2.7.6.18 薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）[CL-0526]（添付資料番号 5.3.3.4-5）

2.7.6.18.1 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セベラマー炭酸塩及び酢酸カルシウムの影響を検討する第 1 相，非盲検，ランダム化，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）：2014 年 7 月 25 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 10 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とセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムを同時又は時間差で投与したときの，ロキサデュスタット単回経口投与の薬物動態に及ぼすセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの影響を検討する。

副次目的：ロキサデュスタットを単独投与及びセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムと同時又は時間差で投与したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

パート 1：ロキサデュスタットとリン吸着薬の同時投与

パート 1 は非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバーデザインであり，セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムを同時投与したときにロキサデュスタット単回経口投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した。Day −22～day −2 にスクリーニング検査を実施し，day −1 に被験者は治験実施医療機関に入院した。Day −1 に被験者は 6 つの投与順序のうちの 1 つに同じ割合でランダム化された（Williams デザイン）。

パート 1 の投与順序

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期
投与順序 1	投与条件 1	投与条件 2	投与条件 3
投与順序 2	投与条件 2	投与条件 3	投与条件 1
投与順序 3	投与条件 3	投与条件 1	投与条件 2
投与順序 4	投与条件 3	投与条件 2	投与条件 1
投与順序 5	投与条件 1	投与条件 3	投与条件 2
投与順序 6	投与条件 2	投与条件 1	投与条件 3

投与条件 1：ロキサデュスタット単独投与
投与条件 2：ロキサデュスタット ＋ セベラマー炭酸塩を同時投与
投与条件 3：ロキサデュスタット ＋ 酢酸カルシウムを同時投与

被験者は，day 1，6 及び 11 に上記 3 つの投与条件のうち 1 つの投与を受けた。投与条件の順序は，被験者がランダム化された投与順序（1～6）により決定された。投与条件 2 及び 3 では，被験者はリン吸着薬の初回投与後約 34 時間まで，リン吸着薬をさらに 5 回食事中に投与された（セベラマー炭酸塩 1 回 2400 mg を 1 日 3 回投与，酢酸カルシウム 1 回 1900 mg を 1 日 3 回投与）。72 時間の評価期間中，各投与後に血漿中ロキサデュスタットの薬物動態を評価した。

ロキサデュスタット及びリン吸着薬は，10 時間以上の絶食後に服用し，併用する場合はリン吸着薬，ロキサデュスタットの順に 240 mL の水で服用し，その直後に食事の摂取を開始した。なお，食事は 30 分以内に摂取した。

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，最終投与期に規定された評価後（又は早期中止後）5～9 日に実施した試験終了時来院（ESV）をもって完了とした。

パート 2：ロキサデュスタットとリン吸着薬の時間差投与（パート 2A 及びパート 2B）

パート 2 は，2 つのパート（セベラマー炭酸塩及び酢酸カルシウム）からなる非盲検，ランダム化，5 期クロスオーバーデザインであり，リン吸着薬を時間差で投与したときにロキサデュスタット単回経口投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼす影響を検討した。

Day −22～day −2 にスクリーニング検査を実施し，day −1 に被験者は治験実施医療機関に入院した。Day −1 に被験者は 10 の投与順序のうちの 1 つに同じ割合でランダム化された（Williams デザイン）。

パート 2 の投与順序

投与順序	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期	第 5 期
投与順序 1	投与条件 1	投与条件 2	投与条件 5	投与条件 3	投与条件 4
投与順序 2	投与条件 2	投与条件 3	投与条件 1	投与条件 4	投与条件 5
投与順序 3	投与条件 3	投与条件 4	投与条件 2	投与条件 5	投与条件 1
投与順序 4	投与条件 4	投与条件 5	投与条件 3	投与条件 1	投与条件 2
投与順序 5	投与条件 5	投与条件 1	投与条件 4	投与条件 2	投与条件 3
投与順序 6	投与条件 4	投与条件 3	投与条件 5	投与条件 2	投与条件 1
投与順序 7	投与条件 5	投与条件 4	投与条件 1	投与条件 3	投与条件 2
投与順序 8	投与条件 1	投与条件 5	投与条件 2	投与条件 4	投与条件 3
投与順序 9	投与条件 2	投与条件 1	投与条件 3	投与条件 5	投与条件 4
投与順序 10	投与条件 3	投与条件 2	投与条件 4	投与条件 1	投与条件 5

投与条件 1：ロキサデュスタット単独投与
投与条件 2：リン吸着薬投与 1 時間前にロキサデュスタット投与
投与条件 3：リン吸着薬投与 1 時間後にロキサデュスタット投与
投与条件 4：リン吸着薬投与 2 時間後にロキサデュスタット投与
投与条件 5：リン吸着薬投与 3 時間後にロキサデュスタット投与

被験者は，day 1，6，11，16 及び 21 に上記 5 つの投与条件のうち 1 つの投与を受けた。投与条件の順序は，被験者がランダム化された投与順序（1～10）により決定された。投与条件 2，3，4 及び 5 では，被験者はリン吸着薬の初回投与後約 34 時間まで，リン吸着薬をさらに 5 回食事中に投与された（セベラマー炭酸塩 1 回 2400 mg を 1 日 3 回投与，酢酸カルシウム 1 回 1900 mg を 1 日 3 回投与）。72 時間の評価期間中，各投与後に血漿中ロキサデュスタットの薬物動態を評価した。

投与条件 1 では，10 時間以上の絶食後にロキサデュスタットを 240 mL の水で服用し，その直後に食事の摂取を開始した。投与条件 2 では，10 時間以上の絶食後にロキサデュスタットを 240 mL の水で服用し，その 1 時間後にリン吸着薬を 240 mL の水で服用し，その直後に食事の摂取を開始した。投与条件 3，4，5 では，リン吸着薬を 240 mL の水で服用し，その直後に食事の摂取を開始し，リン吸着薬服用のそれぞれ 1，2，3 時間後にロキサデュスタットを 240 mL の水で服用した。なお，食事は 30 分以内に摂取した。

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 24 に被験者は治験実施医療機関を退院した。本試験は，最終投与期に規定された評価後（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）

パート 1

計画時：24 例（投与順序 1～6 に各 4 例）

解析時：24 例（投与順序 1～6 に各 4 例）

パート 2A 及び 2B

計画時：パート 2A 及び 2B に各 30 例（投与順序 1～10 に各 3 例）

解析時：パート 2A 及び 2B に各 30 例（投与順序 1～10 に各 3 例）

対象被験者

健康な男性及び女性成人

選択基準（パート 1 及びパート 2）

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 50 kg 以上（スクリーニング検査時）の者
4. 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，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
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 日まで授乳しないことに同意した者
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 日まで卵子を提供しないことに同意した者
7. 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，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。
8. 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
9. 本試験に参加中（同意書への署名から本試験の最終来院完了までと定義）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（パート 1 及びパート 2）

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，スクリーニング評価前 6 カ月以内に妊娠又はスクリーニング評価前 3 カ月以内に授乳していた者
2. ロキサデュスタット，セベラマー炭酸塩，酢酸カルシウム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，又は低リン酸血症，高カルシウム血症といったセベラマー炭酸塩若しくは酢酸カルシウムの欧州製品概要に基づく禁忌の既往歴若しくは合併がある者
3. 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）。
4. 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）
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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 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（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）。
9. 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）。

10. 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，カルシウム補充剤，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）
11. 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
12. 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）
13. 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
14. 治験実施医療機関への入院前 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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
19. 社会的に弱い立場にある者（監禁状態に置かれた者など）
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. 乳糖不耐症である者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：E122989-0001L
セベラマー炭酸塩 800 mg 錠：B4042B01
酢酸カルシウム 950 mg 錠：13029/01

治験薬の用量及び投与方法

<u>パート 1</u>

投与条件 1 では，ロキサデュスタット 200 mg を単独投与し，投与条件 2 及び 3 ではリン吸着薬の初回投与後約 34 時間まで，リン吸着薬をさらに 5 回食事中に投与した（セベラマー炭酸塩 1 回 2400 mg を 1 日 3 回投与，酢酸カルシウム 1 回 1900 mg を 1 日 3 回投与）。

ロキサデュスタット及びリン吸着薬は，10 時間以上の絶食後に服用し，併用する場合はリン吸着薬，ロキサデュスタットの順に 240 mL の水で服用し，その直後に食事の摂取を開始した。なお、食事は 30 分以内に摂取した。

パート 2

投与条件 1 では，ロキサデュスタット 200 mg を単独投与し，投与条件 2，3，4 及び 5 ではリン吸着薬の初回投与後約 34 時間まで，リン吸着薬をさらに 5 回食事中に投与された（セベラマー炭酸塩 1 回 2400 mg を 1 日 3 回投与，酢酸カルシウム 1 回 1900 mg を 1 日 3 回投与）。

投与条件 1 では，10 時間以上の絶食後にロキサデュスタットを 240 mL の水で服用し，その直後に食事の摂取を開始した。投与条件 2 では，10 時間以上の絶食後にロキサデュスタットを 240 mL の水で服用し，その 1 時間後にリン吸着薬を 240 mL の水で服用し，その直後に食事の摂取を開始した。投与条件 3，4，5 では，リン吸着薬を 240 mL の水で服用し，その直後に食事の摂取を開始し，リン吸着薬服用のそれぞれ 1，2，3 時間後にロキサデュスタットを 240 mL の水で服用した。なお，食事は 30 分以内に摂取した。

治験薬投与期間

パート 1

ロキサデュスタット：単回投与 3 回

セベラマー炭酸塩：2 日間 3 回

酢酸カルシウム：2 日間 3 回

パート 2

ロキサデュスタット：単回投与 5 回

セベラマー炭酸塩：2 日間 5 回（パート 2A）

酢酸カルシウム：2 日間 5 回（パート 2B）

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタットの血漿中濃度

安全性

有害事象，バイタルサイン，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：結果として生命を脅かす，緊急処置の適応
- 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（パート 1 及びパート 2）：

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

副次的評価項目（パート 1 及びパート 2）：

- ロキサデュスタット血漿中薬物動態パラメータ：AUC_{last}，AUC_{24h}，CL/F，t_{lag}，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び V_z/F

2 つの薬物動態パラメータ（AUC_{inf}及びC_{max}）を用いて，ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす各リン吸着薬の影響を検討した。

パート 1：ロキサデュスタットとリン吸着薬の同時投与

リン吸着薬を同時に併用投与したときの血漿中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 + リン吸着薬併用投与），性別，投与順序及び期間を固定効果，投与順序内の被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて，自然対数変換した薬物動態パラメータを解析した。

主要薬物動態パラメータの最小 2 乗平均の差を累乗し，調整済み幾何平均比（比：ロキサデュスタット単独投与／ロキサデュスタットとセベラマー炭酸塩の同時投与，及びロキサデュスタット単独投与／ロキサデュスタットと酢酸カルシウムの同時投与）の推定値を算出した。同様に，最小 2 乗平均の差の推定値の 90%信頼区間（CI）を逆変換し，元のスケールを算出した。

