目次

項番号	試験名［試験番号］	添付資料番号
2.7.6.1	国内食事の影響試験［CL-0202］	5.3.1.1-1
2.7.6.2	米国食事の影響試験［FGCL-027］	5.3.1.1-2（参考資料）
2.7.6.3	相対的バイオアベイラビリティ試験［FGCL-066］	5.3.1.2-1
2.7.6.4	国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］	5.3.3.1-1
2.7.6.5	英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］	5.3.3.1-2
2.7.6.6	中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］	5.3.3.1-3
2.7.6.7	中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］	5.3.3.1-4
2.7.6.8	マスバランス試験［FGCL-058］	5.3.3.1-5
2.7.6.9	国内血液透析患者対象単回投与試験［CL-0203］	5.3.3.2-1
2.7.6.10	米国血液透析患者対象単回投与試験［FGCL-039］	5.3.3.2-2
2.7.6.11	加齢及び性差検討試験［CL-0525］	5.3.3.3-1
2.7.6.12	腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］	5.3.3.3-2
2.7.6.13	肝機能障害者対象第 1 相試験［CL-0513］	5.3.3.3-3
2.7.6.14	薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］	5.3.3.4-1
2.7.6.15	薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］	5.3.3.4-2
2.7.6.16	薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）［CL-0508］	5.3.3.4-3
2.7.6.17	薬物相互作用試験（ワルファリン）［CL-0509］	5.3.3.4-4
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］	5.3.3.4-5
2.7.6.19	薬物相互作用試験（オメプラゾール）［CL-0527］	5.3.3.4-6
2.7.6.20	薬物相互作用試験（ブプロピオン）［CL-0531］	5.3.3.4-7
2.7.6.21	薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］	5.3.3.4-8
2.7.6.22	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］	5.3.3.4-9
2.7.6.23	薬物相互作用試験（アトルバスタチン）［CL-0538］	5.3.3.4-10
2.7.6.24	薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）［CL-0541］	5.3.3.4-11
2.7.6.25	薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）［FGCL-037］	5.3.3.4-12
2.7.6.26	QT/QTc 評価試験［FGCL-065］	5.3.4.1-1
2.7.6.27	国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］	5.3.5.1-1
2.7.6.28	国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］	5.3.5.1-2
2.7.6.29	米国第 2 相試験（HD）［FGCL-040］	5.3.5.1-3（参考資料）
2.7.6.30	中国第 2 相試験（HD）［FGCL-048］	5.3.5.1-4（参考資料）
2.7.6.31	中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］	5.3.5.1-5（参考資料）
2.7.6.32	国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］	5.3.5.2-1
2.7.6.33	国内 ESA 未治療患者対象試験（HD）［CL-0308］	5.3.5.2-2
2.7.6.34	国内長期投与試験（HD）［CL-0312］	5.3.5.2-3
2.7.6.35	海外第 2 相試験（HD + PD）［FGCL-053］	5.3.5.2-4（参考資料）
2.7.6.36	国内第 2 相試験（ND）［CL-0303］	5.3.5.4-1（参考資料）
2.7.6.37	米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］	5.3.5.4-2（参考資料）
2.7.6.38	米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］	5.3.5.4-3（参考資料）
2.7.6.39	中国第 2 相試験（ND）［FGCL-047］	5.3.5.4-4（参考資料）
2.7.6.40	中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］	5.3.5.4-5（参考資料）

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
Ae	尿中排泄量
Ae_{inf}%	無限時間まで外挿した尿中排泄率
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APD	可動性腹膜透析
ASP1517	ロキサデュスタットの開発コード番号
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{Elast}	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの血漿中エリスロポエチン濃度－時間曲線下面積
AUC_{inf}	無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{last}	時間 0 から濃度定量可能最終時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC_{tau}	投与間隔ごとの血漿中濃度－時間曲線下面積
BIW	週 2 回
BMI	体格指数
BUN	尿素窒素
CAPD	持続性可動性腹膜透析
CFB	ベースライン値からの変化量
CHr	網赤血球内ヘモグロビン含量
CI	信頼区間
CK	クレアチニンキナーゼ
CKD	慢性腎臓病
CL/F	見かけの経口クリアランス
CL_R	腎クリアランス
Cre	クレアチニン
CV	変動係数
CYP	チトクローム P450
DBP	拡張期血圧
DD-CKD	透析期慢性腎臓病
DLT	用量制限毒性
eGFR	推算糸球体濾過量
EPO	エリスロポエチン
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
ESRD	末期腎不全
γ-GTP	γ－グルタミルトランスペプチダーゼ,
FG-4592	ロキサデュスタットの開発コード番号
Hb	ヘモグロビン
HBc	B 型肝炎コア
HBs	B 型肝炎ウイルス表面
HCV	C 型肝炎ウイルス
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HCG	ヒト絨毛性ゴナドトロピン
HD	血液透析
HDF	血液濾過透析
HDL	高比重リポタンパク
HIF	低酸素誘発因子

略語及び用語	定義
HIF-PH	低酸素誘発因子-プロリン水酸化酵素
Ht	ヘマトクリット
IC_{50}	50%阻害濃度
IUD	子宮内避妊具
IUS	子宮内避妊システム
k_{el}	消失速度定数
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL	低比重リポタンパク
MMRM	反復測定混合モデル
MPR	AUC_{inf}（分子量補正した値）の代謝物／未変化体比
MRT	平均滞留時間
MTD	最大耐量
NDD-CKD	保存期慢性腎臓病
NYHA	ニューヨーク心臓協会
PD	腹膜透析
P-gp	P-glycoprotein
QOL	生活の質
QTc	心拍数で補正した QT 間隔
QTcI	個人ごとの補正係数を用いて心拍数で補正した QT 間隔
RBC	赤血球
Ret	網赤血球
rHuEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
SBP	収縮期血圧
sTfR	可溶性トランスフェリン受容体
$t_{1/2}$	消失半減期
T-Bil	総ビリルビン
T-Cho	総コレステロール
TG	中性脂肪
TIW	週 3 回
t_{max}	最高濃度到達時間
TIBC	総鉄結合能
TSAT	トランスフェリン飽和度
UA	尿酸
VEGF	血管内皮細胞増殖因子
V_z/F	見かけの分布容積
λz	消失速度定数

2.7.6.1　国内食事の影響試験［CL-0202］（添付資料番号 5.3.1.1-1）

2.7.6.1.1　試験方法

試験の標題：ロキサデュスタット薬物動態試験－ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす食事の影響の検討－

治験実施施設：国内 1 施設

公表文献：Shibata T, Nomura Y, Takada A, Ueno M, Katashima M, Yazawa R et al. Evaluation of Food and Spherical Carbon Adsorbent Effects on the Pharmacokinetics of Roxadustat in Healthy Nonelderly Adult Male Japanese Subjects. Clinical Pharmacology. DOI: 10.1002/cpdd.597

試験期間：

試験開始日（最初の組み入れ日）：2016 年 7 月 5 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 8 月 3 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：非高齢健康成人男性を対象に，ロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与したときの薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

副次目的：非高齢健康成人男性を対象に，空腹時又は食後にロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与したときの安全性について検討する。

試験方法

本試験は，非盲検，ランダム化，2 群 2 期クロスオーバーデザインを用いた。

本試験の選択／除外基準にて適格となった被験者 16 例を空腹時投与先行群又は食後投与先行群へ，各 8 例ランダム化した。各投与期に非盲検下で，ロキサデュスタット錠 100 mg を空腹時又は食後に単回経口投与した。

試験期間はスクリーニング検査，第 1 期・第 2 期各 5 日間及び事後検査により構成された。また，第 1 期退院翌日から第 2 期入院前日まで，2 日以上の帰宅期間を設けた。

	第 1 期	第 2 期
空腹時投与先行群（8 例）	ロキサデュスタット錠 100 mg 空腹時投与	ロキサデュスタット錠 100 mg 食後投与
食後投与先行群（8 例）	ロキサデュスタット錠 100 mg 食後投与	ロキサデュスタット錠 100 mg 空腹時投与

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 例（空腹時投与先行群：8 例，食後投与先行群：8 例）

解析時：16 例（空腹時投与先行群：8 例，食後投与先行群：8 例）

対象被験者

非高齢健康成人男性

選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

1. 性別：男性
2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 45 歳未満
3. 体重（スクリーニング検査時）：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満
4. 体格指数（BMI）（スクリーニング検査時）：17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満（BMI = 体重［kg］/身長［m］^{2}）
5. 同意取得から治験薬最終投与の 84 日後まで，以下に定める確立された避妊法から 2 種類の避妊法（うち 1 つはバリア法）を実施することに同意した者

- バリア法（男性用又は女性用のコンドームによる避妊）
- 女性パートナーの，承認された経口避妊薬を服用することによる避妊
- 女性パートナーの，子宮内避妊具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）の留置
- 女性パートナーの，リズム法（オギノ式）による避妊

6. 同意取得から治験薬最終投与の 84 日後まで，精子提供をしないことに同意した者
7. スクリーニング検査時及び第 1 期入院日から第 1 期治験薬投与直前までに得られた診察（自覚症状，他覚症状）並びに全ての検査結果から，治験責任医師又は治験分担医師が健康であると判断した者
8. 被験者本人からの文書による同意が得られている者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合，本試験の対象としなかった。

1. スクリーニング検査前 120 日以内又はスクリーニング検査時以降第 1 期の入院日までの期間に，他の治験若しくは製造販売後臨床試験で投与を受けた者又は投与予定がある者
2. 以下の期間に献血又は採血を実施した者又は実施予定がある者
   - 全血（400 mL 以上）：スクリーニング検査の 90 日前から第 1 期入院日まで
   - 全血（200 mL 以上）：スクリーニング検査の 30 日前から第 1 期入院日まで
   - 成分献血：スクリーニング検査の 14 日前から第 1 期入院日まで
3. 第 1 期の入院日前 7 日以内に薬剤投与（市販薬を含む）を受けた者又は薬剤投与を受ける予定がある者
4. 第 1 期の入院日前 7 日以内にサプリメントを服用した者又は服用予定がある者
5. スクリーニング検査時又は第 1 期入院日の血圧，脈拍数，体温及び標準 12 誘導心電図において，以下の基準範囲を逸脱する者

項目	基準範囲
臥位血圧	収縮期：90 mmHg 以上 140 mmHg 以下 拡張期：40 mmHg 以上 90 mmHg 以下
臥位脈拍数	40 bpm 以上 99 bpm 以下
腋窩体温	35.0°C 以上 37.0°C 以下
標準 12 誘導心電図	正常又は臨床的に問題のない異常

6. スクリーニング検査時又は第 1 期入院日の臨床検査において，下記基準のいずれかに抵触する者。なお，各種検査の基準範囲は検査・測定機関の基準範囲とした。
   (1) 血液学的検査：基準範囲上限の+20%又は下限の−20%逸脱する者
   (2) 血液生化学検査：ALT，AST，Cre，血液電解質（Na，K 及び Cl）又は空腹時血糖の範囲が基準範囲を逸脱する者，若しくは上記以外の項目において基準範囲上限の+20%又は下限の−20%を逸脱する者。ただし，下限値の逸脱は臨床的に問題ないと考えられる項目（ALT，AST，γ-GTP，T-Bil，ALP，LDH，CK，T-Cho，TG，BUN，Cre 及び UA）は下限値を設定しなかった。
   (3) 尿検査（定性）：各検査項目において基準範囲を逸脱する者
   (4) 尿中薬物検査：ベンゾジアゼピン系薬，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻，バルビツール酸類，モルヒネ系麻薬，フェンシクリジン類又は三環系抗うつ剤のいずれかに陽性であった者
   (5) 免疫学的検査：B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，抗 B 型肝炎コア（HBc）抗体，抗 C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体，ヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗原・抗体又は梅毒のいずれかに陽性であった者
7. 薬物アレルギーの合併又は既往を有する者
8. 第 1 期入院日前 7 日以内に上部消化器症状（悪心，嘔吐，胃痛など）を発現した者
9. 肝疾患（ウイルス性肝炎，薬物性肝障害，肝機能障害など）の合併又は既往を有する者
10. 心疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈など）の合併又は既往を有する者
11. 呼吸器疾患（気管支喘息，慢性気管支炎など）の合併又は既往を有する者（小児期の喘息の既往は除く）
12. 消化器系疾患（消化性潰瘍，逆流性食道炎など）の合併又は既往を有する者（虫垂炎の既往は除く）
13. 消化管切除の既往を有する者（虫垂切除は除く）
14. 腎疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎など）の合併又は既往を有する者（結石の既往は除く）
15. 内分泌疾患（甲状腺機能亢進症，成長ホルモンの異常など）の合併又は既往を有する者
16. 脳血管障害（脳梗塞など）の合併又は既往を有する者
17. 悪性腫瘍の合併又は既往を有する者
18. 網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症，滲出性加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞など），黄斑浮腫の既往及び合併を有する者

19. 過去にロキサデュスタット，YM311 などの低酸素誘発因子-プロリン水酸化酵素阻害薬（HIF-PHI）又はエリスロポエチン製剤の投与を受けた者
20. 日常的な飲酒又は喫煙量が過度の者
    「過度」の目安
    飲酒：アルコール量として平均 45 g/日以上（ビール大ビン 1 本で 25 g，日本酒 1 合で 22 g のアルコールを含有）
    喫煙：平均で 10 本/日以上
21. 治験依頼者，本治験に関係する開発業務受託機関（CRO）又は実施医療機関に雇用されている者
22. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット 100 mg 錠：15020Q

治験薬の用量及び投与方法

下記に従い，各期の day 1 の朝，空腹時（空腹時投与先行群の第 1 期及び食後投与先行群の第 2 期）又は食後（空腹時投与先行群の第 2 期及び食後投与先行群の第 1 期）にロキサデュスタット錠 100 mg 1 錠を水 150 mL とともに単回経口投与した。

- 第 1 例目の投与時刻の目安を 9:00 とした。第 2 例目以降順次投与した。
- 空腹時投与の場合，day −1 の 22:00 以降絶食とし，day 1 は朝食の摂取なしに治験薬を投与した。治験薬投与後 4 時間までは絶食とした。
- 食後投与の場合，day −1 の 22:00 以降，day 1 の朝食まで絶食とし，朝食の摂取を 20 分以内で終了させ，摂食後 10 分以内に治験薬を投与した。治験薬投与後 4 時間までは絶食とした。
- 食後投与の場合，治験薬投与直前の食事は高脂肪食（900 kcal 以上かつ総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合が 35%以上）とし，第 1 期及び第 2 期とも同一の食事内容とした。
- 治験薬の投与前後 1 時間はそれぞれ絶水とした。ただし，治験薬投与時の規定量の飲水及び朝食を除いた。

治験薬投与期間

単回投与 2 回

評価項目

<u>薬物動態</u>

- 血漿中ロキサデュスタット濃度
- 尿中ロキサデュスタット濃度

安全性

有害事象，バイタルサイン，臨床検査，標準 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

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。

- 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

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。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，副作用と定義した。

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・基礎疾患など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

統計手法

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

ロキサデュスタット投与例でかつロキサデュスタットの主要薬物動態パラメータを 1 項目以上算出された被験者

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者

薬物動態

ロキサデュスタット血漿中及び尿中濃度に基づく以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 血漿中：AUC_{inf} 及び C_{max}，AUC_{last}，CL/F，λ_z，MRT_{inf}，$t_{1/2}$，t_{max}，t_{lag} 及び V_z/F
- 尿中：Ae_{last}，Ae_{last}%及び CL_R

ロキサデュスタットの薬物動態に対する食事の影響の評価は，自然対数変換した血漿中ロキサデュスタットの C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_{last} の最小 2 乗幾何平均値の比（GMR）及びその 90%信頼区間（CI）により線形混合効果モデルを用いて解析した。

安全性

MedDRA version 19.0 を用いて有害事象を器官別大分類及び基本語に従って分類した。

2.7.6.1.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

合計 16 例がランダム化され，治験薬が投与され，全例が PKAS 及び SAF に含まれた。治験薬投与例のうち 14 例が試験を完了し，2 例は試験を中止した。中止理由は同意の撤回及び有害事象であった（表 2.7.6.1- 1 及び表 2.7.6.1- 2）。

表 2.7.6.1- 1　　試験中止理由及び中止時期

項目	中止理由及び中止時期	空腹時投与先行群 (N=8) n (%)	食後投与先行群 (N=8) n (%)	合計 (N=16) n (%)
試験中止の有無	なし（継続）	7 (87.5%)	7 (87.5%)	14 (87.5%)
	あり（中止）	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)
中止の主な理由 [a]	試験の完了	7 (87.5%)	7 (87.5%)	14 (87.5%)
	有害事象	0	1 (12.5%)	1 (6.3%)
	死亡	0	0	0
	追跡不能	0	0	0
	治験実施計画書からの逸脱	0	0	0
	同意の撤回	1 (12.5%)	0	1 (6.3%)
	治験依頼者による治験中止	0	0	0
	その他	0	0	0
中止時の期間（第 1 期又は第 2 期）	第 1 期	1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (12.5%)
	第 2 期	0	0	0

被験者数（割合）

a：主な中止理由のみ集計した。

Source：CL-0202（5.3.1.1-1）Table 12.1.1.3

表 2.7.6.1- 2　　被験者の内訳

	空腹時投与先行群 (N=8) n (%)	食後投与先行群 (N=8) n (%)	合計 (N=16) n (%)
ランダム化	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)
SAF	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)
PKAS	8 (100.0%)	8 (100.0%)	16 (100.0%)

被験者数（割合）

SAF：安全性解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団

Source：CL-0202（5.3.1.1-1）Table 12.1.1.2

人口統計学的特性及び他の基準値

被験者の平均年齢は 28.9 歳，平均 BMI は 20.76 kg/m^2（範囲：17.7～23.8 kg/m^2）であった（表 2.7.6.1- 3）。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は，空腹時投与先行群と食後投与先行群で類似していた。

表 2.7.6.1- 3　　主な被験者背景：SAF

項目	カテゴリー／ 統計指標	空腹時投与先行群 (N=8)	食後投与先行群 (N=8)	合計 (N=16)
年齢（歳）[a]	平均値（標準偏差）	26.1 (3.6)	31.8 (5.7)	28.9 (5.4)
	中央値（範囲）	25.5 (22, 34)	32.0 (25, 39)	27.0 (22, 39)
体重（kg）[b]	平均値（標準偏差）	61.41 (7.09)	60.11 (7.63)	60.76 (7.15)
	中央値（範囲）	61.90 (52.1, 73.6)	59.05 (52.4, 75.6)	60.25 (52.1, 75.6)
身長（cm）[b]	平均値（標準偏差）	170.44 (7.19)	171.03 (6.31)	170.73 (6.54)
	中央値（範囲）	173.00 (159.9, 179.5)	171.25 (159.8, 180.1)	171.50 (159.8, 180.1)
BMI（kg/m^2）[b]	平均値（標準偏差）	21.06 (1.85)	20.46 (1.79)	20.76 (1.79)
	中央値（範囲）	20.70 (18.8, 23.8)	20.30 (17.7, 23.3)	20.45 (17.7, 23.8)

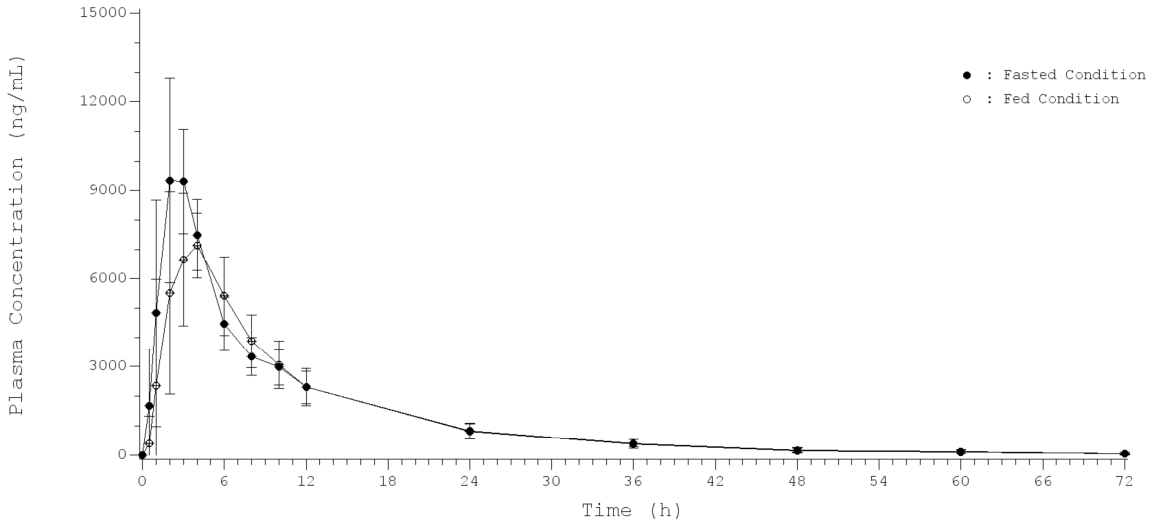
a：同意取得時，b：スクリーニング検査時

Source：CL-0202（5.3.1.1-1）Table 12.1.2.1

2.7.6.1.3　薬物動態

ロキサデュスタットは，空腹時投与及び食後投与ともに速やかに吸収され，投与後 1～4 時間で最大血漿中濃度に到達した（図 2.7.6.1- 1）。血漿中ロキサデュスタット濃度の薬物動態パラメータの平均値は，C_{max}（空腹時投与及び食後投与でそれぞれ 10600 及び 8460 ng/mL）を除いて，概して空腹時と食後で同様であった（表 2.7.6.1- 4）。

図 2.7.6.1- 1　　ロキサデュスタットの血漿中濃度の推移：PKAS



平均値 ± 標準偏差

Source：CL-0202（5.3.1.1-1）Figure 12.4.1.1

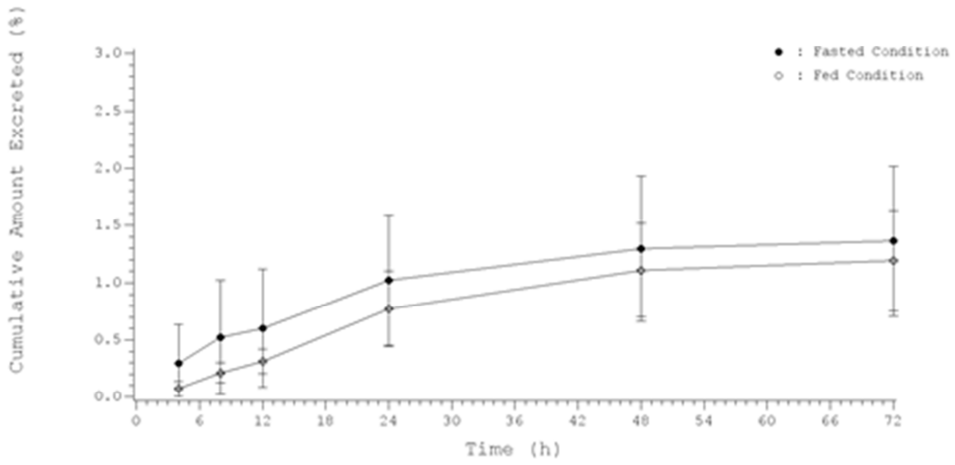
表 2.7.6.1- 4　　主な血漿中薬物動態パラメータの要約統計量：PKAS

	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL/F (L/h)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (L)
空腹時投与							
n	15	15	15	15	15	15	15
平均値（SD）	87600 (19300)	88700 (19400)	10600 (2540)	1.18 (0.255)	-	13.1 (4.89)	22.4 (10.9)
%CV	22.0	21.9	24.0	21.6	-	37.5	48.6
中央値（範囲）	85500 (56200, 125000)	87500 (56600, 126000)	10400 (6610, 17400)	1.14 (0.796, 1.77)	2.00 (1.00, 4.00)	12.3 (7.58, 28.7)	20.5 (11.1, 56.6)
GM	85700	86800	10400	1.15	-	12.4	20.7
Geo %CV	21.8	21.8	23.1	21.8	-	31.1	40.7
食後投与							
n	15	15	15	15	15	15	15
平均値（SD）	82500 (14700)	83800 (15000)	8460 (1840)	1.23 (0.242)	-	12.3 (3.43)	22.1 (8.03)
%CV	17.8	17.9	21.7	19.6	-	27.8	36.4
中央値（範囲）	85500 (54500, 109000)	88100 (55600, 110000)	7820 (6110, 12100)	1.13 (0.912, 1.80)	3.00 (1.00, 4.00)	11.5 (8.33, 18.7)	18.0 (13.4, 39.3)
GM	81200	82400	8280	1.21	-	11.9	20.8
Geo %CV	18.8	18.8	21.5	18.8	-	27.5	35.8

SD：標準偏差，%CV：変動係数%，GM：幾何平均，Geo %CV：幾何平均の変動係数%
Source：CL-0202（5.3.1.1-1）Table 12.4.2.1，Table 12.4.2.2

空腹時投与及び食後投与したときの尿中排泄率の平均値は，Ae_{last} でそれぞれ 1.36%及び 1.19%で，空腹時投与及び食後投与で明らかな差はなかった。CL_R の平均値も空腹時投与及び食後投与で明らかな差はなかった（図 2.7.6.1- 2 及び表 2.7.6.1- 5）。

図 2.7.6.1- 2　　ロキサデュスタットの尿中累積排泄量の推移：PKAS



平均値 ± 標準偏差
Source：CL-0202（5.3.1.1-1）Figure 12.4.6.1

表 2.7.6.1- 5　　主な尿中薬物動態パラメータの要約統計量：PKAS

	Ae_{last} (mg)	Ae_{last} (%)	CL_R (L/h)
空腹時投与			
n	15	15	15
平均（SD）	1.363 (0.654)	1.36 (0.65)	0.0161 (0.00874)
%CV	48.0	48.0	54.4
中央値（範囲）	1.084 (0.612, 2.689)	1.08 (0.61, 2.69)	0.0132 (0.00812, 0.0384)
GM	1.238	1.24	0.0144
Geo %CV	46.6	46.6	47.7
食後投与			
n	15	15	15
平均（SD）	1.194 (0.439)	1.19 (0.44)	0.0147 (0.00533)
%CV	36.8	36.8	36.3
中央値（範囲）	1.137 (0.609, 2.150)	1.14 (0.61, 2.15)	0.0128 (0.00861, 0.0251)
GM	1.122	1.12	0.0138
Geo %CV	37.9	37.9	36.5

SD：標準偏差，%CV：変動係数%，GM：幾何平均，Geo %CV：幾何平均の変動係数%
Source：CL-0202（5.3.1.1-1）Table 12.4.3.2, Table 12.4.3.4, Table 12.4.4.1, Table 12.4.4.2

最小2乗幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）は，AUC_{inf}で94.44%（90% CI：89.93%, 99.18%），AUC_{last} で 94.11%（90% CI : 89.67%, 98.78%）及び C_{max} で 79.88%（90% CI : 72.09%, 88.52%）であった（表 2.7.6.1- 6）。

表 2.7.6.1- 6　　ロキサデュスタットにおける食事の影響の統計学的評価：PKAS

パラメータ	食後投与（N=15）	空腹時投与（N=15）	食後投与／空腹時投与	
	最小 2 乗幾何平均値	最小 2 乗幾何平均値	最小 2 乗幾何平均値の比 (%) [a]	90%信頼区間 (%) [a]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	82700	87600	94.44	(89.93, 99.18)
AUC_{last} (ng·h/mL)	81400	86500	94.11	(89.67, 98.78)
C_{max} (ng/mL)	8310	10400	79.88	(72.09, 88.52)

投与群を固定効果及び被験者を変量効果として，自然対数変換したパラメータを分散分析により評価した。
a：比率及び信頼限界は元のスケールに逆変換し，数値はパーセントで示した。
Source：CL-0202（5.3.1.1-1）Table 12.4.5

2.7.6.1.4　安全性

有害事象及び副作用

食後では，有害事象が 1/16 例（6.7%）にみられた。発現した有害事象はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，尿中血陽性であった。有害事象の重症度は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（重度）を除き，軽度又は中等度であった。また全ての事象で治験薬との関連性は否定された。

空腹時投与では有害事象はみられなかった

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡はみられなかった。

重篤な有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）は食後投与の 1 例にみられた。本被験者は，倉庫で約 8 時間の肉体労働した日の 2 日後（day 7）に，基準範囲上限の 3 倍を超えるアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（187 U/L）が発現した。本被験者は血中クレアチンホスホキナーゼ増加（19980 U/L），血中乳酸脱水素酵素増加（945 U/L）及び尿中血陽性も発現した。本被験者には倦怠感などの自覚症状がなく，わずかな背部の筋肉痛のみ有していた。これらの事象により試験は中止されたが，中止後もこれらの事象は回復しなかった。追跡調査の day 20 にすべての事象が回復した。治験責任医師は，これらの事象が倉庫内での肉体労働によるもので，治験薬との関連性はないと判断した。

試験中止に至った有害事象

食後投与の 1 例に，試験中止に至った有害事象（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，尿中血陽性）が発現した。中止後もこれらの事象は回復しなかった。中止後の追跡調査でこれらの事象は回復した。治験責任医師は，これらの事象が倉庫内での肉体労働によるもので，治験薬との関連性はないと判断した。

臨床検査値

空腹時投与と食後投与の間に，臨床検査値の平均値のベースラインからの変化に明らかな違いはなかった。

食後投与の day 7 で第 2 期の入院前の 1 例にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中乳酸脱水素酵素増加，尿中血陽性がみられ，有害事象と判定された。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

空腹時投与及び食後投与におけるバイタルサイン測定値の平均値のベースラインからの変化は，いずれもわずかであった。バイタルサイン測定値の異常による有害事象は認められなかった。

試験期間中の 12 誘導心電図に異常はみられなかった。

2.7.6.1.5 結論

- 最小 2 乗幾何平均値の比（食後投与／空腹時投与）は，AUC_{inf} で 94.44%（90% CI：89.93%, 99.18%），AUC_{last} で 94.11%（90% CI：89.67%, 98.78%）及び C_{max} で 79.88%（90% CI：72.09%, 88.52%）であった。食事による影響は，C_{max} が約 20%低下したが AUC の低下はわずかであった。
- 非高齢健康成人男性被験者にロキサデュスタット 100 mg を空腹時投与及び食後投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.2　米国食事の影響試験［FGCL-027］（添付資料番号 5.3.1.1-2）

2.7.6.2.1　試験方法

試験の標題：健康男性被験者に FG-4592（ロキサデュスタット）を単回経口投与したときのバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響のパイロット試験

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の被験者の組み入れ日）：2006 年 7 月 7 日

試験終了日（最終の評価日）：2006 年 7 月 29 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：ロキサデュスタットを食後に単回経口投与したときの吸収速度及び吸収量に及ぼす食事の影響を，空腹時に投与したときと比較し，検討する。

副次目的：ロキサデュスタットを空腹時及び食後に単回経口投与したときの安全性，忍容性及び薬力学的効果を検討する。

試験方法

本試験はランダム化，非盲検，単回投与，2 条件（空腹時及び食後），2 期，2 群クロスオーバーデザインであった。

12 例を本試験に組み入れた。6 例はロキサデュスタット 2 mg/kg を空腹時（day 1），食後（day 15）の順に単回投与する群に，他の 6 例はロキサデュスタット 2 mg/kg を食後（day 1），空腹時（day 15）の順に単回投与する群にランダム化した。次の投与までにウォッシュアウト期間を 2 週間設けた。最終投与から 7 日後に事後検査を実施した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：12 例

解析時：12 例

対象被験者

健康男性

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1.　文書により同意が得られている者

2. 19～55 歳の男性
3. 体格指数（BMI）が 18.5～35 kg/m^2 の者
4. 非喫煙者
5. 5 分間の安静後，臥位時の血圧が 140/90 mmHg 以下の者
6. 血清トランスフェリン飽和度及び血清フェリチンが基準範囲内の者
7. 既往歴と身体所見及び臨床検査で臨床的に重要な異常がなく，健康状態が良好と判断された者
8. 妊娠可能なパートナーがいる場合，試験期間中及び試験完了後 3 カ月間，医学的に認められた避妊法（バリア法）を用いることに同意した者。試験完了後 3 カ月間は，精子の提供をしないことに同意した者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. 以下の臨床検査値のいずれかに臨床的に重要な異常がみられた者
   - 全血算
   - 血液凝固検査
   - 血液生化学的検査
   - 尿検査
2. スクリーニング及び day −1 に測定した Hb 値の平均値が 13.6～17.4 g/dL の範囲外にある者
3. 次の器官系に影響を及ぼす合併症又は既往歴があり，試験への参加がリスクとなる可能性があるか，試験結果に影響を及ぼす可能性があると，治験責任医師が判断する者
   - 心血管
   - 肺
   - 腎臓／泌尿生殖器
   - 消化器
   - 肝臓
   - 代謝
   - 血液／免疫
4. 消化性潰瘍（胃潰瘍の内視鏡診断），胃食道逆流（内視鏡により確認された化生の既往歴が記録されている），又は炎症性腸疾患がある者
5. 加齢黄斑変性症がある者（病歴より確認）
6. スクリーニング時の 12 誘導心電図で臨床的に重要な異常がある者
7. Day 1 前の 14 日以内に処方薬を使用した者, 又は day 1 前の 7 日以内に一般用医薬品又はハーブ系製品を使用した者（ただし，アセトアミノフェンは除く）。試験期間中に，鎮痛目的でアセトアミノフェンを標準用量で頓用することは可とした。
8. Day 1 又は day 15 前の 48 時間以内にアルコールを摂取した者

9. Day 1 又は day 15 前の 48 時間以内に激しい運動をした者
10. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）血清反応陽性であった者
11. B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原血清反応陽性又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体陽性であった者
12. アルコール依存症，薬物乱用，精神病，敵対的な人格，意欲低下，感情的又は知的な問題の既往歴があり，試験において信頼性を欠くと考えられる者
13. Day 1 前の 1 カ月以内及び試験期間中にタバコ, 禁煙補助製品又はニコチン含有製品を使用した者
14. 違法薬物を使用した者
15. Day 1 前の 56 日以内及び試験期間中に献血をした者，又は day 1 前の 7 日以内及び試験期間中に血漿提供をした者
16. Day 1 前の 3 カ月以内に何らかの治験薬を投与された者又は治験に参加した者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：8706.001B
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：8707.001B

治験薬の用量及び投与方法

空腹時投与：ロキサデュスタット 2 mg/kg を空腹時に 240 mL の水とともに単回経口投与した。被験者は，治験薬投与前 10～12 時間カロリーを摂取しないこととした。投与後約 4 時間に昼食を提供した。治験薬の投与前後 1 時間を除き，必要に応じて水分摂取を可能とした。

食後投与：被験者は治験薬投与前 10～12 時間絶食し，ロキサデュスタット投与 30 分前に食事を開始し，食事開始後 30 分以内に食べ終えることとした。食事開始後 30 分にロキサデュスタット 2 mg/kg を 240 mL の水とともに単回経口投与した。投与後 4 時間は絶食とした。投与後約 4 時間に昼食を提供した。治験薬の投与前後 1 時間を除き，水分摂取を可能とした。

治験薬投与期間

単回投与 2 回

評価項目

<u>薬物動態</u>

- 血漿中ロキサデュスタット濃度

<u>薬力学</u>

- エリスロポエチン（EPO）（主な評価）

- Hb，ヘマトクリット，網赤血球

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び身体所見

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）は，ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者とした。

薬物動態

空腹時及び食後に投与したときの血漿中ロキサデュスタット濃度に基づく以下の薬物動態パラメータを算出した。

- C_{max}，t_{max}，AUC_t，AUC_{24}，AUC_{inf}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F

空腹時及び食後に投与したときの薬物動態パラメータ（C_{max}，AUC_t，AUC_{inf}）を自然対数変換し，分散分析（ANOVA）を用いて解析した。本モデルでは，投与期，投与順序及び食事条件を固定効果とし，投与順序でネストした被験者をランダム効果とした。

幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）は，空腹時投与に対する比率で示した。

t_{max} 及び $t_{1/2}$ は，ノンパラメトリックの Wilcoxon の符号順位検定を用いて，空腹時と食後を比較した。中央値の差の 90% CI を算出した。

薬力学

EPO，Hb，ヘマトクリット及び網赤血球の記述統計量を示した。また，EPO の C_{max}，t_{max}，AUC_t 及びベースラインからの最大変化量（それぞれ E_{max}，tE_{max}，$AUCE_t$ 及び ΔEPO とする）を算出した。

安全性

MedDRA version 9.0 を用い，有害事象を器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.2.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

12 例が本試験に組み入れられ，ランダム化され，試験を完了した。両投与期を完了した全 12 例が PK 及び PD の解析対象集団に含められた。

人口統計学的特性及び他の基準値

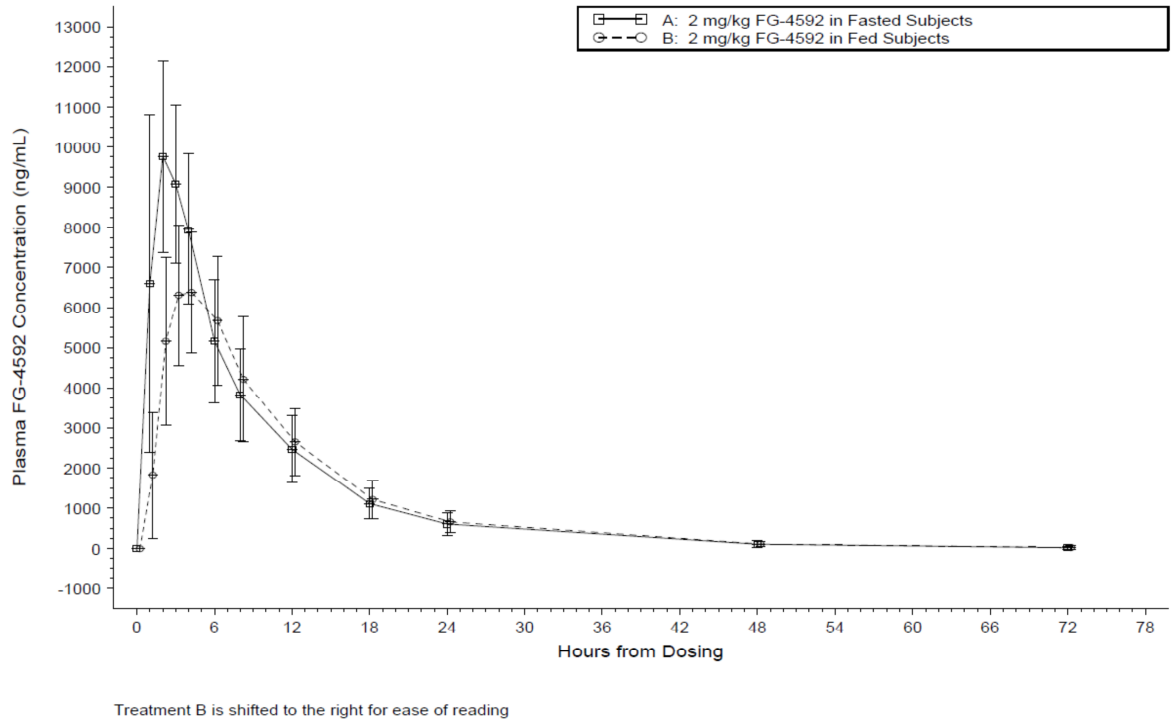
本試験に組み入れられた被験者 12 例は全て男性であった。人種は 11 例が白人，1 例がヨーロッパ人／中東人であった。平均年齢は 26 歳（範囲：19～38 歳），平均体重は 78.3 kg（範囲：66.2～

90.3 kg），平均身長は 183 cm（範囲：170～193 cm），平均 BMI は 23.2 kg/m^2（20.2～26.8 kg/m^2）であった。

2.7.6.2.3 薬物動態

血漿中ロキサデュスタット濃度は，ほとんどの被験者でおおむね投与後 72 時間まで確認された。ロキサデュスタットの平均血漿中濃度は，投与後の初期段階では空腹時投与で，食後投与に比べて高かった（図 2.7.6.2- 1）。

図 2.7.6.2- 1　　ロキサデュスタットの平均血漿中濃度の推移



平均値 ± 標準偏差
Source：FGCL-027（5.3.1.1-2）Figure 11.4.1.1.1:1

C_{max} 及び AUC の平均値は，空腹時で食後に比べて高かった。12 例全例（100%）で C_{max} は食後投与時に低下した。ANOVA により解析した結果，食後の C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の平均値は，空腹時に比べてそれぞれ 35%, 11%及び 11%低かった。食後の t_{max} の中央値は 1.5 時間延長した。$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F は，いずれも空腹時と食後で同様であった（表 2.7.6.2- 1）。

表 2.7.6.2- 1　　ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ及び食事の影響

	ロキサデュスタット 2 mg/kg		幾何平均比	90% CI
	空腹時投与 (N=12)	食後投与 (N=12)		
C_{max} (ng/mL)	10700 ± 1620	7090 ± 1570	65.40	(59.93, 71.36)
t_{max} (h)	2.00 (0.999, 4.00)	4.00 (2.00, 6.00)	1.4993[a]	(0.9977, 2.5000)[a]
AUC_t (ng·h/mL)	90942 ± 26100	81252 ± 25314	88.96	(84.41, 93.75)
AUC_{24} (ng·h/mL)	79963 ± 19763	69347 ± 18991	-	-
AUC_{inf} (ng·h/mL)	91103 ± 26154	81499 ± 25357	89.09	(84.57, 93.85)
k_{el} (1/h)	0.0703 ± 0.0245	0.0679 ± 0.0204	-	-
$t_{1/2}$ (h)	11.6 ± 5.84	11.6 ± 5.42	0.5760[a]	(-1.7948, 2.2596)[a]
CL/F (L/h)	1.87 ± 0.413	2.11 ± 0.480	-	-
V_z/F (L)	29.7 ± 11.3	33.8 ± 11.6	-	-

