2.7.6.27 国内第 2 相試験（HD）［CL-0304］（添付資料番号 5.3.5.1-1）

2.7.6.27.1 試験方法

試験の標題：ASP1517（ロキサデュスタット）第 2 相試験-血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした用量反応試験-

治験実施施設：日本 28 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2013 年 3 月 28 日

試験終了日（最終の評価日）：2014 年 9 月 15 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

主要目的：血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし，ロキサデュスタットを間欠投与した際の有効性及び安全性の用量反応性について検討する。

副次目的：血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし，ロキサデュスタットを間欠投与した際の目標 Hb 値達成割合及び薬物動態について検討する。

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，並行群間，非対照二重盲検（ロキサデュスタット初期投与量：投与群 1，2，3），ダルベポエチンアルファ（非盲検：投与群 4）を参照とした試験であった。投与群 1～4 は，いずれも赤血球造血刺激因子製剤（ESA）を休薬した患者を対象とし，以下のいずれかを投与した。

投与群 1：初期投与量としてロキサデュスタット 50 mg を週 3 回経口投与

投与群 2：初期投与量としてロキサデュスタット 70 mg を週 3 回経口投与

投与群 3：初期投与量としてロキサデュスタット 100 mg を週 3 回経口投与

投与群 4：初期投与量としてダルベポエチンアルファ 20 μg を週 1 回静脈内投与

患者本人から文書による同意を取得後，最大透析間隔後の透析日に事前検査を実施し，仮登録基準に合致していることを確認した後，仮登録を実施した。仮登録を実施した患者に対し，最大透析間隔後の透析日より ESA の休薬を行った。ESA の休薬期間は，エポエチンベータペゴルを投与していた患者では最短 5 週（35 日），ダルベポエチンアルファを投与していた患者では最短 3 週（21 日），遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）を投与していた患者では最短 2 週（14 日）とした。治験責任医師などはヘモグロビン（Hb）値などが本登録基準に合致しているかを確認し，合致している場合は当該検査後 8 日以内に本登録を行い，治療期へ移行した。

投与開始時より投与 6 週来院時透析開始時までを投与量固定期，投与 6 週来院時透析開始後より投与 24 週来院時透析後検査終了時までを投与量可変期とした。

患者は投与群 1～4 にランダムに割り付けられた。本登録日当日を含む直近の最大透析間隔後の透析日より，投与群 1，2，3 に割り付けられた患者に対し，二重盲検下にてロキサデュスタットを，投与群 4 に割り付けられた患者に対し，非盲検下にてダルベポエチンアルファを投与した。

治験薬は，最長 24 週間投与し，治療期終了後 4 週間後観察を行った。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：

120 例（各群 30 例）

解析時：

割り付け：130 例

対象患者

血液透析施行中の慢性腎臓病（CKD）に伴う腎性貧血患者

選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

仮登録時

1. 患者本人から文書による同意が得られている者
2. CKD と診断され，仮登録前の 12 週間，週 3 回血液透析を受け，治験期間中にも週 3 回の血液透析を予定している安定期慢性維持透析患者
3. 仮登録前の 8 週間，ESA（静脈内投与）を国内の承認用量範囲内で投与されている腎性貧血患者
4. 事前検査の最大透析間隔後の透析前 Hb 値が 10.0 g/dL 以上の患者
5. 同意取得時の年齢が満 20 歳以上 75 歳未満の患者
6. 事前検査日の透析終了後体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の患者
7. 自己血管又は人工血管による内シャント，若しくは長期植え込み型静脈カテーテルを用いて透析を施行中の患者

本登録時

1. 最大透析間隔後及びその前回の採血時の 2 ポイントで透析前 Hb 値がともに 9.5 g/dL 未満を呈した患者
2. 本登録直前に実施された最大透析間隔後の透析終了後体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の患者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

仮登録時

1. 治療を要する網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症，滲出性加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞症，黄斑浮腫など）を合併する患者
2. 炎症症状を伴う自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，シェーグレン症候群，セリアック病など）を合併する患者
3. 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術（胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く）の既往若しくは胃不全麻痺を合併する患者
4. コントロール困難な高血圧（事前検査の透析前収縮期血圧 160 mmHg 以上又は透析前拡張期血圧 110 mmHg 以上）の患者
5. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 以上）を合併する患者
6. 仮登録前 24 週以内に脳卒中，心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者
7. 事前検査時の B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査で陽性の患者又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査で陽性の経験がある患者
8. 腎性貧血以外の貧血症（溶血性貧血，汎血球減少症など）を合併する患者
9. 赤芽球癆の既往のある患者
10. 仮登録前 6 週以内に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けた患者
11. 事前検査時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT），総ビリルビン（T-Bil）又はアルカリホスファターゼ（ALP）のいずれかが下記の値を超える患者，その他重篤な肝疾患（急性及び活動性の慢性肝炎，肝硬変など）の既往・合併のある患者
    AST：2× 基準値上限（ULN），ALT：2 × ULN，T-Bil：1 × ULN，ALP：2 × ULN
12. 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者（ただし，5 年以上再発を認めない場合は，組み入れ可能とする）
13. 仮登録前 4 週以内に輸血又は外科手術（ブラッドアクセスに使用するシャントの再建術を除く）を受けた患者
14. 仮登録前 12 週以内に眼科手術を受けた患者
15. 治験期間中に腎移植の予定のある患者
16. アナフィラキシーショックなど重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
17. 妊婦，授乳期の患者，妊娠の疑いのある患者，治験期間中及び治験薬投与終了後 12 週以内に妊娠を希望している患者，若しくは指示された避妊方法を受け入れない患者
18. 同意取得前 12 週以内に他の治験及び製造販売後臨床試験（医療機器を含む）に参加した患者
19. 治験依頼者，本治験に関係する医薬品開発業務受託機関，治験施設支援機関又は治験実施医療機関に雇用されている患者
20. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された患者

<u>本登録時</u>

1. ESA の休薬期間中に ESA 投与を受けた患者

2. ESA の休薬期間中に Hb 値が一度でも 7.0 g/dL を下回った患者
3. 事前検査時の眼科検査で治療を要する網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症，滲出性加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞症，黄斑浮腫など）と判断された患者
4. ESA の休薬期間中に炎症症状を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス, 関節リウマチ, シェーグレン症候群，セリアック病など）を発症した患者
5. ESA の休薬期間中に重篤な感染性疾患を発症した患者
6. ESA の休薬期間中に消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術（胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く）を実施若しくは胃不全麻痺を発症した患者
7. コントロール困難な高血圧（ESA の休薬期間中に 1/3 以上のポイントで透析前収縮期血圧 160 mmHg 以上又は透析前拡張期血圧 110 mmHg 以上）の患者
8. ESA の休薬期間中にうっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 以上）を発症した患者
9. ESA の休薬期間中に脳卒中，心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院を行った患者
10. ESA の休薬期間中に腎性貧血以外の貧血症（溶血性貧血，汎血球減少症など）を発症した患者
11. ESA の休薬期間中に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けた患者
12. ESA の休薬期間中に AST，ALT，T-Bil 又は ALP のいずれかが下記の値を超えた患者，その他重篤な肝疾患（急性及び活動性の慢性肝炎，肝硬変など）を発症した患者
    AST：2 × ULN，ALT：2 × ULN，T-Bil：1 × ULN，ALP：2 × ULN
13. ESA の休薬期間中に悪性腫瘍を発症した患者
14. ESA の休薬期間中に輸血又は外科手術（ブラッドアクセスに使用するシャントの再建術を除く）を受けた患者
15. ESA の休薬期間中に眼科手術を受けた患者
16. ESA の休薬期間中に腎移植を治験期間中に実施予定になった患者
17. ESA の休薬期間中にアナフィラキシーショックなど重篤な薬物アレルギーを発症した患者
18. ESA の休薬期間中に妊娠が確認された若しくは妊娠の疑いが生じた患者，治験期間中及び治験薬投与終了後 12 週以内に妊娠を希望している患者, 若しくは指示された避妊方法を受け入れない患者
19. ESA の休薬期間中に他の治験及び製造販売後臨床試験（医療機器を含む）に参加した患者
20. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された患者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg：12034
ロキサデュスタット[redacted] mg：12035，12036
ロキサデュスタット[redacted]プラセボ：12069A，12070A
ダルベポエチンアルファ 10 μg：12Y12N

ダルベポエチンアルファ 15 μg：12Y14N
ダルベポエチンアルファ 20 μg：12Y09N
ダルベポエチンアルファ 30 μg：12X18N
ダルベポエチンアルファ 40 μg：12916N
ダルベポエチンアルファ 60 μg：12Y01N

治験薬の用量及び投与方法

投与量固定期

ESA を休薬した患者に以下のいずれかを投与した。投与開始時より投与 6 週来院時透析開始時までを投与量固定期とし，投与量固定期には原則として割り付けられた初期投与量を維持するものとした（ただし，以下に示す減量及び増量の基準に合致した場合を除く）。

投与群 1：初期投与量としてロキサデュスタット 50 mg を週 3 回経口投与
投与群 2：初期投与量としてロキサデュスタット 70 mg を週 3 回経口投与
投与群 3：初期投与量としてロキサデュスタット 100 mg を週 3 回経口投与
投与群 4：初期投与量としてダルベポエチンアルファ 20 μg を週 1 回静脈内投与

ロキサデュスタット

投与 3 週時の Hb 値に投与開始時よりも 1.5 g/dL を超える上昇がみられた場合, 以下の表に従い投与量を減量した。

ロキサデュスタット減量時の投与量変更表

変更前	50 mg	70 mg	100 mg
変更後	40 mg	50 mg	70 mg

投与 3 週時の Hb 値が投与開始時よりも 1.0 g/dL を超えて低下し，加えて当該患者の Hb 値が 9.5 g/dL 未満であった場合，以下の表に従い投与量を増量した。

ロキサデュスタット増量時の投与量変更表

変更前	50 mg	70 mg	100 mg
変更後	70 mg	100 mg	120 mg

ダルベポエチンアルファ

投与 3 週時の Hb 値が投与開始時よりも 1.5 g/dL を超えて上昇がみられた場合, 投与 3 週時より 10 μg 又は 15 μg に投与量を減量した。

投与量可変期

投与 6 週来院時透析開始後より投与 24 週来院時透析後検査終了時までを投与量可変期とした。

ロキサデュスタット

投与 6 週時以降は最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（Hb 値が 10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量調整表及び投与量増減ルールに従い，投与量を調整した。最大透析間隔後透析前 Hb 値が 4 週前の Hb 値から 1.0 g/dL を超えて低下し，加えて当該患者の Hb 値が 9.5 g/dL 未満であった場合は，投与量を 2 段階増量した。

ロキサデュスタット投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9
投与量（mg）	0	20	40	50	70	100	120	150	200

体重が 40.0 kg 以上 50.0 kg 未満の患者は段階 7，50.0 kg 以上 66.6 kg 以下の患者は段階 8，66.6 kg 超の患者は段階 9 を最高投与量とした。

ロキサデュスタット投与量増減ルール（6，8，10，12，14，16，18，20，22 週）

4 週前から当該週までの最大透析間隔後透析前 Hb 値変化量	当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値			
	右記以外の場合	ともに 10.0 g/dL 以上	ともに 11.5 g/dL 超	ともに 12.5 g/dL を超える
−0.8 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 1 段階減量して再開
−0.8 g/dL 以上 0.8 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
0.8 g/dL を超える	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 2 段階減量して再開

ダルベポエチンアルファ

投与 6 週時以降は最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲（Hb 値が 10.0～12.0 g/dL）に維持されるように，投与量調整表及び投与量増減ルールに従い，投与量を調整した。10 μg まで減量後も，更に 2 回連続して（例：10 μg 到達 2 週後及び 4 週後）減量基準に該当した場合，又は，規定された最高投与量のダルベポエチンアルファを投与しても 2 回連続して（例：最高投与量到達 2 週後及び 4 週後）増量基準に該当した場合，当該患者の試験を中止することとした。なお，1 回目の該当時は投与量を増減せず継続するものとした。

ダルベポエチンアルファ投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6	7
投与量（μg）	10	15	20	30	40	50	60

ダルベポエチンアルファ投与量増減ルール（6，8，10，12，14，16，18，20，22 週）

4 週前から当該週までの最大透析間隔後透析前 Hb 値変化量	当該週及び 1 週前の最大透析間隔後透析前 Hb 値			
	右記以外の場合	ともに 10.0 g/dL 以上	ともに 11.5 g/dL 超	ともに 12.5 g/dL を超える
−0.8 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 1 段階減量して再開
−0.8 g/dL 以上 0.8 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
0.8 g/dL を超える	変更なし	1～2 段階減量（担当医判断）	1～2 段階減量（担当医判断）	休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 2 段階減量して再開

治験薬投与期間

24 週

評価項目

有効性

主要評価項目

- 投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）

副次評価項目

- 投与量可変期開始時から，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつ投与開始時より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とした）
- Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たした測定ポイントの割合
- 各週の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合
- 目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合及び達成時期
- 各週の投与開始時からの Hb 値変化量

探索的評価項目

- ヘマトクリット（Ht），網赤血球（Ret）の経時的推移
- 鉄（Fe），フェリチン，トランスフェリン，総鉄結合能（TIBC），可溶性トランスフェリンレセプター（sTfR），トランスフェリン飽和度（TSAT），網赤血球ヘモグロビン含量（CHr）及びエリスロポエチン（EPO）の経時的推移
- SF-36 を用いた QOL 調査

薬物動態

- 血漿中ロキサデュスタット濃度

その他

- ヘプシジン

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン（血圧，脈拍）
- 12 誘導心電図（投与開始時，投与 24 週及び中止時は QT 評価も含む）
- X 線検査（心胸郭比［CTR］）
- 臨床検査値
- 眼科検査（蛍光眼底造影検査，眼底写真，光干渉断層計［OCT］，視力検査）

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の 3 段階で判定した。

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

治験薬との関連性の判定基準

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

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

統計手法

被験者数設定の根拠

本試験は，Hb 値上昇速度を主要評価項目として以下の仮定をもとに例数設計を行った。

- ロキサデュスタット 50 mg 群，70 mg 群，100 mg 群の Hb 値上昇速度の平均を，米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017 試験］の結果を考慮して，それぞれ 0.21 g/dL/週，0.35 g/dL/週，0.50 g/dL/週とする。
- ロキサデュスタット全群の標準偏差を米国前期第 2 相試験の結果を考慮して 0.339 とする。

- 以下の 3 種類の用量反応関係を表す対比係数，線形：C1 = (−1, 0, 1)，100 mg で立ち上がり：C2 = (−1, −1, 2)，70 mg で頭打ち：C3 = (−2, 1, 1)を用いる。

上記の条件下で本試験の主要な解析を行った場合に，ロキサデュスタット用量群間に線形の用量反応関係が統計学的に有意に認められることを目的としたシミュレーションを実施した。シミュレーション回数を 10000 回, 有意水準を両側 0.05, 標本再抽出法による多重性の調整を行い, Hb 値上昇速度の平均に対する線形の用量反応関係を表す対比が 0 であるという帰無仮説に対する棄却回数を算出した。

その結果，検出力 80%以上を確保するために必要な患者数を，脱落率 10%も考慮し，1 群あたり 30 例と設定した。

解析対象集団

Full analysis set（FAS）：治験薬を 1 回以上服用し，治験薬投与開始後，有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者

Per protocol set（PPS）：FAS に含まれる患者のうち，以下の基準を満たした患者

- 仮登録時及び本登録時の選択基準に違反していない患者
- 有効性の評価に影響を与える可能性のある仮登録時及び本登録時の除外基準に抵触していない患者
- 投与量固定期に，有効性の評価に影響を与える可能性のある併用禁止薬が使用されなかった及び併用禁止療法が施行されなかった患者
- 投与量固定期に，有効性の評価に影響を与える可能性のある条件付き併用可能薬が使用されなかった又は条件の範囲内で使用された患者
- 投与量固定期に 4 週以上投与されている患者
- 投与量固定期に規定されたとおりに服薬された割合が 70%以上である患者
- 投与量固定期に，投与開始時及び投与開始後 2 時点以上 Hb 値が測定されている患者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬の投与が 1 回以上行われた患者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：ロキサデュスタットを 1 回以上服薬し，治験薬投与開始後，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取された患者

有効性

主要評価項目

- 投与開始時より投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）

主要な解析

主要評価項目である Hb 値上昇速度について要約統計量を算出し，投与群（各ロキサデュスタット群［50，70，100 mg 群］）を因子，投与開始時の Hb 値及び ESA 休薬前の ESA 投与量を共変量とした回帰モデルのもとで，以下の 3 種類の用量反応性を評価するための対比検定を行った。

- 線形：C1 = (−1, 0, 1)
- 100 mg で立ち上がり：C2 = (−1, −1, 2)
- 70 mg で頭打ち：C3 = (−2, 1, 1)

有意水準は両側 0.05 とし，標本再抽出法により検定の多重性を調整した。

副次評価項目

主な評価項目は，PPS を対象に，主要な解析と同様の解析方法を用いて実施した。

- 投与量可変期開始時から，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつ投与開始時より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とした）
  - 累積奏効割合を算出した。
- Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たした測定ポイントの割合
  - 要約統計量を算出した。
- 各週の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合
  投与 1 週以降の各週の目標達成割合を算出した。
- 目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合及び達成時期
  - 投与 1 週以降の各週の目標達成割合を算出した。
  - 投与開始時を基点，最初の目標達成をイベントとし，Kaplan-Meier プロットを作成した。
- 各週の投与開始時からの Hb 値変化量
  - 投与 1 週以降の各週の要約統計量を算出した。

探索的評価項目

- Ht，Ret の経時的推移
  - 各時期の要約統計量を算出した。
  - 投与 1 週以降の各時期の投与開始時との差の要約統計量を算出した。
- Fe，フェリチン，トランスフェリン，TIBC，sTfR，TSAT，CHr 及び EPO の経時的推移
  - Ht，Ret の経時的推移と同様の解析を行った。
- SF-36 を用いた QOL 調査
  - 各時期の要約統計量を算出した。

薬物動態

リン吸着薬の影響を考慮するため，リン吸着薬併用の有無別に血漿中薬物濃度を要約した。

その他

- ヘプシジン

各時期の要約統計量を算出した。

安全性

有害事象について，MedDRA Version 15.1 を用い，器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.27.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

251 例から同意を取得し，130 例がランダム化割り付けされた。このうち 129 例に治験薬が投与され，1 例（ロキサデュスタット 100 mg 群）は同意撤回により治験薬の初回投与前に中止した。

ランダム化割り付けされた 130 例のうち，SAF には 129 例（99.2%），FAS 及び PKAS には 127 例（97.7%），PPS には 86 例（66.2%）が含められた（表 2.7.6.27- 1）。

表 2.7.6.27- 1　　患者の内訳及び解析対象集団

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 μg (N=32)	合計 (N=130)
	50 mg (N=33)	70 mg (N=32)	100 mg (N=33)	併合（50 + 70 + 100 mg） (N=98)		
ランダム化割り付け	33 (100.0%)	32 (100.0%)	33 (100.0%)	98 (100.0%)	32 (100.0%)	130 (100.0%)
ランダム化割り付け後かつ治験薬初回投与前の中止	0	0	1 (3.0%)	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
治験薬投与	33 (100.0%)	32 (100.0%)	32 (97.0%)	97 (99.0%)	32 (100.0%)	129 (99.2%)
SAF	33 (100.0%)	32 (100.0%)	32 (97.0%)	97 (99.0%)	32 (100.0%)	129 (99.2%)
FAS	32 (97.0%)	32 (100.0%)	31 (93.9%)	95 (96.9%)	32 (100.0%)	127 (97.7%)
PPS	19 (57.6%)	24 (75.0%)	21 (63.6%)	64 (65.3%)	22 (68.8%)	86 (66.2%)
PKAS	32 (97.0%)	32 (100.0%)	31 (93.9%)	95 (96.9%)	32 (100.0%)	127 (97.7%)

FAS：Full analysis set，PKAS：薬物動態解析対象集団，PPS：Per protocol set，SAF：安全性解析対象集団
Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.2

130 例のうち，80 例（61.5%）が試験を完了し，50 例（38.5%）が試験を中止した。30 例（23.1%）が投与量固定期に中止し，そのほとんど（27 例）が投与量固定期の 1 週目に中止した。投与量固定期での中止は，ロキサデュスタット併合群（27.6%）でダルベポエチンアルファ群（9.4%）に比べて多かった。投与量可変期の中止は，ロキサデュスタット併合群（14.3%）とダルベポエチンアルファ群（15.6%）で同様であった。

最も多くみられた中止理由は，Hb 値の中止基準（8.0 g/dL 未満）に合致したためであり（31 例，23.8%），そのほとんど（27 例）が投与量固定期にみられた。有害事象による中止は全体で 6 例（4.6%）にみられ，いずれもロキサデュスタット群であった（表 2.7.6.27- 2）。有害事象による中止のほとんど（5 例）は投与量可変期にみられた。

表 2.7.6.27- 2　中止例及び中止理由

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 μg (N=32)	合計 (N=130)
	50 mg (N=33)	70 mg (N=32)	100 mg (N=33)	併合（50 + 70 + 100 mg） (N=98)		
試験の中止						
中止例	18 (54.5%)	10 (31.3%)	14 (42.4%)	42 (42.9%)	8 (25.0%)	50 (38.5%)
投与量固定期	12 (36.4%)	7 (21.9%)	8 (24.2%)	27 (27.6%)	3 (9.4%)	30 (23.1%)
投与量固定期の1週目	10 (30.3%)	7 (21.9%)	8 (24.2%)	25 (25.5%)	2 (6.3%)	27 (20.8%)
投与量可変期	6 (18.2%)	3 (9.4%)	5 (15.2%)	14 (14.3%)	5 (15.6%)	19 (14.6%)
完了例	15 (45.5%)	22 (68.8%)	19 (57.6%)	56 (57.1%)	24 (75.0%)	80 (61.5%)
主な中止理由 [a]						
試験完了	15 (45.5%)	22 (68.8%)	19 (57.6%)	56 (57.1%)	24 (75.0%)	80 (61.5%)
有害事象	1 (3.0%)	2 (6.3%)	3 (9.1%)	6 (6.1%)	0	6 (4.6%)
死亡	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
治験実施計画書違反	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
同意撤回	3 (9.1%)	0	4 (12.1%)	7 (7.1%)	0	7 (5.4%)
その他	12 (36.4%)	8 (25.0%)	7 (21.2%)	27 (27.6%)	8 (25.0%)	35 (26.9%)
併用禁止薬又は併用禁止療法が必要 [b]						
あり	2 (6.1%)	0	0	2 (2.0%)	1 (3.1%)	3 (2.3%)
Hb 値 [b]						
8.0 g/dL 未満	12 (36.4%)	8 (25.0%)	6 (18.2%)	26 (26.5%)	5 (15.6%)	31 (23.8%)
治験薬の増量／減量の中止基準に該当 [b]						
あり	0	0	0	0	1 (3.1%)	1 (0.8%)

Hb：ヘモグロビン

a：主な中止理由のみ記載した。

b：治験実施計画書で中止基準を定義した。

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.1.1.3.2，Table 12.1.1.3.3.1，Table 12.1.1.3.3.2，Table 12.1.1.3.4

人口統計学的特性

FAS では，男性が 93 例（73.2%），女性が 34 例（26.8%）であった。年齢の平均値は 61.6 歳，血液透析後の体重の平均値は 58.13 kg であった。

CKD に伴う腎性貧血の罹病期間及び血液透析期間の平均値は，ダルベポエチンアルファ群でロキサデュスタット群に比べて長かった。

鉄補充療法（経口投与）を併用していた患者の割合は，ダルベポエチンアルファ群でロキサデュスタット群に比べてやや高かった。その他の人口統計学的特性に投与群間で大きな違いはみられなかった。（表 2.7.6.27- 3）。

表 2.7.6.27- 3　人口統計学的特性：FAS

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ	
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=95)	20 μg (N=32)	合計 (N=127)
性別						
男性	22 (68.8%)	24 (75.0%)	25 (80.6%)	71 (74.7%)	22 (68.8%)	93 (73.2%)
女性	10 (31.3%)	8 (25.0%)	6 (19.4%)	24 (25.3%)	10 (31.3%)	34 (26.8%)
年齢（歳）［同意取得時］						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	62.3	62.4	61.7	62.1	60.0	61.6
SD	8.7	9.7	9.8	9.3	7.9	9.0
Min	40	40	42	40	45	40
Median	63.0	65.0	66.0	65.0	61.5	64.0
Max	74	74	74	74	72	74
年齢 グループ（歳）［同意取得時］						
≥20 to <60	10 (31.3%)	6 (18.8%)	13 (41.9%)	29 (30.5%)	12 (37.5%)	41 (32.3%)
≥60 to <75	22 (68.8%)	26 (81.3%)	18 (58.1%)	66 (69.5%)	20 (62.5%)	86 (67.7%)
身長(cm)［仮登録時］						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	163.17	161.48	163.65	162.75	162.67	162.73
SD	10.14	8.28	7.43	8.66	7.60	8.38
Min	136.7	143.5	146.8	136.7	144.5	136.7
Median	165.25	160.60	164.50	164.00	163.65	164.00
Max	177.5	182.0	182.0	182.0	175.7	182.0
体重（血液透析前）(kg)［事前検査時］						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	61.69	59.31	60.57	60.52	61.29	60.71
SD	10.72	7.91	7.82	8.89	10.80	9.37
Min	43.4	47.5	46.2	43.4	44.1	43.4
Median	60.45	59.15	60.50	60.40	59.65	59.90
Max	81.0	80.2	74.2	81.0	82.5	82.5
体重 グループ（血液透析前）(kg)［事前検査時］						
<60	16 (50.0%)	17 (53.1%)	14 (45.2%)	47 (49.5%)	17 (53.1%)	64 (50.4%)
≥60	16 (50.0%)	15 (46.9%)	17 (54.8%)	48 (50.5%)	15 (46.9%)	63 (49.6%)
体重（血液透析後）(kg)［事前検査時］						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	58.97	56.66	58.32	57.98	58.58	58.13
SD	10.42	7.76	7.60	8.66	10.22	9.04
Min	41.7	45.6	45.6	41.7	41.9	41.7
Median	57.40	56.30	58.60	57.30	57.20	57.30
Max	77.3	77.0	71.2	77.3	79.2	79.2
体重 グループ（血液透析後）(kg)［事前検査時］						
≥40 to <60	19 (59.4%)	22 (68.8%)	17 (54.8%)	58 (61.1%)	18 (56.3%)	76 (59.8%)
≥60 to <80	13 (40.6%)	10 (31.3%)	14 (45.2%)	37 (38.9%)	14 (43.8%)	51 (40.2%)
体重（血液透析後）(kg)［投与 0 週］						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	59.10	56.78	58.34	58.07	58.99	58.30
SD	10.47	7.75	7.66	8.70	10.99	9.29
Min	41.5	46.0	45.5	41.5	41.9	41.5
Median	57.10	56.95	58.70	57.50	57.45	57.50
Max	76.8	76.5	70.6	76.8	84.5	84.5
体重 グループ（血液透析後）(kg)［投与 0 週］						
<60	19 (59.4%)	22 (68.8%)	17 (54.8%)	58 (61.1%)	18 (56.3%)	76 (59.8%)
≥60	13 (40.6%)	10 (31.3%)	14 (45.2%)	37 (38.9%)	14 (43.8%)	51 (40.2%)
BMI（血液透析後）(kg/m^2)［仮登録時］						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	22.09	21.70	21.81	21.87	22.12	21.93

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ	
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=95)	20 μg (N=32)	合計 (N=127)
SD	2.85	2.34	2.82	2.66	3.44	2.86
Min	17.2	18.0	16.4	16.4	16.7	16.4
Median	22.31	21.50	21.26	21.44	21.66	21.62
Max	27.3	27.4	27.4	27.4	30.6	30.6
CKD の原疾患［仮登録時］						
慢性糸球体腎炎	17 (53.1%)	17 (53.1%)	10 (32.3%)	44 (46.3%)	13 (40.6%)	57 (44.9%)
糖尿病性腎症	8 (25.0%)	9 (28.1%)	9 (29.0%)	26 (27.4%)	9 (28.1%)	35 (27.6%)
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0
多発性嚢胞腎	1 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (9.7%)	5 (5.3%)	2 (6.3%)	7 (5.5%)
腎硬化症	4 (12.5%)	4 (12.5%)	6 (19.4%)	14 (14.7%)	3 (9.4%)	17 (13.4%)
その他	2 (6.3%)	1 (3.1%)	3 (9.7%)	6 (6.3%)	5 (15.6%)	11 (8.7%)
CKD に伴う腎性貧血の罹病期間（カ月）［仮登録時］						
n	28	28	28	84	27	111
Mean	98.75	78.61	90.18	89.18	124.70	97.82
SD	82.29	60.98	73.22	72.29	78.29	75.00
Min	9.0	12.0	3.0	3.0	8.0	3.0
Median	74.50	66.50	65.00	68.50	114.00	76.00
Max	281.0	216.0	301.0	301.0	276.0	301.0
CKD に伴う腎性貧血の罹病期間 グループ（カ月）［仮登録時］						
<6	0	0	1 (3.2%)	1 (1.1%)	0	1 (0.8%)
≥6 to <12	2 (6.3%)	0	0	2 (2.1%)	1 (3.1%)	3 (2.4%)
≥12 to <36	8 (25.0%)	9 (28.1%)	6 (19.4%)	23 (24.2%)	3 (9.4%)	26 (20.5%)
≥36 to <60	2 (6.3%)	3 (9.4%)	6 (19.4%)	11 (11.6%)	3 (9.4%)	14 (11.0%)
≥60 to <120	6 (18.8%)	11 (34.4%)	9 (29.0%)	26 (27.4%)	8 (25.0%)	34 (26.8%)
≥120 to <240	8 (25.0%)	5 (15.6%)	5 (16.1%)	18 (18.9%)	8 (25.0%)	26 (20.5%)
≥240	2 (6.3%)	0	1 (3.2%)	3 (3.2%)	4 (12.5%)	7 (5.5%)
不明	4 (12.5%)	4 (12.5%)	3 (9.7%)	11 (11.6%)	5 (15.6%)	16 (12.6%)
CKD の罹病期間（カ月）［仮登録時］						
n	31	31	29	91	29	120
Mean	179.55	159.55	169.38	169.49	186.24	173.54
SD	141.12	123.57	114.06	125.87	120.42	124.29
Min	25.0	14.0	23.0	14.0	15.0	14.0
Median	123.00	113.00	144.00	120.00	154.00	121.50
Max	528.0	456.0	480.0	528.0	437.0	528.0
CKD の罹病期間 グループ（カ月）［仮登録時］						
<6	0	0	0	0	0	0
≥6 to <12	0	0	0	0	0	0
≥12 to <36	4 (12.5%)	2 (6.3%)	2 (6.5%)	8 (8.4%)	2 (6.3%)	10 (7.9%)
≥36 to <60	3 (9.4%)	5 (15.6%)	2 (6.5%)	10 (10.5%)	2 (6.3%)	12 (9.4%)
≥60 to <120	7 (21.9%)	11 (34.4%)	9 (29.0%)	27 (28.4%)	9 (28.1%)	36 (28.3%)
≥120 to <240	7 (21.9%)	5 (15.6%)	8 (25.8%)	20 (21.1%)	5 (15.6%)	25 (19.7%)
≥240	10 (31.3%)	8 (25.0%)	8 (25.8%)	26 (27.4%)	11 (34.4%)	37 (29.1%)
不明	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (6.5%)	4 (4.2%)	3 (9.4%)	7 (5.5%)
血液透析期間（カ月）［仮登録時］						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	83.47	76.41	88.16	82.62	133.41	95.42
SD	71.95	61.01	80.02	70.72	108.50	84.37
Min	5.0	8.0	4.0	4.0	12.0	4.0
Median	62.50	53.50	67.00	62.00	113.00	71.00
Max	282.0	221.0	304.0	304.0	424.0	424.0
血液透析期間 グループ（カ月）［仮登録時］						
<6	1 (3.1%)	0	1 (3.2%)	2 (2.1%)	0	2 (1.6%)
≥6 to <12	3 (9.4%)	2 (6.3%)	4 (12.9%)	9 (9.5%)	0	9 (7.1%)
≥12 to <36	7 (21.9%)	8 (25.0%)	7 (22.6%)	22 (23.2%)	4 (12.5%)	26 (20.5%)

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ	
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=95)	20 μg (N=32)	合計 (N=127)
≥36 to <60	3 (9.4%)	7 (21.9%)	1 (3.2%)	11 (11.6%)	6 (18.8%)	17 (13.4%)
≥60 to <120	10 (31.3%)	9 (28.1%)	9 (29.0%)	28 (29.5%)	9 (28.1%)	37 (29.1%)
≥120 to <240	7 (21.9%)	6 (18.8%)	8 (25.8%)	21 (22.1%)	8 (25.0%)	29 (22.8%)
≥240	1 (3.1%)	0	1 (3.2%)	2 (2.1%)	5 (15.6%)	7 (5.5%)
不明	0	0	0	0	0	0
鉄補充療法（経口投与）による前治療						
あり	0	2 (6.3%)	2 (6.5%)	4 (4.2%)	1 (3.1%)	5 (3.9%)
なし	32 (100.0%)	30 (93.8%)	29 (93.5%)	91 (95.8%)	31 (96.9%)	122 (96.1%)
鉄補充療法（静脈内投与）による前治療						
あり	9 (28.1%)	7 (21.9%)	5 (16.1%)	21 (22.1%)	10 (31.3%)	31 (24.4%)
なし	23 (71.9%)	25 (78.1%)	26 (83.9%)	74 (77.9%)	22 (68.8%)	96 (75.6%)
鉄補充療法（経口投与）による併用治療						
あり	4 (12.5%)	4 (12.5%)	3 (9.7%)	11 (11.6%)	7 (21.9%)	18 (14.2%)
なし	28 (87.5%)	28 (87.5%)	28 (90.3%)	84 (88.4%)	25 (78.1%)	109 (85.8%)
鉄補充療法（静脈内投与）による併用治療						
あり	2 (6.3%)	2 (6.3%)	3 (9.7%)	7 (7.4%)	0	7 (5.5%)
なし	30 (93.8%)	30 (93.8%)	28 (90.3%)	88 (92.6%)	32 (100.0%)	120 (94.5%)
スタチン系薬剤による前治療						
あり	5 (15.6%)	6 (18.8%)	6 (19.4%)	17 (17.9%)	5 (15.6%)	22 (17.3%)
なし	27 (84.4%)	26 (81.3%)	25 (80.6%)	78 (82.1%)	27 (84.4%)	105 (82.7%)
スタチン系薬剤による併用治療						
あり	5 (15.6%)	6 (18.8%)	6 (19.4%)	17 (17.9%)	5 (15.6%)	22 (17.3%)
なし	27 (84.4%)	26 (81.3%)	25 (80.6%)	78 (82.1%)	27 (84.4%)	105 (82.7%)
リン吸着薬による前治療						
あり	27 (84.4%)	25 (78.1%)	29 (93.5%)	81 (85.3%)	28 (87.5%)	109 (85.8%)
なし	5 (15.6%)	7 (21.9%)	2 (6.5%)	14 (14.7%)	4 (12.5%)	18 (14.2%)
リン吸着薬による併用治療						
あり	27 (84.4%)	25 (78.1%)	29 (93.5%)	81 (85.3%)	28 (87.5%)	109 (85.8%)
なし	5 (15.6%)	7 (21.9%)	2 (6.5%)	14 (14.7%)	4 (12.5%)	18 (14.2%)
投与量固定期におけるリン吸着薬による併用治療						
あり	27 (84.4%)	25 (78.1%)	29 (93.5%)	81 (85.3%)	28 (87.5%)	109 (85.8%)
なし	5 (15.6%)	7 (21.9%)	2 (6.5%)	14 (14.7%)	4 (12.5%)	18 (14.2%)
休薬期間（週）						
n	32	32	31	95	32	127
Mean	6.30	6.25	6.06	6.21	6.21	6.21
SD	1.77	1.40	1.79	1.65	1.59	1.63
Min	2.1	3.1	3.1	2.1	3.1	2.1
Median	6.36	6.50	6.14	6.29	6.29	6.29
Max	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1	9.1
休薬期間 グループ（週）						
≤5	8 (25.0%)	6 (18.8%)	7 (22.6%)	21 (22.1%)	6 (18.8%)	27 (21.3%)
>5	24 (75.0%)	26 (81.3%)	24 (77.4%)	74 (77.9%)	26 (81.3%)	100 (78.7%)

BMI：体格指数，CKD：慢性腎臓病，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.1.2

有効性評価項目のベースライン値に投与群間で大きな違いはみられなかった。各群の Hb 値の平均値は，8.79～8.92 g/dL の範囲であった（表 2.7.6.27- 4）。

表 2.7.6.27- 4　有効性評価項目のベースライン値：FAS

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ	
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=95)	20 μg (N=32)	合計 (N=127)
Hb 値 (g/dL)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	8.92	8.79	8.80	8.84	8.80	8.83
SD	0.38	0.42	0.60	0.47	0.51	0.48
Min	7.9	8.0	7.3	7.3	7.8	7.3
Median	9.00	8.90	8.95	8.90	8.85	8.90
Max	9.4	9.4	10.0	10.0	9.8	10.0
Hb 値 グループ (g/dL)						
<9.0	15 (46.9%)	18 (56.3%)	15 (50.0%)	48 (51.1%)	18 (56.3%)	66 (52.4%)
≥9.0	17 (53.1%)	14 (43.8%)	15 (50.0%)	46 (48.9%)	14 (43.8%)	60 (47.6%)
Ht (fraction)						
n	32	31	29	92	32	124
Mean	0.263	0.262	0.257	0.261	0.263	0.261
SD	0.015	0.017	0.021	0.018	0.017	0.018
Min	0.23	0.24	0.22	0.22	0.23	0.22
Median	0.270	0.260	0.260	0.260	0.260	0.260
Max	0.29	0.29	0.29	0.29	0.30	0.30
Ret/RBC (fraction)						
n	32	31	29	92	32	124
Mean	0.0073	0.0078	0.0080	0.0077	0.0090	0.0080
SD	0.0032	0.0045	0.0043	0.0040	0.0048	0.0042
Min	0.003	0.002	0.002	0.002	0.002	0.002
Median	0.0065	0.0080	0.0070	0.0070	0.0080	0.0070
Max	0.015	0.021	0.021	0.021	0.022	0.022
Fe (μmol/L)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	16.5	18.5	16.9	17.3	15.3	16.8
SD	5.3	7.6	5.9	6.4	6.4	6.4
Min	9	9	10	9	4	4
Median	15.5	16.5	15.0	16.0	14.5	15.0
Max	30	47	36	47	36	47
フェリチン (μg/L)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	191.52	186.70	192.52	190.20	156.99	181.77
SD	209.26	220.10	119.74	187.67	102.49	170.35
Min	20.3	23.7	21.8	20.3	17.8	17.8
Median	160.50	136.00	153.00	142.50	122.50	137.50
Max	1230.0	1270.0	432.0	1270.0	491.0	1270.0
トランスフェリン (g/L)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	1.701	1.774	1.651	1.710	1.780	1.728
SD	0.270	0.391	0.250	0.312	0.277	0.304
Min	1.02	1.07	1.18	1.02	1.19	1.02
Median	1.685	1.645	1.625	1.645	1.765	1.690
Max	2.42	2.74	2.35	2.74	2.28	2.74
TIBC (μmol/L)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	40.3	41.9	39.2	40.5	42.0	40.9
SD	5.1	8.3	4.8	6.3	5.9	6.2
Min	27	26	29	26	28	26
Median	40.0	40.0	39.0	40.0	42.0	40.0
Max	56	63	52	63	52	63
sTfR (nmol/L)						
n	32	32	30	94	32	126

