

新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験と
母集団薬物動態解析の融合による戦略的 DDI 評価

2020 年 1 月

柴田 智久

新規腎性貧血治療薬ロキサデュスタットの薬物相互作用試験と
母集団薬物動態解析の融合による戦略的 DDI 評価

筑波大学大学院

生命環境科学研究科

生命産業科学専攻

博士（生物科学）学位論文

柴田 智久

目次

1	緒言	1
1.1	薬物間相互作用	1
1.2	薬物相互作用評価の方法	3
1.3	慢性腎臓病とその合併症	5
1.4	ロキサデュスタットとは	7
1.5	吸収過程における薬物相互作用評価	8
2	非高齢健康成人男性におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する球形吸着炭（クレメジン®）の影響	13
2.1	目的	13
2.2	試験方法	13
2.2.1	倫理	13
2.2.2	試験デザイン	14
2.2.3	対象被験者の選択	15
2.2.4	被験者数設定根拠	16
2.2.5	治験薬の投与方法	17
2.2.5.1	ロキサデュスタット	17
2.2.5.2	球形吸着炭	18
2.2.6	検体採取及び測定方法	18
2.2.7	統計解析	19
2.2.7.1	薬物動態の解析	19
2.2.7.2	安全性の解析	19
2.3	結果	20
2.3.1	被験者背景	20
2.3.2	薬物動態	20
2.3.3	安全性	21
2.4	考察	22
3	非高齢健康成人男性におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する炭酸ラントラン水和物の影響	31

3.1	目的	31
3.2	試験方法	31
3.2.1	倫理	31
3.2.2	試験デザイン	32
3.2.3	対象被験者の選択	34
3.2.4	被験者数設定根拠	35
3.2.5	治験薬の投与方法	35
3.2.5.1	ロキサデュスタット	35
3.2.5.2	炭酸ランタン水和物	37
3.2.6	検体採取及び測定方法	37
3.2.7	統計解析	38
3.2.7.1	薬物動態の解析	38
3.2.7.2	安全性の解析	38
3.3	結果	39
3.3.1	被験者背景	39
3.3.2	薬物動態	39
3.3.3	安全性	40
3.4	考察	40
4	母集団薬物動態解析による薬物相互作用の評価	47
4.1	透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析	47
4.1.1	目的	47
4.1.2	方法	47
4.1.3	結果	48
4.1.4	考察	49
5	ロキサデュスタットの臨床開発における薬物相互作用試験と母集団薬物動態解析の活用	55
5.1	母集団薬物動態解析を活用した薬物相互作用試験のデザイン	55
5.1.1	球形吸着炭との薬物相互作用試験のデザイン	55
5.1.2	炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験のデザイン	56
5.2	薬物相互作用試験結果を用いた母集団薬物動態解析結果の評価	58

5.3	新薬開発における薬物相互作用評価の重要性	59
5.3.1	薬物相互作用評価の臨床開発計画及び臨床試験計画における活用	60
5.3.2	医薬品添付文書における薬物相互作用評価.....	61
6	総括	67
7	謝辞	78
8	参考文献	79
9	発表論文目録.....	84

表

表 2-1	ロキサデュスタットと球形吸着炭の DDI 試験:パート 1 の投与スケジュール.....	24
表 2-2	ロキサデュスタットと球形吸着炭の DDI 試験:パート 2 の投与スケジュール.....	25
表 2-3	被験者背景及びベースライン特性 (SAF)	26
表 2-4	ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ (PKAS, パート 1)	27
表 2-5	ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ (PKAS, パート 2)	28
表 3-1	ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物の DDI 試験:投与スケジュール.....	42
表 3-2	被験者背景及びベースライン特性 (SAF)	43
表 3-3	ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ (PKAS)	44
表 4-1	母集団薬物動態解析に用いたロキサデュスタットの後期臨床試験.....	50
表 4-2	最終的な母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値	51
表 5-1	ロキサデュスタットの開発経緯 (第 2, 3 相試験, リン吸着薬・球形吸着炭 DDI 試験及び PPK 解析)	62
表 5-2	薬物相互作用試験の比較	63
表 5-3	母集団薬物動態解析結果と臨床薬物相互作用試験結果の比較.....	64
表 5-4	エベレンゾ®錠 添付文書 10.2 併用注意 (併用に注意すること): 抜粋.....	65
表 5-5	エベレンゾ®錠 添付文書 16.7.2 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響: 抜粋.....	66
表 6-1	ロキサデュスタットの開発経緯 (第 2, 3 相試験, リン吸着薬・球形吸着炭 DDI 試験及び PPK 解析): 2014 年~2017 年	76

図

図 1-1	ロキサデュスタットの構造式.....	11
図 1-2	ロキサデュスタットと吸着剤の消化管内における薬物相互作用.....	12
図 2-1	球形吸着炭との薬物相互作用試験におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移 (PKAS, パート 1)	29
図 2-2	球形吸着炭との薬物相互作用試験におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移 (PKAS, パート 2)	30
図 3-1	炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移 (PKAS, linear scale)	45
図 3-2	炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移 (PKAS, log scale)	46
図 4-1	透析患者を対象とした国内後期臨床試験におけるロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度	53
図 4-2	母集団薬物動態モデルの模式図	54
図 6-1	一般的な新薬開発の流れ	77

略語及び用語の一覧

略語及び用語	定義
5-FU	fluorouracil, 5-フルオロウラシル
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC ₂₄	時間 0 から投与後 24 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	無限時間まで外挿した血漿中濃度－時間曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ
BMI	体格指数
CI	信頼区間
CKD	慢性腎臓病
CL/F	経口クリアランス
C _{max}	最高血漿中濃度
CTD	Common Technical Document : コモン・テクニカル・ドキュメント
CV	変動係数
DDI	drug-drug interaction : 薬物相互作用
DPD	dihydropyrimidine dehydrogenase
EPO	エリスロポエチン
ESA	赤血球造血刺激因子製剤
F1	相対的バイオアベイラビリティ
FAS	Full Analysis Set
FOCE-Ic	交互作用を考慮した条件付き一次近似法
GCP	Good Clinical Practice
GMR	幾何平均比
Hb	ヘモグロビン
HD	血液透析
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
HIF-PHI	低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害薬
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
IIV	個体間変動
IRB	治験審査委員会
k _e	消失速度定数
Lambda z	(Terminal) elimination rate constant : 消失速度定数
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析
MRT _{inf}	Mean Residence Time from the time of dosing extrapolated to time infinity : 時間 0 から無限時間まで外挿した平均滞留時間
NONMEM	非線形混合効果 : Nonliner Mixed Effect Model
PD	Peritoneal dialysis : 腹膜透析
PK	Pharmacokinetics:薬物動態
PKAS	Pharmacokinetic analysis set:薬物動態解析対象集団
POC	Proof of concept
PPK	Population pharmacokinetics:母集団薬物動態
PPS	Per Protocol Set
Q/F	末梢コンパートメントとの見かけのコンパートメント間クリアランス
rHuEPO	遺伝子組換えヒトエリスロポエチン
RSE	相対標準誤差

略語及び用語	定義
SAF	Safety analysis set:安全性解析対象集団
SCA	球形吸着炭
SD	標準偏差
$t_{1/2}$	消失半減期
t_{lag}	Time point prior to the time point corresponding to the first measurable (non-zero) concentration : 初めて測定可能な濃度が得られた時点
t_{max}	最高濃度到達時間
V_c/F	中心コンパートメントの見かけの分布容積
VPC	視覚的事後予測性能評価
V_p/F	末梢コンパートメントの見かけの分布容積
V_z/F	見かけの分布容積

1 緒言

1.1 薬物間相互作用

薬物相互作用とは、日本薬学会によると、次のように定義される。「複数の薬物を併用した場合に、薬効が減弱あるいは増強されたり、有害作用が起こることであるが、注意すべき薬物相互作用として主に取り上げられるのは、効果の減弱や、有害作用の発生につながる不利益な相互作用である。薬物動態学的相互作用と薬力学的相互作用の2つに分類される。薬物動態学的相互作用は、吸収、分布、代謝、排泄の過程でおこり、他の薬物の体内動態に影響をあたえる。薬力学的相互作用は同じあるいは逆の薬理作用(あるいは副作用)をもつ医薬品を投与することにより、作用が過剰に発現したりあるいは減弱したりすることをいう。」(日本薬学会 HP)

この薬物相互作用がかかわった薬害事件として、ソリブジン事件が知られる。ソリブジンは1993年9月に発売が開始され、帯状疱疹の治療に用いられた。帯状疱疹は抗がん剤の副作用としても知られるため、この治療のため、5-FU等の抗がん剤との併用がされることとなった。ソリブジンは代謝を受けその一部がプロモビニルウラシルとなるが、このプロモビニルウラシルは5-FUの代謝酵素である dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) と結合して、不可逆的にこの代謝を阻害する。引き続いて5-FUの血中濃度が上昇し、5-FUの副作用である白血球減少、血小板減少等の血液障害や重篤な消化管障害を引き起こし、重症例では死亡にまで至った [Diasio, 1998]。

このような薬害を起こすことのないよう、また、薬物相互作用による有効性の欠如を起こさないよう、新薬開発においては適切に薬物相互作用を評価することが必要となる。日米欧州においてはそれぞれの規制当局が薬物相互作用評価のガイドラインを出している。日本では厚生労働省より医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン（薬生薬審発 0723 第 6 号 平成 30 年 7 月 23 日）が発出されており、その中で薬物相互作用評価について、冒頭で次のように述べられている。

「臨床現場では治療目的を果たすために複数の薬物を処方する 경우가多く、併用薬物間の相互作用に注意が必要である。薬物相互作用により重篤な副作用が現れたり治療効果が減弱したりする可能性があることから、新薬の開発においては、生じる可能性のある薬物相互作用の性質とその程度を適切に評価し、患者の不利益とならないように対処する必要がある。医薬品開発における薬物相互作用の評価には、基本的な検討の段階的な積み重ねと状況に応じた的確な判断が必要であり、計画的、系統的な検討が大切である。」「本ガイドラインでは、現時点において科学的に妥当である一般的な方法を提示する。しかし、個々の薬物によりその物理的・化学的性質、薬理作用、薬物動態、臨床における使用方法等が異なるので、薬物相互作用の可能性を検討する方法も、開発する医薬品ごとに異なる。薬物相互作用試験の実施にあたっては、本ガイドラインで述べる原則を念頭におき、薬物の性質に応じた適切な検討方法を取捨選択すべきである。また、必要に応じて学問や科学技術の進歩に基づく新しい検討方法及び情報提供の手段も積極的に評価し、採用すべきである。」

本研究においては、透析施行中の腎性貧血の治療薬として、2019年9月に日本で初めて製造販売承認取得した低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素（Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase : HIF-PH）阻害薬「エベレンゾ®錠」（一般名：ロキサデュスタット）[アステラス製薬株式会社ニュースリリース、2019年9月20日]を例に、その薬物相互作用評価について系統的に論じる。“薬物の性質に応じた適切な検討方法、学問や科学技術の進歩に基づく新しい検討方法”という観点でも、今後の医薬品開発、産業科学の発展に貢献すべく、本論文で考察していきたい。

1.2 薬物相互作用評価の方法

臨床で薬物相互作用評価する方法としては、大きく2つの方法がある。1つが臨床薬物相互作用試験の実施であり、もう1つが母集団薬物動態解析である。

臨床薬物相互作用試験は、予想される薬物相互作用の発現機序に基づいて計画及び実施する。通常は健康志願者等を対象に、ヒトにおいて薬物相互作用を生じる可能性が示唆された被験薬に対して実施する。倫理的かつ科学的に *in vitro* 試験等であらかじめ十分な情報を得て、被験者の安全を確保したうえで効率的に実施することが重要である。また、その薬物相互作用に起因する副作用を念頭におき、被験者の安全に最大限配慮して試験計画を策定する必要がある。臨床薬物相互作用試験を実施した場合は、得られた試験成績に基づき相互作用の程度を確認するとともに、薬物治療への影響を考慮した上で、回避すべき又は注意喚起すべき相互作用を選択することが重要である。また、その情報は医療従事者にわかりやすく簡潔に提供さ

れなければならない[医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン，厚生労働省，薬生薬審発 0723 第 6 号 平成 30 年 7 月 23 日]。

母集団薬物動態解析は，実施された臨床試験の被験者 PK データを母集団とし，モデルを構築して解析する手法である [Ludden, 1988]。第 2 相又は第 3 相臨床試験において併用薬の情報を収集し，母集団薬物動態解析を利用して薬物相互作用の検討を行えるように試験を計画することにより，独立した臨床薬物相互作用試験で検討されなかった薬物相互作用を検討できる場合がある。

それぞれ長所・短所があり，臨床薬物相互作用試験の長所は特にその頑健性の高さにある。薬物相互作用以外の交絡因子を極力排除するように試験をデザインし，実施することができる。一方で，一般にその投与の必要性の低い健康成人に治験薬を投与する必要があることが短所と考えられる。母集団薬物動態解析は，実施された試験の薬物濃度及び投与からの経過時間のデータにより解析をできるため，追加で臨床試験を実施する必要がない。すなわち，治験薬が曝露される被験者数を少なく保ち，安価であることが長所と考えられる。また，患者のデータを用いて検討できるため，患者集団における薬物相互作用を検討できる。一方で，シミュレーションであり，また，患者集団であることから薬物相互作用試験以外の他の交絡因子の影響を受けやすいため，頑健性という観点では臨床薬物相互作用試験に劣る。薬物相互作用の十分な評価として，臨床薬物相互作用試験の実施なしに母集団薬物動態解析だけで薬事上認められるためには依然高いハードルがある。

上記のように，それぞれ長所及び短所があることから，相補的に活用できるように計画及び実施することが重要である。

1.3 慢性腎臓病とその合併症

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease : CKD）は腎機能低下が慢性的に続く状態をいい、進行すると最終的に人工透析療法（腹膜透析や血液透析）や腎移植といった腎代替療法が必要な末期腎不全に至る。また、CKD が進行しステージが上がるごとに、全原因死亡リスクは指数関数的に上昇することが報告されている [Tonelli et al., 2006]。米国では、1988 年から 2004 年までの調査の結果、成人の 13%（成人約 2,900 万人）が CKD に罹患しており、CKD の有病率は急速に上昇している [Coresh et al., 2007]。

CKD の合併症として貧血が挙げられ、その有病率は CKD の進行に伴って上昇し、ステージ 5 の保存期（人工透析療法に移行する前の状態）CKD までに 50% 近くに達する [Hsu et al., 2002; Go et al., 2004; Coresh et al., 2007]。腎性貧血は、腎機能低下に伴い腎からのエリスロポエチン（Erythropoietin : EPO）産生量が低下し、基準値以上のヘモグロビン（Hb）値を維持できなくなった状態の貧血を指し、日本透析医学会の 2015 年度版「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」によると、貧血の主因が腎障害（CKD）以外に求められないものとされる。腎性貧血患者では Hb 減少により酸素運搬能が低下し、息切れ、動悸、易疲労感、食欲不振等の自覚症状の悪化、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、高度の貧血による輸血関連副作用がみられる [東海林, 2001]。また、Hb が低値である場合は死亡リスクが増加するという報告があり [Collins et al., 2000; Collins et al., 2001; 平澤, 2003]、日米欧の腎性貧血治療ガイドラインでは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。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 [日本透析医学会, 2015; アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠 初回申請時 CTD, 2019]。

慢性腎臓病が進行し末期の腎不全になると、腎臓本来の機能が障害されることによって身体の恒常性が保てなくなり、疲労、末梢神経障害やレストレスレッグス症候群等の筋、神経系の異常等広範にわたる症状を呈する。通常腎臓によって除去される有機老廃物、すなわち尿毒症毒素の体内への蓄積が尿毒症症状の原因の一つとして考えられている [Meyer and Hostetter, 2007]。

