2.7.6.24 薬物相互作用試験（シンバスタチン投与タイミング）[CL-0541]（添付資料番号 5.3.3.4-11）

2.7.6.24.1 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の薬物動態に及ぼすロキサデュスタットとシンバスタチンの時間差投与の影響を検討する，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（最初の評価日）：2015 年 3 月 12 日

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 5 月 5 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シンバスタチンを時間差で投与したときのシン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。

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と時間差で併用投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- ロキサデュスタット反復（隔日）投与の薬物動態を検討する。

試験方法

本試験は，シン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とシンバスタチンの時間差投与の影響を検討する非盲検，ランダム化，クロスオーバーデザインであった。

Day −24～day −4 にスクリーニング検査を実施し，day −3 に被験者は治験実施医療機関に入院した。Day −2 の朝から，バイタルサイン評価のために 48 時間のベースライン期間を設けた。Day 1 に，被験者は以下の 6 つの投与順序のいずれかに均等な割合でランダム化された（最初にシンバスタチンを単独投与し，その後に Williams デザインに従って時間差投与を実施した）。

投与順序 1：A B C D

投与順序 2：A C D B

投与順序 3：A D B C

投与順序 4：A D C B

投与順序 5：A B D C

投与順序 6：A C B D

投与条件 A：シンバスタチン単独投与
投与条件 B：ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチンを投与
投与条件 C：ロキサデュスタット投与 4 時間後にシンバスタチンを投与
投与条件 D：ロキサデュスタット投与 10 時間後にシンバスタチンを投与

Day 1 に，全ての被験者は投与条件 A（対照投与）を受けた。Day 9，13 及び 17 に，被験者はロキサデュスタット反復（隔日）投与中に残り 3 つの投与条件の 1 つ（投与条件 B，C 又は D）を受けた。これらの投与条件の順序は，被験者がランダム化された投与順序（1～6）により決定した。ロキサデュスタットは day 3，5，7，9，11，13，15 及び 17 に投与した。

投与条件 A では，被験者は 10 時間以上の絶食後に 240 mL の水でシンバスタチンを服用し，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。

投与条件 B では，被験者は 10 時間以上の絶食後に 240 mL の水でシンバスタチンを服用し，その 2 時間後にロキサデュスタットを服用した。シンバスタチン服用前 2 時間及びロキサデュスタット服用後 2 時間の飲水を禁止された。ロキサデュスタット服用後 4 時間の摂食を禁止された。

投与条件 C では，被験者は 10 時間以上の絶食後に 240 mL の水でロキサデュスタットを服用し，服用前 2 時間及び服用後 1 時間 30 分の飲水を禁止された。昼食はロキサデュスタット服用の 1 時間 30 分以降に 30 分以内で，かつシンバスタチン服用の 2 時間以上前に摂取した。シンバスタチンは，ロキサデュスタット服用後 4 時間以降に 240 mL の水で服用し，かつシンバスタチン服用の 2 時間前後の飲水及び摂食を禁止された。

投与条件 D は，10 時間以上の絶食後に 240 mL の水でロキサデュスタットを服用し，服用前後 2 時間の飲水を禁止された。昼食はロキサデュスタット服用後 2 時間以降に摂取された。夕食はロキサデュスタット服用後 7 時間 30 分以降に 30 分以内で，かつシンバスタチン服用の 2 時間以上前に摂取した。シンバスタチンは，ロキサデュスタット服用後 10 時間以降に 240 mL の水で服用し，かつシンバスタチン服用の 2 時間前後の飲水及び摂食を禁止された。各投与日におけるロキサデュスタット服用時間は，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 19 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：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 −3 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，シンバスタチン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 −3）。
5. 臨床的に重要なアレルギー性疾患の既往歴を有する者（薬物アレルギー，喘息，湿疹，アナフィラキシー反応などを含むが，投与時点で未治療かつ無症候性の季節性アレルギーは除外する）
6. 治験責任医師の判断に基づき，心血管，消化管，内分泌系，血液，肝臓，免疫，代謝，泌尿器，肺，神経，精神，皮膚，腎臓などに臨床的に重要な疾患又は悪性腫瘍の既往歴又はその所見があった者
7. 治験実施医療機関への入院前 1 週間以内に発熱性疾患又は症候性のウイルス感染，細菌感染（上気道感染など）若しくは真菌感染（皮膚感染以外）がみられた者
8. スクリーニング検査時又は day −3 の身体学的検査，心電図及び治験実施計画書で規定した臨床検査を治験責任医師が検討した結果，臨床的に重要な異常所見がみられた者
9. Day −3 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 −3)。

10. Day −3 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 −3)。
11. 治験薬の投与前 2 週間（又は 5 半減期のいずれか長い方）以内に処方薬又は非処方薬（経口避妊薬又はホルモン補充療法，ビタミン剤，カルシウム及び鉄補充剤，自然及びハーブ系治療薬［例：セント・ジョーンズ・ワート］等）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。
12. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内に，紙巻きタバコ 1 日 10 本（又は同等量のタバコ）を超える喫煙歴を有していた者
13. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内に，1 週間あたり男性の場合 21 単位，女性の場合 14 単位を超える飲酒歴を有していた者（1 単位 = 純アルコール 10 g = ビール［5%］250 mL，蒸留酒［35%］35 mL 又はワイン［12%］100 mL）
14. 治験実施医療機関への入院前 3 カ月以内に乱用薬物を使用した者
15. 治験実施医療機関への入院前 1 カ月以内に代謝誘導剤（例：バルビツール酸系薬，リファンピシンなど）を定期的に使用していた者
16. 治験実施医療機関への入院前 60 日以内に重大な失血があった，1 単位（500 mL）以上の献血を実施した若しくは血液／血液製剤の輸血を受けた者，又は 7 日以内に血漿を提供した者
17. スクリーニング検査時の血清学的検査で，B 型肝炎表面抗原及び B 型肝炎コア抗体，A 型肝炎ウイルス抗体(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
18. スクリーニング検査前 28 日（又は 5 半減期のいずれか長い方）以内に臨床試験に参加，又は治験薬の投与を受けた者
19. ドイツ語を話せない，読めない，理解できない者，又は治験責任医師により臨床試験への参加が不適当と判断された者
20. 社会的に弱い立場にある者（監禁状態に置かれた者など）
21. アステラスグループ又は本試験に関連する開発業務受託機関に雇用されている者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：E139550-0001L

シンバスタチン 40 mg 錠：K025584

治験薬の用量及び投与方法

投与条件 A（シンバスタチン単独投与）では，10 時間以上の絶食後に 240 mL の水でシンバスタチン 40 mg を服用し，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。

投与条件 B（ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチン投与）では，10 時間以上の絶食後に 240 mL の水でシンバスタチン 40 mg を服用し, その 2 時間後にロキサデュスタット 200 mg を服用した。シンバスタチン服用前 2 時間及びロキサデュスタット服用後 2 時間の飲水を禁止された。ロキサデュスタット服用後 4 時間の摂食を禁止された。

投与条件 C（ロキサデュスタット投与 4 時間後にシンバスタチン投与）では，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 を服用し，服用前 2 時間及び服用後 1 時間 30 分の飲水を禁止された。昼食はロキサデュスタット服用の 1 時間 30 分以降に 30 分以内で，かつシンバスタチン 40 mg 服用の 2 時間以上前に摂取した。シンバスタチンは，ロキサデュスタット服用後 4 時間以降に 240 mL の水で服用し，かつ 2 時間前後の飲水及び摂食を禁止された。

投与条件 D（ロキサデュスタット投与 10 時間後にシンバスタチン投与）は，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 を服用し, 服用前後 2 時間の飲水を禁止された。昼食はロキサデュスタット服用後 2 時間以降に摂取した。夕食はロキサデュスタット服用後 7 時間 30 分以降に 30 分以内で，かつシンバスタチン 40 mg 服用の 2 時間以上前に摂取した。シンバスタチンは，ロキサデュスタット服用後 10 時間以降に 240 mL の水で服用し，かつシンバスタチン服用の 2 時間前後の飲水及び摂食を禁止された。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：反復（隔日）投与（day 3，5，7，9，11，13，15，17）

シンバスタチン：単回投与 4 回

評価項目

薬物動態

シン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：

- シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の血漿中薬物動態：AUC_{inf} 及び C_{max}

副次的評価項目：

- シンバスタチンの血漿中薬物動態：AUC_{last}，CL/F，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_{max}，$t_{1/2}$ 及び MPR
- 以下のロキサデュスタットの血漿中薬物動態：

  Day 3：AUC_{48h}，AUC_{inf}，C_{max}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F 及び V_z/F

  Day 7 及び 15：AUC_{48h}，C_{max}，C_{trough}，t_{max}，$t_{1/2}$，CL/F，PTR，R_{ac} (AUC)及び V_z/F

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パラメータについては，投与条件（単独投与，併用投与）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を評価するため，シンバスタチンの単独投与（対照投与）に対するシンバスタチン + 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。上記に示した AUC_{inf} 及び C_{max} の解析方法と同じ方法を用いて，MPR（シンバスタチンアシド体／シンバスタチン）に及ぼすロキサデュスタットの影響を解析した。

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。

2.7.6.24.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

24 例がランダム化され，全例が試験を完了し，SAF 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.24- 1）。

表 2.7.6.24- 1　被験者の内訳

	A B C D (N = 4)	A C D B (N = 4)	A D B C (N = 4)	A D C B (N = 4)	A B D C (N = 4)	A C B D (N = 4)	合計 (N = 24)
ランダム化	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)
SAF	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)
PKAS	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	4 (100.0%)	24 (100.0%)

SAF：安全性解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団

A：シンバスタチン単独投与，B：ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチンを投与，C：ロキサデュスタット投与 4 時間後にシンバスタチンを投与，D：ロキサデュスタット投与 10 時間後にシンバスタチンを投与

Source：CL-0541（5.3.3.4-11）Table 12.1.1.1

人口統計学的特性及び他の基準値

本試験の健康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%），黒人／アフリカ系アメリカ人が 1 例（4.2%）であった。平均年齢は 45.0 歳，平均体重は 73.28 kg，平均身長は 170.58 cm，平均 BMI は 25.16 kg/m^2 であった（表 2.7.6.24- 2）。

表 2.7.6.24- 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 (%)	12 (50.0)
	女性，n (%)	12 (50.0)
人種	白人，n (%)	23 (95.8)
	黒人／アフリカ系アメリカ人，n (%)	1 (4.2)
	アジア人，n (%)	0
	その他，n (%)	0
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	45.0 (9.9)
	中央値（範囲）	48.5 (20, 55)

項目	カテゴリー／統計指標	合計 (N = 24)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	73.28 (8.77)
	中央値（範囲）	71.20 (61.1, 90.4)
身長（cm）	平均値（標準偏差）	170.58 (7.72)
	中央値（範囲）	170.00 (150.0, 183.0)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	25.16 (2.20)
	中央値（範囲）	25.25 (21.9, 29.7)

BMI：体格指数（体重［kg］／身長［m］^{2}）
Source：CL-0541（5.3.3.4-11）Table 12.1.2.1

2.7.6.24.3 薬物動態

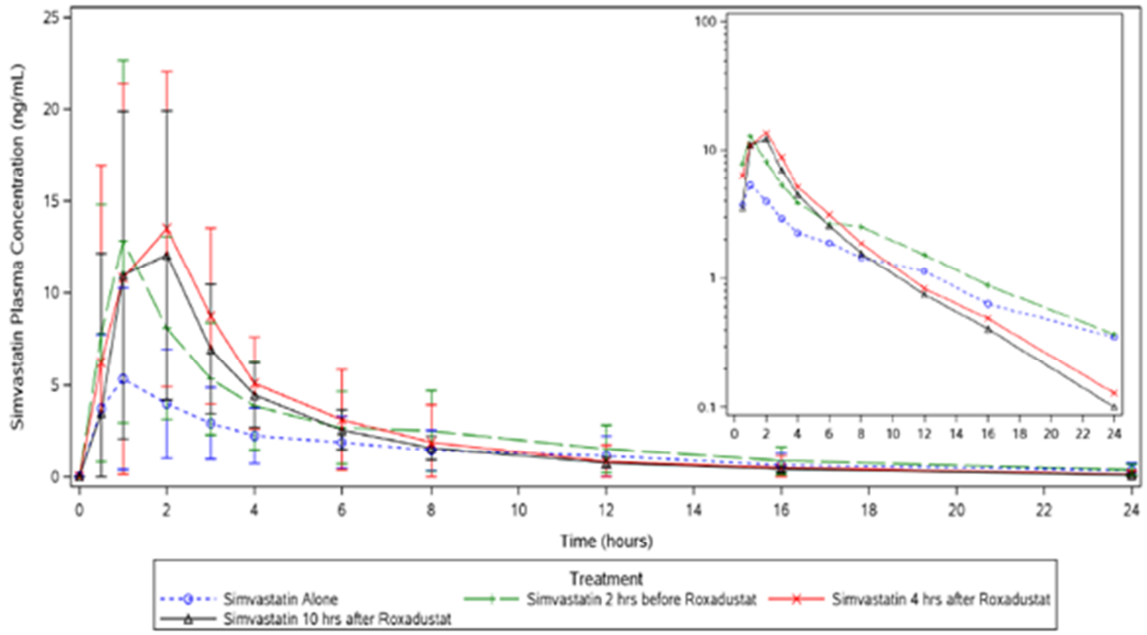
シンバスタチン及びシンバスタチンアシド体の薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響

