2.7.6.21 薬物相互作用試験（プロベネシド）［CL-0532］（添付資料番号 5.3.3.4-8）

2.7.6.21.1 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プロベネシド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（最初の評価日）：2015 年 4 月 21 日

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 6 月 2 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プロベネシド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プロベネシド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

本試験は非盲検，1 投与順序，クロスオーバーデザインの試験であり，健康被験者を対象に，ロキサデュスタット単回投与の薬物動態，安全性及び忍容性に及ぼすプロベネシド反復投与の影響を検討した。

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。全ての被験者は，同一の投与を受けた。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 5～day 13 に，被験者はプロベネシド 500 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 単回経口投与を併用した。

ロキサデュスタット投与は，異なる投与条件を最適に比較できるように，標準化した絶食下で実施した。

ロキサデュスタットは，前日からの 10 時間以上の絶食後に 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。Day 8 にプロベネシドと併用する際には，プロベネシドを服用し，その直後にロキサデュスタットを服用した。プロベネシドは，240 mL の水で服用し，朝食後と夕食後の服用間隔は約 12 時間とした。

必要な評価が全て実施され，入院期間を延長する医学的理由が認められない場合，day 14 に被験者は治験実施医療機関を退院した。本試験は，投与期間の最終規定評価後（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。

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. 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
     - 又は，被験者が禁欲を選好し，禁欲が被験者にとって日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
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，プロベネシド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，血液疾患若しくは腎尿酸結石を有する者，サリチル酸塩（低用量か高用量かは問わない）の使用歴がある者，又はプロベネシドの欧州製品概要に基づく禁忌がある者
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. スクリーニング検査時の血漿中尿酸値が ULN を超える者。これに該当した場合は，再評価を 1 回実施することができた（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（消化性潰瘍など），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
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（上気道感染など）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）。
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，カルシウム及び鉄補充剤，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 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
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

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：E140950-0001L
プロベネシド 500 mg 錠：1346322

治験薬の用量及び投与方法

ロキサデュスタット 100 mg は，前日からの 10 時間以上の絶食後に 240 mL の水で服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 4 時間の摂食を禁止した。プロベネシドと併用する際には，プロベネシド 500 mg を服用し，その直後にロキサデュスタット 100 mg を服用した。プロベネシド 500 mg 1 日 2 回は，240 mL の水で服用し，朝食後と夕食後の服用間隔は約 12 時間とした。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：単回投与 2 回

プロベネシド：9 日間

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタット及びロキサデュスタットの代謝物（ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体）の血漿中濃度及び尿中濃度，プロベネシドの血漿中濃度

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の血漿中薬物動態：AUC_{inf} 及び C_{max}

副次的評価項目：

- ロキサデュスタットの血漿中薬物動態：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水酸化体の硫酸抱合体の血漿中薬物動態：AUC_{last}，AUC_{inf}，C_{max}，t_{max}，t_{lag}，$t_{1/2}$ 及び MPR
- プロベネシドの血漿中薬物動態：AUC_{tau}，C_{max}，t_{max}，C_{trough} 及び CL/F
- ロキサデュスタットの尿中薬物動態：CL_R，Ae_{inf}，Ae_{inf}%，Ae_{last} 及び Ae_{last}%
- ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体及び水酸化体の硫酸抱合体の尿中薬物動態：CL_R，Ae_{inf}，Ae_{inf}%，Ae_{last} 及び Ae_{last}%

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすプロベネシド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 + プロベネシド併用投与）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（対照投与）に対するロキサデュスタット + プロベネシド併用投与（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，ロキサデュスタットの代謝物

であるロキサデュスタット *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（薬物動態パラメータの AUC_{inf}，C_{max} 及び MPR）に及ぼすプロベネシドの影響を評価した。

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。

2.7.6.21.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

本試験には 18 例が組み入れられ，1 例を除く全例が試験を完了し，18 例全例が SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.21- 1）。1 例が重篤な有害事象（肝機能検査異常）のため，day 6 に投与を中止した。

表 2.7.6.21- 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-0532（5.3.3.4-8）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 9 例（50.0%），女性 9 例（50.0%）であった。被験者はすべて白人であった。平均年齢は 41.4 歳，平均体重は 72.08 kg，平均身長は 172.2 cm，平均 BMI は 24.33 kg/m^2 であった（表 2.7.6.21- 2）。

表 2.7.6.21- 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)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	41.4 (9.9)
	中央値（範囲）	42.5 (21, 55)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	72.08 (7.98)
	中央値（範囲）	71.00 (61.0, 89.4)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	172.2 (5.6)
	中央値（範囲）	173.5 (163, 182)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	24.33 (2.53)
	中央値（範囲）	23.85 (20.1, 29.1)

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）

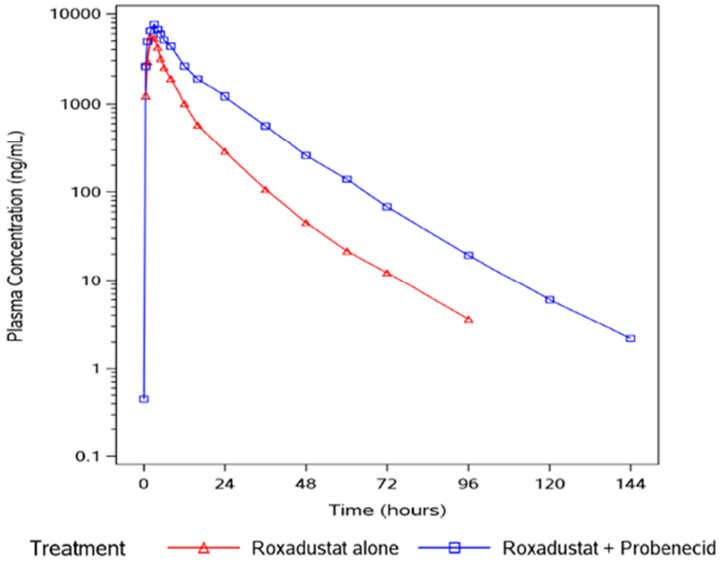
Source：CL-0532（5.3.3.4-8）Table 12.1.2.1

2.7.6.21.3 薬物動態

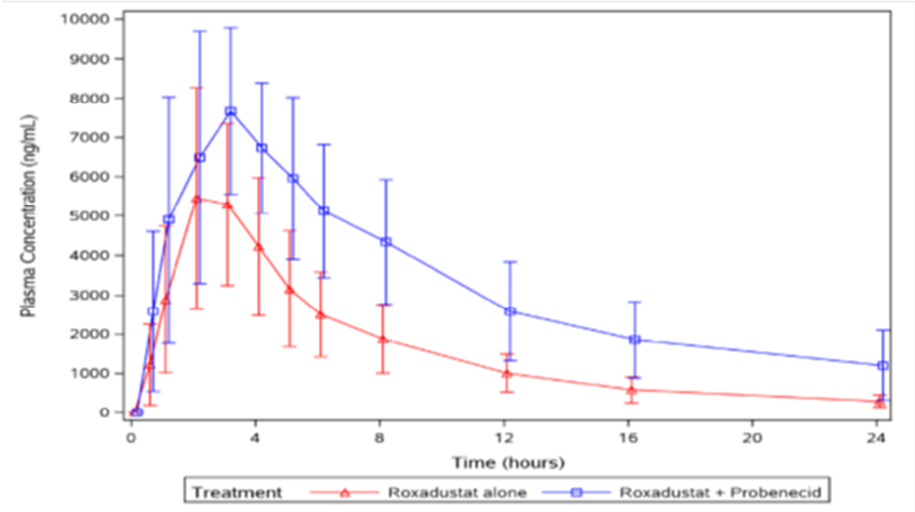
ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響

ロキサデュスタットを単独投与及びプロベネシドと併用投与したときのロキサデュスタットの血漿中濃度の推移を図 2.7.6.21- 1 に，ロキサデュスタットの代謝物である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血漿中濃度の推移をそれぞれ図 2.7.6.21- 2 及び図 2.7.6.21- 3 に示す。

図 2.7.6.21- 1　ロキサデュスタットの単独投与後及びプロベネシド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



