

2.7.6.33 国内 ESA 未治療患者対象試験 (HD) [CL-0308] (添付資料番号 5.3.5.2-2)

2.7.6.33.1 試験方法

試験の標題：ASP1517 (ロキサデュスタット) 第3相試験-ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とした第3相試験 (貧血改善・改善維持試験) -

治験実施施設：日本 47 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 2 日

試験終了日 (最終の評価日)：2017 年 12 月 12 日

開発のフェーズ：第3相

目的

主要目的：透析導入後、赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) の投与を受けたことがない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経口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、最大透析間隔後の透析日に事前検査を実施し、選択／除外基準を満たしていることを確認した後に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。治験担当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スクリーニング検査で選択／除外基準をすべて満たしていることを確認できた場合に患者登録を実施の上、最大透析間隔後の透析日 (原則1週間以内 [同日でも可]) に治療期へ移行した。

登録時に Web 登録システムより、50 mg 投与群あるいは 70 mg 投与群に割り付けられた。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。

被験者数 (計画時及び解析時)

計画時

70 例 (1 群あたり 35 例)

解析時

75 例 (50 mg 群：37 例, 70 mg 群：38 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. 本人から文書による同意が得られている患者
2. 事前検査時に週 1 回以上の血液透析を受けている慢性腎臓病患者
3. 同意取得時の年齢が満 20 歳以上の患者
4. 透析導入後、ESA の投与を受けたことがない患者
5. 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 (最大透析間隔後の透析前) 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 以下
 - 両検査値間の変動が 1.0 g/dL 以下
6. 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
7. 事前検査時に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：

- 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. 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，網膜静脈閉塞症等），治療を要する黄斑浮腫を合併する患者
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，セリアック病等）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. コントロール不良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，血液透析導入後 12 週未満の患者については，血液透析導入後から事前検査時の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 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体検査で又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）が陽性である患者
8. 腎性貧血以外の貧血症（溶血性貧血，汎血球減少症，失血性貧血等）を合併する患者
9. 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
10. 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，肝硬変等）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
11. 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）
12. 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）を受けた患者
13. 治験期間中に腎臓移植の予定のある患者

14. 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
15. アナフィラキシーショック等重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
16. 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
17. 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
18. 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 : 15004E, 15015F

ロキサデュスタット錠 50 mg : 15005E, 15017F

ロキサデュスタット錠 100 mg : 15006E, 15020H

治験薬の用量及び投与方法

初期用量：

ロキサデュスタット 50 mg 群: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。

ロキサデュスタット 70 mg 群: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投与量を調整した。

1. 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）を基準に下表「投与量増減ルール」に従い、増減した。（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）。被験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することとした。
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、同一用量を維持することとした。
3. 増量する場合には個々の被験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「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）。

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（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。

投与量増減ルール（4, 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。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 週間同一用量を維持した。

用法

患者には以下の基準に従い、週 3 回、治験薬を服用した。

- 初回服用は処方当日又は処方翌日とした。
- 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）で投与した。ただし、最終投与回のみ投与 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。
- 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）。
- 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

- 投与 0 週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 0 週より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効とする）

- 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値
- 投与 18 週から投与 24 週の投与 0 週からの平均 Hb 値変化量
- 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)
- 投与 0 週時から、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 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 及び網赤血球ヘモグロビン含量 (CHr)
- QOL 調査 (FACT-An, EQ-5D-5L)
- 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

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン (血圧、脈拍)
- 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)

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關係から因果關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・基礎疾患等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關係があるが、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關係がある場合や、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、血液透析施行中の腎性貧血患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報が得られる被験者数としてロキサデュスタット 50 mg 群 35 例、ロキサデュスタット 70 mg 群 35 例、合計 70 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

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、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 を解析対象とし、特段の断りがない限り、初回用量群別（ロキサデュスタット 50 mg 群又は 70 mg 群）及び全体について解析を行った。

- 投与 0 週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 0 週より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効とする）：
累積奏効割合及び 95%信頼区間（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 週の投与 0 週からの平均 Hb 値変化量：
要約統計量及び 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 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% CI を算出した。
- 投与 0 週時から、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。
- 各被験者において、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 :
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。さらに、投与 0 週時を基点に、最初の目標達成をイベントとした、Kaplan-Meier プロットを作成した。
- 各週における Hb 値の投与 0 週からの変化量 :
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 (FACT-An, EQ-5D-5L) :
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
各時期における要約統計量を算出した。

安全性

有害事象は、MedDRA version 19.0 を用い、器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.33.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

94 例から同意を取得し、このうち 19 例がランダム化前の観察期脱落のため本試験を中止し（中止理由は「被験者の申し出による中止」が 1 例、「その他」が 18 例）、75 例をランダムに割り付けた。

全 75 例にロキサデュスタットを開始用量 50 mg（37 例）又は 70 mg（38 例）が投与された。75 例全例を SAF の対象とし、治験薬の投与開始後、有効性に関する評価項目の 1 項目以上又は薬物濃度の測定値を有しない 1 例を FAS 及び PKAS から除外した。（表 2.7.6.33- 1）。

表 2.7.6.33- 1 患者の内訳及び解析対象集団（ランダム化例全例）

解析対象集団	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=38)	合計 (N=75)
ランダム化	37 (100.0%)	38 (100.0%)	75 (100.0%)
治験薬投与例	37 (100.0%)	38 (100.0%)	75 (100.0%)
SAF	37 (100.0%)	38 (100.0%)	75 (100.0%)
FAS	37 (100.0%)	37 (97.4%)	74 (98.7%)
PKAS	37 (100.0%)	37 (97.4%)	74 (98.7%)

FAS : Full Analysis Set, SAF : 安全性解析対象集団, PKAS : 薬物動態解析対象集団

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.1.1.2

75 例のうち、65 例（86.7%）が試験を完了し、10 例（13.3%）が試験を中止した。主な中止理由は有害事象で、ランダム化した 75 例中 3 例（4.0%）であった（表 2.7.6.33- 2）。

表 2.7.6.33- 2 中止例及び中止理由（登録例全例）

		開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=38)	合計 (N=75)
試験の中止	完了例	33 (89.2%)	32 (84.2%)	65 (86.7%)
	中止例	4 (10.8%)	6 (15.8%)	10 (13.3%)
主な中止理由 ^a	投与完了	33 (89.2%)	32 (84.2%)	65 (86.7%)
	有害事象	1 (2.7%)	2 (5.3%)	3 (4.0%)
	効果不十分	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
	その他	2 (5.4%)	4 (10.5%)	6 (8.0%)

a : 主な中止理由のみを記載した。

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.1.1.3.2

人口統計学的特性及び他の基準値

FAS 全体で、男性患者は 55 例（74.3%）、女性患者は 19 例（25.7%）であり、年齢の平均値（標準偏差）は 66.2（12.1）歳、スクリーニング前の体重の平均値（標準偏差）は 61.83（13.77）kg であった。血液透析歴の平均値（標準偏差）は 19.5（18.5）日であった。慢性腎疾患（CKD）に伴う貧血の罹病期間の平均値（標準偏差）は 26.01（24.44）カ月、CKD 罹病期間の平均値（標準偏差）は 121.22（127.07）カ月であった。主な CKD の原疾患は、糖尿病性腎症（41.9%）、慢性糸球体腎炎（20.3%）、及び腎硬化症（18.9%）であった。

患者特性に明らかな群間差はなかった（表 2.7.6.33- 3）。

表 2.7.6.33- 3 人口統計学的特性及び他の基準値：FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
性別			
男性	28 (75.7%)	27 (73.0%)	55 (74.3%)
女性	9 (24.3%)	10 (27.0%)	19 (25.7%)
年齢（歳）[同意取得時]			
n	37	37	74
Mean	65.1	67.2	66.2
SD	12.1	12.2	12.1
Min	38	42	38
Median	67.0	72.0	69.0
Max	83	86	86
年齢 グループ（歳）[同意取得時]			
< 65	15 (40.5%)	14 (37.8%)	29 (39.2%)
≥ 65	22 (59.5%)	23 (62.2%)	45 (60.8%)
身長 (cm) [事前検査時]			
n	37	37	74
Mean	163.23	160.89	162.06
SD	10.41	8.33	9.44
Min	145.3	144.4	144.4
Median	165.00	161.00	162.75
Max	185.3	183.0	185.3
血液透析後の体重 (kg) [事前検査時]			
n	37	37	74
Mean	61.04	62.62	61.83
SD	12.66	14.93	13.77
Min	42.0	39.5	39.5
Median	57.90	60.10	59.45
Max	94.8	123.0	123.0
血液透析後の体重 (kg) [登録時]			
n	37	37	74
Mean	60.76	62.31	61.54
SD	12.52	14.72	13.59
Min	42.1	39.6	39.6
Median	57.60	58.80	58.60
Max	93.9	120.3	120.3
血液透析後の体重 グループ 1 (kg) [登録時]			
< 60	19 (51.4%)	20 (54.1%)	39 (52.7%)
≥ 60	18 (48.6%)	17 (45.9%)	35 (47.3%)
血液透析後の体重 グループ 2 (kg) [登録時]			
< 40	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
≥ 40	37 (100.0%)	36 (97.3%)	73 (98.6%)
血液透析後の体重 (kg) [投与 0 週]			
n	37	37	74
Mean	60.60	62.06	61.33
SD	12.57	14.70	13.60
Min	41.9	39.6	39.6
Median	58.20	58.90	58.55
Max	95.2	120.5	120.5
血液透析後の体重 グループ 1 (kg) [投与 0 週]			
< 60	20 (54.1%)	20 (54.1%)	40 (54.1%)
≥ 60	17 (45.9%)	17 (45.9%)	34 (45.9%)
血液透析後の体重 グループ 2 (kg) [投与 0 週]			
< 40	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
≥ 40	37 (100.0%)	36 (97.3%)	73 (98.6%)
BMI (kg/m ²) [事前検査時]			
n	37	37	74
Mean	22.69	24.04	23.36
SD	2.65	4.35	3.64
Min	18.3	17.6	17.6
Median	22.26	22.63	22.42
Max	28.6	36.8	36.8
CKD を伴う貧血の罹患期間 (カ月)			
n	34	33	67
Mean	27.07	24.92	26.01
SD	24.06	25.15	24.44
Min	2.0	0.8	0.8
Median	18.35	15.40	15.70
Max	84.1	114.4	114.4
CKD を伴う貧血の罹患期間 グループ (カ月)			
< 6	5 (13.5%)	5 (13.5%)	10 (13.5%)
≥ 6 to < 12	8 (21.6%)	8 (21.6%)	16 (21.6%)
≥ 12 to < 36	12 (32.4%)	11 (29.7%)	23 (31.1%)
≥ 36 to < 60	5 (13.5%)	7 (18.9%)	12 (16.2%)
≥ 60 to < 120	4 (10.8%)	2 (5.4%)	6 (8.1%)
≥ 120 to < 240	0	0	0
≥ 240	0	0	0
Unknown	3 (8.1%)	4 (10.8%)	7 (9.5%)
CKD の原疾患			
慢性糸球体腎炎	7 (18.9%)	8 (21.6%)	15 (20.3%)
糖尿病性腎症	14 (37.8%)	17 (45.9%)	31 (41.9%)
慢性腎盂腎炎	0	0	0
多発性嚢胞腎	5 (13.5%)	2 (5.4%)	7 (9.5%)
腎硬化症	8 (21.6%)	6 (16.2%)	14 (18.9%)
その他	3 (8.1%)	4 (10.8%)	7 (9.5%)
CKD 罹患期間 (カ月)			
n	28	27	55
Mean	125.02	117.29	121.22
SD	142.30	111.71	127.07
Min	2.0	0.8	0.8
Median	78.10	76.50	76.50
Max	682.0	460.2	682.0
CKD 罹患期間 グループ (カ月)			
< 6	1 (2.7%)	1 (2.7%)	2 (2.7%)
≥ 6 to < 12	0	2 (5.4%)	2 (2.7%)
≥ 12 to < 36	5 (13.5%)	2 (5.4%)	7 (9.5%)
≥ 36 to < 60	6 (16.2%)	5 (13.5%)	11 (14.9%)
≥ 60 to < 120	6 (16.2%)	9 (24.3%)	15 (20.3%)
≥ 120 to < 240	5 (13.5%)	5 (13.5%)	10 (13.5%)
≥ 240	5 (13.5%)	3 (8.1%)	8 (10.8%)
Unknown	9 (24.3%)	10 (27.0%)	19 (25.7%)
血液透析歴 (日)			
n	37	37	74
Mean	17.1	21.8	19.5
SD	16.6	20.2	18.5
Min	3	3	3
Median	11.0	14.0	12.0
Max	77	83	83
血液透析歴 グループ (日)			
< 7	5 (13.5%)	7 (18.9%)	12 (16.2%)

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
≥ 7 to < 14	18 (48.6%)	10 (27.0%)	28 (37.8%)
≥ 14 to < 28	7 (18.9%)	10 (27.0%)	17 (23.0%)
≥ 28	7 (18.9%)	10 (27.0%)	17 (23.0%)
血液透析の頻度 [投与 0 週]			
1 回/週	1 (2.7%)	0	1 (1.4%)
2 回/週	2 (5.4%)	3 (8.1%)	5 (6.8%)
3 回/週	34 (91.9%)	33 (89.2%)	67 (90.5%)
その他	0	1 (2.7%)	1 (1.4%)
hsCRP (nmol/L) [投与 0 週]			
n	37	37	74
Mean	16.964	37.662	27.313
SD	26.446	102.387	74.988
Min	1.01	0.48	0.48
Median	7.730	10.000	8.435
Max	143.81	560.96	560.96
hsCRP (nmol/L) グループ [投与 0 週]			
< 28.57	32 (86.5%)	28 (75.7%)	60 (81.1%)
≥ 28.57	5 (13.5%)	9 (24.3%)	14 (18.9%)

BMI : 体格指数, CKD : 慢性腎臓病, hsCRP : 高感度 C 反応性蛋白, Max : 最大値, Min : 最小値, SD : 標準偏差
Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.1.2.1.2

FAS 全体で、有効性評価項目のベースライン値に明らかな群間差はなかった。投与 0 週の Hb 値の平均値（標準偏差）は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 8.63 (0.77) g/dL, 70 mg 群が 8.67 (0.79) g/dL であり、全体では 8.65 (0.78) g/dL であった（表 2.7.6.33-4）。

表 2.7.6.33- 4 有効性に関する基準値 : FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
投与 0 週の Hb 値 (g/dL) ^a			
n	37	37	74
Mean	8.63	8.67	8.65
SD	0.77	0.79	0.78
Min	7.0	7.0	7.0
Median	8.50	8.70	8.55
Max	10.0	10.0	10.0
投与 0 週の Hb 値 グループ 1 (g/dL)			
< 9.0	24 (64.9%)	22 (59.5%)	46 (62.2%)
≥ 9.0	13 (35.1%)	15 (40.5%)	28 (37.8%)
投与 0 週の Hb 値 グループ 2 (g/dL)			
< 8.0	6 (16.2%)	5 (13.5%)	11 (14.9%)
≥ 8.0	31 (83.8%)	32 (86.5%)	63 (85.1%)
Ht (fraction)			
n	37	37	74
Mean	0.2630	0.2612	0.2621
SD	0.0228	0.0275	0.0251
Min	0.216	0.207	0.207
Median	0.2630	0.2550	0.2620
Max	0.309	0.315	0.315
Ret/RBC (fraction)			
n	37	37	74
Mean	0.0085	0.0097	0.0091
SD	0.0033	0.0046	0.0040
Min	0.003	0.003	0.003
Median	0.0090	0.0090	0.0090
Max	0.015	0.023	0.023
Fe (μmol/L)			
n	37	37	74
Mean	12.6	11.3	11.9
SD	4.7	3.6	4.2
Min	6	4	4
Median	11.0	11.0	11.0
Max	25	19	25
フェリチン (ng/mL)			
n	37	37	74
Mean	125.26	129.02	127.14
SD	80.37	89.87	84.69
Min	25.9	22.1	22.1
Median	98.70	110.00	106.50
Max	284.0	422.0	422.0
フェリチン グループ 1 (ng/mL)			
< 100	19 (51.4%)	16 (43.2%)	35 (47.3%)
≥ 100	18 (48.6%)	21 (56.8%)	39 (52.7%)
フェリチン グループ 2 (ng/mL)			
< 30	1 (2.7%)	2 (5.4%)	3 (4.1%)
≥ 30	36 (97.3%)	35 (94.6%)	71 (95.9%)
トランスフェリン (g/L)			
n	37	37	74
Mean	1.785	1.785	1.785
SD	0.286	0.317	0.300
Min	1.32	1.05	1.05
Median	1.710	1.800	1.765
Max	2.68	2.83	2.83

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
TIBC (μmol/L)			
n	37	37	74
Mean	42.3	42.4	42.3
SD	5.9	6.8	6.3
Min	31	27	27
Median	41.0	44.0	42.0
Max	59	63	63
sTfR (nmol/L)			
n	37	37	74
Mean	16.82	20.27	18.55
SD	7.54	10.43	9.20
Min	6.0	7.9	6.0
Median	15.40	18.40	16.25
Max	37.3	71.5	71.5
TSAT (%)			
n	37	37	74
Mean	30.22	26.79	28.51
SD	11.66	8.51	10.29
Min	13.9	11.1	11.1
Median	26.50	26.30	26.40
Max	70.7	48.3	70.7
TSAT グループ 1 (%)			
< 20	5 (13.5%)	9 (24.3%)	14 (18.9%)
≥ 20	32 (86.5%)	28 (75.7%)	60 (81.1%)
TSAT グループ 2 (%)			
< 5	0	0	0
≥ 5	37 (100.0%)	37 (100.0%)	74 (100.0%)
鉄充足 1			
フェリチン < 100 ng/mL かつ TSAT < 20%	4 (10.8%)	5 (13.5%)	9 (12.2%)
フェリチン < 100 ng/mL かつ TSAT ≥ 20%	15 (40.5%)	11 (29.7%)	26 (35.1%)
フェリチン ≥ 100 ng/mL かつ TSAT < 20%	1 (2.7%)	4 (10.8%)	5 (6.8%)
フェリチン ≥ 100 ng/mL かつ TSAT ≥ 20%	17 (45.9%)	17 (45.9%)	34 (45.9%)
鉄充足 2			
フェリチン < 30 ng/mL かつ TSAT < 5%	0	0	0
フェリチン < 30 ng/mL かつ TSAT ≥ 5%	1 (2.7%)	2 (5.4%)	3 (4.1%)
フェリチン ≥ 30 ng/mL かつ TSAT < 5%	0	0	0
フェリチン ≥ 30 ng/mL かつ TSAT ≥ 5%	36 (97.3%)	35 (94.6%)	71 (95.9%)
Ret 中の Hb (pg)			
n	37	37	74
Mean	34.43	33.79	34.11
SD	2.06	2.03	2.05
Min	30.3	26.7	26.7
Median	34.40	33.80	33.95
Max	39.0	37.5	39.0

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 : 投与 0 週の 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) の平均とした。投与 0 週時の Hb 値が同一値であり, かつ登録前直近の Hb 値測定日と同日の場合は, 登録前直近の 2 回の平均とした。

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.1.2.2

2.7.6.33.3 治験薬の曝露

SAF 全体で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 50 mg 群が 150.9（44.6）日，70 mg 群が 142.3（52.8）日であり，全体では 146.5（48.8）日であった。治験薬服薬遵守率の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット 50 mg 群が 99.77%（1.02%），70 mg 群が 98.60%（2.74%）であり，全体では 99.18%（2.15%）であった（表 2.7.6.33- 5）。

表 2.7.6.33- 5 治験薬の曝露及び服薬状況：SAF

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=38)	合計 (N=75)
曝露期間（日） ^a			
N	37	38	75
Mean	150.9	142.3	146.5
SD	44.6	52.8	48.8
Min	17	3	3
Median	168.0	168.0	168.0
Max	169	169	169
曝露期間の区分（日） ^a			
< 29	3 (8.1%)	3 (7.9%)	6 (8.0%)
≥ 29 to < 57	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
≥ 57 to < 85	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
≥ 85 to < 127	1 (2.7%)	2 (5.3%)	3 (4.0%)
≥ 127 to < 169	21 (56.8%)	16 (42.1%)	37 (49.3%)
≥ 169	11 (29.7%)	14 (36.8%)	25 (33.3%)
服薬遵守率（%）			
n	37	38	75
Mean	99.77	98.60	99.18
SD	1.02	2.74	2.15
Min	94.4	86.1	86.1
Median	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0
服薬遵守率の区分（%）			
< 50	0	0	0
≥ 50 to < 75	0	0	0
≥ 75 to < 90	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
≥ 90	37 (100.0%)	37 (97.4%)	74 (98.7%)
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 とした。

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.2.1.1

SAF 全体の投与 22 週時点における 1 回当たりのロキサデュスタット投与量の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット 50 mg 群が 68.4（41.3）mg，70 mg 群が 86.4（39.9）mg であり，全体では 76.9（41.3）mg であった。

SAF 全体の投与 22 週時点におけるロキサデュスタットの体重当たり 1 回投与量の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット 50 mg 群が 1.17（0.70）mg/kg，70 mg 群が 1.45（0.72）mg/kg であり，全体では 1.30（0.72）mg/kg であった。

ロキサデュスタット投与量の増量回数（患者ごとの回数）の平均値（標準偏差）は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 1.9（1.3）回／例、70 mg 群が 1.7（1.0）回／例、全体では 1.8（1.2）回／例であった（表 2.7.6.33- 6）。

ロキサデュスタット投与量の減量回数（患者ごとの回数）の平均値（標準偏差）は、ロキサデュスタット 50 mg 群は 1.3（0.9）回／例、70 mg 群は 1.4（1.0）回／例、全体では 1.3（1.0）回／例であった（表 2.7.6.33- 6）。

表 2.7.6.33- 6 治験薬投与量の変更回数：SAF

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=38)	合計 (N=75)
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	37	38	75
Mean	3.2	3.1	3.1
SD	1.4	1.4	1.4
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）			
n	37	38	75
Mean	1.9	1.7	1.8
SD	1.3	1.0	1.2
Min	0	0	0
Median	2.0	2.0	2.0
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）			
n	37	38	75
Mean	1.3	1.4	1.3
SD	0.9	1.0	1.0
Min	0	0	0
Median	2.0	1.0	1.0
Max	3	3	3

Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.2.1.3

2.7.6.33.4 有効性

投与 0 週から投与終了時までの累積奏効割合

FAS 全体で投与 0 週から投与終了時までの累積奏効割合（95% CI）は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 86.5%（71.2%，95.5%），70 mg 群が 89.2%（74.6%，97.0%）であり，全体では 87.8%（78.2%，94.3%）であった（表 2.7.6.33- 7）。

表 2.7.6.33- 7 投与 0 週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 0 週より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した場合を奏効とする) : FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
Hb 値			
奏効例数 ^a	32 (86.5%)	33 (89.2%)	65 (87.8%)
奏効割合の 95% CI ^b	(71.2%, 95.5%)	(74.6%, 97.0%)	(78.2%, 94.3%)

CI : 信頼区間, Hb : ヘモグロビン

a : Hb 値が 10.0 g/dL 以上, かつ投与 0 週から投与終了時までに Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例と定義した。

b : Clopper-Pearson 法

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.1.1

投与 18 週から投与 24 週までの平均 Hb 値

FAS 全体の投与 18 週から投与 24 週までの平均 Hb 値の平均値 (標準偏差) は, ロキサデュスタット 50 mg 群が 10.96 (0.78) g/dL, 70 mg 群が 10.90 (0.81) g/dL であり, 全体では 10.93 (0.79) g/dL であった。(表 2.7.6.33- 8)。

表 2.7.6.33- 8 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 : FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 (g/dL)			
n	33	32	65
Mean	10.96	10.90	10.93
SD	0.78	0.81	0.79
Min	9.3	9.0	9.0
Median	11.00	10.95	11.00
Max	13.0	12.8	13.0
95% CI	(10.68, 11.24)	(10.61, 11.20)	(10.74, 11.13)

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 週の平均値は, 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) を用いて算出した。

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.2

投与 18 週から投与 24 週の投与 0 週からの平均 Hb 値変化量

FAS 全体の投与 18 週から投与 24 週までの投与 0 週からの平均 Hb 値変化量の平均値 (標準偏差) は, ロキサデュスタット 50 mg 群が 2.29 (1.05) g/dL, 70 mg 群が 2.24 (1.01) g/dL であり, 全体では 2.26 (1.02) g/dL であった (表 2.7.6.33- 9)。

表 2.7.6.33- 9 投与 18 週から投与 24 週の投与 0 週からの平均 Hb 値変化量 : FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
投与 18 週から投与 24 週の投与 0 週からの平均 Hb 値変化量 (g/dL)			
n	33	32	65
Mean	2.29	2.24	2.26
SD	1.05	1.01	1.02
Min	0.2	0.4	0.2
Median	2.40	2.25	2.30
Max	4.2	4.5	4.5
95% CI	(1.92, 2.66)	(1.87, 2.60)	(2.01, 2.52)

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 週の平均値は, 投与 18, 20, 22 及び 24 週時の Hb 値 (解析時の許容範囲内の来院日に測定された値) を用いて算出した。

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.3

目標 Hb 値維持率

FAS 全体の投与 18 週から 24 週の Hb 値維持率 (95% CI) は, ロキサデュスタット 50 mg 群が 75.7% (58.8%, 88.2%), 70 mg 群が 70.3% (53.0%, 84.1%) であり, 全体では 73.0% (61.4%, 82.6%) であった (表 2.7.6.33- 10)。

表 2.7.6.33- 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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合) : FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値			
目標 Hb 値を維持した例数 ^a	28 (75.7%)	26 (70.3%)	54 (73.0%)
維持率の 95% CI ^b	(58.8%, 88.2%)	(53.0%, 84.1%)	(61.4%, 82.6%)

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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下と定義した。

b : Clopper-Pearson 法

投与 18 週から投与 24 週の平均値は, 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) を用いて算出した。

維持率の母数は, FAS の患者数とした。

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.4.1

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 50 mg 群が 84.8% (68.1%, 94.9%), 70 mg 群が 81.3% (63.6%, 92.8%) であり, 全体では 83.1% (71.7%, 91.2%) であった (表 2.7.6.33- 11)。

表 2.7.6.33- 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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合）：FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値			
目標 Hb 値を維持した例数 ^a	28/33 (84.8%)	26/32 (81.3%)	54/65 (83.1%)
維持率の 95% CI ^b	(68.1%, 94.9%)	(63.6%, 92.8%)	(71.7%, 91.2%)

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 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下と定義した。

b：Clopper-Pearson 法

投与 18 週から投与 24 週の平均値は、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）を用いて算出した。

維持率の母数は、投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の算出に使用した測定値のある患者数とした。

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.3.4.2

投与 0 週時から、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 全体の投与 0 週時から、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 50 mg 群が 0.297 (0.337) g/dL/週、70 mg 群が 0.238 (0.368) g/dL/週であり、全体では 0.268 (0.352) g/dL/週であった（表 2.7.6.33- 12）。

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 50 mg 群が 16.2%、70 mg 群が 18.9%であり、全体では 17.6%であった。Hb 値上昇速度が 0.1 g/dL/週以下の患者の割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 27.0%、70 mg 群が 35.1%であった。

表 2.7.6.33- 12 投与 0 週時から、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

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
Hb 値上昇速度（g/dL/週） ^a			
n	37	37	74
Mean	0.297	0.238	0.268
SD	0.337	0.368	0.352
Min	-0.34	-0.70	-0.70
Median	0.320	0.210	0.230
Max	1.25	1.40	1.40

Hb：ヘモグロビン，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

a：投与 0 週から、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）とした。

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.3.5.1

各患者において 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

FAS 全体で各患者において 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の平均値（標準偏差）は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 79.75%（25.24%）、70 mg 群が 74.86%（30.35%）であり、全体では 77.27%（27.84%）であった（表 2.7.6.33- 13）。

表 2.7.6.33- 13 各患者において 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：FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
目標 Hb 値を満たした測定ポイントの割合 (%)			
n	32	33	65
Mean	79.75	74.86	77.27
SD	25.24	30.35	27.84
Min	0.0	0.0	0.0
Median	83.30	88.90	87.50
Max	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

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.3.6

各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合

FAS 全体で目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を達成した患者の割合は、両群ともに投与 1 週から投与 18 週まで増加し、その後は投与 24 週及び／又は投与終了時まで安定していた（表 2.7.6.33- 14）。

表 2.7.6.33- 14 各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合：FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
Hb 値			
投与 1 週	1/37 (2.7%)	4/37 (10.8%)	5/74 (6.8%)
投与 2 週	9/37 (24.3%)	6/35 (17.1%)	15/72 (20.8%)
投与 3 週	12/36 (33.3%)	8/35 (22.9%)	20/71 (28.2%)
投与 4 週	13/34 (38.2%)	13/35 (37.1%)	26/69 (37.7%)
投与 6 週	13/34 (38.2%)	14/34 (41.2%)	27/68 (39.7%)
投与 8 週	17/34 (50.0%)	18/33 (54.5%)	35/67 (52.2%)
投与 10 週	20/33 (60.6%)	20/33 (60.6%)	40/66 (60.6%)
投与 12 週	20/33 (60.6%)	19/33 (57.6%)	39/66 (59.1%)
投与 14 週	22/33 (66.7%)	21/32 (65.6%)	43/65 (66.2%)
投与 16 週	26/33 (78.8%)	25/32 (78.1%)	51/65 (78.5%)
投与 18 週	26/33 (78.8%)	26/32 (81.3%)	52/65 (80.0%)
投与 20 週	26/32 (81.3%)	22/32 (68.8%)	48/64 (75.0%)
投与 22 週	25/33 (75.8%)	23/32 (71.9%)	48/65 (73.8%)
投与 24 週	27/32 (84.4%)	25/32 (78.1%)	52/64 (81.3%)
投与終了時	28/37 (75.7%)	26/37 (70.3%)	54/74 (73.0%)

Hb：ヘモグロビン

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.3.7

目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合及び達成時期

FAS 全体で目標 Hb 値下限を達成した患者の割合は、両群ともに投与 1 週から投与 16 週まで増加し、その後は投与 24 週及び／又は投与終了時まで安定していた（表 2.7.6.33- 15）。

表 2.7.6.33- 15 目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合及び達成時期：FAS

	開始用量 50 mg (N=37)	開始用量 70 mg (N=37)	合計 (N=74)
Hb 値			
投与 1 週	1/37 (2.7%)	4/37 (10.8%)	5/74 (6.8%)
投与 2 週	9/37 (24.3%)	6/35 (17.1%)	15/72 (20.8%)
投与 3 週	12/36 (33.3%)	8/35 (22.9%)	20/71 (28.2%)
投与 4 週	15/34 (44.1%)	13/35 (37.1%)	28/69 (40.6%)
投与 6 週	16/34 (47.1%)	17/34 (50.0%)	33/68 (48.5%)
投与 8 週	19/34 (55.9%)	22/33 (66.7%)	41/67 (61.2%)
投与 10 週	22/33 (66.7%)	24/33 (72.7%)	46/66 (69.7%)
投与 12 週	24/33 (72.7%)	26/33 (78.8%)	50/66 (75.8%)
投与 14 週	25/33 (75.8%)	26/32 (81.3%)	51/65 (78.5%)
投与 16 週	29/33 (87.9%)	28/32 (87.5%)	57/65 (87.7%)
投与 18 週	27/33 (81.8%)	28/32 (87.5%)	55/65 (84.6%)
投与 20 週	29/32 (90.6%)	25/32 (78.1%)	54/64 (84.4%)
投与 22 週	29/33 (87.9%)	27/32 (84.4%)	56/65 (86.2%)
投与 24 週	30/32 (93.8%)	28/32 (87.5%)	58/64 (90.6%)
投与終了時	31/37 (83.8%)	29/37 (78.4%)	60/74 (81.1%)

Hb：ヘモグロビン

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.3.8

各週における Hb 値の投与 0 週からの変化量

FAS 全体での投与 0 週から各週における Hb 値の変化量は、投与 1 週から投与 16 週まで増加し、その後は投与 24 週及び／又は投与終了時まで安定していた（表 2.7.6.33- 16 及び図 2.7.6.33- 1）。

