目次

2.7.3　臨床的有効性 3
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.1.1　試験の概要 3
2.7.3.1.2　試験方法の概観 7
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 27
2.7.3.2.1　国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］ 27
2.7.3.2.2　国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］ 28
2.7.3.2.3　国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］ 29
2.7.3.2.4　国内長期投与試験（HD）［CL-0312］ 30
2.7.3.2.5　国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］ 31
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1　試験対象集団 32
2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討 57
2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較 119
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 138
2.7.3.4.1　貧血改善効果 138
2.7.3.4.2　ESA からの切替え初回用量の妥当性 140
2.7.3.4.3　貧血改善維持効果 141
2.7.3.5　効果の持続，耐薬性 145
2.7.3.6　参考文献 153
2.7.3.7　付録 153

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の開発コード番号
CERA	エポエチンベータペゴル
CHr	網赤血球ヘモグロビン含量
CI	信頼区間
DA	ダルベポエチンアルファ
eGFR	推算糸球体濾過量（値又は率）
EPO	エリスロポエチン
EPO-α	エポエチンアルファ
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
FAS	最大の解析対象集団
Hb	ヘモグロビン
HD	血液透析
HMG-CoA	ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムエー
Ht	ヘマトクリット
ND	保存期
NDD-CKD	保存期慢性腎臓病
PD	腹膜透析
PPS	治験実施計画書に適合した対象集団
QOL	生活の質
Ret	網赤血球
rHuEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
ROX	ロキサデュスタット
SD	標準偏差
sTfR	可溶性トランスフェリンレセプター
TIBC	総鉄結合能
TSAT	トランスフェリン飽和度

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び概観

2.7.3.1.1　試験の概要

透析施行中の腎性貧血患者でのロキサデュスタット（ASP1517）の有効性は，国内で血液透析患者を対象に実施した 4 つの臨床試験と，国内で腹膜透析患者を対象に実施した 1 つの臨床試験の合計 5 試験で評価した。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）を休薬した血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタットの用量反応性を検討した。また，有効性及び安全性を参照薬のダルベポエチンアルファと比較検討した。国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では，透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）又はダルベポエチンアルファを投与中の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に，ロキサデュスタットへ切替えた際の有効性のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証するとともに，安全性を比較検討した。国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，ESA を投与中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタットへ切替えた際の有効性及び安全性を検討した。また，長期投与時の安全性を検討した。国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象にロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した（表 2.7.3- 1）。

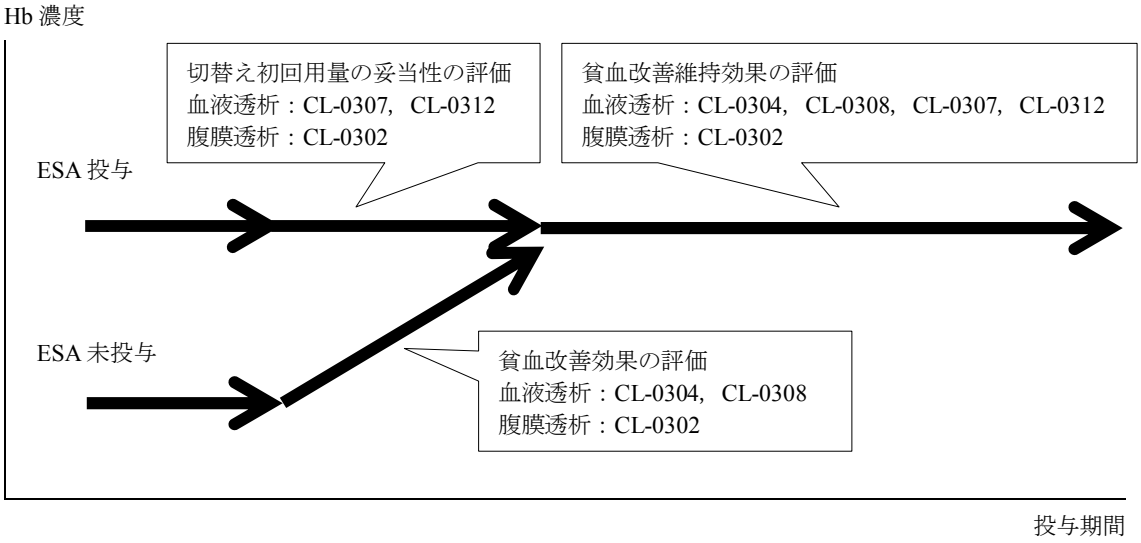
なお，ロキサデュスタットの臨床的有効性は，貧血改善効果，ESA からの切替え初回用量の妥当性，貧血改善維持効果の 3 つの観点から評価した。血液透析患者では，貧血改善効果は CL-0304 及び CL-0308 試験，ESA からの切替え初回用量の妥当性は CL-0307 及び CL-0312 試験，貧血改善維持効果は CL-0304，CL-0308，CL-0307 及び CL-0312 試験で評価した。腹膜透析患者では，いずれも CL-0302 試験で評価した（図 2.7.3- 1）。

表 2.7.3- 1　　ロキサデュスタットの有効性を評価した臨床試験（評価資料）

試験名 ［試験番号］	対象患者	試験デザイン	用法・用量	投与期間	患者数	添付資料番号
国内第 2 相試験（HD） ［CL-0304］	ESA を休薬した HD 施行中の腎性貧血患者	ランダム化，並行群間，二重盲検非対照, 非盲検 DA 参照	ROX：初回用量として 50, 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与，その後適宜増減（0～200 mg を週 3 回） DA：初回用量として 20 μg を週 1 回静脈内投与，その後適宜増減（10～60 μg を週 1 回）	24 週間	FAS：127 PPS：86	5.3.5.1-1
国内 ESA 未治療患者対象試験（HD） ［CL-0308］	ESA 未投与の HD 施行中の腎性貧血患者	ランダム化，非盲検，非対照	初回用量として ROX 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与, その後適宜増減（20～300 mg を週 3 回）	24 週間	FAS：74	5.3.5.2-2
国内第 3 相比較試験（HD） ［CL-0307］	ESA（rHuEPO 又は DA）投与中の HD 施行中の腎性貧血患者	ランダム化，二重盲検, DA 対照	ROX：切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与，その後適宜増減（20～300 mg を週 3 回） DA : 切替え初回用量として 10～60 μg を週 1 回静脈内投与，その後適宜増減（10～180 μg を週 1 回）	24 週間	FAS：301 PPS：245	5.3.5.1-2
国内長期投与試験（HD） ［CL-0312］	ESA 投与中の HD 施行中の腎性貧血患者	非盲検，非対照	切替え初回用量として ROX 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与，その後適宜増減（20～300 mg を週 3 回）	52 週間	FAS：163	5.3.5.2-3
国内一般臨床試験（PD） ［CL-0302］	PD 施行中の腎性貧血患者	ランダム化，非盲検，非対照	ESA 非投与例：初回用量として ROX 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与，その後適宜増減（20～300 mg を週 3 回） ESA 投与例：切替え初回用量として ROX 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与，その後適宜増減（20～300 mg を週 3 回）	24 週間	FAS：56	5.3.5.2-1

DA : ダルベポエチンアルファ，ESA : 赤血球造血刺激因子製剤，FAS : 最大の解析対象集団，HD : 血液透析，PD : 腹膜透析，PPS : 治験実施計画書に適合した対象集団，rHuEPO : 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン，ROX : ロキサデュスタット

図 2.7.3- 1　　ロキサデュスタットの臨床的有効性を評価した試験の概念図



ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

また，国内又は海外で腎性貧血患者を対象に実施し，ロキサデュスタットの有効性を評価した他の臨床試験を表 2.7.3- 2 に示す。これらは本申請での有効性評価に用いなかったため，「参考資料」とした。

表 2.7.3- 2　　腎性貧血患者を対象に実施した他の臨床試験（参考資料）

試験名 ［試験番号］	対象患者	試験デザイン	用法・用量	投与期間	患者数†	添付資料番号
米国第 2 相試験（HD） ［FGCL-040］	維持 HD 施行中の末期腎不全患者	ランダム化, 非盲検実薬及び単盲検プラセボ対照, 用量設定試験	ROX パート 1：1.0，1.5，1.8 又は 2.0 mg/kg 週 3 回で経口投与開始し，適宜増減 パート 2：EPO-α から切り替えたときの至適開始用量（0.7～3.0 mg/kg）経口投与で開始し，適宜増減 EPO-α パート 1 及び 2：標準治療に従って用量を調整の上静脈内投与 プラセボ パート 2：経口投与	パート 1：6 週間 パート 2：19 週間	161	5.3.5.1-3
中国第 2 相試験（HD） ［FGCL-048］	維持 HD 施行中の末期腎不全患者	ランダム化, 非盲検，実薬対照, 用量設定試験	ROX：70，90，100，120，140，150，180 又は 200 mg 週 3 回経口投与で開始し，適宜増減 EPO-α：試験前の用量及び投与スケジュールで静脈内投与開始し，適宜増減	6 週間	96	5.3.5.1-4
中国第 3 相比較試験（HD＋PD） ［FGCL-806］	透析施行中の腎不全に伴う腎性貧血患者	ランダム化, 非盲検, 実薬対照試験	ROX：100 又は 120 mg 週 3 回経口投与で開始し，適宜増減 EPO-α：試験前の用量で静脈内又は皮下投与開始し，適宜増減	52 週間	304	5.3.5.1-5
海外第 2 相試験（HD＋PD） ［FGCL-053］	新規に透析を開始した ESA 未治療の腎性貧血患者	ランダム化, 非盲検, 用量漸増試験	ROX を 60, 100 又は 140 mg 週 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減	12 週間	60	5.3.5.2-4
国内第 2 相試験（ND） ［CL-0303］	NDD-CKD に伴う腎性貧血患者	ランダム化, 並行群間, プラセボ対照, 二重盲検試験	ROX：50，70 又は 100 mg 週 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減 プラセボ：週 3 回経口投与	24 週間	107	5.3.5.4-1
米国前期第 2 相試験（ND） ［FGCL-017］	NDD-CKD 患者	ランダム化, 単盲検, プラセボ対照, 用量漸増試験	ROX：0.7, 1, 1.5 又は 2 mg/kg 週 2 又は 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減 プラセボ：週 2 又は 3 回経口投与	週 2 回投与：29 日 週 3 回投与：26 日	116	5.3.5.4-2
米国後期第 2 相試験（ND） ［FGCL-041］	第 3 期又は第 4 期 NDD-CKD に伴う腎性貧血患者	ランダム化, 非盲検, 用量漸増試験	ROX：50，60，70，100，140 又は 150 mg 週 2 又は 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減	16 週間又は 24 週間	145	5.3.5.4-3
中国第 2 相試験（ND） ［FGCL-047］	第 3 期又は第 4 期 NDD-CKD に伴う腎性貧血患者	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照，逐次群, 用量設定試験	ROX：70，90，120 又は 150 mg を週 3 回経口投与で開始し，その後適宜増減 プラセボ：週 3 回経口投与	8 週間	91	5.3.5.4-4
中国第 3 相比較試験（ND）	NDD-CKD に伴う腎性貧血患	ランダム化, 二重盲検, プラセ	ROX：70 又は 100 mg を週 3 回経口投与で開始し，適宜	52 週間	152	5.3.5.4-5

［FGCL-808］	者	ボ対照試験	増減 プラセボ：週 3 回経口投与			

EPO-α：エポエチンアルファ，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，HD：血液透析，ND：保存期，NDD-CKD：保存期慢性腎臓病，PD：腹膜透析，ROX：ロキサデュスタット
† 安全性解析対象集団

2.7.3.1.2 試験方法の概観

2.7.3.1.2.1 対象患者

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした。これらのうち，CL-0304 及び CL-0308 試験では，貧血改善効果を評価するために，それぞれ ESA を休薬した患者及び ESA 未投与の患者を対象とした。なお，CL-0304 試験で ESA を休薬した患者を対象としたのは，本来の投与対象である ESA 未投与患者を模倣するためであり，前治療として投与中の ESA を休薬後，ヘモグロビン（Hb）値が 9.5 g/dL 未満となった患者を選択した（表 2.7.3- 3）。CL-0307 及び CL-0312 試験では，ESA からの切替え初回用量の妥当性を評価するために，ESA 投与中の患者を対象とした（表 2.7.3- 4）。また，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とした。本試験では，ESA 非投与の患者（ESA を休薬した患者を含む）及び ESA 投与中の患者の両方を対象とし，それぞれ貧血改善効果及び ESA からの切替え初回用量の妥当性を評価した（表 2.7.3- 3，表 2.7.3- 4）。

表 2.7.3- 3　　ESA を休薬した／ESA 未投与の患者を対象とした試験の主な選択・除外基準

試験名 ［試験番号］	国内第 2 相試験（HD） ［CL-0304］	国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］	国内一般臨床試験（PD） ［CL-0302］†
選択基準			
透析	慢性腎臓病と診断され，仮登録前の 12 週間，週 3 回 HD を受け，治験期間中にも週 3 回の HD を予定している安定期慢性維持透析患者	事前検査時に週 1 回以上の HD を受けている慢性腎臓病患者	PD を受け，治験期間中も PD を予定している慢性腎臓病患者（HD を併用している患者，又は治験期間中に HD を予定している患者は除く） 事前検査前 4 週間以上 PD を受けている患者
ESA	仮登録前の 8 週間，ESA（静脈内投与）を国内の承認用量範囲内で投与されている腎性貧血患者	透析導入後，ESA の投与を受けたことがない患者	PD 導入後，ESA の投与を受けたことがない患者，若しくは，事前検査前 6 週以降に ESA の投与を受けていない患者
Hb	仮登録時： 事前検査の最大透析間隔後の透析前 Hb 値が 10.0 g/dL 以上の患者 本登録時： 最大透析間隔後及びその前回の採血時の 2 ポイントで透析前 Hb 値がともに 9.5 g/dL 未満を呈した患者	スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの Hb 値（最大透析間隔後の透析前）が以下を満たす患者（ただし，2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること） ● 両検査値の平均が 10.0 g/dL 以下 ● 両検査値間の変動が 1.0 g/dL 以下	スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの Hb 値が以下を満たす患者（ただし，2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること） ● 両検査値の平均が 10.5 g/dL 未満 ● 両検査値間の変動が 1.3 g/dL 以下
トランスフェリン飽和度，血清フェリチン	-	スクリーニング期間中に実施した検査にて，トランスフェリン飽和度が 5%以上，あるいは血清フェリチンが 30 ng/mL 以上の患者	
年齢	同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満の患者	同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者	
体重	仮登録時： 事前検査日の透析終了後体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の患者 本登録時： 本登録直前に実施された最大透析間隔後の透析終了後体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の患者	-	
除外基準			
薬剤	仮登録前 6 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けた患者	事前検査前 6 週以降に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けた患者	
療法	仮登録前 4 週以内に輸血又は外科手術（ブラッドアクセスに使用するシャントの再建術を除く）を受けた患者 仮登録前 12 週以内に眼科手術を受けた患者	事前検査前 4 週以降に赤血球輸血又は貧血助長を伴う外科手術（バスキュラーアクセスに使用するシャントの再建術を除く）を受けた患者	事前検査前 4 週以降に赤血球輸血又は貧血助長を伴う外科手術を受けた患者

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン，HD：血液透析，PD：腹膜透析
† ESA 非投与患者

表 2.7.3- 4　　ESA 投与中の患者を対象とした試験の主な選択・除外基準

試験名 ［試験番号］	国内第 3 相比較試験（HD） ［CL-0307］	国内長期投与試験（HD） ［CL-0312］	国内一般臨床試験（PD） ［CL-0302］†
選択基準			
透析	慢性腎臓病と診断され，事前検査前 12 週間以上，週 3 回の HD を受け，治験期間中も週 3 回の HD を予定している安定期慢性維持透析患者		PD を受け，治験期間中も PD を予定している慢性腎臓病患者（HD を併用している患者，又は治験期間中に HD を予定している患者は除く）
ESA	事前検査前 8 週間以上，rHuEPO（週 2 回又は週 3 回）若しくは DA を国内の承認用量範囲内で静脈内投与されている腎性貧血患者	事前検査前 8 週間以上，ESA（静脈内投与）を国内の承認用量範囲内で投与されている腎性貧血患者	PD 導入後，事前検査前 8 週間以上，承認用量の範囲内で ESA の投与を受けている患者
Hb	スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの平均 Hb 値（最大透析間隔後の透析前）が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者（ただし，2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること）		スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの Hb 値が以下を満たす患者（ただし，2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること） ● 両検査値の平均が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下
トランスフェリン飽和度，血清フェリチン	スクリーニング期間中に実施した検査にて，トランスフェリン飽和度が 20%以上，あるいは血清フェリチンが 100 ng/mL 以上の患者		
年齢	同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者		
体重	-		
除外基準			
薬剤	事前検査前 6 週以降に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けた患者		
療法	事前検査前 4 週以降に赤血球輸血又は貧血助長を伴う外科手術（バスキュラーアクセスに使用するシャントの再建術を除く）及び眼科手術を受けた患者	事前検査前 4 週以降に赤血球輸血又は貧血助長を伴う外科手術（バスキュラーアクセスに使用するシャントの再建術を除く）を受けた患者	事前検査前 4 週以降に赤血球輸血又は貧血助長を伴う外科手術を受けた患者

DA：ダルベポエチンアルファ，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン，HD：血液透析，PD：腹膜透析，rHuEPO：遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
† ESA 投与患者

2.7.3.1.2.2　試験デザイン

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，ランダム化，並行群間，二重盲検（ロキサデュスタット：初回用量として 50，70 又は 100 mg を週 3 回経口投与）非対照，非盲検ダルベポエチンアルファ参照試験として実施した。4 つの投与群のいずれかに均等に割り付け，貧血改善効果の用量反応性を検討した。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］は，ランダム化，二重盲検，ダルベポエチンアルファ対照試験として実施した。ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に均等に割り付け，貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証した。

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］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］は，非盲検，非対照試験として実施した。なお，CL-0308 試験及び CL-0302 試験の ESA 非投与患者では，ロキサデュスタット 50 又は 70 mg 群に均等にランダム化し，貧血改善効果を評価した。

ランダム化試験では，いずれも偏コイン法を用いた最小化法による動的割り付けを行った。各試験の割り付け因子を表 2.7.3- 5 に示す。

表 2.7.3- 5　　ランダム化試験の割り付け因子

試験名 ［試験番号］	割り付け因子
国内第 2 相試験（HD） ［CL-0304］	● 実施医療機関 ● 最大透析間隔後及びその前回の 2 ポイントの透析前 Hb 値の平均（9.0 g/dL 未満，9.0 g/dL 以上） ● ESA 休薬開始前の ESA 投与量（rHuEPO：4500 IU/週未満，4500 IU/週以上，DA：20 μg/週未満，20 μg/週以上，CERA：100 μg/4 週以下，100 μg/4 週超）
国内第 3 相比較試験（HD） ［CL-0307］	● 実施医療機関 ● 登録直前 2 ポイントの Hb 平均値（11.0 g/dL 未満，11.0 g/dL 以上） ● 登録直前の ESA 投与量（rHuEPO：4500 IU/週未満，4500 IU/週以上，DA：20 μg/週未満，20 μg/週以上） ● 網膜血管疾患†の既往又は合併（有，無） ● 糖尿病（有，無）
国内 ESA 未治療患者対象試験（HD） ［CL-0308］	● 実施医療機関 ● 登録直前に実施された最大透析間隔後の透析日の透析終了後体重（40 kg 未満，40 kg 以上） ● 登録直前 2 ポイントの Hb 平均値（8.0 g/dL 未満，8.0 g/dL 以上）
国内一般臨床試験（PD） ［CL-0302］‡	● 実施医療機関 ● 登録直前に測定された体重（40 kg 未満，40 kg 以上）

CERA：エポエチンベータペゴル，DA：ダルベポエチンアルファ，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン，rHuEPO：遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
† 網膜出血，硝子体出血，非増殖糖尿病網膜症，増殖糖尿病網膜症，黄斑浮腫，網膜静脈閉塞，網膜動脈閉塞を指す。
‡ ESA 非投与患者

2.7.3.1.2.3　用法・用量及び投与期間

2.7.3.1.2.3.1　初回用量

ロキサデュスタット

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，初回用量として 50，70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。投与開始時より投与 6 週来院時透析開始時までを投与量固定期とし，原則として割り付けられた初回用量を維持した。

ただし，投与 3 週時の Hb 値が投与開始時よりも 1.0 g/dL を超えて低下し，加えて当該患者の Hb 値が 9.5 g/dL 未満であった場合は，以下の表に従い投与量を増量した。

変更前	50 mg	70 mg	100 mg
変更後	70 mg	100 mg	120 mg

また，投与 3 週時の Hb 値が投与開始時よりも 1.5 g/dL を超えて上昇した場合は，以下の表に従い投与量を減量した。

変更前	50 mg	70 mg	100 mg
変更後	40 mg	50 mg	70 mg

第 3 相試験：

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の ESA 非投与患者では，初回用量として 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与した。

3 週時までに Hb 値が投与 0 週時よりも 1.0 g/dL を超えて低下し，加えて Hb 値が 9.5 g/dL 未満であった場合は，投与量を 70 又は 100 mg へ増量した。ただし，本基準による投与量調整は 1 回のみとした。

また，4 週以内の Hb 値変化量が 2.0 g/dL を超えて上昇した場合は，投与量を 40 又は 50 mg へ減量した。本基準による投与量調整を行った後は，少なくとも 4 週間同一用量を維持した。

ダルベポエチンアルファ

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，初回用量として 20 μg を週 1 回静脈内投与した。投与開始時より投与 6 週来院時透析開始時までを投与量固定期とし，原則として初回用量を維持した。

ただし，投与 3 週時の Hb 値が投与開始時よりも 1.5 g/dL を超えて上昇した場合は，投与 3 週時より 10 又は 15 μg に投与量を減量した。

2.7.3.1.2.3.2　ESA からの切替え初回用量

ロキサデュスタット

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ投与患者では，登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，また，CL-0312 及び CL-0302 試験のエポエチンベータペゴル投与患者では，登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて，切替え初回用量として 70 又は 100 mg

を週 3 回経口投与した。以下の［ロキサデュスタット開始時投与量換算表］に従い投与量を決定した。

［ロキサデュスタット開始時投与量換算表］

rHuEPO（IU/週）	DA（μg/週）	CERA（μg/4 週）	ROX（mg/回）
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

CERA : エポエチンベータペゴル，DA : ダルベポエチンアルファ，rHuEPO : 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン，ROX : ロキサデュスタット

ダルベポエチンアルファ

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，rHuEPO 又はダルベポエチンアルファの登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，切替え初回用量として 10～60 μg を週 1 回静脈内投与した。以下の［ダルベポエチンアルファ開始時投与量換算表］に従い投与量を決定した。

［ダルベポエチンアルファ開始時投与量換算表］

rHuEPO（IU/週）	DA（μg/週）	対照薬（DA）（μg/週）
-	12.5 未満	10
3000 以下	12.5 以上 17.5 未満	15
3000 超 4500 以下	17.5 以上 25 未満	20
4500 超 6000 以下	25 以上 35 未満	30
6000 超	35 以上 45 未満	40
-	45 以上 55 未満	50
-	55 以上	60

DA : ダルベポエチンアルファ，rHuEPO : 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン

2.7.3.1.2.3.3　維持用量及び用量調整法

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の 5 試験全てで，Hb 値の目標範囲は日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド 2012」で定められている 10.0～12.0 g/dL とした。

ロキサデュスタット

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，維持用量として 0～200 mg を週 3 回経口投与した。投与 6 週来院時透析開始後より投与 24 週来院時透析後検査終了時までを投与量可変期とし，最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，以下のとおり投与量を調整した。

- 投与量の調整は，下記［Hb 値過剰低下時の投与量調整］の場合を除き，当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値，過去 4 週間の Hb 値変化量（当該週の最大透析間隔後透析前 Hb 値と 4 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値との差）がともに下記［投与量増減ルール］に該当していた際に，Hb 値の推移を勘案し，投与量可変期の偶数週（6，8，10，12，14，16，18，20，22 週）の来院日に判断・処方した。患者は翌服用日より調整後の投与量を服用した。
- 投与量の増量／減量は，［Hb 値過剰低下時の投与量調整］を除き，下記［ロキサデュスタット投与量調整表］に従い実施した。最低投与量からの減量，最高投与量からの増量については，同一用量を維持した。
- 増量する場合には個々の患者に対する投与量が 3.0 mg/kg を超えないものとした。
- 固定期用量調整も含めて増量／減量を行った後は，［Hb 値過剰低下時の投与量調整］に該当するときを除き，少なくとも 4 週間は同一用量を維持した。

［ロキサデュスタット投与量調整表］

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9
投与量（mg）	0	20	40	50	70	100	120	150	200

［投与量増減ルール］（6，8，10，12，14，16，18，20，22 週）

当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値，過去 4 週間の Hb 値変化量（当該週の最大透析間隔後透析前 Hb 値と 4 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値との差）がともに下記ルールに該当した際に，増減量を行った。

4 週前から当該週までの最大透析間隔後透析前 Hb 値変化量	当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値			
	右記以外の場合	ともに 10.0 g/dL 以上	ともに 11.5 g/dL 超	ともに 12.5 g/dL を超える
−0.8 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 1 段階減量して再開
−0.8 g/dL 以上 0.8 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
0.8 g/dL を超える	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 2 段階減量して再開

Hb：ヘモグロビン

［Hb 値過剰低下時の投与量調整］

最大透析間隔後透析前 Hb 値が 4 週前の Hb 値から 1.0 g/dL を超えて低下し，加えて当該患者の Hb 値が 9.5 g/dL 未満であった場合は，投与量を 2 段階増量した。

第 3 相試験：

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，維持用量として 20～300 mg を週 3 回経口投与した。Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，以

下のとおり投与量を調整した。なお，CL-0308，CL-0307 及び CL-0312 試験では，Hb 値は最大透析間隔後の透析前の測定値とした。

- 投与量の調整は，投与 4 週時以降の偶数週において，当該週の Hb 値，4 週前から当該週までの Hb 値変化量（当該週の Hb 値と 4 週前の Hb 値との差）を基準に下記［投与量増減ルール］に従い，増減を行った（下記［休薬・投与再開時の投与量調整］及び［Hb 値過剰上昇時の投与量調整］の場合を除く）。CL-0308，CL-0307 及び CL-0312 試験では，最大透析間隔後の透析終了後から，また，CL-0302 試験では翌服用日より，患者は調整後の投与量を服用した。
- 最低投与量からの減量，最高投与量からの増量については，同一用量を維持した。
- 増量する場合には個々の患者に対する投与量が 3.0 mg/kg を超えないものとした。
- 増量／減量を行った後は，少なくとも 4 週間は同一用量を維持した（下記［休薬・投与再開時の投与量調整］及び［Hb 値過剰上昇時の投与量調整］の場合を除く）。

［ロキサデュスタット投与量調整表］

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
投与量（mg）	20	40	50	70	100	120	150	200	250	300

［投与量増減ルール］（投与 4 週から投与 22 週［CL-0312 試験では投与 50 週］までの偶数週）

当該週の透析前 Hb 値，4 週前から当該週までの Hb 値変化量（当該週の Hb 値と 4 週前の Hb 値との差）がともに下記ルールに該当した際に，増減量を行った。

4 週前から当該週までの Hb 値変化量	当該週の Hb 値		
	10.5 g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下
−1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし
−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量
1.0 g/dL を超える	変更なし	1 段階減量	1 段階減量

Hb：ヘモグロビン

［休薬・投与再開時の投与量調整］

Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合は休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から投与量を 1 段階減量して再開した。

［Hb 値過剰低下時の投与量調整］

CL-0307 及び CL-0312 試験並びに CL-0302 試験の ESA 投与患者で，3 週時までに Hb 値が 9.0 g/dL 未満であった場合は，投与量を 1 段階増量した。ただし，本基準による投与量調整は 1 回のみとした。

［Hb 値過剰上昇時の投与量調整］

4 週以内の Hb 値変化量が 2.0 g/dL を超えて上昇した場合は，投与量を 1 段階減量した。本基準による投与量調整を行った後は，少なくとも 4 週間同一用量を維持した。

ダルベポエチンアルファ

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，維持用量として 10～60 μg を週 1 回静脈内投与した。投与 6 週来院時透析開始後より投与 24 週来院時透析後検査終了時までを投与量可変期とし，最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，以下のとおり投与量を調整した。

- 投与量の調整は添付文書の範囲内で行うものとしたが，投与頻度は週 1 回とした。
- 投与量の調整は，当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値，過去 4 週間の Hb 値変化量（当該週の最大透析間隔後透析前 Hb 値と 4 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値との差）がともに下記［投与量増減ルール］に該当していた際に，Hb 値の推移を勘案し，投与量可変期の偶数週（6，8，10，12，14，16，18，20，22 週）の来院日に判断・投与した。
- 投与量の増量は，下記［ダルベポエチンアルファ投与量調整表］に従い 1 段階ずつ行った。投与量の減量は，下記［ダルベポエチンアルファ投与量調整表］に従い 1～2 段階ずつ行った。最低投与量からの減量，最高投与量からの増量については，同一用量を維持した。
- 増量／減量（固定期用量調整も含む）を行った後は，少なくとも 4 週間は同一用量を維持した。

［ダルベポエチンアルファ投与量調整表］

段階	1	2	3	4	5	6	7
投与量（μg）	10	15	20	30	40	50	60

［投与量増減ルール］（6，8，10，12，14，16，18，20，22 週）

当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値，過去 4 週間の Hb 値変化量（当該週の最大透析間隔後透析前 Hb 値と 4 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値との差）がともに下記ルールに該当した際に，増減量を行った。

4 週前から当該週までの最大透析間隔後透析前 Hb 値変化量	当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値			
	右記以外の場合	ともに 10.0 g/dL 以上	ともに 11.5 g/dL 超	ともに 12.5 g/dL を超える
−0.8 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 1 段階減量して再開
−0.8 g/dL 以上 0.8 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
0.8 g/dL を超える	変更なし	1～2 段階減量（担当医判断）	1～2 段階減量（担当医判断）	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 2 段階減量して再開

Hb：ヘモグロビン

［投与中止］

10 μg まで減量後も，更に 2 回連続して（例：10 μg 到達 2 週後，及び 4 週後）減量基準に該当した場合，又は，規定された最高投与量のダルベポエチンアルファを投与しても 2 回連続して（例：最高投与量到達 2 週後，及び 4 週後）増量基準に該当した場合，治験担当医師は当該患者の治験を中止した。なお，1 回目の該当時は投与量を増減せず継続するものとした。

第 3 相試験：

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，維持用量として 10～180 μg を週 1 回静脈内投与した。最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，以下のとおり投与量を調整した。

初回投与後は，患者の Hb 値の推移をもとに 2 週ごと（偶数週）に投与量を調整した。Hb 値が当該週（偶数週）及びその直前週の 2 週連続して 11.5 g/dL を超えた場合には投与量を 1 段階減量し，Hb 値が当該週（偶数週）及びその直前週の 2 週連続して 10.5 g/dL 未満となった場合には投与量を 1 段階増量した。投与量は，当該週（偶数週）の透析施行日から変更した。

また，患者の Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合は，休薬とした。休薬後，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から投与量を 1 段階減量し，投与を再開した。休薬開始時の投与量が 10 μg の場合は，再開初回投与量も 10 μg とした。

投与量の調整は，以下の［ダルベポエチンアルファ投与量調整表］に従って行った。最低投与量を投与しても減量が必要な場合，又は最高投与量を投与しても増量が必要な場合には，投与量の調整は行えないため，同じ投与量を維持した。

［ダルベポエチンアルファ投与量調整表］

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
投与量（μg）	10	15	20	30	40	50	60	80	100	120	140	160	180

2.7.3.1.2.3.4　用法及び投与期間

ロキサデュスタット

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，最大透析間隔後の透析日翌日の朝食前より服用を開始し，原則として 2～3 日間隔で透析日翌日の朝食前に週 3 回，最長 24 週間服用した。

第 3 相試験：

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，最大透析間隔後の透析日当日又は翌日より服用を開始し，投与期間を通じて 2～3 日間隔（月曜日・水曜日・金曜日や火曜日・木曜日・土曜日等，原則変更しない）で週 3 回服用した。透析日に服用する際は，透析終了後とした。CL-0308 及び CL-0307 試験では最長 24 週間，CL-0312 試験では最長 52 週間服用した。

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，投与期間を通じて 2～3 日間隔（月曜日・水曜日・金曜日や火曜日・木曜日・土曜日等，原則変更しない）で週 3 回，最長 24 週間服用した。

上記の第 3 相試験 4 試験では，リン吸着薬（ビキサロマー，セベラマー塩酸塩，沈降炭酸カルシウム，炭酸ランタン水和物，クエン酸第二鉄水和物，スクロオキシ水酸化鉄等）を併用している場合，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よう指導した。

ダルベポエチンアルファ

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，最大透析間隔後の透析日より静脈内投与し，原則として週 1 回，最長 24 週間静脈内投与した。

第 3 相試験：

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，週 1 回，最長 24 週間，最大透析間隔後の透析日の透析終了時に静脈内投与した。

2.7.3.1.2.4　併用治療

ロキサデュスタットの臨床試験では，有効性／安全性評価に影響を及ぼすと考えられる下記薬剤・療法の併用を禁止又は制限した。

併用禁止薬

- ESA（参照薬・対照薬のダルベポエチンアルファは除く）
- 蛋白同化ホルモン
- エナント酸テストステロン
- メピチオスタン

条件付き併用可能薬

- 鉄剤（静脈投与）

鉄剤（静脈投与）の併用を禁止したが，トランスフェリン飽和度及び血清フェリチンが規定値未満の場合は，鉄剤の静脈投与を可能とした（表 2.7.3- 6）。なお，鉄剤の経口投与に併用条件はなかった。

表 2.7.3- 6　　鉄剤（静脈投与）の併用条件

試験名 ［試験番号］	併用条件
国内第 2 相試験 （HD） ［CL-0304］	トランスフェリン飽和度が 5%未満，かつ血清フェリチンが 30 ng/mL 未満の場合は，トランスフェリン飽和度が 5%以上，かつ血清フェリチンが 30 ng/mL 以上を維持するように鉄剤の投与を可能とした。
国内 ESA 未治療患者対象試験（HD） ［CL-0308］	トランスフェリン飽和度が 5%未満，あるいは血清フェリチンが 30 ng/mL 未満の場合は，トランスフェリン飽和度を 5%以上，あるいは血清フェリチンを 30 ng/mL 以上に維持することを目安として，治験担当医師の判断により，鉄剤を静脈投与することは可能とした。
国内第 3 相比較試験 （HD） ［CL-0307］	トランスフェリン飽和度が 20%未満，あるいは血清フェリチンが 100 ng/mL 未満の場合は，トランスフェリン飽和度を 20%以上，あるいは血清フェリチンを 100 ng/mL 以上に維持することを目安として，治験担当医師の判断により，鉄剤を静脈投与することは可能とした。
国内長期投与試験 （HD） ［CL-0312］	トランスフェリン飽和度が 20%未満，あるいは血清フェリチンが 100 ng/mL 未満の場合は，トランスフェリン飽和度を 20%以上，あるいは血清フェリチンを 100 ng/mL 以上に維持することを目安として，治験担当医師の判断により，鉄剤を静脈投与することは可能とした。
国内一般臨床試験 （PD） ［CL-0302］	ESA 非投与患者： トランスフェリン飽和度が 5%未満，あるいは血清フェリチンが 30 ng/mL 未満の場合は，トランスフェリン飽和度を 5%以上，あるいは血清フェリチンを 30 ng/mL 以上に維持することを目安として，治験担当医師の判断により，鉄剤を静脈投与することは可能とした。 ESA 投与患者： トランスフェリン飽和度が 20%未満，あるいは血清フェリチンが 100 ng/mL 未満の場合は，トランスフェリン飽和度を 20%以上，あるいは血清フェリチンを 100 ng/mL 以上に維持することを目安として，治験担当医師の判断により，鉄剤を静脈投与することは可能とした。

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

- HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムエー（HMG-CoA）還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）は，下記の上限用量以下で併用することを推奨した。治験担当医師は，ロキサデュスタットとスタチン系薬剤を併用した場合にスタチン系薬剤の血中濃度が上昇する可能性があることを考慮することとした。なお，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のダルベポエチンアルファ群の患者では，併用を制限しなかった。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤（スタチン系薬剤）	推奨上限用量（1 日投与量）
シンバスタチン	10 mg
アトルバスタチン	10 mg
ロスバスタチン	10 mg（eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m^2） 2.5 mg（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）
フルバスタチン	30 mg
プラバスタチン	20 mg
ピタバスタチン	2 mg

eGFR：推算糸球体濾過量（値又は率），HMG-CoA：ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムエー

併用注意薬

- リン吸着薬

リン吸着薬（ビキサロマー，セベラマー塩酸塩，沈降炭酸カルシウム，炭酸ランタン水和物，クエン酸第二鉄水和物，スクロオキシ水酸化鉄等）を併用している場合，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よう指導した。なお, 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，併用を制限していなかった。

併用禁止療法

- 赤血球輸血（症候性貧血に対する緊急治療としての場合を除く）
- 貧血助長を伴うと考えられる外科手術（シャント再建術は除く）
- 眼科手術

眼科手術は，眼科検査の実施を規定した国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］のみで併用禁止とした。

透析条件

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，週当たりの透析回数（週 3 回），透析曜日（月水金又は火木土）及びダイアライザーの種類は，投与量固定期には変更不可，ESA 休薬期及び投与量可変期には可能な限り変更しないこととした。透析処方は，ESA 休薬期，投与量固定期及び投与量可変期を通じて，可能な限り変更しないこととした。ドライウェイトは，投与量固定期には可能な限り変更しないこととした。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では，透析条件（透析頻度，透析時間，設定血流量，設定透析液流量，ドライウェイト，ダイアライザー等）の変更は可とした。ただし，事前検査日から投与 24 週（若しくは中止時）の検査終了まで，腹膜透析への変更は不可とした。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，週当たりの透析回数（週 3 回）は，治療期には変更不可，スクリーニング期には可能な限り変更しないこととした。透析曜日（週 3 回），ダイアライザーの種類及び透析処方は，スクリーニング期及び治療期を通じて，可能な限り変更しないこととした。ドライウェイトは，変更可とした。

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，腹膜透析条件（1 日当たりの腹膜透析液量，腹膜透析液 1 回注液量，1 日貯留回数，透析液の名称等）の変更は可とした。ただし，事前検査日から投与 24 週（若しくは中止時）の検査終了まで, 血液透析への変更や血液透析の併用は不可とした。

2.7.3.1.2.5　有効性評価項目

ロキサデュスタットの臨床的有効性は，貧血改善効果，ESA からの切替え初回用量の妥当性，貧血改善維持効果の 3 つの観点から評価した（表 2.7.3- 7，図 2.7.3- 1）。

各試験の有効性評価項目は，評価する臨床的有効性に応じて，必要と考えられる項目を設定した。国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，貧血改善効果の用量反応性を検討するために，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）を主要評価項目とした。国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証するために，評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量（評価期間：投与 18 週から投与 24 週）を主要評価項目とした。

非盲検, 非対照試験である国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］, 国内長期投与試験（HD）［CL-0312］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，主要／副次評価項目の区別はしなかった（表 2.7.3- 8，表 2.7.3- 9）。

表 2.7.3- 7　　ロキサデュスタットの臨床試験で評価した臨床的有効性

試験名 ［試験番号］	貧血改善効果	ESA からの切替え初回用量の妥当性	貧血改善維持効果
国内第 2 相試験（HD） ［CL-0304］	○	-	○
国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］	○	-	○
国内第 3 相比較試験（HD） ［CL-0307］	-	○	○
国内長期投与試験（HD） ［CL-0312］	-	○	○
国内一般臨床試験（PD） ［CL-0302］	○	○	○

ESA：赤血球造血刺激因子製剤
○：評価した臨床的有効性

表 2.7.3- 8　　第 2 相試験の有効性評価項目

評価項目	試験名［試験番号］ 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］
投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）	◎
投与量可変期開始時から，投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつ投与開始時より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏功例とする）	○
各患者において，Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合	○
各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率	○
目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率及び達成時期	○
各週における，Hb 値及び投与開始時からの変化量	○
ベースラインから，投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）	○
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値	○
投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量	○
目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）	○
目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の全ての Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）	○
投与 18 週から投与 24 週の平均投与量	○
Ht，Ret の経時的推移	△
Fe，フェリチン，トランスフェリン，TIBC，sTfR，TSAT，CHr 及び EPO の経時的推移	△
QOL 評価（SF-36）	△

CHr：網赤血球ヘモグロビン含量，EPO：エリスロポエチン，Hb：ヘモグロビン，Ht：ヘマトクリット，QOL：生活の質，Ret：網赤血球，sTfR：可溶性トランスフェリンレセプター，TIBC：総鉄結合能，TSAT：トランスフェリン飽和度
◎：主要評価項目，○：副次評価項目，△：その他の評価項目

表 2.7.3- 9　　第 3 相試験の有効性評価項目

評価項目	試験名［試験番号］			
	国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］	国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］	国内長期投与試験（HD）［CL-0312］	国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］
評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量（評価期間：投与 18 週から投与 24 週）	-	◎	-	-
ベースラインから，投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）	□	-	-	□
ベースラインから，投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）	-	-	-	□
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値	□	○	□	□
投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値	-	-	□	-
投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量	□	-	□	□
投与 46 週から投与 52 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量	-	-	□	-
目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）	□	○	□	□
目標 Hb 値維持率（投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）	-	-	□	-
投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）	□	○	□	□
各患者において，Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合	□	-	-	□
各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率	□	○	□	□
目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率及び達成時期	□	-	-	□
各週における，Hb 値及びベースラインからの変化量	□	○	□	□
投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を満たす測定ポイントの割合	-	○	□	-
投与 46 週から投与 52 週の目標 Hb 値（10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下）を満たす測定ポイントの割合	-	-	□	-
Ht，Ret，Fe，フェリチン，トランスフェリン，TIBC，sTfR，TSAT 及び CHr	□	○	□	□
QOL 調査（SF-36，EQ-5D-5L，FACT-An）	□†	○	□	□
治験期間中の入退院	△	△	△	△

CHr：網赤血球ヘモグロビン含量，Hb：ヘモグロビン，Ht：ヘマトクリット，QOL：生活の質，Ret：網赤血球，sTfR：可溶性トランスフェリンレセプター，TIBC：総鉄結合能，TSAT：トランスフェリン飽和度
◎：主要評価項目，○：副次評価項目，△：その他の評価項目，□：非盲検非対照試験（CL-0308，CL-0312，CL-0302）では，主要／副次評価項目の区別はない。
† CL-0308 試験では，FACT-An，EQ-5D-5L を実施した。

2.7.3.1.2.6　統計解析

2.7.3.1.2.6.1　目標患者数

目標患者数は治験薬投与例数として，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では 120 例（1 群当たり 30 例），国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では 300 例（各群 150 例），国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］では 70 例（各投与群 35 例），国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では 160 例，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では 50 例とした。「腎性貧血治療薬の臨床評価方法に関するガイドライン（平成 23 年 9 月 30 日付け薬食審査 0930 発第 1 号）」で示されている，「6 カ月以上の投与例が 300 例以上，1 年以上の投与例 100 例以上」の透析期患者での長期投与時の安全性及び有効性の成績を，上記の 5 試験から得ることとした。各試験の目標患者数の設定根拠を以下に示す。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

FibroGen 社が実施した，米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］の Efficacy Evaluable Population では，プラセボ群，0.7 mg/kg 週 3 回群，1.5 mg/kg 週 3 回群，2.0 mg/kg 週 3 回群の投与 4 週までの Hb 値上昇速度は，それぞれ 0.00 g/dL/週，0.21 g/dL/週，0.50 g/dL/週，0.49g/dL/週であり，標準偏差（SD）はそれぞれ 0.108，0.292，0.339，0.338 であった。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，ロキサデュスタット 50 mg 群，70 mg 群，100 mg 群の 3 群を二重盲検，ダルベポエチンアルファ群を非盲検とする並行群間比較試験であり，Hb 値上昇速度を主要評価項目として実施することとしたが，以下の仮定をもとに例数設計を行った。

- ロキサデュスタット 50 mg 群，70 mg 群，100 mg 群の Hb 値上昇速度の平均を，FGCL-017 試験の結果を考慮して，それぞれ 0.21 g/dL/週，0.35 g/dL/週，0.50 g/dL/週とした。
- ロキサデュスタット全群の SD を FGCL-017 試験の結果を考慮して 0.339 とした。
- 以下の 3 種類の用量反応関係を表す対比係数，線形：C1 = （−1，0，1），100 mg で立ち上がり：C2 = （−1，−1，2），70 mg で頭打ち：C3 = （−2，1，1）を用いることとした。

上記の条件下で CL-0304 試験の主要な解析を行った場合に，ロキサデュスタット 3 用量群間に線形の用量反応関係が統計学的に有意に認められることを目的としたシミュレーションを実施した。シミュレーション回数を 10000 回，有意水準を両側 0.05，標本再抽出法による多重性の調整を行い，Hb 値上昇速度の平均に対する線形の用量反応関係を表す対比が 0 であるという帰無仮説に対する棄却回数を算出した。その結果，検出力 80%以上を確保するために必要な患者数を，脱落率 10%も考慮し，1 群当たり 30 例と設定した。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

主要評価項目である評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量に対し，以下の仮定で主要な解析のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性を検証

するとき，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%信頼区間［CI］下限値が非劣性マージンである−0.75 g/dL を上回る検出力が 90%確保される患者数は，割り付け比率を 1：1 としてロキサデュスタット群 103 例，ダルベポエチンアルファ群 103 例であった。さらに，ロキサデュスタットの有効性を検証(評価期間中における平均 Hb 値を 11.0 g/dL と仮定したとき，評価期間中における平均 Hb 値の 95%CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれる）するための検出力は 99%以上となった。

- ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量の差を保守的に見積もり−0.25 g/dL とした。
- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］の結果では，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量に対する SD は，それぞれ 0.91 g/dL，1.02 g/dL であった。また，米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］の結果では，週 3 回投与されたコホート（コホート A，C，D）の最終来院時のベースラインからの平均 Hb 値変化量に対する SD は，それぞれ 0.83 g/dL（17 週時），1.00 g/dL（25 週時），1.14 g/dL（25 週時）であった。これらの結果より，本試験で想定する評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量に対する SD は保守的に見積もり 1.10 g/dL と設定した。
- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］の目標 Hb 値は，日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド 2012」で定められている 10～12 g/dL であり，この目標 Hb 値の幅 2 g/dL 内に維持されるよう，ロキサデュスタット，ダルベポエチンアルファともに適宜用量調整を行うこととした。したがって，当該幅 ± ダルベポエチンアルファの範囲内にて適切に維持する効果が臨床上重要と考え，両剤間で許容できる差として，本試験の非劣性マージンを目標 Hb 値の幅 2 g/dL の半分未満である 0.75 g/dL に設定した。なお，エポエチンベータペゴルの国内第 3 相比較試験で，非劣性マージンは 0.75 g/dL と設定されていた。

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）からの除外割合を約 30%と保守的に仮定し，本試験の患者数をロキサデュスタット群 150 例，ダルベポエチンアルファ群 150 例，合計 300 例と設定した。

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］

実施可能性を考慮し，透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者に対するロキサデュスタットの安全性及び有効性に関する情報が得られる患者数として，ロキサデュスタット 50 mg 群 35 例，ロキサデュスタット 70 mg 群 35 例，合計 70 例と設定した。

国内長期投与試験（HD）［CL-0312］

実施可能性を考慮し，血液透析施行中の腎性貧血患者に対するロキサデュスタットの安全性及び有効性に関する情報が得られる患者数を 1 年投与例として 100 例以上確保するために，脱落例等も考慮して 160 例と設定した。

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］

実施可能性を考慮し，腹膜透析施行中の腎性貧血患者に対するロキサデュスタットの安全性及び有効性に関する情報が得られる患者数として，ESA 非投与患者及び ESA 投与患者合わせて 50 例と設定した。

2.7.3.1.2.6.2　解析対象集団

ロキサデュスタットの臨床試験では，治験薬を 1 回以上投与し，治験薬投与開始後，有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定されている患者の集団を最大の解析対象集団（FAS）とした。また，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，PPS を設定した。CL-0304 及び CL-0307 試験での PPS の定義を以下に示す。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

FAS に含まれる患者のうち，以下の基準を満たした患者の集団を PPS とした。

- 仮登録時及び本登録時の選択基準に違反していない患者
- 有効性の評価に影響を与える可能性のある仮登録時及び本登録時の除外基準に抵触していない患者
- 投与量固定期において，有効性の評価に影響を与える可能性のある併用禁止薬が使用されなかった及び併用禁止療法が施行されなかった患者
- 投与量固定期において，有効性の評価に影響を与える可能性のある条件付き併用可能薬が使用されなかった又は条件の範囲内で使用された患者
- 投与量固定期において，4 週以上投与されている患者
- 投与量固定期において，規定されたとおりに服薬された割合が 70%以上である患者
- 投与量固定期において，投与開始時及び投与開始後 2 時点以上 Hb 値が測定されている患者

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

FAS に含まれる患者のうち，以下の基準を満たした患者の集団を PPS とした。

- 登録時の選択基準に違反していない患者
- 有効性の評価に影響を与える可能性のある登録時の除外基準に該当していない患者

- 有効性の評価に影響を与える可能性のある併用禁止薬が使用されなかった及び併用禁止療法が施行されなかった患者
- 有効性の評価に影響を与える可能性のある条件付き併用可能薬が使用されなかった又は条件の範囲内で使用された患者
- 18 週以上投与されている患者
- 規定されたとおりに投与された割合が 70%以上である患者
- ベースラインに 1 点及び投与 18 週後から投与 24 週後に 4 時点以上評価可能な Hb 値が測定されている患者
- その他，重大な治験実施計画書違反がない患者

2.7.3.1.2.6.3 解析方法

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，FAS を主たる解析対象集団として，主要評価項目の解析を行った。また，主要評価項目の副次的な解析として PPS でも同様な解析を行った。主要評価項目に対する統計的な解析は，各ロキサデュスタット群（50，70，100 mg 群）に対して行い，ダルベポエチンアルファ群は要約統計量の表示にとどめた。副次評価項目及びその他の評価項目は FAS で解析を行った。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，PPS を主たる解析対象集団として，主要評価項目の解析を行った。また，主要評価項目の副次的な解析として FAS でも同様な解析を行った。副次評価項目は FAS で解析を行った。

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］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，FAS を対象に有効性の解析を行った。

CL-0304 及び CL-0307 試験での主要評価項目の解析方法を以下に示す。

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

主要な解析：

主要評価項目である，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）について要約統計量を算出し，投与群（各ロキサデュスタット群［50，70，100 mg 群］）を因子，投与開始時の Hb 値及び ESA 休薬前の ESA 投与量を共変量とした回帰モデルのもとで，以下の 3 種類の用量反応性を評価するための対比検定を行った。有意水準は両側 0.05 とし，標本再抽出法により検定の多重性を調整した。

- 線形：C1 = （−1，0，1）
- 100 mg で立ち上がり：C2 = （−1，−1，2）
- 70 mg で頭打ち：C3 = （−2，1，1）

副次的な解析：

主要評価項目について，下記を行うこととした。

1. 患者背景項目及び投与開始時の有効性評価項目において不均衡が認められた項目の検討

不均衡の認められた項目のうち，有効性の評価へ影響を与えると考えられる項目については，主要な解析において，更に不均衡を認めた項目も共変量に加えた共分散分析を用いて調整解析を行い，その影響を評価する。

2. 交互作用の検討

投与群を因子，投与開始時の Hb 値を共変量，更に投与群と投与開始時の Hb 値との間の交互作用も含めた共分散分析により，交互作用の有無を検討する。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

主要な解析：

主要な解析は，PPS に対して行った。

1. ロキサデュスタットの有効性の検証

ロキサデュスタット群において，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）における平均 Hb 値の 95%CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれることを検証した。

2. ダルベポエチンアルファ群に対する非劣性の検証

ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性の検証を行った。主要評価項目である，評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，投与群（ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群），来院時期，ベースライン Hb 値，登録直前の ESA 投与量，網膜血管疾患の既往又は合併，糖尿病，投与群と来院時期の交互作用を説明変数とし，患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）を算出した。この差の 95%CI の下限が−0.75 g/dL を上回った場合，非劣性が検証されたとした。

副次的な解析：

主要な解析に対する副次的な解析として，FAS でも同様な解析を実施した。

感度分析：

主要な解析に対する感度分析として，共分散分析及び複数の欠測メカニズムを考慮した解析を行った。感度分析の詳細は，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］の統計解析計画書に記載した。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，ESA を休薬した血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に，ランダム化，並行群間，二重盲検（ロキサデュスタット：初回用量として 50，70 又は 100 mg を週 3 回経口投与）非対照，非盲検ダルベポエチンアルファ参照試験として実施した。4 つの投与群のいずれかに均等に割り付け，貧血改善効果の用量反応性を検討した。また，有効性及び安全性を参照薬のダルベポエチンアルファと比較検討した。

初回用量として，ロキサデュスタット 50，70 又は 100 mg を週 3 回経口投与，若しくはダルベポエチンアルファ 20 μg を週 1 回静脈内投与した。投与開始時より投与 6 週来院時透析開始時までを投与量固定期とし，原則として割り付けられた初回用量を維持した。また，維持用量として，ロキサデュスタット 0～200 mg を週 3 回経口投与，又はダルベポエチンアルファ 10～60 μg を週 1 回静脈内投与した。投与 6 週来院時透析開始後より投与 24 週来院時透析後検査終了時までを投与量可変期とし，最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量を調整した。投与期間は最長 24 週間とした。

本試験では，130 例がランダム化された。このうち，129 例（99.2%）に治験薬が投与され，80 例（61.5%）が試験を完了した。また，30 例（23.1%）が投与量固定期に，19 例（14.6%）が投与量可変期に試験を中止した。投与量固定期に中止した患者の多く（27 例）は投与 1 週以内の中止であった。これは，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，治験薬投与開始後も Hb 値が低下したためであった。

投与量固定期に中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 27.6%（27/98 例）及びダルベポエチンアルファ群 9.4%（3/32 例）であり，ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群で高かった。投与量可変期に中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 14.3%（14/98 例）及びダルベポエチンアルファ群 15.6%（5/32 例）であり，両群で同程度であった。

中止理由は，中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回ったため」が 31 例（23.8%）で最も多く，このうち 27 例（ロキサデュスタット 50 mg 群 11 例，70 mg 群 7 例，100 mg 群 6 例及びダルベポエチンアルファ群 3 例，以下同順）は投与量固定期に本中止基準に該当した。有効性解析対象集団の患者数は，FAS が 127 例（32，32，31 及び 32 例），PPS が 86 例（19，24，21 及び 22 例）であった。

主要評価項目は，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）であった。主たる解析対象集団である FAS のもと，ロキサデュスタット群の Hb 値上昇速度の用量反応関係を評価するために，3 種類の対比係数を用いて対比検定を行った結果，「線形：C1 = （−1，0，1）」，「100 mg で立ち上がり：C2 = （−1，−1，2）」，「70 mg で頭打ち：C3 = (−2, 1, 1)」の用量反応関係が統計的に有意にみられた（いずれも P<0.001，有意水準両側 0.05，標本再抽出法により検定の多重性を調整）。PPS でも，同様に統計的に有意な用量反応関係がみられた。

FAS での Hb 値上昇速度の平均値（中央値）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群（以下同順）でそれぞれ−0.219（0.020），−0.046（0.096），0.112（0.205）及び 0.112（0.123）g/dL/週であった。ロキサデュスタット 50 及び 70 mg 群で平均値は負の傾きを示したが，中央値は正の傾きを示した。一方，PPS での Hb 値上昇速度の平均値（中央値）は，0.099（0.114），0.211（0.164），0.280（0.271）及び 0.132（0.116） g/dL/週であり，全ての投与群で平均値及び中央値は正の傾きを示した。前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，投与量固定期に中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者がみられ，これらの患者では Hb 値上昇速度が低値となった。これらの患者の多くは「投与量固定期において，4 週以上投与されている患者」の基準を満たさず PPS から除外されたため，Hb 値上昇速度の平均値は FAS より PPS で高くなった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，FAS では 0%，3.1%，13.3%及び 0%，PPS では 0%，4.2%，14.3%及び 0%であった。

主な副次評価項目では，FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 59.4%，75.0%，73.3%及び 81.3%であった。また，目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群，ロキサデュスタット群全体及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 31.3%, 43.8%, 54.8%, 43.2%及び 50.0%であった。

血液透析施行中の腎性貧血患者で前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，Hb 値は治験薬投与開始後も低下し，その後上昇した。そのため，FAS ではロキサデュスタットの低用量群で Hb 値上昇速度の平均値は負の傾きを示したが，PPS では全ての投与群で正の傾きを示した。ロキサデュスタットは Hb 値を改善し，ダルベポエチンアルファと同様に目標範囲に維持した。

2.7.3.2.2 国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］

国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］は，透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に非盲検，非対照試験として実施し，ロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。ロキサデュスタット 50 又は 70 mg 群に均等にランダム化し，貧血改善効果を評価した。

初回用量として 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与した。また，維持用量として 20～300 mg を週 3 回経口投与した。最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量を調整した。投与期間は最長 24 週間とした。リン吸着薬を併用している場合，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よう指導した。

本試験では，75 例がランダム化された。75 例全例に治験薬が投与され，65 例（86.7%）が試験を完了した。試験を中止した 10 例（13.3%）の内訳は，50 mg 群 4 例，70 mg 群 6 例であった。中止理由は有害事象が 3 例（4.0%）で最も多かった。治験薬が投与された 75 例のうち，有効性に関

する評価項目が 1 項目も測定されなかった 1 例を除く 74 例（50 mg 群 37 例，70 mg 群 37 例）が FAS に含まれた。

FAS を対象に有効性の解析を行った。主な有効性評価項目として，ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は 50 mg 群で 86.5%，70 mg 群で 89.2%であった。投与 0 週時より投与 4 週, 中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は, 50 mg 群で 0.297（0.337）g/dL/週，70 mg 群で 0.238（0.368） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 16.2%，70 mg 群で 18.9%であった。

目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，50 mg 群で 75.7%（95%CI : 58.8%，88.2%），70 mg 群で 70.3%（95%CI : 53.0%，84.1%）であった。

ロキサデュスタットは，初回用量によらず，血液透析導入後，ESA の投与を受けたことがない腎性貧血患者で Hb 値を改善し，目標範囲に維持した。

2.7.3.2.3 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］は，rHuEPO 又はダルベポエチンアルファを投与中の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にランダム化，二重盲検，ダルベポエチンアルファ対照試験として実施した。ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に均等に割り付け，貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証した。また，安全性を比較検討した。

登録前 4 週間の週当たりの rHuEPO 又はダルベポエチンアルファの平均投与量に応じて，切替え初回用量として，ロキサデュスタット群では 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与，ダルベポエチンアルファ群では 10～60 μg を週 1 回静脈内投与した。また，維持用量として，ロキサデュスタット群では 20～300 mg を週 3 回経口投与，ダルベポエチンアルファ群では 10～180 μg を週 1 回静脈内投与した。最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量を調整した。投与期間は最長 24 週間とした。リン吸着薬を併用している場合，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よう指導した。

本試験では，303 例がランダム化された。303 例全例に治験薬が投与され，250 例（82.5%）が試験を完了，53 例（17.5%）が試験を中止した。

中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 21.2%（32/151 例）及びダルベポエチンアルファ群 13.8%（21/152 例）であり，ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群で高かった。中止理由は，両群ともに有害事象が最も多く，ロキサデュスタット群 7.9%（12/151 例），ダルベポエチンアルファ群 5.3%（8/152 例）であった。有効性解析対象集団の患者数は，FAS が 301 例（ロキサデュスタット群 150 例及びダルベポエチンアルファ群 151 例，以下同順），PPS が 245 例（114 例及び 131 例）であった。

主要な解析は，PPS に対して行った。ロキサデュスタット群の評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）における平均 Hb 値は 10.99 g/dL（95%CI：10.88 g/dL，11.10 g/dL）であった。平均 Hb 値の 95%CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれたことから，ロキサデュスタットの有効性が検証された。さらに，主要評価項目である，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）を算出した。PPS での群間差は−0.02 g/dL（95%CI：−0.18 g/dL，0.15 g/dL）であり，差の 95%CI の下限が非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回ったことから，ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された。FAS を対象とした副次的な解析及び感度分析の結果でも，同様に群間差の 95%CI の下限は−0.75 g/dL を上回り，主要な解析の結果の頑健性が確認された。

主な副次評価項目では，FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，ロキサデュスタット群で 11.00 g/dL（95%CI：10.89 g/dL，11.10 g/dL），ダルベポエチンアルファ群で 10.95 g/dL（95%CI：10.84 g/dL，11.05 g/dL）であり，両群でほぼ同様であった。群間差（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）は 0.05 g/dL（95%CI：−0.10 g/dL，0.20 g/dL）であった。

FAS での投与 0 週時より投与 4 週, 中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，ロキサデュスタット群で 0.129（0.331） g/dL/週，ダルベポエチンアルファ群で−0.017（0.195） g/dL/週であった。ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群では，Hb 値上昇速度のばらつきが大きかった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，ロキサデュスタット群で 10.7%，ダルベポエチンアルファ群で 0.7%であった。

ロキサデュスタットは, rHuEPO 又はダルベポエチンアルファからロキサデュスタットへ切替えた血液透析施行中の腎性貧血患者で Hb 値を目標範囲に維持した。ロキサデュスタットの貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。

2.7.3.2.4 国内長期投与試験（HD）［CL-0312］

国内長期投与試験（HD）［CL-0312］は，ESA を投与中の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に非盲検，非対照試験として実施し，ロキサデュスタットへ切替えた際の有効性及び安全性を検討した。また，長期投与時の安全性を検討した。

rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ投与患者では登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，また，エポエチンベータペゴル投与患者では登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて，切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。また，維持用量として 20～300 mg を週 3 回経口投与した。最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量を調整した。投与期間は最長 52 週間とした。リン吸着薬を併用している場合，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よう指導した。

本試験では, 164 例が登録された。このうち, 163 例（99.4%）に治験薬が投与され, 126 例（76.8%）が試験を完了，38 例（23.2%）が試験を中止した。中止理由は有害事象が 15 例（9.1%）で最も多かった。FAS には治験薬が投与された 163 例全例が含まれた。

FAS を対象に有効性の解析を行った。主な有効性評価項目として，目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，79.1%（95%CI : 72.1%，85.1%）であった。また，投与 46 週から投与 52 週では，71.2%（95%CI : 63.6%，78.0%）であった。

投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，0.094（0.267）g/dL/週であった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 4.3%であった。また，前治療 ESA 別の Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，rHuEPO，ダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴルでそれぞれ 0.130（0.241），0.036（0.204）及び 0.096（0.344） g/dL/週であった。

ロキサデュスタットは，前治療薬の ESA の種類によらず，ESA からロキサデュスタットへ切替えた血液透析施行中の腎性貧血患者で長期間にわたって Hb 値を目標範囲に維持した。

2.7.3.2.5 国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］は，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に非盲検，非対照試験として実施し，ロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。ESA 非投与の患者（ESA を休薬した患者を含む）はロキサデュスタット 50 又は 70 mg 群に均等にランダム化し，貧血改善効果を評価した。ESA 投与中の患者では, ESA からの切替え初回用量の妥当性を評価した。

ESA 非投与患者では，初回用量として 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与した。rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ投与患者では登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，エポエチンベータペゴル投与患者では登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて，切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。また，維持用量として 20～300 mg を週 3 回経口投与した。Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量を調整した。投与期間は最長 24 週間とした。リン吸着薬を併用している場合，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よう指導した。

本試験では，56 例がランダム化／登録された。56 例全例に治験薬が投与され，49 例（87.5%）が試験を完了した。試験を中止した 7 例（12.5%）は全て ESA 投与患者であった。中止理由は有害事象が 4 例（7.1%）で最も多かった。FAS には治験薬が投与された 56 例全例（ESA 非投与患者 50 mg 群 6 例，ESA 非投与患者 70 mg 群 7 例及び ESA 投与患者 43 例）が含まれた。

FAS を対象に有効性の解析を行った。主な有効性評価項目として，目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，ESA 非投与患者 50 mg 群で 83.3%（95%CI：35.9%，99.6%），ESA 非投与患者 70 mg 群で 100%（95%CI：59.0%，100%），ESA 投与患者で 74.4%（95%CI：58.8%，86.5%）であった。

ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ESA 非投与患者 50 mg 群及び ESA 非投与患者 70 mg 群の両方で 100%であった。また，ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）も両投与群で 100%であった。

投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，ESA 非投与患者 50 mg 群，ESA 非投与患者 70 mg 群及び ESA 投与患者（以下同順）でそれぞれ 0.193（0.203），0.556（0.408）及び 0.205（0.268）g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，0%，42.9%及び 14.0%であった。

ロキサデュスタットは，初回用量によらず，ESA 非投与の腹膜透析施行中の腎性貧血患者で Hb 値を改善し，目標範囲に維持した。また，ESA からロキサデュスタットへ切替えた患者でも同様に Hb 値を維持した。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　患者の内訳及び解析対象集団

2.7.3.3.1.1.1　血液透析患者を対象とした試験

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，130 例がランダム化された。このうち，129 例（99.2%）に治験薬が投与され，80 例（61.5%）が試験を完了した。また，30 例（23.1%）が投与量固定期に，19 例（14.6%）が投与量可変期に試験を中止した。投与量固定期に中止した患者の多く（27 例）は投与 1 週以内の中止であった。これは，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，治験薬投与開始後も Hb 値が低下したためであった。

投与量固定期に中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 27.6%（27/98 例）及びダルベポエチンアルファ群 9.4%（3/32 例）であり，ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群で高かった。投与量可変期に中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 14.3%（14/98 例）及びダルベポエチンアルファ群 15.6%（5/32 例）であり，両群で同程度であった。

中止理由は，中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回ったため」が 31 例（23.8%）で最も多く，このうち 27 例（ロキサデュスタット 50 mg 群 11 例，70 mg 群 7 例，100 mg 群 6 例及びダルベポエチンアルファ群 3 例，以下同順）は投与量固定期に本中止基準に該当した。有効性解析対象集団の患者数は，FAS が 127 例（32，32，31 及び 32 例），PPS が 86 例（19，24，21 及び 22 例）であった（表 2.7.3- 10，表 2.7.3- 11，表 2.7.3- 12，表 2.7.3- 13）。

表 2.7.3- 10 Overall Study Discontinuation [CL-0304] (All Randomized Patients)

	ASP1517 50 mg TIW (N=33)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=33)	Pooled ASP1517 TIW (N=98)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)	Total (N=130)
Study discontinuation						
Yes	18 (54.5%)	10 (31.3%)	14 (42.4%)	42 (42.9%)	8 (25.0%)	50 (38.5%)
Fixed dose period	12 (36.4%)	7 (21.9%)	8 (24.2%)	27 (27.6%)	3 (9.4%)	30 (23.1%)
Within first 1 week in fixed dose period	10 (30.3%)	7 (21.9%)	8 (24.2%)	25 (25.5%)	2 (6.3%)	27 (20.8%)
Titration period	6 (18.2%)	3 (9.4%)	5 (15.2%)	14 (14.3%)	5 (15.6%)	19 (14.6%)
No	15 (45.5%)	22 (68.8%)	19 (57.6%)	56 (57.1%)	24 (75.0%)	80 (61.5%)
Primary reason for the study discontinuation†						
Completed	15 (45.5%)	22 (68.8%)	19 (57.6%)	56 (57.1%)	24 (75.0%)	80 (61.5%)
Adverse event	1 (3.0%)	2 (6.3%)	3 (9.1%)	6 (6.1%)	0	6 (4.6%)
Death	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Protocol violation	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Withdrawal by patient	3 (9.1%)	0	4 (12.1%)	7 (7.1%)	0	7 (5.4%)
Other	12 (36.4%)	8 (25.0%)	7 (21.2%)	27 (27.6%)	8 (25.0%)	35 (26.9%)
Patient need prohibited medication or prohibited therapy‡						
Yes	2 (6.1%)	0	0	2 (2.0%)	1 (3.1%)	3 (2.3%)
Hemoglobin is less than 8.0 g/dL‡						
Yes	12 (36.4%)	8 (25.0%)	6 (18.2%)	26 (26.5%)	5 (15.6%)	31 (23.8%)
Patient meet drug withdrawal of increase/decrease of study treatment‡						
Yes	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)

† Only the primary reason for discontinuation was collected
‡ Defined per protocol as discontinuation criteria
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.1.1.3.2, Table 12.1.1.3.3.1, Table 12.1.1.3.3.2, Table 12.1.1.3.4

表 2.7.3- 11 Study Discontinuation in Fixed Dose Period [CL-0304] (All Randomized Patients)

	ASP1517 50 mg TIW (N=33)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=33)	Pooled ASP1517 TIW (N=98)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)	Total (N=130)
Study discontinuation in fixed dose period						
Yes	12 (36.4%)	7 (21.9%)	8 (24.2%)	27 (27.6%)	3 (9.4%)	30 (23.1%)
No	21 (63.6%)	25 (78.1%)	24 (72.7%)	70 (71.4%)	29 (90.6%)	99 (76.2%)
Not applicable‡	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Primary reason for the study discontinuation†						
Completed	21 (63.6%)	25 (78.1%)	24 (72.7%)	70 (71.4%)	29 (90.6%)	99 (76.2%)
Adverse event	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Withdrawal by patient	1 (3.0%)	0	1 (3.0%)	2 (2.0%)	0	2 (1.5%)
Other	11 (33.3%)	7 (21.9%)	6 (18.2%)	24 (24.5%)	3 (9.4%)	27 (20.8%)
Not applicable‡	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Hemoglobin is less than 8.0 g/dL§						
Yes	11 (33.3%)	7 (21.9%)	6 (18.8%)	24 (24.7%)	3 (9.4%)	27 (20.9%)

† Only the primary reason for discontinuation was collected
‡ Patients who discontinued after randomization before first dose of study treatment were included
§ Defined per protocol as discontinuation criteria
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.1.1.3.3.1

表 2.7.3- 12　Study Discontinuation in Titration Period [CL-0304] (All Randomized Patients)

	ASP1517 50 mg TIW (N=33)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=33)	Pooled ASP1517 TIW (N=98)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)	Total (N=130)
Study discontinuation in titration period						
Yes	6 (18.2%)	3 (9.4%)	5 (15.2%)	14 (14.3%)	5 (15.6%)	19 (14.6%)
No	15 (45.5%)	22 (68.8%)	19 (57.6%)	56 (57.1%)	24 (75.0%)	80 (61.5%)
Not applicable‡	12 (36.4%)	7 (21.9%)	9 (27.3%)	28 (28.6%)	3 (9.4%)	31 (23.8%)
Primary reason for the study discontinuation†						
Completed	15 (45.5%)	22 (68.8%)	19 (57.6%)	56 (57.1%)	24 (75.0%)	80 (61.5%)
Adverse event	1 (3.0%)	2 (6.3%)	2 (6.1%)	5 (5.1%)	0	5 (3.8%)
Death	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Protocol violation	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Withdrawal by patient	2 (6.1%)	0	2 (6.1%)	4 (4.1%)	0	4 (3.1%)
Other	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (3.0%)	3 (3.1%)	5 (15.6%)	8 (6.2%)
Not applicable‡	12 (36.4%)	7 (21.9%)	9 (27.3%)	28 (28.6%)	3 (9.4%)	31 (23.8%)
Patient need prohibited medication or prohibited therapy§						
Yes	2 (9.5%)	0	0	2 (2.9%)	1 (3.4%)	3 (3.0%)
Hemoglobin is less than 8.0 g/dL§						
Yes	1 (4.8%)	1 (4.0%)	0	2 (2.9%)	2 (6.9%)	4 (4.0%)
Patient meet drug withdrawal of increase/decrease of study treatment§						
Yes	0	0	0	0	1 (3.4%)	1 (1.0%)

† Only the primary reason for discontinuation was collected
‡ Patients who discontinued after randomization before first dose of study treatment or in fixed dose period were included
§ Defined per protocol as discontinuation criteria
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.1.1.3.4

表 2.7.3- 13　Analysis Sets [CL-0304] (All Randomized Patients)

Analysis Set	ASP1517 50 mg TIW (N=33)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=33)	Pooled ASP1517 TIW (N=98)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)	Total (N=130)
Randomized	33 (100.0%)	32 (100.0%)	33 (100.0%)	98 (100.0%)	32 (100.0%)	130 (100.0%)
Discontinued after randomization before first dose of study treatment	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
Received study treatment	33 (100.0%)	32 (100.0%)	32 (97.0%)	97 (99.0%)	32 (100.0%)	129 (99.2%)
Safety analysis set†	33 (100.0%)	32 (100.0%)	32 (97.0%)	97 (99.0%)	32 (100.0%)	129 (99.2%)
Full analysis set‡	32 (97.0%)	32 (100.0%)	31 (93.9%)	95 (96.9%)	32 (100.0%)	127 (97.7%)
Per protocol set§	19 (57.6%)	24 (75.0%)	21 (63.6%)	64 (65.3%)	22 (68.8%)	86 (66.2%)

† All patients who received at least one dose of the study treatment.
‡ All patients who received at least one dose of the study treatment and who had data of at least one efficacy variable measured after the start of the study treatment.
§ All patients in the FAS who satisfied the requirements (refer to protocol).
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.1.1.2

第 3 相試験：

ESA 未投与の患者を対象とした，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の患者内訳と解析対象集団を表 2.7.3- 14 及び表 2.7.3- 15 に示す。

本試験では，75 例がランダム化された。75 例全例に治験薬が投与され，65 例（86.7%）が試験を完了した。試験を中止した 10 例（13.3%）の内訳は，50 mg 群 4 例，70 mg 群 6 例であった。中止理由は有害事象が 3 例（4.0%）で最も多かった。なお，中止理由が「その他」であった 6 例（8.0%）

の内訳は，治験担当医師判断 2 例，引越し 1 例，合併症 1 例，腹膜透析移行 1 例，手術 1 例であった（CL-0308 (5.3.5.2-2) Appendix 13.2.1.2）。治験薬が投与された 75 例のうち，有効性に関する評価項目が 1 項目も測定されなかった 1 例を除く 74 例（50 mg 群 37 例，70 mg 群 37 例）が FAS に含まれた。

表 2.7.3- 14　Study Disposition [CL-0308] (All Randomized Patients)

	Starting 50 mg (N=37)	**Starting 70 mg (N=38)**	**Total (N=75)**
Study Discontinuation			
No	33 (89.2%)	32 (84.2%)	65 (86.7%)
Yes	4 (10.8%)	6 (15.8%)	10 (13.3%)
Primary End of Study Reason†			
Completed	33 (89.2%)	32 (84.2%)	65 (86.7%)
Adverse Event	1 (2.7%)	2 (5.3%)	3 (4.0%)
Lack of Efficacy	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
Other	2 (5.4%)	4 (10.5%)	6 (8.0%)

† Only the primary end of study reason was collected.
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.1.1.3.2

表 2.7.3- 15　Patient Classification [CL-0308] (All Randomized Patients)

Analysis Set	**Starting 50 mg (N=37)**	**Starting 70 mg (N=38)**	**Total (N=75)**
Randomized	37 (100.0%)	38 (100.0%)	75 (100.0%)
Patients Who Took Study Drug	37 (100.0%)	38 (100.0%)	75 (100.0%)
Safety Analysis Set†	37 (100.0%)	38 (100.0%)	75 (100.0%)
Full Analysis Set‡	37 (100.0%)	37 (97.4%)	74 (98.7%)

† All patients who received at least one dose of study drug.
‡ All patients who received at least one dose of study drug and who had data of at least one efficacy variable measured after the start of the study treatment.
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.1.1.2

ESA 投与中の患者を対象とした，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の患者内訳と解析対象集団を表 2.7.3- 16 及び表 2.7.3- 17 に示す。

CL-0307 試験では，303 例がランダム化された。303 例全例に治験薬が投与され，250 例（82.5%）が試験を完了，53 例（17.5%）が試験を中止した。

中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群 21.2%（32/151 例）及びダルベポエチンアルファ群 13.8%（21/152 例）であり，ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群で高かった。中止理由は両群ともに有害事象が最も多く，ロキサデュスタット群 7.9%（12/151 例），ダルベポエチンアルファ群 5.3%（8/152 例）であった。有効性解析対象集団の患者数は，FAS が 301 例（ロキサデュスタット群 150 例及びダルベポエチンアルファ群 151 例，以下同順），PPS が 245 例（114 例及び 131 例）であった。

CL-0312 試験では，164 例が登録された。このうち，163 例（99.4%）に治験薬が投与され，126 例（76.8%）が試験を完了，38 例（23.2%）が試験を中止した。中止理由は有害事象が 15 例（9.1%）で最も多かった。FAS には治験薬が投与された 163 例全例が含まれた。

表 2.7.3- 16　Study Disposition [CL-0307, CL-0312] (All Randomized/Registered Patients)

	CL-0307			CL-0312
	ASP1517 (N=151)	Darbepoetin alfa (N=152)	Total (N=303)	ASP1517 (N=164)
Study Discontinuation				
No	119 (78.8%)	131 (86.2%)	250 (82.5%)	126 (76.8%)
Yes	32 (21.2%)	21 (13.8%)	53 (17.5%)	38 (23.2%)
Primary End of Study Reason†				
Completed	119 (78.8%)	131 (86.2%)	250 (82.5%)	126 (76.8%)
Adverse Event	12 (7.9%)	8 (5.3%)	20 (6.6%)	15 (9.1%)
Death	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)	2 (1.2%)
Lack of Efficacy	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)	0
Protocol Deviation	7 (4.6%)	4 (2.6%)	11 (3.6%)	1 (0.6%)
Withdrawal by Patient	5 (3.3%)	4 (2.6%)	9 (3.0%)	9 (5.5%)
Non-Compliance With Study Drug	0	0	0	1 (0.6%)
Other	5 (3.3%)	4 (2.6%)	9 (3.0%)	10 (6.1%)

† Only the primary end of study reason was collected.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.1.1.3.2, CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.1.1.3.2

表 2.7.3- 17　Patient Classification [CL-0307, CL-0312] (All Randomized/Registered Patients)

	CL-0307			CL-0312
Analysis Set	ASP1517 (N=151)	Darbepoetin alfa (N=152)	Total (N=303)	ASP1517 (N=164)
Randomized/Registered	151 (100.0%)	152 (100.0%)	303 (100.0%)	164 (100.0%)
Patients Who Took Study Drug	151 (100.0%)	152 (100.0%)	303 (100.0%)	163 (99.4%)
Patients Who Did Not Take Study Drug	0	0	0	1 (0.6%)
Safety Analysis Set†	150 (99.3%)	152 (100.0%)	302 (99.7%)	163 (99.4%)
Full Analysis Set‡	150 (99.3%)	151 (99.3%)	301 (99.3%)	163 (99.4%)
Per Protocol Set§	114 (75.5%)	131 (86.2%)	245 (80.9%)	-

† All patients who received at least one dose of study drug.
‡ All patients who received at least one dose of study drug and who had data of at least one efficacy variable measured after the start of the study treatment.
§ All patients in the FAS who satisfied the requirements (refer to protocol).
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.1.1.2, CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.1.1.2

血液透析患者を対象とした第 3 相試験については，各試験の FAS を併合した集団でロキサデュスタットの臨床的有効性を評価した。貧血改善効果は ESA 未投与の患者を対象とした CL-0308 試験のみ，ESA からの切替え初回用量の妥当性は ESA 投与中の患者を対象とした CL-0307 及び CL-0312 試験を併合した集団［CL-0307 + CL-0312，以降「切替え併合」と記載］，貧血改善維持効果は CL-0308，CL-0307 及び CL-0312 試験を併合した集団［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312，以降「改善維持併合」と記載］でそれぞれ評価した（表 2.7.3- 18）。

なお，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，リン吸着薬を併用注意薬としていなかったこと，投与量増減ルールが第 3 相試験とは異なることから，併合に含めなかった。CL-0304 試験では，実臨床での治療に則さない，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者が多くみられたことも考慮した。

表 2.7.3- 18　Integrated Full Analysis Set for Hemodialysis (All Randomized/Registered Patients)

Analysis Set	CL-0308 (N=75)	CL-0307 (N=151)	CL-0312 (N=164)	CL-0307 + CL-0312 (N=315)	CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=390)
Full Analysis Set†	74 (98.7%)	150 (99.3%)	163 (99.4%)	313 (99.4%)	387 (99.2%)

ASP1517 treatment arm only
† All patients who received at least one dose of study drug and who had data of at least one efficacy variable measured after the start of the study treatment.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.1.1.1

2.7.3.3.1.1.2　腹膜透析患者を対象とした試験

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，56 例がランダム化／登録された。56 例全例に治験薬が投与され，49 例（87.5%）が試験を完了した。試験を中止した 7 例（12.5%）は全て ESA 投与患者であった。中止理由は有害事象が 4 例（7.1%）で最も多かった。FAS には治験薬が投与された 56 例全例（ESA 非投与患者 50 mg 群 6 例，ESA 非投与患者 70 mg 群 7 例及び ESA 投与患者 43 例）が含まれた（表 2.7.3- 19，表 2.7.3- 20）。

表 2.7.3- 19　Study Disposition [CL-0302] (All Randomized/Registered Patients)

	ESA Untreated			ESA Treated			
	ASP1517 50 mg (N=6)	ASP1517 70 mg (N=7)	Pooled ASP1517 (N=13)	ASP1517 70 mg (N=23)	ASP1517 100 mg (N=20)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Study Discontinuation							
No	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	20 (87.0%)	16 (80.0%)	36 (83.7%)	49 (87.5%)
Yes	0	0	0	3 (13.0%)	4 (20.0%)	7 (16.3%)	7 (12.5%)
Primary Reason for the Study Discontinuation†							
Completed	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	20 (87.0%)	16 (80.0%)	36 (83.7%)	49 (87.5%)
Adverse Event	0	0	0	2 (8.7%)	2 (10.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
Withdrawal by Patient	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
Other‡	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)

† Only the primary end of study reason was collected.
‡ The patient was applicable to withdrawal criteria No.6 (The patient needed a change to hemodialysis or needed concomitant hemodialysis after the start of the study).
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.1.1.3.2, Appendix 13.2.1.2

表 2.7.3- 20　Patient Classification [CL-0302] (All Randomized/Registered Patients)

	ESA Untreated			ESA Treated			
Analysis Set	ASP1517 50 mg (N=6)	ASP1517 70 mg (N=7)	Pooled ASP1517 (N=13)	ASP1517 70 mg (N=23)	ASP1517 100 mg (N=20)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Randomized/Registered	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	23 (100.0%)	20 (100.0%)	43 (100.0%)	56 (100.0%)
Received Study Drug	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	23 (100.0%)	20 (100.0%)	43 (100.0%)	56 (100.0%)
Safety Analysis Set†	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	23 (100.0%)	20 (100.0%)	43 (100.0%)	56 (100.0%)
Full Analysis Set‡	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	23 (100.0%)	20 (100.0%)	43 (100.0%)	56 (100.0%)

† All patients who received at least one dose of the study drug
‡ All patients who received at least one dose of the study drug and who had data of at least one efficacy variable measured after the start of the study treatment
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.1.1.2

2.7.3.3.1.2　人口統計学的特性及びベースラインの状況

2.7.3.3.1.2.1　血液透析患者を対象とした試験

人口統計学的特性

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，FAS に含まれた 127 例の患者のうち，93 例（73.2%）が男性，34 例（26.8%）が女性であった。平均年齢は 61.6 歳，透析終了後体重の平均値は 58.13 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間及び血液透析導入からの期間の平均値は，ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタットの各投与群で短かった。その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.3- 21）。PPS での結果も FAS と類似していた（CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.3）。

表 2.7.3- 21　Demographic Characteristics [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	**ASP1517 70 mg TIW (N=32)**	**ASP1517 100 mg TIW (N=31)**	**Pooled ASP1517 TIW (N=95)**	**Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)**	**Total (N=127)**
Sex						
Male	22 (68.8%)	24 (75.0%)	25 (80.6%)	71 (74.7%)	22 (68.8%)	93 (73.2%)
Female	10 (31.3%)	8 (25.0%)	6 (19.4%)	24 (25.3%)	10 (31.3%)	34 (26.8%)
Age (years) [informed consent]						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	62.3	62.4	61.7	62.1	60.0	61.6
SD	8.7	9.7	9.8	9.3	7.9	9.0
Min	40	40	42	40	45	40
Median	63.0	65.0	66.0	65.0	61.5	64.0
Max	74	74	74	74	72	74
Age group (years) [informed consent]						
≥20 to <60	10 (31.3%)	6 (18.8%)	13 (41.9%)	29 (30.5%)	12 (37.5%)	41 (32.3%)
≥60 to <75	22 (68.8%)	26 (81.3%)	18 (58.1%)	66 (69.5%)	20 (62.5%)	86 (67.7%)
Height (cm) [1st registration]						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	163.17	161.48	163.65	162.75	162.67	162.73
SD	10.14	8.28	7.43	8.66	7.60	8.38
Min	136.7	143.5	146.8	136.7	144.5	136.7
Median	165.25	160.60	164.50	164.00	163.65	164.00
Max	177.5	182.0	182.0	182.0	175.7	182.0
Weight (before hemodialysis) (kg) [screening]						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	61.69	59.31	60.57	60.52	61.29	60.71
SD	10.72	7.91	7.82	8.89	10.80	9.37
Min	43.4	47.5	46.2	43.4	44.1	43.4
Median	60.45	59.15	60.50	60.40	59.65	59.90
Max	81.0	80.2	74.2	81.0	82.5	82.5
Weight group (before hemodialysis) (kg) [screening]						
<60	16 (50.0%)	17 (53.1%)	14 (45.2%)	47 (49.5%)	17 (53.1%)	64 (50.4%)
≥60	16 (50.0%)	15 (46.9%)	17 (54.8%)	48 (50.5%)	15 (46.9%)	63 (49.6%)
Weight (after hemodialysis) (kg) [screening]						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	58.97	56.66	58.32	57.98	58.58	58.13
SD	10.42	7.76	7.60	8.66	10.22	9.04
Min	41.7	45.6	45.6	41.7	41.9	41.7
Median	57.40	56.30	58.60	57.30	57.20	57.30
Max	77.3	77.0	71.2	77.3	79.2	79.2
Weight group (after hemodialysis) (kg) [screening]						
≥40 to <60	19 (59.4%)	22 (68.8%)	17 (54.8%)	58 (61.1%)	18 (56.3%)	76 (59.8%)
≥60 to <80	13 (40.6%)	10 (31.3%)	14 (45.2%)	37 (38.9%)	14 (43.8%)	51 (40.2%)
Weight (after hemodialysis) (kg) [Week 0]						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	59.10	56.78	58.34	58.07	58.99	58.30
SD	10.47	7.75	7.66	8.70	10.99	9.29
Min	41.5	46.0	45.5	41.5	41.9	41.5
Median	57.10	56.95	58.70	57.50	57.45	57.50
Max	76.8	76.5	70.6	76.8	84.5	84.5
Weight group (after hemodialysis) (kg) [Week 0]						
<60	19 (59.4%)	22 (68.8%)	17 (54.8%)	58 (61.1%)	18 (56.3%)	76 (59.8%)
≥60	13 (40.6%)	10 (31.3%)	14 (45.2%)	37 (38.9%)	14 (43.8%)	51 (40.2%)
BMI (after hemodialysis) (kg/m^2) [1st registration]						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	22.09	21.70	21.81	21.87	22.12	21.93
SD	2.85	2.34	2.82	2.66	3.44	2.86
Min	17.2	18.0	16.4	16.4	16.7	16.4