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ	
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=95)	20 μg (N=32)	合計 (N=127)
Mean	9.163	9.066	10.363	9.513	12.006	10.146
SD	3.916	4.232	5.025	4.393	5.886	4.913
Min	4.50	5.30	5.00	4.50	5.10	4.50
Median	8.650	8.800	9.150	8.800	10.100	9.000
Max	23.20	30.30	24.90	30.30	31.10	31.10
TSAT (%)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	42.37	44.76	43.87	43.66	37.26	42.04
SD	16.78	15.85	15.79	16.01	16.06	16.20
Min	17.5	17.6	25.9	17.5	9.1	9.1
Median	39.80	42.30	40.10	41.30	33.15	39.40
Max	86.2	89.9	86.7	89.9	76.0	89.9
CHr (pg)						
n	32	31	29	92	32	124
Mean	35.78	35.68	35.77	35.74	36.33	35.89
SD	1.56	1.94	2.12	1.86	2.18	1.95
Min	32.4	32.0	29.5	29.5	32.4	29.5
Median	35.65	35.90	35.50	35.65	36.40	35.90
Max	39.1	39.0	39.9	39.9	41.5	41.5
EPO (IU/L)						
n	32	32	30	94	32	126
Mean	5.591	4.525	5.373	5.159	5.803	5.322
SD	3.082	2.419	3.030	2.863	3.289	2.977
Min	1.90	1.80	2.70	1.80	1.40	1.40
Median	5.200	3.800	3.950	4.200	4.900	4.350
Max	17.70	14.40	13.10	17.70	13.30	17.70

CHr：網赤血球ヘモグロビン含量，EPO：エリスロポエチン，Fe：鉄，Hb：ヘモグロビン，Ht：ヘマトクリット，Max：最大値，Min：最小値，Ret：網赤血球，RBC：赤血球，SD：標準偏差，sTfR：可溶性トランスフェリンレセプター，TIBC：総鉄結合能，TSAT：トランスフェリン飽和度

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.1.2.2.1

2.7.6.27.3 治験薬の曝露

治療期全体の曝露期間の平均値は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 14.23 週，ロキサデュスタット 70 mg 群で 18.42 週，ロキサデュスタット 100 mg 群で 17.19 週，ダルベポエチンアルファ群で 21.45 週であった。

投与量可変期の平均投与量は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 71.8 mg，ロキサデュスタット 70 mg 群で 90.2 mg, ロキサデュスタット 100 mg 群で 94.8 mg, ダルベポエチンアルファ群で 31.4 μg であった（表 2.7.6.27- 5）。

表 2.7.6.27- 5　治験薬の曝露：SAF

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ	
	50 mg (N=33)	70 mg (N=32)	100 mg (N=32)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=97)	20 µg (N=32)	合計 (N=129)
治療期全体の曝露期間（週）[a]						
n	33	32	32	97	32	129
Mean	14.23	18.42	17.19	16.59	21.45	17.79
SD	10.66	9.67	10.04	10.18	6.51	9.62
Min	0.1	0.7	0.1	0.1	1.1	0.1
Median	19.43	24.00	24.00	24.00	24.14	24.00
Max	24.0	24.0	24.0	24.0	24.1	24.1
治療期全体の曝露期間（週）[a]						
<3	11 (33.3%)	7 (21.9%)	8 (25.0%)	26 (26.8%)	2 (6.3%)	28 (21.7%)
≥3 to <6	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (3.1%)	2 (1.6%)
≥6 to <12	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0	1 (0.8%)
≥12 to <18	3 (9.1%)	1 (3.1%)	3 (9.4%)	7 (7.2%)	2 (6.3%)	9 (7.0%)
≥18 to <24	2 (6.1%)	3 (9.4%)	3 (9.4%)	8 (8.2%)	3 (9.4%)	11 (8.5%)
≥24	15 (45.5%)	21 (65.6%)	18 (56.3%)	54 (55.7%)	24 (75.0%)	78 (60.5%)
投与量固定期の曝露期間（週）[a]						
n	33	32	32	97	32	129
Mean	4.05	4.61	4.43	4.36	5.80	4.72
SD	2.36	2.10	2.27	2.23	1.23	2.12
Min	0.1	0.7	0.1	0.1	1.1	0.1
Median	5.71	5.71	5.71	5.71	6.14	5.71
Max	5.7	5.7	5.7	5.7	6.1	6.1
投与量可変期の曝露期間（週）[a]						
n	21	25	24	70	29	99
Mean	15.71	17.38	16.73	16.65	17.42	16.88
SD	4.40	1.94	2.77	3.15	1.98	2.87
Min	4.7	9.4	7.1	4.7	10.1	4.7
Median	18.00	18.00	18.00	18.00	18.14	18.00
Max	18.0	18.0	18.0	18.0	18.3	18.3
投与量可変期の平均投与量 (mg or µg)						
n	21	25	24	70	29	
Mean	71.8	90.2	94.8	86.3	31.4	
SD	26.8	35.3	31.7	32.8	12.5	
Min	36	35	39	35	12	
Median	72.2	94.4	100.6	87.5	33.3	
Max	118	147	163	163	47	

Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：ロキサデュスタットの曝露期間は（最終投与日 − 初回投与日 ＋1）/7 より算出。
　ダルベポエチンアルファの曝露期間は（最終投与日 − 初回投与日 ＋8）/7 より算出。

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.2.1.1

治験薬の服薬遵守率は，投与量固定期期間及び投与量可変期で，いずれの投与群でも 96%以上であった。（表 2.7.6.27- 6）。

表 2.7.6.27- 6　治験薬の服薬状況：SAF

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ
	50 mg (N=33)	70 mg (N=32)	100 mg (N=32)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=97)	20 μg (N=32)
治療期全体の服薬遵守率 (%)					
n	33	32	32	97	32
Mean	96.68	99.26	97.26	97.72	99.09
SD	12.76	1.78	11.76	10.06	3.92
Min	33.3	91.7	33.3	33.3	79.2
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
投与量固定期の服薬遵守率 (%)					
n	33	32	32	97	32
Mean	96.80	99.83	97.22	97.94	100.00
SD	12.81	0.98	11.89	10.12	0.00
Min	33.3	94.4	33.3	33.3	100.0
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
投与量可変期の服薬遵守率 (%)					
n	21	25	24	70	29
Mean	99.30	98.76	99.12	99.05	98.66
SD	1.71	2.67	1.85	2.13	5.49
Min	93.3	88.9	93.5	88.9	72.2
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.2.1.4

2.7.6.27.4 有効性

主要評価項目

投与開始時より投与量固定期最終評価時までの Hb 値上昇速度

FAS では，ベースラインから投与量固定期最終評価時までの Hb 値上昇速度について，3 種類の対比検定（「線形」，「100 mg で立ち上がり」及び「70 mg で頭打ち」）の全てで，ロキサデュスタットの用量反応関係が統計学的に有意であった。

ベースラインから投与量固定期最終評価時までの Hb 値上昇速度の平均値（中央値）は，ロキサデュスタット 50 mg 群で−0.219（0.020） g/dL/週，ロキサデュスタット 70 mg 群で−0.046（0.096） g/dL/週，ロキサデュスタット 100 mg 群で 0.112（0.205） g/dL/週，ダルベポエチンアルファ群 0.112（0.123） g/dL/週であった（表 2.7.6.27- 7）。

表 2.7.6.27- 7　投与量固定期の Hb 値上昇速度の要約及び対比検定：FAS

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 μg (N=32)
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31)	併合（50 + 70 + 100 mg） (N=95)	
ベースラインからの Hb 値変化量の傾き(g/dL/週)[a]					
n	32	32	30	94	32
Mean	−0.219	−0.046	0.112	−0.054	0.112
SD	0.585	0.581	0.513	0.572	0.174
Min	−1.70	−2.20	−1.40	−2.20	−0.40
Median	0.020	0.096	0.205	0.105	0.123
Max	0.34	0.52	1.05	1.05	0.41
用量反応関係の種類（対比係数）[b]	P 値 [c]				
線形：C1 = (−1, 0, 1)	<0.001				
100 mg で立ち上がり：C2 = (−1, −1, 2)	<0.001				
70 mg で頭打ち：C3 = (−2, 1, 1)	<0.001				

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：ベースラインの Hb 値がない患者は本解析から除外した。
ベースラインから投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）に測定された全ての Hb 値を用い，患者ごとに線形回帰直線を当てはめ，Hb 値上昇速度（1 週間あたりの Hb 値変化量［g/dL/週］）をその直線の傾きとして算出した。

b：ベースラインの Hb 値又は ESA 休薬前の ESA 投与量がない患者は，本解析から除外した。
モデルは「傾き = 投与群 + ベースラインの Hb 値 + ESA 休薬前の ESA 投与量」とした。

c：標本再抽出法（Bootstrap 法）により検定の多重性を調整した。

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.2.1，Table 12.3.1.3.1

PPS では，3 種類の対比検定の全てで，ロキサデュスタットの用量反応関係が統計学的に有意であった。

ベースラインから投与量固定期最終評価時までの Hb 値上昇速度の平均値（中央値）は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 0.099（0.114）g/dL/週，ロキサデュスタット 70 mg 群で 0.211（0.164）g/dL/週，ロキサデュスタット 100 mg 群で 0.280（0.271） g/dL/週，ダルベポエチンアルファ群 0.132（0.116） g/dL/週であった（表 2.7.6.27- 8）。

表 2.7.6.27- 8　投与量固定期の Hb 値上昇速度の要約及び対比検定：PPS

	50 mg (N=19)	70 mg (N=24)	100 mg (N=21)	併合（50 + 70 + 100 mg）(N=64)	ダルベポエチンアルファ 20 µg (N=22)
ベースラインからの Hb 値変化量の傾き(g/dL/週)[a]					
n	19	24	21	64	22
Mean	0.099	0.211	0.280	0.200	0.132
SD	0.155	0.169	0.235	0.200	0.136
Min	−0.23	−0.05	−0.12	−0.23	−0.05
Median	0.114	0.164	0.271	0.180	0.116
Max	0.34	0.52	0.77	0.77	0.41
用量反応関係の種類（対比係数）[b]	P 値 [c]				
線形：C1 = (−1, 0, 1)	<0.001				
100 mg で立ち上がり：C2 = (−1, −1, 2)	<0.001				
70 mg で頭打ち：C3 = (−2, 1, 1)	<0.001				

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：ベースラインの Hb 値がない患者は本解析から除外した。
ベースラインから投与量固定期最終評価時（投与 6 週，中止時又は投与量調整時）に測定された全ての Hb 値を用い，患者ごとに線形回帰直線を当てはめ，Hb 値上昇速度（1 週間あたりの Hb 値変化量［g/dL/週］）をその直線の傾きとして算出した。

b：ベースラインの Hb 値又は ESA 休薬前の ESA 投与量がない患者は，本解析から除外した。
モデルは「傾き = 投与群 + ベースラインの Hb 値 + ESA 休薬前の ESA 投与量」とした。

c：標本再抽出法（Bootstrap 法）により検定の多重性を調整した。

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.3.1.2.2，Table 12.3.1.3.2

副次評価項目

各週の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）の達成割合

FAS では，投与量固定期の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）の達成割合は，ロキサデュスタットの用量増加に伴い上昇した。試験期間中，ダルベポエチンアルファ群の目標 Hb 値の達成割合は，ロキサデュスタット併合群に比べておおむね低かった（表 2.7.6.27- 9）。

表 2.7.6.27- 9　各週の目標 Hb 値の達成割合：FAS

	ロキサデュスタット								ダルベポエチン アルファ 20 μg (N=32)	
	50 mg (N=32)		70 mg (N=32)		100 mg (N=31)		併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=95)			
	n	維持	n	維持	n	維持	n	維持	n	維持
スクリーニング期	32	29 (90.6%)	32	24 (75.0%)	31	28 (90.3%)	95	81 (85.3%)	32	28 (87.5%)
−9 週	4	3 (75.0%)	2	0	4	2 (50.0%)	10	5 (50.0%)	3	3 (100.0%)
−8 週	7	6 (85.7%)	7	5 (71.4%)	9	7 (77.8%)	23	18 (78.3%)	8	7 (87.5%)
−7 週	18	16 (88.9%)	18	15 (83.3%)	12	10 (83.3%)	48	41 (85.4%)	17	17 (100.0%)
−6 週	23	18 (78.3%)	23	20 (87.0%)	17	13 (76.5%)	63	51 (81.0%)	23	18 (78.3%)
−5 週	28	24 (85.7%)	30	27 (90.0%)	26	19 (73.1%)	84	70 (83.3%)	28	24 (85.7%)
−4 週	31	21 (67.7%)	31	25 (80.6%)	29	17 (58.6%)	91	63 (69.2%)	30	20 (66.7%)
−3 週	31	12 (38.7%)	32	11 (34.4%)	30	14 (46.7%)	93	37 (39.8%)	32	8 (25.0%)
−2 週	32	5 (15.6%)	32	0	30	2 (6.7%)	94	7 (7.4%)	32	4 (12.5%)
−1 週	32	1 (3.1%)	32	0	30	1 (3.3%)	94	2 (2.1%)	32	1 (3.1%)
0 週	32	0	32	0	30	1 (3.3%)	94	1 (1.1%)	32	0
1 週	32	0	32	1 (3.1%)	30	1 (3.3%)	94	2 (2.1%)	31	0
2 週	23	1 (4.3%)	25	2 (8.0%)	24	4 (16.7%)	72	7 (9.7%)	30	0
3 週	23	1 (4.3%)	25	6 (24.0%)	22	7 (31.8%)	70	14 (20.0%)	29	2 (6.9%)
4 週	22	3 (13.6%)	25	8 (32.0%)	24	11 (45.8%)	71	22 (31.0%)	28	2 (7.1%)
5 週	22	4 (18.2%)	25	8 (32.0%)	24	12 (50.0%)	71	24 (33.8%)	29	9 (31.0%)
6 週	20	5 (25.0%)	25	10 (40.0%)	24	13 (54.2%)	69	28 (40.6%)	28	8 (28.6%)
投与量固定期 最終評価時	31	5 (16.1%)	32	10 (31.3%)	31	14 (45.2%)	94	29 (30.9%)	31	8 (25.8%)
7 週	21	7 (33.3%)	25	11 (44.0%)	23	13 (56.5%)	69	31 (44.9%)	29	7 (24.1%)
8 週	20	9 (45.0%)	25	12 (48.0%)	24	18 (75.0%)	69	39 (56.5%)	29	11 (37.9%)
9 週	20	11 (55.0%)	25	14 (56.0%)	24	19 (79.2%)	69	44 (63.8%)	29	10 (34.5%)
10 週	21	13 (61.9%)	25	14 (56.0%)	22	15 (68.2%)	68	42 (61.8%)	28	17 (60.7%)
11 週	20	12 (60.0%)	25	14 (56.0%)	24	20 (83.3%)	69	46 (66.7%)	29	17 (58.6%)
12 週	20	10 (50.0%)	24	13 (54.2%)	24	18 (75.0%)	68	41 (60.3%)	29	17 (58.6%)
13 週	18	12 (66.7%)	25	17 (68.0%)	24	19 (79.2%)	67	48 (71.6%)	29	18 (62.1%)
14 週	19	13 (68.4%)	25	17 (68.0%)	22	18 (81.8%)	66	48 (72.7%)	29	17 (58.6%)
15 週	18	11 (61.1%)	25	16 (64.0%)	22	19 (86.4%)	65	46 (70.8%)	29	16 (55.2%)
16 週	18	12 (66.7%)	24	17 (70.8%)	23	18 (78.3%)	65	47 (72.3%)	29	21 (72.4%)
17 週	18	15 (83.3%)	23	14 (60.9%)	22	19 (86.4%)	63	48 (76.2%)	27	17 (63.0%)
18 週	16	12 (75.0%)	24	19 (79.2%)	22	13 (59.1%)	62	44 (71.0%)	27	20 (74.1%)
19 週	17	11 (64.7%)	22	15 (68.2%)	22	17 (77.3%)	61	43 (70.5%)	26	17 (65.4%)
20 週	15	10 (66.7%)	22	14 (63.6%)	22	16 (72.7%)	59	40 (67.8%)	27	19 (70.4%)
21 週	16	12 (75.0%)	23	15 (65.2%)	22	15 (68.2%)	61	42 (68.9%)	27	17 (63.0%)
22 週	16	10 (62.5%)	23	12 (52.2%)	20	13 (65.0%)	59	35 (59.3%)	27	15 (55.6%)
23 週	15	9 (60.0%)	22	13 (59.1%)	19	14 (73.7%)	56	36 (64.3%)	25	14 (56.0%)
24 週	15	9 (60.0%)	22	15 (68.2%)	19	14 (73.7%)	56	38 (67.9%)	24	15 (62.5%)
投与終了時	32	13 (40.6%)	32	16 (50.0%)	31	17 (54.8%)	95	46 (48.4%)	32	18 (56.3%)
追跡調査 2 週	30	8 (26.7%)	32	10 (31.3%)	29	11 (37.9%)	91	29 (31.9%)	32	15 (46.9%)
追跡調査 4 週	30	13 (43.3%)	31	10 (32.3%)	29	11 (37.9%)	90	34 (37.8%)	31	13 (41.9%)
試験終了時	32	15 (46.9%)	32	10 (31.3%)	31	11 (35.5%)	95	36 (37.9%)	31	13 (41.9%)

Hb：ヘモグロビン

各週の来院時に Hb 値 10.0～12.0 g/dL を維持した患者の割合

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.3

目標 Hb 値下限の達成割合及び達成期間

FAS での目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）を達成した患者数（割合）は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 21 例（65.6%），ロキサデュスタット 70 mg 群で 24 例（75.0%），ロキサデュスタット 100 mg 群で 22 例（73.3%），ダルベポエチンアルファ群 27 例（84.4%）であった。

目標 Hb 値下限達成期間の平均値は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 9.4 週，ロキサデュスタット 70 mg 群で 7.7 週及びロキサデュスタット 100 mg 群 5.9 週であり，用量増加に伴う短縮がみられた。ダルベポエチンアルファ群の目標 Hb 値下限達成期間の平均値は 9.4 週であった（表 2.7.6.27-10）。目標 Hb 値下限達成期間の中央値でも同様の傾向がみられた。

表 2.7.6.27- 10　目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合及び達成期間：FAS

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 µg (N=32)
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31)	併合（50 + 70 + 100 mg）(N=95)	
達成状況					
達成	21 (65.6%)	24 (75.0%)	22 (73.3%)	67 (71.3%)	27 (84.4%)
未達成 [a]	11 (34.4%)	8 (25.0%)	8 (26.7%)	27 (28.7%)	5 (15.6%)
目標 Hb 値下限達成期間（週）[b]					
n	32	32	30	94	32
第一四分位	5.1	4.1	3.1	4.1	5.1
中央値 (95%CI)	8.1 (6.1, 10.1)	7.1 (4.1, 9.1)	5.1 (4.1, 7.1)	7.1 (5.1, 8.1)	9.1 (6.1, 11.1)
平均値 (SE)	9.4 (1.2)	7.7 (1.0)	5.9 (0.8)	7.8 (0.6)	9.4 (0.9)
第三四分位	10.1	10.1	8.1	10.1	12.1

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，SE：標準誤差

a：目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）を達成しなかった患者

b：Kaplan-Meier 推定量に基づいて算出。

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.4

累積奏効割合（投与量可変期開始から治療期終了）

FAS での投与量可変期開始から治療期終了の累積奏効割合は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 59.4%，ロキサデュスタット 70 mg 群で 75.0%，ロキサデュスタット 100 mg 群で 73.3%，ダルベポエチンアルファ群で 78.1%であった（表 2.7.6.27- 11）。

表 2.7.6.27- 11　投与量可変期開始から治療期終了の累積奏効割合：FAS

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 μg (N=32)
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31) [a]	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=95)	
奏効例 [b]	19 (59.4%)	24 (75.0%)	22 (73.3%)	65 (69.1%)	25 (78.1%)
非奏効例	2 (6.3%)	1 (3.1%)	1 (3.3%)	4 (4.3%)	4 (12.5%)
該当なし [c]	11 (34.4%)	7 (21.9%)	7 (23.3%)	25 (26.6%)	3 (9.4%)

Hb：ヘモグロビン

a：0 週の Hb 値がなかった 1 例を本解析から除外した。

b：投与 7 週から投与 24 週までの Hb 値が 10.0 g/dL 以上かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者

c：投与量固定期の中止例を含む。

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.1.1

Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値を満たした測定ポイントの割合

FAS 全体で，Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たした測定ポイントの割合の平均値は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 78.34%，ロキサデュスタット 70 mg 群で 71.66%，ロキサデュスタット 100 mg 群で 82.86%，ダルベポエチンアルファ群で 71.19%であった（表 2.7.6.27- 12）。

表 2.7.6.27- 12　Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値を満たした測定ポイントの割合：FAS

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 μg (N=32)
	50 mg (N=32)	70 mg (N=32)	100 mg (N=31)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=95)	
n	21	24	23	68	27
Mean	78.34	71.66	82.86	77.51	71.19
SD	23.61	29.92	18.78	24.73	27.02
Min	22.2	5.6	45.0	5.6	16.7
Median	86.67	79.27	90.91	86.67	76.92
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Hb：ヘモグロビン，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

Hb 値が 10.0 g/dL に到達後，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を維持した測定ポイントの割合

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.3.2.2

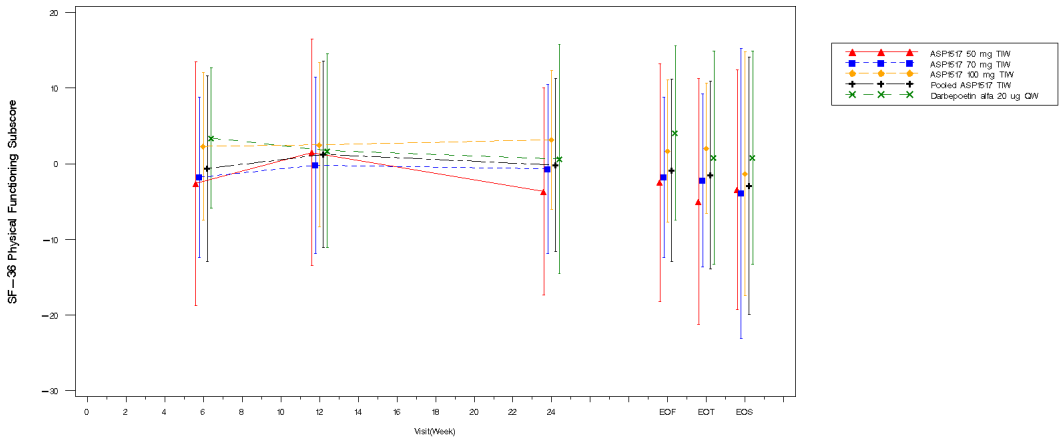
各週の投与開始時からの Hb 値変化量

投与量固定期での FAS のベースラインからの Hb 値変化量の平均値は，投与量の増加に伴い増加した。投与量可変期では，特定の傾向はみられなかった。

QOL 評価（SF-36）

FAS 全体で SF-36 のスコアの平均値の変化は，いずれの投与群でも少なく，試験期間を通して特定の傾向はみられなかった（図 2.7.6.27- 1）。

図 2.7.6.27- 1　SF-36 スコアのベースラインからの変化量の推移：FAS



Number of subjects						
ASP1517 50 mg TIW	21	20	15	22	22	32
ASP1517 70 mg TIW	25	25	22	25	25	32
ASP1517 100 mg TIW	24	24	19	24	27	30
Pooled ASP1517 TIW	70	69	56	71	74	94
Darbepoetin alfa 20 ug QW	26	29	24	32	32	32

平均値（標準偏差）
EOF：投与量固定期の最終評価時，EOS：試験終了時，EOT：投与終了時，QW：週 1 回投与，TIW：週 3 回投与
Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Figure 12.3.12.4

2.7.6.27.5 薬物動態

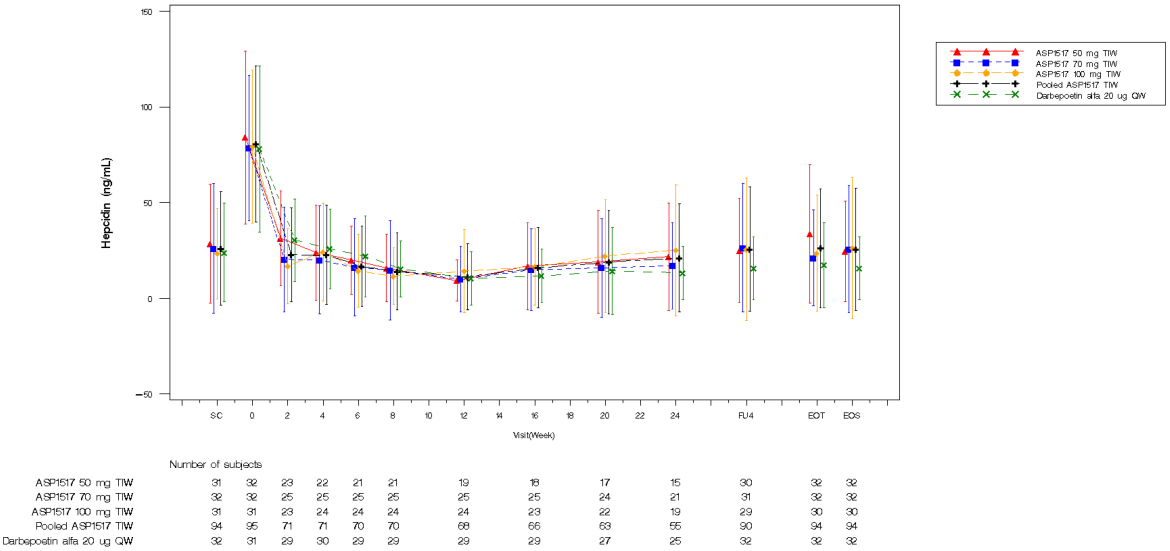
投与 6 週（投与量固定期の終了時）でのロキサデュスタットの血漿中濃度の平均値は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 249.523 ng/mL，ロキサデュスタット 70 mg 群で 469.285 ng/mL 及びロキサデュスタット 100 mg 群で 567.443 ng/mL であった。投与 6 週でのロキサデュスタットの血漿中濃度の平均値は，いずれの用量群でもリン吸着薬を併用していた患者のほうが低かった。

2.7.6.27.6 その他

ヘプシジン

FAS でのヘプシジンは，全ての投与群で，ESA の休薬期間中に増加し，治験薬投与開始後ベースラインから減少した。投与量可変期では，特定の傾向はみられなかった（図 2.7.6.27- 2）。

図 2.7.6.27- 2　　ヘプシジンの推移：FAS



EOS：試験終了時，EOT：投与終了時，FU4：追跡調査 4 週，SC：スクリーニング
Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Figure 12.3.16.3

2.7.6.27.7 安全性

有害事象の概要

SAF 全体での有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 72.7%（24/33 例），ロキサデュスタット 70 mg 群で 81.3%（26/32 例），ロキサデュスタット 100 mg 群で 84.4%（27/32 例），ロキサデュスタット併合群で 79.4%（77/97 例），ダルベポエチンアルファ群で 78.1%（25/32 例）であり，各投与群間で明らかな差はなかった。

SAF 全体での副作用の発現割合は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 24.2%（8/33 例），ロキサデュスタット 70 mg 群で 21.9%（7/32 例），ロキサデュスタット 100 mg 群で 37.5%（12/32 例），ロキサデュスタット併合群で 27.8%（27/97 例），ダルベポエチンアルファ群で 6.3%（2/32 例）であり，ロキサデュスタット群でダルベポエチンアルファ群に比べて高かった。

本試験では，重度の静脈塞栓症による死亡が 1 例（ロキサデュスタット 50 mg 群）にみられたが，本事象は治験薬との関連性が否定された。その他の事象は全て軽度又は中等度であった。

SAF 全体での重篤な有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 12.1%（4/33 例），ロキサデュスタット 70 mg 群で 21.9%（7/32 例），ロキサデュスタット 100 mg 群で 12.5%（4/32 例），ロキサデュスタット併合群で 15.5%（15/97 例），ダルベポエチンアルファ群で 6.3%（2/32 例）であり，ロキサデュスタット群でダルベポエチンアルファ群に比べて高かった。重篤な副作用は，ロキサデュスタット 70 mg 群の 2 例（6.3%）及びロキサデュスタット 100 mg 群の 1 例（3.1%）にみられた。

SAF 全体での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット 50 mg 群で 6.1%（2/33 例），ロキサデュスタット 70 mg 群で 6.3%（2/32 例），ロキサデュスタット 100 mg 群

で 9.4%（3/32 例），ロキサデュスタット併合群で 7.2%（7/97 例）であり，ダルベポエチンアルファ群では発現しなかった。治験薬投与中止に至った副作用は，ロキサデュスタット 70 mg 群及びロキサデュスタット 100 mg 群の各 2 例（6.3%）にみられた（表 2.7.6.27- 13）。

表 2.7.6.27- 13　有害事象の概要：SAF

	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 µg (N=32) n (%)
	50 mg (N=33) n (%)	70 mg (N=32) n (%)	100 mg (N=32) n (%)	併合（50 + 70 + 100 mg）(N=97) n (%)	
有害事象	24 (72.7%)	26 (81.3%)	27 (84.4%)	77 (79.4%)	25 (78.1%)
副作用 [a]	8 (24.2%)	7 (21.9%)	12 (37.5%)	27 (27.8%)	2 (6.3%)
死亡	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
重篤な有害事象	4 (12.1%)	7 (21.9%)	4 (12.5%)	15 (15.5%)	2 (6.3%)
重篤な副作用 [a]	0	2 (6.3%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	2 (6.1%)	2 (6.3%)	3 (9.4%)	7 (7.2%)	0
治験薬投与中止に至った副作用 [a]	0	2 (6.3%)	2 (6.3%)	4 (4.1%)	0

a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された，若しくは関連性のデータが欠測の有害事象

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.1

有害事象

SAF 全体において，ロキサデュスタット併合群で発現割合が 5%を超えた有害事象は，鼻咽頭炎，嘔吐，悪心，網膜出血，便秘及び下痢であった。ダルベポエチンアルファ群で発現割合が 5%を超えた有害事象は，鼻咽頭炎，処置による低血圧，続発性副甲状腺機能亢進症，便秘，下痢，嘔吐，擦過傷及び背部痛であった（表 2.7.6.27- 14）。

表 2.7.6.27- 14　ロキサデュスタット併合群で発現割合が 5%を超えた有害事象：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット				ダルベポエチンアルファ 20 µg (N=32) n (%)
	50 mg (N=33) n (%)	70 mg (N=32) n (%)	100 mg (N=32) n (%)	併合（50 + 70 + 100 mg）(N=97) n (%)	
全体	24 (72.7%)	26 (81.3%)	27 (84.4%)	77 (79.4%)	25 (78.1%)
眼障害	3 (9.1%)	2 (6.3%)	8 (25.0%)	13 (13.4%)	4 (12.5%)
網膜出血	2 (6.1%)	2 (6.3%)	5 (15.6%)	9 (9.3%)	0
胃腸障害	7 (21.2%)	11 (34.4%)	13 (40.6%)	31 (32.0%)	9 (28.1%)
便秘	1 (3.0%)	2 (6.3%)	2 (6.3%)	5 (5.2%)	2 (6.3%)
下痢	2 (6.1%)	1 (3.1%)	2 (6.3%)	5 (5.2%)	2 (6.3%)
悪心	3 (9.1%)	2 (6.3%)	4 (12.5%)	9 (9.3%)	1 (3.1%)
嘔吐	2 (6.1%)	2 (6.3%)	7 (21.9%)	11 (11.3%)	2 (6.3%)
感染症および寄生虫症	12 (36.4%)	12 (37.5%)	9 (28.1%)	33 (34.0%)	15 (46.9%)
鼻咽頭炎	10 (30.3%)	10 (31.3%)	8 (25.0%)	28 (28.9%)	14 (43.8%)

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.16

副作用

SAF 全体において, ロキサデュスタット併合群で発現割合が 1%を超えた副作用は, 嘔吐, 悪心, 網膜出血，高血圧及び血圧上昇であった。ダルベポエチンアルファ群で発現割合が 1%を超えた副作用は，黄斑線維症及び高血圧であった（表 2.7.6.27- 15）。

表 2.7.6.27- 15　副作用：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット 50 mg (N=33) n (%)	 70 mg (N=32) n (%)	 100 mg (N=32) n (%)	 併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=97) n (%)	ダルベポエチン アルファ 20 μg (N=32) n (%)
全体	8 (24.2%)	7 (21.9%)	12 (37.5%)	27 (27.8%)	2 (6.3%)
眼障害	1 (3.0%)	0	3 (9.4%)	4 (4.1%)	1 (3.1%)
黄斑線維症	0	0	0	0	1 (3.1%)
視神経乳頭出血	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
網膜出血	1 (3.0%)	0	2 (6.3%)	3 (3.1%)	0
胃腸障害	3 (9.1%)	3 (9.4%)	5 (15.6%)	11 (11.3%)	0
腹部不快感	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
下痢	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
消化不良	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
心窩部不快感	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
悪心	1 (3.0%)	1 (3.1%)	3 (9.4%)	5 (5.2%)	0
嘔吐	2 (6.1%)	1 (3.1%)	4 (12.5%)	7 (7.2%)	0
臨床検査	2 (6.1%)	0	3 (9.4%)	5 (5.2%)	0
血中コレステロール減少	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
血圧上昇	1 (3.0%)	0	1 (3.1%)	2 (2.1%)	0
ヘモグロビン減少	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
代謝および栄養障害	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
痛風	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
四肢痛	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
関節周囲炎	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
変形性脊椎症	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
神経系障害	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)	0
脳梗塞	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
ラクナ梗塞	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
下肢静止不能症候群	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
前立腺炎	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)	0
ざ瘡	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
湿疹	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
そう痒症	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
血管障害	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)	1 (3.1%)
高血圧	1 (3.0%)	1 (3.1%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)	1 (3.1%)

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.3

死亡

本試験では，SAF 全体で 1 例（ロキサデュスタット 50 mg 群）が静脈塞栓症（day 70 に発現）により死亡した。本事象は，細菌性肺炎による入院の延長及び炎症が引き起こしたものであることから，治験薬との関連性は否定された。死亡の詳細を［CL-0304 Attachment 1 Narratives］に示す。

重篤な有害事象

SAF 全体でのロキサデュスタット併合群で発現割合が 1%を超えた重篤な有害事象は，うっ血性心不全及び腸ポリープ切除であった。ダルベポエチンアルファ群で発現した重篤な有害事象は，出血性胃潰瘍及び血腫であった（表 2.7.6.27- 16）。

SAF 全体での重篤な副作用は，ロキサデュスタット 70 mg 群の 2 例（嘔吐及び脳梗塞が各 1 例）及びロキサデュスタット 100 mg 群の 1 例（ラクナ梗塞）にみられた。重篤な有害事象の詳細を［CL-0304 Attachment 1 Narratives］に示す。

表 2.7.6.27- 16　重篤な有害事象：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット 50 mg (N=33) n (%)	ロキサデュスタット 70 mg (N=32) n (%)	ロキサデュスタット 100 mg (N=32) n (%)	ロキサデュスタット 併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=97) n (%)	ダルベポエチン アルファ 20 µg (N=32) n (%)
全体	4 (12.1%)	7 (21.9%)	4 (12.5%)	15 (15.5%)	2 (6.3%)
心臓障害	2 (6.1%)	0	2 (6.3%)	4 (4.1%)	0
うっ血性心不全	1 (3.0%)	0	2 (6.3%)	3 (3.1%)	0
心筋虚血	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
胃腸障害	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)	1 (3.1%)
出血性胃潰瘍	0	0	0	0	1 (3.1%)
イレウス	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
嘔吐	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
歩行障害	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
感染症および寄生虫症	1 (3.0%)	1 (3.1%)	0	2 (2.1%)	0
細菌性肺炎	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
ウイルス性上気道感染	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
移植血管閉塞	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
臨床検査	1 (3.0%)	1 (3.1%)	0	2 (2.1%)	0
ヘモグロビン減少	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
肝機能検査異常	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
食欲減退	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
神経系障害	0	2 (6.3%)	1 (3.1%)	3 (3.1%)	0
脳梗塞	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
浮動性めまい	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
ラクナ梗塞	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
誤嚥性肺炎	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
外科および内科処置	0	2 (6.3%)	0	2 (2.1%)	0
胃ポリープ切除	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
腸ポリープ切除	0	2 (6.3%)	0	2 (2.1%)	0
血管障害	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	1 (3.1%)
静脈塞栓症	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
血腫	0	0	0	0	1 (3.1%)

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.7

治験薬投与中止に至った有害事象

SAF 全体において, ロキサデュスタット併合群で発現割合が 1%を超えた治験薬投与中止に至った有害事象は，嘔吐であった。ダルベポエチンアルファ群では治験薬投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.6.27- 17）。

SAF 全体での治験薬投与中止に至った副作用は，ロキサデュスタット 70 mg 群の 2 例（6.3%）（嘔吐及び脳梗塞が各 1 例）及びロキサデュスタット 100 mg 群の 2 例（6.3%）（嘔吐及びラクナ梗塞が各 1 例）にみられた。

表 2.7.6.27- 17　治験薬投与中止に至った有害事象：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット 50 mg (N=33) n (%)	 70 mg (N=32) n (%)	 100 mg (N=32) n (%)	 併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=97) n (%)	ダルベポエチンアルファ 20 µg (N=32) n (%)
全体	2 (6.1%)	2 (6.3%)	3 (9.4%)	7 (7.2%)	0
胃腸障害	0	1 (3.1%)	2 (6.3%)	3 (3.1%)	0
イレウス	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
嘔吐	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)	0
臨床検査	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
ヘモグロビン減少	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
神経系障害	0	1 (3.1%)	1 (3.1%)	2 (2.1%)	0
脳梗塞	0	1 (3.1%)	0	1 (1.0%)	0
ラクナ梗塞	0	0	1 (3.1%)	1 (1.0%)	0
血管障害	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0
静脈塞栓症	1 (3.0%)	0	0	1 (1.0%)	0

Source：CL-0304（5.3.5.1-1）Table 12.6.1.9

臨床検査値

SAF 全体において，試験期間中，ロキサデュスタット群ではダルベポエチンアルファ群に比べて，低比重リポ蛋白質（LDL）コレステロールの平均値は低下し，セルロプラスミンの平均値は上昇した。その他の臨床検査値の平均値で，投与群間に明らかな違いはなかった。

SAF 全体において，試験期間を通して，同一の検体で ALT 及び／又は AST が ULN の 3 倍かつ T-Bil が ULN の 2 倍を超えた患者はいなかった。

SAF 全体で，薬物性肝障害の可能性がある重篤な有害事象（肝機能検査異常）がロキサデュスタット 70 mg 群の 1 例にみられた。治験薬投与期間中，本患者の AST 及び ALT 値は全て基準値範囲内であり，T-Bil 値は基準値下限より低かった。治験薬投与中止後約 2 週間（day 182）に AST 及び ALT がそれぞれ 130 IU/L（基準値範囲：10～40 IU/L）及び 144 IU/L（基準値範囲：5～40 IU/L）と高値を示した。T-Bil 値は基準値下限より低いままであった。患者は症状を訴えることはなく，超音波検査でも本事象に関連する異常はみられなかった。2 週間後に AST 及び ALT は基準値範囲内に回復した。投与期間中の AST 及び ALT は基準値範囲内であり，当該事象は治験薬投与中止後約 2 週間に発現したことから，治験薬との関連性は否定された。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

SAF 全体でのロキサデュスタット群及びダルベポエチンアルファ群で，収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び体重の平均値のいずれにも試験期間中に大きな変動はなかった。

SAF 全体で, 臨床的に重要な心電図異常は試験期間を通してみられなかった。ロキサデュスタット群では，試験終了時の QTc 間隔が 500 msec 以上又はベースラインからの変化量が 60 msec 超となった患者はいなかった。