CKD の合併症としては高リン血症も挙げられる [Levin et al., 2007]。慢性腎不全患者では、食事により吸収された余剰のリンを腎臓から排泄できないため、透析に頼らざるを得ないが、通常の透析ではその除去は不十分であり、リン吸着薬により消化管からのリンの吸収を抑制しなければならない。また、2012 年に発行された日本透析医学会の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン」において、血管石灰化の進行予防のためにカルシウム非含有リン吸着薬が推奨されている [日本透析医学会, 2012; バイエル株式会社 ホスレノール®顆粒分包 250 mg インタビューフォーム, 2017]。

1.4 ロキサデュスタットとは

HIF-PH は酸素を補酵素として用いるため、酸素濃度が低下すると HIF-PH は活性化されず HIF- α が蓄積される。その HIF- α が核内に蓄積して転写活性が亢進される。それにより、EPO 産生が亢進するとともに鉄利用に関係する遺伝子発現が直接調節され、赤血球造血が促進される。これらは低酸素状態で酸素供給を増加させ、体調を維持するための適応反応であり、HIF 経路に関連する遺伝子発現の変化が含まれる。このように、HIF-PH 反応は、生体が酸素レベルの変化に適応するために必要な主要機序である [Kaelin and Ratcliffe, 2008; Fong and Takeda, 2008; Wong et al., 2013; Bunn, 2013; アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠 初回申請時 CTD, 2019]。

ロキサデュスタットは、化学名：*N*-[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl]glycine、分子式： $C_{19}H_{16}N_2O_5$ 、分子量：352.34 の薬剤であり、構造式は図 1-1 のとおりである。ロキサデュスタットは HIF の調節酵素である HIF-PH の 3 つのアイソフォームを阻害する。それにより、転写因子である HIF- α 蛋白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暴露された際に生じる赤血球造血反応 [Maxwell et al., 2016] と同様に、正常酸素状態でも赤血球造血が刺激される。HIF- α の別の調節因子である HIF 阻害因子 (FIH) に対しては、ロキサデュスタットによる作用が弱いことから、低酸素状態と関連がある HIF- α 応答のうち、ロキサデュスタットはその一部のみを活性化す

ると考えられる。HIF- α のプロリン残基は HIF-PH による酸素依存性水酸化を受け、水酸化された HIF- α はプロテアソームにより速やかに分解される。

ロキサデュスタットは 2019 年 9 月に「透析施行中の腎性貧血」を効能・効果として、アステラス製薬が日本において製造販売承認を取得した、日本において一剤目の HIF-PH 阻害剤である。CKD に伴う腎性貧血には現在赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) が標準治療として用いられているが、ESA には、心血管イベントのリスク及び注射剤であることに起因する穿刺による疼痛や感染リスクが知られている。一方、ロキサデュスタットは経口剤であり ESA と異なる作用機序をもつため、これらの問題点を解決した新たな標準治療になると期待されている薬剤である。

1.5 吸収過程における薬物相互作用評価

ロキサデュスタットが腎性貧血治療に用いられる際、他の CKD 治療薬あるいは CKD に伴う諸症状の治療薬と併用される可能性が想定される。

まず、保存期 CKD 治療に用いられる医療用製剤の一つとして球形吸着炭 (クレメジン[®]) が挙げられる。クレメジン[®] は呉羽化学工業株式会社 (現、株式会社クレハ) により開発された。1991 年 10 月にカプセル剤が、次いで 2000 年 2 月に細粒が、それぞれ進行性の慢性腎不全と診断された保存期 CKD 患者を対象に、尿毒症症状の改善及び透析導入の遅延を効能・効果とした製造販売承認を取得している。クレメジン[®] の原体は非吸収性の高純度多孔質炭素からなる球形微粒状の経口吸着炭であり、腸内細菌を介して腸内産生されたり、腸肝循環により胆汁中に分泌され

る尿毒症毒素及びその前駆体と消化管内で吸着することによって、これらを便とともに排泄させる作用を持つ。*In vitro* 試験の結果、クレメジン[®]は分子量 100 から 1,000 程度の低分子量物質に選択的な吸着特性を示し [本田, 1994], 種々のイオン性有機化合物に対しては薬用炭より高い, あるいはほぼ同等の吸着力を示している [本田, 1997]。このような吸着特性を有することから, クレメジン[®]の添付文書には重要な基本的注意として「他剤を併用する場合, 本剤は吸着剤であることを考慮し, 本剤との同時服用は避けること。」との記載があり, 実際に他剤と同時服用した場合には他剤の血中濃度を低下させることが報告されている [小手川, 2013]。そのためロキサデュスタットとクレメジン[®]を併用すると, ロキサデュスタットがクレメジン[®]に吸着され体内への吸収量が減少する可能性が考えられる。

また, 高リン血症の治療薬としては, リン吸着薬が用いられる。海外臨床試験においてリン吸着薬であるセベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムとロキサデュスタットを同時に投与したとき, ロキサデュスタットの最高血漿中濃度 (C_{max}) はそれぞれ 66%及び 52%, 血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) はそれぞれ 67%及び 46%低下した [エベレンゾ[®]錠 添付文書, 2019 年 9 月作成 第 1 版]。炭酸ランタン水和物 (商品名: ホスレノール[®]) は「慢性腎臓病患者における高リン血症の改善」を効能・効果として使用されているリン吸着剤である。炭酸ランタンを服用すると, ランタンイオンが食物中のリン酸と結合し難溶性の高い錯体を形成することで腸管からのリン吸収を阻害する作用を持つ [Aaseth and Bjorke-Monsen, 2018]。セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験結果を受け, 上記 2 剤とは別

の国内で汎用されているリン吸着薬である炭酸ランタン水和物についても、併用によりロキサデュスタットの吸収量の低下がおこる可能性が考えられる。

球形吸着炭（クレメジン®）と炭酸ランタン水和物は両剤ともに、消化管内でのロキサデュスタットとの吸着を機序とした薬物相互作用が懸念された（図 1-2）。そこで、本論文ではロキサデュスタットと球形吸着炭や炭酸ランタン水和物が臨床で併用されることを想定し、どのような条件（投与間隔）で両剤を併用すればロキサデュスタットの適切な曝露量を保つことができるかを評価した。ロキサデュスタットという新規機序薬剤の薬物相互作用評価について体系的に論じた報告は現時点でない。また、薬物相互作用試験結果は、臨床試験及び実臨床においてロキサデュスタットを適切に使用するために非常に重要な位置づけとなり、社会的な価値がある。さらに、吸収過程での DDI 評価に特化した形で母集団薬物動態解析と臨床薬物相互作用試験を体系的に整理した報告もないため、本研究を実施することに新規性があると考えた。

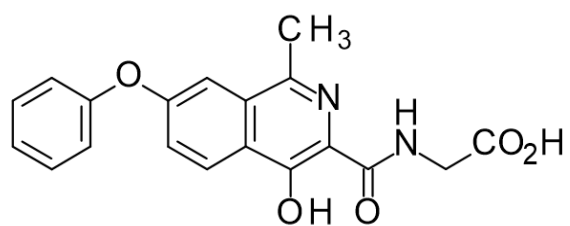


図 1-1 ロキシサデュスタットの構造式

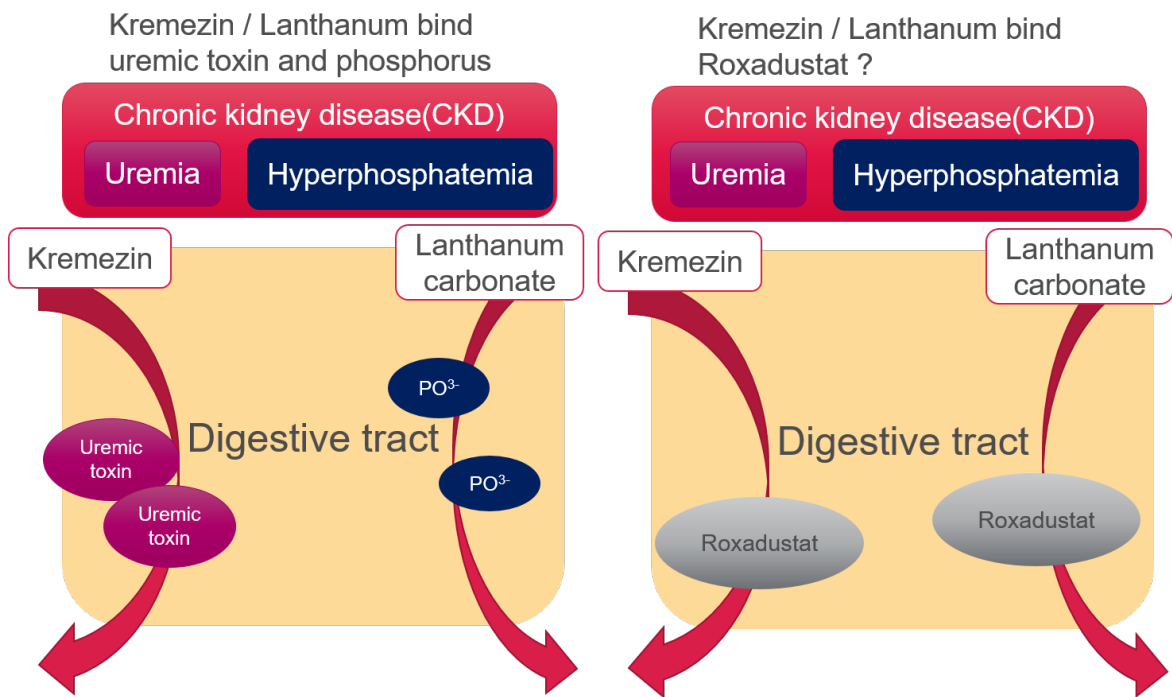


図 1-2 ロキサデュスタットと吸着剤の消化管内における薬物相互作用

2 非高齢健康成人男性におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する球形吸着炭（クレメジン®）の影響

本項では、非高齢健康成人男性におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する球形吸着炭の影響を検討した臨床試験について論じる。

2.1 目的

非健康成人男性を対象に、球形吸着炭（クレメジン®）との併用下でロキサデュスタットを単回経口投与したときの、球形吸着炭がロキサデュスタットの薬物動態に与える影響について検討することを主目的に臨床試験を実施した。また、球形吸着炭との併用又は非併用下でロキサデュスタットを単回経口投与したときの安全性について検討することを副次目的とした。

2.2 試験方法

2.2.1 倫理

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、Good Clinical Practice（GCP）、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドライン及び適用される法律及び規制に従って実施した。治験実施計画書、同意説明文書及び治験審査委員会が要求する各種資料を審議のうえ、博多クリニック IRB によって本試験の実施は承認されている。すべての被験者から、自由意思による治験参加の同意を文書により、あらゆる治験行為の前に取得している。

2.2.2 試験デザイン

本試験は、非盲検、無作為化及びクロスオーバーデザインで実施した。試験期間が長期化することによる試験途中の脱落の可能性を低減するため、本試験は2つのパートに分けて実施した。同意取得及びスクリーニング検査は投与30日前 (Day -30) ~3日前 (Day -3) までに行い、投与前日 (Day -1) より被験者は治験実施入院した。各パート、各期の Day -1~Day 4 までを入院期間とし、Day 4 から次期の Day -1 あるいは事後検査までに2日以上の上の帰宅期間を設けた。すなわち、各期のロキサデュスタット投与の間隔は、6日以上空けて投与した。なお、パート1に参加した被験者のパート2への参加は禁止した。

パート1は、非盲検、無作為化及び4群4期クロスオーバーデザイン (Williams デザイン) [Williams, 1949] で、非高齢健康成人男性を対象に実施した。ロキサデュスタットの単独投与期及び3時期の球形吸着炭併用期 (同時投与、1時間前投与及び1時間後投与) の4期から構成される (表 2-1)。スクリーニング検査及び第1期入院時検査の結果、選択・除外基準にて適格となった被験者16例を、第1期の Day -1 に4例ずつ4群に無作為に割り付けた (表 2-1)。

パート2は、非盲検、無作為化及び6群3期クロスオーバーデザイン (Williams デザイン) で、非高齢健康成人男性を対象に実施した。ロキサデュスタットの単独投与期及び2時期の球形吸着炭併用期 (2時間前投与及び2時間後投与) の3期から構成される (表 2-2)。スクリーニング検査及び第1期入院時検査の結果、選択・除外基準にて適格となった被験者18例を、第1期の Day -1 に3例ずつ6群に無作為に割り付けた (表 2-2)。

試験デザインの設定根拠は下記の通りである。

- 同一被験者において異なる投与方法でのロキサデュスタットの薬物動態を比較検討するため、健康成人を対象とし、無作為化クロスオーバーデザインを選択した。中でも、残存効果の影響を軽減でき投与順序の対称性を考慮した、バランスの取れたクロスオーバーデザインである、Williams デザインを採用した。
- 過去に実施したリン吸着薬（セベラマー及び酢酸カルシウム）との薬物相互作用試験では、ロキサデュスタットとリン吸着薬の同時投与では曝露量が減少し、1 時間又は 2 時間投与間隔をあけるとその薬物相互作用が減弱した [エベレンゾ®錠 添付文書, 2019 年 9 月作成 第 1 版]。球形吸着炭とも同様の相互作用を起こす可能性があったため、投与間隔は、臨床上想定される条件として、同時投与、±1 時間及び±2 時間を設定した。

2.2.3 対象被験者の選択

非高齢健康日本人男性を対象とした。年齢は 20 歳以上 45 歳未満、体重は 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満、Body Mass Index (BMI) は 17.6 kg/m² 以上 26.4 kg/m² 未満の被験者が試験に組み入れられた。その他、同意取得からロキサデュスタット最終投与 84 日後まで、確立された 2 種類以上の避妊法を用い、また、この期間に精子提供を行わないことを選択基準とした。

主な除外基準としては、第1期入院前7日以内に薬剤やサプリメントの投与を受けた者、過去に低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害薬（HIF-PHI）の投与を受けた者、血圧、脈拍数、体温、心電図又は臨床検査の異常、薬物アレルギーの合併又は既往、肝、心、呼吸器、腎又は消化器疾患の合併、日常的な飲酒量又は喫煙量が過度の者を設定した。

2.2.4 被験者数設定根拠

ロキサデュスタット単独投与時に対する球形吸着炭併用時のロキサデュスタットの C_{max} 及び AUC_{inf} の最小二乗幾何平均比(Geometric least square mean ratio:GMR)を0.95、第1相試験[1517-CL-0201]結果よりロキサデュスタットの個体内変動を16%と仮定した[アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠初回申請CTD, 2019]。GMRの90%CIが0.8~1.25の範囲内に入る場合、ロキサデュスタットの薬物動態に対する球形吸着炭の影響がないと定義した。

- パート1

4群4期クロスオーバーデザイン(Williamsデザイン)の条件下でロキサデュスタットの薬物動態に対する球形吸着炭の影響がないことを示すためには、80%以上の検出力を保持したとき12例が必要であると推定された。途中脱落例の可能性も考慮して症例数は16例とした(4例/群×4群)。

- パート 2

6 群 3 期クロスオーバーデザイン (Williams デザイン) の条件下でロキサデュスタットの薬物動態に対する球形吸着炭の影響がないことを示すためには、80%以上の検出力を保持したとき 12 例が必要であると推定された。途中脱落例の可能性も考慮して症例数は 18 例とした (3 例/群×6 群)。

