2.7.6.14 薬物相互作用試験（クレメジン）［CL-0204］（添付資料番号 5.3.3.4-1）

2.7.6.14.1 試験方法

試験の標題：ロキサデュスタット薬物動態試験–ロキサデュスタットとクレメジン®との薬物相互作用の検討–

治験実施施設：国内 1 施設

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

試験期間：

試験開始日（最初の評価日）：2016 年 2 月 8 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 4 月 2 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：非高齢健康成人男性を対象に，クレメジンとの併用下でロキサデュスタットを単回経口投与したときの，クレメジンがロキサデュスタットの薬物動態に与える影響について検討する。

副次目的：非高齢健康成人男性を対象に，クレメジンとの併用又は非併用下でロキサデュスタットを単回経口投与したときの安全性について検討する。

試験方法

本試験は，パート 1 とパート 2 から構成された。

パート 1

- 非盲検，ランダム化，4 群 4 期クロスオーバーデザイン（Williams デザイン）で，非高齢健康成人男性を対象にロキサデュスタット単独投与又はクレメジンと併用したときの薬物動態を検討した。
- パート 1 は，ロキサデュスタット単独投与期及びクレメジンと併用期（同時投与，1 時間前投与及び 1 時間後投与）の 4 期から構成された。各期において day −1～day 4 を入院期間とし，day 4 から次期の day −1 又は事後検査までに 2 日以上の帰宅期間を設けた。
- 各期間の day 1 の朝にロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] を空腹時単回経口投与した。クレメジン®併用期は，day 1 の朝から day 2 の夜まで被験者にクレメジン 2 g/回を 1 日 3 回反復経口投与した。
- Day 1 の投与条件は以下とし，朝投与は下表に従って実施した。day 1 の朝投与時刻（ロキサデュスタット又はクレメジンのどちらか早い方）の 10 時間以前から絶食し，day 1 は朝食を摂取しなかった。day 1 のロキサデュスタット投与後 4 時間までは絶食とし，ロキサデュスタッ

ト及びクレメジン®投与前後 1 時間はそれぞれ絶水とした（ただし投与時の規定量の飲水は除く）。

(1) ロキサデュスタット単独投与
(2) ロキサデュスタットと同時にクレメジン投与
(3) ロキサデュスタット投与の 1 時間前にクレメジン投与
(4) ロキサデュスタット投与の 1 時間後にクレメジン投与

- ロキサデュスタット単独投与時及びクレメジン併用時の薬物動態を検討するため，各期の day 1 のロキサデュスタット投与前から投与後 72 時間までの規定のポイントで薬物動態測定用採血を実施した。また，ロキサデュスタット単独投与時及びクレメジン併用時の安全性を検討するため，規定のポイントで安全性評価を実施した。

	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
A 群 (n = 4)	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 1 時間前投与	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 同時投与	(1) ロキサデュスタット 単独投与	(4) ロキサデュスタット + クレメジン 1 時間後投与
B 群 (n = 4)	(1) ロキサデュスタット 単独投与	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 1 時間前投与	(4) ロキサデュスタット + クレメジン 1 時間後投与	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 同時投与
C 群 (n = 4)	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 同時投与	(4) ロキサデュスタット + クレメジン 1 時間後投与	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 1 時間前投与	(1) ロキサデュスタット 単独投与
D 群 (n = 4)	(4) ロキサデュスタット + クレメジン 1 時間後投与	(1) ロキサデュスタット 単独投与	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 同時投与	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 1 時間前投与

パート 2

- ロキサデュスタットとクレメジン併用の間隔を 1 時間から 2 時間に変更し，パート 1 と同様に非盲検，ランダム化，6 群 3 期クロスオーバーデザイン（Williams デザイン）で，非高齢健康成人男性を対象にロキサデュスタットを単独投与又はクレメジンと併用したときの薬物動態を検討した。
- パート 2 には，パート 1 とは異なる被験者を組み入れた。
- ロキサデュスタット単独投与期及びクレメジン併用期（2 時間前投与及び 2 時間後投与）の 3 期から構成された。各期の入院期間及び帰宅期間はパート 1 と同様とした。
- 各期の day 1 の朝にロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] を空腹時単回経口投与した。クレメジン併用期では day 1 の朝から day 2 の夜までクレメジン 2 g/回を 1 日 3 回反復経口投与した。
- Day 1 の投与条件は以下とし，朝投与は下表に従って実施した。day の朝投与時刻（ロキサデュスタット又はクレメジンのどちらか早い方）の 10 時間以上前から絶食し，day 1 は朝食を摂取しなかった。day 1 のロキサデュスタット投与後 4 時間までは絶食とし，ロキサデュスタッ

ト及びクレメジン投与前後 1 時間はそれぞれ絶水とした（ただし投与時の規定量の飲水は除く）。

(1) ロキサデュスタット単独投与

(2) ロキサデュスタット投与の 2 時間前にクレメジン投与

(3) ロキサデュスタット投与の 2 時間後にクレメジン投与

- ロキサデュスタット単独投与時及びクレメジン併用時の薬物動態を検討するため，各期の day 1 のロキサデュスタット投与直前から投与後 72 時間までの規定のポイントで薬物動態測定用採血を実施した。また，ロキサデュスタット単独投与時及びクレメジン®併用時の安全性を検討するため，規定のポイントで安全性評価を実施した。

	第 1 期	第 2 期	第 3 期
E 群 (n = 3)	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間前投与	(1) ロキサデュスタット 単独投与	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間後投与
F 群 (n = 3)	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間前投与	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間後投与	(1) ロキサデュスタット 単独投与
G 群 (n = 3)	(1) ロキサデュスタット 単独投与	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間前投与	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間後投与
H 群 (n = 3)	(1) ロキサデュスタット 単独投与	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間後投与	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間前投与
I 群 (n = 3)	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間後投与	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間前投与	(1) ロキサデュスタット 単独投与
J 群 (n = 3)	(3) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間後投与	(1) ロキサデュスタット 単独投与	(2) ロキサデュスタット + クレメジン 2 時間前投与

被験者数（計画時及び解析時）

パート 1

計画時：16 例（A 群～D 群：各 4 例）

解析時：16 例（A 群～D 群：各 4 例）

パート 2

計画時：18 例（E 群～J 群：各 3 例）

解析時：18 例（E 群～J 群：各 3 例）

対象被験者

非高齢健康成人男性

選択基準

パート 1，パート 2 共通

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

1. 性別：男性
2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 45 歳未満
3. 体重（スクリーニング検査時）：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満
4. 体格指数（BMI）（スクリーニング検査時）：17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満（BMI = 体重［kg］/［身長（m）］^{2}）
5. 同意取得時からロキサデュスタット最終投与の 84 日後まで，以下に定める確立された避妊法から 2 種類の避妊法（うち 1 つはバリア法）を実施することに同意した者
   - バリア法（男性用又は女性用コンドームによる避妊）
   - 女性パートナーの，承認された経口避妊薬を正しく服用することによる避妊
   - 女性パートナーの，子宮内避妊具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）の留置
   - 女性パートナーの，リズム法（オギノ式）による避妊
6. 同意からロキサデュスタット最終投与の 84 日後まで精子提供をしないことに同意した者
7. スクリーニング検査及び第 1 期入院日から第 1 期投与直前（ロキサデュスタット又はクレメジン®のどちらか早い方）までに得られた診察（自覚症状，他覚症状）並びに全ての検査の結果から，治験責任医師又は治験分担医師が健康であると判定した者
8. 被験者本人から文書による同意が得られている者

除外基準

パート 1，パート 2 共通

以下の基準のいずれかに該当する場合，本試験の対象としなかった。

1. スクリーニング検査前 120 日以内又はスクリーニング検査時以降第 1 期入院日までの期間に，他の治験若しくは製造販売後臨床試験で投薬を受けた者，又は投与予定がある者
2. 以下の期間に採血若しくは献血を実施した者，又は実施予定がある者
   - 全血（400 mL 以上）：スクリーニング検査の 90 日前から第 1 期入院日まで
   - 全血（200 mL 以上）：スクリーニング検査の 30 日前から第 1 期入院日まで
   - 成分献血：スクリーニング検査の 14 日前から第 1 期入院日まで
3. 第 1 期入院日前 7 日以内に薬剤投与（市販薬を含む）を受けた者又は薬剤投与を受ける予定がある者
4. 第 1 期の入院日前 7 日以内にサプリメントを服用した者又は服用予定がある者

5. スクリーニング検査時又は第 1 期入院日の血圧，脈拍数，体温及び標準 12 誘導心電図において，以下の基準範囲を逸脱する者

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

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

18. 脳血管障害（脳梗塞など）の合併又は既往を有する者
19. 悪性腫瘍の合併又は既往を有する者
20. 慢性の便秘又は下痢の合併を有する者
21. 網膜新生血管病変（増殖性糖尿病網膜症，滲出型加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞など）及び黄斑浮腫の合併及び既往を有する者
22. 過去にロキサデュスタット，YM311（FG-2216）などの低酸素誘発因子-プロリン水酸化酵素阻害薬（HIF-PHI）又はエリスロポエチン製剤の投与を受けた者
23. 日常的な飲酒又は喫煙量が過度の者
    「過度」の目安
    飲酒：アルコール量として平均 45 g/日以上（ビール大ビン 1 本で 25 g，日本酒 1 合で 22 g のアルコールを含有）
    喫煙：平均 10 本/日以上
24. 治験依頼者，本試験に関連する開発業務受託機関（CRO）又は実施医療機関に雇用されている者
25. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg：15006M
クレメジン®細粒分包 2 g：157K02

治験薬の用量及び投与方法

パート 1 及びパート 2 の各期の day 1 の朝に，ロキサデュスタット[redacted] mg[redacted]を 200 mL の水とともに空腹時単回経口投与した。クレメジン併用期は，クレメジン細粒分包 2 g 1 包（2 g）を 1 回量として 200 mL の水とともに 1 日 3 回（計 6 g/日），day 1 の朝から day 2 の夜までの 2 日間反復経口投与した。Day 1 の朝投与を除き，day 1 の昼投与～day 2 の夜投与までは，食後約 2 時間以上経過してからクレメジンを投与した。Day 1 昼以降のクレメジンの投与時刻は，ロキサデュスタット投与後，6.5，11.5，25.5，30.5 及び 35.5 時間とした。

治験薬投与期間

各期にロキサデュスタットを単回経口投与

評価項目

薬物動態

血漿中ロキサデュスタット濃度

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，標準 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

臨床検査値の異常変動を含む有害事象の程度は，以下の 3 段階で判定した。

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

治験薬との関連性の判定基準

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

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

統計手法

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

ロキサデュスタット投与例でかつロキサデュスタットの薬物動態パラメータが 1 つ以上算出可能であった被験者

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を用いて，以下の薬物動態パラメータを算出した。

- AUC_{inf} 及び C_{max}，AUC_{last}，CL/F，$t_{1/2}$，t_{max}，t_{lag} 及び V_z/F

ロキサデュスタットの薬物動態に対するクレメジンの影響を評価するために，線形混合効果モデルを用い，対数変換した C_{max} 及び AUC_{inf} について，ロキサデュスタット単独投与に対するクレメジン®併用投与時の最小 2 乗幾何平均比（GMR）及びその 90%信頼区間（CI）を併用条件別に算出した。

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。

2.7.6.14.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験への参加の同意が得られた 88 例の被験者のうち，16 例がパート 1 の A 群～D 群にランダム化され, 18 例がパート 2 の E 群～J 群にランダム化された。ランダム化された被験者のうち，パート 1 で中止した被験者はなく，パート 2 では I 群の第 1 期で治験薬投与後に有害事象（鼻咽頭炎）により 1 例が中止した。ランダム化された全ての被験者は PKAS 及び SAF に含まれた（表 2.7.6.14- 1 及び表 2.7.6.14- 2）。

表 2.7.6.14- 1　　被験者の内訳（パート 1）

	A 群	B 群	C 群	D 群	合計
同意取得	-	-	-	-	88 [d]
スクリーニング不適格者	-	-	-	-	54 [d]
ランダム化	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
PKAS	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
SAF	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	4 (100%)	16 (100%)
試験中止	0	0	0	0	0

被験者数（割合）

PKAS：薬物動態解析対象集団，SAF：安全性解析対象集団

Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2.1，Table 12.1.1.3.1

表 2.7.6.14- 2　　被験者の内訳（パート 2）

	E 群	F 群	G 群	H 群	I 群	J 群	合計
同意取得	-	-	-	-	-	-	88 [d]
スクリーニング不適格者	-	-	-	-	-	-	54 [d]
ランダム化	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	18 (100%)
PKAS	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	18 (100%)
SAF	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	3 (100%)	18 (100%)
試験中止	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	1 (5.6%)

被験者数（割合）

PKAS：薬物動態解析対象集団，SAF：安全性解析対象集団

Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2.2，Table 12.1.1.3.2

人口統計学的特性及び他の基準値

パート 1 の被験者の平均年齢は 29.3 歳，平均体重は 64.18 kg，平均身長は 173.17 cm 及び平均 BMI は 21.33 kg/m^2 であった（表 2.7.6.14- 3）。パート 1 に組み入れられた被験者背景に投与群間で明らかな差はなかった。

表 2.7.6.14- 3　主な被験者背景（パート 1）：PKAS

	A 群 (n = 4)	B 群 (n = 4)	C 群 (n = 4)	D 群 (n = 4)	合計 (n = 16)
年齢（歳）[a]	24.5 (2.6)	26.5 (3.1)	33.5 (11.0)	32.5 (9.4)	29.3 (7.8)
体重（kg）[b]	67.05 (9.45)	63.58 (5.34)	59.83 (6.21)	66.28 (9.14)	64.18 (7.52)
身長（cm）[b]	172.50 (6.56)	174.08 (3.28)	169.55 (4.40)	176.55 (3.99)	173.17 (4.97)
BMI（kg/m^2）[b]	22.35 (1.42)	20.95 (2.04)	20.88 (3.30)	21.13 (1.91)	21.33 (2.13)

平均値（標準偏差）

a：同意取得時，b：スクリーニング検査時

Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Table 12.1.2.2.1

パート 2 の被験者の平均年齢は 28.7 歳，平均体重は 63.52 kg，平均身長は 171.19 cm 及び平均 BMI は 21.62 kg/m^2 であった（表 2.7.6.14- 4）。パート 2 に組み入れられた被験者背景に投与群間で明らかな差はなかった。

表 2.7.6.14- 4　主な被験者背景（パート 2）：PKAS

	E 群 (n = 3)	F 群 (n = 3)	G 群 (n = 3)	H 群 (n = 3)	I 群 (n = 3)	J 群 (n = 3)	合計 (n = 18)
年齢（歳）[a]	21.7 (1.5)	33.0 (11.5)	28.0 (6.6)	25.3 (4.0)	27.7 (4.2)	36.7 (4.7)	28.7 (7.3)
体重（kg）[b]	59.30 (2.78)	69.23 (6.76)	60.93 (7.56)	64.57 (4.30)	64.63 (2.87)	62.43 (6.17)	63.52 (5.60)
身長（cm）[b]	165.60 (2.65)	176.67 (7.54)	167.83 (12.74)	170.07 (2.91)	174.50 (4.39)	172.47 (4.53)	171.19 (6.90)
BMI（kg/m^2）[b]	21.57 (1.34)	22.23 (2.70)	21.60 (1.97)	22.27 (0.90)	21.17 (0.76)	20.90 (1.47)	21.62 (1.49)