平均値 ± 標準偏差，ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）

CI：信頼区間

90% CI 及び平均比（食後 − 空腹時）は，パラメータを自然対数変換して算出した。

a：t_{max} 及び $t_{1/2}$ では，食後と空腹時での中央値の差及び 90% CI を示した。

Source：FGCL-027（5.3.1.1-2）Table 14.2.3，Table 14.2.4，Table 14.2.6，Table 14.2.7

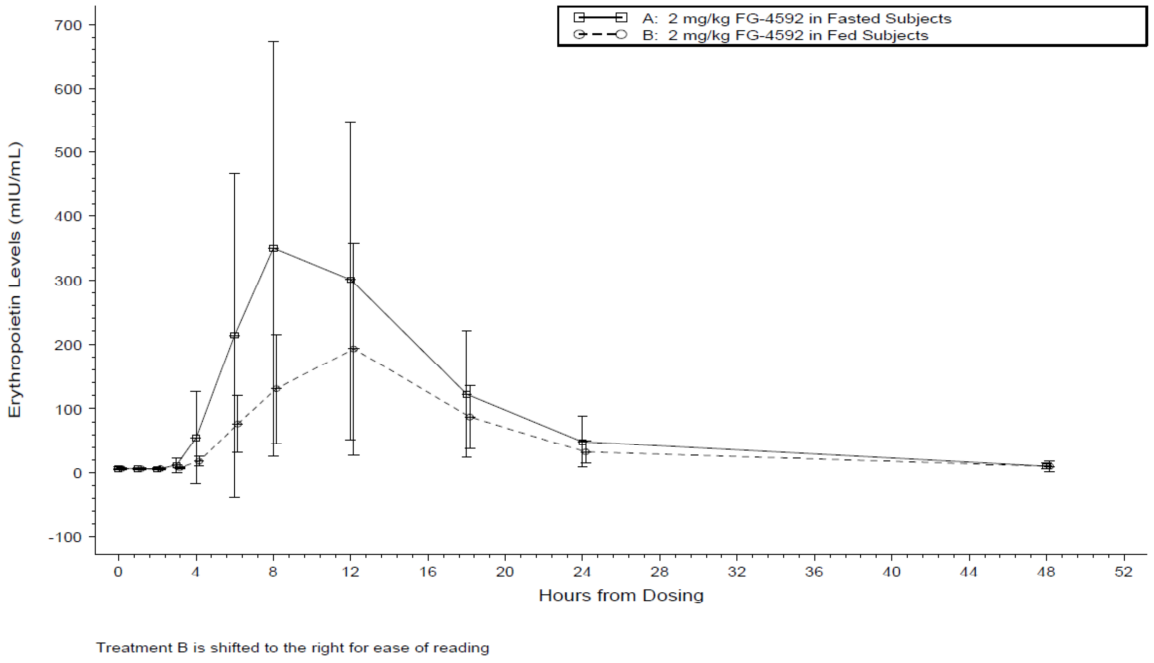
2.7.6.2.4　薬力学

EPO 反応は 12 例で大きく異なっていた。空腹時投与の平均 EPO 値は，食後投与に比べて高かった（図 2.7.6.2- 2）。

ΔEPO の平均値は，空腹時で 354 mIU/mL，食後で 196 mIU/mL であった。1 例を除く全例で，ΔEPO は空腹時に比べて食後で低く，1 例で最も顕著に低かった（それぞれ 935 及び 190 mIU/mL）。1 例を除く全例で，$AUCE_t$ は空腹時に比べて食後で低く，$AUCE_t$ の平均値は空腹時で 4673 mIU·h/mL，食後で 2703 mIU·h/mL であった。

ANOVA により解析した結果，食後の E_{max} 及び $AUCE_t$ の平均値は，空腹時に比べてそれぞれ 38% 及び 36%低かった。tE_{max} の中央値は，空腹時に比べて食後でおおむね 4 時間延長し，それぞれ 8 時間及び 12 時間であった（表 2.7.6.2- 2）。

図 2.7.6.2- 2　　平均 EPO 値の推移



平均値 ± 標準偏差
EPO：エリスロポエチン
Source：FGCL-027（5.3.1.1-2）Figure 14.4.5

表 2.7.6.2- 2　　EPO の薬力学パラメータ及び食事の影響

	ロキサデュスタット 2 mg/kg		最小 2 乗幾何平均比	90% CI
	空腹時投与 (N=12)	食後投与 (N=12)		
E_{max} (mIU/mL)	360.9 ± 317.9	202.8 ± 160.4	61.84	(50.66, 75.50)
tE_{max} (h)	8.00 (8.00, 12.0)	12.0 (6.01, 12.0)	3.9993[a]	(1.0041, 4.0006)[a]
$AUCE_t$ (mIU·h/mL)	4673.1 ± 3776.3	2702.7 ± 1727.6	64.03	(51.92, 78.97)
ΔEPO (mIU/mL)	354.2 ± 318.3	196.2 ± 159.9	-	-

平均値 ± 標準偏差，ただし，tE_{max} は中央値（最小値，最大値）
CI：信頼区間
90% CI 及び平均比（食後 − 空腹時）は，パラメータを自然対数変換して算出した。
a：tE_{max} では，食後と空腹時での中央値の差及び 90% CI を示した。
Source：FGCL-027（5.3.1.1-2）Table 14.2.10，Table 14.2.11，Table 14.2.18，Table 14.2.19

ベースライン（day −1）の Hb，ヘマトクリット及び網赤血球の平均値は，空腹時と食後で同様であった。

Hb 及びヘマトクリットの平均値は，day −1 から day 8 にやや低下したが，臨床的に重要な程度ではなかった（ベースラインからの変化量：Hb で−0.3〜−0.4 g/dL，ヘマトクリットで−0.8%〜−0.9%）。

空腹時及び食後の網赤血球数の平均値は，いずれも day −1 と day 8 で同様であった（表 2.7.6.2-3）。

表 2.7.6.2- 3　　Hb，ヘマトクリット及び網赤血球数

	ロキサデュスタット 2 mg/kg 空腹時投与		ロキサデュスタット 2 mg/kg 食後投与	
	Day −1	Day 8	Day −1	Day 8
Hb (g/dL)	15.7 ± 0.6	15.3 ± 0.8	15.7 ± 0.6	15.4 ± 0.7
ヘマトクリット (%)	45.5 ± 1.6	44.6 ± 2.2	45.6 ± 1.7	44.8 ± 1.9
網赤血球 (%)	1.4 ± 0.5	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.4	1.5 ± 0.4

平均値 ± 標準偏差

Hb：ヘモグロビン

Source : FGCL-027（5.3.1.1-2）Table 14.2.12，Table 14.2.13，Table 14.2.14，Table 14.2.15，Table 14.2.16，Table 14.2.17

2.7.6.2.5　安全性

有害事象及び副作用

本試験では有害事象は発現しなかった。

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

本試験では，中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

試験期間中，臨床検査値の平均値及び中央値はいずれも基準範囲内であった。

EPO 値は，投与後 4～24 時間で投与前に比べて上昇する傾向がみられたが，ほとんどの被験者では投与後 48 時間までに投与前値付近まで戻った。赤血球及び網赤血球に臨床的に意義のある増加はみられなかった。

臨床検査値で基準範囲外となった値はいずれも臨床的に重要な程度ではなく，有害事象とは判断されなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

試験期間中，バイタルサインの平均値及び中央値はいずれも基準範囲内であった。バイタルサインで基準範囲外となった値はいずれも有害事象とは判断されなかった。

心電図異常はみられたものの，いずれも臨床的に重要とは判断されなかった。

2.7.6.2.6 結論

- ロキサデュスタットを食後に投与したときの C_{max} 及び AUC の平均値は，空腹時投与に比べてそれぞれ 35%及び 11%低かった。食後投与の t_{max} の中央値は 1.5 時間延長した。これに伴い，食後投与の ΔEPO 及び $AUCE_t$ の平均値は低下し，tE_{max} の中央値は延長した。
- 健康成人男性にロキサデュスタット 2 mg/kg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.3　相対的バイオアベイラビリティ試験 [FGCL-066]（添付資料番号 5.3.1.2-1）

2.7.6.3.1　試験方法

試験の標題：健康成人被験者を対象に FG-4592（ロキサデュスタット）の[redacted]と[redacted]を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，及びロキサデュスタット[redacted]のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討する第 1 相，非盲検，ランダム化，単回経口投与，3 × 3 クロスオーバー試験

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2012 年 11 月 6 日

試験終了日（最終の評価日）：2012 年 11 月 21 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：

- ロキサデュスタット[redacted]（100 mg）単回投与時のバイオアベイラビリティ／薬物動態をロキサデュスタット[redacted]（100 mg）単回投与時と比較する。
- ロキサデュスタット[redacted]（100 mg）投与時のバイオアベイラビリティ／薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する。

副次目的：

- ロキサデュスタット[redacted] 100 mg）を空腹時及び食後に単回経口投与したとき，及びロキサデュスタット[redacted]（100 mg）を空腹時に単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

探索的目的：

- ロキサデュスタット[redacted]（100 mg）を空腹時並びに食後に単回経口投与したときのロキサデュスタットの薬力学（内因性エリスロポエチン［EPO］の誘導）を評価する。

試験方法

本試験は，健康成人被験者を対象として，ロキサデュスタットの[redacted]と[redacted]を空腹時に投与したときの相対的バイオアベイラビリティ，及びロキサデュスタット[redacted]のバイオアベイラビリティ／薬物動態に及ぼす食事の影響を検討する，第 1 相，非盲検，ランダム化，単回経口投与，3 × 3 クロスオーバー試験であった。

本試験は，3 期で構成され，各期に以下に示す A，B 又は C の条件で投与を行った。Williams デザインで, 6 つの投与順序からなるランダム化割付表に従い投与した。6 つの投与順序は, ABC, BCA，CAB，CBA，ACB 及び BAC であった。

投与条件 A：ロキサデュスタット[redacted] 100 mg（[redacted] × [redacted] mg[redacted]）を空腹時に単回経口投与

投与条件 B：ロキサデュスタット[redacted] 100 mg（[redacted] × [redacted] mg[redacted]）を食後に単回経口投与

投与条件 C：ロキサデュスタット[redacted] 100 mg（[redacted] × [redacted] mg[redacted]）を空腹時に単回経口投与

各投与の間に，ウォッシュアウト期間を 5 日設けた。各期は 5 日間であり，試験期間（第 1 期入院時～第 3 期の day 5）は計 15 日間であった。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：24 例

解析時：24 例

対象被験者

健康成人

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 18 歳以上 55 歳以下の健康な成人男性及び女性（女性の場合は、妊娠の可能性のない者）
2. 第 1 期 day 1 前の 12 週間以上，継続してニコチン又はタバコ含有製品を使用していない非喫煙者で，かつ試験期間を通して上述の製品を使用しない者
3. 体重が 50 kg 以上 140 kg 未満，体格指数（BMI）が基準範囲内（18.0 kg/m^2 以上 30.0 kg/m^2 以下）の者
4. 臨床検査値，バイタルサイン及び心電図所見に臨床的に重要な異常がなく，医学的に健康と治験責任医師が判断した者
5. 女性の場合，妊娠の可能性がない者。第 1 期 day 1 の 6 カ月以上前に以下の避妊手術を受けた者（手術記録のコピーを提出）
   - 卵管結紮術
   - 子宮摘出術
   - 両側卵巣摘出術

   又は, 第 1 期 day 1 前の 2 年以上無月経である閉経状態にあり, 血清卵胞刺激ホルモン（FSH）検査が閉経の基準範囲内にある者。ホルモン補充療法を受けている女性は適格と判断できることとした。

さらに，女性の場合，入院時から治験薬の最終投与後 4 週まで，条件を満たした避妊法（子宮内避妊器具，バリア法［殺精子剤入りコンドーム又は殺精子剤入りペッサリー］又はホルモン避妊薬）を使用することに同意した者

6. 男性の場合，入院時から治験薬の最終投与後 12 週まで，性交時には殺精子剤入りコンドームを使用し，その女性パートナーが条件を満たした避妊法（子宮内避妊器具、バリア法［殺精子剤入りコンドーム又は殺精子剤入りペッサリー］又はホルモン避妊薬）を使用することに同意し，かつ精子提供を控えることに同意した者
7. 入院時の選択，除外基準の質問に回答する意思がある者
8. 女性の場合，スクリーニング時及び入院時に妊娠検査が陰性の者
9. 試験の参加について，自由意思で文書による同意をした者
10. 治験実施計画書及びその評価に従う能力がある者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. 治験責任医師の判断に基づき，心血管，肺、肝臓、腎臓、血液、消化管，内分泌，免疫，皮膚，神経，精神又は代謝に重要な疾患の既往歴又は合併がある者
2. 糖尿病又は滲出型加齢黄斑変性の既往歴又は合併があるか，治験責任医師により，試験前の身体所見，心電図及び臨床検査値に臨床的に重要な異常があると判断された者
3. 第 1 期 day 1 前の 2 年以内にアルコール依存症の既往歴又は合併がある者
4. 第 1 期 day 1 前の 2 年以内に薬物乱用の既往歴がある又は現在その状態にある者
5. 低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（HIF-PH）阻害薬，ロキサデュスタットの誘導体又は賦形剤に対する過敏症又は特異体質反応を有する者
6. 妊娠又は授乳中の女性
7. 医師に処方された又は勧められた薬剤を使用している可能性のある者。その医師の同意なしに，試験への参加目的でこれらの薬剤を中止すべきではない。医師が薬剤の投与中止に同意しなかった場合，不適格とした。
8. スクリーニング時又は入院時に薬物又はアルコールの尿検査が陽性であった者
9. スクリーニング時又は入院時にコチニンの尿検査が陽性であった者
10. スクリーニング時に，ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性であった者
11. スクリーニング時に平均拡張期血圧（DBP）が 90 mmHg 超又は平均収縮期血圧（SBP）が 140 mmHg 超であった者。平均血圧は，5 分間臥位で安静にした後 3 回測定し，その測定値から算出した。
12. スクリーニング時に平均心拍数が 40 bpm 未満又は 90 bpm 超であった者。平均脈拍は，5 分間臥位で安静にした後 3 回測定し，その測定値から算出した。

13. 12 誘導心電図に臨床的に重要な異常がみられた者。これには，重大な 1 度房室ブロック（PR 間隔が 280 ms 以上），2 度房室ブロック，3 度房室ブロック，完全脚ブロック，Fridericia 式を用いた補正 QT（QTcF）間隔が男性で 450 ms 超，女性で 470 ms 超又はスクリーニング時に得られたベースライン値からの増加が 60 ms，治験責任医師が臨床的に異常と判断したものなどが含まれる。
14. スクリーニング時に肝機能検査で基準範囲上限（ULN）を超えた者（再測定を 1 回可能とした）
15. 第 1 期 day 1 前の 10 日以内にチトクロム P450（CYP）酵素を著しく阻害することが知られている薬剤又は物質を服用した者
16. 第 1 期 day 1 前の 30 日以内に CYP 酵素を著しく誘導することが知られている薬剤又は物質を服用した者
17. 第 1 期 day 1 前の 28 日以内に特別食（理由を問わない）若しくはヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）の減量サプリメントを摂取した者，又は試験終了時まで特別食若しくは HCG サプリメントを控えることができない者
18. 第 1 期 day 1 前の 60 日以内に献血した者又は重大な失血があった者
19. 第 1 期 day 1 前の 7 日以内に血漿を提供した者
20. 第 1 期 day 1 前の 3 カ月以内に他の臨床試験に参加した者
21. 第 1 期 day 1 前の 14 日以内から試験終了時までに，処方薬又は非処方薬，ハーブ系サプリメント（従来の漢方による治療／薬剤を含む），ホメオパシーによる治療／薬剤又はビタミン／サプリメントを摂取したか，摂取する予定のある者（ただし，ホルモン補充療法は除く）
22. 第 1 期 day 1 前の 24 時間以内から試験終了時までにカフェイン又はキサンチン含有製品を摂取したか，試験期間中にこれらの製品を摂取する予定のある者
23. 第 1 期 day 1 前の 48 時間以内から試験終了時までにアルコールを摂取したか，試験期間中に摂取する予定のある者。第 1 期 day 1 前の 7 日以内にアルコール飲料 1 杯（200 mL）を超えて摂取した者も除外とした。
24. 第 1 期 day 1 前の 14 日以内から試験終了時までに，グレープフルーツ，ダイダイ，朝鮮人参，グアバ，ザボン若しくはザクロ又はこれらのフルーツの副産物を摂取したか，試験期間中に摂取する予定のある者
25. 理由を問わず試験を完了する可能性が低い，又は試験を安全に完了することができない臨床的状態にあると治験責任医師が判断した者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-044B
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-026L01

治験薬の用量及び投与方法

投与条件 A では, day −1 から 10 時間以上の絶食後（day 1 の朝）にロキサデュスタット[redacted] 100 mg を約 240 mL の水で服用した。

投与条件 B では, 標準高脂肪食の摂取後約 30 分（day 1 の朝）に, ロキサデュスタット[redacted] 100 mg を約 240 mL の水で服用した。

投与条件 C では, ロキサデュスタット[redacted] 100 mg を投与条件 A と同様に服用した。

治験薬投与期間

投与条件 A：ロキサデュスタット[redacted]を空腹時に単回投与

投与条件 B：ロキサデュスタット[redacted]を食後に単回投与

投与条件 C：ロキサデュスタット[redacted]を空腹時に単回投与

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタットの血漿中濃度

薬力学

EPO の血漿中濃度

安全性

バイタルサイン，臨床検査，身体所見，12 誘導心電図及び有害事象

有害事象の程度の判定基準

下記基準に従って評価した。

軽度：症状がない，又は軽度の症状で忍容性は良好。ほとんど懸念と考えられず，臨床的にほとんど又は全く重要ではない。治療を要さない。

中等度：被験者の日常の活動（食事の準備，食料品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理）に影響を及ぼす。局所的又は非侵襲的治療を要する。

重度：多くの日常の活動や仕事ができない。被験者の健康にかなりのリスクをもたらす。医学的な介入や慎重な経過観察（入院又は入院期間の延長含む）を要する。

生命を脅かす：有害事象で死亡のリスクがある。

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。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，副作用と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	臨床検査値異常を含む臨床事象と治験薬投与との間に時間的関係から関連性がありそうにないと思われる場合
関連あるかもしれない	臨床検査値異常を含む臨床事象と治験薬投与との間に妥当な時間的連続性があるが，併発症，他の薬剤又は化学物質による説明もできる場合。投与中止情報が欠落又は不明確な場合
たぶん関連あり	臨床検査値異常を含む臨床事象と治験薬投与との間に妥当な時間的連続性があり，併発症，他の薬剤又は化学物質に起因すると考えにくく，薬剤再投与（rechallenge）又は薬剤投与中断（dechallenge）により臨床的に妥当な反応性を示す場合

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を 1 回以上投与された全ての被験者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

ランダム化／組み入れ被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，ロキサデュスタットの薬物動態パラメータで 1 つ以上の有効な評価を有する被験者

薬力学解析対象集団（PDAS）：

ランダム化／組み入れ被験者のうち，治験薬を 1 回以上投与され，投与条件 A 又は B のロキサデュスタットの薬力学パラメータで 1 つ以上の有効な評価を有する被験者

薬物動態

PKAS を対象に，以下の血漿中薬物動態パラメータを算出した。

- ロキサデュスタットの AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F

相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響は，自然対数変換した AUC_{inf}，C_{max} 及び AUC_{last} を用いて比較，評価した。解析には，投与順序，期及び投与条件を固定効果，投与順序内の被験者を変量効果とする分散分析を用いた。

相対的バイオアベイラビリティでは，空腹時の[redacted]投与（投与条件 C）を対照投与，空腹時の[redacted]投与（投与条件 A）を被験投与とした。被験投与と対照投与の最小 2 乗平均値の差及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。それを逆変換して点推定値（対照投与に対する被験投与の最小 2 乗幾何平均比）及びその 90% CI を算出した。

食事の影響の評価では，空腹時の[redacted]投与（投与条件 A）を対照投与，食後の[redacted]投与（投与条件 B）を被験投与とした。被験投与と対照投与の最小 2 乗平均値の差及びその 90% CI を算出した。それを逆変換して点推定値（最小 2 乗幾何平均比）及びその 90% CI を算出し，食事の影響がある場合には，その程度の指標とした。

薬力学

PDAS を対象に，以下の血漿中薬力学パラメータを算出した。

- EPO の $AUCE_{last}$，E_{max}，t_{max}，ベースライン値で調整した $AUCE_{last\text{-}Baseline}$ 及び $E_{max\text{-}Baseline}$

自然対数変換した $AUCE_{last}$，$AUCE_{last\text{-}Baseline}$，$E_{max}$ 及び $E_{max\text{-}Baseline}$ を用いて解析した。解析には，投与順序, 期及び投与条件を固定効果, 投与順序内の被験者を変量効果とする分散分析を用いた。

食事の影響の評価では，空腹時の[redacted]投与（投与条件 A）を対照投与，食後の[redacted]投与（投与条件 B）を被験投与とした。被験投与と対照投与の最小 2 乗平均値の差及びその 90%CI を算出した。それを逆変換して点推定値（最小 2 乗幾何平均比）及びその 90%CI を算出し，食事の影響がある場合には，その程度の指標とした。

<u>安全性</u>

MedDRA version 15.1 を用い，有害事象を器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.3.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

24 例が本試験に組み入れられ，ランダム化された。全例が試験を完了した。24 例全例が，3 期全てで SAF，PKAS 及び PDAS に含められた。

人口統計学的及び他の基準値

本試験の被験者の性別は女性 5 例，男性 19 例であった。人種は，白人が 22 例，黒人又はアフリカ系アメリカ人が 1 例, アジア人が 1 例であった。民族は, ヒスパニック又はラテン系が 18 例, それ以外が 6 例であった。平均年齢は 39.7 歳，平均体重は 75.65 kg，平均身長は 168.0 cm，平均 BMI は 26.820 kg/m^2 であった（表 2.7.6.3- 1）。

表 2.7.6.3- 1　　主な被験者背景：SAF

項目	カテゴリー／統計指標	合計 (N=24)
性別	女性，n (%)	5 (21)
	男性，n (%)	19 (79)
人種	アジア人，n (%)	1 (4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人，n (%)	1 (4)
	白人，n (%)	22 (92)
民族	ヒスパニック又はラテン系，n (%)	18 (75)
	非ヒスパニック又はラテン系，n (%)	6 (25)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	39.7 (10.10)
	中央値（範囲）	40.0 (18, 55)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	75.65 (8.779)
	中央値（範囲）	73.70 (62.2, 95.9)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	168.0 (10.00)
	中央値（範囲）	167.5 (151, 184)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	26.820 (2.2699)
	中央値（範囲）	27.180 (20.14, 29.43)

BMI：体格指数

Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Table 14.1.3

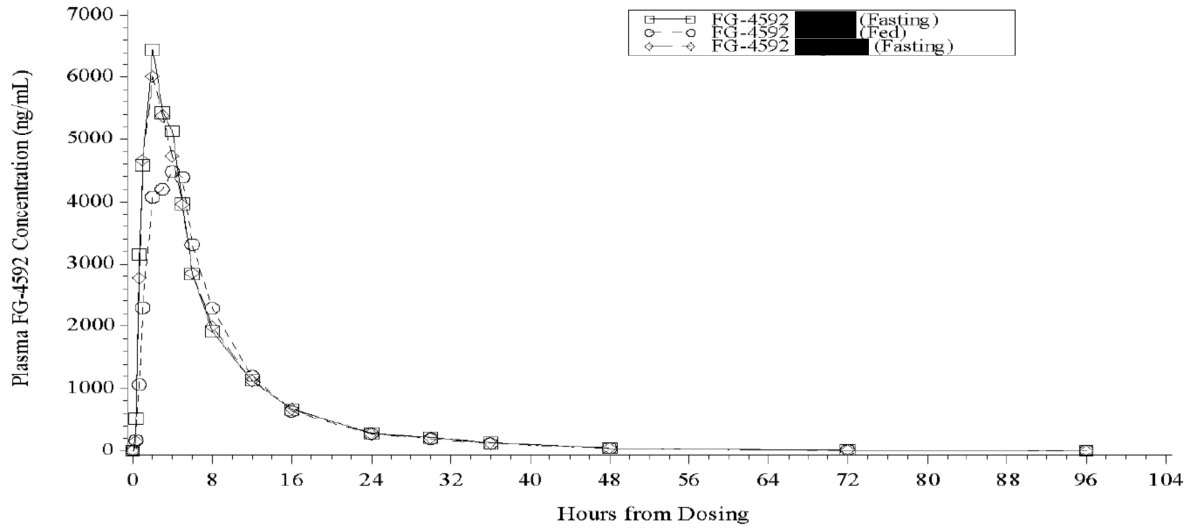
2.7.6.3.3　薬物動態

ロキサデュスタットの[redacted]及び[redacted]を空腹時に投与したとき（投与条件 A 及び C）のロキサデュスタットの平均血漿中濃度は同様であった。

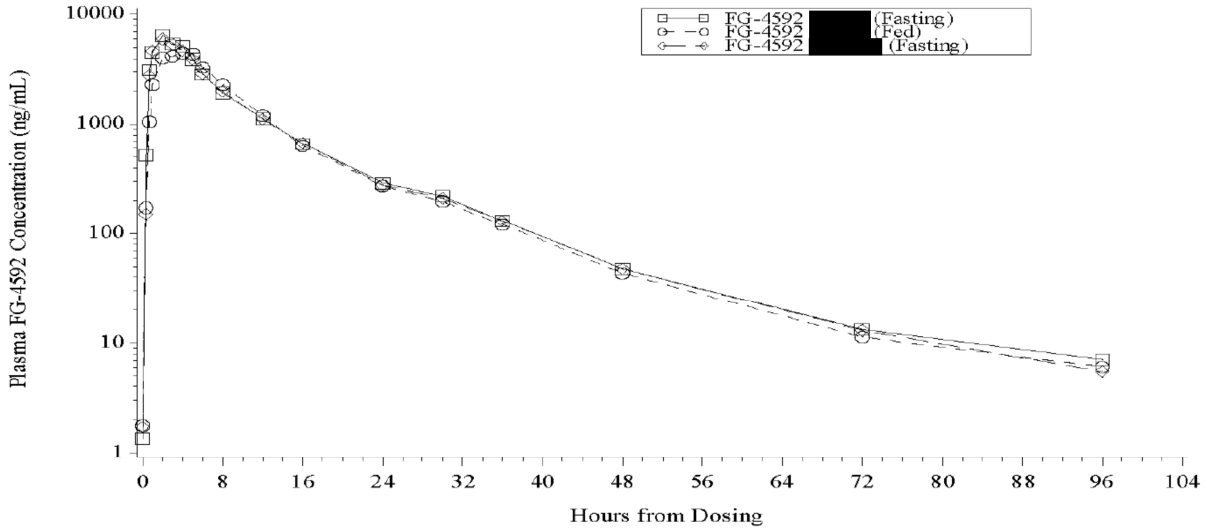
[redacted]を投与したときのロキサデュスタットの平均血漿中濃度は，投与後 4 時間までは空腹時（投与条件 A）に比べて食後（投与条件 B）でやや低かったが，それ以降は 3 投与条件で同様であった（図 2.7.6.3- 1）。

図 2.7.6.3- 1 ロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの平均血漿中濃度の推移：PKAS

線形スケール



片対数スケール



FG-4592：ロキサデュスタット
Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Figure 14.2.2.2，Figure 14.2.2.3

ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータは[redacted]と[redacted]で明らかな違いはなかった。[redacted]投与時のロキサデュスタットの C_{max} の平均値は，空腹時に比べて食後で約 25%低かった。t_{max} の中央値は，空腹時に比べて食後で 1 時間延長した。それ以外の薬物動態パラメータは，空腹時と食後で同様であった（表 2.7.6.3- 2）。

表 2.7.6.3- 2　　ロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの薬物動態パラメータ：PKAS

	投与条件 A ([redacted]，空腹時） (N=24)	投与条件 B ([redacted]，食後） (N=24)	投与条件 C ([redacted]，空腹時） (N=24)
C_{max} (ng/mL)	8217 ± 1985	6116 ± 1413	7621 ± 1763
t_{max} (h)	2.00 (0.67, 4.00)	3.00 (1.00, 8.01)	2.00 (1.00, 5.00)
AUC_{last} (ng·h/mL)	49493 ± 13408	44861 ± 11188	48636 ± 12188
AUC_{inf} (ng·h/mL)	49670 ± 13427	44995 ± 11207	48751 ± 12190
AUC_{extrap} (%)	0.370 ± 0.605	0.314 ± 0.513	0.252 ± 0.324
$t_{1/2}$ (h)	13.6 ± 6.11	12.7 ± 4.93	13.0 ± 5.21
k_{el} (1/h)	0.0590 ± 0.0199	0.0608 ± 0.0189	0.0608 ± 0.0208
CL/F (L/h)	2.20 ± 0.820	2.39 ± 0.808	2.20 ± 0.696
V_z/F (L)	45.6 ± 37.6	46.6 ± 39.6	42.7 ± 27.9

平均値 ± 標準偏差，ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Table 14.2.1.1.4，Table 14.2.1.1.5，Table 14.2.1.1.6

ロキサデュスタットの[redacted]と[redacted]を空腹時に投与したとき，C_{max}，AUC_{last} 及び AUC_{inf} の最小 2 乗幾何平均値の比の 90% CI が，FDA 推奨の生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00% の範囲内に含まれており，[redacted]と[redacted]は生物学的に同等であることが示された。t_{max} も[redacted]と[redacted]で明らかな差はなかった（表 2.7.6.3- 3）。

表 2.7.6.3- 3　　ロキサデュスタットの[redacted]（投与条件 A）と[redacted]（投与条件 C）の比較：PKAS

パラメータ	最小 2 乗幾何平均値		最小 2 乗幾何平均比 ([redacted]／[redacted]) (%)	90% CI (%)	
	[redacted]，空腹時	[redacted]，空腹時			
C_{max} (ng/mL)	7986.948	7417.320	107.68	99.63, 116.38	
AUC_{last} (ng·h/mL)	47544.59	47065.21	101.02	98.11, 104.02	
AUC_{inf} (ng·h/mL)	47722.05	47184.54	101.14	98.23, 104.14	
ノンパラメトリック法による比較					
	中央値		中央値の差 ([redacted] - [redacted])	90% CI	P 値
	[redacted]，空腹時	[redacted]，空腹時			
t_{max} (h)	2.0005	2.0011	−0.0010	−0.9949, 0.4986	0.8140

解析には自然対数変換したパラメータを用いた。

最小 2 乗幾何平均値は，分散分析により，最小 2 乗平均値を累乗して算出した。

t_{max} の中央値及び信頼区間は，Hodge-Lehmann 法を用いて算出した。

Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Table 14.2.1.1.8，Table 14.2.1.1.10

ロキサデュスタットの[redacted]を空腹時及び食後に投与したとき，AUC の最小 2 乗幾何平均値の比の 90% CI が，FDA 推奨の生物学的同等性の基準である 80.00%～125.00%の範囲内に含まれており，食後にロキサデュスタットの[redacted]を投与しても，曝露量に影響はみられなかった。C_{max} の最小 2 乗幾何平均値は，食後で約 25%低く，最小 2 乗幾何平均値の比の 90% CI の下限値が 80.00%～125.00%の範囲外であった。t_{max} は食後で約 1 時間延長した（表 2.7.6.3- 4）。

表 2.7.6.3- 4 ロキサデュスタット[redacted]の食後投与（投与条件 B）と空腹時投与（投与条件 A）の比較：PKAS

パラメータ	最小 2 乗幾何平均値		最小 2 乗幾何平均比（食後／空腹時）(%)	90% CI (%)	
	[redacted]，食後	[redacted]，空腹時			
C_{max} (ng/mL)	5966.438	7986.948	74.70	69.12, 80.74	
AUC_{last} (ng·h/mL)	43391.72	47544.59	91.27	88.64, 93.97	
AUC_{inf} (ng·h/mL)	43528.81	47722.05	91.21	88.59, 93.92	
ノンパラメトリック法による比較					
	中央値		中央値の差（食後 - 空腹時）	90% CI	P 値
	[redacted]，食後	[redacted]，空腹時			
t_{max} (h)	3.0030	2.0005	1.0030	0.0086, 2.0007	0.0071

解析には自然対数変換したパラメータを用いた。

最小 2 乗幾何平均値は，分散分析により，最小 2 乗平均値を累乗して算出した。

t_{max} の中央値及び信頼区間は，Hodge-Lehmann 法を用いて算出した。

Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Table 14.2.1.1.9，Table 14.2.1.1.11

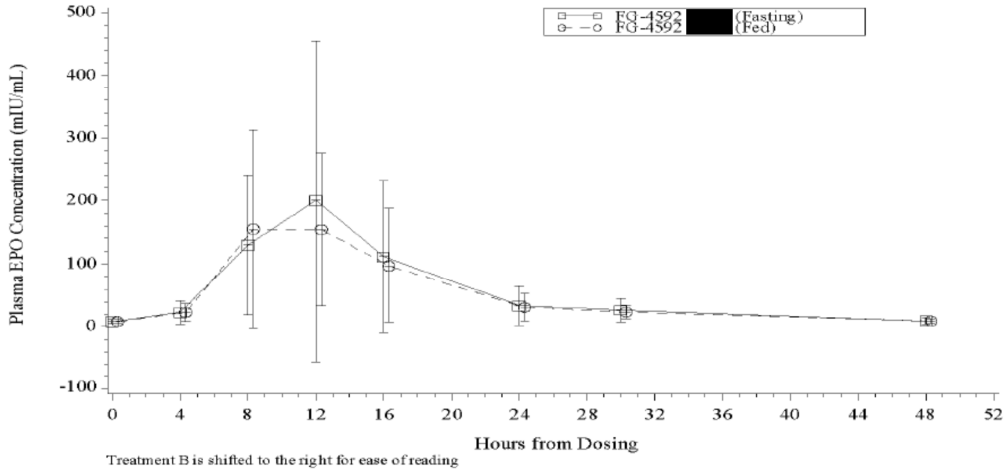
2.7.6.3.4 薬力学

エリスロポエチン

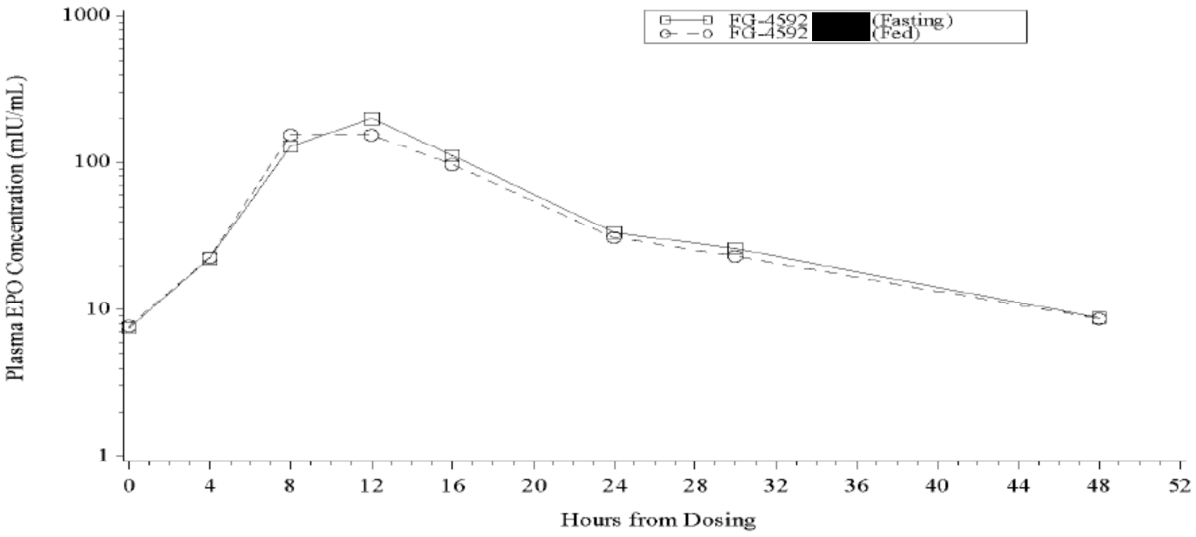
投与後 8 時間では，EPO の平均血漿中濃度は食後投与のほうが高かったが，投与後 12 時間及び 16 時間では食後投与のほうが低かった。これら 3 時点では，血漿中濃度のばらつきが大きかった。その他の時点では，EPO の平均血漿中濃度は，食後と空腹時でおおむね同様であった。EPO の血漿中濃度は，投与後 48 時間までにベースライン値に戻った（図 2.7.6.3- 2）。

図 2.7.6.3- 2 ロキサデュスタット[redacted] 100 mg を食後及び空腹時に単回経口投与したときの EPO の平均血漿中濃度の推移：PDAS

線形スケール



片対数スケール



線形スケール：平均値（標準偏差）
FG-4592：ロキサデュスタット
Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Figure 14.2.2.9，Figure 14.2.2.11

ロキサデュスタットの[redacted]を投与したとき，EPO の血漿中薬力学パラメータは食後と空腹時で類似していると考えられた（表 2.7.6.3- 5）。ただし，算術平均値は食後のほうがやや低かったが，最小 2 乗幾何平均値は食後のほうがやや高かった。これは，空腹時投与のばらつきが，食後投与より著しく大きかったことに起因したと考えられた。

t_{max} の中央値は，食後に比べて空腹時で 4 時間延長し，これもおそらく EPO の血漿中濃度のばらつきによるものと考えられた。一方，t_{max} の範囲は空腹時と食後で同じであった。

表 2.7.6.3- 5 ロキサデュスタット[redacted] 100 mg を食後及び空腹時に単回経口投与したときの EPO の薬力学パラメータ：PDAS

	投与条件 A ([redacted]，空腹時) (N=24)	投与条件 B ([redacted]，食後) (N=24)
E_{max} (mIU/mL)	212 ± 259	196 ± 167
$E_{max\text{-}Baseline}$ (mIU/mL)	205 ± 258	189 ± 167
$AUCE_{last}$ (mIU·h/mL)	2713 ± 2532	2498 ± 1600
$AUCE_{last\text{-}Baseline}$ (mIU·h/mL)	2376 ± 2491	2160 ± 1577
t_{max} (h)	12.0 (8.00, 16.0)	8.04 (8.00, 16.0)

平均値 ± 標準偏差，ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Table 14.2.1.2.3，Table 14.2.1.2.4

ロキサデュスタットの[redacted]を空腹時及び食後に投与したとき，EPO の血漿中 $AUCE_{last}$ 及び $AUCE_{last\text{-}Baseline}$ の最小 2 乗幾何平均値の比の 90% CI は, 80.00%～125.00%の範囲内に含まれており，EPO 量は空腹時と食後で同等であることが示唆された（表 2.7.6.3- 6）。最小 2 乗幾何平均値の比に基づくと，食後の E_{max} 及び $E_{max\text{-}Baseline}$ は空腹時に比べてやや高かった（15%未満）。E_{max} の最小 2 乗幾何平均値の比の 90% CI の上限値が 80.00%～125.00%の範囲外であったが，P 値は 0.3 であり，統計学的に有意な差ではなかった。

表 2.7.6.3- 6　　ロキサデュスタット[redacted]の食後投与時（投与条件 B）と空腹時投与時（投与条件 A）の EPO の薬力学パラメータの比較：PDAS

パラメータ	最小 2 乗幾何平均値		最小 2 乗幾何平均比（食後／空腹時）(%)	90% CI (%)
	[redacted]，食後	[redacted]，空腹時		
E_{max} (mIU/mL)	144.782	128.577	112.60	91.70, 138.27
$AUCE_{last}$ (mIU·h/mL)	2094.803	2015.409	103.94	89.94, 120.12
$E_{max\text{-}Baseline}$ (mIU/mL)	135.127	118.364	114.16	92.17, 141.40
$AUCE_{last\text{-}Baseline}$ (mIU·h/mL)	1701.241	1610.316	105.65	89.40, 124.85

解析には自然対数変換したパラメータを用いた。

最小 2 乗幾何平均値は，分散分析により，最小 2 乗平均値を累乗して算出した。

$AUCE_{last\text{-}Baseline} = AUCE_{last} - [\text{ベースライン値} \times t_{last}]$，$E_{max\text{-}Baseline} = E_{max} -$ ベースライン値

Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Table 14.2.1.2.5

2.7.6.3.5　安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，12/24 例（50%）に発現した。発現例数は，[redacted]投与後（2 例）で[redacted]投与後（空腹時 5 例，食後 6 例）に比べて少なかった。有害事象の重症度は，1 例（中等度の頭痛 1 件）を除き全て軽度であった。ほとんどの有害事象が 1 例での発現で，いずれかの投与条件で，2 例以上にみられた有害事象は便秘及び頭痛であった（表 2.7.6.3- 7）。

有害事象 22 件のうち，4 件が副作用で，その内訳は頭痛が 3 件，筋肉痛が 1 件であった。

表 2.7.6.3- 7　　有害事象の一覧：SAF

MedDRA v15.1 器官別大分類 　基本語	投与条件 A ([redacted]，空腹時) (N=24) n (%)	投与条件 B ([redacted]，食後) (N=24) n (%)	投与条件 C ([redacted]，空腹時) (N=24) n (%)	合計 (N=24) n (%)
全ての有害事象	5 (21)	6 (25)	2 (8)	12 (50)
耳および迷路障害	0	1 (4)	0	1 (4)
耳不快感	0	1 (4)	0	1 (4)
眼障害	1 (4)	0	0	1 (4)
眼乾燥	1 (4)	0	0	1 (4)
胃腸障害	0	2 (8)	0	2 (8)
便秘	0	2 (8)	0	2 (8)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (8)	0	2 (8)
限局性浮腫	0	1 (4)	0	1 (4)
発熱	0	1 (4)	0	1 (4)
代謝および栄養障害	0	1 (4)	0	1 (4)
2 型糖尿病	0	1 (4)	0	1 (4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4)	1 (4)	0	2 (8)
関節痛	0	1 (4)	0	1 (4)
筋肉痛	1 (4)	0	0	1 (4)
神経系障害	1 (4)	2 (8)	0	2 (8)
頭痛	1 (4)	2 (8)	0	2 (8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4)	1 (4)
口腔咽頭痛	0	0	1 (4)	1 (4)
皮膚および皮下組織障害	2 (8)	1 (4)	1 (4)	4 (17)
紅斑	0	1 (4)	1 (4)	2 (8)
そう痒症	0	1 (4)	1 (4)	2 (8)
斑状丘疹状皮疹	1 (4)	0	0	1 (4)
丘疹性皮疹	1 (4)	0	0	1 (4)

Source：FGCL-066（5.3.1.2-1）Table 14.3.1.1

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

本試験では，試験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

投与後の臨床検査値（血液学的検査，血清生化学検査又は尿検査）の平均値は，いずれも基準範囲内であった。

臨床検査値に関連する有害事象は発現しなかった。臨床検査値の異常値はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

投与後のバイタルサインの平均値は，いずれも基準範囲内であり，ベースラインからの変化はわずかであった。臨床的に重要な平均値の変化はみられなかった。バイタルサインに関連する有

害事象として発熱が 1 件発現したが，治験薬との因果関係は否定された。それ以外のバイタルサインで，臨床的に重要と判断された所見はなかった。

投与後の心電図の平均値は，いずれも基準範囲内であり，ベースラインからの変化はわずかであった。個々の心電図所見は，いずれも正常又は臨床的に重要ではないと判断された。1 例で投与後に QTcB 間隔が 450 ms を 4 回超えたが，臨床的に重要ではないと判断された。心電図に関連する有害事象は発現しなかった。