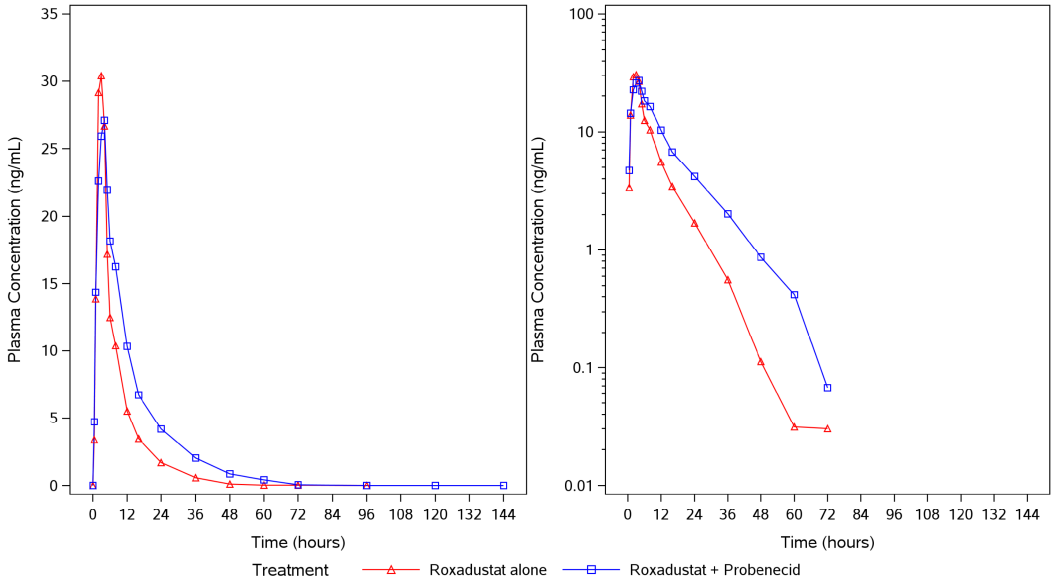
片対数スケール（平均値）



ノーマルスケール（平均値 ± 標準偏差）

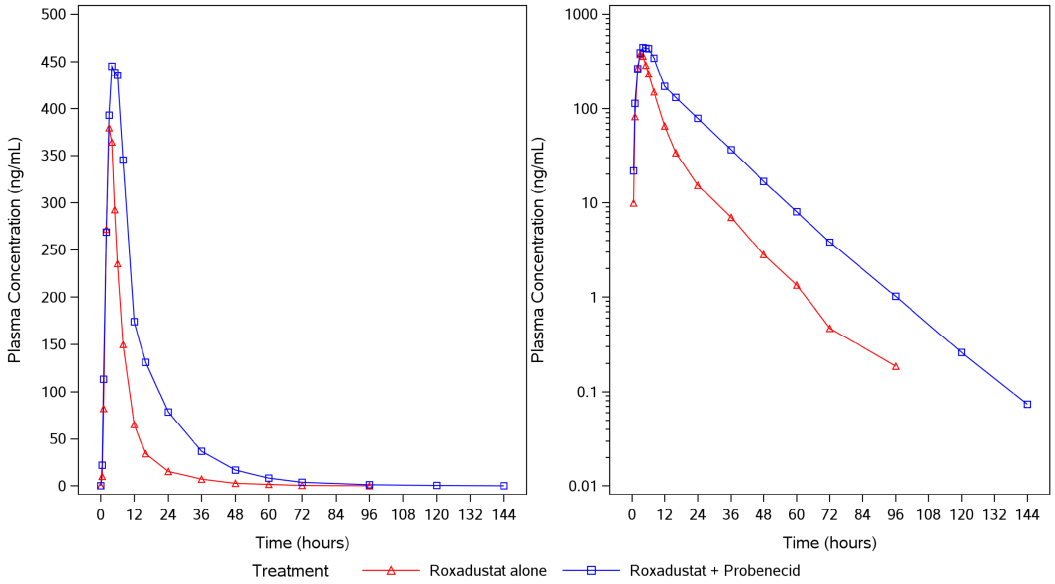
Source：CL-0532（5.3.3.4-8）Figure 12.4.1.2.1，Figure 12.4.1.1.2

図 2.7.6.21- 2 ロキサデュスタットの単独投与後及びプロベネシドとの併用投与後のロキサデュスタット O-グルクロン酸抱合体の平均血漿中濃度の推移：PKAS



Source：CL-0532（5.3.3.4-8）Figure 12.4.1.2.2

図 2.7.6.21- 3 ロキサデュスタットの単独投与後及びプロベネシドとの併用投与後のロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の平均血漿中濃度の推移：PKAS



Source：CL-0532（5.3.3.4-8）Figure 12.4.1.2.3

プロベネシド併用投与時のロキサデュスタットの t_{max} の中央値は，1 時間延長した。併用投与時のロキサデュスタットの平均 V_z/F 及び平均 CL/F は，それぞれ 47%及び 55%低かった。併用投与時の平均 $t_{1/2}$ は 23%延長した。ロキサデュスタット 100 mg の尿中未変化体排泄率は，単独投与時

では 1.5%であったが，併用投与時では 0.7%に低下した（表 2.7.6.21- 3）。プロベネシド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 2.25 倍に上昇し，C_{max} は 1.38 倍に上昇した（表 2.7.6.21- 6）。

プロベネシド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 1 時間延長したが，個々の値の範囲は同程度であった。併用投与時の平均 $t_{1/2}$ は 35%延長した。併用投与時の平均 CL_R は 67%低かった。ロキサデュスタット *O*-グルクロン酸抱合体の尿中排泄量は，単独投与時では 39.7 mg であったが，併用投与時では 19.0 mg に減少した（分子量で補正したロキサデュスタット投与量のそれぞれ 26%及び 13%に相当）（表 2.7.6.21- 4）。プロベネシド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} は，単独投与時に比べて 1.49 倍に上昇したが，C_{max} は 19%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 34%低かった（表 2.7.6.21- 6）。

MPR が併用投与時と単独投与時で同程度であり，ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の産生に，プロベネシド併用の影響はみられなかった。平均 $t_{1/2}$ にプロベネシド併用の影響はみられなかった（表 2.7.6.21- 5）。プロベネシド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 AUC_{inf} 及び C_{max} は 2.25 倍及び 1.24 倍に上昇した。ロキサデュスタット及びロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の AUC_{inf} が同程度に上昇したため，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］）に併用の影響はみられなかった（表 2.7.6.21- 6）。

表 2.7.6.21- 3 ロキサデュスタット単独投与及びプロベネシド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)	Ae_{inf}% (%)	CL_R (L/h)
ロキサデュスタット単独									
N	18	18	18	18	18	18	18	18	18
Mean	6443	2.114	42173	42291	10.59	43.40	2.732	1.547	0.03739
SD (%CV)	2073 (32.2)	0.6776 (NA)	16209 (38.4)	16180 (38.3)	3.665 (34.6)	28.74 (66.2)	1.139 (41.7)	0.7043 (45.5)	0.01227 (32.8)
Min, Max	2297, 10307	1.00, 3.02	17157, 74572	17279, 74595	7.84, 22.8	16.8, 135	1.34, 5.79	0.547, 3.21	0.0182, 0.640
Median	6699	2.000	41008	41064	9.628	36.98	2.437	1.453	0.03490
ロキサデュスタット + プロベネシド併用									
N	17	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	8608	2.652	97545	97603	13.00	22.94	1.222	0.7246	0.008022
SD (%CV)	1964 (22.8)	1.058 (NA)	42639 (43.7)	42660 (43.7)	2.794 (21.5)	12.64 (55.1)	0.5299 (43.4)	0.3549 (49.0)	0.003797 (47.3)
Min, Max	6168, 13087	1.00, 4.98	43303, 181600	43398, 181721	9.42, 19.3	11.0, 64.1	0.550, 2.30	0.224, 1.47	0.00237, 0.0146
Median	8279	3.000	94436	94473	13.20	19.73	1.059	0.6745	0.007223

%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-0532（5.3.3.4-8）Tables 12.4.2.1 and 12.4.2.6

表 2.7.6.21- 4 ロキサデュスタット単独投与及びプロベネシド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)	$t_{½}$ (h)	MPR	Ae_{inf}% (%)	CL_R (L/h)
ロキサデュスタット単独								
N	18	18	18	18	18	18	16	16
Mean	35.07	2.448	225.0	233.8	8.184	0.004148	26.48	171.6
SD (%CV)	8.475 (24.2)	0.9227 (NA)	40.19 (17.9)	40.39 (17.3)	3.333 (40.7)	0.001455 (35.1)	6.343 (24.0)	37.41 (21.8)
Min, Max	18.3, 51.9	1.00, 4.02	168, 312	173, 323	4.98, 18.5	0.00175, 0.00733	16.5, 39.9	93.8, 229
Median	34.78	2.010	223.8	232.1	7.399	0.004193	26.48	171.2
ロキサデュスタット + プロベネシド併用								
N	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	29.01	3.004	339.7	351.4	11.08	0.002813	12.64	55.97
SD (%CV)	10.02 (34.5)	1.060 (NA)	88.83 (26.2)	88.23 (25.1)	2.349 (21.2)	0.001203 (42.8)	2.974 (23.5)	15.81 (28.3)
Min, Max	15.2, 50.6	1.00, 4.98	247, 516	255, 528	7.01, 14.9	0.000946, 0.00524	6.69, 17.3	36.0, 82.6
Median	26.73	3.020	314.7	325.7	11.28	0.002643	12.73	52.60

%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-0532（5.3.3.4-8）Tables 12.4.2.2 and 12.4.2.7

表 2.7.6.21- 5 ロキサデュスタット単独投与及びプロベネシド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)	$t_{½}$ (h)	MPR	Ae_{inf}% (%)	CL_R (L/h)
ロキサデュスタット単独								
N	18	18	18	18	18	18	16	16
Mean	431.4	3.006	2863	2893	11.11	0.05833	1.861	0.8209
SD (%CV)	174.1 (40.4)	0.9101 (NA)	1159 (40.5)	1153 (39.8)	4.823 (43.4)	0.02379 (40.8)	0.7271 (39.1)	0.1323 (16.1)
Min, Max	148, 711	2.00, 5.02	1184, 4975	1265,4997	7.03, 24.5	0.0208, 0.102	0.851, 3.25	0.600, 1.01
Median	441.2	3.000	2668	2700	8.953	0.05941	1.722	0.8218
ロキサデュスタット + プロベネシド併用								
N	17	17	17	17	17	17	17	17
Mean	495.5	4.072	6253	6290	11.87	0.05607	0.6396	0.1381
SD (%CV)	132.4 (26.7)	1.440 (NA)	2591 (41.4)	2590 (41.2)	3.606 (30.4)	0.02221 (39.6)	0.2909 (45.5)	0.05942 (43.0)
Min, Max	287, 781	2.00, 6.05	3373, 13482	3384, 13511	7.03, 20.6	0.0197, 0.107	0.256, 1.28	0.0609, 0.251
Median	503.3	4.000	5873	5898	10.67	0.05349	0.6164	0.1318