パート 2：ロキサデュスタットとリン吸着薬の時間差投与

リン吸着薬を時間差で併用投与したときの血漿中ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすリン吸着薬の影響を検討するため，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とリン吸着薬の各時間差での併用投与），性別，投与順序及び期間を固定効果，投与順序内の被験者を変量効果とする線形混合効果モデルを用いて，自然対数変換した薬物動態パラメータを解析した。

主要薬物動態パラメータの最小 2 乗平均の差を累乗し，調整済み幾何平均比（ロキサデュスタット単独投与／ロキサデュスタットとリン吸着薬の各時間差での併用投与）の推定値を算出した。同様に，最小 2 乗平均の差の推定値の 90% CI を逆変換し，元のスケールを算出した。

安全性

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

2.7.6.18.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

24 例が本試験のパート 1 に組み入れられ，6 つの投与順序に各 4 例がランダム化され，24 例全例が本試験を完了し，SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.18- 1）。

30 例が本試験のパート 2A に組み入れられ，10 の投与順序に各 3 例がランダム化され，2 例を除く全例が本試験を完了し，30 例全例が SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.18- 1）。試験を完了できなかった理由は 2 例とも同意の撤回であった。

30 例が本試験のパート 2B に組み入れられ，10 の投与順序に各 3 例がランダム化され，3 例を除く全例が本試験を完了し，30 例全例が SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.18- 1）。試験を完了できなかった理由は 3 例とも同意の撤回であった。

表 2.7.6.18- 1　　被験者の内訳

	パート 1 (N=24)	パート 2A (N=30)	パート 2B (N=30)
組み入れた被験者数	24 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (100.0%)
SAF	24 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (100.0%)
PKAS	24 (100.0%)	30 (100.0%)	30 (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-0526（5.3.3.4-5）Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.2.1，Table 12.1.1.2.2

人口統計学的特性及び他の基準値

パート 1 の被験者の性別は男性 12 例（50.0%），女性 12 例（50.0%）であった。白人が 23 例（95.8%），アジア人が 1 例（4.2%）であった。平均年齢は 39.6 歳，平均体重は 69.25 kg，平均身長は 172.8 cm，平均 BMI は 23.07 kg/m^2 であった（表 2.7.6.18- 2）。

パート 2A の被験者の性別は男性が 19 例（63.3%），女性が 11 例（36.7%）であった。白人が 28 例（93.3%），その他（アフリカ人と白人の混血）が 2 例（6.7%）であった。平均年齢は 43.3 歳，平均体重は 76.64 kg，平均身長は 175.9 cm，平均 BMI は 24.73 kg/m^2 であった（表 2.7.6.18- 2）。

パート 2B の被験者の性別は男性が 22 例（73.3%），女性が 8 例（26.7%）であった。被験者は全て白人であった。平均年齢は 39.5 歳，平均体重は 76.41 kg，平均身長は 177.0 cm，平均 BMI は 24.24 kg/m^2 であった（表 2.7.6.18- 2）。

表 2.7.6.18- 2　　主な被験者背景：SAF

項目	カテゴリー／ 統計指標	パート 1 (N=24)	パート 2A (N=30)	パート 2B (N=30)
性別	男性，n (%)	12 (50.0)	19 (63.3)	22 (73.3)
	女性，n (%)	12 (50.0)	11 (36.7)	8 (26.7)
人種	白人，n (%)	23 (95.8)	28 (93.3)	30 (100.0)
	黒人，n (%)	0	0	0
	アジア人，n (%)	1 (4.2)	0	0
	その他，n (%)	0	2 (6.7)	0

項目	カテゴリー／ 統計指標	パート 1 (N=24)	パート 2A (N=30)	パート 2B (N=30)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	39.6 (13.4)	43.3 (8.9)	39.5 (8.3)
	中央値（範囲）	43.0 (18, 55)	46.5 (25, 54)	38.5 (26, 54)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	69.25 (12.79)	76.64 (11.52)	76.41 (13.97)
	中央値（範囲）	66.65 (50.7, 100.1)	76.20 (54.7, 98.4)	74.40 (54.5, 110.9)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	172.8 (10.4)	175.9 (10.8)	177.0 (8.8)
	中央値（範囲）	170.5 (157, 193)	175.5 (160, 200)	176.5 (162, 193)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	23.07 (2.79)	24.73 (2.67)	24.24 (2.86)
	中央値（範囲）	22.50 (19.8, 28.9)	25.05 (19.4, 29.5)	23.90 (19.2, 29.8)

BMI:体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）

Source：CL-0526（5.3.3.4-5）Table 12.1.2.1，Table 12.1.2.1.1，Table 12.1.2.1.2

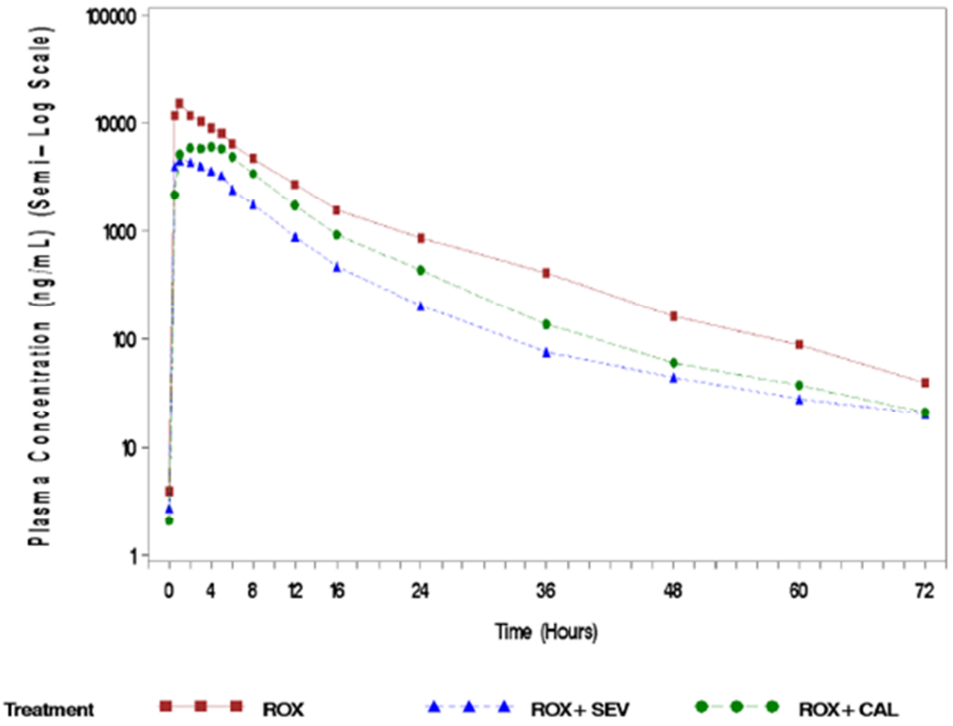
2.7.6.18.3 薬物動態

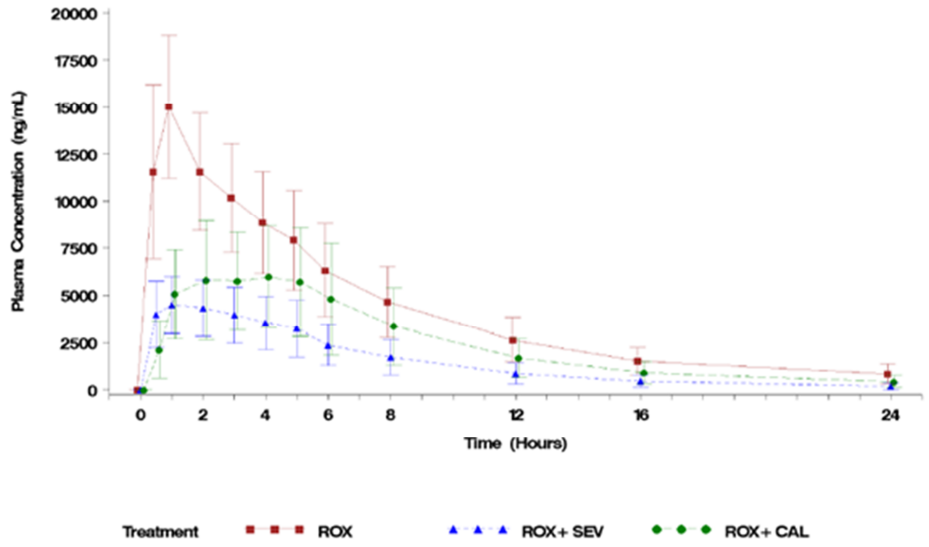
パート 1：ロキサデュスタットとリン吸着薬の同時投与

ロキサデュスタットを単独投与及びリン吸着薬（セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム）と同時投与したときのロキサデュスタット平均血漿中濃度の推移を図 2.7.6.18- 1 に示す。

ロキサデュスタットをリン吸着薬と同時投与したとき，ロキサデュスタット平均血漿中濃度は単独投与時に比べて，一貫して低かった。ロキサデュスタット平均血漿中濃度が最も低かったのは，セベラマー炭酸塩との併用投与時であった。

図 2.7.6.18- 1ロキサデュスタット単独投与後及びリン吸着薬との同時投与後の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

ROX：ロキサデュスタット単独投与，ROX+CAL：ロキサデュスタットと酢酸カルシウムの同時投与，ROX+SEV：ロキサデュスタットとセベラマー炭酸塩の同時投与

Source：CL-0526（5.3.3.4-5）Figure 12.4.1.2，Figure 12.4.1.3

ロキサデュスタットの t_{max} の中央値では，セベラマー炭酸塩との同時投与による影響はみられなかったが，酢酸カルシウムとの同時投与では 1 時間延長した。個々の t_{max} の範囲は，投与条件間で同程度であった。$t_{1/2}$ の中央値はいずれの投与条件でもおおむね同程度であった（表 2.7.6.18- 3）。

表 2.7.6.18- 3 ロキサデュスタット単独投与及びセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム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)	$t_{½}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
ロキサデュスタット単独							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	15750	1.294	113383	114029	10.62	30.52	1.959
SD (CV)	3667 (23.3)	1.241 (NA)	35753 (31.5)	35987 (31.6)	1.841 (17.3)	13.70 (44.9)	0.7162 (36.6)
Min, Max	7707, 22717	0.500, 5.02	52931, 175797	53192, 178418	7.16, 14.7	13.1, 63.7	1.12, 3.76
Median	16090	1.000	112455	112947	10.16	25.67	1.771
ロキサデュスタット＋セベラマー炭酸塩併用							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	5353	1.459	38625	39214	15.08	137.8	5.984
SD (CV)	1078 (20.1)	1.175 (NA)	15975 (41.4)	16028 (40.9)	7.430 (49.3)	104.4 (75.8)	2.516 (42.1)
Min, Max	3699, 7161	0.480, 4.97	17045, 78175	18172, 78851	6.43, 30.9	28.1, 472	2.54, 11.0
Median	5708	1.000	36996	38138	12.66	98.81	5.244

パラメータ	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{½}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
ロキサデュスタット＋酢酸カルシウム併用							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	7737	2.583	63261	63657	11.70	67.10	3.829
SD (CV)	2745 (35.5)	1.735 (NA)	27246 (43.1)	27383 (43.0)	3.874 (33.1)	44.39 (66.2)	1.870 (48.8)
Min, Max	4257, 14191	1.00, 6.00	23832, 124857	23875, 125019	7.67, 24.6	18.5, 202	1.60, 8.38
Median	6964	2.000	60999	61251	11.84	54.07	3.265

