2.7.6.11 加齢及び性差検討試験［CL-0525］（添付資料番号 5.3.3.3-1）

2.7.6.11.1 試験方法

試験の標題：健康若年及び高齢男女被験者を対象としたロキサデュスタットの用量比例性及び薬物動態を評価する第 1 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，4 期クロスオーバー試験

治験実施施設：ドイツ 1 施設

公表文献：未公表

試験期間：

試験開始日（最初の組み入れ日）：2013 年 9 月 23 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 11 月 28 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：

- 健康な男性及び女性の若年者及び高齢者を対象として，3 用量のロキサデュスタットを単回投与したときの薬物動態を評価する。

副次目的：

- 健康な男性及び女性の若年者及び高齢者を対象として，3 用量ロキサデュスタットを単回投与したときの薬力学を評価する。
- 健康な男性及び女性の若年者及び高齢者を対象として，3 用量のロキサデュスタットを単回投与したときのバイタルサインに及ぼす影響を評価する。
- 健康な男性及び女性の若年者及び高齢者を対象として，3 用量のロキサデュスタットを単回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，2 つのコホート（若年者及び高齢者）を対象とした，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照，4 期クロスオーバー試験であった。

4 期それぞれに 6 日間（day −2 から day 4 まで）にわたって適格な被験者を治験実施施設に入院させた。スクリーニング検査は day −23 から day −3 に実施した。スクリーニング期間後の第 1 期の day −2 に，被験者を治験実施施設に入院させた。第 1 期の day 1 に各コホート（若年者及び高齢者）内で，4 つの投与方法（3 用量のロキサデュスタット及び 1 用量のプラセボ）と 4 期の完全ブロックデザインによる 24 の投与順序の 1 つに被験者をランダム化した。

- 投与順序 A：ロキサデュスタット 50 mg
- 投与順序 B：ロキサデュスタット 100 mg
- 投与順序 C：ロキサデュスタット 200 mg

- 投与順序 D：プラセボ

各期の day 1 のロキサデュスタット又はプラセボの単回投与後，72 時間の評価期間を設けた。全ての評価項目を完了し，入院期間を延長する医学的な理由がない状態の場合，day 4 に退院した。それぞれの期は，前期の day 1 の投与とその次の期の day 1 の投与との間に 10 日間以上の休薬期間をおいて区切った。本試験は，治験実施計画書で定義した第 4 期（又は中止後）の最終評価の 5～9 日後に実施した最終来院で完了とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：48 例（若年者：24 例，高齢者：24 例）

解析時：

- 薬物動態解析対象集団（PKAS）：49 例（若年者：25 例，高齢者：24 例）
- 薬力学解析対象集団（PDAS）：50 例（若年者：26 例，高齢者：24 例）
- 安全性解析対象集団（SAF）：50 例（若年者：26 例，高齢者：24 例）

対象被験者

健康な男性及び女性の若年者及び高齢者

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. 試験に関連した手順（該当する場合には，禁止薬物の中止を含む）が開始される前に，独立倫理委員会が承認した文書及び国ごとに定められた文書による同意が得られた者
2. 若年者（スクリーニング検査時）：18 歳以上 45 歳以下の健康な男性及び女性
3. 高齢者（スクリーニング検査時）：65 歳以上の健康な男性及び女性
4. 体格指数（BMI）の範囲が 18.5～30.0 kg/m^2 の者。体重（スクリーニング検査時）が 50.0 kg 以上の者。BMI は，体重（kg）を身長（m）の 2 乗で除して算出する。
5. 男性被験者及び妊娠の可能性のあるその女性配偶者／パートナーは，スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 90 日まで 2 種類からなる非常に有効な避妊法[a]（うち 1 つはバリア式避妊法であること）を使用すること
6. 男性被験者は，スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 90 日まで，精液を提供しないこと
7. 女性被験者は，以下のいずれかとした。
   - 妊娠の可能性のない女性：
     - スクリーニング検査前に閉経（月経のない状態が 1 年以上持続すると定義）が確認されていること，又は手術による妊孕力の喪失又は子宮摘出術後の状態であること（スクリーニング検査前 1 カ月以上）

- 高齢者のみ：スクリーニング検査前に閉経（月経のない状態が 1 年以上持続すると定義）が確認されていること

- 妊娠の可能性のある女性：
  - スクリーニング検査時及び day −2 において妊娠検査が陰性であること
  - スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 28 日まで 2 種類からなる避妊法[a]（うち 1 つ以上はバリア式避妊法）を使用すること

8. 女性被験者は，スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 28 日まで授乳しないこと
9. 女性被験者は，スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 28 日まで卵子を提供しないこと
10. 投与期間中に他の治験に参加しないことに同意した者

a: 以下の避妊法が条件を満たす：
- 子宮内避妊具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）の留置
- バリア式避妊法：コンドーム又は密封キャップ（ペッサリー又は頸管キャップ／アーチ型キャップ）

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 6 ヵ月以内に妊娠，又はスクリーニング検査前 3 ヵ月以内に授乳していた女性
2. ロキサデュスタット又は製剤中の成分に対する過敏症が知られている又は疑われる者
3. 肝機能検査（AST，ALT，ALP，γ-GTP，T-Bil）が基準範囲上限を超える者。このような被験者は，再検査による評価を可能とした（day −2）。
4. 臨床的に重要なアレルギー性疾患の既往がある者（薬物アレルギー，喘息，湿疹又はアナフィラキシー反応を含むが，投与時点における未治療で無症状の季節性アレルギーを除く）
5. 治験責任医師が判断した，臨床的に重要な心血管疾患，胃腸疾患，内分泌疾患，血液学的疾患，肝疾患，免疫学的疾患，代謝疾患，泌尿器疾患，肺疾患，神経系疾患，皮膚疾患，精神疾患，腎疾患及び／又はその他の主要な疾患，若しくは悪性腫瘍の既往歴又は根拠のある者
6. 治験実施施設への入院（day −2）前 1 週間以内に，発熱性疾患又は徴候，ウイルス，細菌（上気道感染を含む）又は真菌（非皮膚性）感染を有する者
7. 治験責任医師による身体学的検査，心電図及び治験実施計画書で定義された臨床検査の検討において，臨床的に重要な異常が認められた者（day −2）
8. 若年者：脈拍数 50 未満又は 90 bpm 超，平均収縮期血圧 140 mmHg 超，平均拡張期血圧 90 mmHg 超の者（測定は，被験者が臥位で 5 分間の安静後に 3 回連続測定した。脈拍数は自動測定した）。各測定値が範囲を外れた場合には，再度の測定を可能とした（day −2）。
   高齢者：脈拍数 50 未満又は 90 bpm 超，平均収縮期血圧 160 mmHg 超，平均拡張期血圧

100 mmHg 超の者（測定は，被験者が臥位で 5 分間の安静後に 3 回連続測定した。脈拍数は自動測定した)。各測定値が範囲を外れた場合には，再度の測定を可能とした（day −2)。

9. 若年者：day −2 時点の平均 QTcF 間隔 430 msec 超（男性）又は 450 msec 超（女性）の者。平均 QTcF 間隔が上記の上限を超えていた場合には，3 回連続の心電図の再測定を可能とした。追加の 3 回連続測定でも異常な結果が示された被験者は除外した。
   高齢者：day −2 時点の平均 QTcF 間隔 450 msec 超（男性）又は 470 msec 超（女性）の者。もし，平均 QTcF 間隔が上記の上限を超えていた場合には，3 回連続の心電図の再測定を可能とした。追加の 3 回連続測定でも異常な結果が示された被験者は除外した。
10. 治験薬投与の 2 週間以内に，頓用のアセトアミノフェン（2 g/日以下）を除く，処方薬又は非処方薬（ビタミン，経口避妊薬又はホルモン補充療法，セント・ジョーンズ・ワートなどの自然及びハーブ系治療薬を含む）を使用した者
11. 治験実施施設に入院（day −2）前 3 ヵ月以内に，1 日 10 本を超える紙巻タバコ（又は同量のタバコ）の喫煙歴のある者
12. 治験実施施設に入院（day −2）前 3 ヵ月以内に，週 21 単位（女性の場合は 14 単位）を超えるアルコールの飲酒歴のある者（1 単位 = 純アルコール 10 g = ビール 250 mL［5%]，蒸留酒 35 mL［35%]，ワイン 100 mL［12%]）
13. 治験実施施設に入院（day −2）前 3 ヵ月以内に薬物乱用のある者
14. 治験実施施設に入院（day −2）前 3 ヵ月以内に，何らかの代謝誘導薬（バルビツール酸系薬，リファンピシンなど）の定期的使用をしていた者
15. 被験者自身の報告で，治験実施施設に入院（day −2）前の週から最終来院日までに，グレープフルーツ，グレープフルーツジュース（3 × 200 mL 超）又はマーマレード（3 回超）を摂取した者
16. 治験実施施設に入院（day −2）前 60 日以内に，重要な失血，1 単位（500 mL）以上の献血，又は血液若しくは血液製剤の投与を受けた，あるいは 7 日以内に成分献血を行った者
17. B 型肝炎ウイルス表面抗原，A 型肝炎ウイルス抗体（免疫グロブリン M)，C 型肝炎ウイルス抗体又はヒト免疫不全ウイルス 1 型及び／又は 2 型抗体の血清学的検査が陽性であった者(スクリーニング検査時)
18. スクリーニング検査前の 28 日間又は半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間に，治験薬による臨床試験又は研究的治療を受けた者
19. 治験責任医師より，試験の参加に不適当な状態と判断された者
20. アステラスグループ又は本試験に関連する開発業務受託機関に雇用されている者
21. 社会的に弱い立場にある者（監禁状態に置かれた者など）

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg[redacted]：BX1005279
プラセボ[redacted]：BX1005280

治験薬の用量及び投与方法

各期の day 1 に, 二重盲検下に絶食状態で[redacted]の[redacted]を以下のように単回経口投与した。

- 投与順序 A（ロキサデュスタット 50 mg）：ロキサデュスタット[redacted] mg[redacted]＋プラセボ[redacted]
- 投与順序 B（ロキサデュスタット 100 mg）：ロキサデュスタット[redacted] mg[redacted]＋プラセボ[redacted]
- 投与順序 C（ロキサデュスタット 200 mg）：ロキサデュスタット[redacted] mg[redacted]
- 投与順序 D（プラセボ）：プラセボ[redacted]

治験薬投与期間

単回投与 4 回

評価項目

薬物動態

主要評価項目

- ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータ：AUC_{inf}，C_{max}

副次評価項目

- ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータ：AUC_{24h}，$AUC_{24h,u}$，AUC_{last}，$AUC_{last,u}$，$AUC_{inf,u}$，$C_{max,u}$，CL/F，CL_u/F，f_u，t_{lag}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F，$V_{z,u}/F$
- 尿中薬物動態パラメータ：CL_R，$CL_{R,u}$，$CL_{R,24h}$，$CL_{R,u\ 24h}$，Ae_{inf}，Ae_{inf}%，Ae_{last}，Ae_{last}%，Ae_{24h}，Ae_{24h}%

薬力学

副次評価項目

- 血漿中エリスロポエチン（EPO），血管内細胞増殖因子（VEGF），網赤血球，ヘプシジン：E_{max}，$E_{max\text{-}baseline}$，$AUC_{E,last}$，$AUC_{E,last}$（baseline-corrected），$t_{max,E}$

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，2 誘導ホルター心電図

有害事象の程度の判定基準

臨床検査値異常を含む有害事象の程度は，（米国）国立癌研究所-有害事象共通用語規準 version 4.03 を用いて Grade を判定した。

Grade	判定基準
1：軽度	症状がない又は軽度の症状がある，臨床所見又は検査所見のみ，治療を要さない
2：中等度	局所的又は非侵襲的治療を含む
3：重度	医学的に重要であるが，ただちに生命を脅かすものではない， 入院又は入院期間の延長を要する
4：生命を脅かす	結果として生命を脅かす，緊急処置を要する
5：死亡	有害事象による死亡

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	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）：

治験薬投与後に採血し評価可能な薬物動態パラメータが 1 回以上得られた被験者

薬力学解析対象集団（PDAS）：

治験薬投与後に採血し評価可能な薬力学パラメータが 1 回以上得られた被験者

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

PKAS を対象に，濃度及び薬物動態パラメータを算出した。C_{max} 及び AUC は，幾何平均値も算出した。t_{max} 及び t_{lag} は変動係数を算出しなかった。

ロキサデュスタットの薬物動態の用量比例性とロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす年齢（若年者／高齢者）及び性別の影響について評価するために，2 つの薬物動態パラメータ（AUC_{inf} 及び C_{max}）を用いた。用量比例性は，パワーモデル及び CI approach を用いて解析した。

薬力学

PDAS を対象に，各薬力学パラメータを算出し，記述統計量を用いて要約した。$t_{max,E}$ の変動係数は算出しなかった。

ヘプシジンの観察された最小限の影響（E_{min}），ベースラインで補正した E_{min}（$E_{min-baseline}$）及び E_{min} までの時間（$t_{min,E}$）について，用量群，年齢コホート及び性別ごとに薬力学解析を実施した（他の薬力学パラメータと同様に実施）。

安全性

MedDRA version 15.1 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。

2.7.6.11.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

50 例（若年者群 26 例及び高齢者群 24 例）が本試験にランダム化され，治験薬の投与を受けた。若年者群の 2 例を除き，ランダム化された全ての被験者は本試験を完了した。若年者群の 2 例は第 1 期に同意撤回により治験薬の投与を中止した。

治験薬の投与を受けた全ての被験者 50 例（100%）が SAF 及び PDAS に含まれ，PKAS には 49 例（98.0%）の被験者（若年者群 25 例［96.2%］及び高齢者群 24 例［100.0%］）が含まれた（表 2.7.6.11- 1）。

表 2.7.6.11- 1　　被験者の内訳

解析対象集団	若年者群 (N = 26)	高齢者群 (N = 24)	合計 (N = 50)
ランダム化	26 (100.0%)	24 (100.0%)	50 (100.0%)
SAF	26 (100.0%)	24 (100.0%)	50 (100.0%)
PKAS	25 (96.2%)	24 (100.0%)	49 (98.0%)
PDAS	26 (100.0%)	24 (100.0%)	50 (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，PDAS：薬力学解析対象集団

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.1.1.2

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は全員白人で，若年者群では，男性 16 例（61.5%）及び女性 10 例（38.5%）及び高齢者群では，男性 13 例（54.2%）及び女性 11 例（45.8%）であった。

本試験に組み入れられた若年者群の平均年齢は 34.4 歳で，平均身長，平均体重及び平均 BMI はそれぞれ 173.6 cm，75.91 kg 及び 25.16 kg/m^2 であった。

本試験に組み入れられた高齢者群の平均年齢は 73.0 歳で，平均身長，平均体重及び平均 BMI はそれぞれ 168.1 cm，70.83 kg 及び 25.01 kg/m^2 であった（表 2.7.6.11- 2）。

表 2.7.6.11- 2　人口統計学的及びその他のベースライン特性：SAF

項目	若年者群 (N = 26)	高齢者群 (N = 24)	合計 (N = 50)
性別，n (%)			
男性	16 (61.5%)	13 (54.2%)	29 (58.0%)
女性	10 (38.5%)	11 (45.8%)	21 (42.0%)
人種，n (%)			
白人	26 (100.0%)	24 (100.0%)	50 (100.0%)
黒人	0	0	0
アジア人	0	0	0
その他	0	0	0
年齢（歳）			
平均値 (SD)	34.4 (6.9)	73.0 (3.7)	52.9 (20.3)
中央値 (範囲)	35.5 (21, 44)	73.0 (65, 80)	44.0 (21, 80)
体重 (kg)			
平均値 (SD)	75.91 (10.86)	70.83 (10.58)	73.47 (10.92)
中央値 (範囲)	72.40 (54.5, 100.4)	71.55 (53.0, 91.6)	72.15 (53.0, 100.4)
身長 (cm)			
平均値 (SD)	173.6 (8.9)	168.1 (9.5)	170.9 (9.5)
中央値 (範囲)	173.0 (156, 186)	169.0 (149, 185)	171.5 (149, 186)
BMI (kg/m^2)			
平均値 (SD)	25.16 (2.66)	25.01 (2.57)	25.09 (2.59)
中央値 (範囲)	25.55 (21.3, 29.3)	25.10 (19.8, 29.6)	25.15 (19.8, 29.6)

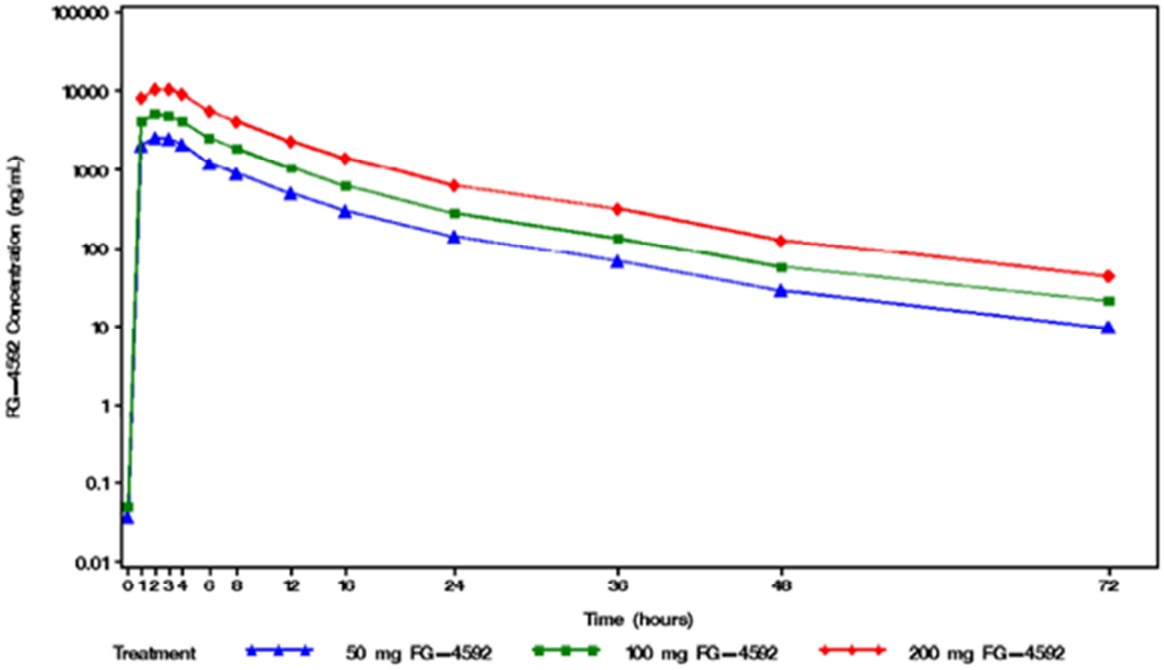
Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.1.2.1

2.7.6.11.3 薬物動態

血漿中薬物動態

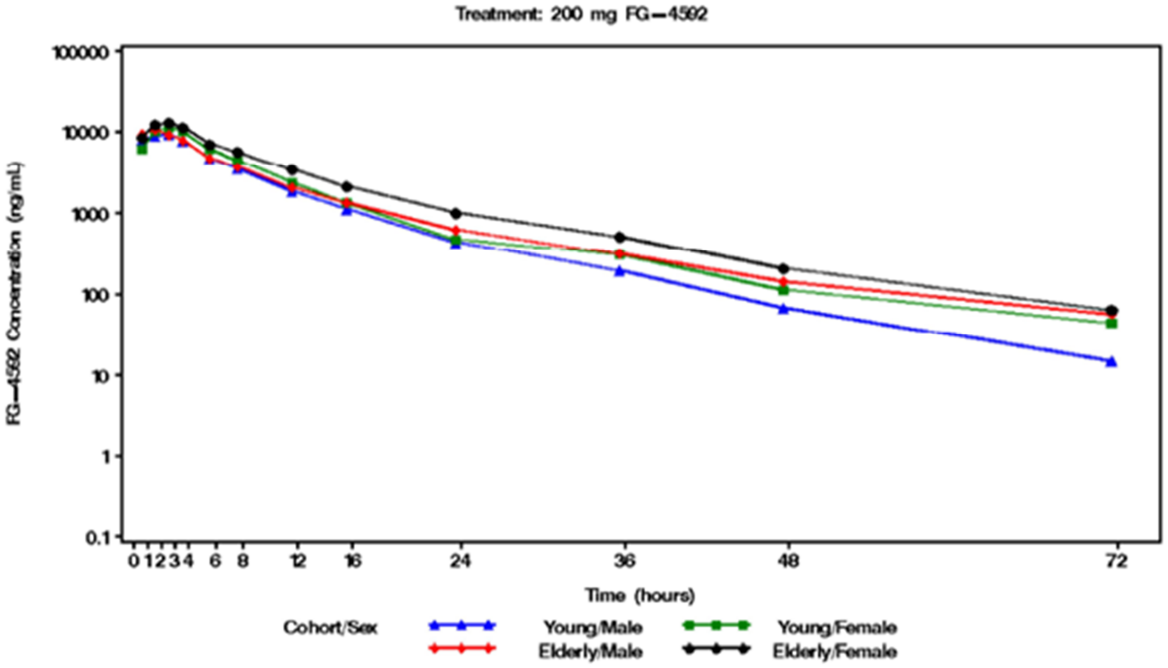
ロキサデュスタット単回経口投与（50, 100 及び 200 mg）後の平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.11-1 に，200 mg 投与時の年齢コホート及び性別ごとの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.11- 2 に示す。ロキサデュスタットの血漿中濃度は t_{max} に到達した後，みかけ上 2 相性の低下を示した。用量群間で並列の低下を示した。200 mg 投与時の平均血漿中濃度は，若年者群の男性で最も低く，高齢者群の女性で最も高かった。

図 2.7.6.11- 1　　用量群ごとのロキサデュスタット平均血漿中濃度の推移：PKAS



Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Figure 12.4.1.7

図 2.7.6.11- 2　　年齢コホート及び性別ごとのロキサデュスタット平均血漿中濃度の推移：PKAS



Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Figure 12.4.1.12

若年者群及び高齢者群に対するロキサデュスタット 50, 100 及び 200 mg 単回投与後, ロキサデュスタット血漿中濃度は投与後約 2 時間で最高に到達し，$t_{1/2}$ は約 12 時間であった。ロキサデュスタットの腎クリアランス（CL_R）は 0.03 L/h で，用量の約 1.3%が未変化体として尿中に排泄された（表 2.7.6.11- 3）。

表 2.7.6.11- 3　被験者全体の用量ごとの血漿中及び尿中薬物動態パラメータの要約：PKAS

項目 統計量	ロキサデュスタット 50 mg	ロキサデュスタット 100 mg	ロキサデュスタット 200 mg
AUC_{inf} (h•ng/mL)			
n	48	48	49
平均値 (SD)	22399 (8161)	45078 (15492)	97206 (34100)
CV	36.4	34.4	35.1
中央値 (範囲)	20809 (13745, 62438)	41936 (27679, 122348)	95455 (35016, 261918)
C_{max} (ng/mL)			
n	48	48	49
平均値 (SD)	3319 (798.6)	6297 (1470)	12512 (2716)
CV	24.1	23.4	21.7
中央値 (範囲)	3209 (1713, 5637)	6048 (3905, 9719)	12325 (6118, 18267)
t_{max} (h)			
n	48	48	49
平均値 (SD)	2.158 (0.9689)	2.116 (1.104)	2.195 (0.9096)
CV	NC	NC	NC
中央値 (範囲)	2.010 (1.00, 4.02)	2.000 (0.980, 6.02)	2.020 (0.980, 4.03)
$t_{½}$ (h)			
n	48	48	49
平均値 (SD)	12.07 (3.672)	11.86 (3.114)	12.07 (4.580)
CV	30.4	26.3	38.0
中央値 (範囲)	11.90 (7.16, 27.2)	11.45 (7.65, 21.4)	11.30 (7.28, 31.2)
CL_R (L/h)			
n	48	47	49
平均値 (SD)	0.03284 (0.01840)	0.02941 (0.01536)	0.02840 (0.01658)
CV	56.0	52.2	58.4
中央値 (範囲)	0.02792 (0.00608, 0.0802)	0.02269 (0.00922, 0.0638)	0.02413 (0.00755, 0.0912)

