2.7.6.31 中国第 3 相比較試験（HD + PD）［FGCL-806］（添付資料番号 5.3.5.1-5）

2.7.6.31.1 試験方法

試験の標題：透析施行中の慢性腎臓病患者を対象とした貧血治療における FG-4592（ロキサデュスタット）の有効性及び安全性を検討する第 3 相，ランダム化，非盲検，実薬対照試験

治験実施施設：中国 29 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2015 年 12 月 2 日

試験終了日（最終の評価日）：2016 年 12 月 13 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

主要目的：

- 透析施行中の慢性腎臓病（CKD）に伴う貧血患者を対象として，ロキサデュスタットを投与した際の有効性を評価する。

副次目的：

- 透析施行中の CKD 患者を対象として，ロキサデュスタットを投与した際の安全性及び忍容性を評価する。
- コレステロール及び他の血清脂質パラメータの変動を評価する。
- 鉄バイオマーカーの変動を評価する。

試験方法

本試験は，血液透析（HD）又は腹膜透析（PD）施行中の CKD に伴う貧血患者を対象とした，ランダム化，多施設共同，非盲検，実薬対照試験として実施した。

18～75 歳の適格な HD 又は PD 施行中の末期腎不全（ESRD）患者で，ランダム化前に 6 週間以上エポエチンアルファを一定用量で非経口投与（静脈内投与又は皮下投与）されており，スクリーニング期間中の直近 2 回のヘモグロビン（Hb）値の平均値が 90～120 g/L（9.0～12.0 g/dL）の患者とした。患者は，非盲検下で，ロキサデュスタット経口投与群又はエポエチンアルファ非経口投与群のいずれかに 2:1 の比でランダム化された。

以下の 3 投与期間を設定した。

- スクリーニング期（2～4 週）
- 治療期：
  - 実薬対照期（26 週）
  - 継続治療期（実薬対照期終了後の最大 26 週：ロキサデュスタット群にランダム化された患者のみ）

- 後観察期（4～10 週）

患者は，week 1 の来院初日に非盲検下で治験薬の投与を開始した。ロキサデュスタットを週 3 回投与した。エポエチンアルファ群にランダム化された患者は，ランダム化前に投与されていたエポエチンアルファと同用量の治験用エポエチンアルファを投与した。両投与群で，Hb 値を 100～120 g/L（10.0～12.0 g/dL）の目標範囲に維持するために，4 週間ごとの用量調整／漸増を可能とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：300 例（ロキサデュスタット群 200 例，エポエチンアルファ群 100 例）
解析時：304 例（ロキサデュスタット群 204 例，エポエチンアルファ群 100 例）

対象被験者

HD 又は PD 施行中の CKD に伴う貧血患者

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，自由意思で倫理委員会が承認した同意書に署名し，日付を記入した患者。薬物動態サブスタディに参加する場合は別冊の同意書を必要とした。
3. ESRD を伴う CKD と診断され，適格な HD 又は PD を day 1 の 16 週間以上前から施行中の患者。HD を施行中の患者については，自己動静脈を使用した動静脈瘻若しくは動静脈グラフト，又は長期留置型のトンネルカテーテルによって血管アクセスを事前に確保しておかなければならない
4. Day 1 前に 6 週間以上エポエチンアルファの静脈内投与量又は皮下投与量が一定（平均投与量が 15000 IU/週以下）であった患者
5. スクリーニング期に 6 日間空けて測定した直近 2 回の中央検査機関による Hb 検査値の平均値が 90～120 g/L（9.0～12.0 g/dL），かつ Hb 値の最高値と最低値の差が 15 g/L（1.5 g/dL）以下であった患者
6. スクリーニング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下であり，総ビリルビン値が基準値内であった患者（Gilbert 症候群の患者を除く）（中央検査機関での結果に基づく）
7. 体重が 45～100 kg の患者
8. スクリーニング期開始時から後観察期終了時まで，貧血に対して新たに漢方薬の服用を開始しないこと，スクリーニング前に服用していた漢方薬の投与量，投与スケジュール及び銘柄を変更しないことに同意した患者

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。

1. 臨床的に重要な感染症の合併又は活動性感染症の兆候を有する患者
2. 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
3. 慢性肝疾患を合併する患者
4. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 又は IV）を合併する患者
5. Day 1 前の 52 週間以内に心筋梗塞，急性冠動脈症候群，脳卒中，発作又は血栓塞栓性事象（深部静脈血栓症，肺塞栓症など）がみられた患者
6. コントロール不良な高血圧を有すると治験責任医師が判断した患者（例：ランダム化前 2 週間以内に降圧剤の変更が必要となった高血圧）
7. スクリーニング時の腎臓超音波検査で腎細胞癌と診断された又は疑われた患者（例：Bosniak 分類 II 以上の非定型腎嚢胞）
8. 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，若しくは上皮内癌（部位を問わない）を除く。
9. 糸球体腎炎以外で，赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる慢性炎症性疾患（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）を合併する患者
10. 臨床的に重大な消化管出血を有する患者
11. 骨髄異形成症候群，多発性骨髄腫，遺伝性血液疾患（サラセミア，鎌状赤血球貧血，赤芽球癆など），CKD を除くの貧血の原因として知らている疾患，ヘモジデリン沈着症，ヘモクロマトーシス，凝固障害，又は凝固能亢進状態を有する患者
12. 機能性臓器移植を過去に受けた又は受ける予定のある患者，若しくは無腎の患者
13. 試験期間中に，重大な失血を伴うと考えられる待機的手術を受ける予定のある患者
14. 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 3 日を超えて反復投与することが予測される患者
15. 血清アルブミン値が 25 g/L（2.5 g/dL）未満の患者
16. 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
17. 余命が 12 カ月未満の患者
18. Day 1 前の 12 週間以内に輸血を受けた，又は輸血が必要になると予測された患者
19. スクリーニング期に静脈内投与による鉄補充を受けた患者，又は静脈内投与による鉄補充の中断を望まない患者
20. Day 1 前の 12 週間以内に免疫抑制剤又はステロイドの全身投与を受けた患者
21. 過去 2 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往がある，若しくはアルコール飲料の 1 日 3 杯を超える摂取をやめることができないと予測される患者

22. ロキサデュスタット又は低酸素誘発因子-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
23. 試験期間中に，治験薬投与又は治験治療を受けた，治験に参加した，若しくは治験治療で持ち越し効果が予想された患者
24. 妊娠中又は授乳中の女性患者
25. 適切な避妊法を用いていない妊娠可能な女性患者及び適切な避妊法を用いていない妊娠可能な性的パートナーがいる男性患者
26. 本試験への参加には安全性リスクがある，有効性又は安全性評価に影響を及ぼす，又は試験参加を妨げ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：215010
ロキサデュスタット[redacted] mg：215020，215031，215032，216001，216005
エポエチンアルファ注射 3000 IU/2 mL：14801B，16103B，15505B，15Z01B，15702B
エポエチンアルファ注射 6000 IU/0.5 mL：15703B，16102B，14804B

治験薬の投与量及び投与方法

ロキサデュスタット：

ロキサデュスタットの開始用量は，患者のドライウェイトに基づいて決定した（表 2.7.6.31- 1）。ドライウェイトはスクリーニング時（できればスクリーニング来院 2 回目）に測定し，HD 患者では透析後の体重，PD 患者では透析液排出後の体重とした。

表 2.7.6.31- 1　　ロキサデュスタット開始用量

低体重 （45～< 60 kg）	高体重 （60～100 kg）
100 mg	120 mg

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 5

ロキサデュスタットを少なくとも 2 日の間隔（隔日）で週 3 回投与し，3 日以上の間隔を空けて投与しなかった。

HD 施行中の患者に対し，HD を行った当日にロキサデュスタットを投与し，透析施行中の時間帯に対していずれの時点でも投与できることとした。PD 施行中の患者に対しては，ロキサデュスタットを月曜日，水曜日及び金曜日に投与，又は火曜日，木曜日及び土曜日に投与した。患者は各投与日の同一時刻に，常温の水とともに[redacted]を噛み砕いたりせずにそのまま飲み込んで服用した。

原則として，week 5 及びその後 4 週間ごと（week 5，9，13 など）に当該週で測定した Hb 値に基づいて用量調整を行った。投与開始 4 週間の間に Hb の実測値が 100 g/L（10.0 g/dL）未満であり，Hb 値の減少が 10 g/L（1.0 g/dL）超えた場合，week 5 前に投与量を増量してもよいこととし

た。この場合，week 5 で投与量をさらに増量することは不可とし，次に増量できる時点を week 9 とした。可能な限り，予定した時点以外で用量調整を実施する前には FibroGen China 社の医療モニターと協議した。

実際の Hb 値変化率を考慮し，用量調整のための Hb 値の閾値を 105 g/L（10.5 g/dL）未満（増量時）及び 120 g/L（12.0 g/dL）以上（減量時）とした。赤血球の過剰産生に対する投与量の減量又は投与中断を実施する際は，他の用量調整ルールより優先して行い，実薬対照期間のいずれの時点でも実施できることとした。治験実施施設の Hb 検査値を用量調整に用いてもよいこととした。また，中央検査機関の Hb 検査結果を待つ間，最大 7 日間用量調整を遅延させてもよいこととした。赤血球の過剰産生又は有害事象のために予定した時点以外で用量調整を実施した場合，その時点での Hb 値を次の通常予定の用量調整時で用いる対照値とした。

ロキサデュスタットの用量調整及び赤血球の過剰産生時の調整について表 2.7.6.31- 2 に示す。

用量増量及び減量：

- 用量増量（↑）及び減量（↓）は事前に設定した用量段階に従った。
- 用量段階は以下のとおりとした：20，40，50，70，100，120，150，200，及び 250 mg。
  例えば，70 mg で用量増量を実施する場合は，新たな用量を 100 mg とした。150 mg で用量減量を実施する場合は，新たな用量を 120 mg とした。
- 最大用量は 2.5 mg/kg とした。用量段階を超えて用量調整を実施する場合（すなわち，20 mg 未満又は 250 mg 超）は，メディカルモニターに連絡することとした。

赤血球の過剰産生による用量調整：

- Hb 値が 90 g/L（9.0 g/dL）超の患者で Hb 値が 2 週間で 20 g/L（2.0 g/dL）を超えて増加した場合は，用量を 1 段階減量した。
- Hb 値が 90 g/L（9.0 g/dL）超の患者で Hb 値が 4 週間で 30 g/L（3.0 g/dL）を超えて増加した場合は，用量を 1 段階減量した。

赤血球の過剰産生による用量減量は，4 週間で 1 回のみとすることを推奨した。

表 2.7.6.31- 2　　ロキサデュスタットの用量調整及び赤血球の過剰産生時の調整

過去 4 週間の Hb 値の変化量（g/L）	用量調整レビュー来院時の Hb 値（g/L）			
	<105	105～<120	≥120～<130	≥130
<−10	↑	↑	変更なし	投与中断中，Hb 値を週に 1 回以上確認し，Hb 値が 120 g/L 未満になった時点で，1 段階減量して投与を再開
−10～10	↑	変更なし	↓	
>10	変更なし	↓	↓	

↑：増量，↓：減量，Hb：ヘモグロビン

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 6

ロキサデュスタットの用量は肝機能検査値の異常時（ALT，AST，及び総ビリルビン値の上昇など）に調整できることとした。

エポエチンアルファ：

HD 又は PD 施行中の患者に対し，エポエチンアルファを静脈内投与又は皮下投与した。治験責任医師の判断により，標準治療及び添付文書に従って Hb 値を目標範囲（100～120 g/L［10.0～12.0 g/dL］）に維持した。Week 5 及びその後 4 週間ごと（week 5，9，13 など）に当該週で得られた Hb 値に基づいて用量調整を行った。

治験薬投与期間

26 週間

評価項目

有効性

主要評価項目：

- Week 23～27 のベースラインからの Hb 値平均変化量

副次評価項目：

1. Hb 反応（week 23～27 の平均 Hb 値が「ベースライン値−10 g/L（1.0 g/dL）」以上）がみられた患者の割合
2. Week 23～27 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合
3. Week 25～27 の総コレステロール値のベースラインからの平均変化量
4. Week 27 の鉄バイオマーカーのベースラインからの平均変化量
5. 高血圧の悪化（week 27 までに以下の基準を少なくとも一つ満たす透析前の血圧の上昇）がみられた患者の割合
   - 収縮期血圧がベースラインから 20 mmHg 以上上昇かつ収縮期血圧が 170 mmHg 以上
   - 拡張期血圧がベースラインから 15 mmHg 以上上昇かつ拡張期血圧が 100 mmHg 以上
6. Week 23～27 の透析前及び透析後の平均動脈圧のベースラインからの平均変化量

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 心電図
- 臨床検査値
- 救済療法

有害事象の程度の判定基準

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

- Grade 1，軽度：症状がない，又は軽度の症状で忍容性は良好。ほとんど懸念と考えられず，臨床的にほとんど又は全く重要ではなく，臨床所見又は検査所見のみで，治療を要さない。
- Grade 2，中等度：患者の年齢に応じた手段的日常生活動作が制限される。局所的又は非侵襲的治療を要する。
- Grade 3，重度：多くの日常の活動や仕事ができない。患者の健康にかなりのリスクをもたらす。医学的な介入や慎重な経過観察（入院又は入院期間の延長含む）を要する
- Grade 4，生命を脅かす：結果として生命を脅かす
- Grade 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

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

- 関連あり：治験薬により有害事象が発現したと結論付ける根拠がある事象
- 関連あるかもしれない：
  - 発現割合は低いが典型的な薬物毒性である事象（アナフィラキシー，横紋筋融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群など）の単発例
  - 一般的に薬物曝露量と関連がなく試験対象集団における発現割合が低い事象
- 否定できる：
  - 基礎疾患の症状を示し，典型的な臨床所見を有する事象
  - 患者の組み入れ時に併発していた合併症の症状を示し，症状が悪化していない事象
  - 患者が服用していた併用薬に関連する既知の副作用の症状を示す事象
  - 試験対象集団における発現割合が高くかつ典型的な事象

統計手法

被験者数設定の根拠

Week 23～27 のベースラインからの平均 Hb 変化量について非劣性の限界値を 10 g/L（1.0 g.dL）（投与群間差［ロキサデュスタット–エポエチンアルファ］に対する両側 95%信頼区間［CI］の下限値を≥−10 g/L［−1.0 g/dL］）とした場合，エポエチンアルファに対するロキサデュスタットの非劣性を検出力 90%以上で検定するために，予定患者数を約 300 例（ロキサデュスタット群 : 約 200 例，エポエチンアルファ群 : 約 100 例）とした。予定患者数は両側有意水準を 0.05 とした 2 群間の t 検定に基づいて算出し，ベースラインからの変化量に対する共通の標準偏差を 20 g/L（2.0 g/dL）以下と想定した。脱落率は 10%以下と推定した。

共通の標準偏差は FGCL-4592-048 試験の結果に基づいて推定した。

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された全ての患者。

最大の解析対象集団（FAS）：ベースラインの Hb 値及び実薬対照期間中のベースライン後の Hb 値が得られた全てのランダム化された患者。
Per-Protocol Set（PPS）：治験薬を 2 週間以上投与され，評価前 6 週間に救済療法を受けていない，治験実施計画書からの重大な逸脱がない，ベースラインの Hb 値及びベースライン後の Hb 値が得られた全ての患者。
薬物動態解析対象集団（PK 解析対象集団）：薬物動態サブ試験に参加し，測定可能な薬物動態データポイントを 1 つ以上有する患者。

有効性評価項目

主要評価項目：

有効性の主要解析では，エポエチンアルファに対するロキサデュスタットの非劣性を検証し，非劣性の限界値を 10 g/L（1.0 g/dL）（ロキサデュスタット群の week 23～27 のベースラインからの平均 Hb 変化量がエポエチンアルファ群の平均 Hb 変化量−10 g/L［1.0 g/dL］以上）とした。ベースラインからの変化量の投与群間差に対する 95% CI の下限値が≥ −10 g/L（−1.0 g/dL）であった場合，エポエチンアルファに対するロキサデュスタットの非劣性が認められることとした。ロキサデュスタット群とエポエチンアルファ群の投与群間差に対する両側 95% CI の下限値が 0 を超える場合，優越性が認められることとした。

主要有効性評価項目について，全ての来院時データを考慮して反復測定混合モデル（MMRM）により比較評価を実施した。MMRM において，投与群，来院（クラス効果），来院ごとの治療，エポエチンアルファの使用状況（< 8,000 IU/週又は≥ 8,000 IU/週），及び透析方法（HD 又は PD）を固定効果，ベースラインの Hb 値を共変量とし，各投与群内で非構造化共分散行列を用いて反復測定共分散構造分析を行った。

PPS 及び FAS を対象として有効性主要解析を実施し，非劣性検定の主要対象集団として PPS，優越性検定の主要対象集団として FAS を用いた。

副次評価項目：

Hb 反応がみられた患者の割合（week 23～27 に Hb 値が「ベースライン値 −10 g/L（1.0 g/dL）」以上であった患者の割合の平均値）について，ランダム化層別因子で補正する Miettinen & Nurminen 法を用いて，非劣性の限界値を 15%としてロキサデュスタット群とエポエチンアルファ群間で比較評価を実施した。ロキサデュスタット群とエポエチンアルファ群間の投与群間差（ロキサデュスタット群ーエポエチンアルファ群）に対する両側 95% CI の下限値が−15%以上であった場合，エポエチンアルファに対するロキサデュスタットの非劣性が認められることとした。投与群間差に対する両側 95% CI の下限値が 0 を超える場合，優越性が認められることとした。平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合を同一の方法で比較した。

HD 施行中の患者に対し，week 25～27 の総コレステロール値のベースラインからの平均変化量，week 27 の鉄バイオマーカーのベースラインからの平均変化量，及び week 23～27 の透析前の平均

動脈圧のベースラインからの平均変化量について，MMRM を用いて主要評価項目と同様に解析した。MMRM で得られた最小二乗平均値に基づく投与群間差（ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群）に対する 95% CI を算出し，治療効果を評価した。全ての鉄バイオマーカーは中央検査機関の検査値に基づいて評価した。

各来院日に測定した透析前の血圧値に高血圧の悪化が認められた患者の累積割合（及び初回発現までの期間）について，Cox 比例ハザードモデルを用いてベースラインの Hb 値及びランダム化層別因子で補正し，解析を実施した。ハザード比，それに対応する 95% CI，及び P 値を表示した。Week 27 までに高血圧が悪化しなかった場合，当該患者の血圧データは最終評価を行った日で打ち切った（最長 week 27）。高血圧の悪化を確認する検定は，感度分析と同様の方法で行った。