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-0526（5.3.3.4-5）Table 12.4.2

ロキサデュスタットをセベラマー炭酸塩と同時投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} は単独投与時に比べて 67%低く，C_{max} は 66%低かった。ロキサデュスタットを酢酸カルシウムと同時投与したとき, ロキサデュスタットの AUC_{inf} は単独投与時に比べて 46%低く, C_{max} は 52%低かった（表 2.7.6.18- 4）。

表 2.7.6.18- 4ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすリン吸着薬（セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム）同時投与の影響：PKAS

	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 [a]	ロキサデュスタットとリン吸着薬の同時投与の最小 2 乗幾何平均値 [a]	最小 2 乗幾何平均比(%) [b]	90% CI [b]
セベラマー炭酸塩同時投与の影響					
ロキサデュスタットとセベラマー炭酸塩の同時投与／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	108209	36211	33.46	(30.71, 36.46)
	C_{max} (ng/mL)	15296	5243	34.27	(30.57, 38.43)
酢酸カルシウム同時投与の影響					
ロキサデュスタットと酢酸カルシウムの同時投与／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	108209	57943	53.55	(49.15, 58.34)
	C_{max} (ng/mL)	15296	7338	47.97	(42.78, 53.79)

投与条件，性別，投与順序及び投与期を固定効果とする反復測定モデルは，被験者の対数変換したパラメータに適合した。

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-0526（5.3.3.4-5）Table 12.4.3

パート 2：ロキサデュスタットとリン吸着薬の時間差投与

ロキサデュスタットを単独投与及びセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1 時間前並びに 1, 2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したときのロキサデュスタット平均血漿中濃度

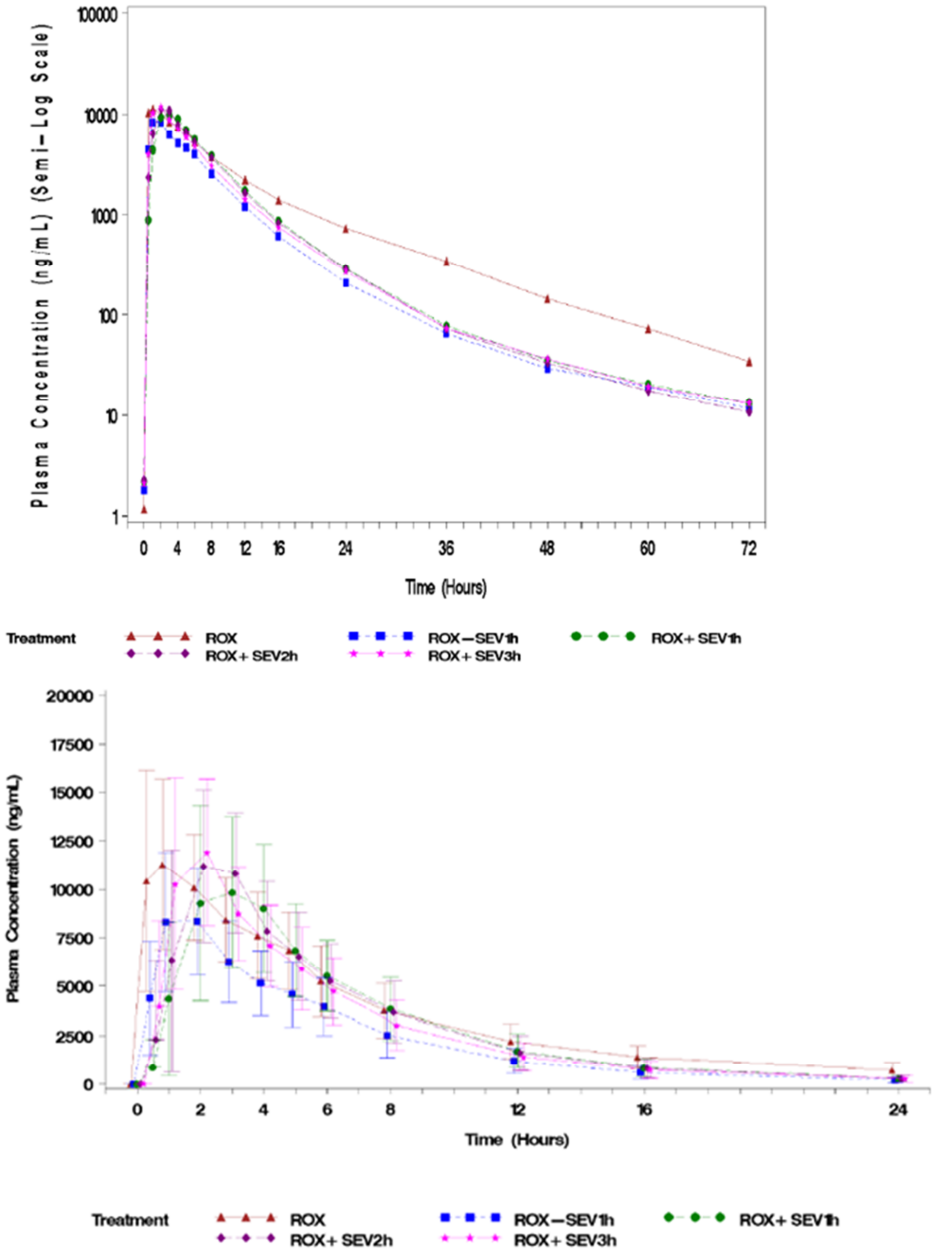
の推移を図 2.7.6.18- 2 及び図 2.7.6.18- 3 に示す。相互作用の程度は，時間差投与の方が同時投与よりも小さかった。

ロキサデュスタットの t_{max} の中央値は，セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与したときには影響はみられず，個々の値の範囲は同程度であった。リン吸着薬の投与 1, 2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したときのロキサデュスタットの t_{max} の中央値は，単独投与時に比べて 1～2 時間延長した。ロキサデュスタットの $t_{1/2}$ の平均値は，単独投与とセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムとの時間差投与で同程度であった（CL-0526［5.3.3.4-5］Table 10, Table 12）。

セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} は単独投与時に比べて 41%低かった。セベラマー炭酸塩の投与 1，2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} は単独投与時に比べてそれぞれ 24%，22%及び 25%低かった。ロキサデュスタットの C_{max} は，セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与したときで 26%低く，セベラマー炭酸塩の投与 1 時間後にロキサデュスタットを投与したときで 12%低く，セベラマー炭酸塩の投与 2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したときでは影響はみられなかった（表 2.7.6.18- 5）。

酢酸カルシウム投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} は単独投与時に比べて 31%低かった。酢酸カルシウムの投与 1, 2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したとき, ロキサデュスタットの AUC_{inf} は単独投与時に比べてそれぞれ 17%, 14%及び 18%低かった。ロキサデュスタットの C_{max} は，酢酸カルシウムの投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与したときで 19%低く, 酢酸カルシウムの投与 1, 2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したときでは影響はみられなかった（表 2.7.6.18- 5）。

図 2.7.6.18- 2ロキサデュスタット単独投与後及びセベラマー炭酸塩との時間差投与後（1 時間前，1，2 又は 3 時間後）のロキサデュスタット血漿中濃度の推移：PKAS

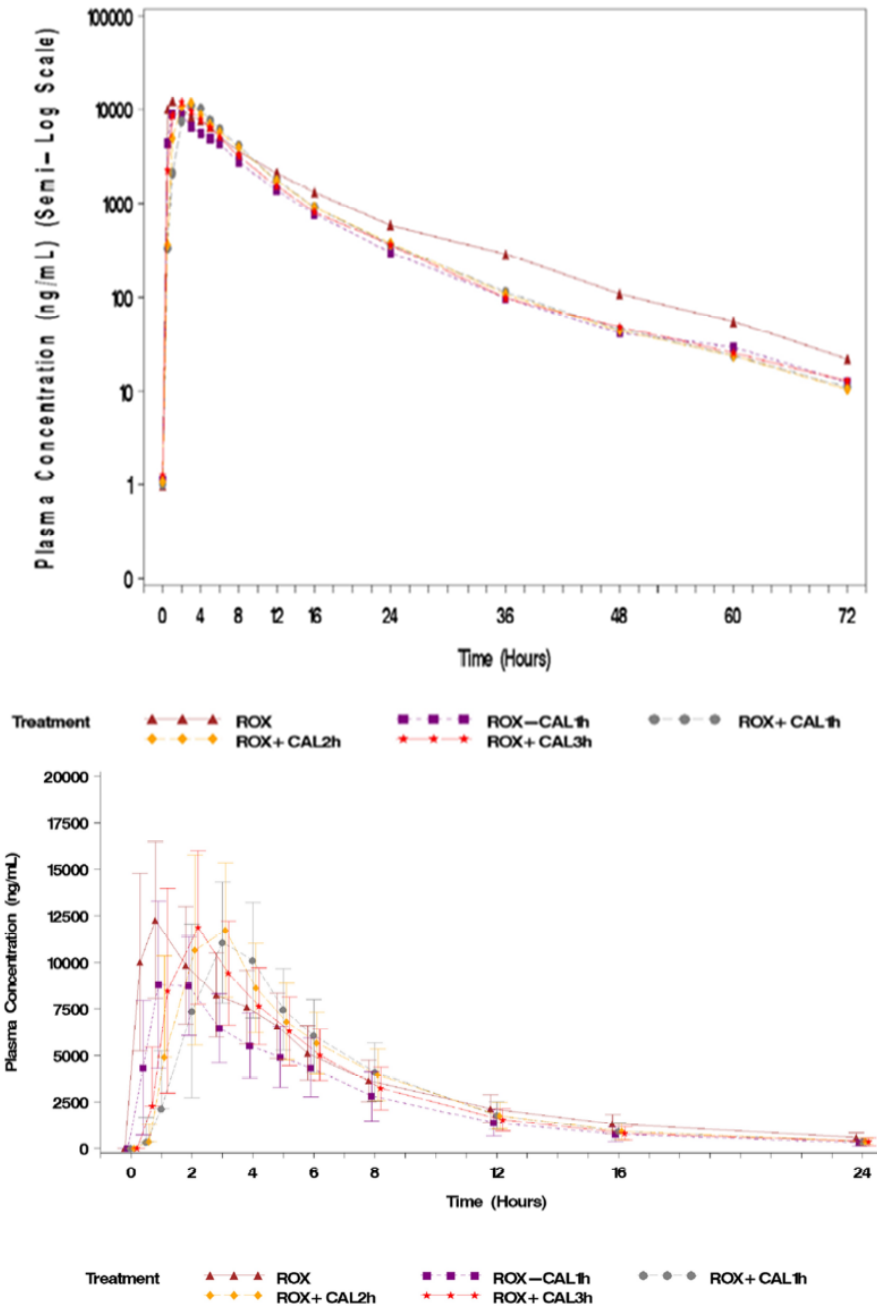


平均値±標準偏差

ROX：ロキサデュスタット単独，ROX-SEV1h：セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与，ROX+SEV1h：セベラマー炭酸塩の投与 1 時間後にロキサデュスタットを投与，ROX+SEV2h：セベラマー炭酸塩の投与 2 時間後にロキサデュスタットを投与, ROX+SEV3h:セベラマー炭酸塩の投与 3 時間後にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0526（5.3.3.4-5）Figure 12.4.1.2.1，Figure 12.4.1.3.1

