試験で評価したほか，母集団薬物動態モデリングにより評価した。結果を本項に要約する。

- 体重：健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析では，健康被験者におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，体重 70 kg 超群で 70 kg 以下群と比較して，それぞれ 22%及び 31%低かった。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析では，体重はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさなかった。体重によるロキサデュスタットの用量調整は不要である。
- 年齢：高齢被験者（65 歳以上）におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，非高齢被験者（18～45 歳）と比較してそれぞれ約 15%及び 23%高かった。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析では，健康被験者と透析患者における年齢の影響が同程度であると推定された。年齢の影響は臨床的に重要なものでないと判断された。年齢によるロキサデュスタットの用量調整は不要である。
- 性別：健康女性におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，健康男性と比較してそれぞれ約 20%及び 27%高かった。性差の主な原因は体重差にあり，体重補正後の C_{max} 及び AUC は，女性で男性と比較してそれぞれ 2%及び 9%高かった。健康被験者及び透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析では，性別はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさなかった。性別によるロキサデュスタットの用量調整は不要である。
- 人種／民族：ロキサデュスタットを単回投与した開発初期の健康被験者対象試験の比較において，健康被験者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-012］と同様に，日本人，中国

人及び白人における体重換算用量で補正したロキサデュスタットの曝露量の差に臨床的な意義はみられなかった。

- 肝機能障害：中等度の肝機能障害患者（Child-Pugh クラス B）と肝機能正常被験者にロキサデュスタット 100 mg を単回投与したとき，肝機能障害患者におけるロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC は，年齢，性別，BMI をマッチングした肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 16%低値及び 23%高値であった。中等度の肝機能障害患者では，血漿中非結合型の平均 C_{max} 及び平均 AUC_{inf} がそれぞれ 16%及び 70%高値であった。重度の肝機能障害患者（Child-Pugh クラス C）へのロキサデュスタットの投与経験はない。中等度以上の肝機能障害患者での使用について，添付文書（案）にて注意喚起する。

有効性及び安全性の併合データのサブグループ解析の結果（2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較，2.7.4.5.1 内因性要因），体重，年齢，性別による有効性及び安全性の明らか又は一貫した差は示されず，これらの内因性要因によりロキサデュスタットの用量を調節する必要はないという結論が裏付けられた。

2.7.2.3.4 薬物相互作用試験（外因性要因）

2.7.2.3.4.1 他の薬剤がロキサデュスタットに及ぼす影響

ロキサデュスタットの溶解性及び吸収が併用薬（リン吸着薬，クレメジン及びオメプラゾール）の影響を受ける可能性は，健康被験者を対象とした 4 試験で検討した（表 2.7.2-2）。代謝及びトランスポーターに基づく薬物相互作用試験は，健康被験者を対象として，ゲムフィブロジル（CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害剤）及びプロベネシド（UGT 及び OAT の阻害剤）を用いて実施した。これらの試験の結果を用いて，薬物相互作用の特徴が共通する他の併用薬又は製品に結果を外挿した。さらに，透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］は，対象患者集団で認められるリン吸着薬，並びに CYP2C8，UGT，OATP1B1 及び OAT の強力な阻害剤との相互作用の影響の検討に役立った。

2.7.2.3.4.1.1 吸収に基づく相互作用

<u>リン吸着薬</u>

薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）（海外試験）［CL-0526］では，健康被験者を対象としてセベラマー炭酸塩（2400 mg TID）及び酢酸カルシウム（1900 mg TID）をロキサデュスタット（200 mg）と同時投与又は時間差投与（各リン吸着薬の投与 1 時間前，1 時間後，2 時間後又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与）したときのロキサデュスタットの血漿中曝露量に対する影響を検討した。ロキサデュスタットをセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムと同時投与したところ，ロキサデュスタットの AUC はそれぞれ 67%及び 46%低下し，C_{max} はそれぞれ 66%及び 52%低下した（表 2.7.2-12）。ロキサデュスタットとリン吸着薬を 1 時間以上の間隔で時間差

投与したところ，ロキサデュスタットの AUC への影響が減弱し，C_{max} に対する影響は最小限に留まった（表 2.7.2-12）。

ロキサデュスタット（100 mg）と炭酸ランタン水和物（750 mg TID）との併用投与は，薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］で検討した。ランタンの併用投与は，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，ロキサデュスタットの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（ランタンとの併用投与時／単独投与時）及び 90% CI は，いずれも通常用いられる同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

表 2.7.2-12　ロキサデュスタットの薬物動態に対するリン吸着薬の影響

リン吸着薬	ロキサデュスタット投与のタイミング	n	ロキサデュスタットの PK パラメータの比率（リン吸着薬併用投与時／単独投与時）（90% CI）[a]	
			C_{max}	AUC_{inf}
セベラマー炭酸塩（2400 mg TID）	同時投与	24	0.34 (0.31, 0.38)	0.33 (0.31, 0.36)
	PB の投与 1 時間前	30	0.74 (0.68, 0.82)	0.59 (0.56, 0.63)
	PB の投与 1 時間後	30	0.88 (0.79, 0.97)	0.76 (0.72, 0.81)
	PB の投与 2 時間後	30	1.05 (0.95, 1.15)	0.78 (0.74, 0.83)
	PB の投与 3 時間後	30	1.04 (0.95, 1.15)	0.75 (0.71, 0.80)
酢酸カルシウム（1900 mg TID）	同時投与	24	0.48 (0.43, 0.54)	0.54 (0.49, 0.58)
	PB の投与 1 時間前	30	0.81 (0.73, 0.89)	0.69 (0.65, 0.73)
	PB の投与 1 時間後	30	0.98 (0.89, 1.07)	0.83 (0.78, 0.88)
	PB の投与 2 時間後	30	1.02 (0.93, 1.12)	0.86 (0.81, 0.91)
	PB の投与 3 時間後	30	1.02 (0.93, 1.12)	0.82 (0.78, 0.87)
炭酸ランタン水和物（750 mg TID）	同時投与	18	0.88 (0.84, 0.92)	0.99 (0.92, 1.05)

CI = 信頼区間，C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積，n = 被験者数，PB = リン吸着薬，TID = 1 日 3 回

a: 解析は，薬物動態パラメータを対数変換し，投与，性別，投与順序及び投与期を固定効果，被験者を変量効果とする各投与期の反復直線混合効果モデルを用いて実施した。投与間の差の最小二乗平均値を逆変換（逆対数を求める）することにより幾何最小二乗平均値の比率（及び 90% CI）を求めた。

Source：CL-0526（5.3.3.4-5）巻末表 12.4.3，12.4.3.1，12.4.3.2，CL-0205（5.3.3.4-2）巻末表 12.4.3

日本人透析患者におけるリン吸着薬のロキサデュスタットの薬物動態に対する影響は，バイオアベイラビリティに対する減少率によって表現され，沈降炭酸カルシウム，炭酸ランタン水和物のバイオアベイラビリティの減少率は 3%～7%，スクロオキシ水酸化鉄においては 16%であった。ビキサロマー，セベラマー塩酸塩，クエン酸第二鉄水和物のバイオアベイラビリティ減少率は 25%であった。また，リン吸着薬による服用時間制限が実施されなかった国内第 2 相試験［CL-0304］におけるバイオアベイラビリティは国内第 3 相試験に対して 7%低かった。

K-PD 解析［1517-PK-006］では，セベラマーの併用投与によりロキサデュスタットのバイオアベイラビリティが 31%低下すること，ひいてはロキサデュスタットの有効性が低下することが確認された（2.7.2.2.8.1 血液透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるヘモグロビン値に対するロキサデュスタットの薬効の母集団解析［1517-PK-006］）。全被験者に 1 種類以上のリン吸着薬が投与されていたため，その他のリン吸着薬が有効性に及ぼす影響は検出できなかった。

セベラマー炭酸塩，酢酸カルシウムとの間で認められる薬物相互作用の機序は，これらのリン吸着薬のキレート作用により消化管内で不溶性の複合体が形成され，ロキサデュスタットの吸収が阻害されることによる可能性が高い。炭酸ランタン水和物以外のリン吸着薬が，ロキサデュスタットと相互作用を示す可能性は排除できない。セベラマー炭酸塩，酢酸カルシウムによりロキサデュスタットの曝露量が有意に低下することから，ロキサデュスタットをセベラマー炭酸塩，酢酸カルシウム又はその他のリン吸着薬（炭酸ランタン水和物を除く）と併用する際には，時間差投与を行う必要がある。

多価陽イオンを含有する薬剤

リン吸着薬との薬物相互作用試験では，金属カチオンとのキレート形成により，ロキサデュスタットの吸収が低下する可能性が示唆された。リン吸着薬との間で認められた薬物相互作用の結果を，未評価の多価陽イオンを含有する薬剤に外挿すると，経口鉄剤，マグネシウム，アルミニウムを含む制酸剤等もロキサデュスタットの吸収に影響する可能性が考えられる。ただし，影響の大きさは明らかではない。

経口鉄剤は CKD 患者で一般に使用されている。ロキサデュスタットの薬物動態に対する経口鉄剤の影響を評価した試験は実施していないが，相互作用が予想される。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］では，鉄を含有するリン吸着薬であるクエン酸第二鉄によりロキサデュスタットの曝露量が低下することが示唆された。

マグネシウム又はアルミニウム含有の制酸薬により，ロキサデュスタットの曝露量が低下する可能性がある。オメプラゾールがロキサデュスタットの曝露量に影響を及ぼさなかったことから，制酸薬による pH 変化はロキサデュスタットの薬物動態に影響を及ぼさないと予想される。

その他の高含量の金属カチオン含有サプリメント（カルシウム，マグネシウム，アルミニウム）により，ロキサデュスタットの曝露量が低下する可能性がある。薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］では，酢酸カルシウムの併用によりロキサデュスタットの曝露量が低下することが示された。乳製品を含有する食事との相互作用試験（カルシウム摂取量：CL-0202 試験では 184 mg，FGCL-066 試験及び FGCL-027 試験では約 300 mg［全乳 240 mL］）に基づくと，食事の一部としてのカルシウム摂取はロキサデュスタットの吸収に有意な影響を及ぼさないと考えられる。

なお，国内で実施した第 3 相試験では，経口鉄剤，金属含有の制酸薬及び金属カチオン含有サプリメントの服用に対して時間差投与ルールを設定しなかった。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］よりこれらの薬剤の併用によるロキサデュスタットの曝露量に対する顕著な影響は認められなかった。

クレメジン

ロキサデュスタット（100 mg）をクレメジン（2 g TID）と同時投与又は時間差投与したとき，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，ロキサデュスタットの曝露量に臨床的に意味のある

影響は認められなかった［CL-0204］。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（クレメジンとの併用投与時／単独投与時）及び 90% CI は，いずれも通常用いられる同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

オメプラゾール

ロキサデュスタットの緩衝水溶液への溶解性は pH 依存性を示し，pH 上昇に伴って上昇する（2.7.2.3.1.2 吸収）。ロキサデュスタット（100 mg）をオメプラゾール（40 mg QD）と併用投与したところ，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，ロキサデュスタットの曝露量に臨床的に意味のある影響はみられなかった［CL-0527］。ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（オメプラゾールとの併用投与時／単独投与時）及び 90% CI は，通常用いられる同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった。

胃内 pH 上昇作用のあるその他の薬物

いずれのプロトンポンプ阻害薬との間でも，pH，代謝又はトランスポーターに対する影響を介する相互作用は生じないと予想される。同様に，ヒスタミン H2 受容体拮抗薬との相互作用も生じないと予想される。シメチジン及びより程度は小さいがラニチジンは，いくつかの CYP 分子種に対する阻害作用が確認されているが，両剤はロキサデュスタットの代謝に関与する分子種（CYP2C8 及び UGT）には影響を及ぼさないと考えられる。

2.7.2.3.4.1.2 代謝及びトランスポーターに基づく相互作用

In vitro 及び in vivo 試験の結果，ロキサデュスタットは CYP2C8 及び UGT1A9 により代謝されることが示された（2.7.2.3.1.4.1 代謝）。また，ロキサデュスタットは，in vitro において BCRP，OATP1B1，OAT1 及び OAT3 の基質であり，K_m 値はそれぞれ 18.1，49.4，4.7 及び 4.1 μmol/L であった（2.7.2.2.1.4.3 In vitro BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2 及び MATE1 阻害作用及び基質性，MATE2-K 阻害作用，並びに MRP2 基質性［3520-13-010］）。規制ガイドライン（FDA Guidance for Industry「In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies（2017 年 10 月，ドラフト）」，EMA「Guideline on the Investigation of Drug Interactions（2013 年 1 月）」及び MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（2018 年 7 月）」）に基づくと，これらの代謝酵素及びトランスポーターを介する強力な相互作用薬との in vivo 薬物相互作用試験を実施する必要があると判断される。そのため，ゲムフィブロジル（CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害剤）及びプロベネシド（UGT 及び OAT の阻害剤）との薬物相互作用試験を実施した［CL-0508，CL-0532］。

ロキサデュスタットの薬物動態に対する強力な BCRP 阻害剤の影響は評価していない。ロキサデュスタットは，消化管吸収率が高いこと（健康被験者で 60%以上，2.7.2.3.1.2 吸収），薬物動態のばらつきが低～中程度であること（2.7.2.3.2 個体間及び個体内変動），吸収のばらつきが認めら

れないこと，また，消化管に存在する薬物代謝酵素（CYP3A など）の基質でないことから，BCRP 阻害作用のある薬物との間に相互作用は生じないと予想される。

ゲムフィブロジル（CYP2C8 及び OATP1B1 の阻害剤）

薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）［CL-0508］では，CYP2C8 に対して強力な阻害作用を示すゲムフィブロジルがロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討した。ゲムフィブロジルは，OATP1B1 阻害剤の代表例でもあり，OAT3 に対する阻害作用も示す。ゲムフィブロジル（600 mg1 日 2 回）とロキサデュスタット（100 mg 単回投与）を併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍上昇し，$t_{1/2}$ は 3 時間延長した。ゲムフィブロジル併用投与時には，MET3 の AUC_{inf} の代謝物／未変化体比（モル比に基づく）は 72%減少した。これらの結果から，CYP2C8 は in vivo においてロキサデュスタットから水酸化体への代謝に関与すると考えられる。さらに，ゲムフィブロジルは OATP1B1 又は OAT3 を介するロキサデュスタットの取り込みも同時に阻害する可能性がある。なお，ゲムフィブロジルは日本で現在承認されていない。

表 2.7.2-13　ロキサデュスタットの薬物動態に対するゲムフィブロジルの影響

化合物	n	ロキサデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均値の比率（ゲムフィブロジルとの併用投与時／単独投与時）（90% CI）[a]		
		C_{max}	AUC_{inf}	MPR
ロキサデュスタット	18	1.37 (1.29, 1.46)	2.35 (2.15, 2.56)	-
MET3	18	0.37 (0.32, 0.43)	0.67 (0.57, 0.79)	0.28 (0.25, 0.32)
MET1	18	0.47 (0.42, 0.52)	1.05 (0.94, 1.19)	0.45 (0.40, 0.49)

AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積，CI = 信頼区間，C_{max} = 最高血漿中濃度，MPR = AUC_{inf} の代謝物／未変化体比（分子量で補正した値），n = 被験者数

a: パラメータの自然対数変換値を用い，投与及び性別を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに基づく。比率及び CI を元の尺度に逆変換し，数値をパーセンテージで表す。

Source：CL-0508（5.3.3.4-3）巻末表 12.4.3.1，12.4.3.2 及び 12.4.3.3

プロベネシド（UGT 及び OAT の阻害剤）

プロベネシドは，UGT 及び OAT1/OAT3 全般に対して阻害作用を示すほか，OATP1B1 も阻害する。健康被験者にロキサデュスタット（100 mg）とプロベネシド（500 mg 1 日 2 回）を併用投与したところ，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 2.3 倍及び 1.4 倍上昇し（表 2.7.2-14），$t_{1/2}$ は 2.5 時間延長した［CL-0532］。MET1 の AUC_{inf} の代謝物／未変化体比は 34%減少し，考えられる経路としてロキサデュスタットのグルクロン酸抱合に対する阻害作用が示唆された。認められた相互作用のもう一つの経路は，取り込みトランスポーター（OAT3 又は OATP1B1）に対する阻害作用であると考えられる。

表 2.7.2-14　ロキサデュスタットの薬物動態に対するプロベネシドの影響

化合物	n	ロキサデュスタットの薬物動態パラメータの幾何平均値の比率（プロベネシドとの併用投与時／単独投与時）（90% CI）[a]		
		C_{max}	AUC_{inf}	MPR
ロキサデュスタット	18	1.38 (1.22, 1.56)	2.25 (2.14, 2.37)	-
MET3	18	1.24 (1.06, 1.44)	2.25 (2.02, 2.50)	1.00 (0.93, 1.08)
MET1	18	0.81 (0.69, 0.94)	1.49 (1.35, 1.63)	0.66 (0.61, 0.72)

AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積，CI = 信頼区間，C_{max} = 最高血漿中濃度，MPR = AUC_{inf} の代謝物／未変化体比（分子量で補正した値），n = 被験者数

a: パラメータの自然対数変換値を用い，投与及び性別を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに基づく。比率及び CI を元の尺度に逆変換し，数値をパーセンテージで表す。

Source：CL-0532（5.3.3.4-8）巻末表 12.4.3.1，12.4.3.2 及び 12.4.3.3

プロベネシドは重度の腎障害のある患者での使用が禁忌であるため，透析患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験では, ロキサデュスタットとプロベネシドを同時投与された被験者はいなかった。ロキサデュスタットとプロベネシドが同時投与されると，プロベネシド投与例にロキサデュスタット投与が開始された場合，ロキサデュスタット投与例にプロベネシドが処方された場合のいずれにおいても，ロキサデュスタットの血漿中曝露量が上昇し，その結果として，過剰赤血球造血のリスクが生じる可能性がある。このリスクは，Hb 値を定期的にモニタリングし，その後，用量調整ルールに従って用量を調整することにより低減することができる。

クロピドグレル

クロピドグレルは, ゲムフィブロジルと同様, グルクロン酸抱合代謝物が CYP2C8 及び OATP1B1 と結合しこれらの分子種を不活化する（mechanism-based inhibitor）。ロキサデュスタットとクロピドグレルの間に相互作用が生じる可能性を評価した試験は特に実施していないが，ロキサデュスタットとクロピドグレルの併用投与に関する臨床データが，第 3 相試験及び腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］から得られている。第 3 相試験では，ロキサデュスタットを投与した 22%の被験者に対し，クロピドグレルが同時投与された。透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析［1517-PK-203］では，ロキサデュスタットの薬物動態に対するクロピドグレルの有意な影響は検出されなかった。さらに，腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］では，腎機能障害患者 2 例でクロピドグレルが同時投与された。両被験者におけるロキサデュスタットの AUC_{inf} は，両被験者が属する腎機能群で得られた曝露量範囲の最大値に位置した。これらの試験の臨床データは，ロキサデュスタットを用量調整せずにクロピドグレルと併用投与できることを裏付けている。

予想される薬物相互作用

臨床試験で評価していないが，ゲムフィブロジル及びプロベネシドとの薬物相互作用試験で得られた結果を代謝酵素又はトランスポーターに対し同様の阻害作用を示す薬物に外挿したとき，以下のような相互作用が予想される。

強力な CYP2C8 又は OATP1B1 阻害作用を示す薬物（シクロスポリンなど）を併用投与すると，ロキサデュスタットの全身曝露量が，ゲムフィブロジルとの併用投与時と同程度又はそれを下回る上昇を示す可能性がある一方，CYP2C8 誘導作用を示す薬物（リファンピンなど）を併用投与すると，ロキサデュスタットの全身曝露量が低下する可能性がある。

強力な OAT1 又は OAT3 阻害作用を示す薬物（テリフルノミドなど），若しくは強力な UGT 阻害作用を示す薬物（バルプロ酸など）を併用投与すると，ロキサデュスタットの曝露量がプロベネシドとの併用投与時と同程度又はそれを下回る上昇を示す可能性がある。UGT 誘導作用を示す薬物（リファンピンなど）を併用投与すると，ロキサデュスタットの曝露量が低下する可能性がある。

2.7.2.3.4.2　ロキサデュスタットが他の薬剤に及ぼす影響

2.7.2.3.4.2.1　薬物相互作用の根拠を示す in vitro 試験

代謝酵素の阻害及び誘導

ロキサデュスタットは，CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 に対する阻害作用を示し，K_i 値はそれぞれ 110, 16 及び 140 μmol/L であった。ロキサデュスタットは, in vitro において CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4/5 に対する阻害作用をほとんど又は全く示さず, Ki 値又は IC_{50} 値は 370 μM 以上であった（2.7.2.2.1.3.1 In vitro CYP 阻害作用［301_08_3510_123 及び 1517-ME-0048］）。ロキサデュスタットは，CYP1A2，CYP2B6，CYP2C8，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4/5 活性及び各分子種の mRNA 発現を誘導しなかった（2.7.2.2.1.3.2 In vitro CYP 誘導作用［3520-09-025］）。しかし，これらの分子種の酵素活性及び mRNA 発現レベルが低下するとともに，肝細胞形態の異常が認められた。この結果はロキサデュスタットの曝露量増加に起因する可能性がある。CYP 活性が全般的に低下した正確な原因は不明だが, 肝細胞に対する毒性に起因する可能性が考えられた。

ロキサデュスタットは，in vitro において UGT1A1，UGT1A3，UGT1A4，UGT1A9 及び UGT2B7 に対する阻害作用を示し，UGT1A4 及び UGT1A1 に対する IC_{50} 値が最も低く，それぞれ 31 及び 58 μmol/L であった（2.7.2.2.1.3.3 In vitro UGT 阻害作用［352013008］）。

In vitro データを用いて, basic model 及び mechanistic static model による代謝酵素を介した薬物相互作用（AUC の変化）の可能性を評価した。本評価方法は規制ガイドライン（FDA Guidance for Industry「In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies（2017 年 10 月，ドラフト）」，EMA「Guideline on the Investigation of Drug Interactions（2013 年 1 月）」及び MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（2018 年 7 月）」）に基づくものである。規制ガイドラインでは，basic model 及び mechanistic static model が CYP を介する薬物代謝阻害を原因とする相互作用の予測モデルとして使用されているが, このアプローチの UGT 分子種への適用については詳細に記載されていない。

R 値を算出する basic model では，代謝酵素に対する阻害作用を介する in vivo 薬物相互作用の大きさは，阻害剤の濃度（I）と K_i の比から予測される。複数の I 推定値（薬物の血漿中非結合型濃度［$[I]_{1,u}$］，腸管内濃度［$[I]_2$］など）を用いた予測結果を表 2.7.2-15 に示す。

ロキサデュスタット 200 mg の投与時には，肝では CYP2C8 の阻害に基づく薬物相互作用の可能性が示唆された（R_1 値> 1.02［FDA/EMA/MHLW ガイドライン］）が，その他の CYP 分子種においては肝及び小腸における薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

CYP に関する基準を UGT に適用した場合，ロキサデュスタットは肝の UGT 分子種に対しても阻害作用を示すと予測され，UGT1A4 のみで阻害作用を示すと予測された。

表 2.7.2-15　Basic model を用いた in vitro データに基づくロキサデュスタットの in vivo 代謝酵素阻害作用の予測（可逆的阻害）

CYP 又は UGT 分子種	阻害定数（μmol/L）	FDA/EMA/MHLW $[I]_{1,u}$[d]（肝臓） （0.355 μmol/L） R_1[f] cut off 値 ＞1.02[g]	FDA/EMA/MHLW $[I]_2$[e]（小腸） （2271 μmol/L） R_1[f] cut off 値 ＞11[g]
CYP1A2	185[a]	1.00	NA
CYP2B6	110[b]	1.00	NA
CYP2C8	16[b]	1.022	NA
CYP2C9	140[b]	1.00	NA
CYP2C19	>250[b]	1.00	NA
CYP2D6	>250[b]	1.00	NA
CYP3A4/5	460[b]	1.00	5.94
UGT1A1	29[c]	1.01	NA
UGT1A3	115[c]	1.00	NA
UGT1A4	16[c]	1.023	NA
UGT1A6	>150[c]	1.00	NA
UGT1A9	100[c]	1.00	NA
UGT2B7	70[c]	1.01	NA

CYP＝ チトクローム P450，NA＝ 該当なし，UGT＝ ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素

a: 1517-ME-0048 試験で得られた IC_{50} 値の 1/2 倍。
b: 301_08_3510_123 試験で得られた IC_{50} 値の 1/2 倍又は K_i 値。IC_{50} 値が，評価した最高濃度より高値であった場合には，評価した最高濃度を IC_{50} 値として用いている。
c: 3520-13-008 試験で得られた IC_{50} 値の 1/2 倍。IC_{50} 値が，評価した最高濃度より高値であった場合には，評価した最高濃度を IC_{50} 値として用いている。
d: $[I]_{1,u}$ は，非結合型の平均 C_{max} を意味し，ロキサデュスタットの平均 C_{max}（12512 ng/mL）に非結合型分率 0.01 を乗じた値［1517-ME-0033 試験］）である。CL-0525 試験で健康被験者にロキサデュスタット 200 mg を単回投与したときの平均 C_{max} は 12512 ng/mL（35.51 μmol/L：ロキサデュスタットの分子量＝352.34）である。
e: $[I]_2$ は，臨床用量（200 mg）を 250 mL で除した値である。
f: R_1 は次の数式を用いて算出した。$R_1 = 1 + [I] / K_i$
g: Cut off 値は，FDA Guidance for Industry「In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies」（2017 年 10 月，ドラフト），EMA「Guideline on the Investigation of Drug Interactions」（2013 年 1 月）及び MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（2018 年 7 月）に従った。

更に mechanistic static model を用いて薬物相互作用の可能性を評価した（表 2.7.2-16）。その結果，ロキサデュスタットは主要な CYP 分子種を in vivo で阻害しないと予測され，ロキサデュスタット 200 mg 投与時の AUC 比（AUCR）の予測値はいずれも，0.8～1.25 の範囲内であった。ブプロ

