2.7.6.37 米国前期第 2 相試験（ND）［FGCL-017］（添付資料番号 5.3.5.4-2）

2.7.6.37.1 試験方法

試験の標題：保存期慢性腎臓病患者を対象に FG-4592（ロキサデュスタット）を漸増反復経口投与したときの安全性及び生物学的活性を検討するランダム化，単盲検，プラセボ対照，4 週間投与試験

治験実施施設：米国 29 施設

公表文献：Besarab A, Provenzano R, Hertel J, Zabaneh R, Klaus SJ, Lee T, et al. Randomized placebo-controlled dose-ranging and pharmacodynamics study of roxadustat (FG-4592) to treat anemia in nondialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. Nephrol Dial Transplant. 2015;30:1665-73.

試験期間

試験開始日（最初の患者の組み入れ日）: 2006 年 11 月 1 日（パート 1），2009 年 3 月 9 日（パート 2）

試験終了日（最後の患者の完了日）: 2007 年 6 月 5 日（パート 1），2010 年 6 月 21 日（パート 2）

注）2007 年 5 月 8 日～2008 年 3 月 24 日の期間，本試験は米国食品医薬品局（FDA）による差し止めとなった。これは，FDA が他の低酸素誘発因子-プロリン水酸化酵素阻害剤の試験で 1 例に発現した重篤な肝関連有害事象を評価するためであった。2009 年 3 月 9 日，試験実施計画書の 6 回目の改訂版に基づき，試験を再開した。差し止め前までをパート 1，再開（2009 年 3 月 9 日）後をパート 2 とした。パート 2 では治験実施計画書を大幅に改訂したことから，結果を分けて記載している場合がある。

開発のフェーズ：前期第 2 相

目的

主要目的：

- ロキサデュスタットの複数用量を週 2 回又は週 3 回で経口投与したときの安全性及び忍容性を検討する。
- ロキサデュスタットの複数用量を週 2 回又は週 3 回で経口投与したとき，ヘモグロビン（Hb）反応に及ぼす薬力学効果の特性を示す。

副次目的：

- ロキサデュスタットの複数用量を週 2 回又は週 3 回で経口投与したときの薬物動態の特性を示す（パート 1）。
- ロキサデュスタットを週 2 回又は週 3 回投与したときのトラフ濃度の特性を示す（パート 2）
- 生物学的マーカーである赤血球産生に及ぼすロキサデュスタットの薬力学効果を確認する。

試験方法

本試験は，ステージ 3 又は 4 の慢性腎臓病（CKD）に伴う腎性貧血患者を対象に，コホートを用いて用量漸増する，ランダム化，単盲検（患者），プラセボ対照，並行群間試験であった。本試験は，スクリーニング期（最長 28 日），治験薬投与期（4 週間）及び安全性の後観察期（12 週間）で構成された。

パート 1 には，パート 2 よりも包括的な薬物動態の検討が含まれており，治験実施施設は「薬物動態用施設」及び「治療用施設」のいずれかに指定された。施設のタイプごとに組み入れ基準及び試験手順は異なった。

30 例をロキサデュスタット 1.0 mg/kg の週 2 回，週 3 回，プラセボの週 2 回，週 3 回投与にランダム化し，その割り付け比は，薬物動態用施設 2 施設で 2:2:1:1，治療用施設で 7:7:2:2 であった。薬物動態用施設では，用量制限毒性（DLT）又は赤血球の過剰産生がみられた場合，患者を入れ替えることを可能とした。

赤血球の過剰産生に対する用量調整

2 週間の投与期間内に Hb 値が 2.0 g/dL 以上上昇した場合，残りの投与期間は 50%（±10%）減量した。試験期間中に Hb 値がベースラインから 3.0 g/dL 以上上昇した場合，投与を中止することとしたが，残りの試験期間は治験実施計画書で規定した手順に従って追跡した（スケジュールに従い全ての採血を行い，また，安全性を評価した）。

用量コホート：用量漸増及び低用量コホートの追加

パート 1 の期間（2007 年 3 月 15 日）に，データモニタリング委員会（DMC）が，実施済みの用量コホート（1.0 mg/kg）の安全性，薬物動態及び薬力学データを確認し，2.0 mg/kg への増量を承認した。パート 1 終了前に，3 例が 2.0 mg/kg を投与され（週 3 回が 2 例，週 2 回が 1 例），安全性解析対象集団に含められた。試験再開前に治験実施計画書が改訂され，パート 2 は，より低い用量である 1.5 mg/kg から開始することとした。パート 2 では，1.5 mg/kg から 2.0 mg/kg への増量に際して，DMC が 1.5 mg/kg コホートでの安全性データ（Hb 値を含む）を確認した。2.0 mg/kg コホートで 4 週間投与し，2 週間追跡した結果，Hb に十分な効果がみられたことから（平均 Hb 値の上昇が 2.0 g/dL 以上，患者全てで Hb 値の上昇が 1.0 g/dL 以上［有効用量の基準値］），最大耐量（MTD）には達しなかったが，2.0 mg/kg より高い用量は検討しなかった。パート 1 の 1.0 mg/kg で有効性が示されたことから，高用量を検討する代わりに，パート 2 に 0.7 mg/kg を追加し，最小有効用量を確認することとした。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：約 120 例（最大 160 例）（6 回目の改訂版）
解析時：

安全性解析対象集団 : 116 例（このうち 12 例［パート 1 で 4 例，パート 2 で 8 例］は複数コホートに組み入れられた患者）

有効性解析対象集団 : 96 例

対象患者

保存期 CKD 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. 文書により同意した患者
2. 18～80 歳の患者
3. CKD を有しており，MDRD 簡易式により推定した推算糸球体濾過量（eGFR）が 15～59 mL/min/1.73 m^2（ステージ 3 及び 4 の CKD）の患者
4. Hb 値が，パート 1 では治療用施設で 11.0 g/dL 以下，薬物動態用施設で 13 g/dL 以下の患者（治験実施計画書の初版），パート 2 では 11.0 g/dL 以下の患者（6 回目の改訂版）。パート 1 では，治験薬初回投与前の最終測定値に基づいた。パート 2 では，スクリーニング時に 3 回測定した Hb 値の平均値に基づいた。3 回の測定値の差は 1 g/dL 以内である必要があった。
5. 血清トランスフェリン飽和度（TSAT）が 8%超（パート 1，初版）又は 20%超（パート 2，6 回目の改訂版），かつ血清フェリチンが 25 ng/mL 超（パート 1）又は 100 ng/mL 超（パート 2）の患者
6. 血清葉酸及びビタミン B_{12} が基準値下限（LLN）を超えている患者
7. パート 1 ではビリルビンが基準値上限（ULN）の 2.0 倍未満の患者（初版），パート 2 では総ビリルビンの中央値及び投与前（スクリーニング期）の最終測定値が基準値内の患者（6 回目の改訂版）
8. パート 1 では，AST 値が ULN の 2.5 倍未満，かつ ALT 値が ULN の 2.5 倍未満の患者（初版），パート 2 では，ALT 値及び AST 値の中央値及び投与前（スクリーニング期）の最終測定値が基準値内の患者（6 回目の改訂版）
9. 女性の場合，不妊手術（子宮摘出術又は卵管結紮術）を受けている患者，閉経後 2 年以上の患者，又は妊娠中でも授乳中でもなく，試験期間中及び試験終了後 3 カ月以上は 2 種類の避妊法を用いることに同意した患者
10. 妊娠可能なパートナーが試験期間中及び試験終了後 12 週間以上は医学的に認められた避妊法を用いることに同意した男性患者
11. ALP が ULN の 2 倍未満の患者。ただし，血清 ALP 値が ULN 値と ULN の 2 倍値の間の患者は，骨型 ALP も上昇していた場合にのみ組み入れ可能とした。（パート 2 のみ，6 回目の改訂版）。

12. スクリーニング時の便潜血検査により活動性又は慢性の出血がないと確認された患者（パート 2 のみ，6 回目の改訂版）。
13. 試験期間中に治療を要する可能性のある加齢黄斑変性症，糖尿病性黄斑浮腫又は増殖糖尿病網膜症がないと眼科医が診断した患者（過去 3 カ月以内に眼科医が確認）（パート 2 のみ，6 回目の改訂版）。