2.2.5 治験薬の投与方法

2.2.5.1 ロキサデュスタット

パート 1 及びパート 2 とともに各期の Day 1 の朝に 100 mg 錠 1 錠を 200 mL の水とともに空腹時単回経口投与した。Day 1 の朝投与時刻 (ロキサデュスタット又は球形吸着炭のうち早い方) の 10 時間前から絶食し、Day 1 は朝食を摂取しなかった。ロキサデュスタット投与後 4 時間までは絶食とし、ロキサデュスタットと球形吸着炭の投与前後 1 時間は、投与時の規定量の飲水を除いてそれぞれ絶水とした。

球形吸着炭は非吸収性のため、ロキサデュスタットと球形吸着炭の薬物相互作用はロキサデュスタットの吸収過程で生じるものと推測される。したがってロキサデュスタットの単回投与により評価が可能と考えられた。また、ロキサデュスタットは臨床において週 3 回投与で用いられるため、単回投与による評価は妥当と考えられた [アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠 添付文書 1.0 版, 2019]。

2.2.5.2 球形吸着炭

球形吸着炭は、その併用期の Day 1 の朝から Day 2 の夜まで、クレメジン®細粒分包 2 g/回（1 包）を 200 mL の水とともに 1 日 3 回 2 日間反復経口投与した。

用法用量の設定根拠は下記の通りである。

- クレメジン®細粒分包 2 g の添付文書で規定されている用法・用量である「通常、成人に 1 日 6 g を 3 回に分割し、経口投与する」を基に、1 回量 2 g を 1 日 3 回（6 g/日）として設定した。
- ロキサデュスタットが腸肝循環する可能性を考慮して、球形吸着炭の投与期間は Day 1～2 の 2 日間とした。
- ロキサデュスタットの吸収過程で、球形吸着炭が最大限影響を及ぼす条件で、薬物相互作用を検討することとした。そのため、Day 1 の朝投与は 10 時間以上の絶食状態で行い、Day 1 昼投与以降は食後約 2 時間以上経過してからの投与とした。また、球形吸着炭の剤形は細粒を選択した。

2.2.6 検体採取及び測定方法

薬物動態解析用の採血は、ロキサデュスタット投与前、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 36, 48, 60 及び 72 時間まで行った。主要なロキサデュスタット薬物動態パラメータとして AUC_{inf} と C_{max} を算出した。さらに、副次的な薬物動態パラメータとして AUC_{last} , CL/F , $t_{1/2}$, t_{max} , t_{lag} 及び V_z/F を算出した。

血中ロキサデュスタット濃度測定には、バリデーション試験を行い確立した LC-MS/MS 法を用いた。試料中に存在する可能性が考えられたアシルグルクロン酸抱合代謝物の分解を抑制するため、クエン酸ナトリウム緩衝液 (pH 3.25) で血漿試料を酸性化した。本測定法では、液-液抽出で前処理を実施し、LC-MS/MS により測定した。検量線濃度範囲は 1~1,000 ng/mL であった。

2.2.7 統計解析

2.2.7.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団 (PKAS: Pharmacokinetic analysis set) は、ロキサデュスタット投与例で主要な薬物動態パラメータが 1 つ以上算出されている症例の集団とした。統計解析には、SAS[®] Drug Development v4.5 及び SAS v9.4 を用いた。ロキサデュスタットの薬物動態に対する球形吸着炭の影響を検討するために、線形混合モデルを用い、対数変換した C_{max} 及び AUC_{inf} について、ロキサデュスタット単独投与時に対する球形吸着炭併用投与時の幾何平均比の 90%CI を併用条件別に算出した。

2.2.7.2 安全性の解析

安全性解析対象集団 (SAF: Safety analysis set) は、ロキサデュスタット又は球形吸着炭の投与を少なくとも 1 回受けた症例の集団とした。

2.3 結果

2.3.1 被験者背景

同意取得例 88 例のうち、選択除外基準を満たす 16 例をパート 1 に、18 例をパート 2 に組み入れた。パート 1 の途中中止例はなかったが、パート 2 では I 群の 1 例が有害事象「鼻咽頭炎」により試験を中止した。組み入れられた 34 例全てを PKAS 及び SAF に採用した。治験実施計画書からの逸脱はなかった。

パート 1 及びパート 2 に組み入れた被験者の平均年齢はそれぞれ 29.3 及び 28.6 歳、平均 BMI は 21.33 及び 21.62 kg/m² であった。その他のベースライン特性は表 2-3 のとおりであった。

2.3.2 薬物動態

ロキサデュスタットの平均血漿中濃度－時間プロファイルを図 2-1 及び図 2-2 に示した。また、ロキサデュスタット単独投与時及び球形吸着炭との併用投与時における薬物動態パラメータ及び球形吸着炭がロキサデュスタットの曝露に与える影響を表 2-4 及び表 2-5 に示した。

ロキサデュスタットと球形吸着炭を同時投与、ロキサデュスタットの 1 時間前投与又はロキサデュスタットの 1 時間後投与した際、ロキサデュスタット単独投与時と比較して、AUC_{inf} は 9～10%、C_{max} は 7～11% 減少した (図 2-1, 表 2-4)。

ロキサデュスタットと球形吸着炭をロキサデュスタットの2時間前投与又はロキサデュスタットの2時間後投与した際、ロキサデュスタット単独投与時と比較して、 AUC_{inf} は6~7%、 C_{max} は約5%減少した(図2-2, 表2-5)。

球形吸着炭併用によるロキサデュスタットの $t_{1/2}$ 及び t_{max} に対する顕著な影響は見られなかった。

2.3.3 安全性

有害事象は計4件報告され、いずれも鼻咽頭炎であった。4件の内訳は、パート1のロキサデュスタット単独投与群で1件、パート2のロキサデュスタット+球形吸着炭(2時間前投与)群で1件、ロキサデュスタット+球形吸着炭(2時間後投与)群で2件であった。いずれの有害事象も、重症度は軽度又は中等度と判断された。ロキサデュスタット+球形吸着炭(2時間後投与)群で鼻咽頭炎を発症した1例は、当該有害事象により試験を中止した。

治験責任医師によりロキサデュスタット又はクレメジンと関連のある有害事象と判断された有害事象はなく、死亡例や重篤な有害事象の発現もなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び12誘導心電図に臨床的に意義のある変動や異常値は確認されなかった。

2.4 考察

過去の報告では、0.25 mg のトリアゾラムと球形吸着炭 2 g を併用すると、AUC 及び C_{max} がそれぞれ 40% 及び 33% 低下することが報告されている [小手川, 2013]。さらに、球形吸着炭は分子量 100~1,000 程度の基質を吸着することが報告されている [本田, 1994]。ロキサデュスタットはその分子量が 352.34 であり、薬物相互作用を引き起こす可能性がある。

本試験では、ロキサデュスタットと球形吸着炭を同時投与、1 時間差又は 2 時間差投与した際、ロキサデュスタット単独投与時と比較して、 AUC_{inf} は 6~10%、 C_{max} は 5~11% 減少した。この結果から、球形吸着炭はロキサデュスタットの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが示唆された。また、ロキサデュスタット単独投与時及び球形吸着炭と併用した際の安全性、忍容性は投与条件によらず良好であった。

潜在的な薬物相互作用のリスクがあると考えられたにもかかわらず、本試験において球形吸着炭がロキサデュスタットに対して臨床的に意義のある薬物相互作用を起こさなかった原因としては、ロキサデュスタットの消化管内滞留時間が短かったことが影響している可能性がある。ロキサデュスタットの t_{max} は約 2 時間であり、速やかに消化管から吸収されると考えられる (表 2-4, 表 2-5)。このため、球形吸着炭との物理的な相互作用が限定的となったと推察される。さらに、球形吸着炭は芳香環が存在すると吸着能が良好となる傾向がある一方、アミノ基、カルボキシ基又はヒドロキシ基が存在する化合物では吸着能が低い傾向が報告されている [本田,

1997]。ロキサデュスタットもカルボキシ基及びヒドロキシ基を持つため、これが球形吸着炭との薬物相互作用を低減させた可能性がある。

本試験の結果より、ロキサデュスタットは球形吸着炭と併用投与可能であることが示唆された。

表 2-1 ロキサデュスタットと球形吸着炭の DDI 試験：パート 1 の投与スケジュール

	第 1 期	第 2 期	第 3 期	第 4 期
	(3)	(2)	(1)	(4)
A 群 (n=4)	ロキサデュスタット +球形吸着炭 1 時間前投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 同時投与	ロキサデュスタット 単独投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 1 時間後投与
	(1)	(3)	(4)	(2)
B 群 (n=4)	ロキサデュスタット 単独投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 1 時間前投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 1 時間後投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 同時投与
	(2)	(4)	(3)	(1)
C 群 (n=4)	ロキサデュスタット +球形吸着炭 同時投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 1 時間後投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 1 時間前投与	ロキサデュスタット 単独投与
	(4)	(1)	(2)	(3)
D 群 (n=4)	ロキサデュスタット +球形吸着炭 1 時間後投与	ロキサデュスタット 単独投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 同時投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 1 時間前投与

(1) ロキサデュスタット 100 mg 単独投与

(2) ロキサデュスタット 100 mg と同時に球形吸着炭 2 g 投与

(3) ロキサデュスタット 100 mg 投与の 1 時間前に球形吸着炭 2 g 投与

(4) ロキサデュスタット 100 mg 投与の 1 時間後に球形吸着炭 2 g 投与

表 2-2 ロキサデュスタットと球形吸着炭の DDI 試験：パート 2 の投与スケジュール

	第 1 期	第 2 期	第 3 期
	(2)	(1)	(3)
E 群 (n=3)	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間前投与	ロキサデュスタット 単独投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間後投与
	(2)	(3)	(1)
F 群 (n=3)	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間前投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間後投与	ロキサデュスタット 単独投与
	(1)	(2)	(3)
G 群 (n=3)	ロキサデュスタット 単独投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間前投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間後投与
	(1)	(3)	(2)
H 群 (n=3)	ロキサデュスタット 単独投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間後投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間前投与
	(3)	(2)	(1)
I 群 (n=3)	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間後投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間前投与	ロキサデュスタット 単独投与
	(3)	(1)	(2)
J 群 (n=3)	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間後投与	ロキサデュスタット 単独投与	ロキサデュスタット +球形吸着炭 2 時間前投与

(1) ロキサデュスタット 100 mg 単独投与

(2) ロキサデュスタット 100 mg 投与の 2 時間前に球形吸着炭 2 g 投与

(3) ロキサデュスタット 100 mg 投与の 2 時間後に球形吸着炭 2 g 投与

表 2-3 被験者背景及びベースライン特性 (SAF)

パラメータ		パート 1 (n=16)	パート 2 (n=18)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	29.3 (7.8)	28.7 (7.3)
	中央値 (範囲)	28.0 (20-44)	29.0 (20-44)
体重 (kg)	平均値 (SD)	64.18 (7.52)	63.52 (5.60)
	中央値 (範囲)	62.55 (53.6-79.5)	62.15 (54.6-75.8)
身長 (cm)	平均値 (SD)	173.17 (4.97)	171.19 (6.90)
	中央値 (範囲)	173.60 (163.2-182.2)	171.25 (153.2-182.3)
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	21.33 (2.13)	21.62 (1.49)
	中央値 (範囲)	21.20 (17.9-25.3)	21.75 (19.2-24.6)

表 2-4 ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ (PKAS, パート 1)

	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CL/F (L/h)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
(I)					
平均 (SD)	73.97 (16.51)	9.45 (1.99)	1.42 (0.352)	—	10.85 (2.49)
%CV	22.3	21.0	24.8	—	22.9
中央値 (範囲)	74.41 (46.42-99.83)	9.55 (5.75-13.95)	1.35 (1.00-2.15)	2.0 (1.0-5.0)	9.76 (8.31-15.84)
(II)					
平均 (SD)	66.54 (14.02)	8.38 (1.53)	1.57 (0.321)	—	9.61 (1.45)
%CV	21.1	18.3	20.5	—	15.1
中央値 (範囲)	62.42 (47.67-92.18)	8.67 (5.41-10.71)	1.60 (1.08-2.10)	2.5 (1.0-5.0)	9.56 (7.21-12.44)
GMR(%) [90%CI]	90.3 [86.1-94.8]	89.0 [81.7-97.0]	—	—	—
(III)					
平均 (SD)	67.46 (15.61)	8.71 (1.61)	1.56 (0.368)	—	10.11 (1.741)
%CV	23.1	18.5	23.6	—	17.2
中央値 (範囲)	67.02 (43.00-92.50)	8.38 (6.20-11.78)	1.49 (1.08-2.33)	2.5 (1.0-5.0)	9.89 (7.75-13.62)
GMR(%) [90%CI]	91.1 [86.8-95.7]	92.6 [85.0-100.9]	—	—	—
(IV)					
平均 (SD)	66.65 (12.93)	8.66 (1.08)	1.55 (0.303)	—	9.91 (1.352)
%CV	19.4	12.4	19.5	—	13.7
中央値 (範囲)	65.35 (46.47-93.10)	8.45 (7.15-10.81)	1.53 (1.07-2.15)	2.0 (1.0-5.0)	9.9 (7.37-13.29)
GMR(%) [90%CI]	90.8 [86.5-95.3]	92.9 [85.2-101.2]	—	—	—

(I) ロキサデュスタット単独投与 (n=16), (II) ロキサデュスタット+球形吸着炭 (同時投与, n=16),
 (III) ロキサデュスタット+球形吸着炭 (ロキサデュスタットの1時間前投与, n=16),
 (IV) ロキサデュスタット+球形吸着炭 (ロキサデュスタットの1時間後投与, n=16)

表 2-5 ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ (PKAS, パート 2)

	AUC _{inf} (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	CL/F (L/h)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
(I)					
平均 (SD)	78.07 (13.89)	9.94 (1.10)	1.32 (0.252)	—	10.96 (2.87)
%CV	17.8	11.1	19.1	—	26.2
中央値 (範囲)	78.96 (51.86-104.17)	10.00 (8.21-11.56)	1.27 (0.96-1.93)	2.0 (1.0-5.0)	10.12 (8.04-18.28)
(II)					
平均 (SD)	73.91 (14.68)	9.56 (2.03)	1.41 (0.307)	—	11.57 (4.17)
%CV	19.9	21.2	21.8	—	36.0
中央値 (範囲)	72.94 (45.41-106.48)	9.12 (7.03-13.60)	1.37 (0.94-2.20)	3.0 (1.0-5.0)	10.66 (7.47-24.17)
GMR(%) [90%CI]	94.5 [88.5-100.9]	95.3 [86.5-105.1]	—	—	—
(III)					
平均 (SD)	72.39 (10.30)	9.50 (2.01)	1.41 (0.202)	—	10.57 (2.43)
%CV	14.2	21.2	14.4	—	23.0
中央値 (範囲)	72.68 (54.68-91.65)	9.55 (5.48-13.62)	1.38 (1.09-1.83)	2.0 (1.0-5.0)	10.72 (7.56-15.59)
GMR(%) [90%CI]	92.7 [86.9-99.0]	94.6 [85.9-104.2]	—	—	—

(I) ロキサデュスタット単独投与 (n=17),

(II) ロキサデュスタット+球形吸着炭 (ロキサデュスタットの2時間前投与, n=17),

(III) ロキサデュスタット+球形吸着炭 (ロキサデュスタットの2時間後投与, n=18)