シンバスタチンとロキサデュスタットを時間差投与したとき，シンバスタチン（投与後 12 時間まで）及びシンバスタチンアシド体（投与後 24 時間まで）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。

シンバスタチンの血漿中濃度は，シンバスタチン単独投与時では 8 時間，ロキサデュスタット投与の 2 時間前投与では 12 時間，ロキサデュスタット投与の 4 時間後投与では 16 時間，ロキサデュスタット投与の 10 時間後投与では 16 時間まで全ての被験者で検出された。

シンバスタチンアシド体の血漿中濃度は，シンバスタチン単独投与時では 12 時間，ロキサデュスタット投与の 2 時間前投与では 12 時間, ロキサデュスタット投与の 4 時間後投与では 16 時間，ロキサデュスタット投与の 10 時間後投与では 16 時間まで全ての被験者で検出された（図 2.7.6.24-1，図 2.7.6.24- 2）。

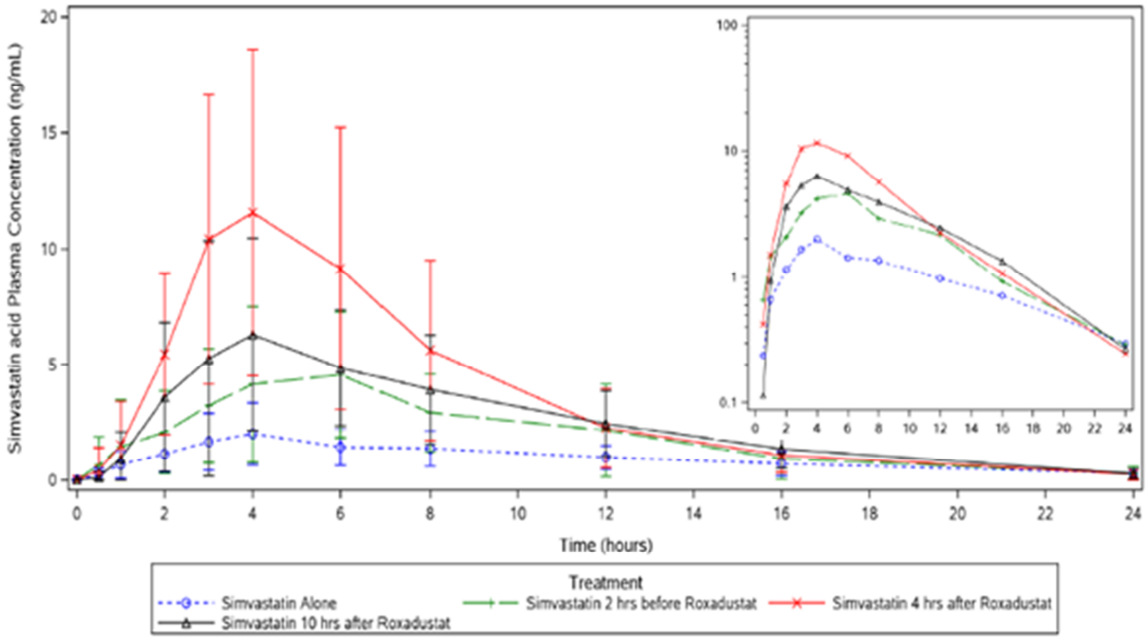
図 2.7.6.24- 1 シンバスタチンを単独投与及びロキサデュスタット投与の 2 時間前，4 時間後並びに 10 時間後に投与したときのシンバスタチンの平均血漿中濃度の推移：PKAS



片対数スケール（平均値）及びノーマルスケール（平均値 ± 標準偏差）

Source：CL-0541（5.3.3.4-11）Figure 12.4.1.1.1，Figure 12.4.1.2.1

図 2.7.6.24- 2 シンバスタチンを単独投与及びロキサデュスタット投与の 2 時間前，4 時間後並びに 10 時間後に投与したとき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）及びノーマルスケール（平均値 ± 標準偏差）

Source：CL-0541（5.3.3.4-11）Figure 12.4.1.1.2，Figure 12.4.1.2.2

ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチンを投与したときのシンバスタチンの t_{max} の中央値には，併用による影響はみられなかった。ロキサデュスタット投与 4 時間後及び 10 時間後にシンバスタチンを投与したときの t_{max} の中央値は，単独投与時に比べて 1 時間延長したが，個々の値は 0.5～6.0 時間の範囲であり，投与条件間に明らかな差はみられなかった。ロキサデュスタット投与 2 時間前，4 時間後及び 10 時間後にシンバスタチンを投与したときのシンバスタチンの平均 V_z/F は，単独投与時に比べてそれぞれ 51%，68%及び 62%低く，平均 CL/F はそれぞれ 42%，51%及び 46%低かった。ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチンを投与したときのシンバスタチンの平均 $t_{1/2}$ は 5.8 時間であった。平均 $t_{1/2}$ は，シンバスタチン単独投与時では約 6.9 時間であったが，ロキサデュスタット投与 4 時間後及び 10 時間後にシンバスタチンを投与したときではそれぞれ 4.2 及び 4.4 時間に短縮した（表 2.7.6.24- 3）。

ロキサデュスタット投与 2 時間前，4 時間後及び 10 時間後にシンバスタチンを投与したときのシンバスタチンの AUC_{inf} は，単独投与時に比べてそれぞれ 1.68 倍，1.74 倍及び 1.56 倍に上昇し，C_{max} はそれぞれ 2.32 倍，3.10 倍及び 2.39 倍に上昇した（表 2.7.6.24- 5）。

ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチンを投与したときのシンバスタチンアシド体の t_{max} の中央値は，単独投与時，ロキサデュスタット投与 4 時間後及び 10 時間後に投与したときに比べて，2 時間延長したが，個々の t_{max} の範囲はいずれの投与条件でも明らかな差はみられなかった。シンバスタチンアシド体の平均 $t_{1/2}$ は，シンバスタチン単独投与時では約 7 時間であったが，ロキサデュスタット投与 2 時間前，4 時間後及び 10 時間後にシンバスタチンを投与したときではそれぞれ 4.6，3.8 及び 4.2 時間に短縮した（表 2.7.6.24- 4）。

ロキサデュスタット投与 2 時間前，4 時間後又は 10 時間後にシンバスタチンを投与したときのシンバスタチンアシド体の AUC_{inf} は，単独投与時に比べてそれぞれ 1.89 倍，3.42 倍及び 2.51 倍に上昇し，C_{max} はそれぞれ 2.34 倍，5.98 倍及び 3.37 倍に上昇した。

ロキサデュスタット投与 2 時間前にシンバスタチンを投与したときの MPR（シンバスタチンアシド体／シンバスタチン［分子量で補正］）では，併用の影響はみられなかった。ロキサデュスタット投与 4 時間後及び 10 時間後にシンバスタチンを投与したときの MPR は，単独投与時に比べてそれぞれ 1.81 倍及び 1.49 倍に上昇した（表 2.7.6.24- 5）。

表 2.7.6.24- 3 シンバスタチン単独投与, ロキサデュスタットの時間差投与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	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)
シンバスタチン単独投与							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	6.522	1.815	33.21	37.74	6.928	15893	1775
SD (CV)	4.450 (68.2)	1.578 (NA)	22.21 (66.9)	26.11 (69.2)	2.405 (34.7)	13592 (85.5)	1627 (91.7)
Min, Max	1.80, 20.1	0.500, 6.00	4.01, 91.4	4.98, 100	2.08, 14.3	4192, 70773	399, 8028
Median	5.535	1.010	27.43	29.79	6.573	13936	1343
ロキサデュスタット投与 2 時間前投与							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	14.62	1.089	57.16	60.99	5.834	7780	1038
SD (CV)	9.119 (62.4)	0.5996 (NA)	35.76 (62.6)	37.07 (60.8)	1.914 (32.8)	5590 (71.9)	950.5 (91.5)
Min, Max	3.01, 46.4	0.500, 3.02	8.23, 150	9.07, 154	3.34, 10.9	1471, 26714	260, 4408
Median	13.88	1.000	51.87	59.15	5.298	6627	676.4
ロキサデュスタット投与 4 時間後投与							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	18.59	1.536	57.57	58.92	4.172	5061	870.9
SD (CV)	8.995 (48.4)	0.7668 (NA)	32.98 (57.3)	33.88 (57.5)	0.7357 (17.6)	2355 (46.5)	474.3 (54.5)
Min, Max	6.25, 41.8	0.500, 3.00	16.1, 174	16.6, 181	2.79, 5.88	1454, 11937	221, 2410
Median	17.28	2.000	55.34	56.54	4.079	4825	707.4
ロキサデュスタット投与 10 時間後投与							
N	24	24	24	24	24	24	24
Mean	15.16	1.742	49.66	50.99	4.424	6044	959.0
SD (CV)	9.511 (62.7)	0.7600 (NA)	22.05 (44.4)	22.15 (43.4)	0.8274 (18.7)	3154 (52.2)	511.4 (53.3)
Min, Max	3.79, 41.0	0.520, 4.00	13.7, 113	14.4, 114	2.93, 6.04	1816, 14862	351, 2773
Median	13.03	2.000	47.41	48.83	4.253	5174	819.2

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-0541（5.3.3.4-11） Table 12.4.2.1

表 2.7.6.24- 4 シンバスタチン単独投与，ロキサデュスタットの時間差投与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	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	AUC_{last} (ng･h/mL)	AUC_{inf} (ng･h/mL)	$t_{½}$ (h)	MPR
シンバスタチン単独投与						
N	24	24	24	22	22	22
Mean	2.116	5.385	22.17	24.31	7.002	0.7826
SD (CV)	1.307 (61.8)	3.094 (NA)	11.98 (54.1)	13.36 (54.9)	2.719 (38.8)	0.2802 (35.8)
Min, Max	0.360, 5.56	3.00, 16.0	4.83, 48.9	5.68, 54.3	4.18, 15.1	0.343, 1.40
Median	1.720	4.000	19.70	21.20	6.365	0.7978
ロキサデュスタット投与 2 時間前投与						
N	24	24	24	23	23	23
Mean	4.995	5.552	44.71	48.67	4.599	0.8129
SD (CV)	3.356 (67.2)	1.387 (NA)	32.70 (73.1)	33.95 (69.8)	1.599 (34.8)	0.3433 (42.2)
Min, Max	1.27, 14.9	3.00, 8.03	11.3, 163	12.1, 170	3.09, 10.1	0.376, 1.83
Median	4.505	6.000	38.17	41.01	4.267	0.7606
ロキサデュスタット投与 4 時間後投与						
N	24	24	24	24	24	24
Mean	12.77	4.008	82.81	84.69	3.755	1.525
SD (CV)	7.675 (60.1)	1.097 (NA)	47.99 (58.0)	48.71 (57.5)	0.9678 (25.8)	0.7801 (51.1)
Min, Max	2.64, 27.4	2.02, 6.00	19.1, 183	19.9, 188	2.53, 5.76	0.444, 3.33
Median	11.60	4.000	68.90	70.35	3.450	1.559
ロキサデュスタット投与 10 時間後投与						
N	24	24	24	24	24	24
Mean	7.135	4.399	57.41	59.43	4.163	1.234
SD (CV)	5.115 (71.7)	1.397 (NA)	31.29 (54.5)	31.78 (53.5)	0.9050 (21.7)	0.5442 (44.1)
Min, Max	1.85, 26.4	2.05, 7.98	16.4, 138	18.4, 139	3.10, 6.40	0.208, 2.25
Median	6.105	4.010	49.83	50.54	3.875	1.214

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-0541（5.3.3.4-11）Table 12.4.2.2

