2.7.6.38 米国後期第 2 相試験（ND）［FGCL-041］（添付資料番号 5.3.5.4-3）

2.7.6.38.1 試験方法

試験の標題：貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした FG-4592（ロキサデュスタット）の第 2 相，ランダム化，非盲検，用量漸増，有効性及び安全性試験

治験実施施設：米国 36 施設（プエルトリコの 4 施設を含む）

公表文献：Provenzano R, Besarab A, Sun CH, Diamond SA, Durham JH, Cangiano JL, et al. Oral Hypoxia–Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitor Roxadustat (FG-4592) for the Treatment of Anemia in Patients with CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11:982-91.

試験期間

試験開始日（最初の患者の組入れ日）：2010 年 10 月 29 日

試験終了日（最後の患者の完了日）：2012 年 6 月 13 日

開発のフェーズ：後期第 2 相

目的

主要目的：保存期慢性腎臓病（CKD）患者の貧血改善に対するロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討する。

副次目的：保存期 CKD 患者の貧血管理を最適化するロキサデュスタットの開始用量及び用量調整レジメンを検討する。

試験方法

本試験は，貧血を伴うステージ 3 又は 4 の保存期 CKD 患者を対象とした非盲検，ランダム化，多施設，複数用量試験であった。

患者を 6 つのコホート（A～F）に組み入れることとした。コホート A 及び B に患者を並行して組み入れ，その後コホート C 及び D に並行して組み入れた。コホート A～D が完了した後，コホート E 及び F に患者を並行して組み入れた。

ランダム化された全ての患者はロキサデュスタットを以下の表に示す開始用量で投与された。投与期の最初の 4 週間は用法・用量を一定とし（ただし，治験実施計画書に規定した赤血球の過剰産生がみられた場合及び治験実施計画書に規定した投与回数の変更基準に合致した場合を除く），week 5 から 4 週間ごとに，ヘモグロビン（Hb）値を目標値に基づき改善及び維持するため，用量調整を可能とした。コホート B，E 及び F では，Hb 反応がみられた場合に以下のとおり投与回数を変更することとし，変更はいずれの week でも可能であった。

コホート A 及び B：体重に基づく段階的な漸増法を用いて，ロキサデュスタットの開始用量を週 3 回投与した。

コホートC及びD：ロキサデュスタットの開始用量をそれぞれ50及び100 mgに固定して週3回投与した。

コホートE：体重に基づく段階的な漸増法を用いて，ロキサデュスタットの開始用量を週2回投与した。

コホートF：ロキサデュスタットの開始用量を70 mgに固定して週3回投与した。

コホート（計画患者数）	投与期間（週）	ロキサデュスタット開始用量			投与回数
		低体重（40～60 kg）	中体重（60超～90 kg）	高体重（90超～140 kg）	
A（24例）	16	60 mg	100 mg	140 mg	週3回 - 週3回
B（24例）	16	60 mg	100 mg	140 mg	週3回 - 週2回[a]
C（24例）	24	50 mg（体重を問わず）			週3回 - 週3回
D（24例）	24	100 mg（体重を問わず）			週3回 - 週3回
E（24例）	24	70 mg	100 mg	150 mg	週2回 - 週1回[b]
F（24例）	24	70 mg（体重を問わず）			週3回 - 週2回 - 週1回[c]

a：Hb反応がみられた場合，週3回から週2回に変更

b：Hb反応がみられた場合，週2回から週1回に変更

c：Hb反応がみられた場合，週3回から週2回に変更し，その後，Hb値及び用量が8週間維持された場合，さらに週2回から週1回に変更

用量調整は，コホートごとに，事前に規定した目標Hb値を維持できるよう設定した。目標Hb値の範囲は，コホートA, B, E及びFでは11.0～13.0 g/dL，コホートC及びDでは10.5～12.0 g/dLであった。用量調整はweek 5から4週間ごとに可能であり，調整後の用量は当該weekのHb値及び過去4週間の変化量に基づいて算出された。また，赤血球の過剰産生がみられた場合にも用量を調整した（例：Hb値が投与開始後3週間以内に1.5 g/dL超上昇した場合又は2週間で2.0 g/dL超上昇した場合，減量することとした）。

試験期間中，コホートA～Dでは投与1回あたりロキサデュスタット2.2 mg/kgを超えない用量を投与し，コホートE及びFでは2.5 mg/kgを超えない用量を投与した。試験期間中，静脈内投与による鉄補充は禁止し，経口投与による鉄補充は，可能な限り最小限に留めることとした。

治験薬は16又は24週間投与し，投与期終了後に後観察を4週間行った。

患者数（計画時及び解析時）

計画時：144例（各コホートに24例）

解析時：145例（コホートFのみ25例，その他のコホートは各24例）

対象被験者

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. 18～75 歳の患者。75 歳を超える場合，良好な健康状態にある患者は，治験依頼者のメディカルモニターが個別に判断し，組み入れ可能とした。
2. 保存期 CKD 患者で，4 変数 MDRD 簡易式により推定した推算糸球体濾過量（eGFR）が 15 mL/min/1.73 ㎡以上及び 60 mL/min/1.73 ㎡未満（Kidney Disease Outcomes Quality Initiative［KDOQI］のステージ 3 又は 4）の患者。eGFR が 15 mL/min/1.73 ㎡未満（KDOQI ステージ 5）の場合，治験依頼者のメディカルモニターが個別に判断し，組み入れ可能とした。
3. フェリチン値が 30 ng/mL を超えている患者
4. 血清トランスフェリン飽和度（TSAT）が 5%以上の患者
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 10.5 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 2 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. スクリーニング時に血清葉酸及びビタミン B_{12} 値が基準値下限以上の患者
10. 体重が 45～140 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. ランダム化前の 12 週間以内に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）の投与又は 2 回以上の鉄の静脈内投与を受けた患者
2. 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（白血球数が ULN 超など）があった患者
3. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性の患者
4. 慢性肝疾患の既往歴がある患者
5. 血清アルブミンが 3 g/dL 未満の患者
6. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 又は IV）を合併する患者
7. 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
8. 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
9. ランダム化前の 4 週間以内にコントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 170 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超）がみられた患者
10. 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（Bosniak 分類 II 以上の非定型腎嚢胞など）患者
11. 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。

12. 赤血球産生に影響を及ぼす可能性のある慢性炎症性疾患（全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，セリアック病など）を有する患者（寛解している場合を含む）
13. 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
14. 異常ヘモグロビン症（ホモ接合性鎌状赤血球症，全ての型のサラセミアなど）を有する患者
15. 骨髄異形成症候群，多発性骨髄腫又は赤芽球癆の既往歴がある患者
16. 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
17. 活動性の溶血があるか，溶血性症候群と診断された患者
18. 骨髄繊維症がある患者
19. 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
20. 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
21. 増殖網膜症を有する患者
22. 臓器移植を過去に受けたか，受ける予定のある患者
23. 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
24. 余命が 12 カ月未満の患者
25. 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
26. 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
27. 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
28. 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
29. 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，若しくはアルコール飲料の 1 日 3 杯を超える摂取をやめることができないと予測される患者
30. ロキサデュスタット又は低酸素誘発因子-プロリン水酸化酵素阻害剤を過去に投与されたことのある患者
31. 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
32. 妊娠中又は授乳中の女性患者
33. 女性の場合，治験実施計画書に示した避妊法を用いていない妊娠可能な患者，男性の場合，避妊法を用いることに同意せず，避妊状態にない妊娠可能な性的パートナーがいる患者
34. 試験への参加には安全性リスクがある可能性があるか，試験参加を妨げる可能性がある医学的状態にあると治験担当医師が判断した患者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-015L03，A05535-019L01，A05535-023L01
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-006L01，A05535-019L02
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-015L05，A05535-019L03

治験薬の投与量及び投与方法

コホート A 及び B：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。ただし，コホート B では Hb 反応がみられた場合には週 2 回投与に変更した。
コホート C 及び D：ロキサデュスタットの開始用量をそれぞれ 50 及び 100 mg の週 3 回に固定して投与した。
コホート E：体重に基づき，ロキサデュスタットの開始用量（70，100 又は 150 mg）を週 2 回投与した。Hb 反応がみられた場合には週 1 回投与に変更した。
コホート F：ロキサデュスタットの開始用量を 70 mg に固定して週 3 回投与した。Hb 反応に応じて週 2 回，さらに週 1 回投与に変更した。

治験薬投与期間

コホート A 及び B：16 週間
コホート C，D，E 及び F：24 週間

評価項目

有効性

主要評価項目

- Week 17 の開始時までに（すなわち，16 週間投与の結果），Hb の奏効（Hb 値が 11.0 g/dL 以上かつベースラインからの上昇が 1.0 g/dL 以上）がみられた患者数及びその割合（%）

副次評価項目

- Week 5，9，13，21 及び 25（week 21 以降は 24 週投与コホートのみ）での累積奏効例数及び奏効割合
- Week 5，9，13，17，21 及び 25（week 21 以降は 24 週投与コホートのみ）での奏効例数及び奏効割合
- Week 5，9，13，17，21 及び 25（week 21 以降は 24 週投与コホートのみ）の Hb 値のベースラインからの変化量
- Week 5～8，9～12，13～16，17～20，21～24，25～26，9～16 及び 17～24 の期間に，平均 Hb 値が 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった患者数及びその割合

- Week 5～8，9～12，13～16，17～20，9～16，17～24，21～24 及び 25～28（week 17～24 以降は 24 週投与コホートのみ）の期間に，Hb 値が 2 回連続で 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった患者数及びその割合
- Week 5，9，13，17，21 及び 25（week 21 以降は 24 週投与コホートのみ）までに，Hb 値が 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった累積患者数及びその割合
- Week 5，9，13，17，21 及び 25（week 21 以降は 24 週投与コホートのみ）に，Hb 値が 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった患者数及びその割合
- Week 5～8，9～12，13～16，17～20，21～24，25～28，9～16 及び 17～24（week 21～24 以降は 24 週投与コホートのみ）の期間に, Hb 値が 12.0 g/dL 超, 13.0 g/dL 超, 14.0 g/dL 超, 11.0 g/dL 未満であった患者数及びその割合
- Hb 奏効までの期間の中央値
- Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上最初に上昇したときまでの期間の中央値
- Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上最初に上昇したときの用量の中央値
- 奏効後の Hb 値の変化量
- Week 5～8，9～12，13～16，17～20，21～24 及び 25～28（week 21～24 以降は 24 週投与コホートのみ）の期間で，週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった割合
- Hb 値が 11.0 g/dL 以上に達した後から投与期間終了時まで及び後観察期で，週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった割合
- Hb 値が 11.0 g/dL 以上に達した後から投与期間終了時まで及び後観察期で，週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 11.0 g/dL を下回った割合
- Week 13～17 及び 18～25（week 18～25 は 24 週投与コホートのみ）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 を超えた割合
- Week 13～17 及び 18～25（week 18～25 は 24 週投与コホートのみ）の期間で，週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 10.5 g/dL 未満であった割合
- 投与期終了時まで及び後観察期に, ESA, 赤血球輸血（出血又は手術による失血がない場合），鉄の静脈内投与による救済療法を受けた患者数及びその割合
- 投与期終了時まで及び後観察期に，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 1～12 及び Week 13～投与期終了時に，用量調整，減量及び増量をした患者数及びその割合

薬物動態

血漿中ロキサデュスタット濃度

安全性

- 有害事象
- 身体所見
- バイタルサイン（自由行動下の血圧及び心拍数を含む）
- 臨床検査値（肝機能検査，全血算を含む）
- 心電図

有害事象の程度の判定基準

有害事象（臨床検査値異常を含む）は，米国国立癌研究所（NCI）有害事象共通用語規準（CTCAE）（第 4 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以下の基準に従って判定し，「明らかに関連あり」又は「たぶん関連あり」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

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

統計手法

患者数設定の根拠

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かった。各コホート24 例で，開始用量及び維持用量に対する Hb 反応を記述的に評価することは十分可能であり，第3 相試験の用量を選択できると考えた。

解析対象集団

安全性解析対象集団（SAF）：

治験薬を 1 回以上投与された全ての患者

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 のベースライン値及び投与後に有効な値を有する全ての患者

薬物動態解析対象集団（PKAS）：

ロキサデュスタットを投与され，薬物動態の解析に十分な血漿データを有する患者

有効性

主要評価項目

Week 17 の開始時までの累積奏効割合について，Clopper-Pearson 法を用いて 95%信頼区間を示した。

副次評価項目

患者数の割合に関する評価項目では，患者数及び割合を要約した。

以下の評価項目を，last observation carried forward（LOCF）を用いて，共分散分析（ANCOVA）モデルにより解析した。本モデルでは，固定効果を投与，共変量を評価項目のベースライン値とした。また，感度分析として，いくつかの評価項目では Mixed Model Repeated Measures（MMRM）を用いた解析も行った。

- 開始用量及び漸増投与時の貧血改善
  - Week 5，9，13，17，21 及び 25（week 21 以降は 24 週投与コホートのみ）の Hb 値のベースラインからの変化量
  - Week 5～8，9～12，13～16，17～20，21～24 及び 25～28（week 21～24 以降は 24 週投与コホート）の期間で，週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった割合
- Hb 反応後の Hb 値の維持
  - 奏効後の時期（週）ごとの Hb 値の変化量
  - Hb 値が 11.0 g/dL 以上に達した後から投与期間終了時まで及び後観察期で，週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 4 週間隔で 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった割合

- Hb 値が 11.0 g/dL 以上に達した後から投与期終了時まで及び後観察期で，週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 11.0 g/dL を下回った割合
- Week 13～17 及び 18～25（week 18～25 以降は 24 週投与コホートのみ）の期間で，週 1 回の規定日に測定した Hb 値が 10.5 g/dL 未満，13.0 及び 14.0 g/dL 超であった割合

以下の評価項目では，時点ごとに比例ハザード回帰分析を用いて解析した。本モデルでは，固定カテゴリー効果を投与，連続共変量を Hb のベースライン値とした。Kaplan-Meier 曲線も示した。

- 奏効までの期間の中央値
- Hb 値が最初にベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇したときまでの期間の中央値
- Hb 値が最初にベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇したときの用量の中央値

薬物動態

各患者のロキサデュスタットの血漿中濃度を一覧に示した。

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。

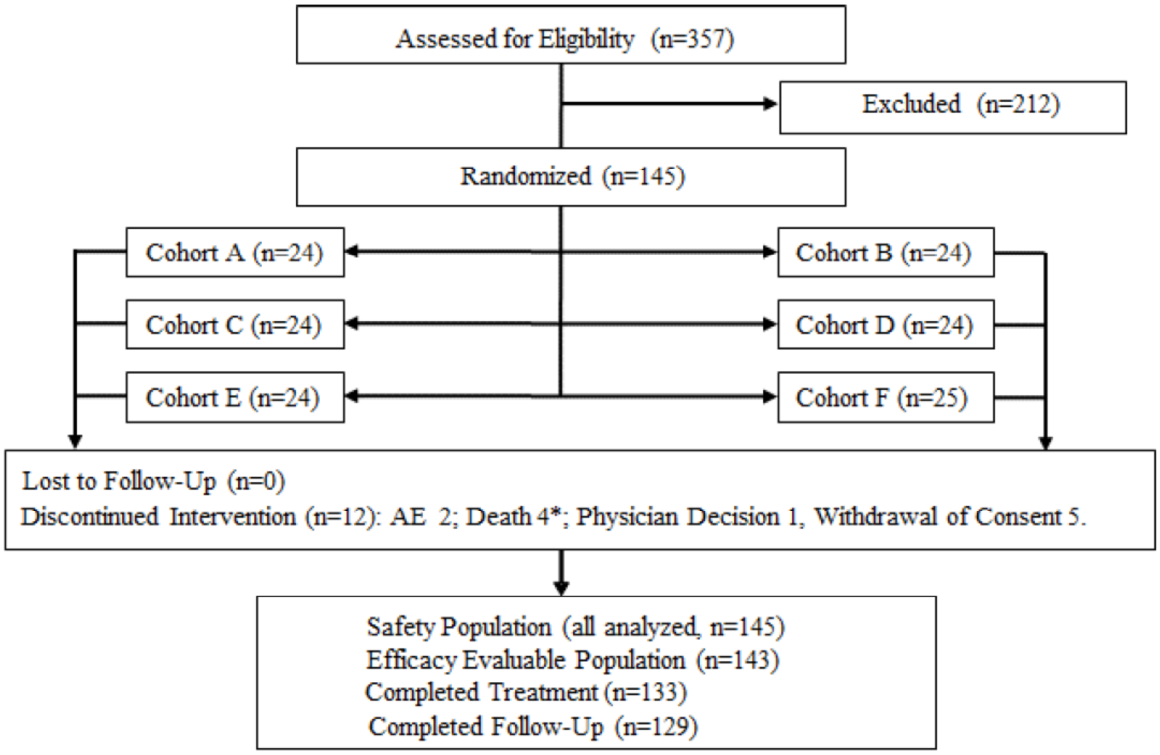
2.7.6.38.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

145 例がランダム化され，全ての患者がロキサデュスタットを 1 回以上投与された。このうち，12 例（8.2%）が投与を中止し，133 例が投与を完了した（図 2.7.6.38- 1 及び表 2.7.6.38- 1）。

SAF には 145 例が，EE 集団には 143 例が，PKAS には 32 例が含まれた。

図 2.7.6.38- 1　　患者の内訳及び解析対象集団



*：他に 1 例が後観察期に死亡した。

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.1.1

表 2.7.6.38- 1　患者の内訳及び解析対象集団

	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
ランダム化患者	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	25 (100.0)	145 (100.0)
投与患者	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	24 (100.0)	25 (100.0)	145 (100.0)
EE 集団	23 (95.8)	24 (100.0)	23 (95.8)	24 (100.0)	24 (100.0)	25 (100.0)	143 (98.6)
投与完了患者	21 (87.5)	23 (95.8)	22 (91.7)	23 (95.8)	21 (87.5)	23 (92.0)	133 (91.7)
投与中止患者	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	2 (8.0)	12 (8.3)
主な投与中止理由							
有害事象	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.0)	2 (1.4)
死亡	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (8.3)	0	4 (2.8)
有効性の欠如	0	0	0	0	0	0	0
追跡不能	0	0	0	0	0	0	0
医師による決定	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
治験薬の投与不遵守	0	0	0	0	0	0	0
妊娠	0	0	0	0	0	0	0
治験実施計画書違反	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
同意撤回	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	5 (3.4)
その他	0	0	0	0	0	0	0
試験完了患者	21 (87.5)	21 (87.5)	22 (91.7)	23 (95.8)	21 (87.5)	21 (84.0)	129 (89.0)

EE：有効性評価対象

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.1.1

人口統計学的特性及び他の基準値

SAF では，年齢の平均値は 64.4 歳（範囲：25～83 歳），60 歳未満の患者が 26.9%，60 歳以上 75 歳未満が 58.6%及び 75 歳以上が 14.5%であった（表 2.7.6.38- 2）。心血管リスク因子を有する患者が多くみられ，心血管疾患の既往が 60 例（41%），高血圧が 142 例（98%），糖尿病が 107 例（74%），高脂血症が 118 例（81%）及び喫煙歴が 28 例（19%）であった。

男性の割合がコホート D 及び F で他のコホートに比べて高かった。また，CKD の主な要因が糖尿病であった患者の割合でコホート間に差がみられた。それ以外の人口統計学的及び他の基準値は全体とコホート別で同様であった。

全ての患者が組み入れ時に貧血を有しており，ベースラインの Hb 値の平均値は 9.7 g/dL（範囲：7.0～10.7 g/dL）であった。患者の約半数（47.6%）がベースライン時に鉄充足状態ではなかった（鉄充足状態の基準［フェリチン 100 ng/mL 以上かつ TSAT が 20%以上］に合致しなかった）。

表 2.7.6.38- 2　人口統計学的特性及び他の基準値：SAF

	コホート A (N=24)	コホート B (N=24)	コホート C (N=24)	コホート D (N=24)	コホート E (N=24)	コホート F (N=25)	合計 (N=145)
年齢（歳），平均値（最小値，最大値）	65.9 (44, 83)	64.3 (32, 79)	59.2 (25, 78)	69.8 (48, 81)	61.8 (32, 78)	65.2 (41, 77)	64.4 (25, 83)
性別，男性，n（%）	5 (20.8)	7 (29.2)	8 (33.3)	13 (54.2)	8 (33.3)	12 (48.0)	53 (36.6)
体重（kg），平均値（最小値，最大値）	89.9 (53, 139)	84.5 (55, 122)	89.5 (48, 138)	85.1 (48, 125)	88.3 (56, 140)	84.7 (48, 122)	87.0 (48, 140)
人種，n（%）							
白人	17 (70.8)	14 (58.3)	14 (58.3)	17 (70.8)	14 (58.3)	17 (68.0)	93 (64.1)
黒人	7 (29.2)	7 (29.2)	9 (37.5)	5 (20.8)	7 (29.2)	7 (28.0)	42 (29.0)
アジア人	0	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	0	6 (4.1)
その他	0	0	0	0	3 (12.5)	1 (4.0)	4 (2.8)
慢性腎臓病の要因，n（%）							
糖尿病	16 (66.7)	17 (70.8)	18 (75.0)	15 (62.5)	13 (54.2)	12 (48.0)	91 (62.8)
高血圧	10 (41.7)	13 (54.2)	14 (58.3)	11 (45.8)	15 (62.5)	16 (64.0)	79 (54.5)
Hb 値（g/dL），平均値（最小値，最大値）	9.6 (7.4, 10.6)	9.7 (8.1, 10.5)	9.8 (8.8, 10.6)	9.7 (7.0, 10.6)	9.9 (8.6, 10.7)	9.7 (8.6, 10.5)	9.7 (7.0, 10.7)
フェリチン（ng/mL），平均値（最小値, 最大値）	322 (49, 1711)	282 (42, 744)	261 (33, 877)	283 (38, 1289)	207 (32, 803)	306 (37, 689)	277 (32, 1711)
>100，n（%）	23 (95.8)	19 (79.2)	18 (75.0)	17 (70.8)	15 (62.5)	20 (80.0)	112 (77.2)
≤100，n（%）	1 (4.2)	5 (20.8)	6 (25.0)	7 (29.2)	9 (37.5)	5 (20.0)	33 (22.8)
TSAT（%），平均値（最小値，最大値）	24.5 (9, 48)	19.9 (6, 41)	21.0 (12, 37)	24.4 (9, 41)	20.9 (12, 36)	21.5 (11, 39)	22.0 (6, 48)
>20，n（%）	18 (75.0)	12 (50.0)	12 (50.0)	17 (70.8)	12 (50.0)	15 (60.0)	86 (59.3)
≤20，n（%）	6 (25.0)	12 (50.0)	12 (50.0)	7 (29.2)	12 (50.0)	10 (40.0)	59 (40.7)

Hb：ヘモグロビン，TSAT：トランスフェリン飽和度

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.1.5，Table 14.1.8

2.7.6.38.3 治験薬の曝露

SAF でのロキサデュスタットの曝露期間の平均値（標準偏差）は 19.1（5.5）週であった。総曝露量の平均値（標準偏差）は 54.6（24.7）mg/kg であり，中央値（範囲）は 49.05（0.6～135.1）mg/kg，であった（表 2.7.6.38- 3）。

表 2.7.6.38- 3　治験薬の曝露：SAF

	コホート A (N=24)	コホート B (N=24)	コホート C (N=24)	コホート D (N=24)	コホート E (N=24)	コホート F (N=25)	合計 (N=145)
曝露期間（週）							
平均値（標準偏差）	13.6 (3.9)	14.5 (1.8)	22.0 (4.7)	22.2 (4.1)	20.4 (5.7)	21.8 (4.2)	19.1 (5.5)
中央値	15.0	15.0	23.0	23.0	23.0	23.0	23.0
最小値，最大値	1, 16	7, 16	0, 24	3, 24	2, 23	8, 24	0, 24
総曝露量（mg/kg）							
平均値（標準偏差）	44.06 (18.90)	49.21 (14.24)	57.47 (29.57)	73.98 (27.69)	44.96 (19.14)	57.95 (24.01)	54.63 (24.72)
中央値	41.95	47.14	52.82	69.11	42.24	48.60	49.05
最小値，最大値	4.6, 82.5	27.5, 87.9	0.6, 118.2	15.8, 135.1	8.6, 82.5	25.4, 103.9	0.6, 135.1

曝露期間は（最終投与日－初回投与日+1）/7 より算出

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.1.6.37，Table 14.1.6.1

SAF での服薬遵守率の平均値（標準偏差）は 98.1%（12.3%）であり，中央値（範囲）は 97.1%（60.0%～148.4%）であった。週 3 回投与を継続したコホート A，C 及び D では，服薬遵守率の最大値はそれぞれ 100%，100%及び 109%であった。週 3 回投与から週 2 回又は週 1 回に変更したコホート B，E 及び F では，服薬遵守率の最大値はそれぞれ 127%，124%及び 148%であった（表 2.7.6.38- 4）。

表 2.7.6.38- 4　　治験薬の服薬状況：SAF

	コホート A (N=24)	コホート B (N=24)	コホート C (N=24)	コホート D (N=24)	コホート E (N=24)	コホート F (N=25)	合計 (N=145)
服薬遵守率（%）							
平均値（標準偏差）	94.5 (3.6)	102.3 (13.1)	95.9 (5.5)	92.6 (10.6)	97.6 (13.6)	105.2 (17.5)	98.1 (12.3)
中央値	95.7	105.3	97.3	96.6	95.1	103.7	97.1
最小値，最大値	86.3, 100.0	69.0, 127.3	72.9, 100.0	60.0, 109.1	72.0, 124.0	75.0, 148.4	60.0, 148.4

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.1.6.38

2.7.6.38.4 有効性

主要評価項目

奏効（Hb 値が 11.0 g/dL 以上かつベースラインからの上昇が 1.0 g/dL 以上）

EE 集団で，ロキサデュスタットを 16 週間投与したときの奏効割合は，コホート A で 83%，コホート B で 100%，コホート C で 74%，コホート D で 92%，コホート E で 96%，コホート F で 80%であり，全体では 87%であった（表 2.7.6.38- 5）。

ロキサデュスタットを 24 週間投与したときの奏効割合は，コホート C では 91%，コホート D では 96%，コホート E では 96%，コホート F では 84%であり，全体では 92%であった（表 2.7.6.38- 5）。

奏効までの期間の中央値は，コホート A，B 及び D では 28 日，コホート C では 49 日，コホート E では 35 日，コホート F では 56 日であった（表 2.7.6.38- 6）。