%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-0532（5.3.3.4-8）Tables 12.4.2.3 and 12.4.2.8

表 2.7.6.21- 6　　ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼすプロベネシドの影響：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 + プロベネシド併用の最小 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 + プロベネシド併用／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	39423	88719	225.04	213.81, 236.87
	C_{max} (ng/mL)	6074	8391	138.14	122.27, 156.07
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 + プロベネシド併用／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	231	343	148.78	135.44, 163.43
	C_{max} (ng/mL)	34.0	27.4	80.64	68.94, 94.33
	MPR	0.003900	0.002590	66.35	60.85, 72.34
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 + プロベネシド併用／ロキサデュスタット単独	AUC_{inf} (ng･h/mL)	2681	6034	225.05	202.49, 250.14
	C_{max} (ng/mL)	394	486	123.53	105.78, 144.25
	MPR	0.05340	0.05360	100.35	92.84, 108.47

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-0532（5.3.3.4-8）Table 12.4.3.1，Table 12.4.3.2，Table 12.4.3.3

プロベネシドの薬物動態

プロベネシドの投与前のトラフ濃度を評価した結果，day 8 のプロベネシド併用投与時のロキサデュスタット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 14 まで持続した。プロベネシド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 42.9%～53.6%であった。

2.7.6.21.4 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 1/18 例（5.6%），プロベネシド単独投与後の 4/18（22.2%）及びロキサデュスタット+ プロベネシド併用投与後の 3/24（17.6%）に発現した。副作用は発現しなかった。有害事象の重症度は多くが軽度であった。

本試験では，ロキサデュスタット単独投与後に，1 例に重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象がみられたが，試験期間中に死亡はみられなかった。（表 2.7.6.21- 7）。

表 2.7.6.21- 7　有害事象の要約：SAF

項目	ロキサデュスタット単独 (N = 18) n (%)	プロベネシド単独 (N = 18) n (%)	ロキサデュスタット+プロベネシド併用 (N = 17) n (%)	合計 (N = 18) n (%)
有害事象	1 (5.6)	4 (22.2)	3 (17.6)	5 (27.8)
副作用 [a]	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
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	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
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-0532（5.3.3.4-8）Table 12.6.1.1

ロキサデュスタット単独投与後，プロベネシド単独投与後又はロキサデュスタット+ プロベネシド併用投与後で複数例にみられた有害事象は頭痛であった（表 2.7.6.21- 8）。

表 2.7.6.21- 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 (%)	プロベネシド単独 (N = 18) n (%)	ロキサデュスタット+プロベネシド併用 (N = 17) n (%)	合計 (N = 18) n (%)
全ての有害事象	1 (5.6)	4 (22.2)	3 (17.6)	5 (27.8)
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)
胃腸障害	0	1 (5.6)	3 (17.6)	4 (22.2)
腹痛	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
上腹部痛	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
便秘	0	1 (5.6)	1 (5.9)	2 (11.1)
歯痛	0	0	1 (5.9)	1 (5.6)
臨床検査	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
肝機能検査異常	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
筋骨格不快感	1 (5.6)	0	0	1 (5.6)
神経系障害	0	3 (16.7)	1 (5.9)	3 (16.7)
浮動性めまい	0	1 (5.6)	1 (5.9)	2 (11.1)
頭痛	0	3 (16.7)	0	3 (16.7)

Source：CL-0532（5.3.3.4-8）Table 12.6.1.2

死亡及び重篤な有害事象

本試験では死亡はみられなかった。ロキサデュスタット単独投与後に，重篤な有害事象（肝機能検査異常）が 1 件発現し，治験薬の投与が中止された。本被験者には，day 1 のロキサデュスタット投与前に急性 E 型肝炎及び基準範囲を上回る肝機能検査値がみられており，day 5 の午後に肝機能検査値の臨床的に重要な増加がみられた。乳酸脱水素酵素も増加した。ビリルビン値は基準範囲内であった。その後直ちに治験薬の投与は中止された。Day 6 には，重度の肝トランスアミナー

ゼ増加（AST 及び ALT の基準範囲上限のそれぞれ約 15 倍及び 19 倍）がみられ，被験者は救急治療室に搬送された。被験者は入院し，本事象は重篤な有害事象と判断され，程度は重度と判定された。なお，試験期間中及び入院期間中，被験者には全く症状はなかった。

治験薬投与中止に至った有害事象

ロキサデュスタット単独投与後に，1/18 例（5.6%）に 1 件の治験薬投与中止に至った有害事象（肝機能検査異常）が発現した。

臨床検査値

重度の肝機能検査異常が 1 例に発現したが，ロキサデュスタット投与との関連性は否定された。上述以外には，いずれの臨床検査項目（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査）にも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 誘導心電図に臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.21.5 結論

- ロキサデュスタット 100 mg の単回投与とプロベネシド 500 mg 1 日 2 回投与を併用したとき，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 2.25 倍及び 1.38 倍に上昇した。プロベネシド併用時のロキサデュスタットの V_z/F は，単独投与時に比べて 47%低かったことから，取り込みトランスポーター阻害が示唆された。
- プロベネシド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 MPR が，単独投与時に比べて 34%低く，プロベネシドはロキサデュスタットのグルクロン酸抱合を阻害することが示唆された。ロキサデュスタット水酸化体の硫酸抱合体の産生には併用投与の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を単独投与及びプロベネシド反復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。

2.7.6.22 薬物相互作用試験（シンバスタチン及びロスバスタチン）［CL-0537］（添付資料番号 5.3.3.4-9）

2.7.6.22.1 試験方法

試験の標題：健康被験者を対象にシンバスタチン及びロスバスタチンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響を検討する，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）：2014 年 7 月 24 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 9 月 9 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：シンバスタチン及びロスバスタチ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シンバスタチン又はロスバスタチンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，シンバスタチン及びロスバスタチン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の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。

Day −23～day −3 にスクリーニング検査を実施し，day −2 に被験者は治験実施医療機関に入院した。Day 1 に被験者はシンバスタチンの単回投与を受け，その後 24 時間はシンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の薬物動態解析用検体を採取する期間とした。

Day 3 に，被験者はロスバスタチン単回投与を受け，その後 96 時間は薬物動態解析用検体を採取する期間とした。Day 7～day 23 に，被験者はロキサデュスタットの反復（隔日）投与を受けた。Day 13 に，被験者はロキサデュスタットとシンバスタチンの同時投与を受け，その後 48 時間はシンバスタチン，シンバスタチンアシド体及びロキサデュスタットの薬物動態解析用検体を採取する期間とした。Day 17 に，被験者はロキサデュスタットとロスバスタチン単回の同時投与を受け，その後に，薬物動態解析用検体を採取する期間として，ロスバスタチンは 192 時間，ロキサデュスタットは 48 時間の期間を設けた。Day −1，13 及び 23 に，24 時間の採尿期間を設け，6β-ヒドロキシコルチゾール及びコルチゾールを測定した。

シンバスタチン及びロスバスタチンの単独投与時（day 1 及び day 3）では，前日からの 10 時間以上の絶食後にシンバスタチン又はロスバスタチンを 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（day 7～day 23，ただし day 13 及び day 17 を除く）では，前日からの 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。シンバスタチン又はロスバスタチンとロキサデュスタットの併用時（day 13 及び day 17）では，前日からの 10 時間以上の絶食後に，240 mL の水でロキサデュスタット，シンバスタチン又はロスバスタチンの順に服用し，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。各服用時間は，およそ同時刻とした。

必要な評価が全て実施され，入院期間を延長する医学的理由が認められない場合，day 25 に被験者は治験実施医療機関を退院した。本試験は，投与期間の最終規定評価後（又は早期中止後）5～9 日に実施した試験終了時来院をもって完了とした。

被験者数（計画時，解析時）

計画時：28 例

解析時：28 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. 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 −2 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，シンバスタチン，ロスバスタチ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，又は活動性肝疾患若しくは原因不明の血清アミノトランスフェラーゼの持続的上昇の既往歴を有する者，若しくはシンバスタチン又はロスバスタチンの欧州製品概要に基づく禁忌がある者
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 −2）。

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疾患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 −2 の身体学的検査，心電図及び治験実施計画書で規定した臨床検査を治験責任医師が検討した結果，臨床的に重要な異常所見がみられた者
8. Day −2 の平均脈拍数が 50 bpm 未満又は 90 bpm 超，平均収縮期血圧が 90 mmHg 未満又は 140 mmHg 超，平均拡張期血圧が 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，収縮期血圧又は拡張期血圧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 −2）。
9. Day −2 の Fridericia 式を用いた補正 QT（QTcF）間隔の平均が，男性の場合には 430 ms 超，女性の場合には 450 ms 超であった者。平均 QTcF が上記基準に該当した場合は，心電図の再測定（3 回連続測定）を 1 回可能とした（day −2）。
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）。治験薬投与前 7 日以内のグレープフルーツ（又はジュースを含むグレープフルーツ含有製品），ダイダイ（又はジュースを含むダイダイ含有製品）又はリンゴジュースの摂取は不可とした。
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