ピオン，ロシグリタゾン及びワルファリン（それぞれ CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 のプローブ基質）との in vivo 薬物相互作用試験を実施した。ブプロピオン，ロシグリタゾン及びワルファリンの代謝は，in vivo でロキサデュスタットにより阻害されず（2.7.2.2.5.2 相互作用薬としてのロキサデュスタットの薬物相互作用），mechanistic static model による予測と矛盾しなかった。Mechanistic static model では, ロキサデュスタット 200 mg 投与時において肝及び全身における UGT 分子種との薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

表 2.7.2-16　Mechanistic static model を用いた in vitro データに基づくロキサデュスタットの in vivo CYP 阻害作用及び誘導作用の予測

CYP 又は UGT 分子種	$[I]_g$† (189.21 µmol/L)			$[I]_h$‡ (0.94 µmol/L)			FDA (全ての作用：A × B × C)	EMA/MHLW (阻害作用：A × B)	EMA/MHLW (誘導作用：C)
	A_g§	B_g¶	C_g††	A_h§	B_h¶	C_h††	AUCR‡‡	AUCR‡‡	AUCR‡‡
CYP1A2	NA	NA	NA	0.99	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00
CYP2B6	NA	NA	NA	0.99	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00
CYP2C8	NA	NA	NA	0.94	1.00	1.00	1.06	1.06	1.00
CYP2C9	NA	NA	NA	0.99	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00
CYP2C19	NA	NA	NA	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
CYP2D6	NA	NA	NA	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
CYP3A4/5	0.71	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.15	1.15	1.00
UGT1A1	NA	NA	NA	0.97	1.00	1.00	1.03	1.03	1.00
UGT1A3	NA	NA	NA	0.99	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00
UGT1A4	NA	NA	NA	0.94	1.00	1.00	1.06	1.06	1.00
UGT1A6	NA	NA	NA	0.99	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00
UGT1A9	NA	NA	NA	0.99	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00
UGT2B7	NA	NA	NA	0.99	1.00	1.00	1.01	1.01	1.00

数式内の A，B 及び C は，それぞれ可逆的阻害，時間依存的阻害及び誘導を意味する。下付き文字「h」及び「g」は，それぞれ肝臓及び消化管を意味する。
NA = 該当なし

†: $[I]_g$ は次の数式により算出した。$[I]_g = (F_a \times k_a \times$ 用量$) / Q_{ent}$（ただし，F_a は経口投与後の吸収率，k_a は in vivo における一次吸収速度定数）。F_a 及び k_a はそれぞれ 1.0 及び 0.1 min^{-1} と仮定した。Q_{ent} は消化管上皮細胞への仮想的な血流量を意味し，18 L/h/70 kg に設定した［Yang et al, 2007b］。用量は 200 mg に設定した。ロキサデュスタットの分子量は 352.34 である。
‡: $[I]_h$ は次の数式により算出した。$[I]_h = f_u \times C_{max} + f_u / R_B \times (F_a \times F_g \times k_a \times$ 用量 $/ Q_h)$。ただし，Q_h は肝血流量を意味し，97 L/h/70 kg に設定した［Yang et al, 2007a］。F_a（吸収率），F_g（消化管上皮細胞に吸収後，門脈血に到達する割合）及び k_a（吸収速度定数）は，それぞれ 1.0，1.0 及び 0.1 min^{-1} と仮定した。f_u（非結合型分率）及び R_B（血液／血漿濃度比）はそれぞれ 0.01 及び 0.6 とした（1517-ME-0033 試験及び 1517-ME-0032 試験）。
§: A_g 又は A_h は次の数式により算出した。$A = 1 / (1 + [I] / K_i)$。
¶: B_g 又は B_h は次の数式により算出した。$B = k_{deg} / (k_{deg} + [I] \times k_{inact} / ([I] + K_I))$。ただし，$k_{deg}$ は酵素分解の速度定数，k_{inact} 及び K_I はそれぞれ不活性化の最大速度定数及び不活性化の最大速度定数の 50%に達する濃度を意味する。
††: C_g 又は C_h は次の数式により算出した。$C = 1 + d \times E_{max} \times [I] / ([I] + EC_{50})$。ただし，d は 0.3 と仮定した。
‡‡: AUCR は次の数式により算出した。$AUCR = (1 / ((A_h \times B_h \times C_h) \times f_{m,victim} + (1 - f_{m,victim})))$。ただし，$f_{m,victim}$ は，阻害又は誘導を受ける CYP 又は UGT 分子種を介した基質の代謝の全身クリアランスへの寄与率を意味する。$f_{m,victim}$ は 1 に設定した。FDA Guidance for Industry「In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies」（2017 年 10 月，ドラフト），EMA「Guideline on the Investigation of Drug Interactions」（2013 年 1 月）及び MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（2018 年 7 月）に従って，AUCR 予測値が 0.8～1.25 の範囲内である場合，臨床的に問題となる薬物相互作用は生じないと判断する。

トランスポーター阻害作用

ロキサデュスタットは，in vitro において BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1 及び OAT3 の輸送活性を阻害し，IC_{50} 値はそれぞれ 3.05，86.7，2.59，61.1，20.4 及び 15.0 μmol/L であった（2.7.2.2.1.4.3 In vitro BCRP，BSEP，OATP1B1，OATP1B3，OAT1，OAT3，OCT1，OCT2 及び MATE1 阻害作用及び基質性，MATE2-K 阻害作用，並びに MRP2 基質性［3520-13-010］）。

規制ガイドラインに従って，トランスポーター阻害に基づく薬物相互作用の可能性を評価した（表 2.7.2-17）。ロキサデュスタットは BCRP 及び OATP1B1 阻害作用を示すと予測されたため，in vivo 薬物相互作用試験を実施する必要があると考えられた。また，ロキサデュスタットは，OATP1B3 及び OAT3 阻害作用を示すと予測された。

表 2.7.2-17　In vitro データから予測されるロキサデュスタットの in vivo トランスポーター阻害作用

主要発現部位	トランスポーター	阻害定数[a]（μmol/L）	FDA/MHLW	FDA/MHLW	FDA/MHLW	FDA/MHLW	EMA	EMA	EMA
			$[I]_2$[b]	$[I]_h$[c]	$[I]_{1,u}$[d]	$[I]_{1,u}$[d]	$0.1*[I]_2$[b]	$50*[I]_{1,u}$[d]	$25*[I]_h$[c]
			2271 μmol/L	0.94 μmol/L	0.36 μmol/L	0.36 μmol/L	227.1 μmol/L	17.8 μmol/L	23.5 μmol/L
			R_T[e] cut off 値 ＞11[f]	R_T[e] cut off 値 ＞1.1[f]	R_T[e] cut off 値 ＞1.1[f]	R_T[e] cut off 値 ＞1.02[f]	R_T[e] cut off 値 ＞2[f]	R_T[e] cut off 値 ＞2[f]	R_T[e] cut off 値 ＞2[f]
腸管	P-gp	>360	7.31	NA	NA	NA	1.63	1.05	NA
	BCRP	3.05	745.44	NA	NA	NA	75.44	6.82	NA
肝臓	OATP1B1	2.59	NA	1.36	NA	NA	NA	NA	10.08
	OATP1B3	61.1	NA	1.02	NA	NA	NA	NA	1.38
	OCT1	>100	NA	NA	NA	NA	NA	NA	1.24
腎臓	OAT1	20.4	NA	NA	1.02	NA	NA	1.87	NA
	OAT3	15.0	NA	NA	1.02	NA	NA	2.18	NA
	OCT2	>300	NA	NA	1.00	NA	NA	1.06	NA
	MATE1	>300	NA	NA	NA	1.00	NA	1.06	NA
	MATE2-K	>200	NA	NA	NA	1.00	NA	1.06	NA

NA＝ 該当なし

a: 3520-13-010 試験及び 352016009 試験の IC_{50} 値。IC_{50} 値が，評価した最高濃度より高値であった場合には，評価した最高濃度を IC_{50} 値として用いている。
b: $[I]_2$ は，臨床用量（200 mg）を 250 mL で除した値である。
c: $[I]_h$ は次の数式により算出した。$[I]_h = f_u \times C_{max} + f_u / R_B \times (F_a \times F_g \times k_a \times$ 用量 $/ Q_h)$。ただし，Q_h は肝血流量を意味し，97 L/h/70 kg に設定した［Yang et al, 2007a］。F_a（吸収率），F_g（消化管上皮細胞に吸収後，門脈血に到達する割合）及び k_a（吸収速度定数）は，それぞれ 1.0，1.0 及び 0.1 min^{-1} と仮定した。f_u（非結合型分率）及び R_B（血液／血漿濃度比）はそれぞれ 0.01 及び 0.6 とした（1517-ME-0033 試験及び 1517-ME-0032 試験）。CL-0525 試験で健康被験者にロキサデュスタット 200 mg を単回投与したときの平均 C_{max} は 12512 ng/mL（35.51 μmol/L：ロキサデュスタットの分子量＝352.34）である。
d: $[I]_{1,u}$ は非結合型の平均 C_{max} を意味し，ロキサデュスタットの C_{max}（12512 ng/mL）に f_u（0.01）を乗じることによって算出した（1517-ME-0033 試験）。
e: R_T は次の数式を用いて算出した。$R_T = 1 + [I] / K_i$
f: Cut off 値は，FDA Guidance for Industry「In Vitro Metabolism- and Transporter-Mediated Drug-Drug Interaction Studies」（2017 年 10 月，ドラフト），EMA「Guideline on the Investigation of Drug Interactions」（2013 年 1 月）及び MHLW「医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン」（2018 年 7 月）に従った。

2.7.2.3.4.2.2 臨床試験

CYP 分子種（CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9）又はトランスポーター（BCRP，OATP1B1 及び OAT3）に対するロキサデュスタットの阻害作用は，健康被験者を対象とした 6 試験で評価した（表 2.7.2-2）。

チトクローム P450 の基質

in vitro データを用いた予測では，ロキサデュスタットが CYP 阻害を機序とする in vivo 薬物相互作用において，相互作用薬となる可能性は低いことが示され，このことは，ブプロピオン（CYP2B6 のプローブ基質），ロシグリタゾン（CYP2C8 のプローブ基質）及びワルファリン（CYP2C9 のプローブ基質である S-ワルファリン）を用いて実施した in vivo 薬物相互作用試験の結果とよく一致する。これらの基質の C_{max} 及び AUC_{inf} の GMR（ロキサデュスタットとの併用投与時／単独投与時）及び 90% CI はいずれも，通常用いられる同等性判定基準（0.80～1.25）の範囲内であった（表 2.7.2-18）。これらのデータに基づくと，ロキサデュスタットは in vivo で CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 を阻害しない。In vitro では，これらの CYP 分子種に対する K_i 値が低く（表 2.7.2-15），これらの CYP 分子種の基質との相互作用が in vivo で認められなかったことから，ロキサデュスタットは他の評価したいずれの CYP 分子種（CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 及び CYP3A4）の基質とも相互作用しないと推測される。

表 2.7.2-18　CYP のプローブ基質（ブプロピオン，ロシグリタゾン及びワルファリン）の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響

化合物	n	用量及び投与方法	基質の PK パラメータの幾何平均値の比率（ロキサデュスタット併用投与時／単独投与時）（90% CI）[a]		
			C_{max}	AUC_{inf}	MPR
ブプロピオン	24	ロキサデュスタット 200 mg 隔日投与；ブプロピオン 100 mg sd	1.03 (0.92, 1.15)	1.05 (1.00, 1.11)	-
ブプロピオン水酸化体			1.36 (1.28, 1.44)	1.50 (1.40, 1.61)	1.42 (1.31, 1.54)
ロシグリタゾン	20	ロキサデュスタット 150 mg 隔日投与；ロシグリタゾン 4 mg sd	0.90 (0.84, 0.96)	0.91 (0.89, 0.93)	-
N-脱メチル体ロシグリタゾン			1.04 (1.01, 1.06)	1.09 (1.06, 1.11)	1.19 (1.16, 1.21)
S-ワルファリン	22	ロキサデュスタット 200 mg 隔日投与；ワルファリン 25 mg sd	0.99 (0.93, 1.06)	1.12 (1.08, 1.15)	-
R-ワルファリン			1.02 (0.97, 1.07)	1.11 (1.08, 1.14)	-

AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積, C_{max} = 最高血漿中濃度, CYP = チトクローム P450, MPR = AUC_{inf} の代謝物／未変化体比（分子量で補正した値），n = 被験者数，sd = 単回投与

a: パラメータの自然対数変換値を用い，投与を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに基づく。比率及び CI を元の尺度に逆変換し，数値をパーセンテージで表す。

Source：CL-0531（5.3.3.4-7）巻末表 12.4.3.1 及び 12.4.3.2，FGCL-037（5.3.3.4-12）巻末表 14.2.1.6 及び 14.2.2.6，CL-0509（5.3.3.4-4）巻末表 12.4.3.1

トランスポーターの基質

健康被験者を対象として，HMG CoA 還元酵素阻害剤（スタチン）であるシンバスタチン，ロスバスタチン及びアトルバスタチンを用いた薬物相互作用試験 3 試験を実施し，ロキサデュスタットが in vivo でトランスポーターを阻害する可能性を検討した。スタチンは複数のトランスポーターのプローブ基質として認識されており，シンバスタチンアシド体（シンバスタチンの活性代謝物）は OATP1B1，ロスバスタチンは OATP1B1，OATP1B3，OAT3 及び BCRP，アトルバスタチンは OATP1B1 及び OATP1B3 のプローブ基質である。

薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）［CL-0537］及び薬物相互作用試験（アトルバスタチン）［CL-0538］の結果，ロキサデュスタットを同時投与したとき，シンバスタチン，シンバスタチンアシド体（シンバスタチンの活性代謝物），ロスバスタチン及びアトルバスタチンの血漿中曝露量が臨床的に意味のある上昇を示した。AUC_{inf} 及び C_{max} の幾何平均値の比率（ロキサデュスタット併用投与時／単独投与時）は，それぞれ 1.8～2.9 及び 1.3～4.5 であった（表 2.7.2-19）。シンバスタチンとロキサデュスタットを時間差投与したとき，同時投与時と比較して相互作用は減弱しなかった［CL-0541］。シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の曝露量に対して最も大きい影響が認められたのは，シンバスタチンをロキサデュスタット投与の 4 時間後に投与したときであった（AUC_{inf} の GMR がそれぞれ 1.7 及び 3.4，C_{max} の GMR がそれぞれ 3.1 及び 6.0）。

以上の試験結果から，薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）［CL-0537］では，ロキサデュスタットは in vivo において BCRP 及び OATP1B1 に中程度の阻害作用を示す。ロキサデュスタットの反復投与の前後で尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比を測定したところ，in vivo における CYP3A4 活性に対する影響はごくわずか（1.3 倍の増加）であることが示された。したがって，CYP3A4 の基質であるシンバスタチンに対して認められた影響は，トランスポーターの阻害によるものである可能性が高い。

表 2.7.2-19　HMG CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態に対するロキサデュスタット（200 mg 隔日投与）の影響

化合物	投与のタイミング	n	PK パラメータの幾何平均値の比率（ロキサデュスタット併用投与時／単独投与時）（90% CI）[a]	
			C_{max}	AUC_{inf}
シンバスタチン（40 mg sd）	同時投与	28	1.87 (1.56, 2.23)	1.75 (1.47, 2.09)
	ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチン投与	24	2.32 (1.92, 2.79)	1.68 (1.44, 1.96)
	ロキサデュスタット投与 4 時間後にシンバスタチン投与	24	3.10 (2.57, 3.74)	1.74 (1.50, 2.03)
	ロキサデュスタット投与 10 時間後にシンバスタチン投与	24	2.39 (1.98, 2.87)	1.56 (1.34, 1.82)
シンバスタチンアシド体（シンバスタチン 40 mg sd として）	同時投与	28	2.76 (2.34, 3.24)	1.85 (1.54, 2.23)
	ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチン投与	24	2.34 (1.99, 2.76)	1.89 (1.62, 2.21)
	ロキサデュスタット投与 4 時間後にシンバスタチン投与	24	5.98 (5.08, 7.04)	3.42 (2.94, 3.99)
	ロキサデュスタット投与 10 時間後にシンバスタチン投与	24	3.37 (2.86, 3.97)	2.51 (2.16, 2.93)
ロスバスタチン（10 mg sd）	同時投与	28	4.47 (3.86, 5.18)	2.93 (2.63, 3.25)
アトルバスタチン（40 mg sd）	同時投与	24	1.34 (1.11, 1.63)	1.96 (1.71, 2.26)

AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積，CI = 信頼区間，C_{max} = 最高血漿中濃度，n = 被験者数，sd = 単回投与

a: パラメータの自然対数変換値を用い，投与及び性別を固定効果，被験者を変量効果とした線形混合効果モデルに基づく。投与間の差の最小二乗平均値を逆変換（逆対数を求める）することにより幾何最小二乗平均値の比率（及び 90% CI）を求めた。

Source：CL-0537（5.3.3.4-9）巻末表 12.4.3.1，12.4.3.2，12.4.3.3，CL-0538（5.3.3.4-10）巻末表 12.4.3.1，CL-0541（5.3.3.4-11）巻末表 12.4.3.1，12.4.3.2

HMG CoA 還元酵素阻害剤との間で認められた相互作用データに基づき，ロキサデュスタットの併用投与により，典型的な BCRP 基質（メトトレキサートなど）又は OATP1B1 基質（レパグリニド，グリブリド，バルサルタン，オルメサルタンなど）の血漿中曝露量が上昇する可能性がある。

2.7.2.3.4.3　要約

ロキサデュスタットは，リン吸着薬との間で相互作用が確認されている。金属カチオンとのキレート形成によりロキサデュスタットの吸収が低下する可能性が考えられ，これは多価陽イオンを含有する薬剤にも外挿される。

ロキサデュスタットは，in vitro 及び in vivo において，CYP2C8 及び UGT1A9 分子種の基質であるほか，BCRP，OATP1B1，OAT1 及び OAT3 トランスポーターの基質でもある。In vitro 及び in vivo データに基づくと，ロキサデュスタットは，BCRP，OATP1B1 又は OAT1/3 の典型的な基質を除き，

CYP 分子種，UGT 分子種又は薬物トランスポーターの基質である薬物の薬物動態に影響を及ぼさないと予想される。

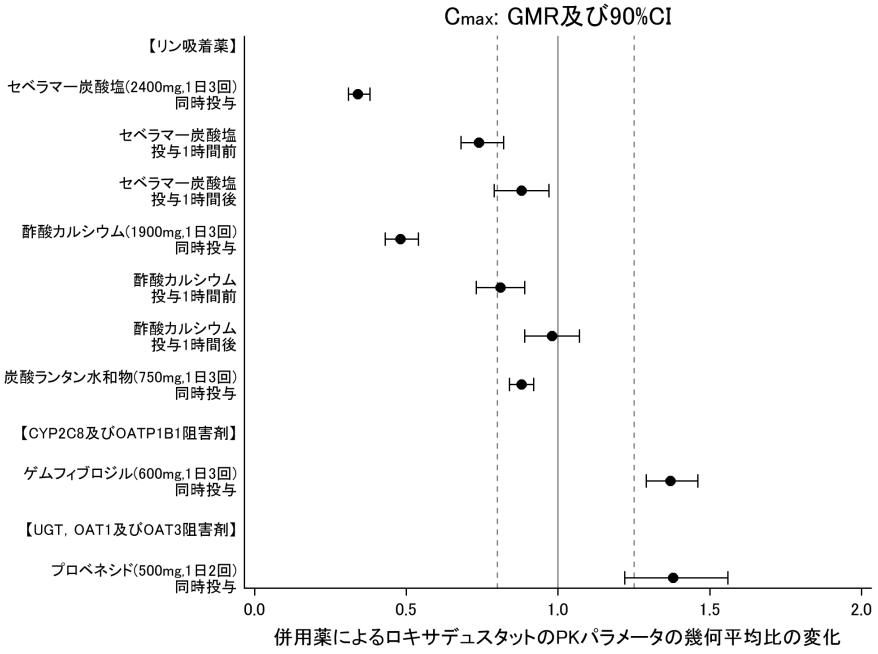
薬物相互作用試験では，ロキサデュスタットの薬物動態に対し，炭酸ランタン水和物（リン吸着薬），クレメジン（経口吸着炭）又はオメプラゾール（胃内 pH 上昇作用のある薬物）は臨床的に重要な影響を及ぼさないことが示された（図 2.7.2- 10）。典型的な CYP2B6 基質（ブプロピオン），CYP2C8 基質（ロシグリタゾン）又は CYP2C9 基質（S-ワルファリン）との in vivo 薬物相互作用試験では，ロキサデュスタットがブプロピオン，ロシグリタゾン及び S-ワルファリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが示されたことから，ロキサデュスタットが CYP2B6，CYP2C8 及び CYP2C9 により代謝される薬物の in vivo 薬物動態を変化させる可能性は低いことが裏付けられた（図 2.7.2- 11）。

ロキサデュスタットは，以下の例外を除き，注意及び用量調整を必要とせず，ほとんどの薬物と併用投与できる（図 2.7.2- 12；図 2.7.2- 13）。

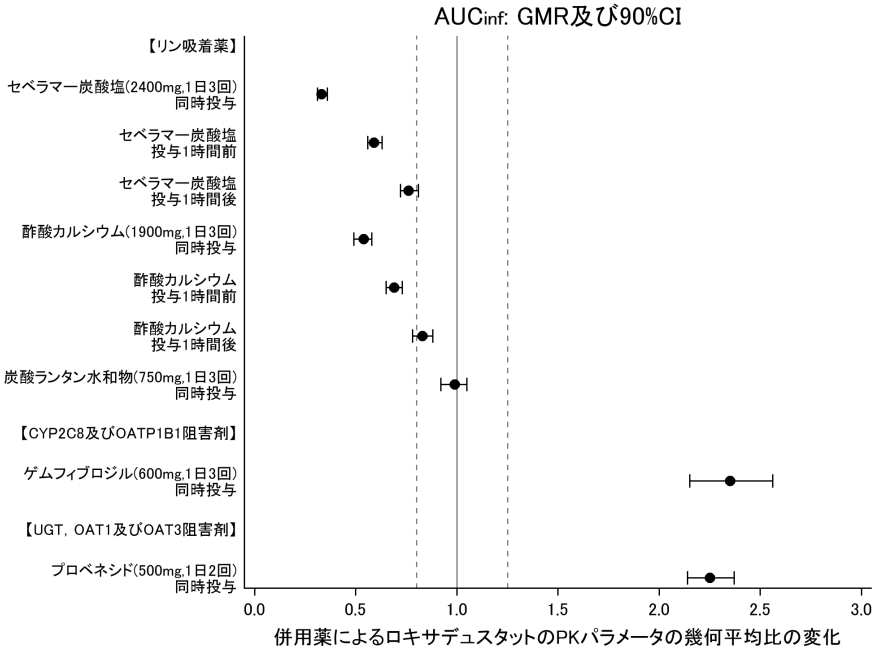
- ロキサデュスタットは，リン吸着薬（炭酸ランタン水和物を除く）の投与の 1 時間以上前又は 1 時間以上後に投与する必要がある。
- ロキサデュスタットは，多価陽イオンを含有する薬剤（経口鉄剤，マグネシウム，アルミニウムを含む制酸剤等）の投与の 1 時間以上前又は 1 時間以上後に投与する必要がある。
- プロベネシドの併用投与を開始又は終了する場合には，Hb 値を定期的にモニタリングし，用量調整ルールに従ってロキサデュスタットの用量を調整することが望ましい。
- OATP1B1 阻害剤（シクロスポリンなど），CYP2C8 阻害剤（クロピドグレルなど）若しくは CYP2C8 誘導剤（リファンピンなど）の併用投与を開始又は終了する場合には，Hb 値を定期的にモニタリングし，用量調整ルールに従ってロキサデュスタットの用量を調整することが望ましい。
- OAT1 又は OAT3 阻害剤（テリフルノミドなど），UGT 阻害剤（バルプロ酸など）若しくは UGT 誘導剤（リファンピンなど）の併用投与を開始又は終了する場合には，Hb 値を定期的にモニタリングし，用量調整ルールに従ってロキサデュスタットの用量を調整することが望ましい。
- ロキサデュスタットと HMG-CoA 還元酵素阻害剤を併用投与する際には，筋障害等，HMG-CoA 還元酵素阻害剤に由来する副作用の発現に注意するとともに，患者の状態を慎重に観察する必要がある。
- ロキサデュスタットは，BCRP 基質（メトトレキサートなど）又は OATP1B1 基質（レパグリニド，グリブリド，バルサルタン，オルメサルタンなど）である他の薬剤の血漿中曝露量を上昇させる可能性がある。