SD：標準偏差，CV：変動係数，NC：算出せず

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.4.2.1.1, Table 12.4.4.1

ロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} は，検討した用量範囲で用量に比例して上昇した（表 2.7.6.11- 4 及び表 2.7.6.11- 5）。若年者群に比べて, 高齢者群のロキサデュスタットの C_{max} は約 15%高く，AUC_{inf} は約 23%高かった（表 2.7.6.11- 6）。男性被験者に比べて，女性被験者のロキサデュスタットの C_{max} は約 20%高く，AUC_{inf} は約 27%高かった（表 2.7.6.11- 7）。

表 2.7.6.11- 4　パワーモデル法を用いたロキサデュスタットの用量比例性の評価：PKAS

パラメータ／群		傾き推定	傾きの 95% CI
AUC_{inf}／用量			
若年者群	(h•ng/mL/mg)	0.06	(0.02, 0.10)
	(h•ng/mL/[mg/kg])	0.06	(0.02, 0.10)
高齢者群	(h•ng/mL/mg)	0.05	(0.02, 0.09)
	(h•ng/mL/[mg/kg])	0.05	(0.02, 0.09)
全被験者	(h•ng/mL/mg)	0.0559	(0.0303, 0.0815)
	(h•ng/mL/[mg/kg])	0.0560	(0.0304, 0.0816)
C_{max}／用量			
若年者群	(ng/mL/mg)	−0.01	(−0.06, 0.04)
	(ng/mL/[mg/kg])	−0.01	(−0.06, 0.04)
高齢者群	(ng/mL/mg)	−0.07	(−0.14, −0.01)
	(ng/mL/[mg/kg])	−0.07	(−0.14, −0.01)
全被験者	(h•ng/mL/mg)	−0.0427	(−0.0833, −0.00209)
	(h•ng/mL/[mg/kg])	−0.0413	(−0.0816, −0.00090)

統計モデル：期を固定効果，対数変換した用量を共変量及び被験者を変量効果として，用量で標準化した薬物動態パラメータの自然対数変換した値の共分散分析

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.4.5.1, Table 12.7.2.1

表 2.7.6.11- 5　信頼区間法を用いたロキサデュスタットの用量比例性の評価：PKAS

パラメータ／群	ロキサデュスタットの比較（試験用量／対照用量）	最小 2 乗幾何平均値			90% CI (%) [a]
		試験用量	対照用量	比 (%) [a]	
AUC_{inf}／用量 (h•ng/mL/mg)					
若年者群	100 mg/50 mg	391.8	385.5	101.62	(96.92, 106.55)
	200 mg/100 mg	418.9	391.8	106.93	(101.99, 112.10)
高齢者群	100 mg/50 mg	479.6	477.1	100.52	(96.78, 104.40)
	200 mg/100 mg	513.4	479.6	107.04	(103.06, 111.18)
全被験者	100 mg/50 mg	432.9	428.3	101.07	(98.15, 104.08)
	200 mg/100 mg	462.8	432.9	106.92	(103.83, 110.10)
C_{max}／用量 (ng/mL/mg)					
若年者群	100 mg/50 mg	58.16	58.69	99.10	(93.42, 105.12)
	200 mg/100 mg	57.59	58.16	99.03	(93.38, 105.03)
高齢者群	100 mg/50 mg	65.09	71.41	91.14	(84.66, 98.12)
	200 mg/100 mg	64.65	65.09	99.32	(92.26, 106.92)
全被験者	100 mg/50 mg	61.50	64.71	95.04	(90.65, 99.64)
	200 mg/100 mg	60.99	61.50	99.17	(94.60, 103.96)

統計モデル：期及び用量を固定効果，及び被験者を変量効果として，用量で標準化した薬物動態パラメータの自然対数変換した値の共分散分析

a：試験用量と対照用量間の対数変換した薬物動態パラメータの最小 2 乗平均の差及びその 90%信頼区間を元のスケールに逆変換した。

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.4.5.2.1, Table 12.7.2.2.1, Table 12.7.3.2.1

表 2.7.6.11- 6　　ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす年齢の影響の統計評価：PKAS

パラメータ	比較		最小 2 乗幾何平均値			90% CI (%)[a]
			高齢者群	若年者群	比 (%)[a]	
AUC_{inf} (h•ng/mL)[b]	高齢者群／若年者群		48974	39880	122.80	(108.12, 139.49)
C_{max} (ng/mL)[b]	高齢者群／若年者群		6698	5821	115.06	(105.16, 125.89)
AUC_{inf} (h•ng/mL)[c]	高齢者群／若年者群	男性	42821	37354	130.58	(109.31, 155.97)
		女性	57396	43956	114.63	(98.24, 133.76)
C_{max} (ng/mL)[c]	高齢者群／若年者群	男性	6137	5469	116.52	(102.95, 131.88)
		女性	7427	6373	112.21	(100.74, 125.00)

a：高齢者コホートと若年者コホート間の対数変換した薬物動態パラメータの最小 2 乗平均の差及びその 90%信頼区間を元のスケールに逆変換した。

b：統計モデル：期，用量及びコホートを固定効果，及び被験者を変量効果として，薬物動態パラメータの自然対数変換した値の分散分析

c：統計モデル：期，用量，コホート性別及びコホートと性別の交互作用を固定効果，及び被験者を変量効果として，AUC_{inf} 及び C_{max} の自然対数変換した値の分散分析

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.4.5.3.1, Table 12.5.7.1

表 2.7.6.11- 7　　ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす性別の影響の統計評価：PKAS

パラメータ	比較	最小 2 乗幾何平均値			90% CI (%)[a]
		女性	男性	比 (%)[a]	
AUC_{inf} (h•ng/mL)[b]	女性／男性	50549	39810	126.98	(112.01, 143.94)
体重で補正した AUC_{inf} (h•ng/mL•kg)[b]	女性／男性	3367798	3102045	108.57	(96.57, 122.06)
C_{max} (ng/mL)[b]	女性／男性	6905	5775	119.57	(109.63, 130.42)
体重で補正した C_{max} (ng/mL•kg)[b]	女性／男性	460129	449080	102.46	(95.72, 109.68)

a：女性と男性間の対数変換した薬物動態パラメータの最小 2 乗平均の差及びその 90%信頼区間を元のスケールに逆変換した。

b：統計モデル：期，用量及び性別を固定効果，及び被験者を変量効果として，薬物動態パラメータの自然対数変換した値の分散分析

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.4.5.6.1, Table 12.7.4.1

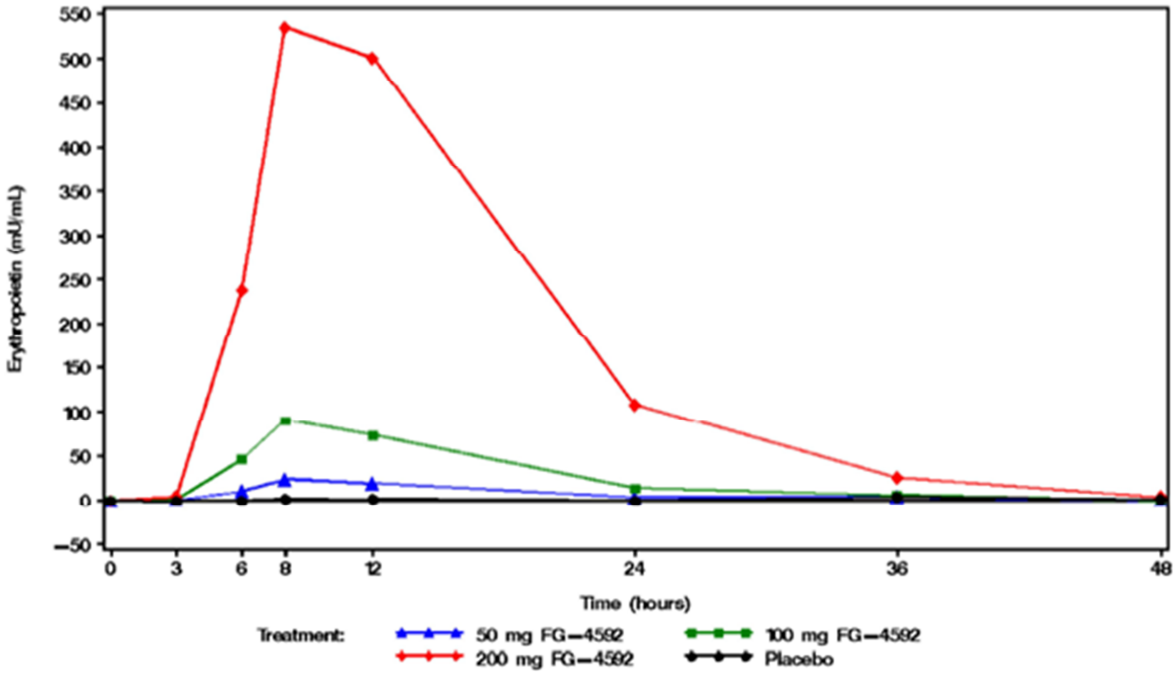
2.7.6.11.4 薬力学

エリスロポエチン

若年者群及び高齢者群に対するロキサデュスタット 50，100 及び 200 mg 単回経口投与後，EPO はベースラインから用量依存的に上昇し，投与後約 8 時間で最大となり，投与後約 48 時間でベースラインに戻った（図 2.7.6.11- 3）。

ベースライン及びプラセボで補正した平均 EPO 濃度は，若年者群の男性で最も低く，高齢者群の女性で最も高かった。ロキサデュスタット投与に対する EPO の反応時間の推移は，用量群間及び高齢者群と若年者群の性別間で一致していた［CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.5.4.1，Table 12.5.4.5，Table 12.5.4.9］。

図 2.7.6.11- 3　　ベースラインで補正した各用量群の平均エリスロポエチン濃度：PDAS



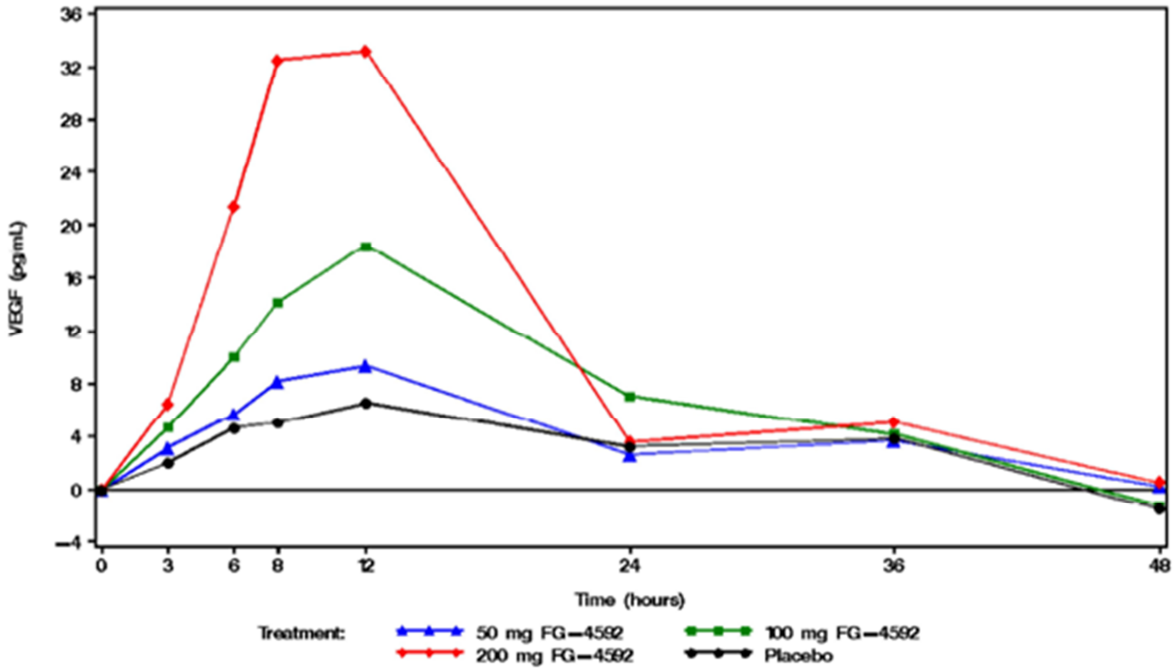
ベースライン補正は，ベースライン後の各測定値からベースライン測定値を引いて行った。
各期の day 1 の投与前における最終測定値をベースラインとした。
Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Figure 12.5.2.1

血管内細胞増殖因子（VEGF）

全ての用量群で VEGF はベースラインから上昇し，その上昇には用量依存性がみられ，ロキサデュスタット 100 及び 200 mg 用量群ではプラセボ群より大きかった。VEGF は，高い被験者内変動を伴って投与後約 8～12 時間で最大となり，投与後約 48 時間でベースラインに戻った（図 2.7.6.11- 4）。

ベースライン及びプラセボで補正した平均 VEGF の推移は，女性に比べて男性で低かった［CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.5.4.2，Table 12.5.4.6，Table 12.5.4.10］。

図 2.7.6.11- 4　　ベースラインで補正した各用量群の平均 VEGF 濃度：PDAS



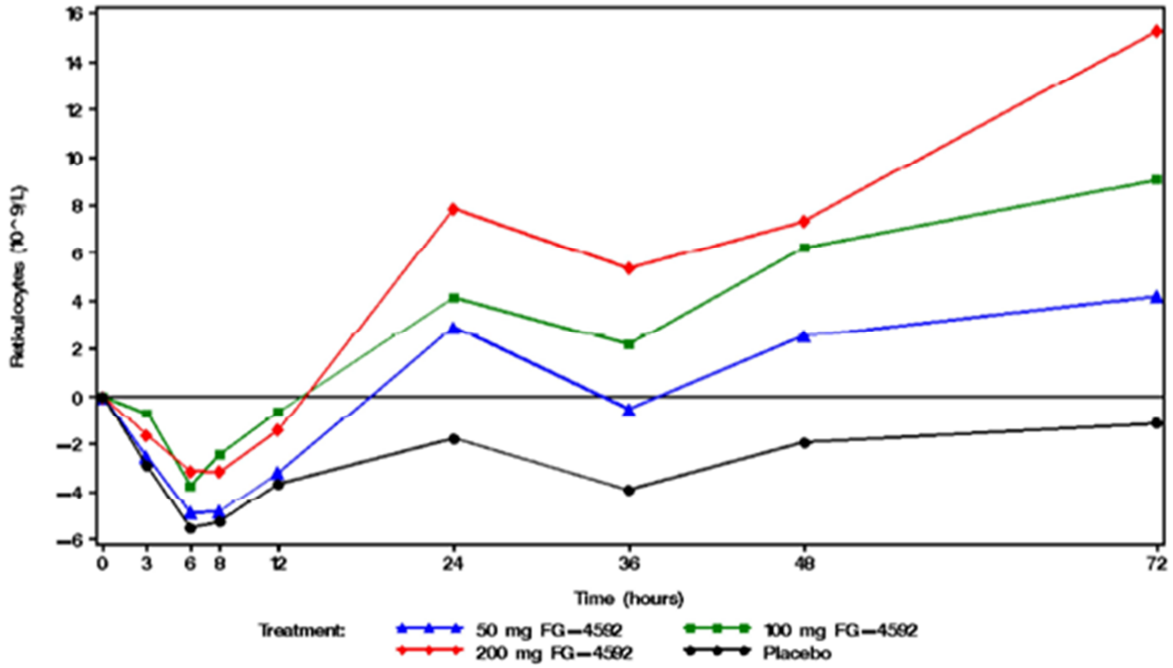
ベースライン補正は，ベースライン後の各測定値からベースライン測定値を引いて行った。
各期の day 1 の投与前における最終測定値をベースラインとした。
Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Figure 12.5.2.2

網赤血球

全ての用量群で，網赤血球は初期にベースラインより低下した後，ロキサデュスタット投与群では上昇し，その上昇は用量依存的でロキサデュスタット 100 及び 200 mg 群ではプラセボ群より大きかった。投与後 72 時間時点において，網赤血球 E_{max} に到達しなかった（図 2.7.6.11- 5）。

ロキサデュスタット 200 mg 投与後のプラセボ及びベースラインで補正した平均網赤血球の推移は，高齢者群及び若年者群の性別間で明らかな差はみられなかった［CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.5.4.3，Table 12.5.4.7，Table 12.5.4.11］。

図 2.7.6.11- 5　　ベースラインで補正した各用量群の平均網赤血球濃度：PDAS



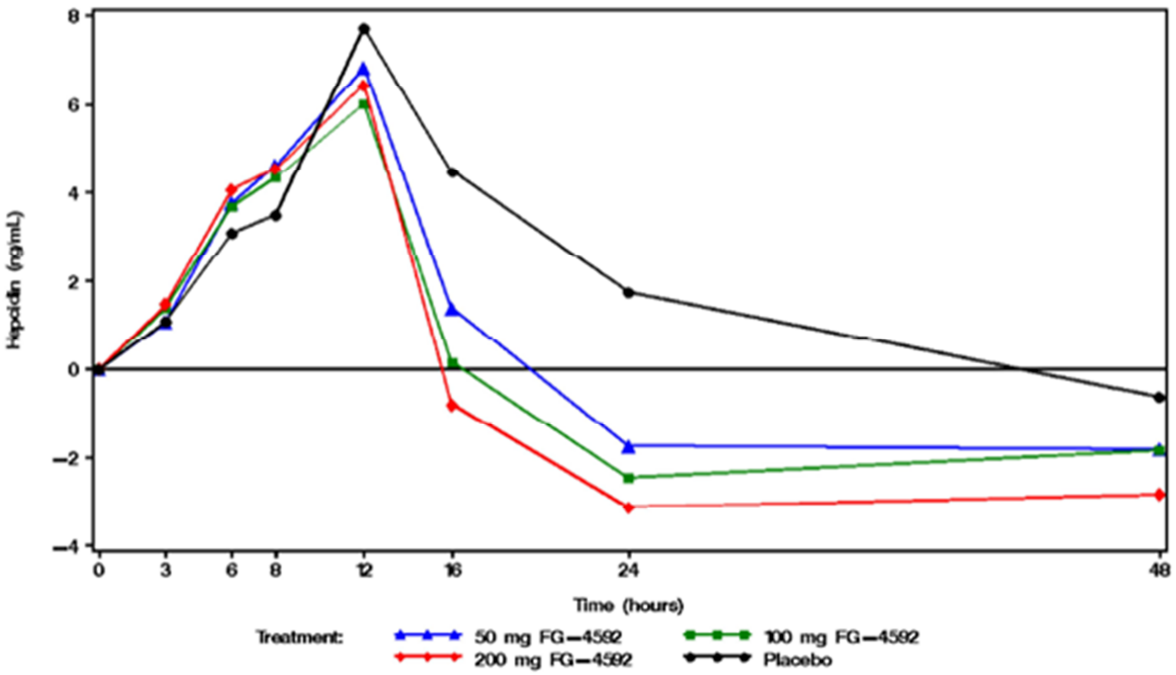
ベースライン補正は，ベースライン後の各測定値からベースライン測定値を引いて行った。
各期の day 1 の投与前における最終測定値をベースラインとした。
Source：CL-0525（5.3.3.3-1）　Figure 12.5.2.3

ヘプシジン

全ての用量群で，ヘプシジンは投与後 12 時間までベースラインより上昇した後，ロキサデュスタット用量群ではベースラインより低下したが，低下の程度は小さく，用量依存性はみられなかった（図 2.7.6.11- 6）。

ロキサデュスタット 200 mg 投与後のベースライン及びプラセボで補正した平均ヘプシジン濃度の低下は，高齢者群の男性で大きく，若年者群の男性及び女性で小さかった［CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.5.4.4，Table 12.7.6.1，Table 12.5.4.8，Table 12.7.6.2，Table 12.5.4.12，Table 12.7.6.3］。

図 2.7.6.11- 6　　ベースラインで補正した各用量群の平均ヘプシジン濃度：PDAS



ベースライン補正は，ベースライン後の各測定値からベースライン測定値を引いて行った。
各期の day 1 の投与前における最終測定値をベースラインとした。
Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Figure 12.5.2.4

薬力学パラメータに及ぼす年齢コホート及び性別の影響

ロキサデュスタットに対する EPO，VEGF，網赤血球及びヘプシジンの反応時期及び程度には大きな個体差がみられた。

ロキサデュスタット投与を受けた被験者で，EPO 濃度は若年者群に比較して高齢者群で高かったが，その他の薬力学パラメータには高齢者群と若年者群の一貫した違いはみられなかった（表 2.7.6.11- 8）。

ロキサデュスタット投与を受けた被験者で，EPO 及び VEGF 濃度は男性と比較して女性で高かったが，網赤血球又はヘプシジンの反応には性別で一貫した違いはみられなかった（表 2.7.6.11- 9）。

表 2.7.6.11- 8　　ロキサデュスタットの薬力学に及ぼす年齢の影響の統計評価：PDAS

パラメータ	薬力学パラメータ	最小 2 乗幾何平均値			90% CI
		高齢者群	若年者群	差	
エリスロポエチン	$E_{max\text{-}baseline}$(mU/mL)	228.3	132.2	96.02	(11.72, 180.33)
	$AUC_{E,\ last}$ (baseline-corrected) (h•mU/mL)	3149	1611	1538	(407.32, 2668.25)
VEGF	$E_{max\text{-}baseline}$ (pg/mL)	26.43	22.69	3.741	(−2.86, 10.34)
	$AUC_{E,\ last}$ (baseline-corrected) (h•pg/mL)	301.3	321.5	−20.27	(−118.68, 78.14)
網赤血球	$E_{max\text{-}baseline}$ (10^9/L)	10.42	10.86	−0.4385	(−2.50, 1.63)
	$AUC_{E,\ last}$ (baseline-corrected) (h•10^9/L)	119.7	177.4	−57.69	(−171.17, 55.80)
ヘプシジン	$E_{max\text{-}baseline}$ (ng/mL)	10.25	4.914	5.334	(2.95, 7.72)
	$AUC_{E,\ last}$ (baseline-corrected) (h•ng/mL)	45.76	34.06	11.71	(−32.71, 56.12)

統計モデル：期，用量及びコホートを固定効果，被験者を変量効果とした，薬力学パラメータの値の分散分析
Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.5.5.1.1