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. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）血清反応陽性の患者
2. B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原，C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体の血清反応陽性，又はその他の慢性肝疾患の既往がある患者
3. 多発性嚢胞腎の既往がある患者
4. コントロール不良の高血圧を有する患者（スクリーニング時の拡張期血圧が 110 mmHg 超又は収縮期血圧が 170 mmHg 超）
5. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 又は IV）を合併する患者
6. Day 1 前の 3 カ月以内に心筋梗塞又は急性冠動脈症候群がみられた患者
7. 骨髄異形成症候群の既往がある患者
8. 悪性腫瘍の既往又はがんの遺伝的素因（例：がんの遺伝的素因を示唆する診断マーカー）を有する患者。ただし，治癒的切除された皮膚の基底細胞癌及び扁平上皮癌，子宮頸部上皮内癌，切除された良性結腸ポリープは除く。
9. 赤血球産生を阻害する可能性のある活動性の炎症状態（例：痛風）にある患者
10. 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）
11. 活動性感染が臨床的に又は臨床検査値から確認された患者
12. 試験への参加には高いリスクがあると考えられる臨床的に重要かつコントロール不良の医学的状態にある患者
13. Day 1 前の 4 週間以内に血栓塞栓性事象がみられた患者
14. 持続的な溶血の既往があるか，溶血性症候群と診断された患者
15. 骨髄繊維症がある患者
16. ヘモジデリン沈着症又はヘモクロマトーシスの既往がある患者
17. Day 1 前の 12 週間以内にアンドロゲン療法を受けた患者
18. Day 1 前の 12 週間以内に赤血球輸血を受けた患者
19. Day 1 前の 60 日以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）による治療を受けた患者
20. Day 1 前の 60 日以内に静脈内投与による鉄補充を受けた患者又は試験期間中に鉄補充を中断できない患者（経口投与による鉄補充を受けた患者の組み入れは可能としたが，試験期間中，鉄の経口用量を一定にしなければならなかった）

21. 投与期間中，主に CYP2C8 アイソザイムにより代謝される薬剤（パクリタキセル，トラセミド，amodiaquine，レパグリニド，カルバマゼピン，ピオグリタゾン及び rosiglitazone）が必要になると予測される患者
22. 投与期間中もしくは安全性の後観察期間，ジアフェニルスルホン又はアセトアミノフェン 2.6 g/日超が必要になると予測される患者
23. 過去に臓器移植を受けた患者
24. アルコール又は薬物乱用をしている患者，アルコールの過剰摂取（過去 1 年以内に，アルコール飲料を 1 日 3 杯以上摂取）をしている患者
25. Day 1 前の 4 週間以内に治験薬を投与されたか，治験に参加した患者
26. 尿中毒物スクリーニング検査が陽性の患者

治験薬，ロット番号

パート 1

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：8706.001B
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：8707.001B
プラセボ [redacted]：8705.001B

パート 2

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：8706.002B
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：8707.002B
プラセボ [redacted]：8705.001B

2009 年 12 月 12 日～：

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-003L01，A05535-015L03
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-003L02，A05535-015L05
プラセボ [redacted]：A05535-002L01，A05535-003L03，A05535-015L01

治験薬の投与量及び投与方法

パート 1

治験実施計画書の初版で示した以下のロキサデュスタット 4 用量のうち，最初の 2 用量に患者が順次組み入れられた。

- 用量 1：ロキサデュスタット 1 mg/kg
- 用量 2：ロキサデュスタット 2 mg/kg
- 用量 3：ロキサデュスタット 3 mg/kg
- 用量 4：ロキサデュスタット 4 mg/kg

各用量コホート内で，30 例を以下のいずれかにランダム化した。

- ロキサデュスタット週 2 回投与：各用量に計 11 例（薬物動態用 4 例，治療用 7 例）
- ロキサデュスタット週 3 回投与：各用量に計 11 例（薬物動態用 4 例，治療用 7 例）

- プラセボ週 2 回投与：各用量に計 4 例（薬物動態用 2 例，治療用 2 例）
- プラセボ週 3 回投与：各用量に計 4 例（薬物動態用 2 例，治療用 2 例）

パート 2

治験実施計画書の6回目の改訂版に基づくパート2の組み入れ前に，パート1の用量1（1 mg/kg）には，すでに 34 例と十分に組み入れられていた。パート 2 では以下の用量に患者を組み入れる計画とした。

- 用量 2：ロキサデュスタット 1.5 mg/kg（26 例）
- 用量 3：ロキサデュスタット 2 mg/kg（26 例）
- 用量 4：ロキサデュスタット 2.5 mg/kg（26 例）
- 用量 5：ロキサデュスタット 3 mg/kg（26 例）
- 用量 6：ロキサデュスタット 0.7 mg/kg（26 例）

0.7 mg/kg を除き，患者の組み入れは低用量から順次行うこととした。2.0 mg/kg コホートで Hb に十分な効果がみられたことから，用量 4 及び 5 は実施しなかった。その代わりに，2 mg/kg コホート終了後，0.7 mg/kg コホートでの組み入れを行った。

各用量コホート内で，26 例を以下のいずれかにランダム化した。

- ロキサデュスタット週 2 回投与：各用量に 10 例
- ロキサデュスタット週 3 回投与：各用量に 10 例
- プラセボ週 2 回投与：各用量に 3 例
- プラセボ週 3 回投与：各用量に 3 例

治験薬投与期間

週 2 回投与：29 日間

週 3 回投与：26 日間

評価項目

有効性

- 試験終了時の Hb 値のベースラインからの変化量（投与期間中の赤血球輸血又は鉄補充［静脈投与］による変化ではない）
- 以下の 2 つの定義に基づく Hb 反応（投与期間中の赤血球輸血又は鉄補充［静脈投与］による上昇ではない）：
  - Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上の上昇
  - Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上の上昇，かつ Hb 値が 11 g/dL 以上（レトロスペクティブに追加した項目）

生物学的活性

赤血球産生及び鉄利用とロキサデュスタット投与との生物学的相関を，エリスロポエチン（EPO），可溶性トランスフェリンレセプター（パート 1 のみ），網赤血球数，血清中鉄，フェリチン，トランスフェリン（又は総鉄結合能［TIBC］），TSAT，血管内皮細胞増殖因子（VEGF），尿中及び血清中ヘプシジン（パート 2 のみ）により検討した。

薬物動態

- ロキサデュスタットの血漿中濃度
- ロキサデュスタットの尿中排泄量

安全性

- 有害事象
- 身体所見
- バイタルサイン
- 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 3 版）を用いて Grade を判定した。

Grade	判定基準
1：軽度	軽度，治療を要さない，症状がない画像所見異常／検査値異常
2：中等度	最低限の治療／局所的治療／非侵襲的治療を要する
3：重度	入院や侵襲的治療／IVR／輸血／治療的内視鏡／手術などを要する顕著な症状を有する
4：生命を脅かす	生命を脅かす，又は活動不能／動作不能となる有害事象。急性で生命を脅かす代謝性／心血管系の合併症など。集中治療や緊急処置（緊急 IVR／治療的内視鏡／手術など）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

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

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	有害事象発現が，他の要因（患者の臨床状態，環境要因，その他の治療や併用薬の作用機序など）と明らかに関連がある場合
関連あるかもしれない	有害事象発現が，治験薬投与との間に妥当な時間的連続性がある，又は治験薬の既知の反応パターンどおりであるが，患者の臨床状態，環境要因，その他の治療や併用薬の作用機序などにより容易に引き起こされる可能性もある場合
たぶん関連あり	有害事象発現が，治験薬投与との間に妥当な時間的連続性があり，治験薬の既知の反応パターンどおりであり，患者の臨床状態，環境要因，その他の治療や併用薬の作用機序などにより容易に引き起こされる可能性がない場合

統計手法

被験者数設定の根拠

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

解析対象集団

Intent-to-Treat（ITT）集団：

ランダム化された全ての患者

有効性評価対象（EE）集団：

治験薬を 2.5 週間以上投与され，ベースライン及び投与後の有効な Hb 値を有する全ての貧血患者（初回投与前の 1 時点以上で Hb 値が 11 g/dL 未満の患者）

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

パート 1 ではロキサデュスタットを投与された患者，パート 2 ではロキサデュスタットを投与され，薬物動態パラメータを算出するのに十分な血漿中データを有する全ての患者

安全性解析対象集団（SAF）

治験薬（ロキサデュスタット又はプラセボ）を 1 回以上投与された全ての患者

有効性

分散分析（ANOVA）を用いて，Hb 値のベースラインからの変化量をロキサデュスタット群とプラセボ群で比較した。

Pearson のカイ二乗検定又は Fisher’s Exact 検定を用いて，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をロキサデュスタット群とプラセボ群で比較した。追加解析として，Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇し，かつ Hb 値が 11 g/dL 以上であった患者の割合を解析した。本試験は探索的であったことから，P 値が 0.05 以下（両側，多重比較の調整はなし）の場合，ロキサデュスタット群とプラセボ群の Hb 反応に，統計学的に有意な差があると判断した。