2.7.6.3.6 結論

- ロキサデュスタットの[redacted]と[redacted]を空腹時に投与したとき，C_{max} 及び AUC の最小 2 乗幾何平均値の比の 90% CI が，80.00%～125.00%の範囲内（生物学的同等性の基準）に含まれており，[redacted]と[redacted]は生物学的に同等であることが示唆された。
- ロキサデュスタット[redacted]を投与したとき，曝露量に食事の影響はみられなかったが，C_{max} は食後で約 25%低く，t_{max} は食後で 1 時間延長した。
- ロキサデュスタット[redacted]を投与したとき，全体の EPO 反応に食事の影響はみられず，EPO 量は，空腹時と食後で同様であることが示唆された。EPO の E_{max} は食後で空腹時に比べてやや高かったが（15%未満），統計学的有意差はなかった。したがって，ロキサデュスタットの C_{max} でみられた食事のわずかな影響は，臨床的に重要ではないと考えられた。
- 健康成人被験者に，ロキサデュスタット[redacted]（100 mg）を空腹時並びに食後に単回経口投与したとき，及びロキサデュスタット[redacted]（100 mg）を空腹時に単回経口投与したときの安全性並びに忍容性は良好であった。

2.7.6.4　国内第 1 相単回・反復投与試験［CL-0201］（添付資料番号 5.3.3.1-1）

2.7.6.4.1　試験方法

試験の標題：ロキサデュスタット第 1 相試験－非高齢健康男性を対象とした単回及び反復経口投与試験－

治験実施施設：国内 1 施設

公表文献：未公表

試験期間：

試験開始日（最初の同意日）：2009 年 8 月 14 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 6 月 4 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：非高齢健康男性を対象とし，ロキサデュスタットを単回及び反復経口投与したときの安全性及び忍容性について検討する。

副次目的：非高齢健康男性を対象とし，ロキサデュスタットを単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び薬力学について検討する。

試験方法

本試験は，非高齢健康男性を対象としたランダム化，単盲検，プラセボ対照，用量漸増試験とした。本試験は第 1 部（単回投与）と第 2 部（反復投与）の 2 部構成とし，同一被験者での増量は行わないこととした。

第 1 部（単回投与）では，1 ステップあたり 8 例（ロキサデュスタット群 6 例，プラセボ群 2 例）を対象とし，投与日前日の夕食以降空腹下にロキサデュスタット又はプラセボを単回経口投与した。用量は 0.3，1.0，2.0，3.0 及び 4.0 mg/kg の 5 ステップとし，各ステップで安全性に問題ないことを確認し，次ステップへ増量した。

第 2 部（反復投与）では，週 2 回及び週 3 回反復投与を検討した。投与方法ごとに，1 ステップあたり 10 例（ロキサデュスタット群 7 例，プラセボ群 3 例）を対象とし，投与日前日の夕食以降空腹下にロキサデュスタット又はプラセボを 2 週間反復経口投与した。第 1 部（単回投与）で少なくとも 3.0 mg/kg までの安全性と忍容性が確認された場合，第 2 部（反復投与）の用量は 0.3，1.0 及び 3.0 mg/kg の 3 ステップとすることとした。投与方法ごとに，各ステップで安全性に問題ないことを確認し，次ステップへ増量した。

被験者数（計画時及び解析時）

第 1 部（単回投与）

計画時：40 例

解析時：40 例
第 2 部（反復投与）
計画時：60 例
解析時：60 例

対象被験者

非高齢健康男性

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 性別：男性
2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 45 歳未満
3. 体重（スクリーニング検査時及び入院日［day −2］）：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満（ただし，0.3 mg/kg 群は 55.6 kg 以上 80.0 kg 未満）
4. 体格指数（BMI）（スクリーニング検査時及び day −2）：18.5 kg/m^2 以上 25.0 kg/m^2 未満
5. 臥位血圧（スクリーニング検査時及び day −2）：収縮期 90 mmHg 以上 130 mmHg 以下かつ拡張期 85 mmHg 以下
6. 総鉄結合能（TIBC）（スクリーニング検査時及び day −2）：治験実施医療機関の基準範囲の±20%以内
7. フェリチン（スクリーニング検査時及び day −2）：治験実施医療機関の基準範囲の±20%以内
8. ヘモグロビン（Hb）（スクリーニング検査時及び day −2）：13.0 g/dL 以上 16.0 g/dL 以下
9. 臥位安静時脈拍数（スクリーニング検査時及び day −2）：40 bpm 以上 100 bpm 未満
10. スクリーニング検査及び投与直前までに得られた診察（自覚症状，他覚所見），全ての検査の結果から治験責任医師又は治験分担医師が本試験の対象として適当であると判断できる者
11. 被験者本人から文書による同意が得られている者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する被験者は，本試験の対象としなかった。

1. スクリーニング検査前 120 日以内に，他の治験又は製造販売後臨床試験で投薬を受けた者
2. スクリーニング検査前 90 日以内に 400 mL の全血採血，30 日以内に 200 mL の全血採血又は 14 日以内に成分献血を実施した者
3. Day −2 前 7 日以内に薬剤投与を受けた者又は薬剤投与予定のある者
4. スクリーニング検査時及び day −2 の腋窩体温，標準 12 誘導心電図のいずれかで，以下の基準を逸脱する者
   - 腋窩体温：35.0℃ 以上，37.0℃ 以下
   - 標準 12 誘導心電図：正常又は臨床的に重要でない異常

5. スクリーニング検査時及び day −2 の臨床検査で以下の基準のいずれかに抵触する者（ただし Fe についてはスクリーニング検査時のみとする）
   なお，各種検査の基準範囲は治験実施医療機関又は検査・測定機関の基準範囲とした。
   (1) 血液学的検査（Hb を除く）：
   基準範囲の上下限の±20%を逸脱する者
   (2) 血液生化学検査（TIBC 及びフェリチンを除く）：
   - AST，ALT，クレアチニン及び血清電解質で基準範囲を逸脱する者
   - 上記以外の項目で，基準範囲の上下限の±20%を逸脱する者

   ただし，下限値の逸脱が臨床的に問題はないと考えられるもの（AST, ALT, γ-GTP, T-Bil, ALP，LDH］，CK，総コレステロール，中性脂肪，クレアチニン及び尿酸）は下限を設定しなかった。
   (3) 尿検査：
   各検査項目で基準範囲を逸脱する者
   (4) 尿中薬物検査：
   ベンゾジアゼピン類，コカイン系麻薬，覚せい剤，大麻，バルビツール酸類，モルヒネ系麻薬，フェンシクリジン類，三環系抗うつ剤の検査結果が陽性であった者
   (5) 免疫学的検査：
   HBs 抗原，HCV 抗体，梅毒，HIV 抗体の検査結果が陽性であった者
6. スクリーニング検査時の QT 評価用 12 誘導心電図（第 2 部のみ）で以下の基準を逸脱する者
   - PR：120 ms 以上 200 ms 未満
   - QRS 間隔：120 ms 未満
   - QTcB，QTcF：430 ms 未満
7. 薬物アレルギーの既往を有する者
8. Day −2 前 7 日以内に上部消化器症状（悪心，嘔吐，胃痛など）を発現した者
9. 肝疾患（ウイルス性肝炎，薬物性肝障害など）の合併又は既往を有する者
10. 心疾患（うっ血性心不全，狭心症，治療を要する不整脈など）の合併又は既往を有する者
11. 呼吸器疾患（治療を目的とした，医療用医薬品の定期的な使用を要する気管支喘息，慢性気管支炎など）の合併又は既往を有する者（ただし，小児期の喘息の既往は除く）
12. 消化器系疾患（治療を目的とした，医療用医薬品の定期的な使用を要する消化性潰瘍，逆流性食道炎など）の合併又は既往を有する者（ただし，虫垂炎の既往は除く）
13. 腎疾患（急性腎不全，糸球体腎炎，間質性腎炎など）の合併又は既往を有する者（ただし，結石の既往は除く）
14. 脳血管障害（脳梗塞など）の合併又は既往を有する者
15. 悪性腫瘍の合併又は既往を有する者
16. 日常的な飲酒量，喫煙量が過度である者

過度の目安；飲酒：アルコール量として一日平均 45 g（ビール大ビン 1 本で 25 g，日本酒 1 合で 22 g のアルコールを含有），喫煙：一日平均 20 本

17. ロキサデュスタット，YM311（FG-2216）又はエリスロポエチン（EPO）製剤の投与歴がある者
18. 治験依頼者，本試験に関係する CRO 又は治験実施医療機関に雇用されている者
19. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：09075B

プラセボ：09074B

治験薬の用量及び投与方法

第 1 部（単回投与）の用量：0.3，1.0，2.0，3.0 及び 4.0 mg/kg

投与方法：ロキサデュスタット又はプラセボ[redacted]を治験薬投与日前日の夕食以降空腹下で，水 150 mL とともに単回経口投与した。

第 2 部（反復投与）の用量：0.3，1.0 及び 3.0 mg/kg

投与方法：ロキサデュスタット又はプラセボ[redacted]を治験薬投与日前日の夕食以降空腹下で，水 150 mL とともに 2 週間反復経口投与した。各投与群の治験薬投与日は以下のとおり。

週 2 回反復投与群：day 1，4，8 及び 11

週 3 回反復投与群：day 1，3，5，8，10 及び 12

治験薬投与期間

第 1 部：単回投与

第 2 部：14 日間

評価項目

薬物動態

- 血漿中未変化体濃度，尿中未変化体濃度

薬力学

- EPO，Hb，ヘマトクリット（Ht），網赤血球（Ret），ヘプシジン，Fe，フェリチン，TIBC

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準に従い判定した。

- 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

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。関連あるかもしれない又は多分（おそらく）関連ありのいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

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関連性がありそうにないと思われる場合や，他の薬剤や合併症・基礎疾患など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
多分（おそらく）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

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を投与された被験者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

治験薬投与例でかつ薬物動態評価項目が 1 時点以上で測定された被験者

薬力学解析対象集団（PDAS）：

治験薬投与例でかつ薬力学評価項目が 1 時点以上で測定された被験者

薬物動態

PKAS を対象に，血漿中及び尿中未変化体濃度測定値を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。第 1 部（単回投与）では C_{max} 及び AUC_{inf}，第 2 部（反復投与）では C_{max} 及び AUC_{24} を主要評価変数とし，用量依存性及び蓄積性（第 2 部のみで検討）の検討を行った。

- 血漿中：C_{max}，t_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，AUC_{24}，$t_{1/2}$，CL/F
- 尿中：Ae，Ae%，CL_R

薬力学

PDAS を対象に，EPO とヘプシジンの実測値を用いて，以下の薬力学パラメータを算出した。

- EPO：

  $C_{max,EPO}$（最高 EPO 濃度），$AUC_{last,EPO}$（時間 0 から濃度定量可能最終時点までの EPO の AUC），$AUC_{24,EPO}$（時間 0 から 24 時間までの EPO の AUC），$C_{max,\Delta EPO}$（ベースライン値からの EPO

の最大変化量），$AUC_{last,\triangle EPO}$（時間 0 から濃度定量可能最終時点までの EPO のベースライン値からの変化量の AUC），$AUC_{24,\triangle EPO}$（時間 0 から 24 時間までのベースライン値からの EPO 変化量の AUC），$t_{max,EPO}$（EPO の最高濃度到達時間）

- ヘプシジン：
  $C_{min,Hep}$（最小ヘプシジン濃度），$AUC_{last,Hep}$（時間 0 から濃度定量可能最終時点までのヘプシジンの AUC），$AUC_{24,Hep}$（時間 0 から 24 時間までのヘプシジンの AUC），$C_{max,\triangle Hep}$（ベースライン値からのヘプシジンの最大変化量），$AUC_{last,\triangle Hep}$（時間 0 から濃度定量可能最終時点までのヘプシジンのベースライン値からの変化量の AUC），$AUC_{24,\triangle Hep}$（時間 0 から 24 時間までのベースライン値からのヘプシジン変化量の AUC），$t_{min,Hep}$（ヘプシジンの最小濃度到達時間）

<u>安全性</u>

MedDRA version 12.0 を用い，有害事象を器官別大分類及び基本語に従って分類した。

2.7.6.4.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

単回投与

計画した最大用量の 4.0 mg/kg までステップアップが行われ，40 例に治験薬が単回投与され，全例が治験薬の投与を完了した。40 例全例が PKAS，PDAS 及び SAF に含まれた（表 2.7.6.4- 1）。

表 2.7.6.4- 1　　被験者の内訳（単回投与）

	プラセボ	ロキサデュスタット					合計
		0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	3.0 mg/kg	4.0 mg/kg	
ランダム化	10	6	6	6	6	6	40
治験薬投与	10	6	6	6	6	6	40
治験薬投与完了	10 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	40 (100.0%)
治験薬投与中止	0	0	0	0	0	0	0
解析対象集団							
SAF	10 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	40 (100.0%)
PKAS	10 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	40 (100.0%)
PDAS	10 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	40 (100.0%)

被験者数（割合）

SFA：安全性解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団，PDAS：薬力学解析対象集団

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.1.1.1.1，Table 12.1.1.2.1，Table 12.1.1.3.1

反復投与

週 2 回及び週 3 回反復投与ともに，計画した最大用量の 3.0 mg/kg までステップアップが行われ，各 30 例に治験薬が投与された。このうち，週 2 回反復投与のプラセボ群 1 例が有害事象のため，

治験薬の投与を中止したが，残る全例は治験薬の投与を完了した。60 例全例が PKAS，PDAS 及び SAF に含まれた（表 2.7.6.4- 2）。

表 2.7.6.4- 2　　被験者の内訳（反復投与）

	プラセボ	ロキサデュスタット			合計
		0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg	
週 2 回反復投与					
ランダム化	9	7	7	7	30
治験薬投与	9	7	7	7	30
治験薬投与完了	8 (88.9%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	29 (96.7%)
治験薬投与中止	1 (11.1%)	0	0	0	1 (3.3%)
主たる投与中止理由					
有害事象	1 (100.0%)	0	0	0	1 (100.0%)
解析対象集団					
SAF	9 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	30 (100.0%)
PKAS	9 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	30 (100.0%)
PDAS	9 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	30 (100.0%)
週 3 回反復投与					
ランダム化	9	7	7	7	30
治験薬投与	9	7	7	7	30
治験薬投与完了	9 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	30 (100.0%)
治験薬投与中止	0	0	0	0	0
解析対象集団					
SAF	9 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	30 (100.0%)
PKAS	9 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	30 (100.0%)
PDAS	9 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	7 (100.0%)	30 (100.0%)

被験者数（割合）

SFA：安全性解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団，PDAS：薬力学解析対象集団

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.1.1.1.2，Table 12.1.1.2.2，Table 12.1.1.2.3，Table 12.1.1.3.2，Table 12.1.1.3.3

人口統計学的特性及び他の基準値

単回投与及び反復投与の主な被験者背景に，投与群間で明らかな違いはなかった（表 2.7.6.4- 3 及び表 2.7.6.4- 4）。

表 2.7.6.4- 3　　主な被験者背景（単回投与）：SAF

	プラセボ (n=10)	ロキサデュスタット				
		0.3 mg/kg (n=6)	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)	3.0 mg/kg (n=6)	4.0 mg/kg (n=6)
年齢（歳）[a]	25.5 (5.21)	25.3 (3.01)	27.2 (9.06)	29.5 (6.98)	22.3 (1.86)	27.2 (3.97)
身長（cm）[b]	173.0 (6.22)	175.6 (4.03)	172.6 (5.68)	172.2 (5.12)	169.9 (5.22)	172.0 (3.71)
体重（kg）[b]	63.3 (6.26)	65.0 (3.98)	64.0 (7.22)	61.4 (2.62)	63.7 (4.58)	62.4 (6.22)
BMI（kg/m^2）[b]	21.11 (1.271)	21.10 (1.697)	21.43 (1.860)	20.73 (1.366)	22.10 (1.217)	21.07 (1.905)

平均値（標準偏差）

a：同意取得時，b：スクリーニング検査時

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.1.2.1.1.1

表 2.7.6.4- 4　　主な被験者背景（反復投与）：SAF

	プラセボ	ロキサデュスタット		
		0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg
週 2 回反復投与	(n=9)	(n=7)	(n=7)	(n=7)
年齢（歳）[a]	25.1 (3.41)	30.7 (5.44)	24.0 (3.56)	26.9 (4.60)
身長（cm）[b]	170.4 (5.51)	171.6 (6.72)	168.8 (3.55)	176.2 (5.99)
体重（kg）[b]	62.8 (6.04)	64.5 (6.24)	62.0 (2.64)	66.8 (6.92)
BMI（kg/m^2）[b]	21.60 (1.718)	21.90 (1.697)	21.77 (0.836)	21.50 (2.110)
週 3 回反復投与	(n=9)	(n=7)	(n=7)	(n=7)
年齢（歳）[a]	25.9 (5.23)	26.4 (4.50)	27.1 (4.71)	24.7 (3.09)
身長（cm）[b]	175.3 (7.63)	174.5 (8.52)	169.6 (6.18)	175.2 (5.43)
体重（kg）[b]	63.7 (6.62)	66.1 (7.54)	61.6 (4.67)	64.7 (6.07)
BMI（kg/m^2）[b]	20.70 (1.181)	21.71 (1.625)	21.39 (1.117)	21.06 (1.320)

平均値（標準偏差）

a：同意取得時，b：スクリーニング検査時

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.1.2.1.2.1，Table 12.1.2.1.3.1

2.7.6.4.3　薬物動態

単回投与

ロキサデュスタット（0.3～4.0 mg/kg）を単回投与したときの AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max} の平均値は，用量の増加に伴い増加した。CL/F，$t_{1/2}$ 及び t_{max} の平均値は，用量間で明らかな差はなかった（表 2.7.6.4- 5）。

表 2.7.6.4- 5　　血漿中薬物動態パラメータの主な要約統計量（単回投与）：PKAS

	0.3 mg/kg (n=6)	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)	3.0 mg/kg (n=6)	4.0 mg/kg (n=6)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	13825.1 (3351.96)	43577.5 (11937.21)	99689.0 (13283.15)	139323.5 (18940.87)	168781.3 (21972.20)
AUC_{last} (ng·h/mL)	13625.7 (3332.52)	42862.0 (11500.03)	97483.3 (12454.14)	136627.2 (18912.75)	166687.7 (21368.55)
CL/F (mL/h/kg)	22.914 (6.0885)	24.861 (8.5259)	20.360 (2.6899)	21.874 (3.0353)	24.079 (3.5295)
C_{max} (ng/mL)	1862.303 (339.9640)	5401.022 (1005.4409)	12920.202 (2256.5225)	18854.328 (3452.9440)	20773.223 (2335.0169)
$t_{1/2}$ (h)	8.253 (0.8903)	8.380 (2.3431)	9.297 (2.1368)	8.955 (1.9325)	8.013 (0.5005)
t_{max} (h)	3.17 (0.753)	2.34 (0.508)	2.34 (1.038)	2.50 (0.837)	2.83 (0.983)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.4.7.1

投与後 96 時間までの Ae%の平均値は用量の増加に伴い減少した。CL_R の平均値は用量の増加に伴い減少傾向を示した（表 2.7.6.4- 6）。

表 2.7.6.4- 6　　尿中薬物動態パラメータの主な要約統計量（反復投与）：PKAS

	0.3 mg/kg (n=6)	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)	3.0 mg/kg (n=6)	4.0 mg/kg (n=6)
Ae (mg)[a]	4.983 (1.0641)	11.211 (2.3611)	19.057 (5.0568)	26.884 (5.4521)	34.403 (6.7059)
Ae% (%)[a]	24.917 (5.3207)	17.731 (3.3612)	15.881 (4.2140)	14.382 (2.5810)	13.690 (1.9176)
CL_R (mL/h/kg)	5.560 (0.3894)	4.255 (1.3228)	3.090 (0.6523)	3.025 (0.6813)	3.221 (0.4945)

平均値（標準偏差）
a：投与後 0～96 時間の値
Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.4.5.1，Table 12.4.6.1，Table 12.4.8.1

主要評価変数とした AUC_{inf} 及び C_{max} の対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットし，回帰直線の傾き及び 95% CI を算出した。AUC_{inf} 及び C_{max} の傾き［95% CI］はそれぞれ 1.001［0.917，1.085］及び 0.978［0.900，1.055］でともに 95% CI に 1 が含まれ，AUC_{inf} と C_{max} は 0.3～4.0 mg/kg の用量範囲で用量比に伴って増加することが示された（表 2.7.6.4- 7）。

表 2.7.6.4- 7　　薬物動態パラメータの対数変換回帰分析（単回投与）：PKAS

用量	パラメータ	傾き	95% CI の下限	95% CI の上限
0.3–4.0 mg/kg	AUC_{inf}	1.001	0.917	1.085
	AUC_{last}	1.001	0.918	1.083
	C_{max}	0.978	0.900	1.055

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.4.9.1

反復投与

週 3 回反復投与では，初回投与時（day 1）と最終投与時（day 12，週 2 回反復投与は day 11）の間で，血漿中及び尿中薬物動態に明らかな違いはなかった（表 2.7.6.4- 8 及び表 2.7.6.4- 9）。週 2 回反復投与の血漿中及び尿中薬物動態は，週 3 回反復投与と明らかな違いはなかった。

表 2.7.6.4- 8 血漿中薬物動態パラメータの主な要約統計量（週 3 回反復投与）：PKAS

	0.3 mg/kg (n=7)	1.0 mg/kg (n=7)	3.0 mg/kg (n=7)
AUC_{24} (ng·h/mL)			
Day 1	10745.7 (1311.21)	37418.8 (4218.31)	138505.2 (32933.23)
Day 12	11971.7 (1611.77)	39686.4 (3763.47)	153109.1 (31891.75)
AUC_{inf} (ng·h/mL)			
Day 1	12724.0 (1911.62)	44055.3 (4631.84)	163949.1 (44170.11)
Day 12	14028.2 (2220.98)	45407.4 (5244.85)	180218.5 (41976.35)
AUC_{last} (ng·h/mL)			
Day 1	12348.5 (1762.09)	42898.6 (4738.96)	158630.6 (41600.24)
Day 12	13607.1 (2077.63)	44475.7 (4823.58)	175313.4 (39712.48)
CL/F (mL/h/kg)			
Day 1	24.073 (3.8588)	22.919 (2.4534)	19.446 (5.0867)
Day 12	21.900 (3.8420)	22.267 (2.4826)	17.391 (3.7802)
C_{max} (ng/mL)			
Day 1	1643.324 (192.3037)	5352.859 (1412.9518)	18810.357 (4168.7991)
Day 12	1831.933 (442.8722)	5219.790 (841.2678)	18114.630 (2498.7101)
$t_{1/2}$ (h)			
Day 1	9.851 (1.2079)	9.604 (1.1398)	9.871 (2.4071)
Day 12	10.444 (1.7968)	8.980 (1.6312)	9.688 (1.0752)
t_{max} (h)			
Day 1	2.00 (0.816)	2.43 (1.902)	1.71 (0.488)
Day 12	2.07 (1.018)	3.71 (1.254)	2.43 (0.976)

平均値（標準偏差）
Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.4.7.3

表 2.7.6.4- 9 尿中薬物動態パラメータの主な要約統計量（週 3 回反復投与）：PKAS

	0.3 mg/kg (n=7)	1.0 mg/kg (n=7)	3.0 mg/kg (n=7)
Ae (mg)			
Day 1[a]	4.299 (0.6535)	11.430 (1.8624)	43.019 (4.5060)
Day 12[b]	4.233 (0.5226)	10.867 (1.5921)	43.296 (4.9627)
Ae% (%)			
Day 1[a]	21.495 (3.2674)	19.049 (3.1039)	23.029 (2.8102)
Day 12[b]	21.165 (2.6129)	18.111 (2.6535)	23.611 (4.1894)
CL_R (mL/h/kg)			
Day 1	5.511 (1.6942)	4.398 (0.9532)	4.390 (0.8289)
Day 12	4.670 (0.8033)	3.947 (0.9469)	3.856 (0.7963)

平均値（標準偏差）
a：投与後 0～48 時間の値，b：投与後 0～72 時間の値
Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.4.5.3，Table 12.4.6.3，Table 12.4.8.3

なお，本試験では尿サンプルを酸性化処理して測定しているため，尿中未変化体濃度が過大評価されている可能性が示唆された。詳細は［2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法］を参照。

AUC_{24} と C_{max} の対数変換値を用量の対数変換値に対してプロットし，回帰直線の傾き及び 95% CI を算出した。

週 3 回反復投与の初回投与時及び最終投与時の AUC_{24} の 95% CI は［1.020, 1.183］及び［1.022, 1.179］で，ともに 95% CI に 1 が含まれなかった。しかし，初回投与時及び最終投与時の AUC_{24}

の傾きは 1.102 及び 1.101 であったことから，AUC_{24} は 0.3～3.0 mg/kg の用量範囲でほぼ用量比に伴って増加することが示された。

初回投与時及び最終投与時の C_{max} の傾き［95% CI］は 1.051［0.940，1.162］及び 1.000［0.906，1.093］で，ともに 1 が含まれていたことから，C_{max} は 0.3～3.0 mg/kg の用量範囲で用量比に伴って増加することが示された（表 2.7.6.4- 10）。また，週 2 回反復投与の結果に，週 3 回反復投与と明らかな違いはなかった。

表 2.7.6.4- 10　薬物動態パラメータの対数変換回帰分析（週 3 回反復投与）：PKAS

用量	パラメータ	傾き	95% CI の下限	95% CI の上限
0.3–3.0 mg/kg	AUC_{24}			
	Day 1	1.102	1.020	1.183
	Day 12	1.101	1.022	1.179
	C_{max}			
	Day 1	1.051	0.940	1.162
	Day 12	1.000	0.906	1.093

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.4.9.3

ロキサデュスタットを週 3 回反復投与したときの AUC_{24} と C_{max} について，初回投与時に対する最終投与時の幾何平均比及び 95% CI を用量ごとに算出した。

週 3 回反復投与の AUC_{24} の幾何平均比の 95% CI は 0.3 mg/kg と 3.0 mg/kg で 1 を含まなかったが，幾何平均比は 0.3～3.0 mg/kg の用量範囲で 1.063～1.112 であり，明らかな蓄積性は示されなかった。

C_{max} の幾何平均比は 0.3～3.0 mg/kg の用量範囲で 0.975～1.096，その 95% CI はいずれの用量でも 1 が含まれており，蓄積性は示されなかった（表 2.7.6.4- 11）。また，週 2 回反復投与の結果に，週 3 回反復投与と明らかな違いはなかった。

表 2.7.6.4- 11　　薬物動態パラメータの累積係数（週 3 回反復投与）：PKAS

	用量	幾何平均比 （Day 12/Day 1）	95% CI の下限	95% CI の上限
AUC_{24}	0.3 mg/kg	1.112	1.046	1.183
	1.0 mg/kg	1.063	0.962	1.174
	3.0 mg/kg	1.112	1.062	1.164
C_{max}	0.3 mg/kg	1.096	0.886	1.355
	1.0 mg/kg	0.999	0.744	1.343
	3.0 mg/kg	0.975	0.840	1.131

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.4.11.2

2.7.6.4.4 薬力学

単回投与

$AUC_{last, EPO}$，$AUC_{last, \Delta EPO}$，$C_{max, EPO}$ 及び $C_{max, \Delta EPO}$ の平均値は，用量の増加に伴い増加した。$t_{max, EPO}$ の平均値は 0.3 mg/kg で 17.00 h であったが，1.0 mg/kg 以上では 11.33～12.33 h であり，用量に関わらずほぼ同程度であった（表 2.7.6.4- 12）。

表 2.7.6.4- 12　エリスロポエチンの薬力学パラメータの主な要約統計量（単回投与）

	0.3 mg/kg (n=6)	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)	3.0 mg/kg (n=6)	4.0 mg/kg (n=6)
$AUC_{last, EPO}$ (mU·h/mL)	1788.6 (186.24)	2634.3 (255.26)	7401.6 (3359.57)	10973.8 (3167.99)	73834.4 (26047.85)
$AUC_{last, \Delta EPO}$ (mU·h/mL)	209.1 (102.56)	549.9 (320.46)	4889.1 (2742.64)	9180.6 (3173.76)	72231.8 (26020.27)
$C_{max, EPO}$ (mU/mL)	26.17 (2.981)	61.43 (20.080)	366.33 (187.499)	729.00 (219.977)	5401.67 (2089.224)
$C_{max, \Delta EPO}$ (mU/mL)	9.72 (2.352)	39.73 (21.820)	340.17 (181.113)	710.32 (219.826)	5384.98 (2088.558)
$t_{max, EPO}$ (h)	17.00 (9.359)	12.33 (0.816)	12.00 (0.000)	11.33 (1.633)	12.00 (0.000)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.5.4.1

ヘプシジンの $AUC_{last, \Delta Hep}$ と $C_{min, \Delta Hep}$ の平均値は，ばらつきが大きいものの，用量の増加に伴い減少傾向を示した（表 2.7.6.4- 13）。

表 2.7.6.4- 13　ヘプシジンの薬力学パラメータの主な要約統計量（単回投与）

	0.3 mg/kg (n=6)	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)	3.0 mg/kg (n=6)	4.0 mg/kg (n=6)
$AUC_{last, Hep}$ (ng·h/mL)	4682.5 (2821.02)	3565.9 (1806.92)	1448.6 (1739.31)	4672.7 (1346.82)	3875.0 (1381.13)
$AUC_{last, \Delta Hep}$ (ng·h/mL)	1343.3 (1363.03)	−15.5 (3482.57)	−405.2 (1522.19)	−2171.7 (1486.42)	−1795.9 (1197.16)
$C_{min, Hep}$ (ng/mL)	29.43 (21.471)	13.77 (5.519)	9.90 (5.126)	22.55 (8.334)	17.43 (3.735)
$C_{min, \Delta Hep}$ (ng/mL)	−9.65 (14.808)	−24.40 (31.820)	−21.18 (24.733)	−48.63 (20.130)	−41.47 (24.906)
$t_{min, Hep}$ (h)	40.01 (39.193)	44.39 (43.712)	36.34 (32.659)	72.05 (15.184)	88.08 (12.441)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.5.5.1

反復投与

ロキサデュスタット 3.0 mg/kg を週 3 回及び週 2 回反復投与したとき，$AUC_{last, EPO}$ の平均値は初回投与時に比べ最終投与時にそれぞれ約 38%及び約 15%減少した。$AUC_{last, \Delta EPO}$，$C_{max, EPO}$ 及び $C_{max, \Delta EPO}$ でも，反復投与による減少がみられた。0.3 及び 1.0 mg/kg では，これら薬力学パラメータの反復投与による明らかな減少はみられなかった（表 2.7.6.4- 14 及び表 2.7.6.4- 15）。

表 2.7.6.4- 14　エリスロポエチンの薬力学パラメータの主な要約統計量（週 3 回反復投与）

	0.3 mg/kg (n=7)	1.0 mg/kg (n=7)	3.0 mg/kg (n=7)
$AUC_{last,EPO}$ (mU·h/mL)			
Day 1	940.2 (143.71)	1606.8 (261.23)	13245.8 (7852.54)
Day 12	1169.3 (128.39)	1561.2 (256.03)	8258.8 (4805.39)
$AUC_{last,\Delta EPO}$ (mU·h/mL)			
Day 1	122.7 (126.78)	717.1 (225.31)	12384.9 (7711.44)
Day 12	306.7 (189.68)	632.0 (230.19)	7358.5 (4670.55)
$C_{max,EPO}$ (mU/mL)			
Day 1	28.63 (5.627)	59.63 (15.183)	923.29 (574.669)
Day 12	32.97 (4.832)	70.24 (24.402)	620.43 (361.394)
$C_{max,\Delta EPO}$ (mU/mL)			
Day 1	10.66 (5.185)	40.27 (14.770)	904.53 (571.285)
Day 12	15.00 (5.899)	50.89 (24.435)	601.67 (358.577)
$t_{max,EPO}$ (h)			
Day 1	12.00 (0.000)	9.71 (2.138)	10.29 (2.138)
Day 12	12.00 (0.006)	12.00 (0.006)	12.01 (0.009)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.5.4.3

表 2.7.6.4- 15　エリスロポエチンの薬力学パラメータの主な要約統計量（週 2 回反復投与）

	0.3 mg/kg (n=7)	1.0 mg/kg (n=7)	3.0 mg/kg (n=7)
$AUC_{last,EPO}$ (mU·h/mL)			
Day 1	1303.9 (332.09)	1947.6 (619.39)	9705.6 (6786.31)
Day 11	1430.1 (382.33)	1881.2 (659.23)	8239.6 (3971.51)
$AUC_{last,\Delta EPO}$ (mU·h/mL)			
Day 1	329.8 (207.71)	899.9 (627.13)	8699.8 (6829.67)
Day 11	456.4 (245.63)	832.6 (675.83)	7232.3 (3995.56)
$C_{max,EPO}$ (mU/mL)			
Day 1	36.90 (10.658)	79.83 (35.782)	616.86 (452.402)
Day 11	39.00 (12.722)	79.87 (42.764)	488.14 (306.049)
$C_{max,\Delta EPO}$ (mU/mL)			
Day 1	16.61 (9.250)	57.99 (36.128)	595.87 (453.501)
Day 11	18.71 (10.431)	58.03 (44.179)	467.16 (306.963)
$t_{max,EPO}$ (h)			
Day 1	15.43 (9.071)	10.29 (2.138)	10.29 (2.138)
Day 11	25.15 (13.611)	12.00 (0.000)	12.00 (0.000)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.5.4.2

ロキサデュスタット 0.3～3.0 mg/kg を週 3 回及び週 2 回反復投与したとき，$AUC_{last,Hep}$ の平均値は初回投与時に比べ最終投与時に減少し，ヘプシジン上昇に対するロキサデュスタットの抑制作用は反復投与によって増大した。$AUC_{last,\Delta Hep}$，$C_{min,Hep}$ 及び $C_{max,\Delta EPO}$ の結果は，$AUC_{last,Hep}$ とほぼ同様であった（表 2.7.6.4- 16 及び表 2.7.6.4- 17）。

表 2.7.6.4- 16　　ヘプシジンの薬力学パラメータの主な要約統計量（週 3 回反復投与）

	0.3 mg/kg (n=7)	1.0 mg/kg (n=7)	3.0 mg/kg (n=7)
$AUC_{last,Hep}$ (ng·h/mL)			
Day 1	3600.1 (902.29)	2888.6 (1982.04)	2651.6 (956.96)
Day 12	1811.7 (773.29)	1119.3 (546.91)	461.6 (137.07)
$AUC_{last,\Delta Hep}$ (ng·h/mL)			
Day 1	1162.1 (582.57)	1383.0 (1977.68)	513.3 (534.66)
Day 12	−579.6 (890.29)	−346.3 (615.14)	−1637.1 (609.61)
$C_{min,Hep}$ (ng/mL)			
Day 1	83.94 (37.297)	43.70 (25.294)	37.14 (12.920)
Day 12	33.69 (24.347)	20.80 (11.532)	11.84 (4.486)
$C_{min,\Delta Hep}$ (ng/mL)			
Day 1	−11.64 (19.030)	10.46 (61.801)	−50.16 (13.985)
Day 12	−65.79 (35.534)	−40.16 (23.741)	−75.46 (25.810)
$t_{min,Hep}$ (h)			
Day 1	17.15 (11.712)	10.29 (12.829)	24.00 (0.000)
Day 12	7.14 (11.539)	6.87 (11.735)	15.16 (11.323)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.5.5.3

表 2.7.6.4- 17　　ヘプシジンの薬力学パラメータの主な要約統計量（週 2 回反復投与）

	0.3 mg/kg (n=7)	1.0 mg/kg (n=7)	3.0 mg/kg (n=7)
$AUC_{last,Hep}$ (ng·h/mL)			
Day 1	3002.7 (1386.79)	2259.9 (1124.50)	1786.8 (982.85)
Day 11	1638.4 (974.34)	1412.8 (977.75)	732.3 (383.01)
$AUC_{last,\Delta Hep}$ (ng·h/mL)			
Day 1	1204.3 (1077.63)	488.2 (467.54)	−113.4 (834.61)
Day 11	−134.5 (851.91)	−329.9 (693.35)	−1154.1 (948.65)
$C_{min,Hep}$ (ng/mL)			
Day 1	55.70 (30.027)	32.80 (16.168)	26.59 (12.373)
Day 11	30.16 (23.470)	19.23 (12.198)	17.60 (7.056)
$C_{min,\Delta Hep}$ (ng/mL)			
Day 1	−11.40 (28.228)	−39.77 (12.697)	−52.01 (41.455)
Day 11	−43.71 (24.686)	−53.34 (22.131)	−61.00 (47.009)
$t_{min,Hep}$ (h)			
Day 1	10.57 (12.581)	24.01 (0.013)	24.00 (0.000)
Day 11	10.57 (12.581)	10.86 (12.384)	10.57 (12.581)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0201（5.3.3.1-1）Table 12.5.5.2

2.7.6.4.5　安全性

有害事象及び副作用

単回投与及び週 3 回反復投与では，有害事象は発現しなかった。週 2 回反復投与では，プラセボ群の 9 例中 1 例に咽頭炎，ロキサデュスタット 0.3 mg/kg 群の 7 例中 1 例に血中トリグリセリド増加が発現した。咽頭炎が発現した被験者では，治験薬の投与が中止された。咽頭炎と血中トリグリセリド増加はいずれも軽度，非重篤であった。いずれの有害事象も，治験薬との関連性が否定された。

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

本試験では，プラセボ群の 1 例に試験中止に至った有害事象（咽頭炎）が発現した。本事象は軽度，非重篤であり，治験薬との関連性が否定された。

臨床検査値

単回投与及び反復投与ともに，プラセボ群とロキサデュスタット各用量群の間で VEGF と PAI-1 以外の臨床検査値の推移で，明らかな違いはなかった。

VEGF は，単回投与でのロキサデュスタット 3.0 及び 4.0 mg/kg 群で，プラセボ群に比べ用量増加に伴い一過性に増加した。しかし，週 2 回反復投与及び週 3 回反復投与では，プラセボ群とロキサデュスタット各用量群（0.3，1.0 及び 3.0 mg/kg）の間で VEGF の推移に明らかな違いはなかった。

PAI-1 は，単回投与のロキサデュスタット 4.0 mg/kg 群と週 2 回反復投与及び週 3 回反復投与のロキサデュスタット 3.0 mg/kg 群でプラセボ群に比べ増加した。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

単回投与及び反復投与ともに，プラセボ群とロキサデュスタット各用量群の間で脈拍数以外のバイタルサインの推移に明らかな違いはなかった。

脈拍数は，単回投与の 2.0 mg/kg 以上の用量で，用量増加に伴いプラセボ群に比べ一過性に増加した。週 2 回反復投与及び週 3 回反復投与のロキサデュスタット 3.0 mg/kg 群で，最終投与日にプラセボ群に比べ一過性の脈拍数増加がみられた。

単回投与及び反復投与ともに，標準 12 誘導心電図所見で，臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.4.6 結論

- ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ（単回投与の AUC_{inf}，AUC_{last} 及び C_{max}，反復投与の AUC_{24} 及び C_{max}）を検討した結果，単回投与及び反復投与ともにほぼ線形性を示した。
- ロキサデュスタット反復投与時の薬物動態パラメータ（反復投与の AUC_{24} 及び C_{max}）を検討した結果，ロキサデュスタットの蓄積性は示されなかった。
- EPO はロキサデュスタット 1.0～4.0 mg/kg 単回投与後に用量増加に伴いベースラインから増加した。$AUC_{last,EPO}$ はロキサデュスタット 3.0 mg/kg の反復投与後に減少したが，0.3 及び 1.0 mg/kg の反復投与後に明らかな減少はみられなかった。
- 非高齢健康男性に，ロキサデュスタット 0.3～4.0 mg/kg を単回投与又は 0.3～3.0 mg/kg を週 2 回又は週 3 回 2 週間反復投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.5　英国第 1 相単回・反復投与試験［FGCL-016］（添付資料番号 5.3.3.1-2）

2.7.6.5.1　試験方法

試験の標題：健康男性被験者を対象に FG-4592（ロキサデュスタット）を用量漸増，単回及び反復で経口投与したときの安全性，薬物動態及び生物学的活性を検討する 2 パート試験

治験実施施設：英国（北アイルランド）1 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2005 年 10 月 17 日

試験終了日（最終の評価日）：2005 年 12 月 16 日（パート 1），2007 年 4 月 14 日（パート 2）

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

主要目的：

パート 1（単回投与）

- 健康男性被験者にロキサデュスタットを用量漸増，単回経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。
- パート 2 を実施するためのロキサデュスタットの生物学的活性用量を同定する。

パート 2（反復投与）

- 健康男性被験者にロキサデュスタットを週 1 回，2 回又は 3 回で 4 週間経口投与したときの安全性及び薬物動態を検討する。
- 目標とするエリスロポエチン（EPO）反応に必要なロキサデュスタットの用量及び投与スケジュールを検討する。

副次目的：

パート 1 及びパート 2

- 血中 EPO 濃度及び赤血球生成（ヘモグロビン［Hb］，ヘマトクリット［Ht］又は網赤血球，及び可溶性トランスフェリン受容体の増加量で測定）に対するロキサデュスタットの効果を検討する。
- 健康成人男性被験者におけるロキサデュスタットの最大耐量（MTD）を同定する。

探索的目的：

- 血管内細胞増殖因子（VEGF）の血漿中濃度，鉄利用（血清中の鉄，トランスフェリン飽和度及びフェリチンで測定）及び炎症マーカー（血清中の C-反応性蛋白及びホモシステインで測定）に対するロキサデュスタットの効果を探索的に評価する。

試験方法

パート 1

パート 1 は，非盲検，単群，逐次群，用量漸増デザインであった。以下の 4 用量に各 5 例を組み入れた。

用量 1：0.3 mg/kg
用量 2：1 mg/kg
用量 3：2 mg/kg
用量 4：4 mg/kg

Day 1 に被験者はロキサデュスタットの単回経口投与を受けた。

パート 1 では MTD まで用量漸増を継続する予定であったが，MTD に到達しなかったものの，4 mg/kg を超える用量漸増は行わなかった。パート 1 で得られた予備的データから，4 mg/kg で EPO 濃度が最大（約 1000～6000 mIU/mL）となることが示されたため，用量漸増を中止した。

パート 2

パート 2 は，反復投与，ランダム化，単盲検，2 群，逐次群，用量漸増デザインであった。各群は 9 例で構成され，被験者は以下の投与スケジュールにランダム化され，各用量を投与された。

週 1 回投与群：ロキサデュスタットを週 1 回，4 週間投与（6 例）
　　プラセボを週 1 回，4 週間投与（3 例）
週 2 回投与群：ロキサデュスタットを週 2 回，4 週間投与（6 例）
　　プラセボを週 2 回，4 週間投与（3 例）
週 3 回投与群：ロキサデュスタットを週 3 回，4 週間投与（6 例）
　　プラセボを週 3 回，4 週間投与（3 例）