図 2.7.6.18- 3 ロキサデュスタット単独投与後及び酢酸カルシウムとの時間差投与後（1 時間前，1，2 又は 3 時間後）の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

ROX：ロキサデュスタット単独，ROX-CAL1h：酢酸カルシウムの投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与，ROX+CAL1h：酢酸カルシウムの投与 1 時間後にロキサデュスタットを投与，ROX+CAL2h：酢酸カルシウムの投与 2 時間後にロキサデュスタットを投与，ROX+CAL3h：酢酸カルシウムの投与 3 時間後にロキサデュスタットを投与

Source：CL-0526（5.3.3.4-5）Figure 12.4.1.2.2，Figure 12.4.1.3.2

表 2.7.6.18- 5 ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすリン吸着薬（セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム）時間差投与の影響：PKAS

	パラメータ	ロキサデュスタット投与の時間差	ロキサデュスタット単独の最小 2 乗幾何平均値 [a]	ロキサデュスタットとリン吸着薬の時間差投与の最小 2 乗幾何平均値 [a]	最小 2 乗幾何平均比 (%) [b]	90% CI [b]
セベラマー炭酸塩時間差投与の影響						
ロキサデュスタットとセベラマー炭酸塩の時間差投与／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	1 時間前	93867	55769	59.41	(55.97, 63.07)
		1 時間後	93867	71792	76.48	(72.13, 81.10)
		2 時間後	93867	73526	78.33	(73.95, 82.97)
		3 時間後	93867	70522	75.13	(70.79, 79.74)
	C_{max} (ng/mL)	1 時間前	12583	9354	74.34	(67.50, 81.87)
		1 時間後	12583	11022	87.59	(79.32, 96.73)
		2 時間後	12583	13158	104.56	(94.85, 115.27)
		3 時間後	12583	13099	104.10	(94.54, 114.64)
酢酸カルシウム時間差投与の影響						
ロキサデュスタットと酢酸カルシウムの時間差投与／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	1 時間前	92361	63537	68.79	(64.94, 72.87)
		1 時間後	92361	76810	83.16	(78.44, 88.16)
		2 時間後	92361	79572	86.15	(81.27, 91.33)
		3 時間後	92361	76111	82.41	(77.84, 87.24)
	C_{max} (ng/mL)	1 時間前	13098	10563	80.65	(73.48, 88.51)
		1 時間後	13098	12836	98.00	(89.34, 107.49)
		2 時間後	13098	13374	102.11	(92.98, 112.14)
		3 時間後	13098	13364	102.03	(92.96, 111.99)

投与条件，性別，投与順序及び投与期を固定効果とする反復測定モデルは，被験者の対数変換パラメータに適合した。

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-0526（5.3.3.4-5）Table 12.4.3.1，Table 12.4.3.2

2.7.6.18.4 安全性

有害事象及び副作用

パート 1 の有害事象は，ロキサデュスタット単独投与後の 4/24 例（16.7%），ロキサデュスタットとセベラマー炭酸塩の併用投与後の 6/24 例（25.0%），ロキサデュスタットと酢酸カルシウムの併用投与後の 9/24 例（37.5%）に発現した（表 2.7.6.18- 6）。

パート 2A の有害事象は，ロキサデュスタット単独投与後の 1/29 例（3.4%），セベラマー炭酸塩の投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与した後の 2/29 例（6.9%），セベラマー炭酸塩の投与 1 時間後にロキサデュスタットを投与した後の 3/28 例（10.7%），セベラマー炭酸塩の投与 2 時間後にロキサデュスタットを投与した後の 2/30 例（6.7%），セベラマー炭酸塩の投与 3 時間後にロキサデュスタットを投与した後の 4/30 例（13.3%）に発現した（表 2.7.6.18- 7）。

パート 2B の有害事象は，ロキサデュスタット単独投与後の 4/30 例（13.3%），酢酸カルシウムの投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与した後の 6/30 例（20.0%），酢酸カルシウムの投与 1 時間後にロキサデュスタットを投与した後の 8/30 例（26.7%），酢酸カルシウムの投与 2 時間後に

ロキサデュスタットを投与した後の 5/29 例（17.2%），酢酸カルシウム投与の 3 時間後にロキサデュスタットを投与した後の 7/30 例（23.3%）に発現した（表 2.7.6.18- 8）。

副作用は，パート 1 の 9/24 例（37.5%），パート 2A の 2/30 例（6.7%），パート 2B の 5/30 例（16.7%）に発現した。

有害事象の重症度は，いずれのパートでも大半が軽度であった。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 2.7.6.18- 6　有害事象の要約（パート 1）：SAF

項目	ロキサデュスタット単独 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタットとセベラマー炭酸塩の同時投与 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタットと酢酸カルシウムの同時投与 (N = 24) n (%)	合計 (N = 24) n (%)
有害事象	4 (16.7)	6 (25.0)	9 (37.5)	12 (50.0)
軽度	3 (12.5)	5 (20.8)	5 (20.8)	8 (33.3)
中等度	1 (4.2)	1 (4.2)	4 (16.7)	4 (16.7)
重度	0	0	0	0
副作用 [a]	1 (4.2)	2 (8.3)	8 (33.3)	9 (37.5)
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-0526（5.3.3.4-5）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.3

表 2.7.6.18- 7　有害事象の要約（パート 2A）：SAF

項目	ロキサデュスタット単独 (N = 29) n (%)	セベラマー炭酸塩				合計 (N = 30) n (%)
		投与 1 時間前にロキサデュスタット投与 (N = 29) n (%)	投与 1 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 28) n (%)	投与 2 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	投与 3 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	
有害事象	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	10 (33.3)
軽度	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	10 (33.3)
中等度	0	0	0	0	0	0
重度	0	0	0	0	0	0
副作用 [a]	1 (3.4)	0	2 (7.1)	0	0	2 (6.7)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	0	0	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-0526（5.3.3.4-5）Table 12.6.1.1.1，Table 12.6.1.3.1

表 2.7.6.18- 8　有害事象の要約（パート 2B）：SAF

項目	ロキサデュスタット単独 (N = 30) n (%)	酢酸カルシウム				合計 (N = 30) n (%)
		投与 1 時間前にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	投与 1 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	投与 2 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 29) n (%)	投与 3 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	
有害事象	4 (13.3)	6 (20.0)	8 (26.7)	5 (17.2)	7 (23.3)	21 (70.0)
軽度	4 (13.3)	5 (16.7)	8 (26.7)	3 (10.3)	6 (20.0)	17 (56.7)
中等度	0	1 (3.3)	0	2 (6.9)	1 (3.3)	4 (13.3)
重度	0	0	0	0	0	0
副作用 [a]	1 (3.3)	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.3)	5 (16.7)
死亡	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	0	0	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-0526（5.3.3.4-5）Table 12.6.1.1.2，Table 12.6.1.3.2

パート 1 の各群で複数例にみられた有害事象は，悪心，鼻咽頭炎及び節足動物刺傷であった（表 2.7.6.18- 9）。パート 2A では複数例にみられた有害事象はなかった（表 2.7.6.18- 10）。パート 2B の各群で複数例にみられた有害事象は，悪心，嘔吐及び頭痛であった（表 2.7.6.18- 11）。

表 2.7.6.18- 9　有害事象の一覧（パート 1）: 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 = 24) n (%)	ロキサデュスタットとセベラマー炭酸塩の同時投与 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタットと酢酸カルシウムの同時投与 (N = 24) n (%)	合計 (N = 24) n (%)
全ての有害事象	4 (16.7)	6 (25.0)	9 (37.5)	12 (50.0)
胃腸障害	0	1 (4.2)	7 (29.2)	7 (29.2)
腹痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
便秘	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
下痢	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
消化不良	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)
悪心	0	0	3 (12.5)	3 (12.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
悪寒	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	2 (8.3)	1 (4.2)	0	3 (12.5)
鼻咽頭炎	2 (8.3)	1 (4.2)	0	3 (12.5)
傷害，中毒および処置合併症	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
節足動物刺傷	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	0	2 (8.3)	3 (12.5)
四肢不快感	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
四肢痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.3)
神経系障害	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)
浮動性めまい	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)
失神寸前の状態	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
生殖系および乳房障害	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
月経困難症	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	2 (8.3)	0	2 (8.3)
鼻出血	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
口腔咽頭痛	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)
多汗症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
サンバーン	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
血管障害	0	0	2 (8.3)	2 (8.3)
ほてり	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
蒼白	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)

Source: CL-0526（5.3.3.4-5）Table 12.6.1.2

表 2.7.6.18- 10　有害事象の一覧（パート 2A）：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 = 29) n (%)	セベラマー炭酸塩				合計 (N = 30) n (%)
		投与 1 時間前にロキサデュスタット投与 (N = 29) n (%)	投与 1 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 28) n (%)	投与 2 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	投与 3 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	
全ての有害事象	1 (3.4)	2 (6.9)	3 (10.7)	2 (6.7)	4 (13.3)	10 (33.3)
胃腸障害	1 (3.4)	1 (3.4)	2 (7.1)	1 (3.3)	0	4 (13.3)
腹部膨満	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.3)
腹痛	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.3)
便秘	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)	0	2 (6.7)
消化不良	0	0	1 (3.6)	0	0	1 (3.3)
硬便	1 (3.4)	0	0	0	0	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.3)	2 (6.7)
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.3)	2 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)	2 (6.7)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
節足動物刺傷	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (3.3)
神経系障害	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.3)	2 (6.7)
頭痛	0	0	1 (3.6)	0	1 (3.3)	2 (6.7)
腎および尿路障害	0	1 (3.4)	1 (3.6)	0	0	2 (6.7)
多尿	0	1 (3.4)	1 (3.6)	0	0	2 (6.7)

Source: CL-0526（5.3.3.4-5）Table 12.6.1.2.1

表 2.7.6.18- 11　有害事象の一覧（パート 2B）：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 = 30) n (%)	酢酸カルシウム				合計 (N = 30) n (%)
		投与 1 時間前にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	投与 1 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	投与 2 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 29) n (%)	投与 3 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	
全ての有害事象	4 (13.3)	6 (20.0)	8 (26.7)	5 (17.2)	7 (23.3)	21 (70.0)
胃腸障害	2 (6.7)	4 (13.3)	3 (10.0)	1 (3.4)	3 (10.0)	9 (30.0)
腹部不快感	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
腹部膨満	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
上腹部痛	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)	2 (6.7)
便秘	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
おくび	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
鼓腸	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	3 (10.0)
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (3.3)	0	1 (3.3)	2 (6.7)
悪心	0	2 (6.7)	0	1 (3.4)	1 (3.3)	3 (10.0)
嘔吐	0	2 (6.7)	0	0	0	2 (6.7)