表 2.7.6.11- 9　　ロキサデュスタットの薬力学に及ぼす性別の影響の統計評価：PDAS

パラメータ	薬力学パラメータ	最小 2 乗幾何平均値			90% CI
		女性	男性	差	
エリスロポエチン	$E_{max\text{-}baseline}$ (mU/mL)	266.3	114.0	152.3	(72.23, 232.41)
	$AUC_{E,\ last}$ (baseline-corrected) (h•mU/mL)	3515	1503	2012	(915.47, 3109.15)
VEGF	$E_{max\text{-}baseline}$ (pg/mL)	34.23	17.29	16.94	(11.62, 22.25)
	$AUC_{E,\ last}$ (baseline-corrected) (h•pg/mL)	455.3	203.2	252.1	(169.29, 334.96)
網赤血球	$E_{max\text{-}baseline}$ (10^9/L)	10.75	10.55	0.2014	(−1.88, 2.29)
	$AUC_{E,\ last}$ (baseline-corrected) (h•10^9/L)	157.3	142.6	14.69	(−100.55, 129.93)
ヘプシジン	$E_{max\text{-}baseline}$ (ng/mL)	6.245	8.450	−2.205	(−4.90, 0.49)
	$AUC_{E,\ last}$ (baseline-corrected) (h•ng/mL)	49.76	32.36	17.40	(−27.37, 62.17)

統計モデル：期，用量及び性別を固定効果，被験者を変量効果とした，薬力学パラメータの値の分散分析
Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.5.5.2.1

2.7.6.11.5 安全性

有害事象及び副作用

若年者全体でロキサデュスタット投与後，18/26 例（69.2%）に有害事象が発現した。その内訳は，ロキサデュスタット 50 mg 投与群で 11/24 例（45.8%），ロキサデュスタット 100 mg 投与群で 8/24 例（33.3%），ロキサデュスタット 200 mg 投与群で 9/25 例（36.0%）であった。プラセボ群では 6/25 例（24.0%）に有害事象が発現した。有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった。

若年者群のロキサデュスタット投与群の 13/26 例（50.0%）及びプラセボ群の 5/25 例（20.0%）に副作用が発現した（表 2.7.6.11- 10）。

表 2.7.6.11- 10　若年者群での有害事象の要約：SAF

項目	ロキサデュスタット投与群				プラセボ群
	50 mg 群 N = 24 n (%)	100 mg 群 N = 24 n (%)	200 mg 群 N = 25 n (%)	合計 [b] N = 26 n (%)	N = 25 n (%)
全ての有害事象	11 (45.8%)	8 (33.3%)	9 (36.0%)	18 (69.2%)	6 (24.0%)
軽度	7 (29.2%)	5 (20.8%)	8 (32.0%)	10 (38.5%)	5 (20.0%)
中等度	4 (16.7%)	3 (12.5%)	1 (4.0%)	8 (30.8%)	1 (4.0%)
重度	0	0	0	0	0
副作用 [a]	9 (37.5%)	2 (8.3%)	6 (24.0%)	13 (50.0%)	5 (20.0%)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	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
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0	0

a：治験責任医師が判定した，関連あるかもしれない又はたぶん関連あり，若しくは関連性に関する記録のない有害事象

b：ロキサデュスタット群を併合した。

Source：CL-0525（5.3.3.3-1） Table 12.6.1.1.1, Table 12.6.1.3.1

高齢者全体でロキサデュスタット投与後 14/24 例（58.3%）に有害事象が発現した。その内訳は，ロキサデュスタット 50 mg 投与群で 7/24 例（29.2%），ロキサデュスタット 100 mg 投与群で 6/24 例（25.0%），ロキサデュスタット 200 mg 投与群で 6/24 例（25.0%）であった。プラセボ群では 5/24 例（20.8%）に有害事象が発現した。有害事象の重症度は全て軽度又は中等度であった。

高齢者群で，ロキサデュスタット投与群の 8/24 例（33.3%）及びプラセボ群の 4/24 例（16.7%）に副作用が発現した（表 2.7.6.11- 11）。

表 2.7.6.11- 11　高齢者群での有害事象の要約：SAF

項目	ロキサデュスタット投与群				プラセボ群
	50 mg 群 N = 24 n (%)	100 mg 群 N = 24 n (%)	200 mg N = 24 n (%)	合計 [b] N = 24 n (%)	N = 24 n (%)
全ての有害事象	7 (29.2%)	6 (25.0%)	6 (25.0%)	14 (58.3%)	5 (20.8%)
軽度	6 (25.0%)	5 (20.8%)	4 (16.7%)	10 (41.7%)	5 (20.8%)
中等度	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	4 (16.7%)	0
重度	0	0	0	0	0
副作用 [a]	6 (25.0%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)	8 (33.3%)	4 (16.7%)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	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
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0	0

a：治験責任医師が判定した，関連あるかもしれない又はたぶん関連あり，若しくは関連性に関する記録のない有害事象

b：ロキサデュスタット群を併合した。

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.6.1.1.2, Table 12.6.1.3.2

若年者群のロキサデュスタット 50 mg 群，100 mg 群又は 200 mg 群で発現割合が 5%を超えた有害事象は下痢，悪心，鼻咽頭炎，浮動性めまい，頭痛及び月経困難症であった。プラセボ群で，発現割合が 5%を超えた有害事象は頭痛であった（表 2.7.6.11- 12）

表 2.7.6.11- 12　若年者群での有害事象の一覧：SAF

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット投与群				プラセボ群 N = 25 n (%)
	50 mg 群 N = 24 n (%)	100 mg 群 N = 24 n (%)	200 mg 群 N = 25 n (%)	合計 [a] N = 26 n (%)	
全ての有害事象	11 (45.8%)	8 (33.3%)	9 (36.0%)	18 (69.2%)	6 (24.0%)
耳および迷路障害	1 (4.2%)	0	0	1 (3.8%)	0
耳不快感	1 (4.2%)	0	0	1 (3.8%)	0
胃腸障害	6 (25.0%)	2 (8.3%)	3 (12.0%)	9 (34.6%)	2 (8.0%)
上腹部痛	0	1 (4.2%)	0	1 (3.8%)	0
下痢	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.0%)	3 (11.5%)	1 (4.0%)
悪心	4 (16.7%)	0	1 (4.0%)	4 (15.4%)	1 (4.0%)
歯痛	0	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2%)	0	0	1 (3.8%)	0
倦怠感	1 (4.2%)	0	0	1 (3.8%)	0
感染症および寄生虫症	2 (8.3%)	2 (8.3%)	1 (4.0%)	5 (19.2%)	3 (12.0%)
膀胱炎	0	0	0	0	1 (4.0%)
毛包炎	0	1 (4.2%)	0	1 (3.8%)	0
鼻咽頭炎	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	3 (11.5%)	1 (4.0%)
口腔ヘルペス	0	1 (4.2%)	0	1 (3.8%)	1 (4.0%)
鼻炎	1 (4.2%)	0	1 (4.0%)	2 (7.7%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	1 (4.0%)
背部痛	0	0	0	0	1 (4.0%)
筋肉痛	0	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0
神経系障害	5 (20.8%)	3 (12.5%)	5 (20.0%)	11 (42.3%)	3 (12.0%)
浮動性めまい	2 (8.3%)	0	2 (8.0%)	4 (15.4%)	1 (4.0%)
頭痛	4 (16.7%)	2 (8.3%)	3 (12.0%)	8 (30.8%)	2 (8.0%)
錯感覚	1 (4.2%)	0	0	1 (3.8%)	0
失神寸前の状態	0	1 (4.2%)	0	1 (3.8%)	0
精神障害	0	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0
初期不眠症	0	0	1 (4.0%)	1 (3.8%)	0
生殖系および乳房障害	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	3 (11.5%)	0
月経困難症	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0	3 (11.5%)	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	2 (7.7%)	0
口腔咽頭痛	1 (4.2%)	0	0	1 (3.8%)	0
湿性咳嗽	0	1 (4.2%)	0	1 (3.8%)	0

a：ロキサデュスタット群を併合した。

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.6.1.2.1

高齢者群のロキサデュスタット 50 mg 群，100 mg 群又は 200 mg 群で，発現割合が 5%を超えた有害事象は頭痛であった。プラセボ群で，発現割合が 5%を超えた有害事象はなかった（表 2.7.6.11-13）。

表 2.7.6.11- 13　高齢者群での有害事象の一覧：SAF

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット投与群				プラセボ群 N = 24 n (%)
	50 mg 群 N = 24 n (%)	100 mg 群 N = 24 n (%)	200 mg 群 N = 24 n (%)	合計 [a] N = 24 n (%)	
全ての有害事象	7 (29.2%)	6 (25.0%)	6 (25.0%)	14 (58.3%)	5 (20.8%)
心臓障害	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	1 (4.2%)
心室性頻拍	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	1 (4.2%)
眼障害	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0
結膜炎	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
眼刺激	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
胃腸障害	2 (8.3%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)	0
腹部不快感	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
下痢	1 (4.2%)	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0
硬便	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)
疲労	0	0	0	0	1 (4.2%)
医療機器使用部位反応	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0
血管穿刺部位血腫	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
血管穿刺部位炎症	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
血管穿刺部位血栓	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
感染症および寄生虫症	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0	2 (8.3%)	0
鼻咽頭炎	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0
鼻炎	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
挫傷	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0
背部痛	0	0	1 (4.2%)	1 (4.2%)	0
筋肉痛	0	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	0
神経系障害	2 (8.3%)	2 (8.3%)	2 (8.3%)	4 (16.7%)	1 (4.2%)
浮動性めまい	1 (4.2%)	0	1 (4.2%)	2 (8.3%)	0
体位性めまい	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0
頭痛	1 (4.2%)	2 (8.3%)	1 (4.2%)	3 (12.5%)	1 (4.2%)
精神障害	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0
無関心	1 (4.2%)	0	0	1 (4.2%)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (4.2%)
そう痒症	0	0	0	0	1 (4.2%)
血管障害	0	0	0	0	1 (4.2%)
ほてり	0	0	0	0	1 (4.2%)

a：ロキサデュスタット群を併合した。

Source：CL-0525（5.3.3.3-1）Table 12.6.1.2.2

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

臨床検査のいずれの項目でも，臨床的に重要な異常はみられなかった。肝毒性に関して，臨床的に重要な臨床検査値の基準に合致する可能性を示す被験者はいなかった。

バイタルサイン，心電図

平均収縮期及び拡張期血圧並びに平均脈拍数で，臨床的に重要な異常はみられなかった。

12 誘導心電図の異常所見は，各被験者間及び用量群間で特定の傾向を示さず，臨床的に重要と判断される所見はみられなかった。2 誘導ホルター心電図において，ロキサデュスタット 200 mg の投与を受けた被験者で，プラセボで補正した平均心拍数の明らかな増加がみられた。

2.7.6.11.6 結論

- ロキサデュスタット血漿中曝露量は，50，100 及び 200 mg 単回投与後に用量に比例して上昇した。
- 高齢者群のロキサデュスタットの C_{max} は若年者群と比較して 15%高く，AUC_{inf} が 23%高かった。
- 女性被験者のロキサデュスタットの C_{max} は男性被験者と比べて約 20%高く，AUC_{inf} は約 27%高かった。
- ロキサデュスタット 50, 100 及び 200 mg の単回投与後，EPO 濃度は用量依存的に上昇した。その他の薬力学評価項目（VEGF，網赤血球及びヘプシジン）は用量依存的変化を示した。
- EPO 濃度は若年者群に比較して高齢者群で高かったが，その他の薬力学パラメータには高齢者群と若年者群の一貫した違いはみられなかった。
- ロキサデュスタット投与を受けた被験者で，EPO 及び VEGF 濃度は男性と比較して女性で高かったが，網赤血球又はヘプシジンの反応には男性と女性の一貫した違いはみられなかった。
- 健康な若年及び高齢被験者に，ロキサデュスタット 50 mg，100 mg 又は 200 mg 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。

2.7.6.12 腎機能障害者対象第 1 相試験［CL-0543］（添付資料番号 5.3.3.3-2）

2.7.6.12.1 試験方法

試験の標題：異なる腎機能の程度を有する被験者を対象に ASP1517（ロキサデュスタット）の薬物動態を評価する第 1 相試験

治験実施施設：ドイツ 1 施設，英国 1 施設

公表文献：該当なし

試験期間：

試験開始日（最初の評価日）：2016 年 12 月 12 日

試験終了日（最終の評価日）：2017 年 12 月 11 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：

正常腎機能又は重度腎機能障害を有する被験者

- ロキサデュスタット及びその代謝物の血漿中及び尿中薬物動態を検討する。

末期腎不全（ESRD）で持続携行式腹膜透析（CAPD）又は自動腹膜透析（APD）を施行中の被験者

- ロキサデュスタット及びその代謝物の血漿中，尿中及び透析液中の薬物動態を検討する。

ESRD で血液透析（HD）又は血液濾過透析（HDF）を施行中の被験者

- ロキサデュスタット及びその代謝物の血漿中，尿中及び透析液中の薬物動態を検討する。
- ロキサデュスタット及びその代謝物の薬物動態に及ぼす透析の影響を検討する。

副次目的：

- ロキサデュスタットの安全性及び忍容性を検討する。
- ロキサデュスタットの薬力学を検討する。

探索的目的：

- ロキサデュスタット及びその代謝物の薬物動態を，重度腎機能障害又は ESRD の被験者と正常腎機能の被験者で比較する。

試験方法

本試験は，重度腎機能障害又は ESRD の被験者を対象にロキサデュスタットを単回投与したときの薬物動態，代謝プロファイル，薬力学，安全性及び忍容性を検討する第 1 相試験であった。

正常腎機能又は重度腎機能障害を有する被験者，ESRD で CAPD 又は APD を施行中の被験者

Day −2 に入院し，day 1 にロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与した。

ESRD で HD 又は HDF を施行中の被験者

透析前及び透析後に投与したときのロキサデュスタットの薬物動態を検討するため，被験者は以下の 2 期を完了した。

- 第 1 期：週の透析セッションの初回（例：月曜-水曜-金曜の場合は月曜日，火曜-木曜-土曜の場合は火曜日）（day −2）に被験者は治験実施医療機関に入院した。第 1 期の day 1 の HD 完了後 2 時間に，ロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与した。
- 第 2 期：週の透析セッションの 2 回目の前日（例：月曜-水曜-金曜の場合は火曜日，火曜-木曜-土曜の場合は水曜日）（day −1）に被験者は治験実施医療機関に入院した。第 2 期の day 1 の HD 開始前 2 時間に, ロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与した。

透析スケジュール及びロキサデュスタットの投与日は，第 1 期及び第 2 期で同じにすることとした（投与日例：透析セッションが月曜-水曜-金曜の場合は水曜日，火曜-木曜-土曜の場合は木曜日）。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：48 例

解析時：34 例

対象被験者

正常腎機能，重度腎機能障害又は ESRD（CAPD，APD，HD 又は HDF を施行中）の被験者

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。

全被験者

1. 試験に関連した手順（該当する場合には，禁止薬の中止を含む）が開始される前に，独立倫理委員会が承認した文書に同意し，試験実施国の規制に基づく個人情報保護に関する文書に同意した者
2. 体重が 45 kg 以上 160 kg 以下（スクリーニング検査時）の者。CAPD 又は APD 施行中の ESRD 被験者では，体重は測定値から腹膜透析液（最終の充填に基づく）を差し引いた値を用いた。HD 又は HDF 施行中の ESRD 被験者では，透析後の体重を用いた。
3. 以下のいずれかに該当する女性：
    - 以下のいずれかを理由として妊娠する可能性がない者：
        - スクリーニング検査前に閉経（無月経が 1 年以上が持続していると定義）が確認された者，又は

- 避妊手術（子宮摘出術，両側卵管切除術又は両側卵巣摘出術）を受けたことが確認された者
- 妊娠可能な場合は以下に該当する者：
  - 試験期間中及び治験薬最終投与後 28 日間は妊娠しないことに同意した者
  - スクリーニング検査時，day −2 及び day −1（第 2 期の HD 又は HDF 施行中の ESRD 被験者のみ）の妊娠検査が陰性の者，かつ
  - 異性と性交渉のある場合は，スクリーニング検査時から試験期間全体及び治験薬最終投与後 28 日まで，1 種類の非常に効果的な避妊法[a]を常に使用することに同意した者。各国の法律で必要な場合には，2 種類の避妊法を用い，そのうち 1 つは非常に効果的な避妊法，もう一つはバリア法[b]とした。

4. 女性の場合，スクリーニング検査時から試験期間全体及び治験薬最終投与後 28 日まで授乳しないことに同意した者
5. 女性の場合，スクリーニング検査時から試験期間全体及び治験薬最終投与後 28 日まで卵子を提供しないことに同意した者
6. 男性及び妊娠可能な女性配偶者／パートナーは，スクリーニング検査時から試験期間全体及び治験薬最終投与後 28 日まで，1 種類の非常に効果的な避妊法[a]を使用することとした。各国の法律で必要な場合には，2 種類の避妊法を用い，そのうち 1 つは非常に効果的な避妊法，もう一つはバリア法[b]とした。
7. 男性の場合，スクリーニング検査時から試験期間全体及び治験薬最終投与後 28 日まで，精子を提供しないことに同意した者
8. 本試験に参加中（同意書への署名から本試験の最終来院までと定義）は，別の介入臨床試験に参加しないことに同意した者

a：非常に効果的な避妊法とは以下のとおりとした。

- 確立された経口避妊薬を一貫して正しく使用している。
- 注射又は埋込み式ホルモン避妊法を使用している。
- 確立された非ホルモン子宮内避妊器具又は子宮内避妊システムを使用している。
- 卵管結紮術を受けている。
- 男性パートナーが有効な避妊手術を受けている（ただし，パートナーが女性被験者の唯一の性的パートナーの場合）。
- 性的禁欲は，治験薬に関連するリスクがある期間中は異性間性交を控え，推奨された通常の生活スタイルに従う場合にのみ，非常に効果的な避妊法とした。

b：バリア法

- 殺精子剤（発泡剤／ゼリー／フィルム／クリーム／膣坐剤，脂又は油含有の潤滑剤）なしのコンドーム
- 殺精子剤（発泡剤／ゼリー／フィルム／クリーム／膣坐剤）入りの閉塞キャップ（ペッサリー又は子宮頸管／膣円蓋キャップ）

<u>正常腎機能の被験者</u>

9. 40 歳以上 75 歳以下（スクリーニング検査時）の健康な男性又は女性
10. 投与前の Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）式を用いた推算糸球体濾過量（eGFR）値が 90 mL/min/1.73 m^2 以上（スクリーニング検査時）の者

重度腎機能障害を有する被験者

11. 18 歳以上 75 歳以下（スクリーニング検査時）の男性又は女性
12. 投与前の MDRD 簡易式を用いた eGFR 値が 30 mL/min/1.73 m^2 未満（スクリーニング検査時）で，透析を受けていない者

ESRD で CAPD 又は APD を施行中の被験者

13. 18 歳以上 75 歳以下（スクリーニング検査時）の男性又は女性
14. 治験実施医療機関への入院前の 4 カ月以上，同じ透析様式で CAPD 又は APD を施行中の者

ESRD で HD 又は HDF を施行中の被験者

15. 18 歳以上 75 歳以下（スクリーニング検査時）の男性又は女性
16. 治験実施医療機関への入院前の 4 カ月以上，同じ透析様式で HD 又は HDF を施行中で，透析セッションが週 3 回の者

腎機能障害（重度腎機能障害及び ESRD）を有する被験者

17. 短時間作用型の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）を投与されている場合，入院の 14 日以上前からその投与を中止す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。

全被験者

1. 女性の場合，スクリーニング検査前 6 カ月以内に妊娠又はスクリーニング検査前 3 カ月以内に授乳していた者
2. ロキサデュスタット又はその製剤の成分（例：ラクトース）のいずれかに対する過敏症を有する若しくは疑われる者
3. 臨床的に重要なアレルギー性疾患の既往歴を有する者（薬物アレルギー，アナフィラキシー反応などを含むが，投与時点で未治療かつ無症候性の季節性アレルギーは除外する）
4. 治験実施医療機関への入院前 1 週間以内に発熱性疾患又は症候性のウイルス感染，細菌感染（上気道感染など）若しくは真菌感染（皮膚感染以外）がみられた者
5. スクリーニング検査時又は day −2 の身体学的検査，心電図及び治験実施計画書で規定した臨床検査を治験責任医師が検討した結果，臨床的に重要な異常所見がみられた者
6. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内の喫煙量が，紙巻きタバコ 1 日 10 本（又は同等量のタバコ）を超える者
7. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内のアルコール消費量が，1 週間あたり男性の場合 21 単位，女性の場合 14 単位を超える者（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）
8. 治験実施医療機関への入院前 1 カ月以内に中程度又は強度の代謝誘導剤（例：バルビツール酸系薬，リファンピシンなど）を定期的に使用していた者

9. 治験実施医療機関への入院前 7 日以内にグレープフルーツ（又はジュースを含むグレープフルーツ含有製品）又はダイダイ（又はジュースを含むダイダイ含有製品）を摂取した者
10. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内に乱用薬物を使用した者
11. スクリーニング検査時の血清学的検査で，B 型肝炎表面抗原，A 型肝炎ウイルス抗体（免疫グロブリン M），C 型肝炎ウイルス抗体，B 型肝炎ウイルスコア抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）1 若しくは 2 型抗体が陽性であった者
12. スクリーニング検査前 28 日（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内に臨床試験に参加，又は治験薬の投与を受けた者
13. 臨床試験への参加が適切ではない状態にあると治験責任医師が判断した者
14. 社会的に弱い立場にある者（拘留中の者など）
15. アステラスグループ又は開発業務受託機関に雇用されている者

<u>正常腎機能の被験者</u>

16. 40 歳以上 65 歳未満の被験者：
    Day −2 の平均脈拍数が 45 bpm 未満又は 90 bpm 超，平均収縮期血圧（SBP）が 90 mmHg 未満又は 140 mmHg 超，平均拡張期血圧（DBP）が 50 mmHg 未満又は 90 mmHg 超であった者。バイタルサインは，5 分間臥位で安静にした後 3 回測定し，脈拍数は自動測定した。平均脈拍数，SBP 又は DBP が上記基準に該当した場合には，再測定（3 回測定）を 1 回可能とした（day −2）。
    65 歳以上 75 歳以下の被験者：
    Day −2 の平均脈拍数が 45 bpm 未満又は 90 bpm 超, 平均 SBP が 90 mmHg 未満又は 160 mmHg 超，平均 DBP が 50 mmHg 未満又は 100 mmHg 超であった者。バイタルサインは，5 分間臥位で安静にした後 3 回測定し，脈拍数は自動測定した。平均脈拍数，SBP 又は DBP が上記基準に該当した場合には，再測定（3 回測定）を 1 回可能とした（day −2）。
17. 心血管，消化管，内分泌系，血液，肝臓，免疫，代謝，泌尿器，肺，神経，精神，皮膚，腎臓などに臨床的に重要な疾患又は悪性腫瘍の既往歴若しくはその所見を有すると治験責任医師が判断した者
18. 40 歳以上 65 歳未満の被験者：
    Day −2 の Fridericia 式を用いた補正 QT（QTcF）間隔の平均が，男性の場合には 430 ms 超，女性の場合には 450 ms 超であった者。平均 QTcF が上記基準に該当した場合は，心電図の再測定（3 回測定）を 1 回可能とした（day −2）。
    65 歳以上 75 歳以下の被験者：
    Day −2 の QTcF 間隔の平均が，男性の場合には 450 ms 超，女性の場合には 470 ms 超であった者。平均 QTcF が上記基準に該当した場合は，心電図の再測定（3 回測定）を 1 回可能とした（day −2）。
19. Day −2 の血液生化学検査で基準値上限（ULN）の 1.5 倍を超える肝機能検査値（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］，アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］，アル