表 2.7.6.38- 5　　累積奏効例数及び奏効割合：EE 集団

	コホート A (N=23) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=23) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=143) n (%)
Week 17（16 週間投与）	19 (82.6)	24 (100.0)	17 (73.9)	22 (91.7)	23 (95.8)	20 (80.0)	125 (87.4)
Week 25（24 週間投与）	-	-	21 (91.3)	23 (95.8)	23 (95.8)	21 (84.0)	88 (91.7)

-：該当なし

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.2.1.2.10

表 2.7.6.38- 6　奏効までの期間：EE 集団

	奏効例数 n (%)	95%信頼区間 [c]	奏効までの期間 （日）
コホート A (N=23)	19 (82.6) [a]	61.2%, 95.0%	28.0
コホート B (N=24)	24 (100.0)[a]	85.8%, 100.0%	28.0
コホート C (N=23)	21 (91.3)[b]	72.0%, 98.9%	48.9
コホート D (N=24)	23 (95.8)[b]	78.9%, 99.9%	28.0
コホート E (N=24)	23 (95.8)[b]	78.9%, 99.9%	35.0
コホート F (N=25)	21 (84.0)[b]	63.9%, 95.5%	56.0
投与期間中の合計 (N=143)	131 (91.6%)	85.8%, 95.6%	35.0

a：投与終了時：16 週間

b：投与終了時：24 週間

c：Clopper-Peason 法

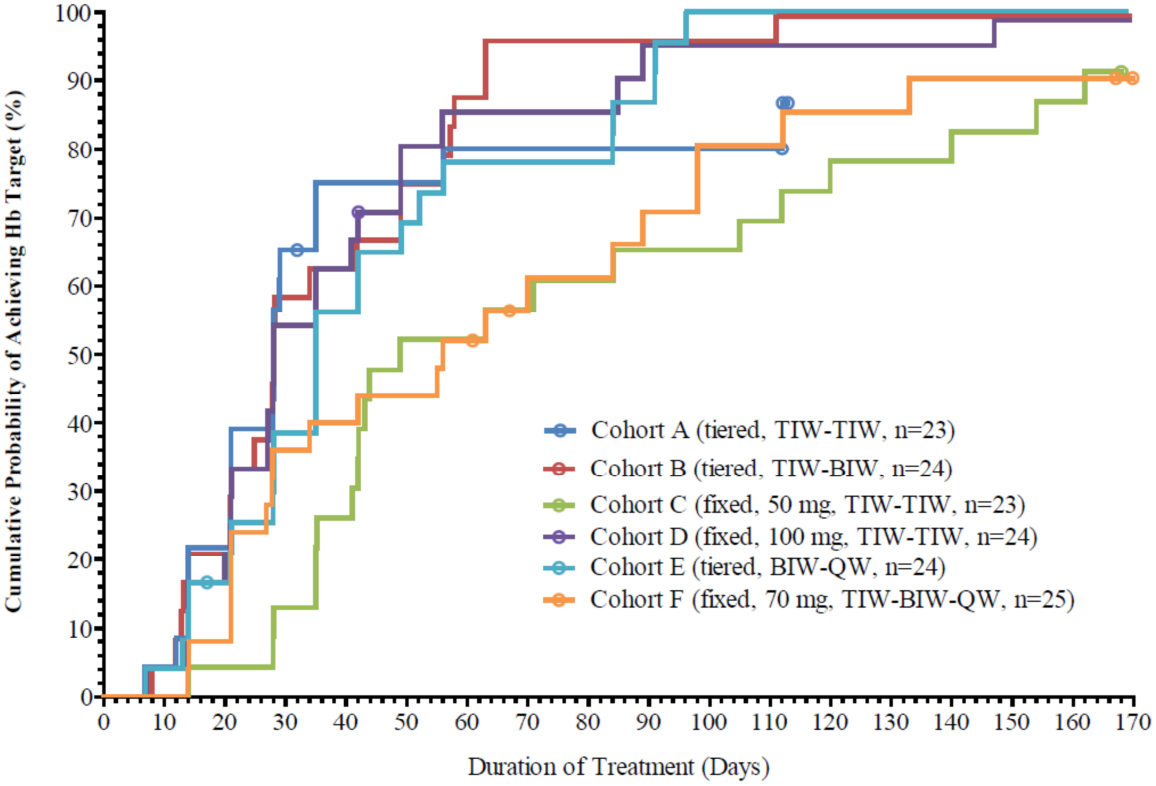
奏効までの期間の中央値は，Kaplan-Meier 法により推定した。コホート A 及び B では week 17 で評価打ち切りとし，コホート C，D，E 及び F は week 25 で評価打ち切りとした。

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.2.1.2.19

奏効割合について，Kaplan-Meier 解析を行った。奏効の発現が最も安定していたのは，体重に応じて投与量を決定したコホート A，B 及び E であった（図 2.7.6.38- 2）。これらコホートに比べて，開始用量を固定したコホートでは，奏効の発現が遅く，安定性が低かった。

体重に応じた投与量又は 100 mg の週 3 回投与のコホート（コホート A，B 及び D）と， 50 又は 70 mg の週 3 回投与又は体重に応じた投与量の週 2 回投与のコホート（コホート C，E 及び F）に統計学的に有意な差がみられた（P=0.001，Mantel-Cox ログランク検定）。

図 2.7.6.38- 2　奏効割合の Kaplan-Meier 曲線：EE 集団



BIW：週 2 回投与，TIW：週 3 回投与

投与期間（コホート A 及び B：112 日，コホート C～F：168 日）完了前に投与を中止し，かつ投与期間中に奏効がみられなかった患者は，評価打ち切りとした。プロット内の丸印は，1 例がその時点で打ち切られたことを示す。したがって，本解析では，コホート B，D 及び E での奏効割合が 100%となったが，主要評価項目ではコホート B のみが 100%であった。

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Figure 3

副次評価項目

奏効割合の推移

4 週後の奏効割合は，50 mg（固定）の週 3 回投与のコホート C で低かった。8 週後の奏効割合は，50 及び 70 mg（固定）の週 3 回投与のコホート C 及び F で低かった。投与終了時まででは，奏効割合は投与量及び投与レジメンに関係なく同様であった。

表 2.7.6.38- 7　累積奏効例数及び奏効割合：EE 集団

	コホート A (N=23) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=23) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=143) n (%)
Week 5（4 週間投与）	15 (65.2)	14 (58.3)	3 (13.0)	13 (54.2)	9 (37.5)	9 (36.0)	63 (44.1)
Week 9（8 週間投与）	18 (78.3)	21 (87.5)	12 (52.2)	20 (83.3)	18 (75.0)	13 (52.0)	102 (71.3)
Week 13（12 週間投与）	18 (78.3)	23 (95.8)	15 (65.2)	21 (87.5)	20 (83.3)	16 (64.0)	113 (79.0)
Week 17（16 週間投与）	19 (82.6)	24 (100.0)	17 (73.9)	22 (91.7)	23 (95.8)	20 (80.0)	125 (87.4)
Week 21（20 週間投与）	-	-	19 (82.6)	22 (91.7)	23 (95.8)	21 (84.0)	85 (88.5)
Week 25（24 週間投与）	-	-	21 (91.3)	23 (95.8)	23 (95.8)	21 (84.0)	88 (91.7)

-：該当なし

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.2.1.2.10

Hb 値及びベースラインからの変化量

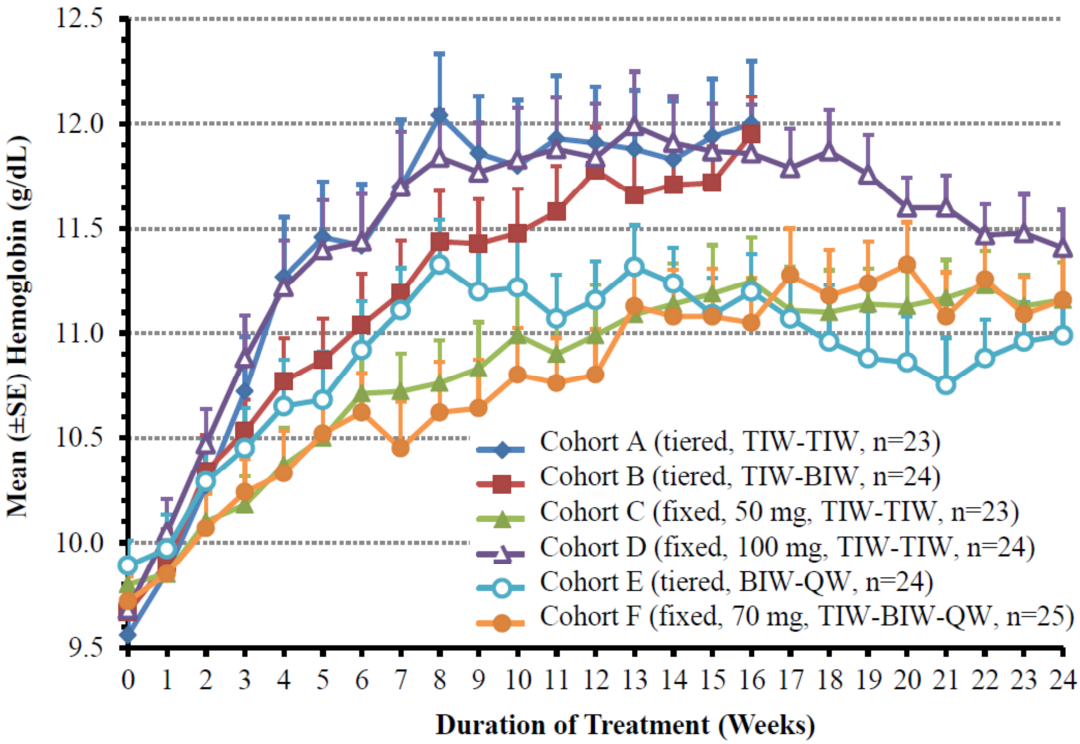
全てのコホートで，平均 Hb 値が最初の 4 週間に約 0.6～1.7 g/dL 上昇し，week 5～14（投与 4～13 週）までに 11.0 g/dL 以上となった（図 2.7.6.38- 3）。

コホート C，E 及び F（50 又は 70 mg の週 3 回投与又は体重に応じた投与量の週 2 回投与）では，コホート A，B 及び D（体重に応じた投与量又は 100 mg の週 3 回投与）に比べて，最初の 4 週間（week 5 まで）の平均 Hb 値の上昇が遅く，11.0 g/dL 以上に到達するのに時間がかかった。1 週間あたりの Hb 値の上昇量の平均値（標準偏差）は，コホート C＋E＋F で 0.16（0.02） g/dL，コホート A＋B＋D で 0.28（0.02） g/dL（P<0.0001）であり，平均 Hb 値が 11.0 g/dL 以上に到達するまでの期間はそれぞれ 13 週及び 4 週であった。

コホート A，B 及び D では，Hb 値が治験実施計画書で定義した目標値（11.0～13.0 g/dL）をおおむね維持しており，week 8（投与 7 週間）から投与終了時まで Hb 値は一貫して 10.0～12.0 g/dL の範囲内にあった。

Hb 値の最大上昇量の平均値（標準偏差）は，コホート A＋B＋D では 3.10（1.01） g/dL，コホート C＋E＋F では 2.34（1.01） g/dL であり，コホート C＋E＋F のほうが低かった（P<0.0001）。

図 2.7.6.38- 3　　Hb 値の推移（LOCF）：EE 集団



BIW：週 2 回投与，Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward，SE：標準誤差，TIW：週 3 回投与
Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Figure 5

4 週間隔の平均 Hb 値が 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった患者

目標 Hb 値の範囲は，コホート A，B，E 及び F では 11.0～13.0 g/dL，コホート C 及び D では 10.5～12.0 g/dL とした。Week 17～20 までに全コホートの患者の 72%で，Hb 値が 10.5～13.0 g/dL であった。

最大 Hb 値が 11.0～12.0，11.0～13.0 及び 10.5～13.0 g/dL であった患者

Week 5（投与 4 週間）までに最大 Hb 値が 10.5～13.0 g/dL であった患者の割合は，コホート A，B，D 及び E（体重に応じた投与量の週 2 回又は週 3 回投与及び 100 mg の週 3 回投与）で，コホート C 及び F（50 又は 70 mg の週 3 回投与）に比べて高かった。

最大 Hb 値が 12.0 g/dL 超，13.0 g/dL 超，14.0 g/dL 超，11.0 g/dL 未満であった患者

Hb 値が 14.0 g/dL を超えた患者は少なかったが，コホート D（100 mg の週 3 回投与）では他のコホートより多かった（コホート D：week 5～8 で 1 例，week 9～16 で 3 例）。

Hb 値が最初にベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇したときまでの期間

Hb 値が最初にベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇したときまでの期間は，コホート A で 21 日，コホート B で 22 日，コホート C で 42 日，コホート D で 21 日，コホート E で 35 日，コホート F で 42 日であった。コホート C 及び F（50 又は 70 mg の週 3 回投与）では，Hb 値上昇が遅かった。

Hb 値が最初にベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇したときの用量

週 3 回投与では，Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇したときの投与量の中央値は，1 週間あたりで約 2～2.5 mg/kg，投与 1 回あたりで 0.65～0.83 mg/kg であった。全コホートで，Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇したときの 1 週間あたりの投与量は，0.5～6.6 mg/kg の範囲であり，ばらつきが大きかった。

救済療法を受けた患者

投与期終了時まで及び後観察期に，ESA，赤血球輸血（出血又は手術による失血がない場合），鉄の静脈内投与による救済療法を受けた患者を検討した。

赤血球輸血を受けた患者は 5 例（3.4%）であり，その内訳は投与期間中が 4 例，後観察期が 1 例であった。投与期間中の 4 例のうち，1 例では Hb 値が 8.8 g/dL，1 例では息切れ（重篤な有害事象）発現後にみられた心不全のために輸血を行った。他の 2 例は，術後出血及び体液量減少後にみられた急性腎不全のために輸血を行った。後観察期の 1 例では，貧血増悪（重篤な有害事象）のために輸血を行った。

初回奏効がみられたときの 1 週間の総投与量及び累積総投与量

初回奏効がみられたときの 1 週間の総投与量の平均値（標準偏差）は，3.49（1.28） mg/kg であり，最も低かったのはコホート E の 2.65（0.89） mg/kg，最も高かったのはコホート D の 4.17（1.12） mg/kg であった。

初回奏効がみられたときの 1 週間の累積総投与量の平均値（標準偏差）は，20.22（17.60）mg/kg であり，最も低かったのはコホート E の 16.57（12.15） mg/kg，最も高かったのはコホート C の 24.41（23.84） mg/kg であった。

2.7.6.38.5 安全性

有害事象の概要

有害事象の発現割合は 80.0%（116/145 例）であった。副作用の発現割合は 13.8%（20/145 例）であった。

有害事象の重症度は，軽度又は CTCAE grade 1 が 31.7%（46/145 例），中等度又は grade 2 が 26.9%（39/145 例），重度又は grade 3 が 17.2%（25/145 例）であった。

生命を脅かす有害事象が 1 例に発現し，本被験者は死亡した。そのほか 4 例が試験期間中に死亡した。重篤な有害事象の発現割合は 24.1%（35/145 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は

いずれも治験薬との関連が否定された。治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.8%（4/145 例）であった（表 2.7.6.38- 8）。

表 2.7.6.38- 8　有害事象の概要：SAF

	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
有害事象	19 (79.2)	19 (79.2)	18 (75.0)	20 (83.3)	19 (79.2)	21 (84.0)	116 (80.0)
軽度又は Grade 1	8 (33.3)	10 (41.7)	6 (25.0)	8 (33.3)	4 (16.7)	10 (40.0)	46 (31.7)
中等度又は Grade 2	8 (33.3)	6 (25.0)	8 (33.3)	8 (33.3)	7 (29.2)	2 (8.0)	39 (26.9)
重度又は Grade 3	2 (8.3)	3 (12.5)	3 (12.5)	3 (12.5)	6 (25.0)	8 (32.0)	25 (17.2)
生命を脅かす	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
副作用 [a]	5 (20.8)	2 (8.3)	3 (12.5)	3 (12.5)	4 (16.7)	3 (12.0)	20 (13.8)
死亡	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (8.3)	1 (4.0)	5 (3.4)
重篤な有害事象	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (16.7)	10 (41.7)	10 (40.0)	35 (24.1)
重篤な副作用	0	0	0	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	2 (8.3)	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)	4 (2.8)

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関連ありと判定された有害事象
Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.3.1.1，Table 14.3.1.4

有害事象

全体で発現割合が 5%を超えた有害事象は，末梢性浮腫（12.4%），尿路感染（9.7%），悪心（9.7%），鼻咽頭炎（9.0%），下痢（8.3%），高血圧（7.6%），浮動性めまい（6.2%），便秘（6.2%），頭痛（5.5%），副鼻腔炎（5.5%）及び嘔吐（5.5%）であった（表 2.7.6.38- 9）。

有害事象発現日直前のロキサデュスタット投与量別（≤1.0，>1.0～1.5，>1.5～2.0，>20.～2.5，>2.5 mg/kg）に，比較的よくみられた SOC の発現率（患者年あたり）を確認した結果，発現率は投与量カテゴリー間で同様であり，いずれの SOC でも投与量の増加とともに有害事象の発現が明らかに増加する傾向は示されなかった。

有害事象発現日直前の Hb 値別（≤9.0, 9.1～10.0, 10.1～11.0, 11.1～12.0, 12.1～13.0, >13.0 g/dL）に，比較的よくみられた SOC の発現率（患者年あたり）を確認した結果，Hb 値の高値と有害事象（全体又は心血管系有害事象）の発現増加との間にはおおむね関連はみられなかった。

有害事象発現日直前の Hb 値の上昇程度別に，比較的よくみられた SOC の発現率（患者年あたり）を確認した。有害事象の発現直前の 2 週間で Hb 値が 1.0 g/dL 又は 4 週間で 2.0 g/dL を超える上昇がみられた場合を「Hb 値の急上昇あり」とし，その他の場合を「Hb 値の急上昇なし」とした。その結果，有害事象の発現率にカテゴリー間で明らかな差はみられなかった。

表 2.7.6.38- 9　有害事象：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
全体	19 (79.2)	19 (79.2)	18 (75.0)	20 (83.3)	19 (79.2)	21 (84.0)	116 (80.0)
感染症および寄生虫症	8 (33.3)	13 (54.2)	10 (41.7)	8 (33.3)	11 (45.8)	12 (48.0)	62 (42.8)
尿路感染	0	4 (16.7)	2 (8.3)	1 (4.2)	4 (16.7)	3 (12.0)	14 (9.7)
鼻咽頭炎	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (8.0)	13 (9.0)
副鼻腔炎	2 (8.3)	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	8 (5.5)
上気道感染	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	3 (12.5)	2 (8.0)	7 (4.8)
蜂巣炎	0	1 (4.2)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.0)	6 (4.1)
気管支炎	2 (8.3)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	4 (2.8)
インフルエンザ	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.0)	2 (1.4)
肺炎	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	2 (1.4)
膿瘍	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
口腔膿瘍	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
アメーバ赤痢	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
気管支肺炎	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
膀胱炎	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
憩室炎	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
眼感染	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
毛包炎	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
皮膚真菌感染	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
せつ	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸炎	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
ウイルス性胃腸炎	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
帯状疱疹	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
中耳炎	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
鼻炎	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
足部白癬	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
胃腸障害	10 (41.7)	10 (41.7)	7 (29.2)	8 (33.3)	7 (29.2)	3 (12.0)	45 (31.0)
悪心	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)	5 (20.8)	0	14 (9.7)
下痢	3 (12.5)	4 (16.7)	2 (8.3)	2 (8.3)	0	1 (4.0)	12 (8.3)
便秘	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	0	3 (12.5)	1 (4.0)	9 (6.2)
嘔吐	3 (12.5)	1 (4.2)	0	2 (8.3)	2 (8.3)	0	8 (5.5)
腹痛	2 (8.3)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	4 (2.8)
上腹部痛	1 (4.2)	0	2 (8.3)	0	1 (4.2)	0	4 (2.8)
膵炎	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	3 (2.1)
痔出血	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
腹部不快感	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
下腹部痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
糖尿病性胃不全麻痺	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
変色便	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
食中毒	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
胃食道逆流性疾患	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
歯肉出血	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
吐血	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
口腔内出血	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
消化性潰瘍	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
歯の脱落	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
歯痛	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
代謝および栄養障害	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (16.7)	7 (29.2)	5 (20.8)	9 (36.0)	33 (22.8)
高カリウム血症	1 (4.2)	2 (8.3)	0	2 (8.3)	0	1 (4.0)	6 (4.1)
代謝性アシドーシス	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	6 (4.1)
高血糖	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.0)	4 (2.8)
低血糖症	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.0)	4 (2.8)
低ナトリウム血症	0	0	1 (4.2)	2 (8.3)	0	1 (4.0)	4 (2.8)
痛風	2 (8.3)	0	0	1 (4.2)	0	0	3 (2.1)
高リン酸塩血症	0	0	0	0	0	3 (12.0)	3 (2.1)
低カリウム血症	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	3 (2.1)
糖尿病	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.0)	2 (1.4)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (1.4)
水分過負荷	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (1.4)
食欲減退	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
低アルブミン血症	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
低カルシウム血症	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
血液量減少症	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
ビタミン D 欠乏	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (12.5)	8 (33.3)	5 (20.8)	5 (20.8)	6 (25.0)	4 (16.0)	31 (21.4)
末梢性浮腫	1 (4.2)	5 (20.8)	4 (16.7)	2 (8.3)	2 (8.3)	4 (16.0)	18 (12.4)
無力症	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	3 (2.1)
浮腫	0	0	0	3 (12.5)	0	0	3 (2.1)
疲労	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
疼痛	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
発熱	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	0	2 (1.4)
胸痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
死亡	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
炎症	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
局所腫脹	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
倦怠感	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
非心臓性胸痛	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
温度変化不耐症	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
血管穿刺部位反応	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (12.5)	3 (12.5)	4 (16.7)	7 (29.2)	6 (25.0)	6 (24.0)	29 (20.0)
呼吸困難	0	1 (4.2)	0	3 (12.5)	2 (8.3)	0	6 (4.1)
咳嗽	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	2 (8.0)	5 (3.4)
口腔咽頭痛	0	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	5 (3.4)
喘息	0	0	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	3 (2.1)
鼻出血	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	2 (1.4)
アレルギー性鼻炎	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
副鼻腔うっ血	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
慢性閉塞性肺疾患	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
鼻閉	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
咽頭紅斑	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
肺塞栓症	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肺水腫	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
呼吸不全	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
低音性連続性ラ音	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
筋骨格系および結合組織障害	2 (8.3)	4 (16.7)	6 (25.0)	5 (20.8)	7 (29.2)	4 (16.0)	28 (19.3)
背部痛	0	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	0	7 (4.8)
筋骨格痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.0)	7 (4.8)
筋痙縮	0	0	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.0)	6 (4.1)
四肢痛	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (8.0)	4 (2.8)
関節痛	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	3 (2.1)
筋力低下	0	2 (8.3)	0	1 (4.2)	0	0	3 (2.1)
骨痛	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	2 (1.4)
筋肉痛	0	0	2 (8.3)	0	0	0	2 (1.4)
頚部痛	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (1.4)
側腹部痛	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
開口障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
神経系障害	5 (20.8)	4 (16.7)	6 (25.0)	4 (16.7)	4 (16.7)	2 (8.0)	25 (17.2)
浮動性めまい	2 (8.3)	1 (4.2)	3 (12.5)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	9 (6.2)
頭痛	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	0	1 (4.0)	8 (5.5)
頚動脈疾患	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (1.4)
末梢性ニューロパチー	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
錯感覚	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
失神	0	0	0	0	2 (8.3)	0	2 (1.4)
脳幹梗塞	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
小脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
認知障害	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
意識消失	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
坐骨神経痛	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
くも膜下出血	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
血管障害	6 (25.0)	3 (12.5)	2 (8.3)	4 (16.7)	5 (20.8)	1 (4.0)	21 (14.5)
高血圧	4 (16.7)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.0)	11 (7.6)
低血圧	0	0	0	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.0)	4 (2.8)
起立性低血圧	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (1.4)
深部静脈血栓症	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
潮紅	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血腫	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
間欠性跛行	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
静脈不全	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
心臓障害	1 (4.2)	0	4 (16.7)	2 (8.3)	2 (8.3)	5 (20.0)	14 (9.7)
うっ血性心不全	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	3 (12.0)	5 (3.4)
心房細動	0	0	0	0	0	2 (8.0)	2 (1.4)
心肺停止	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
徐脈	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
脚ブロック	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
拡張機能障害	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
左室肥大	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
心膜摩擦音	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
臨床検査	2 (8.3)	1 (4.2)	5 (20.8)	2 (8.3)	4 (16.7)	0	14 (9.7)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	0	0	2 (1.4)
血中ブドウ糖増加	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
血中マグネシウム減少	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
血圧低下	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	2 (1.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
血中クレアチニン増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
血中鉄減少	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
心雑音	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
ヘモグロビン増加	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
肝機能検査異常	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
足脈拍異常	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
腎および尿路障害	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.3)	4 (16.0)	12 (8.3)
急性腎不全	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.0)	4 (2.8)
慢性腎不全	0	0	0	1 (4.2)	0	2 (8.0)	3 (2.1)
血尿	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	2 (1.4)
腎結石症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	2 (1.4)
神経因性膀胱	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
腎動脈狭窄症	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
腎嚢胞	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
腎機能障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
尿失禁	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	2 (8.3)	2 (8.3)	3 (12.5)	1 (4.2)	3 (12.0)	11 (7.6)
挫傷	0	1 (4.2)	0	0	0	2 (8.0)	3 (2.1)
裂傷	0	0	2 (8.3)	0	1 (4.2)	0	3 (2.1)
動静脈瘻部位合併症	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
節足動物咬傷	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
擦過傷	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
体内異物	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
損傷	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
靭帯捻挫	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
処置による低血圧	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
脊椎骨折	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
各種物質毒性	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
精神障害	3 (12.5)	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.2)	2 (8.0)	11 (7.6)
不眠症	3 (12.5)	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	5 (3.4)
錯乱状態	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	2 (1.4)
うつ病	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
不安	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
精神状態変化	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
悪夢	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
自殺念慮	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
皮膚および皮下組織障害	4 (16.7)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	2 (8.0)	8 (5.5)
発疹	1 (4.2)	0	0	0	0	2 (8.0)	3 (2.1)
そう痒症	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	2 (1.4)
水疱	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
皮膚乾燥	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
瘢痕	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
脂漏	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
血液およびリンパ系障害	0	2 (8.3)	0	0	3 (12.5)	1 (4.0)	6 (4.1)
貧血	0	2 (8.3)	0	0	3 (12.5)	0	5 (3.4)
白血球減少症	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
内分泌障害	0	0	1 (4.2)	4 (16.7)	0	0	5 (3.4)
続発性副甲状腺機能亢進症	0	0	1 (4.2)	3 (12.5)	0	0	4 (2.8)
甲状腺腫	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
眼障害	1 (4.2)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	0	1 (4.0)	5 (3.4)
霧視	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	2 (1.4)
白内障	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
結膜出血	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
緑内障	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
耳および迷路障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	4 (2.8)
回転性めまい	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	4 (2.8)
免疫系障害	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	3 (2.1)
季節性アレルギー	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.0)	2 (1.4)
薬物過敏症	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	0	0	2 (1.4)
胆嚢炎	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胆石症	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
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	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (1.4)
基底細胞癌	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
結腸癌	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
乳房腫瘤	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.3.1.2.1