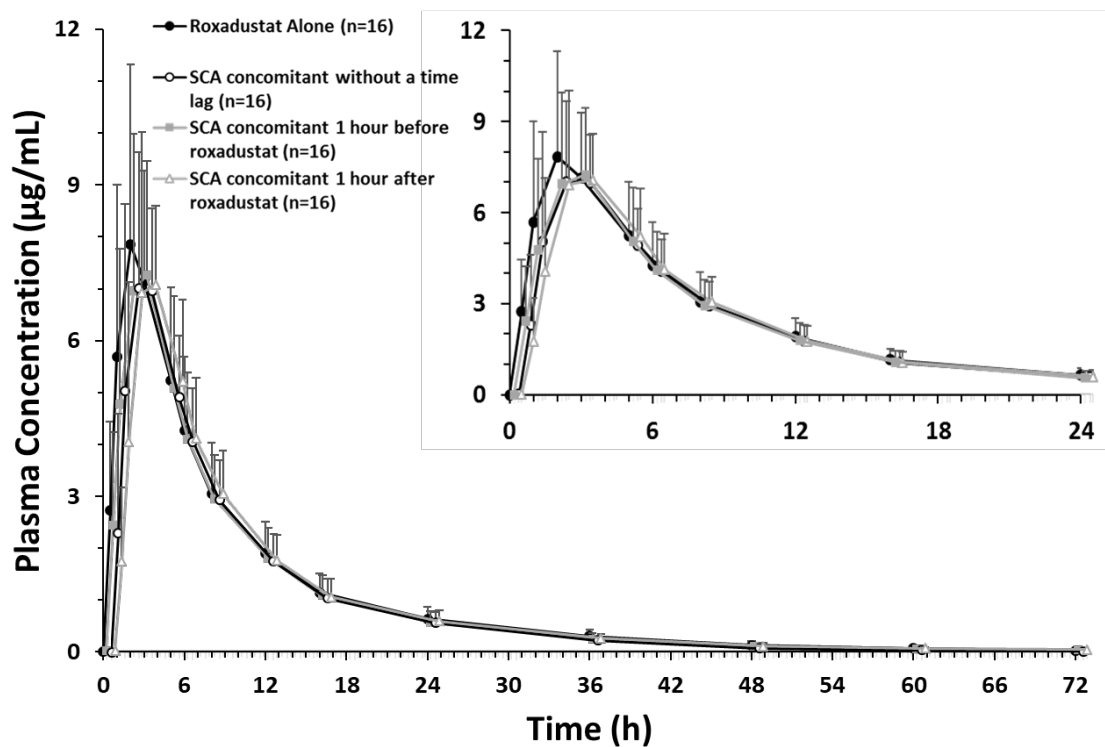


図 2-1 球形吸着炭との薬物相互作用試験におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移 (PKAS, パート 1)

SCA: 球形吸着炭, Mean±SD

右上図は投与後 0 から 24 時間におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移を拡大した。

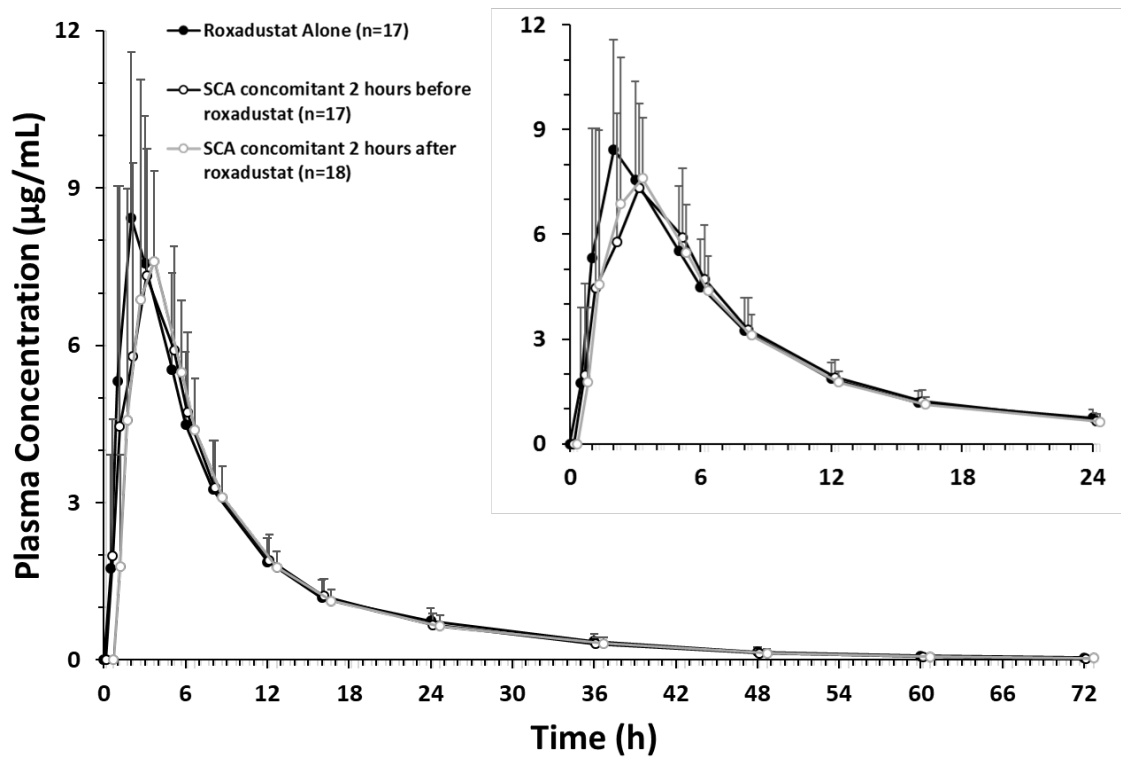


図 2-2 球形吸着炭との薬物相互作用試験におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移 (PKAS, パート 2)

SCA: 球形吸着炭, Mean±SD

右上図は投与後 0 から 24 時間におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移を拡大した。

3 非高齢健康成人男性におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する炭酸ランタン水和物の影響

本項では、非高齢健康成人男性におけるロキサデュスタットの薬物動態に対する炭酸ランタン水和物の影響を検討した臨床試験について論じる。

3.1 目的

非健康成人男性を対象に、炭酸ランタン水和物との併用下でロキサデュスタットを単回経口投与したときの、炭酸ランタン水和物がロキサデュスタットの薬物動態に与える影響について検討することを主目的に臨床試験を実施した。また、炭酸ランタン水和物との併用又は非併用下でロキサデュスタットを単回経口投与したときの安全性について検討することを副次目的とした。

3.2 試験方法

3.2.1 倫理

本試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、Good Clinical Practice (GCP)、日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) ガイドライン及び適用される法律及び規制に従って実施した。治験実施計画書、同意説明文書及び治験審査委員会が要求する各種資料を審議のうえ、博多クリニック IRB によって、本試験の実施は承認されている。すべての被験者から、自由意思による治験参加の同意を文書により、あらゆる治験行為の前に取得している。

3.2.2 試験デザイン

本試験は、非盲検、無作為化及び2群2期クロスオーバーデザインで実施した。同意取得及びスクリーニング検査は投与30日前（Day -30）～3日前（Day -3）までに行い、投与前日（Day -1）より被験者は治験実施入院した。各期のDay -1～Day 4までを入院期間とし、Day 4から次期のDay -1あるいは事後検査までに3日以上の上の帰宅期間を設けた。すなわち、各期のロキサデュスタット投与の間隔は7日以上空けて投与した。

ロキサデュスタットの単独投与期及びロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物の同時投与期の2期から構成される（表3-1）。スクリーニング検査及び第1期入院時検査の結果、選択・除外基準にて適格となった被験者18例を、第1期のDay -1に9例ずつ2群に無作為に割り付けた。

試験デザインの設定根拠は下記のとおりである。

- 過去に実施したリン吸着薬又は球形吸着炭との薬物相互作用試験結果より、同時投与が最もロキサデュスタットの曝露量が低下する条件であると考えられたことから、本試験の投与条件はロキサデュスタット単独投与及び炭酸ランタン水和物の同時投与の2条件を設定した。
- 第2相試験の血漿中ロキサデュスタット濃度データを用いた予備的な母集団薬物動態解析の結果、ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティに対する各リン吸着薬や球形吸着炭の影響は、セベラマー>カルシウム>球形吸着炭>炭

炭酸ランタン水和物と予想された (data not shown)。また、第 2 章で示した球形吸着炭との薬物相互作用試験において、ロキサデュスタットと球形吸着炭を同時投与した場合でも、臨床的に意義のある薬物相互作用はなかった。以上より、当試験においては、時間差投与の条件では薬物相互作用を検討しないこととした。

- 同一被験者に異なる 2 条件で治験薬を投与したときの薬物動態の変化を検討するため、健康成人を対象とした、非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバーデザインとした。
- クロスオーバー時のロキサデュスタットの wash out 及び腸管内の炭酸ランタン水和物の排泄に十分な期間として、帰宅期間を 3 日以上設けることとした。その際、ロキサデュスタットの休薬期間として過去に実施した試験 (1517-CL-0201) [アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠初回申請時 CTD, 2019] で認められたロキサデュスタット (0.3~4.0 mg/kg) 単回投与時の $t_{1/2}$ (約 8~9 時間) の 5 倍以上の期間となるようにした。
- 炭酸ランタン水和物 (ホスレノール®) の剤形にはチュアブル錠と顆粒剤があるが、投与から吸収までの過程における個体間変動を考慮し、顆粒剤を選択した。

3.2.3 対象被験者の選択

非高齢健康日本人男性を対象とした。年齢は 20 歳以上 45 歳未満，体重は 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満，Body Mass Index (BMI) は 17.6 kg/m² 以上 26.4 kg/m² 未満の被験者が試験に組み入れられた。その他，同意取得からロキサデュスタット最終投与 84 日後まで，確立された 2 種類以上の避妊法を用い，また，この期間に精子提供を行わないことを選択基準とした。

主な除外基準としては，第 1 期入院前 7 日以内に薬剤やサプリメントの投与を受けた者，過去に HIF-PHI の投与を受けた者，血圧，脈拍数，体温，心電図又は臨床検査の異常，薬物アレルギーの合併又は既往，肝，心，呼吸器，腎又は消化器疾患の合併，日常的な飲酒量又は喫煙量が過度の者を設定した。

3.2.4 被験者数設定根拠

ロキサデュスタットの AUC_{inf} , AUC_{24h} 及び C_{max} に対する炭酸ランタン水和物の影響を検討するための被験者数として過去の試験を参考に 18 例と設定した。ロキサデュスタットの第 1 相試験 (1517-CL-0201) の結果から [アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠初回申請時 CTD, 2019], 日本人におけるロキサデュスタットの薬物動態パラメータの個体内変動は 16%とした。途中 4 例の脱落を見込み 14 例が試験を完遂したとすると, 単独投与に対する炭酸ランタン水和物併用投与時における, 自然対数スケールに変換した薬物動態パラメータの差の 90%信頼区間の半値幅は 0.118 となる。併用投与時の幾何平均比の点推定値が仮に 0.75 となるとき, その 90%信頼区間は 0.67~0.84 であった。

3.2.5 治験薬の投与方法

3.2.5.1 ロキサデュスタット

各期の Day 1 の朝に 100 mg 錠 1 錠を 200 mL の水とともに単回経口投与した。各期の Day -1 の 22:00 から Day 1 の朝食直前, Day 1 の朝投与から投与後 4 時間まではそれぞれ絶食とした。また, Day 1 の朝投与前後 1 時間は絶水とした (ただし朝食摂取時及び治験薬投与時の飲水は除く)。入院中の食事はいずれも標準的なリン含有食とし, 一食あたりのリン含有量の目安がそれぞれ朝食 200 mg, 昼食 500 mg 及び夕食 500 mg となるよう提供した。

治験薬投与直前の食事の摂取はいずれも 20 分以内に終了させ、摂取終了後 5 分以内に治験薬を投与した。

ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物の併用投与を行う期の場合、原則として、Day 1 及び Day 2 の昼食は朝食開始時刻の 5 時間後を目安に、夕食は昼食開始時刻の 5 時間後を目安にそれぞれ開始した。

国内で実施された慢性腎臓病患者を対象とした第 2 相試験（1517-CL-0303, 1517-CL-0304）の用量固定期の最大投与量が 100 mg であったことから [アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠初回申請時 CTD, 2019], 本試験でも 100 mg を投与量として設定した。また、日本人非高齢健康成人男性（組み入れ時の体重が 80 kg 未満）にロキサデュスタットを単回投与したとき、曝露量の用量比例性を認め、安全性と忍容性が確認された用量は 0.3~4.0 mg/kg であった。本試験ではスクリーニング時の体重 50.0 kg 以上 80.0 kg 未満を組み入れ条件としているため、100 mg 投与は 0.3~4.0 mg/kg の範囲内となり、妥当であると考えた。

ホスレノール®顆粒分包 250 mg の添付文書で規定されている用法は食直後投与である。ロキサデュスタット単回投与時と炭酸ランタン水和物との併用投与時で食事条件を揃えるため、ロキサデュスタットについても食直後投与とした。

ホスレノール®を経口投与したときの絶対バイオアベイラビリティは 0.002% 未満であったことから、ホスレノール®は消化管からほとんど吸収されないものと考えられた [バイエル株式会社 ホスレノール®顆粒分包 250 mg インタビューフォーム, 2017]。そのためロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物の薬物相互作用は

ロキサデュスタットの吸収過程で生じるものと推測され、ロキサデュスタットの単回投与で評価が可能と考えられた。

3.2.5.2 炭酸ランタン水和物

炭酸ランタン水和物との併用を行う期では、Day 1 及び Day 2 にホスレノール[®] 顆粒分包 250 mg 3 包/回（ランタンとして 750 mg/回）を水 200 mL とともに 1 日 3 回食直後に反復経口投与した。Day 1 の朝はロキサデュスタットと同時に投与した。

用法用量の設定根拠は下記の通りである。

- ロキサデュスタット 100 mg の吸収過程で炭酸ランタン水和物が最大限影響を及ぼす条件で薬物相互作用を検討するため、ホスレノール[®] 顆粒分包 250 mg の添付文書を参考に、1 日最大用量である 2,250 mg/日を投与することとした。
- ホスレノール[®] 顆粒分包 250 mg の添付文書を参考に、炭酸ランタン水和物は食直後に経口投与することとした。
- ロキサデュスタットが腸肝循環する可能性を考慮して、炭酸ランタン水和物の投与期間は Day 1 から Day 2 の 2 日間とした。

3.2.6 検体採取及び測定方法

薬物動態解析用の採血は、ロキサデュスタット投与前、投与後 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60 及び 72 時間まで行った。主要な血漿中薬物動態パ

ラメータとして AUC_{inf} , AUC_{24h} 及び C_{max} を, 副次的な血漿中薬物動態パラメータとして AUC_{last} , CL/F , λ_z , MRT_{inf} , $t_{1/2}$, t_{max} , t_{lag} , V_z/F 等を算出した。

血中ロキサデュスタット濃度は, バリデーション試験を行い確立した LC-MS/MS 法を用いて測定した。血漿 0.05 mL を使用したときのロキサデュスタットの定量限界は 1 ng/mL であった。

3.2.7 統計解析

3.2.7.1 薬物動態の解析

薬物動態解析対象集団 (PKAS: Pharmacokinetic analysis set) は, ロキサデュスタット投与例で主要な薬物動態パラメータが 1 つ以上算出されている症例の集団とした。統計解析には, SAS[®] Drug Development v4.5 及び SAS v9.4 を用いた。ロキサデュスタットの薬物動態に対する炭酸ランタン水和物の影響を検討するために, 線形混合モデルを用い, 対数変換した AUC_{inf} , AUC_{24h} 及び C_{max} について, ロキサデュスタット単独投与時に対する炭酸ランタン水和物併用投与時の幾何平均比の 90%CI を投与条件 (単独投与, 併用投与) 別に算出した。

3.2.7.2 安全性の解析

安全性解析対象集団 (SAF: Safety analysis set) は, ロキサデュスタット又は炭酸ランタン水和物の投与を少なくとも 1 回受けた症例の集団とした。