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=31)	Pooled ASP1517 TIW (N=95)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)	Total (N=127)
Median	22.31	21.50	21.26	21.44	21.66	21.62
Max	27.3	27.4	27.4	27.4	30.6	30.6
Primary cause of chronic kidney disease [1st Registration]						
Chronic glomerular nephritis	17 (53.1%)	17 (53.1%)	10 (32.3%)	44 (46.3%)	13 (40.6%)	57 (44.9%)
Diabetic nephropathy	8 (25.0%)	9 (28.1%)	9 (29.0%)	26 (27.4%)	9 (28.1%)	35 (27.6%)
Chronic pyelonephritis	0	0	0	0	0	0
Polycystic kidney	1 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (9.7%)	5 (5.3%)	2 (6.3%)	7 (5.5%)
Nephrosclerosis	4 (12.5%)	4 (12.5%)	6 (19.4%)	14 (14.7%)	3 (9.4%)	17 (13.4%)
Other	2 (6.3%)	1 (3.1%)	3 (9.7%)	6 (6.3%)	5 (15.6%)	11 (8.7%)
Duration of chronic kidney disease with anemia (months) [1st registration]						
n	28	28	28	84	27	111
Mean	98.75	78.61	90.18	89.18	124.70	97.82
SD	82.29	60.98	73.22	72.29	78.29	75.00
Min	9.0	12.0	3.0	3.0	8.0	3.0
Median	74.50	66.50	65.00	68.50	114.00	76.00
Max	281.0	216.0	301.0	301.0	276.0	301.0
Duration of chronic kidney disease with anemia group (months) [1st registration]						
<6	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
≥6 to <12	2 (6.3%)	0	0	2 (2.1%)	1 (3.1%)	3 (2.4%)
≥12 to <36	8 (25.0%)	9 (28.1%)	6 (19.4%)	23 (24.2%)	3 (9.4%)	26 (20.5%)
≥36 to <60	2 (6.3%)	3 (9.4%)	6 (19.4%)	11 (11.6%)	3 (9.4%)	14 (11.0%)
≥60 to <120	6 (18.8%)	11 (34.4%)	9 (29.0%)	26 (27.4%)	8 (25.0%)	34 (26.8%)
≥120 to <240	8 (25.0%)	5 (15.6%)	5 (16.1%)	18 (18.9%)	8 (25.0%)	26 (20.5%)
≥240	2 (6.3%)	0	1 (3.2%)	3 (3.2%)	4 (12.5%)	7 (5.5%)
Unknown	4 (12.5%)	4 (12.5%)	3 (9.7%)	11 (11.6%)	5 (15.6%)	16 (12.6%)
Duration of chronic kidney disease (months) [1st registration]						
n	31	31	29	91	29	120
Mean	179.55	159.55	169.38	169.49	186.24	173.54
SD	141.12	123.57	114.06	125.87	120.42	124.29
Min	25.0	14.0	23.0	14.0	15.0	14.0
Median	123.00	113.00	144.00	120.00	154.00	121.50
Max	528.0	456.0	480.0	528.0	437.0	528.0
Duration of chronic kidney disease group (months) [1st registration]						
<6	0	0	0	0	0	0
≥6 to <12	0	0	0	0	0	0
≥12 to <36	4 (12.5%)	2 (6.3%)	2 (6.5%)	8 (8.4%)	2 (6.3%)	10 (7.9%)
≥36 to <60	3 (9.4%)	5 (15.6%)	2 (6.5%)	10 (10.5%)	2 (6.3%)	12 (9.4%)
≥60 to <120	7 (21.9%)	11 (34.4%)	9 (29.0%)	27 (28.4%)	9 (28.1%)	36 (28.3%)
≥120 to <240	7 (21.9%)	5 (15.6%)	8 (25.8%)	20 (21.1%)	5 (15.6%)	25 (19.7%)
≥240	10 (31.3%)	8 (25.0%)	8 (25.8%)	26 (27.4%)	11 (34.4%)	37 (29.1%)
Unknown	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (6.5%)	4 (4.2%)	3 (9.4%)	7 (5.5%)
Duration of hemodialysis (months) [1st registration]						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	83.47	76.41	88.16	82.62	133.41	95.42
SD	71.95	61.01	80.02	70.72	108.50	84.37
Min	5.0	8.0	4.0	4.0	12.0	4.0
Median	62.50	53.50	67.00	62.00	113.00	71.00
Max	282.0	221.0	304.0	304.0	424.0	424.0
Duration of hemodialysis group (months) [1st registration]						
<6	1 (3.1%)	0	1 (3.2%)	2 (2.1%)	0	2 (1.6%)
≥6 to <12	3 (9.4%)	2 (6.3%)	4 (12.9%)	9 (9.5%)	0	9 (7.1%)
≥12 to <36	7 (21.9%)	8 (25.0%)	7 (22.6%)	22 (23.2%)	4 (12.5%)	26 (20.5%)
≥36 to <60	3 (9.4%)	7 (21.9%)	1 (3.2%)	11 (11.6%)	6 (18.8%)	17 (13.4%)
≥60 to <120	10 (31.3%)	9 (28.1%)	9 (29.0%)	28 (29.5%)	9 (28.1%)	37 (29.1%)
≥120 to <240	7 (21.9%)	6 (18.8%)	8 (25.8%)	21 (22.1%)	8 (25.0%)	29 (22.8%)
≥240	1 (3.1%)	0	1 (3.2%)	2 (2.1%)	5 (15.6%)	7 (5.5%)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=31)	Pooled ASP1517 TIW (N=95)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)	Total (N=127)
Unknown	0	0	0	0	0	0
Prior phosphate binder use						
Yes	27 (84.4%)	25 (78.1%)	29 (93.5%)	81 (85.3%)	28 (87.5%)	109 (85.8%)
No	5 (15.6%)	7 (21.9%)	2 (6.5%)	14 (14.7%)	4 (12.5%)	18 (14.2%)
Concomitant phosphate binder use						
Yes	27 (84.4%)	25 (78.1%)	29 (93.5%)	81 (85.3%)	28 (87.5%)	109 (85.8%)
No	5 (15.6%)	7 (21.9%)	2 (6.5%)	14 (14.7%)	4 (12.5%)	18 (14.2%)
Concomitant phosphate binder use in fixed period						
Yes	27 (84.4%)	25 (78.1%)	29 (93.5%)	81 (85.3%)	28 (87.5%)	109 (85.8%)
No	5 (15.6%)	7 (21.9%)	2 (6.5%)	14 (14.7%)	4 (12.5%)	18 (14.2%)
Washout period (weeks)						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	6.30	6.25	6.06	6.21	6.21	6.21
SD	1.77	1.40	1.79	1.65	1.59	1.63
Min	2.1	3.1	3.1	2.1	3.1	2.1
Median	6.36	6.50	6.14	6.29	6.29	6.29
Max	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1
Washout period (weeks)						
≤5	8 (25.0%)	6 (18.8%)	7 (22.6%)	21 (22.1%)	6 (18.8%)	27 (21.3%)
>5	24 (75.0%)	26 (81.3%)	24 (77.4%)	74 (77.9%)	26 (81.3%)	100 (78.7%)

Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.1.2.1.2

第 3 相試験：

ESA 未投与の患者を対象とした，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の人口統計学的特性を表 2.7.3- 22 に示す。

本試験では，FAS に含まれた 74 例の患者のうち，55 例（74.3%）が男性，19 例（25.7%）が女性であった。平均年齢は 66.2 歳，透析終了後体重の平均値は 61.33 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値は 26.01 カ月，血液透析導入からの期間の平均値は 19.5 日であった。人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。ESA 未投与の患者を対象としたことから，透析導入直後の患者が多く，慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間及び血液透析導入からの期間は CL-0304 試験と比べて短かった。

表 2.7.3- 22　Demographic Characteristics [CL-0308] (FAS)

	Starting 50 mg (N=37)	**Starting 70 mg (N=37)**	**Total (N=74)**
Sex			
Male	28 (75.7%)	27 (73.0%)	55 (74.3%)
Female	9 (24.3%)	10 (27.0%)	19 (25.7%)
Age (Years) [Informed Consent]			
n	37	37	74
Mean	65.1	67.2	66.2
SD	12.1	12.2	12.1
Min	38	42	38
Median	67.0	72.0	69.0
Max	83	86	86
Age Group (Years) [Informed Consent]			
<65	15 (40.5%)	14 (37.8%)	29 (39.2%)
≥65	22 (59.5%)	23 (62.2%)	45 (60.8%)
Height (cm) [Prescreening]			
n	37	37	74
Mean	163.23	160.89	162.06
SD	10.41	8.33	9.44
Min	145.3	144.4	144.4
Median	165.00	161.00	162.75
Max	185.3	183.0	185.3
Weight (After Hemodialysis) (kg) [Prescreening]			
n	37	37	74
Mean	61.04	62.62	61.83
SD	12.66	14.93	13.77
Min	42.0	39.5	39.5
Median	57.90	60.10	59.45
Max	94.8	123.0	123.0
Weight (After Hemodialysis) Group 1 (kg) [Prescreening]			
<60	19 (51.4%)	18 (48.6%)	37 (50.0%)
≥60	18 (48.6%)	19 (51.4%)	37 (50.0%)
Weight (After Hemodialysis) Group 2 (kg) [Prescreening]			
<40	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
≥40	37 (100.0%)	36 (97.3%)	73 (98.6%)
Weight (After Hemodialysis) (kg) [Registration]			
n	37	37	74
Mean	60.76	62.31	61.54
SD	12.52	14.72	13.59
Min	42.1	39.6	39.6
Median	57.60	58.80	58.60
Max	93.9	120.3	120.3
Weight (After Hemodialysis) Group 1 (kg) [Registration]			
<60	19 (51.4%)	20 (54.1%)	39 (52.7%)
≥60	18 (48.6%)	17 (45.9%)	35 (47.3%)
Weight (After Hemodialysis) Group 2 (kg) [Registration]			
<40	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
≥40	37 (100.0%)	36 (97.3%)	73 (98.6%)
Weight (After Hemodialysis) (kg) [Week 0]			
n	37	37	74
Mean	60.60	62.06	61.33
SD	12.57	14.70	13.60
Min	41.9	39.6	39.6
Median	58.20	58.90	58.55
Max	95.2	120.5	120.5
Weight (After Hemodialysis) Group 1 (kg) [Week 0]			
<60	20 (54.1%)	20 (54.1%)	40 (54.1%)
≥60	17 (45.9%)	17 (45.9%)	34 (45.9%)
Weight (After Hemodialysis) Group 2 (kg) [Week 0]			

<40	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
≥40	37 (100.0%)	36 (97.3%)	73(98.6%)
BMI (kg/m^2) [Prescreening]			
n	37	37	74
Mean	22.69	24.04	23.36
SD	2.65	4.35	3.64
Min	18.3	17.6	17.6
Median	22.26	22.63	22.42
Max	28.6	36.8	36.8
Duration of Anemia associated with CKD (Months)			
n	34	33	67
Mean	27.07	24.92	26.01
SD	24.06	25.15	24.44
Min	2.0	0.8	0.8
Median	18.35	15.40	15.70
Max	84.1	114.4	114.4
Duration of Anemia associated with CKD Group (Months)			
<6	5 (13.5%)	5 (13.5%)	10 (13.5%)
≥6 to <12	8 (21.6%)	8 (21.6%)	16 (21.6%)
≥12 to <36	12 (32.4%)	11 (29.7%)	23 (31.1%)
≥36 to <60	5 (13.5%)	7 (18.9%)	12 (16.2%)
≥60 to <120	4 (10.8%)	2 (5.4%)	6 (8.1%)
≥120 to <240	0	0	0
≥240	0	0	0
Unknown	3 (8.1%)	4 (10.8%)	7 (9.5%)
Primary Disease of CKD			
Chronic Glomerular Nephritis	7 (18.9%)	8 (21.6%)	15 (20.3%)
Diabetic Nephropathy	14 (37.8%)	17 (45.9%)	31 (41.9%)
Chronic Pyelonephritis	0	0	0
Polycystic Kidney	5 (13.5%)	2 (5.4%)	7 (9.5%)
Nephrosclerosis	8 (21.6%)	6 (16.2%)	14 (18.9%)
Other	3 (8.1%)	4 (10.8%)	7 (9.5%)
Duration of CKD (Months)			
n	28	27	55
Mean	125.02	117.29	121.22
SD	142.30	111.71	127.07
Min	2.0	0.8	0.8
Median	78.10	76.50	76.50
Max	682.0	460.2	682.0
Duration of CKD Group (Months)			
<6	1 (2.7%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
≥6 to <12	0	2 (5.4%)	2 (2.7%)
≥12 to <36	5 (13.5%)	2 (5.4%)	7 (9.5%)
≥36 to <60	6 (16.2%)	5 (13.5%)	11 (14.9%)
≥60 to <120	6 (16.2%)	9 (24.3%)	15 (20.3%)
≥120 to <240	5 (13.5%)	5 (13.5%)	10 (13.5%)
≥240	5 (13.5%)	3 (8.1%)	8 (10.8%)
Unknown	9 (24.3%)	10 (27.0%)	19 (25.7%)
Hemodialysis Vintage (Days)			
n	37	37	74
Mean	17.1	21.8	19.5
SD	16.6	20.2	18.5
Min	3	3	3
Median	11.0	14.0	12.0
Max	77	83	83
Hemodialysis Vintage Group (Days)			
<7	5 (13.5%)	7 (18.9%)	12 (16.2%)
≥7 to <14	18 (48.6%)	10 (27.0%)	28 (37.8%)
≥14 to <28	7 (18.9%)	10 (27.0%)	17 (23.0%)
≥28	7 (18.9%)	10 (27.0%)	17 (23.0%)

Frequency of Hemodialysis [Week 0]			
Once a Week	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)
Twice a Week	2 (5.4%)	3 (8.1%)	5 (6.8%)
3 Times a Week	34 (91.9%)	33 (89.2%)	67 (90.5%)
Other	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [Week 0]			
n	37	37	74
Mean	16.964	37.662	27.313
SD	26.446	102.387	74.988
Min	1.01	0.48	0.48
Median	7.730	10.000	8.435
Max	143.81	560.96	560.96
C-Reactive Protein High Sensitivity Group (nmol/L) [Week 0]			
< 28.57	32 (86.5%)	28 (75.7%)	60 (81.1%)
≥ 28.57	5 (13.5%)	9 (24.3%)	14 (18.9%)

Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.1.2.1.2

ESA 投与中の患者を対象とした，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の人口統計学的特性を表 2.7.3- 23 に示す。

CL-0307 試験では，FAS に含まれた 301 例の患者のうち，208 例（69.1%）が男性，93 例（30.9%）が女性であった。平均年齢は 64.7 歳，透析終了後体重の平均値は 58.30 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値は 93.15 カ月，血液透析導入からの期間の平均値は 96.23 カ月であった。人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。PPS での結果も FAS と類似していた（CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.1.2）。

CL-0312 試験では，FAS に含まれた 163 例の患者のうち，98 例（60.1%）が男性，65 例（39.9%）が女性であった。平均年齢は 62.8 歳，透析終了後体重の平均値は 58.35 kg であった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値は 98.40 カ月，血液透析導入からの期間の平均値は 89.69 カ月であった。選択基準の違いにより，前治療 ESA の種類及び割合が異なっていたことを除き，CL-0307 試験及び CL-0312 試験間で人口統計学的特性に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3- 23　Demographic Characteristics [CL-0307, CL-0312] (FAS)

	CL-0307			CL-0312
	ASP1517 (N=150)	**Darbepoetin alfa (N=151)**	**Total (N=301)**	**ASP1517 (N=163)**
Sex				
Male	101 (67.3%)	107 (70.9%)	208 (69.1%)	98 (60.1%)
Female	49 (32.7%)	44 (29.1%)	93 (30.9%)	65 (39.9%)
Age (Years) [Informed Consent]				
n	150	151	301	163
Mean	64.6	64.9	64.7	62.8
SD	11.7	10.1	10.9	11.8
Min	24	37	24	28
Median	65.5	66.0	66.0	63.0
Max	89	85	89	91
Age Group (Years) [Informed Consent]				
<65	67 (44.7%)	62 (41.1%)	129 (42.9%)	86 (52.8%)
≥65	83 (55.3%)	89 (58.9%)	172 (57.1%)	77 (47.2%)
Height (cm) [Prescreening]				
n	150	151	301	163
Mean	160.16	161.76	160.96	161.30
SD	8.65	8.88	8.79	9.04
Min	140.8	137.5	137.5	141.0
Median	160.30	163.00	162.30	162.30
Max	181.5	181.1	181.5	181.0
Weight (kg) [Prescreening]				
n	150	151	301	163
Mean	57.85	58.77	58.31	58.33
SD	11.94	12.92	12.43	12.78
Min	36.5	36.4	36.4	35.2
Median	56.85	58.00	57.40	57.60
Max	99.6	109.2	109.2	108.7
Weight Group (kg) [Prescreening]				
<60	94 (62.7%)	84 (55.6%)	178 (59.1%)	97 (59.5%)
≥60	56 (37.3%)	67 (44.4%)	123 (40.9%)	66 (40.5%)
Weight (kg) [Week 0 (After Hemodialysis)]				
n	150	151	301	163
Mean	57.82	58.78	58.30	58.35
SD	11.97	12.90	12.43	12.79
Min	36.8	36.3	36.3	35.3
Median	57.10	58.10	57.40	57.70
Max	99.7	107.0	107.0	109.2
Weight Group (kg) [Week 0 (After Hemodialysis)]				
<60	93 (62.0%)	82 (54.3%)	175 (58.1%)	96 (58.9%)
≥60	57 (38.0%)	69 (45.7%)	126 (41.9%)	67 (41.1%)
BMI (kg/m^2) [Prescreening]				
n	150	151	301	163
Mean	22.43	22.32	22.37	22.26
SD	3.55	3.78	3.66	3.69
Min	16.2	15.8	15.8	14.1
Median	21.63	21.71	21.67	21.59
Max	35.0	37.3	37.3	37.4
Duration of Anemia associated with CKD (Months)				
n	96	89	185	115
Mean	91.27	95.17	93.15	98.40
SD	73.71	80.93	77.08	69.47
Min	7.2	4.7	4.7	7.6
Median	68.37	58.71	66.17	83.60
Max	365.7	349.4	365.7	366.3
Duration of Anemia associated with CKD Group (Months)				
<6	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)	0

≥6 to <12	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)	4 (2.5%)
≥12 to <36	23 (15.3%)	20 (13.2%)	43 (14.3%)	13 (8.0%)
≥36 to <60	17 (11.3%)	24 (15.9%)	41 (13.6%)	17 (10.4%)
≥60 to <120	29 (19.3%)	14 (9.3%)	43 (14.3%)	50 (30.7%)
≥120 to <240	22 (14.7%)	22 (14.6%)	44 (14.6%)	25 (15.3%)
≥240	3 (2.0%)	7 (4.6%)	10 (3.3%)	6 (3.7%)
Unknown	54 (36.0%)	62 (41.1%)	116 (38.5%)	48 (29.4%)
Primary Disease of CKD				
Chronic Glomerular Nephritis	53 (35.3%)	53 (35.1%)	106 (35.2%)	64 (39.3%)
Diabetic Nephropathy	47 (31.3%)	49 (32.5%)	96 (31.9%)	54 (33.1%)
Chronic Pyelonephritis	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Polycystic Kidney	12 (8.0%)	10 (6.6%)	22 (7.3%)	6 (3.7%)
Nephrosclerosis	18 (12.0%)	19 (12.6%)	37 (12.3%)	18 (11.0%)
Other	20 (13.3%)	19 (12.6%)	39 (13.0%)	20 (12.3%)
Duration of CKD (Months)				
n	78	83	161	113
Mean	181.43	192.34	187.06	215.09
SD	136.38	137.36	136.57	145.53
Min	21.1	25.7	21.1	9.8
Median	139.29	138.84	138.84	174.30
Max	626.3	566.1	626.3	631.0
Duration of CKD Group (Months)				
<6	0	0	0	0
≥6 to <12	0	0	0	1 (0.6%)
≥12 to <36	4 (2.7%)	2 (1.3%)	6 (2.0%)	1 (0.6%)
≥36 to <60	10 (6.7%)	9 (6.0%)	19 (6.3%)	7 (4.3%)
≥60 to <120	17 (11.3%)	22 (14.6%)	39 (13.0%)	31 (19.0%)
≥120 to <240	30 (20.0%)	23 (15.2%)	53 (17.6%)	30 (18.4%)
≥240	17 (11.3%)	27 (17.9%)	44 (14.6%)	43 (26.4%)
Unknown	72 (48.0%)	68 (45.0%)	140 (46.5%)	50 (30.7%)
Hemodialysis Vintage (Months)				
n	150	151	301	163
Mean	92.77	99.66	96.23	89.69
SD	89.78	101.63	95.81	78.83
Min	3.4	4.3	3.4	3.8
Median	59.45	54.34	57.92	66.90
Max	488.7	422.4	488.7	362.4
Hemodialysis Vintage Group (Months)				
<6	2 (1.3%)	3 (2.0%)	5 (1.7%)	2 (1.2%)
≥6 to <12	7 (4.7%)	9 (6.0%)	16 (5.3%)	9 (5.5%)
≥12 to <36	42 (28.0%)	47 (31.1%)	89 (29.6%)	31 (19.0%)
≥36 to <60	24 (16.0%)	19 (12.6%)	43 (14.3%)	33 (20.2%)
≥60 to <120	32 (21.3%)	26 (17.2%)	58 (19.3%)	47 (28.8%)
≥120 to <240	35 (23.3%)	28 (18.5%)	63 (20.9%)	30 (18.4%)
≥240	8 (5.3%)	19 (12.6%)	27 (9.0%)	11 (6.7%)
Unknown	0	0	0	0
C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [Week 0]				
n	150	151	301	163
Mean	12.615	13.926	13.273	13.038
SD	22.976	21.855	22.393	22.043
Min	0.48	0.48	0.48	0.48
Median	5.380	5.370	5.370	5.040
Max	180.96	127.62	180.96	163.81
C-Reactive Protein High Sensitivity Group (nmol/L) [Week 0]				
< 28.57	136 (90.7%)	129 (85.4%)	265 (88.0%)	144 (88.3%)
≥ 28.57	14 (9.3%)	22 (14.6%)	36 (12.0%)	19 (11.7%)
Pre-treated ESA Dose				
Low†	84 (56.0%)	81 (53.6%)	165 (54.8%)	100 (61.3%)
High‡	66 (44.0%)	70 (46.4%)	136 (45.2%)	63 (38.7%)
Previous ESA Medication				

rHuEPO	43 (28.7%)	46 (30.5%)	89 (29.6%)	70 (42.9%)
Darbepoetin alfa	107 (71.3%)	105 (69.5%)	212 (70.4%)	46 (28.2%)
Epoetin Beta Pegol	0	0	0	47 (28.8%)

† Dose level of rHuEPO category (IU/week) <4500 or dose level of darbepoetin alfa category (μg/week) <20 or dose level of epoetin beta pegol category (μg/4weeks) ≤100.
‡ Dose level of rHuEPO category (IU/week) ≥4500 or dose level of darbepoetin alfa category (μg/week) ≥20 or dose level of epoetin beta pegol category (μg/4weeks) >100.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.1.2.1.1, Table 12.2.2.1.4, CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.1.2.1.1, CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.1.3

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］及び改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の人口統計学的特性を表 2.7.3- 24 に示す。

表 2.7.3- 24 Demographic Characteristics [CL-0307 + CL-0312, CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	CL-0307 + CL-0312 (N=313)	**CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=387)**
Sex		
Male	199 (63.6%)	254 (65.6%)
Female	114 (36.4%)	133 (34.4%)
Age (Years) [Informed Consent]		
n	313	387
Mean	63.6	64.1
SD	11.7	11.8
Min	24	24
Median	65.0	65.0
Max	91	91
Age Group (Years) [Informed Consent]		
<65	153 (48.9%)	182 (47.0%)
≥65	160 (51.1%)	205 (53.0%)
Height (cm) [Prescreening]		
n	313	387
Mean	160.75	161.00
SD	8.86	8.98
Min	140.8	140.8
Median	161.60	162.00
Max	181.5	185.3
Weight (kg) [Week 0 (After Hemodialysis)]		
n	313	387
Mean	58.10	58.71
SD	12.39	12.67
Min	35.3	35.3
Median	57.40	57.50
Max	109.2	120.5
Weight Group (kg) [Week 0 (After Hemodialysis)]		
<60	189 (60.4%)	229 (59.2%)
≥60	124 (39.6%)	158 (40.8%)
BMI (kg/m^2) [Prescreening]		
n	313	387
Mean	22.34	22.54
SD	3.62	3.64
Min	14.1	14.1
Median	21.61	21.79
Max	37.4	37.4
Duration of Anemia associated with CKD (Months)		
n	211	278
Mean	95.16	78.49
SD	71.35	69.85
Min	7.2	0.8
Median	78.52	61.15
Max	366.3	366.3
Duration of Anemia associated with CKD Group (Months)		
<6	0	10 (2.6%)
≥6 to <12	6 (1.9%)	22 (5.7%)
≥12 to <36	36 (11.5%)	59 (15.2%)
≥36 to <60	34 (10.9%)	46 (11.9%)
≥60 to <120	79 (25.2%)	85 (22.0%)
≥120 to <240	47 (15.0%)	47 (12.1%)
≥240	9 (2.9%)	9 (2.3%)
Unknown	102 (32.6%)	109 (28.2%)
Primary Disease of CKD		
Chronic Glomerular Nephritis	117 (37.4%)	132 (34.1%)

Diabetic Nephropathy	101 (32.3%)	132 (34.1%)
Chronic Pyelonephritis	1 (0.3%)	1 (0.3%)
Polycystic Kidney	18 (5.8%)	25 (6.5%)
Nephrosclerosis	36 (11.5%)	50 (12.9%)
Other	40 (12.8%)	47 (12.1%)
Primary Disease of CKD Group		
Chronic Glomerular Nephritis	117 (37.4%)	132 (34.1%)
Diabetic Nephropathy	101 (32.3%)	132 (34.1%)
Nephrosclerosis	36 (11.5%)	50 (12.9%)
Other	59 (18.8%)	73 (18.9%)
Duration of CKD (Months)		
n	191	246
Mean	201.34	183.43
SD	142.47	142.89
Min	9.8	0.8
Median	163.12	137.87
Max	631.0	682.0
Duration of CKD Group (Months)		
<6	0	2 (0.5%)
≥6 to <12	1 (0.3%)	3 (0.8%)
≥12 to <36	5 (1.6%)	12 (3.1%)
≥36 to <60	17 (5.4%)	28 (7.2%)
≥60 to <120	48 (15.3%)	63 (16.3%)
≥120 to <240	60 (19.2%)	70 (18.1%)
≥240	60 (19.2%)	68 (17.6%)
Unknown	122 (39.0%)	141 (36.4%)
Hemodialysis Vintage (Months)		
n	313	387
Mean	91.17	73.86
SD	84.13	83.62
Min	3.4	0.1
Median	63.21	47.18
Max	488.7	488.7
Hemodialysis Vintage Group (Months)		
<6	4 (1.3%)	78 (20.2%)
≥6 to <12	16 (5.1%)	16 (4.1%)
≥12 to <36	73 (23.3%)	73 (18.9%)
≥36 to <60	57 (18.2%)	57 (14.7%)
≥60 to <120	79 (25.2%)	79 (20.4%)
≥120 to <240	65 (20.8%)	65 (16.8%)
≥240	19 (6.1%)	19 (4.9%)
Unknown	0	0
C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [Week 0]		
n	313	387
Mean	12.835	15.604
SD	22.460	38.777
Min	0.48	0.48
Median	5.130	5.500
Max	180.96	560.96
C-Reactive Protein High Sensitivity Group (nmol/L) [Week 0]		
< 28.57	280 (89.5%)	340 (87.9%)
≥ 28.57	33 (10.5%)	47 (12.1%)
Pre-treated ESA Dose		
Low†	184 (58.8%)	184 (58.8%)
High‡	129 (41.2%)	129 (41.2%)
Missing	0	74
Previous ESA Medication		
rHuEPO	113 (36.1%)	113 (36.1%)
Darbepoetin alfa	153 (48.9%)	153 (48.9%)
Epoetin Beta Pegol	47 (15.0%)	47 (15.0%)

Missing	0	74

† Dose level of rHuEPO category (IU/week) <4500 or dose level of darbepoetin alfa category (μg/week) <20 or dose level of epoetin beta pegol category (μg/4weeks) ≤100.
‡ Dose level of rHuEPO category (IU/week) ≥4500 or dose level of darbepoetin alfa category (μg/week) ≥20 or dose level of epoetin beta pegol category (μg/4weeks) >100.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.1.3

ベースラインの状況

第 2 相試験：

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，FAS での有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。各投与群のベースラインの Hb 値の平均値は 8.79～8.92 g/dL の範囲であった（表 2.7.3- 25）。PPS での結果も FAS と類似していた（CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.2.2）。

表 2.7.3- 25　Baseline Values of Efficacy Variables [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	**ASP1517 70 mg TIW (N=32)**	**ASP1517 100 mg TIW (N=31)**	**Pooled ASP1517 TIW (N=95)**	**Darbepoetin alfa 20 μg QW (N=32)**	**Total (N=127)**
Hemoglobin (g/dL)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	8.92	8.79	8.80	8.84	8.80	8.83
SD	0.38	0.42	0.60	0.47	0.51	0.48
Min	7.9	8.0	7.3	7.3	7.8	7.3
Median	9.00	8.90	8.95	8.90	8.85	8.90
Max	9.4	9.4	10.0	10.0	9.8	10.0
Hemoglobin group (g/dL)						
<9.0	15 (46.9%)	18 (56.3%)	15 (50.0%)	48 (51.1%)	18 (56.3%)	66 (52.4%)
≥9.0	17 (53.1%)	14 (43.8%)	15 (50.0%)	46 (48.9%)	14 (43.8%)	60 (47.6%)
Ferritin (μg/L)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	191.52	186.70	192.52	190.20	156.99	181.77
SD	209.26	220.10	119.74	187.67	102.49	170.35
Min	20.3	23.7	21.8	20.3	17.8	17.8
Median	160.50	136.00	153.00	142.50	122.50	137.50
Max	1230.0	1270.0	432.0	1270.0	491.0	1270.0
Transferrin saturation (%)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	42.37	44.76	43.87	43.66	37.26	42.04
SD	16.78	15.85	15.79	16.01	16.06	16.20
Min	17.5	17.6	25.9	17.5	9.1	9.1
Median	39.80	42.30	40.10	41.30	33.15	39.40
Max	86.2	89.9	86.7	89.9	76.0	89.9

Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.1.2.2.1

第 3 相試験：

ESA 未投与の患者を対象とした，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］のベースラインの状況を表 2.7.3- 26 に示す。

本試験では，FAS での有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの Hb 値の平均値は，50 mg 群で 8.63 g/dL，70 mg 群で 8.67 g/dL であった。これらは，CL-0304 試験でのベースラインの Hb 値の平均値と比べて少し低かった。

表 2.7.3- 26　Baseline Values of Efficacy Variables [CL-0308] (FAS)

	Starting 50 mg (N=37)	Starting 70 mg (N=37)	Total (N=74)
Baseline Hb (g/dL)†			
n	37	37	74
Mean	8.63	8.67	8.65
SD	0.77	0.79	0.78
Min	7.0	7.0	7.0
Median	8.50	8.70	8.55
Max	10.0	10.0	10.0
Baseline Hb Group 1 (g/dL)			
<9.0	24 (64.9%)	22 (59.5%)	46 (62.2%)
≥9.0	13 (35.1%)	15 (40.5%)	28 (37.8%)
Baseline Hb Group 2 (g/dL)			
<8.0	6 (16.2%)	5 (13.5%)	11 (14.9%)
≥8.0	31 (83.8%)	32 (86.5%)	63 (85.1%)
Ferritin (ng/mL)			
n	37	37	74
Mean	125.26	129.02	127.14
SD	80.37	89.87	84.69
Min	25.9	22.1	22.1
Median	98.70	110.00	106.50
Max	284.0	422.0	422.0
Ferritin Group 1 (ng/mL)			
<100	19 (51.4%)	16 (43.2%)	35 (47.3%)
≥100	18 (48.6%)	21 (56.8%)	39 (52.7%)
Ferritin Group 2 (ng/mL)			
<30	1 (2.7%)	2 (5.4%)	3 (4.1%)
≥30	36 (97.3%)	35 (94.6%)	71 (95.9%)
Transferrin Saturation (%)			
n	37	37	74
Mean	30.22	26.79	28.51
SD	11.66	8.51	10.29
Min	13.9	11.1	11.1
Median	26.50	26.30	26.40
Max	70.7	48.3	70.7
Transferrin Saturation Group 1 (%)			
<20	5 (13.5%)	9 (24.3%)	14 (18.9%)
≥20	32 (86.5%)	28 (75.7%)	60 (81.1%)
Transferrin Saturation Group 2 (%)			
<5	0	0	0
≥5	37 (100.0%)	37 (100.0%)	74 (100.0%)
Iron Repletion 1			
Ferritin < 100 ng/mL and Transferrin Saturation < 20%	4 (10.8%)	5 (13.5%)	9 (12.2%)
Ferritin < 100 ng/mL and Transferrin Saturation ≥ 20%	15 (40.5%)	11 (29.7%)	26 (35.1%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and Transferrin Saturation < 20%	1 (2.7%)	4 (10.8%)	5 (6.8%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and Transferrin Saturation ≥ 20%	17 (45.9%)	17 (45.9%)	34 (45.9%)
Iron Repletion 2			
Ferritin < 30 ng/mL and Transferrin Saturation < 5%	0	0	0
Ferritin < 30 ng/mL and Transferrin Saturation ≥ 5%	1 (2.7%)	2 (5.4%)	3 (4.1%)
Ferritin ≥ 30 ng/mL and Transferrin Saturation < 5%	0	0	0
Ferritin ≥ 30 ng/mL and Transferrin Saturation ≥ 5%	36 (97.3%)	35 (94.6%)	71 (95.9%)

† Baseline Hb was defined as the mean of three Hb values: two latest Hb values prior to registration and one Hb value at week 0. When Hb value at week 0 was the same value and on the same date as the latest Hb value prior to registration, baseline Hb was defined as the mean of two latest Hb values prior to registration.
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.1.2.2

ESA 投与中の患者を対象とした，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］のベースラインの状況を表 2.7.3- 27 に示す。

CL-0307 試験では, FAS での有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの Hb 値の平均値は，ロキサデュスタット群で 11.02 g/dL，ダルベポエチンアルファ群で 11.01 g/dL であった。PPS での結果も FAS と類似していた（CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.2.2）。

CL-0312 試験では，FAS でのベースラインの Hb 値の平均値は 10.96 g/dL であった。CL-0307 試験及び CL-0312 試験間でベースラインの Hb 値の平均値に大きな違いはなかった。

表 2.7.3- 27　　Baseline Values of Efficacy Variables [CL-0307, CL-0312] (FAS)

	CL-0307			CL-0312
	ASP1517 (N=150)	**Darbepoetin alfa (N=151)**	**Total (N=301)**	**ASP1517 (N=163)**
Baseline Hb (g/dL)†				
n	150	151	301	163
Mean	11.02	11.01	11.02	10.96
SD	0.56	0.60	0.58	0.57
Min	9.7	10.0	9.7	9.7
Median	11.00	11.00	11.00	11.00
Max	12.1	12.2	12.2	12.3
Baseline Hb Group (g/dL)†				
<11.0	67 (44.7%)	68 (45.0%)	135 (44.9%)	79 (48.5%)
≥11.0	83 (55.3%)	83 (55.0%)	166 (55.1%)	84 (51.5%)
Ferritin (ng/mL)				
n	150	151	301	163
Mean	102.31	96.28	99.29	108.30
SD	83.45	75.14	79.31	93.18
Min	6.9	9.0	6.9	11.1
Median	83.10	84.30	83.10	87.40
Max	521.0	477.0	521.0	572.0
Ferritin Group (ng/mL)				
<100	96 (64.0%)	93 (61.6%)	189 (62.8%)	91 (55.8%)
≥100	54 (36.0%)	58 (38.4%)	112 (37.2%)	72 (44.2%)
Transferrin Saturation (%)				
n	150	151	301	163
Mean	28.28	29.04	28.66	29.10
SD	11.70	10.18	10.96	10.42
Min	12.7	14.1	12.7	8.1
Median	25.20	26.90	26.20	26.60
Max	93.4	66.5	93.4	71.2
Transferrin Saturation Group (%)				
<20	38 (25.3%)	22 (14.6%)	60 (19.9%)	22 (13.5%)
≥20	112 (74.7%)	129 (85.4%)	241 (80.1%)	141 (86.5%)
Iron Repletion				
Ferritin < 100 ng/mL and TSAT < 20%	28 (18.7%)	12 (7.9%)	40 (13.3%)	16 (9.8%)
Ferritin < 100 ng/mL and TSAT ≥ 20%	68 (45.3%)	81 (53.6%)	149 (49.5%)	75 (46.0%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and TSAT < 20%	10 (6.7%)	10 (6.6%)	20 (6.6%)	6 (3.7%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and TSAT ≥ 20%	44 (29.3%)	48 (31.8%)	92 (30.6%)	66 (40.5%)

† Baseline Hb was defined as the mean of three Hb values: two latest Hb values prior to registration and one Hb value at week 0.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.1.2.2.1, CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.1.2.2

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］及び改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］のベースラインの状況を表 2.7.3- 28 に示す。

表 2.7.3- 28　Baseline Values of Efficacy Variables [CL-0307 + CL-0312, CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	CL-0307 + CL-0312 (N=313)	**CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=387)**
Baseline Hb (g/dL)†		
n	313	387
Mean	10.99	10.54
SD	0.56	1.10
Min	9.7	7.0
Median	11.00	10.80
Max	12.3	12.3
Baseline Hb Group 1 (g/dL)†		
<9.0	0	46 (11.9%)
≥9.0	313 (100.0%)	341 (88.1%)
Baseline Hb Group 2 (g/dL)†		
<11.0	146 (46.6%)	220 (56.8%)
≥11.0	167 (53.4%)	167 (43.2%)
Ferritin (ng/mL)		
n	313	387
Mean	105.43	109.58
SD	88.56	88.14
Min	6.9	6.9
Median	83.20	87.70
Max	572.0	572.0
Ferritin Group (ng/mL)		
<100	187 (59.7%)	222 (57.4%)
≥100	126 (40.3%)	165 (42.6%)
Transferrin Saturation (%)		
n	313	387
Mean	28.71	28.67
SD	11.04	10.89
Min	8.1	8.1
Median	25.80	25.80
Max	93.4	93.4
Transferrin Saturation Group (%)		
<20	60 (19.2%)	74 (19.1%)
≥20	253 (80.8%)	313 (80.9%)
Iron Repletion		
Ferritin < 100 ng/mL or TSAT < 20 %	203 (64.9%)	243 (62.8%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and TSAT ≥ 20 %	110 (35.1%)	144 (37.2%)

ASP1517 treatment arm only
† Baseline Hb was defined as the mean of three Hb values: two latest Hb values prior to registration and one Hb value on the same date as first study drug intake (pre-dose). When Hb value at week 0 was the same value and on the same date as the latest Hb value prior to registration, baseline Hb was defined as the mean of two latest Hb values prior to registration.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.1.4

2.7.3.3.1.2.2　腹膜透析患者を対象とした試験

人口統計学的特性

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，FAS に含まれた 56 例の患者のうち，36 例（64.3%）が男性，20 例（35.7%）が女性であった。平均年齢は 64.3 歳，体重の平均値は 64.00 kg であった。

慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹患期間の平均値は 47.75 カ月であった。腹膜透析導入からの期間の平均値（SD）は，ESA 非投与患者 50 mg 群，ESA 非投与患者 70 mg 群及び ESA 投与患者でそれぞれ 62.01（41.94），14.54（13.67）及び 38.05（38.14）カ月であった。その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.3- 29）。

表 2.7.3- 29　Demographic Characteristics [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated			ESA Treated			
	ASP1517 50 mg (N=6)	ASP1517 70 mg (N=7)	Pooled ASP1517 (N=13)	ASP1517 70 mg (N=23)	ASP1517 100 mg (N=20)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Sex							
Male	4 (66.7%)	6 (85.7%)	10 (76.9%)	12 (52.2%)	14 (70.0%)	26 (60.5%)	36 (64.3%)
Female	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	11 (47.8%)	6 (30.0%)	17 (39.5%)	20 (35.7%)
Age (Years) [Informed Consent]							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	64.5	67.4	66.1	61.7	66.2	63.7	64.3
SD	11.4	11.2	10.9	8.9	11.1	10.1	10.3
Min	43	53	43	45	39	39	39
Median	68.5	71.0	69.0	64.0	67.0	66.0	67.0
Max	73	83	83	80	87	87	87
Age Group (Years) [Informed Consent]							
<65	2 (33.3%)	3 (42.9%)	5 (38.5%)	12 (52.2%)	7 (35.0%)	19 (44.2%)	24 (42.9%)
≥65	4 (66.7%)	4 (57.1%)	8 (61.5%)	11 (47.8%)	13 (65.0%)	24 (55.8%)	32 (57.1%)
Height (cm) [Prescreening]							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	163.30	163.24	163.27	159.56	161.88	160.63	161.25
SD	12.08	5.47	8.71	6.42	8.93	7.68	7.93
Min	148.2	157.6	148.2	147.3	145.6	145.6	145.6
Median	165.00	162.60	162.60	158.90	163.20	160.30	162.20
Max	180.3	174.0	180.3	169.3	175.2	175.2	180.3
Weight (kg) [Prescreening]							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	59.25	63.76	61.68	64.80	64.20	64.52	63.86
SD	8.68	6.22	7.50	14.12	10.17	12.30	11.37
Min	48.4	55.6	48.4	48.3	42.1	42.1	42.1
Median	56.05	61.20	61.10	59.90	64.10	62.70	61.15
Max	70.2	74.0	74.0	104.5	82.7	104.5	104.5
Weight Group (kg) [Prescreening]							
<60	4 (66.7%)	2 (28.6%)	6 (46.2%)	12 (52.2%)	8 (40.0%)	20 (46.5%)	26 (46.4%)
≥60	2 (33.3%)	5 (71.4%)	7 (53.8%)	11 (47.8%)	12 (60.0%)	23 (53.5%)	30 (53.6%)
Weight (kg) [Week 0]							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	59.48	63.79	61.80	65.10	64.17	64.67	64.00
SD	9.16	5.46	7.41	14.04	9.69	12.08	11.18
Min	48.5	55.4	48.5	48.4	42.9	42.9	42.9
Median	55.75	62.70	62.10	60.80	64.15	63.50	62.40
Max	72.1	72.4	72.4	102.6	82.5	102.6	102.6
Weight Group (kg) [Week 0]							
<60	4 (66.7%)	1 (14.3%)	5 (38.5%)	11 (47.8%)	7 (35.0%)	18 (41.9%)	23 (41.1%)
≥60	2 (33.3%)	6 (85.7%)	8 (61.5%)	12 (52.2%)	13 (65.0%)	25 (58.1%)	33 (58.9%)
BMI (kg/m^2) [Prescreening]							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	22.18	23.88	23.10	25.40	24.38	24.92	24.50
SD	1.71	1.24	1.67	5.13	2.44	4.09	3.74
Min	19.6	22.4	19.6	20.2	19.9	19.9	19.6
Median	21.82	24.44	23.17	23.99	24.10	24.09	24.03
Max	24.2	25.5	25.5	42.9	31.5	42.9	42.9
Duration of Anemia associated with CKD (Months)							
n	4	7	11	22	17	39	50
Mean	57.57	35.70	43.65	50.56	46.75	48.90	47.75
SD	35.86	31.03	32.94	32.36	26.25	29.54	30.05
Min	8.1	5.6	5.6	4.0	12.2	4.0	4.0
Median	64.76	26.15	32.30	47.29	43.20	45.01	44.11
Max	92.6	97.5	97.5	121.7	91.9	121.7	121.7
Duration of Anemia associated with CKD Group (Months)							
<6	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (3.6%)
≥6 to <12	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (3.6%)
≥12 to <36	0	4 (57.1%)	4 (30.8%)	7 (30.4%)	7 (35.0%)	14 (32.6%)	18 (32.1%)
≥36 to <60	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	5 (21.7%)	5 (25.0%)	10 (23.3%)	12 (21.4%)
≥60 to <120	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	7 (30.4%)	5 (25.0%)	12 (27.9%)	15 (26.8%)
≥120 to <240	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
≥240	0	0	0	0	0	0	0

	ESA Untreated			ESA Treated			
	ASP1517 50 mg (N=6)	ASP1517 70 mg (N=7)	Pooled ASP1517 (N=13)	ASP1517 70 mg (N=23)	ASP1517 100 mg (N=20)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Unknown	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	1 (4.3%)	3 (15.0%)	4 (9.3%)	6 (10.7%)
Primary Disease of CKD							
Chronic Glomerular Nephritis	4 (66.7%)	4 (57.1%)	8 (61.5%)	6 (26.1%)	5 (25.0%)	11 (25.6%)	19 (33.9%)
Diabetic Nephropathy	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	5 (21.7%)	5 (25.0%)	10 (23.3%)	13 (23.2%)
Chronic Pyelonephritis	0	0	0	0	0	0	0
Polycystic Kidney	0	0	0	0	0	0	0
Nephrosclerosis	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	7 (30.4%)	8 (40.0%)	15 (34.9%)	16 (28.6%)
Other	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	5 (21.7%)	2 (10.0%)	7 (16.3%)	8 (14.3%)
Duration of CKD (Months)							
n	3	6	9	18	12	30	39
Mean	95.65	182.61	153.62	140.42	136.82	138.98	142.36
SD	69.37	159.66	137.94	118.16	116.13	115.34	119.15
Min	24.1	30.6	24.1	24.0	12.2	12.2	12.2
Median	100.21	115.76	110.49	87.15	95.87	87.15	100.21
Max	162.6	409.6	409.6	382.3	373.6	382.3	409.6
Duration of CKD Group (Months)							
<6	0	0	0	0	0	0	0
≥6 to <12	0	0	0	0	0	0	0
≥12 to <36	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	2 (8.7%)	3 (15.0%)	5 (11.6%)	7 (12.5%)
≥36 to <60	0	0	0	2 (8.7%)	1 (5.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
≥60 to <120	1 (16.7%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)	7 (30.4%)	3 (15.0%)	10 (23.3%)	13 (23.2%)
≥120 to <240	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)	7 (12.5%)
≥240	0	2 (28.6%)	2 (15.4%)	4 (17.4%)	3 (15.0%)	7 (16.3%)	9 (16.1%)
Unknown	3 (50.0%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	5 (21.7%)	8 (40.0%)	13 (30.2%)	17 (30.4%)
Peritoneal Dialysis Vintage (Months)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	62.01	14.54	36.45	32.93	43.94	38.05	37.68
SD	41.94	13.67	37.86	25.22	49.10	38.14	37.73
Min	9.1	1.5	1.5	3.0	3.2	3.0	1.5
Median	60.88	12.02	17.28	33.02	36.11	33.02	31.33
Max	131.7	42.5	131.7	102.8	189.8	189.8	189.8
Peritoneal Dialysis Vintage Group (Months)							
<6	0	2 (28.6%)	2 (15.4%)	5 (21.7%)	4 (20.0%)	9 (20.9%)	11 (19.6%)
≥6 to <12	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	1 (4.3%)	4 (20.0%)	5 (11.6%)	7 (12.5%)
≥12 to <36	1 (16.7%)	3 (42.9%)	4 (30.8%)	9 (39.1%)	2 (10.0%)	11 (25.6%)	15 (26.8%)
≥36 to <60	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	5 (21.7%)	6 (30.0%)	11 (25.6%)	13 (23.2%)
≥60 to <120	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)	7 (12.5%)
≥120 to <240	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	2 (10.0%)	2 (4.7%)	3 (5.4%)
≥240	0	0	0	0	0	0	0
Previous ESA Medication							
rHuEPO	-	-	-	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	-
Darbepoetin alfa	-	-	-	6 (26.1%)	13 (65.0%)	19 (44.2%)	-
Epoetin Beta Pegol	-	-	-	15 (65.2%)	7 (35.0%)	22 (51.2%)	-
Previous ESA Medication Category							
Low†	-	-	-	22 (95.7%)	0	22 (51.2%)	-
High‡	-	-	-	1 (4.3%)	20 (100.0%)	21 (48.8%)	-

† Dose level of rHuEPO category (IU/week) <4500 or dose level of darbepoetin alfa category (μg/week) <20 or epoetin beta pegol category (μg/4weeks) ≤100.

‡ Dose level of rHuEPO category (IU/week) ≥4500 or dose level of darbepoetin alfa category (μg/week) ≥20 or epoetin beta pegol category (μg/4weeks) >100.
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.1.2.1.2, CTD analysis (5.3.5.3-2) Table ADD01.18

ベースラインの状況

国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，FAS での有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはなかった。ベースラインの Hb 値の平均値は，ESA 非投与患者 50 mg 群，ESA 非投与患者 70 mg 群及び ESA 投与患者でそれぞれ 9.57, 9.17 及び 10.85 g/dL であった（表 2.7.3- 30）。

表 2.7.3- 30　Baseline Values of Efficacy Variables [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated			ESA Treated			
	ASP1517 50 mg (N=6)	ASP1517 70 mg (N=7)	Pooled ASP1517 (N=13)	ASP1517 70 mg (N=23)	ASP1517 100 mg (N=20)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Hemoglobin(g/dL)†							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	9.57	9.17	9.35	10.82	10.89	10.85	10.50
SD	0.71	0.78	0.75	0.51	0.59	0.54	0.87
Min	8.3	7.7	7.7	9.9	10.0	9.9	7.7
Median	9.65	9.10	9.50	10.80	10.80	10.80	10.60
Max	10.5	10.0	10.5	11.7	11.9	11.9	11.9
Hemoglobin Group 1 (g/dL)							
<9.0	1 (16.7%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)	0	0	0	3 (5.4%)
≥9.0	5 (83.3%)	5 (71.4%)	10 (76.9%)	23 (100.0%)	20 (100.0%)	43 (100.0%)	53 (94.6%)
Hemoglobin Group 2 (g/dL)							
<11.0	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	14 (60.9%)	11 (55.0%)	25 (58.1%)	38 (67.9%)
≥11.0	0	0	0	9 (39.1%)	9 (45.0%)	18 (41.9%)	18 (32.1%)
Ferritin (ng/mL)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	215.40	316.00	269.57	160.19	128.28	145.35	174.19
SD	116.51	131.13	130.30	122.35	97.08	111.20	126.28
Min	51.4	122.0	51.4	31.4	22.1	22.1	22.1
Median	255.00	323.00	262.00	115.00	98.60	115.00	126.00
Max	340.0	501.0	501.0	500.0	391.0	500.0	501.0
Ferritin Group (ng/mL)							
<100	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	10 (43.5%)	10 (50.0%)	20 (46.5%)	22 (39.3%)
≥100	4 (66.7%)	7 (100.0%)	11 (84.6%)	13 (56.5%)	10 (50.0%)	23 (53.5%)	34 (60.7%)
TSAT (%)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	49.45	42.60	45.76	38.31	33.07	35.87	38.17
SD	19.03	9.55	14.46	14.60	13.47	14.17	14.72
Min	25.9	34.1	25.9	17.8	17.0	17.0	17.0
Median	54.80	38.50	41.70	35.50	32.10	33.90	34.85
Max	69.0	56.3	69.0	93.7	70.6	93.7	93.7
TSAT Group (%)							
<20	0	0	0	1 (4.3%)	4 (20.0%)	5 (11.6%)	5 (8.9%)
≥20	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	22 (95.7%)	16 (80.0%)	38 (88.4%)	51 (91.1%)
Iron Repletion							
Ferritin < 100 ng/mL and TSAT < 20 %	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
Ferritin < 100 ng/mL and TSAT ≥ 20 %	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	10 (43.5%)	9 (45.0%)	19 (44.2%)	21 (37.5%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and TSAT < 20 %	0	0	0	1 (4.3%)	3 (15.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and TSAT ≥ 20 %	4 (66.7%)	7 (100.0%)	11 (84.6%)	12 (52.2%)	7 (35.0%)	19 (44.2%)	30 (53.6%)

† Baseline Hb was defined as the mean of three Hb values: two latest Hb values prior to registration and one Hb value at week 0. When Hb value at week 0 was the same value and on the same date as the latest Hb value prior to registration, baseline Hb was defined as the mean of two latest Hb values prior to registration.
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.1.2.2

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　貧血改善効果

2.7.3.3.2.1.1　血液透析患者での貧血改善効果

ロキサデュスタットの血液透析患者での貧血改善効果は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］で評価した。

1. Hb 値上昇速度（g/dL/週）

（1） 第 2 相試験（CL-0304）

CL-0304 試験では，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）を主要評価項目とした。主たる解析対象集団である FAS のもと，ロキサデュスタット群の Hb 値上昇速度の用量反応関係を評価するために，3 種類の対比係数を用いて対比検定を行った結果,「線形 : C1 =（−1，0，1）」,「100 mg で立ち上がり : C2 =（−1，−1，2）」,「70 mg で頭打ち : C3 =（−2，1，1）」の用量反応関係が統計的に有意にみられた（いずれも P<0.001，有意水準両側 0.05，標本再抽出法により検定の多重性を調整）。PPS でも，同様に統計的に有意な用量反応関係がみられた。

FAS での Hb 値上昇速度の平均値（中央値）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群（以下同順）でそれぞれ−0.219（0.020），−0.046（0.096），0.112（0.205）及び 0.112（0.123） g/dL/週であった。ロキサデュスタット 50 及び 70 mg 群で平均値は負の傾きを示したが，中央値は正の傾きを示した。一方，PPS での Hb 値上昇速度の平均値（中央値）は，0.099（0.114），0.211（0.164），0.280（0.271）及び 0.132（0.116） g/dL/週であり，全ての投与群で平均値及び中央値は正の傾きを示した（表 2.7.3- 31，表 2.7.3- 32）。

前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，投与量固定期に中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者がみられ，これらの患者では Hb 値上昇速度が低値となった。その患者数は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 11 例，7 例，6 例及び 3 例であり，ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタットの各投与群で多かった（表 2.7.3- 11）。これらの患者の多くは「投与量固定期において，4 週以上投与されている患者」の基準を満たさず PPS から除外されたため，Hb 値上昇速度の平均値は FAS より PPS で高くなった。

リン吸着薬の併用有無別のサブグループ解析では，非併用例の患者数が少ないものの，ロキサデュスタットの各投与群では Hb 値上昇速度の平均値は併用例と比べて非併用例で高かった（表 2.7.3- 33）。

表 2.7.3- 31 Summary of Rate of Rise in Hb and Result of Contrast Test in Fixed Dose Period [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	**ASP1517 70 mg TIW (N=32)**	**ASP1517 100 mg TIW (N=31)**	**Pooled ASP1517 TIW (N=95)**	**Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)**
Slope of the Hb change from baseline (g/dL/week)†					
n	32	32	30	94	32
Mean	−0.219	−0.046	0.112	−0.054	0.112
SD	0.585	0.581	0.513	0.572	0.174
Min	−1.70	−2.20	−1.40	−2.20	−0.40
Median	0.020	0.096	0.205	0.105	0.123
Max	0.34	0.52	1.05	1.05	0.41
Type of dose-response relationship (contrast coefficient)‡	P-value§				
Linear: C1 = (−1, 0, 1)	<0.001				
Initial rise at 100 mg: C2 = (−1, −1, 2)	<0.001				
Plateau at 70 mg: C3 = (−2, 1, 1)	<0.001				

† Patient who had no data for baseline Hb value was excluded from this analysis.
By applying a linear regression line for each patient using all Hb data collected during the period from the start of treatment to the final assessment in the fixed dose period (week 6, time of discontinuation, or time of dose adjustment), the rate of rise in Hb (change in Hb per week [g/dL/week]) was calculated as the slope of the line.
‡ Patient who had no data for baseline Hb value or ESA dose before ESA washout was excluded from this analysis.
Model: Slope = Group + Baseline Hb + ESA dose before ESA washout
§ Multiplicity adjusted p-value based on the bootstrap re-sampling method.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.2.1, Table 12.3.1.3.1

表 2.7.3- 32 Summary of Rate of Rise in Hb and Result of Contrast Test in Fixed Dose Period [CL-0304] (PPS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=19)	**ASP1517 70 mg TIW (N=24)**	**ASP1517 100 mg TIW (N=21)**	**Pooled ASP1517 TIW (N=64)**	**Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=22)**
Slope of the Hb change from baseline (g/dL/week)†					
n	19	24	21	64	22
Mean	0.099	0.211	0.280	0.200	0.132
SD	0.155	0.169	0.235	0.200	0.136
Min	−0.23	−0.05	−0.12	−0.23	−0.05
Median	0.114	0.164	0.271	0.180	0.116
Max	0.34	0.52	0.77	0.77	0.41
Type of dose-response relationship (contrast coefficient)‡	P-value§				
Linear: C1 = (−1, 0, 1)	<0.001				
Initial rise at 100 mg: C2 = (−1, −1, 2)	<0.001				
Plateau at 70 mg: C3 = (−2, 1, 1)	<0.001				

† Patient who had no data for baseline Hb value was excluded from this analysis.
By applying a linear regression line for each patient using all Hb data collected during the period from the start of treatment to the final assessment in the fixed dose period (week 6, time of discontinuation, or time of dose adjustment), the rate of rise in Hb (change in Hb per week [g/dL/week]) was calculated as the slope of the line.
‡ Patient who had no data for baseline Hb value or ESA dose before ESA washout was excluded from this analysis.
Model: Slope = Group + Baseline Hb + ESA dose before ESA washout
§ Multiplicity adjusted p-value based on the bootstrap re-sampling method.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.2.2, Table 12.3.1.3.2

表 2.7.3- 33　Subgroup Analysis for Slope of Hb Change From Baseline in Fixed Dose Period by Concomitant Phosphate Binder Use in Fixed Period [CL-0304] (PPS)

Slope of the Hb Change From Baseline (g/dL/week)†		ASP1517 50 mg TIW (N=19)	ASP1517 70 mg TIW (N=24)	ASP1517 100 mg TIW (N=21)	Pooled ASP1517 TIW (N=64)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=22)
Concomitant Phosphate Binder Use						
Yes	n	17	18	19	54	20
	Mean	0.097	0.201	0.229	0.178	0.146
	SD	0.164	0.180	0.181	0.181	0.134
	Min	−0.23	−0.05	−0.12	−0.23	−0.04
	Median	0.093	0.145	0.221	0.180	0.123
	Max	0.34	0.52	0.67	0.67	0.41
No	n	2	6	2	10	2
	Mean	0.118	0.238	0.760	0.318	−0.008
	SD	0.005	0.141	0.014	0.260	0.066
	Min	0.11	0.09	0.75	0.09	−0.05
	Median	0.118	0.200	0.760	0.200	−0.008
	Max	0.12	0.44	0.77	0.77	0.04

Patient who had no data for baseline Hb value was excluded from this analysis.
† By applying a linear regression line for each patient using all Hb data collected during the period from the start of treatment to the final assessment in the fixed dose period (week 6, time of discontinuation, or time of dose adjustment), the rate of rise in Hb (change in Hb per week [g/dL/week]) was calculated as the slope of the line.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.6.6.2

Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は, FAS ではロキサデュスタット 50, 70, 100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群（以下同順）でそれぞれ 0%，3.1%，13.3%及び 0%，PPS では 0%，4.2%，14.3%及び 0%であった（表 2.7.3- 34，表 2.7.3- 35）。

表 2.7.3- 34　Categorized Slope of Hb Change From Baseline in Fixed Dose Period [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=30)	Pooled ASP1517 TIW (N=94)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)
Slope of the Hb Change From Baseline (g/dL/week)†					
<0.1	21 (65.6%)	16 (50.0%)	9 (30.0%)	46 (48.9%)	14 (43.8%)
≥0.1 to <0.2	6 (18.8%)	5 (15.6%)	5 (16.7%)	16 (17.0%)	8 (25.0%)
≥0.2 to <0.3	2 (6.3%)	4 (12.5%)	5 (16.7%)	11 (11.7%)	6 (18.8%)
≥0.3 to <0.4	3 (9.4%)	2 (6.3%)	6 (20.0%)	11 (11.7%)	3 (9.4%)
≥0.4 to <0.5	0	4 (12.5%)	1 (3.3%)	5 (5.3%)	1 (3.1%)
≥0.5	0	1 (3.1%)	4 (13.3%)	5 (5.3%)	0

Patient who had no data for baseline Hb value was excluded from this analysis.
† By applying a linear regression line for each patient using all Hb data collected during the period from the start of treatment to the final assessment in the fixed dose period (week 6, time of discontinuation, or time of dose adjustment), the rate of rise in Hb (change in Hb per week [g/dL/week]) was calculated as the slope of the line.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.7.1

表 2.7.3- 35　Categorized Slope of Hb Change From Baseline in Fixed Dose Period [CL-0304] (PPS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=19)	ASP1517 70 mg TIW (N=24)	ASP1517 100 mg TIW (N=21)	Pooled ASP1517 TIW (N=64)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=22)
Slope of the Hb Change From Baseline (g/dL/week)†					
<0.1	9 (47.4%)	8 (33.3%)	4 (19.0%)	21 (32.8%)	10 (45.5%)
≥0.1 to <0.2	6 (31.6%)	5 (20.8%)	3 (14.3%)	14 (21.9%)	6 (27.3%)
≥0.2 to <0.3	1 (5.3%)	4 (16.7%)	5 (23.8%)	10 (15.6%)	3 (13.6%)
≥0.3 to <0.4	3 (15.8%)	2 (8.3%)	5 (23.8%)	10 (15.6%)	2 (9.1%)
≥0.4 to <0.5	0	4 (16.7%)	1 (4.8%)	5 (7.8%)	1 (4.5%)
≥0.5	0	1 (4.2%)	3 (14.3%)	4 (6.3%)	0

Patient who had no data for baseline Hb value was excluded from this analysis.
† By applying a linear regression line for each patient using all Hb data collected during the period from the start of treatment to the final assessment in the fixed dose period (week 6, time of discontinuation, or time of dose adjustment), the rate of rise in Hb (change in Hb per week [g/dL/week]) was calculated as the slope of the line.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.1.7.2

（2）　第 3 相試験（CL-0308）

CL-0308 試験では，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）を評価した。

FAS での Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，50 mg 群で 0.297（0.337）g/dL/週，70 mg 群で 0.238（0.368） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 16.2%，70 mg 群で 18.9%であった。Hb 値上昇速度及び上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合に両投与群間で大きな違いはみられなかった（表 2.7.3- 36，表 2.7.3- 37）。

CL-0304 試験の PPS での Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，50 mg 群で 0.099（0.155） g/dL/週，70 mg 群で 0.211（0.169） g/dL/週であった（表 2.7.3- 32）。CL-0308 試験での Hb 値上昇速度はこれらよりも高かった。

表 2.7.3- 36　Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week) [CL-0308] (FAS)

	Starting 50 mg (N=37)	Starting 70 mg (N=37)	Total (N=74)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†			
n	37	37	74
Mean	0.297	0.238	0.268
SD	0.337	0.368	0.352
Min	−0.34	−0.70	−0.70
Median	0.320	0.210	0.230
Max	1.25	1.40	1.40

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.5.1

表 2.7.3- 37　Categorized Rate of Rise in Hb Levels [CL-0308] (FAS)

	Starting 50 mg (N=37)	Starting 70 mg (N=37)	Total (N=74)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†			
≤0.1	10 (27.0%)	13 (35.1%)	23 (31.1%)
>0.1 to ≤0.2	5 (13.5%)	5 (13.5%)	10 (13.5%)
>0.2 to ≤0.3	3 (8.1%)	5 (13.5%)	8 (10.8%)
>0.3 to ≤0.4	6 (16.2%)	4 (10.8%)	10 (13.5%)
>0.4 to ≤0.5	7 (18.9%)	3 (8.1%)	10 (13.5%)
>0.5	6 (16.2%)	7 (18.9%)	13 (17.6%)

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.5.3

2.　累積奏効率

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 59.4%，75.0%，73.3%及び 81.3%であった。累積奏効率は, ロキサデュスタット 50 mg 群と比べて 70 及び 100 mg 群で高かった（表 2.7.3- 38）。

表 2.7.3- 38　Cumulative Number (%) of Responder Patients in Overall Treatment Period [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=31)†	Pooled ASP1517 TIW (N=95)†	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)
Responder‡	19 (59.4%)	24 (75.0%)	22 (73.3%)	65 (69.1%)	26 (81.3%)
Non-responder	13 (40.6%)	8 (25.0%)	8 (26.7%)	29 (30.9%)	6 (18.8%)

† There was 1 patient who was excluded from the analysis due to no Hb value at week 0
‡ Defined as a Hb ≥10.0 g/dL and an increase in Hb by ≥1.0 g/dL from baseline, up to week 24.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.1.2

（2）　第 3 相試験（CL-0308）

FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は 50 mg 群で 86.5%，70 mg 群で 89.2%であり，両投与群で同程度であった。これらは，ESA 休薬に伴う中止例がみられた CL-0304 試験での累積奏効率（50 mg 群 59.4%, 70 mg 群 75.0%）よりも高かった（表 2.7.3- 38, 表 2.7.3- 39）。

表 2.7.3- 39　Response Rate From Baseline to End of Treatment (Hb ≥ 10.0 g/dL and a Hb Increase From Baseline by ≥ 1.0 g/dL) [CL-0308] (FAS)

	Starting 50 mg (N=37)	Starting 70 mg (N=37)	Total (N=74)
Number of Responder Patients†	32 (86.5%)	33 (89.2%)	65 (87.8%)
95% CI of Response Rate‡	(71.2%, 95.5%)	(74.6%, 97.0%)	(78.2%, 94.3%)

† Defined as a Hb ≥ 10.0 g/dL and an increase in Hb by ≥ 1.0 g/dL from baseline to end of treatment.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.1.1

3. 目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率及び達成時期

（1） 第 2 相試験（CL-0304）

FAS での目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群及びダルベポエチンアルファ群（以下同順）でそれぞれ 65.6%，75.0%，73.3%及び 84.4%であった。目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成までの期間の中央値（95%CI）は，8.1（6.1，10.1），7.1（4.1，9.1），5.1（4.1，7.1）及び 9.1（6.1，11.1）週であった。ロキサデュスタット群では，用量が高い投与群ほど達成までの期間は短かった（表 2.7.3- 40）。

表 2.7.3- 40 Percent of Patients Who Achieved the Lower Limit of the Target Hb Level (10.0 g/dL) [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	**ASP1517 70 mg TIW (N=32)**	**ASP1517 100 mg TIW (N=31)**	**Pooled ASP1517 TIW (N=95)**	**Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)**
Status					
Achieved	21 (65.6%)	24 (75.0%)	22 (73.3%)	67 (71.3%)	27 (84.4%)
Not achieved†	11 (34.4%)	8 (25.0%)	8 (26.7%)	27 (28.7%)	5 (15.6%)
Time to first achieving the lower limit of the target Hb level (weeks)‡					
n	32	32	30	94	32
25th percentile	5.1	4.1	3.1	4.1	5.1
Median (95%CI)	8.1 (6.1, 10.1)	7.1 (4.1, 9.1)	5.1 (4.1, 7.1)	7.1 (5.1, 8.1)	9.1 (6.1, 11.1)
Mean (SE)	9.4 (1.2)	7.7 (1.0)	5.9 (0.8)	7.8 (0.6)	9.4 (0.9)
75th percentile	10.1	10.1	8.1	10.1	12.1

† Defined as patients who did not achieve the lower limit of the target Hb level (10.0 g/dL).
‡ Based on Kaplan-Meier estimates.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.4

（2） 第 3 相試験（CL-0308）

FAS での目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率は，投与 6 週時に 50 mg 群で 47.1%，70 mg 群で 50.0%，投与 24 週時に 50 mg 群で 93.8%，70 mg 群で 87.5%であった（表 2.7.3- 41）。目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成までの期間の 25，50，75 パーセンタイル値（95%CI）は，50 mg 群でそれぞれ 22.0（15.0，29.0），43.0（22.0，71.0），85.0（71.0，113.0）日，70 mg 群でそれぞれ 22.0（8.0，29.0），43.0（28.0，57.0），72.0（57.0，113.0）日であった。達成までに時間を要した患者では，50 mg 群より 70 mg 群で達成までの期間が短かった（CL-0308 (5.3.5.2-2) Table ADD04.04，図 2.7.3-2）。

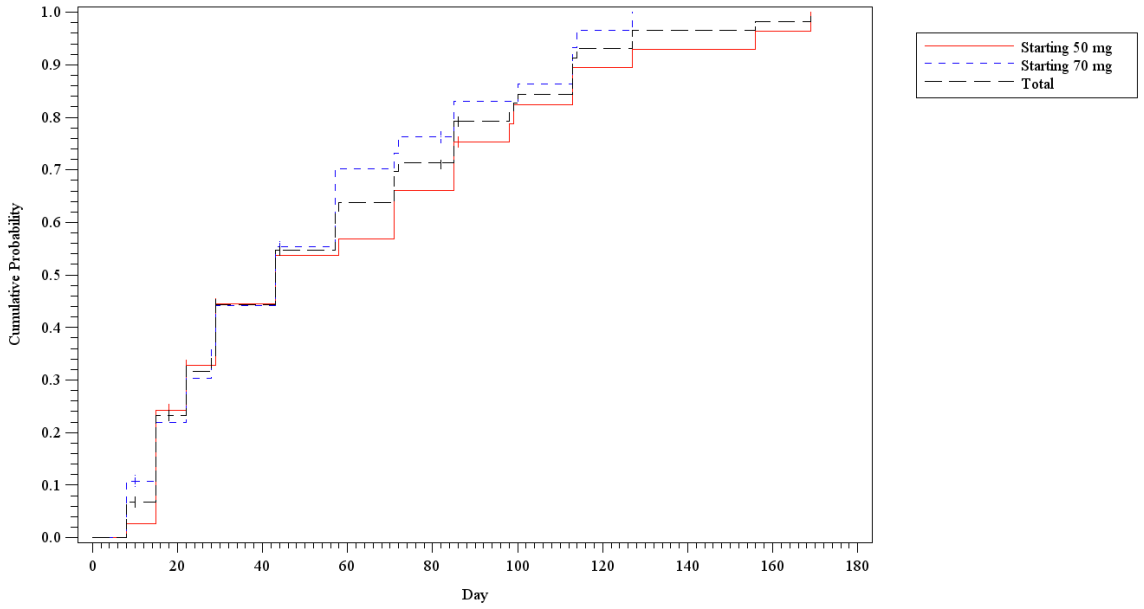
ESA 休薬に伴う中止例がみられた CL-0304 試験での目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率は，50 mg 群で 65.6%，70 mg 群で 75.0%であった（表 2.7.3- 40）。CL-0308 試験での投与 24 週時の達成率はこれらより高かった。

表 2.7.3- 41　Proportion of Patients Who Achieved Lower Limit of Target Hb Level (10.0 g/dL) [CL-0308] (FAS)

	Starting 50 mg (N=37)	Starting 70 mg (N=37)	Total (N=74)
Number of Patients Who Achieved Lower Limit of Target Hb Level†			
Week 1	1/37 (2.7%)	4/37 (10.8%)	5/74 (6.8%)
Week 2	9/37 (24.3%)	6/35 (17.1%)	15/72 (20.8%)
Week 3	12/36 (33.3%)	8/35 (22.9%)	20/71 (28.2%)
Week 4	15/34 (44.1%)	13/35 (37.1%)	28/69 (40.6%)
Week 6	16/34 (47.1%)	17/34 (50.0%)	33/68 (48.5%)
Week 8	19/34 (55.9%)	22/33 (66.7%)	41/67 (61.2%)
Week 10	22/33 (66.7%)	24/33 (72.7%)	46/66 (69.7%)
Week 12	24/33 (72.7%)	26/33 (78.8%)	50/66 (75.8%)
Week 14	25/33 (75.8%)	26/32 (81.3%)	51/65 (78.5%)
Week 16	29/33 (87.9%)	28/32 (87.5%)	57/65 (87.7%)
Week 18	27/33 (81.8%)	28/32 (87.5%)	55/65 (84.6%)
Week 20	29/32 (90.6%)	25/32 (78.1%)	54/64 (84.4%)
Week 22	29/33 (87.9%)	27/32 (84.4%)	56/65 (86.2%)
Week 24	30/32 (93.8%)	28/32 (87.5%)	58/64 (90.6%)
End of Treatment	31/37 (83.8%)	29/37 (78.4%)	60/74 (81.1%)

† Defined as Hb Level of 10.0 g/dL
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.8

図 2.7.3- 2　Kaplan-Meier Plot of First Achieving the Lower Limit of the Target Hb Level (10.0 g/dL) [CL-0308] (FAS)



Number of subjects at risk

Starting 50 mg	37	27	18	14	11	5	3	2	1	0
Starting 70 mg	37	28	20	10	8	5	1	0	0	0
Total	74	55	38	24	19	10	4	2	1	0

Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Figure 12.3.1

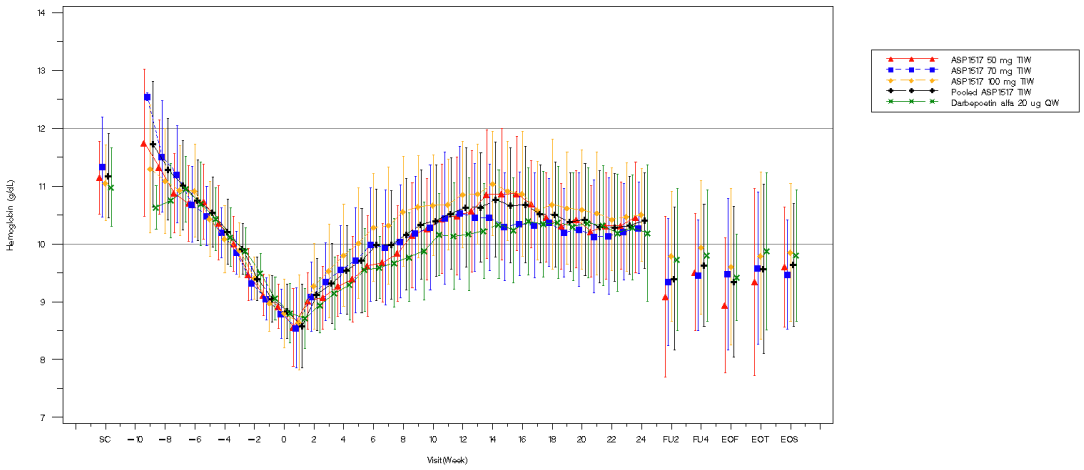
4.　Hb 値の推移

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

FAS での Hb 値の平均値（SD）の推移を図 2.7.3- 3 に示す。

前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，Hb 値の平均値は全ての投与群で治験薬投与後 1 週まで低下し，その後上昇した。投与量固定期において，ロキサデュスタット群では，用量が高い投与群ほど Hb 値は速やかに上昇した。

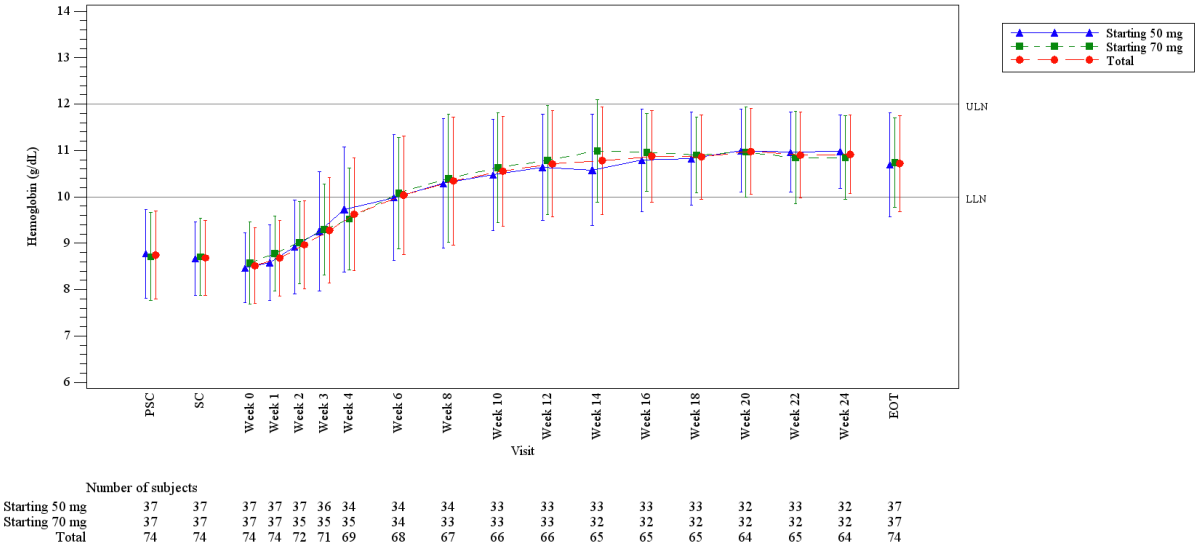
図 2.7.3- 3　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin [CL-0304] (FAS)



Number of subjects

| | | |

図 2.7.3- 4　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0308] (FAS)



PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Figure 12.3.2.1.1

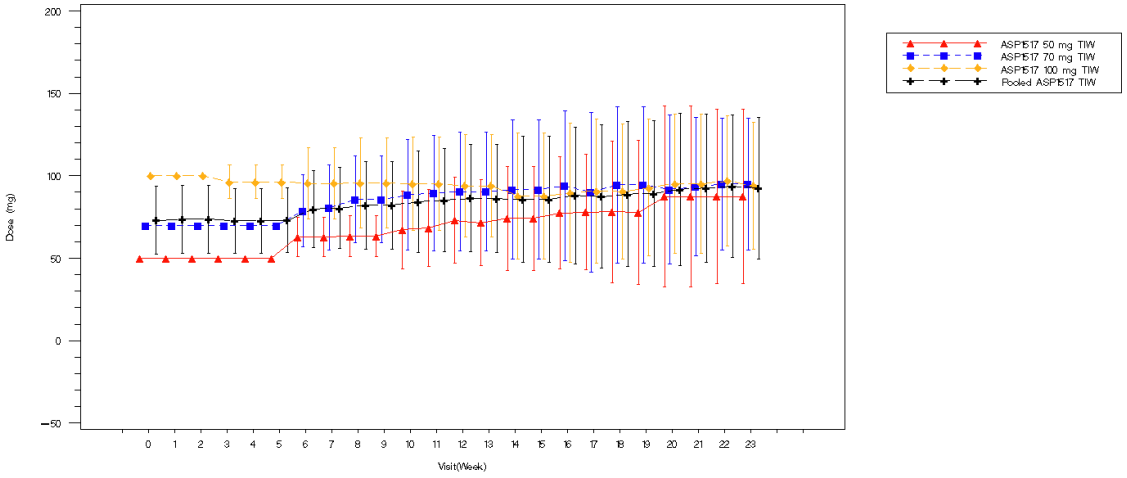
5.　ロキサデュスタット投与量の推移

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

SAF でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）の推移を図 2.7.3- 5 に示す。

投与 6 週時の投与量の平均値（SD）は，ロキサデュスタット 50，70 及び 100 mg 群（以下同順）でそれぞれ 62.9（11.9），78.8（22.0）及び 95.4（21.7） mg であった。また，投与 23 週時の投与量の平均値（SD）は，87.5（52.9），95.0（40.1）及び 93.9（38.4） mg であった（CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.2.1.2.1）。

図 2.7.3- 5　Mean and Standard Deviation Plot of ASP1517 Dose per Intake [CL-0304] (SAF)



Number of subjects

ASP1517 50 mg TIW	33	23	23	22	22	21	21	21	21	21	21	20	20	19	17	17	16	15	16	17	16	16	16	16
ASP1517 70 mg TIW	32	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	25	24	24	24	24	23	24	24	24	23	23	22	22
ASP1517 100 mg TIW	32	24	24	24	24	24	24	24	24	23	23	23	23	23	23	23	23	23	21	21	21	21	19	18
Pooled ASP1517 TIW	97	72	72	71	71	70	70	70	69	69	69	68	67	66	64	64	62	62	61	62	60	60	57	56

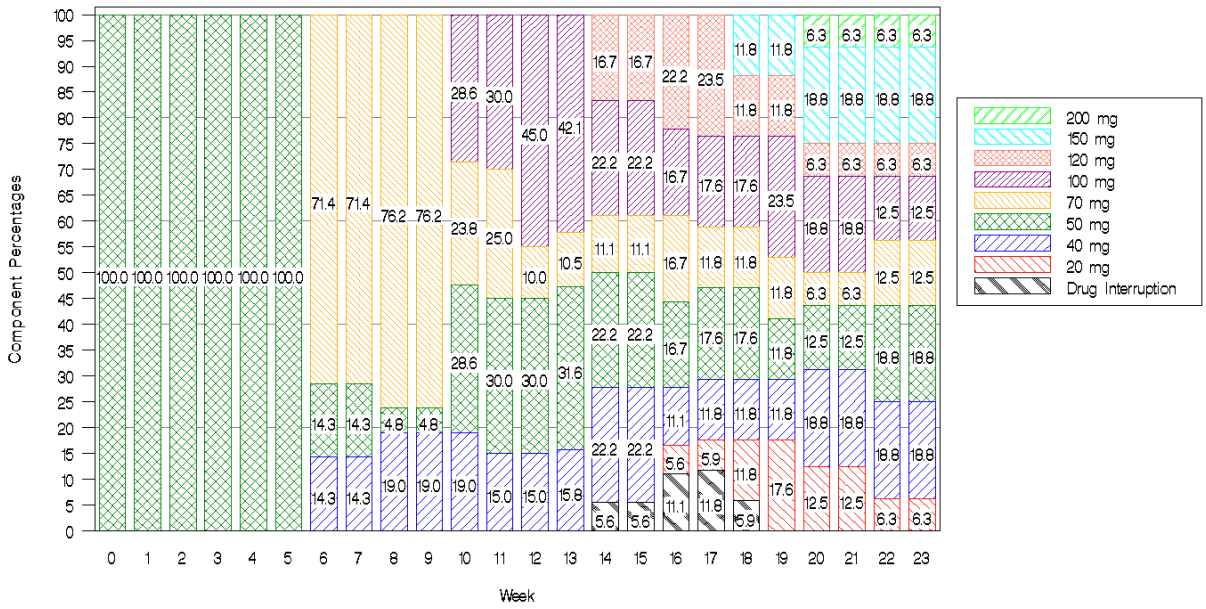
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Figure 12.2.2.1.1

SAF でのロキサデュスタット投与量の分布割合の推移を図 2.7.3- 6 に示す。

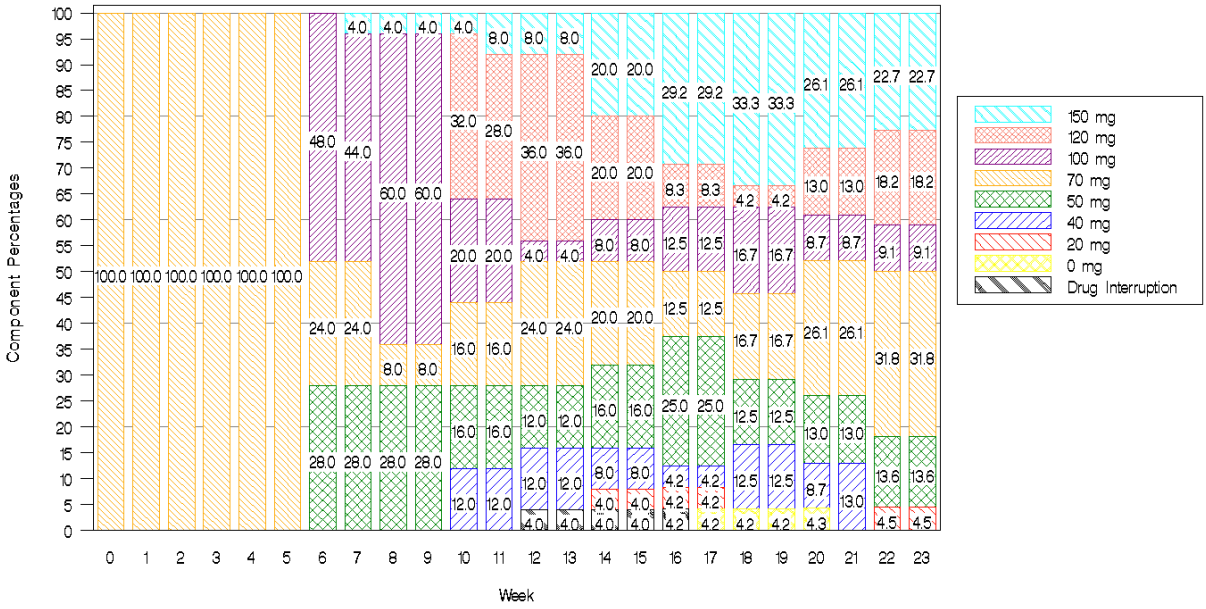
投与 6 週時の投与量の分布割合は，ロキサデュスタット 50 mg 群では 40 mg が 14.3%，50 mg が 14.3%，70 mg が 71.4%，70 mg 群では 50 mg が 28.0%，70 mg が 24.0%，100 mg が 48.0%，100 mg 群では 70 mg が 37.5%，100 mg が 29.2%，120 mg が 33.3%であった。ロキサデュスタット群全体でみると，投与 23 週時には，投与量は最高投与量である 200 mg までの範囲に広く分布していた。

図 2.7.3- 6　　Bar Chart of ASP1517 Dose per Intake [CL-0304] (SAF)

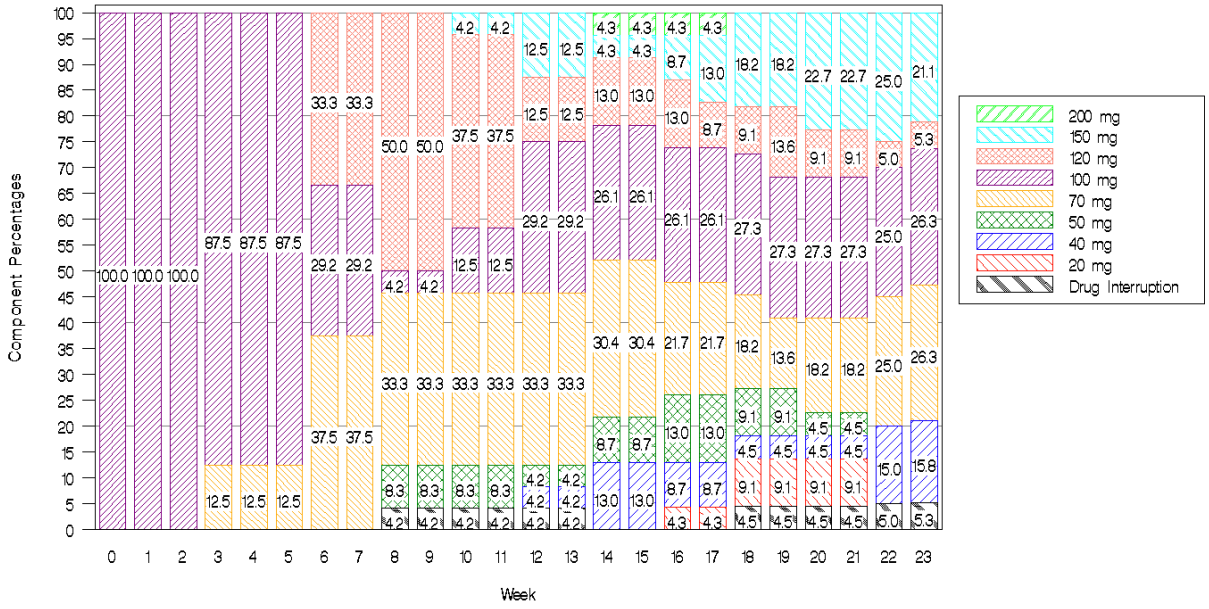
ASP1517 50 mg TIW：



ASP1517 70 mg TIW：



ASP1517 100 mg TIW：



Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Figure 12.2.1.1.1

（2）　第 3 相試験（CL-0308）

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）の推移を表 2.7.3- 42 に示す。

投与量の平均値（SD）は，50 mg 群では，投与 4 週時に 55.5（13.3） mg，投与 23 週時には 68.4（41.3）mg であった。70 mg 群では，投与 4 週時に 80.9（21.2）mg，投与 23 週時には 86.4（39.9）mg であった。投与期間を通じて，投与量の平均値は 50 mg 群より 70 mg 群で高かった。

CL-0304 試験での投与 23 週時の投与量の平均値（SD）は，50 mg 群で 87.5（52.9） mg，70 mg 群で 95.0（40.1） mg であった（CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.2.1.2.1）。CL-0308 試験での投与 23 週時の投与量の平均値はこれらよりも低かった。

表 2.7.3- 42　Allocated Dose Level of Study Drug per Intake [CL-0308] (FAS)

	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Starting 50 mg						
Week 0	37	50.0	0.0	50	50.0	50
Week 1	37	50.0	0.0	50	50.0	50
Week 2	37	49.7	1.6	40	50.0	50
Week 3	35	49.4	4.8	40	50.0	70
Week 4	33	55.5	13.3	40	50.0	70
Week 5	33	55.5	13.3	40	50.0	70
Week 6	33	56.4	16.4	20	70.0	70
Week 7	33	56.4	16.4	20	70.0	70
Week 8	32	62.5	30.8	20	70.0	100
Week 9	32	62.5	30.8	20	70.0	100
Week 10	31	64.2	33.8	20	70.0	100
Week 11	31	64.2	33.8	20	70.0	100
Week 12	30	69.3	36.4	20	70.0	120
Week 13	29	69.3	37.0	20	70.0	120
Week 14	29	72.8	39.2	20	70.0	120
Week 15	29	72.8	39.2	20	70.0	120
Week 16	28	77.5	45.3	20	70.0	150
Week 17	28	77.5	45.3	20	70.0	150
Week 18	30	73.7	43.0	20	60.0	150
Week 19	30	73.7	43.0	20	60.0	150
Week 20	30	72.3	41.7	20	60.0	150
Week 21	30	72.3	41.7	20	60.0	150
Week 22	31	68.4	41.3	20	50.0	150
Week 23	31	68.4	41.3	20	50.0	150
Starting 70 mg						
Week 0	37	70.0	0.0	70	70.0	70
Week 1	37	70.0	0.0	70	70.0	70
Week 2	35	70.3	11.2	20	70.0	100
Week 3	35	70.0	13.3	20	70.0	100
Week 4	35	80.9	21.2	50	100.0	100
Week 5	34	81.8	20.8	50	100.0	100
Week 6	34	80.3	23.8	40	100.0	120
Week 7	33	79.7	23.9	40	100.0	120
Week 8	31	83.5	30.8	40	100.0	120
Week 9	31	83.5	30.8	40	100.0	120
Week 10	30	85.0	34.9	20	85.0	150
Week 11	30	85.0	34.9	20	85.0	150
Week 12	29	85.2	40.7	20	70.0	150
Week 13	29	85.2	40.7	20	70.0	150
Week 14	28	85.7	40.0	20	70.0	150
Week 15	28	85.7	40.0	20	70.0	150
Week 16	28	85.4	37.0	20	100.0	150
Week 17	28	85.4	37.0	20	100.0	150
Week 18	30	80.3	35.9	40	70.0	150
Week 19	30	80.3	35.9	40	70.0	150
Week 20	29	82.4	37.7	20	70.0	150
Week 21	29	82.4	37.7	20	70.0	150
Week 22	28	86.4	39.9	20	85.0	200
Week 23	28	86.4	39.9	20	85.0	200