平均値（標準偏差）

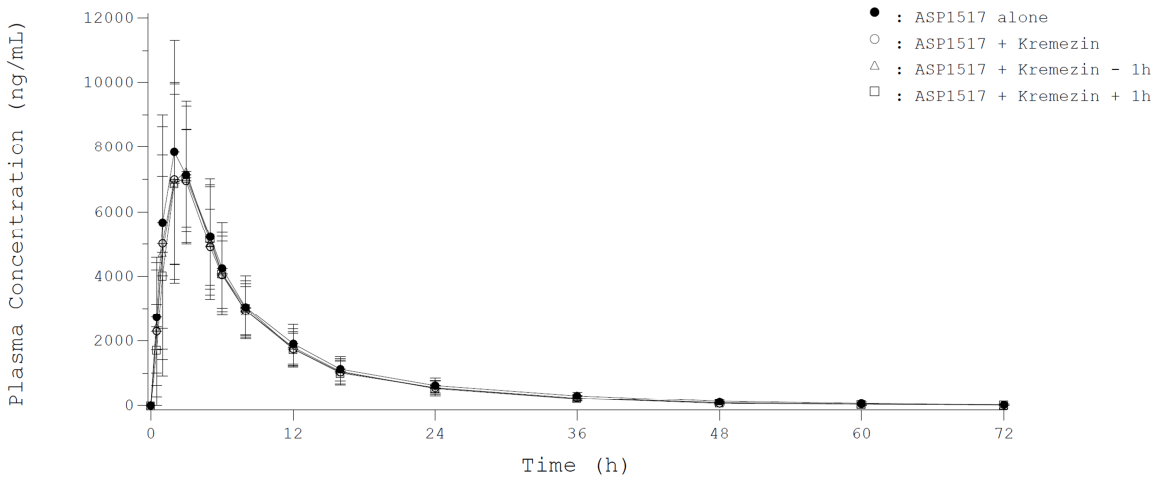
a：同意取得時，b：スクリーニング検査時

Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Table 12.1.2.2.2

2.7.6.14.3 薬物動態

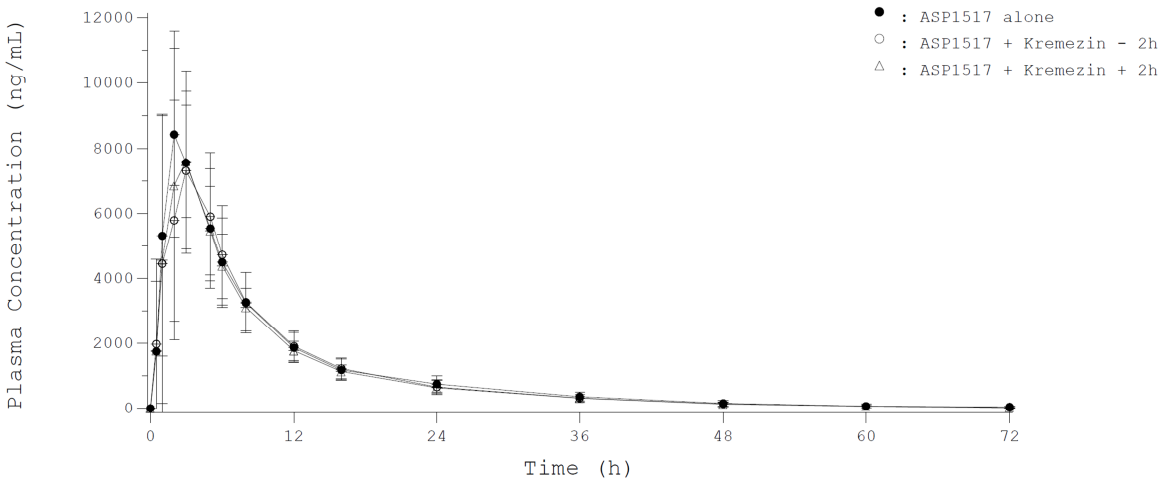
パート 1 及びパート 2 の全ての投与条件で，ロキサデュスタットは速やかに吸収され，最高血漿中濃度到達時間は，投与後 2～3 時間以内であった。パート 1 及びパート 2 の全ての投与条件において，平均血漿中濃度時間曲線の形状は類似していた。ロキサデュスタットの血漿中濃度の推移は，クレメジンの併用の有無，投与時間のずれの有無において，ほぼ同一であった（図 2.7.6.14- 1，図 2.7.6.14- 2）。

図 2.7.6.14- 1　　ロキサデュスタット血漿中濃度の推移（パート 1）：PKAS



平均値 ± 標準偏差
Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Figure 12.4.1.1.1

図 2.7.6.14- 2　　ロキサデュスタット血漿中濃度の推移（パート 2）：PKAS



平均値 ± 標準偏差
Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Figure 12.4.1.1.2

パート 1 のロキサデュスタットの t_{max} の中央値は，ロキサデュスタット単独投与時及びロキサデュスタット投与後 1 時間にクレメジンを併用した場合で 2 時間であったが，ロキサデュスタットと同時又は 1 時間前にクレメジンを併用した場合にはわずかに延長（2.5 時間）した（表 2.7.6.14-5）。

パート 2 のロキサデュスタット単独投与及びロキサデュスタット投与 2 時間後にクレメジンと併用したときの t_{max} の中央値は類似していた（それぞれ 2 時間及び 2.033 時間）が，ロキサデュスタット投与の 2 時間前にクレメジンを投与したときの t_{max} の中央値は 3 時間と 1 時間の遅延がみ

られた（表 2.7.6.14- 6）。ロキサデュスタット単独投与時及びクレメジンとの併用時の $t_{1/2}$ 中央値は，9.6～11.6 時間の範囲内であった。

ロキサデュスタットと同時に，又は投与前後 1 時間の間隔を空けてクレメジン®を投与したとき，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，AUC_{inf} は 9%～10%低下し，C_{max} は 7%～11%低下した（表 2.7.6.14- 7）。ロキサデュスタット投与前後 2 時間の間隔を空けてクレメジンを投与したとき，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，AUC_{inf} は 6%～7%低下し，C_{max} は約 5%低下した（表 2.7.6.14- 8）。

表 2.7.6.14- 5　ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータ（パート 1）：PKAS

	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL/F (L/h)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	t_{lag} (h)	V_z/F (L)
ロキサデュスタット単独投与								
n	16	16	16	16	16	16	16	16
平均値（SD）	73417.889 (16257.300)	73974.784 (16505.417)	9454.852 (1988.081)	1.424 (0.352)	-	10.852 (2.488)	-	21.870 (5.642)
%CV	22.1	22.3	21.0	24.8	-	22.9	-	25.8
中央値（範囲）	73472.428 (46340.85, 98578.28)	74407.583 (46422.00, 99828.86)	9545.385 (5753.71, 13948.60)	1.346 (1.00, 2.15)	2.000 (1.00, 5.00)	9.759 (8.31, 15.84)	0	19.526 (13.82, 31.97)
GM	71635.039	72147.741	9256.458	1.386	-	10.611	-	21.217
Geo %CV	23.7	23.9	21.8	23.9	-	21.7	-	25.7
ロキサデュスタット + クレメジン（同時投与）								
n	16	16	16	16	16	16	16	16
平均値（SD）	66311.649 (13969.782)	66535.788 (14018.208)	8376.788 (1533.632)	1.565 (0.321)	-	9.609 (1.450)	-	21.826 (6.054)
%CV	21.1	21.1	18.3	20.5	-	15.1	-	27.7
中央値（範囲）	62237.090 (47489.53, 91820.80)	62421.390 (47672.24, 92175.27)	8668.455 (5408.86, 10713.72)	1.603 (1.08, 2.10)	2.500 (1.00, 5.00)	9.556 (7.21, 12.44)	0	19.705 (13.32, 31.36
GM	64962.351	65181.769	8237.440	1.534	-	9.508	-	21.045
Geo %CV	21.1	21.1	19.4	21.1	-	15.0	-	28.5
ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 1 時間前に投与）								
n	16	16	16	16	16	16	16	16
平均値（SD）	67173.197 (15442.782)	67462.132 (15609.878)	8707.974 (1613.025)	1.561 (0.368)	-	10.111 (1.741)	-	22.420 (5.251)
%CV	23.0	23.1	18.5	23.6	-	17.2	-	23.4
中央値（範囲）	66670.736 (42838.14, 91568.15)	67024.614 (43003.05, 92495.17)	8384.195 (6202.51, 11781.56)	1.492 (1.08, 2.33)	2.500 (1.00, 5.00)	9.889 (7.75, 13.62)	0	21.667 (13.95, 21.667)
GM	65495.530	65757.747	8571.533	1.521	-	9.974	-	21.883
Geo %CV	23.7	23.8	18.5	23.8	-	17.1	-	22.8
ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 1 時間後に投与）								
n	16	16	16	16	16	16	16	16
平均値（SD）	66379.793 (12871.757)	66647.289 (12933.637)	8658.269 (1077.300)	1.554 (0.303)	-	9.906 (1.352)	-	22.460 (6.676)
%CV	19.4	19.4	12.4	19.5	-	13.7	-	29.7
中央値（範囲）	65101.045 (46010.56, 92387.77)	65348.656 (46472.50, 93095.06)	8450.310 (7147.44, 10805.82)	1.530 (1.07, 2.15)	2.000 (1.03, 5.00)	9.953 (7.37, 13.29)	0	22.071 (13.15, 41.26)
GM	65217.083	65481.448	8596.785	1.527	-	9.821	-	21.639
Geo %CV	19.7	19.6	12.3	19.6	-	13.5	-	28.3

SD：標準偏差，%CV：変動係数%，GM：幾何平均，Geo %CV：幾何平均の変動係数%

Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Table 12.4.2.1.1，Table 12.4.2.1.2，Table 12.4.2.1.3，Table 12.4.2.1.4

表 2.7.6.14- 6　ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータ（パート 2）：PKAS

	AUC_{last} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	CL/F (L/h)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	t_{lag} (h)	V_z/F (L)
ロキサデュスタット単独投与								
n	17	17	17	17	17	17	17	17
平均値（SD）	77293.396 (13436.087)	78071.393 (13887.328)	9941.743 (1098.807)	1.322 (0.252)	-	10.955 (2.873)	-	20.945 (8.172)
%CV	17.4	17.8	11.1	19.1	-	26.2	-	39.0
中央値（範囲）	78530.322 (50553.13, 100201.95)	78957.390 (51860.69, 104167.82)	9997.400 (8205.68, 11558.70)	1.267 (0.96, 1.93)	2.000 (1.00, 5.00)	10.121 (8.04, 18.28)	0	18.994 (14.07, 50.84)
GM	76143.164	76875.675	9883.402	1.301	-	10.666	-	20.017
Geo %CV	18.3	18.5	11.3	18.5	-	23.1	-	28.5
ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 2 時間前に投与）								
n	17	17	17	17	17	17	17	17
平均値（SD）	73294.563 (14522.805)	73906.299 (14684.913)	9560.493 (2030.629)	1.408 (0.307)	-	11.574 (4.172)	-	23.760 (11.653)
%CV	19.8	19.9	21.2	21.8	-	36.0	-	49.0
中央値（範囲）	72491.445 (44870.92, 105104.02)	72937.462 (45414.99, 106477.90)	9121.460 (7029.98, 13598.86)	1.371 (0.94, 2.20)	3.000 (1.00, 5.00)	10.663 (7.47, 24.17)	0	20.137 (13.96, 53.55)
GM	71891.360	72486.583	9368.926	1.380	-	11.015	-	21.923
Geo %CV	20.8	20.8	20.8	20.8	-	31.8	-	39.5
ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 2 時間後に投与）								
n	18	18	18	18	18	18	18	18
平均値（SD）	71817.386 (9891.571)	72392.581 (10302.972)	9503.433 (2014.461)	1.408 (0.202)	-	10.568 (2.431)	-	21.050 (3.707)
%CV	13.8	14.2	21.2	14.4	-	23.0	-	17.6
中央値（範囲）	72336.500 (54566.60, 90052.07)	72676.155 (54684.12, 91645.48)	9553.335 (5483.02, 13619.40)	1.377 (1.09, 1.83)	2.033 (1.00, 5.00)	10.718 (7.56, 15.59)	0	20.979 (15.14, 29.15)
GM	71173.533	71701.262	9292.586	1.395	-	10.311	-	20.746
Geo %CV	13.9	14.4	22.5	14.4	-	23.1	-	17.7

SD：標準偏差，%CV：変動係数%，GM：幾何平均，Geo %CV：幾何平均の変動係数%
Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Table 12.4.2.2.1，Table 12.4.2.2.2，Table 12.4.2.2.3

表 2.7.6.14- 7　薬物相互作用の統計学的評価（パート 1）：PKAS

パラメータ	比較	併用時		単独投与時		最小 2 乗幾何平均比(%)[a]	90% CI (%)[a]
		n	最小 2 乗幾何平均	n	最小 2 乗幾何平均		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	ロキサデュスタット + クレメジン（同時投与）／ロキサデュスタット単独投与	16	65182	16	72148	90.3	(86.1, 94.8)
	ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 1 時間前に投与）／ロキサデュスタット単独投与	16	65758	16	72148	91.1	(86.8, 95.7)
	ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 1 時間後に投与）／ロキサデュスタット単独投与	16	65481	16	72148	90.8	(86.5, 95.3)
C_{max} (ng/mL)	ロキサデュスタット + クレメジン（同時投与）／ロキサデュスタット単独投与	16	8237	16	9256	89.0	(81.7, 97.0)
	ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 1 時間前に投与）／ロキサデュスタット単独投与	16	8572	16	9256	92.6	(85.0, 100.9)
	ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 1 時間後に投与）／ロキサデュスタット単独投与	16	8597	16	9256	92.9	(85.2, 101.2)

自然対数変換したパラメータについて，投与条件，群（sequence），及び期間（period）を固定効果，及び被験者を変量効果とした分散分析を用いて評価した。

a：最小 2 乗幾何平均比及び信頼区間は元のスケールに逆変換した。

Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Table 12.4.3.1

表 2.7.6.14- 8　薬物相互作用の統計学的評価（パート 2）：PKAS

パラメータ	比較	併用時		単独投与時		最小 2 乗幾何平均比(%)[a]	90% CI (%)[a]
		n	最小 2 乗幾何平均	n	最小 2 乗幾何平均		
AUC_{inf} (ng·h/mL)	ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 2 時間前に投与）／ロキサデュスタット単独投与	17	73059	17	77322	94.5	(88.5, 100.9)
	ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 2 時間後に投与）／ロキサデュスタット単独投与	18	71701	17	77322	92.7	(86.9, 99.0)
C_{max} (ng/mL)	ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 2 時間前に投与）／ロキサデュスタット単独投与	17	9363	17	9820	95.3	(86.5, 105.1)
	ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 2 時間後に投与）／ロキサデュスタット単独投与	18	9293	17	9820	94.6	(85.9, 104.2)