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，又は臨床試験への参加が適切でない状態にあると治験責任医師が判断した者
19. 社会的に弱い立場にある者（被拘禁者など）
20. アステラスグループ又は開発業務受託機関の被雇用者
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] ：E126327-0001L
シンバスタチン 40 mg 錠：K003569
ロスバスタチン 10 mg 錠：R101C

治験薬の用量及び投与方法

シンバスタチン及びロスバスタチンの単独投与時（day 1 及び day 3）では，前日からの 10 時間以上の絶食後にシンバスタチン 40 mg 又はロスバスタチン 10 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 時間の摂食を禁止した。

ロキサデュスタット単独投与時（day 7～day 23，ただし day 13 及び day 17 を除く）では，前日からの 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 時間の摂食を禁止した。

シンバスタチン又はロスバスタチンとロキサデュスタットの併用時（day 13 及び day 17）では，前日からの 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，シンバスタチン 40 mg 又はロスバスタチン 10 mg の順に服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 4 時間の摂食を禁止した。各服用時間は，およそ同時刻とした。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：反復（隔日）投与（day 7，9，11，13，15，17，19，21，23）
シンバスタチン：単回投与 2 回
ロスバスタチン：単回投与 2 回

評価項目

<u>薬物動態</u>

シンバスタチン，シンバスタチンアシド体，ロスバスタチン及びロキサデュスタットの血漿中濃度，尿中 6 ß-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比

<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

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：

- シンバスタチン，シンバスタチンアシド体及びロスバスタチンの血漿中薬物動態：AUC_{inf} 及び C_{max}

副次的評価項目：

- シンバスタチン及びロスバスタチ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
- シンバスタチンアシド体の血漿中薬物動態：AUC_{last}，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_{tau}，C_{max}，C_{trough}，CL/F，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び V_z/F
- Day −1，13 及び 23 の尿中 6 ß-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比

シンバスタチン，シンバスタチンアシド体及びロスバスタチンの薬物動態については，投与条件（単独投与，併用投与）及び性別を固定効果，被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，自然対数変換した AUC_{inf} 及び C_{max} を解析した。

シンバスタチン又はロスバスタチンの単回経口投与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，単独投与に対する併用投与の最小 2 乗幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。これらを元のスケールに逆変換し，相互作用の程度の比を推定した。副解析として，前述した AUC_{inf} と同様の方法を用いて AUC_{last} を解析した。

6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比については，評価日（day −1，13 又は 23）及び性別を固定効果，被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，対数変換した比を解析した。ベースライン時の評価（day −1）に対するベースライン後の評価（day 13 及び 23）の最小 2 乗幾何平均比及びその 95% CI を算出した。元のスケールに逆変換し，ベースライン時の評価に対するベースライン後の評価の比を推定した。

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。

2.7.6.22.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

28 例が本試験に組み入れられ，全例が本試験を完了し SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.22-1）。

表 2.7.6.22- 1　被験者の内訳

	合計 (N = 28)
組み入れた被験者数	28 (100.0%)
SAF	28 (100.0%)
PKAS	28 (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-0537（5.3.3.4-9）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 16 例（57.1%），女性 12 例（42.9%）であった。白人が 27 例（96.4%）及び白人とアジア人の混血が 1 例（3.6%）であった。平均年齢は 40.1 歳，平均身長は 173.2 cm，平均体重は 77.26 kg，平均 BMI は 25.66 kg/m^2 であった（表 2.7.6.22- 2）。

表 2.7.6.22- 2　　主な被験者背景：SAF

項目	カテゴリー／統計指標	合計 (N = 28)
性別	男性，n (%)	16 (57.1)
	女性，n (%)	12 (42.9)
人種	白人，n (%)	27 (96.4)
	黒人又はアフリカ系アメリカ人，n (%)	0
	アジア人，n (%)	0
	その他，n (%)	1 (3.6)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	40.1 (11.5)
	中央値（範囲）	43.0 (19, 54)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	77.26 (13.39)
	中央値（範囲）	75.90 (61.5, 108.8)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	173.2 (11.5)
	中央値（範囲）	174.5 (150, 194)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	25.66 (2.81)
	中央値（範囲）	25.35 (19.1, 29.8)

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）

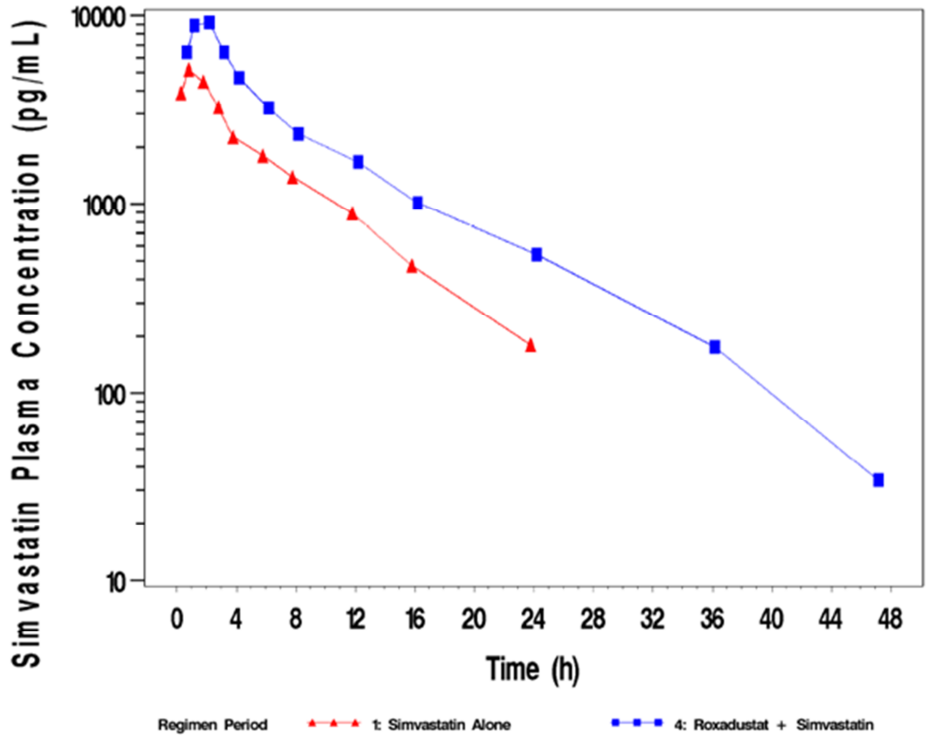
Source：CL-0537（5.3.3.4-9）Table 12.1.2.1

2.7.6.22.3 薬物動態

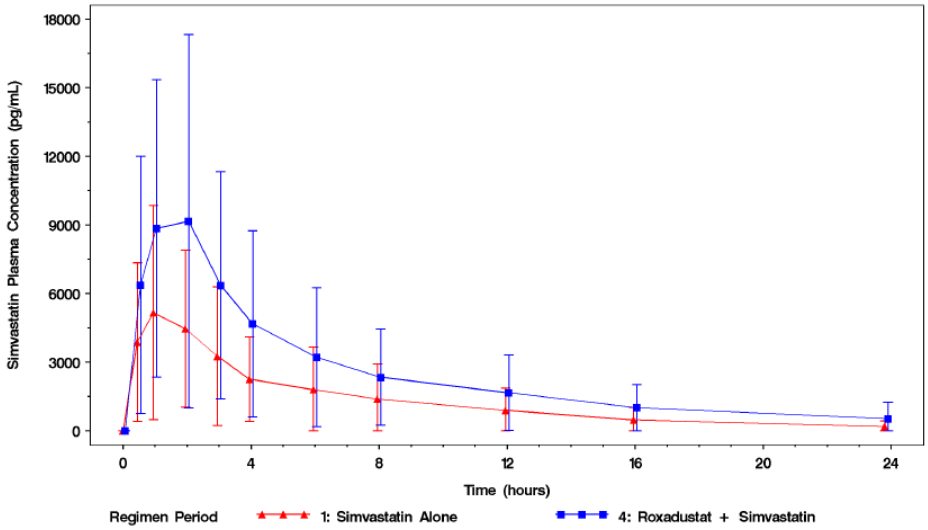
シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響

シンバスタチンとロキサデュスタットを併用投与したとき，シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の平均血漿中濃度は，単独投与時に比べて高かった。血漿中濃度推移の形状はほぼ変わらなかった（図 2.7.6.22- 1 及び図 2.7.6.22- 2）。

図 2.7.6.22- 1 シンバスタチ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シンバスタチンの平均血漿中濃度の推移：PKAS