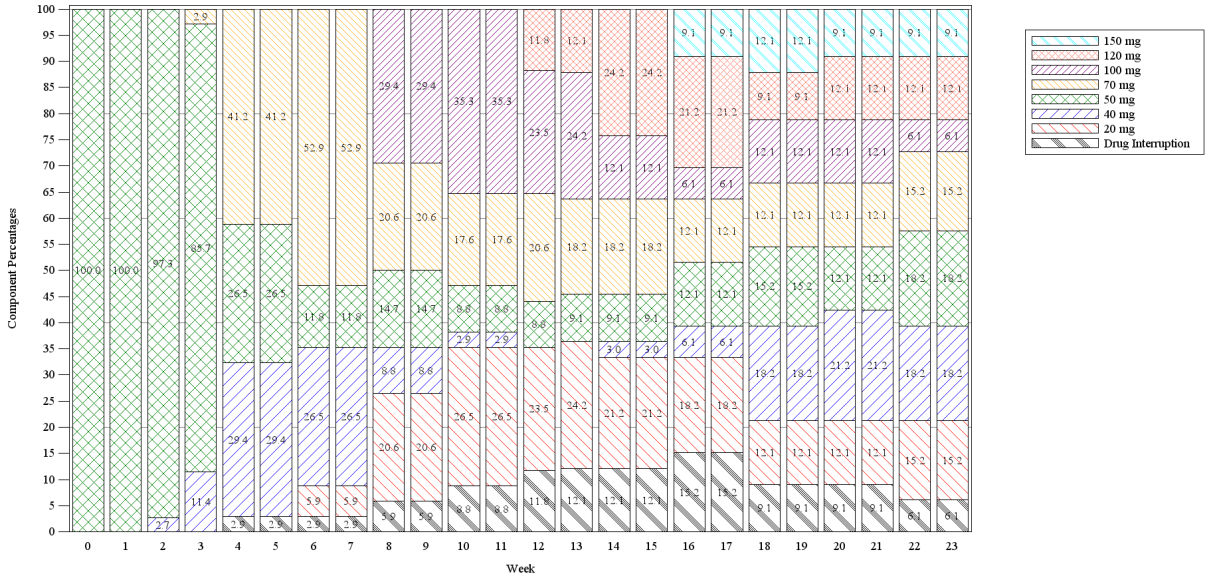
Only the data of the patients who took the study drug on each of visits were used for this analysis.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-3) Table ADD01.02

FAS でのロキサデュスタット投与量の分布割合の推移を図 2.7.3- 7 に示す。

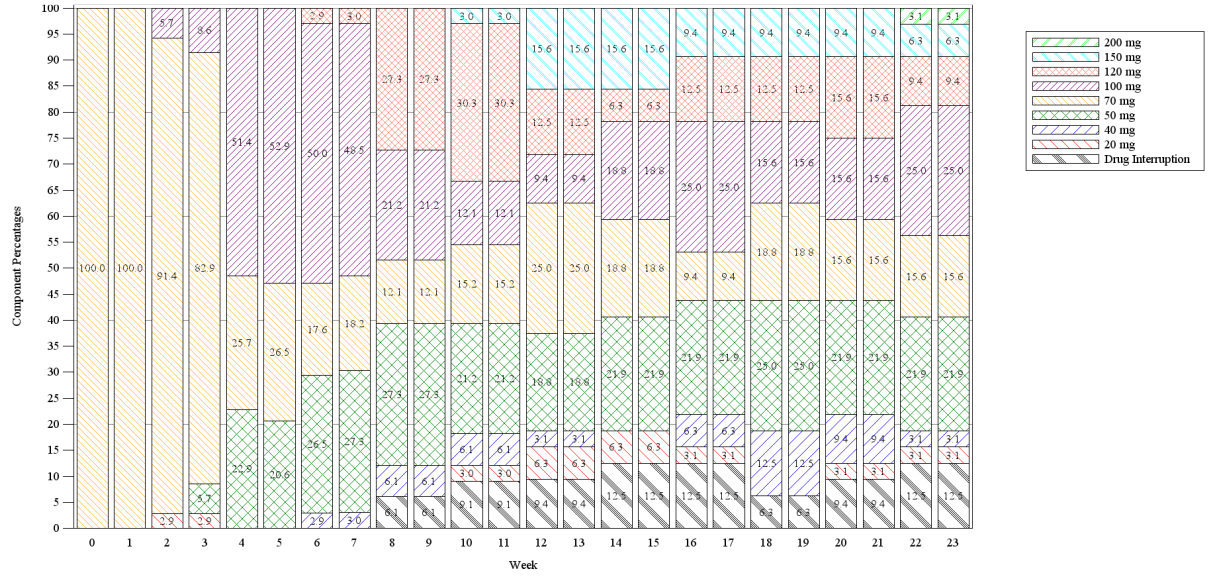
投与 4 週時の投与量の分布割合は，50 mg 群では，休薬が 2.9%（1/34 例），40 mg が 29.4%（10/34 例），50 mg が 26.5%（9/34 例），70 mg が 41.2%（14/34 例）であった。70 mg 群では，50 mg が 22.9%（8/35 例），70 mg が 25.7%（9/35 例），100 mg が 51.4%（18/35 例）であった（CTD analysis (5.3.5.3-3) Table ADD01.03）。両投与群全体でみると，投与 23 週時の投与量は，CL-0304 試験と同様に 200 mg までの範囲に広く分布していた。

図 2.7.3- 7　　Bar Chart of ASP1517 Dose [CL-0308] (FAS)

Starting 50 mg：



Starting 70 mg：



Source: CTD analysis (5.3.5.3-3) Figure ADD01.01

2.7.3.3.2.1.2 腹膜透析患者での貧血改善効果

ロキサデュスタットの腹膜透析患者での貧血改善効果は，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価した。本試験の結果を以下に示す。

1. 累積奏効率

FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ESA 非投与患者 50 mg 群及び ESA 非投与患者 70 mg 群の両方で 100%であった（表 2.7.3- 43）。

また，FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）も両投与群で 100%であった（表 2.7.3- 44）。

表 2.7.3- 43 Response Rate From Baseline to End of Treatment (Hb ≥ 10.0 g/dL and a Hb Increase From Baseline by ≥ 1.0 g/dL) [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated		
	ASP1517 50 mg (N=6)	**ASP1517 70 mg (N=7)**	**Pooled ASP1517 (N=13)**
Number of Responder Patients†	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)
95% CI of Response Rate‡	(54.1%, 100.0%)	(59.0%, 100.0%)	(75.3%, 100.0%)

† Defined as a Hb ≥ 10.0 g/dL and an increase in Hb by ≥ 1.0 g/dL from baseline to end of treatment.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.2

表 2.7.3- 44 Response Rate From Baseline to End of Treatment (Hb ≥ 10.5 g/dL and a Hb Increase From Baseline by ≥ 1.0 g/dL) [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated		
	ASP1517 50 mg (N=6)	**ASP1517 70 mg (N=7)**	**Pooled ASP1517 (N=13)**
Number of Responder Patients†	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)
95% CI of Response Rate‡	(54.1%, 100.0%)	(59.0%, 100.0%)	(75.3%, 100.0%)

† Defined as a Hb ≥ 10.5 g/dL and an increase in Hb by ≥ 1.0 g/dL from baseline to end of treatment.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.3

2. Hb 値上昇速度（g/dL/週）

FAS での投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，ESA 非投与患者 50 mg 群で 0.193（0.203）g/dL/週，ESA 非投与患者 70 mg 群で 0.556（0.408）g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 0%，70 mg 群で 42.9%であった。70 mg 群では，50 mg 群と比べて，Hb 値上昇速度及び上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった（表 2.7.3- 45，表 2.7.3- 46）。

表 2.7.3- 45　Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week) [CL-0302: ESA Untreated] (FAS)

	ESA Untreated		
	ASP1517 50 mg (N=6)	**ASP1517 70 mg (N=7)**	**Pooled ASP1517 (N=13)**
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†			
n	6	7	13
Mean	0.193	0.556	0.388
SD	0.203	0.408	0.368
Min	−0.05	−0.05	−0.05
Median	0.180	0.400	0.350
Max	0.50	1.08	1.08

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.6.1

表 2.7.3- 46　Categorized Rate of Rise in Hb Levels [CL-0302: ESA Untreated] (FAS)

	ESA Untreated		
	ASP1517 50 mg (N=6)	**ASP1517 70 mg (N=7)**	**Pooled ASP1517 (N=13)**
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†			
≤0.1	3 (50.0%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)
>0.1 to ≤0.2	0	0	0
>0.2 to ≤0.3	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)
>0.3 to ≤0.4	0	3 (42.9%)	3 (23.1%)
>0.4 to ≤0.5	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)
>0.5	0	3 (42.9%)	3 (23.1%)

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.6.2

3.　目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率及び達成時期

FAS での目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成率は，投与 2 週時に ESA 非投与患者 50 mg 群で 50.0%，ESA 非投与患者 70 mg 群で 71.4%であった。50 mg 群では投与 12 週までに，70 mg 群では投与 8 週までに，全ての患者が目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）を達成した。達成までの期間は，50 mg 群より 70 mg 群で短かった（表 2.7.3- 47，図 2.7.3- 8）。

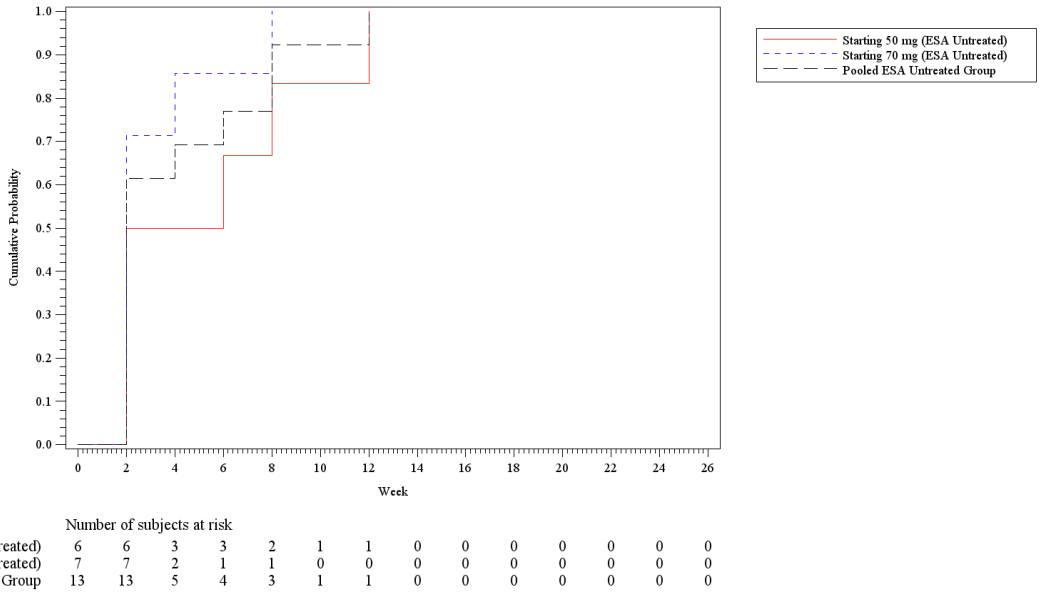
表 2.7.3- 47　Proportion of Patients Who Achieved Lower Limit of Target Hb Level (10.0 g/dL) [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated		
	ASP1517 50 mg (N=6)	**ASP1517 70 mg (N=7)**	**Pooled ASP1517 (N=13)**
Number of Patients Who Achieved Lower Limit of Target Hb Level†			
Week 2	3/6 (50.0%)	5/7 (71.4%)	8/13 (61.5%)
Week 4	3/6 (50.0%)	6/7 (85.7%)	9/13 (69.2%)
Week 6	4/6 (66.7%)	6/7 (85.7%)	10/13 (76.9%)
Week 8	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)
Week 10	5/6 (83.3%)	6/7 (85.7%)	11/13 (84.6%)
Week 12	6/6 (100.0%)	6/7 (85.7%)	12/13 (92.3%)
Week 14	6/6 (100.0%)	6/7 (85.7%)	12/13 (92.3%)
Week 16	6/6 (100.0%)	6/7 (85.7%)	12/13 (92.3%)
Week 18	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)
Week 20	5/6 (83.3%)	6/7 (85.7%)	11/13 (84.6%)
Week 22	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)
Week 24	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)
End of Treatment	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)

† Defined as Hb level of 10.0 g/dL

Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.9

図 2.7.3- 8　Kaplan-Meier Plot of First Achieving the Lower Limit of the Target Hb Level (10.0 g/dL) [CL-0302] (FAS)



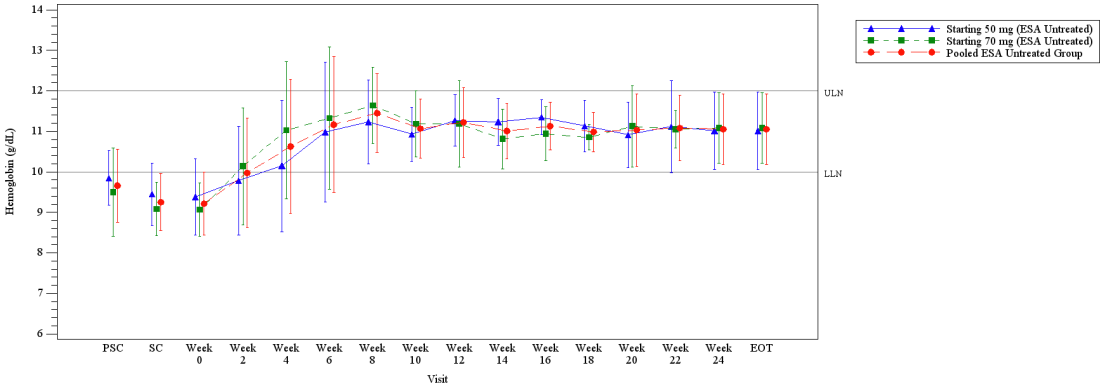
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Figure 12.3.1

4.　Hb 値の推移

FAS での Hb 値の平均値（SD）の推移を図 2.7.3- 9 に示す。

Hb 値の平均値は，ESA 非投与患者 50 mg 群，ESA 非投与患者 70 mg 群ともに，投与 8 週まで上昇した。50 mg 群より 70 mg 群で速く上昇する傾向がみられた。以降投与 24 週まで，両投与群で Hb 値の平均値は目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）の範囲内に維持された。

図 2.7.3- 9　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0302: ESA Untreated] (FAS)



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24	EOT
Starting 50 mg (ESA Untreated)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Starting 70 mg (ESA Untreated)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Pooled ESA Untreated Group	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13

PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD01.02.1.1

5.　ロキサデュスタット投与量の推移

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）の推移を表 2.7.3- 48 に示す。

投与量の平均値（SD）は，ESA 非投与患者 50 mg 群では，投与 4 週時に 56.7（15.1） mg，投与 22 週時には 38.3（14.7）mg であった。ESA 非投与患者 70 mg 群では，投与 4 週時に 61.7（20.4）mg，投与 22 週時には 53.3（28.0） mg であった。

表 2.7.3- 48　Allocated Dose Level of Study Drug per Intake [CL-0302: ESA Untreated] (FAS)

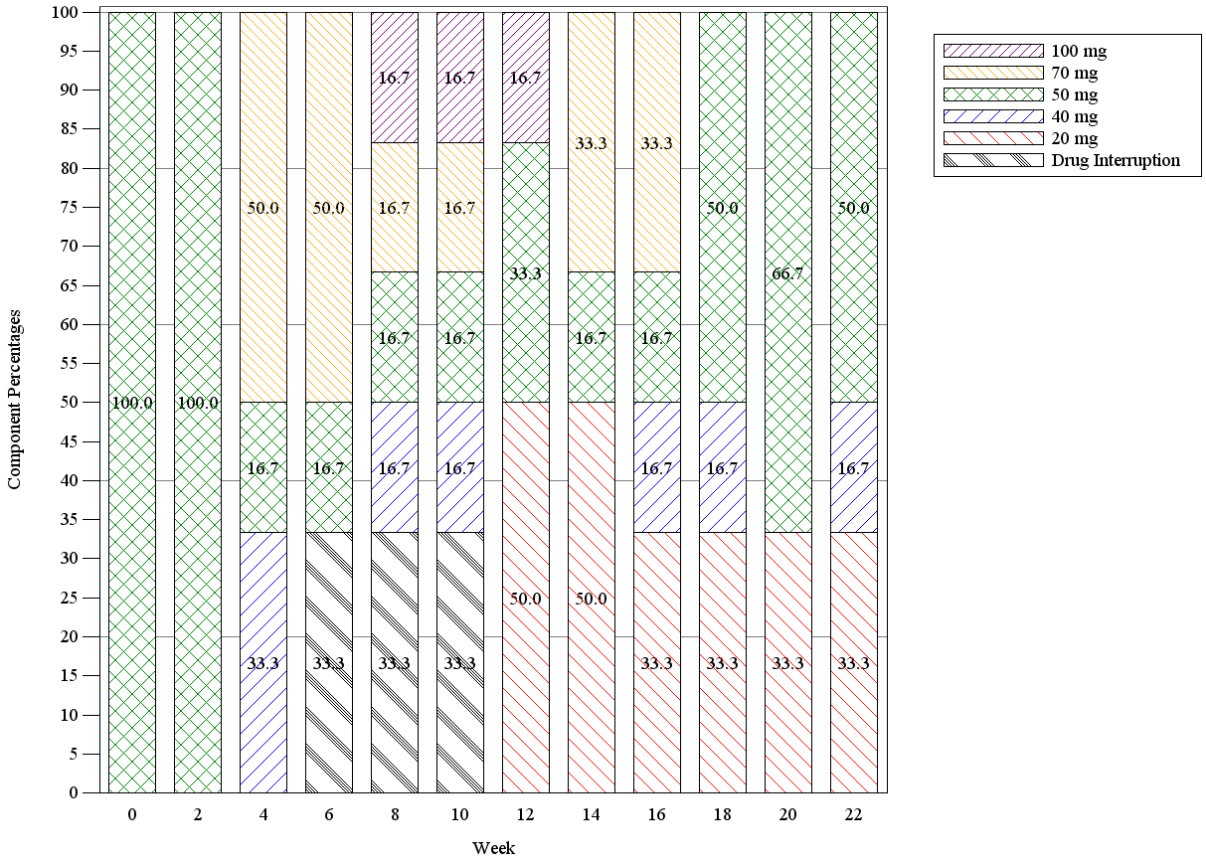
	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Starting 50 mg (ESA Untreated)						
Week 0	6	50.0	0.0	50	50.0	50
Week 2	6	50.0	0.0	50	50.0	50
Week 4	6	56.7	15.1	40	60.0	70
Week 6	4	65.0	10.0	50	70.0	70
Week 8	4	65.0	26.5	40	60.0	100
Week 10	4	65.0	26.5	40	60.0	100
Week 12	6	43.3	31.4	20	35.0	100
Week 14	6	41.7	24.8	20	35.0	70
Week 16	6	45.0	22.6	20	45.0	70
Week 18	6	38.3	14.7	20	45.0	50
Week 20	6	40.0	15.5	20	50.0	50
Week 22	6	38.3	14.7	20	45.0	50
Starting 70 mg (ESA Untreated)						
Week 0	7	70.0	0.0	70	70.0	70
Week 2	7	67.1	7.6	50	70.0	70
Week 4	6	61.7	20.4	50	50.0	100
Week 6	5	70.0	27.4	50	50.0	100
Week 8	4	62.5	28.7	40	55.0	100
Week 10	4	55.0	17.3	40	55.0	70
Week 12	5	50.0	34.6	20	40.0	100
Week 14	6	50.0	31.0	20	45.0	100
Week 16	7	51.4	34.8	20	40.0	120
Week 18	7	51.4	34.8	20	40.0	120
Week 20	6	51.7	28.6	20	40.0	100
Week 22	6	53.3	28.0	20	45.0	100

Only the data of the patients who took the study drug on each of visits were used for this analysis.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Table ADD01.16

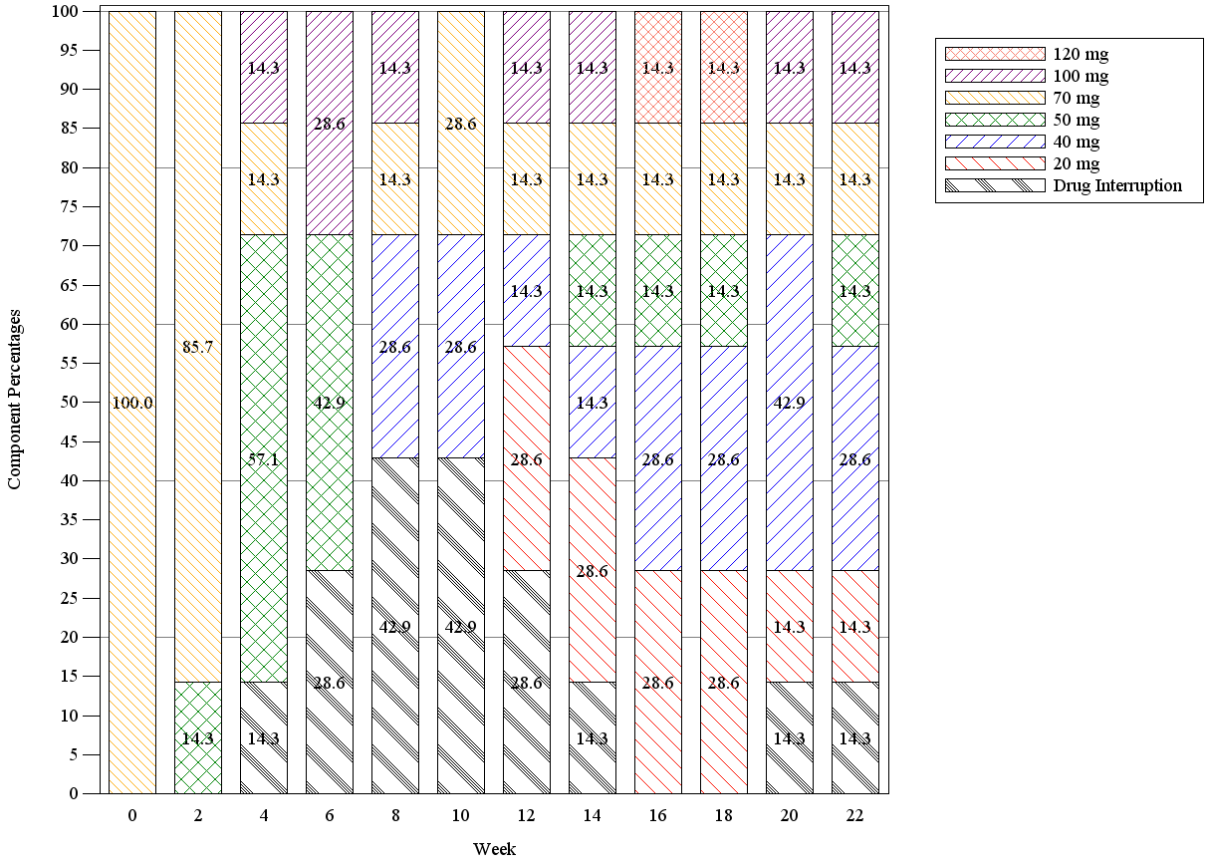
FAS でのロキサデュスタット投与量の分布割合の推移を図 2.7.3- 10 に示す。

投与 4 週時の投与量の分布割合は，ESA 非投与患者 50 mg 群では，40 mg が 33.3%（2/6 例），50 mg が 16.7%（1/6 例），70 mg が 50.0%（3/6 例）であった。ESA 非投与患者 70 mg 群では，休薬が 14.3%（1/7 例），50 mg が 57.1%（4/7 例），70 mg が 14.3%（1/7 例），100 mg が 14.3%（1/7 例）であった（CTD analysis (5.3.5.3-2) Table ADD01.17）。休薬する患者が，50 mg 群で投与 6 週から投与 10 週には 30%程度，70 mg 群で投与 6 週から投与 12 週には 30%～40%程度みられた。ESA 非投与患者全体でみると，投与 22 週時の投与量は 100 mg までの範囲に分布していた。

図 2.7.3- 10　　Bar Chart of ASP1517 Dose [CL-0302: ESA Untreated] (FAS)
Starting 50 mg (ESA Untreated) :



Starting 70 mg (ESA Untreated) :



Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD01.01.1

2.7.3.3.2.2　ESA からの切替え初回用量の妥当性

2.7.3.3.2.2.1　血液透析患者での ESA からの切替え初回用量

ロキサデュスタットの血液透析患者での ESA からの切替え初回用量は，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で評価した。これらの 2 試験の FAS を併合した集団での結果を以下に示す。

1.　Hb 値上昇速度（g/dL/週）

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の FAS での投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，0.111（0.300） g/dL/週であった（表 2.7.3- 49）。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 7.3%であった（表 2.7.3- 50）。

また，前治療 ESA 別の Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，rHuEPO，ダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴルでそれぞれ 0.136（0.300），0.096（0.286）及び 0.096（0.344） g/dL/週であった（表 2.7.3- 51）。

表 2.7.3- 49 Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week) [CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0307 + CL-0312 (N=313)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†			
n	150	163	313
Mean	0.129	0.094	0.111
SD	0.331	0.267	0.300
Min	−0.95	−0.89	−0.95
Median	0.060	0.070	0.070
Max	1.30	1.50	1.50

ASP1517 treatment arm only
† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.8

表 2.7.3- 50 Categorized Rate of Rise in Hb Levels [CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0307 + CL-0312 (N=313)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†			
≤0.1	81 (54.0%)	90 (55.2%)	171 (54.6%)
>0.1 to ≤0.2	17 (11.3%)	29 (17.8%)	46 (14.7%)
>0.2 to ≤0.3	14 (9.3%)	22 (13.5%)	36 (11.5%)
>0.3 to ≤0.4	16 (10.7%)	10 (6.1%)	26 (8.3%)
>0.4 to ≤0.5	6 (4.0%)	5 (3.1%)	11 (3.5%)
>0.5	16 (10.7%)	7 (4.3%)	23 (7.3%)

ASP1517 treatment arm only
† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.9.1

表 2.7.3- 51 Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week) by Previous ESA Medication [CL-0307 + CL-0312] (FAS)

		CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0307 + CL-0312 (N=313)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†				
rHuEPO	n	43	70	113
	Mean	0.146	0.130	0.136
	SD	0.379	0.241	0.300
	Min	−0.95	−0.44	−0.95
	Median	0.140	0.120	0.130
	Max	1.00	0.90	1.00
Darbepoetin alfa	n	107	46	153
	Mean	0.122	0.036	0.096
	SD	0.311	0.204	0.286
	Min	−0.46	−0.38	−0.46
	Median	0.060	0.010	0.060
	Max	1.30	0.49	1.30
Epoetin Beta Pegol	n	0	47	47
	Mean	-	0.096	0.096
	SD	-	0.344	0.344
	Min	-	−0.89	−0.89
	Median	-	0.050	0.050
	Max	-	1.50	1.50

ASP1517 treatment arm only
† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.3.1.11

2.　各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

FAS での各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率を表 2.7.3- 52 及び図 2.7.3- 11 に示す。

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与開始時に 85.3%であった。投与 3 週から投与 10 週に Hb 値が 12.0 g/dL 超の患者割合が増加し，達成率はやや低下したが（72.4%～76.1%），その後は投与 24 週までおおむね 80%以上で推移した。

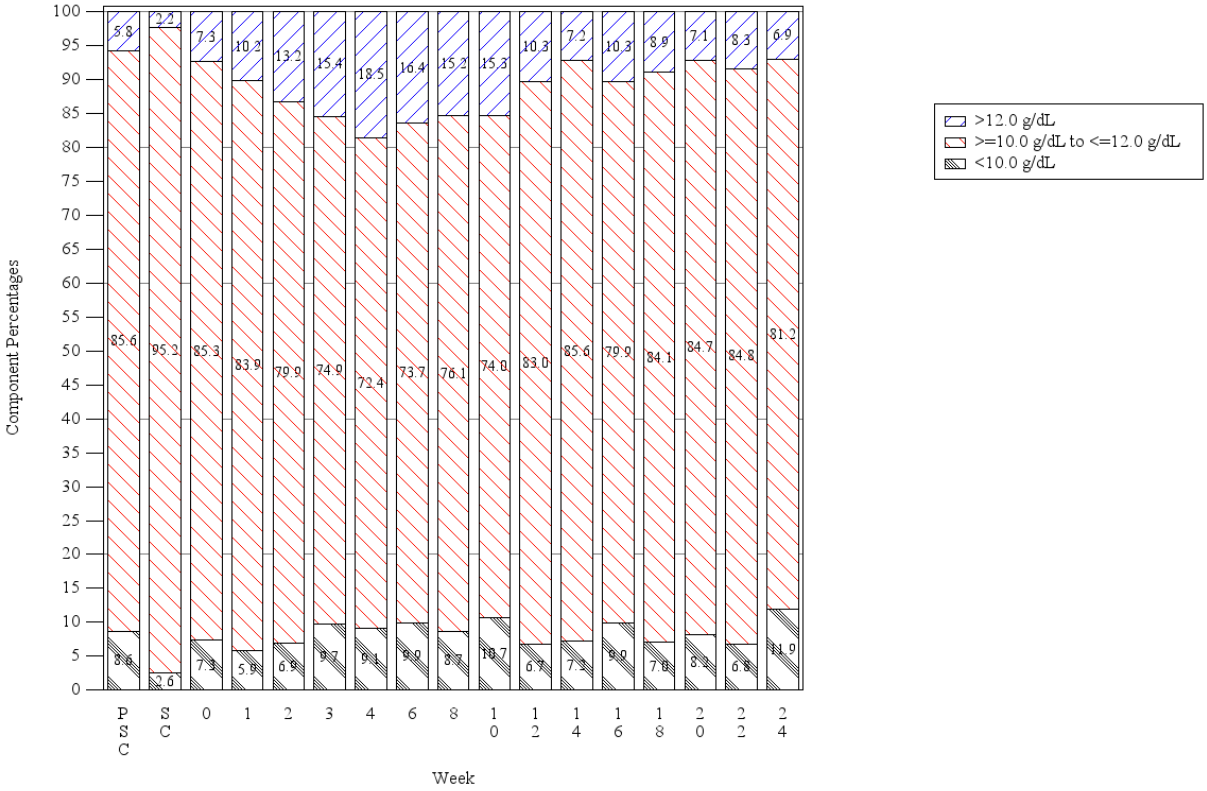
表 2.7.3- 52　　Hb Level Category [CL-0307 + CL-0312] (FAS)

		CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0307 + CL-0312 (N=313)
Prescreening	n	150	163	313
	<10.0 g/dL	12 (8.0%)	15 (9.2%)	27 (8.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	129 (86.0%)	139 (85.3%)	268 (85.6%)
	>12.0 g/dL	9 (6.0%)	9 (5.5%)	18 (5.8%)
Screening	n	150	163	313
	<10.0 g/dL	2 (1.3%)	6 (3.7%)	8 (2.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	146 (97.3%)	152 (93.3%)	298 (95.2%)
	>12.0 g/dL	2 (1.3%)	5 (3.1%)	7 (2.2%)
Week 0	n	150	163	313
	<10.0 g/dL	9 (6.0%)	14 (8.6%)	23 (7.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	131 (87.3%)	136 (83.4%)	267 (85.3%)
	>12.0 g/dL	10 (6.7%)	13 (8.0%)	23 (7.3%)
Week 1	n	145	160	305
	<10.0 g/dL	9 (6.2%)	9 (5.6%)	18 (5.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	121 (83.4%)	135 (84.4%)	256 (83.9%)
	>12.0 g/dL	15 (10.3%)	16 (10.0%)	31 (10.2%)
Week 2	n	146	158	304
	<10.0 g/dL	7 (4.8%)	14 (8.9%)	21 (6.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	115 (78.8%)	128 (81.0%)	243 (79.9%)
	>12.0 g/dL	24 (16.4%)	16 (10.1%)	40 (13.2%)
Week 3	n	143	156	299
	<10.0 g/dL	16 (11.2%)	13 (8.3%)	29 (9.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	96 (67.1%)	128 (82.1%)	224 (74.9%)
	>12.0 g/dL	31 (21.7%)	15 (9.6%)	46 (15.4%)
Week 4	n	143	154	297
	<10.0 g/dL	15 (10.5%)	12 (7.8%)	27 (9.1%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	98 (68.5%)	117 (76.0%)	215 (72.4%)
	>12.0 g/dL	30 (21.0%)	25 (16.2%)	55 (18.5%)
Week 6	n	140	153	293
	<10.0 g/dL	16 (11.4%)	13 (8.5%)	29 (9.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	102 (72.9%)	114 (74.5%)	216 (73.7%)
	>12.0 g/dL	22 (15.7%)	26 (17.0%)	48 (16.4%)
Week 8	n	137	152	289
	<10.0 g/dL	12 (8.8%)	13 (8.6%)	25 (8.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	106 (77.4%)	114 (75.0%)	220 (76.1%)
	>12.0 g/dL	19 (13.9%)	25 (16.4%)	44 (15.2%)
Week 10	n	132	149	281
	<10.0 g/dL	14 (10.6%)	16 (10.7%)	30 (10.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	99 (75.0%)	109 (73.2%)	208 (74.0%)
	>12.0 g/dL	19 (14.4%)	24 (16.1%)	43 (15.3%)
Week 12	n	135	147	282
	<10.0 g/dL	9 (6.7%)	10 (6.8%)	19 (6.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	111 (82.2%)	123 (83.7%)	234 (83.0%)
	>12.0 g/dL	15 (11.1%)	14 (9.5%)	29 (10.3%)
Week 14	n	131	147	278
	<10.0 g/dL	8 (6.1%)	12 (8.2%)	20 (7.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	112 (85.5%)	126 (85.7%)	238 (85.6%)
	>12.0 g/dL	11 (8.4%)	9 (6.1%)	20 (7.2%)
Week 16	n	127	146	273
	<10.0 g/dL	11 (8.7%)	16 (11.0%)	27 (9.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	100 (78.7%)	118 (80.8%)	218 (79.9%)
	>12.0 g/dL	16 (12.6%)	12 (8.2%)	28 (10.3%)
Week 18	n	124	146	270
	<10.0 g/dL	6 (4.8%)	13 (8.9%)	19 (7.0%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	111 (89.5%)	116 (79.5%)	227 (84.1%)
	>12.0 g/dL	7 (5.6%)	17 (11.6%)	24 (8.9%)
Week 20	n	121	147	268

	<10.0 g/dL	7 (5.8%)	15 (10.2%)	22 (8.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	104 (86.0%)	123 (83.7%)	227 (84.7%)
	>12.0 g/dL	10 (8.3%)	9 (6.1%)	19 (7.1%)
Week 22	n	120	144	264
	<10.0 g/dL	9 (7.5%)	9 (6.3%)	18 (6.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	101 (84.2%)	123 (85.4%)	224 (84.8%)
	>12.0 g/dL	10 (8.3%)	12 (8.3%)	22 (8.3%)
Week 24	n	118	143	261
	<10.0 g/dL	14 (11.9%)	17 (11.9%)	31 (11.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	97 (82.2%)	115 (80.4%)	212 (81.2%)
	>12.0 g/dL	7 (5.9%)	11 (7.7%)	18 (6.9%)

ASP1517 treatment arm only
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.1.1

図 2.7.3- 11　　Bar Chart of Hb Level Category [CL-0307 + CL-0312] (FAS)



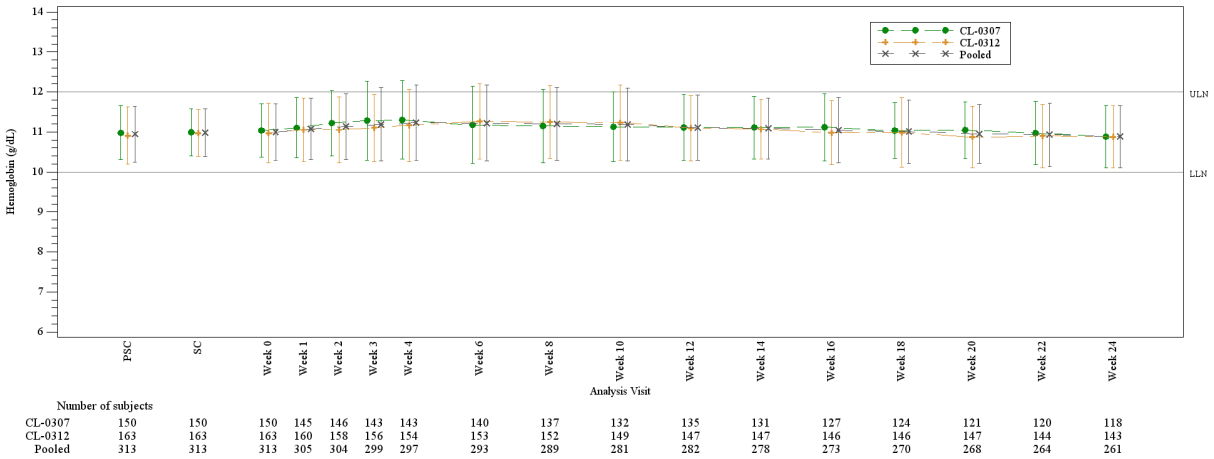
ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.2.1

3.　Hb 値の推移

FAS での Hb 値の平均値（SD）の推移を図 2.7.3- 12 に示す。

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後，僅かに上昇したが，投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。

図 2.7.3- 12　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0307 + CL-0312] (FAS)



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0307	150	150	150	145	146	143	143	140	137	132	135	131	127	124	121	120	118
CL-0312	163	163	163	160	158	156	154	153	152	149	147	147	146	146	147	144	143
Pooled	313	313	313	305	304	299	297	293	289	281	282	278	273	270	268	264	261

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.4.1

4.　ロキサデュスタット投与量の推移

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）の推移を表 2.7.3- 53 に示す。

切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の投与量の平均値（SD）は，投与開始時，投与 4 週時及び投与 23 週時にそれぞれ 82.5（14.8），80.1（22.2）及び 70.8（42.6） mg であった。

表 2.7.3- 53　Allocated Dose Level of Study Drug per Intake [CL-0307 + CL-0312] (FAS)

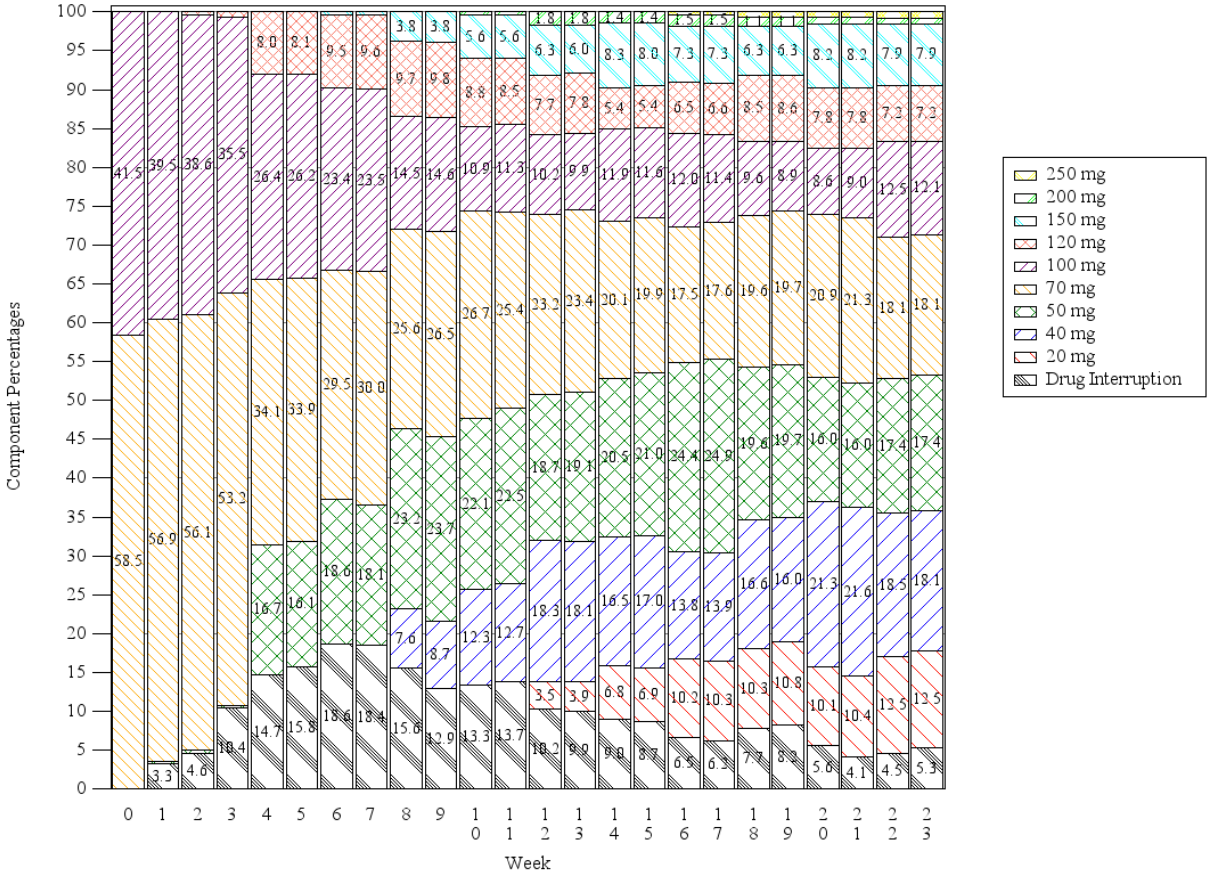
	n	Mean	SD	Min	Median	Max
CL-0307 + CL-0312						
Week 0	313	82.5	14.8	70	70.0	100
Week 1	296	82.2	14.9	50	70.0	100
Week 2	289	82.2	15.0	50	70.0	120
Week 3	268	82.2	15.1	50	70.0	120
Week 4	255	80.1	22.2	50	70.0	120
Week 5	251	80.3	22.2	50	70.0	120
Week 6	240	80.2	23.8	50	70.0	150
Week 7	239	80.4	23.7	50	70.0	150
Week 8	244	76.3	29.8	40	70.0	150
Week 9	250	75.7	29.7	40	70.0	150
Week 10	247	75.2	32.5	40	70.0	200
Week 11	245	74.9	32.7	40	70.0	200
Week 12	255	73.7	38.2	20	70.0	200
Week 13	254	73.1	38.0	20	70.0	200
Week 14	253	72.5	39.4	20	70.0	200
Week 15	252	71.9	39.3	20	70.0	200
Week 16	257	71.2	41.1	20	50.0	250
Week 17	256	70.9	41.2	20	50.0	250
Week 18	250	70.9	41.9	20	50.0	250
Week 19	247	70.7	42.1	20	50.0	250
Week 20	253	70.8	42.2	20	50.0	250
Week 21	257	70.6	42.1	20	50.0	250
Week 22	253	70.8	42.5	20	50.0	250
Week 23	251	70.8	42.6	20	50.0	250

ASP1517 treatment arm only
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.5

FAS でのロキサデュスタット投与量の分布割合の推移を図 2.7.3- 13 に示す。

切替え併合[CL-0307 + CL-0312]の投与量の分布割合は, 投与開始時には 70 mg が 58.5%（183/313 例），100 mg が 41.5%（130/313 例）であった。投与 4 週では，休薬が 14.7%（44/299 例），50 mg が 16.7%（50/299 例），70 mg が 34.1%（102/299 例），100 mg が 26.4%（79/299 例），120 mg が 8.0%（24/299 例）であった（CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.6）。休薬する患者が投与 4 週から投与 8 週には 15%～20%程度みられた。投与 23 週時の投与量は 250 mg までの範囲に広く分布していた。

図 2.7.3- 13　　Bar Chart of ASP1517 Dose [CL-0307 + CL-0312] (FAS)



ASP1517 treatment arm only
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.7

2.7.3.3.2.2.2　腹膜透析患者での ESA からの切替え初回用量

ロキサデュスタットの腹膜透析患者での ESA からの切替え初回用量は, 国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価した。本試験の結果を以下に示す。

1.　Hb 値上昇速度（g/dL/週）

ESA 投与患者の FAS での投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は 0.205（0.268） g/dL/週であった（表 2.7.3- 54）。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 14.0%であった（表 2.7.3- 55）。

また，前治療 ESA 別の Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，rHuEPO，ダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴルでそれぞれ−0.120（0.057），0.274（0.304）及び 0.176（0.222） g/dL/週であった（表 2.7.3- 56）。

表 2.7.3- 54　Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week) [CL-0302: ESA Treated] (FAS)

	ESA Treated Pooled ASP1517 (N=43)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†	
n	43
Mean	0.205
SD	0.268
Min	−0.20
Median	0.140
Max	0.96

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.6.1

表 2.7.3- 55　Categorized Rate of Rise in Hb Levels [CL-0302: ESA Treated] (FAS)

	ESA Treated Pooled ASP1517 (N=43)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†	
≤0.1	20 (46.5%)
>0.1 to ≤0.2	5 (11.6%)
>0.2 to ≤0.3	6 (14.0%)
>0.3 to ≤0.4	4 (9.3%)
>0.4 to ≤0.5	2 (4.7%)
>0.5	6 (14.0%)

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.6.2

表 2.7.3- 56　Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week) by Previous ESA Medication [CL-0302: ESA Treated] (FAS)

		CL-0302 ESA Treated (N=43)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†		
rHuEPO	n	2
	Mean	−0.120
	SD	0.057
	Min	−0.16
	Median	−0.120
	Max	−0.08
Darbepoetin alfa	n	19
	Mean	0.274
	SD	0.304
	Min	0.00
	Median	0.180
	Max	0.96
Epoetin Beta Pegol	n	22
	Mean	0.176
	SD	0.222
	Min	−0.20
	Median	0.140
	Max	0.60

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.3.2.11

2.　各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

FAS での各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率を表 2.7.3- 57 及び図 2.7.3- 14 に示す。

ESA 投与患者の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与開始時に 88.4%であった。投与 4 週から投与 12 週に Hb 値が 12.0 g/dL 超の患者割合が増加し，達成率はやや低下したが（62.5%～76.9%），その後は投与 24 週までおおむね 80%以上で推移した。

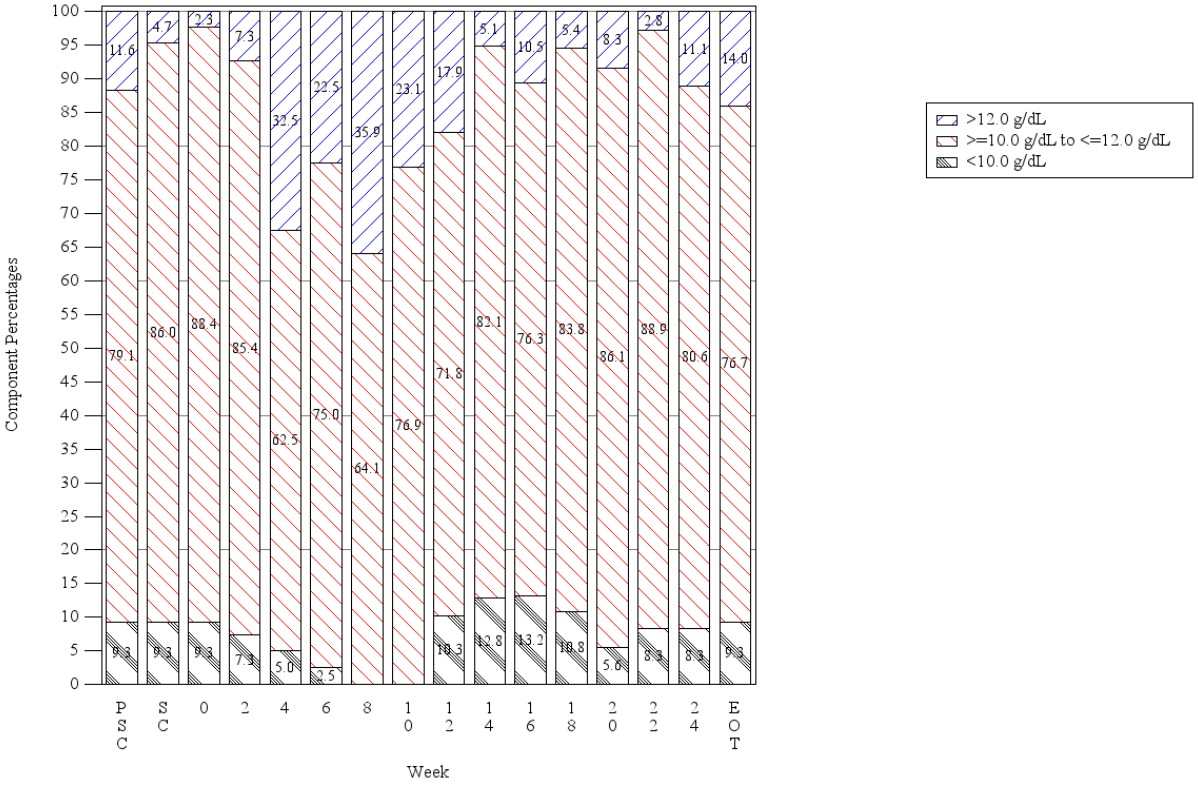
表 2.7.3- 57　　Hb Level Category [CL-0302: ESA Treated] (FAS)

		CL-0302 ESA Treated (N=43)
Prescreening	n	43
	<10.0 g/dL	4 (9.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	34 (79.1%)
	>12.0 g/dL	5 (11.6%)
Screening	n	43
	<10.0 g/dL	4 (9.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	37 (86.0%)
	>12.0 g/dL	2 (4.7%)
Week 0	n	43
	<10.0 g/dL	4 (9.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	38 (88.4%)
	>12.0 g/dL	1 (2.3%)
Week 2	n	41
	<10.0 g/dL	3 (7.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	35 (85.4%)
	>12.0 g/dL	3 (7.3%)
Week 4	n	40
	<10.0 g/dL	2 (5.0%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	25 (62.5%)
	>12.0 g/dL	13 (32.5%)
Week 6	n	40
	<10.0 g/dL	1 (2.5%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	30 (75.0%)
	>12.0 g/dL	9 (22.5%)
Week 8	n	39
	<10.0 g/dL	0
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	25 (64.1%)
	>12.0 g/dL	14 (35.9%)
Week 10	n	39
	<10.0 g/dL	0
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	30 (76.9%)
	>12.0 g/dL	9 (23.1%)
Week 12	n	39
	<10.0 g/dL	4 (10.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	28 (71.8%)
	>12.0 g/dL	7 (17.9%)
Week 14	n	39
	<10.0 g/dL	5 (12.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	32 (82.1%)
	>12.0 g/dL	2 (5.1%)
Week 16	n	38
	<10.0 g/dL	5 (13.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	29 (76.3%)
	>12.0 g/dL	4 (10.5%)
Week 18	n	37
	<10.0 g/dL	4 (10.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	31 (83.8%)
	>12.0 g/dL	2 (5.4%)
Week 20	n	36
	<10.0 g/dL	2 (5.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	31 (86.1%)
	>12.0 g/dL	3 (8.3%)
Week 22	n	36
	<10.0 g/dL	3 (8.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	32 (88.9%)
	>12.0 g/dL	1 (2.8%)
Week 24	n	36

	<10.0 g/dL	3 (8.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	29 (80.6%)
	>12.0 g/dL	4 (11.1%)
End of Treatment	n	43
	<10.0 g/dL	4 (9.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	33 (76.7%)
	>12.0 g/dL	6 (14.0%)

Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.1.2

図 2.7.3- 14　　Bar Chart of Hb Level Category [CL-0302: ESA Treated] (FAS)



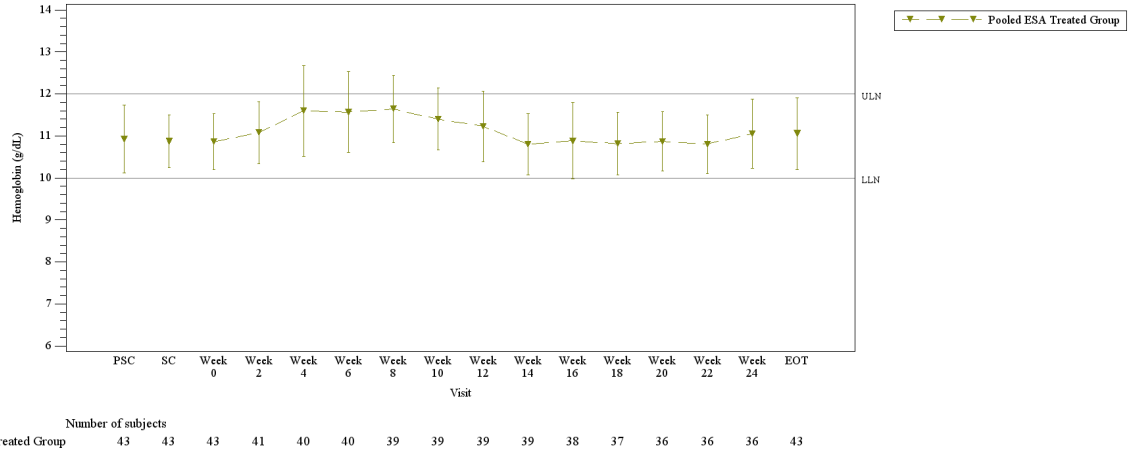
PSC: prescreening, SC: screening
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.2.2

3.　Hb 値の推移

FAS での Hb 値の平均値（SD）の推移を図 2.7.3- 15 に示す。

ESA 投与患者の Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後やや上昇した。その後，投与 14 週まで徐々に低下し，以降投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。

図 2.7.3- 15　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0302: ESA Treated] (FAS)



PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD02.02.1.2

4.　ロキサデュスタット投与量の推移

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）の推移を表 2.7.3- 58 に示す。

ESA 投与患者の投与量の平均値（SD）は，投与開始時，投与 4 週時及び投与 22 週時にそれぞれ 84.0（15.1），75.6（19.6）及び 71.1（36.0） mg であった。

表 2.7.3- 58　Allocated Dose Level of Study Drug per Intake [CL-0302: ESA Treated] (FAS)

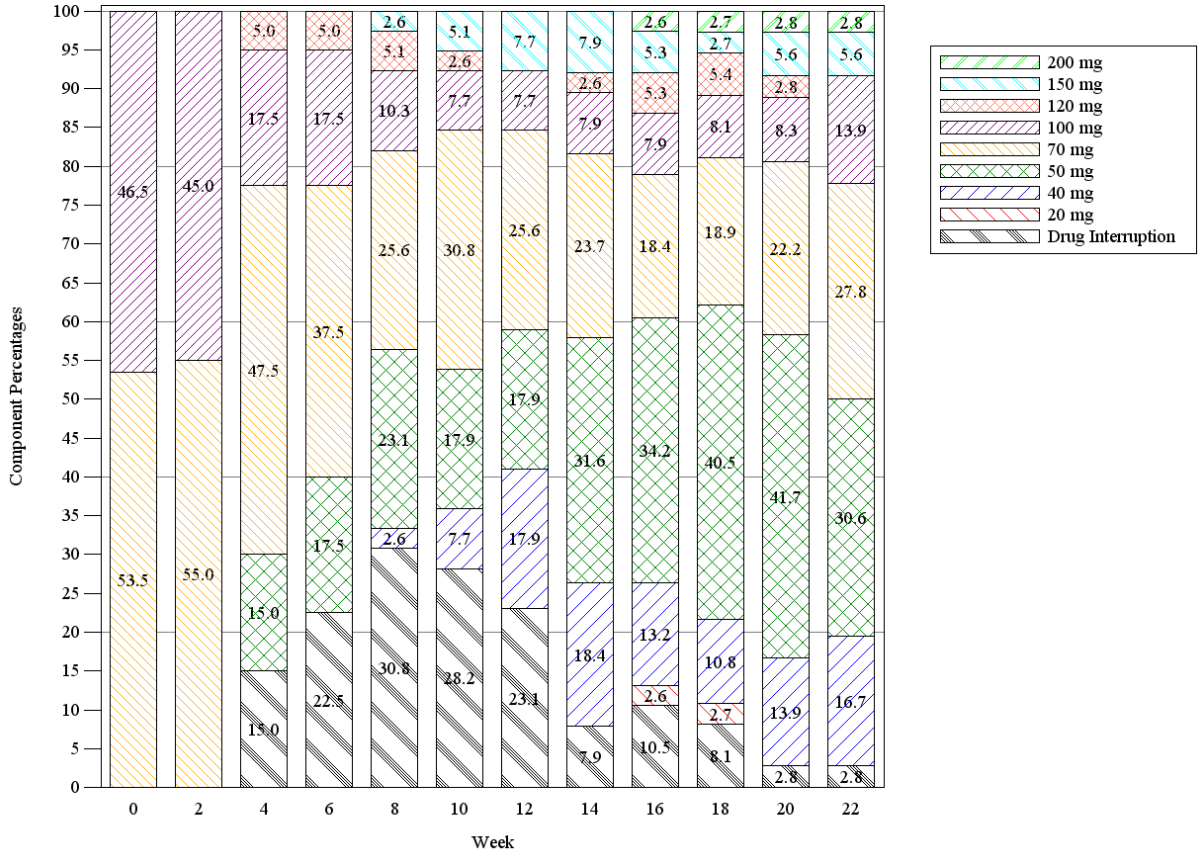
	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Pooled ESA Treated Group						
Week 0	43	84.0	15.1	70	70.0	100
Week 2	40	83.5	15.1	70	70.0	100
Week 4	34	75.6	19.6	50	70.0	120
Week 6	31	75.5	21.0	50	70.0	120
Week 8	27	73.3	27.2	40	70.0	150
Week 10	28	72.5	29.4	40	70.0	150
Week 12	30	69.3	32.7	40	70.0	150
Week 14	35	68.0	32.2	40	50.0	150
Week 16	34	70.6	38.8	20	50.0	200
Week 18	34	67.9	36.1	20	50.0	200
Week 20	35	69.4	36.5	40	50.0	200
Week 22	35	71.1	36.0	40	70.0	200

Only the data of the patients who took the study drug on each of visits were used for this analysis.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Table ADD01.16

FAS でのロキサデュスタット投与量の分布割合の推移を図 2.7.3- 16 に示す。

ESA 投与患者の投与量の分布割合は, 投与開始時には 70 mg が 53.5%（23/43 例）, 100 mg が 46.5%（20/43 例）であった。投与 4 週では，休薬が 15.0%（6/40 例），50 mg が 15.0%（6/40 例），70 mg が 47.5%（19/40 例），100 mg が 17.5%（7/40 例），120 mg が 5.0%（2/40 例）であった（CTD analysis (5.3.5.3-2) Table ADD01.17）。休薬する患者が投与 6 週から投与 12 週には 20%～30%程度みられた。投与 22 週時の投与量は 200 mg までの範囲に広く分布していた。

図 2.7.3- 16　　Bar Chart of ASP1517 Dose [CL-0302: ESA Treated] (FAS)



Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD01.01.2

2.7.3.3.2.3　貧血改善維持効果

2.7.3.3.2.3.1　血液透析患者での貧血改善維持効果

ロキサデュスタットの血液透析患者での貧血改善維持効果は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で評価した。第 3 相試験については，各試験の FAS を併合した集団（CL-0308 + CL-0307 + CL-0312）での結果を以下に示す。

1.　目標 Hb 値維持率

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

FAS での目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群，ロキサデュスタット群全体及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 31.3%，43.8%，54.8%，43.2%及び 50.0%であった（表 2.7.3- 59）。

表 2.7.3- 59　Maintenance Rate for Patients in Average Hb During Weeks 18 to 24 [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=31)	Pooled ASP1517 TIW (N=95)	Darbepoetin alfa 20 μg QW (N=32)
Responder†	10 (31.3%)	14 (43.8%)	17 (54.8%)	41 (43.2%)	16 (50.0%)
Non-responder	7 (21.9%)	10 (31.3%)	6 (19.4%)	23 (24.2%)	11 (34.4%)
Not applicable‡	15 (46.9%)	8 (25.0%)	8 (25.8%)	31 (32.6%)	5 (15.6%)

† Defined as an average Hb during weeks 18 to 24 was within the target range of 10.0 to 12.0 g/dL.
‡ Patients who had no data during weeks 18 to 24.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.6.1

（2）　第 3 相試験（CL-0308 + CL-0307 + CL-0312）

改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の FAS での目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は, 78.0%（95%CI: 73.6%, 82.1%）であった（表 2.7.3- 60）。また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 89.3%（95%CI：85.6%，92.4%）であった（表 2.7.3- 61）。

ESA 休薬に伴う中止例がみられた CL-0304 試験では，ロキサデュスタット群全体の目標 Hb 値維持率は 43.2%であった（表 2.7.3- 59）。改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の目標 Hb 値維持率はこれより高かった。

表 2.7.3- 60　Maintenance Rate of Target Hb Level [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	CL-0308 (N=74)	CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=387)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24				
Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	54 (73.0%)	119 (79.3%)	129 (79.1%)	302 (78.0%)
95% CI of Maintenance Rate‡	(61.4%, 82.6%)	(72.0%, 85.5%)	(72.1%, 85.1%)	(73.6%, 82.1%)

ASP1517 treatment arm only
For CL-0308 and CL-0312, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
For CL-0307, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
The denominator about the maintenance rate is the number of FAS.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 18 to 24.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.14.1

表 2.7.3- 61　Maintenance Rate of Target Hb Level for Patients With at Least One Hb Value During Weeks 18 to 24 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	CL-0308 (N=74)	CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=387)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24				
Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	54/65 (83.1%)	119/125 (95.2%)	129/148 (87.2%)	302/338 (89.3%)
95% CI of Maintenance Rate‡	(71.7%, 91.2%)	(89.8%, 98.2%)	(80.7%, 92.1%)	(85.6%, 92.4%)

ASP1517 treatment arm only
For CL-0308 and CL-0312, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
For CL-0307, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 18 to 24.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.14.2

2.　投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群，ロキサデュスタット群全体及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 10.31（0.71），10.20（0.80），10.53（0.92），10.35（0.82）及び 10.25（0.89） g/dL であった（表 2.7.3- 62）。

表 2.7.3- 62　Average Hb (g/dL) of Weeks 18 to 24 [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=31)	Pooled ASP1517 TIW (N=95)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)
n	17	24	23	64	27
Mean	10.31	10.20	10.53	10.35	10.25
SD	0.71	0.80	0.92	0.82	0.89
Min	9.2	8.4	8.6	8.4	8.2
Median	10.26	10.19	10.56	10.32	10.23
Max	11.8	11.3	12.6	12.6	12.2

Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.5.1

（2）　第 3 相試験（CL-0308 + CL-0307 + CL-0312）

改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，10.96（0.68） g/dL であった。CL-0304 試験のロキサデュスタット群全体では 10.35（0.82） g/dL であり，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値はこれより高かった（表 2.7.3- 62，表 2.7.3- 63）。

表 2.7.3- 63　Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	CL-0308 (N=74)	CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=387)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 (g/dL)				
n	65	125	148	338
Mean	10.93	11.00	10.93	10.96
SD	0.79	0.60	0.69	0.68
Min	9.0	8.7	8.5	8.5
Median	11.00	11.00	10.90	11.00
Max	13.0	12.2	13.1	13.1
95% CI	(10.74, 11.13)	(10.89, 11.10)	(10.82, 11.04)	(10.88, 11.03)

ASP1517 treatment arm only
For CL-0308 and CL-0312, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
For CL-0307, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.13.1

3.　投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

FAS での投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値（SD）は，ロキサデュスタット 50，70，100 mg 群，ロキサデュスタット群全体及びダルベポエチンアルファ群でそれぞれ 1.33（0.81），1.37（0.93），1.57（0.98），1.43（0.91）及び 1.42（1.02） g/dL であった（表 2.7.3- 64）。

表 2.7.3- 64　Hb (g/dL) Change From Baseline to the Average Hb of Weeks 18 to 24 [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)	ASP1517 70 mg TIW (N=32)	ASP1517 100 mg TIW (N=31)	Pooled ASP1517 TIW (N=95)	Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)
n	17	24	22	63	27
Mean	1.33	1.37	1.57	1.43	1.42
SD	0.81	0.93	0.98	0.91	1.02
Min	−0.2	−0.7	−0.5	−0.7	−0.7
Median	1.30	1.51	1.51	1.46	1.50
Max	2.9	2.9	3.5	3.5	2.9

Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.5.2

（2）　第 3 相試験（CL-0308 + CL-0307 + CL-0312）

FAS での投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値（SD）は，CL-0308，CL-0307 及び CL-0312 試験でそれぞれ 2.26（1.02），−0.04（0.79）及び−0.03（0.90） g/dL であった（表 2.7.3- 65）。

表 2.7.3- 65　Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 From Baseline [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	CL-0308 (N=74)	**CL-0307 (N=150)**	**CL-0312 (N=163)**	**CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=387)**
Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 From Baseline (g/dL)				
n	65	125	148	338
Mean	2.26	−0.04	−0.03	0.41
SD	1.02	0.79	0.90	1.26
Min	0.2	−1.9	−3.2	−3.2
Median	2.30	0.00	0.00	0.30
Max	4.5	1.7	1.9	4.5
95% CI	(2.01, 2.52)	(−0.18, 0.10)	(−0.18, 0.11)	(0.27, 0.54)

ASP1517 treatment arm only
For CL-0308 and CL-0312, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
For CL-0307, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.13.2

4.　各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

FAS での各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率を表 2.7.3- 66 に示す。

ロキサデュスタット群全体でみると，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は投与開始時の 1.1%から投与 17 週時に 76.2%まで増加した後，やや低下する傾向がみられ，投与 24 週時には 67.9%であった。ダルベポエチンアルファ群では，投与 18 週時の 74.1%が最も高く，投与 24 週時には 62.5%であった。

表 2.7.3- 66　　Percent of Patients Who Achieved the Target Hb Level [CL-0304] (FAS)

	ASP1517 50 mg TIW (N=32)		ASP1517 70 mg TIW (N=32)		ASP1517 100 mg TIW (N=31)		Pooled ASP1517 TIW (N=95)		Darbepoetin alfa 20 µg QW (N=32)	
	n	Maintain	n	Maintain	n	Maintain	n	Maintain	n	Maintain
Screening	32	29 (90.6%)	32	24 (75.0%)	31	28 (90.3%)	95	81 (85.3%)	32	28 (87.5%)
Week −9	4	3 (75.0%)	2	0	4	2 (50.0%)	10	5 (50.0%)	3	3 (100.0%)
Week −8	7	6 (85.7%)	7	5 (71.4%)	9	7 (77.8%)	23	18 (78.3%)	8	7 (87.5%)
Week −7	18	16 (88.9%)	18	15 (83.3%)	12	10 (83.3%)	48	41 (85.4%)	17	17 (100.0%)
Week −6	23	18 (78.3%)	23	20 (87.0%)	17	13 (76.5%)	63	51 (81.0%)	23	18 (78.3%)
Week −5	28	24 (85.7%)	30	27 (90.0%)	26	19 (73.1%)	84	70 (83.3%)	28	24 (85.7%)
Week −4	31	21 (67.7%)	31	25 (80.6%)	29	17 (58.6%)	91	63 (69.2%)	30	20 (66.7%)
Week −3	31	12 (38.7%)	32	11 (34.4%)	30	14 (46.7%)	93	37 (39.8%)	32	8 (25.0%)
Week −2	32	5 (15.6%)	32	0	30	2 (6.7%)	94	7 (7.4%)	32	4 (12.5%)
Week −1	32	1 (3.1%)	32	0	30	1 (3.3%)	94	2 (2.1%)	32	1 (3.1%)
Week 0	32	0	32	0	30	1 (3.3%)	94	1 (1.1%)	32	0
Week 1	32	0	32	1 (3.1%)	30	1 (3.3%)	94	2 (2.1%)	31	0
Week 2	23	1 (4.3%)	25	2 (8.0%)	24	4 (16.7%)	72	7 (9.7%)	30	0
Week 3	23	1 (4.3%)	25	6 (24.0%)	22	7 (31.8%)	70	14 (20.0%)	29	2 (6.9%)
Week 4	22	3 (13.6%)	25	8 (32.0%)	24	11 (45.8%)	71	22 (31.0%)	28	2 (7.1%)
Week 5	22	4 (18.2%)	25	8 (32.0%)	24	12 (50.0%)	71	24 (33.8%)	29	9 (31.0%)
Week 6	20	5 (25.0%)	25	10 (40.0%)	24	13 (54.2%)	69	28 (40.6%)	28	8 (28.6%)
Final assessment in the fixed dose period	31	5 (16.1%)	32	10 (31.3%)	31	14 (45.2%)	94	29 (30.9%)	31	8 (25.8%)
Week 7	21	7 (33.3%)	25	11 (44.0%)	23	13 (56.5%)	69	31 (44.9%)	29	7 (24.1%)
Week 8	20	9 (45.0%)	25	12 (48.0%)	24	18 (75.0%)	69	39 (56.5%)	29	11 (37.9%)
Week 9	20	11 (55.0%)	25	14 (56.0%)	24	19 (79.2%)	69	44 (63.8%)	29	10 (34.5%)
Week 10	21	13 (61.9%)	25	14 (56.0%)	22	15 (68.2%)	68	42 (61.8%)	28	17 (60.7%)
Week 11	20	12 (60.0%)	25	14 (56.0%)	24	20 (83.3%)	69	46 (66.7%)	29	17 (58.6%)
Week 12	20	10 (50.0%)	24	13 (54.2%)	24	18 (75.0%)	68	41 (60.3%)	29	17 (58.6%)
Week 13	18	12 (66.7%)	25	17 (68.0%)	24	19 (79.2%)	67	48 (71.6%)	29	18 (62.1%)
Week 14	19	13 (68.4%)	25	17 (68.0%)	22	18 (81.8%)	66	48 (72.7%)	29	17 (58.6%)
Week 15	18	11 (61.1%)	25	16 (64.0%)	22	19 (86.4%)	65	46 (70.8%)	29	16 (55.2%)
Week 16	18	12 (66.7%)	24	17 (70.8%)	23	18 (78.3%)	65	47 (72.3%)	29	21 (72.4%)
Week 17	18	15 (83.3%)	23	14 (60.9%)	22	19 (86.4%)	63	48 (76.2%)	27	17 (63.0%)
Week 18	16	12 (75.0%)	24	19 (79.2%)	22	13 (59.1%)	62	44 (71.0%)	27	20 (74.1%)
Week 19	17	11 (64.7%)	22	15 (68.2%)	22	17 (77.3%)	61	43 (70.5%)	26	17 (65.4%)
Week 20	15	10 (66.7%)	22	14 (63.6%)	22	16 (72.7%)	59	40 (67.8%)	27	19 (70.4%)
Week 21	16	12 (75.0%)	23	15 (65.2%)	22	15 (68.2%)	61	42 (68.9%)	27	17 (63.0%)
Week 22	16	10 (62.5%)	23	12 (52.2%)	20	13 (65.0%)	59	35 (59.3%)	27	15 (55.6%)
Week 23	15	9 (60.0%)	22	13 (59.1%)	19	14 (73.7%)	56	36 (64.3%)	25	14 (56.0%)
Week 24	15	9 (60.0%)	22	15 (68.2%)	19	14 (73.7%)	56	38 (67.9%)	24	15 (62.5%)
End of treatment	32	13 (40.6%)	32	16 (50.0%)	31	17 (54.8%)	95	46 (48.4%)	32	18 (56.3%)
Follow up Week 2	30	8 (26.7%)	32	10 (31.3%)	29	11 (37.9%)	91	29 (31.9%)	32	15 (46.9%)
Follow up Week 4	30	13 (43.3%)	31	10 (32.3%)	29	11 (37.9%)	90	34 (37.8%)	31	13 (41.9%)
End of the study	32	15 (46.9%)	32	10 (31.3%)	31	11 (35.5%)	95	36 (37.9%)	31	13 (41.9%)

Percent of patients who achieved Hb between 10.0-12.0 g/dL at each visit.
Source: CL-0304 (5.3.5.1-1) Table 12.3.2.3

（2）　第 3 相試験（CL-0308 + CL-0307 + CL-0312）

FAS での各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率を表 2.7.3- 67 及び図 2.7.3- 17 に示す。

改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与開始時に 69.3%であり，投与 12 週以降は投与 24 週まで 80%前後で推移した。

CL-0304 試験では，ロキサデュスタット群全体の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は投与 17 週時に 76.2%まで増加した後，やや低下し，投与 24 週時には 67.9%であった（表 2.7.3- 66）。投与 18 週から投与 24 週で比較してみると，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は期間を通じて，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の方が CL-0304 試験より高かった。

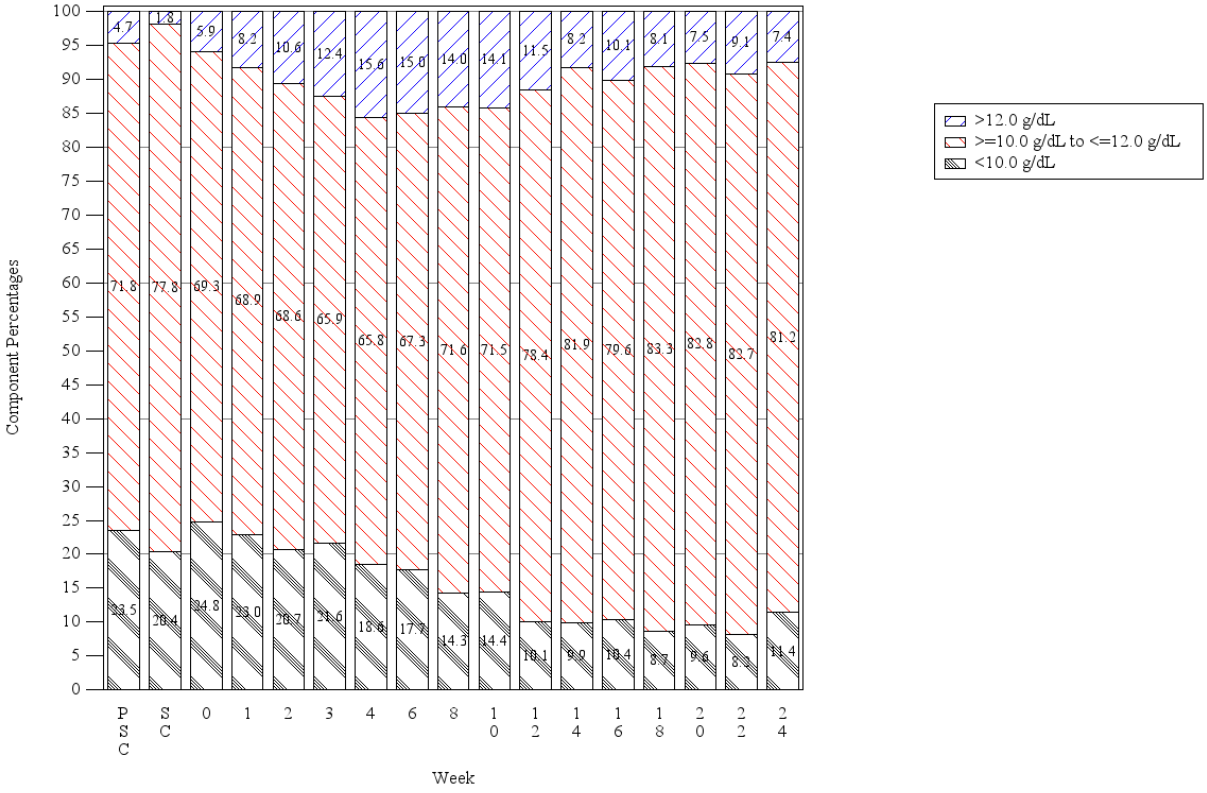
表 2.7.3- 67　　Hb Level Category [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

		CL-0308 (N=74)	CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=387)
Prescreening	n	74	150	163	387
	<10.0 g/dL	64 (86.5%)	12 (8.0%)	15 (9.2%)	91 (23.5%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	10 (13.5%)	129 (86.0%)	139 (85.3%)	278 (71.8%)
	>12.0 g/dL	0	9 (6.0%)	9 (5.5%)	18 (4.7%)
Screening	n	74	150	163	387
	<10.0 g/dL	71 (95.9%)	2 (1.3%)	6 (3.7%)	79 (20.4%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	3 (4.1%)	146 (97.3%)	152 (93.3%)	301 (77.8%)
	>12.0 g/dL	0	2 (1.3%)	5 (3.1%)	7 (1.8%)
Week 0	n	74	150	163	387
	<10.0 g/dL	73 (98.6%)	9 (6.0%)	14 (8.6%)	96 (24.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	1 (1.4%)	131 (87.3%)	136 (83.4%)	268 (69.3%)
	>12.0 g/dL	0	10 (6.7%)	13 (8.0%)	23 (5.9%)
Week 1	n	74	145	160	379
	<10.0 g/dL	69 (93.2%)	9 (6.2%)	9 (5.6%)	87 (23.0%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	5 (6.8%)	121 (83.4%)	135 (84.4%)	261 (68.9%)
	>12.0 g/dL	0	15 (10.3%)	16 (10.0%)	31 (8.2%)
Week 2	n	72	146	158	376
	<10.0 g/dL	57 (79.2%)	7 (4.8%)	14 (8.9%)	78 (20.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	15 (20.8%)	115 (78.8%)	128 (81.0%)	258 (68.6%)
	>12.0 g/dL	0	24 (16.4%)	16 (10.1%)	40 (10.6%)
Week 3	n	71	143	156	370
	<10.0 g/dL	51 (71.8%)	16 (11.2%)	13 (8.3%)	80 (21.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	20 (28.2%)	96 (67.1%)	128 (82.1%)	244 (65.9%)
	>12.0 g/dL	0	31 (21.7%)	15 (9.6%)	46 (12.4%)
Week 4	n	69	143	154	366
	<10.0 g/dL	41 (59.4%)	15 (10.5%)	12 (7.8%)	68 (18.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	26 (37.7%)	98 (68.5%)	117 (76.0%)	241 (65.8%)
	>12.0 g/dL	2 (2.9%)	30 (21.0%)	25 (16.2%)	57 (15.6%)
Week 6	n	68	140	153	361
	<10.0 g/dL	35 (51.5%)	16 (11.4%)	13 (8.5%)	64 (17.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	27 (39.7%)	102 (72.9%)	114 (74.5%)	243 (67.3%)
	>12.0 g/dL	6 (8.8%)	22 (15.7%)	26 (17.0%)	54 (15.0%)
Week 8	n	67	137	152	356
	<10.0 g/dL	26 (38.8%)	12 (8.8%)	13 (8.6%)	51 (14.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	35 (52.2%)	106 (77.4%)	114 (75.0%)	255 (71.6%)
	>12.0 g/dL	6 (9.0%)	19 (13.9%)	25 (16.4%)	50 (14.0%)
Week 10	n	66	132	149	347
	<10.0 g/dL	20 (30.3%)	14 (10.6%)	16 (10.7%)	50 (14.4%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	40 (60.6%)	99 (75.0%)	109 (73.2%)	248 (71.5%)
	>12.0 g/dL	6 (9.1%)	19 (14.4%)	24 (16.1%)	49 (14.1%)
Week 12	n	66	135	147	348
	<10.0 g/dL	16 (24.2%)	9 (6.7%)	10 (6.8%)	35 (10.1%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	39 (59.1%)	111 (82.2%)	123 (83.7%)	273 (78.4%)
	>12.0 g/dL	11 (16.7%)	15 (11.1%)	14 (9.5%)	40 (11.5%)
Week 14	n	65	131	147	343
	<10.0 g/dL	14 (21.5%)	8 (6.1%)	12 (8.2%)	34 (9.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	43 (66.2%)	112 (85.5%)	126 (85.7%)	281 (81.9%)
	>12.0 g/dL	8 (12.3%)	11 (8.4%)	9 (6.1%)	28 (8.2%)
Week 16	n	65	127	146	338
	<10.0 g/dL	8 (12.3%)	11 (8.7%)	16 (11.0%)	35 (10.4%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	51 (78.5%)	100 (78.7%)	118 (80.8%)	269 (79.6%)
	>12.0 g/dL	6 (9.2%)	16 (12.6%)	12 (8.2%)	34 (10.1%)
Week 18	n	65	124	146	335
	<10.0 g/dL	10 (15.4%)	6 (4.8%)	13 (8.9%)	29 (8.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	52 (80.0%)	111 (89.5%)	116 (79.5%)	279 (83.3%)

	>12.0 g/dL	3 (4.6%)	7 (5.6%)	17 (11.6%)	27 (8.1%)
Week 20	n	64	121	147	332
	<10.0 g/dL	10 (15.6%)	7 (5.8%)	15 (10.2%)	32 (9.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	48 (75.0%)	104 (86.0%)	123 (83.7%)	275 (82.8%)
	>12.0 g/dL	6 (9.4%)	10 (8.3%)	9 (6.1%)	25 (7.5%)
Week 22	n	65	120	144	329
	<10.0 g/dL	9 (13.8%)	9 (7.5%)	9 (6.3%)	27 (8.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	48 (73.8%)	101 (84.2%)	123 (85.4%)	272 (82.7%)
	>12.0 g/dL	8 (12.3%)	10 (8.3%)	12 (8.3%)	30 (9.1%)
Week 24	n	64	118	143	325
	<10.0 g/dL	6 (9.4%)	14 (11.9%)	17 (11.9%)	37 (11.4%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	52 (81.3%)	97 (82.2%)	115 (80.4%)	264 (81.2%)
	>12.0 g/dL	6 (9.4%)	7 (5.9%)	11 (7.7%)	24 (7.4%)

ASP1517 treatment arm only
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.1.1

図 2.7.3- 17　　Bar Chart of Hb Level Category [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)



ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.2.1

5.　Hb 値の推移

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，FAS での Hb 値の平均値は全ての投与群で治験薬投与後 1 週まで低下し，その後上昇した。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，Hb 値の平均値は目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）の下限に到達した以降，投与 24 週まで目標範囲内で推移した（図 2.7.3- 3）。

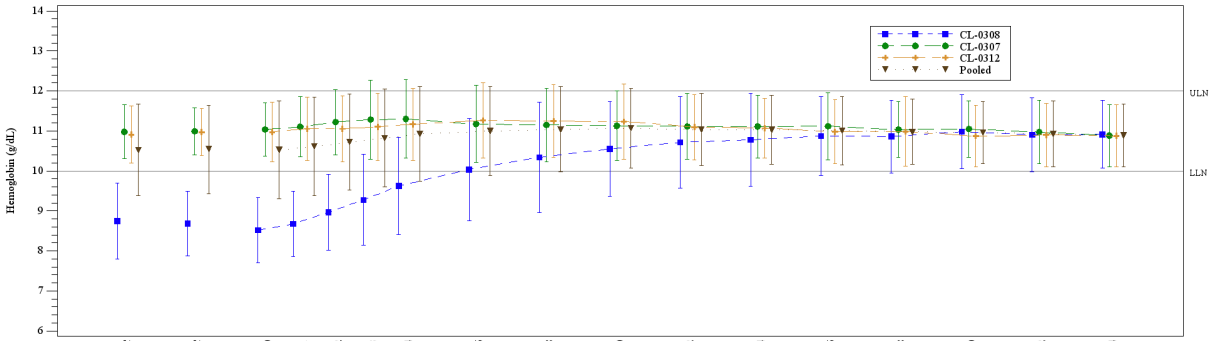
（2）　第 3 相試験（CL-0308 + CL-0307 + CL-0312）

FAS での Hb 値の平均値（SD）の推移を図 2.7.3- 18 に示す。

改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の Hb 値の平均値は投与開始時に 10.53 g/dL であり，投与 6 週以降は投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.3）。

Hb 値の平均値の投与 18 週から 24 週の推移を，図 2.7.3- 3 に示した CL-0304 試験のロキサデュスタット群全体と比較したとき，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の方が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）内でより安定して維持されていた。

図 2.7.3- 18　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)



Number of subjects																	
CL-0308	74	74	74	74	72	71	69	68	67	66	66	65	65	65	64	65	64
CL-0307	150	150	150	145	146	143	143	140	137	132	135	131	127	124	121	120	118
CL-0312	163	163	163	160	158	156	154	153	152	149	147	147	146	146	147	144	143
Pooled	387	387	387	379	376	370	366	361	356	347	348	343	338	335	332	329	325

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.4.2

6.　ロキサデュスタット投与量の推移

（1）　第 2 相試験（CL-0304）

SAF での投与量の平均値（SD）は，投与 23 週時にはロキサデュスタット 50，70 及び 100 mg 群でそれぞれ 87.5（52.9），95.0（40.1）及び 93.9（38.4） mg であった（CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.2.1.2.1，図 2.7.3- 5）。ロキサデュスタット群全体でみると，投与 23 週時の投与量は最高投与量である 200 mg までの範囲に広く分布していた（図 2.7.3- 6）。

（2）　第 3 相試験（CL-0308 + CL-0307 + CL-0312）

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）の推移を表 2.7.3- 68 に示す。

改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の投与量の平均値（SD）は，投与開始時に 78.2（16.6） mg，投与 23 週時には 72.0（42.3） mg であった。投与期間中，投与量の平均値は 71.8～78.2 mg の範囲で推移した。

表 2.7.3- 68　Allocated Dose Level of Study Drug per Intake [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

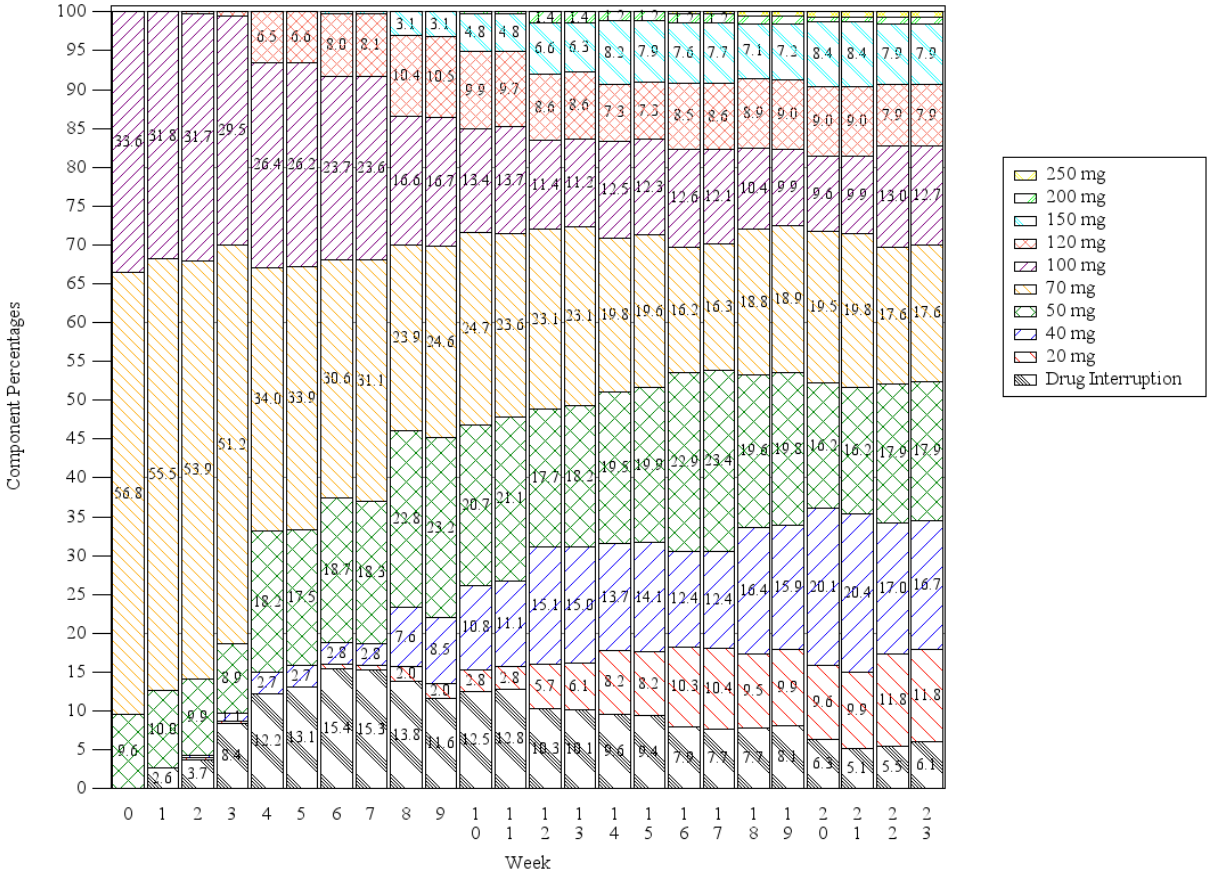
	n	Mean	SD	Min	Median	Max
CL-0308 + CL-0307 + CL-0312						
Week 0	387	78.2	16.6	50	70.0	100
Week 1	370	77.8	16.6	50	70.0	100
Week 2	361	77.8	17.2	20	70.0	120
Week 3	338	77.5	17.5	20	70.0	120
Week 4	323	77.6	22.6	40	70.0	120
Week 5	318	77.9	22.6	40	70.0	120
Week 6	307	77.7	24.2	20	70.0	150
Week 7	305	77.7	24.2	20	70.0	150
Week 8	307	75.6	30.3	20	70.0	150
Week 9	313	75.1	30.2	20	70.0	150
Week 10	308	75.0	33.1	20	70.0	200
Week 11	306	74.8	33.2	20	70.0	200
Week 12	314	74.3	38.3	20	70.0	200
Week 13	312	73.9	38.3	20	70.0	200
Week 14	310	73.7	39.5	20	70.0	200
Week 15	309	73.2	39.4	20	70.0	200
Week 16	313	73.0	41.3	20	70.0	250
Week 17	312	72.8	41.3	20	60.0	250
Week 18	310	72.1	41.4	20	70.0	250
Week 19	307	72.0	41.6	20	70.0	250
Week 20	312	72.0	41.8	20	70.0	250
Week 21	316	71.8	41.7	20	70.0	250
Week 22	312	72.0	42.3	20	70.0	250
Week 23	310	72.0	42.3	20	70.0	250