表 2.7.6.24- 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シンバスタチンとロキサデュスタットの時間差投与の影響：PKAS

比較	パラメータ	シンバスタチンの時間差投与	シンバスタチン単独の最小 2 乗幾何平均値 [a]	シンバスタチン ＋ 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]
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	AUC_{inf} (ng･h/mL)	2 時間前	29.79	50.11	168.22	(144.41, 195.97)
		4 時間後		51.93	174.32	(149.64, 203.07)
		10 時間後		46.43	155.86	(133.79, 181.56)
	C_{max} (ng/mL)	2 時間前	5.357	12.41	231.64	(192.23, 279.13)
		4 時間後		16.62	310.24	(257.45, 373.84)
		10 時間後		12.78	238.54	(197.95, 287.44)
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	AUC_{inf} (ng･h/mL)	2 時間前	20.97	39.59	188.82	(161.56, 220.67)
		4 時間後		71.81	342.47	(293.65, 399.39)
		10 時間後		52.72	251.43	(215.60, 293.22)
	C_{max} (ng/mL)	2 時間前	1.759	4.115	234.02	(198.72, 275.60)
		4 時間後		10.52	598.05	(507.83, 704.30)
		10 時間後		5.922	336.75	(285.95, 396.58)
	MPR	2 時間前	0.7325	0.7490	102.26	(84.98, 123.06)
		4 時間後		1.326	181.00	(150.78, 217.29)
		10 時間後		1.089	148.63	(123.81, 178.43)

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-0541（5.3.3.4-11）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の投与前の血漿中トラフ濃度を評価した結果，day 9，13 及び 17 のロキサデュスタット時間差投与時の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評価前には定常状態に到達しており，定常状態は評価期間中持続した。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 57.2%～69.2%であった。

ロキサデュスタットの単回投与後と反復（隔日）投与後では，ロキサデュスタットの薬物動態に明らかな違いはみられなかった。ロキサデュスタットの単回投与後と反復（隔日）投与後の C_{max}，AUC_{48h} 及び $t_{1/2}$ は同程度であった。t_{max} の中央値は 2.2～3.0 時間であり，個々の値の範囲は同程度であった（1～5 時間）。

AUC_{48h} に基づく蓄積性は小さく，day 7 及び day 15 の AUC_{48h} の平均はそれぞれ 1.109 及び 1.141，個々の範囲は 0.848～1.62 であった。Day 7 及び day 15 の PTR の平均はそれぞれ 190 及び 151，個々の範囲は 37.9～437 であった［CL-0541（5.3.3.4-11）Table 6 及び Table 7］。

2.7.6.24.4 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 5/24 例（20.8%），ロキサデュスタット投与 2 時間前のシンバスタチン投与後の 9/24 例（37.5%），投与 4 時間後のシンバスタチン投与後の 6/24 例（25.0%），投与 10 時間後のシンバスタチン投与後の 4/24 例（16.7%）に発現した。有害事象は多くが軽度であった。

副作用は, ロキサデュスタット投与 4 時間後のシンバスタチン投与後の 1 例(4.2%), ロキサデュスタット投与 10 時間後にシンバスタチン投与後の 1 例（4.2%）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 2.7.6.24- 6）。

表 2.7.6.24- 6　　有害事象の要約：SAF

項目	シンバスタチン単独 (N = 24)	シンバスタチンの投与タイミング		
		ロキサデュスタット投与 2 時間前 (N = 24)	ロキサデュスタット投与 4 時間後 (N = 24)	ロキサデュスタット投与 10 時間後 (N = 24)
有害事象	5 (20.8)	9 (37.5)	6 (25.0)	4 (16.7)
副作用 [a]	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
死亡	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0
重篤な副作用 [a]	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0	0

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

Source：CL-0541（5.3.3.4-11）Table 12.6.1.1

シンバスタチン単独投与後，ロキサデュスタット投与 2 時間前のシンバスタチン投与後，投与 4 時間後のシンバスタチン投与後又は投与 10 時間後のシンバスタチン投与後で，複数例にみられた有害事象は，カテーテル留置部位関連反応，疲労及び頭痛であった（表 2.7.6.24- 7）。

表 2.7.6.24- 7　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 = 24)	シンバスタチンの投与タイミング		
		ロキサデュスタット投与 2 時間前 (N = 24)	ロキサデュスタット投与 4 時間後 (N = 24)	ロキサデュスタット投与 10 時間後 (N = 24)
全ての有害事象	5 (20.8)	9 (37.5)	6 (25.0)	4 (16.7)
眼障害	1 (4.2)	0	0	0
眼脂	1 (4.2)	0	0	0
胃腸障害	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)
上腹部痛	0	1 (4.2)	0	0
下痢	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0
鼓腸	0	1 (4.2)	0	0
悪心	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)
カテーテル留置部位関連反応	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)
疲労	0	0	0	2 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	0	0	0
口腔ヘルペス	1 (4.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	0	1 (4.2)	0	0
食欲減退	0	1 (4.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0
背部痛	0	1 (4.2)	0	0
筋骨格系胸痛	1 (4.2)	0	0	0
神経系障害	2 (8.3)	4 (16.7)	2 (8.3)	3 (12.5)
浮動性めまい	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)
頭痛	2 (8.3)	4 (16.7)	1 (4.2)	2 (8.3)
腎および尿路障害	0	1 (4.2)	0	0
頻尿	0	1 (4.2)	0	0
生殖系および乳房障害	0	1 (4.2)	0	0
月経困難症	0	1 (4.2)	0	0
呼吸器，胸郭および縦隔障害	0	0	1 (4.2)	0
口腔咽頭痛	0	0	1 (4.2)	0
血管障害	0	0	1 (4.2)	0
血腫	0	0	1 (4.2)	0

Source：CL-0541（5.3.3.4-11）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。

1 例で day 8 に ALP 値が ULN（基準範囲 : 30～120 U/L）の 1.5 倍を超え，day 14 に最大値（197.5 U/L，> ULN の 1.5 倍）を示した。ESV 時点の ALP 値は 142.7 U/L であった。本被験者は中止基準には該当せず，本試験を完了した。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

12 誘導心電図では臨床的に重要な変化はみられなかった。SBP，DBP 及び脈拍について，安全性に関する所定のバイタルサイン評価並びにロキサデュスタットの単回投与後及び反復（隔日）投与後 48 時間の評価で，臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.6.24.5 結論

- ロキサデュスタット投与2時間前, 4時間後及び10時間後にシンバスタチンを投与したとき，シンバスタチンの AUC_{inf} は，単独投与時に比べてそれぞれ 1.68 倍，1.74 倍及び 1.56 倍に上昇し，C_{max} はそれぞれ 2.32 倍，3.10 倍及び 2.39 倍に上昇し，ロキサデュスタットの時間差投与でもシンバスタチンの薬物動態への影響が示唆された。
- ロキサデュスタット投与2時間前, 4時間後及び10時間後にシンバスタチンを投与したとき，シンバスタチンアシド体の AUC_{inf} は，単独投与時に比べてそれぞれ 1.89 倍，3.42 倍及び 2.51 倍に上昇し，C_{max} はそれぞれ 2.34 倍，5.98 倍及び 3.37 倍に上昇した。
- ロキサデュスタットの単回投与後と反復（隔日）投与後のロキサデュスタットの薬物動態に大きな違いはみられなかった。AUC_{48h} に基づく蓄積性は小さかった。
- 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シンバスタチンと時間差で併用投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.25 薬物相互作用試験（ロシグリタゾン）[FGCL-037]（添付資料番号 5.3.3.4-12）

2.7.6.25.1 試験方法

試験の標題：健康成人被験者を対象に FG-4592（ロキサデュスタット）とマレイン酸ロシグリタゾン（ロシグリタゾン）の相互作用を検討する第 1 相，単一施設，1 投与順序，非盲検試験

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2010 年 3 月 21 日

試験終了日（最終の評価日）：2010 年 5 月 11 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

主目的：

- 健康成人男性を対象に，ロシグリタゾン及びその代謝物 N-デスメチルロシグリタゾンの血漿中薬物動態に及ぼすロキサデュスタット反復投与の影響を検討する。

副次目的：

- ロキサデュスタットの安全性及び忍容性を検討する。
- ロシグリタゾン単回投与との併用で，ロキサデュスタットを反復投与したときのロキサデュスタットの薬物動態を検討する。

試験方法

本試験は，チトクロム P450（CYP）2C8 の代謝能に及ぼすロキサデュスタットの影響を検討する，第 1 相，単一施設，1 投与順序，非盲検試験であった。本検討のため，ロシグリタゾン及び CYP2C8 を介した代謝物 N-デスメチルロシグリタゾンの薬物動態に及ぼす影響を確認した。

本試験は，スクリーニング（day −21～day −2），入院（day −1），治療期（day 1～day 11）及び事後検査（day 12～day 51）で構成された。Day 1 にロシグリタゾン 4 mg を投与し，day 3，5，7 及び 9 にロキサデュスタット 150 mg を投与した。Day 9 では，ロキサデュスタット投与後 2 時間に，ロシグリタゾン 4 mg を投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：最大 20 例（完了例が 12 例以上）

解析時：20 例

対象被験者

健康成人男性

選択基準

以下の基準を全て満たす者を，本試験の対象とした。

1. 文書により同意した者
2. 18～45 歳の健康成人男性
3. 体重が 75 kg 以上の者
4. 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者
5. 既往症と身体所見及び臨床検査値に臨床的に重要な異常がないことから，健康状態が良好と判断された者
6. 非喫煙者で，day 1 前の 12 週間以内にタバコ，禁煙製品又はニコチン含有製品を使用しておらず，治療期に上述の製品を使用しなかった者
7. 5 分間の安静後，臥位時の血圧が 140/90 mmHg 以下の者
8. 妊娠可能なパートナーがいる場合，試験期間中及び治験薬投与終了後 12 週間以上，医学的に認められたバリア避妊法（例：コンドーム）を用いることに同意し，精子を提供しないことに同意した者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する者は，本試験の対象としなかった。

1. 心血管，肺，肝臓（例：肝炎），腎臓，血液，消化管（例：セリアック病，消化性潰瘍，胃食道逆流，炎症性腸疾患），内分泌，免疫，皮膚（例：疱疹状皮膚炎），神経又は精神に重要な疾患（特に，糖尿病及び滲出型加齢黄斑変性）の既往歴又は合併がある者
2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）血清反応陽性であった者
3. B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体反応又は自己免疫性肝炎の血清反応陽性であった者
4. スクリーニング時及び day −1 の平均ヘモグロビン値が 13.0～16.0 g/dL（男性）の範囲外であった者
5. Day 1 前 60 日以内に献血した又は重大な失血があった者
6. Day 1 前 7 日以内に血漿を提供した者
7. スクリーニング時の 12 誘導心電図で臨床的に重要な異常がみられた者
8. 治験薬の成分に対する過敏症又は特異体質反応がある者
9. Day 1 前 14 日以内及び治療期中に禁止された処方薬及び非処方薬／ハーブ系製剤を使用した者。Day 1 前 30 日以内及び治療期中は，CYP450 を誘導することが知られている薬剤の使用を禁止した。アセトアミノフェン 1 日 2 g 以内の頓用は，治験責任医師の判断で可能とした。
10. Day 1 前の 2 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往又はその状態にある者

11. Day 1 前 7 日以内又は治療期中にアルコールを摂取した者
12. Day 1 前 24 時間以内又は治療期中に，カフェイン又はキサンチン含有製品（チョコレートを含む）を摂取した者
13. スクリーニング時又は入院時に薬物／アルコールの尿検査が陽性であった者
14. Day 1 前 14 日以内に朝鮮人参，グレープフルーツ，グアバ，ザボン，ダイダイ又はザクロ又はこれらのフルーツの副産物を摂取したか，治療期中にそれらの飲み物又はフルーツを摂取する予定のある者
15. Day 1 前 3 カ月以内に治験薬を投与された者又は治験に参加した者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg：A05535-006L01
ロシグリタゾン 4 mg 錠：9ZP5603

治験薬の投与量及び投与方法

投与前に 10 時間以上絶食し，ロシグリタゾン 4 mg 又はロキサデュスタット 150 mg を 240 mL の水で服用した。Day 1 にロシグリタゾン 4 mg を投与し，その後 2 時間以上は絶食した。Day 3，5，7 及び 9 にロキサデュスタット 150 mg を投与した。Day 9 のロキサデュスタット投与後 2 時間に，ロシグリタゾン 4 mg を投与し，ロシグリタゾン投与前後の各 2 時間は絶食とした。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット：反復投与（day 3，5，7 及び 9）
ロシグリタゾン：単回投与（day 1 及び 9）