PPS 及び FAS を対象として有効性副次解析を実施し，非劣性試験の主要対象集団として PPS，優越性試験の主要対象集団として FAS を用いた。

安全性評価項目

有害事象は，MedDRA Version 19.1 を用いて，器官別大分類別及び基本語別に分類した。

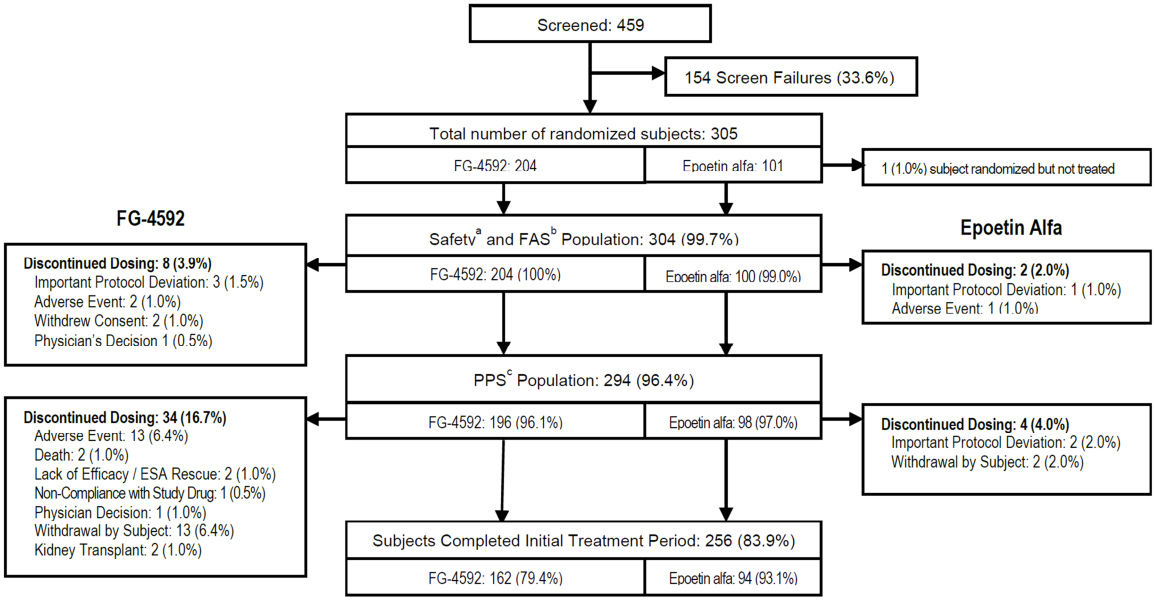
2.7.6.31.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

実薬対照期に 305 例の患者が組み入れられ，そのうち 204 例がロキサデュスタット群，101 例がエポエチンアルファ群にランダム化された。エポエチンアルファ群の患者 1 例（ランダム化後，day 1 前に不適格性が判明）を除き，全ての患者に治験薬が投与された。

ランダム化され治験薬の投与を受けた患者のうち（SAF），ロキサデュスタット群で 162 例（79.4%），エポエチンアルファ群で 94 例（93.1%）が実薬対照期を完了し，ロキサデュスタット群で 42 例（20.6%），エポエチンアルファ群で 6 例（5.9%）が試験を中止した。ロキサデュスタット群の患者の主な早期中止理由は，有害事象（15 例，7.4%），同意撤回（15 例，7.4%），及び治験実施計画書からの逸脱（3 例，1.5%）であった。ロキサデュスタットを投与された患者 10 例（そのうち 2 例は腎移植患者）及びエポエチンアルファを投与された患者 1 例が入院し，重大な治験薬の投与を中止した。ロキサデュスタット群の患者 3 例（1.5%）が死亡し，そのうち 1 例は有害事象のために試験を中止し，3 日後に死亡した。エポエチンアルファ群の患者の主な早期中止理由は，重大な治験実施計画書からの逸脱（4 例，4.0%）及び同意撤回（2 例，1.0%）であった（図 2.7.6.31- 1）。

図 2.7.6.31- 1　被験者の内訳



患者の割合はランダム化された患者数を基に算出した。
Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Figure 3

SAF 及び FAS に 304 例（ロキサデュスタット群 : 204 例，エポエチンアルファ群 : 100 例），PPS に 294 例（ロキサデュスタット群 : 196 例，エポエチンアルファ群 : 98 例）が含まれた。PK 解析対象集団には患者 8 例（ロキサデュスタット群 : 8 例，エポエチンアルファ群 : 0 例）が含まれた（表 2.7.6.31- 3）。

表 2.7.6.31- 3　解析対象集団

n (%)	ロキサデュスタット群 (N=204)	エポエチンアルファ群 (N=101)	合計 (N=305)
ランダム化された患者	204 (100.0%)	101 (100.0%)	305 (100.0%)
SAF	204 (100.0%)	100 (99.0%)	304 (99.7%)
FAS	204 (100.0%)	100 (99.0%)	304 (99.7%)
PPS	196 (96.1%)	98 (97.0%)	294 (96.4%)
PK 解析対象集団	8 (3.9%)	0	8 (2.6%)
PPS から除外した理由	8 (3.9%)	2 (2.0%)	10 (3.3%)
治験薬の投与が 2 週間未満	5 (2.5%)	2 (2.0%)	7 (2.3%)
ベースライン又はベースライン後の Hb 値が欠損	0	0	0
重大な治験実施計画書からの逸脱	3 (1.5%)	1 (1.0%)	4 (1.3%)

FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，PK：薬物動態，PPS：Per-Protocol Set，SAF：安全性解析対象集団
患者の割合はランダム化された患者数を基に算出した。
Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 9

人口統計学的及び他の基準値

平均年齢がロキサデュスタット群（47.6 歳）とエポエチンアルファ群（51.0 歳）間でわずかに異なる点を除き，全ての人口統計学的特性は両投与群間で同様であった。全体として，患者の年齢は 18～74 歳であり，両投与群間で年齢層（65 歳未満，65 歳以上）の割合は同様であった。

患者は全て中国人で，男女の比率（ロキサデュスタット群：男性 61.8%，エポエチンアルファ群：男性 58.0%），身長（ロキサデュスタット群：166.8 cm，エポエチンアルファ群：165.3 cm），体重（ロキサデュスタット群：62.8 kg，エポエチンアルファ群：61.5 kg），体格指数（両群ともに 22.5 kg/m^2）は両投与群間で同様であった（表 2.7.6.31- 4）。

表 2.7.6.31- 4　　人口統計学的特性：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=204)	エポエチンアルファ群 (N=100)
年齢（歳），平均値（SD）	47.6 (11.7)	51.0 (11.8)
年齢層，平均値（SD）		
18～64 歳，n（%）	189 (92.6)	91 (91.0)
65～74 歳，n（%）	15 (7.4)	9 (9.0)
75 歳以上，n（%）	0	0
性別		
男性，n（%）	126 (61.8)	58 (58.0)
女性，n（%）	78 (38.2)	42 (42.0)
人種：中国人，n（%）	204 (100.0)	100 (100.0)
身長（cm），平均値（SD）	166.8 (8.2)	165.3 (7.5)
体重（kg），平均値（SD）	62.8 (11.8)	61.5 (9.9)
BMI（kg/m^2），平均値（SD）	22.5 (3.4)	22.5 (3.0)

BMI：体格指数，SD：標準偏差

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 11

Hb の平均値はロキサデュスタット群で 104.2 g/L［10.42 g/dL］，エポエチンアルファ群で 104.7 g/L［10.47 g/dL］であり，両投与群間で同様であった。また，その他のベースライン特性も両投与群間で同様であった（表 2.7.6.31- 5）。

表 2.7.6.31- 5　ベースライン特性：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=204)	エポエチンアルファ群 (N=100)
Hb（g/L），平均値（SD）	104.2 (6.9)	104.7 (7.3)
≥100 g/L，n（%）	148 (72.5)	71 (71.0)
<100 g/L，n（%）	56 (27.5)	29 (29.0)
ベースライン時のエポエチンアルファ投与量		
<8000 IU/週，n（%）	99 (48.5)	50 (50.0)
≥8000 IU/週，n（%）	105 (51.5)	50 (50.0)
エポエチンアルファ週投与量（IU），平均値（SD）	7582 (2931)	7597 (2931)
透析方法		
HD	182 (89.2)	89 (89.0)
PD	22 (10.8)	11 (11.0)
透析年数	4.5 (3.4)	4.4 (2.9)
CKD の罹病期間	9.3 (7.0)	9.3 (8.5)
TSAT（%），平均値（SD）	33.8 (16.6)	30.0 (13.8)
≥20%	170 (83.3)	77 (77.0)
<20%	32 (15.7)	22 (22.0)
フェリチン濃度（μg/L），平均値（SD）	498.5 (487.4)	420.1 (406.8)
≥200	136 (66.7)	62 (62.0)
100～200	24 (11.8)	19 (19.0)
<100	43 (21.1)	19 (19.0)
トランスフェリン濃度（g/L），平均値（SD）	1.89 (0.463)	1.91 (0.386)
TIBC（μmol/L），平均値（SD）	47.4 (11.36)	48.3 (9.00)
CRP，n（%）		
≤ULN (4.9 mg/L)	158 (77.5)	80 (80.0)
>ULN (4.9 mg/L)	46 (22.5)	20 (20.0)
収縮期血圧（mmHg），平均値（SD）	148.1 (16.1)	148.4 (16.5)
拡張期血圧（mmHg），平均値（SD）	85.3 (9.8)	84.2 (10.7)
動脈圧（mmHg），平均値（SD）	106.3 (10.5)	105.6 (10.9)
総コレステロール濃度（mmol/L），平均値（SD）	4.35 (1.11)	4.27 (1.07)
LDL コレステロール濃度（mmol/L），平均値（SD）	2.46 (0.90)	2.33 (0.76)
HDL コレステロール濃度（mmol/L），平均値（SD）	1.12 (0.31)	1.15 (0.39)
LDL/HDL 比，平均値（SD）	2.33 (1.00)	2.17 (0.85)

CKD : 慢性腎臓病，CRP : C 反応タンパク質，Hb : ヘモグロビン，HD : 血液透析，HDL : 高比重リポ蛋白質，LDL : 低比重リポ蛋白質，PD : 腹膜透析，SD : 標準偏差，TSAT : トランスフェリン飽和度，TIBC : 総鉄結合能，ULN : 基準値上限

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 12

2.7.6.31.3 治験薬の曝露

ロキサデュスタット群で 151 例（74%），エポエチンアルファ群で 82 例（82%）の患者が実薬対照期（26 週）を終了した。

ロキサデュスタット及びエポエチンアルファの平均曝露期間はそれぞれ 22.5 週間及び 25.0 週間であった（総曝露患者・年は，ロキサデュスタット群で約 88.3 患者・年，エポエチンアルファ群で約 48.1 患者・年）（表 2.7.6.31- 6）。

表 2.7.6.31- 6　曝露期間：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=204)	エポエチンアルファ群 (N=100)
曝露期間（週），平均値（SD）	22.5 (7.3)	25.0 (4.1)
総曝露患者・年	88.3	48.1
カテゴリ別曝露期間		
＜2 週間	1 (0.5)	0
2～＜4 週間	7 (3.4)	2 (2.0)
4～＜8 週間	11 (5.4)	1 (1.0)
8～＜12 週間	7 (3.4)	0
12～＜26 週間	27 (13.2)	15 (15.0)
≥26 週間	151 (74.0)	82 (82.0)

SD：標準偏差

総曝露患者・年は，患者の曝露期間の平均値 × 患者数／52 週間／年から推定した。

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 33

ロキサデュスタットの用量調整は 4 週間ごとに Hb 値に基づき実施可能とした。エポエチンアルファの用量調整は治験実施施設の標準治療又は添付文書に従って実施した。全体の 1 週間あたりのロキサデュスタット及びエポエチンアルファの投与量の平均値（標準偏差）はそれぞれ 4.43（1.48）mg/kg 及び 136.92（57.51）IU/kg であった（表 2.7.6.31- 7）。

表 2.7.6.31- 7　治験薬の 1 週間あたりの曝露量：SAF

平均値（SD）	ロキサデュスタット群 (mg/kg) (N=204)	エポエチンアルファ群 (IU/kg) (N=100)
Week 1	5.41 (1.07)	115.44 (44.59)
Week 5	4.59 (1.82)	131.22 (52.17)
Week 9	3.81 (2.28)	138.72 (62.41)
Week 13	3.80 (2.07)	137.36 (66.69)
Week 17	3.81 (1.98)	136.79 (68.44)
Week 21	3.75 (1.99)	138.25 (72.27)
Week 25	3.69 (2.02)	137.33 (77.99)
Week 26	3.55 (2.06)	137.32 (78.01)
全体の平均週投与量	4.43 (1.48)	136.92 (57.51)

SD：標準偏差

投与量（mg/kg 及び IU/kg）は，投与前の最終測定時の体重を用いて算出した。エポエチンアルファの投与週数は CRF に記録されなかったため，エポエチンアルファ投与量を 1 週間あたりの投与量に比例配分（初回投与日から 7 日間ごとに区分して配分）した。Week 26 又は最終投与週では処方された用量を全て含んでいない場合もある。その場合，week 26 又は最終投与週のエポエチンアルファ投与量は前の週の 1 週間あたりの投与量を用いた。1 週間あたりの投与量の平均値は，投与期間中の実際の投与量を全て合計し，実際の曝露期間（週）で割って算出した。

実際の曝露期間（週）=（最終投与日 − 初回投与日 ＋1）/7

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 34

服薬遵守率は投与量（mg/kg 又は IU/kg）に基づき，（実薬対照期間中に実際に投与された総用量）／（実薬対照期間中に投与予定であった総用量）× 100 として算出した。投与を中断した場合，投与予定であった用量は全て総用量に含めた。

実薬対照期間中の服薬遵守率の平均値（標準偏差）は，SAF のロキサデュスタット群で 99.5（3.67）%，エポエチンアルファ群では 99.7（2.11）%であった。両投与群の服薬遵守状況に明らかな違いはなかった（表 2.7.6.31- 8）。

表 2.7.6.31- 8　　服薬遵守状況：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=204)	エポエチンアルファ群 (N=100)
平均服薬遵守率（SD）	99.5% (3.67%)	99.7% (2.11%)
カテゴリ，n (%)		
＜75%	1 (0.5)	0
75～＜85%	0	0
85～100%	179 (87.7)	98 (98.0)
＞100%	24 (11.8)	2 (2.0)

SD：標準偏差

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 16

2.7.6.31.4 有効性

主要評価項目

Week 23，25，26，及び 27 の来院時（以降，week 23～27）の平均 Hb 値のベースラインからの平均変化量

PPS で，week 23～27 の平均 Hb 値の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群で 7.5（11.01）g/L（0.75［1.101］g/dL），エポエチンアルファ群で 4.6（10.16）g/L（0.46［1.016］g/dL）であった。投与群間差（ロキサデュスタットーエポエチンアルファ）に対する 95% CI の下限値が−10 g/L（−1.0 g/dL）以上であった（0.2 g/L［0.02 g/dL］）ため，エポエチンアルファ群に対するロキサデュスタット群の非劣性が認められた。

また，PPS の投与群間差に対する 95% CI の下限値が 0 g/L（0 g/dL）以上であった（0.2 g/L［0.02 g/dL］）ため，エポエチンアルファに対するロキサデュスタットの優越性が認められた。

さらに，ステップワイズ法による比較を実施した結果，投与群間差の最小二乗平均値は統計学的に有意であることが示された（表 2.7.6.31- 9）。

表 2.7.6.31- 9　　Week 23～27 の平均 Hb 値及びベースラインからの平均変化量：PPS

Week 23～27 の平均 Hb 値（PPS）	ロキサデュスタット群 (N=196)		エポエチンアルファ群 (N=98)		投与群間差 (g/L)	P 値
	実測値(g/L)	CFB (g/L)	実測値(g/L)	CFB (g/L)		
n	164	164	93	93	-	-
平均値（SD）	112.0 (9.47)	7.5 (11.01)	109.3 (8.16)	4.6 (10.16)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	7.7 (0.86)	-	5.1 (1.01)	2.6 (1.24)	0.037
95% CI	-	6.0, 9.3	-	3.1, 7.1	0.2, 5.0	-

CFB：ベースラインからの変化量，CI：信頼区間，　SE：標準誤差，SD：標準偏差，-：該当なし

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 18

FAS で，week 23～27 の平均 Hb 値の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群で 7.3（11.21）g/L（0.73［1.121］g/dL），エポエチンアルファ群で 4.6（10.12）g/L（0.46［1.012］g/dL）であった。投与群間差（ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群）に対する 95% CI の下限値が−10 g/L（−1.0 g/dL）以上であった（−0.2 g/L［−0.02 g/dL］）ため，エポエチンアルファ群に対するロキサデュスタット群の非劣性が認められた。また，FAS の投与群間差に対する 95% CI の下限値が 0 g/L（0 g/dL）以上でなかったため（−0.2 g/L［−0.02 g/dL］），エポエチンアルファ群に対するロキサデュスタット群の優越性は認められなかった（表 2.7.6.31- 10）。

表 2.7.6.31- 10　Week 23～27 の平均 Hb 値及びベースラインからの平均変化量：FAS

Week 23～27 の平均 Hb 値（FAS）	ロキサデュスタット群 (N=204)		エポエチンアルファ群 (N=100)		投与群間差 (g/L)	P 値
	実測値(g/L)	CFB (g/L)	実測値(g/L)	CFB (g/L)		
n	164	164	94	94	-	-
平均値（SD）	111.9 (9.63)	7.3 (11.21)	109.3 (8.13)	4.6 (10.12)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	7.4 (0.88)	-	5.2 (1.01)	2.2 (1.25)	0.072
95% CI	-	5.7, 9.1	-	3.2, 7.1	−0.2, 4.7	-

CI：信頼区間，CFB：ベースラインからの変化量，SE：標準誤差，SD：標準偏差，-：該当なし
Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 19

副次評価項目

Hb 値を維持した被験者数の割合

Hb 値を維持した患者数の平均値（多重補完解析により算出した week 23～27 の平均 Hb 値のベースラインからの平均変化量−10 g/L［1.0 g/dL］以上）を表 2.7.6.31- 11 に示す。多重補完解析の結果，PPS のロキサデュスタット群で 93.1%及びエポエチンアルファ群で 92.0%の患者が Hb 値を維持した。

FAS のロキサデュスタット群及びエポエチンアルファ群ではともに 92.5%の患者が Hb 値を維持した。PPS 及び FAS の投与群間差（ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群）に対する 95% CI の下限値はそれぞれ−6.2%及び−7.1%であったため，本副次評価項目に関してエポエチンアルファ群に対するロキサデュスタット群の非劣性は認められたが，優越性は認められなかった。