パート 2 での週 1 回及び 2 回投与の初回用量は，パート 1 の結果から決定した。

週 1 回投与：最初の群での初回用量 1.5 mg/kg
週 2 回投与：最初の群での初回用量 0.75 mg/kg

パート 2 での週 3 回投与の初回用量は，パート 2 の週 1 回及び 2 回投与の結果から決定した。

週 3 回投与：最初の群での初回用量 2 mg/kg

用量漸増は，各用量コホートの 9 例全例が投与（週 1 回，2 回又は 3 回）を完了し，その結果を確認後，次の用量コホートに被験者を組み入れるかどうかを決定した。用量漸増の決定に際しては，投与スケジュールごとに独立して評価し，以下の基準に合致した場合，増量することとした。

- 36 又は 39 日の試験期間中に，Hb が 1 g/dL 以上増加した被験者が，ロキサデュスタット群で 6 例中 5 例未満，
- 次の用量が 4 mg/kg 未満

- 用量制限毒性（DLT）（CTCAE の grade 2 以上の毒性又は高血圧の新たな発現）の発現がロキサデュスタット群で 6 例中 1 例以下

初回用量後の漸増は以下のとおり行った。

週 1 回投与：逐次用量漸増は，2.25，3 及び 3.75 mg/kg の順に行い，36 又は 39 日の試験期間中に，Hb が 1 g/dL 以上増加した被験者が，ロキサデュスタット群で 6 例中 5 例以上になるまで継続した。

週 2 回投与：逐次用量漸増は，1.125，1.5，1.875，2.25，3 及び 3.75 mg/kg の順に行い，36 又は 39 日の試験期間中に，Hb が 1 g/dL 以上増加した被験者が，ロキサデュスタット群で 6 例中 5 例以上になるまで継続した。

週 3 回投与：逐次用量漸増は，3 及び 3.75 mg/kg の順に行い，40 日の試験期間中に，Hb が 1 g/dL 以上増加した被験者が，ロキサデュスタット群で 6 例中 5 例以上になるまで継続した。

被験者の EPO 活性を確認した。投与期間中に Hb が 1.5 g/dL 以上増加するか，18 g/dL 以上になった場合，試験を中止した。試験期間中，個々の被験者での増量は禁止した。

DLT が発現した被験者は投与を中止した。2 例以上に発現した DLT がロキサデュスタットとの関連ありと判断された場合，試験を終了することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：146 例（パート 1：20 例，パート 2：126 例）

解析時：145 例（パート 1：20 例，パート 2：125 例）

対象被験者

健康成人男性

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 文書により同意した者
2. 18～55 歳の男性
3. 体格指数（BMI）が 18.5～35 kg/m^2 の者
4. 非喫煙者
5. 5 分間の安静後，臥位時の血圧が 130/85 mmHg 以下の者
6. 鉄充足状態（血清トランスフェリン飽和度が 20%以上及び血清フェリチン濃度が 50 ng/mL 以上）にある者
7. 既往歴と身体所見及び臨床検査で臨床的に重要な異常がないことから，健康状態が良好と判断された者

8. 妊娠可能なパートナーがいる場合，試験期間中及び試験終了後 3 カ月間，医学的に認められた避妊法を用いることに同意した者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. 以下の臨床検査値パラメータのいずれかに臨床的に重要な異常がみられた者
   - 全血算
   - 血液凝固検査
   - 血清生化学的検査
   - 尿検査
2. スクリーニング時及び day −1 に測定した Hb の平均値が 13.0～16.0 g/dL（男性）の範囲外にある者
3. 次の器官系に影響を及ぼす疾患の合併又は既往歴がある者
   - 心血管
   - 肺
   - 腎臓／泌尿生殖器
   - 消化器
   - 肝臓
   - 代謝
   - 血液／免疫
4. 消化性潰瘍（胃潰瘍の内視鏡診断の既往歴），胃食道逆流（内視鏡により確認された化生の既往歴が記録されている），又は炎症性腸疾患を有する者
5. 加齢黄斑変性症がある者（病歴より確認）
6. スクリーニング時の 12 誘導心電図で臨床的に重要な異常がある者
7. Day 1 前の 14 日以内に処方薬を使用した者，day 1 前の 7 日以内に非処方薬を使用した者。試験期間中に，鎮痛目的でアセトアミノフェンの低・標準用量を頓用することは可とした。
8. Day 1 前の 48 時間以内にアルコールを摂取した者，又は day 1 前の 24 時間以内にカフェインを摂取した者
9. Day 1 前の 48 時間以内に激しい運動をした者
10. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）血清反応陽性であった者
11. B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体の血清反応陽性であった者
12. アルコール依存症，薬物乱用，精神病，敵対的な人格，低い意欲，感情的又は知的な問題の既往歴があり，試験において信頼性を欠くと考えられる者
13. Day 1 前の 3 カ月以内にタバコ，禁煙製品又はニコチン含有製品を使用した者
14. 違法薬物を使用した者

15. 重大なアレルギー疾患がある者
16. Day 1 前の 90 日内に献血をした者
17. Day 1 前の 3 カ月以内に治験薬を投与された者又は治験に参加した者

パート 1 に参加した被験者はパート 2 に参加しないこととした。

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：8706.001B
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：8707.001B
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：8708.001B
プラセボ [redacted] mg [redacted] ：8705.001B

治験薬の用量及び投与方法

パート 1

Day 1 にロキサデュスタット（0.3，1，2 又は 4 mg/kg）を 8～10 時間の絶食後に水 240 mL とともに単回経口投与した。

パート 2

用量：

週 1 回投与：1.5，2.25，3 及び 3.75 mg/kg
週 2 回投与：0.75，1.125，1.5，1.875，2.25，3 及び 3.75 mg/kg
週 3 回投与：2，3 及び 3.75 mg/kg

投与方法：

ロキサデュスタット又はプラセボを 8～10 時間の絶食後に水 240 mL とともに経口投与し, その後 2 時間絶食とした。

週 1 回投与：day 1，8，15 及び 22 に投与
週 2 回投与：day 1，4，8，11，15，18，22 及び 25 に投与
週 3 回投与：day 1，3，5，8，10，12，15，17，19，22，24 及び 26 に投与

試験期間

パート 1：単回投与
パート 2：4 週間

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタットの血漿中濃度，血漿蛋白結合，尿中濃度

薬力学

EPO 及び赤血球反応の副次項目（Hb，Ht，網赤血球，及び可溶性トランスフェリン受容体）

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図及び身体所見

有害事象の程度の判定基準

有害事象（臨床検査値異常を含む）は，米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）（第 3.0 版）を用いて Grade を判定した。NCI-CTCAE 第 3.0 版に記載のない項目は，下記基準に従って評価した。

Grade 1（軽度）：軽度の症状で忍容性は良好。一過性で特別な治療を要さない。日常生活に影響がない。

Grade 2（中等度）：単純な治療で改善の可能性がある。被験者の日常の活動（食事の準備，食料品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理）に影響を及ぼす可能性がある。

Grade 3（重度）：日常の活動や仕事ができなくなる。

Grade 4（生命を脅かす）：死亡のリスクがあり，事象発現時に重大な障害がある。

Grade5（死亡）：死亡

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。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，副作用と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	明確に治験薬以外の要因（被験者の状態，環境要因，他の治療）又は併用薬と関連性がある場合
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り，及び／又は治験薬に既知の反応を示したが，治験薬以外の要因（被験者の状態，環境要因，他の治療）による説明もできる場合
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り，治験薬に既知の反応を示し，治験薬以外の要因（被験者の状態，環境要因，他の治療）又は併用薬で説明もできない場合

統計手法

解析対象集団

パート 2 では，薬物動態解析対象集団（PKAS）及び薬力学解析対象集団（PDAS）は治験薬を 1 回以上投与され，その際のデータ収集が完了した被験者とした。安全性解析対象集団（SAF）はロキサデュスタットを 1 回以上投与された被験者とした。

薬物動態

パート 1 では以下のロキサデュスタットの薬物動態パラメータを算出した。

- 血漿中：C_{max}，t_{max}，AUC_t，AUC_{inf}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F

- 尿中：尿量，ロキサデュスタット濃度，未変化体排泄量，未変化体累積排泄量，CL_R，未変化体排泄率
- 用量比例性

パート 2 では，血漿中濃度-時間プロファイルは，day 1 及び最終投与日（週 1 回投与：day 22，週 2 回投与 : day 25，週 3 回投与 : day 26）に得た。以下のロキサデュスタットの薬物動態パラメータを算出した。

- 血漿中：C_{max}，t_{max}，AUC_t，AUC_{tau}，AUC_{inf}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F，蓄積率（AF）1（C_{max} に基づく）及び AF2（AUC_{tau} に基づく）
- 用量比例性

薬力学

以下の EPO の薬力学パラメータを算出した。

- パート 1：E_{max}，EAUC，ΔEPO（最大変化量：E_{max} – ベースライン値）
- パート 2：E_{max}，EPO の t_{max}（TE_{max}），EAUC，ΔEPO（最大変化量 = E_{max} – ベースライン値）

パート 2 では赤血球反応の副次項目（Hb，Ht，網赤血球，及び可溶性トランスフェリン受容体）の値も算出した。実測値及びベースライン値で調整した値を要約した。また，ベースラインからの最大変化量及びその時間を示した。主要な評価は最大変化量とした。

薬物動態／薬力学

Curve-fitting 解析：

曝露-反応解析を行い，EPO のベースラインからの最大変化量（ΔEPO）とロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の関連を確認した。

薬物動態-用量反応解析を行い，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} とロキサデュスタットの用量（mg/kg）の関連を確認した。

安全性

MedDRA version 8.1 を用い，有害事象を器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.5.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

パート 1（単回投与）

20 例が本試験のパート 1 に組み入れられ，全例がロキサデュスタットを単回投与され，試験を完了した。20 例全例が PKAS，PDAS 及び SAF に含められた。パート 1 では 4 用量の投与が完了し，解析された。

パート 2（反復投与）

週 1 回投与には 36 例が組み入れられた。1.5，2.25，3 及び 3.75 mg/kg に各 6 例，プラセボに 12 例がランダム化された（表 2.7.6.5- 1）。このうち 32 例が試験を完了した。中止した被験者のうち，2 例（1.5 及び 3 mg/kg）は薬物検査が陽性のため，2 例（いずれも 3.75 mg/kg）は Hb 値が上昇したため中止した。ロキサデュスタット群の 20 例が PKAS 及び PDAS に含められた。ロキサデュスタット群 24 例及びプラセボ群 12 例が SAF に含められた。

週 2 回投与には 63 例が組み入れられた。0.75，1.125，1.5，1.875，2.25，3 及び 3.75 mg/kg に各 6 例，プラセボに 21 例がランダム化された（表 2.7.6.5- 2）。このうち 60 例が試験を完了した。中止した被験者のうち，1 例（プラセボ）は薬物検査が陽性のため，1 例（1.875 mg/kg）は Hb 値が上昇したため，1 例（2.25 mg/kg）は個人的な理由による同意撤回のため中止した。ロキサデュスタット群の 40 例が PKAS 及び PDAS に含められた。ロキサデュスタット群 42 例及びプラセボ群 21 例が SAF に含められた。

週 3 回投与には 26 例が組み入れられ，ランダム化され，試験を完了した（表 2.7.6.5- 3）。2 及び 3 mg/kg に各 6 例, 3.75 mg/kg に 5 例, プラセボに 9 例がランダム化された。このうち 1 例（3 mg/kg）は days 28 及び 29 に来院しなかったが，試験を完了した。ロキサデュスタット群の 17 例が PKAS 及び PDAS に含められた。ロキサデュスタット群 17 例及びプラセボ群 9 例が SAF に含められた。

表 2.7.6.5- 1　　週 1 回投与群の被験者の内訳（パート 2）

	ロキサデュスタット				プラセボ
	1.5 mg/kg	2.25 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg	
ランダム化	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬投与	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
治験薬投与完了	5 (83)	6 (100)	5 (83)	4 (67)	12 (100)
投与中止理由					
不遵守	1 (17)	0	1 (17)	0	0
その他	0	0	0	2 (33)	0
解析対象集団					
SAF	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	12 (100)
PKAS/PDAS	5 (83)	6 (100)	5 (83)	4 (67)	12 (100)

被験者数（割合）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.1.1.2

表 2.7.6.5- 2　　週 2 回投与群の被験者の内訳（パート 2）

	ロキサデュスタット							プラセボ
	0.75 mg/kg	1.125 mg/kg	1.5 mg/kg	1.875 mg/kg	2.25 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg	
ランダム化	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	21 (100)
治験薬投与	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	21 (100)
治験薬投与完了	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	20 (95)
投与中止理由								
個人的理由	0	0	0	0	1 (17)	0	0	0
不遵守	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)
その他	0	0	0	1 (17)	0	0	0	0
解析対象集団								
SAF	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	6 (100)	21 (100)
PKAS/PDAS	6 (100)	6 (100)	6 (100)	5 (83)	5 (83)	6 (100)	6 (100)	20 (95)

被験者数（割合）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.1.1.3

表 2.7.6.5- 3　　週 3 回投与群の被験者の内訳（パート 2）

	ロキサデュスタット			プラセボ
	2 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg	
ランダム化	6 (100)	6 (100)	5 (100)	9 (100)
治験薬投与	6 (100)	6 (100)	5 (100)	9 (100)
治験薬投与完了	6 (100)	6 (100)	5 (100)	9 (100)
解析対象集団				
SAF	6 (100)	6 (100)	5 (100)	9 (100)
PKAS/PDAS	6 (100)	6 (100)	5 (100)	9 (100)

被験者数（割合）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.1.1.4

人口統計学的及び他の基準値

パート 1（単回投与）

パート 1 に参加した被験者は全て男性で, 白人であった。平均年齢は 31.4 歳, 平均体重は 75.7 kg, 平均身長は 176.8 cm，平均 BMI は 24.2 kg/m^2 であった（表 2.7.6.5- 4）。

表 2.7.6.5- 4　　主な被験者背景（単回投与）

	ロキサデュスタット				合計 (N=20)
	0.3 mg/kg (N=5)	1 mg/kg (N=5)	2 mg/kg (N=5)	4 mg/kg (N=5)	
性別 男性	5	5	5	5	20
人種 白人	5	5	5	5	20
年齢（歳）	28.0 (9.7)	30.4 (6.4)	36.0 (11.2)	31.2 (10.3)	31.4 (9.3)
体重（kg）	71.0 (3.3)	81.2 (9.1)	79.3 (13.1)	71.4 (11.3)	75.7 (10.2)
身長（cm）	174.8 (8.6)	181.6 (4.3)	180.0 (6.4)	170.8 (3.9)	176.8 (7.1)
BMI（kg/m^2）	23.4 (3.2)	24.6 (2.6)	24.4 (3.3)	24.5 (3.8)	24.2 (3.0)

平均値（標準偏差）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part I Table 14.1.2

パート 2（反復投与）

パート 2 の週 1 回投与群の被験者は全て男性で，白人が 35 例，黒人が 1 例であった。平均年齢は 27.2 歳，平均体重は 82.5 kg，平均身長は 177.9 cm，平均 BMI は 26.0 kg/m^2 であった（表 2.7.6.5-5）。

表 2.7.6.5- 5　　主な被験者背景（週 1 回投与）

	ロキサデュスタット				プラセボ (N=12)	合計 (N=36)
	1.5 mg/kg (N=6)	2.25 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	3.75 mg/kg (N=6)		
性別						
男性	6	6	6	6	12	36
人種						
黒人	0	0	0	0	1	1
白人	6	6	6	6	11	35
年齢（歳）	26.5 (5.2)	29.7 (6.3)	28.2 (10.4)	26.2 (5.2)	26.4 (7.1)	27.2 (6.8)
体重（kg）	76.3 (11.4)	87.8 (10.4)	82.4 (16.1)	84.3 (8.5)	82.1 (12.8)	82.5 (12.0)
身長（cm）	175.8 (6.6)	180.0 (5.9)	176.3 (8.4)	178.5 (6.7)	178.5 (8.3)	177.9 (7.2)
BMI（kg/m^2）	24.6 (1.9)	27.1 (2.8)	26.4 (4.2)	26.5 (3.1)	25.6 (2.6)	26.0 (2.9)

平均値（標準偏差）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.1.2.2

パート 2 の週 2 回投与群の被験者は全て男性で，白人が 62 例，黒人が 1 例であった。平均年齢は 30.9 歳，平均体重は 79.9 kg，平均身長は 179.0 cm，平均 BMI は 24.9 kg/m^2 であった（表 2.7.6.5-6）。

表 2.7.6.5- 6　　主な被験者背景（週 2 回投与）

	ロキサデュスタット							プラセボ (N=21)	合計 (N=63)
	0.75 mg/kg (N=6)	1.125 mg/kg (N=6)	1.5 mg/kg (N=6)	1.875 mg/kg (N=6)	2.25 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	3.75 mg/kg (N=6)		
性別									
男性	6	6	6	6	6	6	6	21	63
人種									
黒人	0	0	0	0	0	0	0	1	1
白人	6	6	6	6	6	6	6	20	62
年齢（歳）	30.0 (6.2)	30.3 (10.7)	26.3 (6.0)	31.7 (6.1)	31.2 (5.4)	35.3 (12.7)	29.8 (5.8)	31.4 (8.5)	30.9 (8.0)
体重（kg）	80.5 (7.3)	86.0 (8.3)	72.1 (6.1)	89.8 (15.3)	86.2 (16.3)	73.2 (4.0)	74.1 (6.9)	79.3 (10.6)	79.9 (11.2)
身長（cm）	180.0 (4.0)	182.0 (8.7)	178.3 (6.3)	180.7 (10.2)	180.8 (6.5)	176.7 (4.1)	177.3 (5.1)	178.3 (6.8)	179.0 (6.6)
BMI（kg/m^2）	24.9 (2.4)	26.0 (2.0)	22.7 (2.2)	27.4 (3.0)	26.5 (5.7)	23.5 (1.4)	23.6 (2.8)	24.9 (2.8)	24.9 (3.1)

平均値（標準偏差）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.1.2.3

パート 2 の週 3 回投与群の被験者は全て男性で，白人であった。平均年齢は 29.3 歳，平均体重は 79.9 kg，平均身長は 176.8 cm，平均 BMI は 25.6 kg/m^2 であった（表 2.7.6.5- 7）。

表 2.7.6.5- 7　　主な被験者背景（週 3 回投与）

	ロキサデュスタット			プラセボ (N=9)	合計 (N=26)
	2 mg/kg (N=6)	3 mg/kg (N=6)	3.75 mg/kg (N=5)		
性別 男性	6	6	5	9	26
人種 白人	6	6	5	9	26
年齢（歳）	35.7 (14.5)	29.7 (7.0)	24.0 (4.7)	27.8 (7.0)	29.3 (9.4)
体重（kg）	80.3 (9.0)	81.9 (10.6)	74.3 (6.5)	81.4 (12.4)	79.9 (10.1)
身長（cm）	177.3 (4.0)	176.7 (7.0)	178.4 (5.3)	175.8 (5.3)	176.8 (5.2)
BMI（kg/m^2）	25.6 (3.0)	26.2 (2.6)	23.3 (1.3)	26.4 (4.2)	25.6 (3.2)

性別及び人種：被験者数，その他の項目：平均値（標準偏差）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.1.2.4

2.7.6.5.3　薬物動態

パート 1（単回投与）

血漿中薬物動態：

ロキサデュスタットの曝露（C_{max} 及び AUC）は，0.3～4 mg/kg の範囲では，用量増加に伴い増加した（表 2.7.6.5- 8）。用量補正した C_{max} の平均値は，3940 ± 455 ng/mL（0.3 mg/kg）から 6420 ± 1620 ng/mL（4 mg/kg）に増加した。用量補正した AUC_{inf} の平均値は，25710 ± 4240 ng·h/mL（0.3 mg/kg）から 54860 ± 24430 ng·h/mL（4 mg/kg）に増加した。ロキサデュスタットは速やかに体循環へ吸収された。t_{max} は，いずれの用量の被験者も 3 時間以内であった。AUC_t の平均値は，AUC_{inf} の 99%を超えており，AUC_t がロキサデュスタットの全曝露量であることが示唆された。$t_{1/2}$ の平均値は 4 用量で同様であり，11.8～14.3 時間の範囲であった。

表 2.7.6.5- 8　　血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（単回投与）：PKAS

	ロキサデュスタット			
	0.3 mg/kg (N=5)	1 mg/kg (N=5)	2 mg/kg (N=5)	4 mg/kg (N=5)
C_{max} (ng/mL)	1180 ± 137	4600 ± 574	11300 ± 1970	25700 ± 6460
用量補正した C_{max} (ng/mL)/(mg/kg)	3940 ± 455	4600 ± 574	5630 ± 985	6420 ± 1620
t_{max} (h)	2.00 (1.00, 3.00)	1.00 (0.99, 1.01)	2.00 (2.00, 3.01)	3.00 (2.00, 3.01)
AUC_t (ng·h/mL)	7675 ± 1262	26510 ± 4510	79270 ± 20590	219000 ± 97900
用量補正した AUC_t (ng·h/mL)/(mg/kg)	25580 ± 4207	26510 ± 4510	39630 ± 10290	54760 ± 24470
AUC_{inf} (ng·h/mL)	7714 ± 1272	26550 ± 4524	79610 ± 20770	219400 ± 97710
用量補正した AUC_{inf} (ng·h/mL)/(mg/kg)	25710 ± 4240	26550 ± 4524	39800 ± 10380	54860 ± 24430
k_{el}（1/h）	0.063 ± 0.017	0.060 ± 0.019	0.055 ± 0.021	0.062 ± 0.020
$t_{1/2}$ (h)	11.8 ± 3.67	12.3 ± 3.50	14.3 ± 5.51	12.4 ± 4.52
CL/F (L/h/kg)	0.040 ± 0.006	0.039 ± 0.006	0.027 ± 0.009	0.021 ± 0.009
V_z/F (L/kg)	0.67 ± 0.17	0.67 ± 0.18	0.54 ± 0.21	0.39 ± 0.21

平均値 ± 標準偏差，t_{max} のみ中央値（最小値，最大値）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part I Table 14.2.2.28，Table 14.2.2.29，Table 14.2.2.30，Table 14.2.2.31

用量比例性：

用量比例性を分散分析により検討した結果，C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} に用量比例性はみられなかった（全体の P<0.05）。用量補正された C_{max}, AUC_t 及び AUC_{inf} の最小 2 乗平均値は，0.3～4 mg/kg の範囲では，一貫して増加した（FGCL-016［5.3.3.1-2］Part I Table 14.2.2.79）。2 及び 4 mg/kg での C_{max} 及び AUC の増加は，用量比より大きかった。

非結合型分率：

血漿中非結合型分率と血漿中総濃度（113～30400 ng/mL）との関連はおおむねみられなかった。4 用量の非結合型分率の平均値は，0.597%～0.635%の範囲であり，全体での平均値（標準偏差）は 0.614%（0.148%）であった（FGCL-016［5.3.3.1-2］Part I Appendix 16.2.6.3.2）。

尿中薬物動態：

ロキサデュスタットの CL_R は小さかった（表 2.7.6.5- 9）。CL_R の平均値は 163.16 mL/h（4 mg/kg）～370.20 mL/h（0.3 mg/kg）の範囲であり，CL_R は高用量ほど低かった。

ロキサデュスタットの尿中未変化体排泄率は，7.01%（1 mg/kg）～14.12%（0.3 mg/kg）の範囲であった（表 2.7.6.5- 9）。4 mg/kg での排泄率の平均値（11.32%）はやや低く推定された可能性があった。これは 1 例で 12～24 時間での尿量が記録されておらず，その期間の排泄量が推定されなかったことに起因すると考えられた。

表 2.7.6.5- 9　　尿中薬物動態パラメータの要約統計量（単回投与）：PKAS

	ロキサデュスタット			
	0.3 mg/kg (N=5)	1 mg/kg (N=5)	2 mg/kg (N=5)	4 mg/kg (N=5)
CL_R (mL/h)	370.20 ± 100.57	223.52 ± 59.14	179.92 ± 25.31	163.16 ± 75.45
未変化体排泄率（% Dose）	14.12 ± 3.67 (9.57, 17.97)	7.01 ± 1.86 (5.62, 9.92)	8.76 ± 2.28 (6.27, 10.69)	11.32 ± 3.45 (7.32, 15.97)

CL_R：平均値 ± 標準偏差，未変化体排泄率：平均値 ± 標準偏差（最小値，最大値）

CL_R は，ロキサデュスタットの血漿中濃度の最終測定可能時点又は 96 時間までで算出した。

未変化体排泄率は 7 日（168 時間）後の値

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part I Table 14.2.2.72，Table 14.2.2.73，Table 14.2.2.74，Table 14.2.2.75

パート 2（反復投与）

週 1 回投与

血漿中薬物動態：

週 1 回投与では，ロキサデュスタットの曝露（C_{max} 及び AUC）は，1.5～3.75 mg/kg の範囲では，用量増加に伴い増加した。t_{max} はいずれの用量でも 2～3 時間であった。用量補正した AUC は，1.5 mg/kg で最も低かったが，2.25～3.75 mg/kg では一貫した用量関連性はみられなかった。$t_{1/2}$ は 4 用量で同様であり，約 8～12 時間の範囲であった（表 2.7.6.5- 10）。

1.5 mg/kg では，わずかに蓄積（AUC で 15%）がみられたが，本用量ではばらつきが大きく，計算上でみられたわずかな蓄積は，誤った結果である可能性が示唆された。2.25～3.75 mg/kg を週 1 回で 3 週間投与したとき，蓄積性（day 1 と 22）はみられなかった。

表 2.7.6.5- 10　血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（週 1 回投与）：PKAS

	ロキサデュスタット							
	Day 1				Day 22			
	1.5 mg/kg	2.25 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg	1.5 mg/kg	2.25 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	(n=6) 6290 ± 1360	(n=6) 14200 ± 2420	(n=6) 16600 ± 2070	(n=6) 24200 ± 2910	(n=5) 7720 ± 926	(n=6) 14300 ± 2020	(n=5) 17000 ± 2060	(n=4) 22500 ± 3800
用量補正した C_{max} (ng/mL)/(mg/kg)	(n=6) 4192 ± 905.2	(n=6) 6326 ± 1075	(n=6) 5528 ± 691.0	(n=6) 6462 ± 776.1	(n=5) 5150 ± 617	(n=6) 6330 ± 898	(n=5) 5660 ± 687	(n=4) 6010 ± 1010
t_{max} (h)	(n=6) 3.00 (1.00, 4.00)	(n=6) 2.00 (1.01, 2.04)	(n=6) 2.50 (1.02, 3.00)	(n=6) 2.99 (1.01, 4.00)	(n=5) 2.99 (1.01, 3.00)	(n=6) 2.00 (1.02, 3.00)	(n=5) 2.01 (2.00, 3.01)	(n=4) 3.00 (0.998, 3.01)
AUC_{168} (ng·h/mL)	(n=6) 47654.0 ± 10264.0	(n=6) 104818 ± 9856.19	(n=6) 126271 ± 22956.3	(n=6) 194469 ± 46755.0	(n=4) 56222 ± 8534.6	(n=6) 105160 ± 15382	(n=5) 126690 ± 24170	(n=4) 185060 ± 57106
用量補正した AUC_{168} (ng·h/mL)/(mg/kg)	(n=6) 31769.3 ± 6842.68	(n=6) 46585.8 ± 4380.53	(n=6) 42090.2 ± 7652.11	(n=6) 51858.3 ± 12468.0	(n=4) 37480 ± 5690	(n=6) 46740 ± 6837	(n=5) 42230 ± 8057	(n=4) 49350 ± 15230
$t_{1/2}$ (h)	(n=6) 11.7 ± 3.00	(n=6) 11.6 ± 4.89	(n=6) 9.91 ± 2.04	(n=6) 10.5 ± 2.76	(n=4) 8.81 ± 1.19	(n=6) 10.2 ± 2.62	(n=5) 9.64 ± 1.89	(n=4) 9.91 ± 1.63
CL/F (L/h/kg)	(n=6) 0.0328 ± 0.00744	(n=6) 0.0216 ± 0.00186	(n=6) 0.0244 ± 0.00448	(n=6) 0.0202 ± 0.00473	-	-	-	-
V_z/F (L/kg)	(n=6) 0.566 ± 0.252	(n=6) 0.362 ± 0.168	(n=6) 0.351 ± 0.0984	(n=6) 0.303 ± 0.0755	-	-	-	-
AF2（AUC に基づく）	-	-	-	-	(n=5) 1.15 ± 0.251	(n=6) 0.999 ± 0.0612	(n=5) 0.955 ± 0.114	(n=4) 0.984 ± 0.145

平均値 ± 標準偏差，t_{max} のみ中央値（最小値，最大値）

Source : FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.2.2.2.1.13，Table 14.2.2.2.1.14，Table 14.2.2.2.1.15，Table 14.2.2.2.1.16，Table 14.2.2.2.1.17，Table 14.2.2.2.1.18，Table 14.2.2.2.1.19，Table 14.2.2.2.1.20

非結合型分率：

週 1 回投与では，day 22 での 1.5 mg/kg の血漿中非結合型分率は，いずれの被験者でも 1%未満であり，血漿中総濃度（約 100～8600 ng/mL）との関連はみられなかった。Day 1 でも同様の結果であった（FGCL-016［5.3.3.1-2］Part II Table 14.2.2.2.2.25）。

用量比例性：

週 1 回投与では，day 22 での C_{max} 及び AUC と用量の傾きは，それぞれ 1.12 及び 1.20 であり，それらの 90%信頼区間（CI）は 1 を含んでいた。したがって，1.5～3.75 mg/kg の週 1 回投与では，いずれのパラメータも用量比例的に増加することが示された（FGCL-016［5.3.3.1-2］Part II Table 14.2.2.2.2.28）。

<u>週 2 回投与</u>

血漿中薬物動態：

週 2 回投与では，ロキサデュスタットの曝露（C_{max} 及び AUC）は，0.75～3.75 mg/kg の範囲では，用量増加に伴い増加した（表 2.7.6.5- 11）。t_{max} はいずれの用量でも 1.5～3 時間であった。用量補正した C_{max} 及び AUC は，0.75 mg/kg で最も低かったが，1.125～3.75 mg/kg では一貫した用

量関連性はみられなかった。$t_{1/2}$ は 7 用量で同様であり，約 8～12 時間の範囲であった。Day 1 と 25 の蓄積率は，5%～38%の範囲であり，用量と関連した傾向はみられなかった。

表 2.7.6.5- 11　血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（週 2 回投与）：PKAS

	ロキサデュスタット						
	0.75 mg/kg	1.125 mg/kg	1.5 mg/kg	1.875 mg/kg	2.25 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg
Day 1							
C_{max} (ng/mL)	(n=6) 2890 ± 837	(n=6) 6430 ± 1820	(n=6) 8140 ± 762	(n=6) 10600 ± 1910	(n=6) 13300 ± 3440	(n=6) 15500 ± 4610	(n=6) 22500 ± 7540
用量補正した C_{max} (ng/mL)/(mg/kg)	(n=6) 3853 ± 1117	(n=6) 5717 ± 1622	(n=6) 5423 ± 507.7	(n=6) 5651 ± 1016	(n=6) 5918 ± 1530	(n=6) 5180 ± 1538	(n=6) 5996 ± 2010
t_{max} (h)	(n=6) 2.50 (0.998, 4.00)	(n=6) 2.50 (1.02, 4.00)	(n=6) 1.51 (0.997, 3.00)	(n=6) 2.00 (1.00, 2.00)	(n=6) 1.99 (0.998, 3.00)	(n=6) 2.50 (1.02, 3.00)	(n=6) 3.00 (2.00, 3.08)
AUC_{72} (ng·h/mL)	(n=6) 21839.3 ± 7547.80	(n=6) 42002.7 ± 13539.3	(n=6) 52662.2 ± 7195.66	(n=6) 71677.3 ± 5461.37	(n=6) 88391.1 ± 22065.2	(n=6) 96817.6 ± 15021.7	(n=6) 170992 ± 50533.8
用量補正した AUC_{72} (ng·h/mL)/(mg/kg)	(n=6) 29119.1 ± 10063.7	(n=6) 37335.8 ± 12034.9	(n=6) 35108.1 ± 4797.11	(n=6) 38227.9 ± 2912.73	(n=6) 39284.9 ± 9806.75	(n=6) 32272.5 ± 5007.23	(n=6) 45597.9 ± 13475.7
$t_{1/2}$ (h)	(n=6) 10.8 ± 1.97	(n=6) 11.5 ± 2.43	(n=6) 10.4 ± 5.14	(n=6) 8.19 ± 1.07	(n=6) 11.6 ± 1.11	(n=6) 9.28 ± 1.73	(n=6) 11.4 ± 3.10
CL/F (L/h/kg)	(n=6) 0.0371 ± 0.0103	(n=6) 0.0287 ± 0.00788	(n=6) 0.0288 ± 0.00422	(n=6) 0.0262 ± 0.00190	(n=6) 0.0269 ± 0.00737	(n=6) 0.0315 ± 0.00439	(n=6) 0.0233 ± 0.00637
V_z/F (L/kg)	(n=6) 0.583 ± 0.219	(n=6) 0.485 ± 0.202	(n=6) 0.421 ± 0.167	(n=6) 0.308 ± 0.0283	(n=6) 0.443 ± 0.102	(n=6) 0.419 ± 0.0848	(n=6) 0.393 ± 0.186
Day 25							
C_{max} (ng/mL)	(n=6) 2990 ± 831	(n=6) 5780 ± 1170	(n=6) 7450 ± 1320	(n=5) 10600 ± 3250	(n=6) 13900 ± 4210	(n=6) 18600 ± 3090	(n=6) 20100 ± 4850
用量補正した C_{max} (ng/mL)/(mg/kg)	(n=6) 3980 ± 1110	(n=6) 5140 ± 1040	(n=6) 4970 ± 879	(n=5) 5640 ± 1740	(n=6) 6170 ± 1870	(n=6) 6190 ± 1030	(n=6) 5360 ± 1290
t_{max} (h)	(n=6) 2.00 (0.974, 3.00)	(n=6) 1.51 (1.01, 3.00)	(n=6) 2.99 (0.993, 3.01)	(n=5) 2.99 (1.01, 3.01)	(n=6) 2.50 (1.99, 4.00)	(n=6) 2.00 (1.01, 2.98)	(n=6) 2.50 (2.00, 4.00)
AUC_{72} (ng·h/mL)	(n=6) 24938.3 ± 9392.12	(n=6) 46862.1 ± 15735.9	(n=6) 55038.4 ± 10839.6	(n=5) 76399.1 ± 18038.9	(n=6) 132228 ± 102902	(n=6) 110580 ± 19096.1	(n=6) 181865 ± 51724.1
用量補正した AUC_{72} (ng·h/mL)/(mg/kg)	(n=6) 33250 ± 12520	(n=6) 41660 ± 13990	(n=6) 36690 ± 7226	(n=5) 40750 ± 9621	(n=6) 58770 ± 45730	(n=6) 36860 ± 6365	(n=6) 48500 ± 13790
AUC_W（1 週間の AUC） (ng·h/mL)	(n=6) 49968.9 ± 18790.5	(n=6) 93918.9 ± 31625.5	(n=6) 110325 ± 21748.6	(n=5) 152888 ± 36126.5	(n=5) 183917 ± 64030.3	(n=6) 221480 ± 38333.6	(n=6) 364279 ± 103755
$t_{1/2}$ (h)	(n=6) 10.5 ± 2.97	(n=6) 10.3 ± 1.32	(n=6) 10.9 ± 4.61	(n=5) 7.90 ± 0.818	(n=5) 9.91 ± 1.41	(n=6) 9.97 ± 1.69	(n=6) 10.7 ± 1.09
AF2（AUC に基づく）	(n=6) 1.14 ± 0.0799	(n=6) 1.12 ± 0.173	(n=6) 1.05 ± 0.168	(n=5) 1.05 ± 0.156	(n=6) 1.38 ± 0.721	(n=6) 1.14 ± 0.0597	(n=6) 1.07 ± 0.0804

平均値 ± 標準偏差，t_{max} のみ中央値（最小値，最大値）

Source : FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.2.2.2.2.22，Table 14.2.2.2.2.23，Table 14.2.2.2.2.24，Table 14.2.2.2.2.25，Table 14.2.2.2.2.26，Table 14.2.2.2.2.27，Table 14.2.2.2.2.28，Table 14.2.2.2.2.29，Table 14.2.2.2.2.30，Table 14.2.2.2.2.31，Table 14.2.2.2.2.32，Table 14.2.2.2.2.33，Table 14.2.2.2.2.34，Table 14.2.2.2.2.35

非結合型分率：

週 2 回投与では，day 25 での 0.75 mg/kg の血漿中非結合型分率は，いずれの被験者でも 1%未満であった。非結合型分率は，血漿中総濃度の上昇とともにやや低下傾向がみられた。ただし，こ

の低下傾向は day 1 では認められず，day 1 では非結合型分率と血漿中総濃度との関連はみられなかった（FGCL-016［5.3.3.1-2］Part II Table 14.2.2.2.2.43）。

用量比例性：

週 2 回投与では，day 25 での C_{max} 及び AUC_{72} と用量の傾きは，それぞれ 1.21 及び 1.18 であり，それらの 90% CI は 1 を含んでいなかった。したがって，0.75～3.75 mg/kg の週 2 回投与では，いずれのパラメータでも用量比例的増加は示されなかった。しかし，90% CI の下限値は，両パラメータとも 1 に非常に近かった（C_{max} で 1.09507，AUC で 1.18010）。したがって，被験者数の少なさ及びばらつきを考慮すると，名目上は用量比例性であり，厳密な用量比例性の基準にもおおむね合致していた（FGCL-016［5.3.3.1-2］Part II Table 14.2.2.2.2.46）。

用量補正した AUC の平均値は，0.75～1.125 mg/kg の範囲では，数値的には増加したが，1.125 mg/kg を超える用量では，用量増加に伴う一貫した増加はみられなかった。

週 3 回投与

血漿中薬物動態：

週 3 回投与では，ロキサデュスタットの曝露（C_{max} 及び AUC）は，2～3.75 mg/kg の範囲では，用量増加に伴い増加した（表 2.7.6.5- 12）。t_{max} はいずれの用量でも 2～3 時間であった。用量補正した C_{max}，AUC，CL/F 又は V_z/F に一貫した用量関連性はみられなかった。$t_{1/2}$ は 3 用量で同様であり，約 7～13 時間の範囲であった。2～3.75 mg/kg を週 3 回で 3 週間投与したとき，蓄積性（day 1 と 26）はみられなかった。

表 2.7.6.5- 12　血漿中薬物動態パラメータの要約統計量（週 3 回投与）：PKAS

	ロキサデュスタット					
	Day 1			Day 26		
	2 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg
C_{max} (ng/mL)	(n=6) 12200 ± 3820	(n=6) 15700 ± 3390	(n=5) 22700 ± 5250	(n=6) 10900 ± 2420	(n=6) 14700 ± 2800	(n=5) 22500 ± 3490
用量補正した C_{max} (ng/mL)/(mg/kg)	(n=6) 6107 ± 1908	(n=6) 5222 ± 1129	(n=5) 6064 ± 1401	(n=6) 5470 ± 1210	(n=6) 4910 ± 933	(n=5) 5990 ± 931
t_{max} (h)	(n=6) 2.50 (0.994, 4.00)	(n=6) 3.00 (1.00, 4.02)	(n=5) 2.00 (0.999, 3.01)	(n=6) 2.51 (1.02, 4.01)	(n=6) 3.00 (2.02, 3.99)	(n=5) 2.00 (0.999, 3.00)
AUC_{48} (ng·h/mL)	(n=6) 90610.8 ± 30753.4	(n=6) 107229 ± 30224.9	(n=5) 162024 ± 10518.7	(n=6) 94881.2 ± 26836.1	(n=5) 117815 ± 37056.1	(n=5) 176228 ± 26332.4
用量補正した AUC_{48} (ng·h/mL)/(mg/kg)	(n=6) 45305.4 ± 15376.7	(n=6) 35743.0 ± 10075.0	(n=5) 43206.5 ± 2804.99	(n=6) 47440 ± 13420	(n=5) 39270 ± 12350	(n=5) 46990 ± 7022

	ロキサデュスタット					
	Day 1			Day 26		
	2 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg	2 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg
AUC_W（1 週間の AUC） (ng·h/mL)	-	-	-	(n=6) 286004 ± 80965.2	(n=5) 354389 ± 111742	(n=4) 539895 ± 88879.5
$t_{1/2}$ (h)	(n=4) 9.53 ± 2.27	(n=4) 7.65 ± 0.785	(n=2) 7.21 ± 1.51	(n=6) 9.82 ± 1.15	(n=6) 8.30 ± 2.09	(n=4) 12.7 ± 5.99
CL/F (L/h/kg)	(n=4) 0.0202 ± 0.00648	(n=4) 0.0288 ± 0.00732	(n=2) 0.0240 ± 0.00115	-	-	-
V_z/F (L/kg)	(n=4) 0.292 ± 0.169	(n=4) 0.315 ± 0.0729	(n=2) 0.251 ± 0.0643	-	-	-
AF2（AUC に基づく）	-	-	-	(n=6) 1.07 ± 0.140	(n=5) 1.07 ± 0.0509	(n=5) 1.09 ± 0.197

平均値 ± 標準偏差，t_{max} のみ中央値（最小値，最大値）

Source : FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.2.2.2.3.10，Table 14.2.2.2.3.11，Table 14.2.2.2.3.12，Table 14.2.2.2.3.13，Table 14.2.2.2.3.14，Table 14.2.2.2.3.15

用量比例性：

Day 26 での C_{max} 及び AUC_{72} と用量の傾きは，それぞれ 1.1 及び 0.93 であり，それらの 90% CI は 1 を含んでいた。したがって，2～3.75 mg/kg の週 3 回投与では，いずれのパラメータも用量比例的に増加することが示された（FGCL-016［5.3.3.1-2］Part II Table 14.2.2.2.3.19）。

投与スケジュールの比較

週 2 回投与の 1 週間の AUC の平均値は，週 1 回の同用量と比べてやや低かった。その差は 11%～17%の範囲であり，1 週間の総投与量の増加に伴い大きくなった。血漿中遊離型濃度の薬物動態の結果は，血漿中総濃度の薬物動態の結果とほぼ同様であった。1 週間の総投与量 6 mg/kg では，1 週間の AUC の平均値は，週 2 回投与に比べて週 3 回投与で約 30%高かった（2 mg/kg の週 3 回に比べて 3 mg/kg の週 2 回で 1 週間の AUC の平均値は 23%低かった）。投与スケジュールによる 1 週間の曝露量の差は，各投与スケジュール群内でのばらつきを考慮すると，臨床的に重要ではない又は統計学的に有意ではないと考えられた。