自然対数変換したパラメータについて，投与条件，群（sequence），及び期間（period）を固定効果，及び被験者を変量効果とした分散分析を用いて評価した。

a：最小 2 乗幾何平均比及び信頼区間は元のスケールに逆変換した

Source：CL-0204（5.3.3.4-1）Table 12.4.3.2

2.7.6.14.4 安全性

有害事象及び副作用

パート 1 では，ロキサデュスタット単独投与の 16 例中 1 例に有害事象（鼻咽頭炎）が発現したが，軽度で治験薬との関連性は否定された。

パート 2 では，ロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 2 時間前に投与）に 1 例及びロキサデュスタット + クレメジン（ロキサデュスタットの 2 時間後に投与）に 2 例の合計 3 例に有害事象がみられ，いずれも鼻咽頭炎であった。いずれも軽度又は中等度で治験薬との関連性は否定された。

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象（鼻咽頭炎）が，パート 2 でロキサデュスタット + クレメジン®（ロキサデュスタットの 2 時間後にクレメジン®投与）の 18 例中 1 例にみられた。本事象の重症度は中等度で，治験薬の関連性は否定された。

臨床検査値

パート 1 及びパート 2 で，血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査に関して臨床的に重要な異常はみられなかった。パート 1 及びパート 2 で肝機能関連の検査値に関して臨床的に重要な異常はみられなかった。

バイタルサイン，心電図

パート 1 及びパート 2 で，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.14.5 結論

- ロキサデュスタット 100 mg とクレメジン 2 g 1 日 3 回投与との併用は，同時投与又は間隔を空けた併用投与のいずれでも，ロキサデュスタットの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。ロキサデュスタットと同時に，又は投与前後 1 時間の間隔を空けてクレメジンを投与したとき，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，AUC_{inf} は 9%～10%低下し，C_{max} は 7%～11%低下した。ロキサデュスタット投与前後 2 時間の間隔を空けてクレメジン®を投与したとき，ロキサデュスタット単独投与時と比較して，AUC_{inf} は 6%～7%低下し，C_{max} は約 5%低下した。以上の結果よりクレメジン 2 g の 1 日 3 回投与との併用は，

同時投与又は間隔を空けた併用投与のいずれでも，ロキサデュスタットの曝露量に臨床的に意義のある影響を及ぼさなかった。

- 非高齢健康成人男性を対象に，ロキサデュスタット 100 mg を単独投与又はクレメジン 2 g の 1 日 3 回投与と併用した際の安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.15 薬物相互作用試験（炭酸ランタン）［CL-0205］（添付資料番号 5.3.3.4-2）

2.7.6.15.1 試験方法

試験の標題：ロキサデュスタット薬物動態試験－ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物との薬物動態相互作用の検討－

治験実施施設：国内 1 施設

公表文献：Shibata T, Nomura Y, Takada A, Aoki S, Katashima M, Murakami H et al. Evaluation of the effect of lanthanum carbonate hydrate on the pharmacokinetics of roxadustat in non-elderly healthy adult male subjects. Journal of Clinical Pharmacy Therapeutics. DOI: 10.1111/jcpt.12729

試験期間：

試験開始日（最初の評価日）：2016 年 11 月 24 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 12 月 20 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：非高齢健康成人男性を対象にロキサデュスタット 100 mg を炭酸ランタン水和物と併用投与したときの，炭酸ランタン水和物がロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす影響を検討する。

副次目的：非高齢健康成人男性を対象にロキサデュスタット 100 mg を炭酸ランタン水和物と併用投与したときの安全性について検討する。

試験方法

本試験は非高齢健康成人男性を対象とした非盲検，ランダム化，2 期 2 群クロスオーバーデザインを用いた。

本試験は第 1 期及び第 2 期から構成された。各期の day −1 から day 4 まで入院期間とし，第 1 期と第 2 期の間及び第 2 期と事後検査の間にはともに 3 日以上の帰宅期間を設けた。被験者 18 例を 9 例ずつ，ロキサデュスタット単独投与先行群（以下，単独投与先行群）又はロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与先行群（以下，併用投与先行群）にランダムに割り付けた。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：18 例（A 群及び B 群：各 9 例）

解析時：18 例（A 群及び B 群：各 9 例）

対象被験者

非高齢健康成人男性

選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

1. 性別：男性
2. 年齢（同意取得時）：20 歳以上 45 歳未満
3. 体重（スクリーニング検査時）：50.0 kg 以上 80.0 kg 未満
4. 体格指数（BMI）（スクリーニング検査時）：17.6 kg/m^2 以上 26.4 kg/m^2 未満（BMI = 体重［kg］/身長［m］^{2}）
5. 同意取得からロキサデュスタット最終投与の 84 日後まで，以下に定める確立された避妊法から 2 種類の避妊法（うち 1 つはバリア法）を実施することに同意した者
   - バリア法（男性用又は女性用のコンドームによる避妊）
   - 女性パートナーの，承認された経口避妊薬を正しく服用することによる避妊
   - 女性パートナーの，子宮内避妊具（IUD）又は子宮内避妊システム（IUS）の留置
   - 女性パートナーの，リズム法（オギノ式）による避妊
6. 同意取得からロキサデュスタット最終投与の 84 日後まで精子提供をしないことに同意した者
7. スクリーニング検査時及び第 1 期入院日から第 1 期治験薬投与直前までに得られた診察（自覚症状，他覚症状）並びに全ての検査結果から，治験責任医師又は治験分担医師が健康であると判断した者
8. 被験者本人からの文書による同意が得られている者

除外基準

以下の基準のいずれかに該当する場合は，本試験の対象としなかった。

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

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

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

20. 網膜新生血管病変（増殖性糖尿病網膜症，滲出型加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞など）及び黄斑浮腫の合併又は既往を有する者
21. 過去にロキサデュスタット，YM311（FG-2216）などの低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害薬（HIF-PHI），エリスロポエチン製剤又は炭酸ランタン水和物の投与を受けた者
22. 日常的な飲酒又は喫煙量が過度の者
    「過度」の目安
    飲酒：アルコール量として平均 45 g/日以上（ビール大ビン 1 本で 25 g，日本酒 1 合で 22 g のアルコールを含有）
    喫煙：平均 10 本/日以上
23. 治験依頼者，本試験に関連する開発業務受託機関（CRO）又は実施医療機関に雇用されている者
24. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット■ ■ mg：15020R
ホスレノール®顆粒分包 250 mg：JPR8080

治験薬の用量及び投与方法

ロキサデュスタット単独投与を行う期の場合：

- Day 1 の朝食摂取直後にロキサデュスタット ■ mg■ 1■を水 200 mL とともに単回経口投与した。

ロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物の併用投与を行う期の場合：

- Day 1 及び day 2 の朝食摂取直後にロキサデュスタット ■ mg■ 1■とホスレノール顆®粒分包 250 mg 3 包（ランタンとして 750 mg）を水 200 mL とともに同時に経口投与した。
- 以下の時期にそれぞれホスレノール顆®粒分包 250 mg 3 包／回を水 200 mL とともに経口投与した。
  Day 1：昼食摂取直後，夕食摂取直後
  Day 2：朝食摂取直後，昼食摂取直後，夕食摂取直後

投与群	第 1 期		第 2 期	
	day 1 朝	day 1 昼～day 2 夜	day 1 朝	day 1 昼～day 2 夜
単独投与先行群 N = 9	ロキサデュスタット単独投与	-	ロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物	炭酸ランタン水和物単独投与
併用投与先行群 N = 9	ロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物	炭酸ランタン水和物単独投与	ロキサデュスタット単独投与	-

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：単回投与 2 回

炭酸ランタン水和物：2 日（ロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与期間のみ）

評価項目

薬物動態

血漿中ロキサデュスタット濃度

安全性

有害事象，バイタルサイン，臨床検査，標準 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

臨床検査値の異常変動を含む有害事象の程度は，以下の 3 段階で判定した。

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

治験薬との関連性の判定基準

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

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

統計手法

解析対象集団

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

治験薬投与例でかつ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

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，血漿中濃度測定値を用いて以下の薬物動態パラメータを算出した。

- AUC_{inf}，AUC_{24h}，C_{max}，AUC_{last}，CL/F，λ_z，MRT_{inf}，$t_{1/2}$，t_{max}，t_{lag} 及び V_z/F

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす炭酸ランタン水和物の影響の評価は，群（sequence）及び期間（period）を固定効果，被験者を変量効果とした投与条件（ロキサデュスタット単独投与又はロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与）に対して，自然対数変換した C_{max}，AUC_{24h}，AUC_{inf} を用いた混合効果分散分析モデルで行った。

安全性

MedDRA version 19.0 を用い，有害事象を器官大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.15.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

合計 18 例が単独投与先行群又は併用投与先行群にランダム化され，PKAS 及び SAF に含まれた（表 2.7.6.15- 1）。本試験を中止した被験者はいなかった。

表 2.7.6.15- 1　　被験者の内訳

解析対象集団	単独投与先行群 (n = 9)	併用投与先行群 (n = 9)	合計 (n = 18)
ランダム化	9 (100.0%)	9 (100.0%)	18 (100.0%)
SAF	9 (100.0%)	9 (100.0%)	18 (100.0%)
PKAS	9 (100.0%)	9 (100.0%)	18 (100.0%)

被験者数（割合）

SAF：安全性解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団

Source：CL-0205（5.3.3.4-2）Table 12.1.1.2

人口統計学的特性及び他の基準値

被験者の平均年齢は 32.9 歳，平均 BMI は 21.39 kg/m^2 であった（表 2.7.6.15- 2）。人口統計学的特性及びその他のベースライン特性は，単独投与先行群と併用投与先行群で類似していた。

表 2.7.6.15- 2　　主な被験者背景：PKAS

項目	カテゴリー／統計指標	単独投与先行群 (n = 9)	併用投与先行群 (n = 9)	合計 (n = 18)
年齢（歳）[a]	平均値（標準偏差）	33.4 (6.2)	32.3 (6.5)	32.9 (6.2)
	中央値（範囲）	35.0 (25, 43)	35.0 (24, 39)	35.0 (24, 43)
体重（kg）[b]	平均値（標準偏差）	60.91 (8.12)	65.23 (10.59)	63.07 (9.42)
	中央値（範囲）	62.40 (50.3, 76.1)	67.80 (50.0, 79.7)	62.95 (50.0, 79.7)
身長（cm）[b]	平均値（標準偏差）	168.34 (5.42)	174.30 (4.07)	171.32 (5.57)
	中央値（範囲）	168.20 (161.8, 178.8)	174.80 (167.5, 181.0)	171.65 (161.8, 181.0)
BMI（kg/m^2）[b]	平均値（標準偏差）	21.41 (2.46)	21.37 (2.99)	21.39 (2.65)
	中央値（範囲）	20.10 (19.1, 25.7)	21.90 (17.7, 26.3)	21.25 (17.7, 26.3)

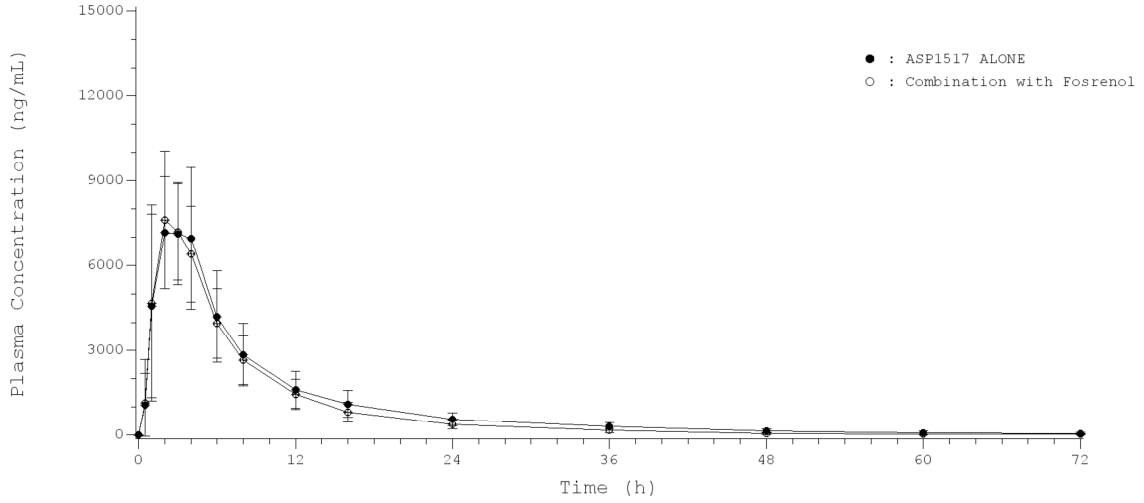
a：同意取得時，b：スクリーニング検査時

Source：CL-0205（5.3.3.4-2）Table 12.1.2.1

2.7.6.15.3 薬物動態

ロキサデュスタット単独投与及びロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与により，ロキサデュスタットは速やかに吸収され，投与後 1～4 時間以内に最高血漿中濃度に到達した（図 2.7.6.15- 1）。

図 2.7.6.15- 1　　ロキサデュスタット血漿中濃度の推移：PKAS



平均値 ± 標準偏差

Source：CL-0205（5.3.3.4-2）Figure 12.4.1.1.1

ロキサデュスタット単独投与とロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与におけるロキサデュスタットの平均血漿中薬物動態パラメータは，おおよそ同様であった。ロキサデュスタットを単独又は炭酸ランタン水和物との併用で投与したときの t_{max} の中央値は 2 時間であった（表 2.7.6.15- 3）。

表 2.7.6.15- 3　ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータ：PKAS

	AUC_{24h} (ng·h/mL)	AUC_{inf} (ng·h/mL)	AUC_{last} (ng·h/mL)	CL/F (L/h)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)	V_z/F (L)
ロキサデュスタット単独投与								
n	17	16	17	16	17	16	17	16
平均値（SD）	60000 (15100)	72400 (18000)	69700 (18200)	1.48 (0.427)	8870 (2040)	12.1 (3.85)	-	25.5 (8.59)
%CV	25.2	24.9	26.1	28.9	23.0	31.8	-	33.7
中央値（範囲）	60100 (35900, 87200)	74900 (39300, 100000)	69000 (39200, 100000)	1.34 (0.995, 2.54)	8410 (5760, 13600)	11.4 (8.60, 24.6)	2.00 (1.00, 4.00)	25.1 (12.4, 40.1)
GM	58100	70100	67400	1.43	8660	11.7	-	24.1
Geo %CV	26.6	27.4	28.3	27.4	22.8	26.5	-	37.4
ロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与								
n	18	15	18	15	18	15	18	15
平均値（SD）	55500 (13100)	62500 (15500)	60900 (14900)	1.70 (0.436)	8730 (1620)	11.3 (2.26)	-	27.7 (8.13)
%CV	23.6	24.7	24.4	25.7	18.5	19.9	-	29.4
中央値（範囲）	53300 (35200, 83600)	61000 (37600, 91500)	58500 (37500, 91300)	1.64 (1.09, 2.66)	8780 (5490, 11200)	11.1 (8.33, 16.5)	2.00 (1.00, 4.00)	28.9 (13.1, 39.6)
GM	54100	60700	59100	1.65	8570	11.1	-	26.5
Geo %CV	24.3	25.6	25.1	25.6	20.4	19.3	-	32.9