ASP1517 treatment arm only
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.5

FAS でのロキサデュスタット投与量の分布割合の推移を図 2.7.3- 19 に示す。

改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の投与量の分布割合は，投与開始時には 50 mg が 9.6%（37/387 例），70 mg が 56.8%（220/387 例），100 mg が 33.6%（130/387 例）であった（CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.6）。投与量の分布範囲は経時的に広がり，投与 12 週以降は投与 23 週まで，250 mg までの範囲に広く分布していた。この期間，95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であり，休薬する患者は 5%～10%程度の割合でみられた。

図 2.7.3- 19　　Bar Chart of ASP1517 Dose [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)



ASP1517 treatment arm only
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.7

2.7.3.3.2.3.2　腹膜透析患者での貧血改善維持効果

ロキサデュスタットの腹膜透析患者での貧血改善維持効果は，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価した。本試験の結果を以下に示す。

1.　目標 Hb 値維持率

FAS での目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，試験全体で 78.6%（95%CI : 65.6%，88.4%）であった（表 2.7.3- 69）。また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は，試験全体で 88.0%（95%CI : 75.7%，95.5%）であった（表 2.7.3- 70）。

表 2.7.3- 69　Maintenance Rate of Target Hb Level (Average Hb Level of 10.0 to 12.0 g/dL for Weeks 18 to 24) [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated	ESA Treated	
	Pooled ASP1517 (N=13)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24			
Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	12 (92.3%)	32 (74.4%)	44 (78.6%)
95% CI of Maintenance Rate‡	(64.0%, 99.8%)	(58.8%, 86.5%)	(65.6%, 88.4%)

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
The denominator about the maintenance rate is the number of FAS.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 18 to 24.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.1.1

表 2.7.3- 70　Maintenance Rate of Target Hb Level (Average Hb Level of 10.0 to 12.0 g/dL for Weeks 18 to 24) for Patients With at Least One Hb Value During Weeks 18 to 24 [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated	ESA Treated	
	Pooled ASP1517 (N=13)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24			
Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	12/13 (92.3%)	32/37 (86.5%)	44/50 (88.0%)
95% CI of Maintenance Rate‡	(64.0%, 99.8%)	(71.2%, 95.5%)	(75.7%, 95.5%)

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 18 to 24.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.1.2

2.　投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，試験全体で 10.96（0.61）g/dL であった（表 2.7.3- 71）。

表 2.7.3- 71　Average Hb levels of Weeks 18 to 24 [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated	ESA Treated	
	Pooled ASP1517 (N=13)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 (g/dL)			
n	13	37	50
Mean	11.05	10.93	10.96
SD	0.62	0.61	0.61
Min	9.5	9.7	9.5
Median	11.20	10.90	11.00
Max	11.7	12.3	12.3
95% CI	(10.67, 11.42)	(10.73, 11.13)	(10.79, 11.13)

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.4

3.　投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量

FAS での投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値（SD）は，ESA 非投与患者で 1.69（1.05） g/dL，ESA 投与患者で 0.14（0.76） g/dL であった（表 2.7.3- 72）。

表 2.7.3- 72　Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 From Baseline [CL-0302] (FAS)

	ESA Untreated	ESA Treated	
	Pooled ASP1517 (N=13)	Pooled ASP1517 (N=43)	Total (N=56)
Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 From Baseline (g/dL)			
n	13	37	50
Mean	1.69	0.14	0.54
SD	1.05	0.76	1.08
Min	−0.2	−1.1	−1.1
Median	2.00	0.00	0.30
Max	3.5	1.9	3.5
95% CI	(1.06, 2.33)	(−0.12, 0.39)	(0.23, 0.85)

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.5

4.　各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

FAS での各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率を表 2.7.3- 73 及び図 2.7.3- 20 に示す。

試験全体の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与開始時に 71.4%であり，投与 14 週以降は投与 24 週までおおむね 80%以上で推移した。

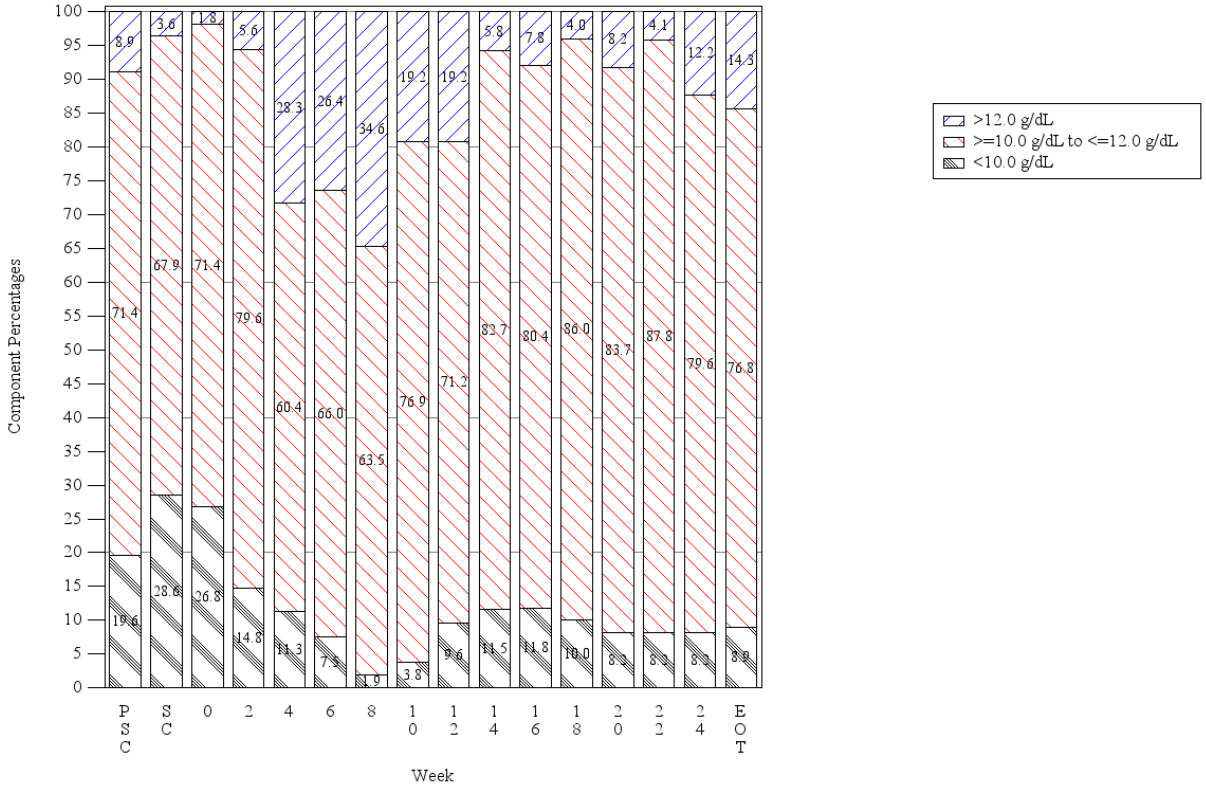
表 2.7.3- 73　　Hb Level Category [CL-0302: Total] (FAS)

		CL-0302 ESA Untreated (N=13)	CL-0302 ESA Treated (N=43)	CL-0302 (N=56)
Prescreening	n	13	43	56
	<10.0 g/dL	7 (53.8%)	4 (9.3%)	11 (19.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	6 (46.2%)	34 (79.1%)	40 (71.4%)
	>12.0 g/dL	0	5 (11.6%)	5 (8.9%)
Screening	n	13	43	56
	<10.0 g/dL	12 (92.3%)	4 (9.3%)	16 (28.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	1 (7.7%)	37 (86.0%)	38 (67.9%)
	>12.0 g/dL	0	2 (4.7%)	2 (3.6%)
Week 0	n	13	43	56
	<10.0 g/dL	11 (84.6%)	4 (9.3%)	15 (26.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	2 (15.4%)	38 (88.4%)	40 (71.4%)
	>12.0 g/dL	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
Week 2	n	13	41	54
	<10.0 g/dL	5 (38.5%)	3 (7.3%)	8 (14.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	8 (61.5%)	35 (85.4%)	43 (79.6%)
	>12.0 g/dL	0	3 (7.3%)	3 (5.6%)
Week 4	n	13	40	53
	<10.0 g/dL	4 (30.8%)	2 (5.0%)	6 (11.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	7 (53.8%)	25 (62.5%)	32 (60.4%)
	>12.0 g/dL	2 (15.4%)	13 (32.5%)	15 (28.3%)
Week 6	n	13	40	53
	<10.0 g/dL	3 (23.1%)	1 (2.5%)	4 (7.5%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	5 (38.5%)	30 (75.0%)	35 (66.0%)
	>12.0 g/dL	5 (38.5%)	9 (22.5%)	14 (26.4%)
Week 8	n	13	39	52
	<10.0 g/dL	1 (7.7%)	0	1 (1.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	8 (61.5%)	25 (64.1%)	33 (63.5%)
	>12.0 g/dL	4 (30.8%)	14 (35.9%)	18 (34.6%)
Week 10	n	13	39	52
	<10.0 g/dL	2 (15.4%)	0	2 (3.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	10 (76.9%)	30 (76.9%)	40 (76.9%)
	>12.0 g/dL	1 (7.7%)	9 (23.1%)	10 (19.2%)
Week 12	n	13	39	52
	<10.0 g/dL	1 (7.7%)	4 (10.3%)	5 (9.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	9 (69.2%)	28 (71.8%)	37 (71.2%)
	>12.0 g/dL	3 (23.1%)	7 (17.9%)	10 (19.2%)
Week 14	n	13	39	52
	<10.0 g/dL	1 (7.7%)	5 (12.8%)	6 (11.5%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	11 (84.6%)	32 (82.1%)	43 (82.7%)
	>12.0 g/dL	1 (7.7%)	2 (5.1%)	3 (5.8%)
Week 16	n	13	38	51
	<10.0 g/dL	1 (7.7%)	5 (13.2%)	6 (11.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	12 (92.3%)	29 (76.3%)	41 (80.4%)
	>12.0 g/dL	0	4 (10.5%)	4 (7.8%)
Week 18	n	13	37	50
	<10.0 g/dL	1 (7.7%)	4 (10.8%)	5 (10.0%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	12 (92.3%)	31 (83.8%)	43 (86.0%)
	>12.0 g/dL	0	2 (5.4%)	2 (4.0%)
Week 20	n	13	36	49
	<10.0 g/dL	2 (15.4%)	2 (5.6%)	4 (8.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	10 (76.9%)	31 (86.1%)	41 (83.7%)
	>12.0 g/dL	1 (7.7%)	3 (8.3%)	4 (8.2%)
Week 22	n	13	36	49
	<10.0 g/dL	1 (7.7%)	3 (8.3%)	4 (8.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	11 (84.6%)	32 (88.9%)	43 (87.8%)
	>12.0 g/dL	1 (7.7%)	1 (2.8%)	2 (4.1%)

Week 24	n	13	36	49
	<10.0 g/dL	1 (7.7%)	3 (8.3%)	4 (8.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	10 (76.9%)	29 (80.6%)	39 (79.6%)
	>12.0 g/dL	2 (15.4%)	4 (11.1%)	6 (12.2%)
End of Treatment	n	13	43	56
	<10.0 g/dL	1 (7.7%)	4 (9.3%)	5 (8.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	10 (76.9%)	33 (76.7%)	43 (76.8%)
	>12.0 g/dL	2 (15.4%)	6 (14.0%)	8 (14.3%)

Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.1.2

図 2.7.3- 20　　Bar Chart of Hb Level Category [CL-0302: Total] (FAS)



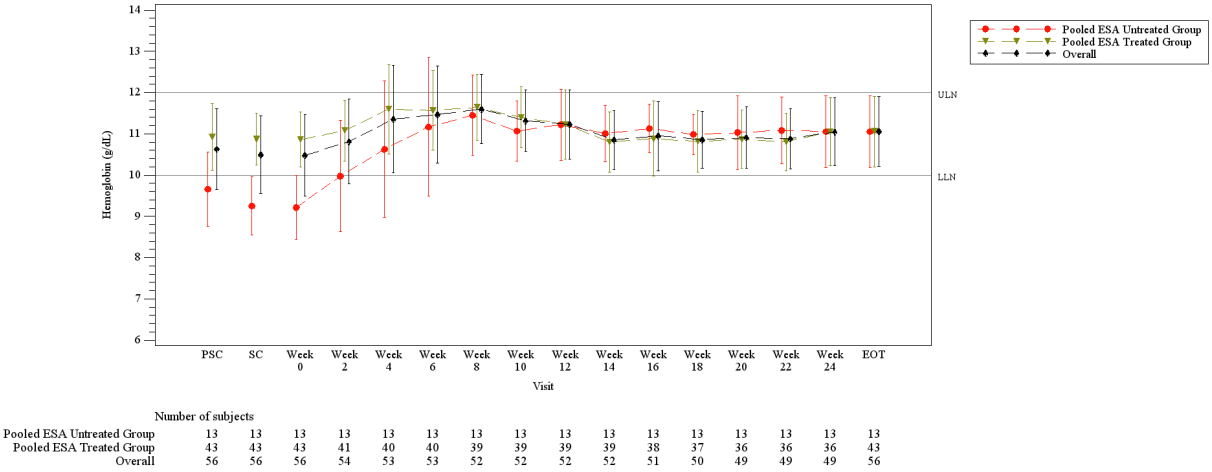
PSC: prescreening, SC: screening
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.2.2

5.　Hb 値の推移

FAS での Hb 値の平均値（SD）の推移を図 2.7.3- 21 に示す。

試験全体の Hb 値の平均値は投与開始時に 10.48 g/dL であり，投与 14 週以降は投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（CL-0302 (5.3.5.2-1) Table 12.3.10.1）。

図 2.7.3- 21　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0302: Total] (FAS)



Number of subjects																
Pooled ESA Untreated Group	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Pooled ESA Treated Group	43	43	43	41	40	40	39	39	39	39	38	37	36	36	36	43
Overall	56	56	56	54	53	53	52	52	52	52	51	50	49	49	49	56

PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD02.02.1.1

6.　ロキサデュスタット投与量の推移

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値（SD）の推移を表 2.7.3- 74 に示す。

試験全体の投与量の平均値(SD)は, 投与開始時に 78.6(17.2) mg, 投与 22 週時には 64.7(34.7) mg であった。投与期間中，投与量の平均値は 61.7～78.6 mg の範囲で推移した。

表 2.7.3- 74　　Allocated Dose Level of Study Drug per Intake [CL-0302: Total] (FAS)

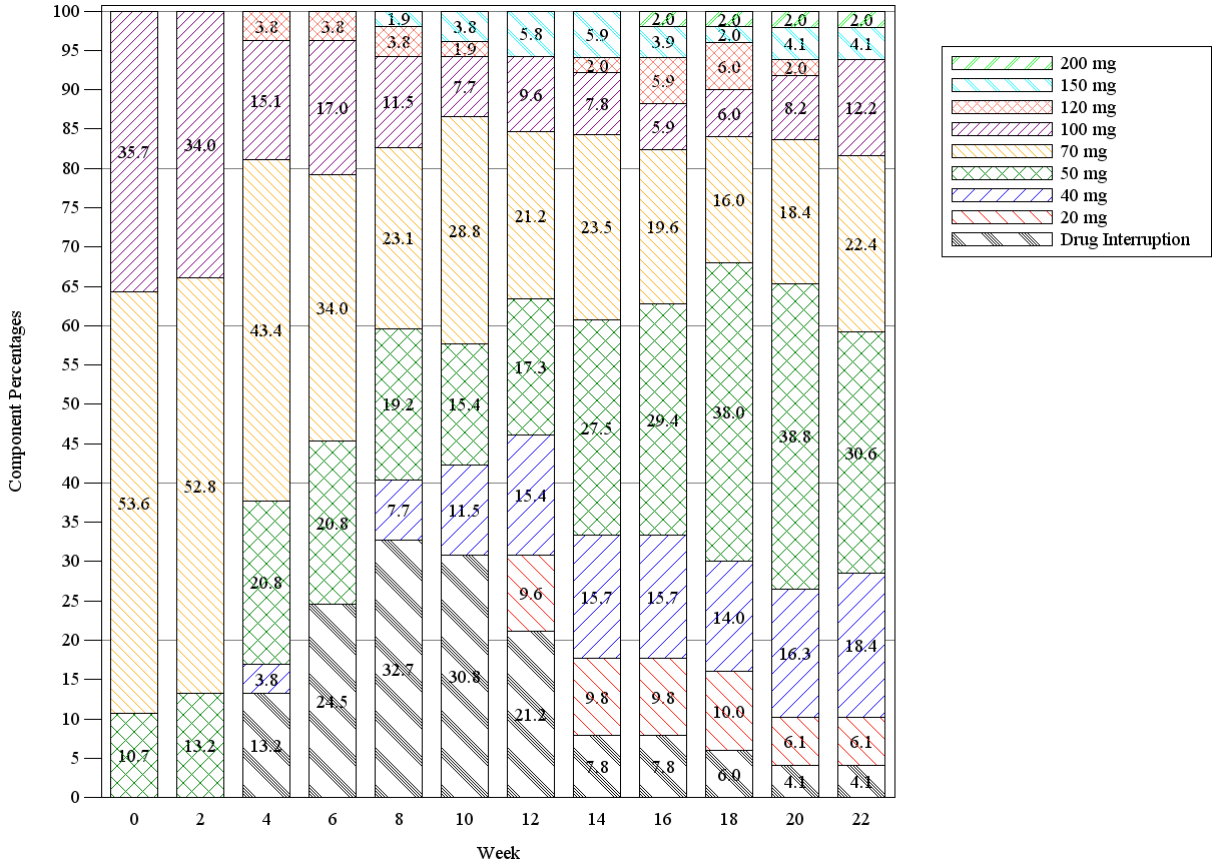
	n	Mean	SD	Min	Median	Max
Overall						
Week 0	56	78.6	17.2	50	70.0	100
Week 2	53	77.5	17.5	50	70.0	100
Week 4	46	71.3	20.2	40	70.0	120
Week 6	40	73.8	20.8	50	70.0	120
Week 8	35	71.1	26.8	40	70.0	150
Week 10	36	69.7	28.0	40	70.0	150
Week 12	41	63.2	33.6	20	50.0	150
Week 14	47	62.3	32.2	20	50.0	150
Week 16	47	64.5	37.3	20	50.0	200
Week 18	47	61.7	35.1	20	50.0	200
Week 20	47	63.4	34.9	20	50.0	200
Week 22	47	64.7	34.7	20	50.0	200

Only the data of the patients who took the study drug on each of visits were used for this analysis.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Table ADD01.16

FAS でのロキサデュスタット投与量の分布割合の推移を図 2.7.3- 22 に示す。

試験全体の投与量の分布割合は, 投与開始時には 50 mg が 10.7%(6/56 例), 70 mg が 53.6%(30/56 例)，100 mg が 35.7%（20/56 例）であった（CTD analysis (5.3.5.3-2) Table ADD01.17)。投与量の分布範囲は経時的に広がり，投与 16 週以降は投与 22 週まで，200 mg までの範囲に広く分布していた。この期間，95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であり，休薬する患者は 5%～10%程度の割合でみられた。

図 2.7.3- 22　　Bar Chart of ASP1517 Dose [CL-0302: Total] (FAS)



Source: CTD analysis (5.3.5.3-2) Figure ADD02.03

2.7.3.3.2.4　ダルベポエチンアルファとの比較

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］は，rHuEPO 又はダルベポエチンアルファを投与中の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に，ランダム化，二重盲検，ダルベポエチンアルファ対照試験として実施し，ロキサデュスタットへ切替えた際の有効性を検討した。ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に均等に割り付け，貧血改善維持効果のダルベポエチンアルファに対する非劣性を検証した。本試験の結果を以下に示す。

1.　評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量（評価期間：投与 18 週から投与 24 週）

主要な解析：

（1）　ロキサデュスタットの有効性の検証

主要な解析は，PPS に対して行った。ロキサデュスタット群の評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）における平均 Hb 値は 10.99 g/dL（95%CI：10.88 g/dL，11.10 g/dL）であった。平均 Hb 値

の 95%CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれたことから，ロキサデュスタットの有効性が検証された（表 2.7.3- 75）。

表 2.7.3- 75　Primary Analysis: Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 [CL-0307] (PPS)

	Treatment Group	n	Mean (SE) (95% CI)	Reference Range
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 (g/dL)	ASP1517	114	10.99 (0.06) (10.88, 11.10)	(10.0, 12.0)

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.1.1.1

（2）　ダルベポエチンアルファ群に対する非劣性の検証

主要評価項目である，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）を算出した。PPS での群間差は−0.02 g/dL（95%CI：−0.18 g/dL, 0.15 g/dL）であり，差の 95%CI の下限が非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回ったことから，ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された（表 2.7.3- 76）。

表 2.7.3- 76　Primary Analysis: Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline [CL-0307] (PPS)

	Treatment Group	LS Mean (SE) (95% CI)†	Estimated Difference (SE) (95% CI)†	Non-inferiority Margin
Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline (g/dL)	ASP1517	−0.04 (0.06) (−0.16, 0.08)	−0.02 (0.08) (−0.18, 0.15)	−0.75
	Darbepoetin alfa	−0.03 (0.06) (−0.14, 0.09)	-	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
† MMRM with an unstructured covariance matrix within patients was used. The model considered randomization arms (ASP1517 or darbepoetin alfa), visit, baseline Hb, ESA dose just before registration, previous or concurrent retinal vascular disorder, diabetes mellitus, and visit by randomization arm interaction as explanatory variables.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.1.1.2

PPS での投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値は，ロキサデュスタット群で−0.06 g/dL（95%CI：−0.21 g/dL，0.08 g/dL），ダルベポエチンアルファ群で−0.01 g/dL（95%CI：−0.16 g/dL，0.14 g/dL）であり，両群でほぼ同様であった。群間差（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）は−0.05 g/dL（95%CI：−0.26 g/dL，0.15 g/dL）であった（表 2.7.3- 77）。

表 2.7.3- 77　Summary of Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline [CL-0307] (PPS)

	ASP1517 (N=114)	Darbepoetin alfa (N=131)
Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline (g/dL)		
n	114	131
Mean	−0.06	−0.01
SD	0.77	0.85
Min	−1.9	−2.0
Median	0.00	0.00
Max	1.7	2.4
95% CI	(−0.21, 0.08)	(−0.16, 0.14)
Difference of Means	−0.05	-
95% CI of Difference	(−0.26, 0.15)	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.1.2.3.1.1, Table 12.3.1.2.3.2.1

副次的な解析：

（1）　ロキサデュスタットの有効性の検証

主要な解析に対する副次的な解析として，FAS でも同様な解析を実施した。ロキサデュスタット群の評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）における平均 Hb 値は 11.00 g/dL（95%CI：10.89 g/dL, 11.10 g/dL）であった。PPS での結果と同様に，平均 Hb 値の 95%CI は 10.0～12.0 g/dL に含まれた（表 2.7.3- 78）。

表 2.7.3- 78　Secondary Analysis: Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 [CL-0307] (FAS)

	Treatment Group	n	Mean (SE) (95% CI)	Reference Range
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 (g/dL)	ASP1517	125	11.00 (0.05) (10.89, 11.10)	(10.0, 12.0)

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.1.2.1

（2）　ダルベポエチンアルファ群に対する非劣性の検証

評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）を算出した。FAS での群間差は−0.01 g/dL（95%CI：−0.18 g/dL，0.16 g/dL）であり，PPS での結果と同様に，差の 95%CI の下限は非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回った（表 2.7.3- 79）。

表 2.7.3- 79　Secondary Analysis: Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline [CL-0307] (FAS)

	Treatment Group	LS Mean (SE) (95% CI)†	Estimated Difference (SE) (95% CI)†	Non-inferiority Margin
Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline (g/dL)	ASP1517	−0.07 (0.06) (−0.19, 0.05)	−0.01 (0.08) (−0.18, 0.16)	−0.75
	Darbepoetin alfa	−0.06 (0.06) (−0.18, 0.05)	-	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
† MMRM with an unstructured covariance matrix within patients was used. The model considered randomization arms (ASP1517 or darbepoetin alfa), visit, baseline Hb, ESA dose just before registration, previous or concurrent retinal vascular disorder, diabetes mellitus, and visit by randomization arm interaction as explanatory variables.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.1.2.2

FAS での投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値は，ロキサデュスタット群で−0.04 g/dL（95%CI：−0.18 g/dL，0.10 g/dL），ダルベポエチンアルファ群で−0.05 g/dL（95%CI : −0.20 g/dL，0.10 g/dL）であり，両群でほぼ同様であった。群間差（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）は 0.01 g/dL（95%CI：−0.19 g/dL，0.22 g/dL）であった（表 2.7.3- 80）。

表 2.7.3- 80　Summary of Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline [CL-0307] (FAS)

	ASP1517 (N=150)	Darbepoetin alfa (N=151)
Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline (g/dL)		
n	125	138
Mean	−0.04	−0.05
SD	0.79	0.88
Min	−1.9	−2.7
Median	0.00	0.00
Max	1.7	2.4
95% CI	(−0.18, 0.10)	(−0.20, 0.10)
Difference of Means	0.01	-
95% CI of Difference	(−0.19, 0.22)	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.1.2.3.1.2, Table 12.3.1.2.3.2.2

感度分析：

主要な解析に対する感度分析として，PPS を対象に共分散分析及び複数の欠測メカニズムを考慮した解析を行った。いずれの感度分析の結果でも，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量の群間差（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）は 0.01 g/dL（95%CI：−0.14 g/dL，0.16 g/dL）であり，差の 95%CI の下限が非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回ったことから，主要な解析の結果の欠測データに対する頑健性が確認された（表 2.7.3- 81）。

表 2.7.3- 81　Sensitivity Analysis: Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline [CL-0307] (PPS)

	Model	Treatment Group	LS Mean (SE) (95%CI)	Estimated Difference (SE) (95%CI)
Change of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 from Baseline (g/dL)	ANCOVA with MI	ASP1517	−0.03 (0.06) (−0.13, 0.08)	0.01 (0.08) (−0.14, 0.16)
		Darbepoetin alfa	−0.04 (0.05) (−0.14, 0.06)	-
	PMM (Last Mean Carried Forward)	ASP1517	−0.03 (0.06) (−0.14, 0.08)	0.01 (0.08) (−0.14, 0.16)
		Darbepoetin alfa	−0.04 (0.05) (−0.14, 0.06)	-
	PMM (Last Mean Carried Forward for ASP1517 and Randomized Arm MAR for Darbepoetin alpha)	ASP1517	−0.03 (0.06) (−0.14, 0.08)	0.01 (0.08) (−0.14, 0.16)
		Darbepoetin alfa	−0.04 (0.05) (−0.14, 0.06)	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
ANCOVA = Analysis of Covariance, MI = Multiple Imputation, LS = Least Squares, PMM = Pattern Mixture Model.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.1.4.1

2.　投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

FAS での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，ロキサデュスタット群で 11.00 g/dL（95%CI : 10.89 g/dL，11.10 g/dL），ダルベポエチンアルファ群で 10.95 g/dL（95%CI : 10.84 g/dL，11.05 g/dL）であり，両群でほぼ同様であった。群間差（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）は 0.05 g/dL（95%CI：−0.10 g/dL，0.20 g/dL）であった（表 2.7.3- 82）。

表 2.7.3- 82　Summary of Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 [CL-0307] (FAS)

	ASP1517 (N=150)	Darbepoetin alfa (N=151)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24 (g/dL)		
n	125	138
Mean	11.00	10.95
SD	0.60	0.63
Min	8.7	9.0
Median	11.00	10.95
Max	12.2	12.8
95% CI	(10.89, 11.10)	(10.84, 11.05)
Difference of Means	0.05	-
95% CI of Difference	(−0.10, 0.20)	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.2.1, Table 12.3.2.2

3.　目標 Hb 値維持率

FAS での目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，ロキサデュスタット群で 79.3%（95%CI：72.0%，85.5%），ダルベポエチンアルファ群で 83.4%（95%CI：76.5%，89.0%）であった。群間差（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）は−4.1%（95%CI：−13.6%，5.3%）であった（表 2.7.3- 83）。また，

投与18週から投与24週にHb値を1回以上測定した患者の目標Hb値維持率は，ロキサデュスタット群で95.2%（95%CI：89.8%, 98.2%），ダルベポエチンアルファ群で91.3%（95%CI：85.3%, 95.4%）であった。群間差（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）は3.9%（95%CI：−2.9%, 10.7%）であった（表2.7.3- 84）。目標Hb値維持率は，両群で同程度であった。

表2.7.3- 83　Maintenance Rate of Target Hb Level (Average Hb Level of 10.0 to 12.0 g/dL for Weeks 18 to 24) [CL-0307] (FAS)

	ASP1517 (N=150)	Darbepoetin alfa (N=151)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24		
Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	119 (79.3%)	126 (83.4%)
95% CI of Maintenance Rate‡	(72.0%, 85.5%)	(76.5%, 89.0%)
Difference of Maintenance Rates	−4.1%	-
95% CI‡ of Difference§	(−13.6%, 5.3%)	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
The denominator about the maintenance rate is the number of FAS.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 18 to 24
‡ Clopper-Pearson method
§ Normal approximation with continuity correction
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.3.1

表2.7.3- 84　Maintenance Rate of Target Hb Level (Average Hb Level of 10.0 to 12.0 g/dL for Weeks 18 to 24) for Patients With at Least One Hb Value During Weeks 18 to 24 [CL-0307] (FAS)

	ASP1517 (N=150)	Darbepoetin alfa (N=151)
Average Hb Levels of Weeks 18 to 24		
Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	119/125 (95.2%)	126/138 (91.3%)
95% CI of Maintenance Rate‡	(89.8%, 98.2%)	(85.3%, 95.4%)
Difference of Maintenance Rates	3.9%	-
95% CI‡ of Difference§	(−2.9%, 10.7%)	-

Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 18 to 24
‡ Clopper-Pearson method
§ Normal approximation with continuity correction
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.3.2

4.　Hb値上昇速度（g/dL/週）

FASでの投与0週時より投与4週，中止時又は投与量調整時までのHb値上昇速度の平均値（SD）は，ロキサデュスタット群で0.129（0.331） g/dL/週，ダルベポエチンアルファ群で−0.017（0.195） g/dL/週であった。ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群では，Hb値上昇速度のばらつきが大きかった（表2.7.3- 85）。Hb値上昇速度が0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，ロキサデュスタット群で10.7%，ダルベポエチンアルファ群で0.7%であった（表2.7.3- 86）。

表 2.7.3- 85　　Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week) [CL-0307] (FAS)

	ASP1517 (N=150)	Darbepoetin alfa (N=151)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†		
n	150	151
Mean	0.129	−0.017
SD	0.331	0.195
Min	−0.95	−0.50
Median	0.060	−0.030
Max	1.30	0.65

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.12.1

表 2.7.3- 86　　Categorized Rate of Rise in Hb Levels [CL-0307] (FAS)

	ASP1517 (N=150)	Darbepoetin alfa (N=151)
Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†		
≤0.1	81 (54.0%)	114 (75.5%)
>0.1 to ≤0.2	17 (11.3%)	20 (13.2%)
>0.2 to ≤0.3	14 (9.3%)	11 (7.3%)
>0.3 to ≤0.4	16 (10.7%)	3 (2.0%)
>0.4 to ≤0.5	6 (4.0%)	2 (1.3%)
>0.5	16 (10.7%)	1 (0.7%)

† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment.
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.12.2

5.　各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

FAS での各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率を表 2.7.3- 87 及び図 2.7.3- 23 に示す。

目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与開始時にロキサデュスタット群で 87.3%，ダルベポエチンアルファ群で 86.8%であった。ロキサデュスタット群では，投与 3 週から投与 8 週に達成率がやや低下したが（67.1%～77.4%），その後の達成率に両群間で大きな違いはなく，投与 24 週までおおむね 80%以上で推移した。

表 2.7.3- 87　Proportion of Patients who Achieved the Target Hb Level (10.0 to 12.0 g/dL) at Each Week [CL-0307] (FAS)

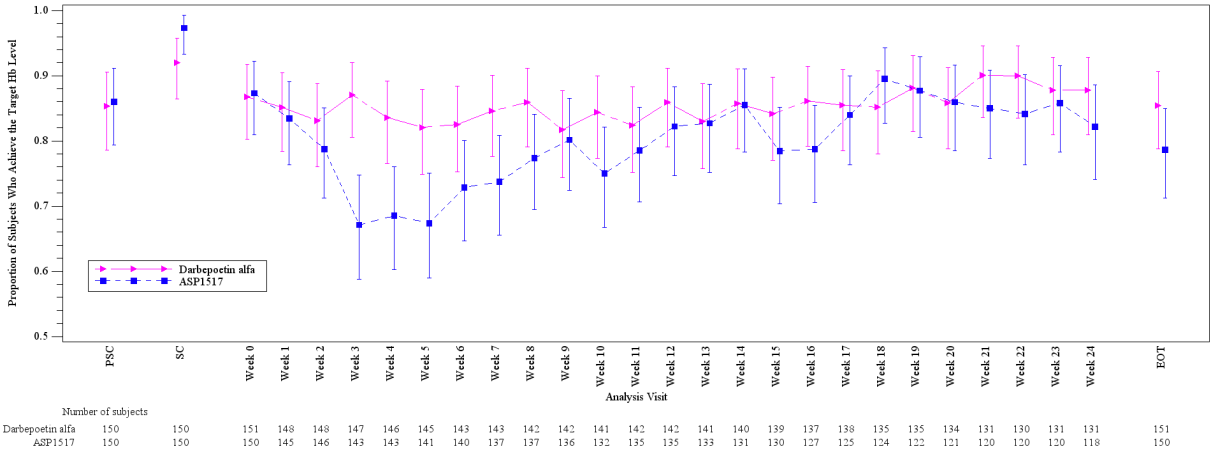
		ASP1517 (N=150)	Darbepoetin alfa (N=151)
Prescreening	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	129/150 (86.0%)	128/150 (85.3%)
	95% CI of Proportion‡	(79.4%, 91.1%)	(78.6%, 90.6%)
	Difference of Proportions	0.7%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−7.9%, 9.3%)	-
Screening	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	146/150 (97.3%)	138/150 (92.0%)
	95% CI of Proportion‡	(93.3%, 99.3%)	(86.4%, 95.8%)
	Difference of Proportions	5.3%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−0.4%, 11.0%)	-
Week 0	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	131/150 (87.3%)	131/151 (86.8%)
	95% CI of Proportion‡	(80.9%, 92.2%)	(80.3%, 91.7%)
	Difference of Proportions	0.6%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−7.7%, 8.8%)	-
Week 1	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	121/145 (83.4%)	126/148 (85.1%)
	95% CI of Proportion‡	(76.4%, 89.1%)	(78.4%, 90.4%)
	Difference of Proportions	−1.7%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−10.7%, 7.3%)	-
Week 2	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	115/146 (78.8%)	123/148 (83.1%)
	95% CI of Proportion‡	(71.2%, 85.1%)	(76.1%, 88.8%)
	Difference of Proportions	−4.3%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−14.0%, 5.3%)	-
Week 3	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	96/143 (67.1%)	128/147 (87.1%)
	95% CI of Proportion‡	(58.8%, 74.8%)	(80.6%, 92.0%)
	Difference of Proportions	−19.9%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−30.0%, −9.8%)	-
Week 4	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	98/143 (68.5%)	122/146 (83.6%)
	95% CI of Proportion‡	(60.2%, 76.0%)	(76.5%, 89.2%)
	Difference of Proportions	−15.0%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−25.4%, −4.6%)	-
Week 5	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	95/141 (67.4%)	119/145 (82.1%)
	95% CI of Proportion‡	(59.0%, 75.0%)	(74.8%, 87.9%)
	Difference of Proportions	−14.7%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−25.3%, −4.1%)	-
Week 6	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	102/140 (72.9%)	118/143 (82.5%)
	95% CI of Proportion‡	(64.7%, 80.0%)	(75.3%, 88.4%)
	Difference of Proportions	−9.7%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−20.0%, 0.7%)	-
Week 7	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	101/137 (73.7%)	121/143 (84.6%)
	95% CI of Proportion‡	(65.5%, 80.9%)	(77.6%, 90.1%)
	Difference of Proportions	−10.9%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−21.1%, −0.7%)	-
Week 8	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	106/137 (77.4%)	122/142 (85.9%)
	95% CI of Proportion‡	(69.4%, 84.1%)	(79.1% ,91.2%)
	Difference of Proportions	−8.5%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−18.3%, 1.2%)	-
Week 9	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	109/136 (80.1%)	116/142 (81.7%)
	95% CI of Proportion‡	(72.4%, 86.5%)	(74.3%, 87.7%)
	Difference of Proportions	−1.5%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−11.5%, 8.4%)	-
Week 10	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	99/132 (75.0%)	119/141 (84.4%)
	95% CI of Proportion‡	(66.7%, 82.1%)	(77.3%, 90.0%)
	Difference of Proportions	−9.4%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−19.6% ,0.8%)	-
Week 11	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	106/135 (78.5%)	117/142 (82.4%)
	95% CI of Proportion‡	(70.6%, 85.1%)	(75.1%, 88.3%)
	Difference of Proportions	−3.9%	-

	95% CI‡ of Difference§	(−13.9%, 6.2%)	-
Week 12	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	111/135 (82.2%)	122/142 (85.9%)
	95% CI of Proportion‡	(74.7%, 88.3%)	(79.1%, 91.2%)
	Difference of Proportions	−3.7%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−13.0%, 5.7%)	-
Week 13	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	110/133 (82.7%)	117/141 (83.0%)
	95% CI of Proportion‡	(75.2%, 88.7%)	(75.7%, 88.8%)
	Difference of Proportions	−0.3%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−9.9%, 9.4%)	-
Week 14	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	112/131 (85.5%)	120/140 (85.7%)
	95% CI of Proportion‡	(78.3%, 91.0%)	(78.8%, 91.1%)
	Difference of Proportions	−0.2%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−9.3%, 8.9%)	-
Week 15	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	102/130 (78.5%)	117/139 (84.2%)
	95% CI of Proportion‡	(70.4%, 85.2%)	(77.0%, 89.8%)
	Difference of Proportions	−5.7%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−15.8%, 4.3%)	-
Week 16	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	100/127 (78.7%)	118/137 (86.1%)
	95% CI of Proportion‡	(70.6%, 85.5%)	(79.2%, 91.4%)
	Difference of Proportions	−7.4%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−17.3%, 2.5%)	-
Week 17	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	105/125 (84.0%)	118/138 (85.5%)
	95% CI of Proportion‡	(76.4%, 89.9%)	(78.5%, 90.9%)
	Difference of Proportions	−1.5%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−11.0%, 8.0%)	-
Week 18	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	111/124 (89.5%)	115/135 (85.2%)
	95% CI of Proportion‡	(82.7%, 94.3%)	(78.1%, 90.7%)
	Difference of Proportions	4.3%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−4.5%, 13.2%)	-
Week 19	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	107/122 (87.7%)	119/135 (88.1%)
	95% CI of Proportion‡	(80.5%, 93.0%)	(81.5%, 93.1%)
	Difference of Proportions	−0.4%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−9.2%, 8.3%)	-
Week 20	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	104/121 (86.0%)	115/134 (85.8%)
	95% CI of Proportion‡	(78.5%, 91.6%)	(78.7%, 91.2%)
	Difference of Proportions	0.1%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−9.2%, 9.5%)	-
Week 21	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	102/120 (85.0%)	118/131 (90.1%)
	95% CI of Proportion‡	(77.3%, 90.9%)	(83.6%, 94.6%)
	Difference of Proportions	−5.1%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−14.1%, 3.9%)	-
Week 22	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	101/120 (84.2%)	117/130 (90.0%)
	95% CI of Proportion‡	(76.4%, 90.2%)	(83.5%, 94.6%)
	Difference of Proportions	−5.8%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−15.0%, 3.3%)	-
Week 23	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	103/120 (85.8%)	115/131 (87.8%)
	95% CI of Proportion‡	(78.3%, 91.5%)	(80.9%, 92.9%)
	Difference of Proportions	−2.0%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−11.1%, 7.2%)	-
Week 24	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	97/118 (82.2%)	115/131 (87.8%)
	95% CI of Proportion‡	(74.1%, 88.6%)	(80.9%, 92.9%)
	Difference of Proportions	−5.6%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−15.3%, 4.1%)	-
End of Treatment	Number of Patients Who Achieved Target Hb Level†	118/150 (78.7%)	129/151 (85.4%)
	95% CI of Proportion‡	(71.2%, 84.9%)	(78.8%, 90.6%)
	Difference of Proportions	−6.8%	-
	95% CI‡ of Difference§	(−16.1%, 2.5%)	-

† Defined as Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL
‡ Clopper-Pearson method

§ Normal approximation with continuity correction
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Table 12.3.4

図 2.7.3- 23　Proportion and 95% Confidence Interval Plot of Patients Who Achieved the Target Hb Level (10.0 to 12.0 g/dL) [CL-0307] (FAS)



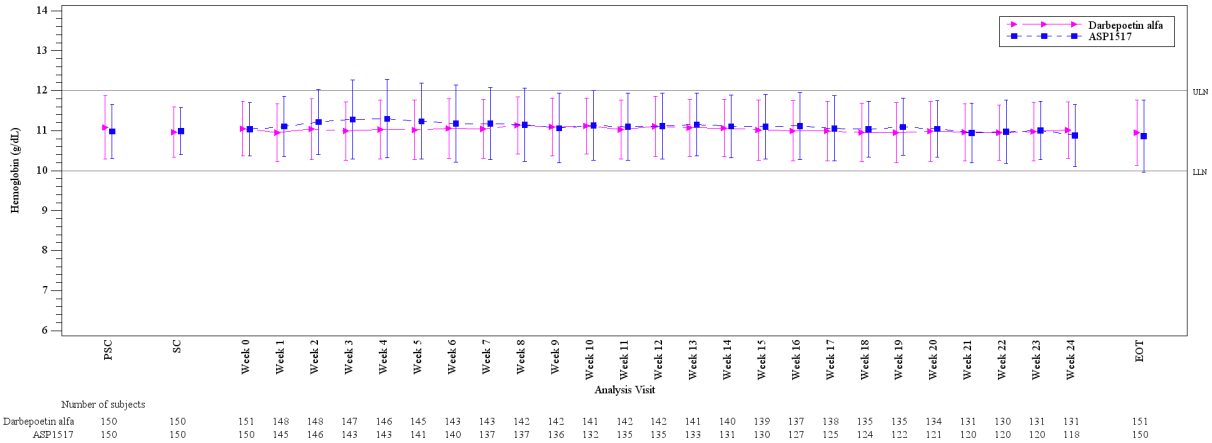
PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Figure 12.3.1.2.1

6.　Hb 値及び治験薬投与量の推移

FAS での Hb 値の平均値（SD）の推移を図 2.7.3- 24 に示す。

Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後，ロキサデュスタット群では僅かに上昇したが，両投与群ともに投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。

図 2.7.3- 24　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0307] (FAS)



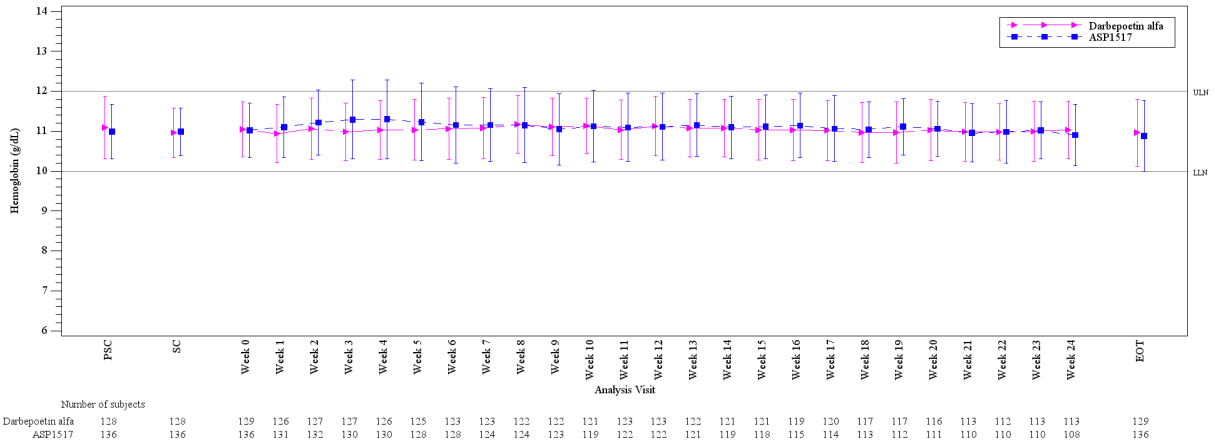
PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Figure 12.3.1.1.1

また，ベースラインの高感度 C 反応性蛋白値別（28.57 nmol/L 未満，28.57 nmol/L 以上）のサブグループ解析の結果では，両群ともに，Hb 値の平均値の推移にサブグループ間で大きな違いはな

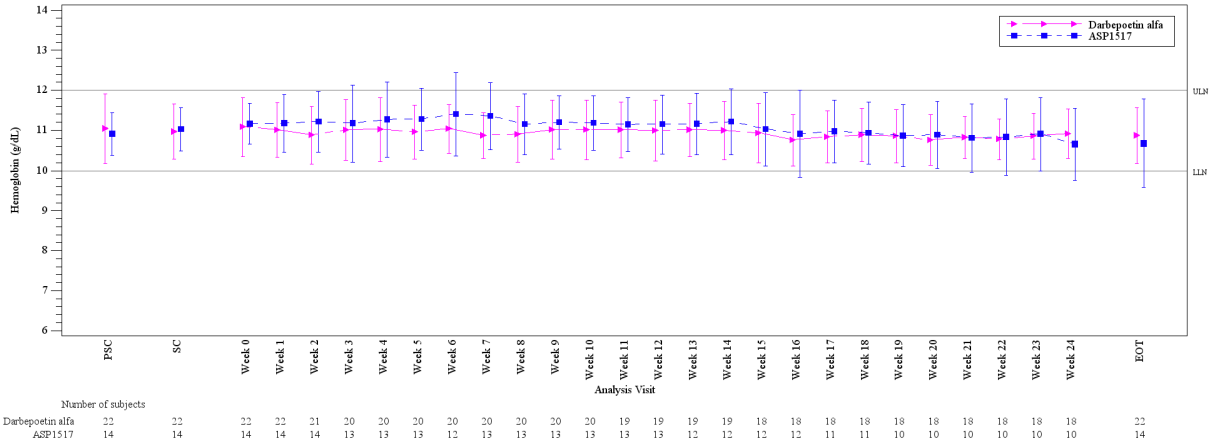
かった（図 2.7.3- 25）。一方，治験薬投与量の平均値の推移をみてみると，ロキサデュスタット群ではサブグループ間で大きな違いはなかったが，ダルベポエチンアルファ群では投与期間を通じて，高感度 C 反応性蛋白が低値の患者と比べて高値の患者で投与量の平均値が高かった（図 2.7.3- 26）。

図 2.7.3- 25　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [CL-0307] (FAS)

Subgroup：< 28.57



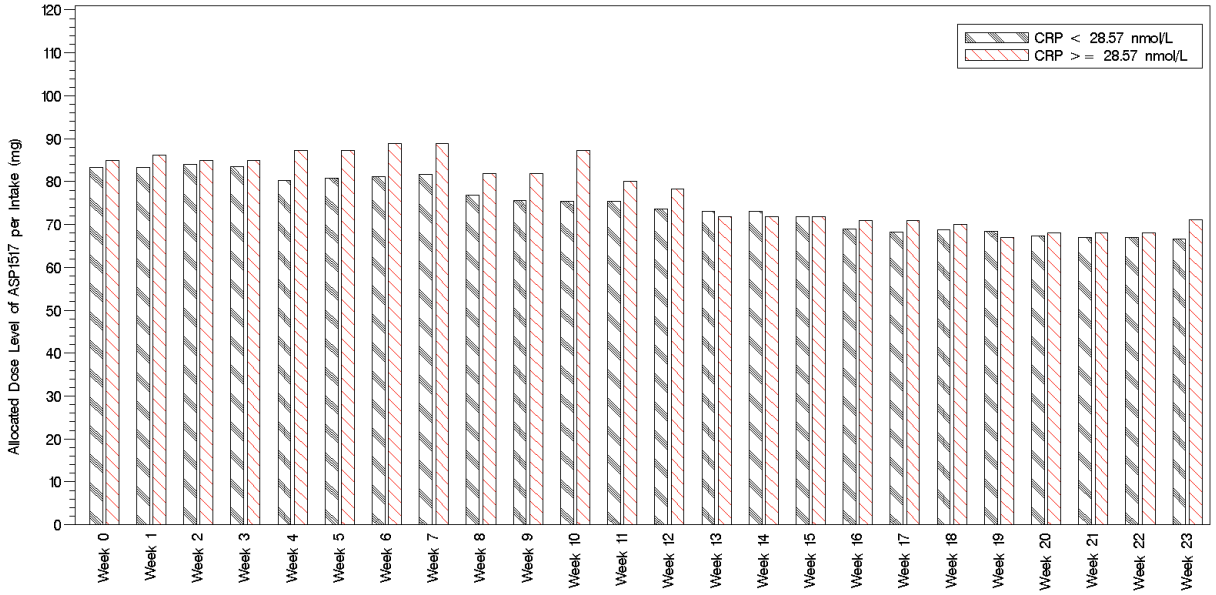
Subgroup：≥ 28.57



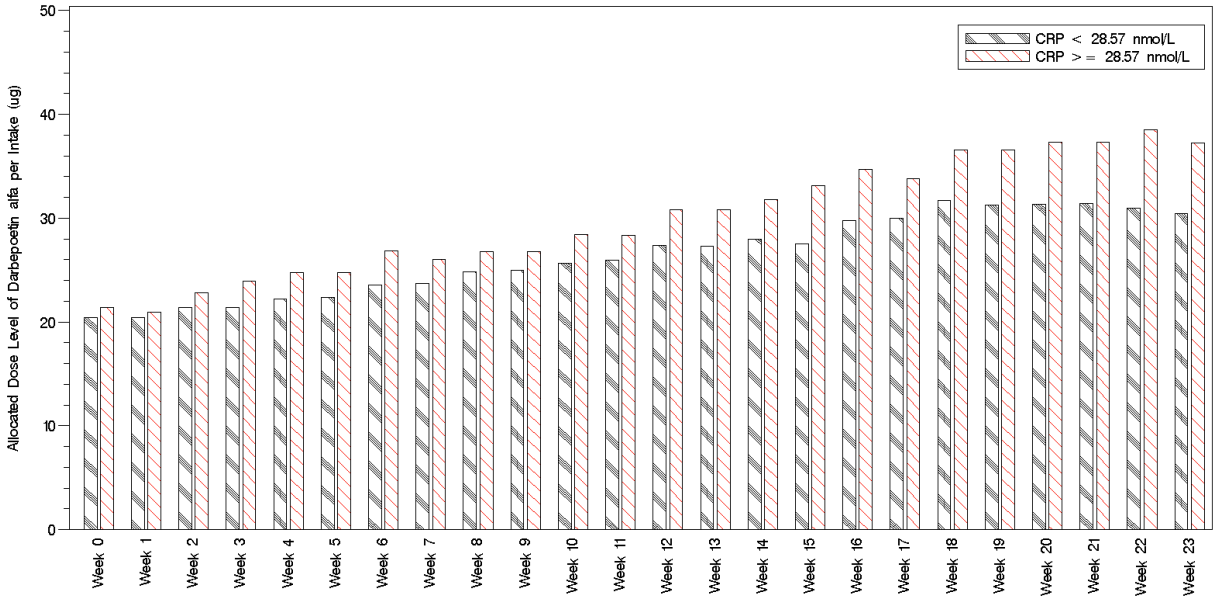
PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Figure 12.3.1.3.9

図 2.7.3- 26　Subgroup Analysis: Bar Chart of Allocated Dose Level of Study Drug per Intake, Subgroup Factor: C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [CL-0307] (FAS)

ASP1517：



Darbepoetin alfa：



Source: CL-0307 (5.3.5.1-2) Figure ADD01.03

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

血液透析患者を対象とした第 3 相試験（国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］）での有効性のサブグ

ループ解析の結果を本項に示す。腹膜透析患者を対象とした国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，全体の患者数が少なく，サブグループ間の結果を適切に比較することは困難であった。

2.7.3.3.3.1　貧血改善効果

ロキサデュスタットの貧血改善効果に対する背景因子の影響を検討するため，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の FAS を対象に，性別，年齢，体重，慢性腎臓病の原疾患，血液透析導入からの期間，ベースラインの Hb 値，血清フェリチン値，トランスフェリン飽和度，鉄充足度，高感度 C 反応性蛋白値，リン吸着薬の併用有無別に，累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）についてサブグループ解析を行った。なお，CL-0308 試験の FAS 全体での累積奏効率は，87.8%であった（表 2.7.3-39）。

サブグループ間で累積奏効率に 10%以上の違いがみられ，かついずれかのサブグループの累積奏効率が 80%未満であった背景因子は，性別（男性 92.7%，女性 73.7%），血液透析導入からの期間（7 日未満 100%，7 日以上 14 日未満 89.3%，14 日以上 28 日未満 70.6%，28 日以上 94.1%）及びリン吸着薬の併用有無（無し 71.4%，有り 97.8%）であった。いずれのサブグループでも累積奏効率は 70%以上と良好であり，ロキサデュスタットの貧血改善効果に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えられた（表 2.7.3- 88）。

表 2.7.3- 88 Subgroup Analysis: Response Rate From Baseline to End of Treatment [CL-0308] (FAS)

		Starting 50 mg (N=37)	Starting 70 mg (N=37)	Total (N=74)
Sex				
Male	Number of Responder Patients†	25/28 (89.3%)	26/27 (96.3%)	51/55 (92.7%)
	95% CI of Response Rate‡	(71.8%, 97.7%)	(81.0%, 99.9%)	(82.4%, 98.0%)
Female	Number of Responder Patients†	7/9 (77.8%)	7/10 (70.0%)	14/19 (73.7%)
	95% CI of Response Rate‡	(40.0%, 97.2%)	(34.8%, 93.3%)	(48.8%, 90.9%)
Age (Years)				
<65	Number of Responder Patients†	15/15 (100.0%)	14/14 (100.0%)	29/29 (100.0%)
	95% CI of Response Rate‡	(78.2%, 100.0%)	(76.8%, 100.0%)	(88.1%, 100.0%)
≥65	Number of Responder Patients†	17/22 (77.3%)	19/23 (82.6%)	36/45 (80.0%)
	95% CI of Response Rate‡	(54.6%, 92.2%)	(61.2%, 95.0%)	(65.4%, 90.4%)
Weight (kg)				
<60	Number of Responder Patients†	17/19 (89.5%)	19/20 (95.0%)	36/39 (92.3%)
	95% CI of Response Rate‡	(66.9%, 98.7%)	(75.1%, 99.9%)	(79.1%, 98.4%)
≥60	Number of Responder Patients†	15/18 (83.3%)	14/17 (82.4%)	29/35 (82.9%)
	95% CI of Response Rate‡	(58.6%, 96.4%)	(56.6%, 96.2%)	(66.4%, 93.4%)
Primary Disease of CKD				
Chronic Glomerular Nephritis	Number of Responder Patients†	6/7 (85.7%)	8/8 (100.0%)	14/15 (93.3%)
	95% CI of Response Rate‡	(42.1%, 99.6%)	(63.1%, 100.0%)	(68.1%, 99.8%)
Diabetic Nephropathy	Number of Responder Patients†	13/14 (92.9%)	14/17 (82.4%)	27/31 (87.1%)
	95% CI of Response Rate‡	(66.1%, 99.8%)	(56.6%, 96.2%)	(70.2%, 96.4%)
Polycystic Kidney	Number of Responder Patients†	4/5 (80.0%)	2/2 (100.0%)	6/7 (85.7%)
	95% CI of Response Rate‡	(28.4%, 99.5%)	(15.8%, 100.0%)	(42.1%, 99.6%)
Nephrosclerosis	Number of Responder Patients†	7/8 (87.5%)	5/6 (83.3%)	12/14 (85.7%)
	95% CI of Response Rate‡	(47.3%, 99.7%)	(35.9%, 99.6%)	(57.2%, 98.2%)
Other	Number of Responder Patients†	2/3 (66.7%)	4/4 (100.0%)	6/7 (85.7%)
	95% CI of Response Rate‡	(9.4%, 99.2%)	(39.8%, 100.0%)	(42.1%, 99.6%)
Hemodialysis Vintage (Days)				
<7	Number of Responder Patients†	5/5 (100.0%)	7/7 (100.0%)	12/12 (100.0%)
	95% CI of Response Rate‡	(47.8%, 100.0%)	(59.0%, 100.0%)	(73.5%, 100.0%)
≥7 to <14	Number of Responder Patients†	16/18 (88.9%)	9/10 (90.0%)	25/28 (89.3%)
	95% CI of Response Rate‡	(65.3%, 98.6%)	(55.5%, 99.7%)	(71.8%, 97.7%)
≥14 to <28	Number of Responder Patients†	5/7 (71.4%)	7/10 (70.0%)	12/17 (70.6%)
	95% CI of Response Rate‡	(29.0%, 96.3%)	(34.8%, 93.3%)	(44.0%, 89.7%)
≥28	Number of Responder Patients†	6/7 (85.7%)	10/10 (100.0%)	16/17 (94.1%)
	95% CI of Response Rate‡	(42.1%, 99.6%)	(69.2%, 100.0%)	(71.3%, 99.9%)
Baseline Hb (g/dL)				
<9.0	Number of Responder Patients†	21/24 (87.5%)	19/22 (86.4%)	40/46 (87.0%)
	95% CI of Response Rate‡	(67.6%, 97.3%)	(65.1%, 97.1%)	(73.7%, 95.1%)
≥9.0	Number of Responder Patients†	11/13 (84.6%)	14/15 (93.3%)	25/28 (89.3%)
	95% CI of Response Rate‡	(54.6%, 98.1%)	(68.1%, 99.8%)	(71.8%, 97.7%)
Ferritin (ng/mL)				
<100	Number of Responder Patients†	18/19 (94.7%)	14/16 (87.5%)	32/35 (91.4%)
	95% CI of Response Rate‡	(74.0%, 99.9%)	(61.7%, 98.4%)	(76.9%, 98.2%)
≥100	Number of Responder Patients†	14/18 (77.8%)	19/21 (90.5%)	33/39 (84.6%)
	95% CI of Response Rate‡	(52.4%, 93.6%)	(69.6%, 98.8%)	(69.5%, 94.1%)
Transferrin Saturation (%)				
<20	Number of Responder Patients†	5/5 (100.0%)	8/9 (88.9%)	13/14 (92.9%)
	95% CI of Response Rate‡	(47.8%, 100.0%)	(51.8%, 99.7%)	(66.1%, 99.8%)
≥20	Number of Responder Patients†	27/32 (84.4%)	25/28 (89.3%)	52/60 (86.7%)
	95% CI of Response Rate‡	(67.2%, 94.7%)	(71.8%, 97.7%)	(75.4%, 94.1%)
Iron Repletion				
Ferritin < 100 ng/mL and Transferrin Saturation < 20 %	Number of Responder Patients†	4/4 (100.0%)	4/5 (80.0%)	8/9 (88.9%)
	95% CI of Response Rate‡	(39.8%, 100.0%)	(28.4%, 99.5%)	(51.8%, 99.7%)
Ferritin < 100 ng/mL and	Number of Responder Patients†	14/15 (93.3%)	10/11 (90.9%)	24/26 (92.3%)

Transferrin Saturation ≥ 20 %	95% CI of Response Rate‡	(68.1%, 99.8%)	(58.7%, 99.8%)	(74.9%, 99.1%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and Transferrin Saturation < 20 %	Number of Responder Patients†	1/1 (100.0%)	4/4 (100.0%)	5/5 (100.0%)
	95% CI of Response Rate‡	(2.5%, 100.0%)	(39.8%, 100.0%)	(47.8%, 100.0%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and Transferrin Saturation ≥ 20 %	Number of Responder Patients†	13/17 (76.5%)	15/17 (88.2%)	28/34 (82.4%)
	95% CI of Response Rate‡	(50.1%, 93.2%)	(63.6%, 98.5%)	(65.5%, 93.2%)
C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L)				
< 28.57	Number of Responder Patients†	28/32 (87.5%)	25/28 (89.3%)	53/60 (88.3%)
	95% CI of Response Rate‡	(71.0%, 96.5%)	(71.8%, 97.7%)	(77.4%, 95.2%)
≥ 28.57	Number of Responder Patients†	4/5 (80.0%)	8/9 (88.9%)	12/14 (85.7%)
	95% CI of Response Rate‡	(28.4%, 99.5%)	(51.8%, 99.7%)	(57.2%, 98.2%)
Concomitant Phosphate Binder Use (in the Whole Treatment Period)				
No	Number of Responder Patients†	12/16 (75.0%)	8/12 (66.7%)	20/28 (71.4%)
	95% CI of Response Rate‡	(47.6%, 92.7%)	(34.9%, 90.1%)	(51.3%, 86.8%)
Yes	Number of Responder Patients†	20/21 (95.2%)	25/25 (100.0%)	45/46 (97.8%)
	95% CI of Response Rate‡	(76.2%, 99.9%)	(86.3%, 100.0%)	(88.5%, 99.9%)

† Defined as a Hb ≥ 10.0 g/dL and an increase in Hb by ≥ 1.0 g/dL from baseline to end of treatment.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.1.2.1, Table 12.3.1.2.2, Table 12.3.1.2.3, Table 12.3.1.2.4, Table 12.3.1.2.5, Table 12.3.1.2.6, Table 12.3.1.2.7, Table 12.3.1.2.8, Table 12.3.1.2.9, Table 12.3.1.2.10, Table 12.3.1.2.11

2.7.3.3.3.2　ESA からの切替え初回用量の妥当性

ロキサデュスタットの ESA からの切替え初回用量に対する背景因子の影響を検討するため，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の FAS を併合した集団を対象に，性別，年齢，体重，慢性腎臓病の原疾患，ベースラインの Hb 値，血清フェリチン値，トランスフェリン飽和度，鉄充足度，高感度 C 反応性蛋白値，前治療 ESA の用量，リン吸着薬の併用有無別に，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）についてサブグループ解析を行った。なお，切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の FAS 全体での Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，0.111（0.300） g/dL/週であった（表 2.7.3- 49）。

サブグループ間で Hb 値上昇速度の平均値に 0.1 g/dL/週以上の違いがみられた背景因子は，リン吸着薬の併用有無であった。Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，非併用例で 0.226（0.279） g/dL/週，併用例で 0.100（0.300） g/dL/週であり，併用例と比べて非併用例で高かったが，顕著な差はなかった（表 2.7.3- 89）。

表 2.7.3- 89 Subgroup Analysis: Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week) [CL-0307 + CL-0312] (FAS)

Rate of Rise in Hb Levels (g/dL/week)†		CL-0307 (N=150)	CL-0312 (N=163)	CL-0307 + CL-0312 (N=313)
Sex				
Male	n	101	98	199
	Mean	0.135	0.097	0.117
	SD	0.344	0.247	0.300
	Min	−0.95	−0.44	−0.95
	Median	0.080	0.070	0.070
	Max	1.30	1.20	1.30
Female	n	49	65	114
	Mean	0.117	0.089	0.101
	SD	0.306	0.298	0.300
	Min	−0.46	−0.89	−0.89
	Median	0.060	0.070	0.065
	Max	1.20	1.50	1.50
Age (Years) [Informed Consent]				
<65	n	67	86	153
	Mean	0.127	0.101	0.112
	SD	0.330	0.240	0.282
	Min	−0.46	−0.44	−0.46
	Median	0.060	0.080	0.070
	Max	1.20	1.20	1.20
≥65	n	83	77	160
	Mean	0.131	0.086	0.109
	SD	0.334	0.297	0.317
	Min	−0.95	−0.89	−0.95
	Median	0.070	0.060	0.065
	Max	1.30	1.50	1.50
Weight (kg) [Week 0]				
<60	n	93	96	189
	Mean	0.143	0.086	0.114
	SD	0.309	0.303	0.307
	Min	−0.46	−0.89	−0.89
	Median	0.080	0.070	0.070
	Max	1.00	1.50	1.50
≥60	n	57	67	124
	Mean	0.107	0.105	0.106
	SD	0.366	0.208	0.290
	Min	−0.95	−0.38	−0.95
	Median	0.040	0.090	0.065
	Max	1.30	0.72	1.30
Primary Disease of CKD				
Chronic Glomerular Nephritis	n	53	64	117
	Mean	0.101	0.098	0.099
	SD	0.309	0.331	0.320
	Min	−0.46	−0.89	−0.89
	Median	0.040	0.055	0.050
	Max	1.00	1.50	1.50
Diabetic Nephropathy	n	47	54	101
	Mean	0.112	0.103	0.107
	SD	0.338	0.227	0.283
	Min	−0.95	−0.38	−0.95
	Median	0.060	0.095	0.090
	Max	1.00	0.90	1.00
Nephrosclerosis	n	18	18	36
	Mean	0.112	0.041	0.077

	SD	0.218	0.157	0.191
	Min	−0.39	−0.22	−0.39
	Median	0.095	0.005	0.060
	Max	0.56	0.39	0.56
Other	n	32	27	59
	Mean	0.210	0.101	0.160
	SD	0.402	0.237	0.339
	Min	−0.38	−0.44	−0.44
	Median	0.105	0.120	0.120
	Max	1.30	0.72	1.30
Baseline Hb (g/dL)‡				
<11.0	n	67	79	146
	Mean	0.123	0.140	0.132
	SD	0.344	0.259	0.300
	Min	−0.95	−0.38	−0.95
	Median	0.080	0.100	0.090
	Max	1.00	1.50	1.50
≥11.0	n	83	84	167
	Mean	0.134	0.050	0.092
	SD	0.322	0.269	0.299
	Min	−0.46	−0.89	−0.89
	Median	0.060	0.030	0.060
	Max	1.30	1.20	1.30
Ferritin (ng/mL)				
<100	n	96	91	187
	Mean	0.137	0.092	0.115
	SD	0.313	0.289	0.302
	Min	−0.46	−0.89	−0.89
	Median	0.075	0.070	0.070
	Max	1.30	1.50	1.50
≥100	n	54	72	126
	Mean	0.116	0.095	0.104
	SD	0.363	0.239	0.297
	Min	−0.95	−0.38	−0.95
	Median	0.055	0.095	0.065
	Max	1.20	0.90	1.20
Transferrin Saturation (%)				
<20	n	38	22	60
	Mean	0.187	0.149	0.173
	SD	0.324	0.254	0.299
	Min	−0.39	−0.14	−0.39
	Median	0.110	0.090	0.090
	Max	1.00	0.90	1.00
≥20	n	112	141	253
	Mean	0.109	0.085	0.096
	SD	0.333	0.269	0.299
	Min	−0.95	−0.89	−0.95
	Median	0.060	0.070	0.070
	Max	1.30	1.50	1.50
Iron Repletion				
Ferritin < 100 ng/mL or TSAT < 20 %	n	106	97	203
	Mean	0.129	0.109	0.119
	SD	0.308	0.297	0.302
	Min	−0.46	−0.89	−0.89
	Median	0.060	0.070	0.070
	Max	1.30	1.50	1.50
Ferritin ≥ 100 ng/mL and TSAT ≥ 20 %	n	44	66	110
	Mean	0.130	0.072	0.095
	SD	0.385	0.217	0.296
	Min	−0.95	−0.38	−0.95

	Median	0.070	0.060	0.065
	Max	1.20	0.72	1.20
C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [Week 0]				
< 28.57	n	136	144	280
	Mean	0.127	0.087	0.106
	SD	0.330	0.248	0.291
	Min	−0.95	−0.89	−0.95
	Median	0.060	0.070	0.070
	Max	1.30	1.50	1.50
≥ 28.57	n	14	19	33
	Mean	0.150	0.148	0.149
	SD	0.351	0.389	0.368
	Min	−0.33	−0.22	−0.33
	Median	0.105	−0.030	0.060
	Max	1.00	1.20	1.20
Pre-treated ESA Dose				
Low§	n	84	100	184
	Mean	0.138	0.078	0.106
	SD	0.319	0.211	0.267
	Min	−0.46	−0.44	−0.46
	Median	0.075	0.070	0.070
	Max	1.20	0.72	1.20
High¶	n	66	63	129
	Mean	0.118	0.118	0.118
	SD	0.348	0.338	0.342
	Min	−0.95	−0.89	−0.95
	Median	0.060	0.090	0.070
	Max	1.30	1.50	1.50
Concomitant Phosphate Binder Use (in the Period Used for Calculation of Rate of Rise)				
No	n	15	11	26
	Mean	0.198	0.264	0.226
	SD	0.282	0.283	0.279
	Min	−0.19	−0.14	−0.19
	Median	0.210	0.250	0.230
	Max	0.80	0.90	0.90
Yes	n	135	152	287
	Mean	0.122	0.081	0.100
	SD	0.336	0.263	0.300
	Min	−0.95	−0.89	−0.95
	Median	0.060	0.070	0.060
	Max	1.30	1.50	1.50

ASP1517 treatment arm only
† Rate of rise in Hb levels (g/dL/week) from week 0 to at earliest date of week 4, discontinuation or dose adjustment
‡ Baseline Hb was defined as the mean of three Hb values: two latest Hb values prior to registration and one Hb value on the same date as first study drug intake (pre-dose). When Hb value at week 0 was the same value and on the same date as the latest Hb value prior to registration, baseline Hb was defined as the mean of two latest Hb values prior to registration.
§ Dose level of rHuEPO category (IU/week) <4500 or dose level of darbepoetin alfa category (μg/week) <20 or dose level of epoetin beta pegol category (μg/4weeks) ≤100.
¶ Dose level of rHuEPO category (IU/week) ≥4500 or dose level of darbepoetin alfa category (μg/week) ≥20 or dose level of epoetin beta pegol category (μg/4weeks) >100.
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.3.1.1, Table 2.7.3.3.3.1.2, Table 2.7.3.3.3.1.3, Table 2.7.3.3.3.1.4, Table 2.7.3.3.3.1.5, Table 2.7.3.3.3.1.6, Table 2.7.3.3.3.1.7, Table 2.7.3.3.3.1.8, Table 2.7.3.3.3.1.10, Table 2.7.3.3.3.1.12, Table 2.7.3.3.3.1.13

2.7.3.3.3.3　貧血改善維持効果

ロキサデュスタットの貧血改善維持効果に対する背景因子の影響を検討するため，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試

験（HD）［CL-0312］の FAS を併合した集団を対象に，性別，年齢，体重，慢性腎臓病の原疾患，ベースラインの血清フェリチン値，トランスフェリン飽和度，鉄充足度，高感度 C 反応性蛋白値，リン吸着薬の併用有無別に，目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）及び Hb 値の推移についてサブグループ解析を行った。なお，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の FAS 全体での目標 Hb 値維持率は，78.0%（95%CI：73.6%，82.1%）であった（表 2.7.3- 60）。

サブグループ間で目標 Hb 値維持率に 10%以上の違いがみられた背景因子はなく，いずれのサブグループでも目標 Hb 値維持率は 70%以上と良好であった（表 2.7.3- 90）。また，投与 18 週から 24 週の Hb 値の推移をみてみると，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の Hb 値の平均値は，いずれのサブグループでも 11.0 g/dL 前後に維持されていた（図 2.7.3- 27，図 2.7.3- 28，図 2.7.3- 29，図 2.7.3- 30，図 2.7.3- 31，図 2.7.3- 32，図 2.7.3- 33，図 2.7.3- 34，図 2.7.3- 35）。このことから，ロキサデュスタットの貧血改善維持効果に明確に影響を及ぼす背景因子はないと考えられた。

表 2.7.3- 90　Subgroup Analysis: Maintenance Rate of Target Hb Level [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

Average Hb Levels of Weeks 18 to 24		**CL-0308 (N=74)**	**CL-0307 (N=150)**	**CL-0312 (N=163)**	**CL-0308 + CL-0307 + CL-0312 (N=387)**
Sex					
Male	n	55	101	98	254
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	42 (76.4%)	80 (79.2%)	79 (80.6%)	201 (79.1%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(63.0%, 86.8%)	(70.0%, 86.6%)	(71.4%, 87.9%)	(73.6%, 84.0%)
Female	n	19	49	65	133
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	12 (63.2%)	39 (79.6%)	50 (76.9%)	101 (75.9%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(38.4%, 83.7%)	(65.7%, 89.8%)	(64.8%, 86.5%)	(67.8%, 82.9%)
Age (Years) [Informed Consent]					
<65	n	29	67	86	182
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	24 (82.8%)	55 (82.1%)	72 (83.7%)	151 (83.0%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(64.2%, 94.2%)	(70.8%, 90.4%)	(74.2%, 90.8%)	(76.7%, 88.1%)
≥65	n	45	83	77	205
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	30 (66.7%)	64 (77.1%)	57 (74.0%)	151 (73.7%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(51.0%, 80.0%)	(66.6%, 85.6%)	(62.8%, 83.4%)	(67.1%, 79.5%)
Weight (kg) [Week 0]					
<60	n	40	93	96	229
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	29 (72.5%)	70 (75.3%)	72 (75.0%)	171 (74.7%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(56.1%, 85.4%)	(65.2%, 83.6%)	(65.1%, 83.3%)	(68.5%, 80.2%)
≥60	n	34	57	67	158
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	25 (73.5%)	49 (86.0%)	57 (85.1%)	131 (82.9%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(55.6%, 87.1%)	(74.2%, 93.7%)	(74.3%, 92.6%)	(76.1%, 88.4%)
Primary Disease of CKD					
Chronic Glomerular Nephritis	n	15	53	64	132
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	12 (80.0%)	43 (81.1%)	52 (81.3%)	107 (81.1%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(51.9%, 95.7%)	(68.0%, 90.6%)	(69.5%, 89.9%)	(73.3%, 87.4%)
Diabetic Nephropathy	n	31	47	54	132
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	21 (67.7%)	39 (83.0%)	42 (77.8%)	102 (77.3%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(48.6%, 83.3%)	(69.2%, 92.4%)	(64.4%, 88.0%)	(69.2%, 84.1%)
Nephrosclerosis	n	14	18	18	50
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	11 (78.6%)	14 (77.8%)	13 (72.2%)	38 (76.0%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(49.2%, 95.3%)	(52.4%, 93.6%)	(46.5%, 90.3%)	(61.8%, 86.9%)
Other	n	14	32	27	73
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	10 (71.4%)	23 (71.9%)	22 (81.5%)	55 (75.3%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(41.9%, 91.6%)	(53.3%, 86.3%)	(61.9%, 93.7%)	(63.9%, 84.7%)

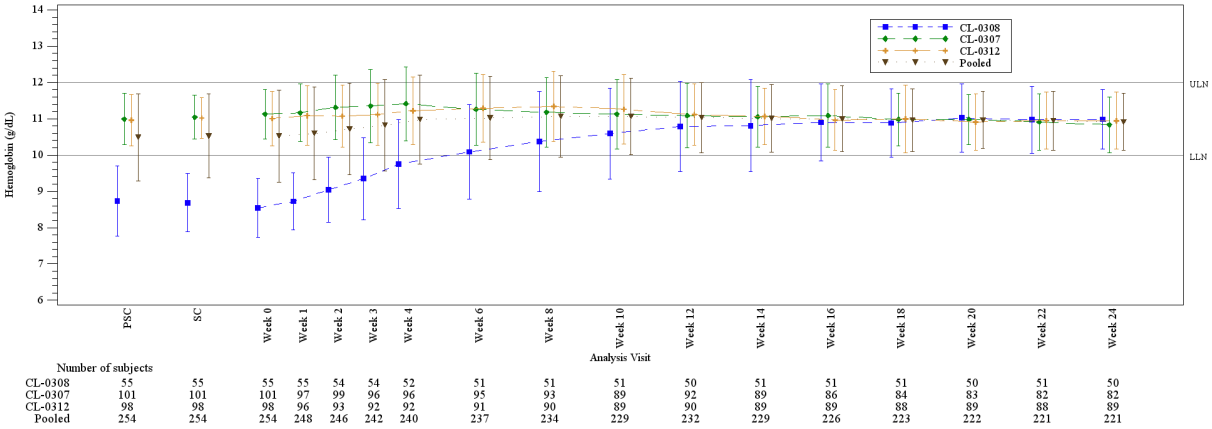
Ferritin (ng/mL)					
<100	n	35	96	91	222
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	27 (77.1%)	78 (81.3%)	71 (78.0%)	176 (79.3%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(59.9%, 89.6%)	(72.0%, 88.5%)	(68.1%, 86.0%)	(73.3%, 84.4%)
≥100	n	39	54	72	165
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	27 (69.2%)	41 (75.9%)	58 (80.6%)	126 (76.4%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(52.4%, 83.0%)	(62.4%, 86.5%)	(69.5%, 88.9%)	(69.1%, 82.6%)
Transferrin Saturation (%)					
<20	n	14	38	22	74
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	9 (64.3%)	28 (73.7%)	18 (81.8%)	55 (74.3%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(35.1%, 87.2%)	(56.9%, 86.6%)	(59.7%, 94.8%)	(62.8%, 83.8%)
≥20	n	60	112	141	313
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	45 (75.0%)	91 (81.3%)	111 (78.7%)	247 (78.9%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(62.1%, 85.3%)	(72.8%, 88.0%)	(71.0%, 85.2%)	(74.0%, 83.3%)
Iron Repletion					
Ferritin < 100 ng/mL or TSAT < 20 %	n	40	106	97	243
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	31 (77.5%)	86 (81.1%)	75 (77.3%)	192 (79.0%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(61.5%, 89.2%)	(72.4%, 88.1%)	(67.7%, 85.2%)	(73.3%, 84.0%)
Ferritin ≥ 100 ng/mL and TSAT ≥ 20 %	n	34	44	66	144
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	23 (67.6%)	33 (75.0%)	54 (81.8%)	110 (76.4%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(49.5%, 82.6%)	(59.7%, 86.8%)	(70.4%, 90.2%)	(68.6%, 83.1%)
C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [Week 0]					
< 28.57	n	60	136	144	340
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	45 (75.0%)	109 (80.1%)	113 (78.5%)	267 (78.5%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(62.1%, 85.3%)	(72.4%, 86.5%)	(70.9%, 84.9%)	(73.8%, 82.8%)
≥ 28.57	n	14	14	19	47
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	9 (64.3%)	10 (71.4%)	16 (84.2%)	35 (74.5%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(35.1%, 87.2%)	(41.9%, 91.6%)	(60.4%, 96.6%)	(59.7%, 86.1%)
Concomitant Phosphate Binder Use					
No	n	28	12	11	51
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	21 (75.0%)	10 (83.3%)	10 (90.9%)	41 (80.4%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(55.1%, 89.3%)	(51.6%, 97.9%)	(58.7%, 99.8%)	(66.9%, 90.2%)
Yes	n	46	138	152	336
	Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	33 (71.7%)	109 (79.0%)	119 (78.3%)	261 (77.7%)
	95% CI of Maintenance Rate‡	(56.5%, 84.0%)	(71.2%, 85.5%)	(70.9%, 84.6%)	(72.8%, 82.0%)

ASP1517 treatment arm only
For CL-0308 and CL-0312, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 20, 22 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.
For CL-0307, Hb values in analysis visit windows at weeks 18, 19, 20, 21, 22, 23 and 24 were used for calculating the average of weeks 18 to 24.