図 2.7.2- 12　健康被験者におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する併用薬の影響のフォレストプロット

a)　C_{max}



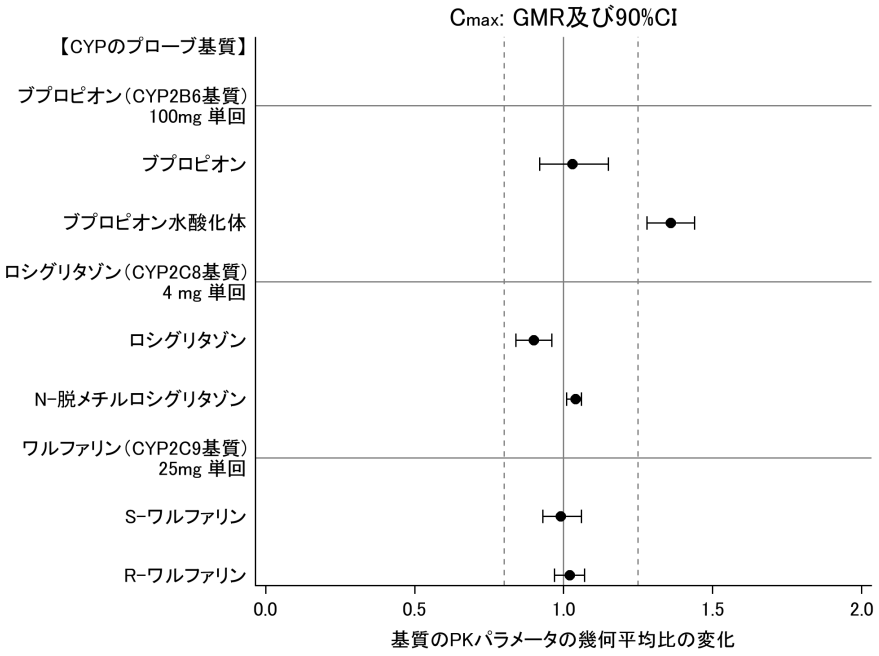
b)　AUC_{inf}



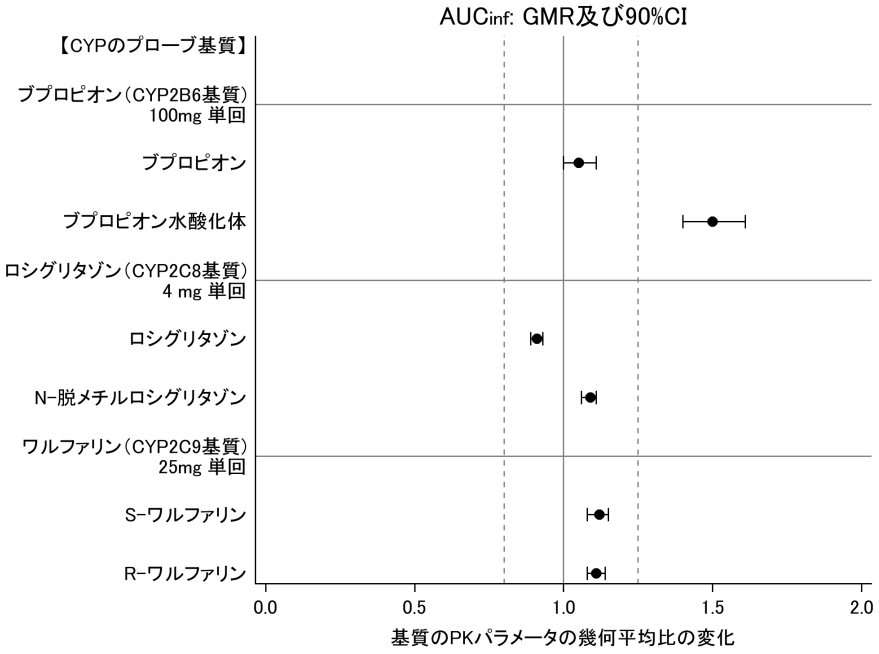
C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積，GMR = 幾何平均比，CI = 信頼区間，上パネル及び下パネルはそれぞれ C_{max} 及び AUC_{inf} の結果を示す。黒丸は各サブグループ間比較での GMR を示し，エラーバーは GMR の 90% CI を示す。

図 2.7.2- 13　健康被験者における併用薬の薬物動態に対するロキサデュスタットの影響のフォレストプロット

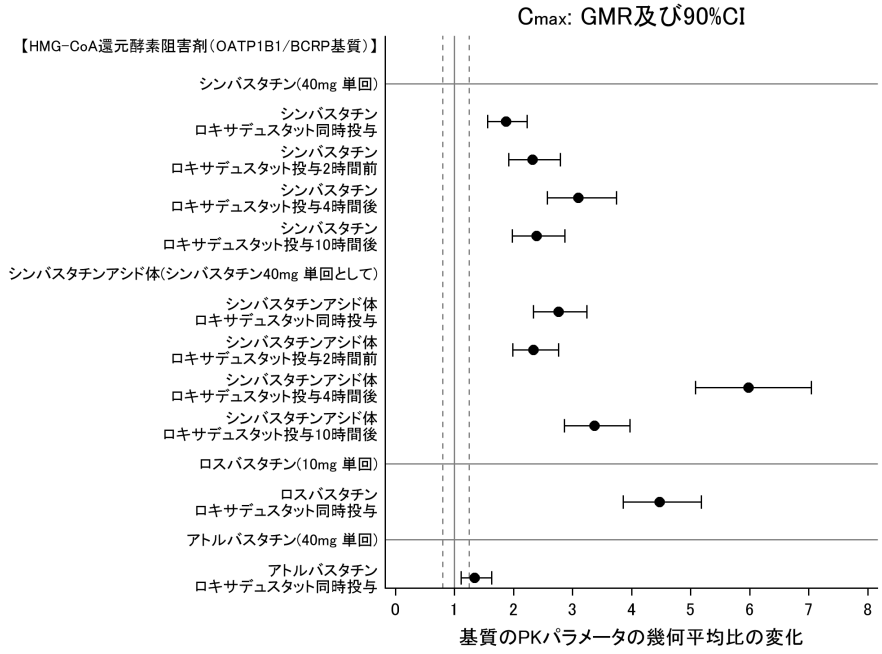
a)　C_{max}（CYP のプローブ基質）



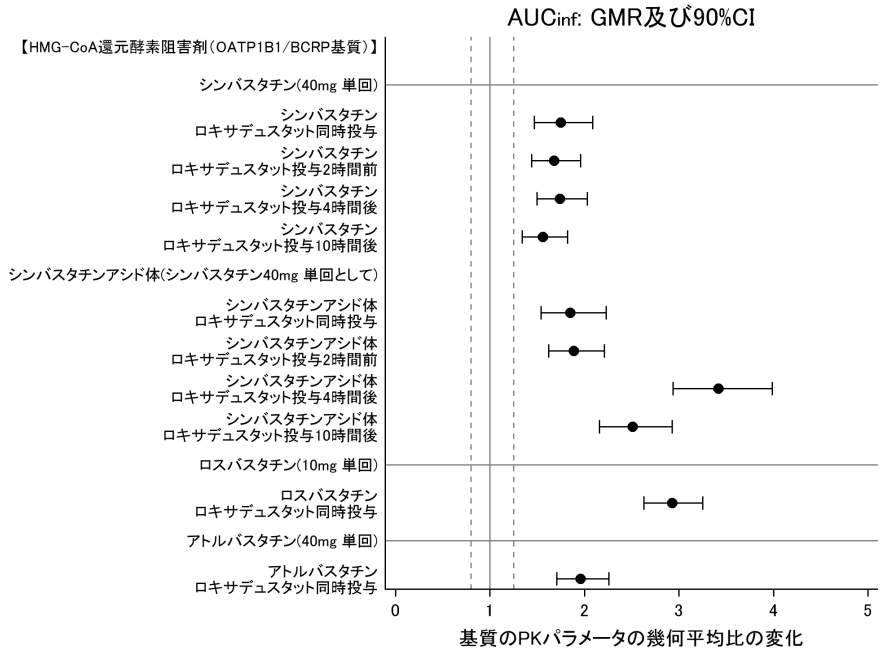
b)　AUC_{inf}（CYP のプローブ基質）



c) C_{max}（HMG-CoA 還元酵素阻害剤［OATP1B1/BCRP 基質］）



d) AUC_{inf}（HMG-CoA 還元酵素阻害剤［OATP1B1/BCRP 基質］）



C_{max} = 最高血漿中濃度，AUC_{inf} = 無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積，GMR = 幾何平均比，CI = 信頼区間，ロキサデュスタットは 200 mg　隔日投与（ロシグリタゾン投与時のみ 150 mg 隔日投与），上パネル及び下パネルはそれぞれ C_{max} 及び AUC_{inf} の結果を示す。黒丸は各サブグループ間比較での GMR を示し，エラーバーは GMR の 90% CI を示す。

2.7.2.3.5 ロキサデュスタットの薬力学

臨床試験では，生物学的活性及び安全性の各種バイオマーカーの用量反応性を，下記のように評価した。薬力学マーカーを評価した試験の概要を 2.7.2.4.5 薬力学的パラメータを評価した臨床試験に示す。第 1 相試験で得られた薬力学の結果は 2.7.2.2.2 健康被験者を対象とした薬物動態試験，2.7.2.2.3 慢性腎臓病患者を対象とした薬物動態試験に要約する。その他の第 2 相試験及び第 3 相試験の結果は，個々の総括報告書に示す。第 2 相試験及び第 3 相試験のデザインの主な特徴及び結果の概要は 2.7.3 臨床的有効性に示す。

2.7.2.3.5.1 生物学的活性のバイオマーカー

2.7.2.3.5.1.1 ヘモグロビン

第 3 相試験の Hb データは有効性の主要評価項目であり，これらのデータ及びサブグループ解析については 2.7.3 臨床的有効性に示す。Hb 値に関するロキサデュスタット投与の目的は，Hb 値を目標範囲（10～12 g/dL）まで上昇・維持させることである。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のデータを用いて，ESA（rHuEPO，ダルベポエチンアルファ，エポエチン β ペゴル）治療歴のある日本人透析患者集団におけるロキサデュスタット用量と Hb 反応を関連付ける母集団 K-PD モデルを構築した（2.7.2.2.8.1 血液透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるヘモグロビン値に対するロキサデュスタットの薬効の母集団解析［1517-PK-006］，図 2.7.2- 4）。このモデルには，切替え前の ESA 用量及び患者の鉄状態の影響を組み込み，デザインの異なる第 3 相試験 2 試験［CL-0307（rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ治療歴のある透析患者を対象とした切替え試験），CL-0308（ESA 未治療の患者の貧血改善を目的とする試験）］の結果のシミュレーションに用いた。モデルの構築及び評価に関する詳細は 1517-PK-006 の報告書及び補遺に示す。シミュレーションの概要を以下に示す。

<u>初回用量</u>

母集団 K-PD モデルを用いたシミュレーションの結果，Hb 値上昇の初速度はロキサデュスタットの初回用量の関数であることが示された。ESA 未治療の患者を対象とする試験デザインにおける最大有効量は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］に用いた休薬デザインでの最大有効量より低いと予測された。ESA からロキサデュスタットへの切替え後に ESA と同程度の Hb 値上昇を得るためには，ESA 未治療の患者に対する初回用量より高い用量が必要である。ESA 使用歴がある患者では，Hb 合成に必要な資源（主に鉄）が減少しており，ロキサデュスタットへの反応能力が低下している。ESA 感受性が相対的に低い患者はロキサデュスタット感受性も相対的に低いため，切替え前の ESA 用量もロキサデュスタットの必要量と正の相関を示す。したがって，ESA 用量が中央値（ダルベポエチンアルファ 20 μg/週又は rHuEPO 4500 IU/週）より低い患者及び高い患者の初回用量をそれぞれ 70 mg 及び 100 mg に設定すれば，ロキサデュスタットへの切替えが円滑であると予想された。これより低い初回用量でシミュレーションを行ったところ，切替え直後（投与

アルゴリズムに基づくロキサデュスタット増量による改善前）に Hb 値が低下することが示された。

鉄補充の影響

国内第 2 相試験［CL-0304］では，患者への鉄補充を制限した。鉄欠乏状態の患者は，ロキサデュスタット投与期間中に TSAT が 20%未満かつフェリチンが 100 ng/mL 未満であることを基準として判定した。K-PD 解析では，鉄充足状態の患者と鉄欠乏状態の患者の間で Hb 反応に統計学的に有意かつ臨床的に重要な差が認められた（2.7.2.2.8.1 血液透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるヘモグロビン値に対するロキサデュスタットの薬効の母集団解析［1517-PK-006］）。透析患者での貧血改善を検討した国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では，鉄補充に関する制限を設定した。鉄補充の効果により，鉄欠乏状態の全患者が鉄充足状態に変化すると仮定したシミュレーションでは，長期的な Hb 反応がわずかに高値となった。しかし，投与開始後 4 週間の Hb 値上昇速度に主眼を置いたシミュレーションでは，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］対象患者の大多数で鉄補充が開始されないと予想された。したがって，初回用量のシミュレーションは，鉄欠乏状態を補正せずに実施した。投与開始後数週間の Hb 値上昇速度が過剰となることを避けるため，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の初回用量は，ロキサデュスタット 50～70 mg の範囲内に設定すべきというシミュレーション結果が得られた。

リン吸着薬使用の影響

バイオアベイラビリティにリン吸着薬の影響を投入したところ，Hb 値上昇速度の予測値が更に低下した。しかし，リン吸着薬の影響の大きさは不明である。リン吸着薬の使用によるバイオアベイラビリティの 20%低下を組み込んでシミュレーションを実施したところ，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の初回用量を 70 mg に設定したことは適切と判断された。

試験前のシミュレーションと第 3 相試験の実際の結果との比較

第 3 相試験の開始前に実施した試験前のシミュレーション［1517-PK-006］と，透析患者を対象とした切替え試験［CL-0307］及び透析患者の貧血改善を目的とする試験［CL-0308］の 50 mg 群で得られた実際の結果の間には，高い一致が認められた（表 2.7.2-20）。国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の 70 mg 群で認められた Hb 値上昇速度は，シミュレーションにより得られた速度より低かった。50 mg 群における Hb 値上昇速度は 70 mg 群と比較して高く，試験終了時の維持用量は 70 mg 群より低かったことから，この 2 群間でロキサデュスタット感受性に差がみられることが示唆された。50 mg 群と 70 mg 群の間の差は，ロキサデュスタットの血漿中曝露量及びリン吸着薬使用の差に起因するものでなかった［1517-PK-207］。これらの結果から，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］に基づき構築した透析期患者の母集団 K-PD モデルの妥当性が，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］以外の試験で確認された。

表 2.7.2-20　試験前の予測値と，CL-0307 試験及び CL-0308 試験で実際に得られた主な評価項目の結果との比較

試験	要約統計量	CL-0304 試験に基づくシミュレーションデータ	実際の試験結果
CL-0307	week 18～24 における平均 Hb 値（g/dL）	10.87 g/dL (10.79-10.95)	10.99 g/dL (10.88-11.10)
CL-0308	50 mg 群における Hb 値上昇速度 （リン吸着薬の影響を 20%低下と仮定）	0.22 g/dL/週 (0.13-0.30)	0.297 g/dL/週
	50 mg 群における Hb 値上昇速度 （リン吸着薬の影響なしと仮定）	0.28 g/dL/週 (0.21-0.37)	
	70 mg 群における Hb 値上昇速度 （リン吸着薬の影響を 20%低下と仮定）	0.30 g/dL/週 (0.21-0.40)	0.238 g/dL/週
	70 mg 群における Hb 値上昇速度 （リン吸着薬の影響なしと仮定）	0.38 g/dL/週 (0.28-0.47)	

PB = リン吸着薬
Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.1.1，CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.3.5.1

2.7.2.3.5.1.2　エリスロポエチン

ロキサデュスタット単回投与及び間歇投与（QW，BIW 又は TIW）後の血漿中 EPO 濃度の薬力学的データは，臨床薬理試験及び第 2 相試験 5 試験で得られた（2.7.2.4.5 薬力学的パラメータを評価した臨床試験）。

ロキサデュスタットを単回投与及び反復間歇投与したとき，EPO が一過性に上昇し，投与後約 48 時間にベースライン値に戻った。最高 EPO 濃度（EPO_{max}）の平均値は用量比を上回って上昇し，EPO_{max} 到達時間はおおむね投与後約 8～12 時間であった。反復間歇投与したときの EPO プロファイルは，単回投与時と比較して大きな変化を示さなかった［FGCL-044］。この結果は，薬物動態に時間依存性が認められないこと（2.7.2.3.1.6 蓄積性及び時間依存性）及び EPO に対するロキサデュスタットの作用持続時間が短いことと矛盾しない。

ロキサデュスタットを高脂肪朝食とともに投与したところ，AUC_E に影響がみられず，ロキサデュスタットの AUC が食事の影響を受けないことと矛盾しなかった［FGCL-027，FGCL-066］。最高 EPO 濃度のベースライン補正値は食後条件下で上昇したが（15%未満の上昇），統計学的に有意な差はみられなかった。

DD-CKD 患者では，最高 EPO 濃度のベースライン補正値が健康被験者と比較して高かった（表 2.7.2-21）。

表 2.7.2-21　健康被験者及び慢性腎臓病患者におけるロキサデュスタット投与後の最高エリスロポエチン濃度の平均値及びエリスロポエチン濃度のベースラインからの平均変化量

対象集団	試験	用法・用量	絶対用量範囲（mg）	EPO_{max} の平均値（SD），mIU/mL	delta EPO_{max} の平均値（SD），mIU/mL†
健康被験者	CL-0525	50 mg	50	34.7 (18.0)	25.3 (16.8)
		100 mg	100	102 (76.6)	92.5 (76.8)
		200 mg	200	609 (633)	599 (634)
	CL-0513	100 mg	100	114 (104)	103 (101)
	FGCL-066	100 mg	100	212 (259)	205 (258)
	FGCL-027	2 mg/kg	140-180	361 (318)	354 (318)
	FGCL-043	100 mg	100	119 (54)	-
		200 mg	200	2110 (1342)	-
	CL-0543	100 mg	100	170 (128)	161 (128)
	CL-0201	1 mg/kg（Day 1） 1 mg/kg TIW（Day 12）	60-80	59.6 (15.2) 70.2 (24.4)	40.3 (14.8) 50.9 (24.4)
		3 mg/kg（Day 1） 3 mg/kg TIW（Day 12）	160-200	923 (575) 620 (361)	905 (571) 602 (359)
	FGCL-016	2 mg/kg（Day 1） 2 mg/kg TIW（Day 26）	120-200	451 (310) 326 (197)	443 (309) 319 (196)
		3 mg/kg（Day 1） 3 mg/kg TIW（Day 26）	-	933 (555) 848 (345)	927 (554) 841 (344)
重度腎機能障害患者	CL-0543	100 mg	100	337 (324)	316 (307)
DD-CKD 患者	CL-0543	100 mg	100	260 (200)	253 (201)
	FGCL-039	1 mg/kg	-	84.0 (60.0)	75.2 (59.2)
		2 mg/kg	-	508 (522)	467 (541)
	CL-0203	1 mg/kg	40-60	141 (55.3)	123 (52.2)
		2 mg/kg	80-120	559 (340)	546 (339)

CKD = 慢性腎臓病，DD-CKD = 透析期 CKD，EPO_{max} = 最高エリスロポエチン濃度，delta EPO_{max} = エリスロポエチン濃度のベースラインからの最大変化量，TIW = 週 3 回

†: EPO_{max} にはおおむね投与後 8～12 時間に到達した。EPO パラメータが算出されなかった場合には，測定時点別の最高 EPO 濃度及びベースラインからの最大変化量の平均値を使用した。

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）表 14.2.3.2.3.7～表 14.2.3.2.3.9, FGCL-027（5.3.1.1-2）表 11.4.1.2:2, FGCL-043（5.3.3.1-3）表 11.4.1.2.6, CL-0525（5.3.3.3-1）表 12.5.4.1, CL-0513（5.3.3.3-3）表 12.5.2, CL-0543（5.3.3.3-2）表 12.5.2.1, FGCL-039（5.3.3.2-2）表 14.3.1 及び表 14.3.2（Day 1 の透析終了後），CL-0201（5.3.3.1-1）表 12.5.4.3，CL-0203（5.3.3.2-1）表 12.5.2，FGCL-066（5.3.1.2-1）表 14.2.1.2.3

内因性要因の影響

加齢及び性差検討試験［CL-0525］で健康被験者にロキサデュスタット 50～200 mg を単回投与したときの EPO 濃度は，高齢者で非高齢者と比較して高く，女性で男性と比較して高かった。この結果は，ロキサデュスタットの血漿中曝露量が，高齢者で非高齢者と比較して高く（2.7.2.3.3.2 年齢），女性で男性と比較して高かったこと（2.7.2.3.3.3 性別）と矛盾しない。中国人健康被験者，日本人健康被験者及び白人健康被験者の間では，EPO の反応に著しい差はみられなかった（表 2.7.2-21）。肝機能障害者対象第 1 相試験［CL-0513］において中等度の肝機能障害患者では，EPO の AUC 及び最高 EPO 値のベースライン補正値が，肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 31%及

び 48%低かった。腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］でロキサデュスタット透析前投与時（第 2 期）の平均 EPO 濃度は，透析後投与時（第 1 期）と比較して高かった。

2.7.2.3.5.1.3　網赤血球

網赤血球に対するロキサデュスタットの作用は，健康被験者を対象とした臨床薬理試験 4 試験，並びに全ての第 2 相試験及び第 3 相試験で検討した（2.7.2.4.5 薬力学的パラメータを評価した臨床試験）。

健康被験者では，ロキサデュスタットの単回投与及び反復間歇投与により，網赤血球が用量依存的な増加を示し，最大でベースライン値の約 2 倍となった。網赤血球の増加は投与の約 1 週間後から約 1 週間持続した［FGCL-016，CL-0525］。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，網赤血球のベースラインからの平均変化量は week 2 まで増加した後，week 6（投与量固定期の終了時）まで減少した。投与可変期（week 6～24）には，一貫した傾向はみられなかった。

国内第 3 相試験［CL-0302，CL-0307，CL-0308，CL-0312］では，網赤血球のベースラインからの平均変化量は week 2 まで増加した後，week 4～12 まで減少し，その後安定して推移した。

2.7.2.3.5.1.4　網赤血球内 Hb 含量

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内第 3 相試験［CL-0302，CL-0307，CL-0308，CL-0312］では，網赤血球内 Hb 含量の明らかな変化はみられなかった。

2.7.2.3.5.1.5　ヘプシジン

ヘプシジンに対するロキサデュスタットの作用は，臨床薬理試験 6 試験，並びに透析患者を対象とした第 2 相及び第 3 相試験で検討した。これらの試験の結果は，個々の総括報告書に示す。

健康被験者では，プラセボ群を含む全用量群において，ヘプシジン濃度が最初に上昇した後，ロキサデュスタット群で低下が認められた。ヘプシジン濃度の低下はわずかで変動が大きかったが，用量依存性を示すと判断された［CL-0525］。

患者で得られたデータは試験間で方法が異なるため，統合しなかった。国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では全体として，ロキサデュスタットは臨床用量範囲内の用量で，投与開始から week 4 にかけて，ヘプシジン濃度をベースラインと比較して可逆的に低下させた。国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，ロキサデュスタット群，ダルベポエチンアルファ群ともにヘプシジン濃度に変動はみられなかった。

2.7.2.3.5.1.6　血清鉄マーカー

国内第 2 相試験及び国内第 3 相試験では，鉄状態の指標（血清鉄，フェリチン，トランスフェリン，TSAT 及び sTfR）を用いて，鉄利用に対する作用を評価した。以下の結果は，2.7.3 臨床的有効性に示す Hb 値の改善及び維持効果と関連づけて解釈する必要がある。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，ESA 休薬開始から week 24 の評価終了時（又は中止時）までの期間中，静注鉄剤の併用を禁止したが，TSAT が 5%未満かつ血清フェリチンが 30 ng/mL 未満となった場合には，TSAT を 5%以上かつ血清フェリチンを 30 ng/mL 以上に維持するため，静注鉄剤を使用可とした。同試験の期間中，ロキサデュスタット投与中に経口鉄剤又は静注鉄剤を併用した被験者の割合は，それぞれ 11%及び 7%であった。同試験の投与量固定期（week 6 まで）における sTfR のベースラインからの平均変化量は，ロキサデュスタット用量の増加に伴って増加した一方, TSAT のベースラインからの平均変化量はロキサデュスタット用量の増加に伴って減少した。Fe，フェリチン，トランスフェリン及び TIBC の推移には，ロキサデュスタットの用量増加に対する明らかな傾向はみられなかった。

国内第 3 相試験［CL-0302，CL-0307，CL-0308，CL-0312］では，治療期の評価終了時（又は中止時）までの期間中，静注鉄剤の併用を禁止したが，ESA 未投与被験者は TSAT が 5%未満あるいは血清フェリチンが 30 ng/mL 未満となった場合，TSAT を 5%以上あるいは血清フェリチンを 30 ng/mL 以上に維持するため，静注鉄剤を使用可とした。ESA からの切替え患者は，TSAT が 20%未満あるいは血清フェリチンが 100 ng/mL 未満となった場合には, TSAT を 20%以上あるいは血清フェリチンを 100 ng/mL 以上に維持するため，静注鉄剤を使用可とした。ロキサデュスタット投与中に経口鉄剤を併用した被験者の割合は，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］, 国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］, 国内長期投与試験（HD）［CL-0312］でそれぞれ 23.2%，9.3%，29.3%，21.5%であった。ロキサデュスタット投与中に静注鉄剤を併用した被験者の割合は，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］, 国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］, 国内長期投与試験（HD）［CL-0312］でそれぞれ 1.8%，22.7%，14.7%，43.6%であった。

同試験の投与量固定期（week 4 まで）においてロキサデュスタット投与群においてトランスフェリン及び TIBC が上昇し，評価終了時まで継続した。ESA 未投与被験者では，ロキサデュスタット投与開始後血清フェリチンが低下したが，Fe 及び TSAT に変動はみられなかった。ESA からの切替え患者においては，血清フェリチン，Fe，TSAT，sTfR の変動に傾向はみられず，ESA からの切替えによってこれらの血清鉄マーカーが影響を受けないことが示唆された。

透析患者を対象としたこれらの試験から得られたデータは，鉄剤の低い併用率で得られた。また，ロキサデュスタットによる Hb 改善効果及び維持効果はベースラインにおける鉄充足状態に依存しないことを示している。

2.7.2.3.5.2　安全性のバイオマーカー

2.7.2.3.5.2.1　心拍数及び血圧

健康被験者では，2 mg/kg を超える用量のロキサデュスタット投与により，用量依存性の心拍数増加が認められる［CL-0201］。TQT 試験では，プラセボで補正した心拍数が臨床用量（2.75 mg/kg）投与後 8～12 時間に最大 9～10 bpm 増加し，臨床用量範囲を超える用量（5.0 mg/kg）の投与後 6～12 時間に 15～18 bpm 増加した。心拍数増加に関連する有害事象として，心室性頻脈が第 2 相試験のロキサデュスタット合計群で 1.0%（1/97 例）にみられた。第 3 相試験併合では心拍数増加に関連する有害事象はみられなかった（2.7.4.2.1.5.1 心拍数増加に関連する有害事象）。ヒトでは，血圧に対するロキサデュスタットの影響は認められていない［CL-0201］。

2.7.2.3.5.2.2　QT 間隔

QT/QTc 評価試験［FGCL-065］は，臨床用量（2.75 mg/kg；120～280 mg）及び臨床用量範囲を超える用量（5 mg/kg；230～510 mg）のロキサデュスタットを用いて実施した（2.7.2.2.6.1 QT/QTc 評価試験（海外試験）［FGCL-065］）。QT/QTc 評価試験［FGCL-065］と国内第 3 相試験の間でロキサデュスタットの曝露量の平均値に明確な差は見られなかった［1517-PK-203］。

