

2021年10月改訂（第8版）

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

HIF-PH阻害薬 腎性貧血治療薬

ロキサデュスタット錠

エベレンゾ[®]錠20mgエベレンゾ[®]錠50mgエベレンゾ[®]錠100mgEvrenzo[®] Tablets 20mg・50mg・100mg

剤 形	フィルムコーティング錠
製 剤 の 規 制 区 分	劇薬、処方箋医薬品（注意-医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	エベレンゾ錠 20 mg：1錠中にロキサデュスタット 20 mg を含有する。 エベレンゾ錠 50 mg：1錠中にロキサデュスタット 50 mg を含有する。 エベレンゾ錠 100 mg：1錠中にロキサデュスタット 100 mg を含有する。
一 般 名	和 名：ロキサデュスタット（JAN） 洋 名：Roxadustat（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 販 売 開 始 年 月 日	製造販売承認年月日：2019年9月20日 薬価基準収載年月日：2019年11月19日 販売開始年月日：2019年11月20日
製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売：アステラス製薬株式会社 提 携：FibroGen Inc.
医薬情報担当者の連絡先	
問 い 合 わ せ 窓 口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/

本IFは2021年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目…………… 1

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目…………… 4

1. 販売名…………… 4
2. 一般名…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名（命名法）又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目…………… 5

1. 物理化学的性質…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 6

IV. 製剤に関する項目…………… 7

1. 剤形…………… 7
2. 製剤の組成…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 8
4. 力価…………… 8
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 8
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 8
7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 8
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）…………… 8
9. 溶出性…………… 9
10. 容器・包装…………… 9
11. 別途提供される資材類…………… 9
12. その他…………… 9

V. 治療に関する項目…………… 10

1. 効能又は効果…………… 10
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 10
3. 用法及び用量…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 15
5. 臨床成績…………… 16

VI. 薬効薬理に関する項目…………… 54

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 54
2. 薬理作用…………… 54

VII. 薬物動態に関する項目…………… 59

1. 血中濃度の推移…………… 59
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 63
3. 母集団（ポピュレーション）解析…………… 64
4. 吸収…………… 64
5. 分布…………… 65
6. 代謝…………… 66
7. 排泄…………… 68
8. トランスポーターに関する情報…………… 68
9. 透析等による除去率…………… 69
10. 特定の背景を有する患者…………… 69
11. その他…………… 70

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目…………… 71

1. 警告内容とその理由…………… 71
2. 禁忌内容とその理由…………… 71
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由…………… 71
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由…………… 71
5. 重要な基本的注意とその理由…………… 72
6. 特定の背景を有する患者に関する注意…………… 72
7. 相互作用…………… 74
8. 副作用…………… 76
9. 臨床検査結果に及ぼす影響…………… 82
10. 過量投与…………… 82
11. 適用上の注意…………… 82
12. その他の注意…………… 82

IX. 非臨床試験に関する項目…………… 83

1. 薬理試験…………… 83
2. 毒性試験…………… 86

X. 管理的事項に関する項目…………… 91

1. 規制区分…………… 91
2. 有効期間…………… 91
3. 包装状態での貯法…………… 91
4. 取扱い上の注意…………… 91
5. 患者向け資材…………… 91
6. 同一成分・同効薬…………… 91
7. 国際誕生年月日…………… 91

目 次

8.	製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	91
9.	効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	91
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	92
11.	再審査期間	92
12.	投薬期間制限に関する情報	92
13.	各種コード	92
14.	保険給付上の注意	92
X I .	文献	93
1.	引用文献	93
2.	その他の参考文献	95
X II .	参考資料	96
1.	主な外国での発売状況	96
2.	海外における臨床支援情報	99
X III .	備考	101
1.	調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	101
2.	その他の関連資料	101

略号表

略号表

略号	定義
ADPKD	常染色体優性多発性嚢胞腎
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
CI	信頼区間
CL/F	経口クリアランス
CKD	慢性腎臓病
EC ₅₀	50%有効濃度
EPO	エリスロポエチン
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
ESRD	末期腎不全
FAS	Full analysis set
Hb	ヘモグロビン
Hct	ヘマトクリット
HD	血液透析
HDF	血液濾過透析
HIF	低酸素誘導因子
HIF-PH	低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素
IC ₅₀	50%阻害濃度
Ki	阻害定数
MATE	Multidrug and toxin extrusion
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
MET1	ロキサデュスタット代謝物： 4-O-β-グルクロン酸抱合体
MET2	ロキサデュスタット代謝物： 4-O-β-グルコース抱合体
MET3	ロキサデュスタット代謝物： 4'-水酸化体の硫酸抱合体
MET4	ロキサデュスタット代謝物： 4'-水酸化体

略号	定義
MET5	ロキサデュスタット代謝物：ア シル-1-O-β-グルクロン酸抱合体
MET6	ロキサデュスタット代謝物：N- 脱カルボキシメチル体
MET7	ロキサデュスタット代謝物：N- 脱カルボキシメチル体の酸化物
MONO	単球数
ND	保存期
NDD-CKD	保存期慢性腎臓病
NEU	好中球数
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide
OCT	Organic cation transporter
PD	腹膜透析
PLT	血小板数
PHD	プロリン水酸化酵素ドメイン
PPS	Per protocol set
QOL	生活の質
RBC	赤血球数
RETI	網状赤血球数
rHuEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエ チン
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸 転移酵素
V/F	見かけの分布容積
Vc/F	中心コンパートメントの見かけ の分布容積
WBC	白血球数

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

腎性貧血とは、腎機能の低下に伴い酸素を感知する機能に障害が生じることで腎臓でのエリスロポエチン(EPO)産生の調節ができなくなり、赤血球産生が低下することによって引き起こされる貧血であり、貧血の原因疾患が慢性腎臓病(CKD)以外に認められないものをいう。また、CKDに伴う貧血の他の要因として、赤血球寿命の短縮、炎症による造血細胞のEPO反応性の低下、栄養障害、血液透析(HD)患者における回路内残血なども含まれる¹⁾。腎性貧血患者では、ヘモグロビン(Hb)減少により酸素運搬能が低下し、息切れ、動悸、易疲労感、食欲不振などの症状の悪化、心拍出量増加に伴う心負荷亢進による心イベントの増加、低酸素と脳血流量増加による中枢神経機能の悪化、重度の貧血による輸血関連副作用がみられる²⁾。また、Hbが低値であることが、死亡リスクの増加と関連するという報告があり^{3)~5)}、日米欧の腎性貧血治療ガイドラインで、生命予後の観点からみたHbの治療目標値が設定されている^{1),6),7)}。このように、腎性貧血患者におけるHb値の管理は腎機能障害の治療上重要な課題である。

現在、腎性貧血に対する治療として、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)によるEPOの補充療法が行われており、生活の質(QOL)、心機能の改善⁸⁾及び輸血量の減少⁹⁾が観察されている。国内におけるESAの投与方法は、HD患者では静脈内投与が、また、腹膜透析(PD)患者及び保存期慢性腎臓病(NDD-CKD)患者では一般に皮下投与が選択されている。HD患者への静脈内投与は、HD回路の静脈側より投与できるメリットがあるが、医療スタッフの投与時の針刺し事故などによる感染リスクが問題となっている¹⁰⁾。更に、PD患者、NDD-CKD患者への皮下投与は、投与時の疼痛や頻回投与による通院負担も無視できない^{11),12)}。また、いずれの投与方法もESA投与による抗EPO抗体陽性赤芽球癆発現といった有害事象が報告されている¹³⁾。

ロキサデュスタット(以下、本剤)は米国FibroGen社により見出された新規低分子化合物であり、日本及び欧州においてはアステラス製薬株式会社が共同開発を行っている。本剤は低酸素誘導因子(HIF)の調節酵素であるHIF-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)を阻害することにより、転写因子であるHIF- α の分解が抑制されてHIF- α が蓄積し、HIF経路を活性化させる。その結果、生体が低酸素状態に曝露された際に生じる赤血球造血反応¹⁴⁾と同様に、正常酸素状態でも赤血球造血が刺激される。

ESAと異なる作用機序、投与経路を有する本剤が腎性貧血治療の有用な選択肢になることが期待されたことから、透析施行中の腎性貧血患者を対象に、本剤による臨床試験を実施した。その結果、有効性及び安全性が確認されたことから、「透析施行中の腎性貧血」を効能又は効果とし、2019年9月、製造販売承認された。また、NDD-CKDに伴う腎性貧血患者を対象に臨床試験を実施した結果、有効性及び安全性が確認されたことから、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。2020年11月に承認され、効能又は効果は、透析施行中の腎性貧血にNDD-CKDに伴う腎性貧血が追加され、「腎性貧血」に変更された。

2. 製品の治療学的特性

(1)ロキサデュスタットは可逆的なHIF-PH阻害薬である。HIF- α の分解を妨げることによってHIF経路が活性化され、エリスロポエチンが増加することにより、赤血球形成が促進される。

(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(2)ロキサデュスタットは、HIF-PHであるプロリン水酸化酵素ドメイン(PHD)1、PHD2、PHD3を競合的に阻害する。

(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績1)①」の項参照)

(3)炎症性貧血モデルラットにロキサデュスタットを反復経口投与すると、Hb、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)及び血清鉄値が上昇した。腎性貧血モデルラットにおいても、ロキサデュスタットはHb、ヘマトクリット(Hct)及び赤血球数(RBC)の用量依存的増加作用を示した。

(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績3)及び4)」の項参照)

(4)ロキサデュスタットは、ESA未治療あるいはESA治療中の日本人血液透析患者、日本人腹膜透析患者及び日本人保存期慢性腎臓病患者において貧血改善維持効果を示した。

(「V. 5. (4)1)有効性検証試験」、「V. 5. (4)2)安全性試験」及び「V. 5. (5)患者・病態別試験」の項参照)

I. 概要に関する項目

- (5) 重大な副作用として、血栓塞栓症(2.3%)、痙攣発作(頻度不明)があらわれることがある。
国内臨床試験における血栓塞栓症の副作用の発生頻度は、脳梗塞(0.5%)、急性心筋梗塞(0.1%)、肺塞栓症(0.1%)、シャント閉塞(0.8%)などであった。
また、その他の副作用(1%以上)として、嘔吐、下痢、便秘及び高血圧が確認された。
(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」及び「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

- (1) ロキサデュスタットは週3回の経口投与により Hb 値管理が可能であり、週3回投与の服薬コンプライアンスを保つために、包装(患者さん用パッケージ付き PTP)に日付及び曜日の記載欄を設けている。
(「Ⅳ. 10. (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報」の項参照)

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「Ⅰ. 6. RMP の概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料(適正使用ガイド) ・患者向け資料(エベレンゾ錠を服用される患者さんへ)(「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照)
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 承認条件
医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMP の概要

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
・血栓塞栓症 ・高血圧 ・痙攣発作	・HMG-CoA 還元酵素阻害剤との薬物相互作用による影響 ・肝機能障害 ・悪性腫瘍 ・網膜出血 ・重篤な感染症 ・常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者における病態の進行	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
・市販直後調査(保存期腎性貧血患者) ・長期特定使用成績調査(腎性貧血)
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
・市販直後調査(保存期腎性貧血患者)による情報提供 ・医療従事者向け資材(適正使用ガイド)の作成と提供 ・患者向け資材(エベレンゾ錠を服用される患者さんへ)の作成と提供

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

エベレンゾ錠 20 mg

エベレンゾ錠 50 mg

エベレンゾ錠 100 mg

(2) 洋名

Evrenzo tablets 20 mg

Evrenzo tablets 50 mg

Evrenzo tablets 100 mg

(3) 名称の由来

EVRENZO = Everest(エベレスト)+enzyme inhibitor(酵素阻害薬)

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ロキサデュスタット (JAN)

(2) 洋名（命名法）

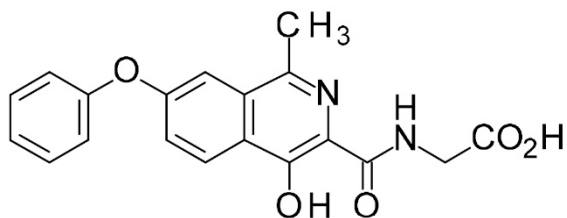
Roxadustat (JAN)

roxadustat (INN)

(3) ステム (stem)

低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)阻害薬: -dustat

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式: $C_{19}H_{16}N_2O_5$

分子量: 352.34

5. 化学名（命名法）又は本質

N-[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl) carbonyl] glycine (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号: ASP1517、FG-4592、AZD9941

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色～黄色の結晶又は粉末である。

(2) 溶解性

溶媒	日局の溶解性の表現
水	ほとんど溶けない
エタノール(99.5)	溶けにくい

(3) 吸湿性

なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：223.6-225.1℃

(5) 酸塩基解離定数

pKa：3.9、8.7

(6) 分配係数

ロキサデュスタットの分配係数

pH	分配係数、Log D(1-オクタノール/水系)
2.1	3.7
3.1	3.7
5.2	2.2
7.1	0.9
9.1	0.4
11.0	-1.1

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験		保存条件	保存形態	保存期間	結 果
長期保存試験 ^{abc}		30±2℃/65±5%RH	内側：二重ポリエチレン袋 外側：アルミニウム袋	36 箇月	規格の範囲内であった。
加速試験 ^{ab}		40±2℃/75±5%RH	内側：二重ポリエチレン袋 外側：アルミニウム袋	6 箇月	規格の範囲内であった。
苛酷試験	温度 ^a	60℃、なりゆき湿度	内側：二重ポリエチレン袋 外側：アルミニウム袋	1 箇月	規格の範囲内であった。
	光 ^{ad}	25℃ 白色及び 近紫外蛍光	シャーレ、透明フィルム	5 日 (120 万 lx・hr、 200 W・hr/m ²)	類縁物質の増加。

測定項目：a 性状、定量法、純度試験、水分

b 粒子径

c 微生物限度、粉末 X 線回折

d ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」に従って実施した

Ⅲ. 有効成分に関する項目

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：(1) 紫外可視吸光度測定法/液体クロマトグラフィー
(2) 赤外吸収スペクトル法

定 量 法：液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

	色	外形・大きさ・重量		
エベレンゾ錠 20 mg	淡黄赤色	表	裏	側面
				
		直径	厚さ	重量
		約 5.6 mm	約 3.0 mm	約 0.09 g
エベレンゾ錠 50 mg	淡黄赤色	表	裏	側面
				
		直径	厚さ	重量
		約 8.1 mm	約 3.7 mm	約 0.21 g
エベレンゾ錠 100 mg	淡黄赤色	表	裏	側面
				
		直径	厚さ	重量
		長径：約 13.1 mm 短径：約 7.0 mm	約 5.0 mm	約 0.42 g

(3) 識別コード

エベレンゾ錠 20 mg : ★602
 エベレンゾ錠 50 mg : ★605
 エベレンゾ錠 100 mg : ★610

(4) 製剤の物性

該当しない

(5) その他

該当資料なし

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

	有効成分(1 錠中)	添加剤
エベレンゾ錠 20 mg	ロキサデュスタット 20 mg	乳糖水和物、結晶セルロース、ポビドン、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール(部分けん化物)、酸化チタン、マクロゴール、タルク、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄
エベレンゾ錠 50 mg	ロキサデュスタット 50 mg	
エベレンゾ錠 100 mg	ロキサデュスタット 100 mg	

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤で認められた不純物は全て原薬由来であり、製剤化及び製剤の保存中に不純物の生成は認められなかった。

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験の種類		保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ^a		25℃、60%RH (暗所)	PTP 包装	60 箇月	規格の範囲内であった。
加速試験 ^a		40℃、75%RH (暗所)	PTP 包装	6 箇月	規格の範囲内であった。
苛酷 試験 ^{ab}	温度	50℃(暗所)	PTP 包装及び ボトル開放	3 箇月	規格の範囲内であった。
	湿度	25℃、75%RH (暗所)	PTP 包装及び ボトル開放	6 箇月	規格の範囲内であった。
	光 ^c	なりゆき D65 蛍光ランプ (1000lx)	シャーレ	約 50 日 ^d	僅かに退色が観察された が、いずれの測定項目にお いても規格の範囲内で あった。
			シャーレ/アルミ箔 PTP 包装	約 50 日 ^d	規格の範囲内であった。

a 測定項目：性状、溶出性、微生物限度、定量

b 20 mg 及び 100 mg 錠について実施した

c ICH Q1B「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドライン」に従って実施した

d 総照度として 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギーとして 200W・h/m²以上の光に曝した。

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

IV. 製剤に関する項目

9. 溶出性

方法：日局一般試験法(パドル法)

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

ロキサデュスタットの用法である週 3 回服用は一般的でない用法であることから、服薬コンプライアンスを保つため、市販製剤の包装(患者さん用パッケージ付き PTP)に日付及び曜日の記載欄を設け、かつ「週 3 回飲むお薬です」と明記することで、用法についての注意喚起を行う。

(2) 包装

エベレンゾ錠 20 mg : 30 錠(3 錠×10)

エベレンゾ錠 50 mg : 30 錠(3 錠×10)

エベレンゾ錠 100 mg : 30 錠(3 錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：表－ポリ塩化ビニル、裏－アルミニウム

患者さん用パッケージ台紙：紙

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

腎性貧血

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合、本剤投与開始の目安は、腹膜透析患者及び保存期慢性腎臓病患者ではヘモグロビン濃度で 11 g/dL 未満、血液透析患者ではヘモグロビン濃度で 10 g/dL 未満とする。

(解説)

投与開始の目安については、臨床試験とガイドラインを参考に設定した。

<参考>

「2015 年版 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」¹⁾ では、腎性貧血治療において維持すべき目標 Hb 値と開始基準は、下記となっている。

- ・成人の血液透析(HD)患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は週初めの採血で 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 10 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを推奨する。
- ・成人の保存期慢性腎臓病(NDD-CKD)患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。
ただし、重篤な心・血管系疾患(CVD)の既往や合併のある患者、あるいは医学的に必要のある患者には Hb 値 12 g/dL を超える場合に減量・休薬を考慮する。
- ・成人の腹膜透析(PD)患者の場合、維持すべき目標 Hb 値は 11 g/dL 以上 13 g/dL 未満とし、複数回の検査で Hb 値 11 g/dL 未満となった時点で腎性貧血治療を開始することを提案する。
- ・HD、PD、NDD-CKD 患者のいずれにおいても、実際の診療においては個々の症例の病態に応じ、上記数値を参考として目標 Hb 値を定め治療することを推奨する。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして 1 回 50 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして 1 回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は 1 回 3.0 mg/kg を超えないこととする。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

1) 赤血球造血刺激因子製剤で未治療の患者に対する初回用量

下記の理由より、赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合の初回用量は「通常、成人には、ロキサデュスタットとして、1 回 50 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。」と設定した。

血液透析患者については、血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)を休薬後、非対照二重盲検(本剤初回投与量：50 mg、70 mg^{*}、100 mg^{*})、ダルベポエチンアルファ(非盲検)参照試験として国内第Ⅱ相試験(HD) [CL-0304]¹⁵⁾を実施した。その結果、本剤の有効性において用量反応性が確認され、各用量ともに安全性に問題は認められなかった。また、血液透析患者における適切な Hb 上昇速度を認める用量として、初回用量は週 3 回、1 回 50 mg 又は 70 mg^{*}が臨床的に推奨される用法及び用量であると考えられた。

その後、透析導入後、ESA の投与を受けない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に非盲検、非対照試験として国内第Ⅲ相試験(HD) [CL-0308]^{16), 17)}を実施し、ロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。ロキサデュスタット 50 mg 群又は 70 mg 群^{*}に均等にランダム化し、貧血改善効果を評価した。Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は 50 mg 群で 0.297(0.337) g/dL/週、70 mg 群^{*}で

V. 治療に関する項目

0.238(0.368) g/dL/週であった。また、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、50 mg 群で 16.2%、70 mg 群^{*}で 18.9%であった。Hb 値上昇速度及び Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合に両投与群間で大きな違いはみられなかった。累積奏効率(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする)は 50 mg 群で 86.5%、70 mg 群^{*}で 89.2%であり、両投与群で同程度であった。なお、目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)達成までの期間の 25、50、75 パーセンタイル値(95%CI)は、50 mg 群でそれぞれ 22.0(15.0、29.0)、43.0(22.0、71.0)、85.0(71.0、113.0)日、70 mg 群^{*}でそれぞれ 22.0(8.0、29.0)、43.0(28.0、57.0)、72.0(57.0、113.0)日であり、達成までに時間を要した患者では、50 mg 群より 70 mg 群^{*}で達成までの期間が短かった。安全性に関して両群ともに大きな問題はみられなかった。

上記 2 試験の結果より、血液透析患者では、50 mg 及び 70 mg^{*}の週 3 回投与はいずれも適切な速度で Hb 値を上昇させ、貧血を改善することが確認できた。本剤が Hb 値に応じて用量調整を行っていく薬剤であることも勘案し、50mg の初回用量でも十分効果が期待できると考え、より低い用量である 50mg を初回用量として設定することが妥当であると考えた。

腹膜透析患者については、腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とした非盲検、非対照試験として国内第Ⅲ相試験(PD) [CL-0302]¹⁸⁾を実施し、ロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。ESA 未治療の患者(ESA を休薬した患者を含む)をロキサデュスタット 50 mg 群又は 70 mg 群^{*}に均等にランダム化し、貧血改善効果を評価した。Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は、50 mg 群で 0.193(0.203) g/dL/週、70 mg 群^{*}で 0.556(0.408) g/dL/週であった。また、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、50 mg 群で 0%、70 mg 群^{*}で 42.9%であった。70 mg 群^{*}では、50 mg 群と比べて、Hb 値上昇速度及び Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった。累積奏効率(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする)は、50 mg 群及び 70 mg 群^{*}の両方で 100%であった。また、ベースラインから投与終了時までの累積奏効率(Hb 値が 10.5 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする)も両投与群で 100%であった。両投与群ともに安全性に大きな問題はみられなかった。検討対象症例は 13 例(50 mg 群：6 例、70 mg 群^{*}：7 例)と少数であったが、50 mg 群と比べて、70 mg 群^{*}では Hb 値上昇速度及び Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合が高かった。一方、本剤が Hb 値に応じて用量調整を行っていく薬剤であることを勘案し、腹膜透析患者でもより用量が低い 50 mg を初回用量として設定することが適切であると考えた。

保存期慢性腎臓病(NDD-CKD)患者については、ESA の投与を受けていない NDD-CKD に伴う腎性貧血患者を対象に、ランダム化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検試験として国内第Ⅱ相試験(ND) [CL-0303]¹⁹⁾を実施した。ロキサデュスタット 50 mg 群、70 mg 群^{*}、100 mg 群^{*}、又はプラセボ群のいずれかに均等にランダム化し、ロキサデュスタット週 3 回投与の貧血改善効果の用量反応性を検討した。その結果、用量依存的な Hb 値の上昇が確認され、各用量ともに安全性及び忍容性は良好であった。また、NDD-CKD に伴う腎性貧血患者における適切な Hb 上昇速度を認める用量として、初回用量は週 3 回、1 回 50 mg 又は 70 mg^{*}が臨床的に推奨される用法及び用量であると考えられた。

その後、ESA の投与を受けていない NDD-CKD に伴う腎性貧血患者を対象に、非盲検、非対照試験として国内第Ⅲ相貧血改善・改善維持試験(ND) [CL-0314]²⁰⁾を実施し、ロキサデュスタットの有効性及び安全性を検討した。ロキサデュスタット 50 mg 群又は 70 mg 群^{*}に均等にランダム化し、貧血改善効果を評価した。Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は 50 mg 群で 0.291(0.197) g/dL/週、70 mg 群^{*}で 0.373(0.235) g/dL/週であった。また、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、50 mg 群で 12.2%、70 mg 群^{*}で 18.0%であった。Hb 値上昇速度及び Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、50 mg 群より 70 mg 群^{*}で高かった。累積奏効率(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする)は 50 mg 群で 93.9%、70 mg 群^{*}で 100.0%であった。なお、目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)の達成率は、投与 2 週時に 50 mg 群で 72.9%、70 mg 群^{*}で 82.0%、投与 16 週時には両投与群で 100.0%であった。目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)達成までの期間の平均値(中央値)は、50 mg 群で 25.0(15.0)日、70 mg 群^{*}で 20.3(15.0)日であり、50 mg 群と比べて 70 mg 群^{*}で僅かに短かった。安全性に関して両群ともに大きな問題はみられなかった。

貧血改善期の適切な Hb 値上昇速度は、ダルベポエチンアルファやエポエチンベータペゴルを参考にし、週当たり 0.25 g/dL 前後であると考えている。いずれの試験でも、ロキサデュスタット 50 mg の週 3 回投与は適切な速度で Hb 値を上昇させることが確認された。また、CL-0314 試験での 50 mg 群の累積奏効率は 90%以上と良好であった。更に、いずれの試験でも安全性に大きな問題はみられなかったことから、

V. 治療に関する項目

ESA の投与を受けていない NDD-CKD に伴う腎性貧血患者での初回用量は 50 mg とすることが妥当であると考えた。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

2) 赤血球造血刺激因子製剤からの切替え初回用量

下記の理由より、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)から切り替える場合の初回用量は「通常、成人には、ロキサデュスタットとして、1 回 70 mg 又は 100 mg を開始用量とし、週 3 回経口投与する。」と設定した。血液透析中の腎性貧血患者での ESA からの切替え初回用量は、国内第Ⅲ相比較試験(HD) [CL-0307]²¹⁾ 及び国内第Ⅲ相長期投与試験(HD) [CL-0312]²²⁾で評価した。腹膜透析中の腎性貧血患者での ESA からの切替え初回用量は、国内第Ⅲ相試験(PD) [CL-0302]¹⁸⁾で評価した。NDD-CKD に伴う腎性貧血患者での ESA からの切替え初回用量は、国内第Ⅲ相比較試験(ND) [CL-0310]²³⁾で評価した。ESA からの切替え初回用量については開始時投与量換算表(表 1)に従い、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO) 又はダルベポエチンアルファ投与患者では、登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて、エポエチンベータペゴル投与患者では、登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて、ロキサデュスタット 70 mg 又は 100 mg を決定し、週 3 回経口投与した。

血液透析患者では、切替え併合 [CL-0307+CL-0312] の最大の解析集団(FAS)での投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は、0.111(0.300) g/dL/週であり、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 7.3%であった。また、Hb 値の平均値は、ESA からの切替え後、僅かに上昇したが、投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。

腹膜透析患者では、ESA 投与患者の FAS での投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は 0.205(0.268) g/dL/週であり、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 14.0%であった。また、Hb 値の平均値は、ESA からの切替え後やや上昇した。その後、投与 14 週まで徐々に低下し、以降投与 24 週まで 11.0 g/dL 前後に維持された。

NDD-CKD 患者では、FAS での投与 0 週時より投与 4 週時、中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は、ロキサデュスタット群全体で 0.268(0.263) g/dL/週であり、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は 13.6%であった。また、Hb 値の平均値は、ESA からの切替え後やや上昇したが、徐々に低下し、投与 24 週まで目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)の範囲内に維持された。

血液透析中、腹膜透析中及び NDD-CKD に伴う腎性貧血患者における ESA からの切り替えにおいて、開始時投与量換算表に従い、前治療 ESA の投与量に応じてロキサデュスタット 70 mg 又は 100 mg に切り替えることにより、急激な Hb の上昇なくして、Hb 値を目標範囲内に維持することができた。また、いずれの試験でも安全性に大きな問題はみられなかった。

表 1 [開始時投与量換算表]

エリスロポエチン製剤 (IU/週)	ダルベポエチンアルファ (µg/週)	エポエチンベータペゴル (µg/4 週)	本剤 (mg/回)
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

V. 治療に関する項目

3) 維持用量

下記の理由より、本剤の維持投与期における用法及び用量は、「以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回 3.0 mg/kg を超えないこととする。」と設定した。

透析施行中の腎性貧血患者での貧血改善維持効果について、血液透析患者では CL-0308¹⁶⁾、CL-0307²¹⁾、CL-0312²²⁾の3試験、腹膜透析患者では CL-0302¹⁸⁾の1試験で検討した。これらの試験は、Hb 値に応じて投与量を定めた投与量増減表及び投与量調整表に基づき、Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるように本剤の投与量を1回 20～300 mg の範囲で増減した(表2、表3)。用量調整を行った場合は、少なくとも4週間は同一用量を維持した。ただし、4週以内にヘモグロビン濃度の変化量が急激に上昇した場合は、速やかに用量を1段階減量した。また、投与量は3.0 mg/kg を超えないこととした。

表2 [投与量増減表]

4 週前から 当該週までの Hb 値変化量	当該週の Hb 値			
	10.5 g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	12.5 g/dL を 超える
-1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休 薬 し、Hb 値 が 11.0 g/dL 未満になっ た時点から 1 段階減 量して再開
-1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	
2.0 g/dL を超える	1 段階減量			

表3 [投与量調整表]

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

(注)1回投与量は3.0 mg/kg を超えないものとする。また、200 mg を超える場合は50 mg ずつ増量すること。

その結果、血液透析患者では改善維持併合 [CL-0308+CL-0307+CL-0312]²⁴⁾のFASでの目標Hb値維持率(投与18週から投与24週の平均Hb値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の割合)は、78.0%(95%CI: 73.6%、82.1%)であった。また、投与18週から投与24週にHb値を1回以上測定した患者の目標Hb値維持率は89.3%(95%CI: 85.6%、92.4%)であった。投与23週時の投与量の平均値(標準偏差)は72.0(42.3)mgであり、投与期間中、投与量の平均値は71.8～78.2 mgの範囲で推移した。また、投与量の分布範囲は経時的に広がり、投与12週以降は投与23週まで、250 mgまでの範囲に広く分布していた。この期間、95%以上の患者が150 mg以下の投与量であった。

腹膜透析患者では国内第Ⅲ相試験(PD) [CL-0302]¹⁸⁾のFASでの目標Hb値維持率(投与18週から投与24週の平均Hb値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の割合)は、試験全体で78.6%(95%CI: 65.6%、88.4%)であった。また、投与18週から投与24週にHb値を1回以上測定した患者の目標Hb値維持率は、試験全体で88.0%(95%CI: 75.7%、95.5%)であった。試験全体のFASでの投与22週時の投与量の平均値(標準偏差)は64.7(34.7)mgであり、投与期間中、投与量の平均値は61.7～78.6 mgの範囲で推移した。また、投与量の分布範囲は経時的に広がり、投与16週以降は投与22週まで、200 mgまでの範囲に広く分布していた。この期間、95%以上の患者が150 mg以下の投与量であった²⁵⁾。

以上より、ロキサデュスタットの週3回投与は血液透析及び腹膜透析施行中の腎性貧血患者のHb値を目標範囲に維持できることが確認された。また、いずれの試験でも安全性に大きな問題はみられなかった。本剤の長期投与時の有効性は、国内第Ⅲ相長期投与試験(HD) [CL-0312]²²⁾で評価した。FASでの目標Hb値維持率(投与46週から投与52週の平均Hb値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の割合)は、71.2%(95%CI: 63.6%、78.0%)であった。また、投与46週から投与52週にHb値を1回以上測定した患者の目標Hb値維持率は90.6%(95%CI: 84.2%、95.1%)であった。投与18週から投与24週では、これらの目標Hb値維持率はそれぞれ79.1%(95%CI: 72.1%、85.1%)及び87.2%(95%CI: 80.7%、92.1%)であり、24週時点と52週時点の有効性評価項目の結果に大きな差はなく、ロキサデュスタットの貧血改善維持効果の持続性が確認された。

透析施行中の腎性貧血患者を対象に実施した国内臨床試験では300 mgを必要とする被験者はいなかつ

V. 治療に関する項目

たが、安全性に関しては20～250 mg (3.0 mg/kg を超えない) の範囲で試験期間を通して忍容性が確認された。

保存期慢性腎臓病(NDD-CKD)に伴う腎性貧血患者での貧血改善維持効果については、国内第Ⅲ相比較試験(ND) [CL-0310]²³⁾、国内第Ⅲ相貧血改善・改善維持試験(ND) [CL-0314]²⁰⁾の2試験で検討した。前述の投与量増減表及び投与量調整表(表2、表3)に基づき、Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるように投与量を調整した。増減量を行った後は、原則、少なくとも4週間は同一用量を維持した。また、投与量は3.0 mg/kg を超えないこととした。

CL-0310 試験²³⁾は、一部ランダム化、ダルベポエチンアルファ対照、非盲検試験として実施した。その結果、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)若しくはダルベポエチンアルファから切り替えたロキサデュスタット群の評価期間中(投与18週から投与24週)における平均Hb 値は11.14 g/dL(95%CI: 11.01 g/dL、11.27 g/dL)であり、平均Hb 値の95%CIが10.0～12.0 g/dLに含まれたことから、ロキサデュスタットの有効性が検証された。更に、主要評価項目である、評価期間中(投与18週から投与24週)におけるベースラインからの平均Hb 値変化量について、患者内で無構造共分散構造を仮定した反復測定混合効果モデルのもとで、ロキサデュスタット群とダルベポエチンアルファ群の差の95%CI(ロキサデュスタット群-ダルベポエチンアルファ群)を算出した結果、群間差は-0.07 g/dL(95%CI: -0.23 g/dL、0.10 g/dL)であった。差の95%CIの下限があらかじめ定めた非劣性マージンの-0.75 g/dLを上回ったことから、ロキサデュスタット群のダルベポエチンアルファ群に対する非劣性が検証された。

改善維持併合[CL-0310+CL-0314]の目標Hb 値維持率(投与18週から投与24週の平均Hb 値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の割合)は、79.7%(95%CI: 74.7%、84.1%)であった。また、投与18週から投与24週にHb 値を1回以上測定した患者の目標Hb 値維持率は88.5%(95%CI: 84.1%、92.1%)であった。投与量の平均値(標準偏差)は投与開始時に71.5(14.4) mg、投与22週時には42.5(20.8) mgであった。最高投与量は投与12週における200 mgであり、投与22週の投与量は150 mgまでの範囲に分布していた。休薬する患者が投与18週から投与24週には15%程度みられた。

なお、改善維持併合[CL-0310+CL-0314]を対象に、ロキサデュスタット休薬前後のHb 値の推移を検討したところ、Hb 値の平均値は休薬時に12.83 g/dLであったが、休薬後2週で12.05 g/dL、休薬後4週で11.70 g/dLまで低下していた。