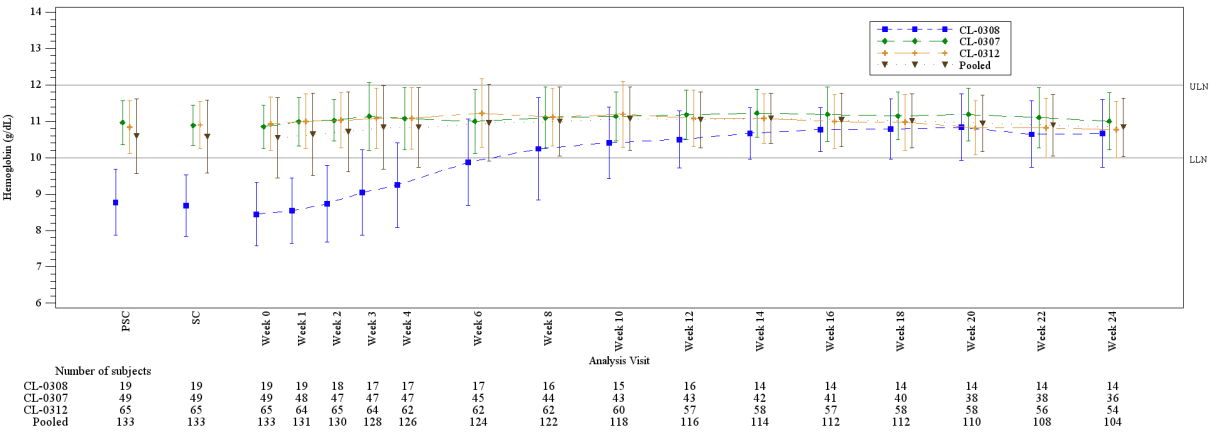
The denominator about the maintenance rate is the number of FAS.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 18 to 24.
‡ Clopper-Pearson method
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.3.7.1, Table 2.7.3.3.3.7.2, Table 2.7.3.3.3.7.3, Table 2.7.3.3.3.7.4, Table 2.7.3.3.3.7.5, Table 2.7.3.3.3.7.6, Table 2.7.3.3.3.7.7, Table 2.7.3.3.3.7.8, Table 2.7.3.3.3.7.10

図 2.7.3- 27　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: Sex [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

Subgroup：Male



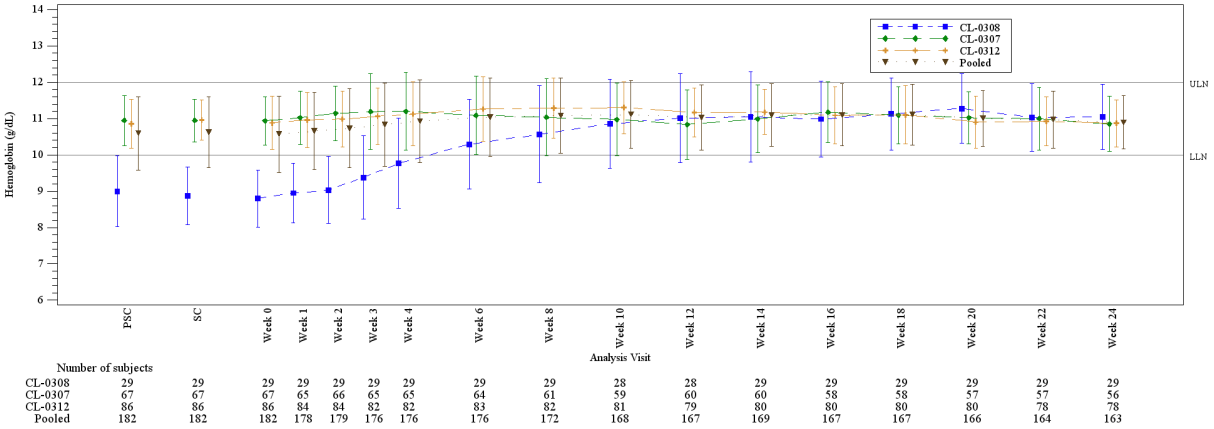
Subgroup：Female



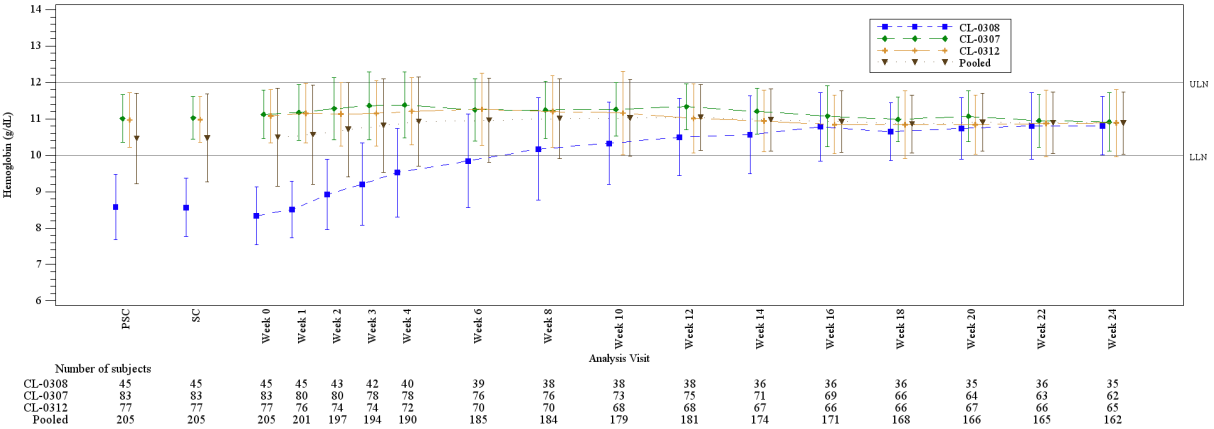
ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.3.6.1

図 2.7.3- 28　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: Age (Years) [Informed Consent] [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

Subgroup：<65



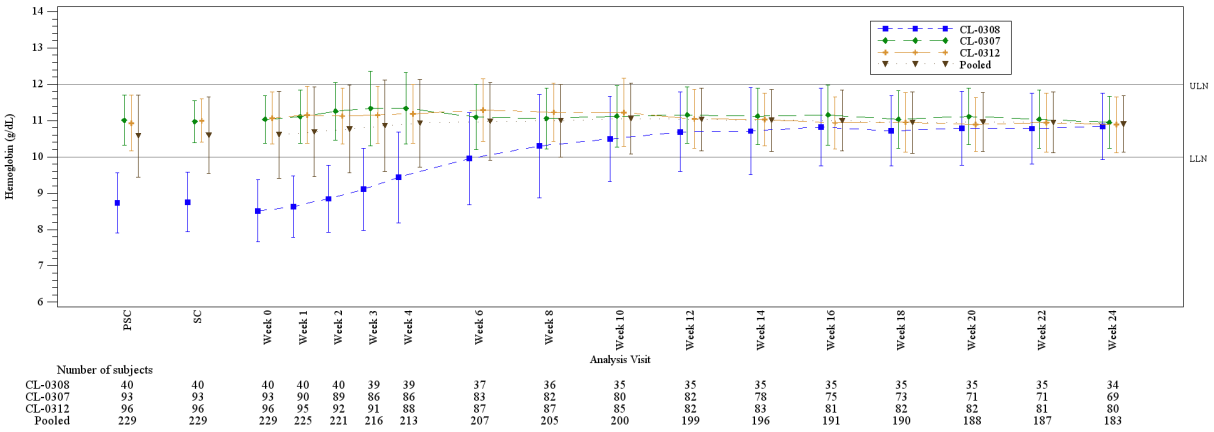
Subgroup：≥65



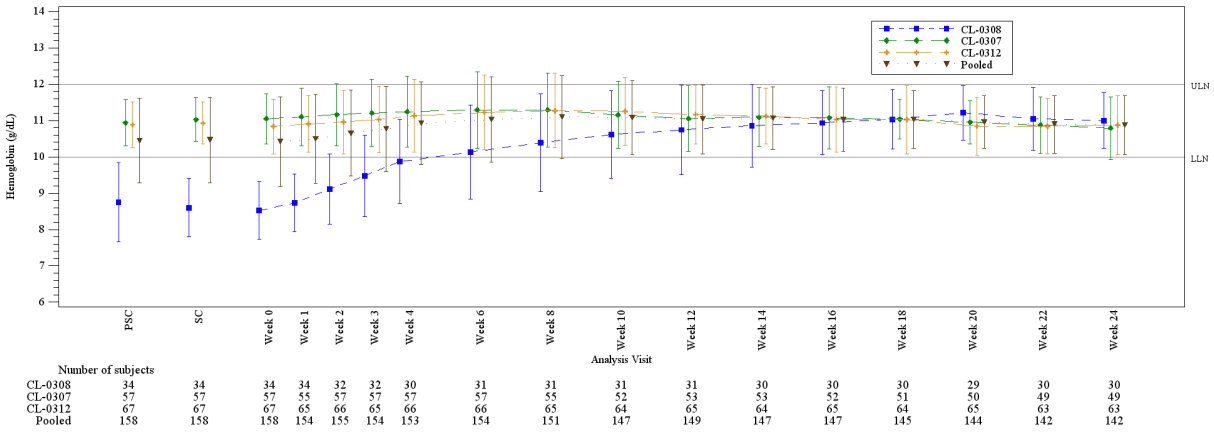
ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.3.6.2

図 2.7.3- 29　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: Weight (kg) [Week 0] [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

Subgroup：<60



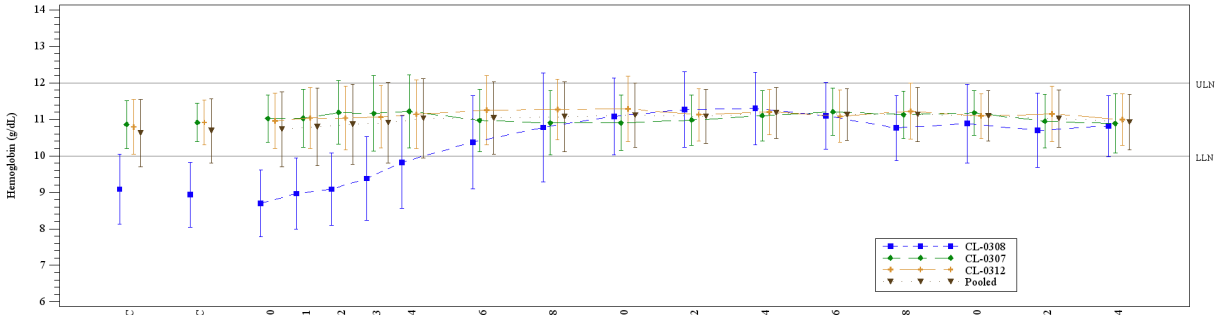
Subgroup：≥60



ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.3.6.3

図 2.7.3- 30　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: Primary Disease of CKD [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

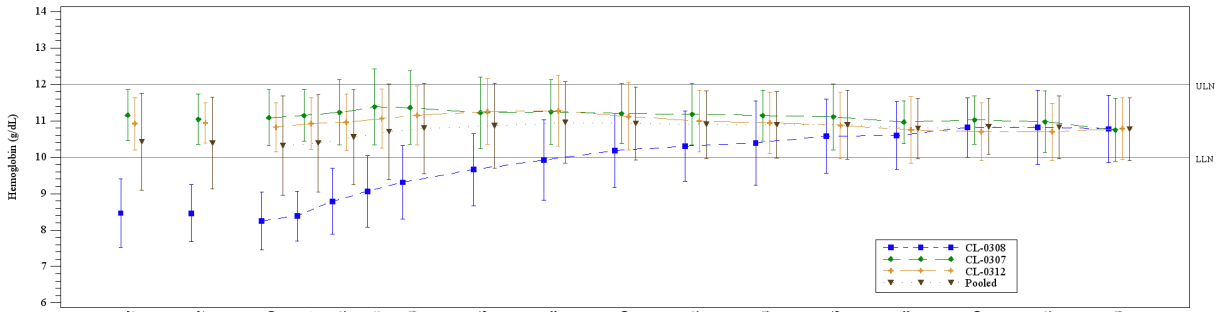
Subgroup：Chronic Glomerular Nephritis



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	15	15	15	15	15	15	14	14	14	13	13	14	14	14	14	14	14
CL-0307	53	53	53	50	51	50	50	49	48	46	47	46	45	44	42	41	40
CL-0312	64	64	64	64	62	61	61	59	60	57	56	56	57	57	57	56	55
Pooled	132	132	132	129	128	126	125	122	122	116	116	116	116	115	113	111	109

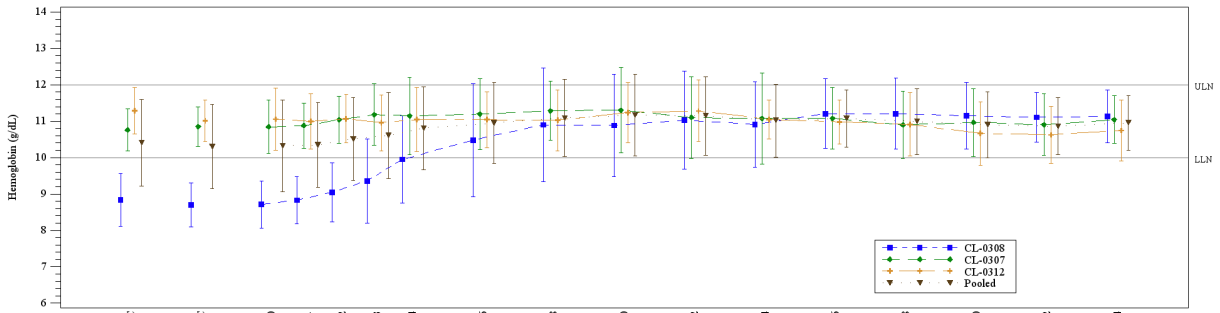
Subgroup：Diabetic Nephropathy



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	31	31	31	31	30	30	30	30	29	29	29	27	27	27	26	27	26
CL-0307	47	47	47	46	46	45	45	45	45	42	44	42	42	41	41	41	40
CL-0312	54	54	54	51	52	51	52	52	51	52	51	52	50	49	50	48	48
Pooled	132	132	132	128	128	126	127	127	125	123	124	121	119	117	117	116	114

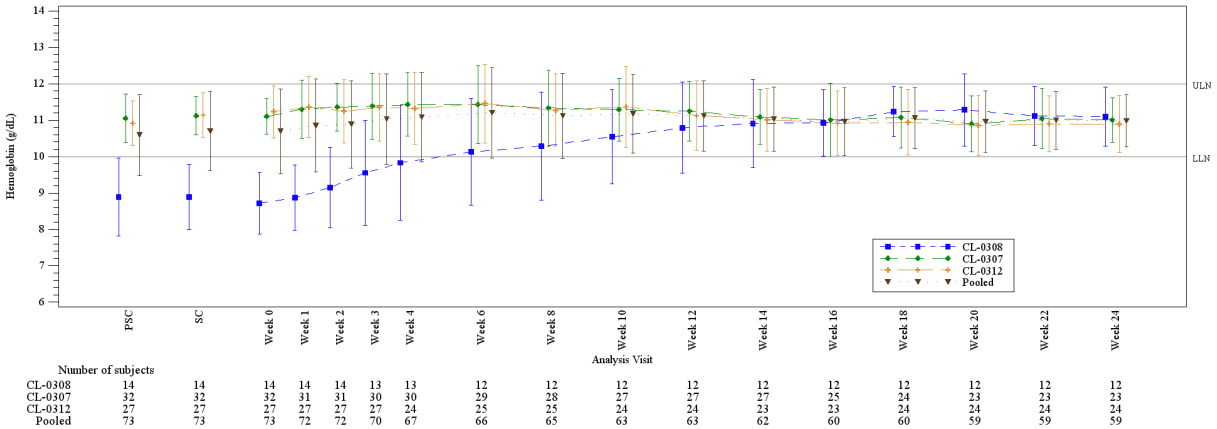
Subgroup：Nephrosclerosis



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	14	14	14	14	13	13	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CL-0307	18	18	18	18	18	18	18	17	16	17	17	16	15	15	15	15	15
CL-0312	18	18	18	18	17	17	17	17	16	16	16	16	16	16	16	16	16
Pooled	50	50	50	50	48	48	47	46	44	45	45	44	43	43	43	43	43

Subgroup：Other

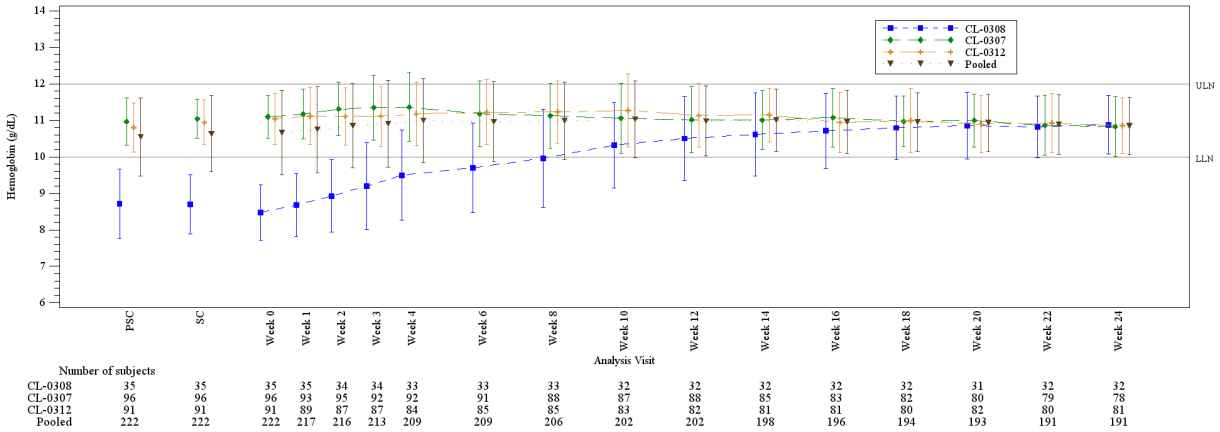


Number of subjects																		
CL-0308	14	14	14	14	14	13	13	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
CL-0307	32	32	32	31	31	30	30	29	28	27	27	27	25	24	23	23	23	23
CL-0312	27	27	27	27	27	27	24	25	25	24	24	23	23	24	24	24	24	24
Pooled	73	73	73	72	72	70	67	66	65	63	63	62	60	60	59	59	59	59

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.3.6.4

図 2.7.3- 31　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: Ferritin (ng/mL) [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

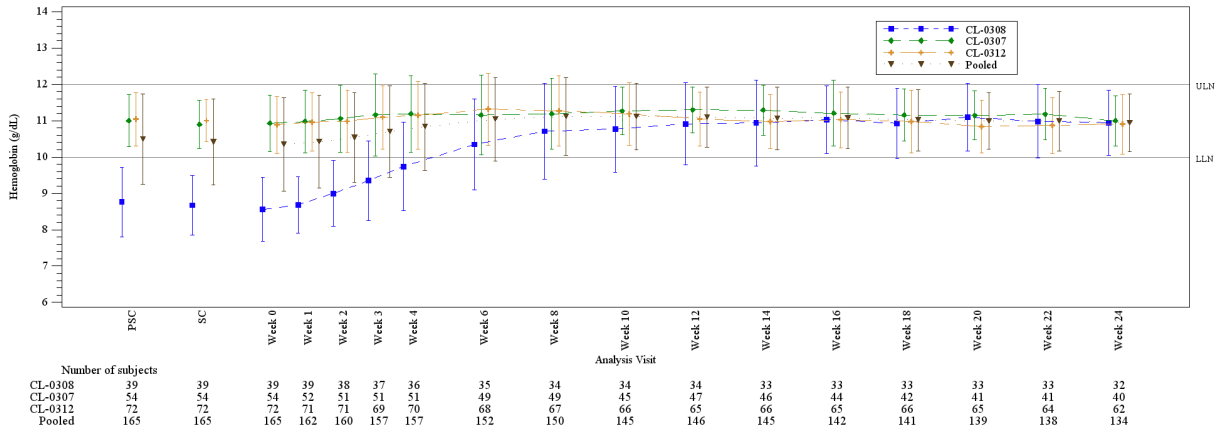
Subgroup：<100



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	35	35	35	35	34	34	33	33	33	32	32	32	32	32	31	32	32
CL-0307	96	96	96	93	95	92	92	91	88	87	88	85	83	82	80	79	78
CL-0312	91	91	91	89	87	87	84	85	85	83	82	81	81	80	82	80	81
Pooled	222	222	222	217	216	213	209	209	206	202	202	198	196	194	193	191	191

Subgroup：≥100



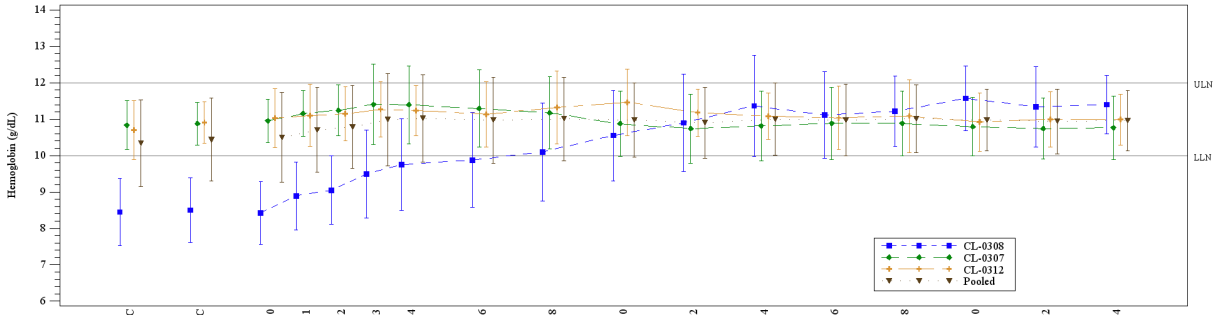
Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	39	39	39	39	38	37	36	35	34	34	34	33	33	33	33	33	32
CL-0307	54	54	54	52	51	51	51	49	49	45	47	46	44	42	41	41	40
CL-0312	72	72	72	71	71	69	70	68	67	66	65	66	65	66	65	64	62
Pooled	165	165	165	162	160	157	157	152	150	145	146	145	142	141	139	138	134

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.6.5

図 2.7.3- 32　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: Transferrin Saturation (%) [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

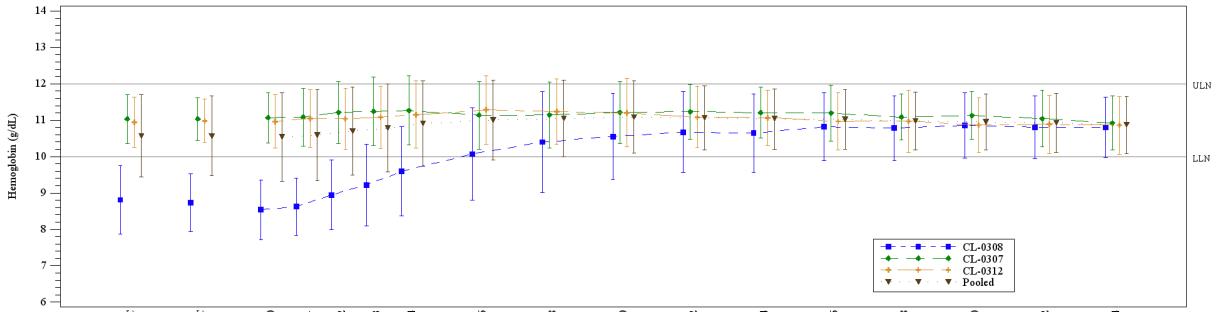
Subgroup：<20



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	14	14	14	14	14	14	14	13	13	13	13	12	12	12	11	12	12
CL-0307	38	38	38	37	37	36	36	34	33	32	33	32	31	30	30	29	29
CL-0312	22	22	22	22	21	21	20	20	20	18	19	18	19	19	19	18	18
Pooled	74	74	74	73	72	71	70	67	66	63	65	62	62	61	60	59	59

Subgroup：≥20



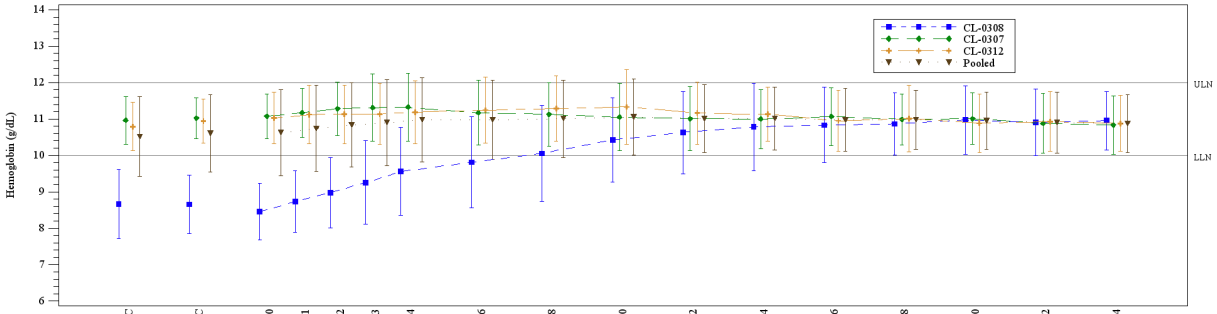
Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	60	60	60	60	58	57	55	55	54	53	53	53	53	53	53	53	52
CL-0307	112	112	112	108	109	107	107	106	104	100	102	99	96	94	91	91	89
CL-0312	141	141	141	138	137	135	134	133	132	131	128	129	127	127	128	126	125
Pooled	313	313	313	306	304	299	296	294	290	284	283	281	276	274	272	270	266

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.3.6.6

図 2.7.3- 33　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: Iron Repletion [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

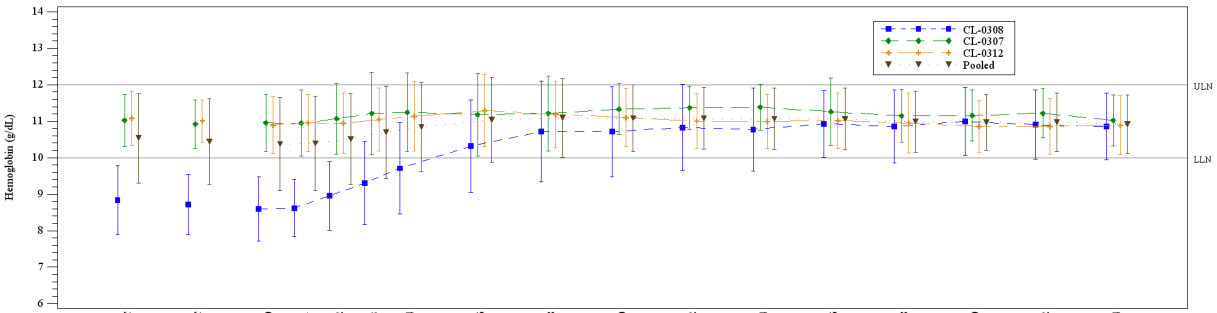
Subgroup：Ferritin < 100 ng/mL or TSAT < 20 %



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	40	40	40	40	39	39	38	38	38	37	37	37	37	37	36	37	37
CL-0307	106	106	106	102	104	101	101	99	96	94	96	93	91	90	88	87	86
CL-0312	97	97	97	95	93	93	90	91	91	87	87	86	86	85	87	85	86
Pooled	243	243	243	237	236	233	229	228	225	218	220	216	214	212	211	209	209

Subgroup：Ferritin ≥ 100 ng/mL and TSAT ≥ 20 %



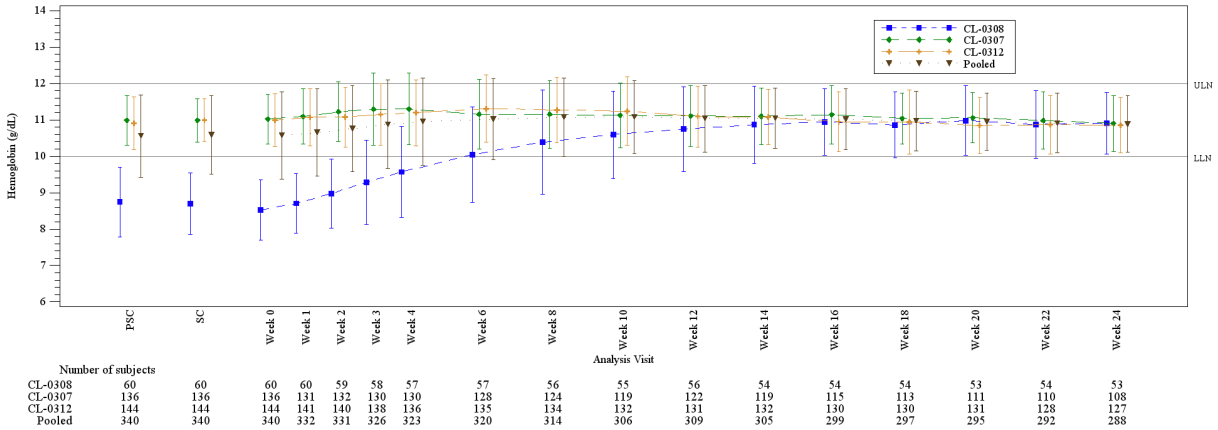
Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	34	34	34	34	33	32	31	30	29	29	29	28	28	28	28	28	27
CL-0307	44	44	44	43	42	42	42	41	41	38	39	38	36	34	33	33	32
CL-0312	66	66	66	65	65	63	64	62	61	62	60	61	60	61	60	59	57
Pooled	144	144	144	142	140	137	137	133	131	129	128	127	124	123	121	120	116

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.3.6.7

図 2.7.3- 34　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [Week 0] [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

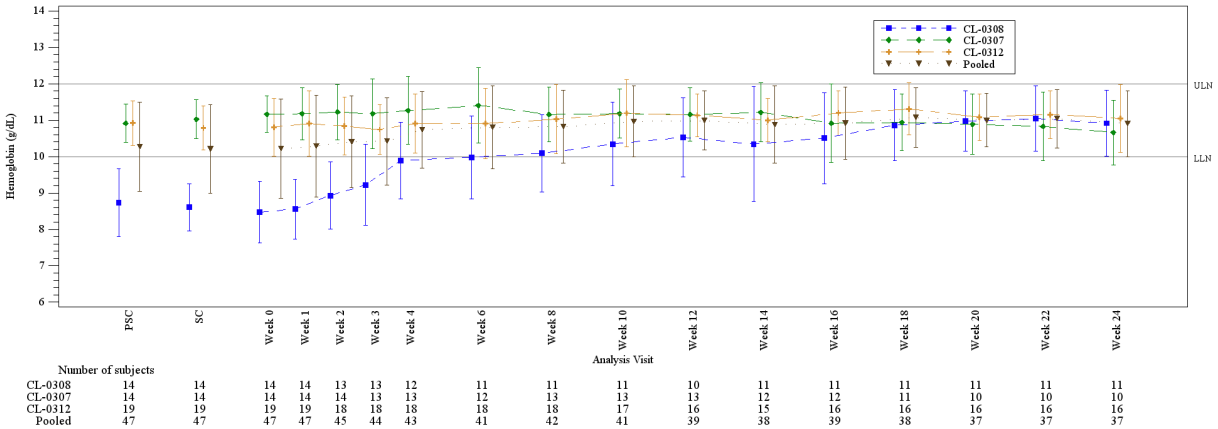
Subgroup：<28.57



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	60	60	60	60	59	58	57	57	56	55	56	54	54	54	53	54	53
CL-0307	136	136	136	131	132	130	130	128	124	119	122	119	115	113	111	110	108
CL-0312	144	144	144	141	140	138	136	135	134	132	131	132	130	130	131	128	127
Pooled	340	340	340	332	331	326	323	320	314	306	309	305	299	297	295	292	288

Subgroup：≥28.57



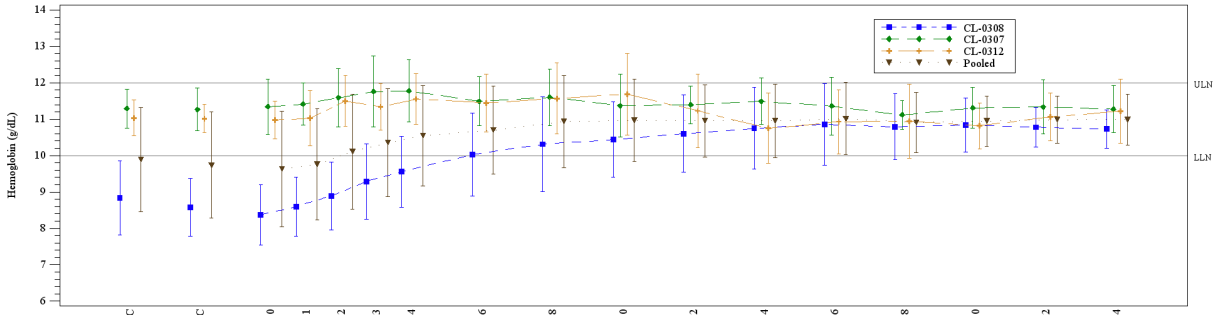
Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	14	14	14	14	13	13	12	11	11	11	10	11	11	11	11	11	11
CL-0307	14	14	14	14	14	13	13	12	13	13	13	12	12	11	10	10	10
CL-0312	19	19	19	19	18	18	18	18	18	17	16	15	16	16	16	16	16
Pooled	47	47	47	47	45	44	43	41	42	41	39	38	39	38	37	37	37

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.3.6.8

図 2.7.3- 35　Subgroup Analysis: Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL), Subgroup Factor: Concomitant Phosphate Binder Use [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

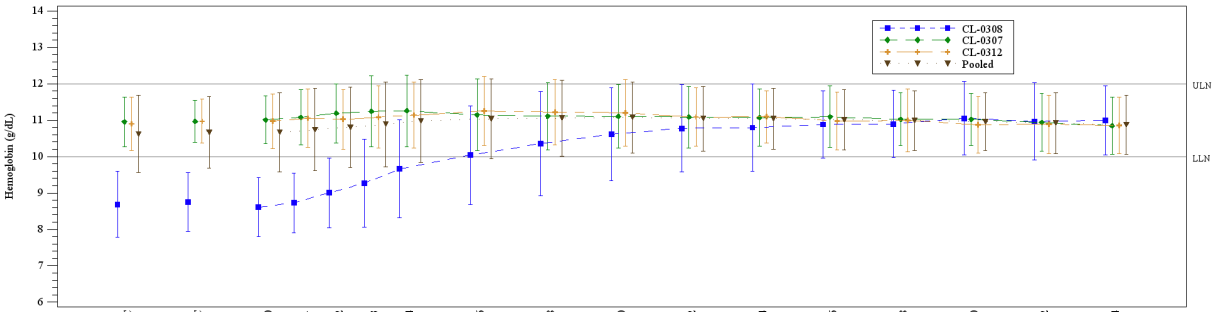
Subgroup：No



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	28	28	28	28	26	25	24	24	23	23	23	21	21	21	21	21	20
CL-0307	12	12	12	12	12	12	12	11	12	12	12	12	12	11	10	10	10
CL-0312	11	11	11	10	10	10	9	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
Pooled	51	51	51	50	48	47	45	45	45	45	45	43	42	42	41	41	40

Subgroup：Yes



Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24
CL-0308	46	46	46	46	46	46	45	44	44	43	43	44	44	44	43	44	44
CL-0307	138	138	138	133	134	131	131	129	125	120	123	119	115	113	111	110	108
CL-0312	152	152	152	150	148	146	145	143	142	139	137	137	137	136	137	134	133
Pooled	336	336	336	329	328	323	321	316	311	302	303	300	296	293	291	288	285

ASP1517 treatment arm only
PSC: prescreening, SC: screening
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.6.10

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1　貧血改善効果

貧血改善効果は，血液透析患者では国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］で，また，腹膜透析患者では国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価し，ロキサデュスタットの初回用量を検討した。

CL-0304 試験は，ESA を休薬した血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に，ランダム化，並行群間，二重盲検（ロキサデュスタット：初回用量として 50，70 又は 100 mg を週 3 回経口投与）非対照，非盲検ダルベポエチンアルファ参照試験として実施した。その結果，主要評価項目であ

る，投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）について，ロキサデュスタットは統計的に有意な用量反応性を示した。しかし，FAS での Hb 値上昇速度の平均値は，50 及び 70 mg 群では負の傾きを示した。これは，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，治験薬投与開始後も Hb 値が低下し，中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者で Hb 値上昇速度が低値となったためであった。これらの患者の多くは「投与量固定期において，4 週以上投与されている患者」の基準を満たさず PPS から除外された。そのため，PPS での Hb 値上昇速度の平均値は FAS と比べて高くなり，全ての投与群で正の傾きを示した。FAS の結果を用いた用量設定はロキサデュスタットの薬効を過小評価する可能性が高く，本来の投与対象である ESA 未投与患者に対する初回用量は, ESA 休薬の影響が FAS より軽減されている PPS の結果をもとに検討すべきと考えられた。

また，CL-0304 試験ではリン吸着薬を併用注意薬としていなかったが，薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］の結果から，ロキサデュスタットとリン吸着薬を同時投与した場合，ロキサデュスタットの曝露量（AUC_{inf}）は，セベラマー炭酸塩で 67%，酢酸カルシウムで 46%低下することが明らかになった。なお，ロキサデュスタットとリン吸着薬の投与時間を空けることにより，ロキサデュスタットの曝露量低下は回復し，リン吸着薬投与後 1 時間以降にロキサデュスタットを投与した場合，曝露量低下は 20%程度に抑えられた（2.7.6.18 薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］）。

貧血改善期の適切な Hb 値上昇速度は，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。CL-0304 試験の PPS での Hb 値上昇速度の平均値（SD）は, ロキサデュスタット 50, 70 及び 100 mg 群（以下同順）でそれぞれ 0.099（0.155），0.211（0.169）及び 0.280（0.235） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，0%，4.2%及び 14.3%であった。CL-0308 試験では，ESA の休薬は行わないこと，また，ロキサデュスタットとリン吸着薬の投与時間を空けることにより，リン吸着薬併用によるロキサデュスタットの曝露量低下は抑えられることを踏まえると, Hb 値上昇速度は CL-0304 試験より高くなると考えられた。よって，50 及び 70 mg を初回用量として設定することとした。

CL-0308 試験は，透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施し，初回用量として 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与した。その結果，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，50 mg 群で 0.297（0.337） g/dL/週，70 mg 群で 0.238（0.368） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 16.2%，70 mg 群で 18.9%であった。Hb 値上昇速度及び上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合に両投与群間で大きな違いはみられなかった。ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は 50 mg 群で 86.5%，70 mg 群で 89.2%であり，両投与群で同程度であった。なお，目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成までの期間の 25，50，75 パーセンタイル値（95%CI）は，50 mg 群でそれぞれ 22.0（15.0，29.0），43.0（22.0，71.0），85.0（71.0，

113.0）日，70 mg 群でそれぞれ 22.0（8.0，29.0），43.0（28.0，57.0），72.0（57.0，113.0）日であり，達成までに時間を要した患者では，50 mg 群より 70 mg 群で達成までの期間が短かった。両投与群ともに安全性に大きな問題はみられなかった。

CL-0302 試験は，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施し，ESA 非投与患者では CL-0308 試験と同様に，初回用量として 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与した。その結果，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，ESA 非投与患者 50 mg 群で 0.193（0.203） g/dL/週，ESA 非投与患者 70 mg 群で 0.556（0.408） g/dL/週であった。また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，50 mg 群で 0%，70 mg 群で 42.9%であった。70 mg 群では，50 mg 群と比べて，Hb 値上昇速度及び上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった。ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ESA 非投与患者 50 mg 群及び ESA 非投与患者 70 mg 群の両方で 100%であった。また，ベースラインから投与終了時までの累積奏効率（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）も両投与群で 100%であった。両投与群ともに安全性に大きな問題はみられなかった。

以上より，血液透析患者では，ロキサデュスタット 50 mg 及び 70 mg の週 3 回投与はいずれも適切な速度で Hb 値を上昇させ，貧血を改善することが確認された。一方，腹膜透析患者では，CL-0302 試験の ESA 非投与患者は 13 例（50 mg 群 6 例，70 mg 群 7 例）と少数であったが，70 mg 群では Hb 値上昇速度の平均値は 0.25 g/dL/週を大きく上回り，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった。本薬が Hb 値に応じて用量調整を行っていく薬剤であることも勘案し，血液透析患者，腹膜透析患者ともに，より低い用量である 50 mg を初回用量として設定することが妥当であると判断した。

2.7.3.4.2 ESA からの切替え初回用量の妥当性

ロキサデュスタットの ESA からの切替え初回用量は，血液透析患者では国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で，また，腹膜透析患者では国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で検討した。rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ投与患者では登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，また，エポエチンベータペゴル投与患者では登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて，以下の［ロキサデュスタット開始時投与量換算表］に従い，切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。

［ロキサデュスタット開始時投与量換算表］

rHuEPO（IU/週）	DA（μg/週）	CERA（μg/4 週）	ROX（mg/回）
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

CERA : エポエチンベータペゴル，DA : ダルベポエチンアルファ，rHuEPO : 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン，ROX : ロキサデュスタット

その結果，血液透析患者では，切替え併合［CL-0307 + CL-0312］の投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は，0.111（0.300） g/dL/週であり，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 7.3%であった。また，Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後，僅かに上昇したが，投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。投与量の平均値（SD）は，投与開始時及び投与 23 週時にそれぞれ 82.5（14.8）及び 70.8（42.6） mg であった。

腹膜透析患者では，CL-0302 試験の ESA 投与患者の投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値（SD）は 0.205（0.268） g/dL/週であり，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 14.0%であった。また，Hb 値の平均値は，ESA からの切替え後やや上昇した。その後，投与 14 週まで徐々に低下し，以降投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。投与量の平均値（SD）は，投与開始時及び投与 22 週時にそれぞれ 84.0（15.1）及び 71.1（36.0） mg であった。

以上より，血液透析患者及び腹膜透析患者で，前治療薬の ESA の投与量に応じてロキサデュスタット 70 又は 100 mg の週 3 回投与に切り替えたとき，Hb 値の平均値はやや上昇したものの急激な変動ではないことが確認された。また，いずれの試験でも安全性に大きな問題はみられなかった。したがって，血液透析患者，腹膜透析患者ともに，上記の［ロキサデュスタット開始時投与量換算表］に従った切替え初回用量で投与を開始することは妥当であると判断した。

2.7.3.4.3 貧血改善維持効果

貧血改善維持効果は，血液透析患者では国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で，また，腹膜透析患者では国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］で評価し，ロキサデュスタットの維持用量及び用量調整法を検討した。なお，全ての試験で，投与量は Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように調整し，増減量を行った後は，原則，少なくとも 4 週間は同一用量を維持した。また，投与量は 3.0 mg/kg を超えないこととした。

その結果，CL-0304 試験の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，ロキサデュスタット群全体で投与開始時の 1.1%から投与 17 週時に 76.2%まで増加した後，やや低下する傾向がみられ，投与 24 週時には 67.9%であった。また，投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，ロキサデュスタット群全体で 10.35（0.82）g/dL であり，目標範囲内ではあるものの，やや低かった。この原因について考察したところ，第 2 相試験の用量調整法に起因する可能性が考えられた（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）。

そこで，第 3 相試験（CL-0308，CL-0307，CL-0312，CL-0302）では，以下の［投与量増減ルール］及び［投与量調整表］を用いることとした。CL-0304 試験からの主な変更点は下記のとおりであった。

- Hb 値が「10.5 g/dL」未満となった時点で増量することとした。CL-0304 試験では，目標範囲の下限（10.0 g/dL）を下回ってから増量していた。

- 休薬後，投与を再開するときの投与量をいずれの場合も「1 段階減量」とすることとした。CL-0304 試験では，Hb 値が急激に上昇していた場合，2 段階減量して再開していた。

［投与量増減ルール］

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

Hb：ヘモグロビン
† 4 週以内の Hb 値変化量が 2.0 g/dL を超えて上昇した場合，投与量を 1 段階減量。

［投与量調整表］

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
投与量（mg）	20	40	50	70	100	120	150	200	250	300

CL-0307 試験は，rHuEPO 又はダルベポエチンアルファを投与中の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象にランダム化，二重盲検，ダルベポエチンアルファ対照試験として実施した。その結果，ロキサデュスタット群の評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）における平均 Hb 値は 10.99 g/dL（95%CI：10.88 g/dL，11.10 g/dL）であり，平均 Hb 値の 95%CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれたことから，ロキサデュスタットの有効性が検証された。さらに，主要評価項目である，評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の 95%CI（ロキサデュスタット群−ダルベポエチンアルファ群）を算出した結果，群間差は−0.02 g/dL（95%CI：−0.18 g/dL，0.15 g/dL）であった。差の 95%CI の下限が非劣性マージンの−0.75 g/dL を上回ったことから，ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された。

血液透析患者の改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］の目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，78.0%（95%CI：73.6%，82.1%）であった。また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 89.3%（95%CI：85.6%，92.4%）であった。投与 23 週時の投与量の平均値（SD）は 72.0（42.3） mg であり，投与期間中，投与量の平均値は 71.8～78.2 mg の範囲で推移した。投与量の分布範囲は経時的に広がり，投与 12 週以降は投与 23 週まで，250 mg までの範囲に広く分布していた。この期間，95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であり，休薬する患者は 5%～10%程度の割合でみられた。

腹膜透析患者では，CL-0302 試験全体の目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，78.6%（95%CI : 65.6%，88.4%）であった。また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 88.0%（95%CI : 75.7%，95.5%）であった。投与 22 週時の投与量の平均値（SD）は 64.7（34.7） mg であり，投与期間中，投与量の平均値は 61.7～78.6 mg の範囲で推移した。投与量の分布範囲は経時的に広がり，投与 16 週以降は投与 22 週まで，200 mg までの範囲に広く分布していた。この期間，95%以上の患者が 150 mg 以下の投与量であり，休薬する患者は 5%～10%程度の割合でみられた。

なお，改善維持併合［CL-0308 + CL-0307 + CL-0312］及び CL-0302 試験全体を対象に，ロキサデュスタット休薬前後の Hb 値の推移を検討したところ，Hb 値の平均値は休薬時に 12.82 及び 12.99 g/dL であったが，いずれも休薬後 2 週で 12.0 g/dL 以下まで低下していた（表 2.7.3- 91，表 2.7.3- 92，図 2.7.3- 36，図 2.7.3- 37）。

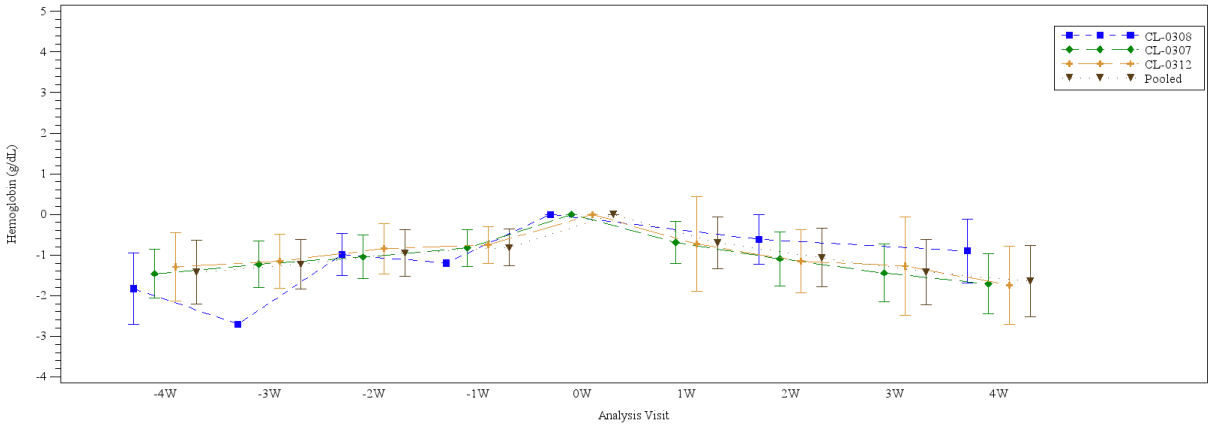
以上から，第 3 相試験で用いた維持用量及び用量調整法により，ロキサデュスタットの週 3 回投与は，血液／腹膜透析施行中の腎性貧血患者の Hb 値を目標範囲内に維持できることが確認された。また，国内臨床試験では 300 mg を必要とする患者はいなかったが，安全性に関しては 20～250 mg（3.0 mg/kg を超えない）の範囲で試験期間を通して忍容性が確認されたことから，最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないと設定することが妥当と判断した。

表 2.7.3- 91　Summary of Hemoglobin (g/dL) Before and After of Temporary Dose Hold [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)

	Result						Change					
	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
CL-0308 + CL-0307 + CL-0312												
Start of temporary dose holds − 4 weeks	119	11.38	0.64	9.5	11.40	12.5	119	−1.42	0.78	−3.6	−1.40	0.3
Start of temporary dose holds − 3 weeks	79	11.61	0.57	9.9	11.70	12.8	79	−1.23	0.62	−2.7	−1.20	0.0
Start of temporary dose holds − 2 weeks	142	11.87	0.52	10.1	12.00	12.5	142	−0.95	0.58	−3.6	−0.90	0.3
Start of temporary dose holds − 1 weeks	83	12.04	0.41	11.1	12.10	13.0	83	−0.82	0.45	−1.9	−0.70	0.0
Start of temporary dose holds	153	12.82	0.43	9.8	12.80	14.2	-	-	-	-	-	-
Start of temporary dose holds + 1 week	78	12.15	0.66	9.1	12.10	13.6	78	−0.69	0.64	−3.9	−0.70	0.5
Start of temporary dose holds + 2 weeks	139	11.79	0.72	8.7	11.80	13.6	139	−1.07	0.72	−4.3	−1.00	0.4
Start of temporary dose holds + 3 weeks	72	11.43	0.84	8.5	11.50	13.6	72	−1.42	0.80	−4.5	−1.35	0.2
Start of temporary dose holds + 4 weeks	124	11.20	0.84	9.1	11.20	13.3	124	−1.65	0.87	−4.2	−1.70	0.4

ASP1517 treatment arm only
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.4.1.1

図 2.7.3- 36 Mean and Standard Deviation Plot of Change of Hemoglobin (g/dL) Before and After of Temporary Dose Hold [CL-0308 + CL-0307 + CL-0312] (FAS)



Number of temporary dose holds									
CL-0308	15	1	15	1	15		15		12
CL-0307	45	57	63	66	67	67	62	61	60
CL-0312	59	21	64	16	71	11	62	11	52
Pooled	119	79	142	83	153	78	139	72	124

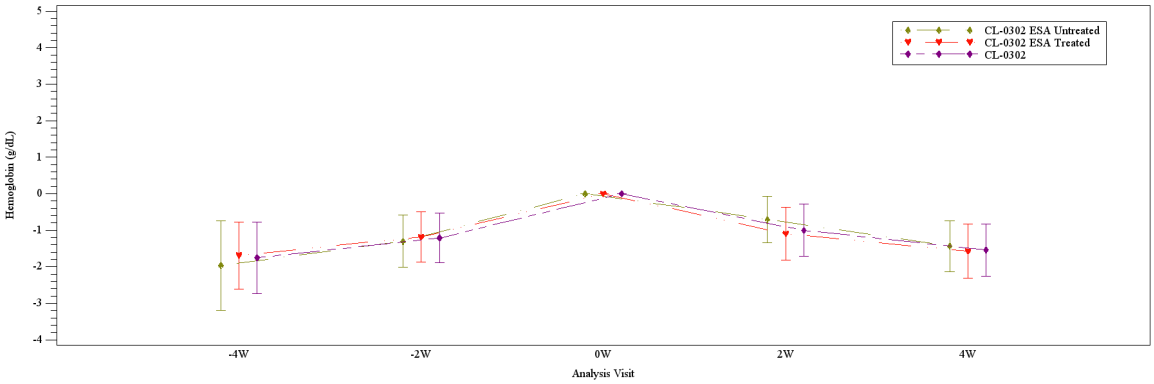
Changes in hemoglobin (g/dL) from start of temporary dose hold are shown.
Pooled: CL-0308 + CL-0307 + CL-0312
0W: start of temporary dose holds, −4W: 0W − 4 weeks, −3W: 0W − 3 weeks, −2W: 0W − 2 weeks, −1W: 0W − 1 weeks, 1W: 0W + 1 week, 2W: 0W + 2 weeks, 3W: 0W + 3 weeks, 4W: 0W + 4 weeks
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.4.3.2

表 2.7.3- 92 Summary of Hemoglobin (g/dL) Before and After of Temporary Dose Hold [CL-0302] (FAS)

	Result						Change					
	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
CL-0302												
Start of temporary dose holds − 4 weeks	26	11.24	0.83	8.8	11.45	12.2	26	−1.75	0.98	−4.3	−1.55	−0.5
Start of temporary dose holds − 2 weeks	26	11.78	0.50	10.7	11.90	12.4	26	−1.21	0.68	−3.0	−1.15	−0.2
Start of temporary dose holds	26	12.99	0.42	12.6	12.90	14.3	-	-	-	-	-	-
Start of temporary dose holds + 2 weeks	26	11.99	0.80	10.5	11.80	13.5	26	−1.00	0.72	−2.2	−1.05	0.5
Start of temporary dose holds + 4 weeks	26	11.45	0.85	9.8	11.40	12.9	26	−1.54	0.72	−2.9	−1.50	−0.5

Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.4.1.2

図 2.7.3- 37　Mean and Standard Deviation Plot of Change of Hemoglobin (g/dL) Before and After of Temporary Dose Hold [CL-0302] (FAS)



Number of temporary dose holds					
CL-0302 ESA Untreated	6	6	6	6	6
CL-0302 ESA Treated	20	20	20	20	20
CL-0302	26	26	26	26	26

Changes in hemoglobin (g/dL) from start of temporary dose hold are shown.
0W: start of temporary dose holds, −4W: 0W − 4 weeks, −2W: 0W − 2 weeks, 2W: 0W + 2 weeks, 4W: 0W + 4 weeks
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.4.3.4

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

ロキサデュスタットの長期投与時の有効性は，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で評価した。

24 週時点と 52 週時点の有効性評価項目の結果に大きな差はなく，ロキサデュスタットの貧血改善維持効果の持続性が確認された。以下に結果の詳細を示す。

1.　目標 Hb 値維持率

FAS での目標 Hb 値維持率（投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）は，71.2%（95%CI：63.6%，78.0%）であった（表 2.7.3- 93）。また，投与 46 週から投与 52 週に Hb 値を 1 回以上測定した患者の目標 Hb 値維持率は 90.6%（95%CI：84.2%，95.1%）であった（表 2.7.3- 94）。

投与 18 週から投与 24 週では，これらの目標 Hb 値維持率はそれぞれ 79.1%（95%CI：72.1%，85.1%）及び 87.2%（95%CI：80.7%，92.1%）であった（表 2.7.3- 60，表 2.7.3- 61）。24 週時点と 52 週時点の目標 Hb 値維持率に大きな差はなかった。

表 2.7.3- 93　Maintenance Rate of Target Hb Level (Average Hb Level of 10.0 to 12.0 g/dL for Weeks 46 to 52) [CL-0312] (FAS)

	Total (N=163)
Average Hb Levels of Weeks 46 to 52 (g/dL)	
Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	116 (71.2%)
95% CI of Maintenance Rate‡	(63.6%, 78.0%)

Hb values in analysis visit windows at weeks 46, 48, 50 and 52 were used for calculating the average of weeks 46 to 52.
The denominator about the maintenance rate is the number of FAS.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 46 to 52

‡ Clopper-Pearson method
Source: CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.2.1.1

表 2.7.3- 94　Maintenance Rate of Target Hb Level (Average Hb Level of 10.0 to 12.0 g/dL for Weeks 46 to 52) for Patients with at Least One Hb Value [CL-0312] (FAS)

	Total (N=163)
Average Hb Levels of Weeks 46 to 52 (g/dL)	
Number of Patients Who Maintained Target Hb Level†	116/128 (90.6%)
95% CI of Maintenance Rate‡	(84.2%, 95.1%)

Hb values in analysis visit windows at weeks 46, 48, 50 and 52 were used for calculating the average of weeks 46 to 52.
† Defined as average Hb level of 10.0 to 12.0 g/dL for weeks 46 to 52
‡ Clopper-Pearson method
Source: CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.2.1.2

2.　投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値

FAS での投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値の平均値（SD）は，11.11（0.67）g/dL であった。投与 18 週から投与 24 週では 10.93（0.69） g/dL であり，大きな差はなかった（表 2.7.3- 63，表 2.7.3- 95）。

表 2.7.3- 95　Average Hb Levels of Weeks 46 to 52 [CL-0312] (FAS)

	Total (N=163)
Average Hb Levels of Weeks 46 to 52 (g/dL)	
n	128
Mean	11.11
SD	0.67
Min	8.7
Median	11.15
Max	12.8
95% CI	(10.99, 11.22)

Hb values in analysis visit windows at weeks 46, 48, 50 and 52 were used for calculating the average of weeks 46 to 52.
Source: CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.2.2

3.　投与 46 週から投与 52 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量

FAS での投与 46 週から投与 52 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値（SD）は，0.12（0.83） g/dL であった。投与 18 週から投与 24 週では−0.03（0.90） g/dL であり，大きな差はなかった（表 2.7.3- 65，表 2.7.3- 96）。

表 2.7.3- 96　　Change of Average Hb Levels of Weeks 46 to 52 from Baseline [CL-0312] (FAS)

	Total (N=163)
Change of Average Hb Levels of Weeks 46 to 52 from Baseline (g/dL)	
n	128
Mean	0.12
SD	0.83
Min	−2.6
Median	0.10
Max	2.0
95% CI	(−0.02, 0.27)

Hb values in analysis visit windows at weeks 46, 48, 50 and 52 were used for calculating the average of weeks 46 to 52.
Source: CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.2.3.1

4.　各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率

FAS での目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成率は，投与 24 週以降，投与 52 週までおおむね 80%以上で推移した（表 2.7.3- 97，図 2.7.3- 38）。

表 2.7.3- 97　　Hb Level Category [CL-0312] (FAS)

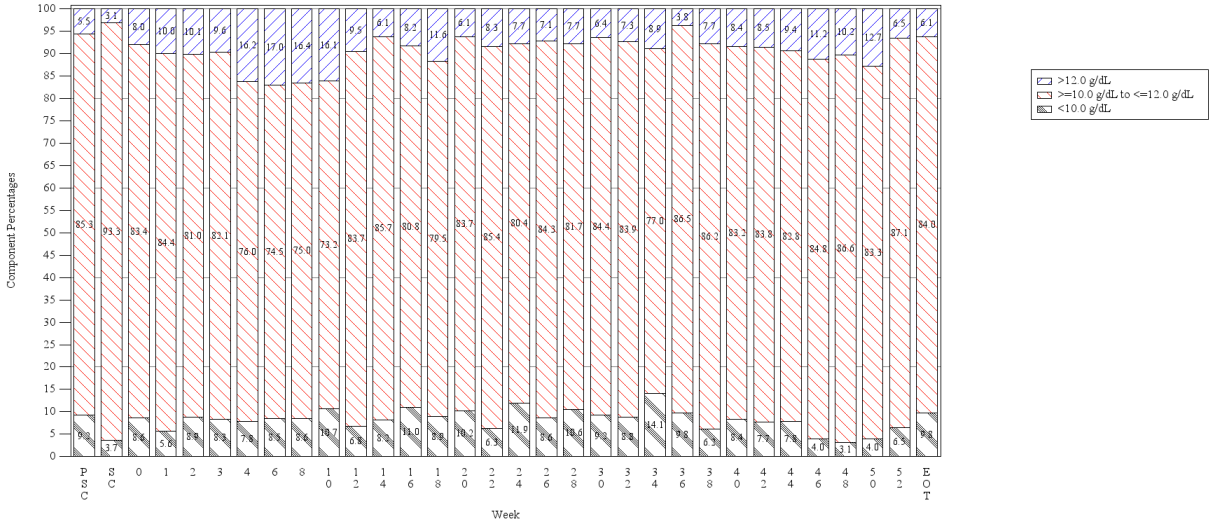
		CL-0312 (N=163)
Prescreening	n	163
	<10.0 g/dL	15 (9.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	139 (85.3%)
	>12.0 g/dL	9 (5.5%)
Screening	n	163
	<10.0 g/dL	6 (3.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	152 (93.3%)
	>12.0 g/dL	5 (3.1%)
Week 0	n	163
	<10.0 g/dL	14 (8.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	136 (83.4%)
	>12.0 g/dL	13 (8.0%)
Week 1	n	160
	<10.0 g/dL	9 (5.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	135 (84.4%)
	>12.0 g/dL	16 (10.0%)
Week 2	n	158
	<10.0 g/dL	14 (8.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	128 (81.0%)
	>12.0 g/dL	16 (10.1%)
Week 3	n	156
	<10.0 g/dL	13 (8.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	128 (82.1%)
	>12.0 g/dL	15 (9.6%)
Week 4	n	154
	<10.0 g/dL	12 (7.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	117 (76.0%)
	>12.0 g/dL	25 (16.2%)
Week 6	n	153
	<10.0 g/dL	13 (8.5%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	114 (74.5%)
	>12.0 g/dL	26 (17.0%)
Week 8	n	152
	<10.0 g/dL	13 (8.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	114 (75.0%)
	>12.0 g/dL	25 (16.4%)
Week 10	n	149
	<10.0 g/dL	16 (10.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	109 (73.2%)
	>12.0 g/dL	24 (16.1%)
Week 12	n	147
	<10.0 g/dL	10 (6.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	123 (83.7%)
	>12.0 g/dL	14 (9.5%)
Week 14	n	147
	<10.0 g/dL	12 (8.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	126 (85.7%)
	>12.0 g/dL	9 (6.1%)
Week 16	n	146
	<10.0 g/dL	16 (11.0%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	118 (80.8%)
	>12.0 g/dL	12 (8.2%)
Week 18	n	146
	<10.0 g/dL	13 (8.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	116 (79.5%)
	>12.0 g/dL	17 (11.6%)
Week 20	n	147

	<10.0 g/dL	15 (10.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	123 (83.7%)
	>12.0 g/dL	9 (6.1%)
Week 22	n	144
	<10.0 g/dL	9 (6.3%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	123 (85.4%)
	>12.0 g/dL	12 (8.3%)
Week 24	n	143
	<10.0 g/dL	17 (11.9%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	115 (80.4%)
	>12.0 g/dL	11 (7.7%)
Week 26	n	140
	<10.0 g/dL	12 (8.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	118 (84.3%)
	>12.0 g/dL	10 (7.1%)
Week 28	n	142
	<10.0 g/dL	15 (10.6%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	116 (81.7%)
	>12.0 g/dL	11 (7.7%)
Week 30	n	141
	<10.0 g/dL	13 (9.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	119 (84.4%)
	>12.0 g/dL	9 (6.4%)
Week 32	n	137
	<10.0 g/dL	12 (8.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	115 (83.9%)
	>12.0 g/dL	10 (7.3%)
Week 34	n	135
	<10.0 g/dL	19 (14.1%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	104 (77.0%)
	>12.0 g/dL	12 (8.9%)
Week 36	n	133
	<10.0 g/dL	13 (9.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	115 (86.5%)
	>12.0 g/dL	5 (3.8%)
Week 38	n	130
	<10.0 g/dL	8 (6.2%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	112 (86.2%)
	>12.0 g/dL	10 (7.7%)
Week 40	n	131
	<10.0 g/dL	11 (8.4%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	109 (83.2%)
	>12.0 g/dL	11 (8.4%)
Week 42	n	130
	<10.0 g/dL	10 (7.7%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	109 (83.8%)
	>12.0 g/dL	11 (8.5%)
Week 44	n	128
	<10.0 g/dL	10 (7.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	106 (82.8%)
	>12.0 g/dL	12 (9.4%)
Week 46	n	125
	<10.0 g/dL	5 (4.0%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	106 (84.8%)
	>12.0 g/dL	14 (11.2%)
Week 48	n	127
	<10.0 g/dL	4 (3.1%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	110 (86.6%)
	>12.0 g/dL	13 (10.2%)
Week 50	n	126

	<10.0 g/dL	5 (4.0%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	105 (83.3%)
	>12.0 g/dL	16 (12.7%)
Week 52	n	124
	<10.0 g/dL	8 (6.5%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	108 (87.1%)
	>12.0 g/dL	8 (6.5%)
End of Treatment	n	163
	<10.0 g/dL	16 (9.8%)
	≥10.0 g/dL to ≤12.0 g/dL	137 (84.0%)
	>12.0 g/dL	10 (6.1%)

Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.1.1

図 2.7.3- 38　　Bar Chart of Hb Level Category [CL-0312] (FAS)

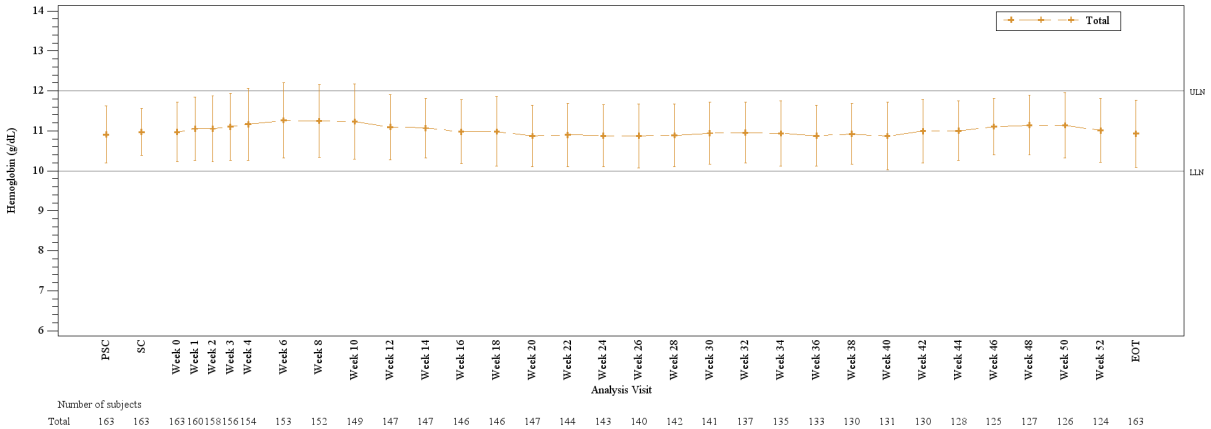


PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.2.1

5.　Hb 値の推移

FAS での Hb 値の平均値は, 投与 24 週以降も投与 52 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された（図 2.7.3-39）。

図 2.7.3- 39　　Mean and Standard Deviation Plot of Hemoglobin (g/dL) [CL-0312] (FAS)



PSC: prescreening, SC: screening, EOT: end of treatment
Source: CL-0312 (5.3.5.2-3) Figure 12.3.1.1.3

6.　ロキサデュスタット投与量の推移

FAS でのロキサデュスタット投与量の平均値は，投与 24 週以降，投与 51 週まで 75 mg 前後で推移した（表 2.7.3- 98）。

表 2.7.3- 98　　Allocated Dose Level of Study Drug per Intake [CL-0312] (FAS)

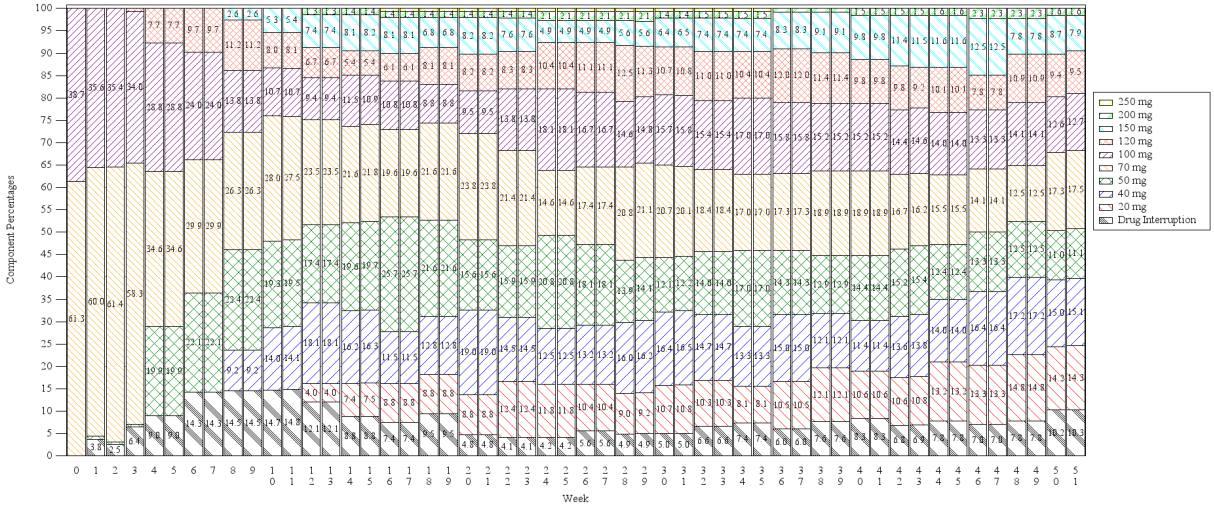
	n	Mean	SD	Min	Median	Max
CL-0312						
Week 0	163	81.6	14.7	70	70.0	100
Week 1	154	81.0	14.7	50	70.0	100
Week 2	154	80.8	14.7	50	70.0	100
Week 3	146	81.1	15.0	50	70.0	120
Week 4	142	79.4	22.4	50	70.0	120
Week 5	142	79.4	22.4	50	70.0	120
Week 6	132	78.9	23.7	50	70.0	120
Week 7	132	78.9	23.7	50	70.0	120
Week 8	130	75.4	29.1	40	70.0	150
Week 9	130	75.4	29.1	40	70.0	150
Week 10	128	74.0	31.3	40	70.0	150
Week 11	127	74.0	31.4	40	70.0	150
Week 12	131	73.3	38.2	20	70.0	200
Week 13	131	73.3	38.2	20	70.0	200
Week 14	135	72.1	39.2	20	70.0	200
Week 15	134	71.9	39.3	20	70.0	200
Week 16	137	73.0	42.2	20	70.0	250
Week 17	137	73.0	42.2	20	70.0	250
Week 18	134	72.8	41.9	20	70.0	250
Week 19	134	72.8	41.9	20	70.0	250
Week 20	140	73.4	42.5	20	70.0	250
Week 21	140	73.4	42.5	20	70.0	250
Week 22	139	73.8	43.0	20	70.0	250
Week 23	139	73.8	43.0	20	70.0	250
Week 24	138	74.9	43.2	20	70.0	250
Week 25	138	74.9	43.2	20	70.0	250
Week 26	136	76.0	43.0	20	70.0	250
Week 27	136	76.0	43.0	20	70.0	250
Week 28	137	77.3	43.1	20	70.0	250
Week 29	135	76.7	43.1	20	70.0	250
Week 30	133	75.9	42.8	20	70.0	250
Week 31	132	76.0	42.9	20	70.0	250
Week 32	127	77.4	43.7	20	70.0	250
Week 33	127	77.4	43.7	20	70.0	250
Week 34	125	78.6	43.0	20	70.0	250
Week 35	125	78.6	43.0	20	70.0	250
Week 36	125	76.1	40.4	20	70.0	200
Week 37	125	76.1	40.4	20	70.0	200
Week 38	122	76.7	41.1	20	70.0	200
Week 39	122	76.7	41.1	20	70.0	200
Week 40	121	78.4	42.3	20	70.0	200
Week 41	121	78.4	42.3	20	70.0	200
Week 42	123	78.5	43.4	20	70.0	200
Week 43	121	78.2	43.6	20	70.0	200
Week 44	119	77.9	44.7	20	70.0	200
Week 45	119	77.9	44.7	20	70.0	200
Week 46	119	77.2	46.5	20	70.0	200
Week 47	119	77.2	46.5	20	70.0	200
Week 48	118	74.2	45.1	20	70.0	200
Week 49	118	74.2	45.1	20	70.0	200
Week 50	114	74.1	43.6	20	70.0	200
Week 51	113	73.5	43.2	20	70.0	200

Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Table 2.7.3.3.2.5

FAS でのロキサデュスタット投与量の分布割合の推移を図 2.7.3- 40 に示す。

投与量は, 投与 24 週以降も投与 35 週まで 250 mg までの範囲に, その後は投与 51 週まで 200 mg までの範囲に広く分布していた。この期間を通じて，休薬する患者が 5%～10%程度の割合でみられた。

図 2.7.3- 40　　Bar Chart of ASP1517 Dose [CL-0312] (FAS)



Source: CTD analysis (5.3.5.3-1) Figure 2.7.3.3.2.7

2.7.3.6　参考文献

日本腎臓学会編．CKD 診療ガイド 2012．第 1 版．東京：東京医学社；2012.

2.7.3.7　付録

該当なし

目次

2.7.4　臨床的安全性 3
2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2　全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 17
2.7.4.2　有害事象 19
2.7.4.2.1　有害事象の解析 19
2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象 22
2.7.4.2.1.2　死亡 49
2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象（死亡例を含む） 52
2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象 86
2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析 93
2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明 100
2.7.4.3　臨床検査値の評価 100
2.7.4.4　バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 102
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 107
2.7.4.5.1　内因性要因 107
2.7.4.5.2　外因性要因 119
2.7.4.5.3　薬物相互作用 129
2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用 129
2.7.4.5.5　過量投与 129
2.7.4.5.6　薬物乱用 129
2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象 130
2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 130
2.7.4.6　市販後データ 130
2.7.4.7　参考文献 130
2.7.4.8　付録 130

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の開発コード番号
BIW	週 2 回
BMI	体格指数
CKD	慢性腎臓病
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
Hb	ヘモグロビン
HD	血液透析
Max	最大値
MedDRA	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集日本語版
Min	最小値
NCI-CTCAE	米国立癌研究所によって策定された有害事象共通用語基準
ND	保存期
OCT	光干渉断層計
PD	腹膜透析
PT	基本語
QW	週 1 回
rHuEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類
TIW	週 3 回

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

ロキサデュスタットの安全性を評価した試験の一覧を表 2.7.4 - 1 及び表 2.7.4 - 2 に示した。

ロキサデュスタットの国内での安全性評価は，血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，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］，腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］，非高齢健康成人男性を対象に実施した国内第 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］，薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］で行った。このうち，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，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］及び腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の 5 試験で，ロキサデュスタットの主要な安全性を評価した。その他の試験については，［2.7.6 個々の試験のまとめ］に安全性の結果をまとめた。

国内で保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象に実施した国内第 2 相試験（ND）［CL-0303］は参考資料とした。海外で，維持血液透析施行中の末期腎不全患者を対象に実施した米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］及び中国第 2 相試験（HD）［FGCL-048］，透析施行中の腎不全に伴う腎性貧血患者を対象に実施した中国第 3 相比較試験（HD＋PD）［FGCL-806］，新規に透析を開始した ESA 未治療の腎性貧血患者を対象に実施した海外第 2 相試験（HD＋PD）［FGCL-053］，保存期慢性腎臓病患者を対象に実施した米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］，米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］，中国第 2 相試験（ND）［FGCL-047］及び中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］についても参考資料とした。その他，海外で実施された第 1 相試験あるいは臨床薬理試験（計 21 試験）も同様に参考資料とした。なお，これら試験の安全性の結果を［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示した。

表 2.7.4 - 1　　安全性を評価した試験一覧（評価資料）

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
国内	国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］	非高齢健康成人男性	単盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	第 1 部（単回投与）：プラセボ，ロキサデュスタット 0.3，1.0，2.0，3.0 及び 4.0 mg/kg 経口投与 第 2 部（反復投与）：プラセボ，ロキサデュスタット 0.3，1.0 及び 3.0 mg/kg を週 2 回又は 3 回経口投与	第 1 部：単回投与 第 2 部：14 日	第 1 部 40 第 2 部 60	5.3.3.1-1
国内	国内食事の影響試験［CL-0202］	非高齢健康成人男性	非盲検，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバー	ロキサデュスタット 100 mg（空腹時及び食後に各 1 回）経口投与	単回投与	16	5.3.1.1-1
国内	国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］	血液透析施行中の腎性貧血患者	非盲検，非対照，用量漸増試験	ステップ 1：ロキサデュスタット 1.0 mg/kg 経口投与 ステップ 2：ロキサデュスタット 2.0 mg/kg 経口投与	単回投与	12	5.3.3.2-1
国内	薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］	非高齢健康成人男性	非盲検，ランダム化，4 群 4 期（パート 2 は 6 群 3 期）クロスオーバー	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 クレメジン：2 g を 1 日 3 回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 クレメジン：2 日	34	5.3.3.4-1
国内	薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］	非高齢健康成人男性	非盲検，ランダム化，2 期 2 群クロスオーバー	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 炭酸ランタン：750 mg を 1 日 3 回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 炭酸ランタン：2 日	18	5.3.3.4-2
国内	国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］	血液透析施行中の腎性貧血患者	二重盲検，ランダム化，非対照，並行群間，実薬対照試験	ロキサデュスタット：50，70 及び 100 mg 週 3 回で経口投与開始し，その後適宜増減 ダルベポエチンアルファ：20 μg/週で静脈内投与を開始し，その後適宜増減	24 週間	129	5.3.5.1-1
国内	国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］	血液透析施行中の腎性貧血患者	二重盲検，ランダム化，実薬対照試験	ロキサデュスタット：既存 ESA からの切替え換算投与量（70 mg 若しくは 100 mg 週 3 回）で経口投与開始し，適宜増減 ダルベポエチンアル	24 週間	302	5.3.5.1-2

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
				ファ：既存 ESA からの切替え換算投与量で静脈内投与開始し，適宜増減			
国内	国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］	腹膜透析施行中の腎性貧血患者	非盲検，ランダム化，非対照試験	ESA 未投与例：50 又は 70 mg 週 3 回でロキサデュスタットを経口投与開始し，その後適宜増減 ESA 投与例：既存 ESA からの切替え換算投与量（70 若しくは 100 mg 週 3 回）でロキサデュスタットを経口投与開始し，適宜増減	24 週間	56	5.3.5.2-1
国内	国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］	血液透析施行中の腎性貧血患者	非盲検，ランダム化，非対照試験	50 又は 70 mg 週 3 回でロキサデュスタットを経口投与開始し，その後適宜増減	24 週間	75	5.3.5.2-2
国内	国内長期投与試験（HD）［CL-0312］	血液透析施行中の腎性貧血患者	非盲検，非対照試験	既存 ESA からの切替え換算投与量（70 若しくは 100 mg 週 3 回）でロキサデュスタットを経口投与開始し，適宜増減	52 週間	163	5.3.5.2-3

† 安全性解析対象例

表 2.7.4 - 2　　安全性を評価した試験一覧（参考資料）

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
米国	相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］	健康被験者	非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー	ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] 経口投与（空腹及び食後条件の被験者） ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] 経口投与（空腹条件の被験者）	単回投与	24	5.3.1.2-1
米国	米国食事の影響試験［FGCL-027］	健康男性	非盲検，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバー	ロキサデュスタット 2 mg/kg（空腹時及び食後に各 1 回）	単回投与	12	5.3.1.1-2
英国	英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］	健康男性	非盲検，用量漸増試験	パート 1（単回投与）：ロキサデュスタット 0.3，1.0，2.0 及び 4.0 mg/kg 経口投与 パート 2（反復投与）：プラセボ，ロキサデュスタット初回用量 1.5 mg/kg（週 1 回投与群），0.75 mg/kg（週 2 回投与群），2 mg/kg（週 3 回投与群）経口投与で 3.75 mg/kg まで逐次漸増	パート 1：単回投与 パート 2：4 週間	パート 1 20 パート 2 125	5.3.3.1-2
中国	中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］	健康被験者	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	プラセボ，ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg 経口投与	単回投与	40	5.3.3.1-3
中国	中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］	健康被験者	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	プラセボ，ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg を週 3 回経口投与	2 週間	45	5.3.3.1-4
米国	マスバランス試験［FGCL-058］	健康男性	非盲検試験	ロキサデュスタット 200 mg 経口投与	単回投与	6	5.3.3.1-5
米国	米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］	維持血液透析施行中の末期腎不全患者	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	プラセボ，ロキサデュスタット 1.0 及び 2.0 mg/kg 経口投与	単回投与	17	5.3.3.2-2
ドイツ	加齢及び性差検討試験［CL-0525］	健康な男性及び女性の若年者及び高齢者	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，4 期クロスオーバー試験	プラセボ，ロキサデュスタット 50，100 及び 200 mg 経口投与	単回投与	50	5.3.3.3-1
英国及びドイツ	腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］	健康被験者，重度腎機能障害患者及び透析施行中の末期腎不全	非盲検試験	ロキサデュスタット 100 mg 経口投与	単回投与	34	5.3.3.3-2

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象患者	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
ブルガリア	肝機能障害者対象第1相試験［CL-0513］	中等度肝機能障害者及びそれに対応する肝機能正常者	非盲検，非ランダム化試験	ロキサデュスタット100 mg 経口投与	単回投与	16	5.3.3.3-3
ドイツ	薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）［CL-0508］	健康成人	非盲検，1投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 ゲムフィブロジル：600 mg を1日2回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 ゲムフィブロジル：9日	18	5.3.3.4-3
ドイツ	薬物相互作用試験（ワルファリン）［CL-0509］	健康成人	非盲検，1投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を8回経口投与 ワルファリン：25 mg 経口投与	ロキサデュスタット：15日（隔日） ワルファリン：単回投与	22	5.3.3.4-4
ドイツ	薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］	健康成人	非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg 経口投与 セベラマー炭酸塩：1回2400 mg を1日3回経口投与 酢酸カルシウム：1回1900 mg を1日3回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 セベラマー炭酸塩：2日 酢酸カルシウム：2日	84	5.3.3.4-5
ドイツ	薬物相互作用試験（オメプラゾール）［CL-0527］	健康成人	非盲検，1投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 オメプラゾール：40 mg 経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 オメプラゾール：9日	18	5.3.3.4-6
ドイツ	薬物相互作用試験（ブプロピオン）［CL-0531］	健康成人	非盲検，1投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を7回経口投与 ブプロピオン：100 mg 経口投与	ロキサデュスタット：13日（隔日） ブプロピオン：単回投与	24	5.3.3.4-7
ドイツ	薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］	健康成人	非盲検，1投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 プロベネシド：500 mg を1日2回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 プロベネシド：9日	18	5.3.3.4-8
ドイツ	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］	健康成人	非盲検，1投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を9回経口投与 シンバスタチン：40 mg 経口投与 ロスバスタチン：10 mg 経口投与	ロキサデュスタット：17日（隔日） シンバスタチン：単回投与 ロスバスタチン：単回	28	5.3.3.4-9

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
					投与		
ドイツ	薬物相互作用試験（アトルバスタチン）［CL-0538］	健康成人	非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を 6 回経口投与 アトルバスタチン：40 mg 経口投与	ロキサデュスタット：11 日（隔日） アトルバスタチン：単回投与	24	5.3.3.4-10
ドイツ	薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）［CL-0541］	健康成人	非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：200 mg を 8 回経口投与 シンバスタチン：40 mg 経口投与	ロキサデュスタット：15 日（隔日） シンバスタチン：単回投与	24	5.3.3.4-11
米国	薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）［FGCL-037］	健康成人男性	非盲検，1 投与順序，6 群 4 期クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：150 mg を 4 回経口投与 ロシグリタゾン：4 mg 経口投与	ロキサデュスタット：7 日（隔日） ロシグリタゾン：単回投与	20	5.3.3.4-12
米国	QT/QTc 評価試験［FGCL-065］	健康被験者	部分二重盲検，実薬及びプラセボ対照，ランダム化，4 期クロスオーバー試験	ロキサデュスタット：2.75 又は 5 mg/kg 経口投与 モキシフロキサシン：400 mg 経口投与 プラセボ：単回経口投与	ロキサデュスタット：単回投与 モキシフロキサシン：単回投与 プラセボ：単回投与	45	5.3.4.1-1
米国	米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］	維持血液透析施行中の末期腎不全患者	ランダム化，非盲検実薬及び単盲検プラセボ対照，用量設定試験	ロキサデュスタット パート 1：1.0，1.5，1.8 又は 2.0 mg/kg 週 3 回で経口投与開始し，適宜増減 パート 2：エポエチンアルファから切り替えたときの至適開始用量（0.7～3.0 mg/kg）経口投与で開始し，適宜増減 エポエチンアルファ パート 1 及び 2：標準治療に従って用量を調整の上，静脈内投与 プラセボ パート 2：経口投与	パート 1：6 週間 パート 2：19 週間	161	5.3.5.1-3
中国	中国第 2 相試験（HD）［FGCL-048］	維持血液透析施行中の末期腎不全患者	非盲検，ランダム化，実薬対照，用量設定試験	ロキサデュスタット：70，90，100，120，140，150，180 又は 200 mg 週 3 回経口投与で開始し，適宜増減 エポエチンアルファ：試験前の用量及	6 週間	96	5.3.5.1-4

実施地域	試験名［試験番号］	試験対象	試験デザイン	投与量 投与方法	投与期間	例数†	添付資料番号
				び投与スケジュールで静脈内投与開始し，適宜増減			
中国	中国第3相比較試験（HD＋PD）［FGCL-806］	透析施行中の腎不全に伴う腎性貧血患者	非盲検，ランダム化，実薬対照試験	ロキサデュスタット：100又は120 mg週3回経口投与で開始し，適宜増減 エポエチンアルファ：試験前の用量及び投与スケジュールで静脈内又は皮下投与開始し，適宜増減	52週間	304	5.3.5.1-5
ロシア，米国及び香港	海外第2相試験（HD＋PD）［FGCL-053］	新規に透析を開始したESA未治療の腎性貧血患者	非盲検，ランダム化，用量漸増試験	ロキサデュスタットを60, 100又は140 mg週3回で経口投与開始し，その後適宜増減	12週間	60	5.3.5.2-4
国内	国内第2相試験（ND）［CL-0303］	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	二重盲検，ランダム化，並行群間，プラセボ対照試験	ロキサデュスタット：50, 70又は100 mg週3回で経口投与開始し，その後適宜増減 プラセボ：週3回経口投与	24週間	107	5.3.5.4-1
米国	米国前期第2相試験（ND）［FGCL-017］	保存期慢性腎臓病患者	単盲検，ランダム化，プラセボ対照，用量漸増試験	ロキサデュスタット：0.7，1，1.5又は2 mg/kg週2又は3回で経口投与開始し，その後適宜増減 プラセボ：週2又は3回経口投与	週2回投与：29日 週3回投与：26日	116	5.3.5.4-2
米国	米国後期第2相試験（ND）［FGCL-041］	第3期又は第4期保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	非盲検，ランダム化，用量漸増試験	ロキサデュスタット：50，60，70，100，140及び150 mg週2又は3回で経口投与開始し，その後適宜増減	16週間又は24週間	145	5.3.5.4-3
中国	中国第2相試験（ND）［FGCL-047］	第3期又は第4期保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，逐次群，用量設定試験	ロキサデュスタット：70，90，120及び150 mgを週3回経口投与で開始し，その後適宜増減 プラセボ：週3回経口投与	8週間	91	5.3.5.4-4
中国	中国第3相比較試験（ND）［FGCL-808］	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験	ロキサデュスタット：70又は100 mgを週3回経口投与で開始し，適宜増減 プラセボ：週3回経口投与	52週間	152	5.3.5.4-5

† 安全性解析対象例

2.7.4.1.1.2　臨床的安全性評価のデータセット

ロキサデュスタットの主要な安全性を評価するにあたっての方針及びデータセットを以下に示した。なお，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］は，国内で行われた第 3 相試験とは異なる washout デザインであることから，併合解析の対象から除外することとした。また，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，実臨床での治療に則さない，前治療薬の ESA を休薬する試験デザインの影響から，中止基準の「患者の Hb 値が 8.0 g/dL を下回った場合」に該当して試験を中止した患者が多くみられたことも考慮した。

二重盲検比較試験

ダルベポエチンアルファを対照とした二重盲検試験デザインの国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］を二重盲検比較試験の成績として安全性を評価した。

24 週投与

以下のデータで，ロキサデュスタットの 24 週間投与時の安全性を評価した。

- 第 2 相試験

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のロキサデュスタット投与群の成績

- 第 3 相試験（24 週投与データ）併合

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］の 24 週投与試験に，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の 24 週時データを加えて併合解析を行った成績

また，国内で実施した第 3 相試験について，有害事象の集計結果を示すにあたって，特に断りがない場合には血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした試験（［CL-0307］，［CL-0308］及び［CL-0312］）で併合解析を行った結果（血液透析患者試験併合）と腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とした試験（［CL-0302］）の結果（腹膜透析患者試験）を併記することとした。

長期投与

国内長期投与試験（HD）［CL-0312］でロキサデュスタットの 52 週間投与の成績で長期投与時の安全性を評価した。

第 3 相試験併合

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，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］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の 52 週時データで併合解析を行い，ロキサデュスタットの安全性を評価した。

また，第 3 相試験併合（24 週投与データ）と同様，国内で実施した第 3 相試験について，有害事象の集計結果を示すにあたって，特に断りがない場合には血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした試験（［CL-0307］，［CL-0308］及び［CL-0312］）で併合解析を行った結果（血液透析患

者試験併合）と腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とした試験（[CL-0302]）の結果（腹膜透析患者試験）を併記することとした。

表 2.7.4 - 3　　安全性のデータセット

	二重盲検比較試験	24 週投与データ		長期投与	第 3 相試験併合
		第 2 相試験	第 3 相試験併合		
国内第 2 相試験（HD）[CL-0304]		○			
国内第 3 相比較試験（HD）[CL-0307]	○		○		○
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]			○†	○‡	○‡

† 24 週データ

‡ 52 週データ

2.7.4.1.1.3　臨床的安全性の解析対象集団

ロキサデュスタット又はダルベポエチンアルファを 1 回以上投与している患者の集団を安全性解析対象集団と定義し，ロキサデュスタットの安全性を評価した。

安全性の解析対象となった患者は，国内第 2 相試験（HD）[CL-0304] ではロキサデュスタット合計群で 97 例，ダルベポエチンアルファ群で 32 例，国内第 3 相比較試験（HD）[CL-0307] ではロキサデュスタット群で 150 例, ダルベポエチンアルファ群で 152 例, 第 3 相試験併合で 444 例, 長期投与の国内長期投与試験（HD）[CL-0312] で 163 例であった（表 2.7.4 - 4）。

表 2.7.4 - 4　　安全性解析対象集団の内訳

	第 2 相試験	二重盲検比較試験	第 3 相試験併合	長期投与
	CL-0304	CL-0307		CL-0312
ロキサデュスタット	97	150	444	163
ダルベポエチンアルファ	32	152	-	-

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.1.1，Table 2.7.4.1.1.2

2.7.4.1.1.4　臨床的安全性の評価方法

2.7.4.1.1.4.1　有害事象

有害事象の定義

治験薬の投与を受けた被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとを有害事象と定義した。有害事象とは，治験薬が投与された際に起こる，あらゆる意図しない徴候（臨床検査値異常を含む），症状，又は障害のことであり，治験薬に関連があるか否かは問わない。

臨床検査項目，バイタルサイン，ECG データ，身体検査などの医学的検査でみられた異常が，以下のいずれかに合致する場合には有害事象とした。

- 臨床的徴候又は臨床症状が認められる場合
- 積極的な治療を要する場合
- 治験薬投与の中断又は中止を要する場合
- 治験担当医師が，身体所見や検査値の異常に臨床的な問題があると判断した場合

重篤な有害事象の定義

治験担当医師又は治験依頼者によって以下の状態に至ると判断された有害事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの（治験担当医師又は治験依頼者によって「生命を脅かす」と判断され，被験者が緊急の死の危険にさらされていたもの。死に至ったかもしれない深刻な有害事象は含めない）
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの又は通常の生活機能の相当な失調
- 先天異常を来すもの
- 入院又は入院期間の延長が必要となるもの（有害事象が原因の治療／観察／検査のための入院は重篤とみなす）
- その他の医学的に重要な事象

有害事象の関連性判定基準

「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，治験薬との関連性が否定できない有害事象（副作用）と定義した。なお，海外で行われた試験の関連性判定基準については，［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示した。

表 2.7.4 - 5　　治験薬との関連性判定基準

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的関係から因果関係がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患等により説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係があるが，以下の項目のいずれかに該当する場合 ● 要因として，合併症・基礎疾患や他の薬剤による説明もできる場合 ● 投与中止に関する情報が不明確な場合
たぶん関連あり	有害事象発現と薬剤投与との間に時間的に妥当な相関関係がある場合や，以下の項目に該当する場合 ● 再投与により再発又は投与中止により消失又は軽快を示す場合 ● 合併症・基礎疾患や他の薬剤では説明ができない，又はそれらによる可能性が考えにくい場合

有害事象の重症度定義のための基準

臨床検査値の異常変動を含む有害事象の程度は，以下の 3 段階で判定した。なお，判定には，平成 4 年 6 月 29 日薬安第 80 号厚生省薬務局安全課長通知別添「医薬品等の副作用の重篤度分類基準について」のグレードも参考にした。

- 軽度：日常の活動に支障がないもの
- 中等度：日常の活動に支障があるもの
- 重度：日常の活動が不可能になるもの

なお，海外で行われた試験では，有害事象の重症度は，米国立癌研究所によって策定された有害事象共通用語基準（NCI-CTCAE）に従って評価された。NCI-CTCAE に指定されていない用語については，以下のガイドラインを使用してグレードを決定した。

表 2.7.4 - 6　　有害事象の重症度定義のための基準（海外試験）

グレード	評価基準
Grade 1	軽症；症状がない，又は軽度の症状がある；臨床所見又は検査所見のみ；治療を要さない
Grade 2	中等症；最小限／局所的／非侵襲的治療を要する；年齢相応の身の回り以外の日常生活動作の制限
Grade 3	重症又は医学的に重大であるが，ただちに生命を脅かすものではない；入院又は入院期間の延長を要する；活動不能／動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
Grade 4	生命を脅かす；緊急処置を要する
Grade 5	有害事象による死亡

有害事象の解析

有害事象の解析には，ICH 国際医薬品用語集（MedDRA）又は MedDRA 日本語版（MedDRA/J）の器官別大分類（System Organ Class，SOC）及び基本語（Preferred Term，PT）を用いた。国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］，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］及び安全性の併合解析のいずれもバージョン 19.0 を用いて，有害事象の医師記載用語をコード化した。なお，表 2.7.4 - 30 死亡例一覧（評価資料）及び表 2.7.4 - 36 重篤な有害事象一覧（主要な評価資料）については，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］でみられた事象名の医師記載用語のコード化にはバージョン 15.1 を用いた。

2.7.4.1.1.4.2　臨床検査

治験担当医師は，臨床検査値のベースラインからの変動を評価し，臨床的な意義があると判断された異常変動を有害事象とした。

2.7.4.1.1.4.3 バイタルサイン

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，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］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では，最大透析間隔後の透析前に脈拍数，血圧（仰臥位）を測定した。国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，脈拍数及び血圧（坐位）を測定した。

2.7.4.1.1.4.4 12 誘導心電図，QT 評価

治験担当医師は，12 誘導心電図を判読し，「正常」，「臨床的に問題のない異常」，「臨床的に問題のある異常」のいずれであるかを判定した。

なお，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，投与開始時，投与 24 週時及び中止時に QT 評価を行った。

2.7.4.1.1.4.5 眼科検査

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，蛍光眼底造影検査，眼底写真，OCT，視力検査を行った。眼科判定委員は，中央判定として蛍光眼底造影検査，眼底写真，OCT について判読を行った。治験担当医師は，眼科判定委員の判定した結果をもとに「正常」，「臨床的に問題のない異常」，「臨床的に問題のある異常」のいずれであるかを判定した。なお，蛍光眼底造影検査については，事前検査時の眼底写真及び OCT の判読結果から，必要と判断された患者のみを対象に事前検査時及び投与 24 週時あるいは中止時のみ実施した。なお，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，ロキサデュスタット合計群でのみ網膜出血がみられたことから，上記眼科判定委員とは異なる眼科専門家により，眼底写真及び OCT の再評価を行った。

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，眼底写真，OCT 及び視力検査を行った。治験担当医師は，撮像手順書に従って実施した眼底写真，OCT について，「正常」，「臨床的に問題のない異常」，「臨床的に問題のある異常」のいずれであるかを判定した。なお，眼底写真及び OCT については，眼科判定委員による中央判定が行われた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

治験薬の平均投与期間は，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のロキサデュスタット合計群で 116.1 日，ダルベポエチンアルファ群で 150.2 日，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］のロキサデュスタット群で 146.7 日，ダルベポエチンアルファ群で 154.7 日，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］の ESA 未投与例合計で 165.7 日，ESA 投与例合計で 148.8 日，国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］で 146.5 日，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で 304.6 日であった（表 2.7.4 - 7）。

治験薬の平均服薬率は, 国内第 2 相試験（HD）[CL-0304]のロキサデュスタット合計群で 97.72%, ダルベポエチンアルファ群で 99.09%，国内第 3 相比較試験（HD）[CL-0307] のロキサデュスタット群で 99.23%，ダルベポエチンアルファ群で 99.10%，国内一般臨床試験（PD）[CL-0302] の ESA 未投与例合計で 99.47%, ESA 投与例合計で 96.95%, 国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）[CL-0308] で 99.18%，国内長期投与試験（HD）[CL-0312] で 98.36%であった。いずれの試験についても，服薬コンプライアンスは良好であった（表 2.7.4 - 7）。