表 2.7.6.33- 16 各週における Hb 値の要約 (g/dL) : FAS

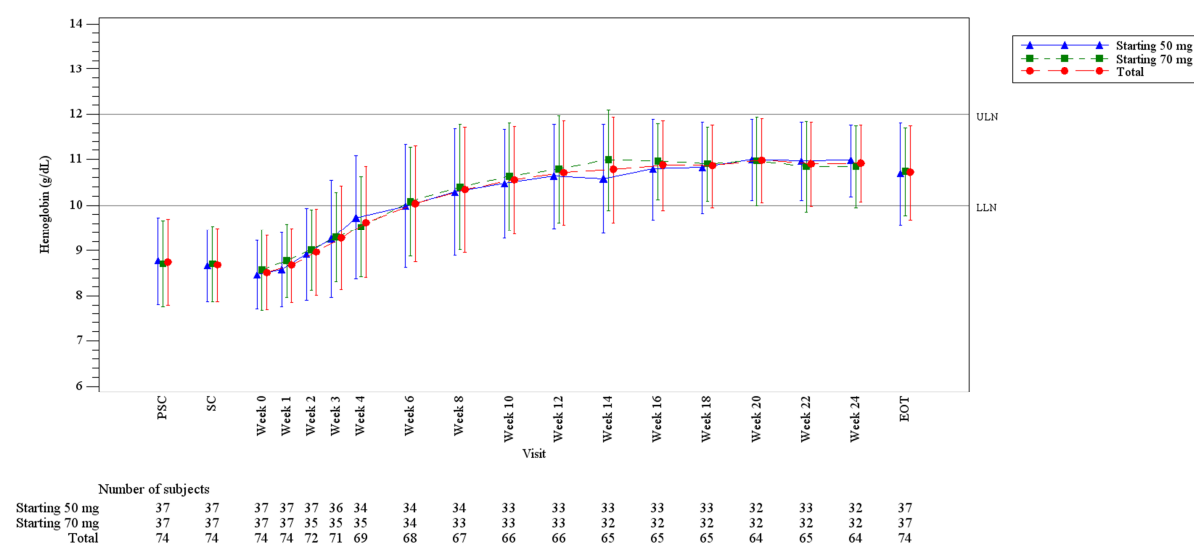
用量群 ／評価時点	測定結果						変化量					
	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
開始用量 50 mg												
事前検査	37	8.78	0.96	6.7	8.60	10.4	-	-	-	-	-	-
スクリーニング検査	37	8.66	0.79	7.2	8.60	9.9	-	-	-	-	-	-
投与 0 週	37	8.46	0.75	6.8	8.50	9.7	-	-	-	-	-	-
投与 1 週	37	8.58	0.82	7.1	8.60	10.2	37	0.12	0.48	-0.9	0.10	1.1
投与 2 週	37	8.92	1.01	7.4	9.10	10.8	37	0.46	0.71	-0.7	0.40	2.5
投与 3 週	36	9.26	1.28	7.3	9.00	11.9	36	0.80	1.08	-1.2	0.75	3.6
投与 4 週	34	9.73	1.35	7.5	9.60	12.6	34	1.24	1.16	-1.3	1.35	4.1
投与 6 週	34	9.99	1.36	7.4	9.85	12.4	34	1.52	1.24	-0.8	1.60	4.8
投与 8 週	34	10.29	1.40	7.5	10.15	12.7	34	1.82	1.29	-0.7	2.05	5.1
投与 10 週	33	10.48	1.20	8.2	10.50	12.6	33	2.02	1.15	-0.8	2.10	4.9
投与 12 週	33	10.64	1.14	8.2	10.80	12.9	33	2.17	1.18	-0.9	2.10	4.4
投与 14 週	33	10.58	1.20	8.0	10.80	13.0	33	2.06	1.24	-0.9	1.90	4.2
投与 16 週	33	10.79	1.11	7.7	10.90	12.9	33	2.27	1.26	-0.5	2.10	4.6
投与 18 週	33	10.82	1.00	8.4	10.90	13.4	33	2.31	1.19	-0.3	2.50	4.5
投与 20 週	32	11.00	0.90	8.5	11.00	13.0	32	2.44	1.04	0.1	2.45	4.5
投与 22 週	33	10.96	0.86	9.1	10.90	12.7	33	2.45	1.11	-0.5	2.60	5.0
投与 24 週	32	10.98	0.79	9.6	11.00	12.8	32	2.42	1.11	0.0	2.60	5.2
投与終了時	37	10.69	1.12	7.5	10.70	12.8	37	2.23	1.33	-1.3	2.60	5.2
開始用量 70 mg												
事前検査	37	8.71	0.95	7.2	8.50	10.6	-	-	-	-	-	-
スクリーニング検査	37	8.71	0.84	7.0	8.60	10.3	-	-	-	-	-	-
投与 0 週	37	8.57	0.89	6.6	8.50	10.3	-	-	-	-	-	-
投与 1 週	37	8.78	0.81	7.1	8.70	10.2	37	0.20	0.54	-1.0	0.20	1.6
投与 2 週	35	9.01	0.88	7.0	9.10	10.8	35	0.47	0.73	-1.4	0.50	2.8
投与 3 週	35	9.30	0.98	7.2	9.50	11.2	35	0.75	0.81	-1.1	0.80	2.6
投与 4 週	35	9.53	1.09	7.0	9.50	11.7	35	0.98	0.93	-0.9	0.90	2.6
投与 6 週	34	10.09	1.20	7.5	10.10	12.3	34	1.56	1.02	-0.9	1.70	3.5
投与 8 週	33	10.40	1.38	8.0	10.40	13.6	33	1.88	1.28	-0.8	2.00	4.2
投与 10 週	33	10.63	1.19	8.2	10.70	12.8	33	2.11	1.26	-1.2	2.20	4.4
投与 12 週	33	10.79	1.17	8.5	10.80	13.3	33	2.27	1.15	-0.9	2.30	4.4
投与 14 週	32	10.99	1.11	8.1	10.95	13.1	32	2.46	1.24	-1.3	2.25	4.6
投与 16 週	32	10.96	0.84	9.2	10.90	12.7	32	2.43	1.10	0.4	2.40	4.4
投与 18 週	32	10.90	0.82	9.4	10.90	13.3	32	2.38	1.04	0.4	2.25	4.8
投与 20 週	32	10.97	0.97	9.4	11.10	13.1	32	2.44	1.16	-0.5	2.35	6.0
投与 22 週	32	10.84	1.00	8.5	10.70	13.2	32	2.32	1.16	-0.4	2.20	4.7
投与 24 週	32	10.85	0.91	8.5	10.80	12.9	32	2.32	1.12	-0.2	2.30	4.5
投与終了時	37	10.74	0.96	8.5	10.70	12.9	37	2.17	1.15	-0.2	2.10	4.5
全体												
事前検査	74	8.74	0.95	6.7	8.60	10.6	-	-	-	-	-	-
スクリーニング検査	74	8.69	0.81	7.0	8.60	10.3	-	-	-	-	-	-
投与 0 週	74	8.52	0.82	6.6	8.50	10.3	-	-	-	-	-	-
投与 1 週	74	8.68	0.81	7.1	8.65	10.2	74	0.16	0.51	-1.0	0.10	1.6
投与 2 週	72	8.97	0.94	7.0	9.10	10.8	72	0.46	0.72	-1.4	0.50	2.8

用量群 ／評価時点	測定結果						変化量					
	n	Mean	SD	Min	Median	Max	n	Mean	SD	Min	Median	Max
投与 3 週	71	9.28	1.14	7.2	9.40	11.9	71	0.77	0.95	-1.2	0.80	3.6
投与 4 週	69	9.63	1.22	7.0	9.50	12.6	69	1.11	1.05	-1.3	1.20	4.1
投与 6 週	68	10.04	1.27	7.4	9.90	12.4	68	1.54	1.13	-0.9	1.65	4.8
投与 8 週	67	10.34	1.38	7.5	10.30	13.6	67	1.85	1.28	-0.8	2.00	5.1
投与 10 週	66	10.55	1.19	8.2	10.60	12.8	66	2.06	1.20	-1.2	2.20	4.9
投与 12 週	66	10.72	1.15	8.2	10.80	13.3	66	2.22	1.16	-0.9	2.25	4.4
投与 14 週	65	10.78	1.17	8.0	10.80	13.1	65	2.26	1.25	-1.3	2.10	4.6
投与 16 週	65	10.87	0.98	7.7	10.90	12.9	65	2.35	1.18	-0.5	2.20	4.6
投与 18 週	65	10.86	0.91	8.4	10.90	13.4	65	2.34	1.11	-0.3	2.40	4.8
投与 20 週	64	10.98	0.93	8.5	11.00	13.1	64	2.44	1.09	-0.5	2.40	6.0
投与 22 週	65	10.90	0.93	8.5	10.90	13.2	65	2.38	1.13	-0.5	2.40	5.0
投与 24 週	64	10.92	0.85	8.5	10.85	12.9	64	2.37	1.11	-0.2	2.45	5.2
投与終了時	74	10.72	1.04	7.5	10.70	12.9	74	2.20	1.23	-1.3	2.35	5.2

Max : 最大値, Min : 最小値, SD : 標準偏差

Source CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.3.9.1

図 2.7.6.33- 1 ヘモグロビンの平均値及び標準偏差のプロット図 : FAS



EOT : 投与終了時, PSC : 事前検査, SC : スクリーニング検査

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Figure 12.3.2.1.1

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

FAS の各用量群で, Ht 値の平均値は, 投与 0 週から投与 20 週まで上昇し, その後は投与 24 週及び／又は投与終了時まで安定していた。明らかな群間差はなかった。

Ret／赤血球の平均値は, 投与 0 週から投与 2 週まで上昇し, その後は投与 12 週まで低下して投与 24 週及び／又は投与終了時まで安定していた。明らかな群間差はなかった。

各来院時及び投与終了時の Fe 及び CHr 値の平均値には明らかな変動はみられなかった。また, 明らかな群間差もなかった。

フェリチンの平均値は、投与 0 週から投与 8 週まで低下し、その後は投与 24 週及び／又は投与終了時まで安定していた。明らかな群間差はなかった。

トランスフェリン及び TIBC 値の平均値は投与 0 週から投与 12 週まで上昇し、その後は投与 24 週及び／又は投与終了時まで若干低下した。明らかな群間差はなかった。

sTfR 値の平均値は、投与 0 週から投与 4 週まで上昇し、その後は投与 24 週及び／又は投与終了時まで安定していた。明らかな群間差はなかった。

TSAT の平均値は、投与 0 週から投与 8 週まで低下し、その後は投与 24 週及び／又は投与終了時までわずかに上昇した。明らかな群間差はなかった。

QOL 調査（FACT-An 及び EQ-5D-5L）

FAS 全体で、投与 0 週から投与 24 週までの EQ-5D-5L 及び FACT-An の各スコアの変化量の平均値はいずれも小さく、本試験期間中に明らかな変化はなかった。

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 50 mg 群が 27.0% (10/37 例)、70 mg 群が 37.8% (14/37 例) であり、全体では 32.4% (24/74 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 50 mg 群が 0.4 (0.6) 回、70 mg 群が 0.6 (0.9) 回であり、全体では 0.5 (0.8) 回であった。

合計入院期間の平均値（標準偏差）は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 12.3 (23.1) 日、70 mg 群が 11.4 (15.1) 日であり、全体では 11.8 (18.4) 日であった。

1 回当たりの入院期間の平均値（標準偏差）は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 10.80 (23.22) 日、70 mg 群が 7.51 (9.08) 日であり、全体では 8.88 (16.19) 日であった。

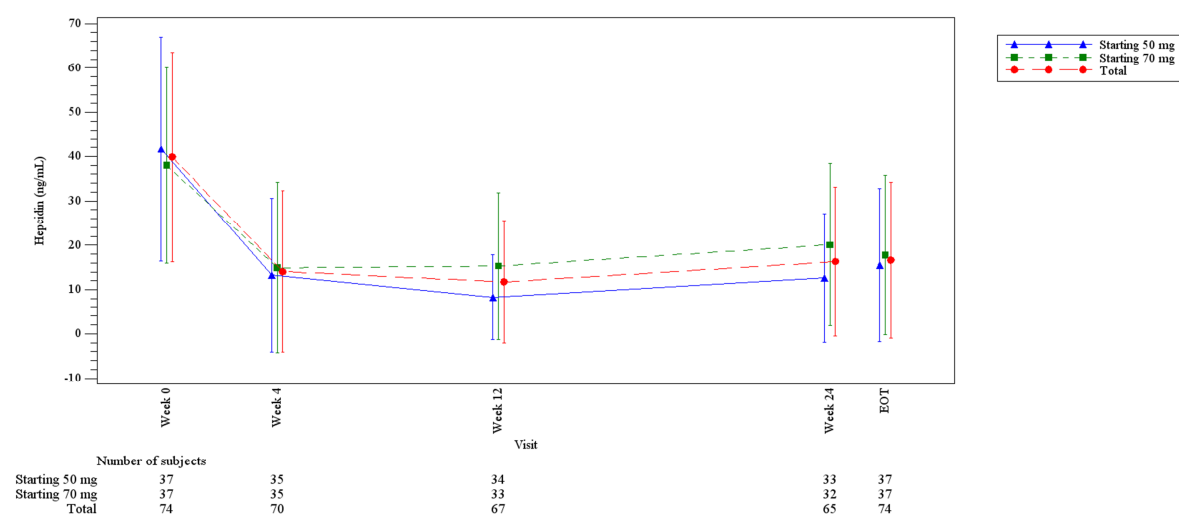
入院割合に明らかな群間差はなかった。

2.7.6.33.5 探索的評価項目

ヘプシジン

FAS 全体で、ヘプシジンの平均値は投与 0 週から投与 4 週まで低下し、その後は投与 24 週及び／又は投与終了時まで安定していた。(図 2.7.6.33-2)。

図 2.7.6.33- 2 ヘプシジンの平均値及び標準偏差のプロット図 (ng/mL) : FAS



EOT : 投与終了時

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Figure 12.3.14.1

2.7.6.33.6 安全性

有害事象の概要

SAF 全体において、有害事象の発現割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群では 86.5% (32/37 例)、70 mg 群では 94.7% (36/38 例) であり、全体では 90.7% (68/75 例) であった。また、有害事象の重症度別発現割合は、全体で軽度が 69.3% (52/75 例)、中等度が 18.7% (14/75 例)、重度が 2.7% (2/75 例) であった。

副作用の発現割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群では 13.5% (5/37 例)、70 mg 群では 28.9% (11/38 例) であり、全体では 21.3% (16/75 例) であった。

重篤な有害事象の発現割合は、全体では 29.3% (22/75 例) であった。重篤な副作用の発現割合は、全体では 4.0% (3/75 例) であった。

投与中止に至った有害事象の発現割合は、全体では 4.0% (3/75 例) であった。投与中止に至った副作用の発現割合は、全体では 1.3% (1/75 例) であった。

本試験では死亡はなかった (表 2.7.6.33- 17)。

表 2.7.6.33- 17 有害事象の概要：SAF

	開始用量 50 mg (N=37) n (%)	開始用量 70 mg (N=38) n (%)	合計 (N=75) n (%)
有害事象	32 (86.5%)	36 (94.7%)	68 (90.7%)
軽度	27 (73.0%)	25 (65.8%)	52 (69.3%)
中等度	4 (10.8%)	10 (26.3%)	14 (18.7%)
重度	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
副作用 ^a	5 (13.5%)	11 (28.9%)	16 (21.3%)
重篤な有害事象	9 (24.3%)	13 (34.2%)	22 (29.3%)
重篤な副作用 ^a	1 (2.7%)	2 (5.3%)	3 (4.0%)
治験薬の投与中止に至った有害事象	1 (2.7%)	2 (5.3%)	3 (4.0%)
治験薬の投与中止に至った副作用 ^a	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
死亡	0	0	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」と判定された有害事象，あるいは関連性のデータが欠測値であった有害事象

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.1，Table 12.6.1.4

有害事象

SAF 全体で，発現割合が高かった有害事象（発現割合 5%以上）は，鼻咽頭炎（20.0%），接触性皮膚炎（13.3%），シャント閉塞（9.3%），便秘，シャント狭窄及び高リン酸塩血症（各 6.7%），並びに下痢，嘔吐，湿疹，挫傷，背部痛及び不眠症（各 5.3%）であった（表 2.7.6.33- 18）。

表 2.7.6.33- 18 有害事象：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 50 mg (N=37) n (%)	開始用量 70 mg (N=38) n (%)	合計 (N=75) n (%)
全体	32 (86.5%)	36 (94.7%)	68 (90.7%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
好酸球増加症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
心臓障害	2 (5.4%)	3 (7.9%)	5 (6.7%)
うっ血性心不全	2 (5.4%)	1 (2.6%)	3 (4.0%)
心筋虚血	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
急性冠動脈症候群	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
耳および迷路障害	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
感音性難聴	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
回転性めまい	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
眼障害	3 (8.1%)	2 (5.3%)	5 (6.7%)
白内障	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
結膜出血	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
糖尿病網膜症	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
視力低下	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
胃腸障害	12 (32.4%)	13 (34.2%)	25 (33.3%)
便秘	1 (2.7%)	4 (10.5%)	5 (6.7%)
下痢	1 (2.7%)	3 (7.9%)	4 (5.3%)
嘔吐	3 (8.1%)	1 (2.6%)	4 (5.3%)
悪心	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
腹部不快感	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
齦歯	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
腸炎	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
舌炎	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
吐血	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
鼠径ヘルニア	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
口内炎	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
口唇水疱	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
下部消化管出血	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
軟便	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (8.1%)	3 (7.9%)	6 (8.0%)
胸痛	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
発熱	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
カテーテル留置部位疼痛	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
注射部位腫脹	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
炎症	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
血管穿刺部位疼痛	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
血管穿刺部位腫脹	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症	9 (24.3%)	17 (44.7%)	26 (34.7%)
鼻咽頭炎	3 (8.1%)	12 (31.6%)	15 (20.0%)
結膜炎	3 (8.1%)	0	3 (4.0%)
胃腸炎	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
蜂巣炎	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
毛包炎	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
麦粒腫	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
インフルエンザ	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
食道カンジダ症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
皮膚感染	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 50 mg (N=37) n (%)	開始用量 70 mg (N=38) n (%)	合計 (N=75) n (%)
足部白癬	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
扁桃炎	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
上気道感染	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
尿路感染	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
処置後感染	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	12 (32.4%)	18 (47.4%)	30 (40.0%)
シャント閉塞	3 (8.1%)	4 (10.5%)	7 (9.3%)
シャント狭窄	2 (5.4%)	3 (7.9%)	5 (6.7%)
挫傷	2 (5.4%)	2 (5.3%)	4 (5.3%)
処置による低血圧	3 (8.1%)	0	3 (4.0%)
皮下血腫	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
擦過傷	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
創傷	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
熱傷	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
歯牙破折	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
大腿骨骨折	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
靱帯捻挫	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
歯牙損傷	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
顔面損傷	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
創合併症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
白内障手術合併症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
シャント機能不全	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
処置による疼痛	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
皮膚擦過傷	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
外傷後頸部症候群	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
臨床検査	4 (10.8%)	5 (13.2%)	9 (12.0%)
リパーゼ増加	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
血中副甲状腺ホルモン増加	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
血圧低下	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
血中尿酸増加	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
ヘモグロビン減少	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
酸素飽和度低下	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
血中リン増加	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
便潜血陽性	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	3 (8.1%)	6 (15.8%)	9 (12.0%)
高リン酸塩血症	2 (5.4%)	3 (7.9%)	5 (6.7%)
高カリウム血症	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
低血糖	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
2型糖尿病	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	7 (18.9%)	7 (18.4%)	14 (18.7%)
背部痛	3 (8.1%)	1 (2.6%)	4 (5.3%)
筋痙攣	0	3 (7.9%)	3 (4.0%)
関節痛	2 (5.4%)	0	2 (2.7%)
滑液包炎	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
筋骨格痛	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
四肢痛	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
関節周囲炎	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
筋緊張	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
椎間板突出	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
神経系障害	3 (8.1%)	2 (5.3%)	5 (6.7%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 50 mg (N=37) n (%)	開始用量 70 mg (N=38) n (%)	合計 (N=75) n (%)
下肢静止不能症候群	2 (5.4%)	0	2 (2.7%)
脳梗塞	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
頭痛	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
感覚鈍麻	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
精神障害	2 (5.4%)	2 (5.3%)	4 (5.3%)
不眠症	2 (5.4%)	2 (5.3%)	4 (5.3%)
生殖系および乳房障害	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
女性化乳房	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
乳頭痛	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (10.8%)	3 (7.9%)	7 (9.3%)
咳嗽	2 (5.4%)	0	2 (2.7%)
慢性気管支炎	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
鼻出血	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
間質性肺疾患	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
胸水	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	10 (27.0%)	12 (31.6%)	22 (29.3%)
接触性皮膚炎	4 (10.8%)	6 (15.8%)	10 (13.3%)
湿疹	2 (5.4%)	2 (5.3%)	4 (5.3%)
皮膚炎	1 (2.7%)	2 (5.3%)	3 (4.0%)
皮脂欠乏性湿疹	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
そう痒症	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
皮膚剥脱	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
皮膚乾燥	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
過角化	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
発疹	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
全身性皮疹	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
蕁麻疹	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
全身性そう痒症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
皮脂欠乏症	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
外科および内科処置	1 (2.7%)	3 (7.9%)	4 (5.3%)
血管形成	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
兪径部ヘルニア修復	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
体重管理	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
白内障手術	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
血管障害	2 (5.4%)	2 (5.3%)	4 (5.3%)
低血圧	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
高血圧	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
起立性低血圧	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
製品の問題	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
医療機器内血栓	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.6.1.2

副作用

SAF 全体で、発現割合が高かった副作用（発現割合 2%以上）は、シャント閉塞及びリパーゼ増加（各 2.7%）であった。副作用全体の重症度は、軽度が 18.7%（14/75 例）、中等度が 2.7%（2/75 例）であり、重度の副作用はみられなかった（表 2.7.6.33- 19）。

表 2.7.6.33- 19 副作用 : SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 50 mg (N=37) n (%)	開始用量 70 mg (N=38) n (%)	合計 (N=75) n (%)
全体	5 (13.5%)	11 (28.9%)	16 (21.3%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
好酸球増加症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
胃腸障害	2 (5.4%)	2 (5.3%)	4 (5.3%)
腹部不快感	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
便秘	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
下痢	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
悪心	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
感染症および寄生虫症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
食道カンジダ症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
シャント閉塞	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
臨床検査	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
リパーゼ増加	1 (2.7%)	1 (2.6%)	2 (2.7%)
神経系障害	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
脳梗塞	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
精神障害	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
不眠症	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
女性化乳房	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
間質性肺疾患	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	2 (5.3%)	2 (2.7%)
湿疹	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
皮脂欠乏性湿疹	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
血管障害	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
起立性低血圧	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
製品の問題	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
医療機器内血栓	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) 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

重篤な有害事象の発現割合は、全体では 29.3%（22/75 例）であった。複数例に発現した重篤な有害事象は、シャント閉塞が 6.7%（5/75 例）及びうつ血性心不全が 2.7%（2/75 例）であった（表 2.7.6.33- 20）。

重篤な副作用の発現割合は、全体では 4.0% (3/75 例) であった。複数例に発現した重篤な副作用はなかった (表 2.7.6.33- 20)。重篤な有害事象を発現した患者の詳細を [CL-0308 Attachment 1 Narratives] に示す。

表 2.7.6.33- 20 重篤な有害事象 : SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 50 mg (N=37) n (%)		開始用量 70 mg (N=38) n (%)		合計 (N=75) n (%)	
	重篤な 有害事象	重篤な 副作用	重篤な 有害事象	重篤な 副作用	重篤な 有害事象	重篤な 副作用
全体	9 (24.3%)	1 (2.7%)	13 (34.2%)	2 (5.3%)	22 (29.3%)	3 (4.0%)
心臓障害	2 (5.4%)	0	2 (5.3%)	0	4 (5.3%)	0
うっ血性心不全	2 (5.4%)	0	0	0	2 (2.7%)	0
心筋虚血	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
急性冠動脈症候群	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
耳および迷路障害	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
感音性難聴	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
眼障害	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
白内障	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
胃腸障害	1 (2.7%)	0	1 (2.6%)	0	2 (2.7%)	0
齲歯	1 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
下部消化管出血	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
蜂巣炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
傷害、中毒および処置合併症	6 (16.2%)	0	3 (7.9%)	1 (2.6%)	9 (12.0%)	1 (1.3%)
シャント閉塞	2 (5.4%)	0	3 (7.9%)	1 (2.6%)	5 (6.7%)	1 (1.3%)
大腿骨骨折	1 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
シャント狭窄	1 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
シャント機能不全	1 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
歯牙破折	1 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
2 型糖尿病	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
神経系障害	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
脳梗塞	0	0	1 (2.6%)	1 (2.6%)	1 (1.3%)	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7%)	1 (2.7%)	2 (5.3%)	0	3 (4.0%)	1 (1.3%)
慢性気管支炎	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
間質性肺疾患	1 (2.7%)	1 (2.7%)	0	0	1 (1.3%)	1 (1.3%)
胸水	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
外科および内科処置	1 (2.7%)	0	3 (7.9%)	0	4 (5.3%)	0
血管形成	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
兎径部ヘルニア修復	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
体重管理	0	0	1 (2.6%)	0	1 (1.3%)	0
白内障手術	1 (2.7%)	0	0	0	1 (1.3%)	0

Source : CL-0308 (5.3.5.2-2) Table 12.6.1.7, Table 12.6.1.8

治験薬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の発現割合は、全体では 4.0% (3/75 例) であった。治験薬の投与中止に至った有害事象 3 件は、急性冠動脈症候群、下部消化管出血及び間質性肺疾患 (各 1.3%, 1/75 例) であった。治験薬の投与中止に至った副作用の発現割合は、全体では 1.3% (1/75

例，間質性肺疾患）であった。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 2.7.6.33- 21）。

表 2.7.6.33- 21 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	開始用量 50 mg (N=37) n (%)	開始用量 70 mg (N=38) n (%)	合計 (N=75) n (%)
全体	1 (2.7%)	2 (5.3%)	3 (4.0%)
心臓障害	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
急性冠動脈症候群	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
胃腸障害	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
下部消化管出血	0	1 (2.6%)	1 (1.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)
間質性肺疾患	1 (2.7%)	0	1 (1.3%)

Source：CL-0308（5.3.5.2-2）Table 12.6.1.9

臨床検査値

各用量群でロキサデュスタット投与後に赤血球及びセルロプラスミンの平均値が上昇し，総コレステロール，LDL-コレステロール及びHDL-コレステロールの平均値が低下した。同一の試料を用いて測定したときのALT及び／又はASTがULNの3倍を超え，かつ／又はTBLがULNの2倍を超えた患者はみられなかった。

このほかの血液学的検査項目及び血液生化学検査項目に関しては，各用量群ともに投与0週から各来院時及び投与終了時までの臨床的に重要な変動はなかった。

器官別大分類が臨床検査の副作用の発現割合は2.7% (2/75 例) で，いずれもリパーゼ増加であった（表 2.7.6.33- 19）。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

SAFで，各用量群ともに，投与0週から各来院時及び投与終了時までのバイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍）に臨床的に重要な変動はなかった。

心電図検査所見に測定時点間の臨床的に明らかな違いはなかった。

2.7.6.33.7 結論

- ロキサデュスタットを開始用量 50 又は 70 mg の週 3 回投与で投与したとき，透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者での有効性が確認された。
- 透析導入後，ESA の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血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。
- ロキサデュスタットの有効性及び安全性に，開始用量による臨床的に重要な違いはみられなかった。

2.7.6.34 国内長期投与試験（HD）[CL-0312]（添付資料番号 5.3.5.2-3）

2.7.6.34.1 試験方法

試験の標題：ASP1517（ロキサデュスタット）第3相試験-透析期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象とした赤血球造血刺激因子製剤からの切替え長期試験-

治験実施施設：日本 25 施設

公表文献：なし

試験期間：

試験開始日（最初の患者の組み入れ日）：2016 年 5 月 16 日

試験終了日（最終の患者の評価日）：2017 年 11 月 28 日

開発のフェーズ：第3相

目的

透析期慢性腎臓病（CKD）に伴う腎性貧血患者で、現在、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）により治療を実施している患者を対象とし、ロキサデュスタットの間欠投与（週3回）に切替えた際の有効性及び安全性について検討する。また、長期投与における安全性についても併せて検討する。

試験方法

本試験は、多施設共同、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、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週間以上の間隔を空け、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、ESA投与予定であった週の最大透析間隔後の透析日（原則1～4週間以内）に治療期を開始した。

登録時に Web 登録システムより通知された投与量指示に基づき、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、患者は処方当日又は処方翌日より治験薬（週3回）の服用を開始して、最長52週間継続した。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

160 例（1年投与例として100例以上）

解析時

登録患者数：164 例（70 mg 群：100 例，100 mg 群：64 例）

163 例（70 mg 群：100 例，100 mg 群：63 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. 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、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. 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 1 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 1 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

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. 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
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. 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
10. 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 : $2 \times$ 基準値上限 (ULN)
 - ALT : $2 \times$ ULN
 - 総ビリルビン : $1.5 \times$ ULN
11. 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)
12. 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) を受けた患者
13. 治験期間中に腎臓移植の予定のある患者
14. 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

15. 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
16. 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
17. 治験依頼者、本治験に係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
18. 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 : 15004F
 ロキサデュスタット錠 50 mg : 15005F
 ロキサデュスタット錠 100 mg : 15007C

治験薬の用量及び投与方法

切替え初期用量

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投与患者では、登録前 4 週間の週当たりの平均投与量、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 (μ g/週)	エポエチンベータペゴル (μ g/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

rHuEPO：遺伝子組換えヒトエリスロポエチン

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「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）。

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（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。

投与量増減ルール（投与 4 週から投与 50 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

Hb：ヘモグロビン

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。
3. 透析日に服用する際は、透析終了後とした。
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 時間以内は治験薬を服用しなかった。

治験薬投与期間

最長 52 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 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合)
- 目標 Hb 値維持率 (投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合)
- 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値
- 投与 46 週から投与 52 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 46 週から投与 52 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量
- 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 46 週から投与 52 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

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)

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關係から因果關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關係があるが、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關係がある場合や、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、血液透析施行中の腎性貧血患者に対する本剤の安全性及び有効性に関する情報が得られる被験者数を1年投与例として100例以上確保するため、脱落例なども考慮して160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

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 10.0～12.0 g/dL 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。
- 目標 Hb 値維持率（投与 46 週から投与 52 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 46 週から投与 52 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 46 週から投与 52 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。
- 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 値達成割合及び 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及び 95% CI を算出した。
- 投与 46 週から投与 52 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。
- 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。

なお、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, 20, 22 及び 24 週の Hb 値を用いて算出し、投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値は、解析対象来院期間である投与 46, 48, 50 及び 52 週の Hb 値を用いて算出した。

探索的評価

- ヘプシジン
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、器官別大分類別及び基本語別に分類し、度数集計を行った。

2.7.6.34.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

196 例から同意を取得した。このうち、32 例は観察期脱落となり、164 例を登録した。患者の申し出により 1 例が治験薬投与前に中止となり、前治療薬の ESA 投与量に従って、70 mg 群 100 例及び 100 mg 群 63 例の計 163 例に治験薬を投与した（表 2.7.6.34- 1）。

表 2.7.6.34- 1 患者の内訳及び解析対象集団（登録された被験者集団）

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=64)	合計 (N=164)
登録被験者数	100 (100.0%)	64 (100.0%)	164 (100.0%)
治験薬が投与された被験者数	100 (100.0%)	63 (98.4%)	163 (99.4%)
SAF ^a	100 (100.0%)	63 (98.4%)	163 (99.4%)
FAS ^b	100 (100.0%)	63 (98.4%)	163 (99.4%)

FAS：最大の解析対象集団，SAF：安全性解析対象集団

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.1.1.2

登録された 164 例のうち、126 例（76.8%）が試験を完了し、38 例（23.2%）が試験を中止した。最も頻度が高かった中止理由は有害事象で、15 例（9.1%）であった（表 2.7.6.34- 2）。

SAF 及び FAS には 163 例（99.4%）が含まれた（表 2.7.6.34- 1）。

表 2.7.6.34- 2 中止例及び中止理由（登録された被験者集団）

		開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=64)	合計 (N=164)
試験の中止	完了	80 (80.0%)	46 (71.9%)	126 (76.8%)
	中止	20 (20.0%)	18 (28.1%)	38 (23.2%)
主な中止理由 ^a	試験完了	80 (80.0%)	46 (71.9%)	126 (76.8%)
	有害事象	7 (7.0%)	8 (12.5%)	15 (9.1%)
	死亡	0	2 (3.1%)	2 (1.2%)
	治験実施計画書違反	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
	被験者の申し出による中止	4 (4.0%)	5 (7.8%)	9 (5.5%)
	治験薬の服薬不履行	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
	その他	8 (8.0%)	2 (3.1%)	10 (6.1%)

a：主な中止理由のみを収集した。

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.1.1.3.2

人口統計学的特性及び他の基準値

FAS 全体で、男性は 98 例（60.1%）、女性は 65 例（39.9%）であった。年齢の平均値（標準偏差）は 62.8（11.8）歳、体重の平均値（標準偏差）は 58.33（12.78）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 89.69（78.83）カ月及び 66.90 カ月、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 98.40（69.47）カ月及び 83.60 カ月、CKD の罹病期間の平均値（標準偏差）及び中央値は 215.09（145.53）カ月及び 174.30 カ月であった。主な CKD の原疾患は、慢性糸球体腎炎（39.3%，64/163 例）及び糖尿病性腎症（33.1%，54/163 例）であった（表 2.7.6.34-3）。