評価項目

薬物動態

ロキサデュスタット，ロシグリタゾン及び N-デスメチルロシグリタゾンの血漿中濃度

安全性

有害事象，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見

有害事象の程度の判定基準

有害事象（臨床検査値異常を含む）は，米国国立癌研究所（NCI）の有害事象共通用語規準（CTCAE）（第 4.0 版）を用いて Grade を判定した。NCI-CTCAE 第 4.0 版に記載のない項目は，下記基準に従って評価した。

Grade1（軽度）：症状がない又は軽度の症状。臨床的な経過観察のみで，介入治療を行わない。

Grade2（中等度）：最低限の局所的，非侵襲性の治療が必要である。被験者の年齢に応じた日常の活動（食事の準備，食料品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理等）が制限される。

Grade3（重度）：重度で医学的に重大ではあるが，直ちに生命を脅かす状態ではない。入院や入院期間の延長が必要。身の回りの日常の活動（入浴，衣服の着脱，食事，トイレの使用，服薬，ただし寝たきりではない）が制限される。

Grade4（生命を脅かす）：生命を脅かす，緊急処置を要する

Grade5（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。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	治験薬以外の別の要因に関連する場合（別の要因は被験者の医学記録に記載されなければならない）。
関連あるかもしれない	臨床事象と治験薬投与との間に妥当な時間的関連性があり，臨床事象と治験薬と関連すると考えられる妥当な機序がある。しかし，被験者の臨床状態の性質や合併症による説明もできる場合。
関連あり	臨床事象と治験薬投与との間に妥当な時間的関連性があり，臨床事象と治験薬と関連すると考えられる妥当な機序がある場合。また，治験薬以外の要因が除外される及び／又は，治験薬の再投与で臨床事象が再度発現する場合。

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）：

ロキサデュスタットを投与され，治療期間中の測定可能なロシグリタゾン及び N-デスメチルロシグリタゾンの血漿中濃度を有する全ての被験者

薬物動態

PKAS を対象に，以下の血漿中薬物動態パラメータを算出した。

- ロシグリタゾン：AUC_t，AUC_{inf}，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL/F（AUC_{inf}から算出），V_z/F（AUC_{inf}から算出）
- N-デスメチルロシグリタゾン：AUC_t，AUC_{inf}，C_{max}，t_{max}，k_{el}，$t_{1/2}$
- 代謝比：Met $ratio_t$（AUC_tの N-デスメチルロシグリタゾン／ロシグリタゾン）及び Met $ratio_{inf}$（AUC_{inf}の N-デスメチルロシグリタゾン／ロシグリタゾン）
- ロキサデュスタット：AUC_t，AUC_{tau}，C_{max}，C_{min}，t_{max}，t_{min}，k_{el}，$t_{1/2}$，CL_{ss}/F（AUC_{tau}から算出），V_{zss}/F（AUC_{tau}から算出）

自然対数変換したロシグリタゾン及びN-デスメチルロシグリタゾンの AUC_t，AUC_{inf}，C_{max} 及び k_{el}，自然対数変換した代謝比（Met $ratio_t$ 及び Met $ratio_{inf}$）を用いて分散分析を行い，投与の差を検定した（ロシグリタゾン + ロキサデュスタット［day 9，被験投与］とロシグリタゾン単独［day 1，対照投与］の差）。

ロシグリタゾンの AUC_t，AUC_{inf} 及び C_{max} の最小 2 乗幾何平均比（day 9 被験投与／day 1 対照投与）の 90%信頼区間（CI）が 80%～125%の範囲内であった場合，相互作用がないと結論付けることとした。

<u>安全性</u>

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

2.7.6.25.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

20 例が本試験に組み入れられ，全例が試験を完了した。20 例全例が SAF 及び PKAS に含められた。

人口統計学的及び他の基準値

本試験の被験者は全て白人男性であった。民族は，ヒスパニック又はラテン系が 17 例，それ以外が 3 例であった。平均年齢は 32.4 歳，平均体重は 81.8 kg，平均身長は 173.7 cm，平均 BMI は 27.2 kg/m^2 であった（表 2.7.6.25- 1）。

表 2.7.6.25- 1　　主な被験者背景：SAF

項目	カテゴリー／統計指標	合計 (N=20)
性別	男性，n (%)	20 (100)
人種	白人，n (%)	20 (100)
民族	ヒスパニック又はラテン系，n (%)	17 (85)
	非ヒスパニック又はラテン系，n (%)	3 (15)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	32.4 (7.66)
	中央値（範囲）	32.0 (19 – 44)
体重（lbs）	平均値（標準偏差）	180.24 (11.207)
	中央値（範囲）	179.20 (166.6 – 203.4)
身長（in）	平均値（標準偏差）	68.4 (2.66)
	中央値（範囲）	69.0 (65 – 75)
BMI（kg/m^2）	平均値（標準偏差）	27.194 (1.7597)
	中央値（範囲）	27.660 (23.31 – 30.00)

BMI：体格指数

Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Table 14.1.3

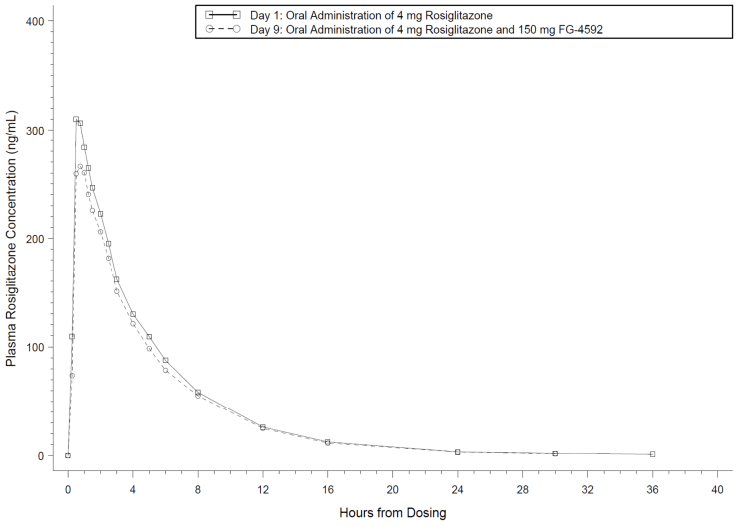
2.7.6.25.3 薬物動態

ロシグリタゾンの薬物動態

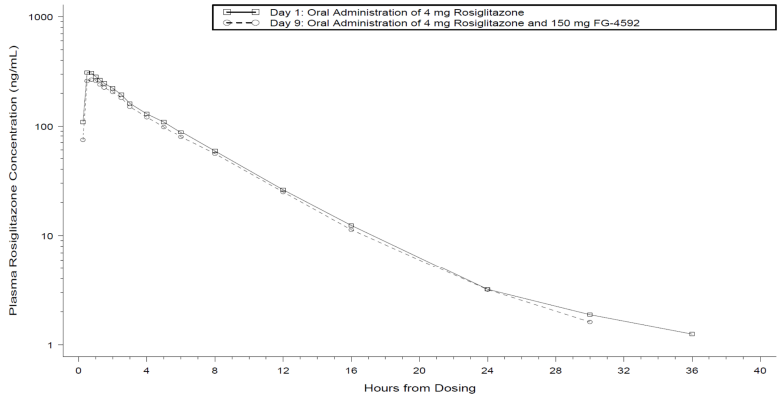
投与後 6 時間でのロシグリタゾンの平均血漿中濃度は，単独投与時（day 1）に比べて併用投与時（day 9）でやや低かった。投与後 24 時間以降は，ロシグリタゾンの血漿中濃度は，いずれの投与時でも定量下限値（1.00 ng/mL）付近又は未満であった（図 2.7.6.25- 1）。

図 2.7.6.25- 1　ロシグリタゾンを単独（day 1）又はロキサデュスタットと併用（day 9）で投与したときのロシグリタゾンの平均血漿中濃度推移：PKAS

線形スケール



片対数スケール



FG-4592：ロキサデュスタット
Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Figure 14.4.1.2 及び Figure 14.4.1.3

ロシグリタゾンの AUC 及び C_{max} の平均値は，単独投与時（day 1）に比べてロキサデュスタットとの併用投与時（day 9）でやや（約 9%）低かった。CL/F 及び V_z/F の平均値は，day 1 に比べて day 9 でやや（9%～10%）高かった。消失半減期の平均値は，day 1 と day 9 で同様であった（表

2.7.6.25- 2)。t_{max} の中央値は，day 1 と day 9 で同じであり，統計学的な有意な差はみられなかった（P=0.068）。

表 2.7.6.25- 2　ロシグリタゾンを単独（day 1）又はロキサデュスタットと併用（day 9）で投与したときのロシグリタゾンの薬物動態パラメータ：PKAS

	Day 1 ロシグリタゾン単独 (N=20)	Day 9 ロシグリタゾン+ロキサデュスタット併用 (N=20)
C_{max} (ng/mL)	333 ± 40.1	303 ± 52.9
t_{max} (h)	0.502 (0.499, 1.25)	0.502 (0.499, 2.50)
AUC_t (ng·h/mL)	1486 ± 204.3	1352 ± 171.6
AUC_{inf} (ng·h/mL)	1496 ± 202.9	1365 ± 171.1
$t_{1/2}$ (h)	3.62 ± 0.529	3.63 ± 0.443
k_{el} (1/h)	0.195 ± 0.0266	0.194 ± 0.0251
CL/F (L/h)	2.72 ± 0.364	2.98 ± 0.389
V_z/F (L)	14.0 ± 1.18	15.4 ± 1.56

平均値 ± 標準偏差，ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）

Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Table 14.2.1.3 及び Table 14.2.1.4

ロシグリタゾンの C_{max} 及び AUC の最小 2 乗幾何平均比は，単独投与時（day 1）に比べて併用投与時（day9）でやや（約 9%～10%）低かった（表 2.7.6.25- 3）。C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の最小 2 乗幾何平均比の 90% CI は，FDA 推奨の生物学的同等性の基準である 80%～125%の範囲内に含まれた。

表 2.7.6.25- 3　ロシグリタゾンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響：PKAS

	最小 2 乗平均値		最小 2 乗 幾何平均比	90% CI
	Day 9 ロシグリタゾン+ ロキサデュスタット併用	Day 1 ロシグリタゾン単独		
C_{max} (ng/mL)	5.699	5.801	90.29	84.49, 96.49
AUC_t (ng·h/mL)	7.202	7.295	91.09	89.06, 93.16
AUC_{inf} (ng·h/mL)	7.212	7.302	91.38	89.44, 93.37

解析には，自然対数変換したパラメータ値を用いた。

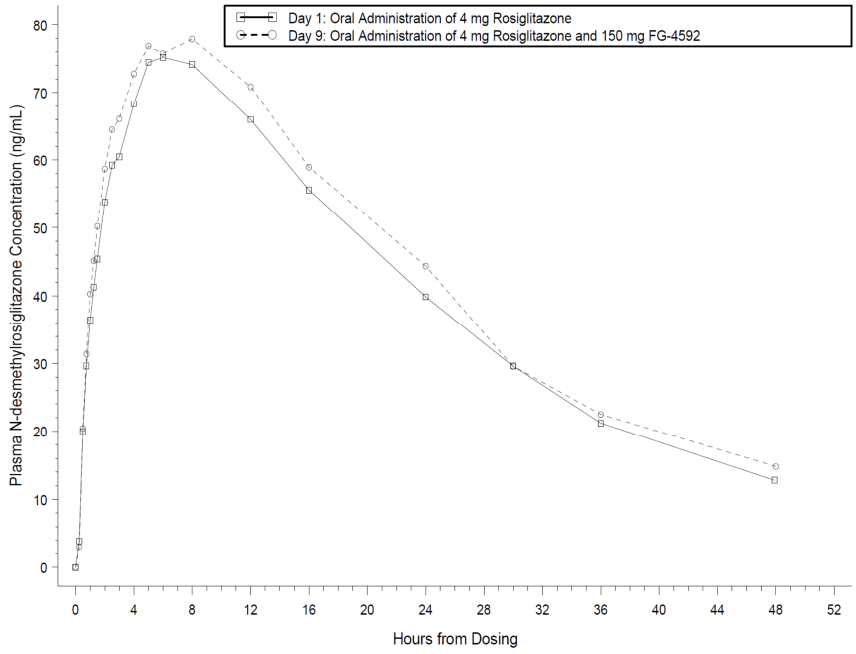
Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Table 14.2.1.6