また、長期投与時の有効性は、国内第Ⅲ相比較試験(ND) [CL-0310] で評価した。FASでの目標Hb 値維持率(投与44週から投与52週の平均Hb 値が10.0 g/dL以上12.0 g/dL以下であった患者の割合)は、ロキサデュスタット群全体で68.2%(95%CI: 61.2%、74.5%)であった。また、投与44週から投与52週にHb 値を1回以上測定した患者の目標Hb 値維持率は、ロキサデュスタット群全体で90.7%(95%CI: 84.9%、94.8%)であった。投与18週から投与24週では、これらの目標Hb 値維持率はそれぞれ79.6%(95%CI: 73.4%、84.9%)及び88.4%(95%CI: 82.8%、92.7%)であった。中止例の影響により、目標Hb 値維持率は24週時点より52週時点でやや低下したが、投与18週から投与24週、又は投与44週から投与52週にHb 値を1回以上測定した患者の目標Hb 値維持率に大きな差はなかった。また、FASでの投与44週から投与52週の平均Hb 値の平均値(標準偏差)は、ロキサデュスタット群全体で10.99(0.66) g/dLであった。投与18週から投与24週では11.10(0.76) g/dLであり、大きな差はなかったことから、ロキサデュスタットの貧血改善維持効果の持続性が確認された。

以上から、第Ⅲ相試験で用いた維持用量及び用量調整法により、ロキサデュスタットの週3回投与は、NDD-CKDに伴う腎性貧血患者のHb 値を目標範囲内に維持できることが示された。また、NDD-CKDに伴う腎性貧血患者を対象に実施した国内臨床試験では250 mg以上の投与を必要とする患者はいなかったが、安全性に関して3.0 mg/kg を超えない範囲(20～200 mg)で試験期間を通して忍容性が確認されたことから、最高用量は1回3.0 mg/kg を超えないと設定することが妥当と判断した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

下表を参考に切替え前の赤血球造血刺激因子製剤投与量から本剤の投与量を決定し、切り替えること。

エリスロポエチン製剤 (IU/週)	ダルベポエチンアルファ (μ g/週)	エポエチンベータペゴル (μ g/4週)	本剤 (mg/回)
4500 未満	20 未満	100 以下	70
4500 以上	20 以上	100 超	100

7.2 投与量調整

用量調整が必要な場合には、下表〔投与量増減表〕、〔投与量調整表〕を参考に投与量を増減すること。なお、用量調整を行った場合は、少なくとも4週間は同一用量を維持すること。ただし、増量後4週以内にヘモグロビン濃度が急激に上昇(2.0 g/dL を超える)した場合、速やかに減量又は休薬すること。

〔8.1 参照〕

〔投与量増減表〕

4 週前から 当該週までの Hb 値変化量	当該週の Hb 値			
	10.5 g/dL 未満	10.5 g/dL 以上 11.5 g/dL 以下	11.5 g/dL 超 12.5 g/dL 以下	12.5 g/dL を 超える
-1.0 g/dL 未満	1 段階増量	1 段階増量	変更なし	休薬し、Hb 値が 11.0 g/dL 未満になった時点から 1 段階減量して再開
-1.0 g/dL 以上 1.0 g/dL 以下	1 段階増量	変更なし	1 段階減量	
1.0 g/dL 超 2.0 g/dL 以下	変更なし	1 段階減量	1 段階減量	
2.0 g/dL を超える	1 段階減量			

〔投与量調整表〕

段階	1	2	3	4	5	6	7	8
本剤投与量 ^(注)	20 mg	40 mg	50 mg	70 mg	100 mg	120 mg	150 mg	200 mg

(注)1 回投与量は 3.0 mg/kg を超えないものとする。また、200 mg を超える場合は 50 mg ずつ増量すること。

7.3 週3回投与

2～3 日に 1 回の間隔(例えば月・水・金、又は火・木・土等)で週3回投与すること。

7.4 本剤の服用を忘れた場合

次のあらかじめ定めた日の服用時間帯と 24 時間以上間隔があく場合は、直ちに服用すること。

ただし、以後はあらかじめ定めた日に服用すること。次のあらかじめ定めた日の服用時間帯との間隔が 24 時間未満である場合は服用せずに、次のあらかじめ定めた日に服用すること。同日に 2 回分を服用しないこと。

V. 治療に関する項目

(解説)

7.1 赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合の開始用量

血液透析患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験(HD) [CL-0307] 及び国内第Ⅲ相長期投与試験(HD) [CL-0312]、腹膜透析患者を対象とした国内第Ⅲ相試験(PD) [CL-0302]、保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験(ND) [CL-0310] において、前治療の腎性貧血治療薬の投与量に応じて本剤 70 mg 又は 100 mg に切り替えることにより、急激な Hb の上昇がなく、Hb 値を目標範囲内に維持することが確認された。いずれの試験においても安全性に大きな問題はみられなかったことから、赤血球造血刺激因子製剤からの切替え初回用量を表に示すとおりに設定した。

7.2 投与量調整

臨床試験では、Hb 値に応じて投与量を定めた投与量増減表及び投与量調整表に基づき、Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるように本剤の投与量の調整を行った。その結果、いずれの試験においても Hb 値は目標値内を推移し、長期にわたり貧血改善維持効果が示されたため、投与量を調整する際の参考として設定した。(「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」参照)

7.3 週 3 回投与

本剤の用法は週 3 回投与であり、連日投与の薬剤とは異なることから設定した。

7.4 本剤の服用を忘れた場合

本剤の用法は週 3 回投与であり、連日投与の薬剤とは異なるため、本剤の服用を忘れた場合の再開時期を明確にし、更には本剤の過量投与を防止する観点も含め、服薬アドヒアランスの維持を図るため設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜評価資料＞

試験の種類	実施地域	試験名 (試験番号)	対象※	目的	試験デザイン 投与期間・例数	用法及び用量※
第Ⅰ相	国内	単回・反復投与試験 [CL-0201]	健康被験者	薬物動態 安全性 薬力学	単盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増 単回投与：40 例 反復投与 14 日 ：60 例	単回投与：プラセボ、ロキサデュスタット 0.3、1.0、2.0、3.0 及び 4.0 mg/kg 経口投与 反復投与：プラセボ、ロキサデュスタット 0.3、1.0 及び 3.0 mg/kg を週 2 回又は 3 回経口投与
		食事の影響試験 [CL-0202]	健康被験者	安全性 薬物動態	非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー 単回投与：16 例	ロキサデュスタット 100 mg(空腹時及び食後に各 1 回)経口投与
		単回投与試験 [CL-0203]	血液透析施行中の腎性貧血患者	薬物動態 薬力学 安全性	非盲検、非対照、用量漸増試験 単回投与：12 例	ステップ 1：ロキサデュスタット 1.0 mg/kg 経口投与 ステップ 2：ロキサデュスタット 2.0 mg/kg 経口投与
		薬物相互作用試験(クレメジン) [CL-0204]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、ランダム化、4 群 4 期(パート 2 は 6 群 3 期)クロスオーバー ロキサデュスタット：単回投与 クレメジン：2 日 34 例	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 クレメジン：2 g を 1 日 3 回経口投与

V. 治療に関する項目

試験の種類	実施地域	試験名 (試験番号)	対象※	目的	試験デザイン 投与期間・例数	用法及び用量※
第Ⅰ相	国内	薬物相互作用試験(炭酸ランタン) [CL-0205]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、ランダム化、2期2群クロスオーバー ロキサデュスタット：単回投与 炭酸ランタン：2日 18例	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 炭酸ランタン：750 mgを1日3回経口投与
第Ⅰ相	海外	相対的バイオアベイラビリティ試験 [FGCL-066]	健康被験者	バイオアベイラビリティ 薬物動態 安全性 薬力学	非盲検、ランダム化、3期クロスオーバー 単回投与：24例	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与
		単回・反復投与試験 [FGCL-016]	健康被験者	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検、用量漸増 単回投与：20例 4週間：125例	単回投与：ロキサデュスタット0.3、1.0、2.0及び4.0 mg/kg 経口投与 反復投与：プラセボ、ロキサデュスタット初回用量1.5 mg/kg(週1回投与群)、0.75 mg/kg(週2回投与群)、2 mg/kg(週3回投与群)経口投与で3.75 mg/kg まで逐次漸増
		単回投与試験 [FGCL-043]	健康被験者	薬物動態 安全性	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増 単回投与：40例	プラセボ、ロキサデュスタット40、100、160及び200 mg 経口投与
		反復投与試験 [FGCL-044]	健康被験者	薬物動態 安全性	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増 2週間：45例	プラセボ、ロキサデュスタット40、160及び200 mgを週3回経口投与
		マスバランス試験 [FGCL-058]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検 単回投与：6例	ロキサデュスタット200 mg 経口投与
		単回投与試験 [FGCL-039]	維持血液透析施行中の末期腎不全患者	薬物動態 安全性 薬力学	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、用量漸増 単回投与：17例	プラセボ、ロキサデュスタット1.0及び2.0 mg/kg 経口投与
		加齢及び性差検討試験 [CL-0525]	健康若年者及び高齢者	薬物動態 薬力学 安全性	二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、4期クロスオーバー 単回投与：50例	プラセボ、ロキサデュスタット50、100及び200 mg 経口投与
		腎機能障害患者試験 [CL-0543]	健康被験者、重度腎機能障害患者及び透析施行中の末期腎不全患者	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検 単回投与：34例	ロキサデュスタット100 mg 経口投与

V. 治療に関する項目

試験の種類	実施地域	試験名 (試験番号)	対象※	目的	試験デザイン 投与期間・例数	用法及び用量※
第 I 相	海外	肝機能障害患者試験 [CL-0513]	中等度肝機能障害患者及びそれに対応する肝機能正常者	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検、非ランダム化 単回投与：16 例	ロキサデュスタット 100 mg 経口投与
		薬物相互作用試験(ゲムフィブロジル) [CL-0508]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、1 投与順序、クロスオーバー ロキサデュスタット：単回投与 ゲムフィブロジル：9 日 18 例	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 ゲムフィブロジル：600 mg を 1 日 2 回経口投与
		薬物相互作用試験(ワルファリン) [CL-0509]	健康被験者	薬物動態 安全性 薬力学	非盲検、1 投与順序、クロスオーバー ロキサデュスタット：15 日(隔日) ワルファリン：単回投与 22 例	ロキサデュスタット：200 mg を 8 回経口投与 ワルファリン：25 mg 経口投与
		薬物相互作用試験(セベラマー及び酢酸カルシウム) [CL-0526]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、ランダム化、クロスオーバー ロキサデュスタット：単回投与 セベラマー炭酸塩：2 日 酢酸カルシウム：2 日 84 例	ロキサデュスタット：200 mg 経口投与 セベラマー炭酸塩：1 回 2400 mg を 1 日 3 回経口投与 酢酸カルシウム：1 回 1900 mg を 1 日 3 回経口投与
		薬物相互作用試験(オメプラゾール) [CL-0527]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、1 投与順序、クロスオーバー ロキサデュスタット：単回投与 オメプラゾール：9 日 18 例	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 オメプラゾール：40 mg 経口投与
		薬物相互作用試験(ブプロピオン) [CL-0531]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、1 投与順序、クロスオーバー ロキサデュスタット：13 日(隔日) ブプロピオン：単回投与 24 例	ロキサデュスタット：200 mg を 7 回経口投与 ブプロピオン：100 mg 経口投与
		薬物相互作用試験(プロベネシド) [CL-0532]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、1 投与順序、クロスオーバー ロキサデュスタット：単回投与 プロベネシド：9 日 18 例	ロキサデュスタット：100 mg 経口投与 プロベネシド：500 mg を 1 日 2 回経口投与

V. 治療に関する項目

試験の種類	実施地域	試験名 (試験番号)	対象※	目的	試験デザイン 投与期間・例数	用法及び用量※
第Ⅰ相	海外	薬物相互作用試験(シンバスタチン及びロスバスタチン) [CL-0537]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、1投与順序、クロスオーバー ロキサデュスタット：17日(隔日) シンバスタチン：単回投与 ロスバスタチン：単回投与 28例	ロキサデュスタット：200 mgを9回経口投与 シンバスタチン：40 mg 経口投与 ロスバスタチン：10 mg 経口投与
		薬物相互作用試験(アトルバスタチン) [CL-0538]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、1投与順序、クロスオーバー ロキサデュスタット：11日(隔日) アトルバスタチン：単回投与 24例	ロキサデュスタット：200 mgを6回経口投与 アトルバスタチン：40 mg 経口投与
		薬物相互作用試験(シンバスタチン投与タイミング) [CL-0541]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、ランダム化、クロスオーバー ロキサデュスタット：15日(隔日) シンバスタチン：単回投与 24例	ロキサデュスタット：200 mgを8回経口投与 シンバスタチン：40 mg 経口投与
		薬物相互作用試験(ロシグリタゾン) [FGCL-037]	健康被験者	薬物動態 安全性	非盲検、1投与順序、6群4期クロスオーバー ロキサデュスタット：7日(隔日) ロシグリタゾン：単回投与 20例	ロキサデュスタット：150 mgを4回経口投与 ロシグリタゾン：4 mg 経口投与
		QT/QTc 評価試験 [FGCL-065]	健康被験者	安全性 薬物動態 薬力学	部分二重盲検、実薬及びプラセボ対照、ランダム化、4期クロスオーバー ロキサデュスタット：単回投与 モキシフロキサシン：単回投与 プラセボ：単回投与 45例	ロキサデュスタット：2.75又は5 mg/kg 経口投与 モキシフロキサシン：400 mg 経口投与 プラセボ：単回経口投与
第Ⅱ相	国内	第Ⅱ相試験(HD) [CL-0304]	血液透析施行中の腎性貧血患者	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検、ランダム化、非対照、並行群間、ダルベポエチンアルファ(非盲検)参照 24週間：129例	ロキサデュスタット：50、70及び100 mg 週3回で経口投与を開始し、その後適宜増減 ダルベポエチンアルファ：20 µg/週で静脈内投与を開始し、その後適宜増減

V. 治療に関する項目

試験の種類	実施地域	試験名 (試験番号)	対象※	目的	試験デザイン 投与期間・例数	用法及び用量※
第Ⅱ相	国内	第Ⅱ相試験(ND) [CL-0303]	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検、ランダム化、 並行群間、プラセボ対照 24 週間：107 例	ロキサデュスタット：50、70 又は 100 mg 週 3 回で経口投 与を開始し、適宜増減 プラセボ：週 3 回経口投与
第Ⅲ相	国内	第Ⅲ相比較試験 (HD) [CL-0307]	血液透析施行中の腎性貧血患者	有効性 安全性 薬物動態	二重盲検、ランダム化、 実薬対照試験 24 週間：302 例	ロキサデュスタット：既存の 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA)からの切替え換算投与 量(70 mg 若しくは 100 mg 週 3 回)で経口投与を開始し、 適宜増減 ダルベポエチンアルファ：既 存 ESA からの切替え換算投 与量で静脈内投与を開始し、 適宜増減
		第Ⅲ相試験(PD) [CL-0302]	腹膜透析施行中の腎性貧血患者	有効性 安全性 薬物動態	非盲検、ランダム化、非 対照試験 24 週間：56 例	ESA 未治療例：50 又は 70 mg 週 3 回でロキサデュ スタットの経口投与を開始し、 その後適宜増減 ESA 投与例：既存 ESA から の切替え換算投与量(70 mg 若しくは 100 mg 週 3 回)でロ キサデュスタットの経口投与 を開始し、適宜増減
		第Ⅲ相試験(HD) [CL-0308]	血液透析施行中の腎性貧血患者	有効性 安全性 薬物動態	非盲検、ランダム化、非 対照試験 24 週間：75 例	ロキサデュスタットを 50 又 は 70 mg 週 3 回で経口投与を 開始し、その後適宜増減
		第Ⅲ相長期投与 試験(HD) [CL-0312]	血液透析施行中の腎性貧血患者	有効性 安全性	非盲検、非対照試験 52 週間：163 例	既存 ESA からの切替え換算 投与量(70 若しくは 100 mg 週 3 回)でロキサデュスタットの 経口投与を開始し、適宜増減
		第Ⅲ相比較試験 (ND) [CL-0310]	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	有効性 安全性 薬物動態	非盲検、一部ランダム 化、実薬対照 52 週間：332 例 (ダルベポエチンアル ファ：24 週間)	ロキサデュスタット：既存の ESA からの切替え換算投与 量(70 又は 100 mg 週 3 回)で 経口投与を開始し、適宜増減 ダルベポエチンアルファ：既 存の ESA(エポエチンベータ ペゴルを除く)からの切替え 換算投与量で皮下投与を開始 し、適宜増減
		第Ⅲ相貧血改 善・改善維持試 験(ND) [CL-0314]	保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血患者	有効性 安全性 薬物動態	非盲検、ランダム化、非 対照 24 週間：99 例	ロキサデュスタットを 50 又 は 70 mg 週 3 回で経口投与を 開始し、適宜増減

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

V. 治療に関する項目

(2) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験（国内第Ⅰ相単回・反復投与試験、CL-0201 試験）²⁶⁾

Part 1 では、健康男性被験者(1 用量につき本剤群 6 例及びプラセボ群 2 例)に対し、本剤 0.3、1.0、2.0、3.0 又は 4.0 mg/kg(20～320 mg)^{*}、若しくは対応するプラセボを単回経口投与した。Part 2 では、健康男性被験者(本剤群 7 例及びプラセボ群 3 例)に対し、本剤 0.3、1.0 又は 3.0 mg/kg(20～240 mg)^{*}、若しくは対応するプラセボを 2 週間、週 2 回又は週 3 回反復経口投与した。いずれも一晩絶食後投与とした。単回投与及び反復投与のいずれも、死亡、重篤な有害事象はみられなかった。試験中止に至った有害事象として、プラセボ群の 1 例に咽頭炎が発現したが、治験薬との関連性は否定された。その他の有害事象として本剤 0.3 mg/kg 群(週 2 回反復経口投与)^{*}の 7 例中 1 例に血中トリグリセリド増加が発現したが、治験薬との関連性は否定された。脈拍数は、単回投与の 2.0 mg/kg 以上の用量で、用量増加に伴いプラセボ群に比べ過性に増加した。週 2 回反復投与^{*}及び週 3 回反復投与の本剤 3.0 mg/kg 群で、最終投与日にプラセボ群に比べ過性の脈拍数増加がみられた。しかし、単回投与及び反復投与ともに、プラセボ群と本剤群の間で脈拍数以外のバイタルサインの推移に明らかな違いはなく、12 誘導心電図所見でも、臨床的に重要な異常はみられなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

2) QT/QTc 評価試験（FGCL-065 試験、外国人データ）²⁷⁾

健康被験者 45 例に本剤の 2 用量 [2.75 mg/kg(120～280 mg) ^{*}及び 5 mg/kg(230～510 mg) ^{*}]、対応するプラセボ及び非盲検下モキシフロキサシン 400 mg をそれぞれ空腹条件下で単回投与した。本剤投与による QTc 間隔の延長はみられなかった。ロキサデュスタット投与時の QTcI 間隔は両用量で僅かに短縮し、 $\Delta\Delta\text{QTcI}$ は後半の測定時点ほど大きかった。全ての評価時点で、QTc 間隔の延長が 10 ms を超える影響はみられなかった。QTcI 間隔の外れ値はなく、T 波形の変化がみられた被験者の割合は低く、臨床的に重要ではなかった。ロキサデュスタットの単回投与により、心拍数は用量依存的な増加を示した。プラセボで補正した心拍数が、2.75 mg/kg^{*}及び 5.0 mg/kg^{*}の投与後 6～12 時間に最大 9～10 bpm 及び 15～18 bpm 増加した。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

3) 薬力学的試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

1)国内第Ⅱ相試験(HD) [CL-0304] ¹⁵⁾

目的	日本人の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に、ロキサデュスタット(50 mg、70 mg [*] 、100 mg [*])を週 3 回最長 24 週間経口投与、又はダルベポエチンアルファ 20 µg を週 1 回最長 24 週間静脈内投与したときの有効性及び安全性の用量反応性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間、非対照、二重盲検
対象	血液透析施行中の慢性腎臓病(CKD)に伴う腎性貧血患者 129 例
主な登録基準	<仮登録時> ・満 20 歳以上 75 歳未満 ・CKD と診断され、仮登録前の 12 週間、週 3 回血液透析を受け、治験期間中にも週 3 回の血液透析を予定している安定期慢性維持透析患者 ・仮登録前の 8 週間、ESA(静脈内投与)を国内の承認用量範囲内で投与されている腎性貧血患者 ・事前検査の最大透析間隔後の透析前 Hb 値が 10.0 g/dL 以上の患者 ・事前検査日の透析終了後体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の患者 ・自己血管又は人工血管による内シャント、若しくは長期植え込み型静脈カテーテルを用いて透析を施行中の患者 など

V. 治療に関する項目

	<本登録時> ・最大透析間隔後及びその前回の採血時の2ポイントで透析前Hb値がともに9.5 g/dL未満を呈した患者 ・本登録直前に実施された最大透析間隔後の透析終了後体重が40.0 kg以上80.0 kg未満の患者
主な除外基準	<仮登録時> ・治療を要する網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫など)を合併する患者 ・炎症症状を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を合併する患者 ・消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)の既往若しくは胃不全麻痺を合併する患者 ・コントロール困難な高血圧(事前検査の透析前収縮期血圧160 mmHg以上又は透析前拡張期血圧110 mmHg以上)の患者 ・うっ血性心不全(NYHA分類 ClassⅢ以上)を合併する患者 ・仮登録前24週以内に脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者 ・事前検査時のB型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原、C型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査で陽性の患者又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査で陽性の経験がある患者 ・腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症など)を合併する患者 ・赤芽球癆の既往のある患者 ・治験期間中に腎移植の予定のある患者 など <本登録時> ・ESAの休薬期間中、下記に該当するもの ・ESA投与を受けた患者 ・Hb値が一度でも7.0 g/dLを下回った患者 ・炎症症状を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を発症した患者 ・重篤な感染性疾患を発症した患者 ・消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)を実施若しくは胃不全麻痺を発症した患者 ・うっ血性心不全(NYHA分類 ClassⅢ以上)を発症した患者 ・脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院を行った患者 ・腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症など)を発症した患者 ・腎移植を治験期間中に実施予定になった患者 ・事前検査時の眼科検査で治療を要する網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫など)と判断された患者 ・コントロール困難な高血圧(ESAの休薬期間中に1/3以上のポイントで透析前収縮期血圧160 mmHg以上又は透析前拡張期血圧110 mmHg以上)の患者 など

V. 治療に関する項目

試験方法	同意取得後、最大透析間隔後の透析日に事前検査を実施し、仮登録基準に合致していることを確認した後、仮登録を実施した。仮登録を実施した患者に対し、最大透析間隔後の透析日より ESA の休薬を行った。ESA の休薬期間は、エポエチンベータベゴルを投与していた患者では最短 5 週(35 日)、ダルベポエチンアルファを投与していた患者では最短 3 週(21 日)、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)を投与していた患者では最短 2 週(14 日)とした。治験責任医師などはヘモグロビン(Hb)値などが本登録基準に合致しているかを確認し、合致している場合は当該検査後 8 日以内に本登録を行い、治療期へ移行した。 初回用量として、ロキサデュスタット 50 mg 投与群、70 mg 投与群※、100 mg 投与群※週 3 回経口投与、又はダルベポエチンアルファ 20 µg を週 1 回静脈内投与いずれかに均等に患者を割り付けた。投与開始時より投与 6 週来院時透析開始時までを投与量固定期とし、原則として割り付けられた初回用量を維持した。また、維持用量として、本剤 0~200mg を週 3 回経口投与、又はダルベポエチンアルファ 10~60 µg を週 1 回静脈内投与した。投与 6 週来院時透析開始後より投与 24 週来院時透析後検査終了時までを投与量可変期とし、最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲(10.0~12.0g/dL)に維持されるように、投与量を調整した。治験薬は、最長 24 週間投与し、治療期終了後 4 週間後観察を行った。 FAS を主たる解析対象集団として、主要評価項目の解析を行った。また、主要評価項目の副次的な解析として PPS でも同様な解析を行った。 Full analysis set(FAS)：治験薬を 1 回以上投与し、治験薬投与開始後、有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者 Per protocol set(PPS)：FAS に含まれる患者のうち、適格性基準を満たした患者
評価項目	<有効性：主要評価項目> ・投与開始時より投与量固定期最終評価時(投与 6 週、中止時又は投与量調整時)までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) <有効性：副次評価項目> ・投与量可変期開始時から、投与終了時までの累積奏効割合(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつ投与開始時より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とした) ・Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)を満たした測定ポイントの割合 ・各週の目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)達成割合 ・目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)の達成割合及び達成時期 ・各週の投与開始時からの Hb 値変化量 <安全性> ・有害事象、バイタルサイン(血圧、脈拍)、12 誘導心電図、X 線検査(心胸郭比[CTR])、臨床検査値、眼科検査 <薬物動態> ・血漿中ロキサデュスタット濃度

V. 治療に関する項目

〔試験結果〕

<有効性>

(主要評価項目)

- ・投与開始時より投与量固定期最終評価時までの Hb 値上昇速度

FAS でのベースラインから投与量固定期最終評価時までの Hb 値上昇速度の平均値(中央値)は、ロキサデュスタット 50 mg 群で-0.219(0.020) g/dL/週、ロキサデュスタット 70 mg 群^{*}で-0.046(0.096) g/dL/週、ロキサデュスタット 100 mg 群^{*}で 0.112(0.205) g/dL/週、ダルベポエチンアルファ群で 0.112(0.123) g/dL/週であった。3 種類の対比係数を用いて対比検定を行った結果、「線形：C1=(-1, 0, 1)」、「100 mg で立ち上がり：C2=(-1, -1, 2)」、「70 mg で頭打ち：C3=(-2, 1, 1)」の用量反応関係が有意にみられた(いずれも $p < 0.001$ 、有意水準両側 0.05、標本再抽出法により検定の多重性を調整)。

投与量固定期の Hb 値上昇速度の要約及び対比検定：FAS

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

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

a：ベースラインの Hb 値がない患者は本解析から除外した。

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

b：ベースラインの Hb 値又は ESA 休薬前の ESA 投与量がない患者は、本解析から除外した。

モデルは「傾き=投与群+ベースラインの Hb 値+ESA 休薬前の ESA 投与量」とした。

c：標本再抽出法(Bootstrap 法)により検定の多重性を調整した。

V. 治療に関する項目

PPS でのベースラインから投与量固定期最終評価時までの Hb 値上昇速度の平均値(中央値)は、ロキサデュスタット 50 mg 群で 0.099(0.114) g/dL/週、ロキサデュスタット 70 mg 群^{*}で 0.211(0.164) g/dL/週、ロキサデュスタット 100 mg 群^{*}で 0.280(0.271) g/dL/週、ダルベポエチンアルファ群で 0.132(0.116) g/dL/週であった。FAS と同様に有意な用量反応関係がみられた。

投与量固定期の Hb 値上昇速度の要約及び対比検定：PPS

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

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

a：ベースラインの Hb 値がない患者は本解析から除外した。

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

b：ベースラインの Hb 値又は ESA 休薬前の ESA 投与量がない患者は、本解析から除外した。

モデルは「傾き=投与群+ベースラインの Hb 値+ESA 休薬前の ESA 投与量」とした。

c：標本再抽出法(Bootstrap 法)により検定の多重性を調整した。

(主な副次評価項目)

- 各週の目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)の達成割合

FAS では、投与量固定期の目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)の達成割合は、ロキサデュスタットの用量増加に伴い上昇した。

- 目標 Hb 値下限の達成割合及び達成期間

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

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

- 累積奏効割合(投与量可変期開始から治療期終了)

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

V. 治療に関する項目

投与量可変期開始から治療期終了の累積奏効割合：FAS

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

a：0週のHb値がなかった1例を本解析から除外した。

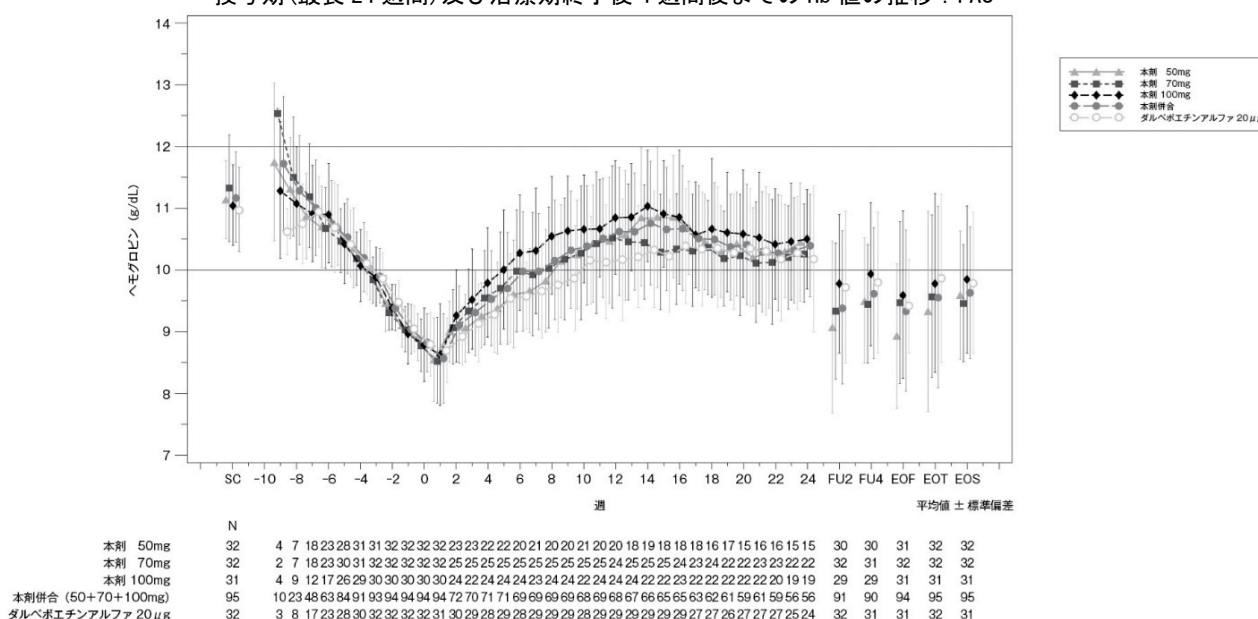
b：投与7週から投与24週までのHb値が10.0 g/dL以上かつベースラインよりHb値が1.0 g/dL以上上昇した患者

c：投与量固定期中の中止例を含む。

・Hb値の推移¹⁷⁾

前治療薬のESAを休薬する試験デザインの影響から、FASでのHb値の平均値は全ての投与群で治療薬投与後1週まで低下し、その後上昇した。投与量固定期中において、ロキサデュスタット群では、用量が高い投与群ほどHb値は速やかに上昇した。

投与期(最長24週間)及び治療期終了後4週間後までのHb値の推移：FAS



SC：スクリーニング時、FU2：治療期終了2週後、FU4：治療期終了4週後、EOF：投与量固定期終了時、EOT：治療期終了時、EOS：試験終了時 本剤 70 mg 群^{*}、100 mg 群^{*}は注記参照

<安全性>

副作用の発現割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群^{*}で 24.2%(8/33 例)、ロキサデュスタット 70 mg 群^{*}で 21.9%(7/32 例)、ロキサデュスタット 100 mg 群^{*}で 37.5%(12/32 例)、ロキサデュスタット併合群で 27.8%(27/97 例)、ダルベポエチンアルファ群で 6.3%(2/32 例)であった。

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

重篤な副作用は、ロキサデュスタット 70 mg 群^{*}の2例(嘔吐及び脳梗塞が各1例)及びロキサデュスタット 100 mg 群^{*}の1例(ラクナ梗塞)にみられた。いずれも治療薬の中止により軽快又は回復した。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

V. 治療に関する項目

2)国内第Ⅱ相試験(ND) [CL-0303] ¹⁹⁾

目的	赤血球造血刺激因子製剤(ESA)の投与を受けていない日本人の保存期慢性腎臓病(NDD-CKD)に伴う腎性貧血患者を対象に、ロキサデュスタット(50 mg、70 mg [*] 、100 mg [*])を週 3 回、最長 24 週間経口投与した際の有効性及び安全性の用量反応性などを検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、並行群間、プラセボ対照、二重盲検
対象	NDD-CKD に伴う腎性貧血患者 107 例
主な登録基準	・ 満 20 歳以上 75 歳未満 ・ NDD-CKD と診断され、事前検査時の eGFR が 89 mL/min/1.73 m² 以下であり、治験期間終了後 3 ヶ月は透析導入の必要がないと考えられる患者 ・ 事前検査時及びスクリーニング期の Hb 値の平均値が 10.0 g/dL 未満であり、かつ、両検査値間の変動が 1.0 g/dL 以下の患者 ・ 事前検査時の体重が 40.0 kg 以上 80.0 kg 未満の患者 ・ 事前検査時のトランスフェリン飽和度(TSAT)が 5%以上かつ血清フェリチンが 30 ng/mL 以上の患者 など
主な除外基準	・ 治療を要する網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症、黄斑浮腫など)を合併する患者 ・ 炎症症状を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を合併する患者 ・ 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)の既往若しくは胃不全麻痺を合併する患者 ・ コントロール困難な高血圧(事前検査時及び事前検査前 16 週以内で確認可能な血圧測定のうち、1/3 を超える測定で拡張期血圧が 100 mmHg を超える)を有する患者 ・ うっ血性心不全(NYHA 分類 ClassⅢ以上)を合併する患者 ・ 事前検査前 24 週以内に脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者 ・ 事前検査時の B 型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)が陽性である患者 ・ 腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症など)を合併する患者 ・ 事前検査前 6 週以内に ESA、蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けた患者 など
試験方法	投与開始の来院日当日に登録し、以下に示した投与群へランダムに一次割り付けを行い治療期へ移行した。 ・ ロキサデュスタット 50 mg 群：初期投与量としてロキサデュスタット 50 mg を週 3 回経口投与。 ・ ロキサデュスタット 70 mg 群[*]：初期投与量としてロキサデュスタット 70 mg を週 3 回経口投与。 ・ ロキサデュスタット 100 mg 群[*]：初期投与量としてロキサデュスタット 100 mg を週 3 回経口投与。 ・ プラセボ群：初期投与量としてプラセボを週 3 回経口投与。 投与開始時より投与 6 週来院時の検査終了時までを投与量固定期、投与 6 週来院時の検査終了後より投与 24 週の来院終了までを投与量可変期とし、投与量可変期では、Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるように投与量の調整を行った。 投与 6、8、10、12、14、16 週の来院日で、以下の基準を全て満たした場合、二次割り付けを行い、週 3 回投与又は週 1 回投与[*]の群にランダムに割り付けた。なお、二次割り付けで週 1 回投与[*]に変更された患者は、1 回あたりの投与量を増量した。 (1)当該週の Hb 値が 11.0 g/dL 以上 12.5 g/dL 以下 (2)当該週の Hb 値が投与開始時より 1.0 g/dL 以上上昇 (3)当該週の来院時に休薬中でない