3.3 結果

3.3.1 被験者背景

同意取得例 45 例のうち、選択除外基準を満たす 18 例が組み入れられた。途中中止例はなく、組み入れられた 34 例全てが試験を完了し、PKAS 及び SAF に採用された。治験実施計画書からの逸脱はなかった。

被験者の平均年齢は 32.9 歳、平均 BMI は 21.39 kg/m² であった。その他のベースライン特性は表 3-2 のとおりであった。

3.3.2 薬物動態

ロキサデュスタットの平均血漿中濃度-時間プロファイルを図 3-1 及び図 3-2 に示した。また、ロキサデュスタット単独投与時及び炭酸ランタン水和物との同時投与時における薬物動態パラメータ及び炭酸ランタン水和物がロキサデュスタットの曝露に与える影響を表 3-3 に示した。

ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物を同時投与した際、ロキサデュスタット単独投与時と比較して、AUC_{inf} は 12%、C_{max} は約 1%減少した。

炭酸ランタン水和物併用によるロキサデュスタットの t_{1/2} 及び t_{max} に対する顕著な影響は見られなかった。

3.3.3 安全性

有害事象はロキサデュスタット単独投与群 1 例で、ロキサデュスタット投与後に腹部不快感、悪心及び嘔吐が報告された。いずれの有害事象も、重症度は軽度又は中等度と判断され、ロキサデュスタットとの関連があるかもしれないと担当医によって判断された。死亡例や重篤な有害事象の発現はなかった。

臨床検査値、バイタルサイン及び 12 誘導心電図に臨床的に意義のある変動や異常値は確認されなかった。

3.4 考察

過去の報告では、炭酸ランタン水和物とシプロフロキサシン又はレボフロキサシンを併用すると、これらの薬剤の AUC が低下することが報告されている [How et al., 2007; Weitzman et al., 2007]。炭酸ランタン水和物の薬物間相互作用は、ランタンイオンと併用薬が不溶性の錯体を形成することで、併用薬のバイオアベイラビリティが低下することが原因である可能性が考えられる [How et al., 2007; Weitzman et al., 2007]。

本試験において、ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物を同時投与した際、ロキサデュスタット単独投与時と比較して、 AUC_{inf} は 12%、 C_{max} は約 1% 減少した。GMR 及び 90% 信頼区間が 80%~125% の間に入っており、炭酸ランタン水和物はロキサデュスタットの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないと考えられる。また、ロキサデュスタット単独投与時及び炭酸ランタン水和物と併用した際の安全性や忍容性は投与条件によらず良好であった。

ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物の間では潜在的な薬物相互作用のリスクがあると考えられたが、本試験において臨床的に意義のある薬物相互作用を起さなかった原因は明確でない。

本試験の結果より、ロキサデュスタットは炭酸ランタン水和物と併用投与可能であることが示唆された。

表 3-1 ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物の DDI 試験：投与スケジュール

群	第 1 期		第 2 期	
	Day 1 朝	Day 1 昼～ Day 2 夜	Day 1 朝	Day 1 昼～Day 2 夜
A 群 (9 例)	ロキサデュスタット 100 mg 単独投与	—	ロキサデュスタット 100 mg + 炭酸ランタン水和 物 750 mg	炭酸ランタン 水和物 750 mg/回
B 群 (9 例)	ロキサデュスタット 100 mg + 炭酸ランタン 水和物 750 mg	炭酸ランタン 水和物 750 mg/回	ロキサデュスタット 100 mg 単独投与	—

表 3-2 被験者背景及びベースライン特性 (SAF)

パラメータ		A 群(n=9)	B 群 (n=9)	合計 (n=18)
年齢 (歳)	平均値 (SD)	33.4 (6.2)	32.3 (6.5)	32.9 (6.2)
	中央値 (範囲)	35.0 (25-43)	35.0 (24-39)	35.0 (24-43)
体重 (kg)	平均値 (SD)	60.91 (8.12)	65.23 (10.59)	63.07 (9.42)
	中央値 (範囲)	62.40 (50.3-76.1)	67.80 (50.0-79.7)	62.95 (50.0-79.7)
身長 (cm)	平均値 (SD)	168.34 (5.42)	174.30 (4.07)	171.32 (5.57)
	中央値	168.20	174.80	171.65
	(範囲)	(161.8-178.8)	(167.5-181.0)	(161.8-181.0)
BMI (kg/m ²)	平均値 (SD)	21.41 (2.46)	21.37 (2.99)	21.39 (2.65)
	中央値 (範囲)	20.10 (19.1-25.7)	21.90 (17.7-26.3)	21.25 (17.7-26.3)

表 3-3 ロキサデュスタットの薬物動態パラメータ (PKAS)

	AUC _{inf} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CL/F (L/h)	t _{1/2} (h)	t _{max} (h)	V _Z /F (L)
(I)						
n	16	17	16	16	17	16
平均 (SD)	72.40 (18.00)	8.87 (2.04)	1.48 (0.427)	12.1 (3.85)	-	25.5 (8.59)
%CV	24.9	23.0	28.9	31.8	-	33.7
中央値	74.90	8.41	1.34	11.4	2.0	25.1
範囲	39.30-100.00	5.76-13.60	0.995-2.54	8.6-24.6	1.0-4.0	12.4-40.1
(II)						
n	15	18	15	15	18	15
平均 (SD)	62.50 (15.50)	8.73 (1.62)	1.70 (0.436)	11.3 (2.26)	-	27.7 (8.13)
%CV	24.7	18.5	25.7	19.9	-	29.4
中央値	61.00	8.78	1.64	11.1	2.0	28.9
範囲	37.60-91.50	5.49-11.20	1.09-2.66	8.33-16.5	1.0-4.0	13.1-39.6
(III)						
%	88.00	98.58	—	—	—	—
[90% CI]	[84.01-92.17]	[92.92-104.58]	—	—	—	—

(I) ロキサデュスタット単独投与, (II) ロキサデュスタット+炭酸ランタン水和物同時投与,

(III) Geometric Least Squares Mean Ratio (ロキサデュスタット+炭酸ランタン水和物同時投与/ロキサデュスタット単独投与)

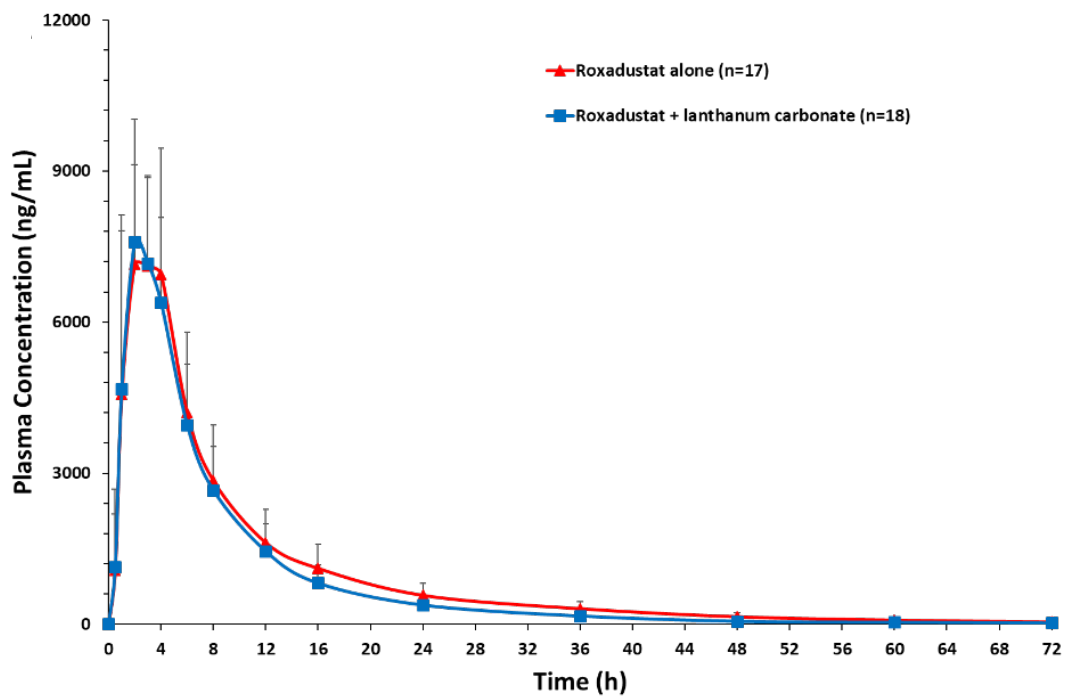


図 3-1 炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移 (PKAS, linear scale)

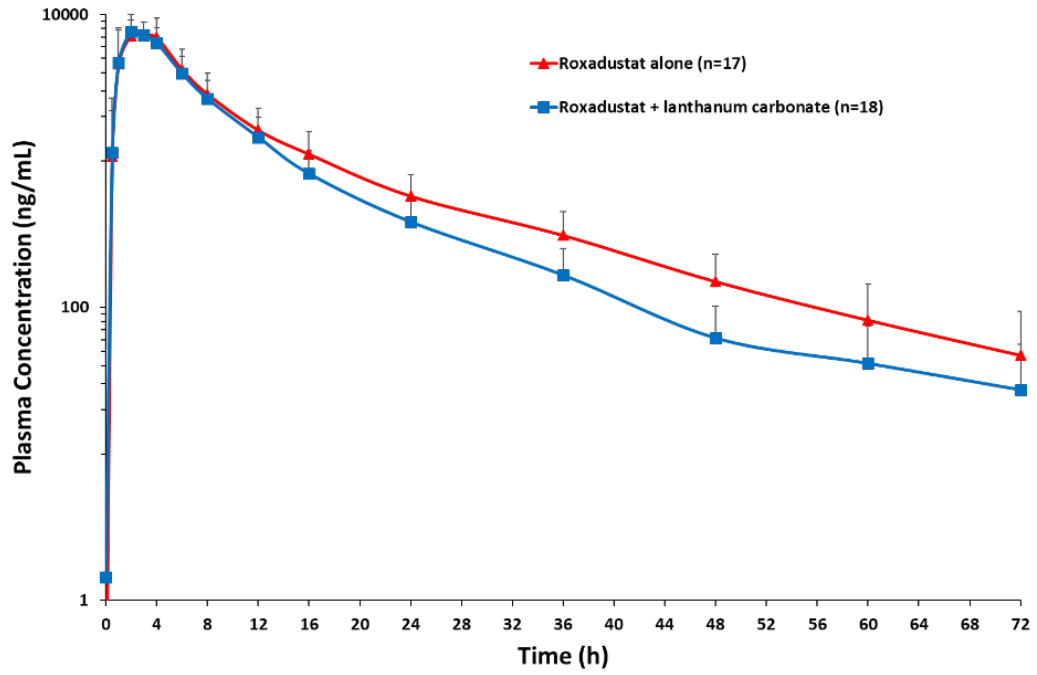


図 3-2 炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験におけるロキサデュスタットの平均血漿中濃度推移 (PKAS, log scale)

4 母集団薬物動態解析による薬物相互作用の評価

本章では、透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象として実施した母集団薬物動態解析について論じる。

4.1 透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象とした母集団薬物動態解析

4.1.1 目的

透析施行中の日本人腎性貧血患者におけるロキサデュスタットの母集団薬物動態解析モデルを構築し、ロキサデュスタットの薬物動態に対する共変量を探索し、その影響を定量することを目的とした。

4.1.2 方法

ロキサデュスタットの後期臨床試験 4 試験（透析施行中の日本人腎性貧血患者を対象）のデータを解析対象とした（表 4-1）。

これらの試験におけるロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度－時間データ（図 4-1）を非線形混合効果モデリング法によって、NONMEM（version 7.3）を用いて解析した。交互作用を考慮した一次近似法（FOCE-Ic）をすべてのモデルへの当てはめに用いた。

4.1.3 結果

透析施行中の日本人腎性貧血患者における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 , Vc/F , ka の個体間変動 (IIV) 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 (図 4-2)。

最終的な母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値を表 4-2 に示す。

リン吸着薬の薬物動態に対する影響は、バイオアベイラビリティに対する減少率によって表現され、沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物によるバイオアベイラビリティの減少率は 3%~7%、スクロオキシ水酸化鉄においては 16%であった。ビキサロマー、セベラマー塩酸塩、クエン酸第二鉄水和物によるバイオアベイラビリティ減少率は 25%であった。

国内第 3 相試験においては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制限を設けていたためその影響に関してもバイオアベイラビリティに対する影響として検討したところ、リン吸着薬による服用時間制限が実施されなかった国内第 2 相試験 (HD) [CL-0304] におけるバイオアベイラビリティは国内第 3 相試験に対して 7%低かった。

共変量解析において、年齢がクリアランスに対する共変量として選択され 65 歳以上の患者のクリアランスは 65 歳未満の患者に対して 21%減少した。

血液透析患者と腹膜透析患者の薬物動態に顕著な差は認められなかった。

4.1.4 考察

リン吸着薬の薬物動態に対する影響は、バイオアベイラビリティに対する減少率によって表現され、沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物によるバイオアベイラビリティの減少率は3%~7%、スクロオキシ水酸化鉄においては16%であった。ビキサロマー、セベラマー塩酸塩、クエン酸第二鉄水和物によるバイオアベイラビリティ減少率は25%であった。

健康成人における薬物相互作用試験においては、ロキサデュスタット単独投与時と比較して、炭酸ランタン水和物を同時投与した際、 AUC_{inf} は12%減少した。セベラマー炭酸塩又は酢酸カルシウムとロキサデュスタットと±1時間間隔をあけて投与したとき、 AUC_{inf} はそれぞれ24~41%及び17~31%低下した [エベレンゾ®錠 添付文書，2019年9月作成 第1版]。

リン吸着薬併用投与時のロキサデュスタット曝露量の減少について、薬物相互作用試験結果と母集団薬物動態結果は同様の傾向を示している。すなわち、健康成人の薬物相互作用試験で確認された曝露量の減少が、対象患者における薬物相互作用予測として外挿できることが示唆された。

表 4-1 母集団薬物動態解析に用いたロキサデュスタットの後期臨床試験

試験名 [試験番号]	対象患者	試験デザイン	用法・用量	投与期間 (PK 採血スケ ジュール)	患者数 (解析に用いた 患者数)
国内第 2 相試験 (HD) [1517-CL-0304]	ESA を休薬した HD 施行中 の腎性貧血患者	ランダム化, 並行群 間, 二重盲検非対照, 非盲検 DA 参照	ROX : 初回用量として 50, 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与, その後適宜増減 (0~200 mg を 週 3 回) DA : 初回用量として 20 µg を週 1 回静脈内投 与, その後適宜増減 (10~60 µg を週 1 回)	24 週間 (投与後 0, 6, 12, 16, 20, 24 週)	FAS : 127 PPS : 86 (92)
国内 ESA 未治療 患者対象試験 (HD) [1517-CL-0308]	ESA 未投与の HD 施行中の 腎性貧血患者	ランダム化, 非盲検, 非対照	初回用量として ROX 50 又は 70 mg を週 3 回経 口投与, その後適宜増減 (20~300 mg を週 3 回)	24 週間 (投与後 2, 4, 12, 24 週)	FAS : 74 (74)
国内第 3 相比較試 験 (HD) [1517-CL-0307]	ESA (rHuEPO 又は DA) 投 与中の HD 施行中の腎性貧 血患者	ランダム化, 二重盲 検, DA 対照	ROX : 切替え初回用量として 70 又は 100 mg を週 3 回経口投与, その後適宜増減 (20~ 300 mg を週 3 回) DA : 切替え初回用量として 10~60 µg を週 1 回静脈内投与, その後適宜増減 (10~180 µg を 週 1 回)	24 週間 (投与後 4, 8, 16, 24 週)	FAS : 301 PPS : 245 (145)
国内一般臨床試 験 (PD) [1517-CL-0302]	PD 施行中の腎性貧血患者	ランダム化, 非盲検, 非対照	ESA 非投与例 : 初回用量として ROX 50 又は 70 mg を週 3 回経口投与, その後適宜増減 (20 ~300 mg を週 3 回) ESA 投与例 : 切替え初回用量として ROX 70 又 は 100 mg を週 3 回経口投与, その後適宜増減 (20~300 mg を週 3 回)	24 週間 (投与後 2, 4, 12, 24 週)	FAS : 56 (56)