表 2.7.6.31- 11　Hb 値を維持した患者数（week 23～27 のベースラインからの平均 Hb 変化量 −10 g/L［1.0 g/dL］以上）

	ロキサデュスタット群	エポエチンアルファ群
PPS	N=196	N=98
n（%）	183 (93.1)	90 (92.0)
投与群間差（%）ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群（95% CI）	1.3 (−6.2, 8.7)	-
FAS	N=204	N=100
n（%）	189 (92.5)	92 (92.5)
投与群間差（%）ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群（95% CI）	0.2 (−7.1, 7.6)	-

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，HD：血液透析，PD：腹膜透析，-：該当なし

Hb 値を維持した患者数は多重補完解析により算出した平均値である。投与群間差及びその 95% CI は，ランダム化層別因子（ベースライン時のエポエチンアルファ用量［< 8000 IU/週，≥ 8000 IU/週］及び透析状況［HD，PD］）を用いて補正する Miettinen & Nurminen 法により解析した多重補完解析データの変量を考慮して補正した値である。

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 20

Week 23～27 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合

多重補完解析により算出した week 23～27 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合を表 2.7.6.31- 12 に示す。PPS のロキサデュスタット群及びエポエチンアルファ群ではともに 88.0%の患者が 100 g/L（10.0 g/dL）以上の Hb 値を示した。FAS のロキサデュスタット群で 87.0%の患者及びエポエチンアルファ群で 88.5%の患者が 100 g/L（10.0 g/dL）以上の Hb 値を示した。

PPS 及び FAS の投与群間差（ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群）に対する 95% CI の下限値はそれぞれ−7.4%及び−8.6%であったため，本副次評価項目に関してエポエチンアルファ群に対するロキサデュスタット群の非劣性は認められたが，優越性は認められなかった。

表 2.7.6.31- 12　Week 23～27 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合

	ロキサデュスタット群	エポエチンアルファ群	P 値
PPS	N=196	N=98	n.s.
n（%）	173 (88.0)	86 (88.0)	
投与群間差（%）ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群（95% CI）	1.3 (−7.4, 10.0)	−	
FAS	N=204	N=100	n.s.
n（%）	178 (87.0)	88 (88.5)	
投与群間差（%）ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群（95% CI）	−0.1 (−8.6, 8.5)	−	

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，n.s.：有意差なし，-：該当なし

Hb 値を維持した患者数は多重補完解析により算出した平均値である。投与群間差及びその 95% CI は，ランダム化層別因子（ベースライン時のエポエチンアルファ用量［< 8000 IU/週，≥ 8000 IU/週］及び透析状況［HD，PD］）を用いて補正する Miettinen & Nurminen 法により解析した多重補完解析データの変量を考慮して補正した値である。

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 21

Week 25～27 の血清脂質値のベースラインからの平均変化量

Week 25 及び week 27 の来院時（以降，week 25～27）の平均血清脂質値のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.31- 13 に示す。PPS と FAS のデータは同一であった。

総コレステロール値のベースラインからの平均変化（標準偏差）は，ロキサデュスタット群で−0.74（0.766）mmol/L，エポエチンアルファ群で−0.08（0.666）mmol/L であった。投与群間差の最小二乗平均値（標準偏差）は−0.62（0.085）mmol/L（P<0.0001）であった。また，ロキサデュスタット群ではエポエチンアルファ群と比較して低比重リポ蛋白質（LDL）コレステロール及び non-高比重リポ蛋白質（HDL）コレステロール値が急激に減少したが（P<0.0001），HDL コレステロール値はわずかに減少したのみであり，両群間で統計学的な有意差はなかった（P=0.0525）。

LDL/HDL 比の平均値（標準偏差）はロキサデュスタット群で減少したが（−0.32［0.889］），エポエチンアルファ群ではわずかに増加した（0.04［0.496］）。投与群間差の最小二乗平均値（標準偏差）は−0.33（0.086）（P=0.0001）であった。さらに，ロキサデュスタット群ではエポエチンアルファ群と比較して血清トリグリセリド値が大幅に減少した（P=0.0057）。

表 2.7.6.31- 13　Week 25～27 の平均血清脂質値のベースラインからの平均変化量：FAS 及び PPS

	ロキサデュスタット群		エポエチンアルファ群		投与群間差	P 値
	実測値	CFB	実測値	CFB		
総コレステロール（mmol/L）						
n	163	163	94	94	-	-
平均値（SD）	3.61 (1.031)	−0.74 (0.766)	4.18 (1.100)	−0.08 (0.666)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	−0.65 (0.065)	-	−0.04 (0.072)	−0.62 (0.085)	<0.0001
LDL コレステロール（mmol/L）						
n	161	157	94	88	-	-
平均値（SD）	1.87 (0.732)	−0.59 (0.612)	2.30 (0.823)	−0.06 (0.400)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	−0.51 (0.050)	-	−0.01 (0.051)	−0. 50 (0.061)	<0.0001
Non-HDL コレステロール（mmol/L）						
n	170	170	95	95	-	-
平均値（SD）	2.64 (1.064)	−0.63 (0.758)	3.09 (1.045)	−0.04 (0.577)	-	-
最小二乗平均値（SE）		−0.57 (0.062)	-	0.01 (0.065)	−0.57 (0.079)	<0.0001
HDL コレステロール（mmol/L）						
n	170	170	95	95	-	-
平均値（SD）	1.01 (0.299)	−0.10 (0.194)	1.08 (0.340)	−0.06 (0.219)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	−0.11 (0.017)	-	−0.06 (0.023)	−0.05 (0.025)	0.0525
LDL/HDL 比						
n	168	164	95	89	-	-
平均値（SD）	2.03 (1.096)	−0.32 (0.889)	2.30 (0.949)	0.04 (0.496)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	−0.21 (0.073)	-	0.13 (0.060)	−0.33 (0.086)	0.0001
トリグリセリド（mmol/L）[a]						
n	170	170	95	95	-	-
平均値（SD）	1.67 (1.395)	−0.15 (0.854)	1.78 (1.087)	0.00 (1.198)	N/A	0.0057

CFB：ベースラインからの変化量，N/A：該当なし，SE：標準誤差，SD：標準偏差，-：該当なし

a：トリグリセリドの P 値はランクを用いた共分散分析によって算出した。

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 22

Week 27 の鉄バイオマーカーのベースラインからの平均変化量

PPS 及び FAS（サンプルサイズは同一）の week 27 までの鉄バイオマーカーのベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.31- 14 に示す。

ロキサデュスタット群の平均血清鉄濃度は投与期間中一定であったが（ベースラインからの平均変化量［標準偏差］: 0.1［8.27］μmol/L），エポエチンアルファ群では減少した（ベースラインからの平均変化量［標準偏差］: −3.7［7.17］μmol/L）。投与群間差の最小二乗平均値（標準誤差）は 4.5（0.74）μmol/L であり，統計学的に有意であった（P<0.0001）。

ロキサデュスタット群の平均トランスフェリン及び総鉄結合能（TIBC）濃度は投与期間中に増加したが（それぞれ 0.40 g/L［0.04 g/dL］及び 10.0 μmol/L），エポエチンアルファ群では減少した（それぞれ−0.04 g/L［−0.004 g/dL］及び−1.1 μmol/L）。投与群間差（ロキサデュスタット群－エポエチンアルファ群）はそれぞれ 0.43 g/L（0.043 g/dL）及び 10.8 μmol/L であり，ともに統計学的に有意であった（P<0.0001）。

トランスフェリン飽和度（TSAT）の平均値は両投与群で減少したが，減少幅はエポエチンアルファ群（−7.6%）と比較してロキサデュスタット群では小さかった（−5.7%）。投与群間差は統計学的に有意（P=0.0023）であった。同様に，フェリチンの平均値は両投与群で減少したが，減少幅はエポエチンアルファ群（−136 μg/L）と比較してロキサデュスタット群では小さかった（−119 μg/L）。投与群間差は統計学的に有意ではなかった（P=0.15）。

治験実施計画書では，患者又は治験責任医師の判断により鉄の経口摂取が認められていたが，静注鉄は救済療法のみが可能であった。治験薬の投与期間中，ロキサデュスタット群の 67 例（32.8%）及びエポエチンアルファ群の 43 例（43.0%）の患者が鉄製剤を投与された。

表 2.7.6.31- 14　Week 27 の鉄バイオマーカーのベースラインからの平均変化量：PPS 及び FAS

	ロキサデュスタット群		エポエチンアルファ群		投与群間差	P 値
	実測値	CFB	実測値	CFB		
鉄（μmol/L）						
n	160	160	94	94	-	-
平均値（SD）	15.2 (8.12)	0.1 (8.27)	10. 6 (4.03)	−3.7 (7.17)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	0.6 (0.69)	-	−3.9 (0.51)	4.5 (0.74)	<0.0001
トランスフェリン（g/L）						
n	160	160	94	94	-	-
平均値（SD）	2.29 (0.659)	0.40 (0.478)	1.86 (0.451)	−0.04 (0.357)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	0.38 (0.046)	-	−0.05 (0.045)	0.43 (0.053)	<0.0001
TIBC（μmol/L）						
n	160	159	94	93	-	-
平均値（SD）	57.4 (16.51)	10.0 (11.93)	46.6 (11.31)	−1.1 (8.96)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	9.5 (1.16)	-	−1.2 (1.13)	10.8 (1.33)	<0.0001
TSAT（%）						
n	160	159	94	93	-	-
平均値（SD）	28.0 (15.78)	−5.7 (15.41)	23.0 (8.49)	−7.6 (13.80)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	−4.5 (1.25)	-	−8.7 (1.04)	4.2 (1.37)	0.0023
フェリチン（μg/L）						
n	160	160	94	94	-	-
平均値（SD）	373 (470.4)	−119 (207.7)	294 (293.5)	−136 (220.22)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	−99 (19.3)	-	−133 (21.1)	35 (23.7)	n.s.

CFB：ベースラインからの変化量，n.s.：有意差なし，SE：標準誤差，SD：標準偏差，TSAT：トランスフェリン飽和度，TIBC：総鉄結合能，-：該当なし

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 23

高血圧の悪化がみられた患者の割合

HD 施行中の患者で透析前に高血圧の悪化がみられた患者の割合（及び初回発現までの期間）を表 2.7.6.31- 15 に示す。

ロキサデュスタット群及びエポエチンアルファ群ではそれぞれ 45.4%及び 50.6%の患者に，治験薬の投与期間中 1 回以上の高血圧の悪化を認めたが，患者の割合の差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.31- 15　高血圧の悪化がみられた HD 施行中の患者数（%）

	ロキサデュスタット群 (N=174)	エポエチン アルファ群 (N=87)	ハザード比 [b] （95% CI[b]）
高血圧が悪化した患者数，n（%）	79 (45.4)	44 (50.6)	0.94 (0.650, 1.364)
データを打ち切った患者数，n（%）	95 (54.6)	43 (49.4)	P=0.751[b]
発現までの期間の中央値（週）（95% CI）[a]	NE (14.4, NE)	26.1 (14.1, NE)	-
事象の推定累積発現確率 [c]			
Week 5	24.2 (18.5, 31.3)	20.7 (13.6, 30.8)	-
Week 9	30.2 (23.9, 37.6)	31.0 (22.5, 41.9)	-
Week 13	38.8 (31.9, 46.6)	36.8 (27.6, 47.8)	-
Week 21	47.3 (40.0, 55.3)	43.9 (34.2, 54.9)	-
Week 27	47.3 (40.0, 55.3)	52.1 (41.8, 63.2)	-

CI：信頼区間，HD：血液透析，NE：推定値の算出なし，-：該当なし

高血圧の悪化事象の初回発現までの期間は，（事象の初回発現日又はデータ打ち切り日－初回投与日＋1）/ 7 として算出した

a：Kaplan-Meier 法による生存率の推定値を用いて算出した。95% CI は Brookmeyer & Crowley 法によって算出した。

b：Cox 比例ハザードモデルを用いて算出したベースラインの Hb 値及びベースラインのエポエチンアルファ用量（< 8000 IU/週，≥ 8000 IU/週）で補正した。

c：事象の累積発現確率は試験期間を考慮し，1 –（各来院時の無事象確率）として算出した。各来院時の無事象確率は Kaplan-Meier 積極限法により算出した。

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 24

Week 23～27 の透析前の平均動脈圧のベースラインからの平均変化量

HD 施行中の患者における，最終 4 来院週（week 23，25，26，及び 27）の透析前平均動脈圧のベースラインからの平均変化量を表 2.7.6.31- 16 に示す。

Week 23～27 の透析前の平均動脈圧のベースラインからの平均変化量は，ロキサデュスタット群で−2.1 mmHg，エポエチンアルファ群で−0.7 mmHg であった。投与群間差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6.31- 16　HD 施行中の患者の week 23～27 の透析前の平均動脈圧のベースラインからの平均変化量：PPS

単位（mmHg）	ロキサデュスタット群		エポエチンアルファ群		投与群間差	P 値
	実測値	CFB	実測値	CFB		
n	147	147	84	84	-	-
平均値（SD）	105.2 (9.89)	−2.0 (10.15)	105.4 (10.89)	−0.7 (9.63)	-	-
最小二乗平均値（SE）	-	−2.1 (0.71)	-	−0.8 (0.95)	−1.2 (1.19)	n.s
95% CI	-	(−3.4, −0.65)	-	(−2.7, 1.0)	(−3.5, 1.1)	-

CFB：ベースラインからの変化量，CI：信頼区間，HD：血液透析，n.s.：有意差なし，SE：標準誤差，SD：標準偏差，-：該当なし

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 25

2.7.6.31.5 安全性

有害事象の概要

ロキサデュスタット群で 160 例（78.4%）に有害事象が発現したのに対し，エポエチンアルファ群では 64 例（64.0%）に有害事象が発現した。

副作用と判断された有害事象はロキサデュスタット群及びエポエチンアルファ群でそれぞれ 57 例（27.9%）及び 11 例（11.0%）に発現した。

Grade 1，2，及び 4 の有害事象が発現した患者の割合は両投与群で同様であったが，Grade 3 の有害事象の発現割合はエポエチンアルファ群と比較してロキサデュスタット群で高かった（ロキサデュスタット群：23.0%，エポエチンアルファ群：8.0%）。

ロキサデュスタット群ではエポエチンアルファ群と比較して重篤な有害事象の発現割合がわずかに高かった（ロキサデュスタット群 : 15.7%, エポエチンアルファ群 : 10.0%）。ロキサデュスタット群で 3 例（1.5%）の患者が試験中に死亡し，これらの死亡は全て治験薬と関連しないと判断された。

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群で 17 例（8.3%），エポエチンアルファ群で 3 例（3.0%）に発現した（表 2.7.6.31- 17）。

表 2.7.6.31- 17　有害事象の概要：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチンアルファ群 (N=100) n (%)
有害事象の発現患者数	160 (78.4)	64 (64.0)
重症度別 [a]		
Grade 1	50 (24.1)	29 (29.0)
Grade 2	57 (27.9)	25 (25.0)
Grade 3	47 (23.0)	8 (8.0)
Grade 4	3 (1.5)	2 (2.0)
Grade 5	3 (1.5)	0
副作用 [b]	57 (27.9)	11 (11.0)
重篤な有害事象	32 (15.7)	10 (10.0)
治験薬投与中止又は試験中止に至った有害事象	17 (8.3)	3 (3.0)
試験期間中の死亡	3 (1.5)	0

a：各患者の最大重症度

b：治験責任医師により治験薬との関連性が，関連あり又は関連あるかもしれないと判定された有害事象

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 36

有害事象

発現割合が 5%以上の比較的よくみられた有害事象は，両投与群間で同様であったが，ロキサデュスタット群では上気道感染（ロキサデュスタット群 : 19.1%, エポエチンアルファ群 : 11.0%），高カリウム血症（ロキサデュスタット群：8.8%，エポエチンアルファ群：1.0%）及び胸部不快感（ロキサデュスタット群：6.4%，エポエチンアルファ群：0%）の発現割合がエポエチンアルファ群と比較して高く，エポエチンアルファ群では高血圧の発現割合がロキサデュスタット群と比較

してわずかに高かった（ロキサデュスタット群：12.7%, エポエチンアルファ群：16.0%）（表 2.7.6.31-18）。

表 2.7.6.31- 18　発現割合が 5%以上の有害事象：SAF

MedDRA Version 19.1 基本語	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチンアルファ群 (N=100) n (%)
発現割合が 5%以上の有害事象全体	99 (48.5)	42 (42.0)
上気道感染	39 (19.1)	11 (11.0)
高血圧	26 (12.7)	16 (16.0)
高カリウム血症	18 (8.8)	1 (1.0)
胸部不快感	13 (6.4)	0
嘔吐	12 (5.9)	2 (2.0)
無力症	12 (5.9)	2 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	11 (5.4)	4 (4.0)
浮動性めまい	10 (4.9)	6 (6.0)
低血圧	10 (4.9)	6 (6.0)
筋痙縮	5 (2.5)	5 (5.0)

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 37

ほとんどの有害事象は，軽度又は中等度（Grade 1 又は 2）であった。Grade 3 以上の有害事象のは，ロキサデュスタット群で 53 例（26.0%），エポエチンアルファ群で 10 例（10.0%）に発現し，ほとんどが Grade 3 であった。

いずれかの投与群で 3 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，肺感染，上気道感染，血圧上昇, 高血圧, 高カリウム血症, 動静脈瘻閉塞及び動静脈瘻部位合併症であった（表 2.7.6.31- 19）。

表 2.7.6.31- 19　Grade 3 以上の有害事象：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチン アルファ群 (N=100) n (%)
Grade 3 以上の有害事象全体	53 (26.0)	10 (10.0)
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	0
貧血	2 (1.0)	0
心臓障害	2 (1.0)	1 (1.0)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0
心不全	1 (0.5)	0
洞性徐脈	0	1 (1.0)
胃腸障害	6 (3.0)	1 (1.0)
腹痛	1 (0.5)	0
下痢	1 (0.5)	0
消化不良	0	1 (1.0)
大腸ポリープ	1 (0.5)	0
悪心	1 (0.5)	0
慢性膵炎	1 (0.5)	0
上部消化管出血	1 (0.5)	0
嘔吐	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	3 (1.5)	0
胆嚢炎	1 (0.5)	0
急性胆嚢炎	1 (0.5)	0
高ビリルビン血症	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	13 (6.4)	2 (2.0)
菌血症	0	1 (1.0)
肺感染	4 (2.0)	1 (1.0)
腹膜炎	2 (1.0)	0
腎嚢胞感染	1 (0.5)	0
敗血症	1 (0.5)	0
細菌性扁桃炎	1 (0.5)	0
上気道感染	4 (2.0)	0
尿路感染	1 (0.5)	0
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.4)	3 (3.0)
動静脈瘻閉塞	3 (1.5)	0
動静脈瘻部位合併症	3 (1.5)	1 (1.0)
動静脈瘻血栓症	0	1 (1.0)
肋骨骨折	0	1 (1.0)
外傷性骨折	1 (0.5)	0
血管偽動脈瘤	1 (0.5)	0
臨床検査	4 (2.0)	3 (3.0)
血圧上昇	3 (1.5)	3 (3.0)
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	10 (4.9)	0
水分過負荷	1 (0.5)	0
高カリウム血症	9 (4.4)	0
低マグネシウム血症	1 (0.5)	0
高リン酸塩血症	1 (0.5)	0
低クロール血症	1 (0.5)	0
代謝性アシドーシス	1 (0.5)	0
血管障害	10 (4.9)	4 (4.0)
高血圧	8 (3.9)	4 (4.0)