N-デスメチルロシグリタゾンの薬物動態

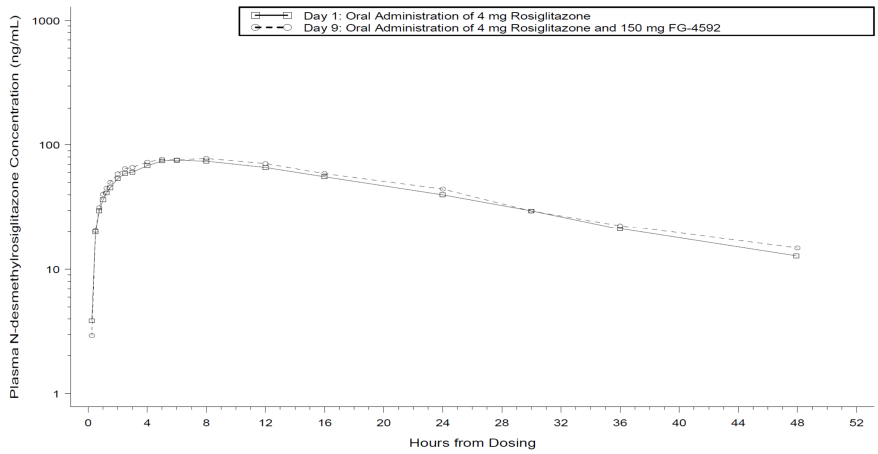
N-デスメチルロシグリタゾンの平均血漿中濃度は，単独投与時（day 1）に比べて併用投与時（day 9）でやや高かったが，プロファイルは類似していた。投与後 48 時間にわたり，N-デスメチルロシグリタゾンの血漿中濃度は定量可能であった（図 2.7.6.25- 2）。

図 2.7.6.25- 2ロシグリタゾンを単独（day 1）又はロキサデュスタットと併用（day 9）で投与したときの N-デスメチルロシグリタゾンの平均血漿中濃度推移：PKAS

線形スケール



片対数スケール



FG-4592：ロキサデュスタット
Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Figure 14.4.2.2 及び Figure 14.4.2.3

N-デスメチルロシグリタゾンの AUC の平均値は，単独投与時（day 1）に比べてロキサデュスタットとの併用投与時（day 9）でやや（7%～9%）高かった。C_{max} 及び $t_{1/2}$ の平均値は，両投与時で明らかな差はなかった（表 2.7.6.25- 4）。t_{max} の中央値は，単独投与時（day 1）では 6 時間であり，併用投与時（day 9）では 8 時間に延長したが，統計学的に有意な差はみられなかった。

表 2.7.6.25- 4ロシグリタゾンを単独（day 1）又はロキサデュスタットと併用（day 9）で投与したときの N-デスメチルロシグリタゾンの薬物動態パラメータ：PKAS

	Day 1 ロシグリタゾン単独 (N=20)	Day 9 ロシグリタゾン+ロキサデュスタット併用 (N=20)
C_{max} (ng/mL)	76.5 ± 9.19	79.1 ± 8.94
t_{max} (h)	6.00 (5.00, 8.01)	8.00 (4.01, 12.0)
AUC_t (ng·h/mL)	1950 ± 221.8	2079 ± 227.5
AUC_{inf} (ng·h/mL)	2231 ± 310.6	2422 ± 338.4
$t_{1/2}$ (h)	14.6 ± 2.46	15.5 ± 2.39
k_{el} (1/h)	0.0488 ± 0.00857	0.0457 ± 0.00682
Met $ratio_t$	1.33 ± 0.185	1.55 ± 0.177
Met $ratio_{inf}$	1.51 ± 0.221	1.78 ± 0.231

平均値 ± 標準偏差，ただし，t_{max} は中央値（最小値，最大値）

ロシグリタゾン単独投与：対照投与，ロシグリタゾン + ロキサデュスタット併用投与：被験投与

Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Table 14.2.2.3 及び Table 14.2.2.4

N-デスメチルロシグリタゾンの C_{max} 及び AUC の最小 2 乗幾何平均値は，単独投与時（day 1）と併用投与時（day 9）で差は 9%未満であった（表 2.7.6.25- 5）。代謝比は，単独投与時に比べて併用投与時で約 18%高かった。C_{max}，AUC_t，AUC_{inf} 及び代謝比の最小 2 乗幾何平均比の 90% CI は，80%～125%の範囲内に含まれた。

表 2.7.6.25- 5 N-デスメチルロシグリタゾンの薬物動態に及ぼすロキサデュスタットの影響：PKAS

	最小 2 乗平均値		最小 2 乗 幾何平均比	90% CI
	Day 9 ロシグリタゾン+ ロキサデュスタット併用	Day 1 ロシグリタゾン単独		
C_{max} (ng/mL)	4.365	4.330	103.56	101.19, 105.98
AUC_t (ng·h/mL)	7.634	7.569	106.65	104.84, 108.49
AUC_{inf} (ng·h/mL)	7.783	7.701	108.54	106.44, 110.69
Met $ratio_t$	0.432	0.274	117.08	114.66, 119.56
Met $ratio_{inf}$	0.571	0.399	118.78	116.19, 121.42

解析には，自然対数変換したパラメータ値を用いた。

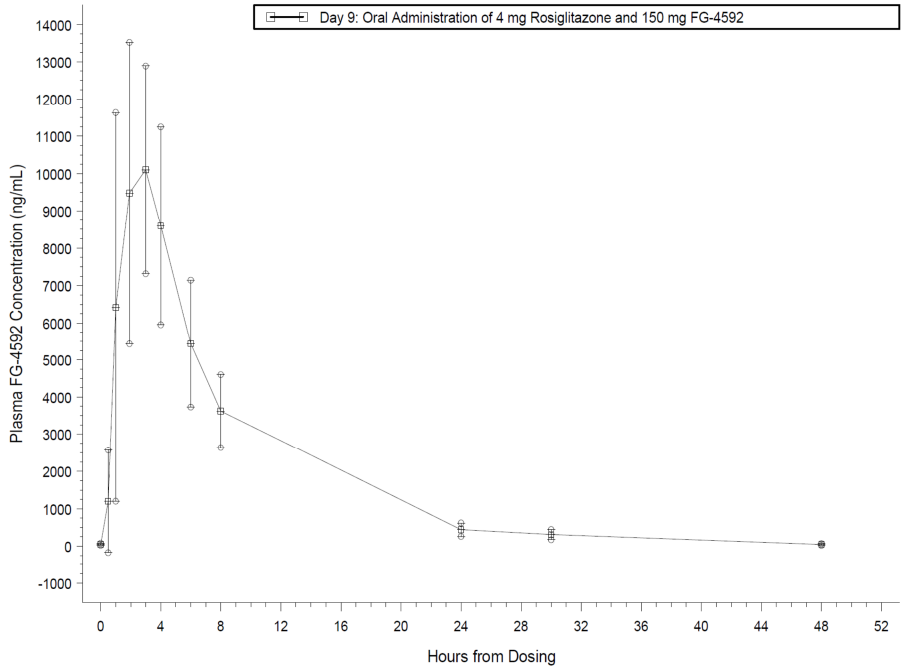
Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Table 14.2.2.6

ロキサデュスタットの薬物動態

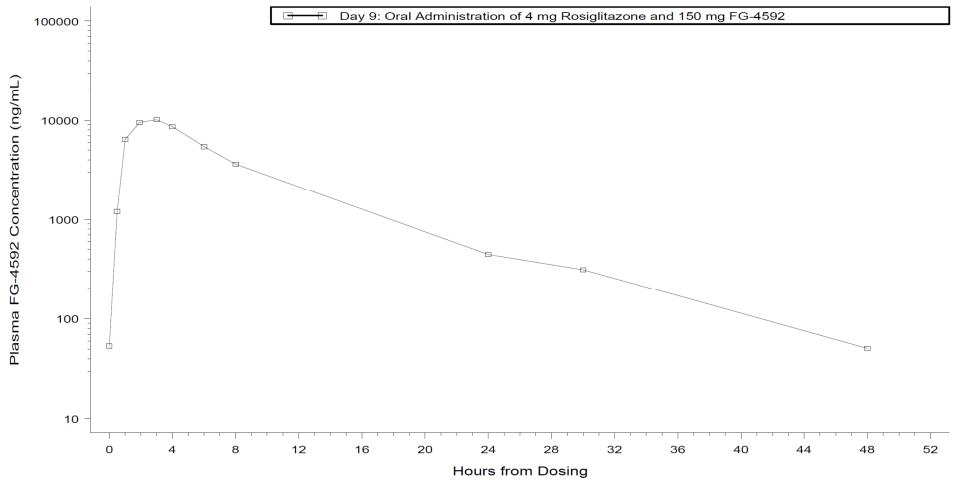
ロシグリタゾン 4 mg をロキサデュスタット 150 mg と併用投与（day 9）したときのロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.6.25- 3 に示す。

図 2.7.6.25- 3ロシグリタゾンをロキサデュスタットと併用投与（day 9）したときのロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移：PKAS

線形スケール



片対数スケール



線形スケール：平均値（標準偏差）
FG-4592：ロキサデュスタット
Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Figure 14.4.3.1 及び Figure 14.4.3.3

Day 5 と day 7 のロキサデュスタットのトラフ濃度に統計学的に有意な差がなかったことから（P=0.0614），ロキサデュスタットは 3 回目投与（day 7）までに定常状態に達していたことが示された（FGCL-037［5.3.3.4-1］Table14.2.3.4）。

Day 9 のロキサデュスタット投与時（平均体重 81.93 kg で算出した投与量は 1.83 mg/kg）の C_{max}，AUC 及び $t_{1/2}$ の平均値は，過去の試験（FGCL-SM4592-016，ロキサデュスタット 1.875 mg/kg を週 2 回で 25 日間投与）の値（C_{max}：10600 ± 3250 ng/mL，AUC_{72}：76399 ± 18039 ng·h/mL，$t_{1/2}$：7.9 ± 0.82 h）と比較して明らかな差はなかった（表 2.7.6.25- 6）。

表 2.7.6.25- 6ロシグリタゾンをロキサデュスタットと併用投与（day 9）したときのロキサデュスタットの薬物動態パラメータ：PKAS

	Day 9 ロシグリタゾン+ロキサデュスタット併用 (N=20)
C_{max} (ng/mL)	12800 ± 2940
t_{max} (h)	1.92 (0.999, 4.00)
C_{min} (ng/mL)	44.9 ± 20.6
t_{min} (h)	48.0 (0.00, 48.0)
AUC_t (ng·h/mL)	90595.4 ± 17188.9
AUC_{tau} (ng·h/mL)	90595.4 ± 17188.9
$t_{1/2}$ (hr)	7.31 ± 1.40
k_{el} (1/h)	0.0979 ± 0.0177
CL_{ss}/F (L/h)	1.71 ± 0.304
V_{zss}/F (L)	18.0 ± 4.70

平均値 ± 標準偏差，ただし，t_{max} 及び t_{min} は中央値（最小値，最大値）

Source：FGCL-037（5.3.3.4-12）Table 14.2.3.2

2.7.6.25.4 安全性

有害事象及び副作用

有害事象は，20 例中 8 例（40%）に 12 件発現した。その内訳は，ロシグリタゾン 4 mg + ロキサデュスタット 150 mg 併用投与後で 6/20 例（30%）に 9 件，ロシグリタゾン 4 mg 単独投与後で 2/20 例（10%）に 2 件，ロキサデュスタット 150 mg 投与後で 1/20 例（5%）に 1 件であった。有害事象の重症度は，軽度が 10 件，中等度が 2 件であった。頭痛は 2 例（10%）に発現したが，その他の有害事象はいずれも 1 例（5%）の発現であった。

副作用は，併用投与後に発現した頭痛 1 件（両治験薬との関連あるかもしれない），ロシグリタゾン単独投与後に発現した不安 1 件（ロシグリタゾンとの関連あるかもしれない）及びロキサデュスタット投与後に発現した血便排泄 1 件（両治験薬との関連あるかもしれない）であった。その他の有害事象はいずれも治験薬との関連性が否定された。