表 2.7.6.34- 3 人口統計学的特性及び他の基準値：FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
性別			
男性	61 (61.0%)	37 (58.7%)	98 (60.1%)
女性	39 (39.0%)	26 (41.3%)	65 (39.9%)
年齢（歳）[同意取得時]			
n	100	63	163
Mean	61.8	64.3	62.8
SD	12.6	10.4	11.8
Min	28	38	28
Median	62.0	67.0	63.0
Max	91	83	91
年齢 グループ（歳）[同意取得時]			
< 65	58 (58.0%)	28 (44.4%)	86 (52.8%)
≥ 65	42 (42.0%)	35 (55.6%)	77 (47.2%)
身長 (cm) [事前検査時]			
n	100	63	163
Mean	161.15	161.53	161.30
SD	8.64	9.71	9.04
Min	141.5	141.0	141.0
Median	161.70	163.00	162.30
Max	181.0	180.7	181.0
体重 (kg) [事前検査時]			
n	100	63	163
Mean	58.46	58.13	58.33
SD	11.90	14.15	12.78
Min	35.2	36.2	35.2
Median	57.95	57.50	57.60
Max	94.3	108.7	108.7
体重 グループ (kg) [事前検査時]			
< 60	56 (56.0%)	41 (65.1%)	97 (59.5%)
≥ 60	44 (44.0%)	22 (34.9%)	66 (40.5%)
体重 (kg) [投与 0 週，血液透析後]			
n	100	63	163
Mean	58.45	58.19	58.35
SD	11.92	14.17	12.79
Min	35.3	36.1	35.3
Median	57.80	57.70	57.70
Max	94.4	109.2	109.2
体重 グループ (kg) [投与 0 週，血液透析後]			
< 60	55 (55.0%)	41 (65.1%)	96 (58.9%)
≥ 60	45 (45.0%)	22 (34.9%)	67 (41.1%)
BMI (kg/m ²) [事前検査時]			
n	100	63	163
Mean	22.36	22.10	22.26
SD	3.46	4.05	3.69
Min	16.0	14.1	14.1
Median	22.21	21.25	21.59
Max	34.2	37.4	37.4
CKD に伴う貧血の罹病期間（カ月）			
n	72	43	115
Mean	98.46	98.30	98.40
SD	68.73	71.50	69.47
Min	8.1	7.6	7.6
Median	81.70	85.00	83.60
Max	366.3	360.0	366.3
CKD に伴う貧血の罹病期間グループ（カ月）			

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
< 6	0	0	0
≥ 6 to < 12	3 (3.0%)	1 (1.6%)	4 (2.5%)
≥ 12 to < 36	8 (8.0%)	5 (7.9%)	13 (8.0%)
≥ 36 to < 60	10 (10.0%)	7 (11.1%)	17 (10.4%)
≥ 60 to < 120	31 (31.0%)	19 (30.2%)	50 (30.7%)
≥ 120 to < 240	16 (16.0%)	9 (14.3%)	25 (15.3%)
≥ 240	4 (4.0%)	2 (3.2%)	6 (3.7%)
Unknown	28 (28.0%)	20 (31.7%)	48 (29.4%)
CKD の原疾患			
慢性糸球体腎炎	41 (41.0%)	23 (36.5%)	64 (39.3%)
糖尿病性腎症	29 (29.0%)	25 (39.7%)	54 (33.1%)
慢性腎盂腎炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
多発性嚢胞腎	2 (2.0%)	4 (6.3%)	6 (3.7%)
腎硬化症	15 (15.0%)	3 (4.8%)	18 (11.0%)
その他	12 (12.0%)	8 (12.7%)	20 (12.3%)
CKD の罹病期間 (カ月)			
n	72	41	113
Mean	211.30	221.73	215.09
SD	142.44	152.38	145.53
Min	9.8	58.0	9.8
Median	172.00	183.80	174.30
Max	631.0	595.5	631.0
CKD の罹病期間グループ (カ月)			
< 6	0	0	0
≥ 6 to < 12	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
≥ 12 to < 36	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
≥ 36 to < 60	6 (6.0%)	1 (1.6%)	7 (4.3%)
≥ 60 to < 120	17 (17.0%)	14 (22.2%)	31 (19.0%)
≥ 120 to < 240	19 (19.0%)	11 (17.5%)	30 (18.4%)
≥ 240	28 (28.0%)	15 (23.8%)	43 (26.4%)
Unknown	28 (28.0%)	22 (34.9%)	50 (30.7%)
血液透析歴 (カ月)			
n	100	63	163
Mean	87.98	92.42	89.69
SD	73.37	87.34	78.83
Min	3.8	7.0	3.8
Median	66.75	66.90	66.90
Max	359.3	362.4	362.4
血液透析歴グループ 1 (カ月)			
< 60	46 (46.0%)	29 (46.0%)	75 (46.0%)
≥ 60	54 (54.0%)	34 (54.0%)	88 (54.0%)
血液透析歴グループ 2 (カ月)			
< 6	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
≥ 6 to < 12	5 (5.0%)	4 (6.3%)	9 (5.5%)
≥ 12 to < 36	19 (19.0%)	12 (19.0%)	31 (19.0%)
≥ 36 to < 60	20 (20.0%)	13 (20.6%)	33 (20.2%)
≥ 60 to < 120	28 (28.0%)	19 (30.2%)	47 (28.8%)
≥ 120 to < 240	20 (20.0%)	10 (15.9%)	30 (18.4%)
≥ 240	6 (6.0%)	5 (7.9%)	11 (6.7%)
hsCRP (nmol/L) [投与 0 週]			
n	100	63	163
Mean	11.372	15.683	13.038
SD	16.039	29.107	22.043
Min	0.48	0.59	0.48
Median	5.005	5.060	5.040
Max	100.00	163.81	163.81

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
hsCRP (nmol/L) グループ [投与 0 週]			
< 28.57	89 (89.0%)	55 (87.3%)	144 (88.3%)
≥ 28.57	11 (11.0%)	8 (12.7%)	19 (11.7%)

BMI：体格指数，CKD：慢性腎臓病，hsCRP：高感度 C 反応性蛋白，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差
Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.1.2.1.1

FAS 全体でのベースラインの Hb 値の平均値（標準偏差）は，10.96（0.57）g/dL であった（表 2.7.6.34- 4）。

表 2.7.6.34- 4 有効性に関する基準値 : FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
ベースライン Hb 値 (g/dL) ^a			
n	100	63	163
Mean	10.99	10.91	10.96
SD	0.54	0.61	0.57
Min	9.7	9.9	9.7
Median	11.00	10.90	11.00
Max	12.2	12.3	12.3
ベースライン Hb 値 (g/dL) ^a			
< 11.0	46 (46.0%)	33 (52.4%)	79 (48.5%)
≥ 11.0	54 (54.0%)	30 (47.6%)	84 (51.5%)
Ht (fraction)			
n	100	63	163
Mean	0.3346	0.3398	0.3366
SD	0.0206	0.0277	0.0237
Min	0.286	0.266	0.266
Median	0.3355	0.3400	0.3360
Max	0.382	0.428	0.428
Ret/RBC (fraction)			
n	100	63	163
Mean	0.0106	0.0133	0.0116
SD	0.0042	0.0050	0.0047
Min	0.003	0.003	0.003
Median	0.0100	0.0130	0.0120
Max	0.022	0.028	0.028
Fe (μmol/L)			
n	100	63	163
Mean	13.0	12.2	12.7
SD	4.1	4.5	4.3
Min	6	5	5
Median	12.0	12.0	12.0
Max	24	27	27
フェリチン (ng/mL)			
n	100	63	163
Mean	109.62	106.21	108.30
SD	76.14	115.86	93.18
Min	12.7	11.1	11.1
Median	93.50	72.60	87.40
Max	444.0	572.0	572.0
フェリチングループ (ng/mL)			
< 100	52 (52.0%)	39 (61.9%)	91 (55.8%)
≥ 100	48 (48.0%)	24 (38.1%)	72 (44.2%)
トランスフェリン (g/L)			
n	100	63	163
Mean	1.871	1.865	1.869
SD	0.307	0.375	0.333
Min	1.19	1.16	1.16
Median	1.860	1.850	1.860
Max	2.74	2.96	2.96
TIBC (μmol/L)			
n	100	63	163
Mean	44.6	44.3	44.5
SD	6.6	7.8	7.1
Min	29	30	29
Median	45.0	43.0	44.0
Max	65	66	66
sTfR (nmol/L)			

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
n	100	63	163
Mean	20.31	28.20	23.36
SD	7.46	13.70	10.99
Min	9.7	9.6	9.6
Median	19.45	23.50	21.30
Max	50.8	71.3	71.3
TSAT (%)			
n	100	63	163
Mean	29.62	28.28	29.10
SD	9.49	11.77	10.42
Min	13.0	8.1	8.1
Median	27.00	25.60	26.60
Max	54.8	71.2	71.2
TSAT グル (%)			
< 20	12 (12.0%)	10 (15.9%)	22 (13.5%)
≥ 20	88 (88.0%)	53 (84.1%)	141 (86.5%)
鉄充足			
フェリチン < 100 ng/mL かつ TSAT < 20%	9 (9.0%)	7 (11.1%)	16 (9.8%)
フェリチン < 100 ng/mL かつ TSAT ≥ 20%	43 (43.0%)	32 (50.8%)	75 (46.0%)
フェリチン ≥ 100 ng/mL かつ TSAT < 20%	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
フェリチン ≥ 100 ng/mL かつ TSAT ≥ 20%	45 (45.0%)	21 (33.3%)	66 (40.5%)
CHr (pg)			
n	100	63	163
Mean	35.47	34.34	35.03
SD	1.68	2.82	2.25
Min	31.2	22.5	22.5
Median	35.50	35.00	35.10
Max	39.7	38.1	39.7

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

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-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.1.2.2

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, 全体で, rHuEPO (42.9%), ダルベポエチンアルファ (28.2%) 及びエポエチンベータペゴル (28.8%) であった。rHuEPO, ダルベポエチンアルファ及びエポエチンベータペゴル投与量の平均値 (標準偏差) は, それぞれ 3891.96 (2537.65) IU/週, 19.65 (13.15) µg/週及び 106.01 (80.60) µg/4 週であった。

2.7.6.34.3 治験薬の曝露

SAF でのロキサデュスタット曝露期間の平均値（標準偏差）は、開始用量 70 mg 群、100 mg 群及び全体で、それぞれ 313.6 (96.4) 日、290.3 (124.9) 日及び 304.6 (108.5) 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 98.56 (4.12) %、98.04 (4.91) %及び 98.36 (4.43) %であった（表 2.7.6.34- 5）。

また、投与 22 週時点での服用 1 回あたりのロキサデュスタット投与量の平均値（標準偏差）は、開始用量 70 mg 群、100 mg 群及び全体で、それぞれ 62.9 (38.6) mg、93.9 (44.0) mg 及び 73.8 (43.0) mg、投与 50 週時点ではそれぞれ 64.9 (44.0) mg、88.2 (39.2) mg 及び 74.1 (43.6) mg であった。投与 22 週時点と投与 50 週時点の投与量に大きな違いはみられなかった。なお、服用 1 回あたりのロキサデュスタットの最大投与量は、投与 16 週から投与 34 週の期間における 250 mg であった。

表 2.7.6.34- 5 治験薬の曝露 : SAF

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
曝露期間 (日) ^a			
n	100	63	163
Mean	313.6	290.3	304.6
SD	96.4	124.9	108.5
Min	3	3	3
Median	362.0	362.0	362.0
Max	363	362	363
曝露期間 カテゴリ (日) ^a			
< 29 (4 週間)	5 (5.0%)	4 (6.3%)	9 (5.5%)
≥ 29 (4 週間) to < 57 (8 週間)	2 (2.0%)	3 (4.8%)	5 (3.1%)
≥ 57 (8 週間) to < 85 (12 週間)	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
≥ 85 (12 週間) to < 113 (16 週間)	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
≥ 113 (16 週間) to < 141 (20 週間)	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
≥ 141 (20 週間) to < 169 (24 週間)	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
≥ 169 (24 週間) to < 197 (28 週間)	0	0	0
≥ 197 (28 週間) to < 225 (32 週間)	10 (10.0%)	1 (1.6%)	11 (6.7%)
≥ 225 (32 週間) to < 253 (36 週間)	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
≥ 253 (36 週間) to < 281 (40 週間)	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
≥ 281 (40 週間) to < 309 (44 週間)	3 (3.0%)	0	3 (1.8%)
≥ 309 (44 週間) to < 337 (48 週間)	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
≥ 337 (48 週間) to < 365 (52 週間)	74 (74.0%)	45 (71.4%)	119 (73.0%)
≥ 365 (52 週間)	0	0	0
服薬遵守率 (%)			
n	100	63	163
Mean	98.56	98.04	98.36
SD	4.12	4.91	4.43
Min	65.2	66.7	65.2
Median	100.00	100.00	100.00
Max	100.0	100.0	100.0
服薬遵守率 カテゴリ (%)			
< 50	0	0	0
≥ 50 to < 75	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
≥ 75 to < 90	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
≥ 90	98 (98.0%)	59 (93.7%)	157 (96.3%)
不明	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。

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.2.1.1

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, 開始用量 70 mg 群, 100 mg 群及び全体で, それぞれ 5.5 (2.7) 回, 5.5 (3.0) 回及び 5.5 (2.8) 回であり, 増量回数の平均値 (標準偏差) は, それぞれ 2.5 (1.5) 回, 2.6 (1.7) 回及び 2.5 (1.6) 回, 減量回数の平均値 (標準偏差) は, それぞれ 3.0 (1.8) 回, 2.9 (1.8) 回及び 3.0 (1.8) 回であった (表 2.7.6.34- 6)。

表 2.7.6.34- 6 治験薬投与量の変更回数：SAF

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
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	100	63	163
Mean	5.5	5.5	5.5
SD	2.7	3.0	2.8
Min	0	0	0
Median	6.0	6.0	6.0
Max	11	12	12
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	100	63	163
Mean	2.5	2.6	2.5
SD	1.5	1.7	1.6
Min	0	0	0
Median	3.0	2.0	3.0
Max	6	7	7
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	100	63	163
Mean	3.0	2.9	3.0
SD	1.8	1.8	1.8
Min	0	0	0
Median	3.0	3.0	3.0
Max	7	6	7

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。

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.2.1.3

2.7.6.34.4 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 10.0～12.0 g/dL 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（95% CI）は，79.1%（72.1%，85.1%）であった（表 2.7.6.34- 7）。

表 2.7.6.34- 7 目標 Hb 値維持率（投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）：FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 (g/dL)			
目標 Hb 値を維持した患者数 ^a	83 (83.0%)	46 (73.0%)	129 (79.1%)
維持率の 95% CI ^b	(74.2%, 89.8%)	(60.3%, 83.4%)	(72.1%, 85.1%)

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

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 18，20，22 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-0312（5.3.5.2-3）Table 12.3.1.1.1

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，87.2%（80.7%，92.1%）であった（表 2.7.6.34- 8）。

表 2.7.6.34- 8 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

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 (g/dL)			
目標 Hb 値を維持した患者数 ^a	83/94 (88.3%)	46/54 (85.2%)	129/148 (87.2%)
維持率の 95% CI ^b	(80.0%, 94.0%)	(72.9%, 93.4%)	(80.7%, 92.1%)

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

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 18，20，22 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，投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の算出に使用した測定値のある患者数とした。

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.3.1.1.2

目標 Hb 値維持率（投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）

FAS 全体での投与 46 週から投与 52 週の目標 Hb 値維持率（95% CI）は，71.2%（63.6%，78.0%）であった（表 2.7.6.34- 9）。

表 2.7.6.34- 9 目標 Hb 値維持率（投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）：FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値 (g/dL)			
目標 Hb 値を維持した患者数 ^a	74 (74.0%)	42 (66.7%)	116 (71.2%)
維持率の 95% CI ^b	(64.3%, 82.3%)	(53.7%, 78.0%)	(63.6%, 78.0%)

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン

a：投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL と定義した。

b：Clopper-Pearson 法

投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 46，48，50 及び 52 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-0312（5.3.5.2-3）Table 12.3.2.1.1

また，投与 46 週から投与 52 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，90.6%（84.2%，95.1%）であった（表 2.7.6.34- 10）。

表 2.7.6.34- 10 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 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合）：FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値 (g/dL)			
目標 Hb 値を維持した患者数 ^a	74/81 (91.4%)	42/47 (89.4%)	116/128 (90.6%)
維持率の 95% CI ^b	(83.0%, 96.5%)	(76.9%, 96.5%)	(84.2%, 95.1%)

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン

a：投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL と定義した。

b：Clopper-Pearson 法

投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 46，48，50 及び 52 週の Hb 値を用いて算出した。

維持率に関する母数は，投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値の算出に使用した測定値のある患者数とした。

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.3.2.1.2

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（標準偏差）は，10.93（0.69）g/dL であった（表 2.7.6.34- 11）。

表 2.7.6.34- 11 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 : FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 (g/dL)			
n	94	54	148
Mean	10.91	10.96	10.93
SD	0.68	0.72	0.69
Min	8.5	9.3	8.5
Median	10.90	10.80	10.90
Max	12.6	13.1	13.1
95% CI	(10.77, 11.05)	(10.77, 11.16)	(10.82, 11.04)

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, 20, 22 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.1.2

投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値

FAS 全体での投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値の平均値 (標準偏差) は, 11.11 (0.67) g/dL であった (表 2.7.6.34- 12)。

表 2.7.6.34- 12 投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値 : FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値 (g/dL)			
n	81	47	128
Mean	11.22	10.91	11.11
SD	0.63	0.70	0.67
Min	9.8	8.7	8.7
Median	11.30	10.90	11.15
Max	12.8	12.5	12.8
95% CI	(11.08, 11.36)	(10.71, 11.12)	(10.99, 11.22)

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 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値は, 解析対象来院期間である投与 46, 48, 50 及び 52 週の Hb 値を用いて算出した。

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.2.2

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 (標準偏差) は, -0.03 (0.90) g/dL であった (表 2.7.6.34- 13)。

表 2.7.6.34- 13 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

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
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	94	54	148
Mean	-0.11	0.10	-0.03
SD	0.89	0.89	0.90
Min	-3.2	-1.9	-3.2
Median	-0.20	0.25	0.00
Max	1.7	1.9	1.9
95% CI	(-0.29, 0.08)	(-0.14, 0.34)	(-0.18, 0.11)

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, 20, 22 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.1.3.1

投与 46 週から投与 52 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 46 週から投与 52 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値 (標準偏差) は, 0.12 (0.83) g/dL であった (表 2.7.6.34- 14)。

表 2.7.6.34- 14 投与 46 週から投与 52 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量 : FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
投与 46 週から投与 52 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量 (g/dL)			
n	81	47	128
Mean	0.19	0.01	0.12
SD	0.75	0.94	0.83
Min	-1.8	-2.6	-2.6
Median	0.20	0.00	0.10
Max	2.0	1.7	2.0
95% CI	(0.02, 0.35)	(-0.26, 0.29)	(-0.02, 0.27)

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 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値は, 解析対象来院期間である投与 46, 48, 50 及び 52 週の Hb 値を用いて算出した。

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.2.3.1

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, 82.09% (27.82%) であった (表 2.7.6.34- 15)。

表 2.7.6.34- 15 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

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
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	94	54	148
Mean	81.91	82.41	82.09
SD	28.26	27.31	27.82
Min	0.0	0.0	0.0
Median	100.0	100.0	100.0
Max	100	100	100
95% CI	(76.13, 87.70)	(74.95, 89.86)	(77.57, 86.61)

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 18，20，22 及び 24 週の Hb 値を用いて算出した。

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.3.5

投与 46 週から投与 52 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 46 週から投与 52 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，85.35%（25.52%）であった（表 2.7.6.34- 16）。

表 2.7.6.34- 16 投与 46 週から投与 52 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

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
投与 46 週から投与 52 週の目標 Hb 値を満たす測定ポイントの割合 (%)			
n	81	47	128
Mean	83.95	87.77	85.35
SD	24.99	26.52	25.52
Min	0.0	0.0	0.0
Median	100.0	100.0	100.0
Max	100	100	100
95% CI	(78.43, 89.48)	(79.98, 95.55)	(80.89, 89.82)

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 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値は，解析対象来院期間である投与 46，48，50 及び 52 週の Hb 値を用いて算出した。

Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Table 12.3.6

各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合

FAS 全体で，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を達成した患者割合は，投与 1 週から投与 10 週までやや低下したものの，投与 12 週に上昇し，その後は最終投与時まで概ね一定であった（表 2.7.6.34- 17 及び図 2.7.6.34- 1）。

表 2.7.6.34- 17 各週における目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）達成割合：FAS

		開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
Hb Levels				
投与 1 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	85/98 (86.7%)	50/62 (80.6%)	135/160 (84.4%)
	達成割合の 95% CI ^b	(78.4%, 92.7%)	(68.6%, 89.6%)	(77.8%, 89.6%)
投与 2 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	82/98 (83.7%)	46/60 (76.7%)	128/158 (81.0%)
	達成割合の 95% CI ^b	(74.8%, 90.4%)	(64.0%, 86.6%)	(74.0%, 86.8%)
投与 3 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	86/97 (88.7%)	42/59 (71.2%)	128/156 (82.1%)
	達成割合の 95% CI ^b	(80.6%, 94.2%)	(57.9%, 82.2%)	(75.1%, 87.7%)
投与 4 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	71/94 (75.5%)	46/60 (76.7%)	117/154 (76.0%)
	達成割合の 95% CI ^b	(65.6%, 83.8%)	(64.0%, 86.6%)	(68.4%, 82.5%)
投与 6 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	71/94 (75.5%)	43/59 (72.9%)	114/153 (74.5%)
	達成割合の 95% CI ^b	(65.6%, 83.8%)	(59.7%, 83.6%)	(66.8%, 81.2%)
投与 8 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	74/94 (78.7%)	40/58 (69.0%)	114/152 (75.0%)
	達成割合の 95% CI ^b	(69.1%, 86.5%)	(55.5%, 80.5%)	(67.3%, 81.7%)
投与 10 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	74/92 (80.4%)	35/57 (61.4%)	109/149 (73.2%)
	達成割合の 95% CI ^b	(70.9%, 88.0%)	(47.6%, 74.0%)	(65.3%, 80.1%)
投与 12 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	79/93 (84.9%)	44/54 (81.5%)	123/147 (83.7%)
	達成割合の 95% CI ^b	(76.0%, 91.5%)	(68.6%, 90.7%)	(76.7%, 89.3%)
投与 14 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	82/93 (88.2%)	44/54 (81.5%)	126/147 (85.7%)
	達成割合の 95% CI ^b	(79.8%, 93.9%)	(68.6%, 90.7%)	(79.0%, 90.9%)
投与 16 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	77/93 (82.8%)	41/53 (77.4%)	118/146 (80.8%)
	達成割合の 95% CI ^b	(73.6%, 89.8%)	(63.8%, 87.7%)	(73.5%, 86.9%)
投与 18 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	77/93 (82.8%)	39/53 (73.6%)	116/146 (79.5%)
	達成割合の 95% CI ^b	(73.6%, 89.8%)	(59.7%, 84.7%)	(72.0%, 85.7%)
投与 20 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	79/94 (84.0%)	44/53 (83.0%)	123/147 (83.7%)
	達成割合の 95% CI ^b	(75.0%, 90.8%)	(70.2%, 91.9%)	(76.7%, 89.3%)
投与 22 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	80/92 (87.0%)	43/52 (82.7%)	123/144 (85.4%)
	達成割合の 95% CI ^b	(78.3%, 93.1%)	(69.7%, 91.8%)	(78.6%, 90.7%)
投与 24 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	70/92 (76.1%)	45/51 (88.2%)	115/143 (80.4%)
	達成割合の 95% CI ^b	(66.1%, 84.4%)	(76.1%, 95.6%)	(73.0%, 86.6%)
投与 26 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	76/91 (83.5%)	42/49 (85.7%)	118/140 (84.3%)
	達成割合の 95% CI ^b	(74.3%, 90.5%)	(72.8%, 94.1%)	(77.2%, 89.9%)
投与 28 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	73/92 (79.3%)	43/50 (86.0%)	116/142 (81.7%)
	達成割合の 95% CI ^b	(69.6%, 87.1%)	(73.3%, 94.2%)	(74.3%, 87.7%)
投与 30 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	72/90 (80.0%)	47/51 (92.2%)	119/141 (84.4%)
	達成割合の 95% CI ^b	(70.2%, 87.7%)	(81.1%, 97.8%)	(77.3%, 90.0%)
投与 32 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	72/87 (82.8%)	43/50 (86.0%)	115/137 (83.9%)
	達成割合の 95% CI ^b	(73.2%, 90.0%)	(73.3%, 94.2%)	(76.7%, 89.7%)
投与 34 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	66/85 (77.6%)	38/50 (76.0%)	104/135 (77.0%)
	達成割合の 95% CI ^b	(67.3%, 86.0%)	(61.8%, 86.9%)	(69.0%, 83.8%)
投与 36 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	75/84 (89.3%)	40/49 (81.6%)	115/133 (86.5%)
	達成割合の 95% CI ^b	(80.6%, 95.0%)	(68.0%, 91.2%)	(79.5%, 91.8%)
投与 38 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	69/82 (84.1%)	43/48 (89.6%)	112/130 (86.2%)
	達成割合の 95% CI ^b	(74.4%, 91.3%)	(77.3%, 96.5%)	(79.0%, 91.6%)
投与 40 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	69/83 (83.1%)	40/48 (83.3%)	109/131 (83.2%)
	達成割合の 95% CI ^b	(73.3%, 90.5%)	(69.8%, 92.5%)	(75.7%, 89.2%)
投与 42 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	68/81 (84.0%)	41/49 (83.7%)	109/130 (83.8%)
	達成割合の 95% CI ^b	(74.1%, 91.2%)	(70.3%, 92.7%)	(76.4%, 89.7%)
投与 44 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	64/80 (80.0%)	42/48 (87.5%)	106/128 (82.8%)
	達成割合の 95% CI ^b	(69.6%, 88.1%)	(74.8%, 95.3%)	(75.1%, 88.9%)
投与 46 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	66/79 (83.5%)	40/46 (87.0%)	106/125 (84.8%)

		開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
	達成割合の 95% CI ^b	(73.5%, 90.9%)	(73.7%, 95.1%)	(77.3%, 90.6%)
投与 48 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	70/81 (86.4%)	40/46 (87.0%)	110/127 (86.6%)
	達成割合の 95% CI ^b	(77.0%, 93.0%)	(73.7%, 95.1%)	(79.4%, 92.0%)
投与 50 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	65/80 (81.3%)	40/46 (87.0%)	105/126 (83.3%)
	達成割合の 95% CI ^b	(71.0%, 89.1%)	(73.7%, 95.1%)	(75.7%, 89.4%)
投与 52 週	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	66/78 (84.6%)	42/46 (91.3%)	108/124 (87.1%)
	達成割合の 95% CI ^b	(74.7%, 91.8%)	(79.2%, 97.6%)	(79.9%, 92.4%)
最終投与	目標 Hb 値を達成した患者数 ^a	82/100 (82.0%)	55/63 (87.3%)	137/163 (84.0%)
	達成割合の 95% CI ^b	(73.1%, 89.0%)	(76.5%, 94.4%)	(77.5%, 89.3%)

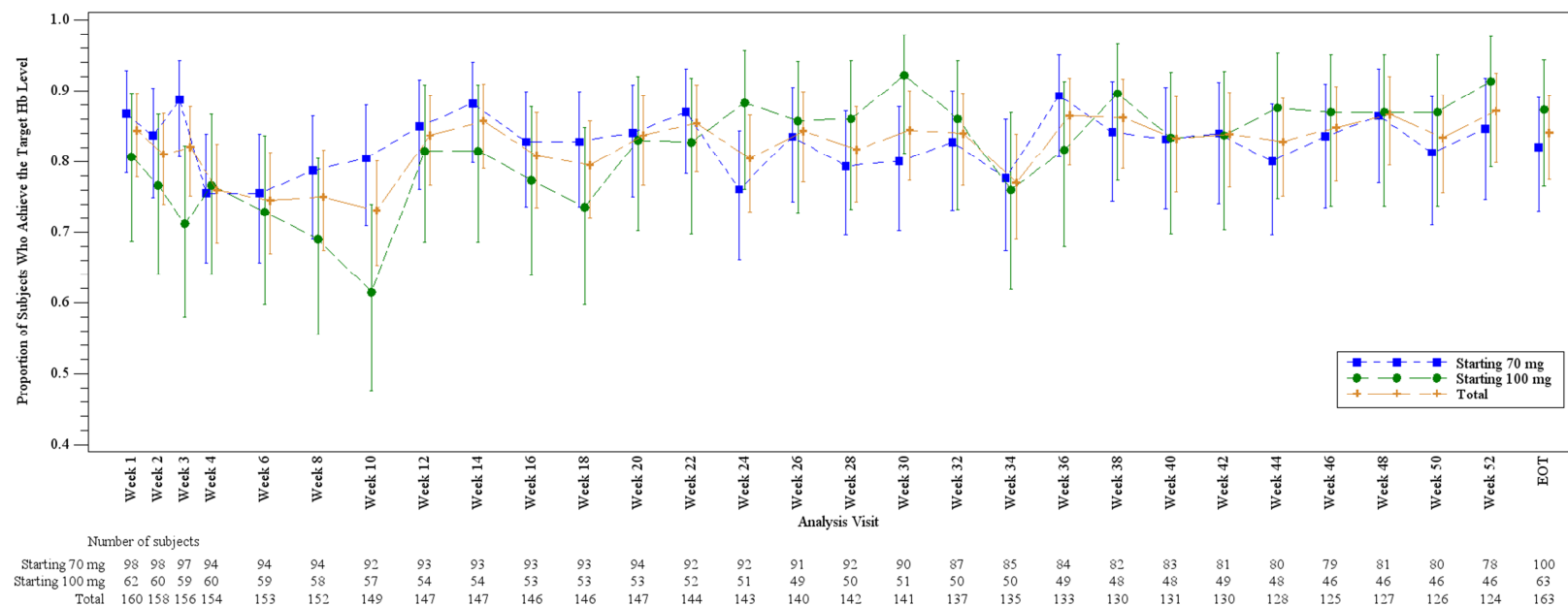
CI : 信頼区間, Hb : ヘモグロビン

a : Hb 値が 10.0～12.0 g/dL と定義した。

b : Clopper-Pearson 法

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.3

図 2.7.6.34- 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 : 最終投与, Hb : ヘモグロビン

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Figure 12.3.1.2

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 での Hb 値上昇速度の平均値 (標準偏差) は、開始用量 70 mg 群、100 mg 群及び全体で、それぞれ 0.078 (0.221) g/dL/週、0.118 (0.338) g/dL/週及び 0.094 (0.267) g/dL/週であった (表 2.7.6.34- 18)。

また、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を上回った患者の割合は、開始用量 70 mg 群、100 mg 群及び全体で、それぞれ 3.0% (3/100 例)、6.3% (4/63 例) 及び 4.3% (7/163 例) であった (表 2.7.6.34- 19)。

表 2.7.6.34- 18 Hb 値上昇速度 : FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
Hb 値上昇速度 (g/dL/週) ^a			
n	100	63	163
Mean	0.078	0.118	0.094
SD	0.211	0.338	0.267
Min	-0.44	-0.89	-0.89
Median	0.070	0.090	0.070
Max	0.72	1.50	1.50

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-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.11.1

表 2.7.6.34- 19 Hb 値上昇速度カテゴリ : FAS

	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
Hb 値上昇速度 (g/dL/週) ^a			
≤ 0.1	58 (58.0%)	32 (50.8%)	90 (55.2%)
> 0.1 to ≤ 0.2	17 (17.0%)	12 (19.0%)	29 (17.8%)
> 0.2 to ≤ 0.3	12 (12.0%)	10 (15.9%)	22 (13.5%)
> 0.3 to ≤ 0.4	8 (8.0%)	2 (3.2%)	10 (6.1%)
> 0.4 to ≤ 0.5	2 (2.0%)	3 (4.8%)	5 (3.1%)
> 0.5	3 (3.0%)	4 (6.3%)	7 (4.3%)