眼科検査において，SAF 全体で臨床的に重要な異常所見がみられた患者の割合に，試験期間を通して明らかな変化はなかった。しかし，有害事象の網膜出血の発現にロキサデュスタット併合群とダルベポエチンアルファ群で差がみられたため追加で解析を行った。その結果，治験薬投与期間中に網膜出血が悪化又は新たに発現した患者の割合は，ロキサデュスタット併合群で 10.1%（9/89 例），ダルベポエチンアルファ群で 6.5%（2/31 例）であり，ロキサデュスタットと網膜出血リスクの関連性は示唆されなかった。

2.7.6.27.8 結論

- 日本人で血液透析施行中の CKD に伴う貧血患者を対象に，ESA 療法を中止した後にロキサデュスタット（50，70 及び 100 mg）を週 3 回経口投与したとき，Hb 値は用量依存的に上昇した。
- 血液透析施行中の腎性貧血の日本人患者に，ロキサデュスタットを投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。

2.7.6.28 国内第 3 相比較試験（HD）［CL-0307］（添付資料番号 5.3.5.1-2）

2.7.6.28.1 試験方法

試験の標題：ASP1517（ロキサデュスタット）第 3 相試験-血液透析施行中の腎性貧血患者を対象としたダルベポエチンアルファを対照とする比較試験（切替え試験）-

治験実施施設：日本 58 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2016 年 11 月 30 日

試験終了日（最終の評価日）：2018 年 3 月 15 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

血液透析施行中の腎性貧血患者を対象として，遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）若しくはダルベポエチンアルファからロキサデュスタットへ切替えた際の有効性について，ダルベポエチンアルファを対照薬として非劣性を検証する。また，安全性について比較検討する。

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，ダルベポエチンアルファ対照，二重盲検試験として実施した。

患者本人から文書による同意を取得後，最大透析間隔後の透析日に事前検査を実施した。選択／除外基準を全て満たしていることを確認後，事前検査から少なくとも 1 週間以上間隔を空け，最大透析間隔後の透析日にスクリーニング検査を実施した。治験責任医師又は治験分担医師は，事前検査より 10 週間以内に実施した検査などで選択／除外基準を全て満たしていることを確認できた場合に登録を実施の上，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）投与予定であった週の最大透析間隔後の透析日（原則 1～2 週間以内）に治療期を開始した。

登録患者はロキサデュスタット投与群又はダルベポエチンアルファ投与群にランダム化された。治験責任医師又は治験分担医師は，Web 登録システムより通知された薬剤番号及び投与量指示に基づき，二重盲検下（ダブルダミー法）で治療期開始日に治験薬を処方した。ロキサデュスタット投与群に割り付けられた患者は処方当日又は処方翌日よりロキサデュスタット，及び処方当日よりダルベポエチンアルファプラセボの投与を開始した。また，ダルベポエチンアルファ投与群に割り付けられた患者は処方当日又は処方翌日よりロキサデュスタットプラセボ，及び処方当日よりダルベポエチンアルファの投与を開始した。

ロキサデュスタットは，週 3 回，最長 24 週間投与した。ダルベポエチンアルファは，週 1 回，最長 24 週間投与した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

300 例（1 群あたり 150 例）。

解析時

登録患者数：303 例（ロキサデュスタット群：151 例，ダルベポエチンアルファ群：152 例）。

対象患者

血液透析施行中の腎性貧血患者

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本試験の対象とした。

1. 患者本人から文書による同意が得られている患者
2. 慢性腎臓病（CKD）と診断され，事前検査前 12 週間以上，週 3 回の血液透析を受け，治験期間中も週 3 回の血液透析を予定している安定期慢性維持透析患者
3. 事前検査前 8 週間以上，rHuEPO（週 2 回又は週 3 回）又はダルベポエチンアルファを国内の承認用量範囲内で静脈内投与されている腎性貧血患者
4. スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの平均ヘモグロビン（Hb）値（最大透析間隔後の透析前）が 10.0～12.0 g/dL の患者（ただし，2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること）
5. スクリーニング期間中に実施した検査にて，トランスフェリン飽和度（TSAT）が 20%以上，あるいは血清フェリチンが 100 ng/mL 以上の患者
6. 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者
7. 自己血管又は人工血管による内シャント，若しくは動脈表在化を用いて透析を施行中の患者
8. 女性の場合，以下のいずれかに該当する患者

   妊娠する可能性のない患者：
   - 事前検査時に閉経している患者（1 年以上月経がない），又は
   - 外科的避妊手術を受けた患者

   妊娠する可能性のある患者（上記に該当しない患者）：
   - 同意取得後から治験薬の最終投与後の 28 日間，妊娠しないことに同意した患者
   - 事前検査時の妊娠検査で陰性の患者
   - 異性間の性交渉を伴う場合は，スクリーニング期から治験薬の最終投与後の 28 日間，下記に定める確立された避妊法[a]から 2 種類の避妊法（少なくともうち一つはバリア法）をとることに同意した患者
9. 女性患者の場合，スクリーニング期から治験薬の最終投与後の 28 日間，授乳を行わないことに同意した患者

10. 女性患者の場合，スクリーニング期から治験薬の最終投与後の 28 日間，卵子提供を行わないことに同意した患者
11. 男性患者とその配偶者／パートナーの間で妊娠の可能性がある場合は，スクリーニング期から治験薬の最終投与後の 12 週間，下記に定める確立された避妊法[a]から 2 種類の避妊法（少なくともうち一つはバリア法）をとることに同意した患者
12. 男性患者の場合，スクリーニング期から治験薬の最終投与後の 12 週間，精子提供を行わないことに同意した患者

a 確立された避妊法は以下のとおりとした。

- 承認された経口避妊薬を正しく服用することによる避妊
- IUD（intrauterine device）あるいは IUS（intrauterine system）のような子宮内器具による避妊
- 男性用あるいは女性用のコンドームによるバリア法による避妊
- リズム法（オギノ式）による避妊

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

1. 未治療の網膜新生血管病変（増殖糖尿病網膜症，滲出性加齢黄斑変性症，網膜静脈閉塞症など），未治療の黄斑浮腫を合併する患者，また事前検査時の眼科検査画像が中央判定にて評価不能と判断された患者
2. 赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる炎症を伴う自己免疫疾患（全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，シェーグレン症候群，セリアック病など）を合併する患者
3. 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術（胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く）の既往又は胃不全麻痺を合併する患者
4. コントロール困難な高血圧を有する患者（事前検査時及び事前検査前 12 週以内で確認可能な透析前に実施された血圧測定のうち，1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超える患者）
5. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 以上）を合併する患者
6. 事前検査前 12 週以降に脳卒中，心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者
7. 事前検査時の B 型肝炎ウイルス（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査で陽性の患者又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査で陽性の経験がある患者
8. 腎性貧血以外の貧血症（溶血性貧血，汎血球減少症，失血性貧血など）を合併する患者
9. 赤芽球癆の既往のある患者
10. 事前検査前 6 週以降に蛋白同化ホルモン，エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けた患者
11. 事前検査時のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST），アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）又は総ビリルビンのいずれかが下記の値を超える患者，その他重篤な肝疾患（急性及び活動性の慢性肝炎，肝硬変など）の既往又は合併のある患者
    - AST：2 × 基準値上限（ULN）
    - ALT：2 × ULN

- 総ビリルビン：1.5 × ULN

12. 悪性腫瘍の既往又は合併のある患者（ただし，5 年以上再発を認めない場合は，組み入れ可能とする）
13. 事前検査前 4 週以降に赤血球輸血又は貧血助長を伴う外科手術（バスキュラーアクセスに使用するシャントの再建術を除く）及び眼科手術を受けた患者
14. 治験期間中に腎臓移植の予定のある患者
15. 過去にロキサデュスタットの投与を受けたことがある患者
16. アナフィラキシーショックなど重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
17. 同意取得前 12 週以降に他の治験又は製造販売後臨床試験（医療機器を含む）に参加した患者
18. 治験依頼者，本治験に関係する医薬品開発業務受託機関（CRO），治験施設支援機関（SMO）又は治験実施医療機関に雇用されている患者
19. その他，治験責任医師又は治験分担医師により不適当と判断された患者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット錠 20 mg：15004A，15015A
ロキサデュスタット錠 50 mg：15005A，15017A
ロキサデュスタット錠 100 mg：15006A，15020D
ロキサデュスタットプラセボ錠 20 mg：15001A
ロキサデュスタットプラセボ錠 50 mg：15002A，15002D
ロキサデュスタットプラセボ錠 100 mg：15003A
ダルベポエチンアルファ 10 μg：15061，16057，17026
ダルベポエチンアルファ 15 μg：15062，16058，17027
ダルベポエチンアルファ 20 μg：15063，16059，17028
ダルベポエチンアルファ 40 μg：15064，16060，17029
ダルベポエチンアルファ 60 μg：15065，16061，17030
ダルベポエチンアルファ 120 μg：16062，17031
ダルベポエチンアルファプラセボ 10 μg：15067，16056，17025
ダルベポエチンアルファプラセボ 15 μg：15067，16056，17025
ダルベポエチンアルファプラセボ 20 μg：15067，16056，17025
ダルベポエチンアルファプラセボ 40 μg：15067，16056，17025
ダルベポエチンアルファプラセボ 60 μg：15067，16056，17025
ダルベポエチンアルファプラセボ 120 μg：15067，16056，17025

治験薬の用量及び投与方法

切替え初期用量（ロキサデュスタット）

rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファの登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて，ロキサデュスタット開始時投与量換算表に従って投与量を決定した。

ロキサデュスタット開始時投与量換算表

rHuEPO （IU/週）	ダルベポエチンアルファ （μg/週）	ロキサデュスタット （mg/回）
4500 未満	20 未満	70
4500 以上	20 以上	100

投与量調整基準（ロキサデュスタット）

Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように投与量を調整した。

1. 投与量の調整は，投与 4 週時以降の偶数週において，当該週の最大透析間隔後の透析前 Hb 値，4 週前から当該週までの最大透析間隔後透析前 Hb 値変化量（当該週の Hb 値と 4 週前の Hb 値との差）を基準に，下記の「ロキサデュスタット投与量増減ルール」に従って増減を行った（下記の「休薬・投与再開時の投与量調整」及び「Hb 値過剰上昇時の投与量調整」の場合を除く）。患者は，最大透析間隔後の透析終了後から，調整後の投与量を服用した。
2. 最低投与量からの減量，最高投与量からの増量については，同一用量を維持した。
3. 増量する場合には個々の患者に対する投与量が 3.0 mg/kg を超えないものとした。
4. 増量／減量を行った後は，少なくとも 4 週間は同一用量を維持した（下記の「休薬・投与再開時の投与量調整」及び「Hb 値過剰上昇時の投与量調整」の場合を除く）。

ロキサデュスタット投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
投与量（mg）	20	40	50	70	100	120	150	200	250	300

ただし，投与量は 3.0 mg/kg を超えないこと（登録直前に実施された最大透析間隔後の透析終了後の体重を用いて換算）。

例：登録直前に実施された最大透析間隔後の透析終了後の体重が 60.0 kg の患者は，ロキサデュスタット 150 mg を最高投与量とした。

ロキサデュスタット投与量増減ルール（投与 4 週から投与 22 週までの偶数週）

4 週前から当該週までの最大透析間隔後透析前 Hb 値変化量	当該週の最大透析間隔後透析前 Hb 値		
	10.5 g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下
−1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし
−1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量
1.0 g/dL を超える	変更なし	1 段階減量	1 段階減量

休薬・投与再開時の投与量調整

Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合は休薬し，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から投与量を 1 段階減量して再開した。

Hb 値過剰低下時の投与量調整

3 週時までに Hb 値が 9.0 g/dL 未満であった場合は，投与量を 1 段階増量した。ただし，本基準による投与量調整は 1 回のみとした。

Hb 値過剰上昇時の投与量調整

4 週以内の Hb 値変化量が 2.0 g/dL を超えて上昇した場合は，投与量を 1 段階減量した。Hb 値過剰上昇による投与量調整を行った後は，少なくとも 4 週間は同一用量を維持した。

切替え初期用量（ダルベポエチンアルファ）

rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファの登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて, ダルベポエチンアルファ開始時投与量換算表に従って投与量を決定した。

ダルベポエチンアルファ開始時投与量換算表

rHuEPO （IU/週）	ダルベポエチンアルファ （μg/週）	対照薬 （ダルベポエチンアルファ） （μg/週）
-	12.5 未満	10
3000 以下	12.5 以上，17.5 未満	15
3000 超，4500 以下	17.5 以上，25 未満	20
4500 超，6000 以下	25 以上，35 未満	30
6000 超	35 以上，45 未満	40
-	45 以上，55 未満	50
-	55 以上	60

投与量調整基準（ダルベポエチンアルファ）

Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように投与量を調整した。

1. 対照薬初回投与後は，患者の Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるよう患者の Hb 値の推移をもとに 2 週ごと（偶数週）に投与量を調整した。Hb 値が当該週（偶数週）及びその直前週の 2 週連続して 11.5 g/dL を超えた場合には投与量を 1 段階減量し，Hb 値が当該週（偶数週）及びその直前週の 2 週連続して 10.5 g/dL 未満となった場合には投与量を 1 段階増量した。
2. 投与量は，当該週の透析施行日から変更した。
3. 患者の Hb 値が 12.5 g/dL を超えた場合は，対照薬は休薬した。休薬後，Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から投与量を 1 段階減量し，対照薬の投与を再開した。休薬開始時の投与量が 10 μg の場合は，再開初回投与量も 10 μg とした。
4. 投与量の調整は，ダルベポエチンアルファ投与量調整表に従って行った。最低投与量の対照薬を投与しても減量が必要な場合，又は最高投与量の対照薬を投与しても増量が必要な場合には，対照薬投与量の調整は行えないため，同じ投与量を維持した。

ダルベポエチンアルファ投与量調整表

段階	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
投与量（μg）	10	15	20	30	40	50	60	80	100	120	140	160	180

用法

ロキサデュスタット

患者は以下の基準に従い，週 3 回，ロキサデュスタットを服用した。

1. 初回服用は処方当日又は処方翌日とした。
2. 投与期間を通じて 2～3 日間隔（月曜日・水曜日・金曜日や火曜日・木曜日・土曜日など，原則変更しない）で服用した。ただし，最終服用回のみ投与 24 週来院前日から投与 24 週来院当日の検査・評価前までに服用した。
3. 透析日に服用する際は，透析終了後とした（投与 24 週来院当日を除く）。
4. リン吸着薬（ビキサロマー，セベラマー塩酸塩，沈降炭酸カルシウム，炭酸ランタン水和物，クエン酸第二鉄水和物，スクロオキシ水酸化鉄など）を併用している場合，リン吸着薬の服用前後 1 時間以内はロキサデュスタットを服用しなかった。

ダルベポエチンアルファ

患者は週 1 回，最大透析間隔後の透析日の透析終了時にダルベポエチンアルファ（対照薬）を静脈内投与した。また，最終投与は投与 23 週来院日の透析終了時とした。

治験薬投与期間

最長 24 週

評価項目

有効性

主要評価項目

- 投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量

副次評価項目

- 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値
- 目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）
- 各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合
- 各週における Hb 値の投与 0 週時からの変化量
- 投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合
- 投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）

- ヘマトクリット（Ht），網赤血球（Ret），鉄（Fe），フェリチン，トランスフェリン，総鉄結合能（TIBC），可溶性トランスフェリンレセプター（sTfR），TSAT 及び網赤血球ヘモグロビン含量（CHr）
- QOL 調査（SF-36，EQ-5D-5L，FACT-An）
- 入院割合（回数）及び入院期間

探索的評価

ヘプシジン

薬物動態

ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度（ロキサデュスタット投与群のみ）

安全性

- バイタルサイン（血圧，脈拍）
- 有害事象
- 12 誘導心電図
- 臨床検査値（Hb，Ht，Ret，Fe，フェリチン，トランスフェリン，TIBC，sTfR，TSAT 及び CHr を除く）
- 眼科検査［眼底写真，光干渉断層計（OCT），視力］

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の 3 段階で判定した。

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

治験薬との関連性の判定基準

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

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

統計手法

被験者数設定の根拠

主要評価項目である評価期間中（投与 18 週から投与 24 週）におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量に対し，ダルベポエチンアルファ投与群に対するロキサデュスタットの非劣性を検証することを目的として，以下の仮定をもとに例数設計を行った。

- ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量の差：-0.25 g/dL
- 平均 Hb 値変化量に対する標準偏差：1.10 g/dL
- 非劣性マージン：0.75 g/dL

上記の条件で，ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の差の 95%信頼区間（CI）下限値が非劣性マージンである-0.75 g/dL を上回る検出力が 90%確保される被験者数は，割り付け比率を 1:1 として，ロキサデュスタット投与群 103 例，ダルベポエチンアルファ投与群 103 例と算出された。さらに，ロキサデュスタットの有効性を検証（評価期間中における平均 Hb 値を 11.0 g/dL と仮定した時，評価期間中における平均 Hb 値の 95% CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれる）するための検出力は 99%以上と算出された。

以上より，本試験の被験者数を，PPS 脱落率を約 30%と保守的に仮定しロキサデュスタット投与群 150 例，ダルベポエチンアルファ投与群 150 例，合計 300 例に設定した。

解析対象集団

最大の解析対象集団（FAS）：

治験薬を 1 回以上投与し，治験薬投与開始後，有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者

治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）：

FAS に含まれる患者のうち，以下の基準を満たした患者

- 登録時の選択基準に合致した患者
- 有効性の評価に影響を与える可能性のある登録時の除外基準に抵触していなかった患者
- 有効性の評価に影響を与える可能性のある併用禁止薬が使用されなかった及び併用禁止療法が行われなかった患者
- 有効性の評価に影響を与える可能性のある条件付き併用可能薬が使用されなかった又は条件の範囲内で使用された患者
- 18 週以上投与されていた患者
- 規定されたとおりに投与された割合が 70%以上であった患者
- ベースラインに 1 点及び投与 18 週から投与 24 週に 4 時点以上評価可能な Hb 値が測定された患者
- その他，重大な治験実施計画書違反がなかった患者

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を 1 回以上投与した患者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

治験薬を 1 回以上投与し，薬物濃度測定用の試料が 1 時点以上で採取された患者

有効性

主要評価項目

- 投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量：
  主要な解析は PPS を対象に行った。ロキサデュスタット投与群において，評価期間中における平均 Hb 値の 95% CI が 10.0～12.0 g/dL に含まれた場合，ロキサデュスタットの有効性が検証されたと判断した。ロキサデュスタット投与群のダルベポエチンアルファ投与群に対する非劣性の検証では，評価期間中におけるベースラインからの平均 Hb 値変化量について，投与群（ロキサデュスタット投与群又はダルベポエチンアルファ投与群），来院時期，ベースライン Hb 値，登録直前の ESA 投与量，網膜血管疾患の既往又は合併，糖尿病，投与群と来院時期の交互作用を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで，ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の差の 95% CI（ロキサデュスタット投与群 - ダルベポエチンアルファ投与群）を算出した。この差の 95% CI の下限が-0.75 g/dL を上回った場合，非劣性が検証されたと判断した。主要評価項目に対する副次的な解析として，FAS でも同様の解析を実施した。さらに，PPS 及び FAS を対象に，投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量を記述統計量によりまとめ，平均 Hb 値変化量の群間差及び 95% CI を算出した。また，感度分析として，共分散分析及び複数の欠測メカニズムを考慮に入れた分析を実施した。

副次評価項目

FAS を対象に解析を行った。特に断りのない限り，投与群（ロキサデュスタット投与群又はダルベポエチンアルファ投与群）ごとに解析を行った。

- 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値
  要約統計量及び群間差の 95% CI を算出した。
- 目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）
  目標 Hb 値維持率，95% CI 及び群間差の 95% CI を算出した。
- 各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合
  目標 Hb 値達成割合，95% CI 及び群間差の 95% CI を算出した。
- 各週における Hb 値の投与 0 週時からの変化量
  要約統計量及び群間差の 95% CI を算出した。
- 投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合
  目標 Hb 値を満たす測定ポイントの割合，95% CI 及び群間差の 95% CI を算出した。
- 投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）
  要約統計量を算出した。
- Ht，Ret，Fe，フェリチン，トランスフェリン，TIBC，sTfR，TSAT 及び CHr
  各時期における要約統計量を算出した。
- QOL 調査（SF-36，EQ-5D-5L，FACT-An）
  各時期における要約統計量を算出した。
- 入院割合（回数）及び入院期間
  投与期間中の入院回数及び割合を算出した。入院回数，入院期間（日）及び各入院の平均期間（日）の要約統計量を算出した。

探索的評価

- ヘプシジン

FAS を対象に解析を行い，各時期における要約統計量を算出した。さらに，投与 0 週時から投与後各時点における患者内変化量を同様に算出した。

薬物動態

PKAS を対象に解析を行った。薬物動態に関して統計解析は実施しなかった。

安全性

有害事象について，MedDRA Version 19.0 を用い，器官別大分類及び基本語に従い分類し，度数集計を行った。臨床検査値，バイタルサインなどについては，変数の尺度や性質に応じ要約統計量の算出あるいは度数集計を行った。

2.7.6.28.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

415 例から同意を取得した。このうち，303 例がランダム化され，ロキサデュスタット投与群 151 例及びダルベポエチンアルファ投与群 152 例に治験薬が投与された（表 2.7.6.28-1）。

表 2.7.6.28-1　　患者の内訳及び解析対象集団（ランダム化された症例）

	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=151)	合計 (N=303)
ランダム化	152 (100.0%)	151 (100.0%)	303 (100.0%)
治験薬が投与された被験者数	152 (100.0%)	151 (100.0%)	303 (100.0%)
SAF	152 (100.0%)	150 (99.3%)	302 (99.7%)
FAS	151 (99.3%)	150 (99.3%)	301 (99.3%)
PPS	131 (86.2%)	114 (75.5%)	245 (80.9%)
PKAS	151 (99.3%)	150 (99.3%)	301 (99.3%)

FAS：最大の解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団，PPS：治験実施計画書に適合した対象集団，SAF：安全性解析対象集団

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.1.1.2

ランダム化された 303 例のうち，ロキサデュスタット投与群 119 例（78.8%）及びダルベポエチンアルファ投与群 131 例（86.2%）の計 250 例（82.5%）が試験を完了し，ロキサデュスタット投与群 32 例（21.2%）及びダルベポエチンアルファ投与群 21 例（13.8%）の計 53 例（17.5%）が試験を中止した。最も頻度が高かった中止理由は両群とも有害事象で，ロキサデュスタット投与群 12 例（7.9%）及びダルベポエチンアルファ投与群 8 例（5.3%）の計 20 例（6.6%）であった（表 2.7.6.28-2）。

SAF には 302 例（99.7%），FAS 及び PKAS には 301 例（99.3%），PPS には 245 例（80.9%）が含まれた（表 2.7.6.28-1）。

表 2.7.6.28-2　　中止例及び中止理由（ランダム化された症例）

	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=151)	合計 (N=303)
試験中止			
なし	131 (86.2%)	119 (78.8%)	250 (82.5%)
あり	21 (13.8%)	32 (21.2%)	53 (17.5%)
治験の終了時の主な理由 [a]			
完了	131 (86.2%)	119 (78.8%)	250 (82.5%)
有害事象	8 (5.3%)	12 (7.9%)	20 (6.6%)
死亡	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
効果不十分	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
観察継続不能	0	0	0
原疾患の悪化	0	0	0
治験実施計画書からの逸脱	4 (2.6%)	7 (4.6%)	11 (3.6%)
患者の申し出による試験中止	4 (2.6%)	5 (3.3%)	9 (3.0%)
治験依頼者による試験中止	0	0	0
治験薬の服薬状況不良	0	0	0
対象疾患の回復	0	0	0
妊娠	0	0	0
治験依頼者による施設の試験中止	0	0	0
その他	4 (2.6%)	5 (3.3%)	9 (3.0%)

a：治験の終了時の主な理由のみを収集した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.1.1.3.2

人口統計学的特性及び他の基準値

FAS において，ロキサデュスタット投与群では男性は 101 例（67.3%），女性は 49 例（32.7%），ダルベポエチンアルファ投与群では男性は 107 例（70.9%），女性は 44 例（29.1%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群では 64.6（11.7）歳，ダルベポエチンアルファ投与群では 64.9（10.1）歳であった。体重の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群では 57.85（11.94）kg，ダルベポエチンアルファ投与群では 58.77（12.92）kg であった。また，血液透析歴の平均値（標準偏差）及び中央値は，ロキサデュスタット投与群では 92.77（89.78）カ月及び 59.45 カ月，ダルベポエチンアルファ投与群では 99.66（101.63）カ月及び 54.34 カ月であった。

CKD に伴う貧血の罹病期間の平均値（標準偏差）及び中央値は，ロキサデュスタット投与群では 91.27（73.71）カ月及び 68.37 カ月，ダルベポエチンアルファ投与群では 95.17（80.93）カ月及び 58.71 カ月であった。CKD の罹病期間の平均値（標準偏差）及び中央値は，ロキサデュスタット投与群では 181.43（136.38）カ月及び 139.29 カ月，ダルベポエチンアルファ投与群では 192.34（137.36）カ月及び 138.84 カ月であった。

主な CKD の原疾患は，ロキサデュスタット投与群では慢性糸球体腎炎（35.3%，53/150 例）及び糖尿病性腎症（31.3%，47/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群では慢性糸球体腎炎（35.1%，53/151 例）及び糖尿病性腎症（32.5%，49/151 例）であった。

網膜血管疾患の既往又は合併は，ロキサデュスタット投与群では 62 例（41.3%），ダルベポエチンアルファ投与群では 57 例（37.7%）に認められた。糖尿病は，ロキサデュスタット投与群では 54 例（36.0%），ダルベポエチンアルファ投与群では 54 例（35.8%）に認められた。

患者特性及びベースライン特性に明らかな群間差はなかった（表 2.7.6.28-3）。

表 2.7.6.28-3　人口統計学的特性及び他の基準値：FAS

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=301)
性別			
男性	107 (70.9%)	101 (67.3%)	208 (69.1%)
女性	44 (29.1%)	49 (32.7%)	93 (30.9%)
年齢（歳）［同意取得時］			
n	151	150	301
Mean	64.9	64.6	64.7
SD	10.1	11.7	10.9
Min	37	24	24
Median	66.0	65.5	66.0
Max	85	89	89
年齢 グループ（歳）［同意取得時］			
< 65	62 (41.1%)	67 (44.7%)	129 (42.9%)
≥ 65	89 (58.9%)	83 (55.3%)	172 (57.1%)
身長 (cm)［事前検査時］			
n	151	150	301
Mean	161.76	160.16	160.96
SD	8.88	8.65	8.79
Min	137.5	140.8	137.5
Median	163.00	160.30	162.30
Max	181.1	181.5	181.5
体重 (kg)［事前検査時］			
n	151	150	301
Mean	58.77	57.85	58.31
SD	12.92	11.94	12.43
Min	36.4	36.5	36.4
Median	58.00	56.85	57.40
Max	109.2	99.6	109.2
体重 グループ (kg)［事前検査時］			
< 60	84 (55.6%)	94 (62.7%)	178 (59.1%)
≥ 60	67 (44.4%)	56 (37.3%)	123 (40.9%)
体重 (kg)［投与 0 週，血液透析後］			
n	151	150	301
Mean	58.78	57.82	58.30
SD	12.90	11.97	12.43
Min	36.3	36.8	36.3
Median	58.10	57.10	57.40
Max	107.0	99.7	107.0
体重 グループ (kg)［投与 0 週，血液透析後］			
< 60	82 (54.3%)	93 (62.0%)	175 (58.1%)
≥ 60	69 (45.7%)	57 (38.0%)	126 (41.9%)
BMI (kg/m^2)［事前検査時］			
n	151	150	301
Mean	22.32	22.43	22.37
SD	3.78	3.55	3.66
Min	15.8	16.2	15.8
Median	21.71	21.63	21.67
Max	37.3	35.0	37.3
CKD に伴う貧血の罹病期間（カ月）			
n	89	96	185
Mean	95.17	91.27	93.15
SD	80.93	73.71	77.08
Min	4.7	7.2	4.7
Median	58.71	68.37	66.17
Max	349.4	365.7	365.7

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=301)
CKD に伴う貧血の罹病期間グループ（カ月）			
< 6	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
≥ 6 to < 12	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
≥ 12 to < 36	20 (13.2%)	23 (15.3%)	43 (14.3%)
≥ 36 to < 60	24 (15.9%)	17 (11.3%)	41 (13.6%)
≥ 60 to < 120	14 (9.3%)	29 (19.3%)	43 (14.3%)
≥ 120 to < 240	22 (14.6%)	22 (14.7%)	44 (14.6%)
≥ 240	7 (4.6%)	3 (2.0%)	10 (3.3%)
Unknown	62 (41.1%)	54 (36.0%)	116 (38.5%)
CKD の原疾患			
慢性糸球体腎炎	53 (35.1%)	53 (35.3%)	106 (35.2%)
糖尿病性腎症	49 (32.5%)	47 (31.3%)	96 (31.9%)
慢性腎盂腎炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
多発性嚢胞腎	10 (6.6%)	12 (8.0%)	22 (7.3%)
腎硬化症	19 (12.6%)	18 (12.0%)	37 (12.3%)
その他	19 (12.6%)	20 (13.3%)	39 (13.0%)
CKD の罹病期間（カ月）			
n	83	78	161
Mean	192.34	181.43	187.06
SD	137.36	136.38	136.57
Min	25.7	21.1	21.1
Median	138.84	139.29	138.84
Max	566.1	626.3	626.3
CKD の罹病期間グループ（カ月）			
< 6	0	0	0
≥ 6 to < 12	0	0	0
≥ 12 to < 36	2 (1.3%)	4 (2.7%)	6 (2.0%)
≥ 36 to < 60	9 (6.0%)	10 (6.7%)	19 (6.3%)
≥ 60 to < 120	22 (14.6%)	17 (11.3%)	39 (13.0%)
≥ 120 to < 240	23 (15.2%)	30 (20.0%)	53 (17.6%)
≥ 240	27 (17.9%)	17 (11.3%)	44 (14.6%)
Unknown	68 (45.0%)	72 (48.0%)	140 (46.5%)
血液透析歴（カ月）			
n	151	150	301
Mean	99.66	92.77	96.23
SD	101.63	89.78	95.81
Min	4.3	3.4	3.4
Median	54.34	59.45	57.92
Max	422.4	488.7	488.7
血液透析歴グループ 1（カ月）			
< 60	78 (51.7%)	75 (50.0%)	153 (50.8%)
≥ 60	73 (48.3%)	75 (50.0%)	148 (49.2%)
Unknown	0	0	0
血液透析歴グループ 2（カ月）			
< 6	3 (2.0%)	2 (1.3%)	5 (1.7%)
≥ 6 to < 12	9 (6.0%)	7 (4.7%)	16 (5.3%)
≥ 12 to < 36	47 (31.1%)	42 (28.0%)	89 (29.6%)
≥ 36 to < 60	19 (12.6%)	24 (16.0%)	43 (14.3%)
≥ 60 to < 120	26 (17.2%)	32 (21.3%)	58 (19.3%)
≥ 120 to < 240	28 (18.5%)	35 (23.3%)	63 (20.9%)
≥ 240	19 (12.6%)	8 (5.3%)	27 (9.0%)
Unknown	0	0	0
網膜血管疾患 [a] の既往又は合併			
Absent	94 (62.3%)	88 (58.7%)	182 (60.5%)
Present	57 (37.7%)	62 (41.3%)	119 (39.5%)

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=301)
糖尿病			
Absent	97 (64.2%)	96 (64.0%)	193 (64.1%)
Present	54 (35.8%)	54 (36.0%)	108 (35.9%)
hsCRP (nmol/L) ［投与 0 週］			
n	151	150	301
Mean	13.926	12.615	13.273
SD	21.855	22.976	22.393
Min	0.48	0.48	0.48
Median	5.370	5.380	5.370
Max	127.62	180.96	180.96
hsCRP (nmol/L) グループ［投与 0 週］			
< 28.57	129 (85.4%)	136 (90.7%)	265 (88.0%)
≥ 28.57	22 (14.6%)	14 (9.3%)	36 (12.0%)
眼疾患処置歴 [b]（タイプ：局所レーザー）			
No	144 (95.4%)	137 (91.3%)	281 (93.4%)
Yes	7 (4.6%)	13 (8.7%)	20 (6.6%)
眼疾患処置歴 [b]（タイプ：汎網膜光凝固術）			
No	123 (81.5%)	116 (77.3%)	239 (79.4%)
Yes	28 (18.5%)	34 (22.7%)	62 (20.6%)
眼疾患処置歴 [b]（タイプ：硝子体切除術）			
No	139 (92.1%)	129 (86.0%)	268 (89.0%)
Yes	12 (7.9%)	21 (14.0%)	33 (11.0%)
眼疾患処置歴 [b]（タイプ：白内障手術又は超音波乳化吸引術）			
No	109 (72.2%)	102 (68.0%)	211 (70.1%)
Yes	42 (27.8%)	48 (32.0%)	90 (29.9%)
眼疾患処置歴 [b]（タイプ：その他）			
No	146 (96.7%)	147 (98.0%)	293 (97.3%)
Yes	5 (3.3%)	3 (2.0%)	8 (2.7%)
高血圧の既往			
No	10 (6.6%)	12 (8.0%)	22 (7.3%)
Yes	141 (93.4%)	138 (92.0%)	279 (92.7%)
MAP[c] (mmHg) ［投与 0 週］			
n	151	150	301
Mean	102.8	103.6	103.2
SD	13.1	13.7	13.4
Min	59	57	57
Median	102.0	102.0	102.0
Max	134	144	144
MAP[c] グループ (mmHg) ［投与 0 週］			
< 100	65 (43.0%)	59 (39.3%)	124 (41.2%)
≥ 100	86 (57.0%)	91 (60.7%)	177 (58.8%)
糖尿病又は高血圧の既往			
No/No	8 (5.3%)	12 (8.0%)	20 (6.6%)
Yes/No	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
No/Yes	89 (58.9%)	84 (56.0%)	173 (57.5%)
Yes/Yes	52 (34.4%)	54 (36.0%)	106 (35.2%)
糖尿病又は網膜血管疾患 [a] の既往			
No/No	82 (54.3%)	83 (55.3%)	165 (54.8%)
Yes/No	12 (7.9%)	5 (3.3%)	17 (5.6%)
No/Yes	15 (9.9%)	13 (8.7%)	28 (9.3%)
Yes/Yes	42 (27.8%)	49 (32.7%)	91 (30.2%)
糖尿病又は MAP[c] グループ（< 100 mmHg 又は≥ 100 mmHg）［投与 0 週］			
No/< 100	43 (28.5%)	39 (26.0%)	82 (27.2%)
Yes/< 100	22 (14.6%)	20 (13.3%)	42 (14.0%)
No/≥ 100	54 (35.8%)	57 (38.0%)	111 (36.9%)
Yes/≥ 100	32 (21.2%)	34 (22.7%)	66 (21.9%)

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=301)
薬物治療済みの網膜疾患の既往			
No	149 (98.7%)	146 (97.3%)	295 (98.0%)
Yes	2 (1.3%)	4 (2.7%)	6 (2.0%)

BMI：肥満指数，CKD：慢性腎臓病，hsCRP：高感度 C 反応性蛋白，MAP：平均血圧，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：網膜出血，硝子体出血，非増殖糖尿病網膜症，増殖糖尿病網膜症，黄斑浮腫，網膜静脈閉塞，網膜動脈閉塞を指した。

b：両眼を合わせた。

c：MAP は，各来院時の収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）を用いて次式により算出した。MAP = (2/3) × DBP + (1/3) × SBP

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.1.1

FAS におけるベースラインの Hb 値の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群では 11.02（0.56）g/dL，ダルベポエチンアルファ投与群では 11.01（0.60）g/dL であった（表 2.7.6.28-4）。

表 2.7.6.28-4　　有効性に関する基準値：FAS

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=301)
ベースライン Hb 値 (g/dL) [a]			
n	151	150	301
Mean	11.01	11.02	11.02
SD	0.60	0.56	0.58
Min	10.0	9.7	9.7
Median	11.00	11.00	11.00
Max	12.2	12.1	12.2
ベースライン Hb 値 グループ(g/dL) [a]			
< 11.0	68 (45.0%)	67 (44.7%)	135 (44.9%)
≥ 11.0	83 (55.0%)	83 (55.3%)	166 (55.1%)
Ht (fraction)			
n	151	150	301
Mean	0.3393	0.3386	0.3389
SD	0.0237	0.0206	0.0222
Min	0.286	0.276	0.276
Median	0.3390	0.3390	0.3390
Max	0.407	0.392	0.407
Ret/RBC (fraction)			
n	151	150	301
Mean	0.0126	0.0126	0.0126
SD	0.0042	0.0044	0.0043
Min	0.004	0.004	0.004
Median	0.0120	0.0120	0.0120
Max	0.025	0.031	0.031
Fe (µmol/L)			
n	151	150	301
Mean	12.6	12.1	12.3
SD	4.5	5.1	4.8
Min	4	5	4
Median	11.0	11.0	11.0
Max	27	46	46
フェリチン (ng/mL)			
n	151	150	301
Mean	96.28	102.31	99.29
SD	75.14	83.45	79.31
Min	9.0	6.9	6.9
Median	84.30	83.10	83.10
Max	477.0	521.0	521.0
フェリチングループ (ng/mL)			
< 100	93 (61.6%)	96 (64.0%)	189 (62.8%)
≥ 100	58 (38.4%)	54 (36.0%)	112 (37.2%)
トランスフェリン (g/L)			
n	151	150	301
Mean	1.810	1.802	1.806
SD	0.297	0.327	0.312
Min	1.14	1.17	1.14
Median	1.810	1.770	1.770
Max	2.52	2.96	2.96
TIBC (µmol/L)			
n	151	150	301
Mean	43.5	43.4	43.4
SD	6.2	7.0	6.6
Min	30	30	30
Median	43.0	43.0	43.0
Max	60	69	69

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=301)
sTfR (nmol/L)			
n	151	150	301
Mean	22.91	22.14	22.52
SD	7.29	7.07	7.18
Min	6.4	9.0	6.4
Median	23.40	20.70	21.90
Max	46.2	49.5	49.5
TSAT (%)			
n	151	150	301
Mean	29.04	28.28	28.66
SD	10.18	11.70	10.96
Min	14.1	12.7	12.7
Median	26.90	25.20	26.20
Max	66.5	93.4	93.4
TSAT グループ (%)			
< 20	22 (14.6%)	38 (25.3%)	60 (19.9%)
≥ 20	129 (85.4%)	112 (74.7%)	241 (80.1%)
鉄充足			
フェリチン < 100 ng/mL かつ TSAT < 20%	12 (7.9%)	28 (18.7%)	40 (13.3%)
フェリチン < 100 ng/mL かつ TSAT ≥ 20%	81 (53.6%)	68 (45.3%)	149 (49.5%)
フェリチン ≥ 100 ng/mL かつ TSAT < 20%	10 (6.6%)	10 (6.7%)	20 (6.6%)
フェリチン ≥ 100 ng/mL かつ TSAT ≥ 20%	48 (31.8%)	44 (29.3%)	92 (30.6%)
CHr (pg)			
n	151	150	301
Mean	35.10	34.71	34.91
SD	2.34	2.00	2.18
Min	23.4	29.1	23.4
Median	35.30	34.75	35.10
Max	40.0	41.4	41.4
SF-36 身体機能サブスコア（国民標準値に基づく）			
n	151	150	301
Mean	42.67	42.86	42.77
SD	13.41	12.72	13.05
Min	-3.5	3.7	-3.5
Median	47.00	47.00	47.00
Max	57.8	57.8	57.8
SF-36 活力サブスコア（国民標準値に基づく）			
n	151	150	301
Mean	51.11	51.91	51.51
SD	10.47	9.65	10.06
Min	24.1	24.1	24.1
Median	49.80	51.40	49.80
Max	69.1	69.1	69.1
身体的側面の QOL サマリースコア			
n	151	150	301
Mean	44.46	43.81	44.14
SD	12.26	10.92	11.60
Min	-5.3	11.5	-5.3
Median	48.70	46.95	48.00
Max	67.1	61.2	67.1