2.7.6.5.4 薬力学

パート 1（単回投与）

EPO 値は，ロキサデュスタットの C_{max} の上昇に伴い，増加した（表 2.7.6.5- 13）。EPO 値の t_{max} の中央値は，おおむね 8～12 時間であり，ロキサデュスタットが t_{max} に達した後に EPO 値が t_{max} となった。

低用量では, EPO 値の増加はわずかであり , ΔEPO の平均値は, 0.3 mg/kg で 6.54 mIU/mL, 1 mg/kg で 35.0 mIU/mL であった。

高用量では，EPO パラメータに被験者間のばらつきがみられ，ΔEPO の平均値は，2 mg/kg で 47～1010 mIU/mL，4 mg/kg で 716～6410 mIU/mL の範囲であった。EPO 値は，速やかに減少し，投与後 48 時間で投与前値付近まで戻った。

表 2.7.6.5- 13　EPO の薬力学パラメータの要約統計量（単回投与）: PDAS

	ロキサデュスタット			
	0.3 mg/kg (N=5)	1 mg/kg (N=5)	2 mg/kg (N=5)	4 mg/kg (N=5)
C_{max} (mIU/mL)	13.2 ± 4.59	41.3 ± 16.9	404 ± 396	2370 ± 2470
ΔEPO (mIU/mL)	6.54 ± 3.15	35.0 ± 15.2	395 ± 395	2360 ± 2470
AUC_t (mIU·h/mL)	468.7 ± 164.2	730.8 ± 176.9	5207 ± 4864	31940 ± 32270

平均値 ± 標準偏差

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part I Table 14.2.3.28，Table 14.2.3.29，Table 14.2.3.30，Table 14.2.3.31

薬物動態／薬力学の curve-fitting 解析を行った結果，EPO 値の治療上の目標増加量を 75～400 mIU/mL としたとき, ロキサデュスタットの C_{max} は 5548～14154 ng/mL の範囲, AUC_{inf} は 37092～104874 ng·h/mL の範囲が必要と考えられた。

C_{max} に基づいた場合, EPO 値の目標増加量 75 及び 400 mIU/mL を得るために, ロキサデュスタットはそれぞれ約 1.1 及び 2.5 mg/kg 必要であると考えられた。AUC_{inf} に基づいた場合も，同様の結果であった。

パート 2（反復投与）

<u>週 1 回投与</u>

週 1 回投与では，EPO 値は，ロキサデュスタットの用量増加に伴い，増加した（表 2.7.6.5- 14）。TE_{max} の中央値は，おおむね 8～12 時間であり，ロキサデュスタットが C_{max} に達した後に EPO 値が最大となった。ΔEPO の変動係数（CV）は，いずれの用量でも約 50%～100%超の範囲であった。EPO 値は，投与後 48～72 時間で，おおむね投与前値付近まで戻った。

3 及び 3.75 mg/kg では，day 22（反復投与後）の ΔEPO の平均値は，day 1 に比べて約 2 倍高かったが，低用量（1.5 及び 2.25 mg/kg）では明らかな差はみられなかった。

表 2.7.6.5- 14　EPO の薬力学パラメータの要約統計量（週 1 回投与）：PDAS

	ロキサデュスタット				プラセボ
	1.5 mg/kg	2.25 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg	
Day 1					
E_{max} (mIU/mL)	(n=6) 86.3 ± 45.8	(n=6) 286.6 ± 253.4	(n=6) 978.2 ± 574.7	(n=6) 1637.5 ± 884.0	(n=12) 12.5 ± 2.9
TE_{max} (h)	(n=6) 8.007 (7.994, 12.00)	(n=6) 10.01 (7.993, 12.05)	(n=6) 12.00 (7.997, 12.00)	(n=6) 12.00 (7.998, 12.00)	(n=12) 48.05 (7.994, 72.00)
$EAUC_{72}$ (mIU·h/mL)	(n=6) 1503.9 ± 336.33	(n=6) 3671.6 ± 2535.2	(n=6) 13160 ± 7146.7	(n=6) 23598 ± 13467	(n=12) 711.17 ± 211.73
ΔEPO (mIU/mL)	(n=6) 79.55 ± 47.07	(n=6) 278.0 ± 255.1	(n=6) 968.8 ± 574.2	(n=6) 1630 ± 882.5	(n=12) 4.833 ± 1.895
Day 22					
E_{max} (mIU/mL)	(n=5) 103.0 ± 64.9	(n=6) 386.3 ± 232.0	(n=5) 2062.8 ± 2375.4	(n=4) 3250.0 ± 3266.9	(n=12) 13.6 ± 3.1
TE_{max} (h)	(n=5) 8.000 (7.997, 12.00)	(n=6) 8.014 (8.002, 12.00)	(n=5) 7.999 (7.997, 12.02)	(n=4) 9.998 (8.000, 12.00)	(n=12) 72.00 (11.99, 72.15)
$EAUC_{72}$ (mIU·h/mL)	(n=5) 1714.5 ± 616.27	(n=6) 4949.8 ± 2348.8	(n=5) 26649 ± 27410	(n=4) 46629 ± 46836	(n=12) 782.27 ± 185.68
ΔEPO (mIU/mL)	(n=5) 95.98 ± 65.71	(n=6) 377.6 ± 234.0	(n=5) 2052 ± 2376	(n=4) 3243 ± 3266	(n=12) 5.925 ± 2.735

平均値 ± 標準偏差，TE_{max} のみ中央値（最小値，最大値）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.2.3.2.1.11～Table 14.2.3.2.1.14，Table 14.2.3.2.1.14.1

薬物動態／薬力学の curve-fitting 解析を行った結果，EPO 値の治療上の目標増加量を 75～400 mIU/mL としたとき，day 22 のロキサデュスタットの C_{max} は 7540～13226 ng/mL の範囲，AUC は 51770～99002 ng·h/mL の範囲が必要と考えられた。

C_{max} の結果から，1.5 及び 2.25 mg/kg の単回投与で治療上の目標値の下限値（75 mIU/mL）に，3 mg/kg の単回投与で治療上の目標値の上限値（400 mIU/mL）になると考えられた。

<u>週 2 回投与</u>

週 2 回投与では，週 1 回と同様に，EPO 値の TE_{max} の中央値は，おおむね 8～12 時間であり，ロキサデュスタットが C_{max} に達した後に EPO 値が最大となった（表 2.7.6.5- 15）。EPO 値は，投与後 24～72 時間で投与前値付近まで戻った。ΔEPO のばらつきが 1.875 mg/kg 以上で大きかったものの，効果は用量依存的であった。

週 2 回投与での ΔEPO の day 25（反復投与後）と day 1 の差は，週 1 回ほど顕著ではなかった。Day 25 の ΔEPO は，day 1 に比べて 17%～86%高く，この差に用量比例性はなかった（最も差が小さかったのは，最大用量である 3.75 mg/kg であった。

表 2.7.6.5- 15　EPO の薬力学パラメータの要約統計量（週 2 回投与）：PDAS

	ロキサデュスタット						プラセボ
	0.75 mg/kg	1.125 mg/kg	1.5 mg/kg	1.875 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg	
Day 1							
E_{max} (mIU/mL)	(n=6) 23.2 ± 5.5	(n=6) 53.3 ± 18.9	(n=6) 67.5 ± 41.5	(n=6) 230.5 ± 133.0	(n=6) 776.9 ± 832.2	(n=6) 1604.3 ± 1586.3	(n=12) 12.9 ± 4.7
TE_{max} (h)	(n=6) 8.005 (8.000,11.98)	(n=6) 8.007 (6.002,11.99)	(n=6) 7.997 (7.994,12.00)	(n=6) 8.001 (7.987,12.00)	(n=6) 8.005 (7.999,11.99)	(n=6) 10.04 (8.027,12.00)	(n=12) 11.99 (0.00, 71.92)
$EAUC_{72}$ (mIU·h/mL)	(n=6) 738.20 ± 196.07	(n=6) 1049.3 ± 327.54	(n=6) 1111.3 ± 548.20	(n=6) 3045.9 ± 1512.7	(n=6) 10608 ± 11742	(n=6) 18491 ± 17397	(n=12) 700.37 ± 222.20
ΔEPO (mIU/mL)	(n=6) 16.00 ± 6.593	(n=6) 44.40 ± 16.64	(n=6) 60.85 ± 39.04	(n=6) 223.3 ± 132.7	(n=6) 768.1 ± 830.9	(n=6) 1597 ± 1585	(n=12) 3.542 ± 2.540
Day 25							
E_{max} (mIU/mL)	(n=6) 32.9 ± 9.6	(n=6) 63.9 ± 19.4	(n=6) 119.3 ± 156.2	(n=5) 423.8 ± 381.4	(n=6) 1336.2 ± 1314.7	(n=6) 1878.3 ± 1458.8	(n=11) 17.1 ± 4.0
TE_{max} (h)	(n=6) 8.000 (7.995,8.010)	(n=6) 10.00 (7.995,12.00)	(n=6) 7.999 (7.984,12.00)	(n=5) 8.018 (7.999,12.08)	(n=6) 12.01 (7.945,12.03)	(n=6) 12.04 (8.003,12.13)	(n=11) 12.03 (7.995,71.99)
$EAUC_{72}$ (mIU·h/mL)	(n=6) 835.39 ± 165.30	(n=6) 1305.4 ± 300.33	(n=6) 1654.1 ± 1742.6	(n=5) 5280.7 ± 4003.2	(n=6) 18247 ± 18683	(n=6) 21512 ± 14242	(n=11) 953.32 ± 243.78
ΔEPO (mIU/mL)	(n=6) 25.70 ± 11.16	(n=6) 54.98 ± 17.70	(n=6) 112.6 ± 153.6	(n=5) 416.4 ± 381.1	(n=6) 1327 ± 1313	(n=6) 1871 ± 1458	(n=11) 7.245 ± 3.291

平均値 ± 標準偏差，TE_{max} のみ中央値（最小値，最大値）

Source : FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.2.3.2.2.15，Table 14.2.3.2.2.16，Table 14.2.3.2.2.17，Table 14.2.3.2.2.18，Table 14.2.3.2.2.19，Table 14.2.3.2.2.20，Table 14.2.3.2.2.20.1

薬物動態／薬力学の curve-fitting 解析を行った結果，EPO の治療上の目標増加量を 75～400 mIU/mL としたとき，day 25 のロキサデュスタットの C_{max} は 6131～10784 ng/mL の範囲，AUC は 43228～78382 ng·h/mL の範囲が必要と考えられた。

単回投与後の C_{max} の結果から，1.5 mg/kg で EPO 増加量が 75 mIU/mL に，3 及び 3.75 mg/kg で 400 mIU/mL になると考えられた。

反復投与後の C_{max} の結果から，1.5 mg/kg で EPO 増加量が 75 mIU/mL に，約 2.25 mg/kg で 400 mIU/mL になると考えられた。

<u>週 3 回投与</u>

週 3 回投与では，ばらつきが大きかったものの，EPO 値はロキサデュスタット用量の増加に伴い増加した（表 2.7.6.5- 16）。TE_{max} の中央値は 8 時間であり，ロキサデュスタットが C_{max} に達した後に EPO 値が最大となった。他の投与スケジュールと同様に，ΔEPO のばらつきが大きかった。EPO 値は，投与後 48 時間で投与前値付近まで戻った。

ΔEPO は，2 及び 3 mg/kg の週 3 回投与では，day 1 の初回投与時と反復投与時（day 26）で大きな差はみられなかった。3.75 mg/kg では，day 1 の EPO 反応は day 26 の反応の半分未満であった。

表 2.7.6.5- 16　EPO の薬力学パラメータの要約統計量（週 3 回投与）：PDAS

	ロキサデュスタット		
	2 mg/kg	3 mg/kg	3.75 mg/kg
Day 1			
E_{max} (mIU/mL)	(n=6) 451.2 ± 309.7	(n=6) 933.3 ± 554.6	(n=5) 744.0 ± 405.0
TE_{max} (h)	(n=6) 8.006 (7.999, 8.010)	(n=6) 8.009 (7.986, 11.98)	(n=5) 7.990 (7.984, 12.00)
$EAUC_{48}$ (mIU·h/mL)	(n=6) 5798.5 ± 3556.5	(n=6) 11383 ± 7576.9	(n=5) 11480 ± 8287.8
ΔEPO (mIU/mL)	(n=6) 443.4 ± 308.7	(n=6) 927.0 ± 554.1	(n=5) 735.2 ± 406.5
Day 26			
E_{max} (mIU/mL)	(n=6) 326.3 ± 197.0	(n=6) 847.5 ± 344.8	(n=5) 1900.4 ± 2213.1
TE_{max} (h)	(n=6) 8.027 (8.017, 11.98)	(n=6) 9.999 (8.000, 12.00)	(n=5) 8.008 (8.001, 11.99)
$EAUC_{48}$ (mIU·h/mL)	(n=6) 3958.0 ± 2252.6	(n=6) 10005 ± 4694.7	(n=5) 18073 ± 20132
ΔEPO (mIU/mL)	(n=6) 318.5 ± 196.0	(n=6) 841.1 ± 344.4	(n=5) 1892 ± 2212

平均値 ± 標準偏差，TE_{max} のみ中央値（最小値，最大値）

Source：FGCL-016（5.3.3.1-2）Part II Table 14.2.3.2.3.7，Table 14.2.3.2.3.8，Table 14.2.3.2.3.9

薬物動態／薬力学の curve-fitting 解析を行った結果，EPO の治療上の目標増加量を 75～400 mIU/mL としたとき，day 26 のロキサデュスタットの C_{max} は 2950～10661 ng/mL の範囲，AUC は 20332～83901 ng·h/mL の範囲が必要と考えられた。

単回投与後の C_{max} の結果から，2 mg/kg 未満の用量で EPO 増加量が 75 mIU/mL に，約 2 mg/kg で 400 mIU/mL になると考えられた。

反復投与後の C_{max} の結果から，2 mg/kg 未満の用量で EPO 増加量が 75 mIU/mL に，2 mg/kg と 3 mg/kg の間の用量で 400 mIU/mL になると考えられた。

2.7.6.5.5　安全性

有害事象及び副作用

本試験では，DLT は発現しなかった。

単回投与

有害事象は 20 例中 8 例（40%）に 15 件発現し，その内訳は 4 mg/kg で 3 例，0.3 及び 2 mg/kg で各 2 例，1 mg/kg で 1 例であった。パート 1 で発現した有害事象は，頭痛（2 例）を除いていずれも 1 例の発現であった。

有害事象の重症度はいずれも軽度又は中等度であった。4 mg/kg で発現した無力症，冷感及び洞性頻脈（いずれも 1 件，軽度）は治験薬と関連あるかもしれないと判断され，その他の有害事象は治験薬との関連性が否定された。

週 1 回投与

有害事象は 36 例中 24 例（67%）に 58 件発現し，その内訳はプラセボで 7 例，2.25 mg/kg で 6 例，1.5 及び 3.75 mg/kg で各 4 例，3 mg/kg で 3 例であった。

有害事象の重症度は，1 件（中等度の嘔吐）を除きいずれも軽度であった。嘔吐は 1.5 mg/kg で発現し，治験薬との関連性は否定された。比較的よくみられた有害事象は，頭痛，咽喉頭疼痛及び鼻閉（いずれも軽度）であったが，いずれも治験薬との関連性は否定された。

週 2 回投与

有害事象は 63 例中 37 例(59%)に 68 件発現し, その内訳はプラセボで 12 例, 1.125 及び 3 mg/kg で各 5 例，0.75 及び 2.25 mg/kg で各 4 例，3.75 mg/kg で 3 例，1.5 及び 1.875 mg/kg で各 2 例であった。

有害事象の重症度は，68 件中 63 件が軽度であり，5 件は中等度であった。比較的よくみられた有害事象は，頭痛及び咽喉頭疼痛（いずれも軽度）であったが，いずれも治験薬との関連性は否定された。

週 3 回投与

有害事象は 26 例中 17 例（65%）に 43 件発現し，その内訳はプラセボで 6 例，2 及び 3 mg/kg で各 5 例，3.75 mg/kg で 1 例であった。

有害事象の重症度はいずれも軽度であった。比較的よくみられた有害事象は頭痛（軽度）であったが，治験薬との関連性は否定された。

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

本試験では，試験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

単回投与

臨床検査値異常はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

週 1 回投与

臨床検査値に，プラセボと比較して治験薬と関連するような変動や，用量に関連するような傾向はみられなかった。

週 2 回投与

臨床検査値に，プラセボと比較して治験薬と関連するような変動や，用量に関連するような傾向はみられなかった。臨床検査値に関連する有害事象として，白血球数増加（1.5 mg/kg），好酸球

増加症（プラセボ），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（3 mg/kg），アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（3 mg/kg），γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加（3 mg/kg）が各 1 例に発現した。

週 3 回投与

ロキサデュスタット群の各用量で網赤血球数がベースラインから増加した。プラセボでは増加した被験者はいなかった。臨床検査値に関連する有害事象として，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加が 1 例（3 mg/kg）に発現した。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

単回投与

脈拍数のベースラインからの増加が 2 及び 4 mg/kg でみられた。4 mg/kg で発現した洞性頻脈（105 回／分）を除き，バイタルサイン及び心電図で有害事象と判断されたは所見はなかった。

週 1 回投与

バイタルサイン及び心電図にプラセボと比較して治験薬と関連するような変動や，用量に関連するような傾向はみられなかった。

週 2 回投与

バイタルサイン及び心電図に，プラセボと比較して治験薬と関連するような変動や，用量に関連するような傾向はみられなかった。バイタルサイン及び心電図に関する有害事象として，頻脈（3.75 mg/kg）及び洞性頻脈（3 mg/kg）が各 1 例に発現した。

週 3 回投与

バイタルサイン及び心電図に，プラセボと比較して治験薬と関連するような変動や，用量に関連するような傾向はみられなかった。

2.7.6.5.6 結論

単回投与

- 健康被験者男性に，ロキサデュスタットを 4 mg/kg まで単回経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- ロキサデュスタットの曝露（C_{max} 及び AUC）は，0.3～4 mg/kg の範囲では用量増加に伴い，増加した。t_{max} は，いずれの用量の被験者も 3 時間以内であった。$t_{1/2}$ の平均値は，4 用量で同様であった（11.8～14.3 時間）。

- 薬物動態／薬力学の curve-fitting 解析を行った結果，C_{max} に基づいた場合，EPO の目標増加量を 75 及び 400 mIU/mL としたとき，ロキサデュスタットはそれぞれ約 1.1 及び 2.5 mg/kg 必要であると考えられた。AUC_{inf} に基づいた場合も，同様の結果であった。

<u>反復投与</u>

- 週 1 回及び週 3 回投与では，ロキサデュスタットの曝露量（C_{max} 及び AUC）は，用量比例的に増加した。週 2 回投与では，低用量を除くと，C_{max} 及び AUC は用量比例的に増加したと考えられたが，その増加は用量比よりやや大きかった。
- 健康男性被験者に，ロキサデュスタット 3.75 mg/kg までを週 1 回，2 回及び 3 回で 4 週間経口投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。
- 週 1 回投与のデータで，薬物動態／薬力学の curve-fitting 解析を行った結果，EPO 値の治療上の目標増加量を 75～400 mIU/mL としたとき，day 22 のロキサデュスタットの C_{max} は 7540～13226 ng/mL の範囲，AUC は 51770～99002 ng·h/mL の範囲が必要と考えられた。
- 週 2 回投与のデータで，薬物動態／薬力学の curve-fitting 解析を行った結果，EPO の治療上の目標増加量を 75～400 mIU/mL としたとき，day 25 のロキサデュスタットの C_{max} は 6131～10784 ng/mL の範囲，AUC は 43228～78382 ng·h/mL の範囲が必要と考えられた。
- 週 3 回投与のデータで，薬物動態／薬力学の curve-fitting 解析を行った結果，EPO の治療上の目標増加量を 75～400 mIU/mL としたとき，day 26 のロキサデュスタットの C_{max} は 2950～10661 ng/mL の範囲，AUC は 20332～83901 ng·h/mL の範囲が必要と考えられた。

2.7.6.6　中国第 1 相単回投与試験［FGCL-043］（添付資料番号 5.3.3.1-3）

2.7.6.6.1　試験方法

試験の標題：健康中国人を対象に FG-4592（ロキサデュスタット）[redacted]を単回経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する第 1 相，単一施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験」

治験実施施設：中国 1 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2010 年 10 月 20 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 12 月 28 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

- 中国人の健康な男性及び女性を対象とし，ロキサデュスタット[redacted] 40，100，160 及び 200 mg を単回投与したときのロキサデュスタットの薬物動態プロファイルを確認する。
- 中国人の健康な男性及び女性を対象とし，ロキサデュスタット[redacted] 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，用量漸増，単一施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

用量漸増は，4 用量（40，100，160 及び 200 mg）で行い，それぞれコホート A，B，C 及び D とした。用量コホートは，最低用量から順次検討し，次の用量コホート開始までに 7 日以上の間隔を空けることとした。各コホートに 10 例を組み入れ，ロキサデュスタット群に 8 例，プラセボ群に 2 例をランダム化した。実施中の用量コホートの 50%超の被験者（プラセボ群の被験者を除く）で Grade 2 の副作用が発現した場合，又は 25%超の被験者で Grade 3～4 の副作用が発現した場合には，安全性に懸念がみられる可能性を示すことから，用量漸増を中止することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：40 例

解析時：40 例

対象被験者

健康成人

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 20 歳以上 40 歳以下の男性又は女性（コホート A, B では男女が各 1/3 以上となるようにした）
2. 既往歴，身体所見及び臨床検査の結果に基づき，健康状態が良好と判断された者
3. コホート A 及び B では体重 50 kg 以上，コホート C では体重 60 kg 以上，コホート D では体重 70 kg 以上，かつコホート A，B 及び C では体格指数（BMI）19 kg/m^2 以上 24 kg/m^2 以下，コホート D では BMI 19 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下
4. スクリーニング検査前に，本人が同意説明文書の内容を理解した上，文書による同意が得られた者
5. パートナーがいる場合，組み入れ時から治験薬の最終投与後 30 日以上，医学的に認められた避妊法を用いることに同意した者
6. 肝機能検査値が正常，かつその他の血液生化学検査で臨床的に重要な異常所見がない者
7. 血液学的検査（白血球，ヘモグロビン，血小板）で臨床的に重要な異常所見がない者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. B 型肝炎表面（HBs）抗原，B 型肝炎外殻（HBe）抗原，HBe 抗体，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性であった者
2. 心臓，呼吸器，内分泌，代謝，腎臓，肝臓，消化管，皮膚，感染，悪性腫瘍，血液，神経又は精神に臨床的に重要な疾患又は障害の既往歴がある，若しくは合併している者
3. 心電図所見に臨床的に重要な異常所見がある者
4. 過去 1 カ月以内に，処方薬による治療を必要とするような，臨床的に重要な疾患又は感染に罹患した者
5. 安全性上のリスクがある，又は臨床試験への参加が不適切であると治験責任医師が判断した者
6. 治験薬投与開始（day 1）前の 1 週間以内に薬剤を服用した者（一般用医薬品，ハーブ系製品を含む。ただし，経口避妊薬，ビタミン剤及びパラセタモールは除く）。
7. 過去 1 年以内にアルコール依存（1 週間あたり 14 単位のアルコール, 1 単位 ＝ ビールで 285 mL, 蒸留酒で 25 mL，ワインでグラス 1 杯）又は薬物依存の既往がある者
8. Day 1 前の 2 週間以内に，タバコを 1 日 5 本以上，禁煙補助製品又はニコチン含有製品を使用した者
9. 薬剤に対する過敏症又はアレルギーの既往がある者
10. 妊娠中又は授乳中の者
11. 過去 3 カ月以内に臨床試験又は薬物動態試験に参加した者
12. Day 1 前の 1 カ月以内に治験薬を投与されたことがある者
13. スクリーニング時の呼気アルコール濃度検査で 0.00 mg/L を超えていた者

14. 試験を完了する可能性が低い，又は試験要件を遵守する可能性が低い等，治験責任医師が試験運用上の理由で不適切と判断した者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg：A05535-017L02
ロキサデュスタット[redacted] mg：A05535-022L01
プラセボ[redacted]：A05535-017L01，A05535-022L02

治験薬の用量及び投与方法

用量漸増は，4 用量（40，100，160 及び 200 mg）で行い，用量コホートは，最低用量から順次検討した。次の用量コホート開始までに 7 日以上の間隔を空けることとした。被験者は，治験薬投与前の 8 時間以上絶食し，この間の水分摂取は最大 240 mL とした。被験者は，07:30～09:00 に立位で治験薬を 240 mL の水で服用した。その後 2 時間以上は，横にならず，絶食した。

治験薬投与期間

単回投与

評価項目

薬物動態

- ロキサデュスタットの血漿中及び尿中濃度

薬力学

- エリスロポエチン（EPO）値

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象（臨床検査値異常を含む）は，米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）（第 4 版）を用いて Grade を判定した。

治験薬との関連性の判定基準

治験薬との関連性を「否定できる」，「関連あるかもしれない」，「関連あり」で判定した。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された被験者

薬物動態解析対象集団（PKAS）: 治験実施計画書に従い，試験を完了した被験者（Per-Protocol Set）で，1 種類以上の投与から得られた完全な測定値を有する被験者

薬物動態

以下のロキサデュスタットの薬物動態パラメータを算出した。

- C_{max}，t_{max}，C_{last}，t_{last}，k_{el}，$t_{1/2}$，λ_z，AUC_t，AUC_{inf}，AUC_{inf} (%extrap)，V_z/F，CL/F
- ロキサデュスタット未変化体の尿中排泄率，CL_R

薬力学

EPO の AUC_{48h}，EPO の最高血漿中濃度（R_{max}），t_{EPOmax}，$EPO_{baseline}$

安全性

MedDRA version 13.0 を用い，有害事象を器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.6.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

111 例から同意を取得した。このうち 40 例が本試験に組み入れられ，全例が治験実施計画書に従い試験を完了した。全 40 例が，SAF，PKAS 及び薬力学解析対象集団（PDAS）の解析対象集団に含められた。

人口統計学的特性及び他の基準値

本試験の被験者は，20～38 歳の健康成人の中国人であった。BMI 及び体重の組み入れ基準が各コホートで異なるため，BMI 及び体重の平均値は，プラセボ群，ロキサデュスタット 40，100 及び 160 mg コホートで，200 mg コホートに比べて低かった。プラセボ群及びロキサデュスタットの最低用量コホート（40 mg）では男女比は比較的均衡がとれていたが，それ以外のコホートでは男性が多く，最高用量コホート（200 mg）では男性のみであった（表 2.7.6.6- 1）。

表 2.7.6.6- 1　　主な被験者背景

	ロキサデュスタット				プラセボ (N=8)
	40 mg (N=8)	100 mg (N=8)	160 mg (N=8)	200 mg (N=8)	
性別，n (%)					
男性	4 (50.0)	6 (75.0)	7 (87.5)	8 (100.0)	5 (62.5)
女性	4 (50.0)	2 (25.0)	1 (12.5)	0	3 (37.5)
民族，n (%)					
非ヒスパニック/ラテン系	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
人種，n (%)					
アジア人	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	24.5 (4.8)	23.6 (4.7)	25.9 (5.7)	26.8 (5.0)	27.4 (5.9)
中央値	24	22	23.5	26	24.5
最小値，最大値	20, 35	21, 35	21, 37	21, 35	21, 38
身長（cm）					
平均値（標準偏差）	164.88 (6.13)	170.13 (8.25)	171.63 (4.78)	173.88 (3.31)	165.63 (10.49)
中央値	164.00	170.00	171.50	173.50	168.50
最小値，最大値	157.0,176.0	157.0, 180.0	165.0, 179.0	169.0, 180.0	150.0, 178.0
体重（kg）					
平均値（標準偏差）	56.81(4.23)	62.96 (7.31)	63.20 (3.23)	73.29 (2.19)	60.78 (8.77)
中央値	56.23	63.03	62.10	73.15	60.13
最小値，最大値	51.3, 62.9	52.0, 72.7	60.2, 68.7	70.8, 76.6	50.5, 74.0
BMI（kg/m^2）					
平均値（標準偏差）	20.89 (1.24)	21.84 (1.10)	21.58 (1.38)	24.39 (0.91)	22.15 (1.66)
中央値	20.70	22.00	21.50	23.95	22.40
最小値，最大値	19.0, 22.8	19.8, 23.5	19.2, 23.9	23.5, 26.3	19.5, 24.0

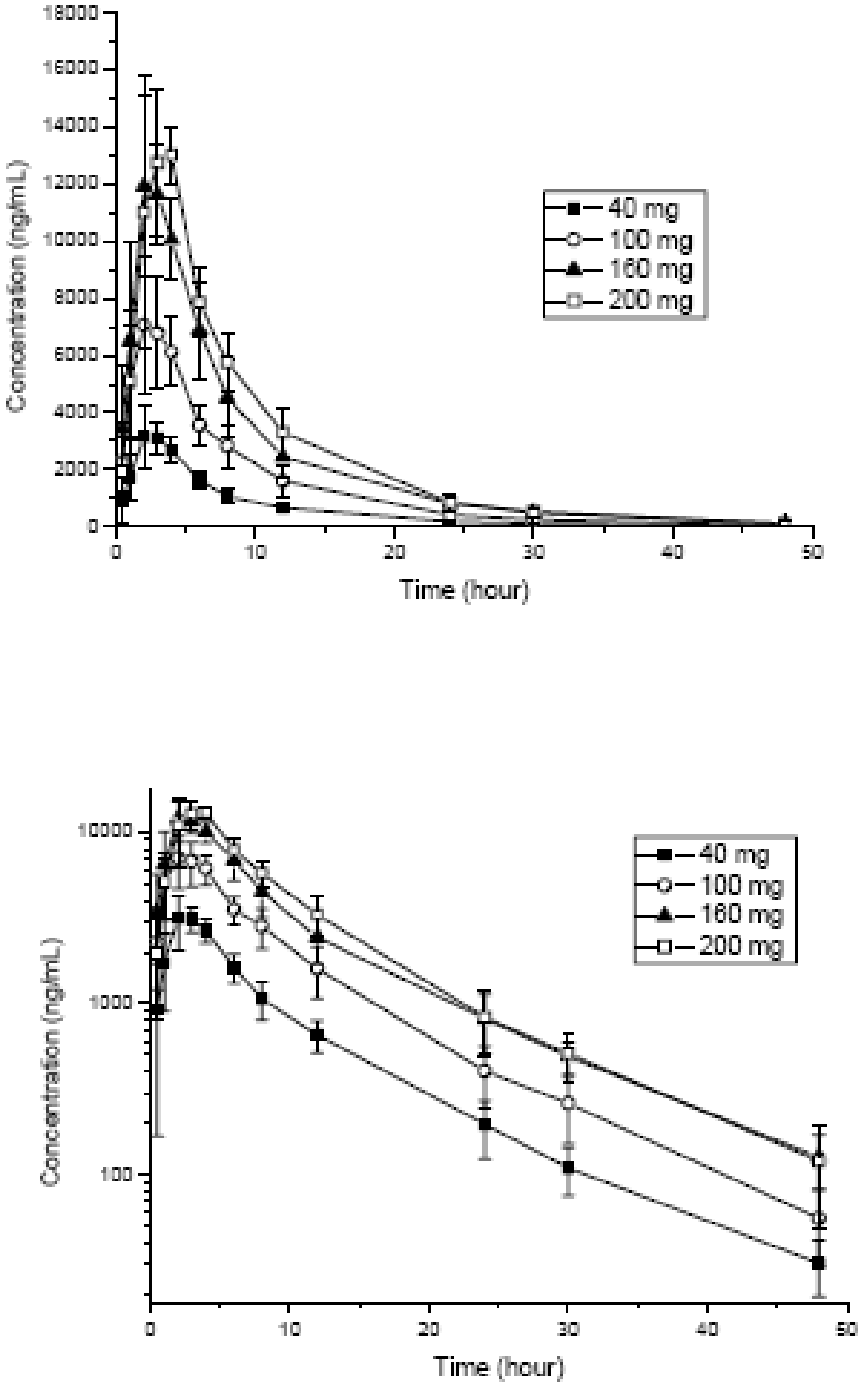
BMI：体格指数

Source：FGCL-043（5.3.3.1-3）Table 5（36 頁）

2.7.6.6.3　薬物動態

ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したとき，ロキサデュスタットは速やかに吸収され，いずれの用量コホートでも投与後 1～4 時間に C_{max} に到達した。C_{max}，AUC_{inf} 及び AUC_t は，ロキサデュスタットの用量増加に伴い上昇した（図 2.7.6.6- 1 及び表 2.7.6.6- 2）。

図 2.7.6.6- 1　ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したときの平均血漿中薬物濃度推移：PKAS



平均値 ± 標準偏差
PKAS：薬物動態解析対象集団
上図：線形スケール，下図：片対数スケール
Source：FGCL-043（5.3.3.1-3）Figure 2

表 2.7.6.6- 2　ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したときの薬物動態パラメータ：PKAS

投与量	検体	薬物動態パラメータ	単位	幾何平均値	平均値	標準偏差	CV (%)	最小値	中央値	最大値
40 mg	血漿	AUC_{inf}	h·mg/L	27.1	27.5	5.04	18.35	19.2	27.9	34.6
		AUC_{inf} (%extrap)	%	1.31	1.5	1	66.52	0.843	1.1	3.73
		AUC_t	h·mg/L	26.6	27.1	5.03	18.57	18.8	27.3	34.3
		CL/F	L/h	1.48	1.5	0.3	20.16	1.15	1.43	2.08
		C_{last}	ng/mL	29.1	30.5	11.1	36.44	21.1	26.5	55.3
		C_{max}	ng/mL	3610	3670	682.06	18.61	2640	3650	4490
		$t_{1/2}$	h	8.9	9.13	2.37	26	7.53	7.93	13.7
		λz	1/h	0.07792	0.07963	0.02	20.39	0.05055	0.08737	0.09203
		t_{last}	h	48	48	0	0	48	48	48
		t_{max}	h	2.54	2.63	0.74	28.34	2	2.5	4
		V_z/F	L	19	20.1	8.01	39.77	12.6	17.5	36
	尿	排泄量	mg	2.47	2.49	0.27	10.72	1.98	2.53	2.75
		CL_R	L/h	0.0928	0.0952	0.02	24.94	0.0726	0.0905	0.137
		排泄率	%	6.18	6.22	0.67	10.72	4.94	6.34	6.89
100 mg	血漿	AUC_{inf}	h·mg/L	62.6	64.2	15.03	23.42	43.9	63.2	86.5
		AUC_{inf} (%extrap)	%	0.867	0.971	0.54	55.93	0.425	0.866	2.19
		AUC_t	h·mg/L	62	63.6	14.88	23.4	43.5	62.4	85.6
		CL/F	L/h	1.6	1.64	0.41	24.99	1.16	1.58	2.28
		C_{last}	ng/mL	50.5	55.7	26.61	47.79	27.9	45.7	98.2
		C_{max}	ng/mL	7950	8110	1651.84	20.38	5270	7950	10600
		$t_{1/2}$	h	7.78	7.85	1.16	14.82	6.14	7.68	9.91
		λz	1/h	0.08911	0.08996	0.01	14.65	0.06996	0.09026	0.1129
		t_{last}	h	48	48	0	0	48	48	48
		t_{max}	h	2.21	2.38	0.92	38.57	1	2	4
		V_z/F	L	17.9	18.7	5.78	30.89	12.7	17.7	26.4
	尿	排泄量	mg	5.18	5.26	1	19.08	4.27	4.92	6.7
		CL_R	L/h	0.0835	0.0853	0.02	21.26	0.0547	0.0872	0.113
		排泄率	%	5.18	5.26	1	19.08	4.27	4.92	6.7
160 mg	血漿	AUC_{inf}	h·mg/L	107	108	18.27	16.91	85.3	106	143
		AUC_{inf} (%extrap)	%	1.4	1.62	0.93	57.1	0.577	1.27	3.13
		AUC_t	h·mg/L	105	106	18.42	17.31	84.6	105	141
		CL/F	L/h	1.5	1.52	0.24	16.01	1.12	1.5	1.87
		C_{last}	ng/mL	118	127	45.49	35.83	56.9	140	194
		C_{max}	ng/mL	12600	12800	2273.69	17.75	9350	13000	15800
		$t_{1/2}$	h	8.89	9.08	2.07	22.75	6.94	8.2	12.6
		λz	1/h	0.07796	0.07954	0.02	20.63	0.05511	0.08465	0.09983
		t_{last}	h	48	48	0	0	48	48	48
		t_{max}	h	2.21	2.38	0.92	38.57	1	2	4
		V_z/F	L	19.2	20.1	6.69	33.23	12.8	19.5	32.4
	尿	排泄量	mg	8.03	8.23	1.93	23.39	5.56	8.61	11.2
		CL_R	L/h	0.0764	0.0795	0.03	32.08	0.0521	0.0735	0.133
		排泄率	%	5.02	5.14	1.2	23.39	3.48	5.38	7.01
200 mg	血漿	AUC_{inf}	h·mg/L	122	123	21.45	17.38	104	118	169
		AUC_{inf} (%extrap)	%	0.862	0.953	0.44	46.66	0.382	0.895	1.79
		AUC_t	h·mg/L	121	122	20.7	16.95	104	117	166
		CL/F	L/h	1.64	1.66	0.25	14.99	1.18	1.69	1.92
		C_{last}	ng/mL	106	121	71.56	59.3	47.2	106	279
		C_{max}	ng/mL	14300	14300	1743.09	12.15	12300	13800	17700
		$t_{1/2}$	h	7.47	7.51	0.85	11.35	6.29	7.49	8.56
		λz	1/h	0.09285	0.09339	0.01	11.56	0.08101	0.0927	0.1102

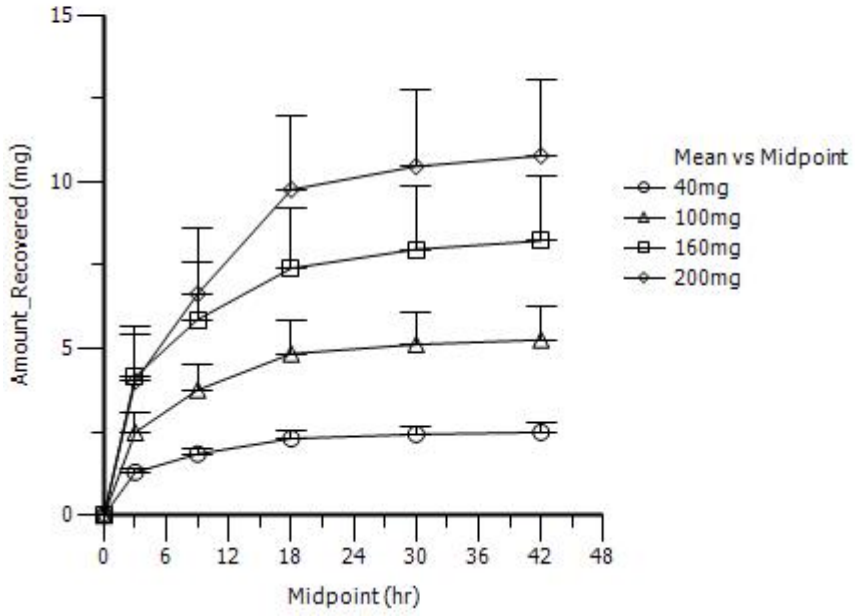
投与量	検体	薬物動態パラメータ	単位	幾何平均値	平均値	標準偏差	CV (%)	最小値	中央値	最大値
		t_{last}	h	48	48	0	0	48	48	48
		t_{max}	h	3.18	3.25	0.71	21.76	2	3	4
		V_z/F	L	17.7	17.8	2.12	11.95	14.6	17.6	21.8
	尿	排泄量	mg	10.6	10.8	2.28	21.15	8.43	10.2	14.8
		CL_R	L/h	0.0877	0.0899	0.02	23.46	0.0616	0.0906	0.117
		排泄率	%	5.29	5.39	1.14	21.15	4.22	5.12	7.4

CV：変動係数

Source：FGCL-043（5.3.3.1-3）Table 5（39～41 頁）

ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したとき，48 時間までのロキサデュスタットの累積尿中排泄率の平均値は，それぞれ 6.22%，5.26%，5.14%及び 5.39%であった。ロキサデュスタット 40 mg での排泄率は，その他の用量に比べてやや高かった（表 2.7.6.6- 2 及び図 2.7.6.6- 2）。

図 2.7.6.6- 2　ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの平均尿中累積排泄量の推移：PKAS



PKAS：薬物動態解析対象集団

Source：FGCL-043（5.3.3.1-3）Figure 3

ロキサデュスタットの用量比例性をパワーモデルで解析した結果，ロキサデュスタット 40～200 mg の範囲での AUC_t 及び AUC_{inf} の傾きの点推定値（90%信頼区間［CI］）は，それぞれ 0.958（0.866，1.051）及び 0.957（0.864，1.049）であり，90% CI はいずれも 1 を含んでいた。C_{max} の点推定値（90% CI）は 0.872（0.786，0.958）であり，90% CI は 1 未満で，1 を含んでいなかった。一方，V_z/F，CL/F 及び $t_{1/2}$ の傾きの点推定値（90% CI）は，それぞれ−0.024（−0.163，0.116），0.043（−0.049，0.136）及び−0.067（−0.197，0.063）であり，90% CI はいずれも 0 を含んでいた。このことから，これら 3 つのパラメータは用量非依存性であることが示された。以上から，ロキサデュスタット 40～200 mg の範囲では，曝露量（AUC_t 及び AUC_{inf}）は用量比例性であるが，C_{max} の変化は用量比よりもやや低いことが示された。

本試験では，用量比例性がロキサデュスタット 40～200 mg の範囲で示されなかった場合，ロキサデュスタット 40～160 mg の範囲で，同様の方法を用いて用量比例性を検討する計画であった。その結果，AUC_t，AUC_{inf} 及び C_{max} の傾きの点推定値（90% CI）は，それぞれ 0.980（0.857，1.104），0.980（0.857，1.103）及び 0.898（0.779，1.017）であり，90% CI はいずれも 1 を含んでいた。V_z/F，CL/F 及び $t_{1/2}$ の傾きの点推定値（90% CI）は，それぞれ−0.001（−0.201，0.199），0.020（−0.103，0.143）及び−0.020（−0.207，0.166）であり，90% CI はいずれも 0 を含んでいた。以上から，ロキサデュスタット 40～160 mg の範囲では，ロキサデュスタットの曝露は用量比例性であることが示された（表 2.7.6.6- 3）。