投与量の変更回数の平均値は，24 週試験の国内第 2 相試験（HD）[CL-0304]，国内第 3 相比較試験（HD）[CL-0307]，国内一般臨床試験（PD）[CL-0302] 及び国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）[CL-0308] で 2.1～3.2 回（増量が 0.9～2.2 回，減量が 0.6～2.1 回）であり，52 週試験の国内長期投与試験（HD）[CL-0312] では 5.5 回（増量が 2.5 回，減量が 3.0 回）であった（表 2.7.4 - 8）。

第 3 相試験併合で，試験終了時の服薬量，平均服薬量及び最大服薬量を検討したところ，試験終了時のロキサデュスタットの平均服薬量は 72.7 mg，投与期間中の平均服薬量は 73.8 mg，投与期間中の最大服薬量は 99.0 mg であった（表 2.7.4 - 9）。

表 2.7.4 - 7　　治験薬の曝露状況

	CL-0304		CL-0307		CL-0302			
	ロキサデュスタット 合計 (N= 97)	ダルベポエチンアルファ 20 µg (N= 32)	ロキサデュスタット (N=150)	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (ESA Untreated) (N=13)	ロキサデュスタット (ESA Treated) (N= 43)	CL-0308 (N=75)	CL-0312 (N=163)
Duration (days)								
n	97	32	150	152	13	43	75	163
Mean	116.1	150.2	146.7	154.7	165.7	148.8	146.5	304.6
SD	71.3	45.5	45.8	37.4	8.4	45.5	48.8	108.5
Min	1	8	1	3	138	8	3	3
Median	168.0	169.0	168.0	168.0	168.0	167.0	168.0	362.0
Max	168	169	170	169	169	170	169	363
Treatment Compliance of Study Drug (%)								
n	97	32	150	152	13	43	75	163
Mean	97.72	99.09	99.23	99.10	99.47	96.95	99.18	98.36
SD	10.06	3.92	1.99	2.06	0.90	7.28	2.15	4.43
Min	33.3	79.2	83.3	88.9	97.2	66.7	86.1	65.2
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
Treatment Compliance of Study Drug Category (%)								
<50	2(2.1%)	0	0	0	0	0	0	0
≥50 to <75	1(1.0%)	0	0	0	0	2(4.7%)	0	2(1.2%)
≥75 to <90	0	1(3.1%)	1(0.7%)	2(1.3%)	0	1(2.3%)	1(1.3%)	4(2.5%)
≥90	94(96.9%)	31(96.9%)	149(99.3%)	150(98.7%)	13(100.0%)	40(93.0%)	74(98.7%)	157(96.3%)
Unknown			0	0	0	0	0	0

Source : CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.2.1.1，Table 12.2.1.4，CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.2.1.1，CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.2.1.1，CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.2.1.1，CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.2.1.1，CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.2，Table 2.7.4.1.2.1

表 2.7.4 - 8　　投与量の変更回数

	CL-0304		CL-0307		CL-0302			
	ロキサデュスタット合計 (N= 97)	ダルベポエチンアルファ (N= 32)	ロキサデュスタット (N=150)	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (ESA Untreated) (N=13)	ロキサデュスタット (ESA Treated) (N= 43)	CL-0308 (N=75)	CL-0312 (N=163)
Number of Changes in Study Drug Dosing (times per patient)								
n	97	32	150	152	13	43	75	163
Mean	2.1	2.8	2.8	2.3	3.2	2.8	3.1	5.5
SD	1.6	1.4	1.4	2.3	1.4	1.5	1.4	2.8
Min	0	0	0	0	1	0	0	0
Median	2.0	3.0	3.0	2.0	3.0	3.0	3.0	6.0
Max	5	5	5	10	5	5	5	12
Number of Increases in Study Drug Dosing (times per patient)								
n	97	32	150	152	13	43	75	163
Mean	1.3	2.2	0.9	1.5	1.1	1.1	1.8	2.5
SD	1.2	1.5	1.0	2.1	1.0	1.0	1.2	1.6
Min	0	0	0	0	0	0	0	0
Median	1.0	2.0	1.0	1.0	1.0	1.0	2.0	3.0
Max	4	4	4	10	3	4	4	7
Number of Decreases in Study Drug Dosing (times per patient)								
n	97	32	150	152	13	43	75	163
Mean	0.8	0.6	1.8	0.8	2.1	1.7	1.3	3.0
SD	1.0	0.7	1.2	1.0	0.8	1.0	1.0	1.8
Min	0	0	0	0	1	0	0	0
Median	0.0	0.0	2.0	0.0	2.0	2.0	1.0	3.0
Max	4	2	4	4	3	3	3	7

Source : CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.2.1.3，CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.2.1.3，CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.2.1.3，CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.2.1.3，CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.2.1.3

表 2.7.4 - 9　　治験薬の曝露状況（第 3 相試験併合）

Parameter	Category/ Statistic	血液透析患者試験併合 (24 週) (N=388)	血液透析患者試験併合 (N=388)	腹膜透析患者試験 (N=56)	第 3 相試験併合(24 週) (N=444)	第 3 相試験併合 (N=444)
Dose Intake at End of Study (mg)	n	388	388	56	444	444
	Mean	72.8	73.6	66.1	72.0	72.7
	SD	40.2	40.9	33.5	39.4	40.1
	Min	20	20	20	20	20
	Median	70.0	70.0	50.0	70.0	70.0
	Max	250	250	200	250	250
Average Dose Intake (mg)	n	388	388	56	444	444
	Mean	74.3	74.5	68.8	73.6	73.8
	SD	26.5	28.6	23.0	26.1	28.0
	Min	27	27	29	27	27
	Median	70.0	70.0	63.3	70.0	70.0
	Max	178	202	140	178	202
Maximum Dose During Treatment Period (mg)	n	388	388	56	444	444
	Mean	97.4	100.4	89.6	96.4	99.0
	SD	31.7	33.2	27.4	31.3	32.7
	Min	50	50	50	50	50
	Median	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
	Max	250	250	200	250	250

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.2

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

二重盲検比較試験, 第 2 相試験, 第 3 相試験併合及び長期投与の人口統計学的特性を表 2.7.4 - 10 に示した。

二重盲検比較試験

- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

男性の割合はロキサデュスタット群で 67.3%，ダルベポエチンアルファ群で 71.1%，平均年齢はロキサデュスタット群で 64.6 歳, ダルベポエチンアルファ群で 64.9 歳, BMI の平均値はロキサデュスタット群で 22.43 kg/m^2，ダルベポエチンアルファ群で 22.34 kg/m^2 であり，いずれも群間で大きな差はみられなかった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹病期間の平均値はロキサデュスタット群で 91.27 カ月，ダルベポエチンアルファ群で 95.17 カ月，透析歴の平均値はロキサデュスタット群で 92.77 カ月，ダルベポエチンアルファ群で 101.01 カ月であり，罹病期間及び透析歴についても群間で大きな差はみられなかった。また, 慢性腎臓病の原疾患についても群間で差はみられなかった。

第 2 相試験

- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

ロキサデュスタット合計群では，男性の割合は 73.2%，平均年齢は 62.2 歳，BMI の平均値は 21.91 kg/m^2 であり，ダルベポエチンアルファ群と比較して大きな差はみられなかった。慢性腎臓病に伴う腎性貧血の罹病期間の平均値はロキサデュスタット合計群では 91.09 カ月，ダルベポエチンアルファ群では 124.70 カ月であり，透析歴の平均値はロキサデュスタット合計群では 84.30 カ月，ダルベポエチンアルファ群では 133.41 カ月であり，いずれもダルベポエチンアルファ群で長かった。また，試験開始前にレーザー治療を受けた患者の割合はロキサデュスタット合計群で 17.0%, ダルベポエチンアルファ群で 37.5%であり, ダルベポエチンアルファ群で高かった。なお, 慢性腎臓病の原疾患には，群間で差はみられなかった。

第 3 相試験併合

第 3 相試験併合では，男性の割合は 65.5%，平均年齢は 64.2 歳，BMI の平均値は 22.79 kg/m^2, CKD に伴う腎性貧血の罹病期間の平均値は 73.81 カ月，透析歴の平均値は 69.13 カ月であった。

長期投与

長期投与では，男性の割合は 60.1%，平均年齢は 62.8 歳，BMI の平均値は 22.26 kg/m^2，CKD に伴う腎性貧血の罹病期間の平均値は 98.40 カ月，透析歴の平均値は 89.69 カ月であった。

表 2.7.4 - 10　人口統計学的特性

Parameter	Category/ Statistic	第 2 相試験 CL-0304 ロキサデュスタット 合計 (N=97)	第 2 相試験 CL-0304 ダルベポエチンアルファ (N=32)	二重盲検比較試験 CL-0307 ロキサデュスタット (N=150)	二重盲検比較試験 CL-0307 ダルベポエチンアルファ (N=152)	第 3 相試験 併合 (N=444)	長期投与 CL-0312 ロキサデュスタット 合計 (N=163)
Sex	Male	71(73.2%)	22(68.8%)	101(67.3%)	108(71.1%)	291(65.5%)	98(60.1%)
	Female	26(26.8%)	10(31.3%)	49(32.7%)	44(28.9%)	153(34.5%)	65(39.9%)
Age(Years) [Informed Consent]	n	97	32	150	152	444	163
	Mean	62.2	60.0	64.6	64.9	64.2	62.8
	SD	9.2	7.9	11.7	10.2	11.7	11.8
	Min	40	45	24	37	24	28
	Median	65.0	61.5	65.5	66.0	66.0	63.0
	Max	74	72	89	85	91	91
Age Group(Years) [Informed Consent]	<65	47(48.5%)	23(71.9%)	67(44.7%)	62(40.8%)	206(46.4%)	86(52.8%)
	≥65	50(51.5%)	9(28.1%)	83(55.3%)	90(59.2%)	238(53.6%)	77(47.2%)
Height(cm) [Prescreening]	n	97	32	150	152	444	163
	Mean	162.60	162.67	160.16	161.79	161.00	161.30
	SD	8.64	7.60	8.65	8.86	8.86	9.04
	Min	136.7	144.5	140.8	137.5	140.8	141.0
	Median	164.00	163.65	160.30	163.15	162.00	162.30
	Max	182.0	175.7	181.5	181.1	185.3	181.0
Weight(kg) [Week 0]	n	97	32	150	152	444	163
	Mean	58.06	58.99	57.82	58.87	59.36	58.35
	SD	8.74	10.99	11.97	12.89	12.60	12.79
	Min	41.5	41.9	36.8	36.3	35.3	35.3
	Median	57.50	57.45	57.10	58.20	57.95	57.70
	Max	76.8	84.5	99.7	107.0	120.5	109.2
Weight Group(kg) [Week 0]	<60	59(60.8%)	18(56.3%)	93(62.0%)	82(53.9%)	253(57.0%)	96(58.9%)
	≥60	38(39.2%)	14(43.8%)	57(38.0%)	70(46.1%)	191(43.0%)	67(41.1%)
BMI(kg/m^2) [Prescreening]	n	97	32	150	152	444	163
	Mean	21.91	22.12	22.43	22.34	22.79	22.26
	SD	2.70	3.44	3.55	3.78	3.70	3.69
	Min	16.4	16.7	16.2	15.8	14.1	14.1
	Median	21.44	21.66	21.63	21.72	22.24	21.59
	Max	27.7	30.6	35.0	37.3	42.9	37.4
Duration of Anemia associated with CKD (Months)	n	86	27	96	89	328	115
	Mean	91.09	124.70	91.27	95.17	73.81	98.40
	SD	72.57	78.29	73.71	80.93	66.26	69.47
	Min	3.0	8.0	7.2	4.7	0.8	7.6
	Median	69.00	114.00	68.37	58.71	58.10	83.60
	Max	301.0	276.0	365.7	349.4	366.3	366.3
Duration of Anemia associated with CKD Group (Months)	<6	1(1.0%)	0	0	1(0.7%)	12(2.7%)	0
	≥6 to <12	2(2.1%)	1(3.1%)	2(1.3%)	1(0.7%)	24(5.4%)	4(2.5%)
	≥12 to <36	23(23.7%)	3(9.4%)	23(15.3%)	20(13.2%)	77(17.3%)	13(8.0%)
	≥36 to <60	11(11.3%)	3(9.4%)	17(11.3%)	24(15.8%)	58(13.1%)	17(10.4%)
	≥60 to <120	26(26.8%)	8(25.0%)	29(19.3%)	14(9.2%)	100(22.5%)	50(30.7%)
	≥120 to <240	20(20.6%)	8(25.0%)	22(14.7%)	22(14.5%)	48(10.8%)	25(15.3%)
	≥240	3(3.1%)	4(12.5%)	3(2.0%)	7(4.6%)	9(2.0%)	6(3.7%)
	Unknown	11(11.3%)	5(15.6%)	54(36.0%)	63(41.4%)	116(26.1%)	48(29.4%)
Primary Disease of CKD	Chronic Glomerular Nephritis	45(46.4%)	13(40.6%)	53(35.3%)	54(35.5%)	151(34.0%)	64(39.3%)
	Diabetic Nephropathy	27(27.8%)	9(28.1%)	47(31.3%)	49(32.2%)	145(32.7%)	54(33.1%)
	Chronic Pyelonephritis	0	0	0	1(0.7%)	1(0.2%)	1(0.6%)
	Polycystic Kidney	5(5.2%)	2(6.3%)	12(8.0%)	10(6.6%)	25(5.6%)	6(3.7%)
	Nephrosclerosis	14(14.4%)	3(9.4%)	18(12.0%)	19(12.5%)	67(15.1%)	18(11.0%)
	Other	6(6.2%)	5(15.6%)	20(13.3%)	19(12.5%)	55(12.4%)	20(12.3%)
Primary Disease of CKD Group	Chronic Glomerular Nephritis	45(46.4%)	13(40.6%)	53(35.3%)	54(35.5%)	151(34.0%)	64(39.3%)
	Diabetic Nephropathy	27(27.8%)	9(28.1%)	47(31.3%)	49(32.2%)	145(32.7%)	54(33.1%)
	Nephrosclerosis	14(14.4%)	3(9.4%)	18(12.0%)	19(12.5%)	67(15.1%)	18(11.0%)
	Other	11(11.3%)	7(21.9%)	32(21.3%)	30(19.7%)	81(18.2%)	27(16.6%)
Duration of CKD (Months)	n	93	29	78	84	285	113
	Mean	171.12	186.24	181.43	196.50	177.81	215.09
	SD	125.25	120.42	136.38	141.74	140.41	145.53

Parameter	Category/ Statistic	第 2 相試験 CL-0304 ロキサデュスタット 合計 (N=97)	第 2 相試験 CL-0304 ダルベポエチンアルファ (N=32)	二重盲検比較試験 CL-0307 ロキサデュスタット (N=150)	二重盲検比較試験 CL-0307 ダルベポエチンアルファ (N=152)	第 3 相試験 併合 (N=444)	長期投与 CL-0312 ロキサデュスタット 合計 (N=163)
	Min	14.0	15.0	21.1	25.7	0.8	9.8
	Median	123.00	154.00	139.29	142.93	131.10	174.30
	Max	528.0	437.0	626.3	566.1	682.0	631.0
Duration of CKD Group (Months)	<6	0	0	0	0	2(0.5%)	0
	≥6 to <12	0	0	0	0	3(0.7%)	1(0.6%)
	≥12 to <36	8(8.2%)	2(6.3%)	4(2.7%)	2(1.3%)	19(4.3%)	1(0.6%)
	≥36 to <60	10(10.3%)	2(6.3%)	10(6.7%)	9(5.9%)	31(7.0%)	7(4.3%)
	≥60 to <120	27(27.8%)	9(28.1%)	17(11.3%)	22(14.5%)	76(17.1%)	31(19.0%)
	≥120 to <240	21(21.6%)	5(15.6%)	30(20.0%)	23(15.1%)	77(17.3%)	30(18.4%)
	≥240	27(27.8%)	11(34.4%)	17(11.3%)	28(18.4%)	77(17.3%)	43(26.4%)
	Unknown	4(4.1%)	3(9.4%)	72(48.0%)	68(44.7%)	159(35.8%)	50(30.7%)
Hemodialysis/Peritoneal Dialysis Vintage (Months)	n	97	32	150	152	444	163
	Mean	84.30	133.41	92.77	101.01	69.13	89.69
	SD	70.96	108.50	89.78	102.64	80.15	78.83
	Min	4.0	12.0	3.4	4.3	0.1	3.8
	Median	63.00	113.00	59.45	56.13	43.30	66.90
	Max	304.0	424.0	488.7	422.4	488.7	362.4
Hemodialysis/Peritoneal Dialysis Vintage Group (Months)	<6	2(2.1%)	0	2(1.3%)	3(2.0%)	90(20.3%)	2(1.2%)
	≥6 to <12	9(9.3%)	0	7(4.7%)	9(5.9%)	23(5.2%)	9(5.5%)
	≥12 to <36	22(22.7%)	4(12.5%)	42(28.0%)	47(30.9%)	88(19.8%)	31(19.0%)
	≥36 to <60	11(11.3%)	6(18.8%)	24(16.0%)	19(12.5%)	70(15.8%)	33(20.2%)
	≥60 to <120	28(28.9%)	9(28.1%)	32(21.3%)	26(17.1%)	86(19.4%)	47(28.8%)
	≥120 to <240	23(23.7%)	8(25.0%)	35(23.3%)	28(18.4%)	68(15.3%)	30(18.4%)
	≥240	2(2.1%)	5(15.6%)	8(5.3%)	20(13.2%)	19(4.3%)	11(6.7%)
C-Reactive Protein High Sensitivity (nmol/L) [Week 0]	n	96	32	150	152	444	163
	Mean	13.386	28.056	12.615	13.976	18.872	13.038
	SD	28.619	58.428	22.976	21.791	52.910	22.043
	Min	0.48	0.76	0.48	0.48	0.48	0.48
	Median	4.235	6.230	5.380	5.450	5.825	5.040
	Max	197.15	268.58	180.96	127.62	600.96	163.81
C-Reactive Protein High Sensitivity Group 1 (nmol/L) [Week 0]	< 28.57	86(89.6%)	25(78.1%)	136(90.7%)	130(85.5%)	386(86.9%)	144(88.3%)
	≥ 28.57	10(10.4%)	7(21.9%)	14(9.3%)	22(14.5%)	58(13.1%)	19(11.7%)
	Missing	1	-	-	-	0	-
Concomitant Phosphate Binder Use	No	14(14.4%)	4(12.5%)	12(8.0%)	18(11.8%)	62(14.0%)	11(6.7%)
	Yes	83(85.6%)	28(87.5%)	138(92.0%)	134(88.2%)	382(86.0%)	152(93.3%)
Concomitant Statin Use	No	80(82.5%)	27(84.4%)	112(74.7%)	119(78.3%)	312(70.3%)	118(72.4%)
	Yes	17(17.5%)	5(15.6%)	38(25.3%)	33(21.7%)	132(29.7%)	45(27.6%)
Concomitant Iron Therapy (Intravenous) Use	No	90(92.8%)	32(100.0%)	116(77.3%)	121(79.6%)	327(73.6%)	92(56.4%)
	Yes	7(7.2%)	0	34(22.7%)	31(20.4%)	117(26.4%)	71(43.6%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.1.3.1, Table 2.7.4.1.3.2, Table 2.7.4.1.3.3, Table 2.7.4.1.3.4, Table 2.7.4.1.4, Table 2.7.4.1.4.1，CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.1，CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.1.3，Table 12.2.2.3，CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.1.2.1.2，Table 12.2.2.3

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

二重盲検比較試験

- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

有害事象の発現割合はロキサデュスタット群で 86.0%（129/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 82.9%（126/152 例）であり，副作用の発現割合はロキサデュスタット群で 22.0%（33/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 13.2%（20/152 例）であり，有害事象及び副作用のいずれも，発現

割合には群間で大きな差はみられなかった。程度別の有害事象では，ロキサデュスタット群で2.7%（4/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 2.0%（3/152 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット群で20.7%（31/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 14.5%（22/152 例）であり，群間で大きな差はみられなかった。なお，ロキサデュスタット群では 2 例に死亡例がみられた。投与中止に至った有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット群で 8.7%（13/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 5.3%（8/152 例）であり，群間で大きな差はみられなかった（表 2.7.4 - 11）。

表 2.7.4 - 11　　有害事象の要約：二重盲検比較試験

	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
有害事象	126(82.9%)	129(86.0%)	255(84.4%)
軽度	107(70.4%)	103(68.7%)	210(69.5%)
中等度	16(10.5%)	22(14.7%)	38(12.6%)
重度	3(2.0%)	4(2.7%)	7(2.3%)
副作用	20(13.2%)	33(22.0%)	53(17.5%)
重篤な有害事象	22(14.5%)	31(20.7%)	53(17.5%)
重篤な副作用	6(3.9%)	5(3.3%)	11(3.6%)
投与中止に至った有害事象	8(5.3%)	13(8.7%)	21(7.0%)
投与中止に至った副作用	5(3.3%)	8(5.3%)	13(4.3%)
死亡	0	2(1.3%)	2(0.7%)

Source: CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.4

24 週投与データ

- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

ロキサデュスタット合計群で有害事象の発現割合は 79.4%（77/97 例）であり，副作用の発現割合は 27.8%（27/97 例）であった。程度別の有害事象では，ロキサデュスタット合計群で 1 例に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット合計群で 15.5%（15/97 例）であり，1 例に死亡例がみられた。投与中止に至った有害事象は，ロキサデュスタット合計群では 7.2%（7/97 例）にみられた（表 2.7.4 - 12）。

- 第 3 相試験（24 週投与データ）併合

第 3 相試験（24 週投与データ）併合で有害事象の発現割合は 86.9%（386/444 例）であり，副作用の発現割合は 21.6%（96/444 例）であった。程度別の有害事象では，2.3%（10/444 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は 19.1%（85/444 例），投与中止に至った有害事象の発現割合は 6.3%（28/444 例）であった。

なお，上記有害事象について，血液透析患者と腹膜透析患者で比較すると，副作用の発現割合は，腹膜透析患者で高かったが，その他については，血液透析患者と腹膜透析患者で発現割合に大きな差はみられなかった（表 2.7.4 - 12）。

表 2.7.4 - 12　　有害事象の要約：24 週投与データ

	第 2 相試験	第 3 相試験（24 週投与データ）		
	ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
有害事象	77(79.4%)	337(86.9%)	49(87.5%)	386(86.9%)
軽度	53(54.6%)	270(69.6%)	38(67.9%)	308(69.4%)
中等度	23(23.7%)	57(14.7%)	11(19.6%)	68(15.3%)
重度	1(1.0%)	10(2.6%)	0	10(2.3%)
副作用	27(27.8%)	75(19.3%)	21(37.5%)	96(21.6%)
重篤な有害事象	15(15.5%)	77(19.8%)	8(14.3%)	85(19.1%)
重篤な副作用	3(3.1%)	14(3.6%)	1(1.8%)	15(3.4%)
投与中止に至った有害事象	7(7.2%)	24(6.2%)	4(7.1%)	28(6.3%)
投与中止に至った副作用	4(4.1%)	14(3.6%)	4(7.1%)	18(4.1%)
死亡	1(1.0%)	3(0.8%)	0	3(0.7%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1，Table 2.7.4.2.4.1

長期投与

長期投与で有害事象の発現割合は 95.7%（156/163 例）であり，副作用の発現割合は 27.6%（45/163 例）であった。程度別の有害事象では，5.5%（9/163 例）に重度の有害事象がみられたが，その他は全て軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は 28.2%（46/163 例），投与中止に至った有害事象の発現割合は 10.4%（17/163 例）であった。なお，長期投与では 2 例に死亡例がみられた（表 2.7.4 - 13）。

表 2.7.4 - 13　　有害事象の要約：長期投与

	合計 (N=163) n (%)
有害事象	156 (95.7%)
軽度	103(63.2%)
中等度	44(27.0%)
重度	9(5.5%)
副作用	45 (27.6%)
重篤な有害事象	46 (28.2%)
重篤な副作用	11 (6.7%)
投与中止に至った有害事象	17 (10.4%)
投与中止に至った副作用	13 (8.0%)
死亡	2 (1.2%)

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.4

第 3 相試験併合

第 3 相試験併合で有害事象の発現割合は 90.5%（402/444 例）であり，副作用の発現割合は 25.9%（115/444 例）であった。程度別の有害事象では，3.4%（15/444 例）に重度の有害事象がみられた

が，その他は全て軽度又は中等度であった。重篤な有害事象の発現割合は 24.1%（107/444 例），投与中止に至った有害事象の発現割合は 8.3%（37/444 例）であった。

なお，上記有害事象について，血液透析患者と腹膜透析患者で比較すると，有害事象，重篤な副作用，中止に至った有害事象及び中止に至った副作用には，血液透析患者及び腹膜透析患者で，発現割合に大きな差はみられなかったが，副作用の発現割合は腹膜透析患者で高く，重篤な有害事象の発現割合は血液透析患者で高かった（表 2.7.4 - 14）。

表 2.7.4 - 14　　有害事象の要約：第 3 相試験併合

	血液透析 患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析 患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験 併合 (N=444) n (%)
有害事象	353(91.0%)	49(87.5%)	402(90.5%)
軽度	258(66.5%)	38(67.9%)	296(66.7%)
中等度	80(20.6%)	11(19.6%)	91(20.5%)
重度	15(3.9%)	0	15(3.4%)
副作用	94(24.2%)	21(37.5%)	115(25.9%)
重篤な有害事象	99(25.5%)	8(14.3%)	107(24.1%)
重篤な副作用	19(4.9%)	1(1.8%)	20(4.5%)
投与中止に至った有害事象	33(8.5%)	4(7.1%)	37(8.3%)
投与中止に至った副作用	22(5.7%)	4(7.1%)	26(5.9%)
死亡	4(1.0%)	0	4(0.9%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.1，Table 2.7.4.2.4.1

2.7.4.2.1.1　比較的よくみられる有害事象

2.7.4.2.1.1.1　比較的よくみられる有害事象

二重盲検比較試験

- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

2%以上の患者にみられた有害事象は，ロキサデュスタット群では鼻咽頭炎（34.7%），下痢，シャント狭窄（各 7.3%），嘔吐，挫傷（各 6.7%），シャント閉塞（4.7%），皮膚剥脱（4.0%），網膜出血，齲歯，上気道感染，処置による低血圧，高カリウム血症，高血圧（各 3.3%），悪心，湿疹（各 2.7%），便秘，倦怠感，インフルエンザ，胃腸炎，創傷，低アルブミン血症，背部痛，筋痙縮，頚部痛，頭痛，上気道の炎症，口腔咽頭痛，そう痒症（各 2.0%）であり，ダルベポエチンアルファ群では鼻咽頭炎（26.3%），シャント狭窄（8.6%），下痢（7.9%），挫傷（6.6%），背部痛，高血圧（各 4.6%），網膜出血，内出血（各 3.9%），創傷（3.3%），インフルエンザ，変形性関節症，関節痛（各 2.6%），回転性めまい，嘔吐，便秘，足部白癬，シャント閉塞，不眠症，上気道の炎症，湿疹（各 2.0%）であった。これらのうち，群間で 5%以上の発現割合の差がみられた有害事象は，鼻咽頭炎のみであった。鼻咽頭炎の発現割合はロキサデュスタット群で高かった（表 2.7.4 - 15）。

2%以上の患者にみられた副作用は，ロキサデュスタット群では高血圧（3.3%），網膜出血，嘔吐，低アルブミン血症（各 2.0%）であり，ダルベポエチンアルファ群では網膜出血（2.6%）及び

高血圧（2.0%）であった。ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群のいずれかで 2%以上の患者にみられた副作用については，いずれも群間で発現割合に大きな差はみられなかった（表 2.7.4 - 16）。

表 2.7.4 - 15　ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群のいずれかで発現割合が2%以上の有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
Overall	126(82.9%)	129(86.0%)	255(84.4%)
耳および迷路障害	**3(2.0%)**	**2(1.3%)**	**5(1.7%)**
回転性めまい	3(2.0%)	1(0.7%)	4(1.3%)
眼障害	**13(8.6%)**	**18(12.0%)**	**31(10.3%)**
網膜出血	6(3.9%)	5(3.3%)	11(3.6%)
胃腸障害	**28(18.4%)**	**42(28.0%)**	**70(23.2%)**
下痢	12(7.9%)	11(7.3%)	23(7.6%)
嘔吐	3(2.0%)	10(6.7%)	13(4.3%)
便秘	3(2.0%)	3(2.0%)	6(2.0%)
悪心	2(1.3%)	4(2.7%)	6(2.0%)
齲歯	0	5(3.3%)	5(1.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**6(3.9%)**	**10(6.7%)**	**16(5.3%)**
倦怠感	1(0.7%)	3(2.0%)	4(1.3%)
感染症および寄生虫症	**58(38.2%)**	**67(44.7%)**	**125(41.4%)**
鼻咽頭炎	40(26.3%)	52(34.7%)	92(30.5%)
インフルエンザ	4(2.6%)	3(2.0%)	7(2.3%)
上気道感染	2(1.3%)	5(3.3%)	7(2.3%)
胃腸炎	1(0.7%)	3(2.0%)	4(1.3%)
足部白癬	3(2.0%)	0	3(1.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**45(29.6%)**	**41(27.3%)**	**86(28.5%)**
シャント狭窄	13(8.6%)	11(7.3%)	24(7.9%)
挫傷	10(6.6%)	10(6.7%)	20(6.6%)
シャント閉塞	3(2.0%)	7(4.7%)	10(3.3%)
創傷	5(3.3%)	3(2.0%)	8(2.6%)
処置による低血圧	1(0.7%)	5(3.3%)	6(2.0%)
代謝および栄養障害	**3(2.0%)**	**12(8.0%)**	**15(5.0%)**
高カリウム血症	1(0.7%)	5(3.3%)	6(2.0%)
低アルブミン血症	0	3(2.0%)	3(1.0%)
筋骨格系および結合組織障害	**22(14.5%)**	**18(12.0%)**	**40(13.2%)**
背部痛	7(4.6%)	3(2.0%)	10(3.3%)
関節痛	4(2.6%)	2(1.3%)	6(2.0%)
筋痙縮	2(1.3%)	3(2.0%)	5(1.7%)
変形性関節症	4(2.6%)	0	4(1.3%)
頚部痛	0	3(2.0%)	3(1.0%)
神経系障害	**7(4.6%)**	**9(6.0%)**	**16(5.3%)**
頭痛	1(0.7%)	3(2.0%)	4(1.3%)
精神障害	**3(2.0%)**	**3(2.0%)**	**6(2.0%)**
不眠症	3(2.0%)	2(1.3%)	5(1.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8(5.3%)**	**13(8.7%)**	**21(7.0%)**
上気道の炎症	3(2.0%)	3(2.0%)	6(2.0%)
口腔咽頭痛	1(0.7%)	3(2.0%)	4(1.3%)
皮膚および皮下組織障害	**13(8.6%)**	**18(12.0%)**	**31(10.3%)**
皮膚剥脱	2(1.3%)	6(4.0%)	8(2.6%)
湿疹	3(2.0%)	4(2.7%)	7(2.3%)
そう痒症	0	3(2.0%)	3(1.0%)
血管障害	**15(9.9%)**	**14(9.3%)**	**29(9.6%)**
高血圧	7(4.6%)	5(3.3%)	12(4.0%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
内出血	6(3.9%)	2(1.3%)	8(2.6%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.2

表 2.7.4 - 16　ロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群のいずれかで発現割合が1%以上の副作用

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
Overall	20(13.2%)	33(22.0%)	53(17.5%)
耳および迷路障害	**2(1.3%)**	**2(1.3%)**	**4(1.3%)**
回転性めまい	2(1.3%)	1(0.7%)	3(1.0%)
眼障害	**4(2.6%)**	**5(3.3%)**	**9(3.0%)**
網膜出血	4(2.6%)	3(2.0%)	7(2.3%)
胃腸障害	**3(2.0%)**	**8(5.3%)**	**11(3.6%)**
悪心	1(0.7%)	2(1.3%)	3(1.0%)
嘔吐	0	3(2.0%)	3(1.0%)
下痢	0	2(1.3%)	2(0.7%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1(0.7%)**	**3(2.0%)**	**4(1.3%)**
倦怠感	0	2(1.3%)	2(0.7%)
代謝および栄養障害	**0**	**6(4.0%)**	**6(2.0%)**
低アルブミン血症	0	3(2.0%)	3(1.0%)
高カリウム血症	0	2(1.3%)	2(0.7%)
血管障害	**5(3.3%)**	**6(4.0%)**	**11(3.6%)**
高血圧	3(2.0%)	5(3.3%)	8(2.6%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.3

24 週投与データ

- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

ロキサデュスタット合計群で 2%以上の患者にみられた有害事象は，鼻咽頭炎（28.9%），嘔吐（11.3%），網膜出血，悪心（各 9.3%），下痢，便秘（各 5.2%），ヘモグロビン減少（4.1%），うっ血性心不全，挫傷，シャント狭窄，皮膚擦過傷，血圧低下，背部痛，関節周囲炎，上気道の炎症，そう痒症，高血圧（各 3.1%），齲歯，胃炎，胃食道逆流性疾患，結膜炎，口腔ヘルペス，足部白癬，尿路感染，処置による低血圧，転倒，第 2 度熱傷，血圧上昇，痛風，筋骨格痛，頚部痛，筋肉痛，四肢痛，頭痛，浮動性めまい，下肢静止不能症候群，脳梗塞，鼻出血，湿疹，発疹，腸ポリープ切除（各 2.1%）であった（表 2.7.4 - 17）。また，ロキサデュスタット合計群で 2%以上の患者にみられた副作用は，嘔吐（7.2%），悪心（5.2%），網膜出血，高血圧（各 3.1%），血圧上昇（2.1%）であった（表 2.7.4 - 18）。

- 第 3 相試験（24 週投与データ）併合

第 3 相試験（24 週投与データ）併合で 2%以上の患者にみられた有害事象は，鼻咽頭炎（33.1%），下痢（7.0%），嘔吐（6.3%），挫傷（5.6%），シャント狭窄（4.7%），便秘，シャント閉塞（各 4.3%），背部痛（3.6%），悪心，接触性皮膚炎（各 3.2%），処置による低血圧，高カリウム血症，不眠症，そう痒症，湿疹，高血圧（各 2.5%），齲歯（2.3%），結膜炎，筋痙縮，口腔咽頭痛，皮膚剥脱（各 2.0%）であった（表 2.7.4 - 17）。また，第 3 相試験（24 週投与データ）併合で 2%以上の患者にみられた副作用はなかった（表 2.7.4 - 18）。

第 3 相試験（24 週投与データ）併合で 2%以上の患者にみられた有害事象について，腹膜透析患者では，シャント狭窄，シャント閉塞，処置による低血圧，筋痙縮，口腔咽頭痛，接触性皮膚炎，皮膚剥脱はみられなかったが，その他の有害事象の発現割合は，血液透析患者と腹膜透析患者を比較して大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 17　第 2 相試験のロキサデュスタット合計又は第 3 相試験（24 週投与データ）併合のいずれかで発現割合が 2%以上の有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験	第 3 相試験（24 週投与データ）		
	ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	血液透析患者試験併合 (24 週) (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (24 週) (N=444) n (%)
Overall	77(79.4%)	337(86.9%)	49(87.5%)	386(86.9%)
心臓障害	**5(5.2%)**	**16(4.1%)**	**3(5.4%)**	**19(4.3%)**
うっ血性心不全	3(3.1%)	5(1.3%)	0	5(1.1%)
眼障害	**13(13.4%)**	**31(8.0%)**	**2(3.6%)**	**33(7.4%)**
網膜出血	9(9.3%)	5(1.3%)	0	5(1.1%)
胃腸障害	**31(32.0%)**	**113(29.1%)**	**19(33.9%)**	**132(29.7%)**
下痢	5(5.2%)	27(7.0%)	4(7.1%)	31(7.0%)
嘔吐	11(11.3%)	24(6.2%)	4(7.1%)	28(6.3%)
便秘	5(5.2%)	16(4.1%)	3(5.4%)	19(4.3%)
齲歯	2(2.1%)	8(2.1%)	2(3.6%)	10(2.3%)
悪心	9(9.3%)	11(2.8%)	3(5.4%)	14(3.2%)
胃炎	2(2.1%)	1(0.3%)	1(1.8%)	2(0.5%)
胃食道逆流性疾患	2(2.1%)	0	1(1.8%)	1(0.2%)
感染症および寄生虫症	**35(36.1%)**	**182(46.9%)**	**28(50.0%)**	**210(47.3%)**
鼻咽頭炎	28(28.9%)	133(34.3%)	14(25.0%)	147(33.1%)
結膜炎	2(2.1%)	6(1.5%)	3(5.4%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	2(2.1%)	7(1.8%)	0	7(1.6%)
足部白癬	2(2.1%)	3(0.8%)	1(1.8%)	4(0.9%)
尿路感染	2(2.1%)	3(0.8%)	0	3(0.7%)
傷害、中毒および処置合併症	**18(18.6%)**	**114(29.4%)**	**4(7.1%)**	**118(26.6%)**
挫傷	3(3.1%)	24(6.2%)	1(1.8%)	25(5.6%)
シャント狭窄	3(3.1%)	21(5.4%)	0	21(4.7%)
シャント閉塞	1(1.0%)	19(4.9%)	0	19(4.3%)
処置による低血圧	2(2.1%)	11(2.8%)	0	11(2.5%)
皮膚擦過傷	3(3.1%)	3(0.8%)	0	3(0.7%)
転倒	2(2.1%)	0	0	0
第 2 度熱傷	2(2.1%)	0	0	0
臨床検査	**17(17.5%)**	**29(7.5%)**	**6(10.7%)**	**35(7.9%)**
血圧低下	3(3.1%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
ヘモグロビン減少	4(4.1%)	3(0.8%)	0	3(0.7%)
血圧上昇	2(2.1%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
代謝および栄養障害	**5(5.2%)**	**32(8.2%)**	**8(14.3%)**	**40(9.0%)**
高カリウム血症	0	9(2.3%)	2(3.6%)	11(2.5%)
痛風	2(2.1%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**15(15.5%)**	**54(13.9%)**	**11(19.6%)**	**65(14.6%)**
背部痛	3(3.1%)	11(2.8%)	5(8.9%)	16(3.6%)
筋痙縮	1(1.0%)	9(2.3%)	0	9(2.0%)
筋骨格痛	2(2.1%)	5(1.3%)	0	5(1.1%)
頚部痛	2(2.1%)	6(1.5%)	0	6(1.4%)
筋肉痛	2(2.1%)	2(0.5%)	1(1.8%)	3(0.7%)
四肢痛	2(2.1%)	4(1.0%)	0	4(0.9%)
関節周囲炎	3(3.1%)	2(0.5%)	1(1.8%)	3(0.7%)
神経系障害	**9(9.3%)**	**28(7.2%)**	**2(3.6%)**	**30(6.8%)**
頭痛	2(2.1%)	7(1.8%)	0	7(1.6%)
浮動性めまい	2(2.1%)	3(0.8%)	0	3(0.7%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験	第 3 相試験（24 週投与データ）		
	ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	血液透析患者試験併合 (24 週) (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (24 週) (N=444) n (%)
下肢静止不能症候群	2(2.1%)	2(0.5%)	1(1.8%)	3(0.7%)
脳梗塞	2(2.1%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
精神障害	**2(2.1%)**	**11(2.8%)**	**1(1.8%)**	**12(2.7%)**
不眠症	1(1.0%)	10(2.6%)	1(1.8%)	11(2.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**10(10.3%)**	**31(8.0%)**	**8(14.3%)**	**39(8.8%)**
口腔咽頭痛	1(1.0%)	9(2.3%)	0	9(2.0%)
鼻出血	2(2.1%)	3(0.8%)	1(1.8%)	4(0.9%)
上気道の炎症	3(3.1%)	4(1.0%)	0	4(0.9%)
皮膚および皮下組織障害	**14(14.4%)**	**71(18.3%)**	**8(14.3%)**	**79(17.8%)**
接触性皮膚炎	1(1.0%)	14(3.6%)	0	14(3.2%)
そう痒症	3(3.1%)	8(2.1%)	3(5.4%)	11(2.5%)
湿疹	2(2.1%)	10(2.6%)	1(1.8%)	11(2.5%)
皮膚剥脱	1(1.0%)	9(2.3%)	0	9(2.0%)
発疹	2(2.1%)	5(1.3%)	1(1.8%)	6(1.4%)
外科および内科処置	**2(2.1%)**	**7(1.8%)**	**1(1.8%)**	**8(1.8%)**
腸ポリープ切除	2(2.1%)	0	0	0
血管障害	**6(6.2%)**	**31(8.0%)**	**2(3.6%)**	**33(7.4%)**
高血圧	3(3.1%)	10(2.6%)	1(1.8%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.2.1

表 2.7.4 - 18　第 2 相試験のロキサデュスタット合計又は第 3 相試験（24 週投与データ）併合のいずれかで発現割合が 1%以上の副作用

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験（24 週投与データ） 血液透析患者試験併合 (24 週) (N=388) n (%)	 腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	 第 3 相試験併合 (24 週) (N=444) n (%)
Overall	27(27.8%)	75(19.3%)	21(37.5%)	96(21.6%)
眼障害	**4(4.1%)**	**5(1.3%)**	**1(1.8%)**	**6(1.4%)**
網膜出血	3(3.1%)	3(0.8%)	0	3(0.7%)
視神経乳頭出血	1(1.0%)	0	0	0
胃腸障害	**11(11.3%)**	**23(5.9%)**	**8(14.3%)**	**31(7.0%)**
嘔吐	7(7.2%)	6(1.5%)	1(1.8%)	7(1.6%)
下痢	1(1.0%)	5(1.3%)	2(3.6%)	7(1.6%)
便秘	0	4(1.0%)	3(5.4%)	7(1.6%)
悪心	5(5.2%)	5(1.3%)	1(1.8%)	6(1.4%)
腹部不快感	1(1.0%)	5(1.3%)	0	5(1.1%)
消化不良	1(1.0%)	1(0.3%)	1(1.8%)	2(0.5%)
胃食道逆流性疾患	1(1.0%)	0	1(1.8%)	1(0.2%)
心窩部不快感	1(1.0%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**5(1.3%)**	**0**	**5(1.1%)**
シャント閉塞	0	5(1.3%)	0	5(1.1%)
臨床検査	**5(5.2%)**	**8(2.1%)**	**3(5.4%)**	**11(2.5%)**
リパーゼ増加	0	5(1.3%)	0	5(1.1%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.0%)	1(0.3%)	1(1.8%)	2(0.5%)
血圧上昇	2(2.1%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ヘモグロビン減少	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血中コレステロール減少	1(1.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	**1(1.0%)**	**9(2.3%)**	**1(1.8%)**	**10(2.3%)**
痛風	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**1(1.0%)**	**0**	**3(5.4%)**	**3(0.7%)**
四肢痛	1(1.0%)	0	0	0
関節周囲炎	1(1.0%)	0	0	0
変形性脊椎症	1(1.0%)	0	0	0
神経系障害	**3(3.1%)**	**6(1.5%)**	**2(3.6%)**	**8(1.8%)**
ラクナ梗塞	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
下肢静止不能症候群	1(1.0%)	0	1(1.8%)	1(0.2%)
生殖系および乳房障害	**1(1.0%)**	**1(0.3%)**	**1(1.8%)**	**2(0.5%)**
前立腺炎	1(1.0%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**3(3.1%)**	**5(1.3%)**	**4(7.1%)**	**9(2.0%)**
そう痒症	1(1.0%)	1(0.3%)	3(5.4%)	4(0.9%)
湿疹	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ざ瘡	1(1.0%)	0	0	0
血管障害	**3(3.1%)**	**9(2.3%)**	**2(3.6%)**	**11(2.5%)**
高血圧	3(3.1%)	7(1.8%)	1(1.8%)	8(1.8%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.2.2

長期投与

長期投与で2%以上の患者にみられた有害事象は, 鼻咽頭炎（52.8%）, 下痢（11.0%）, 嘔吐（10.4%）, 挫傷（9.8%），シャント狭窄，背部痛（各 7.4%），便秘，シャント閉塞（各 6.1%），齲歯，頭痛（各

5.5%），筋骨格痛，皮下出血（各 4.9%），腹部不快感， 咽頭炎，口腔ヘルペス，擦過傷（各 4.3%），悪心，胃腸炎，インフルエンザ，関節痛，筋肉痛，頚部痛，四肢痛，不眠症，口腔咽頭痛，接触性皮膚炎，そう痒症（各 3.7%），軟便，歯周炎，リパーゼ増加，筋痙縮，浮動性めまい，過角化（各 3.1%），腹痛，発熱，肺炎，創傷，処置による低血圧，湿疹，発疹，皮膚潰瘍，高血圧（各 2.5%）であった（表 2.7.4 - 19）。また長期投与で 2%以上の患者にみられた副作用は，嘔吐（3.1%），腹部不快感，シャント閉塞（各 2.5%）であった（表 2.7.4 - 20）。

表 2.7.4 - 19　　長期投与で発現割合が 2%以上の有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class 　Preferred Term	合計 (N=163) n (%)
Overall	156(95.7%)
胃腸障害	**69(42.3%)**
下痢	18(11.0%)
嘔吐	17(10.4%)
便秘	10(6.1%)
齲歯	9(5.5%)
腹部不快感	7(4.3%)
悪心	6(3.7%)
軟便	5(3.1%)
腹痛	4(2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**13(8.0%)**
発熱	4(2.5%)
感染症および寄生虫症	**109(66.9%)**
鼻咽頭炎	86(52.8%)
咽頭炎	7(4.3%)
口腔ヘルペス	7(4.3%)
胃腸炎	6(3.7%)
インフルエンザ	6(3.7%)
歯周炎	5(3.1%)
肺炎	4(2.5%)
傷害、中毒および処置合併症	**67(41.1%)**
挫傷	16(9.8%)
シャント狭窄	12(7.4%)
シャント閉塞	10(6.1%)
擦過傷	7(4.3%)
創傷	4(2.5%)
処置による低血圧	4(2.5%)
臨床検査	**21(12.9%)**
リパーゼ増加	5(3.1%)
筋骨格系および結合組織障害	**51(31.3%)**
背部痛	12(7.4%)
筋骨格痛	8(4.9%)
関節痛	6(3.7%)
筋肉痛	6(3.7%)
頚部痛	6(3.7%)
四肢痛	6(3.7%)
筋痙縮	5(3.1%)
神経系障害	**31(19.0%)**
頭痛	9(5.5%)
浮動性めまい	5(3.1%)
精神障害	**6(3.7%)**
不眠症	6(3.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**23(14.1%)**
口腔咽頭痛	6(3.7%)
皮膚および皮下組織障害	**51(31.3%)**
皮下出血	8(4.9%)
接触性皮膚炎	6(3.7%)
そう痒症	6(3.7%)
過角化	5(3.1%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	合計 (N=163) n (%)
湿疹	4(2.5%)
発疹	4(2.5%)
皮膚潰瘍	4(2.5%)
血管障害	**21(12.9%)**
高血圧	4(2.5%)

Source:：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.6.1.2

表 2.7.4 - 20　　長期投与で発現割合が１%以上の副作用

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	合計 (N=163) n (%)
Overall	45(27.6%)
内分泌障害	**3(1.8%)**
甲状腺機能低下症	2(1.2%)
胃腸障害	**20(12.3%)**
嘔吐	5(3.1%)
腹部不快感	4(2.5%)
下痢	3(1.8%)
腹痛	2(1.2%)
便秘	2(1.2%)
悪心	2(1.2%)
胃障害	2(1.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**5(3.1%)**
シャント閉塞	4(2.5%)
シャント狭窄	2(1.2%)
臨床検査	**6(3.7%)**
リパーゼ増加	3(1.8%)
代謝および栄養障害	**5(3.1%)**
鉄欠乏	2(1.2%)
神経系障害	**6(3.7%)**
浮動性めまい	2(1.2%)
血管障害	**2(1.2%)**
高血圧	2(1.2%)

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.6.1.3

第 3 相試験併合

第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象は鼻咽頭炎（37.6%），下痢（8.3%），嘔吐（7.9%），挫傷（7.0%），シャント狭窄（6.3%），シャント閉塞，背部痛（各 5.4%），便秘（4.7%），接触性皮膚炎（4.1%），齲歯（3.8%），悪心（3.4%），そう痒症（3.2%），頭痛，不眠症，湿疹（各 2.9%），処置による低血圧，高カリウム血症，関節痛（各 2.7%），胃腸炎，筋痙縮，筋骨格痛，皮膚剥脱，高血圧（各 2.5%），結膜炎，インフルエンザ，擦過傷，口腔咽頭痛（各 2.3%），腹部不快感，咽頭炎，口腔ヘルペス，創傷，頚部痛，咳嗽（各 2.0%）であった（表 2.7.4 - 21）。また，第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた副作用は嘔吐（2.0%）であった（表 2.7.4 - 22）。

第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象について, 腹膜透析患者では, 腹部不快感, 胃腸炎，インフルエンザ，口腔ヘルペス，シャント狭窄，シャント閉塞，処置による低血圧，擦過傷，創傷，筋痙縮，筋骨格痛，頚部痛，頭痛，口腔咽頭痛，接触性皮膚炎，皮膚剥脱はみられず，鼻咽頭炎の発現割合は血液透析患者で高かったが，その他の有害事象の発現割合は，血液透析患者と腹膜透析患者を比較して大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 21　　第 3 相試験併合で発現割合が 2%以上の有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	353(91.0%)	49(87.5%)	402(90.5%)
胃腸障害	**136(35.1%)**	**19(33.9%)**	**155(34.9%)**
下痢	33(8.5%)	4(7.1%)	37(8.3%)
嘔吐	31(8.0%)	4(7.1%)	35(7.9%)
便秘	18(4.6%)	3(5.4%)	21(4.7%)
齲歯	15(3.9%)	2(3.6%)	17(3.8%)
悪心	12(3.1%)	3(5.4%)	15(3.4%)
腹部不快感	9(2.3%)	0	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**202(52.1%)**	**28(50.0%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	153(39.4%)	14(25.0%)	167(37.6%)
胃腸炎	11(2.8%)	0	11(2.5%)
結膜炎	7(1.8%)	3(5.4%)	10(2.3%)
インフルエンザ	10(2.6%)	0	10(2.3%)
咽頭炎	8(2.1%)	1(1.8%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	9(2.3%)	0	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**138(35.6%)**	**4(7.1%)**	**142(32.0%)**
挫傷	30(7.7%)	1(1.8%)	31(7.0%)
シャント狭窄	28(7.2%)	0	28(6.3%)
シャント閉塞	24(6.2%)	0	24(5.4%)
処置による低血圧	12(3.1%)	0	12(2.7%)
擦過傷	10(2.6%)	0	10(2.3%)
創傷	9(2.3%)	0	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**38(9.8%)**	**8(14.3%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	10(2.6%)	2(3.6%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**83(21.4%)**	**11(19.6%)**	**94(21.2%)**
背部痛	19(4.9%)	5(8.9%)	24(5.4%)
関節痛	10(2.6%)	2(3.6%)	12(2.7%)
筋痙縮	11(2.8%)	0	11(2.5%)
筋骨格痛	11(2.8%)	0	11(2.5%)
頚部痛	9(2.3%)	0	9(2.0%)
神経系障害	**45(11.6%)**	**2(3.6%)**	**47(10.6%)**
頭痛	13(3.4%)	0	13(2.9%)
精神障害	**13(3.4%)**	**1(1.8%)**	**14(3.2%)**
不眠症	12(3.1%)	1(1.8%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**43(11.1%)**	**8(14.3%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	10(2.6%)	0	10(2.3%)
咳嗽	7(1.8%)	2(3.6%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**91(23.5%)**	**8(14.3%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	18(4.6%)	0	18(4.1%)
そう痒症	11(2.8%)	3(5.4%)	14(3.2%)
湿疹	12(3.1%)	1(1.8%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	11(2.8%)	0	11(2.5%)
血管障害	**39(10.1%)**	**2(3.6%)**	**41(9.2%)**
高血圧	10(2.6%)	1(1.8%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.3.1

表 2.7.4 - 22　第 3 相試験併合で発現割合が 1%以上の副作用

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	94(24.2%)	21(37.5%)	115(25.9%)
胃腸障害	**32(8.2%)**	**8(14.3%)**	**40(9.0%)**
嘔吐	8(2.1%)	1(1.8%)	9(2.0%)
下痢	6(1.5%)	2(3.6%)	8(1.8%)
便秘	4(1.0%)	3(5.4%)	7(1.6%)
悪心	5(1.3%)	1(1.8%)	6(1.4%)
腹部不快感	5(1.3%)	0	5(1.1%)
傷害、中毒および処置合併症	**8(2.1%)**	**0**	**8(1.8%)**
シャント閉塞	7(1.8%)	0	7(1.6%)
臨床検査	**10(2.6%)**	**3(5.4%)**	**13(2.9%)**
リパーゼ増加	5(1.3%)	0	5(1.1%)
血管障害	**9(2.3%)**	**2(3.6%)**	**11(2.5%)**
高血圧	7(1.8%)	1(1.8%)	8(1.8%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.3.2

2.7.4.2.1.1.2　重症度

主要な安全性評価の対象とした国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，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］及び腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］でみられた有害事象はほとんどが軽度又は中等度の事象であった。重度の有害事象については，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のロキサデュスタット合計群で静脈塞栓症（1 例），国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］のロキサデュスタット群で徐脈（1 例），急性心筋梗塞（1 例），うっ血性心不全（1 例），蜂巣炎（1 例），低血圧（1 例），ダルベポエチンアルファ群で腎盂の悪性新生物（1 例），口唇および口腔内癌（1 例），末梢動脈閉塞性疾患（1 例），国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］で急性冠動脈症候群（1 例），大腿骨骨折（1 例），国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で心筋虚血（2 例），うっ血性心不全（1 例），急性心筋梗塞（1 例），不安定狭心症（1 例），胃十二指腸潰瘍（1 例），肝臓うっ血（1 例），アナフィラキシーショック（1 例），蜂巣炎（1 例），敗血症（1 例），乳酸アシドーシス（1 例），膵癌（1 例），大動脈解離（1 例），出血性ショック（1 例）がみられた。このうち，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］ではロキサデュスタット群のうっ血性心不全（1 例），ダルベポエチンアルファ群の腎盂の悪性新生物（1 例），口唇および口腔内癌（1 例），国内長期投与試験（HD）［CL-0312］の心筋虚血（1 例），うっ血性心不全（1 例），急性心筋梗塞（1 例），不安定狭心症（1 例），胃十二指腸潰瘍（1 例）については，治験薬との関連性が否定されなかった。

2.7.4.2.1.1.3　発現時期

第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象について, 発現時期別に検討した結果を表 2.7.4 - 23 に示した。

第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象には, ある特定の時期に発現割合が上昇した事象はみられず，多くの有害事象で全期間を通して同程度の発現割合を示した。

表 2.7.4 - 23　　第 3 相試験併合で発現割合が 2%以上の有害事象の時期別発現割合

MedDRA Version 19.0 System Organ Class Preferred Term	Whole Period (N=444) n (%)	≥0 to ≤6 週 (N=444) n (%)	>6 to ≤12 週 (N=416) n (%)	>12 to ≤18 週 (N=402) n (%)	>18 to ≤24 週 (N=389) n (%)	>24 to ≤36 週 (N=185) n (%)	>36 to ≤48 週 (N=134) n (%)	>48 週 (N=128) n (%)
Overall	402(90.5%)	227(51.1%)	190(45.7%)	178(44.3%)	173(44.5%)	103(55.7%)	83(61.9%)	36(28.1%)
胃腸障害	**155(34.9%)**	**55(12.4%)**	**39(9.4%)**	**35(8.7%)**	**30(7.7%)**	**23(12.4%)**	**23(17.2%)**	**5(3.9%)**
腹部不快感	9(2.0%)	5(1.1%)	1(0.2%)	2(0.5%)	0	0	1(0.7%)	0
便秘	21(4.7%)	3(0.7%)	5(1.2%)	9(2.2%)	4(1.0%)	2(1.1%)	3(2.2%)	1(0.8%)
齲歯	17(3.8%)	4(0.9%)	4(1.0%)	0	2(0.5%)	3(1.6%)	2(1.5%)	2(1.6%)
下痢	37(8.3%)	10(2.3%)	9(2.2%)	10(2.5%)	7(1.8%)	5(2.7%)	4(3.0%)	1(0.8%)
悪心	15(3.4%)	8(1.8%)	3(0.7%)	2(0.5%)	1(0.3%)	0	1(0.7%)	0
嘔吐	35(7.9%)	9(2.0%)	7(1.7%)	7(1.7%)	7(1.8%)	4(2.2%)	5(3.7%)	0
感染症および寄生虫症	**230(51.8%)**	**74(16.7%)**	**73(17.5%)**	**71(17.7%)**	**74(19.0%)**	**49(26.5%)**	**28(20.9%)**	**8(6.3%)**
結膜炎	10(2.3%)	5(1.1%)	2(0.5%)	2(0.5%)	2(0.5%)	1(0.5%)	0	0
胃腸炎	11(2.5%)	1(0.2%)	1(0.2%)	3(0.7%)	2(0.5%)	4(2.2%)	0	0
インフルエンザ	10(2.3%)	0	3(0.7%)	0	5(1.3%)	2(1.1%)	0	0
鼻咽頭炎	167(37.6%)	49(11.0%)	45(10.8%)	48(11.9%)	52(13.4%)	29(15.7%)	18(13.4%)	5(3.9%)
咽頭炎	9(2.0%)	1(0.2%)	0	4(1.0%)	1(0.3%)	1(0.5%)	3(2.2%)	1(0.8%)
口腔ヘルペス	9(2.0%)	0	2(0.5%)	4(1.0%)	1(0.3%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
傷害、中毒および処置合併症	**142(32.0%)**	**44(9.9%)**	**42(10.1%)**	**33(8.2%)**	**32(8.2%)**	**20(10.8%)**	**17(12.7%)**	**7(5.5%)**
シャント閉塞	24(5.4%)	11(2.5%)	4(1.0%)	3(0.7%)	3(0.8%)	1(0.5%)	4(3.0%)	1(0.8%)
擦過傷	10(2.3%)	1(0.2%)	2(0.5%)	2(0.5%)	3(0.8%)	2(1.1%)	2(1.5%)	0
挫傷	31(7.0%)	5(1.1%)	9(2.2%)	8(2.0%)	5(1.3%)	3(1.6%)	2(1.5%)	2(1.6%)
創傷	9(2.0%)	2(0.5%)	1(0.2%)	1(0.2%)	2(0.5%)	1(0.5%)	2(1.5%)	0
シャント狭窄	28(6.3%)	12(2.7%)	6(1.4%)	4(1.0%)	5(1.3%)	5(2.7%)	3(2.2%)	2(1.6%)
処置による低血圧	12(2.7%)	2(0.5%)	3(0.7%)	4(1.0%)	3(0.8%)	0	0	1(0.8%)
代謝および栄養障害	**46(10.4%)**	**17(3.8%)**	**11(2.6%)**	**6(1.5%)**	**9(2.3%)**	**5(2.7%)**	**2(1.5%)**	**1(0.8%)**
高カリウム血症	12(2.7%)	6(1.4%)	3(0.7%)	1(0.2%)	1(0.3%)	0	0	1(0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	**94(21.2%)**	**17(3.8%)**	**14(3.4%)**	**23(5.7%)**	**19(4.9%)**	**21(11.4%)**	**19(14.2%)**	**8(6.3%)**
関節痛	12(2.7%)	2(0.5%)	1(0.2%)	2(0.5%)	3(0.8%)	4(2.2%)	0	0
背部痛	24(5.4%)	4(0.9%)	1(0.2%)	6(1.5%)	6(1.5%)	3(1.6%)	4(3.0%)	2(1.6%)
筋痙縮	11(2.5%)	2(0.5%)	4(1.0%)	3(0.7%)	1(0.3%)	2(1.1%)	2(1.5%)	0
筋骨格痛	11(2.5%)	0	3(0.7%)	1(0.2%)	1(0.3%)	5(2.7%)	2(1.5%)	0
頚部痛	9(2.0%)	1(0.2%)	2(0.5%)	1(0.2%)	2(0.5%)	1(0.5%)	2(1.5%)	0
神経系障害	**47(10.6%)**	**11(2.5%)**	**4(1.0%)**	**10(2.5%)**	**7(1.8%)**	**11(5.9%)**	**7(5.2%)**	**3(2.3%)**
頭痛	13(2.9%)	2(0.5%)	1(0.2%)	3(0.7%)	1(0.3%)	5(2.7%)	2(1.5%)	0
精神障害	**14(3.2%)**	**3(0.7%)**	**4(1.0%)**	**3(0.7%)**	**3(0.8%)**	**2(1.1%)**	**0**	**0**
不眠症	13(2.9%)	3(0.7%)	3(0.7%)	3(0.7%)	3(0.8%)	2(1.1%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**51(11.5%)**	**18(4.1%)**	**7(1.7%)**	**14(3.5%)**	**5(1.3%)**	**7(3.8%)**	**5(3.7%)**	**1(0.8%)**
咳嗽	9(2.0%)	2(0.5%)	2(0.5%)	3(0.7%)	0	2(1.1%)	1(0.7%)	0
口腔咽頭痛	10(2.3%)	5(1.1%)	1(0.2%)	5(1.2%)	1(0.3%)	0	1(0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	**99(22.3%)**	**23(5.2%)**	**34(8.2%)**	**17(4.2%)**	**21(5.4%)**	**22(11.9%)**	**12(9.0%)**	**4(3.1%)**
接触性皮膚炎	18(4.1%)	4(0.9%)	5(1.2%)	4(1.0%)	2(0.5%)	2(1.1%)	2(1.5%)	0
湿疹	13(2.9%)	2(0.5%)	4(1.0%)	2(0.5%)	3(0.8%)	1(0.5%)	1(0.7%)	0
そう痒症	14(3.2%)	2(0.5%)	3(0.7%)	4(1.0%)	2(0.5%)	2(1.1%)	1(0.7%)	0
皮膚剥脱	11(2.5%)	3(0.7%)	5(1.2%)	0	2(0.5%)	1(0.5%)	2(1.5%)	0
血管障害	**41(9.2%)**	**10(2.3%)**	**8(1.9%)**	**9(2.2%)**	**9(2.3%)**	**6(3.2%)**	**6(4.5%)**	**1(0.8%)**
高血圧	11(2.5%)	6(1.4%)	3(0.7%)	1(0.2%)	1(0.3%)	0	0	0

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.8.1

2.7.4.2.1.1.4　人年月

第 3 相試験併合で，2%以上の患者にみられた有害事象について，人年法で発現率を算出した結果を表 2.7.4 - 24 に示した。有害事象の全体の発現率は，627.4 件/100 人年であった。鼻咽頭炎の発現率が 102.1 件/100 人年で最も高く，次いで下痢が 19.0 件/100 人年で高かった。その他，10 件/100 人年を超えた有害事象は，嘔吐，便秘，挫傷，シャント狭窄，シャント閉塞，背部痛であった。

表 2.7.4 - 24　　第 3 相試験併合で発現割合が 2%以上の有害事象の人年法での検討

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 (N=444) 総人年=258.5 Count (Rate)
Overall	1622(627.4)
胃腸障害	**247(95.5)**
下痢	49(19.0)
嘔吐	40(15.5)
便秘	28(10.8)
便秘	17(6.6)
悪心	15(5.8)
腹部不快感	10(3.9)
感染症および寄生虫症	**422(163.2)**
鼻咽頭炎	264(102.1)
胃腸炎	11(4.3)
結膜炎	12(4.6)
インフルエンザ	10(3.9)
咽頭炎	11(4.3)
口腔ヘルペス	9(3.5)
傷害、中毒および処置合併症	**225(87.0)**
挫傷	37(14.3)
シャント狭窄	37(14.3)
シャント閉塞	29(11.2)
処置による低血圧	15(5.8)
擦過傷	12(4.6)
創傷	10(3.9)
代謝および栄養障害	**52(20.1)**
高カリウム血症	12(4.6)
筋骨格系および結合組織障害	**128(49.5)**
背部痛	26(10.1)
関節痛	12(4.6)
筋痙縮	15(5.8)
筋骨格痛	12(4.6)
頚部痛	9(3.5)
神経系障害	**54(20.9)**
頭痛	14(5.4)
精神障害	**15(5.8)**
不眠症	14(5.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**59(22.8)**
口腔咽頭痛	13(5.0)
咳嗽	11(4.3)
皮膚および皮下組織障害	**147(56.9)**
接触性皮膚炎	19(7.3)
そう痒症	14(5.4)
湿疹	13(5.0)
皮膚剥脱	14(5.4)
血管障害	**52(20.1)**
高血圧	11(4.3)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.5.1

2.7.4.2.1.1.5　有害事象発現時のロキサデュスタット用量

第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象について, 有害事象発現時のロキサデュスタットの用量別に検討した結果を表 2.7.4 - 25 に示した。有害事象発現時の用量で 200 mg 及び 250 mg では, 該当する患者数が少ないため, 評価は困難であると考えられた。その他の用量では, 有害事象発現時の用量間で，発現割合に大きな差がみられた有害事象はなかった。

表 2.7.4 - 25　発現割合が 2%以上の有害事象における発現時のロキサデュスタット用量

MedDRA Version 19.0 System Organ Class Preferred Term	20 mg (N=100) n (%)	40 mg (N=177) n (%)	50 mg (N=291) n (%)	70 mg (N=391) n (%)	100 mg (N=273) n (%)	120 mg (N=118) n (%)	150 mg (N=67) n (%)	200 mg (N=11) n (%)	250 mg (N=2) n (%)
Overall	49(49.0%)	87(49.2%)	152(52.2%)	233(59.6%)	162(59.3%)	66(55.9%)	37(55.2%)	7(63.6%)	2(100.0%)
胃腸障害	**10(10.0%)**	**20(11.3%)**	**33(11.3%)**	**63(16.1%)**	**45(16.5%)**	**15(12.7%)**	**11(16.4%)**	**2(18.2%)**	**0**
腹部不快感	0	0	1(0.3%)	4(1.0%)	3(1.1%)	1(0.8%)	0	0	0
便秘	1(1.0%)	4(2.3%)	5(1.7%)	4(1.0%)	7(2.6%)	2(1.7%)	3(4.5%)	0	0
齲歯	3(3.0%)	2(1.1%)	3(1.0%)	4(1.0%)	4(1.5%)	0	1(1.5%)	0	0
下痢	2(2.0%)	4(2.3%)	6(2.1%)	17(4.3%)	10(3.7%)	4(3.4%)	2(3.0%)	1(9.1%)	0
悪心	1(1.0%)	0	2(0.7%)	5(1.3%)	5(1.8%)	0	1(1.5%)	0	0
嘔吐	1(1.0%)	4(2.3%)	6(2.1%)	12(3.1%)	8(2.9%)	5(4.2%)	3(4.5%)	0	0
感染症および寄生虫症	**19(19.0%)**	**36(20.3%)**	**65(22.3%)**	**96(24.6%)**	**69(25.3%)**	**25(21.2%)**	**11(16.4%)**	**4(36.4%)**	**2(100.0%)**
結膜炎	0	0	4(1.4%)	4(1.0%)	4(1.5%)	0	0	0	0
胃腸炎	0	3(1.7%)	2(0.7%)	1(0.3%)	4(1.5%)	0	0	1(9.1%)	0
インフルエンザ	0	2(1.1%)	4(1.4%)	2(0.5%)	2(0.7%)	0	0	0	0
鼻咽頭炎	15(15.0%)	26(14.7%)	41(14.1%)	66(16.9%)	46(16.8%)	16(13.6%)	8(11.9%)	1(9.1%)	1(50.0%)
咽頭炎	2(2.0%)	0	4(1.4%)	3(0.8%)	0	1(0.8%)	0	0	0
口腔ヘルペス	1(1.0%)	0	4(1.4%)	1(0.3%)	1(0.4%)	1(0.8%)	1(1.5%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**13(13.0%)**	**17(9.6%)**	**39(13.4%)**	**54(13.8%)**	**37(13.6%)**	**15(12.7%)**	**10(14.9%)**	**0**	**0**
シャント閉塞	0	1(0.6%)	6(2.1%)	9(2.3%)	7(2.6%)	2(1.7%)	1(1.5%)	0	0
擦過傷	0	1(0.6%)	0	3(0.8%)	2(0.7%)	2(1.7%)	3(4.5%)	0	0
挫傷	3(3.0%)	1(0.6%)	9(3.1%)	12(3.1%)	4(1.5%)	4(3.4%)	1(1.5%)	0	0
創傷	0	1(0.6%)	6(2.1%)	2(0.5%)	0	0	1(1.5%)	0	0
シャント狭窄	3(3.0%)	1(0.6%)	5(1.7%)	11(2.8%)	9(3.3%)	4(3.4%)	1(1.5%)	0	0
処置による低血圧	0	1(0.6%)	3(1.0%)	2(0.5%)	5(1.8%)	1(0.8%)	1(1.5%)	0	0
代謝および栄養障害	**2(2.0%)**	**5(2.8%)**	**12(4.1%)**	**13(3.3%)**	**10(3.7%)**	**5(4.2%)**	**3(4.5%)**	**0**	**0**
高カリウム血症	0	0	2(0.7%)	4(1.0%)	3(1.1%)	2(1.7%)	1(1.5%)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	**7(7.0%)**	**10(5.6%)**	**27(9.3%)**	**27(6.9%)**	**15(5.5%)**	**11(9.3%)**	**5(7.5%)**	**1(9.1%)**	**1(50.0%)**
関節痛	2(2.0%)	1(0.6%)	3(1.0%)	2(0.5%)	1(0.4%)	1(0.8%)	1(1.5%)	1(9.1%)	0
背部痛	3(3.0%)	3(1.7%)	5(1.7%)	6(1.5%)	5(1.8%)	0	3(4.5%)	0	0
筋痙縮	0	1(0.6%)	3(1.0%)	1(0.3%)	2(0.7%)	4(3.4%)	0	0	1(50.0%)
筋骨格痛	1(1.0%)	3(1.7%)	2(0.7%)	3(0.8%)	2(0.7%)	1(0.8%)	0	0	0
頚部痛	0	1(0.6%)	1(0.3%)	4(1.0%)	2(0.7%)	1(0.8%)	0	0	0
神経系障害	**4(4.0%)**	**7(4.0%)**	**10(3.4%)**	**13(3.3%)**	**10(3.7%)**	**2(1.7%)**	**2(3.0%)**	**0**	**1(50.0%)**
頭痛	2(2.0%)	1(0.6%)	3(1.0%)	3(0.8%)	2(0.7%)	1(0.8%)	0	0	1(50.0%)
精神障害	**1(1.0%)**	**1(0.6%)**	**1(0.3%)**	**5(1.3%)**	**5(1.8%)**	**0**	**1(1.5%)**	**0**	**1(50.0%)**
不眠症	1(1.0%)	1(0.6%)	1(0.3%)	4(1.0%)	5(1.8%)	0	1(1.5%)	0	1(50.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2(2.0%)**	**2(1.1%)**	**13(4.5%)**	**19(4.9%)**	**10(3.7%)**	**7(5.9%)**	**3(4.5%)**	**0**	**0**
咳嗽	2(2.0%)	0	1(0.3%)	6(1.5%)	1(0.4%)	1(0.8%)	0	0	0
口腔咽頭痛	0	1(0.6%)	3(1.0%)	5(1.3%)	2(0.7%)	1(0.8%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**7(7.0%)**	**12(6.8%)**	**19(6.5%)**	**37(9.5%)**	**25(9.2%)**	**7(5.9%)**	**11(16.4%)**	**1(9.1%)**	**1(50.0%)**
接触性皮膚炎	1(1.0%)	0	5(1.7%)	8(2.0%)	3(1.1%)	0	1(1.5%)	0	0
湿疹	1(1.0%)	4(2.3%)	2(0.7%)	3(0.8%)	2(0.7%)	1(0.8%)	0	0	0
そう痒症	0	0	3(1.0%)	3(0.8%)	4(1.5%)	1(0.8%)	2(3.0%)	1(9.1%)	0
皮膚剥脱	0	1(0.6%)	3(1.0%)	4(1.0%)	2(0.7%)	2(1.7%)	1(1.5%)	0	0
血管障害	**4(4.0%)**	**2(1.1%)**	**9(3.1%)**	**12(3.1%)**	**7(2.6%)**	**4(3.4%)**	**7(10.4%)**	**1(9.1%)**	**1(50.0%)**
高血圧	1(1.0%)	0	1(0.3%)	4(1.0%)	4(1.5%)	1(0.8%)	0	0	0

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.6.1

2.7.4.2.1.1.6　投与開始後から 6 週時までにみられた有害事象

第 3 相試験併合の投与開始後から 6 週時までにみられた有害事象で 0.5%以上の患者にみられた有害事象を表 2.7.4 - 26 に示した。このうち, 1%以上の患者にみられた事象は, 鼻咽頭炎（11.0%），シャント狭窄（2.7%），シャント閉塞（2.5%），下痢（2.3%），嘔吐（2.0%），悪心（1.8%），高カリウム血症，高血圧（各 1.4%），腹部不快感，結膜炎，挫傷，口腔咽頭痛（各 1.1%）であった。

表 2.7.4 - 26　　投与開始後から 6 週時までに 0.5%以上の患者にみられた有害事象の発現割合

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	227(51.1%)
心臓障害	**5(1.1%)**
うっ血性心不全	2(0.5%)
胃腸障害	**55(12.4%)**
下痢	10(2.3%)
嘔吐	9(2.0%)
悪心	8(1.8%)
腹部不快感	5(1.1%)
齲歯	4(0.9%)
上腹部痛	3(0.7%)
便秘	3(0.7%)
腹痛	2(0.5%)
腹痛	2(0.5%)
腸炎	2(0.5%)
胃炎	2(0.5%)
下部消化管出血	2(0.5%)
軟便	2(0.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**12(2.7%)**
胸痛	2(0.5%)
倦怠感	2(0.5%)
感染症および寄生虫症	**74(16.7%)**
鼻咽頭炎	49(11.0%)
結膜炎	5(1.1%)
口角口唇炎	2(0.5%)
蜂巣炎	2(0.5%)
毛包炎	2(0.5%)
上気道感染	2(0.5%)
尿路感染	2(0.5%)
医療機器使用部位感染	2(0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	**44(9.9%)**
シャント狭窄	12(2.7%)
シャント閉塞	11(2.5%)
挫傷	5(1.1%)
創傷	2(0.5%)
処置による低血圧	2(0.5%)
皮膚擦過傷	2(0.5%)
臨床検査	**9(2.0%)**
リパーゼ増加	3(0.7%)
代謝および栄養障害	**17(3.8%)**
高カリウム血症	6(1.4%)
食欲減退	3(0.7%)
高カルシウム血症	2(0.5%)
高リン酸塩血症	2(0.5%)
低血糖	2(0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	**17(3.8%)**
背部痛	4(0.9%)
関節痛	2(0.5%)
筋痙縮	2(0.5%)
四肢痛	2(0.5%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
神経系障害	**11(2.5%)**
頭痛	2(0.5%)
感覚鈍麻	2(0.5%)
精神障害	**3(0.7%)**
不眠症	3(0.7%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**18(4.1%)**
口腔咽頭痛	5(1.1%)
喘息	2(0.5%)
咳嗽	2(0.5%)
上気道の炎症	2(0.5%)
皮膚および皮下組織障害	**23(5.2%)**
接触性皮膚炎	4(0.9%)
皮膚剥脱	3(0.7%)
湿疹	2(0.5%)
そう痒症	2(0.5%)
発疹	2(0.5%)
外科および内科処置	**4(0.9%)**
血管形成	2(0.5%)
血管障害	**10(2.3%)**
高血圧	6(1.4%)
鎖骨下静脈狭窄	2(0.5%)
製品の問題	**3(0.7%)**
医療機器内血栓	2(0.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.9.1

2.7.4.2.1.1.7　有害事象発現時の Hb 濃度別の検討

第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象について，有害事象発現時の Hb 濃度別に検討した結果を表 2.7.4 - 27 に示した。

第 3 相試験併合では, 主な有害事象で Hb の濃度による発現割合に顕著な差はみられなかった。

表 2.7.4 - 27　　第 3 相試験併合で発現割合が 2%以上の有害事象の Hb 濃度別での発現割合

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	<8 g/dL (N=33) n (%)	≥8 to <9 g/dL (N=95) n (%)	≥9 to <10 g/dL (N=235) n (%)	≥10 to <11 g/dL (N=417) n (%)	≥11 to <12 g/dL (N=415) n (%)	≥12 to <13 g/dL (N=278) n (%)	≥13 g/dL (N=60) n (%)
Overall	11(33.3%)	37(38.9%)	90(38.3%)	257(61.6%)	262(63.1%)	107(38.5%)	16(26.7%)
胃腸障害	**4(12.1%)**	**7(7.4%)**	**17(7.2%)**	**68(16.3%)**	**78(18.8%)**	**27(9.7%)**	**2(3.3%)**
腹部不快感	0	0	1(0.4%)	4(1.0%)	3(0.7%)	1(0.4%)	0
便秘	1(3.0%)	0	1(0.4%)	10(2.4%)	8(1.9%)	4(1.4%)	0
齲歯	0	1(1.1%)	0	7(1.7%)	5(1.2%)	4(1.4%)	0
下痢	1(3.0%)	0	4(1.7%)	14(3.4%)	22(5.3%)	3(1.1%)	1(1.7%)
悪心	0	0	2(0.9%)	5(1.2%)	6(1.4%)	2(0.7%)	0
嘔吐	1(3.0%)	0	5(2.1%)	13(3.1%)	12(2.9%)	5(1.8%)	0
感染症および寄生虫症	**1(3.0%)**	**8(8.4%)**	**38(16.2%)**	**111(26.6%)**	**117(28.2%)**	**33(11.9%)**	**8(13.3%)**
結膜炎	0	2(2.1%)	2(0.9%)	1(0.2%)	5(1.2%)	0	1(1.7%)
胃腸炎	0	1(1.1%)	0	2(0.5%)	7(1.7%)	0	1(1.7%)
インフルエンザ	0	0	1(0.4%)	4(1.0%)	4(1.0%)	1(0.4%)	0
鼻咽頭炎	0	4(4.2%)	21(8.9%)	74(17.7%)	78(18.8%)	24(8.6%)	6(10.0%)
咽頭炎	0	0	0	5(1.2%)	5(1.2%)	1(0.4%)	0
口腔ヘルペス	0	0	2(0.9%)	1(0.2%)	3(0.7%)	3(1.1%)	0
傷害、中毒および処置合併症	**4(12.1%)**	**16(16.8%)**	**21(8.9%)**	**61(14.6%)**	**61(14.7%)**	**15(5.4%)**	**3(5.0%)**
シャント閉塞	2(6.1%)	3(3.2%)	5(2.1%)	10(2.4%)	4(1.0%)	2(0.7%)	0
擦過傷	0	1(1.1%)	0	6(1.4%)	4(1.0%)	0	0
挫傷	0	1(1.1%)	1(0.4%)	12(2.9%)	15(3.6%)	4(1.4%)	1(1.7%)
創傷	0	1(1.1%)	1(0.4%)	3(0.7%)	4(1.0%)	0	0
シャント狭窄	1(3.0%)	1(1.1%)	7(3.0%)	12(2.9%)	11(2.7%)	2(0.7%)	0
処置による低血圧	0	3(3.2%)	3(1.3%)	4(1.0%)	4(1.0%)	0	0
代謝および栄養障害	**1(3.0%)**	**2(2.1%)**	**7(3.0%)**	**19(4.6%)**	**13(3.1%)**	**4(1.4%)**	**2(3.3%)**
高カリウム血症	0	2(2.1%)	1(0.4%)	1(0.2%)	4(1.0%)	2(0.7%)	2(3.3%)
筋骨格系および結合組織障害	**1(3.0%)**	**3(3.2%)**	**9(3.8%)**	**40(9.6%)**	**43(10.4%)**	**11(4.0%)**	**3(5.0%)**
関節痛	0	1(1.1%)	0	6(1.4%)	4(1.0%)	1(0.4%)	0
背部痛	1(3.0%)	1(1.1%)	2(0.9%)	7(1.7%)	10(2.4%)	3(1.1%)	1(1.7%)
筋痙縮	0	0	2(0.9%)	7(1.7%)	3(0.7%)	0	0
筋骨格痛	0	0	1(0.4%)	3(0.7%)	8(1.9%)	0	0
頚部痛	0	0	0	5(1.2%)	3(0.7%)	0	1(1.7%)
神経系障害	**0**	**2(2.1%)**	**1(0.4%)**	**20(4.8%)**	**19(4.6%)**	**6(2.2%)**	**1(1.7%)**
頭痛	0	0	0	3(0.7%)	7(1.7%)	3(1.1%)	0
精神障害	**0**	**0**	**0**	**10(2.4%)**	**4(1.0%)**	**0**	**0**
不眠症	0	0	0	10(2.4%)	3(0.7%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1(3.0%)**	**4(4.2%)**	**3(1.3%)**	**15(3.6%)**	**21(5.1%)**	**10(3.6%)**	**0**
咳嗽	0	1(1.1%)	3(1.3%)	1(0.2%)	5(1.2%)	1(0.4%)	0
口腔咽頭痛	0	0	0	2(0.5%)	7(1.7%)	2(0.7%)	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**5(5.3%)**	**14(6.0%)**	**41(9.8%)**	**44(10.6%)**	**13(4.7%)**	**3(5.0%)**
接触性皮膚炎	0	1(1.1%)	4(1.7%)	5(1.2%)	4(1.0%)	2(0.7%)	2(3.3%)
湿疹	0	0	2(0.9%)	3(0.7%)	7(1.7%)	1(0.4%)	0
そう痒症	0	2(2.1%)	1(0.4%)	4(1.0%)	6(1.4%)	1(0.4%)	0
皮膚剥脱	0	0	0	7(1.7%)	5(1.2%)	1(0.4%)	0
血管障害	**0**	**1(1.1%)**	**7(3.0%)**	**21(5.0%)**	**12(2.9%)**	**5(1.8%)**	**1(1.7%)**
高血圧	0	0	2(0.9%)	4(1.0%)	3(0.7%)	1(0.4%)	1(1.7%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.12.4

2.7.4.2.1.1.8　投与開始後から 8 週時までにみられた有害事象の Hb 値上昇速度別の検討

第 3 相試験併合で投与開始後から 8 週時までにみられた有害事象について，Hb 値上昇速度のカテゴリのいずれかで 2%以上の患者にみられた有害事象を表 2.7.4 - 28 に示した。

第 3 相試験併合では，Hb 値上昇速度による，有害事象の発現割合に大きな差はみられなかった。

表 2.7.4 - 28　　8 週時までにおける Hb 値上昇速度のいずれかで発現割合が 2%以上の有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	Not applicable (N=1) n (%)	≤0.1 g/dL/週 (N=218) n (%)	>0.1 to ≤0.2g/dL/週 (N=61) n (%)	>0.2 to ≤0.3g/dL/週 (N=52) n (%)	>0.3 to ≤0.4g/dL/週 (N=43) n (%)	>0.4 to ≤0.5g/dL/週 (N=24) n (%)	>0.5 g/dL/週 (N=45) n (%)
Overall	1(100.0%)	128(58.7%)	38(62.3%)	29(55.8%)	30(69.8%)	13(54.2%)	23(51.1%)
血液およびリンパ系障害	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1(2.2%)**
好酸球増加症	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
心臓障害	**1(100.0%)**	**1(0.5%)**	**1(1.6%)**	**0**	**0**	**0**	**2(4.4%)**
動悸	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
心室性期外収縮	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
耳および迷路障害	**0**	**2(0.9%)**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1(2.2%)**
突発性難聴	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
眼障害	**0**	**5(2.3%)**	**2(3.3%)**	**2(3.8%)**	**0**	**1(4.2%)**	**1(2.2%)**
白内障	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0
結膜充血	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
胃腸障害	**0**	**29(13.3%)**	**9(14.8%)**	**8(15.4%)**	**8(18.6%)**	**4(16.7%)**	**7(15.6%)**
腹部不快感	0	2(0.9%)	1(1.6%)	2(3.8%)	1(2.3%)	0	0
腹痛	0	1(0.5%)	0	0	1(2.3%)	0	0
便秘	0	1(0.5%)	1(1.6%)	0	1(2.3%)	0	1(2.2%)
齲歯	0	2(0.9%)	0	1(1.9%)	1(2.3%)	1(4.2%)	2(4.4%)
下痢	0	4(1.8%)	3(4.9%)	3(5.8%)	1(2.3%)	1(4.2%)	1(2.2%)
腸炎	0	0	0	0	1(2.3%)	0	1(2.2%)
胃酸過多	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0
悪心	0	5(2.3%)	0	0	3(7.0%)	0	1(2.2%)
嘔吐	0	7(3.2%)	1(1.6%)	2(3.8%)	1(2.3%)	0	0
下部消化管出血	0	1(0.5%)	0	0	0	0	1(2.2%)
痔出血	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**6(2.8%)**	**3(4.9%)**	**3(5.8%)**	**4(9.3%)**	**1(4.2%)**	**1(2.2%)**
浮腫	0	0	1(1.6%)	0	0	0	1(2.2%)
末梢性浮腫	0	1(0.5%)	0	0	1(2.3%)	1(4.2%)	0
カテーテル留置部位疼痛	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
血管穿刺部位内出血	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
血管穿刺部位疼痛	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
感染症および寄生虫症	**0**	**57(26.1%)**	**14(23.0%)**	**7(13.5%)**	**7(16.3%)**	**2(8.3%)**	**7(15.6%)**
結膜炎	0	4(1.8%)	1(1.6%)	0	0	1(4.2%)	1(2.2%)
毛包炎	0	1(0.5%)	0	0	0	0	1(2.2%)
せつ	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
胃腸炎	0	1(0.5%)	0	0	1(2.3%)	0	0
鼻咽頭炎	0	37(17.0%)	10(16.4%)	7(13.5%)	5(11.6%)	1(4.2%)	5(11.1%)
術後創感染	0	1(0.5%)	0	0	1(2.3%)	0	0
尿路感染	0	0	1(1.6%)	0	1(2.3%)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**28(12.8%)**	**13(21.3%)**	**4(7.7%)**	**8(18.6%)**	**3(12.5%)**	**4(8.9%)**
大腿骨頚部骨折	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
頭部損傷	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
関節脱臼	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0
シャント閉塞	0	6(2.8%)	2(3.3%)	1(1.9%)	1(2.3%)	0	3(6.7%)
挫傷	0	6(2.8%)	3(4.9%)	0	1(2.3%)	0	0
創傷	0	1(0.5%)	0	0	1(2.3%)	0	0
シャント狭窄	0	8(3.7%)	3(4.9%)	0	1(2.3%)	0	1(2.2%)
シャント血栓症	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
シャント機能不全	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
歯牙破折	0	0	1(1.6%)	0	0	1(4.2%)	0
皮膚擦過傷	0	0	0	1(1.9%)	0	1(4.2%)	0
爪損傷	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
臨床検査	**0**	**8(3.7%)**	**1(1.6%)**	**0**	**2(4.7%)**	**1(4.2%)**	**2(4.4%)**
血圧上昇	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
心電図 QT 延長	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	Not applicable (N=1) n (%)	≤0.1 g/dL/週 (N=218) n (%)	>0.1 to ≤0.2g/dL/週 (N=61) n (%)	>0.2 to ≤0.3g/dL/週 (N=52) n (%)	>0.3 to ≤0.4g/dL/週 (N=43) n (%)	>0.4 to ≤0.5g/dL/週 (N=24) n (%)	>0.5 g/dL/週 (N=45) n (%)
血清フェリチン増加	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0
血中リン増加	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
便潜血陽性	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**12(5.5%)**	**1(1.6%)**	**2(3.8%)**	**2(4.7%)**	**1(4.2%)**	**1(2.2%)**
高カルシウム血症	0	0	0	1(1.9%)	1(2.3%)	0	0
高カリウム血症	0	5(2.3%)	1(1.6%)	0	1(2.3%)	0	0
高リン酸塩血症	0	1(0.5%)	0	0	0	0	1(2.2%)
低血糖	0	0	0	1(1.9%)	0	1(4.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**10(4.6%)**	**3(4.9%)**	**1(1.9%)**	**3(7.0%)**	**0**	**5(11.1%)**
背部痛	0	1(0.5%)	2(3.3%)	0	0	0	2(4.4%)
滑液包炎	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
腰部脊柱管狭窄症	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
筋力低下	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
筋肉痛	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
頚部痛	0	1(0.5%)	0	0	1(2.3%)	0	0
四肢痛	0	2(0.9%)	0	0	0	0	1(2.2%)
滑液嚢腫	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
神経系障害	**0**	**7(3.2%)**	**2(3.3%)**	**1(1.9%)**	**1(2.3%)**	**1(4.2%)**	**0**
頭痛	0	1(0.5%)	0	0	0	1(4.2%)	0
下肢静止不能症候群	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
精神障害	**0**	**3(1.4%)**	**1(1.6%)**	**1(1.9%)**	**1(2.3%)**	**0**	**0**
不眠症	0	2(0.9%)	1(1.6%)	1(1.9%)	1(2.3%)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**4(1.8%)**	**5(8.2%)**	**3(5.8%)**	**2(4.7%)**	**3(12.5%)**	**2(4.4%)**
喘息	0	0	1(1.6%)	0	0	1(4.2%)	0
咳嗽	0	0	0	0	0	1(4.2%)	1(2.2%)
呼吸困難	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
上気道の炎症	0	0	0	1(1.9%)	1(2.3%)	0	0
口腔咽頭痛	0	3(1.4%)	1(1.6%)	0	0	1(4.2%)	0
上気道咳症候群	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**17(7.8%)**	**3(4.9%)**	**4(7.7%)**	**6(14.0%)**	**1(4.2%)**	**2(4.4%)**
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	1(2.2%)
接触性皮膚炎	0	0	1(1.6%)	1(1.9%)	2(4.7%)	0	1(2.2%)
湿疹	0	2(0.9%)	0	0	1(2.3%)	0	0
そう痒症	0	2(0.9%)	0	0	1(2.3%)	0	0
脂漏性皮膚炎	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
皮膚びらん	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0
皮膚潰瘍	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0
血管障害	**0**	**4(1.8%)**	**3(4.9%)**	**2(3.8%)**	**1(2.3%)**	**1(4.2%)**	**1(2.2%)**
大動脈解離	0	0	0	0	0	1(4.2%)	0
高血圧	0	3(1.4%)	0	2(3.8%)	1(2.3%)	0	1(2.2%)
製品の問題	**0**	**1(0.5%)**	**0**	**0**	**1(2.3%)**	**1(4.2%)**	**0**
医療機器内血栓	0	1(0.5%)	0	0	0	1(4.2%)	0
医療機器位置異常	0	0	0	0	1(2.3%)	0	0