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット 単独 (N = 30) n (%)	酢酸カルシウム 投与 1 時間前にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	酢酸カルシウム 投与 1 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	酢酸カルシウム 投与 2 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 29) n (%)	酢酸カルシウム 投与 3 時間後にロキサデュスタット投与 (N = 30) n (%)	合計 (N = 30) n (%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.3)	1 (3.4)	1 (3.3)	3 (10.0)
カテーテル留置部位疼痛	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	1 (3.4)	1 (3.3)	2 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
鼻咽頭炎	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
歯牙損傷	0	0	1 (3.3)	0	0	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	2 (6.7)	0	1 (3.3)	0	0	3 (10.0)
背部痛	1 (3.3)	0	1 (3.3)	0	0	2 (6.7)
筋肉痛	1 (3.3)	0	0	0	0	1 (3.3)
神経系障害	2 (6.7)	3 (10.0)	1 (3.3)	1 (3.4)	4 (13.3)	9 (30.0)
浮動性めまい	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
頭痛	2 (6.7)	2 (6.7)	1 (3.3)	1 (3.4)	4 (13.3)	9 (30.0)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
鼻閉	0	1 (3.3)	0	0	0	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
発疹	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
血管障害	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)
血腫	0	0	0	1 (3.4)	0	1 (3.3)

Source: CL-0526（5.3.3.4-5）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。

治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では，治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値，バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.18.5 結論

- ロキサデュスタットをセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムと同時投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} は，単独投与時に比べてそれぞれ 67%及び 46%低く，C_{max} はそれぞれ 66%及び 52%低く，セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの同時投与によるロキサデュスタットの吸収の減少が示唆された。
- セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} は，単独投与時に比べてそれぞれ 41%及び 31%低かった。セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1, 2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したとき，ロキサデュスタットの AUC_{inf} は，いずれの時間差でも単独投与時に比べてそれぞれ約 23%及び約 16%低く，投与タイミング（投与 1，2 又は 3 時間後）での差はわずかであった。ロキサデュスタットの C_{max} は，セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1 時間前にロキサデュスタットを投与したときでは，単独投与時に比べてそれぞれ 26%及び 19%低かったが，セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの投与 1, 2 又は 3 時間後にロキサデュスタットを投与したときでは，併用投与の影響はわずか（12%）であった。
- ロキサデュスタットを経口で単独投与及びリン吸着薬（セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウム）との同時投与又は時間差投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.19 薬物相互作用試験（オメプラゾール）[CL-0527]（添付資料番号 5.3.3.4-6）

2.7.6.19.1 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オメプラゾール反復経口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, Dijk J, Frenandez B, Galta R, Golor G, et al. Effect of Multiple Doses of Omeprazole on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Roxadustat in Healthy Subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2018. DOI: 10.1007/s13318-018-0480-z

試験期間：

試験開始日（最初の組み入れ日）：2014 年 9 月 24 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 11 月 4 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単回経口投与の薬物動態に及ぼすオメプラゾール反復経口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オメプラゾール反復経口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，非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験であり，ロキサデュスタット 100 mg 単回経口投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼすオメプラゾール 40 mg 反復経口投与の影響を検討した。

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 のロキサデュスタット単回投与後 7 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，被験者はロキサデュスタット 100 mg 単回経口投与を受けた。Day 4 の全ての評価の完了後，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。

第 2 期の day 1～day 9 に，被験者はオメプラゾール 40 mg の 1 日 1 回反復経口投与を受けた。第 2 期の day 7 に, 被験者はロキサデュスタット 100 mg とオメプラゾール 40 mg の投与を受けた。第 2 期の day 10 の全ての評価の完了後，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 day 10 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：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 50 kg 以上（スクリーニング検査時）の者
4. 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
     - 避妊手術又は子宮摘出術（スクリーニング検査の 1 カ月以上前）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，2 種類の非常に効果的な避妊法[a]（うち 1 つはバリア法とする）を常に使用することに同意した者
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 日まで授乳しないことに同意した者
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 日まで卵子を提供しないことに同意した者
7. 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，2 種類の非常に効果的な避妊法[a]（うち 1 つはバリア法とする）を使用することとした。
8. 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

9. 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，女性パートナーが確立された経口避妊薬，又は注射若しくは埋込み式ホルモン避妊法を使用できる。
- 男性の場合，女性パートナーが確立された子宮内避妊器具（IUD）又は子宮内避妊システムを使用できる。
- 女性の場合，確立された非ホルモン性 IUD の使用は可とした。
- 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）入りの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）
- 男性パートナーは，有効な避妊手術を受けていることとした。
- 女性パートナーは，有効な避妊手術を受けていることとした。

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，スクリーニング評価前 6 カ月以内に妊娠，又はスクリーニング評価前 3 カ月以内に授乳していた者
2. ロキサデュスタット，オメプラゾー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，又はオメプラゾールの欧州製品概要に基づく禁忌がある者
3. 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）。
4. 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）
5. 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，又はその他の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
6. 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
7. 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
8. 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）。

9. 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）。
10. 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，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）
11. 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
12. 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）
13. 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
14. 治験実施医療機関への入院前 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
15. 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
16. 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
17. 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
18. 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えた者
19. 社会的に弱い立場にある者（監禁状態に置かれた者など）
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. 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] ：E121028-0002L
オメプラゾール 20 mg 錠：R130C

治験薬の用量及び投与方法

第 1 期の day 1 に，ロキサデュスタット 100 mg を単回経口投与した。第 2 期の day 1～day 9 にオメプラゾール 40 mg を 1 日 1 回反復経口投与し，第 2 期の day 7 にロキサデュスタット 100 mg とオメプラゾール 40 mg を投与した。

ロキサデュスタット[redacted] mg[redacted] 1[redacted]は絶食下（前日から 8 時間以上絶食）で 240 mL の水とともに経口投与し，第 1 期の day 1 及び第 2 期の day 7 では，ロキサデュスタット服用 4 時間後まで摂食を禁止した。オメプラゾール 20 mg 錠 2 錠は，絶食下（前日から 8 時間以上絶食）で 240 mL の水とともに経口投与した。ロキサデュスタットとの併用時（day 7）を除き，オメプラゾールは朝食 30 分前に服用した。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：単回投与 2 回

オメプラゾール：9 日間

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタット及びオメプラゾールの血漿中濃度

安全性

有害事象，バイタルサイン，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血漿中薬物動態パラメータ：AUC_{inf} 及び C_{max}

副次的評価項目：

- ロキサデュスタット血漿中薬物動態パラメータ：AUC_{last}，CL/F，t_{log}，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び V_z/F
- オメプラゾール血漿中薬物動態パラメータ：AUC_{tau}，C_{max}，C_{trough} 及び t_{max}

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすオメプラゾー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 + オメプラゾール併用投与）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，自然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。

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。

2.7.6.19.2 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，2 例を除き試験を完了した。18 例全例が SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.19- 1）。中止理由は治験実施計画書からの逸脱及び同意の撤回であった。

表 2.7.6.19- 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-0527（5.3.3.4-6）Table 12.1.1.2

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 9 例（50.0%），女性 9 例（50.0%）であった。被験者は全て白人であった。平均年齢は 44.4 歳，平均体重は 71.14 kg，平均身長は 170.3 cm，平均 BMI は 24.34 kg/m^2 であった（表 2.7.6.19- 2）。

表 2.7.6.19- 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 (%)	9 (50.0)
	女性，n (%)	9 (50.0)
人種	白人，n (%)	18 (100.0)
	黒人，n (%)	0
	アジア人，n (%)	0
	その他，n (%)	0
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	44.4 (9.8)
	中央値（範囲）	48.0 (26, 55)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	71.14 (13.10)
	中央値（範囲）	68.60 (53.8, 99.0)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	170.3 (7.4)
	中央値（範囲）	171.5 (159, 186)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	24.34 (2.80)
	中央値（範囲）	24.85 (19.3, 28.7)

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）

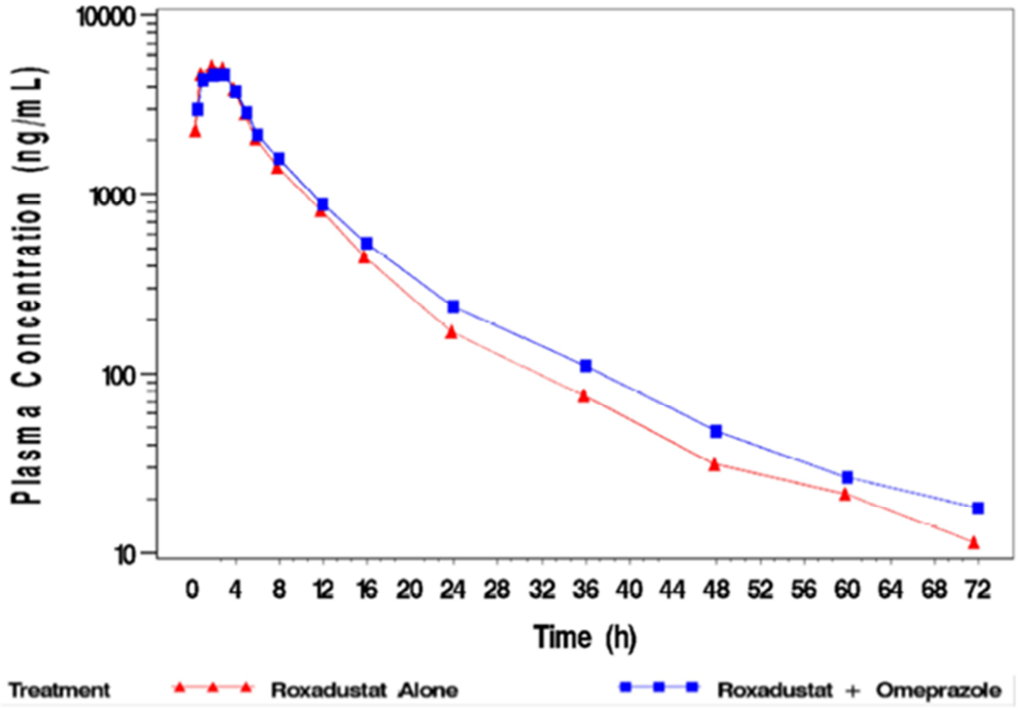
Source：CL-0527（5.3.3.4-6）Table 12.1.2.1

2.7.6.19.3 薬物動態

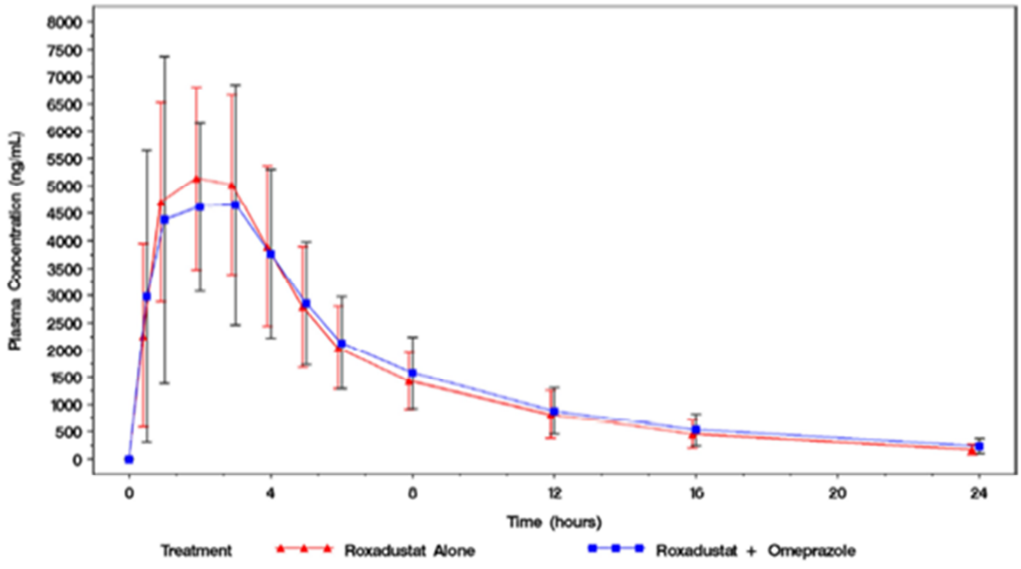
ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすオメプラゾールの影響