生物学的活性

赤血球産生及び鉄利用とロキサデュスタット投与との生物学的相関を，EPO，可溶性トランスフェリンレセプター（パート 1），網赤血球数，血清中鉄，フェリチン，トランスフェリン（又は TIBC），TSAT，VEGF，尿中及び血清中ヘプシジン（パート 2 のみ）により検討した。鉄関連の臨床検査値（血清中鉄，フェリチン，トランスフェリン，TSAT，TIBC）の解析及びバイオマーカーのその他の解析は，妥当な場合にはパート 1 及び 2 のデータを併合して行った。群内比較（投与後とベースラインの比較）の P 値は，1 標本 t 検定により算出した。群間比較（ロキサデュスタット群とプラセボ群のベースラインからの変化量の比較）の P 値は，2 標本 t 検定により算出した。

薬物動態

薬物動態解析では，パート 1 と 2 で別々に行った。ロキサデュスタットの血漿中濃度及び薬物動態パラメータを患者ごとに一覧で示し，投与群ごとに要約統計量を算出した。

計画した採尿の各間隔でのロキサデュスタットの尿中排泄量を投与群ごとに要約統計量を用いて要約した。

安全性

有害事象について，MedDRA Version 11（パート 1）及び Version 13.1（パート 2）を用い，器官別大分類別及び基本語別に分類した。

2.7.6.37.2 試験対象

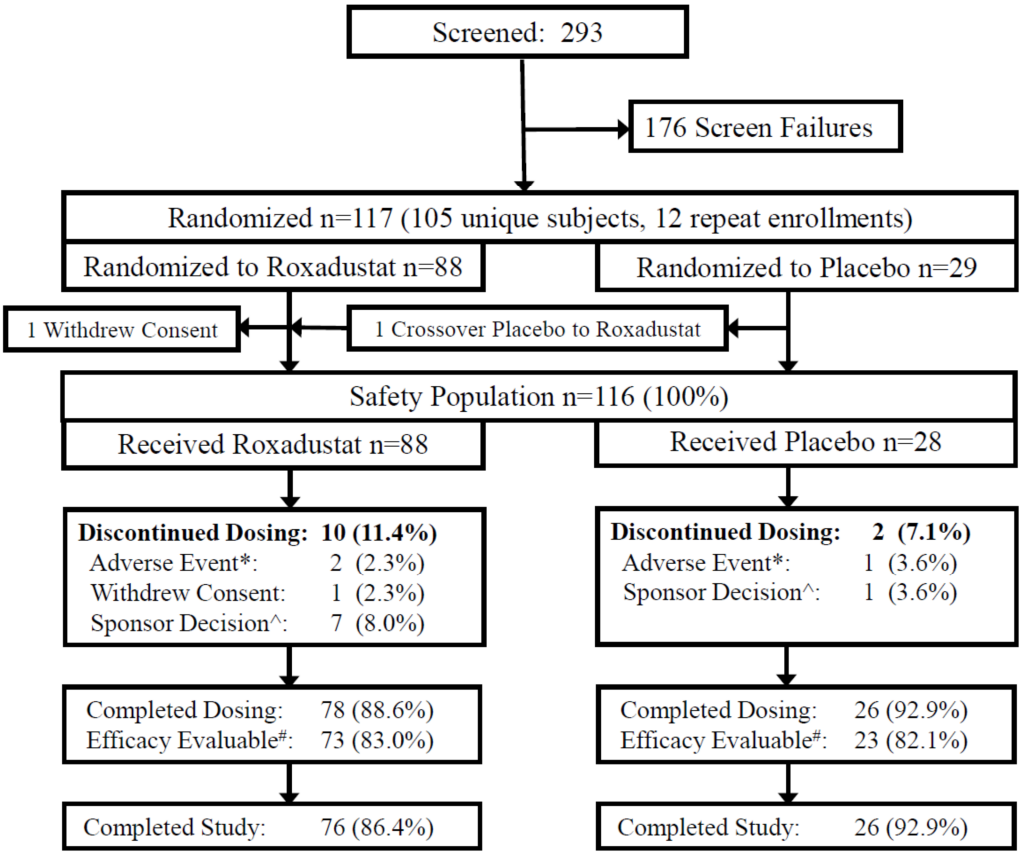
患者の内訳及び解析対象集団

117 例が本試験に組み入れられ，その内訳はパート 1 が 35 例，パート 2 が 82 例であった。

パート 1 のうち 18 例は，薬物動態用施設 2 施設に組み入れられた。このうち 1 例（1.0 mg/kg 週 3 回群）が初回投与前に同意を撤回したことから，代わりにプラセボ群にランダム化された 1 例を 1.0 mg/kg 週 3 回群に組み入れた（図 2.7.6.37- 1）。

パート 1 及び 2 の合計で，SAF には 116 例が含められた（表 2.7.6.37- 1）。このうち 104 例は 1 回のみの組み入れであったが, 12 例は重複で組み入れられた（パート 1 で 4 例, パート 2 で 8 例）。EE 集団（治療用施設に組み入れられた患者）には 96 例が，PKAS にはパート 1 の 11 例及びパート 2 の 64 例が含められた。

図 2.7.6.37- 1　　患者の内訳



*: ロキサデュスタット群の有害事象は, 急性前立腺炎（薬物動態用, 1.0 mg/kg 週 3 回群）及び肝酵素増加（2.0 mg/kg 週 2 回群）であった。プラセボ群の 1 例は，重篤な有害事象（急性心膜炎及び腎不全）により中止した。

^：試験の中断のため

#：治験薬を 2.5 週間以上投与され，ベースライン及び投与後の Hb 値を有する全ての貧血患者

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Figure 1

表 2.7.6.37- 1　患者の内訳及び解析対象集団

	ロキサデュスタット									プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg		併合		
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=10) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=10) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=29) n (%)	(N=117) n (%)
ランダム化患者	10	13	12	10	10	10	11	12	88	29	117
投与患者	10 (100.0)	13 (100.0)	12 (100.0)	9 (90.0)	10 (100.0)	11 (110.0)	11 (100.0)	12 (100.0)	88 (100.0)	28 (96.6)	116 (99.1)
EE 集団	10 (100.0)	12 (92.3)	5 (41.7)	5 (50.0)	10 (100.0)	11 (110.0)	9 (81.8)	11 (91.7)	73 (83.0)	23 (79.3)	96 (82.1)
投与完了患者	10 (100.0)	13 (100.0)	9 (75.0)	5 (50.0)	10 (100.0)	11 (110.0)	9 (81.8)	11 (91.7)	78 (88.6)	26 (89.7)	104 (88.9)
投与中止患者	0	0	3 (25.0)	5 (50.0)	0	0	2 (18.2)	1 (8.3)	11 (12.5)	2 (6.9)	13 (11.1)
主な投与中止理由											
有害事象	0	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (9.1)	0	2 (2.3)	1 (3.4)	3 (2.6)
有効性の欠如	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書違反	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
患者による同意撤回	0	0	1 (8.3)	1 (10.0)	0	0	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
医師による決定	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験依頼者による決定	0	0	2 (16.7)	3 (30.0)	0	0	1 (9.1)	1 (8.3)	7 (8.0)	1 (3.4)	8 (6.8)
試験取り消し（Study cancelled）	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hb が 2 g/dL 以上上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
赤血球の過剰産生	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hepatic Monitoring Plan	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
治験依頼者による試験中止	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
後観察期完了患者（パート 2）	10 (100.0)	13 (100.0)	0	0	10 (100.0)	11 (110.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	64 (101.6)	17 (89.5)	81 (98.8)
試験完了患者	10 (100.0)	13 (100.0)	8 (66.7)	4 (40.0)	10 (100.0)	11 (110.0)	9 (81.8)	11 (91.7)	76 (86.4)	26 (89.7)	102 (87.2)

EE：有効性評価対象，Hb：ヘモグロビン

治験依頼者による決定：試験の中断のため

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.1.1

人口統計学的特性及び他の基準値

ベースライン特性は，性別及び年齢カテゴリーを除き，ロキサデュスタット併合群とプラセボ群で同様であった。性別は，ロキサデュスタット併合群で女性の割合が高く，60 歳超 75 歳以下の患者の割合が低かった（表 2.7.6.37- 2）。