ロキサデュスタットにより認められた心拍数に対する影響の程度（2.7.2.3.5.2.1 心拍数及び血圧）では，標準的な補正法による QTc 算出は最適でないと考えられ，別の補正法を検討すべきであると一般的に考えられている。したがって，主要解析のため，個人ごとの補正法を事前に定義した。QTcI には，投薬時に予想される心拍数増加を含むあらゆる範囲の心拍数での QTc のベースライン値を確実に収集するため，ベースラインとして心拍数の 24 時間連続記録及び臥位から立位への姿勢変換後の記録の両方を用いた。結果として，広範な心拍数及び自律神経緊張度が様々な状態（自由行動時，睡眠時及び食事時等）で得られた被験者 1 例あたり約 80～90000 ペアの QT/RR データに基づき，各患者における傾きを求めた。この方法により算出した QTcI の補正係数の平均値は 0.3295 であり，Fridericia 式の補正係数（0.333）に極めて近い。この方法では，傾きは各被験者のデータに最適化されており，個人ごとの補正係数の算出値を各被験者の投薬時データに適用することから，この方法で算出した QTcI は，QTcF と比較して，心拍数依存性を排除できる可能性が高い。

ロキサデュスタットによる臨床的に重要な QTcI 延長は検出されなかった。ロキサデュスタットの両用量で ΔΔQTcI のわずかな短縮が認められ，最も大きな影響がみられたのは投与後かなりの時間が経過した時点であった（2.75 mg/kg：−6 ms［投与後 12 時間］；5 mg/kg：−7 ms［投与後 8 時間］）。QTc に対する影響が，基準値（10 ms）を上回る可能性は，全ての時点で排除された。これに対し，モキシフロキサシンは明らかな QT 延長を誘発した。ΔΔQTcI は投与後 4 時間で 15 ms に達し，事前に規定した全時点で 90% CI 下限が 5 ms を上回ったことから，この試験が QTc に対する影響を検出可能であったことが示された。QTcF の解析結果は QTcI の結果と完全に一致した。

QT/QTc 評価試験［FGCL-065］データの濃度－効果モデリングの結果，ロキサデュスタットは，QT/QTc 評価試験［FGCL-065］での血漿中濃度測定値の範囲内では，QTc 間隔に臨床的に意味のある影響を及ぼさないことが確認された。

2.7.2.3.5.2.3　VEGF

健康被験者を対象とした 3 試験［FGCL-016，CL-0201，CL-0525］及び国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］で，VEGF を探索的マーカーとして評価した。試験間で測定法に違いがあったため，データを統合しなかった。

ロキサデュスタットを 100 及び 200 mg，並びに 3.0，3.75 及び 4.0 mg/kg の用量で単回及び反復間歇投与したとき，VEGF 濃度が一過性に上昇し，個体間変動が大きかった。低用量投与時の VEGF 濃度は，プラセボ群又は投与前濃度と同程度であった。平均 VEGF 濃度は投与後約 8～12 時間にピークに達し，投与後 48 時間までにおおむね投与前値に戻った。

健康被験者と透析患者では，同様の結果が得られた。健康被験者における VEGF 濃度は，女性で男性と比較して高く，非高齢者と高齢者の間で VEGF の反応に明らかな差を示さなかった［CL-0525］。

2.7.2.4　付録の表

2.7.2.4.1　ヒト生体試料を用いた in vitro 及び ex vivo 試験の主な結果

2.7.2.4.1.1　血漿蛋白結合率及びその他の分布試験

2.7.2.4.1.1.1　In vitro 血漿蛋白結合率

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description		1517-ME-0033/In vitro plasma protein binding	
CTD No.		5.3.2.1-1	
Test system		In vitro	
Substance added		^{14}C-Roxadustat	
Sample/collection method		Plasma and plasma protein/equilibrium dialysis	
Substance measured/quantitation method		^{14}C (total radioactivity)/LSC	
Results			
Species	**Nominal concentration (μg/mL)**	**Plasma protein binding ratio (%)**	**Unbound ratio**
Human plasma	2	98.95 ± 0.15	0.0105 ± 0.0015
	10	99.01 ± 0.04	0.0099 ± 0.0004
	40	98.99 ± 0.04	0.0101 ± 0.0004
Human serum albumin	2	99.10 ± 0.04	0.0090 ± 0.0004
α_1-Acid glycoprotein	2	3.47 ± 1.55	0.9653 ± 0.0155
High density lipoprotein	2	69.98 ± 0.27	0.3002 ± 0.0027
Low density lipoprotein	2	45.90 ± 0.58	0.5410 ± 0.0058
immuno-γ-globulin G	2	9.56 ± 0.45	0.9044 ± 0.0045

LSC: Liquid scintillation counter.

Data are expressed as mean ± standard deviation of triplicate measurements. Plasma samples were prepared from three individuals.

2.7.2.4.1.1.2 In vitro 血球移行率

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	1517-ME-0032/In vitro blood cell transfer	
CTD No.	5.3.2.1-2	
Test system	In vitro	
Substance added	^{14}C-Roxadustat	
Sample/collection method	Human blood and plasma/centrifugation	
Substance measured/quantitation method	^{14}C (total radioactivity)/LSC	
Results		
Prepared concentration (μg/mL)	**Blood cell transfer ratio (%)**	**Blood to plasma concentration ratio**
0.4	2.2 ± 0.1	0.6 ± 0.1
4	4.0 ± 0.9	0.6 ± 0.1
40	6.3 ± 2.8	0.6 ± 0.1

LSC: Liquid scintillation counter.

Data are expressed as mean ± standard deviation of triplicate measurements. Samples were prepared from three individuals.

2.7.2.4.1.2　代謝試験

2.7.2.4.1.2.1　肝ミクロソームにおける代謝安定性

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	301_05_3010_029/Metabolic stability
CTD No.	5.3.2.2-1
Test system	In vitro
Sample	Human liver microsomes
Co-factor	NADPH
Substrate added	Roxadustat
Substrate concentration	50 µmol/L
Quantitation method	HPLC-UV
Reaction time	90 min
Results	
Percent remaining of roxadustat (%)	114.2

HPLC-UV: High performance liquid chromatography with ultraviolet detector; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced).

2.7.2.4.1.2.2 肝細胞における代謝

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	301_09_3520_132/Metabolite profiling													
CTD No.	5.3.2.2-2													
Test system	In vitro													
Sample	Human hepatocyte													
Substrate added	^{14}C-Roxadustat													
Specific radioactivity	5.671 MBq/mg (153 µCi/mg)													
Substrate concentration	200 µmol/L													
Quantitation method	HPLC-radioactive detection, LC-MS/MS													
Reaction time	0, 1, 2, and 4 h													
Results	**Metabolic profiles in hepatocytes (% of radioactivity)**													
Component	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	Roxadustat	C13
m/z	NA	NA	NA	531	531	371	296 (ESI-), 353 (ESI-)	NA	531	371	449 (ESI-)	383 (ESI-)	355	367 (ESI-)
0 h	0.48	ND	ND	ND	ND	0.71	1.20	0.67	0.38	0.87	ND	ND	95.68	ND
0 h (boiled)	0.56	ND	ND	0.04	1.07	0.54	1.75	0.16	0.09	1.81	ND	0.92	93.06	ND
1 h	0.65	ND	ND	0.05	0.96	0.51	2.18	0.36	ND	2.42	ND	0.58	92.28	ND
2 h	0.85	ND	ND	0.46	1.42	0.46	1.61	0.11	0.09	3.04	ND	0.59	91.37	ND
4 h	0.56	ND	ND	1.73	1.62	0.27	1.03	0.39	0.44	2.04	ND	0.76	91.17	ND
4 h (boiled)	0.47	ND	ND	0.03	0.44	0.17	1.29	0.37	0.07	1.94	ND	0.97	94.24	ND

ESI-: Detected in negative electrospray ionization; HPLC: High performance liquid chromatography; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; m/z: Mass-to-charge ratio; NA: Not applicable; ND: Not detected.

2.7.2.4.1.2.3 ヒトにおける定量的代謝物プロファイリング

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	1517-ME-0026/Quantitative metabolite profiling in vivo									
CTD No.	5.3.2.2-5									
Species	Human									
Gender/Number of subjects	Male/6									
Feeding condition	Fasted									
Administered drug	^{14}C-Roxadustat									
Vehicle/Formulation	[redacted]									
Method of administration	Oral									
Dose (mg)	200									
Specific radioactivity	0.0185 MBq/mg (0.5 μCi/mg)									
Sample	Plasma									
Assay	HPLC-radioactive detection									
Analyte	Radioactivity (^{14}C)									
Results	**Percentage present in plasma (% of total area of all HPLC eluted peaks)**									
Metabolite ID	0.5 h	1 h	2 h	4 h	6 h	8 h	12 h	24 h	48 h	Pool $_{0\text{-}48\ h}$
MET3 (=Peak 7)	ND	3.0	4.2	8.4	7.9	6.6	ND	ND	ND	ND
Roxadustat (=Peak 8)	96.6	92.6	88.8	83.3	82.7	83.7	92.8	94.8	89.7	92.0
Peak 9[†]	ND	ND	ND	0.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND

Table continued on next page

HPLC: High-performance liquid chromatography; ND: Not detected.

†: Unidentified metabolite

Values were obtained using pooled samples of six subjects. Samples were collected in study FGCL-4592-058.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	1517-ME-0026/Quantitative metabolite profiling in vivo										
CTD No.	5.3.2.2-5										
Species	Human										
Gender/Number of subjects	Male/6										
Feeding condition	Fasted										
Administered drug	^{14}C-Roxadustat										
Vehicle/Formulation	[redacted]										
Method of administration	Oral										
Dose (mg)	200										
Specific radioactivity	0.0185 MBq/mg (0.5 μCi/mg)										
Sample	Urine										
Assay	HPLC-radioactive detection										
Analyte	Radioactivity (^{14}C)										
Results	**Excretion in urine (% of dose)**										
Metabolite ID	0-2 h	2-4 h	4-8 h	8-12 h	12-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h	96-120 h	120-144 h	Cumulative excretion
MET2 (=Peak 2)	0.669	1.043	2.158	1.273	1.859	0.770	0.168	0.176	ND	ND	8.116
MET1 (=Peak 3)	2.289	4.222	8.269	4.332	5.276	2.715	0.630	0.395	0.202	ND	28.330
MET5 (=Peak 5)	0.091	0.144	0.258	0.122	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.615
MET3 (=Peak 7)	0.146	0.515	1.408	0.623	0.368	0.232	ND	ND	ND	ND	3.292
Roxadustat (=Peak 8)	0.223	0.535	0.672	0.413	0.871	0.422	0.159	ND	ND	ND	3.295
Table continued on next page											

HPLC: High-performance liquid chromatography; ND: Not detected.

Values were obtained using pooled samples of six subjects. Samples were collected in study FGCL-4592-058.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	1517-ME-0026/Quantitative metabolite profiling in vivo								
CTD No.	5.3.2.2-5								
Species	Human								
Gender/Number of subjects	Male/6								
Feeding condition	Fasted								
Administered drug	^{14}C-Roxadustat								
Vehicle/Formulation	[redacted]								
Method of administration	Oral								
Dose (mg)	200								
Specific radioactivity	0.0185 MBq/mg (0.5 μCi/mg)								
Sample	Feces								
Assay	HPLC-radioactive detection								
Analyte	Radioactivity (^{14}C)								
Results	**Excretion in feces (% of dose)**								
Metabolite ID	0-24 h	24-48 h	48-72 h	72-96 h	96-120 h	120-144 h	144-168 h	168-192 h	Cumulative excretion
MET7 (=Peak 1)	ND	0.105	0.819	0.827	0.212	0.402	0.174	0.030	2.569
MET6 (=Peak 4)	ND	0.179	0.285	0.288	0.064	0.148	0.093	0.003	1.060
MET4 (=Peak 6)	0.085	2.612	6.572	4.349	1.284	1.821	0.401	0.062	17.186
Roxadustat (=Peak 8)	0.359	7.645	10.009	6.305	1.594	1.969	0.365	0.036	28.282

HPLC: High-performance liquid chromatography.

Values were obtained using pooled samples of six subjects. Samples were collected in study FGCL-4592-058.

2.7.2.4.1.2.4　In vitro CYP 分子種の同定

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-007/CYP identification			
CTD No.	5.3.2.2-7			
Test system	In vitro			
Material	Recombinant human CYP isozymes			
Substrate added	Roxadustat			
Substrate concentration	1 and 10 µmol/L			
Reaction time	90 min			
Quantitation method	LC-MS/MS			
Analyte	Roxadustat or FG-6003 (4'-Hydroxy roxadustat)			
Results				
CYP isozyme	**Substrate remaining (%)**		**Metabolite formed per incubation (pmol)**	
	1 µmol/L	10 µmol/L	1 µmol/L	10 µmol/L
Control bactosomes	98.5	100	NC	NC
Reductase control	95.7	95.5	NC	NC
CYP1A1	92.5	87.0	2.85	24.4
CYP1A2	92.5	95.5	NC	NC
CYP1B1	91.9	97.4	NC	NC
CYP2A6 + b5	94.5	91.2	NC	NC
CYP2B6 + b5	93.4	98.1	NC	NC
CYP2C8 + b5	89.7	91.1	2.69	61.9
CYP2C9 + b5	96.6	97.4	NC	3.30
CYP2C19 + b5	94.5	96.4	NC	3.77
CYP2D6	91.9	92.9	NC	NC
CYP2E1 + b5	93.7	96.9	NC	NC
CYP3A4 + b5	91.7	94.6	NC	NC
CYP3A5 + b5	94.0	83.4	NC	NC

b5: cytochrome b5; CYP: cytochrome P450; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NC: Not calculated (Peak was either not detected or below the quantification [2 pmol per incubation]).

Values are mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-007/CYP identification			
CTD No.	5.3.2.2-7			
Test system	In vitro			
Material	Human liver microsomes			
Substrate added	Roxadustat			
Substrate concentration	5 and 50 µmol/L			
Reaction time	120 min			
Quantitation method	LC-MS/MS			
Analyte	Roxadustat or FG-6003 (4'-Hydroxy roxadustat)			
Results				
Monoclonal antibodies against	**Substrate remaining (%)**		**Percent of control for metabolite formation (%)**	
CYP isozyme	5 µmol/L	50 µmol/L	5 µmol/L	50 µmol/L
Control	94.2	88.6	100	100
Anti-CYP1A1	93.7	88.6	81.0	86.6
Anti-CYP1A2	90.4	84.1	108	95.7
Anti-CYP2B6	92.0	86.3	91.1	90.8
Anti-CYP2C8	92.0	93.4	32.6	17.1
Anti-CYP2C9	93.4	84.8	104	96.0
Anti-CYP2C19	88.5	83.7	95.2	88.0
Anti-CYP2D6	93.7	83.9	101	106
Anti-CYP3A4/5	92.2	84.9	103	106
Table continued on next page				

CYP: cytochrome P450; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry.

Values are mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-007/CYP identification		
CTD No.	5.3.2.2-7		
Test system	In vitro		
Material	Recombinant human CYP isozyme		
Substrate added	Roxadustat		
Substrate concentration	10 to 1000 µmol/L		
Reaction time	30 min		
Quantitation method	LC-MS/MS		
Analyte	FG-6003 (4'-Hydroxy roxadustat)		
Results			
CYP2C8	**V_{max} (pmol/min/pmol P450)**	**K_m (µmol/L)**	**CL_{int} (µL/min/pmol P450)** †
	5.56	446	0.0125

CL_{int}: Intrinsic clearance; CYP: cytochrome P450; K_m: Michaelis constant; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; V_{max}: Maximal velocity.

†: $CL_{int} = V_{max}/K_m$

2.7.2.4.1.2.5 In vitro UGT 分子種の同定

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-011/UGT identification			
CTD No.	5.3.2.2-8			
Test system	In vitro			
Material	Recombinant human UGT isozymes			
Substrate added	Roxadustat			
Substrate concentration	10 and 100 µmol/L			
Reaction time	90 min			
Quantitation method	LC-MS/MS			
Analyte	Roxadustat or FG-10579 (4-*O*-β-Glucuronide of roxadustat)			
Results				
UGT isozyme	**Substrate remaining (%)**		**Metabolite formed per incubation (pmol)**	
	10 µmol/L	100 µmol/L	10 µmol/L	100 µmol/L
Control	96.7	99.5	ND	ND
UGT1A1	96.2	98.7	BLQ	BLQ
UGT1A3	99.2	100	ND	BLQ
UGT1A4	96.1	99.1	ND	ND
UGT1A6	98.8	99.6	ND	ND
UGT1A7	96.6	96.8	123	247
UGT1A8	94.5	95.6	46.2	102
UGT1A9	93.7	97.3	178	460
UGT1A10	99.6	99.6	ND	BLQ
UGT2B4	98.3	96.4	ND	ND
UGT2B7	99.1	98.6	ND	ND
UGT2B10	97.1	99.1	ND	ND
UGT2B15	97.4	97.8	ND	ND
UGT2B17	98.7	99.6	ND	ND

Table continued on next page

BLQ; Below the limit of quantification (less than 20 pmol); LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; ND: Not detected; UGT: Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.
Values are mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-011/UGT identification		
CTD No.	5.3.2.2-8		
Test system	In vitro		
Material	UDPGA-fortified human liver microsomes		
Substrate added	Roxadustat		
Substrate concentration	50 μmol/L		
Reaction time	90 min		
Quantitation method	LC-MS/MS		
Analyte	FG-10579 (4-*O*-β-Glucuronide of roxadustat)		
Results			
UGT isozyme	**Marker reaction**	**Correlation coefficient (*r*)**	**p-value**
UGT1A1	17-β-Estradiol 3-glucuronidation	0.586	0.017
UGT1A4	Trifluoperazine glucuronidation	0.622	0.010
UGT1A6	1-Naphthol β-D-glucuronidation	0.392	0.133
UGT1A9	Propofol glucuronidation	0.768	0.001
UGT2B7	Morphine 3-glucuronidation	0.701	0.002
Table continued on next page			

LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; UDPGA: Uridine diphosphate glucuronic acid; UGT: Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

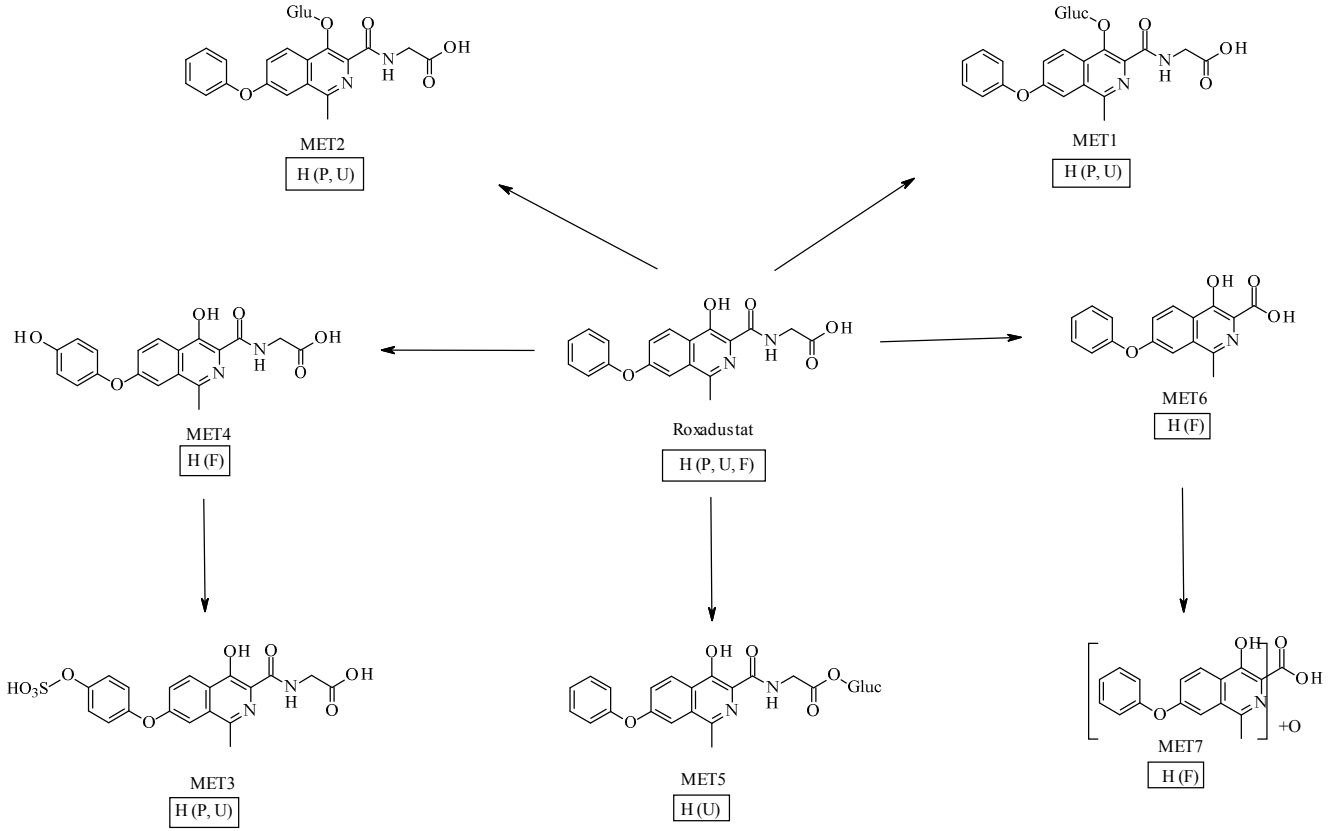
Study No./Description	3520-13-011/UGT identification		
CTD No.	5.3.2.2-8		
Test system	In vitro		
Material	Recombinant human UGT isozyme		
Substrate added	Roxadustat		
Substrate concentration	5 to 125 µmol/L		
Reaction time	90 min		
Quantitation method	LC-MS/MS		
Analyte	FG-10579 (4-*O*-β-Glucuronide of roxadustat)		
Results			
UGT1A9	**V_{max} (pmol/min/mg)**	**K_m (µmol/L)**	**CL_{int} (µL/min/mg)** †
	76.1	33.2	2.29

CL_{int}: Intrinsic clearance; K_m: Michaelis constant; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; UGT: Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase; V_{max}: Maximal velocity.
†: $CL_{int} = V_{max}/K_m$

2.7.2.4.1.2.6 推定代謝経路

被験物質：ロキサデュスタット

Study No.	1517-ME-0025, 1517-ME-0026, 1517-ME-0201, 1517-CL-0508, 1517-CL-0532, 1517-CL-0543
CTD No.	5.3.2.2-4, 5.3.2.2-5, 5.3.2.2-3, 5.3.3.4-3, 5.3.3.4-8, 5.3.3.3-2

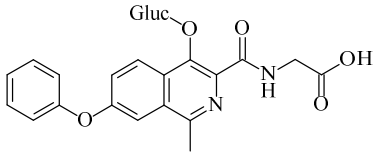
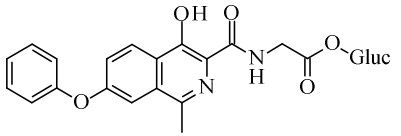
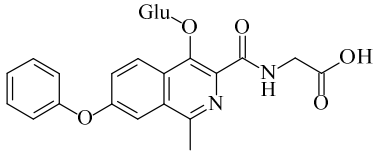
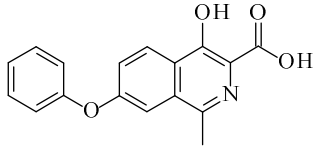
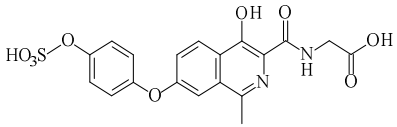
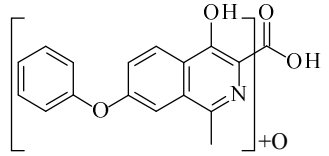
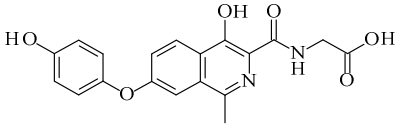


H: Human
P: Plasma, U: Urine, F: Feces

Gluc: Glucuronic acid
Glu: Glucose

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Metabolite ID		Structure	Metabolite ID		Structure
MET1	FG-10579 4-*O*-β-Glucuronide of roxadustat M12, MP4, Peak 3, H1		**MET5**	Acyl-1-*O*-β-glucuronide of roxadustat Peak 5, H2	
MET2	FG-12442 4-*O*-β-Glucoside of roxadustat M11, MP3, Peak 2, H5		**MET6**	FG-6595 *N*-Descarboxymethyl roxadustat Peak 4	
MET3	FG-10949 4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat MP6, Peak 7, H4		**MET7**	*N*-Descarboxymethyl roxadustat oxide Peak 1	
MET4	FG-6003 4'-Hydroxy roxadustat Peak 6, H3				

Metabolite number with M11, M12, etc. were adopted from rat metabolism report 301_06_3510_093.
Metabolite number with MP3, MP4, etc. were adopted from monkey metabolism report 1517-ME-0028.
Metabolite number with Peak 1, Peak 2, etc. were adopted from human metabolism report 1517-ME-0026.
Metabolite number with H1, H2, etc. were adopted from human metabolism report 1517-ME-0025.

2.7.2.4.1.3　代謝に基づく薬物相互作用試験

2.7.2.4.1.3.1　In vitro CYP 誘導作用

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-09-025/CYP induction						
CTD No.	5.3.2.2-11						
Test system	In vitro						
Material	Primary human hepatocytes (three individuals)						
Test substance	Roxadustat (0 to 500 μmol/L)						
Analyte	mRNA						
Assay	Quantitative RT-PCR						
Results	**Fold increase in mRNA**						
Compound	**Concentration (μmol/L)**	**CYP1A2**	**CYP2B6**	**CYP2C8**	**CYP2C9**	**CYP2C19**	**CYP3A4**
DMSO	0.1% (v/v)	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
Roxadustat	5	0.784 ± 0.257	0.535 ± 0.114	0.682 ± 0.306	0.608 ± 0.097	0.744 ± 0.105	0.355 ± 0.029
	50	0.240 ± 0.195	0.0790 ± 0.0555	0.100 ± 0.019	0.198 ± 0.049	0.605 ± 0.099	0.0393 ± 0.0370
	250	0.0165 (n=2)	0.0195 (n=2)	0.0130 (n=2)	0.102 (n=2)	0.409 (n=2)	0.00450 (n=2)
	500	0.0250 (n=1)	0.125 (n=1)	0.00500 (n=1)	0.114 (n=1)	0.283 (n=1)	0.0420 (n=1)
Omeprazole*	100	488 ± 368	14.0 (n=1)	4.05 (n=1)	2.34 (n=1)	0.917 (n=1)	10.8 (n=1)
Phenobarbital†	750	2.18 (n=1)	20.6 ± 8.4	8.48 (n=1)	5.18 (n=1)	1.48 (n=1)	13.0 ± 9.8
Rifampin#	10	0.765 (n=1)	3.14 (n=1)	8.39 ± 4.65	3.78 ± 1.71	1.10 ± 0.23	11.8 ± 2.0

CYP: cytochrome P450; DMSO: Dimethyl sulfoxide; mRNA: Messenger RNA; RT-PCR: Reverse transcription-polymerase chain reaction.