V. 治療に関する項目

	投与開始時から二次割り付け実施時までを貧血改善期間、二次割り付け実施後から投与 24 週の来院終了までを治療維持期間とした。 治験薬は最長 24 週間投与し、治療期終了後 4 週間後観察を行った。 <解析対象集団> Full analysis set(FAS)：治験薬を 1 回以上投与し、治験薬投与開始後、有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者 Per protocol set(PPS)：FAS に含まれる患者のうち、適格性基準を満たした患者
評価項目	<有効性：主要評価項目> ・投与開始時より投与量固定期最終評価時(投与 6 週、中止時又は投与量調整時)までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) <有効性：副次評価項目> ・累積奏効割合(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつ投与開始時より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とした) ・各患者で Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に、目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)を満たす測定ポイントの割合 ・各週の目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)達成割合 ・目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)の達成割合及び達成時期 ・各週の Hb 値の投与開始時からの変化量 <安全性> ・有害事象、バイタルサイン(坐位血圧、脈拍)、体重、12 誘導心電図、臨床検査値 <薬物動態> ・血漿中ロキサデュスタット未変化体濃度

[試験結果]

<有効性>

(主要評価項目)

- ・投与開始時より投与量固定期の最終評価時までの Hb 値上昇速度

FAS におけるベースラインから投与量固定期最終評価時までの Hb 値上昇速度の平均値(中央値)は、プラセボ群で-0.052(-0.080) g/dL/週、ロキサデュスタット 50 mg 群で 0.200(0.205) g/dL/週、ロキサデュスタット 70 mg 群^{*}で 0.453(0.410) g/dL/週及びロキサデュスタット 100 mg 群^{*}で 0.570(0.593) g/dL/週であった。また、Hb 値上昇速度の群間差の調整済み平均値に用量反応性の傾向がみられた。

一次割り付けの投与群を因子、投与開始時の Hb 値及び事前検査時の eGFR 値を共変量とした共分散分析を行い、ロキサデュスタット各投与群とプラセボ群間で閉手順検定を行った。その結果、全てのロキサデュスタット群とプラセボ群で、投与量固定期の Hb 値上昇速度の調整済み平均値に有意差が認められた。

V. 治療に関する項目

投与量固定期の Hb 値上昇速度の要約及び対比較：FAS

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

eGFR：推算糸球体濾過量、CI：信頼区間、Hb：ヘモグロビン、Max：最大値、Min：最小値、SD：標準偏差

a：ベースラインから投与量固定期最終評価時(投与 6 週、中止時又は投与量調整時)に測定された全ての Hb 値を用い、患者ごとに一次回帰直線を当てはめ、その直線の傾きとして算出した。

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

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

d：検定は有意水準両側 0.05 で行った。

(主な副次評価項目)

・目標 Hb 値の達成割合

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

・目標 Hb 値下限の達成割合及び達成期間

目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)を達成した患者数(割合)は、プラセボ群で 8 例(29.6%)、ロキサデュスタット 50 mg 群で 25 例(92.6%)、ロキサデュスタット 70 mg 群[※]で 26 例(100.0%)、ロキサデュスタット 100 mg 群[※]で 27 例(100.0%)であった。

目標 Hb 値下限達成期間の平均値は、ロキサデュスタット 50 mg 群で 3.7 週、ロキサデュスタット 70 mg 群[※]で 2.6 週、ロキサデュスタット 100 mg 群[※]2.3 週であり、用量増加に伴う減少がみられた。プラセボ群の目標 Hb 値下限達成期間の平均値は 8.1 週であった。

・累積奏効割合(治療期全体)

FAS での治療期全体での累積奏効割合(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつ投与開始時より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者の割合)は、プラセボ群で 14.8%、ロキサデュスタット 50 mg 群で 81.5%、ロキサデュスタット 70 mg 群[※]及びロキサデュスタット 100 mg 群[※]で 100.0%であった。

V. 治療に関する項目

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

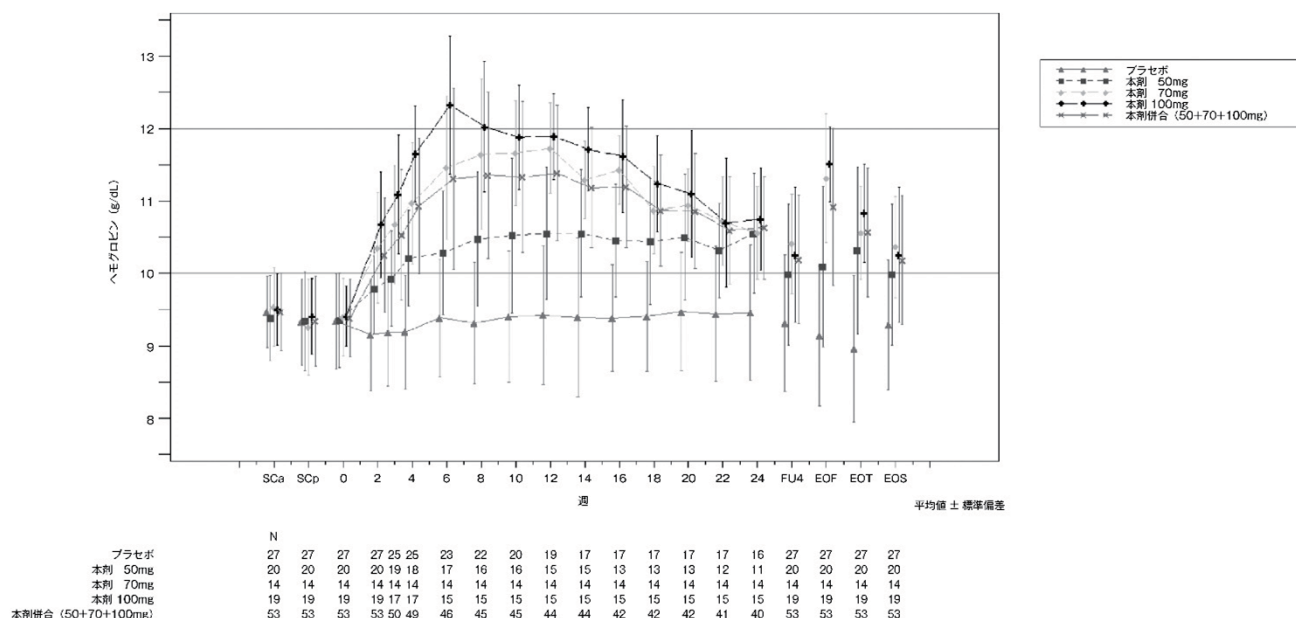
FAS での Hb 値が 10.0 g/dL に到達後、目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)を維持した測定ポイントの割合の平均値は、プラセボ群で 46.73%、ロキサデュスタット 50 mg 群で 84.41%、ロキサデュスタット 70 mg 群※で 82.88%、ロキサデュスタット 100 mg 群※で 79.43%であった。

- ・Hb 値の推移²⁸⁾

FAS に含まれ、かつ投与期間を通じて週 3 回投与であった患者の集団(FAS-TIW)での Hb 値の平均値は、全てのロキサデュスタット群で投与 2 週から上昇し、投与量固定期においてロキサデュスタットの用量が高い群ほど速やかに上昇した。以降、投与量可変期には目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)の範囲内に維持されるように推移し、投与 24 週時の Hb 値の平均値は全てのロキサデュスタット群でほぼ同様であった。プラセボ群では投与期間を通じて Hb 値の平均値に大きな変動はなかった。

また、二次割り付けでロキサデュスタット週 3 回投与群あるいは週 1 回投与群※に割り付けられた投与群の投与終了時の Hb 値の平均値は、週 3 回投与群では 10.80 g/dL、週 1 回投与群※では 10.42 g/dL であった。

Hb 値 (g/dL) の平均値及び標準偏差のプロット : FAS-TIW



SCa : スクリーニング評価、SCp : スクリーニング期間(Hb 検査)、FU4 : 治療期終了 4 週後、EOF : 投与量固定期終了時、EOT : 治療期終了時、EOS : 試験終了時 本剤 70mg 群※、100mg 群※は注記参照

<安全性>

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

ロキサデュスタット併合群で発現割合が 2%を超えた副作用は、高血圧、悪心、嘔吐、浮動性めまい及び頭痛であった。

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

本試験では死亡は認められなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V.1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①国内第Ⅲ相比較試験(HD) [CL-0307] ²¹⁾

目的	日本人の血液透析施行中の腎性貧血患者を対象に、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)若しくはダルベポエチンアルファからロキサデュスタットへ切り替えた際の有効性について、ダルベポエチンアルファを対照薬として非劣性を検証する。また、安全性について比較検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、実薬対照、二重盲検
対象	血液透析施行中の腎性貧血患者 302 例(本剤 150 例、ダルベポエチンアルファ 152 例)
主な登録基準	・満 20 歳以上 ・CKD と診断され、事前検査前の 12 週間、週 3 回血液透析を受け、治験期間中にも週 3 回の血液透析を予定している安定期慢性維持透析患者 ・事前検査前 8 週間以上、rHuEPO(週 2 回又は週 3 回)又はダルベポエチンアルファを国内の承認用量範囲内で静脈内投与されている腎性貧血患者 ・スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの平均ヘモグロビン(Hb)値(最大透析間隔後の透析前)が 10.0～12.0 g/dL の患者(ただし、2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること) ・スクリーニング期間中に実施した検査にて、トランスフェリン飽和度(TSAT)が 20%以上、あるいは血清フェリチンが 100 ng/mL 以上の患者 ・自己血管又は人工血管による内シャント、若しくは動脈表在化を用いて透析を施行中の患者 など
主な除外基準	・未治療の網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症など)、未治療の黄斑浮腫を合併する患者、また事前検査時の眼科検査画像が中央判定にて評価不能と判断された患者 ・赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる炎症を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を合併する患者 ・消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)の既往又は胃不全麻痺を合併する患者 ・コントロール困難な高血圧を有する患者(事前検査時及び事前検査前 12 週以内で確認可能な透析前に実施された血圧測定のうち、1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超える患者) ・うっ血性心不全(NYHA 分類 ClassⅢ以上)を合併する患者 ・事前検査前 12 週以降に脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者 ・事前検査時の B 型肝炎ウイルス(HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査で陽性の患者又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査で陽性の経験がある患者 ・腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症、失血性貧血など)を合併する患者 ・赤芽球癆の既往のある患者 ・治験期間中に腎移植の予定のある患者 など

V. 治療に関する項目

試験方法	登録患者はロキサデュスタット群又はダルベポエチンアルファ群に均等に割り付けた。登録実施後、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)投与予定であった週の最大透析間隔後の透析日(原則 1～2 週間以内)に治療期を開始した。 登録前 4 週間の週当たりの rHuEPO 又はダルベポエチンアルファの平均投与量に応じて、切替え初回用量として、ロキサデュスタット群では 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与、ダルベポエチンアルファ群では 10～60 µg を週 1 回静脈内投与した。また、維持用量として、ロキサデュスタット群では 20～300 mg を週 3 回経口投与、ダルベポエチンアルファ群では 10～180 µg を週 1 回静脈内投与した。最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるように、投与量を調整した。投与期間は最長 24 週間とした。リン吸着薬を併用している場合、リン吸着薬の服用前後 1 時間以内はロキサデュスタットを服用しないよう指導した。 PPS を主たる解析対象集団として、主要評価項目の解析を行った。また、主要評価項目の副次的な解析として FAS でも同様な解析を行った。副次評価項目は FAS で解析を行った。 Full analysis set(FAS)：治験薬を 1 回以上投与し、治験薬投与開始後、有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者 Per protocol set(PPS)：FAS に含まれる患者のうち、適格性基準を満たした患者
評価項目	<有効性：主要評価項目> ・投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量 <有効性：副次評価項目> ・投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 ・目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合) ・各週における目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)達成割合 ・各週における Hb 値の投与 0 週時からの変化量 ・投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)を満たす測定ポイントの割合 ・投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) <安全性> ・バイタルサイン(血圧、脈拍)、有害事象、12 誘導心電図、臨床検査値、眼科検査 <薬物動態> ・ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度

[試験結果]

<有効性>

(主要評価項目)

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

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

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値：PPS

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

CI：信頼区間、Hb：ヘモグロビン、SE：標準誤差

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

V. 治療に関する項目

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

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

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

CI：信頼区間、Hb：ヘモグロビン、LS：最小二乗、SE：標準誤差

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

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

(主な副次評価項目)

- ・投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

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

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

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

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

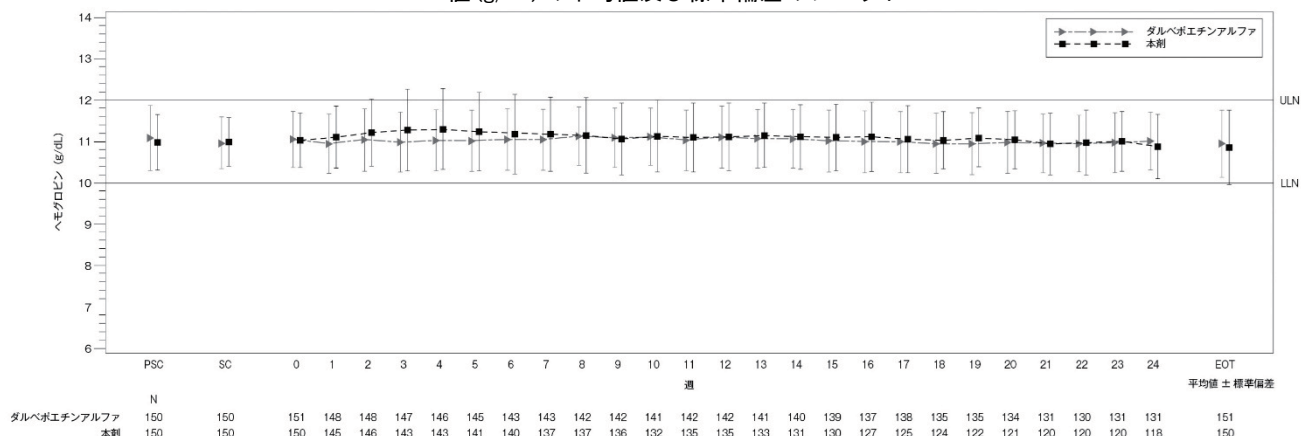
- ・投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週)
FAS で投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は、ロキサデュスタット群で $0.129(0.331)$ g/dL/週、ダルベポエチンアルファ群で $-0.017(0.195)$ g/dL/週であった。ダルベポエチンアルファ群と比べてロキサデュスタット群では、Hb 値上昇速度のばらつきが大きかった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、ロキサデュスタット群で 10.7% 、ダルベポエチンアルファ群で 0.7% であった。

- ・各週における Hb 値の投与 0 週時からの変化量

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

V. 治療に関する項目

Hb 値 (g/dL) の平均値及び標準偏差のプロット : FAS



PSC : プレスクリーニング、SC : スクリーニング、EOT : 投与終了時、Hb : ヘモグロビン、LLN : 基準値下限、ULN : 基準値上限

<安全性>

副作用の発現割合は、ロキサデュスタット群で 22.0%(33/150 例)、ダルベポエチンアルファ群で 13.2%(20/152 例)であった。ロキサデュスタット群で発現割合が 1%以上の副作用は、高血圧(3.3%、5/150 例)、網膜出血、嘔吐及び低アルブミン血症(各 2.0%、3/150 例)、悪心、下痢、倦怠感及び高カリウム血症(各 1.3%、2/150 例)であった。ダルベポエチンアルファ群で発現割合が 1%以上の副作用は、網膜出血(2.6%、4/152 例)、高血圧(2.0%、3/152 例)及び回転性めまい(1.3%、2/152 例)であった。ロキサデュスタット群、ダルベポエチンアルファ群ともに、副作用に関して注目すべき傾向はみられなかった。

眼科検査の結果、治験期間中に網膜出血が新たに認められた又は悪化した患者の割合は、ロキサデュスタット群では 32.4%(46/142 例)、ダルベポエチンアルファ群では 36.6%(53/145 例)であった。また、網膜厚の平均値について、ロキサデュスタット群、ダルベポエチンアルファ群ともに、投与 0 週から各来院時及び投与終了時まで臨床的に問題のある変動はみられなかった。

重篤な副作用の発現割合は、ロキサデュスタット群で 3.3%(5/150 例)、ダルベポエチンアルファ群で 3.9%(6/152 例)であった。ロキサデュスタット群、ダルベポエチンアルファ群ともに、2 例以上にみられた重篤な副作用はなかった。ロキサデュスタット群でみられた重篤な副作用は、うっ血性心不全、冠動脈狭窄、突発性難聴、脳梗塞及び深部静脈血栓症(各 0.7%、1/150 例)であった。ダルベポエチンアルファ群でみられた重篤な副作用は、狭心症、完全房室ブロック、シャント閉塞、ヘモグロビン減少、腎盂の悪性新生物並びに口唇及び口腔内癌(各 0.7%、1/152 例)であった。

死亡はロキサデュスタット群のみにみられ、発現割合は 1.3%(2/150 例)であった。1 例は、投与 111 日に認められた急性心筋梗塞のため死亡した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者のいずれの評価においても、慢性心不全及び長期間の血液透析によるものと判断され、治験薬との関連性は否定された。もう 1 例は、投与 97 日に認められたうっ血性心不全のため死亡した。本事象は、治験責任医師により、治験薬と関連あるかもしれないと判断されたが、治験依頼者の評価では、本患者は血液透析導入患者であり、高血圧、狭心症及び脂質異常症の合併症を有していたことから、体液のコントロール不良などの患者特性によるものと判断され、本事象と治験薬との関連性は否定された。

V. 治療に関する項目

②国内第Ⅲ相比較試験(ND) [CL-0310] ²³⁾

目的	- 日本人の保存期慢性腎臓病(NDD-CKD)に伴う腎性貧血患者を対象に、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)若しくはダルベポエチンアルファからロキサデュスタットへ切り替えた際の有効性及び安全性について、ダルベポエチンアルファを対照薬として検討する。有効性については対照薬との非劣性を検証する。 - NDD-CKDに伴う腎性貧血患者を対象とし、エポエチンベータペゴルからロキサデュスタットへ切り替えた際の有効性及び安全性について検討する。 - ロキサデュスタットの長期投与における安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、一部ランダム化、ダルベポエチンアルファ対照、非盲検
対象	NDD-CKDに伴う腎性貧血患者 332 例(rHuEPO 製剤若しくはダルベポエチンアルファからの切替え群として、本剤投与群 131 例[比較群]、ダルベポエチンアルファ投与群 131 例[比較群]、また、エポエチンベータペゴルから本剤への切替え群として 70 例[参照群])
主な登録基準	- 満 20 歳以上 - NDD-CKD と診断され、事前検査時の eGFR が 89 mL/min/1.73 m² 以下であり、治験期間中は腎代替療法(透析及び腎移植)の必要がないと考えられる患者 - 事前検査前 8 週間以上、ESA を国内の承認用量範囲内で皮下投与され、Hb 値が安定していると考えられる腎性貧血患者 - スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下の患者(ただし、2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること) - スクリーニング期間中に実施した検査にて、トランスフェリン飽和度(TSAT)が 20%以上、あるいは血清フェリチンが 100 ng/mL 以上の患者 など
主な除外基準	- 未治療の網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症など)、未治療の黄斑浮腫を合併する患者、又は切替え前の ESA として rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファを使用している患者で、事前検査時の眼科検査画像が中央判定にて評価不能と判断された患者 - 赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる炎症を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を合併する患者 - 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)の既往又は胃不全麻痺を合併する患者 - コントロール困難な高血圧を有する患者(事前検査時及び事前検査前 12 週以降で確認可能な血圧測定のうち、1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超える患者) - うっ血性心不全(NYHA 分類 ClassⅢ以上)を合併する患者 - 事前検査前 12 週以降に脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者 - 事前検査時の B 型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査で陽性の患者又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査で陽性の経験がある患者 - 腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症、失血性貧血など)を合併する患者 - 赤芽球癆の既往のある患者 など
試験方法	スクリーニング期(最長 14 週間)に続き、切替え前の ESA として rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファを使用している患者は、ロキサデュスタット(比較)群あるいはダルベポエチンアルファ(比較)群へランダムに割り付け、切替え前の ESA としてエポエチンベータペゴルを使用している患者は、ロキサデュスタット(参照)群に割り付けた。

V. 治療に関する項目

試験方法 (続き)	ロキサデュスタット群には切替え初期用量としてロキサデュスタット 70 mg 又は 100 mg を週 3 回経口投与し、リン吸着薬の服用前後 1 時間以内はロキサデュスタットを服用しないこととした。ダルベポエチンアルファ群には切替え初期用量としてダルベポエチンアルファ 15～180 µg を 2 週に 1 回皮下投与した。切替え初期用量は、前治療として rHuEPO 若しくはダルベポエチンアルファが投与されていた患者(ロキサデュスタット[比較]群)では登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて決定し、エポエチンベータペゴルが投与されていた患者(ロキサデュスタット[参照]群)では登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて決定した。 Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるよう、ロキサデュスタットの用量は 20～300 mg、ダルベポエチンアルファは 15～180 µg の間で調整した。投与期間はロキサデュスタット群 52 週間、ダルベポエチンアルファ群 24 週間とした。 PPS を主たる解析対象集団として、主要評価項目の解析を行った。副次評価項目は FAS で解析を行った。 Full analysis set(FAS)：治験薬を 1 回以上投与し、治験薬投与開始後、有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者 Per protocol set(PPS)：FAS に含まれる患者のうち、適格性基準を満たした患者
評価項目	<有効性：主要評価項目> ・評価期間中(評価期間：投与 18 週から投与 24 週)の Hb 値のベースラインからの変化量 <有効性：投与 24 週解析時の副次評価項目> ・投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 ・目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合) ・各週における目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)達成率 ・各週における Hb 値のベースラインからの変化量 ・投与 18 週から投与 24 週の期間中、目標 Hb 値(10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下)を満たした測定ポイントの割合 ・投与 4 週、投与中止日、あるいは用量調整日の最も早い時点における投与 0 週からの Hb 値上昇速度(g/dL/週) ・ヘマトクリット(Ht)、網赤血球(Ret)、鉄(Fe)、フェリチン、トランスフェリン、総鉄結合能(TIBC)、可溶性トランスフェリン受容体(sTfR)、TSAT 及び網赤血球内ヘモグロビン含量(CHr) など <有効性：投与 52 週解析時の副次評価項目(ロキサデュスタット群のみ)> ・投与 44 週から投与 52 週の平均 Hb 値 ・投与 44 週から投与 52 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量 ・目標 Hb 値維持率(投与 44 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合) ・各週における目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)達成率 ・各週における Hb 値のベースラインからの変化量 ・投与 44 週から投与 52 週の期間中、目標 Hb 値(10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下)を満たした測定ポイントの割合 ・Ht、Ret、Fe、フェリチン、トランスフェリン、TIBC、sTfR、TSAT 及び CHr など <安全性> ・有害事象、体重、バイタルサイン(血圧、脈拍)、臨床検査値、12 誘導心電図、眼科検査(ロキサデュスタット[比較]群及びダルベポエチンアルファ[比較]群のみ) <薬物動態> ・ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度(ロキサデュスタット群のみ)

V. 治療に関する項目

[試験結果]

<有効性>

(主要評価項目)

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

PPS において、ロキサデュスタット(比較)群の投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値(標準誤差)は 11.14(0.07) g/dL であり、95%CI(11.01 g/dL、11.27 g/dL)が 10.0~12.0 g/dL の目標範囲に含まれていた。本結果から、ロキサデュスタットの有効性が検証された。

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 : PPS

	投与群	N	平均値(SE) (95%CI)	目標範囲
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値(g/dL)	ロキサデュスタット(比較)群	106	11.14(0.07) (11.01、11.27)	10.0~12.0

CI : 信頼区間、SE : 標準誤差

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

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の最小二乗平均値(標準誤差)は、ロキサデュスタット(比較)群で 0.15(0.06) g/dL、ダルベポエチンアルファ(比較)群で 0.22(0.06) g/dL であった。投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量について、ロキサデュスタット(比較)群とダルベポエチンアルファ(比較)群の最小二乗平均値の群間差は-0.07 g/dL、95%CI の下限値は-0.23 g/dL であり、あらかじめ定めた非劣性マージンである-0.75 g/dL を上回った。以上から、ダルベポエチンアルファに対するロキサデュスタットの非劣性が検証された。

投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの平均変化量 : PPS

	投与群	N	LS Mean(SE) (95%CI) ^a	差の推定値(SE) (95%CI) ^a	非劣性マージン
投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量(g/dL)	ダルベポエチンアルファ(比較)群	119	0.22(0.06) (0.10、0.33)	—	—
	ロキサデュスタット(比較)群	106	0.15(0.06) (0.03、0.27)	-0.07(0.08) (-0.23、0.10)	-0.75

CI : 信頼区間、Hb : ヘモグロビン、LS : 最小二乗、SE : 標準誤差

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

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

(主な副次評価項目)

- ・投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値

FAS において、投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値の平均値(標準偏差)は、ロキサデュスタット(比較)群で 11.11(0.81) g/dL、ダルベポエチンアルファ(比較)群で 11.23(0.65) g/dL、ロキサデュスタット(参照)群で 11.08(0.66) g/dL であった。投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値について、ロキサデュスタット(比較)群とダルベポエチンアルファ(比較)群の群間差(95%CI)は、-0.13(-0.31、0.06) g/dL であった。

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

FAS において、投与 18 週から投与 24 週の期間中における目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)維持率(95%CI)は、ロキサデュスタット(比較)群で 77.1%(68.9%、84.0%)、ダルベポエチンアルファ(比較)群で 85.5%(78.3%、91.0%)、ロキサデュスタット(参照)群で 84.3%(73.6%、91.9%)であった。ロキサデュスタット(比較)群とダルベポエチンアルファ(比較)群の目標 Hb 値維持率の群間差(95%CI)は、-8.4%(-18.5%、1.8%)であった。

V. 治療に関する項目

投与 18 週から投与 24 週の期間中に Hb 値を 1 回以上測定した患者において、目標 Hb 値維持率(95% CI)は、ロキサデュスタット(比較)群で 87.8%(80.4%、93.2%)、ダルベポエチンアルファ(比較)群で 88.9%(82.1%、93.8%)、ロキサデュスタット(参照)群で 89.4%(79.4%、95.6%)であった。ロキサデュスタット(比較)群とダルベポエチンアルファ(比較)群の目標 Hb 値維持率の群間差(95% CI)は、-1.1%(-10.0%、7.9%)であった。

- ・ 投与 4 週、投与中止日、あるいは用量調整日の最も早い時点における投与 0 週からの Hb 値上昇速度(g/dL/週)

本解析は、投与 24 週解析時にロキサデュスタット群 2 群を対象に実施した。

FAS において、Hb 値平均上昇速度(標準偏差)は、ロキサデュスタット(比較)群で 0.302(0.252) g/dL/週、ロキサデュスタット(参照)群で 0.206(0.273) g/dL/週であった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を上回った患者の割合は、ロキサデュスタット(比較)群で 14.8%(19/128 例)、ロキサデュスタット(参照)群で 11.4%(8/70 例)であった。

- ・ 投与 44 週から投与 52 週の平均 Hb 値

FAS において、投与 44 週から投与 52 週の平均 Hb 値の平均値(標準偏差)は、ロキサデュスタット併合群で 10.99(0.66) g/dL、ロキサデュスタット(比較)群で 11.05(0.68) g/dL、ロキサデュスタット(参照)群で 10.87(0.61) g/dL であった。

- ・ 投与 44 週から投与 52 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量

FAS において、投与 44 週から投与 52 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量の平均値(標準偏差)は、ロキサデュスタット併合群で -0.08(0.71) g/dL、ロキサデュスタット(比較)群で 0.03(0.74) g/dL、ロキサデュスタット(参照)群で -0.26(0.63) g/dL であった。

- ・ 目標 Hb 値維持率(投与 44 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合)

FAS において、投与 44 週から投与 52 週の目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)維持率(95% CI)は、ロキサデュスタット併合群で 68.2%(61.2%、74.5%)、ロキサデュスタット(比較)群で 64.9%(56.1%、73.0%)、ロキサデュスタット(参照)群で 74.3%(62.4%、84.0%)であった。

投与 44 週から投与 52 週の期間中に Hb 値が 1 時点以上で測定された患者において、投与 44 週から投与 52 週の目標 Hb 値維持率(95% CI)は、ロキサデュスタット併合群で 90.7%(84.9%、94.8%)、ロキサデュスタット(比較)群で 89.5%(81.5%、94.8%)、ロキサデュスタット(参照)群で 92.9%(82.7%、98.0%)であった。

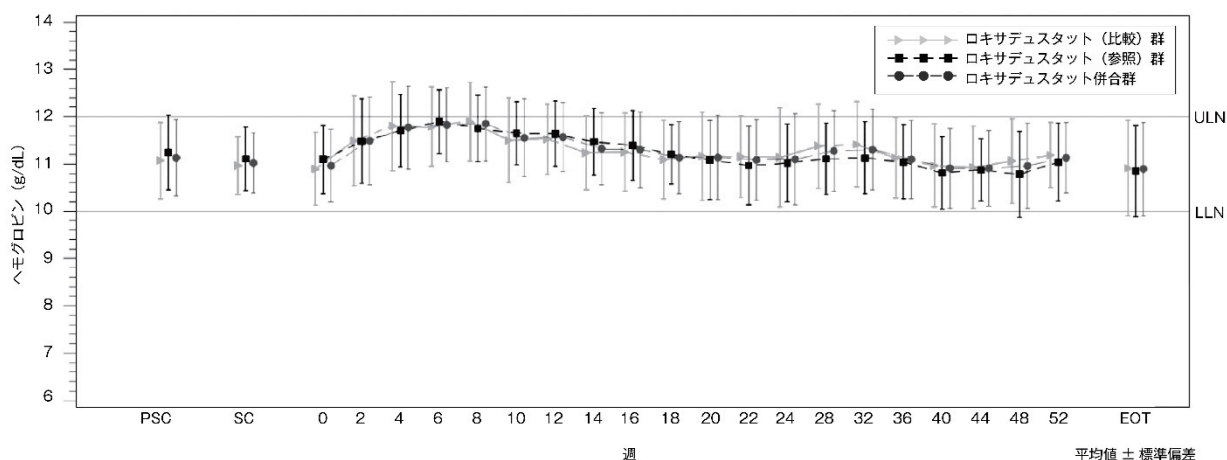
- ・ 各週における目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)達成率(投与 52 週解析時)

FAS において、投与終了時(投与終了又は中止時)に目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)を達成した患者の割合(95% CI)は、ロキサデュスタット併合群で 77.1%(70.7%、82.7%)、ロキサデュスタット(比較)群で 76.3%(68.1%、83.3%)、ロキサデュスタット(参照)群で 78.6%(67.1%、87.5%)であった。ロキサデュスタット併合群では、目標 Hb 値を達成した患者の割合は投与 24 週時から投与 52 週時又は投与終了時まで安定していた。

- ・ 各週における Hb 値のベースラインからの変化量(投与 52 週解析時)

FAS において、平均 Hb 値はロキサデュスタット併合群で投与 24 週時から投与 52 週時又は投与終了時まで目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)に維持されていた。投与終了時の Hb 値が 10.0 g/dL 未満、10.0~12.0 g/dL、及び 12.0 g/dL 超の患者の割合は、ロキサデュスタット併合群でそれぞれ 12.9%、77.1%、10.0%、ロキサデュスタット(比較)群でそれぞれ 12.2%、76.3%、11.5%、ロキサデュスタット(参照)群でそれぞれ 14.3%、78.6%、7.1%であった。

各週における平均 Hb (g/dL) 値及び標準偏差の推移：FAS (投与 52 週解析時)



		N																						
ロキサデустタット (比較)	群 131	131	131	129	126	127	125	124	119	116	116	113	114	111	111	105	104	103	99	94	93	87	131	
ロキサデустタット (参照)	群 70	70	70	69	69	69	68	68	67	68	66	66	66	66	66	65	64	61	60	56	54	49	70	
ロキサデустタット併合群	201	201	198	195	196	193	192	186	184	182	179	180	177	177	170	168	164	159	150	147	136	201		

EOT: 投与終了時、LLN: 基準値下限、PSC: プレスクリーニング、SC: スクリーニング、ULN: 基準値上限

<安全性>

副作用の発現割合は、投与 24 週解析時、ロキサデュスタット(比較)群で 14.5%(19/131 例)、ダルベポエチンアルファ(比較)群で 10.7%(14/131 例)、ロキサデュスタット(参照)群で 8.6%(6/70 例)であった。投与 52 週解析時、ロキサデュスタット併合群の副作用の発現割合は 17.4%(35/201 例)であった。ロキサデュスタット併合群の主な副作用は、高血圧 3.0%(6/201 例)、末梢性浮腫、味覚異常、慢性腎臓病及び発疹各 1.0%(2/201 例)であった。

眼科検査の結果、投与 24 週までに網膜出血が新たに認められた又は悪化した患者の割合は、ロキサデュスタット(比較)群では 31.4%(38/121 例)であり、ダルベポエチンアルファ(比較)群の 39.8%(51/128 例)に比べてやや低かった。投与 24 週時又は 24 週最終時までの各来院時点における網膜厚は、ロキサデュスタット(比較)群及びダルベポエチンアルファ(比較)群のいずれでも、投与 0 週時点と比較して臨床的に重要な変動はみられなかった。投与 24 週までの有害事象としての網膜出血の発現割合は、ロキサデュスタット(比較)群及びダルベポエチンアルファ(比較)群でいずれも 2.3%であった。投与 24 週以降は、有害事象としての網膜出血はみられなかった。