表 2.7.6.37- 2　　人口統計学的特性及び他の基準値：EE 集団

	プラセボ (N=23)	ロキサデュスタット併合 (N=73)	合計 (N=96)
性別, n (%)			
男性	14 (60.9)	28 (38.4)	42 (43.8)
女性	9 (39.1)	45 (61.6)	54 (56.3)
人種, n (%)			
白人	11 (47.8)	41 (56.2)	52 (54.2)
黒人	10 (43.5)	31 (42.5)	41 (42.7)
アジア人	2 (8.7)	0	2 (2.1)
その他	0	1 (1.4)	1 (1.0)
年齢（歳）			
平均値（標準偏差）	68.0 (5.5)	63.9 (7.3)	64.9 (7.1)
範囲	56, 75	47, 77	47, 77
年齢（歳）, n (%)			
18～60	1 (4.3)	19 (26.0)	20 (20.8)
>60～75	22 (95.7)	51 (69.9)	73 (76.0)
>75	0	3 (4.1)	3 (3.1)
BMI (kg/m^2)			
平均値（標準偏差）	30.8 (7.1)	33.0 (8.4)	32.5 (8.1)
範囲	18.6, 49.6	17.9, 56.5	17.9, 56.5
eGFR ($mL/min/1.73m^2$)			
平均値（標準偏差）	31.4 (12.2)	33.0 (11.9)	32.6 (11.9)
範囲	13.9, 55.8	13.3, 60.6	13.3, 60.6
Hb (g/dL)			
平均値（標準偏差）	10.1 (0.6)	10.1 (0.7)	10.1 (0.7)
範囲	8.6, 11.1	8.4, 11.2	8.4, 11.2
フェリチン (µg/L)			
平均値（標準偏差）	234.9 (198.0)	203.5 (150.4)	211.0 (162.5)
範囲	53.8, 817.4	45.3, 796.5	45.3, 817.4
> 100 µg/L, n (%)	18 (78.3)	58 (79.5)	76 (79.2)
TSAT (%)			
平均値（標準偏差）	29.0 (6.9)	28.8 (9.4)	28.9 (8.8)
範囲	20, 48	12, 62	12, 62
> 20%, n (%)	22 (95.7)	65 (89.0)	87 (90.6)
糖尿病（パート 2 の 79 例）, n (%)			
あり	13 (76.5)	52 (83.9)	65 (82.3)
なし	4 (23.5)	10 (16.1)	14 (17.7)

BMI：体格指数，eGFR：推算糸球体濾過量，Hb：ヘモグロビン，TSAT：血清トランスフェリン飽和度
Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.1.8.2

2.7.6.37.3 治験薬の曝露

SAF での曝露期間の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット併合群（88 例，うち 5 例は再度組み入れられ，ロキサデュスタット群に再度ランダム化された）で 25.5（6.0）日，プラセボ群（28 例）で 26.3（5.3）日であった。いずれの群でも，曝露期間の範囲は 1～30 日，中央値は 26 日であった。ロキサデュスタット併合群での総曝露量の平均値（標準偏差）は，12.4（5.8）mg/kg，範囲は 1.1～25.5 mg/kg，中央値は 12.5 mg/kg であった（表 2.7.6.37- 3）。

ロキサデュスタット併合群では，88 例中 73 例（83%）で服薬遵守率が 80%以上であった。1 mg/kg 週 3 回投与群で服薬遵守率 80%以上の患者の割合が最も低かったが（5/9 例，55.6%），これは差し止めに伴うパート 1 終了により投与を中断したためであった。その他の 7 用量群では，服薬遵守率 80%以上の患者の割合は，75%～100%の範囲であった（表 2.7.6.37- 4）。

表 2.7.6.37- 3　治験薬の曝露：SAF

	ロキサデュスタット									プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg		併合		
	週 2 回 (N=10)	週 3 回 (N=13)	週 2 回 (N=12)	週 3 回 (N=9)	週 2 回 (N=10)	週 3 回 (N=11)	週 2 回 (N=11)	週 3 回 (N=12)	(N=88)	(N=28)	(N=116)
投与期間（日）											
平均値（標準偏差）	29.1 (0.3)	26.0 (0.0)	23.5 (10.2)	19.4 (8.9)	29.1 (0.3)	25.8 (0.6)	25.7 (7.9)	25.3 (2.1)	25.5 (6.0)	26.3 (5.3)	25.7 (5.8)
中央値	29.0	26.0	29.0	26.0	29.0	26.0	29.0	26.0	26.0	26.0	26.0
最小値，最大値	29, 30	26, 26	4, 30	1, 26	29, 30	24, 26	4, 29	19, 26	1, 30	1, 30	1, 30
総曝露量（mg）											
平均値（標準偏差）	576.0 (113.8)	718.5 (190.9)	611.7 (294.5)	948.9 (420.1)	1184.0 (397.2)	1589.1 (396.7)	1280.0 (530.7)	2071.7 (816.4)	1127.7 (661.6)	-	-
中央値	540.0	720.0	540.0	1120.0	1170.0	1680.0	1080.0	2040.0	960.0	-	-
最小値，最大値	360, 720	480, 1080	200, 1080	100, 1440	720, 1980	960, 2180	400, 2340	920, 4080	100, 4080	-	-
総曝露量（mg/kg）											
平均値（標準偏差）	6.152 (0.511)	8.130 (1.063)	7.508 (2.944)	9.689 (4.325)	13.021 (0.969)	16.741 (1.704)	15.245 (4.240)	22.125 (2.284)	12.410 (5.824)	-	-
中央値	6.254	7.987	8.743	12.121	13.165	17.179	17.032	22.401	12.469	-	-
最小値，最大値	5.32, 6.83	6.97, 10.32	2.28, 11.60	1.12, 13.89	10.68, 14.25	13.68, 18.46	3.74, 18.36	17.37, 25.49	1.12, 25.49	-	-

-：該当なし

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.1.5，Table 14.1.6，Table 14.1.7

表 2.7.6.37- 4　　治験薬の服薬状況：SAF

	ロキサデュスタット								
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg		併合
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)
服薬遵守率（%）									
<80	0	1 (7.7)	3 (25.0)	4 (44.4)	1 (10.0)	1 (9.1)	3 (27.3)	2 (16.7)	15 (17.0)
80-120	10 (100.0)	12 (92.3)	9 (75.0)	5 (55.6)	9 (90.0)	10 (90.9)	8 (72.7)	10 (83.3)	73 (83.0)
>120	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Missing	0	0	0	0	0	0	0	0	0

-：該当なし

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.1.4

2.7.6.37.4 有効性

試験終了時までの Hb 値のベースラインからの変化量

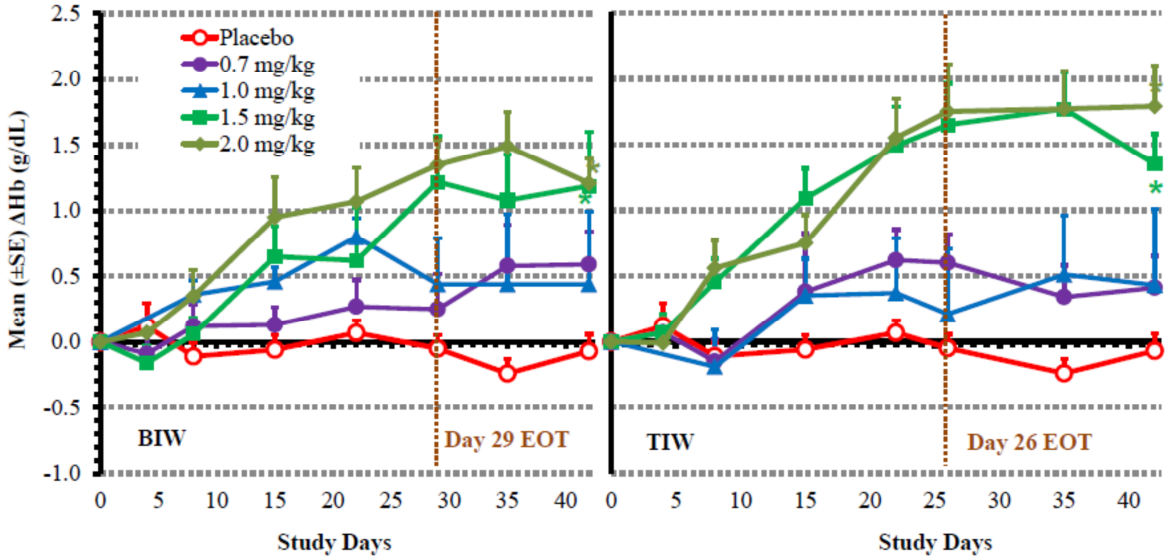
ロキサデュスタットの 4 週間投与により，いずれの用量群でも平均 Hb 値のベースラインからの上昇がみられた。Hb 値の上昇は用量依存的であった。

Week 6 の試験終了時（後観察 2 週間時点，すなわち初回投与後約 6 週間）の Hb 値のベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は，ロキサデュスタット 1.5 及び 2.0 mg/kg 群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きく（すべて P<0.01），ロキサデュスタット 1.5 及び 2.0 mg/kg 群で 1.2（1.3）及び 1.8（1.0） g/dL，プラセボ群で−0.1（0.6） g/dL であった（図 2.7.6.37- 2）。