Hb : ヘモグロビン

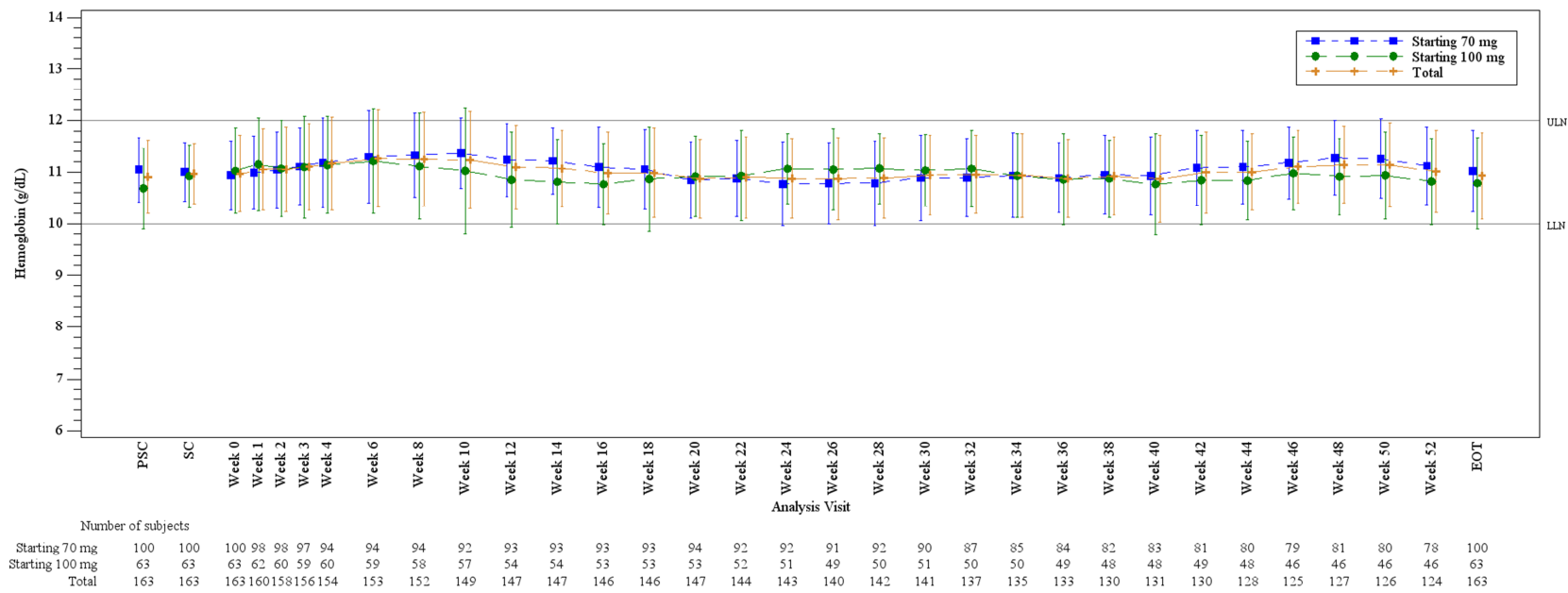
a : 投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度 (g/dL/週)

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.3.11.2

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、各来院時及び最終投与時に大きな変化はみられなかった (図 2.7.6.34- 2)。

図 2.7.6.34- 2 Hb 値（g/dL）の平均値及び標準偏差のプロット：FAS



EOT：最終投与，Hb：ヘモグロビン
Source：CL-0312（5.3.5.2-3）Figure 12.3.1.1.1

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、網赤血球／赤血球の割合の平均値は、投与開始から投与 2 週まで上昇した後、投与 4 週まで低下し、その後は最終投与時まで概ね一定であった。フェリチンの平均値は、投与開始から投与 2 週まで低下し、その後は最終投与時まで概ね一定であった。また、トランスフェリン及び TIBC の平均値は、投与開始から投与 4 週まで上昇し、その後は最終投与時まで概ね一定であった。

Ht, Fe, sTfR, TSAT 及び CHr 値の平均値については、各来院時及び最終投与時に大きな変化はみられなかった。

QOL 調査 (SF-36, EQ-5D-5L, 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 52 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。

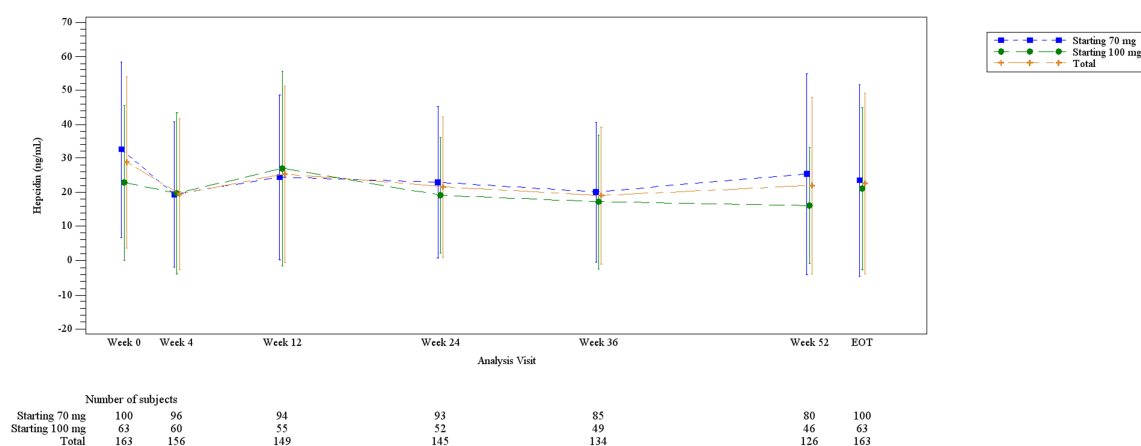
入院割合 (回数) 及び入院期間

FAS 全体で、投与期間中に入院した患者の割合は、28.2% (46/163 例) であった。入院回数の平均値 (標準偏差) は 0.4 (0.8) 回であった。入院期間の平均値 (標準偏差) は 14.7 (16.7) 日であった。

2.7.6.34.5 探索的評価項目**ヘプシジン**

FAS 全体で、ヘプシジンの平均値は、投与開始から投与 4 週まで低下し、その後は最終投与時まで概ね一定であった (図 2.7.6.34-3)。

図 2.7.6.34-3 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 : 最終投与

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Figure 12.3.14.1

2.7.6.34.6 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、95.7% (156/163 例) であった。また、有害事象の重症度別発現割合は、軽度が 63.2% (103/163 例)、中等度が 27.0% (44/163 例) 及び重度が 5.5% (9/163 例) であった。副作用の発現割合は 27.6% (45/163 例) であった。

死亡の発現割合は 1.2% (2/163 例) であった。重篤な有害事象の発現割合は 28.2% (46/163 例)、重篤な副作用の発現割合は 6.7% (11/163 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 10.4% (17/163 例)、治験薬投与中止に至った副作用の発現割合は 8.0% (13/163 例) であった。(表 2.7.6.34- 20)。

表 2.7.6.34- 20 有害事象の概要 : SAF

	開始用量 70 mg (N=100) n (%)	開始用量 100 mg (N=63) n (%)	合計 (N=163) n (%)
有害事象	94 (94.0%)	62 (98.4%)	156 (95.7%)
軽度	62 (62.0%)	41 (65.1%)	103 (63.2%)
中等度	30 (30.0%)	14 (22.2%)	44 (27.0%)
重度	2 (2.0%)	7 (11.1%)	9 (5.5%)
副作用 ^a	23 (23.0%)	22 (34.9%)	45 (27.6%)
重篤な有害事象	25 (25.0%)	21 (33.3%)	46 (28.2%)
重篤な副作用 ^a	7 (7.0%)	4 (6.3%)	11 (6.7%)
治験薬投与中止に至った有害事象	7 (7.0%)	10 (15.9%)	17 (10.4%)
治験薬投与中止に至った副作用 ^a	7 (7.0%)	6 (9.5%)	13 (8.0%)
死亡	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)

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-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.6.1.1, Table 12.6.1.4

有害事象

SAF 全体での発現割合が 5%以上の有害事象は、鼻咽頭炎 (52.8%)、下痢 (11.0%)、嘔吐 (10.4%)、挫傷 (9.8%)、シャント狭窄及び背部痛 (各 7.4%)、便秘及びシャント閉塞 (各 6.1%)、齲歯及び頭痛 (各 5.5%) であった (表 2.7.6.34- 21)。

有害事象の発現時期別の解析では、ロキサデュスタット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なかった。

表 2.7.6.34- 21 有害事象一覧表：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
全体	94 (94.0%)	62 (98.4%)	156 (95.7%)
心臓障害	10 (10.0%)	4 (6.3%)	14 (8.6%)
狭心症	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
心筋虚血	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
動悸	2 (2.0%)	00	2 (1.2%)
心室性期外収縮	2 (2.0%)	00	2 (1.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
不安定狭心症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
心房細動	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
房室ブロック	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
第一度房室ブロック	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
うっ血性心不全	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
耳および迷路障害	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
頭位性回転性めまい	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
耳管狭窄	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
内分泌障害	2 (2.0%)	2 (3.2%)	4 (2.5%)
甲状腺機能低下症	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
副腎機能不全	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
続発性副甲状腺機能亢進症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
眼障害	8 (8.0%)	6 (9.5%)	14 (8.6%)
白内障	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
眼乾燥	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
閉塞隅角緑内障	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
アレルギー性結膜炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
糖尿病網膜症	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
複視	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
眼瞼湿疹	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
眼脂	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
眼充血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
網膜裂孔	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
網膜静脈閉塞	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
硝子体剥離	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
硝子体出血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
強膜出血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胃腸障害	38 (38.0%)	31 (49.2%)	69 (42.3%)
下痢	7 (7.0%)	11 (17.5%)	18 (11.0%)
嘔吐	11 (11.0%)	6 (9.5%)	17 (10.4%)
便秘	4 (4.0%)	6 (9.5%)	10 (6.1%)
齲歯	5 (5.0%)	4 (6.3%)	9 (5.5%)
腹部不快感	5 (5.0%)	2 (3.2%)	7 (4.3%)
悪心	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
軟便	2 (2.0%)	3 (4.8%)	5 (3.1%)
腹痛	2 (2.0%)	2 (3.2%)	4 (2.5%)
胃腸障害	3 (3.0%)	0	3 (1.8%)
口内炎	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
上腹部痛	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
大腸炎	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
痔核	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
歯痛	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
大腸ポリープ	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
胃障害	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
口唇炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
腸憩室	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
十二指腸炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
小腸炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
食中毒	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胃ポリープ	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
びらん性胃炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
出血性胃炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胃食道逆流性疾患	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血便排泄	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃酸過多	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
過敏性腸症候群	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
口唇乾燥	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
下部消化管出血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
排便障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃狭窄	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
小腸捻転	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (6.0%)	7 (11.1%)	13 (8.0%)
発熱	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
倦怠感	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
末梢腫脹	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
胸部不快感	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胸痛	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
顔面痛	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
歩行障害	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血管穿刺部位内出血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血管穿刺部位腫脹	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害	3 (3.0%)	1 (1.6%)	4 (2.5%)
胆嚢炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胆石症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
肝臓うっ血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
肝機能異常	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
免疫系障害	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
季節性アレルギー	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
アナフィラキシーショック	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	67 (67.0%)	42 (66.7%)	109 (66.9%)
鼻咽頭炎	55 (55.0%)	31 (49.2%)	86 (52.8%)
咽頭炎	7 (7.0%)	0	7 (4.3%)
口腔ヘルペス	5 (5.0%)	2 (3.2%)	7 (4.3%)
胃腸炎	5 (5.0%)	1 (1.6%)	6 (3.7%)
インフルエンザ	5 (5.0%)	1 (1.6%)	6 (3.7%)
歯周炎	3 (3.0%)	2 (3.2%)	5 (3.1%)
肺炎	2 (2.0%)	2 (3.2%)	4 (2.5%)
結膜炎	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
ウイルス性胃腸炎	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
蜂巣炎	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
膀胱炎	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
毛包炎	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
麦粒腫	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
鼻炎	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
足部白癬	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
上気道感染	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
尿路感染	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
口角口唇炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
気管支炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
感染性皮膚炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
爪の皮膚糸状菌症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
憩室炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
せつ	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
歯肉炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
手足口病	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
帯状疱疹	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
偽膜性大腸炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
敗血症	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
扁桃炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
歯肉膿瘍	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
ヘリコバクター性胃炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
腎嚢胞感染	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
化膿	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
軟部組織感染	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	39 (39.0%)	28 (44.4%)	67 (41.1%)
挫傷	8 (8.0%)	8 (12.7%)	16 (9.8%)
シャント狭窄	4 (4.0%)	8 (12.7%)	12 (7.4%)
シャント閉塞	4 (4.0%)	6 (9.5%)	10 (6.1%)
擦過傷	4 (4.0%)	3 (4.8%)	7 (4.3%)
創傷	2 (2.0%)	2 (3.2%)	4 (2.5%)
処置による低血圧	3 (3.0%)	1 (1.6%)	4 (2.5%)
動物による引っかき傷	3 (3.0%)	0	3 (1.8%)
靱帯捻挫	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
熱傷	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
節足動物刺傷	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
足骨折	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
裂傷	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
膝蓋骨骨折	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
外傷性血腫	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
皮膚擦過傷	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
熱中症	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
脊柱損傷	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
血管確保部位出血	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
凍瘡	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
転倒	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
大腿骨頸部骨折	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
仙骨骨折	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
手骨折	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
上腕骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
引っかき傷	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
皮下血腫	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
腰椎骨折	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
肉離れ	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
創合併症	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
舌損傷	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
四肢損傷	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
歯牙破折	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
処置による疼痛	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
シャント血流過剰	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
外傷後頸部症候群	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血管確保部位挫傷	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血管確保部位疼痛	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
臨床検査	10 (10.0%)	11 (17.5%)	21 (12.9%)
リパーゼ増加	3 (3.0%)	2 (3.2%)	5 (3.1%)
血圧低下	0	3 (4.8%)	3 (1.8%)
冠血管造影	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
血圧上昇	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
ヘモグロビン減少	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
アミラーゼ増加	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血中トリグリセリド減少	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
C-反応性蛋白増加	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ヘマトクリット増加	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
肝機能検査異常	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
低比重リポ蛋白減少	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
白血球数増加	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血中リン増加	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
起立血圧低下	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
便潜血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	9 (9.0%)	8 (12.7%)	17 (10.4%)
高カリウム血症	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
鉄欠乏	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
2 型糖尿病	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
低血糖	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
食欲減退	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
痛風	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
低アルブミン血症	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
乳酸アシドーシス	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
亜鉛欠乏	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
栄養障害	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	24 (24.0%)	27 (42.9%)	51 (31.3%)
背部痛	7 (7.0%)	5 (7.9%)	12 (7.4%)
筋骨格痛	3 (3.0%)	5 (7.9%)	8 (4.9%)
関節痛	5 (5.0%)	1 (1.6%)	6 (3.7%)
筋肉痛	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
頸部痛	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
四肢痛	1 (1.0%)	5 (7.9%)	6 (3.7%)
筋痙攣	2 (2.0%)	3 (4.8%)	5 (3.1%)
腰部脊柱管狭窄症	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
筋骨格硬直	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
変形性関節症	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
変形性脊椎症	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
弾発指	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
関節炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
側腹部痛	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
鼠径部痛	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
筋力低下	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
脊柱管狭窄症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
滑液嚢腫	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
狭窄性腱鞘炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
筋拘縮	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
脊椎すべり症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
骨折痛	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
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 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
膀胱癌	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
皮膚乳頭腫	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
神経系障害	17 (17.0%)	14 (22.2%)	31 (19.0%)
頭痛	5 (5.0%)	4 (6.3%)	9 (5.5%)
浮動性めまい	2 (2.0%)	3 (4.8%)	5 (3.1%)
感覚鈍麻	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
坐骨神経痛	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
意識消失	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
失神	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
手根管症候群	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
脳梗塞	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
脳血栓症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
体位性めまい	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ミオクローヌス	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
神経痛	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
末梢性ニューロパチー	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
感覚障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
くも膜下出血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
肋間神経痛	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
ラクナ梗塞	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
認知障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
下肢静止不能症候群	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
精神障害	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
不眠症	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
生殖系および乳房障害	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
不正子宮出血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (14.0%)	9 (14.3%)	23 (14.1%)
口腔咽頭痛	4 (4.0%)	2 (3.2%)	6 (3.7%)
咳嗽	3 (3.0%)	0	3 (1.8%)
呼吸困難	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
鼻漏	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
急性肺水腫	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
鼻出血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
喀血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
間質性肺疾患	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
鼻茸	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胸膜炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
アレルギー性鼻炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
睡眠時無呼吸症候群	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
上気道の炎症	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
アレルギー性気管支炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	31 (31.0%)	20 (31.7%)	51 (31.3%)
皮下出血	4 (4.0%)	4 (6.3%)	8 (4.9%)
接触性皮膚炎	4 (4.0%)	2 (3.2%)	6 (3.7%)
そう痒症	4 (4.0%)	2 (3.2%)	6 (3.7%)
過角化	3 (3.0%)	2 (3.2%)	5 (3.1%)
湿疹	3 (3.0%)	1 (1.6%)	4 (2.5%)
発疹	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
皮膚潰瘍	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
皮膚嚢腫	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
汗疹	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
皮膚剥脱	3 (3.0%)	0	3 (1.8%)
蕁麻疹	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
皮膚炎	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
薬疹	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
皮膚乾燥	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
皮脂欠乏性湿疹	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
貨幣状湿疹	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
脂漏性皮膚炎	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
皮膚びらん	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
ざ瘡	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
脱毛症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
水疱	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
多汗症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
嵌入爪	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
そう痒性皮疹	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
皮膚亀裂	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
全身性そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
中毒性皮疹	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
アレルギー性そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
皮膚腫瘍	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
外科および内科処置	3 (3.0%)	4 (6.3%)	7 (4.3%)
血管形成	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
手根管除圧	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血栓除去	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
智歯抜歯	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
人工歯冠処置	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
白内障手術	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃腸内視鏡による治療	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
大腸ポリープ切除	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血管障害	11 (11.0%)	10 (15.9%)	21 (12.9%)
高血圧	2 (2.0%)	2 (3.2%)	4 (2.5%)
大動脈解離	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
血腫	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
鎖骨下静脈狭窄	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
低血圧	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
リンパ浮腫	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
表在性血栓性静脈炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血管炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
静脈血栓症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
出血性ショック	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
四肢静脈血栓症	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
末梢動脈狭窄	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
内出血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
製品の問題	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
医療機器破損	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
医療機器内血栓	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
医療機器損傷	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.6.1.2

副作用

SAF 全体での副作用の発現割合は、27.6% (45/163 例) であった。発現割合が 1%以上の副作用は、嘔吐 (3.1%)、腹部不快感及びシャント閉塞 (各 2.5%)、下痢及びリパーゼ増加 (各 1.8%)、甲状腺機能低下症、腹痛、便秘、悪心、胃障害、シャント狭窄、鉄欠乏、浮動性めまい及び高血圧 (各 1.2%) であった (表 2.7.6.34- 22)。副作用の重症度別発現割合は、軽度が 18.4% (30/163 例)、中等度が 6.1% (10/163 例)、重度が 3.1% (5/163 例) であった。

表 2.7.6.34- 22 副作用一覧表 : SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
全体	23 (23.0%)	22 (34.9%)	45 (27.6%)
心臓障害	4 (4.0%)	2 (3.2%)	6 (3.7%)
急性心筋梗塞	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
不安定狭心症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
うっ血性心不全	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
心筋虚血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
動悸	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
心室性期外収縮	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
内分泌障害	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
甲状腺機能低下症	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
副腎機能不全	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
眼障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
網膜静脈閉塞	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害	11 (11.0%)	9 (14.3%)	20 (12.3%)
嘔吐	5 (5.0%)	0	5 (3.1%)
腹部不快感	3 (3.0%)	1 (1.6%)	4 (2.5%)
下痢	0	3 (4.8%)	3 (1.8%)
腹痛	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
便秘	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
悪心	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
胃障害	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
大腸炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胃十二指腸潰瘍	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胃腸障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
過敏性腸症候群	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
軟便	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
肝機能異常	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	4 (6.3%)	5 (3.1%)
シャント閉塞	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
シャント狭窄	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
臨床検査	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
リパーゼ増加	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
アミラーゼ増加	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血圧上昇	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血中トリグリセリド減少	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
ヘマトクリット増加	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
低比重リポ蛋白減少	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	3 (3.0%)	2 (3.2%)	5 (3.1%)
鉄欠乏	2 (2.0%)	0	2 (1.2%)
痛風	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
亜鉛欠乏	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
食欲減退	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
筋痙縮	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
神経系障害	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
浮動性めまい	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
脳梗塞	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
ミオクローヌス	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
くも膜下出血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ラクナ梗塞	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
呼吸困難	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
間質性肺疾患	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	3 (3.0%)	1 (1.6%)	4 (2.5%)
ざ瘡様皮膚炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
多汗症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
全身性そう痒症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血管障害	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
高血圧	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
製品の問題	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
医療機器内血栓	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.6.1.3

死亡

SAF 全体で、死亡は 1.2% (2/163 例) にみられた。

1 例は、投与 52 日に認められた膵癌のため、死亡した。本事象は、治験薬投与開始から肝臓への多発性転移確認までの時間経過を考慮すると、治験薬投与後の発現とは考えられず、治験薬との関連性は否定された。

もう 1 例は、投与 250 日に出血性ショックにより死亡した。本事象は、多発性胃潰瘍及び十二指腸潰瘍が原因の出血によるものであることから、治験薬との関連性は否定された。

死亡した患者の詳細を [CL-0312 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、28.2% (46/163 例) であった。2 例以上にみられた重篤な有害事象は、シャント閉塞 (5.5%, 9/163 例)、狭心症及び肺炎 (各 1.8%, 3/163 例)、心筋虚血、シャント狭窄、冠血管造影、皮膚潰瘍及び末梢動脈閉塞性疾患 (各 1.2%, 2/163 例) であった (表 2.7.6.34- 23)。

重篤な副作用の発現割合は 6.7% (11/163 例) であった。2 例以上にみられた重篤な副作用は、シャント閉塞 (2.5%, 4/163 例) であった (表 2.7.6.34- 24)。

重篤な有害事象を発現した患者の詳細を [CL-0312 Attachment 1 Narratives] に示す。

表 2.7.6.34- 23 重篤な有害事象一覧表：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
全体	25 (25.0%)	21 (33.3%)	46 (28.2%)
心臓障害	5 (5.0%)	4 (6.3%)	9 (5.5%)
狭心症	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
心筋虚血	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
急性心筋梗塞	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
不安定狭心症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
房室ブロック	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
うっ血性心不全	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
眼障害	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
糖尿病網膜症	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
硝子体出血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害	4 (4.0%)	1 (1.6%)	5 (3.1%)
上腹部痛	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
十二指腸炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
びらん性胃炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
悪心	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
嘔吐	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃狭窄	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
小腸捻転	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
肝胆道系障害	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
胆石症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
肝臓うっ血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
免疫系障害	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
アナフィラキシーショック	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
感染症および寄生虫症	4 (4.0%)	4 (6.3%)	8 (4.9%)
肺炎	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
蜂巣炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胃腸炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
鼻咽頭炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
歯周炎	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
敗血症	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
尿路感染	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	6 (6.0%)	6 (9.5%)	12 (7.4%)
シャント閉塞	4 (4.0%)	5 (7.9%)	9 (5.5%)
シャント狭窄	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
膝蓋骨骨折	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
挫傷	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
臨床検査	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
冠血管造影	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
血圧低下	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血圧上昇	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
乳酸アシドーシス	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
食欲減退	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
2 型糖尿病	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
脊柱管狭窄症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
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）	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
膵癌	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
神経系障害	2 (2.0%)	2 (3.2%)	4 (2.5%)
手根管症候群	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
脳梗塞	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
くも膜下出血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ラクナ梗塞	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
急性肺水腫	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
皮膚潰瘍	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
皮膚腫瘍	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
外科および内科処置	3 (3.0%)	3 (4.8%)	6 (3.7%)
血管形成	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
手根管除圧	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血栓除去	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
智歯抜歯	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
白内障手術	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃腸内視鏡による治療	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
大腸ポリープ切除	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血管障害	2 (2.0%)	3 (4.8%)	5 (3.1%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
大動脈解離	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
表在性血栓性静脈炎	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
出血性ショック	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.6.1.7

表 2.7.6.34- 24 重篤な副作用一覧：SAF

MedDRA Version 19.0 器官別大分類 基本語	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
全体	7 (7.0%)	4 (6.3%)	11 (6.7%)
心臓障害	2 (2.0%)	2 (3.2%)	4 (2.5%)
急性心筋梗塞	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
不安定狭心症	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
うっ血性心不全	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
心筋虚血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
悪心	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
嘔吐	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
シャント閉塞	1 (1.0%)	3 (4.8%)	4 (2.5%)
臨床検査	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
血圧上昇	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
食欲減退	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
神経系障害	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
脳梗塞	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
くも膜下出血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ラクナ梗塞	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) 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、10.4%（17/163 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、8.0%（13/163 例）であった。

2 例以上にみられた治験薬投与中止に至った有害事象は、シャント閉塞（1.2%，2/163 例）のみであった（表 2.7.6.34- 25）。

表 2.7.6.34- 25 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	開始用量 70 mg (N=100)	開始用量 100 mg (N=63)	合計 (N=163)
全体	7 (7.0%)	10 (15.9%)	17 (10.4%)
心臓障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
心筋虚血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
胃腸障害	2 (2.0%)	2 (3.2%)	4 (2.5%)
下痢	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
胃腸障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
悪心	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
嘔吐	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
軟便	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
肝胆道系障害	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
肝臓うっ血	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
肝機能異常	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
傷害、中毒および処置合併症	1 (1.0%)	2 (3.2%)	3 (1.8%)
シャント閉塞	1 (1.0%)	1 (1.6%)	2 (1.2%)
シャント狭窄	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
代謝および栄養障害	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
食欲減退	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
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）	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
膵癌	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
神経系障害	2 (2.0%)	1 (1.6%)	3 (1.8%)
ミオクロームス	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
くも膜下出血	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
ラクナ梗塞	1 (1.0%)	0	1 (0.6%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
間質性肺疾患	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
血管障害	0	2 (3.2%)	2 (1.2%)
高血圧	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)
出血性ショック	0	1 (1.6%)	1 (0.6%)

Source : CL-0312 (5.3.5.2-3) Table 12.6.1.9

臨床検査値

SAF 全体で、総コレステロール及び低比重リポタンパク（LDL）-コレステロールの平均値は、投与開始から投与 2 週まで低下し、その後は最終投与時まで概ね一定であった。また、セルロブラスミンの平均値は、投与開始から投与 4 週まで増加し、その後は最終投与時まで概ね一定であった。しかし、これらを含めて、各来院時及び最終投与時に臨床的に意味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 3.7% (6/163 例) で、リパーゼ増加が 1.8% (3/163 例)、アミラーゼ増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中トリグリセリド減少、ヘマトクリット増加及び低比重リポ蛋白減少が各 0.6% (1/163 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、各来院時及び最終投与時に臨床的に意義のある変動はみられなかった。

心電図検査では、投与開始、投与 52 週及び最終投与時の測定時点間で、判定結果に大きな違いはみられなかった。

2.7.6.34.7 結論

- 透析期 CKD に伴う腎性貧血患者で、前治療薬の ESA の投与量に応じてロキサデュスタット 70 又は 100 mg の週 3 回投与に切り替え、その後 Hb 値に応じて投与量を調整したとき、ロキサデュスタットは 52 週間にわたって Hb 値を目標範囲に維持した。
- 有害事象プロファイルは対象患者集団で発現が予測される事象と類似しており、ロキサデュスタットを長期投与したときの忍容性は良好であった。

2.7.6.35 海外第 2 相試験 (HD + PD) [FGCL-053] (添付資料番号 5.3.5.2-4)

2.7.6.35.1 試験方法

試験の標題: 血液透析を新たに開始し、赤血球造血刺激因子製剤による治療を受けていない患者の貧血改善に対する FG-4592 (ロキサデュスタット) の第 2 相, ランダム化, 非盲検, 用量漸増, 安全性及び有効性試験

治験実施施設: ロシア 15 施設, 米国 3 施設及び香港 1 施設

公表文献: Besarab A, Chernyavskaya E, Motylev I, Shutov E, Kumbar LM, Gurevich K, et al. Roxadustat (FG-4592): Correction of Anemia in Incident Dialysis Patients. J Am Soc Nephrol. 2016;27:1225-33.