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=301)
精神的側面の QOL サマリースコア			
n	151	150	301
Mean	53.12	53.64	53.38
SD	9.40	9.16	9.27
Min	22.1	28.5	22.1
Median	52.40	54.30	53.70
Max	77.6	73.4	77.6
EQ-5D-5L VAS スコア			
n	151	148	299
Mean	76.1	76.1	76.1
SD	16.7	15.5	16.1
Min	25	30	25
Median	80.0	80.0	80.0
Max	100	100	100
EQ-5D-5L 移動の程度			
歩き回るのに問題はない	108 (71.5%)	109 (73.6%)	217 (72.6%)
歩き回るのに少し問題がある	32 (21.2%)	28 (18.9%)	60 (20.1%)
歩き回るのに中程度の問題がある	9 (6.0%)	10 (6.8%)	19 (6.4%)
歩き回るのにかなり問題がある	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
歩き回ることができない	0	0	0
Missing	0	2	2
EQ-5D-5L 身の回りの管理			
自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない	147 (97.4%)	143 (96.6%)	290 (97.0%)
自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある	4 (2.6%)	5 (3.4%)	9 (3.0%)
自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある	0	0	0
自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある	0	0	0
自分で身体を洗ったり着替えをすることができない	0	0	0
Missing	0	2	2
EQ-5D-5L ふだんの活動			
ふだんの活動を行うのに問題はない	113 (74.8%)	115 (77.7%)	228 (76.3%)
ふだんの活動を行うのに少し問題がある	32 (21.2%)	30 (20.3%)	62 (20.7%)
ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある	5 (3.3%)	3 (2.0%)	8 (2.7%)
ふだんの活動を行うのにかなり問題がある	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
ふだんの活動を行うことができない	0	0	0
Missing	0	2	2
EQ-5D-5L 痛み／不快感			
痛みや不快感はない	79 (52.3%)	79 (53.4%)	158 (52.8%)
少し痛みや不快感がある	58 (38.4%)	60 (40.5%)	118 (39.5%)
中程度の痛みや不快感がある	10 (6.6%)	7 (4.7%)	17 (5.7%)
かなりの痛みや不快感がある	4 (2.6%)	2 (1.4%)	6 (2.0%)
極度の痛みや不快感がある	0	0	0
Missing	0	2	2

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=301)
EQ-5D-5L 不安／ふさぎ込み			
不安でもふさぎ込んでもいない	129 (85.4%)	119 (80.4%)	248 (82.9%)
少し不安あるいはふさぎ込んでいる	20 (13.2%)	26 (17.6%)	46 (15.4%)
中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる	1 (0.7%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
かなり不安あるいはふさぎ込んでいる	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
極度に不安あるいはふさぎ込んでいる	0	0	0
Missing	0	2	2
FACT-An 貧血関連スコア			
n	151	148	299
Mean	60.74	61.40	61.07
SD	10.76	9.75	10.26
Min	32.0	34.0	32.0
Median	62.00	63.00	63.00
Max	79.0	80.0	80.0
FACT-An 総合スコア			
n	151	148	299
Mean	138.49	140.77	139.62
SD	22.49	22.12	22.30
Min	79.0	70.0	70.0
Median	139.00	142.35	140.80
Max	183.0	181.0	183.0

CHr：網赤血球ヘモグロビン含量，Fe：鉄，Hb：ヘモグロビン，Ht：ヘマトクリット，Max：最大値，Min：最小値，Ret：網赤血球，RBC：赤血球，SD：標準偏差，sTfR：可溶性トランスフェリンレセプター，TIBC：総鉄結合能，TSAT：トランスフェリン飽和度，VAS：視覚アナログスケール

a：ベースライン Hb 値は，3 回測定した Hb 値（登録前直近の 2 回及び投与 0 週の 1 回）の平均と定義した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.1.2.2.1

SAF 全体で，全ての患者が前治療薬の ESA の投与を受けていた。前治療薬の ESA は，ロキサデュスタット投与群ではダルベポエチンアルファ（71.3%）及び rHuEPO（28.7%），ダルベポエチンアルファ投与群ではダルベポエチンアルファ（69.7%）及び rHuEPO（30.3%）であった。rHuEPO 及びダルベポエチンアルファ投与量の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群ではそれぞれ 4691.86（2436.29）IU/週及び 18.00（14.62）μg/週，ダルベポエチンアルファ投与群ではそれぞれ 4777.17（2246.09）IU/週及び 18.96（15.69）μg/週であった。

2.7.6.28.3 治験薬の曝露

SAF 全体でのロキサデュスタット曝露期間の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群及びダルベポエチンアルファ投与群で，それぞれ 146.7（45.8）日及び 154.7（37.4）日であり，治験薬の服薬遵守率の平均値（標準偏差）は，それぞれ 99.23（1.99）%及び 100.00（0.00）%であった（表 2.7.6.28-5）。

また，投与 23 週時点での投与 1 回あたりの治験薬投与量の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群で 67.1（41.9）mg，ダルベポエチンアルファ投与群で 31.4（35.8）μg であった。なお，投与 1 回あたりの治験薬の最大投与量は，ロキサデュスタット投与群では投与 18 週から投

与 23 週の期間における 250 mg，ダルベポエチンアルファ投与群では投与 12 週から投与 23 週の期間における 180 µg であった。

表 2.7.6.28-5　治験薬の曝露：SAF

	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
曝露期間（日）[a]			
n	152	150	302
Mean	154.7	146.7	150.7
SD	37.4	45.8	41.9
Min	3	1	1
Median	168.0	168.0	168.0
Max	169	170	170
曝露期間 カテゴリ（日）[a]			
< 29 (4 週間)	6 (3.9%)	8 (5.3%)	14 (4.6%)
≥ 29 (4 週間) to < 57 (8 週間)	2 (1.3%)	6 (4.0%)	8 (2.6%)
≥ 57 (8 週間) to < 85 (12 週間)	4 (2.6%)	3 (2.0%)	7 (2.3%)
≥ 85 (12 週間) to < 113 (16 週間)	3 (2.0%)	7 (4.7%)	10 (3.3%)
≥ 113 (16 週間) to < 141 (20 週間)	5 (3.3%)	8 (5.3%)	13 (4.3%)
≥ 141 (20 週間) to < 169 (24 週間)	83 (54.6%)	71 (47.3%)	154 (51.0%)
≥ 169 (24 週間)	49 (32.2%)	47 (31.3%)	96 (31.8%)
ロキサデュスタット服薬遵守率 (%) [b]			
n	152	150	302
Mean	99.10	99.23	99.17
SD	2.06	1.99	2.02
Min	88.9	83.3	83.3
Median	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0
ロキサデュスタット服薬遵守率 カテゴリ (%) [b]			
< 50	0	0	0
≥ 50 to < 75	0	0	0
≥ 75 to < 90	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
≥ 90	150 (98.7%)	149 (99.3%)	299 (99.0%)
Unknown	0	0	0
ダルベポエチンアルファ服薬遵守率 (%) [c]			
n	152	150	302
Mean	100.00	99.93	99.96
SD	0.00	0.91	0.64
Min	100.0	88.9	88.9
Median	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0
ダルベポエチンアルファ服薬遵守率 カテゴリ (%) [c]			
< 50	0	0	0
≥ 50 to < 75	0	0	0
≥ 75 to < 90	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
≥ 90	152 (100.0%)	149 (99.3%)	301 (99.7%)
Unknown	0	0	0

Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：曝露期間は（最終投与日 − 初回投与日）+ 1 と定義した。

b：ダルベポエチンアルファ投与群では，ロキサデュスタットプラセボのデータを示した。

c：ロキサデュスタット投与群では，ダルベポエチンアルファプラセボのデータを示した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.2.1.1

ロキサデュスタット投与群におけるロキサデュスタット投与量の変更回数（患者ごとの回数）の平均値（標準偏差）は 2.8（1.4）回であり，ダルベポエチンアルファ投与群におけるダルベポエチンアルファ投与量の変更回数の平均値（標準偏差）は 2.3（2.3）回であった。ロキサデュス

タット投与群では増量回数（平均 0.9 回）より減量回数（平均 1.8 回）の方が多く，ダルベポエチンアルファ投与群では減量回数（平均 0.8 回）より増量回数（平均 1.5 回）の方が多かった（表 2.7.6.28-6）。

表 2.7.6.28-6　治験薬投与量の変更回数：SAF

	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
ロキサデュスタット投与量の変更回数（患者ごとの回数）[a]			
n	152	150	302
Mean	2.5	2.8	2.6
SD	1.3	1.4	1.3
Min	0	0	0
Median	3.0	3.0	3.0
Max	5	5	5
ロキサデュスタット投与量の増量回数（患者ごとの回数）[a]			
n	152	150	302
Mean	1.1	0.9	1.0
SD	1.1	1.0	1.0
Min	0	0	0
Median	1.0	1.0	1.0
Max	4	4	4
ロキサデュスタット投与量の減量回数（患者ごとの回数）[a]			
n	152	150	302
Mean	1.5	1.8	1.6
SD	1.2	1.2	1.2
Min	0	0	0
Median	1.0	2.0	2.0
Max	4	4	4
ダルベポエチンアルファ投与量の変更回数（患者ごとの回数）[b]			
n	152	150	302
Mean	2.3	2.2	2.3
SD	2.3	2.2	2.2
Min	0	0	0
Median	2.0	2.0	2.0
Max	10	8	10
ダルベポエチンアルファ投与量の増量回数（患者ごとの回数）[b]			
n	152	150	302
Mean	1.5	1.3	1.4
SD	2.1	2.0	2.1
Min	0	0	0
Median	1.0	0.0	0.0
Max	10	8	10
ダルベポエチンアルファ投与量の減量回数（患者ごとの回数）[b]			
n	152	150	302
Mean	0.8	0.9	0.9
SD	1.0	1.2	1.1
Min	0	0	0
Median	0.0	0.0	0.0
Max	4	5	5

Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：ダルベポエチンアルファ投与群では，ロキサデュスタットプラセボのデータを示した。

b：ロキサデュスタット投与群では，ダルベポエチンアルファプラセボのデータを示した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.2.1.3

2.7.6.28.4 有効性

主要評価項目

投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量

PPS において，ロキサデュスタット投与群の投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値（標準誤差）は 10.99（0.06）g/dL であり，95% CI（10.88～11.10 g/dL）が 10.0～12.0 g/dL の範囲内であったことから，ロキサデュスタットの有効性が検証された（表 2.7.6.28-7）。

表 2.7.6.28-7　　投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値：PPS

	投与群	N	Mean (SE) (95% CI)	目標範囲
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 (g/dL)	ロキサデュスタット	114	10.99 (0.06) (10.88, 11.10)	(10.0, 12.0)

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，SE：標準誤差

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 18，19，20，21，22，23 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.1.1

投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の最小二乗平均値(標準誤差)は，ロキサデュスタット投与群で-0.04（0.06）g/dL，ダルベポエチンアルファ投与群で-0.03（0.06）g/dL であった。平均 Hb 値変化量の最小二乗平均値におけるロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の差は-0.02 g/dL であり，その 95% CI の下限値（-0.18 g/dL）が，あらかじめ設定された非劣性マージンである-0.75 g/dL を上回ったことから，ロキサデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された（表 2.7.6.28-8）。

表 2.7.6.28-8　　投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量：PPS

	投与群	LS Mean (SE) (95% CI) [a]	差の推定値 (SE) (95% CI) [a]	非劣性マージン
投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量 (g/dL)	ダルベポエチンアルファ	-0.03 (0.06) (-0.14, 0.09)	-	-
	ロキサデュスタット	-0.04 (0.06) (-0.16, 0.08)	-0.02 (0.08) (-0.18, 0.15)	-0.75

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，LS：最小二乗，SE：標準誤差

a：投与群（ロキサデュスタット投与群又はダルベポエチンアルファ投与群），来院時期，ベースライン Hb 値，登録直前の ESA 投与量，網膜血管疾患の既往又は合併，糖尿病，投与群と来院時期の交互作用を説明変数とし，被験者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルを用いた。

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 18，19，20，21，22，23 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.1.1.2

副次評価項目

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

FAS 全体で，投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群で 11.00（0.60）g/dL，ダルベポエチンアルファ投与群で 10.95（0.63）g/dL であり，ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の間の差（95% CI）は 0.05（-0.10，0.20）g/dL であった（表 2.7.6.28-9）。

表 2.7.6.28-9　　投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値：FAS

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 (g/dL)		
n	138	125
Mean	10.95	11.00
SD	0.63	0.60
Min	9.0	8.7
Median	10.95	11.00
Max	12.8	12.2
95% CI	(10.84, 11.05)	(10.89, 11.10)
平均の群間差	-	0.05
群間差の 95% CI	-	(-0.10, 0.20)

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 18，19，20，21，22，23 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.2.1，Table 12.3.2.2

目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）

FAS 全体で，投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率（95% CI）は，ロキサデュスタット投与群が 79.3%（72.0%，85.5%），ダルベポエチンアルファ投与群が 83.4%（76.5%，89.0%）であり，ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の間の差（95% CI）は-4.1%（-13.6%, 5.3%）であった（表 2.7.6.28-10）。

表 2.7.6.28-10　目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）：FAS

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値		
目標 Hb 値を維持した患者数 [a]	126 (83.4%)	119 (79.3%)
維持率の 95% CI [b]	(76.5%, 89.0%)	(72.0%, 85.5%)
維持率の群間差	-	-4.1%
群間差の 95% CI [c]	-	(-13.6%, 5.3%)

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン

a：投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL と定義した。

b：Clopper-Pearson 法

c：連続修正を用いた正規近似

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 18，19，20，21，22，23 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

維持率に関する母数は，FAS の患者数とした。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.3.1

また，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値が少なくとも 1 回以上測定された患者の目標 Hb 値維持率（95% CI）は，ロキサデュスタット投与群で 95.2%（89.8%，98.2%），ダルベポエチンアルファ投与群で 91.3%（85.3%，95.4%）であり，ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の間の差（95% CI）は 3.9%（-2.9%，10.7%）であった（表 2.7.6.28-11）。

表 2.7.6.28-11　Hb 値が少なくとも 1 回以上測定された患者の目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）：FAS

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値		
目標 Hb 値を維持した患者数 [a]	126/138 (91.3%)	119/125 (95.2%)
維持率の 95% CI [b]	(85.3%, 95.4%)	(89.8%, 98.2%)
維持率の群間差	-	3.9%
群間差の 95% CI [c]	-	(-2.9%, 10.7%)

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン

a：投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL と定義した。

b：Clopper-Pearson 法

c：連続修正を用いた正規近似

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 18，19，20，21，22，23 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.3.2

各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合

FAS 全体で，投与終了時の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合（95% CI）は，ロキサデュスタット投与群で 78.7%（71.2%，84.9%），ダルベポエチンアルファ投与群で 85.4%（78.8%，90.6%）であった。投与終了時の目標 Hb 値達成割合のロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアル

ファ投与群の間の差（95% CI）は-6.8%（-16.1%，2.5%）であった。ロキサデュスタット投与群では，目標 Hb 値達成割合は投与 1 週から投与 3 週まで一時的に減少したものの，投与 6 週から投与 12 週にかけて減少傾向が改善し，その後は投与終了時まで安定していた。ダルベポエチンアルファ投与群では，目標 Hb 値達成割合は投与終了時まで安定していた（表 2.7.6.28-12，図 2.7.6.28-1）。

表 2.7.6.28-12　各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合：FAS

		ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
Hb 値			
事前検査	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	128/150 (85.3%)	129/150 (86.0%)
	達成割合の 95% CI [b]	(78.6%, 90.6%)	(79.4%, 91.1%)
	達成割合の群間差	-	0.7%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-7.9%, 9.3%)
スクリーニング	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	138/150 (92.0%)	146/150 (97.3%)
	達成割合の 95% CI [b]	(86.4%, 95.8%)	(93.3%, 99.3%)
	達成割合の群間差	-	5.3%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-0.4%, 11.0%)
投与 0 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	131/151 (86.8%)	131/150 (87.3%)
	達成割合の 95% CI [b]	(80.3%, 91.7%)	(80.9%, 92.2%)
	達成割合の群間差	-	0.6%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-7.7%, 8.8%)
投与 1 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	126/148 (85.1%)	121/145 (83.4%)
	達成割合の 95% CI [b]	(78.4%, 90.4%)	(76.4%, 89.1%)
	達成割合の群間差	-	-1.7%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-10.7%, 7.3%)
投与 2 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	123/148 (83.1%)	115/146 (78.8%)
	達成割合の 95% CI [b]	(76.1%, 88.8%)	(71.2%, 85.1%)
	達成割合の群間差	-	-4.3%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-14.0%, 5.3%)
投与 3 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	128/147 (87.1%)	96/143 (67.1%)
	達成割合の 95% CI [b]	(80.6%, 92.0%)	(58.8%, 74.8%)
	達成割合の群間差	-	-19.9%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-30.0%, -9.8%)
投与 4 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	122/146 (83.6%)	98/143 (68.5%)
	達成割合の 95% CI [b]	(76.5%, 89.2%)	(60.2%, 76.0%)
	達成割合の群間差	-	-15.0%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-25.4%, -4.6%)
投与 5 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	119/145 (82.1%)	95/141 (67.4%)
	達成割合の 95% CI [b]	(74.8%, 87.9%)	(59.0%, 75.0%)
	達成割合の群間差	-	-14.7%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-25.3%, -4.1%)
投与 6 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	118/143 (82.5%)	102/140 (72.9%)
	達成割合の 95% CI [b]	(75.3%, 88.4%)	(64.7%, 80.0%)
	達成割合の群間差	-	-9.7%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-20.0%, 0.7%)
投与 7 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	121/143 (84.6%)	101/137 (73.7%)
	達成割合の 95% CI [b]	(77.6%, 90.1%)	(65.5%, 80.9%)
	達成割合の群間差	-	-10.9%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-21.1%, -0.7%)

		ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
投与 8 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	122/142 (85.9%)	106/137 (77.4%)
	達成割合の 95% CI [b]	(79.1%, 91.2%)	(69.4%, 84.1%)
	達成割合の群間差	-	-8.5%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-18.3%, 1.2%)
投与 9 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	116/142 (81.7%)	109/136 (80.1%)
	達成割合の 95% CI [b]	(74.3%, 87.7%)	(72.4%, 86.5%)
	達成割合の群間差	-	-1.5%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-11.5%, 8.4%)
投与 10 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	119/141 (84.4%)	99/132 (75.0%)
	達成割合の 95% CI [b]	(77.3%, 90.0%)	(66.7%, 82.1%)
	達成割合の群間差	-	-9.4%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-19.6%, 0.8%)
投与 11 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	117/142 (82.4%)	106/135 (78.5%)
	達成割合の 95% CI [b]	(75.1%, 88.3%)	(70.6%, 85.1%)
	達成割合の群間差	-	-3.9%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-13.9%, 6.2%)
投与 12 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	122/142 (85.9%)	111/135 (82.2%)
	達成割合の 95% CI [b]	(79.1%, 91.2%)	(74.7%, 88.3%)
	達成割合の群間差	-	-3.7%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-13.0%, 5.7%)
投与 13 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	117/141 (83.0%)	110/133 (82.7%)
	達成割合の 95% CI [b]	(75.7%, 88.8%)	(75.2%, 88.7%)
	達成割合の群間差	-	-0.3%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-9.9%, 9.4%)
投与 14 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	120/140 (85.7%)	112/131 (85.5%)
	達成割合の 95% CI [b]	(78.8%, 91.1%)	(78.3%, 91.0%)
	達成割合の群間差	-	-0.2%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-9.3%, 8.9%)
投与 15 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	117/139 (84.2%)	102/130 (78.5%)
	達成割合の 95% CI [b]	(77.0%, 89.8%)	(70.4%, 85.2%)
	達成割合の群間差	-	-5.7%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-15.8%, 4.3%)
投与 16 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	118/137 (86.1%)	100/127 (78.7%)
	達成割合の 95% CI [b]	(79.2%, 91.4%)	(70.6%, 85.5%)
	達成割合の群間差	-	-7.4%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-17.3%, 2.5%)
投与 17 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	118/138 (85.5%)	105/125 (84.0%)
	達成割合の 95% CI [b]	(78.5%, 90.9%)	(76.4%, 89.9%)
	達成割合の群間差	-	-1.5%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-11.0%, 8.0%)
投与 18 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	115/135 (85.2%)	111/124 (89.5%)
	達成割合の 95% CI [b]	(78.1%, 90.7%)	(82.7%, 94.3%)
	達成割合の群間差	-	4.3%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-4.5%, 13.2%)
投与 19 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	119/135 (88.1%)	107/122 (87.7%)
	達成割合の 95% CI [b]	(81.5%, 93.1%)	(80.5%, 93.0%)
	達成割合の群間差	-	-0.4%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-9.2%, 8.3%)

		ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
投与 20 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	115/134 (85.8%)	104/121 (86.0%)
	達成割合の 95% CI [b]	(78.7%, 91.2%)	(78.5%, 91.6%)
	達成割合の群間差	-	0.1%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-9.2%, 9.5%)
投与 21 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	118/131 (90.1%)	102/120 (85.0%)
	達成割合の 95% CI [b]	(83.6%, 94.6%)	(77.3%, 90.9%)
	達成割合の群間差	-	-5.1%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-14.1%, 3.9%)
投与 22 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	117/130 (90.0%)	101/120 (84.2%)
	達成割合の 95% CI [b]	(83.5%, 94.6%)	(76.4%, 90.2%)
	達成割合の群間差	-	-5.8%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-15.0%, 3.3%)
投与 23 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	115/131 (87.8%)	103/120 (85.8%)
	達成割合の 95% CI [b]	(80.9%, 92.9%)	(78.3%, 91.5%)
	達成割合の群間差	-	-2.0%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-11.1%, 7.2%)
投与 24 週	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	115/131 (87.8%)	97/118 (82.2%)
	達成割合の 95% CI [b]	(80.9%, 92.9%)	(74.1%, 88.6%)
	達成割合の群間差	-	-5.6%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-15.3%, 4.1%)
投与終了時	目標 Hb 値を達成した患者数 [a]	129/151 (85.4%)	118/150 (78.7%)
	達成割合の 95% CI [b]	(78.8%, 90.6%)	(71.2%, 84.9%)
	達成割合の群間差	-	-6.8%
	群間差の 95% CI [c]	-	(-16.1%, 2.5%)

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン

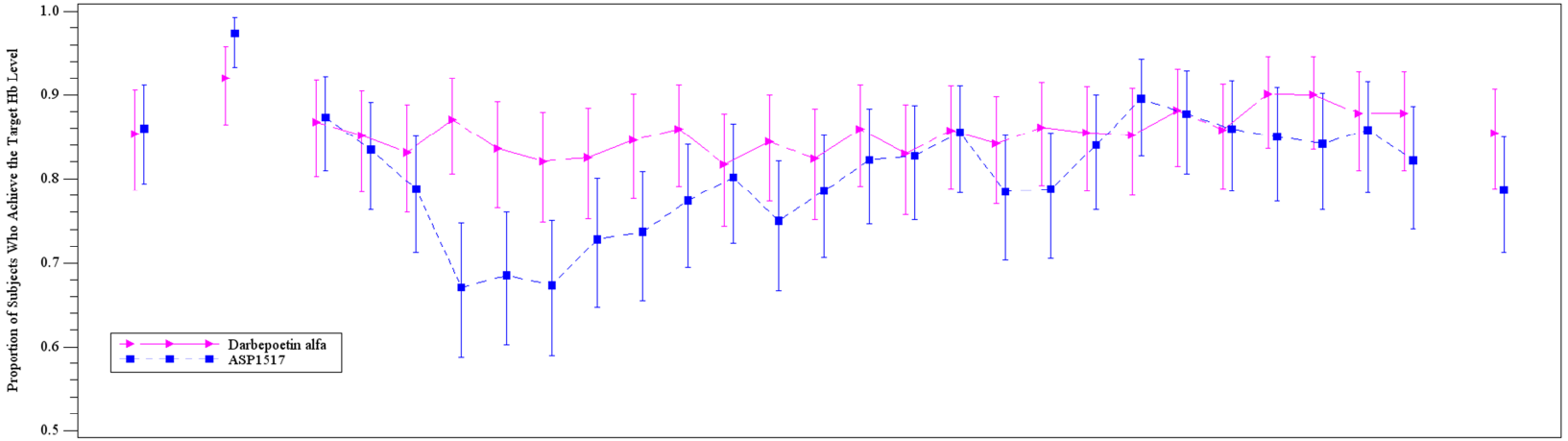
a：Hb 値が 10.0～12.0 g/dL と定義した。

b：Clopper-Pearson 法

c：連続修正を用いた正規近似

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.4

図 2.7.6.28-1　　目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合及び 95%信頼区間のプロット：FAS

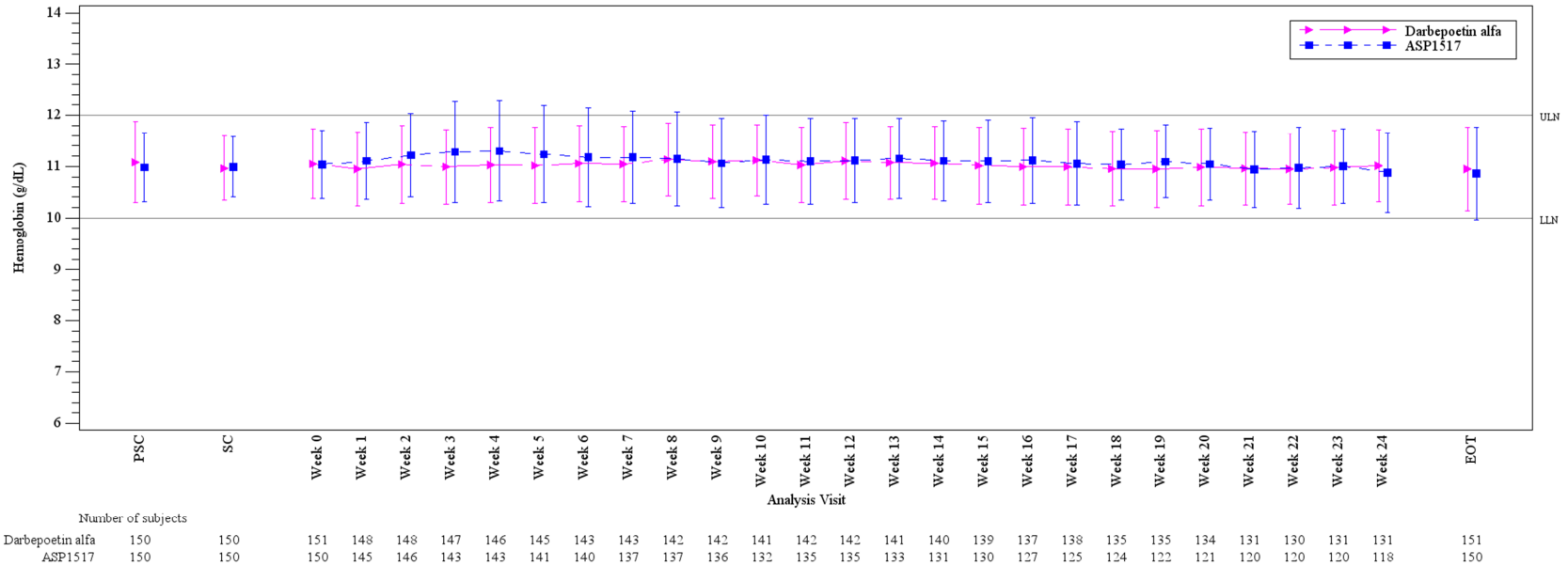


EOT：投与終了時，Hb：ヘモグロビン，PSC：事前検査，SC：スクリーニング
Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Figure 12.3.1.2.1

各週における Hb 値の投与 0 週時からの変化量

FAS 全体での平均 Hb 値について，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，投与終了時まで目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）が維持されており，大きな変化はみられなかった。ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の間の Hb 値の投与 0 週時からの変化量の差は，投与 3 週から投与 5 週まではロキサデュスタット投与群でベースラインからの Hb 値の一時的上昇がみられたため 0.21～0.29 g/dL であったが，それ以外の時点では投与終了時まで群間差は小さかった（-0.17～0.18 g/dL）（図 2.7.6.28-2）。

図 2.7.6.28-2　　Hb 値（g/dL）の平均値及び標準偏差のプロット：FAS



EOT：投与終了時，Hb：ヘモグロビン，LLN：基準値下限，PSC：事前検査，SC：スクリーニング，ULN：基準値上限
Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Figure 12.3.1.1.1

投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合

FAS 全体で，投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群で 85.67%（22.66%），ダルベポエチンアルファ投与群で 86.99%（22.21%）であった。ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の目標 Hb 値を満たす測定ポイントの割合の平均値の差（95% CI）は-1.32%（-6.77%, 4.14%）であった（表 2.7.6.28-13）。

表 2.7.6.28-13　投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合：FAS

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値を満たす測定ポイントの割合 (%)		
n	138	125
Mean	86.99	85.67
SD	22.21	22.66
Min	0.0	0.0
Median	100.00	100.00
Max	100.0	100.0
平均の群間差	-	-1.32
群間差の 95% CI	-	(-6.77, 4.14)

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 18，19，20，21，22，23 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.6.1，Table 12.3.6.2

投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）

FAS 全体で，投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群で 0.129（0.331）g/dL/週，ダルベポエチンアルファ投与群で-0.017（0.195）g/dL/週であった（表 2.7.6.28-14）。

また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，ロキサデュスタット投与群で 10.7%（16/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 0.7%（1/151 例）であった（表 2.7.6.28-15）。

表 2.7.6.28-14　Hb 値上昇速度：FAS

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
Hb 値上昇速度 (g/dL/週) [a]		
n	151	150
Mean	-0.017	0.129
SD	0.195	0.331
Min	-0.50	-0.95
Median	-0.030	0.060
Max	0.65	1.30

Hb：ヘモグロビン，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.12.1

表 2.7.6.28-15　カテゴリ別の Hb 値上昇速度：FAS

	ダルベポエチンアルファ (N=151)	ロキサデュスタット (N=150)
Hb 値上昇速度 (g/dL/週) [a]		
≤ 0.1	114 (75.5%)	81 (54.0%)
> 0.1 to ≤ 0.2	20 (13.2%)	17 (11.3%)
> 0.2 to ≤ 0.3	11 (7.3%)	14 (9.3%)
> 0.3 to ≤ 0.4	3 (2.0%)	16 (10.7%)
> 0.4 to ≤ 0.5	2 (1.3%)	6 (4.0%)
> 0.5	1 (0.7%)	16 (10.7%)

Hb：ヘモグロビン

a：投与 0 週時より投与 4 週，中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度（g/dL/週）

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.3.12.2

Ht，Ret，Fe，フェリチン，トランスフェリン，TIBC，sTfR，TSAT 及び CHr

FAS 全体で, Ht の平均値は, ロキサデュスタット投与群では投与 0 週から投与 4 週まで上昇し，その後は投与 8 週に低下して投与終了時まで安定していたが，ダルベポエチンアルファ投与群では注目すべき変動はみられなかった。網赤血球／赤血球の平均値は，ロキサデュスタット投与群では投与 0 週から投与 2 週まで上昇し，その後は投与 4 週に低下して投与終了時まで安定していたが，ダルベポエチンアルファ投与群では注目すべき変動はみられなかった。フェリチンの平均値は，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，投与 0 週から投与 2 週までわずかに低下し，その後は投与終了時まで安定していた。トランスフェリン及び TIBC の平均値は，ロキサデュスタット投与群では投与 0 週から投与 4 週まで上昇し，その後投与終了時まで安定していたが, ダルベポエチンアルファ投与群では注目すべき変動はみられなかった。Fe，sTfR，TSAT 及び CHr 値の平均値については，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，各来院時及び投与終了時に注目すべき変化はみられず，また，注目すべき群間差もなかった。

QOL 調査（SF-36，EQ-5D-5L，FACT-An）

FAS 全体で，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，SF-36，EQ-5D-5L 及び FACT-An の各スコアの投与 0 週から投与 24 週までの変化量の平均値は小さく，試験期間を通して明らかな傾向及び注目すべき群間差はみられなかった。

入院割合（回数）及び入院期間

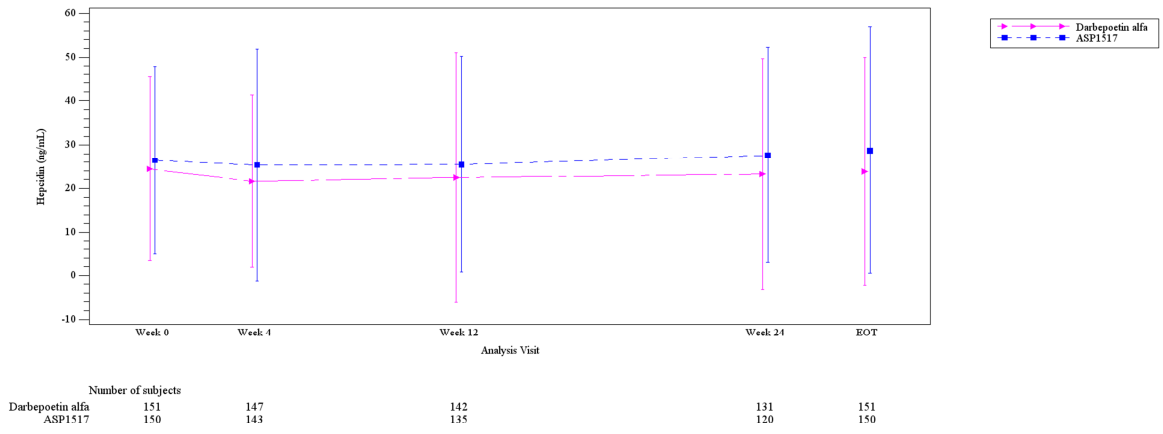
FAS 全体で，投与期間中に入院した患者の割合は，ロキサデュスタット投与群で 17.3%（26/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 13.2%（20/151 例）であった。入院回数の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群で 0.2（0.6）回，ダルベポエチンアルファ投与群で 0.2（0.5）回であった。ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の間で入院した患者の割合及び回数に明らかな差はみられなかった。入院期間の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット投与群で 9.1（16.9）日，ダルベポエチンアルファ投与群で 15.1（32.4）日であった。

2.7.6.28.5 探索的評価項目

ヘプシジン

FAS 全体で，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，ヘプシジンの平均値は投与 0 週から投与終了時まで安定していた（図 2.7.6.28-3）。

図 2.7.6.28-3　　ヘプシジン値（ng/mL）の平均値及び標準偏差のプロット：FAS



EOT：投与終了時
Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Figure 12.3.14.1.1

2.7.6.28.6 安全性

有害事象の概要

SAF 全体での有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 86.0%（129/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 82.9%（126/152 例）であった。

副作用の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 22.0%（33/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 13.2%（20/152 例）であった。

重篤な有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 20.7%（31/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 14.5%（22/152 例）であった。重篤な副作用の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 3.3%（5/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 3.9%（6/152 例）であった。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 8.7%（13/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 5.3%（8/152 例）であった。治験薬投与中止に至った副作用の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 5.3%（8/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 3.3%（5/152 例）であった。

死亡はロキサデュスタット投与群でのみ認められ，発現割合は 1.3%（2/150 例）であった。重篤な副作用の発現割合はロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の間で同程度であったが，その他の有害事象カテゴリの発現割合はロキサデュスタット投与群でより高かった（表 2.7.6.28-16）。

表 2.7.6.28-16　有害事象の概要：SAF

	ダルベポエチンアルファ (N=152) n (%)	ロキサデュスタット (N=150) n (%)	合計 (N=302) n (%)
有害事象	126 (82.9%)	129 (86.0%)	255 (84.4%)
副作用 [a]	20 (13.2%)	33 (22.0%)	53 (17.5%)
重篤な有害事象	22 (14.5%)	31 (20.7%)	53 (17.5%)
重篤な副作用 [a]	6 (3.9%)	5 (3.3%)	11 (3.6%)
治験薬投与中止に至った有害事象	8 (5.3%)	13 (8.7%)	21 (7.0%)
治験薬投与中止に至った副作用 [a]	5 (3.3%)	8 (5.3%)	13 (4.3%)
死亡	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)

a：治験担当医師により治験薬との関連性が「関連あるかもしれない」又は「たぶん関連あり」と判定された，若しくは関連性のデータが欠測の有害事象

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.1

有害事象

SAF 全体でいずれかの投与群における発現割合が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎，シャント狭窄，下痢，挫傷及び嘔吐であった。このうち，ダルベポエチンアルファ投与群よりもロキサデュスタット投与群で多くみられた有害事象は，鼻咽頭炎（34.7%対 26.3%）及び嘔吐（6.7%対 2.0%）であった。網膜出血の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 3.3%（5/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 3.9%（6/152 例）であった（表 2.7.6.28-17）。

有害事象の発現時期別の解析では，治験薬の投与期間に依存した有害事象発現割合の増加はみられず，ロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の間で注目すべき差はなかった。