表 2.7.6.6- 3　　ロキサデュスタットの用量比例性：PKAS

用量範囲	パラメータ	点推定値	90% CI
40～200 mg	AUC_t	0.958	(0.866, 1.051)
	AUC_{inf}	0.957	(0.864, 1.049)
	C_{max}	0.872	(0.786, 0.958)
	V_z/F	−0.024	(−0.163, 0.116)
	CL/F	0.043	(−0.049, 0.136)
	$t_{1/2}$	−0.067	(−0.197, 0.063)
40～160 mg	AUC_t	0.980	(0.857, 1.104)
	AUC_{inf}	0.980	(0.857, 1.103)
	C_{max}	0.898	(0.779, 1.017)
	V_z/F	−0.001	(−0.201, 0.199)
	CL/F	0.020	(−0.103, 0.143)
	$t_{1/2}$	−0.020	(−0.207, 0.166)

CI：信頼区間

Source：FGCL-043（5.3.3.1-3）Table 7，Table 8

2.7.6.6.4　薬力学

ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したとき，EPO の血漿中濃度は徐々に上昇し，投与後 8～12 時間（中央値）に最高値に到達した。EPO 値は，ロキサデュスタットの用量増加に伴い上昇した（表 2.7.6.6- 4）。

表 2.7.6.6- 4　ロキサデュスタット 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したときの薬力学パラメータ：PDAS

投与	薬力学パラメータ	単位	N	幾何平均値	平均値	標準偏差	CV (%)	最小値	中央値	最大値
40 mg	AUC_Above_B	h·mIU/mL	8	400.82	420	142.25	33.88	258	379	700
	AUC_Above_T	h·mIU/mL	8	755.34	770	157.72	20.48	541	770	941
	Baseline	mIU/mL	8	6.76	7.5	3.87	51.57	3.34	7.09	15.7
	R_{max}	mIU/mL	8	32.95	34.1	9.73	28.55	23.1	31.8	52.7
	t_{max}	h	8	10.84	11	1.85	16.83	8	12	12
100 mg	AUC_Above_B	h·mIU/mL	8	1561.76	1670	680.51	40.75	955	1400	2970
	AUC_Above_T	h·mIU/mL	8	2005.49	2100	726.09	34.51	1410	1800	3430
	Baseline	mIU/mL	8	8.82	9.06	2.27	24.99	5.95	9.11	13.5
	R_{max}	mIU/mL	8	111.35	119	45.31	38.23	61	113	207
	t_{max}	h	8	10.84	11	1.85	16.83	8	12	12
160 mg	AUC_Above_B	h·mIU/mL	8	6122.26	7940	6784.78	85.47	2180	6450	23400
	AUC_Above_T	h·mIU/mL	8	6665.37	8490	6971.05	82.13	2490	6870	24300
	Baseline	mIU/mL	8	10.27	11.4	6.01	52.59	5.69	9.22	23
	R_{max}	mIU/mL	8	475.08	615	475.05	77.26	171	516	1590
	t_{max}	h	8	9.31	9.5	2.07	21.79	8	8	12
200 mg	AUC_Above_B	h·mIU/mL	8	24845.92	29700	19458.4	65.55	10400	23100	64600
	AUC_Above_T	h·mIU/mL	8	25296.65	30100	19528.77	64.84	10800	23500	65200
	Baseline	mIU/mL	8	7.93	9.06	5.75	63.44	4.19	7.83	22.2
	R_{max}	mIU/mL	8	1797.63	2110	1341.9	63.54	735	1530	4620
	t_{max}	h	8	12	12	0	0	12	12	12
プラセボ	AUC_Above_B	h·mIU/mL	8	153.13	197	161.71	81.96	56.3	141	523
	AUC_Above_T	h·mIU/mL	8	584.69	622	254.14	40.87	391	529	1120
	Baseline	mIU/mL	8	8.72	8.92	2.11	23.61	6.55	8.27	12.4
	R_{max}	mIU/mL	8	17.25	18.1	6.35	35.04	11.6	15.4	27.8
	t_{max}	h	8	13.46	14.3	6.36	44.66	12	12	30

AUC_Above_B：ベースライン値以上の AUC，CV：変動係数，R_{max}：EPO の最高血漿中濃度
Source：FGCL-043（5.3.3.1-3）Table 9

2.7.6.6.5　安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，40 例中 13 例（32.5%）に発現した。有害事象はいずれもロキサデュスタットを投与された被験者に発現した（13/32 例，40.6%）。

このうち 11 例（11/32 例，34.4%）に発現した有害事象は，治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。有害事象はいずれも軽度（Grade 1）であった（表 2.7.6.6- 5）。

表 2.7.6.6- 5　　有害事象の要約：SAF

	ロキサデュスタット					プラセボ (N=8) n (%)	合計 (N=40) n (%)
	40 mg (N=8) n (%)	100 mg (N=8) n (%)	160 mg (N=8) n (%)	200 mg (N=8) n (%)	併合 (N=32) n (%)		
有害事象	5 (62.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	13 (40.6)	0	13 (32.5)
重症度別							
軽度又は Grade 1	5 (62.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	13 (40.6)	0	13 (32.5)
中等度又は Grade 2	0	0	0	0	0	0	0
重度又は Grade 3	0	0	0	0	0	0	0
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0
因果関係別							
関連なし	2 (25.0)	0	0	0	2 (6.3)	0	2 (5.0)
関連あるかもしれない	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	11 (34.4)	0	11 (27.5)
関連あり	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0

Source：FGCL-043（5.3.3.1-3）Table 10

全体で 2 例以上に発現した有害事象は，頭痛（2 例，5.0%）であった（表 2.7.6.6- 6）。

表 2.7.6.6- 6　　有害事象の一覧：SAF

MedDRA v13.0 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット					プラセボ (N=8) n (%)	合計 (N=40) n (%)
	40 mg (N=8) n (%)	100 mg (N=8) n (%)	160 mg (N=8) n (%)	200 mg (N=8) n (%)	併合 (N=32) n (%)		
全ての有害事象	5 (62.5)	2 (25.0)	2 (25.0)	4 (50.0)	13 (40.6)	0	13 (32.5)
神経系障害	1 (12.5)	0	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (12.5)	0	4 (10.0)
頭痛	0	0	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (6.3)	0	2 (5.0)
浮動性めまい	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0	1 (2.5)
傾眠	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
臨床検査	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (12.5)	0	3 (9.4)	0	3 (7.5)
好中球数減少	0	0	1 (12.5)	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
白血球数減少	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
白血球数増加	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
心臓障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
房室結節性調律	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
胃腸障害	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
口腔内潰瘍形成	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
全身障害および投与局所様態	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0	1 (2.5)
発熱	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0	1 (2.5)
感染症および寄生虫症	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
鼻咽頭炎	1 (12.5)	0	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0	1 (2.5)
筋力低下	0	0	0	1 (12.5)	1 (3.1)	0	1 (2.5)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)
発疹	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.1)	0	1 (2.5)

Source：FGCL-043（5.3.3.1-3）Table 11

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

本試験では，試験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

ロキサデュスタットを投与された被験者では治験薬投与後 2～6 日に，赤血球数，ヘモグロビン及びヘマトクリット値が上昇する傾向が一貫してみられた。この傾向は，用量依存性ではないと考えられた。その他の臨床検査値に同様の一貫した変化はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

1 例に軽度で無症候性の房室結節性調律がみられたが，本事象は自然治癒した。この 1 例を除き，心電図，バイタルサイン及び身体所見でみられた異常はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.6.6 結論

- 中国人の健康成人被験者を対象に，ロキサデュスタット[redacted] 40，100，160 及び 200 mg を単回経口投与したとき，ロキサデュスタットは速やかに吸収され，投与後 1～4 時間（t_{max}）に最高血漿中濃度に到達し，$t_{1/2}$ は 7～9 時間であった。ロキサデュスタット未変化体が尿中にわずかに排泄され，48 時間での累積排泄率は約 5%であった。
- ロキサデュスタット 40～200 mg（体重による調整はなし）の範囲では，AUC は用量比例性を示した（C_{max} を除く）。一方，ロキサデュスタット 40～160 mg の範囲では，AUC 及び C_{max} のいずれも用量比例性を示した。消失相の見かけの分布容積，クリアランス率及び消失半減期は用量非依存性であった。
- ロキサデュスタット[redacted] 40～200 mg を単回投与したとき，心血管系及び血栓系のリスクはみられず，安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.7　中国第 1 相反復投与試験［FGCL-044］（添付資料番号 5.3.3.1-4）

2.7.6.7.1　試験方法

試験の標題：中国人の健康被験者を対象に FG-4592（ロキサデュスタット）[redacted]を週 3 回，2 週間経口投与したときの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する第 1 相，単一施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

治験実施施設：中国 1 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2011 年 1 月 4 日

試験終了日（最終の評価日）：2011 年 4 月 19 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：

- ロキサデュスタット[redacted] 40, 160 及び 200 mg を投与したときのロキサデュスタットの定常状態の薬物動態プロファイルを検討する。

副次目的

- ロキサデュスタット[redacted] 40, 160 及び 200 mg を週 3 回で 2 週間経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本試験は，用量漸増，単一施設，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

用量漸増は，3 用量（40，160 及び 200 mg）で行い，それぞれコホート A，B 及び C とした。用量コホートは，最低用量から順次検討した。用量漸増は，その前の用量コホートでの安全性プロファイルに基づき決定した。各コホートに 15 例を組み入れ，ロキサデュスタット群に 13 例，プラセボ群に 2 例をランダム化した。実施中の用量コホートの 50%超の被験者（プラセボ群の被験者を除く）で Grade 2 の副作用が発現した場合，又は 25%超の被験者で Grade 3～4 の副作用が発現した場合には，安全性に懸念がみられる可能性から，用量漸増を中止することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：45 例

解析時：45 例

対象被験者

健康成人

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 20 歳以上 40 歳以下の男性又は女性（コホート A, B では男女が各 1/3 以上となるようにした）
2. 既往症，身体所見及び臨床検査に基づき，健康状態が良好だと判断された者
3. コホート A 及び B では体格指数（BMI）19 kg/m^2 以上 24 kg/m^2 以下，コホート C では BMI 19 kg/m^2 以上 28 kg/m^2 以下，かつコホート A では体重 50 kg 以上，コホート B では体重 60 kg 以上，コホート C では体重 70 kg 以上
4. スクリーニング検査実施前に，本人が同意説明文書の内容を理解した上で，文書による同意を得られた者
5. パートナーがいる者は，治験薬投与後 30 日以上，医学的に認められた避妊法を用いることに同意した者
6. 肝機能検査値が正常，かつその他の血液生化学検査で臨床的に重要な異常所見がない者
7. 血液学的検査（白血球，ヘモグロビン，血小板）で臨床的に重要な異常所見がない者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. B 型肝炎表面（HBs）抗原，B 型肝炎最外殻（HBe）抗原，HBe 抗体，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）抗体が陽性であった者
2. 心臓，呼吸器，内分泌，代謝，腎臓，肝臓，消化管，皮膚，感染，悪性腫瘍，血液，神経又は精神に臨床的に重要な疾患又は障害の既往歴がある，若しくはその兆候がみられる者
3. 心電図所見に臨床的に重要な異常がある者
4. 過去 1 カ月以内に，処方薬による治療を必要とするような，臨床的に重要な疾患又は感染に罹患した者
5. 治験責任医師が安全性上のリスクがある，又は臨床試験への参加が不適切だと判断した者
6. 治験薬投与開始（day 1）前の 1 週間以内に薬剤を服用した者（一般用医薬品及びハーブ系製品を含む。ただし，経口避妊薬，ビタミン剤及びパラセタモールは除く）
7. 過去 1 年以内にアルコール依存（1 週間あたり 14 単位のアルコール，1 単位 = ビールで 285 mL，蒸留酒で 25 mL，ワインでグラス 1 杯）又は薬物依存の既往がある者
8. Day 1 前の 2 週間以内に，タバコを 1 日 5 本以上，禁煙補助製品又はニコチン含有製品を使用した者
9. 薬剤に対する過敏症又はアレルギーの既往がある者
10. 妊娠中又は授乳中の者
11. 過去 3 カ月以内に臨床試験又は薬物動態試験に参加した者
12. Day 1 前の 1 カ月以内に治験薬を投与されたことがある者
13. スクリーニング時の呼気アルコール濃度検査で 0.00 mg/L を超えていた者

14. 試験を完了する可能性が低い，又は試験要件を遵守する可能性が低い等，治験責任医師が試験運用上の理由で不適切と判断した者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg：A05535-017L02
ロキサデュスタット[redacted] mg：A05535-022L01
プラセボ[redacted]：A05535-017L01，A05535-022L02

治験薬の用量及び投与方法

被験者は，治験薬投与前の 8 時間以上絶食し，この間の水分摂取は最大 240 mL とした。Day 1，3，5，8，10 及び 12 に，被験者は立位で治験薬を 240 mL の水で服用した。投与後 2 時間以上は，横にならず，絶食した。

治験薬投与期間

2 週間

評価項目

薬物動態

- ロキサデュスタットの血漿中及び尿中濃度

薬力学

- エリスロポエチン（EPO）値

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体所見，12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象（臨床検査値異常を含む）は，米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）（第 4 版）を用いて Grade を判定した。

治験薬との関連性の判定基準

治験薬との関連性を「否定できる」，「関連あるかもしれない」，「関連あり」で判定した。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された被験者
薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験実施計画書に従い，試験を完了した被験者（Per-Protocol Set）で，1 種類以上の投与から得られた完全な測定値を有する被験者

薬物動態

以下のロキサデュスタットの薬物動態パラメータを算出した。

- C_{max}，C_{min}，C_{ave}，t_{max}，C_{last}，t_{last}，k_{el}，$t_{1/2}$，λ_z，AUC_t，AUC_{tau}（又は AUC_{ss}）又は AUC_{inf}（初回投与後），変動率，AUC_{inf} (%extrap)，V_z/F，CL/F
- ロキサデュスタット未変化体の尿中排泄率，CL_R

薬力学

EPO の AUC_{48h}，EPO の最高血漿中濃度（R_{max}），t_{EPOmax}，$EPO_{baseline}$

安全性

MedDRA version 14.0 を用い，有害事象を器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.7.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

132 例から同意を取得した。このうち 45 例が本試験に組み入れられ，全例が治験実施計画書に従い試験を完了した。全 45 例が，SAF，PKAS 及び薬力学解析対象集団（PDAS）に含められた。

人口統計学的特性及び他の基準値

本試験の被験者は，20～40 歳の健康成人の中国人であった。BMI 及び体重の組み入れ基準が各コホートで異なるため，BMI 及び体重の平均値は，ロキサデュスタット 40 mg コホートでプラセボ群, ロキサデュスタット 160 及び 200 mg コホートに比べて低かった。ロキサデュスタット 40 mg コホートでは男女比は比較的均衡がとれていたが, 160 及び 200 mg コホートでは, 全て男性であった（表 2.7.6.7- 1）。

表 2.7.6.7- 1　　主な被験者背景

	ロキサデュスタット			プラセボ (N=6)
	40 mg (N=13)	160 mg (N=13)	200 mg (N=13)	
性別，n (%)				
男性	7 (53.8)	13 (100.0)	13 (100.0)	4 (66.7)
女性	6 (46.2)	0	0	2 (33.3)
民族，n (%)				
ヒスパニック/ラテン系	0	0	0	0
非ヒスパニック/ラテン系	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)
人種，n (%)				
非アジア人	0	0	0	0
アジア人	13 (100.0)	13 (100.0)	13 (100.0)	6 (100.0)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	26.0 (5.9)	26.4 (4.8)	30.0 (6.4)	27.5 (4.3)
中央値	24	25	29	26.5
最小値，最大値	20, 40	21, 40	22, 40	23, 34
身長（cm）				
平均値（標準偏差）	163.92 (6.80)	170.23 (3.39)	174.69 (5.09)	169.67 (12.44)
中央値	165	171	173	176.5
最小値，最大値	150.0, 173.0	163.0, 173.0	169.0, 188.0	150.0, 179.0
体重（kg）				
平均値（標準偏差）	58.16 (5.39)	66.18 (2.70)	74.97 (4.45)	65.33 (10.16)
中央値	57.5	66.1	73.6	62.48
最小値，最大値	50.5, 66.3	62.0, 69.6	70.3, 83.5	53.9, 82.8
BMI（kg/m^2）				
平均値（標準偏差）	21.68 (1.32)	22.92 (0.89)	24.72 (2.40)	22.70 (2.41)
中央値	21.9	23.2	25	23.15
最小値，最大値	19.5, 24.0	21.0, 24.0	20.2, 28.0	19.3, 26.0

BMI：体格指数

Source：FGCL-044（5.3.3.1-4）Table 5（35～36 頁）

2.7.6.7.3　薬物動態

ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg を初回投与したとき，ロキサデュスタットは速やかに吸収された。吸収にラグタイムはみられなかった。

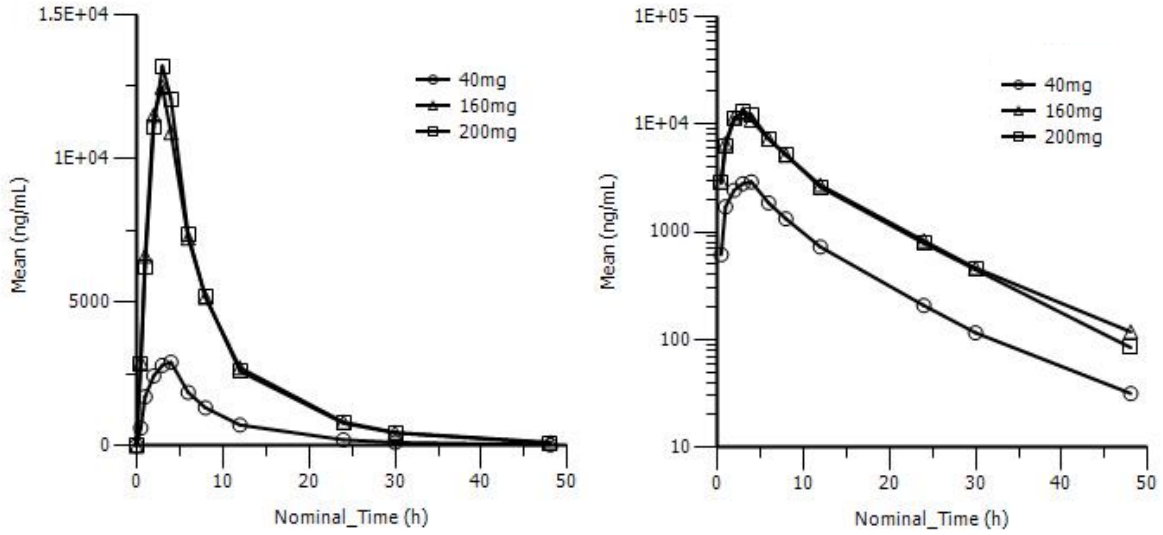
いずれの用量コホートでも投与後，ロキサデュスタットの用量に比例して C_{max} は上昇した。ロキサデュスタット 160 及び 200 mg 群では平均血漿中薬物濃度推移は重なっており，また，薬物動態パラメータの平均値及び分布においても顕著な差はみられなかった。投与後約 12 時間でロキサデュスタットは消失相に入った（図 2.7.6.7- 1 及び表 2.7.6.7- 2）。

ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg の初回投与から 48 時間までの累積尿中排泄率の平均値は，各コホートで 6.91%，8.11%及び 14.7%であった（表 2.7.6.7- 2）。尿中に排泄されたロキサデュスタットの多くは未変化体であり，初回投与から 24 時間以内に排泄された。

ロキサデュスタットを週 3 回で 2 週間経口投与したとき，最終投与時（day 12）の C_{max} 及び AUC は，初回投与時（day 1）とほぼ同じであったことから，顕著な蓄積はないことが示された。定常状態における曝露量は，40 mg 群と比較し，160 mg 及び 200 mg 群での C_{max} は高値であったが，160 mg 及び 200 mg 群の平均血漿中薬物濃度推移はほぼ重なっていた（図 2.7.6.7- 2 及び表 2.7.6.7- 2）。

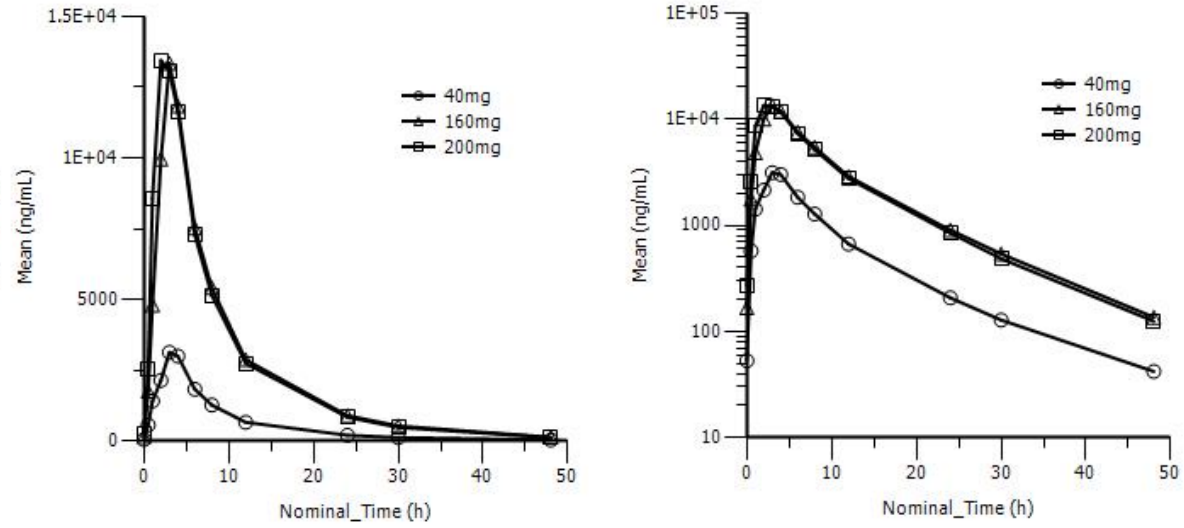
ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg の最終投与後，ロキサデュスタット未変化体の累積尿中排泄率の平均値はそれぞれ 6.83%，7.66%及び 14.4%であった（表 2.7.6.7- 2）。

図 2.7.6.7- 1　ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg を初回投与したときの平均血漿中薬物濃度推移：PKAS



左図：線形スケール，右図：片対数スケール
Source：FGCL-044（5.3.3.1-4）Figure 2

図 2.7.6.7- 2　ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg を週 3 回で 2 週間経口投与したときの平均血漿中薬物濃度推移：PKAS



左図：線形スケール，右図：片対数スケール

Source：FGCL-044（5.3.3.1-4）Figure 3

表 2.7.6.7- 2　　ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg を経口投与したときの薬物動態パラメータ：PKAS

投与量	時期	検体	薬物動態パラメータ	単位	N	幾何平均値	平均値	標準偏差	CV (%)	最小値	中央値	最大値
40 mg	初回	血漿	AUC_{inf}	h·mg/L	13	27.7	28.6	7.83	27.43	16.7	27.3	49.7
			AUC_{inf} (%extrap)	%	13	0.981	1.25	1.04	83.8	0.378	0.886	4.27
			AUC_{last}	h·mg/L	13	27.3	28.2	7.67	27.2	16.7	27.1	48.8
			CL/F	L/h	13	1.45	1.49	0.38	25.3	0.805	1.47	2.39
			C_{last}	ng/mL	13	25.2	31.7	22.64	71.54	9.72	20.6	80.4
			C_{max}	ng/mL	13	3240	3370	883.42	26.24	1850	3660	4750
			$t_{1/2}$	h	13	8	8.12	1.54	18.97	6.22	8.04	12.2
			λz	1/h	13	0.0866	0.08776	0.01	16.2	0.05672	0.08623	0.1114
			t_{last}	h	13	47.92	47.92	0	0.01	47.92	47.92	47.93
			t_{max}	h	13	2.93	3.15	1.28	40.62	2	3	6
			V_z/F	L	13	16.7	17.2	4.67	27.09	9.54	15.7	26.7
		尿	排泄量	mL·mg/mL	13	2.71	2.76	0.56	20.29	1.57	2.66	3.92
			CL_R	L/h	13	0.0978	0.101	0.03	25.79	0.0558	0.0975	0.168
			排泄率	%	13	6.77	6.91	1.4	20.29	3.92	6.64	9.79
	最終	血漿 尿	AUC_{tau}	h·mg/L	13	26.7	27.7	8.21	29.63	17	28.1	49.2
			AUC_{last}	h·mg/L	13	26.7	27.7	8.21	29.63	17	28.1	49.2
			$AUMC_{tau}$	h·h·mg/L	13	241	258	101.63	39.33	112	238	498
			CL_{ss}/F	L/h	13	1.5	1.55	0.42	27.13	0.813	1.43	2.36
			C_{ave}	ng/mL	13	557	578	171.14	29.63	354	584	1030
			C_{last}	ng/mL	13	36.1	42	24.93	59.32	14.4	35.8	95.6
			C_{max}	ng/mL	13	3400	3470	713.01	20.57	2170	3490	4830
			変動率	%	13	603	608	85.65	14.08	462	625	767
			$t_{1/2}$	h	13	10.4	10.5	1.37	13.01	8.63	10.5	13.8
			λz	1/h	13	0.0664	0.06686	0.01	12.03	0.05009	0.06613	0.08032
			t_{last}	h	13	48	48	0.01	0.01	48	48	48.02
			t_{max}	h	13	2.74	2.92	0.95	32.64	1	3	4
			V_z/F	L	13	22.5	23.6	7.69	32.52	11.4	21.9	41
			排泄量	mL·mg/mL	13	2.67	2.73	0.62	22.56	1.76	2.76	3.88
			排泄率	%	13	6.66	6.83	1.54	22.56	4.4	6.91	9.71
160 mg	初回	血漿	AUC_{inf}	h·mg/L	13	111	114	26.74	23.52	82.7	110	173
			AUC_{inf} (%extrap)	%	13	0.858	1.05	0.69	65.93	0.343	0.865	2.74
			AUC_{last}	h·mg/L	13	110	112	25.67	22.85	82.4	108	169
			CL/F	L/h	13	1.44	1.47	0.31	21.32	0.924	1.46	1.93
			C_{last}	ng/mL	13	97	118	84.8	71.71	35.9	106	355
			C_{max}	ng/mL	13	13800	14200	3248.93	22.93	8620	14900	18100
			$t_{1/2}$	h	13	7.58	7.7	1.38	17.97	5.83	7.56	10.2
			λz	1/h	13	0.09141	0.09273	0.02	17.5	0.06804	0.09169	0.1188

投与量	時期	検体	薬物動態パラメータ	単位	N	幾何平均値	平均値	標準偏差	CV (%)	最小値	中央値	最大値
			t_{last}	h	13	47.92	47.92	0	0	47.92	47.92	47.92
			t_{max}	h	13	2.44	2.62	0.96	36.74	1	2	4
			V_z/F	L	13	15.8	16	2.5	15.67	12.1	16.4	19.4
		尿	排泄量	mL·mg/mL	13	12.5	13	4.04	31.14	8.66	12.4	24.2
			CL_R	L/h	13	0.113	0.115	0.02	21	0.0711	0.111	0.163
			排泄率	%	13	7.82	8.11	2.53	31.14	5.41	7.75	15.1
	最終	血漿	AUC_{tau}	h·mg/L	13	112	116	30.95	26.76	70.6	112	180
			AUC_{last}	h·mg/L	13	112	116	30.95	26.76	70.6	112	180
			$AUMC_{tau}$	h·h·mg/L	13	1010	1080	403.58	37.45	510	969	1930
			CL_{ss}/F	L/h	13	1.43	1.48	0.4	27.27	0.89	1.43	2.27
			C_{ave}	ng/mL	13	2330	2410	644.7	26.76	1470	2330	3750
			C_{last}	ng/mL	13	110	136	86.44	63.47	31.3	123	300
			C_{max}	ng/mL	13	14000	14400	3448.09	23.93	8860	13800	20400
			変動率	%	13	596	610	128.54	21.09	429	660	756
			$t_{1/2}$	h	13	7.89	7.94	0.94	11.86	6.31	8.13	9.33
			λz	1/h	13	0.08785	0.08844	0.01	12.17	0.07426	0.0853	0.1098
			t_{last}	h	13	48	48	0	0	48	48	48
			t_{max}	h	13	2.79	2.85	0.55	19.49	2	3	4
			V_z/F	L	13	16.3	16.5	3.1	18.75	11.7	15.9	23
		尿	排泄量	mL·mg/mL	13	11.8	12.3	3.45	28.18	8.27	11.8	19.6
			排泄率	%	13	7.39	7.66	2.16	28.18	5.17	7.39	12.3
200 mg	初回	血漿	AUC_{inf}	h·mg/L	13	113	114	12.91	11.37	89.6	113	131
			AUC_{inf} (%extrap)	%	13	0.702	0.778	0.38	49.07	0.294	0.654	1.75
			AUC_{last}	h·mg/L	13	112	113	12.62	11.21	89.1	112	130
			CL/F	L/h	13	1.77	1.78	0.21	11.81	1.52	1.78	2.23
			C_{last}	ng/mL	13	77.2	84.3	40.47	47.99	49.5	75.4	188
			C_{max}	ng/mL	13	14800	15100	3118.83	20.66	9800	15100	21600
			$t_{1/2}$	h	13	7.23	7.27	0.77	10.54	5.89	7.35	8.61
			λz	1/h	13	0.0959	0.09642	0.01	11.05	0.08054	0.09435	0.1177
			t_{last}	h	13	47.92	47.92	0	0	47.92	47.92	47.92
			t_{max}	h	13	2.68	2.92	1.26	42.96	1	3	6
			V_z/F	L	13	18.5	18.7	2.65	14.18	13	18.9	23.7
		尿	排泄量	mL·mg/mL	13	27.4	29.3	10.4	35.47	9.31	29.6	53.7
			CL_R	L/h	13	0.243	0.258	0.09	33.64	0.095	0.263	0.458
			排泄率	%	13	13.7	14.7	5.2	35.47	4.66	14.8	26.8
	最終	血漿	AUC_{tau}	h·mg/L	13	117	118	18.83	15.94	84.4	117	151
			AUC_{last}	h·mg/L	13	117	118	18.83	15.94	84.4	117	151
			$AUMC_{tau}$	h·h·mg/L	13	999	1030	254.91	24.81	623	991	1600

投与量	時期	検体	薬物動態パラメータ	単位	N	幾何平均値	平均値	標準偏差	CV (%)	最小値	中央値	最大値
			CL_{ss}/F	L/h	13	1.71	1.74	0.3	17.31	1.32	1.71	2.37
			C_{ave}	ng/mL	13	2430	2460	392.39	15.94	1760	2440	3150
			C_{last}	ng/mL	13	112	125	60.66	48.55	43.4	130	272
			C_{max}	ng/mL	13	15800	16100	2769.55	17.25	10900	15900	21900
			変動率	%	13	646	656	121.1	18.47	484	651	895
			$t_{1/2}$	h	13	8.31	8.39	1.23	14.7	6.8	8.2	10.2
			λz	1/h	13	0.08342	0.08427	0.01	14.92	0.06823	0.08458	0.102
			t_{last}	h	13	48	48	0	0	48	48	48
			t_{max}	h	13	2.2	2.39	0.96	40.24	1	2	4
			V_z/F	L	13	20.5	20.9	3.77	18.08	15.9	20.5	26.6
		尿	排泄量	mL·mg/mL	13	27.3	28.7	8.31	28.95	10.2	28.1	39.4
			排泄率	%	13	13.6	14.4	4.16	28.95	5.1	14	19.7

CV：変動係数

Source：FGCL-044（5.3.3.1-4）Table 5（38～47 頁）

ロキサデュスタットの用量比例性をパワーモデルで解析した結果，ロキサデュスタット 40～200 mg の範囲で初回投与したときの AUC_{last} 及び AUC_{inf} の傾きの点推定値（90%信頼区間［CI］）は，それぞれ 0.921（0.739，1.104）及び 0.919（0.735，1.103），C_{max} の点推定値（90% CI）は 0.979（0.835，1.122）であり，90% CI はいずれも 1 を含んでいた。ロキサデュスタット 40～200 mg の範囲で初回投与したとき，曝露は用量比例性であることが示された。

一方，V_z/F，CL/F 及び $t_{1/2}$ の傾きの点推定値（90% CI）は，それぞれ 0.026（−0.123，0.176），0.08（−0.103，0.265）及び−0.055（−0.114，0.004）であり，90% CI はいずれも 0 を含んでいた。このことから，これら 3 つのパラメータは用量非依存性であることが示された（表 2.7.6.7- 3）。

ロキサデュスタットを 40～200 mg の範囲で週 3 回，2 週間投与したときの C_{max}，AUC_{tau} 及び AUC_t の傾きの点推定値（90% CI）は，それぞれ 0.98（0.885，1.075），0.957（0.790，1.125）及び 0.957（0.790，1.125）であり，90% CI はいずれも 1 を含んでいた。ロキサデュスタット 40～200 mg の範囲で反復投与したとき，定常状態での C_{max}，AUC_{tau} 及び AUC_t は，用量比例性であることが示された。

一方，V_z/F，CL/F 及び $t_{1/2}$ の傾きの点推定値（90% CI）は，それぞれ−0.121（−0.374，0.132），0.043（−0.125，0.210）及び−0.163（−0.249，−0.077）であった（表 2.7.6.7- 3）。

表 2.7.6.7- 3　　ロキサデュスタット 40～200 mg の用量比例性：PKAS

時期	パラメータ	点推定値	90%CI
初回	C_{max}	0.979	(0.835, 1.122)
	AUC_{inf}	0.919	(0.735, 1.103)
	AUC_{last}	0.921	(0.739, 1.104)
	V_z/F	0.026	(−0.123, 0.176)
	CL/F	0.080	(−0.103, 0.265)
	$t_{1/2}$	−0.055	(−0.114, 0.004)
最終	C_{max}	0.980	(0.885, 1.075)
	AUC_{tau}	0.957	(0.790, 1.125)
	AUC_{last}	0.957	(0.790, 1.125)
	V_z/F	−0.121	(−0.374, 0.132)
	CL_{ss}/F	0.043	(−0.125, 0.210)
	$t_{1/2}$	−0.163	(−0.249, −0.077)

CI：信頼区間

Source：FGCL-044（5.3.3.1-4）Table 6，Table 7

2.7.6.7.4　薬力学

ロキサデュスタットの初回及び最終投与後，EPO 値はいずれの用量コホートでも徐々に上昇し，投与後 8～12 時間に最高値に到達した。その後速やかに低下し，投与後約 48 時間でほぼベースライン値まで戻った。プラセボ群では，EPO 値は日周期と一致して変動し，トラフ値は通常午前 8 時ごろ，最大値は午後 8 時ごろにみられた。

ロキサデュスタット反復投与の最終投与時（day 12）の EPO 値（R_{max} 及び AUC_{48h}）は，初回投与時（day 1）に比べてやや低かった。これは 160 mg コホートで最も顕著であり，次いで 200 mg

コホート，40 mg コホートの順であった。ただし，同一コホート内の被験者間で EPO 値のばらつきが大きかった。プラセボ群ではこのような EPO 値の差はみられなかった（表 2.7.6.7- 4）。

表 2.7.6.7- 4　　ロキサデュスタット 40，160 及び 200 mg を経口投与したときの薬力学パラメータ：PDAS

投与量	時期	検体	薬力学パラメータ	単位	N	幾何平均値	平均値	標準偏差	CV (%)	最小値	中央値	最大値
40 mg	初回	血漿	AUC_Above_B	h·mIU/mL	13	556.44	723	733.26	101.39	267	489	3040
			AUC_Above_T	h·mIU/mL	12	1081.24	1230	751.78	61.17	558	973	3270
			Baseline	mIU/mL	13	9.46	9.43	5.02	53.2	0	9.91	19.9
			R_{max}	mIU/mL	13	45.3	58.6	60.08	102.51	17.9	38.6	250
			t_{max}	h	13	10.59	10.8	1.92	17.82	8	12	12
	最終	血漿	AUC_Above_B	h·mIU/mL	13	359.03	444	323.72	72.94	163	317	1160
			AUC_Above_T	h·mIU/mL	13	864.06	936	388.21	41.5	422	844	1530
			Baseline	mIU/mL	13	9.66	10.6	5.89	55.46	4.8	10.3	28.9
			R_{max}	mIU/mL	13	38.17	44.7	28.28	63.3	16.4	35.4	106
			t_{max}	h	13	9.95	10.2	2.08	20.44	8	12	12
160 mg	初回	血漿	AUC_Above_B	h·mIU/mL	13	10233.32	12800	8778.29	68.35	3290	12100	30100
			AUC_Above_T	h·mIU/mL	12	11644.12	14000	8679.99	62.04	3610	12500	30500
			Baseline	mIU/mL	13	7.31	6.93	2.67	38.48	0	7.45	10.6
			R_{max}	mIU/mL	13	795.68	990	669.69	67.67	216	906	2380
			t_{max}	h	13	9.65	9.85	2.08	21.08	8	8	12
	最終	血漿	AUC_Above_B	h·mIU/mL	13	6285.03	6870	3098.77	45.14	3060	6070	13400
			AUC_Above_T	h·mIU/mL	11	6951.05	7600	3408.49	44.86	3630	6460	14100
			Baseline	mIU/mL	13	9.5	8.49	4.85	57.18	0	9.8	15.9
			R_{max}	mIU/mL	13	534.39	581	261.68	45.02	247	515	1180
			t_{max}	h	13	9.95	10.2	2.07	20.42	8	12	12
200 mg	初回	血漿	AUC_Above_B	h·mIU/mL	13	10242.06	14500	12482.9	85.84	1820	8770	39500
			AUC_Above_T	h·mIU/mL	12	11239.78	15700	12896	82.18	2100	9340	40700
			Baseline	mIU/mL	13	8.31	8.54	5.61	65.68	0	7.98	24.1
			R_{max}	mIU/mL	13	775.64	1040	807.76	77.5	147	701	2570
			t_{max}	h	13	10.27	10.5	2.03	19.36	8	12	12
	最終	血漿	AUC_Above_B	h·mIU/mL	13	8212.18	10200	7200.18	70.42	1850	8080	23800
			AUC_Above_T	h·mIU/mL	12	9992.79	11600	7224.08	62.08	4700	8930	25100
			Baseline	mIU/mL	13	12.39	13.9	10.12	73.06	0	10.4	33
			R_{max}	mIU/mL	13	683.73	850	567.1	66.71	133	690	2010
			t_{max}	h	13	11.27	11.4	1.5	13.19	8	12	12
プラセボ	初回	血漿	AUC_Above_B	h·mIU/mL	6	145.72	169	102.67	60.88	66.1	132	346
			AUC_Above_T	h·mIU/mL	6	613.41	624	117.59	18.86	432	658	747
			Baseline	mIU/mL	6	9.21	9.58	2.96	30.86	6.53	8.87	13.6
			R_{max}	mIU/mL	6	16.54	17.1	4.75	27.84	11.5	16.3	25.3
			t_{max}	h	6	13.07	14.3	7.84	54.7	8	12	30
	最終	血漿	AUC_Above_B	h·mIU/mL	6	59.79	80.5	86.13	106.94	37.9	44.2	255
			AUC_Above_T	h·mIU/mL	6	653.25	685	258.98	37.8	491	585	1190

投与量	時期	検体	薬力学パラメータ	単位	N	幾何平均値	平均値	標準偏差	CV (%)	最小値	中央値	最大値
			Baseline	mIU/mL	6	12.75	13.1	3.69	28.08	9.59	12.4	19.7
			R_{max}	mIU/mL	6	18.41	19.2	6.64	34.65	14.8	16.8	32.2
			t_{max}	h	6	13.07	14.3	7.84	54.7	8	12	30

AUC_Above_B：ベースライン値以上の AUC，CV：変動係数，PDAS：薬力学解析対象集団，R_{max}：EPO の最高血漿中濃度

Source：FGCL-044（5.3.3.1-4）Table 8

2.7.6.7.5 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，45 例中 26 例（57.8%）に発現し，その内訳はロキサデュスタット群 39 例中 25 例（64.1%），プラセボ群 6 例中 1 例（16.7%）であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連あるかもしれない」と判断された。有害事象は全て軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった（表 2.7.6.7- 5）。1 例に発現した心室性期外収縮を除き，有害事象は全て自然治癒した。心室性期外収縮は寛解することなく持続したが，安定していた。薬剤治療が必要な有害事象はなかった。介入治療が必要な有害事象はなかった。

表 2.7.6.7- 5　　有害事象の要約：SAF

	ロキサデュスタット				プラセボ (N=6) n (%)	合計 (N=45) n (%)
	40 mg (N=13) n (%)	160 mg (N=13) n (%)	200 mg (N=13) n (%)	併合 (N=39) n (%)		
有害事象	6 (46.2)	10 (76.9)	9 (69.2)	25 (64.1)	1 (16.7)	26 (57.8)
重症度別						
軽度又は Grade 1	6 (46.2)	10 (76.9)	9 (69.2)	25 (64.1)	1 (16.7)	26 (57.8)
中等度又は Grade 2	1 (7.7)	2 (15.4)	1 (7.7)	4 (10.3)	0	4 (8.9)
重度又は Grade 3	0	0	0	0	0	0
生命を脅かす	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0
因果関係別						
関連なし	0	0	0	0	0	0
関連あるかもしれない	6 (46.2)	10 (76.9)	9 (69.2)	25 (64.1)	1 (16.7)	26 (57.8)
関連あり	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0

Source：FGCL-044（5.3.3.1-4）Table 9

いずれかの用量コホートで 2 例以上に発現した有害事象は，浮動性めまい，腹痛，鼻咽頭炎，鼻炎，疲労及び血中ビリルビン増加であった（表 2.7.6.7- 6）。

表 2.7.6.7- 6　　有害事象の一覧：SAF

MedDRA Version 14.0 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット 40 mg (N=13) n (%)	 160 mg (N=13) n (%)	 200 mg (N=13) n (%)	プラセボ (N=6) n (%)
全ての有害事象	6 (46.2)	10 (76.9)	9 (69.2)	1 (16.7)
神経系障害	2 (15.4)	2 (15.4)	6 (46.2)	0
浮動性めまい	1 (7.7)	1 (7.7)	5 (38.5)	0
頭痛	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0
傾眠	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0
失神寸前の状態	0	0	1 (7.7)	0
失神	1 (7.7)	0	0	0
耳鳴	0	0	1 (7.7)	0
霧視	0	0	1 (7.7)	0
胃腸障害	3 (23.1)	0	3 (23.1)	0
腹痛	2 (15.4)	0	1 (7.7)	0
下痢	0	0	1 (7.7)	0
口内乾燥	1 (7.7)	0	0	0
悪心	0	0	1 (7.7)	0
感染症および寄生虫症	0	6 (46.2)	0	0
鼻咽頭炎	0	3 (23.1)	0	0
鼻炎	0	2 (15.4)	0	0
咽頭炎	0	1 (7.7)	0	0
臨床検査	0	4 (30.8)	1 (7.7)	1 (16.7)
血中ビリルビン増加	0	3 (23.1)	1 (7.7)	0
顆粒球数減少	0	1 (7.7)	0	0
体重減少	0	0	0	1 (16.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (7.7)	3 (23.1)	0	0
疲労	0	2 (15.4)	0	0
胸痛	1 (7.7)	0	0	0
冷感	0	1 (7.7)	0	0
軟部組織の炎症	0	1 (7.7)	0	0
心臓障害	1 (7.7)	0	2 (15.4)	0
徐脈	0	0	1 (7.7)	0
動悸	0	0	1 (7.7)	0
心室性不整脈	1 (7.7)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0
皮疹	0	1 (7.7)	1 (7.7)	0
眼障害	0	0	1 (7.7)	0
結膜炎	0	0	1 (7.7)	0
肝胆道系障害	0	0	1 (7.7)	0
肝機能異常	0	0	1 (7.7)	0
代謝および栄養障害	1 (7.7)	0	0	0
食欲不振	1 (7.7)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.7)	0	0
筋肉痛	0	1 (7.7)	0	0
精神障害	0	1 (7.7)	0	0
不眠症	0	1 (7.7)	0	0
生殖系および乳房障害	1 (7.7)	0	0	0
希発月経（Opsomenorrhea）	1 (7.7)	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	1 (16.7)
鼻出血	0	0	0	1 (16.7)