試験期間

試験開始日 (最初の患者の組入れ日): 2011 年 7 月 21 日

試験終了日 (最終の評価日): 2013 年 1 月 10 日

開発のフェーズ: 第 2 相

目的

主要目的:

- 血液透析を新たに開始した (NID) 患者を対象に, 貧血改善に対するロキサデュスタットの有効性を検討する。

副次目的:

- NID 患者を対象に, 貧血改善に対してロキサデュスタットを投与したときの安全性を検討する。
- NID 患者を対象に, 貧血改善に対してロキサデュスタットと併用したときの鉄補充の影響を検討する。
- NID 患者を対象に, 貧血管理を最適化するためのロキサデュスタットの開始用量及び用量調整の組み合わせを検討する。
- 血液透析 (HD) の患者と腹膜透析 (PD) の患者でのロキサデュスタットの用量とヘモグロビン (Hb) 反応を比較する。
- Short-Form 36 Health Survey (SF-36) 及び Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) を用いて QOL を検討する。

試験方法

本試験は, 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) による治療を受けていない NID 患者を対象としたランダム化, 非盲検, 用量漸増試験であった。

HD を受けている患者を以下の A~C の 3 群 (各群に最大 12 例) のいずれかに 1:1:1 の割合で層別ランダム化した。層別因子は, ベースラインの鉄充足状態の有無 (「血清トランスフェリン飽和

度（TSAT）が 20%以上かつフェリチンが 100 ng/mL 以上」又は「TSAT が 20%未満かつフェリチンが 100 ng/mL 未満」とした。

- A 群：ロキサデュスタットのみ（鉄補充なし）
- B 群：ロキサデュスタット + 経口投与による鉄補充
- C 群：ロキサデュスタット + 静脈内投与による鉄補充

また、以下のとおり PD を受けている患者を D 群、A 群の確認用を E 群とした。D 群及び E 群ではランダム化を行わなかった。

- D 群：PD の患者（ロキサデュスタット + 経口投与による鉄補充）
- E 群：HD の患者（ロキサデュスタットのみ [鉄補充なし]）（A 群の確認用）

スクリーニング期（最長 4 週間）の後、適格患者は治験薬投与期（12 週間）に組み入れられ、この間は週 1 回来院した。その後、患者は後観察期（4 週間）に入った。

全ての患者にロキサデュスタットを週 3 回投与した。ロキサデュスタットの開始用量は、体重に基づく段階的な漸増法を用いて、決定した（以下の表）。試験期間中のロキサデュスタットの 1 回あたりの最大投与量は 2.5 mg/kg とした。

低体重 (40～60 kg)	中体重 (60 超～90 kg)	高体重 (90 超～140 kg)
ロキサデュスタット 60 mg	ロキサデュスタット 100 mg	ロキサデュスタット 140 mg

HD 患者の体重は、スクリーニング時の透析後のドライウェイトを用いた。

用量調整

Week 5 及び 9 を除き、投与期間中はロキサデュスタットの投与量を固定とした。Week 5 及び 9 では、以下のとおり用量調整を行った。

- Hb 値が 11.0 g/dL 未満であり、過去 4 週間で Hb 値の上昇が 1.0 g/dL 未満の場合、ロキサデュスタットを 1 段階増量した（以下の表）。
- いずれの患者でも、ロキサデュスタットの 1 回あたりの最高投与量が 2.5 mg/kg を超えないようにした（特に断りのない限り）。例えば、体重 100 kg の患者が用量レベル 3 に増量する必要があった場合、当該患者にはロキサデュスタットの投与量を、300 mg の週 3 回投与とせず、250 mg の週 3 回投与とした。
- Hb 値が 13.0 g/dL を超える場合、又は過去 4 週間の Hb 値の上昇が 2.0 g/dL 以上の場合、ロキサデュスタットを 1 段階減量するか、用量レベル 1 を投与していた場合には最大 30%まで減量した（特に断りのない限り）。

ロキサデュスタット 用量レベル	低体重 (40～60 kg)	中体重 (60 超～90 kg)	高体重 (90 超～140 kg)
1 (開始用量)	60 mg	100 mg	140 mg
2	100 mg	140 mg	200 mg
3	140 mg	200 mg	300 mg

ロキサデュスタットの最大投与量は 2.5 mg/kg の週 3 回投与とした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 60 例（HD 患者：36 例，PD 患者：12 例，E 群 [HD 患者，鉄補充なし]：12 例）

解析時：60 例（HD 患者：48 例，PD 患者 12 例）

対象被験者

NID の末期腎不全（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. 18～80 歳の患者
2. ランダム化前に最短 2 週間から最長 4 カ月間、ESRD（自己腎）に対して HD 又は PD を受けている患者
3. フェリチンが 50～300 ng/mL の患者
4. TSAT が 10%～30%の患者
5. スクリーニング期の直近 2 回（7 日以上間隔を空けて測定）の Hb 値の平均値が 10.0 g/dL 以下、かつ 2 値の差が 1.0 g/dL 以下の患者
6. スクリーニング時に ALT 値及び AST 値が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下の患者
7. スクリーニング時に総ビリルビン値が ULN 以下の患者
8. ALP 値が ULN の 2 倍未満の患者
9. 血小板数が ULN 以下の患者
10. スクリーニング時に血清葉酸及びビタミン B₁₂ 値が基準値下限以上の患者
11. 体重が 40～140 kg 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。

1. ESA を過去に投与された患者
2. ランダム化前の 4 週間以内に鉄を静脈内投与された患者
3. ランダム化前の 4 週間以内に、臨床的に重要な感染又は感染の合併の兆候（総白血球数が ULN 超）があった患者
4. HIV，HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の患者
5. 慢性肝疾患（A，B，C 又は E 型肝炎を含む）及びアルコール性肝疾患の既往歴がある患者

6. 血清アルブミンが 3 g/dL 未満の患者
7. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 又は IV）を合併する患者
8. ランダム化前の 12 週間以内に心筋梗塞又は急性冠動脈症候群がみられた患者
9. ランダム化前の 12 週間以内に血栓塞栓性事象がみられた患者、又は血栓塞栓性事象（例：深部静脈血栓症又は肺塞栓症）に対して抗凝固剤が投与されている患者
10. ランダム化前の 4 週間以内に適切にコントロールされていない高血圧（透析前後の収縮期血圧 [SBP] が 170 mmHg 超又は拡張期血圧 [DBP] が 110 mmHg 超）がみられた患者。血圧値がまれに 170/110 mmHg を超えた場合には、本試験のメディカルモニターが個別に組み入れ可能か判断した。
11. ランダム化前の 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
12. 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。
13. 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（寛解している場合を含む）
14. 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
15. 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
16. 骨髓異形成症候群、多発性骨髓腫又は赤芽球癆の既往歴がある患者
17. ヘモジデリン沈着症、ヘモクロマトーシス又は多発性嚢胞腎の既往歴がある患者
18. 活動性の溶血があるか、溶血性症候群と診断された患者
19. 骨髓繊維症がある患者
20. 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
21. 痙攣性疾患を有するか、ランダム化前の 12 週間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
22. 増殖網膜症を有する患者
23. 臓器移植を過去に受けたか、受ける予定のある患者。以前に移植されたが、取り出された場合は、組み入れ可能とした。
24. 試験期間中に、重大な失血が起こることが予想される選択的手術を受ける予定のある患者
25. 余命が 12 カ月未満の患者
26. 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
27. 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測される患者
28. ランダム化前の 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

29. ランダム化前の4週間以内にハーブ系薬剤を使用した患者
30. ランダム化前の8週間以内に赤血球輸血を受けたか、投与期間中に輸血が必要になると予測される患者
31. ランダム化前の1年以内にアルコール又は薬物乱用の既往があるか、アルコール飲料を1日に3杯以上摂取することをやめることができないと予測される患者
32. 鉄の経口投与又は静脈内投与に対してアレルギー又は過敏症の既往歴がある患者
33. ロキサデュスタット又は試験用の低酸素誘発因子-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
34. ランダム化前の4週間以内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
35. 妊娠中又は授乳中の女性患者
36. 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
37. 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态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 ■ mg ■ : A05535 to 034L01

ロキサデュスタット ■ mg ■ : A05535 to 034L02

ロキサデュスタット ■ mg ■ : A05535 to 034L03, A05535 to 038L01

治験薬の用量及び投与方法

体重に基づき、ロキサデュスタットの開始用量（60, 100 又は 140 mg）を週3回投与した。

A 群（HD）：ロキサデュスタットのみ（鉄補充なし）

B 群（HD）：ロキサデュスタット + 経口投与による鉄補充

C 群（HD）：ロキサデュスタット + 静脈内投与による鉄補充

D 群（PD）：ロキサデュスタット + 経口投与による鉄補充

E 群（HD）：ロキサデュスタットのみ（鉄補充なし）

治験薬投与期間

12 週間

評価項目

有効性

主要評価項目

- Week 3～13 での Hb 値のベースラインからの最大変化量

副次評価項目

- Week 5～8, 9～13 及び 15～16 での Hb 値のベースラインからの平均変化量
- 12 週間の投与期間中に最大 Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇し, 11.0 g/dL 以上であった患者数及びその割合 (%)
- Week 5, 9, 13 及び 16 に Hb 反応 (Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇) がみられた患者数及びその割合 (%)
- Week 5～13 に Hb 値が 11.0～13.0 g/dL であった患者数及びその割合
- Hb 反応 (Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇) までの期間の中央値
- 用量レベル 1, 2 及び 3 で Hb 反応がみられた患者数及びその割合 (%)
- Week 5 及び 9 に増量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又は投与中止が必要となった患者数及びその割合 (%)
- フェリチン, TSAT 及び網赤血球 Hb 含量 (CHr) のベースラインからの平均変化量
- Week 5～8, 9～13 及び 15～16 の期間で, 週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 11.0～13.0 g/dL であった回数及びその割合 (%)
- Hb 値が 11.0 g/dL 以上に達した後で, 週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 11.0～13.0 g/dL であった回数及びその割合 (%)
- Hb 値が 11.0 g/dL 以上に達した後で, 週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 11.0 g/dL を下回った回数及びその割合 (%)
- Week 5～8, 9～13 及び 15～16 の期間で, 週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 13.0 及び 14.0 g/dL を上回った回数及びその割合 (%)
- Week 5～8, 9～13 及び 15～16 の期間で, 週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 10.0 g/dL 以下であった回数及びその割合 (%)
- ESA 投与, 赤血球輸血又は鉄の静脈内投与 (C 群を除く) が必要となった患者数及びその割合 (%)
- 瀉血療法が必要となった患者数及びその割合 (%)
- 効果不十分により試験を中止した患者数及びその割合 (%)
- Week 9 及び 13 での SF-36 の総合スコア, 身体機能サブスコア及び活力サブスコアのベースラインからの変化量
- Week 9 及び 13 での FACT-An の総合スコアのベースラインからの変化量

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。

Grade	判定基準
1：軽度	症状がない又は軽度の症状がある，臨床的観察又は診断のための観察のみで治療介入を要さない
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。

統計手法**被験者数設定の根拠**

本試験では，ロキサデュスタットの貧血に対する改善効果を評価するため，臨床的判断及び過去の試験の経験に基づき，60 例を組み入れた。各用量での反応を検討するため，各群 12 例からなる 5 群を設定した。患者数は，統計学的に検出力を解析して決定したものではなかった。

解析対象集団

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 2 週間で Hb 値に欠測がない全ての患者

最大の解析対象集団（FAS）：

ランダム化され，治験薬を 1 回以上投与され，投与後に 1 回以上評価された全ての患者

安全性解析対象集団（SAF）：

ロキサデュスタットを 1 回以上投与された全ての患者

有効性

Week 3～13 での最大 Hb 値がベースラインから有意に変化したかどうかの仮説は，各群で対応のある t 検定を用いて検定した。全体での群間比較には，計量値では共分散分析（ANCOVA）モデル，二値変数ではロジスティック回帰モデルを用い，ベースラインの Hb 値及び鉄充足状態の有無（「TSAT が 20%以上かつフェリチンが 100 ng/mL 以上」又は「TSAT が 20%未満かつフェリチン

ンが 100 ng/mL 未満」で調整した。対比較を行い、差を同定した。全ての統計学的検定は両側有意水準 0.05 とした。

主要評価項目の解析には実測値を用いた。他の評価項目では欠測値を last observation carried forward (LOCF) を用いて補完した。実測値（補完なし）を用いた解析では、感度分析として FAS でも解析した。

Hb 反応までの期間の中央値は、群ごとに Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

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。

2.7.6.35.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

60 例が組み入れられ、その内訳は A, B, C, D 及び E 群に各 12 例であった。このうち HD の患者 (A, B, C 及び E 群) が 48 例, PD の患者 (D 群) が 12 例であった。60 例のうち 7 例 (11.7%) が試験を完了できず、5 例 (8.3%) が投与を中止した。投与中止理由は、有害事象が 2 例 (3.3%)、死亡が 1 例 (1.7%)、同意撤回が 1 例 (1.7%) 及びその他（腎機能の回復）が 1 例 (1.7%) であった。投与期間中以外で中止した 2 例のうち、1 例は死亡による中止、もう 1 例はその他（規定日に来院せず）による中止であった。

FAS には 59 例 (98.3%) が、EE 集団には 55 例 (91.7%) が、SAF には全 60 例が含まれた（表 2.7.6.35- 1）。

表 2.7.6.35- 1 患者の内訳及び解析対象集団

	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24) n (%)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12) n (%)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12) n (%)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12) n (%)	合計 (N=60) n (%)
投与完了患者	23 (95.8)	12 (100.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	55 (91.7)
試験完了患者	21 (87.5)	12 (100.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	53 (88.3)
試験中止患者	3 (12.5)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	7 (11.7)
投与中止患者	1 (4.2)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	5 (8.3)
投与中止理由					
有害事象	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	2 (3.3)
死亡	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
同意撤回	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
その他	0	0	1 (8.3)	0	1 (1.7)
解析対象集団					
SAF	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	60 (100.0)
FAS	24 (100.0)	12 (100.0)	12 (100.0)	11 (91.7)	59 (98.3)
EE 集団 ^a	23 (95.8)	12 (100.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	55 (91.7)

EE：有効性評価対象、FAS：最大の解析対象集団、HD：血液透析、PD：腹膜透析、SAF：安全性解析対象集団

a：投与された患者のうち 5 例が EE 集団から除外された。

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Table 5, Table 6

人口統計学的特性及び他の基準値

概して、ベースライン特性は、HD 群内（A+E, B 及び C 群）では均衡がとれていたが、PD 群（D 群）では HD 群との差がみられた。PD 群（D 群）では、女性が多く、平均体重、平均身長及び平均 BMI が低く、ベースラインの平均 Hb 値が高かった。

全体では、平均年齢が 50.1 歳、白人が 90%以上であり、男性と女性はほぼ同じであった。ベースラインでは、平均透析期間が 2.2 カ月（範囲：0.8～4.0）、透析開始時の平均 eGFR が 10 mL/min/1.73 m²（範囲：1.9～24.8）、平均 Hb 値が 8.3 g/dL、平均 TSAT が 19.1%、平均フェリチンが 157.4 ng/mL であった。ベースラインに鉄充足状態（TSAT が 20%以上かつフェリチンが 100 ng/mL 以上）と判断された患者の割合は 28.3%であった（表 2.7.6.35- 2）。

表 2.7.6.35- 2 人口統計学的特性及び他の基準値：SAF

		A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12)	合計 (N=60)
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	49.6 (17.7)	46.8 (14.6)	53.1 (12.6)	51.4 (12.4)	50.1 (15.0)
	中央値	50.5	48.0	57.0	51.0	51.5
	範囲	21, 75	24, 70	32, 71	30, 68	21, 75
年齢区分, n (%)	18～65 歳	20 (83.3)	11 (91.7)	10 (83.3)	10 (83.3)	51 (85.0)
	66～75 歳	4 (16.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	2 (16.7)	9 (15.0)
性別, n (%)	男性	15 (62.5)	9 (75.0)	5 (41.7)	2 (16.7)	31 (51.7)
	女性	9 (37.5)	3 (25.0)	7 (58.3)	10 (83.3)	29 (48.3)
人種, n (%)	白人	23 (95.8)	11 (91.7)	11 (91.7)	10 (83.3)	55 (91.7)
	アジア人	0	0	0	2 (16.7)	2 (3.3)
	黒人又はアフリカ 系アメリカ人	0	1 (8.3)	1 (8.3)	0	2 (3.3)
	その他	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
民族	ヒスパニック・ラ テン系	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	2 (3.3)
	非ヒスパニック・ラ テン系	23 (95.8)	12 (100.0)	11 (91.7)	12 (100.0)	58 (96.7)
体重（kg）	平均値（標準偏差）	73.2 (15.6)	77.4 (13.6)	79.9 (22.8)	59.9 (12.1)	72.7 (17.4)
	中央値	68.1	76.7	77.0	59.8	68.2
	範囲	48.0, 110.0	58.7, 107.5	49.5, 134.0	40.1, 84.7	40.1, 134.0
身長（cm）	平均値（標準偏差）	169.3 (9.9)	171.4 (9.0)	166.3 (7.9)	161.9 (9.4)	167.6 (9.6)
	中央値	170.0	172.0	165.0	162.0	169.0
	範囲	149.0, 188.0	154.0, 186.0	152.0, 178.0	144.0, 178.0	144.0, 188.0
BMI（kg/m ² ）	平均値（標準偏差）	25.7 (6.1)	26.5 (5.3)	28.6 (6.5)	22.9 (4.7)	25.9 (5.9)
	中央値	23.5	24.4	28.0	21.5	23.9
	範囲	18.3, 40.5	19.8, 36.3	21.4, 43.8	17.4, 35.3	17.4, 43.8
開始時 eGFR ^a (mL/min/1.73 m ²)	平均値（標準偏差）	10.9 (4.7)	12.6 (6.1)	7.6 (3.3)	7.9 (3.8)	10.0 (4.9)
	中央値	10.3	10.9	8.0	7.0	9.2
	範囲	4.0, 19.6	5.0, 24.8	3.0, 12.1	1.9, 14.3	1.9, 24.8
ベースライン eGFR (mL/min/1.73 m ²)	平均値（標準偏差）	7.5 (2.5)	7.8 (3.0)	18.5 (40.6)	7.0 (3.1)	9.7 (18.3)
	中央値	7.3	7.6	7.0	6.5	7.2
	範囲	4.1, 13.4	3.7, 14.8	4.2, 147.4 ^b	3.7, 13.3	3.7, 147.4
透析開始時か らの期間（月）	平均値（標準偏差）	2.2 (0.9)	2.1 (1.1)	2.1 (0.9)	2.2 (1.0)	2.2 (0.9)
	中央値	2.3	1.8	2.1	1.6	2.0

		A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12)	合計 (N=60)
Hb 値 (g/dL)	範囲	1.0, 3.9	0.8, 4.0	1.1, 3.9	1.1, 3.9	0.8, 4.0
	平均値 (標準偏差)	8.0 (1.2)	8.5 (0.9)	8.3 (0.9)	8.8 (0.7)	8.3 (1.0)
	中央値	7.9	8.5	8.4	8.9	8.4
フェリチン (ng/mL)	範囲	5.8, 10.0	6.9, 9.7	6.6, 9.5	7.7, 9.9	5.8, 10.0
	平均値 (標準偏差)	153.6 (62.0)	162.5 (106.8)	173.1 (86.6)	144.3 (79.2)	157.4 (79.3)
	中央値	144.3	124.3	170.3	156.5	138.3
TSAT (%)	範囲	70.0, 273.0	75.5, 457.6	46.8, 290.5	36.5, 270.5	36.5, 457.6
	平均値 (標準偏差)	18.3 (4.2)	19.0 (3.4)	20.7 (9.4)	19.4 (5.8)	19.1 (5.7)
	中央値	19.1	18.6	17.7	20.0	18.9
鉄充足状態の 有無, n (%)	範囲	7.4, 25.7	14.1, 23.9	10.9, 47.1	9.6, 29.6	7.4, 47.1
	鉄充足 ^c	7 (29.2)	4 (33.3)	2 (16.7)	4 (33.3)	17 (28.3)
	鉄枯渇 ^d	17 (70.8)	8 (66.7)	10 (83.3)	8 (66.7)	43 (71.7)

BMI：体格指数，eGFR：推算糸球体濾過量，Hb：ヘモグロビン，HD：血液透析，PD：腹膜透析，TSAT：トランスフェリン飽和度

a：開始時 eGFR は、ベースライン値と異なり、透析が必要となった際に得られた過去の値

b：1 例で外れ値がみられた。本患者は腎機能が回復していたことから、試験を中止した。

c：TSAT が 20%以上かつフェリチンが 100 ng/mL 以上

d：TSAT が 20%未満かつフェリチンが 100 ng/mL 未満

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Table 7

2.7.6.35.3 治験薬の曝露

SAF でのロキサデュスタットの平均曝露期間は、10.4～11.7 週間であった（表 2.7.6.35-3）。

ロキサデュスタットの開始投与量（体重換算）の平均値は、1 週間あたり 4.0 mg/kg であり、この投与量を 3 回に分けて投与された（1 回あたり約 1.3 mg/kg）。最終投与量（体重換算）の平均値は、1 週間あたり 4.1 mg/kg であり、開始投与量と同様であった。HD 患者のうち、鉄補充を受けた患者での 1 週間あたりの最終投与量（体重換算）は、鉄補充を受けなかった患者に比べてやや低い傾向がみられた。PD 患者（D 群）では、1 週間あたりの最終投与量の平均値が、開始投与量の平均値に比べて高かった。ロキサデュスタットの平均投与量に、HD 患者と PD 患者で差はみられなかった（表 2.7.6.35-4）。

全体での平均服薬遵守率は 99.0%であった（表 2.7.6.35-5）。

表 2.7.6.35- 3 治験薬の曝露期間：SAF

	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12)	合計 (N=60)
曝露期間 (週) ^a					
平均値 (標準偏差)	11.7 (2.1)	11.5 (1.7)	10.5 (3.5)	10.4 (3.8)	11.2 (2.7)
中央値 (範囲)	12.0 (2, 13)	12.0 (6, 12)	12.0 (2, 12)	12.0 (1, 12)	12.0 (1, 13)
1~5 週, n (%)	1 (4.2)	0	2 (16.7)	2 (16.7)	5 (8.3)
6 週以上, n (%)	23 (95.8)	12 (100.0)	10 (83.3)	10 (83.3)	55 (91.7)

HD：血液透析, PD：腹膜透析

a：治験薬の曝露最終週

Source：FGCL-053 (5.3.5.2-4) Table 14

表 2.7.6.35- 4 治験薬の開始投与量及び最終投与量：SAF

		A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12)	合計 (N=60)
開始投与量 (割り付け) (mg)	平均値 (標準偏差)	101.7 (22.0)	103.3 (20.6)	103.3 (20.6)	76.7 (20.6)	97.3 (23.1)
	60 mg, n (%)	3 (12.5)	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (58.3)	12 (20.0)
	100 mg, n (%)	17 (70.8)	9 (75.0)	9 (75.0)	5 (41.7)	40 (66.7)
	140 mg, n (%)	4 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	8 (13.3)
1 週間あたりの 開始投与量 (mg)	平均値 (標準偏差)	305.0 (66.0)	310.0 (61.8)	310.0 (61.8)	213.3 (85.0)	288.7 (76.9)
	中央値	300.0	300.0	300.0	180.0	300.0
	範囲	(180, 420)	(180, 420)	(180, 420)	(60, 300)	(60, 420)
1 週間あたりの 開始投与量 (mg/kg)	平均値 (標準偏差)	4.2 (0.5)	4.0 (0.4)	4.0 (0.5)	3.5 (1.0)	4.0 (0.7)
	中央値	4.3	3.9	3.8	3.5	3.9
	範囲	(3.2, 4.9)	(3.1, 4.6)	(3.1, 4.9)	(1.0, 4.8)	(1.0, 4.9)
1 週間あたりの 最終投与量 (mg)	平均値 (標準偏差)	320.4 (130.7)	311.7 (180.9)	294.2 (166.6)	245.8 (128.4)	298.5 (147.7)
	中央値	300.0	300.0	300.0	180.0	300.0
	範囲	(120, 600)	(40, 600)	(100, 600)	(70, 450)	(40, 600)
1 週間あたりの 最終投与量 (mg/kg)	平均値 (標準偏差)	4.4 (1.5)	4.1 (2.4)	3.7 (2.0)	4.1 (2.0)	4.1 (1.9)
	中央値	4.3	3.8	3.2	3.7	3.8
	範囲	(1.3, 7.5)	(0.7, 8.1)	(1.3, 7.6)	(1.1, 7.4)	(0.7, 8.1)

HD：血液透析, PD：腹膜透析

Source：FGCL-053 (5.3.5.2-4) Table 15

表 2.7.6.35- 5 治験薬の服薬状況：SAF

	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12)	合計 (N=60)
服薬遵守率 (%)					
平均値 (標準偏差)	99.5 (1.8)	99.8 (0.8)	99.8 (0.8)	96.3 (10.3)	99.0 (4.8)
中央値	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
範囲	(91.7, 100.0)	(97.2, 100.0)	(97.2, 100.0)	(63.9, 100.0)	(63.9, 100.0)

HD：血液透析, PD：腹膜透析

服薬遵守率 = (正しく投与された回数 / 予定された総投与回数) × 100

Source：FGCL-053 (5.3.5.2-4) Table 8

2.7.6.35.4 有効性

主要評価項目

Week 3～13 での Hb 値のベースラインからの最大変化量

EE 集団で、week 3～13 での Hb 値のベースラインからの最大変化量を確認した結果、いずれの群（いずれの治療法）でも、鉄補充の有無に関係なく平均 Hb 値はベースラインから統計学的に有意に上昇した ($P<0.0001$)。全体では、Hb 値のベースラインからの最大変化量の平均値は 3.1 g/dL であった ($P<0.0001$)。Hb 値のベースラインからの最大変化量の平均値は、ロキサデュスタット + 鉄の静脈内投与 (C 群) 又は経口投与 (B 及び D 群) で、ロキサデュスタットのみ (鉄補充なし) (A+E 群) に比べて大きかった。

Hb 値のベースラインからの最大変化量の平均値に、鉄の経口投与あり (B 群) とロキサデュスタットのみ (鉄補充なし) (A+E 群) で統計学的に有意な差はみられず、また鉄の静脈内投与あり (C 群) とロキサデュスタットのみ (鉄補充なし) (A+E 群) でも統計学的に有意な差はみられなかった。ただし、Hb 値のベースラインからの最大変化量の平均値は、B 群及び C 群で A+E 群に比べて大きかった。

Hb 値のベースラインからの最大変化量の平均値は、鉄補充ありの群で 3.3～3.5 g/dL、ロキサデュスタットのみ (鉄補充なし) の群で 2.8 g/dL であった (ベースラインとの比較 : $P<0.0001$) (表 2.7.6.35-6)。

表 2.7.6.35- 6 Week 3～13 での Hb 値のベースラインからの最大変化量：EE 集団

	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=23)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=10)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=10)	合計 (N=55)
ベースライン Hb 値 (g/dL)					
平均値 (標準誤差)	8.1 (0.2)	8.5 (0.3)	8.4 (0.3)	8.7 (0.2)	8.4 (0.1)
中央値	8.0	8.5	8.4	8.9	8.4
範囲	(5.8, 10.0)	(6.9, 9.7)	(6.6, 9.5)	(7.7, 9.9)	(5.8, 10.0)
最大 Hb 値 (g/dL)					
平均値 (標準誤差)	10.8 (0.3)	12.0 (0.5)	11.9 (0.4)	12.0 (0.3)	11.5 (0.2)
中央値	10.6	11.6	12.2	12.4	11.6
範囲	(8.7, 12.8)	(9.8, 15.3)	(9.9, 13.4)	(10.2, 12.7)	(8.7, 15.3)
Hb 値のベースラインからの最大変化量 (g/dL)					
平均値 (標準誤差)	2.8 (0.2)	3.5 (0.5)	3.5 (0.4)	3.3 (0.2)	3.1 (0.2)
中央値	2.7	3.8	3.4	3.1	3.2
範囲	(0.9, 4.3)	(0.8, 6.9)	(1.5, 5.0)	(2.4, 4.7)	(0.8, 6.9)
P 値 (ベースラインとの比較) ^a	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
P 値 (対比較)					
A+E 群との比較 ^b	NC	0.0757	0.0630	NC	NC
B 群との比較	NC	NC	0.8653 ^c	0.8982 ^d	NC

Hb：ヘモグロビン，HD：血液透析，NC：算出せず，PD：腹膜透析

a：ベースライン（0 とする）と比較する t 検定

b：対比較

c：HD 患者（A+E，B 及び C 群）のデータによる解析

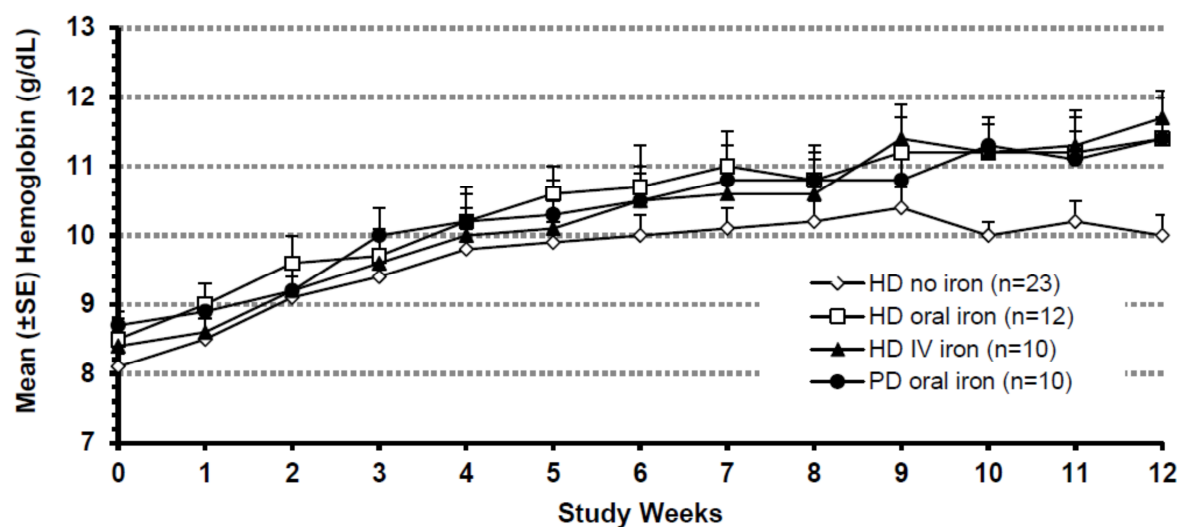
d：B 群及び D 群のデータによる解析

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Table 9

EE 集団では，Hb 値のベースラインからの最大変化量の平均値は，B 群（鉄の経口投与）と C 群（鉄の静脈内投与）では同様であり，D 群（PD 患者，鉄の経口投与）でも同様であった。これらの結果は，FAS でも同様であった。FAS では，Hb 値のベースラインからの最大変化量の平均値は，C 群で 3.3 g/dL，D 群で 3.1 g/dL であり，他の群の結果も EE 集団と同様であった。

Hb 値は，いずれの群で鉄補充の有無に関係なく week 4 以降にベースラインから 1 g/dL 以上上昇し，week 8 までにベースラインから 2 g/dL 以上上昇した。鉄補充ありの群では，鉄の投与経路（経口投与：B 及び D 群，静脈内投与：C 群）に関係なく，平均 Hb 値は 12 週の投与期間中に上昇し続けた。Hb 値の上昇は，C 群（鉄の静脈内投与）と同様に B 群（経口投与）でも頑健であった。鉄補充なしの群（A+E 群）では，week 9 後に平均 Hb 値は横ばいとなった（図 2.7.6.35- 1）。

図 2.7.6.35- 1 平均 Hb 値の推移 : EE 集団



Hb : ヘモグロビン, HD : 血液透析, IV : 静脈内投与, PD : 腹膜透析, SE : 標準誤差

Source : FGCL-053 (5.3.5.2-4) Figure 2

副次評価項目

最大 Hb 値及び Hb 値のベースラインからの最大変化量

EE 集団全体では, 最大 Hb 値が 10~11 g/dL であった患者の割合は 20%, 11~13 g/dL の割合は 50%以上, 13 g/dL 超の割合は 11%であった。最大 Hb 値が 11~13 g/dL であった患者の割合は, D 群 (PD 患者, 鉄の経口投与) (9 例 [90.0%]) で他の群に比べて高かったが, これは D 群でベースラインの Hb 値が高かったことが一部原因となった可能性が考えられた。HD 患者では, 鉄補充なし (A+E 群) と鉄補充あり (経口投与 : B 群, 静脈内投与 : C 群) で結果は同様であった。

全体で, Hb 値がベースラインから 1 g/dL 以上上昇した患者は 53 例 (96.4%), 2 g/dL 以上上昇した患者の割合は 80%以上, 3 g/dL 超上昇した患者の割合は 52.7%であった (表 2.7.6.35- 7)。

FAS での結果も同様であった。

表 2.7.6.35- 7 Week 3～13 での最大 Hb 値及び Hb 値のベースラインからの最大変化量：EE 集団

	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=23) n (%)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12) n (%)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=10) n (%)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=10) n (%)	合計 (N=55) n (%)
最大 Hb 値 (g/dL)					
<10	6 (26.1)	1 (8.3)	2 (20.0)	0	9 (16.4)
10～<11	7 (30.4)	3 (25.0)	0	1 (10.0)	11 (20.0)
11～13	10 (43.5)	5 (41.7)	5 (50.0)	9 (90.0)	29 (52.7)
>13～14	0	1 (8.3)	3 (30.0)	0	4 (7.3)
>14	0	2 (16.7)	0	0	2 (3.6)
Hb 値のベースラインからの最大変化量 (g/dL)					
<1	1 (4.3)	1 (8.3)	0	0	2 (3.6)
≥1	22 (95.7)	11 (91.7)	10 (100)	10 (100)	53 (96.4)
1～<2	4 (17.4)	2 (16.7)	2 (20.0)	0	8 (14.5)
2～<3	9 (39.1)	2 (16.7)	0	5 (50.0)	16 (29.1)
>3～<4	7 (30.4)	2 (16.7)	4 (40.0)	3 (30.0)	16 (29.1)
≥4	2 (8.7)	5 (41.7)	4 (40.0)	2 (20.0)	13 (23.6)

Hb：ヘモグロビン，HD：血液透析，PD：腹膜透析

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Table 10

Week 2～5, 6～9 及び 10～13 での Hb 値のベースラインからの変化量

EE 集団では、投与開始後 4 週間（week 2～5）で平均 Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇した患者の割合は 50%以上であった。この割合は、その後の 4 週間（week 6～9）でほぼ 80%となり、その後の 4 週間（week 10～13）で 90%以上となった。

平均 Hb 値がベースラインから 3 g/dL 以上上昇した患者の割合は、week 6～9 で 16.3%，week 10～13 で 33.3%であった。Week 6～9 に平均 Hb 値がベースラインから 2 g/dL～<3 g/dL 上昇した患者は、18 例（44.0%）であった。

検討した全ての期間において、平均 Hb 値がベースラインから 2, 3 及び 4 g/dL 以上上昇した患者の割合は、A+E 群（鉄補充なし）、B 群（鉄の経口投与）及び C 群（鉄の静脈内投与）でおおむね同様であった。

FAS での結果も同様であった。

Week ごとの Hb 反応

Hb 反応は以下の定義に従い検討した。

- Hb 反応 1：Week 3～13 に Hb 値のベースラインからの変化量が 1 回 1.0 g/dL 以上
- Hb 反応 3：Week 3～13 に Hb 値のベースラインからの変化量が 1 回 1.0 g/dL 以上、かつ Hb 値が 10 g/dL 以上
- Hb 反応 2：Week 3～13 に Hb 値のベースラインからの変化量が 1 回 1.0 g/dL 以上、かつ Hb 値が 11 g/dL 以上

12 週間の投与期間中に、Hb 反応 1（治療用量を示唆）がみられた累積患者の割合は、いずれの群でも鉄補充の有無に関係なく 90%を超えていた。Hb 反応 3 での割合は、Hb 反応 1 と同様に頑健であった。Hb 反応 2 での割合は、D 群で 90%、C 群で 80%、B 群で 67%、A+E 群で 43%であり、ベースラインの平均 Hb 値はそれぞれ 8.7（範囲：7.7～9.9）、8.4（6.6～9.5）、8.5（6.9～9.7）及び 8.1（5.8～10.0）g/dL であった（表 2.7.6.35- 8、図 2.7.6.35- 2、図 2.7.6.35- 3 及び図 2.7.6.35- 4）。