最低用量の 2 群（0.7 mg/kg 週 2 回及び週 3 回群）でも，week 6 の試験終了時の Hb 値のベースラインからの変化量に，統計学的に有意なプラセボとの差がみられた（それぞれ P=0.014 及び P=0.048）。1.0 mg/kg の週 2 回及び週 3 回投与群では，いずれも week 6 の Hb 値のベースラインからの変化量に統計学的に有意なプラセボとの差はみられなかった。

ロキサデュスタット併合群では，統計学的に有意なプラセボとの差が day 8（P=0.025）までにみられ，week 6 の試験終了時までの各評価時でも同様であった（day 22：P=0.0001，day 26～29，後観察 1 週間時点及び試験終了時：P<0.0001）。

図 2.7.6.37- 2　　Hb 値のベースラインからの平均変化量の推移：EE 集団



BIW：週 2 回投与，EOT：最終投与，Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward，TIW：週 3 回投与

ベースラインの Hb 値の平均値（標準偏差）は，プラセボ群で 10.1（0.6） g/dL，ロキサデュスタット併合群で 10.1（0.7） g/dL であった。プラセボ群は，週 2 回及び週 3 回群を併合したデータを示した。欠測値は LOCF 法を用いて補完した。

*：P<0.01（ベースラインからの変化量をロキサデュスタット群とプラセボ群で比較する 2 標本 t-検定）

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.2.3.3

Hb 反応及び Hb 値の最大変化量

Week 6 の試験終了時までに Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇した患者は, ロキサデュスタット併合群では 73 例中 53 例（72.6%），プラセボ群では 23 例中 3 例（13.0%）であった。この割合は用量依存的であり，30.0%（0.7 mg/kg 週 2 回群）～100%（2 mg/kg 週 2 回及び週 3 回群）の範囲であった（表 2.7.6.37- 5）。

Week 6 の試験終了時までで，Hb 値のベースラインからの最大変化量の平均値（標準偏差）が大きかったのは，4 高用量群（1.5 及び 2 mg/kg の週 2 回及び週 3 回群）であり，1.7（1.0） g/dL（1.5 mg/kg 週 2 回群）～2.2（0.8）g/dL（2.0 mg/kg 週 3 回群）の範囲であった。ロキサデュスタット併合群での最大変化量の平均値（標準偏差）は 1.6（1.0） g/dL であったが，プラセボ群では 0.4（0.5） g/dL であった（表 2.7.6.37- 5）。

ロキサデュスタット群での Hb 反応までの期間の中央値は，全体で 21 日であり，14～42 日の範囲であった。Hb 反応までの期間も用量依存的であった。1.5 及び 2.0 mg/kg の週 3 回群（1 週間あたり 4.5～6 mg/kg）での中央値はいずれも 14.0 日であったが，1.5 及び 2.0 mg/kg の週 2 回群（1 週間あたり 3～4 mg/kg）では 21 及び 25 日であった（表 2.7.6.37- 5）。

表 2.7.6.37- 5　　Week 6 の試験終了時までの Hb 反応及び Hb 値の最大変化量：EE 集団

		ロキサデュスタット								
		0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg		併合
	プラセボ (N=23)	週 2 回 (N=10)	週 3 回 (N=12)	週 2 回 (N=5)	週 3 回 (N=5)	週 2 回 (N=10)	週 3 回 (N=11)	週 2 回 (N=9)	週 3 回 (N=11)	(N=73)
Hb 値の最大変化量（g/dL）										
平均値 （標準偏差）	0.44 (0.54)	0.82 (0.87)	1.22 (1.28)	1.12 (0.58)	0.81 (1.01)	1.74 (1.01)	2.03 (0.87)	1.93 (0.65)	2.16 (0.84)	1.55 (1.03)
Hb 反応（%）	3 (13.0)	3 (30.0)	7 (58.3)	3 (60.0)	2 (40.0)	8 (80.0)	10 (90.9)	9 (100.0)	11 (100.0)	53 (72.6)
反応までの期間の中央値（日）	NA	NA	26.5	42.0	NA	24.5	14.0	21.0	14.0	21.0

Hb 反応：試験終了時（week 6）までに Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇した患者

Hb：ヘモグロビン，NA：該当なし

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.2.4，Table 14.2.1.1，Table 14.2.7.3

2.7.6.37.5 生物学的活性

可溶性トランスフェリンレセプター（パート 1）

いずれの投与後評価時点でも，可溶性トランスフェリンレセプター値のベースラインからの平均変化量に，ロキサデュスタット併合群（11 例）とプラセボ群（6 例）で統計学的に有意な差はみられなかった。プラセボ群と比べて統計学的に有意なベースラインからの上昇がみられたのは，1.0 mg/kg 週 3 回群の day 26～29（2 例，P=0.008）及び week 5（4 例，P=0.036），2.0 mg/kg 週 3 回群の week 5（1 例，P=0.009）であった。

網赤血球数

投与後の初回測定時（1.0 mg/kg 週 2 回群以外は day 3～5，1.0 mg/kg 週 2 回群は day 8）までに，ロキサデュスタットのいずれの用量群でも，網赤血球数の平均増加量にプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。ロキサデュスタット併合群では，week 6 までの 7 つの測定時点すべてで，網赤血球数の平均変化量にプラセボ群との統計学的に有意な差がみられた。ロキサデュスタット併合群での最大効果は投与後 8 日以内にみられ，ベースラインからの変化量の平均値（標準偏差）は 0.05（0.04）（day 8）であった（プラセボ群との比較：P<0.0001）。

血清中鉄

試験終了時まで，ロキサデュスタットのいずれの用量群でも，血清中鉄のベースラインからの平均変化量にプラセボ群と比較して，統計学的に有意な差はみられなかった（ただし，1.0 mg/kg 週 3 回群の day 26～29 及び 2 mg/kg 週 2 回群の EOS［Week 16］では，統計学的に有意な差がみられた）。ロキサデュスタット併合群では，試験終了時までの最大減少量の平均値（標準偏差）は，14.4（22.2） μg/dL（day 15，71 例）であった。

フェリチン

投与期間中，全ての投与群（プラセボ群を含む）で平均フェリチン値はベースラインから減少した。Day 15 及び 22 では，ベースラインからの平均減少量はロキサデュスタット併合群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった（それぞれ P=0.0415 及び P=0.0103）。その差が最も大きかったのは day 22 であり，day 22 の平均変化量（標準偏差）はロキサデュスタット併合群で−64.6（63.5） ng/mL，プラセボ群で−4.2（160.4） ng/mL であった。ロキサデュスタットのいくつかの用量群では，投与期間中の複数時点で，ベースラインからの平均変化量にプラセボ群と比べて統計学的に有意な差がみられたが，明らかな用量依存性はみられなかった。

総鉄結合能（TIBC）

投与期間中，プラセボ群では平均 TIBC はベースラインからやや減少したが，ロキサデュスタット群ではベースラインから用量依存的に増加した。ロキサデュスタット併合群とプラセボ群で統計学的に有意な差がみられたのは，day 8（P=0.0004），day 15，22 及び 26～29（いずれも P<0.0001）であった。Day 26～29 のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は，ロキサデュスタット併合群で 41.8（45.4） μg/dL，プラセボ群で−7.6（26.6） μg/dL であった。