死亡及び重篤な有害事象

本試験では，死亡及び重篤な有害事象はみられなかった。

試験中止に至った有害事象

本試験では，試験中止に至った有害事象はみられなかった。

臨床検査値

網赤血球の平均値が, day 5～day 11 に徐々に増加し, day 9 及び day 11 の平均値はそれぞれ 2.27%及び 2.30%で，基準範囲（0.3%～2.2%）を超えた。血清生化学検査，血液学的検査及び尿検査のその他の項目では, いずれも基準範囲内であった。臨床検査値に関連する有害事象は発現しなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍，呼吸数及び体温の平均値は基準範囲内であった。day 3，5，7 及び 9 に，平均脈拍数のベースラインからの増加がみられたが，脈拍数の増加に伴い収縮期血圧及び拡張期血圧が上昇又は低下することはなかった。バイタルサインに関連する有害事象は発現しなかった。個々のバイタルサイン値は，試験期間中おおむね安定していた。

心電図の測定値（心拍数，RR，PR，QRS，QT 及び Bazett の式で補正した QT［QTcB］間隔）の平均値は，試験期間中，基準範囲内であり，臨床的に重要なベースラインからの変化はみられなかった。

投与後の個々の心電図所見は，いずれも正常又は臨床的に重要ではない異常と判断された。

2.7.6.25.5 結論

- ロキサデュスタット反復投与は，ロシグリタゾンの代謝に臨床的に重要な影響を与えなかった。
- ロキサデュスタットを day 3，5，7 及び 9（48 時間ごと）に 4 回反復投与し，day 9 にロシグリタゾンの単回投与と併用したとき，ロキサデュスタットは，3 回目投与までに定常状態に達した。ロキサデュスタットの薬物動態の結果は，過去の試験（類似の投与量及び投与スケジュール）の結果と明らかな差はなかった。
- 健康被験者に，ロキサデュスタット 150 mg を単独投与又はロシグリタゾン 4 mg と併用投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.26 QT/QTc 評価試験［FGCL-065］（添付資料番号 5.3.4.1-1）

2.7.6.26.1 試験方法

試験の標題：健康被験者を対象に心再分極間隔に及ぼす FG-4592（ロキサデュスタット）の影響を検討する第 1 相, 単一施設, 部分二重盲検, 実薬及びプラセボ対照, ランダム化, 4-way クロスオーバー試験

治験実施施設：米国 1 施設

公表文献：該当なし

試験期間

試験開始日（最初の組み入れ日）：2012 年 6 月 22 日

試験終了日（最終の評価日）：2012 年 8 月 22 日

開発のフェーズ：第 1 相試験

目的

主目的：

- 健康被験者を対象に，各被験者の式で補正した QT（QTcI）間隔を用いて，QT 間隔に及ぼすロキサデュスタット 2.75 及び 5 mg/kg の急性的な影響を検討する（影響がある場合）。

副次目的：

- ロキサデュスタット 2.75 及び 5 mg/kg の単回投与の安全性及び忍容性を評価する。
- ロキサデュスタット 2.75 及び 5 mg/kg を単回投与したときのロキサデュスタットの薬物動態を評価する。
- ロキサデュスタットの血漿中濃度と QTcI 間隔の関連性を検討する。
- Fridericia の式で補正した QT（QTcF）間隔（心拍数で補正）を検討する。

試験方法

本試験は，健康被験者を対象に単一施設で行った，ランダム化，部分二重盲検，実薬及びプラセボ対照, 4 期, 単回投与クロスオーバー試験であり, ロキサデュスタット 2 用量（2.75 及び 5 mg/kg）, プラセボ，及び非盲検でモキシフロキサシン 400 mg を用いた。

4 つの投与順序からなる Williams デザインで, 45 例をランダム化した。投与順序を以下に示す。

	投与期 1 （Day 1）	投与期 2 （Day 8）	投与期 3 （Day 15）	投与期 4 （Day 22）
投与順序 1	B	A	C	モキシフロキサシン
投与順序 2	A	モキシフロキサシン	B	C
投与順序 3	C	B	モキシフロキサシン	A
投与順序 4	モキシフロキサシン	C	A	B

投与条件 A：ロキサデュスタット 2.75 mg/kg
投与条件 B：ロキサデュスタット 5 mg/kg
投与条件 C：プラセボ
モキシフロキサシンの投与量：400 mg

本試験は，スクリーニング（最長 28 日），入院，ベースライン及び治療期（24 日）及び事後検査（14 日）で構成された。

Day −1 に，ベースライン値として心電図を 24 時間連続で記録した。第 1 期の day −1 には，体位変換試験を 2 回実施し，ベースラインの心拍数の増加を確認した。

被験者をいずれかの投与順序にランダム化した。モキシフロキサシンの順序及び投与は非盲検であったが，ロキサデュスタット及びプラセボに対する二重盲検は維持することとした。

Day 1，8，15 及び 22 に投与を行った。投与期中，被験者は投与前 8 時間及び投与後 4 時間を絶食とした。

各投与日の投与前 1.5 時間～投与後 24 時間に，12 誘導心電図を連続で記録した。心電図を各評価時点で最大 10 回記録した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：48 例（約 60%が男性）
解析時：45 例（53.3%が男性）

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. 文書により同意した者
2. 18 歳以上 55 歳以下で健康な成人
3. 体格指数（BMI）が 18 kg/m^2 以上 30 kg/m^2 以下の者
4. 正常又は臨床的に重要な異常がない 12 誘導心電図所見を有する者
5. 心拍数（安静時）が 45 bpm 以上 90 bpm 以下の者
6. 平均収縮期血圧が 140 mmHg 未満，平均拡張期血圧が 90 mmHg 未満の者
7. スクリーニング時の心電図で以下の心電図異常が全てみられない者
   - QTcF 間隔が，男性で 430 ms 超，女性で 450 ms 超

- 異常 T 波形（二峰性 T 波など）又は低電位，T 波の平低化
- PR 間隔が 210 ms 超又は 110 ms 未満
- 2 度及び 3 度房室ブロックの所見
- 完全左脚ブロック，右脚ブロック又は不完全左脚ブロック
- 心室内伝導遅延又は QRS 幅が 110 ms 超

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. 原因不明の失神，心停止，原因不明の不整脈，トルサード　ド　ポアント，器質的心疾患の既往がある者，QT 延長症候群の家族歴がある者
2. 心血管，肺，肝臓（例：肝炎），腎臓，血液，消化管（例：セリアック病，消化性潰瘍，胃食道逆流，炎症性腸疾患），内分泌，免疫，皮膚（例：疱疹状皮膚炎），神経又は精神に重要な疾患の既往歴又は合併がある者（特に，糖尿病である者）
3. 肝機能検査値（ALT，AST 又は ALP が全て基準範囲上限［ULN］の 1.5 倍超，γ-GTP が ULN の 2 倍超又は総ビリルビンが ULN の 1.1 倍超）又は腎機能検査値（血清クレアチニンが ULN 超）に重要な異常がある者
4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体又は自己免疫性肝炎が陽性であった者
5. 喫煙者で，day 1 前 12 週間以内にニコチン製品，タバコ，禁煙製品又はニコチン含有製品を使用したか，治療期に上述の製品を使用する予定の者
6. 悪性腫瘍の既往歴を有する者。ただし，以下の場合は除く；治癒したと考えられる又は 5 年以上寛解にある癌，治癒的切除が行われた皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮細胞癌，子宮頸部上皮内癌，切除された結腸ポリープ。
7. Day 1 前 60 日以内に献血した又は重大な失血があった者
8. Day 1 前 7 日以内に血漿を提供した者
9. 治験薬の成分に対する過敏症又は特異体質反応がある者
10. 妊娠中又は授乳中の女性
11. 治験実施計画書に示された避妊法を用いていない妊娠可能な女性，避妊法の使用に同意しておらず，避妊状態にない妊娠可能な性的パートナーがいる男性
12. Day 1 前 14 日以内及び試験期間中に禁止された処方薬及び非処方薬／ハーブ系製剤を使用した者。アセトアミノフェン 1 日 2 g 以内又は非ステロイド性抗炎症薬の推奨用量の頓用は，治験責任医師の判断で可能とした。
13. Day 1 前 1 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往又はその状態にある者
14. Day 1 前 7 日以内又は治療期中にアルコールを摂取した者
15. スクリーニング時又は入院時に薬物／アルコール／コチニン検査が陽性であった者

16. ランダム化前の 12 週間以内に，痙攣性疾患があった者又は痙攣性発作のため抗てんかん薬を服用した者
17. Day 1 前 30 日以内に他の治験薬を投与された又は治験に参加した者
18. 文書により同意すること又は治験実施計画書の目的及び手順を遵守することを妨げるような状態にあると，治験責任医師又はメディカルモニターが判断した者
19. 本試験で安全性を危険にさらす可能性がある又は試験参加を妨げる可能性がある状態にあると治験責任医師が判断した者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-023L01
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-019L02
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-019L03
プラセボ（ロキサデュスタット [redacted] 及び [redacted] mg 用）：A05535-024L02
プラセボ（ロキサデュスタット [redacted] mg 用）：A05535-024L01

治験薬の投与量及び投与方法

ロキサデュスタット 2.75 mg/kg，ロキサデュスタット 5 mg/kg，プラセボ又はモキシフロキサシン 400 mg のいずれかを，day 1，8，15 及び 22 に単回経口投与した。いずれの薬剤も 240 mL の水で服用した。投与前の 8 時間以上及び投与後 4 時間は絶食とした。

治験薬投与期間

ロキサデュスタット 2.75 mg/kg：単回投与
ロキサデュスタット 5 mg/kg：単回投与
プラセボ：単回投与
モキシフロキサシン 400 mg：単回投与

評価項目

薬力学

12 誘導心電図から得られたデータ

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，臨床検査，バイタルサイン，12 誘導心電図，身体所見

有害事象の程度の判定基準

軽度：症状がない，又は軽度の症状で忍容性は良好。ほとんど懸念と考えられず，臨床的にほとんど又は全く重要ではない。臨床的な経過観察のみで，介入治療を行わない。
中等度：被験者の年齢に応じた日常の活動（食事の準備，食料品や衣服の買い物，電話の使用，金銭の管理）に影響を及ぼす。局所的又は非侵襲的治療を要する
重度：多くの日常の活動ができない。被験者の健康にかなりのリスク及び懸念をもたらす。医学的な介入や慎重な経過観察（入院又は入院期間の延長含む）を要する。
生命を脅かす：有害事象で死亡のリスクがある。

治験薬との関連性の判定基準

以下の基準に従って，治験薬との関連性を判定した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	疾患に伴う症状や疾患進行，試験参加時に有する合併症，試験中に使用した併用薬の副作用により説明ができる場合。試験対象集団でよくみられる事象の場合（例：高齢者での心血管イベント)。治験薬との関連性が妥当で無い場合。試験の評価項目に関連する事象の場合（例：死亡及び罹病率)。
関連あるかもしれない	まれで薬剤の曝露との強い関連が知られている事象（血管浮腫，アナフィラキシー，横紋筋融解症又はスティーブンス・ジョンソン症候群）の単回発現。治験薬の曝露との関連は知られておらず，治験薬の曝露を受けた集団でも発現がまれな事象（腱断裂）の複数回の発現。
関連あり	治験薬が原因であると結論づけられる根拠がある場合。

統計手法

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

いずれかの治験薬を 1 回以上投与され，投与後の安全性評価が 1 回以上行われた全ての被験者

QT/QTc 解析対象集団：

SAF のうち, ベースラインの測定値及び投与後の 1 時点以上で最適化された QTcI 値を有する全ての被験者。

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

治験薬を 1 回以上投与され，ロキサデュスタットの有効な薬物動態パラメータを 1 つ以上算出するために十分な濃度データを有する全ての被験者

PK/QTc 解析対象集団：

QT/QTc 解析対象集団及び PKAS の両方に含まれている被験者。

薬力学

- ΔΔQTcI（最適化した QTcI 間隔のプラセボで補正したベースラインからの変化量）
- 心拍数，PR，QRS，QT 及び QTcF のプラセボで補正したベースラインからの変化量
- QTcI 間隔の外れ値（450 ms 超，480 ms 超及び 500 ms 超，QTcI のベースラインからの増加量が 30 ms 超及び 60 ms 超）
- T 波形の変化

- ロキサデュスタットの血漿中濃度と ΔΔQTcI の関連性

各評価時点での QTcI 間隔のベースラインからの変化量（ΔQTcI）を共分散分析（ANCOVA）により解析した。本モデルでは，固定効果を投与順序，期，投与条件，時間（カテゴリー）及び投与と時間の交互作用, 共変量をベースラインの QTcI, ランダム効果を投与順序内の被験者とした。3 つの実薬投与（ロキサデュスタット 2.75 mg/kg，ロキサデュスタット 5 mg/kg 及びモキシフロキサシン 400 mg）のいずれかとプラセボの差の最小 2 乗平均値及びその両側 90%信頼区間（CI）を上述の ANCOVA により算出した。