*: Activator of aryl hydrocarbon receptor and positive control for CYP1A2 induction, †: Activator of constitutive androstane receptor and positive control for CYP2B6 induction, #: Activator of pregnane X receptor and positive control for CYP3A4 induction.

Data are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations, mean of duplicate determinations, or value of single determination.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-09-025/CYP induction						
CTD No.	5.3.2.2-11						
Test system	In vitro						
Material	Primary human hepatocytes (three individuals)						
Test substance	Roxadustat (0 to 500 µmol/L)						
Analyte	Enzyme activity for each CYP isozyme						
Assay	LC-MS/MS						
Results	**Fold increase in enzyme activity**						
Compound	**Concentration (µmol/L)**	**Phenacetin *O*-dealkylation (CYP1A2)**	**Bupropion hydroxylation (CYP2B6)**	**Amodiaquine *N*-dealkylation (CYP2C8)**	**Diclofenac 4′ -hydroxylation (CYP2C9)**	***S*-Mephenytoin 4′ -hydroxylation (CYP2C19)**	**Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4/5)**
DMSO	0.1% (v/v)	1.00 ± 0.37	1.00 ± 0.03	1.00 ± 0.52	1.00 ± 0.21	1.00 ± 0.29	1.00 ± 0.45
Roxadustat	5	0.627 ± 0.139	0.700 ± 0.215	0.298 ± 0.127	1.10 ± 0.25	0.852 ± 0.211	0.602 ± 0.265
	50	0.282 ± 0.132	0.372 ± 0.268	0.0616 ± 0.0587	1.04 ± 0.44	0.738 ± 0.261	0.288 ± 0.329
	250	0.161 (n=2)	0.150 (n=2)	0.0209 (n=2)	0.937 (n=2)	0.937 (n=2)	0.0214 (n=2)
	500	0.225 (n=1)	0.0587 (n=1)	NA (n=1)	0.755 (n=1)	1.22 (n=1)	0.0371 (n=1)
Omeprazole*	100	143 ± 99	NA	NA	NA	NA	NA
Phenobarbital†	750	NA	14.2 ± 3.2	NA	NA	NA	NA
Rifampin#	10	NA	NA	8.96 ± 3.37	3.41 ± 0.07	5.33 ± 1.41	7.14 ± 2.12

CYP: cytochrome P450; DMSO: Dimethyl sulfoxide; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA: Not applicable.

*: Activator of aryl hydrocarbon receptor and positive control for CYP1A2 induction, †: Activator of constitutive androstane receptor and positive control for CYP2B6 induction, #: Activator of pregnane X receptor and positive control for CYP3A4/5 induction.

Data are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations, mean of duplicate determinations, or value of single determination.

2.7.2.4.1.3.2 In vitro CYP 阻害作用

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description		301_08_3510_123/CYP inhibition					
CTD No.		5.3.2.2-9					
Test system		In vitro					
Material		Human liver microsomes					
Test substance		Roxadustat (for IC_{50}: 0 to 500 µmol/L, for Ki: 0 to 1000 µmol/L)					
Analyte		Probe metabolite					
Assay		LC-MS/MS					
Results							
CYP isozyme	**Marker reaction**	**Direct inhibition**				**Time-dependent inhibition**	
		Zero-minute pre-incubation				**30-minute pre-incubation**	
		IC_{50} (µmol/L)	**Maximum inhibition at 500 µmol/L (%)**	**K_i (µmol/L)**	**Type of inhibition**	**IC_{50} (µmol/L)**	**Maximum inhibition at 500 µmol/L (%)**
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	>500	45	ND	ND	340	87
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	300	54	340	Non-competitive	130	100
CYP2B6	Bupropion hydroxylation	230	90	110	Mixed	210	94
CYP2C8	Paclitaxel 6α-hydroxylation	27	98	16	Mixed	20	98
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	320	67	140	Mixed	340	65
CYP2C19	*S*-Mephenytoin 4′-hydroxylation	>500	32	ND	ND	>500	36
CYP2D6	Dextromethorphan *O*-demethylation	>500	NA	ND	ND	>500	NA
CYP2E1	Chlorzoxazone 6-hydroxylation	>500	NA	ND	ND	>500	NA
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>500	19	ND	ND	450	57
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation	>500	38	460	Non-competitive	350	82

CYP: cytochrome P450; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; K_i: inhibitory constant; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA: Not applicable; ND: Not determined.

Values were obtained using duplicate samples for each test article concentration.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description		1517-ME-0048/CYP inhibition					
CTD No.		5.3.2.2-10					
Test system		In vitro					
Material		Human liver microsomes					
Test substance		Roxadustat (0 to 1000 µmol/L)					
Analyte		Probe metabolite					
Assay		LC-MS/MS					
Results							
CYP isozyme	**Marker reaction**	**Direct inhibition**		**Time-dependent inhibition**		**Metabolism-dependent inhibition**	
		Zero-minute pre-incubation		**30-minutes preincubation without NADPH**		**30-minutes preincubation with NADPH**	
		IC_{50} (µmol/L)	**Maximum inhibition at 1000 µmol/L (%)**	**IC_{50} (µmol/L)**	**Maximum inhibition at 1000 µmol/L (%)**	**IC_{50} (µmol/L)**	**Maximum inhibition at 1000 µmol/L (%)**
CYP1A2	Phenacetin *O*-deethylation	370	97.8	280	100	280	100
CYP2A6	Coumarin 7-hydroxylation	340	100	280	100	270	100
CYP3A4/5	Midazolam 1´-hydroxylation	370	100	350	100	340	100

CYP: cytochrome P450; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometr; NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced).

Values were obtained using duplicate samples for each test article concentration.

2.7.2.4.1.3.3 In vitro UGT 阻害作用

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description		352013008/UGT inhibition	
CTD No.		5.3.2.2-12	
Test system		In vitro	
Material		Human liver microsomes	
Test substance		Roxadustat (0 to 300 µmol/L)	
Analyte		Probe metabolite	
Assay		LC-MS/MS	
Results			
UGT isozyme	**Marker reaction**	**Direct inhibition**	
		Zero-minute pre-incubation	
		IC_{50} (µmol/L)	**Inhibition at 300 µmol/L (%)**
UGT1A1	17β-Estradiol 3-glucuronidation	58	83
UGT1A3	Chenodeoxycholic acid 24-*O*-glucuronidation	230	58
UGT1A4	Trifluoperazine glucuronidation	31	100
UGT1A6	1-Naphthol glucuronidation	>300	NA
UGT1A9	Propofol glucuronidation	200	61
UGT2B7	Morphine 3-glucuronidation	140	67

IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; NA: Not applicable; UGT: Uridine diphosphate-glucuronosyltransferase.
Values were obtained using duplicate samples for each test article concentration.

2.7.2.4.1.4　その他のヒト生体試料を用いた試験

2.7.2.4.1.4.1　In vitro P-gp 阻害作用及び基質性

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	352013003/P-gp inhibition
CTD No.	5.3.2.3-2
Test system	In vitro
Material	Human MDR1 expressing and control LLC-PK1 cells
Test substance	Roxadustat (0 to 100 µmol/L)
Analyte	Radioacivity (^{3}H, ^{14}C)
Assay	LSC
Results	

Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Cell type**	**P_{app} value ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**P_{app} ratio***	**Net efflux ratio**	**IC_{50} (µmol/L)**
				Ap to Bl	**Bl to Ap**			
^{3}H-Digoxin (1 µmol/L)	Roxadustat	0	MDR1	0.604 ± 0.103	11.9 ± 2.6	19.7	11.6	> 100
			Control	1.12 ± 0.01	1.92 ± 0.15	1.7		
		1	MDR1	0.730 ± 0.174	11.7 ± 0.1	16.0	10.0	
			Control	1.17 ± 0.08	1.82 ± 0.23	1.6		
		3	MDR1	0.560 ± 0.107	11.6 ± 0.4	20.7	13.8	
			Control	1.30 ± 0.14	1.96 ± 0.16	1.5		
		10	MDR1	0.644 ± 0.108	12.7 ± 0.4	19.7	13.1	
			Control	1.23 ± 0.02	1.89 ± 0.20	1.5		
		30	MDR1	0.728 ± 0.429	13.3 ± 0.9	18.3	11.4	
			Control	1.17 ± 0.07	1.86 ± 0.28	1.6		
		100	MDR1	0.679 ± 0.103	15.4 ± 0.6	22.7	17.5	
			Control	1.80 ± 0.17	2.40 ± 0.15	1.3		
	Verapamil	30	MDR1	4.32 ± 0.74	6.44 ± 0.61	1.5	1.3	NA
			Control	2.22 ± 0.19	2.64 ± 0.29	1.2		
^{14}C-Mannitol† (10 µmol/L)	Roxadustat	0	MDR1	0.752 ± 0.130	0.868 ± 0.073	1.2	1.5	NA
			Control	1.02 ± 0.12	0.863 ± 0.083	0.8		
		100	MDR1	1.04 ± 0.15	0.575 ± 0.038	0.6	0.9	NA
			Control	0.796 ± 0.110	0.589 ± 0.036	0.7		

Ap: Apical; Bl: Basolateral; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LLC-PK1: Lewis lung carcinoma porcine kidney l; LSC: Liquid scintillation counter; MDR: Multidrug resistance; NA: Not applicable; Net efflux ratio; The ratio of the efflux ratios in MDR1 expressing cells to the efflux ratios in control cells; P_{app}: Apparent permeability coefficient; P-gp: P-glycoprotein.

*: P_{app} ratio = $P_{app,Bl\ to\ Ap}$ / $P_{app,Ap\ to\ Bl}$; †: Reference compound to examine paracellular permeability.

P_{app} values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	352016009/Follow-up P-gp inhibition							
CTD No.	5.3.2.3-3							
Test system	In vitro							
Material	Human MDR1 expressing and control LLC-PK1 cells							
Test substance	Roxadustat (0 to 360 µmol/L)							
Analyte	Radioacivity (^{3}H, ^{14}C)							
Assay	LSC							
Results								
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Cell type**	**P_{app} value ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**P_{app} ratio***	**Net efflux ratio**	**IC_{50} (µmol/L)**
				Ap to Bl	**Bl to Ap**			
^{3}H-Digoxin (1 µmol/L)	Roxadustat	0	MDR1	0.518 ± 0.098	11.9 ± 0.4	23.0	16.4	> 360
			Control	1.79 ± 0.09	2.57 ± 0.18	1.4		
		1	MDR1	0.391 ± 0.053	11.3 ± 0.5	28.9	16.1	
			Control	1.72 ± 0.07	3.17 ± 0.52	1.8		
		3	MDR1	0.466 ± 0.043	11.4 ± 0.5	24.5	14.4	
			Control	1.81 ± 0.17	3.01 ± 0.08	1.7		
		10	MDR1	0.437 ± 0.119	11.6 ± 0.2	26.5	15.6	
			Control	1.96 ± 0.28	3.35 ± 0.12	1.7		
		30	MDR1	0.390 ± 0.056	11.3 ± 0.7	29.0	15.3	
			Control	1.78 ± 0.23	3.43 ± 0.15	1.9		
		100	MDR1	0.635 ± 0.211	12.8 ± 0.6	20.2	10.6	
			Control	1.59 ± 0.29	3.01 ± 0.72	1.9		
		360	MDR1	0.781 ± 0.102	15.2 ± 1.2	19.5	17.7	
			Control	3.61 ± 0.15	4.00 ± 0.04	1.1		
	Verapamil	30	MDR1	2.67 ± 0.01	4.63 ± 0.29	1.7	1.5	NA
			Control	2.48 ± 0.24	2.77 ± 0.28	1.1		
^{14}C-Mannitol† (10 µmol/L)	Roxadustat	0	MDR1	1.74 ± 0.26	1.70 ± 0.26	1.0	1.0	NA
			Control	1.25 ± 0.11	1.20 ± 0.28	1.0		
		360	MDR1	2.23 ± 0.24	1.80 ± 0.35	0.8	0.7	NA
			Control	0.748 ± 0.077	0.861 ± 0.074	1.2		

Ap: Apical; Bl: Basolateral; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LLC-PK1: Lewis lung carcinoma porcine kidney l; LSC: Liquid scintillation counter; MDR: Multidrug resistance; NA: Not applicable; Net efflux ratio; The ratio of the efflux ratios in MDR1 expressing cells to the efflux ratios in control cells; P_{app}: Apparent permeability coefficient; P-gp: P-glycoprotein.

*: P_{app} ratio = $P_{app,Bl\ to\ Ap}$ / $P_{app,Ap\ to\ Bl.}$; †: Reference compound to examine paracellular permeability.

P_{app} values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	352013003/P-gp substrate						
CTD No.	5.3.2.3-2						
Test system	In vitro						
Material	Human MDR1 expressing and control LLC-PK1 cells						
Test substance	^{14}C-Roxadustat (1, 10 and 100 µmol/L)						
Analyte	Radioactivity (^{14}C, ^{3}H)						
Assay	LSC						
Results							
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Cell type**	**P_{app} value ($\times10^{-6}$ cm/s)**		**P_{app} ratio***	**Net efflux ratio**
				Ap to Bl	**Bl to Ap**		
^{14}C-Roxadustat	1	NA	MDR1	9.35 ± 0.53	19.4 ± 0.9	2.1	1.2
			Control	4.77 ± 0.38	8.18 ± 0.90	1.7	
		Verapamil (30 µmol/L)	MDR1	8.95 ± 0.31	18.7 ± 0.9	2.1	1.3
			Control	4.30 ± 0.36	7.01 ± 0.52	1.6	
	10	NA	MDR1	10.9 ± 0.5	17.1 ± 0.4	1.6	1.0
			Control	6.14 ± 0.44	9.97 ± 1.27	1.6	
		Verapamil (30 µmol/L)	MDR1	10.6 ± 0.3	17.0 ± 0.6	1.6	1.1
			Control	6.39 ± 0.27	9.71 ± 0.28	1.5	
	100	NA	MDR1	12.8 ± 0.3	16.5 ± 0.4	1.3	1.0
			Control	7.58 ± 0.22	9.63 ± 0.40	1.3	
		Verapamil (30 µmol/L)	MDR1	12.7 ± 0.5	15.6 ± 0.3	1.2	0.9
			Control	6.73 ± 0.27	9.42 ± 0.42	1.4	
^{3}H-Digoxin†	1	NA	MDR1	0.542 ± 0.099	13.1 ± 0.5	24.2	13.4
			Control	1.40 ± 0.10	2.55 ± 0.06	1.8	
^{14}C-Mannitol#	10	NA	MDR1	2.15 ± 0.38	2.04 ± 0.46	0.9	1.3
			Control	1.52 ± 0.08	1.05 ± 0.21	0.7	

Ap: Apical; Bl: Basolateral; LLC-PK1: Lewis lung carcinoma porcine kidney l; LSC: Liquid scintillation counter; MDR: Multidrug resistance; NA: Not applicable; Net efflux ratio; The ratio of the efflux ratios in MDR1 expressing cells to the efflux ratios in control cells; P_{app}: Apparent permeability coefficient; P-gp: P-glycoprotein.

*: P_{app} ratio = $P_{app,Bl\ to\ Ap}$ / $P_{app,Ap\ to\ Bl.}$; †: Positive control for MDR1-mediated transport; #: Reference compound to examine paracellular permeability.

P_{app} values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

2.7.2.4.1.4.2 その他のトランスポーター阻害作用及び基質性

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/BCRP inhibition							
CTD No.	5.3.2.3-4							
Test system	In vitro							
Material	Human BCRP expressing and control MDCKII cells							
Test substance	Roxadustat (0 to 100 µmol/L)							
Analyte	Prazosin							
Assay	LC-MS/MS							
Results								
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Cell type**	**P_{app} value ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**P_{app} ratio***	**Net efflux ratio**	**IC_{50} (µmol/L)**
				Ap to Bl	**Bl to Ap**			
Prazosin (1 µmol/L)	Roxadustat	0	BCRP	5.64 ± 3.24	41.9 ± 7.8	7.42	5.65	3.05
			Control	15.9 ± 8.2	20.9 ± 4.2	1.31		
		0.3	BCRP	8.66 ± 1.16	56.9 ± 10.4	6.57	3.44	
			Control	19.2 ± 2.2	36.7 ± 2.5	1.91		
		1	BCRP	6.16 ± 2.87	47.0 ± 6.8	7.62	4.39	
			Control	18.8 ± 0.6	32.7 ± 5.9	1.74		
		3	BCRP	6.03 ± 1.94	46.5 ± 17.6	7.71	3.63	
			Control	14.6 ± 1.5	31.1 ± 0.9	2.13		
		10	BCRP	14.8 ± 1.7	47.3 ± 7.7	3.20	1.57	
			Control	17.7 ± 1.2	36.2 ± 7.7	2.04		
		30	BCRP	13.7 ± 4.6	32.7 ± 6.3	2.39	1.38	
			Control	23.4 ± 2.6	40.4 ± 0.9	1.73		
		100	BCRP	13.0 ± 9.0	24.6 ± 1.8	1.90	1.11	
			Control	16.1 ± 3.0	27.6 ± 8.5	1.72		
	Ko143	1	BCRP	28.1 ± 5.0	29.0 ± 3.1	1.03	0.850	NA
			Control	19.9 ± 6.9	24.0 ± 4.3	1.21		
	Ritonavir	50	BCRP	28.0 ± 1.4	43.6 ± 3.3	1.56	1.49	NA
			Control	24.5 ± 2.1	25.6 ± 4.6	1.04		

Ap: Apical; BCRP: Breast cancer resistance protein; Bl: Basolateral; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; MDCKII; Madin-Darby canine kidney II; NA: Not applicable; Net efflux ratio: The ratio of the efflux ratios in BCRP expressing cells to the efflux ratios in control cells; P_{app}: Apparent permeability coefficient.

*: P_{app} ratio = $P_{app,Bl\ to\ Ap}$ / $P_{app,Ap\ to\ Bl}$.

P_{app} values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/BCRP substrate							
CTD No.	5.3.2.3-4							
Test system	In vitro							
Material	Human BCRP expressing and control MDCKII cells							
Test substance	^{14}C-Roxadustat (0.1 to 100 µmol/L)							
Analyte	Radioactivity (^{14}C) or Prazosin							
Assay	LSC or LC-MS/MS							
Results								
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Cell type**	**P_{app} value ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**P_{app} ratio***	**Net efflux ratio**	**K_m (µmol/L)**
				Ap to Bl	Bl to Ap			
^{14}C-Roxadustat	0.1	NA	BCRP	NA	44.8 ± 22.9	NA	NA	18.1
	0.3			NA	34.6 ± 2.8	NA		
	1			1.68 ± 0.99	27.5 ± 8.4	16.3		
	3			2.93 ± 1.04	26.1 ± 3.8	8.9		
	10			1.65 ± 1.00	34.8 ± 18.6	21.1		
	25			2.82 ± 1.21	24.3 ± 11.4	8.6		
	50			5.44 ± 1.75	11.0 (n=2)	2.0		
	100			14.1 ± 3.8	17.8 ± 4.5	1.3		
	1	NA	BCRP	2.01 ± 0.13	42.2 ± 1.9	21.0	36.4	NA
			Control	20.0 ± 1.5	11.5 ± 0.8	0.578		
		Ko143 (1 µmol/L)	BCRP	18.4 ± 5.4	12.1 ± 1.6	0.659	0.993	
			Control	16.5 ± 1.5	11.0 ± 3.5	0.663		
Prazosin†	1	NA	BCRP	6.50 ± 1.22	58.1 ± 6.1	8.94	5.61	NA
			Control	16.5 ± 2.9	26.2 ± 9.4	1.59		
		Ko143 (1 µmol/L)	BCRP	25.0 ± 5.8	32.9 ± 2.8	1.32	0.643	
			Control	17.3 ± 1.8	35.4 ± 3.9	2.05		

Ap: Apical; BCRP: Breast cancer resistance protein; Bl: Basolateral; K_m: Michaelis constant; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; LSC: Liquid scintillation counter; MDCKII; Madin-Darby canine kidney II; NA: Not applicable; Net efflux ratio: The ratio of the efflux ratios in BCRP expressing cells to the efflux ratios in control cells; P_{app}: Apparent permeability coefficient.

*: P_{app} ratio = $P_{app,Bl\ to\ Ap}$ / $P_{app,Ap\ to\ Bl}$; †: Positive control for BCRP-mediated transport.

P_{app} values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations or mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/BSEP inhibition						
CTD No.	5.3.2.3-4						
Test system	In vitro						
Material	Human BSEP expressing vesicles						
Test substance	Roxadustat (0 to 300 µmol/L)						
Analyte	Radioactivity (^{3}H)						
Assay	LSC						
Results							
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Uptake (pmol/mg protein)**			**+ATP/−ATP ratio**	**IC_{50} (µmol/L)**
			+ATP	**−ATP**	**ATP-dependent**		
^{3}H-Taurocholic acid (0.4 µmol/L)	Roxadustat	0	39.3	4.10	35.2	9.58	86.7
		1	39.6	3.49	36.2	11.4	
		3	37.3	2.65	34.6	14.1	
		10	34.8	2.45	32.4	14.2	
		30	30.3	2.08	28.2	14.6	
		75	21.7	1.71	20.0	12.7	
		150	12.9	1.77	11.1	7.28	
		300	4.64	1.70	2.94	2.74	
	Cyclosporine	20	2.77	2.69	0.0860	1.03	NA
	Glyburide	100	2.37	1.71	0.664	1.39	NA

ATP: Adenosine triphosphate; BSEP: Bile salt export pump; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable.

Uptake values are expressed as mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/BSEP substrate							
CTD No.	5.3.2.3-4							
Test system	In vitro							
Material	Human BSEP expressing and control vesicles							
Test substance	^{14}C-Roxadustat (1 and 10 µmol/L)							
Analyte	Radioactivity (^{14}C, ^{3}H)							
Assay	LSC							
Results								
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Time (min)**	**Vesicle type**	**Uptake (pmol/mg protein)**			**+ATP/−ATP ratio**
					+ATP	**−ATP**	**ATP-dependent**	
^{14}C-Roxadustat	1	NA	1	BSEP	75.6 ± 4.2	69.3 ± 3.9	6.29	1.09
				Control	70.7 ± 4.7	78.5 ± 5.9	−7.78	0.901
			5	BSEP	57.3 ± 7.3	60.5 ± 5.7	−3.20	0.947
				Control	46.7 ± 4.2	57.7 ± 7.6	−10.9	0.811
	10	NA	1	BSEP	652 ± 57	636 ± 25	16.9	1.03
				Control	567 ± 58	726 ± 28	−159	0.781
			5	BSEP	433 ± 25	501 ± 27	−68.3	0.864
				Control	386 ± 34	456 ± 17	−69.5	0.848
^{3}H-Taurocholic acid *	0.4	NA	5	BSEP	3.79 ± 0.10	0.400 ± 0.017	3.39	9.46
				Control	0.446 ± 0.017	0.408 ± 0.030	0.0383	1.09
		Cyclosporin (20 µmol/L)		BSEP	0.539 ± 0.025	0.308 ± 0.028	0.231	1.75
				Control	0.358 ± 0.026	0.312 ± 0.023	0.0464	1.15

ATP: Adenosine triphosphate; BSEP: Bile salt export pump; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable.

*: Positive control for BSEP-mediated transport.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/MRP2 substrate							
CTD No.	5.3.2.3-4							
Test system	In vitro							
Material	Human MRP2 expressing vesicles							
Test substance	^{14}C-Roxadustat (1 µmol/L)							
Analyte	Radioactivity (^{14}C, ^{3}H)							
Assay	LSC							
Results								
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Time (min)**	**Vesicle type**	**Uptake (pmol/mg protein)**			**+ATP/−ATP ratio**
					+ATP	**−ATP**	**ATP-dependent**	
^{14}C-Roxadustat	1	NA	1	MRP2	72.7 ± 9.2	79.5 ± 7.8	−6.86	0.914
			3		75.7 ± 2.6	84.4 ± 8.8	−8.74	0.896
			5		59.0 ± 6.2	55.2 ± 10.6	3.82	1.07
			10		48.6 ± 5.4	44.4 ± 5.6	4.21	1.09
			20		16.8 ± 3.7	15.7 ± 3.6	1.05	1.07
		Benzbromarone (100 µmol/L)	3		89.1 ± 10.3	85.3 ± 13.4	3.82	1.04
^{3}H-Estradiol glucuronide *	50	NA	5		4910 ± 290	163 ± 16	4750	30.1
		Benzbromarone (100 µmol/L)			325 ± 52	263 ± 23	62.1	1.24

ATP: Adenosine triphosphate; LSC: Liquid scintillation counter; MRP: Multidrug resistance protein; NA: Not applicable.