カリホスファターゼ［ALP］, γ-グルタミルトランスフェラーゼ［γ-GTP］, 総ビリルビン［T-Bil］）がみられた者。これに該当した場合は，再評価を 1 回可能とした（day −2）。

20. 治験実施医療機関への入院前 2 週間（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内に処方薬又は一般用医薬品（ビタミン，カルシウム，マグネシウム及び鉄のサプリメント，自然及びハーブ系製品［例：セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort）］など）を使用した者（ただし，アセトアミノフェンの頓用［最高 2 g/日］，経口避妊薬及びホルモン補充療法を除く）

<u>腎機能障害（重度腎機能障害及び ESRD）を有する被験者</u>

21. Day −2 の平均脈拍数が 45 bpm 未満又は 90 bpm 超, 平均 SBP が 90 mmHg 未満又は 160 mmHg 超，平均 DBP が 50 mmHg 未満又は 100 mmHg 超であった者。バイタルサインは，5 分間仰臥位で安静にした後 3 回測定し，脈拍数は自動測定した。平均脈拍数，SBP 又は DBP が上記基準に該当した場合には，再測定（3 回測定）を 1 回可能とした（day −2）。
22. スクリーニング検査前 3 カ月以内に臨床的に重要な疾患（腎疾患，腎疾患に関連する状態［例：安定した糖尿病及び安定した高血圧］を除く）又は臨床検査値異常があり，治験責任医師が試験への参加は不可能と判断した者
23. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内に免疫抑制剤又は悪性腫瘍の治療薬（プレドニゾロン 10 mg/日超又はそれに相当するコルチコステロイドを含む）を投与された者
24. 試験期間中に重大な失血を伴うと予測される手術又は冠動脈血行再建術を受けることが予想される者
25. 投与及び後観察期中に以下の禁止薬を投与されることが予想される者
    - 治験薬投与前 24 時間から投与後 48 時間まで，経口の多価陽イオン含有薬剤及びミネラルサプリメント（例：鉄，カルシウム，マグネシウム，アルミニウム），陰イオン交換樹脂（例：コレスチラミン），スクラルフェート，マグネシウム又はアルミニウム含有制酸薬，リン吸着剤及び鉄キレート剤を禁止した。
    - 治験実施医療機関への入院前 2 週間から試験終了時まで，短時間作用型 ESA の静脈内又は皮下投与を禁止した。
    - 治験実施医療機関への入院時から試験終了時まで，ジアフェニルスルホン（用量を問わない）の使用，アセトアミノフェン 2 g/日超又は非ステロイド性抗炎症薬の長期間使用を禁止した（ただし，アスピリン／アセチルサリチル酸の低用量を除く）。
26. 治験実施医療機関への入院前の 2 週間（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）以上，併発している慢性疾患の治療のために服薬している併用薬が一定用量ではない者（治験依頼者との同意のもと，わずかな変更は可能とした）。スタチン系薬剤の用量は，治験実施医療機関への入院時に, 最大 1 日用量の上限を超えないこととした。ロスバスタチンの使用は禁止とした。
27. スクリーニング検査時から試験終了時までに，新たな併用薬を必要とする，又は必要とする可能性がある者

28. 治験実施医療機関への入院前 2 週間（又は半減期の 5 倍のいずれか長い方）以内に不必要な処方薬又は一般用医薬品（ビタミン，自然及びハーブ系製品［例：セイヨウオトギリソウ（St.John's Wort)］など）を使用した者
29. Day −2 の QTcF 間隔の平均が，男性の場合には 450 ms 超，女性の場合には 470 ms 超であった者。平均 QTcF が上記基準に該当した場合は，心電図の再測定（3 回測定）を 1 回可能とした（day −2)。
30. 悪性腫瘍による腎疾患を有する者
31. 治験実施医療機関への入院前 4 週間以内に，腎機能が変動するか，急速に悪化した者（スクリーニング期間中に腎機能障害に関する臨床兆候又は臨床検査値が大きく変化した又は悪化したかで判断）
32. 血清尿酸が ULN の 2 倍を超えた者。該当した場合には，再測定を 1 回可能とした（day −2)。
33. 肝機能検査値（AST，ALT 及び T-Bil）が以下の範囲であった者。該当した場合には，再測定を 1 回可能とした（day −2)。
    - ALT 又は AST が ULN の 3 倍超
    - T-Bil が ULN の 1.5 倍超
34. 過去に臓器移植を受けた（摘出されていない）か，受ける予定がある者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg：1534004

治験薬の用量及び投与方法

Day 1 に以下のとおりロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与した。

正常腎機能又は重度腎機能障害を有する被験者

朝食は 30 分以内に終了し，その後投与までは飲食を控えた。朝食終了後約 2.5 時間に，ロキサデュスタット[redacted]を 150 mL の水で服用した。投与後少なくとも 2 時間は飲食を控えた。

ESRD で CAPD 又は APD を施行中の被験者

投与前約 3 時間に朝食をとり，30 分以内に終了した。その後投与までは飲食を控えた。ロキサデュスタット[redacted]を 150 mL の水で服用した。投与後少なくとも 2 時間は飲食を控えた。ロキサデュスタットの服用は，CAPD では当日の初回滞留サイクル後かつ 2 回目滞留サイクル前とし，APD では長時間滞留サイクル開始前とした。

ESRD で HD 又は HDF を施行中の被験者

第 1 期：

朝食は 30 分以内に終了した。朝食終了後約 1 時間に，透析を開始した。透析セッション中に昼食をとった（30 分以内に終了)。その後投与までは飲食を控えた。透析完了後約 2 時間にロキサデュスタット[redacted]を 150 mL の水で服用した。投与後少なくとも 2 時間は飲食を控えた。

第 2 期：

朝食は 30 分以内に終了した。その後投与までは飲食を控えた。朝食終了後約 2.5 時間に，ロキサデュスタット■を 150 mL の水で服用した。投与後少なくとも 2 時間は飲食を控えた。治験薬投与後約 2 時間に透析を開始した。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：単回投与 1 回（ESRD で HD 又は HDF を施行中の被験者を除く）
単回投与 2 回（ESRD で HD 又は HDF を施行中の被験者）

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタット及びその代謝物（*O*-グルクロン酸抱合体，*O*-グルコシド抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体）の血漿中，尿中及び透析液中濃度

薬力学

血漿中エリスロポエチン（EPO）濃度

安全性

有害事象，バイタルサイン，臨床検査値，12 誘導心電図，持続的心拍数測定

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 4.03 版）を用いて Grade を判定した。NCI-CTCAE 第 4.03 版に記載のない項目は，下記基準に従って評価した。

- Grade 1 又は軽度：症状がない，又は軽度の症状がある，臨床所見又は検査所見のみ，治療を要さない
- Grade 2 又は中等度：局所的又は非侵襲的治療を要する
- Grade 3 又は重度：医学的に重要であるが，ただちに生命を脅かすものではない，入院又は入院期間の延長を要する
- Grade 4 又は生命を脅かす：生命を脅かす，緊急処置を要する
- Grade 5 又は死亡：有害事象による死亡

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	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，及び／又は他の薬剤，化学物質若しくは基礎疾患により説明ができる場合
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

被験者数設定の根拠

従属変数を CL/F，独立変数を eGFR とした線形単回帰モデルにおける回帰直線の傾きの 95%信頼区間（CI）が十分な精度を得られるよう目標被験者数を設定した。残差と eGFR の標準偏差をそれぞれ 0.88 及び 39.62 と仮定したとき，被験者数 48 例であれば回帰直線の傾きの 95% CI の半値幅として 0.0062 が得られることから，48 例を目標被験者数に設定した。

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）：

治験薬を 1 回以上投与され，かつ薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な血漿中濃度を有し，採血日の投与時間が記録されている被験者

薬力学解析対象集団（PDAS）：

治験薬を 1 回以上投与され，かつ薬力学パラメータを 1 つ以上算出するのに十分な薬力学データを有し，採血日の投与時間が記録されている被験者

薬物動態

PKAS を対象に，以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 血漿中ロキサデュスタット：C_{max}，$C_{max,u}$（u は非結合型，以後同様），AUC_{inf}，$AUC_{inf,u}$，AUC_{last}，$AUC_{last,u}$，CL/F，CL_u/F，F_u，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F，$V_{z,u}/F$，有効半減期，代謝物と親化合物 ＋3 つの代謝物の合計の比（TER）
- 血漿中のロキサデュスタットの代謝物（*O*-グルクロン酸抱合体，*O*-グルコシド抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体）：C_{max}，AUC_{inf}，AUC_{last}，t_{lag}，t_{max}，$t_{1/2}$，代謝物と親化合物の比（MPR），TER
- 尿中ロキサデュスタット（可能な場合）：CL_R，$CL_{R,u}$，Ae_{inf}，Ae_{inf}%，Ae_{last}，Ae_{last}%
- 尿中のロキサデュスタットの代謝物（*O*-グルクロン酸抱合体，*O*-グルコシド抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体）（可能な場合）：CL_R，Ae_{inf}，Ae_{last}，MPR（Ae_{inf}に基づく），Ae_{inf}%

- 透析液中：ロキサデュスタット及びその代謝物の透析クリアランス（CL_D），透析によるロキサデュスタット除去率（F_D）

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす透析の影響

HD 又は HDF 施行中の ESRD 被験者を対象に，ロキサデュスタット及びその代謝物の薬物動態に及ぼす透析の影響を評価するため，自然対数変換した薬物動態パラメータ（AUC_{inf}，$AUC_{inf,u}$，C_{max}，$C_{max,u}$）について混合効果モデルの分散分析（ANOVA）を行った。本モデルには，固定効果として投与期，ランダム効果として被験者を含めた。非結合型薬物動態パラメータは，ロキサデュスタット未変化体のみ検討した。

幾何平均比（第 2 期の day 1／第 1 期の day 1）及びその 90% CI を推定した。

eGFR とロキサデュスタットの薬物動態の関連

全体及び非結合型の薬物動態パラメータと MDRD 式を用いた eGFR の関連性を図により確認した。

また，CL/F，CL_u/F，CL_R 及び $CL_{R,u}$ との関連性を解析するため，共変量を eGFR とする線形回帰モデルを当てはめた。非結合型パラメータを除き，ロキサデュスタットの代謝物でも同様のモデルを用いて解析した。HD 又は HDF 施行中の ESRD 被験者では，第 1 期（透析後投与）のデータのみを本モデルでは用いた。切片，傾き及びそれらの 90% CI の推定値を示した。

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす腎機能の影響

ロキサデュスタット及びその代謝物の薬物動態パラメータの探索的解析を行った。自然対数変換した薬物動態パラメータ（C_{max}，$C_{max,u}$，AUC_{inf}，$AUC_{inf,u}$，AUC_{last}，$AUC_{last,u}$）について共分散分析（ANCOVA）を行った。本モデルでは，固定効果を腎機能グループ（正常，重度，CAPD 又は APD 施行中の ESRD，HD 又は HDF 施行中の ESRD［第 1 期のみ］），共変量を年齢，性別及び体重とした。非結合型薬物動態パラメータは，ロキサデュスタット未変化体のみ検討した。

幾何平均比（各重症度の腎機能障害／正常腎機能）及びその 90% CI を推定した。

薬力学

PDAS を対象に，以下の薬力学パラメータを算出した。

E_{max}（最高 EPO 濃度），$E_{max\text{-}baseline}$（ベースライン値からの EPO の最大変化量），$AUC_{E,last}$（時間 0 から濃度定量可能最終時点までの EPO の AUC），$AUC_{E,last,(baseline\text{-}corrected)}$（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），$t_{max,EPO}$（EPO の最高濃度到達時間）

安全性

MedDRA version 19.0 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。

2.7.6.12.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

34 例が本試験に組み入れられ，ロキサデュスタットを投与された。CAPD 又は APD 施行中の ESRD の被験者は 1 例のみであった。全ての被験者は治験実施計画書に従い試験を完了し，SAF，PKAS 及び PDAS に含められた（表 2.7.6.12- 1）。

表 2.7.6.12- 1　　被験者の内訳：組み入れ被験者

	正常腎機能 (n=12)	重度 腎機能障害 (n=9)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD (n=12)
組み入れ	12 (100)	9 (100)	1 (100)	12 (100)
SAF	12 (100)	9 (100)	1 (100)	12 (100)
PKAS	12 (100)	9 (100)	1 (100)	12 (100)
PDAS	12 (100)	9 (100)	1 (100)	12 (100)
治験薬投与中止	0	0	0	0
評価期中止	0	0	0	0
事後検査中止	0	0	0	0

被験者数（割合）

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table12.1.1.1，12.1.1.3.1，12.1.1.4，12.1.1.5

人口統計学的及び他の基準値

組み入れられた被験者は男性が多く（21/34 例［61.8%］），被験者の年齢は 37～75 歳の範囲で，平均年齢は正常腎機能群で 60.1 歳，重度腎機能障害群で 64.3 歳，CAPD 又は APD 施行中の ESRD 群で 56.0 歳，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で 56.3 歳であった。

体重は 50.7～114.2 kg の範囲であり，平均体重は正常腎機能群で 77.73 kg，重度腎機能障害群で 90.46 kg, CAPD 又は APD 施行中の ESRD 群で 72.60 kg, HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で 76.78 kg であった。被験者は全て白人であった（表 2.7.6.12- 2）。

表 2.7.6.12- 2　主な被験者背景

	正常腎機能 (n=12)	重度 腎機能障害 (n=9)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD (n=12)
性別, n (%)				
男性	5 (41.7)	6 (66.7)	1 (100)	9 (75.0)
女性	7 (58.3)	3 (33.3)	0	3 (25.0)
人種, n (%)				
白人	12 (100)	9 (100)	1 (100)	12 (100)
年齢（歳）				
平均値（標準偏差）	60.1 (11.4)	64.3 (6.6)	56.0 (NA)	56.3 (10.8)
中央値	62.0	65.0	56.0	53.0
最小値，最大値	45, 75	55, 73	56, 56	37, 75
EudraCT の年齢カテゴリ, n (%)				
≥ 18 歳～≤ 64 歳	8 (66.7)	4 (44.4)	1 (100)	10 (83.3)
≥ 65 歳～≤ 84 歳	4 (33.3)	5 (55.6)	0	2 (16.7)
体重 (kg)				
平均値（標準偏差）	77.73 (12.40)	90.46 (21.08)	72.60 (NA)	76.78 (14.58)
中央値	78.50	98.00	72.60	76.55
最小値，最大値	57.2, 98.4	52.1, 114.2	72.6, 72.6	50.7, 107.2
身長 (cm)				
平均値（標準偏差）	169.2 (9.1)	173.6 (9.3)	182.0 (NA)	169.2 (7.7)
中央値	166.0	173.0	182.0	170.0
最小値，最大値	158, 183	158, 186	182, 182	155, 181
BMI (kg/m^2)				
平均値（標準偏差）	27.38 (5.52)	30.35 (8.37)	21.92 (NA)	26.72 (4.10)
中央値	26.67	28.83	21.92	26.27
最小値，最大値	21.0, 39.4	16.4, 45.8	21.9, 21.9	21.1, 33.8
eGFR (mL/min/1.73 m^2)				
平均値（標準偏差）	105.74 (12.32)	16.91 (6.45)	8.76 (NA)	8.59 (2.87)
中央値	102.49	14.22	8.76	8.10
最小値，最大値	92.4, 128.9	9.7, 27.1	8.8, 8.8	3.8, 13.4

APD：自動腹膜透析，BMI：体格指数，CAPD：持続携行式腹膜透析，eGFR：推算糸球体濾過量，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.1.2.1

2.7.6.12.3 薬物動態

血漿中薬物動態

ロキサデュスタット

ロキサデュスタットを単回投与したときのロキサデュスタットの血漿中濃度-時間曲線の形は，腎機能障害群と正常腎機能群で異なっており，腎機能障害群では吸収及び初期の分布相／消失相の時間が長かった（図 2.7.6.12- 1 及び図 2.7.6.12- 2）。

F_u は投与後 2 時間及び 12 時間の検体について測定し，算出した。ロキサデュスタットの血漿中 F_u の平均値（標準偏差）は，重度腎機能障害群（1.06% ［0.12%］，CV：11.4%）及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群（1.10% ［0.09%］，CV：7.8%）で，正常腎機能群（0.871% ［0.07%］，CV：7.5%）に比べて高かった（表 2.7.6.12- 3）。

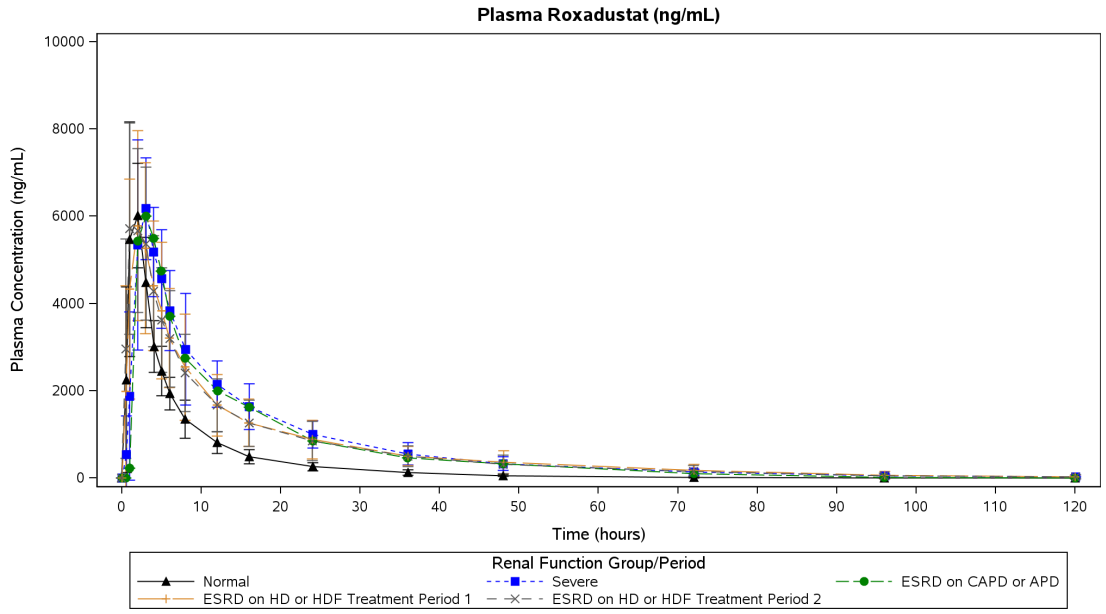
ロキサデュスタットの AUC_{inf} の平均値は，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で，正常腎機能群に比べてそれぞれ 223%及び 195%と大きく，同様に $AUC_{inf,u}$ の平均値はそれぞれ 266%及び 250%と大きかった。

ロキサデュスタットの C_{max} では，腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群と正常腎機能群で大きな差はみられなかったが，$C_{max,u}$ は腎機能障害群で 131%と高値であった（表 2.7.6.12-5）。

ロキサデュスタットの $t_{1/2}$ の平均値では，腎障害による影響はなかった（正常腎機能群：16 時間）。V_z/F は，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で正常腎機能群と比べて低値であり，重度腎機能障害群と HD 又は HDF 施行中の ESRD 群では同様であった。

ロキサデュスタットの投与間隔（48 時間）及び蓄積率に基づく有効半減期の平均値は，正常腎機能群で 9.71 時間，重度腎機能障害群で 14.9 時間，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で 15.1～15.9 時間であった（表 2.7.6.12- 3）。CAPD 又は APD 施行中の ESRD の被験者は 1 例のため，比較には用いなかった。

図 2.7.6.12- 1　ロキサデュスタットを単回投与したときのロキサデュスタットの血漿中濃度の推移（線形スケール）：PKAS

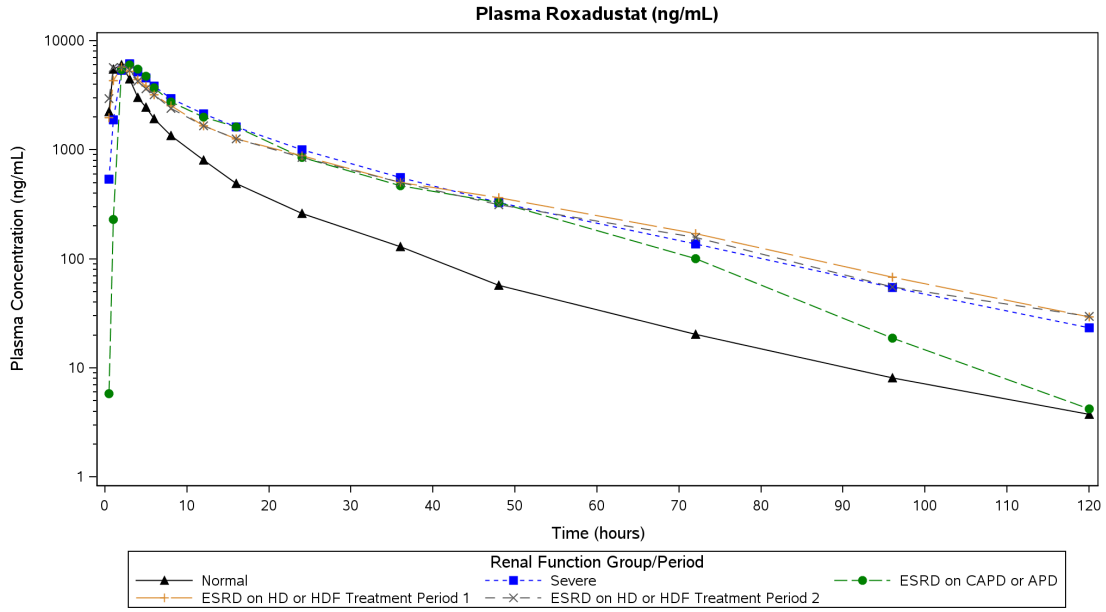


平均値（標準偏差）

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Figure 12.4.1.1.5

図 2.7.6.12- 2　ロキサデュスタットを単回投与したときのロキサデュスタットの血漿中濃度の推移（片対数スケール）：PKAS



平均値（標準偏差）

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Figure 12.4.1.2.5

表 2.7.6.12- 3　ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータ：PKAS

	正常腎機能 (n=12)	重度 腎機能障害 (n=9)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=12)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=12)
C_{max} (ng/mL)					
平均値（標準偏差）	6780 (1460)	6730 (1310)	6010 (NA)	6950 (1850)	6910 (1290)
CV%	21.6	19.5	NA	26.6	18.6
中央値	6780	6750	6010	7140	7440
最小値，最大値	4740, 9400	4540, 9250	6010, 6010	3090, 9700	4890, 8540
AUC_{inf} (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	39800 (8780)	82500 (18300)	74900 (NA)	77400 (29500)	76600 (28200)
CV%	22.1	22.2	NA	38.1	36.9
中央値	38300	78500	74900	73000	73200
最小値，最大値	28400, 59200	61300, 116000	74900, 74900	43900, 134000	43100, 130000
AUC_{last} (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	39600 (8600)	81900 (18200)	74800 (NA)	76300 (28100)	75500 (26800)
CV%	21.7	22.2	NA	36.8	35.4
中央値	38200	77900	74800	71300	72700
最小値，最大値	28400, 58400	61200, 116000	74800, 74800	43800, 131000	43000, 125000
CL/F (L/h)					
平均値（標準偏差）	2.62 (0.536)	1.26 (0.268)	1.34 (NA)	1.45 (0.472)	1.47 (0.510)
CV%	20.4	21.2	NA	32.6	34.7
中央値	2.62	1.27	1.34	1.37	1.37
最小値，最大値	1.69, 3.52	0.859, 1.63	1.34, 1.34	0.745, 2.28	0.769, 2.32
t_{max} (h)					
中央値	1.00	3.00	3.00	2.00	1.00
最小値，最大値	0.983, 3.00	1.00, 4.00	3.00, 3.00	0.967, 5.00	0.967, 4.00
$t_{½}$ (h)					
平均値（標準偏差）	16.0 (6.75)	18.5 (4.41)	12.5 (NA)	17.2 (6.97)	16.8 (5.55)
CV%	42.3	23.8	NA	40.4	33.0
中央値	13.8	17.2	12.5	15.3	15.0
最小値，最大値	8.31, 33.0	13.1, 24.8	12.5, 12.5	11.3, 33.0	9.57, 28.2
V_z/F (L)					
平均値（標準偏差）	57.2 (15.2)	33.8 (10.5)	24.1 (NA)	33.8 (11.4)	33.1 (8.22)
CV%	26.6	31.1	NA	33.8	24.9
中央値	52.9	35.7	24.1	35.7	33.1
最小値，最大値	32.6, 80.5	20.9, 49.9	24.1, 24.1	18.6, 54.9	18.1, 47.2
有効半減期（投与間隔 48 時間）					
平均値（標準偏差）	9.71 (1.35)	14.9 (2.97)	13.3 (NA)	15.9 (4.56)	15.1 (4.14)
CV%	13.9	19.9	NA	28.7	27.4
中央値	9.88	13.7	13.3	14.6	14.3
最小値，最大値	7.47, 12.2	10.3, 19.5	13.3, 13.3	11.1, 22.7	11.3, 25.5
有効半減期（投与間隔 56 時間）					
平均値（標準偏差）	10.3 (1.60)	15.3 (2.98)	13.2 (NA)	16.1 (4.52)	15.5 (4.25)
CV%	15.6	19.5	NA	28.1	27.4
中央値	10.1	14.1	13.2	15.0	14.7
最小値，最大値	7.53, 13.3	10.7, 19.8	13.2, 13.2	11.4, 22.6	11.5, 25.7
F_u					
平均値（標準偏差）	0.00871 (0.000653)	0.0106 (0.00121)	0.00880 (NA)	0.0110 (0.000859)	0.0116 (0.00114)
CV%	7.5	11.4	NA	7.8	9.8
中央値	0.00877	0.0106	0.00880	0.0115	0.0113
最小値，最大値	0.00765, 0.00985	0.00834, 0.0127	0.00880, 0.00880	0.00962, 0.0118	0.00998, 0.0135