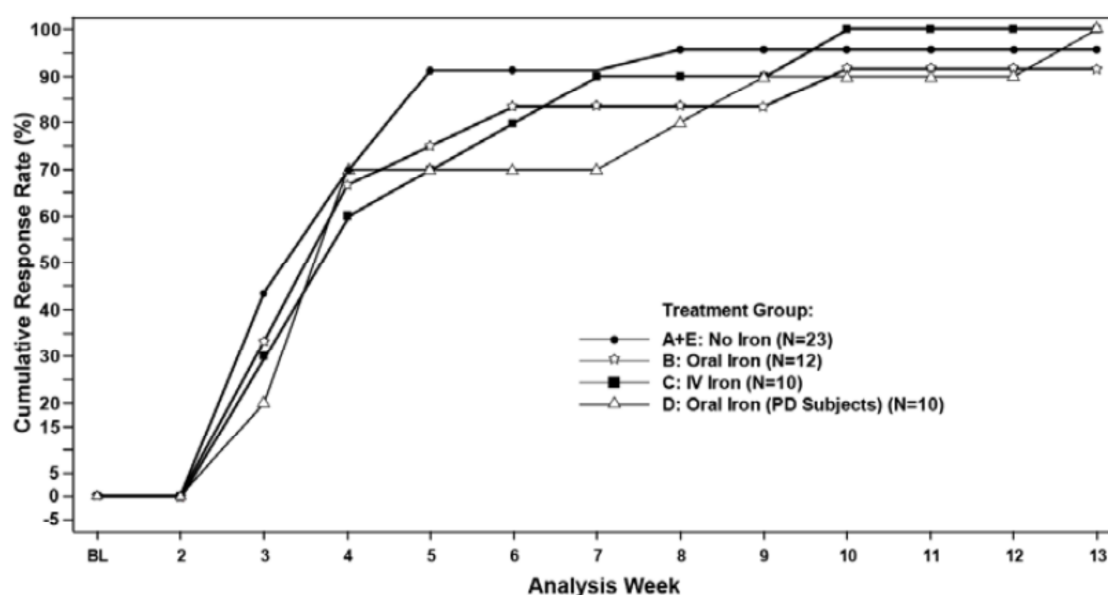
表 2.7.6.35- 8 Week 3～13 に Hb 反応 1、3 及び 2 がみられた累積患者の割合：EE 集団

	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=23) n (%)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12) n (%)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=10) n (%)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=10) n (%)	合計 (N=55) n (%)
Hb 反応 1	22 (95.7)	11 (91.7)	10 (100.0)	10 (100.0)	52 (96.4)
Hb 反応 3	17 (73.9)	10 (83.3)	8 (80.0)	10 (100.0)	45 (81.8)
Hb 反応 2	10 (43.5)	8 (66.7)	8 (80.0)	9 (90.0)	35 (63.6)

Hb：ヘモグロビン，PD：腹膜透析

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Table 11

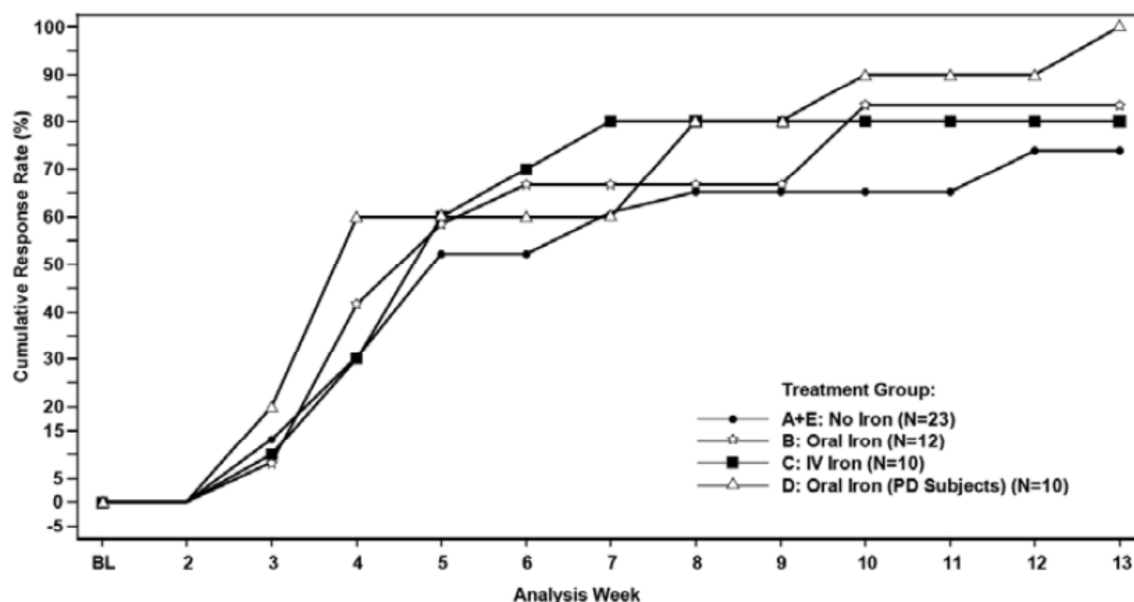
図 2.7.6.35- 2 Hb 反応 1（Hb 値の変化量が 1.0 g/dL 以上）がみられた累積患者の割合：EE 集団



BL：ベースライン，Hb：ヘモグロビン，IV：静脈内投与，PD：腹膜透析

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Figure 3

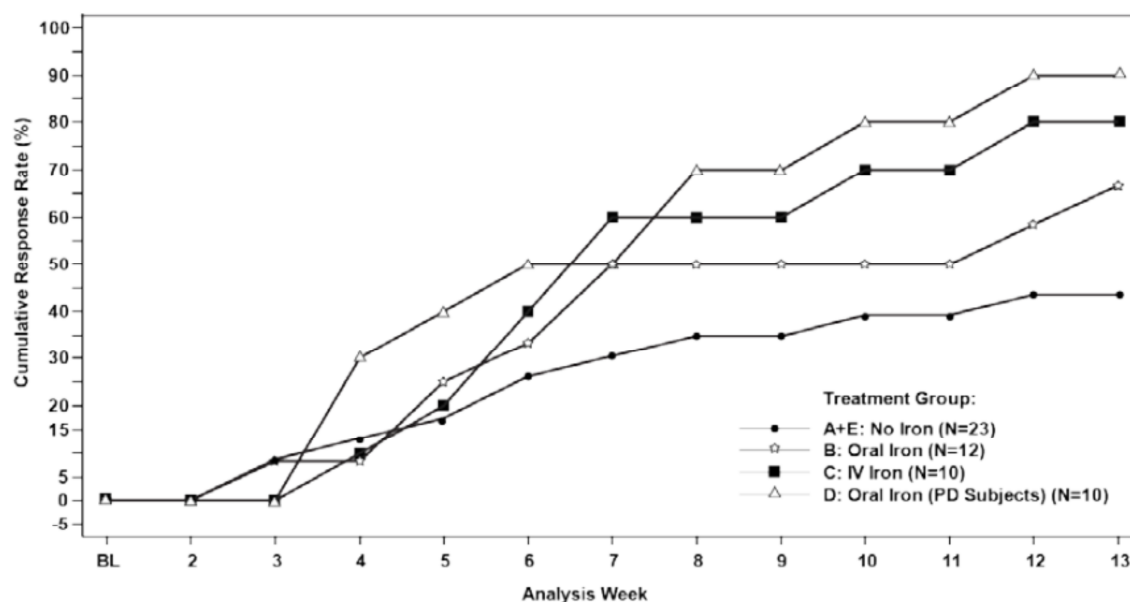
図 2.7.6.35- 3 Hb 反応 3 (Hb 値の変化量が 1.0 g/dL 以上, かつ Hb 値が 10 g/dL 以上) がみられた累積患者の割合 : EE 集団



BL : ベースライン, Hb : ヘモグロビン, IV : 静脈内投与, PD : 腹膜透析

Source : FGCL-053 (5.3.5.2-4) Figure 4

図 2.7.6.35- 4 Hb 反応 2 (Hb 値の変化量が 1.0 g/dL 以上, かつ Hb 値が 11 g/dL 以上) がみられた累積患者の割合 : EE 集団



BL : ベースライン, Hb : ヘモグロビン, IV : 静脈内投与, PD : 腹膜透析

Source : FGCL-053 (5.3.5.2-4) Figure 5

初回 Hb 反応までの期間の中央値

Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇するまでの期間（Hb 反応 1 までの期間）の中央値は、いずれの群でも 4.0 週であった。Hb 反応 2 までの期間の中央値は、B、C 及び D 群では 7～9.5 週と同様であったが、A+E 群では算出できなかった。Hb 反応 3 までの期間の中央値は、いずれの群でも同様であった。

FAS での結果も同様であった。

初回 Hb 反応がみられたときの 1 週間あたりの投与量

全体では、初回 Hb 反応がみられたときのロキサデュスタットの 1 週間あたりの平均投与量は、3 つの Hb 反応で同様であった（4.2～4.3 mg/kg）（表 2.7.6.35- 9）。

表 2.7.6.35- 9 初回 Hb 反応がみられたときの 1 週間あたりの平均投与量：EE 集団

	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=23)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=10)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=10)	合計 (N=55)
Hb 反応 1（最大変化量が 1.0 g/dL 以上）					
反応患者（%）	22 (95.6)	11 (91.7)	10 (100.0)	10 (100.0)	53 (96.4)
1 週間あたりの投与量 (mg/kg) 平均値（標準偏差）	4.2 (0.5)	4.2 (1.2)	4.5 (1.4)	4.3 (1.4)	4.3 (1.0)
Hb 反応 2（最大変化量が 1.0 g/dL 以上，かつ Hb 値が 11 g/dL 以上）					
反応患者（%）	10 (43.5)	8 (66.7)	8 (90.0)	9 (90.0)	35 (63.6)
1 週間あたりの投与量 (mg/kg) 平均値（標準偏差）	4.2 (1.1)	3.8 (1.0)	4.3 (1.3)	4.6 (1.6)	4.2 (1.2)
Hb 反応 3（最大変化量が 1.0 g/dL 以上，かつ Hb 値が 10 g/dL 以上）					
反応患者（%）	17 (73.9)	10 (83.3)	8 (80.0)	10 (100.0)	45 (81.8)
1 週間あたりの投与量 (mg/kg) 平均値（標準偏差）	4.0 (0.6)	4.4 (1.3)	4.2 (1.1)	4.6 (1.2)	4.3 (1.0)
Week 12 のロキサデュスタットの投与量					
N	23	11	10	10	54
平均値（標準偏差）	4.5 (1.5)	4.3 (2.4)	4.1 (2.0)	4.3 (2.1)	4.3 (1.9)
中央値（範囲）	4.4 (1.3, 7.5)	3.9 (0.7, 8.1)	3.7 (1.3, 7.6)	3.8 (1.1, 7.4)	4.0 (0.7, 8.1)

Hb：ヘモグロビン，HD：血液透析，PD：腹膜透析

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Table 12

用量調整が必要となった患者

SAF では、week 5 に用量調整が不要であった患者は 49.1%，減量した患者は 29.1%，増量した患者は 20%，投与を中断した患者は 1.8%であった。Week 9 では、用量調整不要が 50.0%，減量が 7.4%，増量が 38.9%であった。

貧血の改善及び Hb 値の維持

EE 集団で、Hb 値のベースラインからの最大変化量が 1 g/dL 以上，かつ Hb 値が 11 g/dL 以上であった患者は、55 例中 35 例（63.6%）であった。35 例のうち 19 例（54.3%）では、week 10～13 の期間に平均 Hb 値が、目標範囲である 11～13 g/dL 内に維持されていた。鉄補充ありの群となし

の群で差がみられたが、患者数が少なかったことから、これらの差の重要性の解釈は困難であった。

Hb 値のベースラインからの最大変化量が 1 g/dL 以上、かつ Hb 値が 10 g/dL 以上であった患者は 45 例であった。45 例のうち 38 例 (84.4%) では、week 10～13 の期間に平均 Hb 値が、目標範囲である 10～13 g/dL 内に維持されていた。群間に意味のある差はみられなかった。

ESA 投与、赤血球輸血又は鉄の静脈内投与（C 群を除く）が必要となった患者

3 例が救済療法を必要とした。1 例（C 群）は重度の貧血のため輸血を受けた。他の 1 例（E 群）は、急性の鉄欠乏のために鉄の静脈内投与を受け、消化管出血のために輸血を受けた。残りの 1 例（E 群）は、有害事象（血小板増加症）のため鉄の静脈内投与を受けた。

効果不十分により試験を中止した患者

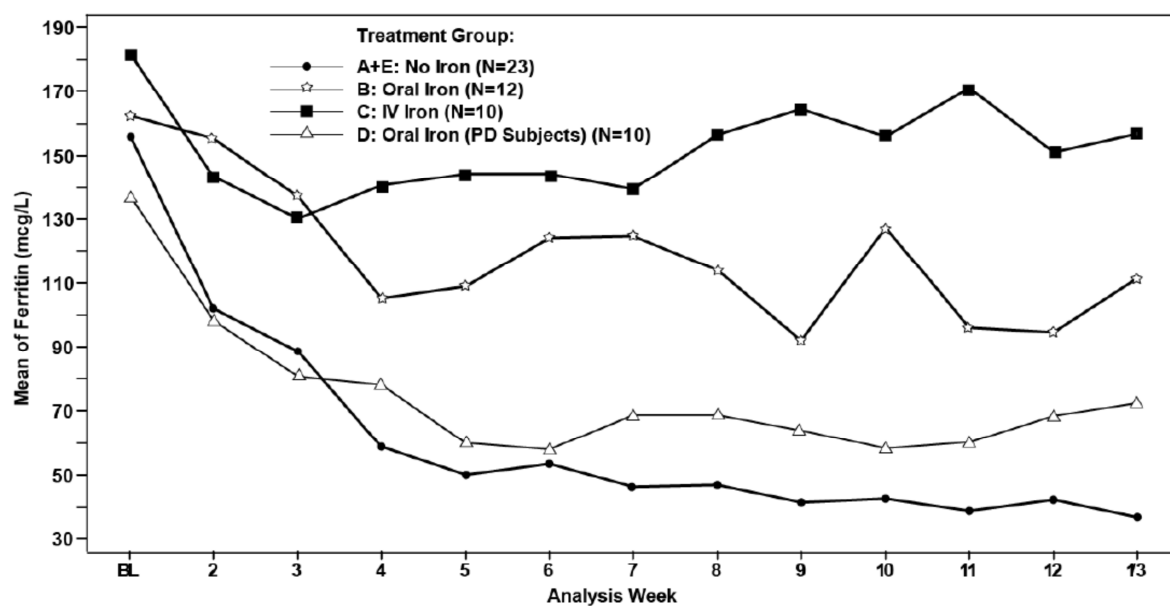
SAF で、効果不十分により試験を中止した患者はいなかった。

平均フェリチン値及びフェリチン値のベースラインからの変化量

EE 集団では、いずれの群でも鉄補充の有無に関係なく、投与開始後 2～3 週間に平均フェリチン値は低下し、投与後 4 週からは横ばいとなった。平均フェリチン値は、C 群（鉄の静脈内投与）で B 群（鉄の経口投与）に比べて高かったが、いずれの群でも 100 ng/mL 以上を維持していた。また、B 及び C 群の平均フェリチン値は、D 群（PD 患者、鉄の経口投与）に比べて高かったが、D 群の平均フェリチン値は 60 ng/mL 以上を維持していた。A+E 群（鉄補充なし）では、試験終了時まで平均フェリチン値が最も低かった（図 2.7.6.35- 5）。

FAS での結果も同様であった。

図 2.7.6.35- 5 平均フェリチン値の推移：EE 集団



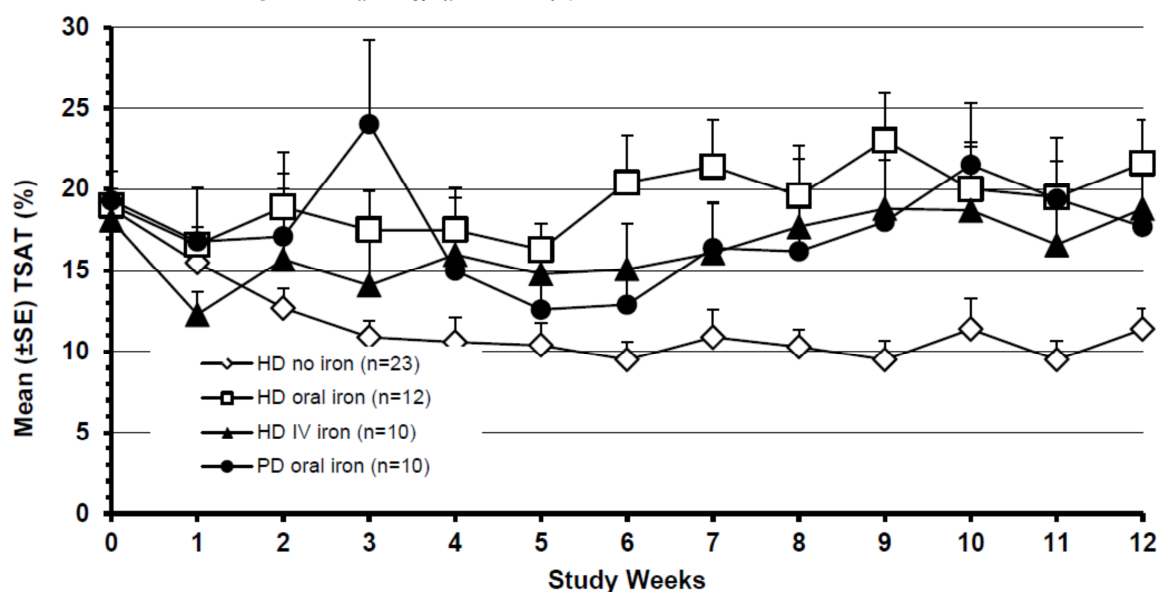
BL：ベースライン，IV：静脈内投与，PD：腹膜透析

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Figure 6

平均 TSAT 値及び TSAT 値のベースラインからの変化量

EE 集団で、鉄の経口投与又は静脈内投与ありの群では、week 8 以降の平均 TSAT 値はおおむね 15%を超えていた。鉄補充なしの群（A+E 群）では、平均 TSAT 値は徐々に低下し、約 10%あたりでプラトーに達し、投与終了時まで持続した（図 2.7.6.35- 6）。FAS での結果も同様であった。

図 2.7.6.35- 6 平均 TSAT 値の推移：EE 集団



HD：血液透析，IV：静脈内投与，PD：腹膜透析，SE：標準誤差，TSTAT：トランスフェリン飽和度

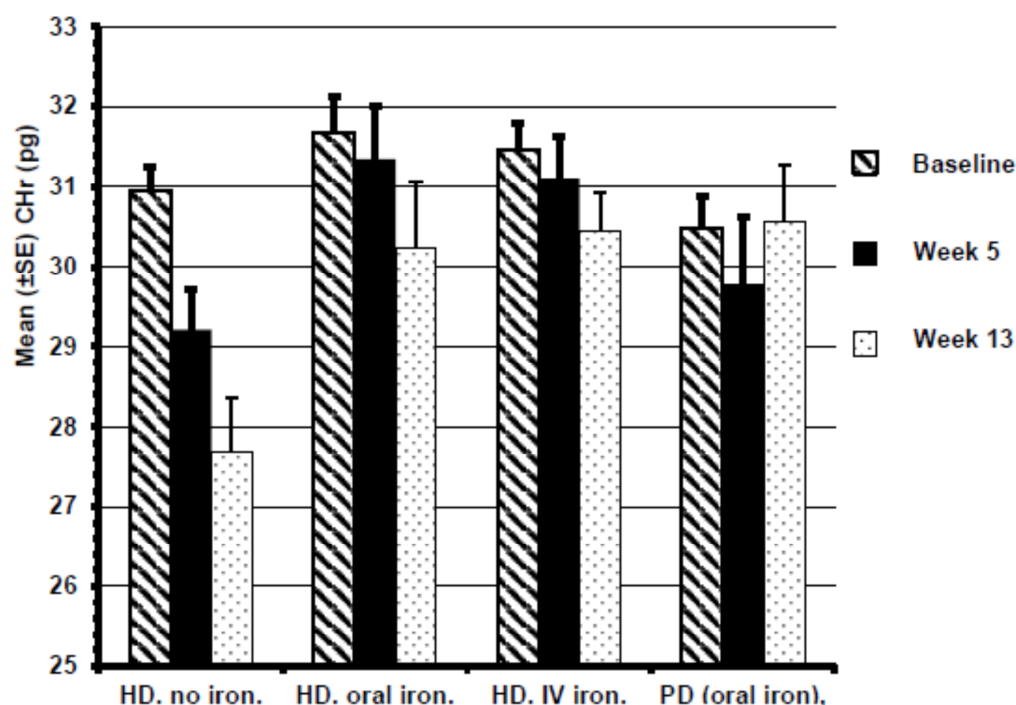
Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Figure 7

平均 CHr 値及び CHr 値のベースラインからの変化量

EE 集団では、鉄補充ありの群の平均 CHr 値は、ベースラインからの変化量が 2 pg 以内と良好に維持され、重大な機能性鉄の枯渇もみられなかった。一方、鉄補充なしの群（A+E 群）では、平均 CHr 値が week 13 まで顕著に低下しており、血清フェリチン及び TSAT 値と同様の結果であった（図 2.7.6.35- 7）。FAS での結果も同様であった。

平均 CHr 値は、鉄補充（経口及び静脈内投与）ありの HD 患者では、やや低下したが、ほぼ安定しており、30 pg 超で維持されていた。一方、鉄補充なしの群では低下した。

図 2.7.6.35- 7 ベースライン, week 5 及び投与終了時の平均 CHr 値 : EE 集団



CHr : 網赤血球 Hb 含量, HD : 血液透析, IV : 静脈内投与, PD : 腹膜透析

Source : FGCL-053 (5.3.5.2-4) Figure 8

QOL

Week 9 及び 13 での FACT-An の総合スコアのベースラインからの変化量

EE 集団全体で, FACT-An の下位尺度のスコアがベースラインから増加したのは, 身体的健康感及び貧血関連項目であった。その他の 3 つの下位尺度 (社会的健康感, 精神的健康感及び機能的健康感) には, ベースラインからの顕著な変化はみられなかった。

FAS での結果も同様であった。

Week 9 及び 13 での SF-36 の身体機能サブスコア及び活力サブスコアのベースラインからの変化量

EE 集団では, 投与期間中, SF-36 の身体機能サブスコア及び活力サブスコアがいずれの群でも明らかに増加したが, 鉄補充なしの群 (A+E 群) の身体機能サブスコアでは week 9 後にプラトーに達した。

2.7.6.35.5 安全性

有害事象の概要

SAF 全体では、有害事象の発現割合は 50% (30/60 例) であり、副作用の発現割合は 11.7% (7/60 例) であった。Grade 3 の有害事象は 4 例 (6.7%) に発現し、Grade 4 の有害事象は 1 例 (1.7%) に発現した。2 例 (3.3%) が有害事象により死亡した。重篤な有害事象の発現割合は 11.7% (7/60 例) であった。治験薬投与中止に至った有害事象は 3 例に発現した。発現割合に群間で顕著な差はみられなかった (表 2.7.6.35- 10)。

表 2.7.6.35- 10 有害事象の概要 : SAF

	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24) n (%)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12) n (%)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12) n (%)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12) n (%)	合計 (N=60) n (%)
有害事象	16 (66.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	30 (50.0)
Grade 1 (軽度)	4 (16.7)	2 (16.7)	2 (16.7)	0	8 (13.3)
Grade 2 (中等度)	9 (37.5)	3 (25.0)	0	4 (33.3)	16 (26.7)
Grade 3 (重度)	2 (8.3)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	4 (6.7)
Grade 4 (生命を脅かす)	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
Grade 5 (死亡)	1 (4.2)	0	0	1 (8.3)	2 (3.3)
副作用	3 (12.5)	2 (16.7)	1 (8.3)	1 (8.3)	7 (11.7)
死に至った有害事象	1 (4.2)	0	0	1 (8.3)	2 (3.3)
重篤な有害事象	3 (12.5)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	7 (11.7)
治験薬投与中止に至った有害事象	1 (4.2)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	3 (5.0)

HD : 血液透析, PD : 腹膜透析

Source : FGCL-053 (5.3.5.2-4) Table 16, Table 17, Listing 14.3.2-5

有害事象

SAF 全体で、比較的良好にみられた有害事象は、高血圧 (6 例 [10.0%])、トランスフェリン飽和度低下 (4 例 [6.7%]) 及び静脈炎 (3 例 [5.0%]) であった。全体で 2 例 (3.3%) に発現した有害事象は、血小板増加症、医療機器関連感染、動静脈瘻血栓症、化学性腹膜炎、処置後出血、処置による低血圧、血清フェリチン減少、頭痛、鼻出血及び発疹であった (表 2.7.6.35- 11)。

Grade 3 以上の有害事象で、2 例以上に発現した事象はなかった。Grade 3 の有害事象は、医療機器内血栓、医療機器関連感染、大葉性肺炎、動静脈瘻血栓症、胃腸出血及び腎盂腎炎であった。Grade 4 の有害事象は慢性心不全の 1 件であった。Grade 5 の有害事象は急性心不全及び心筋梗塞であった。

表 2.7.6.35- 11 有害事象（2 例以上の器官別大分類）：SAF

MedDRA Version 14.1 器官別大分類 基本語	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24) n (%)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12) n (%)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12) n (%)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12) n (%)	合計 (N=60) n (%)
全体	16 (66.7)	6 (50.0)	3 (25.0)	5 (41.7)	30 (50.0)
血液およびリンパ系障害	2 (8.3)	1 (8.3)	0	0	3 (5.0)
血小板増加症	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.3)
赤血球生成異常	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.7)
心臓障害	4 (16.7)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	6 (10.0)
心房粗動	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
第一度房室ブロック	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
心不全	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
急性心不全	1 (4.2)	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
慢性心不全	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
心筋梗塞	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
洞性頻脈	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
頻脈	1 (4.2)	1 (8.3)	0	0	1 (1.7)
胃腸障害	2 (8.3)	0	1 (8.3)	1 (8.3)	4 (6.7)
消化不良	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
胃炎	0	0	1 (8.3)	0	1 (1.7)
胃腸出血	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
胃食道逆流性疾患	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	3 (12.5)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	6 (10.0)
医療機器関連感染	0	1 (8.3)	0	1 (8.3)	2 (3.3)
気管支炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
大葉性肺炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
鼻咽頭炎	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
慢性腎盂腎炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
扁桃炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
上気道感染	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	3 (12.5)	1 (8.3)	2 (16.7)	3 (25.0)	9 (15.0)
動静脈血栓症	1 (4.2)	1 (8.3)	0	0	2 (3.3)
化学性腹膜炎	0	0	0	2 (16.7)	2 (3.3)
処置後出血	1 (4.2)	0	1 (8.3)	0	2 (3.3)
処置による低血圧	2 (8.3)	0	0	0	2 (3.3)
挫傷	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
処置による疼痛	0	0	1 (8.3)	0	1 (1.7)
臨床検査	5 (20.8)	1 (8.3)	0	0	6 (10.0)
トランスフェリン飽和度低下	3 (12.5)	1 (8.3)	0	0	4 (6.7)
血清フェリチン減少	1 (4.2)	1 (8.3)	0	0	2 (3.3)
血中ビリルビン増加	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
肝機能検査異常	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
代謝および栄養障害	1 (4.2)	0	0	1 (8.3)	2 (3.3)
高血糖	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
低カリウム血症	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
神経系障害	2 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	4 (6.7)
頭痛	1 (4.2)	0	0	1 (8.3)	2 (3.3)
痙攣	0	1 (4.2)	0	0	1 (1.7)
浮動性めまい	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
傾眠	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)

MedDRA Version 14.1 器官別大分類 基本語	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24) n (%)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12) n (%)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12) n (%)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12) n (%)	合計 (N=60) n (%)
呼吸器、胸郭および縦隔 障害	2 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)	4 (6.7)
鼻出血	1 (4.2)	1 (8.3)	0	0	2 (3.3)
慢性気管支炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
咳嗽	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	1 (4.2)	0	0	1 (8.3)	2 (3.3)
発疹	1 (4.2)	0	0	1 (8.3)	2 (3.3)
そう痒症	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
血管障害	4 (16.7)	4 (33.3)	0	2 (16.7)	10 (16.7)
高血圧	1 (4.2)	3 (25.0)	0	2 (16.7)	6 (10.0)
静脈炎	2 (8.3)	1 (8.3)	0	0	3 (5.0)
高血圧クリーゼ	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)

HD：血液透析，PD：腹膜透析

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Table 17, Table 18

副作用

SAF 全体で、副作用は 7 例（11.7%）に発現した。副作用は、血小板増加症、胃炎、胆道ジスキネジー、血中ビリルビン増加、肝機能検査異常、発疹、並びに赤血球生成異常（Hb 値が>13 g/dL）及び高血圧（同一患者に発現）であり、各 1 例の発現であった。

死亡

試験期間中に 2 例（D 群及び E 群）が死亡した。いずれの死亡も、ロキサデュスタットとの関連は否定され、既存疾患の合併症と関連があると判断された。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は 7 例（11.7%）に発現し、その内訳は A 群で 1 例（8.3%）、B 群で 1 例（8.3%）、D 群で 3 例（25.0%）、E 群で 2 例（16.7%）であった（表 2.7.6.35- 12）。重篤な副作用は発現しなかった。

表 2.7.6.35- 12 重篤な有害事象：SAF

MedDRA Version 14.1 器官別大分類 基本語	A+E 群 (HD, 鉄なし) (N=24) n (%)	B 群 (HD, 経口鉄) (N=12) n (%)	C 群 (HD, 静注鉄) (N=12) n (%)	D 群 (PD, 経口鉄) (N=12) n (%)	合計 (N=60) n (%)
全体	3 (12.5)	1 (8.3)	0	3 (25.0)	7 (11.7)
心臓障害	1 (4.2)	0	0	1 (8.3)	2 (3.3)
急性心不全	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.7)
慢性心不全	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
心筋梗塞	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
胃腸障害	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
胃腸出血	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	1 (8.3)	0	0	2 (3.3)
医療機器関連感染	0	1 (8.3)	0	0	1 (1.7)
慢性腎盂腎炎	1 (4.2)	0	0	0	1 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	1 (4.2)	1 (8.3)	0	2 (16.7)	4 (6.7)
動静脈血栓症	1 (4.2)	1 (8.3)	0	0	2 (3.3)
化学性腹膜炎	0	0	0	2 (16.7)	2 (3.3)

HD：血液透析，PD：腹膜透析

Source：FGCL-053（5.3.5.2-4）Table 18

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3例に発現した。その内訳は、Grade 1の胃炎が1例（C群）、Grade 5（死亡）の急性心不全が1例（D群）、Grade 2の浮動性めまいが1例（E群）であった。胃炎はたぶん関連ありと判断され、その他の事象は関連なしと判断された。

臨床検査値

血液学的検査

Hb値及び赤血球指数の平均値の上昇は、治験薬の赤血球産生に対する効果と一致してみられた。鉄指数の変化も同様にみられた。

血小板数のベースラインからの増加又は減少は、いずれの群でも投与終了時までみられず、ロキサデュスタットは血小板数又は血小板産生に影響を及ぼさないことが示唆された。

B群の1例（8.3%）に、有害事象として赤血球生成異常（赤血球の過剰産生、Hb値が13 g/dL超）が発現し、瀉血療法が行われた。本事象は治験薬との関連ありと判断された。本患者には、有害事象として動脈性高血圧増悪も発現しており、これも治験薬との関連ありと判断された。

血液生化学検査

コレステロール値が低下した以外に、生化学検査値で試験期間中に臨床的に意義のある変化はみられなかった。鉄指数（フェリチン及びTSAT）には低下及び安定がみられた。

有害事象として、トランスフェリン飽和度低下が4例、血清フェリチン減少が2例、軽度（Grade 1）の血中ビリルビン増加が1例、軽度（Grade 1）の肝機能検査異常が1例にみられた。トラン

スフェリン飽和度低下の4例中3例及び血清フェリチン減少の2例中1例は、鉄補充なしの群(A+E群)の患者であった。

コレステロール値の平均値は、D群を除き、初めに顕著な低下がみられ、投与期間中その低下が持続した。特にLDLで顕著であったが、低コレステロール血症やその他の脂質異常に関連する有害事象は発現しなかった。

Hy'Lawの基準に合致した肝機能検査値の上昇はみられなかった。2例で一過性の肝機能検査値異常がみられ、有害事象と判断された。

バイタルサイン、心電図及び他の安全性評価項目

バイタルサインで比較的良好にみられたベースラインからの変化は、透析前のSBP上昇(5例に11件)、透析前のDBP低下(4例に5件)、透析前のDBP上昇(3例に6件)、透析後のSBP上昇(3例に10件)であった。1例でweek 16に臨床的に重要な脈拍数の上昇がみられたが、SBP又はDBPの臨床的に重要な変化との関連はなかった。