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチン アルファ群 (N=100) n (%)
低血圧	1 (0.5)	0
静脈狭窄	1 (0.5)	0
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）	1 (0.5)	0
乳癌	1 (0.5)	0
神経系障害	2 (1.0)	0
脳底動脈瘤	1 (0.5)	0
脳幹梗塞	1 (0.5)	0
ラクナ梗塞	1 (0.5)	0
腎および尿路障害	1 (0.5)	0
腎嚢胞出血	1 (0.5)	0
精神障害	1 (0.5)	0
不眠症	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0
斑状丘疹状皮疹	1 (0.5)	0
内分泌障害	1 (0.5)	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0
卵管水腫	1 (0.5)	0
免疫系障害	2 (1.0)	0
医療機器アレルギー	1 (0.5)	0
過敏症	1 (0.5)	0

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 38

副作用

実薬対照期間中に治験責任医師により副作用（関連あり）と判断された有害事象は，ロキサデュスタット群で 6 例（2.9%），エポエチンアルファ群で 1 例（1.0%）に発現した。これらの有害事象は軽度又は中等度であり，重度の副作用はなかった。

実薬対照期間中に治験責任医師により副作用（関連あるかもしれない）と判断された有害事象は，ロキサデュスタット群で 52 例（25.5%），エポエチンアルファ群で 10 例（10.0%）に発現した。

副作用（関連あるかもしれない）のほとんどは 2 例以下の発現であり，ロキサデュスタット群で 3 例以上発現した事象は，無力症，悪心，嘔吐，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，高カリウム血症，浮動性めまい，高血圧であった（表 2.7.6.31- 20）。これらの有害事象の多くは軽度又は中等度であったが，5 例は重篤な有害事象と判断された（ロキサデュスタット群：4 例，エポエチンアルファ群：1 例）。

表 2.7.6.31- 20　副作用（関連あり，関連あるかもしれない）：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 基本語	関連あり		関連あるかもしれない	
	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチンアルファ群 (N=100) n (%)	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチンアルファ群 (N=100) n (%)
血液およびリンパ系障害	0	0	1 (0.5)	0
貧血	0	0	1 (0.5)	0
心臓障害	0	0	2 (1.0)	0
心不快感	0	0	1 (0.5)	0
動悸	0	0	1 (0.5)	0
洞性徐脈	0	0	1 (0.5)	0
眼障害	0	0	2 (1.0)	0
眼瞼浮腫	0	0	2 (1.0)	0
胃腸障害	2 (1.0)	0	15 (7.4)	0
腹部不快感	0	0	2 (1.0)	0
腹部膨満	0	0	2 (1.0)	0
上腹部痛	1 (0.5)	0	0	0
便秘	0	0	1 (0.5)	0
下痢	0	0	1 (0.5)	0
消化不良	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
鼓腸	0	0	2 (1.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	2 (1.0)	0
悪心	1 (0.5)	0	5 (2.5)	0
食道痛	0	0	1 (0.5)	0
消化性潰瘍	0	0	1 (0.5)	0
嘔吐	1 (0.5)	0	3 (1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	9 (4.4)	0
無力症	0	0	7 (3.4)	0
胸部不快感	0	0	2 (1.0)	0
胸痛	0	0	1 (0.5)	0
冷感	0	0	1 (0.5)	0
末梢性浮腫	0	0	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	0	0	2 (1.0)	0
肝機能異常	0	0	1 (0.5)	0
高ビリルビン血症	0	0	1 (0.5)	0
免疫系障害	0	0	1 (0.5)	0
過敏症	0	0	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	0	0	3 (1.5)	0
肺感染	0	0	1 (0.5)	0
上気道感染	0	0	2 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	2 (1.0)	1 (1.0)
動静脈瘻閉塞	0	0	1 (0.5)	0
動静脈瘻部位合併症	0	0	1 (0.5)	0
動静脈瘻血栓症	0	0	1 (0.5)	1 (0.5)
臨床検査	3 (1.5)	0	13 (6.4)	5 (5.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	0	4 (2.0)	1 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2 (1.0)	0	3 (1.5)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	2 (1.0)	1 (1.0)
血中鉄増加	0	0	1 (0.5)	0
血中リン増加	0	0	1 (0.5)	0
血圧上昇	0	0	2 (1.0)	2 (2.0)

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 基本語	関連あり		関連あるかもしれない	
	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチンアルファ群 (N=100) n (%)	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチンアルファ群 (N=100) n (%)
ヘモグロビン増加	1 (0.5)	0	0	0
血小板数減少	0	0	1 (0.5)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	1 (0.5)	0
尿量増加	0	0	1 (0.5)	0
白血球数増加	0	0	0	1 (1.0)
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0	7 (3.4)	0
食欲減退	0	0	2 (1.0)	0
高血糖	0	0	1 (0.5)	0
高カリウム血症	0	0	4 (2.0)	0
低脂血症	1 (0.5)	0	0	0
鉄欠乏	0	0	1 (0.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	4 (2.0)	0
関節痛	0	0	1 (0.5)	0
筋肉疲労	0	0	1 (0.5)	0
筋肉痛	0	0	1 (0.5)	0
四肢痛	0	0	1 (0.5)	0
神経系障害	0	0	4 (2.0)	0
浮動性めまい	0	0	3 (1.5)	0
頭痛	0	0	1 (0.5)	0
製品の問題	0	0	2 (1.0)	0
医療機器内血栓	0	0	2 (1.0)	0
精神障害	0	0	1 (0.5)	1 (1.0)
不快気分	0	0	1 (0.5)	0
初期不眠症	0	0	1 (0.5)	0
不眠症	0	0	0	1 (1.0)
睡眠障害	0	0	1 (0.5)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	2 (1.0)	0
しゃっくり	0	0	2 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0	4 (2.0)	0
冷汗	0	0	1 (0.5)	0
薬疹	0	0	1 (0.5)	0
湿疹	0	0	1 (0.5)	0
そう痒症	1 (0.5)	0	1 (0.5)	0
血管障害	1 (0.5)	1 (1.0)	8 (3.9)	5 (5.0)
高血圧	1 (0.5)	1 (1.0)	7 (3.4)	5 (5.0)
四肢静脈血栓症	0	0	1 (0.5)	0

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 41

死亡

ロキサデュスタット群で重篤な有害事象が発現した 32 例のうち，3 例が実薬対照期間中に死亡した。死亡原因は，非ステロイド性抗炎症薬の使用に伴う消化管出血，心臓性ショック及び肺感染を伴った急性心筋梗塞（当該患者は基礎疾患として冠動脈疾患を有していた），及び心不全（当該患者は基礎疾患として心房細動及び高血圧を有していた）であった。

いずれの死亡も治験責任医師及び治験依頼者により治験薬との関連はないと判断され，おそらく当該患者の既存の併存疾患が影響していると考えられた。エポエチンアルファ群で死亡はなかった。

重篤な有害事象

実薬対照期間中に，ロキサデュスタット群で 32 例（15.7%）に重篤な有害事象が発現し，エポエチンアルファ群では 10 例（10.0%）に重篤な有害事象が発現した。

ロキサデュスタット群で 3 例以上に発現した事象は，心不全，動静脈瘻部位合併症及び末期腎疾患であった。末期腎疾患が発現した患者 3 例は，通常の透析治療を行うため入院した。報告された重篤な有害事象のほとんどは，本試験の対象患者集団で予想される事象であった。

ロキサデュスタット群で 4 例，エポエチンアルファ群で 1 例に副作用と判断された重篤な有害事象が発現した。ロキサデュスタット群の患者 1 例に，おそらくロキサデュスタットに対すると思われる過敏反応が発現し，治験薬投与の中止に至った。当該患者は入院後に回復したが，試験を中止した。

表 2.7.6.31- 21　重篤な有害事象：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチン アルファ群 (N=100) n (%)
重篤な有害事象全体	32 (15.7)	10 (10.0)
血液およびリンパ系障害	2 (1.0)	0
貧血	2 (1.0)	0
心臓障害	5 (2.5)	1 (1.0)
心不全	3 (1.5)	0
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0
心房細動	1 (0.5)	0
冠動脈疾患	1 (0.5)	0
洞性徐脈	0	1 (1.0)
内分泌障害	1 (0.5)	0
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (0.5)	0
胃腸障害	2 (1.0)	0
大腸ポリープ	1 (0.5)	0
上部消化管出血	1 (0.5)	0
肝胆道系障害	2 (1.0)	0
高ビリルビン血症	1 (0.5)	0
胆嚢炎	1 (0.5)	0
免疫系障害	2 (1.0)	0
過敏症	1 (0.5)	0
医療機器アレルギー	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	7 (3.4)	3 (3.0)
腹膜炎	2 (1.0)	0
医療機器関連感染	1 (0.5)	0
肺感染	1 (0.5)	1 (1.0)
腎嚢胞感染	1 (0.5)	0
細菌性扁桃炎	1 (0.5)	0
上気道感染	1 (0.5)	0
菌血症	0	1 (1.0)
よう	0	1 (1.0)
傷害、中毒および処置合併症	7 (3.4)	5 (5.0)
動静脈瘻部位合併症	4 (2.0)	2 (2.0)
動静脈瘻閉塞	2 (1.0)	0
動静脈瘻血栓症	1 (0.5)	1 (1.0)
外傷性骨折	1 (0.5)	0
肋骨骨折	0	1 (0.5)
腱断裂	0	1 (0.5)
血管偽動脈瘤	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0
水分過負荷	1 (0.5)	0
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）	1 (0.5)	0
乳癌	1 (0.5)	0
神経系障害	3 (1.5)	0
脳底動脈瘤	1 (0.5)	0
脳幹梗塞	1 (0.5)	0
ラクナ梗塞	1 (0.5)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	0
製品の問題	0	1 (1.0)
医療機器機能不良	0	1 (1.0)

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチン アルファ群 (N=100) n (%)
腎および尿路障害	4 (2.0)	0
末期腎疾患 [a]	3 (1.5)	0
腎嚢胞出血	1 (0.5)	0
生殖系および乳房障害	1 (0.5)	0
卵管水腫	1 (0.5)	0
血管障害	2 (1.0)	0
高血圧	1 (0.5)	0
静脈狭窄	1 (0.5)	0

a：患者は定期的な透析治療のため入院した。

待機的入院及び処置（ロキサデュスタット群の腎臓移植した 2 例及びエポエチンアルファ群の入院した 1 例）は本表から除外した。

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 42

Hb 値を上昇させるために高用量の赤血球造血刺激因子製剤を投与したことにより発現したと報告された重篤な有害事象を注目すべき有害事象とした。注目すべき有害事象は，重篤な心血管系事象，脳血管系事象，高血圧及び痙攣発作とした。

実薬対照期間中に，注目すべき有害事象（重篤な有害事象）は，ロキサデュスタット群で 12 例（5.9%），エポエチンアルファ群では 4 例（4.0%）に発現した。そのうち比較的よくみられた事象は当該患者の動静脈瘻に由来する合併症であった（表 2.7.6.31- 22）。これらの注目すべき有害事象について，当該患者の Hb の実測値及び Hb 値の変化速度を解析した結果，事象発現前日の Hb 値が 128 g/L（12.8 g/dL）となった 1 件の動静脈瘻血栓症（ロキサデュスタット群）を除き，いずれの事象も目標値上限値（120 g/L［12.0 g/dL］）を超える Hb 値又は過度な Hb 値の変化速度（28 日間に> 10 g/L［1.0 g/dL］の変化）を伴うものではなかった。

表 2.7.6.31- 22　注目すべき有害事象（重篤な有害事象）：SAF

MedDRA Version 19.1 基本語	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチンアルファ群 (N=100) n (%)
注目すべき有害事象全体	12 (5.9)	4 (4.0)
心血管系事象	4 (2.9)	1 (1.0)
心不全	3 (1.5)	0
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0
洞性徐脈	0	1 (1.0)
脳血管系事象	3 (1.5)	0
脳底動脈瘤	1 (0.5)	0
脳幹梗塞	1 (0.5)	0
ラクナ梗塞	1 (0.5)	0
動静脈瘻事象	7 (3.4)	3 (3.0)
動静脈瘻部位合併症	4 (2.0)	2 (2.0)
動静脈瘻閉塞	2 (1.0)	0
動静脈瘻血栓症	1 (0.5)	1 (1.0)
血管偽動脈瘤	1 (0.5)	0
その他の血管障害事象	2 (1.0)	0
高血圧	1 (0.5)	0
静脈狭窄	1 (0.5)	0

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 44

治験薬投与中止に至った有害事象

ロキサデュスタット群の 17 例（8.3%），エポエチンアルファ群の 3 例（3.0%）が有害事象により治験薬投与を中止した。ロキサデュスタットの投与を中止した患者は治験薬投与を再開しなかった。

治験薬投与を中止したロキサデュスタット群の 17 例の患者のうち，8 例が重篤な有害事象により（重篤な有害事象が発現したロキサデュスタット群の患者 32 例中 8 例［25.0%］），9 例が有害事象（ほとんどが胃腸障害）により治験薬投与を中止した。治験薬投与を中止したエポエチンアルファ群の 3 例の患者のうち，2 例が重篤な有害事象により（重篤な有害事象が発現したエポエチンアルファ群の患者 10 例中 2 例［20.0%］），1 例が有害事象により治験薬投与を中止した。

治験薬投与の中止に至った有害事象を表 2.7.6.31- 23 に示す。

表 2.7.6.31- 23　治験薬投与中止に至った有害事象：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット群 (N=204) n (%)	エポエチン アルファ群 (N=100) n (%)
治験薬投与中止に至った有害事象全体	17 (8.3)	3 (3.0)
心臓障害	2 (1.0)	1 (1.0)
急性心筋梗塞	1 (0.5)	0
心不全	1 (0.5)	0
洞性徐脈	0	1 (1.0)
胃腸障害	5 (2.5)	0
悪心	3 (1.5)	0
胃食道逆流性疾患	1 (0.5)	0
上部消化管出血	1 (0.5)	0
嘔吐	1 (0.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (1.0)
腫瘤	0	1 (1.0)
免疫系障害	1 (0.5)	0
過敏症	1 (0.5)	0
感染症および寄生虫症	2 (1.0)	0
腹膜炎	2 (1.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (1.0)
肋骨骨折	0	1 (1.0)
臨床検査	2 (1.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	1 (0.5)	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0
代謝および栄養障害	1 (0.5)	0
高カリウム血症	1 (0.5)	0
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）	1 (0.5)	0
乳癌	1 (0.5)	0
神経系障害	2 (1.0)	0
脳底動脈瘤	1 (0.5)	0
脳幹梗塞	1 (0.5)	0
一過性脳虚血発作	1 (0.5)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0
そう痒症	1 (0.5)	0

Source: FGCL-806（5.3.5.1-5）Table 45

臨床検査値

全体として，臨床検査値パラメータの平均値は，ESRD 患者で異常と予測される値を除いてベースライン及び試験期間中（各評価時点）でおおむね基準値範囲内であった。

試験期間中に，一過性の肝酵素上昇がまれにみられた。この上昇はおおむね軽度であり，いずれも正常値に戻った。Hy's Law の基準（AST > 3 × ULN 又は ALT > 3 × ULN，かつビリルビン> 2 × ULN）に合致した患者はいなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

全体として，両投与群の収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数及び呼吸数の平均値は，HD 施行中の患者及び PD 施行中の患者ともに，ベースラインからの変化は小さく，透析施行によるばらつきに依存した。これらの変化は臨床的に重要ではないと判断された。

全体として，両投与群の心電図の PR 間隔，QRS 間隔，QT（及び QTcB，QTcF）間隔，RR 間隔及び心拍数のベースラインから week 27 までの平均変化量は，臨床的に重要ではないと判断された。

2.7.6.31.6 結論

- Week 23～27 の平均 Hb 値のベースラインからの平均変化量について，エポエチンアルファに対するロキサデュスタット群の非劣性が認められ，ロキサデュスタット群による透析施行中の中国人 CKD 患者に対する腎性貧血への有効性が認められた。
- 透析施行中の中国人 CKD 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。

2.7.6.32 国内一般臨床試験（PD）［CL-0302］（添付資料番号 5.3.5.2-1）

2.7.6.32.1 試験方法

試験の標題：ASP1517（ロキサデュスタット）第 3 相試験-腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第 3 相試験-

治験実施施設：日本 15 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 6 月 22 日

試験終了日（最終の評価日）：2017 年 8 月 2 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

腹膜透析（PD）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投与した際の有効性及び安全性を検討する。

試験方法

本試験は，多施設共同，ランダム化，非盲検，非対照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，事前検査を実施した。選択／除外基準を満たしていることを確認した後，事前検査から少なくとも 1 週間以上間隔を空け，スクリーニング検査を行った。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患者を登録し，治療期へ移行させた。赤血球造血刺激因子製剤（ESA）を投与されていた患者では，選択／除外基準を全て満たしていることが確認された直後の ESA 投与予定日に登録した。

ESA 未投与患者はロキサデュスタット 50 mg 群又は 70 mg 群にランダム化された。ESA 投与患者は，登録直前に投与されていた ESA の投与量をもとにロキサデュスタットの投与量を決定した。治験責任医師又は治験分担医師は，治療期開始日に治験薬を処方した。患者は処方当日又は処方翌日より治験薬の服用を開始した。

ESA 未投与患者では，実施医療機関及び登録直前に測定された体重（40 kg 未満，40 kg 以上）を割り付け因子とした，偏コイン法を用いた最小化法による動的割り付けを行った。

治験薬は，週 3 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：50 例

解析時：56 例（ESA 未投与 50 mg 群 6 例，ESA 未投与 70 mg 群 7 例，ESA 投与 70 mg 群 23 例，ESA 投与 100 mg 群 20 例）

対象被験者

PD 施行中の腎性貧血患者

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. 患者本人から文書による同意が得られている者
2. PD を受け，治験期間中も PD を予定している慢性腎臓病（CKD）患者（血液透析［HD］を併用している患者，又は治験期間中に HD を予定している患者は除く）
3. 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者
4. 女性の場合，以下のいずれかに該当した患者