副作用

全体で発現割合が 2%を超えた（3 例以上に発現した）有害事象は下痢（2.1%）であった（表 2.7.6.38- 10）。

表 2.7.6.38- 10　副作用：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
全体	5 (20.8)	2 (8.3)	3 (12.5)	3 (12.5)	4 (16.7)	3 (12.0)	20 (13.8)
胃腸障害	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	7 (4.8)
下痢	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	3 (2.1)
便秘	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	2 (1.4)
悪心	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
上腹部痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
口の感覚鈍麻	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
嘔吐	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	5 (3.4)
疲労	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
末梢性浮腫	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.0)	2 (1.4)
浮腫	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
温度変化不耐症	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
臨床検査	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	3 (2.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
足脈拍異常	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)	3 (2.1)
背部痛	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
筋痙縮	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
筋力低下	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
浮動性めまい	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
精神障害	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
不眠症	2 (8.3)	0	0	0	0	0	2 (1.4)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
痛風	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
血管障害	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
潮紅	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

副作用：治験担当医師により治験薬との関連性が，関連あるかもしれない又は関連ありと判定された有害事象
Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.3.1.4

死亡

試験期間中に 5 例が死亡した。死亡の原因は心肺停止（2 例），脳梗塞，肺塞栓症（心筋梗塞のための入院中に発現）及び不明（孤独死）であった。いずれの死亡も治験薬との関連は否定された。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は，35 例（24.1%）に発現した。全体での発現割合が 2%を超えた（3 例以上に発現した）重篤な有害事象は，うっ血性心不全（3.4%），急性腎不全（2.8%），膵炎（2.1%），蜂巣炎（2.1%）及び低ナトリウム血症（2.1%）であった（表 2.7.6.38- 11）。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。

ESA 投与による心血管系リスクがあることから，心血管系の複合エンドポイントを重篤な脳卒中，心筋梗塞，うっ血性心不全及び転帰が死亡の重篤な有害事象と定義し，post-hoc で評価した。

投与期間中に心血管系の複合エンドポイントに合致した被験者は 11 例であり，その内訳は，死亡が 2 例，脳卒中が 2 例，心筋梗塞が 2 例，うっ血性心不全が 5 例であった。そのほかに 2 例が後観察期に死亡した。いずれの事象も既存疾患に関連するものであり，ロキサデュスタットによる事象はなかった。

表 2.7.6.38- 11　重篤な有害事象：SAF

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
全体	3 (12.5)	4 (16.7)	4 (16.7)	4 (16.7)	10 (41.7)	10 (40.0)	35 (24.1)
心臓障害	1 (4.2)	0	2 (8.3)	1 (4.2)	1 (4.2)	5 (20.0)	10 (6.9)
うっ血性心不全	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	3 (12.0)	5 (3.4)
心肺停止	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	2 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
心房細動	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
心筋梗塞	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
腎および尿路障害	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	2 (8.0)	7 (4.8)
急性腎不全	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.0)	4 (2.8)
慢性腎不全	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	2 (1.4)
腎機能障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
胃腸障害	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	2 (8.3)	1 (4.0)	6 (4.1)
膵炎	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	3 (2.1)
下腹部痛	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
糖尿病性胃不全麻痺	0	0	1 (4.2)	0	0	0	1 (0.7)
吐血	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
急性膵炎	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	1 (4.2)	0	0	1 (4.2)	3 (12.0)	6 (4.1)
蜂巣炎	0	0	0	0	1 (4.2)	2 (8.0)	3 (2.1)
膿瘍	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
気管支肺炎	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肺炎	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
代謝および栄養障害	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.2)	3 (12.0)	6 (4.1)
低ナトリウム血症	0	0	1 (4.2)	1 (4.2)	0	1 (4.0)	3 (2.1)
糖尿病性ケトアシドーシス	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (1.4)
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)	0	0	0	1 (4.2)	3 (12.0)	5 (3.4)
急性呼吸不全	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
呼吸困難	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
鼻出血	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)

MedDRA Version 15.1 器官別大分類 基本語	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
肺塞栓症	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肺水腫	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
呼吸不全	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
神経系障害	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	1 (4.2)	1 (4.0)	4 (2.8)
脳幹梗塞	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
小脳梗塞	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
くも膜下出血	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
失神	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
傷害、中毒および処置合併症	0	1 (4.2)	0	1 (4.2)	0	1 (4.0)	3 (2.1)
挫傷	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
体内異物	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
脊椎骨折	0	0	0	1 (4.2)	0	0	1 (0.7)
各種物質毒性	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
耳および迷路障害	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
回転性めまい	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
死亡	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
肝胆道系障害	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
胆嚢炎	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
筋力低下	0	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (0.7)
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	1 (4.2)	0	1 (0.7)
結腸癌*	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
血管障害	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
低血圧	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)

*：本患者は組み入れ前に便潜血検査が陽性であったが，week 7 まで結腸内視鏡検査は実施されなかった。この内視鏡検査で，アップルコアサインがみられ，結腸腺癌と診断された。癌の進行状況を考えると，癌の発現は試験参加前と考えられる。

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.3.1.6

治験中止に至った有害事象

治験薬投与又は試験中止に至った有害事象は 4 例（2.8%）に発現した。1 例目は，急性心筋梗塞，気管支肺炎，急性肺塞栓症及び呼吸不全により中止し，死に至った。2 例目は孤独死であり，糖尿病及び高血圧に続発した心停止によると考えられた。3 例目は末梢性浮腫及びうっ血性心不全増悪，4 例目は不眠症であった（表 2.7.6.38- 12）。

表 2.7.6.38- 12　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	コホート A (N=24) n (%)	コホート B (N=24) n (%)	コホート C (N=24) n (%)	コホート D (N=24) n (%)	コホート E (N=24) n (%)	コホート F (N=25) n (%)	合計 (N=145) n (%)
全体	2 (8.3)	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)	4 (2.8)
心臓障害	1 (4.2)	0	0	0	0	1 (4.0)	2 (1.4)
急性心筋梗塞	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
うっ血性心不全	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	1 (4.2)	1 (4.0)	2 (1.4)
死亡	0	0	0	0	1 (4.2)	0	1 (0.7)
末梢性浮腫	0	0	0	0	0	1 (4.0)	1 (0.7)
感染症および寄生虫症	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
気管支肺炎	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
精神障害	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
不眠症	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
肺塞栓症	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)
呼吸不全	1 (4.2)	0	0	0	0	0	1 (0.7)

Source：FGCL-041（5.3.5.4-3）Table 14.3.1.3

臨床検査値

血液学的検査

13 例が過剰な血液産生により，治験実施計画書に規定した基準（投与開始後 3 週間以内に Hb 値が 1.5 g/dL 超の上昇，又は 2 週間で Hb 値が 2.0 g/dL 超の上昇）に合致したため，治験薬を減量した。このうち，過剰な赤血球産生により試験を中止した患者はいなかった。

EE 集団（143 例）では，ベースラインの血小板数の平均値（標準偏差）は 255（88）× 10^9/L であった。投与期間中の血小板数の平均値は基準範囲内（150～400 × 10^9/L）であったが，ベースラインからの低下がみられた。投与 16 週間後の血小板数の平均値（標準偏差）は 241（89）× 10^9/L であった。

その他の血液学的検査パラメータ（白血球，好中球，好酸球，好塩基球，リンパ球，単球）にベースラインからの顕著な変化はみられなかった。

血液生化学検査

本試験の対象である CKD から予想されたとおり，いずれのコホートでもほとんどの患者で，ベースライン及び試験期間中の尿素窒素及び血清クレアチニンは異常高値であった。

いずれのコホートでも一部の患者で，血清グルコース，尿酸及び低比重リポ蛋白質（LDL）が試験期間中のいくつかの時点で正常から異常高値となったが，治験薬の用量及び反応時間との明らかな関連性はみられなかった。

アルブミン及び総蛋白は，いずれのコホートでもベースラインでは概して正常であり，試験期間中も同様であった。いずれのコホートでも多くの患者で，ベースラインの C-反応性蛋白（CRP）が高値（いずれのコホートでも平均値が 5 mg/L 超）であり，試験期間中も高値のままであった。

コホートBでは，CRPの平均値が投与期間中に9.7 mg/dLから15.9 mg/dLに統計学的に有意に上昇した（P=0.025）。

ベースラインでは全体の2.1%の患者で，ALTがULNの1倍と2倍の間であり，それ以上の値を示した患者はいなかった。投与期間中では，14例（9.7%）でALTがULNの1倍と2倍の間であり，4例（2.8%）でALTがULNの3倍を超えた。後観察期でALTがULNを超えた患者は3例のみであった。ASTでも同様の傾向がみられた。

ベースライン及び後観察期に総ビリルビンがULNを超えた患者はいなかったが，投与期間中に4例（2.8%）で総ビリルビンがULNを超えた。投与期間中に総ビリルビンがULNの2倍を超えた患者はいなかった。

試験期間中に，計5例でALT／ASTがULNの3倍超，又は総ビリルビンがULN超となった。いずれのトランスアミナーゼ上昇も，一過性であり，ロキサデュスタットとの関連は否定された。

本試験では，肝機能検査値の持続的な上昇はなく，肝毒性を示す所見もみられなかった。Hy's Lawの基準（ALT／ASTがULNの3倍以上，かつ総ビリルビンがULNの2倍超）に合致した患者もいなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

全体で，投与終了時まで及び後観察4週間で，収縮期血圧又は拡張期血圧の平均値にベースラインからの統計学的に有意な変化はみられなかった。投与期間中，いずれのコホートでも心拍数は一定であった。

2.7.6.38.6 結論

- ロキサデュスタットを16週間投与したときに奏効（Hb値が11.0 g/dL以上かつベースラインからの上昇が1.0 g/dL以上）がみられた患者の割合は，コホートAで83%，コホートBで100%，コホートCで74%，コホートDで92%，コホートEで96%，コホートFで80%であり，全体では87%であった。24週間投与したときの奏効がみられた患者の割合は，コホートCでは91%，コホートDでは96%，コホートEでは96%，コホートFでは84%で，ロキサデュスタットによりHb値は効果的に改善され，加えて改善効果が維持された。
- 貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象に，ロキサデュスタットを週2回又は週3回，16週間又は24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。

2.7.6.39 中国第 2 相試験（ND）[FGCL-047]（添付資料番号 5.3.5.4-4）

2.7.6.39.1 試験方法

試験の標題：貧血を伴う保存期慢性腎臓病患者を対象とした FG-4592（ロキサデュスタット）の第 2 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，逐次群，用量範囲探索，安全性及び有効性試験

治験実施施設：中国 11 施設

公表文献：Chen N, Qian J, Chen J, Yu X, Mei C, Hao C, et al. Phase 2 studies of oral hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitor FG-4592 for treatment of anemia in China. Nephrol Dial Transplant. 2017;32:1373-86.

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2011 年 9 月 5 日

試験終了日（最終の評価日）：2013 年 1 月 21 日

開発のフェーズ：第 2 相

目的

主要目的：

- 慢性腎臓病（CKD）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：

- CKD 患者を対象に，ロキサデュスタットの安全性及び忍容性を検討する。

試験方法

本試験は，貧血を伴うステージ 3 又は 4 の CKD 患者を対象としたランダム化，多施設共同，反復投与，プラセボ対照試験であった。

文書により同意した患者の適格性を確認するため，3 週間のスクリーニングを行った。適格患者は，ロキサデュスタット又はプラセボに 2:1 の比でランダム化された。スクリーニング期間中に赤血球造血刺激因子製剤（ESA）を投与されていた患者は，day 1 の 7 日前に ESA を中止し，day 85 の試験完了後に ESA を再開した。

患者は逐次組み入れることとし，低用量コホート（約 45 例）から開始した。低用量コホートの組み入れ完了後，高用量コホート（約 45 例）への組み入れを開始した。

低用量コホートでは，ロキサデュスタット（又はプラセボ）の開始用量を，ベースラインの体重が 40 kg 以上 60 kg 以下の場合は 70 mg を週 3 回, 60 kg 超 80 kg 以下の場合は 90 mg を週 3 回, 80 kg 超 100 kg 以下の場合は 120 mg を週 3 回とした。

高用量コホートでは，ロキサデュスタット（又はプラセボ）の開始用量を，ベースラインの体重が 40 kg 以上 60 kg 以下の場合は 90 mg を週 3 回, 60 kg 超 80 kg 以下の場合は 120 mg を週 3 回, 80 kg 超 100 kg 以下の場合は 150 mg を週 3 回とした。

用量コホート	ロキサデュスタット: プラセボ 患者数	ロキサデュスタット開始用量		
		低体重（40 以上～60 kg）	中体重（60 超～80 kg）	高体重（80 超～100 kg）
コホート 1（低用量）	30:15	70 mg	90 mg	120 mg
コホート 2（高用量）	30:15	90 mg	120 mg	150 mg

ヘモグロビン（Hb）は週 1 回測定した。Week 5 に，全ての患者の用量調整を検討した。用量調整は，week 5 での Hb 値のベースラインからの変化，目標 Hb 値の到達及び超過の有無に基づき決定した。Week 5 の用量調整には各施設で測定された Hb 値を用いた。Week 5 以外では用量調整を行わなかったが，赤血球の過剰産生がみられた場合には，いつでも減量又は投与中断を行ってよいこととした。

本試験は 3 期で構成され，その内訳はスクリーニング期（3 週間），投与期（8 週間）及び後観察期（4 週間）であった。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時：90 例（2 コホート：各 45 例）

解析時：91 例（コホート 1：45 例，コホート 2：46 例）

対象被験者

腎性貧血を伴う保存期慢性腎臓病（NDD-CKD）患者

選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

1. 18～75 歳の患者
2. 試験の特性に関する説明を受け，質問の機会を得た後，自由意思で同意書に日付を記載し，署名した患者。同意書は，治験審査委員会／独立倫理委員会が承認したものとした。
3. NDD-CKD を有し，4 変数 MDRD 簡易式により推定した推算糸球体濾過量（eGFR）が 15 mL/min/1.73 ㎡以上 60 mL/min/1.73 ㎡未満（Kidney Disease Outcomes Quality Initiative［KDOQI］のステージ 3 又は 4）の患者。eGFR が 10～15 mL/min/1.73 ㎡の場合，メディカルモニターにより事前に承認が得られれば，組み入れ可能とした。
4. スクリーニング期の Hb 値の平均値が 10.0 g/dL 未満の患者
5. スクリーニング期の ALT 及び AST が基準値上限（ULN）以下の患者
6. 血清 ALP 値が ULN の 2 倍以下の患者。ただし，血清 ALP 値が UNL と UNL の 2 倍の間の患者は，骨型 ALP も UNL を超えていた場合にのみ組み入れ可能とした。

7. スクリーニング期の総ビリルビン値が UNL 以下の患者
8. 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
9. 体重が 40 kg 以上 100 kg 以下の患者
10. 体格指数（BMI）が 16 kg/m^2 以上 38 kg/m^2 以下の患者
11. 漢方薬を服用している場合，スクリーニング期開始時から後観察終了時まで，メディカルモニターの事前承認を得ずに，投与量，投与スケジュール及び銘柄を変更しないことに同意した患者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

1. Day 1 前の 7 日以内に ESA 投与を受けた患者
2. 臨床的に重要な感染又は感染の合併の兆候（例：スクリーニング期の白血球数が 2 回 ULN を超えた）を有する患者
3. HIV，HBs 抗原又は HCV 抗体が陽性の患者
4. 慢性肝疾患の既往歴を有する患者
5. 血清アルブミンが 3 g/dL 未満の患者
6. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 又は IV）を合併する患者
7. Day 1 前の 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
8. Day 1 前の 12 週間以内に血栓塞栓性事象がみられた患者
9. スクリーニング期間中にコントロール不良の高血圧（収縮期血圧が 170 mmHg 超又は拡張期血圧が 110 mmHg 超）が 2 回みられた患者。
10. 悪性腫瘍の既往がある患者。ただし，5 年以上治癒又は寛解と確認された癌，治癒的切除された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，子宮頸部上皮内癌を除く。
11. 糸球体腎炎以外で，赤血球産生に影響を及ぼす可能性のある慢性炎症性疾患（例：全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，セリアック病）を有する患者（スクリーニング時に寛解している場合を含む）
12. 活動性又は慢性の消化管出血，若しくは凝固障害がある患者
13. 異常ヘモグロビン症（例：ホモ接合性鎌状赤血球症，全ての型のサラセミア）を有する患者
14. 骨髄異形成症候群，多発性骨髄腫及び赤芽球癆などの血液疾患がある患者
15. ヘモジデリン沈着症，ヘモクロマトーシス又は多発性嚢胞腎の既往歴がある患者
16. 活動性の溶血があるか，溶血性症候群と診断された患者
17. 骨髄繊維症がある患者
18. コントロール不良又は症候性の二次性副甲状腺機能亢進症を有する患者（副甲状腺ホルモン値が 600 ng/L を超えている場合にはメディカルモニターに連絡）
19. 痙攣性疾患を有するか，スクリーニング前の 6 カ月以内に痙攣性疾患に対して抗てんかん薬を投与された患者

20. 臓器移植を過去に受けたか，試験期間中に受ける予定のある患者
21. 試験期間中に，選択的手術を受ける予定のある患者
22. 余命が 12 カ月未満の患者
23. 薬剤により治療された胃不全麻痺，短腸症候群，又は治験薬の吸収を減少させる可能性がある消化管状態にある患者
24. スクリーニング期間，投与期間又は後観察期間中に，ジアフェニルスルホン又はアセトアミノフェン 2.0 g/日超を投与又は 1 回 500 mg 超を 6 時間ごとに反復投与することが予測される患者
25. Day 1 前の 12 週間以内にアンドロゲン，デフェロキサミン，deferiprone 又はデフェラシロクスによる治療を受けた患者
26. Day 1 前の 12 週間以内に赤血球輸血を受けたか，投与期間中に輸血が必要になると予測される患者
27. スクリーニング期間中に静脈内投与による鉄補充を受けた患者又は投与期間中に静脈内投与による鉄補充の中断を望まない患者
28. Day 1 前の 12 週間以内に免疫抑制剤又はステロイド投与を受けた患者
29. 過去 1 年にアルコール又は薬物乱用をした患者，投与期間中にアルコール飲料の 1 日 3 杯以上の摂取をやめることができない患者，又は患者に投与されたことがない薬剤のスクリーニング結果が陽性であった患者
30. ロキサデュスタットを過去に投与されたことのある患者
31. スクリーニング期間，投与期間及び後観察期間中に，治験薬投与又は治験治療を受けた，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
32. 妊娠中又は授乳中の女性患者
33. 女性の場合，妊娠可能な患者，男性の場合，治験実施計画書に示した避妊法を用いておらず，妊娠可能な性的パートナーがいる患者
34. 試験への参加には安全性リスクがある可能性があるか，試験参加を妨げる可能性がある医学的状態にあると治験責任医師が判断した患者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-028L02，A05535-037L02
ロキサデュスタット [redacted] mg [redacted]：A05535-028L03
プラセボ [redacted]：A05535-028L01

治験薬の投与量及び投与方法

低用量コホート：体重に基づき，ロキサデュスタット（又はプラセボ）の開始用量（70，90 又は 120 mg）を週 3 回投与した。

高用量コホート：体重に基づき，ロキサデュスタット（又はプラセボ）の開始用量（90，120又は 150 mg）を週 3 回投与した。

治験薬投与期間

8 週間

評価項目

有効性

主要評価項目

- Week 9 までの Hb 値のベースラインからの最大変化量

副次評価項目

- Week 1～5 及び week 6～9 での Hb 値のベースラインからの最大変化量
- Week 5，6，7，8 及び 9 までに Hb 反応（Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇）がみられた患者の割合
- Week 5，6，7，8 及び 9 までに目標 Hb 値（11 g/dL 以上）を達成した患者の割合
- Week 9 までに 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，かつ目標 Hb 値（11 g/dL 以上）を達成した患者の割合
- Hb 反応までの期間の中央値
- Week 5，6，7，8 及び 9 に Hb 値（規定日の測定値）が目標 Hb 値（11.0～13.0 g/dL）内にあった患者数及びその割合
- Week 5，6，7，8 及び 9 の平均 Hb 値
- 投与期間中の以下の割合
  - 赤血球輸血又は ESA 投与による救済療法が必要となった患者の割合
  - 鉄の静脈内投与が必要となった患者の割合
  - 瀉血療法が必要となった患者の割合
  - ESA 投与，赤血球輸血又は鉄の静脈内投与による救済療法が必要となったため，治療不成功と判断された患者の割合
  - 効果不十分により試験を中止した患者の割合

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 身体所見
- 心電図
- 臨床検査値

有害事象の程度の判定基準

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

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

治験薬との関連性の判定基準

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

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

統計手法

被験者数設定の根拠

90 例をランダム化することとし，ロキサデュスタットの低用量コホートに 30 例，高用量コホートに 30 例，プラセボ群に 30 例（各用量レベルに 15 例）とした。脱落率を 20%，共通の標準偏差を 0.6 と仮定した場合，各群 24 例で，Hb 値のベースラインからの平均変化量の群間差 0.5 g/dL（ロキサデュスタット群の平均変化量［m1］を 1 g/dL，プラセボ群の平均変化量［m2］を 0.5 g/dL としたときの差）を 80%の検出力で検出できる（2 標本 t 検定，両側有意水準 0.05）。

解析対象集団

Intent-to-Treat（ITT）集団：投与群にランダム化された全ての患者
安全性解析対象集団（SAF）：治験薬を 1 回以上投与された患者

有効性

主要評価項目

主要評価項目（Week 9 までの Hb 値のベースラインからの最大変化量）は，因子を投与，共変量をベースラインの Hb 値とする共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。

副次評価項目

Week 1～5 及び week 6～9 での Hb 値のベースラインからの最大変化量は，因子を投与，共変量をベースラインの Hb 値とする ANCOVA モデルを用いて解析した。

治験実施計画書で規定した副次評価項目の基準に合致した患者の割合は，適切なカイ二乗検定を用いて解析した。

Hb 反応までの期間の中央値の 95% CI は，Kaplan-Meier 法を用いて推定した。

多重比較の調整は行わなかった。

安全性

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

2.7.6.39.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

91 例が本試験に組み入れられ，治験薬を投与された。このうち 82 例（90%）が投与を完了した。9 例が試験を中止した。中止理由の内訳は，同意撤回 5 例（ロキサデュスタット群 3 例，プラセボ群 2 例），有害事象 3 例（低用量コホート 2 例，プラセボ群 1 例），効果不十分 1 例（低用量コホート）であった。ITT 集団及び SAF は，いずれもロキサデュスタット群 61 例，プラセボ群 30 例であった（表 2.7.6.39- 1）。

表 2.7.6.39- 1　患者の内訳及び解析対象集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
ランダム化患者	30 (100.0)	31 (100.0)	61 (100.0)	30 (100.0)
SAF	30 (100.0)	31 (100.0)	61 (100.0)	30 (100.0)
投与完了患者	26 (86.7)	29 (93.5)	55 (90.2)	27 (90.0)
投与中止患者	4 (13.3)	2 (6.5)	6 (9.8)	3 (10.0)
主な中止理由				
有害事象	2 (6.7)	0	2 (3.3)	1 (3.3)
効果不十分	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
同意撤回	1 (3.3)	2 (6.5)	3 (4.9)	2 (6.7)

SAF：安全性解析対象集団

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 6，Table 7

人口統計学的特性及び他の基準値

年齢，性別，身長，体重及び BMI に群間で明らかな差はみられなかった。ベースライン時の Hb 値，eGFR，CKD 罹患期間，貧血罹患期間及び鉄パラメータは，ロキサデュスタット群とプラセボ群で同様であった（表 2.7.6.39- 2）。

表 2.7.6.39- 2　人口統計学的特性及び他の基準値：SAF

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30)
	低用量コホート (N=30)	高用量コホート (N=31)	併合 (N=61)	
性別，n（%）				
男性	8 (26.7)	10 (32.3)	18 (29.5)	8 (26.7)
女性	22 (73.3)	21 (67.7)	43 (70.5)	22 (73.3)
年齢（歳）				
平均値(標準偏差)	48.1 (13.0)	49.6 (14.8)	48.9 (13.9)	51.4 (11.9)
身長（cm）				
平均値(標準偏差)	160.6 (9.1)	161.8 (8.3)	161.2 (8.6)	161.3 (8.0)
体重（kg）				
平均値(標準偏差)	57.49 (10.60)	57.33 (11.62)	57.41 (11.04)	56.89 (10.32)
BMI（kg/m^2）				
平均値(標準偏差)	22.24 (3.24)	21.75 (2.99)	21.99 (3.10)	21.78 (3.09)
Hb 値（g/dL）				
平均値(標準偏差)	8.82 (0.92)	8.80 (0.93)	8.81 (0.92)	8.90 (0.82)
eGFR （$mL/min/1.73\ m^2$）				
平均値(標準偏差)	21.05 (10.16)	17.66 (8.62)	19.33 (9.49)	22.96 (13.40)
CKD 罹患期間（年）				
平均値(標準偏差)	4.4 (5.4)	4.1 (5.0)	4.2 (5.1)	4.8 (7.3)
貧血罹患期間（年）				
平均値(標準偏差)	2.0 (2.7)	1.1 (1.7)	1.5 (2.3)	2.0 (4.0)
フェリチン（ng/mL）				
平均値(標準偏差)	200.79 (251.77)	183.90 (194.41)	192.21 (222.73)	221.13 (181.35)
TSAT（%）				
平均値(標準偏差)	22.11 (11.36)	24.16 (8.81)	23.15 (10.11)	21.88 (6.34)

eGFR：推算糸球体濾過量，BMI：体格指数，CKD：慢性腎臓病，Hb：ヘモグロビン，TSAT：トランスフェリン飽和度

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 8，Table 9

2.7.6.39.3 治験薬の曝露

Week 5（治験実施計画書で用量変更を可能とした時点）に増量した患者は，プラセボ群で 30 例中 23 例（76.7%），ロキサデュスタット群で 61 例中 13 例（21.3%）であった。