表 2.7.6.28-17　有害事象一覧表：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
全体	126 (82.9%)	129 (86.0%)	255 (84.4%)
血液およびリンパ系障害	3 (2.0%)	2 (1.3%)	5 (1.7%)
リンパ節症	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
顆粒球減少症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血小板減少症	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
出血性貧血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
心臓障害	8 (5.3%)	6 (4.0%)	14 (4.6%)
狭心症	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
徐脈	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
心筋虚血	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
大動脈弁狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心房細動	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
完全房室ブロック	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
心不全	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
うっ血性心不全	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
冠動脈狭窄	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
上室性期外収縮	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	3 (2.0%)	2 (1.3%)	5 (1.7%)
回転性めまい	3 (2.0%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
突発性難聴	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼障害	13 (8.6%)	18 (12.0%)	31 (10.3%)
網膜出血	6 (3.9%)	5 (3.3%)	11 (3.6%)
結膜出血	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
糖尿病網膜症	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
白内障	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
霰粒腫	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
アレルギー性結膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼乾燥	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
緑内障	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
角膜炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
黄斑浮腫	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼充血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
網膜滲出物	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
視力障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
硝子体浮遊物	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
結膜充血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼瞼そう痒症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
胃腸障害	28 (18.4%)	42 (28.0%)	70 (23.2%)
下痢	12 (7.9%)	11 (7.3%)	23 (7.6%)
嘔吐	3 (2.0%)	10 (6.7%)	13 (4.3%)
便秘	3 (2.0%)	3 (2.0%)	6 (2.0%)
悪心	2 (1.3%)	4 (2.7%)	6 (2.0%)
齲歯	0	5 (3.3%)	5 (1.7%)
軟便	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
上腹部痛	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
下腹部痛	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
消化不良	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
腹部不快感	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
腹痛	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
慢性胃炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
大腸炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
腸炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
胃腸障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
胃腸出血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
痔核	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
裂孔ヘルニア	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
麻痺性イレウス	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
口唇乾燥	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
口唇腫脹	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
歯周病	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
レッチング	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
口内炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
痔出血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
非感染性歯肉炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (3.9%)	10 (6.7%)	16 (5.3%)
倦怠感	1 (0.7%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
発熱	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
穿刺部位疼痛	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
胸痛	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
異常感	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
歩行障害	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
浮腫	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
末梢性浮腫	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血管穿刺部位内出血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血管ステント閉塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
免疫系障害	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
造影剤アレルギー	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	58 (38.2%)	67 (44.7%)	125 (41.4%)
鼻咽頭炎	40 (26.3%)	52 (34.7%)	92 (30.5%)
インフルエンザ	4 (2.6%)	3 (2.0%)	7 (2.3%)
上気道感染	2 (1.3%)	5 (3.3%)	7 (2.3%)
胃腸炎	1 (0.7%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
気管支炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
歯周炎	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
足部白癬	3 (2.0%)	0	3 (1.0%)
蜂巣炎	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
膀胱炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
毛包炎	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
帯状疱疹	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
中耳炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
咽頭炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
肺炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
術後創感染	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
口腔ヘルペス	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
口角口唇炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
結膜炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
感染性皮膚炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
憩室炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
歯肉炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
麦粒腫	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
骨髄炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
外耳炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
歯髄炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
副鼻腔炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
尿路感染	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
感染性小腸結腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
感染性腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
ウイルス性腸炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
化膿	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
気道感染	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
感染性皮膚嚢腫	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
咬傷感染	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	45 (29.6%)	41 (27.3%)	86 (28.5%)
シャント狭窄	13 (8.6%)	11 (7.3%)	24 (7.9%)
挫傷	10 (6.6%)	10 (6.7%)	20 (6.6%)
シャント閉塞	3 (2.0%)	7 (4.7%)	10 (3.3%)
創傷	5 (3.3%)	3 (2.0%)	8 (2.6%)
処置による低血圧	1 (0.7%)	5 (3.3%)	6 (2.0%)
皮下血腫	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
脊柱損傷	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
裂傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
靭帯捻挫	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
擦過傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
熱傷	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
皮膚創傷	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
節足動物刺傷	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
軟骨損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
転倒	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
足骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
手骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
関節脱臼	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
肩甲骨骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
術後貧血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
尾骨骨折	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腰椎骨折	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
シャント血栓症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚損傷	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
歯牙破折	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚擦過傷	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
熱中症	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
爪損傷	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼窩周囲出血	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
眼挫傷	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血管確保部位出血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
臨床検査	7 (4.6%)	7 (4.7%)	14 (4.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
血圧低下	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
ヘモグロビン減少	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
冠血管造影	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血中アルブミン減少	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
リパーゼ増加	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
前立腺特異性抗原増加	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
体重減少	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血中リン増加	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
検査	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	3 (2.0%)	12 (8.0%)	15 (5.0%)
高カリウム血症	1 (0.7%)	5 (3.3%)	6 (2.0%)
低アルブミン血症	0	3 (2.0%)	3 (1.0%)
低血糖	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
食欲減退	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
高リン酸塩血症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
低カリウム血症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	22 (14.5%)	18 (12.0%)	40 (13.2%)
背部痛	7 (4.6%)	3 (2.0%)	10 (3.3%)
関節痛	4 (2.6%)	2 (1.3%)	6 (2.0%)
筋痙縮	2 (1.3%)	3 (2.0%)	5 (1.7%)
筋骨格痛	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
変形性関節症	4 (2.6%)	0	4 (1.3%)
頚部痛	0	3 (2.0%)	3 (1.0%)
関節周囲炎	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
筋肉痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
変形性脊椎症	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
腱炎	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
関節腫脹	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
滑液嚢腫	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
腱鞘炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	5 (3.3%)	2 (1.3%)	7 (2.3%)
基底細胞癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胃癌	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
腎盂の悪性新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
移行上皮癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
子宮平滑筋腫	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
口唇および口腔内癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	7 (4.6%)	9 (6.0%)	16 (5.3%)
頭痛	1 (0.7%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
感覚鈍麻	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
手根管症候群	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
意識変容状態	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
自律神経失調	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
浮動性めまい	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
意識消失	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
坐骨神経痛	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
起立不耐性	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
精神障害	3 (2.0%)	3 (2.0%)	6 (2.0%)
不眠症	3 (2.0%)	2 (1.3%)	5 (1.7%)
不安	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
自殺念慮	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腎および尿路障害	3 (2.0%)	1 (0.7%)	4 (1.3%)
高窒素血症	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
出血性膀胱炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
排尿困難	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血尿	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (5.3%)	13 (8.7%)	21 (7.0%)
上気道の炎症	3 (2.0%)	3 (2.0%)	6 (2.0%)
口腔咽頭痛	1 (0.7%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
咳嗽	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
鼻出血	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
喘息	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
呼吸困難	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胸水	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
湿性咳嗽	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
肺水腫	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	13 (8.6%)	18 (12.0%)	31 (10.3%)
皮膚剥脱	2 (1.3%)	6 (4.0%)	8 (2.6%)
湿疹	3 (2.0%)	4 (2.7%)	7 (2.3%)
紅斑	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
接触性皮膚炎	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
そう痒症	0	3 (2.0%)	3 (1.0%)
皮下出血	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
発疹	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
皮膚嚢腫	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
皮膚炎	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
薬疹	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚潰瘍	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
蕁麻疹	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮脂欠乏症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
外科および内科処置	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
血管形成	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
冠動脈形成	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
大腸ポリープ切除	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血管障害	15 (9.9%)	14 (9.3%)	29 (9.6%)
高血圧	7 (4.6%)	5 (3.3%)	12 (4.0%)
内出血	6 (3.9%)	2 (1.3%)	8 (2.6%)
低血圧	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
起立性低血圧	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
深部静脈血栓症	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
末梢動脈閉塞性疾患	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
血腫	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
静脈閉塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
鎖骨下静脈狭窄	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
製品の問題	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
医療機器位置異常	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.2

副作用

SAF 全体で，副作用の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 22.0%（33/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 13.2%（20/152 例）であった。ロキサデュスタット投与群で発現割合が 1%以上の副作用は，高血圧（3.3%），網膜出血，嘔吐及び低アルブミン血症（各 2.0%），悪心，下痢，倦怠感及び高カリウム血症（各 1.3%）であった。ダルベポエチンアルファ投与群で発現割合が 1%以上の副作用は，網膜出血（2.6%），高血圧（2.0%）及び回転性めまい（1.3%）であった。ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，副作用に関して注目すべきパターンはみられなかった（表 2.7.6.28-18）。

重度の副作用の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 0.7%（1/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 1.3%（2/152 例）であった。その他の副作用は全て，重症度が軽度又は中等度であった。

表 2.7.6.28-18　副作用一覧表：SAF

MedDRA version 19.0 器官別大分類 　基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
全体	20 (13.2%)	33 (22.0%)	53 (17.5%)
心臓障害	3 (2.0%)	2 (1.3%)	5 (1.7%)
狭心症	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
完全房室ブロック	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
徐脈	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
うっ血性心不全	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
冠動脈狭窄	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
回転性めまい	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
突発性難聴	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼障害	4 (2.6%)	5 (3.3%)	9 (3.0%)
網膜出血	4 (2.6%)	3 (2.0%)	7 (2.3%)
糖尿病網膜症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
黄斑浮腫	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
網膜滲出物	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胃腸障害	3 (2.0%)	8 (5.3%)	11 (3.6%)
悪心	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
嘔吐	0	3 (2.0%)	3 (1.0%)
上腹部痛	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
下痢	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
便秘	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
消化不良	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
軟便	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.7%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
倦怠感	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
胸痛	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
歩行障害	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
浮腫	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
シャント閉塞	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
シャント狭窄	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
臨床検査	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
ヘモグロビン減少	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
リパーゼ増加	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
代謝および栄養障害	0	6 (4.0%)	6 (2.0%)
低アルブミン血症	0	3 (2.0%)	3 (1.0%)
高カリウム血症	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
高リン酸塩血症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
食欲減退	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
腎盂の悪性新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
口唇および口腔内癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
脳梗塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
頭痛	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
感覚鈍麻	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
起立不耐性	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

MedDRA version 19.0 器官別大分類 　基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
精神障害	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
不安	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
不眠症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
胸水	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
湿疹	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血管障害	5 (3.3%)	6 (4.0%)	11 (3.6%)
高血圧	3 (2.0%)	5 (3.3%)	8 (2.6%)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
内出血	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.3

死亡

SAF 全体で，死亡はロキサデュスタット投与群のみにみられ，発現割合は 1.3%（2/150 例）であった。

1 例は，投与 111 日に認められた急性心筋梗塞のため死亡した。本事象は，治験責任医師及び治験依頼者のいずれの評価においても，慢性心不全及び長期間の血液透析によるものと判断され，治験薬との関連性は否定された。

もう 1 例は，投与 97 日に認められたうっ血性心不全のため死亡した。本事象は，治験責任医師により，治験薬と関連あるかもしれないと判断された。治験依頼者の評価では，本患者は血液透析導入患者であり，高血圧，狭心症及び脂質異常症の合併症を有していたことから，体液のコントロール不良などの患者特性によるものと判断され，本事象と治験薬との関連性は否定された。

死亡した患者の詳細を［CL-0307 Attachment 1 Narratives］に示す。

重篤な有害事象

SAF 全体での重篤な有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 20.7%（31/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 14.5%（22/152 例）であった。ロキサデュスタット投与群で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は，シャント狭窄（4.0%，6/150 例），シャント閉塞（2.0%，3/150 例），蜂巣炎及び深部静脈血栓症（各 1.3%，2/150 例）であった。ダルベポエチンアルファ投与群で 2 例以上にみられた重篤な有害事象は，シャント狭窄（4.6%，7/152 例），狭心症及びシャント閉塞（各 1.3%，2/152 例）であった（表 2.7.6.28-19）。

重篤な副作用の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 3.3%（5/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 3.9%（6/152 例）であった。ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，2 例以上にみられた重篤な副作用はなかった。ロキサデュスタット投与群でみられた重篤な副作用は，うっ血性心不全，冠動脈狭窄，突発性難聴，脳梗塞及び深部静脈血栓症（各

0.7%，1/150 例）であった。ダルベポエチンアルファ投与群でみられた重篤な副作用は，狭心症，完全房室ブロック，シャント閉塞，ヘモグロビン減少，腎盂の悪性新生物並びに口唇および口腔内癌（各 0.7%，1/152 例）であった（表 2.7.6.28-20）。

重篤な有害事象を発現した患者の詳細を［CL-0307 Attachment 1 Narratives］に示す。

表 2.7.6.28-19　重篤な有害事象一覧表：SAF

MedDRA version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
全体	22 (14.5%)	31 (20.7%)	53 (17.5%)
心臓障害	4 (2.6%)	5 (3.3%)	9 (3.0%)
狭心症	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
大動脈弁狭窄	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
完全房室ブロック	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
徐脈	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
心不全	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
うっ血性心不全	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
冠動脈狭窄	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
心筋虚血	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
突発性難聴	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
胃腸障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
胃腸出血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血管ステント閉塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	0	3 (2.0%)	3 (1.0%)
蜂巣炎	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
尿路感染	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	10 (6.6%)	11 (7.3%)	21 (7.0%)
シャント狭窄	7 (4.6%)	6 (4.0%)	13 (4.3%)
シャント閉塞	2 (1.3%)	3 (2.0%)	5 (1.7%)
関節脱臼	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
皮下血腫	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
脊柱損傷	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
臨床検査	1 (0.7%)	2 (1.3%)	3 (1.0%)
冠血管造影	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
検査	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
腰部脊柱管狭窄症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.6%)	1 (0.7%)	5 (1.7%)
基底細胞癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
胃癌	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
腎盂の悪性新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
移行上皮癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
口唇および口腔内癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
精神障害	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
自殺念慮	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

MedDRA version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.7%)	1 (0.7%)	2 (0.7%)
喘息	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
肺水腫	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
外科および内科処置	2 (1.3%)	1 (0.7%)	3 (1.0%)
血管形成	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
冠動脈形成	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
大腸ポリープ切除	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
血管障害	1 (0.7%)	5 (3.3%)	6 (2.0%)
深部静脈血栓症	0	2 (1.3%)	2 (0.7%)
起立性低血圧	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
静脈閉塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
鎖骨下静脈狭窄	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.7

表 2.7.6.28-20　重篤な副作用一覧表：SAF

MedDRA version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
全体	6 (3.9%)	5 (3.3%)	11 (3.6%)
心臓障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
狭心症	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
完全房室ブロック	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
うっ血性心不全	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
冠動脈狭窄	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
突発性難聴	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
シャント閉塞	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
臨床検査	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2 (1.3%)	0	2 (0.7%)
腎盂の悪性新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
口唇および口腔内癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血管障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.8

治験薬投与中止に至った有害事象

SAF 全体での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 8.7%（13/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 5.3%（8/152 例）であった。治験薬投与中止に至った副作用の発現割合は，ロキサデュスタット投与群で 5.3%（8/150 例），ダルベポエチンアルファ投与群で 3.3%（5/152 例）であった。

ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，2 例以上にみられた重篤な治験薬投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.6.28-21）。

表 2.7.6.28-21　治験薬投与中止に至った有害事象一覧表：SAF

MedDRA version 19.0 器官別大分類 基本語	ダルベポエチンアルファ (N=152)	ロキサデュスタット (N=150)	合計 (N=302)
全体	8 (5.3%)	13 (8.7%)	21 (7.0%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
出血性貧血	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
心臓障害	2 (1.3%)	2 (1.3%)	4 (1.3%)
急性心筋梗塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
狭心症	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
完全房室ブロック	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
うっ血性心不全	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
耳および迷路障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
突発性難聴	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
眼障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
黄斑浮腫	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血管ステント閉塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
感染症および寄生虫症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
蜂巣炎	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
臨床検査	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
ヘモグロビン減少	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4 (2.6%)	0	4 (1.3%)
基底細胞癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
腎盂の悪性新生物	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
移行上皮癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
口唇および口腔内癌	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)
神経系障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
脳梗塞	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
精神障害	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
不安	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
外科および内科処置	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
冠動脈形成	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
血管障害	1 (0.7%)	3 (2.0%)	4 (1.3%)
高血圧	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
頚静脈血栓症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
深部静脈血栓症	0	1 (0.7%)	1 (0.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (0.7%)	0	1 (0.3%)

Source：CL-0307（5.3.5.1-2）Table 12.6.1.9

臨床検査値

SAF 全体において，ロキサデュスタット投与群では，総コレステロール，低比重リポタンパク（LDL）-コレステロール及び高比重リポタンパク（HDL）-コレステロールの平均値は，投与 0 週から投与 2 週まで低下し，その後投与終了時まで安定していた。また，ロキサデュスタット投

与群では，セルロプラスミンの平均値は，投与 0 週から投与 4 週まで上昇し，その後投与終了時まで安定していた。しかし，これらを含めて，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，投与 0 週から各来院時及び投与終了時までに臨床的に問題のある変動がみられた血液学的検査及び血液生化学的検査の項目はなかった。

器官別大分類が臨床検査の副作用の発現割合は，ロキサデュスタット投与群では 1.3%（2/150 例）で，ヘモグロビン減少及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加が各 0.7%（1/150 例）であり，ダルベポエチンアルファ投与群では 1.3%（2/152 例）で，ヘモグロビン減少及びリパーゼ増加が各 0.7%（1/152 例）であった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

SAF 全体でのバイタルサイン（収縮期，拡張期血圧及び脈拍数）の平均値について，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，投与 0 週から各来院時及び投与終了時までに臨床的に問題のある変動はみられなかった。

心電図検査においても，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，投与 0 週から各来院時及び投与終了時までに臨床的に問題のある変動はみられず，また，注目すべき群間差もみられなかった。

眼科検査

治験期間中に網膜出血が新たに認められた又は悪化した患者の割合は，ロキサデュスタット投与群では 32.4%（46/142 例），ダルベポエチンアルファ投与群では 36.6%（53/145 例）であった。また，網膜厚の平均値について，ロキサデュスタット投与群，ダルベポエチンアルファ投与群ともに，投与 0 週から各来院時及び投与終了時までに臨床的に問題のある変動はみられなかった。これらの結果から，ダルベポエチンアルファ投与患者と比較して，ロキサデュスタット投与患者で網膜出血などの眼科的異常のリスクが増大することはないことが示唆された。

2.7.6.28.7 結論

- 血液透析施行中の腎性貧血患者で, rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファからロキサデュスタット 70 又は 100 mg の週 3 回投与に切替え，その後 Hb 値に応じて投与量を調整したとき，投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値（標準誤差）は 10.99（0.06）g/dL であり，95% CI（10.88～11.10 g/dL）が 10.0～12.0 g/dL の範囲内であったことから，ロキサデュスタットの有効性が検証された。
- 投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の最小二乗平均値（標準誤差）は, ロキサデュスタット投与群で-0.04（0.06）g/dL, ダルベポエチンアルファ投与群で-0.03（0.06）g/dL であった。平均 Hb 値変化量の最小二乗平均値におけるロキサデュスタット投与群とダルベポエチンアルファ投与群の差は-0.02 g/dL であり, その 95% CI の下限値（-0.18 g/dL）

が，あらかじめ設定された非劣性マージンである-0.75 g/dL を上回ったことから，ロキサデュスタットのダルベポエチンアルファに対する非劣性が検証された。

- ロキサデュスタットの忍容性は良好であり，ロキサデュスタットの安全性プロファイルはダルベポエチンアルファと大きく異ならなかった。
- ロキサデュスタット投与群において治験期間中に網膜出血が新たに認められた又は悪化した患者の割合はダルベポエチンアルファ投与群に比べて高くはなかった。

2.7.6.29 米国第 2 相試験（HD）[FGCL-040]（添付資料番号 5.3.5.1-3）

2.7.6.29.1 試験方法

試験の標題：維持血液透析施行中の末期腎不全患者を対象に FG-4592（ロキサデュスタット）の安全性及び探索的有効性を検討する第 2 相, ランダム化, 実薬(エポエチンアルファ, 非盲検）及びプラセボ（単盲検）対照，用量設定試験

治験実施施設：米国 26 施設

公表文献：Provenzano R, Besarab A, Wright S, Dua S, Zeig S, Nguyen P, et al. Roxadustat (FG-4592) Versus Epoetin Alfa for Anemia in Patients Receiving Maintenance Hemodialysis: A Phase 2, Randomized, 6- to 19-Week, Open-Label, Active-Comparator, Dose-Ranging, Safety and Exploratory Efficacy Study. Am J Kidney Dis. 2016; 67: 912-24.

試験期間：

試験開始日（最初の患者の組み入れ日）：2010 年 5 月 17 日

試験終了日（最後の患者の完了日）：2012 年 10 月 15 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

主要目的：

- 静注エポエチンアルファの治療歴のある維持血液透析 (HD) 施行中の末期腎不全 (ESRD) 患者を対象として，ヘモグロビン（Hb）値の維持及び改善に対するロキサデュスタットの有効性及び安全性を評価する。

副次目的：

- 維持 HD 施行中のエポエチンアルファ正常反応及び低反応の ESRD 患者を対象として，静注エポエチンアルファからロキサデュスタットに最初に切り替えた際に，目標 Hb 値を維持するためのロキサデュスタットの至適開始用量を検討する。
- 貧血が既に改善されている ESRD 患者を対象に，目標 Hb 値を維持するためのロキサデュスタットの用量調整を評価及び最適化する。

試験方法

本試験は, エポエチンアルファ及び鉄の静脈内投与により Hb 値が維持されている維持 HD 施行中の ESRD 患者を対象に，実薬対照として静注エポエチンアルファを用いた連続コホート複数用量試験であった。本試験は，スクリーニング期（最長 4 週間），治療期（パート 1：6 週間，パート 2：19 週間）及び後観察期（4～8 週間）で構成された。

18～75 歳で，4 カ月以上，週 3 回の維持 HD を受けた ESRD 患者を適格患者とした。ランダム化前の 8 週間，エポエチンアルファの一定用量で Hb 値が 9.0～13.5 g/dL に維持され，安定していることとした。

パート 1（6 週間投与）では，連続で 6 週間投与する 4 コホート（A-1～A-4）を用いた。各コホート内では，患者を 3:1（ロキサデュスタット：エポエチンアルファ）の比でランダム化した（各コホートに最大 16 例）。ロキサデュスタットを固定用量 1.0，1.5，1.8 又は 2.0 mg/kg で週 3 回経口投与した（パート 1 では赤血球の過剰産生がみられた場合のみ減量することとした）。

パート 2（19 週間投与）では，パート 1 の結果を用いて，エポエチンアルファをロキサデュスタットに最初に切り替えたときのロキサデュスタットの至適開始用量を決定した。パート 2 では，6 つの連続投与コホートを用いた（A-5～A-10）。

アンドロゲン投与を禁止し，鉄の静脈内投与及び赤血球（RBC）輸血は救済基準に従って実施した。経口投与による鉄補充は可能としたが，必須とはしなかった。投与終了後の後観察期（パート 1 では 8 週間，パート 2 では 4 週間）に，ロキサデュスタット併合群の患者はエポエチンアルファに切り替えた。

ロキサデュスタット開始用量を以下に示す。

ロキサデュスタット開始用量

コホート	投与期間（週）	治験薬投与前のエポエチンアルファの投与量の基準（IU/kg/回）	体重に基づくロキサデュスタット開始用量（全て週 3 回投与）	初回投与量の固定期間（週）
A-1	6	25-85	1.0 mg/kg	3
A-2	6	25-85	1.5 mg/kg	3
A-3	6	25-85	2.0 mg/kg	3
A-4	6	25-85	1.8 mg/kg	3
	19			6
A-5	19	85-115	1.8 mg/kg	6（Amendment 2） 4（Amendment 3 以降）
A-6	19	25-115	1.3 mg/kg	6
A-7	19	25-115	体重区分別 70-100-150 mg [a]	6（Amendment 2） 4（Amendment 3 以降）
A-8	19	25-115	体重区分別 70-120-200 mg [a]	4
A-9	19	85-150	2.0 mg/kg	4
A-10	19	25-115	体重区分別 70-120-200 mg [a]	4

a：体重を 40～60 kg，＞60～90 kg，＞90～140 kg で区分して投与量を決定した。体重はベースライン時の患者の HD 後のドライウエイトとした。

Hb 値は週 1 回測定した。以下に示すとおり，最初の固定用量期間の終了後，コホートごとに規定した用量調整法に従って，治験担当医師が 4 週間ごとにロキサデュスタットの投与量を調整した。投与期間中の 2 週間（時期を問わない）で Hb 値に 2.0 g/dL を超える上昇がみられた場合，一段階減量した。エポエチンアルファ併合群にランダム化された患者は，各施設の標準治療に従って用量を調整した。

コホート別の用量調整法（ロキサデュスタット／プラセボ）

コホート	固定用量期間 （固定用量の期間後の週）	用量変更の頻度 （固定用量の期間後の週）
A-1～A-4[a]	3	該当なし
A-4[b]，A-6，A-7	6	4
A-5[c]	6（Amendment 2）， 4（Amendment 3 以降）	4
A-7～A-12[c]	4	4
B-1～B-4	4	4

a：Amendment 1 に従い組み入れられ 6 週間投与された患者

b：Amendment 2 に従い組み入れられ 19 週間投与された患者

c：Amendment 3 に従い組み入れられ 19 週間投与された患者で，治験責任医師又は治験依頼者が必要と判断した場合，より頻回（すなわち，4 週間以内）に投与量を変更してよいこととした。

Amendment 3 から用いた用量調整法

過去 4 週間の Hb 値の変化量（g/dL）	Hb 値 < 11.0 g/dL	Hb 値 11.0～< 13.0 g/dL	Hb 値 13.0～14.0 g/dL	Hb 値 > 14.0 g/dL
< −0.8	↑	↑	変更なし	投与中断後， Hb 値 < 12.0 g/dL となった時点で 2 段階減量して投与再開
−0.8～0.8	↑	変更なし	↓	
> 0.8	変更なし	↓	↓	

Hb：ヘモグロビン

↑（増量）及び↓（減量）は，以下の用量段階で実施した：0，20，40，50，70，100，120，150，200，250，300，350，400 mg

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

288 例（正常反応患者［A 群］：最大 12 コホート［各コホート 16 例］＋低反応患者［B 群］：最大 4 コホート［各コホート 24 例］）

解析時

161 例（正常反応患者［A 群］144 例＋低反応患者［B 群］17 例）

対象患者

維持 HD 施行中の ESRD に伴う腎性貧血患者

選択基準

以下の基準をすべて満たす場合，本試験の対象とした。

1. 18～75 歳の患者。75 歳を超える場合，良好な健康状態にある患者は，治験依頼者のメディカルモニターが個別に判断し，組み入れ可能とした。
2. ESRD で，day 1 前の 4 カ月以上にわたって週 3 回の維持 HD を受けた患者
3. スクリーニング期の直近 2 回の Hb 値が以下の範囲内にある患者

A 群：正常反応患者の Hb 値の組み入れ基準（コホート A-5，A-8～A-10）

- ランダム化前 8 週間の Hb 値が 9.0～13.5 g/dL の範囲内で，1 度もこの範囲を外れなかった患者
- スクリーニング期に測定した 2 回の平均 Hb 値（day −3 以前に約 1 週間の間隔で測定）が 9.0～13.0 g/dL の範囲内にあり，その差が 1.0 g/dL 以内の患者

B 群：低反応患者の Hb 値の組み入れ基準（コホート B-2）

- ランダム化前 8 週間の Hb 値が 8.5～13.5 g/dL の範囲内で，1 度もこの範囲を外れなかった患者
- スクリーニング期に測定した 2 回の平均 Hb 値（day −3 以前に約 1 週間の間隔で測定）が 8.5～13.0 g/dL の範囲内にあり，その差が 1.0 g/dL 以内の患者

4. 静注エポエチンアルファが一定用量で投与されている患者。エポエチンアルファ正常反応患者及び低反応患者における静注エポエチンアルファの一定用量を以下のように定義した。

A 群：正常反応患者におけるベースライン時のエポエチンアルファ投与の基準

- コホート A-1～A-4：現在及び過去（過去 4 週間）のエポエチンアルファ投与量の範囲：25～85 IU/kg/回を週 3 回，1 週間当たりの投与量は 75～255 IU/kg/週
- コホート A-5 及び A-9：現在及び過去（過去 4 週間）のエポエチンアルファ投与量の範囲:コホート A-5 では 85～115 IU/kg/回, コホート A-9 では 85～150 IU/kg/回を週 3 回(注:ベースライン時の Hb 値及び正常反応患者の一定用量の基準にも合致しなければならない)，1 週間当たりの総投与量は 255～450 IU/kg/週
- コホートA-6～A-8：現在及び過去（過去4週間）のエポエチンアルファ投与量の範囲：25～115 IU/kg/回を週3回又は週2回，1週間当たりの総投与量は75～345 IU/kg/週
- コホートA-10：投与頻度及び投与量の範囲は，治験実施計画書に示したガイドラインの範囲内で治験依頼者が決定した。
- ベースライン時の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）が一定用量，コホート A-1～A-10：day −3 前 4 週間に静注エポエチンアルファが一定用量（週当たりの用量の変動が 30%未満), コホート A-9 及び A-10 では 450 IU/kg/週以内, コホート A-5～A-8 では最大 345 IU/kg/週（コホート A-1～A-4 は 255 IU/kg/週）

B 群：低反応患者におけるベースライン時のエポエチンアルファ投与の基準

- コホート B-1
  - 現在及び過去（過去 4 週間）のエポエチンアルファ投与量の範囲：125～400 IU/kg/回を週 3 回，1 週間当たりの総投与量は 375～1200 IU/kg/週
  - Day −3 前 4 週間の静注エポエチンアルファが一定用量（週当たりの用量の変動が 30%未満），かつ 375 IU/kg/週以上
- コホート B-2
  - 現在及び過去（過去 4 週間）のエポエチンアルファ投与量の範囲：115 IU/kg/回超を週 3 回，1 週間当たりの総投与量は 345 IU/kg/週超

- Day −3 前 4 週間及び過去 4 週間にわたって静注エポエチンアルファの投与が 345 IU/kg/週を下回らない。エポエチンアルファの一定用量に関する要件はないが，評価期間において使用された全てのエポエチンアルファ投与量は 115 IU/kg/回超とした。

- コホートB-1，B-2，B-3及びB-4 : 静注エポエチンアルファ投与とHb値の経過（スクリーニング期前の約4カ月間のデータを治験担当医師が提供）を検討し，FibroGen社のメディカルモニターが低反応であることを確認した。

5. スクリーニング期の 2 回の来院時に ALT 及び AST がいずれも基準値上限（ULN）の 2 倍以下の患者
6. 血清 ALP が ULN の 2 倍以下の患者。ただし，血清 ALP 値が ULN 値と ULN の 2 倍値の間の患者は，骨型 ALP（BSAP）も ULN を超えていた場合にのみ組み入れ可能とした。
7. スクリーニング期の総ビリルビン値が ULN 以下の患者
8. Day −5 前 30 日以内での直近の spKt/V が 1.2 以上の患者
9. 血清葉酸及びビタミン B_{12} が基準範囲下限（LLN）を超えている患者
10. 活動性又は慢性の消化管出血のない患者
11. 正常反応を有するコホート A-8～A-10 では hsCRP が 60 mg/L 未満の患者（Amendment 3 に基づく）。低反応を有する患者では hsCRP の基準は設けなかった。
12. 体重が 40～140 kg（ドライウエイト）の患者
13. 体格指数（BMI）が 18～45 kg/m^2 の患者
14. 自己の動静脈瘻，若しくは人工血管又は長期（トンネル型）カテーテル（一時的カテーテルは除く）を透析用バスキュラーアクセスとしている患者。コホート A-5 では永久及び短期カテーテルを禁止した。

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

1. 本試験のスクリーニング期間中又は投与期間中に透析に関する処方又はアクセス方法が変更になる予定の患者
2. Day 1 前 12 週間以内に静注エポエチンアルファ以外の ESA の投与を受けた患者。Day 1 前 3 日以内に静注エポエチンアルファの投与を受けた患者。
3. 臨床的に重要な感染又は感染の合併の兆候（白血球［WBC］数が ULN 超など）を有する患者
4. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性の患者
5. 慢性肝疾患の既往歴を有する患者
6. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 又は IV）を合併する患者
7. Day 1 前 3 カ月以内に心筋梗塞又は急性冠症候群がみられた患者

8. Day 1 前 12 週間以内に血栓塞栓性事象がみられた患者
9. スクリーニング期間中にコントロール不良の高血圧がみられた患者（HD 前後の収縮期血圧が 170 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超）。測定値が 170/110 mmHg の基準を 1 回でも超えた場合，FibroGen 社のメディカルモニターが個別に判断し，組み入れを可能とした。この場合，試験担当者はスクリーニング検査実施前にメディカルモニターに血圧値を伝えた。
10. 悪性腫瘍の既往がある患者。ただし，5 年以上治癒又は寛解と確認された癌，治癒的切除された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，子宮頸部上皮内癌又は切除された結腸ポリープを除く。
11. 赤血球産生に影響を及ぼす可能性のある慢性炎症性疾患（全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，セリアック病など）を有する患者（スクリーニング時に寛解している場合を含む）
12. 異常ヘモグロビン症（ホモ接合性鎌状赤血球症，全ての型のサラセミアなど）を有する患者
13. 骨髄異形成症候群の既往を有する患者
14. ヘモジデリン沈着症，ヘモクロマトーシス，多発性嚢胞腎の既往を有する，又は無腎の患者
15. 活動性の溶血があるか，溶血性症候群と診断された患者
16. 骨髄線維症がある患者
17. コントロール不良又は症候性の二次性副甲状腺機能亢進症を有する患者
18. スクリーニング前 6 カ月以内にてんかん発作を起こした患者
19. 臓器移植の既往を有する患者（同種移植を実施した患者は可とした）
20. 試験期間中に重大な失血が起こることが予測されるか，腎移植を含む待機的手術を受ける予定のある患者
21. 余命が 12 カ月未満の患者
22. 薬剤により治療された胃不全麻痺又は短腸症候群の患者
23. 血清アルブミンが 3 g/dL 未満の患者
24. 投与期間中又は後観察期間中，ジアフェニルスルホン又はアセトアミノフェン 2.0 g/日超を投与又は 1 回 500 mg 超を 6 時間ごとに反復投与することが予想される患者
25. Day 1 前 12 週間以内にアンドロゲン療法を受けた患者
26. Day 1 前 12 週間以内に RBC 輸血を受けたか，投与期間中に RBC 輸血が必要になると予測される患者
27. Day 1 前 2 週間以内に静脈内投与による鉄補充を受けた患者又は投与期間中に静脈内投与による鉄補充の中断を望まない患者
28. アルコール又は薬物乱用の既往がある，又は薬物スクリーニング検査で処方されていない薬物が陽性であった患者
29. ロキサデュスタット又はその他の低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害剤を過去に投与されたことのある患者
30. Day 1 前 4 週間以内に治験薬投与又は治験治療を受けたか，それらの治験治療で持ち越し効果が予想された患者

31. 妊娠中又は授乳中の女性患者
32. 女性の場合，治験実施計画書に示した避妊法を用いていない妊娠可能な患者，男性の場合，避妊法を用いることに同意せず，避妊状態にない妊娠可能な性的パートナーがいる患者
33. 本試験への参加には安全性リスクがある可能性があるか，試験参加を妨げる可能性がある医学的状態にあると治験担当医師が判断した患者
34. ランダム化前3カ月以内に，腎臓超音波検査で腎細胞癌と診断されたか，疑われた（例：Bosniak分類II以上の非定型腎嚢胞）患者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-015L03，A05535-017L02，A05535-023L01，A05535-024L03
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-015L04，A05535-017L03，A05535-019L02，A05535-024L04，A05535-033L01，A05535-039L03
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-015L05，A05535-019L03，A05535-024L05，A05535-038L02
ロキサデュスタット [redacted] mg 及び [redacted] mg のプラセボ [redacted]：A05535-015L02，A05535-024L02
ロキサデュスタット [redacted] mg のプラセボ [redacted]：A05535-015L01

治験薬の用量及び投与方法

投与量固定期

コホート A-1～A-6，B-1，B-2：ロキサデュスタット各 [redacted] を週3回経口投与
コホート A-7，A-8：ロキサデュスタット各 [redacted] を週2又は3回経口投与
コホート A-9，A-10：ロキサデュスタット各 [redacted] を週1，2又は3回経口投与

治験薬投与期間

コホート A-1～A-4，B-1：6週間
コホート A-4 の一部，A-5～A-10 及び B-2（Amendment 2 に基づく）：19週間

評価項目

有効性

主要評価項目

- 6週間投与：Week 7 に Hb 値が「ベースライン Hb 値（スクリーニング期4週間の平均値）－0.5 g/dL」以上に維持されていた患者の割合（%）
  ベースライン Hb 値は，治験薬投与開始前（day 1 投与前を含む）に測定した直近3回の平均値とした。
- 19週間投与：Week 17，18，19，20 に得られた平均 Hb 値が 11 g/dL を超えた患者の割合（%）

副次評価項目

- 19 週間投与の week 17，18，19，20 に得られた平均 Hb 値が 11～13 g/dL の患者の割合（%）
- 19 週間投与の week 17，18，19，20 に得られた平均 Hb 値が 10～13 g/dL の患者の割合（%）
- Week 7（7～19 週投与した患者では，week 8，10，12，14，17，19 及び 20）における Hb 値のベースラインからの変化量。ベースライン Hb 値は，治験薬投与開始前（day 1 投与前を含む）に測定した直近 3 回の平均値とした。
- 6 週間及び 19 週間の投与期間中における用量調整回数
- Week 7 に Hb 値が「ベースライン Hb 値（スクリーニング期 4 週間の平均値）± 1 g/dL」に維持されていた患者の割合（%）
- 6 週間投与の week 7 に Hb 値がベースライン値を超えた患者, 及び 7～19 週間投与の week 8，10，12，14，17，19 及び 20 に Hb 値がベースライン値を超えた患者の割合（%）
- Hb 値に基づく救済貧血治療（ESA 投与，RBC 輸血又は鉄の静脈内投与）が必要となった患者の割合（%）
- 投与期間中（投与開始後最初の 6 週間及び 8 週間，最後の 8 週間，及び 19 週間全体）に赤血球の過剰産生により減量が必要となった患者の割合（%）
- 投与期間中に治験実施計画書の用量調整法に従って増量が必要となった患者の割合（%）
- 投与開始から用量調整前までの期間における Hb 値の回帰直線の傾きから測定された Hb 値の変化速度
- 7～19 週間投与した患者における week 8，10，12，14，17，19 及び 20 でのベースライン Hb 値からの平均変化量（投与期間中に実施された RBC 輸血，治験実施計画書で禁止された ESA 投与又は鉄の静脈内投与によるものではない）

薬物動態

- ロキサデュスタットの血漿中濃度
- 薬物動態学的パラメータ（C_{min}，C_{max}，T_{max} 及び AUC_{last}）

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン（自由行動下の血圧及び心拍測定を含む）
- 身体学的検査所見
- 12 誘導心電図
- 臨床検査値
- 腎臓超音波検査

- 一部の施設において，ロキサデュスタット投与による血中の内因性 EPO 曝露量を，ランダム化前の同一患者におけるエポエチンアルファ投与から得られた外因性EPO濃度と比較して血漿中 EPO 濃度を評価した。

有害事象の程度の判定基準

有害事象の程度は，以下の基準を用いて評価した。

Grade	判定基準
1：軽度	症状がない又は軽度の症状がある，臨床所見又は検査所見のみ，治療を要さない
2：中等度	最小限，局所的又は非侵襲的治療を要する，年齢に応じた手段的日常生活動作（食事の用意，食料や衣料の買い物，電話の使用，金銭管理など）が制限される
3：重度	医学的に重要であるが，ただちに生命を脅かすものではない，入院又は入院期間の延長を要する，障害がある，日常生活（入浴，着脱衣，食事，トイレの使用，薬の服用，寝たきりではないなど）の自立行動が制限される
4：生命を脅かす	結果として生命を脅かす，緊急処置を要する
5：死亡	有害事象による死亡

治験薬との関連性の判定基準

治験薬との関連性は以下の基準に従って判定し，「関連しない」以外に該当したものを副作用と定義した。

- 関連あり（副作用）：治験薬の好ましくない効果から，治験薬が要因であると結論づけることができる理由がある場合
- たぶん関連あり（副作用の疑い）：以下のように，治験薬と有害事象との間に因果関係があることが示唆される所見がみられる場合；
  - 発現はまれであるが，治験薬との強い関連性が知られている事象が 1 回みられた場合
  - 治験薬との関連性が一般的ではない事象が 1 回以上みられたが，治験薬投与集団ではまれな事象である場合
- 関連なし：以下のように，治験薬が有害事象発現の要因であるとする理由がほとんどない場合
  - 基礎疾患による事象（疾患関連の症状，疾患進行など）
  - 患者が試験に組み入れられた時点で合併していた疾患による事象
  - 患者が投与されていた併用薬に関連する副作用であることが知られている事象
  - 試験対象集団で一般的な事象（高齢者集団における心血管事象など）
  - 治験薬との関連性が説明できない事象
  - 試験の評価項目である事象（死亡，重大なイベントの発生率など）

統計手法

被験者数設定の根拠

本試験は探索的であり，患者数は統計学的に検出力を考慮したものではないが，目的は設定した患者数で Hb 値の傾向を示すことであった。

解析対象集団

有効性評価対象（EE）集団：

6 週間投与：治験薬を 4 週間以上投与され，その期間の Hb 値を有するか，効果不十分により治験薬を中止した患者。ただし，救済治療（ESA 投与，鉄の静脈内投与又は RBC 輸血）を不注意に実施した場合など，救済療法を実施した際の Hb 値を除く。

19 週間投与：19 週間投与に組み入れられた患者のうち，治験薬を 4 週間以上投与され，その期間の Hb 値を有するか，投与期間中に効果不十分により治験薬を中止した患者。ただし，救済治療（ESA 投与，鉄の静脈内投与又は RBC 輸血）を不注意に実施した場合など，救済療法を実施した際の Hb 値を除く。

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，測定可能な血漿中濃度を有する全ての患者。薬物動態パラメータの推定には，全投与期間にわたって投与量を変更しなかった患者のみを含めた。