SD：標準偏差，%CV：変動係数%，GM：幾何平均，Geo %CV：幾何平均の変動係数%

Source：CL-0205（5.3.3.4-2）Table 12.4.2.1, Table 12.4.2.2

ロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与のロキサデュスタットの AUC_{inf}及び C_{max}は，ロキサデュスタット単独投与と比較して，それぞれ 12%及び 1%低下した。最小 2 乗幾何平均値の比は, AUC_{inf}で 88.00%（90% CI：84.01%, 92.17%）及び C_{max}で 98.58%（90% CI：92.92%, 104.58%）であった（表 2.7.6.15- 4）。

表 2.7.6.15- 4　ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす炭酸ランタン水和物の影響：PKAS

	ロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与		ロキサデュスタット単独投与		ロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用／ロキサデュスタット単独	
パラメータ	n	最小 2 乗幾何平均値	n	最小 2 乗幾何平均値	最小 2 乗幾何平均値の比 (%) [a]	90% CI (%) [a]
AUC_{24h} (ng·h/mL)	18	54100	17	57700	93.64	(90.85, 96.52)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	15	60000	16	68100	88.00	(84.01, 92.17)
C_{max} (ng/mL)	18	8570	17	8690	98.58	(92.92, 104.58)

自然対数変換したパラメータについて，投与方法を固定効果，及び被験者を変量効果とした分散分析を用いて評価した。

a：比率及び信頼限界は元のスケールに逆変換した。

Source：CL-0205（5.3.3.4-2）Table 12.4.3

2.7.6.15.4 安全性

有害事象及び副作用

ロキサデュスタット単独投与時の 1/18 例（5.6%）に有害事象（腹部不快感，悪心及び嘔吐）が発現した。これらの全ての事象は，day 1 のロキサデュスタット単独投与後に発現し副作用と判定された。しかし，これらの事象の重症度は，全て軽度又は中等度であった。

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

ロキサデュスタット単独投与とロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与の間に，血液学的検査及び血液生化学検査結果のベースラインからの平均変化に明らかな差異はみられなかった。

ロキサデュスタット単独投与とロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与との間に，尿検査結果のベースラインからの変化の明らかな差異はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

両投与群間で，バイタルサインのベースラインからの平均変化はわずかであった。試験期間中の 12 誘導心電図で，臨床的に重要な異常はみられなかった。

2.7.6.15.5 結論

- ロキサデュスタットを炭酸ランタン水和物と併用投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} は，ロキサデュスタット単独投与と比較してそれぞれ 12%及び 1%低下した。最小 2 乗幾何平均値の比は，AUC_{inf} で 88.00%（90% CI：84.01%, 92.17%）及び C_{max} で 98.58%（90% CI：92.92%, 104.58%）であった。ロキサデュスタットの t_{max} の中央値は，単独投与，併用投与時ともに 2 時間であった。この結果から，ロキサデュスタットの吸収に対する炭酸ランタン水和物の併用投与の影響は，わずかであることが示された。
- 非高齢健康成人男性被験者を対象に，ロキサデュスタット単独投与及びロキサデュスタット + 炭酸ランタン水和物併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.16 薬物相互作用試験（ゲムフィブロジル）[CL-0508]（添付資料番号 5.3.3.4-3）

2.7.6.16.1 試験方法

試験の標題：健康被験者を対象にロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすゲムフィブロジル反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，1 投与順序，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：該当なし

試験期間：

試験開始日（最初の組み入れ日）：2015 年 4 月 9 日

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 5 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の薬物動態に及ぼすゲムフィブロジル反復投与の影響を検討する。

副次目的：ロキサデュスタットを単独投与及びゲムフィブロジル反復投与と併用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，健康被験者を対象として，ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすゲムフィブロジル反復投与の影響を検討した，第 1 相，非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験であった。

以下のとおり投与した。

- ロキサデュスタットを単独投与
- ゲムフィブロジルを単独投与
- ロキサデュスタットとゲムフィブロジルを併用投与

以下のとおり，各投与日に基づき，解析を目的として投与期間を 3 期に分割した。

- 第 1 期：Day 1 の投与時点から day 5 の投与前（投与時点を含まない）までとした。Day 1 に，全ての被験者がロキサデュスタットの単回投与を受けた。
- 第 2 期：Day 5 の投与時点から day 8 の投与前（投与時点を含まない）までとした。Day 5，6 及び 7 に，全ての被験者がゲムフィブロジル 1 日 2 回の投与を受けた。
- 第 3 期：Day 8 の投与時点から試験終了時来院（ESV）までとした。Day 8 に，全ての被験者がゲムフィブロジルの朝の投与と同時にロキサデュスタット単回投与を受けた。Day 8～day 13 まで，被験者はゲムフィブロジル 1 日 2 回の投与を受けた。

Day −27～day −7 にスクリーニング検査を実施し，被験者は day −1 に治験実施医療機関に入院した。全ての被験者が同じ投与を受けた。被験者は，前日から 10 時間以上の絶食後，day 1 にロキサデュスタット 100 mg を 240 mL の水で服用し，服用後 2 時間以内の摂水及び 4 時間以内の摂食を禁止された（服用前 2 時間以内の摂水も禁止された）。被験者は，day 5 から day 13 までゲム

フィブロジル 600 mg の 1 日 2 回反復経口投与を受け，day 8 にロキサデュスタット 100 mg の単回経口投与を受けた。Day 8 を除き，ゲムフィブロジルは食事の 30 分以上前に 240 mL の水で服用し，夕方は朝から約 12 時間後に服用することとした。Day 8 は，前日から 10 時間以上の絶食後，240 mL の水でゲムフィブロジルを服用し，その直後にロキサデュスタットを服用し，服用後 2 時間以内の摂水及び 4 時間以内の摂食を禁止された（服用前 2 時間以内の摂水も禁止された）。

必要な評価を全て完了し，入院期間を延長する医学的理由がない場合，day 14 に被験者は治験実施医療機関を退院した。本試験は，最終投与の規定評価後（又は早期中止後）5～9 日に実施した ESV をもって完了とした。

被験者数（計画時，解析時）

計画時：18 例

解析時：18 例

対象被験者

健康成人

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 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. 18～55 歳（スクリーニング検査時）の健康な男性又は女性
3. 体格指数（BMI）が 18.5～29.9 kg/m^2 の範囲であり，体重が 60 kg 以上（スクリーニング検査時）の者
4. 遺伝子型解析（スクリーニング検査時）に基づき，野生型 CYP2C8 の代謝であることが確認された者
5. 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 年以上持続していると定義）が確認された者，又は
     - 避妊手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
     - Day −1 の血清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]をバリア法[b]と併用して常に使用することに同意した者
- ○ 又は，被験者が禁欲を選好し，禁欲が被験者にとって通常のライフスタイルであった場合は，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 日まで禁欲することに同意した者

6. 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
7. 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
8. 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]をバリア法[b]と併用することとした。
9. 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
10. 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。

男性の場合：

- 女性パートナーが有効な避妊手術を受けている。
- 女性パートナーが確立された経口避妊薬，注射若しくは埋込み式ホルモン避妊法，又は確立された子宮内避妊器具若しくは子宮内避妊システムを使用する。

女性の場合：

- 男性パートナーが有効な避妊手術を受けている。
- 確立された非ホルモン子宮内避妊器具を使用する。

b：男性及び女性用のバリア法とは以下のとおりとした。

- 殺精子剤（発泡剤／ゼリー／フィルム／クリーム／膣坐剤）入りのコンドーム
- 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）

注：殺精子剤（発泡剤／ゼリー／フィルム／クリーム／膣坐剤）入りのコンドームと閉塞キャップ（ペッサリー又は子宮頸管／膣円蓋キャップ）の併用は，非常に効果的な避妊法とはみなさなかった。

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. 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，ゲムフィブロジル若しくは使用する製剤の成分に対する過敏症を有する若しくは疑われる者，又は胆嚢，胆道疾患（胆石など），若しくはゲムフィブロジルの欧州製品概要に基づく禁忌の既往歴や合併症を有する者

3. 乳糖不耐症である者
4. 血液生化学検査で正常値上限（ULN）の 1.5 倍を超える肝機能検査値（AST, ALT, ALP, γ-GTP, 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 −1）。
5. 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，喘息，湿疹，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）
6. 治験責任医師の判断に基づき，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又はその所見があった者
7. 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
8. スクリーニング検査時又は day −1 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
9. Day −1 の平均脈拍数が 50 bpm 未満又は 90 bpm 超，平均収縮期血圧（SBP）が 140 mmHg 超，平均拡張期血圧（DBP）が 90 mmHg 超であった者（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，再測定を 1 回可能とした（day −1）。
10. Day −1 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 回連続測定）を 1 回可能とした（day −1）。
11. 治験薬の投与前 2 週間（又は 5 半減期のいずれか長い方）以内に処方薬又は非処方薬（経口避妊薬又はホルモン補充療法，ビタミン剤，カルシウム剤及び鉄剤，自然及びハーブ系治療薬［例：セント・ジョーンズ・ワート］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］を除く）
12. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内に紙巻きタバコ 1 日 10 本（又は同等量のタバコ）を超える喫煙歴を有していた者
13. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内に，1 週間あたり男性の場合 21 単位，女性の場合 14 単位を超える飲酒歴を有していた者（1 単位 = 純アルコール 10 g = ビール［5%］250 mL，蒸留酒［35%］35 mL 又はワイン［12%］100 mL）
14. 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
15. 治験実施医療機関への入院前 1 カ月以内に代謝誘導剤（例：バルビツール酸系薬，リファンピシンなど）を定期的に使用していた者
16. 治験実施医療機関への入院前 60 日以内に重大な失血があった，1 単位（500 mL）以上の献血を実施した若しくは血液／血液製剤の輸血を受けた者，又は 7 日以内に血漿を提供した者

17. スクリーニング検査時の血清学的検査で，B 型肝炎表面抗原及び B 型肝炎コア抗体，A 型肝炎抗体（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（HIV）1 若しくは 2 型抗体が陽性であった者
18. スクリーニング検査前 28 日（又は 5 半減期のいずれか長い方）以内に臨床試験に参加，又は治験薬の投与を受けた者
19. ドイツ語を話せない，読めない，理解できない者，又は治験責任医師により臨床試験への参加が不適当と判断された者
20. 社会的に弱い立場にある者（監禁状態に置かれた者など）
21. 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

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：E140951-0001L
ゲムフィブロジル 600 mg 錠：L32795

治験薬の用量及び投与方法

Day 1 にロキサデュスタット 100 mg を 240 mL の水で服用し，服用後 2 時間以内の摂水及び 4 時間以内の摂食を禁止された（服用前 2 時間以内の摂水も禁止された）。Day 5 から day 13 までゲムフィブロジル 600 mg の 1 日 2 回反復経口投与を受け，day 8 にロキサデュスタット 100 mg の単回経口投与を受けた。Day 8 を除き，ゲムフィブロジルは食事の 30 分以上前に 240 mL の水で服用し，夕方は朝から約 12 時間後に服用することとした。Day 8 は，前日から 10 時間以上の絶食後，240 mL の水でゲムフィブロジルを服用し，その直後にロキサデュスタットを服用し，服用後 2 時間以内の摂水及び 4 時間以内の摂食を禁止された（服用前 2 時間以内の摂水も禁止された）。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：単回投与 2 回
ゲムフィブロジル：9 日間（1 日 2 回）

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタットとその代謝物である O-グルクロン酸抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体の血漿中濃度

安全性

バイタルサイン，有害事象，臨床検査及び 12 誘導心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象（臨床検査値異常を含む）は，米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）（第 4.03 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。

- 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
- 中等度：局所的又は非侵襲的治療を要する
- 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
- 生命を脅かす：生命を脅かす，緊急処置を要する
- 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

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬（ロキサデュスタット又はゲムフィブロジル）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）：

SAF のうち，1 つ以上の薬物動態パラメータを算出するために十分な血漿中濃度データが得られ，かつ検体採取日の投与時刻が入手できた被験者

薬物動態

PKAS を対象に，以下の血漿中薬物動態パラメータを算出した。

主要評価項目：

- ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max}

副次的評価項目：

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

- ロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体及びロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，t_{max}，t_{lag}，$t_{1/2}$ 及び親化合物に対する代謝物の比（MPR）
- ゲムフィブロジルの AUC_{tau}，C_{max}，t_{max}，C_{trough} 及び CL/F

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすゲムフィブロジルの影響を評価するため，投与条件（ロキサデュスタット単独投与及びロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用投与）を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて，対数変換した血漿中ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} を解析した。

主要薬物動態パラメータについて，ロキサデュスタット単独投与に対するロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用投与の最小 2 乗幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。同様の解析を用いて，ロキサデュスタットの代謝物である O-グルクロン酸抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体の薬物動態（AUC_{inf}，C_{max} 及び MPR）に及ぼすゲムフィブロジルの影響を評価した。

安全性

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

2.7.6.16.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

18 例が本試験に組み入れられた。このうち，17 例（94.4%）が本試験を完了し，1 例（5.6%）が同意撤回により治験薬の投与を中止した。組み入れられた 18 例全例が SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.16- 1）。

表 2.7.6.16- 1　　被験者の内訳

	合計 (N=18)
組み入れた被験者数	18 (100.0%)
SAF	18 (100.0%)
PKAS	18 (100.0%)

SAF：安全性解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団

Source：CL-0508（5.3.3.4-3）Table 12.1.1.1

人口統計学的特性及び他の基準値

本試験の被験者の性別は男性 8 例（44.4%），女性 10 例（55.6%）であった。被験者は全て白人であった。平均年齢は 41.8 歳，平均体重は 71.21 kg，平均身長は 169.4 cm，平均 BMI は 24.81 kg/m^2 であった（表 2.7.6.16- 2）。

表 2.7.6.16- 2　主な被験者背景：SAF

項目	カテゴリー／統計指標	合計 (N=18)
性別	男性，n (%)	8 (44.4)
	女性，n (%)	10 (55.6)
人種	アジア人，n (%)	0
	黒人又はアフリカ系アメリカ人，n (%)	0
	白人，n (%)	18 (100.0)
	その他，n (%)	0
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	41.8 (9.8)
	中央値（範囲）	45.5 (26, 55)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	71.21 (8.37)
	中央値（範囲）	69.20 (60.1, 89.0)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	169.4 (5.4)
	中央値（範囲）	171.0 (158, 177)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	24.81 (2.66)
	中央値（範囲）	24.40 (20.6, 29.4)