オメプラゾール非併用時と併用時でのロキサデュスタット平均血漿中濃度推移には，おおむね違いはみられなかった（図 2.7.6.19- 1）。

図 2.7.6.19- 1 ロキサデュスタットの単独投与後及びオメプラゾールとの併用投与後のロキサデュスタットの平均血漿中濃度の推移：PKAS



片対数スケール（平均値）



ノーマススケール（平均値 ± 標準偏差）

Source：CL-0527（5.3.3.4-6）Figure 12.4.1.3，Figure 12.4.1.1.2

オメプラゾール併用時のロキサデュスタットの t_{max} の中央値は，単独投与時に比べて 0.5 時間短縮したが，個々の値の範囲に明らかな差はなかった。ロキサデュスタットの V_z/F 及び CL/F は，

オメプラゾールの非併用時と併用時で同様であった。ロキサデュスタットの $t_{1/2}$ の平均値は，オメプラゾール併用による影響はみられなかった（表 2.7.6.19- 3）。

表 2.7.6.19- 3ロキサデュスタット単独投与及びオメプラゾー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

ロキサデュスタット単独								
項目	t_{lag} (h)	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)
N	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	0	6345	1.897	37514	37781	12.92	54.71	2.854
SD (CV)	NC (NA)	1298 (20.5)	0.7552 (NA)	10496 (28.0)	10628 (28.1)	4.737 (36.7)	30.64 (56.0)	0.8289 (29.0)
Min, Max	0	3173, 8473	1.00, 3.00	19359, 57265	19572, 57469	7.02, 22.1	21.2, 138	1.74, 5.11
Median	0	6526	2.000	35024	35119	11.71	49.00	2.850
ロキサデュスタット + オメプラゾール併用								
N	16	16	16	16	16	16	16	16
Mean	0	6716	1.758	39276	39642	13.23	56.46	2.785
SD (CV)	NC (NA)	1980 (29.5)	1.053 (NA)	13205 (33.6)	13317 (33.6)	5.18 (39.2)	37.30 (66.1)	0.8741 (31.4)
Min, Max	0	3632, 10501	0.500, 4.02	23245, 67801	23773, 68729	7.42, 27.0	23.4, 146	1.45, 4.21
Median	0	6661	1.500	38262	37688	12.02	44.77	2.600

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

Source: CL-0527（5.3.3.4-6）Table 12.4.2.1

ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小 2 乗幾何平均比（オメプラゾール併用時／非併用時）はそれぞれ 104.5%及び 104.5%で，これらの 90%信頼区間（CI）は併用の影響なしとされる 80.0%～125.0%の範囲に含まれた（表 2.7.6.19- 4）。

表 2.7.6.19- 4　ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすオメプラゾールの影響：PKAS

	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 [a]	ロキサデュスタット + オメプラゾール併用の最小 2 乗幾何平均値 [a]	最小 2 乗幾何平均比 (%) [b]	90% CI[a]
ロキサデュスタット + オメプラゾール併用／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	36395	38044	104.53	(97.74, 111.80)
	C_{max} (ng/mL)	6202	6479	104.46	(90.99, 119.93)

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-0527（5.3.3.4-6）Table 12.4.3

オメプラゾールの薬物動態

オメプラゾール投与前の血漿中トラフ濃度を評価した結果，いずれのトラフ濃度も定量下限付近又はそれを下回っていたことから，問題となる蓄積性はないことが示された。オメプラゾールのトラフ濃度に及ぼすロキサデュスタット単独投与の明らかな影響はみられなかった。

2.7.6.19.4 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 6/18 例（33.3%），オメプラゾール単独投与後の 5/17 例（29.4%），ロキサデュスタット + オメプラゾール併用投与後の 2/16 例（12.5%）に発現した。有害事象の重症度は，大半が軽度であった。副作用は，オメプラゾール単独投与後の 1/17 例（5.9%）（消化不良）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 2.7.6.19- 5）。

表 2.7.6.19- 5　　有害事象の要約：SAF

項目	ロキサデュスタット 単独 (N=18) n (%)	オメプラゾール単独 (N=17) n (%)	ロキサデュスタット + オメプラゾール併用 (N=16) n (%)
有害事象	6 (33.3)	5 (29.4)	2 (12.5)
副作用 [a]	0	1 (5.9)	0
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	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-0527（5.3.3.4-6）Table 12.6.1.1

ロキサデュスタット単独投与後，オメプラゾール単独投与後又はロキサデュスタット + オメプラゾール併用投与後に複数例でみられた有害事象は，頭痛，下痢及び鼻咽頭炎であった（表 2.7.6.19- 6）。

表 2.7.6.19- 6　　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 (%)	オメプラゾール単独 (N=17) n (%)	ロキサデュスタット + オメプラゾール併用 (N=16) n (%)
全ての有害事象	6 (33.3)	5 (29.4)	2 (12.5)
胃腸障害	3 (16.7)	3 (17.6)	0
腹痛	1 (5.6)	0	0
便秘	0	1 (5.9)	0
下痢	2 (11.1)	1 (5.9)	0
消化不良	0	1 (5.9)	0
感染症および寄生虫症	0	3 (17.6)	1 (6.3)
鼻咽頭炎	0	2 (11.8)	1 (6.3)
口腔ヘルペス	0	1 (5.9)	0
臨床検査	0	0	1 (6.3)
リンパ節触知	0	0	1 (6.3)
神経系障害	3 (16.7)	1 (5.9)	0
頭痛	3 (16.7)	1 (5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (5.9)	0
口腔咽頭痛	0	1 (5.9)	0

例数（割合）

Source：CL-0527（5.3.3.4-6）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。

治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では，治験薬投与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（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）で，臨床的に重要な変動はみられなかった。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た。いずれの被験者でも臨床的に重要な可能性のある肝毒性基準を満たす測定値はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

SBP，DBP 及び脈拍数で臨床的に重要と判断されたものはなかった。12 誘導心電図の異常所見で，臨床的に重要とは判断された所見はなかった。

2.7.6.19.5 結論

- ロキサデュスタットの AUC_{inf} 及び C_{max} の最小 2 乗幾何平均比（オメプラゾール併用時／非併用時）の 90% CI は，併用の影響なしとされる 80.0%～125.0%の範囲に含まれ，ロキサデュス

タット 100 mg 単回投与とオメプラゾール 40 mg を併用投与したとき，ロキサデュスタットの薬物動態に臨床的に重要な影響はみられなかった。

- 健康な男性及び女性被験者に，ロキサデュスタット 100 mg 単回経口投与とオメプラゾール 40 mg 反復経口投与を併用したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.20 薬物相互作用試験（ブプロピオン）[CL-0531]（添付資料番号 5.3.3.4-7）

2.7.6.20.1 試験方法

試験の標題：健康被験者を対象に CYP2B6 の基質であるブプロピオンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタット反復経口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 1 月 30 日

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 4 月 7 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：ブプロピオン単回経口投与の薬物動態に及ぼすロキサデュスタット反復（隔日）経口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ブプロピオン経口投与と併用したときの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本試験は，非盲検，1 投与順序，クロスオーバー試験であり，ブプロピオン 100 mg 単回経口投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼすロキサデュスタット 200 mg 反復（隔日）経口投与の影響を検討した。

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 のブプロピオン投与後 7 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 に被験者はブプロピオン 100 mg の単回経口投与を受けた。Day 5 の全ての評価の完了後，入院期間を延長する医学的理由が認められない場合，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 に再入院した。

第 2 期の day 1～day 13 に，被験者はロキサデュスタット 200 mg の反復経口投与を隔日で受けた。第 2 期の day 7 に被験者はロキサデュスタット 200 mg とブプロピオン 100 mg の投与を受けた。第 2 期の day 14 の全ての評価の完了後，入院期間を延長する医学的理由が認められない場合，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 day 14 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を実施した。

ブプロピオン単独投与時（第 1 期の day 1）では，前日から 10 時間以上の絶食後にブプロピオンを 240 mL の水で服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 4 時間の摂食を禁止された。ロキサ

デュスタット単独投与時（第 2 期の day 1～day 13 に隔日投与，ただし day 7 を除く）では，前日から 10 時間以上の絶食後にロキサデュスタットを 240 mL の水で服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 2 時間の摂食を禁止された。

ブプロピオンとロキサデュスタットの併用時（第 2 期の day 7）では，前日から 10 時間以上の絶食後に，240 mL の水でロキサデュスタット，ブプロピオンの順に服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 4 時間の摂食を禁止された。

被験者数（計画時，解析時）

計画時：24 例

解析時：24 例

対象被験者

健康成人

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 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 50 kg 以上（スクリーニング検査時）の者
4. 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，非常に効果的な避妊法 [a] をバリア法 [b] と常に併用することに同意した者
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 日まで授乳しないことに同意した者

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 日まで卵子を提供しないことに同意した者
7. 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，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。
8. 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
9. 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できる。

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，スクリーニング評価前 6 カ月以内に妊娠，又はスクリーニング評価前 3 カ月以内に授乳していた者
2. ロキサデュスタット，ブプロピオン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，又はブプロピオンの欧州製品概要に基づく禁忌がある者
3. 発作障害又はてんかんの合併又は既往歴がある者
4. 大うつ病性障害，神経性無食欲症，神経性過食症，双極性障害又はその他の臨床的に重大な精神障害の合併又は既往歴がある者
5. 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）。
6. 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，無症候性の季節性アレルギーは除外する）

7. 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，皮膚，腎臓などに臨床的に重要な疾患又は悪性疾患の既往歴又はその所見があった者
8. 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（上気道感染等）若しくは真菌感染（皮膚感染以外）がみられた者
9. 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
10. 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）。
11. 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）。
12. 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，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）。
13. 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
14. 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）
15. 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
16. 治験実施医療機関への入院前 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
17. 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
18. スクリーニング検査時の血清学的検査で，B 型肝炎表面抗原及び B 型肝炎コア抗体，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（HIV）1 及び／又は 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. 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
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）

22. 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
23. 乳糖不耐症である者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：E121027-0001L
ブプロピオン 100 mg 錠：E121027-0002L

治験薬の用量及び投与方法

第 1 期の day 1 のブプロピオン単独投与時では，前日から 10 時間以上の絶食後にブプロピオン 100 mg を 240 mL の水で服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 4 時間の摂食を禁止された。