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬投与を 1 回以上受けた全ての患者

有効性

有効性解析は，ロキサデュスタットの各用量コホート内で行い，また同じ患者集団内（例：A 群又は B 群）で静注エポエチンアルファを投与された患者を併合した群と比較した。

低反応患者ではロキサデュスタット併合群とプラセボ併合群を比較し，正常反応患者及び低反応患者ではロキサデュスタット併合群と静注エポエチンアルファ併合群（同一集団で併合）を比較した。

ロキサデュスタット，エポエチンアルファ又はプラセボを投与され，「救済」基準に合致したため，貧血に対する追加治療が必要となった場合，ESA 投与開始前の最終 Hb 値を最大 28 日後まで補完代入した。多重比較に対する調整は行わなかった。

連続変数の評価項目では混合又は共分散分析（ANCOVA）モデル／ノンパラメトリックモデルを用い，カテゴリー変数の評価項目にはカイ 2 乗検定又は Fisher’s Exact 検定を用いた。全ての統計学的比較には，特に断りのない限り，両側検定を用いて有意水準を α=0.05 とした。本解析は探索的であるため，多重性に対する調整は行わなかった。

安全性

有害事象は，MedDRA Version 16.0 を用いて，器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.29.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

161 例がランダム化され，全患者が 1 回以上の治験薬（ロキサデュスタット，エポエチンアルファ又はプラセボ）の投与を受けた。正常反応患者の 6 週間投与に 54 例，19 週間投与に 90 例，低反応患者の 6 週間投与に 17 例，19 週投与に 11 例が組み入れられた（表 2.7.6.29-1）。

正常反応患者の 6 週間投与では，ロキサデュスタット投与（コホート A-1～A-4）に 41 例が，エポエチンアルファの継続投与に 13 例がランダム化された。

試験を中止した患者は，ロキサデュスタット併合群では 5 例（12.2%），エポエチンアルファ併合群では 1 例（7.7%）であった。ロキサデュスタット併合群の主な中止理由は，有害事象（3 例，7.3%），効果不十分（1 例，2.4%）及び治験実施計画書違反（1 例，2.4%）であった。エポエチンアルファ併合群の 1 例は治験実施計画書違反により試験を中止した（表 2.7.6.29-2）。

正常反応患者の 19 週間投与では，ロキサデュスタット投与（コホート A-4～A-10）に 67 例が，エポエチンアルファの継続投与に 23 例がランダム化された。

試験を中止した患者は，ロキサデュスタット併合群では 18 例（26.9%），エポエチンアルファ併合群では 2 例（8.7%）であった。ロキサデュスタット併合群の主な中止理由は，死亡（3 例，4.5%），効果不十分（9 例，13.4%），治験実施計画書違反（1 例，1.5%），同意の撤回（4 例，6.0%）及びその他（1 例，1.5%）であった（表 2.7.6.29-3）。エポエチンアルファ併合群の主な中止理由はその他（2 例，8.7%）であった。

表 2.7.6.29-1　A 群（正常反応患者）及び B 群（低反応患者）の内訳（SAF）

コホート	治療期間（週）	治験薬投与前のエポエチンアルファの投与量の基準（IU/kg/回）	ロキサデュスタット併合群の患者が治験薬投与前に実際に使用したエポエチンアルファの平均投与量（範囲）（IU/kg/週）[a]	実際のロキサデュスタット開始用量（3 回／週）	実際の組み入れ患者数，n			
					ロキサデュスタット	エポエチンアルファ	プラセボ	合計
A-1	6	25-85	138.3 (80, 198) [n=9]	1.0 mg/kg	12	4	N/A	16
A-2	6	25-85	137.9 (76, 232) [n=11]	1.5 mg/kg	12	4		16
A-3	6	25-85	129.8 (67, 222) [n=12]	2.0 mg/kg	12	4		16
A-4	6	25-85	159.4 (80, 249) [n=5]	1.8 mg/kg	5	1		6
	19		156.6 (75, 323) [n=7]		7	3		10
A-5	19	85-115	210.9 (0, 314) [n=11]	1.8 mg/kg	12	4		16
A-6	19	25-115	136.4 (74, 242) [n=12]	1.3 mg/kg	12	4		16
A-7	19	25-115	122.1 (41, 240) [n=12]	体重区分：70-100-150 mg[b]	12	4		16
A-8	19	25-115	131.8 (65, 257) [n=12]	体重区分：70-120-200 mg[b]	12	4		16
A-9	19	85-150	323.1 (250, 396) [n=2]	2.0 mg/kg	2	0		2
A-10	19	25-115	133.7 (0, 233) [n=10]	体重区分：70-120-200 mg[b]	10	4		14
B-1	6	125-400	717.8 (396, 1023) [n=4]	1.5 mg/kg	4	1	1	6
B-2	19	> 115	394.2 (166, 576) [n=5]	2.0 mg/kg	5	3	3	11

a：[n=]はデータを使用した患者数

b：体重を 40～60 kg，> 60～90 kg，> 90～140 kg で区分して投与量を決定した。体重はベースライン時の患者の HD 後のドライウエイトとした。

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 11

表 2.7.6.29-2　6 週間投与の A 群（正常反応患者）の患者の内訳

内訳	A-1 (1.0 mg/kg)	A-2 (1.5 mg/kg)	A-3 (2.0 mg/kg)	A-4 (1.8 mg/kg)	ロキサデュスタット 併合	エポエチンアルファ 併合
ランダム化	12 (100)	12 (100)	12 (100)	5 (100)	41 (100)	13 (100)
SAF	12 (100)	12 (100)	12 (100)	5 (100)	41 (100)	13 (100)
EE 集団	9 (75.0)	10 (83.3)	9 (75.0)	5 (100)	33 (80.5)	9 (69.2)
治験薬投与完了例	10 (83.3)	10 (83.3)	11 (91.7)	5 (100)	36 (87.8)	12 (92.3)
治験薬投与中止例	2 (16.7)	2 (16.7)	1 (8.3)	0	5 (12.2)[a]	1 (7.7)[b]

n (%)

EE：有効性評価対象，SAF：安全性解析対象集団

投与方法は全て 3 回／週

a：主な中止理由：有害事象（3 例，7.3%），効果不十分（1 例，2.4%），治験実施計画書違反（1 例，2.4%）

b：主な中止理由：治験実施計画書違反（1 例，7.7%）

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 12

表 2.7.6.29-3　19 週間投与の A 群（正常反応患者）の患者の内訳

内訳	A-4 (1.8 mg/kg)	A-5 (1.8 mg/kg)	A-6 (1.3 mg/kg)	A-7 (体重区分 70-100-150 mg/kg[a])	A-8 (体重区分 70-120-200 mg/kg[a])	A-9 (2.0 mg/kg)	A-10 (体重区分 70-120-200 mg/kg[a])	ロキサデュスタット 併合	エポエチンアルファ 併合
ランダム化	7 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	2 (100)	10 (100)	67 (100)	23 (100)
SAF	7 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	12 (100)	2 (100)	10 (100)	67 (100)	23 (100)
EE 集団	6 (85.7)	11 (91.7)	11 (91.7)	11 (91.7)	10 (83.3)	2 (100)	10 (100)	61 (91.0)	22 (95.7)
治験薬投与完了例	5 (71.4)	7 (58.3)	9 (75.0)	9 (75.0)	9 (75.0)	2 (100)	8 (80.0)	49 (73.1)	21 (91.3)
治験薬投与中止例	2 (28.6)	5 (41.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	3 (25.0)	0	2 (20.0)	18 (26.9)[b]	2 (8.7)

n (%)

投与方法は全て 3 回／週

a：体重を 40～60 kg，＞60～90 kg，＞90～140 kg で区分して投与量を決定した。体重はベースライン時の患者の HD 後のドライウエイトとした。

b：主要な中止理由：死亡（3 例，4.5%），効果不十分（9 例，13.4%），治験実施計画書違反（1 例，1.5%），同意撤回（4 例，6.0%），その他（1 例，1.5%）

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 13

低反応患者では，ロキサデュスタット併合群（コホート B-1 及び B-2）に 9 例，エポエチンアルファ併合群に 4 例，プラセボ群に 4 例がランダム化された。19 週間投与にランダム化された患者は，ロキサデュスタット併合群の 9 例中 5 例，エポエチンアルファ併合群の 4 例中 3 例，プラセボ群の 4 例中 3 例であった。試験を中止した患者は，ロキサデュスタット併合群では 6 例（66.7%），エポエチンアルファ併合群では 1 例（25.0%），プラセボ群では 4 例全例であった（表 2.7.6.29-4）。

表 2.7.6.29-4　B 群（低反応患者）の患者の内訳

内訳	B-1 (1.5 mg/kg)	B-2 群 (2.0 mg/kg)	ロキサデュスタット併合	エポエチンアルファ併合	プラセボ
ランダム化	4 (100)	5 (100)	9 (100)	4 (100)	4 (100)
SAF	4 (100)	5 (100)	9 (100)	4 (100)	4 (100)
EE 集団	1 (25.0)	3 (60.0)	4 (44.4)	4 (100)	3 (75.0)
治験薬投与完了例	2 (50.0)	1 (20.0)	3 (33.3)	3 (75.0)	0.
治験薬投与中止例	2 (50.0)	4 (80.0)	6 (66.7)[a]	1 (25.0)[b]	4 (100)[c]

投与方法は全て 3 回／週

a：主な中止理由：死亡（1 例，11.1%），有害事象（1 例，11.1%），効果不十分（1 例，11.1%），治験薬の服薬不遵守（2 例，22.2%），同意撤回（1 例，11.1%）

b：主な中止理由：同意撤回（1 例，25.0%）

c：主な中止理由：効果不十分（3 例，75.0%），治験薬の服薬不遵守（1 例，25.0%）

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 14

人口統計学的特性及び他の基準値

正常反応患者の両投与期間とも，年齢，性別，平均体重，慢性腎臓病（CKD）のリスク因子，ベースライン時の平均 Hb 値（11.3～11.5 g/dL）及び TSAT は，ロキサデュスタット併合群とエポエチンアルファ併合群で類似していたが，ロキサデュスタット併合群で白人が多かった。ベースライン時の平均 EPO 濃度及びフェリチン濃度並びにエポエチンアルファの週当たりの平均投与量に，ロキサデュスタット併合群とエポエチンアルファ併合群でわずかに違いがみられた（表 2.7.6.29-5）。

表 2.7.6.29-5　人口統計学的及び BL 特性：正常反応患者（A 群）（SAF）

投与期間：6 週間投与			
特性		ロキサデュスタット併合群	エポエチンアルファ併合群
		N=41	N=13
年齢 (歳)	平均値 (SD), 範囲	55.8 (13.4), 20, 79	59.5 (10.1), 39, 75
性別，n (%)	男性	27 (65.9)	9 (69.2)
体重 (kg)	平均値 (SD)	83.4 (19.0)	78.7 (18.1)
人種，n (%)	白人	27 (65.9)	5 (38.5)
	黒人	13 (31.7)	7 (53.8)
	アジア人	1 (2.4)	1 (7.7)
CKD の原因疾患，n (%)[a]	高血圧	40 (98.0)	13 (100)
	糖尿病	28 (68.0)	10 (77.0)
BL 血漿中 EPO 濃度 (mIU/mL)[b]	平均値 (SD)	290.6 (201.8) [n=31，EE 集団]	325.4 (108.4) [n=8，EE 集団]
BL エポエチンアルファ投与量 (IU/kg/週)	平均値 (SD)	138.3 (51.3) [n=37]	136.3 (47.7)
Hb 値 (g/dL)	平均値 (SD)	11.3 (0.6)	11.5 (0.6)
フェリチン (ng/mL)	平均値 (SD)	912.5 (419.3)	875.6 (449.8)
TSAT (%)	平均値 (SD)	30.4 (8.0)	30.4 (10.2)
投与期間：19 週間投与			
特性		N=67	N=23
年齢 (歳)	平均値 (SD), 範囲	56.9 (12.1), 20, 80	57.0 (11.6), 29, 78
性別，n (%)	男性	45 (67.2)	14 (60.9)
体重 (kg)	平均値 (SD)	86.6 (22.5)	84.3 (23.4)
人種，n (%)	白人	35 (52.2)	6 (26.1)
	黒人	29 (43.3)	12 (52.2)
	アジア人	1 (1.5)	3 (13.0)
	その他	2 (3.0)	2 (8.7)
CKD の原因疾患，n (%)[a]	高血圧	66 (100) [n=66]	22 (100) [n=22]
	糖尿病	39 (59.0) [n=66]	14 (64.0) [n=22]
BL 血漿中 EPO 濃度 (mIU/mL)[b]	平均値 (SD)	294.0 (297.1) [n=51，EE 集団]	328.7 (243.8) [n18，EE 集団]
BL エポエチンアルファ投与量 (IU/kg/週)	平均値 (SD)	152.8 (80.6) [n=66]	173.4 (83.7) [n=22]
Hb 値 (g/dL)	平均値 (SD)	11.2 (0.7)	11.2 (1.0)
フェリチン (ng/mL)	平均値 (SD)	827.7 (474.3)	1065.8 (657.2)
TSAT (%)	平均値 (SD)	29.2 (10.0)	28.1 (14.4)

BL：ベースライン，CKD：慢性腎臓病，EPO：エリスロポエチン，Hb：ヘモグロビン，SD：標準偏差，TSAT：トランスフェリン飽和度

a：「病歴症例報告書」に記載された糖尿病及び高血圧に基づく。

b：BL 血漿中 EPO 濃度は，EE 集団における治験薬開始前に測定された最後の 3 回の平均値とした。

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 15

表 2.7.6.29-6　人口統計学的及び BL 特性：低反応患者（B 群）（SAF）

特性		ロキサデュスタット併合群 N=9	エポエチンアルファ併合群 N=4	プラセボ群 N=4
年齢 (歳)	平均値 (SD), 範囲	57.9 (7.3), 43, 69	47.0 (12.5), 34, 62	58.8 (8.6), 48, 69
性別，n (%)	男性	1 (11.1)	2 (50.0)	2 (50.0)
体重 (kg)	平均値 (SD)	93.6 (17.4)	92.4 (17.2)	84.9 (13.1)
人種，n (%)	白人	2 (22.2)	1 (25.0)	3 (75.0)
	黒人	7 (77.8)	2 (50.0)	1 (25.0)
	アジア人	0	1 (25.0)	0
BL 血漿中 EPO 濃度 (mIU/mL)[a]	平均値 (SD)	517.5 (542.7) [n=3, EE 集団]	1204.2 (731.4) [n=4, EE 集団]	670.3 (584.8) [n=3, EE 集団]
BL エポエチンアルファ投与量 (IU/kg/週)[b]	平均値 (SD)	538.0 (271.3) [n=9]	578.9 (166.1) [n=3]	558.9 (212.7) [n=4]
Hb 値 (g/dL)	平均値 (SD)	11.5 (1.1)	11.3 (1.5)	10.0 (0.8)
フェリチン (ng/mL)	平均値 (SD)	667.3 (329.2)	780.0 (210.0)	796.1 (230.2)
TSAT (%)	平均値 (SD)	20.6 (6.7)	21.0 (3.2)	21.6 (9.5)

BL：ベースライン，EPO：エリスロポエチン，Hb：ヘモグロビン，SD：標準偏差，TSAT：トランスフェリン飽和度

a：BL 血漿中 EPO 濃度は，EE 集団における治験薬開始前に測定された最後の 3 回の平均値とした。

b：BL エポエチンアルファ投与量は 6 週間投与のエポエチンアルファ併合群にランダム化された患者の 4 例中 2 例，及び 19 週間投与のエポエチンアルファ併合群にランダム化された 3 例中 1 例で利用可能であった。

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 16

2.7.6.29.3 治験薬の曝露

ロキサデュスタットを 1 回以上投与された患者は 117 例で，投与期間の平均値（標準偏差）は 79.65（46.53）日，範囲は 4～136 日であった。

正常反応患者の 6 週間投与（41 例）でのロキサデュスタット総曝露量は，平均値（標準偏差）が 1.56（0.39）mg/kg，及び中央値（範囲）が 1.55（0.97～2.45）mg/kg であった。正常反応患者の 19 週間投与（67 例）でのロキサデュスタット総曝露量は，平均値（標準偏差）が 1.66（0.48）mg/kg，及び中央値（範囲）が 1.66（0.49～3.39）mg/kg であった。

低反応患者の 6 週間投与（4 例）でのロキサデュスタット総曝露量は，平均値（標準偏差）が 1.51 （0.13） mg/kg，及び中央値（範囲）が 1.52（1.39～1.99）mg/kg であった。低反応患者の 19 週間投与（5 例）でのロキサデュスタット総曝露量は，平均値（標準偏差）が 2.16（0.52）mg/kg，及び中央値（範囲）が 2.02（1.36～3.01）mg/kg であった。

ロキサデュスタットを投与された患者 117 例の服薬遵守率は，平均値（標準偏差）が 96.1%（12.0%）で，範囲が 33.3%～123.0%であった。低反応患者の B-1 では服薬遵守率の平均値が最も低かった（87.2%）。ロキサデュスタットを投与された患者の 90.6%で服薬遵守率が 80%を超えていた。

2.7.6.29.4 有効性

主要評価項目

正常反応患者

6 週間投与で，week 7 に Hb 値が「ベースライン Hb 値 −0.5 g/dL」以上であった患者の割合は，ロキサデュスタット併合群全体（69.7%）でエポエチンアルファ併合群（33.3%）に比べて高い傾向がみられた（P=0.063）。ロキサデュスタット投与コホートのうち 1.5 mg/kg のコホート（A-2）でも，Hb 値の改善がエポエチンアルファ併合群よりも良好である傾向がみられ，コホート A-2～A-4 を併合すると統計学的に有意な差がみられた（P=0.033）（表 2.7.6.29-7）。

19 週間投与の主要評価項目である week 17, 18, 19, 20 の平均 Hb 値が 11 g/dL を超えた患者は，ロキサデュスタット併合群全体で 61 例中 31 例（50.8%），エポエチンアルファ併合群で 22 例中 8 例（36.4%）であり，統計学的に有意な差はみられなかった（表 2.7.6.29-8）。

表 2.7.6.29-7　正常反応患者の 6 週間投与で week 7 に Hb 値が「ベースライン Hb 値 －0.5 g/dL」以上であった患者の割合（%）（主要評価項目）（EE 集団，LOCF）

コホート (n)／投与方法	BL エポエチンアルファの平均投与量 (SD) [範囲] (IU/kg/週)	BL Hb 値 平均値 (SD)	Hb 達成	
			患者数 (%)	P 値 [a]
ロキサデュスタット A-1 (n=9) 1.0 mg/kg TIW	132.6 (44.4) [80, 188]	11.0 (0.3)	4 (44.4)	1.0
ロキサデュスタット A-2 (n=10) 1.5 mg/kg TIW	145.2 (49.5) [83, 232]	11.2 (0.5)	8 (80.0)	0.07
ロキサデュスタット A-3 (n=9) 2.0 mg/kg TIW	122.1 (59.2) [67, 222]	11.2 (0.9)	7 (77.8)	0.15
ロキサデュスタット A-4 (n=5) 1.8 mg/kg TIW	159.4 (72.4) [80, 249]	11.8 (0.5)	4 (80.0)	0.27
ロキサデュスタット併合 (n=33)	137.7 (54.4) [67, 249]	11.2 (0.6)	23 (69.7)	0.063
ロキサデュスタット A-2～A-4 の併合 (n=24)	-	-	19 (79.2)	0.033
エポエチンアルファ (n=9)	139.5 (55.6) [75, 234]	11.4 (0.5)	3 (33.3)	-

BL：ベースライン，Hb：ヘモグロビン，LOCF：Last observation carried forward，SD：標準偏差，TIW：週 3 回投与

a：P 値は，Fisher's exact 検定（両側）を用いてロキサデュスタット併合群とエポエチンアルファ併合群を比較した。

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 17

表 2.7.6.29-8　正常反応患者の 6 週間投与で week 7 に Hb 値が「ベースライン Hb 値 −0.5 g/dL」以上であった患者の割合（%）（主要評価項目）（EE 集団，LOCF）

コホート (n)／投与方法	BL エポエチンアルファの平均投与量 (SD) [範囲] (IU/kg/週)	BL Hb 値 平均値 (SD)	Hb 達成 患者数 (%)
ロキサデュスタット A-4 (n=6) 1.8 mg/kg TIW	145.8 (94.2) [75, 323]	11.5 (0.5)	4 (66.7)
ロキサデュスタット A-5 (n=11) 1.8 mg/kg TIW	202.6 (95.0) [0, 314]	10.8 (0.6)	4 (36.4)
ロキサデュスタット A-6 (n=11) 1.3 mg/kg TIW	133.6 (52.1) [74, 242]	11.3 (0.6)	6 (54.5)
ロキサデュスタット A-7 (n=11) 0.7-3.0 mg/kg TIW	125.4 (64.9) [41, 240]	11.8 (0.6)	5 (45.5)
ロキサデュスタット A-8 (n=10) 1.5 mg/kg TIW	141.5 (57.8) [65, 257]	11.3 (0.8)	6 (60.0)
ロキサデュスタット A-9 (n=2) 2.0 mg/kg TIW	323.1 (103.1) [250, 396]	11.2 (0.1)	2 (100)
ロキサデュスタット A-10 (n=10) 1.8 mg/kg TIW	133.7 (71.8) [0, 233]	10.7 (0.6)	4 (40.0)
ロキサデュスタット併合 (n=61)	152.5 (80.5) [0, 396]	11.2 (0.7)	31 (50.8)
エポエチンアルファ (n=22)	176.2 (84.7) [72, 31]	11.3 (0.9)	8 (36.4)

BL：ベースライン，Hb：ヘモグロビン，LOCF：Last observation carried forward，SD：標準偏差，TIW：週 3 回投与

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 18

低反応患者

6 週間以上投与されるコホート（B-1 及び B-2）にランダム化された患者で，week 7 に Hb 値が「ベースライン Hb 値 −0.5 g/dL」以上であった患者の割合は，ロキサデュスタット併合群全体で 4 例中 1 例（25.0%），エポエチンアルファ併合群で 4 例中 2 例（50.0%），プラセボ群で 3 例中 0 例であった。

19 週間投与したコホート B-2 で，week 17，18，19，20 の平均 Hb 値が 11 g/dL を超えた患者（主要評価項目）は，ロキサデュスタット併合群で 3 例中 0 例，プラセボ群で 2 例中 0 例であったが，エポエチンアルファ併合群では 3 例中 2 例（66.7%）であった（表 2.7.6.29-9）。

表 2.7.6.29-9　低反応患者で主要評価項目を達成した患者の割合（%）（EE 集団，LOCF）

コホート (n)／投与方法	BL エポエチンアルファの平均投与量 (SD) [範囲] (IU/kg/週)	BL Hb 値 平均値 (SD)	Hb 達成	
			患者数 (%)[a]	患者数 (%)[b]
ロキサデュスタット B-1 (n=1) 1.5 mg/kg TIW	396	12.9	0	N/A
ロキサデュスタット B-2 (n=3) 2.0 mg/kg TIW	341.9 (211.0) [166, 576]	11.6 (1.1)	1 (33.3)	0
ロキサデュスタット併合 (n=4)	355.4 (174.4) [166, 576]	12.0 (1.1)	1 (25.0)	N/A
エポエチンアルファ B-2 (n=3)	669.0 (80.6) [612, 726]	11.1 (1.8)	2 (66.7)	2 (66.7)
エポエチンアルファ併合 (n=4)	578.9 (166.1) [399, 726]	11.3 (1.5)	2 (50.0)	N/A
プラセボ B-2 (n=2)	723.4 (165.6) [606, 841]	10.1 (0.4)	0	0
プラセボ併合 (n=3)	616.3 (219.4) [402, 841]	10.4 (0.5)	0	N/A

BL：ベースライン，Hb：ヘモグロビン，LOCF：Last observation carried forward，SD：標準偏差，TIW：週 3 回投与，N/A：該当なし

a：Week 7 に Hb 値が「ベースライン Hb 値 −0.5 g/dL」以上であった患者数（%）（B-1 及び B-2，それぞれ 6 及び 19 週間投与）

b：Week 17，18，19，20 の平均 Hb 値が 11 g/dL を超えた患者数（%）（B-2，19 週間投与のみ）

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 19

副次評価項目（正常反応患者）

平均 Hb 値が 11～13 g/dL の患者の割合（%）（19 週間投与の week 17，18，19，20）

Week 17～20 に平均 Hb 値が 11～13 g/dL であった患者は, ロキサデュスタット併合群で 61 例中 27 例（44.3%），エポエチンアルファ併合群で 22 例中 8 例（36.4%）であった。また，week 17～20 に平均 Hb 値が 11 g/dL を超えた患者は, ロキサデュスタット併合群で 4 例, エポエチンアルファ併合群で 0 例であった。

平均 Hb 値が 10～13 g/dL の患者の割合（%）（19 週間投与の week 17，18，19，20）

Week 17～20 に平均 Hb 値が 10～13 g/dL であった患者は, ロキサデュスタット併合群で 61 例中 42 例（68.9%），エポエチンアルファ併合群で 22 例中 19 例（86.4%）であった。また，week 17～20 の平均 Hb 値が 11 g/dL を超えた患者は, ロキサデュスタット併合群で 4 例, エポエチンアルファ併合群で 0 例であった。

6 週間及び 19 週間の投与期間中における用量調整回数

ロキサデュスタットを 6 週間投与した 41 例中，増量が 3 例（7.3%），減量が 2 例（4.9%），投与中断が 15 例（36.6%）にみられた。投与を中断した 15 例中 10 例（24.4%）が投与を再開した。

エポエチンアルファを 6 週間投与した 13 例中，増量が 9 例（69.2%），減量が 6 例（46.2%），投与中断が 3 例（23.1%）にみられた。投与中断後に再開した患者はいなかった。

Week 7 に Hb 値が「ベースライン Hb 値 ± 1 g/dL」に維持されていた患者の割合（%）

6 週間投与で，6 週間投与後（day 43）の Hb 値が「ベースライン Hb 値 ± 1.0 g/dL」に維持されていた患者は，ロキサデュスタット併合群で 33 例中 13 例（39.4%），エポエチンアルファ併合群で 9 例中 6 例（66.7%）であった。

19 週間投与で，6 週間投与後（day 43）の Hb 値が「ベースライン Hb 値 ±1.0 g/dL」に維持されていた患者は，ロキサデュスタット併合群で 61 例中 23 例（37.7%），エポエチンアルファ併合群で 22 例中 13 例（59.1%）であった。

6 週間投与の week 7 に Hb 値がベースライン値を超えた患者，及び 7～19 週間投与の week 8，10，12，14，17，19 及び 20 に Hb 値がベースライン値を超えた患者の割合（%）

6 週間投与の week 7 に Hb 値がベースライン値を超えた患者は，ロキサデュスタット併合群で 33 例中 19 例（57.6%），エポエチンアルファ併合群で 9 例中 2 例（22.2%）であった。

19 週間投与の投与終了時（day 134）に Hb 値がベースライン Hb 値を超えた患者は，ロキサデュスタット併合群で 61 例中 25 例（41.0%），エポエチンアルファ併合群で 22 例中 7 例（31.8%）であった。

Hb 値に基づく救済貧血治療（ESA 投与，RBC 輸血又は鉄の静脈内投与）が必要となった患者の割合（%）

6 週間投与で治療期間中に救済貧血治療が必要になった患者は，ロキサデュスタット併合群で 41 例中 9 例（22.0%），エポエチンアルファ併合群で 13 例中 4 例（30.8%）であった。

19 週間投与で治療期間中に救済貧血治療が必要になった患者は，ロキサデュスタット併合群で 67 例中 20 例（29.9%），エポエチンアルファ併合群で 23 例中 4 例（17.4%）であった。

投与期間中（投与開始後最初の 6 週間及び 8 週間，最後の 8 週間，及び 19 週間全体）に赤血球の過剰産生により減量が必要となった患者の割合（%）

6 週間投与で赤血球の過剰産生により減量が必要となった患者は，ロキサデュスタット併合群で 41 例中 1 例（2.4%），エポエチンアルファ併合群で 0 例であった。

19 週間投与で赤血球の過剰産生により減量が必要となった患者は，ロキサデュスタット併合群で 67 例中 10 例（14.9%），エポエチンアルファ併合群で 23 例中 6 例（26.1%）であった。

Hb 値の改善（6 週間投与）

Day 43（week 7，6 週間の投与完了後）における平均 Hb 値は，ロキサデュスタット併合群ではベースラインから 0.3 g/dL 増加し，エポエチンアルファ併合群では 1.0 g/dL 低下した（P=0.050）。ベースラインからの Hb 値の平均変化量は，ロキサデュスタットのコホート A-2（1.5 mg/kg TIW，P=0.027）及び A-3（2.0 mg/kg TIW，P=0.041）で，エポエチンアルファ併合群と比較して統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.29-10）。

ロキサデュスタット併合群では, 6 週間投与後に平均 Hb 値がコホート 1.5 及び 2.0 mg/kg でベースラインからやや上昇し, コホート 1.0 及び 1.8 mg/kg では一定に維持された。エポエチンアルファ併合群では，平均 Hb 値は低下した（図 2.7.6.29-1）。

表 2.7.6.29-10 正常反応患者の 6 週間投与における week 7（day 43）の平均 Hb 値及びベースラインからの変化量（EE 集団，LOCF）

コホート (n)／投与方法	BL エポエチンアルファ投与量 (IU/kg/週)	平均 Hb 値 (g/dL)				
		BL	Day 43	Day 43 の BL からの変化量	P 値 vs BL[a]	P 値 群間[b]
ロキサデュスタット A-1 (n=9) 1.0 mg/kg TIW	[n=7]					
平均値 (SD)	132.6 (44.4)	11.0 (0.3)	10.6 (1.6)	−0.4 (1.6)	0.31	0.93
範囲	80, 188	10.5, 11.4	9.2, 13.9	−1.9, 2.8		
ロキサデュスタット A-2 (n=10) 1.5 mg/kg TIW	[n=9]					
平均値 (SD)	145.2 (49.5)	11.2 (0.5)	12.1 (1.9)	0.9 (1.6)	0.11	0.027
範囲	83, 232	10.3, 11.7	8.5, 14.6	−1.8, 2.9		
ロキサデュスタット A-3 (n=9) 2.0 mg/kg TIW						
平均値 (SD)	122.1 (59.2)	11.2 (0.9)	11.9 (1.5)	0.7 (1.6)	0.25	0.041
範囲	67, 222	10.1, 12.7	9.9, 14.3	−1.2, 4.2		
ロキサデュスタット A-4 (n=5) 1.8 mg/kg TIW						
平均値 (SD)	159.4 (72.4)	11.8 (0.5)	11.6 (2.1)	−0.2 (2.3)	0.81	0.054
範囲	80, 249	11.0, 12.3	8.2, 13.7	−4.1, 1.6		
ロキサデュスタット併合 (n=33)	[n=30]					
平均値 (SD)	137.7 (54.4)	11.2 (0.6)	11.6 (1.8)	0.3 (1.7)	0.29	0.050
範囲	67, 249	10.1, 12.7	8.2, 14.6	−4.1, 4.2		
エポエチンアルファ (n=9)						
平均値 (SD)	139.5 (55.6)	11.4 (0.5)	10.3 (1.3)	−1.0 (1.6)	0.09	-
範囲	75, 234	10.8, 12.4	8.0, 12.5	−4.4, 1.1		

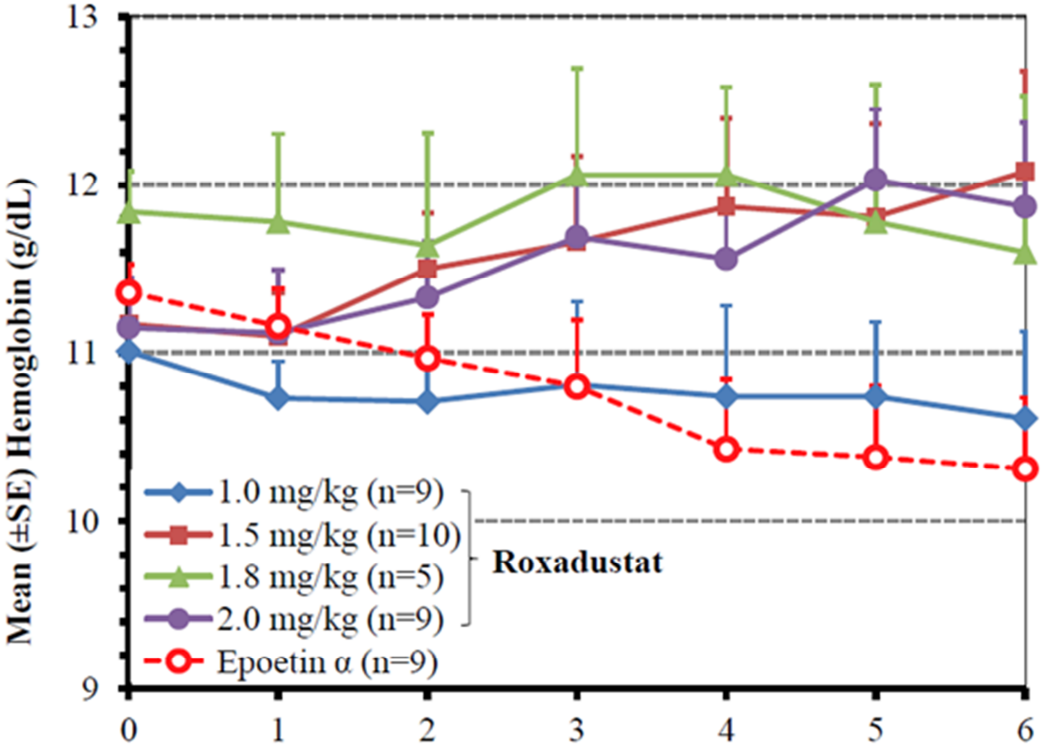
ANCOVA：共分散分析，BL：ベースライン，Hb：ヘモグロビン，LOCF：Last observation carried forward，SD：標準偏差，TIW：週 3 回投与

a：P 値は，ANCOVA モデルを用いて各コホートの BL をゼロとし，BL からの変化量を比較

b：P 値は，ANCOVA モデルを用いてロキサデュスタット併合群とエポエチンアルファ併合群を比較

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 20

図 2.7.6.29-1　正常反応患者の 6 週間投与におけるロキサデュスタット併合群とエポエチンアルファ併合群の平均 Hb 値（SE）の推移（EE 集団，LOCF）



Hb：ヘモグロビン，LOCF：Last observation carried forward，SE：標準誤差
Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Figure 3

ロキサデュスタット 6 週間投与による Hb 値の回帰直線の傾きを解析した結果，コホート A-2（1.5 mg/kg）での Hb 値の推定上昇速度は 0.19 g/dL/週であり，統計学的有意に近かった（P=0.061）。しかし，患者数が限られており，この評価項目について用量傾向を確認することは困難であった（表 2.7.6.29-11）。

表 2.7.6.29-11　6 週間投与での投与期間中の Hb 値の回帰直線の傾きにより測定した Hb 値の変化速度（EE 集団）

コホート (n)	推定 Hb 値の変化速度 (g/dL/週)	P 値
ロキサデュスタット A-1 (n=9) 1.0 mg/kg	−0.0135	0.900
ロキサデュスタット A-2 (n=10) 1.5 mg/kg	0.1926	0.061
ロキサデュスタット A-3 (n=9) 2.0 mg/kg	0.1682	0.118
ロキサデュスタット A-4 (n=5) 1.8 mg/kg	−0.0220	0.879
ロキサデュスタット併合 (n=33)	0.0966	0.092
エポエチンアルファ (n=9)	−0.1267	0.130

CSH：Heterogeneous Compound Symmetry，Hb：ヘモグロビン

上昇速度は，Hb 値（g/dL）の変化量と期間（週）の回帰直線の傾きとして，ランダム係数モデルを用いて算出した。用量変更の情報がない場合には，最終投与日を用量変更の開始日とした。CSH で特定した共分散構造を伴う Mixed Models for Repeated Measures を用いた。規定外測定の Hb 値は除外した。

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 21

Hb 値の維持（19 週間投与）

19 週間投与では，day 134（week 20，19 週間の投与完了後）のベースライン Hb 値からの変化量に，ロキサデュスタットの各コホート又は併合群とエポエチンアルファ併合群との間で統計学的な有意差はみられなかった。ロキサデュスタット併合群の day 134 のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は−0.5（1.4）g/dL で，エポエチンアルファ併合群と同様であった。

19 週間投与では，投与期間の最終 4 週間のベースライン Hb 値からの変化量に，ロキサデュスタットの各コホート又は併合群とエポエチンアルファ併合群の間で有意差はみられなかった。ベースラインからの平均変化量（標準偏差）は，ロキサデュスタット併合群で−0.3（1.4）g/dL，エポエチンアルファ併合群で−0.4（1.5）g/dL であり，変化量の最小 2 乗平均値の群間差は 0.0 g/dL（95% CI：−0.7, 0.7 g/dL）であった（表 2.7.6.29-12）。

ロキサデュスタット併合群の平均 Hb 値は, week 13 まで比較的安定した状態を維持していたが，エポエチンアルファ併合群では同じ期間の平均 Hb 値はわずかに低下した。両投与群の平均 Hb 値の曲線は，week 19 で一致した（図 2.7.6.29-2）。

表 2.7.6.29-12 正常反応患者の 19 週間投与における day 134（week 20）及び最終 4 週間（LOCF）の Hb 値のベースラインからの変化量（EE 集団）

コホート (n)[a]／投与方法 (TIW)	平均 Hb 値 (g/dL) BL	Day 43	Day 43 の BL からの変化量	P 値 vs BL[b]	P 値 群間[c]
ロキサデュスタット併合群 (n=61)					
平均値 (SD)	11.2 (0.7)	10.7 (1.5)	−0.5 (1.4)	0.005	0.56
範囲	9.7, 12.7	7.6, 13.5	−3.5, 3.2		
エポエチンアルファ併合群 (n=22)					
平均値 (SD)	11.3 (0.9)	10.9 (1.1)	−0.4 (1.5)	0.28	-
範囲	8.8, 12.6	8.5, 13.0	−2.2, 3.1		

コホート (n)[a]／投与方法 (TIW)	平均 Hb 値 (g/dL) BL	最終 4 週間	最終 4 週間の BL からの変化量	P 値 vs BL[b]	P 値 群間[c]
ロキサデュスタット併合群 (n=61)					
平均値 (SD)	11.2 (0.7)	10.9 (1.5)	−0.3 (1.4)	0.077	0.99
範囲	9.7, 12.7	7.6, 13.9	−3.5, 3.6	-	-
変化量の 95% CI	-	-	−0.7, 0.0	-	-
BL からの変化量のエポエチンアルファ併合群との差	-	-	0.0	-	-
BL からの変化量のエポエチンアルファ併合群との差の 95% CI	-	-	−0.7, 0.7	-	-
エポエチンアルファ併合群 (n=22)					
平均値 (SD)	11.3 (0.9)	10.9 (1.0)	−0.4 (1.5)	0.26	-
範囲	8.8, 12.6	8.3, 13.0	−2.4, 2.8	-	-
変化量の 95% CI	-	-	−0.9, 0.3	-	-

ANCOVA：共分散分析，BL：ベースライン，Hb：ヘモグロビン，LOCF：Last observation carried forward，SD：標準偏差，TIW：週 3 回投与