Hb 値上昇速度：投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.13.4

2.7.4.2.1.1.9 休薬の 4 週前後での検討

第 3 相試験併合の休薬の 4 週前後における有害事象で 0.5%以上の患者にみられた有害事象を表 2.7.4 - 29 に示した。このうち, 1%以上の患者にみられた事象は, シャント閉塞（2.0%）, 嘔吐（1.4%）であった。

表 2.7.4 - 29　　休薬の 4 週前後で 0.5%以上の患者にみられた有害事象の発現割合

MedDRA version 19.0 System Organ Class 　Preferred Term	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	61(13.7%)
心臓障害	**9(2.0%)**
うっ血性心不全	3(0.7%)
動悸	2(0.5%)
胃腸障害	**19(4.3%)**
嘔吐	6(1.4%)
下痢	3(0.7%)
腹部不快感	2(0.5%)
腹痛	2(0.5%)
悪心	2(0.5%)
感染症および寄生虫症	**7(1.6%)**
鼻咽頭炎	3(0.7%)
蜂巣炎	2(0.5%)
傷害、中毒および処置合併症	**17(3.8%)**
シャント閉塞	9(2.0%)
シャント狭窄	4(0.9%)
挫傷	2(0.5%)
筋骨格系および結合組織障害	**4(0.9%)**
背部痛	2(0.5%)
神経系障害	**7(1.6%)**
神経系障害	2(0.5%)
頭痛	2(0.5%)
精神障害	**3(0.7%)**
不眠症	2(0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**9(2.0%)**
咳嗽	3(0.7%)
血管障害	**8(1.8%)**
高血圧	4(0.9%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.14.1

2.7.4.2.1.2　死亡

国内で実施した試験では，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］で 1 例，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］で 2 例，国内長期投与試験（HD）［CL-0312］で 2 例に死亡例が報告された。いずれもロキサデュスタット投与例であった。これらのうち，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］の 1 例（うっ血性心不全）で治験薬との関連性が否定されなかったが，その他はいずれも治験薬との関連性が否定された（表 2.7.4 - 30）。

海外の試験では，米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］で 4 例，中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］で 3 例，海外第 2 相試験（HD + PD）［FGCL-053］で 2 例，米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］で 5 例，中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］で 2 例に死亡例が報告された。海外で報告された死亡例は，いずれも治験薬との関連性が否定された（表 2.7.4 - 31）。

表 2.7.4 - 30　　死亡例一覧（評価資料）

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置
CL-0304	S41409	ASP1517 50 mg TIW	男性 70 歳	day 75	静脈塞栓症	day 70 day 77	重度	否定できる	中止
CL-0307	S71109	ASP1517	男性 64 歳	day 97	急性心筋梗塞	day 111 day 111	重度	否定できる	中止
	S70601	ASP1517	男性 75 歳	day 94	うっ血性心不全	day 97 day 97	重度	関連あるかもしれない	中止
CL-0312	S51201	Starting 100 mg	男性 79 歳	day 218	膵癌	day 52 day 255	重度	否定できる	中止
	S51303	Starting 100 mg	男性 67 歳	day 248	出血性ショック	day 250 day 250	重度	否定できる	中止

† MedDRA/J Version 15.1（国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］），MedDRA/J Version 19.0（国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］）

‡ 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では治験薬の初回服薬日，国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では投与 0 週の最大透析間隔後透析日を day 1 とした。

Source : CL-0304（5.3.5.1-1）Appendix 13.2.7.3，CL-0307（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.3，CL-0312（5.3.5.2-3）Appendix 13.2.7.3

表 2.7.4 - 31　死亡例一覧（参考資料）

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置
FGCL-040	1072-4415	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	男性 77 歳	day 20	敗血症	day 15 day 24	死亡	否定できる	変更なし
	1107-4168	FG-4592 1.3 mg/kg TIW	男性 68 歳	day 93	心突然死	day 96 day 96	死亡	否定できる	変更なし
	1108-4250	FG-4592 2.0 mg/kg TIW	女性 57 歳	day 27	菌血症	day 28 day 33	死亡	否定できる	変更なし
					出血性卒中	day 30 day 33	死亡	否定できる	変更なし
	1161-4142	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	男性 58 歳	day 65	心肺停止	day 70 day 71	死亡	否定できる	休薬
FGCL-806	6263	FG-4592/ 40 mg	男性 65 歳	day 132	急性心筋梗塞	day 130 day 135	死亡	否定できる	中止
	6050	FG-4592/ 70 mg	男性 61 歳	day 118	上部消化管出血	day 117 day 136	死亡	否定できる	休薬
	6622	FG-4592/ 120 mg	女性 57 歳	day 171	心不全	day 172 day 176	死亡	否定できる	中止
FGCL-053	2005-5302	FG-4592 WITH ORAL IRON	男性 67 歳	day 26	急性心不全	day 31 day 31	死亡	否定できる	中止
	2007-5403	FG-4592 WITH NO IRON	男性 75 歳	day 85	心筋梗塞	day 91 day 91	死亡	否定できる	変更なし
FGCL-041	1130-5016	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE TIW-TIW	女性 69 歳	day 33	急性心筋梗塞	day 33 day 33	生命を脅かす	否定できる	休薬
					肺塞栓症	day 44 day 45	生命を脅かす	否定できる	休薬
					呼吸不全	day 33 day 45	死亡	否定できる	休薬
					気管支肺炎	day 33 day 45	生命を脅かす	否定できる	休薬
	1137-5210	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	男性 77 歳	day 162	小脳梗塞	day 181 day 186	死亡	否定できる	変更なし
					肺水腫	day 181 day 186	死亡	否定できる	変更なし
	1139-5218	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	男性 72 歳	day 127	心肺停止	day 127 day 127	死亡	否定できる	変更なし
	1155-5106	FG-4592 50 mg TIW	男性 71 歳	day 1	心肺停止	day 4 day 4	死亡	否定できる	変更なし
	1158-5228	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	女性 63 歳	day 78	死亡	day 81 day 81	死亡	否定できる	変更なし
FGCL-80	8466	FG-4592	女性	day 127	死亡	day 129	死亡	否定できる	変更な

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置
8		40 mg	68 歳			day 129			し
	8351	FG-4592 40 mg	女性 60 歳	day 66	後腹膜出血	day 84 day 100	死亡	否定できる	該当せず

† MedDRA/J Version 16.0（米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］），MedDRA/J Version 19.1（中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］及び中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］），MedDRA/J Version 14.1（海外第 2 相試験（HD + PD）［FGCL-053］），MedDRA/J Version 15.1（米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］）

‡ 米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］では初回治験薬処方日を，中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］，海外第 2 相試験（HD + PD）［FGCL-053］，米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］及び中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］では初回治験薬服用日を day 1 とした。

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Listing 16.2.8.4.1, Listing 16.2.8.10, Listing 16.2.5.1, FGCL-053（5.3.5.2-4）Listing 14.3.2-1, Listing 14.3.2-2，Listing 16.2.4-1.1.1，Listing 16.2.5-1.1.1，FGCL-041（5.3.5.4-3）Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.8.2, Listing 16.2.8.4，FGCL-806（5.3.5.1-5）Listing 14.3.2-2.1a，Listing 16.2.4-1.1，Listing 16.2.5-1，FGCL-808（5.3.5.4-5）Listing 14.3.2-2a，Listing 16.2.4-1.1，Listing 16.2.5-1

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象（死亡例を含む）

2.7.4.2.1.3.1　主要な評価資料とした試験でみられた重篤な有害事象

二重盲検比較試験，24 週投与データ，長期投与及び第 3 相試験併合の重篤な有害事象を，それぞれ表 2.7.4 - 32，表 2.7.4 - 33，表 2.7.4 - 34 及び表 2.7.4 - 35 に示した。また，主要な評価資料とした試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4 - 36 に示した。

二重盲検比較試験

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，ロキサデュスタット群で 31 例（20.7%），ダルベポエチンアルファ群で 22 例（14.5%）に重篤な有害事象がみられた。重篤な有害事象の発現割合には，群間で大きな差はみられなかった。2 例以上にみられた重篤な有害事象は，ロキサデュスタット群ではシャント狭窄（6 例），シャント閉塞（3 例），蜂巣炎（2 例），深部静脈血栓症（2 例），ダルベポエチンアルファ群ではシャント狭窄（7 例），狭心症（2 例），シャント閉塞（2 例）であった。また，重篤な副作用はロキサデュスタット群で 5 例（3.3%），ダルベポエチンアルファ群で 6 例（3.9%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な副作用はロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群のいずれにもなかった。

24 週投与データ

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，ロキサデュスタット合計群で 15 例（15.5%）に重篤な有害事象がみられた。ロキサデュスタット合計群で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は，うっ血性心不全（3 例），腸ポリープ切除（2 例）であった。また，重篤な副作用はロキサデュスタット合計群で 3 例（3.1%）にみられた。なお，ロキサデュスタット合計群では 2 例以上にみられた重篤な副作用はなかった。

第 3 相試験（24 週投与データ）併合では，85 例（19.1 %）に重篤な有害事象がみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な有害事象はシャント閉塞（12 例），シャント狭窄（8 例），うっ

血性心不全（4 例），蜂巣炎（3 例），狭心症（2 例），心筋虚血（2 例），腹膜炎（2 例），冠血管造影（2 例），２型糖尿病（2 例），脳梗塞（2 例），皮膚潰瘍（2 例），血管形成（2 例），白内障手術（2 例），深部静脈血栓症（2 例）であった。また，重篤な副作用は 15 例（3.4%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な副作用はシャント閉塞（3 例），うっ血性心不全（2 例），脳梗塞（2 例）であった。

長期投与

長期投与では，合計で 46 例（28.2%）に重篤な有害事象がみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な有害事象は，シャント閉塞（9 例），狭心症（3 例），肺炎（3 例），心筋虚血（2 例），シャント狭窄（2 例），冠血管造影（2 例），皮膚潰瘍（2 例），末梢動脈閉塞性疾患（2 例）であった。また，重篤な副作用は 11 例（6.7%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な副作用はシャント閉塞（4 例）であった。

第 3 相試験併合

第 3 相試験併合では，107 例（24.1%）に重篤な有害事象がみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な有害事象はシャント閉塞（17 例），シャント狭窄（9 例），狭心症（4 例），うっ血性心不全（4 例），蜂巣炎（4 例），心筋虚血（3 例），肺炎（3 例），冠血管造影（3 例），脳梗塞（3 例），急性心筋梗塞（2 例），腹膜炎（2 例），尿路感染（2 例），２型糖尿病（2 例），皮膚潰瘍（2 例），血管形成（2 例），白内障手術（2 例），深部静脈血栓症（2 例），末梢動脈閉塞性疾患（2 例）であった。また，重篤な副作用は 20 例（4.5%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた重篤な副作用はシャント閉塞（5 例），脳梗塞（3 例），うっ血性心不全（2 例）であった。

表 2.7.4 - 32　　国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］でみられた重篤な有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
Overall	22(14.5%)	31(20.7%)	53(17.5%)
心臓障害	**4(2.6%)**	**5(3.3%)**	**9(3.0%)**
狭心症	2(1.3%)	1(0.7%)	3(1.0%)
急性心筋梗塞	0	1(0.7%)	1(0.3%)
大動脈弁狭窄	1(0.7%)	0	1(0.3%)
完全房室ブロック	1(0.7%)	0	1(0.3%)
徐脈	0	1(0.7%)	1(0.3%)
心不全	1(0.7%)	0	1(0.3%)
うっ血性心不全	0	1(0.7%)	1(0.3%)
冠動脈狭窄	0	1(0.7%)	1(0.3%)
心筋虚血	1(0.7%)	0	1(0.3%)
耳および迷路障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
突発性難聴	0	1(0.7%)	1(0.3%)
胃腸障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
胃腸出血	0	1(0.7%)	1(0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
血管ステント閉塞	0	1(0.7%)	1(0.3%)
感染症および寄生虫症	**0**	**3(2.0%)**	**3(1.0%)**
蜂巣炎	0	2(1.3%)	2(0.7%)
尿路感染	0	1(0.7%)	1(0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	**10(6.6%)**	**11(7.3%)**	**21(7.0%)**
シャント狭窄	7(4.6%)	6(4.0%)	13(4.3%)
シャント閉塞	2(1.3%)	3(2.0%)	5(1.7%)
関節脱臼	0	1(0.7%)	1(0.3%)
皮下血腫	1(0.7%)	0	1(0.3%)
脊柱損傷	0	1(0.7%)	1(0.3%)
臨床検査	**1(0.7%)**	**2(1.3%)**	**3(1.0%)**
冠血管造影	0	1(0.7%)	1(0.3%)
ヘモグロビン減少	1(0.7%)	0	1(0.3%)
検査	0	1(0.7%)	1(0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
腰部脊柱管狭窄症	0	1(0.7%)	1(0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**4(2.6%)**	**1(0.7%)**	**5(1.7%)**
基底細胞癌	1(0.7%)	0	1(0.3%)
胃癌	0	1(0.7%)	1(0.3%)
腎盂の悪性新生物	1(0.7%)	0	1(0.3%)
移行上皮癌	1(0.7%)	0	1(0.3%)
口唇および口腔内癌	1(0.7%)	0	1(0.3%)
神経系障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
脳梗塞	0	1(0.7%)	1(0.3%)
精神障害	**1(0.7%)**	**0**	**1(0.3%)**
自殺念慮	1(0.7%)	0	1(0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1(0.7%)**	**1(0.7%)**	**2(0.7%)**
喘息	0	1(0.7%)	1(0.3%)
肺水腫	1(0.7%)	0	1(0.3%)
外科および内科処置	**2(1.3%)**	**1(0.7%)**	**3(1.0%)**
血管形成	1(0.7%)	0	1(0.3%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
冠動脈形成	0	1(0.7%)	1(0.3%)
大腸ポリープ切除	1(0.7%)	0	1(0.3%)
血管障害	**1(0.7%)**	**5(3.3%)**	**6(2.0%)**
深部静脈血栓症	0	2(1.3%)	2(0.7%)
起立性低血圧	0	1(0.7%)	1(0.3%)
静脈閉塞	0	1(0.7%)	1(0.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	1(0.7%)	0	1(0.3%)
鎖骨下静脈狭窄	0	1(0.7%)	1(0.3%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.7

表 2.7.4 - 33　国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び第 3 相試験（24 週投与データ）併合での重篤な有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験（24 週投与データ） 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	15(15.5%)	77(19.8%)	8(14.3%)	85(19.1%)
心臓障害	**4(4.1%)**	**12(3.1%)**	**1(1.8%)**	**13(2.9%)**
狭心症	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
うっ血性心不全	3(3.1%)	4(1.0%)	0	4(0.9%)
心筋虚血	1(1.0%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
急性心筋梗塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
第二度房室ブロック	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
徐脈	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
冠動脈狭窄	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
急性冠動脈症候群	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
耳および迷路障害	**0**	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
感音性難聴	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
突発性難聴	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
眼障害	**0**	**3(0.8%)**	**0**	**3(0.7%)**
白内障	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
糖尿病網膜症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
糖尿病網膜症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胃腸障害	**2(2.1%)**	**4(1.0%)**	**0**	**4(0.9%)**
齲歯	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胃腸出血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
悪心	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
嘔吐	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
下部消化管出血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
イレウス	1(1.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**1(1.0%)**	**1(0.3%)**	**1(1.8%)**	**2(0.5%)**
全身健康状態低下	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
血管ステント閉塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
歩行障害	1(1.0%)	0	0	0
肝胆道系障害	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
肝臓うっ血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
感染症および寄生虫症	**2(2.1%)**	**6(1.5%)**	**2(3.6%)**	**8(1.8%)**
蜂巣炎	0	3(0.8%)	0	3(0.7%)
肺炎	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
腹膜炎	0	0	2(3.6%)	2(0.5%)
尿路感染	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
尿路感染	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ウイルス性上気道感染	1(1.0%)	0	0	0
細菌性肺炎	1(1.0%)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	**1(1.0%)**	**26(6.7%)**	**1(1.8%)**	**27(6.1%)**
シャント閉塞	0	12(3.1%)	0	12(2.7%)
シャント狭窄	0	8(2.1%)	0	8(1.8%)
大腿骨骨折	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
頭部損傷	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
関節脱臼	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
挫傷	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
シャント機能不全	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験（24 週投与データ） 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
歯牙破折	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
脊柱損傷	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
移植血管閉塞	1(1.0%)	0	0	0
臨床検査	**2(2.1%)**	**4(1.0%)**	**0**	**4(0.9%)**
冠血管造影	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
血圧上昇	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
検査	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ヘモグロビン減少	1(1.0%)	0	0	0
肝機能検査異常	1(1.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	**1(1.0%)**	**4(1.0%)**	**1(1.8%)**	**5(1.1%)**
2 型糖尿病	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
高血糖	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
乳酸アシドーシス	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
食欲減退	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**2(0.5%)**	**1(1.8%)**	**3(0.7%)**
腰部脊柱管狭窄症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
横紋筋融解症	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
脊柱管狭窄症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
胃癌	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
膵癌	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
神経系障害	**3(3.1%)**	**4(1.0%)**	**0**	**4(0.9%)**
脳梗塞	1(1.0%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
手根管症候群	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ラクナ梗塞	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
浮動性めまい	1(1.0%)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1(1.0%)**	**4(1.0%)**	**0**	**4(0.9%)**
喘息	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
慢性気管支炎	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
間質性肺疾患	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胸水	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
誤嚥性肺炎	1(1.0%)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	**0**	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
皮膚潰瘍	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
外科および内科処置	**2(2.1%)**	**7(1.8%)**	**1(1.8%)**	**8(1.8%)**
血管形成	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
白内障手術	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
鼠径部ヘルニア修復	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
体重管理	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
冠動脈形成	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
良性腫瘍切除	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
胃ポリープ切除	1(1.0%)	0	0	0
腸ポリープ切除	2(2.1%)	0	0	0
血管障害	**1(1.0%)**	**8(2.1%)**	**0**	**8(1.8%)**
深部静脈血栓症	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
大動脈解離	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
起立性低血圧	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験（24 週投与データ） 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
表在性血栓性静脈炎	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
静脈閉塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
鎖骨下静脈狭窄	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
静脈塞栓症	1(1.0%)	0	0	0

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.10.1

表 2.7.4 - 34　　長期投与での重篤な有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	合計 (N=163) n (%)
Overall	46 (28.2%)
心臓障害	**9 (5.5%)**
狭心症	3 (1.8%)
心筋虚血	2 (1.2%)
急性心筋梗塞	1 (0.6%)
不安定狭心症	1 (0.6%)
房室ブロック	1 (0.6%)
うっ血性心不全	1 (0.6%)
眼障害	**2 (1.2%)**
糖尿病網膜症	1 (0.6%)
硝子体出血	1 (0.6%)
胃腸障害	**5 (3.1%)**
上腹部痛	1 (0.6%)
十二指腸炎	1 (0.6%)
びらん性胃炎	1 (0.6%)
悪心	1 (0.6%)
嘔吐	1 (0.6%)
胃狭窄	1 (0.6%)
小腸捻転	1 (0.6%)
肝胆道系障害	**2 (1.2%)**
胆石症	1 (0.6%)
肝臓うっ血	1 (0.6%)
免疫系障害	**1 (0.6%)**
アナフィラキシーショック	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	**8 (4.9%)**
肺炎	3 (1.8%)
蜂巣炎	1 (0.6%)
胃腸炎	1 (0.6%)
鼻咽頭炎	1 (0.6%)
歯周炎	1 (0.6%)
敗血症	1 (0.6%)
尿路感染	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	**12 (7.4%)**
シャント閉塞	9 (5.5%)
シャント狭窄	2 (1.2%)
膝蓋骨骨折	1 (0.6%)
挫傷	1 (0.6%)
臨床検査	**4 (2.5%)**
冠血管造影	2 (1.2%)
血圧低下	1 (0.6%)
血圧上昇	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	**3 (1.8%)**
乳酸アシドーシス	1 (0.6%)
食欲減退	1 (0.6%)
2 型糖尿病	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	**1 (0.6%)**
脊柱管狭窄症	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.6%)**
膵癌	1 (0.6%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	合計 (N=163) n (%)
神経系障害	**4 (2.5%)**
手根管症候群	1 (0.6%)
脳梗塞	1 (0.6%)
くも膜下出血	1 (0.6%)
ラクナ梗塞	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.6%)**
急性肺水腫	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	**3 (1.8%)**
皮膚潰瘍	2 (1.2%)
皮膚腫瘤	1 (0.6%)
外科および内科処置	**6 (3.7%)**
血管形成	1 (0.6%)
手根管除圧	1 (0.6%)
血栓除去	1 (0.6%)
智歯抜歯	1 (0.6%)
白内障手術	1 (0.6%)
胃腸内視鏡による治療	1 (0.6%)
大腸ポリープ切除	1 (0.6%)
血管障害	**5 (3.1%)**
末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.2%)
大動脈解離	1 (0.6%)
表在性血栓性静脈炎	1 (0.6%)
出血性ショック	1 (0.6%)

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.6.1.7

表 2.7.4 - 35　　第 3 相試験併合での重篤な有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	血液透析 患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析 患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験 併合 (N=444) n (%)
Overall	99(25.5%)	8(14.3%)	107(24.1%)
心臓障害	**18(4.6%)**	**1(1.8%)**	**19(4.3%)**
狭心症	4(1.0%)	0	4(0.9%)
うっ血性心不全	4(1.0%)	0	4(0.9%)
心筋虚血	3(0.8%)	0	3(0.7%)
急性心筋梗塞	2(0.5%)	0	2(0.5%)
不安定狭心症	1(0.3%)	0	1(0.2%)
房室ブロック	1(0.3%)	0	1(0.2%)
第二度房室ブロック	0	1(1.8%)	1(0.2%)
徐脈	1(0.3%)	0	1(0.2%)
冠動脈狭窄	1(0.3%)	0	1(0.2%)
急性冠動脈症候群	1(0.3%)	0	1(0.2%)
耳および迷路障害	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
感音性難聴	1(0.3%)	0	1(0.2%)
突発性難聴	1(0.3%)	0	1(0.2%)
眼障害	**3(0.8%)**	**0**	**3(0.7%)**
白内障	1(0.3%)	0	1(0.2%)
糖尿病網膜症	1(0.3%)	0	1(0.2%)
硝子体出血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胃腸障害	**8(2.1%)**	**0**	**8(1.8%)**
上腹部痛	1(0.3%)	0	1(0.2%)
齲歯	1(0.3%)	0	1(0.2%)
十二指腸炎	1(0.3%)	0	1(0.2%)
びらん性胃炎	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胃腸出血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
悪心	1(0.3%)	0	1(0.2%)
嘔吐	1(0.3%)	0	1(0.2%)
下部消化管出血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胃狭窄	1(0.3%)	0	1(0.2%)
小腸捻転	1(0.3%)	0	1(0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1(0.3%)**	**1(1.8%)**	**2(0.5%)**
全身健康状態低下	0	1(1.8%)	1(0.2%)
血管ステント閉塞	1(0.3%)	0	1(0.2%)
肝胆道系障害	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
胆石症	1(0.3%)	0	1(0.2%)
肝臓うっ血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
免疫系障害	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
アナフィラキシーショック	1(0.3%)	0	1(0.2%)
感染症および寄生虫症	**12(3.1%)**	**2(3.6%)**	**14(3.2%)**
蜂巣炎	4(1.0%)	0	4(0.9%)
肺炎	3(0.8%)	0	3(0.7%)
腹膜炎	0	2(3.6%)	2(0.5%)
尿路感染	2(0.5%)	0	2(0.5%)
胃腸炎	1(0.3%)	0	1(0.2%)
鼻咽頭炎	1(0.3%)	0	1(0.2%)
歯周炎	1(0.3%)	0	1(0.2%)
敗血症	1(0.3%)	0	1(0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**32(8.2%)**	**1(1.8%)**	**33(7.4%)**

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	血液透析 患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析 患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験 併合 (N=444) n (%)
シャント閉塞	17(4.4%)	0	17(3.8%)
シャント狭窄	9(2.3%)	0	9(2.0%)
大腿骨骨折	1(0.3%)	0	1(0.2%)
頭部損傷	0	1(1.8%)	1(0.2%)
関節脱臼	1(0.3%)	0	1(0.2%)
膝蓋骨骨折	1(0.3%)	0	1(0.2%)
挫傷	1(0.3%)	0	1(0.2%)
シャント機能不全	1(0.3%)	0	1(0.2%)
歯牙破折	1(0.3%)	0	1(0.2%)
脊柱損傷	1(0.3%)	0	1(0.2%)
臨床検査	**6(1.5%)**	**0**	**6(1.4%)**
冠血管造影	3(0.8%)	0	3(0.7%)
血圧低下	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血圧上昇	1(0.3%)	0	1(0.2%)
検査	1(0.3%)	0	1(0.2%)
代謝および栄養障害	**4(1.0%)**	**1(1.8%)**	**5(1.1%)**
2 型糖尿病	2(0.5%)	0	2(0.5%)
高血糖	0	1(1.8%)	1(0.2%)
乳酸アシドーシス	1(0.3%)	0	1(0.2%)
食欲減退	1(0.3%)	0	1(0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**2(0.5%)**	**1(1.8%)**	**3(0.7%)**
腰部脊柱管狭窄症	1(0.3%)	0	1(0.2%)
横紋筋融解症	0	1(1.8%)	1(0.2%)
脊柱管狭窄症	1(0.3%)	0	1(0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
胃癌	1(0.3%)	0	1(0.2%)
膵癌	1(0.3%)	0	1(0.2%)
神経系障害	**6(1.5%)**	**0**	**6(1.4%)**
脳梗塞	3(0.8%)	0	3(0.7%)
手根管症候群	1(0.3%)	0	1(0.2%)
くも膜下出血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ラクナ梗塞	1(0.3%)	0	1(0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**5(1.3%)**	**0**	**5(1.1%)**
急性肺水腫	1(0.3%)	0	1(0.2%)
喘息	1(0.3%)	0	1(0.2%)
慢性気管支炎	1(0.3%)	0	1(0.2%)
間質性肺疾患	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胸水	1(0.3%)	0	1(0.2%)
皮膚および皮下組織障害	**3(0.8%)**	**0**	**3(0.7%)**
皮膚潰瘍	2(0.5%)	0	2(0.5%)
皮膚腫瘤	1(0.3%)	0	1(0.2%)
外科および内科処置	**11(2.8%)**	**1(1.8%)**	**12(2.7%)**
血管形成	2(0.5%)	0	2(0.5%)
白内障手術	2(0.5%)	0	2(0.5%)
手根管除圧	1(0.3%)	0	1(0.2%)
鼡径部ヘルニア修復	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血栓除去	1(0.3%)	0	1(0.2%)
智歯抜歯	1(0.3%)	0	1(0.2%)
体重管理	1(0.3%)	0	1(0.2%)

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	血液透析 患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析 患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験 併合 (N=444) n (%)
冠動脈形成	1(0.3%)	0	1(0.2%)
良性腫瘍切除	0	1(1.8%)	1(0.2%)
胃腸内視鏡による治療	1(0.3%)	0	1(0.2%)
大腸ポリープ切除	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血管障害	**10(2.6%)**	**0**	**10(2.3%)**
深部静脈血栓症	2(0.5%)	0	2(0.5%)
末梢動脈閉塞性疾患	2(0.5%)	0	2(0.5%)
大動脈解離	1(0.3%)	0	1(0.2%)
起立性低血圧	1(0.3%)	0	1(0.2%)
表在性血栓性静脈炎	1(0.3%)	0	1(0.2%)
出血性ショック	1(0.3%)	0	1(0.2%)
静脈閉塞	1(0.3%)	0	1(0.2%)
鎖骨下静脈狭窄	1(0.3%)	0	1(0.2%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.10.1

表 2.7.4 - 36　　重篤な有害事象一覧（主要な評価資料）

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名 （基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
CL-0304	S42112	ASP1517 50 mg TIW	女性 70 歳	day 168	移植血管閉塞	day 193 day 193	中等度	否定できる	該当せず	回復
	S41003	ASP1517 100 mg TIW	男性 52 歳	day 157	歩行障害	day 58 day 123	中等度	否定できる	変更なし	回復
					食欲減退	day 58 day 123	中等度	否定できる	変更なし	回復
					ラクナ梗塞	day 158 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	軽快
	S41009	ASP1517 50 mg TIW	男性 46 歳	day 162	うっ血性心不全	day 159 day 162	軽度	否定できる	変更なし	回復
					ヘモグロビン減少	day 160 day 170	中等度	否定できる	中止	回復
	S41012	ASP1517 100 mg TIW	男性 73 歳	day 124	うっ血性心不全	day 115 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
	S40109	ASP1517 100 mg TIW	男性 67 歳	day 124	うっ血性心不全	day 117 day 144	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S42702	ASP1517 70 mg TIW	男性 70 歳	day 168	胃ポリープ切除	day 141 day 141	中等度	否定できる	変更なし	回復
					腸ポリープ切除	day 141 day 141	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S42404	ASP1517 70 mg TIW	男性 69 歳	day 136	脳梗塞	day 134 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	軽快
	S41409	ASP1517 50 mg TIW	男性 70 歳	day 75	細菌性肺炎	day 65 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
					静脈塞栓症	day 70 day 77	重度	否定できる	中止	死亡
	S40216	ASP1517 70 mg TIW	男性 71 歳	day 108	嘔吐	day 109 day 112	中等度	関連あるかもしれない	中止	回復
					浮動性めまい	day 116 day 118	中等度	否定できる	該当せず	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
	S42606	ASP1517 100 mg TIW	男性 66 歳	day 92	イレウス	day 92 day 104	中等度	否定できる	中止	回復
	S41702	ASP1517 70 mg TIW	男性 70 歳	day 168	ウイルス性上気道感染	day 29 day 41	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S40707	ASP1517 70 mg TIW	女性 66 歳	day 152	腸ポリープ切除	day 148 day 151	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S40708	ASP1517 50 mg TIW	女性 70 歳	day 96	心筋虚血	day 92 day 92	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S40601	Darbepoetin alfa 20 µg QW	女性 67 歳	day 169	血腫	day 194 -	中等度	否定できる	該当せず	未回復
	S40611	Darbepoetin alfa 20 µg QW	男性 64 歳	day 169	出血性胃潰瘍	day 158 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
	S41302	ASP1517 70 mg TIW	男性 73 歳	day 168	誤嚥性肺炎	day 147 day 161	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S41902	ASP1517 70 mg TIW	女性 65 歳	day 167	肝機能検査異常	day 182 -	軽度	否定できる	該当せず	軽快
CL-0307	S73804	ASP1517	女性 74 歳	day 138	シャント狭窄	day 29 day 34	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S73805	ASP1517	男性 75 歳	day 166	シャント狭窄	day 73 day 81	軽度	否定できる	変更なし	回復
					シャント狭窄	day 150 day 152	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S70303	Darbepoetin alfa	男性 70 歳	day 127	ヘモグロビン減少	day 134 day 134	中等度	関連あるかもしれない	中止	回復
	S70304	ASP1517	女性 71 歳	day 36	蜂巣炎	day 33 -	重度	否定できる	中止	未回復
	S70306	ASP1517	女性 66 歳	day 168	シャント閉塞	day 6 day 10	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S74802	ASP1517	男性 66 歳	day 168	検査	day 59 day 124	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S73101	Darbepoetin alfa	男性 83 歳	day 8	末梢動脈閉塞性疾患	day 14 day 22	重度	否定できる	中止	回復
	S72401	Darbepoetin alfa	男性 65 歳	day 162	自殺念慮	day 119 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
	S72402	ASP1517	女性 76 歳	day 169	関節脱臼	day 57 day 106	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S72406	Darbepoetin alfa	女性 70 歳	day 162	肺水腫	day 28 day 40	中等度	否定できる	変更なし	回復
					肺水腫	day 147 day 149	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S71001	ASP1517	女性 58 歳	day 169	シャント狭窄	day 5 day 22	軽度	否定できる	変更なし	回復
					シャント狭窄	day 64 day 71	軽度	否定できる	変更なし	回復
					シャント狭窄	day 138 day 148	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S71003	ASP1517	男性 84 歳	day 169	脊柱損傷	day 168 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
	S75606	ASP1517	男性 67 歳	day 168	起立性低血圧	day 64 day 72	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S74708	Darbepoetin alfa	男性 79 歳	day 162	シャント狭窄	day 122 day 126	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S74709	ASP1517	男性 70 歳	day 168	鎖骨下静脈狭窄	day 144 day 163	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S75406	ASP1517	男性 71 歳	day 124	血管ステント閉塞	day 38 -	中等度	否定できる	中止	軽快
					徐脈	day 133 day 135	重度	否定できる	変更なし	回復
	S74602	Darbepoetin alfa	男性 71 歳	day 106	完全房室ブロック	day 110 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	未回復
	S74206	ASP1517	男性 82 歳	day 169	シャント狭窄	day 129 day 145	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S74208	Darbepoetin alfa	男性 81 歳	day 162	シャント狭窄	day 138 day 159	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S74209	ASP1517	男性 65 歳	day 110	冠動脈形成	day 38 day 110	軽度	否定できる	中止	回復
	S72601	ASP1517	女性 72 歳	day 44	閉鎖孔ヘルニア	day 24 -	中等度	否定できる	中止	未回復
					シャント閉塞	day 45 day 66	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S72603	Darbepoetin alfa	女性 74 歳	day 134	基底細胞癌	day 137 -	中等度	否定できる	中止	未回復
	S71107	ASP1517	男性 62 歳	day 152	尿路感染	day 32 day 40	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S71109	ASP1517	男性 64 歳	day 97	急性心筋梗塞	day 111 day 111	重度	否定できる	中止	死亡
	S75303	ASP1517	男性 65 歳	day 169	狭心症	day 141 day 145	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S72101	Darbepoetin alfa	男性 68 歳	day 162	シャント狭窄	day 19 day 20	軽度	否定できる	変更なし	回復
					シャント狭窄	day 135 day 155	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S72103	Darbepoetin alfa	男性 63 歳	day 162	シャント狭窄	day 94 day 101	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S73903	ASP1517	女性 68 歳	day 117	胃腸出血	day 107 day 120	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S75902	ASP1517	女性 67 歳	day 168	喘息	day 42 day 48	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S75909	Darbepoetin alfa	女性 82 歳	day 162	狭心症	day 75 day 85	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S70905	ASP1517	男性 69 歳	day 1	脳梗塞	day 3 -	軽度	関連あるかもしれない	中止	未回復
	S70207	ASP1517	男性 73 歳	day 169	シャント狭窄	day 5 day 63	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S72703	ASP1517	男性 58 歳	day 13	突発性難聴	day 32 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	軽快
	S72710	ASP1517	女性 69 歳	day 115	シャント閉塞	day 113 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
	S75103	Darbepoetin alfa	男性 70 歳	day 162	大腸ポリープ切除	day 163 day 164	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S75105	ASP1517	男性	day 170	冠動脈狭窄	day 79 day 81	軽度	関連あるかも	変更なし	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
			61 歳					しれない		
	S75110	Darbepoetin alfa	女性 85 歳	day 162	シャント閉塞	day 38 day 42	軽度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	S73001	ASP1517	男性 79 歳	day 19	深部静脈血栓症	day 20 -	中等度	たぶん関連あり	中止	未回復
	S73005	ASP1517	男性 80 歳	day 168	シャント狭窄	day 64 day 71	軽度	否定できる	変更なし	回復
					シャント狭窄	day 164 day 169	軽度	否定できる	変更なし	回復
					静脈閉塞	day 164 day 169	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S73301	Darbepoetin alfa	男性 67 歳	day 162	大動脈弁狭窄	day 141 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
					心筋虚血	day 141 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
	S70805	Darbepoetin alfa	男性 73 歳	day 85	移行上皮癌	day 71 -	中等度	否定できる	中止	未回復
	S72001	ASP1517	男性 72 歳	day 169	胃癌	day 168 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
	S70601	ASP1517	男性 75 歳	day 94	うっ血性心不全	day 97 day 97	重度	関連あるかもしれない	中止	死亡
	S70608	Darbepoetin alfa	男性 63 歳	day 162	シャント閉塞	day 103 day 120	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S70703	ASP1517	男性 75 歳	day 169	深部静脈血栓症	day 75 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
					蜂巣炎	day 75 day 129	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S72502	ASP1517	男性 72 歳	day 160	腰部脊柱管狭窄症	day 33 day 122	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S72503	Darbepoetin alfa	男性 81 歳	day 162	シャント狭窄	day 22 day 47	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S72506	Darbepoetin alfa	男性 77 歳	day 162	シャント狭窄	day 96 day 113	軽度	否定できる	変更なし	回復
					血管形成	day 101 day 103	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S70402	Darbepoetin alfa	女性 67 歳	day 162	シャント狭窄	day 80 -	軽度	否定できる	変更なし	未回復
	S71404	ASP1517	男性 64 歳	day 104	シャント閉塞	day 57 day 73	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S71405	Darbepoetin alfa	男性 71 歳	day 71	腎盂の悪性新生物	day 31 -	重度	たぶん関連あり	中止	未回復
	S71406	Darbepoetin alfa	男性 78 歳	day 120	口唇および口腔内癌	day 108 -	重度	関連あるかもしれない	中止	未回復
	S71407	ASP1517	女性 75 歳	day 168	冠血管造影	day 65 day 66	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S71306	Darbepoetin alfa	女性 77 歳	day 148	心不全	day 47 day 58	中等度	否定できる	変更なし	回復
					狭心症	day 105 -	軽度	関連あるかもしれない	中止	軽快
					皮下血腫	day 162 day 186	中等度	否定できる	変更なし	回復
CL-0302	S21204	Starting 50 mg (ESA Untreated)	男性 73 歳	day 168	第二度房室ブロック	day 78 day 99	中等度	否定できる	変更なし	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
	S21205	Starting 50 mg (ESA Untreated)	男性 73 歳	day 168	高血糖	day 155 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
	S21104	Starting 70 mg (ESA Treated)	男性 64 歳	day 168	腹膜炎	day 73 day 87	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S20304	Starting 100 mg (ESA Treated)	男性 69 歳	day 127	全身健康状態低下	day 126 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
	S20201	Starting 70 mg (ESA Untreated)	男性 74 歳	day 168	頭部損傷	day 36 day 44	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S21303	Starting 70 mg (ESA Treated)	男性 65 歳	day 96	横紋筋融解症	day 57 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	未回復
	S21502	Starting 70 mg (ESA Treated)	男性 69 歳	day 168	良性腫瘍切除	day 47 day 53	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S20106	Starting 100 mg (ESA Treated)	女性 61 歳	day 168	腹膜炎	day 46 day 71	中等度	否定できる	変更なし	回復
CL-0308	S83801	Starting 70 mg	女性 85 歳	day 169	白内障	day 98 day 155	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S84502	Starting 70 mg	女性 65 歳	day 8	シャント閉塞	day 8 -	中等度	関連あるかもしれない	変更なし	未回復
	S82302	Starting 50 mg	女性 81 歳	day 168	シャント狭窄	day 92 day 168	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S82303	Starting 70 mg	男性 61 歳	day 168	感音性難聴	day 22 -	軽度	否定できる	変更なし	未回復
	S81201	Starting 50 mg	男性 59 歳	day 168	うっ血性心不全	day 141 day 148	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S80602	Starting 70 mg	男性 79 歳	day 3	急性冠動脈症候群	day 4 -	重度	否定できる	中止	未回復
	S80204	Starting 50 mg	女性 77 歳	day 168	齲歯	day 45 day 68	軽度	否定できる	変更なし	回復
					歯牙破折	day 45 day 68	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S82202	Starting 70 mg	男性 49 歳	day 168	心筋虚血	day 107 -	軽度	否定できる	変更なし	未回復
	S81401	Starting 50 mg	男性 79 歳	day 19	間質性肺疾患	day 15 -	中等度	たぶん関連あり	中止	未回復
	S84701	Starting 70 mg	男性 51 歳	day 169	2 型糖尿病	day 29 day 48	中等度	否定できる	変更なし	回復
					体重管理	day 29 day 48	軽度	否定できる	変更なし	回復
					蜂巣炎	day 55 day 76	軽度	否定できる	変更なし	回復
					2 型糖尿病	day 120 day 151	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S84702	Starting	男性	day 152	シャント閉塞	day 5	中等度	否定できる	変更なし	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
		70 mg	79 歳			day 59				
	S81702	Starting 70 mg	男性 70 歳	day 169	血管形成	day 4 day 5	軽度	否定できる	変更なし	回復
					慢性気管支炎	day 90 -	軽度	否定できる	変更なし	軽快
	S83301	Starting 70 mg	男性 73 歳	day 168	シャント閉塞	day 10 day 15	中等度	否定できる	変更なし	回復
					シャント閉塞	day 17 day 22	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S80502	Starting 70 mg	女性 42 歳	day 169	胸水	day 52 day 85	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S84401	Starting 70 mg	男性 84 歳	day 169	脳梗塞	day 130 day 160	軽度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	S80701	Starting 50 mg	男性 72 歳	day 169	シャント閉塞	day 8 day 17	中等度	否定できる	変更なし	回復
					シャント閉塞	day 61 day 71	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S80401	Starting 50 mg	男性 78 歳	day 169	シャント機能不全	day 29 day 30	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S80402	Starting 50 mg	男性 73 歳	day 169	白内障手術	day 101 day 117	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S80403	Starting 70 mg	男性 76 歳	day 169	鼡径部ヘルニア修復	day 66 day 71	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S82401	Starting 70 mg	男性 74 歳	day 8	下部消化管出血	day 10 -	中等度	否定できる	中止	未回復
	S82403	Starting 50 mg	女性 67 歳	day 17	シャント閉塞	day 15 -	軽度	否定できる	変更なし	未回復
	S82404	Starting 50 mg	女性 76 歳	day 85	うっ血性心不全	day 75 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
					大腿骨骨折	day 85 -	重度	否定できる	変更なし	未回復
CL-0312	S51903	Starting 70 mg	男性 77 歳	day 362	胃腸内視鏡による治療	day 234 day 237	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S51803	Starting 70 mg	女性 53 歳	day 362	皮膚潰瘍	day 33 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
	S51807	Starting 100 mg	男性 61 歳	day 124	糖尿病網膜症	day 24 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
	S51808	Starting 100 mg	男性 75 歳	day 3	食欲減退	day 1 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
					うっ血性心不全	day 6 -	重度	関連あるかもしれない	変更なし	未回復
					肝臓うっ血	day 7 -	重度	否定できる	中止	未回復
					乳酸アシドーシス	day 8 -	重度	否定できる	変更なし	未回復
	S52106	Starting 100 mg	男性 69 歳	day 362	手根管症候群	day 96 day 173	軽度	否定できる	変更なし	回復
					肺炎	day 338 day 349	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S50810	Starting 70 mg	男性 43 歳	day 279	硝子体出血	day 50 day 298	中等度	否定できる	休薬	回復
					白内障手術	day 86 day 91	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S50602	Starting 70 mg	男性 45 歳	day 334	胆石症	day 324 day 339	中等度	否定できる	変更なし	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
	S50604	Starting 70 mg	男性 39 歳	day 295	シャント閉塞	day 94 day 100	中等度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
					シャント閉塞	day 297 day 298	中等度	たぶん関連あり	中止	回復
	S50705	Starting 100 mg	男性 77 歳	day 362	尿路感染	day 227 day 241	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S51404	Starting 70 mg	女性 75 歳	day 362	肺炎	day 162 -	軽度	否定できる	変更なし	軽快
					シャント閉塞	day 340 day 341	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S50301	Starting 100 mg	男性 59 歳	day 363	血圧低下	day 208 day 211	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S50303	Starting 70 mg	女性 81 歳	day 20	ラクナ梗塞	day 21 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	未回復
	S50304	Starting 100 mg	女性 61 歳	day 362	歯周炎	day 319 -	軽度	否定できる	変更なし	軽快
					智歯抜歯	day 345 day 353	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S52004	Starting 100 mg	女性 68 歳	day 320	シャント狭窄	day 249 day 250	軽度	否定できる	変更なし	回復
					脳梗塞	day 286 -	軽度	関連あるかもしれない	変更なし	軽快
					シャント閉塞	day 323 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	未回復
	S52007	Starting 100 mg	女性 69 歳	day 38	シャント狭窄	day 8 -	中等度	否定できる	中止	未回復
	S52008	Starting 100 mg	男性 80 歳	day 355	狭心症	day 244 day 320	中等度	否定できる	変更なし	回復
					末梢動脈閉塞性疾患	day 254 day 320	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S50204	Starting 100 mg	男性 67 歳	day 110	大動脈解離	day 93 day 122	重度	否定できる	休薬	回復
	S51201	Starting 100 mg	男性 79 歳	day 218	膵癌	day 52 day 255	重度	否定できる	中止	死亡
					冠血管造影	day 80 day 81	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S51202	Starting 70 mg	男性 42 歳	day 362	鼻咽頭炎	day 38 day 64	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S51205	Starting 70 mg	男性 79 歳	day 33	食欲減退	day 26 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	未回復
					悪心	day 36 -	中等度	関連あるかもしれない	中止	未回復
					嘔吐	day 36 day 38	中等度	関連あるかもしれない	中止	回復
	S51502	Starting 70 mg	女性 72 歳	day 236	上腹部痛	day 171 day 196	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S51507	Starting 70 mg	男性 60 歳	day 362	表在性血栓性静脈炎	day 150 day 153	中等度	否定できる	変更なし	回復
					胃腸炎	day 248 day 256	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S51508	Starting 70 mg	男性 79 歳	day 362	房室ブロック	day 183 day 193	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S51703	Starting 70 mg	女性 54 歳	day 350	くも膜下出血	day 350 day 387	中等度	関連あるかもしれない	中止	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
	S51601	Starting 70 mg	男性 64 歳	day 362	狭心症	day 198 day 215	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S51602	Starting 70 mg	男性 47 歳	day 220	シャント閉塞	day 52 day 58	中等度	否定できる	変更なし	回復
					狭心症	day 168 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
	S51607	Starting 100 mg	男性 69 歳	day 362	皮膚潰瘍	day 85 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
					アナフィラキシーショック	day 191 day 192	重度	否定できる	変更なし	回復
					シャント閉塞	day 196 day 201	軽度	否定できる	変更なし	回復
					急性肺水腫	day 338 -	中等度	否定できる	変更なし	軽快
	S52503	Starting 70 mg	男性 53 歳	day 362	肺炎	day 204 day 257	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S52505	Starting 70 mg	女性 66 歳	day 362	挫傷	day 108 day 109	中等度	否定できる	休薬	回復
	S52506	Starting 100 mg	女性 68 歳	day 362	心筋虚血	day 61 day 68	重度	否定できる	変更なし	回復
					冠血管造影	day 282 day 285	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S52302	Starting 100 mg	男性 60 歳	day 362	皮膚腫瘤	day 182 day 303	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S52303	Starting 100 mg	男性 58 歳	day 5	シャント閉塞	day 6 day 22	軽度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	S52306	Starting 70 mg	女性 74 歳	day 208	胃狭窄	day 199 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
					膝蓋骨骨折	day 210 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
	S51106	Starting 70 mg	男性 69 歳	day 262	脊柱管狭窄症	day 63 day 89	中等度	否定できる	変更なし	回復
					心筋虚血	day 243 -	重度	関連あるかもしれない	中止	未回復
	S51302	Starting 70 mg	男性 69 歳	day 222	不安定狭心症	day 239 day 240	重度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	S51303	Starting 100 mg	男性 67 歳	day 248	蜂巣炎	day 241 -	重度	否定できる	変更なし	未回復
					敗血症	day 241 -	重度	否定できる	変更なし	未回復
					出血性ショック	day 250 day 250	重度	否定できる	中止	死亡
	S51305	Starting 100 mg	女性 55 歳	day 362	急性心筋梗塞	day 249 day 261	重度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
					シャント閉塞	day 264 day 278	中等度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	S50103	Starting 70 mg	男性 59 歳	day 362	小腸捻転	day 251 day 257	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S50501	Starting 100 mg	女性 71 歳	day 362	血栓除去	day 232 day 236	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S50505	Starting 100 mg	男性 68 歳	day 362	手根管除圧	day 170 day 171	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S50507	Starting 100 mg	男性 47 歳	day 362	シャント閉塞	day 330 day 347	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S50510	Starting	男性	day 362	シャント閉塞	day 14	中等度	否定できる	変更なし	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
		70 mg	59 歳			day 23				
	S52201	Starting 70 mg	男性 68 歳	day 363	血管形成	day 10 day 12	中等度	否定できる	変更なし	回復
					2 型糖尿病	day 71 day 104	軽度	否定できる	変更なし	回復
					大腸ポリープ切除	day 207 day 209	軽度	否定できる	変更なし	回復
	S52403	Starting 100 mg	女性 67 歳	day 363	十二指腸炎	day 270 day 291	中等度	否定できる	変更なし	回復
					びらん性胃炎	day 270 day 291	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S52404	Starting 70 mg	女性 55 歳	day 143	血圧上昇	day 153 day 163	中等度	たぶん関連あり	変更なし	回復
	S52406	Starting 70 mg	男性 68 歳	day 363	末梢動脈閉塞性疾患	day 2 day 34	中等度	否定できる	変更なし	回復
					末梢動脈閉塞性疾患	day 142 day 161	中等度	否定できる	変更なし	回復
					末梢動脈閉塞性疾患	day 198 day 209	軽度	否定できる	変更なし	回復
					末梢動脈閉塞性疾患	day 240 day 258	軽度	否定できる	変更なし	回復

† MedDRA/J Version 15.1（国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］），MedDRA/J Version 19.0（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］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］）

‡ 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では治験薬の初回服薬日，国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では初回治験薬処方日，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］及び国内長期投与試験（HD）［CL-0312］では投与 0 週の最大透析間隔後透析日を day 1 とした。

Source : CL-0304（5.3.5.1-1）Appendix 13.2.7.4，CL-0307（5.3.5.1-2）Appendix 13.2.7.4，CL-0302（5.3.5.2-1）Appendix 13.2.7.4，CL-0308（5.3.5.2-2）Appendix 13.2.7.4，CL-0312（5.3.5.2-3）Appendix 13.2.7.4

2.7.4.2.1.3.2 国内でロキサデュスタットを投与したその他の試験でみられた重篤な有害事象

国内でロキサデュスタットを投与したその他の試験（評価資料及び参考資料）でみられた重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4 - 37 に示した。

国内食事の影響試験［CL-0202］では，重篤な有害事象は 1 例にみられた。治験薬との関連性は否定された。

国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］では，重篤な有害事象は 1 例にみられた。治験薬との関連性は否定された。

国内第 2 相試験（ND）［CL-0303］では，重篤な有害事象は 13 例にみられた。深部静脈血栓症（1 例）及び小細胞癌（1 例）を除き，治験薬との関連性は否定された。

表 2.7.4 - 37　　重篤な有害事象一覧（国内でロキサデュスタットを投与したその他の試験）

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰
CL-0202	V00202	Fed Condition Preceding Group	男性 25 歳	day 1	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	day 7 -	中等度	否定できる	中止	未回復
CL-0203	S00152	2.0 mg/kg	男性 72 歳	day 8	腎癌	Day 17 -	中等度	否定できる	該当せず	未回復
CL-0303	S32902	ASP1517 100 mg TIW	男性 57 歳	day 26	動静脈シャント手術	day 29 day 31	軽度	否定できる	中止	回復
	S31405	ASP1517 50 mg TIW	女性 71 歳	day 104	慢性腎不全	day 84 -	軽度	否定できる	中止	未回復
	S31604	ASP1517 50 mg TIW	男性 70 歳	day 13	慢性腎不全	day 14 -	中等度	否定できる	中止	未回復
	S31204	ASP1517 50 mg TIW	男性 69 歳	day 27	出血性十二指腸潰瘍	day 29 -	重度	否定できる	該当せず	軽快
	S30106	ASP1517 50 mg TIW	男性 73 歳	day 20	硬膜下血腫	day 17 day 30	中等度	否定できる	中止	回復
	S30108	ASP1517 70 mg TIW	男性 62 歳	day 168	心臓アブレーション	day 175 day 178	軽度	否定できる	該当せず	回復
	S32605	ASP1517 100 mg TIW	男性 68 歳	day 15	深部静脈血栓症	day 8 -	重度	たぶん関連あり	中止	軽快
	S32607	Placebo TIW	男性 67 歳	day 168	慢性腎不全	day 154 -	軽度	否定できる	変更なし	未回復
	S30501	ASP1517 70 mg TIW	男性 66 歳	day 139	糖尿病	day 28 day 100	中等度	否定できる	変更なし	回復
	S30503	ASP1517 50 mg TIW	男性 66 歳	day 139	小細胞癌	day 155 -	中等度	関連あるかもしれない	該当せず	未回復
	S32403	ASP1517 50 mg TIW	女性 74 歳	day 40	副甲状腺摘出	day 37 day 44	中等度	否定できる	中止	回復
	S32305	ASP1517 100 mg TIW	男性 55 歳	day 26	慢性腎不全	day 28 -	中等度	否定できる	中止	未回復
	S32306	Placebo TIW	男性 68 歳	day 87	薬物性肝障害	day 71 day 91	軽度	否定できる	変更なし	回復
					細菌性胃腸炎	day 86 day 101	中等度	否定できる	中止	回復
					末梢動脈閉塞性疾患	day 86 day 108	重度	否定できる	変更なし	回復

† MedDRA/J Version 12.0（国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］），MedDRA/J Version 15.1（国内第 2 相試験（ND）［CL-0303］），MedDRA/J Version 19.0（国内食事の影響試験［CL-0202］）

‡ 国内食事の影響試験［CL-0202］及び国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］では初回治験薬投与日，国内第 2 相試験（ND）［CL-0303］では初回治験薬処方日を day 1 とした。

Source : CL-0202（5.3.1.1-1）Appendix 13.2.7.4，CL-0203（5.3.3.2-1）Appendix 13.2.4.1，Appendix 13.2.7.5，CL-0303（5.3.5.4-1）Appendix 13.2.7.4

2.7.4.2.1.3.3 海外試験でみられた重篤な有害事象

海外で行われた試験でみられた重篤な有害事象を表 2.7.4 - 38 に示した。

薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］では，重篤な有害事象は 1 例にみられた。治験薬との関連性は否定された。

QT/QTc 評価試験［FGCL-065］では，試験期間中に重篤な有害事象は 1 例にみられた。治験薬との関連性は否定された。

米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］では，試験期間中にロキサデュスタットを投与された患者で 30 例，エポエチンアルファを投与された患者で 7 例に重篤な有害事象がみられた。このうち，ロキサデュスタット投与の急性膵炎（1 例）を除く，全ての事象で治験薬との関連性が否定された。

中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］では，試験期間中に重篤な有害事象はロキサデュスタット群で 32 例，エポエチンアルファ群では 10 例にみられた。このうち，ロキサデュスタット群の高血圧（1 例），過敏症（1 例），動静脈瘻血栓症（1 例），動静脈瘻部位合併症（1 例），動静脈瘻閉塞（1 例），エポエチンアルファ群の動静脈瘻血栓症（1 例）では，治験薬との関連性が否定されなかった。

海外第 2 相試験（HD + PD）［FGCL-053］では，試験期間中に重篤な有害事象は 7 例にみられた。いずれも治験薬との関連性は否定された。

米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］では，試験期間中に重篤な有害事象は 5 例にみられた。いずれも治験薬との関連性は否定された。

米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］では，試験期間中に重篤な有害事象は 35 例にみられた。いずれも治験薬との関連性は否定された。

中国第 2 相試験（ND）［FGCL-047］では，試験期間中に重篤な有害事象は 12 例にみられた。いずれも治験薬との関連性は否定された。

中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］のロキサデュスタットを投与された患者では，試験期間中に重篤な有害事象は 36 例にみられた。このうち，末期腎疾患（2 例），発疹（1 例），胃腸出血（1 例），小脳梗塞（1 例），高カリウム血症（1 例）では，治験薬との関連性が否定されなかった。

表 2.7.4 - 38　　重篤な有害事象一覧（海外試験）

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
CL-0532	4900120320	Roxadustat alone	男性 48 歳	day 5	肝機能検査異常	day 5 -	重度	否定できる	中止	軽快
FGCL-0065	2044	FG-4592 2.75 mg	女性 51 歳	day 22	便秘	day 24 day 35	重度	否定できる	変更なし	回復
FGCL-0400	1042-4042	FG-4592 1.5 mg/kg TIW	男性 58 歳	day 41	急性心筋梗塞	day 12 day 17	重度	否定できる	休薬	-
	1052-4037	FG-4592 1.5 mg/kg TIW	男性 72 歳	day 34	胃腸出血	day 6 day 10	重度	否定できる	変更なし	-
					急性心筋梗塞	day 30 day 32	重度	否定できる	休薬	-
					蜂巣炎	day 37 day 52	重度	否定できる	中止	-
	1109-4047	FG-4592 1.5 mg/kg TIW	男性 40 歳	day 41	急性膵炎	day 43 day 51	重度	たぶん関連あり	変更なし	-
	1072-4111	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	女性 20 歳	day 132	高カリウム血症	day 134 day 136	中等度	否定できる	変更なし	-
	1102-4101	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	女性 75 歳	day 109	糖尿病性壊疽	day 108 day 134	重度	否定できる	休薬	-
	1104-4104	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	男性 70 歳	day 132	慢性閉塞性肺疾患	day 82 day 92	中等度	否定できる	変更なし	-
	1108-4110	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	男性 47 歳	day 90	細菌性心内膜炎	day 64 day 126	重度	否定できる	変更なし	-
	1052-4141	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	女性 39 歳	day 132	肺炎	day 29 day 31	中等度	否定できる	変更なし	-
	1072-4130	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	男性 66 歳	day 6	筋骨格系胸痛	day 9 day 18	中等度	否定できる	休薬	-
	1104-4132	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	女性 35 歳	day 132	複雑部分発作	day 72 day 86	重度	否定できる	休薬	-
					脳血管発作	day 72 day 86	重度	否定できる	休薬	-
	1114-4138	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	男性 57 歳	day 104	移植血管合併症	day 28 day 30	中等度	否定できる	休薬	-
	1161-4142	FG-4592 1.8 mg/kg TIW	男性 58 歳	day 65	動静脈瘻部位出血	day 37 day 38	中等度	否定できる	変更なし	-
					心肺停止	day 70 day 71	死亡	否定できる	休薬	-
					水分過負荷	day 70 day 71	生命を脅かす	否定できる	変更なし	-
					過敏症	day 70 day 70	生命を脅かす	否定できる	変更なし	-
	1070-4171	FG-4592 1.3 mg/kg TIW	男性 60 歳	day 132	壊疽	day 46 day 52	重度	否定できる	変更なし	-
	1072-4170	FG-4592 1.3 mg/kg TIW	男性 64 歳	day 132	胃腸炎	day 114 day 117	中等度	否定できる	変更なし	-
	1107-41	FG-4592	男性	day 93	心突然死	day 96	死亡	否定できる	変更なし	-

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
	68	1.3 mg/kg TIW	68 歳			day 96				
	1072-4415	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	男性 77 歳	day 20	敗血症	day 15 day 24	死亡	否定できる	変更なし	-
	1104-4406	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	男性 66 歳	day 132	胃腸炎	day 123 day 126	中等度	否定できる	変更なし	-
	1107-4412	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	女性 73 歳	day 132	水分過負荷	day 53 day 55	重度	否定できる	変更なし	-
					水分過負荷	day 95 day 98	重度	否定できる	変更なし	-
	1108-4409	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	男性 56 歳	day 62	うっ血性心不全	day 35 day 37	重度	否定できる	変更なし	-
					肺水腫	day 58 day 62	重度	否定できる	変更なし	-
	1110-4402	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	女性 37 歳	day 132	甲状腺新生物	day 74 day 76	中等度	否定できる	変更なし	-
	1072-4435	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	男性 46 歳	day 132	大うつ病	day 57 day 59	中等度	否定できる	変更なし	-
	1110-4437	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	女性 37 歳	day 132	悪心	day 81 day 83	中等度	否定できる	変更なし	-
					嘔吐	day 81 day 83	中等度	否定できる	変更なし	-
					嘔吐	day 94 day 96	中等度	否定できる	変更なし	-
	1121-4442	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	男性 35 歳	day 132	糖尿病性ケトアシドーシス	day 104 day 107	中等度	否定できる	変更なし	-
	1072-4507	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	男性 45 歳	day 132	低カリウム血症	day 29 day 31	中等度	否定できる	変更なし	-
					低カルシウム血症	day 29 day 31	中等度	否定できる	変更なし	-
	1072-4509	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	男性 58 歳	day 132	皮下気腫	day 110 day 111	中等度	否定できる	変更なし	-
	1117-4498	FG-4592 0.7 to 3.0 mg/kg BIW or TIW	女性 70 歳	day 132	脳血管発作	day 40 day 46	重度	否定できる	休薬	-
	1019-41	EPOETIN	女性	day 131	肺炎	day 122	重度	否定できる	変更なし	-

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
	31	ALFA	63 歳			day 139				
					水分過負荷	day 122 day 125	重度	否定できる	変更なし	-
	1019-4144	EPOETIN ALFA	女性 64 歳	day 117	コントロール不良の糖尿病	day 44 day 46	中等度	否定できる	変更なし	-
					呼吸困難	day 78 day 80	重度	否定できる	変更なし	-
					高カリウム血症	day 106 day 109	中等度	否定できる	変更なし	-
	1070-4173	EPOETIN ALFA	女性 57 歳	day 131	高血糖	day 135 day 137	中等度	否定できる	変更なし	-
	1072-4503	EPOETIN ALFA	男性 51 歳	day 131	心筋梗塞	day 1 day 4	重度	否定できる	休薬	-
					冠動脈疾患	day 8 day 13	中等度	否定できる	休薬	-
					心停止	day 14 day 21	生命を脅かす	否定できる	休薬	-
					壊疽	day 25 day 26	中等度	否定できる	変更なし	-
					高カリウム血症	day 49 day 51	中等度	否定できる	休薬	-
					貧血	day 88 day 89	中等度	否定できる	休薬	-
					末梢血管障害	day 103 day 106	中等度	否定できる	休薬	-
	1072-4510	EPOETIN ALFA	女性 52 歳	day 131	感染	day 87 day 92	中等度	否定できる	休薬	-
	1121-4443	EPOETIN ALFA	女性 58 歳	day 129	うっ血性心不全	day 133 day 138	中等度	否定できる	変更なし	-
	1108-4201	FG-4592 1.5 mg/kg TIW	女性 54 歳	day 39	血管偽動脈瘤破裂	day 18 day 22	中等度	否定できる	変更なし	-
	1108-4204	FG-4592 1.5 mg/kg TIW	女性 43 歳	day 41	非心臓性胸痛	day 7 day 9	重度	否定できる	変更なし	-
					後腹膜出血	day 9 day 18	重度	否定できる	変更なし	-
					蜂巣炎	day 21 day 23	重度	否定できる	変更なし	-
	1108-4250	FG-4592 2.0 mg/kg TIW	女性 57 歳	day 27	菌血症	day 28 day 33	死亡	否定できる	変更なし	-
					出血性卒中	day 30 day 33	死亡	否定できる	変更なし	-
	1110-4252	FG-4592 2.0 mg/kg TIW	女性 58 歳	day 48	うっ血性心不全	day 28 day 36	中等度	否定できる	変更なし	-
	1109-4251	EPOETIN ALFA	男性 52 歳	day 131	憩室穿孔	day 43 day 47	中等度	否定できる	休薬	-
FGCL-806	6263	FG-4592/ 40 mg	男性 65 歳	day 132	急性心筋梗塞	day 130 day 135	死亡	否定できる	中止	死亡
	6070	FG-4592/ 70 mg	男性 63 歳	day 180	静脈狭窄	day 64 day 78	重度	否定できる	休薬	回復（後遺症あり）
	6075	FG-4592/ 100 mg	男性 61 歳	day 181	末期腎疾患	day 57 day 70	中等度	否定できる	変更なし	回復（後遺症あ

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
										り）
	6089	FG-4592/ 120 mg	男性 27 歳	day 181	末期腎疾患	day 44 day 63	中等度	否定できる	変更なし	回復（後遺症あり）
		FG-4592/ 100 mg			続発性副甲状腺機能亢進症	day 135 day 161	重度	否定できる	変更なし	軽快
	6090	FG-4592/ 120 mg	男性 34 歳	day 181	末期腎疾患	day 38 day 53	中等度	否定できる	変更なし	回復
	6566	FG-4592/ 150 mg	女性 63 歳	day 362	心不全	day 87 day 105	中等度	否定できる	変更なし	回復
	6050	FG-4592/ 70 mg	男性 61 歳	day 118	上部消化管出血	day 117 day 136	死亡	否定できる	休薬	死亡
	6004	FG-4592/ 70 mg	女性 55 歳	day 85	乳癌	day 98 -	重度	否定できる	該当せず	軽快
	6029	FG-4592/ 100 mg	男性 55 歳	day 178	高血圧	day 79 day 85	重度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	6078	FG-4592/ 120 mg	女性 51 歳	day 362	動静脈瘻部位合併症	day 12 day 35	重度	否定できる	変更なし	回復
	6545	FG-4592/ 120 mg	男性 35 歳	day 22	貧血	day 43 -	重度	否定できる	該当せず	未回復
	6256	FG-4592/ 70 mg	男性 50 歳	day 365	冠動脈疾患	day 108 -	中等度	否定できる	変更なし	未回復
	6498	EPOETIN ALFA 10000 IU	男性 29 歳	day 178	腱断裂	day 33 day 42	中等度	否定できる	変更なし	回復
	6507	FG-4592/ 150 mg	男性 47 歳	day 159	医療機器関連感染	day 91 day 103	軽度	否定できる	変更なし	回復
					高ビリルビン血症	day 157 day 178	重度	否定できる	休薬	回復
					心不全	day 157 day 178	中等度	否定できる	休薬	回復
	6509	EPOETIN ALFA 6000 IU	女性 59 歳	day 178	菌血症	day 169 day 182	重度	否定できる	休薬	回復
	6073	EPOETIN ALFA 3000 IU	男性 64 歳	day 180	肺感染	day 104 day 120	重度	否定できる	変更なし	回復
	6530	FG-4592/ 120 mg	男性 58 歳	day 12	脳底動脈瘤	day 14 -	生命を脅かす	否定できる	中止	未回復
					脳幹梗塞	day 14 -	生命を脅かす	否定できる	中止	未回復
	6013	EPOETIN ALFA 10000 IU	男性 65 歳	day 177	よう	day 158 day 174	中等度	否定できる	変更なし	回復
	6592	FG-4592/ 120 mg	女性 37 歳	day 4	過敏症	day 4 day 11	重度	関連あるかもしれない	中止	回復
	6622	FG-4592/ 120 mg	女性 57 歳	day 171	心房細動	day 88 day 96	中等度	否定できる	変更なし	回復
					心不全	day 172 day 176	死亡	否定できる	中止	死亡
	6510	EPOETIN ALFA 3000 IU	男性 28 歳	day 180	動静脈瘻部位合併症	day 104 day 150	中等度	否定できる	変更なし	回復
	6265	FG-4592/	女性	day 167	腹膜炎	day 171	重度	否定できる	該当せず	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
		50 mg	62 歳			day 192				
	6625	FG-4592/ 100 mg	女性 46 歳	day 347	卵管水腫	day 68 day 74	重度	否定できる	変更なし	回復
	6734	FG-4592/ 100 mg	女性 57 歳	day 182	水分過負荷	day 49 day 64	重度	否定できる	変更なし	回復
		FG-4592/ 20 mg			水分過負荷	day 160 day 174	重度	否定できる	変更なし	回復
	6735	FG-4592/ 70 mg	女性 49 歳	day 122	腹膜炎	day 122 day 163	重度	否定できる	中止	回復
	6502	FG-4592/ 100 mg	女性 40 歳	day 363	動静脈瘻部位合併症	day 118 day 121	軽度	否定できる	変更なし	回復
					動静脈瘻部位合併症	day 156 day 162	軽度	否定できる	変更なし	回復
	6094	FG-4592/ 70 mg	男性 40 歳	day 185	動静脈瘻血栓症	day 86 day 87	中等度	関連あるかもしれない	該当せず	回復
		FG-4592/ 100 mg			動静脈瘻部位合併症	day 177 day 178	重度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	6535	FG-4592/ 120 mg	男性 65 歳	day 181	動静脈瘻閉塞	day 60 day 73	重度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	6578	EPOETIN ALFA 3000 IU	女性 41 歳	day 179	医療機器機能不良	day 121 day 135	軽度	否定できる	変更なし	回復
	6584	FG-4592/ 120 mg	男性 39 歳	day 174	血管偽動脈瘤	day 107 day 119	重度	否定できる	変更なし	回復
		FG-4592/ 150 mg			肺感染	day 181 day 252	重度	否定できる	該当せず	回復
	6542	FG-4592/ 100 mg	女性 61 歳	day 180	動静脈瘻部位合併症	day 39 day 41	重度	否定できる	変更なし	回復
	6557	FG-4592/ 100 mg	女性 54 歳	day 180	腎嚢胞出血	day 38 day 78	重度	否定できる	変更なし	回復
		FG-4592/ 120 mg			腎嚢胞感染	day 159 day 190	重度	否定できる	変更なし	回復
	6560	FG-4592/ 100 mg	男性 58 歳	day 82	外傷性骨折	day 73 day 98	重度	否定できる	変更なし	回復（後遺症あり）
					一過性脳虚血発作	day 83 day 98	中等度	否定できる	中止	回復
					動静脈瘻閉塞	day 86 day 98	重度	否定できる	該当せず	回復
	6042	EPOETIN ALFA 12000 IU	女性 38 歳	day 177	動静脈瘻血栓症	day 127 day 128	生命を脅かす	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	6559	EPOETIN ALFA 3000 IU	男性 64 歳	day 12	肋骨骨折	day 14 day 50	生命を脅かす	否定できる	中止	回復
	6489	FG-4592/ 150 mg	女性 55 歳	day 365	貧血	day 127 day 135	軽度	否定できる	変更なし	回復
	6019	EPOETIN ALFA 2000 IU	男性 63 歳	day 15	洞性徐脈	day 17 day 31	重度	否定できる	中止	回復
	6051	FG-4592/ 100 mg	男性 49 歳	day 365	細菌性扁桃炎	day 60 day 69	重度	否定できる	変更なし	回復
	6035	FG-4592/ 50 mg	男性 38 歳	day 179	医療機器アレルギー	day 81 day 87	重度	否定できる	変更なし	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
	6087	EPOETIN ALFA 3000 IU	男性 25 歳	day 178	動静脈瘻部位合併症	day 122 day 136	重度	否定できる	変更なし	回復
	6573	FG-4592/ 100 mg	女性 66 歳	day 362	胆嚢炎	day 60 day 70	重度	否定できる	休薬	回復
					大腸ポリープ	day 60 day 70	重度	否定できる	休薬	回復
	6599	FG-4592/ 100 mg	男性 56 歳	day 84	上気道感染	day 31 day 48	重度	否定できる	休薬	回復
					ラクナ梗塞	day 85 day 100	重度	否定できる	該当せず	回復
FGCL-053	2003-5227	FG-4592 WITH NO IRON	女性 63 歳	day 82	動静脈瘻血栓症	day 22 -	重度	否定できる	変更なし	-
	2010-5211	FG-4592 WITH ORAL IRON	男性 53 歳	day 83	動静脈瘻血栓症	day 73 day 73	重度	否定できる	変更なし	-
					動静脈瘻血栓症	day 78 -	重度	否定できる	変更なし	-
					動静脈瘻血栓症	day 85 -	重度	否定できる	変更なし	-
					医療機器関連感染	day 86 day 106	重度	否定できる	変更なし	-
	2005-5302	FG-4592 WITH ORAL IRON	男性 67 歳	day 26	急性心不全	day 31 day 31	死亡	否定できる	中止	-
	3003-5306	FG-4592 WITH ORAL IRON	女性 68 歳	day 82	化学性腹膜炎	day 61 day 80	中等度	否定できる	変更なし	-
	2008-5310	FG-4592 WITH ORAL IRON	女性 52 歳	day 83	化学性腹膜炎	day 38 day 58	中等度	否定できる	変更なし	-
	2007-5403	FG-4592 WITH NO IRON	男性 75 歳	day 85	慢性心不全	day 73 -	生命を脅かす	否定できる	変更なし	-
					胃腸出血	day 86 day 86	重度	否定できる	変更なし	-
					心筋梗塞	day 91 day 91	死亡	否定できる	変更なし	-
	2004-5404	FG-4592 WITH NO IRON	男性 73 歳	day 83	慢性腎盂腎炎	day 92 day 128	重度	否定できる	変更なし	-
FGCL-017	22-172	0.7 mg/kg TIW	女性 61 歳	day 26	呼吸困難	day 2 day 5	重度	否定できる	変更なし	-
	22-176	0.7 mg/kg TIW	男性 74 歳	day 26	非心臓性胸痛	day 8 day 10	中等度	否定できる	変更なし	-
	36-180	0.7 mg/kg TIW	女性 71 歳	day 26	大腿骨頚部骨折	day 36 day 41	重度	否定できる	変更なし	-
	75-116	Placebo	男性 61 歳	day 22	心膜炎	day 23 day 31	重度	否定できる	中止	-
					急性腎不全	day 23 day 31	重度	否定できる	中止	-
	95-169	0.7 mg/kg TIW	男性 52 歳	day 26	動静脈瘻部位合併症	day 50 day 53	重度	否定できる	変更なし	-
FGCL-041	1038-5037	FG-4592 WEIGHT-	男性 63 歳	day 109	肺炎	day 31 day 42	重度	否定できる	休薬	-

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
		BASED DOSE TIW-BIW								
	1038-5232	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	男性 41 歳	day 165	蜂巣炎	day 190 day 204	中等度	否定できる	変更なし	-
	1072-5071	FG-4592 100 mg TIW	男性 69 歳	day 167	うっ血性心不全	day 38 day 44	中等度	否定できる	休薬	-
					脊椎骨折	day 68 day 72	重度	否定できる	休薬	-
	1085-5231	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	女性 67 歳	day 164	急性膵炎	day 7 day 13	重度	否定できる	休薬	-
					心筋梗塞	day 9 day 13	重度	否定できる	休薬	-
					急性呼吸不全	day 8 day 13	重度	否定できる	休薬	-
					糖尿病性ケトアシドーシス	day 96 day 106	重度	否定できる	休薬	-
					蜂巣炎	day 153 day 157	重度	否定できる	変更なし	-
	1117-5019	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE TIW-BIW	男性 59 歳	day 110	筋力低下	day 23 day 28	中等度	否定できる	休薬	-
	1117-5236	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	男性 71 歳	day 163	結腸癌	day 51 day 98	重度	否定できる	変更なし	-
	1118-5208	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	女性 61 歳	day 161	高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	day 21 day 23	重度	否定できる	休薬	-
	1119-5220	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	女性 48 歳	day 52	膵炎	day 21 day 30	重度	否定できる	休薬	-
					糖尿病性ケトアシドーシス	day 54 day 62	重度	否定できる	変更なし	-
	1120-5103	FG-4592 100 mg TIW	男性 74 歳	day 164	慢性腎不全	day 30 day 30	生命を脅かす	否定できる	休薬	-
	1121-5045	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE TIW-TIW	女性 65 歳	day 110	胆嚢炎	day 46 day 50	中等度	否定できる	休薬	-
	1124-5074	FG-4592 50 mg TIW	女性 25 歳	day 152	糖尿病性胃不全麻痺	day 52 day 57	中等度	否定できる	休薬	-
					下腹部痛	day 81 day 88	中等度	否定できる	休薬	-
	1124-5201	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	女性 49 歳	day 162	吐血	day 136 day 142	中等度	否定できる	休薬	-
	1124-52	FG-4592	女性	day 62	慢性腎不全	day 84	重度	否定できる	休薬	-

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
	43	70 mg TIW-BIW-QW	73 歳			day 87				
					うっ血性心不全	day 59 day 65	重度	否定できる	休薬	-
					低ナトリウム血症	day 76 day 84	重度	否定できる	休薬	-
					うっ血性心不全	day 84 day 87	重度	否定できる	休薬	-
	1128-5209	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	女性 61 歳	day 162	膿瘍	day 51 day 72	重度	否定できる	変更なし	-
	1130-5016	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE TIW-TIW	女性 69 歳	day 33	急性心筋梗塞	day 33 day 33	生命を脅かす	否定できる	休薬	-
					肺塞栓症	day 44 day 45	生命を脅かす	否定できる	休薬	-
					呼吸不全	day 33 day 45	死亡	否定できる	休薬	-
					気管支肺炎	day 33 day 45	生命を脅かす	否定できる	休薬	-
	1130-5092	FG-4592 100 mg TIW	女性 76 歳	day 24	脳幹梗塞	day 26 day 29	重度	否定できる	変更なし	-
	1130-5230	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	女性 47 歳	day 166	蜂巣炎	day 189 day 197	中等度	否定できる	変更なし	-
	1134-5108	FG-4592 50 mg TIW	男性 71 歳	day 168	急性腎不全	day 48 day 52	重度	否定できる	変更なし	-
					低ナトリウム血症	day 48 day 72	重度	否定できる	変更なし	-
	1134-5223	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	女性 62 歳	day 57	うっ血性心不全	day 58 day 59	重度	否定できる	中止	-
	1134-5227	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	女性 42 歳	day 161	低血圧	day 84 day 87	重度	否定できる	変更なし	-
	1137-5210	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	男性 77 歳	day 162	小脳梗塞	day 181 day 186	死亡	否定できる	変更なし	-
					肺水腫	day 181 day 186	死亡	否定できる	変更なし	-
	1138-5006	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE TIW-BIW	女性 69 歳	day 112	急性腎不全	day 14 day 18	重度	否定できる	変更なし	-
					体内異物	day 106 day 107	中等度	否定できる	変更なし	-
					くも膜下出血	day 115 day 119	重度	否定できる	変更なし	-
					挫傷	day 126 day 133	重度	否定できる	変更なし	-
	1138-5067	FG-4592 50 mg TIW	男性 75 歳	day 167	うっ血性心不全	day 74 day 77	重度	否定できる	変更なし	-
	1138-5202	FG-4592 70 mg TIW-BIW-	女性 68 歳	day 166	うっ血性心不全	day 23 day 29	重度	否定できる	休薬	-
					鼻出血	day 42	重度	否定できる	休薬	-

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
		QW				day 47				
					各種物質毒性	day 107 day 111	重度	否定できる	変更なし	-
	1138-5215	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	男性 76 歳	day 120	呼吸困難	day 16 day 18	重度	否定できる	変更なし	-
					失神	day 34 day 37	重度	否定できる	休薬	-
	1138-5246	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	男性 48 歳	day 168	心房細動	day 103 day 115	重度	否定できる	変更なし	-
	1139-5218	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	男性 72 歳	day 127	心肺停止	day 127 day 127	死亡	否定できる	変更なし	-
	1151-5014	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE TIW-BIW	男性 62 歳	day 89	回転性めまい	day 91 day 94	重度	否定できる	休薬	-
	1154-5093	FG-4592 100 mg TIW	男性 78 歳	day 167	膵炎	day 23 day 64	重度	否定できる	休薬	-
					低ナトリウム血症	day 54 day 58	重度	否定できる	休薬	-
	1155-5106	FG-4592 50 mg TIW	男性 71 歳	day 1	心肺停止	day 4 day 4	死亡	否定できる	変更なし	-
	1157-5030	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE TIW-TIW	男性 60 歳	day 110	膵炎	day 53 day 54	重度	否定できる	休薬	-
	1157-5206	FG-4592 70 mg TIW-BIW-QW	男性 49 歳	day 165	急性腎不全	day 74 day 79	重度	否定できる	休薬	-
	1157-5211	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	女性 64 歳	day 162	急性腎不全	day 10 day 14	重度	否定できる	変更なし	-
	1157-5222	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	男性 32 歳	day 162	腎機能障害	day 108 day 115	重度	否定できる	休薬	-
	1158-5228	FG-4592 WEIGHT-BASED DOSE BIW-QW	女性 63 歳	day 78	死亡	day 81 day 81	死亡	否定できる	変更なし	-
FGCL-047	1008-7010	FG-4592 Low Dose	男性 32 歳	day 43	慢性腎不全	day 39 -	重度	否定できる	中止	-
	1010-7028	FG-4592 Low Dose	男性 48 歳	day 54	上気道感染	day 6 day 15	中等度	否定できる	変更なし	-
	1010-70	FG-4592	女性	day 54	高カリウム血症	day 36	中等度	否定できる	変更なし	-

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
	86	High Dose	39 歳			day 37				
	1011-7040	FG-4592 Low Dose	女性 55 歳	day 19	尿路感染	day 28 day 41	中等度	否定できる	中止	-
	1012-7030	Placebo	女性 56 歳	day 39	貧血	day 41 day 49	中等度	否定できる	中止	-
	1012-7031	Placebo	男性 54 歳	day 53	網膜剥離	day 41 day 49	重度	否定できる	変更なし	-
	1012-7066	Placebo	男性 59 歳	day 12	肺炎	day 21 day 32	重度	否定できる	変更なし	-
					胃炎	day 2 day 21	中等度	否定できる	変更なし	-
	1012-7085	FG-4592 High Dose	男性 63 歳	day 54	高カリウム血症	day 80 day 98	中等度	否定できる	変更なし	-
	1012-7095	FG-4592 High Dose	男性 66 歳	day 54	慢性腎不全	day 43 day 53	中等度	否定できる	変更なし	-
	1012-7098	FG-4592 High Dose	男性 37 歳	day 13	慢性腎不全	day 13 day 30	中等度	否定できる	変更なし	-
	1012-7102	FG-4592 High Dose	男性 43 歳	day 5	慢性腎不全	day 6 day 32	中等度	否定できる	変更なし	-
	1013-7021	Placebo	男性 67 歳	day 53	不安定狭心症	day 29 day 43	中等度	否定できる	変更なし	-
FGCL-8088	8307	FG-4592/ 100 mg	女性 51 歳	day 92	末期腎疾患	day 85 -	生命を脅かす	否定できる	中止	未回復
	8153	FG-4592/ 150 mg	男性 66 歳	day 361	狭心症	day 102 day 120	重度	否定できる	休薬	回復
	8309	FG-4592/ 120 mg	男性 70 歳	day 47	肺感染	day 50 day 78	重度	否定できる	該当せず	回復
					発疹	day 50 day 78	中等度	関連あるかもしれない	中止	回復
					慢性腎臓病	day 65 day 78	重度	否定できる	該当せず	回復
	8357	FG-4592/ 120 mg	女性 29 歳	day 181	末期腎疾患	day 174 day 191	重度	否定できる	変更なし	回復
	8484	FG-4592/ 50 mg	男性 56 歳	day 181	高カリウム血症	day 170 day 181	重度	否定できる	変更なし	回復
	8005	FG-4592/ 100 mg	女性 43 歳	day 166	末期腎疾患	day 126 day 138	重度	否定できる	休薬	回復
	8335	FG-4592/ 100 mg	女性 47 歳	day 129	末期腎疾患	day 64 day 74	重度	関連あるかもしれない	休薬	回復
	8486	PLACEBO	女性 40 歳	day 49	機能不全性子宮出血	day 3 day 58	中等度	否定できる	中止	回復
		PLACEBO/ 120 mg			腎機能障害	day 41 -	重度	否定できる	中止	未回復
	8353	FG-4592/ 120 mg	女性 73 歳	day 115	深部静脈血栓症	day 117 day 133	中等度	否定できる	休薬	回復
	8483	FG-4592/ 100 mg	男性 67 歳	day 85	心不全	day 63 day 70	中等度	否定できる	変更なし	回復
		FG-4592/ 120 mg			慢性腎臓病	day 89 day 96	重度	否定できる	中止	回復（後遺症あり）
	8151	FG-4592/ 100 mg	女性	day 25	胃腸出血	day 26 day 42	重度	関連あるかも	中止	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
			68 歳					しれない		
	8319	PLACEBO/ 100 mg	女性 60 歳	day 33	急性呼吸不全	day 36 day 59	生命を脅かす	否定できる	中止	回復
					高窒素血症	day 36 day 59	生命を脅かす	関連あるかもしれない	中止	回復
	8366	FG-4592/ 50 mg	女性 30 歳	day 24	末期腎疾患	day 40 -	生命を脅かす	否定できる	該当せず	未回復
	8370	FG-4592/ 150 mg	男性 73 歳	day 145	末期腎疾患	day 164 -	生命を脅かす	否定できる	該当せず	未回復
	8371	FG-4592/ 70 mg	女性 60 歳	day 145	末期腎疾患	day 155 -	生命を脅かす	否定できる	該当せず	未回復
					高カリウム血症	day 155 day 155	重度	否定できる	該当せず	回復
	8380	FG-4592/ 20 mg	男性 65 歳	day 167	出血性胃腸潰瘍	day 168 day 176	重度	否定できる	休薬	回復
	8369	FG-4592/ 100 mg	男性 34 歳	day 101	慢性腎臓病	day 78 -	重度	否定できる	中止	未回復
		FG-4592/ 120 mg			浮腫	day 117 day 131	重度	否定できる	該当せず	回復
	8376	FG-4592/ 70 mg	女性 59 歳	day 43	低カリウム血症	day 49 day 59	重度	否定できる	変更なし	回復
	8453	FG-4592/ 120 mg	男性 73 歳	day 99	高カリウム血症	day 55 day 65	重度	否定できる	変更なし	回復
					慢性心不全	day 70 day 87	重度	否定できる	変更なし	回復
		FG-4592/ 150 mg			急性心不全	day 100 day 114	重度	否定できる	中止	回復
					末期腎疾患	day 100 -	重度	否定できる	中止	未回復
	8458	FG-4592/ 100 mg	女性 68 歳	day 367	高血圧	day 15 day 22	重度	否定できる	変更なし	回復
		FG-4592/ 120 mg			高血圧	day 62 day 71	重度	否定できる	変更なし	回復
	8459	FG-4592/ 100 mg	男性 73 歳	day 85	浮腫	day 83 day 106	重度	否定できる	変更なし	回復
					高血圧	day 111 day 118	重度	否定できる	中止	回復
	8466	FG-4592/ 40 mg	女性 68 歳	day 127	死亡	day 129 day 129	死亡	否定できる	変更なし	死亡
	8343	FG-4592/ 50 mg	男性 40 歳	day 179	末期腎疾患	day 149 day 155	重度	否定できる	変更なし	回復
	8368	FG-4592/ 70 mg	男性 73 歳	day 176	末期腎疾患	day 176 day 188	重度	否定できる	変更なし	回復
	8394	FG-4592/ 120 mg	女性 50 歳	day 155	末期腎疾患	day 154 day 162	重度	否定できる	中止	回復
	8003	FG-4592/ 100 mg	女性 23 歳	day 41	慢性糸球体腎炎	day 40 -	生命を脅かす	否定できる	中止	未回復
	8015	FG-4592/ 150 mg	男性 55 歳	day 134	末期腎疾患	day 127 -	生命を脅かす	関連あるかもしれない	中止	未回復
	8301	FG-4592/ 100 mg	男性 43 歳	day 36	高カリウム血症	day 30 day 37	重度	否定できる	中止	回復
	8302	FG-4592/ 150 mg	女性 64 歳	day 112	脳梗塞	day 82 day 98	重度	否定できる	変更なし	回復
	8350	FG-4592/ 50 mg	男性	day 137	末期腎疾患	day 154 day 166	重度	否定できる	該当せず	回復