ロキサデュスタット投与時の全ての評価時点の両側 90% CI の上限値を，10 ms を基準として評価した。全ての評価時点の両側 90% CI の上限値が 10 ms 未満であった場合，ロキサデュスタットは QTc 間隔の延長に重要な影響を及ぼさないと結論付けることとした。

上述の ANCOVA を用いて，投与後 2，3 及び 4 時間でのモキシフロキサシンとプラセボの差について，ΔΔQTc が 5 ms 以下であるという帰無仮説検定（片側 5%）を行った。得られた 3 つの P 値については，Hochberg 法を用いて多重性を調整した。ΔΔQTc が 1 時点以上で 5 ms より有意に大きかった場合，分析感度が証明されたと判断することとした。

<u>薬物動態</u>

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

<u>安全性</u>

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

2.7.6.26.2 試験対象

被験者の内訳及び解析対象集団

45 例が本試験に組み入れられ，このうち 43 例が試験を完了した（表 2.7.6.26- 1）。中止理由は，1 例が追跡不能（ロキサデュスタット 2.75 mg/kg のみ投与），他の 1 例が同意撤回（プラセボ及びモキシフロキサシンのみ投与）であった。

SAF には 45 例が含められたが，中止例 2 例の欠測データは除外した。QTc 解析対象集団及び PKAS には, プラセボ, モキシフロキサシン及びロキサデュスタット 2.75 mg/kg の投与前後のデータを有する 44 例，ロキサデュスタット 5 mg/kg のデータを有する 43 例が含められた。

表 2.7.6.26- 1　被験者の内訳

	プラセボ（N=44）	モキシフロキサシン（N=44）	ロキサデュスタット 2.75 mg/kg（N=44）	ロキサデュスタット 5 mg/kg（N=43）	合計（N=45）
SAF	44 (100.0)	44 (100.0)	44 (100.0)	43 (100.0)	45 (100.0)
PKAS	43 (97.7)	43 (97.7)	44 (100.0)	43 (100.0)	44 (97.8)
試験完了例	43 (97.7)	43 (97.7)	43 (97.7)	43 (100.0)	43 (95.6)
中止例	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	0	2 (4.4)
中止理由					
追跡不能	0	0	1 (2.3)	0	1 (2.2)
同意撤回	1 (2.3)	1 (2.3)	0	0	1 (2.2)

被験者数（割合）

Source：FGCL-065（5.3.4.1-1）Table 14.1.1.1

人口統計学的及び他の基準値

組み入れられた 45 例のうち，男性は 24 例（53.3%）であった。被験者の多く（32 例［71.1%］）は白人であり，黒人又はアフリカ系アメリカ人は 9 例（20.0%），アジア人は 3 例（6.7%），アメリカンインディアン又はアラスカ先住民は 1 例（2.2%）であった。被験者の約半数はヒスパニック又はラテン系であった。平均年齢は 37.0 歳，平均体重は 71.43 kg であった（表 2.7.6.26- 2）。

表 2.7.6.26- 2　主な被験者背景：SAF

	投与順序 1（N=12）	投与順序 2（N=11）	投与順序 3（N=12）	投与順序 4（N=10）	合計（N=45）
性別，n (%)					
女性	6 (50.0)	3 (27.3)	7 (58.3)	5 (50.0)	21 (46.7)
男性	6 (50.0)	8 (72.7)	5 (41.7)	5 (50.0)	24 (53.3)
人種，n (%)					
白人	9 (75.0)	10 (90.9)	7 (58.3)	6 (60.0)	32 (71.1)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	3 (25.0)	1 (9.1)	2 (16.7)	3 (30.0)	9 (20.0)
アジア人	0	0	2 (16.7)	1 (10.0)	3 (6.7)
アメリカンインディアン又はアラスカ先住民	0	0	1 (8.3)	0	1 (2.2)
民族，n (%)					
ヒスパニック又はラテン系	6 (50.0)	6 (54.5)	6 (50.0)	4 (40.0)	22 (48.9)
非ヒスパニック又はラテン系	6 (50.0)	5 (45.5)	6 (50.0)	6 (60.0)	23 (51.1)
年齢（歳）					
平均値	37.3	36.3	35.5	39.1	37.0
範囲	20 - 54	24 - 51	25 - 51	21 - 55	20 - 55
体重（kg）					
平均値	67.43	73.40	73.01	72.15	71.43
範囲	46.9, 93.7	54.8, 103.0	50.8, 91.2	54.8, 83.4	46.9, 103.0

Source：FGCL-065（5.3.4.1-1）Table 14.1.2

2.7.6.26.3 薬力学

ロキサデュスタットの薬力学

プラセボで補正した ΔQTcI（ΔΔQTcI）は，モキシフロキサシンの投与後 4 時間に最大値 15 ms となり，90% CI の下限値が 2，3 及び 4 時間で 5 ms を超えた。

ロキサデュスタット投与による QTc 間隔の延長はなく，10 ms を超えるような影響はみられなかった。ΔΔQTcI は両用量ともわずかに短縮し，その傾向は後半の測定時点ほど大きかった（2.75 mg/kg：12 時間で−6 ms，5 mg/kg：8 時間で−7 ms）。

検討した用量ではロキサデュスタットの単回投与により，心拍数に明らかな用量依存的増加がみられた。プラセボで補正したベースラインからの変化量（ΔΔHR）の最大増加は，2.75 mg/kg の投与後 8 及び 12 時間で 9〜10 bpm，5 mg/kg の投与後 6〜12 時間で 15〜18 bpm であった。

ロキサデュスタット 5 mg/kg では，PR がわずかに（最大 5 ms）短縮したが，臨床的に重要なものではなかった。ロキサデュスタットによる QRS 幅への影響はみられなかった。

ロキサデュスタット 5 mg/kg 投与後に，2〜4 例で T 波形の変化（2 相性，平坦及びノッチ）がいくつかみられたが，比較的まれな発現であり，臨床的に重要ではないと判断された。

QTcI 変化とロキサデュスタットの血漿中薬物濃度の関連性

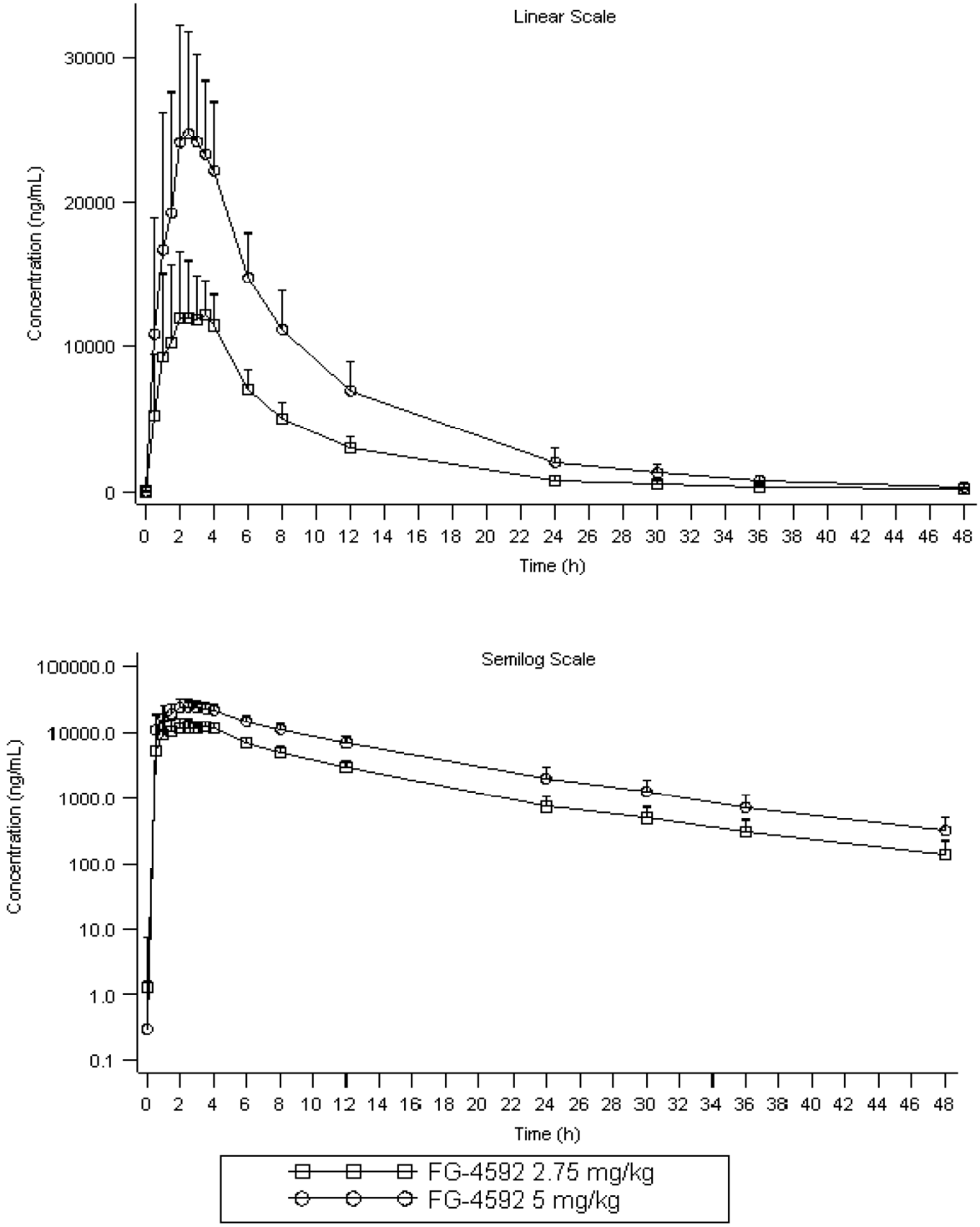
濃度-効果モデリングの結果から，ロキサデュスタットの血漿中濃度と ΔΔQTcI に有意な関連性はみられなかった（切片：−2.37 ms，傾き 0.3481×10^4 ms/［ng/mL］）。血漿中濃度の幾何平均値が最大値のときの ΔΔQTcI に対する予測効果は，2.75 mg/kg 投与後で−1.84 ms（90% CI：−3.11, −0.58），5 mg/kg 投与後で−1.37 ms（90% CI：−2.80, 0.06）であった。

2.7.6.26.4 薬物動態

ロキサデュスタット 2.75 又は 5 mg/kg を単回経口投与したとき，ロキサデュスタットの血漿中濃度は，投与後 0.5 時間から最終採血時点（48 時間）まで，全ての被験者で定量可能であった。平均血漿中濃度は，2.75 mg/kg に比べて 5 mg/kg で高かった。ロキサデュスタットは速やかに吸収され，投与後約 2〜3 時間で最高値に達し，いずれの用量でも多相性の消失を示した（図 2.7.6.26-1）。

ロキサデュスタットの平均血漿中濃度-時間プロファイルは，いずれの用量でも男性と女性で同様であった。

図 2.7.6.26- 1ロキサデュスタット2.75又は5 mg/kg を単回経口投与したときのロキサデュスタットの平均血漿中濃度の推移：PKAS



平均値（標準偏差）

FG-4592：ロキサデュスタット

Source：FGCL-065（5.3.4.1-1）Figure 14.2.5

ロキサデュスタット 2.75 又は 5 mg/kg を単回経口投与したとき，ロキサデュスタットの曝露パラメータ（C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf}）の被験者間変動は，小さい又は中程度（CV% : 19.1%～23.3%）であり，2 用量で同様であった（表 2.7.6.26- 3）。

C_{max}，AUC_t 及び AUC_{inf} の幾何平均値は，2.75 mg/kg に比べて 5 mg/kg でそれぞれ約 90%，116% 及び 117%大きく，ロキサデュスタットの曝露はおおむね用量比例的な増加を示した。t_{max} の中央値は，2.75 mg/kg（2.6 時間）と 5 mg/kg（2.2 時間）で，明らかな差はなくロキサデュスタットは速やかに吸収されたことが示された。$t_{1/2}$ の平均値はいずれの用量でも約 8 時間であった。CL/F の平均値は，2.75 mg/kg（0.0253 L/h/kg）と 5 mg/kg（0.0212 L/h/kg）でおおむね同様であった。V_z/F の平均値に，2.75 mg/kg（0.30 L/kg）と 5 mg/kg（0.25 L/kg）で重要な差はみられなかった。