	正常腎機能 (n=12)	重度 腎機能障害 (n=9)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=12)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=12)
$C_{max,u}$ (ng/mL)					
平均値（標準偏差）	59.1 (13.4)	70.6 (10.3)	52.9 (NA)	76.3 (21.1)	80.0 (16.4)
CV%	22.6	14.6	NA	27.7	20.4
中央値	59.2	72.7	52.9	72.8	84.5
最小値，最大値	36.3, 82.1	47.2, 83.2	52.9, 52.9	36.6, 109	51.0, 102
$AUC_{inf,u}$ (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	348 (85.1)	872 (203)	659 (NA)	850 (333)	898 (372)
CV%	24.5	23.3	NA	39.2	41.4
中央値	345	857	659	746	859
最小値，最大値	237, 520	653, 1190	659, 659	513, 1570	430, 1600
$AUC_{last,u}$ (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	346 (83.7)	864 (198)	658 (NA)	838 (319)	886 (353)
CV%	24.2	22.9	NA	38.1	39.9
中央値	344	849	658	728	855
最小値，最大値	236, 513	651, 1180	658, 658	512, 1530	429, 1520
CL_u/F (L/h)					
平均値（標準偏差）	303 (71.8)	120 (25.6)	152 (NA)	132 (41.3)	130 (54.6)
CV%	23.7	21.3	NA	31.3	41.9
中央値	290	117	152	134	116
最小値，最大値	192, 423	84.2, 153	152, 152	63.7, 195	62.4, 233
$V_{z,u}/F$ (L)					
平均値（標準偏差）	6620 (1890)	3160 (855)	2740 (NA)	3110 (1130)	2900 (856)
CV%	28.6	27.1	NA	36.5	29.6
中央値	6180	3150	2740	3220	2740
最小値，最大値	3630, 9150	2090, 4800	2740, 2740	1600, 5400	1600, 4740

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.2.1.1

eGFR とロキサデュスタットの薬物動態の関連

解析の結果，CL/F，CL_R，CL_u/F 及び $CL_{R,u}$ と eGFR の間に正の相関がみられた（表 2.7.6.12- 4）。

表 2.7.6.12- 4　eGFR（絶対値）とロキサデュスタットの薬物動態の関連：PKAS

		推定値（90% CI） eGFR (mL/min)
CL/F (L/h)	切片	1.21 (1.03, 1.38)
	傾き	0.0122 (0.00971, 0.0147)
CL_R (L/h)	切片	0.00247 (−0.00220, 0.00713)
	傾き	0.000208 (0.000146, 0.000271)
CL_u/F (L/h)	切片	106 (86.2, 125)
	傾き	1.71 (1.43, 1.98)
$CL_{R,u}$ (L/h)	切片	0.189 (−0.340, 0.719)
	傾き	0.0248 (0.0177, 0.0319)

eGFR：推算糸球体濾過量，CI：信頼区間
共変量を eGFR とする線形回帰モデルに薬物動態パラメータを当てはめた。
Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.2.1

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす腎機能の影響

重度腎機能障害群のロキサデュスタットの AUC_{inf} は，正常腎機能群に比べて 223%（90% CI：185，268）と大きく，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の AUC_{inf} は，正常腎機能群に比べて 195%（90% CI：165，229）と大きかった。AUC_{last} でも同様の差がみられた。C_{max} に大きな差はみられなかった。

重度腎機能障害群の非結合型の $AUC_{inf,u}$ は，正常腎機能群に比べて 266%（90% CI：218，323）と大きく，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の $AUC_{inf,u}$ は，正常腎機能群に比べて 250%（90% CI：210，297）と大きかった。$AUC_{last,u}$ でも同様の差がみられた。

重度腎機能障害群の $C_{max,u}$ は，正常腎機能群に比べて 128%（90% CI：104，159）と高値であり，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の $C_{max,u}$ は，正常腎機能群に比べて 131%（90% CI：108，158）と高値であった（表 2.7.6.12- 5）。

表 2.7.6.12- 5　ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす腎機能の影響：PKAS

	比較（被験群／対照群）	被験群		対照群		幾何平均比 (%)	比の 90% CI (%)
		n	幾何平均値	n	幾何平均値		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	84200	12	37800	222.59	(184.83, 268.05)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	73600	12	37800	194.54	(165.03, 229.34)
AUC_{last} (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	83600	12	37700	221.66	(184.40, 266.43)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	72700	12	37700	192.66	(163.70, 226.74)
C_{max} (ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	7010	12	6530	107.37	(86.88, 132.69)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	6640	12	6530	101.67	(84.30, 122.63)
$AUC_{inf,u}$ (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	874	12	329	265.75	(218.48, 323.24)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	822	12	329	249.90	(210.12, 297.21)
$AUC_{last,u}$ (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	868	12	328	264.64	(217.90, 321.39)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	812	12	328	247.48	(208.37, 293.93)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	72.8	12	56.8	128.19	(103.67, 158.50)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	74.2	12	56.8	130.60	(108.23, 157.61)

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CI：信頼区間，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

CAPD 又は APD 施行中の ESRD の被験者数は少なかったため（1 例），本評価には含めなかった。

比及びその 90% CI は，元のスケールに逆変換し，パーセンテージで示した。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.3.1

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす透析の影響

ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} では，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の第 1 期（HD 完了後 2 時間に治験薬を投与）と第 2 期（HD 開始前 2 時間に治験薬を投与）に大きな差はみられなかった。非結合型の $AUC_{inf,u}$ 及び $C_{max,u}$ でも同様であり，それらの幾何平均比（第 2 期／第 1 期）の 90% CI は 80%～125%に含まれた（表 2.7.6.12- 6）。

表 2.7.6.12- 6　ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす透析の影響（HD 又は HDF 施行中の ESRD 群）：PKAS

	第 1 期		第 2 期		幾何平均比 (%)	比の 90% CI (%)
	n	幾何平均値	n	幾何平均値		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	12	72900	12	72200	98.95	(92.40, 105.96)
C_{max} (ng/mL)	12	6690	12	6790	101.62	(90.78, 113.76)
$AUC_{inf,u}$ (h·ng/mL)	12	799	12	831	103.92	(95.43, 113.16)
$C_{max,u}$ (ng/mL)	12	73.3	12	78.2	106.72	(92.60, 123.01)

CI：信頼区間，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

比及びその 90% CI は，元のスケールに逆変換し，パーセンテージで示した。

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table12.4.3.1.1

ロキサデュスタットの代謝物

O-グルクロン酸抱合体

ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の AUC_{inf} の平均値は，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で，正常腎機能群に比べてそれぞれ 1.9 倍及び 3.8 倍（第 2 期では 3.2 倍）高かった。

C_{max} 平均値では，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群と正常腎機能群で大きな差はみられなかった。

$t_{1/2}$ の平均値は，重度腎機能障害群（15.9 時間）及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群（第 1 期：17.5 時間，第 2 期：17.2 時間）で，正常腎機能群（8.10 時間）に比べて長かった。

MPR（代謝物／未変化体［補正 AUC に基づく］）及び TER（代謝物／未変化体 ＋3 つの代謝物の合計［補正 AUC に基づく］）は 1%未満で各腎機能群間に大きな差はみられなかった（表 2.7.6.12-7）。

表 2.7.6.12- 7　ロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ：PKAS

	正常腎機能 (n=12[a])	重度 腎機能障害 (n=9)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=12)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=12[b])
C_{max} (ng/mL)					
平均値（標準偏差）	49.9 (16.0)	38.1 (19.9)	18.3 (NA)	59.2 (50.9)	55.1 (43.9)
CV%	32.0	52.4	NA	85.9	79.8
中央値	46.9	30.8	18.3	37.2	36.5
最小値，最大値	30.4, 86.9	23.6, 89.1	18.3, 18.3	17.1, 167	21.2, 157
AUC_{inf} (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	286 (88.2)	533 (320)	253 (NA)	1080 (1490)	924 (1240)
CV%	30.8	60.1	NA	137.5	133.9
中央値	263	446	253	449	382
最小値，最大値	186, 491	240, 1320	253, 253	181, 5040	156, 4420
AUC_{last} (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	277 (87.7)	516 (320)	235 (NA)	1040 (1460)	887 (1190)
CV%	31.6	62.0	NA	140.0	134.0
中央値	257	428	235	427	353
最小値，最大値	174, 481	228, 1300	235, 235	157, 4980	146, 4220
t_{lag} (h)					
中央値	0	0.500	1.00	0	0
最小値，最大値	0, 0.500	0, 1.05	1.00, 1.00	0, 1.00	0, 1.00
t_{max} (h)					
中央値	2.00	3.00	4.00	2.00	2.01
最小値，最大値	1.00, 3.00	3.00, 5.00	4.00, 4.00	1.00, 8.00	1.95, 5.00
$t_{½}$ (h)					
平均値（標準偏差）	8.10 (1.86)	15.9 (5.35)	11.1 (NA)	17.5 (9.19)	17.2 (5.97)
CV%	23.0	33.6	NA	52.6	34.7
中央値	8.36	14.6	11.1	14.1	16.0
最小値，最大値	4.54, 10.5	9.46, 23.6	11.1, 11.1	10.0, 39.8	9.93, 27.7
MPR					
平均値（標準偏差）	0.00495 (0.00159)	0.00432 (0.00224)	0.00225 (NA)	0.00779 (0.00743)	0.00666 (0.00607)
CV%	32.2	51.9	NA	95.3	91.1
中央値	0.00463	0.00369	0.00225	0.00451	0.00371
最小値，最大値	0.00252, 0.00803	0.00229, 0.00941	0.00225, 0.00225	0.00206, 0.0250	0.00242, 0.0227
TER					
平均値（標準偏差）	0.00478 (0.00156)	0.00402 (0.00203)	0.00214 (NA)	0.00704 (0.00652)	0.00641 (0.00547)
CV%	32.6	50.5	NA	92.6	85.4
中央値	0.00457	0.00339	0.00214	0.00414	0.00357
最小値，最大値	0.00240, 0.00765	0.00210, 0.00860	0.00214, 0.00214	0.00197, 0.0218	0.00229, 0.0199

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

MPR = AUC_{corr} (代謝物) / AUC (親化合物)（AUC_{cor} = 分子量補正後の AUC）

TER = AUC_{corr} (代謝物) / (AUC [親化合物] ＋3 つの代謝物の AUC_{corr} [代謝物] 合計)

a：TER は 10 例

b：TER は 11 例

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table12.4.2.1.2

eGFR とロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の薬物動態の関連

解析の結果，CL_R と eGFR の間に正の相関がみられた（表 2.7.6.12- 8）。

表 2.7.6.12- 8　eGFR（絶対値）とロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体の薬物動態の関連：PKAS

		推定値（90% CI） eGFR (mL/min)
CL_R (L/h)	切片	4.38 (−9.11, 17.9)
	傾き	0.953 (0.772, 1.13)

eGFR：推算糸球体濾過量，CI：信頼区間

共変量を eGFR とする線形回帰モデルに薬物動態パラメータを当てはめた。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.2.2

ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響

重度腎機能障害群のロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の AUC_{inf} は，正常腎機能群に比べて 174%（90% CI：100，303）と大きく，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の AUC_{inf} は，正常腎機能群に比べて 253%（90% CI：155，415）と大きった。AUC_{last} でも同様の差がみられた。

重度腎機能障害群の C_{max} は，正常腎機能群に比べて 74%（90% CI：47，116）と低かった。HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の C_{max} は，正常腎機能群と比べて大きな差はみられなかった（幾何平均比 101%［90% CI：68，150］）（表 2.7.6.12- 9）。

表 2.7.6.12- 9　ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響：PKAS

	比較（被験群／対照群）	被験群		対照群		幾何平均比 (%)	比の 90% CI (%)
		n	幾何平均値	n	幾何平均値		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	465	12	267	173.94	(99.69, 303.48)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	677	12	267	253.45	(154.85, 414.85)
AUC_{last} (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	445	12	258	172.22	(97.31, 304.79)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	641	12	258	247.96	(149.59, 411.01)
C_{max} (ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	34.9	12	47.2	73.94	(47.33, 115.50)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	47.8	12	47.2	101.26	(68.23, 150.28)

APD：自動腹膜透析，ANCOVA：共分散分析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CI：信頼区間，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

CAPD 又は APD 施行中の ESRD の被験者数は少なかったため（1 例），本評価には含めなかった。

比及びその 90% CI は，元のスケールに逆変換し，パーセンテージで示した。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.3.2

ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の薬物動態に及ぼす透析の影響

ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{inf} に透析による明らかな影響はなかった。ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（第 2 期／第 1 期）は 98%（88，109）及び 89%（81，99）で，80%～125%に含まれた。（表 2.7.6.12- 10）。

表 2.7.6.12- 10　ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の薬物動態に及ぼす透析の影響（HD 又は HDF 施行中の ESRD 群）：PKAS

	第 1 期		第 2 期		幾何平均比 (%)	比の 90% CI(%)
	n	幾何平均値	n	幾何平均値		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	12	610	12	545	89.41	(80.92, 98.78)
C_{max} (ng/mL)	12	44.9	12	43.9	97.73	(87.83, 108.74)

ANOVA：分散分析，CI：信頼区間，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

比及びその 90% CI は，元のスケールに逆変換し，パーセンテージで示した。

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.1.2

O-グルコシド抱合体

ロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の AUC_{inf} の平均値は，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で，正常腎機能群に比べてそれぞれ 3.4 倍及び 2.5 倍（第 2 期では 2.6 倍）大きかった。

C_{max} は，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で，正常腎機能群に比べてそれぞれ 1.5 倍及び 1.2 倍（第 2 期でも 1.2 倍）高かった。

$t_{1/2}$ の平均値は，重度腎機能障害群（15.2 時間）及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群（第 1 期：14.6 時間，第 2 期：15.4 時間）で，正常腎機能群（8.48 時間）に比べて長かった。

MPR 及び TER は 1%未満で各腎機能群間に大きな差はみられなかった。（表 2.7.6.12- 11）。

表 2.7.6.12- 11　ロキサデュスタット O-グルコシド抱合体の血漿中薬物動態パラメータ：PKAS

	正常腎機能 (n=12[a])	重度腎機能障害 (n=9)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=12)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=12[b])
C_{max} (ng/mL)					
平均値（標準偏差）	18.3 (9.85)	27.6 (9.98)	10.8 (NA)	21.7 (12.4)	21.9 (11.7)
CV%	53.7	36.1	NA	57.4	53.6
中央値	15.9	24.3	10.8	18.5	18.7
最小値，最大値	8.80, 39.7	15.8, 45.7	10.8, 10.8	8.01, 52.0	5.41, 49.9
AUC_{inf} (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	146 (87.8)	495 (296)	164 (NA)	369 (346)	375 (391)
CV%	60.3	59.7	NA	93.7	104.4
中央値	109	470	164	241	231
最小値，最大値	74.4, 347	158, 1080	164, 164	115, 1320	72.2, 1410
AUC_{last} (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	121 (84.2)	477 (294)	149 (NA)	347 (338)	342 (370)
CV%	69.6	61.6	NA	97.3	108.1
中央値	94.6	440	149	224	203
最小値，最大値	44.2, 328	150, 1050	149, 149	93.7, 1280	65.7, 1380
t_{lag} (h)					
中央値	0.475	0.500	1.00	0.492	0
最小値，最大値	0, 1.00	0, 1.05	1.00, 1.00	0, 2.00	0, 2.03
t_{max} (h)					
中央値	2.99	3.00	4.00	3.00	3.00
最小値，最大値	1.97, 3.00	3.00, 4.00	4.00, 4.00	2.00, 8.00	1.95, 12.0
$t_{½}$ (h)					
平均値（標準偏差）	8.48 (2.97)	15.2 (3.56)	12.7 (NA)	14.6 (5.99)	15.4 (4.36)
CV%	35.0	23.4	NA	41.1	28.3
中央値	7.84	15.6	12.7	13.2	15.1
最小値，最大値	5.89, 15.4	10.3, 19.7	12.7, 12.7	8.35, 28.8	6.71, 21.8
MPR					
平均値（標準偏差）	0.00246 (0.00126)	0.00406 (0.00195)	0.00150 (NA)	0.00297 (0.00159)	0.00296 (0.00193)
CV%	51.3	48.0	NA	53.5	65.3
中央値	0.00218	0.00427	0.00150	0.00237	0.00242
最小値，最大値	0.000861, 0.00526	0.00120, 0.00643	0.00150, 0.00150	0.00135, 0.00673	0.00115, 0.00743
TER					
平均値（標準偏差）	0.00228 (0.00114)	0.00378 (0.00179)	0.00143 (NA)	0.00270 (0.00137)	0.00269 (0.00169)
CV%	50.0	47.4	NA	50.7	62.8
中央値	0.00208	0.00405	0.00143	0.00219	0.00218
最小値，最大値	0.000822, 0.00480	0.00117, 0.00594	0.00143, 0.00143	0.00129, 0.00586	0.00109, 0.00653

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

MPR = AUC_{corr}(代謝物)/AUC(親化合物)（AUC_{cor} = 分子量補正後の AUC）

TER = AUC_{corr}(代謝物)/(AUC[親化合物] + 3 つの代謝物の AUC_{corr} [代謝物]合計)

a：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MPR 及び TER は 10 例

b：AUC_{inf}，$t_{1/2}$，MPR 及び TER は 11 例

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.2.1.3

eGFR とロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の薬物動態の関連

解析の結果，CL_R と eGFR の間に正の相関がみられた（表 2.7.6.12- 12）。

表 2.7.6.12- 12　eGFR（絶対値）とロキサデュスタット O-グルコシド抱合体の薬物動態の関連：PKAS

		推定値（90% CI） eGFR (mL/min)
CL_R (L/h)	切片	−4.72 (−19.0, 9.57)
	傾き	0.907 (0.719, 1.10)

eGFR：推算糸球体濾過量，CI：信頼区間

共変量を eGFR とする線形回帰モデルに薬物動態パラメータを当てはめた。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.2.3

ロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響

重度腎機能障害群のロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の AUC_{inf} は，正常腎機能群に比べて 376%（90% CI：225，626）と大きく，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の AUC_{inf} は，正常腎機能群に比べて 294%（90% CI：182，475）と大きかった。AUC_{last} でも同様の差がみられた。

重度腎機能障害群の C_{max} は，正常腎機能群に比べて 170%（90% CI：117，246）と高く，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の C_{max} は，正常腎機能群に比べて 132%（90% CI：95，183）と高かった（表 2.7.6.12- 13）。

表 2.7.6.12- 13　ロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響：PKAS

	比較（被験群／対照群）	被験群		対照群		幾何平均比 (%)	比の 90% CI (%)
		n	幾何平均値	n	幾何平均値		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	429	10	114	375.63	(225.39, 626.03)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	336	10	114	294.20	(182.14, 475.19)
AUC_{last} (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	406	12	96.8	419.41	(254.46, 691.31)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	315	12	96.8	325.18	(208.93, 506.10)
C_{max} (ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	27.2	12	16.0	169.79	(117.22, 245.95)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	21.1	12	16.0	132.00	(95.09, 183.25)

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CI：信頼区間，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

CAPD 又は APD 施行中の ESRD の被験者数は少なかったため（1 例），本評価には含めなかった。

比及びその 90% CI は，元のスケールに逆変換し，パーセンテージで示した。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.3.3

ロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の薬物動態に及ぼす透析の影響

ロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の C_{max} 及び AUC_{inf} に透析による明らかな影響はなかった。ロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の C_{max} 及び AUC_{inf} の幾何平均比（第 2 期／第 1 期）は 101%（92，112）及び 90%（80，101）であった。（表 2.7.6.12- 14）。

表 2.7.6.12- 14　ロキサデュスタット *O*-グルコシド抱合体の薬物動態に及ぼす透析の影響（HD 又は HDF 施行中の ESRD 群）：PKAS

	第 1 期		第 2 期		幾何平均比 (%)	比の 90% CI (%)
	n	幾何平均値	n	幾何平均値		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	12	281	11	253	89.91	(79.93, 101.13)
C_{max} (ng/mL)	12	18.8	12	19.1	101.33	(91.61, 112.07)

CI：信頼区間，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

比及びその 90% CI は，元のスケールに逆変換し，パーセンテージで示した。

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.1.3

水酸化体の硫酸抱合体

ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の AUC_{inf} の平均値は，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で，正常腎機能群に比べてそれぞれ 1.8 倍及び 2.3 倍（第 2 期では 2.2 倍）大きかった。

C_{max}は，重度腎機能障害群で正常腎機能群に比べて0.7倍低かった。HD又はHDF施行中のESRD群でのC_{max}は，正常腎機能群と比べて大きな差はみられなかった。