全期間（初回投与日から最終投与日まで）では，高用量コホートの 14 例（45.2%）が減量し，4 例（12.9%）が増量した。一方，プラセボ群では 2 例（6.7%）が減量し，25 例（83.3%）が増量した（表 2.7.6.39- 3）。

表 2.7.6.39- 3　治験薬の用量調整：SAF

		ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
		低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
Week 4	増量	0	0	0	1 (3.3)
	減量	2 (6.7)	3 (9.7)	5 (8.2)	0
Week 5	増量	9 (30.0)	4 (12.9)	13 (21.3)	23 (76.7)
	減量	3 (10.0)	10 (32.3)	13 (21.3)	1 (3.3)
Week 6	増量	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)
	減量	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)
Week 7	増量	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
	減量	2 (6.7)	1 (3.2)	3 (4.9)	0
全体 [a]	増量	11 (36.7)	4 (12.9)	15 (24.6)	25 (83.3)
	減量	6 (20.0)	14 (45.2)	20 (32.8)	2 (6.7)

a：Week 1～7 とした。この期間に 2 回以上用量を変更した患者がいる可能性もあった。

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 10

本試験では自宅に治験薬を持ち帰ったことから，治験薬の正確な曝露日数を得ることはできなかった。治験薬の初回投与日から最後に持ち帰った薬瓶を返却した日までの経過日数を表 2.7.6.39- 4 に示す。ほとんどの患者が試験を完了し，8 週間（56 日間）の投与を受けており，概して，服薬遵守状況は非常に良好であった。

表 2.7.6.39- 4　投与期間：SAF

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30)
	低用量コホート (N=30)	高用量コホート (N=31)	併合 (N=61)	
投与日数（日）				
平均値（標準偏差）	56.3 (9.5)	54.6 (11.7)	55.4 (10.7)	54.7 (10.5)
中央値	57	57	57	57

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 11

2.7.6.39.4 有効性

主要評価項目

Week 9 までの Hb 値のベースラインからの最大変化量

期間別の最大 Hb 値及び Hb 値のベースラインからの最大変化量をそれぞれ表 2.7.6.39- 5 及び表 2.7.6.39- 6 に示す。

Week 9 までの Hb 値のベースラインからの最大変化量は，低用量コホートでは 1.82 g/dL であったが，高用量コホートでは 2.59 g/dL であった。最大変化量は，いずれのコホートでもプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった。

表 2.7.6.39- 5　期間別の最大 Hb 値（LOCF）：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30)
	低用量コホート (N=30)	高用量コホート (N=31)	併合 (N=61)	
最大 Hb 値（g/dL）				
ベースライン	8.8 (0.9)	8.8 (0.9)	8.8 (0.9)	8.9 (0.8)
Week 1～5	10.0 (1.3)	10.7 (1.5)	10.3 (1.4)	9.2 (1.0)
Week 6～9	10.5 (1.5)	11.4 (1.6)	11.0 (1.6)	9.5 (1.4)
Week 1～9	10.6 (1.5)	11.4 (1.6)	11.0 (1.6)	9.6 (1.3)
P 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	-

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

平均値（標準偏差）

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 12

表 2.7.6.39- 6　期間別の Hb 値のベースラインからの最大変化量（LOCF）：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30)
	低用量コホート (N=30)	高用量コホート (N=31)	併合 (N=61)	
Hb 値の最大変化量（g/dL）				
Week 1～5	1.18 (0.94)	1.85 (1.17)	1.52 (1.11)	0.34 (0.40)
Week 6～9	1.72 (1.20)	2.56 (1.44)	2.14 (1.38)	0.55 (0.82)
Week 1～9	1.82 (1.15)	2.59 (1.45)	2.21 (1.35)	0.65 (0.73)
P 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	-

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

平均値（標準偏差）

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 13

副次評価項目

Week 1～5 及び week 6～9 での Hb 値のベースラインからの最大変化量

低用量コホートでは，Hb 値のベースラインからの最大変化量は，week 1～5 では 1.18 g/dL であり，week 6～9 では 1.72 g/dL に増加した。高用量コホートでも同様であり，それぞれ 1.85 及び 2.56 g/dL であった（表 2.7.6.39- 6）。

Week 5，6，7，8 及び 9 までに Hb 反応（Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇）がみられた患者の割合

ITT 集団の低用量コホートでは，week 5 までに Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇した患者の割合は 56.7%，week 9 までで 80.0%であった。高用量コホートでは，week 5 までに Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇した患者の割合は 80.6%，week 9 までで 87.1%であった。一方，プラセボ群では，week 9 までに Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇した患者の割合は 23%であり，ロキサデュスタット群とプラセボ群の間で臨床的に重要な差がみられた（表 2.7.6.39- 7）。

8 週間の投与を完了した患者（完了患者）を対象としたとき，week 9 までに Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇した患者の割合は，低用量コホートで 88.5%，高用量コホートで 93.1%，プラセボ群で 25.9%であった。

表 2.7.6.39- 7　Hb 反応（Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇）がみられた累積患者及びその割合（LOCF）：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
Week 3	8 (26.7)	16 (51.6)	24 (39.3)	1 (3.3)
Week 4	10 (33.3)	20 (64.5)	30 (49.2)	1 (3.3)
Week 5	17 (56.7)	25 (80.6)	42 (68.9)	2 (6.7)
Week 6	21 (70.0)	25 (80.6)	46 (75.4)	3 (10.0)
Week 7	21 (70.0)	27 (87.1)	48 (78.7)	3 (10.0)
Week 8	23 (76.7)	27 (87.1)	50 (82.0)	5 (16.7)
Week 9	24 (80.0)	27 (87.1)	51 (83.6)	7 (23.3)
P 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	-

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

P 値は，Fisher's Exact 検定を用いて，割合をロキサデュスタット群とプラセボ群で比較したときのものである。

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 14

Week 5，6，7，8 及び 9 までに目標 Hb 値（11 g/dL 以上）を達成した患者の割合

ITT 集団で week 9 までに Hb 値が 11 g/dL 以上となった患者の割合は，低用量コホートで 50%，高用量コホートで 71%であった。Week 9 までに Hb 値が 11 g/dL 以上となった患者の割合は，低用量，高用量コホートのいずれも，プラセボ群（6.7%）に比べて統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.39- 8）。

8 週間の投与を完了した患者（完了患者）を対象としたとき，week 9 までに Hb 値が 11 g/dL 以上となった患者は，低用量コホートで 26 例中 15 例（57.7%），高用量コホートで 29 例中 22 例（75.9%），プラセボ群で 27 例中 2 例（7.4%）であった。

表 2.7.6.39- 8　　Hb 値が 11 g/dL 以上となった累積患者及びその割合（LOCF）：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
Week 5	5 (16.7)	13 (41.9)	18 (29.5)	1 (3.3)
Week 6	6 (20.0)	14 (45.2)	20 (32.8)	1 (3.3)
Week 7	7 (23.3)	16 (51.6)	23 (37.7)	1 (3.3)
Week 8	11 (36.7)	21 (67.7)	32 (52.5)	2 (6.7)
Week 9	15 (50.0)	22 (71.0)	37 (60.7)	2 (6.7)
P 値	0.0004	<0.0001	<0.0001	-

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

P 値は，Fisher's Exact 検定を用いて，割合をロキサデュスタット群とプラセボ群で比較したときのものである。

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 15

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，かつ目標 Hb 値（11 g/dL 以上）を達成した患者の割合は，Hb 値が 11 g/dL 以上となった患者の割合と同じであった。

Hb 反応までの期間の中央値

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は，低用量コホートで 29 日，高用量コホートで 16 日であった（表 2.7.6.39- 9）。

表 2.7.6.39- 9　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：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30)
	低用量コホート (N=30)	高用量コホート (N=31)	併合 (N=61)	
患者数（%）				
反応あり	24 (80.0)	27 (87.1)	51 (83.6)	7 (23.3)
打ち切り	6 (20.0)	4 (12.9)	10 (16.4)	23 (76.7)
反応までの期間（日）[a]				
25 パーセンタイル（95%信頼区間）[b]	16.0 (15.0, 29.0)	15.0 (8.0, 15.0)	15.0 (15.0, 16.0)	NE
中央値（95%信頼区間）[b]	29.0 (22.0, 36.0)	16.0 (15.0, 27.0)	27.0 (16.0, 29.0)	NE
75 パーセンタイル（95%信頼区間）[b]	50.0 (36.0, NE)	29.0 (22.0, 43.0)	36.0 (29.0, NE)	NE
P 値[c]	<0.0001	<0.0001	<0.0001	-

Hb：ヘモグロビン，NE：推定できず

a：Hb 反応（Hb 値がベースラインから 1.0 g/dL 以上上昇）までの期間は，初回投与日から反応がみられた日までの日数とした。投与終了時に反応がみられなかった患者は week 9 の来院日で打ち切りとした。

b：95%信頼区間は，Kaplan-Meier 法に基づいた。

c：P 値はログランク検定に基づいた。

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 16

Week 5，6，7，8 及び 9 に Hb 値（規定日の測定値）が目標 Hb 値（11.0～13.0 g/dL）内にあった患者数及びその割合

ロキサデュスタット群（両コホートとも）では，Hb 値が目標 Hb 値（11.0～13.0 g/dL）内にあった患者の割合は，week 9 まで上昇し続け，week 9 の患者数及びその割合は低用量コホートで 13 例（43.3%），高用量コホートで 19 例（61.3%）であった。一方，プラセボ群で目標 Hb 値の範囲内にあった患者は 1 例のみであった（表 2.7.6.39- 10）。

Week 9 までに Hb 値が 11 g/dL 以上となった患者（表 2.7.6.39- 8）のうち，11.0～13.0 g/dL の範囲内にあった患者は，低用量コホートで 15 例中 13 例（86.7%），高用量コホートで 22 例中 19 例（86.4%）であり，ロキサデュスタット併合で 86.5%であった。

表 2.7.6.39- 10　Hb 値が目標 Hb 値（11.0～13.0 g/dL）内にあった患者数及びその割合（LOCF）：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
Week 5	5 (16.7)	12 (38.7)	17 (27.9)	1 (3.3)
Week 6	5 (16.7)	10 (32.3)	15 (24.6)	0
Week 7	7 (23.3)	11 (35.5)	18 (29.5)	0
Week 8	7 (23.3)	16 (51.6)	23 (37.7)	1 (3.3)
Week 9	13 (43.3)	19 (61.3)	32 (52.5)	1 (3.3)
P 値	0.0004	<0.0001	<0.0001	-

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

P 値は，Fisher's Exact 検定を用いて，割合をロキサデュスタット群とプラセボ群で比較したときのものである。

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 17

Week 5，6，7，8 及び 9 の Hb 値のベースラインからの平均変化量

Week 5～9 の Hb 値のベースラインからの平均変化量は，低用量，高用量コホートともに，プラセボ群に比べて統計学的に有意に高かった（表 2.7.6.39- 11 及び図 2.7.6.39- 1）。

表 2.7.6.39- 11　Week 5～9 の Hb 値のベースラインからの変化量：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30)
	低用量コホート (N=30)	高用量コホート (N=31)	併合 (N=61)	
Hb 値変化量（g/dL）				
Week 5	1.1 (1.0)	1.8 (1.2)	1.4 (1.1)	0.1 (0.5)
Week 6	1.1 (1.0)	1.8 (1.3)	1.5 (1.2)	0.2 (0.6)
Week 7	1.2 (1.1)	1.9 (1.3)	1.6 (1.3)	0.1 (0.6)
Week 8	1.4 (1.2)	2.2 (1.5)	1.8 (1.4)	0.2 (0.7)
Week 9	1.6 (1.2)	2.4 (1.5)	2.0 (1.4)	0.4 (0.9)
P 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	-

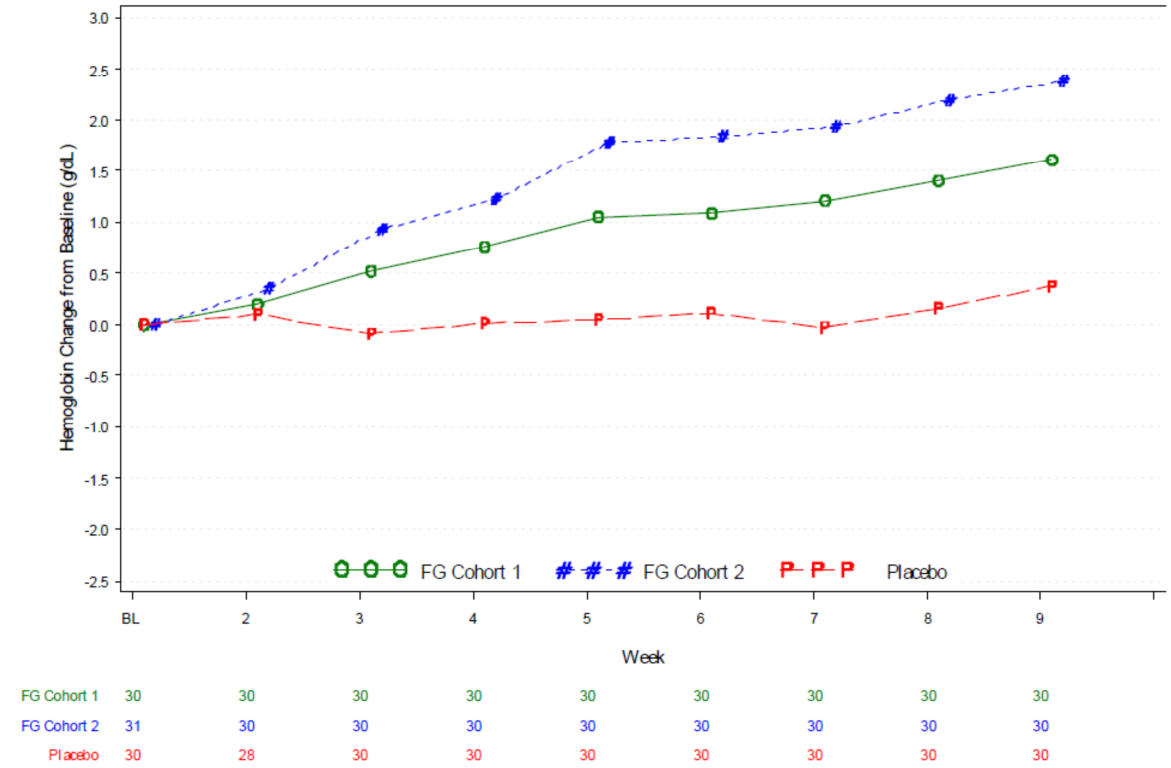
平均値（標準偏差）

Hb：ヘモグロビン

P 値は, ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて, ベースラインからの変化量をロキサデュスタットのコホートとプラセボ群で比較したときのものである。

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 18

図 2.7.6.39- 1　Week 5～9 の Hb 値のベースラインからの平均変化量の推移（LOCF）：ITT 集団



BL：ベースライン，FG：ロキサデュスタット，Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Figure 1

Week 5，6，7，8 及び 9 の平均 Hb 値

Week 5～9 の平均 Hb 値は，低用量，高用量コホートともに，プラセボ群に比べて有意に高かった（表 2.7.6.39- 12 及び図 2.7.6.39- 2）。

表 2.7.6.39- 12　Week 5～9 の平均 Hb 値：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30)
	低用量コホート (N=30)	高用量コホート (N=31)	併合 (N=61)	
Hb 値（g/dL）				
ベースライン	8.8 (0.9)	8.8 (0.9)	8.8 (0.9)	8.9 (0.8)
Week 5	9.9 (1.4)	10.6 (1.5)	10.2 (1.5)	9.0 (1.1)
Week 6	9.9 (1.3)	10.6 (1.6)	10.3 (1.5)	9.1 (1.2)
Week 7	10.0 (1.4)	10.7 (1.5)	10.4 (1.5)	9.0 (1.1)
Week 8	10.2 (1.4)	11.0 (1.6)	10.6 (1.6)	9.1 (1.2)
Week 9	10.4 (1.5)	11.2 (1.6)	10.8 (1.6)	9.3 (1.4)
P 値	<0.0001	<0.0001	<0.0001	-

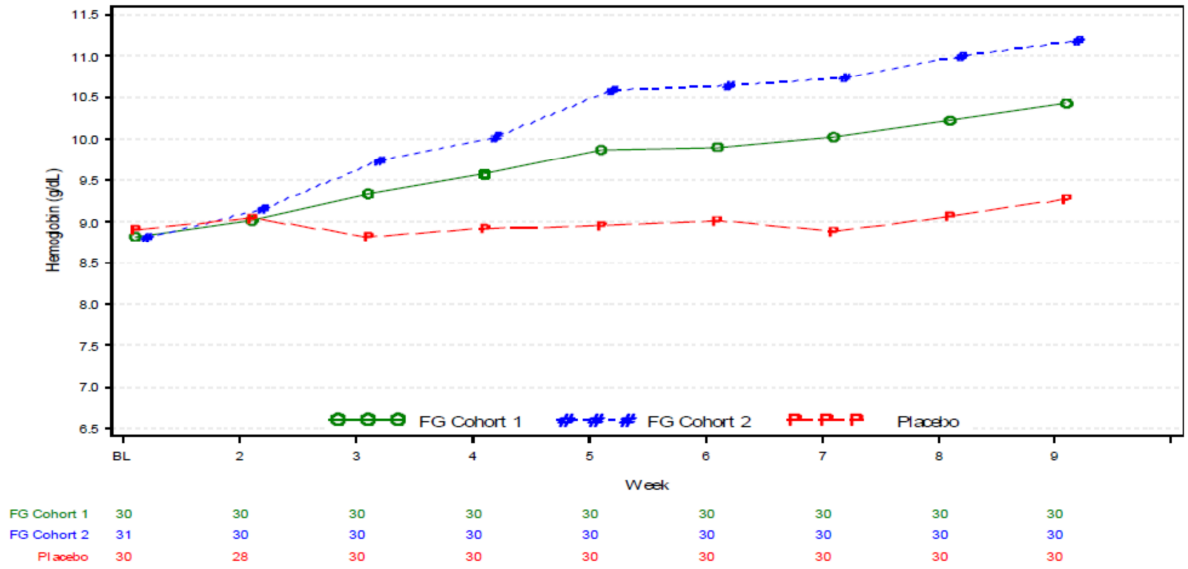
平均値（標準偏差）

ANCOVA：共分散分析，Hb：ヘモグロビン

P 値は，ベースライン値を共変量とする ANCOVA モデルを用いて，Hb 値をロキサデュスタットのコホートとプラセボ群で比較したときのものである。

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 19

図 2.7.6.39- 2　　平均 Hb 値の推移（LOCF）：ITT 集団



BL：ベースライン，FG：ロキサデュスタット，Hb：ヘモグロビン，LOCF：last observation carried forward
Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Figure 2

救済療法が必要となった患者の割合

2 例が治験実施計画書の基準に従い救済療法を必要とし，その内訳は低用量コホートで 1 例（3.3%），プラセボ群で 1 例（3.3%）であった（表 2.7.6.39- 13）。

表 2.7.6.39- 13　　救済療法が必要となった患者の割合：ITT 集団

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
ESA	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)
鉄の静脈内投与	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
赤血球輸血	0	0	0	1 (3.3)
上記のいずれか	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤
Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 20

赤血球の過剰産生がみられた患者の割合

赤血球の過剰産生の基準に 1 回以上合致した患者は，低用量コホートで 3 例，高用量コホートで 8 例，プラセボ群で 1 例であった。これらの患者のほとんどで Hb 値の急激な上昇がみられた。Hb 値が 14 g/dL を超えた患者は，高用量コホートの 1 例及びプラセボ群の 1 例のみであった。赤血球の過剰産生は，高用量コホートで低用量コホート及びプラセボ群に比べて多かった（表 2.7.6.39- 14）。

表 2.7.6.39- 14　赤血球の過剰産生がみられた患者の割合：SAF

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
Hb 値が 2 週間で>2 g/dL 上昇	3 (10.0)	6 (19.4)	9 (14.8)	0
Hb 値が 4 週間で>3 g/dL 上昇	2 (6.7)	6 (19.4)	8 (13.1)	0
Hb 値>13 g/dL	0	4 (12.9)	4 (6.6)	1 (3.3)
Hb 値>14 g/dL	0	1 (3.2)	1 (1.6)	1 (3.3)
上記基準の 1 又は 2 つ目が合致	3 (10.0)	6 (19.4)	9 (14.8)	0
上記基準のいずれかが合致	3 (10.0)	8 (25.8)	11 (18.0)	1 (3.3)

Hb：ヘモグロビン

2 回以上，赤血球の過剰産生の基準に合致した患者がいる可能性もあった。

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 21

2.7.6.39.5 安全性

有害事象の概要

有害事象は全体で 91 例中 55 例（60.4%）に発現し，その内訳はロキサデュスタット群で 61 例中 36 例（59%），プラセボ群で 30 例中 19 例（63.3%）であった。有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。副作用は，ロキサデュスタット群で 61 例中 6 例（9.8%），プラセボ群で 30 例中 2 例（6.7%）に発現した。

重篤な有害事象は全体で 12 例に発現し，その内訳はロキサデュスタット群で 61 例中 8 例（13.1%），プラセボ群で 30 例中 4 例（13.3%）であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬投与中止に至った有害事象は，ロキサデュスタット群の 2 例及びプラセボ群の 1 例に発現した（表 2.7.6.39- 15）。

表 2.7.6.39- 15　有害事象の概要：SAF

	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
有害事象	17 (56.7)	19 (61.3)	36 (59.0)	19 (63.3)
軽度又は Grade 1	15 (50.0)	14 (45.2)	29 (47.5)	15 (50.0)
中等度又は Grade 2	8 (26.7)	6 (19.4)	14 (23.0)	5 (16.7)
重度又は Grade 3	2 (6.7)	0	2 (3.3)	2 (6.7)
生命を脅かす	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0
治験薬との因果関係				
関連なし	16 (53.3)	16 (51.6)	32 (52.5)	18 (60.0)
たぶん関連あり	2 (6.7)	4 (12.9)	6 (9.8)	2 (6.7)
関連あり	0	0	0	0
治験薬投与中止に至った有害事象	2 (6.7)	0	2 (3.3)	1 (3.3)
重篤な有害事象	3 (10.0)	5 (16.1)	8 (13.1)	4 (13.3)
関連なし	3 (10.0)	5 (16.1)	8 (13.1)	4 (13.3)
たぶん関連あり	0	0	0	0
関連あり	0	0	0	0

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 22

有害事象

ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であった。Grade 3 の有害事象が発現した患者は少なく，ロキサデュスタット群で 2 例（3.3%），プラセボ群で 2 例（6.7%）であった。

比較的よくみられた有害事象は，浮動性めまい，トランスフェリン飽和度低下，高カリウム血症及び悪心であった（表 2.7.6.39- 16）。

表 2.7.6.39- 16　器官分類別症状別の有害事象（重症度別）：SAF

MedDRA Version 14.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
全体	17 (56.7)	19 (61.3)	36 (59.0)	19 (63.3)
軽度又は Grade 1				
全体	15 (50.0)	14 (45.2)	29 (47.5)	15 (50.0)
臨床検査	6 (20.0)	4 (12.9)	10 (16.4)	3 (10.0)
トランスフェリン飽和度低下	5 (16.7)	3 (9.7)	8 (13.1)	1 (3.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
血圧上昇	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	1 (3.3)
心拍数増加	0	0	0	1 (3.3)
肝酵素上昇	0	0	0	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	5 (16.7)	3 (9.7)	8 (13.1)	2 (6.7)
鼻咽頭炎	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0
咽頭炎	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.3)	0
上気道感染	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.3)	2 (6.7)

	ロキサデュスタット			
MedDRA Version 14.1 器官別大分類 基本語	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	プラセボ併合 (N=30) n (%)
胃腸炎	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
皮下組織膿瘍	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
尿路感染	0	0	0	1 (3.3)
胃腸障害	3 (10.0)	4 (12.9)	7 (11.5)	4 (13.3)
悪心	1 (3.3)	3 (9.7)	4 (6.6)	1 (3.3)
異常便	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
下痢	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)
嘔吐	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
腹痛	0	0	0	1 (3.3)
おくび	0	0	0	1 (3.3)
歯痛	0	0	0	1 (3.3)
神経系障害	2 (6.7)	2 (6.5)	4 (6.6)	4 (13.3)
浮動性めまい	2 (6.7)	0	2 (3.3)	3 (10.0)
頭痛	0	2 (6.5)	2 (3.3)	0
片頭痛	0	0	0	1 (3.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (3.3)	2 (6.5)	3 (4.9)	1 (3.3)
無力症	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
疲労	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
発熱	0	1 (3.2)	1 (1.6)	1 (3.3)
生殖系および乳房障害	2 (6.7)	1 (3.2)	3 (4.9)	0
月経過多	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.3)	0
子宮内膜障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
過少月経	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
血管障害	0	3 (9.7)	3 (4.9)	0
高血圧	0	3 (9.7)	3 (4.9)	0
心臓障害	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.3)	0
洞性徐脈	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
心室性期外収縮	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
代謝および栄養障害	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.3)	0
高カリウム血症	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.3)	2 (6.7)
喘息	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
咳嗽	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
咽喉乾燥	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
気道うっ血	0	1 (3.2)	1 (1.6)	1 (3.3)
呼吸困難	0	0	0	1 (3.3)
耳および迷路障害	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
突発難聴	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
耳鳴	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
眼障害	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
霧視	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
筋痙縮	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
精神障害	0	1 (3.2)	1 (1.6)	1 (3.3)
不眠症	0	1 (3.2)	1 (1.6)	1 (3.3)
皮膚および皮下組織障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
そう痒症	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
肝胆道系障害	0	0	0	1 (3.3)
肝損傷	0	0	0	1 (3.3)