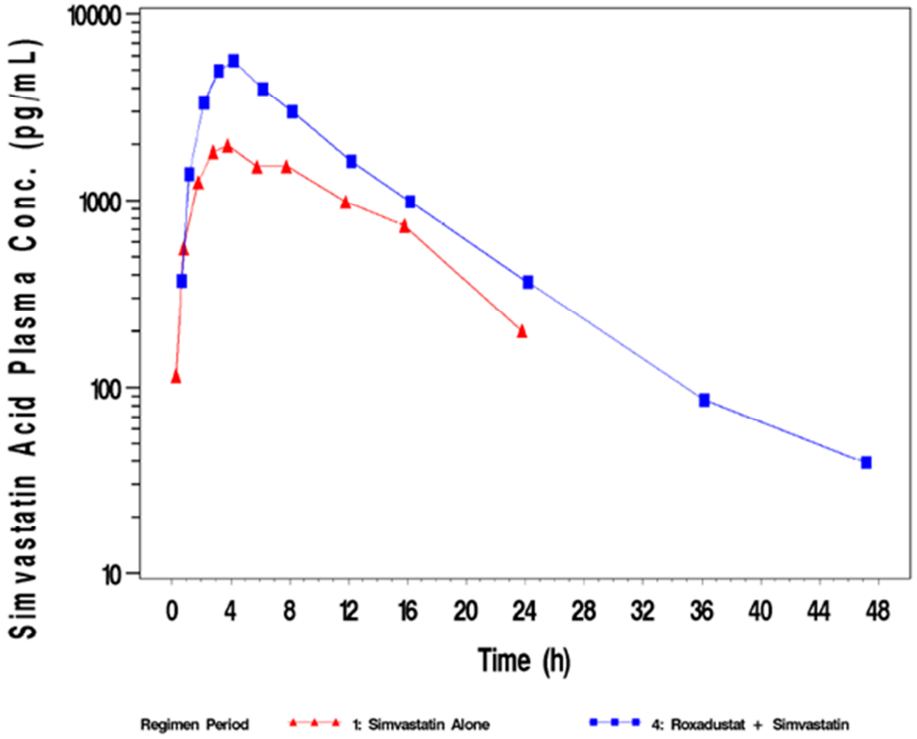
片対数スケール（平均値）



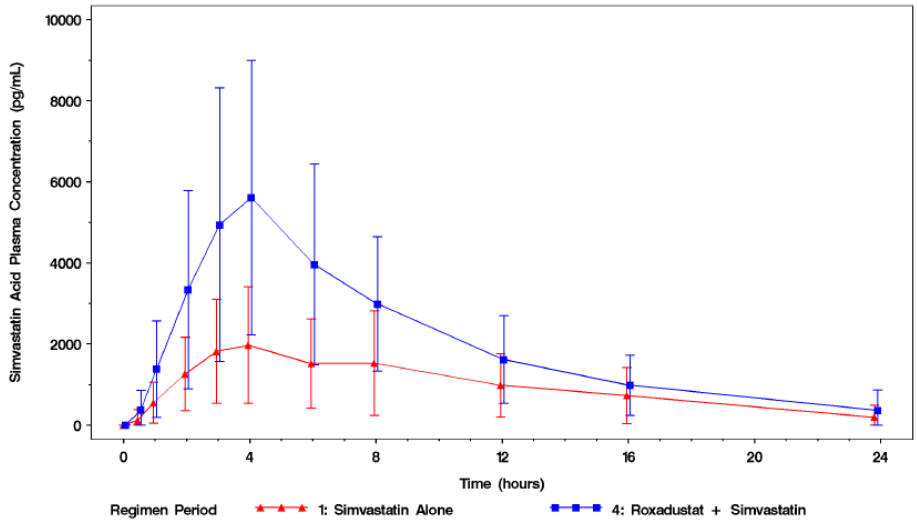
ノーマルスケール（平均値 ± 標準偏差）

Source：CL-0537（5.3.3.4-9）Figure 12.4.1.6.1，Figure 12.4.1.1.2

図 2.7.6.22- 2 シンバスタチ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シンバスタチンアシド体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-0537（5.3.3.4-9）Figure 12.4.1.7.1，Figure 12.4.1.2.2

シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の t_{max} の中央値では，ロキサデュスタット併用の影響はみられず，個々の値の範囲は同程度であった。併用投与時のシンバスタチンの V_z/F 及び CL/F は，単独投与時に比べていずれも約 40%低かった。MPR（シンバスタチンアシド体の AUC_{inf}

／シンバスタチンの AUC_{inf}）では，ロキサデュスタット併用の影響はみられなかった（表 2.7.6.22-3 及び表 2.7.6.22- 4）。

シンバスタチンとロキサデュスタットを併用投与したときのシンバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} は，単独投与時に比べてそれぞれ 1.7 倍及び 1.9 倍に上昇し，シンバスタチンアシド体の AUC_{inf} 及び C_{max} はそれぞれ 1.9 倍及び 2.8 倍に上昇した。併用投与時のシンバスタチンの AUC_{last} は，単独投与時に比べて 2.0 倍に上昇した（表 2.7.6.22- 5）。

表 2.7.6.22- 3 シンバスタチン単独投与及びロキサデュスタット併用でのシンバスタチンの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	t_{lag} (h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (pg･h/mL)	AUC_{inf} (pg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
シンバスタチン単独								
N	27	28	27	28	24	24	24	24
Mean	0	6185	1.466	30587	38703	6.065	11990	1407
SD (CV)	0 (NC)	4891 (79.1)	1.145 (NC)	23659 (77.3)	23827 (61.6)	2.674 (44.1)	8347 (69.6)	719.7 (51.2)
Min, Max	0	0, 25043	0.500, 6.03	0, 82146	14278, 89921	2.05, 12.4	3538, 33298	445, 2802
Median	0	4775	1.020	23849	31682	5.683	10005	1263
シンバスタチン +ロキサデュスタット併用								
N	28	28	28	28	26	26	26	26
Mean	0	11987	1.795	63356	71234	7.119	7687	838.9
SD (CV)	0 (NC)	7830 (65.3)	1.293 (NC)	48889 (77.2)	49695 (69.8)	2.798 (39.3)	4371 (56.9)	520.2 (62.0)
Min, Max	0	2602, 32968	0.500, 6.00	13224, 212919	18539, 216950	3.08, 13.0	1648, 19770	184, 2158
Median	0	10512	1.515	47728	53151	6.396	6824	752.9

CV：変動係数，Max：最大値，Min：最小値，NC：算出ぜず，SD：標準偏差

Source: CL-0537（5.3.3.4-9）Table 12.4.2.1

表 2.7.6.22- 4 シンバスタチン単独投与及びロキサデュスタット併用でのシンバスタチンアシド体の薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	t_{lag} (h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (pg･h/mL)	AUC_{inf} (pg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	MPR
シンバスタチン単独							
N	27	28	27	28	19	19	16
Mean	0.4700	2168	5.704	21897	31628	6.285	0.9277
SD (CV)	0.3077 (NC)	1500 (69.2)	2.769 (NC)	16393 (74.9)	17858 (56.5)	2.130 (33.9)	0.4267 (46.0)
Min, Max	0, 1.00	0, 6198	2.00, 12.0	0, 62181	5720, 71340	3.08, 12.1	0.313, 1.57
Median	0.5000	2060	4.020	16214	28578	5.776	1.010
シンバスタチン +ロキサデュスタット併用							
N	28	28	28	28	28	28	26
Mean	0.2900	5913	4.052	48870	53322	5.982	0.8719
SD (CV)	0.3490 (NC)	3512 (59.4)	1.109 (NC)	31225 (63.9)	33539 (62.9)	3.218 (53.8)	0.4845 (55.6)
Min, Max	0, 1.02	1807, 14448	2.07, 8.07	10992, 128877	13567, 146986	2.59, 18.6	0.307, 2.18
Median	0	4671	4.020	40497	43931	5.266	0.6995

CV：変動係数，Max：最大値，Min：最小値，NC：算出ぜず，SD：標準偏差

Source: CL-0537（5.3.3.4-9）Table 12.4.2.2

表 2.7.6.22- 5シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響：PKAS

比較	パラメータ	シンバスタチン単独の最小2乗幾何平均値 [a]	ロキサデュスタット + シンバスタチン併用の最小2乗幾何平均値 [a]	最小2乗幾何平均比 (%) [b]	90% CI [b]
シンバスタチン					
シンバスタチン + ロキサデュスタット併用／シンバスタチン単独	C_{max} (pg/mL)	5469	10218	186.84	(156.45, 223.12)
	AUC_{inf} (pg･h/mL)	33433	58493	174.95	(146.60, 208.80)
	AUC_{last} (pg･h/mL)	25123	50361	200.46	(166.00, 242.06)
シンバスタチンアシド体					
シンバスタチン + ロキサデュスタット併用／シンバスタチン単独	C_{max} (pg/mL)	1862	5133	275.70	(234.49, 324.16)
	AUC_{inf} (pg･h/mL)	24621	45668	185.48	(154.04, 223.34)
	AUC_{last} (pg･h/mL)	18352	41313	225.12	(190.91, 265.46)
	MPR	0.7062	0.7577	107.29	(96.53, 119.25)