$t_{1/2}$の平均値は，重度腎機能障害群（18.6時間）及びHD又はHDF施行中のESRD群（第1期：18.2時間，第2期：18.7時間）で，正常腎機能群（15.9時間）に比べて長かった。

MPR及びTERは，各腎機能群で明らかな差はなかった。TERの平均値は重度腎機能障害群で5.6%，HD又はHDF施行中のESRD群で7.1%，正常腎機能群で6.4%であった（表2.7.6.12- 15）。

表 2.7.6.12- 15　ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の血漿中薬物動態パラメータ：PKAS

	正常腎機能 (n=12[a])	重度 腎機能障害 (n=9)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=12)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=12[b])
C_{max} (ng/mL)					
平均値（標準偏差）	635 (230)	453 (225)	435 (NA)	623 (222)	627 (193)
CV%	36.2	49.7	NA	35.6	30.8
中央値	561	460	435	622	614
最小値，最大値	303, 1140	226, 866	435, 435	285, 903	232, 915
AUC_{inf} (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	3590 (1150)	6390 (2840)	4590 (NA)	8310 (5910)	7720 (4690)
CV%	32.1	44.4	NA	71.1	60.8
中央値	3250	6170	4590	7190	6460
最小値，最大値	1690, 5620	2560, 10500	4590, 4590	2820, 20700	2940, 17700
AUC_{last} (h·ng/mL)					
平均値（標準偏差）	3540 (1160)	6330 (2810)	4530 (NA)	8140 (5700)	7560 (4510)
CV%	32.6	44.4	NA	70.0	59.6
中央値	3220	6110	4530	7160	6400
最小値，最大値	1670, 5590	2530, 10500	4530, 4530	2780, 19700	2900, 17100
t_{lag} (h)					
中央値	0	0.500	1.00	0	0
最小値，最大値	0, 0.500	0, 1.05	1.00, 1.00	0, 1.00	0, 1.00
t_{max} (h)					
中央値	2.02	5.00	4.00	2.00	2.00
最小値，最大値	1.97, 4.00	3.00, 6.00	4.00, 4.00	1.97, 12.0	1.95, 5.98
$t_{½}$ (h)					
平均値（標準偏差）	15.9 (6.12)	18.6 (6.72)	12.8 (NA)	18.2 (6.59)	18.7 (5.74)
CV%	38.4	36.1	NA	36.2	30.7
中央値	14.1	17.4	12.8	17.5	16.9
最小値，最大値	9.00, 26.3	11.7, 35.0	12.8, 12.8	12.0, 31.8	11.7, 30.2
MPR					
平均値（標準偏差）	0.0725 (0.0227)	0.0606 (0.0227)	0.0482 (NA)	0.0779 (0.0256)	0.0747 (0.0208)
CV%	31.3	37.4	NA	32.8	27.8
中央値	0.0743	0.0710	0.0482	0.0725	0.0745
最小値，最大値	0.0391, 0.106	0.0253, 0.0849	0.0482, 0.0482	0.0449, 0.123	0.0472, 0.107
TER					
平均値（標準偏差）	0.0643 (0.0194)	0.0563 (0.0202)	0.0458 (NA)	0.0710 (0.0212)	0.0702 (0.0173)
CV%	30.2	35.9	NA	29.8	24.7
中央値	0.0687	0.0656	0.0458	0.0672	0.0697
最小値，最大値	0.0373, 0.0893	0.0246, 0.0779	0.0458, 0.0458	0.0428, 0.107	0.0444, 0.0942

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

MPR = AUC_{corr} (代謝物) / AUC (親化合物)（AUC_{cor} = 分子量補正後の AUC）

TER = AUC_{corr} (代謝物) / (AUC [親化合物] + 3 つの代謝物の AUC_{corr} [代謝物] 合計)

a：TER は 10 例

b：TER は 11 例

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.2.1.4

eGFR とロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の薬物動態の関連

解析の結果，CL_R と eGFR の間に正の相関がみられた（表 2.7.6.12- 16）。

表 2.7.6.12- 16　eGFR（絶対値）とロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の薬物動態の関連：PKAS

		推定値（90% CI） eGFR (mL/min)
CL_R (L/h)	切片	−0.0449 (−0.0967, 0.00694)
	傾き	0.00676 (0.00608, 0.00744)

eGFR：推算糸球体濾過量，CI：信頼区間

共変量を eGFR とする線形回帰モデルに薬物動態パラメータを当てはめた。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.2.4

ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響

重度腎機能障害群のロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の AUC_{inf} は，正常腎機能群に比べて 210%（90% CI：149，297）と高く，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の AUC_{inf} は，正常腎機能群に比べて 227%（90% CI：167，308）と高かった。AUC_{last} でも同様の差がみられた。

重度腎機能障害群の C_{max} は，正常腎機能群に比べて 87%（90% CI：65，116）と低く，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の C_{max} では，幾何平均比は 107%（90% CI：83，138）であった（表 2.7.6.12-17）。

表 2.7.6.12- 17　ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の薬物動態に及ぼす腎機能の影響：PKAS

	比較（被験群／対照群）	被験群		対照群		幾何平均比 (%)	比の 90% CI (%)
		n	幾何平均値	n	幾何平均値		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	6690	12	3180	210.41	(148.88, 297.36)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	7220	12	3180	227.08	(167.19, 308.43)
AUC_{last} (h·ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	6670	12	3130	212.83	(150.75, 300.47)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	7080	12	3130	226.09	(166.61, 306.81)
C_{max} (ng/mL)	重度腎障害/正常腎機能	9	490	12	563	87.00	(65.13, 116.21)
	HD 又は HDF 施行中の ESRD（第 1 期）/正常腎機能	12	601	12	563	106.83	(82.68, 138.04)

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CI：信頼区間，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

CAPD 又は APD 施行中の ESRD の被験者数は少なかったため（1 例），本評価には含めなかった。

比及びその CI は，元のスケールに逆変換し，パーセンテージで示した。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.3.3.4

ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の薬物動態に及ぼす透析の影響

ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{inf} に透析による明らかな影響はなかった。ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小 2 乗幾何平均比（第 2 期／第 1 期）は 102%（90，116）及び 96%（90，103）で，80%～125%に含まれた。（表 2.7.6.12-18）。

表 2.7.6.12- 18　ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の薬物動態に及ぼす透析の影響（HD 又は HDF 施行中の ESRD 群）：PKAS

	第 1 期		第 2 期		幾何平均比 (%)	比の 90% CI (%)
	n	幾何平均値	n	幾何平均値		
AUC_{inf} (h·ng/mL)	12	6890	12	6610	96.05	(89.53, 103.04)
C_{max} (ng/mL)	12	580	12	594	102.32	(90.39, 115.82)

CI：信頼区間，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

比及びその 90% CI は，元のスケールに逆変換し，パーセンテージで示した。

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table12.4.3.1.4

尿中薬物動態

ロキサデュスタット

ロキサデュスタットの Ae_{inf}%及び CL_R は，正常腎機能群で低く（0.98%，0.0260 L/h），腎機能の低下に伴い減少した。（表 2.7.6.12- 19）。

表 2.7.6.12- 19　ロキサデュスタットの尿中薬物動態パラメータ：PKAS

	正常腎機能 (n=12)	重度 腎機能障害 (n=9[a])	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=8)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=8)
CL_R (L/h)					
平均値（標準偏差）	0.0260 (0.0159)	0.00949 (0.00648)	0.00613 (NA)	0.00138 (0.00131)	0.00118 (0.00112)
CV%	61.4	68.3	NA	94.7	94.7
中央値	0.0231	0.00775	0.00613	0.00139	0.000891
最小値，最大値	0.00492, 0.0585	0.00271, 0.0252	0.00613, 0.00613	0.0000195, 0.00398	0.0000344, 0.00355
Ae_{inf} (mg)					
平均値（標準偏差）	0.978 (0.531)	0.773 (0.588)	0.459 (NA)	0.1000 (0.101)	0.104 (0.145)
CV%	54.3	76.0	NA	100.4	139.3
中央値	0.948	0.734	0.459	0.0897	0.0613
最小値，最大値	0.202, 2.04	0.264, 2.27	0.459, 0.459	0.00111, 0.303	0.00233, 0.450
Ae_{inf}%					
平均値（標準偏差）	0.978 (0.531)	0.773 (0.588)	0.459 (NA)	0.1000 (0.101)	0.104 (0.145)
CV%	54.3	76.0	NA	100.4	139.3
中央値	0.948	0.734	0.459	0.0897	0.0613
最小値，最大値	0.202, 2.04	0.264, 2.27	0.459, 0.459	0.00111, 0.303	0.00233, 0.450
Ae_{last} (mg)					
平均値（標準偏差）	0.965 (0.525)	0.791 (0.607)	0.450 (NA)	0.0927 (0.0895)	0.0979 (0.133)
CV%	54.4	76.7	NA	96.5	135.7
中央値	0.935	0.679	0.450	0.0836	0.0589
最小値，最大値	0.200, 2.03	0.257, 2.24	0.450, 0.450	0.00107, 0.264	0.00226, 0.414
Ae_{last}%					
平均値（標準偏差）	0.965 (0.525)	0.791 (0.607)	0.450 (NA)	0.0927 (0.0895)	0.0979 (0.133)
CV%	54.4	76.7	NA	96.5	135.7
中央値	0.935	0.679	0.450	0.0836	0.0589
最小値，最大値	0.200, 2.03	0.257, 2.24	0.450, 0.450	0.00107, 0.264	0.00226, 0.414
$CL_{R,u}$ (L/h)					
平均値（標準偏差）	2.99 (1.81)	0.947 (0.815)	0.697 (NA)	0.126 (0.114)	0.105 (0.0932)
CV%	60.5	86.1	NA	90.2	88.9
中央値	2.62	0.692	0.697	0.128	0.0819
最小値，最大値	0.562, 6.45	0.280, 3.02	0.697, 0.697	0.00172, 0.340	0.00263, 0.296

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

a：Ae_{last} は 8 例

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.2.2.1

ロキサデュスタットの代謝物

O-グルクロン酸抱合体

O-グルクロン酸抱合体の Ae_{inf}%は正常腎機能群で 20.3%，重度腎機能障害群で 8.52%，HD 又は HDF 施行中の ESRD の第 1 期で 0.861%，第 2 期で 0.677%と，腎機能の低下に伴い大きく減少した。CL_R も腎機能の低下に伴い，減少した（表 2.7.6.12- 20）。

表 2.7.6.12- 20　ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の尿中薬物動態パラメータ：PKAS

	正常腎機能 (n=12)	重度 腎機能障害 (n=9[a])	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=8)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=8)
CL_R (L/h)					
平均値（標準偏差）	114 (44.3)	30.5 (21.0)	18.9 (NA)	2.58 (2.96)	2.12 (2.57)
CV%	38.7	68.8	NA	114.7	121.2
中央値	130	20.4	18.9	0.998	0.825
最小値，最大値	44.6, 167	7.18, 61.9	18.9, 18.9	0.00618, 7.14	0.000461, 7.45
Ae_{inf} (mg)					
平均値（標準偏差）	30.5 (8.53)	12.8 (6.69)	4.77 (NA)	1.29 (1.27)	1.02 (1.05)
CV%	28.0	52.3	NA	98.6	103.8
中央値	34.5	9.64	4.77	1.02	0.717
最小値，最大値	11.4, 37.3	6.82, 26.7	4.77, 4.77	0.00221, 3.70	0.000154, 3.20
Ae_{inf}%					
平均値（標準偏差）	20.3 (5.69)	8.52 (4.46)	3.18 (NA)	0.861 (0.849)	0.677 (0.703)
CV%	28.0	52.3	NA	98.6	103.8
中央値	23.0	6.43	3.18	0.678	0.478
最小値，最大値	7.61, 24.9	4.55, 17.8	3.18, 3.18	0.00148, 2.47	0.000103, 2.13
Ae_{last} (mg)					
平均値（標準偏差）	31.2 (8.73)	12.8 (6.42)	4.79 (NA)	1.17 (1.08)	0.954 (0.934)
CV%	28.0	50.1	NA	91.9	97.9
中央値	35.8	10.8	4.79	1.00	0.722
最小値，最大値	11.9, 37.6	6.49, 24.4	4.79, 4.79	0.00166, 3.17	0.000115, 2.85
MPR（Ae_{inf}に基づく）					
平均値（標準偏差）	26.2 (14.8)	12.9 (5.47)	6.92 (NA)	11.1 (13.4)	9.16 (9.79)
CV%	56.4	42.6	NA	120.2	106.8
中央値	20.3	11.7	6.92	5.10	4.66
最小値，最大値	12.2, 62.0	6.08, 24.3	6.92, 6.92	1.01, 38.0	0.0440, 27.9

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

a：Ae_{last} は 8 例

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.2.2.2

O-グルコシド抱合体

O-グルコシド抱合体の Ae_{inf}%は正常腎機能群で 7.21%，重度腎機能障害群で 2.83%，HD 又は HDF 施行中の ESRD の第 1 期で 0.281%, 第 2 期で 0.270%と,腎機能の低下に伴い大きく減少した。CL_R も腎機能の低下に伴い，減少した（表 2.7.6.12- 21）。

表 2.7.6.12- 21　ロキサデュスタット O-グルコシド抱合体の尿中薬物動態パラメータ：PKAS

	正常腎機能 (n=12[a])	重度腎機能障害 (n=9[b])	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=7)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=7[c])
CL_R (L/h)					
平均値（標準偏差）	99.8 (49.2)	13.3 (13.8)	10.4 (NA)	1.77 (1.61)	1.86 (2.59)
CV%	49.3	104.0	NA	91.0	139.3
中央値	101	5.52	10.4	1.23	1.20
最小値，最大値	33.4, 181	4.15, 41.5	10.4, 10.4	0.00355, 4.81	0.000505, 7.49
Ae_{inf} (mg)					
平均値（標準偏差）	10.5 (3.28)	4.13 (1.91)	1.71 (NA)	0.410 (0.316)	0.394 (NA)
CV%	31.2	46.2	NA	77.1	NA
中央値	11.4	3.31	1.71	0.329	0.264
最小値，最大値	3.87, 14.6	1.59, 6.54	1.71, 1.71	0.000989, 0.999	0.000158, 1.41
Ae_{inf}%					
平均値（標準偏差）	7.21 (2.25)	2.83 (1.31)	1.17 (NA)	0.281 (0.217)	0.270 (NA)
CV%	31.2	46.2	NA	77.1	NA
中央値	7.81	2.27	1.17	0.226	0.181
最小値，最大値	2.65, 10.0	1.09, 4.48	1.17, 1.17	0.000677, 0.684	0.000108, 0.966
Ae_{last} (mg)					
平均値（標準偏差）	10.5 (3.15)	4.07 (1.90)	1.68 (NA)	0.404 (0.338)	0.339 (0.479)
CV%	30.1	46.5	NA	83.8	141.3
中央値	11.1	4.31	1.68	0.314	0.239
最小値，最大値	3.88, 15.1	1.52, 6.40	1.68, 1.68	0.000893, 1.08	0.000148, 1.39
MPR（Ae_{inf}に基づく）					
平均値（標準偏差）	10.2 (6.54)	4.15 (1.36)	2.55 (NA)	3.35 (3.03)	3.98 (NA)
CV%	64.4	32.7	NA	90.4	NA
中央値	8.88	4.12	2.55	2.05	2.83
最小値，最大値	3.63, 25.1	1.97, 5.74	2.55, 2.55	0.612, 8.33	0.0465, 12.6

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Ae_{inf}のデータがない場合は MPR の算出も不可能であった。

a：Ae_{inf}，Ae_{inf}%及び MPR（Ae_{inf}に基づく）は 10 例

b：Ae_{last}は 8 例

c：Ae_{inf}，Ae_{inf}%及び MPR（Ae_{inf}に基づく）は 6 例

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.2.2.3

水酸化体の硫酸抱合体

水酸化体の硫酸抱合体の Ae_{inf}%は正常腎機能群で 2.00%，重度腎機能障害群で 0.397%，HD 又は HDF 施行中の ESRD の第 1 期で 0.0594%，第 2 期で 0.0382%と，尿中からの回収量は少なかった。CL_R は腎機能の低下に伴い，減少した。（表 2.7.6.12- 22）。

表 2.7.6.12- 22　ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の尿中薬物動態パラメータ：PKAS

	正常腎機能 (n=12)	重度腎機能障害 (n=9[a])	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=7)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=7)
CL_R (L/h)					
平均値（標準偏差）	0.735 (0.210)	0.0852 (0.0452)	0.0354 (NA)	0.0121 (0.00685)	0.00895 (0.00865)
CV%	28.6	53.0	NA	56.6	96.7
中央値	0.780	0.0667	0.0354	0.0117	0.00802
最小値，最大値	0.326, 0.948	0.0533, 0.191	0.0354, 0.0354	0.0000517, 0.0192	0.00000777 – 0.0237
Ae_{inf} (mg)					
平均値（標準偏差）	2.55 (0.949)	0.506 (0.291)	0.163 (NA)	0.0756 (0.0527)	0.0486 (0.0547)
CV%	37.2	57.6	NA	69.7	112.5
中央値	2.55	0.430	0.163	0.0662	0.0341
最小値，最大値	1.28, 4.16	0.217, 1.18	0.163, 0.163	0.000386, 0.160	0.0000534, 0.143
Ae_{inf}%					
平均値（標準偏差）	2.00 (0.746)	0.397 (0.229)	0.128 (NA)	0.0594 (0.0414)	0.0382 (0.0429)
CV%	37.2	57.6	NA	69.7	112.5
中央値	2.00	0.338	0.128	0.0520	0.0268
最小値，最大値	1.01, 3.27	0.171, 0.926	0.128, 0.128	0.000303, 0.126	0.0000420, 0.112
Ae_{last} (mg)					
平均値（標準偏差）	2.51 (0.932)	0.509 (0.277)	0.154 (NA)	0.0640 (0.0468)	0.0449 (0.0505)
CV%	37.0	54.5	NA	73.1	112.5
中央値	2.51	0.432	0.154	0.0572	0.0335
最小値，最大値	1.27, 4.10	0.200, 1.10	0.154, 0.154	0.000372, 0.136	0.0000411, 0.134
MPR（Ae_{inf}に基づく）					
平均値（標準偏差）	2.81 (2.26)	0.724 (0.603)	0.278 (NA)	0.774 (0.750)	0.648 (0.632)
CV%	80.3	83.2	NA	96.9	97.5
中央値	1.89	0.559	0.278	0.645	0.582
最小値，最大値	1.08, 8.20	0.125, 2.09	0.278, 0.278	0.138, 2.38	0.0180, 1.52

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

a：Ae_{last} は 8 例

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.4.2.2.4

透析液中薬物動態

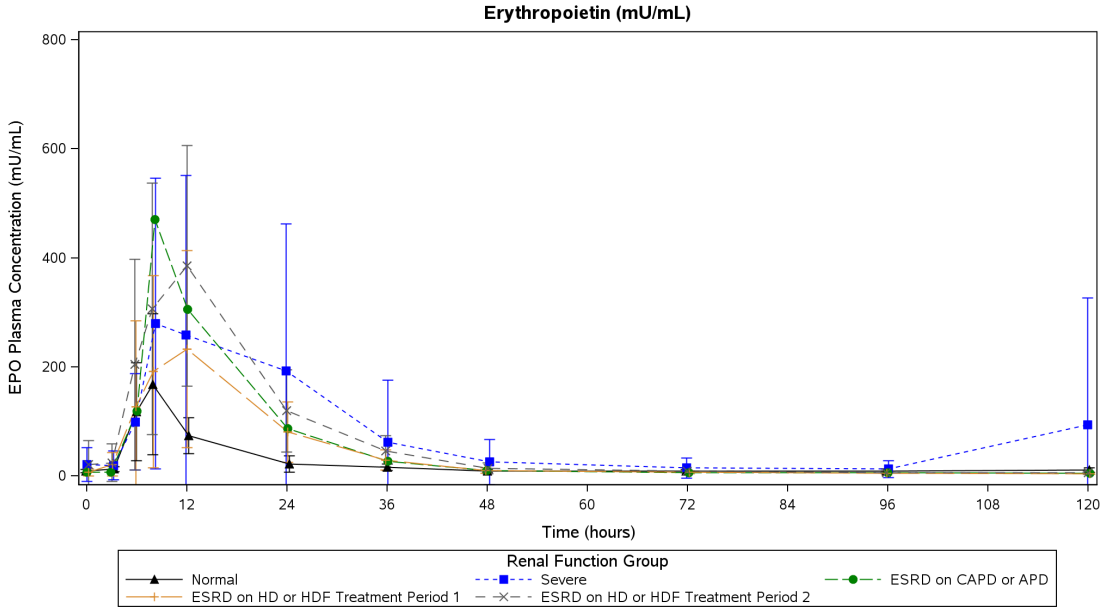
HD 又は HDF 施行中の ESRD 群（第 2 期）のロキサデュスタットの CL_D の平均値は 0.128 L/h であった。ロキサデュスタットの F_D の平均値は 0.0234 であった。結果として，4 時間の HD セッションではロキサデュスタットの顕著な除去はみられなかった。

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群（第 2 期）のロキサデュスタット代謝物の CL_D の平均値は，*O*-グルクロン酸抱合体で 0.003 L/h，*O*-グルコシド抱合体で 0.00363 L/h，水酸化体の硫酸抱合体で 0.0000528 L/h であった。

2.7.6.12.4 薬力学

血漿中 EPO（ベースラインで補正した $AUC_{E,last}$ の中央値）のベースラインからの変化量は，重度腎機能障害群では正常腎機能群に比べて 2 倍弱高く，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群では正常腎機能群に比べて 2～4 倍高かった。おおむね投与後 8～12 時間に EPO は最高血漿中濃度に到達した（表 2.7.6.12- 23）。正常腎機能群では，EPO 値は投与後 24 時間にベースライン付近に戻ったが，腎機能障害群では投与後 36～48 時間までベースラインを超えたままであった（図 2.7.6.12- 3）。

図 2.7.6.12- 3　ロキサデュスタットを単回投与したときの EPO の血漿中濃度の推移（線形スケール）：PDAS



APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，EPO：エリスロポエチン，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Figure 12.5.1.1

表 2.7.6.12- 23　EPO の血漿中薬物動態パラメータ：PDAS

	正常腎機能 (n=12)	重度 腎機能障害 (n=8)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=8)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=8)
$AUC_{E,\ last}$ (h·mU/mL)					
平均値（標準偏差）	2650 (1150)	15200 (25400)	6100 (NA)	4870 (3190)	7370 (4040)
CV%	43.5	167.3	NA	65.4	54.8
中央値	2240	3490	6100	4500	8410
最小値，最大値	1490, 5650	1030, 75100	6100, 6100	666, 9900	889, 12600
$AUC_{E,last,(baseline\text{-}corrected)}$ (h·mU/mL)					
平均値（標準偏差）	1580 (1110)	13000 (24600)	5250 (NA)	4210 (3230)	5940 (3810)
CV%	70.3	189.1	NA	76.7	64.1
中央値	1390	2510	5250	3430	6050
最小値，最大値	378, 4410	420, 72600	5250, 5250	416, 9190	479, 11100
E_{max} (mU/mL)					
平均値（標準偏差）	170 (128)	337 (324)	470 (NA)	260 (200)	409 (225)
CV%	75.7	96.0	NA	77.0	55.1
中央値	135	200	470	201	407
最小値，最大値	30.8, 501	38.6, 750	470, 470	22.6, 551	35.0, 702
$E_{max\text{-}baseline}$ (mU/mL)					
平均値（標準偏差）	161 (128)	316 (307)	462 (NA)	253 (201)	386 (224)
CV%	80.0	97.2	NA	79.5	58.1
中央値	128	191	462	187	350
最小値，最大値	20.2, 491	32.9, 721	462, 462	20.5, 544	31.7, 692
$t_{max,EPO}$ (h)					
中央値	8.00	12.00	8.00	10.0	12.0
最小値，最大値	6.00, 8.00	8.00, 24.0	8.00, 8.00	8.00, 12.0	8.00, 12.0