DA : ダルベポエチンアルファ, ESA : 赤血球造血刺激因子製剤, FAS : 最大の解析対象集団, HD : 血液透析, PD : 腹膜透析, PPS : 治験実施計画書に適合した
対象集団, rHuEPO : 遺伝子組換えヒトエリスロポエチン, ROX : ロキサデュスタット

表 4-2 最終的な母集団薬物動態モデルのパラメータ推定値

パラメータ	推定値	95% CI	RSE	シュリン ケージ	ブートス トラップ 中央値	ブートストラッ プ 95% CI
CL/F (L/h)	0.923	0.796-1.05	7.0%	-	0.914	0.791-1.06
Vc/F (L)	14.6	11.9-17.3	9.5%	-	14.4	11.6-17.4
Ka (h ⁻¹)	0.63	0.405-0.855	18.3%	-	0.639	0.435-0.988
Q/F (L/h)	0.134	0.00601-0.262	48.7%	-	0.131	0.0551-0.294
Vp/F (L)	2.89	1.59-4.19	23.0%	-	2.89	1.78-4.64
ALAG1 (h)	0.287	0.273-0.301	2.6%	-	0.287	0.261-0.388
セベラマー塩 酸塩/ビキサロ マーの F1 への影響	0.744	0.606-0.882	9.5%	-	0.739	0.594-0.891
沈降炭酸カル シウムの F1 への影響	0.931	0.799-1.063	7.2%	-	0.922	0.788-1.060
炭酸ランタン 水和物の F1 への影響	0.969	0.837-1.101	7.0%	-	0.962	0.835-1.103
クエン酸第二 鉄水和物の F1 への影響	0.744	0.602-0.886	9.7%	-	0.737	0.598-0.902
スクロオキシ 水酸化鉄の F1 への影響	0.837	0.490-1.184	21.1%	-	0.831	0.478-1.53

パラメータ	推定値	95% CI	RSE	シュリン ケージ	ブートス トラップ 中央値	ブートストラッ プ 95% CI
リン吸着薬時 間制限なしの F1 への影響	0.935	0.888-0.982	2.6%	-	0.934	0.884-0.986
年齢の CL への 影響	0.792	0.716-0.868	4.9%	-	0.791	0.719-0.876
個体間変動						
CL の IIV (%CV)	41.7%	37.6%-45.5%	9.6%	6.9%	41.4%	36.9%-46.4%
Vc の IIV (%CV)	22.0%	2.6%-31.0%	50.3%	69.2%	22.9%	9.1%-37.4%
ka の IIV (%CV)	184.1%	154.2%-209.8%	15.2%	50.7%	180.3%	144.9%-213.4%
個体内変動						
比例誤差 (CV%)	43.9%	41.3%-46.5%	3.1%	12.4%	43.6%	41%-46.1%
絶対誤差 (ng/mL)	1.88	0.892-2.87	26.8%	12.4%	1.67	0.0188-2.55

略語： CL/F = 経口クリアランス， Vc/F = 中心コンパートメントの見かけの分布容積， Vp/F = 末梢コンパートメントの見かけの分布容積， ka = 吸収速度定数， F1 = 相対的バイオアベイラビリティ， Q/F = 末梢コンパートメントとの見かけのコンパートメント間クリアランス， ALAG1 = 投与コンパートメントへのラグタイム， CV = 変動係数， CI = 信頼区間， RSE = 相対標準誤差， 注：ブートストラップ解析は 1000 回成功するまで反復した。

[アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠初回申請 CTD, 2019]

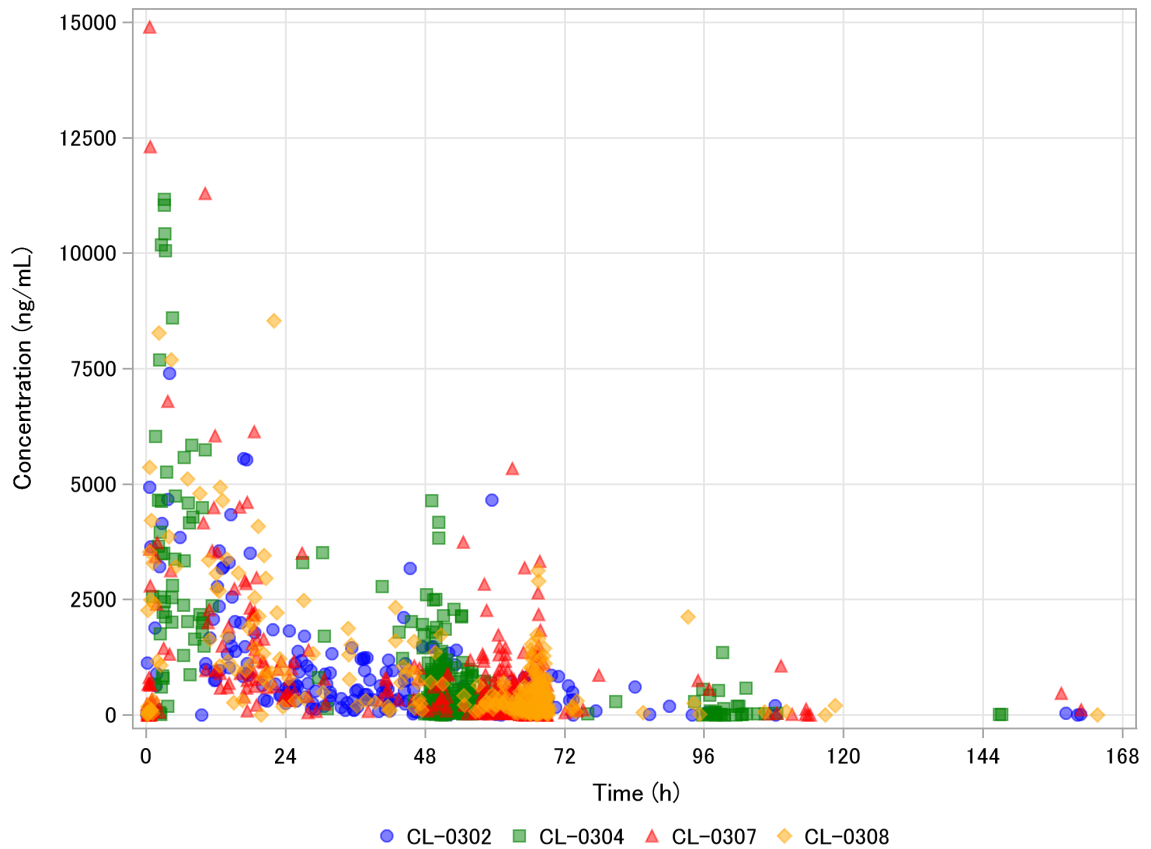


図 4-1 透析患者を対象とした国内後期臨床試験におけるロキサデュスタットの血漿中未変化体濃度

国内第2相試験 (HD) [1517-CL-0304], 国内 ESA 未治療患者対象試験 (HD) [1517-CL-0308], 国内第3相比較試験 (HD), [1517-CL-0307], 国内一般臨床試験 (PD) [1517-CL-0302] において測定された薬物濃度ーロキサデュスタット投与からの時間をプロットした。

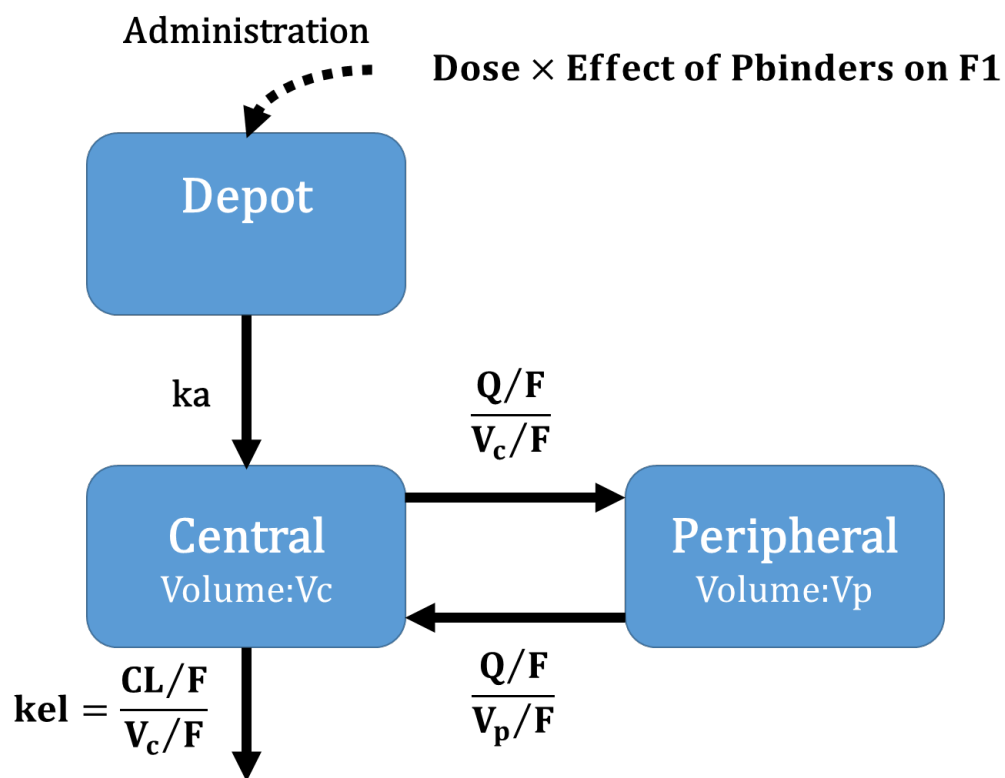


図 4-2 母集団薬物動態モデルの模式図

略語 : Depot = 投与コンパートメント, Central = 中心コンパートメント, Peripheral = 末梢コンパートメント, CL/F = 経口クリアランス, V_c/F = 中心コンパートメントの見かけの分布容積, V_p/F = 末梢コンパートメントの見かけの分布容積, ka = 吸収速度定数, Q/F = 末梢コンパートメントとの見かけのコンパートメント間クリアランス, kel = 消失速度定数, $F1$ = 相対的バイオアベイラビリティ

[アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠初回申請 CTD, 2019]

5 ロキサデュスタットの臨床開発における薬物相互作用試験と母集団薬物動態解析の活用

第2章、第3章では薬物相互作用試験の結果を、第4章では母集団薬物動態解析の結果について論じた。薬物相互作用試験及び母集団薬物動態解析はともに薬物相互作用を検討できるが、それぞれ長所と短所がある。本章ではその相互活用について、母集団薬物動態解析を活用した薬物相互作用試験のデザイン、薬物相互作用試験結果による母集団薬物動態解析結果の評価、という双方向の観点で論じる。さらに、これらの薬物相互作用に関する考察がロキサデュスタットの臨床開発及び上市後の情報提供にどのように活用されるかについて論じる。

5.1 母集団薬物動態解析を活用した薬物相互作用試験のデザイン

5.1.1 球形吸着炭との薬物相互作用試験のデザイン

緒言で述べたように、ロキサデュスタットとリン吸着薬であるセベラマー炭酸塩及び酢酸カルシウムの中に薬物相互作用があることが過去の薬物相互作用試験で示されていた(表 5-1)。この試験において、ロキサデュスタットとこれらのリン吸着薬を1時間以上離して服薬すると、その相互作用が減弱することも示唆されていた。

球形吸着炭は、リン吸着薬と同様にその吸着能を用いて効果を発揮する薬剤である。球形吸着炭についてもロキサデュスタットとの吸着が予想された。そこで、上記リン吸着薬に関する時間差投与の知見から、第2章で示した球形吸着炭との薬物

相互作用試験においては、ロキサデュスタットとの同時投与に加え、±1 時間差及び±2 時間差投与の計 5 条件についてその相互作用を確認し、球形吸着炭が併用できる条件を探索した。当初の想定通り、投与の時間差が大きくなるにつれて相互作用は小さくなったものの、同時投与であっても臨床的に意義のある相互作用はみられなかった（表 2-5，図 2-1）。すなわち、ロキサデュスタットと球形吸着炭は同時投与可という結論が得られた。結果的に同時投与が可能であったため、時間差投与時の薬物相互作用の検討の臨床的な意義は大きくなかったといえる。

5.1.2 炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験のデザイン

炭酸ランタン水和物はリン吸着薬の一つであり、本邦では多くの慢性腎臓病患者が併用している。このため、ロキサデュスタットの上市後、炭酸ランタン水和物との相互作用が懸念される場合、ロキサデュスタットの利便性を下げる可能性があった。このため、炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験の要否及び実施する場合のデザインを検討することとした。炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験は、球形吸着炭との薬物相互作用試験で時間差投与の検討意義が小さかったことも考慮のうえ、その試験デザインを検討した。

この試験準備時点においては、第 2 相試験における薬物動態データが利用可能であった（表 5-1）。この第 2 相試験データを用いて母集団薬物動態解析を行い、炭酸ランタン水和物等の薬物相互作用の大きさに目安をつけ、炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験の要否及びデザインの参考とすることとした。

この母集団薬物動態解析は第4章で示したモデルの基礎になったものであるが、この解析の結果、ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティに対する各リン吸着薬や球形吸着炭の影響は、セベラマー（約30%減少）＞カルシウム（約10%減少）＞球形吸着炭（約10%減少）＞炭酸ランタン水和物（約4%減少）と予想された（data not shown）。前述のとおり、母集団薬物動態解析ではその薬物相互作用の定量性については限界がある。しかしながら、この定性的な考察として、炭酸ランタン水和物の薬物相互作用は他の吸着剤と比較しても大きくないことが推察された。その大きさも数%～10%程度であれば、ロキサデュスタットの臨床使用に対してのインパクトも限定的と考えられた。

この知見をふまえ、第3章で記載した炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験では、セベラマー炭酸塩、酢酸カルシウム又は球形吸着炭との薬物相互作用試験で検討したような時間差投与については検討せず、同時投与の条件のみを検討した。すなわち、過去の薬物相互作用試験で実施したような“DDIの大きさがわからないため、投与条件を多くし最適な条件を探索する”目的の試験ではなく、“DDIが小さいことが予想されるため、同時投与可能であることを示す”目的の試験デザインとすることができた。

結果として、セベラマー炭酸塩及び酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験や、球形吸着炭との薬物相互作用試験よりも少ない例数及び短い期間で試験目的を達成することができた（表5-2）。この母集団薬物動態解析の薬物相互作用試験への活用によって、例数削減と期間短縮を達成したことは、治療上投与の必要のない被験者へのロキサデュスタットの曝露を減らすことができたという安全性上のメリット、

また、上市時期に影響を与えず、かつより少ないコスト・工数で試験遂行できたという企業としての実務上のメリットを得ることにつながった。

薬物間相互作用試験の実施是非及びデザインにおいては、その実施前までに得られたデータ、すなわち多くの場合は第2相試験データを用いた母集団薬物動態解析結果が有用であるといえる。

5.2 薬物相互作用試験結果を用いた母集団薬物動態解析結果の評価

薬物相互作用試験は、ヒトにおいて薬物相互作用を生じる可能性が示唆された被験薬については、通常、健康志願者等を対象に、臨床薬物相互作用試験を実施することが望ましいと考えられている[医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン，厚生労働省，薬生薬審発 0723 第6号 平成30年7月23日]。薬物相互作用を正しく評価するために、その他の交絡因子を排除するうえで、健康成人での試験実施は理にかなっていると考えられる。