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）

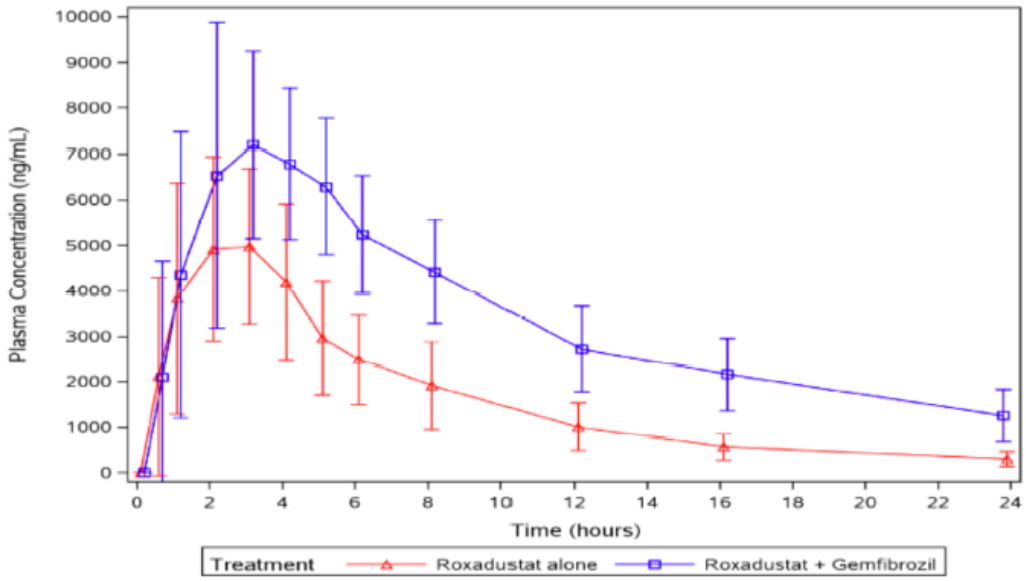
Source：CL-0508（5.3.3.4-3）Table 12.1.2.1

2.7.6.16.3 薬物動態

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすゲムフィブロジルの影響

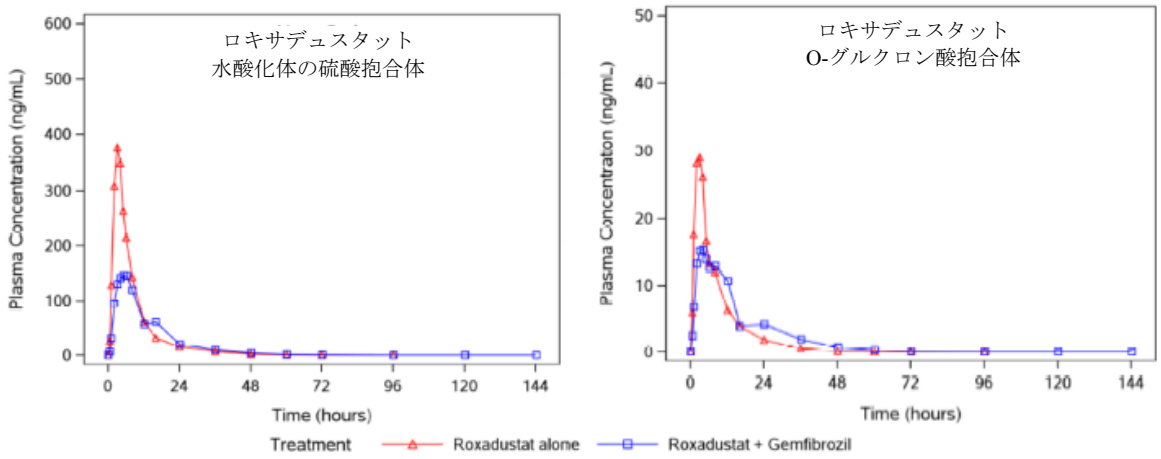
ロキサデュスタットの単独投与後（day 1）及びゲムフィブロジルとの併用投与後（day 8）のロキサデュスタット及びその代謝物（水酸化体の硫酸抱合体及びO-グルクロン酸抱合体）の平均血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.16- 1 及び図 2.7.6.16- 2 に示す。

図 2.7.6.16- 1 ロキサデュスタットの単独投与後及びゲムフィブロジルとの併用投与後のロキサデュスタットの血漿中濃度の推移：PKAS



Source：CL-0508（5.3.3.4-3）Figure 12.4.1.1.2

図 2.7.6.16- 2 ロキサデュスタットの単独投与後及びゲムフィブロジルとの併用投与後のロキサデュスタット代謝物の血漿中濃度の推移：PKAS



Source：CL-0508（5.3.3.4-3）Figure 12.4.1.2.2，Figure 12.4.1.2.3

ロキサデュスタットの t_{max} の中央値にゲムフィブロジルの影響はみられなかった。併用投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 29%延長した（表 2.7.6.16- 3）。

ゲムフィブロジル併用投与時のロキサデュスタットの AUC_{inf} は，単独投与時に比べて 2.35 倍（最小 2 乗幾何平均比：234.56%，90% CI：215.12%～255.76%）に上昇し，C_{max} は 1.37 倍（最小 2 乗幾何平均比：137.48%，90% CI：129.12%～146.39%）に上昇した（表 2.7.6.16- 6）。

ゲムフィブロジル併用投与時のロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の t_{max} の中央値は，単独投与時に比べて 1 時間延長したが，個々の値の範囲は同程度であった。$t_{1/2}$ の平均値にゲムフィブロジルの影響はみられなかった（表 2.7.6.16- 4）。

ゲムフィブロジル併用投与時のロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の AUC_{inf} 及び C_{max} は，単独投与時に比べてそれぞれ 33%（最小 2 乗幾何平均比 : 67.00%，90% CI : 56.80%～79.02%）及び 63%（最小 2 乗幾何平均比：36.93%，90% CI：31.74%～42.97%）低かった。併用投与時のロキサデュスタットの AUC_{inf} は単独投与時に比べて高く，ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の AUC_{inf} は低かったことから，MPR（ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の AUC_{inf}／ロキサデュスタットの AUC_{inf}［分子量で補正］）は単独投与時に比べて 72%（最小 2 乗幾何平均比：28.43%，90% CI：25.13%～32.17%）低かった（表 2.7.6.16- 6）。

ゲムフィブロジル併用投与時のロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体の t_{max} の中央値は，単独投与時に比べて 0.5 時間延長したが，個々の値の範囲は同程度で幅が広かった。併用投与時の $t_{1/2}$ の平均値は 43%延長した（表 2.7.6.16- 5）。

ゲムフィブロジル併用投与時のロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体の AUC_{inf}（最小 2 乗幾何平均比：105.36，90% CI：93.56%～118.64%）にゲムフィブロジル併用の影響はみられなかったが，C_{max} は単独投与時に比べて 53%（最小 2 乗幾何平均比 : 46.67%，90% CI : 41.62%～52.34%）低かった。MPR（ロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体の AUC_{inf}／ロキサデュスタットの AUC_{inf}［分子量で補正］）は，単独投与時に比べて 55%（最小 2 乗幾何平均比：44.67%，90% CI：40.34%～49.47%）低かった。（表 2.7.6.16- 6）。

表 2.7.6.16- 3 ロキサデュスタット単独投与及びゲムフィブロジル併用でのロキサデュスタットの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
ロキサデュスタット単独							
N	18	18	18	18	18	18	18
Mean	6407	2.532	42172	42244	10.23	36.80	2.534
SD (%CV)	1299 (20.3)	1.610 (NA)	13281 (31.5)	13286 (31.5)	3.561 (34.8)	13.26 (36.0)	0.5948 (23.5)
Min, Max	4323, 9655	0.520, 8.00	28899, 84407	28966, 84434	5.58, 19.1	14.4, 56.7	1.18, 3.45
Median	6259	2.020	37638	37737	9.368	35.44	2.654
ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用							
N	17	17	17	17	17	17	17
Mean	8671	2.597	100168	100273	13.20	19.90	1.078
SD (%CV)	1357 (15.6)	1.332 (NA)	29945 (29.9)	30018 (29.9)	3.062 (23.2)	5.336 (26.8)	0.3103 (28.8)
Min, Max	6462, 11033	1.00, 5.03	53493, 175433	53530, 175577	8.92, 19.1	11.4, 31.2	0.570, 1.87
Median	8367	2.000	95392	95425	12.35	18.83	1.048

%CV：変動係数%，Max：最大値，Min：最小値，NA：該当なし，SD：標準偏差
Source: CL-0508（5.3.3.4-3）Table 12.4.2.1

表 2.7.6.16- 4 ロキサデュスタット単独投与及びゲムフィブロジル併用でのロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR
ロキサデュスタット単独						
N	18	18	18	18	18	18
Mean	447.6	3.226	2804	2827	9.499	0.05515
SD (%CV)	141.9 (31.7)	1.513 (NA)	964.2 (34.4)	961.3 (34.0)	3.317 (34.9)	0.01978 (35.9)
Min, Max	195, 681	1.02, 8.00	1481, 4895	1513, 4913	5.41, 18.6	0.0246, 0.100
Median	392.9	3.000	2514	2532	8.496	0.05102
ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用						
N	17	17	17	17	17	17
Mean	170.9	4.128	2019	2042	9.836	0.01604
SD (%CV)	69.17 (40.5)	1.490 (NA)	1049 (52.0)	1052 (51.5)	1.663 (16.9)	0.006194 (38.6)
Min, Max	82.3, 331	2.02, 8.00	850, 4653	864, 4681	7.22, 12.8	0.00752, 0.0269
Median	156.5	4.000	1873	1890	10.20	0.01586

%CV：変動係数%，Max：最大値，Min：最小値，NA：該当なし，SD：標準偏差
Source: CL-0508（5.3.3.4-3）Table 12.4.2.3

表 2.7.6.16- 5 ロキサデュスタット単独投与及びゲムフィブロジル併用でのロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR
ロキサデュスタット単独						
N	18	18	18	18	18	18
Mean	36.83	2.838	234.7	243.5	7.691	0.004077
SD (%CV)	9.342 (25.4)	1.578 (NA)	67.40 (28.7)	66.80 (27.4)	3.040 (39.9)	0.001417 (34.8)
Min, Max	19.7, 56.1	1.00, 8.00	155, 359	160, 370	3.96, 17.0	0.00145, 0.00852
Median	34.86	2.510	212.6	223.5	7.052	0.004184
ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用						
N	17	17	17	17	17	17
Mean	17.73	3.304	252.0	263.3	11.03	0.001900
SD (%CV)	6.870 (38.7)	2.489 (NA)	87.29 (34.6)	87.24 (33.1)	2.190 (19.9)	0.0009114 (48.0)
Min, Max	6.89, 40.1	1.00, 12.0	135, 470	151, 481	7.68, 13.9	0.000617, 0.00467
Median	17.81	3.000	237.9	249.2	11.37	0.001812

%CV：変動係数%，Max：最大値，Min：最小値，NA：該当なし，SD：標準偏差
Source: CL-0508（5.3.3.4-3）Table 12.4.2.2

表 2.7.6.16- 6　　ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすゲムフィブロジルの影響：PKAS

比較	パラメータ	ロキサデュスタット単独の最小 2 乗幾何平均値	ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用の最小 2 乗幾何平均値	最小 2 乗幾何平均比 (%)	90% CI
ロキサデュスタット					
ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	40698	95489	234.56	215.12, 255.76
	C_{max} (ng/mL)	6285	8641	137.48	129.12, 146.39
ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体					
ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	2686	1800	67.00	56.80, 79.02
	C_{max} (ng/mL)	426.1	157.4	36.93	31.74, 42.97
	MPR	0.05186	0.01474	28.43	25.13, 32.17
ロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体					
ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	235.6	248.2	105.36	93.56, 118.64
	C_{max} (ng/mL)	35.71	16.66	46.67	41.62, 52.34
	MPR	0.003860	0.001724	44.67	40.34, 49.47

線形混合効果モデルは，反応（自然対数変換した薬物動態パラメータ）に適合した。カテゴリー変数である投与条件を固定効果，被験者を変量効果とした。

Source：CL-0508（5.3.3.4-3）Table 12.4.3.1，Table 12.4.3.2，Table 12.4.3.3

ゲムフィブロジルの薬物動態

ゲムフィブロジルの投与前の血漿中トラフ濃度を評価した結果，day 8 のゲムフィブロジル併用時のロキサデュスタット薬物動態評価前には定常状態に到達しており，定常状態は day 14 まで持続した。ゲムフィブロジルの平均トラフ濃度に対するロキサデュスタット単回投与による明らかな影響はみられず，トラフ濃度の被験者間変動は 31.8%～52.5%であった。

2.7.6.16.4 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，ロキサデュスタット単独投与後の 3/18 例（16.7%），ゲムフィブロジル単独投与後の 3/17 例（17.6%），ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用投与後の 4/17 例（23.5%）に発現した。有害事象の重症度は，軽度が 1/18 例（5.6%），中等度が 5/18 例（27.8%）であった。

副作用は，ロキサデュスタット単独投与後の 1/18 例（5.6%），ゲムフィブロジル単独投与後の 1/17 例（5.9%），ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用投与後の 2/17 例（11.8%）に発現した。

試験期間中に，死亡，重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.16- 7）。

表 2.7.6.16- 7　有害事象の要約：SAF

	ロキサデュスタット単独 (N=18) n (%)	ゲムフィブロジル単独 (N=17) n (%)	ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用 (N=17) n (%)	合計 (N=18) n (%)
有害事象	3 (16.7)	3 (17.6)	4 (23.5)	6 (33.3)
副作用 [a]	1 (5.6)	1 (5.9)	2 (11.8)	4 (22.2)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0

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

Source：CL-0508（5.3.3.4-3）Table 12.6.1.1

ロキサデュスタット単独投与後，ゲムフィブロジル単独投与後又はロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用投与後のいずれかで，複数例にみられた有害事象は，背部痛であった（表 2.7.6.16- 8）。

表 2.7.6.16- 8　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単独 (N=18) n (%)	ゲムフィブロジル単独 (N=17) n (%)	ロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用 (N=17) n (%)	合計 (N=18) n (%)
全ての有害事象	3 (16.7)	3 (17.6)	4 (23.5)	6 (33.3)
心臓障害	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
動悸	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
耳および迷路障害	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
耳不快感	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
眼障害	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
眼瞼刺激	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
胃腸障害	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.9)	1 (5.6)
腹痛	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
下痢	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
鼓腸	0	1 (5.9)	0	1 (5.6)
悪心	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
臨床検査	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
肝機能検査異常	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
背部痛	2 (11.1)	0	0	2 (11.1)
神経系障害	1 (5.6)	1 (5.9)	2 (11.8)	4 (22.2)
浮動性めまい	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
頭痛	1 (5.6)	1 (5.9)	1 (5.9)	3 (16.7)

Source：CL-0508（5.3.3.4-3）Table 12.6.1.2

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

一部の被験者に基準範囲を逸脱する臨床検査値がみられ，1 例で有害事象（肝機能異常）として報告された。本被験者では ALT 及び AST の増加がみられたが，ビリルビン及び γ-GTP は試験期間を通して正常で，症状はなく治験責任医師による身体的検査でも所見はみられなかった。その他のデータや肝炎，コクサッキーウイルス，トキソプラズマ症及び HIV 等の検査結果を治験担当医師が評価した結果，肝機能検査値の増加はゲムフィブロジルの曝露のみに起因するものであり，ロキサデュスタット又はロキサデュスタットとゲムフィブロジルの併用に起因するものではないと判断された。

上記以外には，いずれの臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査）にも臨床的に重要な変化はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインにおいて，被験者間及び第 1～3 期の間に，治験薬との関連性を否定できない明らかな傾向はみられなかった。SBP，DBP 及び脈拍数に臨床的に重要な値はみられなかった。

ロキサデュスタット単独投与，ゲムフィブロジル単独投与及びロキサデュスタット + ゲムフィブロジル併用投与時に 12 誘導心電図の異常所見がみられたが，各投与条件で同様にみられ，いずれの所見も臨床的に重要とは判断されなかった。

2.7.6.16.5 結論

- ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} は，単独投与時に比べてそれぞれ 2.35 倍及び 1.37 倍に上昇し，ロキサデュスタット 100 mg 単回投与とゲムフィブロジル 600 mg 1 日 2 回投与を併用したとき，中程度の相互作用がみられた。
- 健康な男性及び女性被験者に，ロキサデュスタット 100 mg を単回で，ゲムフィブロジル 600 mg を反復投与と併用したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.17 薬物相互作用試験（ワルファリン）［CL-0509］（添付資料番号 5.3.3.4-4）

2.7.6.17.1 試験方法

試験の標題：健康被験者を対象にワルファリンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタット反復投与の影響を検討する第 1 相，非盲検，1 投与順序，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：Groenendaal-van de Meent D, den Adel M, Rijnders S, Krebs-Brown A, Kerbusch V, Golor G, et al. The Hypoxia-inducible Factor Prolyl-Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) and Warfarin in Healthy Volunteers: A Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Drug–Drug Interaction Study. Clin Ther. 2016;38:918-28.