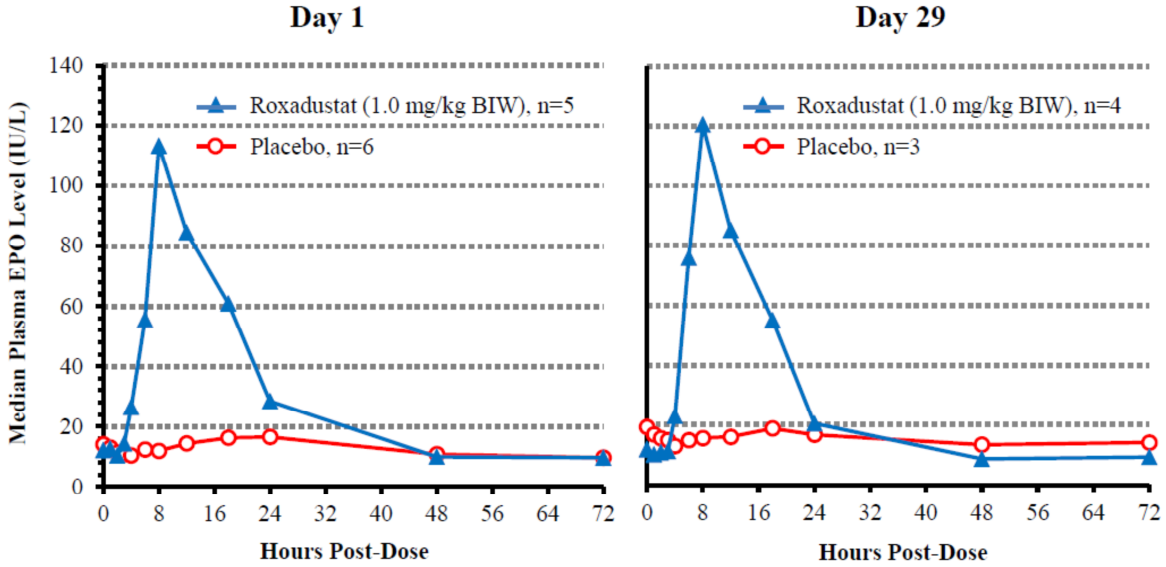
エリスロポエチン（EPO）

パート 1

薬物動態／薬力学解析対象集団（17 例）で，投与初日及び最終日の投与後 72 時間までの血漿中 EPO 濃度を評価した。プラセボ群の 6 例及び 1.0 mg/kg 週 2 回群の 5 例での血漿中 EPO 濃度推移を図 2.7.6.37- 3 に示す。

プラセボ群では，day 1 及び 29 のすべての測定時点で血漿中 EPO 濃度はおおむね変化がなかった。1.0 mg/kg 週 2 回群では，血漿中 EPO 濃度は day 1 の投与後約 4 時間に上昇し始め，8～12 時間以内に最高値に達し（中央値：113 IU/L），24～28 時間以内にベースライン値に戻った。Day 29 での EPO 濃度の上昇及び低下の経時的変化は，おおむね day 1 と同様であり，最高血漿中 EPO 濃度の中央値は 121 IU/L であった。

図 2.7.6.37- 3　　投与初日及び最終日の平均血漿中 EPO 濃度推移（パート 1）



EPO：エリスロポエチン，BIW：週 2 回投与
パート 1 の PKAS のうち，完全なデータを有する患者のデータ
Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.9.1

<u>パート 2</u>

パート 2 では，ベースライン（治験薬の初回投与前に得られた最終値）及び day 1 の投与後 24 時間までの血漿中 EPO 濃度を評価した。患者数は少ないものの（各群 2 例），血漿中 EPO 濃度のベースラインからの最大変化量は用量依存的であると考えられ，平均値（標準偏差）は 0.7 mg/kg 週 3 回群で 67（90）mIU/mL（8 時間），1.5 mg/kg 週 2 回群で 147（129）mIU/mL（12 時間），2.0 mg/kg 週 2 回群で 461（590） mIU/mL（24 時間）であった。

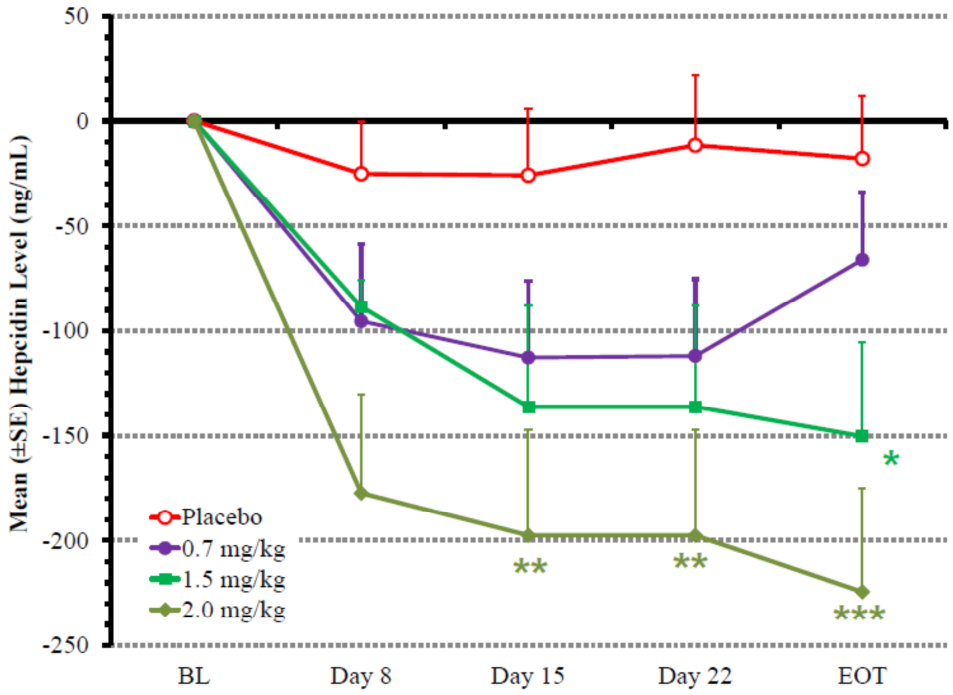
ヘプシジン

パート 2 のみ，血清中ヘプシジン濃度をベースライン，day 8，15，22 及び投与終了時に測定した。

EE 集団のプラセボ群では，投与期間中，平均ヘプシジン濃度に統計学的に有意なベースラインからの変化はみられなかった。一方，ロキサデュスタット群では，4 週間の投与期間中，平均ヘプシジン濃度は用量依存的に低下した（図 2.7.6.37- 4）。投与終了時のベースラインからの平均変

化量では，1.5 mg/kg 併合群及び 2.0 mg/kg 併合群とプラセボ群の間に統計学的に有意な差がみられ，平均値（標準偏差）はそれぞれ−150（89.5）ng/mL，−225（192）ng/mL 及び−17.8（114）ng/mL であった（プラセボ群との比較：それぞれ P=0.048 及び P=0.0013）。

図 2.7.6.37- 4　　平均血清中ヘプシジン濃度推移：EE 集団



BL：ベースライン，EOT：最終投与，LOCF：last observation carried forward，SE：標準誤差

EE 集団で，各用量の週 2 回群及び週 3 回群をそれぞれ併合したデータを用いた。欠測値は LOCF 法を用いて補完した。

：P<0.05，：*P=0.01，***：P<0.002（ベースラインからの変化量をロキサデュスタット群とプラセボ群で比較する 2 標本 t-検定）

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.4.3.1

2.7.6.37.6 薬物動態

パート 1 の PKAS（11 例）での薬物動態パラメータを評価した。

CKD 患者では，ロキサデュスタットは速やかに吸収され，t_{max} は短く，ほとんどの患者で約 2 時間であった。1〜2 mg/kg の用量範囲では，C_{max} はおおむね用量比例的であり，AUC は用量比よりやや大きかったが，利用可能なデータが限られており，用量比例性を完全に結論づけることはできなかった。

薬物動態パラメータの平均値に，1 mg/kg の初回投与日（day1）と最終投与日（週 2 回投与では day 29，週 3 回投与では day 26）で顕著な差はないと考えられた（2 mg/kg は利用可能なデータが

不十分であった）（表 2.7.6.37- 6）。週 2 回又は週 3 回投与によるロキサデュスタットの蓄積は示唆されなかった。

ロキサデュスタット未変化体の尿中排泄率は低かった。ロキサデュスタット未変化体の尿中排泄量は，ロキサデュスタットを反復投与しても顕著な変化はないと考えられた。

表 2.7.6.37- 6　　薬物動態パラメータ：PKAS（パート 1）

投与量 (mg/kg)	投与回数	Day		t_{max} (h)	C_{max} (μg/mL)	AUC_{last} (μg･h/mL)	AUC_{∞} (μg･h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	V_z/F (mL/kg)	CL/F (mL/h/kg)
1	BIW	1	N	5	5	5	5	5	5	5
			Mean[a]	1.1	5.26	42.2	42.6	11.7	415	24.3
			SD[b]	1.0, 2.0	1.07	8.7	8.7	2.7	152	5.1
1	BIW	29	N	4	4	4	-	4	-	-
			Mean[a]	2.0	6.27	50.1	-	13.8	-	-
			SD[b]	1.0, 4.0	2.43	13.6	-	2.5	-	-
1	TIW	1	N	3	3	3	3	3	3	3
			Mean[a]	3.0	7.06	84.0	91.5	11.1	178	12.3
			SD[b]	1.1, 12.0	2.87	32.0	39.8	5.5	52.1	4.7
1	TIW	26	N	2	2	2	-	2	-	-
			Mean[a]	5.1	5.03	82.0	-	34.4	-	-
			SD[b]	2.2, 8.0	2.22	21.7	-	23.4	-	-
2	BIW	1	(n=1)	1.0	13.40	157.9	159.0	11.7	211	12.6
2	TIW	1	N	2	2	2	2	2	2	2
			Mean[a]	4.5	9.76	120.8	174.7	23.0	347	13.8
			SD[b]	1.1, 8.0	5.30	28.6	102.6	19.2	114	8.1
2	TIW	26	(n=1)	2.0	12.60	135.0	-	8.3	-	-

a：T_{max} は中央値，b：T_{max} は範囲（最小値，最大値）

BIW：週 2 回投与，SD：標準偏差，TIW：週 3 回投与，-：該当なし

Source：Table 14.10.4.1

2.7.6.37.7 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 46.4%（13/28 例），ロキサデュスタット併合群で 59.1%（52/88 例）であった。有害事象の重症度は，軽度又は CTCAE grade 1 がプラセボ群で 35.7%（10/28 例），ロキサデュスタット併合群で 42.0%（37/88 例），中等度又は grade 2 がそれぞれ 21.4%（6/28 例）及び 30.7%（27/88 例），重度又は grade 3 がそれぞれ 3.6%（1/28 例）及び 6.8%（6/88 例）であった。