スクリーニング時に重要ではない心電図異常が数例にみられたが、試験期間中に進行はしなかった。スクリーニング時、week 13及び16の心電図にわずかな変動がみられたが、重要な変動ではなかった。心電図パラメータに臨床的に重要な変化や傾向はみられなかった。

2.7.6.35.6 結論

- Week 3～13でのHb値のベースラインからの最大変化量を確認した結果、いずれの群(いずれの治療法)でも、鉄補充の有無に関係なく平均Hb値はベースラインから統計学的に有意に上昇した($P<0.0001$)。
- Hb値のベースラインからの最大変化量の平均値は、B群(鉄の経口投与)とC群(鉄の静脈内投与)では同様であり、D群(PD患者、鉄の経口投与)でも同様であった。
- Hb値は、いずれの群でも鉄補充の有無に関係なくweek 4以降にベースラインから1 g/dL以上上昇し、week 8までにベースラインから2 g/dL以上上昇した。鉄補充ありの群では、鉄の投与経路(経口投与:B及びD群、静脈内投与:C群)に関係なく、平均Hb値は12週の投与期間中に上昇し続けた。鉄補充なしの群(A+E群)では、week 9後に平均Hb値は横ばいとなった。
- 血液透析を新たに開始した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、安全性シグナル及び安全性上の懸念はみられなかった。

2.7.6.36 国内第 2 相試験 (ND) [CL-0303] (添付資料番号 5.3.5.4-1)

2.7.6.36.1 試験方法

試験の標題：ASP1517 第 2 相試験 -保存期慢性腎臓病に伴う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 32 施設

公表文献：なし

試験期間：

試験開始日（最初の患者の組入れ日）：2013 年 9 月 17 日

試験終了日（最終の評価日）：2015 年 12 月 1 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

主要目的：保存期慢性腎臓病に伴う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（週 3 回）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：保存期慢性腎臓病に伴う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（週 3 回、週 1 回）した際の目標ヘモグロビン（Hb）値達成割合及び維持効果について検討する。また、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、プラセボ対照、二重盲検試験として実施した。治験担当医師は患者が選択／除外基準を満たしているかを確認し、満たしている場合は投与開始の来院日当日に登録及び以下に示した投与群へランダムに 1 次割り付けを行い、治療期へ移行した。

ロキサデュスタット 50 mg 群：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。

ロキサデュスタット 70 mg 群：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。

ロキサデュスタット 100 mg 群：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。

プラセボ群：初期投与量としてロキサデュスタットプラセボを週 3 回経口投与。

本試験では、投与開始時より投与 6 週来院時の検査終了時までを投与量固定期、投与 6 週来院時の検査終了後より投与 24 週の来院終了までを投与量可変期とし、投与量可変期では、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の調整を行った。

投与 6, 8, 10, 12, 14, 16 週の来院日で、以下の基準をすべて満たした場合、2 次割り付けが実施され、週 3 回投与又は週 1 回投与の群にランダムに割り付けられた。

- (1) 当該週の Hb 値が 11.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下
- (2) 当該週の Hb 値が投与開始時より 1.0 g/dL 以上上昇

(3) 当該週の来院時に休薬中でない

本試験では、投与開始時から2次割り付け実施時までを貧血改善期間、2次割り付け実施後から投与24週の来院終了までを治療維持期間とし、治療維持期間では週3回の用法に加え、週1回の投与方法についても検討した。

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

100例（1群あたり25例）

解析時

1次割り付け：107例（プラセボ群27例、ロキサデュスタット50mg群27例、ロキサデュスタット70mg群26例、ロキサデュスタット100mg群27例）

2次割り付け：56例（週3回投与群29例、週1回投与群27例）

対象患者

保存期慢性腎臓病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. 本人から文書による同意が得られている患者
2. 保存期慢性腎臓病と診断され、事前検査時の推算糸球体濾過量（eGFR）が下記の範囲内であり、治験期間終了後3カ月は透析導入の必要がないと考えられる患者
$$eGFR \leq 89 \text{ mL/min/1.73 m}^2$$

なお、eGFRはクレアチニン及び年齢（事前検査時）より下記推算式を用いて算出する
男性： $eGFR (\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$
女性： $eGFR (\text{mL/min/1.73 m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$
3. 事前検査時及びスクリーニング期のHb値の平均値が10.0 g/dL未満であり、かつ、両検査値間の変動が1.0 g/dL以下の患者
4. 同意取得時の年齢が満20歳以上75歳未満の患者
5. 事前検査時の体重が40.0 kg以上80.0 kg未満の患者
6. 事前検査時のトランスフェリン飽和度（TSAT）が5%以上かつ血清フェリチンが30 ng/mL以上の患者
7. 事前検査時の葉酸及びビタミンB₁₂が下記の基準値以上の患者
葉酸：4.0 ng/mL
ビタミンB₁₂：180 pg/mL

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. 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（事前検査時及び事前検査前 16 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が 100 mm Hg を超える）を有する患者
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 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）抗体検査又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）が陽性である患者
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. 事前検査前 6 週以内に赤血球生成刺激剤（ESA）製剤，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
10. 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 : $2 \times$ 基準値上限（ULN），ALT : $2 \times$ ULN，総ビリルビン : $1.25 \times$ ULN，ALP : $2 \times$ ULN
11. 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）
12. 事前検査前 4 週以内に輸血又は外科手術を受けた患者
13. 腎移植を受けたことがある患者
14. アナフィラキシーショック等重篤な薬物アレルギーの既往を有する患者
15. 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
16. ロキサデュスタットの投与を受けたことがある患者
17. 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
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，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
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 ■ mg ■ : 13021B, 13021D

ロキサデュスタット 50 mg : 13022B, 13022E, 13022H

ロキサデュスタットプラセボ : 12070C, 12071C

治験薬の用量及び投与方法

投与量固定期

ロキサデュスタット 50 mg 群：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。

ロキサデュスタット 70 mg 群：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。

ロキサデュスタット 100 mg 群：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。

プラセボ群：初期投与量としてロキサデュスタットプラセボを週 3 回経口投与。

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、以下の表に従い減量した。

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、加えて当該被験者の Hb 値が 9.5 g/dL 未満であった場合、以下の表に従い増量した。

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

投与量可変期

Hb 値が目標範囲（10.0～12.0 g/dL）に維持されるように、治験薬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。2 次割り付けで週 3 回から週 1 回投与に変更された患者は、1 回あたりの投与量を治験薬投与量調整表で 2 段階増量した。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。

治験薬投与量調整表

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。

投与量増減ルール

4週間前から当該週末までの Hb 値変化量	当該週の Hb 値			
	10.0 g/dL 未満	10.0 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	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

治験薬投与期間

24 週（投与量固定期 6 週，投与量可変期 18 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

- 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）
- 各患者で Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に，目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす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 Hb 値の投与開始時からの変化量

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
- 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，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未変化体濃度

その他

- ヘプシジン

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン（坐位血圧，脈拍）
- 体重
- 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）
- 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，CHr 及び EPO を除く）

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關係から因果關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・基礎疾患等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關係があるが，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關係がある場合や，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，米国前期第 2 相試験（ND）[FGCL-017 試験] の投与 4 週までの Hb 値上昇速度に基づき，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 群の Hb 値上昇速度の平均は，米国前期第 2 相試験（ND）[FGCL-017 試験] の 0.7 mg/kg 週 3 回投与群と同様に 0.21 g/dL/週とする。
- プラセボ群の Hb 値上昇速度はほぼ一定として変化量の平均を 0.00 mg/dL とする。

- プラセボ群，ロキサデュスタット 50 mg 群の標準偏差をそれぞれ 0.108, 0.292 とする。
- 等分散の下での t 検定を用いる。

上記の条件で，主要な解析で用いられる閉手順の 3 番目のステップであるプラセボ群に対するロキサデュスタット 50 mg 群の優越性の検証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 としたときのプラセボ群と 50 mg 群の Hb 値上昇速度が等しい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症例数は 19 例となり，脱落等も考慮し 1 群あたり 25 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

- 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
- 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行われなかった患者
- 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た患者
- 投与量固定期に規定通りに服薬した割合が 70%以上であった患者
- 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 値が測定された患者

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)：治験薬投与例でかつ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までの Hb 値上昇速度 (g/dL/週)

Hb 値上昇速度は，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）までの期間中に測定された全ての Hb 値を用い，患者ごとに一次回帰直線を当てはめ，その直線の傾きとして算出した。

主要な解析

1 次割り付けの投与群（ロキサデュスタット 50 mg, ロキサデュスタット 70 mg, ロキサデュスタット 100 mg, プラセボ）を因子、投与開始時の Hb 値及び事前検査時の eGFR 値を共変量とした共分散分析モデルを用いて、以下の順番で閉手順検定を行った。事前検査時の eGFR 値をモデルに含めるかは、盲検下レビューにて決定した。なお、検定の有意水準は両側 0.05 とした。

1. ロキサデュスタット 100 mg 群とプラセボ群との比較
2. ロキサデュスタット 70 mg 群とプラセボ群との比較
3. ロキサデュスタット 50 mg 群とプラセボ群との比較

副次評価項目

- 各週の目標 Hb 値達成割合

投与 2 週以降の各週で目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を達成した患者数及び割合を算出した。

- 目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合及び達成期間

投与 2 週以降の各週での目標 Hb 値下限の達成割合を算出した。また、投与開始時を基点、最初の目標下限達成をイベントとして、Kaplan-Meier プロットを作成した。

- 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て、

1 次割り付けの投与群別に以下の項目を算出した。

- ・ 投与量可変期及び治療期全体の奏効例数及び奏効割合
- ・ 治療期全体で奏効となるまでの期間

また、最初の奏効をイベントとして、Kaplan-Meier プロットを作成した。

- Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に、目標 Hb 値（10.0～12.0 g/dL）を満たす測定ポイントの割合
1 次割り付けの投与群別に要約統計量を算出した。

- 各週の Hb 値の投与開始時からの変化量

投与 2 週以降の各週で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、投与開始時から投与 2 週以降の各時期までの変化量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

各時期の要約統計量、投与開始時から投与 2 週以降の各時期までの変化量の要約統計量を算出した。

- QOL 評価（SF-36）

各時期の要約統計量を算出した。

薬物動態

1 次割り付けの投与群，投与週ごとに血漿中薬物濃度の一覧表を作成した。

その他

- ヘプシジン

各評価時期の要約統計量，ベースラインから各評価時期までの変化量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，器官別大分類及び基本語に従い分類した。

2.7.6.36.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

190 例から同意を取得し，107 例に 1 次割り付けが行われ治験薬が投与された。このうち 56 例に 2 次割り付けが行われ，27 例が週 1 回投与に変わり，29 例は週 3 回投与が維持された。

SAF，FAS 及び PKAS には 1 次割り付けされた 107 例全例が含まれ，PPS には 100 例が含まれた（表 2.7.6.36- 1）。

表 2.7.6.36- 1 患者の内訳及び解析対象集団

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
1 次割り付け	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	80 (100.0%)	107 (100.0%)
1 次割り付け 後治験薬投与	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	80 (100.0%)	107 (100.0%)
2 次割り付け	1 (3.7%)	14 (51.9%)	24 (92.3%)	17 (63.0%)	55 (68.8%)	56 (52.3%)
週 3 回投与	1 (3.7%)	7 (25.9%)	12 (46.2%)	9 (33.3%)	28 (35.0%)	29 (27.1%)
週 1 回投与	0	7 (25.9%)	12 (46.2%)	8 (29.6%)	27 (33.8%)	27 (25.2%)
解析対象集団						
SAF	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	80 (100.0%)	107 (100.0%)
FAS	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	80 (100.0%)	107 (100.0%)
PPS	25 (92.6%)	24 (88.9%)	26 (100.0%)	25 (92.6%)	75 (93.8%)	100 (93.5%)
PKAS	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	80 (100.0%)	107 (100.0%)

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-0303 (5.3.5.4-1) Table 12.1.1.2.1

107 例のうち，83 例（77.6%）が試験を完了した。中止した 24 例のうち，13 例（12.1%）が投与量固定期，11 例（10.3%）が投与量可変期に中止した。中止理由は有害事象が 9 例（8.4%）で最も多かった（表 2.7.6.36- 2）。

表 2.7.6.36- 2 中止例及び中止理由

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
試験の中止						
中止例	11 (40.7%)	9 (33.3%)	0	4 (14.8%)	13 (16.3%)	24 (22.4%)
投与量固定期に中止	5 (18.5%)	4 (14.8%)	0	4 (14.8%)	8 (10.0%)	13 (12.1%)
投与量可変期に中止	6 (22.2%)	5 (18.5%)	0	0	5 (6.3%)	11 (10.3%)
完了例	16 (59.3%)	18 (66.7%)	26 (100.0%)	23 (85.2%)	67 (83.8%)	83 (77.6%)
主な中止理由 ^a						
試験完了	16 (59.3%)	18 (66.7%)	26 (100.0%)	23 (85.2%)	67 (83.8%)	83 (77.6%)
ランダム化／登録されたが 治験薬の投与／分割投与が 行われなかった	0	0	0	0	0	0
有害事象	2 (7.4%)	5 (18.5%)	0	2 (7.4%)	7 (8.8%)	9 (8.4%)
死亡	0	0	0	0	0	0
効果不十分	4 (14.8%)	0	0	0	0	4 (3.7%)
追跡調査不能	0	0	0	0	0	0
病勢進行	0	3 (11.1%)	0	1 (3.7%)	4 (5.0%)	4 (3.7%)
治験実施計画書違反	0	0	0	0	0	0
被験者の申し出による中止	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)	1(0.9%)
治験依頼者による試験中止	0	0	0	0	0	0
治験薬の服薬不履行	0	0	0	0	0	0
回復	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0
その他	5 (18.5%)	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)	6 (5.6%)
併用禁止薬又は併用禁止療法の必要の有無 ^b						
あり	0	4 (14.8%)	0	2 (7.4%)	6 (7.5%)	6 (5.6%)
なし	27 (100.0%)	23 (85.2%)	26 (100.0%)	25 (92.6%)	74 (92.5%)	101 (94.4%)
Hb 値 ^b						
8.0 g/dL 未満	5 (18.5%)	0	0	0	0	5 (4.7%)
8.0 g/dL 以上	22 (81.5%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	80 (100.0%)	102 (95.3%)
透析導入の必要の有無 ^b						
あり	0	3 (11.1%)	0	1 (3.7%)	4 (5.0%)	4 (3.7%)
なし	27 (100.0%)	24 (88.9%)	26 (100.0%)	26 (96.3%)	76 (95.0%)	103 (96.3%)

Hb：ヘモグロビン

a：主な中止理由のみを記載した。

b：中止基準に規定した。

Source：CL-0303（5.3.5.4-1）Table 12.1.1.3.2，Table 12.1.1.3.3.1，Table 12.1.1.3.4

人口統計学的特性及び他の基準値

FAS の男性の患者数は 50 例（46.7%）、女性は 57 例（53.3%）で、年齢の平均値は 63.8 歳、体重の平均値は 59.34 kg であった。

年齢の平均値に明らかな群間差はなかったが、ロキサデュスタット 50 mg 群で、60 歳以上 75 歳未満の患者の割合が 96.3%で、他の投与群と比較して高かった（ロキサデュスタット 70 mg 群：65.4%，ロキサデュスタット 100 mg 群：81.5%，プラセボ群：77.8%）。

FAS の慢性腎臓病（CKD）及びCKD に伴う貧血の平均罹病期間は、ロキサデュスタット 50 mg 群で 162.8 カ月及び 47.8 カ月であり、他の投与群と比較して長かった（プラセボ群：124.0 カ月及び 30.4 カ月、ロキサデュスタット 70 mg 群：95.9 カ月及び 28.6 カ月、ロキサデュスタット 100 mg 群：136.2 カ月及び 28.2 カ月）。その他の人口統計学的特性及び他の基準値に明らかな群間差はなかった（表 2.7.6.36- 3）。

表 2.7.6.36- 3 人口統計学的特性及び他の基準値：FAS

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
性別						
男性	11 (40.7%)	14 (51.9%)	14 (53.8%)	11 (40.7%)	39 (48.8%)	50 (46.7%)
女性	16 (59.3%)	13 (48.1%)	12 (46.2%)	16 (59.3%)	41 (51.3%)	57 (53.3%)
年齢（歳）[同意取得時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	61.9	67.3	60.8	65.0	64.4	63.8
SD	10.6	7.7	8.8	8.5	8.7	9.2
Min	31	34	43	39	34	31
Median	64.0	69.0	62.5	68.0	66.0	66.0
Max	74	74	74	74	74	74
年齢 グループ（歳）[同意取得時]						
≥ 20 to < 60	6 (22.2%)	1 (3.7%)	9 (34.6%)	5 (18.5%)	15 (18.8%)	21 (19.6%)
≥ 60 to < 75	21 (77.8%)	26 (96.3%)	17 (65.4%)	22 (81.5%)	65 (81.3%)	86 (80.4%)
身長（cm）[事前検査時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	156.76	159.16	159.08	158.41	158.88	158.35
SD	8.07	7.51	7.75	10.22	8.49	8.40
Min	134.6	139.0	145.0	142.9	139.0	134.6
Median	158.00	160.60	160.80	158.10	160.20	159.40
Max	172.0	174.4	169.8	181.1	181.1	181.1
体重（kg）[事前検査時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	60.17	59.88	59.70	57.64	59.07	59.34
SD	8.72	9.32	10.09	10.28	9.83	9.54
Min	42.1	44.0	41.7	43.4	41.7	41.7
Median	59.80	60.00	59.40	56.00	58.95	59.60
Max	78.5	75.0	79.6	77.2	79.6	79.6
体重 グループ（kg）[事前検査時]						
< 60	14 (51.9%)	13 (48.1%)	15 (57.7%)	15 (55.6%)	43 (53.8%)	57 (53.3%)
≥ 60	13 (48.1%)	14 (51.9%)	11 (42.3%)	12 (44.4%)	37 (46.3%)	50 (46.7%)
BMI (kg/m ²) [事前検査時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	24.51	23.60	23.57	23.02	23.40	23.68
SD	3.29	3.09	3.52	3.86	3.47	3.44
Min	17.1	18.1	18.0	16.9	16.9	16.9
Median	24.65	23.09	23.59	24.34	23.37	23.79
Max	29.4	29.2	30.9	29.6	30.9	30.9
eGFR (mL/min/1.73m ²) [事前検査時]（全患者）						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	16.33	15.78	17.31	15.89	16.31	16.32
SD	8.47	6.30	9.49	7.50	7.78	7.92
Min	6.0	8.0	7.0	8.0	7.0	6.0
Median	14.00	15.00	15.50	13.00	14.50	14.00

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
Max	40.0	28.0	47.0	31.0	47.0	47.0
eGFR グループ 1 (mL/min/1.73m ²) [事前検査時] (全患者)						
< 15	14 (51.9%)	13 (48.1%)	13 (50.0%)	14 (51.9%)	40 (50.0%)	54 (50.5%)
≥ 15	13 (48.1%)	14 (51.9%)	13 (50.0%)	13 (48.1%)	40 (50.0%)	53 (49.5%)
eGFR グループ 2 (mL/min/1.73m ²) [事前検査時] (全患者)						
< 30	25 (92.6%)	27 (100.0%)	24 (92.3%)	25 (92.6%)	76 (95.0%)	101 (94.4%)
≥ 30	2 (7.4%)	0	2 (7.7%)	2 (7.4%)	4 (5.0%)	6 (5.6%)
eGFR (mL/min/1.73m ²) [事前検査時] (治験実施計画書第 2.0 版以降に組み入れられた患者)						
n	23	23	22	23	68	91
Mean	14.96	15.17	15.36	14.52	15.01	15.00
SD	7.46	6.60	7.49	6.75	6.85	6.97
Min	6.0	8.0	7.0	8.0	7.0	6.0
Median	13.00	13.00	13.00	11.00	13.00	13.00
Max	39.0	28.0	31.0	31.0	31.0	39.0
eGFR グループ 1 (mL/min/1.73m ²) [事前検査時] (治験実施計画書第 2.0 版以降に組み入れられた患者)						
< 15	14 (60.9%)	13 (56.5%)	13 (59.1%)	14 (60.9%)	40 (58.8%)	54 (59.3%)
≥ 15	9 (39.1%)	10 (43.5%)	9 (40.9%)	9 (39.1%)	28 (41.2%)	37 (40.7%)
eGFR グループ 2 (mL/min/1.73m ²) [事前検査時] (治験実施計画書第 2.0 版以降に組み入れられた患者)						
< 30	22 (95.7%)	23 (100.0%)	21 (95.5%)	22 (95.7%)	66 (97.1%)	88 (96.7%)
≥ 30	1 (4.3%)	0	1 (4.5%)	1 (4.3%)	2 (2.9%)	3 (3.3%)
CKD の原疾患 [事前検査時]						
慢性糸球体腎炎	4 (14.8%)	8 (29.6%)	6 (23.1%)	7 (25.9%)	21 (26.3%)	25 (23.4%)
糖尿病性腎症	11 (40.7%)	11 (40.7%)	10 (38.5%)	12 (44.4%)	33 (41.3%)	44 (41.1%)
慢性腎盂腎炎	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)	1 (0.9%)
多発性嚢胞腎	4 (14.8%)	0	3 (11.5%)	2 (7.4%)	5 (6.3%)	9 (8.4%)
腎硬化症	6 (22.2%)	5 (18.5%)	5 (19.2%)	4 (14.8%)	14 (17.5%)	20 (18.7%)
その他	2 (7.4%)	3 (11.1%)	2 (7.7%)	1 (3.7%)	6 (7.5%)	8 (7.5%)
CKD に伴う貧血の罹病期間 (カ月) [事前検査時]						
n	23	23	23	24	70	93
Mean	30.4	47.8	28.6	28.2	34.8	33.7
SD	39.5	44.2	23.9	23.4	32.7	34.4
Min	2	1	4	2	1	1
Median	16.0	38.0	18.0	20.5	26.0	22.0
Max	179	180	96	85	180	180
CKD に伴う貧血の罹病期間 グループ (カ月) [事前検査時]						
< 6	5 (18.5%)	4 (14.8%)	1 (3.8%)	3 (11.1%)	8 (10.0%)	13 (12.1%)
≥ 6 to < 12	5 (18.5%)	1 (3.7%)	6 (23.1%)	4 (14.8%)	11 (13.8%)	16 (15.0%)
≥ 12 to < 36	6 (22.2%)	5 (18.5%)	7 (26.9%)	10 (37.0%)	22 (27.5%)	28 (26.2%)
≥ 36 to < 60	2 (7.4%)	7 (25.9%)	7 (26.9%)	4 (14.8%)	18 (22.5%)	20 (18.7%)
≥ 60 to < 120	4 (14.8%)	4 (14.8%)	2 (7.7%)	3 (11.1%)	9 (11.3%)	13 (12.1%)
≥ 120 to < 240	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	0	2 (2.5%)	3 (2.8%)
不明	4 (14.8%)	4 (14.8%)	3 (11.5%)	3 (11.1%)	10 (12.5%)	14 (13.1%)
CKD の罹病期間 (カ月) [事前検査時]						
n	20	19	17	20	56	76
Mean	124.0	162.8	95.9	136.2	133.0	130.6
SD	85.2	129.7	81.5	143.6	123.7	114.3
Min	16	14	11	19	11	11
Median	85.0	145.0	89.0	79.0	96.0	95.0
Max	336	480	308	624	624	624
CKD の罹病期間 グループ (カ月) [事前検査時]						
≥ 6 to < 12	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)	1 (0.9%)
≥ 12 to < 36	2 (7.4%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)	3 (11.1%)	7 (8.8%)	9 (8.4%)
≥ 36 to < 60	2 (7.4%)	2 (7.4%)	5 (19.2%)	4 (14.8%)	11 (13.8%)	13 (12.1%)
≥ 60 to < 120	7 (25.9%)	4 (14.8%)	5 (19.2%)	5 (18.5%)	14 (17.5%)	21 (19.6%)

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
≥ 120 to < 240	7 (25.9%)	8 (29.6%)	2 (7.7%)	4 (14.8%)	14 (17.5%)	21 (19.6%)
≥ 240	2 (7.4%)	3 (11.1%)	2 (7.7%)	4 (14.8%)	9 (11.3%)	11 (10.3%)
不明	7 (25.9%)	8 (29.6%)	9 (34.6%)	7 (25.9%)	24 (30.0%)	31 (29.0%)
鉄補充療法（経口投与）による前治療						
あり	5 (18.5%)	6 (22.2%)	8 (30.8%)	5 (18.5%)	19 (23.8%)	24 (22.4%)
なし	22 (81.5%)	21 (77.8%)	18 (69.2%)	22 (81.5%)	61 (76.3%)	83 (77.6%)
鉄補充療法（静脈内投与）による前治療						
あり	0	0	0	0	0	0
なし	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	80 (100.0%)	107 (100.0%)
鉄補充療法（経口投与）による併用治療						
あり	7 (25.9%)	10 (37.0%)	8 (30.8%)	9 (33.3%)	27 (33.8%)	34 (31.8%)
なし	20 (74.1%)	17 (63.0%)	18 (69.2%)	18 (66.7%)	53 (66.3%)	73 (68.2%)
鉄補充療法（静脈内投与）による併用治療						
あり	0	0	0	0	0	0
なし	27 (100.0%)	27 (100.0%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	80 (100.0%)	107 (100.0%)
スタチン系薬剤による前治療						
あり	13 (48.1%)	15 (55.6%)	12 (46.2%)	14 (51.9%)	41 (51.3%)	54 (50.5%)
なし	14 (51.9%)	12 (44.4%)	14 (53.8%)	13 (48.1%)	39 (48.8%)	53 (49.5%)
スタチン系薬剤による併用治療						
あり	13 (48.1%)	17 (63.0%)	12 (46.2%)	14 (51.9%)	43 (53.8%)	56 (52.3%)
なし	14 (51.9%)	10 (37.0%)	14 (53.8%)	13 (48.1%)	37 (46.3%)	51 (47.7%)
リン吸着薬による前治療						
あり	1 (3.7%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (7.4%)	4 (5.0%)	5 (4.7%)
なし	26 (96.3%)	26 (96.3%)	25 (96.2%)	25 (92.6%)	76 (95.0%)	102 (95.3%)
リン吸着薬による併用治療						
あり	2 (7.4%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)	4 (14.8%)	8 (10.0%)	10 (9.3%)
なし	25 (92.6%)	25 (92.6%)	24 (92.3%)	23 (85.2%)	72 (90.0%)	97 (90.7%)
投与量固定期におけるリン吸着薬による併用治療						
あり	2 (7.4%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	3 (11.1%)	6 (7.5%)	8 (7.5%)
なし	25 (92.6%)	25 (92.6%)	25 (96.2%)	24 (88.9%)	74 (92.5%)	99 (92.5%)
球形吸着炭製剤による前治療						
あり	10 (37.0%)	7 (25.9%)	7 (26.9%)	6 (22.2%)	20 (25.0%)	30 (28.0%)
なし	17 (63.0%)	20 (74.1%)	19 (73.1%)	21 (77.8%)	60 (75.0%)	77 (72.0%)
球形吸着炭製剤による併用治療						
あり	11 (40.7%)	7 (25.9%)	10 (38.5%)	6 (22.2%)	23 (28.8%)	34 (31.8%)
なし	16 (59.3%)	20 (74.1%)	16 (61.5%)	21 (77.8%)	57 (71.3%)	73 (68.2%)
投与量固定期における球形吸着炭製剤による併用治療						
あり	10 (37.0%)	7 (25.9%)	7 (26.9%)	6 (22.2%)	20 (25.0%)	30 (28.0%)
なし	17 (63.0%)	20 (74.1%)	19 (73.1%)	21 (77.8%)	60 (75.0%)	77 (72.0%)

BMI：体格指数，eGFR：推算糸球体濾過量，CKD：慢性腎臓病，Max：最大値，Min：最小値，SD：標準偏差

Source：CL-0303（5.3.5.4-1）Table 12.1.2.1.1.2

有効性に関する基準値に明らかな群間差はなかった。Hb 値の平均値は、全ての投与群で 9.34 ~9.39 g/dL の範囲であった（表 2.7.6.36- 4）。

表 2.7.6.36- 4 有効性に関する基準値：FAS

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
Hb 値 (g/dL) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	9.34	9.39	9.39	9.36	9.38	9.37
SD	0.66	0.59	0.60	0.50	0.56	0.58
Min	7.9	7.3	7.9	8.1	7.3	7.3
Median	9.50	9.50	9.40	9.50	9.40	9.40
Max	10.7	10.2	10.4	10.1	10.4	10.7
Hb 値 グループ (g/dL) [1 次割り付け時]						
< 9.5	13 (48.1%)	13 (48.1%)	15 (57.7%)	13 (48.1%)	41 (51.3%)	54 (50.5%)
≥ 9.5	14 (51.9%)	14 (51.9%)	11 (42.3%)	14 (51.9%)	39 (48.8%)	53 (49.5%)
Ht (fraction) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	0.290	0.292	0.290	0.293	0.292	0.291
SD	0.022	0.022	0.019	0.017	0.019	0.020
Min	0.23	0.24	0.25	0.24	0.24	0.23
Median	0.300	0.300	0.290	0.290	0.290	0.290
Max	0.32	0.33	0.32	0.32	0.33	0.33
Ret/RBC (fraction) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	0.0141	0.0148	0.0145	0.0142	0.0145	0.0144
SD	0.0055	0.0062	0.0052	0.0057	0.0057	0.0056
Min	0.006	0.007	0.007	0.008	0.007	0.006
Median	0.0130	0.0130	0.0150	0.0130	0.0135	0.0130
Max	0.029	0.034	0.027	0.032	0.034	0.034
Fe (μmol/L) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	12.0	13.2	13.2	14.6	13.7	13.3
SD	4.4	3.8	3.7	4.9	4.2	4.3
Min	6	6	6	4	4	4
Median	12.0	13.0	13.0	14.0	13.0	13.0
Max	21	20	21	23	23	23
フェリチン (μg/L) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	125.40	119.67	144.38	129.79	131.12	129.68
SD	74.05	61.04	99.65	89.30	84.24	81.49
Min	22.1	28.0	39.4	29.2	28.0	22.1
Median	113.00	110.00	129.50	97.10	110.00	110.00
Max	304.0	277.0	400.0	380.0	400.0	400.0
トランスフェリン (g/L) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	1.956	2.044	1.950	2.031	2.009	1.996
SD	0.218	0.476	0.355	0.428	0.420	0.379
Min	1.47	1.38	1.29	1.50	1.29	1.29
Median	1.970	2.020	1.935	1.950	1.955	1.960
Max	2.41	3.80	2.91	3.70	3.80	3.80
TIBC (μmol/L) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	45.4	47.6	45.5	47.6	46.9	46.5

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
SD	4.8	9.8	7.8	9.0	8.8	8.0
Min	35	33	32	36	32	32
Median	45.0	47.0	45.0	47.0	46.0	45.0
Max	54	82	67	81	82	82
sTfR (nmol/L) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	16.970	17.056	15.165	14.819	15.686	16.010
SD	5.012	5.858	4.301	6.049	5.494	5.382
Min	9.10	7.70	10.40	7.30	7.30	7.30
Median	14.800	16.700	14.800	14.000	15.000	15.000
Max	30.90	34.90	31.60	39.10	39.10	39.10
TSAT (%) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	26.84	28.30	29.69	31.05	29.68	28.97
SD	10.57	8.15	10.04	11.77	10.04	10.20
Min	12.5	12.4	15.5	10.4	10.4	10.4
Median	23.80	28.80	27.90	28.20	28.15	27.70
Max	58.1	50.0	65.9	62.0	65.9	65.9
CHr (pg) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	34.71	34.83	35.35	35.22	35.13	35.03
SD	1.89	2.88	1.89	2.30	2.38	2.26
Min	30.7	27.2	31.3	31.1	27.2	27.2
Median	34.60	35.30	35.30	35.00	35.25	35.00
Max	38.5	38.6	39.7	44.1	44.1	44.1
EPO (IU/L) [1 次割り付け時]						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	9.826	10.826	11.219	9.993	10.673	10.459
SD	5.560	5.339	11.914	5.126	7.951	7.405
Min	3.60	2.60	2.50	3.70	2.50	2.50
Median	8.800	10.000	8.300	9.000	8.850	8.800
Max	32.40	25.00	65.50	26.10	65.50	65.50

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-0303 (5.3.5.4-1) Table 12.1.2.2.1.1