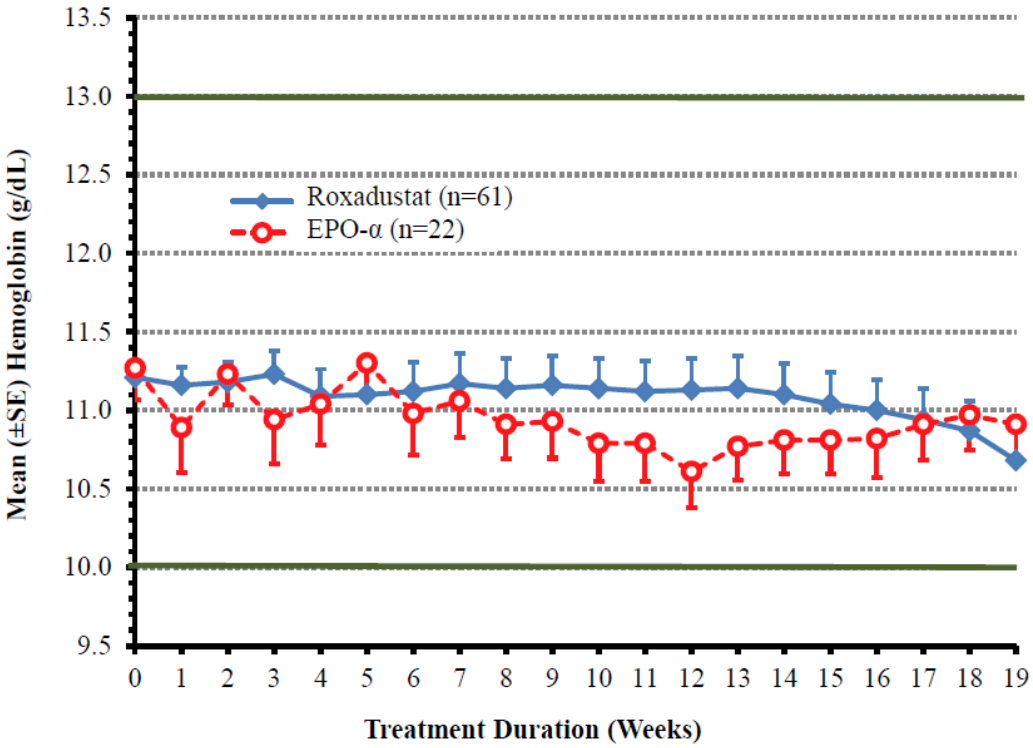
a：Hb 値が利用可能な患者数

b：P 値は，ANCOVA モデルを用いて各コホートの BL をゼロとし，BL からの変化量を比較

c：P 値は，ANCOVA モデルを用いてロキサデュスタット併合群とエポエチンアルファ併合群を比較

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 22

図 2.7.6.29-2　正常反応患者の 19 週間投与におけるロキサデュスタット投与群とエポエチンアルファ併合群の平均 Hb 値（SE）の推移（EE，LOCF）

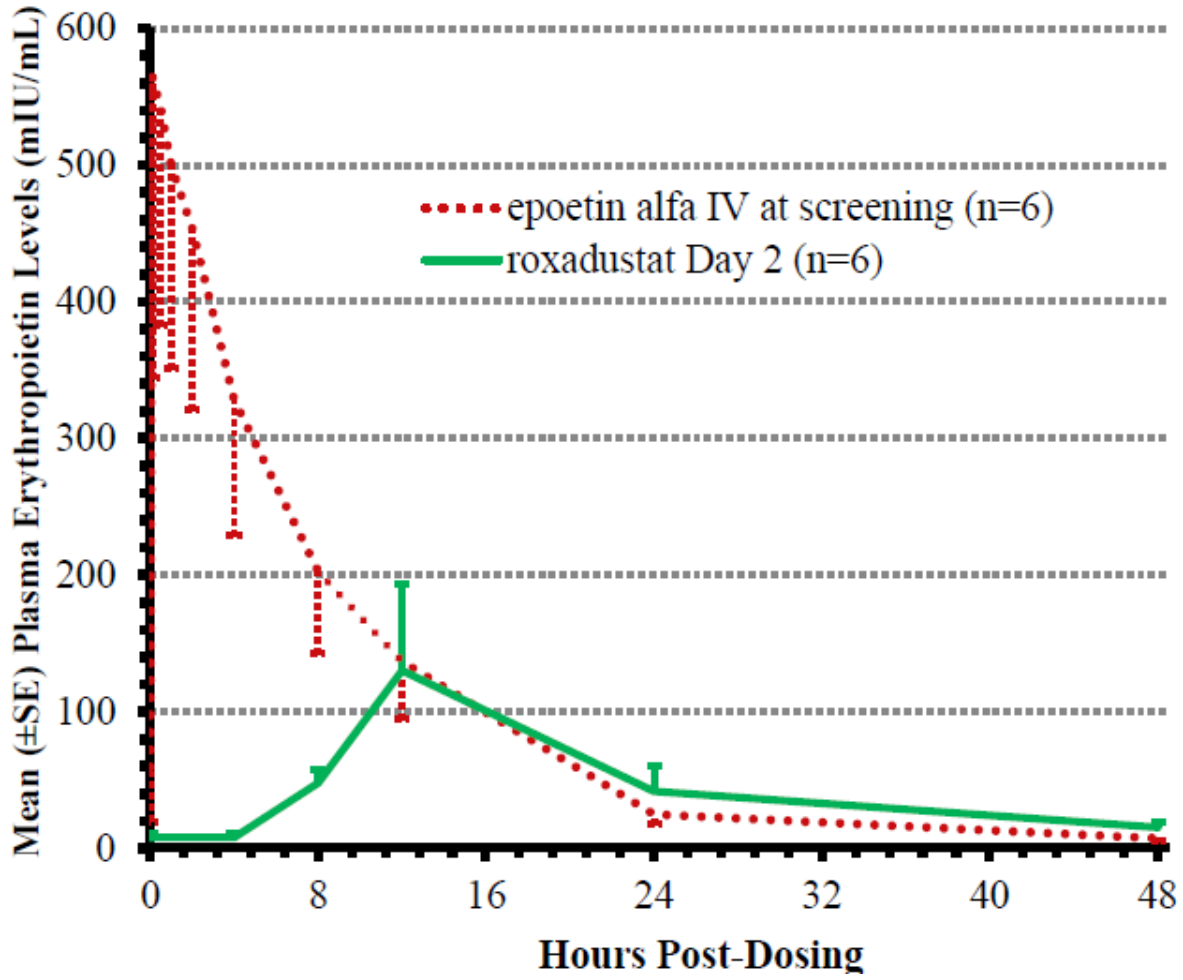


LOCF：Last observation carried forward，Hb：ヘモグロビン，SE：標準誤差
Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Figure 4

血漿中 EPO 濃度

血漿中 EPO 濃度は，静注エポエチンアルファ投与では，速やかに最高濃度（～700 mIU/mL）に達した後，48 時間以内にベースラインまで一次減衰したが，同一患者にロキサデュスタットを初回投与したとき，EPO 濃度は中程度の速度で上昇し始め，12 時間後に最高濃度（約 130 mIU/mL）に達し，48 時間以内にベースライン付近まで緩やかに戻った（図 2.7.6.29-3）。

図 2.7.6.29-3　ロキサデュスタット及びベースラインのエポエチンアルファ投与時の平均血漿中エリスロポエチン（EPO）濃度



SE：標準偏差
Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Figure 5

2.7.6.29.5 安全性

有害事象の概要

有害事象は全体で 161 例中 98 例（60.9%）に発現し，その内訳はロキサデュスタット併合群で 117 例中 74 例（63.2%），エポエチンアルファ併合群で 40 例中 23 例（57.5%）及びプラセボ群で 4 例中 1 例（25.0%）であった。副作用はロキサデュスタット併合群で 117 例中 11 例（9.4%）に発現し，エポエチンアルファ併合群及びプラセボ群では発現しなかった。

有害事象の多くは軽度から中等度であった。重度又は Grade 3 の有害事象は，全体で 161 例中 18 例（11.2%）に発現し，その内訳はロキサデュスタット併合群で 117 例中 14 例（12.0%），エポエチンアルファ併合群で 40 例中 4 例（10.0%）で，プラセボ群では発現しなかった。生命を脅か

す又は Grade 4 の有害事象は，ロキサデュスタット併合群で 1 例（水分過負荷及び透析膜に対する重度のアレルギー反応），エポエチンアルファ併合群で 1 例（心停止）に発現した。

死亡は，ロキサデュスタット併合群で 4 例（正常反応患者 3 例及び低反応患者 1 例）にみられ，いずれも治験薬とは関連なしと判断された。エポエチンアルファ併合群及びプラセボ群では死亡はみられなかった。

重篤な有害事象は全体で 161 例中 37 例（23.0%）に発現し，その内訳はロキサデュスタット併合群で 117 例中 30 例（25.6%），エポエチンアルファ併合群で 40 例中 7 例（17.5%）でプラセボ群では発現しなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，ロキサデュスタット併合群で 117 例中 7 例（6.0%），エポエチンアルファ併合群で 0 例，プラセボ群で 4 例中 1 例（25.0%）発現した（表 2.7.6.29-13）。

表 2.7.6.29-13 有害事象の概要（SAF）

	ロキサデュスタット併合群 (N=117)	エポエチンアルファ併合群 (N=40)	プラセボ群 (N=4)
有害事象	74 (63.2)	23 (57.5)	1 (25.0)
重度又は Grade 3 の有害事象	14 (12.0)	4 (10.0)	0
副作用	11 (9.4)	0	0
死亡に至った有害事象	4 (3.4)	0	0
重篤な有害事象	30 (25.6)	7 (17.5)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	7 (6.0)	0	1 (25.0)

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）12.2.3 Analysis of Adverse Events 及び 12.3.1.2 Other Serious Adverse Events より作成

有害事象

正常反応患者

ロキサデュスタット併合群及びエポエチンアルファ併合群の投与評価期間における有害事象の発現率（患者年［件/PEY］）の要約を表 2.7.6.29-14 に示す。

ロキサデュスタット併合群で発現率の高かった有害事象は，悪心（0.40 件/PEY），下痢及び水分過負荷（各 0.28 件/PEY），貧血（0.24 件/PEY），嘔吐及び上気道感染（各 0.20 件/PEY），頭痛及び筋痙縮（各 0.16 件/PEY），胃腸炎及び血中ビリルビン増加（各 0.12 件/PEY）であった。

エポエチンアルファ併合群で発現率の高かった有害事象は，下痢（0.23 件/PEY），筋痙縮及び高カリウム血症（各 0.185 件/PEY），貧血，嘔吐，胸痛，咳嗽，肺炎，うっ血性心不全，壊疽，末梢性浮腫，呼吸困難及び関節脱臼（各 0.14 件/PEY）であった。

表 2.7.6.29-14 正常反応患者の有害事象発現率（PEY）：SAF

MedDRA Version 16.0 基本語	エポエチンアルファ→ロキサデュスタット切り替え期間 N=0.54 PEY	ロキサデュスタット投与評価期間 N=24.92 PEY	ロキサデュスタット→エポエチンアルファ切り替え期間 N=0.61 PEY	エポエチンアルファ投与評価期間 N=21.64 PEY
全ての有害事象	6 (11.111)	166 (6.661)	16 (26.230)	112 (5.176)
悪心	0	10 (0.401)	2 (3.279)	0
水分過負荷	0	7 (0.281)	0	2 (0.092)
下痢	1 (1.852)	7 (0.281)	0	5 (0.231)
貧血	0	6 (0.241)	0	3 (0.139)
嘔吐	1 (1.852)	5 (0.201)	0	3 (0.139)
上気道感染	0	5 (0.201)	0	0
頭痛	0	4 (0.161)	0	1 (0.046)
筋痙縮	0	4 (0.161)	1 (1.639)	4 (0.185)
胃腸炎	0	3 (0.120)	1 (1.639)	1 (0.046)
血中ビリルビン増加	0	3 (0.120)	0	0
急性心筋梗塞	0	2 (0.080)	0	1 (0.046)
動静脈瘻瘤	0	2 (0.080)	0	1 (0.046)
動静脈瘻血栓症	0	2 (0.080)	0	1 (0.046)
便秘	0	2 (0.080)	1 (1.639)	1 (0.046)
歯痛	0	2 (0.080)	0	1 (0.046)
高血糖	0	2 (0.080)	0	2 (0.092)
低血圧	0	2 (0.080)	1 (1.639)	2 (0.092)
皮膚潰瘍	0	2 (0.080)	0	2 (0.092)
尿路感染	0	2 (0.080)	0	2 (0.092)
咳嗽	0	2 (0.080)	0	3 (0.139)
肺炎	0	2 (0.080)	0	3 (0.139)
動静脈瘻部位合併症	0	2 (0.080)	0	0
無力症	0	2 (0.080)	0	0
脳血管発作	0	2 (0.080)	0	0
胸部不快感	0	2 (0.080)	0	0
疲労	0	2 (0.080)	1 (1.639)	0
低カルシウム血症	0	2 (0.080)	0	0
低カリウム血症	0	2 (0.080)	0	0
腹部不快感	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
狭心症	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
背部痛	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
冠動脈疾患	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
C-反応性蛋白増加	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
非心臓性胸痛	0	1 (0.040)	1 (1.639)	1 (0.046)
四肢痛	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
そう痒症	0	1 (0.040)	0	1 (0.046)
血中カリウム減少	0	1 (0.040)	1 (1.639)	2 (0.092)
高血圧	0	1 (0.040)	0	2 (0.092)
うっ血性心不全	0	1 (0.040)	0	3 (0.139)
壊疽	0	1 (0.040)	0	3 (0.139)
末梢性浮腫	0	1 (0.040)	0	3 (0.139)
高カリウム血症	0	1 (0.040)	1 (1.639)	4 (0.185)
腹痛	0	1 (0.040)	0	0
裂肛	0	1 (0.040)	0	0

MedDRA Version 16.0 基本語	エポエチンアルファ→ロキサデュスタット 切り替え期間 N=0.54 PEY	ロキサデュスタット 投与評価期間 N=24.92 PEY	ロキサデュスタット→エポエチンアルファ 切り替え期間 N=0.61 PEY	エポエチンアルファ 投与評価期間 N=21.64 PEY
閉塞隅角緑内障	0	1 (0.040)	0	0
不安	0	1 (0.040)	0	0
動静脈瘻閉塞	0	1 (0.040)	0	0
動静脈瘻部位出血	0	1 (0.040)	0	0
関節痛	0	1 (0.040)	0	0
関節炎	0	1 (0.040)	0	0
AST 増加	0	1 (0.040)	0	0
気管支炎	0	1 (0.040)	0	0
心肺停止	0	1 (0.040)	0	0
カテーテル留置部位感染	0	1 (0.040)	0	0
蜂巣炎	0	1 (0.040)	0	0
複雑部分発作	0	1 (0.040)	0	0
食欲減退	0	1 (0.040)	0	0
糖尿病性壊疽	0	1 (0.040)	0	0
糖尿病性ニューロパシー	0	1 (0.040)	0	0
耳痛	0	1 (0.040)	0	0
細菌性心内膜炎	0	1 (0.040)	0	0
眼刺激	0	1 (0.040)	0	0
胃腸出血	0	1 (0.040)	0	0
胃食道逆流性疾患	0	1 (0.040)	0	0
慢性閉塞性肺疾患	0	1 (0.040)	0	0
痛風性関節炎	0	1 (0.040)	0	0
血便排泄	0	1 (0.040)	0	0
血腫	0	1 (0.040)	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.040)	0	0
出血	0	1 (0.040)	0	0
過敏症	0	1 (0.040)	0	0
低リン酸血症	0	1 (0.040)	0	0
注射部位血管外漏出	0	1 (0.040)	0	0
流涙増加	0	1 (0.040)	0	0
大うつ病	0	1 (0.040)	0	0
精神状態変化	0	1 (0.040)	0	0
筋骨格系胸痛	0	1 (0.040)	0	0
神経障害性関節症	0	1 (0.040)	0	0
浮腫	0	1 (0.040)	0	0
疼痛	0	1 (0.040)	0	0
急性膵炎	0	1 (0.040)	0	0
錯感覚	2 (3.704)	1 (0.040)	0	0
耳下腺炎	0	1 (0.040)	0	0
出血性消化性潰瘍	0	1 (0.040)	0	0
処置合併症	0	1 (0.040)	0	0
肺水腫	0	1 (0.040)	0	0
発熱	0	1 (0.040)	0	0
発疹	0	1 (0.040)	0	0
気道うっ血	0	1 (0.040)	0	0
鼻漏	0	1 (0.040)	0	0
敗血症	0	1 (0.040)	0	0
副鼻腔炎	0	1 (0.040)	0	0
傾眠	0	1 (0.040)	0	0
皮下組織膿瘍	0	1 (0.040)	0	0

MedDRA Version 16.0 基本語	エポエチンアルファ→ロキサデュスタット切り替え期間 N=0.54 PEY	ロキサデュスタット投与評価期間 N=24.92 PEY	ロキサデュスタット→エポエチンアルファ切り替え期間 N=0.61 PEY	エポエチンアルファ投与評価期間 N=21.64 PEY
皮下気腫	0	1 (0.040)	0	0
心突然死	0	1 (0.040)	0	0
上室性頻脈	0	1 (0.040)	0	0
顔面腫脹	0	1 (0.040)	0	0
熱傷	0	1 (0.040)	0	0
甲状腺新生物	0	1 (0.040)	0	0
歯牙破折	0	1 (0.040)	0	0
移植血管合併症	0	1 (0.040)	0	0
霧視	0	1 (0.040)	0	0
腹部圧痛	0	0	0	1 (0.046)
四肢膿瘍	0	0	0	1 (0.046)
心房細動	0	0	0	1 (0.046)
高窒素血症	0	0	0	1 (0.046)
血中アルブミン増加	0	0	0	1 (0.046)
血中クレアチニン増加	0	0	0	1 (0.046)
血中リン減少	0	0	1 (1.639)	1 (0.046)
心停止	0	0	0	1 (0.046)
伝導障害	0	0	0	1 (0.046)
結膜炎	0	0	0	1 (0.046)
コントロール不良の糖尿病	0	0	0	1 (0.046)
糖尿病性足病変	0	0	0	1 (0.046)
心電図 QT 延長	0	0	0	1 (0.046)
変色便	0	0	0	1 (0.046)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (0.046)
低潅流	0	0	0	1 (0.046)
感染	0	0	0	1 (0.046)
裂傷	0	0	0	1 (0.046)
倦怠感	0	0	0	1 (0.046)
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.046)
鼻閉	0	0	0	1 (0.046)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (0.046)
眼充血	0	0	0	1 (0.046)
末梢血管障害	0	0	0	1 (0.046)
術後創感染	0	0	0	1 (0.046)
処置によるめまい	0	0	0	1 (0.046)
ラ音	0	0	0	1 (0.046)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (0.046)
心内膜下虚血	0	0	0	1 (0.046)
失神	0	0	0	1 (0.046)
歯膿瘍	0	0	0	1 (0.046)
血管グラフト血栓症	0	0	0	1 (0.046)
心室性頻脈	0	0	0	1 (0.046)
外陰腟真菌感染	0	0	0	1 (0.046)
筋骨格痛	0	0	0	2 (0.092)
口腔咽頭痛	0	0	0	2 (0.092)
胸痛	0	0	0	3 (0.139)
呼吸困難	0	0	0	3 (0.139)
関節脱臼	0	0	0	3 (0.139)
膿瘍	0	0	1 (1.639)	0

MedDRA Version 16.0 基本語	エポエチンアルファ→ロキサデュスタット切り替え期間 N=0.54 PEY	ロキサデュスタット投与評価期間 N=24.92 PEY	ロキサデュスタット→エポエチンアルファ切り替え期間 N=0.61 PEY	エポエチンアルファ投与評価期間 N=21.64 PEY
血中カリウム増加	1 (1.852)	0	0	0
医療機器関連感染	0	0	1 (1.639)	0
易刺激性	1 (1.852)	0	0	0
失神寸前の状態	0	0	1 (1.639)	0
処置による低血圧	0	0	1 (1.639)	0
静脈穿刺部位腫脹	0	0	1 (1.639)	0

PEY：患者年
エポエチンアルファ→ロキサデュスタット切り替え期間：ロキサデュスタット投与開始日からスクリーニング期間に投与したエポエチンアルファの最終投与 7 日後まで（スクリーニング期間中のエポエチンアルファ最終投与日 +7 日間）
ロキサデュスタット→エポエチンアルファ切り替え期間：後観察期間中のエポエチンアルファ投与開始日からロキサデュスタット最終投与 5 日後まで
Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 26

心血管関連事象

ESA 投与に関連する全ての心血管事象又は血栓塞栓事象を注目すべき有害事象とし，レトロスペクティブに解析した。発現した事象が少なかったため，ロキサデュスタット併合群とエポエチンアルファ併合群に明らかな違いはみられなかった（表 2.7.6.29-15）。

注目すべき有害事象をロキサデュスタット投与量のカテゴリー別に検討した結果，1.0～1.5 mg/kg，1.5～2.0 mg/kg，及び 2.0 mg/kg 超では発現率は同程度であり，ロキサデュスタットの増量による発現率の上昇はみられなかった。

表 2.7.6.29-15 正常反応患者の心血管関連有害事象発現率（PEY）：SAF

MedDRA Version 16.0 基本語	エポエチンアルファ→ロキサデュスタット 切り替え期間 (0.54 PEY)	ロキサデュスタット投与評価期間 (24.92 PEY)	ロキサデュスタット→エポエチンアルファ切り替え期間 (0.61 PEY)	エポエチンアルファ投与評価期間 (21.64 PEY)
合計（全事象），n（発現率）	0	15 (0.60)	1 (1.639)	12 (0.555)
低血圧	0	2 (0.08)	1(1.639)	2 (0.092)
急性心筋梗塞	0	2 (0.08)	0	1 (0.046)
脳血管発作	0	2 (0.08)	0	0
うっ血性心不全	0	1 (0.04)	0	2 (0.092)
狭心症	0	1 (0.04)	0	1 (0.046)
動静脈瘻血栓症	0	1 (0.04)	0	1 (0.046)
高血圧	0	1 (0.04)	0	1 (0.046)
動静脈瘻閉塞	0	1 (0.04)	0	0
心肺停止	0	1 (0.04)	0	0
肺水腫	0	1 (0.04)	0	0
心突然死	0	1 (0.04)	0	0
血栓症	0	1 (0.04)	0	0
心停止	0	0	0	1 (0.046)
心筋梗塞	0	0	0	1 (0.046)
心内膜下虚血	0	0	0	1 (0.046)
血管グラフト血栓症	0	0	0	1 (0.046)

PEY：患者年
エポエチンアルファ→ロキサデュスタット切り替え期間：ロキサデュスタット投与開始日からスクリーニング期間に投与したエポエチンアルファの最終投与 7 日後まで（スクリーニング期間中のエポエチンアルファ最終投与日 +7 日間）
ロキサデュスタット→エポエチンアルファ切り替え期間：後観察期間中のエポエチンアルファ投与開始日からロキサデュスタット最終投与 5 日後まで
Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 27

低反応患者

低反応患者のロキサデュスタット併合群，エポエチンアルファ併合群，又はプラセボ群の投与評価期間における有害事象の発現率（患者年［件/PEY］）の要約を表 2.7.6.29-16 に示す。

低反応患者における全体の発現率（件/PEY）は，正常反応患者と比較して相対的に高かった（ロキサデュスタット併合群：15.75 件/PEY 及び 6.66 件/PEY，エポエチンアルファ併合群：8.76 件/PEY 及び 5.18 件/PEY）。

表 2.7.6.29-16 低反応患者の有害事象発現率（PEY）：SAF

MedDRA Version 16.0 基本語	エポエチンアルファ→ロキサデュスタット切り替え期間 N=0.05 PEY	ロキサデュスタット投与評価期間 N=1.46 PEY	ロキサデュスタット→エポエチンアルファ切り替え期間 N=0.11 PEY	エポエチンアルファ投与評価期間 N=2.17 PEY	プラセボ投与評価期間 N=0.33 PEY
全ての有害事象	1 (20)	23 (15.75)	2 (18.2)	19 (8.756)	1 (3.03)
蜂巣炎	0	2 (1.37)	0	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (0.685)	0	2 (0.922)	0
喘鳴	0	1 (0.685)	0	2 (0.922)	0
貧血	0	1 (0.685)	0	1 (0.461)	1 (3.03)
悪心	0	1 (0.685)	0	1 (0.461)	0
そう痒症	0	1 (0.685)	0	1 (0.461)	0
動静脈瘻部位合併症	0	1 (0.685)	0	0	0
菌血症	0	1 (0.685)	0	0	0
うっ血性心不全	0	1 (0.685)	0	0	0
カテーテル留置部位疼痛	0	1 (0.685)	0	0	0
疲労	0	1 (0.685)	0	0	0
ヘモグロビン減少	0	1 (0.685)	1 (9.091)	0	0
出血性卒中	0	1 (0.685)	0	0	0
頭痛	0	1 (0.685)	0	0	0
嵌入爪	0	1 (0.685)	0	0	0
外耳炎	0	1 (0.685)	0	0	0
後腹膜出血	0	1 (0.685)	0	0	0
失神	0	1 (0.685)	0	0	0
上気道感染	0	1 (0.685)	0	0	0
血管偽動脈瘤破裂	0	1 (0.685)	0	0	0
嘔吐	0	1 (0.685)	0	0	0
浮腫	0	0	0	3 (1.382)	0
悪寒	0	0	0	1 (0.461)	0
憩室穿孔	0	0	0	1 (0.461)	0
憩室炎	0	0	0	1 (0.461)	0
浮動性めまい	0	0	0	1 (0.461)	0
呼吸困難	0	0	0	1 (0.461)	0
高血糖	0	0	0	1 (0.461)	0
注入部位感染	0	0	0	1 (0.461)	0
白血球増加症	0	0	0	1 (0.461)	0
筋痙縮	0	0	0	1 (0.461)	0
咳嗽	1 (20)	0	0	0	0
副鼻腔うっ血	0	0	1 (9.091)	0	0

PEY：患者年
エポエチンアルファ→ロキサデュスタット切り替え期間：ロキサデュスタット投与開始日からスクリーニング期間に投与したエポエチンアルファの最終投与 7 日後まで（スクリーニング期間中のエポエチンアルファ最終投与日 +7 日間）
ロキサデュスタット→エポエチンアルファ切り替え期間：後観察期間中のエポエチンアルファ投与開始日からロキサデュスタット最終投与 5 日後まで
Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 28

副作用

副作用は，ロキサデュスタット併合群で 117 例中 11 例（9.4%）に発現した。副作用の内訳は，貧血が 4 件，頭痛，錯感覚及び血中ビリルビン増加が各 2 件，膵炎，食欲減退及び疲労が各 1 件であった。エポエチンアルファ併合群及びプラセボ群では，副作用は発現しなかった。

死亡

本試験期間中にロキサデュスタット併合群で 117 例中 4 例（3.4%）が死亡し，その内訳は正常反応患者が 108 例中 3 例（2.8%），低反応患者が 9 例中 1 例（11.1%）であった。エポエチンアルファ併合群及びプラセボ群では死亡はみられなかった。

68 歳の男性は心不全を合併した正常反応患者で，冠動脈疾患及び末梢動脈疾患も合併しており，目撃者なしで死亡した（死因：心突然死）。

77 歳の男性は正常反応患者で，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による急性敗血症で死亡した。

58 歳の男性は正常反応患者で，透析膜に対するアレルギー，本アレルギー反応の後遺症による心筋梗塞及びステントの既往歴を有していた（死因：心肺停止）。

57 歳の女性は喘息，冠動脈疾患，うっ血性心不全，糖尿病，高血圧，及び病的肥満を合併した低反応患者で，MRSA に感染し，菌血症及び細菌性弁膜性心内膜炎を発症した。疣腫が脳循環で塞栓を起こし，頭蓋内出血を伴う脳卒中を発症した。

4 例はいずれも明らかな心血管リスクを合併しており，死亡とロキサデュスタット投与に関連はないと判断された。

重篤な有害事象

全体で，重篤な有害事象が 161 例中 37 例（23.0%）に発現した。ロキサデュスタット併合群では重篤な有害事象が 117 例中 30 例（25.6%）に発現し，治験依頼者はいずれもロキサデュスタットとの因果関係はないと判断した。1 件の重篤な有害事象（急性膵炎）について，治験担当医師は「たぶん関連あり」と判定したが，治験依頼者及び独立データモニタリング委員会は，他の原因による可能性があること及び治験薬の最終投与 28 カ月後にも同事象が再発したことから，本事象との因果関係はないと判断した。

エポエチンアルファ併合群では重篤な有害事象が 40 例中 7 例（17.5%）に発現した。プラセボ群（4 例）では重篤な有害事象はみられなかった。

ロキサデュスタット併合群で発現割合の高かった重篤な有害事象は，うっ血性心不全，水分過負荷，急性心筋梗塞，蜂巣炎，脳血管発作，及び胃腸炎（各 2 例［1.7%］）であった。エポエチンアルファ併合群で発現割合が高かった重篤な有害事象は高カリウム血症（2 例［5.0%］）であった（表 2.7.6.29-17）。

表 2.7.6.29-17 正常反応患者及び低反応患者の重篤な有害事象（SAF）

MedDRA Version 16.0 基本語	ロキサデュスタット 併合群 (N=117) n (%)	エポエチン アルファ併合群 (N=40) n (%)	プラセボ群 (N=4) n (%)	合計 (N=161) n (%)
全ての重篤な有害事象	30 (25.6)	7 (17.5)	0	37 (23.0)
うっ血性心不全	2 (1.7)	1 (2.5)	0	3 (1.9)
水分過負荷	2 (1.7)	1 (2.5)	0	3 (1.9)
急性心筋梗塞	2 (1.7)	0	0	2 (1.2)
蜂巣炎	2 (1.7)	0	0	2 (1.2)
脳血管発作	2 (1.7)	0	0	2 (1.2)
胃腸炎	2 (1.7)	0	0	2 (1.2)
高カリウム血症	1 (0.9)	2 (5.0)	0	3 (1.9)
壊疽	1 (0.9)	1 (2.5)	0	2 (1.2)
肺炎	1 (0.9)	1 (2.5)	0	2 (1.2)
動静脈瘻部位出血	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
菌血症	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
心肺停止	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
慢性閉塞性肺疾患	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
複雑部分発作	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
糖尿病性壊疽	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
糖尿病性ケトアシドーシス	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
細菌性心内膜炎	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
胃腸出血	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
出血性卒中	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
過敏症	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
低カルシウム血症	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
低カリウム血症	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
大うつ病	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
筋骨格系胸痛	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
悪心	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
非心臓性胸痛	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
急性膵炎	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
肺水腫	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
後腹膜出血	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
敗血症	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
皮下気腫	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
心突然死	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
甲状腺新生物	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
移植血管合併症	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
血管偽動脈瘤	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
嘔吐	1 (0.9)	0	0	1 (0.6)
貧血	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)
心停止	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)
冠動脈疾患	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)
コントロール不良の糖尿病	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)
憩室穿孔	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)
呼吸困難	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)

MedDRA Version 16.0 基本語	ロキサデュスタット 併合群 (N=117) n (%)	エポエチン アルファ併合群 (N=40) n (%)	プラセボ群 (N=4) n (%)	合計 (N=161) n (%)
高血糖	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)
感染	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)
心筋梗塞	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)
末梢血管障害	0	1 (2.5)	0	1 (0.6)

Source：FGCL-040（5.3.5.1-3）Table 29

治験薬の投与中止に至った有害事象

治験薬の投与中止に至った有害事象は，ロキサデュスタット併合群で 117 例中 7 例（6.0%）に発現した。その内訳は，ヘモグロビン減少が 3 例，疲労，悪心及び嘔吐が 1 例，心内膜下虚血が 1 例，悪心，便秘，疲労，血中リン減少及び血中カリウム減少が 1 例並びに貧血増悪が 1 例であった。エポエチンアルファ併合群で投与中止に至った有害事象はみられなかった。プラセボ群では投与中止に至った有害事象として貧血増悪が 4 例中 1 例（25.0%）にみられた。

臨床検査値

正常反応患者における 6 週間投与では，血小板数がロキサデュスタット併合群では減少，エポエチンアルファ併合群では上昇し，ベースラインからの平均変化量の群間差は day 36 では統計学的に有意であり，day 43 では有意水準に近かった。19 週間投与では，いずれの評価週でも統計学的に有意な差はみられなかった。

総コレステロール値は, ロキサデュスタット併合群で投与期間中に低下し, エポエチンアルファ併合群では変化しなかった。ロキサデュスタット投与中止後，後観察期間に総コレステロール値はベースラインに戻った。

Hepatic Monitoring Program を実施した結果，Hy's Law（ALT/AST ≥ 3 × ULN，かつ総ビリルビン > 2 × ULN）に合致した患者はみられなかった。試験期間中に肝機能検査値異常が 13 例にみられたが，いずれの患者でも治験薬の継続により更なる肝酵素の上昇はみられなかった。

バイタルサイン，身体学的検査所見，心電図及び他の安全性評価項目

ロキサデュスタット併合群，エポエチンアルファ併合群及びプラセボ群で，バイタルサイン，身体学的検査所見，心電図及び他の安全性評価のいずれにも試験期間中に大きな変動はみられなかった。

2.7.6.29.6 結論

- HD 患者を対象とした切り替え試験で検討した 6 週間投与の用量範囲で, エポエチンアルファの一定用量からロキサデュスタットに切り替え後，ロキサデュスタットの投与量はほぼ一定であり，Hb 値に対する用量関連性がみられた。ロキサデュスタット低用量（1.0 mg/kg）での

主要評価項目の達成割合は 33%であり，エポエチンアルファ併合群の 44%と同程度であった。ロキサデュスタット 1.5 mg/kg 及び 2.0 mg/kg では，平均 Hb 値がベースラインからそれぞれ 0.9 g/dL 及び 0.7 g/dL 上昇し，主要評価項目の達成割合は 78%～80%とエポエチンアルファ併合群の 2 倍以上であった。

- 用量漸増を可能とした本試験の 19 週間投与で，ロキサデュスタット併合群では，Hb 値が 19 週間にわたって持続的に維持された。Hb 値維持に必要なロキサデュスタット投与量は，正常反応患者のほとんどで 0.7～2.0 mg/kg であり，一部の患者では最大 3.0 mg/kg（週 3 回投与）まで必要となった。一方，エポエチンアルファ併合群では，一定用量で投与されたものの，Hb 値は徐々に低下した（静脈内投与による鉄補充が禁止されていたため）。
- 維持 HD 施行中の ESRD 患者にロキサデュスタットを投与した際の安全性及び忍容性は良好であった。
- 維持 HD 施行中の ESRD 患者は安全かつ効果的にエポエチンアルファからロキサデュスタットに切り替えることができ，本患者集団でロキサデュスタットはエポエチンアルファと同様に Hb 値を維持できることが示された。

2.7.6.30 中国第 2 相試験（HD）[FGCL-048]（添付資料番号 5.3.5.1-4）

2.7.6.30.1 試験方法

試験の標題：維持血液透析施行中の末期腎不全患者を対象とした FG-4592（ロキサデュスタット）の第 2 相，ランダム化，非盲検，実薬対照（エポエチン アルファ），用量範囲探索，安全性及び探索的有効性試験

治験実施施設：中国 9 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2011 年 7 月 18 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 1 月 11 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

主要目的：

- 維持血液透析施行中かつエポエチン アルファ投与中の末期腎不全（ESRD）患者を対象に，目標ヘモグロビン（Hb）値を維持するために必要なロキサデュスタットの用量を検討する。

副次目的：

- 維持血液透析施行中の ESRD 患者を対象にロキサデュスタットの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本試験のメインスタディは，維持血液透析施行中の ESRD 患者を対象としたランダム化，非盲検，多施設共同，反復投与試験であり，6 週間の投与期間におけるロキサデュスタットの安全性及び有効性をエポエチン アルファと比較し，検討した。有効性の主要評価は Hb 値であった。

文書により同意した患者の適格性を確認するため，4 週間のスクリーニングを行った。スクリーニング期の最初の 2 回の来院で組み入れ基準に合致した患者は，次の 2 週間に Hb 値及び肝機能検査値の測定を週 1 回実施した。スクリーニング期の 4 回の来院で組み入れ基準に合致した患者をランダム化した。適格患者は，治験薬投与期の開始日（day 1）前の 3～7 日間（過去の投与頻度に応じる）はエポエチン アルファの投与を中止した。

適格患者は，ロキサデュスタット又はエポエチン アルファに 3:1 の割合で層別ランダム化された。層別因子は，ベースラインのエポエチン投与量（>6000 IU/週又は≤6000 IU/週）であった。

ロキサデュスタットにランダム化された患者は週 3 回の経口投与を受け，6 週間の投与期間中はエポエチン アルファの投与を中止した。投与期間終了後は，患者が以前に受けていたエポエチン アルファ投与を再開した。エポエチン アルファにランダム化された患者は，day 1 にエポエチン アルファの投与を再開した。

3 つのロキサデュスタット開始用量コホート（各コホート 28 例）を用いた。このうちコホート 1 及び 2 は事前に規定した漸増用量を用い, その後に実施したコホート 3 では可変用量を用いた。最初の 2 コホートには順次組み入れた。可変用量コホートでは，治験依頼者が用量及び投与回数を決定することとした。この決定は，最初のコホート全例及び次のコホートで 2 週間以上投与された 14 例以上の利用可能な安全性及び有効性データの評価に基づいて行った。3 つの体重カテゴリー（低体重，中体重，高体重）を用い，おおむね体重に基づいた用量方針を以下に示す。

用量コホート	ロキサデュスタット: エポエチン アルファ 患者数	ロキサデュスタット開始用量		
		低体重 （40～60 kg）	中体重 （60 超～80 kg）	高体重 （80 超～100 kg）
コホート 1	21:7	70 mg	90 mg	120 mg
コホート 2	21:7	90 mg	120 mg	150 mg
コホート 3 （可変用量）	21:7	90 mg（40～45 kg） 100 mg（45 超～60 kg）	140 mg（60 超～66 kg） 150 mg（66 超～80 kg）	180 mg（80 超～90 kg） 200 mg（90 超～100 kg）

投与期間中は，救済療法目的の場合を除き，他の赤血球造血刺激因子製剤（ESA）投与，赤血球輸血及び鉄の静脈内投与を禁止した。鉄の経口投与は可能とした。Hb 値が 8.0 g/dL 未満，又は Hb 値のベースラインからの低下が 1.5 g/dL 超かつ Hb 値が 9 g/dL 未満の患者には，臨床的に必要と判断された場合，救済療法（ESA 投与，鉄の静脈内投与，赤血球輸血）を行うこととした。救済療法を受けた患者は試験を中止することとした。

ロキサデュスタット群では，Hb 値がベースラインから 0.8 g/dL 以上低下した場合，week 3 開始時に増量することとした。用量調整の程度は，患者の体重カテゴリー及び開始用量に基づいて決定した。各患者で増量は 1 回とした。赤血球の過剰産生がみられた場合には，減量を複数回可能とした。Week 3 の用量調整には各施設で測定された Hb 値を用いた。

エポエチン アルファ群では，6 週間の投与期間中，Hb 値が一定（ベースライン値と比べて）に維持されるように，必要に応じて用量調整（増量又は減量）を可能とした。

また，一部の施設の患者（組み入れ前にエポエチン アルファを受けていた患者）を対象に薬物動態サブスタディを実施した。各コホート（コホート 3 は任意）で 3～5 例を本サブスタディに組み入れた。これらの患者はロキサデュスタット群に割り付けられ，メインスタディと同様に投与及び後観察を行ったが，有効性解析には含めなかった。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：メインスタディで 84 例（3 コホート：各コホート 28 例），
　　薬物動態サブスタディで各コホート（コホート 3 は任意）3～5 例
解析時：メインスタディで 87 例，薬物動態サブスタディで 9 例