Source：FGCL-044（5.3.3.1-4）Table 10

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

本試験では，試験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

5 例でヘモビリルビン値が一時的にやや上昇した。このうち 1 例は AST 及び ALT もやや上昇したが，残りの 4 例では他の肝機能検査値に異常はみられなかった。また，1 例で顆粒球数が減少した。そのほか，臨床的に重要な臨床検査値異常はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

ロキサデュスタット 160 及び 200 mg コホートでは，単回及び反復投与後に一過性の脈拍数上昇がみられたが，脈拍数は基準範囲内であった。1 例に軽度で無症候性の心室性期外収縮がみられたが，安定していた。そのほかに，心電図及びバイタルサインで臨床的に重要と判断された異常や変化はみられなかった。

2.7.6.7.6 結論

- 中国人健康被験者に，ロキサデュスタット[redacted] 40，160 及び 200 mg を週 3 回で 2 週間経口投与したとき，ロキサデュスタットに蓄積性はみられなかった。初回投与時と最終投与時の C_{max} 及び AUC，その他の薬物動態パラメータ（t_{max}，CL/F 及び $t_{1/2}$）は同程度の値であった。
- ロキサデュスタット 40～200 mg の範囲で週 3 回，2 週間経口投与したとき，初回及び最終投与時（day 1 及び 12）のロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_t はいずれも用量比例性を示した。
- ロキサデュスタット 40～200 mg を週 3 回，2 週間経口投与したとき，安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.8　マスバランス試験［FGCL-058］（添付資料番号 5.3.3.1-5）

2.7.6.8.1　試験方法

試験の標題：健康男性被験者を対象に ^{14}C−標識 FG-4592（ロキサデュスタット）200 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの薬物動態を評価する非盲検試験

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2012 年 4 月 27 日

試験終了日（最終の評価日）：2012 年 5 月 10 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

主目的：

- ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの薬物動態，特に代謝及び排泄の経路及び程度を評価する。

副次目的：

- ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときの血漿，尿及び糞中のロキサデュスタットの代謝プロファイルを同定する（日本で[redacted]株式会社 が別試験として実施）。
- ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，非盲検，1 期，単回投与試験であり，^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの薬物動態（代謝及び排泄の経路並びに程度，その他、血漿，尿，糞などを含む）を評価した。

Day −28～−1 をスクリーニング期とした。Day −1 に適格となった被験者は，治験実施施設に入院した。Day 1 に ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg（1[redacted]，約 100 μCi）を単回経口投与した。Day 7 まで被験者は治験実施施設に滞在することとし，事前に規定した退院基準に合致しているかどうかによって，day 10～15 まで入院を延長できることとした。退院基準を以下に示す。

- 投与された放射能が十分に回収された（投与量の 95%以上），又は
- 尿及び糞中の放射能が許容限界未満（尿中で 75 dpm/mL 未満，かつ糞検体 100 mg 以上から得られた糞ホモジネート 0.5 mg あたり 95 dpm 未満），又は
- 連続 2 日間，尿及び糞中の合計放射能量が投与量の 1%未満

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：6 例

解析時：6 例

対象被験者

健康成人男性

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 19 歳以上 55 歳以下の健康な男性
2. 既往症，身体所見（心電図及びバイタルサインを含む）及び臨床検査値から，治験責任医師が臨床的に重要な病気又は疾患がないと判断した者
3. 妊娠が可能となる状態にない者，すなわち，精管切除術を受けた者又は以下に示す適切な避妊法を用いている者
   - 投与日から投与後 3 カ月まで性的禁欲の状態
   - 投与日から投与後 3 カ月まで，被験者及び性的パートナーがダブルバリア避妊法（殺精子剤入り男性用コンドームなど）を使用
4. 体重が 50 kg 以上，体格指数（BMI）が 18.5 kg/m^2 以上 32.0 kg/m^2 以下の者
5. 規則的な排便パターンを有する者（2 日で最低 1 回）
6. スクリーニング時及び入院時にヘモグロビン値が基準値下限以上の者
7. 本試験参加のための同意書を理解し，署名できる者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. 消化管，心血管，呼吸器，腎臓，肝臓，神経，皮膚，発作性疾患，精神又は代謝などに臨床的に重要な疾患又は障害の既往歴があると治験責任医師が判断した者（試験開始前の身体所見，心電図及び臨床検査値を治験担当医師が確認し，臨床的に重要な異常と判断したもの）
2. 反復測定（再測定 2 回）後の補正した QT（QTc）間隔が 430 ms 超の者，原因不明の失神，心停止，原因不明の不整脈又はトルサード　ド　ポアント，器質的心疾患の既往がある者，QT 延長症候群の家族歴がある者
3. スクリーニング時に脈拍数又は血圧に以下の異常があった者。脈拍数が 40 bpm 未満又は 90 bpm 超，平均収縮期血圧が 140 mmHg 超，平均拡張期血圧が 90 mmHg 超（5 分間臥位で安静にした後，血圧及び脈拍数を 3 回測定し，脈拍数は自動測定した）。
4. 肝機能検査値が基準値上限を超えている者（再測定を 1 回可能とした）
5. ロキサデュスタット又は使用する製剤の成分に対する過敏症を有する又は疑われる者

6. 喘息，湿疹，薬剤に対する重度の過敏症（非活動性の花粉症を除く）又はその他のアレルギー状態について，臨床的に重要な既往歴がある者
7. 消化管手術の既往がある者，又は吸収に影響を及ぼす可能性のある状態の既往若しくは合併があると治験責任医師が判断した者
8. 過去 1 年の仕事中又は臨床試験参加中に，診断目的で放射線への曝露があった者（ただし，歯科 X 線，胸部及び体幹骨［脊柱を除く］の単純 X 線を除く）
9. Day 1 前の 2 年以内にアルコール依存症，アルコール乱用又は薬物乱用の既往歴があるか，その状態にある者
10. スクリーニング前 3 カ月以内及び試験期間中に，タバコ又はニコチン含有製品を使用した者
11. Day 1 前の 4 週間以内に処方薬を使用した者。医師に処方された又は勧められた薬剤を服用している場合，その医師の同意なしに，試験への参加目的でこれらの薬剤を中止しないこととした。医師が薬剤の投与中止に同意しなかった場合，不適格とした。
12. Day 1 前の 2 週間以内に，非処方薬又はハーブ系製品を摂取した者。ただし，day 1 の 3 日前までのマルチビタミン，アセトアミノフェン及びイブプロフェンの服用は可能とした。医師に処方された又は勧められた薬剤を服用している場合，その医師の同意なしに，試験への参加目的でこれらの薬剤を中止しないこととした。医師が薬剤の投与中止に同意しなかった場合，不適格とした。
13. スクリーニング時又は治験実施施設への入院時に薬物及びアルコールの尿検査が陽性であった者
14. 入院前 48 時間以内から退院時まで激しい運動をした者
15. 投与前の 90 日以内に薬理作用のある薬剤を用いた臨床試験に参加した者，又は投与前の 12 カ月以内に 3 つを超える臨床試験に参加した者
16. Day 1 前の 12 カ月以内に ^{14}C-標識薬剤を用いた臨床試験に参加した者
17. Day 1 前の 56 日以内に血液又は血漿を提供したか，重大な失血があった者
18. スクリーニング時に，ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性であった者
19. 理由を問わず，試験を完了する可能性が低いと治験責任医師が判断した者
20. 治験実施施設への入院前の 3 カ月内に代謝誘導剤（例：バルビツール酸系薬，リファンピシンなど）を使用した者
21. 薬物乱用の既往又はその状態にある者
22. 治験実施施設への入院前の 3 カ月以内に，1 週間あたり 21 単位を超える飲酒歴を有していた者（1 単位 = 純アルコール 10 g = ビール［5%］250 mL，蒸留酒［35%］35 mL，又はワイン［12%］100 mL）
23. 試験を安全に完了することができない臨床状態にあると治験責任医師が判断した者

治験薬，ロット番号

^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg：RLM 050

治験薬の用量及び投与方法

Day 1 に [redacted] に充填した ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg（約 100 μCi）1[redacted]を 240 mL の水で服用した。投与前 8 時間以上及び投与後 4 時間以上は絶食した。

試験期間

単回投与

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタット及び放射能の血漿，全血，尿及び糞中濃度（ロキサデュスタットは血漿及び尿中のみ）

安全性

バイタルサイン，臨床検査，身体所見，12 誘導心電図及び有害事象

有害事象の程度の判定基準

有害事象（臨床検査値異常を含む）は，米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）（第 4 版）を用いて Grade を判定した。NCI-CTCAE 第 4 版に記載のない項目は，下記基準に従って評価した。

- 軽度：容易に忍容でき，日常生活に支障がない。
- 中等度：日常生活に支障があるものの，機能できる。医学的介入を考慮する場合がある。
- 重度：身体機能を奪うものであり，医学的介入を要する。

治験薬との関連性の判定基準

有害事象と治験薬との関連性は，治験担当医師によって likely，probably，possibly，unlikely，又は unrelated の 5 段階で評価された。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を投与された全ての被験者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

治験薬を投与され，測定可能な薬物及び放射能の血漿，全血，尿及び糞中濃度（薬物濃度は血漿及び尿中のみ）を有する全ての被験者

代謝プロファイリング解析対象集団：

治験薬を投与され，測定可能な放射能の血漿，尿及び糞中濃度を有する全ての被験者

薬物動態

以下のロキサデュスタット及び放射能の薬物動態パラメータを算出した。

- 血漿及び全血中：AUC（血漿中に対する全血中の比を含む），C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F，V_z/F
- 尿及び糞中：排泄量，累積排泄量，CL_R（尿のみ），回収率，累積回収率

安全性

MedDRA version 15.0 を用い，有害事象を器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.8.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

6 例が本試験に組み入れられ，治験薬を投与され，試験を完了した。6 例全例が PKAS 及び SAS に含められた。

人口統計学的及び他の基準値

本試験では，全 6 例が白人男性であり，ヒスパニック又はラテン系が 2 例，それ以外が 4 例であった。平均年齢は 31.5 歳，平均体重は 82.90 kg，平均身長は 177.3 cm，平均 BMI は 26.177 kg/m^2 であった（表 2.7.6.8- 1）。

表 2.7.6.8- 1　　主な被験者背景

項目	カテゴリー／統計指標	合計 (N=6)
性別	男性，n (%)	6 (100)
人種	白人，n (%)	6 (100)
民族	ヒスパニック又はラテン系，n (%)	2 (33)
	非ヒスパニック又はラテン系，n (%)	4 (67)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	31.5 (11.27)
	中央値（範囲）	29.0 (20, 47)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	82.90 (18.320)
	中央値（範囲）	80.75 (63.1, 107.1)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	177.3 (8.98)
	中央値（範囲）	176.0 (168, 189)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	26.177 (4.2770)
	中央値（範囲）	26.470 (19.58, 30.85)

BMI：体格指数

Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Table 14.1.2

2.7.6.8.3 薬物動態

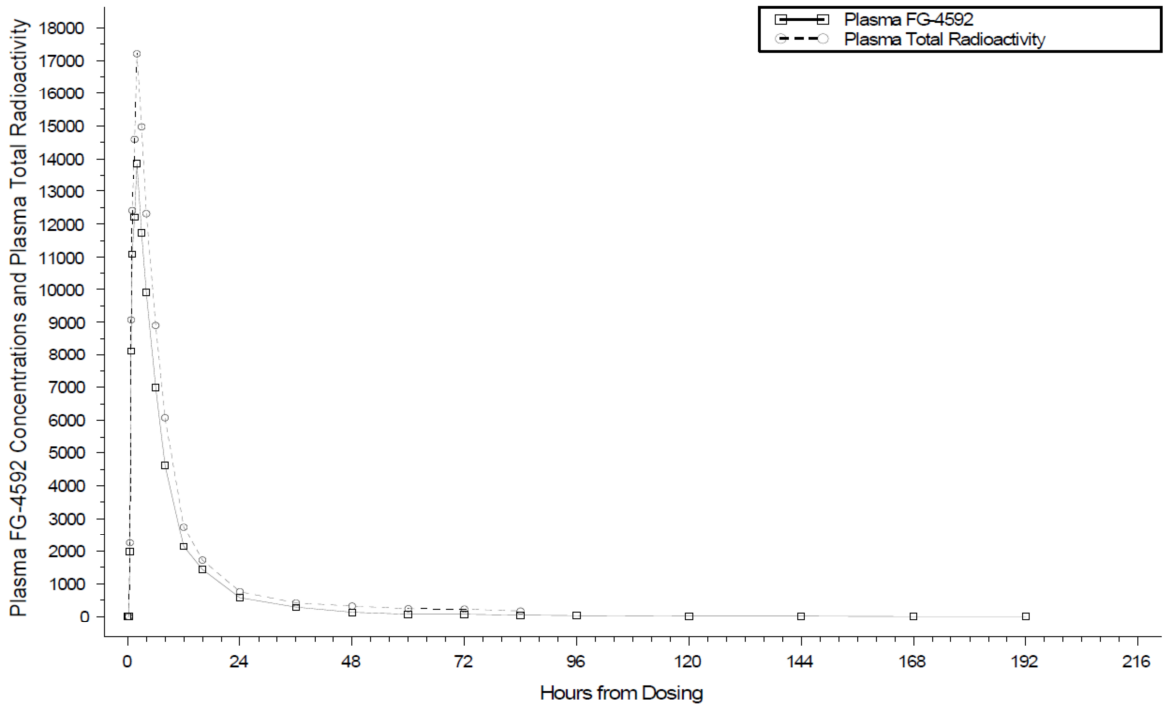
全血及び血漿中の薬物動態

^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したとき，ロキサデュスタット及び放射能の血漿中濃度は，いずれも投与後 2 時間（平均値）で最高値に達した。放射能の血漿中濃度は，ロキサデュスタット未変化体の血漿中濃度に比べて高く，特に投与後 36～84 時間で顕著であった（図 2.7.6.8- 1）。ただし，放射能は，投与後 84 時間より後では定量できなかった。

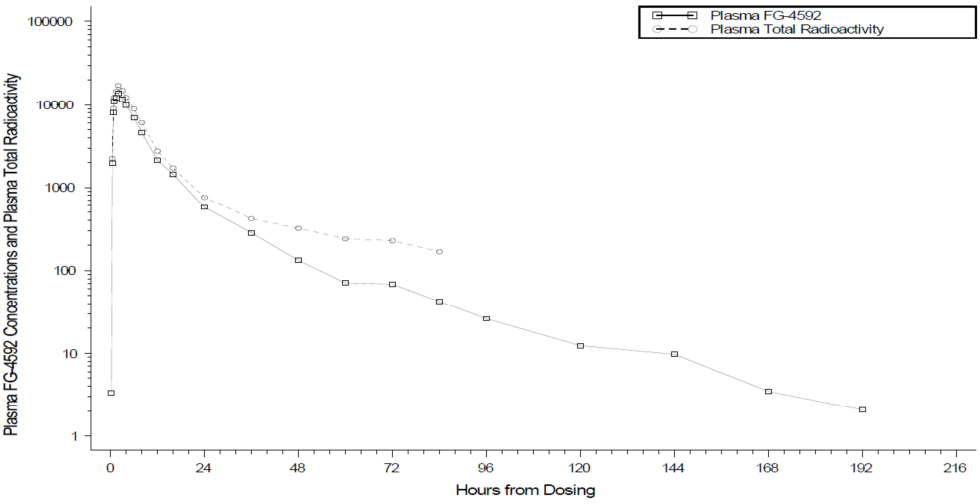
ロキサデュスタットの血漿中濃度は，投与後 192 時間まで定量可能であった。血漿中濃度のロキサデュスタット／放射能比は 0.90（投与後 0.50～0.75 時間）であり，経時的に 0.60（投与後 84 時間）まで低下した。

図 2.7.6.8- 1 ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタット及び放射能の平均血漿中濃度推移

線形スケール



片対数スケール

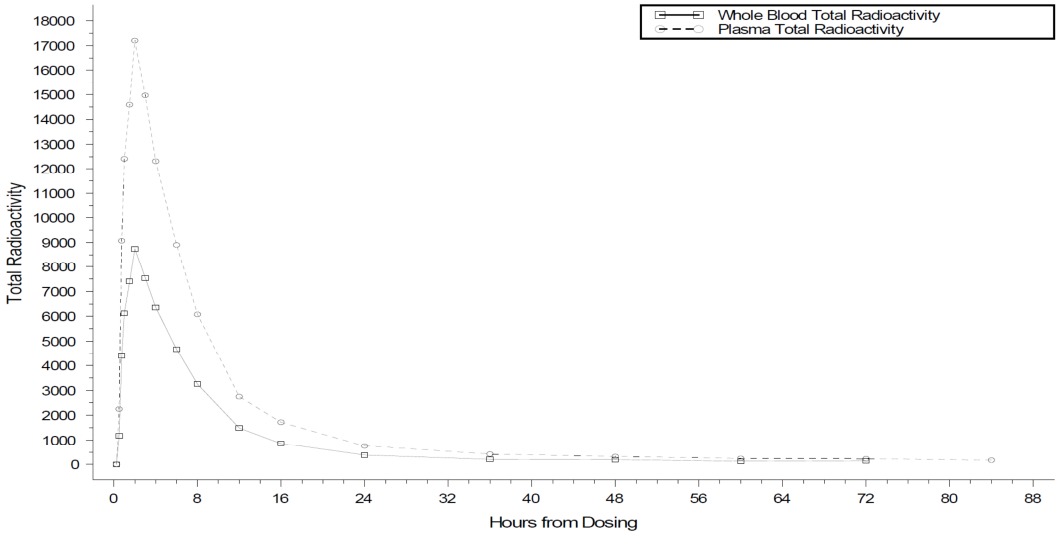


FG-4592：ロキサデュスタット
単位：ロキサデュスタットは ng/mL，放射能は ngEq/mL
Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Figure 14.2.2.2，Figure 14.2.2.3

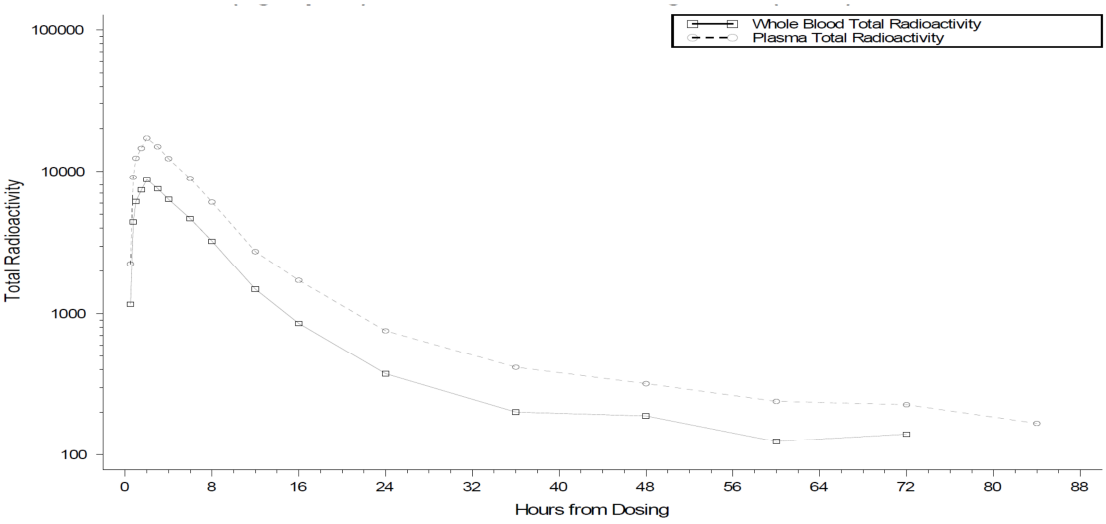
放射能の全血及び血漿中濃度は，いずれも投与後 2 時間（平均値）で最高値に達し，それぞれ投与後 72 時間及び 84 時間（1 例）まで定量可能であった。採血期間を通して，全血中濃度は血漿中濃度の約半分であった（全血中濃度／血漿中濃度は，おおむね 0.5）（図 2.7.6.8- 2）。

図 2.7.6.8- 2 ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときの放射能の平均全血中及び血漿中濃度の推移

線形スケール



片対数スケール



単位：ngEq/mL

Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Figure 14.2.2.7，Figure 14.2.2.8

ロキサデュスタットの血漿中濃度，放射能の血漿中及び全血中濃度は，いずれも投与後 2 時間（中央値）で最高値に達し，C_{max} はそれぞれ 16000 ng/mL，19752 ngEq/mL 及び 9943.2 ngEq/mL であった。放射能の血漿中濃度は，全血中濃度の約 2 倍であり，血漿成分に選択的に分布することが示唆された。

親化合物であるロキサデュスタットの血漿中 AUC_{inf} は，放射能の血漿中 AUC_{inf} の 78.5%であり，放射能の全血中 AUC_{inf} は，放射能の血漿中 AUC_{inf} の 51.4%であった。

$t_{1/2}$ は, 血漿中ロキサデュスタットでは 17.8 時間, 放射能の血漿及び全血中では約 13 時間であった。

表 2.7.6.8- 2 ロキサデュスタットの血漿中濃度，放射能の血漿及び全血中濃度の薬物動態パラメータ

	ロキサデュスタット 血漿中濃度	放射能 血漿中濃度	放射能 全血中濃度
C_{max} (ng/mL 又は ngEq/mL)	16000 ± 5900	19752 ± 6975.6	9943.2 ± 3338.1
t_{max} (h)	2.00 (1.50, 6.00)	2.00 (1.51, 6.00)	2.02 (1.51, 6.02)
AUC_t (ng·h/mL 又は ngEq·h/mL)	108659 ± 33173.7	133639 ± 43250.6	68514.6 ± 20538.2
AUC_{inf} (ng·h/mL 又は ngEq·h/mL)	108706 ± 33195.7	146254 ± 43478.5	74905.0 ± 20406.2
AUC_{inf} 比（血漿） (%)	78.5 ± 3.15		NC
AUC_{inf} 比（全血：血漿） (%)	NC	51.4 ± 1.87	
AUC_{extrap} (%)	0.042 ± 0.017	3.52 ± 2.01	4.11 ± 3.38
$t_{1/2}$ (h)	17.8 ± 5.79	12.7 ± 7.58	12.8 ± 7.87
k_{el} (1/h)	0.0421 ± 0.0118	0.0699 ± 0.0331	0.0689 ± 0.0315
CL/F (L/h)	2.01 ± 0.558	1.49 ± 0.460	2.90 ± 0.885
V_z/F (L)	49.8 ± 16.2	25.5 ± 11.8	52.7 ± 34.9

平均値 ± 標準偏差，ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）
用量依存パラメータの算出には，各被験者の実際の投与量を用いた。
算出された投与量の平均値は，109.9 μCi（203.25 mg）であった。
AUC_{inf} 比（血漿）：血漿中における放射能の AUC_{inf} に対するロキサデュスタットの AUC_{inf} のパーセント比
AUC_{inf} 比（全血：血漿）：放射能の AUC_{inf} の血漿中に対する全血中のパーセント比
NC：算出せず
Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Table 14.2.1.2.1，Table 14.2.1.2.2，Table 14.2.1.2.3

複数時点で放射能の全血及び血漿中濃度に基づき算出した赤血球／血漿分配係数は，−0.1611（36 時間）～0.0316（0.5 時間）であり，採血期間を通して，赤血球に対するロキサデュスタットの親和性は低いことが示された（FGCL-058［5.3.3.1-5］Table 14.2.1.1.6）。

尿及び糞中の薬物動態，マスバランス

^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの累積排泄量を図 2.7.6.8- 3 に，放射能の累積排泄量及び累積排泄率の推移をそれぞれ図 2.7.6.8- 4 及び図 2.7.6.8- 5 に，薬物動態パラメータを表 2.7.6.8- 3 に示す。

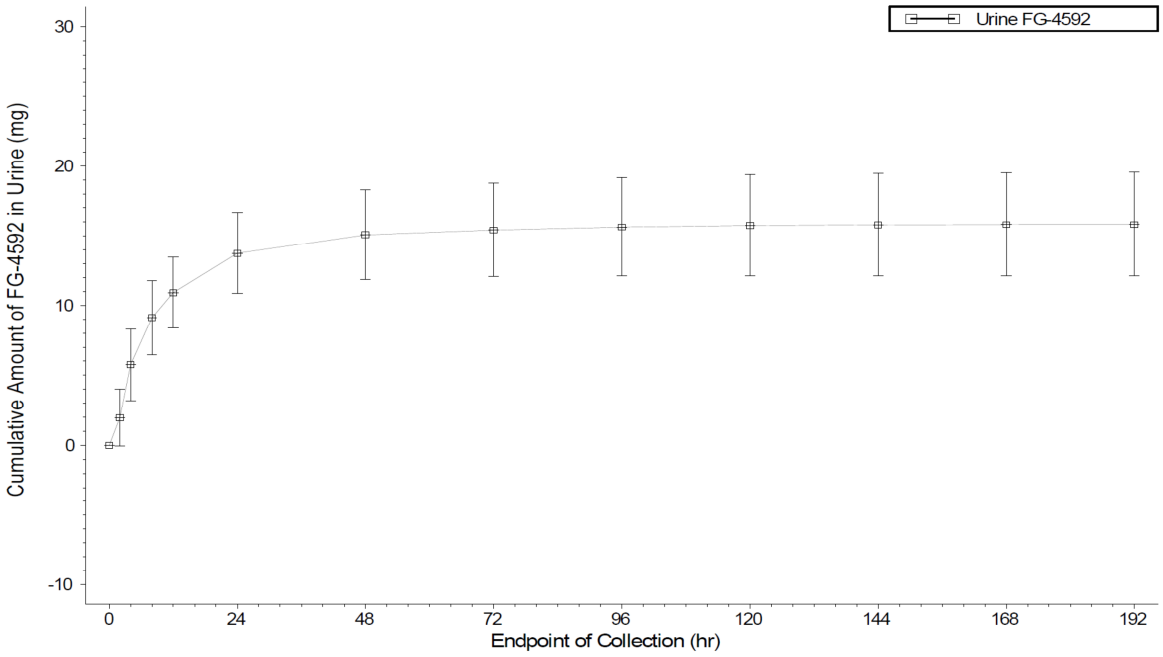
放射能は速やかに尿中に排泄され，投与後 4 時間での排泄量は約 24 mgEq（投与量の 12%）であった。尿中の平均累積排泄量は, 24 時間後で 81 mgEq（投与量の 40%）, 96 時間後までに 93 mgEq（投与量の 46%）であった。投与後 96～192 時間での尿中排泄量は, 低値又は定量下限未満であったことから，平均累積排泄量はその後の採尿期間ではおおむね変化がなかった。

糞中の平均累積排泄量は, 24 時間後で約 1.5 mgEq（投与量の 1%未満）, 144 時間後で約 100 mgEq（投与量の 49%）であった。したがって，合計した放射能の排泄量（尿中 + 糞中）は，糞中と同様のパターンを示した。

ロキサデュスタットの尿中排泄プロファイルは, 放射能と同じパターンを示したが, ロキサデュスタットの尿中排泄量は，放射能の排泄量に比べて顕著に低かった。

投与後 192 時間までの放射能の平均累積排泄量は, 尿中で 93.2 mgEq, 糞中で 102.4 mgEq であった。すなわち，192 時間中に放射能 195.6 mgEq が尿及び糞中に排泄され，これは投与量の 96.2%であった（尿中 : 45.8%，糞中 : 50.4%）。尿中のロキサデュスタット未変化体の累積排泄率は 7.8%であった。

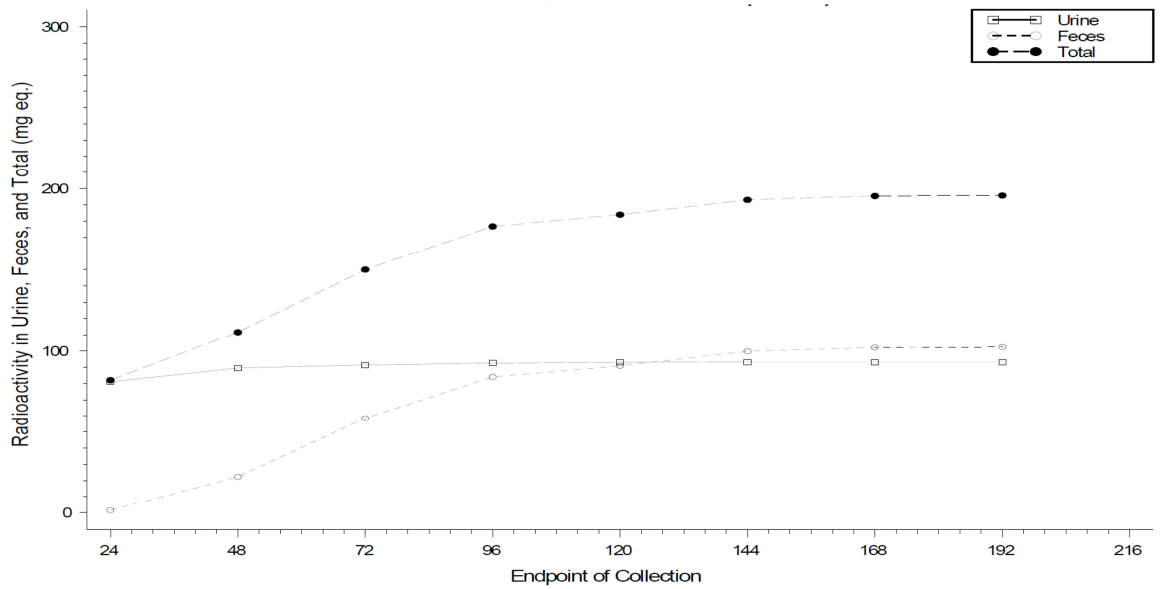
図 2.7.6.8- 3 ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときの尿中のロキサデュスタットの平均累積排泄量の推移



FG-4592：ロキサデュスタット

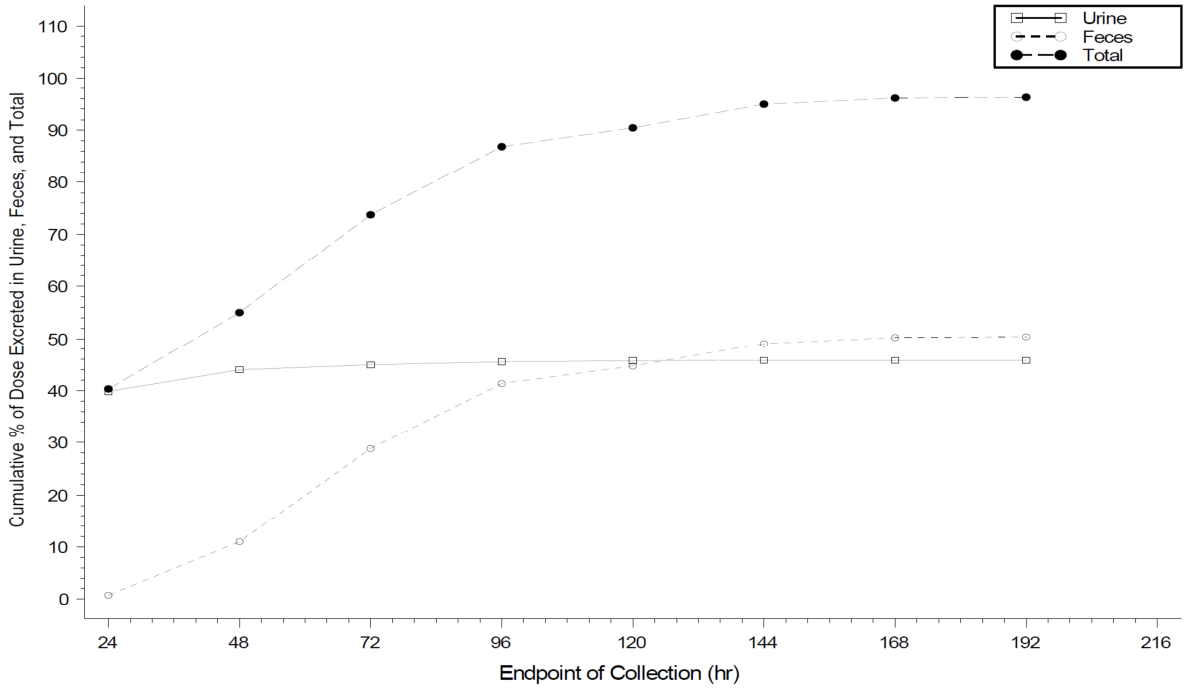
Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Figure 14.2.2.11

図 2.7.6.8- 4 ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び合計の放射能の平均累積排泄量の推移



Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Figure 14.2.2.15

図 2.7.6.8- 5 ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときの尿中，糞中及び合計の放射能の平均累積排泄率の推移



Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Figure 14.2.2.18

表 2.7.6.8- 3 ロキサデュスタットの尿中薬物パラメータ，放射能の尿及び糞中薬物動態パラメータ

	ロキサデュスタット 尿中	放射能 尿中	放射能 糞中	放射能 合計
累積排泄量（0～192 時間）(mg 又は mgEq)	15.8 ± 3.70	93.2 ± 11.3	102.4 ± 11.1	195.6 ± 10.6
CL_R (L/h)	0.153 ± 0.051	NA	NA	NA
累積排泄率 (%)	7.78 ± 1.79	45.8 ± 5.35	50.4 ± 5.57	96.2 ± 4.96

平均値 ± 標準偏差，NA：該当なし
算出には，各被験者の実際の投与量を用いた。
Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Table 14.2.1.3.1～Table 14.2.1.3.4

投与後 24 時間までで，放射能の約 40%が尿中から回収され，糞中からの回収はわずか 0.73%であった。投与後 120 時間までで，尿中及び糞中での回収率はいずれも約 45%であった。ロキサデュスタット投与量の約 96.2%が 192 時間までに尿及び糞中から回収され，その内訳は尿中が 45.8%，糞中が 50.4%であった。放射能の回収率は，92.78%～106.09%の範囲であった。放射能の呼気中排泄も分析したが，測定可能な値ではなかった。

表 2.7.6.8- 4 ^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg を単回経口投与したときの放射能のマスバランス

採尿時間	放射能の累積排泄率 尿中	放射能の累積排泄率 糞中	放射能 回収率
0～24 時間	39.9 ± 5.56	0.729 ± 0.830	40.3 ± 5.14
0～120 時間	45.7 ± 5.32	44.7 ± 12.1	90.5 ± 10.4
0～192 時間	45.8 ± 5.35	50.4 ± 5.57	96.2 ± 4.96

平均値 ± 標準偏差（%）
算出には，各被験者の実際の投与量を用いた。
Source：FGCL-058（5.3.3.1-5）Table 14.2.1.3.5

2.7.6.8.4 安全性

有害事象及び副作用

試験期間中に有害事象は 6 例中 1 例（17%）に 1 件（軽度の頭痛）発現した。本事象は治験薬との関連性が否定された。

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

本試験では，試験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

臨床検査パラメータ（血液学的検査，血清生化学検査）の投与後の平均値の多くは，基準範囲内であった。臨床検査値異常はいずれも臨床的に重要ではないと判断された。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインの投与後の平均値は，いずれの時点でも基準範囲内であり，ベースラインからの変化はわずかであった。臨床的に重要な平均値の変化はみられなかった。バイタルサインの個々の所見は，いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

心電図パラメータの平均値は，いずれの時点でも基準範囲内であり，ベースラインからの変化はわずかであった。心電図の個々の所見は，いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.8.5 結論

- 投与された放射能の 96.2%が 192 時間の採取期間内に回収され，その内訳は尿中が 45.8%，糞中が 50.4%であった。
- 経口投与後，ロキサデュスタットは速やかに吸収された。放射能の血漿及び全血中，ロキサデュスタットの血漿中の t_{max} の中央値は，いずれも 2 時間であった。
- 血漿及び全血中の放射能は，吸収後速やかに消失し，平均消失半減期は約 13 時間であった。血漿中のロキサデュスタットの平均消失半減期は 17.8 時間であった。
- 健康男性被験者に，^{14}C-標識ロキサデュスタット 200 mg（約 100 μCi）を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.9　日本人血液透析患者単回投与臨床薬理試験［CL-0203］（添付資料番号 5.3.3.2-1）

2.7.6.9.1　試験方法

試験の標題：ロキサデュスタット臨床薬理試験－血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした薬物動態及び薬力学の検討－

治験実施施設：国内 1 施設

公表文献：未公表

試験期間：

試験開始日（最初の同意日）：2010 年 2 月 15 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 6 月 7 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

- 血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし，ロキサデュスタットを経口投与したときの薬物動態と薬力学を検討するとともに，安全性と忍容性を検討する。
- 血液透析による薬物動態への影響を検討する。

試験方法

本試験は，血液透析施行中の腎性貧血患者（目標患者数：各ステップ 6 例，計 12 例）を対象とした非対照，非盲検，用量漸増試験であった。ステップ 1（ロキサデュスタット 1.0 mg/kg 投与）で安全性を確認した後，ステップ 2（ロキサデュスタット 2.0 mg/kg 投与）へ移行することとした。

以下のとおり，各ステップの day 1 及び day 8 にロキサデュスタットを単回経口投与した。

- 週初めの最大透析間隔後の透析日である day 1 の透析終了後，ロキサデュスタットの 1 回目の投与を行った。
- 翌週初めの最大透析間隔後の透析日である day 8 にロキサデュスタットの 2 回目の投与を行い，ロキサデュスタット投与 2.5 時間後より透析を開始した。

試験スケジュール

前観察期間			評価期間										
			Day1投与時				Day8投与時						
スクリーニング来院	washout 前来院	Day-1	Day1	Day2	Day3	Day5	Day7	Day8	Day9	Day10	事後来院	後観察来院
(Day-30 ～ Day-7)		(入院)	(治験薬投与)	(退院)			(入院)	(治験薬投与)	(退院)		(Day12)	(Day29 ～ Day43)
透析日	透析日		透析日		透析日	透析日		透析日		透析日	透析日	透析日

スクリーニング来院，washout 前来院，day 1，day 8，後観察来院は最大透析間隔後の透析日とした。
スクリーニング来院と washout 前来院は別日とし，1 週間以上間隔を空けることとした。

エポエチン製剤を投与している患者は day −7 の透析終了後より，ダルベポエチンアルファ製剤を使用している患者は day −14 の透析終了後より ESA 製剤の washout を開始することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：12 例（ステップ 1：6 例，ステップ 2：6 例）

解析時：12 例（ステップ 1：6 例，ステップ 2：6 例）

対象被験者

血液透析施行中の腎性貧血患者

選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

1. 本人から文書による同意が得られている患者 [a]
2. 年齢：同意取得時に満 20 歳以上 75 歳未満の患者
3. 治験期間中に週 3 回の血液透析を予定している安定期慢性維持透析患者
4. スクリーニング来院時及び washout 前来院時の透析終了後体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の患者
5. スクリーニング来院時及び washout 前来院時の赤血球生成促進剤（ESA）製剤（静脈内投与）の投与量が国内の承認用量以下である患者
6. スクリーニング来院時及び washout 前来院時のヘモグロビン（Hb）の平均値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であり，各々の Hb 値の差が 1.0 g/dL 以下の患者

a：ステップ 1 に参加した患者がステップ 2 に参加する場合は，ステップ 1 の事後来院から 4 週間以上の間隔を空けてからステップ 2 への同意を取得することとした。

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合，本試験の対象としなかった。ステップ 1 において中止基準に該当せず治験を終了した患者の，ステップ 2 への参加を検討する場合は，15〜17 も除外基準に含めた。

1. 治験実施計画書で規定した透析条件を遵守できない患者
2. 治験実施計画書で規定した期間に併用禁止薬及び併用禁止療法を必要とする患者
3. 高度な炎症性疾患若しくは感染性疾患を有する患者（washout 前来院の白血球［WBC］が基準値上限を超える患者）
4. 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術の既往を有する患者
5. コントロール困難な高血圧（スクリーニング来院時及び washout 前来院時の透析開始前血圧がともに収縮期血圧 170 mmHg 以上かつ拡張期血圧 110 mmHg 以上）の患者
6. 高度な心疾患（うっ血性心不全［NYHA 分類 Class III 以上］，心筋梗塞など）を合併する患者。又は同意取得前 12 週以内に脳血管疾患又は心疾患の治療のための入院歴のある患者

7. スクリーニング来院時及び washout 前来院時の AST，ALT，総ビリルビン，γ-GTP の値が基準値上限を超える患者，又は重篤な肝疾患（急性及び活動性の慢性肝炎，肝硬変など）の既往のある患者
8. 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者
9. Washout 前来院前 4 週以内に輸血又は外科手術（シャント手術を除く）を受けた患者
10. アナフィラキシーショックなど重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
11. 妊婦，授乳期，妊娠の疑いのある患者，治験期間中に妊娠を希望している患者，若しくは指示された避妊方法を受け入れない患者
12. 同意取得前 12 週以内に他の治験及び製造販売後臨床試験（医療機器を含む）に参加した患者[a]
13. 治験依頼者，本治験に関係する医薬品開発業務受託機関（CRO），治験施設支援機関（SMO）又は治験実施医療機関に雇用されている患者
14. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された患者
15. ステップ 1 において治験薬との関連性が否定できない重篤な有害事象が認められた患者
16. ステップ 1 において治験薬投与後の AST，ALT のいずれかが基準値上限の 2.5 倍を超え，かつ同日に総ビリルビンが基準値上限の 1.5 倍を超えた患者
17. ステップ 1 において治験薬投与後の AST，ALT のいずれかが基準値上限の 2.5 倍を超え，かつ同日に肝障害に起因すると考えられる症状（発熱，発疹，倦怠感，嘔気嘔吐，黄疸，右季肋部痛など）が認められた患者

a：ステップ 1 に参加した患者がステップ 2 に参加する場合は，除外基準としなかった。

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg：09075C
ロキサデュスタット[redacted] mg：09076B
ロキサデュスタット[redacted] mg：09077B