重篤な副作用の発現割合は、投与 24 週解析時、ロキサデュスタット(比較)群で 1.5%(2/131 例)、ダルベポエチンアルファ(比較)群で 0%(0/131 例)、ロキサデュスタット(参照)群で 1.4%(1/70 例)であった。2 例以上に発現した重篤な副作用は、ロキサデュスタット(比較及び参照)群では認められなかった。投与 24 週以降に、ロキサデュスタット併合群で重篤な副作用はみられなかった。

投与期間中に死亡した患者は、ロキサデュスタット(比較)群ではみられなかった。ダルベポエチンアルファ(比較)群で 1 例、ロキサデュスタット(参照)群で 2 例の死亡が認められた。ダルベポエチンアルファ(比較)群の 1 例は、投与 68 日目に消化管壊死が発現したが、治験薬との関連性は否定された。ロキサデュスタット(参照)群のうち 1 例は投与 101 日目に心筋虚血が発現したが、治験薬との関連性は否定された。もう 1 例は投与 48 日目に肺塞栓症が発現し、治験薬との関連性が否定されなかった²⁹⁾。ロキサデュスタット併合群では、投与 24 週以降、52 週までに死亡した患者はみられなかった。

V. 治療に関する項目

2) 安全性試験

国内第Ⅲ相長期投与試験(HD) [CL-0312] ²²⁾

目的	日本人の透析期慢性腎臓病(CKD)に伴う腎性貧血患者で、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)により治療を実施している患者を対象とし、ロキサデュスタットの間欠投与(週3回)に切り替えた際の有効性及び安全性について検討する。また、長期投与における安全性についても併せて検討する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照
対象	血液透析施行中の腎性貧血患者 163 例
主な登録基準	・ 満 20 歳以上 ・ CKD と診断され、事前検査前 12 週間以上、週 3 回の血液透析を受け、治験期間中も週 3 回の血液透析を予定している安定期慢性維持透析患者 ・ 事前検査前 8 週間以上、ESA(静脈内投与)を国内の承認用量範囲内で投与されている腎性貧血患者 ・ スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの平均ヘモグロビン(Hb)値(最大透析間隔後の透析前)が 10.0～12.0 g/dL の患者(ただし、2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること) ・ スクリーニング期間中に実施した検査にて、トランスフェリン飽和度(TSAT)が 20%以上、あるいは血清フェリチンが 100ng/mL 以上の患者 ・ 自己血管又は人工血管による内シャント、若しくは動脈表在化を用いて透析を施行中の患者など
主な除外基準	・ 治療を要する網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症など)、治療を要する黄斑浮腫を合併する患者 ・ 赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる炎症を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を合併する患者 ・ 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)の既往又は胃不全麻痺を合併する患者 ・ コントロール困難な高血圧を有する患者(事前検査時及び事前検査前 12 週以内に確認可能な透析前に実施された血圧測定のうち、1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超える患者) ・ うっ血性心不全(NYHA 分類 ClassⅢ以上)を合併する患者 ・ 事前検査前 12 週以降に脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者 ・ 事前検査時の B 型肝炎ウイルス(HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査で陽性の患者又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査で陽性の経験がある患者 ・ 腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症、失血性貧血など)を合併する患者 ・ 治験期間中に腎臓移植の予定のある患者 など
試験方法	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン(rHuEPO)又はダルベポエチンアルファ投与患者では登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて、また、エポエチンベータベゴル投与患者では登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて、切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。また、維持用量として 20～300 mg を週 3 回経口投与した。最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるように、投与量を調整した。投与期間は最長 52 週間とした。リン吸着薬を併用している場合、リン吸着薬の服用前後 1 時間以内はロキサデュスタットを服用しないよう指導した。 FAS を対象に有効性の解析を行った。 Full analysis set(FAS)：治験薬を 1 回以上服用し、治験薬投与開始後、有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者

V. 治療に関する項目

評価項目	<有効性> ・ 目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合) ・ 目標 Hb 値維持率(投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合) ・ 投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 ・ 投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値 ・ 投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量 ・ 投与 46 週から投与 52 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量 ・ 各週における目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)達成割合 ・ 各週における Hb 値の投与 0 週時からの変化量 ・ 投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)を満たす測定ポイントの割合 ・ 投与 46 週から投与 52 週の目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)を満たす測定ポイントの割合 ・ 投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) ・ ヘマトクリット(Ht)、網赤血球(Ret)、鉄(Fe)、フェリチン、トランスフェリン、総鉄結合能(TIBC)、可溶性トランスフェリンレセプター(sTfR)、TSAT 及び網赤血球ヘモグロビン含量(CHr) など <安全性> ・ バイタルサイン(血圧、脈拍)、有害事象、12 誘導心電図、臨床検査値(Hb、Ht、Ret、Fe、フェリチン、トランスフェリン、TIBC、sTfR、TSAT 及び CHr を除く)
------	---

[試験結果]

<有効性>

- ・ 目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合)
FAS 全体での投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率(95%CI)は、79.1%(72.1%、85.1%)であった。
また、投与 18 週から投与 24 週に Hb 値が少なくとも 1 回以上測定された患者の目標 Hb 値維持率(95%CI)は、87.2%(80.7%、92.1%)であった。

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

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

CI : 信頼区間、Hb : ヘモグロビン

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

b : Clopper-Pearson 法

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

維持率に関する母数は、FAS の患者数とした。

- ・ 目標 Hb 値維持率(投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値が 10.0～12.0 g/dL であった患者の割合)
FAS 全体での投与 46 週から投与 52 週の目標 Hb 値維持率(95%CI)は、71.2%(63.6%、78.0%)であった。
また、投与 46 週から投与 52 週に Hb 値が少なくとも 1 回以上測定された患者の目標 Hb 値維持率(95%CI)は、90.6%(84.2%、95.1%)であった。

V. 治療に関する項目

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

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

CI : 信頼区間、Hb : ヘモグロビン

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

b : Clopper-Pearson 法

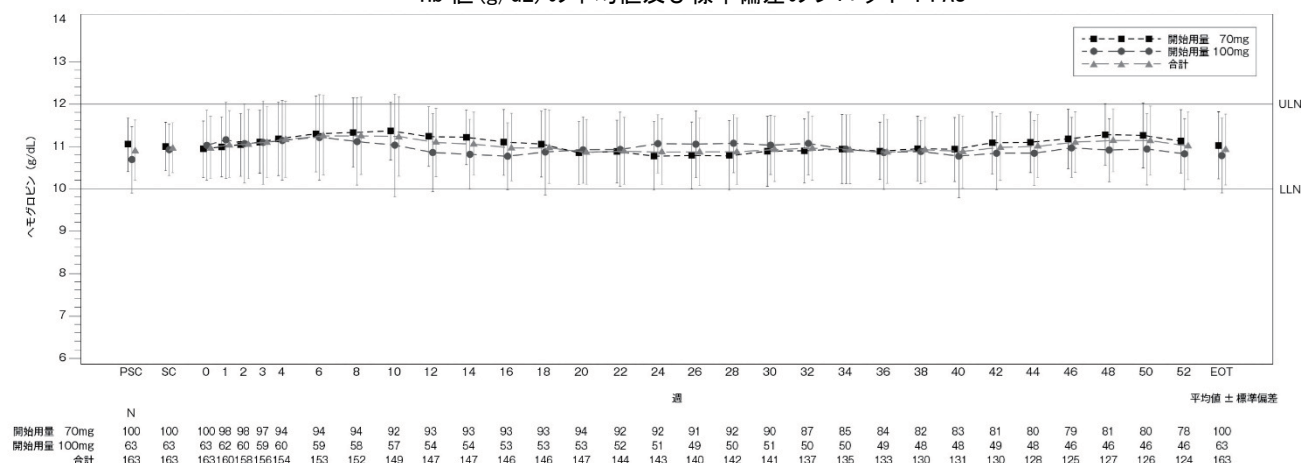
投与 46 週から投与 52 週の平均 Hb 値は、解析対象来院期間である投与 46、48、50 及び 52 週の Hb 値を用いて算出した。

維持率に関する母数は、FAS の患者数とした。

- 投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週)
FAS での Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は、開始用量 70 mg 群、100 mg 群及び全体で、それぞれ 0.078(0.221) g/dL/週、0.118(0.338) g/dL/週及び 0.094(0.267) g/dL/週であった。

- 各週における Hb 値の投与 0 週からの変化量
FAS 全体での平均 Hb 値について、各来院時及び最終投与時に大きな変化はみられなかった。

Hb 値(g/dL)の平均値及び標準偏差のプロット : FAS



PSC : プレスクリーニング、SC : スクリーニング、EOT : 投与終了時、Hb : ヘモグロビン、LLN : 基準値下限、ULN : 基準値上限

<安全性>

副作用の発現割合は、27.6%(45/163 例)であった。発現割合が 1%以上の副作用は、嘔吐(3.1%、5/163 例)、腹部不快感及びシャント閉塞(各 2.5%、4/163 例)、下痢及びリパーゼ増加(各 1.8%、3/163 例)、甲状腺機能低下症、腹痛、便秘、悪心、胃障害、シャント狭窄、鉄欠乏、浮動性めまい及び高血圧(各 1.2%、2/163 例)であった。死亡は 1.2%(2/163 例)にみられたが、2 例とも治験薬との関連性は否定された。重篤な副作用の発現割合は 6.7%(11/163 例)であった。2 例以上にみられた重篤な副作用は、シャント閉塞(2.5%、4/163 例)であった。1 例にみられた重篤な副作用は、うっ血性心不全、ラクナ梗塞、脳梗塞、食欲減退、悪心、嘔吐、くも膜下出血、心筋虚血、不安定狭心症、急性心筋梗塞、血圧上昇であった。

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

1)国内第Ⅲ相試験(PD) [CL-0302] ¹⁸⁾

目的	腹膜透析(PD)施行中の腎性貧血患者を対象とし、ロキサデュスタットを投与した際の有効性及び安全性を検討する。赤血球造血刺激因子製剤(ESA)未投与の患者(ESAを休薬した患者を含む)及びESA投与中の患者の両方を対象とし、それぞれ貧血改善効果及びESAからの切替え初回用量の妥当性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照
対象	腹膜透析(PD)施行中の腎性貧血患者 56 例
主な登録基準	・ 満 20 歳以上 ・ PD を受け、治験期間中も PD を予定している慢性腎臓病(CKD)患者 など i) ESA 未投与患者 ・ 事前検査前 4 週間以上、PD を受けている患者 ・ PD 導入後、ESA の投与を受けたことがない患者、又は事前検査前 6 週以降に ESA の投与を受けていない患者 ・ スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントのヘモグロビン(Hb)値が以下を満たす患者(ただし、2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること) ・ 両検査値の平均が 10.5 g/dL 未満 ・ 両検査値間の変動が 1.3 g/dL 以下 ・ スクリーニング期間中に実施した検査にて、トランスフェリン飽和度(TSAT)が 5%以上、あるいは血清フェリチンが 30ng/mL 以上の患者 ii) ESA 投与患者 ・ PD 導入後、事前検査前 8 週間以上、承認用量の範囲内で ESA の投与を受けていた患者 ・ スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントの Hb 値の平均が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下を満たす患者(ただし、2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること) ・ スクリーニング期間中に実施した検査にて、TSAT が 20%以上、又は血清フェリチンが 100ng/mL 以上の患者
主な除外基準	・ 血液透析(HD)を併用している患者、又は治験期間中に HD を予定している患者 ・ 腹膜炎、カテーテルトラブル(トンネル感染など)を事前検査前 4 週以降に発症し、PD の継続に支障があると考えられた患者 ・ 治療を要する網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症など)、治療を要する黄斑浮腫を合併する患者 ・ 赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる炎症を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を合併する患者 ・ 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)の既往又は胃不全麻痺を合併する患者 ・ コントロール困難な高血圧を有する患者(事前検査時及び事前検査前 12 週以内に確認可能な血圧測定のうち、1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超えた患者。PD 導入後 12 週間未満の患者については、PD 導入後の血圧測定のうち、1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超えた患者) ・ うっ血性心不全(NYHA 分類 ClassⅢ以上)を合併する患者 ・ 事前検査前 12 週以降に脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者 ・ 事前検査時の B 型肝炎ウイルス表面 HBs(抗原)、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)が陽性の患者 ・ 腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症、失血性貧血など)を合併する患者 ・ 治験期間中に腎臓移植の予定のある患者 など

V. 治療に関する項目

試験方法	ESA 未投与患者では、初回用量として 50 又は 70 mg[*]を週 3 回経口投与した。rHuEPO 又はダルベポエチンアルファ投与患者では登録前 4 週間の週当たりの平均投与量に応じて、エポエチンベータペゴル投与患者では登録前 8 週間の 4 週当たりの平均投与量に応じて、切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与した。また、維持用量として 20～300 mg を週 3 回経口投与した。Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるように、投与量を調整した。投与期間は最長 24 週間とした。リン吸着薬を併用している場合、リン吸着薬の服用前後 1 時間以内はロキサデュスタットを服用しないよう指導した。 FAS を対象に有効性の解析を行った。 Full analysis set(FAS)：治験薬を 1 回以上服用し、治験薬投与開始後、有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者
評価項目	<有効性> ・目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合) ・ベースラインから、投与終了時までの累積奏効割合(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする) ・ベースラインから、投与終了時までの累積奏効割合(Hb 値が 10.5 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする) ・投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 ・投与 18 週から投与 24 週のベースラインからの平均 Hb 値変化量 ・投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) ・各患者において、Hb が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)を満たす測定ポイントの割合 ・各週における、目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)達成割合 ・目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)の達成割合及び達成時期 ・各週における、Hb 値の投与 0 週時からの変化量 ・ヘマトクリット(Ht)、網赤血球(Ret)、鉄(Fe)、フェリチン、トランスフェリン、総鉄結合能(TIBC)、可溶性トランスフェリンレセプター(sTfR)、TSAT 及び網赤血球 Hb 含量(CHr) など <安全性> ・バイタルサイン(坐位血圧、脈拍数)、12 誘導心電図、有害事象、臨床検査値(Hb、Ht、Ret、Fe、フェリチン、トランスフェリン、TIBC、sTfR、TSAT 及び CHr を除く) <薬物動態> ・ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度

V. 治療に関する項目

[試験結果]

<有効性>

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

FAS 全体での投与 18 週から投与 24 週の目標 Hb 値維持率は、ESA 未投与 50 mg 群で 83.3%、ESA 未投与 70 mg 群^{*}で 100.0%、ESA 投与患者併合群で 74.4%であった。

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

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

CI : 信頼区間、ESA : 赤血球造血刺激因子製剤、Hb : ヘモグロビン

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

維持率の分母は FAS の患者数とした。

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

b : Clopper-Pearson 法

また、FAS のうち投与 18 週から投与 24 週に Hb 値が 1 回以上測定された患者での目標 Hb 値維持率は、ESA 未投与 50 mg 群で 83.3%、ESA 未投与 70 mg 群^{*}で 100.0%、ESA 投与患者併合群で 86.5%であった。

目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合) : FAS、
投与 18 週から投与 24 週に Hb 値が 1 回以上測定された患者

	ESA 未投与患者			ESA 投与患者			合計 (N=56)
	ロキサデュスタット			ロキサデュスタット			
	50 mg (N=6)	70 mg [※] (N=7)	併合 (N=13)	70 mg (N=23)	100 mg (N=20)	併合 (N=43)	
投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値(分母は投与 18 週から投与 24 週に Hb 値が 1 回以上測定された患者)							
目標 Hb 値維持患者数 ^a (維持率)	5/6 (83.3%)	7/7 (100.0%)	12/13 (92.3%)	19/20 (95.0%)	13/17 (76.5%)	32/37 (86.5%)	44/50 (88.0%)
95%CI ^b	(35.9%、 99.6%)	(59.0%、 100.0%)	(64.0%、 99.8%)	(75.1%、 99.9%)	(50.1%、 93.2%)	(71.2%、 95.5%)	(75.7%、 95.5%)

CI : 信頼区間、ESA : 赤血球造血刺激因子製剤、Hb : ヘモグロビン

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

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

b : Clopper-Pearson 法

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

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

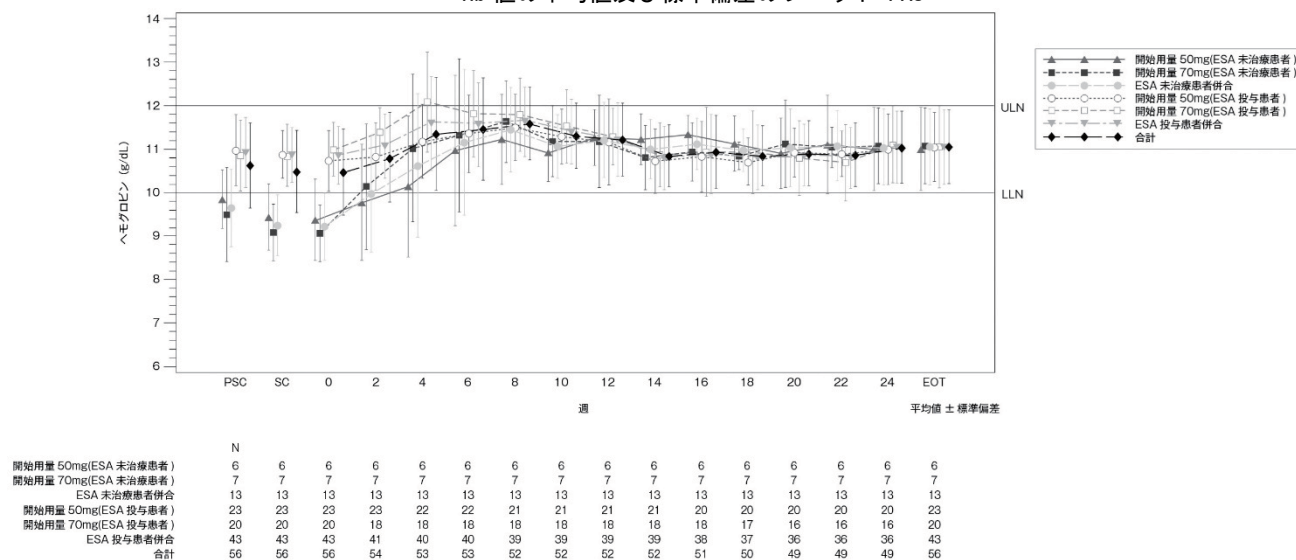
V. 治療に関する項目

- ・投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) FAS での投与 0 週時より投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週)の平均値(標準偏差)は、ESA 未投与 50 mg 群で 0.193(0.203) g/dL/週、ESA 未投与 70 mg 群※で 0.556(0.408) g/dL/週、ESA 投与 70 mg 群で 0.136(0.217) g/dL/週、ESA 投与 100 mg 群で 0.286(0.302) g/dL/週であった。

また、Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、ESA 未投与 50 mg 群で 0%、ESA 未投与 70 mg 群※で 42.9%、ESA 投与 70 mg 群で 8.7%、ESA 投与 100 mg 群で 20.0%であった。

- ・各週における Hb 値のベースラインからの変化量
ESA 未投与 50 mg 群及び ESA 未投与 70 mg 群※での Hb 値の平均値は、投与 8 週まで上昇し、投与終了時まで目標 Hb 値が維持した。
ESA 投与患者併合群での Hb 値の平均値は、投与 14 週までの間で上昇後に低下し、投与終了時まで目標 Hb 値が維持した。

Hb 値の平均値及び標準偏差のプロット:FAS



PSC：プレスクリーニング、SC：スクリーニング、EOT：投与終了時、Hb：ヘモグロビン、LLN：基準値下限、ULN：基準値上限、ESA：赤血球造血刺激因子製剤 ESA 未投与 70 mg 群※は注記参照

<安全性>

副作用の発現割合は、全体で 37.5%(21/56 例)であった。ESA 未投与 50 mg 群で 50.0%(3/6 例)、ESA 未投与 70 mg 群※で 14.3%(1/7 例)、ESA 投与患者併合群で 39.5%(17/43 例)であった。全体における主な副作用は、便秘、そう痒症各 5.4%(3/56 例)、下痢、浮腫、結膜炎、ALT 増加、咳嗽各 3.6%(2/56 例)であった。重篤な副作用として 1 例(1.8%)に横紋筋融解症が発現した。本試験では、死亡は認められなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V.1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

V. 治療に関する項目

2)国内第Ⅲ相試験(HD) [CL-0308] ¹⁶⁾

目的	透析導入後、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)の投与を受けたことがない血液透析施行中の腎性貧血患者を対象とし、ロキサデュスタットを経口投与した際の有効性及び安全性を検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照
対象	血液透析施行中の腎性貧血患者 75 例
主な登録基準	・ 満 20 歳以上 ・ 事前検査時に週 1 回以上の血液透析を受けている慢性腎臓病患者 ・ 透析導入後、ESA の投与を受けたことがない患者 ・ スクリーニング期間中に実施した登録直前 2 ポイントのヘモグロビン(Hb)値(最大透析間隔後の透析前)が以下を満たす患者(ただし、2 ポイントの Hb 値は 1 週間以上間隔を空けて測定した値であること) ・ 両検査値の平均が 10.0 g/dL 以下 ・ 両検査値間の変動が 1.0 g/dL 以下 ・ スクリーニング期間中に実施した検査にて、トランスフェリン飽和度(TSAT)が 5%以上、あるいは血清フェリチンが 30ng/mL 以上の患者 ・ 事前検査時に自己血管又は人工血管による内シャント、若しくは動脈表在化を用いて透析を施行中の患者 など
主な除外基準	・ 治療を要する網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症など)、治療を要する黄斑浮腫を合併する患者 ・ 赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる炎症を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を合併する患者 ・ 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)の既往又は胃不全麻痺を合併する患者 ・ コントロール不良な高血圧を有する患者(事前検査時及び事前検査前 12 週以内に確認可能な透析前に実施された血圧測定のうち、1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超える患者、血液透析導入後 12 週未満の患者については、血液透析導入後から事前検査時の透析前に実施された血圧測定のうち、1/3 を超える測定で拡張期血圧 100 mmHg を超える患者) ・ うっ血性心不全(NYHA 分類 ClassⅢ以上)を合併する患者 ・ 事前検査前 12 週以降に脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者 ・ 事前検査時の B 型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原、C 型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査で又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)が陽性である患者 ・ 腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症、失血性貧血など)を合併する患者 ・ 治験期間中に腎臓移植の予定のある患者 など
試験方法	ロキサデュスタット 50 又は 70 mg 群[*]に均等にランダム化した。 初回用量として 50 又は 70 mg[*]を週 3 回経口投与した。また、維持用量として 20～300 mg を週 3 回経口投与した。最大透析間隔後の透析前 Hb 値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるように、投与量を調整した。投与期間は最長 24 週間とした。リン吸着薬を併用している場合、リン吸着薬の服用前後 1 時間以内はロキサデュスタットを服用しないよう指導した。 FAS を対象に有効性の解析を行った。 Full analysis set(FAS)：治験薬を 1 回以上服用し、治験薬投与開始後、有効性に関する評価項目が 1 項目でも測定された患者

V. 治療に関する項目

評価項目	<有効性> ・投与 0 週から投与終了時までの累積奏効割合(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつ投与 0 週より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効とする) ・投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値 ・投与 18 週から投与 24 週の投与 0 週からの平均 Hb 値変化量 ・目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合) ・投与 0 週時から、投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) ・各患者において、Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)を満たした測定ポイントの割合 ・各週における目標 Hb 値(10.0～12.0 g/dL)達成割合 ・目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)の達成割合及び達成時期 ・各週における Hb 値の投与 0 週からの変化量 ・ヘマトクリット(Ht)、網赤血球(Ret)、鉄(Fe)、フェリチン、トランスフェリン、総鉄結合能(TIBC)、可溶性トランスフェリンレセプター(sTfR)、TSAT 及び網赤血球ヘモグロビン含量(CHr) など <安全性> ・有害事象、バイタルサイン(血圧、脈拍)、12 誘導心電図、臨床検査値(Hb、Ht、Ret、Fe、フェリチン、トランスフェリン、TIBC、sTfR、TSAT 及び CHr を除く) <薬物動態> ・ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度
------	--

[試験結果]

<有効性>

- ・投与 0 週から投与終了時までの累積奏効割合

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

投与 0 週から投与終了時までの累積奏効割合 (Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつ投与 0 週より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した場合を奏効とする) : FAS

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

CI : 信頼区間、Hb : ヘモグロビン

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

b : Clopper-Pearson 法

- ・投与 0 週時から、投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度(g/dL/週)
FAS 全体の投与 0 週時から、投与 4 週、中止時又は投与量調整時のうち最も早い時点までの Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 0.297(0.337) g/dL/週、70 mg 群^{*}が 0.238(0.368) g/dL/週であり、全体では 0.268(0.352) g/dL/週であった。Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 16.2%、70 mg 群^{*}が 18.9%であり、全体では 17.6%であった。Hb 値上昇速度が 0.1 g/dL/週以下の患者の割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 27.0%、70 mg 群^{*}が 35.1%であった。

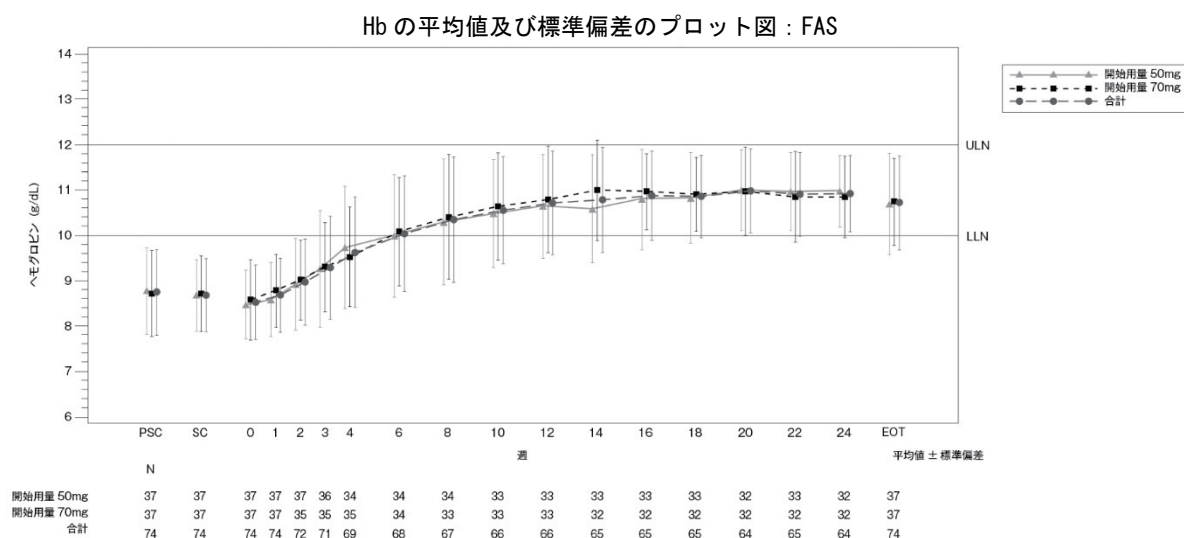
V. 治療に関する項目

・目標 Hb 値維持率

目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合)は、50 mg 群が 75.7%(95%CI : 58.8%、88.2%)、70 mg 群※が 70.3%(95%CI : 53.0%、84.1%)であり、全体では 73.0%(95%CI : 61.4%、82.6%)であった。投与 18 週から 24 週に Hb 値が少なくとも 1 回以上測定された患者の目標 Hb 値維持率(95%CI)は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 84.8%(68.1%、94.9%)、70 mg 群※が 81.3%(63.6%、92.8%)であり、全体では 83.1%(71.7%、91.2%)であった。

・各週における Hb 値の投与 0 週からの変化量

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



PSC : プレスクリーニング、SC : スクリーニング、EOT : 投与終了時、Hb : ヘモグロビン、LLN : 基準値下限、ULN : 基準値上限 本剤 70 mg 群※は注記参照

<安全性>

副作用の発現割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群では 13.5%(5/37 例)、70 mg 群※では 28.9%(11/38 例)であり、全体では 21.3%(16/75 例)であった。全体で、発現割合が 2%以上の副作用は、シャント閉塞及びリパーゼ増加(各 2.7%、2/75 例)であった。重篤な副作用の発現割合は、全体では 4.0%(3/75 例)であった。内訳は、50 mg 群で間質性肺疾患 1 例、70 mg 群※でシャント閉塞 1 例及び脳梗塞 1 例であった。本試験では、死亡は認められなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

V. 治療に関する項目

3)国内第Ⅲ相貧血改善・改善維持試験(ND) [CL-0314] ²⁰⁾

目的	赤血球造血刺激因子製剤(ESA)の投与を受けていない保存期慢性腎臓病(NDD-CKD)に伴う腎性貧血患者を対象に、ロキサデュスタット(50 mg、70 mg [*])を週3回、最長24週間経口投与した際の有効性及び安全性について検討する。
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、非盲検、非対照
対象	NDD-CKDに伴う腎性貧血患者 99 例
主な登録基準	・ 満20歳以上 ・ NDD-CKDと診断され、事前検査時のeGFRが89 mL/min/1.73 m²以下であり、試験期間中は腎代替療法(透析及び腎移植)の必要がないと考えられる患者 ・ スクリーニング期間中に実施した登録直前2ポイントのHb値が以下を満たす患者(ただし、2ポイントのHb値は1週間以上間隔を空けて測定した値であること) ・ 両検査値の平均が10.5 g/dL未満 ・ 両検査値間の変動が1.3 g/dL以下 ・ スクリーニング期間中に実施した検査にて、トランスフェリン飽和度(TSAT)が5%以上、又は血清フェリチンが30 ng/mL以上の患者 など
主な除外基準	・ 治療を要する網膜新生血管病変(増殖糖尿病網膜症、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症など)、治療を要する黄斑浮腫を合併する患者 ・ 赤血球産生に影響を及ぼすと考えられる炎症を伴う自己免疫疾患(全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、セリアック病など)を合併する患者 ・ 消化管での薬物の吸収に影響を及ぼすと考えられる胃腸切除術(胃ポリープ切除及び大腸ポリープ切除を除く)の既往又は胃不全麻痺を合併する患者 ・ コントロール困難な高血圧を有する患者(事前検査時及び事前検査前12週以降で確認可能な血圧測定値のうち、1/3を超える測定値で拡張期血圧100 mmHgを超える患者) ・ うっ血性心不全(NYHA分類 ClassⅢ以上)を合併する患者 ・ 事前検査前12週以降に脳卒中、心筋梗塞又は肺梗塞の治療のための入院歴のある患者 ・ 事前検査時のB型肝炎ウイルス表面(HBs)抗原若しくはC型肝炎ウイルス(HCV)抗体検査で陽性の患者、又はヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査で陽性の経験がある患者 ・ 腎性貧血以外の貧血症(溶血性貧血、汎血球減少症、失血性貧血など)を合併する患者 ・ 事前検査前6週以降にESA、蛋白同化ホルモン、エナント酸テストステロン又はメピチオスタンの投与を受けた患者 など
試験方法	対象患者をロキサデュスタット50 mg群又は70 mg群[*]にランダム化し、それぞれ初期用量として50 mg又は70 mg[*]を週3回経口投与した。投与期間は最長24週間とし、Hb値が目標範囲(10.0～12.0 g/dL)に維持されるよう、20～300 mgの間で用量を調整した。リン吸着薬の服用前後1時間以内はロキサデュスタットを服用しないこととした。 FASを対象に有効性の解析を行った。 Full analysis set(FAS)：治験薬を1回以上投与し、治験薬投与開始後、有効性に関する評価項目が1項目でも測定された患者

V. 治療に関する項目

評価項目	<有効性> ・ベースラインから投与終了時までの累積奏効割合(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつ投与開始時より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする) ・ベースラインから投与終了時までの累積奏効割合(Hb 値が 10.5 g/dL 以上、かつ投与開始時より Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例とする) ・投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値のベースラインからの変化量 ・目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合) ・投与 0 週時から、投与 4 週、投与 4 週以前の中止時又は投与 4 週以前の投与量調整時までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) ・各患者において Hb 値が 10.0 g/dL に達した後に目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)を満たした測定ポイントの割合 ・各週における目標 Hb 値(10.0~12.0 g/dL)達成割合 ・目標 Hb 値下限(10.0 g/dL)の達成割合及び達成時期 ・Hb 値(10.5 g/dL)の達成割合及び達成時期 ・各週における Hb 値のベースラインからの変化量 ・ヘマトクリット(Ht)、網赤血球(Ret)、鉄(Fe)、フェリチン、トランスフェリン、総鉄結合能(TIBC)、可溶性トランスフェリン受容体(sTfR)、TSAT 及び網赤血球内ヘモグロビン含量(ChR) など <安全性> ・有害事象、臨床検査値(Hb、Ht、Ret、Fe、フェリチン、トランスフェリン、TIBC、sTfR、TSAT 及び ChR を除く)、バイタルサイン(脈拍及び血圧)、12 誘導心電図、体重 <薬物動態> ・ロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度
------	---

[試験結果]

<有効性>

- ・ベースラインから投与終了時までの累積奏効割合(Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した場合を奏効例とする)
FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効割合(95%CI)は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 93.9%(83.1%、98.7%)、70 mg 群^{*}が 100.0%(92.9%、100.0%)であり、全体では 97.0%(91.4%、99.4%)であった。

ベースラインから投与終了時までの累積奏効割合 (Hb 値が 10.0 g/dL 以上、
かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した場合を奏効例とする) : FAS

	開始用量 50 mg(N=49)	開始用量 70 mg [*] (N=50)	合計(N=99)
Hb 値			
奏効例数 ^a (奏効割合)	46(93.9%)	50(100.0%)	96(97.0%)
奏効割合の 95%CI ^b	(83.1%、98.7%)	(92.9%、100.0%)	(91.4%、99.4%)

a : Hb 値が 10.0 g/dL 以上、かつベースラインから投与終了時までに Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例と定義した。

b : Clopper-Pearson 法

- ・ベースラインから投与終了時までの累積奏効割合(Hb 値が 10.5 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した場合を奏効例とする)
FAS でのベースラインから投与終了時までの累積奏効割合(95%CI)は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 91.8%(80.4%、97.7%)、70 mg 群^{*}が 98.0%(89.4%、99.9%)であり、全体では 94.9%(88.6%、98.3%)であった。