対象被験者

維持血液透析施行中の ESRD に伴う腎性貧血患者

選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

1. 18～75 歳の患者
2. 試験の特性に関する説明を受け，質問の機会を得た後，自由意思で同意書に日付を記載し，署名した患者。同意書は，治験審査委員会／独立倫理委員会が承認したものとした。
3. ESRD を有し，day 1 前の 4 カ月以上維持血液透析を週 3 回施行されていた患者
4. スクリーニング期の 4 回の来院時に Hb 値が測定され，その平均値が 9.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下，測定値の差が 1.5 g/dL 以下（4 回の測定のうち 1 測定値のみ除外を可とした）の患者
5. 一定用量でエポエチン アルファの静脈内投与又は皮下投与を受けていた患者。一定用量を以下のように定義した。
   - Day −7 前の 6 週間のエポエチン アルファの用量が 3000～20000 IU/週の範囲
   - エポエチン アルファの用量が一定（すなわち，この期間の最大用量が，最低用量の 130%を超えていない）
6. スクリーニング期の ALT，AST 及び総ビリルビン値が基準値範囲上限（ULN）以下の患者
7. スクリーニング期の血清 ALP 値が ULN の 2 倍以下の患者。ただし，血清 ALP 値が UNL 値と UNL の 2 倍値の間の患者は，骨型 ALP も UNL を超えていた場合にのみ組み入れ可能とした。
8. Day −7 前の 30 日以内で，直近の spKt/V が 1.2 以上の患者
9. 血清葉酸及びビタミン B_{12} が基準範囲下限（LLN）を超えている患者
10. 体重（ドライウェイト）が 40 kg 以上 100 kg 以下の患者
11. 体格指数（BMI）が 16 kg/m^2 以上 38 kg/m^2 以下の患者
12. 血液透析を施行している患者（透析用バスキュラーアクセスは自己血管による動静脈瘻又は人工血管とし，カテーテルを用いていない）

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

1. スクリーニング期間中又は投与期間中に血液透析に関する処方又はアクセス方法が変更になる予定の患者
2. Day 1 前の 12 週間以内にエポエチン アルファ以外の ESA の投与を受けた患者，及び Day 1 前の 3～7 日以内にエポエチン アルファの投与を受けた患者（過去の投与頻度に応じる）。
3. 臨床的に重大な感染又は感染の合併の兆候（例：スクリーニング期の白血球数が 2 回 ULN を超えた）を有する患者
4. HIV，HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の患者
5. 慢性肝疾患の既往歴を有する患者
6. NYHA 分類 Class III 又は IV のうっ血性心不全を有する患者
7. Day 1 前の 3 カ月以内に心筋梗塞又は急性冠動脈症候群がみられた患者

8. Day 1 前の 12 週間以内に血栓塞栓性事象がみられた患者
9. スクリーニング期間中に適切にコントロールされていない高血圧（収縮期血圧が 170 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超）が 2 回みられた患者
10. 悪性腫瘍の既往がある患者。ただし，5 年以上治癒又は寛解と確認された癌，治癒的切除された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，子宮頸部上皮内癌を除く。
11. 糸球体腎炎以外で，赤血球産生に影響を及ぼす可能性のある慢性炎症性疾患（例：全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，セリアック病）を有する患者（スクリーニング時に寛解している場合を含む）
12. 活動性又は慢性の消化管出血，若しくは凝固障害がある患者
13. 異常ヘモグロビン症（例：ホモ接合性鎌状赤血球症，全ての型のサラセミア）を有する患者
14. 骨髄異形成症候群，多発性骨髄腫及び赤芽球癆などの血液疾患がある患者
15. ヘモジデリン沈着症，ヘモクロマトーシス，多発性嚢胞腎の既往歴を有する，又は無腎の患者
16. 活動性の溶血があるか，溶血性症候群と診断された患者
17. 骨髄繊維症がある患者
18. コントロール不良又は症候性の二次性副甲状腺機能亢進症を有する患者（副甲状腺ホルモン値が 600 ng/L 超）
19. 痙攣性疾患を有するか，スクリーニング前の 6 カ月以内に痙攣性疾患に対して抗てんかん薬を投与された患者
20. 臓器移植を過去に受けた患者
21. 試験期間中に，選択的手術を受ける予定のある患者
22. 余命が 12 カ月未満の患者
23. 薬剤により治療された胃不全麻痺，短腸症候群，又は治験薬の吸収を減少させる可能性がある消化管状態にある患者
24. 血清アルブミンが 3 g/dL 未満の患者
25. スクリーニング期間，投与期間又は後観察期間中に，ジアフェニルスルホン又はアセトアミノフェン 2.0 g/日超を投与又は 1 回 500 mg 超を 6 時間ごとに反復投与することが予測される患者
26. Day 1 前の 12 週間以内にアンドロゲン，デフェロキサミン，deferiprone 又はデフェラシロクスによる治療を受けた患者
27. Day 1 前の 12 週間以内に赤血球輸血を受けたか，投与期間中に赤血球輸血が必要になると予測される患者
28. スクリーニング期間中に静脈内投与による鉄補充を受けた患者又は投与期間中に静脈内投与による鉄補充の中断を望まない患者
29. アルコール又は薬物乱用の既往がある，又は患者に投与されたことがない薬剤のスクリーニング結果が陽性であった患者

30. ロキサデュスタットを過去に投与されたことのある患者
31. スクリーニング期間，投与期間及び後観察期間中に，治験薬投与又は治験治療を受けた，又は治験治療で持ち越し効果が予想された患者
32. 妊娠中又は授乳中の女性患者
33. 女性の場合，治験実施計画書に示した避妊法を用いていない妊娠可能な患者，男性の場合，避妊法を用いることに同意せず，避妊状態にない妊娠可能な性的パートナーがいる患者
34. Day 1 前のスクリーニング期間中に漢方薬を服用した患者, 又はメディカルモニターの事前承認を得ずに，試験期間中に漢方薬を服用する予定のある患者
35. 試験への参加には安全性リスクがある可能性があるか，試験参加を妨げる可能性がある医学的状態にあると治験責任医師が判断した患者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：A05535-027L01
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted] ：A05535-027L02

治験薬の投与量及び投与方法

コホート 1：体重に基づき，ロキサデュスタットの開始用量（70，90 又は 120 mg）を週 3 回投与した。
コホート 2：体重に基づき，ロキサデュスタットの開始用量（90，120 又は 150 mg）を週 3 回投与した。
コホート 3：可変用量とした（ロキサデュスタットの開始用量は，体重に基づき 90，100，140，150，180 及び 200 mg とした）。
エポエチン アルファ：ランダム化前に受けていた用量及び投与スケジュールを用いた。

治験薬投与期間

6 週間

評価項目

有効性

主要評価項目

- Week 6～7 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者数及びその割合（%）

副次評価項目

- Week 3，4，5，6 及び 7 の Hb 値が 9.0～13 g/dL の患者数及びその割合（%）
- Week 3，4，5，6 及び 7 の Hb 値がベースライン値以上の患者数及びその割合（%）

- Week 3，4 及び 5 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者数及びその割合（%）
- Week 3，4，5，6 及び 7 の Hb 値のベースラインからの平均変化量（投与期間中の赤血球輸血，治験実施計画書で禁止された ESA 投与又は静脈内投与による鉄補充による変化ではない）
- Week 3，4，5，6 及び 7 までに赤血球輸血が必要となった患者数及びその割合（%）
- 赤血球の過剰産生により減量が必要となった患者数及びその割合（%）
- 貧血の悪化により増量が必要となった患者数及びその割合（%）
- 救済療法が必要となった患者数及びその割合（%）

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図
- 臨床検査値

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）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。

Grade	判定基準
1：軽度	症状がない又は軽度の症状がある，臨床所見又は検査所見のみ，治療を要さない
2：中等度	最小限，局所的又は非侵襲的治療を要する，年齢に応じた手段的日常生活動作（例：食事の用意，食料や衣料の買い物，電話の使用，金銭の管理）が制限される
3：重度	医学的に重要であるが，ただちに生命を脅かすものではない，入院又は入院期間の延長を要する，障害がある，日常生活（例：入浴，着脱衣，食事，トイレの使用，薬の服用，寝たきりではない）の自立行動が制限される
4：生命を脅かす	結果として生命を脅かす，緊急処置を要する
5：死亡	有害事象による死亡

治験薬との関連性の判定基準

治験薬との関連性は以下の基準に従って判定し，「関連あり」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	以下のように，治験薬が有害事象発現の要因であるとする理由がほとんどない場合 ・基礎疾患による事象（例：疾患関連の症状，疾患進行） ・患者が試験に組み入れられた時点で合併していた疾患による事象 ・患者が投与されていた併用薬に関連する副作用であることが知られている事象 ・試験対象集団で一般的な事象（例：高齢者集団における心血管事象） ・治験薬との関連性が説明できない事象 ・試験の評価項目である事象（例：死亡率，重大なイベントの発生率）
たぶん関連あり	以下のように，治験薬と有害事象との間に因果関係があることが示唆される所見がみられる場合 ・発現はまれであるが，治験薬との強い関連性が知られている事象（例：血管性浮腫，注入時のアナフィラキシー，横紋筋融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群）が 1 回みられた場合 ・治験薬との関連性は一般的ではない又は治験薬投与集団ではまれな事象（例：腱断裂）が 1 回以上みられた場合
関連あり	治験薬の好ましくない効果から，治験薬が要因であると結論づけることができる理由がある

統計手法

被験者数設定の根拠

本試験の患者数は，正式に検出力を算出して決定したものではなかった。

解析対象集団

Intent-to-Treat（ITT）集団：本試験に組み入れられた全ての患者

有効性評価対象（EE）集団：治験薬を 2 週間以上投与され，その期間の Hb 値を有するメインスタディの患者

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された患者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：薬物動態サブスタディに参加した患者（これらの患者は有効性解析には含められなかった）

有効性

主要評価項目

主要評価項目は week 6～7 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者数及びその割合（%）とした。各投与群の割合の 95%信頼区間（CI）を Clopper-Pearson 信頼区間を用いて推定した。

ロキサデュスタットの用量コホートとエポエチン アルファ群の比較では，P 値を Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づき算出した。層別因子はベースラインのエポエチン投与量（>6000 IU/週又は≤6000 IU/週）とした。

副次評価項目

治験実施計画書で規定した基準に合致した患者の割合は，Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて比較した。層別因子はベースラインのエポエチン アルファ投与量（>6000 IU/週又は≤6000 IU/週）とした。各 week の割合の 95% CI を Clopper-Pearson 信頼区間を用いて推定した。

Week 7 の Hb 値のベースラインからの平均変化量は，因子を投与，共変量をベースラインの Hb 値及びベースラインのエポエチン投与量とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

多重比較の調整は行わなかった。

安全性

有害事象について，MedDRA Version 14.1 を用い，器官別大分類及び基本語に従い分類した。

2.7.6.30.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

96 例が組み入れられ，治験薬を投与された。このうち 90 例（93.75%）が投与を完了し，89 例（92.70%）が試験を完了した。6 例が投与期間中に中止し，1 例が後観察期間中に中止した。投与中止理由の内訳は，有害事象 1 例（軽度の皮疹），同意撤回 4 例及びその他 1 例であった。

組み入れられた患者のうち，87 例がメインスタディに組み入れられ，9 例が薬物動態サブスタディに組み入れられた。

SAF はロキサデュスタット群 74 例（うち 9 例はサブスタディ），エポエチン アルファ群 22 例であった。EE 集団は，ロキサデュスタット群 60 例，エポエチン アルファ群 22 例であった（表 2.7.6.30- 1）。

表 2.7.6.30- 1　患者の内訳及び解析対象集団

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22) n (%)
	コホート 1 (N=25) n (%)	コホート 2 (N=24) n (%)	コホート 3 (N=25) n (%)	併合 (N=74) n (%)	
ランダム化患者（メインスタディ）	22 (88.0)	21 (87.5)	22 (88.0)	65 (87.8)	22 (100.0)
PKAS（サブスタディ）	3 (12.0)	3 (12.5)	3 (12.0)	9 (12.2)	0
SAF	25 (100.0)	24 (100.0)	25 (100.0)	74 (100.0)	22 (100.0)
EE 集団 [a]	22 (100.0)	18 (85.7)	20 (90.9)	60 (92.3)	22 (100.0)
投与完了患者	24 (96.0)	21 (87.5)	23 (92.0)	68 (91.9)	22 (100.0)
試験完了患者	24 (96.0)	20 (83.3)	23 (92.0)	67 (90.5)	22 (100.0)
主な投与中止理由					
有害事象	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
同意撤回	0	2 (8.3)	2 (8.0)	4 (5.4)	0
その他	1 (4.0)[b]	0	0	1 (1.4)	0

EE：有効性評価対象，PKAS：薬物動態解析対象集団，SAF：安全性解析対象集団

a：EE 集団の%は，メインスタディのランダム化患者を分母として算出

b：薬物動態サブスタディの患者

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 5，Table 6，Table 7

人口統計学的特性及び他の基準値

年齢，性別，身長，体重（透析の前後）及び BMI に群間で明らかな差はみられなかった。ベースライン時の貧血罹患期間，エポエチン アルファ投与量，Hb 値及び鉄パラメータは，ロキサデュスタット群とプラセボ群で明らかな差はみられなかった（表 2.7.6.30- 2）。

表 2.7.6.30- 2　人口統計学的特性及び他の基準値：SAF

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22)
	コホート 1 (N=25)	コホート 2 (N=24)	コホート 3 (N=25)	併合 (N=74)	
性別，n（%）					
男性	16 (64.0)	14 (58.3)	15 (60.0)	45 (60.8)	13 (59.1)
女性	9 (36.0)	10 (41.7)	10 (40.0)	29 (39.2)	9 (40.9)
年齢（歳）					
平均値（標準偏差）	49.9 (14.7)	50.2 (9.3)	49.8 (13.5)	50.0 (12.6)	53.8 (10.0)
身長（cm）					
平均値（標準偏差）	167.0 (7.4)	167.7 (7.4)	165.2 (7.8)	166.6 (7.5)	166.5 (8.1)
体重（kg）平均値（標準偏差）					
透析前	64.72 (14.83)	67.24 (10.38)	60.66 (10.41)	64.16 (12.22)	63.41 (9.66)
透析後	62.16 (14.58)	64.84 (10.00)	58.19 (10.09)	61.69 (11.93)	60.92 (9.51)
BMI（kg/m^2）					
平均値（標準偏差）	22.10 (4.04)	23.05 (3.27)	21.32 (3.55)	22.15 (3.66)	21.96 (2.73)
Hb 値（g/dL）					
平均値（標準偏差）	10.9 (0.7)	10.7 (0.8)	10.8 (0.6)	10.8 (0.7)	10.6 (1.0)
スクリーニング時のエポエチン アルファ平均投与量（IU/週）					
平均値（標準偏差）	7182.7 (2308.6)	6705.1 (3551.1)	6893.0 (2201.7)	6929.9 (2712.5)	6528.8 (2693.0)
貧血罹患期間（年）					
平均値（標準偏差）	4.2 (3.7)	4.0 (2.6)	4.8 (4.4)	4.4 (3.6)	6.6 (5.8)
ベースライン時のエポエチン アルファ投与量（IU/週）					
≤6000	6 (24.0)	11 (45.8)	7 (28.0)	24 (32.4)	10 (45.5)
>6000	19 (76.0)	13 (54.2)	18 (72.0)	50 (67.6)	12 (54.5)
フェリチン（ng/mL）					
平均値（標準偏差）	379.70 (345.28)	488.15 (371.60)	484.78 (391.11)	451.34 (368.42)	457.53 (360.57)
TSAT（%）					
平均値（標準偏差）	29.76 (16.73)	32.06 (18.24)	32.83 (15.76)	31.57 (16.74)	34.13 (14.55)

BMI：体格指数，Hb：ヘモグロビン，TSAT：トランスフェリン飽和度

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 8，Table 9

2.7.6.30.3 治験薬の曝露

ロキサデュスタットのコホート 1 の 1 週間あたりの投与量は，week 4～6 に増加した。これは，week 3 後に増量が必要となった患者がいたためであった。コホート 3 の 1 週間あたりの投与量は，week 5～6 に減少した。これは，赤血球の過剰産生により減量したためであった。エポエチン アルファの用量に明らかな変動はなかった（表 2.7.6.30- 3）。

患者のほとんどは試験を完了し，6 週間（37.7 日）の投与を受けた。9 例は 7 週間で投与を完了したが，これは休日及び非来院による投与の延期であった。（表 2.7.6.30- 4）。

表 2.7.6.30- 3　　1 週間あたりの治験薬投与量：SAF

	ロキサデュスタット（mg/kg）				エポエチン アルファ（IU/kg）
	コホート 1 (N=25)	コホート 2 (N=24)	コホート 3 (N=25)	併合 (N=74)	(N=22)
Week 1	4.12 (0.45)	4.97 (0.95)	6.08 (0.52)	5.06 (1.05)	146.10 (56.45)
Week 2	4.12 (0.45)	5.26 (0.43)	5.99 (0.71)	5.10 (0.96)	146.10 (56.45)
Week 3	4.08 (0.86)	5.26 (0.48)	6.09 (0.53)	5.11 (1.07)	146.10 (56.45)
Week 4	4.26 (0.80)	5.18 (0.72)	5.95 (0.78)	5.12 (1.04)	146.10 (56.45)
Week 5	4.35 (0.80)	4.92 (1.06)	5.70 (0.93)	4.99 (1.08)	149.49 (55.49)
Week 6	4.40 (0.82)	4.96 (1.01)	5.34 (1.46)	4.89 (1.19)	149.49 (55.49)

平均値（標準偏差）

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 10

表 2.7.6.30- 4　　治験薬の投与期間：SAF

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22)
	コホート 1 (N=25)	コホート 2 (N=24)	コホート 3 (N=25)	併合 (N=74)	
平均値（標準偏差）（日）	39.8 (5.3)	35.5 (13.1)	37.9 (8.9)	37.7 (9.6)	37.5 (4.3)
カテゴリー，n (%)					
≤1 週間	0	3 (12.5)	1 (4.0)	4 (5.4)	0
1<～≤2 週間	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
2<～≤3 週間	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
3<～≤4 週間	0	0	0	0	1 (4.5)
4<～≤5 週間	0	2 (8.3)	0	2 (2.7)	0
5<～≤6 週間	21 (84.0)	15 (62.5)	23 (92.0)	59 (79.7)	19 (86.4)
>6 週間	3 (12.0)	4 (16.7)	0	7 (9.5)	2 (9.1)

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 11

2.7.6.30.4 有効性

主要評価項目

Week 6～7 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者数及びその割合（%）

Week 6 及び 7 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者の割合は，低用量コホート（コホート 1）では約 60%～70%であり，エポエチン アルファ群（約 50%～70%）と同様であった。中用量コホート（コホート 2）での切り替え成功割合は約 90%であり，高用量コホート（コホート 3）では 100%であった。

Week 6 及び 7 ともに Hb 値が平均ベースライン値を維持した患者の割合は，中用量及び高用量コホートでエポエチン アルファ群に比べて，有意に高かった。

ロキサデュスタットの各コホートとエポエチン アルファ群の切り替え成功割合の比は，1.18～1.95 であり，比の 95% CI は 0.71～2.91 であった（表 2.7.6.30- 5）。

表 2.7.6.30- 5 Week 6 及び 7 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者の割合（LOCF）：EE 集団

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22)
	コホート 1 (N=22)	コホート 2 (N=18)	コホート 3 (N=20)	併合 (N=60)	
切り替え成功患者数（%）					
Week 6	14 (63.6)	16 (88.9)	20 (100.0)	50 (83.3)	15 (68.2)
P 値	0.7401	0.1137	0.0076	0.1348	-
Week 7	16 (72.7)	17 (94.4)	20 (100.0)	53 (88.3)	15 (68.2)
P 値	0.7401	0.0440	0.0075	0.0338	-
Week 6 及び 7 両方	13 (59.1)	16 (88.9)	20 (100.0)	49 (81.7)	11 (50.0)
リスク比	1.18	1.8	1.95	1.63	-
95% CI	0.71, 1.97	1.15, 2.82	1.30, 2.91	1.06, 2.48	
P 値	0.5271	0.0079	0.0003	0.0039	

Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward

ロキサデュスタットの用量コホートとエポエチン アルファ群の比較では，P 値を Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づき算出した。

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 12

副次評価項目

Week 3，4，5，6 及び 7 の Hb 値が 9.0～13.0 g/dL の患者数及びその割合（%）

Hb 値が 9.0～13.0 g/dL の患者の割合に，群間で明らかな差はみられなかった。コホート 1 及びエポエチン アルファ群では，Hb 値が 9.0～13.0 g/dL の患者の割合は，ほぼすべての week で 90%であった。コホート 2 では week 4～7（約 70%～80%）にやや低下し，コホート 3 では week 7 にやや低下した（表 2.7.6.30- 6）。

表 2.7.6.30- 6 Hb 値が 9.0～13.0 g/dL の患者の割合の推移（LOCF）：EE 集団

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22)
	コホート 1 (N=22)	コホート 2 (N=18)	コホート 3 (N=20)	併合 (N=60)	
Hb 値が 9.0～13.0 g/dL の患者数（%）					
Week 3	21 (95.5)	17 (94.4)	19 (95.0)	57 (95.0)	21 (95.5)
Week 4	19 (86.4)	15 (83.3)	19 (95.0)	53 (88.3)	21 (95.5)
Week 5	19 (86.4)	13 (72.2)	19 (95.0)	51 (85.0)	20 (90.9)
Week 6	20 (90.9)	14 (77.8)	19 (95.0)	53 (88.3)	20 (90.9)
Week 7	20 (90.9)	14 (77.8)	15 (75.0)	49 (81.7)	19 (86.4)

Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 13

Week 3，4，5，6 及び 7 の Hb 値がベースライン値以上の患者数及びその割合（%）

Week 7 の Hb 値がベースライン値以上の患者の割合は，コホート 2 及び 3 でエポエチン アルファ群に比べて統計学的に有意に高かった（Cochran-Mantel-Haenszel 検定）（表 2.7.6.30- 7）。

表 2.7.6.30- 7　Hb 値がベースライン値以上の患者の割合（LOCF）：EE 集団

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22)
	コホート 1 (N=22)	コホート 2 (N=18)	コホート 3 (N=20)	併合 (N=60)	
Hb 値がベースライン値以上の患者数（%）					
Week 3	8 (36.4)	14 (77.8)	16 (80.0)	38 (63.3)	9 (40.9)
Week 4	6 (27.3)	15 (83.3)	15 (75.0)	36 (60.0)	8 (36.4)
Week 5	9 (40.9)	16 (88.9)	18 (90.0)	43 (71.7)	9 (40.9)
Week 6	10 (45.5)	16 (88.9)	17 (85.0)	43 (71.7)	10 (45.5)
Week 7	12 (54.5)	17 (94.4)	19 (95.0)	48 (80.0)	11 (50.0)
リスク比	1.09	1.91	1.85	1.60	-
P 値	0.7622	0.0024	0.0017	0.0081	

Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward

ロキサデュスタットの用量コホートとエポエチン アルファ群の比較では，P 値を Cochran-Mantel-Haenszel 検定に基づき算出した。

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 14

Week 3，4 及び 5 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者数及びその割合（%）

Week 3，4 及び 5 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者の割合は，主要評価項目（week 6 及び 7）の結果と非常に類似していた。Week 3～5 の切り替え成功割合は，コホート 2 及び 3 でコホート 1 及びエポエチン アルファ群に比べて顕著に高く，コホート 2 及び 3 では week 3 までに切り替えが成功しており，その後の投与期間中も持続したことが示された（表 2.7.6.30- 8）。

表 2.7.6.30- 8　Week 3，4 及び 5 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者の割合（LOCF）：EE 集団

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22)
	コホート 1 (N=22)	コホート 2 (N=18)	コホート 3 (N=20)	併合 (N=60)	
切り替え成功患者数（%）					
Week 3	17 (77.3)	17 (94.4)	19 (95.0)	53 (88.3)	16 (72.7)
Week 4	13 (59.1)	17 (94.4)	19 (95.0)	49 (81.7)	14 (63.6)
Week 5	13 (59.1)	17 (94.4)	18 (90.0)	48 (80.0)	15 (68.2)

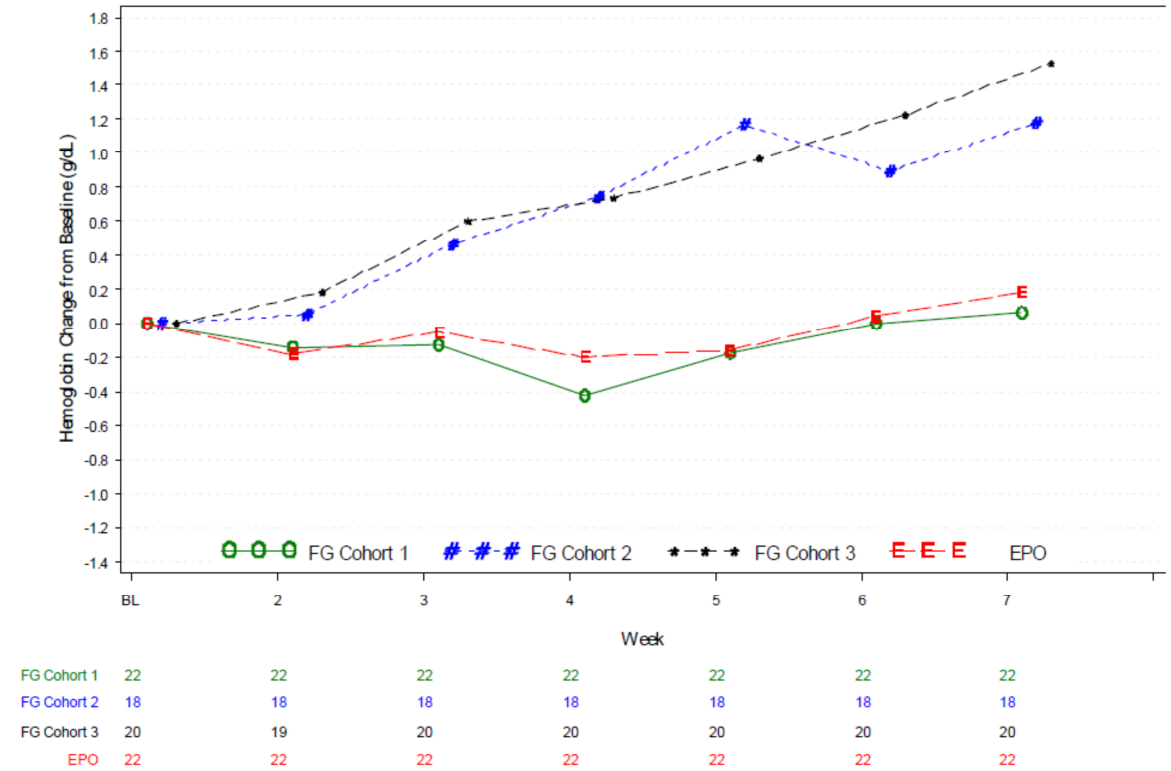
Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 15

Week 3，4，5，6 及び 7 の Hb 値のベースラインからの平均変化量

Hb 値のベースラインからの平均変化量の推移を図 2.7.6.30- 1 に示す。コホート 1 及びエポエチン アルファ群では，Hb 値に変化はみられなかった。コホート 2 及び 3 では Hb 値は上昇し，エポエチン アルファ群との間に統計学的に有意な差がみられた。コホート 2 及び 3 での week 7 の Hb 値の上昇量（標準偏差）は，それぞれ 1.1（1.0）g/dL 及び 1.4（1.1）g/dL であり，エポエチン アルファ群との間に統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.30- 9）。

図 2.7.6.30- 1　Hb 値のベースラインからの平均変化量の推移（LOCF）：EE 集団



Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Figure 1

表 2.7.6.30- 9　Hb 値のベースラインからの平均変化量の推移（LOCF）：EE 集団

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22)
	コホート 1 (N=22)	コホート 2 (N=18)	コホート 3 (N=20)	併合 (N=60)	
Hb 値の平均変化量（g/dL）					
Week 3	−0.1 (0.5)	0.5(0.7)*	0.6 (0.6)*	0.3 (0.7)*	0.0 (0.6)
Week 4	−0.4 (0.7)	0.7 (1.0)*	0.7 (0.9)*	0.3 (1.0)*	−0.2 (0.8)
Week 5	−0.1 (0.9)	1.1 (1.1)*	0.9 (1.0)*	0.6 (1.1)*	−0.2 (0.9)
Week 6	0. 04 (1.0)	0.8 (1.3)*	1.2 (1.0)*	0.76 (1.2)*	0.0 (0.9)
Week 7	0.1 (1.0)	1.1 (1.0)*	1.4 (1.1)*	0.8 (1.2)*	0.2 (1.0)

Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward

平均値（標準偏差）

*：P<0.05（ロキサデュスタットの用量コホートとエポエチン アルファ群の比較）

Hb 値のベースラインからの平均変化量は，因子を投与，共変量をベースラインの Hb 値及びベースラインのエポエチン投与量とする ANCOVA モデルを用いて，P 値を算出した。

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 16

Week 3，4，5，6 及び 7 までに赤血球輸血が必要となった患者数及びその割合（%）

投与期間中に赤血球輸血が必要となった患者はいなかった。

赤血球の過剰産生がみられた患者数及びその割合（%）

SAF で赤血球の過剰産生がみられた患者は，ロキサデュスタット群で 13 例，エポエチン アルファ群で 1 例であった。また，コホート 2 及び 3 で赤血球の過剰産生がみられた患者は，コホート 1 に比べて多かった（表 2.7.6.30- 10）。

表 2.7.6.30- 10　赤血球の過剰産生がみられた患者の割合：SAF

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22) n (%)
	コホート 1 (N=25) n (%)	コホート 2 (N=24) n (%)	コホート 3 (N=25) n (%)	併合 (N=74) n (%)	
Hb 値が 2 週間で>2 g/dL 上昇	0	2 (8.3)	3 (12.0)	5 (6.8)	0
Hb 値が 4 週間で>3 g/dL 上昇	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (2.7)	0
Hb 値>13 g/dL	1 (4.0)	6 (25.0)	6 (24.0)	13 (17.6)	1 (4.5)
Hb 値>14 g/dL	1 (4.0)	1 (4.2)	0	2 (2.7)	0
上記基準の 1 又は 2 つ目が合致	0	2 (8.3)	3 (12.0)	5 (6.8)	0
上記基準のいずれかが合致	1 (4.0)	6 (25.0)	6 (24.0)	13 (17.6)	1 (4.5)

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 17

貧血の悪化により増量が必要となった患者数及びその割合（%）

有効性の欠如により増量が必要となった患者のほとんどは，コホート 1 の患者であった（表 2.7.6.30- 11）。

表 2.7.6.30- 11　貧血の悪化により増量が必要となった患者の割合：EE 集団

	ロキサデュスタット				エポエチン アルファ (N=22) n (%)
	コホート 1 (N=22) n (%)	コホート 2 (N=18) n (%)	コホート 3 (N=20) n (%)	併合 (N=60) n (%)	
貧血の悪化により増量が必要となった患者数（%）	8 (36.4)	1 (5.6)	0	9 (15.0)	0

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 18

救済療法が必要となった患者数及びその割合（%）

救済療法が必要となった患者はいなかった。

2.7.6.30.5 安全性

有害事象の概要

有害事象は，ロキサデュスタット群で 74 例中 32 例（43.2%）に，エポエチン アルファ群で 22 例中 4 例（18.2%）に発現した。ロキサデュスタットの用量と発現割合に関連はみられなかった。

スクリーニング時に重篤な有害事象が 1 例に発現したが，治療下で発現した重篤な有害事象はなかった。治験薬投与中止に至った有害事象は，ロキサデュスタット群の 5 例に発現し，エポエチン アルファ群では発現しなかった（表 2.7.6.30- 12）。

表 2.7.6.30- 12　有害事象の概要：SAF

	ロキサデュスタット				エポエチンアルファ
	コホート 1 (N=25) n (%)	コホート 2 (N=24) n (%)	コホート 3 (N=25) n (%)	併合 (N=74) n (%)	(N=22) n (%)
有害事象	10 (40.0)	13 (54.2)	9 (36.0)	32 (43.2)	4 (18.2)
軽度又は Grade 1	8 (32.0)	13 (54.2)	8 (32.0)	29 (39.2)	3 (13.6)
中等度又は Grade 2	2 (8.0)	2 (8.3)	4 (16.0)	8 (10.8)	2 (9.1)
重度又は Grade 3	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
生命を脅かす	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0
治験薬との因果関係					
関連なし	8 (32.0)	10 (41.7)	5 (20.0)	23 (31.1)	4 (18.2)
たぶん関連あり	5 (20.0)	6 (25.0)	5 (20.0)	16 (21.6)	0
関連あり	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (2.7)	0
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (4.0)	3 (12.5)	1 (4.0)	5 (6.8)	0
重篤な有害事象 [a]	0	0	0	0	0

a：スクリーニング時に 1 例発現

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 19, Table 14.3.1.7

有害事象

概して，有害事象は軽度又は中等度であり，透析中の患者で予測できる典型的な事象であった（表 2.7.6.30- 13）。

表 2.7.6.30- 13　器官分類別症状別の有害事象（重症度別）：SAF

MedDRA Version 14.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット				エポエチンアルファ
	コホート 1 (N=25) n (%)	コホート 2 (N=24) n (%)	コホート 3 (N=25) n (%)	併合 (N=74) n (%)	(N=22) n (%)
軽度又は Grade 1					
全体	8 (32.0)	13 (54.2)	8 (32.0)	29 (39.2)	3 (13.6)
筋骨格系および結合組織障害	4 (16.0)	3 (12.5)	0	7 (9.5)	3 (13.6)
筋痙縮	2 (8.0)	2 (8.3)	0	4 (5.4)	3 (13.6)
筋力低下	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
筋肉痛	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
四肢痛	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
胃腸障害	1 (4.0)	2 (8.3)	3 (12.0)	6 (8.1)	1 (4.5)
腹部不快感	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (2.7)	0
腹部膨満	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
下腹部痛	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
異常便	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
下痢	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
口内乾燥	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
悪心	0	0	0	0	1 (4.5)
嘔吐	0	0	0	0	1 (4.5)
代謝および栄養障害	1 (4.0)	2 (8.3)	2 (8.0)	5 (6.8)	2 (9.1)
食欲減退	1 (4.0)	2 (8.3)	2 (8.0)	5 (6.8)	1 (4.5)
低血糖症	0	0	0	0	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	3 (12.0)	1 (4.2)	0	4 (5.4)	0

MedDRA Version 14.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット コホート 1 (N=25) n (%)	ロキサデュスタット コホート 2 (N=24) n (%)	ロキサデュスタット コホート 3 (N=25) n (%)	ロキサデュスタット 併合 (N=74) n (%)	エポエチン アルファ (N=22) n (%)
上気道感染	2 (8.0)	1 (4.2)	0	3 (4.1)	0
ヘルペスウイルス感染	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
帯状疱疹	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
血管障害	1 (4.0)	2 (8.3)	1 (4.0)	4 (5.4)	2 (9.1)
低血圧	1 (4.0)	1 (4.2)	1 (4.0)	3 (4.1)	1 (4.5)
高血圧	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (4.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (4.0)	1 (4.2)	0	2 (2.7)	0
倦怠感	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
医療機器内血栓	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
肝胆道系障害	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (2.7)	0
肝機能異常	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
肝損傷	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
臨床検査	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (2.7)	1 (4.5)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
血中ブドウ糖減少	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
血圧上昇	0	0	0	0	1 (4.5)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (2.7)	0
多汗症	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
そう痒症	0	1. (4.2)	0	1 (1.4)	0
眼障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
黒内障	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
免疫系障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
過敏症	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
処置合併症	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
神経系障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (4.5)
浮動性めまい	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
頭痛	0	0	0	0	1 (4.5)
腎および尿路障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
尿路障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
心臓障害	0	0	0	0	1 (4.5)
動悸	0	0	0	0	1 (4.5)
精神障害	0	0	0	0	1 (4.5)
息こらえ	0	0	0	0	1 (4.5)
中等度又は Grade 2					
全体	2 (8.0)	2 (8.3)	4 (16.0)	8 (10.8)	2 (9.1)
肝胆道系障害	1 (4.0)	0	2 (8.0)	3 (4.1)	0
肝機能異常	1 (4.0)	0	1 (4.0)	2 (2.7)	0
肝損傷	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
血管障害	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (2.7)	0
高血圧	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (2.7)	0
胃腸障害	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	1 (4.5)
腹部不快感	0	1 (4.2)	0	1 (1.4)	0
裂肛	0	0	0	0	1 (4.5)
感染症および寄生虫症	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	1 (4.5)
尿路感染	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0

MedDRA Version 14.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット コホート 1 (N=25) n (%)	ロキサデュスタット コホート 2 (N=24) n (%)	ロキサデュスタット コホート 3 (N=25) n (%)	ロキサデュスタット 併合 (N=74) n (%)	エポエチン アルファ (N=22) n (%)
肺感染	0	0	0	0	1 (4.5)
臨床検査	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
心電図異常 T 波	0	0	1 (4.0)	1 (1.4)	0
重度又は Grade 3					
全体	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
臨床検査	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0
血圧上昇	1 (4.0)	0	0	1 (1.4)	0

Source：FGCL-048（5.3.5.1-4）Table 20

副作用

副作用はロキサデュスタット群で 18 例に発現し，エポエチン アルファ群では発現しなかった。副作用のほとんどは軽度であり，中等度の副作用は 4 例に発現した。Grade 3 の副作用は，コホート 1 の 1 例（血圧上昇）にのみ発現した。

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。

治験中止に至った有害事象

治験薬投与中止に至った有害事象は，ロキサデュスタット群の 5 例に発現し，エポエチン アルファ群では発現しなかった。ロキサデュスタット群の 1 例は有害事象により試験を中止し，その他の 4 例は，非常に軽度の有害事象が発現し，試験継続の同意を撤回した。

臨床検査値

肝機能検査値及びその他の臨床検査値で，重要ではない異常がみられた。いずれも治験薬の投与中止又は用量調整を必要とするものではなかった。

血清中鉄は，ロキサデュスタット群では変化がなかったか，やや上昇したが（特にコホート 3），エポエチン アルファ群では低下した。血清中トランスフェリン及び TIBC も，ロキサデュスタット群ではエポエチン アルファ群に比べて顕著に上昇した。その他の鉄パラメータは，群間で同様であった。

網赤血球数は，ロキサデュスタット群では week 3 に増加し，week 7 に正常値に戻った。一方，エポエチン アルファ群では変化はみられなかったが，有意な群間差はみられなかった。CHr に顕著な変化はみられなかった。

総コレステロール値は，ロキサデュスタット群では投与期間中に顕著に低下したが，エポエチン アルファ群では上昇した。ロキサデュスタット群では，低比重リポ蛋白質（LDL）及び高比重リポ蛋白質（HDL）は全て低下したが，エポエチン アルファ群では一定であった。ロキサデュスタット群では，HDL 及び LDL ともに低下したが，HDL/LDL 比はやや上昇した。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

日常的なモニタリングで拡張期血圧，収縮期血圧及び心拍数に，群間で明らかな差はみられなかった。

ロキサデュスタット群では，投与期間中に QT 間隔の変化はみられなかった。ロキサデュスタット群の 1 例で投与後に臨床的に重要な心電図変化がみられた。本異常は，尖鋭化した T 波であり，有害事象の高カリウム血症の発現と一致していた。

2.7.6.30.6 結論

- Week 6 及び 7 の Hb 値が「平均ベースライン値 −0.5 g/dL」以上に維持され，切り替えが成功した患者の割合は，低用量コホート（コホート 1）では約 60%～70%であり，エポエチン アルファ群（約 50%～70%）と同様であった。中用量コホート（コホート 2）での切り替え成功割合は約 90%であり，高用量コホート（コホート 3）では 100%であった。
- Week 6 及び 7 ともに Hb 値が平均ベースライン値を維持した患者の割合は，中用量及び高用量コホートでエポエチン アルファ群に比べて有意に高く，ロキサデュスタットは慢性腎臓病患者の貧血改善に効果的であることが示唆された。
- 維持血液透析施行中の ESRD 患者にロキサデュスタットを投与したときの安全性及び忍容性は良好であり，安全なプロファイルが示された。