   妊娠する可能性のない患者：
   - 事前検査時に閉経していた患者（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投与終了後の 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投与終了後の 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 1 つはバリア法）をとることに同意した患者
5. 女性患者の場合，スクリーニング期から治験薬の投与終了後の 28 日間，授乳を行わないことに同意した患者
6. 女性患者の場合，スクリーニング期から治験薬の投与終了後の 28 日間，卵子提供を行わないことに同意した患者
7. 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投与終了後の 12 週間，上述の確立された避妊法から 2 種類の避妊法（少なくともうち 1 つはバリア法）をとることに同意した患者
8. 男性患者の場合，スクリーニング期から治験薬の投与終了後の 12 週間，精子提供を行わないことに同意した患者

a：確立された避妊法と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

i) ESA 未投与患者

9. 事前検査前 4 週間以上，PD を受けている患者

10. PD 導入後，ESA の投与を受けたことがない患者，又は事前検査前 6 週以降に ESA の投与を受けていない患者
11. スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントのヘモグロビン（Hb）値が以下を満たす患者（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）
    - 両検査値の平均が 10.5 g/dL 未満
    - 両検査値間の変動が 1.3 g/dL 以下
12. 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 5%以上，あるいは血清フェリチンが 30 ng/mL 以上の患者

ii) ESA 投与患者

13. PD 導入後，事前検査前 8 週間以上，承認用量の範囲内で ESA の投与を受けていた患者
14. 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 Hb 値が以下を満たす患者（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）
    - 両検査値の平均が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下
15. スクリーニング期間中に実施した検査にて，TSAT が 20%以上，又は血清フェリチンが 100 ng/mL 以上の患者

なお，選択基準 12 及び 15 を満たさなかったことのみが理由でスクリーニング期脱落となった患者について，治験責任医師又は治験分担医師が鉄補充療法などにより改善可能と判断し，かつ，患者よりあらためて文書同意が得られた場合は，1 回に限り再度の組み入れを可能とした。

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. 腹膜炎，カテーテルトラブル（トンネル感染など）を事前検査前 4 週以降に発症し，PD の継続に支障があると考えられた患者
2. 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，網膜静脈閉塞症など），治療を要する黄斑浮腫を合併する患者
3. 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
4. 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
5. 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 を超えた患者。PD 導入後 12 週間未満の患者については，PD 導入後の血圧測定のうち，1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超えた患者）
6. うっ血性心不全（NYHA 分類 ClassIII 以上）を合併する患者

7. 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
8. 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）抗体又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）が陽性の患者
9. 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
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，組み入れ可能とした）
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：15004C
ロキサデュスタット錠 50 mg：15005C
ロキサデュスタット錠 100 mg：15006C

治験薬の投与量及び投与方法

初期用量

ESA 未投与患者：

ロキサデュスタット 50 mg 又は 70 mg を週 3 回投与

ESA 投与患者：

遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）又はダルベポエチンアルファ投与患者では，登録前 4 週間の週あたりの平均投与量，エポエチンベータペゴル投与患者では，登録前 8 週間の 4 週あ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」に従い投与量を決定した。

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）	エポエチンベータペゴル（μg/4 週）	ロキサデュスタット（mg/回）
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

投与量調整基準

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

- 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 Hb 値，4 週前から当該週までの 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「投与量増減ルール」に従い，増減を行った（下記「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）。患者は翌服用日より調整後の投与量を服用した。
- 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。
- 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。
- 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「Hb 値過剰上昇時の投与量調整」及び「休薬・投与再開時の投与量調整」の場合を除く）。

治験薬投与量調整表

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（投与 0 週時の登録直前に測定された体重を用いて換算）。

例：投与 0 週時の登録直前に測定された体重が 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。

投与量増減ルール（4，6，8，10，12，14，16，18，20，22 週）

当該週の Hb 値, 4 週前から当該週までの Hb 値変化量（当該週の Hb 値と 4 週前の Hb 値との差）がともに下記ルールに該当した際に，増減量を行った。

4 週前から当該週までの Hb 値変化量	当該週の 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

ESA 未投与患者：

2 週時の Hb 値が投与 0 週時よりも 1.0 g/dL を超えて低下し, 加えて Hb 値が 9.5 g/dL 未満であった場合は，投与量を 1 段階増量した。

ESA 投与患者：

2 週時の 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。

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 週間同一用量を維持した。

用法

患者は以下の基準に従い，週 3 回，治験薬を服用した。

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. 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 時間以内は治験薬を服用しなかった。

治験薬投与期間

24 週

評価項目

有効性

- 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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合)
- ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）
- ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）
- 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値
- 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
- 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）

- 各患者において，Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合
- 各週における，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
- 各週における，Hb 値の投与 0 週時からの変化量
- 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 Hb 含量（CHr）
- 生活の質（QOL）調査（SF-36，EQ-5D-5L，FACT-An）
- 入院割合（回数）

安全性

- バイタルサイン（坐位血圧，脈拍数）
- 12 誘導心電図
- 有害事象
- 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）

薬物動態

ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度

探索的評価

ヘプシジン

有害事象の程度の判定基準

臨床検査値の異常変動を含む有害事象の程度は，以下の 3 段階で判定した。

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

治験薬との関連性の判定基準

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

実施可能性を考慮し, PD 患者に対するロキサデュスタットの安全性及び有効性に関する情報が得られる患者数として ESA 未投与患者及び ESA 投与患者合わせて 50 例と設定した。

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

安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上服用した患者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：治験薬を 1 回以上服用し，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

FAS を対象に解析を行った。特に断りのない限り, ESA 未投与患者（初期用量:50 mg 又は 70 mg），ESA 投与患者及び全体に対して集計を行った。

- 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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）

  目標 Hb 値維持率及び 95%信頼区間（CI）を算出した。
- ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）

  累積奏効割合及び 95% CI を算出した。
- ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）

  累積奏効割合及び 95% CI を算出した。
- 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

  要約統計量及び 95% CI を算出した。

- 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

要約統計量及び 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。

- 各患者において，Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合

要約統計量を算出した。

- 各週における，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合

投与 1 週以降の各週において，目標 Hb 値の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 週以降の各週における目標達成割合を算出した。また，投与 0 週時を基点，最初の目標達成をイベントとしたもとで，Kaplan-Meier プロットを作成した。

- 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）

初回投与日から投与終了日の 3 日後までの入院割合及び回数を算出した。記録に記載された入院日が，その前の記録の退院日と同じ場合（例：患者が転院した場合や標準治療から集中治療室に移動になった場合に，2 つの記録が作成された），2 つの記録は 1 つにまとめた。

薬物動態

別に作成した薬物動態解析計画書に基づき，患者ごとに血漿中未変化体濃度の一覧表を作成した。

探索的評価

ヘプシジンについて，各時期における要約統計量を算出した。

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た。

2.7.6.32.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

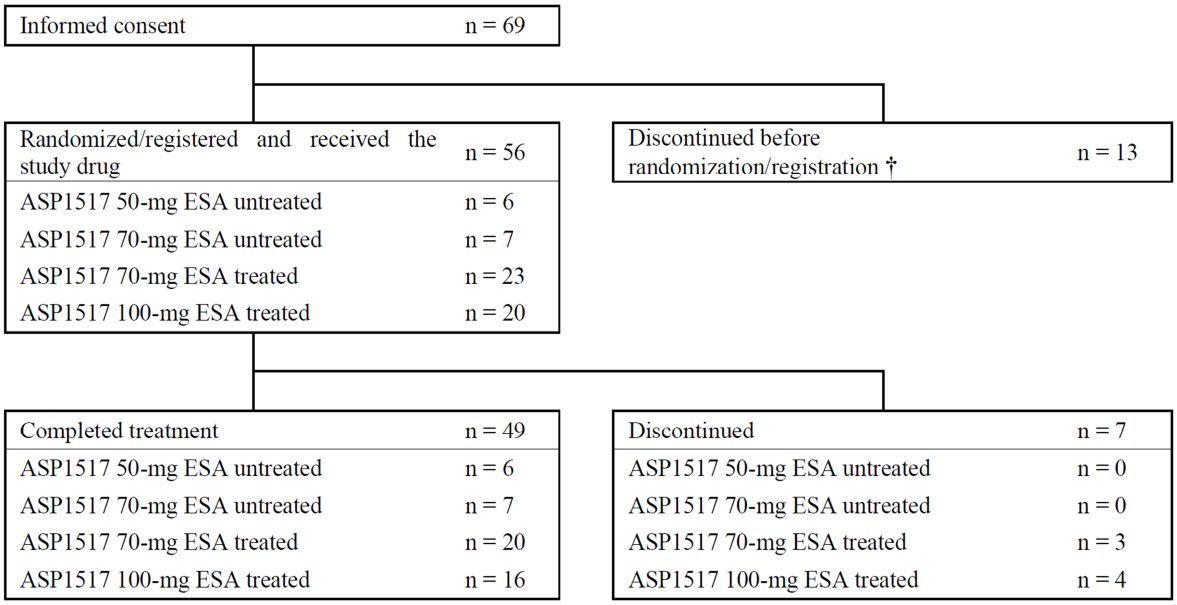
69 例から同意を取得した。このうち，56 例がランダム化／登録され，治験薬を投与された。

ESA 未投与患者（13 例）は，ロキサデュスタットの初期用量 50 mg 群又は 70 mg 群にランダム化された。ESA 投与患者（43 例）は，前治療薬の ESA 投与量に応じて 70 mg 群又は 100 mg 群に割り付けられた。用量は 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増減ルールに則って調整された。

56 例のうち 49 例（87.5%）が試験を完了した。7 例（12.5%）が中止し，その内訳は ESA 未投与群 0 例，ESA 投与患者併合群 7 例（16.3%）であった。最も多かった中止理由は，有害事象（ESA 投与患者併合群 43 例中 4 例［9.3%］）であった（図 2.7.6.32- 1 及び表 2.7.6.32- 2）。

ランダム化／登録された 56 例全例が SAF，FAS 及び PKAS に含められた（表 2.7.6.32- 1）。

図 2.7.6.32- 1　　患者の内訳



ASP1517：ロキサデュスタット，ESA：赤血球造血刺激因子製剤

†：文書により同意したが，最初のランダム化／登録前に中止した患者はスクリーニング期脱落とした。

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.1.1.1，Table 12.1.1.2，Table 12.1.1.3.2

表 2.7.6.32- 1　解析対象集団

解析対象集団	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット 50 mg (N=6) n (%)	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット 70 mg (N=7) n (%)	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット 併合 (N=13) n (%)	ESA 投与患者 ロキサデュスタット 70 mg (N=23) n (%)	ESA 投与患者 ロキサデュスタット 100 mg (N=20) n (%)	ESA 投与患者 ロキサデュスタット 併合 (N=43) n (%)	合計 (N=56) n (%)
ランダム化／登録	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	23 (100.0)	20 (100.0)	43 (100.0)	56 (100.0)
治験薬投与例	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	23 (100.0)	20 (100.0)	43 (100.0)	56 (100.0)
SAF	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	23 (100.0)	20 (100.0)	43 (100.0)	56 (100.0)
FAS	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	23 (100.0)	20 (100.0)	43 (100.0)	56 (100.0)
PKAS	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	23 (100.0)	20 (100.0)	43 (100.0)	56 (100.0)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，FAS：最大の解析対象集団，PKAS：薬物動態解析対象集団，SAF：安全性解析対象集団

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.1.1.2

表 2.7.6.32- 2　中止例及び中止理由

	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット 50 mg (N=6) n (%)	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット 70 mg (N=7) n (%)	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット 併合 (N=13) n (%)	ESA 投与患者 ロキサデュスタット 70 mg (N=23) n (%)	ESA 投与患者 ロキサデュスタット 100 mg (N=20) n (%)	ESA 投与患者 ロキサデュスタット 併合 (N=43) n (%)	合計 (N=56) n (%)
試験中止							
なし	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	20 (87.0)	16 (80.0)	36 (83.7)	49 (87.5)
あり	0	0	0	3 (13.0)	4 (20.0)	7 (16.3)	7 (12.5)
主な中止理由 [a]							
試験完了	6 (100.0)	7 (100.0)	13 (100.0)	20 (87.0)	16 (80.0)	36 (83.7)	49 (87.5)
有害事象	0	0	0	2 (8.7)	2 (10.0)	4 (9.3)	4 (7.1)
死亡	0	0	0	0	0	0	0
効果不十分	0	0	0	0	0	0	0
追跡調査不能	0	0	0	0	0	0	0
病勢進行	0	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書逸脱	0	0	0	0	0	0	0
患者の申し出による試験中止	0	0	0	1 (4.3)	1 (5.0)	2 (4.7)	2 (3.6)
治験依頼者による試験中止	0	0	0	0	0	0	0
治験薬の服薬不履行	0	0	0	0	0	0	0
回復	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0
治験依頼者による施設の試験中止	0	0	0	0	0	0	0
その他 [b]	0	0	0	0	1 (5.0)	1 (2.3)	1 (1.8)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

a：主な中止理由のみを収集した。

b：中止基準（試験開始後に HD に変更する必要があるか，HD と併用する必要がある場合）に合致した。

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.1.1.3.2，Appendix 13.2.1.2

人口統計学的及び他の基準値

FAS 全体（56 例）で，男性は 36 例（64.3%），女性は 20 例（35.7%）であった。年齢の平均値は 64.3 歳, 事前検査時の体重の平均値は 63.86 kg であった。年齢の平均値は群間で同様であった。PD 歴の平均値（標準偏差）は，ESA 未投与 50 mg 群で 62.01（41.94）カ月，ESA 未投与 70 mg 群で 14.54（13.67）カ月，ESA 投与患者併合群で 38.05（38.14）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ESA未投与50 mg群で57.57（35.86）カ月及び64.76カ月，ESA未投与70 mg群で35.70（31.03）カ月及び26.15カ月，ESA投与患者併合群で48.90（29.54）カ月及び45.01カ月であり，CKDの罹病期間の平均値（標準偏差）及び中央値はESA未投与50 mg群で95.65（69.37）カ月及び100.21カ月，ESA未投与70 mg群で182.61（159.66）カ月及び115.76カ月，ESA投与患者併合群で138.98（115.34）カ月及び87.15カ月であった。

主なCKDの原疾患は，慢性糸球体腎炎（ESA未投与50 mg群で66.7%［4/6例］，ESA未投与70 mg群で57.1%［4/7例］，ESA投与患者併合群で25.6%［11/43例］），腎硬化症（ESA未投与50 mg群で0%［0/6例］，ESA未投与70 mg群で14.3%［1/7例］，ESA投与患者併合群で34.9%［15/43例］）及び糖尿病性腎症（ESA未投与50 mg群で33.3%［2/6例］，ESA未投与70 mg群で14.3%［1/7例］，ESA投与患者併合群で23.3%［10/43例］）であった。その他のベースライン特性は，群間で同様であった（表2.7.6.32- 3）。

FAS全体でのHb値の平均値は，ESA未投与群で9.35 g/dL，ESA投与患者併合群で10.85 g/dLであり，基準値は群間で同様であった（表2.7.6.32- 4）。

表 2.7.6.32- 3　人口統計学的特性及び他の基準値：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
性別							
男性	4 (66.7%)	6 (85.7%)	10 (76.9%)	12 (52.2%)	14 (70.0%)	26 (60.5%)	36 (64.3%)
女性	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	11 (47.8%)	6 (30.0%)	17 (39.5%)	20 (35.7%)
年齢（歳）［同意取得時］							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	64.5	67.4	66.1	61.7	66.2	63.7	64.3
SD	11.4	11.2	10.9	8.9	11.1	10.1	10.3
Min	43	53	43	45	39	39	39
Median	68.5	71.0	69.0	64.0	67.0	66.0	67.0
Max	73	83	83	80	87	87	87
年齢 グループ（歳）［同意取得時］							
< 65	2 (33.3%)	3 (42.9%)	5 (38.5%)	12 (52.2%)	7 (35.0%)	19 (44.2%)	24 (42.9%)
≥ 65	4 (66.7%)	4 (57.1%)	8 (61.5%)	11 (47.8%)	13 (65.0%)	24 (55.8%)	32 (57.1%)
身長（cm）［事前検査時］							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	163.30	163.24	163.27	159.56	161.88	160.63	161.25
SD	12.08	5.47	8.71	6.42	8.93	7.68	7.93
Min	148.2	157.6	148.2	147.3	145.6	145.6	145.6
Median	165.00	162.60	162.60	158.90	163.20	160.30	162.20
Max	180.3	174.0	180.3	169.3	175.2	175.2	180.3
体重（kg）［事前検査時］							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	59.25	63.76	61.68	64.80	64.20	64.52	63.86
SD	8.68	6.22	7.50	14.12	10.17	12.30	11.37
Min	48.4	55.6	48.4	48.3	42.1	42.1	42.1
Median	56.05	61.20	61.10	59.90	64.10	62.70	61.15
Max	70.2	74.0	74.0	104.5	82.7	104.5	104.5
体重 グループ（kg）［同意取得時］							
< 60	4 (66.7%)	2 (28.6%)	6 (46.2%)	12 (52.2%)	8 (40.0%)	20 (46.5%)	26 (46.4%)
≥ 60	2 (33.3%)	5 (71.4%)	7 (53.8%)	11 (47.8%)	12 (60.0%)	23 (53.5%)	30 (53.6%)
体重（kg）［投与 0 週］							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	59.48	63.79	61.80	65.10	64.17	64.67	64.00
SD	9.16	5.46	7.41	14.04	9.69	12.08	11.18
Min	48.5	55.4	48.5	48.4	42.9	42.9	42.9
Median	55.75	62.70	62.10	60.80	64.15	63.50	62.40
Max	72.1	72.4	72.4	102.6	82.5	102.6	102.6
体重 グループ（kg）［投与 0 週］							
< 60	4 (66.7%)	1 (14.3%)	5 (38.5%)	11 (47.8%)	7 (35.0%)	18 (41.9%)	23 (41.1%)
≥ 60	2 (33.3%)	6 (85.7%)	8 (61.5%)	12 (52.2%)	13 (65.0%)	25 (58.1%)	33 (58.9%)
BMI（kg/m^2）［事前検査時］							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	22.18	23.88	23.10	25.40	24.38	24.92	24.50
SD	1.71	1.24	1.67	5.13	2.44	4.09	3.74
Min	19.6	22.4	19.6	20.2	19.9	19.9	19.6
Median	21.82	24.44	23.17	23.99	24.10	24.09	24.03
Max	24.2	25.5	25.5	42.9	31.5	42.9	42.9
CKD に伴う貧血の罹病期間（カ月）							
n	4	7	11	22	17	39	50
Mean	57.57	35.70	43.65	50.56	46.75	48.90	47.75
SD	35.86	31.03	32.94	32.36	26.25	29.54	30.05
Min	8.1	5.6	5.6	4.0	12.2	4.0	4.0
Median	64.76	26.15	32.30	47.29	43.20	45.01	44.11