V. 治療に関する項目

ベースラインから投与終了時までの累積奏効割合 (Hb 値が 10.5 g/dL 以上、かつベースラインより Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した場合を奏効例とする) : FAS

	開始用量 50 mg(N=49)	開始用量 70 mg [*] (N=50)	合計(N=99)
Hb 値			
奏効例数 ^a (奏効割合)	45(91.8%)	49(98.0%)	94(94.9%)
奏効割合の 95%CI ^b	(80.4%、97.7%)	(89.4%、99.9%)	(88.6%、98.3%)

a : Hb 値が 10.5 g/dL 以上、かつベースラインから投与終了時まで Hb 値が 1.0 g/dL 以上上昇した患者を奏効例と定義した。

b : Clopper-Pearson 法

- ・投与 0 週時から、投与 4 週、投与 4 週以前の中止時又は投与 4 週以前の投与量調整時までの Hb 値上昇速度(g/dL/週) (FAS)

FAS での投与 0 週時から、投与 4 週、投与 4 週以前の中止時又は投与 4 週以前の投与量調整時までの Hb 値上昇速度の平均値(標準偏差)は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 0.291(0.197) g/dL/週、70 mg 群^{*}が 0.373(0.235) g/dL/週であり、Hb 値の上昇速度に用量反応関係が示された。

Hb 値上昇速度が 0.5 g/dL/週を超えた患者の割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 12.2%、70 mg 群^{*}が 18.0%であり、全体では 15.2%であった。Hb 値上昇速度が 0.1 g/dL/週以下の患者の割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 14.3%、70 mg 群^{*}が 12.0%であり、全体では 13.1%であった。

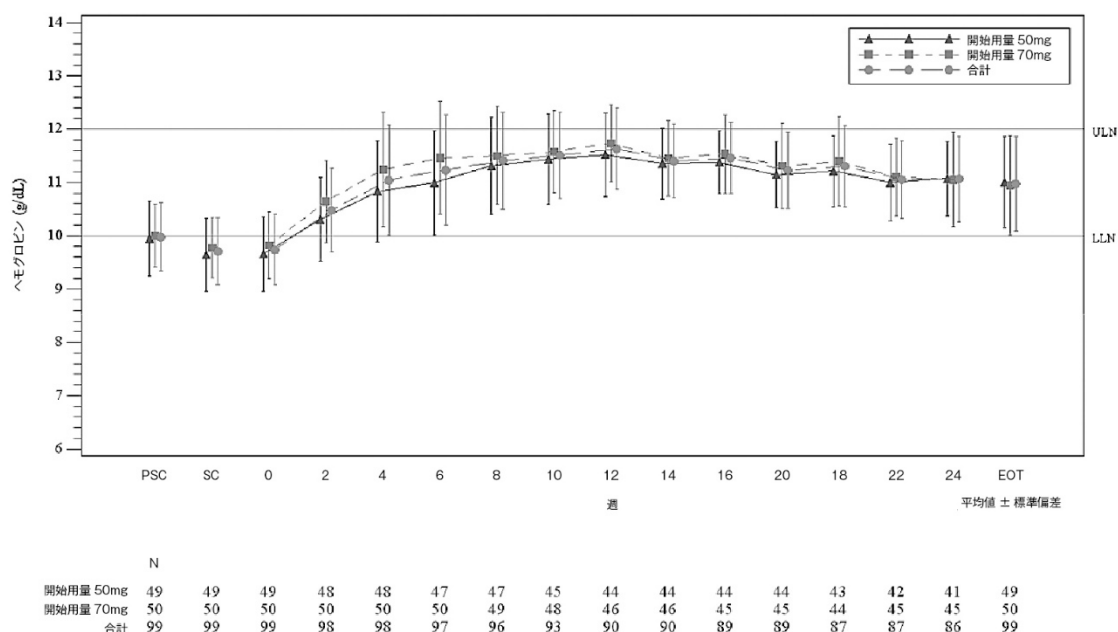
- ・目標 Hb 値維持率(投与 18 週から投与 24 週の平均 Hb 値が 10.0 g/dL 以上 12.0 g/dL 以下であった患者の割合)

FAS での投与 18 週から 24 週の Hb 値維持率(95%CI)は、ロキサデュスタット 50 mg 群が 79.6%(65.7%、89.8%)、70 mg 群^{*}が 80.0%(66.3%、90.0%)であり、全体では 79.8%(70.5%、87.2%)であった。

- ・各週における Hb 値のベースラインからの変化量

FAS で、各週における Hb 値のベースラインからの変化量は、両群ともに投与 2 週から投与 12 週まで改善し、その後は投与 24 週時又は投与終了時まで安定していた。

Hb (g/dL) の平均値及び標準偏差のプロット図 : FAS



PSC : プレスクリーニング、SC : スクリーニング、EOT : 投与終了時

V. 治療に関する項目

<安全性>

副作用の発現割合は、ロキサデュスタット 50 mg 群で 12.2%(6/49 例)、70 mg 群※で 16.0%(8/50 例)であり、全体では 14.1%(14/99 例)であった。

99 例中 2 例以上で認められた副作用は、高血圧 2.0%(2/99 例)のみであった。

重篤な副作用の発現割合は、全体で 2.0%(2/99 例)であり、内訳は末梢性浮腫 1 例、脳梗塞 1 例であった。本試験では死亡は認められなかった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

特定使用成績調査実施計画

目的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性等の検討
調査方法	中央登録方式
対象患者	腎性貧血患者
予定症例数	2,000例(安全性解析対象症例としてHD患者900例、PD患者100例、NDD-CKD患者1,000例)
観察期間	2年間
主な調査項目	・患者背景(年齢、性、透析歴、透析導入の原疾患、腎性貧血に対する治療歴、合併症、既往歴など) ・透析療法(透析療法の種類・変更など) ・本剤の投与状況(1回投与量、投与期間、投与中止理由など) ・併用薬剤の使用状況(薬剤名、投与経路、使用理由など) ・臨床検査値(Hb値) ・有害事象(発現日、重篤性、転帰、本薬との因果関係、処置など) ・血栓塞栓症、高血圧、肝機能障害、悪性腫瘍、網膜出血、痙攣発作、重篤な感染症の発現割合 ・HMG-CoA 還元酵素阻害剤との併用に関連したミオパチーの発現割合 ・ESA から本剤に切り替えた場合の 4 週までの副作用の発現割合 ・高用量(200 mg 以上)投与時の副作用の発現割合 ・常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者における腎機能障害の副作用発現割合

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)阻害薬

注意：関連のある化合物の効能又は効果等は最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ロキサデュスタットは、転写因子である低酸素誘導因子(HIF : hypoxia inducible factor)の分解に関わる HIF-プロリン水酸化酵素(HIF-PH)を阻害する³⁰⁾。それにより、HIF- α の分解が妨げられて HIF 経路が活性化され、その結果、エリスロポエチン(EPO)が増加することにより、赤血球形成が促進されることが考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素 (HIF-PH) 酵素活性の阻害

① 各種水酸化酵素阻害 (*in vitro*)

α -[1-¹⁴C]-ケトグルタル酸からの ¹⁴CO₂ の放出を測定する方法を用いて、5 種類のケトグルタル酸依存性非ヘム鉄水酸化酵素活性に対するロキサデュスタットの阻害作用を検討した。

1 又は 40 μ mol/L の Fe²⁺ 存在下で、HIF-PH であるプロリン水酸化酵素ドメイン(PHD)1、PHD2 及び PHD3、並びにコラーゲンプロリル 4-ヒドロキシラーゼ(CP4H)及び HIF 阻害因子(FIH)に対するロキサデュスタットの IC₅₀ 値を算出した³⁰⁾。

各種水酸化酵素に対するロキサデュスタットの IC₅₀ (μ mol/L)

	With BSA	Without BSA				
	CP4H	CP4H	PHD1	PHD2	PHD3	FIH
40 μ mol/L Fe ²⁺	5.6	0.2	1.8	2.5	0.19	ND
1 μ mol/L Fe ²⁺	ND	0.89	1.7	2.4	0.22	130

BSA：ウシ血清アルブミン

n=1、ND：Not Determined

ロキサデュスタットは、ケトグルタル酸と競合的に PHD1、PHD2、PHD3 及び CP4H を阻害し、Ki 値はそれぞれ 0.10、0.084、0.36 及び 0.33 μ mol/L であった(Fe²⁺ 1 μ mol/L 存在下)。FIH に対する Ki 値は 200 μ mol/L 以上であった。PHD1、PHD2、PHD3、CP4H 及び FIH に対するケトグルタル酸の見かけの Km 値(平均値)は、それぞれ 0.35、0.57、4.2、37 及び 37 μ mol/L であった。PHD2 に対し、ロキサデュスタットはペプチド基質 DLD19 及び補因子アスコルビン酸と、それぞれ不競合的及び非競合的に阻害する傾向を示した。阻害データの二次プロットにより算出された Ki 値は、DLD19 に対して 3.8 μ mol/L、アスコルビン酸に対して 3.3 μ mol/L であった。PHD2 に対するペプチド基質 DLD19 及び補因子アスコルビン酸の見かけの Km 値は、それぞれ 16 及び 9.8 μ mol/L であった。

したがって、ロキサデュスタットは、HIF-PH 及び CP4H を競合的に阻害したが、HIF 阻害因子に対する活性は弱かった。

② HIF- α 蓄積及び EPO 産生誘導 (*in vitro*)

ロキサデュスタットによる正常酸素条件下での HIF- α の蓄積及び HIF 依存性遺伝子発現の誘導能について、Hep3B ヒト肝がん細胞、又はその派生クローン(1G6)を用いて検討した。Hep3B 細胞又は 1G6 細胞へのロキサデュスタット処理(それぞれ 20 μ mol/L、又は 3、10 及び 30 μ mol/L)により核内に HIF-2 α が蓄積した。ロキサデュスタット(30 μ mol/L)は、低酸素誘導 EPO 産生を抑制することが知られている炎症性サイトカインである腫瘍壊死因子 α (TNF- α) (0.4 ng/mL)及びインターロイキン 1 β (IL-1 β) (10 ng/mL)の存在下においても、72 時間の未処置の対照細胞と比較して EPO 濃度を約 5.6～6.6 倍にまで増加させた³¹⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

2) 正常げっ歯類における EPO 産生及び赤血球生成

① マウスにおける単回経口投与後の EPO 産生 (*in vivo*)

マウス(1 群 4 例)にロキサデュスタット(2、6、20 又は 60 mg/kg)を単回経口投与した結果、血漿中 EPO 濃度は、6 mg/kg 以上のロキサデュスタットを投与した群で対照溶媒群よりも高かった。EPO 濃度は用量増に伴って増加傾向を示し、60 mg/kg 群では対照溶媒群の約 23 倍となり、その差は有意であった³²⁾。

マウスにおける単回経口投与後の EPO 濃度

投与量(mg/kg)	0(Control)	2	6	20	60
EPO (pg/mL)	107±28	109±12	160±84	190±62	2511±1031*

平均値±標準偏差 各群 4 例

*p<0.05 vs. Control (Dunn's method)

② マウスにおける間歇経口投与後の赤血球生成(1 週間、週 3 回反復投与) (*in vivo*)

マウス(1 群 8 例)にロキサデュスタット(6、20、60、100 又は 200 mg/kg)を 3 回経口投与した。最終投与 3 日後に血液を採取し、血液学的検査及び血液生化学検査を行った。

Hb、Hct、平均赤血球容積(MCV)、網状赤血球数(RET1)及び RBC が用量増に伴って増加し、200 mg/kg 群では、これら全ての項目について対照溶媒群と比較して有意に高かった。検討した最低用量(6 mg/kg)においても Hb の有意な増加が認められた³³⁾。

マウスにおける 1 週間間歇経口投与後の血液学的検査値

投与量(mg/kg)	0(Control)	6	20	60	100	200
WBC×10 ³ /μL	5.3±0.7	6.7±1.8*	5.0±1.1	4.5±0.9	4.0±0.7	4.9±1.3
RBC×10 ⁶ /μL	7.9±0.5	8.2±0.5	8.6±0.3*	8.4±0.4	8.9±0.4*	9.5±0.6*
Hb g/dL	13.4±0.6	14.1±0.5*	14.2±0.5*	14.6±0.5*	15.7±0.6*	17.8±1.0*
Hct%	39.1±1.8	40.8±1.4	40.9±1.4	42.4±1.4*	45.4±1.6*	51.5±2.7*
MCV fL	49.5±1.0	50.1±2.0	47.9±1.3*	50.4±1.6	51.3±1.4	54.3±1.7*
MCH pg	16.9±0.3	17.4±0.8	16.6±0.4	17.4±0.5	17.7±0.2*	18.8±0.4*
MCHC g/dL	34.1±0.5	34.7±0.6	34.6±0.2	34.4±0.5	34.6±0.6	34.5±0.5
PLT×10 ³ /μL	1000±51	991±118	896±65	980±53	935±77	809±87*
RET1%	2.4±0.5	2.3±0.7	1.8±0.9	3.9±1.4	5.3±1.0*	11±3.3*
RET1×10 ³ /μL	187±45	184±53	152±69	330±113	470±89*	1050±342*

平均値±標準偏差 各群 8 例

*p<0.05 vs. Control (Student-Newman-Keuls test)

WBC：白血球数、RBC：赤血球数、Hb：ヘモグロビン、Hct：ヘマトクリット、MCV：平均赤血球容積、MCH：平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度、PLT：血小板数、RET1：網状赤血球数

③ ラットにおける間歇経口投与後の赤血球生成(4 週間、週 1、2、3 回反復投与) (*in vivo*)

SD ラット(1 群 6 又は 8 例)にロキサデュスタット(30 又は 60 mg/kg)を 3 種類の投与回数(週 1 回、2 回又は 3 回)で、4 週間経口投与した。毎週及び薬物投与終了 2 週後に全血球計算を行った。

ロキサデュスタット群では、対照溶媒群と比較し、試験 4 日目に血中 Hb、Hct 及び RET1 が高値を示した。Hb、Hct 及び RBC の各値は投与期間とともに増加した。ロキサデュスタットの赤血球生成作用は、高用量及び高頻度投与により増加した。週 1 回投与でも、Hb 及び Hct の有意な増加を示した。

薬物投与終了 2 週間において、30 及び 60 mg/kg 群の RBC、Hb 及び Hct の平均値はいずれの投与頻度でも、対照溶媒群よりも高かった³⁴⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

ラットにおける4週間間歇経口投与後の血液学的検査値

投与量(mg/kg)		0(Control)	30	60
週1回投与	RBC×10 ⁶ /μL	7.3±0.3	7.6±0.4	7.8±0.3
	Hb g/dL	14.7±0.4	15.8±0.4*	16.6±0.7*
	Hct%	37.8±1.4	40.8±1.5*	42.4±2.0*
週2回投与	RBC×10 ⁶ /μL	7.5±0.5	8.2±0.6*	8.4±0.3*
	Hb g/dL	15.2±0.7	17.4±1.0*	19.0±0.4*
	Hct%	39.0±2.0	44.9±3.2*	49.6±1.5*
週3回投与	RBC×10 ⁶ /μL	7.3±0.5	8.9±0.5* [#]	9.7±0.4* ^{\$}
	Hb g/dL	14.9±0.4	19.5±0.5* [#]	20.5±0.9* ^{\$}
	Hct%	37.5±1.5	50.9±2.1* [#]	55.1±2.0* ^{\$}

平均値±標準偏差 各群 6/8 例

*p<0.05 vs. Control (Student-Newman-Keuls test)

^{\$}p<0.05 vs. 60 mg/kg 週1回投与群及び60 mg/kg 週2回投与群 (Student-Newman-Keulstest)

[#]p<0.05 vs. 30 mg/kg 週1回投与群及び30 mg/kg 週2回投与群 (Student-Newman-Keulstest)

RBC：赤血球数、Hb：ヘモグロビン、Hct：ヘマトクリット

3) 炎症性貧血モデルラットにおける有効性 2週間投与、4週間投与 (*in vivo*)

ラットにペプチドグリカン-多糖(PG-PS)ポリマーを腹腔内注射することにより誘発される炎症性貧血モデルに、ロキサデュスタットを週3回、2週間又は4週間反復経口投与した。

ロキサデュスタット 40 mg/kg を週3回、2週間反復経口投与すると、炎症性貧血ラット動物における貧血の改善(Hb、Hct、RBCの増加、及びRETIの増加傾向)、小赤血球症の改善(平均赤血球容積(MCV)及びMCHの増加)、血色素減少症の改善(平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)の増加)が認められた。また、関節炎に伴う足蹠炎症が軽減した。ロキサデュスタット投与により、炎症性貧血動物の肝でのヘプシジン mRNA の発現が低下した³⁵⁾。

ロキサデュスタット 30 mg/kg を週3回、4週間反復経口投与すると、炎症性貧血ラットでは貧血の改善(Hb、Hct 及び RBC の増加)、小赤血球症の改善(MCV 及び MCH の増加)、及び血色素減少症の改善(MCHC 増加)が認められた。血清鉄値及びトランスフェリン飽和度は、対照溶媒と比較して、ロキサデュスタットにより有意に増加した。遺伝子発現については、炎症性貧血ラットにおいて、対照溶媒と比較してロキサデュスタットにより、肝でのヘプシジン mRNA の発現は有意に減少し、十二指腸では鉄吸収に関わる2種類の蛋白である、二価金属トランスポーター1(DMT1)及び十二指腸シトクロム b(Dcytb)の mRNA 発現が増加した。ダルベポエチン及びグルコン酸ナトリウム第二鉄塩複合物は、血清鉄の項目及び鉄代謝関連遺伝子に対してロキサデュスタット様の作用を示さなかった³⁶⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

炎症性貧血モデルラットにおける2週間投与後の血液学的検査値

ロキサデュスタット 投与群 (mg/kg)	炎症性貧血(PG-PS)群		Sham 群	
	0 (Control)	40	0 (Control)	40
RBC×10 ⁶ /μL	7.9±0.1	9.1±0.1*	8.7±0.2	10.0±0.3*
Hb g/dL	11.6±0.3	15.0±0.3*	15.3±0.4	19.6±0.4*
Hct%	33.5±0.6	42.2±0.8*	43.1±0.9	54.5±0.9*
MCV fL	42.3±0.3	46.4±0.5*	49.3±0.3	54.5±0.8*
MCH pg	14.7±0.1	16.5±0.3*	17.5±0.1	19.7±0.2*
MCHC g/dL	34.6±0.2	35.6±0.3*	35.5±0.2	36.1±0.2
RDW%	23.8±0.5	35.9±1.1*	15.9±0.1	28.1±1.8*
WBC×10 ³ /μL	37.1±2.5	30.6±1.3*	12.0±0.4	8.8±0.8
RETI%	4.9±0.9	7.1±1.3	4.5±2.1	9.4±0.9*
RETI×10 ³ /μL	387±67.8	644±117	380±172	944±89.5*

平均値±標準誤差 PG-PS 群 7-8 例、Sham 群 4 例

*p<0.05 vs control (Student-Newman-Keuls test)

RBC：赤血球数、Hb：ヘモグロビン、Hct：ヘマトクリット、MCV：平均赤血球容積、MCH：平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度、RDW：赤血球分布幅、WBC：白血球数、RETI：網状赤血球数

炎症性貧血モデルラットにおける4週間投与後の血液学的検査値

	0(Control)	ロキサデュスタット (30 mg/kg) 週3回経口投与	ダルベポエチン (30 μg/kg) 隔週で静脈内投与	グルコン酸ナトリウム 第二鉄塩複合物 (1.5 mg/kg) 週1回静脈内投与
RBC×10 ⁶ /μL	7.33±0.25	8.61±0.22*	7.81±0.32	7.41±0.17
Hb g/dL	9.5±0.4	13.6±0.3*	10.1±0.5	9.6±0.3
Hct%	28.8±1.1	38.5±1.0*	30.1±1.2	29.0±0.7
MCV fL	39.3±0.5	44.8±0.4*	38.6±0.3	39.1±0.2
MCH pg	13.0±0.2	15.9±0.4*	13.0±0.1	13.0±0.1
MCHC g/dL	33.0±0.3	35.5±0.6*	33.7±0.3	33.2±0.2
RDW%	26.2±0.6	32.7±0.8*	27.2±1.1	27.7±0.7
WBC×10 ³ /μL	32.2±3.1	24.0±2.9	36.2±3.0	37.4±5.4
MONO×10 ³ /μL	6.9±1.4	2.3±0.7*	6.7±1.1	6.5±1.3
NEU×10 ³ /μL	14.4±1.3	11.0±1.3	17.0±1.5	16.8±2.3

平均値±標準誤差 各群 7-8 例

*p<0.05 vs control (Student-Newman-Keuls test)

RBC：赤血球数、Hb：ヘモグロビン、Hct：ヘマトクリット、MCV：平均赤血球容積、MCH：平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度、RDW：赤血球分布幅、WBC：白血球数、MONO：単球数、NEU：好中球数

VI. 薬効薬理に関する項目

4) 腎性貧血モデルラットにおける有効性 (*in vivo*)

5/6 腎摘手術を施したラット(腎性貧血ラット、1 群 8~9 例)にロキサデュスタット(20 又は 40 mg/kg)を 2 週間経口投与した。1 週目は週 3 回、翌週は週 2 回とした。

腎性貧血ラットにロキサデュスタットを投与したところ、両用量とも対照溶媒群と比較して、Hb、Hct 及び RBC は有意に増加し、いずれの群でも体重が増加した。一方、腎機能の血清マーカーへの影響は認められなかった³⁷⁾。

腎性貧血モデルラットにおける 2 週間投与後の血液学的検査値

	正常ラット		腎性貧血ラット		
投与量(mg/kg)	0(Control)	20	0(Control)	20	40
WBC $\times 10^3/\mu\text{L}$	12.3 $\pm$ 2.6	15.2 $\pm$ 2.6	15.3 $\pm$ 3.9	16.2 $\pm$ 4.3	16.0 $\pm$ 4.9
RBC $\times 10^6/\mu\text{L}$	8.8 $\pm$ 0.4	9.6 $\pm$ 0.4	7.0 $\pm$ 1.0	8.2 $\pm$ 0.7*	9.0 $\pm$ 0.7*
Hb g/dL	15.0 $\pm$ 0.5	17.8 $\pm$ 0.9*	12.7 $\pm$ 1.6	15.8 $\pm$ 0.9*	17.9 $\pm$ 1.9*
Hct%	44.1 $\pm$ 1.5	50.8 $\pm$ 2.2*	37.3 $\pm$ 4.3	45.5 $\pm$ 2.3*	51.1 $\pm$ 4.7*
MCV fL	50.3 $\pm$ 1.2	52.8 $\pm$ 1.5*	53.7 $\pm$ 2.7	56.0 $\pm$ 3.1*	56.5 $\pm$ 1.1*
MCH pg	17.1 $\pm$ 0.3	18.4 $\pm$ 0.6*	18.3 $\pm$ 1.1	19.5 $\pm$ 1.1*	19.8 $\pm$ 0.7*
MCHC g/dL	34.0 $\pm$ 0.5	34.9 $\pm$ 0.6	34.1 $\pm$ 1.0	34.8 $\pm$ 0.6	35.0 $\pm$ 0.8
RDW%	16.5 $\pm$ 0.7	21.4 $\pm$ 2.8*	17.7 $\pm$ 2.3	23.6 $\pm$ 3.5*	28.9 $\pm$ 3.9*
RETI%	4.5 $\pm$ 0.9	6.5 $\pm$ 1.3	9.6 $\pm$ 6.5	8.9 $\pm$ 5.1	9.0 $\pm$ 2.7
RETI $\times 10^3/\mu\text{L}$	389 $\pm$ 64	621 $\pm$ 135	617 $\pm$ 258	699 $\pm$ 325	795 $\pm$ 184

平均値 $\pm$ 標準偏差 各群 8~9 例

*p<0.05 vs control (Student-Newman-Keuls test)

WBC : 白血球数、RBC : 赤血球数、Hb : ヘモグロビン、Hct : ヘマトクリット、MCV : 平均赤血球容積、MCH : 平均赤血球ヘモグロビン量、MCHC : 平均赤血球ヘモグロビン濃度、RDW : 赤血球分布幅、RETI : 網状赤血球数

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

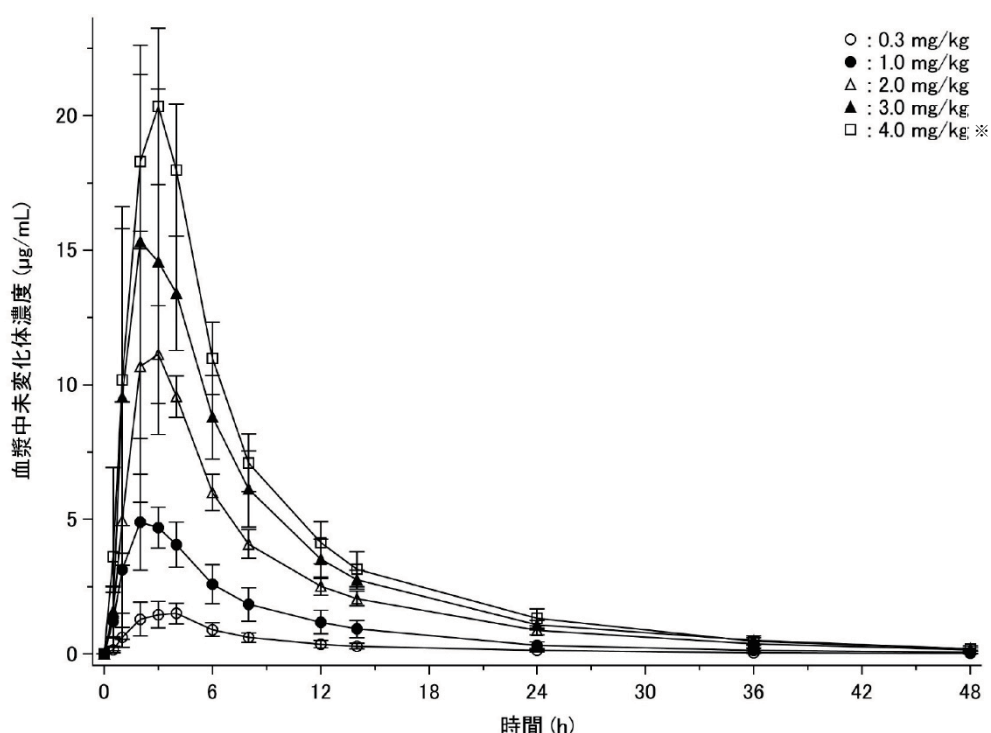
1) 健康被験者

① 単回投与

健康成人男性(30 例)に本剤 0.3～4.0 mg/kg を空腹時に単回経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった²⁶⁾。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

本剤単回投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移



平均値±標準偏差 (各群 6 例)

健康成人における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	例数	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (µg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.3 mg/kg	6	1.9±0.3	3.0(2.0-4.0)	13.8±3.4	8.3±0.9
1.0 mg/kg	6	5.4±1.0	2.0(2.0-3.0)	43.6±11.9	8.4±2.3
2.0 mg/kg	6	12.9±2.3	2.0(1.0-4.0)	99.7±13.3	9.3±2.1
3.0 mg/kg	6	18.9±3.5	2.0(2.0-4.0)	139.3±18.9	9.0±1.9
4.0 mg/kg※	6	20.8±2.3	3.0(1.0-4.0)	168.8±22.0	8.0±0.5

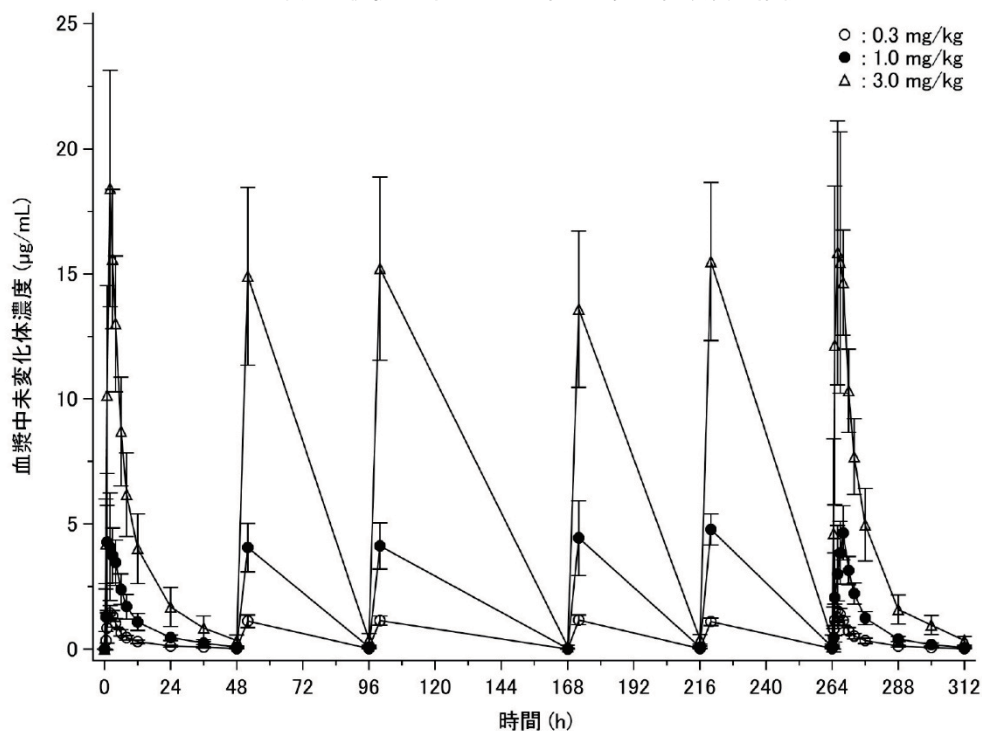
平均値±標準偏差、t_{max} は中央値(範囲)

② 反復投与

健康成人男性(21 例)に本剤 0.3～3.0 mg/kg を空腹時に週 3 回 2 週間反復経口投与したとき、血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは下記のとおりであった。いずれの投与量でも速やかに定常状態に達し、蓄積性はほとんど認められなかった²⁶⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

本剤反復投与時の平均血漿中未変化体濃度の推移



平均値±標準偏差（各群 7 例）

健康成人における反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量	測定日	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₂₄ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
0.3 mg/kg	1	7	1.6±0.2	2.0(1.0-3.0)	10.7±1.3	9.9±1.2
	12	7	1.8±0.4	2.0(0.5-3.0)	12.0±1.6	10.4±1.8
1.0 mg/kg	1	7	5.4±1.4	2.0(1.0-6.0)	37.4±4.2	9.6±1.1
	12	7	5.2±0.8	4.0(2.0-6.0)	39.7±3.8	9.0±1.6
3.0 mg/kg	1	7	18.8±4.2	2.0(1.0-2.0)	138.5±32.9	9.9±2.4
	12	7	18.1±2.5	2.0(1.0-4.0)	153.1±31.9	9.7±1.1

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

2) 血液透析患者

血液透析患者(12 例)に本剤 1.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg を空腹時に単回経口投与したとき、透析前(透析 2.5 時間前)投与と透析後投与で本剤の薬物動態に顕著な差はなく、透析の影響は僅かであった³⁸⁾。

血液透析患者における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量	投与タイミング	例数	C _{max} (μg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₂₄ (μg·h/mL)	t _{1/2} (h)
1.0 mg/kg	透析前	6	4.4±0.5	2.5(2.0-4.0)	40.2±5.5	15.8±5.1
	透析後	6	5.6±1.3	1.5(1.0-6.0)	45.8±5.2	15.5±3.1
2.0 mg/kg	透析前	6	9.4±1.2	3.0(1.0-4.0)	90.8±30.4	16.2±7.1
	透析後	6	13.0±2.0	2.5(1.0-4.0)	103.4±27.7	20.9±10.5

平均値±標準偏差、t_{max}は中央値(範囲)

(3) 中毒域

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

健康男性被験者(16例)に本剤 100 mg^{*}を空腹時及び食後に単回経口投与したとき、最小 2 乗幾何平均値の比(食後投与/空腹時投与)は、AUC_{last}で 94.11%(90%CI: 89.67%、98.78%)、AUC_{inf}で 94.44%(90%CI: 89.93%、99.18%)及び C_{max}で 79.88%(90%CI: 72.09%、88.52%)であった。食事により、C_{max}が約 20%低下したが、AUC の低下は僅かであった³⁹⁾。

血漿中未変化体の主な薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	最小 2 乗幾何平均値		最小 2 乗幾何平均値の比 食後投与/空腹時投与 (90%CI)
	空腹時投与(N=15)	食後投与(N=15)	
AUC _{last} (ng・h/mL)	86500	81400	0.9411 (0.8967, 0.9878)
AUC _{inf} (ng・h/mL)	87600	82700	0.9444 (0.8993, 0.9918)
C _{max} (ng/mL)	10400	8310	0.7988 (0.7209, 0.8852)

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

2) 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

＜リン吸着薬＞

本剤とセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムの併用により、本剤の AUC_{inf}及び C_{max}は低下した。本剤をリン吸着薬の投与の少なくとも 1 時間前又は 1 時間後に投与すると、本剤の C_{max} 及び AUC_{inf}の低下は軽減された⁴⁰⁾(外国人データ)。

本剤と炭酸ランタン水和物の併用によって、本剤の AUC_{inf}は 12%低下し、C_{max}は影響を受けなかった⁴¹⁾。

本剤の薬物動態に対するリン吸着薬の影響

リン吸着薬	リン吸着薬投与量	本剤投与量	本剤の投与タイミング	例数	幾何平均比(90%CI) (リン吸着薬併用投与時/ロキサデュスタット単独投与時)	
					C _{max}	AUC _{inf}
セベラマー炭酸塩	2400 mg 1日3回投与	200 mg [*] 単回投与	同時投与	24	0.34 (0.31、0.38)	0.33 (0.31、0.36)
			リン吸着薬投与1時間前	30	0.74 (0.68、0.82)	0.59 (0.56、0.63)
			リン吸着薬投与1時間後	30	0.88 (0.79、0.97)	0.76 (0.72、0.81)
酢酸カルシウム	1900 mg 1日3回投与		同時投与	24	0.48 (0.43、0.54)	0.54 (0.49、0.58)
			リン吸着薬投与1時間前	30	0.81 (0.73、0.89)	0.69 (0.65、0.73)
			リン吸着薬投与1時間後	30	0.98 (0.89、1.07)	0.83 (0.78、0.88)