ロキサデュスタット単独投与時（第 2 期の day 1～day 13 に隔日投与，ただし day 7 を除く）では，前日から 10 時間以上の絶食後にロキサデュスタット 200 mg を 240 mL の水で服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 2 時間の摂食を禁止された。

ブプロピオンとロキサデュスタットの併用時（第 2 期の day 7）では，前日から 10 時間以上の絶食後に，240 mL の水でロキサデュスタット 200 mg，ブプロピオン 100 mg の順に服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 4 時間の摂食を禁止された。

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）
ブプロピオン：単回投与 2 回

評価項目

<u>薬物動態</u>

ブプロピオン，ヒドロキシブプロピオン及びロキサデュスタットの血漿中濃度

<u>安全性</u>

有害事象，バイタルサイン，臨床検査及び 12 誘導心電図

<u>有害事象の程度の判定基準</u>

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，以下の薬物動態パラメータを算出した。

主要評価項目：

- ブプロピオンの血漿中薬物動態：AUC_{inf} 及び C_{max}

副次的評価項目：

- ブプロピオンの血漿中薬物動態：AUC_{last}，CL/F，t_{lag}，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び V_z/F
- ヒドロキシブプロピオンの血漿中薬物動態：AUC_{inf}，AUC_{last}，C_{max}，t_{lag}，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び MPR
- ロキサデュスタットの血漿中薬物動態：AUC_{24h}，AUC_{48h}，AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F

ブプロピオンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響を評価するため，投与条件（ブプロピオン単独投与及びブプロピオン ＋ ロキサデュスタット併用投与）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，自然対数変換した血漿中ブプロピオンの 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，ブプロピオン単独投与（対照投与）に対するブプロピオン ＋ ロキサデュスタット併用投与（被験投与）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，ヒドロキシブプロピオンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響（MPR に及ぼす影響など）を検討した。

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。

2.7.6.20.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

24 例が本試験に組み入れられ，第 1 期の day 1 にブプロピオンの単回投与を受けた。24 例全例が本試験を完了し，SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.20- 1）。

表 2.7.6.20- 1　　被験者の内訳

	合計 (N = 24)
組み入れた被験者数	24 (100.0%)
SAF	24 (100.0%)
PKAS	24 (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-0531（5.3.3.4-7）Table 12.1.1.2

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 13 例（54.2%），女性 11 例（45.8%）であった。被験者は全て白人であった。平均年齢は 43.9 歳，平均体重は 72.57 kg，平均身長は 172.7 cm，平均 BMI は 24.18 kg/m^2 であった（表 2.7.6.20- 2）。

表 2.7.6.20- 2　　主な被験者背景：SAF

項目	カテゴリー／統計指標	合計 (N = 24)
性別	男性，n (%)	13 (54.2)
	女性，n (%)	11 (45.8)
人種	アジア人，n (%)	0
	黒人／アフリカ系アメリカ人，n (%)	0
	白人，n (%)	24 (100.0)
	その他，n (%)	0
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	43.9 (8.8)
	中央値（範囲）	44.5 (27, 54)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	72.57 (12.77)
	中央値（範囲）	69.05 (53.3, 96.1)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	172.7 (9.7)
	中央値（範囲）	170.5 (158, 189)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	24.18 (2.42)
	中央値（範囲）	24.20 (19.3, 28.0)

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）

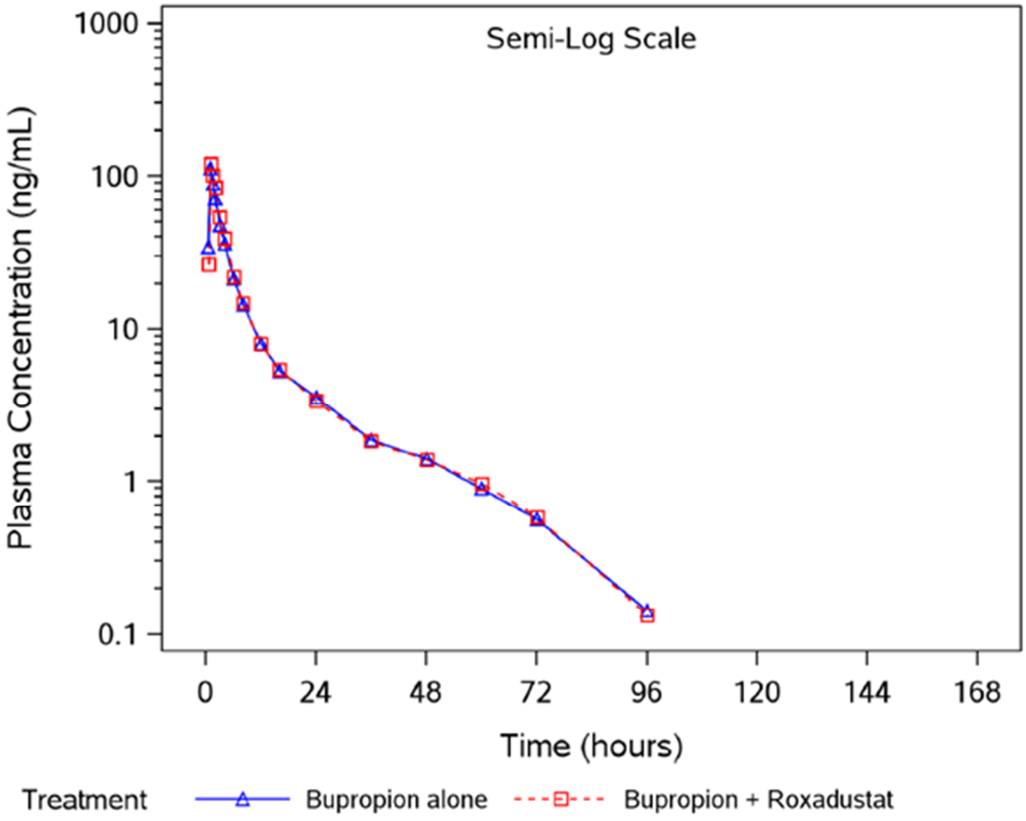
Source：CL-0531（5.3.3.4-7）Table 12.1.2.1

2.7.6.20.3 薬物動態

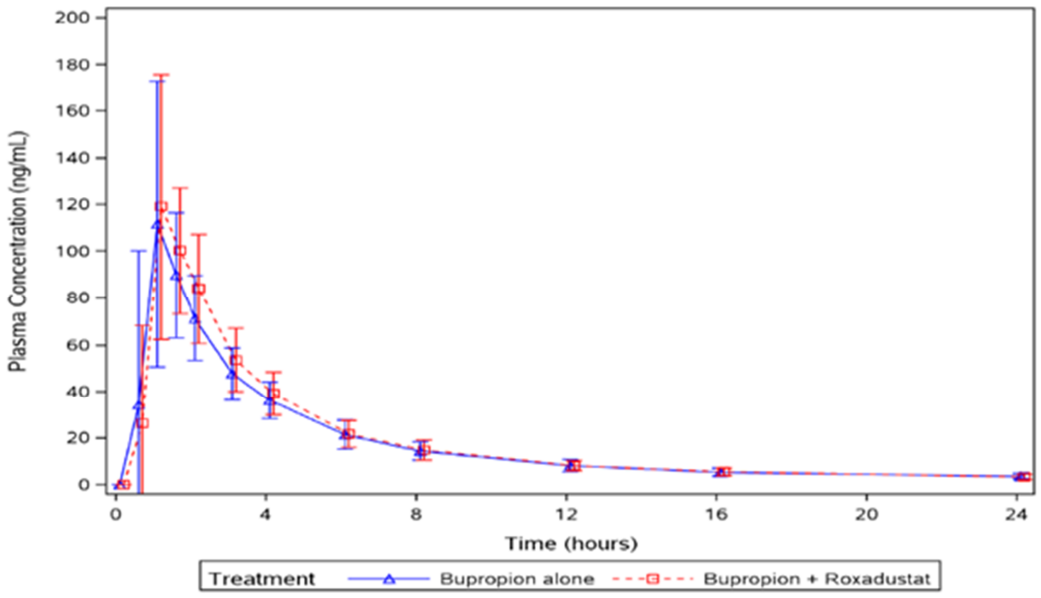
ブプロピオンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響

ロキサデュスタット非併用時と併用時でのブプロピオンの血漿中濃度推移はほぼ同様であった。ヒドロキシブプロピオンの血漿中濃度推移は，ロキサデュスタット併用時のほうが高かったが，濃度推移曲線の形状は類似していた（図 2.7.6.20- 1，図 2.7.6.20- 2）。