試験	被験者番号	投与群	性別 年齢	最終投与日‡	有害事象名（基本語†）	発現日‡ 終了日‡	程度	治験薬との関連性	治験薬の処置	転帰§
			47 歳							
	8360	PLACEBO/ 100 mg	男性 47 歳	day 53	末期腎疾患	day 62 -	重度	否定できる	中止	軽快
	8478	FG-4592/ 100 mg	女性 56 歳	day 169	下部消化管出血	day 157 day 182	重度	否定できる	休薬	回復
	8351	FG-4592/ 40 mg	女性 60 歳	day 66	尿路閉塞	day 65 day 100	重度	否定できる	中止	回復
					後腹膜出血	day 84 day 100	死亡	否定できる	該当せず	死亡
	8018	FG-4592/ 100 mg	女性 44 歳	day 110	代謝性アシドーシス	day 55 day 168	生命を脅かす	否定できる	変更なし	回復
	8327	PLACEBO/ 100 mg	男性 74 歳	day 19	冠動脈疾患	day 22 day 40	生命を脅かす	否定できる	中止	回復
	8344	FG-4592/ 70 mg	女性 44 歳	day 183	代謝性アシドーシス	day 143 -	生命を脅かす	否定できる	変更なし	未回復
	8467	PLACEBO/ 100 mg	男性 68 歳	day 183	肺感染	day 30 day 37	生命を脅かす	否定できる	休薬	回復
	8318	FG-4592/ 70 mg	女性 62 歳	day 108	末期腎疾患	day 85 day 120	生命を脅かす	否定できる	中止	回復
	8390	FG-4592/ 70 mg	女性 51 歳	day 181	小脳梗塞	day 110 -	重度	関連あるかもしれない	変更なし	軽快
	8386	PLACEBO/ 100 mg	女性 34 歳	day 82	貧血	day 57 day 66	中等度	否定できる	変更なし	回復
					末期腎疾患	day 78 -	重度	否定できる	中止	未回復
	8316	FG-4592/ 200 mg	女性 63 歳	day 180	高カリウム血症	day 142 day 146	重度	関連あるかもしれない	変更なし	回復
	8346	PLACEBO/ 70 mg	女性 37 歳	day 8	胆石症	day 5 day 19	重度	否定できる	変更なし	回復
					急性胆嚢炎	day 8 day 19	重度	否定できる	変更なし	回復

† MedDRA/J Version 11.0（米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］Part 1），MedDRA/J Version 13.1（米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］Part 2），MedDRA/J Version 14.1（海外第 2 相試験（HD + PD）［FGCL-053］，中国第 2 相試験（ND）［FGCL-047］），MedDRA/J Version 15.0（QT/QTc 評価試験［FGCL-065］），MedDRA/J Version 15.1（薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］，米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］），MedDRA/J Version 16.0（米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］），MedDRA/J Version 19.1（中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］，中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］）

‡ 米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］初回治験薬処方日を，その他の試験ではいずれも初回治験薬服用日を day 1 とした。

§ 重篤な有害事象の一覧に転帰に関する情報が掲載されている試験は，薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］，QT/QTc 評価試験［FGCL-065］，中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］及び中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］の 4 試験

Source : CL-0532（5.3.3.4-8）Appendix 13.2.7.4，FGCL-065（5.3.4.1-1）Listing 16.2.7.1，FGCL-040（5.3.5.1-3）Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.8.4.1，FGCL-806（5.3.5.1-5）Listing 16.2.4-1.1，Listing 14.3.2-2.1a，Listing 16.2.5-1，FGCL-053（5.3.5.2-4）Listing 14.3.2-2，Listing 16.2.4-1.1.1，Listing 16.2.5-1.1.1，FGCL-017（5.3.5.4-2）Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.7.3，FGCL-041（5.3.5.4-3）Listing 16.2.5.1，Listing 16.2.8.2，FGCL-047（5.3.5.4-4）Listing 16.2.3.1，Listing 16.2.6.3，FGCL-808（5.3.5.4-5）Listing 14.3.2-2a，Listing 16.2.4-1.1，Listing 16.2.5-1

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

2.7.4.2.1.4.1　投与中止に至った有害事象

二重盲検比較試験

- 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］でみられた投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 39 に示した。国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，ロキサデュスタット群で 13 例（8.7%），ダルベポエチンアルファ群で 8 例（5.3%）に投与中止に至った有害事象がみられた。また，投与中止に至った副作用はロキサデュスタット群で 8 例（5.3%），ダルベポエチンアルファ群で 5 例（3.3%）にみられた。なお，いずれの群にも 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象はなかった。

表 2.7.4 - 39　　国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］でみられた投与中止に至った有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
Overall	8(5.3%)	13(8.7%)	21(7.0%)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
出血性貧血	0	1(0.7%)	1(0.3%)
心臓障害	**2(1.3%)**	**2(1.3%)**	**4(1.3%)**
急性心筋梗塞	0	1(0.7%)	1(0.3%)
狭心症	1(0.7%)	0	1(0.3%)
完全房室ブロック	1(0.7%)	0	1(0.3%)
うっ血性心不全	0	1(0.7%)	1(0.3%)
耳および迷路障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
突発性難聴	0	1(0.7%)	1(0.3%)
眼障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
黄斑浮腫	0	1(0.7%)	1(0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
血管ステント閉塞	0	1(0.7%)	1(0.3%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
蜂巣炎	0	1(0.7%)	1(0.3%)
臨床検査	**1(0.7%)**	**0**	**1(0.3%)**
ヘモグロビン減少	1(0.7%)	0	1(0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**4(2.6%)**	**0**	**4(1.3%)**
基底細胞癌	1(0.7%)	0	1(0.3%)
腎盂の悪性新生物	1(0.7%)	0	1(0.3%)
移行上皮癌	1(0.7%)	0	1(0.3%)
口唇および口腔内癌	1(0.7%)	0	1(0.3%)
神経系障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
脳梗塞	0	1(0.7%)	1(0.3%)
精神障害	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
不安	0	1(0.7%)	1(0.3%)
外科および内科処置	**0**	**1(0.7%)**	**1(0.3%)**
冠動脈形成	0	1(0.7%)	1(0.3%)
血管障害	**1(0.7%)**	**3(2.0%)**	**4(1.3%)**
高血圧	0	1(0.7%)	1(0.3%)
頚静脈血栓症	0	1(0.7%)	1(0.3%)
深部静脈血栓症	0	1(0.7%)	1(0.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	1(0.7%)	0	1(0.3%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.9

24 週投与データ

- 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のロキサデュスタット合計群でみられた投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 40 に示した。国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］のロキサデュスタット合計群では 7 例（7.2%）に投与中止に至った有害事象がみられた。ロキサデュスタット合計群で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は嘔吐（2 例）であった。また，投与中止に至った副作用はロキサデュスタット合計群で 4 例（4.1%）にみられた。なお，ロキサデュスタット合計群で 2 例以上にみられた投与中止に至った副作用は嘔吐（2 例）であった。

- 第 3 相試験（24 週投与データ）併合

第 3 相試験（24 週投与データ）併合でみられた投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 40 に示した。第 3 相試験（24 週投与データ）併合では，28 例（6.3%）に投与中止に至った有害事象がみられた。第 3 相試験（24 週投与データ）併合で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，高血圧（2 例）であった。また，投与中止に至った副作用は 18 例（4.1%）にみられた。このうち 2 例以上にみられた投与中止に至った副作用は高血圧（2 例）であった。

表 2.7.4 - 40　国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び第 3 相試験（24 週投与データ）併合での投与中止に至った有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験（24 週投与データ） 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	7(7.2%)	24(6.2%)	4(7.1%)	28(6.3%)
血液およびリンパ系障害	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
出血性貧血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
心臓障害	**0**	**3(0.8%)**	**1(1.8%)**	**4(0.9%)**
急性心筋梗塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
うっ血性心不全	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
動悸	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
急性冠動脈症候群	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
耳および迷路障害	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
突発性難聴	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
眼障害	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
黄斑浮腫	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胃腸障害	**3(3.1%)**	**4(1.0%)**	**1(1.8%)**	**5(1.1%)**
下痢	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
消化不良	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
悪心	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
嘔吐	2(2.1%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
下部消化管出血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
軟便	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
イレウス	1(1.0%)	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
血管ステント閉塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
肝胆道系障害	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
肝臓うっ血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
感染症および寄生虫症	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
蜂巣炎	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
シャント狭窄	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
臨床検査	**1(1.0%)**	**0**	**1(1.8%)**	**1(0.2%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
ヘモグロビン減少	1(1.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
食欲減退	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**0**	**2(3.6%)**	**2(0.5%)**
筋力低下	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
横紋筋融解症	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
膵癌	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
神経系障害	**2(2.1%)**	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
脳梗塞	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ラクナ梗塞	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
精神障害	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
不安	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験（24 週投与データ） 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
間質性肺疾患	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**0**	**1(1.8%)**	**1(0.2%)**
そう痒症	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
外科および内科処置	**0**	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
冠動脈形成	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血管障害	**1(1.0%)**	**4(1.0%)**	**0**	**4(0.9%)**
高血圧	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
頚静脈血栓症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
深部静脈血栓症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
静脈塞栓症	1(1.0%)	0	0	0

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.11.1

長期投与

長期投与でみられた投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 41 に示した。長期投与では，17 例（10.4%）に投与中止に至った有害事象がみられた。このうち 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，シャント閉塞（2 例）であった。また，投与中止に至った副作用は 13 例（8.0%）であった。このうち，2 例以上にみられた投与中止に至った副作用は，シャント閉塞（2 例）であった。

表 2.7.4 - 41　　長期投与での投与中止に至った有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class 　Preferred Term	合計 (N=163) n (%)
Overall	17 (10.4%)
心臓障害	**1 (0.6%)**
心筋虚血	1 (0.6%)
胃腸障害	**4 (2.5%)**
下痢	1 (0.6%)
胃腸障害	1 (0.6%)
悪心	1 (0.6%)
嘔吐	1 (0.6%)
軟便	1 (0.6%)
肝胆道系障害	**2 (1.2%)**
肝臓うっ血	1 (0.6%)
肝機能異常	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	**3 (1.8%)**
シャント閉塞	2 (1.2%)
シャント狭窄	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	**1 (0.6%)**
食欲減退	1 (0.6%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1 (0.6%)**
膵癌	1 (0.6%)
神経系障害	**3 (1.8%)**
ミオクローヌス	1 (0.6%)
くも膜下出血	1 (0.6%)
ラクナ梗塞	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**1 (0.6%)**
間質性肺疾患	1 (0.6%)
血管障害	**2 (1.2%)**
高血圧	1 (0.6%)
出血性ショック	1 (0.6%)

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.6.1.9

第 3 相試験併合

第 3 相試験併合でみられた投与中止に至った有害事象を表 2.7.4 - 42 に示した。第 3 相試験併合では，37 例（8.3%）に投与中止に至った有害事象がみられた。第 3 相試験併合で 2 例以上にみられた投与中止に至った有害事象は，シャント閉塞（2 例），間質性肺疾患（2 例），高血圧（2 例）であった。また，投与中止に至った副作用は 26 例（5.9%）にみられた。このうち，2 例以上にみられた投与中止に至った副作用はシャント閉塞（2 例），間質性肺疾患（2 例），高血圧（2 例）であった。

表 2.7.4 - 42　　第 3 相試験併合での投与中止に至った有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	血液透析 患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析 患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験 併合 (N=444) n (%)
Overall	33(8.5%)	4(7.1%)	37(8.3%)
血液およびリンパ系障害	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
出血性貧血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
心臓障害	**4(1.0%)**	**1(1.8%)**	**5(1.1%)**
急性心筋梗塞	1(0.3%)	0	1(0.2%)
うっ血性心不全	1(0.3%)	0	1(0.2%)
心筋虚血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
動悸	0	1(1.8%)	1(0.2%)
急性冠動脈症候群	1(0.3%)	0	1(0.2%)
耳および迷路障害	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
突発性難聴	1(0.3%)	0	1(0.2%)
眼障害	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
黄斑浮腫	1(0.3%)	0	1(0.2%)
胃腸障害	**5(1.3%)**	**1(1.8%)**	**6(1.4%)**
下痢	1(0.3%)	0	1(0.2%)
消化不良	0	1(1.8%)	1(0.2%)
胃腸障害	1(0.3%)	0	1(0.2%)
悪心	1(0.3%)	0	1(0.2%)
嘔吐	1(0.3%)	0	1(0.2%)
下部消化管出血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
軟便	1(0.3%)	0	1(0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
血管ステント閉塞	1(0.3%)	0	1(0.2%)
肝胆道系障害	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
肝臓うっ血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
肝機能異常	1(0.3%)	0	1(0.2%)
感染症および寄生虫症	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
蜂巣炎	1(0.3%)	0	1(0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	**3(0.8%)**	**0**	**3(0.7%)**
シャント閉塞	2(0.5%)	0	2(0.5%)
シャント狭窄	1(0.3%)	0	1(0.2%)
臨床検査	**0**	**1(1.8%)**	**1(0.2%)**
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(1.8%)	1(0.2%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(1.8%)	1(0.2%)
代謝および栄養障害	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
食欲減退	1(0.3%)	0	1(0.2%)
筋骨格系および結合組織障害	**0**	**2(3.6%)**	**2(0.5%)**
筋力低下	0	1(1.8%)	1(0.2%)
横紋筋融解症	0	1(1.8%)	1(0.2%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
膵癌	1(0.3%)	0	1(0.2%)
神経系障害	**4(1.0%)**	**0**	**4(0.9%)**
脳梗塞	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ミオクローヌス	1(0.3%)	0	1(0.2%)
くも膜下出血	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ラクナ梗塞	1(0.3%)	0	1(0.2%)
精神障害	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	血液透析 患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析 患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験 併合 (N=444) n (%)
不安	1(0.3%)	0	1(0.2%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**2(0.5%)**	**0**	**2(0.5%)**
間質性肺疾患	2(0.5%)	0	2(0.5%)
皮膚および皮下組織障害	**0**	**1(1.8%)**	**1(0.2%)**
そう痒症	0	1(1.8%)	1(0.2%)
外科および内科処置	**1(0.3%)**	**0**	**1(0.2%)**
冠動脈形成	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血管障害	**5(1.3%)**	**0**	**5(1.1%)**
高血圧	2(0.5%)	0	2(0.5%)
頚静脈血栓症	1(0.3%)	0	1(0.2%)
出血性ショック	1(0.3%)	0	1(0.2%)
深部静脈血栓症	1(0.3%)	0	1(0.2%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.11.1

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

本項では，心拍数増加，急性膵炎，スタチン誘導性ミオパチー，肝毒性，既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強，高血圧，塞栓及び血栓，心血管に関連する有害事象について，第 2 相試験のロキサデュスタット合計群及び第 3 相試験併合で検討した。その他，国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］及び国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］でみられた網膜出血の発現状況についても検討した。

2.7.4.2.1.5.1　心拍数増加に関連する有害事象

全ての MedDRA の基本語を確認し，心拍数増加に関連する有害事象として，頻脈，心拍数増加，心房頻脈，接合部異所性頻脈，起立性頻脈症候群，リバウンド頻脈，洞性頻脈，上室性頻脈，胎児頻脈，頻脈誘発性心筋症，発作性頻脈，心室性頻脈，頻脈性不整脈を選択し，その発現割合を表 2.7.4 - 43 に示した。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。

表 2.7.4 - 43　　心拍数増加に関連する有害事象の発現割合

	第 2 相試験	第 3 相試験		
MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	血液透析 患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析 患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験 併合 (N=444) n (%)
Overall	1(1.0%)	0	0	0
心臓障害	1(1.0%)	0	0	0
心室性頻脈	1(1.0%)	0	0	0

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.15.1

2.7.4.2.1.5.2 急性膵炎に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で急性膵炎の狭域検索により，関連する有害事象を選択し，その発現割合を表 2.7.4 - 44 に示した。第 3 相試験併合及び第 2 相試験のロキサデュスタット合計群のいずれにも，急性膵炎に関連する有害事象はみられなかった。

表 2.7.4 - 44　　急性膵炎に関連する有害事象の発現割合

	第 2 相試験	第 3 相試験		
MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	0	0	0	0

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.15.2

2.7.4.2.1.5.3 スタチン誘導性ミオパチーに関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で横紋筋融解症/ミオパチーの狭域検索により，関連する有害事象を選択し，その発現割合を表 2.7.4 - 45 に示した。なお，スタチンを併用した患者を対象として検討した。第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では，スタチン誘導性ミオパチーに関連する有害事象はみられなかった。第 3 相試験併合ではスタチンを併用した患者は 132 例であり，これら患者のうち，第 3 相試験併合で 0.8%（1/132 例）に横紋筋融解症がみられた。

表 2.7.4 - 45　　スタチン誘導性ミオパチーに関連する有害事象の発現割合

	第 2 相試験	第 3 相試験		
MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	0	0	1/22(4.5%)	1/132(0.8%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1/22(4.5%)	1/132(0.8%)
横紋筋融解症	0	0	1/22(4.5%)	1/132(0.8%)

発現例数/スタチン併用例数（%）

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.15.3

2.7.4.2.1.5.4 肝毒性に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「薬剤に関連する肝障害-重症事象のみ」及び「肝臓関連臨床検査，徴候および症状」のいずれも広域検索により，肝毒性に関連する有害事象をグループ化し，その発現割合を表 2.7.4 - 46 に示した。肝毒性に関連する有害事象は，第 3 相試験併合で 2.3%（10/444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群で 4.1%（4/ 97 例）にみられた。

その内訳は，第 3 相試験併合では低アルブミン血症（4 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例），肝臓うっ血（1 例），肝

機能異常（1 例），肝機能検査異常（1 例），血中アルカリホスファターゼ増加（1 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では脂肪肝（1 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（1 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（1 例），肝機能検査異常（1 例），血中ビリルビン増加（1 例），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（1 例），トランスアミナーゼ上昇（1 例）であった。

表 2.7.4 - 46　　肝毒性に関連する有害事象の発現割合

	第 2 相試験	第 3 相試験		
MedDRA version 19.0 System Organ Class 　Preferred Term	ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	4(4.1%)	8(2.1%)	2(3.6%)	10(2.3%)
肝胆道系障害	1(1.0%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
肝臓うっ血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
肝機能異常	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
脂肪肝	1(1.0%)	0	0	0
臨床検査	4(4.1%)	2(0.5%)	2(3.6%)	4(0.9%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.0%)	0	2(3.6%)	2(0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.0%)	1(0.3%)	1(1.8%)	2(0.5%)
肝機能検査異常	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
血中ビリルビン増加	1(1.0%)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.0%)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(1.0%)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	4(1.0%)	0	4(0.9%)
低アルブミン血症	0	4(1.0%)	0	4(0.9%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.15.4

2.7.4.2.1.5.5　既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「悪性および詳細不明の腫瘍」の狭域検索により，既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強に関連する有害事象をグループ化した。関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4 - 47 に示した。既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強に関連する有害事象は第 3 相試験併合では 0.5%（2/ 444 例）にみられたが，第 2 相試験のロキサデュスタット合計群ではみられなかった。第 3 相試験併合でみられた事象の内訳は胃癌（1 例），膵癌（1 例）であった。

表 2.7.4 - 47　　既存の腫瘍の転移形成の促進，進行又は増強に関連する有害事象の発現割合

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	第 3 相試験 腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む)	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
胃癌	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
膵癌	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.15.5

2.7.4.2.1.5.6　高血圧に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「高血圧」の狭域検索により，関連する有害事象をグループ化した。高血圧に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4 - 48 に示した。高血圧に関連する有害事象は，第 3 相試験併合では 2.9%（13/ 444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では 5.2%（5/ 97 例）にみられた。その内訳は，第 3 相試験併合では高血圧（11 例），血圧上昇（2 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では高血圧（3 例），血圧上昇（2 例）であった。

表 2.7.4 - 48　　高血圧に関連する有害事象の発現割合

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	第 3 相試験 腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	5(5.2%)	12(3.1%)	1(1.8%)	13(2.9%)
臨床検査	2(2.1%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
血圧上昇	2(2.1%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
血管障害	3(3.1%)	10(2.6%)	1(1.8%)	11(2.5%)
高血圧	3(3.1%)	10(2.6%)	1(1.8%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.15.6

2.7.4.2.1.5.7　塞栓及び血栓に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「塞栓および血栓」の狭域検索により，関連する有害事象をグループ化した。塞栓及び血栓に関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4 - 49 に示した。塞栓及び血栓に関連する有害事象は第 3 相試験併合では 9.9%（44/ 444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では 6.2%（6/ 97 例）にみられた。その内訳は，第 3 相試験併合ではシャント閉塞（24 例），脳梗塞（3 例），急性心筋梗塞（2 例），血管形成（2 例），深部静脈血栓症（2 例），末梢動脈閉塞性疾患（2 例），医療機器内血栓（2 例），網膜静脈閉塞（1 例），血管ステント閉塞（1 例），シャント血栓症（1 例），脳血栓症（1 例），ラクナ梗塞（1 例），血栓除去（1 例），冠動脈形成（1 例），頚静脈血栓症（1 例），表在性血栓性静脈炎（1 例），静脈血栓症（1 例），静脈閉塞（1 例），

四肢静脈血栓症（1 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では脳梗塞（2 例），シャント閉塞（1 例），移植血管閉塞（1 例），ラクナ梗塞（1 例），静脈塞栓症（1 例）であった。

表 2.7.4 - 49　　塞栓及び血栓に関連する有害事象の発現割合

	第 2 相試験	第 3 相試験		
MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	6(6.2%)	44(11.3%)	0	44(9.9%)
心臓障害	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
急性心筋梗塞	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
眼障害	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
網膜静脈閉塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血管ステント閉塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
傷害、中毒および処置合併症	2(2.1%)	25(6.4%)	0	25(5.6%)
シャント閉塞	1(1.0%)	24(6.2%)	0	24(5.4%)
シャント血栓症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
移植血管閉塞	1(1.0%)	0	0	0
神経系障害	3(3.1%)	5(1.3%)	0	5(1.1%)
脳梗塞	2(2.1%)	3(0.8%)	0	3(0.7%)
脳血栓症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ラクナ梗塞	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
外科および内科処置	0	4(1.0%)	0	4(0.9%)
血管形成	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
血栓除去	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
冠動脈形成	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血管障害	1(1.0%)	9(2.3%)	0	9(2.0%)
深部静脈血栓症	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
末梢動脈閉塞性疾患	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
頚静脈血栓症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
表在性血栓性静脈炎	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
静脈血栓症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
静脈閉塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
四肢静脈血栓症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
静脈塞栓症	1(1.0%)	0	0	0
製品の問題	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
医療機器内血栓	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.15.7

2.7.4.2.1.5.8　心血管に関連する有害事象

MedDRA 標準検索式（SMQ）で「中枢神経系血管障害」及び「心筋梗塞」のいずれも狭域検索により, 心血管に関連する有害事象をグループ化した。関連する有害事象の発現割合を表 2.7.4 - 50 に示した。心血管に関連する有害事象は第 3 相試験併合では 2.5%（11/ 444 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では 3.1%（3/ 97 例）にみられた。その内訳は，第 3 相試験併合では脳梗塞（3 例），急性心筋梗塞（2 例），不安定狭心症（1 例），急性冠動脈症候群（1 例），血管ステン

ト閉塞（1 例），脳血栓症（1 例），くも膜下出血（1 例），ラクナ梗塞（1 例），第 2 相試験のロキサデュスタット合計では脳梗塞（2 例），ラクナ梗塞（1 例）であった。

表 2.7.4 - 50　　心血管に関連する有害事象の発現割合

MedDRA version 19.0 System Organ Class 　Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	第 3 相試験 腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	3(3.1%)	11(2.8%)	0	11(2.5%)
心臓障害	0	4(1.0%)	0	4(0.9%)
急性心筋梗塞	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
不安定狭心症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
急性冠動脈症候群	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血管ステント閉塞	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
神経系障害	3(3.1%)	6(1.5%)	0	6(1.4%)
脳梗塞	2(2.1%)	3(0.8%)	0	3(0.7%)
脳血栓症	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
くも膜下出血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
ラクナ梗塞	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.15.8

2.7.4.2.1.5.9　網膜出血

1.　国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］では，網膜出血がロキサデュスタット合計群で 9.3%（9/97 例）にみられたが，ダルベポエチンアルファ群ではみられなかった。ロキサデュスタット合計群でみられた網膜出血はいずれも軽度であり，9 例中 6 例で治験薬との関連性が否定された。なお，重篤な網膜出血及び投与中止に至った網膜出血はみられなかった（表 2.7.4 - 51）。

表 2.7.4 - 51　　国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］でみられた網膜出血の発現状況

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 μg QW (N=32) n (%)	合計 (N=129) n (%)
	50 mg TIW (N=33) n (%)	70 mg TIW (N=32) n (%)	100 mg TIW (N=32) n (%)	合計 TIW (N=97) n (%)		
有害事象	2(6.1%)	2(6.3%)	5(15.6%)	9(9.3%)	0	9(7.0%)
軽度	2(6.1%)	2(6.3%)	5(15.6%)	9(9.3%)	0	9(7.0%)
中等度	0	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0
副作用	1(3.0%)	0	2(6.3%)	3(3.1%)	0	3(2.3%)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

Source : CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.2，Table 12.6.1.3，Table 12.6.1.4，Table 12.6.1.7，Table 12.6.1.8，Table 12.6.1.9，Table 12.6.1.10，Appendix 13.2.7.3

2.　国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］では，網膜出血がロキサデュスタット群で 3.3%（5/150 例），ダルベポエチンアルファ群で 3.9%（6/152 例）にみられ，発現割合には群間で大きな差はみられなかった。ロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群でみられた網膜出血はいずれも軽度であり，ロキサデュスタット群では 5 例中 2 例，ダルベポエチンアルファ群では 6 例中 2 例で治験薬との関連性が否定された。なお，ロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群のいずれにも，重篤な網膜出血及び投与中止に至った網膜出血はみられなかった（表 2.7.4 - 52）。

表 2.7.4 - 52　　国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］でみられた網膜出血の発現状況

	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
有害事象	6(3.9%)	5(3.3%)	11(3.6%)
軽度	6(3.9%)	5(3.3%)	11(3.6%)
中等度	0	0	0
重度	0	0	0
副作用	4(2.6%)	3(2.0%)	7(2.3%)
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った副作用	0	0	0
死亡	0	0	0

Source : CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.2，Table 12.6.1.3，Table 12.6.1.4，Table 12.6.1.7，Table 12.6.1.8，Table 12.6.1.9，Table 12.6.1.10，Appendix 13.2.7.3

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料及び参考資料とした試験でみられた死亡，その他の重篤な有害事象に関する叙述は，各試験の報告書に示した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 器官別大分類の臨床検査の有害事象

第 3 相試験併合では臨床検査の有害事象の発現割合は 9.7%（43/444 例）であった。2 例以上にみられた臨床検査の有害事象はリパーゼ増加（8 例），血中クレアチンホスホキナーゼ増加（6 例），血圧低下（4 例），ヘモグロビン減少（4 例），冠血管造影（3 例），アラニンアミノトランスフェラーゼ増加（2 例），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2 例），血中副甲状腺ホルモン増加（2 例），血圧上昇（2 例），血中リン増加（2 例）であった（表 2.7.4 - 53）。

第 2 相試験のロキサデュスタット合計群では臨床検査の有害事象の発現割合は 17.5%（17/97 例）であった。2 例以上にみられた臨床検査の有害事象はヘモグロビン減少（4 例），血圧低下（3 例），血圧上昇（2 例）であった（表 2.7.4 - 53）。

なお，上記，臨床検査の有害事象はいずれも軽度又は中等度であり，重度の有害事象はみられなかった。

表 2.7.4 - 53　　臨床検査の有害事象

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 2 相試験 ロキサデュスタット合計 (N=97) n (%)	第 3 相試験 血液透析患者試験併合 (N=388) n (%)	第 3 相試験 腹膜透析患者試験 (N=56) n (%)	第 3 相試験併合 (N=444) n (%)
Overall	77(79.4%)	353(91.0%)	49(87.5%)	402(90.5%)
臨床検査	17(17.5%)	37(9.5%)	6(10.7%)	43(9.7%)
リパーゼ増加	0	7(1.8%)	1(1.8%)	8(1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.0%)	5(1.3%)	1(1.8%)	6(1.4%)
血圧低下	3(3.1%)	4(1.0%)	0	4(0.9%)
ヘモグロビン減少	4(4.1%)	4(1.0%)	0	4(0.9%)
冠血管造影	0	3(0.8%)	0	3(0.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1(1.0%)	0	2(3.6%)	2(0.5%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(1.0%)	1(0.3%)	1(1.8%)	2(0.5%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	2(0.5%)	0	2(0.5%)
血圧上昇	2(2.1%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
血中リン増加	1(1.0%)	2(0.5%)	0	2(0.5%)
アミラーゼ増加	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血中アルブミン減少	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血中トリグリセリド減少	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血中尿酸増加	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
C-反応性蛋白増加	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
心電図 QT 延長	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
ヘマトクリット増加	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
肝機能検査異常	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
低比重リポ蛋白減少	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
酸素飽和度低下	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血清フェリチン増加	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
白血球数増加	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
起立血圧低下	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	1(1.8%)	1(0.2%)
便潜血	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
便潜血陽性	1(1.0%)	1(0.3%)	0	1(0.2%)
検査	0	1(0.3%)	0	1(0.2%)
血中ビリルビン増加	1(1.0%)	0	0	0
血中コレステロール減少	1(1.0%)	0	0	0
血中カリウム増加	1(1.0%)	0	0	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1(1.0%)	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	1(1.0%)	0	0	0

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.2.2.1

2.7.4.3.2　臨床検査値の推移

第 3 相試験併合の血液学検査では，いずれの項目の平均値についてもベースラインから意味のある変動はみられなかった。また，第 3 相試験併合の血液生化学検査では，総コレステロール及び LDL コレステロールの平均値で投与開始 4 週時まで減少がみられ，それ以降は大きな変動はみられず，ほぼ一定の値で推移した。その他の項目については，いずれもベースラインから意味のある変動はみられなかった。

2.7.4.3.3 臨床的に重要な肝機能検査値

第 3 相試験併合では，ALT and/or AST > 3xULN OR Total Bilirubin > 2xULN に該当する患者が 1.1 %（5/443 例）にみられたものの，ALT and/or AST > 3xULN AND Total Bilirubin > 2xULN に該当する患者はみられなかった（表 2.7.4 - 54）。

第 2 相試験のロキサデュスタット合計群でも，ALT and/or AST > 3xULN OR Total Bilirubin > 2xULN に該当する患者が 1.1%（1/95 例）にみられたものの，ALT and/or AST > 3xULN AND Total Bilirubin > 2xULN に該当する患者はみられなかった（表 2.7.4 - 54）。

表 2.7.4 - 54　　重要な肝機能検査値異常

Parameter	Criteria	第 2 相試験	第 3 相試験		
		ロキサデュスタット合計 (N=97)	血液透析患者試験併合 (N=388)	腹膜透析患者試験 (N=56)	第 3 相試験併合 (N=444)
ALT	> 3xULN	1/95(1.1%)	2/387(0.5%)	0	2/443(0.5%)
	> 5xULN	0	2/387(0.5%)	0	2/443(0.5%)
	> 10xULN	0	1/387(0.3%)	0	1/443(0.2%)
	> 20xULN	0	1/387(0.3%)	0	1/443(0.2%)
AST	> 3xULN	1/95(1.1%)	3/387(0.8%)	1/56(1.8%)	4/443(0.9%)
	> 5xULN	0	2/387(0.5%)	0	2/443(0.5%)
	> 10xULN	0	1/387(0.3%)	0	1/443(0.2%)
	> 20xULN	0	0	0	0
ALT or AST	> 3xULN	1/95(1.1%)	3/387(0.8%)	1/56(1.8%)	4/443(0.9%)
Total Bilirubin	> 2xULN	0	1/387(0.3%)	0	1/443(0.2%)
Alkaline Phosphatase	> 1.5xULN	1/95(1.1%)	16/387(4.1%)	9/56(16.1%)	25/443(5.6%)
	> 3xULN	0	1/387(0.3%)	2/56(3.6%)	3/443(0.7%)
ALT and/or AST AND Total Bilirubin†	ALT and/or AST > 3xULN AND Total Bilirubin > 2xULN	0	0	0	0
ALT and/or AST OR Total Bilirubin†	ALT and/or AST > 3xULN OR Total Bilirubin > 2xULN	1/95(1.1%)	4/387(1.0%)	1/56(1.8%)	5/443(1.1%)

発現例数/総例数（%）

† 同一サンプル内で測定された値で評価した。

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.3.3

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

第 3 相試験併合及び第 2 相試験のロキサデュスタット合計群ともに, 収縮期血圧, 拡張期血圧, 脈拍数の平均値のいずれもベースラインから顕著な変動はみられなかった。

2.7.4.4.2 12 誘導心電図，QT 評価

2.7.4.4.2.1 12 誘導心電図

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，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］及び腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］のいずれも，多くの患者で 12 誘導心電図の記録に，ベースラインから大きな変動はみられなかった。

2.7.4.4.2.2 QT 評価

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］で実施された QT 評価の結果を以下に示した。

QTc（Fridericia）の実測値では，480 msec を超えた患者はロキサデュスタット合計群で，投与 24 週時に 2 例，投与終了時に 2 例にみられ，ダルベポエチンアルファ群で投与終了時に 1 例にみられた。なお，ロキサデュスタット合計群及びダルベポエチンアルファ群のいずれも 500 msec 以上の値を示した患者はみられなかった。

QTc（Fridericia）のベースラインから投与 24 週時及び投与終了時の変化量では，ロキサデュスタット合計群及びダルベポエチンアルファ群のいずれも 60 msec を超えた患者はみられなかった。

2.7.4.4.3 眼科検査

国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］

眼科判定委員は，中央判定として蛍光眼底検査，眼底写真及び OCT の結果を判読した。眼科判定委員が判読した結果をもとに治験担当医師が判定した結果を表 2.7.4 - 55 に示した。ロキサデュスタット合計群及びダルベポエチンアルファ群ともに，眼科検査の結果は試験期間中ほとんどの患者で「正常」又は「臨床的に問題のない異常」であり，各判定結果の割合には試験期間中，大きな変動はみられなかった。

なお，本試験では網膜出血の発現割合がロキサデュスタット合計群で 9.3%（9/97 例），ダルベポエチンアルファ群で 0%であり，ロキサデュスタット合計群でのみ網膜出血がみられたことから，上記眼科判定委員とは異なる眼科専門家により，眼底写真及び OCT を再度評価した。その結果を表 2.7.4 - 56 及び表 2.7.4 - 57 に示した。投与期間中，ロキサデュスタット合計群で 10.1%（9/89 例），ダルベポエチンアルファ群で 6.5%（2/31 例）に網膜出血の発現又は悪化がみられた。なお，いずれの群にも投与期間中，網膜厚には変化はみられなかった。

表 2.7.4 - 55　　眼科検査結果

Analysis Visit	Assessment	ロキサデュスタット合計 (N=97)	ダルベポエチンアルファ (N=32)	合計 (N=129)
Screening	n	97	32	129
	正常	42(43.3%)	9(28.1%)	51(39.5%)
	臨床的に問題のない異常	53(54.6%)	21(65.6%)	74(57.4%)
	臨床的に問題のある異常	2(2.1%)	2(6.3%)	4(3.1%)
Week 0	n	94	29	123
	正常	40(42.6%)	10(34.5%)	50(40.7%)
	臨床的に問題のない異常	52(55.3%)	17(58.6%)	69(56.1%)
	臨床的に問題のある異常	2(2.1%)	2(6.9%)	4(3.3%)
Week 12	n	67	29	96
	正常	31(46.3%)	10(34.5%)	41(42.7%)
	臨床的に問題のない異常	36(53.7%)	17(58.6%)	53(55.2%)
	臨床的に問題のある異常	0	2(6.9%)	2(2.1%)
Week 24	n	56	25	81
	正常	23(41.1%)	9(36.0%)	32(39.5%)
	臨床的に問題のない異常	33(58.9%)	15(60.0%)	48(59.3%)
	臨床的に問題のある異常	0	1(4.0%)	1(1.2%)
End of treatment	n	89	32	121
	正常	38(42.7%)	10(31.3%)	48(39.7%)
	臨床的に問題のない異常	49(55.1%)	20(62.5%)	69(57.0%)
	臨床的に問題のある異常	2(2.2%)	2(6.3%)	4(3.3%)
Follow up Week 4	n	86	31	117
	正常	39(45.3%)	10(32.3%)	49(41.9%)
	臨床的に問題のない異常	45(52.3%)	19(61.3%)	64(54.7%)
	臨床的に問題のある異常	2(2.3%)	2(6.5%)	4(3.4%)
End of the study	n	94	32	126
	正常	43(45.7%)	10(31.3%)	53(42.1%)
	臨床的に問題のない異常	49(52.1%)	20(62.5%)	69(54.8%)
	臨床的に問題のある異常	2(2.1%)	2(6.3%)	4(3.2%)

患者数（割合）

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.6.6.1

表 2.7.4 - 56　　ランダム化前後での網膜出血の発現又は悪化

	ロキサデュスタット合計 (N=94)	ダルベポエチンアルファ (N=32)	合計 (N=126)
Before randomization (Washout period)			
Week 0 compared to screening	4/91 (4.4%)	0/31 (0.0%)	4/122 (3.3%)
After randomization			
Entire Treatment Period†	15/92 (16.3%)	3/31 (9.7%)	18/123 (14.6%)
Treatment Period	9/89 (10.1%)	2/31 (6.5%)	11/120 (9.2%)
Follow-up compared to baseline ‡	9/90 (10.0%)	2/31 (6.5%)	11/121 (9.1%)

Any evidence of intraretinal hemorrhage from No (at baseline, respectively at screening) to Yes, and/or an increase from baseline (respectively screening) in the number of quadrants in either retinal hemorrhages, subretinal hemorrhages or vitreous hemorrhages.

† Entire treatment period includes the period on study treatment plus the 4-week follow-up period.

‡ Baseline is week 0

Source：CL-0304 Addendum（5.3.5.1-1）Table 9

表 2.7.4 - 57　　網膜厚の測定結果

Randomization Arm / Analysis Visit	Right Eye Retinal thickness at Central 1 mm (μm)				Left Eye Retinal thickness at Central 1 mm (μm)			
	n	Mean (SD)	Median	Min - Max	n	Mean (SD)	Median	Min - Max
ロキサデュスタット合計								
Screening	92	260.6(30.6)	258.0	173 – 355	92	251.9(32.2)	254.0	129 – 316
Week 0	92	261.6(33.9)	258.5	179 – 375	93	255.5(33.9)	259.0	155 – 330
Week 12	67	254.6(28.2)	254.0	177 – 348	66	254.1(34.8)	252.5	172 – 419
Week 24	55	255.4(31.8)	261.0	159 – 332	55	254.8(32.1)	256.0	170 – 374
Discontinuation	29	272.9(51.9)	269.0	185 – 476	28	256.0(36.3)	266.5	163 – 322
Follow-up	90	255.0(31.0)	256.5	165 – 333	90	255.8(38.4)	257.0	146 – 415
ダルベポエチンアルファ								
Screening	30	245.9(29.3)	247.0	180 – 303	29	244.2(26.9)	247.0	177 – 303
Week 0	30	250.8(27.0)	254.5	193 – 295	30	246.5(24.7)	249.0	181 – 293
Week 12	28	249.3(29.1)	248.0	188 – 311	28	245.0(27.3)	247.5	177 – 294
Week 24	23	245.9(23.5)	248.0	199 – 283	23	241.7(25.2)	246.0	178 – 279
Discontinuation	7	263.7(44.8)	272.0	201 – 329	6	250.3(36.3)	253.5	193 – 293
Follow-up	30	251.5(29.3)	249.5	200 – 330	28	246.1(24.6)	247.0	202 – 288

Source：CL-0304 Addendum（5.3.5.1-1）Table 15

国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］

眼底写真及び OCT の結果に対する治験担当医師の判定結果を表 2.7.4 - 58 及び表 2.7.4 - 59 に示した。ロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群ともに，眼底写真及び OCT の結果はいずれも試験期間中，多くの患者で「正常」又は「臨床的に問題のない異常」であり，各判定結果の割合には試験期間中，大きな変動はみられなかった。

なお，眼底写真及び OCT については，眼科判定委員により行われた中央判定の結果を表 2.7.4 - 60 及び表 2.7.4 - 61 に示した。投与期間中，網膜出血の発現又は悪化がみられた患者の割合は，ロキサデュスタット群で 32.4%（46/142 例），ダルベポエチンアルファ群で 36.6%（53/145 例）であり，群間で大きな差はみられなかった。また，投与期間中，いずれの群にも網膜厚に変化はみられなかった。

表 2.7.4 - 58　眼底写真

Analysis Visit	Assessment	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
Prescreening	n	149	148	297
	正常	77(51.7%)	66(44.6%)	143(48.1%)
	臨床的に問題のない異常	47(31.5%)	57(38.5%)	104(35.0%)
	臨床的に問題のある異常	25(16.8%)	25(16.9%)	50(16.8%)
Week 0	n	151	150	301
	正常	77(51.0%)	67(44.7%)	144(47.8%)
	臨床的に問題のない異常	49(32.5%)	58(38.7%)	107(35.5%)
	臨床的に問題のある異常	25(16.6%)	25(16.7%)	50(16.6%)
Week 12	n	141	135	276
	正常	70(49.6%)	54(40.0%)	124(44.9%)
	臨床的に問題のない異常	45(31.9%)	49(36.3%)	94(34.1%)
	臨床的に問題のある異常	26(18.4%)	32(23.7%)	58(21.0%)
Week 24	n	129	117	246
	正常	63(48.8%)	46(39.3%)	109(44.3%)
	臨床的に問題のない異常	40(31.0%)	44(37.6%)	84(34.1%)
	臨床的に問題のある異常	26(20.2%)	27(23.1%)	53(21.5%)
End of Treatment	n	149	145	294
	正常	73(49.0%)	61(42.1%)	134(45.6%)
	臨床的に問題のない異常	47(31.5%)	54(37.2%)	101(34.4%)
	臨床的に問題のある異常	29(19.5%)	30(20.7%)	59(20.1%)

患者数（割合）

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.5.3.1

表 2.7.4 - 59　OCT

Analysis Visit	Assessment	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
Prescreening	n	15	17	32
	正常	7(46.7%)	10(58.8%)	17(53.1%)
	臨床的に問題のない異常	6(40.0%)	6(35.3%)	12(37.5%)
	臨床的に問題のある異常	2(13.3%)	1(5.9%)	3(9.4%)
Week 0	n	151	150	301
	正常	105(69.5%)	98(65.3%)	203(67.4%)
	臨床的に問題のない異常	28(18.5%)	34(22.7%)	62(20.6%)
	臨床的に問題のある異常	18(11.9%)	18(12.0%)	36(12.0%)
Week 12	n	141	135	276
	正常	95(67.4%)	85(63.0%)	180(65.2%)
	臨床的に問題のない異常	29(20.6%)	30(22.2%)	59(21.4%)
	臨床的に問題のある異常	17(12.1%)	20(14.8%)	37(13.4%)
Week 24	n	129	117	246
	正常	87(67.4%)	76(65.0%)	163(66.3%)
	臨床的に問題のない異常	24(18.6%)	23(19.7%)	47(19.1%)
	臨床的に問題のある異常	18(14.0%)	18(15.4%)	36(14.6%)
End of Treatment	n	149	145	294
	正常	102(68.5%)	95(65.5%)	197(67.0%)
	臨床的に問題のない異常	28(18.8%)	31(21.4%)	59(20.1%)
	臨床的に問題のある異常	19(12.8%)	19(13.1%)	38(12.9%)

患者数（割合）

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.5.4.1

表 2.7.4 - 60　　網膜出血の発現又は悪化（眼底写真）

Analysis Visit	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
Treatment Period	53/145 (36.6%)	46/142 (32.4%)	99/287 (34.5%)
Week 12 compared to baseline	35/136 (25.7%)	31/132 (23.5%)	66/268 (24.6%)
Week 24 compared to baseline	34/126 (27.0%)	30/113 (26.5%)	64/239 (26.8%)
End of Treatment	42/145 (29.0%)	34/142 (23.9%)	76/287 (26.5%)

患者数/評価対象患者数（割合）

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.5.1.1.3.1

表 2.7.4 - 61　　網膜厚の測定結果（OCT）

Treatment Group /Analysis Visit	Right Eye						Left Eye					
	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
ダルベポエチンアルファ												
Week 0	147	252.08	74.08	137.8	243.20	1057.5	149	249.95	36.02	146.1	244.20	376.5
Week 12	139	255.15	107.42	129.1	244.70	1457.8	140	249.82	35.66	151.9	245.95	384.3
Week 24	126	252.79	96.15	176.3	242.75	1282.1	126	249.84	36.17	134.3	246.45	384.5
End of Treatment	145	253.07	91.03	125.8	244.10	1282.1	147	250.43	34.97	134.3	246.70	384.5
ロキサデュスタット												
Week 0	148	253.35	42.58	142.3	249.95	460.7	147	255.44	43.39	115.0	252.30	483.1
Week 12	134	252.33	49.90	129.4	248.00	561.2	133	255.86	46.95	117.2	250.40	594.8
Week 24	117	249.16	41.91	145.7	246.90	385.6	116	252.07	40.46	118.0	250.70	417.4
End of Treatment	145	247.80	40.81	145.7	246.60	385.6	143	253.45	40.77	118.0	250.90	417.4

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.5.2.1.1，Table 12.6.5.2.1.2

2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1　内因性要因

内因性要因として，性別，年齢，体重，Hb のベースライン値，CKD の原疾患及び高感度 C 反応性蛋白が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するため，主な有害事象（第 3 相試験併合で 2%以上の患者にみられた有害事象）を対象として，サブグループ解析を行った。

2.7.4.5.1.1　性別

主な有害事象について，性別でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 62 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，男性で 90.0%（262/291 例），女性で 91.5%（140/153 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 62　　有害事象の発現割合に及ぼす性別の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 男性 (N=291) n (%)	女性 (N=153) n (%)	合計 (N=444) n (%)
Overall	262(90.0%)	140(91.5%)	402(90.5%)
胃腸障害	**91(31.3%)**	**64(41.8%)**	**155(34.9%)**
下痢	19(6.5%)	18(11.8%)	37(8.3%)
嘔吐	17(5.8%)	18(11.8%)	35(7.9%)
便秘	12(4.1%)	9(5.9%)	21(4.7%)
齲歯	8(2.7%)	9(5.9%)	17(3.8%)
悪心	5(1.7%)	10(6.5%)	15(3.4%)
腹部不快感	5(1.7%)	4(2.6%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**144(49.5%)**	**86(56.2%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	106(36.4%)	61(39.9%)	167(37.6%)
胃腸炎	6(2.1%)	5(3.3%)	11(2.5%)
結膜炎	8(2.7%)	2(1.3%)	10(2.3%)
インフルエンザ	6(2.1%)	4(2.6%)	10(2.3%)
咽頭炎	5(1.7%)	4(2.6%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	3(1.0%)	6(3.9%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**92(31.6%)**	**50(32.7%)**	**142(32.0%)**
挫傷	21(7.2%)	10(6.5%)	31(7.0%)
シャント狭窄	13(4.5%)	15(9.8%)	28(6.3%)
シャント閉塞	16(5.5%)	8(5.2%)	24(5.4%)
処置による低血圧	9(3.1%)	3(2.0%)	12(2.7%)
擦過傷	8(2.7%)	2(1.3%)	10(2.3%)
創傷	4(1.4%)	5(3.3%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**34(11.7%)**	**12(7.8%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	10(3.4%)	2(1.3%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**67(23.0%)**	**27(17.6%)**	**94(21.2%)**
背部痛	17(5.8%)	7(4.6%)	24(5.4%)
関節痛	10(3.4%)	2(1.3%)	12(2.7%)
筋痙縮	8(2.7%)	3(2.0%)	11(2.5%)
筋骨格痛	8(2.7%)	3(2.0%)	11(2.5%)
頚部痛	5(1.7%)	4(2.6%)	9(2.0%)
神経系障害	**29(10.0%)**	**18(11.8%)**	**47(10.6%)**
頭痛	8(2.7%)	5(3.3%)	13(2.9%)
精神障害	**10(3.4%)**	**4(2.6%)**	**14(3.2%)**
不眠症	10(3.4%)	3(2.0%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**35(12.0%)**	**16(10.5%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	8(2.7%)	2(1.3%)	10(2.3%)
咳嗽	6(2.1%)	3(2.0%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**67(23.0%)**	**32(20.9%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	12(4.1%)	6(3.9%)	18(4.1%)
そう痒症	8(2.7%)	6(3.9%)	14(3.2%)
湿疹	10(3.4%)	3(2.0%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	10(3.4%)	1(0.7%)	11(2.5%)
血管障害	**27(9.3%)**	**14(9.2%)**	**41(9.2%)**
高血圧	5(1.7%)	6(3.9%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.1

2.7.4.5.1.2　年齢

主な有害事象について，年齢（65 歳未満，65 歳以上）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 63 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，65 歳未満で 86.9%（179/206 例），65 歳以上で 93.7%（223/238 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 63　　有害事象の発現割合に及ぼす年齢の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 65 歳未満 (N=206) n (%)	第 3 相試験併合 65 歳以上 (N=238) n (%)	第 3 相試験併合 合計 (N=444) n (%)
Overall	179(86.9%)	223(93.7%)	402(90.5%)
胃腸障害	**70(34.0%)**	**85(35.7%)**	**155(34.9%)**
下痢	21(10.2%)	16(6.7%)	37(8.3%)
嘔吐	10(4.9%)	25(10.5%)	35(7.9%)
便秘	8(3.9%)	13(5.5%)	21(4.7%)
齲歯	8(3.9%)	9(3.8%)	17(3.8%)
悪心	10(4.9%)	5(2.1%)	15(3.4%)
腹部不快感	5(2.4%)	4(1.7%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**115(55.8%)**	**115(48.3%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	86(41.7%)	81(34.0%)	167(37.6%)
胃腸炎	9(4.4%)	2(0.8%)	11(2.5%)
結膜炎	6(2.9%)	4(1.7%)	10(2.3%)
インフルエンザ	6(2.9%)	4(1.7%)	10(2.3%)
咽頭炎	7(3.4%)	2(0.8%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	4(1.9%)	5(2.1%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**52(25.2%)**	**90(37.8%)**	**142(32.0%)**
挫傷	9(4.4%)	22(9.2%)	31(7.0%)
シャント狭窄	7(3.4%)	21(8.8%)	28(6.3%)
シャント閉塞	9(4.4%)	15(6.3%)	24(5.4%)
処置による低血圧	4(1.9%)	8(3.4%)	12(2.7%)
擦過傷	2(1.0%)	8(3.4%)	10(2.3%)
創傷	3(1.5%)	6(2.5%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**20(9.7%)**	**26(10.9%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	6(2.9%)	6(2.5%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**37(18.0%)**	**57(23.9%)**	**94(21.2%)**
背部痛	8(3.9%)	16(6.7%)	24(5.4%)
関節痛	5(2.4%)	7(2.9%)	12(2.7%)
筋痙縮	6(2.9%)	5(2.1%)	11(2.5%)
筋骨格痛	6(2.9%)	5(2.1%)	11(2.5%)
頚部痛	4(1.9%)	5(2.1%)	9(2.0%)
神経系障害	**18(8.7%)**	**29(12.2%)**	**47(10.6%)**
頭痛	7(3.4%)	6(2.5%)	13(2.9%)
精神障害	**7(3.4%)**	**7(2.9%)**	**14(3.2%)**
不眠症	6(2.9%)	7(2.9%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**22(10.7%)**	**29(12.2%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	4(1.9%)	6(2.5%)	10(2.3%)
咳嗽	4(1.9%)	5(2.1%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**44(21.4%)**	**55(23.1%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	8(3.9%)	10(4.2%)	18(4.1%)
そう痒症	9(4.4%)	5(2.1%)	14(3.2%)
湿疹	6(2.9%)	7(2.9%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	3(1.5%)	8(3.4%)	11(2.5%)
血管障害	**15(7.3%)**	**26(10.9%)**	**41(9.2%)**
高血圧	7(3.4%)	4(1.7%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.2

2.7.4.5.1.3　体重

主な有害事象について，体重（60 kg 未満，60 kg 以上）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 64 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，60 kg 未満で 90.1%（228/253 例），60 kg 以上で 91.1%（174/191 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 64　　有害事象の発現割合に及ぼす体重の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 60 kg 未満 (N=253) n (%)	第 3 相試験併合 60 kg 以上 (N=191) n (%)	第 3 相試験併合 合計 (N=444) n (%)
Overall	228(90.1%)	174(91.1%)	402(90.5%)
胃腸障害	**92(36.4%)**	**63(33.0%)**	**155(34.9%)**
下痢	19(7.5%)	18(9.4%)	37(8.3%)
嘔吐	25(9.9%)	10(5.2%)	35(7.9%)
便秘	8(3.2%)	13(6.8%)	21(4.7%)
齲歯	14(5.5%)	3(1.6%)	17(3.8%)
悪心	10(4.0%)	5(2.6%)	15(3.4%)
腹部不快感	6(2.4%)	3(1.6%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**128(50.6%)**	**102(53.4%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	92(36.4%)	75(39.3%)	167(37.6%)
胃腸炎	5(2.0%)	6(3.1%)	11(2.5%)
結膜炎	4(1.6%)	6(3.1%)	10(2.3%)
インフルエンザ	5(2.0%)	5(2.6%)	10(2.3%)
咽頭炎	2(0.8%)	7(3.7%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	6(2.4%)	3(1.6%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**80(31.6%)**	**62(32.5%)**	**142(32.0%)**
挫傷	19(7.5%)	12(6.3%)	31(7.0%)
シャント狭窄	18(7.1%)	10(5.2%)	28(6.3%)
シャント閉塞	12(4.7%)	12(6.3%)	24(5.4%)
処置による低血圧	7(2.8%)	5(2.6%)	12(2.7%)
擦過傷	8(3.2%)	2(1.0%)	10(2.3%)
創傷	5(2.0%)	4(2.1%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**26(10.3%)**	**20(10.5%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	6(2.4%)	6(3.1%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**50(19.8%)**	**44(23.0%)**	**94(21.2%)**
背部痛	10(4.0%)	14(7.3%)	24(5.4%)
関節痛	5(2.0%)	7(3.7%)	12(2.7%)
筋痙縮	6(2.4%)	5(2.6%)	11(2.5%)
筋骨格痛	7(2.8%)	4(2.1%)	11(2.5%)
頚部痛	5(2.0%)	4(2.1%)	9(2.0%)
神経系障害	**29(11.5%)**	**18(9.4%)**	**47(10.6%)**
頭痛	5(2.0%)	8(4.2%)	13(2.9%)
精神障害	**11(4.3%)**	**3(1.6%)**	**14(3.2%)**
不眠症	10(4.0%)	3(1.6%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**26(10.3%)**	**25(13.1%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	6(2.4%)	4(2.1%)	10(2.3%)
咳嗽	4(1.6%)	5(2.6%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**60(23.7%)**	**39(20.4%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	10(4.0%)	8(4.2%)	18(4.1%)
そう痒症	8(3.2%)	6(3.1%)	14(3.2%)
湿疹	7(2.8%)	6(3.1%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	7(2.8%)	4(2.1%)	11(2.5%)
血管障害	**25(9.9%)**	**16(8.4%)**	**41(9.2%)**
高血圧	9(3.6%)	2(1.0%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.3

2.7.4.5.1.4　Hb のベースライン値

主な有害事象について，Hb のベースライン値（11.0 g/dL 未満，11.0 g/dL 以上）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 65 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，11.0 g/dL 未満で 91.1%（236/259 例），11.0 g/dL 以上で 89.7%（166/185 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。主な有害事象のうち，鼻咽頭炎の発現割合が 11.0 g/dL 未満のサブグループと比較して，11.0 g/dL 以上のサブグループで高かった。その他の有害事象には，サブグループ間で発現割合に差はみられなかった。

表 2.7.4 - 65　　有害事象の発現割合に及ぼす Hb のベースライン値の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 11.0 g/dL 未満 (N=259) n (%)	第 3 相試験併合 11.0 g/dL 以上 (N=185) n (%)	第 3 相試験併合 合計 (N=444) n (%)
Overall	236(91.1%)	166(89.7%)	402(90.5%)
胃腸障害	**88(34.0%)**	**67(36.2%)**	**155(34.9%)**
下痢	19(7.3%)	18(9.7%)	37(8.3%)
嘔吐	17(6.6%)	18(9.7%)	35(7.9%)
便秘	13(5.0%)	8(4.3%)	21(4.7%)
齲歯	11(4.2%)	6(3.2%)	17(3.8%)
悪心	10(3.9%)	5(2.7%)	15(3.4%)
腹部不快感	8(3.1%)	1(0.5%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**123(47.5%)**	**107(57.8%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	83(32.0%)	84(45.4%)	167(37.6%)
胃腸炎	6(2.3%)	5(2.7%)	11(2.5%)
結膜炎	6(2.3%)	4(2.2%)	10(2.3%)
インフルエンザ	6(2.3%)	4(2.2%)	10(2.3%)
咽頭炎	5(1.9%)	4(2.2%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	5(1.9%)	4(2.2%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**80(30.9%)**	**62(33.5%)**	**142(32.0%)**
挫傷	17(6.6%)	14(7.6%)	31(7.0%)
シャント狭窄	16(6.2%)	12(6.5%)	28(6.3%)
シャント閉塞	17(6.6%)	7(3.8%)	24(5.4%)
処置による低血圧	7(2.7%)	5(2.7%)	12(2.7%)
擦過傷	4(1.5%)	6(3.2%)	10(2.3%)
創傷	7(2.7%)	2(1.1%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**32(12.4%)**	**14(7.6%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	8(3.1%)	4(2.2%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**47(18.1%)**	**47(25.4%)**	**94(21.2%)**
背部痛	15(5.8%)	9(4.9%)	24(5.4%)
関節痛	3(1.2%)	9(4.9%)	12(2.7%)
筋痙縮	9(3.5%)	2(1.1%)	11(2.5%)
筋骨格痛	4(1.5%)	7(3.8%)	11(2.5%)
頚部痛	0	9(4.9%)	9(2.0%)
神経系障害	**22(8.5%)**	**25(13.5%)**	**47(10.6%)**
頭痛	7(2.7%)	6(3.2%)	13(2.9%)
精神障害	**10(3.9%)**	**4(2.2%)**	**14(3.2%)**
不眠症	9(3.5%)	4(2.2%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**32(12.4%)**	**19(10.3%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	5(1.9%)	5(2.7%)	10(2.3%)
咳嗽	5(1.9%)	4(2.2%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**57(22.0%)**	**42(22.7%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	13(5.0%)	5(2.7%)	18(4.1%)
そう痒症	5(1.9%)	9(4.9%)	14(3.2%)
湿疹	9(3.5%)	4(2.2%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	8(3.1%)	3(1.6%)	11(2.5%)
血管障害	**27(10.4%)**	**14(7.6%)**	**41(9.2%)**
高血圧	9(3.5%)	2(1.1%)	11(2.5%)

Baseline Hb is defined as the mean of three Hb values: two latest Hb values prior to registration and one Hb value on the same date as first study drug intake (pre-dose). When Hb value at Week 0 is the same value and on the same date as the latest Hb value prior to registration, baseline Hb is defined as the mean of two latest Hb values prior to registration.

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.4

2.7.4.5.1.5　CKD の原疾患

主な有害事象について, CKD の原疾患別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 66 に示した。その他を除いた原疾患別でみると，全体の有害事象の発現割合は，慢性糸球体腎炎で 89.4%（135/151 例），糖尿病性腎症で 95.9%（139/145 例），腎硬化症で 85.1%（57/67 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 66　　有害事象の発現割合に及ぼす CKD の原疾患の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 慢性糸球体腎炎 (N=151) n (%)	糖尿病性腎症 (N=145) n (%)	腎硬化症 (N=67) n (%)	その他 (N=81) n (%)	合計 (N=444) n (%)
Overall	135(89.4%)	139(95.9%)	57(85.1%)	71(87.7%)	402(90.5%)
胃腸障害	**55(36.4%)**	**49(33.8%)**	**24(35.8%)**	**27(33.3%)**	**155(34.9%)**
下痢	16(10.6%)	12(8.3%)	3(4.5%)	6(7.4%)	37(8.3%)
嘔吐	13(8.6%)	12(8.3%)	4(6.0%)	6(7.4%)	35(7.9%)
便秘	8(5.3%)	6(4.1%)	2(3.0%)	5(6.2%)	21(4.7%)
齲歯	10(6.6%)	4(2.8%)	2(3.0%)	1(1.2%)	17(3.8%)
悪心	5(3.3%)	4(2.8%)	4(6.0%)	2(2.5%)	15(3.4%)
腹部不快感	5(3.3%)	1(0.7%)	1(1.5%)	2(2.5%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**81(53.6%)**	**78(53.8%)**	**29(43.3%)**	**42(51.9%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	55(36.4%)	57(39.3%)	23(34.3%)	32(39.5%)	167(37.6%)
胃腸炎	6(4.0%)	2(1.4%)	1(1.5%)	2(2.5%)	11(2.5%)
結膜炎	2(1.3%)	6(4.1%)	1(1.5%)	1(1.2%)	10(2.3%)
インフルエンザ	5(3.3%)	1(0.7%)	4(6.0%)	0	10(2.3%)
咽頭炎	3(2.0%)	6(4.1%)	0	0	9(2.0%)
口腔ヘルペス	4(2.6%)	2(1.4%)	0	3(3.7%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**47(31.1%)**	**55(37.9%)**	**18(26.9%)**	**22(27.2%)**	**142(32.0%)**
挫傷	12(7.9%)	12(8.3%)	4(6.0%)	3(3.7%)	31(7.0%)
シャント狭窄	11(7.3%)	11(7.6%)	1(1.5%)	5(6.2%)	28(6.3%)
シャント閉塞	10(6.6%)	6(4.1%)	3(4.5%)	5(6.2%)	24(5.4%)
処置による低血圧	3(2.0%)	6(4.1%)	1(1.5%)	2(2.5%)	12(2.7%)
擦過傷	1(0.7%)	7(4.8%)	0	2(2.5%)	10(2.3%)
創傷	2(1.3%)	4(2.8%)	2(3.0%)	1(1.2%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**15(9.9%)**	**20(13.8%)**	**5(7.5%)**	**6(7.4%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	4(2.6%)	2(1.4%)	3(4.5%)	3(3.7%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**34(22.5%)**	**26(17.9%)**	**14(20.9%)**	**20(24.7%)**	**94(21.2%)**
背部痛	10(6.6%)	6(4.1%)	3(4.5%)	5(6.2%)	24(5.4%)
関節痛	5(3.3%)	3(2.1%)	2(3.0%)	2(2.5%)	12(2.7%)
筋痙縮	4(2.6%)	3(2.1%)	0	4(4.9%)	11(2.5%)
筋骨格痛	2(1.3%)	3(2.1%)	3(4.5%)	3(3.7%)	11(2.5%)
頚部痛	3(2.0%)	3(2.1%)	0	3(3.7%)	9(2.0%)
神経系障害	**12(7.9%)**	**18(12.4%)**	**6(9.0%)**	**11(13.6%)**	**47(10.6%)**
頭痛	4(2.6%)	7(4.8%)	0	2(2.5%)	13(2.9%)
精神障害	**6(4.0%)**	**5(3.4%)**	**0**	**3(3.7%)**	**14(3.2%)**
不眠症	6(4.0%)	5(3.4%)	0	2(2.5%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**17(11.3%)**	**19(13.1%)**	**4(6.0%)**	**11(13.6%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	3(2.0%)	3(2.1%)	0	4(4.9%)	10(2.3%)
咳嗽	4(2.6%)	3(2.1%)	1(1.5%)	1(1.2%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**31(20.5%)**	**38(26.2%)**	**13(19.4%)**	**17(21.0%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	8(5.3%)	5(3.4%)	4(6.0%)	1(1.2%)	18(4.1%)
そう痒症	5(3.3%)	2(1.4%)	3(4.5%)	4(4.9%)	14(3.2%)
湿疹	2(1.3%)	6(4.1%)	2(3.0%)	3(3.7%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	2(1.3%)	7(4.8%)	2(3.0%)	0	11(2.5%)
血管障害	**14(9.3%)**	**14(9.7%)**	**3(4.5%)**	**10(12.3%)**	**41(9.2%)**
高血圧	6(4.0%)	3(2.1%)	0	2(2.5%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.6

2.7.4.5.1.6　高感度 C 反応性蛋白

主な有害事象について，高感度 C 反応性蛋白の Week 0 の値別（28.57 nmol/L 未満，28.57 nmol/L 以上）にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 67 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，28.57 nmol/L 未満で 89.9%（347/386 例），28.57 nmol/L 以上で 94.8%（55/58 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 67　　有害事象の発現割合に及ぼす高感度 C 反応性蛋白（Week 0）の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 28.57 nmol/L 未満 (N=386) n (%)	第 3 相試験併合 28.57 nmol/L 以上 (N=58) n (%)	第 3 相試験併合 合計 (N=444) n (%)
Overall	347(89.9%)	55(94.8%)	402(90.5%)
胃腸障害	**130(33.7%)**	**25(43.1%)**	**155(34.9%)**
下痢	31(8.0%)	6(10.3%)	37(8.3%)
嘔吐	29(7.5%)	6(10.3%)	35(7.9%)
便秘	15(3.9%)	6(10.3%)	21(4.7%)
齲歯	13(3.4%)	4(6.9%)	17(3.8%)
悪心	14(3.6%)	1(1.7%)	15(3.4%)
腹部不快感	6(1.6%)	3(5.2%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**202(52.3%)**	**28(48.3%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	147(38.1%)	20(34.5%)	167(37.6%)
胃腸炎	11(2.8%)	0	11(2.5%)
結膜炎	8(2.1%)	2(3.4%)	10(2.3%)
インフルエンザ	8(2.1%)	2(3.4%)	10(2.3%)
咽頭炎	8(2.1%)	1(1.7%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	9(2.3%)	0	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**123(31.9%)**	**19(32.8%)**	**142(32.0%)**
挫傷	27(7.0%)	4(6.9%)	31(7.0%)
シャント狭窄	24(6.2%)	4(6.9%)	28(6.3%)
シャント閉塞	19(4.9%)	5(8.6%)	24(5.4%)
処置による低血圧	9(2.3%)	3(5.2%)	12(2.7%)
擦過傷	9(2.3%)	1(1.7%)	10(2.3%)
創傷	8(2.1%)	1(1.7%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**34(8.8%)**	**12(20.7%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	9(2.3%)	3(5.2%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**81(21.0%)**	**13(22.4%)**	**94(21.2%)**
背部痛	19(4.9%)	5(8.6%)	24(5.4%)
関節痛	12(3.1%)	0	12(2.7%)
筋痙縮	10(2.6%)	1(1.7%)	11(2.5%)
筋骨格痛	8(2.1%)	3(5.2%)	11(2.5%)
頚部痛	9(2.3%)	0	9(2.0%)
神経系障害	**40(10.4%)**	**7(12.1%)**	**47(10.6%)**
頭痛	12(3.1%)	1(1.7%)	13(2.9%)
精神障害	**14(3.6%)**	**0**	**14(3.2%)**
不眠症	13(3.4%)	0	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**36(9.3%)**	**15(25.9%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	8(2.1%)	2(3.4%)	10(2.3%)
咳嗽	5(1.3%)	4(6.9%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**90(23.3%)**	**9(15.5%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	15(3.9%)	3(5.2%)	18(4.1%)
そう痒症	13(3.4%)	1(1.7%)	14(3.2%)
湿疹	10(2.6%)	3(5.2%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	9(2.3%)	2(3.4%)	11(2.5%)
血管障害	**36(9.3%)**	**5(8.6%)**	**41(9.2%)**
高血圧	9(2.3%)	2(3.4%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.7

2.7.4.5.2 外因性要因

外因性要因として，透析歴，前治療 ESA の用量，リン吸着薬併用有無，スタチン併用有無及び静注鉄剤併用有無が本剤の安全性に及ぼす影響を検討するために，主な有害事象（全試験併合で2%以上の患者にみられた有害事象）を対象として，サブグループ解析を行った。

2.7.4.5.2.1 透析歴

主な有害事象について，透析歴（60 カ月未満，60 カ月以上）別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 68 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，60 カ月未満で 90.8%（246/271 例），60 カ月以上で 90.2%（156/173 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 68　　有害事象の発現割合に及ぼす透析歴の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 60 カ月未満 (N=271) n (%)	60 カ月以上 (N=173) n (%)	合計 (N=444) n (%)
Overall	246(90.8%)	156(90.2%)	402(90.5%)
胃腸障害	**97(35.8%)**	**58(33.5%)**	**155(34.9%)**
下痢	22(8.1%)	15(8.7%)	37(8.3%)
嘔吐	23(8.5%)	12(6.9%)	35(7.9%)
便秘	16(5.9%)	5(2.9%)	21(4.7%)
齲歯	7(2.6%)	10(5.8%)	17(3.8%)
悪心	9(3.3%)	6(3.5%)	15(3.4%)
腹部不快感	7(2.6%)	2(1.2%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**136(50.2%)**	**94(54.3%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	93(34.3%)	74(42.8%)	167(37.6%)
胃腸炎	5(1.8%)	6(3.5%)	11(2.5%)
結膜炎	8(3.0%)	2(1.2%)	10(2.3%)
インフルエンザ	4(1.5%)	6(3.5%)	10(2.3%)
咽頭炎	6(2.2%)	3(1.7%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	1(0.4%)	8(4.6%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**86(31.7%)**	**56(32.4%)**	**142(32.0%)**
挫傷	15(5.5%)	16(9.2%)	31(7.0%)
シャント狭窄	15(5.5%)	13(7.5%)	28(6.3%)
シャント閉塞	18(6.6%)	6(3.5%)	24(5.4%)
処置による低血圧	8(3.0%)	4(2.3%)	12(2.7%)
擦過傷	6(2.2%)	4(2.3%)	10(2.3%)
創傷	4(1.5%)	5(2.9%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**27(10.0%)**	**19(11.0%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	5(1.8%)	7(4.0%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**61(22.5%)**	**33(19.1%)**	**94(21.2%)**
背部痛	17(6.3%)	7(4.0%)	24(5.4%)
関節痛	8(3.0%)	4(2.3%)	12(2.7%)
筋痙縮	6(2.2%)	5(2.9%)	11(2.5%)
筋骨格痛	8(3.0%)	3(1.7%)	11(2.5%)
頚部痛	4(1.5%)	5(2.9%)	9(2.0%)
神経系障害	**26(9.6%)**	**21(12.1%)**	**47(10.6%)**
頭痛	8(3.0%)	5(2.9%)	13(2.9%)
精神障害	**6(2.2%)**	**8(4.6%)**	**14(3.2%)**
不眠症	6(2.2%)	7(4.0%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**31(11.4%)**	**20(11.6%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	5(1.8%)	5(2.9%)	10(2.3%)
咳嗽	5(1.8%)	4(2.3%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**65(24.0%)**	**34(19.7%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	13(4.8%)	5(2.9%)	18(4.1%)
そう痒症	9(3.3%)	5(2.9%)	14(3.2%)
湿疹	10(3.7%)	3(1.7%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	6(2.2%)	5(2.9%)	11(2.5%)
血管障害	**22(8.1%)**	**19(11.0%)**	**41(9.2%)**
高血圧	5(1.8%)	6(3.5%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.5

2.7.4.5.2.2　前治療 ESA の用量

主な有害事象について，前治療 ESA の用量別にサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 69 に示した。全体の有害事象の発現割合は，低用量で 88.8%（183/206 例），高用量で 94.0%（141/150 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 69　　有害事象の発現割合に及ぼす前治療 ESA の用量の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 低用量† (N=206) n (%)	高用量‡ (N=150) n (%)	前治療 ESA 無 (N=88) n (%)	合計 (N=444) n (%)
Overall	183(88.8%)	141(94.0%)	78(88.6%)	402(90.5%)
胃腸障害	**73(35.4%)**	**56(37.3%)**	**26(29.5%)**	**155(34.9%)**
下痢	16(7.8%)	17(11.3%)	4(4.5%)	37(8.3%)
嘔吐	19(9.2%)	12(8.0%)	4(4.5%)	35(7.9%)
便秘	5(2.4%)	11(7.3%)	5(5.7%)	21(4.7%)
齲歯	9(4.4%)	6(4.0%)	2(2.3%)	17(3.8%)
悪心	9(4.4%)	4(2.7%)	2(2.3%)	15(3.4%)
腹部不快感	6(2.9%)	2(1.3%)	1(1.1%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**119(57.8%)**	**78(52.0%)**	**33(37.5%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	91(44.2%)	61(40.7%)	15(17.0%)	167(37.6%)
胃腸炎	8(3.9%)	1(0.7%)	2(2.3%)	11(2.5%)
結膜炎	1(0.5%)	4(2.7%)	5(5.7%)	10(2.3%)
インフルエンザ	8(3.9%)	1(0.7%)	1(1.1%)	10(2.3%)
咽頭炎	8(3.9%)	1(0.7%)	0	9(2.0%)
口腔ヘルペス	6(2.9%)	3(2.0%)	0	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**61(29.6%)**	**50(33.3%)**	**31(35.2%)**	**142(32.0%)**
挫傷	14(6.8%)	13(8.7%)	4(4.5%)	31(7.0%)
シャント狭窄	8(3.9%)	15(10.0%)	5(5.7%)	28(6.3%)
シャント閉塞	6(2.9%)	11(7.3%)	7(8.0%)	24(5.4%)
処置による低血圧	5(2.4%)	4(2.7%)	3(3.4%)	12(2.7%)
擦過傷	5(2.4%)	3(2.0%)	2(2.3%)	10(2.3%)
創傷	4(1.9%)	3(2.0%)	2(2.3%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**18(8.7%)**	**16(10.7%)**	**12(13.6%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	6(2.9%)	4(2.7%)	2(2.3%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**37(18.0%)**	**40(26.7%)**	**17(19.3%)**	**94(21.2%)**
背部痛	8(3.9%)	9(6.0%)	7(8.0%)	24(5.4%)
関節痛	8(3.9%)	2(1.3%)	2(2.3%)	12(2.7%)
筋痙縮	3(1.5%)	5(3.3%)	3(3.4%)	11(2.5%)
筋骨格痛	4(1.9%)	6(4.0%)	1(1.1%)	11(2.5%)
頚部痛	5(2.4%)	4(2.7%)	0	9(2.0%)
神経系障害	**25(12.1%)**	**17(11.3%)**	**5(5.7%)**	**47(10.6%)**
頭痛	8(3.9%)	4(2.7%)	1(1.1%)	13(2.9%)
精神障害	**6(2.9%)**	**4(2.7%)**	**4(4.5%)**	**14(3.2%)**
不眠症	5(2.4%)	4(2.7%)	4(4.5%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**22(10.7%)**	**20(13.3%)**	**9(10.2%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	6(2.9%)	3(2.0%)	1(1.1%)	10(2.3%)
咳嗽	5(2.4%)	2(1.3%)	2(2.3%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**44(21.4%)**	**30(20.0%)**	**25(28.4%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	4(1.9%)	4(2.7%)	10(11.4%)	18(4.1%)
そう痒症	5(2.4%)	7(4.7%)	2(2.3%)	14(3.2%)
湿疹	6(2.9%)	2(1.3%)	5(5.7%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	8(3.9%)	1(0.7%)	2(2.3%)	11(2.5%)
血管障害	**20(9.7%)**	**16(10.7%)**	**5(5.7%)**	**41(9.2%)**
高血圧	6(2.9%)	3(2.0%)	2(2.3%)	11(2.5%)

† Dose Level of rHuEPO Category (IU/week) <4500 or Dose Level of Darbepoetin alfa Category (μg/week) <20 or Dose Level of Epoetin Beta Pegol Category (μg/4weeks) ≤100.

‡ Dose Level of rHuEPO Category (IU/week) ≥4500 or Dose Level of Darbepoetin alfa Category (μg/week) ≥20 or Dose Level of Epoetin Beta Pegol Category (μg/4weeks) >100.

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.1.9

2.7.4.5.2.3　リン吸着薬併用有無

主な有害事象について，リン吸着薬併用有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 70 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，併用なしで 91.9%（57/62 例），併用ありで 90.3%（345/382 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。主な有害事象のうち，鼻咽頭炎の発現割合は併用なしと比較して併用ありで高かった。その他の有害事象には，サブグループ間で発現割合に差はみられなかった。

表 2.7.4 - 70　　有害事象の発現割合に及ぼすリン吸着薬併用有無の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 なし (N=62) n (%)	 あり (N=382) n (%)	 合計 (N=444) n (%)
Overall	57(91.9%)	345(90.3%)	402(90.5%)
胃腸障害	**20(32.3%)**	**135(35.3%)**	**155(34.9%)**
下痢	4(6.5%)	33(8.6%)	37(8.3%)
嘔吐	4(6.5%)	31(8.1%)	35(7.9%)
便秘	2(3.2%)	19(5.0%)	21(4.7%)
齲歯	1(1.6%)	16(4.2%)	17(3.8%)
悪心	0	15(3.9%)	15(3.4%)
腹部不快感	2(3.2%)	7(1.8%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**25(40.3%)**	**205(53.7%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	15(24.2%)	152(39.8%)	167(37.6%)
胃腸炎	0	11(2.9%)	11(2.5%)
結膜炎	2(3.2%)	8(2.1%)	10(2.3%)
インフルエンザ	0	10(2.6%)	10(2.3%)
咽頭炎	0	9(2.4%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	2(3.2%)	7(1.8%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**23(37.1%)**	**119(31.2%)**	**142(32.0%)**
挫傷	5(8.1%)	26(6.8%)	31(7.0%)
シャント狭窄	5(8.1%)	23(6.0%)	28(6.3%)
シャント閉塞	6(9.7%)	18(4.7%)	24(5.4%)
処置による低血圧	1(1.6%)	11(2.9%)	12(2.7%)
擦過傷	2(3.2%)	8(2.1%)	10(2.3%)
創傷	2(3.2%)	7(1.8%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**6(9.7%)**	**40(10.5%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	2(3.2%)	10(2.6%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**16(25.8%)**	**78(20.4%)**	**94(21.2%)**
背部痛	7(11.3%)	17(4.5%)	24(5.4%)
関節痛	2(3.2%)	10(2.6%)	12(2.7%)
筋痙縮	1(1.6%)	10(2.6%)	11(2.5%)
筋骨格痛	2(3.2%)	9(2.4%)	11(2.5%)
頚部痛	0	9(2.4%)	9(2.0%)
神経系障害	**7(11.3%)**	**40(10.5%)**	**47(10.6%)**
頭痛	1(1.6%)	12(3.1%)	13(2.9%)
精神障害	**2(3.2%)**	**12(3.1%)**	**14(3.2%)**
不眠症	2(3.2%)	11(2.9%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**8(12.9%)**	**43(11.3%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	0	10(2.6%)	10(2.3%)
咳嗽	2(3.2%)	7(1.8%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**11(17.7%)**	**88(23.0%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	2(3.2%)	16(4.2%)	18(4.1%)
そう痒症	3(4.8%)	11(2.9%)	14(3.2%)
湿疹	2(3.2%)	11(2.9%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	4(6.5%)	7(1.8%)	11(2.5%)
血管障害	**6(9.7%)**	**35(9.2%)**	**41(9.2%)**
高血圧	2(3.2%)	9(2.4%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.2.1

2.7.4.5.2.4　スタチン併用有無

主な有害事象について，スタチン併用有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 71 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，併用なしで 89.4%（279/312 例），併用ありで 93.2%（123/132 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。個々の主な有害事象にも，サブグループ間で発現割合に大きな差がみられた事象はなかった。

表 2.7.4 - 71　　有害事象の発現割合に及ぼすスタチン併用有無の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 なし (N=312) n (%)	 あり (N=132) n (%)	 合計 (N=444) n (%)
Overall	279(89.4%)	123(93.2%)	402(90.5%)
胃腸障害	**117(37.5%)**	**38(28.8%)**	**155(34.9%)**
下痢	28(9.0%)	9(6.8%)	37(8.3%)
嘔吐	24(7.7%)	11(8.3%)	35(7.9%)
便秘	17(5.4%)	4(3.0%)	21(4.7%)
齲歯	14(4.5%)	3(2.3%)	17(3.8%)
悪心	10(3.2%)	5(3.8%)	15(3.4%)
腹部不快感	7(2.2%)	2(1.5%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**162(51.9%)**	**68(51.5%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	112(35.9%)	55(41.7%)	167(37.6%)
胃腸炎	10(3.2%)	1(0.8%)	11(2.5%)
結膜炎	7(2.2%)	3(2.3%)	10(2.3%)
インフルエンザ	7(2.2%)	3(2.3%)	10(2.3%)
咽頭炎	8(2.6%)	1(0.8%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	7(2.2%)	2(1.5%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**101(32.4%)**	**41(31.1%)**	**142(32.0%)**
挫傷	24(7.7%)	7(5.3%)	31(7.0%)
シャント狭窄	22(7.1%)	6(4.5%)	28(6.3%)
シャント閉塞	19(6.1%)	5(3.8%)	24(5.4%)
処置による低血圧	8(2.6%)	4(3.0%)	12(2.7%)
擦過傷	6(1.9%)	4(3.0%)	10(2.3%)
創傷	6(1.9%)	3(2.3%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**33(10.6%)**	**13(9.8%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	11(3.5%)	1(0.8%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**57(18.3%)**	**37(28.0%)**	**94(21.2%)**
背部痛	17(5.4%)	7(5.3%)	24(5.4%)
関節痛	9(2.9%)	3(2.3%)	12(2.7%)
筋痙縮	6(1.9%)	5(3.8%)	11(2.5%)
筋骨格痛	5(1.6%)	6(4.5%)	11(2.5%)
頚部痛	8(2.6%)	1(0.8%)	9(2.0%)
神経系障害	**34(10.9%)**	**13(9.8%)**	**47(10.6%)**
頭痛	9(2.9%)	4(3.0%)	13(2.9%)
精神障害	**11(3.5%)**	**3(2.3%)**	**14(3.2%)**
不眠症	10(3.2%)	3(2.3%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**36(11.5%)**	**15(11.4%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	6(1.9%)	4(3.0%)	10(2.3%)
咳嗽	8(2.6%)	1(0.8%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**72(23.1%)**	**27(20.5%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	13(4.2%)	5(3.8%)	18(4.1%)
そう痒症	13(4.2%)	1(0.8%)	14(3.2%)
湿疹	11(3.5%)	2(1.5%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	9(2.9%)	2(1.5%)	11(2.5%)
血管障害	**34(10.9%)**	**7(5.3%)**	**41(9.2%)**
高血圧	10(3.2%)	1(0.8%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.2.2

2.7.4.5.2.5　静注鉄剤併用有無

主な有害事象について，静注鉄剤併用有無でサブグループ解析を行った結果を表 2.7.4 - 72 に示した。

全体の有害事象の発現割合は，併用なしで 89.0%（291/327 例），併用ありで 94.9%（111/117 例）であり，サブグループ間で差はみられなかった。主な有害事象のうち，鼻咽頭炎の発現割合は静注鉄剤併用なしと比較して併用ありで高かった。その他の有害事象には，サブグループ間で発現割合に差はみられなかった。

表 2.7.4 - 72　　有害事象の発現割合に及ぼす静注鉄剤併用有無の影響

MedDRA version 19.0 System Organ Class Preferred Term	第 3 相試験併合 なし (N=327) n (%)	 あり (N=117) n (%)	 合計 (N=444) n (%)
Overall	291(89.0%)	111(94.9%)	402(90.5%)
胃腸障害	**114(34.9%)**	**41(35.0%)**	**155(34.9%)**
下痢	29(8.9%)	8(6.8%)	37(8.3%)
嘔吐	26(8.0%)	9(7.7%)	35(7.9%)
便秘	10(3.1%)	11(9.4%)	21(4.7%)
齲歯	11(3.4%)	6(5.1%)	17(3.8%)
悪心	15(4.6%)	0	15(3.4%)
腹部不快感	7(2.1%)	2(1.7%)	9(2.0%)
感染症および寄生虫症	**158(48.3%)**	**72(61.5%)**	**230(51.8%)**
鼻咽頭炎	111(33.9%)	56(47.9%)	167(37.6%)
胃腸炎	6(1.8%)	5(4.3%)	11(2.5%)
結膜炎	8(2.4%)	2(1.7%)	10(2.3%)
インフルエンザ	6(1.8%)	4(3.4%)	10(2.3%)
咽頭炎	5(1.5%)	4(3.4%)	9(2.0%)
口腔ヘルペス	7(2.1%)	2(1.7%)	9(2.0%)
傷害、中毒および処置合併症	**92(28.1%)**	**50(42.7%)**	**142(32.0%)**
挫傷	17(5.2%)	14(12.0%)	31(7.0%)
シャント狭窄	18(5.5%)	10(8.5%)	28(6.3%)
シャント閉塞	12(3.7%)	12(10.3%)	24(5.4%)
処置による低血圧	7(2.1%)	5(4.3%)	12(2.7%)
擦過傷	5(1.5%)	5(4.3%)	10(2.3%)
創傷	7(2.1%)	2(1.7%)	9(2.0%)
代謝および栄養障害	**31(9.5%)**	**15(12.8%)**	**46(10.4%)**
高カリウム血症	6(1.8%)	6(5.1%)	12(2.7%)
筋骨格系および結合組織障害	**61(18.7%)**	**33(28.2%)**	**94(21.2%)**
背部痛	14(4.3%)	10(8.5%)	24(5.4%)
関節痛	6(1.8%)	6(5.1%)	12(2.7%)
筋痙縮	7(2.1%)	4(3.4%)	11(2.5%)
筋骨格痛	7(2.1%)	4(3.4%)	11(2.5%)
頚部痛	6(1.8%)	3(2.6%)	9(2.0%)
神経系障害	**32(9.8%)**	**15(12.8%)**	**47(10.6%)**
頭痛	8(2.4%)	5(4.3%)	13(2.9%)
精神障害	**11(3.4%)**	**3(2.6%)**	**14(3.2%)**
不眠症	10(3.1%)	3(2.6%)	13(2.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**38(11.6%)**	**13(11.1%)**	**51(11.5%)**
口腔咽頭痛	7(2.1%)	3(2.6%)	10(2.3%)
咳嗽	6(1.8%)	3(2.6%)	9(2.0%)
皮膚および皮下組織障害	**65(19.9%)**	**34(29.1%)**	**99(22.3%)**
接触性皮膚炎	12(3.7%)	6(5.1%)	18(4.1%)
そう痒症	8(2.4%)	6(5.1%)	14(3.2%)
湿疹	12(3.7%)	1(0.9%)	13(2.9%)
皮膚剥脱	9(2.8%)	2(1.7%)	11(2.5%)
血管障害	**23(7.0%)**	**18(15.4%)**	**41(9.2%)**
高血圧	9(2.8%)	2(1.7%)	11(2.5%)

Source：CTD 解析報告書（5.3.5.3-1）Table 2.7.4.5.2.3

2.7.4.5.3 薬物相互作用

国内では薬物相互作用試験（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］の 2 試験，海外では薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）［CL-0508］，薬物相互作用試験（ワルファリン）［CL-0509］，薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）［CL-0526］，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（ブプロピオン）［CL-0531］，薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］，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］，薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）［CL-0541］，薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）［FGCL-037］の 12 試験の薬物相互作用試験が実施された。これら薬剤とロキサデュスタットとの薬物相互作用については，［2.7.2.2.5 薬物相互作用試験（外因性要因）］に記した。

これら試験のうち，薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］で，ロキサデュスタット単独投与後に重篤な有害事象が 1 例（肝機能検査異常）にみられた。本事象は重度であり，治験薬の投与が中止されたが，治験薬との関連性は否定された。

薬物相互作用試験でみられた有害事象は，上記の薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］でみられた重度の肝機能検査異常を除き，全て軽度又は中等度の事象であった。

なお，上記の薬物相互作用試験でみられた有害事象の詳細は，［2.7.6 個々の試験のまとめ］に示した。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

妊娠及び授乳時の使用に関する安全性を検討するための臨床試験は実施していない。

なお，ロキサデュスタットの主要な安全性評価対象とした国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］，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］及び国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］では，妊娠例の報告はなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

ロキサデュスタットを健康成人に 5 mg/kg（510 mg）まで単回投与した際，一過性の心拍数増加が報告されている。ロキサデュスタットの過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがあるため，本剤の減量・休薬，又は瀉血等の適切な対処をとる必要がある。

2.7.4.5.6 薬物乱用

薬物依存性を検討するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

離脱症状及び反跳現象を検討するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を検討するための臨床試験は実施していない。

2.7.4.6　市販後データ

ロキサデュスタットは，国内外を問わず未承認の薬剤であるため，市販後のデータは得られていない。

2.7.4.7　参考文献

該当なし

2.7.4.8　付録

該当なし

2.7.5　参考文献

参考文献（2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法）

該当なし

参考文献（2.7.2 臨床薬理試験）

2.7.2「参考文献」参照

参考文献（2.7.3 臨床的有効性）

2.7.3「参考文献」参照

参考文献（2.7.4 臨床的安全性）

該当なし