*: Positive control for MRP2-mediated transport.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OATP1B1 inhibition					
CTD No.	5.3.2.3-4					
Test system	In vitro					
Material	Human OATP1B1 expressing and control HEK293 cells					
Test substance	Roxadustat (0 to 100 µmol/L)					
Analyte	Radioactivity (^{3}H)					
Assay	LSC					
Results						
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**IC_{50} (µmol/L)**
			OATP1B1	**Control**		
^{3}H-Estradiol glucuronide (50 nmol/L)	Roxadustat	0	2.66 ± 0.12	0.0401 ± 0.0159	1.31	2.59
		0.1	2.48 ± 0.08	0.121 ± 0.046	1.18	
		0.3	2.39 ± 0.17	0.0608 (n=2)	1.17	
		1	1.78 ± 0.09	0.0680 ± 0.0323	0.855	
		3	1.28 ± 0.07	0.103 (n=2)	0.588	
		10	0.704 ± 0.025	0.0751 ± 0.0216	0.314	
		30	0.312 ± 0.029	0.158 (n=2)	0.0766	
		100	0.134 ± 0.017	0.0460 ± 0.0142	0.0440	
	Rifampin	10	0.305 ± 0.043	0.0764 ± 0.0181	0.114	NA
	Cyclosporine	1	0.293 ± 0.041	0.0934 ± 0.0454	0.100	NA

HEK: Human embryonic kidney; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; OATP: Organic anion transporting polypeptide.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations or mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OATP1B3 inhibition					
CTD No.	5.3.2.3-4					
Test system	In vitro					
Material	Human OATP1B3 expressing and control HEK293 cells					
Test substance	Roxadustat (0 to 200 µmol/L)					
Analyte	Radioactivity (^{3}H)					
Assay	LSC					
Results						
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**IC_{50} (µmol/L)**
			OATP1B3	**Control**		
^{3}H-Estradiol glucuronide (50 nmol/L)	Roxadustat	0	0.656 ± 0.030	0.0404 ± 0.0160	0.308	61.1
		0.3	0.627 ± 0.016	0.0608 (n=2)	0.283	
		1	0.641 ± 0.056	0.0680 ± 0.0323	0.287	
		3	0.659 ± 0.030	0.103 (n=2)	0.278	
		10	0.788 ± 0.011	0.0751 ± 0.0216	0.357	
		30	0.594 ± 0.025	0.158 (n=2)	0.218	
		100	0.185 ± 0.017	0.0460 ± 0.0142	0.0696	
		200	0.121 (n=1)	NA	NA	
	Rifampin	10	0.0988 ± 0.0225	0.0764 ± 0.0181	0.0112	NA
	Cyclosporine	1	0.109 (n=2)	0.0934 ± 0.0454	0.00761	NA

HEK: Human embryonic kidney; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; OATP: Organic anion transporting polypeptide.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations, mean of duplicate determinations, or value of single determination.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OCT1 inhibition					
CTD No.	5.3.2.3-4					
Test system	In vitro					
Material	Human OCT1 expressing and control HEK293 cells					
Test substance	Roxadustat (0 to 200 µmol/L)					
Analyte	Radioactivity (^{14}C)					
Assay	LSC					
Results						
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**IC_{50} (µmol/L)**
			OCT1	**Control**		
^{14}C-Tetraethylammonium bromide (5 µmol/L)	Roxadustat	0	329 ± 47	13.3 ± 3.0	21.0	>100
		0.3	299 ± 23	10.8 ± 4.8	19.2	
		1	324 ± 42	13.1 ± 3.3	20.7	
		3	316 ± 52	8.93 ± 2.31	20.5	
		10	421 ± 42	14.4 ± 5.0	27.1	
		30	378 ± 51	11.2 ± 0.4	24.4	
		100	233 ± 14	13.3 ± 2.0	14.7	
		200	NA	14.3 ± 2.5	NA	
	Quinidine	100	60.1 ± 4.7	6.57 ± 3.43	3.57	NA
	Verapamil	10	34.3 ± 3.8	14.0 ± 0.8	1.35	NA

HEK: Human embryonic kidney; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; OCT: Organic cation transporter.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OCT2 inhibition					
CTD No.	5.3.2.3-4					
Test system	In vitro					
Material	Human OCT2 expressing and control HEK293 cells					
Test substance	Roxadustat (0 to 300 µmol/L)					
Analyte	Radioactivity (^{14}C)					
Assay	LSC					
Results						
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**IC_{50} (µmol/L)**
			OCT2	**Control**		
^{14}C-Metformin (10 µmol/L)	Roxadustat	0	330 ± 88	7.42 ± 1.94	161	>300
		30	303 ± 79	7.20 ± 1.25	148	
		300	352 ± 11	7.12 ± 1.09	172	
	Quinidine	300	16.5 ± 2.3	2.34 ± 0.14	7.1	NA

HEK: Human embryonic kidney; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; OCT: Organic cation transporter.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OAT1 inhibition					
CTD No.	5.3.2.3-4					
Test system	In vitro					
Material	Human OAT1 expressing and control HEK293 cells					
Test substance	Roxadustat (0 to 200 µmol/L)					
Analyte	Radioactivity (^{3}H)					
Assay	LSC					
Results						
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**IC_{50} (µmol/L)**
			OAT1	**Control**		
^{3}H-p-Aminohippurate (1 µmol/L)	Roxadustat	0	21.1 ± 2.8	0.490 ± 0.125	20.7	20.4
		0.3	24.9 ± 6.5	0.799 ± 0.104	24.1	
		1	23.2 ± 5.0	0.473 ± 0.097	22.8	
		3	21.4 (n=2)	0.616 ± 0.265	20.8	
		10	18.6 ± 1.6	0.577 ± 0.155	18.1	
		30	8.65 ± 1.76	0.793 (n=2)	7.85	
		100	2.25 ± 0.66	0.653 ± 0.121	1.60	
		200	1.00 ± 0.25	1.00 (n=1)	−0.0000256	
	Probenecid	100	1.81 ± 0.48	1.79 ± 0.18	0.0209	NA
	Novobiocin	300	2.61 ± 0.81	1.70 ± 0.35	0.903	NA

HEK: Human embryonic kidney; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; OAT: Organic anion transporter.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations, mean of duplicate determinations, or value of single determination.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OAT3 inhibition					
CTD No.	5.3.2.3-4					
Test system	In vitro					
Material	Human OAT3 expressing and control HEK293 cells					
Test substance	Roxadustat (0 to 200 µmol/L)					
Analyte	Radioactivity (^{3}H)					
Assay	LSC					
Results						
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**IC_{50} (µmol/L)**
			OAT3	**Control**		
^{3}H-Estrone sulfate (1 µmol/L)	Roxadustat	0	0.865 ± 0.096	0.0853 ± 0.0272	0.390	15.0
		0.3	0.835 ± 0.180	0.102 ± 0.015	0.367	
		1	0.798 ± 0.099	0.155 ± 0.076	0.321	
		3	0.610 ± 0.096	0.174 ± 0.134	0.218	
		10	0.600 ± 0.085	0.0544 ± 0.0318	0.273	
		30	0.261 ± 0.054	0.0378 ± 0.0088	0.111	
		100	0.134 ± 0.048	0.0956 ± 0.0212	0.0191	
		200	0.174 (n=2)	0.0800 ± 0.0232	0.0469	
	Probenecid	100	0.156 ± 0.013	0.133 ± 0.023	0.0116	NA
	Ibuprofen	100	0.224 ± 0.011	0.0733 ± 0.0105	0.0755	NA

HEK: Human embryonic kidney; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; OAT: Organic anion transporter.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations or mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OATP1B1 substrate						
CTD No.	5.3.2.3-4						
Test system	In vitro						
Material	Human OATP1B1 expressing and control HEK293 cells						
Test substance	^{14}C-Roxadustat (0.1 to 200 µmol/L)						
Analyte	Radioactivity (^{14}C, ^{3}H)						
Assay	LSC						
Results							
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Time (min)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**K_m (µmol/L)**
				OATP1B1	**Control**		
^{14}C-Roxadustat	0.1	NA	3	3.13 (n=2)	0.956 ± 0.462	0.725	49.4
	0.3			NC	3.70 (n=2)	NC	
	1			70.0 (n=2)	18.1 ± 11.0	17.3	
	3			210 ± 26	106 (n=2)	34.5	
	10			477 ± 60	123 ± 28	118	
	30			1340 (n=2)	559 ± 85	261	
	100			4090 ± 540	1840 ± 220	749	
	200			8480 ± 1170	4450 ± 480	1340	
	1	Rifampin (10 µmol/L)		28.9 ± 4.6	9.27 ± 6.75	6.54	NA
^{3}H-Estradiol glucuronide*	0.050	NA	2	4.74 ± 0.10	0.0592 (n=2)	2.34	NA
		Rifampin (10 µmol/L)		0.385 ± 0.055	0.0790 ± 0.0161	0.153	

HEK: Human embryonic kidney; K_m: Michaelis constant; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; NC: Not calculated; OATP: Organic anion transporting polypeptide.

*: Positive control for OATP1B1-mediated transport.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations or mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OATP1B3 substrate						
CTD No.	5.3.2.3-4						
Test system	In vitro						
Material	Human OATP1B3 expressing and control HEK293 cells						
Test substance	^{14}C-Roxadustat (0.1 to 200 µmol/L)						
Analyte	Radioactivity (^{14}C, ^{3}H)						
Assay	LSC						
Results							
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Time (min)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**K_m (µmol/L)**
				OATP1B3	**Control**		
^{14}C-Roxadustat	0.1	NA	3	1.54 (n=2)	0.956 ± 0.462	0.195	NA
	0.3			4.62 ± 3.00	3.70 (n=2)	0.307	
	1			24.4 ± 0.9	18.1 ± 11.0	2.10	
	3			94.1 ± 20.1	106 (n=2)	−4.11	
	10			186 ± 37	123 ± 28	21.1	
	30			648 ± 65	559 ± 85	29.6	
	100			1990 ± 270	1840 ± 220	49.3	
	200			3980 ± 560	4450 ± 480	−158	
	1	Rifampin (10 µmol/L)		8.86 ± 4.63	9.27 ± 6.75	−0.137	NA
^{3}H-Estradiol glucuronide*	0.050	NA	2	0.700 ± 0.046	0.0592 (n=2)	0.320	NA
		Rifampin (10 µmol/L)		0.104 ± 0.034	0.0790 ± 0.0161	0.0124	

HEK: Human embryonic kidney; K_m: Michaelis constant; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; OATP: Organic anion transporting polypeptide.

*: Positive control for OATP1B3-mediated transport.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations or mean of duplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OCT1 substrate				
CTD No.	5.3.2.3-4				
Test system	In vitro				
Material	Human OCT1 expressing and control HEK293 cells				
Test substance	^{14}C-Roxadustat (1 and 10 µmol/L)				
Analyte	Radioactivity (^{14}C)				
Assay	LSC				
Results					
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Time (min)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Uptake ratio**
			OCT1	**Control**	
^{14}C-Roxadustat	1	1	23.2 ± 5.3	32.9 ± 4.7	0.705
		5	50.6 ± 0.4	42.7 ± 2.1	1.18
	10	1	399 ± 50	372 ± 55	1.07
		5	1000 ± 60	889 ±16	1.13

HEK: Human embryonic kidney; LSC: Liquid scintillation counter; OCT: Organic cation transporter.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OCT2 substrate				
CTD No.	5.3.2.3-4				
Test system	In vitro				
Material	Human OCT2 expressing and control HEK293 cells				
Test substance	^{14}C-Roxadustat (1 and 10 µmol/L)				
Analyte	Radioactivity (^{14}C)				
Assay	LSC				
Results					
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Time (min)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Uptake ratio**
			OCT2	**Control**	
^{14}C-Roxadustat	1	1	25.5 ± 7.5	45.3 ± 6.4	0.562
		5	43.5 ± 11.2	58.9 ± 2.9	0.738
	10	1	288 ± 17	453 ± 67	0.635
		5	666 ± 80	1080 ± 20	0.615

HEK: Human embryonic kidney; LSC: Liquid scintillation counter; OCT: Organic cation transporter.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OAT1 substrate						
CTD No.	5.3.2.3-4						
Test system	In vitro						
Material	Human OAT1 expressing and control HEK293 cells						
Test substance	^{14}C-Roxadustat (0.1 to 200 µmol/L)						
Analyte	Radioactivity (^{14}C, ^{3}H)						
Assay	LSC						
Results							
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Time (min)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**K_m (µmol/L)**
				OAT1	**Control**		
^{14}C-Roxadustat	0.1	NA	3	2.91 (n=1)	3.15 (n=2)	−0.0806	4.7
	0.3			3.33 (n=2)	5.47 ± 3.30	−0.714	
	1			21.7 ± 12.9	5.19 ± 1.53	5.51	
	13			392 ± 101	169 ± 31	74.3	
	30			714 ± 143	524 ± 128	63.4	
	100			2000 ± 350	1910 ± 420	29.8	
	200			3940 ± 440	3840 ± 660	32.9	
	1	Probenecid (100 µmol/L)		15.3 ± 4.8	10.3 (n=2)	1.65	NA
^{3}H-p-Aminohippurate*	1	NA	1	10.5 ± 0.8	0.475 ± 0.196	10.05	NA
		Probenecid (100 µmol/L)		2.37 ± 0.25	0.377 (n=2)	1.99	

HEK: Human embryonic kidney; K_m: Michaelis constant; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; OAT: Organic anion transporter.

*: Positive control for OAT1-mediated transport.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations, mean of duplicate determinations, or value of single determination.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/OAT3 substrate						
CTD No.	5.3.2.3-4						
Test system	In vitro						
Material	Human OAT3 expressing and control HEK293 cells						
Test substance	^{14}C-Roxadustat (0.1 to 200 µmol/L)						
Analyte	Radioactivity (^{14}C, ^{3}H)						
Assay	LSC						
Results							
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Time (min)**	**Uptake (pmol/mg protein)**		**Transporter specific uptake rate (pmol/mg/min)**	**K_m (µmol/L)**
				OAT3	**Control**		
^{14}C-Roxadustat	0.1	NA	3	1.51 ± 1.11	1.64 ± 0.74	−0.0439	4.1
	0.3			6.42 ± 1.84	1.87 (n=2)	1.51	
	1			20.9 ± 9.2	6.89 ± 0.54	4.66	
	13			211 ± 35	157 ± 15	18.0	
	30			638 ± 50	388 ± 77	83.2	
	100			2020 ± 160	1430 ± 190	194	
	200			4360 ± 660	3030 ± 170	443	
	1	Probenecid (100 µmol/L)		15.3 ± 0.7	8.68 (n=1)	2.21	NA
^{3}H-Estrone sulfate*	1	NA	2	1.36 ± 0.20	0.0371 ± 0.0061	0.66	NA
		Probenecid (100 µmol/L)		0.226 ± 0.041	NC (BLQ)	NC	

BLQ: below limit of quantification; HEK: Human embryonic kidney; K_m: Michaelis constant; LSC: Liquid scintillation counter; NA: Not applicable; NC: Not calculated; OAT: Organic anion transporter.

*: Positive control for OAT3-mediated transport.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations, mean of duplicate determinations, or value of single determination.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/MATE1 inhibition					
CTD No.	5.3.2.3-4					
Test system	In vitro					
Material	Human MATE1 expressing and control HEK293 cells					
Test substance	Roxadustat (0 to 300 µmol/L)					
Analyte	Radioactivity (^{14}C)					
Assay	LSC					
Results						
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Cleared volume (µL/mg protein)**		**% of control**	**IC_{50} (µmol/L)**
			MATE1	**Control**		
^{14}C-Metformin (10 µmol/L)	Roxadustat	0	25.2 ± 1.7	0.860 ± 0.082	100.0	>300
		30	22.8 ± 2.4	0.786 ± 0.052	90.4	
		300	26.6 ± 0.9	0.751 ± 0.095	106.2	
	Cimetidine	10	3.18 ± 0.17	0.436 ± 0.019	11.3	NA

HEK: Human embryonic kidney; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; MATE: Multidrug and toxin extrusion protein; NA: Not applicable.
Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/MATE2K inhibition				
CTD No.	5.3.2.3-4				
Test system	In vitro				
Material	Human MATE2K expressing and control HEK293 cells				
Test substance	Roxadustat (0 to 200 µmol/L)				
Analyte	Radioactivity (^{14}C)				
Assay	LSC				
Results					
Substrate	**Compound**	**Concentration (µmol/L)**	**Cleared volume (µL/mg protein)**		**% of control**	**IC_{50} (µmol/L)**
			MATE2K	**Control**		
^{14}C-Metformin (10 µmol/L)	Roxadustat	0	6.00 ± 0.62	1.23 ± 0.22	100.0	>200
		1	6.38 ± 1.12	1.00 ± 0.07	112.8	
		3	6.29 ± 0.71	0.769 ± 0.095	115.7	
		10	5.93 ± 0.18	0.811 ± 0.244	107.3	
		30	7.27 ± 1.06	0.888 ± 0.175	133.8	
		50	6.97 ± 1.34	1.52 ± 0.13	114.3	
		100	4.78 ± 0.60	0.964 ± 0.033	80.0	
		200	5.27 ± 0.84	0.795 ± 0.046	93.8	
	Cimetidine	100	1.59 ± 0.31	0.737 ± 0.290	17.9	NA
	Pyrimethamine	0.3	1.42 ± 0.34	0.502 ± 0.060	19.2	NA

HEK: Human embryonic kidney; IC_{50}: Half maximal inhibitory concentration; LSC: Liquid scintillation counter; MATE: Multidrug and toxin extrusion protein; NA: Not applicable.
Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	3520-13-010/MATE1 substrate				
CTD No.	5.3.2.3-4				
Test system	In vitro				
Material	Human MATE1 expressing and control HEK293 cells				
Test substance	^{14}C-Roxadustat (1 µmol/L)				
Analyte	Radioactivity (^{14}C)				
Assay	LSC				
Results					
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**Inhibitor**	**Time (min)**	**Cleared volume (µL/mg protein)**	
				MATE1	**Control**
^{14}C-Roxadustat	1	NA	1	13.9 ± 4.9	13.4 ± 3.6
			3	15.5 ± 3.5	10.6 ± 1.2
			5	18.8 ± 2.5	16.0 ± 1.4
			10	20.7 ± 2.9	16.4 ± 1.8
			20	21.0 ± 0.1	20.0 ± 4.0
		Cimetidine (10 µmol/L)	1	11.4 ± 1.9	8.29 ± 1.26
^{14}C-Metformin*	10	NA	5	25.4 ± 1.9	0.951 ± 0.075
		Cimetidine (10 µmol/L)		3.74 ± 0.46	0.505 ± 0.138

HEK: Human embryonic kidney; LSC: Liquid scintillation counter; MATE: Multidrug and toxin extrusion protein; NA: Not applicable.

*: Positive control for MATE1-mediated transport.

Uptake values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

表続き

被験物質：ロキサデュスタット

Study No./Description	301_10_3010_144/Caco-2 permeability (preliminary)					
CTD No.	5.3.2.3-1					
Test system	In vitro					
Material	Caco-2 cells					
Test substance	Roxadustat (10 µmol/L)					
Analyte	Probe substrate					
Assay	LC-MS/MS					
Results						
Substrate	**Concentration (µmol/L)**	**P_{app} value ($\times 10^{-6}$ cm/s)**		**P_{app} ratio†**	**Absorption potential**	**Significant efflux**
		Ap to Bl	**Bl to Ap**			
Roxadustat	10	[redacted]				
[redacted]	10					
	10					
	10					

Ap: Apical; Bl: Basolateral; Caco: Human epithelial colorectal adenocarcinoma; LC-MS/MS: Liquid chromatography with tandem mass spectrometry; P_{app}: Apparent permeability coefficient.

†: P_{app} ratio = $P_{app,Bl\ to\ Ap}$ / $P_{app,Ap\ to\ Bl.}$

P_{app} values are expressed as mean ± standard deviation of triplicate determinations.

2.7.2.4.2 臨床薬物動態試験の要約

2.7.2.4.2.1 健康被験者を対象とした薬物動態試験

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg/kg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	$AUC_{inf/tau}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)
FGCL-SM4592-016 US	Single- and multiple-dose PK	Part 1: Open-label, single-arm, sequential-group, dose-escalating design 0.3, 1.0, 2.0, or 4.0 mg/kg sd oral	Healthy subjects 20 (20/0) 31.4 y (19-47 y)	0.3	Day 1 (5)	1180 (11.6)	2.00 (1.00-3.00)	7714 (16.49)	11.8 (31.1)	0.0397 (15.7)
				1.0	Day 1 (5)	4600 (12.5)	1.00 (0.99-1.01)	26550 (17.04)	12.3 (28.4)	0.0385 (16.0)
				2.0	Day 1 (5)	11300 (17.5)	2.00 (2.00-3.01)	79610 (26.09)	14.3 (38.5)	0.0269 (32.4)
				4.0	Day 1 (5)	25700 (25.2)	3.00 (2.00-3.01)	219400 (44.52)	12.4 (36.5)	0.0212 (41.0)
		Part 2: Randomized, single-blind, 2-arm, sequential group, dose-escalating design 1.5, 2.25, 3.0, 3.75 mg/kg or placebo QW 0.75, 1.125, 1.5, 1.875, 2.25, 3.0, 3.75 mg/kg or placebo BIW 2.0, 3.0, 3.75 mg/kg or placebo TIW oral	Healthy subjects 36 (36/0) 27.2 y (19-48 y)	1.5 QW	Day 1 (6)	6290 (21.6)	3.00 (1.00-4.00)	47657.8 (21.5279)	11.7 (25.7)	0.0328 (22.7)
					Day 22 (5)	7720 (12.0)	2.99 (1.01-3.00)	54673 (14.787)	8.81 (13.5)	-
				2.25 QW	Day 1 (6)	14200 (17.0)	2.00 (1.01-2.04)	104826 (9.39809)	11.6 (42.2)	0.0216 (8.59)
					Day 22 (6)	14300 14.2)	2.00 (1.02-3.00)	104740 (14.665)	10.2 (25.7)	-
				3.0 QW	Day 1 (6)	16600 (12.5)	2.50 (1.02-3.00)	126272 (18.1801)	9.91 (20.6)	0.0244 (18.3)
					Day 22 (5)	17000 (12.1)	2.01 (2.00-3.01)	126310 (18.996)	9.64 (19.6)	-
				3.75 QW	Day 1 (6)	24200 (12.0)	2.99 (1.01-4.00)	194474 (24.0450)	10.5 (26.2)	0.0202 (23.4)
					Day 22 (4)	22500 (16.9)	3.00 (0.998-3.01)	184650 (30.893)	9.91 (16.4)	-
			Healthy subjects 63 (63/0) 30.9 y (19-55 y)	0.75 BIW	Day 1 (6)	2890 (29.0)	2.50 (0.998-4.00)	21932.1 (34.5168)	10.8 (18.3)	0.0371 (27.8)
					Day 25 (6)	2990 (27.8)	2.00 (0.974-3.00)	24938.3 (37.6614)	10.5 (28.4)	-
				1.125 BIW	Day 1 (6)	6430 (28.4)	2.50 (1.02-4.00)	42169.0 (32.1293)	11.5 (21.2)	0.287 (27.4)
					Day 25 (6)	5780 (20.2)	1.51 (1.01-3.00)	46862.1 (33.5791)	10.3 (12.8)	-
				1.5 BIW	Day 1 (6)	8140 (9.36)	1.51 (0.997-3.00)	52925.4 (14.1162)	10.4 (49.6)	0.0288 (14.6)