概して，いずれの用量でもロキサデュスタットの薬物動態パラメータに，男性と女性で重要な差はみられなかった。

表 2.7.6.26- 3　　ロキサデュスタットの血漿中薬物動態パラメータの要約統計量：PKAS

パラメータ	統計量	ロキサデュスタット 2.75 mg/kg			ロキサデュスタット 5 mg/kg		
		女性	男性	合計	女性	男性	合計
C_{max} (ng/mL)	例数	20	24	44	20	23	43
	幾何平均値（CV%）	14970 (16.9)	15192 (21.0)	15091 (19.1)	27451 (22.1)	29862 (19.8)	28715 (20.9)
	平均値（SD）	15180 (2564)	15513 (3256)	15361 (2933)	28225 (6225)	30452 (6033)	29416 (6153)
用量補正した C_{max} (ng/mL/mg/kg)	幾何平均値（CV%）	5443 (16.9)	5524 (21.0)	5487 (19.1)	5490 (22.1)	5972 (19.8)	5743 (20.9)
	平均値（SD）	5520 (932)	5641 (1185)	5586 (1067)	5645 (1245)	6090 (1207)	5883 (1231)
t_{max} (h)	例数	20	24	44	20	23	43
	中央値（最小値，最大値）	2.62 (1.20, 4.20)	2.41 (1.20, 4.23)	2.62 (1.20, 4.23)	2.62 (1.20, 8.20)	2.20 (1.20, 4.20)	2.20 (1.20, 8.20)
AUC_t (ng·h/mL)	例数	20	24	44	20	23	43
	幾何平均値（CV%）	106623 (22.5)	113178 (22.3)	110150 (22.3)	226541 (20.1)	249319 (21.7)	238453 (21.4)
	平均値（SD）	109263 (24576)	115689 (25744)	112768 (25137)	231235 (46591)	255696 (55444)	244319 (52389)
用量補正した AUC_t (ng·h/mL/mg/kg)	幾何平均値（CV%）	38774 (22.5)	41152 (22.3)	40053 (22.3)	45311 (20.1)	49866 (21.7)	47693 (21.4)
	平均値（SD）	39735 (8940)	42065 (9364)	41006 (9143)	46249 (9316)	51142 (11090)	48866 (10477)
AUC_{inf} (ng·h/mL)	例数	18	23	41	20	23	43
	幾何平均値（CV%）	108296 (24.1)	114369 (23.0)	111662 (23.3)	229700 (20.6)	253387 (22.0)	242080 (21.8)
	平均値（SD）	111377 (26816)	117074 (26922)	114573 (26692)	234640 (48286)	260087 (57286)	248251 (54209)
用量補正した AUC_{inf} (ng·h/mL/mg/kg)	幾何平均値（CV%）	39382 (24.1)	41588 (23.0)	40605 (23.3)	45941 (20.6)	50676 (22.0)	48416 (21.8)
	平均値（SD）	40503 (9753)	42572 (9792)	41664 (9708)	46928 (9654)	52016 (11457)	49650 (10841)
$t_{1/2}$ (h)	例数	18	23	41	20	23	43
	平均値（SD）	8.77 (1.27)	7.95 (1.36)	8.31 (1.37)	8.12 (1.66)	8.28 (1.25)	8.20 (1.44)
CL/F (L/h/kg)	例数	18	23	41	20	23	43
	平均値（SD）	0.0262 (0.00670)	0.0246 (0.00544)	0.0253 (0.00600)	0.0223 (0.00528)	0.0203 (0.00556)	0.0212 (0.00546)
V_z/F (L/kg)	例数	18	23	41	20	23	43
	平均値（SD）	0.325 (0.0701)	0.280 (0.0709)	0.300 (0.0732)	0.258 (0.0700)	0.241 (0.0652)	0.249 (0.0672)

SD：標準偏差

終末相に関連するパラメータ（$t_{1/2}$，AUC_{inf}，用量補正した AUC_{inf}，CL/F，V_z/F）では，終末相の推定が不適切であったことから，3 例（女性 2 例，男性 1 例）のデータをロキサデュスタット 2.75 mg/kg の要約から除外した。これら 3 例では，k_{el} 推定のためのデータ点の時間幅が，それに対応する $t_{1/2}$ の 2 時点の幅より短かった。

Source：FGCL-065（5.3.4.1-1）Table 14.2.3，Table 14.2.4

2.7.6.26.5 安全性

有害事象及び副作用

有害事象の発現割合は, ロキサデュスタット 5 mg/kg 投与後が最も高かった（23/43 例［53.5%］）。ロキサデュスタット 2.75 mg/kg 投与後（9/44 例［20.5%］）とモキシフロキサシン投与後（10/44 例［22.7%］）の発現割合に明らかな差はなかった。プラセボ投与後の有害事象は 6/44 例（13.6%）に発現した。ロキサデュスタット投与時では，有害事象の発現割合は用量依存的に増加した（2.75 mg/kg：20.5%，5 mg/kg：53.5%）。副作用でも同様の傾向がみられた。

ロキサデュスタット投与時では, 中等度の有害事象が最も多かった（2.75 mg/kg : 7/44 例［15.9%］, 5 mg/kg：13/43 例［30.2%］，プラセボ：3/44 例［6.8%］）。モキシフロキサシン投与時では，有害事象の重症度はいずれも軽度であった（10/44 例［22.7%］）。

本試験で死亡はみられなかったが，重篤な有害事象は 1 例に発現した（表 2.7.6.26- 4）。

表 2.7.6.26- 4　　有害事象の要約：SAF

	プラセボ （N=44） n (%)	モキシフロキサシン （N=44） n (%)	ロキサデュスタット 2.75 mg/kg （N=44） n (%)	ロキサデュスタット 5 mg/kg （N=43） n (%)
有害事象	6 (13.6)	10 (22.7)	9 (20.5)	23 (53.5)
軽度	3 (6.8)	10 (22.7)	1 (2.3)	10 (23.3)
中等度	3 (6.8)	0	7 (15.9)	13 (30.2)
重度	0	0	1 (2.3)	0
副作用	4 (9.1)	8 (18.2)	7 (15.9)	20 (46.5)
重篤な有害事象	0	0	1 (2.3)	0
重篤な副作用	0	0	0	0
治験薬の投与中止に至った有害事象	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

Source：FGCL-065（5.3.4.1-1）Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.3

よくみられた有害事象は悪心及び頭痛であった。悪心は，プラセボで 1 例（2.3%），モキシフロキサシンで 4 例（9.1%），ロキサデュスタット 2.75 mg/kg で 5 例（11.4%），ロキサデュスタット 5 mg/kg で 5 例（11.6%）に発現し，頭痛はそれぞれ 2 例（4.5%），1 例（2.3%），6 例（13.6%），11 例（25.6%）に発現した（表 2.7.6.26- 5）。

以下の筋関連又は潜在的な筋関連の有害事象及び筋骨格系有害事象は，ロキサデュスタット投与時にのみ発現した：四肢痛（2.75 mg/kg : 2 例［4.5%］），筋緊張（5 mg/kg : 1 例［2.3%］），筋肉痛（2.75 mg/kg : 1 例［2.3%］，5 mg/kg : 2 例［4.7%］）及び疼痛（2.75 mg/kg : 3 例［6.8%］，5 mg/kg：4 例［9.3%］）。そのほか，筋骨格系胸痛がモキシフロキサシンで 1 例（2.3%）に，ロキサデュスタット 5 mg/kg で 2 例（4.7%）に発現した。

筋関連又は潜在的な筋関連の有害事象及び筋骨格系有害事象の多くは，一過性で，持続期間は3 日以内であり，後遺症もなく消失した。

表 2.7.6.26- 5　有害事象の一覧：SAF

MedDRA v15.0 器官別大分類 基本語	プラセボ （N=44） n (%)	モキシフロキサシン （N=44） n (%)	ロキサデュスタット 2.75 mg/kg （N=44） n (%)	ロキサデュスタット 5 mg/kg （N=43） n (%)
全ての有害事象	6 (13.6)	10 (22.7)	9 (20.5)	23 (53.5)
心臓障害	0	0	0	4 (9.3)
洞性頻脈	0	0	0	4 (9.3)
胃腸障害	1 (2.3)	4 (9.1)	5 (11.4)	6 (14.0)
腹痛	0	0	0	1 (2.3)
便秘	0	0	1 (2.3)	0
下痢	0	0	0	1 (2.3)
悪心	1 (2.3)	4 (9.1)	5 (11.4)	5 (11.6)
嘔吐	0	0	1 (2.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (2.3)	1 (2.3)	3 (6.8)	4 (9.3)
無力症	0	0	0	1 (2.3)
熱感	0	1 (2.3)	0	0
疼痛	0	0	3 (6.8)	4 (9.3)
温度変化不耐症	1 (2.3)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (2.3)	2 (4.5)	5 (11.6)
筋緊張	0	0	0	1 (2.3)
筋骨格系胸痛	0	1 (2.3)	0	2 (4.7)
筋肉痛	0	0	1 (2.3)	2 (4.7)
四肢痛	0	0	2 (4.5)	0
神経系障害	2 (4.5)	4 (9.1)	6 (13.6)	12 (27.9)
浮動性めまい	0	3 (6.8)	1 (2.3)	2 (4.7)
頭痛	2 (4.5)	1 (2.3)	6 (13.6)	11 (25.6)
精神障害	0	0	0	1 (2.3)
落ち着きのなさ	0	0	0	1 (2.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (4.5)	3 (6.8)	0	2 (4.7)
そう痒症	0	1 (2.3)	0	0
丘疹性皮疹	0	0	0	1 (2.3)
皮膚刺激	2 (4.5)	1 (2.3)	0	1 (2.3)
蕁麻疹	0	1 (2.3)	0	0
血管障害	0	0	0	3 (7.0)
低血圧	0	0	0	2 (4.7)
起立性低血圧	0	0	0	1 (2.3)

Source：FGCL-065（5.3.4.1-1）Table 14.3.1.2

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。本試験では，重篤な有害事象が 1 例（重度の便秘）に発現した。本事象は回復が確認され，治験薬（ロキサデュスタット 2.75 mg/kg）との関連性は否定された。

試験中止に至った有害事象

本試験では，試験中止に至った有害事象はみられなかった。

注目すべき有害事象

ロキサデュスタット 5 mg/kg 投与後 6～8 時間に，洞性頻脈が 4 例，低血圧が 2 例，起立性低血圧が 1 例に発現した。起立性低血圧（中等度）を除きいずれも重症度は軽度であった。

臨床検査値

網赤血球の絶対数の平均値は，ロキサデュスタットの用量依存的にベースラインから増加した。また，ロキサデュスタット投与時では，直接ビリルビンの減少傾向（臨床的に重要ではない）がみられ，また総ビリルビンの減少傾向がみられた。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

平均脈拍数の最大変化は，4 投与群とも 6 時間後にみられた。ロキサデュスタット投与時の脈拍数は，プラセボと比べたとき，2.75 mg/kg 投与時で 7 bpm，5 mg/kg 投与時で 13 bpm 増加した。投与後 24 時間では，プラセボとの差は 2.75 mg/kg 投与時で 1 bpm，5 mg/kg 投与時で 6 bpm であり，24 時間後までにベースライン値付近まで戻ったことが示唆された。

プラセボ投与時，投与後 24 及び 48 時間に平均収縮期血圧の変化（上昇）がみられたことを考慮すると，収縮期血圧及び拡張期血圧の平均値の変化は，臨床的に意義のあるものではなく，ロキサデュスタットの用量依存的な変化もないと考えられた。

心電図所見で臨床的に重要な所見は報告されなかった。

本試験では，試験期間中に妊娠が報告された（当該被験者は妊娠が判明すると直ちに人工中絶を行った）。

2.7.6.26.6 結論

- ロキサデュスタット投与による QTc 間隔の延長はみられなかった。ロキサデュスタット投与時の QTcI 間隔は両用量でわずかに短縮し，ΔΔQTcI は後半の測定時点ほど大きかった。全ての評価時点で，QTc 間隔の延長が 10 ms を超える影響はみられなかった。QTcI 間隔の外れ値はなく，T 波形の変化がみられた被験者の割合は低く，臨床的に重要ではなかった。
- ロキサデュスタットの単回投与により，心拍数は明らかに用量依存的な増加を示した。
- ロキサデュスタット 2.75 及び 5 mg/kg を単回投与したときの曝露は，用量比例的であると考えられた。ロキサデュスタットの t_{max} は約 2～3 時間であり，消失半減期は 8 時間であった。
- 薬物動態に性別による重要な差はみられなかった。
- 健康被験者に，ロキサデュスタット 2.75 及び 5 mg/kg を単回投与したときの忍容性は良好であった。