投与条件及び性別を固定効果，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。

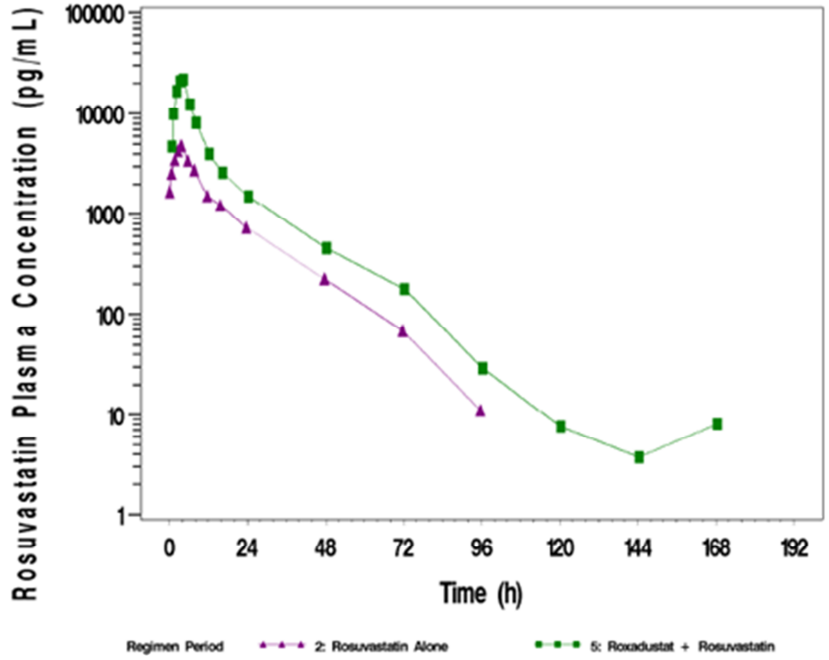
b：比及びその CI は，元のスケールに逆変換し，値を百分率で示した。

Source：CL-0537（5.3.3.4-9）Table 12.4.3.1，Table 12.4.3.2

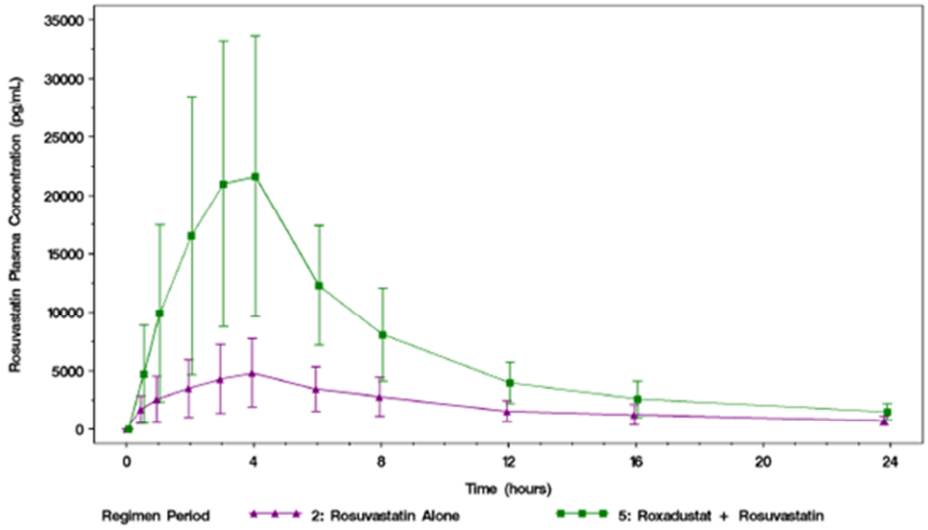
ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響

ロスバスタチンとロキサデュスタットを併用投与したとき，ロスバスタチンの平均血漿中濃度は，単独投与時に比べて一貫して高かった。血漿中濃度推移の形状はほぼ変わらなかった（図 2.7.6.22- 3）。

図 2.7.6.22- 3 ロスバスタチ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ロスバスタチ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-0537（5.3.3.4-9）Figure 12.4.1.8.1，Figure 12.4.1.3.2

ロスバスタチンの t_{max} の中央値では，ロキサデュスタット併用による影響はみられなかった。併用投与時のロスバスタチンの V_z/F 及び CL/F は，単独投与時に比べてそれぞれ 61%及び 66%低かった。$t_{1/2}$ の平均値では，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 2.7.6.22- 6）。

ロスバスタチンとロキサデュスタットを併用投与したときのロスバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} は，単独投与に比べてそれぞれ 2.9 倍及び 4.5 倍に上昇した（表 2.7.6.22- 7）。

表 2.7.6.22- 6 ロスバスタチン単独投与及びロキサデュスタット併用でのロスバスタチンの薬物動態パラメータ：PKAS

ロスバスタチン単独								
項目	t_{lag} (h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (pg･h/mL)	AUC_{inf} (pg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
N	27	28	27	28	27	27	27	27
Mean	0	4939	3.899	61459	67613	15.48	3891	185.3
SD (CV)	0 (NC)	2991 (60.6)	0.7517 (NC)	34796 (56.6)	33727 (49.9)	5.070 (32.7)	1761 (45.3)	91.32 (49.3)
Min, Max	0	0, 13775	3.00, 6.02	0, 159223	21336, 165242	6.70, 27.3	1289, 8024	60.5, 469
Median	0	4062	4.000	54017	57187	15.18	3844	174.9
ロスバスタチン +ロキサデュスタット併用								
N	28	28	28	28	28	28	28	28
Mean	0	22980	3.433	192156	196187	16.81	1518	63.36
SD (CV)	0 (NC)	12787 (55.6)	0.6901 (NC)	95253 (49.6)	95367 (48.6)	4.961 (29.5)	1002 (66.0)	35.80 (56.5)
Min, Max	0	4059, 58463	2.00, 4.03	43917, 498457	48036, 503953	10.4, 35.2	505, 5678	19.8, 208
Median	0	19811	4.000	173565	177873	16.11	1301	56.22

CV：変動係数，NC：not calculated.

Source: CL-0537（5.3.3.4-9）Table 12.4.2.3

表 2.7.6.22- 7　ロスバスタチンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響：PKAS

比較	パラメータ	ロスバスタチン単独の最小 2 乗幾何平均値 [a]	ロキサデュスタット + ロスバスタチン併用の最小 2 乗幾何平均値 [a]	最小 2 乗幾何平均比 (%) [b]	90% CI [b]
ロスバスタチン + ロキサデュスタット併用／ロスバスタチン単独	C_{max} (pg/mL)	4652	20810	447.33	(386.18, 518.16)
	AUC_{inf} (pg･h/mL)	62878	183951	292.55	(263.18, 325.20)
	AUC_{last} (pg･h/mL)	58711	179533	305.79	(274.11, 341.13)

投与条件及び性別を固定効果，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た。

Source：CL-0537（5.3.3.4-9）Table 12.4.3.3

ロキサデュスタットの薬物動態

ロキサデュスタットの投与前の血漿中トラフ濃度を評価した結果，day 13 及び 17 のロキサデュスタット併用投与時の薬物動態評価前（day 13 はシンバスタチン，day 17 はロスバスタチンの評価）には定常状態に到達しており，定常状態は day 25 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シンバスタチン又はロスバスタチ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。

6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比

ロキサデュスタット 200 mg 隔日投与での day 13 及び day 23 の投与後, チトクロム P450（CYP）3A4 活性の指標である尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比は, ベースライン（day −1）に比べてそれぞれ 1.3 倍及び 1.2 倍に上昇した（表 2.7.6.22- 8）。

尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比に基づくと, in vivo ではロキサデュスタットの CYP3A4 活性に対する影響はごくわずか（1.3 倍）であった。

表 2.7.6.22- 8　尿中 6β-ヒドロキシコルチゾール／コルチゾール比に及ぼすロキサデュスタットの影響：PKAS

比較	Day 13 又は 23 の最小 2 乗幾何平均値 [a]	Day −1 の最小 2 乗幾何平均値 [a]	最小 2 乗幾何平均比 (%) [b]	95% CI[b]
Day 13/day −1	9.782	7.521	130.06	(105.23, 160.75)
Day 23/day −1	9.234	7.512	122.92	(98.17, 153.92)

投与条件及び性別を固定効果，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-0537（5.3.3.4-9）Table 12.4.4.2

2.7.6.22.4 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，シンバスタチン単独投与後の 1/28 例（3.6%），ロスバスタチン単独投与後の 7/28 例（25.0%），ロキサデュスタット単独投与後の 8/28 例（28.6%），ロキサデュスタット + シンバスタチン併用投与後の 7/28 例（25.0%），ロキサデュスタット + ロスバスタチン併用投与後の 10/28 例（35.7%）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，ロスバスタチン単独投与後の 2/28 例（7.1%），ロキサデュスタット単独投与後の 4/28 例（14.3%），ロキサデュスタット + シンバスタチン併用投与後の 3/28 例（10.7%），ロキサデュスタット + ロスバスタチン併用投与後の 1/28 例（3.6%）に発現した（表 2.7.6.22- 9）。

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 2.7.6.22- 9）。

表 2.7.6.22- 9　有害事象の要約：SAF

項目	シンバスタチン単独 (N = 28) n (%)	ロスバスタチン単独 (N = 28) n (%)	ロキサデュスタット単独 (N = 28) n (%)	ロキサデュスタット + シンバスタチン併用 (N = 28) n (%)	ロキサデュスタット + ロスバスタチン併用 (N = 28) n (%)
有害事象	1 (3.6)	7 (25.0)	8 (28.6)	7 (25.0)	10 (35.7)
副作用 [a]	0	2 (7.1)	4 (14.3)	3 (10.7)	1 (3.6)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0	0

a：治験責任医師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-0537（5.3.3.4-9）Table 12.6.1.1