図 2.7.6.20- 1 ブプロピオンの単独投与後及びロキサデュスタットとの併用投与後のブプロピオンの平均血漿中濃度の推移：PKAS



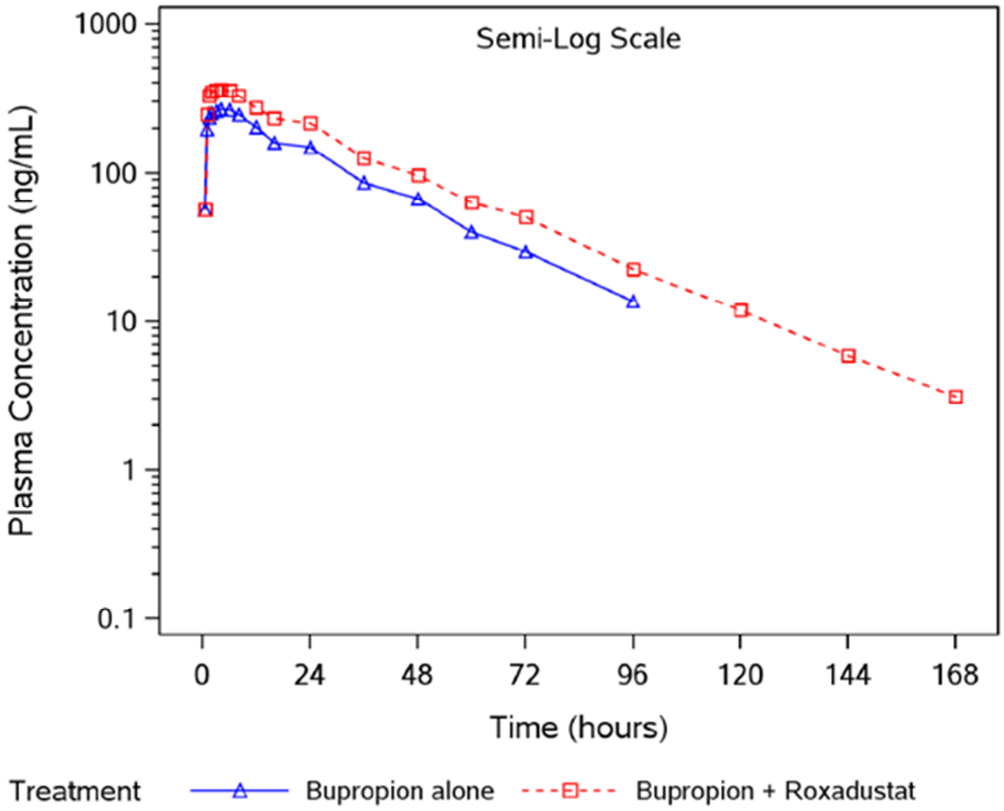
片対数スケール（平均値）



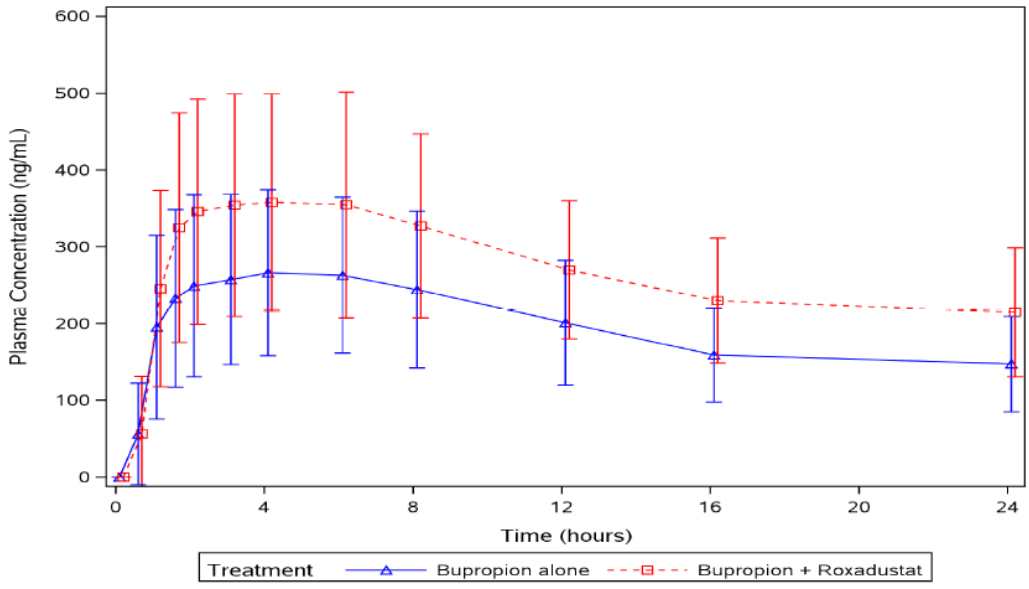
ノーマススケール（平均値 ± 標準偏差）

Source：CL-0531（5.3.3.4-7）Figure 12.4.1.4, Figure 12.4.1.1.2

図 2.7.6.20- 2 ブプロピオンの単独投与後及びロキサデュスタットとの併用投与後のヒドロキシブプロピオンの平均血漿中濃度の推移：PKAS



片対数スケール（平均値）



ノーマルスケール（平均値 ± 標準偏差）

Source：CL-0531（5.3.3.4-7）Figure 12.4.1.5，Figure 12.4.1.2.2

ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの t_{max} の中央値に，ロキサデュスタット併用による影響はみられず，いずれの場合でも個々の値の範囲は同程度であった。ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの $t_{1/2}$ でも，ロキサデュスタット併用による影響はみられなかった（表 2.7.6.20-3 及び表 2.7.6.20- 4）。

表 2.7.6.20- 3 ブプロピオン単独投与及びロキサデュスタット併用でのブプロピオンの薬物動態パラメータ

パラメータ	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{½}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
ブプロピオン単独							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	129.0	1.106	507.5	528.1	21.15	6058	203.9
SD (CV)	59.28 (45.9)	0.3304 (NA)	138.6 (27.3)	140.4 (26.6)	4.704 (22.2)	1655 (27.3)	59.31 (29.1)
Min, Max	47.1, 298	0.500, 2.00	273, 778	288, 793	12.1, 32.1	3128, 9767	126, 348
Median	125.3	1.000	530.3	558.3	20.55	5829	179.1
ブプロピオン ＋ ロキサデュスタット併用							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	128.6	1.192	531.8	555.1	23.46	6405	193.2
SD (CV)	46.16 (35.9)	0.3237 (NA)	134.5 (25.3)	138.8 (25.0)	5.501 (23.5)	1924 (30.0)	58.73 (30.4)
Min, Max	58.3, 221	1.00, 2.00	248, 799	264, 834	14.9, 36.1	3378, 11806	120, 379
Median	117.7	1.000	551.8	577.8	22.39	6213	173.1

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-0531（5.3.3.4-7）Table 12.4.2.1

表 2.7.6.20- 4 ブプロピオン単独投与及びロキサデュスタット併用でのヒドロキシブプロピオンの薬物動態パラメータ

パラメータ	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{½}$ (h)	MPR
ブプロピオン単独						
N	24	24	24	24	24	24
Mean	278.8	4.293	8485	8917	21.22	16.47
SD (CV)	112.3 (40.3)	1.366 (NA)	3663 (43.2)	3887 (43.6)	2.957 (13.9)	7.847 (47.7)
Min, Max	69.4, 584	2.00, 6.02	2444, 16687	2649, 17428	14.3, 25.4	5.14, 42.5
Median	253.5	4.000	7413	7823	21.54	14.20
ブプロピオン ＋ ロキサデュスタット併用						
N	24	24	24	24	24	24
Mean	377.8	4.523	12905	13021	24.01	23.05
SD (CV)	150.8 (39.9)	1.998 (NA)	4752 (36.8)	4792 (36.8)	3.432 (14.3)	10.14 (44.0)
Min, Max	102, 694	1.52, 8.00	4465, 22541	4543, 22675	14.4, 28.0	7.96, 55.8
Median	329.2	4.010	11902	11981	24.94	20.66

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-0531（5.3.3.4-7）Table 12.4.2.2

ブプロピオンの 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，それぞれ 102.79%及び 105.45%であった。最小 2 乗幾何平均比の 90% CI は，併用の影響なしとされる 80.00%～125.00%の範囲に含まれた。

ロキサデュスタット併用投与時のヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び AUC_{inf} は，非併用投与時に比べてそれぞれ 1.36 倍及び 1.50 倍に上昇した。ブプロピオンの曝露パラメータは併用時と非併用時で同程度であり，併用時のヒドロキシブプロピオンの AUC_{inf} は非併用時に比べて高かったことから，ロキサデュスタット併用時の MPR（ヒドロキシブプロピオン／ブプロピオン）は非併用時比べて 1.42 倍に上昇した（表 2.7.6.20- 5）。

表 2.7.6.20- 5 ブプロピオン及びヒドロキシブプロピオンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響：PKAS

	パラメータ	ブプロピオン単独の最小 2 乗幾何平均値 [a]	ブプロピオン ＋ ロキサデュスタット併用の最小 2 乗幾何平均値 [a]	最小 2 乗幾何平均比(%) [b]	90% CI [b]
ブプロピオン					
ブプロピオン ＋ ロキサデュスタット併用／ブプロピオン単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	509.5	537.3	105.45	(99.82, 111.41)
	C_{max} (ng/mL)	117.4	120.7	102.79	(91.58, 115.37)
ヒドロキシブプロピオン					
ブプロピオン ＋ ロキサデュスタット併用／ブプロピオン単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	8125	12178	149.88	(139.85, 160.64)
	C_{max} (ng/mL)	255.9	348.1	136.04	(128.25, 144.30)
	MPR	14.95	21.25	142.13	(131.16, 154.03)

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，自然対数変換したデータに基づく。
b：比及びその CI は，測定スケールに逆変換し，値を百分率で示した。
Source：CL-0531（5.3.3.4-7）Table 12.4.3.1，Table 12.4.3.2

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併用投与時のブプロピオ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 13 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ブプロピオン単回投与による明らかな影響はみられなかった。

2.7.6.20.4 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，ブプロピオン単独投与後の 4/24 例（16.7%），ロキサデュスタット単独投与後の 6/24 例（25.0%），ロキサデュスタット + ブプロピオン併用投与後の 7/24 例（29.2%）に発現した。有害事象の重症度は，多くが軽度であった。

副作用は，ブプロピオン単独投与後の 1/24 例（4.2%），ロキサデュスタット単独投与後の 1/24 例（4.2%），ロキサデュスタット + ブプロピオン併用投与後の 2/24 例（8.3%）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投与中止に至った有害事象はみられなかった（表 2.7.6.20- 6）。

表 2.7.6.20- 6　　有害事象の要約：SAF

項目	ブプロピオン単独 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタット単独 (N = 24) n (%)	ブプロピオン + ロキサデュスタット併用 (N = 24) n (%)
有害事象	4 (16.7)	6 (25.0)	7 (29.2)
副作用 [a]	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
死亡	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	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-0531（5.3.3.4-7）Table 12.6.1.1

ブプロピオン単独投与後，ロキサデュスタット単独投与後又はブプロピオン + ロキサデュスタット併用投与後で，複数例にみられた有害事象は，悪心，浮動性めまい及び頭痛であった（表 2.7.6.20- 7）。

表 2.7.6.20- 7　有害事象の一覧：SAF

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	ブプロピオン単独 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタット単独 (N = 24) n (%)	ブプロピオン + ロキサデュスタット併用 (N = 24) n (%)
全ての有害事象	4 (16.7)	6 (25.0)	7 (29.2)
眼障害	0	1 (4.2)	0
眼充血	0	1 (4.2)	0
胃腸障害	1 (4.2)	2 (8.3)	3 (12.5)
便秘	0	1 (4.2)	0
悪心	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)
嘔吐	0	0	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (4.2)
カテーテル留置部位関連反応	0	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	2 (8.3)	1 (4.2)	0
鼻咽頭炎	1 (4.2)	0	0
レンサ球菌性咽頭炎	1 (4.2)	0	0
鼻炎	0	1 (4.2)	0
臨床検査	0	0	1 (4.2)
肝酵素上昇	0	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0
背部痛	0	1 (4.2)	0
筋肉痛	1 (4.2)	0	0
神経系障害	1 (4.2)	2 (8.3)	4 (16.7)
浮動性めまい	0	1 (4.2)	2 (8.3)
頭痛	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
緊張性頭痛	0	0	1 (4.2)
腎および尿路障害	1 (4.2)	0	0
尿意切迫	1 (4.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	2 (8.3)
咽喉乾燥	0	0	1 (4.2)
口腔咽頭痛	0	0	1 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.2)	0
発疹	0	1 (4.2)	0
血管障害	1 (4.2)	0	0
血腫	1 (4.2)	0	0

Source：CL-0531（5.3.3.4-7）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。

治験薬投与中止に至った有害事象

本試験では，治験薬投与中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

有害事象として肝酵素上昇が 1 例にみられた。本被験者は，治験責任医師に活動性トキソプラズマ感染の徴候ありと判断され，これが肝機能検査値上昇の理由と考えられると判断された。

その他に，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）で，臨床的に重要な変動はみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサイン及び 12 誘導心電図では，臨床的に重要な変化は認められなかった。

2.7.6.20.5 結論

- ブプロピオンの 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，それぞれ 102.79%及び 105.45%で，最小 2 乗幾何平均比の 90% CI が 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ブプロピオンの薬物動態学的相互作用はないことが示された。
- ロキサデュスタット併用時のヒドロキシブプロピオンの C_{max} 及び AUC_{inf} は，非併用時に比べてそれぞれ 1.36 倍及び 1.50 倍に上昇した。
- 健康男性及び女性被験者に，ブプロピオン 100 mg 単回経口投与とロキサデュスタット 200 mg の反復（隔日）経口投与を併用したときの安全性及び忍容性は良好であった。