副作用の発現割合は，プラセボ群で 10.7%（3/28 例），ロキサデュスタット併合群で 18.2%（16/88 例）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 3.6%（1/28 例），ロキサデュスタット併合群で 4.5%（4/88 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，プラセボ群で 3.6%（1/28 例），ロキサデュスタット併合群で 2.3%（2/88 例）であった（表 2.7.6.37- 7）。

表 2.7.6.37- 7　有害事象の概要：SAF

	ロキサデュスタット									プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg		併合		
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
有害事象	3 (30.0)	9 (69.2)	7 (58.3)	5 (55.6)	9 (90.0)	7 (63.6)	7 (63.6)	5 (41.7)	52 (59.1)	13 (46.4)	65 (56.0)
軽度又は Grade 1	3 (30.0)	5 (38.5)	7 (58.3)	4 (44.4)	6 (60.0)	4 (36.4)	5 (45.5)	3 (25.0)	37 (42.0)	10 (35.7)	47 (40.5)
中等度又は Grade 2	0	7 (53.8)	1 (8.3)	3 (33.3)	4 (40.0)	6 (54.5)	4 (36.4)	2 (16.7)	27 (30.7)	6 (21.4)	33 (28.4)
重度又は Grade 3	0	3 (23.1)	1 (8.3)	0	0	1 (9.1)	1 (9.1)	0	6 (6.8)	1 (3.6)	7 (6.0)
副作用	1 (10.0)	2 (15.4)	2 (16.7)	1 (11.1)	3 (30.0)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (8.3)	16 (18.2)	3 (10.7)	19 (16.4)
死亡	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	4 (30.8)	0	0	0	0	0	0	4 (4.5)	1 (3.6)	5 (4.3)
治験薬投与中止に至った有害事象	0	0	0	1 (11.1)	0	0	1 (9.1)	0	2 (2.3)	1 (3.6)	3 (2.6)

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.4

有害事象及び副作用

ロキサデュスタット併合群で 3 例以上に発現した有害事象は，下痢，頭痛，背部痛，疲労，高カリウム血症及び末梢性浮腫であった（表 2.7.6.37- 8）。

ロキサデュスタット併合群で 2 例以上に発現した副作用は，頭痛，疲労，下痢及び浮動性めまいであった（表 2.7.6.37- 9）。

表 2.7.6.37- 8　有害事象：SAF

MedDRA Version 13.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット								併合	プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg				
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
全体	3 (30.0)	9 (69.2)	7 (58.3)	5 (55.6)	9 (90.0)	7 (63.6)	7 (63.6)	5 (41.7)	52 (59.1)	13 (46.4)	65 (56.0)
胃腸障害	0	5 (38.5)	3 (25.0)	2 (22.2)	2 (20.0)	2 (18.2)	2 (18.2)	1 (8.3)	17 (19.3)	4 (14.3)	21 (18.1)
下痢	0	3 (23.1)	2 (16.7)	1 (11.1)	1 (10.0)	0	1 (9.1)	0	8 (9.1)	2 (7.1)	10 (8.6)
便秘	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (1.7)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	1 (8.3)	2 (2.3)	0	2 (1.7)
悪心	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (1.7)
腹部不快感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
腹痛	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
上腹部痛	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
腹水	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
消化不良	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
胃炎	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
胃腸障害	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
口唇腫脹	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	2 (15.4)	0	1 (11.1)	0	2 (18.2)	0	2 (16.7)	8 (9.1)	6 (21.4)	14 (12.1)
尿路感染	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	3 (10.7)	4 (3.4)
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (1.7)
気管支炎	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
カンジダ症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
膀胱炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)	0	1 (0.9)
爪真菌症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
副鼻腔炎	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
歯膿瘍	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
歯感染	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
上気道感染	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
代謝および栄養障害	2 (20.0)	1 (7.7)	2 (16.7)	0	2 (20.0)	4 (36.4)	2 (18.2)	1 (8.3)	14 (15.9)	0	14 (12.1)
高カリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	2 (20.0)	1 (9.1)	0	0	4 (4.5)	0	4 (3.4)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
アシドーシス	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
食欲不振	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

MedDRA Version 13.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット								併合	プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg				
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
食欲減退	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
糖尿病	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
痛風	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
高血糖	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
高ナトリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)	0	1 (0.9)
低血糖症	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
2 型糖尿病	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
ビタミン D 欠乏	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (7.7)	0	3 (33.3)	2 (20.0)	2 (18.2)	1 (9.1)	0	9 (10.2)	2 (7.1)	11 (9.5)
背部痛	0	0	0	2 (22.2)	1 (10.0)	0	1 (9.1)	0	4 (4.5)	1 (3.6)	5 (4.3)
筋痙縮	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (1.7)
筋肉痛	0	1 (7.7)	0	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
関節痛	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
頚部痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
変形性関節症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
骨粗鬆症	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	2 (15.4)	3 (25.0)	1 (11.1)	0	1 (9.1)	2 (18.2)	0	9 (10.2)	1 (3.6)	10 (8.6)
疲労	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0	2 (18.2)	0	4 (4.5)	0	4 (3.4)
末梢性浮腫	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (3.4)	0	3 (2.6)
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
悪寒	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
非心臓性胸痛	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
浮腫	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
発熱	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
神経系障害	0	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (11.1)	3 (30.0)	1 (9.1)	0	0	8 (9.1)	2 (7.1)	10 (8.6)
頭痛	0	1 (7.7)	0	1 (11.1)	3 (30.0)	1 (9.1)	0	0	6 (6.8)	1 (3.6)	7 (6.0)
浮動性めまい	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (2.3)	2 (7.1)	4 (3.4)
末梢性ニューロパチー	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

MedDRA Version 13.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット								併合	プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg				
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
皮膚および皮下組織障害	1 (10.0)	1 (7.7)	2 (16.7)	1 (11.1)	1 (10.0)	1 (9.1)	0	0	7 (8.0)	1 (3.6)	8 (6.9)
薬疹	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
紅斑	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
内出血発生の増加傾向	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
間擦疹	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
そう痒症	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
発疹	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
皮膚病変	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
皮膚潰瘍	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
うっ滞性皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
心臓障害	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0	1 (10.0)	0	0	0	3 (3.4)	3 (10.7)	6 (5.2)
洞性徐脈	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (7.1)	2 (1.7)
徐脈	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
右脚ブロック	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
うっ血性心不全	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
心室性期外収縮	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (23.1)	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0	1 (9.1)	0	6 (6.8)	0	6 (5.2)
動静脈瘻部位合併症	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
擦過傷	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
大腿骨頚部骨折	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
足骨折	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
裂傷	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
処置による疼痛	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
皮膚裂傷	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
臨床検査	0	1 (7.7)	0	0	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	4 (4.5)	2 (7.1)	6 (5.2)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
血圧上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
血中尿酸増加	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

MedDRA Version 13.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット								併合	プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg				
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
心雑音	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
心電図Ｒ波上昇不良	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
心電図再分極異常	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
免疫系障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	3 (10.7)	4 (3.4)
季節性アレルギー	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	2 (7.1)	3 (2.6)
食物アレルギー	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
精神障害	0	2 (15.4)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	3 (3.4)	1 (3.6)	4 (3.4)
不眠症	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (2.3)	1 (3.6)	3 (2.6)
うつ病	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	3 (27.3)	0	0	3 (3.4)	1 (3.6)	4 (3.4)
腎機能障害	0	0	0	0	0	2 (18.2)	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
尿意切迫	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
急性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7)	1 (8.3)	0	1 (10.0)	0	0	1 (8.3)	4 (4.5)	0	4 (3.4)
アレルギー性副鼻腔炎	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)	0	1 (0.9)
咳嗽	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
呼吸困難	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
後鼻漏	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
喘鳴	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
血管障害	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	2 (2.3)	2 (7.1)	4 (3.4)
ほてり	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
高血圧	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
低血圧	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
血管炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
血液およびリンパ系障害	1 (10.0)	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
貧血	1 (10.0)	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
内分泌障害	0	1 (7.7)	0	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
甲状腺機能低下症	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
眼障害	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	1 (8.3)	2 (2.3)	0	2 (1.7)