シンバスタチン単独投与後，ロスバスタチン単独投与後，ロキサデュスタット単独投与後，ロキサデュスタット + シンバスタチン併用投与後又はロキサデュスタット + ロスバスタチン併用投与後に複数例でみられた有害事象は上腹部痛，下痢，口内乾燥，カテーテル留置部位関連反応，鼻咽頭炎，頭痛及び多尿であった（表 2.7.6.22- 10）。

表 2.7.6.22- 10　有害事象の一覧：SAF

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	シンバスタチン単独 (N = 28) n (%)	ロスバスタチン単独 (N = 28) n (%)	ロキサデュスタット単独 (N = 28) n (%)	ロキサデュスタット + シンバスタチン併用 (N = 28) n (%)	ロキサデュスタット + ロスバスタチン併用 (N = 28) n (%)
全ての有害事象	1 (3.6)	7 (25.0)	8 (28.6)	7 (25.0)	10 (35.7)
眼障害	0	1 (3.6)	0	0	0
霧視	0	1 (3.6)	0	0	0
胃腸障害	0	3 (10.7)	3 (10.7)	2 (7.1)	2 (7.1)
腹部不快感	0	0	1 (3.6)	0	0
上腹部痛	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)	0
便秘	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0
下痢	0	0	0	0	2 (7.1)
口内乾燥	0	2 (7.1)	0	0	0
嘔吐	0	0	0	1 (3.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.6)	2 (7.1)
カテーテル留置部位関連反応	0	0	0	0	2 (7.1)
疲労	1 (3.6)	1 (3.6)	0	1 (3.6)	0

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	シンバスタチン 単独 (N = 28) n (%)	ロスバスタチン 単独 (N = 28) n (%)	ロキサデュス タット 単独 (N = 28) n (%)	ロキサデュス タット + シンバスタチ ン併用 (N = 28) n (%)	ロキサデュス タット + ロスバスタチ ン併用 (N = 28) n (%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (3.6)	4 (14.3)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (3.6)	4 (14.3)
傷害，中毒および処置合併症	0	1 (3.6)	0	0	0
裂傷	0	1 (3.6)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (3.6)	0	0
食欲減退	0	0	1 (3.6)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (10.7)	2 (7.1)	0
関節痛	0	0	1 (3.6)	0	0
背部痛	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	0
筋肉痛	0	0	0	1 (3.6)	0
頚部痛	0	0	1 (3.6)	0	0
神経系障害	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.6)
頭痛	0	0	2 (7.1)	1 (3.6)	1 (3.6)
腎および尿路障害	0	0	2 (7.1)	0	0
多尿	0	0	2 (7.1)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	1 (3.6)
月経困難症	0	1 (3.6)	0	1 (3.6)	1 (3.6)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)	1 (3.6)
ざ瘡	0	0	1 (3.6)	0	0
発疹	0	0	0	1 (3.6)	1 (3.6)

Source：CL-0537（5.3.3.4-9）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）の平均変化を評価した結果，臨床的に重要な変動はみられなかった。

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

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。

2.7.6.22.5 結論

- 併用投与時の AUC_{inf} 及び C_{max} は，単独投与時に比べてシンバスタチンではそれぞれ 1.7 倍及び 1.9 倍に，シンバスタチンアシド体ではそれぞれ 1.9 倍及び 2.8 倍に，ロスバスタチンではそれぞれ 2.9 倍及び 4.5 倍に上昇した。シンバスタチン 40 mg 又はロスバスタチン 10 mg 単回投与とロキサデュスタット 200 mg を併用投与したとき，シンバスタチン，シンバスタチンアシド体及びロスバスタチンの薬物動態に臨床的に重要な変化がみられた。
- 健康な男性及び女性被験者に，シンバスタチン 40 mg 又はロスバスタチン 10 mg 単回経口投与とロキサデュスタット 200 mg 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。

2.7.6.23 薬物相互作用試験（アトルバスタチン）[CL-0538]（添付資料番号 5.3.3.4-10）

2.7.6.23.1 試験方法

試験の標題：健康被験者を対象にアトルバスタチンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタット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）：2014 年 7 月 24 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 8 月 29 日

開発のフェーズ：第 1 相

目的

主目的：アトルバスタチ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アトルバスタチンと併用投与したときの安全性及び忍容性を評価する。

試験方法

本試験は，健康男性及び女性被験者を対象に，アトルバスタチン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の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。

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 に被験者はアトルバスタチン単回投与を受け，その後 72 時間は薬物動態解析用検体を採取する期間とした。Day 4～day 14 に，被験者はロキサデュスタットの反復（隔日）投与を受けた。Day 10 に，被験者はロキサデュスタットとアトルバスタチンの同時投与を受け，その後に薬物動態解析用検体を採取する期間として，アトルバスタチンは 144 時間，ロキサデュスタットは 48 時間の期間を設けた。

アトルバスタチン単独投与時（day 1）では，前日からの 10 時間以上の絶食後にアトルバスタチンを 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（day 4～day 14，ただし day 10 を除く）では，前日からの 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。アトルバスタチンとロキサデュスタットの併用時（day 10）では，前日からの 10 時間以上の絶食後に，240 mL の水でロキサデュスタット，アトルバスタチンの順に服用し，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。各服用時間は，およそ同時刻とした。

必要な評価が全て実施され，入院期間を延長する医学的理由が認められない場合，day 16 に被験者は治験実施医療機関を退院した。本試験は，投与期間の最終規定評価後（又は早期中止後）5～9 日に実施した試験終了時来院をもって完了とした。

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 60 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，アトルバスタチ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，又は活動性肝疾患若しくは原因不明の血清アミノトランスフェラーゼの持続的上昇の既往歴を有する者，若しくはアトルバスタチンの欧州製品概要に基づく禁忌がある者
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疾患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，平均収縮期血圧が 90 mmHg 未満又は 140 mmHg 超，平均拡張期血圧が 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，収縮期血圧又は拡張期血圧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）。治験薬投与前 7 日以内のグレープフルーツ（又はジュースを含むグレープフルーツ含有製品），ダイダイ（又はジュースを含むダイダイ含有製品）又はリンゴジュースの摂取は不可とした。
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
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，臨床試験への参加が適切でない状態にあると治験責任医師が判断した者
19. 社会的に弱い立場にある者（被拘禁者など）
20. アステラスグループ又は開発業務受託機関の被雇用者
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] ：E126328-0001L
アトルバスタチン 40 mg 錠：J39438

治験薬の用量及び投与方法

アトルバスタチン単独投与時（day 1）では，前日からの 10 時間以上の絶食後にアトルバスタチン 40 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 時間の摂食を禁止した。

ロキサデュスタット単独投与時（day 4～day 14，ただし day 10 を除く）では，前日からの 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 時間の摂食を禁止した。

アトルバスタチンとロキサデュスタットの併用時（day 10）では，前日からの 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，アトルバスタチン 40 mg の順に服用し，服用前後 2 時間の飲水及び服用後 4 時間の摂食を禁止した。各服用時間は，およそ同時刻とした。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：反復（隔日）投与（day 4，6，8，10，12，14）
アトルバスタチン：単回投与 2 回

評価項目

薬物動態

アトルバスタチン及び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：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：

- アトルバスタチンの血漿中薬物動態：AUC_{inf} 及び C_{max}

副次的評価項目：

- アトルバスタチ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
- ロキサデュスタットの血漿中薬物動態：AUC_{24h}，AUC_{tau}，C_{max}，C_{trough}，CL/F，t_{max}，$t_{1/2}$ 及び V_z/F

アトルバスタチンの薬物動態パラメータついては，投与条件（アトルバスタチン単独投与，アトルバスタチン + ロキサデュスタット併用投与）及び性別を固定効果，被験者を変量効果とする混合効果モデルを用いて，自然対数変換した AUC_{inf} 及び C_{max} を解析した。

アトルバスタチ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の影響を評価するため，アトルバスタチン単独投与に対するアトルバスタチン + ロキサデュスタット併用投与の最小 2 乗幾何平均比及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。これらを元のスケールに逆変換し，相互作用の程度の比を推定した。副解析として，前述した AUC_{inf} と同様の方法を用いて AUC_{last} 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。

2.7.6.23.2 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, 全例が本試験を完了し, SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.23-1）。

表 2.7.6.23- 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%)
試験を完了した被験者数	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-0538（5.3.3.4-10）Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3，Table 12.1.1.4

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 15 例（62.5%），女性 9 例（37.5%）であった。被験者は全て白人であった。平均年齢は 43.5 歳, 平均体重は 76.82 kg, 平均身長は 174.2 cm, 平均 BMI は 25.31 kg/m^2 であった（表 2.7.6.23- 2）。

表 2.7.6.23- 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 (%)	15 (62.5)
	女性，n (%)	9 (37.5)
人種	白人，n (%)	24 (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）	43.5 (10.2)
	中央値（範囲）	47.0 (22, 55)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	76.82 (8.60)
	中央値（範囲）	74.20 (64.1, 93.5)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	174.2 (6.8)
	中央値（範囲）	174.5 (161, 185)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	25.31 (2.54)
	中央値（範囲）	25.15 (21.1, 29.2)