＜その他の薬剤＞

オメプラゾール(プロトンポンプ・インヒビター、外国人データ)、クレメジン(球形吸着炭)は本剤の薬物動態に対して影響を与えなかった^{42), 43)}。

本剤の薬物動態に対するその他の併用薬の影響は下表のとおりであった^{44), 45)}(外国人データ)。

VII. 薬物動態に関する項目

本剤の薬物動態に対する併用薬の影響

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	例数	幾何平均比(90%CI) (相互作用薬併用投与時／単独投与時)	
				C _{max}	AUC _{inf}
ゲムフィブロジル(国内未承認)(CYP2C8 及び OATP1B1 阻害剤)	600 mg 1 日 2 回投与	100 mg [※] 単回 投与	18	1.37 (1.29、1.46)	2.35 (2.15、2.56)
プロベネシド(UGT、OAT1 及び OAT3 阻害剤)	500 mg 1 日 2 回投与		18	1.38 (1.22、1.56)	2.25 (2.14、2.37)

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

3) 本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

<HMG-CoA 還元酵素阻害剤(OATP1B1/BCRP 基質)>

本剤とシンバスタチン、シンバスタチンの活性代謝物(アシド体)、ロスバスタチン又はアトルバスタチンの併用により、これらの AUC_{inf} 及び C_{max} は上昇した。シンバスタチンを本剤投与の 2 時間前、4 又は 10 時間後に投与したところ、同時投与時と同様に、シンバスタチンの AUC_{inf} 及び C_{max} は上昇した^{46), 47)}(外国人データ)。

HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬物動態に対する本剤の影響

併用薬	併用薬 投与量	本剤 投与量	HMG-CoA 還 元酵素阻害剤 投与のタイミ ング	例数	幾何平均比(90%CI) (本剤併用投与時／単独投与時)	
					C _{max}	AUC _{inf}
シンバスタチン	シンバスタ チンを 40 mg 単回投与	200 mg※ 隔日 投与	同時投与	28	1.87 (1.56、2.23)	1.75 (1.47、2.09)
			本剤投与 2 時間前	24	2.32 (1.92、2.79)	1.68 (1.44、1.96)
			本剤投与 4 時間後	24	3.10 (2.57、3.74)	1.74 (1.50、2.03)
			本剤投与 10 時間後	24	2.39 (1.98、2.87)	1.56 (1.34、1.82)
シンバスタチン アシド体(代謝物)			同時投与	28	2.76 (2.34、3.24)	1.85 (1.54、2.23)
			本剤投与 2 時間前	24	2.34 (1.99、2.76)	1.89 (1.62、2.21)
			本剤投与 4 時間後	24	5.98 (5.08、7.04)	3.42 (2.94、3.99)
			本剤投与 10 時間後	24	3.37 (2.86、3.97)	2.51 (2.16、2.93)
ロスバスタチン	10 mg 単回投与		同時投与	28	4.47 (3.86、5.18)	2.93 (2.63、3.25)
アトルバスタチン	40 mg 単回投与		同時投与	24	1.34 (1.11、1.63)	1.96 (1.71、2.26)

<その他の薬剤>

本剤 200 mg[※]との併用によって、ブプロピオン(CYP2B6 基質、国内未承認)、ワルファリン(CYP2C9 基質)の薬物動態に変化は認められず、本剤 150 mg[※]との併用によってロシグリタゾン(CYP2C8 基質、国内未承認)の薬物動態に変化は認められなかった^{48)~50)}(外国人データ)。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

VII. 薬物動態に関する項目

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

健康被験者に本剤 100 mg^{*}を空腹時及び食後(各 24 例)に投与したときの消失速度定数は、空腹時投与で $0.0590 \pm 0.0199(\text{h}^{-1})$ 、食後投与で $0.0608 \pm 0.0189(\text{h}^{-1})$ であった⁵¹⁾(外国人データ)。

<参考>

外国人健康被験者を対象に本剤 40、160^{*}及び 200 mg^{*}を週 3 回、2 週間経口投与したときの消失速度定数を評価した(外国人データ)⁵²⁾。

健康被験者における週 3 回反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量		40 mg	160 mg [*]	200 mg [*]
λ_z (h ⁻¹)	Day 1	0.08776 ± 0.01	0.09273 ± 0.02	0.09642 ± 0.01
	Day 12	0.06686 ± 0.01	0.08844 ± 0.01	0.08427 ± 0.01

平均値±標準偏差(各群n=13)

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(4) クリアランス

健康男性被験者(21 例)に本剤 0.3～3.0 mg/kg を空腹時に週 3 回 2 週間反復経口投与したときのクリアランスは下記の通りであった²⁶⁾。

健康男性被験者における週 3 回反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量		0.3 mg/kg	1.0 mg/kg	3.0 mg/kg
CL/F (mL/h/kg)	Day 1	24.073 ± 3.8588	22.919 ± 2.4534	19.446 ± 5.0867
	Day 12	21.900 ± 3.8420	22.267 ± 2.4826	17.391 ± 3.7802

平均値±標準偏差(各群n=7)

血液透析施行中の腎性貧血患者(12 例)に本剤 1.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときのクリアランスを評価した。週初めの最大透析間隔後の透析日である day1 の透析終了後、ロキサデュスタットの 1 回目の投与を行った。翌週初めの最大透析間隔後の透析日である day8 にロキサデュスタットの 2 回目の投与を行い、ロキサデュスタット投与 2.5 時間後より透析を開始した³⁸⁾。

血液透析施行中の腎性貧血患者における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量		1.0 mg/kg	2.0 mg/kg
CL/F (mL/h/kg)	Day 1	16.862 ± 5.3090	15.716 ± 6.0410
	Day 8	19.165 ± 5.5695	18.895 ± 8.7229

平均値±標準偏差(各群n=6)

(5) 分布容積

血液透析施行中の腎性貧血患者(12 例)に本剤 1.0 mg/kg 又は 2.0 mg/kg を空腹時に単回経口投与したときの見かけの分布容積を評価した。週初めの最大透析間隔後の透析日である day1 の透析終了後、ロキサデュスタットの 1 回目の投与を行った。翌週初めの最大透析間隔後の透析日である day8 にロキサデュスタットの 2 回目の投与を行い、ロキサデュスタット投与 2.5 時間後より透析を開始した³⁸⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

血液透析施行中の腎性貧血患者における単回投与時の薬物動態パラメータ

投与量		1.0 mg/kg	2.0 mg/kg
Vd/F (mL/kg)	Day 1	362.410±97.6227	445.065±278.5548
	Day 8	411.041±90.0142	378.986±101.7260

平均値±標準偏差(各群n=6)

外国人健康被験者を対象に本剤 40、160[※]及び 200 mg[※]を週 3 回、2 週間経口投与したときの見かけの分布容積を評価した(外国人データ)⁵²⁾。

健康被験者における週 3 回反復投与時の薬物動態パラメータ

投与量		40 mg	160 mg [※]	200 mg [※]
Vz/F (L)	Day 1	17.2±4.67	16.0±2.5	18.7±2.65
	Day 12	23.6±7.69	16.5±3.1	20.9±3.77

平均値±標準偏差(各群n=13)

※本剤の承認された効能又は効果は「V.1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

透析施行中または保存期の日本人腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(CL-0303、CL-0304)及び第Ⅲ相試験(CL-0302、CL-0307、CL-0308、CL-0310、CL-0314)を解析対象とした母集団薬物動態解析⁵³⁾を行ったところ、ロキサデュスタットの薬物動態データは、一次吸収過程を伴い、なおかつ CL/F、Vp/F、Ka の個体間変動を組み込んだ 2-コンパートメント消失モデルによって良好に表現された。

(2) パラメータ変動要因

血液透析患者、腹膜透析患者と保存期慢性腎臓病患者における薬物動態に顕著な差は認められず^{53)、54)}、クリアランスは 0.905L/h であると推定された。また、体重、年齢、性別による有効性及び安全性の明らかな又は一貫した差は示されず、これらの内因性要因によりロキサデュスタットの用量を調節する必要はない⁵³⁾。

4. 吸収

(1) 吸収部位・吸収率

本剤を空腹時に経口投与したとき、おおむね投与後 2 時間に C_{max} に到達する。

健康成人男性(16 例)に本剤 100 mg[※]を食後に単回経口投与したときの C_{max} の平均値は、空腹時単回経口投与と比較して 20%低値であったが、AUC_{inf}への影響は僅かであった³⁹⁾。

健康被験者に ¹⁴C 標識したロキサデュスタット(¹⁴C-ロキサデュスタット)を単回経口投与したとき、ロキサデュスタットの尿中回収率、並びに第Ⅰ相代謝物(酸化体)及び第Ⅱ相代謝物(抱合体)の尿中及び糞中回収率の合計は投与量の 60%であり、消化管吸収率が高いことが示された^{55)、56)} (外国人データ)。

※本剤の承認された効能又は効果は「V.1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V.3. 用法及び用量」を参照。

(2) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

＜参考：ラット、カニクイザル＞

雄性 SD ラットにロキサデュスタット 6、20 及び 60 mg/kg を単回経口投与したとき、絶対バイオアベイラビリティ(F)は、それぞれ 85.6%、100.0%及び 89.5%であった⁵⁷⁾。

VII. 薬物動態に関する項目

ロキサデュスタットを 3、10 及び 30 mg/kg の用量でカニクイザルへ単回経口投与したときの F は、雄でそれぞれ 72.2%、40.4%及び 57.5%、雌でそれぞれ 66.4%、51.7%及び 82.8%であった⁵⁸⁾。

経口投与後、ロキサデュスタットは速やかに吸収され、F が高かったことから、動物において経口吸収性は良好であり、初回通過効果は小さいことが示された。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

有色ラットに ¹⁴C-ロキサデュスタット(20 mg/kg)を単回経口投与し、投与後 96 時間までの放射能の組織分布を評価した。放射能の C_{max} が低値であった組織は、低い順から、雄で精囊、髄質、脊髄、大脳、骨及び眼球、雌で脊髄、髄質、嗅葉、大脳、小脳及び眼球であった。

小脳では投与後 1 時間に 1.06 µg eq./g、投与後 6 時間に 0.389 µg eq./g、大脳では投与後 1 時間に 0.632 µg eq./g、投与後 6 時間に 0.405 µg eq./g、延髄では投与後 1 時間に 0.525 µg eq./g、脊髄では投与後 1 時間に 0.628 µg eq./g の放射能濃度が検出された⁵⁹⁾。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>

出生前及び出生後の発生に関する試験で、ロキサデュスタットを雌性 SD ラットに 5、10 及び 20 mg/kg の用量で妊娠 7 日から 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与し、胎盤通過性を評価した。妊娠 20 日の母体及び胎児から血漿を採取し、ロキサデュスタット濃度を測定した。検討した全ての用量において、妊娠 20 日の胎児の血漿中からロキサデュスタットが検出された⁶⁰⁾。

F1 世代の胎児及び児動物におけるロキサデュスタットの血漿中濃度は、妊娠 20 日の胎児及び出生後 4 及び 21 日の児動物において、母動物での用量増加に従い平均濃度が上昇した⁶⁰⁾。

ロキサデュスタットの血漿中濃度 (µg/mL)

投与量		溶媒	5 mg/kg/日	10 mg/kg/日	20 mg/kg/日
母体	妊娠 20 日	下限値未満(n=4)	15.8(n=3)	39.5(n=4)	82.4(n=4)
胎児	妊娠 20 日	下限値未満(n=4)	1.2(n=3)	3.3(n=4)	11.9(n=4)
児動物	出生後 4 日	下限値未満(n=24)	6.0(n=25)	12.3(n=25)	16.2(n=24)
児動物	出生後 21 日	下限値未満(n=25)	3.6(n=25)	11.5(n=25)	20.9(n=9)

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

出生前及び出生後の発生に関する試験で、ロキサデュスタットを授乳中の雌性ラットに 5、10 及び 20 mg/kg の用量で妊娠 7 日から授乳 20 日まで 1 日 1 回反復経口投与し、ロキサデュスタットの乳汁中への排泄を評価した。授乳 10 日に母体から母乳及び血漿を採取し、出生後 4 日及び 21 日の哺乳児から血漿を採取した。

検討した全ての用量において、授乳 10 日のロキサデュスタットの乳汁中濃度は、同じ時点の血漿中濃度(投与約 2 時間後)に比べて高く、用量の増加に伴い増加した。出生後 4 日及び 21 日の全ての哺乳児においてロキサデュスタットが血漿から検出され、用量の増加に伴い増加した⁶⁰⁾。

ロキサデュスタットの濃度 (µg/mL)

投与量			溶媒	5 mg/kg/日	10 mg/kg/日	20 mg/kg/日
母体	授乳 10 日	血漿中濃度	下限値未満(n=5)	6.9(n=5)	23.9(n=5)	50.0(n=5)
母体	授乳 10 日	乳汁中濃度	0.001(n=3)	30.7(n=5)	57.1(n=5)	70.7(n=5)
児動物	出生後 4 日	血漿中濃度	下限値未満(n=24)	6.0(n=25)	12.3(n=25)	16.2(n=24)
児動物	出生後 21 日	血漿中濃度	下限値未満(n=25)	3.6(n=25)	11.5(n=25)	20.9(n=9)

VII. 薬物動態に関する項目

児動物では、10 及び 20 mg/kg 群では離乳前に多くの出生児が死亡し、全ての用量において出生児の体重低下に関連した発達遅延が認められた⁶⁰⁾。

(4) 髄液への移行性

(「VII. 5. (1) 血液－脳関門通過性」の項参照)

(5) その他の組織への移行性

1) その他の組織

該当資料なし

<参考：ラット>

雌雄有色ラットに ^{14}C -ロキサデュスタット(20 mg/kg)を単回経口投与した結果、投与後 1 時間において、放射能は検討した全ての組織において検出された。ほとんどの組織において、放射能濃度は投与後 1 時間に $C_{\max}$ に達した。放射能濃度は、血流量の多い、消失に関与する組織である肝臓、腎臓などで高い傾向を示した。放射能は、消化管、肝臓及び皮膚を除いて、投与後 48 時間までに検出限界未満まで減少した。消化管を除き、放射能の $C_{\max}$ が高値であった組織は、高い順から、雄で腎皮質、腎臓、肝臓、腎髄質、肺及び心筋、雌で腎皮質、肝臓、腎臓、腎髄質、肺及び副腎であった。放射能の $C_{\max}$ が低値であった組織は、低い順から、雄で精囊、髄質、脊髄、大脳、骨及び眼球、雌で脊髄、髄質、嗅葉、大脳、小脳及び眼球であった。投与後 96 時間では、雄の皮膚並びに雌の肝臓及び皮膚を除いて、検討した全ての組織において、放射能は検出限界未満であった。放射能の分布に明らかな性差は認められなかった⁵⁹⁾。

2) 血球移行性

健康成人に ^{14}C -ロキサデュスタット 200 mg^{*}を単回経口投与したとき、血液中の総放射能(AUC_{inf})は血漿中の総放射能(AUC_{inf})の 51.4%であった。放射能の血球移行性は低く、放射性標識体 (ロキサデュスタット及び代謝物)が主に血漿に分布し、血球への分布が少ないことが示唆された⁵⁵⁾ (外国人データ)。この結果は、*in vitro* での ^{14}C -ロキサデュスタットの血液／血漿濃度比(0.6)と一致した。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

(6) 血漿蛋白結合率

^{14}C -ロキサデュスタットの血漿蛋白結合率は平衡透析法を用いて評価した。ロキサデュスタット 2、10 及び 40 $\mu\text{g/mL}$ 添加時のヒト血漿蛋白結合率(平均値 $\pm$ 標準偏差)はそれぞれ、 $98.95\pm 0.15\%$ 、 $99.01\pm 0.04\%$ 及び $98.99\pm 0.04\%$ であった。このロキサデュスタット濃度範囲には、透析患者でのロキサデュスタットの臨床用量での濃度が含まれる。主な結合蛋白はアルブミンであった⁶¹⁾ (*in vitro*)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人男性(6 例)に 200 mg^{*}の ^{14}C -ロキサデュスタットを空腹時に単回経口投与したとき、ヒト血漿中の主成分は未変化体であった。代謝物は 4'-水酸化体の硫酸抱合体(MET3)、4-O- β -グルクロン酸抱合体(MET1)、4-O- β -グルコース抱合体(MET2)が認められ、これら代謝物の曝露量はいずれも薬物由来物質の総曝露量の 10%未満であった⁶²⁾ (外国人データ)。

このマスバランス試験の尿及び糞中代謝物検索の結果から、ロキサデュスタットは以下の 2 つの主要経路により代謝されると考えられた⁵⁵⁾。

1) 水酸化とその後の硫酸抱合による MET4 及び MET3 の生成(合計で投与量の 20%)

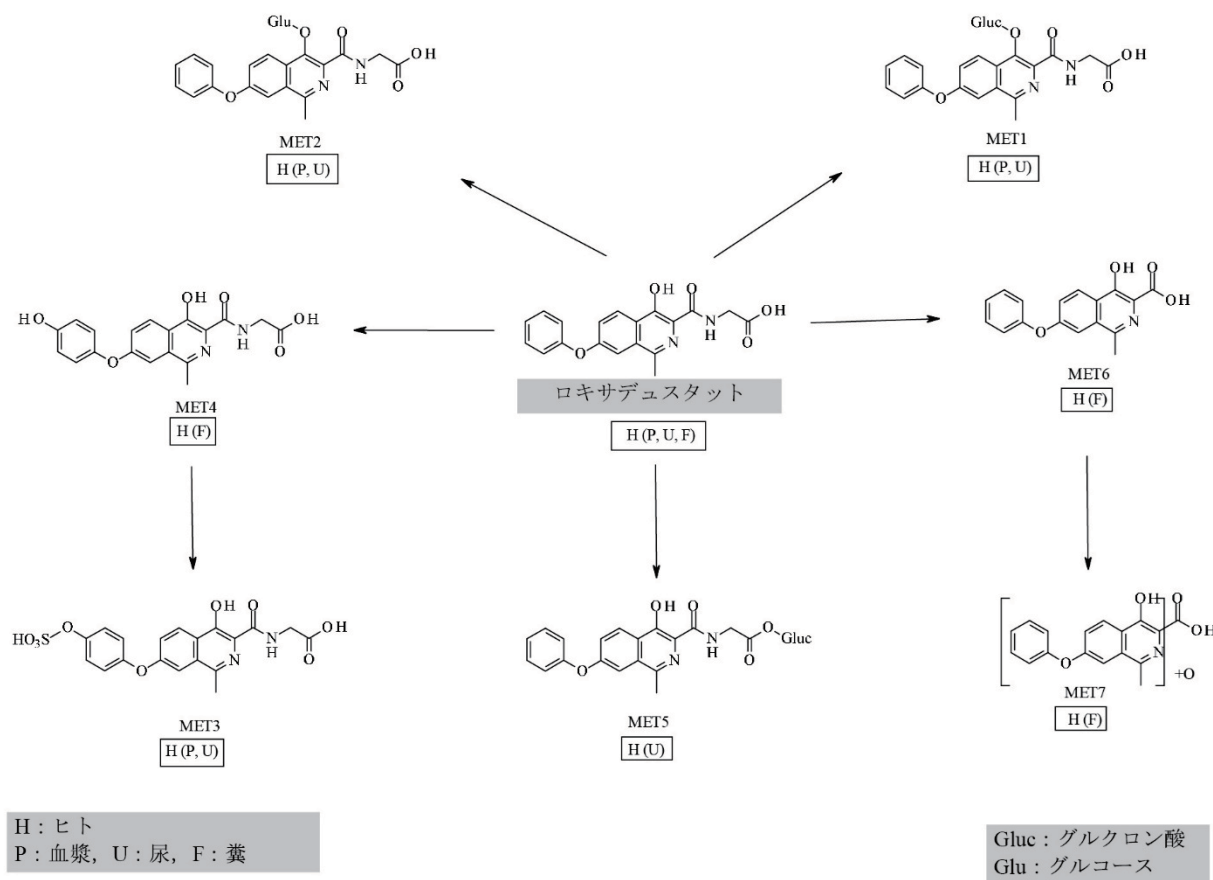
2) O-グルクロン酸抱合による MET1 の生成(投与量の 28%)

主要経路以外の代謝経路は、グルコース抱合による MET2 の生成(投与量の 8.1%)、アシルグルクロン酸抱合体による MET5 の生成(投与量の 0.6%)、脱アルキル化による MET7 及び MET6 の生成(合計で投与量の約 3.6%)などであった。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

VII. 薬物動態に関する項目

ヒトにおける主要代謝経路



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

1) 水酸化代謝

ヒト肝ミクロソーム(HLM)及び遺伝子組換えヒト CYP 発現系を用いて MET4 の生成に寄与する CYP 分子種を検討した。評価した遺伝子組換えヒト CYP 発現系のうち、CYP1A1 及び CYP2C8 のみで MET4 の生成が認められた。HLM における CYP1A1 の発現が少ないことを考慮すると、ヒト肝においてロキサデュスタットから MET4 への代謝に寄与する主な CYP 分子種は CYP2C8 と考えられた。CYP2C8 発現系を用いたときの固有クリアランス(CL_{int})は 0.0125 µL/min/pmol P450 であった⁶³⁾ (in vitro)。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

2) 4-O-β-グルクロン酸抱合代謝

ウリジン二リン酸グルクロン酸を添加した HLM、ヒト腎ミクロソーム(HRM)及び遺伝子組換えヒトウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素(UGT)発現系を用いて、MET1 の生成に寄与する UGT 分子種を同定した。MET1 は HLM 及び HRM の両方で生成した。評価した遺伝子組換えヒト UGT 発現系のうちで、UGT1A7、UGT1A8 及び UGT1A9 発現系において MET1 の生成が認められた。HLM 中では UGT1A7 及び UGT1A8 は発現していないことから、ヒト肝における MET1 へのグルクロン酸抱合に寄与する主な UGT 分子種は UGT1A9 であり、肝以外では UGT1A7 及び UGT1A8 が関与する可能性が示唆された。UGT1A9 発現系を用いたときの CL_{int} は 2.29 µL/min/mg であった⁶⁴⁾ (in vitro)。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

VII. 薬物動態に関する項目

3) CYP 分子種に対する阻害作用

ロキサデュスタットは CYP2B6、CYP2C8 及び CYP2C9 に対して阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 110、16 及び 140 $\mu\text{mol/L}$ であった。ロキサデュスタットは CYP2A6 及び CYP3A4/5 (ミダゾラムの 1'-水酸化活性) に対しても阻害作用を示し、 K_i 値はそれぞれ 340 及び 460 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、ロキサデュスタットは CYP2D6 及び CYP2E1 に対して明らかな阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値 $> 500 \mu\text{mol/L}$)。

また、ロキサデュスタットは CYP1A2、CYP2A6 及び CYP3A4/5 に対して時間依存的な阻害作用を示したが、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP2E1 に対しては時間依存的な阻害作用を示さなかった。

追加検討において、ロキサデュスタットは CYP1A2、CYP2A6 及び CYP3A4/5 に対する直接阻害作用を示し、 IC_{50} 値はそれぞれ 370、340 及び 370 $\mu\text{mol/L}$ であった⁶⁵⁾ (*in vitro*)。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

4) CYP 分子種に対する誘導作用

ヒト初代培養肝細胞をロキサデュスタット (添加濃度 5、50、250 又は 500 $\mu\text{mol/L}$) と反応させた。ロキサデュスタットは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19 及び CYP3A4/5 の酵素活性及び messenger RNA (mRNA) 発現を誘導しなかったが、これら酵素の活性はそれぞれ最大で 83.9%、94.1%、97.9%、24.5%、26.2% 及び 97.9% 低下した。これらの活性低下は多くの場合、mRNA 発現レベルの低下や肝細胞形態の異常を伴っていた⁶⁶⁾ (*in vitro*)。

5) UGT 分子種に対する阻害作用

ロキサデュスタットの存在下又は非存在下で、マーカー基質を HLM と反応させた。ロキサデュスタットは UGT1A1、UGT1A3、UGT1A4、UGT1A9 及び UGT2B7 を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 58、230、31、200 及び 140 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、ロキサデュスタットは UGT1A6 に対してほとんど阻害作用を示さなかった (IC_{50} 値 $> 300 \mu\text{mol/L}$)⁶⁷⁾。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

(「VII. 4. (2) バイオアベイラビリティ」の項参照)

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ヒト血漿において、総薬物関連物質の 10% を超える代謝物は認められなかったため、FDA の医薬品代謝物の安全性試験ガイダンス (2016 年 11 月) に従い、代謝物の薬理学的評価は実施しなかった。

7. 排泄

健康成人男性 (16 例) に本剤 100 mg^{*} を空腹時に単回経口投与したとき、未変化体の尿中排泄率は約 1% であった³⁹⁾。

健康男性被験者 (6 例) に 200 mg^{*} の ¹⁴C-ロキサデュスタットを空腹時に単回経口投与したとき、投与後 192 時間までの放射能の尿及び糞中排泄率はそれぞれ約 46% 及び約 50% であった⁵⁵⁾ (外国人データ)。

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

8. トランスポーターに関する情報

ロキサデュスタットは breast cancer resistance protein (BCRP)、organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1、organic anion transporter (OAT) 1 及び OAT3 の基質であることが確認され、ミカエリス定数 (K_m) 値はそれぞれ 18.1、49.4、4.7 及び 4.1 $\mu\text{mol/L}$ であった。一方、ロキサデュスタットは、ヒト bile salt export pump (BSEP)、multidrug resistance protein (MRP) 2、OATP1B3、organic cation transporter (OCT) 1、OCT2 及び multidrug and toxin extrusion (MATE) 1 の基質でなかった。

ロキサデュスタットは BCRP、BSEP、OATP1B1、OATP1B3、OAT1 及び OAT3 の輸送活性を阻害し、 IC_{50} 値はそれぞれ 3.05、86.7、2.59、61.1、20.4 及び 15.0 $\mu\text{mol/L}$ であった。OCT1 及び MATE2-K に対する IC_{50} 値は 100 及び 200 $\mu\text{mol/L}$ 以上であり、OCT2 及び MATE1 に対する IC_{50} 値は 300 $\mu\text{mol/L}$ 以上であった⁶⁸⁾ (*in vitro*)。 (「VIII. 7. 相互作用」の項参照)

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

ロキサデュスタット及びその代謝物は、血液透析ではほとんど除去されない。

＜参考＞

維持透析中の末期腎不全患者を対象に、ロキサデュスタット 1.0 mg/kg、2.0 mg/kg を、1 週間の間隔を空けて、単回投与にて 2 回服用した。Day1 において、1 回目の投与を血液透析後 1 時間、2 回目の投与を day8 の血液透析前 2 時間に実施した。各薬物動態パラメータの平均値は、day1(透析後)と day8(透析前)で同様であり、ロキサデュスタット全体のクリアランスに占める透析クリアランスの寄与はほとんどないことが示唆された⁶⁹⁾。

10. 特定の背景を有する患者

(1) 腎機能障害患者

本剤 100 mg^{*}を重度の腎機能障害患者($\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$) 9 例に単回投与した際の AUC_{inf} の平均値は、腎機能正常被験者と比較して 2.2 倍上昇した。 C_{max} の平均値には明確な差はみられなかった⁷⁰⁾(外国人データ)。

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす腎機能の影響

	比較(被験群／対照群)	被験群		対照群		幾何平均比(%) [90%CI]
		n	幾何平均値	n	幾何平均値	
AUC_{inf} (h·ng/mL)	重度腎障害／正常腎機能	9	84200	12	37800	222.59 [184.83、268.05]
	HD 又は HDF 施行中の ESRD(第 1 期)／正常 腎機能	12	73600	12	37800	194.54 [165.03、229.34]
C_{max} (ng/mL)	重度腎障害／正常腎機能	9	7010	12	6530	107.37 [86.88、132.69]
	HD 又は HDF 施行中の ESRD(第 1 期)／正常 腎機能	12	6640	12	6530	101.67 [84.30、122.63]

ESRD：末期腎不全、HD：血液透析、HDF：血液濾過透析

※本剤の承認された効能又は効果は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」を参照。

(2) 肝機能障害患者

本剤 100 mg^{*}を中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類 B) 8 例に単回投与した際の血漿中非結合型の C_{max} 及び AUC_{inf} の平均値は、肝機能正常被験者と比較してそれぞれ 16%高値及び 70%高値であった⁷¹⁾(外国人データ)。(「Ⅷ. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照)

ロキサデュスタットの曝露量に対する中等度肝機能障害の影響

	比較(被験群／対照群)	被験群		対照群		最小 2 乗幾何平均比(%) [90%CI]
		n	最小 2 乗 幾何平均値	n	最小 2 乗 幾何平均値	
$\text{AUC}_{\text{inf,u}}$ (ng·h/mL)	中等度肝機能障害／ 正常肝機能	8	668	8	392	170.37 [119.36、243.19]
$\text{C}_{\text{max,u}}$ (ng/mL)	中等度肝機能障害／ 正常肝機能	8	77.0	8	66.4	115.98 [93.05、144.57]

※本剤の承認された効能又は効果は「Ⅴ. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「Ⅴ. 3. 用法及び用量」を参照。

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 高齢者

高齢健康被験者(65歳以上)24例に本剤 50～200 mg^{*}を単回投与した際の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の平均値は、非高齢健康被験者(18～45歳)と比較してそれぞれ 15%高値及び 23%高値であった⁷²⁾(外国人データ)。

ロキサデュスタットの薬物動態に及ぼす年齢の影響

	比較(被験群／対照群)	被験群		対照群		最小 2 乗幾何平均比(%) [90%CI]
		n	最小 2 乗 幾何平均値	n	最小 2 乗 幾何平均値	
AUC_{inf} (h·ng/mL)	高齢者群／若年者群	24	48974	25	39880	122.80 [108.12、139.49]
$C_{\max}$ (ng/mL)	高齢者群／若年者群	24	6698	25	5821	115.06 [105.16、125.89]

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

本剤投与中に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれがある。本剤の投与開始前に、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の合併症及び既往歴の有無等を含めた血栓塞栓症のリスクを評価した上で、本剤の投与の可否を慎重に判断すること。また、本剤投与中は、患者の状態を十分に観察し、血栓塞栓症が疑われる徴候や症状の発現に注意すること。血栓塞栓症が疑われる症状があらわれた場合には、速やかに医療機関を受診するよう患者を指導すること。[11.1.1 参照]

(解説)

透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験及び保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験において、副作用として「シャント閉塞」7例/824例(0.8%)、「脳梗塞」4例/824例(0.5%)、「深部静脈血栓症」2例/824例(0.2%)、「医療機器内血栓」2例/824例(0.2%)、「急性心筋梗塞」1例/824例(0.1%)、「網膜静脈閉塞」1例/824例(0.1%)、「大脳動脈閉塞」1例/824例(0.1%)、「ラクナ梗塞」1例/824例(0.1%)、「肺塞栓症」1例/824例(0.1%)、「頸静脈血栓症」1例/824例(0.1%)が認められた。また、血液透析患者対象の国内第Ⅲ相試験(CL-0307、CL-0308 及び CL-0312 試験)の併合データにおいて、本剤群ではダルベポエチンアルファ群と比較して血栓塞栓症関連事象の発現割合が高い傾向が認められ(本剤群 11.3%、ダルベポエチンアルファ群 3.9%)、重篤な血栓塞栓症関連事象の発現割合についても、本剤群で高い傾向が認められた(本剤群 8.2%、ダルベポエチンアルファ群 2.6%)。保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相及び国内第Ⅲ相臨床試験(CL-0303、CL-0310 及び CL-0314 試験)の併合データにおいて、血栓塞栓症関連事象はダルベポエチンアルファ群では認められなかったが、本剤群では 2.9%に認められ、重篤な血栓塞栓症関連事象については 1.8%に認められた。本剤投与中に重篤な血栓塞栓症があらわれ、死亡に至るおそれもあることから、本剤の使用に際しては十分な注意が必要と考えられるため警告として設定した。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

(解説)

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を使用した場合、重篤な過敏症症状が発現する可能性があることから、一般的な注意事項として設定した。
- 2.2 ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験において、出生児に対する発生毒性が認められた。臨床試験においては、妊娠中の患者及び試験期間中に妊娠を希望する患者は選択除外基準により除外されたため、臨床試験における関連データの集積はない。ヒトへの外挿性は明らかではないものの、「禁忌」の項に「妊婦又は妊娠している可能性のある女性」を設定し、注意喚起を行うこととした。(「Ⅷ. 6. (5) 妊婦」の項参照)

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤投与開始後及び用量変更後には、ヘモグロビン濃度が目標範囲に到達し、安定するまでは週1回から2週に1回程度ヘモグロビン濃度を確認すること。ヘモグロビン濃度が4週以内に2.0 g/dLを超えるような急激な上昇を認めた場合は、減量・休薬等の適切な処置をとること。[7.2 参照]
- 8.2 本剤投与中はヘモグロビン濃度等を定期的に確認し、腎性貧血の治療に関する最新の情報を参考にして、必要以上の造血作用があらわれないように十分注意すること。赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告がある^{73)~75)}。
- 8.3 本剤投与により血圧が上昇する場合があるので、血圧の推移に十分注意しながら投与すること。
- 8.4 造血には鉄が必要なことから、必要に応じて鉄の補充を行うこと。

(解説)

- 8.1 国内臨床試験より、本剤投与開始時及び用量変更時にはヘモグロビン濃度が安定して推移していることを確認する必要があるため設定した。必要以上の造血に対する処置については、国内臨床試験とガイドライン⁷⁾などの最新情報を参考に設定した。（「Ⅴ.4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照）
- 8.2 赤血球造血刺激因子製剤の臨床試験においてヘモグロビンの目標値を高く設定した場合に、死亡、心血管系障害及び脳卒中の発現頻度が高くなったとの報告^{73)~75)}があるため設定した。
- 8.3 本剤投与により血圧が上昇する場合があります、血圧の推移に十分注意しながら投与する必要があるため設定した。
- 8.4 造血には鉄が必要であることから、必要に応じて鉄剤の投与を適切に行う必要があるため設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓等の患者、又はそれらの既往歴のある患者

本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがある。

9.1.2 高血圧症を合併する患者

血圧上昇があらわれるおそれがある。

9.1.3 悪性腫瘍を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性がある。

9.1.4 増殖糖尿病網膜症、黄斑浮腫、滲出性加齢黄斑変性症、網膜静脈閉塞症等を合併する患者

本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性がある。

(解説)