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
Max	92.6	97.5	97.5	121.7	91.9	121.7	121.7
CKD に伴う貧血の罹病期間 グループ（カ月）							
< 6	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (3.6%)
≥ 6 to < 12	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (3.6%)
≥ 12 to < 36	0	4 (57.1%)	4 (30.8%)	7 (30.4%)	7 (35.0%)	14 (32.6%)	18 (32.1%)
≥ 36 to < 60	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	5 (21.7%)	5 (25.0%)	10 (23.3%)	12 (21.4%)
≥ 60 to < 120	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	7 (30.4%)	5 (25.0%)	12 (27.9%)	15 (26.8%)
≥ 120 to < 240	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
≥ 240	0	0	0	0	0	0	0
不明	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	1 (4.3%)	3 (15.0%)	4 (9.3%)	6 (10.7%)
CKD の原疾患							
慢性糸球体腎炎	4 (66.7%)	4 (57.1%)	8 (61.5%)	6 (26.1%)	5 (25.0%)	11 (25.6%)	19 (33.9%)
糖尿病性腎症	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	5 (21.7%)	5 (25.0%)	10 (23.3%)	13 (23.2%)
慢性腎盂腎炎	0	0	0	0	0	0	0
多発性嚢胞腎	0	0	0	0	0	0	0
腎硬化症	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	7 (30.4%)	8 (40.0%)	15 (34.9%)	16 (28.6%)
その他	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	5 (21.7%)	2 (10.0%)	7 (16.3%)	8 (14.3%)
CKD の罹病期間（カ月）							
n	3	6	9	18	12	30	39
Mean	95.65	182.61	153.62	140.42	136.82	138.98	142.36
SD	69.37	159.66	137.94	118.16	116.13	115.34	119.15
Min	24.1	30.6	24.1	24.0	12.2	12.2	12.2
Median	100.21	115.76	110.49	87.15	95.87	87.15	100.21
Max	162.6	409.6	409.6	382.3	373.6	382.3	409.6
CKD の罹病期間 グループ（カ月）							
< 6	0	0	0	0	0	0	0
≥ 6 to < 12	0	0	0	0	0	0	0
≥ 12 to < 36	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	2 (8.7%)	3 (15.0%)	5 (11.6%)	7 (12.5%)
≥ 36 to < 60	0	0	0	2 (8.7%)	1 (5.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
≥ 60 to < 120	1 (16.7%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)	7 (30.4%)	3 (15.0%)	10 (23.3%)	13 (23.2%)
≥ 120 to < 240	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)	7 (12.5%)
≥ 240	0	2 (28.6%)	2 (15.4%)	4 (17.4%)	3 (15.0%)	7 (16.3%)	9 (16.1%)
不明	3 (50.0%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	5 (21.7%)	8 (40.0%)	13 (30.2%)	17 (30.4%)
PD 歴（カ月）							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	62.01	14.54	36.45	32.93	43.94	38.05	37.68
SD	41.94	13.67	37.86	25.22	49.10	38.14	37.73
Min	9.1	1.5	1.5	3.0	3.2	3.0	1.5
Median	60.88	12.02	17.28	33.02	36.11	33.02	31.33
Max	131.7	42.5	131.7	102.8	189.8	189.8	189.8
PD 歴 グループ（カ月）							
< 6	0	2 (28.6%)	2 (15.4%)	5 (21.7%)	4 (20.0%)	9 (20.9%)	11 (19.6%)
≥ 6 to < 12	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	1 (4.3%)	4 (20.0%)	5 (11.6%)	7 (12.5%)
≥ 12 to < 36	1 (16.7%)	3 (42.9%)	4 (30.8%)	9 (39.1%)	2 (10.0%)	11 (25.6%)	15 (26.8%)
≥ 36 to < 60	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	5 (21.7%)	6 (30.0%)	11 (25.6%)	13 (23.2%)
≥ 60 to < 120	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)	7 (12.5%)
≥ 120 to < 240	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	2 (10.0%)	2 (4.7%)	3 (5.4%)
≥ 240	0	0	0	0	0	0	0

CKD：慢性腎臓病，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Max：最大値，Min：最小値，PD：腹膜透析，SD：標準偏差

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.1.2.1.2

表 2.7.6.32- 4　有効性に関する基準値：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
Hb 値（g/dL）[a]							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	9.57	9.17	9.35	10.82	10.89	10.85	10.50
SD	0.71	0.78	0.75	0.51	0.59	0.54	0.87
Min	8.3	7.7	7.7	9.9	10.0	9.9	7.7
Median	9.65	9.10	9.50	10.80	10.80	10.80	10.60
Max	10.5	10.0	10.5	11.7	11.9	11.9	11.9
Hb 値 グループ 1（g/dL）							
< 9.0	1 (16.7%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)	0	0	0	3 (5.4%)
≥ 9.0	5 (83.3%)	5 (71.4%)	10 (76.9%)	23 (100.0%)	20 (100.0%)	43 (100.0%)	53 (94.6%)
Hb 値 グループ 2（g/dL）							
< 11.0	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	14 (60.9%)	11 (55.0%)	25 (58.1%)	38 (67.9%)
≥ 11.0	0	0	0	9 (39.1%)	9 (45.0%)	18 (41.9%)	18 (32.1%)
Ht (fraction)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	0.2910	0.2691	0.2792	0.3317	0.3422	0.3366	0.3233
SD	0.0296	0.0211	0.0268	0.0233	0.0201	0.0222	0.0336
Min	0.240	0.230	0.230	0.289	0.307	0.289	0.230
Median	0.2905	0.2720	0.2840	0.3320	0.3415	0.3360	0.3295
Max	0.323	0.292	0.323	0.374	0.384	0.384	0.384
Ret/RBC (fraction)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	0.0097	0.0131	0.0115	0.0103	0.0087	0.0095	0.0100
SD	0.0022	0.0052	0.0043	0.0049	0.0039	0.0045	0.0045
Min	0.006	0.007	0.006	0.004	0.004	0.004	0.004
Median	0.0100	0.0130	0.0110	0.0100	0.0070	0.0090	0.0090
Max	0.012	0.023	0.023	0.025	0.021	0.025	0.025
Fe (μmol/L)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	20.2	16.9	18.4	18.7	16.5	17.7	17.8
SD	5.7	3.5	4.8	7.1	8.8	7.9	7.3
Min	14	13	13	10	5	5	5
Median	19.0	16.0	17.0	18.0	14.5	16.0	16.5
Max	27	23	27	45	39	45	45
フェリチン（ng/mL）							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	215.40	316.00	269.57	160.19	128.28	145.35	174.19
SD	116.51	131.13	130.30	122.35	97.08	111.20	126.28
Min	51.4	122.0	51.4	31.4	22.1	22.1	22.1
Median	255.00	323.00	262.00	115.00	98.60	115.00	126.00
Max	340.0	501.0	501.0	500.0	391.0	500.0	501.0
フェリチン グループ（ng/mL）							
< 100	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	10 (43.5%)	10 (50.0%)	20 (46.5%)	22 (39.3%)
≥ 100	4 (66.7%)	7 (100.0%)	11 (84.6%)	13 (56.5%)	10 (50.0%)	23 (53.5%)	34 (60.7%)
トランスフェリン (g/L)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	1.828	1.68	1.748	2.071	2.069	2.070	1.996
SD	0.558	0.240	0.406	0.382	0.469	0.420	0.435
Min	0.91	1.41	0.91	1.43	1.16	1.16	0.91
Median	1.790	1.630	1.740	2.020	1.990	2.020	1.975
Max	2.43	1.99	2.43	2.76	3.27	3.27	3.27
TIBC (μmol/L)							
n	6	7	13	23	20	43	56

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
Mean	43.2	40.6	41.8	49.5	48.7	49.1	47.4
SD	11.0	6.0	8.4	7.9	10.2	8.9	9.3
Min	25	33	25	36	29	29	25
Median	42.0	41.0	41.0	50.0	47.0	48.0	47.0
Max	56	47	56	63	77	77	77
sTfR (nmol/L)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	10.15	13.56	11.98	18.36	25.97	21.9.0	19.6.0
SD	2.63	5.94	4.87	6.22	7.17	7.63	8.22
Min	7.1	5.8	5.8	10.7	13.2	10.7	5.8
Median	10.05	14.80	11.00	16.10	26.40	21.10	17.45
Max	14.4	22.7	22.7	33.7	42.7	42.7	42.7
TSAT (%)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	49.45	42.60	45.76	38.31	33.07	35.87	38.17
SD	19.03	9.55	14.46	14.60	13.47	14.17	14.72
Min	25.9	34.1	25.9	17.8	17.0	17.0	17.0
Median	54.80	38.50	41.70	35.50	32.10	33.90	34.85
Max	69.0	56.3	69.0	93.7	70.6	93.7	93.7
TSAT グループ（%）							
< 20	0	0	0	1 (4.3%)	4 (20.0%)	5 (11.6%)	5 (8.9%)
≥ 20	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	22 (95.7%)	16 (80.0%)	38 (88.4%)	51 (91.1%)
鉄充足							
フェリチン < 100 ng/mL かつ TSAT < 20%	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
フェリチン < 100 ng/mL かつ TSAT ≥ 20%	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	10 (43.5%)	9 (45.0%)	19 (44.2%)	21 (37.5%)
フェリチン ≥ 100 ng/mL かつ TSAT < 20%	0	0	0	1 (4.3%)	3 (15.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
フェリチン ≥ 100 ng/mL かつ TSAT ≥ 20%	4 (66.7%)	7 (100.0%)	11 (84.6%)	12 (52.2%)	7 (35.0%)	19 (44.2%)	30 (53.6%)
CHr (pg)							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	35.20	36.61	35.96	34.47	33.50	34.02	34.47
SD	1.37	1.55	1.59	1.38	2.13	1.81	1.94
Min	32.9	35.1	32.9	32.3	28.8	28.8	28.8
Median	35.50	35.60	35.60	34.50	33.65	34.10	34.70
Max	36.5	38.5	38.5	37.5	36.4	37.5	38.5
SF-36 身体機能サブスコア（国民標準値に基づく）							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	39.78	44.43	42.28	48.10	44.66	46.50	45.52
SD	14.95	12.07	13.11	6.18	10.48	8.53	9.81
Min	21.7	25.4	21.7	32.6	18.1	18.1	18.1
Median	41.60	43.40	43.40	50.60	47.00	47.00	47.00
Max	54.2	57.8	57.8	57.8	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	6	7	13	23	20	43	56
Mean	54.67	50.74	52.55	53.61	48.55	51.26	51.56
SD	11.97	9.04	10.23	9.08	9.97	9.73	9.77
Min	33.8	37.0	33.8	40.2	24.1	24.1	24.1

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
Median	57.90	49.80	53.00	56.30	53.00	53.00	53.00
Max	69.1	65.9	69.1	69.1	59.5	69.1	69.1

CHr : 網赤血球ヘモグロビン含量，ESA : 赤血球造血刺激因子製剤，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

a：ベースラインの Hb 値は，3 回の測定値の平均とした。2 回は登録前の直近の測定値，1 回は投与 0 週の測定値とした。投与 0 週の Hb 値が，登録前の直近の Hb 値と同じ値，同じ測定日の場合，ベースライン値は登録前の直近 2 回の平均とした。

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.1.2.2

2.7.6.32.3 治験薬の曝露

SAF 全体での曝露期間の平均値は, ESA 未投与 50 mg 群で 167.5 日, ESA 未投与 70 mg 群で 164.1 日，ESA 投与患者併合群で 148.8 日であった。FAS 全体での治験薬の服薬遵守率は，いずれの群でも 95%以上であった（表 2.7.6.32- 5）。

患者が服用したロキサデュスタットの投与量は投与増減ルール（20～300 mg）に則り決定された。実際に投与された範囲は 20～200 mg であった。投与 22 週での服用 1 回あたりの投与量の平均値（標準偏差）は, ESA 未投与 50 mg 群で 38.3（14.7）mg, ESA 未投与 70 mg 群で 53.3（28.0）mg, ESA 投与 70 mg 群で 71.0（40.4）mg，ESA 投与 100 mg 群で 71.3（30.4）mg であった（表 2.7.6.32- 5）。

また，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，ESA 未投与 50 mg 群，ESA 未投与 70 mg 群及び ESA 投与患者併合群で，それぞれ 3.2（1.3）回，3.1（1.6）回及び 2.8（1.5）回であり，増量回数の平均値（標準偏差）は，それぞれ 1.2（1.0）回，1.0（1.2）回及び 1.1（1.0），減量回数の平均値（標準偏差）は，それぞれ 2.0（0.6）回，2.1（0.9）回及び 1.7（1.0）回であった（表 2.7.6.32- 6）。

表 2.7.6.32- 5　治験薬の曝露：SAF

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
曝露期間（日）[a]							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	167.5	164.1	165.7	152.4	144.6	148.8	152.7
SD	0.8	11.5	8.4	41.7	50.3	45.5	40.6
Min	166	138	138	13	8	8	8
Median	168.0	168.0	168.0	167.0	168.0	167.0	168.0
Max	168	169	169	169	170	170	170
曝露期間カテゴリー（日）[a]							
< 29	0	0	0	1 (4.3%)	2 (10.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
≥ 29 to < 57	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
≥ 57 to < 85	0	0	0	0	0	0	0
≥ 85 to < 127	0	0	0	1 (4.3%)	2 (10.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
≥ 127 to < 169	6 (100.0%)	4 (57.1%)	10 (76.9%)	18 (78.3%)	9 (45.0%)	27 (62.8%)	37 (66.1%)
≥ 169	0	3 (42.9%)	3 (23.1%)	2 (8.7%)	7 (35.0%)	9 (20.9%)	12 (21.4%)
治験薬の服薬遵守率（%）							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	99.31	99.60	99.47	98.63	95.01	96.95	97.53
SD	1.16	0.68	0.90	2.49	10.12	7.28	6.46
Min	97.2	98.6	97.2	90.3	66.7	66.7	66.7
Median	100.00	100.00	100.00	100.00	99.31	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
治験薬の服薬遵守率カテゴリー（%）							
< 50	0	0	0	0	0	0	0
≥ 50 to < 75	0	0	0	0	2 (10.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
≥ 75 to < 90	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
≥ 90	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)	23 (100.0%)	17 (85.0%)	40 (93.0%)	53 (94.6%)
不明	0	0	0	0	0	0	0

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：曝露期間 = 最終投与日 − 初回投与日 +1

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.2.1.1

表 2.7.6.32- 6　治験薬投与量の変更回数：SAF

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
ロキサデュスタット投与量の変更回数（患者ごとの回数）							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	3.2	3.1	3.2	2.6	3.0	2.8	2.9
SD	1.3	1.6	1.4	1.4	1.5	1.5	1.4
Min	2	1	1	0	0	0	0
Median	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
Max	5	5	5	5	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）							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	1.2	1.0	1.1	1.1	1.0	1.1	1.1
SD	1.0	1.2	1.0	1.1	0.9	1.0	1.0
Min	0	0	0	0	0	0	0
Median	1.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Max	2	3	3	4	2	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）							
n	6	7	13	23	20	43	56
Mean	2.0	2.1	2.1	1.4	2.0	1.7	1.8
SD	0.6	0.9	0.8	0.9	1.1	1.0	1.0
Min	1	1	1	0	0	0	0
Median	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0
Max	3	3	3	3	3	3	3

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：曝露期間 = 最終投与日 − 初回投与日+ 1

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.2.1.3

2.7.6.32.4 有効性

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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）

FAS 全体での投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率は，ESA 未投与 50 mg 群で 83.3%，ESA 未投与 70 mg 群で 100.0%，ESA 投与患者併合群で 74.4%であった（表 2.7.6.32- 7）。

表 2.7.6.32- 7　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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値							
目標 Hb 値維持率 [a]	5 (83.3%)	7 (100.0%)	12 (92.3%)	19 (82.6%)	13 (65.0%)	32 (74.4%)	44 (78.6%)
95% CI[b]	(35.9%, 99.6%)	(59.0%, 100.0%)	(64.0%, 99.8%)	(61.2%, 95.0%)	(40.8%, 84.6%)	(58.8%, 86.5%)	(65.6%, 88.4%)

CI：信頼区間，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

投与 18 週から投与 24 週の平均値の算出には，投与 18，20，22 及び 24 週の Hb 値（解析時の許容範囲内の来院日に測定された値）を用いた。

維持率の分母は FAS の患者数とした。

a：投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下

b：Clopper-Peason 法

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.1.1

また，FAS のうち投与 18 週から投与 24 週に Hb 値が 1 回以上測定された患者での目標 Hb 値維持率は，ESA 未投与 50 mg 群で 83.3%，ESA 未投与 70 mg 群で 100.0%，ESA 投与患者併合群で 86.5%であった（表 2.7.6.32- 8）。

表 2.7.6.32- 8　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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）：FAS，投与 18 週から投与 24 週に Hb 値が 1 回以上測定された患者

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値							
目標 Hb 値維持率 [a]	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)	19/20 (95.0%)	13/17 (76.5%)	32/37 (86.5%)	44/50 (88.0%)
95% CI[b]	(35.9%, 99.6%)	(59.0%, 100.0%)	(64.0%, 99.8%)	(75.1%, 99.9%)	(50.1%, 93.2%)	(71.2%, 95.5%)	(75.7%, 95.5%)

CI：信頼区間，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

投与 18 週から投与 24 週の平均値の算出には，投与 18，20，22 及び 24 週の Hb 値（解析時の許容範囲内の来院日に測定された値）を用いた。

a：投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下

b：Clopper-Peason 法

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.1.2

ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）

ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ESA 未投与 50 mg 群で 100.0%，ESA 未投与 70 mg 群で 100.0%であった（表 2.7.6.32- 9）。

表 2.7.6.32- 9　ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.0 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）：FAS

	ESA 未投与患者		
	ロキサデュスタット		
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)
Hb 値			
奏効割合 [a]	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)
95% CI[b]	(54.1%, 100.0%)	(59.0%, 100.0%)	(75.3%, 100.0%)

CI：信頼区間，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

a：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

b：Clopper-Peason 法

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.2

ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）

ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）は，ESA 未投与 50 mg 群で 100.0%，ESA 未投与 70 mg 群で 100.0%であった（表 2.7.6.32- 10）。

表 2.7.6.32- 10　ベースラインから，投与終了時までの累積奏効割合（Hb 値が 10.5 g/dL 以上，かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする）：FAS

	ESA 未投与患者		
	ロキサデュスタット		
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)
Hb 値			
奏効割合 [a]	6 (100.0%)	7 (100.0%)	13 (100.0%)
95% CI[b]	(54.1%, 100.0%)	(59.0%, 100.0%)	(75.3%, 100.0%)

CI：信頼区間，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

a：Hb 値が 10.5 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

b：Clopper-Peason 法

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.3

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

FAS 全体での投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値は，ESA 未投与 50 mg 群で 11.07 g/dL，ESA 未投与 70 mg 群で 11.03 g/dL，ESA 投与患者併合群で 10.93 g/dL であった（表 2.7.6.32- 11）。