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg/kg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	$AUC_{inf/tau}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)
					Day 25 (6)	7450 (17.7)	2.99 (0.993-3.01)	55038.4 (19.6946)	10.9 (42.3)	-
				1.875 BIW	Day 1 (6)	10600 (18.0)	2.00 (1.00-2.00)	71784.0 (7.69604)	8.19 (13.1)	0.0262 (7.22)
					Day 25 (5)	10600 (30.8)	2.99 (1.01-3.01)	76399.1 (23.6114)	7.90 (10.4)	-
				2.25 BIW	Day 1 (6)	13300 (25.8)	1.99 (0.998-3.00)	88778.2 (25.0215)	11.6 (9.63)	0.0269 (27.4)
					Day 25 (6)	13900 (30.3)	2.50 (1.99-4.00)	132228 (77.8222)	9.91 (14.2)	-
				3.0 BIW	Day 1 (6)	15500 (29.7)	2.50 (1.02-3.00)	97078.3 (15.5508)	9.28 (18.6)	0.0315 (13.9)
					Day 25 (6)	18600 (16.7)	2.00 (1.01-2.98)	110580 (17.2690)	9.97 (17.0)	-
				3.75 BIW	Day 1 (6)	22500 (33.5)	3.00 (2.00-3.08)	171874 (29.8247)	11.4 (27.1)	0.0233 (27.3)
					Day 25 (6)	20100 (24.1)	2.50 (2.00-4.00)	181865 (28.4409)	10.7 (10.2)	-
			Healthy subjects 26 (26/0) 29.3 y (18-55 y)	2.0 TIW	Day 1 (6)	12200 (31.2)	2.50 (0.994-4.00)	105810 (27.8966)	9.53 (23.8)	0.0202 (32.0)
					Day 26 (6)	10900 (22.2)	2.51 (1.02-4.01)	94881.2 (28.2838)	9.82 11.7)	-
				3.0 TIW	Day 1 (6)	15700 (21.6)	3.00 (1.00-4.02)	110343 (29.3104)	7.65 (10.3)	0.0288 (25.5)
					Day 26 (6)	14700 (19.0)	3.00 (2.02-3.99)	117815 (31.4527)	8.30 (25.2)	-
				3.75 TIW	Day 1 (5)	22700 (23.1)	2.00 (0.999-3.01)	156661 (4.80922)	7.21 (21.0)	0.0240 (4.81)
					Day 26 (5)	22500 (15.5)	2.00 (0.999-3.00)	176228 (14.9423)	12.7 (47.1)	-

a Median (range)

sd = single dose

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
					C_{max} (ng/mL or ng eq./mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL or ng eq.·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
FGCL-4592-058 US	Mass balance and metabolic profile	Open label 200 mg ^{14}C-labeled sd oral	Healthy subjects 6 (6/0) 31.5 y (20-47 y)	Plasma roxadustat	16000 (37.0)	2.00 (1.50 – 6.00)	108706 (30.5)	17.8 (32.6)	2.01 (27.8)
				Plasma Total Radioactivity	19752 (35.3)	2.00 (1.51 – 6.00)	146254 (29.7)	12.7 (59.5)	1.49 (30.8)
				Whole Blood Total Radioactivity	9943.2 (33.6)	2.02 (1.51 - 6.02)	74905.0 (27.2)	12.8 (61.5)	2.90 (30.5)

a Median (range)

sd = single dose

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
FGCL-4592-043 China	Single-dose PK	Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation study 40, 100, 160, 200 mg sd oral	Healthy subjects 40 (30/10) - y (20-38 y)	40	(8)	3670 (18.6)	2.5 (2-4)	27.5 (18.4)	9.13 (26)	1.5 (20.2)
				100	(8)	8110 (20.4)	2 (1-4)	64.2 (23.4)	7.85 (14.8)	1.64 (25.0)
				160	(8)	12800 (17.8)	2 (1-4)	108 (16.9)	9.08 (22.8)	1.52 (16.0)
				200	(8)	14300 (12.2)	3 (2-4)	123 (17.4)	7.51 (11.4)	1.66 (15.0)

a Median (range)

sd = single dose

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	$AUC_{inf/tau}$ (µg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
FGCL-4592-044 China	Multiple-dose PK	Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose escalation study 40, 160, 200 mg tiw oral for 2 weeks	Healthy subjects 45 (37/8) - y (20-40 y)	40	Day 1 (13)	3370 (26.24)	3 (2-6)	28.6 (27.4)	8.12 (18.97)	1.49 (25.3)
					Day 12 (13)	3470 (20.57)	3 (1-4)	27.7 (29.63)	10.5 (13.01)	1.55 (27.13)
				160	Day 1 (13)	14200 (22.93)	2 (1-4)	114 (23.52)	7.7 (17.97)	1.47 (21.32)
					Day 12 (13)	14400 (23.93)	3 (2-4)	116 (26.76)	7.94 (11.86)	1.48 (27.27)
				200	Day 1 (13)	15100 (20.66)	3 (1-6)	114 (11.37)	7.27 (10.54)	1.78 (11.81)
					Day 12 (13)	16100 (17.25)	2 (1-4)	118 (15.94)	8.39 (14.7)	1.74 (17.31)

a Median (range)

sd = single dose

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg/kg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
1517-CL-0201 Japan	Single- and multiple-dose PK Dose proportionality	Randomized, single-blind, placebo-controlled, dose escalation study Part 1: 0.3, 1.0, 2.0, 3.0, or 4.0 mg/kg sd oral	Healthy subjects 40 (40/0) 26.1 y (20-44 y)	0.3	Day 1 (6)	1862.303 (18.26)	3.00 (2.0-4.0)	13825.1 (24.25)	8.253 (10.79)	22.914 (26.57)
				1.0	Day 1 (6)	5401.022 (18.62)	2.03 (2.0-3.0)	43577.5 (27.39)	8.380 (27.96)	24.861 (34.29)
				2.0	Day 1 (6)	12920.202 (17.47)	2.00 (1.0-4.0)	99689.0 (13.32)	9.297 (22.98)	20.360 (13.21)
				3.0	Day 1 (6)	18854.328 (18.31)	2.00 (2.0-4.0)	139323.5 (13.59)	8.955 (21.58)	21.874 (13.88)
				4.0	Day 1 (6)	20773.223 (11.24)	3.00 (1.0-4.0)	168781.3 (13.02)	8.013 (6.25)	24.079 (14.66)
		Part 2: 0.3, 1.0, or 3.0 mg/kg BIW or TIW oral	Healthy subjects 30 (30/0) 26.6 y (20-36 y)	0.3 BIW	Day 1 (7)	1715.136 (10.59)	2.00 (1.0-3.0)	12667.1 (15.52)	10.052 (15.55)	24.228 (17.10)
					Day 11 (7)	1788.754 (12.97)	2.00 (1.0-4.0)	13854.4 (14.47)	9.935 (15.04)	22.133 (17.65)
				1.0 BIW	Day 1 (7)	6445.626 (20.00)	2.00 (1.0-4.0)	45359.7 (24.50)	12.243 (29.58)	23.014 (20.45)
					Day 11 (7)	6106.301 (16.05)	3.00 (1.0-4.0)	49858.8 (17.47)	10.643 (14.62)	20.513 (15.04)
				3.0 BIW	Day 1 (7)	18321.841 (16.55)	2.00 (2.0-4.0)	181858.1 (27.54)	9.271 (10.84)	17.785 (31.67)
					Day 11 (7)	18126.360 (23.23)	3.02 (3.0-4.0)	204243.2 (32.29)	9.965 (10.99)	16.172 (33.94)
			Healthy subjects 30 (30/0) 26.0 y (20-34 y)	0.3 TIW	Day 1 (7)	1643.324 (11.70)	2.00 (1.0-3.0)	12724.0 (15.02)	9.851 (12.26)	24.073 (16.03)
					Day 12 (7)	1831.933 (24.18)	2.00 (0.5-3.0)	14028.2 (15.83)	10.444 (17.20)	21.900 (17.54)
				1.0 TIW	Day 1 (7)	5352.859 (26.40)	2.00 (1.0-6.0)	44055.3 (10.51)	9.604 (11.87)	22.919 (10.70)
					Day 12 (7)	5219.790 (16.12)	4.00 (2.0-6.0)	45407.4 (11.55)	8.980 (18.17)	22.267 (11.15)
				3.0 TIW	Day 1 (7)	18810.357 (22.16)	2.00 (1.0-2.0)	163949.1 (26.94)	9.871 (24.39)	19.446 (26.16)
					Day 12 (7)	18114.630 (13.79)	2.00 (1.0-4.0)	180218.5 (23.29)	9.688 (11.10)	17.391 (21.74)

a Median (range)

sd = single dose

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)						
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL_R (L/h)	Ae_{inf} (%)
1517-CL-0525 Germany	Dose proportionality Effect of age and sex on roxadustat PK	Double-blind, randomized, placebo-controlled, 4-way crossover study 50, 100 and 200 mg sd oral	Healthy subjects Young: 26 (16/10); 34.4 y (21-44 y) Elderly: 24 (13/11); 73 y (65-80 y)	50	Overall (48)	3319 (24.1)	2.010 (1.00-4.02)	22399 (36.4)	12.07 (30.4)	2.428 (25.4)	0.03284 (56.0)	1.424 (59.5)
					Young (24)	2981 (20.7)	2.020 (1.00-4.02)	19476 (18.8)	10.89 (38.2)	2.658 (19.0)	0.03030 (67.6)	1.129 (64.8)
					Elderly (24)	3656 (22.6)	2.000 (1.00-4.00)	25322 (40.4)	13.25 (20.5)	2.199 (29.2)	0.03538 (45.5)	1.718 (50.5)
					Male (27)	2978 (21.3)	2.000 (1.00-4.02)	19637 (24.6)	11.23 (27.2)	2.674 (20.8)	0.03631 (50.3)	1.445 (62.5)
					Female (21)	3756 (20.9)	2.020 (1.00-4.00)	25950 (39.1)	13.16 (31.7)	2.112 (26.2)	0.02838 (63.5)	1.396 (56.7)
				100	Overall (48)	6297 (23.4)	2.000 (0.980-6.02)	45078 (34.4)	11.86 (26.3)	2.396 (24.8)	0.02941 (52.2)	1.296 (57.0)
					Young (24)	5890 (18.9)	2.000 (1.00-4.03)	39660 (19.9)	10.59 (22.9)	2.620 (19.9)	0.02695 (58.6)	1.028 (56.6)
					Elderly (24)	6704 (25.1)	2.000 (0.980-6.02)	50496 (37.9)	13.13 (24.7)	2.172 (27.0)	0.03177 (46.8)	1.553 (51.0)
					Male (27)	5901 (22.7)	2.000 (0.980-4.03)	40421 (25.1)	11.52 (25.4)	2.607 (21.9)	0.03213 (48.0)	1.327 (61.7)
					Female (21)	6807 (22.1)	2.030 (0.980-6.02)	51066 (37.3)	12.29 (27.4)	2.124 (24.5)	0.02604 (57.4)	1.258 (51.1)
				200	Overall (49)	12512 (21.7)	2.020 (0.980-4.03)	97206 (35.1)	12.07 (38.0)	2.263 (32.6)	0.02840 (58.4)	1.301 (53.8)
					Young (25)	11827 (21.2)	2.030 (0.980-4.02)	86337 (22.9)	10.96 (42.1)	2.477 (32.5)	0.02674 (69.9)	1.114 (68.2)
					Elderly (24)	13225 (21.1)	2.010 (1.00-4.03)	108529 (38.6)	13.22 (32.8)	2.041 (29.4)	0.03013 (47.3)	1.495 (39.1)
					Male (28)	11642 (22.3)	2.000 (0.980-4.02)	85290 (24.3)	11.41 (28.9)	2.507 (30.9)	0.02953 (47.7)	1.230 (48.4)
					Female (21)	13672 (18.1)	2.030 (1.00-4.03)	113094 (36.9)	12.94 (45.2)	1.938 (28.3)	0.02689 (73.2)	1.394 (59.1)

a Median (range)

sd = single dose

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg/kg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)
FGCL-4592-065 US	Effect on QT interval	Randomized, partially double-blinded, active- and placebo-controlled, 4-period, single-dose crossover study. 2.75, 5 mg/kg sd oral matched placebo 400 mg sd oral moxifloxacin	Healthy subjects 45 (24/21) 37.0 y (20-55 y)	2.75	(44)	15361 (19.1)	2.62 (1.20-4.23)	114573 (23.3)	8.31 (16.5)	0.0253 (23.7)
				5.0	(43)	29416 (20.9)	2.20 (1.20-8.20)	248251 (21.8)	8.20 (17.5)	0.0212 (25.7)

a Median (range)

sd = single dose

2.7.2.4.2.2　慢性腎臓病患者を対象とした薬物動態試験

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg/kg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
						C_{max} (μg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (μg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
FGCL-4592-039 US	Effect of hemodialysis on single-dose PK	Randomized, double-blind, placebo-controlled study 1.0 or 2.0 mg/kg sd oral; 1 h after hemodialysis on Day 1 and 2 h before hemodialysis on Day 8	Subjects on chronic hemodialysis 17 (11/6) 58.5 y (29-78 y)	1.0	Day 1 (after dialysis) (6)	5.46 (36.8)	2.00 (1.00-3.00)	54.1 (52.3)	19.4 (23.4)	24.7 (67.8)
					Day 8 (before dialysis) (6)	5.25 (41.1)	3.52 (2.50-4.50)	50.2 (47.2)	17.3 (17.9)	24.9 (54.7)
				2.0	Day 1 (after dialysis) (6)	10.6 (42.1)	2.00 (1.00-4.00)	112 (48.6)	15.7 (38.5)	27.8 (102)
					Day 8 (before dialysis) (6)	11.0 (22.9)	2.79 (1.83-3.50)	117 (36.5)	14.7 (36.4)	20.3 (55.4)

a　Median (range)

sd = single dose

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Dose (mg/kg)	Txt, Group or Study Day (n)	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)				
						C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (mL/h/kg)
1517-CL-0203 Japan	Effect of hemodialysis on single-dose PK	Open-label, uncontrolled, dose escalation study 1.0 or 2.0 mg/kg sd oral; within 1 h after hemodialysis or 2.5 h before hemodialysis	Patients with renal anemia undergoing hemodialysis 12 (8/4) 60.2 y (50-72 y)	1.0	Day 1 (after dialysis) (6)	5561.782 (23.27)	1.50 (1.0-6.0)	65588.7 (36.99)	15.471 (20.26)	16.862 (31.48)
					Day 8 (before dialysis) (6)	4443.433 (11.74)	2.48 (2.0-4.0)	56628.5 (33.08)	15.789 (32.11)	19.165 (29.06)
				2.0	Day 1 (after dialysis) (6)	13006.055 (15.12)	2.50 (1.0-4.0)	149873.9 (48.91)	20.881 (50.25)	15.716 (38.44)
					Day 8 (before dialysis) (6)	9417.115 (12.24)	3.00 (1.0-4.0)	135303.8 (59.52)	16.196 (43.59)	18.895 (46.16)

a　Median (range)

sd = single dose

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Analyte	Mean PK parameters (%CV)						
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL_R (L/h)	Ae_{inf} (%)
1517-CL-0543 Germany and UK	Roxadustat PK and metabolite profile in subjects with renal impairment Effect of hemodialysis	Open-label, single-dose, parallel-group 100 mg sd oral	Healthy subjects; 12 (5/7); 60.1 y (45-75 y)	Roxadustat	6780 (21.6)	1.00 (0.983- 3.00)	39800 (22.1)	16.0 (42.3)	2.62 (20.4)	0.0260 (61.4)	0.978 (54.3)
				MET1	49.9 (32.0)	2.00 (1.00-3.00)	286 (30.8)	8.10 (23.0)	-	114 (38.7)	20.3 (28.0)
				MET2	18.3 (53.7)	2.99 (1.97- 3.00)	146 (60.3)	8.48 (35.0)	-	99.8 (49.3)	7.21 (31.2)
				MET3	635 (36.2)	2.02 (1.97-4.00)	3590 (32.1)	15.9 (38.4)	-	0.735 (28.6)	2.00 (37.2)
			Subjects with severe renal impairment; 9 (6/3); 64.3 y (55-73 y)	Roxadustat	6730 (19.5)	3.00 (1.00-4.00)	82500 (22.2)	18.5 (23.8)	1.26 (21.2)	0.00949 (68.3)	0.773 (76.0)
				MET1	38.1 (52.4)	3.00 (3.00-5.00)	533 (60.1)	15.9 (33.6)	-	30.5 (68.8)	8.52 (52.3)
				MET2	27.6 (36.1)	3.00 (3.00-4.00)	495 (59.7)	15.2 (23.4)	-	13.3 (104.0)	2.83 (46.2)
				MET3	453 (49.7)	5.00 (3.00-6.00)	6390 (44.4)	18.6 (36.1)	-	0.0852 (53.0)	0.397 (57.6)
			Subjects with ESRD on CAPD or APD; 1 (1/0); 56.0 y	Roxadustat	6010	3.00	74900	12.5	1.34	0.00613	0.459
				MET1	18.3	4.00	253	11.1	-	18.9	3.18
				MET2	10.8	4.00	164	12.7	-	10.4	1.17
				MET3	435	4.00	4590	12.8	-	0.0354	0.128
			Subjects with ESRD on HD or HDF; 12 (9/3); 56.3 y (37-75 y)	Roxadustat; Period 1	6950 (26.6)	2.00 (0.967-5.00)	77400 (38.1)	17.2 (40.4)	1.45 (32.6)	0.00138 (94.7)	0.100 (100.4)
				Roxadustat; Period 2	6910 (18.6)	1.00 (0.967- 4.00)	76600 (36.9)	16.8 (33.0)	1.47 (34.7)	0.00118 (94.7)	0.104 (139.3)
				MET1; Period 1	59.2 (85.9)	2.00 (1.00-8.00)	1080 (137.5)	17.5 (52.6)	-	2.58 (114.7)	0.861 (98.6)
				MET1; Period 2	55.1 (79.8)	2.01 (1.95-5.00)	924 (133.9)	17.2 (34.7)	-	2.12 (121.2)	0.677 (103.8)
				MET2; Period 1	21.7 (57.4)	3.00 (2.00-8.00)	369 (93.7)	14.6 (41.1)	-	1.77 (91.0)	0.281 (77.1)
				MET2; Period 2	21.9 (53.6)	3.00 (1.95-12.0)	375 (104.4)	15.4 (28.3)	-	1.86 (139.3)	0.270 (NA)
				MET3; Period 1	623 (35.6)	2.00 (1.97-12.0)	8310 (71.1)	18.2 (36.2)	-	0.0121 (56.6)	0.0594 (69.7)

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Analyte	Mean PK parameters (%CV)						
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL_R (L/h)	Ae_{inf} (%)
				MET3; Period 2	627 (30.8)	2.00 (1.95-5.98)	7720 (60.8)	18.7 (30.7)	-	1.12 (262.1)	0.0382 (112.5)

a Median (range)

MET1 = 4-*O*-β-glucuronide of roxadustat; MET2 = 4-*O*-β-glucoside of roxadustat; MET3 = 4'-*O*-sulfate conjugate of 4'-hydroxy roxadustat; sd = single dose

Period 1: roxadustat 2 h after end of dialysis; Period 2: roxadustat 2 h before start of dialysis

2.7.2.4.3 特殊な集団における試験（内因性要因）

Study No. Country	Study Objectives	Study Design; Treatment	Population; No. (M/F); Age: mean (range)	Txt, Group or Study Day	Mean PK parameters of roxadustat (%CV)						
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)	CL_R (L/h)	Ae_{inf} (%)
1517-CL-0513 Bulgaria	Roxadustat PK in Subjects with Moderate Hepatic Impairment (Child-Pugh score 7-9)	Open-label, single-dose, parallel-group 100 mg sd oral	Healthy subjects; 8 (5/3); 54.5 y (35-64 y)	Normal	8498 (25.9)	1.500 (1.00-2.00)	49807 (30.3)	12.79 (17.9)	2.132 (22.5)	0.03202 (39.4)	1.575 (40.0)
			Subjects with moderate hepatic impairment; 8 (5/3); 57.0 y (36-67 y)	Moderate	6975 (21.7)	2.000 (0.500-3.00)	63693 (48.6)	17.72 (40.4)	1.922 (47.1)	0.04747 (76.5)	2.414 (72.8)

a Median (range)

sd = single dose

2.7.2.4.4 薬物動態学的相互作用試験（外因性要因）の要約

2.7.2.4.4.1 被相互作用薬としてのロキサデュスタット

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
1517-CL-0526 Germany	Effect of sevelamer carbonate or calcium acetate on roxadustat PK	Part 1: open-label, randomized, 3-way crossover; ROX 200 mg sd oral alone, or with sevelamer carbonate 2400 mg TID oral, or calcium acetate 1900 mg TID oral	Healthy subjects 24 (12/12) 39.6 y (18-55 y)	Roxadustat (24)	15750 (23.3)	1.000 (0.500- 5.02)	114029 (31.6)	10.62 (17.3)	-	-
				Roxadustat + Sevelamer carbonate (24)	5353 (20.1)	1.000 (0.480- 4.97)	39214 (40.9)	15.08 (49.3)	34.27 (30.57, 38.43)	33.46 (30.71, 36.46)
				Roxadustat + Calcium Acetate (24)	7737 (35.5)	2.000 (1.00- 6.00)	63657 (43.0)	11.70 (33.1)	47.97 (42.78, 53.79)	53.55 (49.15, 58.34)
		Part 2a: open-label, randomized, 5-way crossover; ROX 200 mg sd oral alone, or 1 h before or 1, 2 or 3 h after sevelamer carbonate 2400 mg TID oral	Healthy subjects 30 (19/11) 43.3 y (25-54 y)	Roxadustat (29)	12956 (33.0)	1.000 (0.500- 4.05)	96046 (29.9)	10.95 (23.5)	-	-
				Roxadustat 1 h before Sevelamer carbonate (29)	9482 (30.7)	1.030 (0.980- 4.98)	57296 (34.8)	12.09 (36.5)	74.34 (67.50, 81.87)	59.41 (55.97, 63.07)
				Roxadustat 1 h after Sevelamer carbonate (28)	11234 (34.4)	2.990 (2.00- 6.05)	73675 (36.4)	11.51 (26.1)	87.59 (79.32, 96.73)	76.48 (72.13, 81.10)
				Roxadustat 2 h after Sevelamer carbonate (30)	13037 (22.5)	2.000 (0.500- 4.00)	75337 (32.7)	10.86 (24.5)	104.56 (94.85, 115.27)	78.33 (73.95, 82.97)
				Roxadustat 3 h after Sevelamer carbonate (30)	13211 (30.0)	1.980 (0.980- 4.00)	72391 (34.7)	11.88 (35.6)	104.10 (94.54, 114.64)	75.13 (70.79, 79.74)
		Part 2b: open-label, randomized, 5-way	Healthy subjects 30 (22/8) 39.5 y (26-54 y)	Roxadustat (30)	12912 (29.4)	1.000 (0.480- 5.02)	91628 (26.9)	10.06 (19.8)	-	-
				Roxadustat 1 h before Calcium Acetate (30)	10427 (30.1)	1.500 (0.980- 4.00)	62938 (31.3)	10.33 (34.3)	80.65 (73.48, 88.51)	68.79 (64.94, 72.87)

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
		crossover ROX 200 mg sd oral alone, or 1 h before or 1,2 or 3 h after calcium acetate 1900 mg TID oral		Roxadustat 1 h after Calcium Acetate (30)	12510 (24.4)	3.000 (1.00- 4.00)	75389 (25.1)	9.907 (23.7)	98.00 (89.34, 107.49)	83.16 (78.44, 88.16)
				Roxadustat 2 h after Calcium Acetate (29)	13230 (25.0)	2.000 (1.00- 7.98)	78751 (26.4)	9.502 (19.8)	102.11 (92.98, 112.14)	86.15 (81.27, 91.33)
				Roxadustat 3 h after Calcium Acetate (30)	13059 (25.7)	2.000 (1.00- 5.00)	75227 (24.9)	9.876 (25.1)	102.03 (92.96, 111.99)	82.41 (77.84, 87.24)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
1517-CL-0204 Japan	Effect of Kremezin on roxadustat PK	Part 1: open-label, randomized, 4 x 4 crossover; ROX (100 mg sd oral) alone, ROX simultaneously with Kremezin (2 g tid oral), or ROX 1 hour before or after Kremezin	Healthy subjects 16 (16/0) 29.3 y (20-44y)	Roxadustat (16)	9454.852 (21.0)	2.000 (1.00-5.00)	73974.784 (22.3)	10.852 (22.9)	-	-
				Roxadustat + Kremezin (16)	8376.788 (18.3)	2.500 (1.00-5.00)	66535.788 (21.1)	9.609 (15.1)	89.0 (81.7, 97.0)	90.3 (86.1, 94.8)
				Roxadustat 1 h before Kremezin (16)	8707.974 (18.5)	2.500 (1.00-5.00)	67462.132 (23.1)	10.111 (17.2)	92.6 (85.0, 100.9)	91.1 (86.8, 95.7)
				Roxadustat 1 h after Kremezin (16)	8658.269 (12.4)	2.000 (1.03-5.00)	66647.289 (19.4)	9.906 (13.7)	92.9 (85.2, 101.2)	90.8 (86.5, 95.3)
		Part 2: open-label, randomized, 6 x 3 crossover; ROX (100 mg sd oral) alone, or ROX 2 hours before or after Kremezin (2 g tid oral)	Healthy subjects 18 (18/0) 28.7 y (20-44y)	Roxadustat (17)	9941.743 (11.1)	2.000 (1.00-5.00)	78071.393 (17.8)	10.955 (26.2)	-	-
				Roxadustat 2 h before Kremezin (17)	9560.493 (21.2)	3.000 (1.00-5.00)	73906.299 (19.9)	11.574 (36.0)	95.3 (86.5, 105.1)	94.5 (88.5, 100.9)
				Roxadustat 2 h after Kremezin (18)	9503.433 (21.2)	2.033 (1.00-5.00)	72392.581 (14.2)	10.568 (23.0)	94.6 (85.9, 104.2)	92.7 (86.9, 99.0)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares; ROX = roxadustat; sd = single dose; tid= three times a day.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
1517-CL-0205 Japan	Effect of lanthanum carbonate hydrate on roxadustat PK	Open-label, randomized, 2-period, 2-sequence crossover; Roxadustat 100 mg sd oral day 1 alone or with lanthanum carbonate hydrate 750 mg tid oral day 1-2	Healthy subjects 18 (18/0) 32.9 y (24-43 y)	Roxadustat (17)	8870 (23.0)	2.00 (1.00-4.00)	72400 (24.9)	12.1 (31.8)	-	-
				Roxadustat + lanthanum carbonate hydrate (17)	8730 (18.5)	2.00 (1.00-4.00)	62500 (24.7)	11.3 (19.9)	98.58 (92.92, 104.58)	88.00 (84.01, 92.17)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares; sd = single dose; tid= three times a day.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
1517-CL-0527 Germany	Effect of omeprazole on roxadustat PK	Open-label, one-sequence crossover; Roxadustat 100 mg sd oral period 1 day 1 and period 2 day 7; omeprazole 40 mg qd oral period 2 day 1-9	Healthy subjects 18 (9/9) 44.4 y (26-55 y)	Roxadustat (18)	6345 (20.5)	2.000 (1.00-3.00)	37781 (28.1)	12.92 (36.7)	-	-
				Roxadustat + Omeprazole (16)	6716 (29.5)	1.500 (0.500-4.02)	39642 (33.6)	13.23 (39.2)	104.46 (90.99, 119.93)	104.53 (97.74, 111.80)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug					Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]		
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR	C_{max}	AUC_{inf}	MPR
1517-CL-0508 Germany	Effect of gemfibrozil on roxadustat PK	Open-label, one-sequence crossover; Roxadustat 100 mg sd oral day 1 and 8; gemfibrozil 600 mg bid oral day 5-13	Healthy subjects 18 (8/10) 41.8 y (26-55 y)	**Roxadustat**								
				Roxadustat (18)	6407 (20.3)	2.020 (0.520-8.00)	42244 (31.5)	10.23 (34.8)	-	-	-	-
				Roxadustat + Gemfibrozil (17)	8671 (15.6)	2.000 (1.00-5.03)	100273 (29.9)	13.20 (23.2)	-	137.48 (129.12, 46.39)	234.56 (215.12, 255.76)	-
				***O*-Glucuronide-Roxadustat**								
				Roxadustat (18)	36.83 (25.4)	2.510 (1.00-8.00)	243.5 (27.4)	7.691 (39.9)	0.004077 (34.8)	-	-	-
				Roxadustat + Gemfibrozil (17)	17.73 (38.7)	3.000 (1.00-12.0)	263.3 (33.1)	11.03 (19.9)	0.001900 (48.0)	46.67 (41.62, 52.34)	105.36 (93.56, 118.64)	44.67 (40.34, 49.47)
				Sulfate of Hydroxy-Roxadustat								
				Roxadustat (18)	447.6 (31.7)	3.000 (1.02-8.00)	2827 (34.0)	9.499 (34.9)	0.05515 (35.9)	-	-	-
				Roxadustat + Gemfibrozil (17)	170.9 (40.5)	4.000 (2.02-8.00)	2042 (51.5)	9.836 (16.9)	0.01604 (38.6)	36.93 (31.74, 42.97)	67.00 (56.80, 79.02)	28.43 (25.13, 32.17)

bid = twice a day; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares; MPR: AUC_{inf} of metabolite /AUC_{inf} roxadustat, corrected for molecular weight; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug					Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]		
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR	C_{max}	AUC_{inf}	MPR
1517-CL-0532 Germany	Effect of probenecid on roxadustat PK	Open-label, one-sequence crossover; Roxadustat 100 mg sd oral day 1 and 8; probenecid 500 mg bid oral day 5-13	Healthy subjects 18 (9/9) 41.4 y (21-55 y)	**Roxadustat**								
				Roxadustat (18)	6443 (32.2)	2.000 (1.00-3.02)	42291 (38.3)	10.59 (34.6)	-	-	-	-
				Roxadustat + Probenecid (17)	8608 (22.8)	3.000 (1.00-4.98)	97603 (43.7)	13.00 (21.5)	-	138.14 (122.27, 156.07)	225.04 (213.81, 236.87)	-
				***O*-Glucuronide-Roxadustat**								
				Roxadustat (18)	35.07 (24.2)	2.010 (1.00-4.02)	233.8 (17.3)	8.184 (40.7)	0.004148 (35.1)	-	-	-
				Roxadustat + Probenecid (17)	29.01 (34.5)	3.020 (1.00-4.98)	351.4 (25.1)	11.08 (21.2)	0.002813 (42.8)	80.64 (68.94, 94.33)	148.78 (135.44, 163.43)	66.35 (60.85, 72.34)
				Sulfate of Hydroxy-Roxadustat								
				Roxadustat (18)	431.4 (40.4)	3.000 (2.00-5.02)	2893 (39.8)	11.11 (43.4)	0.05833 (40.8)	-	-	-
				Roxadustat + Probenecid (17)	495.5 (26.7)	4.000 (2.00-6.05)	6290 (41.2)	11.87 (30.4)	0.05607 (39.6)	123.53 (105.78, 144.25)	225.05 (202.49, 250.14)	100.35 (92.84, 108.47)

bid = twice a day; CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; LS: least-squares; MPR: AUC_{inf} of metabolite /AUC_{inf} roxadustat, corrected for molecular weight; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