MedDRA Version 13.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット								併合	プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg				
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
糖尿病性網膜症	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
眼瞼浮腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)	0	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
乳房嚢胞	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
前立腺炎	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
耳および迷路障害	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
耳痛	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
肝胆道系障害	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
胆嚢ポリープ	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
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	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)	0	1 (0.9)
乳房の良性新生物	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)	0	1 (0.9)
外科および内科処置	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
爪手術	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.3.1.2

表 2.7.6.37- 9　副作用：SAF

MedDRA Version 13.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット								併合	プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg				
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
全体	1 (10.0)	2 (15.4)	2 (16.7)	1 (11.1)	3 (30.0)	3 (27.3)	3 (27.3)	1 (8.3)	16 (18.2)	3 (10.7)	19 (16.4)
胃腸障害	0	1 (7.7)	0	1 (11.1)	0	1 (9.1)	1 (9.1)	1 (8.3)	5 (5.7)	1 (3.6)	6 (5.2)
下痢	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
悪心	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	1 (3.6)	2 (1.7)
腹痛	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	0	0	0	1 (8.3)	1 (1.1)	0	1 (0.9)
口唇腫脹	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

MedDRA Version 13.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット								併合	プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg				
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
神経系障害	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	2 (20.0)	0	0	0	4 (4.5)	2 (7.1)	6 (5.2)
浮動性めまい	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0	0	0	2 (2.3)	2 (7.1)	4 (3.4)
頭痛	0	0	0	1 (11.1)	2 (20.0)	0	0	0	3 (3.4)	1 (3.6)	4 (3.4)
代謝および栄養障害	1 (10.0)	0	1 (8.3)	0	1 (10.0)	1 (9.1)	1 (9.1)	0	5 (5.7)	0	5 (4.3)
アシドーシス	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
食欲不振	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
食欲減退	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
高ナトリウム血症	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
高尿酸血症	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
代謝性アシドーシス	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0	1 (9.1)	0	3 (3.4)	0	3 (2.6)
疲労	0	0	1 (8.3)	1 (11.1)	0	0	1 (9.1)	0	3 (3.4)	0	3 (2.6)
臨床検査	0	1 (7.7)	0	0	0	0	1 (9.1)	0	2 (2.3)	1 (3.6)	3 (2.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
血中ブドウ糖増加	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
肝酵素上昇	0	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
皮膚および皮下組織障害	0	0	1 (8.3)	0	0	1 (9.1)	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
発疹	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
皮膚病変	0	0	1 (8.3)	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
背部痛	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
腎機能障害	0	0	0	0	0	1 (9.1)	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
生殖系および乳房障害	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
前立腺炎	0	0	0	1 (11.1)	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.3.1.4

死亡

本試験では死亡はみられなかった。

重篤な有害事象

全体で重篤な有害事象は 5 例（4.3%）に発現し，いずれもパート 2 であった。治験薬との関連は，いずれの事象でも否定された。

ロキサデュスタット併合群では，4 例（4.5%）に発現し，その事象は，動静脈瘻部位合併症，大腿骨頚部骨折，呼吸困難（いずれも重度），非心臓性胸痛（中等度）であった。プラセボ群では 1 例（3.6%）に発現し，その事象は急性心膜炎及び急性腎不全（いずれも重度）であった（表 2.7.6.37-10）。

表 2.7.6.37- 10　重篤な有害事象：SAF

MedDRA Version 13.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット								併合	プラセボ	合計
	0.7 mg/kg		1 mg/kg		1.5 mg/kg		2 mg/kg				
	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=13) n (%)	週 2 回 (N=12) n (%)	週 3 回 (N=9) n (%)	週 2 回 (N=10) n (%)	週 3 回 (N=11) n (%)	週 2 回 (N=11) n (%)	週 3 回 (N=12) n (%)	(N=88) n (%)	(N=28) n (%)	(N=116) n (%)
全体	0	4 (30.8)	0	0	0	0	0	0	4 (4.5)	1 (3.6)	5 (4.3)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (15.4)	0	0	0	0	0	0	2 (2.3)	0	2 (1.7)
動静脈瘻部位合併症	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
大腿骨頚部骨折	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
心臓障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
心膜炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
非心臓性胸痛	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
腎および尿路障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
急性腎不全	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (3.6)	1 (0.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)
呼吸困難	0	1 (7.7)	0	0	0	0	0	0	1 (1.1)	0	1 (0.9)

Source：FGCL-017（5.3.5.4-2）Table 14.3.2.1

治験中止に至った有害事象

ロキサデュスタット併合群では 2 例が有害事象により治験薬の投与を中止した。発現した事象は，悪心，疲労，浮動性めまい，急性前立腺炎（1.0 mg/kg 週 3 回群），肝酵素増加（2.0 mg/kg 週 2 回群）であった。プラセボ群では 1 例が急性心膜炎及び腎不全により治験薬の投与を中止した。

臨床検査値

血液学的検査

ロキサデュスタット併合群では，8 例（9.1%）が赤血球の過剰産生（2 週間の投与期間内に Hb 値が 2 g/dL 以上上昇と定義）のため減量（中断を含む）した。

投与終了時（day 26～29）に Hb 値が 13 g/dL を超えた患者は，プラセボ群では 28 例中 1 例（3.6%）であったが，ロキサデュスタット併合群では 88 例中 10 例（11.4%）であった。ロキサデュスタット併合群では，試験終了時までに Hb 値が 13 g/dL を 1 回以上超えた患者は 12 例（13.6%）であり，患者数が少ないものの，用量依存性が示唆された。

いずれの投与群でも多くの患者が，ベースライン時に赤血球及びヘマトクリットの異常低値を示した。投与期間中，赤血球及びヘマトクリットの異常低値がみられた患者の割合は用量依存的に減少した。ベースラインの低値又は正常値から異常高値となった患者はいなかった。

その他のパラメータ（白血球，好中球，好酸球，好塩基球，リンパ球，単球及び血小板）の変化に，群間で重要な差はみられなかった。

血液生化学検査

いずれの投与群でも多くの患者でベースラインの尿素窒素及び血清クレアチニンは異常高値であり，試験期間中も高値のままであった。その他のパラメータでも，ロキサデュスタットの影響を示唆する変化はみられなかった。

肝機能検査値が，いずれかの時点で異常値となった場合，追加の観察として，Hepatic Monitoring Plan（HMP）による観察を行うこととした（パート 2 のみ）。肝機能検査の結果から，4 例が HMP による観察を要した。いずれの患者もこれら異常値に関連した自他覚症状はなく，HMP の投与中止基準に合致したために試験を中止した患者はいなかった。4 例中 3 例では，肝機能検査の異常値は治験薬との関連はないと判断された。他の 1 例では異常値の原因は不明であった。この 1 例は，AST/ALT が ULN の 3 倍以上，かつ総ビリルビンが ULN の 1.5 倍以上となり，有害事象（肝酵素上昇）と判断された。次の投与後に本事象は改善したが，その後投与を中止した。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

手動で測定したバイタルサインについては，ベースラインからの平均変化で統計学的に有意な群間差が散発的にみられたが，その差と治験薬の関連を示唆するような経時的又は用量依存的な傾向はみられなかった。

2.7.6.37.8 結論

- ロキサデュスタットを投与したとき，1.0 mg/kg の BIW 及び TIW を除き，プラセボ群と比較して Hb 値の上昇に統計学的に有意な差がみられた。
- Week 6 の試験終了時までに Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇した患者は，ロキサデュスタット併合群では 73 例中 53 例（72.6%），プラセボ群では 23 例中 3 例（13.0%）であった。この割合は用量依存的であり，30.0%（0.7 mg/kg 週 2 回群）～100%（2 mg/kg 週 2 回及び週 3 回群）の範囲であった
- ロキサデュスタットを投与された患者では，最初の Hb 反応までの期間の中央値は 21 日であり，適時に安定した反応が得られることが示唆された。
- ステージ 3 又は 4 の CKD に伴う貧血患者を対象に, ロキサデュスタットを 4 週間経口投与したとき，忍容性及び安全性は良好であった。