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）

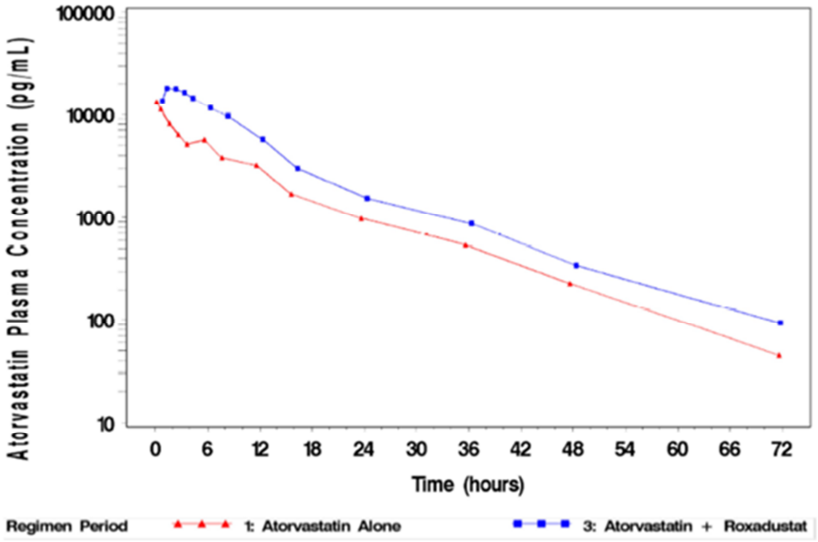
Source：CL-0538（5.3.3.4-10）Table 12.1.2.1

2.7.6.23.3 薬物動態

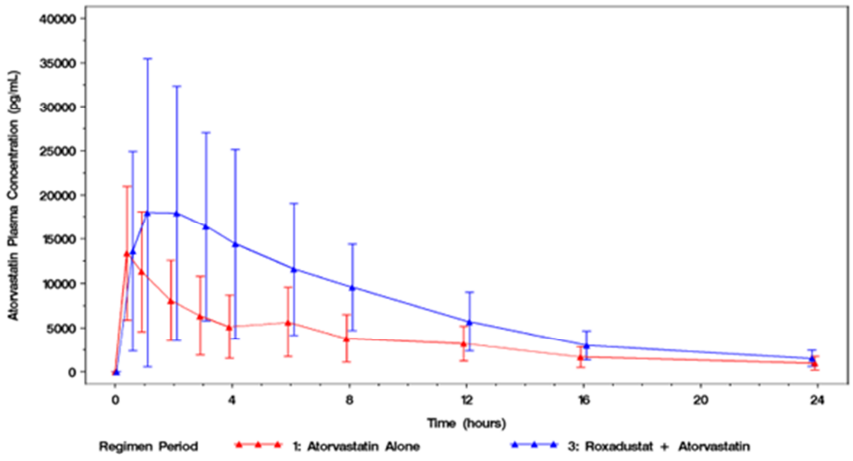
アトルバスタチンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響

ロキサデュスタット併用投与時のアトルバスタチンの平均血漿中濃度は，単独投与時に比べて高かった。ロキサデュスタット非併用投与時では，アトルバスタチンの平均血漿中濃度は，投与後の初回採血時（投与後 0.5 時間）にはすでに最高値に達していた。対数スケールでは，ロキサデュスタット併用時と非併用時のアトルバスタチンの平均血漿中濃度は，投与後約 12 時間以降は平行に低下した（図 2.7.6.23- 1）。

図 2.7.6.23- 1 アトルバスタチ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アトルバスタチ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-0538（5.3.3.4-10）Figure 12.4.1.4.1，Figure 12.4.1.1.2

ロキサデュスタット併用投与時のアトルバスタチンの t_{max} の中央値は，単独投与時に比べて 0.5 時間延長した。ラグタイムはみられなかった。ロキサデュスタット併用投与時のアトルバスタチンの V_z/F 及び CL/F の平均値は，いずれも単独投与時に比べて約 50%低かった。$t_{1/2}$ の平均値ではロキサデュスタット併用の影響はみられなかった。（表 2.7.6.23- 3）。

ロキサデュスタット併用投与時のアトルバスタチンの AUC_{inf} は，単独投与時に比べて 2 倍に上昇し，C_{max} は 1.3 倍に上昇した（表 2.7.6.23- 4）。

表 2.7.6.23- 3 アトルバスタチン単独投与及びロキサデュスタット併用でのアトルバスタチンの薬物動態パラメータ：PKAS

パラメータ	t_{lag} (h)	C_{max} (pg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (pg･h/mL)	AUC_{inf} (pg･h/mL)	$t_{½}$ (h)	V_z/F (L)	CL/F (L/h)
アトルバスタチン単独								
N	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	0	16181	0.8958	100074	103254	10.67	7372	505.9
SD (CV)	0 (NC)	7145 (44.2)	0.6252 (NC)	62420 (62.4)	63441 (61.4)	2.759 (25.9)	3431 (46.5)	253.4 (50.1)
Min, Max	0	4086, 32858	0.500, 3.00	33229, 326168	34764, 334245	7.05, 17.4	2469, 16195	120, 1151
Median	0	13787	0.5000	86772	89352	10.18	6321	447.7
ロキサデュスタット + アトルバスタチン併用								
N	24	24	24	24	24	24	24	24
Mean	0	23441	1.693	196935	200146	10.93	3898	253.6
SD (CV)	0 (NC)	17153 (73.2)	1.649 (NC)	118588 (60.2)	119078 (59.5)	3.224 (29.5)	1950 (50.0)	114.5 (45.2)
Min, Max	0	7047, 89554	0.500, 8.00	73568, 616962	75351, 622976	6.34, 17.9	1159, 8587	64.2, 531
Median	0	17585	1.000	163717	166618	11.09	3766	240.1

CV：変動係数，NC：算出せず.

Source: CL-0538（5.3.3.4-10）Table 12.4.2.1

表 2.7.6.23- 4　アトルバスタチンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響：PKAS

比較	パラメータ	アトルバスタチン単独の最小 2 乗幾何平均値 [a]	ロキサデュスタット + アトルバスタチン併用の最小 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 + アトルバスタチン併用／アトルバスタチン単独	C_{max} (pg/mL)	15328	20562	134.15	(110.75, 162.50)
	AUC_{inf} (pg･h/mL)	94068	184510	196.14	(170.50, 225.65)
	AUC_{last} (pg･h/mL)	90789	181155	199.54	(173.12, 229.98)

投与条件及び性別を固定効果，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-0538（5.3.3.4-10）Table 12.4.3.1

ロキサデュスタットの薬物動態

ロキサデュスタットの投与前の血漿中トラフ濃度を評価した結果，day 10 のロキサデュスタット併用投与時のアトルバスタチ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 16 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アトルバスタチ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く，75%～93%であった。

2.7.6.23.4 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，アトルバスタチン単独投与後の 2/24 例（8.3%），ロキサデュスタット単独投与後の 3/24 例（12.5%），ロキサデュスタット + アトルバスタチン併用投与後の 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。

副作用はアトルバスタチン単独投与後の 2/24 例（8.3%），ロキサデュスタット単独投与後の 2/24 例（8.3%），ロキサデュスタット + アトルバスタチン併用投与後の 5/24 例（20.8%）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 2.7.6.23- 5）。

表 2.7.6.23- 5　　有害事象の要約：SAF

項目	アトルバスタチン単独 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタット単独 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタット + アトルバスタチン併用 (N = 24) n (%)
有害事象	2 (8.3)	3 (12.5)	7 (29.2)
副作用 [a]	2 (8.3)	2 (8.3)	5 (20.8)
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-0538（5.3.3.4-10）Table 12.6.1.1

アトルバスタチン単独投与後，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 + アトルバスタチン併用投与後で複数例にみられた有害事象は，口内乾燥及び頭痛であった（表 2.7.6.23-6）。

表 2.7.6.23- 6　有害事象の一覧：SAF

MedDRA v15.1 器官別大分類 基本語	アトルバスタチン 単独 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタット 単独 (N = 24) n (%)	ロキサデュスタット + アトルバスタチン併用 (N = 24) n (%)
全ての有害事象	2 (8.3)	3 (12.5)	7 (29.2)
心臓障害	0	0	1 (4.2)
頻脈	0	0	1 (4.2)
胃腸障害	0	2 (8.3)	3 (12.5)
腹部膨満	0	0	1 (4.2)
口内乾燥	0	2 (8.3)	0
消化不良	0	0	1 (4.2)
悪心	0	0	1 (4.2)
嘔吐	0	0	1 (4.2)
感染症および寄生虫症	0	0	1 (4.2)
鼻咽頭炎	0	0	1 (4.2)
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	0	0
背部痛	1 (4.2)	0	0
神経系障害	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.3)
浮動性めまい	1 (4.2)	0	0
頭痛	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	1 (4.2)	1 (4.2)
口腔咽頭痛	0	0	1 (4.2)
咽喉刺激感	0	1 (4.2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (4.2)
そう痒症	0	0	1 (4.2)

Source：CL-0538（5.3.3.4-10）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）の平均変化を評価した結果，臨床的に重要な変動はみられなかった。

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

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。

2.7.6.23.5 結論

- 併用投与時のアトルバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} は単独投与時に比べてそれぞれ 2.0 倍及び 1.3 倍に上昇した。アトルバスタチン 40 mg 単回投与とロキサデュスタット 200 mg を併用投与したとき，アトルバスタチンの薬物動態に変化がみられた。
- 健康男性及び女性被験者に，アトルバスタチン 40 mg 単回経口投与とロキサデュスタット 200 mg 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。