	ロキサデュスタット			
MedDRA Version 14.1 器官別大分類 　基本語	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	プラセボ併合 (N=30) n (%)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	1 (3.3)
熱傷	0	0	0	1 (3.3)
中等度又は Grade 2				
全体	8 (26.7)	6 (19.4)	14 (23.0)	5 (16.7)
代謝および栄養障害	3 (10.0)	2 (6.5)	5 (8.2)	1 (3.3)
高カリウム血症	2 (6.7)	2 (6.5)	4 (6.6)	1 (3.3)
高尿酸血症	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
感染症および寄生虫症	3 (10.0)	0	3 (4.9)	1 (3.3)
胃腸炎	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
上気道感染	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)
尿路感染	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
腎および尿路障害	0	3 (9.7)	3 (4.9)	0
慢性腎不全	0	3 (9.7)	3 (4.9)	0
臨床検査	2 (6.7)	0	2 (3.3)	0
血中クレアチニン増加	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
白血球数減少	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
神経系障害	1 (3.3)	1 (3.2)	2 (3.3)	0
浮動性めまい	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
失神	0	1 (3.2)	1 (1.6)	0
胃腸障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (3.3)
下痢	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
嘔吐	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
胃炎	0	0	0	1 (3.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
四肢痛	1 (3.3)	0	1 (1.6	0
血管障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
高血圧	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (3.3)
貧血	0	0	0	1 (3.3)
心臓障害	0	0	0	1 (3.3)
不安定狭心症	0	0	0	1 (3.3)
重度又は Grade 3				
全体	2 (6.7)	0	2 (3.3)	2 (6.7)
臨床検査	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
血中カリウム増加	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
腎および尿路障害	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
慢性腎不全	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
眼障害	0	0	0	1 (3.3)
網膜剥離	0	0	0	1 (3.3)
感染症および寄生虫症	0	0	0	1 (3.3)
肺炎	0	0	0	1 (3.3)
代謝および栄養障害	0	0	0	1 (3.3)
高カリウム血症	0	0	0	1 (3.3)

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 23

副作用

副作用はロキサデュスタット群で 6 例（9.8%），プラセボ群で 2 例（6.7%）に発現した。主な副作用は胃腸不快感及び浮動性めまいであった。

死亡

本試験では死亡はみられなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は全体で 12 例に発現し，その内訳はロキサデュスタット群で 8 例（13.1%），プラセボ群で 4 例（13.3%）であった。

ロキサデュスタット群で最もよくみられた重篤な有害事象は，慢性腎不全又は腎不全増悪（4 例［6.6%］）であり，治験責任医師はいずれの事象も CKD のステージ 3 又は 4 で当然予想されるものと判断した。また，治験責任医師及び治験依頼者は，いずれの事象も治験薬との因果関係はなく，原疾患の進行による可能性が最も高いと判断した。そのほか，重篤な高カリウム血症が 2 件発現した（表 2.7.6.39- 17）。

表 2.7.6.39- 17　重篤な有害事象：SAF

MedDRA Version 14.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット			プラセボ併合 (N=30) n (%)
	低用量コホート (N=30) n (%)	高用量コホート (N=31) n (%)	併合 (N=61) n (%)	
全体	3 (10.0)	5 (16.1)	8 (13.1)	4 (13.3)
腎および尿路障害	1 (3.3)	3 (9.7)	4 (6.6)	0
慢性腎不全	1 (3.3)	3 (9.7)	4 (6.6)	0
感染症および寄生虫症	2 (6.7)	0	2 (3.3)	1 (3.3)
上気道感染	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
尿路感染	1 (3.3)	0	1 (1.6)	0
肺炎	0	0	0	1 (3.3)
代謝および栄養障害	0	2 (6.5)	2 (3.3)	0
高カリウム血症	0	2 (6.5)	2 (3.3)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	0	1 (3.3)
貧血	0	0	0	1 (3.3)
心臓障害	0	0	0	1 (3.3)
不安定狭心症	0	0	0	1 (3.3)
眼障害	0	0	0	1 (3.3)
網膜剥離	0	0	0	1 (3.3)
胃腸障害	0	0	0	1 (3.3)
胃炎	0	0	0	1 (3.3)

Source：FGCL-047（5.3.5.4-4）Table 24

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，低用量コホートの 2 例（尿路感染及び慢性腎不全増悪）及びプラセボ群の 1 例（貧血）に発現した。

臨床検査値

プラセボ群の 1 例で ALT/AST が ULN の 3 倍以上となったが，ビリルビンは正常であった。

網赤血球数は，ロキサデュスタット群では week 3 に増加し，week 9 に正常値に戻った。一方，プラセボ群では変化はみられなかったが，統計学的に有意な群間差はみられなかった。CHr に顕著な変化はみられなかった。

総コレステロール値は，ロキサデュスタット群では投与期間中に低下したが，プラセボ群では上昇した。いずれの群でも，後観察終了時の総コレステロール値は，ほとんどがベースライン値に戻るか，ベースラインよりやや高い程度であった。低比重リポ蛋白質（LDL）及び高比重リポ蛋白質（HDL）はいずれも，ロキサデュスタット群でプラセボ群に比べて統計学的に有意に低下した。ただし，HDL/LDL 比はロキサデュスタット群で上昇し，プラセボ群では一定であったことから，ロキサデュスタット群では HDL/LDL 比が改善したことが示唆された。

本試験では, 鉄の静脈内投与が禁止された。ロキサデュスタット群では, TIBC 及びトランスフェリンが上昇したが，プラセボ群では低下するか，一定であった。その他の鉄パラメータ（血清中鉄，フェリチン，sTfR など）に統計学的に有意な群間差はほとんどみられなかった。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

拡張期血圧及び収縮期血圧は，ロキサデュスタット群では投与期間中にやや低下したが（2～3 mmHg），プラセボ群でも同様の傾向がみられた。心拍数及びその他のバイタルサインに重要な変化はみられなかった。

スクリーニング時に臨床的に重要な心電図異常が，ロキサデュスタット群で 7 例，プラセボ群で 3 例にみられた。投与終了時では，ロキサデュスタット群の 4 例で臨床的に重要な心電図異常がみられた。このうち 2 例はスクリーニング時にも同様に臨床的に重要な異常がみられた。その他の 1 例には洞性徐脈が，残りの 1 例には増高 T 波がみられた。

2.7.6.39.6 結論

- Week 9 までの Hb 値のベースラインからの最大変化量は，低用量コホートでは 1.82 g/dL，高用量コホートでは 2.59 g/dL で，最大変化量は，いずれのコホートでもプラセボ群に比べて統計学的に有意に大きかった。
- 貧血を伴う NDD-CKD 患者に対して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。
- 概して，ロキサデュスタットの安全性プロファイルは良好で，NDD-CKD 患者の貧血に対する治療において効果的であると考えられた。

2.7.6.40 中国第 3 相比較試験（ND）［FGCL-808］（添付資料番号 5.3.5.4-5）

2.7.6.40.1 試験方法

試験の標題：保存期慢性腎臓病患者を対象とした貧血治療における FG-4592（ロキサデュスタット）の有効性及び安全性を検討する第 3 相，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

治験実施施設：中国 26 施設

公表文献：なし

試験期間

試験開始日（最初の同意日）：2015 年 12 月 2 日

試験終了日（最終の評価日）：2017 年 3 月 29 日

開発のフェーズ：第 3 相

目的

主目的：

- 保存期慢性腎臓病（NDD-CKD）患者を対象に，貧血治療におけるロキサデュスタットの有効性を検討する。

副次目的：

- NDD-CKD 患者を対象に，ロキサデュスタットの安全性及び忍容性を検討する。
- コレステロール及びその他の血清脂質パラメータの変化を検討する。
- 身体機能及び活力の変化を検討する。

試験方法

本試験は，NDD-CKD 患者を対象に貧血治療薬としてロキサデュスタットを投与する，ランダム化，多施設共同，二重盲検，プラセボ対照試験であった。

適格者は，ロキサデュスタット又はプラセボのいずれかに 2:1 の比でランダム化され，二重盲検下で 8 週間投与された。8 週間の二重盲検期を完了した患者は 18 週間の非盲検期に移行し，ロキサデュスタットを投与された。本試験は以下の 3 期で構成された。

- スクリーニング期（day 1 前の 2～4 週）
- 治療期
  - 二重盲検期 + 非盲検期（26 週間）
    - 二重盲検期（8 週間）：ロキサデュスタット又はプラセボを二重盲検下で投与
    - 非盲検期（18 週間）：ロキサデュスタットを非盲検下で投与
  - 継続治療期（26 週間）：二重盲検期にロキサデュスタット群にランダム化され，重大な治験実施計画書違反がなく 26 週間の投与を完了した患者にロキサデュスタットを非盲検下で投与

- 後観察期（4～10 週間）：全患者は後観察として最終投与後 1 及び 4 週に来院した。また，ロキサデュスタットを投与された一部の患者（最大 30 例）は，追加の後観察として最終投与後 10 週にも来院した。

Day 1 にロキサデュスタット又はプラセボの週 3 回投与を開始した。ロキサデュスタットの開始用量は，患者のスクリーニング時の体重に基づき 70 mg 又は 100 mg とした。

プラセボ群にランダム化された患者は全て week 9 にロキサデュスタットに切り替えた。

Week 5 から 4 週ごとにヘモグロビン（Hb）値に応じて用量調整を行った。用量調整の目的は，まず貧血を改善し（改善期），その後 Hb 値を目標範囲である 100～120 g/L（10.0～12.0 g/dL）に維持する（維持期）ためであった。

被験者数（計画時及び解析時）

計画時

150 例（ロキサデュスタット群 100 例，プラセボ群 50 例）

解析時

二重盲検期：152 例（ロキサデュスタット群 101 例，プラセボ群 51 例）

非盲検期：131 例（ロキサデュスタット群から 87 例，プラセボ群から 44 例）

対象被験者

NDD-CKD に伴う腎性貧血患者

選択基準

以下の基準を全て満たす場合，本試験の対象とした。

1. 18～75 歳の患者
2. 試験の特性に関する説明を受け，質問の機会を得た後，自由意思で倫理委員会が承認した同意書に署名し，日付を記入した患者。薬物動態のサブスタディに参加する場合は別冊の同意書を必要とした。
3. NDD-CKD で，Kidney Disease Outcomes Quality Initiative（KDOQI）のステージが 3，4 又は 5 であり，4 変数 Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）簡易式により推定した推算糸球体濾過量（eGFR）が 60 mL/min/1.73 m^2 未満の患者
4. ランダム化前の 5 週間以上，赤血球造血刺激因子製剤（ESA）を使用していない患者
5. スクリーニング期に 6 日以上空けて測定した直近 2 回の Hb 値の平均値が 70 g/L（7.0 g/dL）以上 100 g/L（10.0 g/dL）未満の患者
6. スクリーニング時のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）が基準値上限（ULN）の 1.5 倍以下であり，総ビリルビン値が基準範囲内の患者（中央測定での結果に基づく）
7. 体重が 40～100 kg の患者

8. スクリーニング期開始時から後観察期終了時まで，メディカルモニターの承認を得ずに，貧血に対して新たに漢方薬の服用を開始しないこと，スクリーニング前に服用していた漢方薬の投与量，投与スケジュール及び銘柄を変更しないことに同意した患者

除外基準

以下の基準のいずれかに抵触する場合，本試験の対象としなかった。

1. 臨床的に重要な感染症の合併又は活動性感染症の兆候を有する患者
2. ヒト免疫不全ウイルス（HIV），B 型肝炎ウイルス表面（HBs）抗原又は C 型肝炎ウイルス（HCV）抗体が陽性の患者
3. 慢性肝疾患を合併する患者
4. うっ血性心不全（NYHA 分類 Class III 又は IV）を合併する患者
5. Day 1 前の 52 週間以内に心筋梗塞，急性冠動脈症候群，脳卒中，発作又は血栓塞栓性事象（深部静脈血栓症，肺塞栓症など）がみられた患者
6. コントロール不良な高血圧を有すると治験責任医師が判断した患者（例：ランダム化前 2 週間以内に降圧薬の変更を要した）
7. スクリーニング時の腎臓超音波検査で腎細胞癌と診断された又は疑われた患者（例：Bosniak 分類 II 以上の非定型腎嚢胞）
8. 悪性腫瘍の既往がある患者。ただし，5 年以上治癒又は寛解と確認された癌，治癒的切除された皮膚の基底細胞癌又は扁平上皮癌，若しくは上皮内癌（部位は問わない）を除く。
9. 糸球体腎炎以外で，赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる慢性炎症性疾患（全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，セリアック病など）を合併する患者
10. 臨床的に重要な消化管出血を有する患者
11. 骨髄異形成症候群，多発性骨髄腫，遺伝性血液疾患（サラセミア，鎌状赤血球貧血，赤芽球癆など），CKD を除く貧血の原因として知られている疾患，ヘモジデリン沈着症，ヘモクロマトーシス，凝固障害，又は凝固能亢進状態を有する患者
12. 機能性臓器移植を過去に受けた又は受ける予定のある患者，若しくは無腎の患者
13. 試験期間中に，重大な失血を伴うと考えられる待機的手術を受ける予定のある患者
14. ジアフェニルスルホン又はアセトアミノフェン 2.0 g/日超を投与又は 1 回 500 mg 超を 6 時間ごとに 3 日を超えて反復投与することが予測される患者
15. 血清アルブミン値が 25 g/L（2.5 g/dL）未満の患者
16. Day 1 前の 12 週間以内にアンドロゲン，デフェロキサミン，deferiprone 又はデフェラシロクスによる治療を受けた患者
17. 余命が 12 カ月未満の患者
18. Day 1 前の 12 週間以内に輸血を受けた，又は輸血が必要になると予測された患者
19. スクリーニング期に静脈内投与による鉄補充を受けた患者，又は静脈内投与による鉄補充の中断を望まない患者

20. Day 1 前の 12 週間以内に免疫抑制剤又はステロイドの全身投与を受けた患者
21. 過去 2 年以内にアルコール又は薬物乱用の既往がある，若しくはアルコール飲料の 1 日 3 杯を超える摂取をやめることができない患者
22. ロキサデュスタット又は低酸素誘発因子-プロリン水酸化酵素阻害剤を過去に投与されたことのある患者
23. 試験期間中に，治験薬投与又は治験治療を受けた，治験に参加した，若しくは治験治療で持ち越し効果が予想された患者
24. 妊娠中又は授乳中の女性患者
25. 適切な避妊法を用いていない妊娠可能な女性患者及び妊娠可能な性的パートナーがいる男性患者
26. 本試験への参加には安全性リスクがある，有効性又は安全性評価に影響を及ぼす，又は試験参加を妨げる医学的状態にあると治験責任医師が判断した患者

治験薬，ロット番号

ロキサデュスタット[redacted] mg：215012，216002，215014
ロキサデュスタット[redacted] mg：215021，215033，216004，215022
ロキサデュスタット[redacted] mg プラセボ：215014
ロキサデュスタット[redacted] mg プラセボ：215022

治験薬の用量及び投与方法

Day 1 にロキサデュスタット又はプラセボの週 3 回投与を開始した。ロキサデュスタットの開始用量は，患者の体重カテゴリに基づき以下のとおり決定した。

ロキサデュスタットの開始用量

低体重 （40～< 60 kg）	高体重 （≥ 60～100 kg）
70 mg	100 mg

Week 5 から 4 週ごとに Hb 値に基づいて用量調整を行った。用量調整の目的は，Hb 値を改善し（改善期，目標 Hb 値：110 g/L［11.0 g/dL］），その後 Hb 値を目標範囲である 100～120 g/L（10.0～12.0 g/dL）に維持する（維持期）ためであった。

ロキサデュスタットの用量調整

ロキサデュスタットの用量調整を以下の表に示す。用量段階は，20，40，50，70，100，120，150，200 及び 250 mg とした。最低用量は 20 mg であった。40 mg を投与されていた患者が 2 段階減量する必要があった場合，20 mg を投与することとした。最高用量は 2.5 mg/kg とした。用量調整により用量範囲を超える場合（すなわち，20 mg 未満又は 250 mg 超），メディカルモニターに連絡することとした。

赤血球の過剰産生に対しては，4 週間に 1 段階減量を推奨した。Hb 値が 90 g/L（9.0 g/dL）超かつ 2 週間で 20 g/L（2.0 g/dL）超上昇又は 4 週間で 30 g/L（3.0 g/dL）超上昇の場合は，1 段階減量することとした。

ロキサデュスタットの用量調整

過去 4 週間の Hb 値の変化（g/L）	用量調整検討時の Hb 値（g/L）				
	改善期	維持期			
	< 110	< 105	105～< 120	≥ 120～< 130	≥ 130
< −10	↑	↑	↑	変更なし	投与を中断中，Hb 値を週に 1 回以上確認し，Hb 値が 120 g/L 未満になった時点で，2 段階減量して，投与を再開
−10～10	↑	↑	変更なし	↓	
> 10	変更なし	変更なし	↓	↓	

↑：増量，↓：減量，Hb：ヘモグロビン

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 6

治験薬投与期間

二重盲検期：8 週間

非盲検期：18 週間

継続治療期：26 週間

評価項目

有効性

主要評価項目

- Week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量

副次評価項目

二重盲検期（8 週間）

- Week 9 までに Hb 値がベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合
- Week 7～9 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合
- Week 9 までに Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上でかつベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）以上の患者ではベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者，又はベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）未満の患者ではベースラインから 20 g/L（2.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合
- Week 7～9 の平均総コレステロール値のベースラインからの平均変化量
- Short-Form 36 Health Survey（SF-36）の活力サブスコアが 50 未満の患者における week 9 の活力サブスコアのベースラインからの平均変化量
- SF-36 の身体機能サブスコアが 50 未満の患者での week 9 の身体機能サブスコアのベースラインからの平均変化量

- Week 9 までに救済療法（輸血，ESA 投与及び静注鉄投与）を受けた患者の割合
- Week 7～9 の平均低比重リポ蛋白質（LDL）コレステロール値のベースラインからの変化量の平均値

二重盲検期 + 非盲検期（26 週間）

A. ロキサデュスタット群にランダム化された患者でのベースラインとの比較

- 26 週間治療期の最終時の平均 Hb 値（week 23～27 の平均 Hb 値）のベースラインからの変化量の平均値
- Week 27 までに Hb 値が 110 g/L（11.0 g/dL）以上でかつベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）以上の患者ではベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者，又はベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）未満の患者ではベースラインから 20 g/L（2.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合
- Week 23～27 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合

B. クロスオーバー比較（プラセボにランダム化された患者でのロキサデュスタット投与時とプラセボ投与時の比較）

- ロキサデュスタット投与終了時の Hb 値（week 9～27 にロキサデュスタットを 18 週間投与された後の week 23～27 の平均 Hb 値）とプラセボ投与終了時の Hb 値（week 7～9 の平均 Hb 値）の比較
- ロキサデュスタット投与終了時の Hb 値（week 23～27 の平均 Hb 値）のベースラインからの変化量とプラセボ投与終了時の Hb 値（week 7～9 の平均 Hb 値）の変化量の比較
- ロキサデュスタット投与期間中の week 10～27 に Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上でかつベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者の割合とプラセボ投与期間中の 8 週間での割合の比較
- ロキサデュスタット投与期間中の week 10～27 に Hb 値が 110 g/L（11.0 g/dL）以上でかつベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者の割合とプラセボ投与期間中の 8 週間での割合の比較
- SF-36 の活力サブスコアの week 27 と week 9 の比較
- SF-36 の身体機能サブスコアの week 27 と week 9 の比較

安全性

- 有害事象
- バイタルサイン
- 心電図
- 臨床検査値
- 救済療法

有害事象の程度の判定基準

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

Grade	判定基準
1：軽度	症状がない又は軽度の症状があるが，容易に忍容できる，患者にとってほとんど問題がない又はほとんど／全く臨床的に重要ではない，臨床所見又は検査所見のみで，治療を要さない
2：中等度	年齢に応じた手段的日常生活動作が妨げられる又は変更しなければならないほどの不快感がある，局所的又は非侵襲的治療を要する
3：重度	行動不能となり，日常活動の多く又は全てを行うことができない又は参加することができない，患者にとって明らかに問題となる又は健康／幸福感への相当なリスクとなる，医学的治療又は十分な観察を要する可能性が高い（入院又は入院期間の延長などであるが，これらに限定されるものではない）
4：生命を脅かす	差し迫った死亡のリスクがある
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。「関連あり」又は「関連あるかもしれない」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

治験薬との関連性	関連性判定基準
否定できる	・基礎疾患によるものであり，発現が一般的な事象 ・患者が試験に組み入れられた時点で併発しており，悪化していない事象によるもの ・患者が投与されていた併用薬に関連する副作用であることが知られている事象 ・試験対象集団で一般的かつ典型的な事象
関連あるかもしれない	・発現はまれであるが，典型的な薬物毒性である事象（アナフィラキシー，横紋筋融解症，スティーブンス・ジョンソン症候群など）が 1 回みられた場合 ・治験薬との関連性は一般的ではない又は試験対象集団ではまれな事象
関連あり	治験薬が要因であると結論づけることができるエビデンスがある

統計手法

被験者数設定の根拠

合計患者数を 150 例（ロキサデュスタット群：約 100 例，プラセボ群：約 50 例）としたとき，90%以上の検出力で，week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量の平均値において，ロキサデュスタット群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差を示すことができる（平均値の差を 10 g/L（1.0 g/dL），共通の標準偏差を 15 と仮定）。この算出では，2 標本 t 検定，両側有意水準 0.05，脱落率 10%を用いた。

解析対象集団

二重盲検期の安全性解析対象集団（SAF）：二重盲検期に組み入れられ，投与期間中に治験薬を 1 回以上投与された全ての患者

二重盲検期の最大の解析対象集団（FAS）：二重盲検期に組み入れられ，ランダム化され，ベースラインの Hb 値及び投与期間中の投与後 Hb 値を有する全ての患者

二重盲検期の Per Protocol Set（PPS）：二重盲検期に組み入れられ，ランダム化され，2 週間以上治験薬を投与され，ベースラインの Hb 値及び投与後 Hb 値を有し，評価前の 6 週間に救済療法を受けておらず，重大な治験実施計画書違反がない全ての患者
薬物動態解析対象集団（PKAS）：薬物動態サブスタディに参加し，測定可能な薬物動態データを 1 つ以上有する患者
非盲検期の SAF：非盲検期に組み入れられ，非盲検期投与期間中に治験薬を 1 回以上投与された全ての患者
非盲検期の FAS：非盲検期に組み入れられ，非盲検期投与期間中に Hb 値を 1 つ以上有する全ての患者

有効性

主要評価項目

主要評価項目は，FAS 及び PPS を用いて解析し，FAS を主要解析対象集団とした。

以下の主要な仮説検定を行った。

H0：Week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量のロキサデュスタット群とプラセボ群の差が 0 g/L（0.0 g/dL）

H1：Week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量のロキサデュスタット群とプラセボ群の差が 0 g/L（0.0 g/dL）ではない

二重盲検期の全ての来院時期のデータを考慮する Mixed effect repeated measures（MMRM）モデルを用いて比較した。本モデルでは，共変量を投与群，来院時期，投与と来院時期の交互作用，評価項目のベースライン値，eGFR のベースライン値（連続変数，ランダム化に用いた層別因子の代用），ランダム化前 12 週間以内の ESA 使用の有無（2 値変数）とし，反復測定の共分散構造を無構造とした。各投与群の平均値及び最小 2 乗平均値の群間差に対する P 値及び両側 95%信頼区間（CI）は，MMRM モデルの結果に基づき算出した。

副次評価項目

二重盲検期（8 週間）

Week 9 までの評価項目の群間比較には，FAS 及び PPS を用いて解析した。

Hb 値の達成割合では，Fisher’s Exact 検定を用いて解析した。

連続変数である総コレステロール，LDL コレステロール，SF-36 の活力及び身体機能のサブスコアのベースラインからの変化量では，主要評価項目と同様の方法を用いて解析した。

Week 9 までで最初に救済療法を受けるまでの期間（及び受けた患者の割合）は，Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。本モデルでは，ベースラインの Hb 値及び eGFR 値，ランダム化前 12 週間以内の ESA の使用の有無で調整した。

二重盲検期 + 非盲検期（26 週間）

Week 27 までの評価項目の群間比較には，FAS を用いて解析した。

A. ロキサデュスタット群にランダム化された患者でのベースラインとの比較

Week 23～27 のベースラインからの平均 Hb 値変化量では，主要評価項目と同様の方法を用いて解析した。

Hb 値の達成割合の 95% CI は，Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

B. クロスオーバー比較（プラセボにランダム化された患者でのロキサデュスタット投与時とプラセボ投与時の比較）

クロスオーバー比較でのベースラインは，week 1 day 1 の治験薬投与前に 3 回測定した Hb 値の平均値とした。

Hb 値，Hb 値のベースラインからの平均変化量，SF-36 の活力及び身体機能のサブスコアの比較では，プラセボの 8 週間投与からクロスオーバーし，ロキサデュスタットの 18 週間の投与期間に得られた全ての時点のデータを考慮する MMRM モデルを用いて解析した。本モデルでは，共変量を測定時点，eGFR のベースライン値（連続変数），ランダム化前 12 週間以内の ESA 使用の有無（2 値変数）とし，反復測定の共分散構造を無構造とした。

Hb 値の達成割合の比較では，McNemar 検定を用いて解析した。

安全性

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

2.7.6.40.2 試験対象

患者の内訳及び解析対象集団

二重盲検期

スクリーニングされた 251 例のうち，154 例がランダム化され，8 週間の二重盲検期に組み入れられた（ロキサデュスタット群 102 例，プラセボ群 52 例）。各群 1 例が治験薬を投与されなかった。ロキサデュスタット群 102 例中 87 例（85.3%）及びプラセボ群 52 例中 44 例（84.6%）が二重盲検期を完了した。

ロキサデュスタット群 15 例（14.7%）及びプラセボ群 8 例（15.4%）が試験を中止した。主な中止理由は，ロキサデュスタット群では同意撤回及び有害事象（それぞれ 8 例［7.8%］及び 6 例［5.9%］）であり，その他，追跡不能が 1 例（1.0%）であった。プラセボ群での主な中止理由は，有害事象（5 例［9.6%］）であり，その他，同意撤回，治験薬の服薬不遵守及び追跡不能が各 1 例（1.9%）であった。死亡した患者はいなかった（表 2.7.6.40- 1）。

二重盲検期の SAF には 152 例（ロキサデュスタット群 101 例，プラセボ群 51 例），FAS には 151 例（ロキサデュスタット群 101 例，プラセボ群 50 例），PPS には 139 例（ロキサデュスタット群 91 例，プラセボ群 48 例）が含まれた（表 2.7.6.40- 2）。

表 2.7.6.40- 1　患者の内訳（二重盲検期）

	ロキサデュスタット群 (N=102) n (%)	プラセボ群 (N=52) n (%)	合計 (N=154) n (%)
ランダム化	102 (100)	52 (100)	154 (100)
二重盲検期完了	87 (85.3)	44 (84.6)	131 (85.1)
二重盲検期中止	15 (14.7)	8 (15.4)	23 (14.9)
主な中止理由			
有害事象	6 (5.9)	5 (9.6)	11 (7.1)
追跡不能	1 (1.0)	1 (1.9)	2 (1.3)
治験薬の服薬不遵守	0	1 (1.9)	1 (0.6)
同意撤回	8 (7.8)	1 (1.9)	9 (5.8)