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 20 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：

- ワルファリン単回投与時の薬物動態に及ぼすロキサデュスタット反復（隔日）投与の影響を検討する。

副次目的：

- ワルファリンを単独投与及びロキサデュスタット反復（隔日）投与と併用したときの安全性及び忍容性を検討する。
- ワルファリンの薬力学に及ぼすロキサデュスタット反復（隔日）投与の影響を検討する。

試験方法

本試験は，ロキサデュスタット 200 mg 反復（隔日）投与がワルファリン 25 mg 単回投与の薬物動態，薬力学，安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討する，非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験であった。

本試験は，2 投与期で構成され，2 期の間にウォッシュアウト期間（第 1 期の day 1 のワルファリン投与後 14 日間以上）を設けた。

Day −22～day −2 にスクリーニング検査を実施し，第 1 期の day −1 に被験者は治験実施医療機関に入院した。第 1 期の day 1 に被験者はワルファリン 25 mg の単回経口投与を受けた。Day 8 の全ての評価の終了後，入院期間を延長する医学的理由がない場合，被験者は治験実施医療機関を退院し，ウォッシュアウト期間終了後，第 2 期の day −1 に治験実施医療機関に再来院した。ワルファリン（単回投与）は，10 時間以上の絶食後に 240 mL の水で服用し，服用後 2 時間以内の摂水及び 4 時間以内の摂食を禁止された（服用前 2 時間以内の摂水も禁止された）。

第 2 期に被験者はロキサデュスタット 200 mg の反復（隔日）投与を受けた。投与は，day 1，3，5，7，9，11，13 及び 15 に実施した。第 2 期の day 7 には，ワルファリン 25 mg と併用してロキサデュスタットを投与した。第 2 期の day 16 の全ての評価の終了後，入院期間を延長する医学的理由がない場合，被験者は治験実施医療機関を退院した。治験実施計画書で規定した第 2 期の最終評価終了後（又は早期中止後）5～9 日に，被験者は試験終了時来院（ESV）を実施した。

被験者数（計画時，解析時）

計画時：22 例

解析時：22 例

対象被験者

健康成人

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 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. 18～55 歳（スクリーニング検査時）の健康男性又は女性
3. 体格指数（BMI）が 18.5～30.0 kg/m^2 の範囲であり，体重が 50 kg 以上（スクリーニング検査時）の者
4. 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 90 日まで，2 種類からなる非常に効果的な避妊法[a]（うち 1 つはバリアー法でなければならない）を使用しなければならないこととした。
5. 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 90 日まで，精子を提供しないことに同意した者
6. 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女性：
     - スクリーニング検査前に閉経（無月経が 1 年以上持続していると定義）が確認された者，又は
     - 避妊手術を受けたことが確認された者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）が確認された者
   - 妊娠可能な場合は以下に該当する者：
     - 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の者

- スクリーニング検査開始時から試験期間全体及び治験薬投与後28日まで2種類からなる避妊法[a]（うち1つはバリア法でなければならない）を使用しなければならないこととした。

7. 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
8. 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日間まで卵子を提供しないことに同意した者
9. 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：

- 非ホルモン性の場合，子宮内避妊器具又は子宮内避妊システムの留置
- バリア法：コンドーム又は閉塞キャップ（ペッサリー又は子宮頸管／膣円蓋キャップ）

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. 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，ワルファリン又は使用する製剤の成分に対する過敏症を有する若しくは疑われる者
3. 止血異常又は血液疾患（好中球減少症，血小板減少症，血小板症，血小板無力症，血友病，フォンウィルブランド病，血管性紫斑病，歯肉の出血又は頻回の鼻出血を含むがこれに限定されない）を示す自他覚症状又は既往歴を有する者
4. 肝機能検査（AST，ALT，ALP，γ-GTP，T-Bil）が正常値上限（ULN）を超える者。これに該当した場合は，再評価を1回可能とした（day −1）。
5. 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，喘息，湿疹，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）
6. 治験責任医師の判断も基づき，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又はその所見があった者
7. 治験実施医療機関への入院（day −1）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
8. 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（day −1）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
9. 平均脈拍数が50 bpm未満又は90 bpm超，平均収縮期血圧（SBP）が140 mmHg超，平均拡張期血圧（DBP）が90 mmHg超であった者（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）。上記基準に該当した場合には，再測定を1回可能とした（day −1）。

10. Day −1 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 回連続測定）を 1 回可能とした。再測定（3 回連続測定）でも異常であった被験者は除外した。
11. 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（ビタミン剤，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
12. 治験実施医療機関への入院（day −1）前 3 カ月以内に代謝誘導剤（例：バルビツール酸系薬，リファンピシンなど）を定期的に使用していた者
13. 治験実施医療機関への入院（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
14. 治験実施医療機関への入院（day −1）前 3 カ月以内に，週 21 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［5%］250 mL，蒸留酒［35%］35 mL 又はワイン［12%］100 mL）
15. 治験実施医療機関に入院（day −1）前 3 カ月以内に乱用薬物を使用した者
16. 被験者自身の報告で，治験実施医療機関への入院（day −1）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
17. 治験実施医療機関への入院（day −1）前 60 日以内に重大な失血があった，1 単位（500 mL）以上の献血を実施した，若しくは血液／血液製剤の輸血を受けた者，又は 7 日以内に血漿を提供した者
18. 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（HIV）1 若しくは 2 型抗体が陽性であった者
19. スクリーニング検査前 28 日（又は 5 半減期のいずれか長い方）以内に臨床試験に参加，又は治験薬の投与を受けた者
20. 治験担当医師により，試験の参加に不適当な状態と判断された者
21. 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
22. 社会的に弱い立場にある者（監禁状態に置かれた者など）
23. 乳糖不耐症の者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：BX 1005277
ワルファリンナトリウム 5 mg 錠：133122

治験薬の用量及び投与方法

第 1 期の day 1 に被験者はワルファリン 25 mg の単回経口投与を受けた。ワルファリンの単回投与は，10 時間以上の絶食後に 240 mL の水で服用し，服用後 2 時間以内の摂水及び 4 時間以内の摂食を禁止された（服用前 2 時間以内の摂水も禁止された）。

第 2 期に被験者はロキサデュスタット 200 mg の反復（隔日）投与を受けた。投与は，day 1，3，5，7，9，11，13 及び 15 に実施した。第 2 期の day 7 には，ワルファリン 25 mg と併用してロキサデュスタットを投与した。ロキサデュスタット単独投与では，前夜からの絶食後にロキサデュスタットを 240 mL の水で服用し，服用後 2 時間以内の摂水及び摂食を禁止した（服用前 2 時間以内の摂水も禁止した）。ロキサデュスタット + ワルファリン併用投与では，前夜からの絶食後に 240 mL の水でロキサデュスタットを服用し，その直後にワルファリンを服用し，服用後 2 時間以内の摂水及び 4 時間以内の摂食を禁止された（服用前 2 時間以内の摂水も禁止された）。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：反復（隔日）投与（第 2 期 day 1，3，5，7，9，11，13 及び 15）

ワルファリン：単回投与（第 1 期 day 1，第 2 期 day 7）

評価項目

薬物動態

S-ワルファリン及び R-ワルファリン，ロキサデュスタットの血漿中濃度及び尿中ロキサデュスタット濃度

薬力学

凝固の程度（凝固時間）：プロトロンビン時間（PT）及び国際標準比（INR）

安全性

有害事象，バイタルサイン，臨床検査，12 誘導心電図及び身体学的検査

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。

- 軽度：症状がない，又は軽度の症状，臨床所見又は検査所見のみ，治療を要さない
- 中等度：局所的又は非侵襲的治療を要する
- 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
- 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
- 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

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）：

SAF のうち，1 つ以上の薬物動態パラメータを算出するために十分な血漿中濃度データが得られ，かつ検体採取日の投与時刻が入手できた被験者

薬力学解析対象集団（PDAS）：

SAF のうち，1 つ以上の薬力学パラメータを算出するために十分な薬力学データが得られ，かつ検体採取日の投与時刻が入手できた被験者

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。

主要評価項目：

- 血漿中の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態：AUC_{inf} 及び C_{max}

副次的評価項目：

- 血漿中の S-ワルファリン及び R-ワルファリンの薬物動態：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 及び $V_{z,u}/F$
- 血漿中のロキサデュスタットの薬物動態：AUC_{24h}，AUC_{48h}，AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F
- 尿中のロキサデュスタットの薬物動態：CL_R，$CL_{R,24h}$，$CL_{R,\ 48h}$，Ae_{inf}，Ae_{inf}%，Ae_{last}，Ae_{last}%，Ae_{24h}，Ae_{24h}%，Ae_{48h} 及び Ae_{48h}%

AUC_{inf} 及び C_{max} を対数変換し，分散分析を実施し，ワルファリン単剤投与時に対するロキサデュスタット + ワルファリン併用投与時の比及びその 90%信頼区間（CI）を光学異性体ごとに算出した。

両光学異性体の AUC_{inf} 及び C_{max} の 90%CI がいずれも 80.00%～125.00%の範囲に含まれた場合に，相互作用を示すエビデンスはないとした。

ワルファリン非結合型濃度について，$AUC_{inf,u}$ 及び $C_{max,u}$ の最小 2 乗幾何平均比及びその 90% CI を算出し，探索的に検討した。

薬力学

PDAS を対象に，以下の薬力学パラメータを算出した。

- 凝固の程度（凝固時間）（PT 及び INR）：$AUC_{PT,last}$，PT_{max}，$t_{PT,max}$，$AUC_{INR,last}$，INR_{max} 及び $t_{INR,max}$

$AUC_{PT,last}$，$AUC_{INR,last}$，PT_{max} 及び INR_{max} は，主解析と同様の解析を実施した。PT_{max} 到達時間（t_{PTmax}）及び INR_{max} 到達時間（t_{INRmax}）は，Wilcoxon の符号付順位和検定を用いて，ロキサデュスタット + ワルファリン併用投与時とワルファリン単独投与時を比較した。

INR 及び PT のデータについて，INR_{max}，PT_{max} 及び AUC（PT 及び INR）の最小 2 乗幾何平均比及びその 90% CI を算出し，探索的に検討した。

安全性

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

2.7.6.17.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

22 例が本試験に組み入れられ，全例が SAF，PKAS 及び PDAS に含められた（表 2.7.6.17- 1）。2 例が試験を中止した。このうち 1 例では，中止基準に該当する有害事象（AST 及び ALT の増加）が発現した。他の 1 例は，第 2 期の day −1 に実施したアンフェタミン検査が陽性であったため，試験から除外された。

表 2.7.6.17- 1　被験者の内訳及び解析対象集団

解析対象集団	合計 (N=22)
組み入れ	22 (100.0%)
SAF	22 (100.0%)
PKAS	22 (100.0%)
PDAS	22 (100.0%)
試験中止	1 (4.5%)
投与中止	2 (9.1%)

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-0509（5.3.3.4-4）Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3，Table 2.1.1.4

人口統計学的特性及び他の基準値

本試験の被験者の性別は，男性 14 例（63.6%），女性 8 例（36.4%）で，すべて白人であった。平均年齢は 46.0 歳，平均体重は 76.88 kg，平均身長は 176.2 cm，平均 BMI は 24.67 kg/m^2 であった（表 2.7.6.17- 2）。

表 2.7.6.17- 2　　主な被験者背景：SAF

項目	カテゴリー／統計指標	合計 (N = 22)
性別	男性，n (%)	14 (63.6)
	女性，n (%)	8 (36.4)
人種	アジア人，n (%)	0
	黒人，n (%)	0
	白人，n (%)	22 (100.0)
	その他，n (%)	0
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	46.0 (8.9)
	中央値（範囲）	49.0 (24, 54)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	76.88 (12.70)
	中央値（範囲）	77.10 (53.9, 99.0)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	176.2 (8.1)
	中央値（範囲）	178.0 (159, 188)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	24.67 (3.00)
	中央値（範囲）	24.35 (20.4, 29.8)

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m^2］）

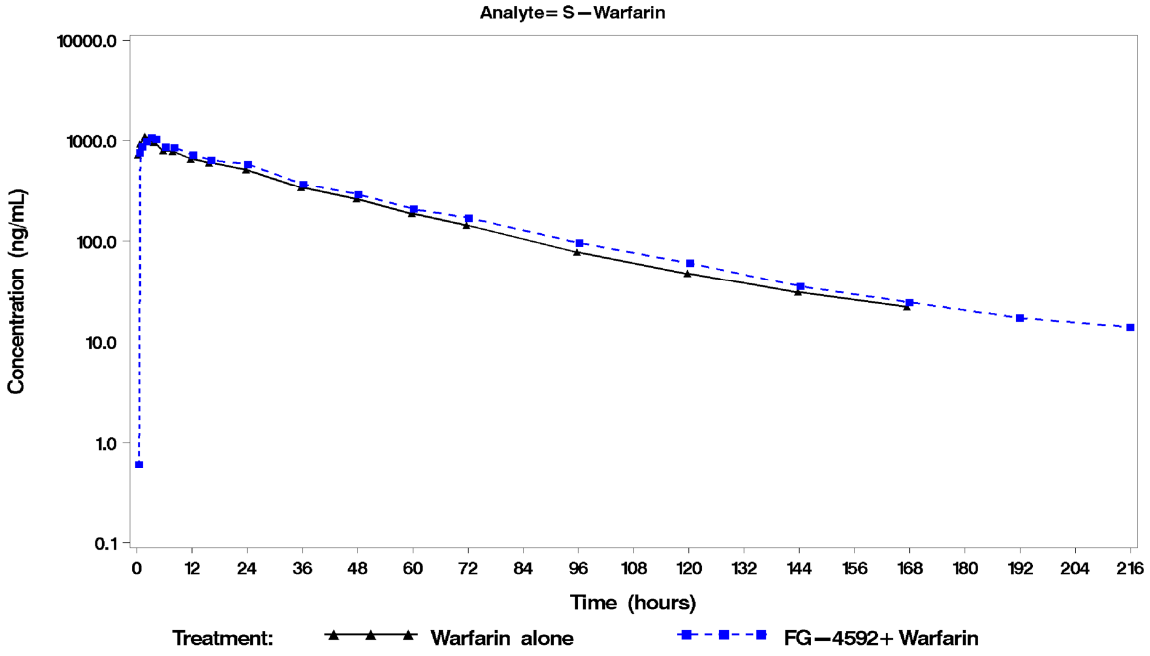
Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Table 12.1.2.1，Listing 13.2.4.1