表 2.7.6.32- 11　投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 (g/dL)							
n	6	7	13	20	17	37	50
Mean	11.07	11.03	11.05	10.90	10.96	10.93	10.96
SD	0.81	0.46	0.62	0.42	0.79	0.61	0.61
Min	9.5	10.3	9.5	9.9	9.7	9.7	9.5
Median	11.30	11.10	11.20	10.90	10.90	10.90	11.00
Max	11.7	11.5	11.7	11.6	12.3	12.3	12.3
95% CI	(10.22, 11.92)	(10.60, 11.46)	(10.67, 11.42)	(10.70, 11.10)	(10.56, 11.37)	(10.73, 11.13)	(10.79, 11.13)

CI：信頼区間，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

投与 18 週から投与 24 週の平均値の算出には，投与 18，20，22 及び 24 週の Hb 値（解析時の許容範囲内の来院日に測定された値）を用いた。

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.4

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

FAS 全体での投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値は, ESA 未投与 50 mg 群で 1.50 g/dL，ESA 未投与 70 mg 群で 1.86 g/dL，ESA 投与患者併合群で 0.14 g/dL であった（表 2.7.6.32- 12）。

表 2.7.6.32- 12　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：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者		
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット		
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)
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)						
n	6	7	13	20	17	37
Mean	1.50	1.86	1.69	0.11	0.17	0.14
SD	1.02	1.13	1.05	0.66	0.89	0.76
Min	−0.2	0.3	−0.2	−1.1	−1.1	−1.1
Median	1.75	2.00	2.00	−0.10	0.10	0.00
Max	2.7	3.5	3.5	1.1	1.9	1.9
95% CI	(0.43, 2.57)	(0.82, 2.90)	(1.06, 2.33)	(−0.20, 0.41)	(−0.28, 0.63)	(−0.12, 0.39)

CI：信頼区間，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

投与 18 週から投与 24 週の平均値の算出には，投与 18，20，22 及び 24 週の Hb 値（解析時の許容範囲内の来院日に測定された値）を用いた。

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.5

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 での投与 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）の平均値（標準偏差）は，ESA 未投与 50 mg 群で 0.193（0.203）g/dL/週，ESA 未投与 70 mg 群で 0.556（0.408）g/dL/週，ESA 投与 70 mg 群で 0.136（0.217）g/dL/週，ESA 投与 100 mg 群で 0.286（0.302）g/dL/週であった（表 2.7.6.32- 13）。

また，Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は，ESA 未投与 50 mg 群で 0%，ESA 未投与 70 mg 群で 42.9%, ESA 投与 70 mg 群で 8.7%, ESA 投与 100 mg 群で 20.0%であった（表 2.7.6.32-14）。

表 2.7.6.32- 13　Hb 値上昇速度：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者		
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット		
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)
Hb 値上昇速度 (g/dL/週)[a]						
n	6	7	13	23	20	43
Mean	0.193	0.556	0.388	0.136	0.286	0.205
SD	0.203	0.408	0.368	0.217	0.302	0.268
Min	−0.05	−0.05	−0.05	−0.20	−0.15	−0.20
Median	0.180	0.400	0.350	0.050	0.250	0.140
Max	0.50	1.08	1.08	0.60	0.96	0.96

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：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-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.6.1

表 2.7.6.32- 14　カテゴリー別の Hb 値上昇速度：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者		
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット		
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)
Hb 値上昇速度 (g/dL/週)[a]						
≤ 0.1	3 (50.0%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	13 (56.5%)	7 (35.0%)	20 (46.5%)
> 0.1 to ≤ 0.2	0	0	0	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)
> 0.2 to ≤ 0.3	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	3 (13.0%)	3 (15.0%)	6 (14.0%)
> 0.3 to ≤ 0.4	0	3 (42.9%)	3 (23.1%)	0	4 (20.0%)	4 (9.3%)
> 0.4 to ≤ 0.5	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)
> 0.5	0	3 (42.9%)	3 (23.1%)	2 (8.7%)	4 (20.0%)	6 (14.0%)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，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-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.6.2

目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合

Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合の平均値は, ESA 未投与 50 mg 群で 79.87%, ESA 未投与 70 mg 群で 75.96%, ESA 投与患者併合群で 77.79%であった（表 2.7.6.32- 15）。

表 2.7.6.32- 15　Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値を満たす測定ポイントの割合（%）							
n	6	7	13	22	18	40	53
Mean	79.87	75.96	77.76	84.03	70.16	77.79	77.78
SD	14.64	19.77	17.00	14.05	21.01	18.64	18.09
Min	63.6	50.0	50.0	54.5	36.4	36.4	36.4
Median	80.55	81.80	81.80	81.80	68.15	80.90	81.80
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

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
Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.7

目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合

投与終了時の目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合は，ESA 未投与 50 mg 群で 66.7%，ESA 未投与 70 mg 群で 85.7%，ESA 投与患者併合群で 76.7%であった。

各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合は，ESA 未投与群と ESA 投与患者併合群で同様であった（表 2.7.6.32- 16）。

表 2.7.6.32- 16　各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合：FAS

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
目標 Hb 値を達成した患者数 [a]							
投与 2 週	3/6 (50.0%)	5/7 (71.4%)	8/13 (61.5%)	19/23 (82.6%)	16/18 (88.9%)	35/41 (85.4%)	43/54 (79.6%)
投与 4 週	2/6 (33.3%)	5/7 (71.4%)	7/13 (53.8%)	17/22 (77.3%)	8/18 (44.4%)	25/40 (62.5%)	32/53 (60.4%)
投与 6 週	2/6 (33.3%)	3/7 (42.9%)	5/13 (38.5%)	18/22 (81.8%)	12/18 (66.7%)	30/40 (75.0%)	35/53 (66.0%)
投与 8 週	4/6 (66.7%)	4/7 (57.1%)	8/13 (61.5%)	15/21 (71.4%)	10/18 (55.6%)	25/39 (64.1%)	33/52 (63.5%)
投与 10 週	5/6 (83.3%)	5/7 (71.4%)	10/13 (76.9%)	18/21 (85.7%)	12/18 (66.7%)	30/39 (76.9%)	40/52 (76.9%)
投与 12 週	5/6 (83.3%)	4/7 (57.1%)	9/13 (69.2%)	13/21 (61.9%)	15/18 (83.3%)	28/39 (71.8%)	37/52 (71.2%)
投与 14 週	5/6 (83.3%)	6/7 (85.7%)	11/13 (84.6%)	16/21 (76.2%)	16/18 (88.9%)	32/39 (82.1%)	43/52 (82.7%)
投与 16 週	6/6 (100.0%)	6/7 (85.7%)	12/13 (92.3%)	17/20 (85.0%)	12/18 (66.7%)	29/38 (76.3%)	41/51 (80.4%)
投与 18 週	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)	19/20 (95.0%)	12/17 (70.6%)	31/37 (83.8%)	43/50 (86.0%)
投与 20 週	5/6 (83.3%)	5/7 (71.4%)	10/13 (76.9%)	19/20 (95.0%)	12/16 (75.0%)	31/36 (86.1%)	41/49 (83.7%)
投与 22 週	4/6 (66.7%)	7/7 (100.0%)	11/13 (84.6%)	19/20 (95.0%)	13/16 (81.3%)	32/36 (88.9%)	43/49 (87.8%)
投与 24 週	4/6 (66.7%)	6/7 (85.7%)	10/13 (76.9%)	17/20 (85.0%)	12/16 (75.0%)	29/36 (80.6%)	39/49 (79.6%)
投与終了時	4/6 (66.7%)	6/7 (85.7%)	10/13 (76.9%)	19/23 (82.6%)	14/20 (70.0%)	33/43 (76.7%)	43/56 (76.8%)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

a：Hb 値が 10.0～12.0 g/dL

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.8

目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合及び達成時期

投与 2 週の目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合は，ESA 未投与 50 mg 群で 50.0%，ESA 未投与 70 mg 群で 71.4%であった。投与終了時の目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合は，ESA 未投与 50 mg 群で 83.3%，ESA 未投与 70 mg 群で 100.0%であった（表 2.7.6.32- 17）。投与 12 週までに全ての患者が目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）を 1 回以上達成した（図 2.7.6.32- 2）。

表 2.7.6.32- 17　目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成割合：FAS

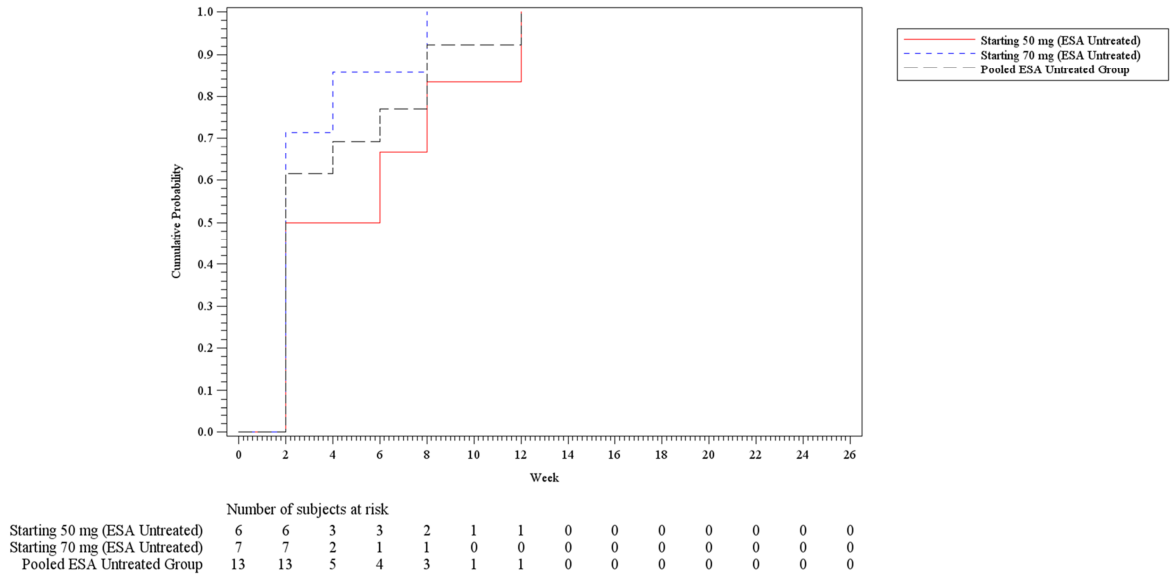
	ESA 未投与患者		
	ロキサデュスタット		
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)
目標 Hb 値下限を達成した患者数 [a]			
投与 2 週	3/6 (50.0%)	5/7 (71.4%)	8/13 (61.5%)
投与 4 週	3/6 (50.0%)	6/7 (85.7%)	9/13 (69.2%)
投与 6 週	4/6 (66.7%)	6/7 (85.7%)	10/13 (76.9%)
投与 8 週	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)
投与 10 週	5/6 (83.3%)	6/7 (85.7%)	11/13 (84.6%)
投与 12 週	6/6 (100.0%)	6/7 (85.7%)	12/13 (92.3%)
投与 14 週	6/6 (100.0%)	6/7 (85.7%)	12/13 (92.3%)
投与 16 週	6/6 (100.0%)	6/7 (85.7%)	12/13 (92.3%)
投与 18 週	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)
投与 20 週	5/6 (83.3%)	6/7 (85.7%)	11/13 (84.6%)
投与 22 週	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)
投与 24 週	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)
投与終了時	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

a：Hb 値が 10.0 g/dL

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.3.9

図 2.7.6.32- 2　目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）達成割合の Kaplan-Meier プロット：FAS



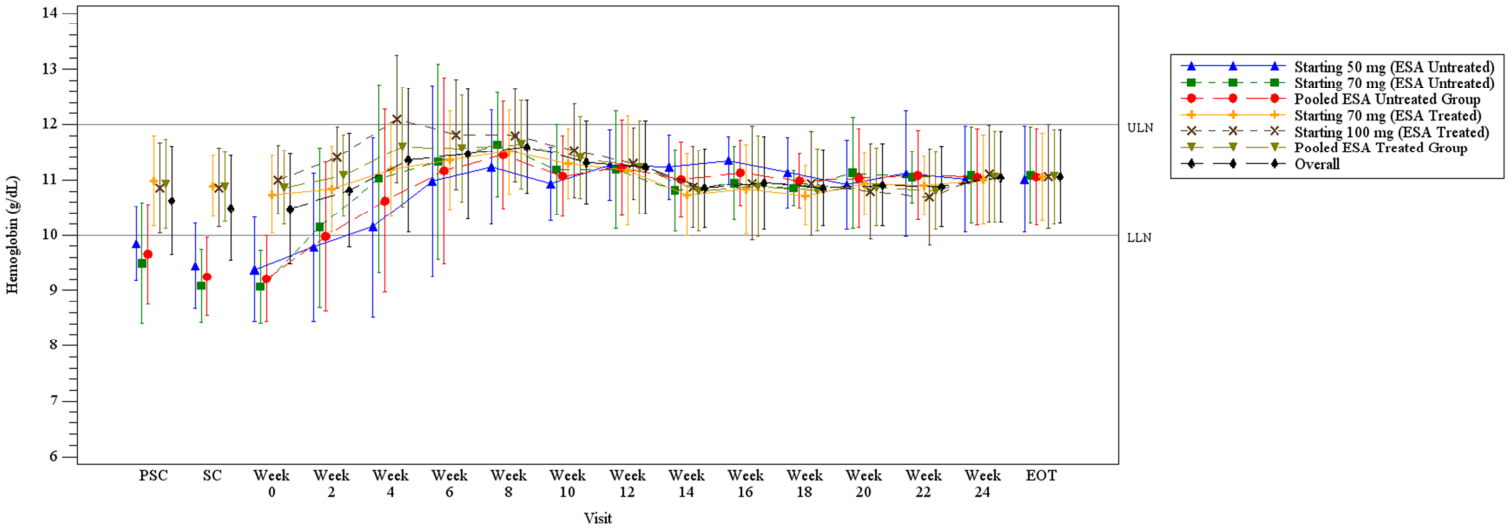
ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Figure 12.3.1

各週における Hb 値のベースラインからの変化量

ESA 未投与 50 mg 群及び ESA 未投与 70 mg 群での Hb 値の平均値は，投与 8 週まで上昇し，投与終了時まで目標 Hb 値が持続した（図 2.7.6.32- 3 及び図 2.7.6.32- 4）。

図 2.7.6.32- 3　Hb 値の平均値及び標準偏差のプロット：FAS



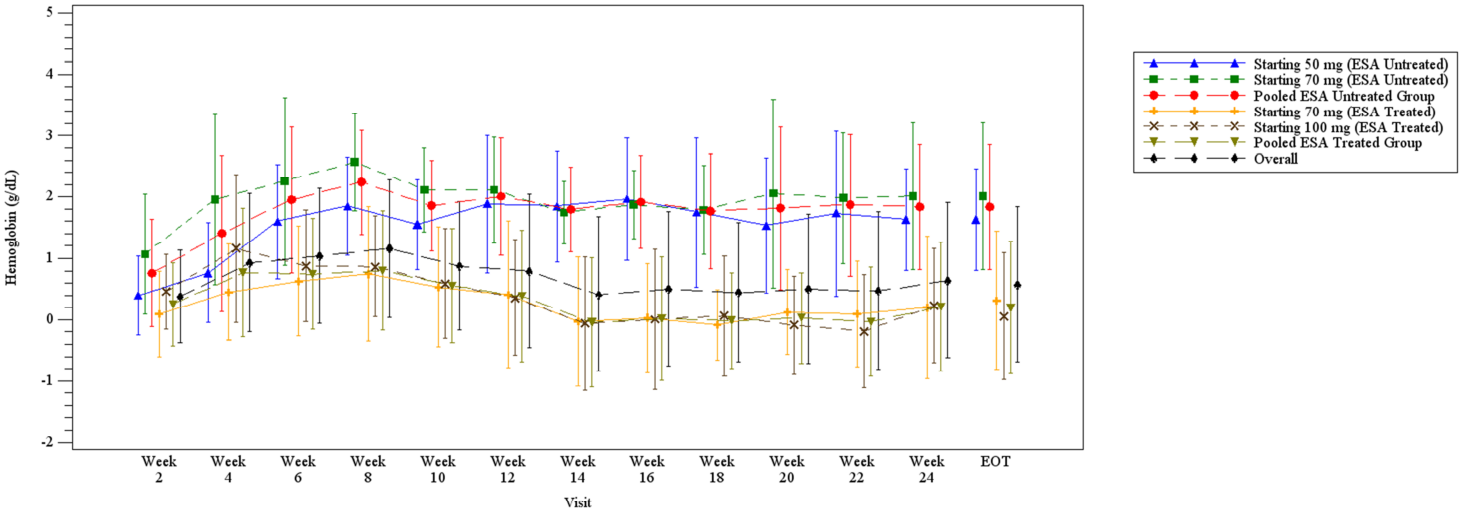
Number of subjects

	PSC	SC	Week 0	Week 2	Week 4	Week 6	Week 8	Week 10	Week 12	Week 14	Week 16	Week 18	Week 20	Week 22	Week 24	EOT
Starting 50 mg (ESA Untreated)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Starting 70 mg (ESA Untreated)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Pooled ESA Untreated Group	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Starting 70 mg (ESA Treated)	23	23	23	23	22	22	21	21	21	21	20	20	20	20	20	23
Starting 100 mg (ESA Treated)	20	20	20	18	18	18	18	18	18	18	18	17	16	16	16	20
Pooled ESA Treated Group	43	43	43	41	40	40	39	39	39	39	38	37	36	36	36	43
Overall	56	56	56	54	53	53	52	52	52	52	51	50	49	49	49	56

EOT：投与終了，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン，PSC：プレスクリーニング，SC：スクリーニング

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Figure 12.3.2.1

図 2.7.6.32- 4　　Hb 値のベースラインからの変化量の平均値及び標準偏差のプロット：FAS



Number of subjects													
Starting 50 mg (ESA Untreated)	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Starting 70 mg (ESA Untreated)	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Pooled ESA Untreated Group	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Starting 70 mg (ESA Treated)	23	22	22	21	21	21	21	20	20	20	20	20	23
Starting 100 mg (ESA Treated)	18	18	18	18	18	18	18	18	17	16	16	16	20
Pooled ESA Treated Group	41	40	40	39	39	39	39	38	37	36	36	36	43
Overall	54	53	53	52	52	52	52	51	50	49	49	49	56

EOT：投与終了，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Figure 12.3.2.2

ESA 投与患者併合群での Hb 値の平均値は，投与 14 週までの間で上昇後に低下し，投与終了時まで目標 Hb 値が持続した。

ESA 投与群のうちダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴルを前治療薬として投与されていた患者では，Hb 値の平均値は，投与 14 週までの間で上昇後に低下し，投与終了時まで目標 Hb 値が持続した。ESA 投与群のうち rHuEPO を前治療薬として投与されていた患者では，Hb 値の平均値に明らかな変化はみられなかった。