- 9.1.1 本剤投与により血栓塞栓症を増悪あるいは誘発するおそれがあるため設定した。
- 9.1.2 血圧上昇があらわれるおそれがあるため設定した。
- 9.1.3 本剤の血管新生亢進作用により悪性腫瘍を増悪させる可能性があるため設定した。
- 9.1.4 本剤の血管新生亢進作用により網膜出血があらわれる可能性があるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 中等度以上の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 及び C）のある患者

本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。

本剤 100 mg を中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 B)のある患者に単回投与した際、本剤の血漿中非結合型の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} が上昇した⁷¹⁾。また、本剤では重度の肝機能障害のある患者を対象とした臨床試験は実施していない。[16.6.2 参照]

(解説)

中等度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 B)のある患者に本剤を単回投与した際、本剤の血漿中非結合型の $C_{\max}$ 及び AUC_{inf} の上昇が認められており⁷¹⁾、また重度の肝機能障害(Child-Pugh 分類 C)のある患者への使用経験はないことから、使用に際しての注意喚起が必要と考えられるため設定した。(「VII. 10. (2) 肝機能障害」の項参照)

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。[9.5 参照]

(解説)

本剤は胚・胎児発生毒性を有し、かつ十分な安全域が得られていないことから、妊娠可能な女性患者については避妊を行う必要があると考えられるため設定した。避妊期間については、本剤の消失期間を考慮して、投与期間中及び最終投与後一定期間(一週間)が必要であると考えられた。なお、男性患者においては避妊を行う必要はないと考えられた。(「VIII. 6. (5) 妊婦」の項参照)

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。母動物(ラット)への投与で、本剤は胎児に移行し、本剤の最大臨床用量における曝露量の 0.4 倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8 倍の曝露量で出生児生存率の低値等が報告されている^{60), 76)}。[2.2、9.4 参照]

(解説)

妊婦及び妊娠している可能性のある女性での使用経験はなく、安全性は確立していない。ヒトへの外挿性は明らかではないものの、非臨床試験の結果から本剤の最大臨床用量における曝露量の 0.4 倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8 倍の曝露量で出生児生存率の低値などが報告されている^{60), 76)}ため、妊婦又は妊娠している可能性のある女性への投与を禁忌と設定した。(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」及び「VIII. 6. (4) 生殖能を有する者」の項参照)。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

本剤投与中及び最終投与後 28 日まで授乳を避けさせること。母動物(ラット)への投与で、本剤は乳汁中に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されている^{60), 76)}。

(解説)

本剤は乳汁中に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されている^{60), 76)}ことから、本剤投与中及び最終投与後 28 日までは、授乳を避ける必要があるため設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(解説)

本剤は、臨床試験では成人を対象としており、小児等への使用経験がないため設定した。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、CYP2C8、UGT1A9、BCRP、OATP1B1、OAT1 及び OAT3 の基質であり、BCRP 及び OATP1B1 に対して阻害作用を有する^{63), 64), 68)}。[16.4、16.7.1 参照]

(解説)

In vitro 試験により、本剤は、CYP2C8 及び UGT1A9 分子種のほか、breast cancer resistance protein(BCRP)、organic anion transporting polypeptide(OATP)1B1、並びに organic anion transporter(OAT)1 及び OAT3 の基質であること、また BCRP 及び OATP1B1 に対して阻害作用を有することが示された^{63), 64), 68)}。トランスポーター蛋白(BCRP 及び OATP1B1)を阻害する薬剤との併用により、血中濃度に影響を及ぼす可能性があるため、設定した。(「VII. 6 (1) 代謝部位及び代謝経路」、「VII. 6 (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率」、「VII. 8 トランスポーターに関する情報」の項参照)

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リン結合性ポリマー セベラマー塩酸塩 ビキサロマー [16.7.2 参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。	本剤をセベラマー炭酸塩と同時投与したところ、本剤の AUC_{inf} が低下した ⁴⁰⁾ 。
多価陽イオンを含有する経口薬剤 (カルシウム、鉄、マグネシウム、アルミニウム等を含む製剤) [16.7.2 参照]	本剤と併用した場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため、併用する場合は、前後1時間以上間隔をあけて本剤を服用すること。	本剤を酢酸カルシウムと同時投与したところ、本剤の AUC_{inf} が低下した ⁴⁰⁾ 。
HMG-CoA 還元酵素阻害剤 シンバスタチン ロスバスタチン アトルバスタチン 等 [16.7.3 参照]	HMG-CoA 還元酵素阻害剤による筋障害を増強するおそれがあるため、併用する場合は、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をシンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンと併用したところ、これらの薬剤の AUC_{inf} が上昇した ^{46), 47)} 。また、本剤投与2時間前、本剤投与の4又は10時間後にシンバスタチンを投与した際も曝露量が増加した。 本剤の OATP1B1/BCRP 阻害作用により、これらの薬剤の血漿中濃度を上昇させる。
プロベネシド [16.7.2 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をプロベネシドと併用したところ、本剤の AUC_{inf} が上昇した ⁴⁴⁾ 。 プロベネシドの UGT/OAT 阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる。
ゲムフィブロジル(国内未承認) [16.7.2 参照]	本剤の作用が増強するおそれがあるため、併用する場合は、本剤の減量を考慮するとともに、患者の状態を慎重に観察すること。	本剤をゲムフィブロジルと併用したところ、本剤の AUC_{inf} が上昇した ⁴⁵⁾ 。 ゲムフィブロジルの CYP2C8/OATP1B1 阻害作用により、本剤の血漿中濃度を上昇させる可能性がある。

(解説)

本剤とリン結合性ポリマー、又は多価陽イオンを含有する経口薬剤を同時投与する場合、本剤の作用が減弱するおそれがあるため併用注意に設定した。

本剤をシンバスタチン、ロスバスタチン、アトルバスタチンなどの HMG-CoA 還元酵素阻害剤と併用すると、これらの薬剤の血漿中濃度が上昇するため併用注意に設定した。

本剤をプロベネシド、又はゲムフィブロジル(国内未承認)と併用すると、本剤の作用が増強するおそれがあるため併用注意に設定した。

(「Ⅶ. 1. (4)2)本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響」及び「Ⅶ. 1. (4)3)本剤が併用薬の薬物動態に及ぼす影響」の項参照)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 血栓塞栓症(2.3%)

脳梗塞(0.5%)、急性心筋梗塞(0.1%)、肺塞栓症(0.1%)、シャント閉塞(0.8%)等の血栓塞栓症があらわれることがある。〔1.参照〕

11.1.2 痙攣発作(頻度不明)

(解説)

11.1.1 透析期の腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅲ相比較試験(HD)〔CL-0307〕、国内第Ⅲ相試験(HD)〔CL-0308〕、国内第Ⅲ相長期投与試験(HD)〔CL-0312〕、国内第Ⅲ相試験(PD)〔CL-0302〕及び保存期の腎性貧血患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(ND)〔CL-0303〕、国内第Ⅲ相比較試験(ND)〔CL-0310〕、国内第Ⅲ相貧血改善・改善維持試験(ND)〔CL-0314〕において、副作用として「シャント閉塞」7例/824例(0.8%)、「脳梗塞」4例/824例(0.5%)、「深部静脈血栓症」2例/824例(0.2%)、「医療機器内血栓」2例/824例(0.2%)、「急性心筋梗塞」1例/824例(0.1%)、「網膜静脈閉塞」1例/824例(0.1%)、「大脳動脈閉塞」1例/824例(0.1%)、「ラクナ梗塞」1例/824例(0.1%)、「肺塞栓症」1例/824例(0.1%)、「頸静脈血栓症」1例/824例(0.1%)が認められた。本剤投与中に血栓塞栓症があらわれるおそれがあるため、事象の重篤性を考慮し、重大な副作用として設定した。なお、上記のうち2例については同一症例の中で複数の血栓塞栓症関連の副作用が発現しているため血栓塞栓症の合計は19例/824例(2.3%)として集計した。(「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照)

11.1.2 NDD-CKD患者を対象とした海外第Ⅲ相比較試験(ND)〔CL-0608〕、海外第Ⅲ相比較試験(ND)〔FGCL-060〕、海外第Ⅲ相比較試験(ND)〔C00001〕の併合データにおいて、MedDRA 標準検索式(SMQ)で「痙攣」の狭域検索により、関連する有害事象をグループ化し、痙攣発作に関連する有害事象の発現割合について解析を行った結果、痙攣発作に関連する有害事象の発現割合は、本剤群で1.1%、プラセボ群で0.2%であり、本剤群で高かった。また、人年法で解析した痙攣発作に関連する重篤な有害事象の発現割合についても、本剤群で0.4%、プラセボ群で0.1%であり、本剤群で高かった。透析期慢性腎臓病患者を対象とした欧州第Ⅲ相比較試験(HD+PD)〔CL-0613〕、海外第Ⅲ相比較試験(HD+PD)〔FGCL-063〕、米国第Ⅲ相比較試験(HD+PD)〔FGCL-064〕、海外第Ⅲ相比較試験(HD+PD)〔C00002〕における痙攣発作に関連する有害事象の発現割合について同様に解析を行ったところ、本剤群で2.0%、実薬対照群で1.6%であり、本剤群で高かった。なお、NDD-CKD及び透析期慢性腎臓病患者を対象とした全ての国内臨床試験において本剤群では痙攣発作に関連する有害事象は報告されていない。

国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において本剤群では痙攣発作に関連する有害事象は報告されていないが、海外第Ⅲ相臨床試験においては、痙攣発作に関連する有害事象の発現割合が本剤群でプラセボ群又は実薬対照群よりも高いことから、重大な副作用として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	1%以上	0.5～1%未満	0.5%未満	頻度不明
心臓障害			うっ血性心不全、動悸	
内分泌障害			甲状腺機能低下症	
眼障害			網膜出血	
胃腸障害	嘔吐、下痢、便秘	悪心、腹部不快感	腹痛、消化不良、胃障害	
一般・全身障害及び投与部位の状態			浮腫、末梢性浮腫、倦怠感	
感染症及び寄生虫症			結膜炎	
傷害、中毒及び処置合併症			シャント狭窄	
臨床検査		リパーゼ増加	ALT 増加、CK 増加	血中甲状腺刺激ホルモン減少、血中ビリルビン増加
代謝及び栄養障害			高カリウム血症、高リン酸塩血症、鉄欠乏、食欲減退、低アルブミン血症	
神経系障害			浮動性めまい	
精神障害			不眠症	
生殖系及び乳房障害			女性化乳房	
呼吸器、胸郭及び縦隔障害			咳嗽、間質性肺疾患	
皮膚及び皮下組織障害			そう痒症	
血管障害	高血圧			
その他			医療機器内血栓	

(解説)

本剤の国内第Ⅲ相比較試験(HD) [CL-0307]、国内第Ⅲ相試験(HD) [CL-0308]、国内第Ⅲ相長期投与試験(HD) [CL-0312]、国内第Ⅲ相試験(PD) [CL-0302] の併合解析データに加え、国内第Ⅱ相試験(ND) [CL-0303]、国内第Ⅲ相比較試験(ND) [CL-0310]、国内第Ⅲ相貧血改善・改善維持試験(ND) [CL-0314] の併合解析データに基づき、4 例(0.49%)以上(重大な副作用に記載した副作用を除く)に認められた副作用を発現頻度別に記載した。なお、本剤の国内での臨床試験結果は MedDRA の PT(基本語)を用いて集計した。また、市販後において集積された副作用を頻度不明として記載した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

血液透析施行中及び腹膜透析施行中の腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験^{※1} 及び保存期の腎性貧血患者を対象とした国内臨床試験^{※2}における副作用

^{※1} 国内第Ⅲ相比較試験(HD) [CL-0307]、国内第Ⅲ相試験(HD) [CL-0308]、国内第Ⅲ相長期投与試験(HD) [CL-0312]、国内第Ⅲ相試験(PD) [CL-0302] の併合解析

^{※2} 国内第Ⅱ相試験(ND) [CL-0303]、国内第Ⅲ相貧血改善・改善維持試験(ND) [CL-0314]、国内第Ⅲ相比較試験(ND) [CL-0310] の併合解析

国内臨床試験併合解析	透析期 ^{※1}	保存期 ^{※2}	計
安全性解析対象例数	444	380	824
副作用発現例数(%)	115(25.9)	68(17.9)	183(22.2)

副作用の種類	発現例数(%)		
	透析期	保存期	計
血液およびリンパ系障害	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
好酸球増加症	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
心臓障害	9(2.0)	0(0.0)	9(1.1)
うっ血性心不全	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
動悸	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
急性心筋梗塞	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
不安定狭心症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
冠動脈狭窄	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
心筋虚血	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
心室性期外収縮	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
耳および迷路障害	2(0.5)	1(0.3)	3(0.4)
回転性めまい	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
突発性難聴	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
内分泌障害	3(0.7)	0(0.0)	3(0.4)
甲状腺機能低下症	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
副腎機能不全	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
眼障害	7(1.6)	6(1.6)	13(1.6)
網膜出血	3(0.7)	1(0.3)	4(0.5)
黄斑浮腫	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
硝子体出血	0(0.0)	2(0.5)	2(0.2)
白内障	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
アレルギー性結膜炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
糖尿病網膜症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
網膜静脈閉塞	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
黄斑線維症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
胃腸障害	40(9.0)	18(4.7)	58(7.0)
嘔吐	9(2.0)	3(0.8)	12(1.5)
下痢	8(1.8)	3(0.8)	11(1.3)
便秘	7(1.6)	2(0.5)	9(1.1)
悪心	6(1.4)	2(0.5)	8(1.0)
腹部不快感	5(1.1)	0(0.0)	5(0.6)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	透析期	保存期	計
腹痛	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
上腹部痛	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
慢性胃炎	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
大腸炎	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
消化不良	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
胃食道逆流性疾患	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
胃障害	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
軟便	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
十二指腸炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
腸炎	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
胃潰瘍	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
胃炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
胃十二指腸潰瘍	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
胃腸障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
過敏性腸症候群	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
口内炎	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
大腸ポリープ	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
口の感覚鈍麻	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	7(1.6)	4(1.1)	11(1.3)
末梢性浮腫	1(0.2)	3(0.8)	4(0.5)
浮腫	3(0.7)	0(0.0)	3(0.4)
倦怠感	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
胸痛	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
薬物相互作用	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
末梢腫脹	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
肝胆道系障害	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
肝機能異常	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
感染症および寄生虫症	3(0.7)	3(0.8)	6(0.7)
結膜炎	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
胃腸炎	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
帯状疱疹	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
限局性感染	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
食道カンジダ症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
傷害、中毒および処置合併症	8(1.8)	0(0.0)	8(1.0)
シャント閉塞	7(1.6)	0(0.0)	7(0.8)
シャント狭窄	3(0.7)	0(0.0)	3(0.4)
臨床検査	13(2.9)	5(1.3)	18(2.2)
リパーゼ増加	5(1.1)	1(0.3)	6(0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3(0.7)	0(0.0)	3(0.4)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
アミラーゼ増加	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	透析期	保存期	計
血圧低下	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
血圧上昇	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血中トリグリセリド減少	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血中尿酸増加	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
心電図Q T延長	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
ヘマトクリット増加	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
ヘモグロビン減少	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
低比重リポ蛋白減少	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
胸部コンピュータ断層撮影異常	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
代謝および栄養障害	12(2.7)	6(1.6)	18(2.2)
高カリウム血症	2(0.5)	2(0.5)	4(0.5)
低アルブミン血症	3(0.7)	0(0.0)	3(0.4)
食欲減退	2(0.5)	1(0.3)	3(0.4)
高リン酸塩血症	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
鉄欠乏	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
代謝性アシドーシス	0(0.0)	2(0.5)	2(0.2)
痛風	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
高尿酸血症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
低カルシウム血症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
亜鉛欠乏	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
2型糖尿病	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
筋骨格系および結合組織障害	4(0.9)	4(1.1)	8(1.0)
筋痙縮	1(0.2)	2(0.5)	3(0.4)
四肢痛	0(0.0)	2(0.5)	2(0.2)
背部痛	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
筋力低下	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
横紋筋融解症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
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)	2(0.5)	2(0.2)
小細胞癌	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
消化管粘膜下腫瘍	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
神経系障害	11(2.5)	13(3.4)	24(2.9)
脳梗塞	3(0.7)	1(0.3)	4(0.5)
浮動性めまい	2(0.5)	2(0.5)	4(0.5)
頭痛	0(0.0)	3(0.8)	3(0.4)
味覚異常	0(0.0)	2(0.5)	2(0.2)
感覚鈍麻	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
大脳動脈閉塞	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
ミオクロースス	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
くも膜下出血	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
振戦	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
声帯麻痺	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用の種類	発現例数(%)		
	透析期	保存期	計
ラクナ梗塞	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
下肢静止不能症候群	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
自律神経ニューロパチー	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
後頭神経痛	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
精神障害	3(0.7)	0(0.0)	3(0.4)
不眠症	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
不安	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
腎および尿路障害	0(0.0)	2(0.5)	2(0.2)
慢性腎臓病	0(0.0)	2(0.5)	2(0.2)
生殖系および乳房障害	2(0.5)	1(0.3)	3(0.4)
女性化乳房	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
乳房腫瘍	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8(1.8)	1(0.3)	9(1.1)
咳嗽	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
間質性肺疾患	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
呼吸困難	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
鼻出血	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
胸水	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
肺塞栓症	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
声帯ポリープ	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
アレルギー性咳嗽	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
皮膚および皮下組織障害	10(2.3)	6(1.6)	16(1.9)
そう痒症	4(0.9)	0(0.0)	4(0.5)
発疹	0(0.0)	3(0.8)	3(0.4)
湿疹	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
全身性そう痒症	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
ざ瘡様皮膚炎	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
皮脂欠乏性湿疹	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
多汗症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
白斑	0(0.0)	1(0.3)	1(0.1)
汗疹	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
血管障害	11(2.5)	12(3.2)	23(2.8)
高血圧	8(1.8)	11(2.9)	19(2.3)
深部静脈血栓症	1(0.2)	1(0.3)	2(0.2)
頸静脈血栓症	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
不安定血圧	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
起立性低血圧	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
製品の問題	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)
医療機器内血栓	2(0.5)	0(0.0)	2(0.2)

MedDRA/J(ICH 国際医薬用語集日本語版)Ver.19.0 で作成。各副作用名は PT(基本語)で示した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤投与によって総コレステロール及び LDL コレステロールが減少する可能性がある^{16), 18), 21), 22)}。

(解説)

本剤は HMG-CoA 還元酵素(HMGCR)酵素活性を直接的に阻害しないものの、HIF 依存的に細胞内の HMGCR 蛋白濃度を減少させることによりコレステロール生合成が抑制され、コレステロール低下作用を示すことが考えられる^{16), 18), 21), 22)}。脂質異常症の治療を受けている患者に本剤を投与する際の情報提供が必要であることから設定した。

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 症状

本剤を健康成人に 5 mg/kg(510 mg)まで単回投与した際、一過性の心拍数増加が報告されている。本剤の過量投与によりヘモグロビン濃度が必要以上に増加するおそれがある。

13.2 処置

本剤の減量・休薬等の適切な処置を行うこと。本剤は透析で除去されない。

(解説)

13.1、13.2

健康成人を対象とした QT/QTc 評価試験(海外試験) [FGCL-065] において、本剤を 5 mg/kg*まで単回投与したとき、一過性の心拍数増加が報告されている。また本剤の過量投与により Hb 濃度が必要以上に増加するおそれがあること、本剤の最大耐量は決定されていないことから過量投与に対する注意喚起を設定した。

※本剤の承認された効能又は効果は「Ⅴ.1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「Ⅴ.3. 用法及び用量」を参照。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

一般的留意事項として記載した。

本剤は PTP(Press Through Package)包装の仕様となっているため、平成 31 年 1 月 17 日付日薬連発第 54 号「新記載要領に基づく医療用医薬品添付文書等の作成にあたっての Q&A について」に従い設定した。

PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎などの重篤な合併症を併発することが報告されているため、薬剤交付時には、PTP シートから取り出して服用するよう患者への指導を行うこと。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」参照

(2) 安全性薬理試験⁷⁷⁾

1) 心血管系

① hERG チャンネル阻害 (*in vitro*)

hERG チャンネルを安定発現させたヒト胎児腎由来細胞(HEK-293 細胞)を用いて、voltage clamp 法によりロキサデュスタット濃度 93.2、178.2 及び 291.2 $\mu\text{mol/L}$ の hERG 電流に対する作用を検討した結果、濃度依存的な抑制作用を示した。ロキサデュスタット濃度 93.2、178.2 及び 291.2 $\mu\text{mol/L}$ における阻害率(平均値 $\pm$ 標準誤差)は、それぞれ、 $16.8\pm 1.8\%$ 、 $38.2\pm 1.7\%$ 及び $52.8\pm 1.9\%$ であり、溶媒と比較して有意差が認められた($p<0.05$)。hERG 電流阻害の IC_{50} 値は、析出が認められなかった濃度である 93.2 $\mu\text{mol/L}$ よりも高いと推定された。

② カニクイザルにおける心血管系への影響 (*in vivo*)

覚醒雄性カニクイザル(4 例)にロキサデュスタットを投与し、テレメトリーにより、心拍数、全身血圧(収縮期、拡張期及び平均)及び ECG(P 波持続時間、PR 間隔、QRS 持続時間、QT 間隔、R 波振幅及び Fridericia 式を用いて計算した補正 QT(QTc)間隔)に対するロキサデュスタットの急性作用を評価した。ロキサデュスタットは 3、30 又は 100 mg/kg のいずれの用量においても ECG パラメータを変化させなかった。ロキサデュスタットに関連した血圧の変化は認められなかった。ロキサデュスタット 3 又は 30 mg/kg 投与後、被験物質に関連した心拍数の変化は認められなかったが、100 mg/kg の投与により投与約 7 時間後から 24 時間後まで、対照溶媒に比べて持続的な心拍数の増加が認められた。同時点の対照溶媒群の値との差は最大 55%であり、この期間中の最大平均心拍数は 145 拍/分であった。

③ 静脈内投与後の覚醒ラットにおける血圧及び心拍数への影響 (*in vivo*)

覚醒雄性 SD ラット(1 群 10 例)にロキサデュスタット(30 又は 60 mg/kg)を単回静脈内ボラス投与した結果、ロキサデュスタット 30 又は 60 mg/kg の単回静脈内投与により、ベースライン値と比べて収縮期、拡張期及び平均血圧が有意に低下し、それと同時に心拍数の増加が認められた。心拍数の増加と血圧の低下は投与後の最初の 2 時間で次第に発現し、試験終了時(投与 4 時間後)まで維持した。

④ 経口投与後の覚醒ラットにおける血圧及び心拍数への影響 (*in vivo*)

覚醒雄性 SD ラット(1 群 10 例)にロキサデュスタット(3、10、30 又は 60 mg/kg)を単回経口投与した結果、投与後 24 時間の間に用量依存的な血圧の低下及び心拍数の増加が認められた。10 mg/kg までの用量では変化は認められなかった。30 及び 60 mg/kg 群では投与後の最初の 2~4 時間、平均血圧に低下傾向が認められ、心拍数は増加した。その後は、両パラメータとも部分的に回復したが、心拍数は、24 時間試験の終了前の複数の時点において、対照溶媒群に比べて増加していた。

血圧及び心拍数は投与 24 時間後、部分的に対照溶媒群の値まで回復した。

⑤ 覚醒ラットにおけるロキサデュスタット誘発の心拍数増加に対するアドレナリン受容体遮断の影響 (*in vivo*)

β_1 -アドレナリン受容体遮断薬であるメトプロロール(10 mg/kg)を前投与した覚醒下の雄性 SD ラット(1 群 10 例)にロキサデュスタット(60 mg/kg)を単回経口投与した。対照として生理食塩水を前投与したラットにロキサデュスタットを投与すると、心拍数は投与 30 分後から 2 時間後まで徐々に増加した。投与 2 時間後、心拍数はベースラインの投与前値よりも約 30%高く、4 時間後の試験終了時まで、これらの値が持続した。一方、メトプロロールの前投与群では、ロキサデュスタット投与後に認められる初期の心拍数増加が抑制された。このメトプロロールの作用は、ロキサデュスタット投与 1.5 時間後から試験終了時までには減弱した。

また、ラットへのロキサデュスタットの投与により、平均血圧は投与 2.5 時間後から 4 時間後まで有意に低下し、この作用はメトプロロールによる影響を受けなかった。収縮期及び拡張期血圧の結果も同様であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

⑥ 麻酔ラットにおける心機能への影響 (*in vivo*)

雄性 SD ラットにロキサデュスタット 30 又は 60 mg/kg (1 群 10 例) を単回経口投与した。対照溶媒投与に比べ、ロキサデュスタット 60 mg/kg の単回経口投与では、血管拡張に対する反射応答と一致した心血管系の変化(心拍数、一回拍出量及び拡張末期容積の増加、全身血圧及び総末梢血管抵抗の減少など)が認められた。ロキサデュスタットに関連した心収縮性の変化は認められなかった。

⑦ 摘出心モデルにおける影響 (*in vitro*)

ラット摘出心灌流標本をランゲンドルフ灌流心装置に装着し、ロキサデュスタット 1, 3 又は 10 µg/mL、イソプロテレノール 20 nmol/L(陽性対照)(1 群 6 例)で灌流した。ロキサデュスタットは冠動脈圧及び冠動脈抵抗を減少させたが、10 µg/mL(28 µmol/L)まで、心拍数に対する直接的な心作用は認められなかった。

⑧ 覚醒ラットにおける心血管系及び局所血行動態への影響 (*in vivo*)

覚醒ラット(7~9 例)にロキサデュスタットを 3 及び 30 mg/kg の用量で静脈内投与した結果、30 mg/kg で心拍数の急速な増加及び二相性の血圧応答が認められ、平均血圧は投与初期に一過性の上昇を示した後、持続的に低下した。これらの作用は投与初期に短期的な血流量の減少を伴っており、その後、より持続的な腎動脈、腸間膜動脈及び後肢血管床の血管拡張が認められた。

⑨ 反復投与後の覚醒ラットにおける心拍数及び血圧への影響 (*in vivo*)

28 日間ラット反復投与試験では、20 又は 40 mg/kg(1 群 6 例)の週 3 回経口投与後に観察された 1 日目の心拍数の増加は、反復投与後 15 及び 26 日目に減弱した。ロキサデュスタット 40 mg/kg 投与後に観察された血圧の低下は 1 日目と 26 日目は同程度であったが、15 日目には認められなかった。ロキサデュスタットの薬理作用に関連する赤血球量及び網状赤血球数の増加が 20 及び 40 mg/kg 群で認められ、また血清高比重リポ蛋白コレステロールの減少も両用量群で認められた。

2) ラットにおける中枢神経系への影響 (*in vivo*)

覚醒雌雄 SD ラット(1 群雌雄各 5 例)にロキサデュスタット(30、100 又は 300 mg/kg)を単回経口投与し、投与 15、30 及び 45 分、1、2、3、4 及び 24 時間後の時点で薬理又は毒性作用の徴候(発作/痙攣、覚醒反応、驚愕反応、発声、興奮、腹部の緊張低下、分泌物の増加、身震い、握力低下、不動、運動活性、運動失調、異常姿勢、常同行動、排泄、呼吸低下、立毛、正向反射の消失、瞳孔径、侵害刺激(疼痛)反応、角膜反射及び耳介反射)を観察した。全ての動物の体温を、投与 60 分(±5 分)後の時点で測定した。各観察時点において、ロキサデュスタット 30、100 又は 300 mg/kg 群で明らかな神経薬理学的又は毒性学的徴候は検出されず、体温への有意な影響も認められなかった。

3) ラットにおける呼吸系への影響 (*in vivo*)

麻酔雌雄 SD ラット(1 群雌雄各 4 例)にロキサデュスタット(10、30 又は 100 mg/kg)を静脈内投与した。30 mg/kg 群の雄性ラット 1 例が静脈内投与中に死亡したが、剖検しなかったため、死因は特定されなかった。ロキサデュスタット 10 mg/kg の投与により、麻酔下の雌雄ラットの肺機能に対する生物学的に意義のある影響は認められなかった。気道抵抗及び動肺コンプライアンスは、雌雄ともに、いずれの用量においても影響は認められなかった。ロキサデュスタット 30 mg/kg の静脈内投与により、雄では呼吸数(約 19%)、雌では呼吸数と分時換気量の両方(約 30%)が増加した。100 mg/kg の用量では、呼吸数(雄で 51.3%、雌で 45.8%)及び分時換気量(雄で 69.6%、雌で 64.9%)が有意に増加した。100 mg/kg 群の雄では、一回換気量が投与 30 分後にベースラインに比べて有意に増加した(19%)が、雌では変化しなかった。以上、ロキサデュスタットの静脈内投与により、30 mg/kg 以上で呼吸数及び分時換気量、100 mg/kg で一回換気量が増加した。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

4) ラットにおける腎機能への影響 (*in vivo*)

生理食塩水を負荷した雌雄 SD ラット(1 群雌雄各 5 例)を用いた腎臓に対する安全性評価では、ロキサデュスタット(30、100 又は 300 mg/kg)の単回経口投与により、対照溶媒群に比べて尿量が有意に増加した。尿量の増加は雄では用量に依存したが、雌ラットでは用量に依存しなかった。尿 pH は雌では全ての用量群、雄では 100 及び 300 mg/kg 群で、対照溶媒群に比べて有意に高かった。尿中 K⁺濃度も雌雄ともに 100 及び 300 mg/kg 群では有意に高かった。Na⁺及び Cl⁻の排泄量は雄では全ての用量群、雌では 30 及び 100 mg/kg 群で対照溶媒群に比べて有意に高かった。K⁺の排泄量は雌では全ての用量群、雄では 100 及び 300 mg/kg 群で有意に高かった。

以上、ロキサデュスタットは 30 mg/kg 以上で尿量、尿 pH 並びに Na⁺、K⁺及び Cl⁻の排泄量、100 mg/kg 以上で尿中 K⁺濃度を増加させた。

(3) その他の薬理試験^{78), 79)}

1) 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する作用 受容体結合/酵素アッセイ (*in vitro*)

神経伝達物質の受容体及びトランスポーター、イオンチャネル、及び特定の酵素などへの作用を評価した。これらの試験から、ロキサデュスタットはヒトコレシストキニン A(CCK_A)受容体、ヒトノルエピネフリン(NE)トランスポーター及びヒトドパミン(DA)トランスポーターに濃度依存的に結合することが明らかになった。

リガンド結合試験の IC₅₀ 及び Ki 値のまとめ

	IC ₅₀ (μmol/L)	Ki (μmol/L)
CCK _A 受容体	9.9	7.4
NE トランスポーター	15	11
DA トランスポーター	18	11

CCK_A : コレシストキニン A、NE : ノルエピネフリン、DA : ドパミン

また、甲状腺ホルモン受容体放射性リガンド結合試験において、ロキサデュスタットの IC₅₀ 値は 0.13 μmol/L であった。その結合親和性は、陽性対照薬物である内因性 TR リガンドであるトリヨードロニン(T₃)、及び TR アゴニストであるソベチロム(GC-1)よりそれぞれ約 2000 倍及び約 2900 倍弱かった。甲状腺ホルモン受容体(TR)レポーターアッセイにおいて、TR_α レポーター細胞における T₃ 及び GC-1 の EC₅₀ 値はそれぞれ 59 pmol/L 及び 1.8 nmol/L、TR_β レポーター細胞における T₃ 及び GC-1 の EC₅₀ 値はそれぞれ 208 pmol/L 及び 574 pmol/L であった。ロキサデュスタットを最大 300 μmol/L の濃度まで検討したところ、ロキサデュスタットの EC₅₀ 値は TR_α レポーター細胞では算出できず、TR_β レポーター細胞では 0.2 μmol/L と算出された。TR_β に対して弱いながらアゴニスト活性を有する可能性が示された。なお、別のレポーターアッセイにおいては、TR_α 及び TR_β レポーター細胞ともにロキサデュスタットの EC₅₀ 値は算出できなかった。

2) ラットの耐糖能に対する作用

雄性 SD ラットにロキサデュスタット(12.5、25 又は 50 mg/kg)を週 3 回 15 日間反復経口投与し、単回投与試験では投与の 6 時間後、15 日間投与試験では最終投与の 6 時間後に、一晚絶食条件下で経口グルコース(2 mg/g)負荷試験を実施した。各動物から、グルコース負荷前、負荷 10、30、60 及び 120 分後に血液を採取した。

単回経口投与のグルコース負荷試験では、いずれのロキサデュスタット群とも対照溶媒群と比較して血糖値及びインスリン濃度の有意な変化は見られなかった。

一方、ロキサデュスタットを 15 日間週 3 回反復経口投与したところ、グルコース負荷後の血糖値上昇が抑制され、その効果は高用量のほうが高用量より大きかった。また、グルコース負荷後の血漿インスリン濃度は増加した。

なお、血漿中のロキサデュスタット濃度は単回経口投与と 15 日間週 3 回反復経口投与で同様であった。

IX. 非臨床試験に関する項目

3) ラットのコレステロール及びトリグリセリド値に及ぼす影響 (*in vivo*)

雄性 SD ラット(1 群 10 例)にロキサデュスタットを単回(60 mg/kg)もしくは 4 週間(15 及び 30 mg/kg)週 3 回反復経口投与した。ロキサデュスタット群ではいずれの用量、いずれの採血時点(初回、7 回目及び 13 回目(最終)の投与 24 時間後)においても、ベースラインと比較し、血清総コレステロール、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロール及び低比重リポ蛋白(LDL)コレステロールは有意に低下し、その低下の程度は対照溶媒群より大きかった。週 3 回反復経口投与ラットにおけるこれらの減少は用量依存的であった。

LDL コレステロールは、ロキサデュスタット初回投与後(15、30 又は 60 mg/kg でそれぞれ 1、3 又は 1 例)、7 回目投与後(30 mg/kg で 4 例)、及び 13 回目投与後(15 又は 30 mg/kg でそれぞれ 2 又は 5 例)に定量限界以下となった。

血清トリグリセリドは、ロキサデュスタットの初回投与後に用量依存的に増加し、30 及び 60 mg/kg 群では対照溶媒群と比較して有意差が認められた。30 mg/kg 群の増加は投与 2 週及び 4 週後も維持された。なお、ロキサデュスタットはいずれの時点でも空腹時血糖値に影響を及ぼさなかった。