2.7.2.4.4.2　相互作用薬としてのロキサデュスタット

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]			
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR	C_{max}	AUC_{inf}	MPR
FGCL-4592-037 US	Effect of roxadustat on rosiglitazone PK	Open-label, one-sequence crossover; Rosiglitazone 4 mg sd oral day 1 and day 9; roxadustat 150 mg EOD oral day 3-9	Healthy subjects 20 (20/0) 32.4 y (19-44 y)	**Rosiglitazone**								
				Rosiglitazone (20)	333 (12.1)	0.502 (0.499-1.25)	1496 (13.56)	3.62 (14.6)	-	-	-	-
				Rosiglitazone +Roxadustat (20)	303 (17.5)	0.502 (0.499-2.50)	1365 (12.53)	3.63 (12.2)	-	90.29 (84.49, 96.49)	91.38 (89.44, 93.37)	-
				***N*-desmethylrosiglitazone**								
				Rosiglitazone (20)	76.5 (12.0)	6.00 (5.00-8.01)	2231 (13.92)	14.6 (16.8)	1.51 (14.7)	-	-	-
				Rosiglitazone +Roxadustat (20)	79.1 (11.3)	8.00 (4.01-12.0)	2422 (13.97)	15.5 (15.4)	1.78 (13.0)	103.56 (101.19, 105.98)	108.54 (106.44, 110.69)	118.78 (116.1, 121.42)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; EOD = every other day; LS: least-squares; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]	
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
1517-CL-0509 Germany	Effect of roxadustat on warfarin PK	Open-label, one-sequence crossover; Warfarin 25 mg sd oral day 1 period 1 and day 7 period 2; roxadustat 200 mg EOD oral day 1-15 period 2	Healthy subjects 22 (14/8) 46.0 y (24-54 y)	**S-warfarin**						
				Warfarin (22)	1225 (23.0)	2.000 (0.500-4.02)	37151 (19.4)	34.00 (22.6)	-	-
				Warfarin + Roxadustat (21)	1201 (16.7)	2.017 (0.500-6.03)	41339 (18.5)	39.91 (23.1)	99.07 (92.96, 105.58)	111.62 (108.47, 114.85)
				R-warfarin						
				Warfarin (22)	1195 (22.2)	2.009 (0.500-4.02)	57027 (21.8)	41.43 (17.6)	-	-
				Warfarin + Roxadustat (21)	1203 (17.0)	2.983 (0.500-8.05)	63189 (25.1)	45.49 (16.2)	101.56 (96.71, 106.66)	110.77 (107.82, 113.80)

Footnotes appear on next page

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; EOD = every other day; LS: least-squares; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug					Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]		
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR	C_{max}	AUC_{inf}	MPR
1517-CL-0531 Germany	Effect of roxadustat on bupropion PK	Open-label, one-sequence crossover; Bupropion 100 mg sd oral day 1 period 1 and day 7 period 2; roxadustat 200 mg EOD oral day 1-13 period 2	Healthy subjects 24 (13/11) 43.9 y (27-54 y)	**Bupropion**								
				Bupropion (24)	129.0 (45.9)	1.000 (0.500-2.00)	528.1 (26.6)	21.15 (22.2)	-	-	-	-
				Bupropion + Roxadustat (24)	128.6 (35.9)	1.000 (1.00-2.00)	555.1 (25.0)	23.46 (23.5)	-	102.79 (91.58, 115.37)	105.45 (99.82, 111.41)	-
				Hydroxybupropion								
				Bupropion (24)	278.8 (40.3)	4.000 (2.00-6.02)	8917 (43.6)	21.22 (13.9)	16.47 (47.7)	-	-	-
				Bupropion + Roxadustat (24)	377.8 (39.9)	4.010 (1.52-8.00)	13021 (36.8)	24.01 (14.3)	23.05 (44.0)	136.04 (128.25, 144.30)	149.88 (139.85, 160.64)	142.13 (131.16, 154.03)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; EOD = every other day; LS: least-squares; MPR: AUC_{inf} of metabolite /AUC_{inf} roxadustat, corrected for molecular weight; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug					Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]		
					C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR	C_{max}	AUC_{inf}	MPR
1517-CL-0537 Germany	Effect of roxadustat on simvastatin and rosuvastatin PK	Open-label, one-sequence crossover; Simvastatin 40 mg sd day 1 and 13, rosuvastatin 10 mg sd day 3 and 17; roxadustat 200 mg EOD oral day 7-23	Healthy subjects 28 (16/12) 40.1 y (19-54 y)	**Simvastatin**								
				Simvastatin (28)	6185 (79.1)	1.020 (0.500-6.03)	38703 (61.6)	6.065 (44.1)	-	-	-	-
				Simvastatin + Roxadustat (28)	11987 (65.3)	1.515 (0.500-6.00)	71234 (69.8)	7.119 (39.3)	-	186.84 (156.45, 223.12)	174.95 (146.60, 208.80)	-
				Simvastatin Acid								
				Simvastatin (28)	2168 (69.2)	4.020 (2.00-12.0)	31628 (56.5)	6.285 (33.9)	0.9277 (46.0)	-	-	-
				Simvastatin + Roxadustat (28)	5913 (59.4)	4.020 (2.07-8.07)	53322 (62.9)	5.982 (53.8)	0.8719 (55.6)	275.70 (234.49, 324.16)	185.48 (154.04, 223.34)	107.29 (96.53, 119.25)
				Rosuvastatin								
				Rosuvastatin (28)	4939 (60.6)	4.000 (3.00-6.02)	67613 (49.9)	15.48 (32.7)	-	-	-	-
				Rosuvastatin + Roxadustat (28)	22980 (55.6)	4.000 (2.00-4.03)	196187 (48.6)	16.81 (29.5)	-	447.33 (386.18, 518.16)	292.55 (263.18, 325.20)	-

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; EOD = every other day; LS: least-squares; MPR: AUC_{inf} of metabolite /AUC_{inf} roxadustat, corrected for molecular weight; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug				Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]	
					C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (pg·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max}	AUC_{inf}
1517-CL-0538 Germany	Effect of roxadustat on atorvastatin PK	Open-label, one-sequence crossover; Atorvastatin 40 mg sd day 1 and 10; roxadustat 200 mg EOD oral day 4-14	Healthy subjects 24 (15/9) 43.5 y (22-55 y)	Atorvastatin (24)	16181 (44.2)	0.5000 (0.500- 3.00)	103254 (61.4)	10.67 (25.9)	-	-
				Atorvastatin + Roxadustat (24)	23441 (73.2)	1.000 (0.500- 8.00)	200146 (59.5)	10.93 (29.5)	134.15 (110.75, 162.50)	196.14 (170.50, 225.65)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; EOD = every other day; LS: least-squares; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

Study No. Country	Study Objective	Study Design; Treatment	Population No. (M/F) Age: mean (range)	Treatment (n)	Mean PK parameters (%CV) substrate drug					Geometric LS mean ratio (%) (90% CI)[b]		
					C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)[a]	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR	C_{max}	AUC_{inf}	MPR
1517-CL-0541 Germany	Effect of roxadustat on simvastatin PK	Open-label, randomized, crossover; Simvastatin 40 mg sd oral day 1 (alone), and day 9, 13 and 17 (2 h before or 4 or 10 h after roxadustat); roxadustat 200 mg EOD day 3-17	Healthy subjects 24 (12/12) 45.0 y (20-55 y)	**Simvastatin**								
				Simvastatin (24)	6.522 (68.2)	1.010 (0.500-6.00)	37.74 (69.2)	6.928 (34.7)	-	-	-	-
				Simvastatin 2 h before Roxadustat (24)	14.62 (62.4)	1.000 (0.500-3.02)	60.99 (60.8)	5.834 (32.8)	-	231.64 (192.23, 279.13)	168.22 (144.41, 195.97)	-
				Simvastatin 4 h after Roxadustat (24)	18.59 (48.4)	2.000 (0.500-3.00)	58.92 (57.5)	4.172 (17.6)	-	310.24 (257.45, 373.84)	174.32 (149.64, 203.07)	-
				Simvastatin 10 h after Roxadustat (24)	15.16 (62.7)	2.000 (0.520-4.00)	50.99 (43.4)	4.424 (18.7)	-	238.54 (197.95, 287.44)	155.86 (133.79, 181.56)	-
				Simvastatin Acid								
				Simvastatin (24)	2.116 (61.8)	4.000 (3.00-16.0)	24.31 (54.9)	7.002 (38.8)	0.7826 (35.8)	-	-	-
				Simvastatin 2 h before Roxadustat (24)	4.995 (67.2)	6.000 (3.00-8.03)	48.67 (69.8)	4.599 (34.8)	0.8129 (42.2)	234.02 (198.72, 275.60)	188.82 (161.56, 220.67)	102.26 (84.98, 123.06)
				Simvastatin 4 h after Roxadustat (24)	12.77 (60.1)	4.000 (2.02-6.00)	84.69 (57.5)	3.755 (25.8)	1.525 (51.1)	598.05 (507.83, 704.30)	342.47 (293.65, 399.39)	181.00 (150.78, 217.29)
				Simvastatin 10 h after Roxadustat (24)	7.135 (71.7)	4.010 (2.05-7.98)	59.43 (53.5)	4.163 (21.7)	1.234 (44.1)	336.75 (285.95, 396.58)	251.43 (215.60, 293.22)	148.63 (123.81, 178.43)

CI: confidence interval; CV: coefficient of variation; EOD = every other day; LS: least-squares; MPR: AUC_{inf} of metabolite /AUC_{inf} roxadustat, corrected for molecular weight; sd = single dose.

a For t_{max} median and range of values (min – max) is shown.

b Assessment based on a mixed effects analysis of variance performed on natural logarithmic transformed parameters with period and treatment (test versus reference) as fixed effects and subject as a random effect. Ratios (test/reference) and confidence limits are transformed back to raw units by exponentiating and expressed as a percent.

2.7.2.4.5 薬力学的パラメータを評価した臨床試験

Study ID Country	Objective(s)	Study Population	Biomarker Included in Study									
			EPO	Reticulocytes	CHr	Hepcidin	Serum Iron	Ferritin	Transferrin	TSAT	sTfR	VEGF
Phase 1												
FGCL-SM4592-016 UK	Safety, Pharmacokinetics, and Biologic Activity of Escalating Single and Multiple Oral Doses	Healthy males	X	X			X	X		X	X	X
FGCL-4592-039 US	Pharmacokinetics and Safety of Escalating Dose Levels of Roxadustat	Subjects with ESRD Receiving Maintenance HD	X	X	X	X		X		X		
FGCL-4592-066 US	Relative Bioavailability of Roxadustat [redacted] Versus [redacted] and Effect of Food	Healthy subjects	X			X						
1517-CL-0201 Japan	Single and Multiple Oral Dosing of Roxadustat	Healthy males	X	X		X	X	X				X
1517-CL-0203 Japan	Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Renal Anemia Patients on Hemodialysis	Subjects with renal anemia undergoing HD	X			X						X
FGCL-4592-043 China	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Roxadustat [redacted]	Healthy subjects	X									
FGCL-4592-044 China	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability of Roxadustat [redacted], Orally TIW	Healthy subjects	X									

Table continued on next page

Study ID Country	Objective(s)	Study Population	Biomarker Included in Study									
			EPO	Reticulocytes	CHr	Hepcidin	Serum Iron	Ferritin	Transferrin	TSAT	sTfR	VEGF
1517-CL-0513 Bulgaria	Pharmacokinetics, Safety and Tolerability in Hepatic Impairment and Healthy Subjects with Normal Hepatic Function	Subjects with moderate hepatic impairment and healthy control subjects	X									
1517-CL-0525 Germany	Dose-proportionality and Pharmacokinetics in Healthy Young and Elderly Male and Female Subjects	Healthy subjects	X	X		X						X
1517-CL-0543 Germany/UK	Pharmacokinetics in Subjects with Severe Renal Impairment or ESRD	Subjects with severe renal impairment, ESRD on hemodialysis or peritoneal dialysis Healthy subjects	X									
Phase 2												
1517-CL-0304 Japan	Efficacy and Safety	Hemodialysis patients	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
Phase 3												
1517-CL-0302 Japan	Efficacy and Safety	Anemic subjects with PD-CKD		X	X	X	X	X	X	X	X	
1517-CL-0307 Japan	Efficacy and Safety	Anemic subjects with HD-CKD converted from ESA treatment		X	X	X	X	X	X	X	X	
1517-CL-0308 Japan	Efficacy and Safety	Anemic subjects with ESA naïve DD-CKD		X	X	X	X	X	X	X	X	
1517-CL-0312 Japan	Long-term Safety	Anemic subjects with DD-CKD converted from ESA treatment		X	X	X	X	X	X	X	X	

CHr = Reticulocyte hemoglobin content; CKD = chronic kidney disease; DD-CKD = dialysis-dependent CKD; EPO = erythropoietin; ESA = erythropoietin-stimulating agent; ESRD = end-stage renal disease; HD = hemodialysis; [redacted] = [redacted]; PD = peritoneal dialysis; sTfR = soluble transferrin receptor; TIW = three times a week; TSAT = transferrin saturation; UK = United Kingdom; US = United States; VEGF = vascular endothelial growth factor.

2.7.2.4.6 母集団薬物動態解析の要約

Population PK Modeling and Simulation of Roxadustat in Healthy subjects (1517-PK-012)

- Subjects included to the pop-PK analysis

Study; Region	Type of study	No of pts	PK sampling schedule	Dose (mg)
1517-CL-0201 Japan	Single- and Multiple-Dose PK in Japanese Subjects	72	0.5,1,2,3,4,6,8,12,14,24,36,48,72 h	0.3, 1.0, 2.0, 3.0, and 4.0 mg/kg SD; 0.3, 1.0, 2.0, and 3.0 mg/kg MD
1517-CL-0202 Japan	FE on PK in Japanese Subjects	15	0.5,1,2,3,4,6,8,10,12,24,36,48,60,72 h	100 SD
1517-CL-0204 Japan	Kremezin PK Interaction	33	0.5,1,2,3,5,6,8,12,16,24,36,48,60,72 h	100 SD; Kremezin 2000 TID
1517-CL-0205 Japan	Fosrenol PK Interaction	18	0.5,1,2,3,4,6,8,12,16,24,36,48,60,72 h	100 SD; Fosrenol 750 mg
1517-CL-0508 EU	Gemfibrozil PK Interaction	18	0.5,1,2,3,4,5,6,8,12,16,24,36,48,60,72,96 h	100 SD; Gemfibrozil 600 MD (BID)
1517-CL-0525 EU	Dose Proportionality	49	1,2,3,4,6,8,12,16,24,36,48,72 h	50, 100, 200 SD
1517-CL-0527 EU	Omeprazole PK Interaction	18	0.5,1,2,3,4,5,6,8,12,16,24,36,48,60,72 h	100 SD; Omeprazole 40 QD
1517-CL-0532 EU	Probenecid PK Interaction	18	0.5,1,2,3,4,5,6,8,12,16,24,36,48,60,72,96 h	100 SD; Probenecid 500 MD (BID)
FG-4592-043 China	SAD	32	0.5,1,2,3,4,6,8,12,24,30,48 h	40, 100, 160 and 200 SD
FG-4592-044 China	MAD	39	0.5,1,2,3,4,6,8,12,24,30,48 h	40, 160 and 200 QD
FG-4592-066 US	Relative Bioavailability	24	0.33,0.67,1,2,3,4,5,6,8,12,16,24,30,36,48,72,96 h	100 SD

Source: PK-012（5.3.3.5-1）Table 1

- Covariates Included in the Population PK Analysis

Covariate	Units/coding	PK parameters	Reason for investigation
Dose	mg	CL/F; F1	Clearance or relative bioavailability may be affected by dose
Size (eg body weight)	kg	CL/F; Vd/F	Clearance and volume could scale with body weight
BMI	kg/m^2	CL/F; Vd/F	Clearance and volume could scale with BMI
Age	yr	CL/F; Vd/F	Age may affect clearance or volume
Sex	Female = 0, Male = 1	CL/F; Vd/F	Sex may affect clearance or volume
Race/Ethnicity	White = 1, Black or African American = 2, Asian Chinese = 3, Asian Japanese = 4, Asian Other = 5, American Indian or Alaska Native = 6, Native Hawaiian or Other Pacific Islander = 7, Hispanics = 8, Other and Unknown = 9	CL/F; Vd/F	In previous analyses Asians (primarily Japanese) were found to have lower clearance as compared to non-Asians

Population PK Modeling and Simulation of Roxadustat in Japanese Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients(1517-PK-203)

- Subjects included to the pop-PK analysis

Study; Region	Type of study	No of pts	PK sampling schedule	Dose (mg)
CL-0304, Japan	A multi-center, randomized, 4-arm parallel, double blind (Arm 1-3), open-label (Arm 4), active-comparator (darbepoetin alfa) study of intermittent oral dosing of ASP1517 in dialysis chronic kidney disease patients with anemia	92	Maximum 4 points for each subjects Week 0, 6, 12,16, 20 and 24	Fixed dose period: 50 mg, 70 mg, 100mg three times a week (TIW) Titration dose: 0 to 200mg
CL-0302, Japan	A multi-center, open-label study of intermittent oral dosing of ASP1517 in peritoneal dialysis chronic kidney disease patients with anemia	56	Maximum 4 points for each subjects Week 2,4,12 and 24(CL-0302)	[Patients who are not received ESAs]50 mg or 70 mg, TIW [Patients who have been receiving ESAs] 70 mg or 100 mg, TIW Titration dose: 20 to 300mg (Maximum 3.0mg/kg)
CL-0307, Japan	A multi-center, randomized, 2-arm parallel, double-blind, active-comparator (darbepoetin alfa) conversion study of intermittent oral dosing of ASP1517 in hemodialysis chronic kidney disease patients with anemia	145	Maximum 4 points for each subjects Week 4,8,16 and 24(CL-0307)	70 mg or 100 mg, TIW Titration dose: 20 to 300mg (Maximum 3.0mg/kg)
CL-0308, Japan	A multi-center, randomized, 2-arm, open-label study of intermittent oral dosing of ASP1517 in ESA-naive hemodialysis chronic kidney disease patients with anemia	74	Maximum 4 points for each subjects Week 2,4,12 and 24(CL-0308)	50 mg or 70 mg, TIW Titration dose: 20 to 300mg (Maximum 3.0mg/kg)

- List of covariates tested in the pop-PK analysis

Type	List of candidate covariates	PK parameters
Categorical	Age (treated as categorical values below or above 65yrs).	Clearance (CL)
	Sex	
	Type of dialysis Hemodialysis / Peritoneal dialysis	
	Antidiabetic agents, Antihypertensive agents, Statins (HMG-CoA reductase inhibitors), Hypolipidemic agents except statins, strong OATP1B1 inhibitors, multivalent cation-containing drugs and mineral supplements	
	Phosphate binders: Sevelamer/Bixalomer, Calcium carbonate, Lanthanum carbonate, Ferric citrate and Sucroferric oxyhydroxide	Bioavailability (F1)
	Oral iron	
Continuous	Body Weight, Body Mass Index (BMI)	Clearance (CL)
	eGFR ($mL/min/m^2$) = 194 × Serum creatinine $(mg/dL)^{-1.094}$ × $Age^{-0.287}$ × $0.739^{if\ female}$	
	Hepatic parameters: Aspartate Amino Transferase (AST), Alanine Amino Transferase (ALT), Alkaline Phosphatase (ALP), Serum Albumin, Total Protein, Total Bilirubin	
	Dose (evaluate dose proportionality)	

Source: PK-203（5.3.3.5-2） Table 4

- Parameter Estimates of Final Population PK Model (B002)

Description	Estimate	95% CI	RSE	Shrinkage	Bootstrap median	Bootstrap 95%CI
CL/F (L/h)	0.923	0.796-1.05	7.0%		0.914	0.791-1.06
V_c/F (L)	14.6	11.9-17.3	9.5%		14.4	11.6-17.4
ka (h^{-1})	0.63	0.405-0.855	18.3%		0.639	0.435-0.988
Q/F (L/h)	0.134	0.00601-0.262	48.7%		0.131	0.0551-0.294
V_p/F (L)	2.89	1.59-4.19	23.0%		2.89	1.78-4.64
ALAG1 (h)	0.287	0.273-0.301	2.6%		0.287	0.261-0.388
SBUSE on F1	0.744	0.606-0.882	9.5%		0.739	0.594-0.891
CUSE on F1	0.931	0.799-1.063	7.2%		0.922	0.788-1.060
LUSE on F1	0.969	0.837-1.101	7.0%		0.962	0.835-1.103
FUSE on F1	0.744	0.602-0.886	9.7%		0.737	0.598-0.902
SCUSE on F1	0.837	0.490-1.184	21.1%		0.831	0.478-1.53
Phase 2 effect on F1	0.935	0.888-0.982	2.6%		0.934	0.884-0.986
Age >=65 yrs. for CL	0.792	0.716-0.868	4.9%		0.791	0.719-0.876
IIV CL （%CV）	41.7%	37.6%-45.5%	9.6%	6.9%	41.4%	36.9%-46.4%
IIV V_c （%CV）	22.0%	2.6%-31.0%	50.3%	69.2%	22.9%	9.1%-37.4%
IIV ka （%CV）	184.1%	154.2%-209.8%	15.2%	50.7%	180.3%	144.9%-213.4%
Proportional error (CV%)	43.9%	41.3%-46.5%	3.1%	12.4%	43.6%	41%-46.1%
Additive error (ng/mL)	1.88	0.892-2.87	26.8%	12.4%	1.67	0.0188-2.55

CL/F: apparent total systemic clearance, V_c: apparent volume of distribution in the central compartment, ka: absorption rate constant, V_p: apparent volume of distribution in the peripheral compartment, Q/F: apparent intercompartmental clearance, F1: Bioavailability, ALAG1: Lag time for depot compartment, SBUSE: Concomitant usage of Sevelamer/Bixalomer, CUSE: Calcium carbonate, LUSE: Lanthanum carbonate, FUSE: Ferric citrate, SCUSE: Sucroferric oxyhydroxide, Phase2 effect on F1:the additional effect of the phosphate binders due to the uncontrolled intake.

Source: PK-203（5.3.3.5-2）Table 11

2.7.2.5 参考文献

Forsythe JA, Jiang BH, Iyer NV, Agani F, Leung SW, Koos RD et al. Activation of vascular endothelial growth factor gene transcription by hypoxia-inducible factor 1. Mol Cell Biol. 1996;16:4604-13.

Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and iron homeostasis. Biochim Biophys Acta. 2012;1823:1434-43.

Gaweda AE, Bhat P, Maglinte GA, Chang CL, Hill J, Park GS et al. TSAT is a better predictor than ferritin of hemoglobin response to epoetin alfa in US dialysis patients. Hemodial Int. 2014;18:38-46.

Haase VH. Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood Rev. 2013;27:41-53.

Krock BL, Skuli N, Simon MC. Hypoxia-induced angiogenesis: good and evil. Genes Cancer. 2011;2:1117-33.

Lok CN, Ponka P. Identification of a hypoxia response element in the transferrin receptor gene. J Biol Chem. 1999;274:24147-52.

Minamishima YA, Kaelin WG. Reactivation of hepatic EPO synthesis in mice after PHD loss. Science. 2010;329:407.

日本透析医学会. 2008 年版　日本透析医学会　慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析医学会雑誌. 2008;41:661-716.

Rossi E. Hepcidin - the iron regulatory hormone. Clin Biochem Rev. 2005;26:47-9.

Sato Y, Mizuguchi T, Shigenaga S, Yoshikawa E, Chujo K, Minakuchi J et al. Shortened red blood cell lifespan is related to the dose of erythropoiesis-stimulating agents requirement in patients on hemodialysis. Ther Apher Dial. 2012;16, 522-8.

Weidemann A, Johnson RS. Biology of HIF-1α. Cell Death Differ. 2008;15:621-7.

Wish JB. Assessing Iron Status: Beyond serum ferritin and transferrin saturation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1 Suppl 1:S4-8.

Yang J, Jamei M, Yeo KR, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Prediction of intestinal first-pass drug metabolism. Curr Drug Metab. 2007a;8:676-84.

Yang J, Jamei M, Yeo KR, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT. Misuse of the well-stirred model of hepatic drug clearance. Drug Metab Dispos. 2007b;35:501-2.

Zaritsky J, Young B, Wang HJ, Westerman M, Olbina G, Nemeth E et al. Hepcidin—A Potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4:1051-6.