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

Ht の平均値は，ESA 未投与 50 mg 群及び ESA 未投与 70 mg 群では，投与 8 週まで上昇し，その後，投与終了時までは一定であった。ESA 投与患者併合群では，投与 16 週までの間で上昇後に低下し，その後，投与終了時までは一定であった。

Ret/RBC の平均値は，いずれの群でも投与 12 週までの間で上昇後に低下し，その後，投与終了時までは一定であった。

トランスフェリン値及び TIBC の平均値は，いずれの群でも投与 4 週まで上昇し，その後，投与終了時までは一定であった。

sTfR の平均値は，いずれの群でも投与 4 週まで上昇後，投与 12 週まで低下し，その後，投与終了時までは一定であった。

Fe 値，フェリチン値，TSAT 及び CHr の平均値は，いずれの群でも，各週及び投与終了時において明らかな変化はみられなかった。

QOL 調査（SF-36，EQ-5D-5L 及び FACT-An）

FAS 全体で SF-36，EQ-5D-5L 及び FACT-An の各スコアの投与開始から投与 24 週または投与終了時点までの変化量の平均値は小さく，試験期間中に明らかな傾向はみられなかった。

入院割合（回数）

治療期間中に入院した患者の割合は，ESA 未投与 50 mg 群で 50.0%（3/6 例），ESA 未投与 70 mg 群で 57.1%（4/7 例），ESA 投与患者併合群で 7.0%（3/43 例）であった。

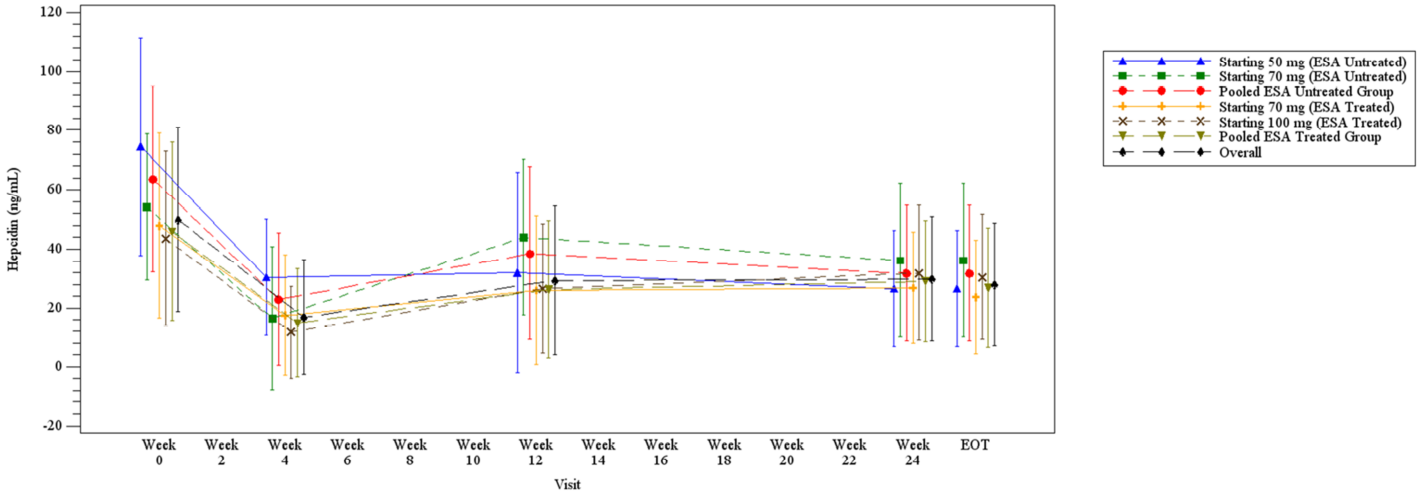
治療期間中の入院回数別の割合は，ESA 未投与 50 mg 群では 0 回が 50.0%（3/6 例），1 回が 33.3%（2/6 例），2 回が 16.7%（1/6 例）であった。ESA 未投与 70 mg 群では 0 回が 42.9%（3/7 例），1 回が 57.1%（4/7 例），2 回が 0%であった。ESA 投与患者併合群では 0 回が 93.0%（40/43 例），1 回が 7.0%（3/43 例），2 回が 0%であった。いずれの群でも 3 回以上入院した患者はいなかった。よくみられた入院理由は，腹膜平衡試験及び有害事象であった。

2.7.6.32.5 探索的評価項目

ヘプシジン

FAS 全体で ESA 未投与 50 mg 群では, 平均ヘプシジン濃度は, 投与 4 週までは低下し, その後, 投与終了時まで一定であった。ESA 未投与 70 mg 群及び ESA 投与患者併合群では，平均ヘプシジン濃度は，投与 12 週までの間で低下後にやや上昇し，その後，投与終了時まで一定であった（図 2.7.6.32- 5）。

図 2.7.6.32- 5　　ヘプシジン値の平均値及び標準偏差のプロット：FAS



Number of subjects						
Starting 50 mg (ESA Untreated)	6	6	6	6	6
Starting 70 mg (ESA Untreated)	7	7	7	7	7
Pooled ESA Untreated Group	13	13	13	13	13
Starting 70 mg (ESA Treated)	23	22	21	20	23
Starting 100 mg (ESA Treated)	20	18	18	16	20
Pooled ESA Treated Group	43	40	39	36	43
Overall	56	53	52	49	56

EOT：投与終了，ESA：赤血球造血刺激因子製剤，Hb：ヘモグロビン

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Figure 12.3.15.1

2.7.6.32.6 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，全体で 87.5%（49/56 例），ESA 未投与 50 mg 群で 83.3%（5/6 例），ESA 未投与 70 mg 群で 71.4%（5/7 例），ESA 投与患者併合群で 90.7%（39/43 例）であった。発現割合は，投与群間で同様であった。

副作用の発現割合は，ESA 未投与 50 mg 群で 50.0%（3/6 例），ESA 未投与 70 mg 群で 14.3%（1/7 例），ESA 投与患者併合群で 39.5%（17/43 例）であった。副作用の発現割合は，ESA 未投与群（30.8%，4/13 例）と ESA 投与患者併合群（39.5%，17/43 例）で同様であった。

重篤な有害事象の発現割合は，ESA 未投与 50 mg 群で 33.3%（2/6 例），ESA 未投与 70 mg 群で 14.3%（1/7 例），ESA 投与患者併合群で 11.6%（5/43 例）であった。重篤な有害事象の発現割合は，ESA 未投与 50 mg 群を除き，群間で同様であった。重篤な副作用は，ESA 投与患者併合群で 2.3%（1/43 例）の患者に発現した。

治験薬投与中止に至った有害事象は，ESA 投与患者併合群で 9.3%（4/43 例）の患者に発現した。治験薬投与中止に至った副作用は，ESA 投与患者併合群で 9.3%（4/43 例）の患者に発現した。

重篤な副作用及び治験薬投与中止に至った副作用は，ESA 未投与群では発現しなかった。

本試験では死亡はみられなかった（表 2.7.6.32- 18）。

表 2.7.6.32- 18　有害事象の概要：SAF

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	合計 (N=56)
有害事象	5 (83.3%)	5 (71.4%)	10 (76.9%)	21 (91.3%)	18 (90.0%)	39 (90.7%)	49 (87.5%)
副作用 [a]	3 (50.0%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	7 (30.4%)	10 (50.0%)	17 (39.5%)	21 (37.5%)
重篤な有害事象	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)	8 (14.3%)
重篤な副作用 [a]	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	2 (8.7%)	2 (10.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
治験薬投与中止に至った副作用 [a]	0	0	0	2 (8.7%)	2 (10.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
死亡	0	0	0	0	0	0	0

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

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-0302（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.1

有害事象

SAF 全体で発現割合が 5%以上の有害事象は，鼻咽頭炎（25.0%），背部痛（8.9%），カテーテル留置部位感染，下痢及び嘔吐（各 7.1%），腹痛，結膜炎，便秘，悪心及びそう痒症（各 5.4%）であった（表 2.7.6.32- 19）。

いずれの群でも，有害事象は全て軽度（67.9%［38/56 例］）又は中等度（19.6%［11/56 例］）であった。また，重度の有害事象は発現しなかった。

有害事象の発現時期別の発現割合は，投与 1 日以上 43 日以内が 57.1%，投与 43 日超 85 日以内が 56.6%，投与 85 日超 127 日以内が 36.5%，投与 127 日超 169 日以内が 34.0%及び投与 169 日超が 25.0%であった。

表 2.7.6.32- 19　器官分類別症状別の有害事象：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット			ESA 投与患者 ロキサデュスタット			合計
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	(N=56)
全体	5 (83.3%)	5 (71.4%)	10 (76.9%)	21 (91.3%)	18 (90.0%)	39 (90.7%)	49 (87.5%)
心臓障害	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	3 (5.4%)
第二度房室ブロック	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
動悸	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
心室性期外収縮	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
眼障害	0	0	0	0	2 (10.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
霰粒腫	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
胃腸障害	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	8 (34.8%)	10 (50.0%)	18 (41.9%)	19 (33.9%)
下痢	0	0	0	2 (8.7%)	2 (10.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
嘔吐	0	0	0	2 (8.7%)	2 (10.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
腹痛	0	0	0	2 (8.7%)	1 (5.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
便秘	0	0	0	0	3 (15.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
悪心	0	0	0	2 (8.7%)	1 (5.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
上腹部痛	0	0	0	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	2 (3.6%)
慢性胃炎	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	2 (3.6%)
齲歯	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	2 (3.6%)
消化不良	0	0	0	0	2 (10.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
腹部膨満	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
胃炎	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
痔出血	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	3 (13.0%)	5 (25.0%)	8 (18.6%)	10 (17.9%)
浮腫	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	0	0	0	2 (3.6%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
胸痛	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
薬物相互作用	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
全身性浮腫	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
注射部位そう痒感	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
口渇	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
感染症および寄生虫症	4 (66.7%)	3 (42.9%)	7 (53.8%)	10 (43.5%)	11 (55.0%)	21 (48.8%)	28 (50.0%)
鼻咽頭炎	0	0	0	6 (26.1%)	8 (40.0%)	14 (32.6%)	14 (25.0%)
カテーテル留置部位感染	0	0	0	2 (8.7%)	2 (10.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
結膜炎	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	3 (5.4%)
気管支炎	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (3.6%)
腹膜炎	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
医療機器使用部位感染	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (3.6%)
膀胱炎	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
毛包炎	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
咽頭炎	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
肺炎	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
足部白癬	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
ヘリコバクター感染	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット			ESA 投与患者 ロキサデュスタット			合計
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	(N=56)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	2 (8.7%)	1 (5.0%)	3 (7.0%)	4 (7.1%)
頭部損傷	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
挫傷	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
熱傷	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
歯牙破折	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
臨床検査	0	0	0	4 (17.4%)	2 (10.0%)	6 (14.0%)	6 (10.7%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	2 (3.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
心電図 QT 延長	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
リパーゼ増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
血清フェリチン増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
代謝および栄養障害	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)	8 (14.3%)
高カルシウム血症	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	0	0	0	2 (3.6%)
高カリウム血症	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
高リン酸塩血症	0	0	0	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	2 (3.6%)
高血糖	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
低カリウム血症	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	0	3 (42.9%)	3 (23.1%)	5 (21.7%)	3 (15.0%)	8 (18.6%)	11 (19.6%)
背部痛	0	3 (42.9%)	3 (23.1%)	0	2 (10.0%)	2 (4.7%)	5 (8.9%)
関節痛	0	0	0	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	2 (3.6%)
筋力低下	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
筋肉痛	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
関節周囲炎	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
筋骨格硬直	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
神経系障害	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
声帯麻痺	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
精神障害	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
不眠症	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
女性化乳房	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (33.3%)	0	2 (15.4%)	3 (13.0%)	3 (15.0%)	6 (14.0%)	8 (14.3%)
喘息	0	0	0	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	2 (3.6%)
咳嗽	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
鼻出血	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
声帯ポリープ	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
アレルギー性咳嗽	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
中葉症候群	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット			ESA 投与患者 ロキサデュスタット			合計
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	(N=56)
上気道咳症候群	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7%)	2 (28.6%)	3 (23.1%)	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)	8 (14.3%)
そう痒症	0	0	0	1 (4.3%)	2 (10.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
湿疹	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
汗疹	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
発疹	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
脂漏性皮膚炎	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
蕁麻疹	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
外科および内科処置	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
良性腫瘍切除	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
血管障害	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (3.6%)
高血圧	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
不安定血圧	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.2

副作用

SAF 全体での副作用の発現割合は，全体で 37.5%（21/56 例）であった。

全体で発現割合が 5%以上の副作用は，便秘及びそう痒症（各 5.4%）であった（表 2.7.6.32- 20）。

いずれの群でも，副作用は全て軽度（30.4% ［17/56 例］）又は中等度（7.1% ［4/56 例］）であり，重度の副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.32- 20　器官分類別症状別の副作用：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット			ESA 投与患者 ロキサデュスタット			合計
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	(N=56)
全体	3 (50.0%)	1 (14.3%)	4 (30.8%)	7 (30.4%)	10 (50.0%)	17 (39.5%)	21 (37.5%)
心臓障害	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
動悸	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
眼障害	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
アレルギー性結膜炎	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
胃腸障害	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	7 (35.0%)	7 (16.3%)	8 (14.3%)
便秘	0	0	0	0	3 (15.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
下痢	0	0	0	0	2 (10.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
慢性胃炎	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
十二指腸炎	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
消化不良	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
胃炎	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
悪心	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
嘔吐	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	4 (7.1%)
浮腫	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	0	0	0	2 (3.6%)
薬物相互作用	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
末梢性浮腫	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
感染症および寄生虫症	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	0	0	0	2 (3.6%)
結膜炎	1 (16.7%)	1 (14.3%)	2 (15.4%)	0	0	0	2 (3.6%)
臨床検査	0	0	0	2 (8.7%)	1 (5.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	2 (3.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
高リン酸塩血症	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	3 (5.4%)
背部痛	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
筋力低下	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
神経系障害	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
声帯麻痺	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
下肢静止不能症候群	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
女性化乳房	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	1 (4.3%)	2 (10.0%)	3 (7.0%)	4 (7.1%)
咳嗽	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
鼻出血	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット			ESA 投与患者 ロキサデュスタット			合計
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	(N=56)
声帯ポリープ	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
アレルギー性咳嗽	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	1 (4.3%)	2 (10.0%)	3 (7.0%)	4 (7.1%)
そう痒症	0	0	0	1 (4.3%)	2 (10.0%)	3 (7.0%)	3 (5.4%)
汗疹	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
血管障害	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	2 (3.6%)
高血圧	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
不安定血圧	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

副作用：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-0302（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.3

死亡

本試験では死亡はみられなかった。

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，全体で 14.3%（8/56 例）であった。

全 56 例のうち，重篤な副作用として 1 例（1.8%）に横紋筋融解症が発現した。

2 例以上に発現した重篤な有害事象は，腹膜炎（3.6%［2/56 例］）であり，いずれも ESA 投与患者併合群で発現した（表 2.7.6.32- 21）。

重篤な有害事象を発現した患者の詳細を［CL-0302 Attachment 1 Narratives］に示す。

表 2.7.6.32- 21　重篤な有害事象：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット			ESA 投与患者 ロキサデュスタット			合計
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	(N=56)
全体	2 (33.3%)	1 (14.3%)	3 (23.1%)	3 (13.0%)	2 (10.0%)	5 (11.6%)	8 (14.3%)
心臓障害	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
第二度房室ブロック	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
全身健康状態低下	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
腹膜炎	0	0	0	1 (4.3%)	1 (5.0%)	2 (4.7%)	2 (3.6%)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
頭部損傷	0	1 (14.3%)	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
代謝および栄養障害	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
高血糖	1 (16.7%)	0	1 (7.7%)	0	0	0	1 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
外科および内科処置	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
良性腫瘍切除	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.7

治験薬投与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の発現割合は，全体で 7.1%（4/56 例）であった。全体で 2 例以上に発現した治験薬投与中止に至った有害事象はなかった（表 2.7.6.32- 22）。治験薬投与中止に至った有害事象は，いずれも治験薬との因果関係を否定されなかった。

表 2.7.6.32- 22　治験薬投与中止に至った有害事象：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	ESA 未投与患者 ロキサデュスタット			ESA 投与患者 ロキサデュスタット			合計
	50 mg (N=6)	70 mg (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	(N=56)
全体	0	0	0	2 (8.7%)	2 (10.0%)	4 (9.3%)	4 (7.1%)
心臓障害	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
動悸	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
胃腸障害	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
消化不良	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
臨床検査	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	2 (8.7%)	0	2 (4.7%)	2 (3.6%)
筋力低下	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
横紋筋融解症	0	0	0	1 (4.3%)	0	1 (2.3%)	1 (1.8%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)
そう痒症	0	0	0	0	1 (5.0%)	1 (2.3%)	1 (1.8%)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

Source：CL-0302（5.3.5.2-1）Table 12.6.1.9

臨床検査値

いずれの群でも，血液学的検査項目で，全ての時点で臨床的に意義のあるベースラインからの変化はみられなかった。

総コレステロールの平均値は，いずれの群でも，投与 4 週までは低下し，投与 12 週まではやや上昇し，その後，投与終了時まで一定であった。

低比重リポ蛋白質（LDL）コレステロールの平均値は，いずれの群でも，投与 4 週までは低下し，投与 8 週まではやや上昇し，その後，投与終了時まで一定であった。

セルロプラスミンの平均値は，いずれの群でも，投与 12 週までの間で上昇後にやや低下し，その後，投与終了時まで一定であった。

その他の血液生化学検査項目で，いずれの群でも，全ての時点で臨床的に意義のあるベースラインからの変化はみられなかった。

器官別大分類「臨床検査」の副作用は，ESA 投与 70 mg 群で 2 例（8.7%）（アラニンアミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び血中アルカリホスファターゼ増加）に，ESA 投与 100 mg 群で 1 例（5.0%）（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に発現した。

病院の臨床検査で AST が ULN の 3 倍を超えた患者が 1 例みられた。同一検体で ALT 又は AST が 3 倍を超え，かつ総ビリルビンが ULN の 2 倍を超えた患者はいなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

SAF 全体でのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧及び脈拍数）の平均値に，全ての時点で臨床的に意義のあるベースラインからの変化はみられなかった。

12 誘導心電図所見にベースラインからの悪化がみられた患者はいなかった。

2.7.6.32.7 結論

- 腹膜透析施行中の腎性貧血患者にロキサデュスタットを週 3 回投与したとき，ESA 未投与群，ESA 投与群に関わらず Hb 値は目標範囲内に維持された。また，ESA 未投与群では，初期用量に関係なく Hb 値が改善した。
- 貧血を伴う腹膜透析施行中の慢性腎臓病患者にロキサデュスタットを投与したときの忍容性及び安全性は良好であった。