4) コレステロール低下作用の機序説明 (*in vitro*)

コレステロール生成経路の律速酵素である 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタリル-CoA 還元酵素(HMGCR)活性に対するロキサデュスタットの阻害作用を無細胞系酵素アッセイで評価した結果、0.33~100 µmol/L の濃度範囲で阻害作用を示さなかった。

次に、ヒト Hep3B 肝がん細胞を用いて、ロキサデュスタットの細胞内 HMGCR 蛋白濃度に及ぼす影響を検討した結果、Hep3B 細胞における 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(CD)による HMGCR 蛋白量の増加は、ロキサデュスタット(30 又は 60 µmol/L)処理で大幅に低下した。

更に、ロキサデュスタットが HMGCR 蛋白濃度に及ぼす影響が HIF 依存的かを検討した。ロキサデュスタット(60 µmol/L)は、対照 siRNA 細胞では、溶媒処理と比較して CD 処置後の HMGCR 蛋白濃度を低下させた。一方で HIF-1α と HIF-2α の両方の遺伝子発現を抑制する HIF-1α/HIF-2α siRNA で前処理した細胞では、ロキサデュスタットによる HMGCR 蛋白濃度の低下作用は認められなかったことから、ロキサデュスタットが HMGCR に及ぼす影響は、HIF 依存的であることが示唆された。

HMGCR 蛋白の代謝は小胞体膜蛋白 Insig-1 及び Insig-2 により制御されていることから⁸⁰⁾、ロキサデュスタットが Insig の mRNA 量に影響を及ぼすかを検討した。ロキサデュスタットにより Insig-1 及び Insig-2 の mRNA 発現が HIF 依存的に増加した。その際、Insig-2 の mRNA 増加は Insig-1 の mRNA 増加より大きかった。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸¹⁾

単回投与毒性試験

動物種	投与経路、期間	性別	投与量(mg/kg)	概略の致死量(mg/kg)
SD ラット	経口、単回	雄	30、100、200、300	300
		雌		200
カニクイザル	経口/静脈 単回	雄	経口：3、30、60、100 静脈内：3	経口：>100
		雌		静脈内：>3

IX. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験^{82), 83)}

反復投与毒性試験

動物種	投与経路、 期間	性別	投与量(mg/kg)	無毒性量 (mg/kg)	主たる試験成績(mg/kg)
CD-1 マウス	経口 13 週 ^b	雄	10、30、45、 60、100、150	60	≥60：赤血球系パラメータ上昇、脾臓の髄外造血 ≥100：一般状態の変化(変色)、副腎のうっ血、 骨髄のうっ血 150：致死量、全身臓器のうっ血、骨髄の過形成 無毒性量 60 mg/kg に対する安全域：1.7(非結合型：12.4) ^c
		雌			
ラット	経口 4 週(SD) ^a	雄	2、20、60	2	≥20：赤血球系パラメータ上昇、体重減少、肝 酵素上昇、骨髄の過形成、脾臓の髄外造血、心 臓の炎症、慢性腎症、消化管の潰瘍、肺の炎症 60：致死量、骨髄(過骨症、血栓症)、肝臓(肝細 胞肥大)、腎臓の尿細管色素沈着、リンパ節の出 血、胸腺の皮質萎縮、精巣の精上皮萎縮、副腎 の皮質壊死
		雌			
	経口 26 週 (SD) ^b	雄	5、15、30、40	<5	≥15：赤血球系パラメータ上昇、骨髄の細胞数 増加、脾臓の髄外造血 ≥30：致死量、肝酵素の上昇、心臓の弁膜症、 腎臓の尿細管上皮のヘモジデリン沈着、梗塞、 消化管の炎症、壊死、脳海馬の神経細胞消失 40：腎尿細管、尿細管上皮のヘモグロビン色素 無毒性量 5 mg/kg に対する安全域：0.46(非結合 型：1.1) ^c
		雌		5	
	経口 26 週 (F344) ^b	雄	5、15、30、40	15	≥5：骨髄(過形成) ≥15：赤血球系パラメータ上昇、肝酵素上昇 ≥30：致死量、脾臓の髄外造血、心臓の弁膜 症、腎臓の尿細管壊死、消化管の壊死、精巣の 萎縮/変性、梗塞、脳海馬の壊死 40：慢性腎症 無毒性量 15 mg/kg に対する安全域：0.95(非結合 型：2.2) ^c
		雌			
カニクイ ザル	経口 4 週 ^a	雄	1、10、30	30	≥10：赤血球系パラメータ上昇
		雌			
	経口 22 週 ^b	雄	1、10、30、40	30	≥1：骨髄の過形成 ≥30：赤血球系パラメータ上昇 40：致死量、肝酵素上昇、肺の血栓
		雌		40	
	経口 52 週 ^b	雄	3、10、20、30	30	≥20：赤血球系パラメータ上昇 無毒性量 30 mg/kg に対する安全域：0.44(非結合 型：0.64) ^c
		雌			

a：1 日 1 回投与

b：週 3 回投与

c：ロキサデュスタットの日本人透析患者に対する最大ヒト推奨量(MRHD)である 300 mg*週 3 回投与での臨床
曝露量(AUC)に対する各動物の(非結合型)ロキサデュスタット AUC の比

※本剤の承認された効能又は効果は「V. 1. 効能又は効果」を、用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」を参照。

IX. 非臨床試験に関する項目

(3) 遺伝毒性試験⁸⁴⁾

1) 細菌を用いる復帰突然変異試験 (*in vitro*)

Salmonella typhimurium 及び *Escherichia coli* を用いて、ロキサデュスタット(10.0、33.3、100、333、1000、及び 5000 µg/プレート)は、復帰突然変異体数を増加させなかった。代謝活性化系である哺乳動物ミクロソーム酵素(ラット肝臓 S9 ホモジネート)の存在/非存在下にかかわらず復帰突然変異が認められなかったことから、ロキサデュスタットは細菌における遺伝子突然変異を誘発しないと考えられた。

2) ヒト培養末梢血リンパ球細胞を用いる染色体異常試験 (*in vitro*)

ロキサデュスタットによるヒト培養リンパ球染色体の構造異常誘発性を、代謝活性化系であるラット肝臓 S9 ホモジネートの存在/非存在下で評価した。ロキサデュスタットの濃度は、代謝活性化の非存在下では 25、50、100 及び 200 µg/mL、代謝活性化の存在下では 100、200、250 及び 300 µg/mL で、染色体異常を解析した。

いずれの処理群でも、陰性対照群と比較して染色体の構造的又は数値的異常を有する細胞数の有意な増加は認められなかった。染色体異常解析で用いた濃度では、処理培養液内に被験物質の沈殿は観察されなかった。

ヒト培養末梢血リンパ球において、代謝活性化の存在下又は非存在下のいずれにおいても、ロキサデュスタット(最大 300 µg/mL)による染色体異常の誘発は認められなかった。

3) マウス小核試験 (*in vivo*)

ロキサデュスタットを 50、150、及び 500 mg/kg 単回経口投与した雄性 CD-1 マウスから採取した骨髓における多染色赤血球(PCE)での小核を検出することにより、ロキサデュスタットによる染色体異常誘発性活性及び/又は分裂装置の損傷を評価した。

最大 500 mg/kg を単回経口投与したいずれの動物(10 例)にも、ロキサデュスタットによる一般状態の異常は認められなかった。更に、全ての用量でロキサデュスタットによる骨髓での細胞毒性は認められなかった。陽性対照であるシクロホスファミド(80 mg/kg)は、溶媒群と比較して有意な小核を有する PCE の増加を誘発したが、ロキサデュスタットの全ての用量で小核を有する PCE の有意な増加は認められなかった。

以上、マウスの骨髓において最大用量 500 mg/kg で投与したロキサデュスタットによる小核の誘発は認められなかった。

(4) がん原性試験⁸⁵⁾

1) マウス 104 週間経口投与がん原性試験 (*in vivo*)

CD-1 マウス(各群雌雄 60 例)を用いたがん原性試験では、ロキサデュスタットを 15、30 及び 60 mg/kg の用量で週 3 回最長 104 週間経口投与した結果、発がん作用やそれに関連した原発腫瘍、良性腫瘍、悪性腫瘍又は担腫瘍動物数の増加は認められなかった。悪性腫瘍の総数及び担腫瘍動物の総数は、群間で同程度であった。

2) ラット 104 週間経口投与がん原性試験 (*in vivo*)

SD ラット(各群雌雄 75 例)を用いたがん原性試験では、ロキサデュスタットを 2.5、5 又は 10 mg/kg の用量で週 3 回 97 週間(雌)及び 104 週間(雄)経口投与した結果、発がん作用やそれに関連した原発腫瘍、良性腫瘍、悪性腫瘍又は担腫瘍動物の増加は認められなかった。

3) 腫瘍モデル試験 (*in vivo*)

肺、結腸、乳房、卵巣、腎臓、膵管、悪性黒色腫及び白血病由来の腫瘍細胞を移植した異種移植又は同種移植モデルにおいて、薬理作用を示すロキサデュスタットの用量では、いずれの腫瘍の形成、進行、又は転移に対しても影響しなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(5) 生殖発生毒性試験 ^{60), 76), 86)~89)}

生殖発生毒性試験

試験項目	動物種	例数	投与経路、期間	投与量 (mg/kg)	結果	無毒性量(mg/kg)
受胎能及び着床までの初期胚発生	SD ラット	(雄) 各群 25 例	交配 2 週間前から、交配期間中を通して解剖の前日(投与 44~47 日)まで週 3 回投与	5、15、 30	30 mg/kg 群：1 例が投与 44 日に死亡 精巣上体及び精囊重量低下	(雄) 一般毒性：5 生殖能及び着床までの初期胚発生： 30
		(雌) 各群 25 例	交配 2 週間前から、交配期間中を通して交配が確認(妊娠 0 日)されるまで週 3 回投与。交配が確認された雌に対しては、妊娠 0~7 日に連日投与		15 mg/kg 以上：交配前期間の 2 週間に体重増加量が高値。脾臓腫大 30 mg/kg 群：妊娠 7~8 日に摂餌量低下、及び妊娠 10~13 日に摂餌量上昇。 有意な脾臓重量増加、肝臓重量増加、胚の生存性低下	(雌) 一般毒性：5 受胎能及び着床までの初期胚発生： 15
胚・胎児発生	雌 SD ラット	各群 25 例	経口投与 妊娠 7~17 日 1 日 1 回	5、15、 30	30 mg/kg 群：雌雄の胎児体重が低下 骨格変異	母動物及び胚・胎児発生：15
胚・胎児発生	NZ W ウサギ	各群 18~ 20 例	経口投与 妊娠 7~19 日 1 日 1 回	15、 35、100	35 及び 100 mg/kg 群：流産 100 mg/kg 群：体重低下、摂餌量の低下、赤血球系パラメータ上昇及び MCHC 低下	母動物：15 胚・胎児発生：100
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌 SD ラット	各群 25 例	経口投与 妊娠 7 日から授乳 20 日 1 日 1 回	5、10、 20	20 mg/kg 群：母動物の平均摂餌量の低下、平均体重増加量の低下及び Hct の過度上昇 10 及び 20 mg/kg 群：離乳前に多くの出生児が死亡。全用量で出生児の体重低下に関連した発達遅延	母動物：10 胚・胎児発生：ND
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌 SD ラット	25 例	経口投与 妊娠 7 日~授乳 20 日 1 日 1 回	15	母動物：毒性なし 児動物： ・出生児が乳母哺育されているか否かにかかわらず、死亡が増加し体重が低下。 ・ロキサデュスタットの曝露が出生後にのみ：出生児生存率低下 ・ロキサデュスタットの曝露が子宮内及び出生後：出生児体重低下	ND

MCHC：平均赤血球ヘモグロビン濃度、NZW：New Zealand White、Hct：ヘマトクリット、ND：Not Determined

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(7) その他の特殊毒性⁹⁰⁾

1) 光毒性 3T3 ニュートラルレッド取り込み試験 (*in vitro*)

Balb/c3T3 マウス線維芽細胞を紫外線(UV)照射存在／非存在下でロキサデュスタット 0.0048～0.48 mg/L の範囲の様々な濃度に曝露した結果、光毒性が示されず、ロキサデュスタットは細胞毒性を誘発しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：エベレンゾ錠 20 mg、エベレンゾ錠 50 mg、エベレンゾ錠 100 mg
劇薬、処方箋医薬品(注意-医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：ロキサデュスタット 劇薬

2. 有効期間

5 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資料

小冊子「エベレンゾ錠を服用される患者さんへ」(RMP のリスク最小化活動のために作成された資料)

(「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「X III. 2. その他の関連資料」の項参考)

リーフ「エベレンゾ錠を服用される患者さんへ」

エベレンゾ錠 服薬スターターキット

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ダプロデュスタット、バダデュスタット、エナロデュスタット、モリデュスタットナトリウム、
ダルベポエチンアルファ(遺伝子組換え)、エポエチンベータペゴル(遺伝子組換え)、エポエチ
ンアルファ(遺伝子組換え)、エポエチンベータ(遺伝子組換え)

7. 国際誕生年月日

2018 年 12 月 17 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エベレンゾ錠 20 mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00239	2019 年 11 月 19 日	2019 年 11 月 20 日
エベレンゾ錠 50 mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00240	2019 年 11 月 19 日	2019 年 11 月 20 日
エベレンゾ錠 100 mg	2019 年 9 月 20 日	30100AMX00241	2019 年 11 月 19 日	2019 年 11 月 20 日

製造販売承認事項一部変更承認年月日：2020 年 11 月 27 日(効能又は効果の追加による)

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2020 年 11 月 27 日

効能又は効果追加

<変更前>

透析施行中の腎性貧血

<変更後>

腎性貧血

(保存期慢性腎臓病に伴う腎性貧血の追加)

X. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

＜透析施行中の腎性貧血＞

8年間：2019年9月20日～2027年9月19日

＜腎性貧血＞

上記の残余期間：2020年11月27日～2027年9月19日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める揭示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
エベレンゾ錠 20 mg	3999047F1028	3999047F1028	126965901	622696501
エベレンゾ錠 50 mg	3999047F2024	3999047F2024	126966601	622696601
エベレンゾ錠 100 mg	3999047F3020	3999047F3020	126967301	622696701

14. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 日本透析医学会. 2015 年版日本透析医学会慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 日本透析医学会雑誌.2016 ; 49(2) : 89-158 [R-08175]
- 2) 東海林隆男 : 腎と透析.2001 ; 51 : 153-158 [R-08171]
- 3) 平澤由平他 : 日本透析医学会雑誌.2003 ; 36 : 1265-1272 [R-08174]
- 4) Collins AJ et al. : J Am Soc Nephrol. 2001 ; 12(11) : 2465-2473(PMID : 11675424) [R-08159]
- 5) Collins AJ et al. : Am J Kidney Dis. 2000 ; 36(2) : 282-293(PMID : 10922306) [R-08161]
- 6) National Kidney Foundation KDOQI. : Am J Kidney Dis. 2007 ; 50(3) : 471-530(PMID : 17720528) [R-08163]
- 7) Locatelli F et al. : Nephrol Dial Transplant. 2004 ; 19(Suppl 2) : ii1-47(PMID : 15206425) [R-08164]
- 8) Akizawa T et al. : Ther Apher Dial. 2011 ; 15(5) : 431-440(PMID : 21974695) [R-08165]
- 9) Foley RN et al. : Clin J Am Soc Nephrol. 2008 ; 3(6) : 1669-1675(PMID : 18922988) [R-08166]
- 10) 樋口正人他 : 腎と透析.2001 ; 51 : 223-227 [R-08172]
- 11) 土田健司他 : Therapeutic Research. 2012 ; 33 : 735-740 [R-08176]
- 12) 古田英美子他 : 腎と透析.2010 ; 68 : 1047-1053 [R-08173]
- 13) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業特発性造血障害に関する調査研究班 : 赤芽球癆診療の参照ガイド改訂第4版.2015. (http://zoketsushogaihan.com/file/guideline_H26/PRCA_H26.pdf)
- 14) Maxwell PH et al. : Nat Rev Nephrol. 2016 ; 12(3) : 157-168(PMID : 26656456) [R-08160]
- 15) 社内報告書 : 血液透析患者・用量反応探索試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.27) (DIR190005)
- 16) 社内報告書 : 血液透析患者・ESA未治療患者対象試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.33) (DIR190006)
- 17) 社内報告書 : 全有効性試験の結果の比較検討(2019年9月20日承認 CTD2.7.3.3.2) (DIR190182)
- 18) 社内報告書 : 腹膜透析患者・第Ⅲ相試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.32) (DIR190009)
- 19) 社内報告書 : 国内第Ⅱ相試験(ND) (2020年11月27日承認 : CTD2.7.6.2) (DIR200081)
- 20) 社内報告書 : 保存期慢性腎臓病患者・ESA未治療患者対象試験(2020年11月27日承認 : CTD2.7.6.8) (DIR200083)
- 21) 社内報告書 : 血液透析患者・二重盲検比較試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.28) (DIR190007)
- 22) 社内報告書 : 血液透析患者・長期投与試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.34) (DIR190008)
- 23) 社内報告書 : 保存期慢性腎臓病患者・第Ⅲ相比較試験 (2020年11月27日承認 : CTD2.7.6.3) (DIR200082)
- 24) 社内報告書 : 血液透析患者での貧血改善維持効果(2019年9月20日承認 CTD2.7.3.3.2.3.1) (DIR200121)
- 25) 社内報告書 : 腹膜透析患者での貧血改善維持効果(2019年9月20日承認 CTD2.7.3.3.2.3.2) (DIR200165)
- 26) 社内報告書 : 健康成人・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.4) (DIR190010)
- 27) 社内報告書 : QT/QTc 評価試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.26) (DIR190011)
- 28) 社内報告書 : 全有効性試験の結果の比較検討・貧血改善効果(2020年11月27日承認 CTD2.7.3.3.2.1) (DIR200112)
- 29) 社内報告書 : 主要な評価資料とした試験でみられた死亡(2020年11月27日承認 CTD2.7.4.2.1.3.1) (DIR200166)
- 30) 社内報告書 : ヒトリコンビナント酵素・薬理作用(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.2.1) (DIR190013)
- 31) 社内報告書 : ヒト肝細胞・薬理作用(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.2.2) (DIR190014)
- 32) 社内報告書 : マウス・単回経口投与後のEPO産生(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.2.3) (DIR190015)
- 33) 社内報告書 : マウス・間歇経口投与後の赤血球生成(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.2.4) (DIR190016)
- 34) 社内報告書 : ラット・間歇経口投与後の赤血球生成(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.2.5) (DIR190017)
- 35) 社内報告書 : 炎症性貧血モデルラット2週間投与・薬理作用(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.2.6.1) (DIR190018)
- 36) 社内報告書 : 炎症性貧血モデルラット4週間投与・薬理作用(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.2.6.2) (DIR190019)
- 37) 社内報告書 : 腎性貧血モデルラット・薬理作用(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.2.7) (DIR190020)
- 38) 社内報告書 : 血液透析患者・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.9) (DIR190022)
- 39) 社内報告書 : 健康成人・食事の影響試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.1) (DIR190023)
- 40) 社内報告書 : 海外健康成人・薬物相互作用試験(セベラマー及び酢酸カルシウム)(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.18) (DIR190054)
- 41) 社内報告書 : 健康成人・薬物相互作用試験(炭酸ランタン) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.15) (DIR190055)
- 42) 社内報告書 : 海外健康成人・薬物相互作用試験(オメプラゾール) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.19) (DIR190024)
- 43) 社内報告書 : 健康成人・薬物相互作用試験(クレメジン) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.14) (DIR190025)
- 44) 社内報告書 : 海外健康成人・薬物相互作用試験(プロベネシド) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.21) (DIR190027)

- 45) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験(ゲムフィブロジル) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.16) (DIR190026)
- 46) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験(シンバスタチン及びロスバスタチン) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.22) (DIR190052)
- 47) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験(アトルバスタチン) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.23) (DIR190053)
- 48) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験(ププロピオン) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.20) (DIR190028)
- 49) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験(ワルファリン) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.17) (DIR190029)
- 50) 社内報告書：海外健康成人・薬物相互作用試験(ロシグリタゾン) (2019年9月20日承認 CTD2.7.6.25) (DIR190030)
- 51) 社内報告書：海外健康成人・相対的バイオアベイラビリティ試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.3) (DIR190031)
- 52) 社内報告書：海外健康成人・反復投与試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.7) (DIR190032)
- 53) 社内報告書：腎性貧血患者・母集団薬物動態解析(2020年11月27日承認：CTD2.7.2.3.1) (DIR200084)
- 54) 社内報告書：透析患者・母集団薬物動態解析(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.2.7.2) (DIR190034)
- 55) 社内報告書：海外健康成人・マスバランス試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.8) (DIR190036)
- 56) 社内報告書：全般的な薬物動態特性・吸収・In vivo試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.3.1.2.2) (DIR200123)
- 57) 社内報告書：ラット・単回静脈内及び経口投与(2019年9月20日承認 CTD2.6.4.3.2) (DIR190037)
- 58) 社内報告書：サル・単回静脈内及び経口投与(2019年9月20日承認 CTD2.6.4.3.5) (DIR190038)
- 59) 社内報告書：ラット・単回経口投与後の組織中放射能濃度(2019年9月20日承認 CTD2.6.4.4.1) (DIR190039)
- 60) 社内報告書：ラット・生殖発生毒性試験・出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.3.1) (DIR190040)
- 61) 社内報告書：血漿蛋白結合・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.1.1.1) (DIR190042)
- 62) 社内報告書：ヒト代謝物プロファイリング・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.2.1.2.5) (DIR190043)
- 63) 社内報告書：CYP同定・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.2.1.2.7) (DIR190044)
- 64) 社内報告書：UGT同定・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.2.1.2.8) (DIR190045)
- 65) 社内報告書：CYP阻害・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.2.1.3.1) (DIR190046)
- 66) 社内報告書：CYP誘導・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.2.1.3.2) (DIR190047)
- 67) 社内報告書：UGT阻害・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.2.1.3.3) (DIR190048)
- 68) 社内報告書：トランスポーター基質性及び阻害・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.2.2.1.4.3) (DIR190049)
- 69) 社内報告書：海外血液透析患者・単回投与試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.10) (DIR190050)
- 70) 社内報告書：海外腎機能障害患者・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.12) (DIR190021)
- 71) 社内報告書：海外肝機能障害患者・薬物動態試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.13) (DIR190035)
- 72) 社内報告書：海外健康成人・加齢及び性差検討試験(2019年9月20日承認 CTD2.7.6.11) (DIR190051)
- 73) Besarab A et al. : N Engl J Med. 1998 ; 339 : 584-590(PMID : 9718377) [R-08167]
- 74) Singh AK et al. : N Engl J Med. 2006 ; 355 : 2085-2098(PMID : 17108343) [R-08168]
- 75) Pfeffer MA et al. : N Engl J Med. 2009 ; 361 : 2019-2032(PMID : 19880844) [R-08169]
- 76) 社内報告書：ラット・乳母哺育試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.3.2) (DIR190041)
- 77) 社内報告書：安全性薬理試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.4.1～CTD2.6.2.4.12) (DIR190056)
- 78) 社内報告書：その他の薬理試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.1.2.1～CTD2.6.2.1.2.3) (DIR190057)
- 79) 社内報告書：副次的薬理試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.2.3) (DIR200125)
- 80) Nguyen AD, et al. : J Biol Chem. 2007 ; 282(37) : 27436-27446(PMID : 17635920) [R-08162]
- 81) 社内報告書：単回投与毒性試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.2.1、CTD2.6.6.2.2) (DIR190058)
- 82) 社内報告書：反復投与毒性試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.3.1～CTD2.6.6.3.9) (DIR190059)
- 83) 社内報告書：日本人透析患者に対する曝露マージン及び安全域(2019年9月20日承認 CTD2.4.5.6.3) (DIR200126)
- 84) 社内報告書：遺伝毒性試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.4.1.1、CTD2.6.6.4.2.1、CTD2.6.6.4.3.1) (DIR190060)
- 85) 社内報告書：がん原性試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.5.1、CTD2.6.6.5.2、CTD2.6.6.8.3) (DIR190061)
- 86) 社内報告書：ラット・受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.6.2.1) (DIR190062)
- 87) 社内報告書：ラット及びウサギ・胚・胎児発生に関する試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.6.2.2、CTD2.6.6.6.2.4) (DIR190063)

X I. 文献

- 88) 社内報告書：生殖発生毒性試験・受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.6.1、CTD2.6.6.6.2.3、CTD2.6.6.6.2.4) (DIR200127)
- 89) 社内報告書：生殖発生毒性試験・NZWウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験・用量設定(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.6.2.3) (DIR200128)
- 90) 社内報告書：マウス・光毒性試験(2019年9月20日承認 CTD2.6.6.8.1) (DIR190064)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ロキサデュスタットは、欧州連合(EU)、英国、中国、韓国、チリで承認を受けている(2021年8月現在)。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、EUでの承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

腎性貧血

6. 用法及び用量

赤血球造血刺激因子製剤で未治療の場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回50mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0mg/kgを超えないこととする。

赤血球造血刺激因子製剤から切り替える場合

通常、成人には、ロキサデュスタットとして1回70mg又は100mgを開始用量とし、週3回経口投与する。以後は、患者の状態に応じて投与量を適宜増減するが、最高用量は1回3.0mg/kgを超えないこととする。

EUにおけるロキサデュスタットの承認状況

国名等	EU
会社名	Astellas Pharma Europe B.V.
販売名	Evrenzo
剤形・規格	film-coated tablets : 20 mg, 50 mg, 70 mg, 100 mg, 150 mg
承認年月	2021年8月
効能又は効果	Evrenzo is indicated for treatment of adult patients with symptomatic anaemia associated with chronic kidney disease (CKD).
用法及び用量	<u>Posology</u> The appropriate dose of roxadustat must be taken orally three times per week and not on consecutive days. The dose should be individualised to achieve and maintain target Hb levels of 10 to 12 g/dL as described below. Roxadustat treatment should not be continued beyond 24 weeks of therapy if a clinically meaningful increase in Hb levels is not achieved. Alternative explanations for an inadequate response should be sought and treated before re-starting Evrenzo. <u>Starting dose at treatment initiation</u> Adequate iron stores should be ensured prior to initiating treatment. <i>Patients not currently treated with an erythropoiesis-stimulating agent (ESA)</i> For patients initiating anaemia treatment not previously treated with ESA the recommended starting dose of roxadustat is 70 mg three times per week in patients weighing less than 100 kg and 100 mg three times per week in patients weighing 100 kg and over. <i>Patients converting from an ESA</i> Patients currently treated with an ESA can be converted to roxadustat, however, conversion of dialysis patients otherwise stable on ESA treatment is only to be considered when there is a valid clinical reason. Conversion of non-dialysis patients otherwise stable on ESA treatment has not been investigated. A decision to treat these patients with roxadustat should be based on a benefit-risk consideration for the individual patient.

用法及び用量
(つづき)

The recommended starting dose of roxadustat is based on the average prescribed ESA dose in the 4 weeks before conversion (see Table 1). The first roxadustat dose should replace the next scheduled dose of the current ESA.

Table 1. Starting doses of roxadustat to be taken three times per week in patients converting from an ESA

Darbepoetin alfa intravenous or subcutaneous dose (micrograms/week)	Epoetin intravenous or subcutaneous dose (IU/week)	Methoxy polyethylene glycol-epoetin beta intravenous or subcutaneous dose (micrograms/monthly)	Roxadustat dose (milligrams three times per week)
Less than 25	Less than 5000	Less than 80	70
25 to less than 40	5000 up to 8000	80 up to and including 120	100
40 up to and including 80	More than 8000 up to and including 16000	More than 120 up to and including 200	150
More than 80	More than 16000	More than 200	200

ESA: erythropoiesis-stimulating agent

Dose adjustment and Hb monitoring

The individualised maintenance dose ranges from 20 mg to 400 mg three times per week (see section *maximum recommended dose*). Hb levels should be monitored every two weeks until the desired Hb level of 10 to 12 g/dL is achieved and stabilised, and every 4 weeks thereafter, or as clinically indicated.

The dose of roxadustat can be adjusted stepwise up or down from the starting dose 4 weeks after treatment start, and every 4 weeks thereafter except if the Hb increases by more than 2 g/dL, in which case the dose should be reduced by one step immediately. When adjusting the dose of roxadustat, consider the current Hb level and the recent rate of change in Hb level over the past 4 weeks, and follow the dose adjustment steps according to the dose adjustment algorithm described in Table 2.

The stepwise dose adjustments up or down should follow the sequence of the available doses: 20 mg-40 mg-50 mg-70 mg-100 mg-150 mg-200 mg-250 mg-300 mg-400 mg (only for CKD patients on dialysis).

Table 2. Dose adjustment rules

Change in Hb over the previous 4 weeks¹	Current Hb level (g/dL):			
	Lower than 10.5	10.5 to 11.9	12.0 to 12.9	13.0 or higher
Change in value of more than +1.0 g/dL	No change	Reduce dose by one step	Reduce dose by one step	Withhold dosing, monitor Hb level and resume dosing when Hb is less than 12.0 g/dL, at a dose that is reduced by two steps
Change in value between -1.0 and +1.0 g/dL	Increase dose by one step	No change	Reduce dose by one step	
Change in value of less than -1.0 g/dL	Increase dose by one step	Increase dose by one step	No change	

The dose of roxadustat should not be adjusted more frequently than once every 4 weeks, except if Hb increases by more than 2 g/dL at any time within a 4-week period, in which case the dose should be reduced by one step immediately.

¹Change in haemoglobin (Hb) over the previous 4 weeks = (present Hb value) – (previous Hb value drawn 4 weeks ago).

If additional dose reduction is required for a patient already on the lowest dose (20 mg three times per week), do not reduce the 20 mg dose by breaking the tablet, but reduce the dose frequency to twice per week. If further dose reduction is needed, the dose frequency may be further reduced to once weekly.

X II. 参考資料

用法及び用量 (つづき)	<i>Maintenance dose</i> After stabilisation to target Hb levels between 10 to 12 g/dL, the Hb levels should continue to be monitored regularly and the dose adjustment rules followed (see Table 2). <i>Patients starting dialysis while on roxadustat treatment</i> No specific dose adjustment is required for CKD patients who start dialysis while on treatment with roxadustat. Normal dose adjustment rules (see Table 2) should be followed. <i>Concomitant roxadustat treatment with inducers or inhibitors</i> When initiating or discontinuing concomitant treatment with strong inhibitors (e.g. gemfibrozil) or inducers (e.g. rifampicin) of CYP2C8, or inhibitors (e.g. probenecid) of UGT1A9: the Hb levels should be monitored routinely and the dose adjustment rules followed (see Table 2). <i>Maximum recommended dose</i> <u>Patients not on dialysis</u> do not exceed a roxadustat dose of 3 mg/kg body weight or 300 mg three times per week, whichever is lower. <u>Patients on dialysis</u> do not exceed a roxadustat dose of 3 mg/kg body weight or 400 mg three times per week, whichever is lower. <i>Missed dose</i> If a dose is missed, and there is more than 1 day until the next scheduled dose, the missed dose must be taken as soon as possible. If one day or less remains before the next scheduled dose, the missed dose must be skipped, and the next dose must be taken on the next scheduled day. In each case, the regular dosing schedule should be resumed thereafter. <u>Method of administration</u> Evrenzo film-coated tablets are to be taken orally with or without food. Tablets are to be swallowed whole and not chewed, broken or crushed due to the absence of clinical data under these conditions, and to protect the light-sensitive tablet core from photodegradation. The tablets should be taken at least 1 hour after administration of phosphate binders (except lanthanum) or other medicinal products containing multivalent cations such as calcium, iron, magnesium or aluminium.
-------------------------	--

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_en.pdf

(2021 年 9 月 22 日アクセス)

注)国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書の「9.4 生殖能を有する者」、「9.5 妊婦」及び「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、EU での承認状況とは異なる。

本邦における使用上の注意

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性には、本剤投与中及び本剤投与終了後一定期間は適切な避妊を行うよう指導すること。
[9.5 参照]

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。母動物(ラット)への投与で、本剤は胎児に移行し、本剤の最大臨床用量における曝露量の 0.4 倍の曝露量で出生児の発達遅延、0.8 倍の曝露量で出生児生存率の低値等が報告されている^{60), 76)}。 [2.2、9.4 参照]

9.6 授乳婦

本剤投与中及び最終投与後 28 日まで授乳を避けさせること。母動物(ラット)への投与で、本剤は乳汁中に移行し、出生児において乳汁による曝露の影響と考えられる発生毒性が報告されている^{60), 76)}。

出典	記載内容
EU の添付文書 (2021 年 8 月)	4.6 Fertility, pregnancy and lactation <u>Pregnancy, women of childbearing potential and contraception</u> There are no data on the use of roxadustat in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Roxadustat is contraindicated during the third trimester of pregnancy. Roxadustat is not recommended during the first and second trimester of pregnancy. If pregnancy occurs while Evrenzo is being administered, treatment should be discontinued and switched to alternative treatments, if appropriate. <u>Breast-feeding</u> It is unknown whether roxadustat/metabolites are excreted in human milk. Available animal data have shown excretion of roxadustat in milk. Evrenzo is contraindicated during breast-feeding. <u>Fertility</u> In animal studies, there were no effects of roxadustat on male and female fertility. However, changes in rat male reproductive organs were observed. The potential effects of roxadustat on male fertility in humans is currently unknown. At a maternally toxic dose, increased embryonic loss was observed. Women of childbearing potential must use highly effective contraception during treatment and for at least one week after the last dose of Evrenzo.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_en.pdf
(2021 年 9 月 22 日アクセス)

X II. 参考資料

(2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書の記載は以下のとおりであり、EU の承認状況と同様である。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.7 小児等

本剤では小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
EU の添付文書 (2021 年 8 月)	<i>Paediatric population</i> Safety and efficacy of roxadustat in paediatric patients under 18 years of age have not been established. No data are available.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evrenzo-epar-product-information_en.pdf

(2021 年 9 月 22 日アクセス)

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(1) 粉碎

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉碎

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

以下の医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：経管

2. その他の関連資料

医療従事者向け情報サイト (Astellas Medical Net)

<https://amn.astellas.jp/>

製造販売
アステラス製薬株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号

提携
 **FibroGen Inc.**