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，CV：変動係数，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，NA：該当なし

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群：第 1 期では HD 完了後ロキサデュスタットを投与，第 2 期では HD 開始前にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.5.2.1

2.7.6.12.5 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は正常腎機能群で 12 例中 8 例（66.7%），重度腎機能障害群で 9 例中 2 例（22.2%），HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の第 1 期で 12 例中 4 例(33.3%)及び第 2 期で 12 例中 3 例(25.0%)にみられた。中等度の下痢，貧血，尿路感染及び無力症を除き，全て軽度であった。

副作用は正常腎機能群で 12 例中 5 例（41.7%），重度腎機能障害群で 9 例中 1 例（11.1%），HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の第 1 期で 12 例中 4 例（33.3%）及び第 2 期で 12 例中 1 例（8.3%）にみられた。

死亡及び治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象は，重度腎機能障害群で 9 例中 1 例（11.1%，貧血）に発現し，治験薬との関連性は否定された（表 2.7.6.12- 24）。

表 2.7.6.12- 24　有害事象の要約：SAF

	正常腎機能 (n=12) n (%)	重度 腎機能障害 (n=9) n (%)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1) n (%)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=12) n (%)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=12) n (%)
有害事象	8 (66.7)	2 (22.2)	0	4 (33.3)	3 (25.0)
副作用 [a]	5 (41.7)	1 (11.1)	0	4 (33.3)	1 (8.3)
重篤な有害事象 [b]	0	1 (11.1)	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0	0
死亡に至った副作用 [a]	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0	0
死亡 [c]	0	0	0	0	0

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群での有害事象は，発現日／時間に応じて，各投与期に振り分けた。第 1 期に発現した有害事象（消失日／時間がない，又は消失日／時間が第 2 期）は，第 2 期に悪化がみられなかった場合には第 1 期にのみカウントした。

a：治験責任医師により関連あるかもしれない若しくはたぶん関連ありと判定されたもの，又は記録上の関連性が欠測であったもの

b：治験依頼者の「Always Serious」の事象一覧の確認結果に基づき，重篤な有害事象に修正された事象を含む。

c：治験薬の初回投与後に報告された全ての死亡

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.6.1.1

全体で 2 例以上に発現した有害事象は，頭痛，下痢，悪心，無力症及び尿路感染で，このうち最もよくみられた有害事象は下痢及び頭痛であった。下痢は，正常腎機能群で 1 例（8.3%），重度腎機能障害群で 1 例（11.1%），HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の第 1 期で 2 例（16.7%）に発現した。頭痛は，正常腎機能群で 3 例（25.0%），HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の第 1 期で 2 例（16.7%），第 2 期で 1 例（8.3%）に発現した（表 2.7.6.12- 25）。

表 2.7.6.12- 25　有害事象の一覧：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	正常腎機能 (n=12) n (%)	重度 腎機能障害 (n=9) n (%)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1) n (%)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=12) n (%)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=12) n (%)
全体	8 (66.7)	2 (22.2)	0	4 (33.3)	3 (25.0)
血液およびリンパ系障害	0	1 (11.1)	0	0	0
貧血	0	1 (11.1)	0	0	0
心臓障害	1 (8.3)	0	0	0	0
頻脈	1 (8.3)	0	0	0	0
胃腸障害	2 (16.7)	1 (11.1)	0	3 (25.0)	0
下痢	1 (8.3)	1 (11.1)	0	2 (16.7)	0
悪心	0	1 (11.1)	0	1 (8.3)	0
鼓腸	1 (8.3)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (22.2)	0	1 (8.3)	1 (8.3)
無力症	0	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
発熱	0	1 (11.1)	0	0	0
血管穿刺部位血腫	0	1 (11.1)	0	0	0
感染症および寄生虫症	2 (16.7)	1 (11.1)	0	0	0
尿路感染	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0	0
鼻咽頭炎	1 (8.3)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (8.3)
皮膚擦過傷	0	0	0	0	1 (8.3)
外傷性血腫	0	0	0	0	1 (8.3)
臨床検査	1 (8.3)	0	0	0	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (8.3)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (8.3)	0
筋骨格痛	0	0	0	1 (8.3)	0
神経系障害	3 (25.0)	1 (11.1)	0	2 (16.7)	1 (8.3)
頭痛	3 (25.0)	0	0	2 (16.7)	1 (8.3)
浮動性めまい	0	1 (11.1)	0	0	0
精神障害	1 (8.3)	0	0	0	0
精神緩慢	1 (8.3)	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	0	0	0	0

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析

HD 又は HDF 施行中の ESRD 群での有害事象は，発現日／時間に応じて，各投与期に振り分けた。第 1 期に発現した有害事象（消失日／時間がない，又は消失日／時間が第 2 期）は，第 2 期に悪化がみられなかった場合には第 1 期にのみカウントした。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.6.1.2

全体で 2 例以上に発現した副作用は下痢，悪心及び頭痛であった。下痢は正常腎機能群で 1 例（8.3%），重度腎機能障害群で 1 例（11.1%），HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の第 1 期で 2 例（16.7%）に発現した。頭痛は，正常腎機能群で 3 例（25.0%），HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の第 1 期で 1 例（8.3%），第 2 期で 1 例（8.3%）に発現した（表 2.7.6.12- 26）。

表 2.7.6.12- 26　副作用の一覧：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 　基本語	正常腎機能 (n=12) n (%)	重度 腎機能障害 (n=9) n (%)	CAPD 又は APD 施行中の ESRD (n=1) n (%)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 1 期 (n=12) n (%)	HD 又は HDF 施行中の ESRD 第 2 期 (n=12) n (%)
全体	5 (41.7)	1 (11.1)	0	4 (33.3)	1 (8.3)
心臓障害	1 (8.3)	0	0	0	0
頻脈	1 (8.3)	0	0	0	0
胃腸障害	1 (8.3)	1 (11.1)	0	3 (25.0)	0
下痢	1 (8.3)	1 (11.1)	0	2 (16.7)	0
悪心	0	1 (11.1)	0	1 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0	0	0	0
尿路感染	1 (8.3)	0	0	0	0
神経系障害	3 (25.0)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
頭痛	3 (25.0)	0	0	1 (8.3)	1 (8.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (8.3)	0	0	0	0
斑状丘疹状皮疹	1 (8.3)	0	0	0	0

APD：自動腹膜透析，CAPD：持続携行式腹膜透析，ESRD：末期腎不全，HD：血液透析，HDF：血液濾過透析，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群での有害事象は，発現日／時間に応じて，各投与期に振り分けた。第 1 期に発現した有害事象（消失日／時間がない，又は消失日／時間が第 2 期）は，第 2 期に悪化がみられなかった場合には第 1 期にのみカウントした。

Source：CL-0543（5.3.3.3-2）Table 12.6.1.3

死亡及び重篤な有害事象

試験期間中に死亡はみられなかった。重篤な有害事象は，重度腎機能障害群の 1 例にみられた。発現した事象は，尿路感染に続けて day 6 に発現した重度の貧血であった。本事象は day 14 に重篤と判断され，転帰は未回復であったが，治験薬との関連性が否定された。

試験中止に至った有害事象

試験期間中に投与中止に至った有害事象はみられなかった。また，有害事象により評価期間に中止した被験者もいなかった。

臨床検査値

貧血が重度腎機能障害群の 1 例，血中クレアチンホスホキナーゼ増加が正常腎機能群の 1 例に発現した。その他の全ての臨床検査値異常は，臨床的に重要な可能性はないと判断された。2 例（HD 又は HDF 施行中の ESRD 群）で ALP が ULN の 1.5 倍を超えたが，肝毒性の基準に合致した臨床検査値はなく，ALT 又は AST と T-Bil が同時に上昇した被験者もいなかった。

Day 27（最終来院日）に，高カリウム血症が ESRD で HD 又は HDF を施行中の 1 例に発現した。本事象は day 28 に重篤な有害事象と判断されたが，転帰は回復であり，治験薬との関連性は否定された。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

SBP，DBP 及び脈拍数の平均値の変動は，通常の日内変動の範囲であった。正常腎機能群の 1 例で頻脈の有害事象が発現した。その他のバイタルサインの所見で，臨床的に重要と判断されたものはなかった。

腎機能障害群では，心電図異常が複数の時点でみられたが，いずれも臨床的に重要とは判断されなかった。

持続的心拍モニタリングでは，day 1 の平均心拍数の時間を一致させたベースライン（day −1）からの変化で，臨床的に重要と判断されたものはなかった。

2.7.6.12.6 結論

- ロキサデュスタットの AUC_{inf} の平均値は，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で，正常腎機能群に比べてそれぞれ 223%及び 195%であった。
- ロキサデュスタットの C_{max} では，重度腎機能障害群及び HD 又は HDF 施行中の ESRD 群と正常腎機能群で大きな差はみられなかった。
- 有効半減期の平均値は，正常腎機能群で 9.71 時間，重度腎機能障害群で 14.9 時間，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群で 15.1～15.9 時間であった。
- ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} では，HD 又は HDF 施行中の ESRD 群の第 1 期（HD 完了後 2 時間に治験薬を投与）と第 2 期（HD 開始前 2 時間に治験薬を投与）に大きな差はみられなかった。非結合型の $AUC_{inf,u}$ 及び $C_{max,u}$ の幾何平均比の 90% CI は 80%～125%に含まれた。
- 尿中薬物動態の結果，ロキサデュスタットの Ae_{inf}%及び CL_R は，正常腎機能群で低く，腎機能の低下に伴い減少した。
- 透析液中薬物動態の結果，4 時間の HD セッションではロキサデュスタットの顕著な除去はみられなかった。
- ロキサデュスタットを異なる腎機能を有する被験者に単回投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.13 肝機能障害者対象第 1 相試験［CL-0513］（添付資料番号 5.3.3.3-3）

2.7.6.13.1 試験方法

試験の標題：中等度肝機能障害被験者及び肝機能正常の健康被験者を対象にロキサデュスタットの薬物動態，安全性及び忍容性を検討する第 1 相，非ランダム化，非盲検，単回投与試験

治験実施施設：ブルガリア 1 施設

公表文献：Groenendaal-van de Meent D, Adel MD, Noukens J, Rijnders S, Krebs-Brown A, Mateva L, et al. Effect of Moderate Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Roxadustat, an Oral Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor. Clin Drug Investig. 2016;36(9):743-751.

試験期間：

試験開始日（最初の組み入れ日）：2013 年 9 月 16 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 12 月 20 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 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に対する中等度肝機能障害の影響を評価する。

副次目的：中等度肝機能障害者及びそれに対応する健康対照被験者（肝機能正常者）における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，8 例の中等度肝機能障害者及び 8 例の肝機能正常者の計 16 例の男性及び女性被験者を対象とした非盲検試験であった。中等度肝機能障害者から得られたデータは，体格指数（BMI），年齢及び性別を対応させた肝機能正常者と比較した。なお，本試験では Child-Pugh スコアが 7～9 の被験者を中等度肝機能障害者とした。

21 日間のスクリーニング期間（day −22～day −2）の後，day −1 に被験者は治験実施施設に入院した。治験薬の投与は，day 1 に絶食下で開始した。被験者は，前日の夜から 10 時間以上の絶食後，朝にロキサデュスタット 100 mg の単回投与を受けた。

治験実施施設への入院期間の医学的な延長理由がない場合，肝機能正常者は 5 日間（day 5 に退院），及び中等度肝障害者は 7 日間（day 7 に退院）の入院とした。本試験の最終来院は，退院（又は中止）の 5～9 日後に実施した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：16 例（中等度肝機能障害者群：8 例，肝機能正常者群：8 例）

解析時：16 例（中等度肝機能障害者群：8 例，肝機能正常者群：8 例）

対象被験者

中等度肝機能障害者及びそれに対応する肝機能正常者

選択基準

以下の基準を全て満たす，肝機能正常者（健康対照者）及び中等度肝機能障害者を本試験の対象とした。

1. 試験に関連した手順（該当する場合には，禁止薬物の中止を含む）が開始される前に，独立倫理委員会が承認した文書による同意及び国ごとに定められた文書による同意が被験者から得られた者
2. 体格指数（BMI）の範囲が 18.5～34.0 kg/m^2 の者。体重（スクリーニング検査時）が 50.0 kg 以上の者
3. 男性被験者及び妊娠の可能性のあるその女性配偶者／パートナーは，スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 90 日まで 2 種類から成る非常に有効な避妊法[a]（うち 1 つはバリア式避妊法でなければならない）を使用することに同意した者
4. 男性被験者は，スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 90 日まで，精液を提供しないことに同意した者
5. 女性被験者は，以下のいずれかを実施することに同意した者
   - 妊娠の可能性のない女性：
     - スクリーニング検査前に閉経（月経のない状態が 1 年以上持続すると定義）確認されていること，又は
     - 手術による妊孕力の喪失又は子宮摘出術後の状態であること（スクリーニング検査前 1 カ月以上）。
   - 妊娠の可能性のある女性：
     - スクリーニング検査時及び day −1 において妊娠検査が陰性でなければならない。
     - スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 28 日まで 2 種類から成る避妊法[a]（うち 1 つはバリア法でなければならない）を使用すること。
6. 女性被験者は，スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 28 日まで授乳しないことに同意した者
7. 女性被験者は，スクリーニング検査開始時から試験期間を通して，治験薬投与後 28 日まで卵子を提供しないことに同意した者
8. 試験期間中の他の治験に参加しないことに同意した者

a. 以下の避妊法が条件を満たす：
   - ホルモン薬を使用しない場合は，子宮内避妊器具又は子宮内避妊システムの留置
   - バリア式避妊法：殺精子剤／ゲル／フィルム／クリーム／膣坐薬付きのコンドーム又は密封キャップ（ペッサリー又は頸管キャップ／アーチ型キャップ）

上記に追加して，肝機能正常者は以下の基準も満たすこととした。
9. 18～80 歳（スクリーニング検査時）の健康な男性又は女性

上記に追加して，中等度肝障害者は以下の基準も全て満たすこととした。
9. 18～80 歳（スクリーニング検査時）の男性又は女性
10. Child-Pugh 分類クラス B（中等度，7～9 点）の肝機能障害者（スクリーニング検査時）

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する肝機能正常者（健康対照者）及び中等度肝機能障害者は，本試験の対象としなかった。

1. スクリーニング検査前 6 カ月以内に妊娠又はスクリーニング検査前 3 カ月以内に授乳していた女性
2. ロキサデュスタット又は製剤中の成分に対する過敏症が知られている又は疑われる者
3. 臨床的に重要なアレルギー性疾患の者（薬物アレルギー，喘息，湿疹，アナフィラキシー反応を含むが，投与時点における未治療で無症状の季節性アレルギーを除く）
4. 治験実施施設への入院（day −1）前 1 週間以内に，発熱性疾患又は徴候，ウイルス，細菌（上気道感染を含む）又は真菌（非皮膚性）感染を有する者
5. Day −1 時点で治験責任医師による身体学的検査，心電図及び治験実施計画書で定義された臨床検査の検討において，臨床的に重要な異常が認められた者
6. 脈拍数 40 未満又は 90 bpm 超，平均収縮期血圧 160 mmHg 超，平均拡張期血圧 100 mmHg 超の者（測定は，day −1 に被験者が臥位で 5 分間の安静後に 3 回連続測定した。脈拍数は自動測定した。）
7. Day −1 時点で平均 QTcF 間隔 450 msec 超（男性）又は 470 msec 超（女性）の者。平均 QTcF 間隔が左記の範囲を超えていた場合には，再度 3 回連続の心電図を測定可能とし，追加の測定でも異常な結果が示された被験者は除外した。
8. 治験実施施設に入院（day −1）前 3 カ月以内に，1 日 10 本を超える紙巻タバコ（又は同量のタバコ）の喫煙歴のある者
9. 治験実施施設に入院（day −1）前 3 カ月以内に，週 21 単位（女性の場合は 14 単位）を超えるアルコールの飲酒歴のある者（1 単位 = 純アルコール 10 g = ビール 250 mL［5%］，蒸留酒 35 mL［35%］，ワイン 100 mL［12%］）
10. 治験実施施設に入院前 3 カ月以内に，何らかの薬物乱用のある者
11. 被験者自身の報告で，治験実施施設に入院（day −1）前の週にグレープフルーツ（又はグレープフルーツ含有製品）又はマーマレードを摂取した者

12. 治験実施施設に入院（day −1）前の 60 日以内に，重大な失血，1 単位（450 mL）以上の献血，又は血液若しくは血液製剤の投与を受けた，あるいは 7 日以内に成分献血を行った者
13. スクリーニング検査前の 28 日間又は半減期の 5 倍のいずれか長い方の期間に，治験薬を含む研究的治療を受けた者
14. 治験責任医師により，試験の参加に不適当な状態と判断された者
15. アステラスグループ又は本試験に関連する開発業務受託機関に雇用されている者

上記に追加して，以下の基準に抵触する肝機能正常者も本試験の対象としなかった。

16. 治験薬投与の 2 週間以内に，頓用のアセトアミノフェン（最高 2 g／日）を除く，処方薬又は非処方薬（ビタミン，経口避妊薬又はホルモン補充療法，セント・ジョーンズ・ワートなどの自然及びハーブ系治療薬を含む）を使用した者
17. 治験薬投与前 3 カ月以内に，何らかの代謝誘導薬（バルビツール酸系薬，リファンピシンなど）の定期的使用をしていた者
18. B 型肝炎ウイルス表面抗原，抗 A 型肝炎ウイルス（HAV）（免疫グロブリン M［IgM］），抗 C 型肝炎ウイルス，抗ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 又は抗 HIV-2 の血清学的検査が陽性であった者
19. 治験責任医師が臨床的に重要な肝疾患の既往歴ありと判断した者
20. 治験責任医師が臨床的に重要な心血管疾患，胃腸疾患，内分泌疾患，血液学的疾患，免疫学的疾患，代謝疾患，泌尿器疾患，肺疾患，神経疾患，皮膚疾患，精神疾患，腎疾患及び／又はその他の主要な疾患，若しくは悪性腫瘍の既往歴又は根拠ありと判断した者
21. 肝機能検査（AST，ALT，ALP，γ-GTP，T-Bil）が基準範囲上限を超える者。このような症例は，再検査による評価を可能とした（day −1）。

上記に追加して，以下の基準に抵触する中等度肝機能障害者も本試験の対象としなかった。

16. スクリーニング期間内に，肝機能障害の臨床上及び／又は臨床検査上の徴候の大きな変動又は悪化によって示される，肝機能の変動又は急速な悪化のある者（高度腹水，腹水の感染，発熱，活動性の消化管出血など）
17. スクリーニング検査前の 4 週間以内に医学的に必要な薬剤の用法を変更（被験者に対する併用薬は許可した），及び／又は治験薬投与（day 1）前の 2 週間（又は併用禁止薬剤の消失半減期の 5 倍の期間のいずれか長い方）以内に併用禁止薬剤を使用した者（禁止薬：肝酵素に影響することが知られている薬剤又は代謝を抑制することが知られている化合物）
18. 肝細胞癌又は感染症若しくは薬物毒性が原因の急性肝疾患を併存する者
19. 重度の門脈圧亢進症又は外科的な門脈大循環シャント（経頚静脈性肝内門脈体循環短絡術を含む）を有する者
20. 肝臓の実質性障害及び／又は疾患と関連しない胆汁性肝硬変，胆道閉塞，又は肝機能障害のその他の原因を有する者
21. 重度の肝性脳症（肝性脳症スコア 2 超）の既往歴又は現病歴のある者

22. 重度の腹水及び／又は胸水を有する者
23. 病歴に食道静脈瘤出血のある者（day −1 の前 6 カ月以内）
24. 血小板数が 40×10^9/L 未満及び／又はプロトロンビン時間国際標準比 2.30 超及び／又はヘモグロビン量 90 g/L 未満の者
25. 肝移植の既往歴のある者
26. 抗 HAV（IgM），抗 HIV-1 又は抗 HIV-2 の血清学的検査が陽性であった者
27. Epidemiology Collaboration Equation から推算した重度又は中等度の腎機能障害（糸球体濾過量が 60 mL/min/1.73m^2 未満）の者
28. 現在の疾患の状態に関係なく，治験責任医師が臨床的に重要な心血管疾患，胃腸疾患，内分泌疾患，血液学的疾患，免疫学的疾患，代謝疾患，泌尿器疾患，肺疾患，神経疾患，皮膚疾患，精神疾患，及び／又はその他の主要な疾患，若しくは悪性腫瘍の既往歴又は根拠があると判断した者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg[redacted]：BX1005278

治験薬の用量及び投与方法

ロキサデュスタット[redacted] mg[redacted]を，絶食下（10 時間以上）にて，かみ砕かずに，240 mL の常温水で服用した。ロキサデュスタット服用時の水を除いて，投与前 4 時間から投与後 2 時間まで，液体の摂取を禁止した。食物の摂取も投与後 4 時間まで禁止した。

治験薬投与期間

単回投与

評価項目

薬物動態

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

薬力学

エリスロポエチン（EPO）

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，身体学的検査，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，(米国)国立癌研究所-有害事象共通用語規準 version 4.03 に従って判定した。

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

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	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）：

治験薬投与後に採血し評価可能な薬物動態パラメータが 1 回以上得られた被験者

薬力学解析対象集団（PDAS）：

治験薬投与後に採血し評価可能な薬力学パラメータが 1 回以上得られた被験者

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

PKAS を対象に，ロキサデュスタット血漿中濃度及び尿中濃度を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。

- 血漿中：AUC_{inf}，C_{max}，AUC_{last}，$AUC_{last,u}$，AUC_{24h}，$AUC_{24h,u}$，$C_{max,u}$，$AUC_{inf,u}$，CL/F，CL_u/F，f_u，t_{lag}，t_{max}，$t_{1/2}$，V_z/F，$V_{z,u}/F$
- 尿中：CL_R，$CL_{R,u}$，$CL_{R,24h}$，$CL_{R,u\ 24h}$，Ae_{inf}，Ae_{inf}%，Ae_{last}，Ae_{last}%，Ae_{24h}，Ae_{24h}%

主要薬物動態パラメータは，AUC_{inf}及びC_{max}とした。血漿中ロキサデュスタットの薬物動態（AUC_{inf}及びC_{max}）に対する中等度肝機能障害の影響を評価するため，肝機能の状態（正常又は

中等度障害），性別，年齢及び BMI を固定効果として，自然対数変換した薬物動態パラメータを用いた共分散分析を実施した。

薬力学

PDAS を対象に，以下の EPO の薬力学的パラメータを算出した。

- E_{max}，$AUC_{E,last}$，t_{max}

安全性

MedDRA version 15.1 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。

2.7.6.13.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

20 例の被験者（肝機能障害者 12 例及び肝機能正常者 8 例）がスクリーニング検査を受け，このうち 16 例に治験薬が投与された。治験薬を投与された被験者全員が試験を完了し，SAF，PKAS 及び PDAS に含まれた（表 2.7.6.13- 1）。