一方で、上市後にその薬を飲む方は健康成人ではなく、その対象疾患をもつ患者である。ロキサデュスタットの例では、慢性腎臓病患者であり、重要な排泄経路の一つである腎臓が障害を受けており、健康成人とは異なる薬物動態や薬物相互作用の影響を受ける可能性がある。さらには、すべての併用薬剤に対して臨床薬物相互作用試験を実施することは不可能である。

このように、臨床薬物相互作用試験には限界があるため、実臨床使用における薬物相互作用を見積もるためには、臨床薬物相互作用試験結果と母集団薬物動態解析

結果を比較し、健康成人データの対象患者への外挿性を評価することが必要と考えられる。

ロキサデュスタットの臨床開発においては、透析期慢性腎臓病患者を対象とした第3相試験が終了したタイミングで第4章に記載した母集団薬物動態解析を実施した(表 5-2, 最下行)。この母集団薬物動態解析結果と臨床薬物相互作用試験結果(第2章, 第3章)を比較すると表 5-3 のとおりとなる。

臨床薬物相互作用試験結果と母集団薬物動態解析結果に顕著な差はなく、臨床薬物相互作用試験結果の、患者における薬物相互作用評価への外挿性が示唆された。

一般に薬物相互作用予測における頑健性について、母集団薬物動態解析は臨床薬物相互作用試験に劣るとされる。しかしながら、本論文で評価した吸収過程の薬物間相互作用については、その機序から鑑みても健康被験者と患者集団で大きく異ならないと予想され、実際にその通りの結果となった。後期臨床試験において、母集団薬物動態解析に必要な十分な PK データの取得を行えば、吸収過程の薬物相互作用の予測に対しては、一定の信頼性をもった母集団薬物動態解析による薬物相互作用評価が可能であることが示唆される結果となった。

5.3 新薬開発における薬物相互作用評価の重要性

前述したとおり、ロキサデュスタットは HIF-PH 阻害薬として日本で初めて透析施行中の腎性貧血を適応に製造販売承認取得を取得した。この上市に際して、どのように薬物相互作用評価が活用されたかについて述べる。

5.3.1 薬物相互作用評価の臨床開発計画及び臨床試験計画における活用

セベラマー及び酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験においては、これらのリン吸着薬により同時投与するとロキサデュスタットの曝露量が低下することが示唆された。第3相試験（大規模検証試験）実施前にこの知見を得たことで、第3相試験においては「リン吸着薬併用時には前後1時間以上あけて服用する」という制限をつけて実施することができた。この制限がなければ、リン吸着薬併用例では十分な有効性が得られなかった可能性があり、最悪の場合、第3相試験の成否に影響を及ぼす。薬物相互作用評価の結果を、次相試験の計画に活用して臨床開発の成功に導いた重要な例である。

球形吸着炭との薬物相互作用試験は、上記セベラマー及び酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験からその相互作用が示唆されたことから、保存期第3相試験の実施前に行った。球形吸着炭は日本の保存期慢性腎臓病患者で広く使用される薬剤であり、保存期第3相試験の前にその相互作用の有無、大きさと最適な併用条件に関する情報を取得することが、保存期第3相試験の進捗・成功に影響するため、その実施時期は重要であった。本試験結果より、相互作用が臨床的に意義のないものであることが示唆されたため、保存期第3相試験では球形吸着炭の使用に制限をつけずに実施することができた。試験に組み入れられる患者層が広がり、開発期間を短縮する方向に作用した。

5.3.2 医薬品添付文書における薬物相互作用評価

セベラマー，酢酸カルシウム，球形吸着炭及び炭酸ランタン水和物との相互作用については，エベレンゾ®錠添付文書において表 5-4 及び表 5-5 のように情報提供された。

この併用に関する注意喚起により，ロキサデュスタットの適正使用に対する情報提供を行うことができている。また，クレメジンと炭酸ランタン水和物については，その薬物相互作用が臨床的に意義のないものであることを記載できており，それにより治療の選択肢を広げることにつながっている。医薬品開発において薬物間相互作用に関する情報を適切に提供することは非常に重要である。

表 5-1 ロキサデュスタットの開発経緯（第 2, 3 相試験, リン吸着薬・球形吸着炭 DDI 試験及び PPK 解析）

試験名・実施年月	2013				2014				2015				2016				2017				2018			
	1	4	7	10	1	4	7	10	1	4	7	10	1	4	7	10	1	4	7	10	1	4	7	10
薬物相互作用試験 (セベラマー及び酢酸カルシウム)							7	10																
国内第 2 相試験 (HD)	3						9																	
国内第 2 相試験 (ND)			9									12												
薬物相互作用試験 (球形吸着炭)													2	4										
母集団薬物動態解析 (第 2 相試験後データ)																								
薬物相互作用試験 (炭酸ランタン水和物)																11								
国内第 3 相比較試験 (HD)																11								3
国内 ESA 未治療患者対象試験 (HD)																6								12
国内一般臨床試験 (PD)																6				8				
母集団薬物動態解析 (第 2, 3 相試験後データ)																								

試験実施期間＝最初の被験者の組み入れ日～最終被験者の最終評価日 [エベレンゾ®錠初回申請審査報告書より引用, 一部改変]

緑＝後期臨床試験, 黄色＝薬物相互作用試験, 薄い赤＝母集団薬物動態解析の実施期間, 表内の数字＝開始月及び終了月

表 5-2 薬物相互作用試験の比較

試験	薬物相互作用試験 (セベラマー及び酢酸カルシウム)	薬物相互作用試験 (球形吸着炭)	薬物相互作用試験 (炭酸ランタン水和物)
試験期間	3 か月 (2014 年 7 月～10 月)	2 か月 (2016 年 2 月～4 月)	1 か月 (2016 年 11 月～12 月)
投与例数	84 例	34 例	18 例
投与条件	パート 1: ロキサデュスタット単独投与, 同時投与 パート 2: 単独投与, リン吸着薬の±1 時間投与, 2 時間後投与, 3 時 間後投与	パート 1: ロキサデュスタット単独投与, 同時投与, ±1 時間投与 パート 2: ロキサデュスタット単独投与, ±2 時間投与	ロキサデュスタット単独投与, 同時投与

[アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠初回申請 CTD, 2019]

表 5-3 母集団薬物動態解析結果と臨床薬物相互作用試験結果の比較

	臨床薬物相互作用試験 (第 2 章及び第 3 章)	母集団薬物動態解析 (第 4 章, 第 2 相・第 3 相試験データ)
球形吸着炭との薬物相互作用	AUC: 約 10%低下	BA: 約 4%低下
炭酸ランタン水和物との薬物相互作用	AUC: 約 12%低下	BA: 約 10%低下

表 5-4 エベレンゾ®錠 添付文書 10.2 併用注意（併用に注意すること）：抜粋

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。
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。

[アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠 添付文書 第1版, 2019] より引用

表 5-5 エベレンゾ®錠 添付文書 16.7.2 本剤の薬物動態に及ぼす併用薬の影響：抜粋

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%信頼区間） （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)

(1) 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。

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。

(2) 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。

[アステラス製薬株式会社 エベレンゾ®錠 添付文書 第1版，2019] より引用，一部改変

6 総括

ロキサデュスタットと球形吸着炭との薬物相互作用試験結果より、ロキサデュスタットと球形吸着炭を同時投与した際に、ロキサデュスタットの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが明らかとなった。本試験の結論が明らかになったことにより、ロキサデュスタットはその上市後も特別な制限はなく球形吸着炭と併用できることが示された。

CKD 患者においては、多剤併用（ポリファーマシー）が問題となっている。ポリファーマシーは処方薬剤が 5～6 種類以上で定義されることが多く、内服忘れや内服間違いによる薬物有害事象増加の危険因子である [日本腎臓学会 エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018]。腎領域では一般的に、降圧薬、尿酸降下薬、脂質低下薬や抗糖尿病薬等がしばしば使用されるが、腎機能障害が進行するとさらに薬剤が増える傾向がある。

さらに、高齢者においてもポリファーマシーは問題となっている。厚生労働省の平成 28 年社会医療診療行為別統計の概況において、年齢階級別にみた薬剤種類数別件数の構成割合・1 件当たり薬剤種類数における院外処方（薬局調剤）の割合は、高齢者では 5 種類以上の薬剤を処方されている人が 65～74 歳で 28.0%、75 歳以上では 41.1%であると報告されている。すなわち高齢の CKD 患者においてポリファーマシーは重要な問題であるといえる。

このような背景から、CKDの進行抑制を目的に球形吸着炭を使用している患者にとって、服用方法の制限なくロキサデュスタットを服用できることは大きなメリットであるといえる。

ロキサデュスタットと球形吸着炭を同時投与、ロキサデュスタットの1時間前投与又はロキサデュスタットの1時間後投与した際、ロキサデュスタット単独投与時と比較して、 AUC_{inf} は9~10%、 C_{max} は7~11%減少した。ロキサデュスタットと球形吸着炭をロキサデュスタットの2時間前投与又はロキサデュスタットの2時間後投与した際、ロキサデュスタット単独投与時と比較して、 AUC_{inf} は6~7%、 C_{max} は約5%減少した。

時間差投与によって若干ではあるがその相互作用は減弱している。これは、消化管内で球形吸着炭とロキサデュスタットが吸着し、体外に排出されるという相互作用の機序が寄与していると考えられる。薬物は経口投与されると、その薬物は消化管内を移行したり消化管内で吸収される。時間差投与により消化管内を球形吸着炭やロキサデュスタットが移行したり、ロキサデュスタットが吸収されたりすることで、両剤の物理的な接触機会が減り相互作用が減弱したことが一因と考えられる。

in vitro 試験の結果、クレメジン®は分子量100から1,000程度の低分子量物質に選択的な吸着特性を示し [本田, 1994]、種々のイオン性有機化合物に対しては薬用炭より高いあるいはほぼ同等の吸着力を示した [本田, 1997]。ロキサデュスタットの分子量は352.34であり、その吸着特性からは薬物相互作用の可能性が示唆されたにもかかわらず、明らかな吸着が見られなかった理由についても、ロキサデュスタットの消化管吸収が早いことが寄与していると考えられる。膜透過性の高い薬

物等，物理的な接触の機会が少なければ，球形吸着炭との薬物間相互作用を避けられる可能性がある。さらに，球形吸着炭は芳香環が存在すると吸着能が良好となる傾向がある一方，アミノ基，カルボキシ基又はヒドロキシ基が存在する化合物では吸着能が低い傾向が報告されている [本田，1997]。ロキサデュスタットもカルボキシ基，ヒドロキシ基を持つため，これが球形吸着炭との薬物相互作用を低減させた可能性がある。

ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験結果より，ロキサデュスタットと球形吸着炭を同時投与した際に，ロキサデュスタットの薬物動態に臨床的に意義のある影響を及ぼさないことが明らかとなった。これにより，球形吸着炭と同様に炭酸ランタン水和物についても，ロキサデュスタットはその上市後も，特別な制限なく併用できることが示された。

リン吸着薬は CKD 患者における使用例が非常に多く，ロキサデュスタットとの時間差投与が必要となると同時投与に比べて煩雑さが増す。ポリファーマシーの観点からも，炭酸ランタン水和物一剤であっても使用に制限のないリン吸着薬があることは，ロキサデュスタットとリン吸着薬を併用したい CKD 患者にとっては有意義であると考えられる。

炭酸ランタン水和物は *in vitro* 試験での本剤のリン結合作用や *in vivo* 試験での慢性腎不全モデルラットにおけるリン吸収抑制作用の結果より，経口投与された炭酸ランタンは腸管内において，食事によって摂取されたリン酸と強固に結合して極めて難溶性の高いリン酸ランタンを形成し，解離することなく糞便中へ排泄されるため，腸管からのリン吸収は抑制されて血清リン濃度は低下すると考えられている

[Aaseth and Bjorke-Monsen, 2018]。ロキサデュスタットは炭酸ランタン水和物と薬物相互作用を起こさなかったことから、炭酸ランタン水和物とリン酸イオンの吸着機序とは異なった相互作用の機序をとることが示唆された。

一方で、セベラマー塩酸塩とロキサデュスタットの併用では同時投与によりロキサデュスタットの AUC は 67%低下した。セベラマーは消化管内で部分的に陽性荷電状態となり、食物から遊離した陰性荷電のリン酸と消化管内でイオン結合あるいは水素結合し、吸収されることなくそのまま糞便中に排泄され、リン酸の体内への吸収を抑制すると考えられている。リン酸は溶液中で 3 つの荷電状態 (H_2PO_4^- , HPO_4^{2-} , PO_4^{3-}) を有し、各々の pKa は 2.15, 7.09 および 12.32 である。pH が酸性領域では主に H_3PO_4 および HPO_4^{2-} で存在し、中性付近では H_2PO_4^- および HPO_4^{2-} で存在する。一方、セベラマーのアミノ基は酸性から中性付近において NH_2 および NH_3^+ で存在する。したがって、消化管内においてはリン酸イオンの陰性荷電部分とセベラマーのアミノ基の陽性荷電部分がイオン結合をされると考えられている。また、アミノ基の窒素原子や水素原子等との水素結合も吸着メカニズムの一つと考えられており、*in vitro* 薬物吸着試験においてはカルボキシ基あるいはヒドロキシ基を持つ薬物の吸着率が高い値を示した [中外製薬株式会社 レナジェル®錠 250 mg インタビューフォーム, 2015]。

ロキサデュスタットの pKa は 3.9 及び 8.7 であり、消化管内において陰性電荷部分がセベラマーのアミノ基の陽性荷電部分がイオン結合をする可能性が考えられる。また、ロキサデュスタットはカルボキシ基質及びヒドロキシ基を持つため、セベラマーとの吸着特性が予想される。

ロキサデュスタットとセベラマー塩酸塩でみられた薬物相互作用が、ロキサデュスタットと炭酸ランタン水和物ではみられなかったことの原因の一つとしては、セベラマー塩酸塩と炭酸ランタン水和物の吸着の機序が異なることが影響していると考えられる。

母集団薬物動態解析の結果、リン吸着薬の薬物動態に対する影響はバイオアベイラビリティに対する減少率によって表現され、沈降炭酸カルシウム及び炭酸ランタン水和物によるバイオアベイラビリティの減少率は3%~7%、スクロオキシ水酸化鉄においては16%であった。ビキサロマー、セベラマー塩酸塩及びクエン酸第二鉄水和物によるバイオアベイラビリティ減少率は25%であった。

この結果は、第3章で示した健康成人における薬物相互作用試験の結果及びセベラマー炭酸塩や酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験と同様の傾向を示した。スクロオキシ水酸化鉄やクエン酸第二鉄等、近年発売になった新規リン吸着薬については臨床薬物相互作用試験を実施しなかったが、セベラマーと同程度もしくはそれ以下であるが、炭酸ランタン水和物よりも大きい相互作用であることが予測された。このため、これら新規リン吸着薬については同時投与の妥当性を示す臨床試験は実施せず、セベラマーと同様にロキサデュスタットと1時間ずらして服用するという制限下での使用を注意喚起することとした。

国内第3相試験においては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制限を設けていたためその影響に関してもバイオアベイラビリティに対する影響として検討したところ、リン吸着薬による服用時間制限が実施されなかった国内第2相試験(HD)[1517-CL-0304]におけるバイオアベイラビリティ

は国内第3相試験に対して7%低かった。この結果は、1時間服用時間をずらすことにより、ロキサデュスタットのバイオアベイラビリティが改善することを支持しており、その意義を裏付ける結果といえる。