2.7.6.17.3 薬物動態／薬力学

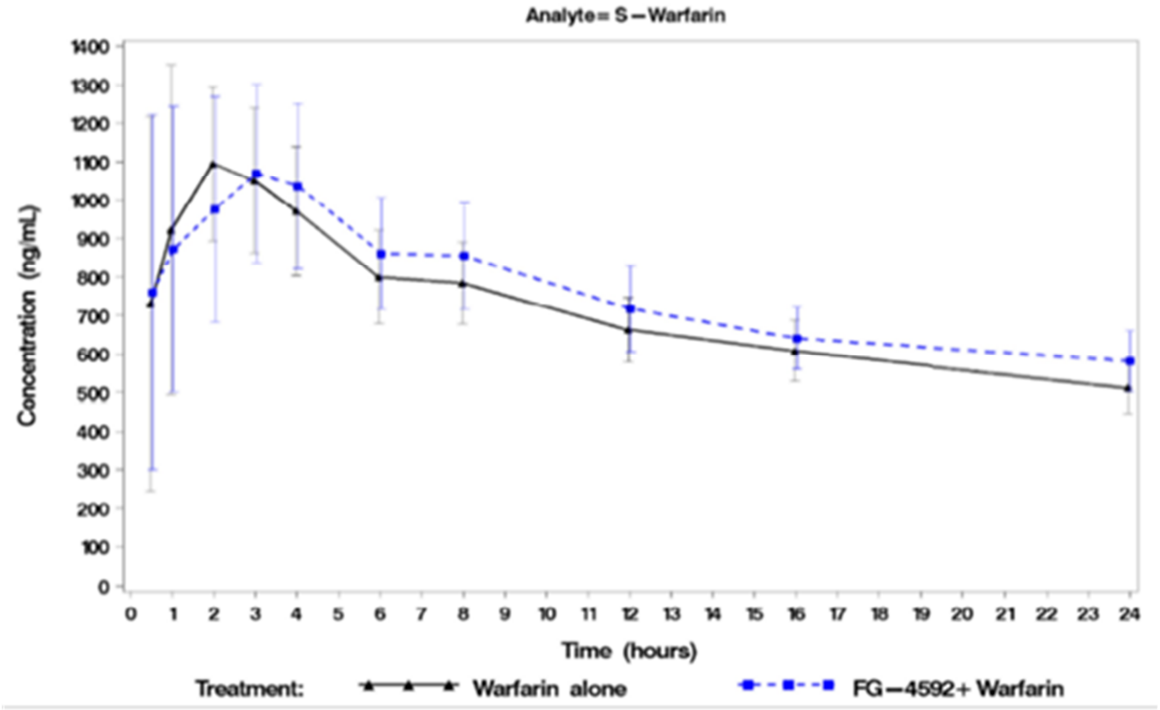
ロキサデュスタットがワルファリンの薬物動態に及ぼす影響

ロキサデュスタット非併用時及び併用時のS-ワルファリン及びR-ワルファリンの血漿中濃度の推移はほぼ同様であった（図 2.7.6.17- 1 及び図 2.7.6.17- 2）。

図 2.7.6.17- 1 ロキサデュスタット非併用時及び併用時の S-ワルファリンの平均血漿中濃度の推移：PKAS



片対数スケール（平均値）

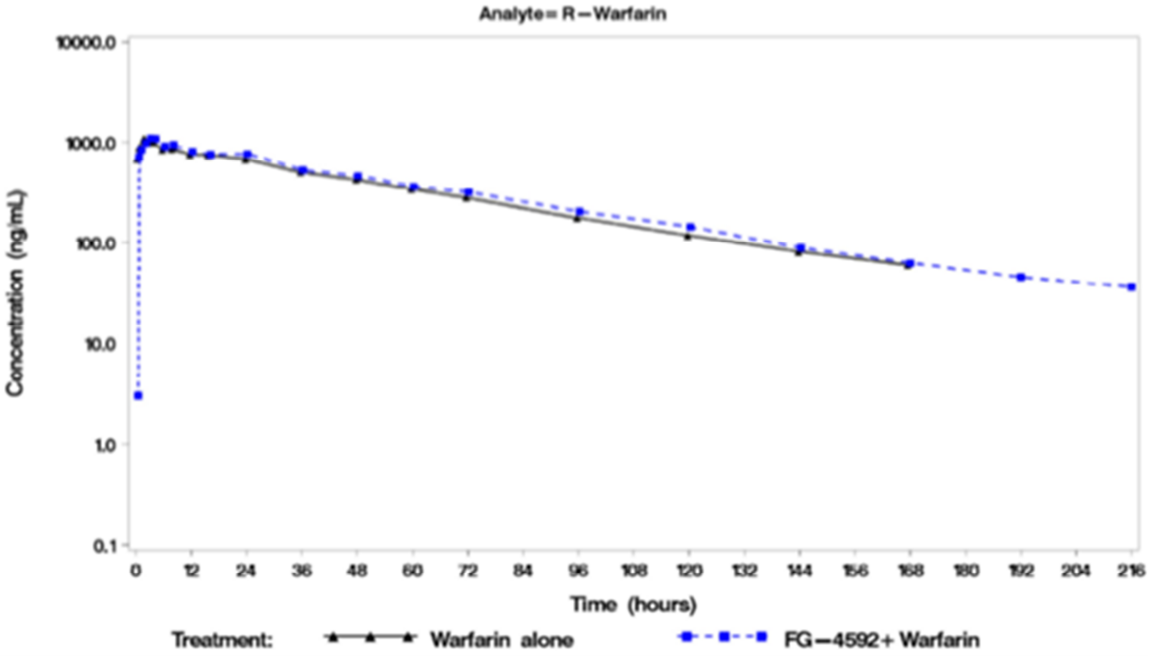


FG-4592：ロキサデュスタット

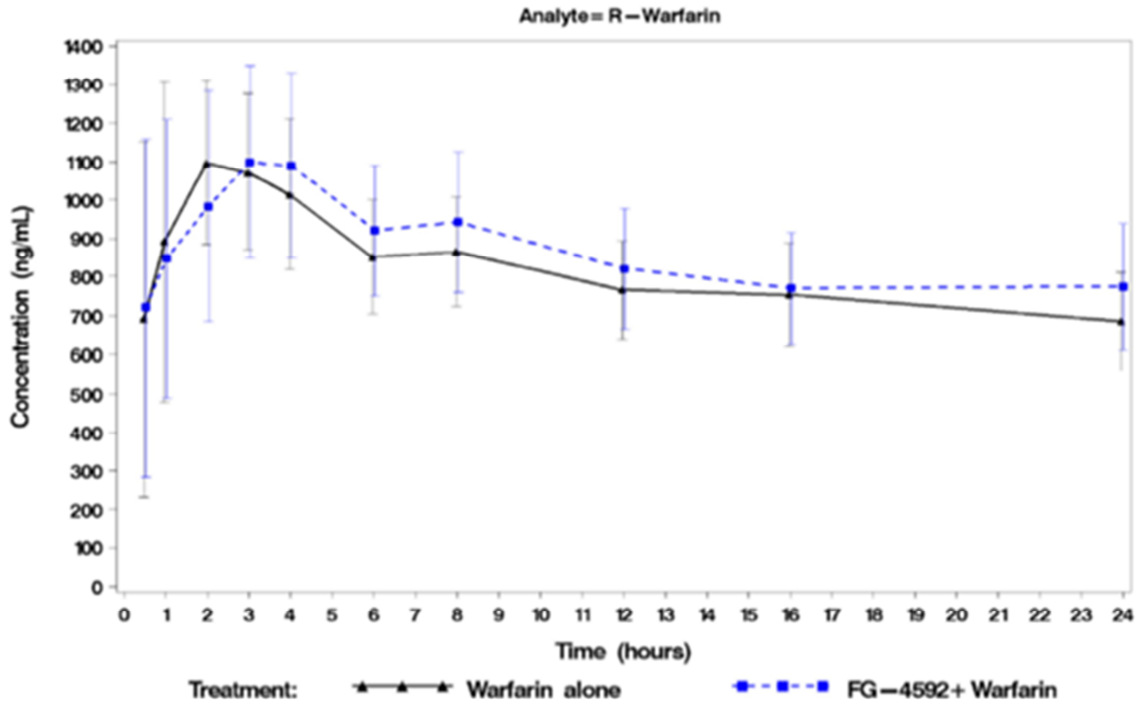
ノーマススケール（平均値 ± 標準偏差）

Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Figure 12.4.1.3，Figure 12.4.1.1.2

図 2.7.6.17- 2 ロキサデュスタット非併用時及び併用時の R-ワルファリンの平均血漿中濃度の推移：PKAS



片対数スケール（平均値）



FG-4592：ロキサデュスタット

ノーマススケール（平均値 ± 標準偏差）

Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Figure 12.4.1.3，Figure 12.4.1.1.2

S-ワルファリンの t_{max} の中央値にロキサデュスタットの影響はみられなかったが，R-ワルファリンの t_{max} の中央値はロキサデュスタット併用時に 1 時間延長した。S-ワルファリン及び R-ワルファリンの $t_{1/2}$ の平均値は，ロキサデュスタット併用時にそれぞれ約 17%及び 10%延長した。S-ワルファリン及び R-ワルファリンの血漿中の非結合型分率では，ロキサデュスタットの影響はみられなかった（表 2.7.6.17- 3 及び表 2.7.6.17- 4）。

表 2.7.6.17- 3 ワルファリン単独投与及びロキサデュスタット併用での S-ワルファリンの薬物動態パラメータ：PKAS

項目	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$AUC_{inf,u}$ (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	$AUC_{last,u}$ (ng･h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max,u}$ (ng/mL)	CL/F (L/h)	$t_{½}$ (h)	V_z/F (L)	fu (%)
ワルファリン単独											
N	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Mean	37151	284.2	35938	275.0	1.693	1225	9.441	0.3476	34.00	16.65	0.7661
SD, CV%	7200, 19.4	70.89, 24.9	6242, 17.4	65.29, 23.7	0.9736, NC	281.7, 23.0	2.996, 31.7	0.06173, 17.8	7.676, 22.6	3.104, 18.6	0.1340, 17.5
Min, Max	27128, 55275	188, 457	26523, 51462	184, 451	0.500, 4.02	815, 2067	5.87, 17.0	0.226, 0.461	23.6, 46.5	12.3, 21.7	0.574, 1.27
Median	35850	275.5	35439	268.7	2.000	1188	8.623	0.3487	32.01	16.54	0.7514
ロキサデュスタット + ワルファリン併用											
N	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	41339	314.8	40221	306.4	2.105	1201	9.175	0.3115	39.91	18.02	0.7625
SD, CV%	7646, 18.5	58.93, 18.7	6715, 16.7	52.58, 17.2	1.493, NC	200.7, 16.7	1.778, 19.4	0.05242, 16.8	9.201, 23.1	5.784, 32.1	0.05500, 7.2
Min, Max	32151, 58672	218, 431	31483, 55461	216, 407	0.500, 6.03	914, 1659	6.40, 13.7	0.213, 0.389	27.6, 60.1	11.8, 33.2	0.634, 0.848
Median	39835	329.0	39517	324.5	2.017	1167	8.776	0.3138	36.64	15.80	0.7712

CV%：変動係数%，Max：最大値，Min：最小値，NC：算出せず，SD：標準偏差

Source: CL-0509（5.3.3.4-4）Table 12.4.2.2，Table 12.4.2.5

表 2.7.6.17- 4 ワルファリン単独投与及びロキサデュスタット併用での R-ワルファリンの薬物動態パラメータ：PKAS

項目	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$AUC_{inf,u}$ (ng･h/mL)	AUC_{last} (ng･h/mL)	$AUC_{last,u}$ (ng･h/mL)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$C_{max,u}$ (ng/mL)	CL/F (L/h)	$t_{½}$ (h)	V_z/F (L)	fu (%)
ワルファリン単独											
N	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22	22
Mean	57027	508.3	53180	474.8	1.784	1195	10.77	0.2300	41.43	13.43	0.8973
SD, CV%	12426, 21.8	124.7, 24.5	10547, 19.8	114.2, 24.1	1.092, NC	265.2, 22.2	3.268, 30.4	0.05409, 23.5	7.277, 17.6	2.418, 18.0	0.1528, 17.0
Min, Max	33151, 83493	289, 779	32320, 70858	282, 742	0.500, 4.02	795, 1966	6.94, 19.4	0.150, 0.377	30.4, 60.6	9.65, 18.3	0.629, 1.43
Median	55169	505.5	51589	464.5	2.009	1184	9.951	0.2266	40.83	12.99	0.8627
ロキサデュスタット + ワルファリン併用											
N	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21	21
Mean	63189	570.7	59669	539.8	2.633	1203	10.92	0.2101	45.49	13.51	0.9097
SD, CV%	15857, 25.1	131.5, 23.0	13305, 22.3	113.8, 21.1	1.794, NC	204.3, 17.0	1.886, 17.3	0.05326, 25.3	7.373, 16.2	2.857, 21.1	0.06734, 7.4
Min, Max	37079, 94473	342, 803	36430, 86299	336, 768	0.500, 8.05	949, 1571	8.10, 14.7	0.132, 0.337	36.0, 65.2	9.56, 18.4	0.728, 0.978
Median	59971	547.5	57068	526.4	2.983	1215	10.23	0.2084	44.06	13.39	0.9366

CV%：変動係数%，Max：最大値，Min：最小値，NC：算出せず，SD：標準偏差

Source: CL-0509（5.3.3.4-4）Table 12.4.2.1，Table 12.4.2.4

S-ワルファリン及びR-ワルファリンの総血漿中濃度及び非結合型血漿中濃度のC_{max}及びAUC_{inf}の最小2乗幾何平均比（ロキサデュスタット併用時／非併用時）は99.07%～113.13%の範囲であり，90% CIは90.74%～118.96%の範囲であった。90% CIはいずれも影響なしとされる80.00%～125.00%の範囲に含まれていたことから，臨床的に重要なロキサデュスタットとワルファリンの薬物動態学的相互作用はないことが示された（表2.7.6.17-5）。