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 9

表 2.7.6.40- 2　解析対象集団（二重盲検期）

	ロキサデュスタット群 (N=102) n (%)	プラセボ群 (N=52) n (%)	合計 (N=154) n (%)
ランダム化	102 (100)	52 (100)	154 (100)
SAF	101 (99.0)	51 (98.1)	152 (98.7)
FAS	101 (99.0)	50 (96.2)	151 (98.1)
PPS	91 (89.2)	48 (92.3)	139 (90.3)
PPS からの除外	11 (10.8)	4 (7.7)	15 (9.7)
除外理由			
治験薬の投与が 2 週間未満	5 (4.9)	3 (5.8)	8 (5.2)
ベースライン又は投与後の Hb 値がない	1 (1.0)	0	1 (0.6)
重大な治験実施計画書違反	5 (4.9)	1 (1.9)	6 (3.9)

FAS：最大の解析対象集団，Hb：ヘモグロビン，PPS：Per Protocol Set，SAF：安全性解析対象集団
パーセントは，ランダム化された患者数に基づき算出
Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 10

非盲検期

二重盲検期（8 週間）の終了後，131 例（ロキサデュスタット群から 87 例，プラセボ群から 44 例）がロキサデュスタットを投与する非盲検期に移行した。二重盲検期のプラセボ群から移行した患者をプラセボ／ロキサデュスタット群とした。ロキサデュスタット群の 2 例及びプラセボ／ロキサデュスタット群の 1 例が治験薬を投与されなかった。

非盲検期に移行した 131 例のうち，98 例（74.8%）が非盲検期を完了し，33 例（25.2%）が非盲検期を中止した。主な中止理由は，有害事象及び同意撤回（それぞれ 17 例［13.0%］及び 10 例［7.6%］）であり，その他，医師の判断（3 例［2.3%］），死亡（1 例［0.8%］），追跡不能（1 例［0.8%］）及び妊娠（1 例［0.8%］）であった（表 2.7.6.40- 3）。

非盲検期の SAF 及び FAS には 128 例（ロキサデュスタット群 85 例，プラセボ／ロキサデュスタット群 43 例）が含まれた（表 2.7.6.40- 4）。

表 2.7.6.40- 3　患者の内訳（非盲検期）

	ロキサデュスタット群 (N=87) n (%)	プラセボ／ロキサデュスタット群 (N=44) n (%)	合計 (N=131) n (%)
非盲検期移行	87 (100)	44 (100)	131 (100)
非盲検期未投与	2 (2.3)	1 (2.3)	3 (2.3)
非盲検期完了	67 (77.0)	31 (70.5)	98 (74.8)
非盲検期中止	20 (23.0)	13 (29.5)	33 (25.2)
主な中止理由			
有害事象	7 (8.0)	10 (22.7)	17 (13.0)
死亡	1 (1.1)	0	1 (0.8)
追跡不能	1 (1.1)	0	1 (0.8)
医師の判断	3 (3.4)	0	3 (2.3)
妊娠	1 (1.1)	0	1 (0.8)
同意撤回	7 (8.0)	3 (6.8)	10 (7.6)

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 45

表 2.7.6.40- 4　解析対象集団（非盲検期）

	ロキサデュスタット群 (N=87) n (%)	プラセボ／ロキサデュスタット群 (N=44) n (%)	合計 (N=131) n (%)
非盲検期移行	87 (100)	44 (100)	131 (100)
SAF	85 (97.7)	43 (97.7)	128 (97.7)
FAS	85 (97.7)	43 (97.7)	128 (97.7)
PKAS	8 (9.2)	7 (15.9)	15 (11.5)

割合は，非盲検期に移行した患者数に基づき算出

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 46

人口統計学的及び他の基準値

二重盲検期

人口統計学的特性は，ロキサデュスタット群とプラセボ群で同様であった。ただし，体重の平均値にはやや差がみられ，ロキサデュスタット群で 57.9 kg，プラセボ群で 61.9 kg であった。この差は，男性の割合がロキサデュスタット群（35.6%）でプラセボ群（39.2%）に比べてやや低かったためと考えられる。

年齢は，全体で 18～74 歳の範囲であった。年齢の平均値は群間で同様であり（ロキサデュスタット群 54.7 歳，プラセボ群 53.2 歳），年齢区分（65 歳未満，65 歳以上）でも同様であった。

患者は全て中国人であり，身長（ロキサデュスタット群 161.4 cm，プラセボ群 162.9 cm）及び体格指数（BMI）（それぞれ 22.1 及び 23.2 kg/m^2）は群間で同様であった（表 2.7.6.40- 5）。

表 2.7.6.40- 5　人口統計学的特性（二重盲検期）：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=101)	プラセボ群 (N=51)	P 値 [a]
年齢（歳），平均値（標準偏差）	54.7 (13.3)	53.2 (13.1)	0.507
年齢（歳） グループ，n (%)			
18～64	73 (72.3)	38 (74.5)	0.770
65～74	28 (27.7)	13 (25.5)	
≥ 75	0	0	
性別，n (%)			
男性	36 (35.6)	20 (39.2)	0.666
女性	65 (64.4)	31 (60.8)	
人種，中国人，n (%)	101 (100.0)	51 (100.0)	1
身長（cm），平均値（標準偏差）	161.4 (8.4)	162.9 (7.9)	0.279
体重（kg），平均値（標準偏差）	57.9 (11.0)	61.9 (12.1)	0.044
BMI（kg/m^2），平均値（標準偏差）	22.1 (3.3)	23.2 (3.7)	0.067

ANOVA：分散分析，BMI：体格指数

年齢 = 同意取得日 – 誕生日（端数を切り上げて整数値とする）

a : P 値は，連続変数では ANOVA を用い，カテゴリ変数ではカイ二乗検定（又はセル数が 5 未満の場合は Fisher's exact 検定）を用いて算出した。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 12

ベースラインの他の基準値は，ロキサデュスタット群とプラセボ群でおおむね同様であったが，フェリチンの平均値に差がみられた（それぞれ 191 及び 266 µg/L）。ベースラインの Hb 値の平均値及びベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）以上の患者の割合は，ロキサデュスタット群とプラセボ群で同様であった（ベースライン値：それぞれ 88.7 g/L（8.87 g/dL）及び 89.3 g/L（8.93 g/dL），80 g/L（8.0 g/dL）以上の割合：それぞれ 83.2%及び 86.3%）。

CKD の罹病期間の平均値は，ロキサデュスタット群でプラセボ群に比べてやや長かったが（それぞれ 5.3 年及び 4.2 年），eGFR 値はやや高かった（それぞれ 16.5 及び 14.5 mL/min/1.73 m^2）。

CKD の原因は両投与群で同様であり，比較的よくみられたのは糸球体腎炎（ロキサデュスタット群 39.6%，プラセボ群 39.2%），糖尿病性腎症（16.8%及び 25.5%），高血圧性腎症（14.9%及び 13.7%）及び IgA 腎症（9.9%及び 7.8%）であった。

フェリチンと同様に，トランスフェリン飽和度（TSAT）の平均値がロキサデュスタット群（20.6%）でプラセボ群（23.0%）に比べてやや低かった。C-反応性蛋白（CRP）のカテゴリ，収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP），平均動脈圧（MAP）及び脂質プロファイルの平均値は両投与群で同様であった（表 2.7.6.40- 6）。

表 2.7.6.40- 6　ベースラインの基準値（二重盲検期）：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=101)	プラセボ群 (N=51)	P 値 [a]
Hb（g/L），平均値（標準偏差）	88.7 (8.1)	89.3 (7.3)	0.636
≥ 80，n (%)	84 (83.2)	44 (86.3)	0.620
< 80，n (%)	17 (16.8)	7 (13.7)	
CKD 罹病期間（年），平均値（標準偏差）	5.3 (7.1)	4.2 (4.6)	0.323
CKD の原因，n (%)			
糖尿病性腎症	17 (16.8)	13 (25.5)	
糸球体腎炎（詳細不明）	40 (39.6)	20 (39.2)	
高血圧性腎症	15 (14.9)	7 (13.7)	
IgA 腎症	10 (9.9)	4 (7.8)	
その他	13 (12.9)	7 (13.7)	
eGFR 値（mL/min/1.73 m^2），平均値（標準偏差）	16.5 (8.0)	14.5 (7.6)	0.151
< 10，n (%)	18 (17.8)	19 (37.3)	
≥ 10～< 20，n (%)	54 (53.5)	21 (41.2)	
≥ 20，n (%)	29 (28.7)	11 (21.6)	
TSAT（%），平均値（標準偏差）	20.6 (9.2)	23.0 (11.1)	0.159
≥ 20，n (%)	52 (51.5)	30 (58.8)	0.391
< 20，n (%)	49 (48.5)	21 (41.2)	
フェリチン（μg/L），平均値（標準偏差）	191.4 (200.5)	266.2 (236.7)	0.043
≥ 200，n (%)	35 (34.7)	23 (45.1)	0.224
≥ 100～< 200，n (%)	24 (23.8)	14 (27.5)	
< 100，n (%)	42 (41.6)	14 (27.5)	
CRP，n (%)			0.701
≤ ULN（4.9 mg/L）	89 (88.1)	46 (90.2)	
> ULN（4.9 mg/L）	12 (11.9)	5 (9.8)	
SBP（mmHg），平均値（標準偏差）	133.8 (14.7)	135.4 (18.0)	0.545
DBP（mmHg），平均値（標準偏差）	79.9 (9.5)	80.7 (10.9)	0.632
MAP（mmHg），平均値（標準偏差）	97.9 (9.9)	99.0 (11.6)	0.542
総コレステロール（mmol/L），平均値（標準偏差）	4.47 (1.18)	4.69 (1.27)	0.282
LDL コレステロール（mmol/L），平均値（標準偏差）	2.53 (0.88)	2.72 (1.09)	0.247
HDL コレステロール（mmol/L），平均値（標準偏差）	1.29 (0.38)	1.26 (0.42)	0.607
LDL/HDL 比，平均値（標準偏差）	2.09 (0.90)	2.30 (0.99)	0.189

ANOVA：分散分析，CKD：慢性腎臓病，CRP：C-反応性蛋白，eGFR：推算糸球体濾過量，DBP：拡張期血圧，Hb：ヘモグロビン，HDL：高比重リポ蛋白質，LDL：低比重リポ蛋白質，MAP：平均動脈圧，SBP：収縮期血圧，TSAT：トランスフェリン飽和度，ULN：基準値範囲上限，-：該当なし

a：P 値は，正規分布の連続変数では ANOVA を，非正規分布の連続変数では Wilcoxon 順位和検定を，カテゴリ変数ではカイ二乗検定（又はセル数が 5 未満の場合は Fisher's exact 検定）を用いて算出した。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 13

非盲検期

人口統計学的特性は二重盲検期と同様であり，非盲検期の群間でも同様であったが，男性の割合がロキサデュスタット群（30.6%）でプラセボ／ロキサデュスタット群（37.2%）に比べてやや低かった（表 2.7.6.40- 7）。

表 2.7.6.40- 7　人口統計学的特性（非盲検期）：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=85)	プラセボ／ロキサデュスタット群 (N=43)	合計 (N=128)
年齢（歳），平均値（標準偏差）	53.9 (12.8)	53.0 (13.1)	53.6 (12.9)
年齢（歳） グループ，n (%)			
18～64	66 (77.6)	33 (76.7)	99 (77.3)
65～74	19 (22.4)	10 (23.3)	29 (22.7)
≥ 75	0	0	0
性別，n (%)			
男性	26 (30.6)	16 (37.2)	42 (32.8)
女性	59 (69.4)	27 (62.8)	86 (67.2)
人種，中国人，n (%)	85 (100.0)	43 (100.0)	128 (100.0)
身長（cm），平均値（標準偏差）	161.0 (8.6)	162.8 (8.1)	161.6 (8.4)
体重（kg），平均値（標準偏差）	57.4 (10.8)	62.5 (12.7)	59.1 (11.7)
BMI（kg/m^2），平均値（標準偏差）	22.0 (3.0)	23.5 (3.8)	22.5 (3.4)

年齢 = 同意取得日 – 誕生日（端数を切り上げて整数値とする）

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 48

ベースラインの基準値は，二重盲検期の両投与群の割合と同様であり，非盲検期でもおおむねロキサデュスタット群とプラセボ／ロキサデュスタット群で同様であったが，フェリチンの平均値に差がみられた（それぞれ 200.3 及び 269.0 µg/L）。

2.7.6.40.3 治験薬の曝露

二重盲検期

SAF では，ロキサデュスタット群 82 例（81.2%）及びプラセボ群 44 例（86.3%）が二重盲検期治験薬の投与を完了した。曝露期間の平均値は，ロキサデュスタット群で 7.4 週，プラセボ群で 7.5 週であり，全体でそれぞれ約 14.4 患者・年及び 7.4 患者・年であった（表 2.7.6.40- 8）。

表 2.7.6.40- 8　曝露期間（二重盲検期）：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=101)	プラセボ群 (N=51)
曝露期間（週），平均値（標準偏差）	7.4 (1.7)	7.5 (1.7)
総曝露患者・年	14.4	7.4
カテゴリ別曝露期間，n（%）		
< 2 週間	0	1 (2.0)
2～< 4 週間	5 (5.0)	3 (5.9)
4～< 6 週間	8 (7.9)	2 (3.9)
≥ 6 週間	88 (87.1)	45 (88.2)
8 週間の投与完了	82 (81.2)	44 (86.3)

曝露期間は，（最終投与日 – 初回投与日 +1）/7 の次の整数値とした。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 27

1 週間あたりの投与量の平均値は，ロキサデュスタット群では投与開始後 8 週間はおおむね安定しており，4.21～4.32 mg/kg の範囲であった。一方，プラセボ群での 1 週間あたりの投与量の平均値は，week 1 の 4.37 mg/kg から week 8 の 5.50 mg/kg に増加した。

Week 8 で増量した患者は，ロキサデュスタット群でプラセボ群に比べて顕著に少なく（それぞれ 29.7%及び 70.6%），減量した患者はロキサデュスタット群で多く（24.8%及び 13.7%），休薬した患者はロキサデュスタット群でやや多かった（5.9%及び 0%）。

同用量を継続した患者は，ロキサデュスタット群 (26.7%) でプラセボ群 (2.0%) に比べて多かった。二重盲検期（8 週間）に中止した患者の割合は，ロキサデュスタット群とプラセボ群で同様であった（それぞれ 12.9%及び 13.7%）（表 2.7.6.40- 9）。

表 2.7.6.40- 9　Week 8 での用量調整（二重盲検期）：SAF

Week 8 の用量調整	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=51) n (%)
増量	30 (29.7)	36 (70.6)
減量	25 (24.8)	7 (13.7)
休薬	6 (5.9)	0
投与中止	13 (12.9)	7 (13.7)
変更なし	27 (26.7)	1 (2.0)

用量調整は，week 8 で処方された総投与量を week 1 に処方された総投与量との比較により解析した。
Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 29

二重盲検期での治験薬の服薬遵守率は，ロキサデュスタット群で 99.96%，プラセボ群で 99.46%であり，大きな差はみられなかった（表 2.7.6.40- 10）。

表 2.7.6.40- 10　治験薬の服薬状況（二重盲検期）：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=101)	プラセボ群 (N=51)
服薬遵守率（%），平均値（標準偏差）	99.96 (3.947)	99.46 (7.044)
カテゴリ，n (%)		
<75	0	1 (2.0)
≥ 75～< 85	1 (1.0)	1 (2.0)
≥ 85～≤ 100	83 (82.2)	42 (82.4)
> 100	17 (16.8)	7 (13.7)

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 16

非盲検期

二重盲検期（8 週間）の完了後，128 例が非盲検期に組み入れられ，ロキサデュスタットを投与された（ロキサデュスタット群 85 例，プラセボ／ロキサデュスタット群 43 例）。

ロキサデュスタット群ではほとんどの患者（63 例，74.1%）が治験薬を 26 週間以上投与され，プラセボ／ロキサデュスタット群ではほとんどの患者（32 例，74.4%）が治験薬を 14 週以上 20

週未満投与された。ロキサデュスタットの投与期間の平均値は，ロキサデュスタット群で 24.1 週，プラセボ／ロキサデュスタット群で 15.4 週，全体で 21.2 週であり，それぞれ 31.2，15.5 及び 46.7 患者・年であった（表 2.7.6.40- 11）。

表 2.7.6.40- 11　曝露期間（非盲検期）：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=85)	プラセボ／ロキサデュスタット群 (N=43)	合計 (N=128)
曝露期間（週），平均値（標準偏差）	24.1 (3.8)	15.4 (5.0)	21.2 (5.9)
総曝露患者・年	31.2	15.5	46.7
カテゴリ別曝露期間，n（%）			
＜2 週間	0	0	0
2～＜4 週間	0	0	0
4～＜6 週間	0	5 (11.6)	5 (3.9)
6～＜8 週間	0	2 (4.7)	2 (1.6)
8～＜14 週間	1 (1.2)	3 (7.0)	4 (3.1)
14～＜20 週間	12 (14.1)	32 (74.4)	44 (34.4)
20～＜26 週間	9 (10.6)	1 (2.3)	10 (7.8)
26 週間の投与完了	63 (74.1)	0	63 (49.2)

曝露期間は，（最終投与日 － 初回投与日 ＋1）/7 の次の整数値とした。ロキサデュスタット群の曝露期間は，二重盲検期の初回投与から非盲検期の最終投与までとした。プラセボ／ロキサデュスタット群の曝露期間は，非盲検期のロキサデュスタットの初回投与から最終投与までとした。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 62

概して，ロキサデュスタットの 1 週間あたりの投与量の平均値は，両投与群で同様であり（ロキサデュスタット群 4.10 mg/kg，プラセボ／ロキサデュスタット群 4.20 mg/kg），投与量は経時的に徐々に減少した。

1 週間あたりの投与量は，投与開始時はロキサデュスタット群で 4.21 mg/kg，プラセボ／ロキサデュスタット群 4.25 mg/kg であったが，投与量は経時的に徐々に減少し，week 26 ではそれぞれ 3.52 及び 3.73 mg/kg であった（表 2.7.6.40- 12）。

表 2.7.6.40- 12　1 週間あたりの投与量（非盲検期）：SAF

投与量（mg/kg）	ロキサデュスタット群 (N=85)	プラセボ群 (N=43)	プラセボ／ロキサデュスタット群 (N=43)
Week 1	4.21 (0.70)	4.44 (1.08)	-
Week 5	4.21 (1.60)	5.13 (1.05)	-
Week 8	4.27 (1.74)	5.54 (1.31)	-
Week 9	3.89 (2.21)	-	4.25 (0.53)
Week 13	4.05 (2.39)	-	4.28 (1.64)
Week 17	3.72 (2.32)	-	3.94 (2.27)
Week 21	3.63 (2.08)	-	3.86 (2.37)
Week 25	3.52 (2.12)	-	3.70 (2.25)
Week 26	3.52 (2.39)	-	3.73 (2.32)
全体の平均週投与量	4.10 (1.54)	4.94 (0.71)	4.20 (1.34)

平均値（標準偏差），-：該当なし

投与量（mg/kg）算出の際の体重は，投与前の最終測定値を用いた。用量調整時点は，week 5，9，13，17，21 及び 25 であった。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 63

用量調整は，各 week で処方された総投与量と，ロキサデュスタット群では week 1，プラセボ／ロキサデュスタット群では week 9 に処方された総投与量の比較により解析した。Week 13 及び 25 では，増量，減量及び休薬した患者の割合は，両投与群で同様であった。概して，week 13 までは増量が減量よりも多かったが, week 25 まででは減量が増量よりも多かった（表 2.7.6.40- 13）。

表 2.7.6.40- 13　用量調整（非盲検期）：SAF

用量調整	ロキサデュスタット群 (N=85)			プラセボ／ロキサデュスタット群 (N=43)	
	Week 9 n (%)	Wee 13 n (%)	Week 25 n (%)	Wee 13 n (%)	Week 25 n (%)
増量	33 (38.8)	31 (36.5)	18 (21.2)	17 (39.5)	9 (20.9)
減量	22 (25.9)	29 (34.1)	36 (42.4)	9 (20.9)	13 (30.2)
休薬	12 (14.1)	10 (11.8)	5 (5.9)	3 (7.0)	3 (7.0)
投与中止	0	1 (1.2)	18 (21.2)	1 (2.3)	11 (25.6)
変更なし	18 (21.2)	14 (16.5)	8 (9.4)	13 (30.2)	7 (16.3)

用量調整は，各 week で処方された総投与量と，ロキサデュスタット群では week 1 に，プラセボ／ロキサデュスタット群では week 9 に処方された総投与量の比較により解析した。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 64

非盲検期の治験薬の服薬遵守率の平均値は，ロキサデュスタット群で 99.5%，プラセボ／ロキサデュスタット群で 98.5%，全体で 99.1%であった。全体の 98.4%の患者で，服薬遵守率が 85%以上であった。

2.7.6.40.4 有効性

二重盲検期

主要評価項目

Week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量

FAS では，week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量（標準偏差）は，ロキサデュスタット群で 19.0（11.75）g/L（1.90［1.175］g/dL），プラセボ群で−3.9（7.86）g/L（−0.39［0.786］g/dL）であった。群間差（ロキサデュスタット群 – プラセボ群）の最小 2 乗平均値（標準誤差）は 22.5（1.88）g/L（2.25［0.188］g/dL）（95% CI：18.8，26.2）であり，統計学的に有意な差がみられた（P<0.000000000000001）。

PPS では，week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量（標準偏差）は，ロキサデュスタット群で 19.8（11.49）g/L（1.98［1.149］g/dL），プラセボ群で−3.8（6.98）g/L（−0.38［0.698］g/dL）であった。群間差（ロキサデュスタット群 – プラセボ群）の最小 2 乗平均値（標準誤差）は 23.9（1.88）g/L（2.39［0.188］g/dL）（95% CI：20.2，27.6）であり，統計学的に有意な差がみられた（P<0.000000000000001）。

これらの結果から，帰無仮説（week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量のロキサデュスタット群とプラセボ群の差が 0 g/L［0.0 g/dL］）は棄却された。CKD 患者の貧血治療において，ロキサデュスタット群のプラセボ群に対する優越性が証明された（P<0.000000000000001）（表 2.7.6.40- 14）。

表 2.7.6.40- 14　Week 7～9 のベースラインからの平均 Hb 値変化量（二重盲検期）

FAS	ロキサデュスタット群 (N=101)		プラセボ群 (N=50)			
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	群間差	P 値
n	93	93	46	46	-	-
平均値（SD）	108.3 (13.94)	19.0 (11.75)	85.4 (9.82)	−3.9 (7.86)	-	-
最小 2 乗平均値（SE）	-	17.7 (1.12)	-	−4.7 (1.58)	22.5 (1.88)	<0.000000000000001
95% CI	-	(15.5, 20.0)	-	(−7.9, −1.6)	(18.8, 26.2)	
PPS	ロキサデュスタット群 (N=91)		プラセボ群 (N=48)			
	実測値	ベースラインからの変化量	実測値	ベースラインからの変化量	群間差	P 値
n	88	88	42	42	-	-
平均値（SD）	109.3 (13.50)	19.8 (11.49)	86.4 (9.14)	−3.8 (6.98)	-	-
最小 2 乗平均値（SE）	-	18.4 (1.12)	-	−5.5 (1.58)	23.9 (1.88)	<0.000000000000001
95% CI	-	(16.2, 20.6)	-	(−8.7, −2.4)	(20.2, 27.6)	

単位：g/L

CI：信頼区間，　SD：標準偏差，SE：標準誤差，-：該当なし

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 18

FAS では，ベースラインの Hb 値の平均値は，両投与群で同様であった（いずれも約 89 g/L［8.9 g/dL］）。ロキサデュスタット群では，Hb 値の平均値は経時的に徐々に上昇し，week 5 には 100 g/L（10.0 g/dL）を超え，week 9 には 110 g/L（11.0 g/dL）に達した。一方，プラセボ群では，Hb 値の平均値は徐々に低下し，week 9 に 85 g/L（8.5 g/dL）となった。初回投与週以降の全ての時点で，ロキサデュスタット群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった（P<0.00001）。

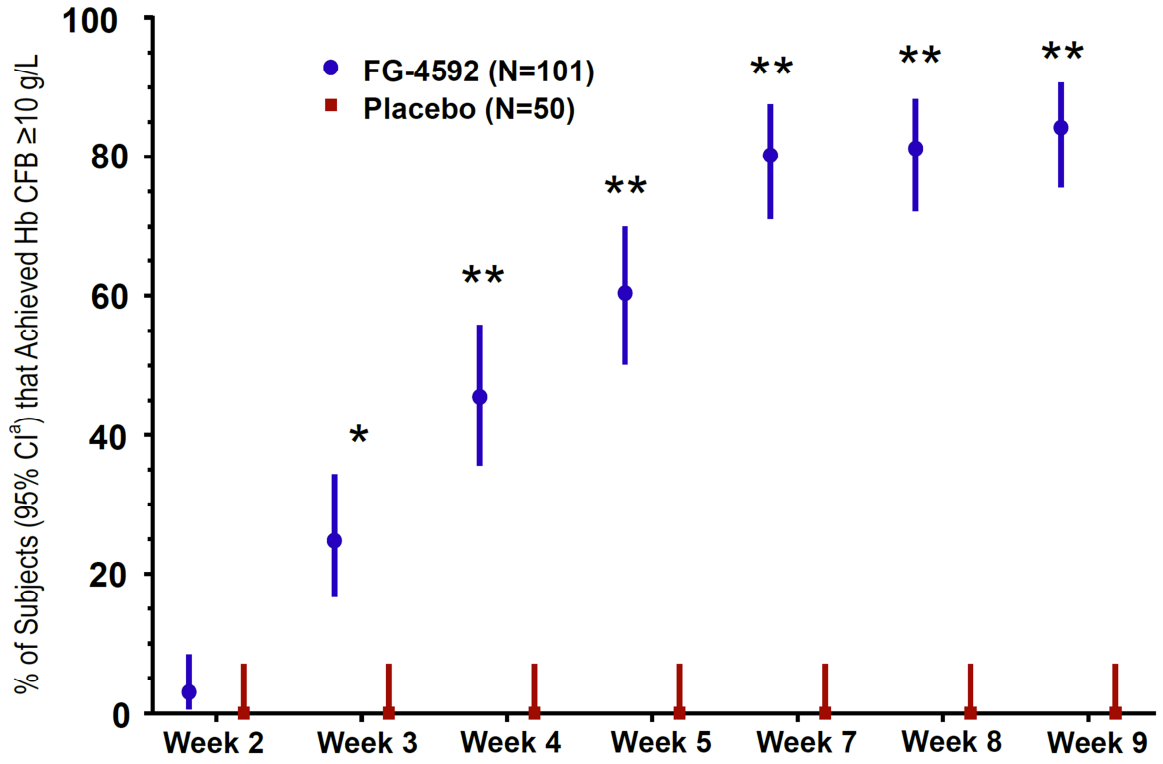
副次評価項目

Week 9 までに Hb 値がベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合

FAS では，二重盲検期（8 週間）の終了時点までに Hb 値がベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者は，ロキサデュスタット群で 85 例（84.2%，95% CI：75.6%，90.7%），プラセボ群で 0 例（95% CI：0%，7.1%）であった（P<0.000000000000001）。PPS でも同様の結果であった。