第5章においては、ロキサデュスタットの臨床開発における薬物相互作用試験と母集団薬物動態解析の活用について述べた。第2相試験後に行った母集団薬物動態解析を炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験のデザインに活用した結果、セベラマー炭酸塩及び酢酸カルシウムとの薬物相互作用試験や、球形吸着炭との薬物相互作用試験よりも少ない例数及び短い期間で試験目的を達成することができた。

また、臨床薬物相互作用試験結果と母集団薬物動態解析結果に顕著な差はなく、臨床薬物相互作用試験結果の、患者における薬物相互作用評価への外挿性が示唆された。

吸収過程での薬物相互作用は代謝や排泄の影響を受けにくいと考えられ、代謝・排泄過程における薬物相互作用に比べて、健康成人と腎機能障害患者で差が出にくいと推察される。したがって、健康成人における薬物相互作用の腎機能障害患者における薬物相互作用への外挿性は高いと考えられる。逆に、患者母集団薬物動態解析結果を臨床薬物相互作用試験のデザインに活用する場合も、吸収過程における薬物間相互作用はその外挿性が高いであろう。これはロキサデュスタットの開発だけでなく、他剤開発における吸収過程の薬物間相互作用予測においても同様に考察できる可能性がある。

一方で、球形吸着炭の薬物間相互作用試験では、結果的には同時投与条件のみを検討するだけで患者への情報提供という観点では目標を達成できたが、±1時間及

び±2時間の投与条件でもデータを取得した。吸収過程での薬物相互作用予測において、母集団薬物動態解析の外挿性が高いであろうという仮定に立てば、試験期間や規模を縮小することができた可能性はある。ロキサデュスタットの開発スケジュールにおいては、母集団薬物動態解析の結果を待ってから球形吸着炭の薬物相互作用試験を実施するのでは後に続く第3相試験の開始自体が遅れてしまう可能性があったためやむを得ない側面があったが、より効率的な試験実施を目指せた可能性がある。

表 6-1 に、2014 年～2017 年の開発経緯を抽出して記載した。ロキサデュスタットの開発は成功し製造販売承認を得るに至ったが、リン吸着薬の薬物相互作用については、より最適な実施時期を検討できた可能性がある。赤字及び青矢印で代案を考察する。

まず、薬物相互作用試験（セベラマー及び酢酸カルシウム）については、国内第2相試験前に完了できていればより良かったであろう。国内第2相試験（HD）では、試験終了までリン吸着薬の併用に制限をつけられなかった。ロキサデュスタットが Hb 値に応じて用量調整して用いる薬剤であるという側面もあり、試験の成否には影響を与えなかったが、有効性を減弱する可能性が高い薬剤についてはその使用を制限するのが後期臨床試験では一般的であると考えられる。

次に、第2相試験結果を踏まえた母集団薬物動態解析の時期についても改善できた可能性がある。この母集団薬物動態解析は薬事行政上求められる解析ではなかった。このため、国内第2相試験（ND）の終了を待たずに、国内第2相試験（HD）の終了のタイミングで国内第2相試験（ND）の PK データについても中間カット

オフし、その薬物動態に与える併用薬の影響について、傾向を検討するという選択肢が採れた可能性がある。赤で示したタイミングで母集団解析を実施し、仮に良い解析結果が得られれば、球形吸着炭の試験についてはより縮小したデザインを取れた可能性がある。さらには、炭酸ランタン水和物との薬物相互作用試験を国内第3相試験（HD）前に完了し、その治験実施計画の中で、炭酸ランタン水和物との併用制限を外すことができたかもしれない。ガイドラインにあるように「医薬品開発における薬物相互作用の評価には、基本的な検討の段階的な積み重ねと状況に応じた的確な判断が必要」ということを示す一例であろう。

最後に、開発戦略における薬物相互作用評価について総括する。図 6-1 に示した一般的な新薬開発の流れを用いて考察したい。第1相試験で安全性を確認し、前期第2相試験（POC: Proof of Concept 試験）でその薬剤のコンセプトを確認する。後期第2相試験において至適用量を設定し、第3相試験においてその至適用量における有効性を検証する、というのが一般的な考え方であるが、この例をもとに開発戦略における薬物相互作用評価について考察する。

まず、臨床薬物相互作用試験の実施時期について、原則的には前期第2相試験終了～後期第2相試験の終了までに実施することが良いと考える。前期第2相試験においてその薬剤のコンセプトを確認するため、一般的にはこれ以降の開発成功率は、それ以前に比べて高いといえる。薬物相互作用評価は、上市後の安全性・有効性確保及び開発成功率の向上が大きな目的であるため、POC 試験時点までの薬物相互作用評価は最低限とし、POC 取得以降に実施することが望ましい。一方、第3相試験は大規模検証試験となることが多い。このため、企業の投資としても大きく、

失敗した場合のリスクは非常に大きい。予期せぬ有効性、安全性への影響を防ぐため、POC 試験終了後～後期第 2 相試験実施中に臨床薬物相互作用試験を実施することが望ましいと考える。

母集団薬物動態解析の実施時期は POC 試験後もしくは後期第 2 相試験後の実施可能なタイミングがよいであろう。少なくとも第 3 相試験を実施する前に母集団薬物動態解析で薬物相互作用を評価し、被験薬の薬物動態に顕著な影響を及ぼす併用薬の有無を確認する必要がある。

本邦の薬物相互作用ガイドラインには、“医薬品開発における薬物相互作用の評価には、基本的な検討の段階的な積み重ねと状況に応じた的確な判断が必要”とある。上述した“基本的な検討の段階的な積み重ね”に加え、本研究で示したロキサデュスタットの例では“状況に応じた判断”を採ることで、適切な薬物相互作用評価が可能となった。さらには、本邦における HIF-PHI の中で一番手に上市できた一因となったであろう。

今般、様々な投与経路やモダリティの薬剤も登場しており、各国では新薬の早期承認制度等も制定されている。これにより、図 6-1 に示したような一般的な新薬開発の流れに沿わない開発計画も存在する。しかしながら、今後も新薬開発において薬物相互作用評価が重要であることには変わらない。様々な開発計画に適した形で、効率的に薬物相互作用評価を実施するためにも、本研究で示した薬物相互作用試験と母集団薬物動態解析の特性を理解することは重要であると考えられる。

表 6-1 ロキサデュスタットの開発経緯（第 2, 3 相試験, リン吸着薬・球形吸着炭 DDI 試験及び PPK 解析）: 2014 年~2017 年

試験名・実施年月	2014				2015				2016				2017			
	1	4	7	10	1	4	7	10	1	4	7	10	1	4	7	10
薬物相互作用試験 (セベラマー及び酢酸カルシウム)			7	10												
国内第 2 相試験 (HD)			9													
国内第 2 相試験 (ND)								12								
薬物相互作用試験 (球形吸着炭)									2	4						
母集団薬物動態解析 (第 2 相試験後データ)																
薬物相互作用試験 (炭酸ランタン水和物)												11	12			
国内第 3 相比較試験 (HD)												11				
国内 ESA 未治療患者対象試験 (HD)											6					12
国内一般臨床試験 (PD)											6				8	

試験実施期間=最初の被験者の組み入れ日~最終被験者の最終評価日 [エベレンゾ®錠 初回申請時審査報告書, 2019]

緑=後期臨床試験, 黄色=薬物相互作用試験, 薄い赤=母集団薬物動態解析の実施期間, 濃い赤=総括において述べた, 理想的な試験及び解析の実施時期

表内の数字=開始月及び終了月

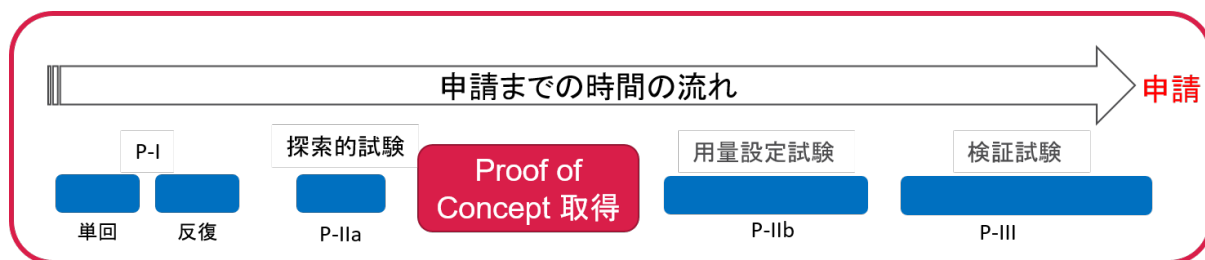


図 6-1 一般的な新薬開発の流れ

7 謝辞

本学位論文の作成にあたり，御懇意なご指導，ご鞭撻を賜りました筑波大学 生命環境系 繁森 英幸教授に謹んで深謝の意を表します。また，ご審査賜りました臼井 健郎教授，内海 真生准教授並びに山田 小須弥准教授に深謝の意を表します。

臨床薬理試験の実施並びに論文作成にあたり多大なるご指導とご支援をいただきました医療法人社団慶幸会 ピーワンクリニック 院長 降旗 謙一先生，医療法人相生会 墨田病院 矢澤 利枝先生並びに村上 晴美先生に謹んで深謝いたします。

本研究の機会を与えて下さいました，アステラス製薬株式会社 執行役員 研究本部 研究プログラム推進部長 澤本 泰治博士に心から感謝申し上げます。本研究は，村上 学博士，開発本部 臨床薬理部長 加山 誠博士，小松 完爾氏，片島 正貴博士，高田 祥世博士，データサイエンス部 青木 真氏，上野 真依氏，経営企画部 野村 有希氏の終始ご懇篤なご指導ご助言のもとに遂行したものであり，厚く御礼申し上げます。さらに，臨床試験実施の際にご指導とご尽力をいただきました臨床薬理部 八田 俊史博士，森久 佳菜氏に厚く御礼申し上げます。

最後に，日常の議論を通じ，多くの知識や示唆をいただいたロキサデュスタットのプロジェクトにかかわった皆様，繁森研究室の皆様にお礼を申し上げるとともに，常に親身に支援してくれた家族に深く感謝いたします。

8 参考文献

Aaseth J and Bjorke-Monsen AL. Lanthanum Carbonate - A new phosphate binding drug in advanced renal failure. *Current Medicinal Chemistry*. 2018; 25: 113-117.

Bunn HF. Erythropoietin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; 3: a011619.

Collins AJ, Li S, Ebben J, Ma JZ. Hematocrit levels and associated medicare expenditures. *American Journal of Kidney Diseases*. 2000; 36: 282-293.

Collins AJ, Li S, Peter WS, Ebben J, Roberts T, Ma JZ, Manning W. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *Journal of American Society of Nephrology*. 2001; 12: 2465-2473.

Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *Journal of the American Medical Association*. 2007; 298: 2038-2047.

Fong GH, and Takeda K. Role and regulation of prolyl hydroxylase domain proteins. *Cell Death & Differentiation*. 2008; 15: 635-641.

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *The New England Journal of Medicine*. 2004; 351: 1296-1305.

How PP, Fischer JH, Arruda JA, Lau AH. Effects of lanthanum carbonate on the absorption and oral bioavailability of ciprofloxacin. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2007; 2: 1235-1240.

Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of American Society of Nephrology*. 2002; 13: 504-510.

Kaelin, Jr. WG, Ratcliffe PJ. Oxygen Sensing by Metazoans: The central role of the HIF hydroxylase pathway. *Molecular Cell*. 2008; 30: 393-402.

Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney International*. 2007 ;71: 31-38.

Ludden TM. Population Pharmacokinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 1988; 28: 1059-1063.

Maxwell PH, Eckardt KU. HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. *Nature Reviews Nephrology*. 2016; 12: 157-168.

Meyer TW and Hostetter TH. Uremia. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357: 1316-1325.

Robert B. Diasio. Sorivudine and 5-fluorouracil; a clinically significant drug-drug interaction due to inhibition of dihydropyrimidine dehydrogenase. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1998; 46: 1-4.

Tonelli M, Wiebe N, Culeton B, House A, Rabbat C, Fok M, McAlister F, Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2006; 17: 2034-2047.

Weitzman SP, Ginsburg KC, Carlson HE. Colesevelam hydrochloride and lanthanum carbonate interfere with the absorption of levothyroxine. *Thyroid*. 2009; 19: 77-79.

Williams EJ. Experimental designs balanced for the estimation of residual effects of treatments. Australian journal of scientific research. 1949; 2: 149-168.

Wong BW, Kuchnio A, Bruning U, Carmeliet P. Emerging novel functions of the oxygen-sensing prolyl hydroxylase domain enzymes. Trends in Biochemical Sciences. 2013; 38: 3-11.

アステラス製薬株式会社. HIF-PH 阻害薬「エベレンゾ®錠」 透析施行中の腎性貧血の治療薬として日本で製造販売承認取得 -経口投与が可能なファーストインクラスの治療薬- (2019年9月20日 ニュース/プレスリリース)

<https://www.astellas.com/jp/ja/news/15096>

アステラス製薬株式会社. エベレンゾ®錠 CTD 2019年9月20日承認.

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

アステラス製薬株式会社. エベレンゾ®錠 添付文書 2019年9月作成 (第1版)

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999047F1028_1_01/?view=frame&style=XML&lang=ja.

厚生労働省. 医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン. 薬生薬審発 0723 第6号 平成30年7月23日

厚生労働省 医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 審議結果報告書 (エベレンゾ錠 20 mg、同錠 50 mg、同錠 100 mg) 令和元年9月4日

http://www.pmda.go.jp/drugs/2019/P20191007001/800126000_30100AMX00239_A100_1.pdf

厚生労働省. 平成28年社会医療診療行為別統計の概況

<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/sinryo/tyosa16/>

小手川勤, 堤喜美子, 今井浩光, 大橋京一. 球形吸着炭クレメジンの薬物相互作用. 臨床薬理. 2013;44:77-84.

東海林隆男. rHuEPO 療法の達成した臨床効果-透析期腎不全. 腎と透析. 2001; 51: 153-158.

中外製薬株式会社. レナジェル®錠 250mg 医薬品インタビューフォーム. 2015年12月改訂 (第12版)

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2190025F1036_1_14/?view=frame&style=SGML&lang=ja

日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. 38-39.

日本透析医学会. 2008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. 2008; 41: 661-716.

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: 89-158.

日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 透析会誌. 2012; 45; 301-356

日本薬学会. 薬学用語解説.

<https://www.pharm.or.jp/dictionary/wiki.cgi> (2019年9月閲覧)

バイエル株式会社. ホスレノール®顆粒分包 250mg 医薬品インタビューフォーム. 2017年6月改訂 (改訂第13版)

https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/2190029D1025_1_07/?view=frame&style=SGML&lang=ja

平澤由平. 血液透析患者の腎性貧血に対する遺伝子組換えヒトエリスロポエチン製剤 (rHuEPO) 治療における維持 Ht 値と生命予後に関する大規模調査 (rHuEPO 特別調査). 日本透析医学会雑誌. 2003; 36: 1265-1272.

本田義輝, 中野眞汎. クレメジン®カプセル 200 の薬物相互作用に関する検討. 基礎と臨床. 1994; 28: 2873-2881.

本田義輝, 中野眞汎. 球形吸着炭(クレメジン原体)の吸着特性に関する検討. 病院薬学. 1997; 23; 219-224.

9 発表論文目録

Shibata T, Nomura Y, Takada A, Aoki S, Katashima M, Murakami H. Evaluation of the effect of lanthanum carbonate hydrate on the pharmacokinetics of roxadustat in non-elderly healthy adult male subjects. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2018; 43: 633-639.

Shibata T, Nomura Y, Takada A, Ueno M, Katashima M, Yazawa R, Furihata K. Evaluation of food and spherical carbon adsorbent effects on the pharmacokinetics of roxadustat in healthy nonelderly adult male Japanese subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2019; 8: 304-313.