治験薬の用量及び投与方法

ステップ 1 及びステップ 2 の投与量は，それぞれロキサデュスタット 1.0 mg/kg 及び 2.0 mg/kg とした。各ステップの day 1 及び day 8 に，ロキサデュスタット投与開始前 4 時間から食事摂取を禁止した患者に対し，ロキサデュスタット[redacted]を水 150 mL 以下とともに単回経口投与した。day 1 及び day 8 における投与時期は，以下のとおりとした。なお，投与後の食事は投与より 2 時間以上経過した後とした。

- Day 1：血液透析終了後 1 時間以内にロキサデュスタットを投与することとした。
- Day 8：ロキサデュスタット投与 2.5 時間後に血液透析を開始することとした。

各患者への投与量は，用量換算表により day 1 の透析終了後体重から規定した。

投与量	患者体重	用量	体重から換算される用量との相異
1.0 mg/kg（ステップ 1）	40 kg 以上 45 kg 未満	40 mg	0%～+12.5%
	45 kg 以上 55 kg 未満	50 mg	−10.0%～+10.0%
	55 kg 以上 65 kg 未満	60 mg	−8.3%～+8.3%
	65 kg 以上 75 kg 未満	70 mg	−7.1%～+7.1%
	75 kg 以上 80 kg 未満	80 mg	−6.3%～0%
2.0 mg/kg（ステップ 2）	40 kg 以上 45 kg 未満	80 mg	0%～+12.5%
	45 kg 以上 55 kg 未満	100 mg	−10.0%～+10.0%
	55 kg 以上 65 kg 未満	120 mg	−8.3%～+8.3%
	65 kg 以上 75 kg 未満	140 mg	−7.1%～+7.1%
	75 kg 以上 80 kg 未満	160 mg	−6.3%～0%

治験薬投与期間

単回投与 2 回

評価項目

薬物動態及び薬力学

- 透析前後にロキサデュスタットを経口投与したときの血漿中ロキサデュスタット濃度，エリスロポエチン（EPO）濃度，透析液中ロキサデュスタット濃度及びヘプシジン濃度

安全性

- 有害事象，臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

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。

- 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

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。関連あるかもしれない又は多分（おそらく）関連ありのいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現と治験薬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・基礎疾患などにより説明ができる場合
関連あるかもしれない	有害事象発現と治験薬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
多分（おそらく）関連あり	有害事象発現と治験薬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

統計手法

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

治験薬投与例でかつ薬物動態評価項目が 1 時点以上で測定されている患者

薬力学解析対象集団（PDAS）：

治験薬投与例でかつ薬力学評価項目が 1 時点以上で測定されている患者

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を投与された全患者

薬物動態

PKAS を対象に，血漿中及び透析液中ロキサデュスタット濃度を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出し，要約統計量の集計を行った。

- 血漿中：C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，AUC_{24}，$t_{1/2}$，CL/F，Vd/F，MRT_{inf}，CL_{DP}
- 透析液中：CL_{DD}

透析液中ロキサデュスタット濃度から，血液透析患者ごとに下式に従って CL_{DD} を算出した。

$CL_{DD}＝Ad/AUC_D$

Ad：透析期間中の透析液中ロキサデュスタット回収量

AUC_D：C_{in}（ダイアライザー入口側［動脈側］血液回路の血漿中ロキサデュスタット濃度）を用いて算出した透析開始時から終了時までの AUC

薬力学

PDAS を対象に，以下の薬力学パラメータを算出し，要約統計量の集計を行った。

- EPO 濃度：$C_{max,EPO}$，$AUC_{last,EPO}$，$C_{max,\Delta EPO}$，$AUC_{last,\Delta EPO}$，$t_{max,EPO}$
- ヘプシジン濃度：$C_{min,Hep}$，$AUC_{last,Hep}$，$C_{min,\Delta Hep}$，$AUC_{last,\Delta Hep}$，$t_{min,Hep}$

安全性

MedDRA version 12.0 を用い，有害事象を器官分類別及び基本語別に従って分類した。

2.7.6.9.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

試験参加に同意した 1.0 mg/kg 群 10 例及び 2.0 mg/kg 群 8 例のうち, 各 6 例が治験薬の投与を受け，全例が治験薬の投与を完了した（表 2.7.6.9- 1）。なお，ステップ 1 及び 2 の両方に参加し，1.0 及び 2.0 mg/kg の投与を受けたのは，5 例であった。治験薬が投与された全例を SAF とし，PKAS と PDAS は SAF と同一であった（表 2.7.6.9- 2）。

表 2.7.6.9- 1　　被験者の内訳

	ロキサデュスタット		合計
	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	
同意取得	10	8	–
治験薬投与	6	6	12
治験薬投与完了	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
治験薬投与中止	0	0	0

患者数（割合）

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3

表 2.7.6.9- 2　　被験者の内訳

	ロキサデュスタット		合計
	1.0 mg/kg	2.0 mg/kg	
治験薬投与例	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
SAF	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
PKAS	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
PDAS	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12(100.0%)

患者数（割合）

SAF：安全性解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団，PDAS：薬力学解析対象集団

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Table 12.1.1.2

人口統計学的特性及び他の基準値

1.0 mg/kg 群の年齢の平均値は 59.2 歳, 2.0 mg/kg 群で 61.2 歳であった。1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群ともに男性患者の割合が 66.7%（4/6 例），女性患者の割合が 33.3%（2/6 例）であった。1.0 mg/kg 群の体重の平均値は 53.22 kg，2.0 mg/kg 群で 54.63 kg であった（表 2.7.6.9- 3）。

表 2.7.6.9- 3　　主な被験者背景：SAF

		ロキサデュスタット	
		1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)
年齢（歳）[a]		59.2 (6.52)	61.2 (8.40)
性別	男性	4 (66.7%)	4 (66.7%)
	女性	2 (33.3%)	2 (33.3%)
身長（cm）[b]		158.27 (12.189)	158.67 (12.684)
体重（kg）[b]		53.22 (8.461)	54.63 (9.762)

平均値（標準偏差）又は患者数（割合）

a：同意取得時

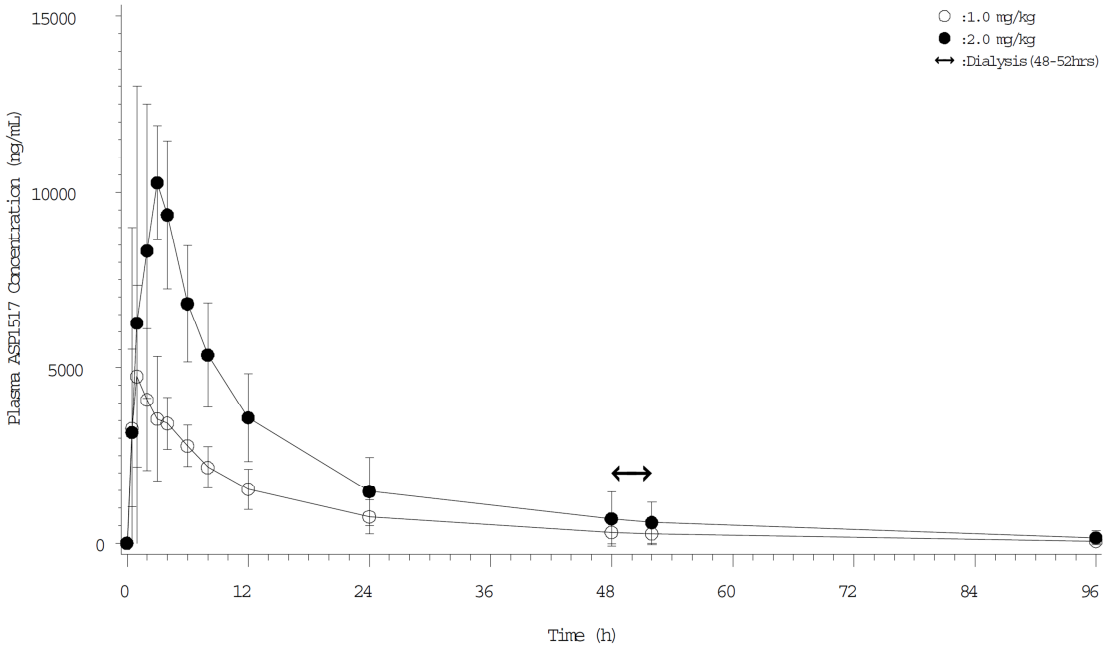
b：スクリーニング検査時

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Table 12.1.2.1.2

2.7.6.9.3　薬物動態

Day 1（透析終了後に投与）及び day 8（投与後 2.5 時間に透析を開始）の平均血漿中未変化体濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.9- 1 及び図 2.7.6.9- 2 に示す。

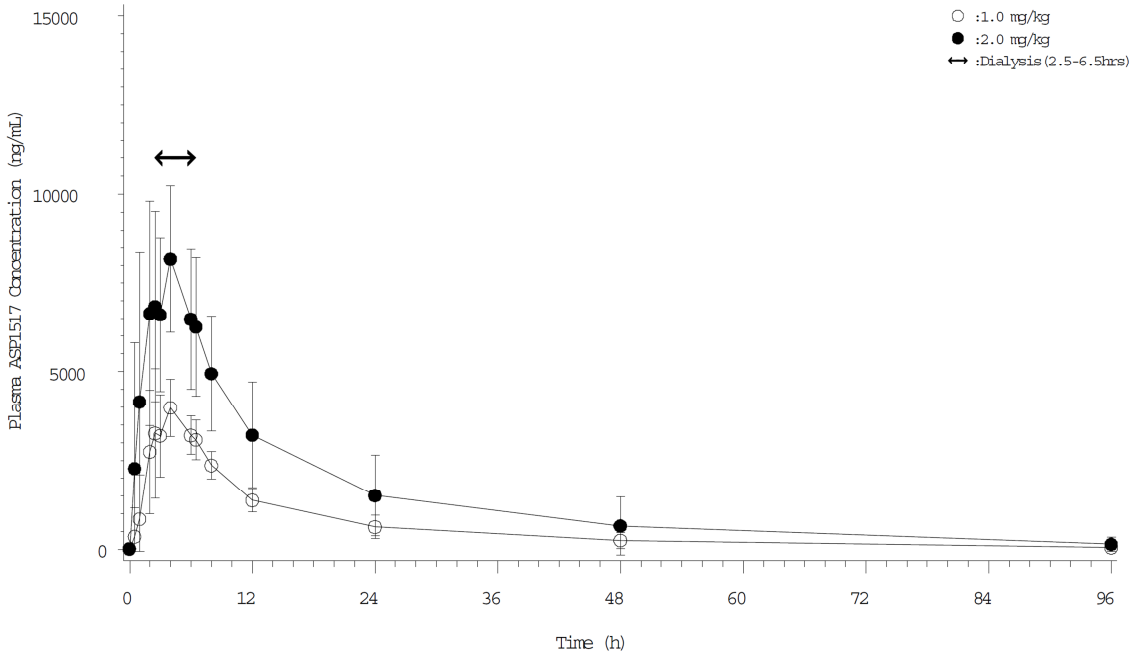
図 2.7.6.9- 1　　ロキサデュスタット投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移（day 1）：PKAS



平均値 ± 標準偏差（各群 n=6）

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Figure 12.4.1

図 2.7.6.9- 2　　ロキサデュスタット投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移（day 8）：PKAS



平均値 ± 標準偏差（各群 n=6）
Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Figure 12.4.1

Day 1 の AUC_{inf} の平均値は 1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 65588.7 及び 149873.9 ng·h/mL，C_{max} の平均値はそれぞれ 5561.782 及び 13006.055 ng/mL，CL/F の平均値はそれぞれ 16.862 及び 15.716 mL/h/kg，$t_{1/2}$ の平均値はそれぞれ 15.471 及び 20.881 h であった。t_{max} は各群とも 2.33 h であった（表 2.7.6.9- 4）。

透析終了後に投与した day 1 に比べ，投与後 2.5 時間から透析を開始した day 8 では，平均血漿中未変化体濃度のピークが低かった。1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群での C_{max} の平均値は，day 1 に比べ day 8 でそれぞれ約 20%及び約 28%低く，t_{max} の平均値はそれぞれ約 25%及び約 21%長かった（表 2.7.6.9- 5）。各群ともに AUC_{24} の平均値は，day 1 に比べ day 8 で約 12%低かった。AUC_{48}，AUC_{inf} 及び AUC_{last} でも，AUC_{24} と同様の結果であった。1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群での CL/F の平均値は，day 1 に比べ day 8 でそれぞれ約 14%及び約 20%高かった。CL/F の day 8 に対する day 1 の差は，おおむね CL_{DD} に近い値であった（表 2.7.6.9- 6）。

表 2.7.6.9- 4　　血漿中薬物動態パラメータの主な要約統計量（day 1）：PKAS

	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)
AUC_{24} (ng·h/mL)	45805.5 (5194.90)	103431.6 (27713.02)
AUC_{48} (ng·h/mL)	57437.3 (14530.10)	127760.2 (48082.21)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	65588.7 (24261.38)	149873.9 (73298.04)
AUC_{last} (ng·h/mL)	64288.8 (22496.95)	144292.3 (66333.76)
CL/F (mL/h/kg)	16.862 (5.3090)	15.716 (6.0410)
Vd/F (mL/kg)	362.410 (97.6227)	445.065 (278.5548)
C_{max} (ng/mL)	5561.782 (1294.0564)	13006.055 (1966.4694)
MRT_{inf} (h)	18.226 (10.0162)	20.478 (8.7267)
$t_{1/2}$ (h)	15.471 (3.1351)	20.881 (10.4919)
t_{max} (h)	2.33 (1.966)	2.33 (1.211)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Table 12.4.7

表 2.7.6.9- 5　　血漿中薬物動態パラメータの主な要約統計量（day 8）：PKAS

	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)
AUC_{24} (ng·h/mL)	40233.4 (5450.54)	90751.3 (30440.80)
AUC_{48} (ng·h/mL)	49815.9 (11382.31)	114798.2 (53230.84)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	56628.5 (18732.60)	135303.8 (80530.69)
AUC_{last} (ng·h/mL)	55325.3 (16955.15)	130502.2 (73686.31)
CL/F (mL/h/kg)	19.165 (5.5695)	18.895 (8.7229)
Vd/F (mL/kg)	411.041 (90.0142)	378.986 (101.7260)
C_{max} (ng/mL)	4443.433 (521.8223)	9417.115 (1152.2877)
MRT_{inf} (h)	19.205 (8.7254)	19.684 (10.4382)
$t_{1/2}$ (h)	15.789 (5.0694)	16.196 (7.0600)
t_{max} (h)	2.91 (0.866)	2.83 (1.329)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Table 12.4.7

表 2.7.6.9- 6　　透析液中薬物動態パラメータの主な要約統計量（day 8）：PKAS

	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)
AUC_D (ng·h/mL)	13953.8 (1906.61)	28149.9 (7233.89)
CL_{DD} (mL/h/kg)	3.642 (0.4985)	3.976 (0.6175)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Table 12.4.8

2.7.6.9.4　薬力学

EPO は，day 1 のロキサデュスタット 1.0 及び 2.0 mg/kg 投与後に，用量増加に伴いベースラインから明らかに増加した。EPO は投与後約 8～12 時間にピークに達した後, 投与後約 24 時間にピークのほぼ半分の値へ戻った。$t_{max,EPO}$ の平均値は，1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群でそれぞれ 9.67 及び 11.33 h であった（表 2.7.6.9- 7）。AUC_{EPO} はロキサデュスタットの AUC_{inf} の増加に伴い増加した（図 2.7.6.9- 3）。

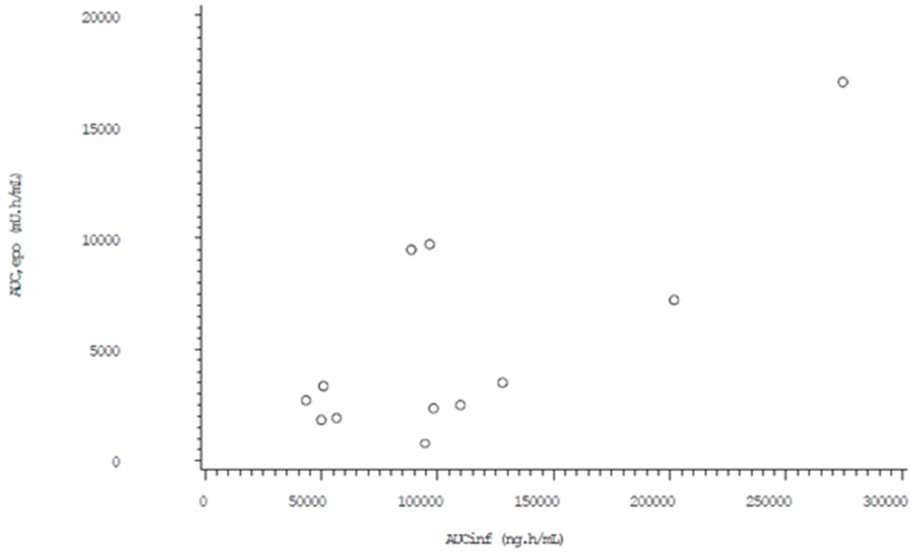
表 2.7.6.9- 7　　EPO の薬力学パラメータの主な要約統計量（day 1）：PDAS

	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)
$AUC_{last,EPO}$ (mU·h/mL)	2172.4 (879.62)	8262.9 (5245.45)
$AUC_{last,\angle EPO}$ (mU·h/mL)	1730.1 (808.22)	7929.7 (5208.22)
$C_{max,EPO}$ (mU/mL)	141.48 (55.251)	559.33 (340.177)
$C_{max,\angle EPO}$ (mU/mL)	123.13 (52.215)	545.55 (338.653)
$t_{max,EPO}$ (h)	9.67 (2.658)	11.33 (1.633)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Table 12.5.2

図 2.7.6.9- 3　　ロキサデュスタット投与時の AUC_{inf} と AUC_{EPO} の散布図（day 1）：PDAS



Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Figure 12.4.12

ヘプシジンの薬力学パラメータに，用量と関連した明らかな変化はみられなかった（表 2.7.6.9-8）。AUC_{Hep} とロキサデュスタットの AUC_{inf} との間に，明らかな関係はみられなかった（図 2.7.6.9-4）。

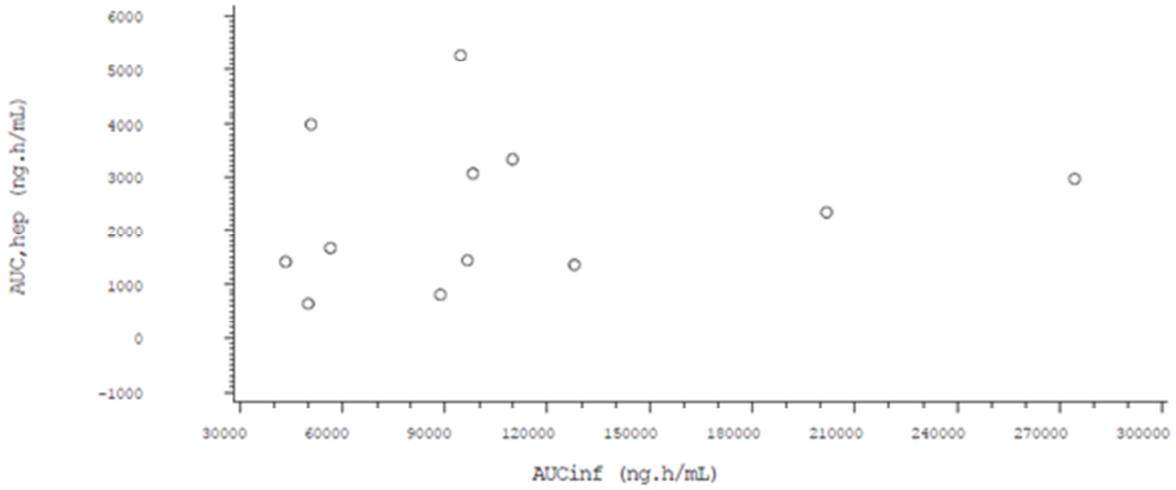
表 2.7.6.9- 8　　ヘプシジンの薬力学パラメータの主な要約統計量（day 1）：PDAS

	1.0 mg/kg (n=6)	2.0 mg/kg (n=6)
$AUC_{last,Hep}$ (ng·h/mL)	2674.3 (1751.53)	2040.9 (994.20)
$AUC_{last,\angle Hep}$ (ng·h/mL)	359.4 (371.80)	393.4 (314.32)
$C_{max,Hep}$ (ng/mL)	−8.17 (27.574)	−15.88 (20.198)
$C_{max,\angle Hep}$ (ng/mL)	79.20 (54.703)	50.65 (30.478)
$t_{max,Hep}$ (h)	8.67 (11.978)	16.67 (11.431)

平均値（標準偏差）

Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Table 12.5.4

図 2.7.6.9- 4　　ロキサデュスタット投与時の AUC_{inf} と AUC_{Hep} の散布図（day 1）：PDAS



Source：CL-0203（5.3.3.2-1）Figure 12.4.13

2.7.6.9.5　安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，1.0 mg/kg 群の 2/6 例に 2 件（意識変容状態，体温上昇），2.0 mg/kg 群の 3/6 例に 3 件（腎癌，悪心，鼻咽頭炎）みられた。有害事象の重症度は，いずれも軽度又は中等度で，悪心を除き治験薬との関連性が否定された。

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡はみられなかった。重篤な有害事象は 2.0 mg/kg 群の 1 例にみられた（腎癌）。しかし，本事象は試験開始前に発現していた可能性が高いと考えられ，治験薬との関連性は否定された。

試験中止に至った有害事象

本試験では，試験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

VEGF は，ロキサデュスタット 2.0 mg/kg 投与後約 8～12 時間にベースラインから明らかに増加し，投与後 24 時間にベースライン付近まで回復した。1.0 mg/kg 群では，ベースラインからの明らかな増加はみられなかった。PAI-1 は，ロキサデュスタット 1.0 及び 2.0 mg/kg 投与後約 8 時間に用量増加に伴いベースラインから増加する傾向を示した。

VEGF と PAI-1 を除く臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査）では，ロキサデュスタットの用量に関連した臨床検査値に関連する有害事象はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

ほぼ最大の増加がみられた投与後 8 時間における脈拍数のベースラインからの平均変化量は，ロキサデュスタット 1.0 mg/kg 群及び 2.0 mg/kg 群で day 1 にそれぞれ 3.7 及び 9.0 bpm，day 8 にそれぞれ 6.5 及び 9.8 bpm であった。

他の検査項目（臥位血圧，体温）では，ロキサデュスタットの用量に関連したベースラインからの明らかな変化はみられなかった。バイタルサインに関連する有害事象として，ロキサデュスタット 1.0 mg/kg 群の 1 例に体温上昇がみられた。

標準 12 誘導心電図では，臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.9.6 結論

- 透析終了後に投与した day 1 に比べ，投与後 2.5 時間から透析を開始した day 8 では，ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{24} がそれぞれ約 20%～28%及び約 12%低下し，CL/F は約 14%～20%上昇したことから，ロキサデュスタットの薬物動態は血液透析の影響をわずかに受けることが示された。
- EPO は day 1 のロキサデュスタット 1.0 及び 2.0 mg/kg 投与後に，用量増加に伴いベースラインから明らかに増加した。EPO は投与後約 8～12 時間にピークに達した後，投与後約 24 時間にピークのほぼ半分の値へ戻った。AUC_{EPO} はロキサデュスタットの AUC_{inf} の増加に伴い増加した。
- 血液透析施行中の腎性貧血患者に，ロキサデュスタット 1.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg を単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.10 米国血液透析患者対象単回投与試験 [FGCL-039]（添付資料番号 5.3.3.2-2）

2.7.6.10.1 試験方法

試験の標題：維持透析実施中の末期腎不全患者を対象に，FG-4592（ロキサデュスタット）漸増投与の薬物動態及び安全性を検討する後期第 1 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

治験実施施設：米国 3 施設

公表文献：該当なし

試験期間：

試験開始日（最初の患者の組み入れ日）：2010 年 1 月 25 日

試験終了日（最後の評価日）：2010 年 7 月 8 日

開発のフェーズ：後期第 1 相

目的

主目的：血液透析後及び血液透析前における 2 用量のロキサデュスタット単回経口投与後の薬物動態について検討する。

副次目的：

- 2 用量のロキサデュスタットの血液透析クリアランスについて推定する。
- 維持血液透析患者におけるロキサデュスタットの安全性について検討する。
- 2 用量のロキサデュスタット投与後のエリスロポエチン（EPO）濃度及びヘプシジン値の薬力学反応性について検討する。

試験方法

本試験は，維持血液透析患者を対象として，ロキサデュスタットの薬物動態プロファイル，血液透析クリアランス，及び安全性を検討するためにデザインした，多施設共同，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

下表のように，増量する 2 用量（1.0 mg/kg，2.0 mg/kg）に患者を登録し，3:1（ロキサデュスタット群：プラセボ群）の比でランダム化した。

投与量	ロキサデュスタット群	プラセボ群	患者の合計例数
1.0 mg/kg	6	2	8
2.0 mg/kg	6	2	8

各患者は，1 週間の間隔を空けて，ロキサデュスタット又はプラセボを，単回投与にて 2 回服用した。Day 1 において，1 回目の投与を血液透析後 1 時間，2 回目の投与を day 8 の血液透析前 2 時間に実施した。

各投与量のデータについて，次の投与量に増量する前に検討した。

本試験は以下のように 3 期より構成された；

- スクリーニング期：Day 1 前の 28 日以内
- 治療期：10 日間（7 日間の間隔で実施した 2 回の投与を含む）
- 追跡期：26 日間

Day −3 から治療期終了まで（day 10），エポエチンアルファ投与を禁止した。

本試験は合計で 12 回来院し，来院日の多くは血液透析日と一致した。患者は，投与期の day 1 及び day 8 の投与後，24 時間の経過観察のために一晩入院した。

スクリーニング期間には少なくとも 2 回（1 回目：day −28～day −10，2 回目：day −3），治療期間には 6 回（2 日間の入院期間を含む）（day 1～2，day 3，4，5，day 8～9 及び day 10），追跡期間には 4 回の来院を求めた（day 11，15，22 及び day 36［試験終了時来院］）。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 例（各用量群 8 例）

解析時：17 例（ロキサデュスタット群 12 例，プラセボ群 5 例）

対象被験者

維持透析実施中の末期腎不全患者

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 18～75 歳
2. 2 カ月以上にわたって週 3 回（月曜日，水曜日，金曜日，若しくは火曜日，木曜日，土曜日）の血液透析を施行している患者
3. スクリーニング期間中の少なくとも 1 週間の間隔で測定した 2 ポイントの平均ヘモグロビン（Hb）値が 10.5～13.0 g/dL で，2 回の Hb 値の差が 1 g/dL 未満の患者
4. スクリーニング期間中（day 1 前の 28 日以内で，少なくとも 1 週間間隔で測定）のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び総ビリルビンの連続した 2 回の測定値が基準値上限（ULN）以下の患者
5. Day 1 前の 28 日以内で直近の spKt/V が 1.2 以上であった患者
6. Day −3 前の 4 週間にわたる静注エポエチンアルファの週 3 回投与量（24,000 U/週以下）が安定している患者（すなわち，4 週間のエポエチンアルファ週間投与量の変動が 40%以内）
7. Day 1 前の 12 週間以内にタバコ又は禁煙補助製品若しくはニコチン含有製品を使用しなかった非喫煙者で，治療期間中も上記製品を使用しない患者
8. 体重：50 kg 以上 100 kg 以下
9. 体格指数（BMI）：18 kg/m^2 以上 35 kg/m^2 以下
10. シャント又は人工血管（カテーテルを経由せず）を介したバスキュラーアクセスの患者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する患者は，本試験の対象としなかった。

1. スクリーニング期間又は治療期間中に血液透析の処方又はアクセスの変更が予期される患者
2. Day 1 前の 60 日以内に静注エポエチンアルファ以外の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与を受けた患者。また，Day 1 前の 3 日以内に静注エポエチンアルファの投与を受けた患者
3. 臨床的に重要な感染症又は感染症の形跡（例：白血球数> ULN）のある患者
4. 以下のいずれかが陽性の患者；ヒト免疫不全ウイルス（HIV），IgM 抗 A 型肝炎ウイルス抗体（anti-HAV IgM），B 型肝炎表面（HBs）抗原，IgM 抗 C 型肝炎ウイルス抗体（anti-HCV IgM）
5. 慢性肝疾患の既往のある患者
6. 本試験の治療期間又は追跡期間中に，ジアフェニルスルホン（dapsone）又はアセトアミノフェン 2.6 g/日以上又は 650 mg/回超を 6 時間ごとに使用する予定のある患者
7. 妊娠又は授乳中の女性
8. 妊娠する可能性のある女性のうち，治験実施計画書に記載されている避妊法を使用できない患者。妊娠の可能性のあるパートナーを有する男性患者の場合，避妊法の使用に同意しない者
9. 悪性腫瘍の既往のある患者。ただし，5 年以上の治癒又は寛解状態，根治切除した基底細胞又は扁平上皮細胞皮膚癌，子宮頚部上皮内癌，切除した大腸ポリープの患者を除く。
10. Day 1 前の 12 週間以内に血栓塞栓イベントのある患者。ただし，グラフト内血栓を除く。
11. コントロール不良の高血圧のある患者（スクリーニング期間中の透析後に拡張期血圧 110 mmHg 超又は収縮期血圧 170 mmHg 超の記録がある）
12. 治療期間中にチトクローム P450 2C8（CYP2C8）により主に代謝を受ける薬剤（トラセミド，amodiaquine，レパグリニド，カルバマゼピン，ピオグリタゾン，rosiglitazone，ベラパミルなど）の投与が必要になる予定の患者
13. Day 1 前の 12 週間以内にアンドロゲン療法を行った患者
14. Day 1 前の 3 カ月以内に心筋梗塞又は急性冠症候群を発症した患者
15. 本試験のスクリーニング期間中又は治療期間中に輸血が必要になる予定の患者
16. 本試験への参加が安全性上リスクとなる，又は途中で試験中断になる可能性のある健康状態だと治験責任医師が判断した患者
17. 薬物治療による胃不全麻痺又は短腸症候群のある患者
18. 1 年以内にアルコール依存又は薬物依存の既往，day 1 の 7 日前から治療期間を通して禁酒をできない，若しくは患者に投与されたことがない薬剤のスクリーニング結果が陽性であった患者
19. Day 1 前の 24 時間以内にカフェインを摂取した，又は day 8 前の 24 時間にカフェインを摂取する可能性のある患者

20. Day 1 前の 14 日以内に，朝鮮人参，セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort），グレープフルーツ，ザクロ又はそれらの成分を含有する製品を摂取した，又は治療期間中に摂取する可能性のある患者
21. Day 1 前の 4 週間以内に，治験薬を使用又は治験に参加した患者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-015L03
プラセボ[redacted]：A05535-015L02

治験薬の用量及び投与方法

投 与 量：ロキサデュスタットの投与量は，day 1 の透析後の患者の体重を用いて算出した。2 回目の投与量は 1 回目と同じ用量を投与した。入手可能な[redacted]の規格を用いて経口投与した。

投与方法：180 cc 以内の常温水とともに治験薬を経口投与した。Day 1 及び 8 に治験薬投与の 2 時間前に事前に指定された軽食が提供され，それ以外は治験薬投与前の最低 4 時間は経口摂取を禁止した。治験薬投与後は，最低 2 時間は経口摂取（水を除く）を控えた。

治験薬投与期間

単回投与 2 回（day 1 及び 8）

評価項目

<u>薬物動態</u>

- 血液透析後（day 1）及び血液透析前（day 8）の血漿中ロキサデュスタット未変化体濃度，血液透析クリアランス，血漿蛋白結合

<u>薬力学</u>

- 血漿中 EPO 濃度，血清ヘプシジン値

<u>安全性</u>

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，体重及び体温，透析前 12 誘導心電図，身体所見

<u>有害事象の程度の判定基準</u>

有害事象の程度は，以下の基準を用いて評価した。

- Grade 1（軽症）：症状はあるが忍容性が高い。通常，一過性で特定の治療を要さない。日常の状態や活動に支障を来さない。
- Grade 2（中等症）：簡単な治療で改善する，日常活動が制限される。
- Grade 3（重症）：身体機能が制限され，日常活動が不能になる。
- Grade 4（生命を脅かす／障害）：イベント発生時点で死亡又は重大な障害の危険性がある。

- Grade 5（死亡）：死亡

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。「関連あるかもしれない」又は「関連あり」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	治験薬以外の原因と関連する有害事象（治験薬以外の原因を患者の診療記録に記載しなければならない）
関連あるかもしれない	有害事象発現と治験薬投与との間に時間的な関連性があり，治験薬と有害事象に関連する妥当な機序が存在するが，患者の臨床的な状態や基礎疾患など，その他の原因も考えられる
関連あり	有害事象発現と治験薬投与との間に時間的な関連性があり，治験薬と有害事象に関連する妥当な機序が存在し，治験薬以外の原因が除外され，及び／又は治験薬の再投与によってその事象が再発する

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された患者

薬物動態

- Day 1 及び 8 の血漿中未変化体濃度測定値を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した；C_{max}，t_{max}，AUC_{last}，AUC_{inf}，CL/F，V_z/F，$t_{1/2}$
- Day 1 及び 8 のロキサデュスタット血漿検体を用いた蛋白結合アッセイ；ロキサデュスタットの蛋白結合に及ぼす血液透析の影響を評価した。
- Day 3 及び 8 の血液透析施行中におけるロキサデュスタット濃度と透析液量との関係を検討するために，数時点の透析液を採取した。これらのデータは，定期的検査法によるロキサデュスタットの血液透析クリアランスを検討するために使用した。

薬力学

- Day 1，2，3，8，9 及び 10 の血漿中 EPO 濃度を測定した。
- Day 1，2，3，8，9 及び 10 の血清中ヘプシジン値を測定した。

ロキサデュスタット，EPO，Hb，網赤血球，網赤血球ヘモグロビン含量の各血漿中濃度，及び血清中ヘプシジン値，ロキサデュスタットの薬物動態パラメータは，投与群ごとに記述統計量（患者数，平均値，標準偏差，変動係数，平均値の標準誤差，幾何平均値，中央値，最小値，最大値）で要約した。

安全性

MedDRA version 13.0 を用いて，有害事象を器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.10.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

17 例がランダム化され，全例に治験薬が投与された。ロキサデュスタット 1 mg/kg が 6 例に，2 mg/kg が 6 例に, 及びプラセボが 5 例に投与された。17 例全例が試験を完了した（表 2.7.6.10-1）。

ロキサデュスタットを投与した 12 例は薬物動態解析対象集団（PKAS）に含まれた。安全性解析対象集団（SAF）である 17 例全例が，薬力学解析対象集団（PDAS）の解析に含まれた（表 2.7.6.10-1）。

表 2.7.6.10-1　　患者の内訳

	プラセボ	ロキサデュスタット		合計
		1 mg/kg	2 mg/kg	
ランダム化	5	6	6	17
治験薬投与	5	6	6	17
治験薬投与完了	5 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	17 (100.0%)
治験薬投与中止	0	0	0	0
解析対象集団				
SAF	5 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	17 (100.0%)
PKAS	0	6 (100.0%)	6 (100.0%)	12 (100.0%)
PDAS	5 (100.0%)	6 (100.0%)	6 (100.0%)	17 (100.0%)

患者数（割合）

SAF：安全性解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団，PDAS：薬力学解析対象集団，-：該当せず

Source：FGCL-039（5.3.3.2-2）Table 14.1.1，治験総括報告書 11.1 項

人口統計学的特性及び他の基準値

患者の平均年齢は 58.5 歳で 11 例（64.7%）は男性であった。

患者のうち，10 例（58.8%）は黒人，5 例（29.4%）は白人，1 例（5.9%）はアジア人及び 1 例（5.9%）は白人とネイティブアメリカンとの混血であった。多くの患者（58.8%）は，禁煙者であった。

患者の平均体重は 82.8 kg で，プラセボ群では 85.4 kg，1 mg/kg 群では 74.2 kg，2 mg/kg 群では 89.3 kg であった。

透析日は，全例が day 1，3，5，8 及び 10 に施行した。透析時間の平均値は，投与群間で同様であり，197.3～224.2 分間の範囲であった。

2.7.6.10.3 薬物動態

透析患者に経口投与したロキサデュスタットは速やかに吸収され，t_{max} 中央値は透析前投与の方がわずかに遅かった（1 mg/kg 群と 2 mg/kg 群を併合した t_{max} 中央値は，透析前で 3.1 時間及び透析後で 2 時間）。

ロキサデュスタットの血液透析クリアランスの平均値は，全体で約 2.9 mL/h/kg であった。これは，ダイアライザーによる分画クリアランスである総投与量の 3%～5%（投与群間で共通）と一致した。

各薬物動態パラメータの平均値は，day 1（透析後）と day 8（透析前）で同様であり，ロキサデュスタット全体のクリアランスに占める透析クリアランスの寄与はほとんどないことが示唆された。

ロキサデュスタットの曝露量は増量に伴って増加した。この増加は，1 mg/kg から 2 mg/kg への用量比例性よりもわずかに高い程度であり，1 mg/kg 群と 2 mg/kg 群間の CL/F 値が同様であったことと一致した（表 2.7.6.10-2）。

透析後にロキサデュスタットの投与を受けた患者は，ロキサデュスタットの約 1.1%（0.4%）が血漿蛋白と非結合であり，これは健康被験者の結果と同様であることから，ロキサデュスタットの蛋白結合に及ぼす血液透析の明らかな影響はないことが示唆された。

表 2.7.6.10-2　　透析後（day 1）及び透析前（day 8）に投与したロキサデュスタットの薬物動態パラメータ：PKAS

dose (mg/kg)	Day		t_{max}[a] (hr)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (hr·μg/mL)	AUC_{inf} (hr·μg/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/hr/kg)
1	1	平均値	2.00	5.46	53.1	54.1	19.4	713	24.7
n=6		SD	(1.00, 3.00)	2.01	27.9	28.3	4.53	529	16.7
		GM	1.82	5.12	46.49	47.42	19.01	578.34	21.09
1	8	平均値	3.50	5.25	48.9	50.2	17.3	614	24.9
n=6		SD	(2.50, 4.50)	2.15	22.6	23.7	3.09	353	13.6
		GM	3.42	4.78	44.15	45.23	17.03	543.22	22.11
2	1	平均値	2.33	10.6	110	112	15.7	585	27.8
n=6		SD	(1.00, 4.00)	4.48	53.7	54.6	6.02	502	28.2
		GM	2.14	9.43	93.33	95.29	14.81	448.32	20.99
2	8	平均値	2.81	11.0	114	117	14.7	403	20.3
n=6		SD	(1.83, 3.50)	2.52	41.1	42.7	5.33	175	11.2
		GM	2.74	10.74	105.98	108.73	13.96	370.41	18.39

GM：幾何平均値，SD：標準偏差

a：t_{max} は，中央値（最小値, 最大値）で表示した。

Source：FGCL-039（5.3.3.2-2）Table 14.2.3

2.7.6.10.4 薬力学

血漿中 EPO 濃度のベースラインからの変化量は，ロキサデュスタット投与量に伴って増大した（表 2.7.6.10-3）。EPO 変化量の中央値は，プラセボ群で−3.6～5.4 mIU/mL，1 mg/kg 群で−0.25～80.5 mIU/mL，及び 2 mg/kg 群で 0.6～264.2 mIU/mL であった。

Day 1 のベースラインからの最大変化量の中央値は，透析後約 9 時間（すなわち，ロキサデュスタット投与後 8 時間）にプラセボ群で 5.4 mIU/mL 及び 1 mg/kg 群で 80.5 mIU/mL，透析後 13 時間（ロキサデュスタット投与後 12 時間）に 2 mg/kg 群で 264.18 mIU/mL であった。

Day 8 のベースラインからの最大変化量の中央値は，ロキサデュスタットの両投与群で透析開始後 3.5 時間（ロキサデュスタット投与後 5.5 時間）にみられ，1 mg/kg 群で 40.20 mIU/mL 及び 2 mg/kg 群で 125.20 mIU/mL であった。プラセボ群の最大変化量の中央値は− 3.6 mIU/mL であった。

表 2.7.6.10-3　透析後の EPO 濃度に及ぼす影響：プラセボ群 vs ロキサデュスタット 2 投与量群（day 1）：PDAS

DOSE (mg/kg)		t_{max} (hr)	C_{max} (mIU/mL)	AUC_{last} (hr·mIU/mL)
Placebo	n	5	5	5
	中央値	8.00	11.9	271.7
	範囲（Min, Max）	(7.9, 43.4)	(4.0, 31.1)	(103, 939)
1	n	6	6	6
	中央値	8.00	96.2	1617
	範囲（Min, Max）	(8.0, 12.0)	(7.90, 166)	(191, 2423)
2	n	6	6	6
	中央値	10.0	268	4612
	範囲（Min, Max）	(7.92, 12.1)	(59.3, 1201)	(1053, 23573)

EPO：エリスロポエチン，Max：最大値，Min：最小値

Source：FGCL-039（5.3.3.2-2）Table 14.3.2

本試験で，血液透析施行前又は施行後のロキサデュスタット 1 mg/kg 又は 2 mg/kg の単回投与は，プラセボに比べてヘプシジン値にほとんど影響を及ぼさなかった。

2.7.6.10.5 安全性

有害事象及び副作用

治療期中の有害事象の発現は，プラセボ群に 1/5 例（20.0%）及びロキサデュスタット 2 mg/kg 群に 1/6 例（16.7%）の合計 2/17 例（11.8%）であった。いずれの事象も軽度と判定され，治験薬との関連性は否定された。

死亡及び重篤な有害事象

治療期中に死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

治療期中に試験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

試験期間を通して，いくつかの臨床検査値で変動がみられたが，全体的に平均値はベースラインと一致していた。血液学的検査及び血液生化学検査のベースラインからの変動には，臨床的に重要な異常はなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン（血圧，心拍数，呼吸数，体温），体重，心電図及び身体所見に，臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.10.6 結論

- 透析前と透析後に投与したロキサデュスタットの薬物動態パラメータ及びクリアランス全体が同様であったことから，ロキサデュスタットのクリアランス全体に占める透析クリアランスの寄与はほとんどないことが示唆された。
- ロキサデュスタットの曝露量は増量に伴って増加した。この増加は，1 mg/kg から 2 mg/kg への用量比例性よりもわずかに高い程度であり，1 mg/kg 群と 2 mg/kg 群間の CL/F 値が同様であったことと一致した。
- 週 3 回の血液透析が必要な末期腎不全患者に対して，ロキサデュスタット 1〜2 mg/kg 投与の 10 日間の治療期間における安全性及び忍容性は良好であった。