2.7.6.36.3 治験薬の曝露

治療期全体の曝露期間の平均値は、プラセボ群で 17.24 週, ロキサデュスタット 50 mg 群で 19.50 週, ロキサデュスタット 70 mg 群で 23.81 週及びロキサデュスタット 100 mg 群で 20.01 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 57.4 mg, ロキサデュスタット 70 mg 群で 62.6 mg 及びロキサデュスタット 100 mg 群で 69.7 mg であった (表 2.7.6.36- 5)。

表 2.7.6.36- 5 治験薬の曝露 : SAF

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
治療期全体の曝露期間（週） ^a						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	17.24	19.50	23.81	20.01	21.07	20.11
SD	8.59	7.71	0.82	8.06	6.69	7.37
Min	1.7	1.9	19.9	2.1	1.9	1.7
Median	23.86	23.86	24.00	24.00	24.00	24.00
Max	24.1	24.4	24.1	24.3	24.4	24.4
治療期全体の曝露期間（週） ^a						
< 3	2 (7.4%)	2 (7.4%)	0	2 (7.4%)	4 (5.0%)	6 (5.6%)
≥ 3 to < 6	3 (11.1%)	2 (7.4%)	0	3 (11.1%)	5 (6.3%)	8 (7.5%)
≥ 6 to < 12	3 (11.1%)	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)	4 (3.7%)
≥ 12 to < 18	3 (11.1%)	2 (7.4%)	0	0	2 (2.5%)	5 (4.7%)
≥ 18 to < 24	3 (11.1%)	7 (25.9%)	6 (23.1%)	7 (25.9%)	20 (25.0%)	23 (21.5%)
≥ 24	13 (48.1%)	13 (48.1%)	20 (76.9%)	15 (55.6%)	48 (60.0%)	61 (57.0%)
投与量固定期の曝露期間（週）						
n	27	27	26	27	80	107
Mean	5.34	5.47	5.69	5.39	5.51	5.47
SD	1.16	0.98	0.42	1.06	0.87	0.95
Min	1.7	1.9	3.7	2.1	1.9	1.7
Median	5.71	5.86	5.86	5.86	5.86	5.86
Max	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9	5.9
投与量可変期の曝露期間（週）						
n	22	23	26	22	71	93
Mean	14.39	16.27	17.07	14.76	16.09	15.69
SD	5.93	3.96	2.83	5.08	4.05	4.59
Min	1.7	3.7	6.0	4.0	3.7	1.7
Median	18.00	18.00	18.00	17.93	18.00	18.00
Max	18.1	18.4	18.3	18.3	18.4	18.4
投与量可変期に割り付けられた投与量の基準値（mg）						
n	22	23	26	22	71	93
Mean	0.0	57.4	62.6	69.7	63.1	48.2
SD	0.0	20.6	27.4	31.0	26.7	35.6
Min	0	30	20	30	20	0
Median	0.0	60.0	57.2	62.8	61.1	44.4
Max	0	102	116	120	120	120

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット				合計 (N=107)
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
投与量可変期に割り付けられた週投与量の基準値 (mg)						
n	22	23	26	22	71	93
Mean	0.0	133.5	113.3	135.6	126.8	96.8
SD	0.0	63.9	41.6	37.4	49.3	69.2
Min	0	66	48	86	48	0
Median	0.0	113.3	110.0	120.0	120.0	105.0
Max	0	307	240	227	307	307

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) / 7 より算出。

Source : CL-0303 (5.3.5.4-1) Table 12.2.1.1.1

治験薬の服薬遵守率は、全ての期間及び投与群で 96%以上であった (表 2.7.6.36- 6)。

表 2.7.6.36- 6 治験薬の服薬状況 : SAF

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
治療期全体の服薬遵守率 (%)					
n	27	27	26	27	80
Mean	98.36	96.46	98.40	96.45	97.09
SD	3.06	6.48	2.10	7.59	5.92
Min	88.1	66.7	91.7	66.7	66.7
Median	100.00	98.61	98.61	100.00	98.61
Max	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
投与量固定期の服薬遵守率 (%)					
n	27	27	26	27	80
Mean	98.97	98.05	98.72	96.71	97.81
SD	2.69	6.62	2.86	7.90	6.18
Min	88.9	66.7	88.9	66.7	66.7
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	22	23	26	22	71
Mean	96.82	96.94	98.75	97.60	97.81
SD	5.86	3.50	1.99	3.70	3.16
Min	79.2	88.9	92.6	87.0	87.0
Median	100.00	98.15	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-0303 (5.3.5.4-1) Table 12.2.1.4

2.7.6.36.4 有効性

主要評価項目

投与開始時より投与量固定期の最終評価時までの Hb 値上昇速度

FAS での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）はプラセボ群で-0.052（-0.080） g/dL/週、ロキサデュスタット 50 mg 群で 0.200（0.205） g/dL/週、ロキサデュスタット 70 mg 群で 0.453（0.410） g/dL/週及びロキサデュスタット 100 mg 群で 0.570（0.593） g/dL/週であった。また、Hb 値上昇速度の群間差の調整済み平均値に用量反応性の傾向がみられた。

1 次割り付けの投与群を因子、投与開始時の Hb 値及び事前検査時の eGFR 値を共変量とした共分散分析を行い、全てのロキサデュスタット各投与群とプラセボ群間で閉手順検定を行った。その結果、全てのロキサデュスタット群とプラセボ群で、投与量固定期の Hb 値上昇速度の調整済み平均値に、統計学的に有意な差がみられた（表 2.7.6.36- 7）。

表 2.7.6.36- 7 投与量固定期の Hb 値上昇速度の要約及び対比較：FAS

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
Hb 値のベースラインからの変化量の傾き (g/dL/週) ^a					
n	27	27	26	27	80
Mean	-0.052	0.200	0.453	0.570	0.407
SD	0.142	0.160	0.256	0.240	0.270
Min	-0.55	-0.10	0.04	0.16	-0.10
Median	-0.080	0.205	0.410	0.593	0.378
Max	0.20	0.66	1.19	1.05	1.19
共分散分析 ^b					
群間差の調整済み平均値（ロキサデュスタット-プラセボ）	-	0.254	0.508	0.623	-
群間差の調整済み平均値の 95% CI （ロキサデュスタット-プラセボ）	-	(0.143, 0.365)	(0.396, 0.619)	(0.512, 0.733)	-
プラセボ群との対比較の P 値 ^{c, d}	-	<0.001	<0.001	<0.001	-

eGFR：推算糸球体濾過量，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

a：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，患者ごとに一回帰直線を当てはめ，その直線の傾きとして算出した。

b：共分散分析モデル：傾き = 投与群 + ベースラインの Hb 値 + 事前検査時の eGFR 値（eGFR グループ：<15，≥15 [mL/min/1.73 m²]

c：主要な解析は，以下の順序で閉手順に基づいて行った。1.ロキサデュスタット 100 mg 群とプラセボ群との比較，2.ロキサデュスタット 70 mg 群とプラセボ群との比較，3.ロキサデュスタット 50 mg 群とプラセボ群との比較

d：検定は有意水準両側 0.05 で行った。

Source：CL-0303（5.3.5.4-1）Table 12.3.1.2.1

副次評価項目

各週の目標 Hb 値の達成割合

ロキサデュスタット併合群で試験終了時の目標 Hb 値 (10.0～12.0 g/dL) の達成割合は 61.3%で、プラセボ群 (22.2%) と比較して高かった (表 2.7.6.36- 8)。

表 2.7.6.36- 8 各週の目標 Hb 値の達成割合 : FAS

	プラセボ (N=27)		ロキサデュスタット							
			50 mg (N=27)		70 mg (N=26)		100 mg (N=27)		併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)	
	n	維持	n	維持	n	維持	n	維持	n	維持
事前検査時	27	5 (18.5%)	27	3 (11.1%)	26	7 (26.9%)	27	5 (18.5%)	80	15 (18.8%)
スクリーニング期 (Hb 検査)	27	1 (3.7%)	27	3 (11.1%)	26	1 (3.8%)	27	2 (7.4%)	80	6 (7.5%)
0 週	27	2 (7.4%)	27	3 (11.1%)	26	4 (15.4%)	27	1 (3.7%)	80	8 (10.0%)
2 週	27	4 (14.8%)	27	14 (51.9%)	26	18 (69.2%)	27	20 (74.1%)	80	52 (65.0%)
3 週	25	3 (12.0%)	26	14 (53.8%)	26	20 (76.9%)	25	19 (76.0%)	77	53 (68.8%)
4 週	25	3 (12.0%)	25	17 (68.0%)	26	23 (88.5%)	25	17 (68.0%)	76	57 (75.0%)
6 週	23	4 (17.4%)	24	19 (79.2%)	26	17 (65.4%)	23	14 (60.9%)	73	50 (68.5%)
投与量固定期 最終評価時	27	4 (14.8%)	27	21 (77.8%)	26	19 (73.1%)	27	24 (88.9%)	80	64 (80.0%)
8 週	22	4 (18.2%)	23	18 (78.3%)	26	17 (65.4%)	23	14 (60.9%)	72	49 (68.1%)
10 週	20	3 (15.0%)	23	19 (82.6%)	26	19 (73.1%)	23	15 (65.2%)	72	53 (73.6%)
12 週	19	3 (15.8%)	22	16 (72.7%)	26	16 (61.5%)	23	16 (69.6%)	71	48 (67.6%)
14 週	17	1 (5.9%)	22	17 (77.3%)	26	26 (100.0%)	23	18 (78.3%)	71	61 (85.9%)
16 週	17	3 (17.6%)	20	16 (80.0%)	26	23 (88.5%)	23	16 (69.6%)	69	55 (79.7%)
18 週	17	3 (17.6%)	20	15 (75.0%)	26	23 (88.5%)	23	21 (91.3%)	69	59 (85.5%)
20 週	17	4 (23.5%)	20	15 (75.0%)	26	23 (88.5%)	23	20 (87.0%)	69	58 (84.1%)
22 週	17	2 (11.8%)	18	15 (83.3%)	26	23 (88.5%)	23	18 (78.3%)	67	56 (83.6%)
24 週	16	4 (25.0%)	18	15 (83.3%)	26	20 (76.9%)	23	19 (82.6%)	67	54 (80.6%)
投与終了時	27	4 (14.8%)	27	21 (77.8%)	26	20 (76.9%)	27	23 (85.2%)	80	64 (80.0%)
追跡調査 4 週	27	7 (25.9%)	27	16 (59.3%)	26	15 (57.7%)	27	17 (63.0%)	80	48 (60.0%)
試験終了時	27	6 (22.2%)	27	16 (59.3%)	26	16 (61.5%)	27	17 (63.0%)	80	49 (61.3%)

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-0303 (5.3.5.4-1) Table 12.3.2.3.1

目標 Hb 値下限の達成割合及び達成期間

目標 Hb 値下限 (10.0 g/dL) を達成した患者数 (割合) は、プラセボ群で 8 例 (29.6%)、ロキサデュスタット 50 mg 群で 25 例 (92.6%)、ロキサデュスタット 70 mg 群で 26 例 (100.0%) 及びロキサデュスタット 100 mg 群で 27 例 (100.0%) 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 3.7 週、ロキサデュスタット 70 mg 群で 2.6 週及びロキサデュスタット 100 mg 群 2.3 週で、用量増加に伴う減少がみられた。プラセボ群の目標 Hb 値下限達成期間の平均値は 8.1 週であった (表 2.7.6.36- 9)。

表 2.7.6.36- 9 目標 Hb 値下限（10.0 g/dL）の達成割合及び達成期間：FAS

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
達成状況					
達成	8 (29.6%)	25 (92.6%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	78 (97.5%)
未達成 ^a	19 (70.4%)	2 (7.4%)	0	0	2 (2.5%)
目標 Hb 値下限達成期間 (週) ^b					
n	27	27	26	27	80
第一四分位	6.0	2.0	2.0	2.0	2.0
中央値 (95% CI)	NA (10.0, NA)	2.0 (2.0, 4.0)	2.0 (NA, NA)	2.0 (NA, NA)	2.0 (NA, NA)
平均値 (SE)	8.1 (0.7)	3.7 (0.4)	2.6 (0.3)	2.3 (0.1)	2.9 (0.2)
第三四分位	-	5.9	2.9	2.3	3.0

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，NA：該当なし，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-0303（5.3.5.4-1）Table 12.3.2.4.1

累積奏効割合（治療期全体）

FAS での治療期全体での累積奏効割合（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 以上上昇した患者の割合）は、プラセボ群で 14.8%、ロキサデュスタット 50 mg 群で 81.5%、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 群で 100.0%であった（表 2.7.6.36-10）。

表 2.7.6.36- 10 治療期全体の累積奏効割合

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
奏効例 ^a	4 (14.8%)	22 (81.5%)	26 (100.0%)	27 (100.0%)	75 (93.8%)
非奏効例	23 (85.2%)	5 (18.5%)	0	0	5 (6.3%)

Hb：ヘモグロビン

a：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

Source：CL-0303（5.3.5.4-1）Table 12.3.2.1.2

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、プラセボ群で 14.8%、ロキサデュスタット 50 mg 群で 74.1%、ロキサデュスタット 70 mg 群で 100.0%及びロキサデュスタット 100 mg 群で 85.2%であった（表 2.7.6.36-11）。

表 2.7.6.36- 11 投与量可変期開始から治療期終了の累積奏効割合：FAS

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
奏効例 ^a	4 (14.8%)	20 (74.1%)	26 (100.0%)	23 (85.2%)	69 (86.3%)
非奏効例	18 (66.7%)	3 (11.1%)	0	0	3 (3.8%)
該当なし ^b	5 (18.5%)	4 (14.8%)	0	4 (14.8%)	8 (10.0%)

Hb：ヘモグロビン

a：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

b：投与量固定期中の中止例を含む。

Source：CL-0303（5.3.5.4-1）Table 12.3.2.1.1

Hb 値が 10.0 g/dL に到達後、目標 Hb 値を維持した測定ポイントの割合

FAS での 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の平均値は、プラセボ群で 46.73%，ロキサデュスタット 50 mg 群で 84.41%，ロキサデュスタット 70 mg 群で 82.88%及びロキサデュスタット 100 mg 群で 79.43%であった（表 2.7.6.36- 12）。

表 2.7.6.36- 12 Hb 値が 10.0 g/dL に到達後、目標 Hb 値を維持した測定ポイントの割合：FAS

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
n	8	25	26	27	78
Mean	46.73	84.41	82.88	79.43	82.17
SD	28.36	20.52	16.67	18.02	18.32
Min	18.2	27.3	46.2	38.5	27.3
Median	46.15	90.91	84.62	76.92	88.19
Max	76.9	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

Source：CL-0303（5.3.5.4-1）Table 12.3.2.2.1

各週の Hb 値の投与開始時からの変化量

投与量固定期中の FAS の Hb 値のベースラインからの変化量の平均値は、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。

2 次割り付けで、ロキサデュスタット週 3 回投与群となった患者での投与終了時の Hb 値の平均値は 10.80 g/dL，週 1 回投与群では 10.42 g/dL で、いずれの投与群でも 2 次割り付けから投与 24 週の来院終了まで目標 Hb 値が維持された。

2.7.6.36.5 薬物動態

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、ロキサデュスタット 50 mg 群で 536.733 ng/mL，ロキサデュスタット 70 mg 群で 1086.563 ng/mL 及びロキサデュスタット 100 mg 群で 1297.387 ng/mL であった。

2.7.6.36.6 その他

ヘプシジン

FAS のヘプシジンは、全てのロキサデュスタット投与群で、治験薬投与後ベースラインから減少し、投与量固定期に最小値となり、その後投与量可変期にベースラインよりやや低い値まで増加した。ヘプシジンの変動に用量依存性はみられなかった。プラセボ群では試験期間を通して、ベースラインからの明らかな変化はなかった。

QOL 評価 (SF-36)

SF-36 スコア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はみられなかった。

2.7.6.36.7 安全性

有害事象の概要

有害事象の発現割合はプラセボ群で 70.4% (19/27 例)、ロキサデュスタット 50 mg 群で 74.1% (20/27 例)、ロキサデュスタット 70 mg 群で 88.5% (23/26 例) 及び 100 mg 群で 74.1% (20/27 例) で、各投与群間で同程度であった。

副作用の発現割合はプラセボ群で 14.8% (4/27 例)、ロキサデュスタット 50 mg 群で 37.0% (10/27 例)、ロキサデュスタット 70 mg 群で 15.4% (4/26 例) 及びロキサデュスタット 100 mg 群で 18.5% (5/27 例) で、ロキサデュスタット 50 mg 群が高かったが、その他の投与群では同程度であった。

本試験では死亡はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群で 7.4% (2/27 例)、ロキサデュスタット 50 mg 群で 22.2% (6/27 例)、ロキサデュスタット 70 mg 群で 7.7% (2/26 例) 及びロキサデュスタット 100 mg 群では 11.1% (3/27 例) で、ロキサデュスタット 50 mg 群が高かったが、その他の投与群では同程度であった。重篤な副作用は、ロキサデュスタット 50 mg 群及びロキサデュスタット 100 mg 群の各 1 例 (3.7%) にみられた。

治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は、プラセボ群で 7.4% (2/27 例)、ロキサデュスタット 50 mg 群で 29.6% (8/27 例) 及びロキサデュスタット 100 mg 群では 11.1% (3/27 例) で、ロキサデュスタット 70 mg 群では発現しなかった。治験薬投与中止に至った副作用の発現割合は、プラセボ群及びロキサデュスタット 100 mg 群の各 1 例 (3.7%)、ロキサデュスタット 50 mg 群の 2 例 (7.4%) にみられた (表 2.7.6.36-13)。

表 2.7.6.36- 13 有害事象の概要：SAF

	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
有害事象	19 (70.4%)	20 (74.1%)	23 (88.5%)	20 (74.1%)	63 (78.8%)
軽度	17 (63.0%)	13 (48.1%)	18 (69.2%)	14 (51.9%)	45 (56.3%)
中等度	1 (3.7%)	5 (18.5%)	5 (19.2%)	5 (18.5%)	15 (18.8%)
重度	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	1 (3.7%)	3 (3.8%)
副作用 ^a	4 (14.8%)	10 (37.0%)	4 (15.4%)	5 (18.5%)	19 (23.8%)
死亡	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	2 (7.4%)	6 (22.2%)	2 (7.7%)	3 (11.1%)	11 (13.8%)
重篤な副作用 ^a	0	1 (3.7%)	0	1 (3.7%)	2 (2.5%)
治験薬投与中止に至った有害事象	2 (7.4%)	8 (29.6%)	0	3 (11.1%)	11 (13.8%)
治験薬投与中止に至った副作用 ^a	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	1 (3.7%)	3 (3.8%)

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-0303（5.3.5.4-1）Table 12.6.1.1.1, Table 12.6.1.4

有害事象

プラセボ群で発現割合が5%を超えた有害事象は、鼻咽頭炎、筋痙縮及び咳嗽であった。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、下痢、悪心及び慢性腎不全であった（表 2.7.6.36- 14）。

表 2.7.6.36- 14 有害事象：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
全体	19 (70.4%)	20 (74.1%)	23 (88.5%)	20 (74.1%)	63 (78.8%)
血液およびリンパ系障害	1 (3.7%)	0	0	0	0
腎性貧血	1 (3.7%)	0	0	0	0
心臓障害	2 (7.4%)	1 (3.7%)	1 (3.8%)	2 (7.4%)	4 (5.0%)
心房細動	1 (3.7%)	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
うっ血性心不全	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
期外収縮	1 (3.7%)	0	0	0	0
動悸	0	0	0	2 (7.4%)	2 (2.5%)
耳および迷路障害	0	2 (7.4%)	0	1 (3.7%)	3 (3.8%)
感音性難聴	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
耳痛	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
回転性めまい	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
眼障害	0	3 (11.1%)	2 (7.7%)	1 (3.7%)	6 (7.5%)
結膜出血	0	1 (3.7%)	0	1 (3.7%)	2 (2.5%)
結膜炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
眼瞼浮腫	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
黄斑浮腫	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
点状角膜	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
硝子体出血	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
胃腸障害	2 (7.4%)	8 (29.6%)	9 (34.6%)	5 (18.5%)	22 (27.5%)
腹痛	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
下腹部痛	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
異常便	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
便秘	0	3 (11.1%)	0	1 (3.7%)	4 (5.0%)
齲歯	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
下痢	1 (3.7%)	3 (11.1%)	4 (15.4%)	1 (3.7%)	8 (10.0%)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
消化不良	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
胃潰瘍	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
胃炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
びらん性胃炎	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
悪心	0	2 (7.4%)	3 (11.5%)	0	5 (6.3%)
口内炎	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
尿毒症性胃障害	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
嘔吐	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	1 (3.7%)	3 (3.8%)
一般・全身障害および投与部位 の状態	2 (7.4%)	1 (3.7%)	5 (19.2%)	2 (7.4%)	8 (10.0%)
胸部不快感	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
異常感	0	0	2 (7.7%)	0	2 (2.5%)
浮腫	1 (3.7%)	0	0	0	0
末梢性浮腫	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)	0	3 (3.8%)
発熱	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
異物感	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
肝胆道系障害	2 (7.4%)	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (3.7%)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (3.7%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (33.3%)	7 (25.9%)	14 (53.8%)	11 (40.7%)	32 (40.0%)
気管支炎	1 (3.7%)	0	0	0	0
膀胱炎	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
憩室炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
胃腸炎	1 (3.7%)	0	0	0	0
細菌性胃腸炎	1 (3.7%)	0	0	0	0
単純ヘルペス	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
インフルエンザ	0	0	2 (7.7%)	1 (3.7%)	3 (3.8%)
限局性感染	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
鼻咽頭炎	6 (22.2%)	5 (18.5%)	8 (30.8%)	8 (29.6%)	21 (26.3%)
歯周炎	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
咽頭炎	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
歯髄炎	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
腎盂腎炎	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
上気道感染	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
傷害、中毒および処置合併症	2 (7.4%)	5 (18.5%)	2 (7.7%)	2 (7.4%)	9 (11.3%)
挫傷	0	4 (14.8%)	0	0	4 (5.0%)
擦過傷	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
手骨折	1 (3.7%)	0	0	0	0
上腕骨骨折	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
靱帯捻挫	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
四肢損傷	1 (3.7%)	0	0	0	0

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
引っかき傷	0	1 (3.7%)	0	1 (3.7%)	2 (2.5%)
硬膜下血腫	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
臨床検査	1 (3.7%)	4 (14.8%)	1 (3.8%)	2 (7.4%)	7 (8.8%)
血中クレアチンホスホキ ナーゼ増加	0	1 (3.7%)	0	1 (3.7%)	2 (2.5%)
血中リン増加	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
血圧低下	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
血圧上昇	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
C-反応性蛋白増加	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	2 (7.4%)	5 (18.5%)	4 (15.4%)	3 (11.1%)	12 (15.0%)
アシドーシス	1 (3.7%)	0	0	0	0
糖尿病	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
痛風	1 (3.7%)	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
高カルシウム血症	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
高カリウム血症	0	1 (3.7%)	2 (7.7%)	1 (3.7%)	4 (5.0%)
高リン酸塩血症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
高尿酸血症	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
低カルシウム血症	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
低血糖症	0	2 (7.4%)	0	1 (3.7%)	3 (3.8%)
筋骨格系および結合組織障害	4 (14.8%)	3 (11.1%)	4 (15.4%)	4 (14.8%)	11 (13.8%)
関節痛	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
背部痛	1 (3.7%)	1 (3.7%)	2 (7.7%)	1 (3.7%)	4 (5.0%)
関節拘縮	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
筋痙縮	2 (7.4%)	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
筋骨格硬直	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
頸部痛	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
変形性関節症	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
四肢痛	0	1 (3.7%)	0	1 (3.7%)	2 (2.5%)
肩回旋筋腱板症候群	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
変形性脊椎症	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
腱鞘炎	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
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）	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
小細胞癌	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
神経系障害	0	2 (7.4%)	3 (11.5%)	6 (22.2%)	11 (13.8%)
糖尿病性ニューロパチー	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
浮動性めまい	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)	3 (3.8%)
頭痛	0	0	2 (7.7%)	2 (7.4%)	4 (5.0%)
感覚鈍麻	0	0	0	2 (7.4%)	2 (2.5%)
会話障害	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
振戦	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
精神障害	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
不眠症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	1 (3.7%)	4 (14.8%)	0	1 (3.7%)	5 (6.3%)
慢性腎不全	1 (3.7%)	4 (14.8%)	0	1 (3.7%)	5 (6.3%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (7.4%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)	1 (3.7%)	5 (6.3%)
咳嗽	2 (7.4%)	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
口腔咽頭痛	0	1 (3.7%)	2 (7.7%)	0	3 (3.8%)

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
肥厚性鼻炎	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
喀痰増加	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.7%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)	3 (11.1%)	7 (8.8%)
皮膚炎	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
湿疹	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
皮脂欠乏性湿疹	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
皮下出血	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
ばら色紅糠疹	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
そう痒症	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
全身性そう痒症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
皮膚びらん	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
皮膚潰瘍	1 (3.7%)	0	0	0	0
顔面腫脹	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
外科および内科処置	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)	3 (3.8%)
動静脈シャント手術	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
心臓アブレーション	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
副甲状腺摘出	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
血管障害	3 (11.1%)	2 (7.4%)	2 (7.7%)	1 (3.7%)	5 (6.3%)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
四肢壊死	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
高血圧	1 (3.7%)	2 (7.4%)	1 (3.8%)	0	3 (3.8%)
低血圧	1 (3.7%)	0	0	0	0
末梢動脈閉塞性疾患	1 (3.7%)	0	0	0	0

Source : CL-0303 (5.3.5.4-1) Table 12.6.1.2.1

副作用

プラセボ群で発現割合が2%を超えた副作用は、うっ血性心不全、口内炎、浮腫及び肝機能異常であった。ロキサデュスタット併合群で発現割合が2%を超えた副作用は、高血圧、悪心、嘔吐、浮動性めまい及び頭痛であった（表 2.7.6.36- 15）。

表 2.7.6.36- 15 副作用 : SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
全体	4 (14.8%)	10 (37.0%)	4 (15.4%)	5 (18.5%)	19 (23.8%)
心臓障害	1 (3.7%)	0	0	0	0
うっ血性心不全	1 (3.7%)	0	0	0	0
耳および迷路障害	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
回転性めまい	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
眼障害	0	2 (7.4%)	0	0	2 (2.5%)
黄斑浮腫	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
硝子体出血	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
胃腸障害	1 (3.7%)	5 (18.5%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)	7 (8.8%)
便秘	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
下痢	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
悪心	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	0	2 (2.5%)
口内炎	1 (3.7%)	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
嘔吐	0	1 (3.7%)	0	1 (3.7%)	2 (2.5%)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.7%)	0	0	0	0
浮腫	1 (3.7%)	0	0	0	0
肝胆道系障害	1 (3.7%)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (3.7%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
限局性感染	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
臨床検査	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
血中尿酸増加	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
高カリウム血症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
四肢痛	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
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)	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
小細胞癌	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
神経系障害	0	2 (7.4%)	1 (3.8%)	3 (11.1%)	6 (7.5%)
浮動性めまい	0	1 (3.7%)	0	1 (3.7%)	2 (2.5%)
頭痛	0	0	1 (3.8%)	1 (3.7%)	2 (2.5%)
感覚鈍麻	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
振戦	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
全身性そう痒症	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
血管障害	0	2 (7.4%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)	4 (5.0%)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
高血圧	0	2 (7.4%)	1 (3.8%)	0	3 (3.8%)

Source : CL-0303 (5.3.5.4-1) 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

プラセボ群で発現割合が 2%を超えた重篤な有害事象は、薬物性肝障害、細菌性胃腸炎、慢性腎不全及び末梢動脈閉塞性疾患であった。ロキサデュスタット併合群で発現割合が 2%を超えた重篤な有害事象は慢性腎不全であった（表 2.7.6.36- 16）。

重篤な副作用は、ロキサデュスタット 50 mg 群の 1 例（小細胞癌）及びロキサデュスタット 100 mg 群の 1 例（深部静脈血栓症）にみられた。

表 2.7.6.36- 16 重篤な有害事象：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
全体	2 (7.4%)	6 (22.2%)	2 (7.7%)	3 (11.1%)	11 (13.8%)
胃腸障害	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
出血性十二指腸潰瘍	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
肝胆道系障害	1 (3.7%)	0	0	0	0
薬物性肝障害	1 (3.7%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (3.7%)	0	0	0	0
細菌性胃腸炎	1 (3.7%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
硬膜下血腫	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
糖尿病	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
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）	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
小細胞癌	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	1 (3.7%)	3 (3.8%)
慢性腎不全	1 (3.7%)	2 (7.4%)	0	1 (3.7%)	3 (3.8%)
外科および内科処置	0	1 (3.7%)	1 (3.8%)	1 (3.7%)	3 (3.8%)
動静脈シャント手術	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
心臓アブレーション	0	0	1 (3.8%)	0	1 (1.3%)
副甲状腺摘出	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
血管障害	1 (3.7%)	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
末梢動脈閉塞性疾患	1 (3.7%)	0	0	0	0

Source : CL-0303 (5.3.5.4-1) 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、プラセボ群で 7.4% (2/27 例)、ロキサデュスタット 50 mg 群で 29.6% (8/27 例)、ロキサデュスタット 100 mg 群で 11.1% (3/27 例) 及びロキサデュスタット併合群で 13.8% (11/80 例) で、ロキサデュスタット 70 mg 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、プラセボ群の 1 例（肝機能異常）、ロキサデュスタット 50 mg 群の 2 例（黄斑浮腫及び硝子体出血各 1 例）及びロキサデュスタット 100 mg 群の 1 例（深部静脈血栓症）にみられた（表 2.7.6.36- 17）。

表 2.7.6.36- 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	プラセボ (N=27)	ロキサデュスタット			
		50 mg (N=27)	70 mg (N=26)	100 mg (N=27)	併合 (50 + 70 + 100 mg) (N=80)
全体	2 (7.4%)	8 (29.6%)	0	3 (11.1%)	11 (13.8%)
眼障害	0	2 (7.4%)	0	0	2 (2.5%)
黄斑浮腫	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
硝子体出血	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
肝胆道系障害	1 (3.7%)	0	0	0	0
肝機能異常	1 (3.7%)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (3.7%)	0	0	0	0
細菌性胃腸炎	1 (3.7%)	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
硬膜下血腫	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
代謝および栄養障害	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
低血糖症	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
腎および尿路障害	0	3 (11.1%)	0	1 (3.7%)	4 (5.0%)
慢性腎不全	0	3 (11.1%)	0	1 (3.7%)	4 (5.0%)
外科および内科処置	0	1 (3.7%)	0	1 (3.7%)	2 (2.5%)
動静脈シャント手術	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
副甲状腺摘出	0	1 (3.7%)	0	0	1 (1.3%)
血管障害	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)
深部静脈血栓症	0	0	0	1 (3.7%)	1 (1.3%)

Source : CL-0303 (5.3.5.4-1) Table 12.6.1.9

臨床検査値

ロキサデュスタット併合群で、投与 4 週に総コレステロールの平均値の低下（ベースラインから最大 1.020 mmol/L 低下）及びセルロプラスミンの平均値の上昇（ベースラインから最大 99.9 mg/L 上昇）がみられた。その他の臨床検査値で、投与群間で明らかな違いはなかった。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 TBL が ULN の 2 倍を超えた患者はいなかった。

薬物性肝障害の可能性のある事象がプラセボ群でみられたが、シロスタゾール及びアロプリノールによると治験担当医師に判断され、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

プラセボ群及びロキサデュスタット群で、バイタルサイン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。

臨床的に重要な心電図異常はロキサデュスタット群では試験期間を通してみられた。しかし、臨床的に重要な心電図異常は、スクリーニング期間中にも同程度又はより高い頻度でみられた。

ロキサデュスタット 70 mg 群で、試験終了時の QTc 間隔が 500 msec 以上となった患者が 1 例 (3.8%) みられたが、ベースラインから試験終了時で QTc 間隔 60 msec 超の増加はみられなかった。

2.7.6.36.8 結論

- 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に用量反応性がみられた。また、全てのロキサデュスタット群とプラセボ群で、投与量固定期の Hb 値上昇速度の調整済み平均値に、統計学的に有意な差がみられた。
- ロキサデュスタット群の目標 Hb 値 (10.0～12.0 g/dL) の達成割合は、プラセボ群と比較して高かった。
- 目標 Hb 値下限 (10.0 g/dL) を達成した割合は、ロキサデュスタット群でプラセボ群と比較して高く、目標 Hb 値下限達成期間は用量増加に伴い減少し、プラセボ群と比較して短かった。
- 治療期全体での累積奏効割合は、ロキサデュスタット群でプラセボ群と比較して高かった。
- Hb 値が 10.0 g/dL に到達後、目標 Hb 値を維持した測定ポイントの割合は、ロキサデュスタット群でプラセボ群と比較して高かった。
- 保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者に、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。