表 2.7.6.13- 1　　被験者の内訳

解析対象集団	中等度肝機能障害者群 (n = 8)	肝機能正常者群 (n = 8)	合計 (n = 16)
治験薬投与	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%)
PDAS	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，PDAS：薬力学解析対象集団

Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.1.1.2

人口統計学的特性及び他の基準値

被験者は全て白人であった。中等度肝機能障害者群及び肝機能正常者群ともに 62.5%（5/8 例）が男性であった。中等度肝機能障害者群及び肝機能正常者群で，平均年齢，体重，身長及び BMI は類似していた。中等度肝機能障害者群のうち 50%（4/8 例）の Child-Pugh スコアが 9 であった（表 2.7.6.13- 2）。

表 2.7.6.13- 2　人口統計学的及びその他のベースライン特性：SAF

項目	カテゴリー／統計	中等度肝機能障害者群（n = 8）	肝機能正常者群（n = 8）	合計（n = 16）
性別（n，%）	男性	5 (62.5)	5 (62.5)	10 (62.5)
	女性	3 (37.5)	3 (37.5)	6 (37.5)
人種（n，%）	白人	8 (100.0)	8 (100.0)	16 (100.0)
	黒人	0	0	0
	アジア人	0	0	0
	その他	0	0	0
年齢（歳）	平均値（SD）	57.0 (11.1)	54.5 (10.2)	55.8 (10.4)
	中央値（範囲）	62.5 (36, 67)	57.5 (35, 64)	60.0 (35, 67)
体重（kg）	平均値（SD）	80.8 (16.4)	83.6 (10.2)	82.2 (13.3)
	中央値（範囲）	77.5 (52, 108)	85.5 (68, 98)	82.0 (52, 108)
身長（cm）	平均値（SD）	169.8 (10.7)	172.3 (8.5)	171.0 (9.4)
	中央値（範囲）	170.5 (155, 186)	172.5 (155, 183)	172.5 (155, 186)
BMI（kg/m^2）	平均値（SD）	27.83 (3.88)	28.13 (2.01)	27.98 (2.99)
	中央値（範囲）	28.30 (21.1, 32.3)	28.35 (24.0, 31.2)	28.35 (21.1, 32.3)
Child-Pugh スコア（n，%）[a]	7	2 (25.0)	–	–
	8	2 (25.0)	–	–
	9	4 (50.0)	–	–

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}），SD：標準偏差

a：肝機能障害者のみ

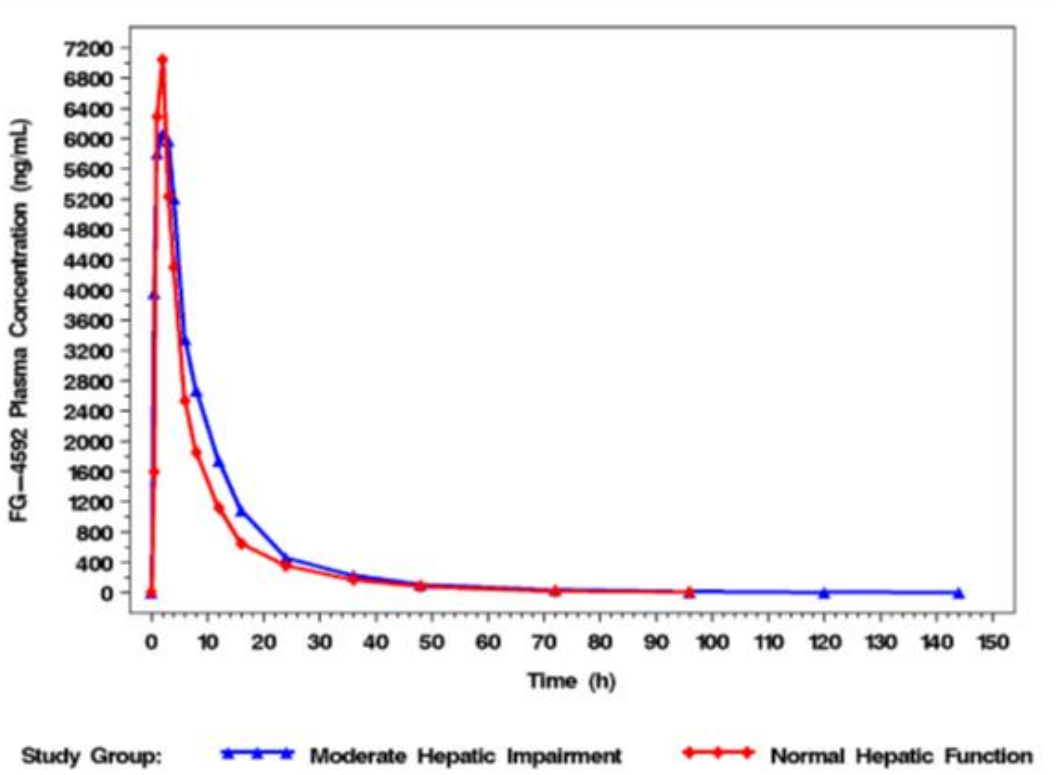
Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.1.2.1，Table 12.1.2.2，Table 12.1.2.3

2.7.6.13.3 薬物動態

血漿中薬物動態

ロキサデュスタットの血漿中濃度時間曲線を図 2.7.6.13- 1 に示す。

図 2.7.6.13- 1　　ロキサデュスタットの平均血漿中濃度の推移：PKAS



Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Figure 12.4.2

中等度肝機能障害者群のロキサデュスタット単回経口投与時の AUC_{inf} は，肝機能正常者群と比較して 23%（幾何平均比：122.75%［90% CI: 86.08%, 175.05%］）高く，C_{max} は 16%（幾何平均比：83.57%［90% CI: 67.47%, 103.51%］）低かった（表 2.7.6.13- 3）。

表 2.7.6.13- 3　　ロキサデュスタットの曝露量に対する中等度肝機能障害の影響：PKAS

パラメータ(単位)	最小 2 乗幾何平均値		最小 2 乗幾何平均比（試験群／対照群）(%)	90% CI (%)
	中等度肝機能障害者群（試験群）	肝機能正常者群（対照群）		
n	8	8		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	60108	48967	122.75	86.08, 175.05
C_{max} (ng/mL)	6928	8291	83.57	67.47, 103.51
$AUC_{inf,u}$ (ng·h/mL)	668	392	170.37	119.36, 243.19
$C_{max,u}$ (ng/mL)	77.0	66.4	115.98	93.05, 144.57

Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.4.6, Table 12.4.8

中等度肝機能障害者群の t_{max} の中央値は，肝機能正常者群と比較して 0.5 時間遅延したが（中等度肝機能障害者群 2.0 時間及び肝機能正常者群 1.5 時間），各被験者の測定値範囲は広かった。ラグタイムはみられなかった。

中等度肝機能障害者群の平均 V_z/F 及び平均 CL/F は，肝機能正常者群と比較してそれぞれ高値（中等度肝機能障害者群 49.92 L 及び肝機能正常者群 40.30 L）及び同程度（中等度肝機能障害者

群 1.922 L/h 及び肝機能正常者群 2.132 L/h）であり，中等度肝機能障害者群の平均 $t_{1/2}$ は遅延（中等度肝機能障害者群 17.72 時間及び肝機能正常者群 12.79 時間）した。

中等度肝機能障害者群の V_z/F 中央値は，肝機能正常者群と同程度（中等度肝機能障害者群 42.40 L 及び肝機能正常者群 44.52 L）であったが，CL/F 中央値は低値（中等度肝機能障害者群 1.715 L/h 及び肝機能正常者群 2.322 L/h）を示した。中等度肝機能障害者群の $t_{1/2}$ 中央値は 14.66 時間に対して，肝機能正常者群では 12.59 時間であった（表 2.7.6.13- 4）。

表 2.7.6.13- 4　　ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量：PKAS

パラメータ	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
中等度肝機能障害者群								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
平均値 (SD)	6975 (1514)	1.959 (0.9946)	55366 (23507)	63622 (30937)	63693 (30947)	17.72 (7.165)	49.92 (31.31)	1.922 (0.9041)
CV	21.7	NC	42.5	48.6	48.6	40.4	62.7	47.1
中央値（範囲）	7004 (4827, 9326)	2.000 (0.500, 3.00)	51896 (26499, 90845)	58827 (28420, 116217)	58893 (28478, 116264)	14.66 (10.1, 30.1)	42.40 (16.9, 106)	1.715 (0.860, 3.51)
肝機能正常者群								
n	8	8	8	8	8	8	8	8
平均値 (SD)	8498 (2203)	1.500 (0.5345)	44008 (12621)	49698 (15114)	49807 (15111)	12.79 (2.288)	40.30 (14.57)	2.132 (0.4792)
CV	25.9	NC	28.7	30.4	30.3	17.9	36.2	22.5
中央値（範囲）	7892 (5463, 11810)	1.500 (1.00, 2.00)	38784 (33474, 72090)	42987 (38198, 83562)	43097 (38417, 83697)	12.59 (10.2, 16.8)	44.52 (19.4, 63.1)	2.322 (1.19, 2.60)

SD：標準偏差，CV：変動係数，NC：算出せず

Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.4.2

平均非結合型分率は，中等度肝機能障害者群及び肝機能正常者群でそれぞれ 1.132%及び 0.8085%であった。肝機能障害者における高い非結合型分率と一致して，中等度肝機能障害者群と肝機能正常者群の非結合型パラメータによる AUC の差は, 総血漿中濃度に比べてより明確であった。$AUC_{inf,u}$ は，中等度肝機能正常者群で 70%高かった（幾何平均比：170.37%［90% CI: 119.36%, 243.19%］）。$C_{max,u}$ は 16%高かった（幾何平均比：115.98%［90% CI: 93.05%, 144.57%］）が，各被験者の値の範囲は広かった。

中等度肝機能障害者群の平均 CL_u/F 及び平均 $V_{z,u}/F$ は, 肝機能正常者群と比較してそれぞれ 34%（中等度肝機能障害者群 172.1 L/h 及び肝機能正常者群 262.1 L/h）及び 11%（中等度肝機能障害者群 4413 L 及び肝機能正常者群 4938 L）低かったが，各被験者の値の範囲は同様であった（表 2.7.6.13- 5）。各曝露量パラメータと Child-Pugh スコア又は 5 つの Child-Pugh サブスコアのいずれも関連しなかった。

表 2.7.6.13- 5　ロキサデュスタットの非結合型血漿中薬物動態パラメータの要約統計量：PKAS

パラメータ	$C_{max,u}$ (ng/mL)	$AUC_{24h,u}$ (ng·h/mL)	$AUC_{last,u}$ (ng·h/mL)	$AUC_{inf,u}$ (ng·h/mL)	$V_{z,u}/F$ (L)	CL_u/F (L/h)	f_u (%)
中等度肝機能障害者群							
n	8	8	8	8	8	8	8
平均値 (SD)	78.38 (17.01)	616.5 (235.3)	707.4 (314.7)	708.2 (314.8)	4413 (2803)	172.1 (88.80)	1.132 (0.1609)
CV	21.7	38.2	44.5	44.4	63.5	51.6	14.2
中央値 （範囲）	81.09 (48.2, 101)	658.2 (264, 1008)	729.7 (284, 1289)	730.6 (284, 1290)	3358 (1523, 9197)	138.6 (77.5, 352)	1.171 (0.818, 1.34)
肝機能正常者群							
n	8	8	8	8	8	8	8
平均値 (SD)	67.68 (13.40)	351.1 (79.46)	396.0 (94.89)	396.9 (94.81)	4938 (1684)	262.1 (49.58)	0.8085 (0.0654)
CV	19.8	22.6	24.0	23.9	34.1	18.9	8.1
中央値 （範囲）	64.92 (49.8, 86.0)	329.8 (264, 525)	366.2 (301, 609)	367.2 (302, 610)	5211 (2662, 8017)	272.4 (164, 331)	0.8094 (0.720, 0.912)

SD：標準偏差，CV：変動係数

Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.4.3

尿中薬物動態

ロキサデュスタット 100 mg 単回経口投与後，少量のロキサデュスタット未変化体が尿中に排泄された。ロキサデュスタットの大部分は，投与後最初の 24 時間内に排泄された。平均腎クリアランス及び平均尿中排泄率は，中等度肝機能障害者群がわずかに高かった（中等度肝機能障害者群 0.04747 L/h 及び肝機能正常者群 0.03202 L/h，中等度肝機能障害者群 2.414%及び肝機能正常者群 1.575%）（表 2.7.6.13- 6）。

表 2.7.6.13- 6　ロキサデュスタットの尿中薬物動態パラメータの要約統計量：PKAS

パラメータ	CL_R (L/h)	$CL_{R,24h}$ (L/h)	Ae_{inf}% (%)	Ae_{last}% (%)	Ae_{24h}% (%)
中等度肝機能障害者群					
n	8	8	8	8	8
平均値 (SD)	0.04747 (0.03634)	0.0459 (0.0386)	2.414 (1.757)	2.411 (1.756)	2.093 (1.771)
CV	76.5	84.2	72.8	72.8	84.6
中央値 （範囲）	0.04303 (0.00659, 0.117)	0.0377 (0.0044, 0.124)	1.737 (0.766, 6.21)	1.734 (0.765, 6.21)	1.520 (0.400, 6.10)
肝機能正常者群					
n	8	8	8	8	8
平均値 (SD)	0.03202 (0.01260)	0.0278 (0.0129)	1.575 (0.06296)	1.572 (0.629)	1.207 (0.5358)
CV	39.4	46.5	40.0	40.1	44.4
中央値 （範囲）	0.02869 (0.0210, 0.0597)	0.0235 (0.0166, 0.0582)	1.577 (0.820, 2.50)	1.574 (0.816, 2.49)	1.039 (0.554, 2.18)

SD：標準偏差，CV：変動係数

Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.4.5

平均 $CL_{R,u}$ は，中等度肝機能障害者群及び肝機能正常者群でそれぞれ 4.199 L/h 及び 3.985 L/h であった。非結合型ロキサデュスタットの平均腎クリアランスは，中等度肝機能障害によって影響されないことが示された（表 2.7.6.13- 7）。

表 2.7.6.13- 7　　ロキサデュスタットの非結合型尿中薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	$CL_{R,u}$ (L/h)	$CL_{R,u,24h}$ (L/h)
中等度肝機能障害者群		
n	8	8
平均値 (SD)	4.119 (2.989)	3.990 (3.185)
CV	72.6	79.8
中央値（範囲）	3.365 (0.594, 9.58)	2.950 (0.396, 10.1)
肝機能正常者群		
n	8	8
平均値 (SD)	3.985 (1.559)	3.441 (1.536)
CV	39.1	44.7
中央値（範囲）	3.400 (2.30, 7.20)	3.179 (2.10, 7.02)

SD：標準偏差，CV：変動係数

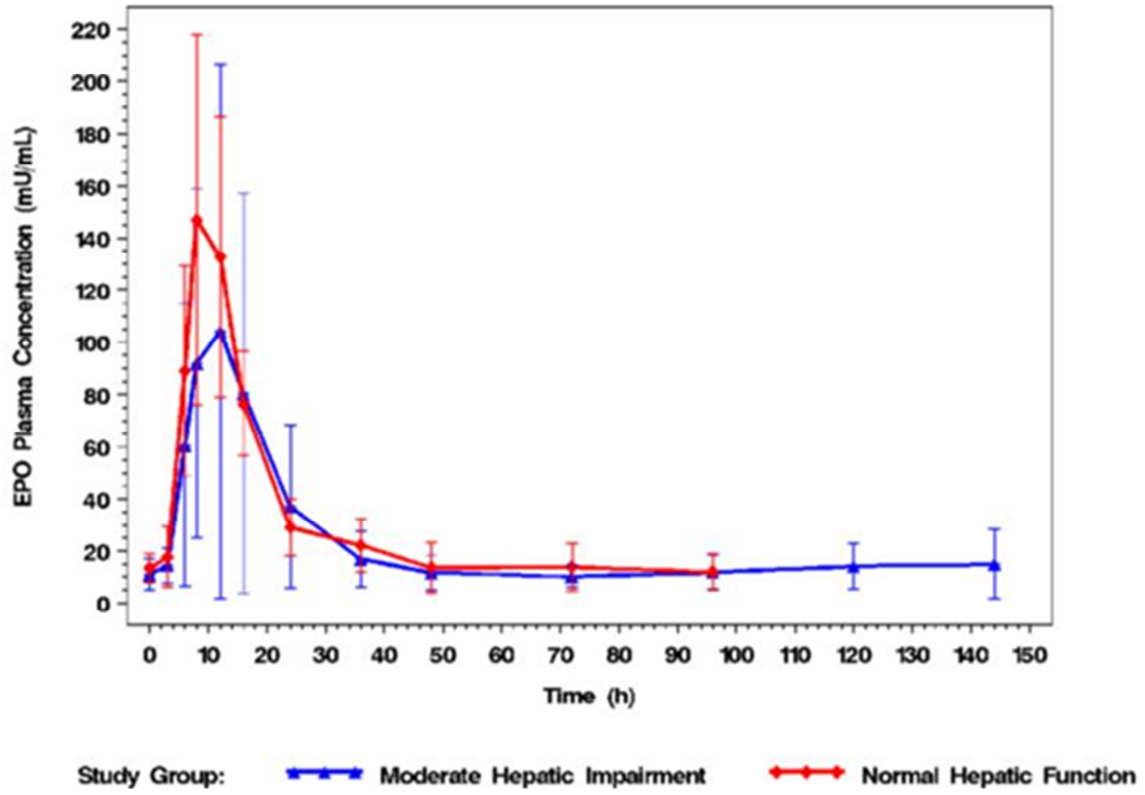
Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.4.5

2.7.6.13.4 薬力学

EPO

平均血漿中 EPO 濃度の推移を図 2.7.6.13- 2 に示す。中等度肝機能障害者又は肝機能正常者群にロキサデュスタット 100 mg 投与後，EPO の血漿中濃度は徐々に増加し，投与後約 10 時間で最高濃度に到達した。ロキサデュスタット 100 mg 投与約 48 時間後，EPO 濃度はベースラインに戻った。

図 2.7.6.13- 2　　平均血漿中エリスロポエチン濃度の推移：PDAS



平均値 ± 標準偏差
Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Figure 12.5.1

肝機能正常者群と比較して，中等度肝機能障害者群へのロキサデュスタット 100 mg 単回経口投与時のエリスロポエチンの $AUC_{E,last}$（幾何平均比：100.43%［90% CI: 66.79%，151.01%］）は同程度で，E_{max}（幾何平均比：56.41%［90% CI: 33.27%，95.66%］）は 44%低かった（表 2.7.6.13- 8）。

ベースライン値による補正後の EPO の $AUC_{E,last\ (baseline\ corrected)}$及び $E_{max\text{-}baseline}$ は，それぞれ 31%（幾何平均比：68.95%［90% CI: 29.29%, 162.29%］）及び 48%（幾何平均比：52.29%［90% CI: 28.95%, 94.46%］）低かった（表 2.7.6.13- 9）。

表 2.7.6.13- 8　血漿中エリスロポエチン薬力学パラメータの要約統計量：PDAS

パラメータ	E_{max} (mU/mL)	$E_{max\text{-}baseline}$ (mU/mL)	$t_{max,E}$ (h)	$AUC_{E,last}$ (mU·h/mL)	$AUC_{E,last}$ (baseline-corrected) (mU·h/mL)
中等度肝機能障害者群					
n	8	8	8	8	8
平均値 (SD)	113.9 (104.2)	102.8 (101.2)	10.02 (2.162)	3231 (1973)	1635 (1591)
CV	91.5	98.4	NC	61.1	97.3
中央値（範囲）	80.10 (20.0, 333)	67.13 (14.7, 312)	10.00 (8.00, 12.2)	2426 (832, 7075)	1213 (−183, 3979)
肝機能正常者群					
n	8	8	8	8	8
平均値 (SD)	154.7 (65.38)	141.2 (65.78)	9.500 (2.976)	3009 (823.1)	1716 (502.9)
CV	42.3	46.6	NC	27.4	29.3
中央値（範囲）	137.0 (72.8, 268)	127.6 (50.1, 255)	8.000 (8.00, 16.0)	3138 (1471, 3957)	1678 (900, 2661)

SD：標準偏差，CV：変動係数，NC：算出せず

Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.5.2

表 2.7.6.13- 9　エリスロポエチン曝露量に対する中等度肝機能障害の影響：PDAS

パラメータ (単位)	最小 2 乗幾何平均値		最小 2 乗幾何平均値の比（試験群／対照群）(%)	90% CI (%)
	中等度肝機能障害者群（試験群）	肝機能正常者群（対照群）		
症例数	8	8		
$AUC_{E,last}$ (mU·h/mL)	2940	2927	100.43	66.79, 151.01
$AUC_{E,last\ (baseline\ corrected)}$ (mU·h/mL)	1231	1786	68.95	29.29, 162.29
E_{max} (mU/mL)	90.7	161	56.41	33.27, 95.66
$E_{max\text{-}baseline}$ (mU/mL)	76.7	147	52.29	28.95, 94.46

Source：CL-0513（5.3.3.3-3）Table 12.5.3

2.7.6.13.5 安全性

有害事象及び副作用

中等度肝機能障害者群 8 例中 2 例（25.0%）に頭痛及び好中球減少症が各 1 件みられ，好中球減少症は副作用と判定された。しかし，頭痛及び好中球減少症の重症度は，いずれも軽度であった。肝機能正常者群には有害事象がみられなかった。

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

臨床検査所見で，臨床的に重要又は治験薬に関連する傾向はみられなかった。中等度肝機能障害群の 1 例で，ベースライン及び day 5 に重度の肝機能異常（ALT 又は AST > 3×基準範囲上限及び総ビリルビン ＞2×基準範囲上限）を示し，day 2，day 3，day 7 及び最終来院日では中等度の肝機能異常（ALT 又は AST > 3×基準範囲上限又は総ビリルビン ＞2×基準範囲上限）を示した。中等度肝機能障害群では，上記被験者以外の 2 例で中等度の肝機能異常がみられた。ほとんどの中等度肝機能障害者は，スクリーニング時の肝機能検査で上昇がみられた。

全ての中等度肝機能障害者は，スクリーニング時から肝機能検査値の明らかな増加を示さなかった。全ての肝機能正常者で，重度又は中等度の肝機能異常はみられず，スクリーニング時の肝機能検査値の増加又はスクリーニング時からの肝機能検査値の明らかな増加もみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

平均収縮期血圧及び拡張期血圧並びに平均脈拍数に，治験薬に関連した明らかに臨床的に重要な異常はみられなかった。

中等度肝機能障害者及び肝機能正常者の一部に心電図異常が認められた（中等度肝機能障害者群の 1 例の数回の測定時点で QTcF 値 ＞450 msec［< 500 msec］など）が，これらの心電図異常には一貫した傾向がみられず，臨床的に重要と判断された所見はなかった。

2.7.6.13.6 結論

- 中等度肝機能障害者群のロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} は，肝機能正常者群に比べてそれぞれ 23%高く，16%低く，肝機能の影響はわずかであった。
- 中等度肝機能障害者群のベースライン値で補正した EPO の $AUC_{E,last}$ 及び E_{max} は，肝機能正常者群に比べてそれぞれ 31%及び 48%低かった。
- 中等度肝機能障害者及び肝機能正常者に，ロキサデュスタット 100 mg 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。