Hb 値がベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合の推移を図 2.7.6.40- 1 に示す。

図 2.7.6.40- 1 Hb 値がベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合の推移（二重盲検期）：FAS



CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン
a：95% CI は，Clopper-Pearson 法を用いて算出した。
*：P=0.00003，**：P<0.00001（Fisher's Exact 検定）
Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Figure 6

Week 7～9 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合

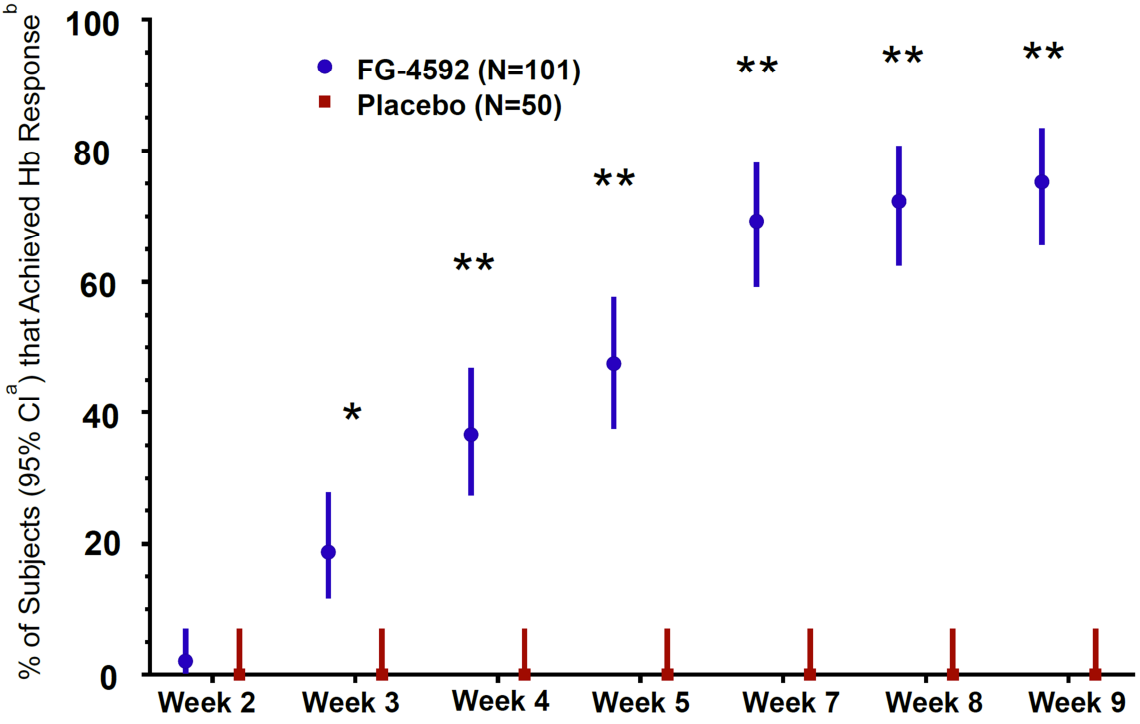
FAS では，week 7～9 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者は，ロキサデュスタット群で 68 例（67.3%，95% CI：57.3%，76.3%），プラセボ群で 3 例（6.0%，95% CI：1.3%，16.5%）であり，統計学的に有意な差がみられた（P<0. 00000000077）。PPS でも同様の結果であった。

Week 9 までに Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上でかつベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）以上の患者ではベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者，又はベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）未満の患者ではベースラインから 20 g/L（2.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合

FAS で，二重盲検期（8 週間）の終了時点（week 9）までに Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上でかつベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）以上の患者ではベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者，又はベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）未満の患者ではベースラインから 20 g/L（2.0 g/dL）以上上昇した患者は，ロキサデュスタット群で 76 例（75.2%，95% CI：65.7%，

83.3%），プラセボ群で 0 例（95% CI：0%，7.1%）であった（P<0.00001）。PPS でも同様の結果であった。この割合の推移を図 2.7.6.40- 2 に示す。

図 2.7.6.40- 2 Week 9 までに Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上でかつベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）以上の患者ではベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者，又はベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）未満の患者ではベースラインから 20 g/L（2.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合の推移（二重盲検期）：FAS



CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン

a：95% CI は，Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

b：Week 9 までに Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上でかつベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）以上の患者ではベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者，又はベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）未満の患者ではベースラインから 20 g/L（2.0 g/dL）以上上昇した患者の累積割合

*：P=0.00039，**：P<0.00001（Fisher's Exact 検定）

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Figure 7

Week 7～9 の平均総コレステロール値のベースラインからの平均変化量

FAS では，Week 7～9 の平均総コレステロール値のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は，ロキサデュスタット群（n=93）で−1.02（0.826） mmol/L，プラセボ群（n=46）で−0.17（0.888）mmol/L であった。群間差の最小 2 乗平均値（標準誤差）は，−0.93（0.128）mmol/L（95% CI：−1.19，−0.68）であり，統計学的に有意な差がみられた（P<0.00001）。PPS でも同様の結果であった。

ベースラインの SF-36 の活力サブスコアが 50 未満の患者での week 9 の活力サブスコアのベースラインからの平均変化量

FAS では，ベースラインの SF-36 の活力サブスコアが 50 未満の患者での week 9 の活力サブスコアのベースラインからの平均変化量(標準偏差)は, ロキサデュスタット群(n=59)で3.22(9.81)，プラセボ群（n=27）で 5.72（11.33）であった。群間差の最小 2 乗平均値（標準誤差）は，0.21（2.15）（95% CI：−4.08，4.49）であり，統計学的に有意な差はみられなかった。PPS でも同様の結果であった。

ベースラインの SF-36 の身体機能サブスコアが 50 未満の患者での week 9 の身体機能サブスコアのベースラインからの平均変化量

FAS では，ベースラインの SF-36 の身体機能サブスコアが 50 未満の患者での week 9 の身体機能サブスコアのベースラインからの平均変化量（標準偏差）は，ロキサデュスタット群（n=46）で 2.37（7.74），プラセボ群（n=31）で 0.43（6.93）であった。群間差の最小 2 乗平均値（標準誤差）は，1.19（1.45）(95% CI : −1.70，4.08）であり，統計学的に有意な差はみられなかった。PPS でも同様の結果であった。

Week 9 までに救済療法（輸血，ESA 投与及び鉄の静脈内投与）を受けた患者の割合

FAS では, 全体で 9 例(6.0%)が救済療法を受け, その内訳はロキサデュスタット群で 3 例(3.0%)，プラセボ群で 6 例（12.0%）であった。最も多かった救済療法は ESA 投与であった（ロキサデュスタット群 3 例［3.0%］，プラセボ群 5 例［10.0%］)。ロキサデュスタット群では，鉄の静脈内投与及び赤血球輸血はなく，プラセボ群では鉄の静脈内投与及び赤血球輸血が各 1 例であった（表 2.7.6.40- 15)。

表 2.7.6.40- 15　救済療法を受けた患者（二重盲検期）: FAS

	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=50) n (%)
救済療法を受けた患者数	3 (3.0)	6 (12.0)
ESA 投与	3 (3.0)	5 (10.0)
鉄の静脈内投与	0	1 (2.0)
輸血	0	1 (2.0)

ESA：赤血球造血刺激因子製剤

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 19

Week 7～9 の平均 LDL コレステロール値のベースラインからの平均変化量

FAS では，week 7～9 の平均 LDL コレステロール値のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は，ロキサデュスタット群（n=89）で−0.697（0.640） mmol/L，プラセボ群（n=46）で−0.146（0.773） mmol/L であった。群間差の最小 2 乗平均値（標準誤差）は，−0.615（0.102） mmol/L

（95% CI：−0.816，−0.415）であり，統計学的に有意な差がみられた（P<0.00001）。PPS でも同様の結果であった。

非盲検期

26 週間治療期のベースラインとの比較

Hb 値のベースラインからの変化量

Week 23～27 のベースラインからの平均 Hb 値変化量（標準偏差）は，ロキサデュスタット群で 19.0（12.6） g/L（1.90［1.26］g/dL），プラセボ／ロキサデュスタット群で 20.2（14.51） g/L（2.02［1.451］g/dL）であった。ベースラインからの変化量の最小 2 乗平均値は，両投与群とも統計学的に有意な差がみられた（P<0.0001）（表 2.7.6.40- 16）。Week 9 にプラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者での week 23～27 の Hb 値の変化量（上昇量）の平均値は，最初からロキサデュスタットを投与された患者と同様であった。

表 2.7.6.40- 16　Week 23～27 のベースラインからの平均 Hb 値変化量（非盲検期）：FAS

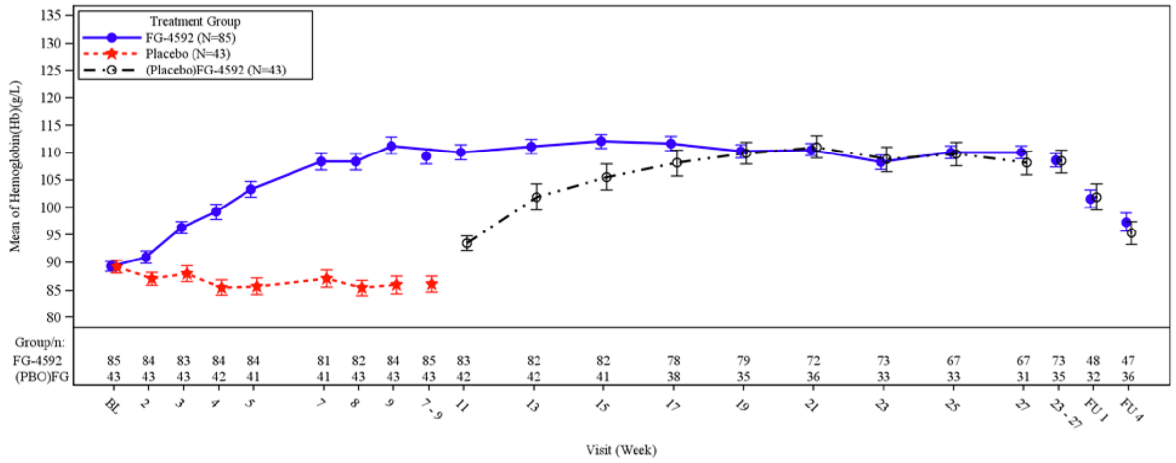
	ロキサデュスタット群 (N=85)			プラセボ／ロキサデュスタット群 (N=43)		
Hb 値（g/L）	実測値	ベースラインからの変化量	P 値	実測値	ベースラインからの変化量	P 値
n	73	73	-	35	35	-
平均値（SD）	108.6 (10.8)	19.0 (12.6)	-	108.4 (12.7)	20.2 (14.5)	-
最小 2 乗平均値（SE）	-	18.4 (1.4)	<0.0001	-	18.7 (2.4)	<0.0001
95% CI	-	(15.7, 21.1)		-	(13.8, 23.5)	

CI：信頼区間，Hb：ヘモグロビン，SD：標準偏差，SE：標準誤差，-：該当なし
Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 50

ベースラインの Hb 値の平均値は，両投与群で同様であった（いずれも約 89 g/L［8.9 g/dL］）。ロキサデュスタット群では，Hb 値の平均値は経時的に徐々に上昇し，week 5 には 100 g/L（10.0 g/dL）を超え，week 9 には 110 g/L（11.0 g/dL）に達した。一方，プラセボ群では，Hb 値の平均値は徐々に低下し，week 9 に 86.0 g/L（8.60 g/dL）となった。初回投与週から week 9 までの全ての時点で，ロキサデュスタット群とプラセボ群の差は統計学的に有意であった（P<0.00001）。

プラセボ群の患者は，week 9 に非盲検下でロキサデュスタットに切り替えた。ロキサデュスタットを二重盲検期から継続した群では，Hb 値の平均値は week 27 まで比較的一定であった。プラセボ／ロキサデュスタット群では，week 11（week 9 後の最初の Hb 測定時）から Hb 値の平均値が徐々に上昇し，week 19 でロキサデュスタット群の Hb 値の平均値と一致し，week 27 まで持続した。ロキサデュスタットを中止した week 27 以降，Hb 値の平均値は徐々に低下し，後観察期の week 4 にはロキサデュスタット群で 97.3 g/L（9.73 g/dL），プラセボ／ロキサデュスタット群で 95.4 g/L（9.54 g/dL）となった（図 2.7.6.40- 3）。

図 2.7.6.40- 3　　Hb 値の推移（二重盲検期 + 非盲検期）：FAS



平均値 ±標準誤差

BL：ベースライン，Hb：ヘモグロビン

ベースラインの Hb 値は，スクリーニング時の 2 回の測定値及び day 1/week 1 の初回投与直前の値の平均値とした。

Hb 値は来院ごとに示した。Week 2 の平均値は，day 1/week 1 の初回投与後 7 日に来院したときの値であり，1 週間の投与期間の効果を表す。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Figure 16

Week 27 までに Hb 値が目標に達した患者の累積割合

Week 27 までに Hb 値が 110 g/L（11.0 g/dL）以上でかつベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）以上の患者ではベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者，又はベースラインの Hb 値が 80 g/L（8.0 g/dL）未満の患者ではベースラインから 20 g/L（2.0 g/dL）以上上昇した患者は，ロキサデュスタット群で 75 例（88.2%，95% CI：79.4%，94.2%），プラセボ／ロキサデュスタット群で 31 例（72.1%，95% CI：56.3%，84.7%）であった。

ロキサデュスタット群の累積割合は着実に上昇し，week 8 には 60%を超え，week 15～27 には 80%を超えた。プラセボ／ロキサデュスタット群でも，累積割合は同様に上昇し，最高値となった week 27（ロキサデュスタットの 18 週間投与後）ではロキサデュスタット群よりやや低い 72.1%であった。

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

Week 23～27 の平均 Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上であった患者の割合は，ロキサデュスタット群（n=62）で 72.9%（95% CI：62.2%，82.0%），プラセボ／ロキサデュスタット群（n=29）で 67.4%（95% CI：51.5%，80.9%）であった。

クロスオーバー比較（week 9 後にプラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者）

平均 Hb 値：week 23～27（ロキサデュスタット投与終了時）と week 7～9（プラセボ投与終了時）の比較

Week 9 後にプラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者では，ロキサデュスタットの 18 週間投与後，Hb 値の平均値に着実な上昇がみられた。平均 Hb 値の平均値は，week 7～9 の 86.2 g/L（8.62 g/dL）から week 23～27 の 108.4 g/L（10.84 g/dL）に上昇し，統計学的に有意な差がみられた（差の 95% CI：13.8～23.5，P<0.0001）（表 2.7.6.40- 17）。後観察期の week 4（ロキサデュスタット投与中止後 4 週）では，Hb 値の平均値は 95.4 g/L（9.54 g/dL）まで低下した。

表 2.7.6.40- 17　Week 23～27 の平均 Hb 値の week 7～9 の平均値からの変化量（非盲検期）：FAS，week 9 後にプラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者

	Week 7～9		Week 23～27		
Hb 値（g/L）	実測値	ベースライン[a]からの変化量	実測値	ベースライン[a]からの変化量	P 値
n	43	-	35	35	-
平均値（SD）	86.2 (9.2)	-	108.4 (12.7)	20.2 (14.5)	-
最小 2 乗平均値（SE）	-	-	-	18.7 (2.4)	<0.0001
95% CI	-	-	-	(13.8, 23.5)	

CI：信頼区間，eGFR：推算糸球体濾過量，ESA：赤血球造血刺激因子製剤， Hb：ヘモグロビン，MMRM：Mixed effect repeated measures，SD：標準偏差，SE：標準誤差，-：該当なし

a：ベースライン値は，week 7～9 の平均 Hb 値の平均値とした。

MMRM を用いて解析した。本モデルでは，共変量を投与群，来院時期，投与群と来院時期の交互作用，評価項目のベースライン値，eGFR のベースライン値（連続変数，ランダム化に用いた層別因子の代用），ランダム化前 12 週間以内の ESA 使用の有無（2 値変数）とし，反復測定の共分散構造を無構造とした。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 51

ベースラインからの平均 Hb 値変化量：week 23～27 と week 7～9 の比較

プラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者では，ロキサデュスタット投与終了時の Hb 値（week 23～27 の平均値）のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は，17.7（13.22） g/L（1.77［1.322］g/dL）であった。一方，プラセボ投与終了時の Hb 値（week 7～9 の平均値）のベースラインからの平均変化量（標準偏差）は，−3.1（7.11） g/L（−0.31［0.711］g/dL）であった。

Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上でかつベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者の割合：ロキサデュスタット投与終了時（week 27）とプラセボ投与終了時（week 9）の比較

プラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者（n=43）では，Hb 値が 100 g/L（10.0 g/dL）以上でかつベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者は，week 27 では 37 例（86.0%，95% CI：72.1%，94.7%）であったが，week 9 では 0 例（0%，95% CI：0%，8.2%）であった。Week 9 と week 27 の差は統計学的に有意であった（P<0.0001）。

Hb 値が 110 g/L（11.0 g/dL）以上でかつベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者の割合：week 27 と week 9 の比較

プラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者（n=43）では，Hb 値が 110 g/L（11.0 g/dL）以上でかつベースラインから 10 g/L（1.0 g/dL）以上上昇した患者は，week 27 では 31 例（72.1%，95% CI：56.3%，84.7%）であったが，week 9 では 0 例（0%，95% CI：0%，8.2%）であった。Week 9 と week 27 の差は統計学的に有意であった（P<0.0001）。

SF-36 の活力サブスコア：week 27 と week 9 の比較

プラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者では，SF-36 の活力サブスコアの平均値（標準偏差）は，week 9（n=43）で 47.4（8.4），week 27（n=38）で 45.5（9.8）であり，統計学的に有意な差はみられなかった（P=0.95）。ベースラインの活力サブスコアが 50 未満又は 50 以上の部分集団でも同様の結果であった（表 2.7.6.40- 18）。

表 2.7.6.40- 18　SF-36 の活力サブスコアの week 9 から week 27 までの変化量（非盲検期）：FAS，week 9 にプラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者

	全患者			ベースラインスコア< 50			ベースラインスコア≥ 50		
	Week 9	Week 27	P 値	Week 9	Week 27	P 値	Week 9	Week 27	P 値
n	43	38	-	24	23	-	19	15	-
平均値（SD）	47.4 (8.4)	45.5 (9.8)	-	41.6 (6.4)	42.1 (6.6)	-	54.8 (2.9)	50.6 (11.8)	-
最小 2 乗平均値（SE）	-	0.12 (1.94)	0.95	-	1.13 (1.95)	0.57	-	1.59 (3.56)	0.66
95% CI	-	(-3.82, 4.06)		-	(-2.95, 5.21)		-	(-6.25, 9.44)	

ANOVA：分散分析，CI：信頼区間，eGFR：推算糸球体濾過量，SD：標準偏差，SE：標準誤差，-：該当なし
ANOVA モデルに基づき解析した。本モデルでは，共変量をベースライン値，ランダム化前 12 週間以内の ESA 使用の有無，eGFR のベースライン値（連続変数）とした。
Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 52

SF-36 の身体機能サブスコア：week 27 と week 9 の比較

プラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者では，SF-36 の身体機能サブスコアの平均値（標準偏差）は，week 9（n=43）で 47.5（7.4），week 27（n=38）で 46.9（8.5）であり，統計学的に有意な差はみられなかった（P=0.92）。

ベースラインの身体機能サブスコアが 50 未満の部分集団では，全体と同様の結果であった。ベースラインの身体機能サブスコアが 50 以上の部分集団では，SF-36 の身体機能サブスコアの平均値（標準偏差）は，week 9（n=16）で 54.4（1.7），week 27（n=15）で 53.2（3.1）であった。Week 9 と week 27 の差の最小 2 乗平均値（標準誤差）は，−1.14（0.38）（95% CI：−1.98，−0.29）であり，統計学的に有意な差がみられた（P=0.013）（表 2.7.6.40- 19）。

表 2.7.6.40- 19　SF-36 の身体機能サブスコアの week 9 から week 27 までの変化量（非盲検期）：FAS，week 9 にプラセボからロキサデュスタットに切り替えた患者

	全患者			ベースラインスコア< 50			ベースラインスコア≥ 50		
	Week 9	Week 27	P 値	Week 9	Week 27	P 値	Week 9	Week 27	P 値
n	43	38	-	27	23	-	16	15	-
平均値（SD）	47.5 (7.4)	46.9 (8.5)	-	43.4 (6.4)	42.8 (8.4)	-	54.4 (1.7)	53.2 (3.1)	-
最小 2 乗平均値（SE）	-	0.18 (1.79)	0.92	-	−1.61 (4.62)	0.73	-	−1.14 (0.38)	0.013
95% CI	-	(−3.46, 3.81)		-	(−11.28, 8.07)		-	(−1.98, −0.29)	

ANOVA：分散分析，CI：信頼区間，eGFR：推算糸球体濾過量，SD：標準偏差，SE：標準誤差，-：該当なし

ANOVA モデルに基づき解析した。本モデルでは，共変量をベースライン値，ランダム化前 12 週間以内の ESA 使用の有無，eGFR のベースライン値（連続変数）とした。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 53

2.7.6.40.5 安全性

有害事象の概要

二重盲検期

有害事象は, ロキサデュスタット群で 101 例中 69 例（68.3%）, プラセボ群で 51 例中 38 例（74.5%）に発現した。有害事象のほとんどは Grade 1 又は 2 であった。副作用は，ロキサデュスタット群で 101 例中 19 例（18.8%），プラセボ群で 51 例中 7 例（13.7%）に発現した。

二重盲検期（8 週間）に死亡はみられなかった。重篤な有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット群（9 例，8.9%）でプラセボ群（6 例，11.8%）に比べてやや低かった。ロキサデュスタット群の 7 例（6.9%）及びプラセボ群の 5 例（9.8%）が重篤な有害事象のために治験薬の投与を中止した（表 2.7.6.40- 20）。

表 2.7.6.40- 20　有害事象の概要（二重盲検期）：SAF

	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=51) n (%)
有害事象の発現件数	174	86
有害事象	69 (68.3)	38 (74.5)
重症度別 [a]		
Grade 1	30 (29.7)	12 (23.5)
Grade 2	21 (20.8)	17 (33.3)
Grade 3	14 (13.9)	6 (11.8)
Grade 4	4 (4.0)	3 (5.9)
Grade 5	0	0
副作用 [b]	19 (18.8)	7 (13.7)
重篤な有害事象	9 (8.9)	6 (11.8)
治験薬投与中止に至った有害事象	7 (6.9)	5 (9.8)
死亡	0	0

a：各患者の最大重症度

b：「関連あり」又は「関連あるかもしれない」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 30

非盲検期

二重盲検期 + 非盲検期中に，有害事象はロキサデュスタットを投与された患者 128 例のうち 117 例（91.4%），副作用は 33 例（25.8%）に発現した。

非盲検期中に，有害事象は 128 例中 112 例（87.5%），副作用は 26 例（20.3%）に発現した。ほとんどの有害事象は軽度又は中等度であり，発現割合は両投与群で同様であった。非盲検期中に 2 例（2.4%）が死亡した。

二重盲検期 + 非盲検期中に，重篤な有害事象は 33 例（25.8%）に発現した。治験薬投与中止に至った有害事象は 17 例（13.3%）に発現した（表 2.7.6.40- 21）。

表 2.7.6.40- 21　有害事象の概要（二重盲検期 + 非盲検期）: SAF

	ロキサデュスタット群 (N=85，PEY=31.2) n (%)	プラセボ／ロキサデュスタット群 (N=43，PEY=15.5) n (%)	ロキサデュスタット合計（Week 9 以降） (N=128，PEY=46.7) n (%)	ロキサデュスタット合計（初回投与以降） (N=128，PEY=60.6) n (%)
有害事象	72 (84.7)	40 (93.0)	112 (87.5)	117 (91.4)
重症度別 [a]				
Grade 1	15 (17.6)	5 (11.6)	20 (15.6)	22 (17.2)
Grade 2	30 (35.3)	21 (48.8)	51 (39.8)[c]	51 (39.8)[c]
Grade 3	20 (23.5)	11 (25.6)	31 (24.2)[c]	33 (25.8)[c]
Grade 4	5 (5.9)	3 (7.0)	8 (6.3)	9 (7.0)
Grade 5	2 (2.4)	0	2 (1.6)	2 (1.6)
副作用 [b]	16 (18.8)	10 (23.3)	26 (20.3)	33 (25.8)
重篤な有害事象	20 (23.5)	13 (30.2)	33 (25.8)[c]	33 (25.8)[c]
治験薬投与中止に至った有害事象	7 (8.2)	10 (23.3)	17 (13.3)	17 (13.3)
死亡	2 (2.4)	0	2 (1.6)	2 (1.6)

PEY = （ロキサデュスタットの初回投与日から最終投与日までの期間 + 28 日）/365.25

a：各患者の最大重症度

b：「関連あり」又は「関連あるかもしれない」のいずれかに該当したものを，副作用と定義した。

c：重篤な有害事象として報告された待機的入院（2 例に 3 件）は除外した。1 例（プラセボ／ロキサデュスタット群）で 2 件の待機的入院が報告された（week 3 及び 13）。他の 1 例（ロキサデュスタット群）は week 21 に報告された。

ロキサデュスタット合計（Week 9 以降）: 非盲検期のロキサデュスタット初回投与（week 9）後から最終投与日 + 28 日までに新たに発現したか，悪化した有害事象を集計した。

ロキサデュスタット合計（初回投与以降）: ロキサデュスタットの初回投与時（ロキサデュスタット群にランダム化された患者ではロキサデュスタット初回投与日［day 1］，プラセボ群にランダム化された患者では week 9 の初回投与日）から，継続治療期に移行した患者では week 27 まで又は継続治療期に移行しなかった患者ではロキサデュスタットの最終投与後 28 日までに発現した有害事象を集計した。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 65

有害事象

二重盲検期

いずれかの群の発現割合が 5%以上の有害事象の発現割合は，おおむね両投与群で同様であった。発現割合が 5%以上の有害事象うち，ロキサデュスタット群で発現割合が高かった有害事象は，高カリウム血症（ロキサデュスタット群 15.8%，プラセボ群 7.8%）及びアシドーシス／代謝性アシ