表2.7.6.17-5 S-ワルファリン及びR-ワルファリンの薬物動態に対するロキサデュスタットの影響：PKAS

比較	パラメータ	ワルファリン単独の最小2乗幾何平均値[a]	ロキサデュスタット＋ワルファリン併用の最小2乗幾何平均値[a]	最小2乗幾何平均比(%)[b]	90% CI[b]
S-ワルファリン					
ロキサデュスタット＋ワルファリン併用／ワルファリン単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	36536	40780	111.62	(108.47, 114.85)
	C_{max} (ng/mL)	1197	1186	99.07	(92.96, 105.58)
	$AUC_{inf,u}$ (ng･h/mL)	276.5	309.5	111.93	(105.69, 118.54)
	$C_{max,u}$ (ng/mL)	9.058	9.008	99.44	(90.74, 108.98)
R-ワルファリン					
ロキサデュスタット＋ワルファリン併用／ワルファリン単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	55704	61705	110.77	(107.82, 113.80)
	C_{max} (ng/mL)	1170	1188	101.56	(96.71, 106.66)
	$AUC_{inf,u}$ (ng･h/mL)	493.7	558.5	113.13	(107.57, 118.96)
	$C_{max,u}$ (ng/mL)	10.37	10.76	103.83	(96.30, 111.94)

投与条件を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて自然対数で変換したパラメータを解析。

a：最小2乗平均値の累乗値は，自然対数で変換したデータに基づく。

b：比及びそのCIは，元のスケールに逆変換し，値を百分率で示した。

Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Table 12.4.3.1，Table 12.4.4.1

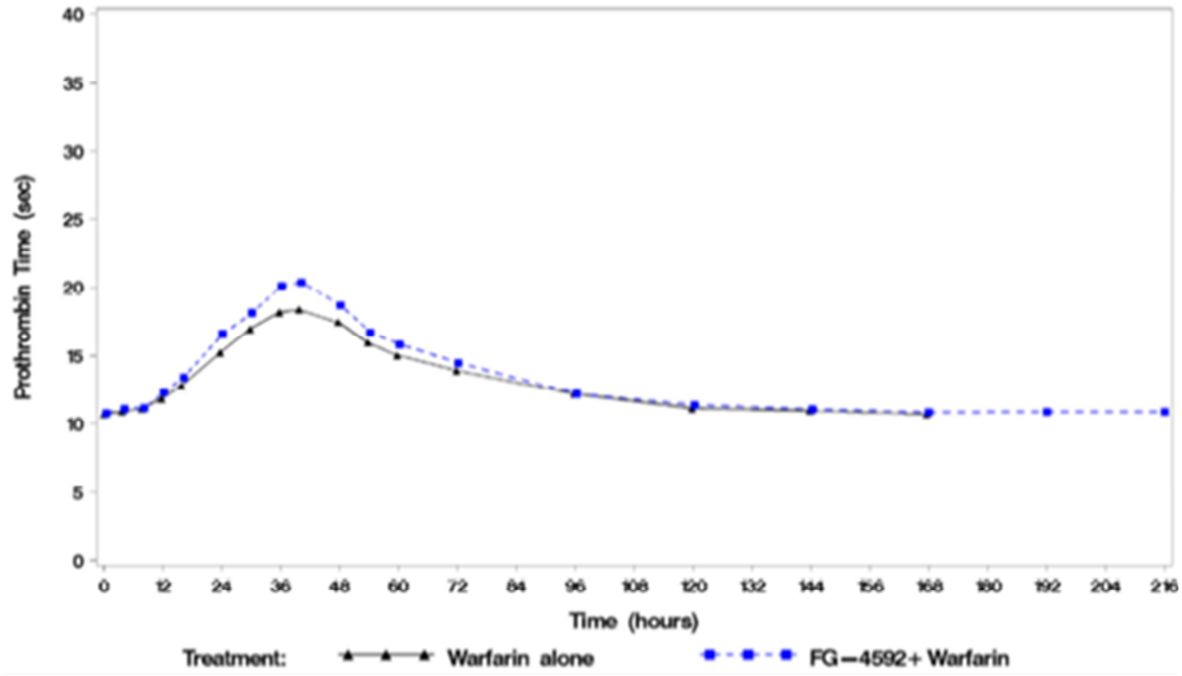
ロキサデュスタットの薬物動態

ロキサデュスタット投与前の血漿中トラフ濃度を評価した結果，第2期day 7のロキサデュスタットとの併用時のワルファリンの薬物動態評価前には定常状態に到達しており，定常状態はday 15まで持続した。ロキサデュスタットの平均トラフ濃度に対するワルファリン単回投与による明らかな影響はみられなかったが，トラフ濃度の被験者間変動は大きかった。

プロトロンビン時間及び国際標準比

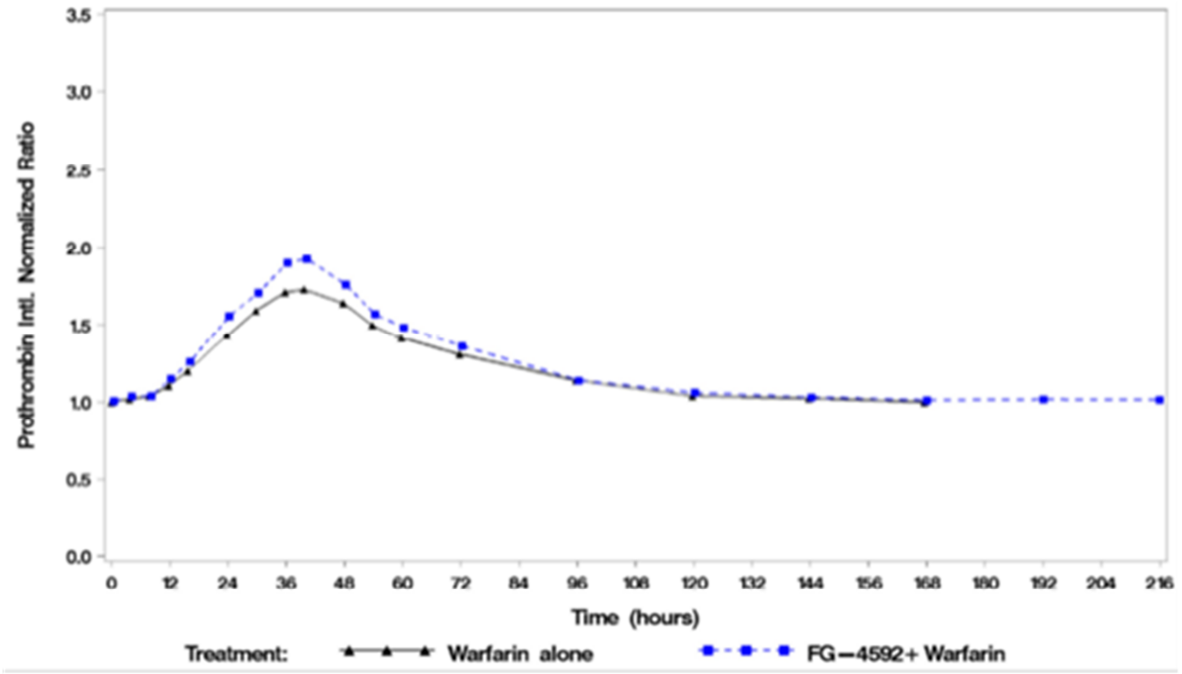
平均PT及び平均INRの時間推移曲線の全体の形状は，ロキサデュスタット非併用時と併用時で同様であった（図2.7.6.17-3及び図2.7.6.17-4）。

図 2.7.6.17- 3 ロキサデュスタット非併用時及び併用時のワルファリン投与後の平均プロトロンビン時間の推移：PDAS



Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Figure 12.5.1.1

図 2.7.6.17- 4 ロキサデュスタット非併用時及び併用時のワルファリン投与後の平均国際標準比の推移：PDAS



Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Figure 12.5.1.2

ワルファリン + ロキサデュスタット併用投与時の $AUC_{PT, last}$ 及び $AUC_{INR, last}$ の最小 2 乗幾何平均値は，ワルファリン単独投与時に比べて 24.4%高かった。併用投与時の PT_{max} 及び INR_{max} の最小 2 乗幾何平均値は，単独投与時に比べてそれぞれ 9.33%及び 9.57%高かった。PT_{max} 及び INR_{max} の最小 2 乗幾何平均比の 90% CI は，いずれも影響なしとされる 80.00%～125.00%の範囲に含まれていた（表 2.7.6.17- 6）。PT 及び INR の t_{max} の中央値には，ロキサデュスタット非併用時と併用時で統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.17- 6　　ワルファリンの薬力学に対するロキサデュスタットの影響：PDAS

比較	パラメータ	ワルファリン単独の最小 2 乗幾何平均値 [a]	ロキサデュスタット + ワルファリン併用の最小 2 乗幾何平均値 [a]	最小 2 乗幾何平均比 (%) [b]	90% CI [b]
ロキサデュスタット + ワルファリン併用／ワルファリン単独	$AUC_{PT,last}$ (s･h)	2185	2719	124.45	(119.38, 129.74)
	PT_{max} (s)	18.15	19.85	109.33	(105.53, 113.25)
	$AUC_{INR,last}$ (h)	204.6	254.6	124.45	(119.38, 129.73)
	INR_{max}	1.707	1.871	109.57	(105.67, 113.61)

投与条件を固定効果，被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて自然対数で変換したパラメータを解析。

a：最小 2 乗平均の累乗値は，自然対数で変換したデータに基づく。

b：比及びその CI は，元のスケールに逆変換し，値を百分率で示した。

Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Table 12.5.2

2.7.6.17.4 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，ワルファリン単独投与後の 6/22 例（27.3%），ロキサデュスタット単独投与後の 3/21 例（14.3%），ロキサデュスタット + ワルファリン併用投与後の 9/21 例（42.9%）に発現した。有害事象の重症度は主に軽度であった。

副作用は，ワルファリン単独投与後の 5/22 例（22.7%），ロキサデュスタット単独投与後の 3/21 例（14.3%），ロキサデュスタット + ワルファリン併用投与後の 8/21 例（38.1%）に発現した。

試験期間中に，死亡又は重篤な有害事象はみられず，治験薬（ロキサデュスタット）の投与中止に至った有害事象は 2 件発現した（表 2.7.6.17- 7）。

表 2.7.6.17- 7　有害事象の要約：SAF

	ワルファリン単独 (N=22) n (%)	ロキサデュスタット単独 (N=21) n (%)	ロキサデュスタット + ワルファリン併用 (N=21) n (%)	合計 (N=21) n (%)
有害事象	6 (27.3)	3 (14.3)	9 (42.9)	12 (57.1)
副作用 [a]	5 (22.7)	3 (14.3)	8 (38.1)	11 (52.4)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]（ワルファリン）	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]（ロキサデュスタット）	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象（ワルファリン）	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象（ロキサデュスタット）	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]（ワルファリン）	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]（ロキサデュスタット）	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)

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

Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Table 12.6.1.1

ワルファリン単独投与後，ロキサデュスタット単独投与後又はロキサデュスタット + ワルファリン併用投与後のいずれかで，複数例にみられた有害事象は，鼓腸，血管穿刺部位炎症及び背部痛であった（表 2.7.6.17- 8）。

表 2.7.6.17- 8　有害事象の一覧：SAF

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	ワルファリン単独 (N = 22) n (%)	ロキサデュスタット単独 (N = 21) n (%)	ロキサデュスタット + ワルファリン併用 (N = 21) n (%)	合計 (N = 21) n (%)
全ての有害事象	6 (27.3)	3 (14.3)	9 (42.9)	12 (57.1)
心臓障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
動悸	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
胃腸障害	5 (22.7)	2 (9.5)	3 (14.3)	5 (23.8)
腹部不快感	1 (4.5)	0	0	0
上腹部痛	1 (4.5)	0	0	0
下痢	1 (4.5)	0	0	0
鼓腸	2 (9.1)	2 (9.5)	2 (9.5)	4 (19.0)
歯肉出血	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.5)	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (14.3)
カテーテル留置部位腫脹	1 (4.5)	0	0	0
血管穿刺部位炎症	0	1 (4.8)	2 (9.5)	3 (14.3)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
鼻咽頭炎	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	ワルファリン 単独 (N = 22) n (%)	ロキサデュスタット 単独 (N = 21) n (%)	ロキサデュスタット + ワルファリン併用 (N = 21) n (%)	合計 (N = 21) n (%)
臨床検査	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.5)	1 (4.8)	3 (14.3)	4 (19.0)
関節痛	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
背部痛	1 (4.5)	0	3 (14.3)	3 (14.3)
重感	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
神経系障害	2 (9.1)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
浮動性めまい	1 (4.5)	0	0	0
頭痛	1 (4.5)	0	1 (4.8)	1 (4.8)
生殖系および乳房障害	0	0	2 (9.5)	2 (9.5)
不規則月経	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
閉経後出血	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
鼻出血	0	0	1 (4.8)	1 (4.8)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)
多汗症	0	1 (4.8)	0	1 (4.8)

Source：CL-0509（5.3.3.4-4）Table 12.6.1.2

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

治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例に 2 件（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加）みられた。これらの有害事象の重症度は中等度であり，ロキサデュスタット及びワルファリンと関連あるかもしれないと判定された。

臨床検査値

いずれの臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査又は尿検査）でも，臨床的に重要な平均変化はみられなかった。

臨床検査値が基準範囲を逸脱した被験者の割合は低く，被験者間及び投与期の間で一貫した傾向はみられなかった。1 例で ALT 及び AST 値が ULN の 3 倍超となった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインに，被験者間及び投与条件間で治験薬との関連性を否定できない明らかな傾向はみられなかった。

心電図の異常所見では，被験者間及び投与条件間に一貫した傾向はみられず，異常所見はいずれも臨床的に重要とは判断されなかった。

2.7.6.17.5 結論

- ワルファリン 25 mg（単回）をロキサデュスタット 200 mg と併用投与したとき，ワルファリンの薬物動態に臨床的に重要な変化はみられなかった。S-ワルファリン及び R-ワルファリンの総血漿中濃度及び非結合型血漿中濃度の C_{max} 及び AUC_{inf} の最小 2 乗幾何平均比（ロキサデュスタット併用時／非併用時）及びその 90%CI は，いずれも影響なしとされる 80.00%～125.00%の範囲内に含まれていた。したがって，ワルファリン 25 mg（単回）をロキサデュスタット 200 mg と併用投与したとき，臨床的に重要な薬物相互作用はないことが示唆された。
- ワルファリン 25 mg（単回）をロキサデュスタット 200 mg と併用投与したとき，PT 及び INR に対するワルファリンの最大作用に臨床的に重要な変化はみられず，ワルファリンの薬力学的効果（PT 及び INR の AUC_{last}）が 24%増大した。
- 健康被験者に，ワルファリン 25 mg 単回経口投与を単独投与又はロキサデュスタット 200 mg 反復（隔日）経口投与と併用したときの安全性及び忍容性は良好であった。