ドーシス（11.9%及び 2.0%）であり，ロキサデュスタット群で発現割合が低かった有害事象は，貧血（0%及び 5.9%），下痢（0%及び 5.9%），浮動性めまい（1.0%及び 7.8%），痛風（1.0%及び 5.9%）及び背部痛（0%及び 5.9%）であった（表 2.7.6.40- 22）。

表 2.7.6.40- 22　いずれかの群の発現割合が 5%以上の有害事象（二重盲検期）：SAF

MedDRA Version 19.1 基本語	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=51) n (%)
いずれかの群の発現割合が 5%以上の有害事象全体	37 (36.6)	25 (49.0)
貧血	0	3 (5.9)
下痢	0	3 (5.9)
末梢性浮腫	7 (6.9)	3 (5.9)
発熱	2 (2.0)	3 (5.9)
上気道感染	5 (5.0)	4 (7.8)
高カリウム血症	16 (15.8)	4 (7.8)
アシドーシス／代謝性アシドーシス [a]	12 (11.9)	1 (2.0)
痛風	1 (1.0)	3 (5.9)
背部痛	0	3 (5.9)
浮動性めまい	1 (1.0)	4 (7.8)
高血圧	6 (5.9)	2 (3.9)

a：1 例はアシドーシスであったが，代謝性アシドーシス（11 例）との合計で示した。
Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 31

有害事象のほとんどは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。Grade 3 以上の有害事象は，ロキサデュスタット群で 18 例（17.8%），プラセボ群で 9 例（17.6%）に発現した。いずれの群でも，Grade 3 以上の有害事象のほとんどで発現割合は低かった。いずれかの群で 2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，代謝性アシドーシス，高カリウム血症，高血圧及び貧血であった（表 2.7.6.40- 23）。

表 2.7.6.40- 23　Grade 3 以上の有害事象（二重盲検期）: SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=51) n (%)
有害事象全体	69 (68.3)	38 (74.5)
Grade 3 以上の有害事象全体	18 (17.8)	9 (17.6)
血液およびリンパ系障害	0	2 (3.9)
貧血	0	2 (3.9)
心臓障害	0	2 (3.9)
急性左室不全	0	1 (2.0)
冠動脈疾患	0	1 (2.0)
胃腸障害	1 (1.0)	0
胃腸出血	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	0	1 (2.0)
胆石症	0	1 (2.0)
急性胆嚢炎	0	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	1 (2.0)
肺感染	1 (1.0)	1 (2.0)
上気道感染	1 (1.0)	0
臨床検査	1 (1.0)	2 (3.9)
血小板数減少	1 (1.0)	0
血中ブドウ糖増加	0	1 (2.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害	11 (10.9)	1 (2.0)
代謝性アシドーシス	7 (6.9)	0
高カリウム血症	5 (5.0)	1 (2.0)
高尿酸血症	1 (1.0)	0
低カリウム血症	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0
慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常	1 (1.0)	0
神経系障害	1 (1.0)	0
糖尿病性ニューロパチー	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	2 (2.0)	2 (3.9)
末期腎疾患	1 (1.0)	0
慢性糸球体腎炎	1 (1.0)	0
腎機能障害	1 (1.0)	1 (2.0)
高窒素血症	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.0)
急性呼吸不全	0	1 (2.0)
胸水	0	1 (2.0)
血管障害	4 (4.0)	1 (2.0)
高血圧	4 (4.0)	1 (2.0)

治験薬の初回投与前に発現した有害事象の重症度がない場合は軽度（Grade 1）とし，初回投与日以降に発現した有害事象の重症度がない場合は重度（Grade 3）とした。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 32

非盲検期

非盲検期に発現した有害事象のうち発現割合が 5%以上の有害事象は, 末期腎疾患, 慢性腎臓病, 高カリウム血症，高血圧，上気道感染，代謝性アシドーシス，便秘，末梢性浮腫，アラニンアミ

ノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，不眠症及び鉄欠乏であった（表 2.7.6.40- 24）。

二重盲検期（week 1～9）にロキサデュスタット群で発現した有害事象を含めた場合，発現割合が 5%以上であった有害事象として，上述の事象以外に鼻咽頭炎，高尿酸血症及び咳嗽がみられた。

表 2.7.6.40- 24　発現割合が 5%以上の有害事象（非盲検期）：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット合計（Week 9 以降） (N=128) n (%)
いずれかの群の発現割合が 5%以上の有害事象全体	82 (64.1)
胃腸障害	10 (7.8)
便秘	10 (7.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (7.0)
末梢性浮腫	9 (7.0)
感染症および寄生虫症	16 (12.5)
上気道感染	16 (12.5)
臨床検査	8 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	8 (6.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7 (5.5)
代謝および栄養障害	37 (28.9)
高カリウム血症	23 (18.0)
代謝性アシドーシス	14 (10.9)
鉄欠乏	7 (5.5)
精神障害	8 (6.3)
不眠症	8 (6.3)
腎および尿路障害	25 (19.5)
末期腎疾患	17 (13.3)
慢性腎臓病	9 (7.0)
血管障害	18 (14.1)
高血圧	18 (14.1)

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 66

非盲検期に発現した有害事象のほとんどは軽度（Grade 1）又は中等度（Grade 2）であった。

いずれの群でも，Grade 3 以上の有害事象のほとんどで，発現割合は低かった。2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象は，末期腎疾患，高血圧，慢性腎臓病，高カリウム血症，代謝性アシドーシス，心不全（心不全，急性心不全及び慢性心不全の合計），全身性浮腫／浮腫，胃腸出血（出血性胃腸潰瘍及び下部消化管出血の合計）及び高尿酸血症であった（表 2.7.6.40- 25）。

二重盲検期（week 1～9）にロキサデュスタット群で発現した有害事象を含めた場合，2 例以上に発現した Grade 3 以上の有害事象の多くで発現割合は非盲検期と同様であったが，発現割合が非盲検期よりやや高かった事象は高血圧，代謝性アシドーシス，高カリウム血症及び高尿酸血症であった。

表 2.7.6.40- 25　Grade 3 以上の有害事象（非盲検期）: SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット合計（Week 9 以降） (N=128) n (%)
有害事象全体	112 (87.5)
Grade 3 以上の有害事象全体	41 (32.0)
心臓障害	3 (2.3)
狭心症	1 (0.8)
心不全	1 (0.8)
急性心不全	1 (0.8)
慢性心不全	1 (0.8)
胃腸障害	5 (3.9)
便秘	1 (0.8)
胃炎	1 (0.8)
出血性胃腸潰瘍	1 (0.8)
下部消化管出血	1 (0.8)
後腹膜出血	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (3.1)
浮腫	2 (1.6)
死亡	1 (0.8)
全身性浮腫	1 (0.8)
感染症および寄生虫症	2 (1.6)
肺感染	1 (0.8)
胃腸炎	1 (0.8)
臨床検査	4 (3.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)
血圧上昇	1 (0.8)
肝機能検査異常	1 (0.8)
代謝および栄養障害	14 (10.9)
高カリウム血症	6 (4.7)
代謝性アシドーシス	6 (4.7)
高尿酸血症	2 (1.6)
高カルシウム血症	1 (0.8)
低蛋白血症	1 (0.8)
神経系障害	3 (2.3)
小脳梗塞	1 (0.8)
脳梗塞	1 (0.8)
尿毒症性脳症	1 (0.8)
腎および尿路障害	23 (18.0)
末期腎疾患	17 (13.3)
慢性腎臓病	6 (4.7)
尿路閉塞	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)
冷汗	1 (0.8)
血管障害	10 (7.8)
高血圧	9 (7.0)
高血圧クリーゼ	1 (0.8)
低血圧	1 (0.8)

治験薬の初回投与前に発現した有害事象の重症度がない場合は軽度（Grade 1）とし，初回投与日以降に発現した有害事象の重症度がない場合は重度（Grade 3）とした。

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 67

副作用

二重盲検期

二重盲検期（8 週間）に，副作用（関連あり）はロキサデュスタット群で 2 例，プラセボ群で 1 例に発現した。いずれも重篤な有害事象ではなかった。

副作用（関連あるかもしれない）は，ロキサデュスタット群で 18 例（17.8%），プラセボ群で 6 例（11.8%）に発現した。ほとんどの事象は各群 2 例以下の発現であり，いずれかの群で 3 例以上に発現した事象は高カリウム血症及び鉄欠乏であった（表 2.7.6.40- 26）。

表 2.7.6.40- 26　副作用（二重盲検期）：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 基本語	関連あり		関連あるかもしれない	
	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=51) n (%)	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=51) n (%)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0)	0	0
貧血	0	1 (2.0)	0	0
胃腸障害	1 (1.0)	0	4 (4.0)	3 (5.9)
腹痛	0	0	1 (1.0)	0
下痢	0	0	0	1 (2.0)
排便回数増加	0	0	0	1 (2.0)
胃腸出血	0	0	1 (1.0)	0
胃食道逆流性疾患	0	0	1 (1.0)	0
悪心	1 (1.0)	0	2 (2.0)	1 (2.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	3 (3.0)	1 (2.0)
胸部不快感	0	0	1 (1.0)	0
末梢性浮腫	0	0	2 (2.0)	1 (2.0)
臨床検査	0	0	2 (2.0)	1 (2.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.0)	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	2 (2.0)	0
トランスアミナーゼ上昇	0	0	0	1 (2.0)
代謝および栄養障害	0	0	8 (7.9)	1 (2.0)
食欲減退	0	0	2 (2.0)	0
高カリウム血症	0	0	3 (3.0)	0
高脂血症	0	0	0	1 (2.0)
高尿酸血症	0	0	1 (1.0)	0
鉄欠乏	0	0	3 (3.0)	0
代謝性アシドーシス	0	0	1 (1.0)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	3 (3.0)	0
関節痛	0	0	1 (1.0)	0
筋肉疲労	0	0	2 (2.0)	0
筋肉痛	0	0	2 (2.0)	0
神経系障害	0	0	1 (1.0)	0
傾眠	0	0	1 (1.0)	0
精神障害	1 (1.0)	0	0	0
不眠症	1 (1.0)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (1.0)	1 (2.0)
高窒素血症	0	0	0	1 (2.0)
末期腎疾患	0	0	1 (1.0)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	0	2 (2.0)	0
薬疹	1 (1.0)	0	0	0
発疹	0	0	2 (2.0)	0
血管障害	0	0	1 (1.0)	0
高血圧	0	0	1 (1.0)	0

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 35

非盲検期

非盲検期に，副作用（関連あり）は，ロキサデュスタットを投与された患者 128 例のうち 3 例（2.3%）に発現した。いずれも重篤な有害事象ではなかった。

副作用（関連あるかもしれない）のほとんどは 1 例の発現であり，2 例以上に発現した事象は高カリウム血症，高血圧，アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び末期腎疾患であった（表 2.7.6.40- 27）。

二重盲検期（week 1～9）にロキサデュスタット群で発現した副作用を含めた場合，副作用（関連あり）として，非盲検期に発現した事象以外に薬疹がみられた。また，副作用の多くで発現割合は非盲検期と同様であったが，発現割合が非盲検期よりやや高かった事象は食欲減退，悪心，筋肉痛，腹痛，胃食道逆流性疾患，胸部不快感及び末梢性浮腫であった。

表 2.7.6.40- 27　副作用（非盲検期）：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 基本語	ロキサデュスタット合計（Week 9 以降） (N=128)	
	関連あり n (%)	関連あるかもしれない n (%)
心臓障害	0	1 (0.8)
動悸	0	1 (0.8)
胃腸障害	0	4 (3.1)
腹部不快感	0	1 (0.8)
腹部膨満	0	1 (0.8)
便通不規則	0	1 (0.8)
悪心	0	1 (0.8)
臨床検査	1 (0.8)	8 (6.3)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	3 (2.3)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.8)	1 (0.8)
血中ビリルビン異常	0	1 (0.8)
血中クレアチニン増加	0	1 (0.8)
血圧上昇	0	1 (0.8)
肝機能検査異常	0	1 (0.8)
白血球数増加	0	1 (0.8)
代謝および栄養障害	0	7 (5.5)
高カリウム血症	0	5 (3.9)
食欲減退	0	1 (0.8)
代謝性アシドーシス	0	1 (0.8)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.8)
関節痛	0	1 (0.8)
筋肉痛	0	1 (0.8)
神経系障害	0	5 (3.9)
小脳梗塞	0	1 (0.8)
脳血管不全	0	1 (0.8)
頭部不快感	0	1 (0.8)
下肢静止不能症候群	0	1 (0.8)
失神	0	1 (0.8)
精神障害	1 (0.8)	2 (1.6)
不眠症	1 (0.8)	1 (0.8)
気力低下	0	1 (0.8)
睡眠障害	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	1 (0.8)	3 (2.3)
末期腎疾患	1 (0.8)	2 (1.6)
慢性腎臓病	0	1 (0.8)
排尿困難	0	1 (0.8)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.8)	1 (0.8)
冷汗	0	1 (0.8)
血管障害	0	4 (3.1)
高血圧	0	4 (3.1)

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 71

死亡

二重盲検期

二重盲検期に死亡はみられなかった。

非盲検期

非盲検期に 2 例が死亡した。いずれの死亡も治験薬との関連はないと判断された。

- 69 歳女性は，CKD，高血圧，冠動脈性心疾患及び脳卒中の既往を有していた。Day 129 に患者は自宅で突然意識を消失した。ベースラインの Hb 値は 99 g/L（9.9 g/dL）であった。Day 80 から，Hb 値は 99～110 g/L（9.9～11.0 g/dL）で非常に安定していた。Day 128 に患者は規定来院をし，症状も訴えていなかった。同日の Hb 値は 100 g/L（10.0 g/dL）であった。その翌日の夜，患者は自宅の浴室内で意識を失っているところを発見された。本事象の原因は不明であり，事象発現時に外傷があったかどうかも不明であった。患者は救急車で救急外来に搬送されたが，到着時に死亡が確認された。
- 60 歳女性は，CKD，高血圧及び高脂血症の既往を有していた。Day 65 に尿路閉塞の症状が発現した。Hb 値は 113 g/L（11.3 g/dL）であった。両側の腎臓（右尿管を含む）に複数の結石がみられ，それに関連して右水腎症もあった。1 週間後，患者は右尿管切石術及びダブル J ステント留置を受けた。Day 84 に右後腹膜に大量出血があり，これは手術によるものと考えられた。Hb 値は 50 g/L（5.0 g/dL）に低下した。Day 90 に，経腰式で右腎周囲出血の緊急排出を行い，右腎摘出術を実施し，輸血した。Day 99 に Hb 値が再度低下し，出血の再発が疑われた。患者の家族が治療を拒否し，翌日に患者は死亡した。

重篤な有害事象

二重盲検期

二重盲検期に, 重篤な有害事象はロキサデュスタット群で 9 例（8.9%）, プラセボ群で 6 例（11.8%）に発現した。ロキサデュスタット群で 2 例に発現した高カリウム血症を除き，全ての事象は各群 1 例のみの発現であった（表 2.7.6.40- 28）。重篤な有害事象のうち，ロキサデュスタット群の 3 例及びプラセボ群の 1 例に発現した事象は治験薬と関連あるかもしれないと判断された。

表 2.7.6.40- 28　重篤な有害事象（二重盲検期）：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=51) n (%)
重篤な有害事象全体	9 (8.9)	6 (11.8)
血液およびリンパ系障害	0	1 (2.0)
貧血	0	1 (2.0)
心臓障害	0	1 (2.0)
冠動脈疾患	0	1 (2.0)
胃腸障害	1 (1.0)	0
胃腸出血	1 (1.0)	0
肝胆道系障害	0	1 (2.0)
急性胆嚢炎	0	1 (2.0)
胆石症	0	1 (2.0)
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	1 (2.0)
肺感染	1 (1.0)	1 (2.0)
代謝および栄養障害	4 (4.0)	0
高カリウム血症	2 (2.0)	0
低カリウム血症	1 (1.0)	0
代謝性アシドーシス	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	2 (2.0)	2 (3.9)
末期腎疾患	1 (1.0)	0
慢性糸球体腎炎	1 (1.0)	0
高窒素血症	0	1 (2.0)
腎機能障害	0	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.0)
機能不全性子宮出血	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.0)
急性呼吸不全	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (1.0)	0
発疹	1 (1.0)	0
血管障害	1 (1.0)	0
高血圧	1 (1.0)	0

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 36

非盲検期

非盲検期に，重篤な有害事象は，ロキサデュスタットを投与された患者 128 例のうち 33 例（25.8%）に発現した。3 例以上に発現した重篤な有害事象は，末期腎疾患，慢性腎臓病及び高カリウム血症であり，これらの事象以外は全て 2 例以下の発現であった（表 2.7.6.40- 29）。治験薬と関連あるかもしれないと判断された重篤な有害事象はロキサデュスタット群の 3 例に発現した。

二重盲検期（week 1～9）にロキサデュスタット群で発現した重篤な有害事象を含めた場合，高カリウム血症（3.1%）を除き，事象及び発現割合は非盲検期と同様であった。

表 2.7.6.40- 29　重篤な有害事象（非盲検期）：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット合計（Week 9 以降） (N=128) n (%)
重篤な有害事象全体	33 (25.8)
心臓障害	3 (2.3)
狭心症	1 (0.8)
心不全	1 (0.8)
急性心不全	1 (0.8)
慢性心不全	1 (0.8)
胃腸障害	3 (2.3)
出血性胃腸潰瘍	1 (0.8)
下部消化管出血	1 (0.8)
後腹膜出血	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.3)
浮腫	2 (1.6)
死亡	1 (0.8)
代謝および栄養障害	5 (3.9)
高カリウム血症	3 (2.3)
代謝性アシドーシス	2 (1.6)
神経系障害	3 (2.3)
小脳梗塞	1 (0.8)
脳梗塞	1 (0.8)
尿毒症性脳症	1 (0.8)
腎および尿路障害	21 (16.4)
末期腎疾患	16 (12.5)
慢性腎臓病	4 (3.1)
尿路閉塞	1 (0.8)
血管障害	3 (2.3)
高血圧	2 (1.6)
深部静脈血栓症	1 (0.8)

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 72

治験薬投与中止に至った有害事象

二重盲検期

二重盲検期に，治験薬投与中止に至った有害事象はロキサデュスタット群で 7 例（6.9%），プラセボ群で 5 例（9.8%）に発現した。ほとんどの事象はいずれかの群に 1 例発現したのみであった。高カリウム血症は両投与群に各 1 例発現し，皮疹はロキサデュスタット群に 2 例発現した（表 2.7.6.40- 30）。

表 2.7.6.40- 30　治験薬投与中止に至った有害事象（二重盲検期）：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット群 (N=101) n (%)	プラセボ群 (N=51) n (%)
治験薬投与中止に至った有害事象全体	7 (6.9)	5 (9.8)
心臓障害	0	2 (3.9)
急性左室不全	0	1 (2.0)
冠動脈疾患	0	1 (2.0)
心嚢液貯留	0	1 (2.0)
胃腸障害	2 (2.0)	0
胃腸出血	1 (1.0)	0
悪心	1 (1.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (1.0)	0
末梢性浮腫	1 (1.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (1.0)	1 (2.0)
肺感染	1 (1.0)	0
肺炎	0	1 (2.0)
臨床検査	1 (1.0)	1 (2.0)
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (1.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 (1.0)	0
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
代謝および栄養障害	1 (1.0)	2 (3.9)
高カリウム血症	1 (1.0)	1 (2.0)
低蛋白血症	0	1 (2.0)
精神障害	1 (1.0)	0
不眠症	1 (1.0)	0
腎および尿路障害	1 (1.0)	2 (3.9)
慢性糸球体腎炎	1 (1.0)	0
高窒素血症	0	1 (2.0)
腎機能障害	0	1 (2.0)
生殖系および乳房障害	0	1 (2.0)
機能不全性子宮出血	0	1 (2.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (2.0)
急性呼吸不全	0	1 (2.0)
胸水	0	1 (2.0)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.0)	0
発疹	2 (2.0)	0

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 38

非盲検期

非盲検期に，治験薬投与中止に至った有害事象は，ロキサデュスタットを投与された患者 128 例のうち 17 例（13.3%）に発現した。ほとんどの事象は 1 例のみに発現した。2 例以上に発現した事象は，末期腎疾患，慢性腎臓病及び悪心であった。

プラセボ／ロキサデュスタット群（week 9 からロキサデュスタット投与を開始）での治験薬投与中止に至った有害事象の発現割合は，ロキサデュスタット群（ロキサデュスタットを継続投与）に比べて高かったが（それぞれ 23.3%及び 8.2%），これは主に末期腎疾患／慢性腎臓病の発現割合の違いによるものであった（表 2.7.6.40- 31）。

二重盲検期（week 1～9）にロキサデュスタット群で発現した治験薬投与中止に至った有害事象を含めた場合の発現割合は，非盲検期と同様であった。

表 2.7.6.40- 31　治験薬投与中止に至った有害事象（非盲検期）：SAF

MedDRA Version 19.1 器官別大分類 　基本語	ロキサデュスタット群 (N=85) n (%)	プラセボ／ ロキサデュスタット群 (N=43) n (%)	ロキサデュスタット 合計（Week 9 以降） (N=128) n (%)
治験薬投与中止に至った有害事象全体	7 (8.2)	10 (23.3)	17 (13.3)
心臓障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
急性心不全	1 (1.2)	0	1 (0.8)
胃腸障害	1 (1.2)	2 (4.7)	3 (2.3)
悪心	1 (1.2)	1 (2.3)	2 (1.6)
出血性胃腸潰瘍	0	1 (2.3)	1 (0.8)
嘔吐	0	1 (2.3)	1 (0.8)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (2.4)	1 (2.3)	3 (2.3)
死亡	1 (1.2)	0	1 (0.8)
全身性浮腫	0	1 (2.3)	1 (0.8)
発熱	1 (1.2)	0	1 (0.8)
神経系障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
頭部不快感	1 (1.2)	0	1 (0.8)
精神障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
睡眠障害	1 (1.2)	0	1 (0.8)
腎および尿路障害	5 (5.9)	7 (16.3)	12 (9.4)
末期腎疾患	3 (3.5)	5 (11.6)	8 (6.3)
慢性腎臓病	1 (1.2)	2 (4.7)	3 (2.3)
尿路閉塞	1 (1.2)	0	1 (0.8)
血管障害	0	1 (2.3)	1 (0.8)
高血圧	0	1 (2.3)	1 (0.8)

Source: FGCL-808（5.3.5.4-5）Table 75

臨床検査値

二重盲検期

全体として，臨床検査値パラメータの平均値は，ベースライン及び試験期間中（各評価時点）でおおむね基準値範囲内であった。

いずれかの群で 4%以上にみられた臨床的に重要な可能性のある臨床検査値異常の発現割合は，ロキサデュスタット群とプラセボ群で同様であった。臨床的に重要な可能性のある臨床検査値異常で比較的よくみられたパラメータは，血中尿素窒素，クレアチニン，血小板数及び蛋白質であった。これらは，CKD 患者（本試験の対象集団）でよくみられる異常と一致していた。

赤血球の過剰産生の定義を，Hb 値が 130 g/L（13.0 g/dL）以上，若しくは Hb 値が 90 g/L（9.0 g/dL）超の患者に対して 2 週間で 20 g/L（2.0 g/dL）超上昇又は 4 週間で 30 g/L（3.0 g/dL）超上昇とした。プラセボ群では赤血球の過剰産生はみられなかった。ロキサデュスタット群では，赤血球の過剰産生が 12 例（11.9%）にみられた。多くは，Hb 値が 130 g/L（13.0 g/dL）以上であったことから

過剰産生と判断された。赤血球の過剰産生は，いずれも重篤な有害事象，心血管系事象又は血栓塞栓性事象に関連するものではなかった。

非盲検期

全体として，臨床検査値パラメータの平均値は，ベースライン及び試験期間中（各評価時点）でおおむね基準値範囲内であった。

臨床的に重要な可能性のある臨床検査値異常で比較的よくみられたパラメータは，血中尿素窒素，クレアチニン，血小板数及び蛋白質であった。これらは，CKD 患者（本試験の対象集団）でよくみられる異常と一致していた。

試験期間中に，一過性の肝酵素上昇がまれにみられた。この上昇はおおむね軽度であり，いずれも正常値に戻った。Hy's Law の基準（AST > ULN の 3 倍超又は ALT が ULN の 3 倍超かつビリルビンが ULN の 2 倍超）に合致した患者はいなかったが，13 例（ロキサデュスタット群 9 例，プラセボ群 4 例）がトランスアミナーゼ上昇（12 例）又はビリルビン上昇（2 例）のいずれかに合致し，肝機能の追加のモニタリングが必要となった。

非盲検期に，赤血球の過剰産生が 16 例（12.5%）にみられた。多くは，Hb 値が 130 g/L（13.0 g/dL）以上であったことから過剰産生と判断された。

バイタルサイン，心電図及び他の安全性評価項目

二重盲検期

治験薬の 8 週間投与後，SBP 及び DBP の平均値及びベースラインからの変化量に，ロキサデュスタット群とプラセボ群で顕著な差はみられなかった。その他，心拍数及び呼吸数の平均値のベースラインからの変化は両投与群ともわずかであり，臨床的に重要な変化ではなかった。

臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインの異常がみられた患者の割合は，ロキサデュスタット群とプラセボ群で同様であった。

Week 9 での心電図の PR 間隔，QRS 間隔，QT（及び QTcB，QTcF）間隔，RR 間隔及び心拍数の平均値のベースラインからの変化は，両投与群とも臨床的に重要ではないと判断された。

臨床的に重要な可能性のある QTc 間隔の上昇は，ロキサデュスタット群ではみられなかった。

非盲検期

ロキサデュスタット群及びプラセボ／ロキサデュスタット群でロキサデュスタットをそれぞれ 26 及び 18 週間投与された後，SBP，DBP，心拍数及び呼吸数の平均値に，臨床的に重要なベースラインからの変化はみられなかった。

臨床的に重要な可能性のあるバイタルサインの異常がみられた患者の割合は低く，二重盲検期と同様であった。

Week 27 及び後観察期 week 4 での心電図の PR 間隔，QRS 間隔，QT（及び QTcB，QTcF）間隔，RR 間隔及び心拍数の平均値のベースラインからの変化は, いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

非盲検期中及び後観察期 week 4 に臨床的に重要な可能性のある QTc 間隔の上昇がみられた患者はごくわずかであった。

2.7.6.40.6 結論

- ロキサデュスタットを NDD-CKD 患者に開始用量 70 mg 又は 100 mg で投与したとき, 貧血改善及び Hb 値維持の効果がみられた。
- 中国人 NDD-CKD 患者にロキサデュスタットを投与したときの安全性及び忍容性は良好であった。